

Université de Montréal

**Synthèse et caractérisation de complexes de technétium(V)
et de rhénium(V) contenant des acides aminés et des dipeptides.**

Par
Christian Tessier

Département de Chimie
Faculté des Arts et des Sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
En vue de l'obtention du grade de
Philosophiae Doctor (Ph.D.)
en chimie

Mars 2004

© Christian Tessier, 2004



Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

**Synthèse et caractérisation de complexes de technétium(V)
et de rhénium(V) contenant des acides aminés et des dipeptides.**

Présentée par :
Christian Tessier

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes:

Christian Reber..... Président-rapporteur
André L. Beauchamp..... Directeur de recherche
Fernande D. Rochon..... Codirectrice de recherche
Davit Zargarian..... Membre du jury
Michèle Dartiguenave Examinatrice externe
Gilles Beaudoin Représentant du doyen de la FES

Thèse acceptée le

25 / 03 / 04

Sommaire

Les complexes monosubstitués $\text{ReOX}_2(\text{his-N,N,O})$ et $\text{ReOX}_2(\text{met-S,N,O})$ ($X = \text{Cl, Br}$) ont été synthétisés à partir des précurseurs $\text{mer-ReOX}_3(\text{OPPh}_3)(\text{Me}_2\text{S})$, en présence d'un équivalent de ligand dans l'acétonitrile à reflux et ont été caractérisés, entre autres, par spectroscopies infrarouge et RMN ^1H . La diffraction des rayons X a également été utilisée afin de résoudre la structure de ces composés, dans lesquels les ligands histidine et méthionine sont coordonnés de façon tridentate faciale avec le groupement carboxylate en position *trans* à la liaison $\text{Re}=\text{O}$. La coordination du groupement thioéther de la méthionine crée un centre chiral au niveau de l'atome de soufre, produisant ainsi deux diastéréoisomères, où la liaison $\text{S}-\text{CH}_3$ se retrouve soit dans la même direction que la liaison $\text{Re}=\text{O}$ (*syn*), soit dans la direction opposée (*anti*). Les deux diastéréoisomères, complètement caractérisés, se retrouvent en échange rapide en solution à la température de la pièce, comme le montre la spectroscopie RMN ^1H . Des essais de réactivité des complexes $\text{ReOX}_2(\text{met-S,N,O})$ avec des dérivés de la pyridine dans l'acétone humide ont montré la formation du complexe anionique $[\text{ReO}(\text{OH})\text{X}_2(\text{met-N,O})]^-$ dans lequel il y a eu rupture de la liaison $\text{Re}-\text{SCH}_3$ et formation éventuelle de dimères à pont oxo $\{\text{O}=\text{ReX}_2\text{py}_2\}_2\text{O}$.

Une étude par techniques voltampérométriques a montré la grande stabilité électrochimique des complexes $\text{ReOX}_2(\text{his-N,N,O})$ et $\text{ReOX}_2(\text{met-S,N,O})$. Deux réductions successives, $\text{Re}^{\text{V}}/\text{Re}^{\text{IV}}$ et $\text{Re}^{\text{IV}}/\text{Re}^{\text{III}}$ se produisent à des potentiels plus négatifs que -1,0 V alors que le complexe est oxydé, par deux transferts successifs d'un électron, en Re^{VII} à un potentiel supérieur à 1,5 V. Tous ces processus sont irréversibles, montrant ainsi une décomposition des complexes.

La mise en solution des complexes $\text{ReOX}_2(\text{his-N,N,O})$ dans le méthanol sur une période prolongée produit une espèce dimérique à pont oxo $\{\text{O}=\text{ReX}_2(\text{hisMe-N,N})_2\}_2\text{O}$ dans laquelle s'est produite l'estérification des ligands histidine. La spectroscopie RMN et la cristallographie ont permis la caractérisation

de deux des diastéréoisomères possibles dans un rapport 1:1, dans lesquels les deux entités $\text{ReOX}_2(\text{hisMe})$ sont reliées par un axe C_2 passant par l'atome d'oxygène central du motif linéaire $\text{O}=\text{Re}-\text{O}-\text{Re}=\text{O}$.

Le complexe disubstitué $[\text{ReO}(\text{his-N,N,O})(\text{his-N,N})]\text{I}$, dans lequel un ligand histidine est coordonné de façon tridentate et le second bidentate, est obtenu à partir du précurseur *trans-P*- $\text{ReIO}_2(\text{PPh}_3)_2$. Ce composé disubstitué n'a pu être synthétisé avec la méthionine.

Les complexes monosubstitués $[\text{ReOX}_2(\text{his-aa})]\text{X}$ (aa = alanine, glycine, leucine, phénylalanine) ont été obtenus de la même façon que les composés contenant l'histidine et la méthionine. Leur structure est semblable à l'exception du groupement carboxylate *trans* à la liaison $\text{Re}=\text{O}$ qui est remplacé par le groupement carbonyle de la liaison peptidique dans le cas des dipeptides. Cette coordination inhabituelle du groupement carbonyle permettrait l'utilisation du fragment histidine comme ligand bifonctionnel car la structure est la même peu importe le dipeptide employé.

La réaction du précurseur $\text{NBu}_4[{}^{99}\text{TcOCl}_4]$ avec un équivalent d'histidine dans l'éthanol conduit à l'obtention du complexe ${}^{99}\text{TcOCl}_2(\text{his-N,N,O})$, caractérisé par spectroscopies RMN ${}^1\text{H}$ et infrarouge par analogie au composé du rhénium. Les essais de réactivité en milieu hospitalier avec le technétium-99m ont montré des résultats mitigés quant à la réaction de l'histidine avec le motif $[{}^{99\text{m}}\text{TcO}]^{+3}$, mais ouvrent la voie à l'utilisation du motif $[{}^{99\text{m}}\text{TcN}]^{+2}$ avec l'histidine. Un composé neutre « ${}^{99\text{m}}\text{TcN-his}$ » est en effet obtenu avec une grande pureté radiochimique et un rendement élevé.

MOTS CLÉS: agents radiopharmaceutiques, dipeptides, diffraction des rayons X, histidine, IR, méthionine, RMN, oxo, rhénium, technétium.

Summary

The monosubstituted complexes $\text{ReOX}_2(\text{his-N,N,O})$ and $\text{ReOX}_2(\text{met-S,N,O})$ ($X = \text{Cl, Br}$) were synthesized by refluxing one equivalent of ligand and the *mer*- $\text{ReOX}_3(\text{OPPh}_3)(\text{Me}_2\text{S})$ precursor in acetonitrile. These complexes were characterized by IR and NMR spectroscopy and X-ray diffraction. The crystal structures show that the histidine and methionine ligands are tridentate coordinated in a facial arrangement, with the carboxylate group located *trans* to the $\text{Re}=\text{O}$ bond. Coordination of the thioether group creates a chiral center at the sulfur atom, leading to two diastereoisomers, in which the $\text{S}-\text{CH}_3$ bond is located either on the same side of the $\text{Re}=\text{O}$ bond (*syn*) or the opposite (*anti*). The two completely characterized diastereoisomers coexist in equilibrium and are in fast exchange at room temperature, as indicated by ^1H NMR spectroscopy. Reactivity experiments of the $\text{ReOX}_2(\text{met-S,N,O})$ complexes with pyridine derivatives in wet acetone lead to the formation of the $[\text{ReO}(\text{OH})\text{X}_2(\text{met-N,O})]^-$ species, in which disruption of the $\text{Re}-\text{SCH}_3$ bond has occurred, and eventually to the oxo-bridged complexes $\{\text{O}=\text{ReX}_2\text{py}_2\}_2\text{O}$.

Voltammetry studies showed that the $\text{ReOX}_2(\text{his-N,N,O})$ and $\text{ReOX}_2(\text{met-S,N,O})$ complexes are electrochemically stable. Reduction occurs in two steps, $\text{Re}^{\text{V}}/\text{Re}^{\text{IV}}$ and $\text{Re}^{\text{IV}}/\text{Re}^{\text{III}}$, at potentials more negative than -1.0 V, while the complex is oxidized to Re^{VII} , following two successive electron transfers, above 1.5 V. All these processes are irreversible, indicating that the complexes decompose.

When the $\text{ReOX}_2(\text{his-N,N,O})$ are left in a methanol solution, the oxo-bridged dimer $\{\text{O}=\text{ReX}_2(\text{hisMe-N,N})_2\}_2\text{O}$, in which the histidine ligands had esterified, precipitates from the solution. Characterization by NMR spectroscopy and X-ray diffraction shows the formation of two of the possible diastereoisomers (1:1 ratio), in which the two $\text{ReOX}_2(\text{hisMe})$ units are related by a two-fold axis through the central oxygen atom from the linear $\text{O}=\text{Re}-\text{O}-\text{Re}=\text{O}$ backbone.

The disubstituted complex $[\text{ReO}(\text{his-N,N,O})(\text{his-N,N})]\text{I}$, in which one histidine ligand is tridentate coordinated and the other bidentate, is obtained from the *trans-P-ReIO*₂(PPh₃)₂ precursor. This disubstituted complex could not be synthesized with the methionine ligand.

The monosubstituted complexes $[\text{ReOX}_2(\text{his-aa})]\text{X}$ (aa = alanine, glycine, leucine, phenylalanine) were obtained using the method employed for the histidine and methionine compounds. Their structure is similar, with the exception of the carboxylate group located *trans* to the Re=O bond, which is replaced by the carbonyl group from the peptide bond in the case of the dipeptides. This unusual carbonyl coordination could lead to the use of the histidine ligand as a bifunctional coupling agent, since the same structure is obtained no matter what dipeptide is employed.

Reacting one equivalent of histidine with the $\text{NBu}_4[{}^{99}\text{TcOCl}_4]$ precursor in ethanol leads to the ${}^{99}\text{TcOCl}_2(\text{his-N,N,O})$ complex, which was characterized by ¹H NMR and infrared spectroscopy by analogy to the rhenium compound. Reactivity experiments using ^{99m}Tc with histidine did not show satisfactory results with the $[\text{}^{99m}\text{TcO}]^{+3}$ core, but promising results are obtained with the $[\text{}^{99m}\text{TcN}]^{+2}$ core. A neutral "^{99m}TcN-his" compound is obtained in a high yield and excellent radiochemical purity.

KEYWORDS: dipeptides, histidine, IR, methionine, NMR, oxo, radiopharmaceuticals, rhenium, technetium, X-ray diffraction.

Table des matières

CHAPITRE 1: INTRODUCTION.....	1
1.1 LA CHIMIE DU TECHNÉTIUM ET DU RHÉNIUM.....	1
1.1.1 La « similitude » du technétium et du rhénium.....	1
1.1.2 Les bas degrés d'oxydation (-III à II)	3
1.1.3 Le degré d'oxydation III	4
1.1.4 Les degrés d'oxydation supérieurs	6
1.2 LE TECHNÉTIUM ET LE RHÉNIUM EN MÉDECINE NUCLÉAIRE	7
1.3 LE TECHNÉTIUM(V) ET LE RHÉNIUM(V)	9
1.3.1 Les liaisons multiples métal-oxo	9
1.3.2 Précurseurs en chimie du technétium(V) et du rhénium(V).....	11
1.3.2.1 <i>mer, trans</i> -ReOCl ₃ (PPh ₃) ₂	11
1.3.2.2 <i>trans</i> -[ReO ₂ (py) ₄]Cl	12
1.3.2.3 <i>trans-P</i> -ReIO ₂ (PPh ₃) ₂	12
1.3.2.4 <i>mer</i> -ReOX ₃ (OPPh ₃)(Me ₂ S) (X = Cl, Br)	13
1.3.2.5 [TcO(tmtu) ₄][PF ₆] ₃	15
1.3.2.6 <i>trans</i> -[TcO ₂ (py) ₄][PF ₆].....	16
1.3.2.7 [TcO ₂ (PR ₃) ₃][BPh ₄] (R = C ₂ H ₅ et C ₃ H ₇).....	16
1.3.2.8 [NBu ₄][TcOCl ₄].....	16
1.4 LES STRATÉGIES DE SYNTHÈSE DES AGENTS RADIOPHARMACEUTIQUES	17
1.4.1 Composés de première génération.....	18
1.4.2 L'approche bifonctionnelle	22
1.4.2.1 Les LBF contenant le ligand HYNIC.....	22
1.4.2.2 Les chélates du type N _x S _(4-x)	24
1.4.2.3 Le motif [M(CO) ₃] ⁺	28
1.4.3 L'approche intégrée	29

1.5 LES COMPLEXES DE TECHNÉTIUM ET DE RHÉNIUM AVEC LES ACIDES AMINÉS ...	30
1.6 BUT DU PRÉSENT PROJET	37
1.7 STRUCTURE DU MANUSCRIT	38
CHAPITRE 2: COMPLEXES OXO DU RHENIUM(V) CONTENANT L'ACIDE AMINÉ HISTIDINE	40
CHAPITRE 3: COMPLEXES OXO DU RHENIUM(V) CONTENANT L'ACIDE AMINÉ MÉTHIONINE	75
CHAPITRE 4: LA LIAISON DU MOTIF RHENIUM(V)-OXO AUX DIPEPTIDES CONTENANT L'HISTIDINE EN POSITION N-TERMINALE	110
CHAPITRE 5: ÉLECTROCHIMIE DES COMPLEXES ReOX_2L	137
5.1 TECHNIQUES ÉLECTROCHIMIQUES UTILISÉES	137
5.1.1 <i>Voltampérométrie cyclique</i>	137
5.1.2 <i>Voltampérométrie linéaire</i>	140
5.1.3 <i>Calcul du nombre d'électrons échangés</i>	141
5.2 ÉLECTROCHIMIE DES COMPOSÉS DE RHÉNIUM(V) DANS LA LITTÉRATURE... 144	
5.2.1 <i>Composés contenant le motif $[\text{O}=\text{Re}=\text{O}]^+$</i>	144
5.2.2 <i>Composés contenant le motif $[\text{Re}=\text{O}]^{+3}$</i>	145
5.3 ESSAIS AVEC LES COMPOSÉS $\text{ReOX}_2(\text{HIS})$ ET $\text{ReOX}_2(\text{MET})$ 147	
5.3.1 <i>Détails expérimentaux</i> 147	
5.3.2 <i>Comportement électrochimique des composés ReOX_2L</i> 147	
5.3.3 <i>Détermination du nombre d'électrons échangés dans le processus d'oxydation</i>	153
5.3.4 <i>Discussion des résultats</i> 155	
CHAPITRE 6: ESSAIS AVEC LE TECHNÉTIUM	158
6.1 ESSAIS AVEC LE TECHNÉTIUM-99	159

6.2 ESSAIS AVEC LE TECHNÉTIUM-99M	164
6.2.1 Préparation des solutions contenant le technétium-99m	164
6.2.1.1 Tampon "MYO"	164
6.2.1.2 Solution témoin "TcO"	164
6.2.1.3 TcO+L	165
6.2.1.4 Solution "TcN"	165
6.2.1.5 Solution Témoin "TcN" et solutions TcN+L	165
6.2.2 Caractérisation des complexes de technétium-99m	165
6.2.2.1 Chromatographie liquide à haute pression (HPLC)	165
6.2.2.2 Chromatographie sur couche mince (CCM)	166
6.2.2.3 Électrophorèse	166
6.2.3 Essais avec le motif $[TcO]^{+3}$	166
6.2.4 Essais avec le motif $[^{99m}Tc \equiv N]^{+2}$	172
CHAPITRE 7: CONCLUSION.....	178
7.1 COMPLEXES AVEC L'HISTIDINE	179
7.2 COMPLEXES AVEC LES DIPEPTIDES	182
7.3 COMPLEXES AVEC LA MÉTHIONINE	183
7.4 REMARQUES CONCERNANT L'ASPECT RADIOPHARMACEUTIQUE ET DÉVELOPPEMENTS FUTURS	185
RÉFÉRENCES	188
ANNEXES	

Liste des tableaux

Tableau 1.1	Isotopes radioactifs du technétium et du rhénium employés en médecine nucléaire.	7
Tableau 2.1	Crystallographic data.	46
Tableau 2.2	^1H NMR chemical shifts (ppm) and coupling constants (Hz).	50
Tableau 2.3.	^1H NMR chemical shifts for the oxo-bridged dimers $\{\text{ORe}(\text{L-hisMe})\text{X}_2\}_2\text{O}$ (ppm).....	56
Tableau 2.4.	Bond lengths (Å) for the complexes.	59
Tableau 2.5.	Conformation of the histidine ligand in the complexes.	60
Tableau 3.1.	Crystallographic data.	82
Tableau 3.2.	Selected bond lengths (Å).	86
Tableau 3.3.	Chemical shifts (ppm) of methionine and its complexes.....	91
Tableau 3.4.	Geminal coupling constants (Hz) of methionine and its complexes.	92
Tableau 3.5.	Comparison of the torsion angles derived from the vicinal coupling constants with those determined by x-ray diffraction.....	93
Tableau 3.6.	Re–O stretching bands (cm^{-1}) for various Re(V) oxo complexes.	101
Tableau 4.1.	Crystallographic data for compound 2a	118
Tableau 4.2.	Selected bond lengths in compound 2a	123

Tableau 4.3. Selected torsion angles for compound 2a	124
Tableau 4.4. ^1H NMR chemical shifts (ppm) and coupling constants (in brackets, Hz) for the free dipeptides and the rhenium complexes.	128
Tableau 4.5. Averaged ^1H chemical shifts (ppm) for the histidine residue in N-terminal histidine dipeptides and their rhenium complexes.	129
Tableau 4.6. Averaged coupling constants (Hz) for the histidine residue in N-terminal histidine dipeptides and their rhenium complexes.	130
Tableau 5.1 Données électrochimiques obtenues en oxydation pour les complexes.	151
Tableau 5.2 Données obtenues en voltampérométrie à faible vitesse de balayage sur une microélectrode.	154
Tableau 6.1 Déplacements chimiques des protons (ppm) et constantes de couplage (Hz) pour les composés du technétium avec l'histidine.	161
Tableau 6.2 Spectre infrarouge du composé 2	163

Liste des figures

Figure 1.1	Formation d'un composé de rhénium(III) à partir du précurseur $\text{ReOCl}_3(\text{PPh}_3)_2$	5
Figure 1.2	Complexes de technétium(III) en radiopharmacie.	6
Figure 1.3	Production de l'ion pertechnétate par décroissance radioactive de l'ion permolybdate.	8
Figure 1.4	Représentation schématique des orbitales <i>d</i> dans des composés de type $\text{M}^{\text{V}}\text{OL}_4$	10
Figure 1.5	Structure du composé <i>syn</i> - $\text{ReO}(\text{D,L-ECH}_3)$ où le ligand oxygéné n'est pas situé en position <i>trans</i> au motif $\text{Re}=\text{O}$	14
Figure 1.6	Produits obtenus à partir du précurseur $\text{ReOCl}_3(\text{OPPh}_3)(\text{Me}_2\text{S})$	14
Figure 1.7	Les trois stratégies de synthèse employées pour la préparation d'agents radiopharmaceutiques.	18
Figure 1.8	Agents radiopharmaceutiques approuvés par Santé Canada.	21
Figure 1.9	Structure du complexe $\text{Re}(\text{V})$ -DMSA.	22
Figure 1.10	Modes de coordination et structure du ligand HYNIC.	23
Figure 1.11	Marquage de l'antagoniste DMP 444 à l'aide du motif $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC.	24
Figure 1.12	Complexes de $\text{Tc}(\text{V})$ et $\text{Re}(\text{V})$ contenant des chélates du type $\text{N}_x\text{S}_{(4-x)}$	25
Figure 1.13	Le concept « 3+1 ».	26
Figure 1.14	Structure de l'oligopeptide P-280.	27
Figure 1.15	Structure des polypeptides somatostatine (a) et P829 (b).	28
Figure 1.16	Structure de l'agent d'imagerie $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TROTEC-1.	29
Figure 1.17	Approche intégrée utilisée pour les récepteurs hormonaux.	30
Figure 1.18	Composés à ligands mixtes de rhénium(I). Le ligand bidentate N-N représente la 2,2'-bipyridine ou 1,10-phénanthroline.	32

Figure 1.19	Structure proposée des complexes ^{99m}Tc -acide aminé (a) et des composés connus pour interagir avec les enzymes tubulaires rénaux de transport (b).....	36
Figure 2.1.	ORTEP drawing of $\text{ReOCl}_2(\text{L-his-N,N,O})$	58
Figure 2.2.	ORTEP drawing of the asymmetric unit consisting of two independent $\{\text{OReBr}_2(\text{L-hisMe-N,N})\}_2\text{O}$ molecules, both lying on crystallographic twofold axes.	61
Figure 3.1.	ORTEP drawing of one of the three independent molecules in the asymmetric unit of $\text{ReOCl}_2(\text{D,L-met})$ (1a).....	85
Figure. 3.2.	ORTEP drawing of one of the two independent molecules in the asymmetric unit of $\text{ReOBr}_2(\text{D,L-Met})\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (3a).	88
Figure 3.3.	^1H NMR spectrum of $\text{ReOCl}_2(\text{D,L-met})$ (1) in acetone at -20°C ...	92
Figure 3.4.	^1H NMR spectrum of $\text{ReOBr}_2(\text{D,L-met})$ (3) in acetone in the presence of 0.28 eqv of 3,5-lutidine at -20°C	97
Figure 4.1.	ORTEP drawing of one of the two independent molecules in the asymmetric unit of $[\text{ReOBr}_2(\text{His-Ala})]\text{Br}\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}\cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ (2a).	121
Figure 4.2.	Hydrogen-bonding pattern in the crystals of compound 2a	126
Figure 4.3.	Region of the aliphatic protons in the ^1H NMR spectrum of $[\text{ReOBr}_2(\text{His-Ala})]\text{Br}$ (2) in CD_3OD	127
Figure 5.1	Représentation du balayage de potentiel (a) et du voltampérogramme (b) obtenus lors d'une expérience de voltampérométrie cyclique.	138
Figure 5.2	Représentation de la courbe courant-potential obtenue en voltampérométrie linéaire.	141
Figure 5.3	Variation du potentiel (a) et réponse du courant (b) en fonction du temps lors d'une expérience en chronoampérométrie.	142
Figure 5.4	Voltampérogramme cyclique du composé $\text{ReOCl}_2(\text{his})$ mesuré à 0.1 V/s.	148
Figure 5.5	Graphique i_p vs $v^{1/2}$ pour l'oxydation du complexe $\text{ReOCl}_2(\text{his})$	150

Figure 5.6	Voltampérométrie linéaire pour l'oxydation du complexe $\text{ReOCl}_2(\text{his})$	150
Figure 5.7	Évolution du rapport $i_{\text{chrono}}/i_{\text{chrono}}^{\text{Fe}}$ en fonction du temps pour $\text{ReOCl}_2(\text{his})$	153
Figure 6.1	Spectre RMN ^1H (CD_3OD) de la réaction du précurseur $[\text{TcOCl}_4]^-$ avec le ligand histidine dans le méthanol.	160
Figure 6.2	Spectre RMN ^1H (CD_3OD) du complexe 2	161
Figure 6.3	Chromatogrammes HPLC des essais avec le motif $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}]^{+3}$ en utilisant la colonne Sélect B et l'éluant basique.	167
Figure 6.4	Chromatogrammes HPLC des essais avec le motif $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}]^{+3}$ en utilisant une colonne échangeuse d'anions et un éluant basique.	168
Figure 6.5	Chromatogrammes HPLC des essais avec le motif $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}]^{+3}$ en utilisant une colonne échangeuse d'anions et un éluant acide.....	168
Figure 6.6	Électrophorèse des essais avec le motif $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}]^{+3}$	170
Figure 6.7	Chromatogrammes HPLC des essais avec le motif $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcN}]^{+2}$ en utilisant la colonne Sélect B et l'éluant basique.	173
Figure 6.8	Chromatogrammes HPLC des essais avec le motif $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcN}]^{+2}$ en utilisant la colonne Stability et l'éluant basique.....	173
Figure 6.9	Chromatogrammes HPLC des essais avec le motif $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcN}]^{+2}$ en utilisant la colonne Stability et l'éluant acide.	174
Figure 6.10	Électrophorèse des essais avec le motif $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcN}]^{+2}$	176
Figure 7.1	Diastéréoisomères possibles pour les complexes $\{\text{ORe}(\text{hisMe})\text{X}_2\}_2\text{O}$	181

Liste des abréviations

aa	acide aminé
BAM	<i>biologically active molecule</i>
BFCA	<i>bifunctional coupling agent</i>
biim	biimidazole
Bu	groupement butyle
CuK α	Longueur d'onde K α du cuivre (rayons X)
cys	Cystéine
D	deutérium
δ	déplacement chimique en RMN (ppm)
dien	diéthylènetriamine
DMF	<i>N,N'</i> -diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
E	Potentiel
<i>fac</i>	géométrie faciale pour un complexe octaédrique
F _c	facteur de structure calculé
F _o	facteur de structure observé
his	Histidine
His-Ala	dipeptide Histidine-Alanine
His-Gly	dipeptide Histidine-Glycine
His-Leu	dipeptide Histidine-Leucine
hisMe	Histidine méthyl ester
His-Phe	dipeptide Histidine-Phénylalanine
His-Ser	dipeptide Histidine-Sérine
HYNIC	acide 6-hydrazinonicotinique
im	imidazole
IR	infrarouge
² J	constante de couplage géminale en RMN (Hz)

3J	constante de couplage vicinale en RMN (Hz)
L	Ligand
LBF	ligand bifonctionnel
lut	Ludatine
M	Métal (technétium et rhénium)
MAG ₃	mercaptoacétyltriglycine
MBA	Molécule biologiquement active
Me ₂ S	diméthylsulfure
<i>mer</i>	géométrie méridionale pour un complexe octaédrique
met	méthionine
MoK α	Longueur d'onde K α du molybdène (rayons X)
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
OEt	groupement éthanolato
OPPh ₃	oxyde de triphénylphosphine
pen	pénicillamine
penMe	pénicillamine méthyl ester
Ph	groupement phényle
PPh ₃	triphénylphosphine
ppm	partie par million (RMN)
py	Pyridine
RMN	résonance magnétique nucléaire
tmtu	tétraméthylthiourée
X	Halogène

Chapitre 1: Introduction

1.1 La chimie du technétium et du rhénium

Le technétium et le rhénium ont un grand intérêt en médecine nucléaire. Le technétium-99m est le noyau radioactif le plus utilisé dans les hôpitaux pour des études de diagnostics effectuées par imagerie,¹ alors que certains isotopes radioactifs du rhénium sont sérieusement considérés en radiothérapie.² Ces éléments de transition appartiennent au groupe 7 du tableau périodique et possèdent respectivement les configurations électroniques $[\text{Kr}]4d^55s^2$ et $[\text{Xe}]4f^{14}5d^56s^2$. Tous les vingt isotopes connus du technétium (^{91}Tc - ^{110}Tc) sont radioactifs et aucun n'est retrouvé à l'état naturel, contrairement au rhénium, qui contient les isotopes non-radioactifs 185 et 187 dans des proportions de 37,4 et 62,6% respectivement.

1.1.1 La « similitude » du technétium et du rhénium

Étant donné leur situation dans le même groupe du tableau périodique et l'effet de contraction des lanthanides, une similitude dans les propriétés physiques et chimiques du technétium et du rhénium peut être déduite. En effet, les 14 électrons des orbitales 4f comprises entre le technétium et le rhénium ne possèdent pas un effet d'écran comparable à celui des électrons d. Une plus grande charge nucléaire effective est alors ressentie par les électrons 5d comparativement à ce qui est attendu pour un passage, par exemple, du niveau 3d au niveau 4d. Lorsque comparés dans un même groupe, les métaux de transition de la troisième rangée (période 6) possèdent alors un rayon atomique (ou ionique) très semblable à ceux de la seconde rangée et très différent de ceux du bloc 3d. En effet, les rayons cristallins du manganèse, du technétium et du rhénium mesurés sur des complexes

de degré d'oxydation +7 et ayant un nombre de coordination de 4 ont des valeurs respectives de 0.39, 0.51 et 0.52 Å.³

Les propriétés physiques telles que la taille, la forme, le moment dipolaire, la charge formelle, la mobilité ionique et la lipophilicité des complexes de technétium et de rhénium devraient en principe être similaires. Il est alors possible d'anticiper un comportement environnemental similaire: des composés analogues du technétium et du rhénium auraient une biodistribution identique, pourvu que ces complexes ne subissent pas de transformations chimiques.⁴ Cependant, il en est autrement pour les propriétés chimiques, comme il sera vu expérimentalement dans cette thèse.

Il est possible de prédire quelques-unes des différences de comportement chimique entre les composés analogues du technétium et du rhénium. Les composés du rhénium se réduisent plus difficilement comparativement à ceux du technétium. Cette différence est de l'ordre de 100 à 300 mV et indépendante du degré d'oxydation.⁴ Inversement, les composés du rhénium en milieu biologique s'oxyderont plus facilement. Comme la stabilité de ces complexes est moins grande, ces derniers pourraient être éliminés rapidement du milieu physiologique, car l'ion perrhénate ne se fixe sur aucun organe particulier. Il s'agira de choisir les ligands appropriés afin d'éviter une décomposition trop rapide.

Une autre différence importante se situe du niveau de la réactivité. Étant donné une plus grande séparation de l'énergie des orbitales *d* due au champ des ligands, la substitution de ces derniers autour du rhénium est plus lente et plus difficile comparativement au technétium. Ceci peut devenir un avantage en milieu physiologique, car les composés doivent pouvoir se fixer un certain temps sur un organe particulier avant leur élimination, mais peut facilement représenter un défi de taille dans la synthèse d'agents radiopharmaceutiques du rhénium. En effet, comme il sera vu plus loin, le précurseur employé systématiquement dans les hôpitaux est l'ion pertechnétate ($[^{99m}\text{TcO}_4]^-$). La préparation de composés à partir de l'ion perrhénate est compliquée non seulement à cause de la cinétique plus

lente, mais également du fait que la réduction de cet ion est plus difficile. Des conditions plus sévères (température et agent réducteur), de même qu'un temps de réaction plus long, sont généralement requis.

1.1.2 Les bas degrés d'oxydation (-III à II)

Selon les différences dans les propriétés chimiques mentionnées précédemment, les composés les plus couramment rencontrés devraient avoir des degrés d'oxydation plutôt élevés pour le rhénium et, inversement, plutôt bas pour le technétium. Pourtant, les états d'oxydation de +VII à -I existent pour ces deux métaux, de même que l'état d'oxydation -III pour le rhénium pourtant totalement défavorisé thermodynamiquement. Dans ce dernier cas, l'anion $[\text{Re}(\text{CO})_4]^{-3}$ a été obtenu par réduction de $[\text{Re}(\text{CO})_5]^-$ au moyen du sodium métallique.⁵ Ce dernier composé de rhénium(-I),^{6,7} également synthétisé pour le technétium(-I),⁸ est obtenu par réduction du composé de degré d'oxydation 0 $\text{M}_2(\text{CO})_{10}$ (M = Tc, Re). Le degré d'oxydation I est majoritairement représenté par des composés octaédriques ayant l'arrangement facial $[\text{M}(\text{CO})_3]^+$. La grande stabilisation des liaisons métal(I)-ligands carbonyles est due à la rétrodonation $\text{M} \rightarrow \text{CO}$ qui confère aux composés un état diamagnétique (d^6 , spin bas) stabilisé par le champ des ligands. Le groupe de recherche d'Alberto a récemment développé une synthèse efficace de composés de type $[\text{M}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ à partir des permétallates alcalins⁹ et ce motif, stable en milieu aqueux, a un avenir prometteur en radiopharmacie. D'autres ligands accepteurs π peuvent être employés, comme les isonitriles dans le composé $[\text{Tc}((2\text{-méthoxy-2-méthylpropyl})\text{isonitrile})_6]^+$, un agent d'imagerie du cœur¹⁰ commercialement distribué par la compagnie DuPont-NEN sous le nom de *Cardiolite*.

Les composés de rhénium(II) sont majoritairement dinucléaires (motif $\{\text{Re} \equiv \text{Re}\}^{+4}$), paramagnétiques et comprennent des ligands mixtes halogénures et phosphines.¹¹ Du côté du technétium(II), plusieurs complexes mononucléaires ayant le motif TcX_2P_4 (X = halogénure, P = phosphine ou arsine monodentate ou

bidentate),¹²⁻¹⁵ de même que les motifs $[\text{TcN}_6]^{+2}$ (N = ligands azotés comme acétonitrile ou bipyridine)^{16,17} ou TcP_4S_2 (S_2 = diméthyldithiocarbamate),¹⁸ ont été obtenus. Des composés mononucléaires contenant des phosphines et surtout des arsines existent également en rhénium(II),¹¹ de même que des complexes de type *trans*- $[\text{ReCl}(\text{N}_2)\text{P}_4]^+$ (où N_2 est l'azote moléculaire).¹⁹

1.1.3 Le degré d'oxydation III

La chimie des complexes de rhénium et de technétium ayant le degré d'oxydation III est riche et diversifiée, surtout au niveau du technétium. D'ailleurs, le premier composé de technétium ayant été isolé en 1959 est le complexe cationique $[\text{TcCl}_2(\text{diars})_2]^+$.²⁰ Une grande proportion des composés de technétium(III) ou rhénium(III) contiennent des ligands halogénure. Plusieurs de ces composés sont préparés à partir de degrés d'oxydation supérieurs en utilisant des phosphines ou arsines comme agents réducteurs et ligands. Les complexes mononucléaires sont surtout du type $[\text{MX}_2\text{L}_4]^+$ et MX_3L_3 (X = halogénure).^{11,20-22} Les composés de type $[\text{ML}_2\text{X}_4]^-$ sont plus rares et sont retrouvés avec des ligands azotés tels la pyridine(Tc),²³ les isocyanures ou les nitriles (Re).¹¹ De plus, plusieurs composés dérivés des anions dinucléaires $[\text{Re}_2\text{X}_8]^{-2}$ (liaison Re-Re quadruple) et trinucléaires $[\text{Re}_3\text{X}_{12}]^{-3}$ (liaison Re-Re double) ont été obtenus.²⁴ Tout comme ses deux degrés d'oxydation inférieurs (I et II), le rhénium(III) a la possibilité de fixer l'azote moléculaire.¹¹

Le précurseur *mer-trans*- $\text{ReCl}_3(\text{CH}_3\text{CN})(\text{PPh}_3)_2$ couramment utilisé en chimie du rhénium(III) est obtenu par réduction de $\text{ReOCl}_3(\text{PPh}_3)_2$ dans l'acétonitrile à reflux.²⁵ La chimie des composés analogues, que ce soit au niveau des ligands nitrile ou phosphine, est riche et variée. Ce précurseur n'a pas d'analogue technétié. Cependant, comme mentionné précédemment, plusieurs composés du rhénium(III) sont préparés à partir de degrés d'oxydation supérieurs, que ce soit désiré comme pour les composés du type $[\text{ReX}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{biimH}_2)_2]\text{X}^{26}$ préparés dans notre laboratoire, ou bien involontaire comme dans le cas du

complexe mixte $\text{Re}^{\text{III}}(\text{PPh}_3)(\text{bipy})(\text{thiocrésol})(\text{N-acétyl-L-cystéine})$.²⁷ En effet, comme le montre la figure 1.1, la réaction du précurseur $\text{ReOCl}_3(\text{PPh}_3)_2$ avec la 2,2'-bipyridine, le *p*-thiocrésol et la N-acétyl-L-cystéine dans un rapport de 1:1:1:1 dans le méthanol à reflux donne un mélange de produits, soit un complexe de rhénium(V) et un autre de rhénium(III). Pourtant, la réaction des mêmes produits avec l'acide thiosalicylique au lieu du dérivé de la cystéine conduit au complexe mixte de rhénium(V) $\text{ReO}(\text{bipy})(\text{thiocrésol})(\text{acide thiosalicylique})$.

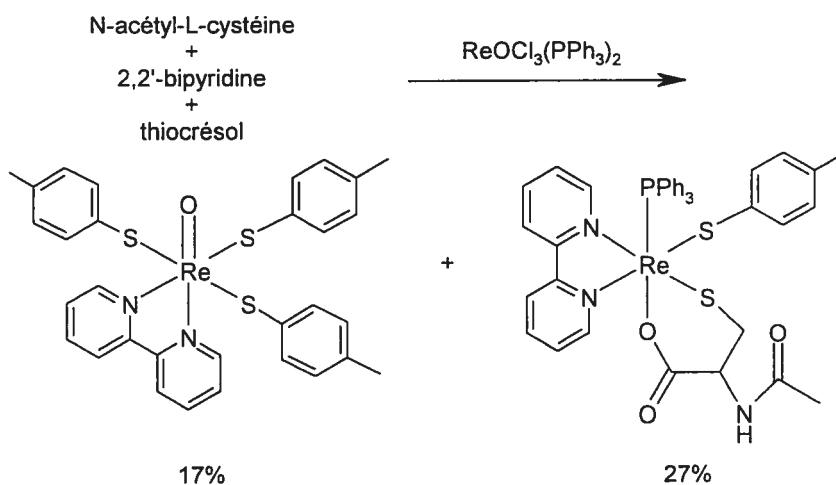


Figure 1.1 Formation d'un composé de rhénium(III) à partir du précurseur $\text{ReOCl}_3(\text{PPh}_3)_2$.

Des ligands autres que les phosphines ou les chlorures peuvent être employés comme c'est le cas pour les précurseurs contenant les ligands thiourée.²⁸⁻³² Ces composés possèdent presque systématiquement des ligands soufrés. D'autres complexes comme $\text{M}(\text{acac})_3$,^{20,33} ont également été obtenus. Au niveau de la radiopharmacie, l'agent d'imagerie du cœur *Cardiotec* est un complexe de technétium(III) de nombre de coordination 7, faisant partie de la classe des BATO, soient des complexes dioxime de technétium contenant des dérivés de l'acide borique (figure 1.2a).³⁴ Ces derniers ligands sont également utilisés comme ligands bifonctionnels.³⁵ Des composés de technétium de géométrie bipyramide trigonale, contenant le motif S,E,S/P,S où S,E,S est un

ligand tridentate dithiol (E = O, N(CH₃), S) et P,S est un ligand bidentate phosphinothiol (figure 1.2b) sont également considérés comme agents bifonctionnels.^{36,37}

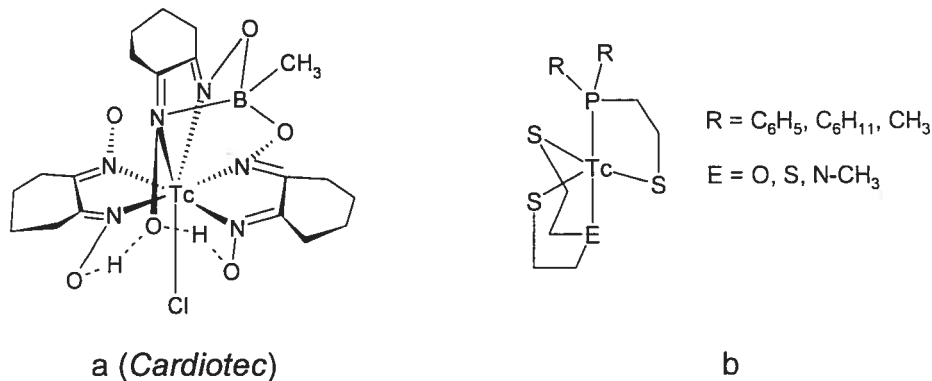


Figure 1.2 Complexes de technétium(III) en radiopharmacie.

1.1.4 Les degrés d'oxydation supérieurs

Les composés de technétium(IV) et rhénium(IV) sont majoritairement retrouvés avec des ligands halogénure, principalement sous les formes MX_4L_2 , $[\text{MX}_5\text{L}]^-$ et $[\text{MX}_6]^{2-}$.^{11,21,22} Le degré d'oxydation IV constitue une transition entre les états d'oxydation inférieurs, où la tendance à former des liaisons multiples métal-métal est plus grande, et les états d'oxydation de V à VII, où la tendance à former des liaisons métal-oxo est importante.¹¹ Au niveau des agents radiopharmaceutiques, aucune structure cristallographique de composés de technétium(IV) ou de rhénium(IV) n'est venue confirmer l'arrangement des ligands autour des radionoyaux de deux agents pourtant approuvés par Santé Canada³⁸ pour utilisation médicale, soient le complexe $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$, où DTPA est l'acide diéthylènetriaminepentaacétique, pour l'imagerie des reins³⁹ et les composés du technétium-99m et du rhénium-186 contenant des ligands diphosphonate, respectivement employés pour l'imagerie et le traitement de la douleur osseuse (voir section 1.4.1).

Les composés de degré d'oxydation V sont les plus fréquemment rencontrés en chimie du rhénium et leur intérêt en technétium est de plus en plus marqué. Comme ce degré d'oxydation est celui employé et visé dans ce projet, ces derniers seront discutés de façon plus approfondie à la section 1.3.

Les composés de degré d'oxydation VI sont plus rares. Comme c'est le cas pour les composés de degré d'oxydation V, ces complexes contiennent souvent les motifs $(M=O)^{+4}$ ou $(M\equiv N)^{+3}$ et des halogénures. Finalement, le degré d'oxydation VII est surtout représenté par les permétallates $[ReO_4]^-$ et $[TcO_4]^-$, qui sont les principaux précurseurs en chimie du rhénium et du technétium, surtout au niveau radiopharmaceutique, comme il sera vu à la section 1.2. Ce haut degré d'oxydation, qui requiert des ligands fortement électronégatifs, est également stabilisé par des ligands soit fluorés, soit soufrés.

1.2 Le technétium et le rhénium en médecine nucléaire

Le grand intérêt pour l'utilisation du technétium et du rhénium en radiopharmacie vient principalement des propriétés radioactives attrayantes de certains isotopes de ces éléments, comme le montre le tableau 1.1.

Tableau 1.1 Isotopes radioactifs du technétium et du rhénium employés en médecine nucléaire.

Isotope	Radiation	Énergie	Demi-vie	Utilisation
^{99}Tc	β	292 keV	214 000 ans	chimie
^{99m}Tc	γ	141 keV	6 h	imagerie
^{186}Re	β	1,1 MeV	90 h	radiothérapie (5 mm)
^{188}Re	β	2,1 MeV	17 h	radiothérapie (11 mm)

Le technétium-99m est l'isotope de choix pour l'imagerie médicale. Sa demi-vie (6h) est assez longue pour la synthèse des agents radiopharmaceutiques, leur purification, l'injection et l'imagerie, tout en minimisant la dose de radiation au patient. L'énergie de 141 keV émise par le rayonnement γ provenant de la décroissance de ce noyau est optimale pour l'imagerie avec les caméras- γ retrouvées dans la plupart des hôpitaux.¹ Cet isotope est facilement obtenu sous la forme d'ion pertechnétate-99m ($[^{99m}\text{TcO}_4]^-$) dans un générateur par décroissance de l'ion permolybdate-99, selon le schéma indiqué à la figure 1.3. Le temps optimal de récupération du pertechnétate-99m avec un minimum de formation de $[^{99}\text{TcO}_4]^-$ est de 23 h.⁴⁰

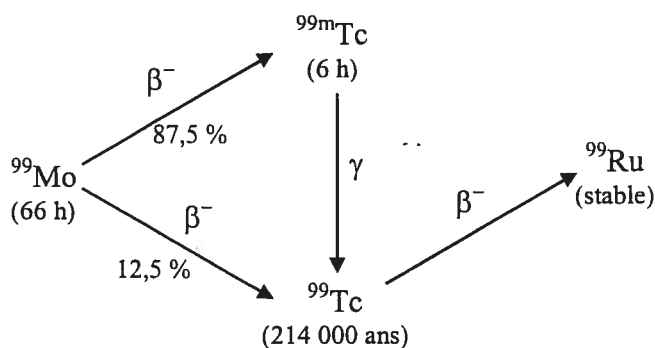
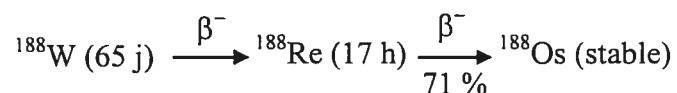


Figure 1.3 Production de l'ion pertechnétate par décroissance radioactive de l'ion permolybdate.

Les hôpitaux recueillent l'ion $[^{99m}\text{TcO}_4]^-$ quotidiennement et la durée de vie utile du générateur est de 7 à 10 jours.² L'ion $[^{99}\text{MoO}_4]^-$ est injecté en milieu acide dans le générateur, qui consiste en une colonne échangeuse d'ions en alumine. L'ion permolybdate-99 forme des oligomères chargés négativement et liés irréversiblement à la surface de l'alumine. L'ion $[^{99m}\text{TcO}_4]^-$, qui ne forme pas ces espèces, est élué avec une solution saline (0,15 M NaCl). La solution éluée contient de 10^{-7} à 10^{-8} M de l'ion $[^{99m}\text{TcO}_4]^-$. Étant donné la faible quantité de technétium-99m disponible, l'isotope 99 du technétium possédant une demi-vie

beaucoup plus longue et relativement inoffensif au niveau radiatif (rayonnement β de 292 keV, tableau 1.1) est utilisé pour la caractérisation chimique.

Le rayonnement émis par le technétium-99m n'est cependant pas suffisamment énergétique pour une utilisation en radiothérapie, d'où l'utilité de deux isotopes radioactifs du rhénium, soient les isotopes 186 et 188. Ces derniers émettent un rayonnement de type β d'énergie suffisante (respectivement 1,1 MeV et 2,1 MeV) pour la pénétration à l'intérieur des tissus. Le rhénium-188 est produit de la même façon que le technétium-99m à partir du générateur au tungstène-188, selon le schéma suivant:



Du fait de sa portée plus importante (11 mm, tableau 1.1), le rhénium-188 est envisagé pour le traitement de tumeurs de tailles plus élevées comparativement au rhénium-186 (5 mm). Ce dernier isotope est obtenu par irradiation neutronique du rhénium-185 enrichi et contient souvent ce dernier isotope comme impureté.

1.3 Le technétium(V) et le rhénium(V)

1.3.1 Les liaisons multiples métal-oxo

Depuis les dernières années, le degré d'oxydation V est le plus couramment rencontré en chimie du rhénium et du technétium. Des complexes stables sont formés surtout avec les motifs à liaisons multiples oxo $[\text{M}=\text{O}]^{+3}$, dioxo $[\text{O}=\text{M}=\text{O}]^{+1}$ et pont dioxo $[\text{O}=\text{Re}-\text{O}-\text{Re}=\text{O}]^{+4}$. Des composés ayant les motifs nitrure $[\text{M}\equiv\text{N}]^{+2}$ et imino $[\text{M}=\text{NR}]^{+3}$ sont formés, mais en plus petit nombre. La très forte majorité des complexes de métal(V) sont diamagnétiques, bien que la configuration électronique soit d^2 . Afin d'expliquer ce phénomène, le motif $[\text{M}=\text{O}]^{+3}$ sera pris comme exemple et il sera supposé que ce dernier soit situé le long de l'axe z. La liaison multiple métal-oxo est formée à l'aide du recouvrement

π entre les orbitales p_x et p_y de l'oxygène(-2) et les orbitales d_{xz} et d_{yz} du métal. À cause de ces interactions π , ces deux dernières orbitales se trouvent déstabilisées par rapport à l'autre orbitale interaxiale d_{xy} , comme le montre la figure 1.4.

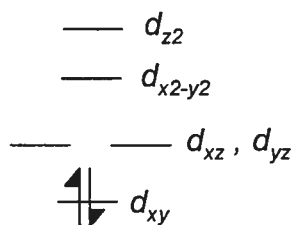


Figure 1.4 Représentation schématique des orbitales d dans des composés de type $M^V OL_4$.⁴¹

Les deux électrons se retrouvent alors appariés dans cette dernière orbitale, conférant alors le diamagnétisme aux composés ayant le degré d'oxydation V. Bien que le motif $[M=O]^{+3}$ soit représenté par une liaison double, l'ordre maximal de liaison est de trois, lorsque le ligand en position *trans* par rapport à l'oxo n'est pas un donneur π . Généralement, l'ordre de liaison se situe à un niveau intermédiaire entre deux et trois.

La spectroscopie vibrationnelle et la cristallographie sont de très bons outils pour l'évaluation de l'ordre de liaison. En effet, l'élongation d'une liaison « double », comme dans le motif $O=M=O$ sera observée en spectroscopie infrarouge entre 750 et 850 cm^{-1} (élongation asymétrique), alors que l'énergie sera quelque peu plus élevée pour l'élongation symétrique observée en spectroscopie Raman (870 - 925 cm^{-1}).⁴² L'élongation du motif $M=O$ est observée entre 900 et 1000 cm^{-1} selon le ligand *trans* au ligand oxo.⁴³ Dans le complexe anionique pentacoordonné $[ReOCl_4]^-$ (aucun ligand *trans* à l'oxo), l'élongation du motif $Re=O$ est observée à 1067 cm^{-1} ,⁴⁴ indiquant un caractère plutôt triple de la liaison. Finalement, le motif $Re-O-Re$ donne lieu à une absorption très caractéristique en spectroscopie infrarouge et absente en Raman, soit une bande de très forte intensité, relativement complexe et située entre 650 et 750 cm^{-1} .⁴⁵ Finalement, les

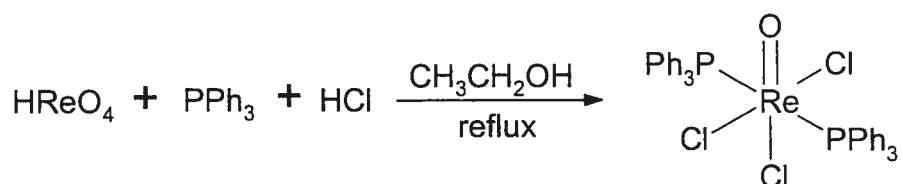
études cristallographiques sur un grand nombre de structures ayant soit le motif mono-oxo (liaison plutôt triple), soit le motif dioxo (liaison double), ont montré une différence significative de l'ordre de 0,1 Å (respectivement $1,65 \pm 0,08$ Å, 461 données et $1,75 \pm 0,06$ Å, 328 données).⁴⁶ Au niveau des composés nitrure et imino, le caractère « triple » de la liaison peut être déduit de la bande d'élongation $M \equiv N$ ou $M = NR$, qui se situe entre 1000 et 1100 cm^{-1} .⁴³

1.3.2 Précurseurs en chimie du technétium(V) et du rhénium(V)

La synthèse et la réactivité des précurseurs de ces métaux donne une bonne vue d'ensemble de la chimie de leurs composés oxo. Dans le cadre de cette thèse, le perrhénate de potassium ($K[ReO_4]$) est le produit de départ commercialement disponible. Les précurseurs ont été obtenus à partir de l'acide perrhénique, $H[ReO_4]$, après passage du perrhénate de potassium dans une colonne échangeuse d'ions. Au niveau du technétium, le précurseur offert par DuPont Radiopharmaceuticals est le pertechnétate d'ammonium $NH_4[^{99}TcO_4]$.

1.3.2.1 *mer, trans-ReOCl₃(PPh₃)₂*

Ce précurseur couramment utilisé en chimie du rhénium est obtenu par réduction de l'acide perrhénique à l'aide de la triphénylphosphine en présence d'acide chlorhydrique dans l'éthanol à reflux.⁴⁷

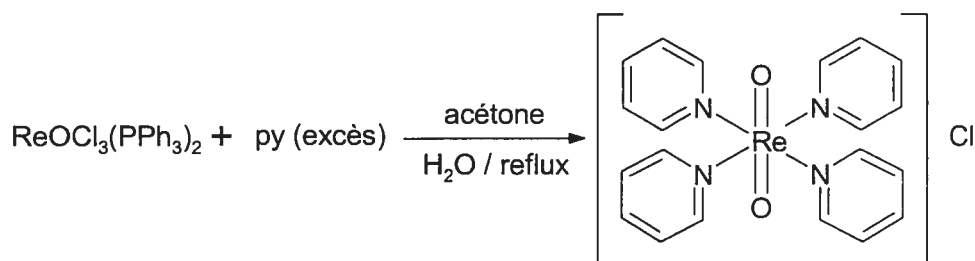


L'acide perrhénique est préféré au perrhénate de potassium en raison de la formation de KCl difficile à éliminer dans ce dernier cas. Cette même réaction avec l'acide bromhydrique au lieu de l'acide chlorhydrique produit le composé bromé oxo-éthoxo *trans,trans-ReO(OEt)Br₂(PPh₃)₂*.⁴⁷ Le complexe

mer,trans-ReOBr₃(PPh₃)₂ est alors obtenu par extraction dans un mélange HBr / CH₂Cl₂. Cet isomère, dans lequel les ligands phosphine sont situés en position *trans* et les ligands chlorures en arrangement méridional, est le seul à être obtenu, en raison de l'encombrement stérique des ligands phosphines. En effet, lorsque des phosphines moins encombrées comme PMe₃,^{48,49} PEt₃⁴⁹ et PEt₂Ph⁵⁰ sont employées, l'isomère *fac-cis* est également obtenu. Ce composé ne possède pas d'analogue technétié.

1.3.2.2 *trans*-[ReO₂(py)₄]Cl

Bien que ce composé puisse être préparé à partir de différents précurseurs,^{47,51,52} la façon la plus rapide et efficace (rendement de 90%) est la réaction de ReOCl₃(PPh₃)₂ avec un excès (environ 20 fois) de pyridine dans l'acétone en présence d'eau. Cette dernière est primordiale pour que la réaction se produise.⁵³

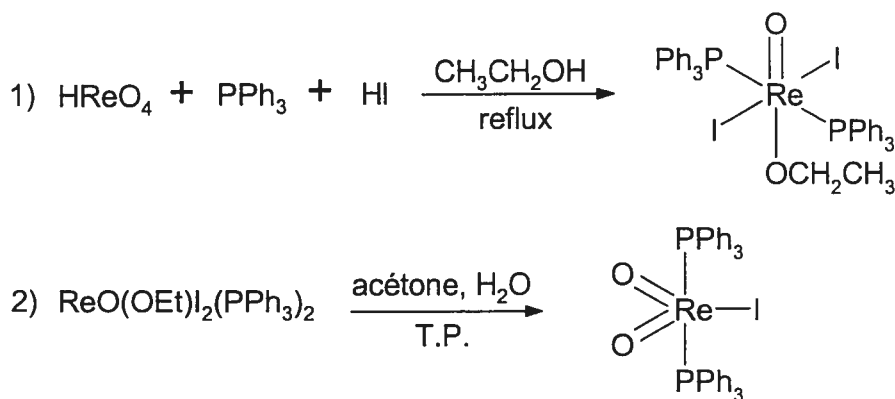


De par sa solubilité en milieu aqueux et dans les solvants organiques, ce précurseur semble intéressant et versatile. L'analogue technétié de ce composé est décrit à la section 1.3.2.6.

1.3.2.3 *trans-P-ReIO*₂(PPh₃)₂

Ce précurseur de géométrie bipyramide trigonale, possédant un motif *cis*-dioxo (encombrement stérique des phosphines), est produit par l'hydrolyse à la

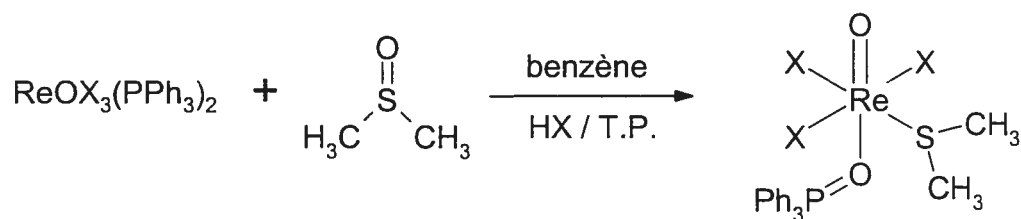
température de la pièce du composé oxo-éthoxo $\text{ReO}(\text{OEt})\text{I}_2(\text{PPh}_3)_2$, lui-même obtenu à partir de l'acide perrhénique selon les réactions suivantes:⁵⁴



Le précurseur $\text{ReIO}_2(\text{PPh}_3)_2$ a été utilisé, entre autres, dans la synthèse des composés $[\text{ReO}_2(\text{py})_4]^+$ ⁵¹ et $[\text{ReO}_2(\text{Im})_4]^+$,⁴² où py et Im représentent respectivement des dérivés de la pyridine et de l'imidazole. Il n'existe pas de précurseur technétium analogue.

1.3.2.4 *mer*- $\text{ReOX}_3(\text{OPPh}_3)(\text{Me}_2\text{S})$ ($X = \text{Cl}, \text{Br}$)

Il s'agit du précurseur le plus utilisé dans le cadre de cette thèse. Il est obtenu par la réaction de $\text{ReOX}_3(\text{PPh}_3)_2$ avec le diméthylsulfoxyde dans le benzène en présence de l'acide approprié:⁵⁵



Ce précurseur, qui ne possède pas d'analogue technétié, contient deux bons groupes sortants (OPPh_3 et Me_2S) et montre le rôle actif du rhénium dans la capacité de transfert d'oxygène du DMSO vers une phosphine.⁵⁶ Il est intéressant de noter que le ligand oxyde de triphénylphosphine est situé en position *trans* au

groupement $\text{Re}=\text{O}$ et ceci est presque systématique pour les ligands oxygénés. En effet, le motif $\text{O}=\text{Re}-\text{O}$ est nettement favorisé, bien que quelques exceptions subsistent, comme c'est le cas pour le composé *syn*- $\text{ReO}(\text{D,L-ECH}_3)$ (figure 1.5), où les groupements carboxylato et amine sont respectivement situés dans les plans équatorial et axial (*trans* à l'oxo).⁵⁷

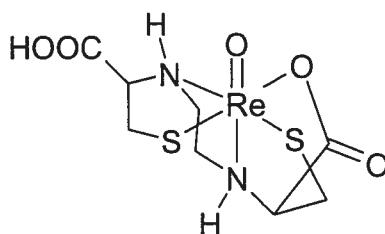


Figure 1.5 Structure du composé *syn*- $\text{ReO}(\text{D,L-ECH}_3)$ où le ligand oxygéné n'est pas situé en position *trans* au motif $\text{Re}=\text{O}$.

La réaction du composé $\text{ReOCl}_3(\text{OPPh}_3)(\text{Me}_2\text{S})$ avec les ligands bipyridine et *N,N'*-diméthylbiimidazole (*N-N*) produit exclusivement l'isomère *mer*- $\text{ReOCl}_3(\text{N-N})$ (figure 1.6a), où ce dernier ligand déplace les deux groupes sortants.^{56,58} Dans le dernier cas, cependant, une petite portion de l'isomère facial (figure 1.6b) est obtenue, montrant un réarrangement possible des ligands. La réaction de ce même précurseur avec le ligand biimidazole produit le cation $[\text{ReOCl}_2(\text{OPPh}_3)(\text{biim})]^+$, ce dernier étant fortement associé avec le contre-ion Cl^- par liaison hydrogène (figure 1.6c). Le même précurseur réagit également avec les composés nitriles et isonitriles.⁵⁶

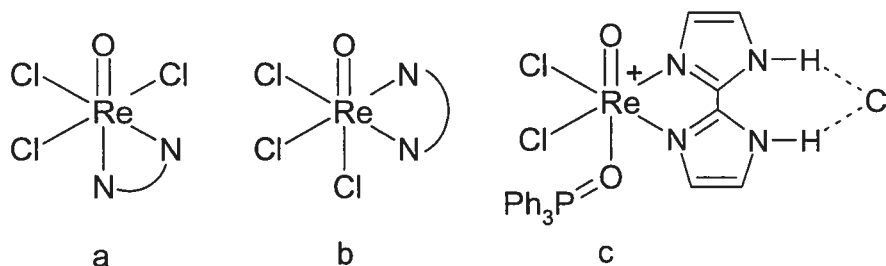
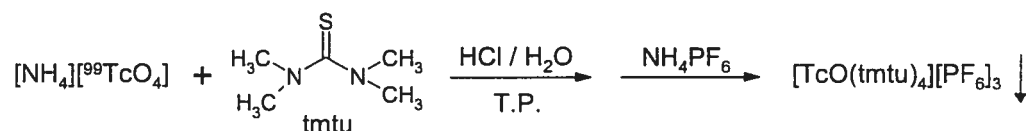


Figure 1.6 Produits obtenus à partir du précurseur $\text{ReOCl}_3(\text{OPPh}_3)(\text{Me}_2\text{S})$.⁵⁸

En plus du pertechnétate, $^{99}\text{TcO}_4^-$, différents précurseurs du technétium ont été employés.

1.3.2.5 $[\text{TcO}(\text{tmtu})_4][\text{PF}_6]_3$

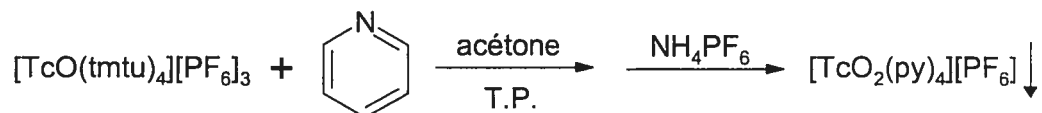
Les ligands tétraméthylthiourées sont ajoutés en excès par rapport au $[\text{TcO}_4]^-$ dans l'eau en milieu acide à la température de la pièce. La réaction est instantanée. Le composé est ensuite isolé par précipitation à l'aide de NH_4PF_6 .³⁰



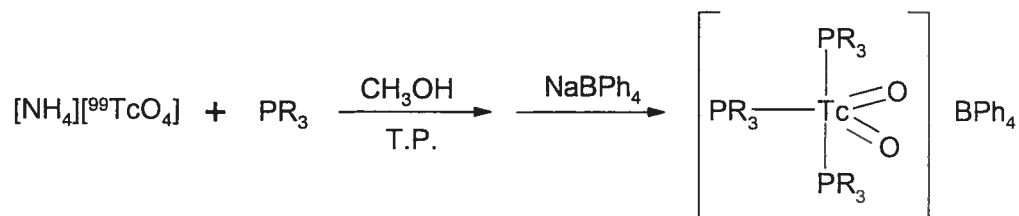
La structure de l'analogue rhénié de ce précurseur a été publiée.⁵⁹ La préparation de ces deux composés est un très bon exemple de la réactivité différente du technétium et du rhénium. En effet, dans le dernier cas, un temps de réaction plus long (12 - 16 heures) et des conditions plus sévères (ajout de SnCl_2 comme agent réducteur) sont requis pour l'obtention du composé $[\text{ReO}(\text{tmtu})_4][\text{PF}_6]_3$. Dans le cas des complexes technétiés, le ligand tétraméthylthiourée agit également comme agent réducteur et cette réduction peut être poussée jusqu'au degré d'oxydation III lorsque le ligand n'est pas encombré. En effet, les composés hexacoordonnés $[\text{Tc}^{\text{III}}(\text{thiourée})_6]^{+3}$ ont été obtenus et caractérisés par cristallographie avec les ligands thiourée, N-méthylthiourée et N,N-diméthylthiourée.³⁰⁻³² Ce précurseur réagit avec le ligand DPPE (bis(diphénylphosphino)éthane), ligand phosphine bidentate) pour former un composé de technétium(II), $[\text{Tc}(\text{DPPE})_2((\text{CH}_3)_2\text{NCSS})](\text{PF}_6)$ où un ligand thiourée est transformé en ion dithiocarbamate.⁶⁰ Le composé de technétium(V) $[\text{TcO}(\text{tmtu})_2((\text{CH}_3)_2\text{NCSS})](\text{PF}_6)_2$ a aussi été isolé et pourrait être un intermédiaire dans cette réaction.

1.3.2.6 *trans*-[TcO₂(py)₄][PF₆]

Ce précurseur est obtenu par la réaction du composé [TcO(tmtu)₄][PF₆]₃ avec la pyridine en excès dans l'acétone. Une solution aqueuse de NH₄PF₆ doit être ajoutée pour la précipitation du composé:³⁰

1.3.2.7 [TcO₂(PR₃)₃][BPh₄] (R = C₂H₅ et C₃H₇)

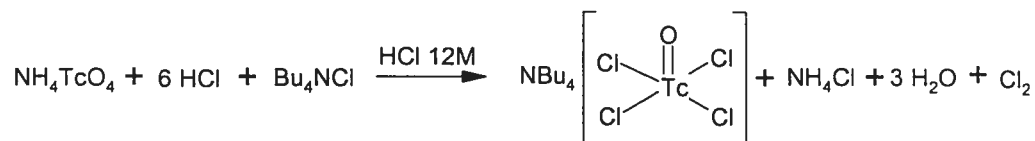
Dans l'espoir d'obtenir un précurseur de technétium similaire aux composés ReOX₃(PPh₃)₂, ces deux composés ont été synthétisés. La phosphine appropriée (en excès) est mise en solution (méthanol) en présence du pertechnétate:⁶¹



La réaction de ces précurseurs avec la pyridine dans le même solvant produit les composés *trans-O-cis-P-cis-N*-[TcO₂(PR₃)₂(py)₂][BPh₄].⁶¹

1.3.2.8 [NBu₄][TcOCl₄]

Ce précurseur est facilement obtenu à partir du pertechnétate en présence de l'acide chlorhydrique:⁶²



Sa solubilité dans la majorité des solvants organiques, de même que sa grande réactivité, en font un précurseur très intéressant.

1.4 Les stratégies de synthèse des agents radiopharmaceutiques

La synthèse d'agents radiopharmaceutiques peut s'effectuer selon trois approches bien distinctes (figure 1.7). La presque totalité des agents radiopharmaceutiques utilisés présentement dans les hôpitaux appartient à la première génération de composés, généralement nommés « *technetium-essentials* ». ² Le radionoyau est coordonné à des ligands qui ne sont pas nécessairement biologiques et la biodistribution est déterminée par les propriétés physiques du complexe comme la charge ou la lipophilicité. Bien que cette approche permette l'imagerie d'un grand nombre d'organes, comme il sera montré à la section 1.4.1, des demandes grandissantes de ciblage spécifique orientent les recherches actuelles vers l'utilisation de molécules biologiquement actives (MBA). Ces molécules, qui sont typiquement de petits peptides, agissent comme agonistes ou antagonistes pour un site récepteur spécifique. ² Deux stratégies peuvent être employées afin de marquer les MBA. ³⁵ L'approche bifonctionnelle, expliquée en détail à la section 1.4.2, consiste en l'utilisation d'un ligand bifonctionnel (LBF). Ce dernier est coordonné au radionoyau et lié de façon covalente à la MBA. Cette stratégie très prometteuse est la plus étudiée présentement par les chercheurs dans le monde. Finalement, l'approche intégrée présente un défi de taille. Il s'agit d'incorporer le radionoyau à l'intérieur d'une MBA sans trop modifier les propriétés et la structure de la molécule. Cette stratégie sera expliquée plus en détail à la section 1.4.3.

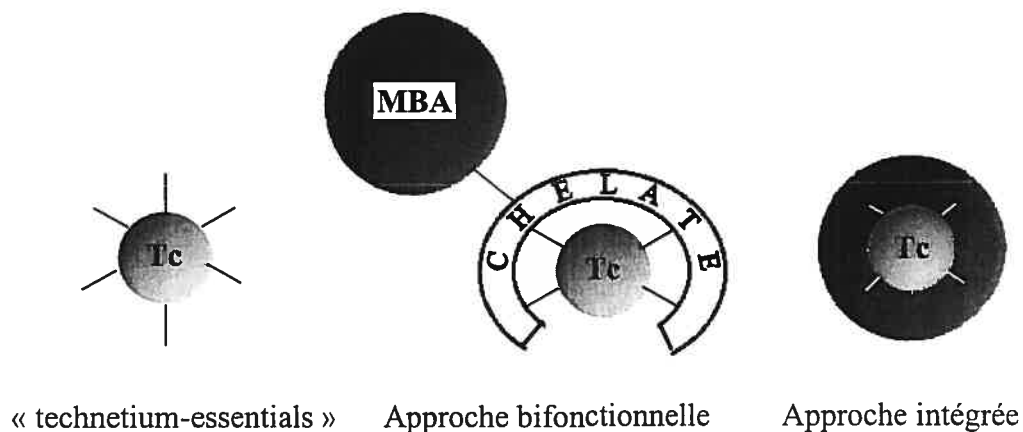


Figure 1.7 Les trois stratégies de synthèse employées pour la préparation d'agents radiopharmaceutiques.

1.4.1 Composés de première génération

L'anion $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}_4]^-$ a été le premier agent d'imagerie au technétium à être utilisé dans les hôpitaux en 1961 pour les maladies impliquant la glande thyroïde.² Sa biodistribution était supposée similaire à celle de l'iode, qui est connue pour s'accumuler dans cette glande. Depuis, une foule d'agents radiopharmaceutiques ont été synthétisés en modulant le choix des ligands et la charge du complexe en fonction de l'organe cible. La figure 1.8 montre des agents radiopharmaceutiques représentatifs du technétium approuvés par Santé Canada³⁸ pour l'imagerie dans les hôpitaux.

Les agents d'imagerie du cerveau, *Ceretec* et *Neurolite* (figures 1.8 a et b), constituent un bon exemple de l'utilisation des propriétés physiques et de la réactivité chimique dans un objectif de modulation de la biodistribution. Ces complexes de technétium(V) sont neutres et modérément lipophiles afin de traverser passivement la barrière hémocéphalique. Deux centres chiraux sont présents dans chacun de ces composés. Dans le cas de l'agent *Ceretec*, l'isomère *méso* est inerte dans le cerveau et rediffuse hors de ce dernier. Par contre, l'isomère D,L capté par le cerveau se transforme en une espèce plus hydrophile qui ne peut

plus retraverser la barrière hémocéphalique.⁶³ Le mécanisme de cette transformation n'est pas encore connu, mais semble impliquer le glutathion. La forme L,L de l'agent d'imagerie *Neurolite* est captée et retenue dans le cerveau, étant donné l'hydrolyse d'un groupement ester par une enzyme.⁶⁴ Un complexe plus hydrophile est formé et ne peut diffuser hors du cerveau. La forme D,D est inerte à l'hydrolyse. Cette hydrolyse enzymatique se produit également dans le système sanguin et, bien que cela nuise à la captation au cerveau, l'élimination du sang des organes non-ciblés est facilitée via les reins.

Les complexes de technétium de charge +1 sont étudiés comme modèles des ions K^+ de la pompe Na/K/ATPase. Bien qu'aucun des complexes approuvés ne pénètre dans le cœur via ce mécanisme, ces derniers possèdent une charge +1 à l'exception du *Cardiotec* (figure 1.2A, section 1.1.3) Le complexe de technétium(I) *Cardiolite* (figure 1.8c) est utilisé pour l'imagerie de l'intégrité du myocarde. Le complexe s'accumule par un mécanisme de diffusion et de liaisons électrostatiques. La présence des groupements alcoxy réduit le bruit de fond causé par l'accumulation dans le sang, les poumons, le foie et la rate, donnant ainsi un très bon rapport organe/bruit de fond.¹⁰ Un complexe dioxo de technétium(V) a récemment été approuvé, soit le *Myoview* (figure 1.8d).⁶⁵ Ce complexe contient des ligands phosphines bidentates. Le mécanisme de captation semble le même que celui du *Cardiolite*.

Des complexes analogues de l'acide (2,6-diméthylphényl-carbamylméthyl)iminodiacétique (HIDA) sont utilisés pour l'imagerie du foie. La structure exacte des complexes est incertaine, de même que le degré d'oxydation du technétium, qui semble être III.⁶⁶ Il a été montré que le rapport Tc/HIDA est 1:2 et que le complexe est un négativement chargé. Les spectres de masse FAB-ion négatif et positif sont compatibles avec la structure proposée à la figure 1.8e.

Bien que d'autres agents de structures inconnues comme le Glucoscan (complexe Tc(V)-glucoheptonate et le composé Tc(III)-DMSA (DMSA = acide

dimercaptosuccinique) soient employés,² le complexe le plus utilisé en imagerie des reins est le *Technescan* MAG_3 (MAG_3 = mercaptoacétyltryglycine) (figure 1.8f).⁶⁷ Ce ligand a l'avantage de ne pas posséder de centre chiral, éliminant ainsi la présence d'isomères. On croit que le groupement acide carboxylique est nécessaire pour une excrétion rénale efficace. La substitution de glycine par la L-alanine est présentement étudiée pour modifier l'excrétion.

Finalement, le complexe Tc-MDP (méthylènediphosphate, figure 1.8g) est utilisé pour l'imagerie des os.² La structure n'est pas définie et plusieurs espèces oligomères sont formées. Le nombre d'espèces dépend de la concentration, du pH et de l'agent réducteur. La chimie du technétium-99 ne peut être utilisée pour caractériser les espèces de technétium-99m formées, car plusieurs ordres de grandeur séparent les concentrations typiques (respectivement 10^{-3} et 10^{-8} M). Il y a un consensus pour affirmer que le degré d'oxydation du technétium est IV pour les deux isotopes. Le complexe se fixe par la coordination d'atomes d'oxygène libres aux ions calcium de la surface osseuse hydroxyapatite. La concentration d'ions Ca^{+2} est enrichie aux endroits où l'os est endommagé ou subit un stress. La coordination du ligand HEDP (hydroxyéthylènediphosphate) au rhénium-186 permet de traiter les douleurs osseuses en appliquant de la radiation aux lésions.⁶⁸ L'agent ^{186}Re -HEDP, approuvé en Europe, utilise le même principe que le composé Tc-MDP, soit l'accumulation préférentielle du complexe aux sites endommagés. Bien que le composé de rhénium(V) ^{188}Re -DMSA (figure 1.9) ne contienne pas de ligands phosphorés, ce complexe est également envisagé pour le traitement de la douleur osseuse ou de certaines formes de cancer particulières comme celui de cellules carcinomateuses d'origine thyroïdienne⁶⁹ ou de la prostate.⁶⁸

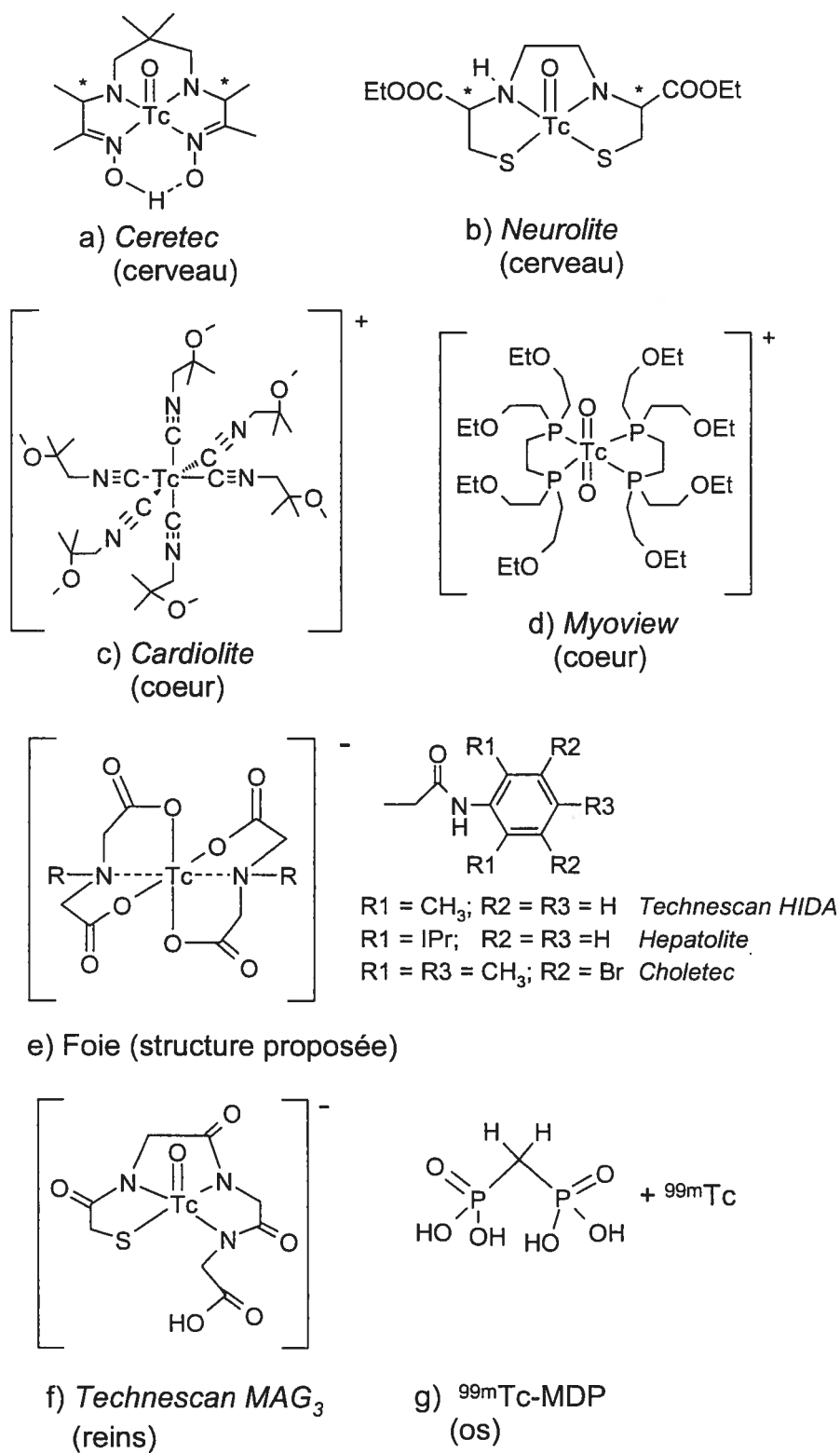


Figure 1.8 Agents radiopharmaceutiques approuvés par Santé Canada.

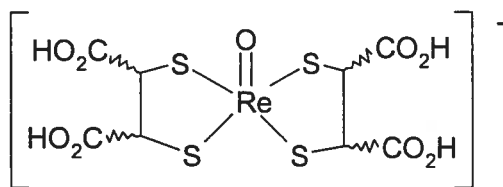


Figure 1.9 Structure du complexe Re(V)-DMSA.

1.4.2 L'approche bifonctionnelle

La recherche au niveau de nouveaux agents radiopharmaceutiques s'oriente maintenant vers la fixation du radionoyau sur une molécule biologiquement active via un ligand bifonctionnel. Le rôle du radionoyau devient alors passif en regard à la biodistribution. Bien que plusieurs types de ligands bifonctionnels soient à l'étude, il est possible de regrouper les complexes formés sous trois grandes familles: les LBF contenant le ligand HYNIC (acide 6-hydrazinonicotinique), les chélates du type $N_xS_{(4-x)}$ et le motif $[M(CO)_3]^+$.¹

1.4.2.1 Les LBF contenant le ligand HYNIC

Le mode de coordination de ce ligand est inconnu malgré son utilisation pour le marquage efficace (rapide et rendement élevé) de MBA dans les dernières années.³⁵ Le groupe de recherche de Davison a étudié, entre autres, le mode de coordination du ligand 2-hydrazinopyridine analogue au LBF HYNIC.⁷⁰⁻⁷² Plusieurs modes de coordination sont possibles comme le montre la figure 1.10.

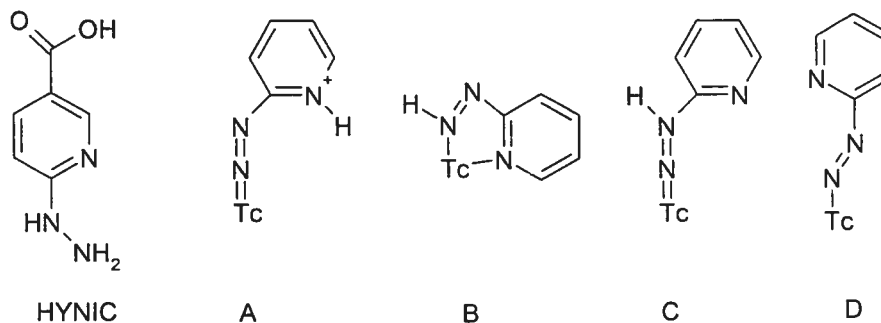


Figure 1.10 Modes de coordination et structure du ligand HYNIC.

Le seul inconvénient à l'utilisation de ce motif est son nombre de coordination qui ne peut être que deux au maximum. Afin de compléter l'environnement autour du radionoyau, un ou deux coligands doivent être présents et en excès pour stabiliser les solutions de technétium-99m avec ce type de LBF. Cet inconvénient peut devenir un avantage, car une grande variété de coligands peuvent être employés, permettant ainsi de moduler aisément l'hydrophilicité et la pharmacocinétique de ces composés. Ce motif et les coligands tricine et TPPTS (respectivement N-(Tris(hydroxyméthyl)méthyl)glycine et $P(C_6H_4SO_3Na)_3$) ont été employés avec succès afin de marquer un antagoniste du récepteur GPIIb/IIIa, le DMP444 (figure 1.11).⁷³ Ce composé montre des résultats prometteurs en imagerie des caillots formés dans les vaisseaux sanguins. En effet, la croissance des caillots provoque l'activation des plaquettes sanguines qui expriment le récepteur GPIIb/IIIa. Le DMP444 contient une séquence tripeptide qui est reconnue par ce récepteur. Des tests préliminaires en phase II ont montré une bonne détection en 60 minutes avec de bonnes sensibilité, sélectivité et précision.³⁵

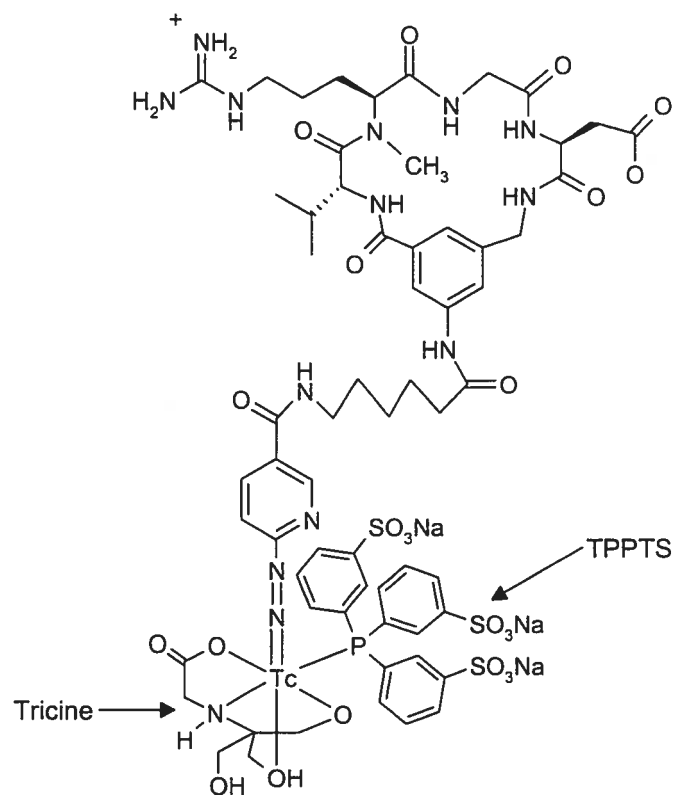


Figure 1.11 Marquage de l'antagoniste DMP444 à l'aide du motif $^{99m}\text{Tc-HYNIC}$.⁷³

1.4.2.2 Les chélates du type $N_xS_{(4-x)}$

Cette famille consiste essentiellement en des composés mono-oxo de technétium ou rhénium(V) avec un ligand tétradentate contenant au moins un groupement thiol.³⁵ Le motif typique est représenté à la figure 1.12.

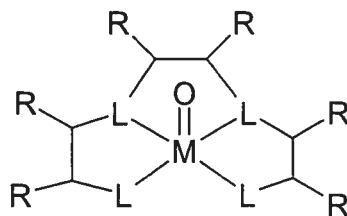


Figure 1.12 Complexes de Tc(V) et Re(V) contenant des chélates du type $N_xS_{(4-x)}$. L peut représenter un groupement amine, amide, thiol ou thioether.

Des groupements carbonyles ou autres peuvent se greffer à ce motif de base. Un cinquième groupement (généralement oxygéné) peut se lier en position *trans* à la liaison $M=O$. La grande stabilité en milieu aqueux de ce motif, de même que la facilité de préparation à partir des permétallates alcalins, en font le motif le plus couramment employé pour la fixation du technétium ou du rhénium sur un ligand bifonctionnel.³⁵ Plusieurs ligands $N_xS_{(4-x)}$ peuvent être employés, incluant des ligands diamidedithiols (DADS), monoamidemonoaminedithiols (MAMA), diaminedithiols (DADT), triamidethiols et des variantes de ces derniers contenant un ou plusieurs groupements thioéthers.

Depuis les dernières années, un intérêt grandissant pour l'utilisation de petits peptides a été observé.³⁵ Plusieurs avantages en font des ligands bifonctionnels de choix. La liaison du LBF à la molécule biologiquement active peut être effectuée facilement au moyen de la synthèse en phase solide. Ces petits peptides forment des complexes stables avec les motifs $[M=O]^{+3}$, de même que $[M(CO)_3]^+$. Finalement, la biodistribution peut être facilement modulée. En effet, l'hydrophilicité du complexe métal-LBF peut être modifiée à l'aide d'un choix judicieux de groupements latéraux.³⁵

Finalement, le concept « 3+1 » développé par Johannsen⁷⁴ consiste en l'utilisation d'un ligand tridentate couplée à un ligand monodentate lié au métal par un groupement thiol (figure 1.13).

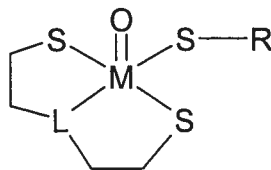


Figure 1.13 Le concept « 3+1 ».

Le groupement monodentate contient la molécule qui se liera éventuellement au récepteur. Un des inconvénients de ce concept est le remplacement du ligand monodentate par compétition avec des molécules retrouvées *in vivo* comme la cystéine ou le glutathion.¹ L'utilisation de complexes « 4+1 » pourrait ralentir cette réaction.⁷⁵

Plusieurs agents radiopharmaceutiques prometteurs appartiennent à la famille $N_xS_{(4-x)}$. Parmi ceux-ci, il est bon de mentionner l'agent d'imagerie des caillots sanguins ^{99m}Tc -P280 commercialisé sous le nom de *AcuTect*, dont la structure est cependant inconnue.⁷⁶ L'oligopeptide P-280, un autre antagoniste des récepteurs GPIIb/IIIa (sous-section précédente), est montré à la figure 1.14. Ce peptide consiste en deux entités contenant chacune 13 acides aminés. Chaque entité contient une séquence tripeptide Cys-Gly-Cys qui peut être employée pour la coordination au radionoyau. Comme les groupements thiols sont protégés, l'activité spécifique se trouve réduite.

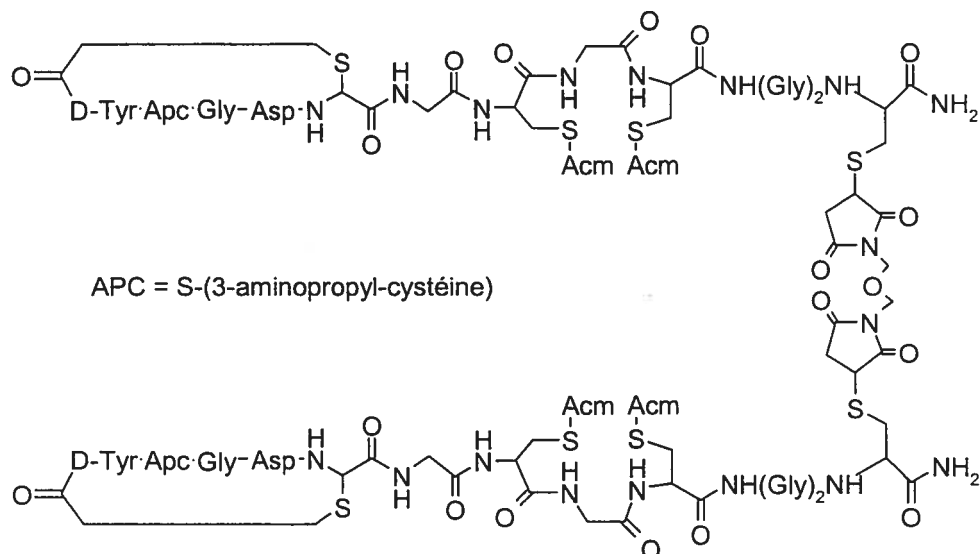


Figure 1.14 Structure de l'oligopeptide P-280. Acm est le groupement protecteur acétamidométhyle.

Le peptide P483 contient également une séquence Cys-Gly-Cys pour la coordination au technétium-99m. Ce composé permettrait également l'imagerie des caillots sanguins. Le composé $^{99m}\text{Tc-P483H}$, qui est en fait le complexe $^{99m}\text{Tc-P483}$ associé à l'hérapine, permet l'imagerie des sites d'infection.⁷⁷

Finalement, le composé $^{99m}\text{Tc-P829}$ a été soumis pour approbation comme agent d'imagerie des tumeurs. Le peptide P829 est un analogue de la somatostatine (figure 1.15a), un tétradécapeptide montrant un effet inhibitoire sur la sécrétion de plusieurs hormones et surexprimant des récepteurs sur les tumeurs et les métastases. Le polypeptide P829 contient la séquence Tyr-(D-Trp)-Lys-Val (figure 1.15b), qui se lie au récepteur, et le tripeptide (β -Dap)-Lys-Cys pour la coordination au technétium-99m.⁷⁸

Ce motif a permis, entre autres, le marquage d'un analogue de la neurotensine avec le technétium-99m en utilisant le fragment histidine N-terminale⁹ ainsi que le développement d'un neurorécepteur potentiel, le ^{99m}Tc-TROTEC-1 (figure 1.16).⁸⁰ L'antagoniste du transporteur de dopamine, le neurorécepteur ayant reçu le plus d'attention à cause de son implication dans la maladie de Parkinson et de la schizophrénie, est marqué au technétium-99m par un pont disulfure.

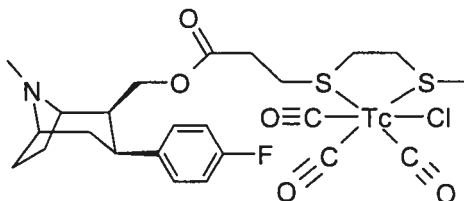


Figure 1.16 Structure de l'agent d'imagerie ^{99m}Tc-TROTEC-1.

Bien que l'utilisation de ce motif soit encore sujette à controverse,^{81,82} elle ouvre la voie à une nouvelle approche avec un centre métallique inerte à la substitution en milieu biologique.⁸³

1.4.3 L'approche intégrée

Cette approche est surtout utilisée pour les récepteurs hormonaux. Les récepteurs des hormones estrogène, progestérone et androgène sont utiles pour le cancer du sein et de la prostate. Ces stéroïdes sont généralement de petites molécules (poids moléculaire autour de 300) et le marquage avec un radionoyau augmenterait considérablement leur volume et leur masse. L'approche intégrée doit alors être utilisée. Les deux premiers complexes montrés à la figure 1.17 (a et b) constituent des analogues des stéroïdes dihydrotestostérone et progestérone.⁷⁸ La plus basse lipophilicité des ces complexes par rapport aux stéroïdes et leur très faible stabilité *in vivo* empêchent cependant la liaison spécifique au récepteur. Un complexe analogue à l'estradiol pour ce qui est des propriétés stériques et du volume moléculaire a été synthétisé (figure 1.17 c). L'affinité pour le récepteur est

très faible étant donné la grande différence entre le moment dipolaire du complexe et du stéroïde.⁸⁴

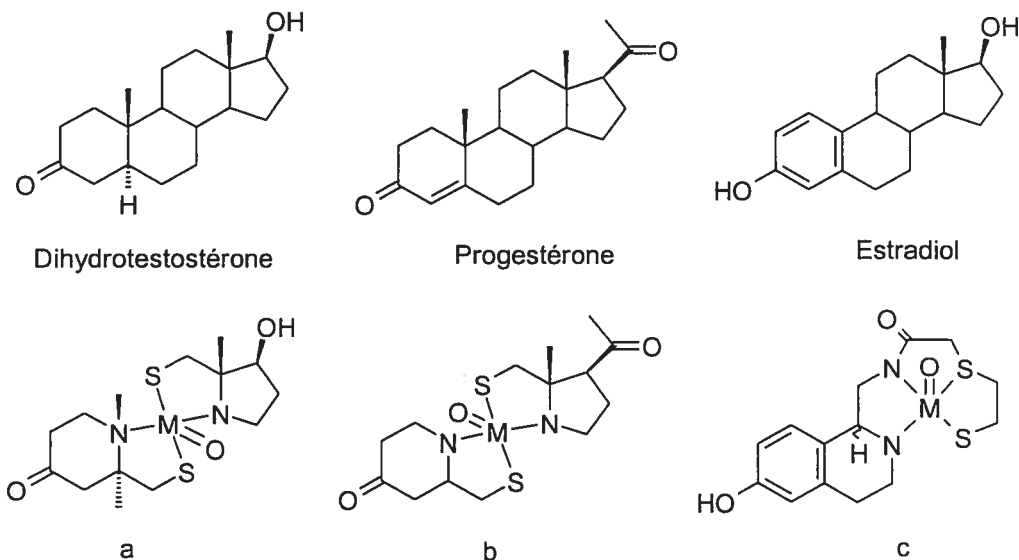
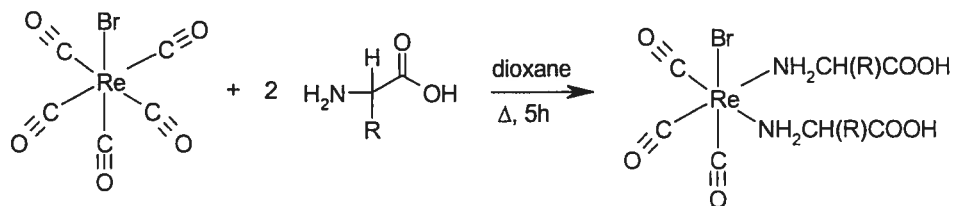


Figure 1.17 Approche intégrée utilisée pour les récepteurs hormonaux.

Cette approche s'est avérée un succès avec le rhénium-188. En effet, le marquage direct de ce radionoyau avec l'octréotide ou le peptide RC-160, soient des peptides analogues du tétradécapeptide somatostatine (figure 1.15), montre des résultats prometteurs au niveau de la guérison du cancer du sein.^{2,85}

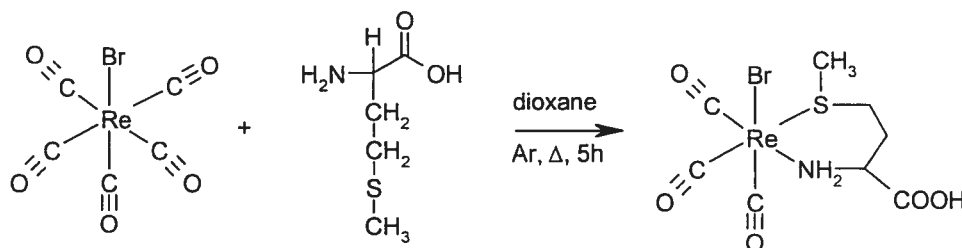
1.5 Les complexes de technétium et de rhénium avec les acides aminés

Comme les acides aminés feront partie des ligands utilisés dans ce projet, il est approprié de documenter les composés de technétium et de rhénium avec ces derniers. La réaction du bromopentacarbonylrhénium(I), un produit commercialement disponible, avec deux équivalents d'acide aminé, soient alanine,⁸⁶ phénylalanine,⁸⁷ 2-thiénylalanine,⁸⁷ cystéine,⁸⁸ thréonine,⁸⁸ glycine, valine et leucine,⁸⁶ à reflux dans le dioxane donne un complexe disubstitué:



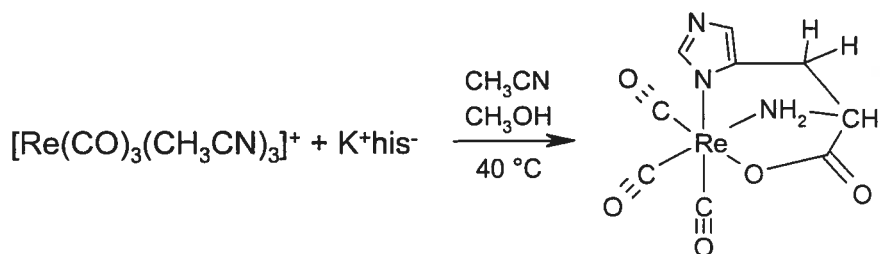
Bien que deux sites soient disponibles, l'acide aminé est coordonné de façon monodentate. Les complexes ont été caractérisés par spectroscopie infrarouge, qui confirme l'arrangement facial des groupements carbonyles (3 bandes d'égale intensité à 2020, 1910 et 1890 cm^{-1}) et analyse élémentaire (tous les constituants sauf l'oxygène). Il est surprenant que la cystéine ne forme pas de complexe bidentate et ne soit pas liée au rhénium par l'atome de soufre.

Par contre, la réaction d'un équivalent de méthionine avec le même précurseur sous argon donne le complexe monosubstitué bidentate N,S:⁸⁹



En plus de l'analyse élémentaire et de la spectroscopie IR, la spectroscopie RMN ^1H a été partiellement utilisée. Le déplacement chimique du groupement méthyle est de 1,98 ppm dans le ligand libre, comparativement à 2,74 ppm dans le complexe, indiquant une coordination du groupement thioéther. Cependant, ce type de coordination devrait en principe créer un centre chiral autour de l'atome de soufre comme il sera vu dans cette thèse.

La réaction du cation tricarbonyltris(acétonitrile)rhénium(I) avec un équivalent de ligand histidine sous la forme anionique donne un complexe monosubstitué tridentate caractérisé par analyse élémentaire et spectroscopie RMN ^1H :⁹⁰



Ce même complexe, caractérisé cristallographiquement, est obtenu aussi à partir des précurseurs $[\text{M}(\text{CO})_3\text{X}_3]^{-2}$ ($\text{M} = {}^{99}\text{Tc}, \text{Re}$).⁹ Pour conclure sur la chimie du degré d'oxydation I, le groupe de recherche de Chang a récemment synthétisé un complexe de Re(I) à ligands mixtes avec l'histidine coordonnée de façon monodentate (figure 1.18). La synthèse à partir du précurseur commercial chloropentacarbonylrhénium(I) est réalisée en trois étapes.⁹¹

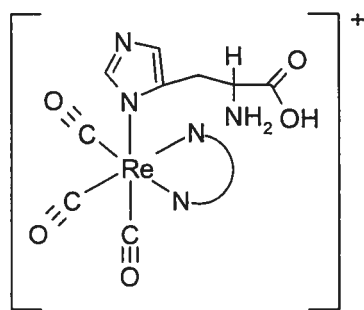
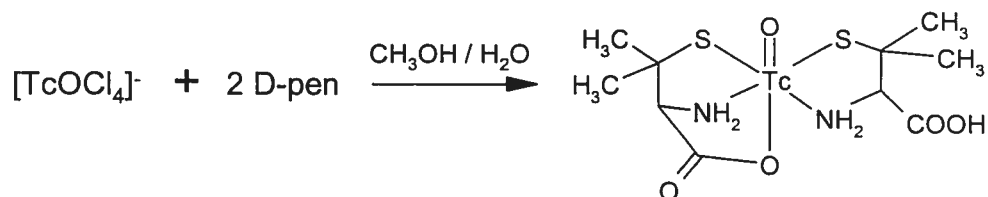


Figure 1.18 Composés à ligands mixtes de rhénium(I). Le ligand bidentate N-N représente la 2,2'-bipyridine ou 1,10-phénanthroline.

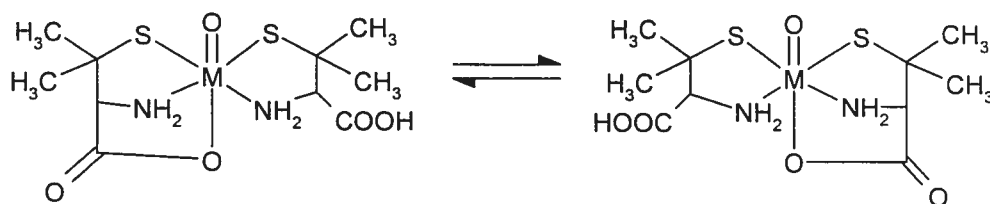
Jusqu'à maintenant, aucun complexe de technétium ou de rhénium avec des acides aminés comme ligands pour les états d'oxydation de II à IV des métaux n'a été rapporté. La réaction de $\text{K}_2[\text{ReCl}_6]$ (Re(IV)) avec le ligand cystéine a été étudiée par deux groupes de chercheurs et les résultats obtenus sont différents.^{92,93} Dans le premier cas, aucune condition expérimentale n'est mentionnée. Le complexe semble avoir été caractérisé par analyse élémentaire, mais aucune valeur n'est mentionnée. Le complexe est diamagnétique et neutre. La formule $\text{Re}^{\text{III}}(\text{cys})_2\text{Cl}$ est présentée, mais il pourrait bien s'agir d'un dimère à pont

chlorure.⁹² Dans le second cas, la réaction de $K_2[ReCl_6]$ en milieu aqueux donne une solution rouge-vin et des cristaux vert-olive. Le complexe est aussi diamagnétique. L'analyse élémentaire a été effectuée sur les cristaux vert-olive. L'analyse du rhénium, de même que l'absence de chlore, permet d'écartier la possibilité du dimère à ponts chlorures. Un dimère à ponts oxo du type $\{ORe(cys)_2\}_2O$ serait compatible avec les résultats d'analyse élémentaire, mais la bande d'élongation asymétrique du motif Re-O-Re, généralement complexe et de grande intensité, située entre 650 et 750 cm^{-1} ¹⁴⁵ n'est pas présente dans ce cas-ci.

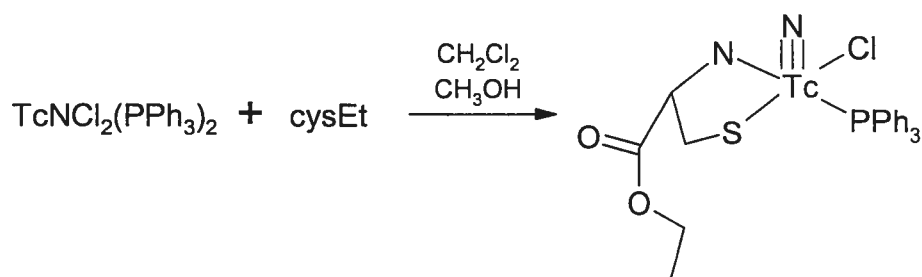
Le groupe de recherche de Lock a été le premier à caractériser cristallographiquement un complexe de Tc(V) avec un acide aminé, soit la D-pénicillamine, qui est un dérivé de la cystéine.⁹⁴ Le complexe est préparé à partir de $[TcOCl_4]^-$:



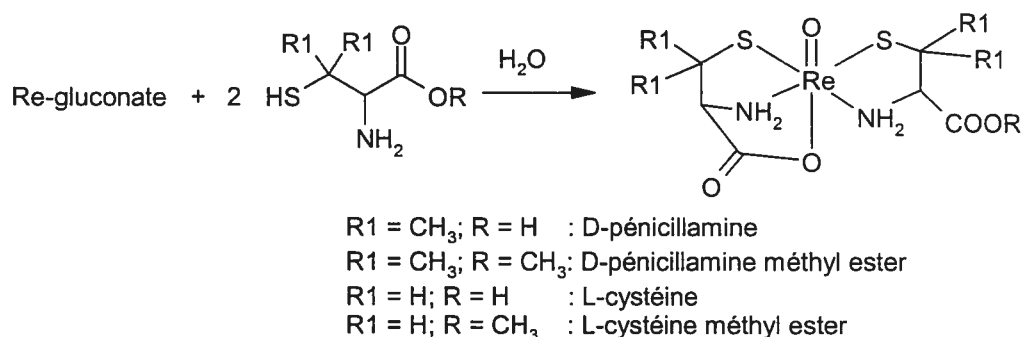
Un acide aminé est coordonné de façon bidentate S,N et l'autre de façon tridentate S,N,O, et le groupement carboxylate se situe en position *trans* à l'oxo comme attendu. Les mêmes complexes sont obtenus avec le pertechnétate et le perrhénate comme précurseurs et le chlorure stanneux comme agent réducteur.⁹⁵ Lorsque l'isomère D est exclusivement utilisé, aucun échange n'est géométriquement possible à la position *trans* à l'oxo, alors qu'une fluxionnalité est observée en spectroscopie RMN pour les composés $MO(D\text{-pen})(L\text{-pen})$:⁹⁵



Le groupe de recherche de Banerjee a proposé d'utiliser la cystine au lieu de la cystéine avec le dithionite de sodium comme agent réducteur, étant donné que la réaction de la cystéine aux concentrations du technétium-99m donne des polymères dus à l'excès de ligand thiolate.⁹⁶ La réaction du précurseur $[\text{ReO}_4]^-$ avec un léger excès de pénicillamine et de ligand 2-aminoéthanthiolate (aet) produit le complexe à ligands mixtes $\text{ReO}(\text{aet-S,N})(\text{pen-S,N,O})$.⁹⁷ Un complexe de technétium(V)-nitruro à ligands mixtes est obtenu avec le ligand cystéine estérifié. Il semble que le ligand cystéine non-estérifié forme le même complexe, bien que le groupement acide carboxylique soit disponible comme ligand.⁹⁸

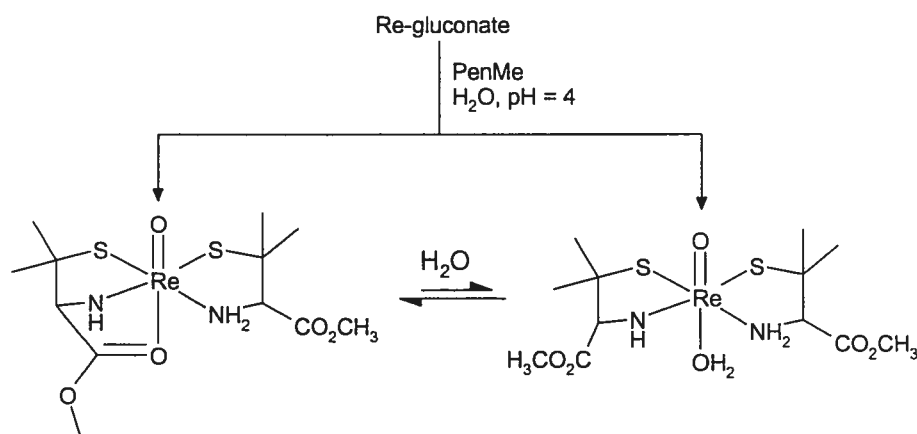


Le groupe de recherche de Johannsen a étudié la réaction en milieu aqueux du précurseur Re-gluconate avec les ligands cystéine et pénicillamine, ainsi que leurs dérivés estérifiés.⁹⁹⁻¹⁰² Des complexes semblables (tridentate-S,N,O; bidentate-S,N) sont obtenus dans tous les cas, mais le temps de réaction doit être suffisamment long pour les dérivés estérifiés:



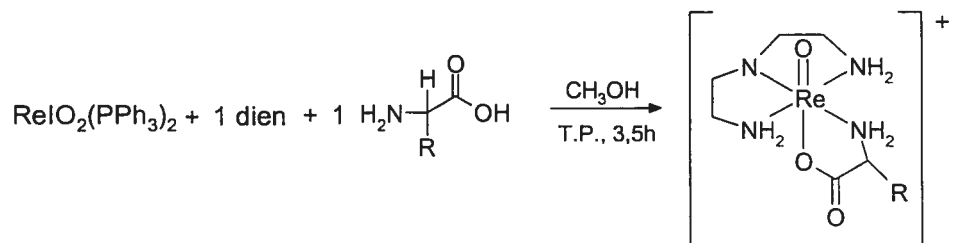
Tous ces composés ont été caractérisés cristallographiquement. Pour les dérivés estérifiés, il y a saponification de l'un des deux ligands pour permettre la

coordination S,N,O, alors que le ligand bidentate conserve son groupement estérifié. Cette saponification ne semble pas instantanée. En effet, pour le ligand pénicillamine méthyl ester (penMe), les spectroscopies RMN et infrarouge semblent indiquer la présence des deux intermédiaires ci-dessous, où le ligand n'est pas saponifié:¹⁰²



Ces deux intermédiaires ont été isolés de la solution et séparés pour fins de caractérisation. La mise en solution aqueuse de ces intermédiaires ou la réaction directe du Re-gluconate avec le ligand penMe produit éventuellement le composé $\text{ReO}(\text{pen-S,N,O})(\text{penMe-S,N})$.¹⁰² Par ailleurs, des études par spectroscopies RMN, Raman et EXAFS en solution aqueuse en fonction du pH sur les composés $\text{ReO}(\text{D-pen-S,N,O})(\text{D-pen-S,N})$ ¹⁰³ et $\text{ReO}(\text{L-cys-S,N,O})(\text{L-cys-S,N})$ ¹⁰¹ ont montré qu'il se produit une déprotonation du groupement carboxylique non-coordonné à un pH supérieur à 2. À un pH plus basique (supérieur à 10), la déprotonation du groupement amine du ligand tridentate, couplée à une décoordination du groupement carboxylate se produit de même que la coordination de l'ion hydroxyle. À des pH supérieurs à 12, le composé dioxo est obtenu.

Finalement, en utilisant l'approche « 3+2 », qui est en fait une modification du concept « 3+1 » (section 1.3.2.2), le groupe de recherche de Kremer a synthétisé des composés cationiques rhénium(V)-diéthylènetriamine contenant les acides aminés glycine, alanine, valine, leucine et proline comme coligands:¹⁰⁴



Dans le cas du ligand proline, le contre-ion est le perrhéate, ce qui révèle une décomposition partielle durant la réaction.

Les composés $\text{TcO}(\text{pen-S,N,O})(\text{pen-S,N})$,^{94,95} $\text{TcO}(\text{cys-S,N,O})(\text{cys-S,N})$,⁹⁶ $\text{TcNCl}(\text{PPh}_3)(\text{cysEt-N,S})$ ⁹⁸ et $\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{his-N,N,O})$ ^{9,105} représentent les seuls composés technétium-acide aminé ayant été complètement caractérisés. Le groupe de recherche de Banerjee a effectué des études sur des complexes de technétium-99m avec les acides aminés alanine, valine, leucine, isoleucine, phénylalanine, tyrosine, acide aspartique, asparagine, arginine, cystéine, cystine et acide 2,3-diamino-propionique.^{106,107} Comme aucun moyen de caractérisation comme les spectroscopies RMN et infrarouge n'est disponible pour le technétium-99m, la structure proposée représentée à la figure 1.19a, est basée sur le fait que les complexes $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -acide aminé se comportent de façon similaire aux molécules organiques connues pour interagir avec les enzymes tubulaires rénaux de transport (figure 1.19b).¹⁰⁸

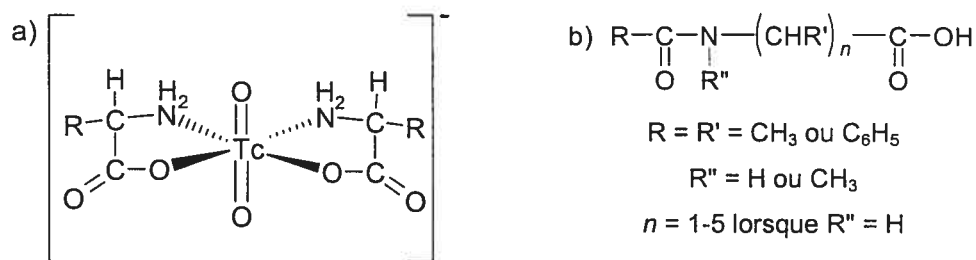


Figure 1.19 Structure proposée des complexes $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -acide aminé (a) et des composés connus pour interagir avec les enzymes tubulaires rénaux de transport (b).

1.6 But du présent projet

Le but de ce projet est la synthèse et la caractérisation de complexes de technétium et de rhénium contenant des acides aminés et de petits peptides. Ces derniers sont considérés comme ligands bifonctionnels, parce qu'ils peuvent se lier facilement à la molécule biologiquement active au moyen de la synthèse en phase solide, ils forment des complexes stables avec les motifs $[M=O]^{+3}$ et $[M(CO)_3]^+$ et leur biodistribution est facilement modulable à l'aide d'un choix judicieux de groupements latéraux (lipophilicité).³⁵ Comme il a été vu à la section 1.4.2, plusieurs MBA ont été marquées en utilisant des petits peptides comme ligands bifonctionnels.

La majorité des peptides utilisés comme LBF jusqu'à maintenant contiennent des groupements thiols³⁵ et ces derniers doivent être protégés durant la synthèse et l'entreposage du peptide, ce qui réduit l'efficacité du marquage au radionoyau et l'activité spécifique envers la MBA. Ce projet de recherche s'intéresse à la synthèse de composés de technétium(V) et de rhénium(V) avec des ligands acides aminés et dipeptides ne contenant pas de groupements thiols. Le motif $[M=O]^+$ sera employé pour sa stabilité et la facilité de préparation à partir des ions pertechnétate et perrhénate. Très peu de composés de technétium(V) ou de rhénium(V) contenant des acides aminés ou peptides non-soufrés ont été synthétisés. Les exemples se limitent à un composé de technétium-99m contenant le térapeptide Gly-Ala-Gly-Gly (groupe donneur N_4),¹⁰⁹ les composés ioniques $[ReO(dien-H)(aa)]^+$ discutés à la section 1.5,¹⁰⁴ ainsi que le LBF potentiel 3-hydroxy-4-[2-(2'-pyridinecarboxamido)-acetyl amino] (groupe donneur N_3O) très récemment coordonné au technétium et au rhénium à partir des précurseurs $[MOCl_4]^-$.¹¹⁰

1.7 Structure du manuscrit

Le but ultime de cette thèse était le développement d'une méthode de synthèse générale et efficace de composés de technétium(V) et de rhénium(V) avec des acides aminés comme ligands. Comme ce dernier n'est pas radioactif, il a été étudié en premier à l'aide des précurseurs décrits à la section 1.3.2 et l'acide aminé glycine a été employé dans le but d'obtenir une méthode pouvant s'étendre à un grand nombre d'acides aminés. Les nombreuses tentatives de synthèse se sont avérées non-fructueuses. Les groupements amine et carboxylate de la glycine ne semblent donc pas stabiliser le motif $[M=O]^{+3}$. Notre choix s'est alors porté sur l'acide aminé histidine, qui contient le groupement fonctionnel imidazole. D'ailleurs, ce dernier a déjà été employé avec succès comme ligand dans des complexes dioxo de technétium(V)¹¹¹ et de rhénium(V).^{112,113} Cette approche, qui s'est avérée un succès, est expliquée dans le premier article au chapitre 2.

L'acide aminé méthionine a également été essayé. Ce dernier contient un groupement thioéther, constituant ainsi un moyen commode d'introduire des ligands soufrés qui ne nécessitent aucune protection. Bien que la complexation du ligand ait été infructueuse avec le technétium-99, des composés monosubstitués de rhénium(V) ont été obtenus et font l'objet du second article présenté au chapitre 3. Des études de réactivité avec la pyridine ont été effectuées et sont également décrites dans cet article. Le groupement thioéther est facilement déplacé. De plus, la coordination de ce groupement crée un centre chiral au niveau de l'atome de soufre, produisant ainsi deux diastéréoisomères complètement caractérisés dans l'article.

Comme la présence d'isomères n'est pas désirée dans le développement de ligands bifonctionnels,³⁵ nous nous sommes tournés vers l'utilisation de dipeptides contenant l'histidine comme ligands. Les dipeptides ayant le fragment histidine en position N-terminale ont montré des résultats prometteurs et la synthèse de

composés de rhénium(V) avec ces derniers est le sujet du troisième article présenté au chapitre 4.

Par ailleurs, afin de recueillir des renseignements sur le mode d'action des composés du système biologique, il faut préciser les transformations que subit le composé avant d'atteindre la cellule. Ces transformations impliquent souvent des processus oxydo-réducteurs et peuvent donner une idée de la stabilité du composé. Le chapitre 5 décrit l'étude électrochimique des composés $\text{ReOX}_2(\text{his})$ et $\text{ReOX}_2(\text{met})$ effectuée dans le laboratoire du professeur Paul-Louis Fabre (Université Paul Sabatier), qui est un spécialiste, entre autres, dans le domaine de l'électrochimie des complexes de coordination.

Les complexes de rhénium obtenus dans le cadre de ce projet sont intéressants du point de vue radiopharmaceutique en autant qu'ils puissent se comporter convenablement en milieu biologique. Profitant de l'étroite collaboration entre le groupe de recherche du Dr. Michèle Dartiguenave de l'Université Paul Sabatier et du Dr. Yvon Coulais de l'hôpital Purpan à Toulouse, des essais de réactivité entre le technétium-99m et les ligands histidine, His-Ala et Ala-His ont été effectués dans les conditions standard employées dans les hôpitaux et en utilisant deux motifs différents, soient $[\text{Tc}=\text{O}]^{+3}$ et $[\text{Tc}\equiv\text{N}]^{+2}$. Les résultats sont décrits au chapitre 6. Ce chapitre contient également les essais de complexation du ligand histidine avec technétium-99. Un complexe du type $^{99}\text{TcOCl}_2(\text{his})$ a été obtenu et caractérisé par spectroscopies infrarouge et RMN.

Le chapitre 7 constituera une conclusion récapitulant l'ensemble des travaux effectués ainsi que les perspectives d'avenir s'y rattachant.

Chapitre 2: Complexes oxo du rhenium(V) contenant l'acide aminé histidine

Article 1

« Oxorhenium(V) Complexes with the Non-Sulfur Containing Amino Acid Histidine. »

Christian Tessier, Fernande D. Rochon* et André L. Beauchamp

Inorg. Chem. **2002**, *41*, 6527-6536.

* Université du Québec à Montréal

Abstract

Equivalent amounts of $\text{ReOX}_3(\text{OPPh}_3)(\text{Me}_2\text{S})$ (where $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$) and L-histidine (L-hisH) in acetonitrile yield $\text{ReOX}_2(\text{L-his})$, in which the amino acid monoanion is N,N,O-tridentate. X-ray diffraction work on both compounds shows that the three donors occupy a face in a distorted octahedron and the carboxylate oxygen is coordinated *trans* to the $\text{Re}=\text{O}$ bond. The 2:1 complex $[\text{ReO}(\text{L-his})_2]\text{I}$ is obtained by reacting 2 equiv of L-histidine with $\text{ReO}_2\text{I}(\text{PPh}_3)_2$ in methanol in the presence of NaOCH_3 . ^1H NMR spectroscopy indicates that these complexes contain one N,N,O-tridentate histidine anion coordinated as above and one N,N-bidentate histidine anion, whose carboxylate group is free. By refluxing $\text{ReOX}_2(\text{L-his})$ in methanol, the carboxylic groups esterify and two octahedral units condense into an oxo-bridged dinuclear complex $\{\text{ReOX}_2(\text{L-hisMe})\}_2\text{O}$ containing N,N-bidentate histidine methyl ester. The $\text{O}=\text{Re}-\text{O}-\text{Re}=\text{O}$ backbone is approximately linear and the two $\text{ReOX}_2(\text{L-hisMe})$ units are related by a twofold axis through the central oxygen. Crystals of $\{\text{ReOBr}_2(\text{L-hisMe})\}_2\text{O}$ consist of an ordered phase containing two of the possible diastereoisomers in a 1:1 ratio. ^1H NMR spectra of these crystals include two sets of signals, consistent with the presence of two isomers with C_2 symmetry, and the spectra of the non-recrystallized material confirm that these are the only two isomers formed.

KEYWORDS: rhenium complexes, histidine, radiopharmaceuticals

Introduction

The radioactive ^{99m}Tc isotope is the most widely used imaging agent in nuclear medicine.¹⁻³ Since no stable isotopes are available for this element, rhenium was largely used as a model to develop its chemistry. However, in the past decade, rhenium has been attracting increasing attention for itself, because radioactive Re nuclei have shown promising results as radiotherapeutic agents.⁴

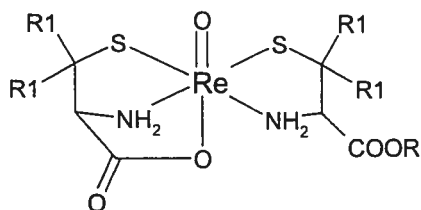
Specific targeting is achieved by adjusting the environment of the Tc or Re centers. Most of the currently FDA-approved Tc imaging agents are so-called *technetium essentials*. In such systems, the radionucleus is coordinated with relatively simple ligands not necessarily found in normal biological systems and the biodistribution depends on the overall physical and chemical properties of the complexes. To improve specificity, biologically active molecules (BAM), such as receptor agonist or antagonist or monoclonal antibodies,¹ are being considered as carriers. These molecules are labeled with ^{99m}Tc either by binding the radionucleus directly to the BAM or by anchoring it to the BAM via a bifunctional coupling agent (BFCA).³ Amino acids and small peptides are promising ligands to bind Tc or Re, since they can be considered for any of the above strategies.^{1,5,6} A significant advantage of using small peptides as BFCA lies in the easy attachment of the chelating agent via solid-phase peptide synthesis.

Several amino-acid complexes of rhenium in low oxidation states have been reported.⁷⁻¹⁰ Recently, from the versatile starting material $[\text{NEt}_4][\text{fac-ReCl}_3(\text{CO})_3]$, Alberto and coworkers⁶ obtained the tridentate histidine complex $\text{Re}(\text{CO})_3(\text{his-N,N,O})$,[†] whose characterization has been briefly described. Less is known about the higher oxidation states.^{11,12} Oxorhenium(V) monomers were prepared with cysteine, penicillamine¹³⁻¹⁵ and their methyl esters.¹⁶⁻¹⁸

[†] To follow the replacement of the acidic proton of histidine, the unionized molecule is represented as hisH, the monoanion by his, and the methyl ester by hisMe. A similar convention is applied to the amino acids cysteine (cysH₂) and penicillamine (penH₂) discussed later.

Besides the Re=O moiety, these compounds contain two ligands, one tridentate-S,N,O and the other bidentate-S,N (chart 2.1).

Chart 2.1.



R1	R	Ligand
CH ₃	H	D-penicillamine
CH ₃	CH ₃	D-penicillamine Me ester
H	H	L-cysteine
H	CH ₃	L-cysteine Me ester

Most of the Tc(V)-labeled peptides contain a thiolate sulfur donor.³ Thiol-containing peptides present a serious inconvenience in radiopharmacy: they are unstable in the free form and must be protected during storage, leading to a reduced labeling efficiency and specific activity of the Tc-labeled biomolecule. For an N₄ donor set, such as the Gly-Ala-Gly-Gly tetrapeptide,¹⁹ this protection step is unnecessary. We are considering histidine-containing peptides, which can be stored in a non-protected form, as alternative ways of labeling the biological molecules with Tc or Re radionuclei. The present paper deals with the first step of this study, namely the reactivity of rhenium(V) with histidine. The compounds described here are the first rhenium(V) complexes to be prepared and fully characterized with a non-sulfur containing amino acid.[‡]

[‡] Some of the results reported here were described in a very preliminary form in a conference proceeding.²⁰

Experimental

Reactants and methods.

KReO₄ (Aldrich), the amino acids (Aldrich), the solvents and all other chemicals were used as received. Deuterated solvents were purchased from CDN Isotopes. The starting materials ReOX₃(OPPh₃)(Me₂S)^{21,22} (X = Cl⁻ or Br⁻) and ReIO₂(PPh₃)₂²³ were prepared following published procedures.

¹H NMR spectra were recorded at 300 MHz on a Bruker AMX-300 spectrometer in deuterated methanol or DMSO. The solvent signals ($\delta = 3.31$ and 2.50 ppm for CD₃OD and (CD₃)₂SO, respectively) were used as internal references. IR spectra were recorded from 4000 to 450 cm⁻¹ on a Perkin-Elmer 1750 FTIR spectrometer as KBr pellets. Elemental analyses were performed at the Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal. Mass spectra were recorded in the FAB⁺ mode as nitrobenzylic alcohol solutions at the Centre Régional de Spectrométrie de Masse de l'Université de Montréal.

Preparative work.

The ¹H NMR and IR data for the complexes are provided in Tables 2.2, 2.3 and S-1 (supporting information).

ReOCl₂(L-his-N,N,O) (1). ReOCl₃(OPPh₃)(Me₂S) (65 mg, 0.10 mmol) is suspended in acetonitrile (15 mL), L-hisH (15.8 mg, 0.10 mmol) is added, and the green suspension is refluxed for 3 h. The light-blue solution is filtered to remove the small amount of light-green precipitate and the solution is evaporated to dryness. The oily residue is dissolved in a minimum of acetonitrile and precipitated with benzene. The solid is washed with benzene and dried in vacuo. Lattice benzene is not completely removed by overnight pumping. Yield: 56 %. Anal. Calcd for ReCl₂O₃N₃C₆H₈^{1/12}C₆H₆: C 18.00, H 1.98, N 9.69. Found: C 18.04, H 1.87, N 9.98. FAB⁺-MS: $m/z = 428$ (M+H⁺).

ReOBr₂(L-his-N,N,O) (2). The above procedure for ReOCl₂(L-his) is applied starting with ReOBr₃(OPPh₃)(Me₂S). No light-green precipitate appears. Yield: 49%. Anal. Calcd for ReBr₂O₃N₃C₆H₈·¹/₃C₆H₆: C 17.72, H 1.86, N 7.75. Found: C 17.72, H 1.82, N 7.47. FAB⁺-MS: *m/z* = 518 (M+H⁺).

[ReO(L-his-N,N,O)(L-his-N,N)]I (3). L-hisH (31.6 mg, 0.20 mmol) and CH₃ONa (0.20 mL of a 3 % solution in methanol, 0.10 mmol) are dissolved in methanol (20 mL) with heating. ReIO₂(PPh₃)₂ (88.5 mg, 0.10 mmol) is then added and the solution is refluxed. The purple suspension turns green after 5 min and refluxing is continued for 90 min. The solution is evaporated to dryness without heating, affording an oily residue. Dissolution in a minimum of methanol and precipitation with ether yields a green powder, which is washed with ether and dried in vacuo. Yield: 73 %. Anal. Calcd for ReO₅N₆C₁₂H₁₆I·CH₃OH: C 23.32, H 3.01, N 12.55. Found: C 23.46, H 3.04, N 12.60. FAB⁺-MS: *m/z* = 512 (M⁺).

[{OReCl₂(L-hisMe)}₂(μ-O)] (4). ReOCl₂(L-his) is refluxed in methanol for 20 h, affording a light-green precipitate which is filtered off, washed with methanol, and dried in vacuo. Yield: 27 %. Anal. Calcd for Re₂Cl₄O₇N₆C₁₄H₂₂·¹/₂CH₃OH: C 19.00, H 2.64, N 9.17. Found: C 19.05, H 2.63, N 9.16.

A small crystalline sample of the corresponding bromo analogue was obtained by the same method and used for an X-ray diffraction study.

Crystallographic Measurements and Structure Determination.

Blue crystals of ReOCl₂(L-his)·¹/₂H₂O (1) and ReOBr₂(L-his)·¹/₂H₂O (2) were obtained by recrystallization in acetonitrile, whereas light-green crystals of {ReOBr₂(L-hisMe)}₂O·¹/₂CH₃OH (4) precipitated when crystals of 2 dissolved in methanol were left in the refrigerator for two weeks.

Crystal 1 was studied on an Enraf-Nonius CAD-4 diffractometer operating with CuKα radiation. A Bruker P4 diffractometer controlled by the XSCANS²⁴

program with MoK α radiation was used for **2** and **4**. The intensity data, which were collected at room temperature, were corrected for absorption and the effects of Lorentz and polarization. The SHELXTL²⁵ system was used for all calculations and drawings. The coordinates of the Re atoms were determined from a Patterson map and the positions of all other nonhydrogen atoms were found by the standard Fourier method. The structures were refined on F_o^2 using all reflections. The H atoms were fixed using a riding model with $U_{\text{iso}} = 1.2 \times U_{\text{eq}}$ of the supporting atom (1.5 for methyl or hydroxyl groups). The crystal data are listed in Table 2.1.

Table 2.1. Crystallographic data

Crystal	1	2	4
	ReOCl ₂ (L-his) ·½H ₂ O	ReOBr ₂ (L-his) ·½H ₂ O	{ORE(L-hisMe)Br ₂ } ₂ O ·½CH ₃ OH
Chem. formula	C ₆ H ₉ Cl ₂ N ₃ O _{3.5} Re	C ₆ H ₉ Br ₂ N ₃ O _{3.5} Re	C _{14.5} H ₂₄ Br ₄ N ₆ O _{7.5} Re ₂
M _w	436.26	525.18	1094.44
Space group	P4 ₁ 2 ₁ 2 (No. 76)	P4 ₁ 2 ₁ 2 (No. 76)	I2 (No. 5)
a (Å)	12.097(9)	12.250(2)	15.349(3)
b (Å)			9.686(2)
c (Å)	15.843(11)	16.020(5)	18.658(4)
β (deg)			102.74(3)
Volume (Å ³)	2318(2)	2404.0(9)	2705.6(10)
Z	8	8	4
ρ _{calcd} (g cm ⁻³)	2.500	2.902	2.687
μ (mm ⁻¹)	24.778	16.754	14.894
λ (Å)	1.54178	0.71073	0.71073
Crystal size (mm)	0.54 x 0.47 x 0.21	0.38 x 0.31 x 0.16	0.12 x 0.11 x 0.03
Measured reflections	21779	4882	13077
Ind. reflections (R _{int})	2208 (0.188)	2349 (0.073)	6230 (0.089)
Ranges of <i>h</i> , <i>k</i> , <i>l</i>	-14 ≤ <i>h</i> ≤ 14 -14 ≤ <i>k</i> ≤ 14 -19 ≤ <i>l</i> ≤ 19	-15 ≤ <i>h</i> ≤ 0 -15 ≤ <i>k</i> ≤ 0 -19 ≤ <i>l</i> ≤ 15	-19 ≤ <i>h</i> ≤ 19 -12 ≤ <i>k</i> ≤ 12 -24 ≤ <i>l</i> ≤ 24
R ₁ ^a	0.0332	0.0414	0.0489
wR ₂ ^b	0.0891	0.0739	0.0940
S ^c	1.087	1.027	0.994
Flack	-0.04(3)	-0.03(3)	0.03(3)

^a For data with $I > 2\sigma(I)$: $R_1 = \Sigma(|F_o| - |F_c|) / \Sigma|F_o|$, ^b All data: $wR_2 = [\Sigma(w(F_o^2 - F_c^2)^2) / \Sigma(w(F_o^2)^2)]^{1/2}$, ^c $S = [\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2] / (N_{\text{reflns}} - N_{\text{params}})]^{1/2}$

Structure resolution presented no particular problems for 1 and 2, but 4 required considerable effort. The systematic absences suggested space group $C2/c$ or Cc . Even though these groups were not consistent with the presence of chiral L-histidine, the heavy-atom method in space group $C2/c$ led to a reasonable unit cell containing four equivalent oxo-bridged $\{O=ReBr_2(\text{hisMe-N,N})\}_2O$ molecules. The central oxo group lied on a crystallographic twofold axis that rotated the two $O=ReBr_2(\text{hisMe-N,N})$ fragments into one another. After refinement, a few atoms showed relatively large thermal parameters and the methylene carbon of histidine was disordered over two positions, above and below the mean plane through the chelate ring. Since the presence of a chiral ligand was consistent with neither $C2/c$ nor Cc , it was concluded that the true space group should have lower symmetry and that the departure from higher symmetry was produced by a very small amount of electron density, located in the immediate environment of the chiral carbon. This portion would represent too small a contribution to the $h0l$ odd reflections to produce intensities above background in this subset of reflections and provide direct evidence that the c glide planes were absent. The space group obtained by discarding the inconsistent glide planes and inversion centers is $C2$. Resolution in this space group led to essentially the same structure as above, except that the two molecules related by the inversion center in the $C2/c$ model became nonequivalent, occupying distinct special positions ($2a$ and $2b$) on symmetry-independent twofold axes. Again, two peaks occurred in the Fourier map about the methylene carbon of both molecules (C16 and C26). The site consistent with the chirality of L-histidine in the first molecule was selected for C16, whereas no coordinates were initially supplied for C26 in the other molecule. In the next Fourier map, a single peak appeared for C26, corresponding to chirality L. The $C2$ cell ($\beta = 121.68^\circ$) was transformed into the equivalent $I2$ cell ($\beta = 102.74^\circ$) to minimize the correlations due to the large β angle in the least-squares refinement. Nevertheless, great care had to be taken to control the progression of refinement, since high correlations remained between the two independent but

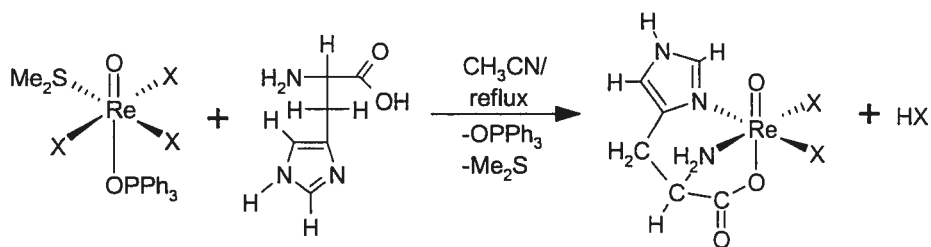
very similar molecules. The Flack parameter of 0.03(3) confirmed that the chirality was correct.

Results

Monosubstituted complexes.

Refluxing one equiv of histidine with $\text{ReOX}_3(\text{OPPh}_3)(\text{Me}_2\text{S})$ in acetonitrile affords the neutral monosubstituted compounds $\text{ReOX}_2(\text{L-his-N,N,O})$ (scheme 2.1), where $\text{X} = \text{Cl}$ and Br . The blue complexes are soluble in acetonitrile and isolated by precipitation with benzene. The elemental analysis and the mass spectra (m/z and isotopic distribution of the parent peak) are consistent with the above composition, which is confirmed by a crystallographic study (see below) showing that the histidine ligand is tridentate.

Scheme 2.1.



The infrared spectra of the chloro and bromo complexes are almost superimposable. The wavenumbers and partial tentative assignments are provided in Table S-1. The $\nu(\text{Re}=\text{O})$ vibration should produce a strong band at 945-1067 cm^{-1} .²⁶ Strong peaks are indeed observed at 988 and 1008 cm^{-1} , but their assignments are uncertain. Bands due to imidazole vibrations have been identified at 980-990 and 1010-1030 cm^{-1} for Cr(III) complexes,^{27,28} and at 960-970 and 1020-1030 cm^{-1} for aqueous solutions of complexes with M^{2+} cations.²⁹ In the present case, the 988 cm^{-1} component is believed to correspond to a ring mode, whereas the frequency of the $\nu(\text{Re}=\text{O})$ vibration would be 1008 cm^{-1} , similar to the

one reported for the $[\text{ReOCl}_2(\text{OPPh}_3)(2,2'\text{-biimidazole})]^+$ cation (1000 cm^{-1}).³⁰ This interpretation would be consistent with the IR spectrum of the $[\text{ReO}(\text{L-his-N,N,O})(\text{L-his-N,N})]\text{I}$ complex below, which also contains histidine but exhibits no band at $\sim 1008\text{ cm}^{-1}$. This frequency is slightly high for $\nu(\text{Re}=\text{O})$, but much lower than the one reported for the five-coordinate species $[\text{ReOCl}_4]^-$ (1067 cm^{-1}).³¹

Upon coordination, the $\nu(\text{N-H})$ region changes drastically, as the very broad band of free histidine at $\sim 3000\text{ cm}^{-1}$ splits into sharper components at $3210/3130/3050/2930\text{ cm}^{-1}$ due to $\nu_a(\text{NH}_2)$, $\nu_s(\text{NH}_2)$ and imidazole $\nu(\text{N-H})$ motions. The $\delta(\text{NH}_2)$ mode appears as a medium band at $\sim 1590\text{ cm}^{-1}$ and the twisting vibration produces a medium, slightly broadened feature at 1168 (Cl) or $1182\text{ (Br)}\text{ cm}^{-1}$.²⁷ The $\nu_{as}(\text{CO}_2)$ vibration is readily identified as the very strong and sharp peak at 1690 cm^{-1} , whereas the $\nu_s(\text{CO}_2)$ counterpart is believed to correspond to the medium peak at 1373 cm^{-1} . These displacements in opposite directions with respect to the free carboxylate vibrations (1579 and 1412 cm^{-1})²⁹ are typical of carboxylate coordination.²⁷ The large shifts observed here suggest the presence of an ester-like carboxylate, whose vibrations are probably better described as $\nu(\text{C}=\text{O})$ and $\nu(\text{C}-\text{O})$. A well-defined medium band at $\sim 597\text{ cm}^{-1}$ could be due to a deformation mode of the coordinated carboxylate.²⁸ The spectra include a number of vibrations originating from the imidazole ring, but no characteristic changes that could be used as diagnostic for imidazole coordination were detected.

The NMR data for the complexes and free histidine are listed in Table 2.2. The protons are numbered according to chart 2.2. No signals are observed for the labile N-H protons because of fast exchange with the solvent (CD_3OD). The C_7 chiral carbon makes the H_6/H_6' protons diastereotopic. In free histidine, the $^2\text{J}(\text{H}_6-\text{H}_6')$ coupling constant is much smaller than the chemical shift difference, so that a near-first-order spectrum is observed with modifications only on the intensity

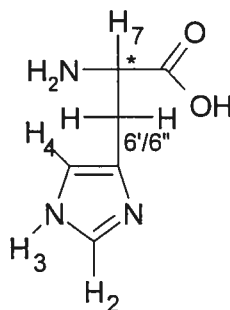
distribution in the AMX pattern. Upon protonation or coordination, the chemical shift difference becomes smaller and a second-order ABX pattern is observed. The data given in Table 2.2 were determined from simulation and refinement with the NUTS program.³² Upon coordination, all signals shift to lower field, which is consistent with a net reduction of electron density in histidine. General downfield shift is not a reliable diagnostic for ligand coordination, since protonation has the same effect. For instance, the aromatic signals are deshielded roughly to the same extent by protonation and coordination. However, the H₇ signal appears to be a valid probe for coordination, since the deshielding is much larger for the complexes than for protonated histidine.

Table 2.2 ¹H NMR chemical shifts (ppm) and coupling constants (Hz)^a

Complex	H ₂	H ₄	H _{6/6''}	$\Delta\nu^b$	² J (H _{6''} -H _{6'''})	H ₇	³ J (H _{6/6''} -H ₇)
L-Histidine	7.620d	6.953d	3.216dd 3.004dd	64	15.32	3.765dd	4.09 8.42
L-His-HCl	8.585d	7.328d	3.279 ^c 3.215 ^c	22	15.59	3.915dd	6.04 6.93
ReOCl ₂ (L-his)	8.745d	7.332d	3.660 ^c 3.612 ^c	15	17.55	4.582t ^c	4.02 3.23
ReOBr ₂ (L-his)	8.947d	7.321d	3.696 ^c 3.648 ^c	14	17.38	4.485t ^c	3.90 3.75
[ReO(L-his) ₂]I	8.678d	7.259d	3.532dd 3.181dd	105	14.97	4.679dd	4.03 4.86
	8.522d	7.373d	3.557d ^c			4.363 t ^c	3.63 ^d

^aIn CD₃OD. ^b $\Delta\nu$ (H₆-H_{6''}) ^cSecond order signal. Data obtained by refinement with program NUTS.³² ^dJ_{average}

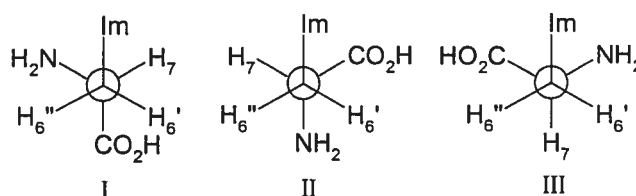
Chart 2.2.



The ${}^3J(\text{H}_6\text{-H}_7)$ and ${}^3J(\text{H}_6''\text{-H}_7)$ coupling constants are commonly used to provide information on amino acid conformations.³³ Obviously, tridentate coordination to the non-labile Re center precludes conformational freedom in the present case (see the crystallographic work below), but for future use on less restricted systems, we wanted to verify whether the observed conformation could be predicted from the procedure applicable to free amino acids.

The three rotamers for free histidine are shown in chart 2.3 and their populations can be calculated from the equations below.³³ The three populations determined by this method were found to be roughly equal in water for free neutral histidine and for its protonated form.³⁴

Chart 2.3.



$$P_I = \frac{{}^3J(\text{H}_6'\text{-H}_7) - J_g}{J_t - J_g} \quad [1]$$

$$P_{II} = \frac{{}^3J(\text{H}_6''\text{-H}_7) - J_g}{J_t - J_g} \quad [2]$$

$$P_{III} = 1 - P_I - P_{II} \quad [3]$$

$$P_{III} = 1 - \frac{{}^3J(\text{H}_6'\text{-H}_7) + {}^3J(\text{H}_6''\text{-H}_7) - 2J_g}{J_t - J_g} \quad [3a]$$

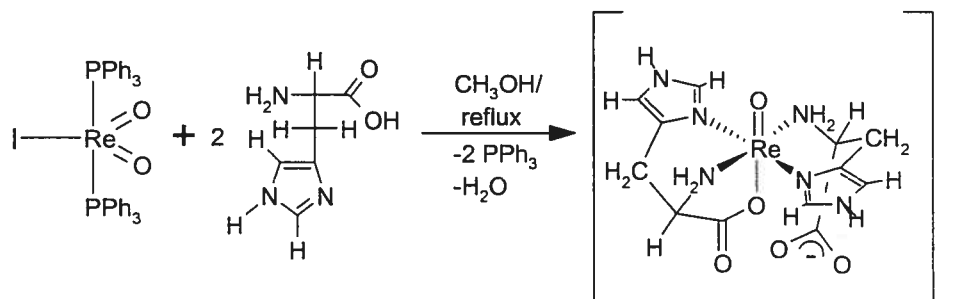
If populations P_I and P_{II} are to be determined individually, the H_6' and H_6'' signals must be assigned correctly, but even when they are not, the population P_{III} , which is the one corresponding to the tridentate histidine in the complex, can always be calculated because it depends only on the *sum* of the coupling constants (eq. 3a). Since conformation III is imposed by the facial tridentate coordination, P_{III} should be unity. From the standard J_t (13.3 Hz) and J_g (2.4 Hz) constants proposed by

Martin³⁵ for *trans* and *gauche* interactions, respectively, a value of 0.78 is obtained for P_{III} for the chloro complex and 0.74 for the bromo analogue. These departures from unity likely reflect the fairly large deviations of the coordinated ligand from the idealized conformation III.

Disubstituted complex.

Refluxing $\text{ReIO}_2(\text{PPh}_3)_2$ with two equiv of histidine in methanol affords a green solution containing a complex of formula $[\text{ReO}(\text{L-his-N,N,O})(\text{L-his-N,N})]\text{I}$ (scheme 2.2), where both ligands are formally monoanionic, but one is tridentate and the other bidentate. Complexes with this stoichiometry have been reported for penicillamine (penH_2) and cysteine (cysH_2),¹³⁻¹⁸ where the arrangement in the equatorial plane (perpendicular to $\text{O}=\text{Re}-\text{O}$) is *cis,cis* (chart 2.1). In our complex, the configuration is believed to be *trans,trans*. A *cis,cis* arrangement would lead to very short contacts between the H_2 atoms of the two coplanar imidazole moieties and this geometry has not been observed so far in crystal structures of bis-histidine complexes.³⁶⁻⁴⁹

Scheme 2.2.



Elemental analysis and mass spectrometry are consistent with the formula proposed. In the IR spectrum, the $\nu(\text{Re}=\text{O})$ vibration is observed as a very strong band at 960 cm^{-1} , whereas the nearby ligand bands appear weakly at 985 and 1038 cm^{-1} . Since both tridentate and bidentate ligands are present, the IR spectrum is

more complex and poorly resolved. A very broad band (100 cm^{-1} at half height), whose maximum at 1660 cm^{-1} likely corresponds to the ν_{as} mode of the coordinated carboxylate, shows distinct shoulders at 1620 cm^{-1} (free carboxylate) and 1580 cm^{-1} ($\delta(\text{NH}_2)$). By comparison with the above 1:1 complexes, the medium band at 1383 cm^{-1} is assigned to the $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2)$ mode of the coordinated ligand, whereas the corresponding vibration of the free carboxylate probably contributes to the band at 1433 cm^{-1} , which should also include contributions from ring stretching and/or $\rho(\text{CH}_2)$ motion. The NH_2 twisting vibration (1162 cm^{-1}) occurs at the same place as in the 1:1 complexes above, as does the well-defined band at 592 cm^{-1} , likely due to a deformation mode of the coordinated CO_2 group.

Two sets of equal intensity ^1H NMR signals (Table 2.2) indicate that the two nonequivalent ligands do not exchange. The signals were correlated by 2D COSY spectra. The imidazole protons are shifted downfield as above. For the aliphatic protons, one of the ligands gives rise to an AMX pattern, while accidental coincidence for $\text{H}_{6'}$ and $\text{H}_{6''}$ leads to an A_2X pattern (and a single $^3J_{\text{av}}(\text{H}_{6'/6''}-\text{H}_7)$ constant) for the other. In the latter case, by setting the sum [$^3J(\text{H}_{6'}-\text{H}_7) + ^3J(\text{H}_{6''}-\text{H}_7)$] equal to $2 \times ^3J_{\text{av}}(\text{H}_{6'/6''}-\text{H}_7)$ in eq. 3a, the population of rotamer III was determined to be 0.77, whereas the AMX pattern gave a P_{III} value of 0.63. In one case, the non-unity value can be ascribed as above to the distortion induced by facial tridentate coordination, but the other likely reflects that the bidentate ligand does not exist only in conformation III. At any rate, the two sets of signals cannot be assigned individually from conformational considerations. Our assignments are based on the influence of carboxylate coordination on H_7 . Since metal-carboxylate binding should reduce electron density on H_7 , the lower-field H_7 signal is assigned to the tridentate ligand. This interpretation is supported by the results obtained by Marzilli and co-workers⁵⁰ for $\text{ReO}(\text{D-pen-S,N,O})(\text{D-penH-S,N})$. In the latter compound, the bidentate ligand was identified unambiguously since it adopts conformation I, where the presence of a $\text{H}_7-\text{C}_7-\text{N}-\text{H}$ torsion angle of $\sim 180^\circ$ produces a large $^3J(\text{H}_7-\text{NH})$ coupling observable in the spectrum taken in DMSO.

These authors found that metal coordination shifts the H₇ proton of the tridentate ligand downfield with respect to the bidentate ligand, whose carboxylic group is not deprotonated. If carboxylate coordination makes H₇ less electron rich in the penicillamine complex even though the free carboxylic group is not deprotonated, the reduction of electron density should be greater here, where the free carboxylate group of the bidentate ligand is anionic. Thus, our lower-field H₇ signal, and those of the correlated protons, can safely be assigned to the tridentate histidine.

The predominance of conformation III for the N,N'-bidentate histidine in [ReO(L-his)₂]⁺ is not unreasonable, since conformations I or III are equally represented in crystal structures (Table S-2). Considering that the preference of ReO(D-pen-S,N,O)(D-penH-S,N) for conformation I was noted in DMSO, we considered the possibility that the CD₃OD solvent used here could be the factor stabilizing conformation III. However, spectral data for the related ReO(L-cys-S,N,O)(L-cysH-S,N) compound (supporting information) indicated that the bidentate ligand retains conformation I in both DMSO and CD₃OD. Therefore, the different conformation for the histidine complex must be due to intrinsic features of the molecule, such as the different flexibility of the equatorial chelate ring, which is five-membered in ReO(pen)(penH) and ReO(cys)(cysH), but six-membered in [ReO(L-his)₂]⁺. On the other hand, electrostatic and hydrogen-bonding interactions should differ appreciably, since the carboxylate group of L-histidine is anionic, but protonated in the complexes of the S-containing amino acids.^{34,35,51}

Our many attempts to obtain crystals for X-ray work failed. Slow evaporation of the methanol solution afforded an oily residue. Vapor diffusion of ether into a methanol solution or addition of a large anion like BPh₄⁻ gave no precipitate. Crystallization from aqueous solutions was ruled out since [ReO(L-his)₂]⁺ decomposed.

Oxo-bridged dimers.

When left in methanol, the monosubstituted complex $\text{ReOCl}_2(\text{L-his})$ produced a light-green precipitate, insoluble in most common solvents except DMSO and DMF. The reaction could be accelerated by addition of HCl, but ^1H NMR spectroscopy indicated that side-products formed. The color and insolubility of the solid, as well as the very strong multi-component IR band at $\sim 695\text{ cm}^{-1}$ (Re–O–Re stretch), suggested an oxo-bridged dimer (scheme 2.3).⁵² The ^1H NMR spectrum in DMSO (Table 2.3) showed a sharp signal at *ca.* 3.8 ppm for a methyl-ester group, indicating that the histidine ligand had esterified. The presence of an ester group was also supported by the strong $\nu(\text{C}=\text{O})$ band occurring at high wavenumber (1712 cm^{-1}) and a weak band at 1021 cm^{-1} for the ester $\nu(\text{O}-\text{CH}_3)$ mode.⁵³ The remainder of the IR spectrum was not very different from the one of $\text{ReOCl}_2(\text{L-his})$. Elemental analysis was consistent with the compound being $\{\text{OReCl}_2(\text{L-hisMe})\}_2(\mu\text{-O})$. The corresponding bromo complex was not isolated on a preparative scale, but considering the very close similarity of their NMR spectra, the chloro and the bromo compounds must have the same structure.

Scheme 2.3.

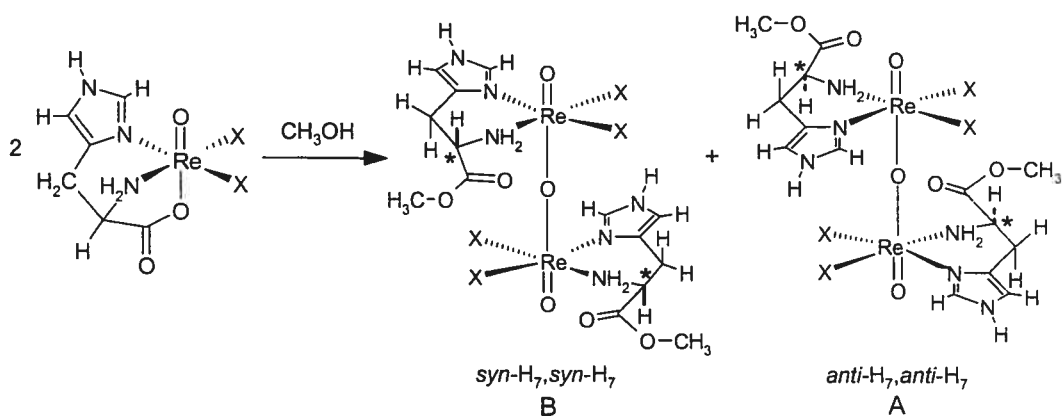


Table 2.3. ^1H NMR chemical shifts for the oxo-bridged dimers $\{\text{ORe}(\text{L-hisMe})\text{X}_2\}_2\text{O}$ (ppm).

X		H ₂	H ₃	H ₄	H _{6''}	H _{6'}	H ₇	H _{2'}	H _{2''}	O-CH ₃ ^a
Cl	(B)	8.370s	12.990s	7.305s	2.868dd	3.485d	4.140''t''	6.871d	6.941''t''	3.824s
	(A)	8.126s	13.116s	7.465s	3.564''t''	3.278d	3.455''t''	8.904d	5.391''t''	3.801s
Br	(B)	8.663s	13.021s	7.305s	2.862dd	3.473d	4.120''t''	6.869d	7.172''t''	3.803s
	(A)	8.423s	13.141s	7.466s	3.605''t''	3.197d	3.432''t''	9.048d	5.397''t''	3.775s

^aThe methoxy signals could not be assigned individually to A or B

The NMR spectrum contained two sets of histidine signals, which could be consistent with the presence of two nonequivalent ligands in the molecule. However, the crystallographic work on $\{\text{OReBr}_2(\text{L-hisMe})\}_2(\mu\text{-O})$ (see below) showed that the compound was an uncommon stoichiometric mixture (1:1 ratio) of the diastereoisomers illustrated in scheme 2.3, arranged in a perfectly ordered manner. These diastereoisomers will be labeled *syn* or *anti*, depending on the orientation of H₇ (on the chiral carbon *) relative to the Re=O bond. Each isomer possesses a C₂ axis through the central oxygen and perpendicular to the O=Re-O-Re=O backbone. In agreement with the two halves of the molecule being equivalent for each isomer, two sets of signals are observed. The absence of extra signals shows that no other isomer is present. The signals belonging to each set were correlated from a 2D COSY spectrum. Selective irradiation was also used to unravel the complex 3.1–3.6 ppm region, where several signals overlap the residual water peak. The imidazole N-H protons occur as sharp signals at ~13 ppm, whereas the four ring C-H protons give rise to high intensity singlets in the 7-9 ppm range. Details on the assignments of the aliphatic protons are provided as supporting information.

Each coherent set of signals is tentatively assigned to one of the two isomers observed in the crystals by assuming that a certain conformational freedom exists in solution. Indeed, although the solid-state conformation is assumed to be predominant in solution, rotation of the two halves of the molecule about the O=Re-O-Re=O axis in solution likely brings momentarily the two

histidine ligands above one another. In this transitory structure, protons pointing towards the inside of the molecule should be selectively shielded by the anisotropic effect of the imidazole ring. In the *anti*-H₇,*anti*-H₇ isomer, both H₇ protons are pointing towards the center of the molecule. Therefore, the set of signals A (Table 2.3) is assigned to this isomer, since H₇ is more shielded (3.45 ppm) than in the other isomer (4.14 ppm, set B), where the H₇ protons are *syn* to the Re=O bond and pointing outward. This assumption also holds for the H₆^{ax} protons, which lie *trans* to H₇. As expected, they exhibit the opposite effect: the H₆^{ax} protons in the *syn*-H₇,*syn*-H₇ isomer are observed upfield (2.87 ppm, set B) from those of the *anti*-H₇,*anti*-H₇ isomer (3.56 ppm, set A). This simple pattern is not followed by the NH₂ signals: although the H₂^{ax} proton in the *syn*-H₇,*syn*-H₇ isomer are *anti* to the Re=O bond, they are less shielded (6.94 ppm) than those of the *anti*-H₇/*anti*-H₇ isomer (5.39 ppm). However, the N–H resonances are expected to be more sensitive to the nearby Re=O bond than to the more remote imidazole moiety in the other ligand.

Crystal structures.

ReOCl₂(L-his-N,N,O) (1).

The crystals contain the distorted octahedral molecule shown in Figure 2.1, where the histidine ligand is N,N,O-tridentate. The NH₂ group, a non-deprotonated imidazole and two chloro ligands occupy the equatorial plane, whereas a carboxylate oxygen is located *trans* to the Re=O bond in the axial direction. This *trans* O=Re–O(carboxylate) arrangement has been observed in various systems, such as ReO(pen-S,N,O)(penH-S,N),¹⁴ ReO(cys-S,N,O)(cysH-S,N),¹⁵ their methyl-ester derivatives¹⁶⁻¹⁸ (for the tridentate ligand) and cysteine derivatives such as ethylene-di-L-cysteine (LL-ECH₆).⁵⁴ An exception is the *syn*-ReO(DL-ECH₃) compound, where the carboxylate oxygen lies in the equatorial plane and an NH₂ group is *trans* to the Re=O bond.⁵⁵

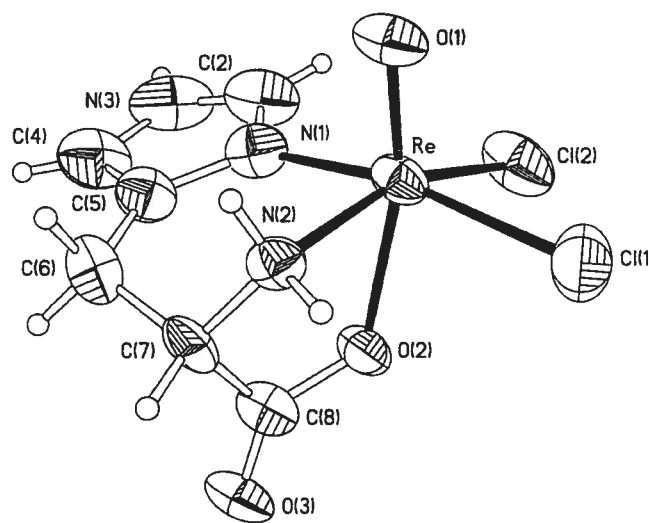


Figure 2.1. ORTEP drawing of $\text{ReOCl}_2(\text{L-his-N,N,O})$. Ellipsoids correspond to 40 % probability.

This structure is the first example of a transition metal M(V) complex with histidine. A related vanadium(IV) compound $[\text{NMe}_4][\text{VO}(\text{L-his-N,N,O})(\text{NCS})_2]$ was obtained, where the same arrangement for the histidine ligand was noted.⁵⁶ Selected bond lengths are listed in Table 2.4. The $\text{Re}=\text{O}$ distance (1.660(6) Å) compares well with those obtained for the complexes with penicillamine, cysteine and their derivatives.¹⁴⁻¹⁸ The $\text{Re}-\text{Cl}(1)$ distance (2.351(3) Å) is slightly longer than $\text{Re}-\text{Cl}(2)$ (2.334(2) Å), probably because $\text{Cl}(1)$ participates in hydrogen bonding, but both distances are within the accepted range.⁵⁷ The $\text{Re}-\text{NH}_2$ bond is ~ 0.05 Å longer than the $\text{Re}-\text{N}(\text{Im})$ bond, in agreement with the literature data for complexes with amino acids (mean $\text{Re}^{\text{V}}-\text{N} = 2.188$ Å, $\sigma = 0.032$ Å, 20 data)^{15,17,18,58} and imidazoles (mean $\text{Re}^{\text{V}}-\text{N} = 2.124$ Å, $\sigma = 0.016$ Å, 35 data).⁵⁹⁻⁶⁴

Table 2.4. Bond lengths (Å) for the complexes.

	Re=O	Re-O	Re-X(1)	Re-X(2)	Re-NH ₂	Re-N(Im)
1	1.660(6)	2.081(6)	2.351(3)	2.334(2)	2.146(6)	2.099(8)
2	1.666(8)	2.093(7)	2.497(1)	2.482(1)	2.171(9)	2.108(10)
4	1.677(12)	1.913(1)	2.577(2)	2.507(3)	2.200(13)	2.099(13)
	1.715(15)	1.912(1)	2.588(2)	2.522(3)	2.116(15)	2.100(16)

The angles listed in Table S-5 (supporting information) show that the octahedron is severely distorted. The general displacement of the "equatorial" ligands away from the Re=O bond opens all the *cis* O=Re-L angles (mean 98.0°), reducing the *trans* angles below 180° and the *cis* angles below 90° in this plane. This distortion, which is common in mono-oxo complexes, affects particularly the chloro ligands (O=Re-Cl = 99.4(3) and 108.7(2)°) and raises the Re atom 0.315(3) Å above the ReCl₂N₂ plane towards the oxo ligand. Coordination of the carboxylate group introduces further distortion. The five-membered ring imposes a small H₂N-Re-O bite angle (73.2(2)°) whose effect is felt mainly in the O=Re-O moiety deviating from linearity (162.8(3)°). Similar distortions are observed in the penicillamine and cysteine systems.^{14,16-18}

Coordination of the imidazole moiety takes place almost exactly along the expected lone pair direction, as evidenced from the C(2)-N(1)-Re and C(5)-N(1)-Re angles being very close (126.0(8) and 127.2(6)°, respectively). The imidazole ring is rotated ~22° with respect to the "equatorial" N₂Cl₂ plane. The departure of 0.10(1) Å of the Re atom from the mean plane through the imidazole ring is significant, but relatively small. The strain introduced by the tridentate coordination in the aliphatic part is detected only in the carboxylate region, where the C(7)-C(8)-O(2) angle in the chelate ring (111.4(7)°) is ~5° below the value generally found in metal complexes (Table S-3), whereas the external C(7)-C(8)-O(3) angle (125.0(9)°) is increased by the same extent.

The C(5)–C(6)–C(7)–N(2) and C(5)–C(6)–C(7)–C(8) torsion angles (Table 2.5) of $67(1)^\circ$ and $-52(1)^\circ$ respectively, are close to the ideal value of $+60^\circ$ and -60° , typical of conformation III (chart 2.3). The remaining torsion angles (Table S-4) do not differ greatly from those of other histidine complexes, in agreement with the conformational constraints imposed by tridentate coordination. The carboxylate plane is displaced by $\sim 20^\circ$ from the eclipsed orientation with respect to the CH–NH₂ bond and nearly perpendicular to the C(Im)–CH₂–CH backbone (dihedral angle of $\sim 80^\circ$). Besides the complex molecules, the unit cell contains water molecules O(4) lying on crystallographic twofold axes. They act as donors in hydrogen bonds with the free carboxylate oxygens O(3) and as acceptors from the NH₂ groups. Details on hydrogen bonding are given in Table S-6.

Table 2.5. Conformation of the histidine ligand in the complexes.

	Coord	C(5)–C(6)–C(7)–N(2)	C(5)–C(6)–C(7)–C(8)	Conf
1	N,N,O	67(1)	-52(1)	III
2	N,N,O	69(1)	-46(2)	III
4	N,N	-76(2)	165(1)	I
	N,N	-66(2)	171(1)	I

In the isostructural ReOBr₂(L-his-N,N,O) compound (crystal 2), the Re–Br bonds are of normal length⁵⁷ and no particular structural differences are noted with respect to the chloro analog.

{ORe(L-hisMe)Br₂}₂O (crystal 4).

The asymmetric unit of the monoclinic cell is shown in Fig. 2.2. It consists of two linear oxo-bridged dinuclear {ORe(L-hisMe)Br₂}₂O molecules, each lying on a crystallographic twofold axis. In both cases, the metal environment is approximately octahedral. The equatorial plane includes two Br ligands and a bidentate histidine bonded *via* the amino group and an imidazole nitrogen, whereas

the carboxylate group is methylated. The two molecules differ by the relative orientations of the histidine ester ligands.

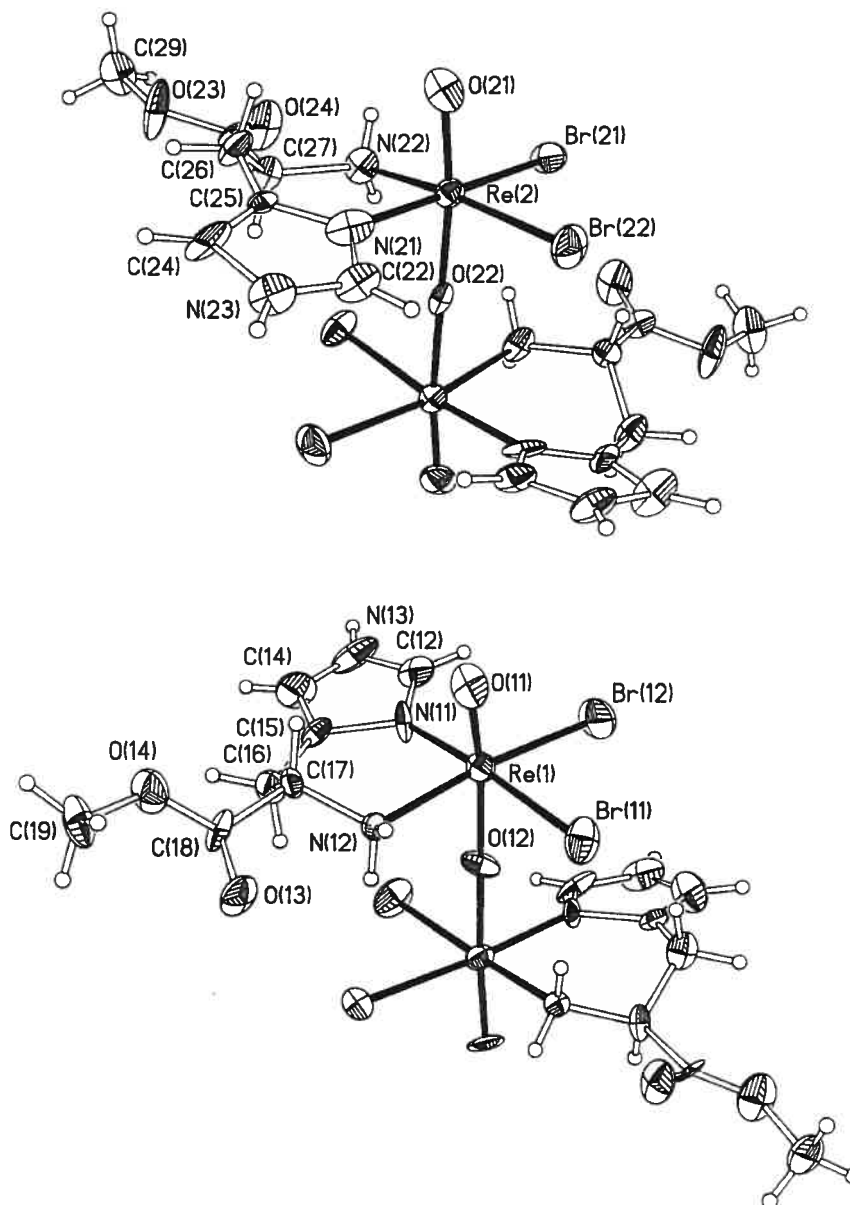


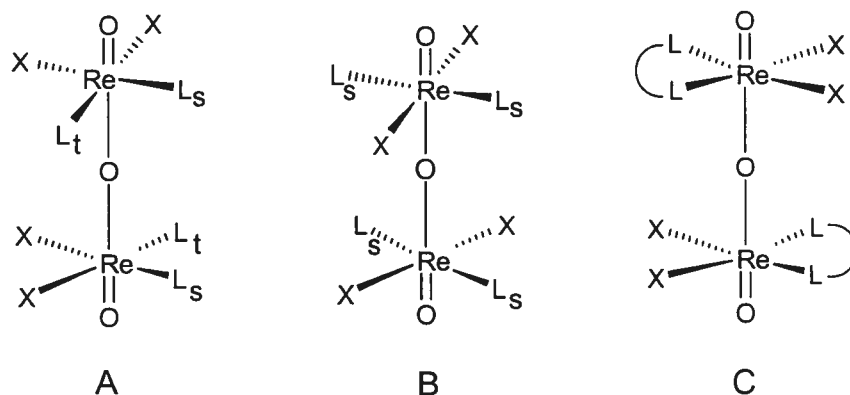
Figure 2.2. ORTEP drawing of the asymmetric unit consisting of two independent $\{\text{OReBr}_2(\text{L-hisMe-N,N})\}_2\text{O}$ molecules, both lying on crystallographic twofold axes. Ellipsoids correspond to 40 % probability.

Selected distances are listed in Table 2.4, whereas angles are provided in Table S-5 (supporting information). Considering that the superlattice effect in this structure (see experimental section) leads to relatively large esd's, which are probably somewhat underestimated, the Re–N distances do not differ significantly from those of ReOBr₂(L-his-N,N,O). The Re=O (mean 1.69 Å) and bridging Re–O (mean 1.913 Å) distances are typical of the O=Re–O–Re=O backbone.^{30,52,60,65} One of the Re–Br bonds in each molecule (mean 2.58 Å) is ~0.07 Å longer than the other, probably because it is the only one taking part in hydrogen bonding. The angles around the Re atoms are closer to ideality than in the above monomeric bromo complex, because the large distortion produced by the five-membered chelate ring involving the carboxylate is no longer present. The O=Re–O, N(Im)–Re–Br(1) and NH₂–Re–Br(2) units are now closer to linearity (170.5/173.9/172.4° vs 163.5/167.4/160.9°, respectively). With a central Re–O–Re angle of 178.4° (mean), the O=Re–O–Re=O backbone can be regarded as essentially linear. A small distortion results from the Re=O bond repelling the adjacent ligands: the O=Re–L_{cis} angles (mean 92.7°) tend to be slightly greater than the O–Re–L_{cis} angles (mean 87.2°), which corresponds to a displacement of the Re atom by ~0.10 Å above the N₂Br₂ plane.

Although various oxo-bridged dimers of the type {OReL₂X₂}₂O are known for X = Cl, this is the first example of a bromo derivative. Unless it is constrained by a bridging ligand like N,N'-dimethylbiimidazole,³⁰ the O=Re–O–Re=O backbone is essentially linear whether the ligand arrangement in the equatorial plane is *cis* or *trans*. With monodentate ligands, a *cis* configuration has been observed for {OReCl₂(py)₂}₂O,⁶⁵ {OReCl₂(3,5-Me₂pzH)₂}₂O,⁶⁶ {OReCl₂(Me₃Bzm)₂}₂O,⁶⁷ {OReCl₂(Me₃Bzm)(py)}₂O and {OReCl₂(Me₃Bzm)(3,5-lut)}₂O.⁵⁹ The conformation found in these complexes has been analyzed in detail by Lock and Turner.⁶⁵ The dihedral angles between the heterocyclic ligands L and the ReCl₂L₂ plane are 37-58°, to minimize short contacts around the Re=O and Re–Cl bonds. The OReCl₂L₂ units are also rotated 23-32° about the Re–Re axis

away from an eclipsed conformation (chart 2.4A): this arrangement avoids short contacts between ligands L in different halves of the dimer and allows some stacking interaction to take place between ligands L_s , leaving the other pair (L_t) in *transoid* positions.

Chart 2.4.



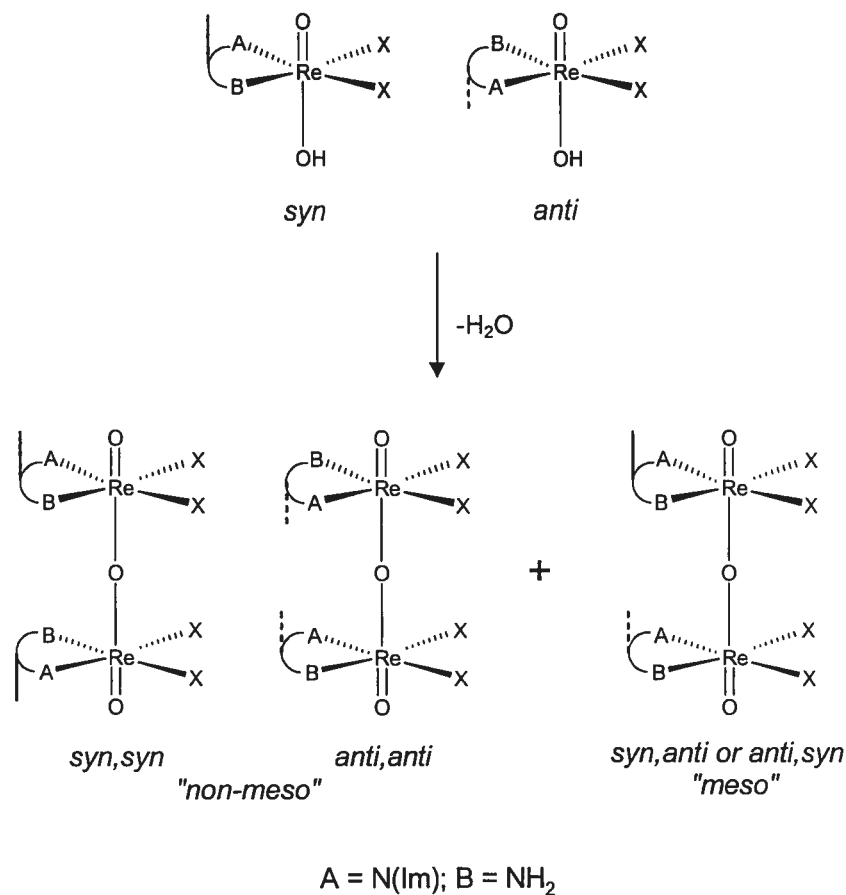
The $\{\text{OReCl}_2(1\text{-MeIm})_2\}_2\text{O}^{60}$ and $\{\text{OReCl}_2(\text{py})_2\}_2\text{O}^{52}$ complexes containing a *trans* arrangement of the monodentate ligands (chart 2.4B) have also been characterized. Again, the ligand makes dihedral angles of $37\text{-}51^\circ$ with the equatorial plane. The OReCl_2N_2 units are rotated away from the eclipsed arrangement and the $L_s\text{-Re-Re-L}_s$ torsion angles of $26\text{-}29^\circ$ compare well with those of the *cis,cis* complexes described above (chart 2.4A). This conformation allows stacking interactions to occur between the two pairs of heterocyclic ligands.

With bidentate ligands, the configuration is necessarily *cis* (chart 2.4C). Four examples are known: $\{\text{OReCl}_2(\text{en})\}_2\text{O}$,⁶⁸ $\{\text{OReCl}_2(\text{biimH}_2)\}_2\text{O}$,³⁰ $\{\text{OReCl}_2(1,8\text{-diacetoxy-}3,6\text{-dithiaoctane})\}_2\text{O}^{69}$ and $\{\text{OReCl}_2(5,8\text{-dithiadodecane})\}_2\text{O}$.⁷⁰ For the complexes with ethylenediamine and biimidazole, the bridging oxygen atom sits on an inversion center, so that a perfectly eclipsed conformation is observed. The two thiolate molecules do not lie on a symmetry element, but the deviations from eclipsed conformations are small (torsion angle of 177.2° and 166.1°). In contrast with the other oxo bridged dimers, the

O=Re–O–Re=O backbone shows a significant deviation from linearity in the latter two complexes (Re–O–Re = 166.5° (mean) and O=Re–O = 163.2 (mean)).^{69,70}

Crystal 4 can be regarded as belonging to the last type, with two noticeable differences: the two donor atoms are different and the amino acid contains a chiral center. These peculiarities increase the number of possible isomers. An achiral L-L' bidentate ligand should produce a *meso* isomer (A donors above one another, scheme 2.4) and a pair of enantiomers (A above B and *vice versa*). The arrangement of donor atoms observed here for the two nonequivalent molecules in the asymmetric unit corresponds to the *non-meso* pair. However, since the ring includes an asymmetric carbon and the compound was prepared from L-histidine, these two species are actually diastereoisomers, which are designated as *syn,syn* or *anti,anti*, according to whether the H₇ proton on the chiral center is *syn* or *anti* with respect to the Re=O bond. Each of these species is chiral, but the opposite enantiomer is not formed, since it would contain D-histidine. Nevertheless, the difference between the *syn,syn* and the *anti,anti* isomers results almost exclusively from the position of the methylene group above or below the mean plane through the chelate ring. This introduces only a very minor effect on the overall van der Waals envelope and the molecule adopts a quasi-centrosymmetric arrangement in the crystal (corresponding to space group *C2/c*), as if they were actually pairs of *non-meso* enantiomers devoid of asymmetric carbons. Careful interpretation of the X-ray data in spite of the problems created by this superlattice allowed us to show that equal amounts of diastereoisomers *syn,syn* and *anti,anti* are actually present. In both cases, the bridging oxo atom lies on a crystallographic two-fold axis relating the two OReBr₂(L-hisMe) units, which adopt the eclipsed conformation of chart 2.4C (torsion angle ~180°) observed for other bidentate ligands.

Scheme 2.4. Coupling of two oxo-hydroxo tautomeric units to yield the three dinuclear diastereoisomers.^a



^a For simplicity, eclipsed conformations are used in the diagrams.

In the solid state, N,N'-bidentate histidine adopts conformations I or III (Table S-2). In the present case, the torsion angles of Table 5 show that the ligand adopts conformation I, for which the C(5)-C(6)-C(7)-N(2) and C(5)-C(6)-C(7)-C(8) angles should ideally be -60° and 180° , respectively. In this conformation, one of the H₆ protons lies *trans* to the H₇ proton on the chiral carbon atom and to one of the NH₂ protons. The above NMR data could be rationalized in terms of this conformation, thereby showing that the solid-state structure is retained, or at least predominant, in solution. The imidazole ring makes angles of 8.2(3) and 17.1(5) $^\circ$ with the "equatorial" Br₂N₂ plane for molecules 1 and 2, respectively.

Other torsion angles are listed in Table S-4. Since the carboxylate group is not coordinated and pointing away from the metal center, its orientation is not greatly restricted. In the *syn,syn* isomer, the CO₂ unit is roughly coplanar with the CH–NH₂ bond (N(2)–C(7)–C(8)–O(3) angle of $-4(2)^\circ$), whereas in the *anti,anti* isomer, it is rotated by $\sim 25^\circ$ as in the monodentate complexes. These conformations are controlled to a certain extent by intermolecular hydrogen bonding of the amino protons.

In each molecule, two symmetry-equivalent N–H \cdots Br hydrogen bonds are formed by an NH₂ group and a Br ligand from the other half of the dimer. The N \cdots Br separation of 3.41 Å (Table S-7) is close to the typical value of 3.37 Å.⁷¹ In the *syn,syn* isomer (molecule 1), the N–H bond is parallel to the O=Re–O–Re=O backbone (H–N–Re–(μ -O) torsion angle of 6°) and a nearly linear hydrogen bond results (N–H–Br angle = 169°). The geometry is less favorable in the *anti,anti* isomer, since the N–H bond lies closer to the plane of the chelate ring (H–N–Re–(μ -O) angle = 34°) and the hydrogen bond deviates from linearity (N–H–Br = 142°). Nevertheless, these interactions seem to be strong enough to make the Re–Br(1) distances longer than Re–Br(2) and they likely contribute to stabilize the observed conformations.

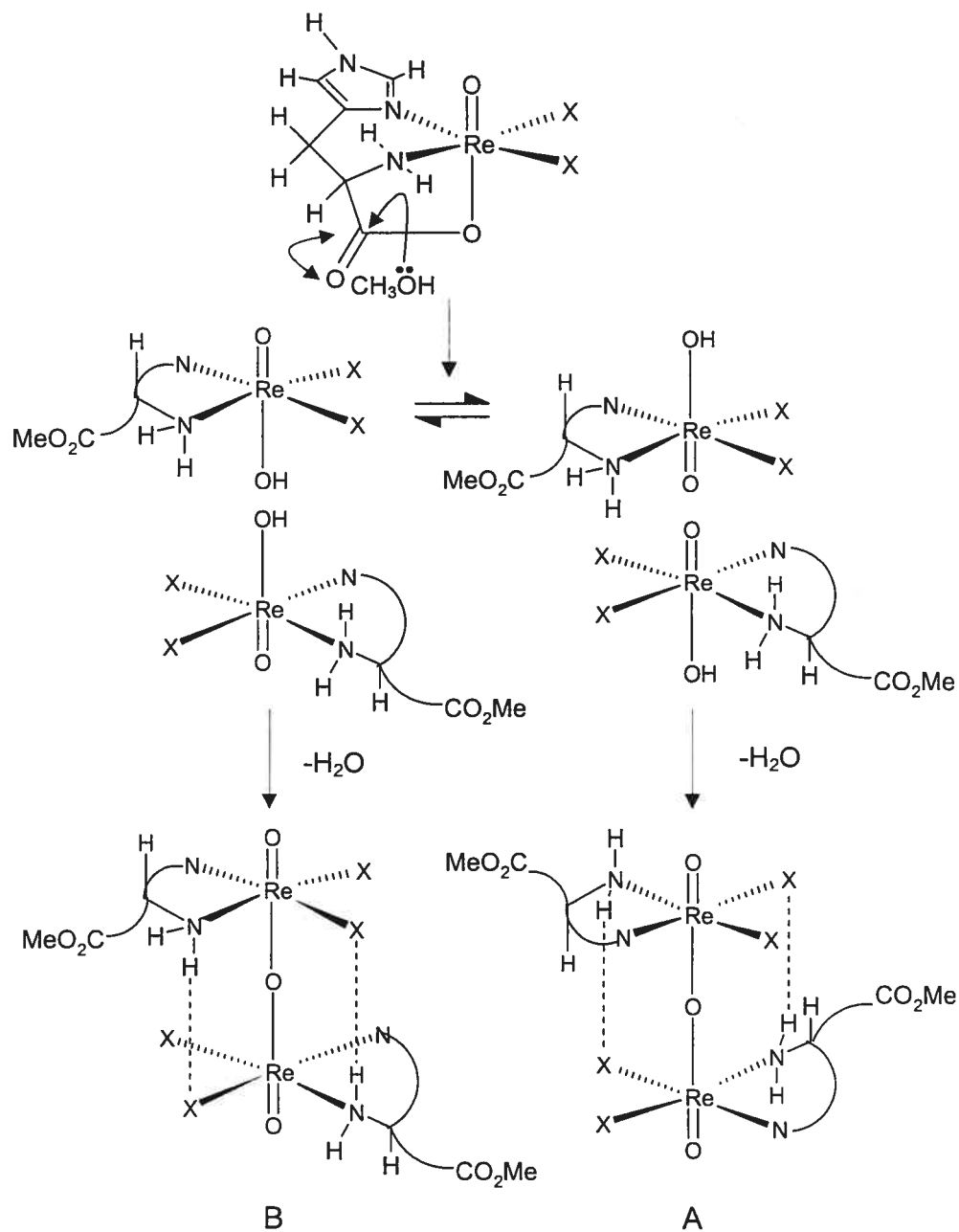
Discussion

In the reaction with ReOX₃(OPPh₃)(Me₂S), the first histidine is introduced into the coordination sphere as an anionic tridentate ligand with the carboxylate group *trans* to the Re=O bond. In related systems,⁵² the good-leaving Me₂S ligand was found to be displaced first and the initial step of the present reaction is probably its substitution by the imidazole ring. Since the carboxylate is more nucleophilic than the still protonated –NH₃⁺ group, the next best leaving group, OPPh₃, could then be displaced by the carboxylate, leading to an intermediate with the very stable *trans*-O=Re–O unit. Finally, the reduced positive charge of this

intermediate and the cooperative effect of the already bidentate-coordinated ligand would assist the elimination of the chloro ligand as HCl and the coordination of the amino group.

A disubstituted complex is also obtained, in which the second histidine enters as an N,N-bidentate ligand, while its carboxylate group remains free. In this respect, histidine behaves like cysteine and penicillamine, except that the configuration in the equatorial plane is *cis,cis* for the S-containing amino acids and *trans,trans* for L-histidine. In methanol, the 1:1 complex condenses to an oxo-bridged dinuclear species with concomitant esterification of the carboxylate groups. It is interesting to note that according to our NMR spectra and crystal structure determination, this process leads to equal amounts of the two *non-meso* diastereoisomers, whereas the third *meso*-type species is not observed.

These peculiarities are consistent with the mechanism given in scheme 2.5, where the nucleophilic attack of methanol would first produce a tautomeric mixture of two oxo-hydroxo species containing histidine as the methyl ester. Condensation of two such oxo-hydroxo units with water elimination would then lead to species containing the O=Re–O–Re=O backbone. On this basis, a statistical mixture of the three stereoisomers shown in scheme 2.4 should form, but only the two *non-meso* species were actually observed in the solid state and in solution. A possible explanation for this specificity is suggested by the crystal structure, where a pair of complementary N–H···Br hydrogen bonds are present between the two halves of both molecules A and B. Molecular models show clearly that such a pair of hydrogen bonds can hold two oxo-hydroxo fragments properly oriented to lead to isomer A by water elimination, as shown in scheme 2.5. Similarly, two oxo-hydroxo fragments differently oriented could generate isomer B. However, no such pair of hydrogen bonds could be established between fragments that would end up as the *meso* isomer. Therefore, a pair of hydrogen bonds could help stabilize the two forms observed here, by favorably orienting the two monomers for water elimination, thereby introducing specificity in the condensation process.

Scheme 2.5. Proposed mechanism for the formation of the oxo-bridged dimers.^a

^aIn pathway A, each oxo-hydroxo species must be rotated by 180° around an axis bisecting the X–Re–X angle in order to bring the hydroxo groups in a suitable orientation for condensation.

This work shows that histidine binds strongly to the Re(V) center and can produce a tridentate complex. This suggests that this residue could efficiently act as a binding group to label peptides with rhenium. Work is underway to determine if a terminal histidine residue in a peptide retains a high affinity for rhenium in spite of the amide oxygen being less basic than the carboxylate.

Acknowledgement.

The financial support of the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada is gratefully acknowledged.

Supporting Information Available:

Detailed ^1H NMR signal assignments for $\{\text{OReX}_2(\text{L-hisMe})\}_2(\mu\text{-O})$, ^1H NMR data for $\text{ReO}(\text{L-cys-S,N,O})(\text{L-cysH-S,N})$, IR data for the four complexes, X-ray crystallographic files in CIF format, selected bond angles and detail on hydrogen bonds for **1**, **2** and **4**, figure of crystal packing for **4**, distances, angles and torsion angles in crystal structures of histidine metal complexes. This material is available free of charge *via* the Internet at <http://pubs.acs.org>.

References

- (1) Dilworth, J. R.; Parrott, S. J. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 43-55.
- (2) Jurisson, S. S.; Lydon, J. D. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2205-2218.
- (3) Liu, S.; Edwards, D. S. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2235-2268.
- (4) Nicolini, M.; Mazzi, U. *Technetium, Rhenium and Other Metals in Chemistry and Nuclear Medicine*; Servizi Grafici Editoriali: Padova, Italia, 1999.
- (5) Fritzberg, A. R.; Kasina, S.; Eshima, D.; Johnson, D. L. *J. Nucl. Med.* **1986**, *27*, 111-116.
- (6) Alberto, R.; Schibli, R.; Waibel, R.; Abram, U.; Schubiger, A. P. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *192*, 901-919.
- (7) Sladkov, A. M.; Vasneva, N. A.; Johansson, A. A.; Derunov, V. V. *Inorg. Chim. Acta* **1977**, *25*, L97-L99.
- (8) Ioganson, A. A.; Derunov, V. V. *Koord. Khim.* **1980**, *57*, 1707-1714.
- (9) Kovalev, Y. G.; Ioganson, A. A. *Zh. Obsh. Khim.* **1987**, *57*, 1939-1943.
- (10) Derunov, V. V.; Konstantinov, P. A.; Vasneva, N. A.; Sladkov, A. M.; Ioganson, A. A. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1978**, *239*, 1107-1109.
- (11) Romiti, P.; Freni, M.; D'Alfonso, G. *Gazz. Chim. Ital.* **1977**, *107*, 497-498.
- (12) Arkowska, A.; Wojciechowski, W. *Bull. Acad. Pol. Sci. Sér. Sci. Chim.* **1979**, *27*, 963-972.
- (13) Johnson, D. L.; Fritzberg, A. R.; Hawkins, B. L.; Kasina, S.; Eshima, D. *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 4204-4207.
- (14) Kirsch, S.; Noll, B.; Scheller, D.; Klostermann, K.; Leibnitz, P.; Spies, H.; Johannsen, B. *Forschungszent. Rossendorf* **1996**, *FZR-122*, 110-114.
- (15) Chatterjee, M.; Achari, B.; Das, S.; Banerjee, R.; Chakrabarti, C.; Dattagupta, J. K.; Banerjee, S. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 5424-5430.

- (16) Kirsch, S.; Noll, B.; Spies, H.; Leibnitz, P.; Scheller, D.; Johanssen, B. *Forschungszent. Rossendorf* **1997**, *FZR-165*, 50-55.
- (17) Kirsch, S.; Noll, B.; Spies, H.; Leibnitz, P.; Scheller, D.; Krueger, T.; Johanssen, B. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1998**, 455-460.
- (18) Kirsch, S.; Jankowsky, R.; Leibnitz, P.; Spies, H.; Johanssen, B. *J. Biol. Inorg. Chem.* **1999**, *4*, 48-55.
- (19) Benhaim, S.; Kahn, D.; Weiner, G. J.; Madsen, M. T.; Waxman, A. D.; Williams, C. M.; Clarkepearson, D. L.; Coleman, R. E.; Maguire, R. T. *Nucl. Med. Biol.* **1994**, *21*, 131-142.
- (20) Tessier, C.; Beauchamp, A. L.; Rochon, F. D. *J. Inorg. Biochem.* **2001**, *85*, 77-78.
- (21) Grove, D. E.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1224-1230.
- (22) Bryan, J. C.; Stenkamp, R. E.; Tulip, T. H.; Mayer, J. M. *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 2283-2288.
- (23) Ciani, G. F.; D'Alfonso, G.; Romiti, P.; Sironi, A.; Freni, M. *Inorg. Chim. Acta* **1983**, *72*, 29-37.
- (24) Bruker AXS Inc. *XSCANS, X-ray Single Crystal ANalysis Software*; PC Version 5: Madison, WI, 1995.
- (25) Bruker AXS Inc. *SHELXTL, The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination*; Release 5.10: Madison, WI, 1997.
- (26) Nugent, W. A.; Mayer, J. M. *Metal-Ligand Multiple Bonds: The Chemistry of Transition Metal Complexes Containing Oxo, Nitrido, Imido, Alkylidene, or Alkylidyne Ligands*; John Wiley & Sons: New York, 1988.
- (27) Hoggard, P. E. *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 415-420.
- (28) Vicens, M.; Prats, M.; Fiol, J. J.; Terron, A.; Moreno, V. *Inorg. Chim. Acta* **1989**, *158*, 59-68.
- (29) Carlson, R. H.; Brown, T. L. *Inorg. Chem.* **1966**, *5*, 268-277.

- (30) Fortin, S.; Beauchamp, A. L. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 4886-4893.
- (31) Lis, T.; Jezowska-Trzebiatowska, B. *Acta Crystallogr.* **1977**, *B33*, 1248-1250.
- (32) AcornNMR *NUTS*; 5.084; Acorn NMR: Livermore, CA, 1995.
- (33) Bystrov, V. F. *Prog. NMR Spectrosc.* **1976**, *10*, 41-81.
- (34) Weinkam, R.; Jorgensen, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6084-6090.
- (35) Martin, R. B. *J. Phys. Chem.* **1979**, *83*, 2404-2407.
- (36) Pennington, W. T.; Cordes, A. W.; Kyle, D.; Wilson Jr., E. W. *Acta Crystallogr.* **1984**, *C40*, 1322-1324.
- (37) Candlin, R.; Harding, M. M. *J. Chem. Soc. A* **1967**, 421-423.
- (38) Fuess, H.; Bartunik, H. *Acta Crystallogr.* **1976**, *B32*, 2803-2806.
- (39) Harding, M. M.; Long, H. A. *J. Chem. Soc. A* **1968**, 2554-2559.
- (40) Candlin, R.; Harding, M. M. *J. Chem. Soc. A* **1970**, 384-393.
- (41) Thorup, N. *Acta Chem. Scand. A* **1979**, *33*, 759-763.
- (42) Thorup, N. *Acta Chem. Scand. A* **1977**, *31*, 203-207.
- (43) Camerman, N.; Fawcett, J. K.; Kruck, T. P. A.; Sarker, B.; Camerman, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2690-2693.
- (44) Kretsinger, R. H.; Cotton, F. A. *Acta Crystallogr.* **1963**, *16*, 651-657.
- (45) Harding, M. M.; Cole, S. J. *Acta Crystallogr.* **1963**, *16*, 643-650.
- (46) Sakurai, T.; Iwasaki, H.; Katano, T.; Nakahashi, Y. *Acta Crystallogr.* **1978**, *B34*, 660-662.
- (47) Herak, R.; Prelesnik, B.; Kamberi, B.; Celap, M. B. *Acta Crystallogr.* **1981**, *B37*, 1989-1992.
- (48) Fraser, K. A.; Harding, M. M. *J. Chem. Soc. A* **1967**, 415-420.

- (49) Forster, M.; Burth, R.; Powell, A. K.; Eiche, T.; Vahrenkamp, H. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 2643-2648.
- (50) Hansen, L.; Xu, X. L.; Yue, K. T.; Kuklenyik, Z.; Taylor, A.; Marzilli, L. *G. Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 1958-1966.
- (51) Martin, R. B.; Mathur, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1065-1070.
- (52) Fortin, S.; Beauchamp, A. L. *Inorg. Chim. Acta* **1998**, *279*, 159-164.
- (53) Wilmshurst, J. K. *J. Molec. Spectrosc.* **1957**, *1*, 201-215.
- (54) Marzilli, L. G.; Banaszczyk, M. G.; Hansen, L.; Kuklenyik, Z.; Cini, R.; Taylor, A. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 4850-4860.
- (55) Hansen, L.; Lipowska, M.; Taylor, A.; Marzilli, L. G. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 3579-3580.
- (56) Xiaoping, L.; Kangjing, Z. *J. Cryst. Spect. Res.* **1986**, *16*, 681-685.
- (57) Wilson, A. J. C. E. *International Tables for X-Ray Crystallography*; second ed.; Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, The Netherlands, 1995; Vol. C.
- (58) Melian, C.; Kremer, C.; Suescun, L.; Mombro, A.; Mariezcurrena, R.; Kremer, E. *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *306*, 70-77.
- (59) Alessio, E.; Zangrando, E.; Iengo, E.; Macchi, M.; Marzilli, P. A.; Marzilli, L. G. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 294-303.
- (60) Pearson, C.; Beauchamp, A. L. *Acta Crystallogr.* **1994**, *C50*, 42-44.
- (61) Lebuis, A. M.; Young, J. M. C.; Beauchamp, A. L. *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 2070-2078.
- (62) Bélanger, S.; Beauchamp, A. L. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 7836-7844.
- (63) Bélanger, S.; Beauchamp, A. L. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 3640-3647.
- (64) Hansen, L.; Alessio, E.; Iwamoto, M.; Marzilli, P. A.; Marzilli, L. G. *Inorg. Chim. Acta* **1995**, *240*, 413-417.

- (65) Lock, C. J. L.; Turner, G. *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 179-188.
- (66) Dahmann, G. B.; Enemark, J. H. *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 3960-3962.
- (67) Marzilli, L. G.; Iwamoto, M.; Alessio, E.; Hansen, L.; Calligaris, M.; Bandoli, G.; Dolmella, A.; Gerber, T. I. A.; Dupreez, J. G. H.; Kemp, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 815-816.
- (68) Glowiak, T.; Lis, T.; Jezowska-Trzebiatowska, B. *Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim.* **1972**, *20*, 199-207.
- (69) Pietzsch, H. J.; Reisgys, M.; Spies, H.; Leibnitz, P.; Johannsen, B. *Chem. Ber.* **1997**, *130*, 357-361.
- (70) Pietzsch, H. J.; Spies, H.; Leibnitz, P.; Reck, G. *Polyhedron* **1995**, *14*, 1849-1853.
- (71) Pimentel, G. C.; McClellan, A. L. *Ann. Rev. Phys. Chem.* **1971**, *22*, 347-385.

Chapitre 3: Complexes oxo du rhenium(V) contenant l'acide aminé méthionine

Article 2

« Oxorhenium(V) Complexes with the Thioether Amino Acid Methionine. »

Christian Tessier, Fernande D. Rochon* et André L. Beauchamp

Soumis pour publication dans *Inorg. Chem.*

* Université du Québec à Montréal

Abstract

The $\text{ReOX}_2(\text{met})$ compounds ($X = \text{Cl}, \text{Br}$) are prepared by refluxing equivalent amounts of methionine (meth) with $\text{ReOX}_3(\text{OPPh}_3)(\text{Me}_2\text{S})$ in acetonitrile. The molecules adopt a distorted octahedral structure in which the amino acid is S,N,O-tridentate: a carboxylato oxygen lies *trans* to the $\text{Re}=\text{O}$ bond, whereas the equatorial plane is occupied by two *cis* halides, an NH_2 and an SCH_3 group. Coordination of the SCH_3 unit creates an asymmetric center, leading to two diastereoisomers. X-ray diffraction studies reveal that the crystals of $\text{ReOBr}_2(\text{D,L-met})\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ and $\text{ReOBr}_2(\text{D,L-met})\cdot\frac{1}{2}\text{CH}_3\text{OH}$ contain only the *syn* isomer ($\text{S}-\text{CH}_3$ bond on the side of the $\text{Re}=\text{O}$ bond), whereas $\text{ReOCl}_2(\text{D-met})$ and $\text{ReOCl}_2(\text{D,L-met})$ consist of the pure *anti* isomer ($\text{S}-\text{CH}_3$ bond pointing away from the $\text{Re}=\text{O}$ bond). ^1H NMR spectroscopy shows that both isomers coexist in equilibrium in acetone (*anti:syn* ratio = 1:1 for Br, 3:1 for Cl). Exchange between these two isomers is fast above room temperature, but it slows down below 0°C and the sharp second-order spectra of both isomers at -20°C were fully assigned. The coupling constants are consistent with the solid-state conformations being retained in solution. Addition of a small amount of pyridine favors a reaction with the water present in acetone, resulting in the disruption of the $\text{Re}-\text{SCH}_3$ bond and the formation of new species believed to be the $[\text{ReO}(\text{OH})\text{X}_2(\text{met})]^-$ ion containing an N,O-coordinated methionine. Excess pyridine displaces methionine quantitatively from the complex and leads to the oxo-bridged dinuclear compound $\{\text{O}=\text{ReX}_2\text{py}_2\}_2\text{O}$.

KEYWORDS: rhenium complexes, histidine, radiopharmaceuticals

Introduction

Technetium and rhenium play a key role in nuclear medicine. The short-lived ^{99m}Tc radioisotope is the most extensively used in hospitals for diagnostic nuclear scans,¹ whereas complexes of radioactive rhenium nuclei have been approved for bone palliation ($^{186}\text{Re-HEDP}$)² or are being tested clinically for the radiotherapeutic treatment of prostatic ($^{188}\text{Re(V)-DMSA}$) or breast ($^{188}\text{Re-RC-160}$) cancer.³ Although the development of ^{99m}Tc imaging agents and $^{186,188}\text{Re}$ radiopharmaceuticals is based largely on preliminary studies on "cold" rhenium compounds, the synergy between the chemistries of these two elements is well exemplified by the fact that the $^{188}\text{Re(V)-DMSA}$ radiotherapeutic agent is prepared from the commercially available kit used to generate the $^{99m}\text{Tc(III)-DMSA}$ renal imaging agent.³

For the past few years, our laboratories have been involved in the development of new Re(V) and Tc(V) complexes with amino acids and small peptides. These ligands are most promising as bifunctional coupling agents (BFCA) to link the radionucleus with a biologically active molecule (BAM),⁴ which is either a small peptide acting as a receptor agonist or antagonist, or a monoclonal antibody.⁵ Among the advantages of using amino acids or small peptides as BFCA's, let us mention their easy attachment to the BAM by derivatization or solid phase synthesis, the stability of their complexes containing the M=O core, and the tunability of the metal chelate hydrophilicity by changing the peptide side-chains.⁴ Examples of ^{99m}Tc BAM labeling by this approach include a neurotensin analogue (NT8-13) labeled by derivatization with N-terminal histidine and the FDA-approved thrombus imaging agent $^{99m}\text{Tc-P280}$, where P-280 is a small oligopeptide labeled with the S-protected Cys-Gly-Cys tripeptide as BFCA.⁶ Other agents are currently under investigation, namely $^{99m}\text{Tc-P483}$ (Cys-Gly-Cys), whose binding to white blood cells can be used to visualize sites of infection,⁷ and compounds with two oligopeptides devoid of a disulfide bridge, $^{99m}\text{Tc-P587}$ (Gly-Gly-Cys) and $^{99m}\text{Tc-P829}$ ((β -Dap)-Lys-

Cys),⁸ which can bind to the somatostatin receptor. The latter has been submitted for FDA approval.

Amino acids and peptides are also used as part of other strategies leading to radiopharmaceuticals. For instance, the most widely used renal imaging agent is the Tc-*essential* mercaptoacetyltriglycine complex [^{99m}TcO(MAG₃)]⁻,⁹ whereas direct ¹⁸⁸Re labeling with either octreotide or RC-160, analogues of the tetradecapeptide somatostatin, shows promises for cancer therapy: upon injection, the radioactive Re compound is retained in mice tumors and affects the tumor tissue.⁵

Most of the Tc(V)-labeled tripeptides contain a thiolate donor group⁴ and Re(V) complexes with amino acids other than thiolate-containing cysteine or penicillamine were reported only recently. These include the ReOX₂(his) complexes (X = Cl, Br) containing N,N,O-tridentate histidine prepared by our research group,¹⁰ and ionic compounds of the type [ReO(dien-H)(aa)]⁺, where dien-H is deprotonated diethylenetriamine and aa is glycine, alanine, valine, leucine or proline.¹¹ Non-thiol-containing amino acids or peptides present a definite advantage for storage, since the thiolate group must be protected, a step that reduces labeling efficiency with the radionucleus and the specific activity of the labeled biomolecule. For an N₄ donor system like the Gly-Ala-Gly-Gly tetrapeptide,¹² this protection step is unnecessary.

Our previous work on the Re(V)-histidine compounds¹⁰ was our first step towards alternative ways of labeling the Tc or Re radionuclei with peptide-type ligands that could be stored in a non-protected form. We are now considering methionine, which would provide a convenient way of introducing sulfur in the coordination sphere as a protected thioether group. Pietzsch and co-workers recently investigated the reactivity of various thioether ligands with the Tc(CO)₃ and Re(CO)₃ moieties. Compounds with a series of bidentate RS-CH₂CH₂-SR' ligands were fully characterized and their use as BFCA's was proposed.¹³

Coordination also takes place with dithioether units linked to steroids^{14,15} acting as anchor groups for breast tumor imaging or to functionalized tropanol moieties for labeling the dopamine transporter.¹⁶ With Re(V), ReOCl_2L complexes with S,S,O^- or $\text{S,O}^-\text{S}$ -coordinated functionalized dithia-alcohols have been prepared.¹⁷ $\text{ReOX}_3(\text{RS-CH}_2\text{CH}_2\text{-SR})$ ¹⁸ and $\text{TcO}(\text{S,S,O})\text{Cl}_2$ ¹⁹ monomers, as well as oxo-bridged $\{\text{OM}(\text{RS-CH}_2\text{CH}_2\text{-SR})\text{Cl}_2\}_2\text{O}$ dinuclear compounds ($\text{M} = \text{Tc}^{19}$ or Re^{20}), have also been reported. Thiocrown-ether complexes are known for both Tc and Re in various oxidation states.²¹⁻²⁵

Tc(V)/Re(V)-monothioether complexes are relatively scarce. The thioether group is often part of a tetradentate ligand, either in the middle or at the end,²⁶⁻³⁰ but some examples of thioether-containing tridentate and bidentate ligands are known.^{31,32} The inversion of the thioether group in $\text{ReO}\{\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}\}\{\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S-Me}\}$ was recently examined.³³ With methionine, $\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}(\text{met})$ is the only known Tc/Re complex reported so far.³⁴ In the present paper, we wish to report the preparation and structural characterization of $\text{ReOX}_2(\text{met})$ compounds in the solid state and in solution, with special emphasis on the exchange processes between the isomers resulting from the presence of the prochiral thioether group in methionine. In order to gain insight into the eventual interactions of these complexes with biological substrates, ligand displacement experiments were run using pyridines as representative N-donor ligands.

Experimental

Reactants and methods.

$\text{K}[\text{ReO}_4]$ (Aldrich), D- and D,L-methionine (Aldrich), the solvents and all other chemicals were used as received. Deuterated solvents were purchased from CDN Isotopes. $\text{ReOX}_3(\text{OPPh}_3)(\text{Me}_2\text{S})$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$) were prepared following the procedure of Grove and Wilkinson.^{35,36}

^1H NMR spectra were recorded at 400 MHz or 600 MHz on Bruker ARX-400 or DMX-600 spectrometers in deuterated methanol or acetone. The solvent signals (δ 2.05 ppm ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$); 3.31 ppm (CD_3OD)) were used as internal references. IR spectra were recorded as KBr pellets from 4000 to 450 cm^{-1} on a Perkin-Elmer 1750 FTIR spectrometer. Raman spectra were measured using a Renishaw System 3000 Raman imaging microscope. The 514.5 nm excitation line of an Ar^+ ion laser was used as the excitation source. The microscope was used to focus the laser light onto a spot approximately 1 μm in diameter and to collect the scattered light. The back-scattered Raman light was detected with a Peltier cooled CCD detector. Elemental analyses were performed at the Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal. Mass spectra were recorded in the FAB^+ mode as nitrobenzylic alcohol solutions at the Centre Régional de Spectrométrie de Masse de l'Université de Montréal.

Preparative work.

$\text{ReOCl}_2(\text{D,L-met-S,N,O}) \cdot \frac{1}{2}\text{CH}_3\text{OH}$ (1). $\text{ReOCl}_3(\text{OPPh}_3)(\text{Me}_2\text{S})$ (0.1 mmol) is suspended in acetonitrile (15 mL), D,L-methionine (15.8 mg, 0.1 mmol) is added, and the green suspension is refluxed for 3 h. The light-blue solution is filtered and evaporated to dryness. The oily residue is dissolved in a minimum of acetonitrile and precipitated with benzene. The solid is then dissolved in methanol and left overnight in the refrigerator. Dark-blue crystals of **1** are obtained. Yield: 22 %. Anal. Calcd for $\text{ReCl}_2\text{O}_3\text{NSC}_5\text{H}_{10} \cdot \frac{1}{2}\text{CH}_3\text{OH}$: C 15.11, H 2.77, N 3.20. Found: C 14.90, H 2.62, N 3.19. IR (KBr, cm^{-1}): 995 vs $\nu(\text{Re}=\text{O})$. FAB^+ -MS: $m/z = 422$ (M+H).

$\text{ReOCl}_2(\text{D-met-S,N,O})$ (2). Same procedure as above, from D-methionine. The product is not soluble in methanol and is simply washed with methanol. Yield: 46 %. Anal. Calcd for $\text{ReCl}_2\text{O}_3\text{NSC}_5\text{H}_{10}$: C 14.25, H 2.39, N 3.32. Found: C 14.17, H 2.34, N 3.17. IR (KBr, cm^{-1}): 996 vs $\nu(\text{Re}=\text{O})$. FAB^+ -MS: $m/z = 422$ (M+H).

ReOBr₂(D,L-met-S,N,O)·½CH₃OH (3). The above procedure is applied starting with ReOBr₃(OPPh₃)(Me₂S). Dark blue-green crystals are obtained. Yield: 42 %. Anal. Calcd for ReBr₂O₃NSC₅H₁₀·½CH₃OH: C 12.55, H 2.30, N 2.66. Found: C 12.36, H 2.17, N 2.64. IR (KBr, cm⁻¹): 993 vs ν(Re=O). FAB⁺-MS: *m/z* = 512 (M+H).

Crystallographic Measurements and Structure Determination.

Blue crystals of ReOCl₂(D-met) (**2**) and ReOBr₂(D,L-met)·½H₂O (**3a**) were obtained by recrystallization in acetonitrile. Crystals of solvent-free ReOCl₂(D,L-met) (**1a**) formed upon cooling of the acetonitrile reaction mixture. Those of ReOBr₂(D,L-met)·½CH₃OH (**3**) precipitated from the methanol solution left overnight in the refrigerator.

Crystals **1a**, **3** and **3a** were mounted on an Enraf-Nonius CAD-4 diffractometer operating with the CuKα (**1a**, **3a**) or the MoKα radiation (**3**). A Bruker P4 diffractometer and the MoKα radiation were used for **2**. The intensity data collected at room temperature were corrected for absorption and the effects of Lorentz and polarization. The SHELXTL system³⁷ was used for all calculations and drawings. The coordinates of the Re atoms were determined from a Patterson map and the positions of all other nonhydrogen atoms were found by the standard Fourier method. The structures were refined on F_o^2 using all reflections. The H atoms were fixed using a riding model with $U_{iso} = 1.2$ (1.5 for methyl or hydroxyl groups) × U_{eq} of the atom to which they are bonded. Crystal data are listed in Table 3.1.

Table 3.1. Crystallographic Data.

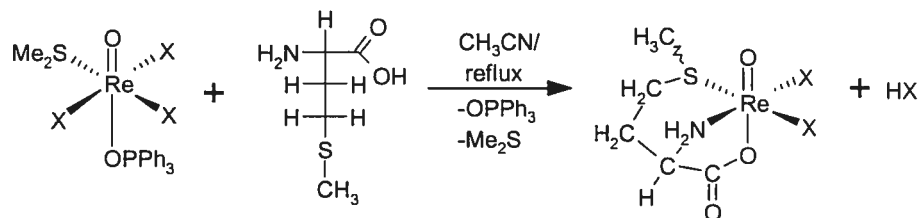
Crystal	1a	2	3	3a
Name	ReOCl ₂ (D,L-met)	ReOCl ₂ (D-met)	ReOBr ₂ (D,L-met) ·½CH ₃ OH	ReOBr ₂ (D,L-met) ·½H ₂ O
Chemical formula	C ₅ H ₁₀ Cl ₂ NO ₃ ReS	C ₅ H ₁₀ Cl ₂ NO ₃ ReS	C _{5,5} H ₁₂ Br ₂ NO _{3,5} ReS	C ₅ H ₁₁ Br ₂ NO _{3,5} ReS
M _w	421.30	421.30	526.24	519.23
Space group	P2 ₁ /c (No. 14)	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (No. 19)	P2 ₁ /c (No. 14)	P2 ₁ /c (No. 14)
a (Å)	7.665(2)	5.976(1)	10.650(3)	10.500(3)
b (Å)	10.834(3)	7.127(1)	15.659(4)	15.629(6)
c (Å)	38.87(2)	25.232(7)	15.021(5)	14.669(5)
β (deg)	94.77(3)		100.28(2)	98.94(3)
Volume (Å ³)	3217(2)	1074.7(4)	2465(1)	2378(1)
Z	12	4	8	8
ρ _{calcd} (g cm ⁻³)	2.610	2.604	2.836	2.901
μ (mm ⁻¹)	28.42	11.97	16.50	29.42
λ (Å)	1.54178	0.71073	0.71073	1.54178
Crystal size (mm)	0.50 x 0.20 x 0.06	0.60 x 0.17 x 0.06	0.16 x 0.08 x 0.04	0.48 x 0.11 x 0.08
Measured reflns	23295	12422	18962	14695
Ind reflns	6103	3129	4837	4494
(R _{int})	(0.057)	(0.058)	(0.094)	(0.099)
Obs reflns	5747	3022	3308	3891
(I>2σ _I)				
Ranges of h, k, l	-9 ≤ h ≤ 9 -13 ≤ k ≤ 13 -47 ≤ l ≤ 47	-8 ≤ h ≤ 8 -10 ≤ k ≤ 10 -35 ≤ l ≤ 35	-13 ≤ h ≤ 13 -19 ≤ k ≤ 19 -18 ≤ l ≤ 18	-12 ≤ h ≤ 12 -19 ≤ k ≤ 19 -17 ≤ l ≤ 17
R ₁ (I>2σ _I)	0.0364	0.0270	0.0562	0.0485
wR ₂	0.0868	0.0710	0.1262	0.1498
S	1.275	1.201	1.020	1.049
Flack		0.005(11)		

$$R_1 = \frac{\sum(|F_o| - |F_c|)}{\sum|F_o|}, \quad wR_2 = \left[\frac{\sum(w(F_o^2 - F_c^2)^2)}{\sum(w(F_o^2)^2)} \right]^{1/2}, \quad S = \left[\frac{\sum[w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{(N_{\text{reflns}} - N_{\text{params}})} \right]^{1/2}$$

Results and Discussion

The $\text{ReOX}_2(\text{met})$ compounds are formed in blue ($X = \text{Cl}$) or blue-green solutions ($X = \text{Br}$) by refluxing 1 equivalent of methionine with $\text{ReOX}_3(\text{OPPh}_3)(\text{Me}_2\text{S})$ in acetonitrile for ~ 3 h (Scheme 3.1). The pure solids are obtained by precipitation with benzene and recrystallization in methanol. Elemental analyses and mass spectra (m/z and isotopic distribution of the parent peak) are consistent with the $\text{ReOX}_2(\text{met})$ formula. Crystallographic work (see below) shows that methionine is tridentate S,N,O-coordinated. Thus, the coordination sphere is similar to that of the corresponding histidine complexes $\text{ReOX}_2(\text{his})$,¹⁰ with replacement of the imidazole ring by the $-\text{SCH}_3$ group. However, the thioether is a prochiral group and its coordination generates two diastereoisomers that differ by the methyl group pointing either on the same side as the $\text{Re}=\text{O}$ bond (*syn*) or in the opposite direction (*anti*). Both isomers are formed, as evidenced from the NMR spectra and crystal structures to be discussed below.

Scheme 3.1.



The IR data and tentative assignments are listed in Table S-1 (supporting information). The spectrum of methionine has been discussed in detail by Cao and Fischer.³⁸ Those of the complexes have been tentatively assigned by considering the trends noted upon Re/Tc complexation to related amino acids^{10,39} and the influence of protonation in cationic methionine.⁴⁰

The strong $\text{Re}=\text{O}$ stretching mode is found at $\sim 995 \text{ cm}^{-1}$, a relatively high wavenumber, which suggests that the Re-carboxylate bond *trans* to the oxo ligand

is not very strong. Coordination of the carboxylate group is confirmed by the shift to higher energy of the $\nu_a(\text{CO}_2)$ mode ($\sim 1620 \text{ cm}^{-1}$) to ~ 1710 and 1685 cm^{-1} for the complexes with D-met and D,L-met, respectively, indicating that the carbonyl bond of the coordinated molecule has a high double-bond character. The $\nu_s(\text{CO}_2)$ counterpart is displaced to a lesser extent, from ~ 1410 to $\sim 1366 \text{ cm}^{-1}$, in the opposite direction as expected. The complexes also show strong bands at 591 (D-met) or 617 cm^{-1} (D,L-met), believed to correspond to a carboxylate deformation mode shifted from ($\sim 550 \text{ cm}^{-1}$) upon complexation. Similar trends have been noted for the corresponding histidine compounds.¹⁰

The coordinated amino group introduces distinctive features. The very strong and broad band centered at $\sim 3000 \text{ cm}^{-1}$ for the free ligand is replaced by better defined asymmetric and symmetric NH_2 stretching modes at $\sim 3235 \text{ cm}^{-1}$ and $\sim 3160 \text{ cm}^{-1}$, respectively. The NH_2 deformation mode gives weaker features near 1600 cm^{-1} , whereas the remaining NH_2 vibrations have not been identified with certainty. No clear diagnostic for thioether coordination can be extracted from the IR spectra. The $\nu_a(\text{S-C})$ and $\nu_s(\text{S-C})$ vibrations are believed to appear at 752 and 648 cm^{-1} , respectively, in free methionine.³⁸ The higher-energy vibration is not shifted by complexation, whereas interference with the $\rho(\text{CH}_2)$ mode makes it difficult to identify the weak bands in the $600\text{-}700 \text{ cm}^{-1}$ region.

Complexes 1 and 3 also exhibit vibrations from lattice methanol at ~ 3060 and 1446 cm^{-1} .

Crystal structures.

ReOCl₂(D,L-met) (1a) and ReOCl₂(D-met) (2)

Both compounds contain distorted octahedral molecules in which methionine is S,N,O-tridentate (Fig. 3.1). The thioether unit, the NH_2 group and two chlorine ligands occupy the equatorial plane, whereas a carboxylato oxygen lies *trans* to the $\text{Re}=\text{O}$ bond in the axial direction. The *trans* $\text{O}=\text{Re}-\text{O}$ arrangement

has been observed in all Re(V) complexes containing amino acids and derivatives, except for the *syn*-ReO(DL-ECH₃) compound (ECH₆ = ethylene-di-L-cysteine), where the carboxylato oxygen is found in the equatorial plane and an NH₂ group is *trans* to the Re=O bond.⁴¹

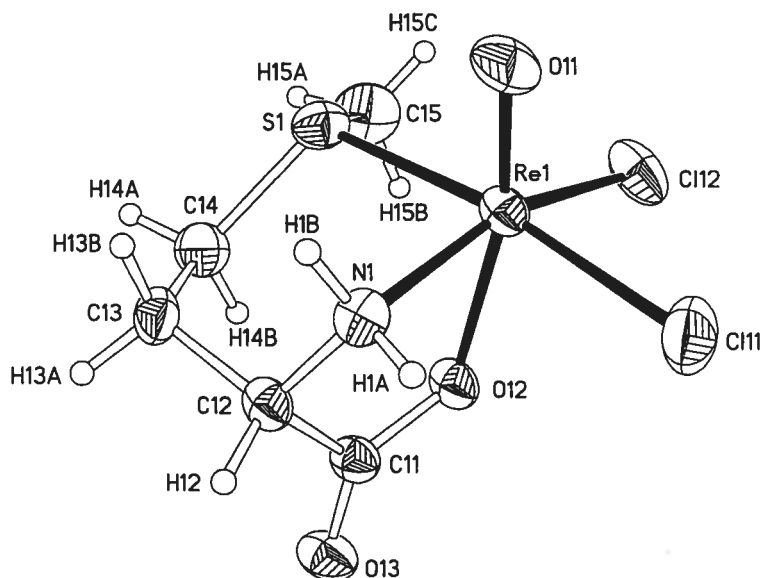


Figure 3.1. ORTEP drawing of one of the three independent molecules in the asymmetric unit of ReOCl₂(D,L-met) (**1a**). The other two molecules have a very similar structure. In the numbering scheme, the first digit corresponds to the number of the molecule, the second digit (on H, O and Cl) indicates the position. Ellipsoids correspond to 40 % probability.

Compounds **1a** and **2** both contain only the *anti* isomer (S-methyl group away from the Re=O bond), where the two asymmetric centers (amino acid central carbon and coordinated S atom) exhibit the same chirality (S_SC_S or S_RC_R). Figure 3.1 shows one of the three crystallographically independent molecules of **1a**, which contains L-met and corresponds to the S_SC_S pattern. In this racemic crystal prepared from D,L-met, the unit cell inversion centers generate an equal number of

$S_R C_R$ enantiomers. Compound **2** was prepared from D-met and it contains only the $S_R C_R$ enantiomer.

Selected bond lengths are listed in Table 3.2. The Re=O (1.665-1.673 Å) and Re–NH₂ (2.147-2.160 Å) distances compare well with those found in the corresponding histidine-Re(V) complexes.¹⁰ The Re–O(carboxylato) distances (2.029-2.088 Å) are also similar, although they exhibit a greater variability, probably because hydrogen bonding to the uncoordinated oxygen and other packing effects introduce significant changes in the orientation of the carboxylate for the different molecules. In agreement with the *trans* influence of the thioether group being greater than that of an amine, the Re–Cl1 bonds (2.352-2.378 Å), *trans* to S, are systematically longer than Re–Cl2 (2.333-2.341 Å), *trans* to N (Δ/σ ratio between 3.7 and 15). Comparisons among the structures found in the Cambridge Structural Database⁴² reveal that the Re–S bond is also sensitive to the *trans* donor atom: the typical Re–S distance is 2.30 Å ($\sigma = 0.04$ Å, 176 entries) for *trans* N or O donors, while it increases to 2.42 Å ($\sigma = 0.05$ Å, 26 entries) for *trans* Cl or Br atoms. Our compounds belong to the latter type and our Re–S bonds (2.400-2.429 Å) lie close to the expected value.

Table 3.2. Selected Bond Lengths (Å).

	Re–O1	Re–O2	Re–X1	Re–X2	Re–N	Re–S
1a	1.665(5)	2.059(4)	2.352(2)	2.334(2)	2.147(5)	2.429(2)
	1.665(4)	2.029(4)	2.377(2)	2.341(2)	2.147(5)	2.416(2)
	1.658(5)	2.088(4)	2.354(2)	2.338(2)	2.147(4)	2.400(2)
2	1.673(4)	2.049(5)	2.378(2)	2.333(2)	2.160(5)	2.421(2)
3	1.659(11)	2.052(10)	2.502(2)	2.490(2)	2.167(11)	2.431(3)
	1.643(10)	2.069(9)	2.516(2)	2.481(2)	2.162(12)	2.420(4)
3a	1.657(7)	2.068(7)	2.506(1)	2.489(1)	2.154(8)	2.432(2)
	1.667(8)	2.064(7)	2.508(1)	2.481(1)	2.137(8)	2.432(3)

The angles listed in Table S–2 (supporting information) describe an octahedron showing distortions similar to those noted for the complexes with histidine,¹⁰ penicillamine,⁴³ and cysteine.^{44,45} The Re atom is displaced 0.24-0.30

Å from the “equatorial” plane on the oxo side, which results in all *cis*-O=Re–L angles being generally $>90^\circ$, especially those involving the Re–Cl bonds (95.9 - 106.5°). This also leads to large departures from 180° for the *trans* angles in the equatorial plane: N–Re–Cl2 = 162 - 165° ; S–Re–C11 = 167 - 172° . The *trans*-O=Re–O unit is also bent (mean angle = 165.4°). The carboxylato oxygen and the amino group coordinate normally with Re–O–C1 and Re–N–C2 (mean angles of $\sim 122.3^\circ$ and 111.1° , respectively, but the formation of the five-membered ring reduces the N–Re–O bite angle to $\sim 75^\circ$. In the pyramidal environment of the S atoms, the Re–S–C angles (107.1 - 114.0° , mean = 109.8°) are close to the pseudo-tetrahedral value, but the C–S–C angles are $\sim 10^\circ$ smaller (98.7 - 100.1° , mean = 99.3°).

The six-membered Re/S/C4/C3/C2/N ring exhibits an approximate chair conformation. The data in Table S-3 (supporting information) show that for each of the three mean planes through opposite bonds (Re/S/C3/C2, S/C4/C2/N and Re/N/C3/C4), the two remaining atoms show displacements of 0.59 - 1.20 Å on opposite sides of the plane. For a perfect chair arrangement, the six torsion angles around the ring should be equal with an sign alternance: the $-49^\circ/62^\circ/-79^\circ/81^\circ/-59^\circ/42^\circ$ pattern observed (Table S-4) shows the expected alternance, but the unequal values indicate a significant departure from ideality. Interestingly, this conformation leads to a relatively short H1B...H3B distance of 2.25 Å, which is reflected in the ^1H NMR data to be discussed below. The five-membered Re/N/C2/C1/O2 ring exhibits an envelope conformation, in which the Re, N, C1 and O2 atoms define an approximate plane and C2 is offset by ~ 0.52 Å (Table S-3).

The molecules are held in the unit cell by an extended network of hydrogen bonds formed by the amine protons with the carboxylate oxygens and the Cl ligands (Fig. S-1 and S-2). Details are provided in Table S-5. The fact that these interactions are different for the three independent molecules in compound 1

explain the small differences observed on the bond lengths and other structural features involving the acceptor atoms.

ReOBr₂(D,L-met)·½CH₃OH (3) and ReOBr₂(D,L-met)·½H₂O (3a)

These compounds are isostructural, the lattice water molecule of **3a** being replaced by methanol in **3**. The coordination sphere of rhenium (Fig. 3.2) is the same as in the above chloro compounds, but in this case, the *syn* isomer (S-CH₃ bond on the same side as the Re=O bond) is isolated. Since the compounds are racemic, their unit cells contain an equal number of *S_RC_S* and *S_SC_R* enantiomers.

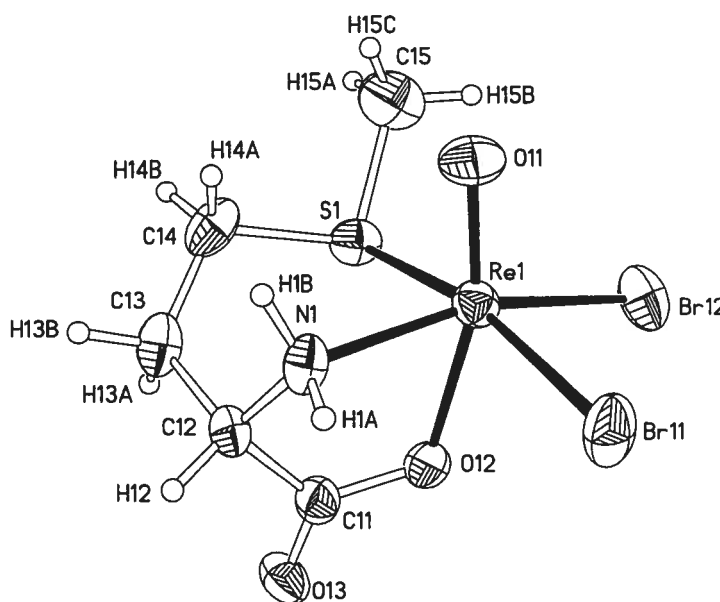


Figure. 3.2. ORTEP drawing of one of the two independent molecules in the asymmetric unit of ReOBr₂(D,L-met)·½H₂O (**3a**). The other molecule has a very similar structure. In the numbering scheme, the first digit corresponds to the number of the molecule, the second digit (on H, O and Cl) indicates the position. Ellipsoids correspond to 40 % probability.

The bond lengths and angles are listed in Tables 3.2 and S–2, respectively. The Re-Br bonds are similar to those found for the histidine complex.¹⁰ As noted above, the Re-Br1 bonds (mean 2.508 Å) are slightly longer than Re-Br2 (mean 2.485 Å) because of the *trans* influence of the thioether group. Replacing Cl by larger Br atoms does not greatly affect the remaining bond lengths and angles, except for a small increase of the (mean) X1-Re-X2 angle from 88.4° (Cl) to 89.7° (Br). The orientation of the S-methyl groups introduces important changes around the S atom: the C5-S-C4, C5-S-Re and C4-S-Re angles of 99.3°, 111.8° and 107.7° (*anti*, Cl) become 102.3°, 107.2° and 101.2° (*syn*, Br), respectively. The S-Re-O “bite angle” in the seven-membered ring is reduced from 84.7° (Cl) to 78.9° (Br).

In this *syn* arrangement, the five-membered ring (Re, O2, C1, C2, N) exhibits a half-chair conformation. The six-membered Re/S/C4/C3/C2/N ring adopts a distorted boat conformation: the Re, S, C3 and C2 atoms are roughly coplanar (deviations 0.12-0.20 Å), whereas N and C4 are displaced by 0.71 and 0.86 Å, respectively, on the same side of the plane (Table S–3). The sequence of torsion angles (starting with Re–S–C4–C3, S–C4–C3–C2...) is -69°/52°/33°/-84°/45°/20° (Table S–4), that is, in agreement with the typical - τ / τ / τ / τ / τ / τ pattern for a boat conformation. In this arrangement, a relatively close contact of 2.26 Å exists between H1B and H4A. Methionine does not commonly adopt such a boat conformation: in the sample of 25 S,N,O- or S,N-coordinated methionines in the 18 transition-metal complexes found in the Cambridge Structural Database⁴² (Table S–6), the *syn* configuration was observed 14 times, usually with a chair conformation. The only two examples of boat conformation^{46,47} involve tridentate methionine and the crystals are disordered, the *syn*-boat molecules sharing a crystallographic site with *anti* molecules. One of these compounds, Ru(NO)(L-met)Cl₂, is actually very similar to ours, since its coordination sphere differs only by the replacement of the oxo ligand by NO. The disordered crystal contains 78% of the *anti* isomer and 22% of the *syn*-boat isomer.⁴⁶ It is not unusual for a “host” molecule in a disordered crystals to adopt a

state that does not correspond to its intrinsic lowest energy, in order to adjust to the crystallographic environment created by the other component. Thus, it could be argued that the *syn* isomer in the Ru compound is forced into a boat conformation by the crystallographic framework defined mainly by the *anti* isomer. However, this assumption could hardly hold in the present case, since our crystals of the bromo compounds contain only the *syn* isomer. Although the preference for the boat conformation is not well understood, we will assume that this is the most stable arrangement for the *syn* isomer of our $\text{ReOX}_2(\text{met})$ compounds.

The complexes are held together by a network of hydrogen bonds in which the lattice water or methanol molecules participate. Details are provided in Fig. S-3 and Table S-5. The amino protons act as donors to carboxylate oxygens of adjacent complexes and lattice solvent molecules. In **3a**, the water protons form weak hydrogen bonds with two Br ligands in different adjacent molecules, whereas in **3**, the methanol oxygen is displaced toward one of these Br ligands, with which it forms a stronger hydrogen bond, thereby making space on the other side for the methyl group.

^1H NMR Spectroscopy

The crude product from acetonitrile was soluble in CD_3OD and spectra taken in this solvent showed both broad and well-resolved signals. The latter signals were identified as those of protonated methionine (metH_2^+ , Table 3.3). After recrystallization in methanol, the solids became virtually insoluble in this solvent and the study was pursued in deuterated acetone. The sharp peaks of protonated methionine were no longer present, but the remaining signals remained broad at room temperature, even at 600 MHz, indicating that an exchange process was underway. At 0°C and 600 MHz, the broad signals split into two sets of sharp peaks, with an approximate intensity ratio of 3:1 for the chloro complexes (**1** and **2**) and 1:1 for the bromo complexes (**3a** and **3**). They were assigned to the *syn* and the *anti* isomers. In addition to these main resonances, an extra set of weak peaks

sometimes appeared, which was eventually found to be related to the residual water present in the solvent. It will be discussed in a later section.

Table 3.3. Chemical Shifts (ppm) of Methionine and its Complexes.

Molecule	Set	H _{1A} ^c	H _{1B} ^c	H ₂	H _{3A}	H _{3B}	H _{4A}	H _{4B}	H ₅
metH ^a				3.669	2.190; 2.036		2.637; 2.610		2.122
metH ₂ ^{+a}				4.148	2.256; 2.151		2.692; 2.678		2.145
metH ₂ ^{+b}			8.350	4.529	2.324		2.869; 2.769		2.104
<i>anti</i> -ReOCl ₂ (met) ^b	Y	11.05	7.42	4.507	2.708	2.676	4.185	2.340	2.717
<i>anti</i> -ReOBr ₂ (met) ^b	Y	11.03	7.54	4.405	2.732	2.748	4.086	2.448	2.808
<i>syn</i> -ReOCl ₂ (met) ^b	Z	10.86	7.20	4.789	2.537	3.145	3.672	4.643	2.970
<i>syn</i> -ReOBr ₂ (met) ^b	Z	10.86	7.26	4.740	2.534	3.174	3.652	4.692	2.993

^a In CD₃OD, RT; ^b In acetone-*d*₆, -20 °C. ^c Variations within ±0.05 ppm were observed from one sample to another for the NH₂ signals.

The spectrum of the chloro complex at -20°C is shown in Figure 3.3. In the following discussion, the atom labeling scheme used for the crystal structures is being retained. The spectra showed two signals at ~11 ppm and two more at 7.1-7.6 ppm which remained somewhat broader than the others, even at low temperature: they were assigned to N-H protons. On the basis of relative intensities, two sharp singlets between 2.7 and 3.0 ppm were attributed to the S-CH₃ protons. The rest of the spectra was rather complex, since C₂ is an asymmetric center, making the H_{3A}/H_{3B} and H_{4A}/H_{4B} protons nonequivalent. All signals in each set could be assigned from 2D spectra at -10°C, but the spectra were second-order and simulations were required. The chemical shifts and coupling constants listed in Tables 3.3, 3.4 and 3.5 for these protons were obtained by simulation with the NUTS software.⁴⁸

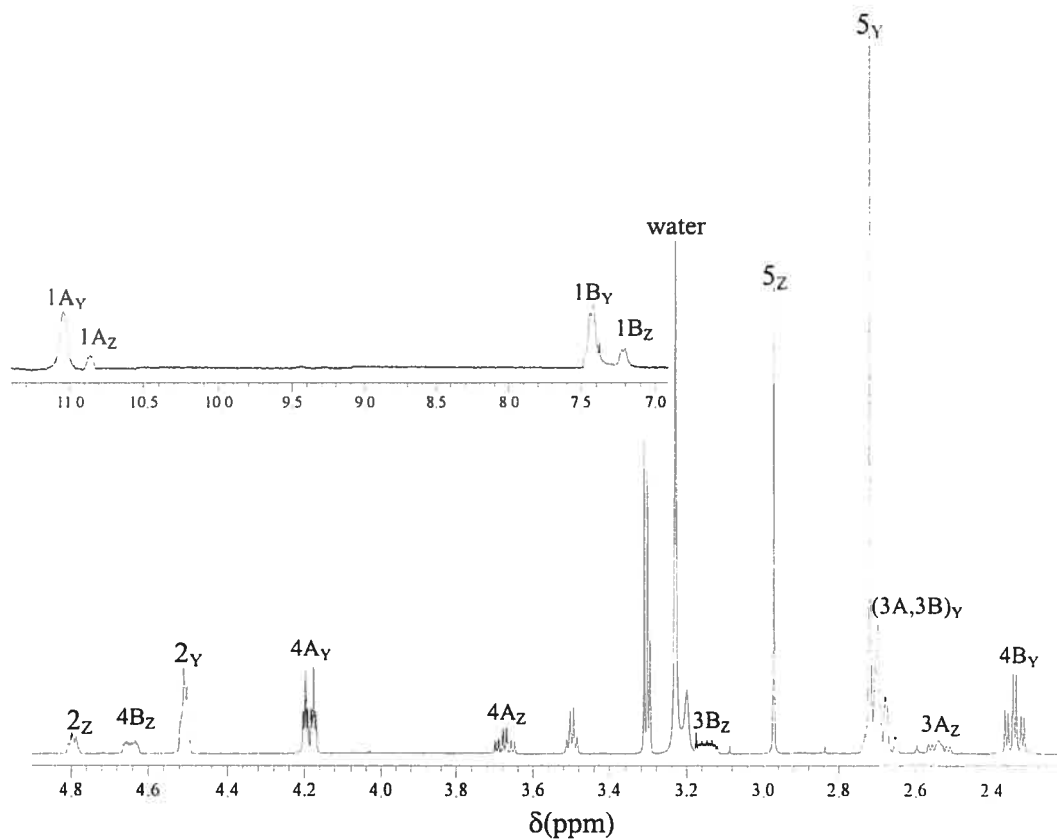


Figure 3.3. ^1H NMR spectrum of $\text{ReOCl}_2(\text{D,L-met})$ (1) in acetone at -20°C . Units are in ppm. *Traces of CH_3OH . The signals are identified according to the proton numbering scheme used for X-ray work (Fig.3.1 and 3.2), Y = *anti* isomer, Z = *syn* isomer.

Table 3.4. Geminal Coupling Constants (Hz) of Methionine and its Complexes.

Molecule	Set	$^2J(\text{H}_{3\text{A}}-\text{H}_{3\text{B}})$	$^2J(\text{H}_{4\text{A}}-\text{H}_{4\text{B}})$
MetH ^a		14.5	13.4
MetH ₂ ^{+a}		14.6	13.5
<i>anti</i> - $\text{ReOCl}_2(\text{met})^b$	Y	16.1	12.8
<i>anti</i> - $\text{ReOBr}_2(\text{met})^b$	Y	16.7	13.2
<i>syn</i> - $\text{ReOCl}_2(\text{met})^b$	Z	15.6	12.7
<i>syn</i> - $\text{ReOBr}_2(\text{met})^b$	Z	15.5	12.5

^a In CD_3OD , RT; ^b In acetone- d_6 , -20°C

Table 3.5. Comparison of the Torsion Angles Derived from the Vicinal Coupling Constants with those Determined by X-ray Diffraction.

	ReOCl ₂ (met) ^b		ReOBr ₂ (met) ^b	
	Angle (°) ^a	³ J (Hz)	Angle (°) ^c	³ J (Hz)
<i>anti</i> (Y)				
H _{3A} -C ₃ -C ₂ -H ₂	-37.1	6.0	-37/-45	6.7
H _{3B} -C ₃ -C ₂ -H ₂	79.0	1.4	65/97	1.6
H _{3A} -C ₃ -C ₄ -H _{4A}	54.3	3.7	46/54	3.8
H _{3A} -C ₃ -C ₄ -H _{4B}	-62.5	3.3	-58/-67	2.7
H _{3B} -C ₃ -C ₄ -H _{4A}	-61.9	3.4	-59/-67	4.1
H _{3B} -C ₃ -C ₄ -H _{4B}	176.6	14.1	170/180	13.0
H _{1A} -N-C ₂ -H ₂	35.9	5.1	35/42	5.0
H _{1B} -N-C ₂ -H ₂	-82.2	3.5	-56/-64	3.2
<i>syn</i> (Z)				
H _{3A} -C ₃ -C ₂ -H ₂	-84.2	1.1	-84/-101	1.2
H _{3B} -C ₃ -C ₂ -H ₂	31.4	7.8	22/31	7.8
H _{3A} -C ₃ -C ₄ -H _{4A}	168.4	12.2	171/180	12.5
H _{3A} -C ₃ -C ₄ -H _{4B}	50.4	5.8	41/49	6.0
H _{3B} -C ₃ -C ₄ -H _{4A}	52.8	5.4	42/50	5.4
H _{3B} -C ₃ -C ₄ -H _{4B}	-65.2	3.3	-60/-68	2.7
H _{1A} -N-C ₂ -H ₂	34.9	5.5	32/39	5.0
H _{1B} -N-C ₂ -H ₂	-83.8	4.1	-52/-60	3.8

^a From the crystal structure. ^b Calculated with the MULDER software.⁴⁹ ^c Range of torsion angles, assuming that the coupling constants are known to within ±0.05 Hz.

The strategy used to assign the C-H protons is described for the chloro complex. Since the lowest-field C-H signal of neutral and cationic methionine originates from H₂, the low-field signal at 4.789 ppm was assumed to be due to this same proton in one of the species, labeled Z. From a 2D COSY spectrum, the partner involved in its ³J coupling of 7.8 Hz was identified as the peak at 3.145 ppm, which then must arise from one of the H₃ protons. The other H₃ proton should also be coupled to H₂, but no cross peaks were detected in the 2D spectrum for the very small 1.1 Hz coupling eventually detected with the 2.537 ppm peak. At this point, the latter signal was assigned to the other H₃ proton on the basis of its large ²J coupling of 15.6 Hz to the 3.145 ppm peak. Cross-peaks of these two

H₃ resonances with those at 4.643 and 3.672 ppm indicated that the latter pair must belong to the same species and correspond to H₄ protons. This assignment was supported by the large ²J constant of 12.7 Hz between the latter signals. Three of the vicinal coupling constants involving the H₃ and H₄ protons lied in the 3–6 Hz range, but the fourth one, between the signals at 2.537 and 3.672 ppm, was 12.2 Hz and must correspond to a *trans* H–C–C–H arrangement.

The other set of signals (Y) was assigned using the same procedure, starting with the low-field 4.507 ppm signal, assigned to H₂. From the 2D spectra, a complicated signal at 2.69 ppm was found to contain the two H₃ protons, leaving the 4.185 and 2.340 ppm signals for the H₄ protons. The vicinal coupling constants followed a pattern similar to that of Z, the large ³J coupling of 14.1 Hz, typical of a *trans* H–C–C–H arrangement, being observed between the 2.69 and the 2.340 ppm signals.

Since the relative intensities of sets Y and Z is approximately 3:1, the stronger component for the S-CH₃ (2.717 ppm) and each of the NH₂ protons (7.42 and 11.05 ppm) could be assigned to Y. The corresponding resonances for Z occurred at 2.970, 7.20 and 10.86 ppm, respectively.

Sets Y and Z had not yet been attributed to a particular isomer, and the H₃ and H₄ peaks had not been assigned individually. This was achieved by means of NOESY spectra. According to the structures found in the crystals, there is a short distance between an amine and an aliphatic proton in both isomers: this contact is between H_{3B} and H_{1B} for the *anti* isomer, but between H_{4A} and H_{1B} in the *syn* isomer (Fig. 3.1 and 3.2, respectively). Since a NOESY cross-peak is obtained between the signals at 2.676 and 7.42 ppm, respectively, the Y series must be assigned to the *anti* isomer, and the protons involved should be H_{3B} and H_{1B}, respectively. Likewise, the NOESY cross-peak between the 3.672 and the 7.20 ppm resonances in set Z are consistent with their being assigned to H_{4A} and H_{1B} in the *syn* isomer.

These assignments were finally checked for overall consistency by comparing the torsion angles predicted from the coupling constants with those found in the crystal structures (Table 3.5). Vicinal coupling constants are related to the torsion angles via the Karplus equation and the MULDER program⁴⁹ utilizes an optimized form of this procedure to extract torsion angles from coupling constants. The ranges given in Table 3.5 are based on the assumption that the coupling constants are known to within ± 0.5 Hz. The agreement between experimental and calculated torsion angles is very good, not only for the common *trans* (180°) or *gauche* (60°) interactions, but also for non-standard relative orientations. For instance, the small couplings of 1.0-1.5 Hz observed between H_2 and H_{3B} (*anti*) and between H_2 and H_{3A} (*syn*) are in good agreement with the near orthogonality of the corresponding C-H bonds in the structure. Similarly, the values of -37° for the $H_{3A}-C_3-C_2-H_2$ (*anti*) and 31° for $H_{3B}-C_3-C_2-H_2$ (*syn*) torsion angles are correctly predicted from the coupling constants. The only case where the difference is appreciable is the $H_{1B}-N-C_2-H_2$ angle, but it is not totally surprising that the parameters of the MULDER software, based on free peptides and amino acids, do not reproduce perfectly the behavior of protons very close to the metal center.

The dynamics of substituent inversion has been studied for various coordinated thioethers,⁵⁰ but quantitative studies for methionine have been conducted only with Pd and Pt complexes, for which ΔG^\ddagger values of 50-75 kJ/mol have been observed.⁵¹⁻⁵⁵ The parameters for the exchange between our *syn* and *anti* molecules were determined for compound **1a** from a series of spectra recorded at 400 MHz between -43°C and $+27^\circ\text{C}$ in acetone. Data in the slow and intermediate exchange ranges, as well as at the coalescence temperature, are provided in Table S-7. Arrhenius and Eyring plots[†] gave the following estimated thermodynamic parameters: $T_c = 297$ K; $E_a = 8.0$ kJ/mol; $\Delta H^\ddagger = 6.0$ kJ/mol; $\Delta S^\ddagger =$

[†] Note ajoutée après la soutenance. Explications sur les graphiques d'Arrhénius et d'Eyring données après le tableau S-7 en annexe IV, p. IV.10.

$-182 \text{ J}/(\text{K}\cdot\text{mol})$ and $\Delta G_{297}^{\#} = 60.0 \text{ kJ/mol}$. The $\Delta G^{\#}$ value agrees with the results obtained for Pt/Pd–methionine complexes (mean $\Delta G^{\#} = 62 \text{ kJ/mol}$, $\sigma = 7 \text{ kJ/mol}$, 19 data)⁵¹⁻⁵⁵ as well as for thioether rhenium(I) complexes ($\Delta G^{\#} = 61 \text{ kJ/mol}$, $\sigma = 10 \text{ kJ/mol}$, 35 data).⁵⁰

Reactivity of the Complexes Towards Pyridines

A series of reactions were carried out in the NMR tube to determine how the complexes would interact with pyridines. We hoped these experiments could give insight into their behavior with biological substrates like DNA constituents or imidazole groups. Pyridine, its 4-methyl (4-picoline) and 3,5-dimethyl derivatives (3,5-lutidine) were used because their spectra are simple and these combinations of substituents would facilitate spectral analysis. The reactions were run with the bromo complex **3**, which exists as an equal mixture of the *syn* and *anti* isomers in acetone. For a typical experiment, 5–9 mg of **3** were dissolved in 1 mL of deuterated acetone (0.009–0.017 M) and the solution was cooled to -20°C in the NMR probe. Spectra were taken after adding increasing amounts of the pyridine derivative to the starting solution. After each addition, the tube was shaken to mix the reactants and allowed to cool for 3–5 minutes in the probe for the temperature to stabilize to -20°C . In a preliminary run, the evolution of various mixtures was monitored over a period of $\sim 1 \text{ h}$: no appreciable change was observed, indicating that equilibrium had already been attained during the waiting time.

Similar results were obtained with the three pyridines and those of 3,5-lutidine (lut) will be discussed here. A typical ^1H NMR spectrum is shown in Figure 3.4. Throughout these experiments, the C-H signals of **3(syn)** and **3(anti)** remained at the same positions, but the NH_2 signals showed small variations similar to those noted in absence of pyridines.

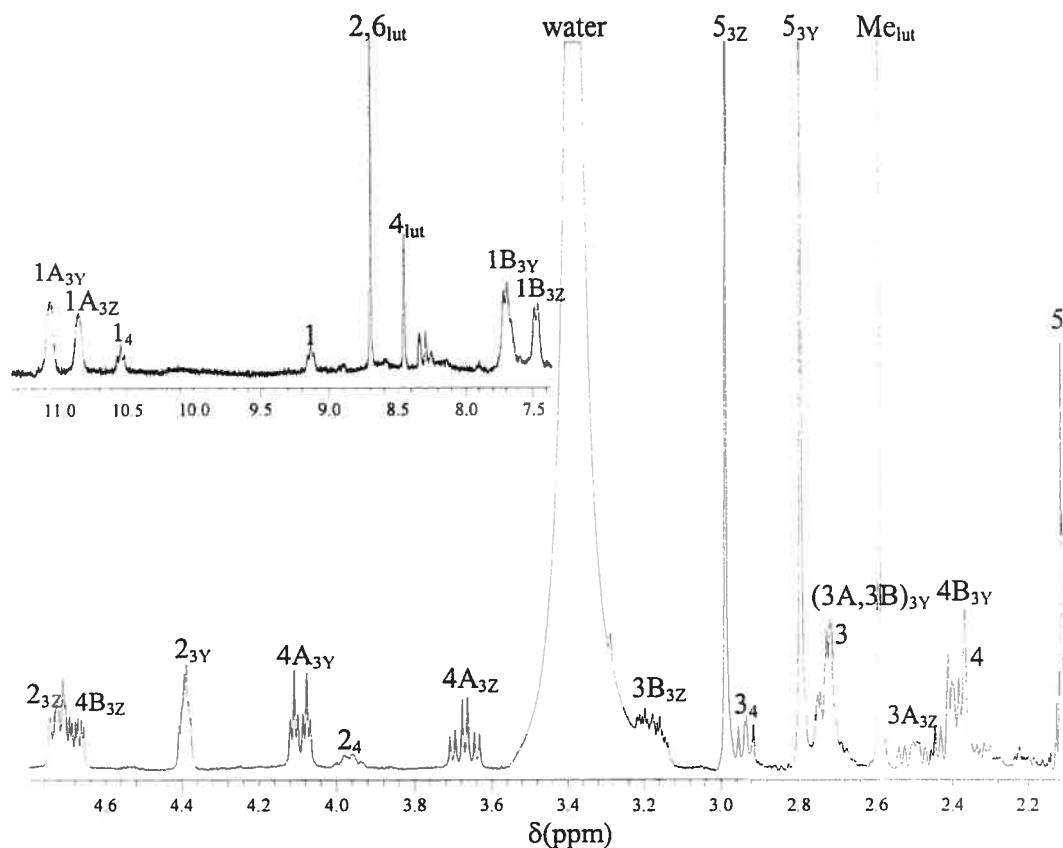


Figure 3.4. ^1H NMR spectrum of $\text{ReOBr}_2(\text{D,L-met})$ (**3**) in acetone in the presence of 0.28 eqv of 3,5-lutidine at -20°C . The signals are identified according to the proton numbering scheme used for X-ray work (Fig.3.1 and 3.2), 3Y = **3(anti)**, 3Z = **3(syn)**, 4 = new species **4**.

a) Low Lutidine Content

Upon addition of 0.28 eq of lutidine to **3**, the solution changed from blue to green, the signals of **3(syn)** and **3(anti)** retained 75% of their initial intensity, and a series of methionine signals appeared for a new species **4**. In the region of the lutidine C-H signals (8-9 ppm), a few very weak signals likely due to pyridine-containing complexes were present, but the main resonances (8.700 ppm

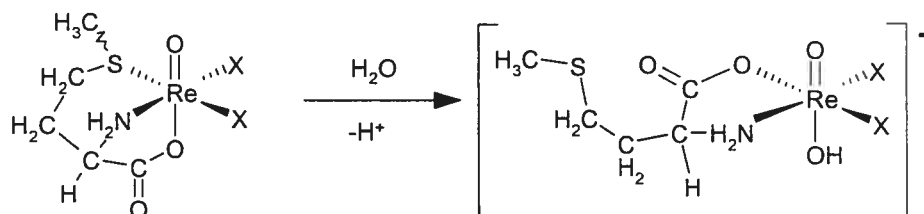
for H_{ortho} and 8.457 ppm for H_{para} , Table S-8) appeared near the positions expected for protonated lutidine (8.751 and 8.462 ppm, respectively). Therefore, coordination did not take place appreciably, the role of lutidine being restricted to accepting protons released by some acid-base process. When the lut:3 ratio was raised to 0.7, the lutidine signals remained close to those of the protonated form (Table S-8), whereas the amount of **4** increased at the expense of **3(syn)** and **3(anti)**. The signals for coordinated lutidine gained some intensity, but their contribution remained minor.

The signals for **4** were found at the following positions: 10.54 (1H, NH_2), 9.13 (1H, NH_2), 3.97 (1H, CH), 2.93 (1H, CH_2), 2.76 (1H, CH_2), 2.31 (1H, CH_2), 2.23 (1H, CH_2) and 2.11 ppm (3H, S- CH_3). They were as sharp as those of **3(syn)** and **3(anti)** under slow-exchange conditions. They were not due to free methionine, since neutral methionine is insoluble in acetone and the observed chemical shifts did not correspond with those of protonated methionine (Table 3.3). Interestingly, a very similar set of signals was sometimes observed for acetone solutions of **3** in the absence of lutidine. At this stage, the available clues could be summarized as follows: *i*) species **4** contains no lutidine; *ii*) the presence of a single set of resonances makes S-coordination unlikely, since it should give rise to *syn/anti* isomers; *iii*) the absence of S-coordination is further supported by the S- CH_3 signal (2.11 ppm) being found at the position corresponding to free methionine, this signal appearing in the 2.7-3.0 ppm range for the S,N,O-coordinated complexes (Table 3.3); *iv*) the formation of this species liberates protons, which are quenched by lutidine.

These observations suggest that the complexes react with water molecules present in the solvent (acetone and lutidine were not thoroughly dried), which would open the Re-S bond and replace the thioether group in the coordination sphere (scheme 3.2). Re-thioether bonds are known to be relatively labile: for instance, Me_2S is a good leaving ligand in the $\text{ReOCl}_3(\text{OPPh}_3)(\text{Me}_2\text{S})$ starting material. The initial aqua product would be strongly acidic and a hydroxo species

4 should be immediately produced by loss of a proton, which would be quenched by lutidine. The similar set of weak signals observed in the absence of lutidine could originate from the same equilibrium taking place to a very small extent even without a good proton acceptor: the solvent, water or maybe an uncoordinated carboxylate oxygen could then act as acceptors. An oxo-hydroxo system of this type has been observed for $\text{ReO}(\text{D-pen-S,N,O})(\text{D-pen-N,S})$ by Marzilli and co-workers,⁵⁶ and the IR and Raman results to be presented below are consistent with the presence of an $\text{O}=\text{Re}-\text{OH}$ unit. The structure proposed for **4** implies that the coordination sphere has rearranged to bring the hydroxo group *trans* to the $\text{Re}=\text{O}$ bond, in agreement with the marked propensity of $\text{O}=\text{Re}-\text{OR}$ units to adopt the *trans* geometry. In principle, since methionine is a chiral ligand, **4** should exist in two isomeric varieties (C-H bond on the asymmetric carbon oriented *syn* or *anti* with respect to the $\text{Re}=\text{O}$ bond), but these two forms would be quickly exchanging, because of an extremely fast $\text{O}=\text{Re}-\text{OH}/\text{HO}-\text{Re}=\text{O}$ tautomeric process. In summary, at low lutidine content, some of the complex species **3** hydrolyzes to a *trans* oxo-hydroxo species containing N,O-coordinated methionine.

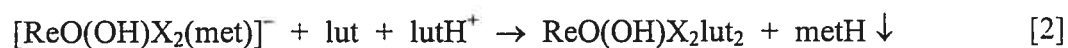
Scheme 3.2.



b) Excess Lutidine

When the lut:3 ratio was increased to 1.3, the concentrations of **3(syn)** and **3(anti)** continued to decrease, and for a ratio of 2.4, both forms of **3** had disappeared completely. The signals of **4** had lost some intensity, and the peaks for coordinated lutidine at 7.6-7.8 and 8.2-8.4 ppm had become much stronger. The

newly formed species did not contain methionine, since no extra set of methionine signals had appeared. The signals for uncoordinated lutidine had shifted upfield to 8.49 and 8.08 ppm, respectively, indicating that the lutidinium/lutidine ratio was lower. Therefore, the new process did not liberate protons. These observations could be explained by reaction 1, where the displacement of methionine by two lutidine ligands leads to an oxo-hydroxo species, whereas methionine precipitates. The same species can also form by reaction of **4** with 1 neutral lutidine and 1 lutidinium cation (eq. 2). Therefore, the reduced proportion of lutidinium cations revealed by the position of the NMR signals resulted from the combined effect of the transformation of **4** by reaction 2 (which consumes a lutidinium cation) and the dilution of the remaining lutidinium ions in a greater amount of unreacted neutral lutidine.



Although the formation of $\text{ReO}(\text{OH})\text{X}_2\text{lut}_2$ explains the available results, this species alone cannot explain that the pattern of NMR signals for coordinated lutidine is rather complicated and corresponds to at least three types of lutidine. The formation of an intermediate rhenium species containing only one lutidine is probably unimportant, since the various component signals remain at the same places as the concentration of lutidine is increased. The $\text{ReO}(\text{OH})\text{X}_2\text{lut}_2$ species could exist with a *cis,cis*- or a *trans,trans*- X_2lut_2 arrangement in the equatorial plane. Furthermore, such units are expected to condense (with water elimination) to form oxo-bridged dinuclear compounds containing an $\text{O}=\text{Re}-\text{O}-\text{Re}=\text{O}$ skeleton. This process is well documented for pyridine⁵⁷ and two compounds with identical halves (either *cis,cis*- or *trans,trans*- ReX_2py_2) have been described, whereas a third variety containing one *cis,cis*- and one *trans,trans* unit remains possible. A careful investigation of these reactions and the dynamic behavior of the products at low temperature would be needed to define rigorously the outcome of this

reaction. However, we are confident that the lutidine products consist of oxo-hydroxo monomers and oxo-bridged dimers.

This interpretation is supported by Raman and IR data, in particular the position of the strong $\nu(\text{Re}=\text{O})$ bands, which are sensitive to the $\text{Re}=\text{O}$ bond order and, consequently, to the *trans* ligand. A list of frequencies for typical $\text{Re}(\text{V})$ oxo complexes is provided in Table 3.6. In the starting compound **3**, the $\text{Re}=\text{O}$ band appears at relatively high energy (993 cm^{-1}), because the carboxylate group is a weak donor. Other cases of weak *trans* donation are the five-coordinate anion ReOCl_4^- (no *trans* ligand), whose $\nu(\text{Re}=\text{O})$ vibration is found at 1067 cm^{-1} ,⁵⁸ the $\text{ReOX}_2(\text{his})$ complexes (*trans* carboxylate, 1008 cm^{-1}),¹⁰ and $[\text{ReO}(\text{OPPh}_3)\text{Cl}_2(\text{biimH}_2)]^+$ (*trans* OPPh_3 , 1000 cm^{-1}).⁵⁹ This vibration was observed at $975\text{--}980\text{ cm}^{-1}$ for oxo-bridged dimers $\{\text{O}=\text{ReCl}_2\text{py}_2\}_2\text{O}$ and at still lower energy for the oxo-hydroxo species $\text{ReO}(\text{OH})\text{Cl}_2$ {bis(diphenylphosphino)ethane} (949 cm^{-1}) and $[\text{ReO}(\text{OH})(\text{D-pen-N,S})_2]^{2-}$ (930 cm^{-1}).⁵⁶ Finally, in the *trans*-dioxo $[\text{ReO}_2\text{py}_4]^+$ ion, bands were identified at 907 cm^{-1} (Raman) and 821 cm^{-1} (IR) for the symmetric and antisymmetric $\text{O}=\text{Re}=\text{O}$ stretching modes, respectively.

Table 3.6. $\text{Re}-\text{O}$ Stretching Bands (cm^{-1}) for Various $\text{Re}(\text{V})$ Oxo Complexes.[‡]

Compound	$\text{Re}=\text{O}$ (R)	$\text{Re}=\text{O}$ (IR)	$\text{Re}-\text{O}-\text{Re}$ (IR)	Reference
$\text{ReOBr}_2(\text{met})$	992	993	--	This work
$\{\text{ReOBr}_2(\text{his})\}_2\text{O}$	969	973	695	10
<i>cis,cis</i> - $\{\text{ReOCl}_2(\text{py})\}_2\text{O}$	965	975	680	60,61
<i>trans,trans</i> - $\{\text{ReOCl}_2(\text{py})\}_2\text{O}$		980	675	57
$\text{ReO}(\text{OH})\text{Cl}_2(\text{dppe})$	949	948	--	62
<i>trans</i> - $[\text{ReO}_2(\text{py})_4]\text{Cl}$	907	821	--	63,64
$\text{ReOBr}_2(\text{met}) + 3,5\text{-lutidine}$	980, 935	983, 932	692	This work

[‡] Note ajoutée après la soutenance. Tableau plus étendu des fréquences de vibration $\text{M}=\text{O}$ des complexes de ce projet en annexe IV (tableau S5-1, p. IV.37).

IR and Raman spectra were recorded on the solid obtained by evaporation of an acetone solution of **3** containing 2.6 eq of lutidine: under these conditions, species **3(syn)** and **3(anti)** have disappeared and the mixture should contain free neutral methionine, protonated lutidine, species **4** and the newly formed lutidine complexes. The bands observed in the 900–1000 cm^{-1} region are listed in Table 3.6. The complete list of IR bands is available in Table S–9. These spectra include bands for free methionine and protonated/coordinated lutidine, but they cannot be fully assigned. The peaks for $\nu(\text{NH}_2)$ at 3209 and 3144 cm^{-1} , $\nu(\text{C}-\text{O})$ at 1372 cm^{-1} and particularly $\nu(\text{C}=\text{O})$ at 1685 cm^{-1} confirm the presence of N,O-coordinated methionine in the mixture. The latter $\nu(\text{C}=\text{O})$ band occurs at the same place as in the starting compound **3**. A protonated carboxylic group should appear above 1700 cm^{-1} , whereas this band is found at $\sim 1620 \text{ cm}^{-1}$ in free neutral methionine. In the 900–1000 cm^{-1} region, the absence of a band at 993 cm^{-1} is consistent with the quantitative disappearance of the starting compound **3**. The band at $\sim 934 \text{ cm}^{-1}$ might correspond with an O=Re–OH unit, either in $\text{ReO}(\text{OH})\text{X}_2(\text{met})$ or $\text{ReO}(\text{OH})\text{X}_2\text{lut}_2$. Finally, the peak at $\sim 982 \text{ cm}^{-1}$ corresponds to the position observed for the $\{\text{O}=\text{ReCl}_2\text{py}_2\}_2\text{O}$ dimers.⁵⁷ The presence of at least one oxo-bridged dinuclear compound in the mixture is further supported by the extra strong IR contribution at 692 cm^{-1} , due to a deformation of O=Re–O–Re=O framework. The absence of dioxo species is confirmed by the lack of appropriate IR ($\sim 821 \text{ cm}^{-1}$) or Raman bands ($\sim 907 \text{ cm}^{-1}$).

Concluding Remarks

The S,N,O-coordinated $\text{ReOX}_2(\text{met})$ complexes reported in the present study are structurally similar to the histidine analogues $\text{ReOX}_2(\text{his})$ described earlier:¹⁰ their coordination spheres are the same, except for the replacement of the imidazole of histidine by an SCH_3 group in methionine. However, the two compounds show strikingly different behaviors. In contrast with the very stable Re–N(imidazole) bond in the histidine complexes, the lability of the Re– SCH_3

bond and maybe the reduced stabilization of the six-membered Re-N-C-C-C-S chelate (compared with the five-membered Re-N-C-C-N ring of histidine) make the present methionine complexes much more receptive to ring opening and ligand substitution. In principle, this could be an asset in a strategy aimed at making one coordination site available to an incoming donor, but it has been impossible to stop the reaction at this stage: after the initial step, expulsion of methionine takes place readily. These compounds are probably not sturdy enough to survive as such in biological systems and reach unaffected predetermined targets. Furthermore, the presence of the prochiral S-CH₃ group generates two diastereoisomers in solution, so that the product can be regarded as a mixture of two components each with its own characteristics. As to the utilization of methionine as a terminal amino acid in a BFCA that would carry hot Tc or Re nuclei, the poor stability of the complexation makes it less promising than the histidine system. For this reason our present efforts are being directed towards histidine, rather than methionine, as terminal residue.

Acknowledgement.

The financial support of the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada is gratefully acknowledged. We also wish to thank C. Reber and R. Beaulac for their assistance with the acquisition of the Raman spectra.

Supporting Information Available:

X-ray crystallographic files in CIF format for the four structures; tables of IR data for the complexes (S-1), angles, least-squares planes, torsion angles and hydrogen-bonding geometry in crystal structures (S-2 to S-5), literature data on the conformation of the six-membered rings for metal-methionine complexes (S-6), thermodynamic and kinetic data for the inversion about the coordinated S atom in **1a** (S-7), ¹H NMR chemical shifts of the pyridine signals for the reactivity

experiments (S-8), IR data for the solid obtained by evaporation of the mixture of 3 with 3,5-lutidine (S-9), diagrams of crystal packing for the structures (Fig. S-1 to S-3). This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

References

- 1) Jurisson, S. S.; Lydon, J. D. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2205-2218.
- 2) Heeg, M. J.; Jurisson, S. S. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 1053-1060.
- 3) Knapp, F. F.; Beets, A. L.; Guhlke, S.; Zamora, P. O.; Bender, H.; Palmedo, H.; Biersack, H. J. *Anticancer Res.* **1997**, *17*, 1783-1795.
- 4) Liu, S.; Edwards, D. S. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2235-2268.
- 5) Dilworth, J. R.; Parrott, S. J. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 43-55.
- 6) Listerjames, J.; Knight, L. C.; Maurer, A. H.; Bush, L. R.; Moyer, B. R.; Dean, R. T. *J. Nucl. Med.* **1996**, *37*, 775-781.
- 7) Solomon, H. F.; Derian, C. K.; Beblavy, M.; Jester, D.; Santulll, R.; Pike, M.; Kroon, D.; Hoey, K.; Fischman, A. J. *J. Nucl. Med.* **1994**, *35*, 45P (abstract 172).
- 8) Vallabhajosula, S.; Moyer, B. R.; Listerjames, J.; McBride, B. J.; Lipszyc, H.; Lee, H.; Bastidas, D.; Dean, R. T. *J. Nucl. Med.* **1996**, *37*, 1016-1022.
- 9) Fritzberg, A. R.; Kasina, S.; Eshima, D.; Johnson, D. L. *J. Nucl. Med.* **1986**, *27*, 111-116.
- 10) Tessier, C.; Rochon, F. D.; Beauchamp, A. L. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 6527-6536.
- 11) Melian, C.; Kremer, C.; Suescun, L.; Mombro, A.; Mariezcurrena, R.; Kremer, E. *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *306*, 70-77.
- 12) Benhaim, S.; Kahn, D.; Weiner, G. J.; Madsen, M. T.; Waxman, A. D.; Williams, C. M.; Clarkepearson, D. L.; Coleman, R. E.; Maguire, R. T. *Nucl. Med. Biol.* **1994**, *21*, 131-142.
- 13) Pietzsch, H. J.; Gupta, A.; Reisgys, M.; Drews, A.; Seifert, S.; Syhre, R.; Spies, H.; Alberto, R.; Abram, U.; Schubiger, P. A.; Johannsen, B. *Bioconjugate Chem.* **2000**, *11*, 414-424.

- 14) Wust, F.; Skaddan, M. B.; Leibnitz, P.; Spies, H.; Katzenellenbogen, J. A.; Johannsen, B. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1827-1835.
- 15) Wust, F.; Carlson, K. E.; Katzenellenbogen, J. A.; Spies, H.; Johannsen, B. *Steroids* **1998**, *63*, 665-671.
- 16) Hoeping, A.; Reisgys, M.; Brust, P.; Seifert, S.; Spies, H.; Alberto, R.; Johannsen, B. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4429-4432.
- 17) Pietzsch, H. J.; Reisgys, M.; Spies, H.; Leibnitz, P.; Johannsen, B. *Chem. Ber.* **1997**, *130*, 357-361.
- 18) Reisgys, M.; Spies, H.; Johannsen, B.; Leibnitz, P.; Pietzsch, H. J. *Chem. Ber.* **1997**, *130*, 1343-1347.
- 19) Pietzsch, H. J.; Spies, H.; Leibnitz, P.; Reck, G.; Johannsen, B. *Radiochimica Acta* **1993**, *63*, 163-166.
- 20) Pietzsch, H. J.; Spies, H.; Leibnitz, P.; Reck, G. *Polyhedron* **1995**, *14*, 1849-1853.
- 21) Pietzsch, H. J.; Spies, H.; Leibnitz, P.; Reck, G. *Polyhedron* **1993**, *12*, 2995-3002.
- 22) Schibli, R.; Alberto, R.; Abram, U.; Abram, S.; Egli, A.; Schubiger, P. A.; Kaden, T. A. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 3509-3516.
- 23) Mullen, G. E. D.; Blower, P. J.; Price, D. J.; Powell, A. K.; Howard, M. J.; Went, M. J. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 4093-4098.
- 24) White, D. J.; Kupperts, H.-J.; Edwards, A. J.; Watkin, D. J.; Cooper, S. R. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 5351-5352.
- 25) Kupperts, H.-J.; Nuber, B.; Weiss, J.; Cooper, S. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 979-980.
- 26) Glaser, M.; Howard, M. J.; Howland, K.; Powell, A. K.; Rae, M. T.; Wocadlo, S.; Williamson, R. A.; Blower, P. J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 3087-3092.

- 27) Archer, C. M.; Dilworth, J. R.; Griffiths, D. V.; Al-Jeboori, M. J.; Kelly, J. D.; Lu, C.; Rosser, M. J.; Zheng, Y. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 1403-1410.
- 28) Santimaria, M.; Maina, T.; Mazzi, U.; Nicolini, M. *Inorg. Chim. Acta* **1995**, *240*, 291-297.
- 29) McBride, B. J.; Baldwin, R. M.; Kerr, J. M.; Wu, J.-L.; Schultze, L. M.; Salazar, N. E.; Chinitz, J. M.; Byrne, E. F. *J. Med. Chem* **1993**, *36*, 81-86.
- 30) Fourteau, L.; Benoist, E.; Dartiguenave, M. *Synlett* **2001**, *1*, 126-128.
- 31) Al-Jeboori, M. J.; Dilworth, J. R.; Hiller, W. *Inorg. Chim. Acta* **1999**, *285*, 76-80.
- 32) Femia, F. J.; Babich, J. W.; Zubieta, J. *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *300*, 462-470.
- 33) Shan, X.; Espenson, J. H. *Organometallics* **2003**, *22*, 1250-1254.
- 34) Kovalev, Y. G.; Ioganson, A. A. *Zh. Obshch. Khim.* **1987**, *57*, 1939-1943.
- 35) Grove, D. E.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1224-1230.
- 36) Bryan, J. C.; Stenkamp, R. E.; Tulip, T. H.; Mayer, J. M. *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 2283-2288.
- 37) Bruker AXS Inc. *SHELXTL, The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination*; Release 5.10 ed.: Madison, WI, 1997.
- 38) Cao, X.; Fischer, G. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 41-50.
- 39) Franklin, K. J.; Howard-Lock, H. E.; Lock, C. J. L. *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 1941-1946.
- 40) Rajkumar, B. J. M.; Ramakrishnan, V. *Spectrochim. Acta Part A* **2001**, *57*, 247-254.
- 41) Hansen, L.; Lipowska, M.; Taylor, A.; Marzilli, L. G. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 3579-3580.

- 42) Cambridge Crystallographic Data Centre *Cambridge Structural Database*; 5.24 ed.; Cambridge Crystallographic Data Centre: Cambridge, England, 2002.
- 43) Kirsch, S.; Noll, B.; Spies, H.; Leibnitz, P.; Scheller, D.; Krueger, T.; Johannsen, B. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 455-460.
- 44) Kirsch, S.; Jankowsky, R.; Leibnitz, P.; Spies, H.; Johannsen, B. *J. Biol. Inorg. Chem.* **1999**, *4*, 48-55.
- 45) Chatterjee, M.; Achari, B.; Das, S.; Banerjee, R.; Chakrabarti, C.; Dattagupta, J. K.; Banerjee, S. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 5424-5430.
- 46) Balakaeva, T. A.; Churakov, A. V.; Ezernitskaya, M. G.; Kuz'mina, L. G.; Lokshin, B. V.; Efimenko, I. A. *Russ. J. Coord. Chem.* **1999**, *25*, 579-583.
- 47) Hambley, T. H. *Acta Crystallogr.* **1988**, *B44*, 601-609.
- 48) AcornNMR *NUTS*; 5.084 ed.; Acorn NMR: Livermore, CA, 1995.
- 49) Padrta, P.; Sklenar, V. *J. Biomol. NMR* **2002**, *24*, 339-349.
- 50) Abel, E. W.; Bhargava, S. K.; Orrell, K. G. *Prog. Inorg. Chem.* **1984**, *32*, 1-118.
- 51) Ankersmit, H. A.; Veldman, N.; Spek, A. L.; Eriksen, K.; Goubitz, K.; Vrieze, K.; Vankoten, G. *Inorg. Chim. Acta* **1996**, *252*, 203-219.
- 52) Ankersmit, H. A.; Witte, P. T.; Kooijman, H.; Lakin, M. T.; Spek, A. L.; Goubitz, K.; Vrieze, K.; Vankoten, G. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 6053-6063.
- 53) Norman, R. E.; Ranford, J. D.; Sadler, P. J. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 877-888.
- 54) Galbraith, J. A.; Menzel, K. A.; Ratilla, E. M. A.; Kostic, N. M. *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 2073-2078.
- 55) Gummin, D. D.; Ratilla, E. M. A.; Kostic, N. M. *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 2429-2433.
- 56) Hansen, L.; Xu, X. L.; Yue, K. T.; Kuklenyik, Z.; Taylor, A.; Marzilli, L. G. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 1958-1966.

- 57) Fortin, S.; Beauchamp, A. L. *Inorg. Chim. Acta* **1998**, *279*, 159-164.
- 58) Lis, T.; Jezowska-Trzebiatowska, B. *Acta Crystallogr.* **1977**, *B33*, 1248-1250.
- 59) Fortin, S.; Beauchamp, A. L. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 4886-4893.
- 60) Cotton, F. A.; Robinson, W. R.; Walton, R. A. *Inorg. Chem.* **1967**, *6*, 223-228.
- 61) Howard-Lock, H. E.; Lock, C. J. L.; Turner, G. *Spectrochim. Acta* **1982**, *38A*, 1283-1294.
- 62) Sigouin, O.; Beauchamp, A. L. *Unpublished Results* **2003**.
- 63) Johnson, C. S.; Mottley, C.; Hupp, J. T. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 5143-5145.
- 64) Jezowska-Trzebiatowska, B.; Hanuza, J.; Baluka, M. *Spectrochim. Acta* **1971**, *27A*, 1753-1772.

Chapitre 4: La liaison du motif rhenium(V)-oxo aux dipeptides contenant l'histidine en position N-terminale

Article 3

« Binding of the Oxo-Rhenium(V) Core to N-terminal Histidine Dipeptides »

Christian Tessier, Fernande D. Rochon* et André L. Beauchamp

Soumis pour publication dans *Inorg. Chem.*

* Université du Québec à Montréal

Abstract

Complexes of the type $[\text{ReOX}_2(\text{His-aa})]\text{X}$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$) are isolated by reacting $\text{ReOX}_3(\text{OPPh}_3)(\text{Me}_2\text{S})$ in acetonitrile with the dipeptides His-aa (aa = Gly, Ala, Leu and Phe). X-ray diffraction work on $[\text{ReOBr}_2(\text{His-Ala})]\text{Br}$ reveals the presence of distorted octahedral cations containing the $\text{Re}=\text{O}^{3+}$ core and a dipeptide coordinated through the histidine residue via the imidazole nitrogen, the terminal amino group and the amide oxygen. Two Br atoms define the *cis*- N_2Br_2 equatorial plane (perpendicular to the $\text{Re}=\text{O}$ bond), whereas the site *trans* to the $\text{Re}=\text{O}$ bond is occupied by the amide oxygen. The Re-O distance of 2.17 Å reflects the very weak coordination for the amide oxygen. The alanine residue is ended by a protonated carboxylic group that does not participate in the coordination. The ^1H NMR signals of the protons in the histidine residue show a constant pattern, which confirms that the various dipeptides adopt a similar binding mode, consistent with the solid-state structure being retained in CD_3OD solution.

KEYWORDS: rhenium complexes, dipeptides, N-terminal histidine, radiopharmaceuticals

Introduction

Technetium and rhenium play a major role in nuclear medicine. While the γ -emitting ^{99m}Tc isotope is involved in the majority of the nuclear diagnostic scans run in hospitals,¹ the radioisotopes $^{186,188}\text{Re}$ are gaining considerable interest. The radiopharmaceuticals ^{186}Re -HEDP (bone palliation),² $^{188}\text{Re(V)}$ -DMSA (radiotherapeutic or prostatic treatment) and ^{188}Re -RC-160 (breast cancer)³ have been approved or are being tested clinically. These Re isotopes present promising characteristics, since they emit both γ and sufficiently energetic β radiations, enabling their simultaneous use for nuclear imaging and treatment.

The “bifunctional” strategy is the most widely used to prepare Tc and Re radiopharmaceuticals capable of specific targeting.⁴ This approach makes use of a bifunctional coupling agent (BFCA) to link the radionucleus to a biologically active molecule (BAM), which is typically a small peptide.¹ To be considered as a BFCA, a small molecule must possess a good affinity for the radionucleus and be easily attached to the BAM. Other important aspects include negligible possibility of forming isomers, good labeling efficiency, and high specific activity.⁴ Recently, our laboratories have been involved in the development of new Re(V) and Tc(V) complexes with amino acids and small peptides. These ligands are being considered as BFCA's, since they can be readily linked to the BAM. They can form stable complexes with the M=O cores and their biodistribution could be modified, for example, by tuning the hydrophilicity of the metal chelate via changes in the peptide side-chains.⁴

Various BAM's have been labeled with ^{99m}Tc complexes by the “bifunctional” method: neurotensin analogues of NT8-13 labeled with the $\text{Tc}(\text{CO})_3^+$ core bound to N-terminal histidine,^{5,6} the FDA-approved thrombus imaging agent ^{99m}Tc -P280 (where P-280 is a small oligopeptide labeled with the S-protected Cys-Gly-Cys tripeptide),⁷ ^{99m}Tc -P483 (Cys-Gly-Cys), which can be used to visualize infection sites,⁸ ^{99m}Tc -P587 (Gly-Gly-Cys) and ^{99m}Tc -P829

((β -Dap)-Lys-Cys),⁹ which bind to the somatostatin receptor. Amino acids and peptides are also useful ligands as part of other strategies: the most widely used renal imaging agent is the Tc-*essential* complex of the $^{99m}\text{TcO}^{3+}$ core with mercaptoacetyltriglycine (MAG₃H₅),¹⁰ whereas direct ^{188}Re labeling with either octreotide or RC-160, analogues of the tetradecapeptide somatostatin, shows promises for breast cancer therapy.^{1,3}

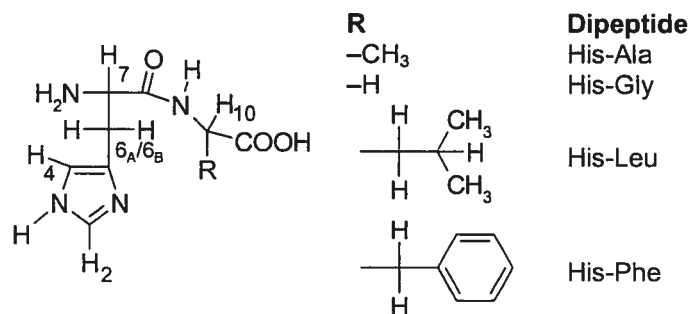
We are considering non-thiol-containing amino acids or small peptides as potential BFCA's, since they avoid the thiol protection step that reduces the labeling efficiency with the radionucleus and the specific activity of the labeled biomolecule. There are not many examples of Re(V) complexes with ligands of these types: the complex with the N₄ donor system Gly-Ala-Gly-Gly,¹¹ ionic compounds of the type $[\text{ReO}(\text{dien-H})(\text{aa})]^+$, where dien-H is deprotonated diethylenetriamine and aa is glycine, alanine, valine, leucine or proline,¹² and the $\text{ReOX}_2(\text{his})$ ¹³ and $\text{ReOX}_2(\text{met})$ ¹⁴ complexes (X = Cl, Br) containing N,N,O-tridentate histidine and S,N,O-tridentate methionine, respectively, prepared by our research group. Very recently, a novel tetradentate N₃O BFCA (3-hydroxy-4-[2-(2'-pyridinecarboxamido)acetylamino]benzoic acid) was successfully coordinated to both Tc and Re using the MOCl_4^- starting materials.¹⁵

Most of new Tc or Re complexes with BFCA's involve one of the following coordination schemes:¹⁶ *i*) $\text{N}_x(\text{S}_{4-x})$ chelation with the M=O core, which includes complexes with tetradentate ligands, analogues of mercaptoacetyltriglycine, and the '3+1' mixed-ligand systems (a linear tridentate and a monodentate thiolate ligand); *ii*) the M(HYNIC) core, in which the Tc or Re center is bonded to 6-hydrazinonicotinic acid and a coligand, and finally *iii*) the $\text{M}(\text{CO})_3^+$ core developed by Alberto and co-workers.⁵ In the last case, modified forms of the neurotensin analog NT8-13 including N-terminal histidine were successfully labeled with ^{99m}Tc at low ligand concentration and high affinity as well as rapid internalization were achieved in binding assays.⁶ However, in these compounds, the histidine fragment is believed to be bidentate coordinated and

rapid degradation was observed to occur. In order to improve stability via N,N,O-tridentate coordination, Alberto and co-workers proposed to use a histidine derivative in which a functionalized arm bonded to an imidazole nitrogen would link the amino acid to a peptide.¹⁷

As an alternative coordination pattern, we are relying on the stable MOX_2 core and a tridentate amino acid ligand. Methionine could be a potential candidate to introduce sulfur in the coordination sphere as a protected thioether group. However, in our previous study on the $\text{ReOX}_2(\text{met})$ complexes, the presence of the prochiral SCH_3 group was found to lead to two diastereoisomers, whereas sulfur deligation took place.¹⁴ These problems are avoided with the $\text{ReOX}_2(\text{his})$ complexes.¹³ Functionalization could then be done on the imidazole ring, as proposed by Alberto and co-workers,¹⁷ but we feel that this approach is technically less simple than solid phase peptide synthesis, so that we are looking for ways of introducing into the coordination sphere a histidine fragment that is already part of a peptide. In this paper, we are showing that stable complexes containing the ReOX_2 core can be prepared with the series of N-terminal histidine dipeptides shown in Scheme 4.1.

Scheme 4.1.



Experimental

Reactants and methods.

K[ReO₄] (Aldrich), the dipeptides (Sigma-Aldrich), solvents and all other chemicals were used as received. CD₃OD was purchased from Aldrich. ReOX₃(OPPh₃)(Me₂S) (X = Cl, Br) were prepared following the known procedure.^{18,19}

¹H NMR spectra were recorded at 400 MHz on a Bruker ARX-400 spectrometer in CD₃OD. The solvent signal ($\delta = 3.31$ ppm) was used as an internal reference. IR spectra were recorded as KBr pellets from 4000 to 450 cm⁻¹ on a Perkin-Elmer Spectrum One spectrometer. Elemental analyses were performed at the Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal. Mass spectra were recorded in the FAB⁺ mode as nitrobenzyl alcohol solutions at the Centre Régional de Spectrométrie de Masse de l'Université de Montréal.

Preparative work.

General Procedure. ReOX₃(OPPh₃)(Me₂S) (0.1 mmol) is suspended in acetonitrile (15 mL), the dipeptide (0.1 mmol) is added, and the green suspension is refluxed for 3 h. The light-blue (chloro) or light-green (bromo) solution is filtered off and evaporated to dryness. The oily residue is dissolved in a minimum of acetonitrile and precipitated with benzene. The solid is then washed with benzene and dried in vacuo.

The bromo compounds crystallize as the pure bromide salts, but for the chloro compounds, the counter ion consists of varying proportions of Cl⁻ and [ReO₄]⁻ ions, the latter resulting from air oxidation of Re(V) species. Mixed halide/perrhenate counter ions are commonly found for oxo rhenium complexes with nitrogen ligands.^{12,20-22} Some of the solids retain lattice benzene and acetonitrile, which are not removed by extensive pumping in vacuo.

[ReOCl₂(His-Ala)]Cl_{0.5}(ReO₄)_{0.5} (1). Yield: 42%. Anal. Calcd for Re_{1.5}Cl_{2.5}O₆N₄C₉H₁₄·¹/₂C₆H₆: C 21.16, H 2.52, N 8.22. Found: C 21.54, H 2.57, N 8.46. IR (KBr, cm⁻¹): 999 vs, 1017 vs ν(Re=O). FAB⁺-MS: *m/z* = 499 (M⁺).

[ReOBr₂(His-Ala)]Br (2). Yield: 68%. Anal. Calcd for ReBr₃O₄N₄C₉H₁₄·¹/₃C₆H₆: C 19.03, H 2.32, N 8.07. Found: C 19.31, H 2.34, N 8.17. IR (KBr, cm⁻¹): 1000 vs, 1014 vs ν(Re=O). FAB⁺-MS: *m/z* = 589 (M⁺).

[ReOCl₂(His-Gly)]Cl_{0.5}(ReO₄)_{0.5} (3). Yield: 51%. Anal. Calcd for Re_{1.5}Cl_{2.5}O₆N₄C₈H₁₂·¹/₆C₆H₆: C 16.86, H 2.04, N 8.74. Found: C 16.46, H 2.03, N 8.75. IR (KBr, cm⁻¹): 1012 vs ν(Re=O). FAB⁺-MS: *m/z* = 485 (M⁺).

[ReOBr₂(His-Gly)]Br (4). Yield: 49%. Anal. Calcd for ReBr₃O₄N₄C₈H₁₂·²/₅C₆H₆: C 18.23, H 2.12, N 8.17. Found: C 18.26, H 2.07, N 8.36. IR (KBr, cm⁻¹): 1010 vs ν(Re=O). FAB⁺-MS: *m/z* = 575 (M⁺).

[ReOCl₂(His-Phe)]Cl_{0.9}(ReO₄)_{0.1} (5). Yield: 60%. Anal. Calcd for Re_{1.1}Cl_{2.9}O_{4.4}N₄C₁₅H₁₈·¹/₄C₆H₆: C 30.40, H 3.02, N 8.59. Found: C 30.28, H 3.12, N 8.57. IR (KBr, cm⁻¹): 1015 vs ν(Re=O). FAB⁺-MS: *m/z* = 575 (M⁺).

[ReOBr₂(His-Phe)]Br (6). Yield: 59%. Anal. Calcd for ReBr₃O₄N₄C₁₅H₁₈·⁵/₁₂C₆H₆·¹/₄CH₃CN: C 27.47, H 2.72, N 7.56. Found: C 27.45, H 2.77, N 7.63. IR (KBr, cm⁻¹): 1015 vs ν(Re=O). FAB⁺-MS: *m/z* = 665 (M⁺).

[ReOCl₂(His-Leu)]Cl_{0.7}(ReO₄)_{0.3} (7). Yield: 48%. Anal. Calcd for Re_{1.3}Cl_{2.7}O_{5.2}N₄C₁₂H₂₀·¹/₂C₆H₆: C 26.48, H 3.41, N 8.23. Found: C 26.53, H 3.24, N 8.24. IR (KBr, cm⁻¹): 1003 vs, 1014 vs ν(Re=O). FAB⁺-MS: *m/z* = 541 (M⁺).

[ReOBr₂(His-Leu)]Br (8). Yield: 43%. Anal. Calcd for ReBr₃O₄N₄C₁₂H₂₀·¹/₂C₆H₆·¹/₄CH₃CN: C 24.51, H 3.15, N 7.84. Found: C 24.14, H 3.32, N 7.90. IR (KBr, cm⁻¹): 1002 vs ν(Re=O). FAB⁺-MS: *m/z* = 631 (M⁺).

Crystallographic Measurements and Structure Determination.

Blue needles of $[\text{ReOBr}_2(\text{His-Ala})]\text{Br}\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}\cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ (**2a**) were obtained by recrystallization in acetonitrile. A crystal was mounted on a Bruker SMART CCD 2K diffractometer operating with graphite-monochromated $\text{CuK}\alpha$ radiation and controlled by the SMART software.²³ The intensity data were collected in 16 h at room temperature and showed a decay of 14.7%. The SAINT program²⁴ was used for cell refinement and data reduction, whereas an empirical absorption correction was applied using SADABS.²⁵ The SHELXTL package²⁶ was used for all calculations and drawings.

The asymmetric unit contained two independent molecules. The coordinates of the Re atoms were determined by direct methods and the positions of all other non-hydrogen atoms were found by the standard Fourier technique. The structure was refined on F_o^2 using all reflections. Abnormally large thermal ellipsoids indicated that the carboxylic unit was disordered in both molecules. These carboxylic groups were connected by a pair of complementary O-H \cdots O hydrogen bonds of the type commonly found in carboxylic acids. Since these systems often show two-fold orientation disorder corresponding to a 180° rotation about the $\text{C}_\alpha\text{-CO}_2$ bond, rigid carboxylic groups were defined based on an idealized geometry ($\text{C}=\text{O} = 1.207 \text{ \AA}$, $\text{C-OH} = 1.306 \text{ \AA}$, $\text{O}\cdots\text{O(H)} = 2.223 \text{ \AA}$; $\text{C}_\alpha\cdots\text{O} = 2.397 \text{ \AA}$, $\text{C}_\alpha\cdots\text{O(H)} = 2.352 \text{ \AA}$) and coplanarity was imposed by the FLAT option of SHELXTL. Two such units initially oriented 180° apart were defined. In fact, according to this model, each oxygen “region” is occupied by equal amounts of carbonyl and hydroxyl oxygens. These atomic positions were refined anisotropically, while the occupancies were fixed to 0.50 and the geometrical constraints were retained. Most of the H atoms were fixed using a riding model with $U_{\text{iso}} = 1.2$ (1.5 for methyl or hydroxyl groups) $\times U_{\text{eq}}$ of the atom to which they are bonded. For those of the carboxylic groups and water molecule, idealized

positions were calculated by considering the positions of the hydrogen-bond acceptors (Br^- ions in the case of water). Crystal data are listed in Table 4.1.

Table 4.1. Crystallographic Data for Compound **2a**.

Name	$[\text{ReOBr}_2(\text{His-Ala})]\text{Br} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O} \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$
Chemical formula	$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{Br}_3\text{N}_6\text{O}_{4.5}\text{Re}$
M_w	759.32
Space group	$\text{P}2_12_12_1$ (No. 19)
a (Å)	11.0459(3)
b (Å)	18.7300(6)
c (Å)	22.9226(7)
Volume (Å ³)	4742.4(2)
Z	8
ρ_{calcd} (g cm ⁻³)	2.127
μ (mm ⁻¹)	16.23
λ (Å)	1.54178
Crystal size (mm)	0.52 x 0.09 x 0.06
Measured reflns	29103
Ind reflns (R_{int})	8679 (0.0046)
Obs reflns ($I > 2\sigma_1$)	5202
Ranges of h, k, l	$-10 \leq h \leq 12$ $-22 \leq k \leq 22$ $-27 \leq l \leq 23$
R_1 ($I > 2\sigma_1$)	0.0541
wR_2 (all data)	0.0860
S (all data)	0.877
Flack	0.033(11)

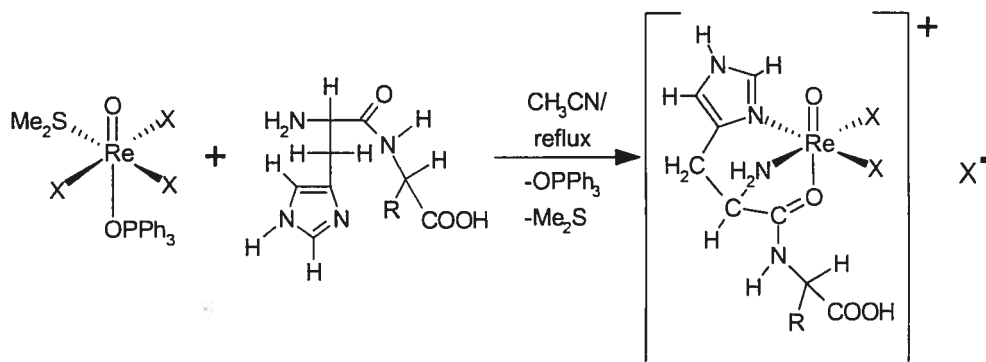
$$R_1 = \frac{\sum(|F_o| - |F_c|)}{\sum|F_o|}, \quad wR_2 = \left[\frac{\sum(w(F_o^2 - F_c^2)^2)}{\sum(w(F_o^2)^2)} \right]^{1/2}, \quad S = \left[\frac{\sum[w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{(N_{\text{reflns}} - N_{\text{params}})} \right]^{1/2}$$

Results and Discussion

The blue (chloro) or blue-green (bromo) $[\text{ReOX}_2(\text{His-aa})]^+$ cationic species are obtained from $\text{ReOX}_2(\text{OPPh}_3)(\text{Me}_2\text{S})$ by reacting with 1 equivalent of the dipeptide in acetonitrile (Scheme 4.2). Elemental analyses and mass spectra (m/z and isotopic distribution of the parent peak) are consistent with the $[\text{ReOX}_2(\text{His-aa})]\text{X}$ formula. For the chloro complexes, elemental analysis shows

that the Cl^- counter ion is replaced by ReO_4^- (produced by air oxidation) in various proportions not exceeding 50%. Mixed halide/perrhenate counter ions are commonly found for oxo rhenium complexes prepared from halogen containing precursors.^{12,20-22} Crystallographic work (see below) shows that the coordination of the dipeptide takes place through the histidine residue and involves the imidazole ring, the amino group and the amide carbonyl oxygen. A similar tridentate environment about the Re atom is observed in the histidine complexes $\text{ReOX}_2(\text{his})$.¹³

Scheme 4.2.



The infrared data for the dipeptides and the complexes are provided in Tables S-1 and S-2 (supporting information), respectively. Tentative assignments are proposed on the basis of comparisons with 4-methylimidazole,^{27,28} various amino acids²⁹⁻³⁴ and dipeptides.^{35,36}

Above 2000 cm^{-1} , the spectra of the complexes show minor changes between 2900 and 3200 cm^{-1} , as well as the disappearance of combination bands at ~ 2600 and $2100\text{--}2200\text{ cm}^{-1}$, but no clear diagnostic for NH_2 coordination can be deduced therefrom. As to the remaining amine modes, they cannot be identified unambiguously. Similarly, considering the very large number of vibrations, it proved to be impossible to identify spectral changes that would be characteristic for imidazole coordination.

The amide I and II bands provide clear indications about the coordination mode of the amide group. The amide I band,³⁴ which largely consists of C=O stretching, is observed at lower energy in the complexes (1632-1642 cm^{-1}) compared with the free ligands (1660-1682 cm^{-1}), in agreement with the reduction of bond order. However, a shift to lower energy could also take place upon deprotonation of the amide nitrogen. For instance, Stocco and co-workers³⁷ found this band in the 1604-1641 cm^{-1} region for their diorganotin(IV) complexes with His-Gly and other dipeptides, in which the ligand is tridentate N,N,O-coordinated (NH_2 , deprotonated amide nitrogen, carboxylate). However, in the latter case, the amide II band (out-of-phase combination of N-H deformation and C-N stretching) disappeared. For our complexes, the amide II band is observed at $\sim 1565 \text{ cm}^{-1}$, virtually unmoved with respect to the free dipeptides. The presence of both vibrations for all compounds is consistent with the coordination of the oxygen of a non-deprotonated amide group in all cases. On the other hand, the fact that the carboxylic group is non-deprotonated and uncoordinated is evidenced from the characteristic bands for this group at their normal positions (cm^{-1}): 1725-1741, $\nu(\text{C}=\text{O})$; ~ 1385 , $\delta(\text{OH})$; 1192-1197, $\nu(\text{C}-\text{O})$; 921-924, $\delta(\text{OH})$.³⁸

The strong $\nu(\text{Re}=\text{O})$ band is observed in the 1000-1015 cm^{-1} range. This high frequency is indicative of a high bond order and consistent with the low donor strength of the *trans* C=O group. This vibration was also observed at high frequencies for the *trans* donors triphenylphosphine oxide (1000 cm^{-1} in $[\text{ReOCl}_2(\text{OPPh}_3)(2,2'\text{-biimidazole})]\text{Cl}$)³⁹ or carboxylate (1008 cm^{-1} in $\text{ReOX}_2(\text{his})$; 993 cm^{-1} in $\text{ReOX}_2(\text{met})$).^{13,14} As a comparison, in *mer*- and *fac*- $\text{ReOCl}_3(\text{N,N}'\text{-dimethylbiimidazole})$,³⁹ the $\nu(\text{Re}=\text{O})$ modes occurred at 985 (*trans* imidazole nitrogen) and 970 cm^{-1} (*trans* Cl). A band should appear at $\sim 912 \text{ cm}^{-1}$ for the perrhenate counter-ion⁴⁰ present in the chloro compounds, but moderately strong bands appear for all ligands in this region and they interfered with the usually weak $[\text{ReO}_4]^-$ band.

Crystal structure of 2a.

The asymmetric unit contains two independent, but very similar, $[\text{ReOBr}_2(\text{His-Ala})]^+$ complex cations. The dipeptide is coordinated through the histidine residue and it acts as a tridentate ligand via an imidazole nitrogen, the NH_2 group and the carbonyl oxygen of the peptide bond (Fig. 4.1), whereas the alanine residue does not participate in the coordination and its terminal carboxylic group retains its proton. Like $\text{ReOX}_2(\text{his})$,¹³ this cation includes an equatorial *cis*- N_2Br_2 arrangement, whereas the amide oxygen lies *trans* to the $\text{Re}=\text{O}$ bond, the position occupied by a carboxylate oxygen in the histidine complex. Cysteine, penicillamine and methionine adopt a similar binding pattern, the S-donor occupying the site filled here by the imidazole unit.⁴¹⁻⁴⁵

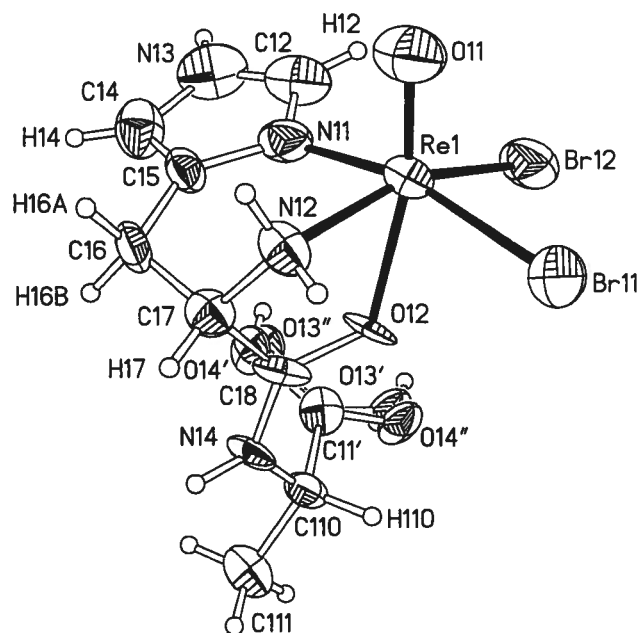


Figure 4.1. ORTEP drawing of one of the two independent molecules in the asymmetric unit of $[\text{ReOBr}_2(\text{His-Ala})]\text{Br}\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}\cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ (**2a**). The other molecule has a very similar structure. In the numbering scheme, the first digit corresponds to the number of the molecule, the second digit indicates the position. Ellipsoids correspond to 40 % probability.

Amide oxygen coordination to rhenium is not common, but examples are known with ligands also containing a phosphine or a sulfur donor.⁴⁶⁻⁴⁹ It has been observed for peptide-like ligands in the $\text{ReOCl}(\text{MAEG}_2\text{H}_3)$ and $\{\text{ReO}(\text{MECG}_2\text{H}_2)\}_2$ complexes,⁵⁰ where MAEG_2H_5 and MECG_2H_5 are analogues of mercaptoacetyltriglycine (MAG_3H_5). These modified ligands, where an amide sp^2 nitrogen of MAG_3H_5 has been replaced by a secondary amine sp^3 nitrogen, were designed as potential N_3S donor ligands, but they actually behaved as N_2OS -donors, because the *endo* configuration of the ligated sp^3 nitrogen and the particular conformation of the central chelate ring favored the coordination of the amide oxygen to the axial site.⁵⁰ In the present case, considering that the two N donor groups are the same as in the $\text{ReOX}_2(\text{his})$ complexes¹³ and that the *syn-H*₇ form positioning the carboxylate group opposite to the $\text{Re}=\text{O}$ bond was the only one observed, it is not surprising that the same overall arrangement of donors be retained for the peptide complex, which further agrees with the well documented trend for an oxygen to occupy the site *trans* to the $\text{Re}=\text{O}$ bond.

The Re-ligand distances are compared with those observed in $\text{ReOX}_2(\text{his})$, $\{\text{OReBr}_2(\text{hisMe})\}_2\text{O}$ ¹³ and $\text{ReOX}_2(\text{met})$ ¹⁴ in Table 4.2. The $\text{Re}=\text{O}$ distance (mean 1.66 Å) is normal, but the $\text{Re}-\text{O}$ bond (mean 2.168 Å) is much longer than those of the histidine and methionine complexes (2.07 Å), which reflects the lower donor ability of the amide oxygen. The resulting reduction of electron density on the metal likely contributes to strengthening the $\text{Re}-\text{Br}$ bonds, which are 0.03 Å shorter than in the above complexes. The lack of a participation in hydrogen bonding (see below) could also help make these bonds stronger. As noted previously,¹³ the $\text{Re}-\text{N}(\text{Im})$ distances (mean 2.10 Å) are ~ 0.05 Å shorter than the $\text{Re}-\text{NH}_2$ bonds (2.15 Å). The $\text{C8}-\text{O2}$ distance (mean 1.26 Å) seems to have increased in the complex, whereas the $\text{C8}-\text{N4}$ distance (mean 1.29 Å) has decreased compared to the free dipeptides (1.230, $\sigma = 0.008$ Å and 1.328, $\sigma = 0.008$ Å, 11 data). This is consistent with a reduced $\text{C}=\text{O}$ and an increased $\text{C8}-\text{N4}$

bond order after coordination. A small contraction is also noted for the C6–C7 and C7–C8 bonds.

Table 4.2. Selected Bond Lengths in Compound **2a**.

	Molecule 1	Molecule 2	Litt. ^{a,b}
Re=O	1.654(8)	1.676(8)	1.67(2) ^b
Re–O	2.160(6)	2.176(6)	2.07(2) ^b
Re–NH ₂	2.157(7)	2.150(7)	2.15(2) ^b
Re–N(Im)	2.08(1)	2.11(1)	2.10(1) ^b
Re–Br1	2.490(2)	2.495(2)	2.53(4) ^b
Re–Br2	2.468(1)	2.466(2)	2.49(2) ^b
C8–O2	1.27(1)	1.25(1)	1.23(1) ^c
C–O	1.306 ^d	1.306 ^d	1.30(1) ^b
C=O	1.207 ^d	1.207 ^d	1.21(1) ^b
C8–N4	1.28(1)	1.30(1)	1.33(1) ^c
C10–N4	1.45(1)	1.45(1)	1.45(1) ^c
C6–C7	1.49(1)	1.51(1)	1.54(1) ^c
C7–C8	1.50(1)	1.48(1)	1.53(1) ^c

^a Mean values (standard deviations, number of data between 4 and 12); ^b In the structures of ReOX₂(his)¹³, {OREBr₂(hisMe)}₂O¹³ and ReOX₂(met)¹⁴; ^c In free His-aa dipeptides (11 data); ^d Distances fixed during the refinement of the disordered carboxylic group.

The octahedron shows a large departure from ideality, mainly due to the Re atom being displaced by 0.36 Å from the N₂Br₂ plane on the oxo side. This distortion is greater than found in the histidine and methionine complexes (0.32 and 0.28 Å, respectively), probably because the amide C=O group is a weaker donor. As a result, the O=Re–L_{cis} angles (95°–106°, Table S–3, supporting information) are substantially greater than 90°, whereas similar deviations in the other direction are found on the O–Re–L_{cis} angles (72°–87°). Amide oxygen coordination takes place with a normal C8–O2–Re angle of ~117°. The C2–N1–Re and C5–N1–Re angles would be equal if coordination to the imidazole nitrogen

took place exactly along the expected lone pair direction: the observed angles (122.5° and 128.4° , respectively) show significant differences, but the distortion remains small. As was the case in the histidine complexes,¹³ the imidazole ring is rotated $\sim 22^\circ$ with respect to the “equatorial” N_2Br_2 plane and the Re atom is displaced slightly ($0.09(2)$ Å) from the mean plane through the imidazole ring.

Most of the angles in the dipeptide are not appreciably affected by coordination, except for $N2-C7-C8$ and $C7-C8-O2$, which decrease by $3-4^\circ$ because of the strain imposed by the closure of five-membered ring. The reduction of $C8-O2$ bond order is also responsible for significant changes on the angles around C8: $C7-C8-O2$ (-3°), $O2-C8-N4$ (-4°) and $C7-C8-N4$ ($+6^\circ$).

Selected torsion angle are listed in Table 4.3. The Ψ_1 angle describing the relative orientation of the peptide $C=O$ bond and terminal $C-NH_2$ bond ($C-NH_3^+$ in the free peptide) is $\sim 159^\circ$, a value very close to those observed for free His-Ala (157°)⁵¹ and other His-aa peptides (Table S-4). The ω angle ($\sim 169^\circ$), which probes the planarity about the peptide link, is the same as in His-Ala, but this deviation of $\sim 10^\circ$ from the perfectly *trans* arrangement is greater than usually found in free His-aa dipeptides. Constraints imposed by chelate ring closure probably contribute to this distortion.

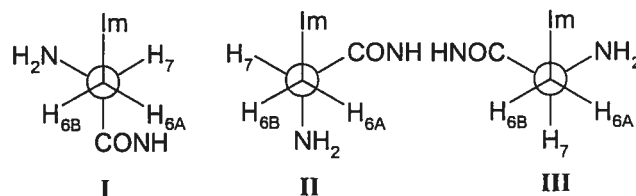
Table 4.3. Selected Torsion Angles^a for Compound **2a**.

	Molecule 1	Molecule 2
Ψ_1 (N2-C7-C8-N4)	157.5(10)	160.1(9)
ω (C7-C8-N4-C10)	167.6(9)	171.9(9)
ϕ_2 (C8-N4-C10-C11)	-52.8(2); -55.3(2)	-51.2(2); -55.7(2)
Ψ_2 (N4-C10-C11-O4')	-34(4); 149(4)	150(2); -38(3)
Ψ_2 (N4-C10-C11-O3')	149(4); -34(4)	-32(3); 144(3)
χ_1^{21} (C7-C6-C5-N1)	-14(2)	-19(2)
χ_1^1 (N2-C7-C6-C5)	60.3(12)	64.2(11)
C8-C7-C6-C5	-57.3(13)	-53.5(12)

^a Defined according to the IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature⁶⁵

Dipeptide folding is described from the ϕ_2 and Ψ_2 torsion angles.^{52,53} The results in Table 4.3 are close to the idealized values of -60° and -30° , respectively, for a right-handed helical (folded) conformation.⁵⁴ Although this pattern is not obeyed in His-Ala itself,⁵¹ alanine is believed to promote this conformational feature in proteins.⁵⁵ Conformational changes imposed by coordination are measured from the χ_1^{21} , χ_1^1 and C8–C7–C6–C5 torsion angles in the histidine residue. The values of 62° and -55° for the last two angles are correlated with the facial tridentate coordination leading to conformation **III** (Scheme 4.3), where the C6-imidazole bond is gauche with respect to both C7-C8 and C7-NH₂. The χ_1^{21} angle describes the relative orientation of the imidazole ring and peptide plane. Ideally, this angle should be $\pm 90^\circ$, but a departure up to 32° is observed in the free dipeptides (Table S-4). In the complexes, coordination imposes a more severe constraint (χ_1^{21} ca. -17°) to bring the imidazole ring close to coplanarity with the peptide plane.

Scheme 4.3.



The hydrogen-bonding pattern is illustrated in Fig. 4.2. An alternate view and data on distances and angles are provided in the supporting information (Fig. S-1 and Table S-5). The two crystallographically independent cationic complexes in the asymmetric unit are connected into a dimeric unit by means of two complementary O-H \cdots O hydrogen bonds between the carboxylic acid ends of the dipeptides. This pattern of hydrogen bonds is frequently adopted by carboxylic acids. These dimers interact with other components of the structure via several extra hydrogen bonds. In both cations, one NH₂ proton is hydrogen-bonded to a lattice acetonitrile molecule, while the other forms an N-H \cdots Br⁻ bond with a

counter-ion. The same counter-ion simultaneously acts as an acceptor for another N-H \cdots Br $^-$ bond involving the amide N-H proton. The imidazole H3 atom in molecule 1 acts as a donor to a lattice acetonitrile molecule, while the same proton in molecule 2 is linked to a water molecule. Finally, the water molecules are donors to two Br $^-$ ions.

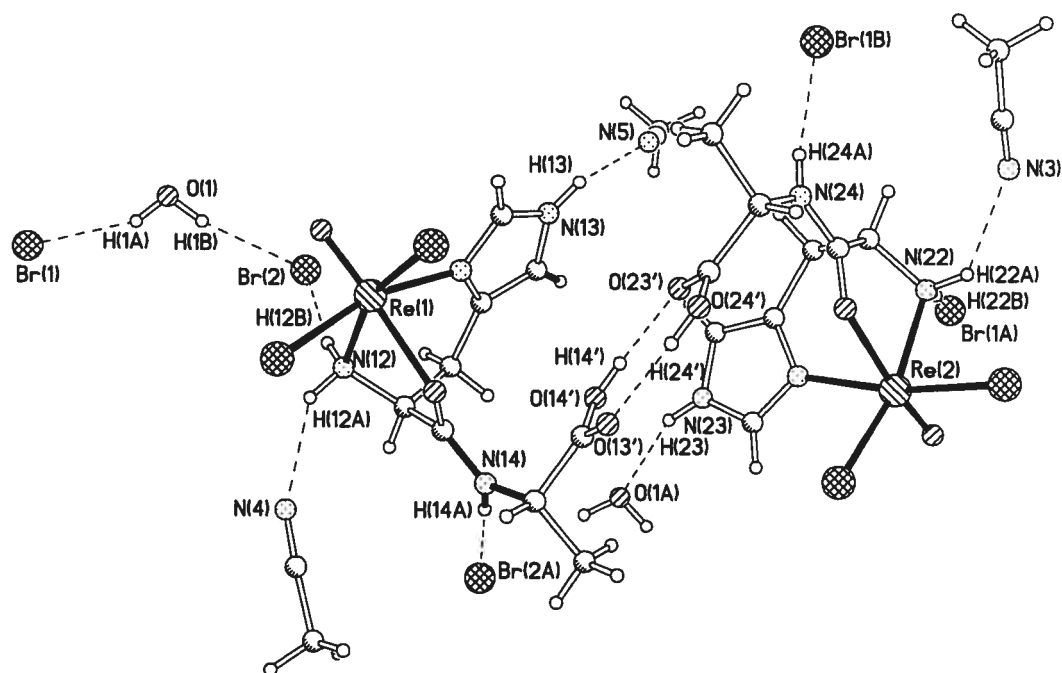


Figure 4.2. Hydrogen-bonding pattern in the crystals of compound 2a.

^1H NMR Spectroscopy

The NMR data for the dipeptides and the rhenium complexes in CD_3OD are collected in Table 4.4 and the spectrum in the aliphatic region of compound 2 is shown in Fig. 4.3. All spectra contained second-order signals, whose chemical shifts and coupling constants were determined with the NUTS software.⁵⁶ Most of the resonances were readily assigned by comparison with the $\text{ReOX}_2(\text{his})$ complexes¹³ and free peptides. The signals of the unequivalent H_6 protons were assigned individually on the basis of multiplicity. Both signal showed couplings with H_7 (3-4 Hz) and the other H_6 proton (17-18 Hz), but the lower-field signal

appeared as a clear doublet of doublets of doublets, whose extra splitting is due a long-range 4J coupling of 1.7 Hz with the imidazole H_4 proton. A similar $^4J(\text{CH}_3\text{-H}_5)$ allyl coupling of 2 Hz was observed in 4-methylthiazole.⁵⁷ This type of coupling is maximized when the angle between the C-H bond and the plane of the multiple bond (imidazole ring) is 90° . In the above crystal structure, the torsion angles are *ca.* -78° for $H_{6A}\text{-C}_6\text{-C}_5\text{-C}_4$ and 39° for $H_{6B}\text{-C}_6\text{-C}_5\text{-C}_4$. Accordingly, the low-field signal at ~ 3.87 ppm is assigned to H_{6A} . This assignment is further supported by the fact that H_{6A} appears downfield from H_{6B} : protons lying on the *endo* face (Re=O side) of the octahedron like H_{6A} (Fig. 4.1) are generally more deshielded than those on the *exo* side like H_{6B} , because of the anisotropy effects of the Re=O bond.⁵⁸⁻⁶¹ By introducing the 3J coupling constants of 3.3 and 4.1 Hz (estimated accuracy of ± 0.5 Hz) into the MULDER program,⁶² the $H_{6A}\text{-C}_6\text{-C}_7\text{-H}_7$ and $H_{6B}\text{-C}_6\text{-C}_7\text{-H}_7$ torsion angles were calculated to be $64^\circ (\pm 4^\circ)$ and $-56^\circ (\pm 4^\circ)$, respectively, in good agreement with the values of $\sim 62^\circ$ and $\sim 55^\circ$ observed in the crystal structure of **2a**.

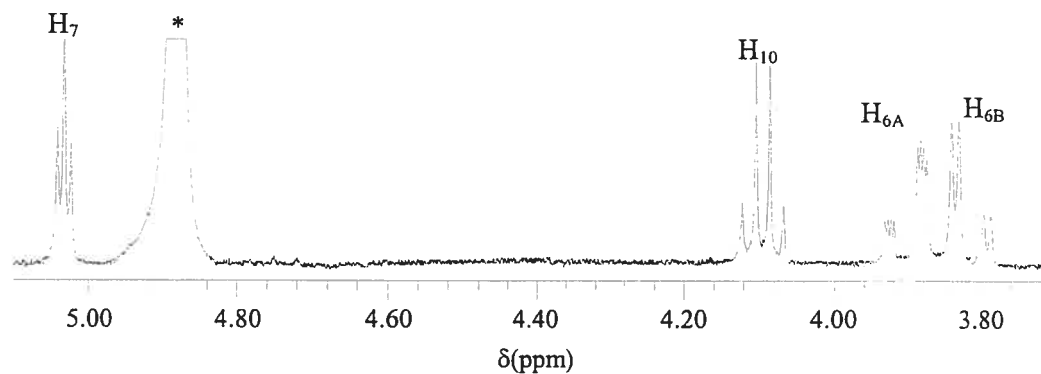


Figure 4.3. Region of the aliphatic protons in the ^1H NMR spectrum of $[\text{ReOBr}_2(\text{His-Ala})]\text{Br}$ (**2**) in CD_3OD . * = water signal.

Table 4.4. ^1H NMR Chemical Shifts (ppm) and Coupling Constants (in Brackets, Hz) for the Free Dipeptides and the Rhenium Complexes.^a

	H ₂	H ₄	H _{6A}	H _{6B}	H ₇	H ₁₀	H _R
His-Ala	7.885s	7.057s	3.230; 3.194m [5.6; 5.8; 15.0]		4.034t [5.6; 5.8]	4.259q [7.2]	1.415d (CH ₃) [7.3]
1 (Cl)	8.879s	7.424s	3.843ddd [3.0; 17.6; 1.7]	3.767dd [4.3; 17.6]	5.072t [3.0; 4.3]	4.128q [7.1]	1.336d [7.3]
2 (Br)	9.095s	7.425s	3.891ddd [3.3; 17.7; 1.7]	3.814dd [4.1; 17.7]	5.025t [3.3; 4.1]	4.094q [7.4]	1.327d [7.3]
His-Gly	7.784s	7.010s	3.155; 3.125m [6.1; 6.4; 15.1]		3.991t [6.1; 6.4]	3.796; 3.756 (CH ₂) [17.0]	
3 (Cl)	8.892s	7.435s	3.845ddd [3.1; 17.5; 1.7]	3.768dd [4.3; 17.5]	5.109t [3.1; 4.3]	3.826; 3.802 [17.7]	
4 (Br)	9.107s	7.442s	3.895ddd [3.3; 17.5; 1.8]	3.821dd [4.1; 17.5]	5.059t [3.3; 4.1]	3.807; 3.787 [17.8]	
His-Leu	7.774s	6.988s	3.208; 3.155m [5.6; 5.3; 15.0]		3.947t [5.6; 5.3]	4.238dd [3.8; 10.5]	0.963d; 0.938d (CH ₃) [6.2; 6.0] 1.60-1.75m (CH ₂ ; CH)
7 (Cl)	8.879s	7.419s	3.852ddd [3.3; 17.6; 2.0]	3.776dd [4.3; 17.6]	5.066t [3.3; 4.3]	4.090dd [2.4; 12.3]	0.911d; 0.836d [6.2; 6.2] 1.50-1.58m
8 (Br)	9.091s	7.429s	3.903ddd [3.3; 17.7; 1.8]	3.822dd [4.2; 17.7]	5.018t [3.3; 4.2]	4.060dd [1.6; 13.1]	0.901d; 0.819d [6.3; 6.2] 1.50-1.58m
His-Phe	7.762s	6.969s	3.185; 3.133m [5.2; 6.2; 15.0]		3.901t [5.2; 6.2]	4.544dd [4.1; 9.6]	2.947dd; 3.166dd (CH ₂) [4.1; 9.6; 14.0] 7.257m (Ph)
5 (Cl)	8.884s	7.400s	3.814ddd [3.1; 17.6; 1.8]	3.745dd [4.1; 17.6]	4.983t [3.1; 4.1]	4.413dd [4.9; 8.6]	2.932dd; 3.134dd [4.9; 8.7; 14.5] 7.13-7.31m
6 (Br)	9.102s	7.406s	3.856ddd [3.5; 17.7; 1.8]	3.771dd [4.0; 17.7]	4.907dd [3.5; 4.0]	4.391dd [5.0; 8.5]	2.930dd; 3.118dd [4.8; 8.5; 14.6] 7.11-7.31m

^a In CD₃OD

The chemical shifts of H₂, H₄, H_{6A/6B} and H₇ in the histidine unit are not very sensitive to the other residue present in the dipeptide. These signals shift upon complexation, but the variation from one complex to another is small, thereby

showing that the coordination mode remains the same for the various peptides. The average values are listed in Table 4.5 and compared with the results reported for the free dipeptides. As noted with the histidine complexes, coordination induces downfield shifts on all histidine protons. The deshielding is more pronounced (~ 1 ppm) for H_2 and H_7 than for H_4 and $H_{6A/6B}$ (0.4 and 0.7 ppm, respectively), in agreement with the respective distances of these protons from the coordination center.

Table 4.5. Averaged ^1H Chemical Shifts (ppm) for the Histidine Residue in N-terminal Histidine Dipeptides and their Rhenium Complexes.

	H_2	H_4	H_{6A}	H_{6B}	$\Delta\delta_{6A/6B}$	H_7
His- X^a (DMSO)			3.10	3.06	0.04	4.05
His-aa (CD_3OD)	7.80	7.01	3.19	3.15	0.04	3.97
$[\text{ReOCl}_2(\text{His-aa})]\text{Cl}$	8.88	7.42	3.84	3.76	0.08	5.06
$[\text{ReOBr}_2(\text{His-aa})]\text{Br}$	9.10	7.43	3.89	3.81	0.08	5.00

^a X = Ala, Gly, Leu, Ser, Lys, Phe, Tyr. From ref 63.

The chemical shift difference $\Delta\delta_{6A/6B}$, also called anisochrony,⁶³ increases appreciably in the complexes (0.08 ppm, Table 4.5) compared with the free ligands (0.04 ppm). A possible contribution to this effect is the anisotropy of the $\text{Re}=\text{O}$ bond mentioned above, which produces a deshielding of the proton occupying the same-side of the molecule. On the other hand, Fermandjian and co-workers have observed a relationship between the anisochrony value and the predominance of a single rotamer in the histidine side-chain of the dipeptide.⁶³ From the values of J_t (12.5 Hz) and J_g (3.25 Hz) used by these authors and the standard equations,¹³ our data for the His-aa peptides in CD_3OD (Table 4.6) led to rotamer populations of 0.25 (**I** or **II**), 0.29 (**II** or **I**) and 0.46 (**III**) (Scheme 4.3). This roughly uniform distribution of rotamers is consistent with the relatively small anisochrony of 0.04 ppm. In the complexes, conformation **III** is imposed by the facial tridentate coordination and this is well reflected by the coupling constants, since a population of 0.90 is predicted for **III** from the coupling

constants of the complexes. The clear predominance of **III** agrees with the greater anisochrony of 0.08 ppm.

Table 4.6. Averaged Coupling Constants (Hz) for the Histidine Residue in N-terminal Histidine Dipeptides and Their Rhenium Complexes.

	$^3J(\text{H}_{6A}-\text{H}_7)$	$^3J(\text{H}_{6B}-\text{H}_7)$	$^3J(\text{H}_{6A}-\text{H}_{6B})$	$^4J(\text{H}_4-\text{H}_{6A})$
His-aa (CD ₃ OD)	5.6	5.9	15.0	0
[ReOCl ₂ (His-aa)]Cl	3.1	4.3	17.6	1.8
[ReOBr ₂ (His-aa)]Br	3.4	4.1	17.7	1.8

For H₁₀ and the nearby protons in the side-chains of the C-terminal amino acid, upfield shifts are observed upon coordination (Table 4.4), except for His-Gly, where these signals are virtually unmoved. Small shielding was also noted for protons of an uncoordinated residue similarly positioned with respect to the Re=O³⁺ core in a complex with dimethylglycyl-L-seryl-L-cysteinylglycinamide.⁶⁴ This shielding could be related to the anisotropy effects of the Re=O bond, since this part of the dipeptides is located on the *exo* side of the complex. As to the side-chain in the C-terminal unit of His-Phe and His-Leu, the ³J coupling constants between H₁₀ and the methylene protons suggest that the conformation about the C₁₀-C₁₁ bond is little affected, since the pattern consisting of one small and one large coupling constant, indicative of a *trans* H₁₀-C₁₀-C₁₁-H_{11(trans)} interaction, observed for the free peptides is retained in the complexes.

Concluding Remarks

The four dipeptides containing N-terminal histidine studied here react with ReOX₃(OPPh₃)(Me₂S) following the same pattern as histidine itself, leading to species in which a *facial* O=ReX₂ core is retained. Coordination is largely controlled by strong binding of the terminal NH₂ group and the available imidazole nitrogen in the equatorial plane perpendicular to the Re=O bond. Once these donors are coordinated, the ligand can adopt a conformation that positions an

oxygen at the sixth coordination site, *trans* to the Re=O bond. The marked preference for the oxo-rhenium molecules to accept an oxygen ligand *trans* to the Re=O bond seems to balance the fact that this oxygen is not ideally positioned (O=Re–O angle of 166°) and that the bond is rather weak. The replacement of an already weak Re–O(carboxylate) bond in the histidine compounds by a still weaker Re–O(amide) bond with the dipeptides does change the overall binding pattern and stability. Since the C-terminal residue does not interfere or contribute in the overall process and does not participate in particular intramolecular non-bonded interactions, it is likely that longer peptide chains would behave similarly and that a O=ReX₂ core could also be attached to a larger peptide bearing a N-terminal histidine residue.

Acknowledgement.

The financial support of the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada is gratefully acknowledged.

Supporting Information Available:

X-ray crystallographic file in CIF format for the crystal structure, tables of IR data for the dipeptides and the complexes (S-1, S-2), bond angles (S-3), torsion angles (S-4) and hydrogen-bonding geometry (S-5) in the crystal structure, and diagrams of crystal packing for the structure (Fig. S-1). This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

References

- 1) Dilworth, J. R.; Parrott, S. J. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 43-55.
- 2) Heeg, M. J.; Jurisson, S. S. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 1053-1060.
- 3) Knapp, F. F.; Beets, A. L.; Guhlke, S.; Zamora, P. O.; Bender, H.; Palmedo, H.; Biersack, H. J. *Anticancer Res.* **1997**, *17*, 1783-1795.
- 4) Liu, S.; Edwards, D. S. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2235-2268.
- 5) Alberto, R.; Schibli, R.; Waibel, R.; Abram, U.; Schubiger, A. P. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *192*, 901-919.
- 6) Garcia-Garayoa, E.; Allemann-Tannahill, L.; Blauenstein, P.; Willmann, M.; Carrel-Remy, N.; Tourwe, D.; Iterbeke, K.; Conrath, P.; Schubiger, P. *A. Nucl. Med. Biol.* **2001**, *28*, 75-84.
- 7) Listerjames, J.; Knight, L. C.; Maurer, A. H.; Bush, L. R.; Moyer, B. R.; Dean, R. T. *J. Nucl. Med.* **1996**, *37*, 775-781.
- 8) Solomon, H. F.; Derian, C. K.; Beblavy, M.; Jester, D.; Santulll, R.; Pike, M.; Kroon, D.; Hoey, K.; Fischman, A. J. *J. Nucl. Med.* **1994**, *35*, 45P (abstract 172).
- 9) Vallabhajosula, S.; Moyer, B. R.; Listerjames, J.; McBride, B. J.; Lipszyc, H.; Lee, H.; Bastidas, D.; Dean, R. T. *J. Nucl. Med.* **1996**, *37*, 1016-1022.
- 10) Fritzberg, A. R.; Kasina, S.; Eshima, D.; Johnson, D. L. *J. Nucl. Med.* **1986**, *27*, 111-116.
- 11) Benhaim, S.; Kahn, D.; Weiner, G. J.; Madsen, M. T.; Waxman, A. D.; Williams, C. M.; Clarkepearson, D. L.; Coleman, R. E.; Maguire, R. T. *Nucl. Med. Biol.* **1994**, *21*, 131-142.
- 12) Melian, C.; Kremer, C.; Suescun, L.; Mombro, A.; Mariezcurrena, R.; Kremer, E. *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *306*, 70-77.
- 13) Tessier, C.; Rochon, F. D.; Beauchamp, A. L. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 6527-6536.

- 14) Tessier, C.; Rochon, F. D.; Beauchamp, A. L. *Inorg. Chem.* **2004**, *Submitted*.
- 15) Papachristou, M.; Pirmettis, I.; Siatra-Papastaikoudi, T.; Pelecanou, M.; Tsoukalas, C.; Raptopoulou, C. P.; Terzis, A.; Chiotellis, E.; Papadopoulos, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, *20*, 3826-3830.
- 16) Jurisson, S. S.; Lydon, J. D. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2205-2218.
- 17) Pak, J. K.; Benny, P.; Spingler, B.; Ortner, K.; Alberto, R. *Chem.-Eur. J.* **2003**, *9*, 2053-2061.
- 18) Grove, D. E.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1224-1230.
- 19) Bryan, J. C.; Stenkamp, R. E.; Tulip, T. H.; Mayer, J. M. *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 2283-2288.
- 20) Lebuis, A. M.; Young, J. M. C.; Beauchamp, A. L. *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 2070-2078.
- 21) Bélanger, S.; Beauchamp, A. L. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 7836-7844.
- 22) Bélanger, S.; Fortin, S.; Beauchamp, A. L. *Can. J. Chem.* **1997**, *75*, 37-45.
- 23) Bruker AXS Inc. *SMART, Bruker Molecular Analysis Research Tool*; Release 5.059 ed.: Madison, WI, 1999.
- 24) Bruker AXS Inc. *SAINTE, Integration Software for Single Crystal Data*; Release 6.06 ed.: Madison, WI, 1999.
- 25) Sheldrick, G. M. *SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections*; Bruker AXS Inc.: Madison, WI, 1996.
- 26) Bruker AXS Inc. *SHELXTL, The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination*; Release 5.10 ed.: Madison, WI, 1997.
- 27) Hasegawa, K.; Ono, T.; Noguchi, T. *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 4253-4265.
- 28) Hasegawa, K.; Ono, T.; Noguchi, T. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 3377-3390.

- 29) Lambie, B.; Ramaekers, R.; Maes, G. *Spectrochim. Acta A* **2003**, *59*, 1387-1397.
- 30) Cao, X. L.; Fischer, G. *Spectrochim. Acta A* **1999**, *55*, 2329-2342.
- 31) Cao, X.; Fischer, G. *J. Molec. Struct.* **2000**, *519*, 153-163.
- 32) Tarakeshwar, P.; Manogaran, S. *Theochem* **1994**, *111*, 205-224.
- 33) Machida, K.; Izumi, M.; Kagayama, A. *Spectrochim. Acta* **1979**, *35A*, 1333-1339.
- 34) Dollish, F. R.; Fateley, W. G.; Bentley, F. F. *Characteristic Raman Frequencies of Organic Compounds*; Wiley, J., Ed.; Wiley Interscience: New-York, 1974, pp 127-133.
- 35) Jacob, R.; Fischer, G. *J. Molec. Struct.* **2002**, *613*, 175-188.
- 36) Fischer, G.; Jacob, R.; Cao, X. L. *Chem. Phys.* **2001**, *263*, 243-253.
- 37) Guli, G.; Gennaro, G.; Pellerito, L.; Stocco, G. C. *Appl. Organomet. Chem.* **1993**, *7*, 407-412.
- 38) Wolfs, I.; Desseyn, H. O. *Appl. Spectrosc.* **1996**, *50*, 1000-1006.
- 39) Fortin, S.; Beauchamp, A. L. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 4886-4893.
- 40) Nakamoto, K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*; J. Wiley: New York, 1997.
- 41) Kirsch, S.; Noll, B.; Scheller, D.; Klostermann, K.; Leibnitz, P.; Spies, H.; Johannsen, B. *Forschungszent. Rossendorf* **1996**, *FZR-122*, 110-114.
- 42) Chatterjee, M.; Achari, B.; Das, S.; Banerjee, R.; Chakrabarti, C.; Dattagupta, J. K.; Banerjee, S. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 5424-5430.
- 43) Kirsch, S.; Noll, B.; Spies, H.; Leibnitz, P.; Scheller, D.; Johannsen, B. *Forschungszent. Rossendorf* **1997**, *FZR-165*, 50-55.
- 44) Kirsch, S.; Noll, B.; Spies, H.; Leibnitz, P.; Scheller, D.; Krueger, T.; Johannsen, B. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 455-460.
- 45) Kirsch, S.; Jankowsky, R.; Leibnitz, P.; Spies, H.; Johannsen, B. *J. Biol. Inorg. Chem.* **1999**, *4*, 48-55.

- 46) Noll, B.; Noll, S.; Leibnitz, P.; Spies, H.; Schultze, P. E.; Semmler, W.; Johannsen, B. *Inorg. Chim. Acta* **1997**, *255*, 399-403.
- 47) Correia, J. D. G.; Domingos, A.; Santos, I. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1523-1529.
- 48) Correia, J. D. G.; Domingos, A.; Paulo, A.; Santos, I. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 2477-2482.
- 49) Correia, J. D. G.; Domingos, A.; Santos, I.; Alberto, R.; Ortner, K. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 5147-5151.
- 50) Lipowska, M.; Hansen, L.; Xu, X. L.; Marzilli, P. A.; Taylor, A.; Marzilli, L. G. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 3032-3041.
- 51) Steiner, T. *Acta Crystallogr.* **1996**, *C52*, 2554-2556.
- 52) Suresh, C. G.; Vijayan, M. *Int. J. Peptide Protein Res.* **1985**, *26*, 329-336.
- 53) Krause, J. A.; Baures, P. W.; Eggleston, D. S. *Acta Crystallogr.* **1993**, *B49*, 123-130.
- 54) Ramachandran, G. N.; Sasisekharan, V. *Adv. Protein Chem.* **1968**, *23*, 283-437.
- 55) Fasman, G. G. *Prediction of Protein Structures and the Principles of Proteine Conformations*; Fasman, G. D., Ed.; Plenum Press: New York, 1989, pp 193-301.
- 56) AcornNMR *NUTS*; 5.084 ed.; Acorn NMR: Livermore, CA, 1995.
- 57) Taurins, A.; Schneider, G. *Can. J. Chem.* **1960**, *38*, 1237-1239.
- 58) Hansen, L.; Xu, X. L.; Lipowska, M.; Taylor, A.; Marzilli, L. G. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 2890-2897.
- 59) Oneil, J. P.; Wilson, S. R.; Katzenellenbogen, J. A. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 319-323.
- 60) Papadopoulos, M. S.; Pirmettis, I. C.; Pelecanou, M.; Raptopoulou, C. P.; Terzis, A.; Stassinopoulou, C. I.; Chiotellis, E. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 7377-7383.

- 61) Papadopoulos, M. S.; Pelecanou, M.; Pirmettis, I. C.; Spyriounis, D. M.; Raptopoulou, C. P.; Terzis, A.; Stassinopoulou, C. I.; Chiotellis, E. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 4478-4483.
- 62) Padrta, P.; Sklenar, V. *J. Biomol. NMR* **2002**, *24*, 339-349.
- 63) Haertle, T.; Linter, K.; Piriou, F.; Fermandjian, S. *Int. J. Biol. Macromol.* **1982**, *4*, 335-340.
- 64) Wong, E.; Fauconnier, T.; Bennett, S.; Valliant, J.; Nguyen, T.; Lau, F.; Lu, L. F. L.; Pollak, A.; Bell, R. A.; Thornback, J. R. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 5799-5808.
- 65) IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature *J. Mol. Biol.* **1970**, *52*, 1-17.

Chapitre 5: Électrochimie des complexes ReOX_2L

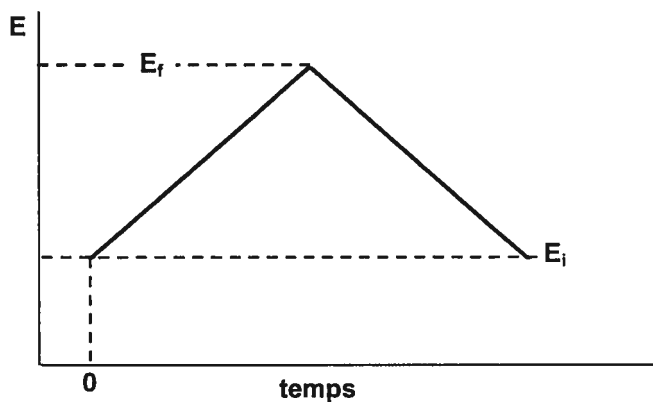
Afin d'obtenir des informations sur la stabilité électrochimique des composés $\text{ReOX}_2(\text{his})$ et $\text{ReOX}_2(\text{met})$, leur comportement électrochimique a été étudié. Une connaissance des potentiels rédox peut donner des informations sur le mode d'action des composés dans le système biologique. Par exemple, une étude sur des composés Tc-nitroimidazole (agents potentiels pour l'imagerie de l'hypoxie) a montré une relation entre la vitesse de réduction électrochimique du complexe et sa réduction enzymatique *in vivo*.^{114,115} Il a été proposé que la facilité de réduction *in vivo* était reliée à l'aptitude du complexe à se localiser dans les tissus cardiaques et les potentiels rédox peuvent être employés comme guides.^{114,115} Les techniques utilisées dans le cadre de cette thèse seront brièvement décrites à la prochaine section.

5.1 Techniques électrochimiques utilisées

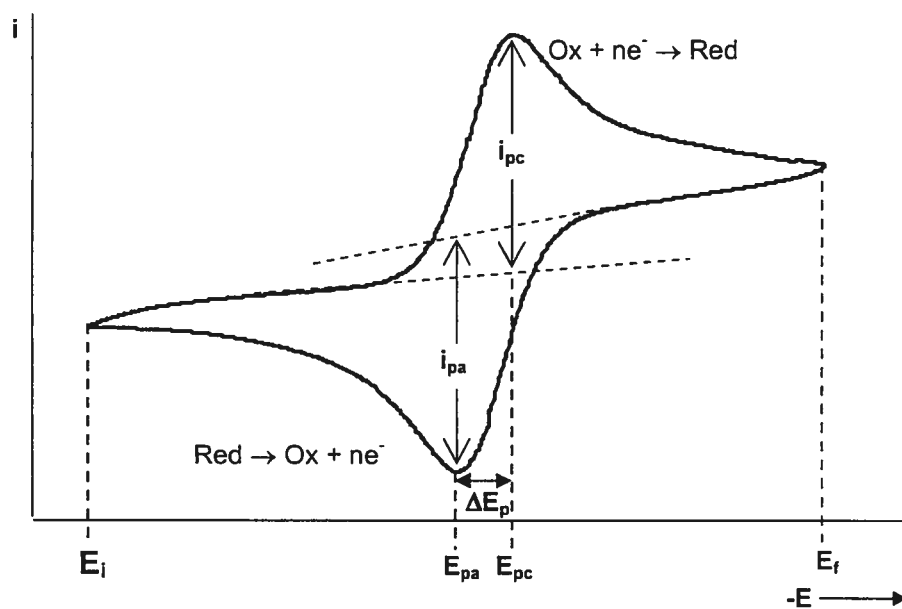
5.1.1 Voltampérométrie cyclique

Cette technique est très utile non seulement pour la détermination rapide de potentiels rédox, mais donne également des informations sur la réversibilité et la cinétique d'un processus électrochimique. La voltampérométrie consiste en l'étude de la variation du courant en fonction du potentiel. En voltampérométrie cyclique, où une électrode de travail est placée dans la solution sans agitation, chaque balayage de potentiel en fonction du temps contient une portion « aller » et une portion « retour ».¹¹⁶ Dans la portion « aller », le potentiel est balayé linéairement d'une valeur initiale à laquelle le système électrochimique est inactif (E_i) à une certaine valeur (E_f) à laquelle le courant ne varie plus avec le potentiel. Dans la portion « retour », le potentiel est balayé de E_f à E_i . Une représentation graphique

du balayage du potentiel en fonction du temps, ainsi que d'un voltampérogramme cyclique, est montrée à la figure 5.1.



a) variation du potentiel pour un balayage



b) voltampérogramme cyclique

Figure 5.1 Représentation du balayage de potentiel (a) et du voltampérogramme (b) obtenus lors d'une expérience de voltampérométrie cyclique.

Considérons la réaction suivante :



Au potentiel E_i , seule l'espèce ML_6 existe. Aucune réaction électrochimique ne se produit et seul le courant résiduel est observé. En allant vers des potentiels négatifs, le composé ML_6 subit une réduction. Un courant cathodique proportionnel au taux de transfert d'électrons est ainsi généré. Près de E_{pc} (potentiel du pic cathodique), le potentiel est suffisamment négatif pour complètement réduire toutes les espèces présentes à la surface de l'électrode et le courant devient limité par la diffusion, c'est-à-dire par le taux auquel d'autres espèces ML_6 peuvent être fournies à l'électrode par la solution. Comme le courant de diffusion varie comme $1/t^{1/2}$ (voir section 5.1.3), le courant cathodique diminuera puisque le potentiel est balayé en fonction du temps. À des potentiels plus négatifs, le temps est plus grand et la fonction $1/t^{1/2}$ ne varie presque plus. Le courant cathodique semble alors se stabiliser. Le maximum de courant i_{pc} se produit à un potentiel E_{pc} auquel la tendance du courant à augmenter à cause du transfert d'électrons est contrée par sa tendance à diminuer en raison de la carence en espèces ML_6 à la surface de l'électrode.

Dans le balayage « retour », l'espèce $[\text{ML}_6]^-$, présente exclusivement à la surface de l'électrode, est oxydée en composé ML_6 . Les mêmes phénomènes se produisent, mais en sens inverse. Le courant est surtout faradique jusqu'au potentiel anodique (E_{pa}), alors qu'à des potentiels moins négatifs, le courant est surtout diffusionnel.

Lorsque la réaction 1 est un processus réversible, le courant du pic aller, i_{pc} dans ce cas-ci, doit être semblable à celui du pic retour (i_{pa}), ce qui donne un rapport i_{pa}/i_{pc} près de l'unité. Selon la loi de Nernst, la différence entre les potentiels cathodique et anodique ($E_{pc} - E_{pa}$ ou ΔE_p , figure 5.1) devrait être de $59/n$ mV à 25 °C, où n est le nombre d'électrons échangés.

Pour un processus limité par la diffusion, tel que retrouvé en voltampérométrie cyclique, le courant de pic varie avec la racine carrée de vitesse de balayage, selon l'équation suivante:¹¹⁶

$$i_p = 2.69 \times 10^5 n^{3/2} S D^{1/2} C v^{1/2} \quad [2]$$

où i_p est le courant de pic (en μA), n est le nombre d'électrons échangés, S est la surface de l'électrode (en cm^2), D est le coefficient de diffusion de l'espèce électroactive (cm^2/s), C est la concentration de l'espèce (mmole/L) et v la vitesse de balayage (en V/s).

Avec une connaissance du coefficient de diffusion, un graphique de i_p vs $v^{1/2}$ pourrait donner des informations sur le nombre d'électrons échangés dans le processus. Afin de déterminer le coefficient de diffusion, une autre technique doit alors être employée, soit la voltampérométrie linéaire à électrode tournante à disque.

5.1.2 Voltampérométrie linéaire

La variation du courant en fonction du potentiel est également suivie dans cette technique, où une électrode tournante est utilisée. Le principal avantage de l'utilisation d'une telle électrode est le renouvellement continu et constant d'espèces à la surface de l'électrode ou, plus précisément, dans la couche de diffusion, laquelle ne varie pas avec le temps (contrairement à la voltampérométrie cyclique) étant donné que la rotation de l'électrode crée une convection amenant les espèces de la masse de la solution vers l'électrode. Comme le courant limite est proportionnel à la variation de la couche de diffusion avec le temps, ce courant sera invariable. Un état « stationnaire », assurant une grande reproductibilité des mesures, est ainsi obtenu.¹¹⁷ Les seuls inconvénients de cette technique se résument à sa lenteur (vitesse de balayage de l'ordre de 10 mV/min comparativement à 100 mV/sec pour la voltampérométrie cyclique) et à

l'incapacité d'effectuer un balayage retour en raison de l'agitation, qui disperse l'espèce formée à l'électrode dans la masse de la solution.

En raison de l'état « stationnaire », la courbe courant-potentiel prend l'allure d'une vague représentée à la figure 5.2. Le courant limite, i_d , peut être calculé au moyen de l'équation de Levich:¹¹⁸

$$i_d = 0.62FS\upsilon^{1/6}nD^{2/3}C\omega^{1/2} \quad [3]$$

où i_d est le courant de diffusion (en μA), F la constante de Faraday, υ la viscosité cinétique du solvant (cm^2/s) et ω la vitesse de rotation de l'électrode tournante ($2\pi \times$ le nombre de révolutions par seconde). Un graphique i_d vs $\omega^{1/2}$ donne également accès au coefficient de diffusion et au nombre d'électrons échangés. L'utilisation conjointe de ces deux techniques de voltampérométrie permet également de déceler des phénomènes de surface comme c'était le cas lors d'une étude électrochimique du complexe *trans*- $[\text{ReO}_2(\text{Im})_4]^+$ (Im = imidazole).¹¹⁹

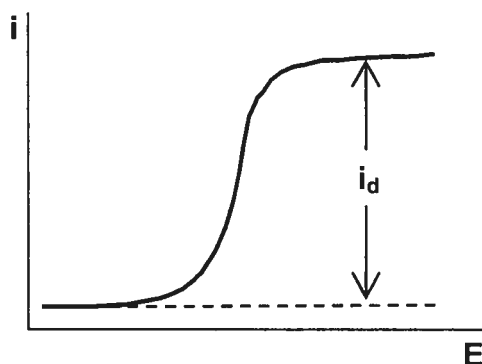


Figure 5.2 Représentation de la courbe courant-potentiel obtenue en voltampérométrie linéaire.

5.1.3 Calcul du nombre d'électrons échangés

L'utilisation conjointe de techniques électrochimique permet également de déterminer avec certitude le nombre d'électrons échangés dans un processus sans avoir à faire appel au coefficient de diffusion.¹²⁰ La chronoampérométrie et la

voltampérométrie à faible vitesse de balayage sont utilisées pour ce calcul. L'expérience de chronoampérométrie consiste à étudier la variation du courant en fonction du temps suite à l'application d'un saut de potentiel dans une solution non-agitée. Le potentiel initial (E_1) est choisi de façon à ce qu'aucun processus faradique ne se produise dans le système, alors qu'au potentiel final (E_2), seul le courant diffusionnel doit circuler dans le système.¹²¹ La figure 5.3a montre la variation du potentiel en fonction du temps, alors que la figure 5.3b montre la réponse du courant suite à ce saut de potentiel.

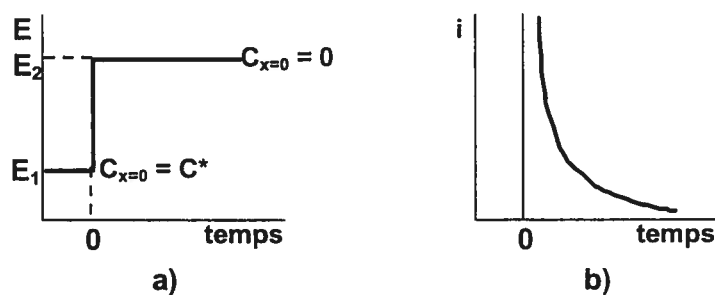


Figure 5.3 Variation du potentiel (a) et réponse du courant (b) en fonction du temps lors d'une expérience en chronoampérométrie.

L'allure de la courbe courant-temps est décrite par l'équation de Cottrell:¹²¹

$$i_{\text{chrono}} = nFAC(D/\pi t)^{1/2} \quad [4]$$

Cette équation exprime la variation du courant pour un processus diffusionnel. Lors du saut de potentiel, un gradient de concentration est créé entre la surface de l'électrode, où la concentration ($C_{x=0}$) est pratiquement nulle à la fin de l'expérience de chronoampérométrie, et celle de la masse de la solution (C^*). Comme le montre l'équation 4, le courant de diffusion varie comme $1/t^{1/2}$ puisque plus le temps avance, plus l'épaisseur de la couche diffuse (région où il y a un gradient de concentration) augmente, ce qui fait diminuer le courant.

Un graphique i vs $t^{1/2}$ est linéaire seulement dans les premières fractions de secondes, car des processus comme la convection naturelle perturbent le gradient

de concentration. Une autre technique dans laquelle un processus de diffusion différent se produit doit donc être employée. Il s'agit d'effectuer une voltampérométrie à faible vitesse de balayage sur une microélectrode ($d = 10 \mu\text{m}$). Le processus de diffusion étant sphérique, une vague est obtenue et le courant de plateau est calculé selon l'équation suivante:¹²²

$$i_{\text{lim}} = 4nFrCD \quad [5]$$

À partir des deux équations (4 et 5), les deux inconnues n et D peuvent être déterminées. Néanmoins, des incertitudes peuvent exister sur la mesure de la surface de l'électrode. Une façon de contourner ce problème est d'utiliser un composé de référence pour lequel le nombre d'électrons est connu, comme le ferrocène ($n = 1$).¹²⁰

La technique consiste donc à effectuer une expérience de chronoampérométrie avec le complexe d'intérêt et le ferrocène (Fe) pendant un intervalle de temps t à la même vitesse de balayage. Le rapport suivant est obtenu :

$$R_{\text{chrono}} = (i_{\text{chrono}} / i_{\text{chrono}}^{\text{Fe}})(C_{\text{Fe}}/C) = n(D/D_{\text{Fe}})^{1/2} \quad [6]$$

La mesure des voltampérogrammes à faible vitesse de balayage du complexe d'intérêt et du ferrocène à la même vitesse de balayage permet de déterminer le rapport suivant :

$$R_{\text{lim}} = (i_{\text{lim}} / i_{\text{lim}}^{\text{Fe}})(C_{\text{Fe}}/C) = n(D/D_{\text{Fe}}) \quad [7]$$

Une combinaison des équations 6 et 7 permet de déduire le nombre d'électrons échangés :

$$n = (R_{\text{chono}})^2 / R_{\text{lim}} \quad [8]$$

5.2 Électrochimie des composés de rhénium(V) dans la littérature

5.2.1 Composés contenant le motif $[O=Re=O]^+$

Pipes et Meyer ont étudié en détail le comportement électrochimique du complexe *trans*- $[Re^V O_2(py)_4]^+$.¹²³ Ce composé s'oxyde de façon réversible en composé *trans*- $[Re^{VI} O_2(py)_4]^{2+}$ à un potentiel de 1,25 V versus l'électrode de calomel saturée (SCE).^{§§} La réduction est cependant plus complexe. Un premier processus impliquant deux électrons (Re^V/Re^{III}) se produit à -0,42 V et une seconde réduction Re^{III}/Re^{II} est observée à -0,77 V. Brewer¹²⁴ a effectué l'étude électrochimique de complexes du même type avec des dérivés de la pyridine. Un signal d'oxydation réversible est observé pour les complexes entre 0,10 et 0,95 V. De plus, ces potentiels rédox des couples Re^V/Re^{VI} ont une relation directe avec la basicité des ligands utilisés. En effet, un graphique reliant les potentiels rédox aux pKa des dérivés protonés de la pyridine montre une relation linéaire. D'autres études avec des complexes mixtes *trans*- $[ReO_2(pyX)_2(pyY)_2]^+$ ont également suivi la relation potentiel rédox vs basicité des ligands.¹²³ Des potentiels dans les mêmes régions (0,53/1,57, -0,79/-1,06, -1,02/-1,66 V) sont respectivement obtenus pour les processus V/VI, V/III et III/II. La géométrie du motif dioxo semble avoir une influence sur ces potentiels. En effet, dans les composés *cis*- $[ReO_2(pyX)_2(bpyY)]^+$,^{125,126} les potentiels d'oxydation du couple Re^V/Re^{VI} se situent à environ 600 mV de moins que ceux des composés *trans* lorsque des systèmes ayant des ligands de même basicité sont comparés.

Des ligands autres que les dérivés de la pyridine ont également été étudiés. Le composé *trans*- $[ReO_2(Im)_4]^+$ a montré un signal correspondant à son oxydation réversible en Re^{VI} à un potentiel de 0,43 V,¹¹⁹ alors que pour les composés *trans*- $[ReO_2(amine)_2]^+$ (amine = éthylènediamine, diéthylènetriamine,

§§ Tous les potentiels indiqués dans ce chapitre sont exprimés en fonction de cette électrode et la conversion pour l'électrode normale à l'hydrogène (NHE) est la suivante : $E_{NHE} = E_{SCE} + 0,2412$ V.

triéthylènetétramine et *N*-tris(2-aminoéthyl)amine),^{127,128} ce processus est observé entre 0,80 et 0,83 V.

5.2.2 Composés contenant le motif $[\text{Re}=\text{O}]^{+3}$

Le motif mono-oxo a également fait l'objet d'études électrochimiques. Des complexes de type $\text{ReOX}_2(\text{pymS})(\text{PPh}_3)$, où $X = \text{Cl}, \text{Br}$ et I , et *pymS* est le ligand 4,6-diméthyl-pyrimidine-2-thiolate, ont été étudiés.¹²⁹ Un processus d'oxydation quasi-réversible qui implique un électron est observé à des potentiels de 1.04, 0.91 et 0.76 V respectivement pour $X = \text{Cl}, \text{Br}$ et I . Par ailleurs, en réduction, un processus complètement irréversible est observé et ce dernier impliquerait deux électrons. Les potentiels de réduction sont -1.67, -1,51 et -1,43 V respectivement. Comme la réduction implique deux électrons, le degré d'oxydation du rhénium passe de V à III. Il en résulte un bris du lien $\text{Re}=\text{O}$, d'où l'irréversibilité chimique du processus.

Le groupe de recherche de Mayer¹³⁰ a étudié de façon exhaustive les potentiels rédox des complexes de type $\text{ReE}(\text{Tp}^{(*)})\text{XY}$, où E est O ou *Ntoly* (*Ntol*), $\text{Tp}^{(*)}$ représente le ligand tripyrazolylborate $\text{HB}(\text{pz})_3$ (*Tp*) ou son dérivé méthylé $\text{HB}(3,5\text{-Me}_2\text{pz})_3$ (Tp^*), et X et Y représentent des ligands ayant différents paramètres de Hammett. L'oxydation $\text{Re}^{\text{V}}/\text{Re}^{\text{VI}}$ est observée entre 0,29 et > 2 V. Les complexes ayant le motif $[\text{Re}=\text{Ntol}]^{+3}$ sont plus facilement oxydés que les composés $[\text{Re}=\text{O}]^{+3}$. Les complexes contenant le ligand Tp^* s'oxydent facilement comparativement à ceux contenant le ligand *Tp*, car ce dernier est moins riche en électrons comparativement à son dérivé méthylé. Pour un même type de complexe, le potentiel rédox $\text{Re}^{\text{V}}/\text{Re}^{\text{VI}}$ varie linéairement avec la somme des paramètres de Hammett ($\sigma_X + \sigma_Y$), indiquant une oxydation plus facile pour les complexes contenant des ligands riches en électrons. Cette relation n'est pas observée du côté de la réduction et ceci est probablement dû au fait que le processus est irréversible. Le complexe de Re^{IV} doit alors se décomposer.

Le groupe de recherche de Santos¹³¹ a étudié les complexes de type $\text{ReO}(\text{diolate})\{\eta^3\text{-B}(\text{pz})_4\}$. Les ligands diolates étaient du type O-R-O où R était une chaîne alkyle. En réduction, un processus irréversible est observé entre $-1,29$ et $-1,98$ V. Il implique un électron et consiste en une réduction $\text{Re}^{\text{V}}/\text{Re}^{\text{IV}}$. Par ailleurs, en oxydation, un processus partiellement réversible est observé entre $0,74$ et $1,22$ V. Les potentiels d'oxydation diminuent avec l'augmentation du nombre d'atomes de carbone dans la chaîne séparant les deux atomes d'oxygène donneurs. Plus ce nombre est élevé, plus la richesse en électrons est grande et plus le complexe est facile à oxyder. Deux électrons sont mis en jeu dans le processus d'oxydation. Il s'agirait alors du passage du rhénium(V) en rhénium(VII) et le composé $\text{ReO}_3\{\text{B}(\text{pz})_4\}$ serait obtenu.

Finalement, le groupe de recherche de Hupp a réussi à stabiliser le degré d'oxydation IV du rhénium en partant du motif $[\text{O}=\text{Re}-\text{OCH}_3]^{+2}$.¹³² La réduction des composés $\text{trans-}[\text{Re}^{\text{V}}\text{O}(\text{OCH}_3)(\text{pyX})_4]^{+2}$ ou $\text{trans-}[\text{Re}^{\text{V}}\text{O}(\text{OCH}_3)(\text{pyX})_2(\text{pyY})_2]^{+2}$ conduit d'abord au processus réversible $\text{Re}^{\text{V}}/\text{Re}^{\text{IV}}$ ($-0,74/-1,08$ V) et si la réduction est poussée plus loin, le processus également réversible $\text{Re}^{\text{IV}}/\text{Re}^{\text{III}}$ est aussi observé ($-1,72/-1,83$ V). L'oxydation $\text{Re}^{\text{V}}/\text{Re}^{\text{VII}}$ de ces composés est observée à des potentiels très positifs ($1,30/2,20$ V).

Les exemples de la littérature présentés montrent des processus réversibles ou quasi-réversibles pour l'oxydation. Les complexes de rhénium(V) étaient oxydés en rhénium(VI) et même VII, et ces espèces étaient assez stables pour être réduites en rhénium(V) sur le balayage retour. Il faut spécifier que dans le cas des complexes de Re^{VII} , une espèce stable de type $\text{ReO}_3\{\text{B}(\text{pz})_4\}$ est formée.¹³¹ Au niveau de la réduction, seuls les composés ayant le motif oxo-méthoxo étaient assez stables chimiquement pour permettre une réversibilité des processus V/IV et IV/III.

5.3 Essais avec les composés $\text{ReOX}_2(\text{his})$ et $\text{ReOX}_2(\text{met})$

5.3.1 Détails expérimentaux

Les mesures électrochimiques ont été effectuées à la température de la pièce à l'aide des potentiostats Electrochemat (ISMP, France) ou Autolab 20 (Ecochemie, Pays-Bas). Les logiciels sont intégrés dans les deux cas. Une cellule électrochimique conventionnelle à trois électrodes fut utilisée (10 mL). L'électrode de travail était faite de platine (2 mm de diamètre pour l'électrode tournante (EDI, Tacussel France), 0,5 mm pour la voltampérométrie cyclique et 10 μm pour la microélectrode (voltampérométrie linéaire à faible vitesse de balayage et voltampérométrie cyclique à haute vitesse)). La contre-électrode était un fil de platine, tandis que les potentiels étaient mesurés versus l'électrode de calomel saturé (SCE, double jonction). Le complexe étudié (1 mM) était dissous dans l'électrolyte support ($\text{NBu}_4[\text{PF}_6]$ 0,1 M dans l'acétonitrile). La correction employée pour la chute ohmique était de type "feedback" et les solutions étaient dégazées (Ar) 10 minutes avant les mesures en réduction.

5.3.2 Comportement électrochimique des composés ReOX_2L

Le voltampérogramme du complexe $\text{ReOCl}_2(\text{his})$ mesuré à 100 mV/s dans l'acétonitrile est montré à la figure 5.4. Les détails expérimentaux sont retrouvés à l'annexe I.1. La séquence du balayage était de 0 à -2200 mV en réduction pour ensuite revenir à 0 mV et aller jusqu'à 2300 mV (oxydation) et retourner au potentiel initial de 0 mV.

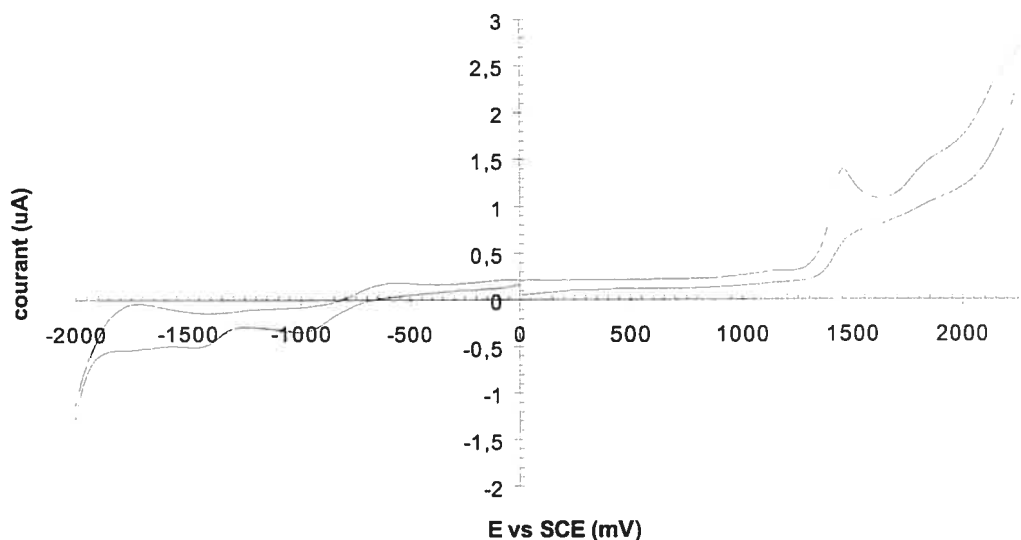


Figure 5.4 Voltampérométrie cyclique du composé $\text{ReOCl}_2(\text{his})$ mesurée à 0,1 V/s.

Seulement les signaux aller sont observés. Les processus sont donc irréversibles. D'ailleurs, ceci est le cas pour tous les complexes de ce projet. En réduction, deux processus sont observés, l'un à -0,97 V et l'autre vers -1,45 V. Ces deux signaux ont environ la même intensité (courant). En oxydation, un seul signal est observé à 1,46 V et le courant mesuré est 2 fois plus intense comparativement aux signaux en réduction. Des études par chronoampérométrie et voltampérométrie à faible vitesse de balayage (section 5.3.3) montrent que deux électrons sont impliqués dans le processus d'oxydation à 1,46 V. Il semblerait alors que deux processus successifs de réduction se produisent et qu'ils impliqueraient chacun un électron. Le composé $\text{Re}^{\text{V}}\text{OCl}_2(\text{his})$ serait successivement réduit en Re^{IV} , puis en Re^{III} . Par ailleurs, du côté de l'oxydation, comme deux électrons sont impliqués, le degré d'oxydation du rhénium semble passer directement de V à VII.

L'effet de la vitesse de balayage a été étudié autant du côté de l'oxydation que de la réduction. En oxydation, la figure I.1 (annexe I) montre les voltampérométries cycliques de $\text{ReOCl}_2(\text{L-his})$ enregistrés à des vitesses choisies

entre 0,1 et 49 V/s, alors que la figure I.2 (annexe) montre la réduction de la même espèce. Les pics de réduction ne sont pas aussi bien définis que ceux de l'oxydation. Les résultats numériques montrent une grande incertitude et ne seront pas interprétés avec la même rigueur que ceux de l'oxydation, où le pic ressort nettement du courant capacitif.

Le tableau I.1 (annexe I.1) montre les valeurs numériques obtenues en voltampérométrie cyclique pour l'oxydation des complexes $\text{ReOCl}_2(\text{L-his})$. Le potentiel du pic aller augmente avec la vitesse de balayage, indiquant un processus qui n'est pas réversible. À de faibles vitesses de balayage, le transfert d'électrons est totalement irréversible. À des vitesses plus élevées (à partir de 25 V/s), un pic retour commence à apparaître, avec un courant qui ne représente que le quart de celui du pic aller. Des voltampérogrammes cycliques à grandes vitesses de balayage (jusqu'à 2 500 V/s) ont été enregistrés à l'aide d'une micro-électrode. Bien que ces derniers ne soient pas assez bien définis pour un traitement numérique, le courant du pic retour ne représente que 50% de celui du pic aller.

La figure 5.5 montre un graphique du courant de pic en fonction de la racine carrée de la vitesse de balayage. Comme la relation est linéaire, le processus d'échange d'électrons est limité par la diffusion. Deux processus distincts semblent se produire, l'un à basse vitesse et l'autre à vitesse plus élevée. Il pourrait s'agir de deux transferts successifs d'un électron. Dans ce cas, n serait égal à 1 dans l'équation 2 de la section 5.1.1 et cette dernière deviendrait :

$$I_p = 2 \times 2.69 \times 10^5 SD^{1/2} C_V^{1/2} \quad [9]$$

soit l'équation 2 multipliée par deux.

Cette hypothèse peut être vérifiée au moyen de la voltampérométrie linéaire. La figure 5.6 montre les vagues d'oxydation obtenues pour $\text{ReOCl}_2(\text{his})$ à différentes vitesses de rotation, soient 500, 1000, 1500 et 2000 rpm. Les données numériques se retrouvent au tableau I.2.

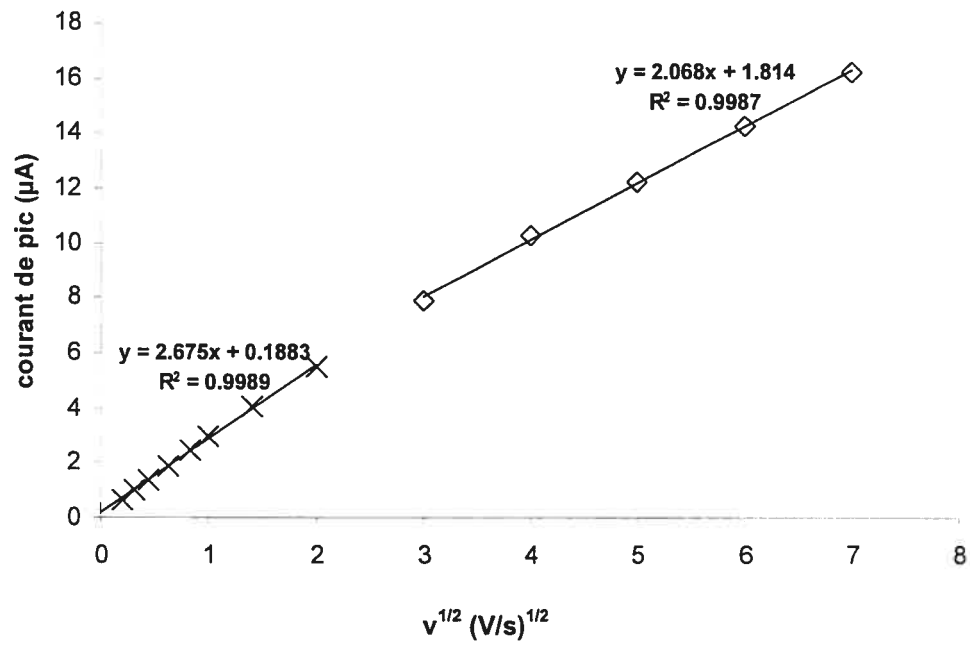


Figure 5.5 Graphique i_p vs $v^{1/2}$ pour l'oxydation du complexe $\text{ReOCl}_2(\text{his})$.

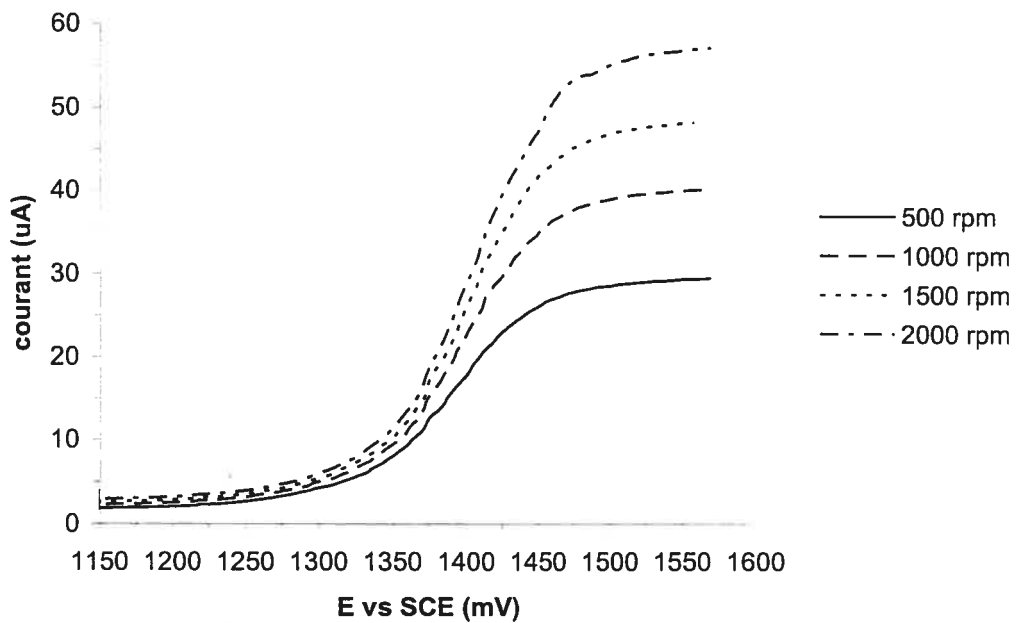


Figure 5.6 Voltampérométrie linéaire pour l'oxydation du complexe $\text{ReOCl}_2(\text{his})$.

Un graphique du courant de diffusion en fonction de $\omega^{1/2}$ est linéaire ($r^2 = 0,997$). Le tableau 5.1 montre les valeurs des coefficients de diffusion de tous les complexes de ce projet, obtenus avec les deux techniques de voltampérométrie employées.

Tableau 5.1 Données électrochimiques obtenues en oxydation pour les complexes.

Complexe	Voltampérométrie linéaire		Voltampérométrie cyclique ^a	
	D(cm ² /s)	E _{1/2} (V)	D(cm ² /s)	E _P à 0,1 V/s (V)
ReOCl ₂ (his)	6,94×10 ⁻⁶	1,390	6,92×10 ⁻⁶	1,461
ReOBr ₂ (his)	6,28×10 ⁻⁶	1,432	6,02×10 ⁻⁶	1,477
ReOCl ₂ (met)	1,78×10 ⁻⁵	1,541	1,91×10 ⁻⁵	1,581
ReOBr ₂ (met)	1,34×10 ⁻⁵	1,543	1,32×10 ⁻⁵	1,585

^a En supposant deux transferts successifs d'un électron

Le coefficient de diffusion de ReOCl₂(L-his) obtenu en voltampérométrie cyclique est identique à celui obtenu en voltampérométrie linéaire. Les données en réduction pour le premier pic (Re^V-Re^{IV}) ont également été étudiées. Ces dernières se retrouvent au tableau I.3 (annexe I.1). Le graphique du courant de pic en fonction de la racine carrée de la vitesse de balayage est également linéaire ($r^2 = 0,999$). Comme le courant de ce pic est la moitié de celui du pic d'oxydation, le processus implique un seul électron. Il n'y a alors aucune ambiguïté quant à la séquence des transferts électroniques. Le coefficient de diffusion obtenu est $6,87 \times 10^{-6}$ cm²/s. Ce dernier est similaire à ceux du tableau 5.1, car il s'agit de la même espèce qui subit l'oxydation et la réduction.

Le comportement électrochimique des composés ReOBr₂(his), ReOCl₂(met) et ReOBr₂(met) est très similaire à celui du composé ReOCl₂(his) (figures I.3 à I.5 respectivement). Les mêmes genres de processus sont observés à des potentiels quelques peu différents. En effet, pour le composé ReOBr₂(his) (figure I.3), le processus en oxydation est observé à environ 1,50 V, soit une

cinquantaine de millivolts plus positifs comparativement à $\text{ReOCl}_2(\text{his})$. C'est l'inverse de ce qui est attendu car le ligand bromure est plus riche en électrons et l'oxydation devrait être facilitée. Cette différence est cependant minime. Par ailleurs, les signaux en réduction sont observés à $-0,97$ V et $-1,56$ V. Comme l'incertitude sur ces derniers est grande, il est considéré que ces potentiels sont semblables à ceux observés pour le dérivé chloré. L'acide aminé coordonné au rhénium semble avoir un effet plus important que celui de l'halogénure. En effet, pour les complexes $\text{ReOX}_2(\text{met})$ (figure I.4 et I.5), le potentiel d'oxydation se situe à $1,60$ V, soit environ 150 mV vers les potentiels plus positifs comparativement à $\text{ReOX}_2(\text{his})$. L'acide aminé méthionine est plus riche en électrons que l'histidine.

Les graphiques i_p vs $v^{1/2}$ en voltampérométrie cyclique, de même que les vagues d'oxydation en voltampérométrie linéaire, sont similaires à ceux du composé $\text{ReOCl}_2(\text{his})$. Les données numériques sont indiquées aux tableaux I.1 et I.2 respectivement pour ces deux techniques. Les coefficients de diffusion obtenus par ces deux techniques sont également très similaires (tableau 5.1). Comme attendu, les coefficients de diffusion des dérivés bromés sont un peu plus faibles que ceux obtenus pour leurs analogues chlorés. Le brome étant plus lourd que le chlore, l'espèce a un peu plus de difficulté à se déplacer. Par ailleurs, il semble que les complexes avec la méthionine ont des coefficients de diffusion beaucoup plus élevés que ceux contenant le ligand histidine. La différence ici ne peut être attribuée uniquement à la masse du complexe car les composés $\text{ReOX}_2(\text{met})$ sont environ 6 g/mol plus légers que les composés $\text{ReOX}_2(\text{his})$. Lorsque l'on varie l'halogénure, cette différence de masse est plutôt 90 g/mol. Les complexes avec le ligand méthionine sont moins volumineux que ceux contenant le ligand histidine. En effet, un groupement imidazole occupe plus d'espace qu'un groupement thioéther.

Les seules données numériques qui peuvent être utilisées en réduction sont celles du complexe $\text{ReOCl}_2(\text{D-met})$ (tableau I.3). Un graphique du courant de pic en fonction de la racine carrée de la vitesse de balayage est linéaire ($r^2 = 0,998$) sur

toute la gamme de vitesses utilisée (0,1 à 250 V/s). Un coefficient de diffusion de $2,14 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$ est obtenu et ce dernier est comparable à ceux montrés dans le tableau 5.1.

5.3.3 Détermination du nombre d'électrons échangés dans le processus d'oxydation

Afin de prouver que le signal en oxydation implique l'échange de deux électrons, la chronoampérométrie, de même que la voltampérométrie à faible vitesse de balayage, furent employés. Le rapport $i_{\text{chrono}} / i_{\text{chrono}}^{\text{Fe}}$ (voir section 5.2.3) en fonction du temps pour le complexe $\text{ReOCl}_2(\text{his})$ est montré à la figure 5.7.

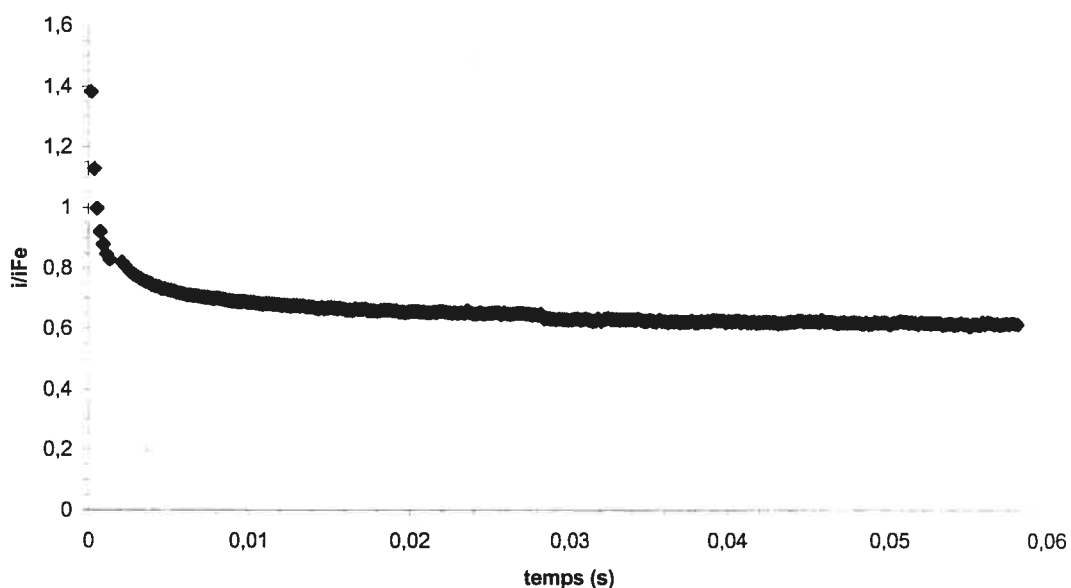


Figure 5.7 Évolution du rapport $i_{\text{chrono}} / i_{\text{chrono}}^{\text{Fe}}$ en fonction du temps pour $\text{ReOCl}_2(\text{his})$.

Le rapport devient constant après environ 0,03 secondes. L'établissement d'un processus de convection explique le temps requis pour la stabilisation du rapport. Une valeur de 0,61 est obtenue pour le complexe $\text{ReOCl}_2(\text{L-his})$. Comme

la concentration du ferrocène est de 2 mM et celle du complexe d'intérêt est 1 mM, une valeur de 1,22 est obtenue pour R_{chrono} (équation 6).

Le tableau 5.2 montre les résultats obtenus en voltampérométrie à faible vitesse de balayage sur une microélectrode. Pour le composé $\text{ReOCl}_2(\text{L-his})$, la valeur de R_{lim} est 0,73. Une valeur de 2,04 est alors obtenue pour n (équation 8) confirmant ainsi un échange de deux électrons dans le processus d'oxydation.

Tableau 5.2 Données obtenues en voltampérométrie à faible vitesse de balayage sur une microélectrode.

Complexe	$E_{1/2}$ (mV)	i_{lim} (nA)	R_{lim}	D_{lim} (cm^2/s)
FeCp_2	384	14,2		
$\text{ReOCl}_2(\text{L-his})$	1457	5,2	0,73	$8,1 \times 10^{-6}$
$\text{ReOBr}_2(\text{L-his})$	1471	5,0	0,70	$7,7 \times 10^{-6}$
$\text{ReOCl}_2(\text{D-met})$	1587	8,8	1,24	$1,4 \times 10^{-5}$
$\text{ReOBr}_2(\text{D-met})$	1598	7,8	1,10	$1,2 \times 10^{-5}$

Par ailleurs, en utilisant l'équation 7, il est possible de calculer le coefficient de diffusion de $\text{ReOCl}_2(\text{his})$ et de le comparer à ceux obtenus en voltampérométries cyclique et linéaire. Dans les conditions utilisées, le coefficient de diffusion du ferrocène est $2,20 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$. Une valeur de $8,1 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$ est obtenue comparativement à $6,9 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$ pour les techniques de voltampérométries cyclique et linéaire. Les coefficients de diffusion du tableau 5.1 montrent une moins grande incertitude, car ces derniers ont été déterminés avec la pente d'une droite plutôt qu'un rapport de courants comme c'est le cas ici. Néanmoins, l'ordre de grandeur est respecté. Ceci est également le cas pour les autres complexes.

5.3.4 Discussion des résultats

Le processus d'oxydation correspond bien à deux électrons et deux processus de réduction ayant un courant environ la moitié de celui du processus d'oxydation sont observés. Tous ces processus sont irréversibles à basses vitesses de balayage. Le nombre d'électrons échangés pour les deux processus en réduction n'ont pu être déterminés à cause de la trop grande incertitude reliée à ces mesures (voir figures 5.1 et I.3 à I.5). Néanmoins, comme le courant de chacun de ces processus semble représenter 50% du courant de l'oxydation et que ce dernier implique deux électrons, les processus en réduction impliqueraient chacun un seul électron. Il pourrait s'agir de la réduction $\text{Re}^{\text{V}}-\text{Re}^{\text{IV}}$ (-0,97 V) et $\text{Re}^{\text{IV}}-\text{Re}^{\text{III}}$ (-1,45 V). L'espèce de Re^{IV} semble survivre assez longtemps pour pouvoir se réduire ensuite en Re^{III} . Cette dernière espèce est probablement instable et se décompose en solution, ce qui expliquerait son irréversibilité.

Du côté de l'oxydation, un processus irréversible doit également se produire. Le degré d'oxydation du rhénium est probablement VII à la fin du processus et comme le processus est irréversible, le complexe doit également se décomposer pour produire du perrhénate. Par ailleurs, il est peu probable que ces processus électroniques impliquent les ligands. En effet, la voltampérométrie cyclique de ces derniers a été mesurée entre -2200 et 2300 mV et aucune activité électrochimique n'a été observée. À des faibles vitesses de balayage (sous 4 V/s), le processus semble impliquer nettement deux électrons : les graphiques du courant de pic en fonction de la racine carrée de la vitesse de balayage sont linéaires (figure 5.4) et des coefficients de diffusion comparables à ceux obtenus en voltampérométrie linéaire sont obtenus. À des vitesses plus élevées, la pente du graphique courant vs $v^{1/2}$ semble diminuer, indiquant soit un processus qui devient monoélectronique, soit la séparation du processus à deux électrons en deux processus à un électron. La pente à vitesse plus élevée représente cependant plus de 50% de celle à basses vitesses et ceci pourrait être dû au fait de la résolution qui n'est pas assez grande pour observer deux signaux qui se séparent. De plus, un pic

retour commence à être observé à plus grande vitesse. À des vitesses plus élevées que 200 V/s, le courant du pic retour représente 50% de celui de pic aller. Ce rapport n'augmente pas avec la vitesse de balayage et ce, même à 2 500 V/s. Ceci implique que deux processus successifs d'un électron doivent se produire. L'un d'eux est réversible et l'autre irréversible, car le courant du pic retour n'est jamais aussi intense que celui du pic aller. Si deux processus irréversibles étaient mis en cause, aucun pic retour, même à des vitesses de balayage élevées, ne serait observé. L'oxydation en perrhénate est certainement irréversible, mais il se peut qu'une partie du signal d'oxydation corresponde à l'oxydation $\text{Re}^{\text{V}}-\text{Re}^{\text{VI}}$ et cette étape pourrait être réversible.

À partir de l'ensemble des résultats obtenus, le scénario proposé est le suivant. Pour les complexes de ce projet, le potentiel du couple $\text{Re}^{\text{V}}/\text{Re}^{\text{VI}}$ est supposé plus positif que celui du couple $\text{Re}^{\text{VI}}/\text{Re}^{\text{VII}}$ et ceci est probablement dû à la grande stabilité des complexes formés (motif ReOX_2) et celle du perrhénate, comparativement aux complexes de Re^{VI} . Lors du balayage aller, à 0 V, aucune activité électrochimique ne se produit. Ceci reste vrai jusqu'à 1,5 V, car même si le potentiel $\text{Re}^{\text{VI}}/\text{Re}^{\text{VII}}$ est atteint, aucun complexe de Re^{VI} n'est présent en solution. Lorsque le potentiel du couple $\text{Re}^{\text{V}}/\text{Re}^{\text{VI}}$ est atteint, un courant d'oxydation est observé pour ce processus, mais le potentiel du couple $\text{Re}^{\text{VI}}/\text{Re}^{\text{VII}}$ est déjà dépassé : tout ce qui se retrouve en Re^{VI} est automatiquement oxydé en Re^{VII} et à ce moment, le complexe perd ses ligands et le produit final est probablement le perrhénate. Comme l'espèce chimique est modifiée ou décomposée, aucun pic retour n'est observé. On augmente la vitesse de balayage afin que la mesure soit plus rapide que le processus d'oxydation $\text{Re}^{\text{VI}}/\text{Re}^{\text{VII}}$. À de très grandes vitesses de balayage, il est possible d'observer un pic retour qui correspond possiblement à la réduction $\text{Re}^{\text{VI}}/\text{Re}^{\text{V}}$. Ceci expliquerait le fait que la pente du graphique i vs $v^{1/2}$ indique un processus de plus en plus monoélectronique à de plus grandes vitesses de balayage, et lorsque cette dernière est plus élevée que 200 V/s, le processus rédox $\text{Re}^{\text{V}}/\text{Re}^{\text{VI}}$ peut être observé dans son intégrité.

Ces résultats sont quelque peu décevants du point de vue électrochimique, car il aurait été intéressant de générer des espèces de rhénium(VI) comme ce fut le cas pour les composés décrits à la section 5.2. Néanmoins, les composés ReOX_2L montrent une grande stabilité électrochimique sur un domaine de potentiel entre -1,0 et 1,5 V.

Chapitre 6: Essais avec le technétium

Comme la synthèse de composés de rhénium(V) contenant l'histidine, la méthionine et les dipeptides a été réalisée avec succès, nous avons tenté d'obtenir des composés similaires avec le technétium-99. Toutefois, plusieurs difficultés ont été rencontrées. D'une part, les précurseurs utilisés en chimie du rhénium dans le cadre de ce projet ne sont pas disponibles avec le technétium. De plus, comme le technétium-99 est plus facilement réduit et cinétiquement plus réactif, les réactions ou la cristallisation des complexes obtenus menaient souvent à des produits de décomposition. Finalement, en raison de la radioactivité et de la longue demi-vie du technétium-99, la caractérisation de ces produits est limitée aux spectroscopies infrarouge et RMN de même qu'à la cristallographie. Certains essais effectués avec cet isotope seront décrits à la section 6.1.

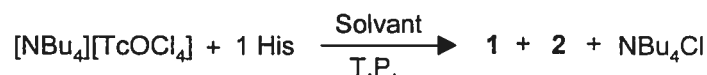
Les complexes de technétium-99 sont souvent étudiés comme modèles des composés de technétium-99m utilisés pour l'imagerie dans les hôpitaux. Cependant, lors d'un stage effectué à l'Hôpital Purpan, la stratégie contraire a été utilisée. Afin de mieux connaître le comportement du technétium envers le ligand histidine et les dipeptides His-Ala et Ala-His, des essais de réactivité ont été effectués dans les conditions standard employées dans les hôpitaux, c'est-à-dire en solution très diluée et en milieu salin tamponné. Les motifs $[\text{Tc}=\text{O}]^{+3}$ et $[\text{Tc}\equiv\text{N}]^{+2}$ ont été employés et des essais de compétition avec la cystéine ont été effectués. Étant donné la grande dilution, les techniques de caractérisation employées avec le technétium-99 ne sont pas disponibles au niveau du technétium-99m. Les composés ont néanmoins été caractérisés par chromatographie liquide à haute pression (HPLC), chromatographie sur couche mince (CCM) et électrophorèse. Les résultats sont présentés à la section 6.2.

6.1 Essais avec le technétium-99

Pour commencer l'étude, des essais de réaction de l'histidine avec le précurseur $[\text{TcO}(\text{tmtu})_4][\text{PF}_6]_3$ ont été effectués. Comme la pyridine substitue les ligands tétraméthylthiourée dans ce précurseur (section 1.3.2.6),³⁰ une réaction similaire avec le groupement imidazole du ligand histidine était prévue. Plusieurs tentatives ont été effectuées en variant les conditions expérimentales. Cependant, aucune réaction ne s'est produite, bien que le mélange réactionnel ait été porté à reflux dans certains essais ou que le temps de réaction ait été allongé sur plusieurs jours. Ces essais ont été effectués dans des solvants organiques, où la faible solubilité du ligand histidine peut avoir défavorisé la réaction.

Les composés $[\text{TcO}_2(\text{PR}_3)_3]^+$ (section 1.3.2.7) ont également été essayés dans l'espoir d'un comportement similaire à celui des précurseurs du rhénium contenant des ligands phosphines. Dans certains cas, de l'acide chlorhydrique était ajouté au mélange réactionnel en vue d'obtenir des composés du type TcOX_2L . Aucun de ces essais ne s'est avéré fructueux. Par ailleurs, bien que le réactif similaire du rhénium ait produit un complexe disubstitué, aucune réaction intéressante ne s'est produite entre le précurseur $[\text{TcO}_2(\text{py})_4]^+$ et le ligand histidine. Une décomposition rapide a été observée avec ces deux types de précurseurs, même à la température de la pièce.

Les essais avec le composé $[\text{NBu}_4][\text{TcOCl}_4]$ ont conduit à des résultats beaucoup plus intéressants. Ce précurseur est facilement obtenu à partir du pertechnétate (section 1.3.2.8),⁶² ouvrant ainsi la voie à son utilisation en milieu hospitalier. Plusieurs solvants ont été essayés et la réaction suivante se produit:



Les détails expérimentaux sont décrits à l'annexe II.2. Dans le méthanol, la spectroscopie RMN du résidu obtenu par évaporation du mélange réactionnel indique un mélange 1:1 de deux produits (**1** et **2**), comme le montre la figure 6.1.

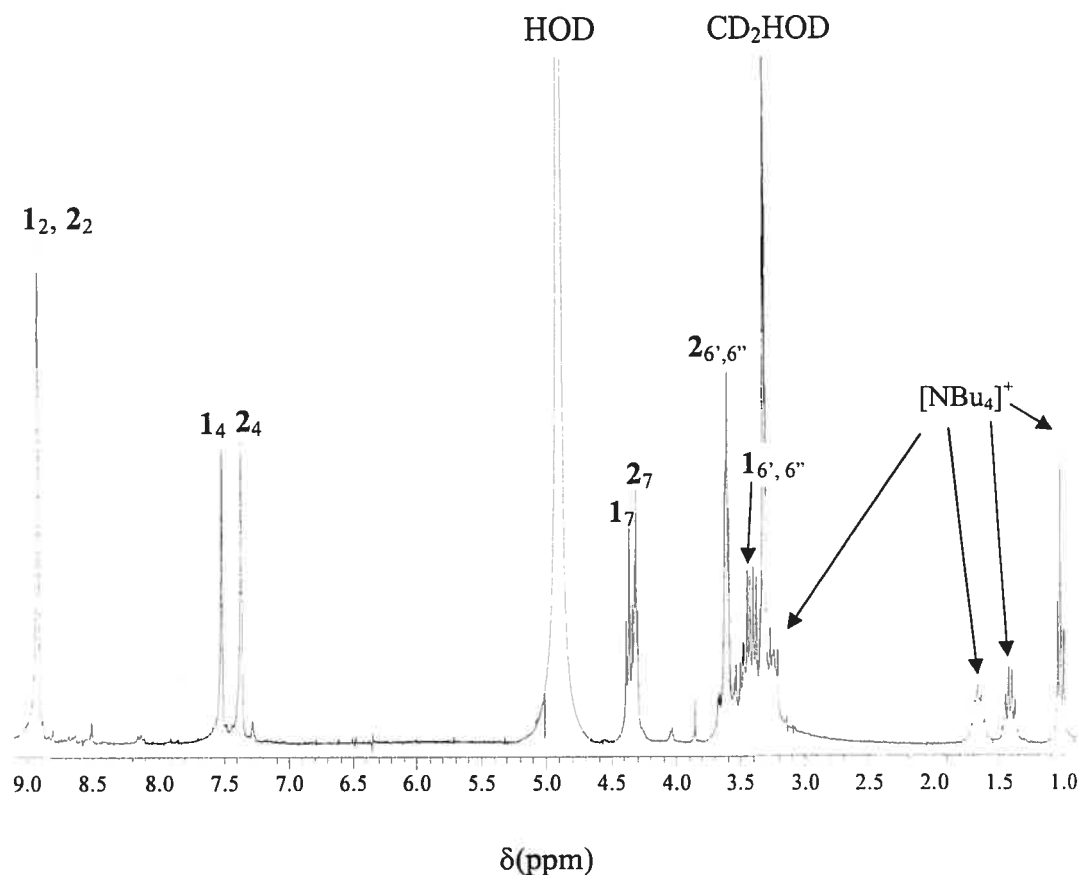


Figure 6.1 Spectre RMN ^1H (CD_3OD) de la réaction du précurseur $[\text{TcOCl}_4]^-$ avec le ligand histidine dans le méthanol.

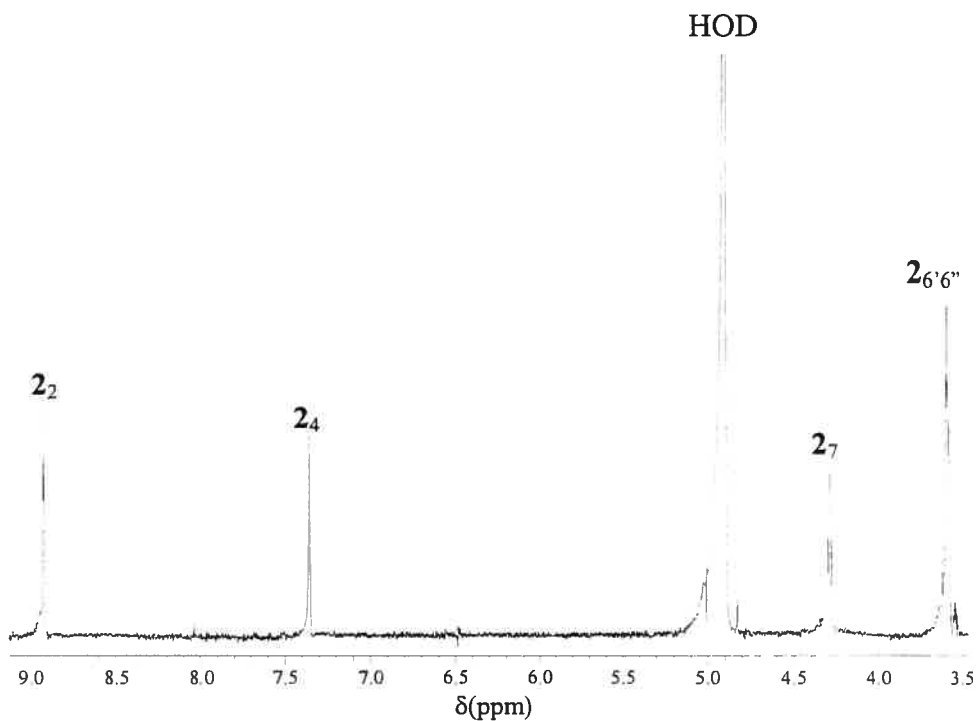
La numérotation des protons est la même que celle employée au chapitre 2. Ces complexes sont diamagnétiques. Les déplacements indiqués au tableau 6.1 montrent que les produits **1** et **2** ne correspondent pas au ligand libre ou protoné. Le spectre RMN ^1H montre également la présence du cation tétrabutylammonium. Ce cation est uniquement présent comme produit additionnel de la réaction comme le montre son rapport non-stoechiométrique avec l'un ou l'autre des complexes.

Tableau 6.1 Déplacements chimiques des protons (ppm) et constantes de couplage (Hz) pour les composés du technétium avec l'histidine.

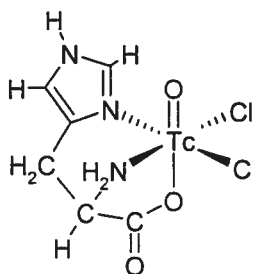
	H ₂	H ₄	H _{6'} /6''	² J ^a	H ₇	³ J ^b
His	7.620d	6.953d	3.216dd; 3.004dd	15.3	3.765dd	4.1; 8.4
His·HCl	8.585d	7.328d	3.279 ^c ; 3.215 ^c	15.6	3.915dd	6.0; 6.9
Re-His ^d	8.745d	7.332d	3.660 ^c ; 3.612 ^c	17.5	4.582 t ^c	4.0; 3.2
1	8.920d	7.516d	3.452ddd; 3.336dd	15.0	4.359t	6.8; 7.4
2	8.920d	7.366d	3.625 ^c ; 3.579 ^c	17.6	4.305t ^c	2.8; 4.1

^a(H_{6'}-H_{6''}); ^b(H_{6'}-H₇) et (H_{6''}-H₇); ^cSignal de second ordre simulé à l'aide du logiciel NUTS; ^d¹³³ReOCl₂(his)

Comme le rapport entre les deux séries de signaux est de 1:1, il serait tentant de déduire qu'il s'agit d'un complexe disubstitué. Cependant, cette même réaction dans l'acétonitrile produit un précipité vert contenant les espèces 1 et 2 dans un rapport 1:0,6. Lorsque la réaction est effectuée dans l'éthanol, un précipité vert est aussi obtenu et le spectre RMN montre uniquement la présence du composé 2 (figure 6.2).

**Figure 6.2** Spectre RMN ¹H (CD₃OD) du complexe 2.

Ce spectre montre également l'absence du cation tétrabutylammonium. Selon les constantes de couplage $^3J(H_6-H_7)$ et $^3J(H_{6'}-H_7)$ (2,8 et 4,1 Hz, tableau 6.1), il y a une nette prédominance (96%) du rotamère **III** (voir chapitre 2) dans le complexe **2**. Les déplacements chimiques sont semblables à ceux du composé $ReOCl_2(his)$ (tableau 6.1). Le spectre infrarouge de ce composé a également été mesuré. Les résultats et une tentative d'attribution sont montrés au tableau 6.2. Ce spectre est très semblable à celui du composé $ReOCl_2(his)$ également inclus dans ce tableau. La bande d'élongation $Tc=O$ est observée à 1002 cm^{-1} . Les bandes apparaissant à 1690 et 1374 cm^{-1} (élongations $C=O$ et $C-O$ respectivement, tableau 6.2) démontrent la coordination du groupement carboxylate. Les bandes d'élongation symétrique et de déformation du motif NH_2 coordonné sont observées à 3214 , 1601 et 1157 cm^{-1} . Finalement, les bandes appartenant au groupement imidazole sont très semblables à celles observées pour le composé $ReOCl_2(his)$, montrant ainsi sa coordination au technétium. Nous croyons alors que le composé **2** correspond en fait au complexe $TcOCl_2(his-N,N,O)$:



D'ailleurs, des essais préliminaires effectués avec le précurseur $[ReOCl_4]^-$ ont également conduit à l'obtention du composé $ReOCl_2(his)$. L'identité du composé **1** est cependant moins claire. Ce composé n'a pas pu être isolé à l'état pur. Les constantes de couplage vicinales $H_{6'/6''}-H_7$ montrent la distribution suivante des rotamères : 0,45, 0,39, 0,16 respectivement pour les rotamères **I**, **II** et **III** ou **II**, **I** et **III**. Comme la conformation n'est pas figée, il est fort peu probable qu'une espèce tridentate et même bidentate ne soit formée. Un composé monodentate serait alors obtenu, mais il serait hautement spéculatif de tenter de décrire sa structure.

Tableau 6.2 Spectre Infrarouge du composé 2.^a

Histidine	ReOCl ₂ (his)	2	Attribution
3000 F, l	3220 F	3214 m	$\nu_s(\text{NH}_2)$
2860 F, l	3140 F	3128 m	$\nu(\text{C-H}) \{\text{Im}\}$
1632 F	1690 TF	1665 TF	$\nu_a(\text{CO}_2), \nu(\text{C=O})$
1587 m	1590 m	1601 m	$\delta_d(\text{NH}_3^+) [\delta(\text{NH}_2)]$
		1580 m	$\nu(\text{C=C}) + \nu(\text{C-C}) \{\text{Im}\}$
1500 m	1500 m	1496 m	$\nu(\text{C=N}) + \delta(\text{C-H}) \{\text{Im}\}$
1455 TF		1468 m	$\delta(\text{CH}_2)$
1427 ép	1438 m	1435 m	$\delta(\text{N-H}) + \nu(\text{C-N}) \{\text{Im}\}$
1412 F	1374 m	1381 F	$\nu_s(\text{CO}_2), \nu(\text{C-O})$
1340 F	1348 f	1351 m	$w(\text{CH}_2)$
1335 ép		1336 f	$\tau(\text{CH}_2)$
1315 m	1308 m	1310 F	$\nu(\text{C=N}) + \nu(\text{C-N}) + \delta(\text{C-H}) \{\text{Im}\}$
1247 F	1262 m	1262 F	$\nu(\text{C-N}) + \nu(\text{C-C}) + \nu(\text{C-N}) \{\text{Im}\}$
	1227 f	1228 f	$\delta(\text{C-H}) + \nu(\text{C=N}) \{\text{Im}\}$
1222 m	1166 TF, l	1157 F	$\rho(\text{NH}_3^+) [\rho(\text{NH}_2)]$
1140 F			$\rho(\text{NH}_3^+)$
1088 m	1088 m	1088 F	$\nu(\text{C-N}) + \delta(\text{C-H}) \{\text{Im}\}$
1060 m	1075; 1038 f	1070; 1030 m	$\rho(\text{CH}_2) + \nu(\text{C-C})$
	1008 F	1002 TF	$\nu(\text{M=O})$
980 m; 962 F	988 F	989 TF	$\delta(\text{R}) \{\text{Im}\}$
924 F; 908 ép	929 tf, 910 f	930 m; 901 m	$[\gamma(\text{N-H}) \{\text{Im}\}] + \text{sequel.} + 2\delta(\text{R})$
830 m; 796 F	832 m	821 m	$\text{Squel.} + \gamma(\text{C-H}) \{\text{Im}\} + \rho(\text{CH}_2)$
	787 f; 758 f	801 m	$\gamma(\text{N-H}) \{\text{Im}\}$
732 m	728 m	728 m	$\gamma(\text{C-H}) \{\text{Im}\}$
682 m	698 f	705 m	$w(\text{CO}_2)$
655 m	648 f	665 m	$\gamma(\text{R}) \{\text{Im}\}$
625 TF	623 F	623 TF	$\gamma(\text{R}) \{\text{Im}\}$
537 TF	599 m	588 F	$\rho(\text{CO}_2)$
	546 m; 502 f	501 m	
		460 m	

^a Attributions basées sur le chapitre 2. TF = très fort, F = fort, m = médium, f = faible, tf = très faible; ν = élongation; δ , w, t, ρ , γ = déformations; R = cycle imidazole.

Finalement, des essais avec le pertechnétate et différents agents réducteurs dans différents solvants (aqueux ou organiques) ont également été effectués sans succès.

6.2 Essais avec le technétium-99m

Afin d'obtenir des informations sur le comportement de l'histidine et des dipeptides dans les conditions retrouvées dans la préparation d'agents radiopharmaceutiques, des essais avec le technétium-99m ont été entrepris. Le technétium-99m est obtenu sous la forme $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}_4]^-$ à partir d'un générateur $^{99}\text{Mo}-^{99\text{m}}\text{Tc}$. Les concentrations en $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}_4]^-$ sont de l'ordre de 10^{-7} à 10^{-8} M dans une solution saline. Tous les travaux impliquant cet isotope ont été faits sous la supervision du Dr. Yvon Coulais, Chef de Service au Laboratoire Traceurs et Traitement de l'Image au Centre Hospitalier Régional Purpan (Toulouse, France).

6.2.1 Préparation des solutions contenant le technétium-99m

6.2.1.1 Tampon "MYO"

3.6 g de bicarbonate de sodium, 2 g de gluconate de sodium, 2 g d'acide tartrique et 0.6 g d'acide sulfosalicylique sont dissous dans 1 L d'eau. Le pH de ce tampon est 8.6.

6.2.1.2 Solution témoin "TcO"

25 μL d'une solution de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 10 mM (9.1 mg dans 4 mL de CH_3OH) et 500 μL de tampon MYO dégazé à l'hélium sont ajoutés à 100 μL d'une solution de $\text{NH}_4[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}_4]$ (33 mCi dans 100 μL complété à 900 μL à l'aide d'une solution saline). La solution est chauffée à 100 °C pour 15 minutes.

6.2.1.3 TcO+L

25 μL de la solution $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 10 mM décrite précédemment et 500 μL d'une solution du ligand histidine 6.45 mM (3 mg dans 3 mL de tampon MYO) sont ajoutés à 100 μL de la solution de $\text{NH}_4[{}^{99\text{m}}\text{TcO}_4]$ décrite précédemment. La solution est chauffée à 100 °C pour 15 minutes. Cette même méthode a été employée pour les dipeptides His-Ala et Ala-His, où la concentration dans le tampon MYO était 4.42 mM.

6.2.1.4 Solution "TcN"

8 mg de NaN_3 sont dissous dans 400 μL de la solution de $\text{NH}_4[{}^{99\text{m}}\text{TcO}_4]$. 25 μL de TPPS 35 mM ($\text{P}(\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na})_3$, 20 mg dans 1 mL d'eau) et 100 μL de HCl 1M sont ajoutés. Cette solution est évaporée à sec à température ambiante.

6.2.1.5 Solution Témoin "TcN" et solutions TcN+L

Le "TcN" décrit préalablement est dissous dans 600 μL de tampon MYO et chauffé à 100 °C pour 15 minutes. Pour les solutions TcN+L, le ligand est présent dans ce mélange à des concentrations de 6.45 et 4.42 mM pour l'histidine et les dipeptides respectivement.

6.2.2 Caractérisation des complexes de technétium-99m

6.2.2.1 Chromatographie liquide à haute pression (HPLC)

Un chromatographe à gradient Waters 6000E, équipé d'une sonde radioactive SAIP (Société d'Applications Industrielles de la Physique) couplée à un spectromètre S1620 (Noveltec), a été utilisé avec les deux colonnes suivantes :

- Colonne LiChrospher® 60 RP-Sélect B (5 μm , 125-4) (C.I.L. Cluseau Info Labo), qui consiste en des particules de silice sphérique (taille: 5 μm , porosité: 100 Å). La colonne est greffée $-(\text{CH}_2)_{17}\text{CH}_3$.

- Colonne Stability BS-C23 (5 μm , 150-4,6) (C.I.L.), qui contient des particules de silice de la même taille que la colonne Sélect B et greffée $-(\text{CH}_2)_3[\text{N}^+(\text{CH}_3)_2](\text{CH}_2)_{17}\text{CH}_3$.

Deux éluants ont été utilisés en mode isocratique. L'éluant qualifié d'acide contient 0.5 mL d'acide trifluoroacétique, 250 mL de méthanol et 250 mL d'eau. L'éluant qualifié de basique est une solution contenant 100 mL de tampon MYO, 150 mL d'eau et 250 mL de méthanol.

6.2.2.2 Chromatographie sur couche mince (CCM)

Un analyseur linéaire LB 2832 (Berthold) est employé pour la lecture. La plaque Alugram[®] RP-C18W/UV254 (Macherey-Nagel) (couche de gel de silice greffée $-(\text{CH}_2)_{17}\text{CH}_3$, épaisseur de 15 mm) a été utilisée. Deux éluants ont également été utilisés. L'éluant acide consiste en une solution de 50 μL d'acide trifluoroacétique, 30 mL d'eau et 30 mL d'acétonitrile, alors que l'éluant basique est constitué de 10 mL de tampon MYO, 20 mL d'eau et 30 mL d'acétonitrile.

6.2.2.3 Électrophorèse

Cette expérience est réalisée dans une chambre Titan Gel (Helena Laboratories) sous une tension de 250 V fournie par une alimentation stabilisée (Paris-Labo) sur des plaques d'acétate de cellulose Titan III (Helena Laboratories). Les déplacements des complexes sont lus par un analyseur linéaire LB 2832 (Berthold). L'éluant est une solution de 9 g de Barbitol et Tris dans 500 mL d'eau et 500 mL de méthanol. Le pH de la solution est 8.6.

6.2.3 Essais avec le motif $[\text{TcO}]^{+3}$

Des essais de réactivité avec le motif $[\text{TcO}]^{+3}$ ont été effectués en ajoutant le SnCl_2 comme agent réducteur et le ligand approprié au $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}_4]^-$. La solution

a été chauffée à 100 °C durant 15 minutes. Une solution témoin (sans ligand) a également été préparée.

Des chromatogrammes HPLC ont été enregistrés avec une sonde radioactive. Les signaux correspondent alors uniquement à des espèces contenant du technétium-99m et ceci est le cas pour toutes les techniques employées dans cette section. Deux colonnes différentes ont été utilisées. La colonne de marque Sélect B consiste en une colonne typique C18, alors que la colonne Stability contient des groupements échangeurs d'anions.

La figure 6.3 montre les chromatogrammes HPLC enregistrés avec la colonne Sélect B en utilisant un éluant basique. Le temps de rétention de la solution témoin TcO (ion pertechnétate en milieu réactionnel) est 0,92 minutes et les chromatogrammes des solutions TcO + ligand ne sont pas significativement différents de celui du témoin. Les résultats semblent indiquer soit l'absence de formation de complexe avec les acides aminés, soit un pouvoir de séparation limité de la colonne. Des essais ont alors été effectués avec la colonne échangeuse d'anions Sélect B et sont montrés aux figures 6.4 et 6.5 pour des éluants basique et acide respectivement.

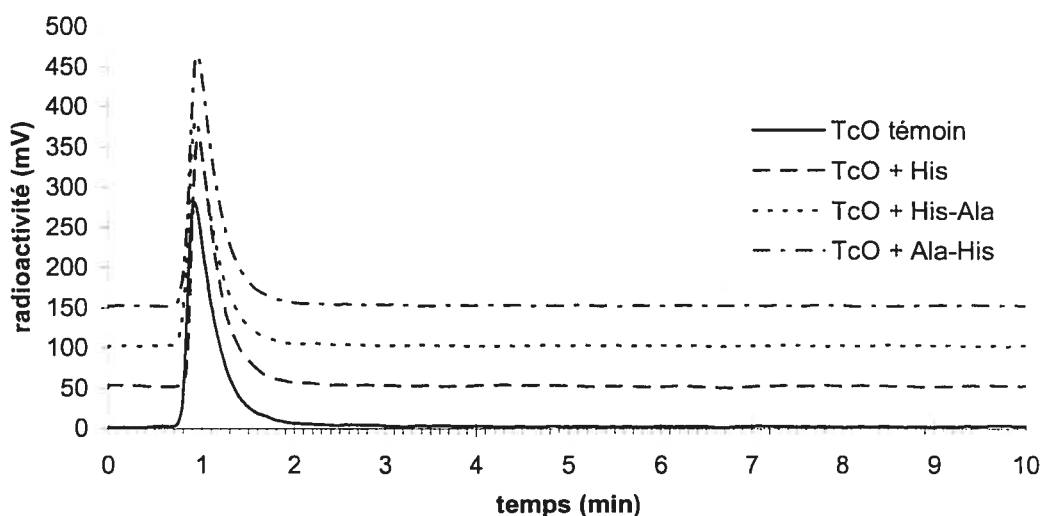


Figure 6.3 Chromatogrammes HPLC des essais avec le motif $[^{99m}\text{TcO}]^{+3}$ en utilisant la colonne Sélect B et l'éluant basique.

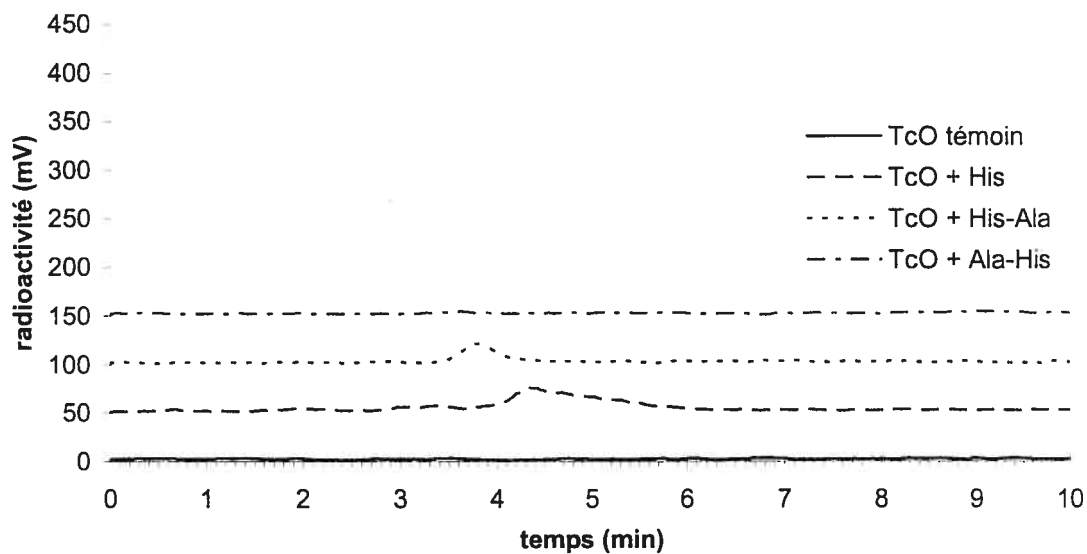


Figure 6.4 Chromatogrammes HPLC des essais avec le motif $[^{99m}\text{TcO}]^{+3}$ en utilisant une colonne échangeuse d'anions et un éluant basique.

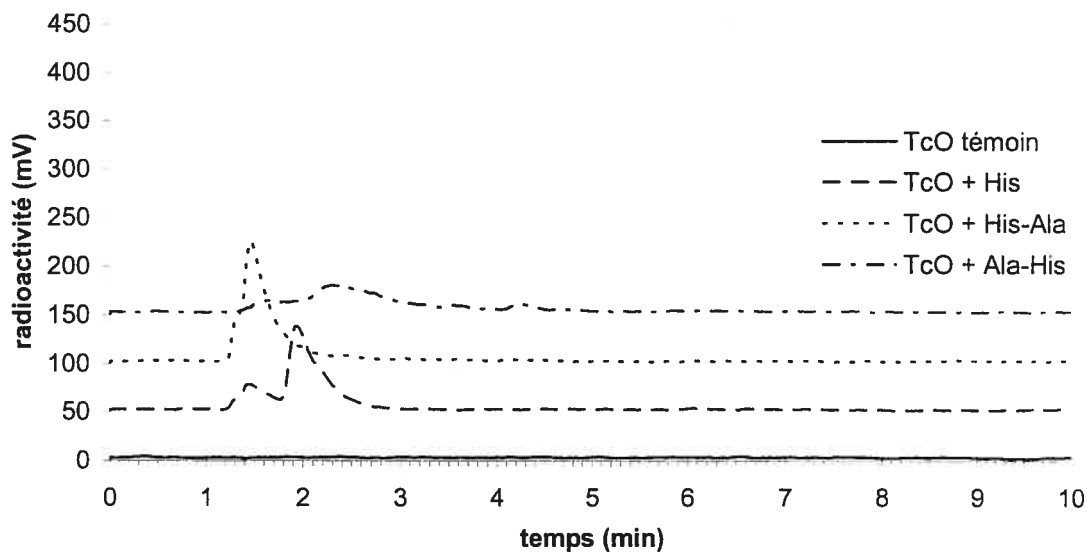


Figure 6.5 Chromatogrammes HPLC des essais avec le motif $[^{99m}\text{TcO}]^{+3}$ en utilisant une colonne échangeuse d'anions et un éluant acide.

Aucun signal n'est observé pour la solution témoin TcO dans les deux figures. À l'exception du ligand Ala-His, qui ne produit aucun signal, des signaux de très

faible intensité à des temps de rétention de 3 à 5 minutes sont observés pour les solutions TcO + ligand lorsque l'éluant basique est employé (figure 6.4). Par contre, les résultats en milieu acide sont beaucoup plus intéressants (figure 6.5). Deux signaux sont observés pour la solution « TcO + His » avec des temps de rétention plus courts: 1,44 et 1,93 min dans un rapport 1:4. Avec le dipeptide His-Ala, un seul signal est obtenu avec un temps de rétention de 1,46 min. Ces résultats montrent une plus grande affinité des complexes formés pour l'éluant acide et indiquent la présence d'espèces négativement chargées.

Les chromatogrammes CCM sont montrés aux figures II.1 et II.2 (annexe II) pour les éluants basique et acide respectivement. Ces derniers peuvent être représentés sous forme de pics à l'aide d'un analyseur linéaire qui compte la radioactivité. La présence de l'histidine et Ala-His semble élargir le pic en utilisant l'éluant acide, mais il n'y a pas de grands changements significatifs lorsque le ligand est ajouté. Un Rf d'environ 0,90 est observé dans tous les cas.

Les tracés de l'électrophorèse sont montrés à la figure 6.6. La plaque mesure 20 cm et le produit est inséré au milieu, soit à 100 mm. Les bornes négative et positive se situent à 0 et 200 mm respectivement. La solution témoin TcO est retrouvée du côté positif à 104 mm. En présence de ligand histidine, le signal est plutôt observé à 112 mm avec une intensité relativement faible en comparaison avec la solution témoin. La solution « TcO + His-Ala » produit deux signaux à 100 et 118 mm avec une intensité du même ordre de grandeur que celle de la solution témoin. Un seul signal est observé à 120 mm pour le dipeptide Ala-His. À l'exception du signal à 100 mm pour l'espèce « TcO + His-Ala », les résultats en électrophorèse montrent que les espèces se situent dans la région du potentiel appliqué positif confirmant l'hypothèse selon laquelle les espèces seraient chargées négativement. Ces dernières seraient mieux séparées lorsque les techniques de séparation sont basées sur la discrimination des charges plutôt que sur le partage.

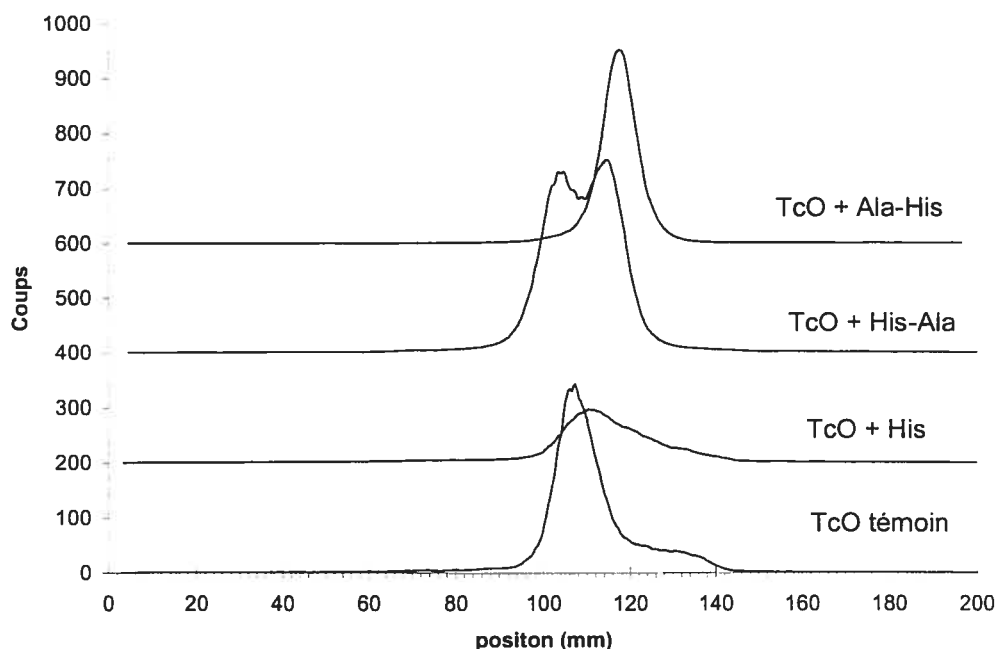
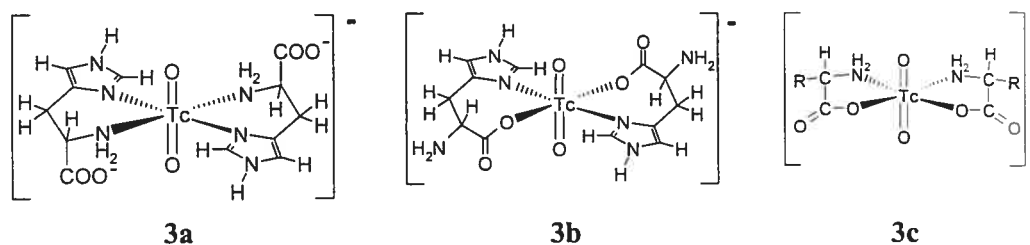
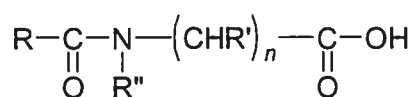


Figure 6.6 Électrophorèse des essais avec le motif $[^{99m}\text{TcO}]^{+3}$. Le complexe est inséré à 100 mm. La cathode et l'anode se situent à 0 et 200 mm respectivement.

L'obtention de composés chargés négativement avec le technétium-99m est quelque peu surprenante. En effet, seulement des composés cationiques ou neutres de rhénium(V) et de technétium-99(V) ont été obtenus dans le cadre de ce projet. Ces derniers contenaient tous le motif $[\text{M}=\text{O}]^{+3}$. En supposant que le degré d'oxydation du technétium-99m est V et en considérant les réactifs mis en jeu, l'espèce formée la plus probable serait du type $[^{99m}\text{TcO}_2(\text{His})_2]^-$ lorsque le ligand histidine est employé. Les modèles suivants sont proposés et diffèrent uniquement par le mode de coordination du ligand histidine:



Le groupe de recherche de Banerjee a effectué des études sur la complexation du technétium-99m avec plusieurs acides aminés.^{106,107} La structure **3c** a été proposée en raison de l'excrétion des composés ^{99m}Tc-acide aminé par les sécrétions rénales tubulaires. En effet, des similitudes existent entre les complexes ^{99m}Tc-acide aminé et les molécules organiques connues pour interagir avec les enzymes tubulaires rénaux de transport:¹⁰⁸



L'interaction des molécules organiques avec ces enzymes se produit à l'aide d'une liaison ionique impliquant le groupement carboxylate et de deux liaisons hydrogène impliquant chacun des groupements carbonyles. Les complexes ^{99m}Tc-acide aminé sont semblables aux molécules organiques en ce sens qu'ils sont anioniques et peuvent former des liaisons hydrogène grâce aux groupements carbonyles des fragments carboxylato coordonnés et des groupements oxo du motif [TcO₂]⁺.

Un complexe intéressant pour l'utilisation en médecine doit être radiochimiquement pur et être obtenu en bon rendement. Les complexes avec le motif [Tc=O]⁺³ ne rencontrent pas ces exigences. La faible intensité relative des signaux en électrophorèse et en HPLC indique un faible rendement. Dans certains cas, plusieurs signaux sont obtenus, indiquant la présence de plusieurs produits. Il est également possible que des complexes de Tc ayant des états d'oxydation plus bas que V soient formés. La présence d'un excès de SnCl₂ et la grande facilité de réduction des composés de technétium pourrait conduire à une réduction plus grande que celle rencontrée avec le rhénium. Des essais ont alors été effectués en utilisant le motif [Tc≡N]⁺², qui est isoélectronique au motif [Tc=O]⁺³. Le ligand

nitrure est un excellent donneur π et peut alors mieux stabiliser le degré d'oxydation V du technétium comparativement au motif $[\text{Tc}=\text{O}]^{+3}$.³⁵

6.2.4 Essais avec le motif $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}\equiv\text{N}]^{+2}$

La préparation de complexes impliquant le motif $[\text{Tc}\equiv\text{N}]^{+2}$ est quelque peu différente de celle impliquant le motif $[\text{Tc}=\text{O}]^{+3}$. L'agent réducteur est une phosphine soluble dans l'eau, soit $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na})_3$ et l'azoture de sodium (NaN_3) est ajouté pour former le motif $[\text{Tc}\equiv\text{N}]^{+2}$ en milieu acide (HCl 1M).

La figure 6.7 montre les chromatogrammes HPLC (Sélect B) de la solution témoin TcN et des essais de réactivité avec ce précurseur. Un temps de rétention de 0,98 minutes est observé pour la solution témoin, qui se compare bien à celui de la solution témoin TcO (0,92 minutes, figure 6.3). Lorsque le ligand histidine est ajouté, le signal du précurseur disparaît presque complètement (6 % de la radioactivité) et un nouveau signal est observé à un temps de rétention plus long (1,55 minutes, figure 6.7). L'intensité de ce signal est comparable à celle du précurseur, ce qui indique un bon rendement pour le nouveau produit formé. Les essais avec le dipeptide His-Ala ont montré une grande proportion de précurseur (62 %), mais la formation du même genre de produit. Le chromatogramme du mélange « TcN + Ala-His » montre uniquement la présence du précurseur.

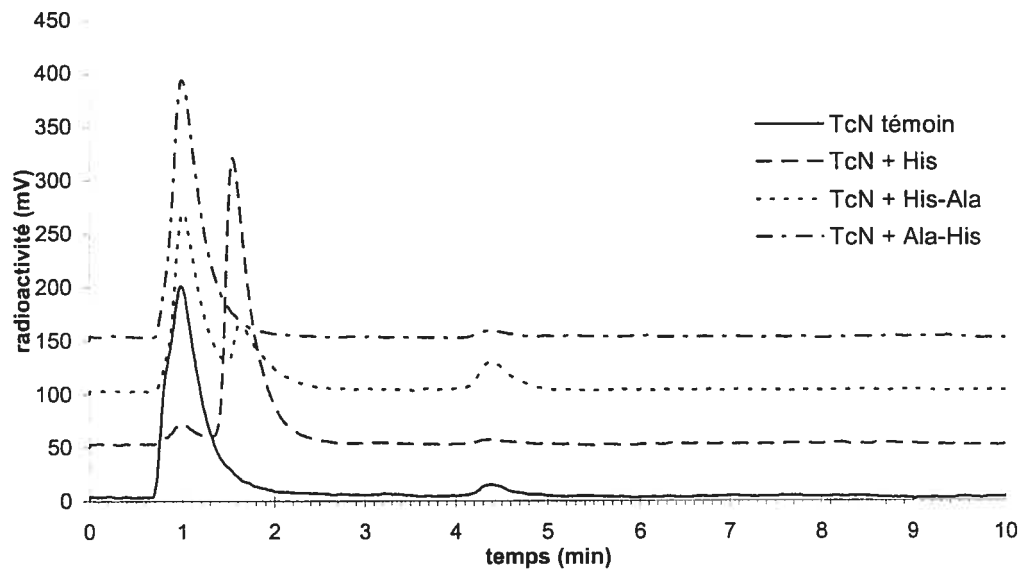


Figure 6.7 Chromatogrammes HPLC des essais avec le motif $[^{99m}\text{TcN}]^{+2}$ en utilisant la colonne Sélect B et l'éluant basique.

Les chromatogrammes enregistrés avec la colonne échangeuse d'ions sont montrés aux figures 6.8 et 6.9 pour les éluants basique et acide respectivement.

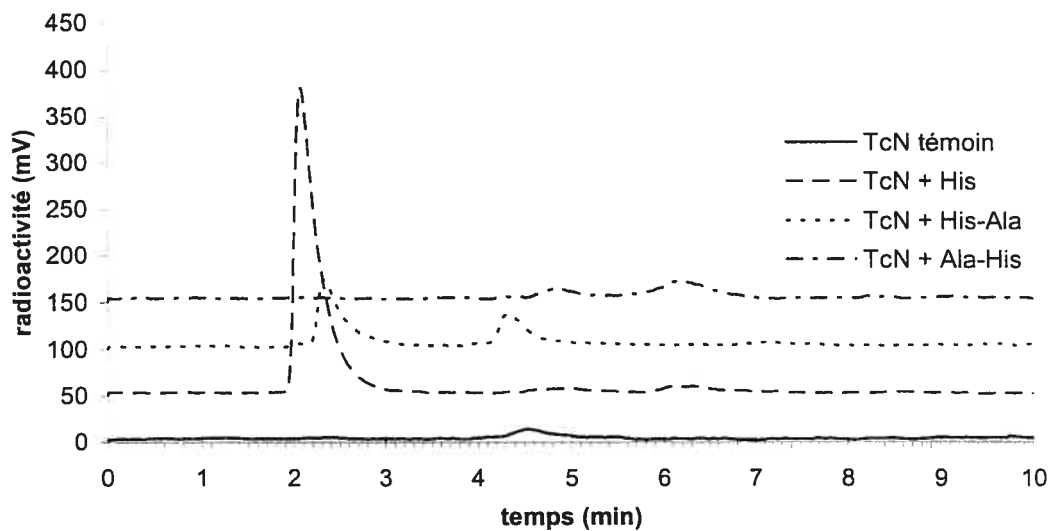


Figure 6.8 Chromatogrammes HPLC des essais avec le motif $[^{99m}\text{TcN}]^{+2}$ en utilisant la colonne Stability et l'éluant basique.

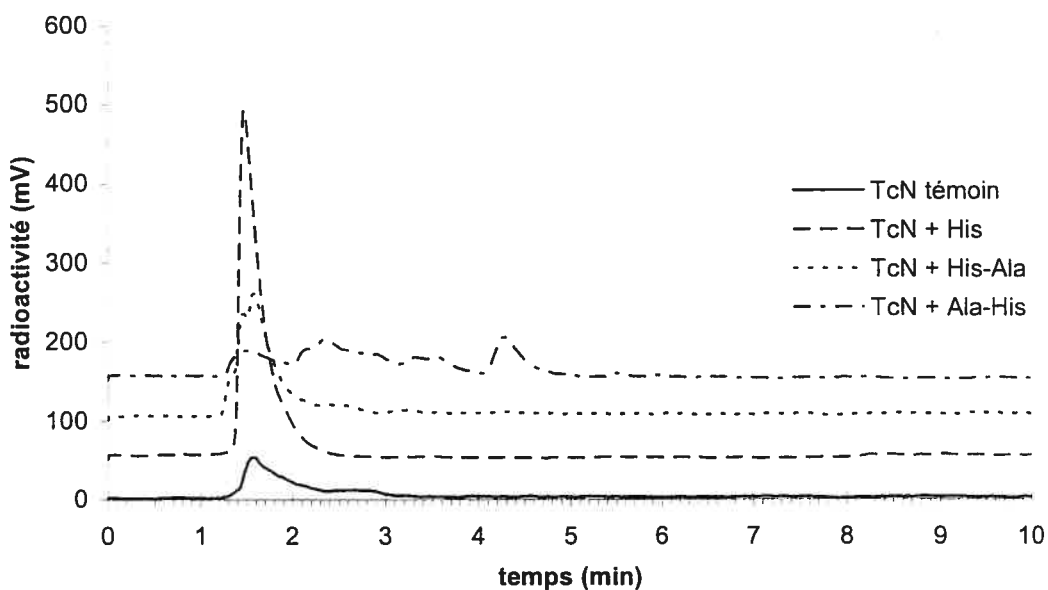


Figure 6.9 Chromatogrammes HPLC des essais avec le motif $[^{99m}\text{TcN}]^{+2}$ en utilisant la colonne Stability et l'éluant acide.

Dans le premier cas, un signal de forte intensité (320 mV) ayant un temps de rétention de 2,08 minutes est observé pour le ligand histidine (figure 6.8). Plusieurs signaux de très faible intensité sont observés dans le cas où le dipeptide Ala-His est ajouté au précurseur, alors que deux signaux ont été obtenus dans un rapport 70:30 (2,33 et 4,33 min respectivement) pour le dipeptide His-Ala. Lorsque l'éluant acide est employé (figure 6.9), le signal pour l'espèce « TcN + his » est observé à un temps de rétention de 1,48 min et l'intensité de ce signal est 430 mV. En comparant ces résultats avec ceux obtenus pour le motif $[^{99m}\text{TcO}]^{+3}$, l'éluant ne semble pas avoir une grande influence sur le temps de rétention, laissant ainsi croire à une espèce neutre. Comme c'était le cas en milieu basique (figure 6.8), plusieurs signaux de basse intensité sont obtenus pour le dipeptide Ala-His (figure 6.9). Un signal est observé à un temps de rétention de 1,58 min pour le dipeptide His-Ala. Cependant, l'intensité de ce signal est relativement faible comparativement au complexe « TcN + his ».

Les chromatogrammes sur couche mince sont représentés aux figures II.3 et II.4 (annexe II) pour les éluants basique et acide respectivement. La solution témoin montre plusieurs produits, dont celui avec un R_f de 0,92. Un R_f significativement différent de celui du précurseur est obtenu pour le composé « TcN + His » (0,81 en milieu basique et 0,82 en milieu acide). Cependant, comme le montrent les figures I.8 et I.9, le signal semble s'étendre sur toute la plaque de chromatographie. Ceci pourrait être dû au temps d'élution qui est relativement lent (environ 60 minutes). L'intensité du signal est relativement forte. Plusieurs signaux sont obtenus avec les dipeptides Ala-His et His-Ala.

Les résultats en électrophorèse sont montrés à la figure 6.10. La position moyenne du signal du précurseur est en accord avec sa charge négative (115 mm). Comme c'était le cas en CCM, le signal de ce dernier est large et comprend plusieurs espèces. Un seul signal d'intensité élevée est observé pour le composé « TcN + his », indiquant la présence d'une espèce neutre (100 mm, figure 6.10). Ces résultats semblent concordants avec ceux obtenus en HPLC et en CCM. En effet, le fait que l'éluant n'ait pas eu d'influence importante sur le temps de rétention lorsque la colonne Stability est employée et le fait que le signal soit observé à une position différente de celle du précurseur avec la colonne Sélect B et en CCM sont en accord avec un complexe neutre. Deux signaux sont observés lorsque le dipeptide Ala-His est employé, alors qu'un seul signal est observé à 100 mm également pour le composé « TcN + His-Ala ». Par contre, l'intensité du signal est beaucoup plus faible comparativement à celle du complexe « TcN + his ».

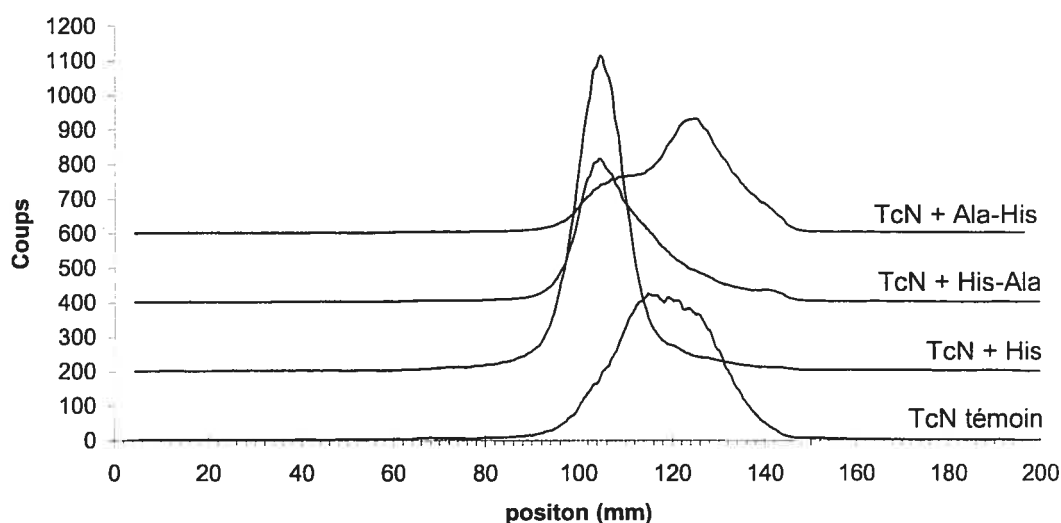
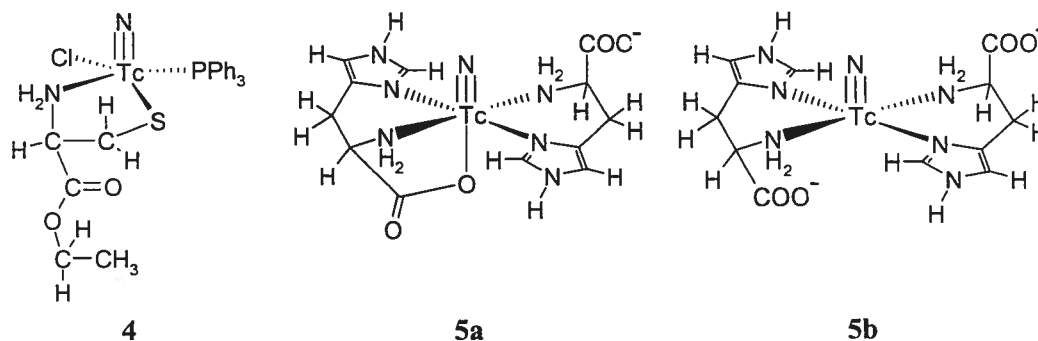


Figure 6.10 Électrophorèse des essais avec le motif $[^{99m}\text{TcN}]^{+2}$. Le complexe est inséré à 100 mm. La cathode et l'anode se situent à 0 et 200 mm respectivement.

De ces composés, le complexe « TcN + His » semble le plus prometteur. Comme le montrent les chromatogrammes, ce produit est obtenu avec une grande pureté et un bon rendement. De plus, le composé reste intact en présence de cystéine même après deux heures. Deux signaux sont observés pour les dipeptides Ala-His et His-Ala, mais les intensités semblent un peu inversées. L'intensité du seul signal pour le complexe TcN + his est plus grande. D'ailleurs, des essais avec le rhénium(V) ont également été effectués avec le dipeptide Ala-His et n'ont conduit à aucun produit intéressant.

Un composé neutre est donc formé entre le motif $[^{99m}\text{TcN}]^{+2}$ et le ligand histidine. La seule structure cristallographique d'un complexe ayant ce motif et contenant un acide aminé comme ligand est celle du composé $\text{TcNCl}(\text{PPh}_3)(\text{cysEt})$ (structure 4), où cysEt est la cystéine éthyl ester.⁹⁸ Aucun ligand ne se situe en position *trans* au groupement Tc-nitrure. En tenant compte de la neutralité du complexe et des réactifs mis en jeu, il est fort probable que le complexe contienne le motif $[^{99m}\text{TcN}]^{+2}$ et deux ligands histidine (structures 5a et 5b) :



La seule différence entre ces structures se situe au niveau du nombre de coordination de l'atome de technétium. Dans la base de données de Cambridge,¹³⁴ 89 structures cristallographiques contiennent le motif $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcN}]^{+2}$. De ce nombre, 27 sont hexacoordonnées. Il est alors relativement commun de retrouver un groupement en positions *trans* au motif $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcN}]^{+2}$. Comme c'était le cas pour le motif $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}]^{+3}$, il est également possible que le mode de coordination soit N(amine), O ou N(Im), O. Finalement, il se peut que le composé de technétium obtenu ait un degré d'oxydation différent de V.

Évidemment, la structure proposée devra éventuellement être confirmée. Ceci peut être fait, d'une part, en utilisant le technétium-99 au lieu du 99m comme précurseur. Comme le tampon et les éluants contiennent tous des ligands potentiels pour le technétium, plusieurs conditions expérimentales devront être essayées afin d'éclaircir ce qui se produit au niveau du technétium-99m. Ceci ouvre également la voie à une nouvelle chimie pour le rhénium, soit l'utilisation du motif $[\text{ReN}]^{+2}$. Le précurseur $\text{NBu}_4[\text{ReNCl}_4]$ ¹³⁵ pourrait être utilisé pour développer la chimie du motif rhénium-nitruro.

Chapitre 7: Conclusion

Ce projet de recherche a permis d'avancer les connaissances sur la réactivité du rhénium(V) et du technétium(V) envers les acides aminés et les dipeptides. Aucune méthode générale de synthèse ne peut être appliquée pour tous les acides aminés car les groupements amine et carboxylate de ces molécules ne semblent pas stabiliser à eux seuls le motif $[M=O]^{+3}$ ($M = Tc$ ou Re). D'ailleurs, les seuls complexes $M(V)$ -acide aminé obtenus dans la littérature contenaient les acides aminés pénicillamine,^{94,95} cystéine⁹⁶ et leurs dérivés estérifiés,⁹⁹⁻¹⁰² ou un coligand tridentate comme dien¹⁰⁴ dans un système « 3+2 » où le ligand bidentate est un acide aminé quelconque. Nos efforts dans ce projet se sont portés sur l'utilisation d'acides aminés qui possèdent un groupement fonctionnel ayant une bonne affinité pour le technétium(V) et le rhénium(V).

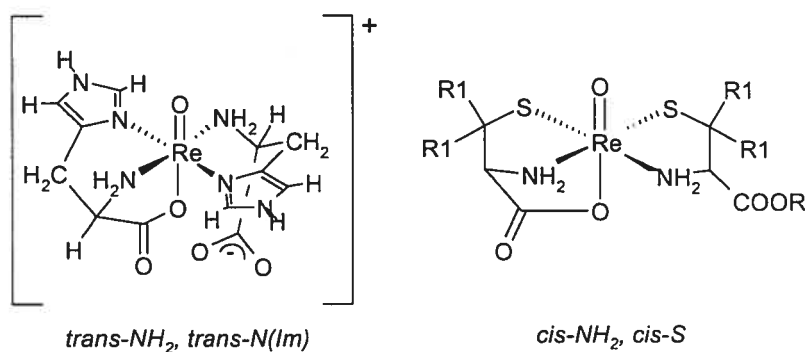
Puisque le rhénium est cinétiquement plus inerte que le technétium, plusieurs complexes stables $Re(V)$ -acide aminé ont été obtenus alors que les résultats pour le technétium ont été plus limités. Ceci peut s'expliquer partiellement par la non-disponibilité des complexes de technétium analogues aux précurseurs de rhénium utilisés dans le cadre de ce projet. La faible solubilité des acides aminés dans les solvants organiques a été également un obstacle. Les conditions réactionnelles plus sévères utilisées pour la synthèse des complexes de rhénium ont probablement contribué à la décomposition des composés de technétium.

7.1 Complexes avec l'histidine

Les complexes monosubstitués $\text{ReOX}_2(\text{his-N,N,O})$ ont été obtenus à partir du précurseur *mer*- $\text{ReOCl}_3(\text{OPPh}_3)(\text{Me}_2\text{S})$ en utilisant un équivalent d'acide aminé (chapitre 2). Le groupement imidazole de l'histidine déplace d'abord le bon groupe sortant diméthylsulfure, situé dans le plan équatorial, comme il a été observé dans les complexes avec 2,2'-biimidazole.⁵⁸ Comme le groupement carboxylate est un meilleur nucléophile que le groupement amine protoné $-\text{NH}_3^+$, l'oxyde de triphénylphosphine, qui est également un bon groupe partant, est substituée par le groupement carboxylate et ce dernier se trouve positionné *trans* à la liaison $\text{Re}=\text{O}$, comme c'est le cas dans la très grande majorité des complexes oxo du rhénium. L'effet chélatant de même que la diminution de la charge de l'intermédiaire $[\text{ReOX}_3(\text{his-N}\{\text{Im}\},\text{O})]^-$ facilite l'élimination d'un ligand halogénure en tant que HX. Un composé neutre contenant l'histidine coordonnée de façon tridentate est ainsi obtenu, comme le montrent la structure cristallographique et les spectroscopies infrarouge et RMN ^1H . Dans ce dernier cas, les constantes de couplage vicinales des protons diastéréotopiques du groupement CH_2 aliphatique de l'histidine ont montré une conformation (dénommée III) figée autour de la liaison $\text{C}(\text{H})(\text{NH}_2)(\text{COO})-\text{CH}_2(\text{Im})$, dans laquelle des interactions *gauche* entre l'histidine et les groupements amine et carboxylate se produisent. Cette conformation est imposée par la coordination tridentate en arrangement facial du ligand histidine.

Le complexe disubstitué $[\text{ReO}(\text{his-N,N,O})(\text{his-N,N})]^+$, où un ligand histidine est coordonné de façon tridentate et le second bidentate, est obtenu à partir des précurseurs *trans*- $P\text{-ReIO}_2(\text{PPh}_3)_2$ ou *trans*- $[\text{ReO}_2(\text{py})_4]\text{Cl}$ en présence de deux équivalents d'histidine. Bien que des cristaux pour l'étude cristallographique n'aient pu être obtenus, la spectrométrie de masse et l'analyse élémentaire montrent l'obtention d'un complexe disubstitué. Une bande large (100 cm^{-1} à la mi-hauteur) dans la région de l'élongation asymétrique du motif carboxylate (1660 cm^{-1}) indique la présence de deux motifs COO différents, soit

un groupement lié (1690 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{O})$) et un groupement libre (1620 cm^{-1} , $\nu_a(\text{COO}^-)$). Comme la coordination des ligands est différente, deux séries de signaux sont observées en spectroscopie RMN ^1H . Les constantes de couplage vicinales du groupement CH_2 aliphatique montrent une conformation III figée pour les deux ligands. La série de signaux ayant le proton aliphatique CH le plus déblindé a été attribuée au ligand histidine tridentate par analogie aux composés $\text{ReO}(\text{D-pen-S,N,O})(\text{D-penH-S,N})$.¹⁰³ La géométrie dans le plan équatorial pour les complexes avec l'histidine est *trans*, *trans* alors que celle impliquant les complexes Re-penicillamine et Re-cystéine est *cis*, *cis*.^{95,96,99-102} Cette différence est causée par l'encombrement stérique du groupement imidazole :



Le motif ReOX_2 dans les composés $\text{ReOX}_2(\text{his-N,N,O})$ semble très stable. Des essais de substitution des ligands halogénures dans le méthanol ont plutôt conduit à l'obtention de dimères à ponts oxo $\{\text{ORe}(\text{hisMe})\text{X}_2\}_2\text{O}$ (hisMe = histidine méthyl ester) dans lesquels s'est produite l'estérification des ligands histidine. Une bande d'élongation très caractéristique au motif $\text{O}=\text{Re}-\text{O}-\text{Re}=\text{O}$ est observée en spectroscopie infrarouge (695 cm^{-1}). Les structures cristallographiques et la spectroscopie RMN ^1H (deux séries de signaux d'égale intensité) ont montrées la présence équimolaire des diastéréoisomères *syn*, *syn* et *anti*, *anti* uniquement^{***} (figure 7.1).

^{***} Les termes *syn* et *anti* se rapportent à la position de l'hydrogène appartenant au carbone chiral (C^*) par rapport à la liaison $\text{Re}=\text{O}$.

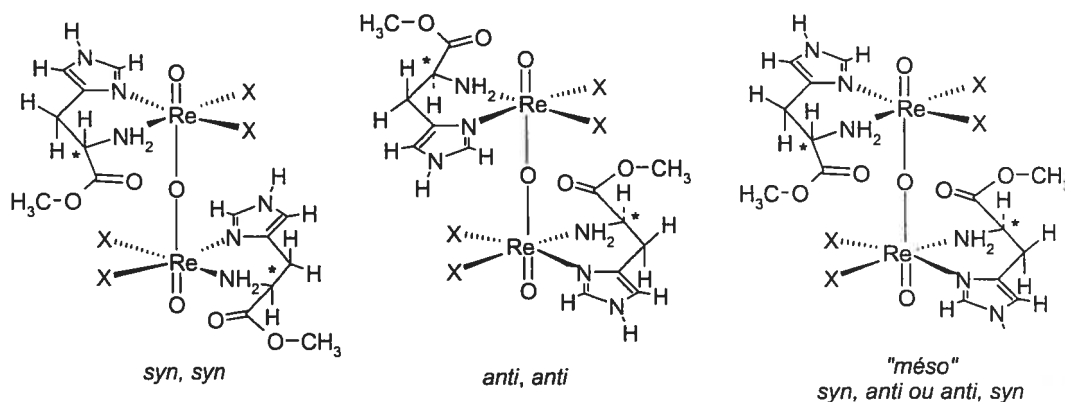


Figure 7.1 Diastéréoisomères possibles pour les complexes $\{\text{ORe}(\text{hisMe})\text{X}_2\}_2\text{O}$.

Cette réaction se déroulerait d'abord par une attaque nucléophile du méthanol qui produirait un mélange de deux espèces tautomères $\text{ReO}(\text{OH})\text{X}_2(\text{hisMe})$. La condensation de deux de ces monomères et l'élimination d'eau produirait le dimère à ponts oxo. Statistiquement, un rapport de 1:1:2 devrait être observé pour les espèces *syn, syn*, *anti, anti* et « méso » car cette dernière espèce est obtenue en couplant un monomère *syn* et un monomère *anti*. Le fait que l'espèce *mésos* ne soit pas obtenue peut s'expliquer par des liaisons hydrogène intramoléculaires entre les halogénures d'un premier monomère et un des protons amine du second. De telles liaisons sont observées dans les structures cristallographiques des isomères *syn, syn* et *anti, anti*, mais l'examen d'un modèle moléculaire suggère qu'elles ne peuvent pas se former pour l'espèce *mésos*.

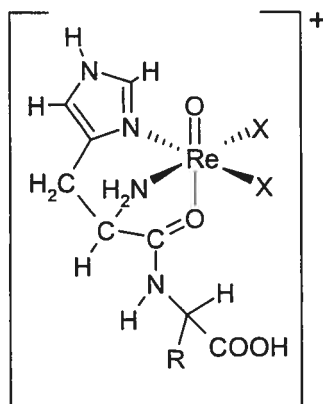
Les essais de complexation de l'histidine avec le technétium-99 ont été moins fructueux (chapitre 6). Les précurseurs *mer*- $\text{ReOX}_2(\text{OPPh}_3)(\text{Me}_2\text{S})$ et *trans-P*- $\text{ReIO}_2(\text{PPh}_3)_2$ ne possèdent pas d'analogue technétié. Cependant, le complexe $\text{TcOCl}_2(\text{his-N,N,O})$ a été préparé à partir du précurseur $\text{NBu}_4[\text{TcOCl}_4]$ dans l'éthanol comme le montrent les spectroscopies RMN et infrarouge. Lorsque la même réaction est effectuée dans d'autres solvants (méthanol, acétonitrile) une seconde espèce ayant probablement un ligand histidine monodentate est obtenue

en plus du complexe $TcOCl_2(\text{his-N,N,O})$. En effet, les constantes de couplage vicinales pour l'espèce monodentate Tc-his montrent une distribution des rotamères non compatible avec une coordination tridentate ou bidentate car ces dernières figent le ligand dans un conformère particulier. Cette réaction est intéressante puisque le précurseur $NBu_4[TcOCl_4]$ est facilement obtenu à partir du pertechnétate, ouvrant ainsi la voie à son utilisation en milieu hospitalier.

Le ligand histidine forme des complexes stables avec les motifs MOX_2 . D'ailleurs, une étude par techniques voltampérométriques a montré une grande stabilité électrochimique des composés $ReOX_2(\text{his})$ et $ReOX_2(\text{met})$ dans un domaine de potentiel allant de -1 à 1,5 V. Le fragment histidine pourrait être ainsi greffé à une molécule biologiquement active au moyen d'une liaison peptidique. Nous avons donc effectué des essais avec des dipeptides contenant cet acide aminé dans le but de simuler la réactivité de l'histidine envers le rhénium lorsque cette dernière est située à l'intérieur d'une molécule biologiquement active.

7.2 Complexes avec les dipeptides

Des études de complexation du rhénium avec des dipeptides contenant le fragment histidine à la position N-terminale ou C-terminale ont été entreprises (chapitre 4). Bien que les essais aient été infructueux dans le cas de l'histidine C-terminale, les composés $ReOX_2(\text{his-aa-N,N,O})$ ont été synthétisés, toujours à partir du précurseur $mer-ReOX_3(OPPh_3)(Me_2S)$. Bien que le groupement carbonyle de la liaison peptidique soit un moins bon donneur que le groupement carboxylate de l'histidine, ce fragment est coordonné de la même façon que dans les complexes $MOX_2(\text{his})$, mais le groupement carbonyle est en position *trans* à l'oxo:

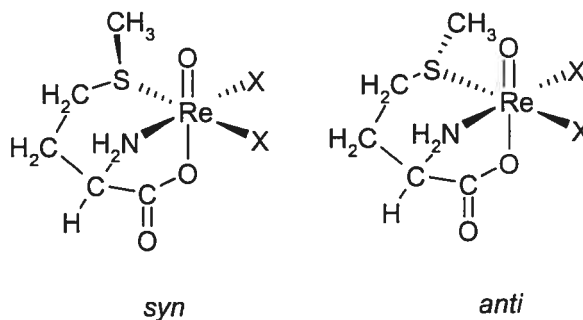


La structure cristallographique montre la formation de dimères grâce à des liaisons hydrogène au groupement acide carboxylique libre. D'ailleurs, la charge de ce complexe pourrait facilement être modifiée par la déprotonation de ce groupement. Ces résultats sont très intéressants en ce sens qu'ils ouvrent la voie à l'utilisation du fragment histidine comme ligand bifonctionnel. En effet, il est relativement facile de greffer l'histidine à une molécule biologiquement active au moyen de la méthode de synthèse peptidique solide, et de la marquer ensuite avec le radionoyau. Comme le dipeptide est coordonné de la même façon peu importe l'acide aminé situé en position C-terminale, la coordination tridentate N,N,O devrait en principe subsister pour une molécule plus grande. D'ailleurs le groupe de recherche d'Alberto cherchait également à obtenir un ligand histidine tridentate avec le motif $[M(CO)_3]^+$, mais devait la fonctionnaliser au niveau de l'imidazole par un atome d'azote,¹³⁶ car la coordination est bidentate N,N lorsque l'histidine est liée à la molécule biologiquement active par une liaison peptidique en position N-terminale.⁹ Une nouvelle approche impliquant le motif stable $ReOX_2$ et le fragment histidine comme ligand bifonctionnel pourrait ainsi être envisagée.

7.3 Complexes avec la méthionine

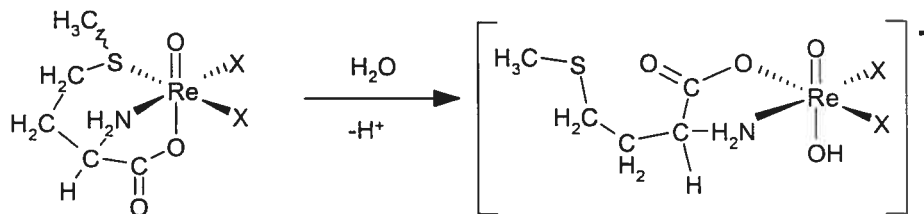
Nous nous sommes également intéressés à la méthionine car cet acide aminé constitue un bon moyen d'introduire un atome de soufre déjà protégé dans

la sphère de coordination. La réaction des précurseurs *mer*-ReOX₂(OPPh₃)(Me₂S) avec un équivalent de méthionine produit les espèces ReOX₂(met-S,N,O) dont la structure est similaire à celle du complexe ReOX₂(his) (chapitre 3). Cependant, la méthionine contient un groupement prochiral -SCH₃. En effet, la coordination de ce ligand au rhénium crée un centre chiral autour de l'atome de soufre et deux diastéréoisomères^{†††} sont obtenus :



La spectroscopie RMN ¹H à la température de la pièce montre un échange rapide entre ces deux diastéréoisomères. L'énergie associée à cette inversion, $\Delta G^{\#}_{297}$, est de 60,0 kJ/mol, une valeur comparable à celles obtenues pour des systèmes similaires.¹³⁷⁻¹⁴² Les structures cristallographiques de chacun de ces diastéréoisomères ont été obtenues.

Lorsque les composés ReOX₂(met-S,N,O) sont mis en solution contenant des traces d'eau, l'espèce ReO(OH)X₂(met-N,O) est formée, montrant ainsi une grande labilité du groupement thioéther :



^{†††} Dans ce cas-ci, l'appellation *syn* et *anti* se réfère à l'orientation du groupement méthyle par rapport à la liaison Re=O.

Cette réaction est accélérée en présence d'un accepteur de protons comme des dérivés de la pyridine. Des complexes contenant ces ligands sont d'ailleurs formés lorsque les complexes $\text{ReOX}_2(\text{met-S,N,O})$ se retrouvent en présence de dérivés de la pyridine. Ceci pourrait expliquer l'absence de formation de dimères à ponts oxo comme c'était le cas pour l'histidine. La labilité du groupement thioéther n'est pas surprenante, puisque le groupement diméthylsulfure est facilement déplacé dans le précurseur $\text{mer-ReOX}_3(\text{OPPh}_3)(\text{Me}_2\text{S})$.

La méthionine ne donne aucun complexe disubstitué avec le rhénium et aucun composé intéressant avec le technétium. La grande labilité du groupement thioéther, de même que la formation d'isomères rendent ce ligand moins intéressant dans une optique d'utilisation en radiopharmacie, puisqu'il est fort peu probable que la coordination au rhénium reste intacte en milieu biologique et que la formation d'isomères ayant des propriétés différentes n'est pas désirée.

7.4 Remarques concernant l'aspect radiopharmaceutique et développements futurs

Les complexes synthétisés en vue d'une application en radiopharmacie doivent rencontrer plusieurs exigences. Premièrement, ces derniers doivent être obtenus à partir du perrhénate ou du pertechnétate dans le même milieu réactionnel (réactions « one-pot »). En effet, les hôpitaux disposent uniquement de ces précurseurs pour les isotopes $^{99\text{m}}\text{Tc}$ et $^{186,188}\text{Re}$. La formation d'isomères doit être évitée le plus possible puisque ces derniers possèdent des propriétés distinctes, menant ainsi à une biodistribution différente. Les complexes doivent également être stables en milieu aqueux à des concentrations très faibles. D'autres exigences comme l'efficacité du marquage, la pharmacocinétique et la compétition avec d'autres ligands potentiels présents (par exemple dans le corps humain ou dans le tampon) doivent également être considérées.

Bien que nous ayons obtenu des complexes stables $\text{MOX}_2(\text{his})$ et $\text{ReOX}_2(\text{his-aa})$, nous sommes loin d'une application en radiopharmacie, puisque ces composés devront d'abord être facilement obtenus à partir des permétallates. De plus, leur stabilité en milieu aqueux est limitée. Au niveau du technétium, le précurseur $\text{NBu}_4[{}^{99}\text{TcOCl}_4]$ est facilement obtenu à partir du pertechnétate et un « kit » $[{}^{99\text{m}}\text{TcO}_4]^-$, HX et histidine pourrait être envisagé en effectuant divers essais pour optimiser les quantités et le milieu réactionnel. D'ailleurs, des essais de réactivité de l'histidine et des dipeptides avec le technétium-99m dans des conditions retrouvées en milieu hospitalier ont montré certains résultats intéressants avec le motif $[{}^{99\text{m}}\text{TcO}]^{+3}$. Au niveau du rhénium, des essais préliminaires ont montré la formation du complexe $\text{ReOCl}_2(\text{his})$ lorsque le précurseur $[\text{ReOCl}_4]^-$ est mis en présence du ligand.

Le ligand méthionine est moins intéressant en raison de la formation d'isomères et de la labilité du groupement thioéther. Néanmoins, dans certaines situations, il pourrait être avantageux d'obtenir un complexe ayant un groupement labile afin, par exemple, que ce dernier soit éliminé rapidement. L'étude de la réactivité des complexes $\text{ReOX}_2(\text{met})$ pourrait être poussée plus loin en essayant de déterminer dans quelles conditions précises il y aurait coordination ou déplacement du groupement thioéther. Cette simple modification change ainsi les propriétés du complexe ou même la charge car l'espèce $[\text{ReO}(\text{OH})\text{X}_2(\text{met-N,O})]^-$ est anionique comparativement au composé neutre $\text{ReOX}_2(\text{met-S,N,O})$. D'autres tentatives de coordination de la méthionine au technétium pourraient également être envisagées.

Des essais de complexation de l'histidine avec le motif $[{}^{99\text{m}}\text{TcN}]^{+2}$ ont montré des résultats très prometteurs. En effet, un composé TcN-his est obtenu avec une grande pureté radiochimique et un rendement élevé. Comme la structure de ce composé est inconnue, des essais au niveau du technétium-99 devraient être effectués dans les mêmes conditions que celles utilisées à l'hôpital Purpan. En plus de connaître la nature du complexe TcN-his , ces essais permettraient également

d'éclaircir ce qui se produit dans le milieu employé (tampon et mélange réactionnel) où plusieurs ligands potentiels pour le technétium sont présents. Des essais pourront également être effectués en utilisant les complexes $[\text{ReNX}_4]^-$, par exemple. Ceci donnerait une nouvelle direction à la chimie Tc,Re-acide aminé et pourrait permettre la formation de complexes contenant le motif MNX_2 qui pourraient montrer une meilleure stabilité en milieu aqueux. Finalement, des degrés d'oxydation plus bas que V pourraient également être envisagés.

Références

- 1) Jurisson, S. S.; Lydon, J. D. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2205-2218.
- 2) Dilworth, J. R.; Parrott, S. J. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 43-55.
- 3) Shannon, D. *Acta Crystallogr.* **1976**, *A32*, 751-767.
- 4) Deutsch, E.; Libson, K.; Vanderheyden, J.-L.; Ketring, A. R.; Maxon, H. R. *Nucl. Med. Biol.* **1986**, *13*, 465-477.
- 5) Ellis, J. E.; Faltynek, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1801-1808.
- 6) Pickett, C. J.; Pletcher, D. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1975**, *10*, 879-886.
- 7) Ellis, J. E.; Flom, E. A. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *99*, 263-268.
- 8) Hileman, J. C.; Huggins, D. K.; Kaesz, H. D. *Inorg. Chem.* **1962**, *1*, 933-938.
- 9) Alberto, R.; Schibli, R.; Waibel, R.; Abram, U.; Schubiger, A. P. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *192*, 901-919.
- 10) Holman, B. L.; Jones, A. G.; Lister-James, J.; Davison, A.; Abrams, M. J.; Kirschenbaum, J. M.; Tubeh, S. S.; English, R. J. *J. Nucl. Med.* **1984**, *25*, 1350-1355.
- 11) Conner, K. A.; Walton, R. A. *Rhenium*; Wilkinson, G., Gillard, R. D. and McCleverty, J. A., Ed.; Pergamon Press: Toronto, Canada, 1987; Vol. 4, pp 126-204.
- 12) Fergusson, J. E.; Hickford, J. H. *Aust. J. Chem.* **1970**, *23*, 453-461.
- 13) Fergusson, J. E.; Nyholm, J. E. *Nature* **1959**, *183*, 1039-1040.
- 14) Mazzi, U.; Clemente, D. A.; Bandoli, G.; Magon, L.; Orio, A. A. *Inorg. Chem.* **1977**, *16*, 1042-1048.
- 15) Rochon, F. D.; Melanson, R.; Kong, P.-C. *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 2183-2187.
- 16) Archer, C. M.; Dilworth, J. R.; Thompson, R. M.; McPartlin, M.; Povey, D. C.; Kelly, J. D. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1993**, 461-466.

- 17) Cotton, F. A.; Haefner, S. C.; Sattelberger, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5486-5487.
- 18) Okamoto, K.-I.; FChen, B.; Kirchhoff, J. R.; Ho, D. M.; Elder, R. C.; Heineman, W. R.; Deutsch, E.; Heeg, M. J. *Polyhedron* **1993**, *12*, 1559-1568.
- 19) Chatt, J.; Dilworth, J. R.; Leigh, G. J. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1973**, 612-618.
- 20) Jones, A. G.; Davison, A. *Appl. Radiat. Isot.* **1982**, *33*, 867-874.
- 21) Melnik, M.; Van Lier, J. E. *Coord. Chem. Rev.* **1987**, *77*, 275-324.
- 22) Bandoli, G.; Dolmella, A.; Porchia, M.; Refosco, F.; Tisato, F. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *214*, 43-90.
- 23) Malyusz, T.; Preetz, W. Z. *Anor. Allg. Chem.* **1006**, *622*, 1006-1010.
- 24) Rouchias, G. *Coord. Chem. Rev.* **1974**, *74*, 531-566.
- 25) Rouschias, G.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A* **1967**, 993-1000.
- 26) Fortin, S.; Beauchamp, A. L. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 105-112.
- 27) Papagiannopoulou, D.; Pirmettis, I. C.; Pelecanou, M.; Tsoukalas, C.; Raptopoulou, C. P.; Terzis, A.; Chiotellis, E.; Papadopoulos, M. *Inorg. Chim. Acta* **2003**, *346*, 270-274.
- 28) Gambino, D.; Otero, L.; Kremer, E.; Piro, O. E.; Castellano, E. E. *Polyhedron* **1997**, *16*, 2263-2270.
- 29) Gambino, D.; Benitez, J.; Otero, L.; Kremer, E.; Baran, E. J.; Piro, O. E. *Polyhedron* **1999**, *18*, 2099-2107.
- 30) Abrams, M. J.; Brenner, D.; Davison, A.; Jones, A. G. *Inorg. Chim. Acta* **1983**, *77*, L127-L128.
- 31) Abrams, M. J.; Davison, A.; Faggiani, R.; Jones, A. G.; Lock, C. J. L. *Inorg. Chem* **1984**, *23*, 3284-3288.
- 32) Rochon, F. D.; Melanson, R.; Kong, P.-C. *Acta Crystallogr.* **1990**, *C46*, 571-576.

- 33) Colton, R.; Levitus, R.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc.* **1960**, 4121-4126.
- 34) Treher, E. N.; Francesconi, L. C.; Gougoutas, J. Z.; Malley, M. F.; Nunn, A. D. *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 3411-3416.
- 35) Liu, S.; Edwards, D. S. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2235-2268.
- 36) Pietzsch, H. J.; Seifert, S.; Syhre, R.; Tisato, F.; Refosco, F.; Leibnitz, P.; Spies, H. *Bioconjugate Chem.* **2003**, *14*, 136-143.
- 37) Pietzsch, H. J.; Tisato, F.; Refosco, F.; Leibnitz, P.; Drews, A.; Seifert, S.; Spies, H. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 59-64.
- 38) Santé Canada *Liste des avis de conformité*; Santé Canada, 2004; http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/index_drugs_noc_f.html.
- 39) Jurisson, S.; Berning, D.; Jia, W.; Ma, D. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1137-1156.
- 40) Boyd, R. E. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **1982**, *33*, 801-809.
- 41) Liu, W.; Welch, T. W.; Thorp, H. H. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 4044-4045.
- 42) Bélanger, S.; Beauchamp, A. L. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 7836-7844.
- 43) Nugent, W. A.; Mayer, J. M. *Metal-Ligand Multiple Bonds: The Chemistry of Transition Metal Complexes Containing Oxo, Nitrido, Imido, Alkylidene, or Alkylidyne Ligands*; John Wiley & Sons: New York, 1988.
- 44) Lis, T.; Jezowska-Trzebiatowska, B. *Acta Crystallogr.* **1977**, *B33*, 1248-1250.
- 45) Cotton, F. A.; Robinson, W. R.; Walton, R. A. *Inorg. Chem.* **1967**, *6*, 223-228.
- 46) Cambridge Crystallographic Data Centre *Cambridge Structural Database*; 5.24 ed.; Cambridge Crystallographic Data Centre: Cambridge, England, 2004.
- 47) Johnson, N. P.; Lock, C. J. L.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc.* **1964**, 1054-1066.
- 48) Ondracek, A. L.; Fanwick, P. E.; Walton, R. A. *Inorg. Chim. Acta* **1998**, *267*, 123-126.

- 49) Smith, K. J.; Ondracek, A. L.; Gruhn, N. E.; Lichtenberger, D. L.; Fanwick, P. E.; Walton, R. A. *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *300*, 23-31.
- 50) Sergienko, V. S.; Porai-Koshits, M. A.; Mistryukov, V. E.; Kotegov, K. V. *Koord. Khim.* **1982**, *8*, 230-235.
- 51) Brewer, J. C.; Gray, H. B. *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 3334-3336.
- 52) Chakravorti, M. C. *Inorg. Synth.* **1982**, *21*, 116-118.
- 53) Ram, M. S.; Hupp, J. T. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 130-133.
- 54) Ciani, G. F.; D'Alfonso, G.; Romiti, P.; Sironi, A.; Freni, M. *Inorg. Chim. Acta* **1983**, *72*, 29-37.
- 55) Grove, D. E.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1224-1230.
- 56) Bryan, J. C.; Stenkamp, R. E.; Tulip, T. H.; Mayer, J. M. *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 2283-2288.
- 57) Hansen, L.; Lipowska, M.; Taylor, A.; Marzilli, L. G. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 3579-3580.
- 58) Fortin, S.; Beauchamp, A. L. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 4886-4893.
- 59) Gambino, D.; Kremer, E.; Baran, E. J.; Momburu, A.; Suescum, L.; Mariezcurrena, R.; Kieninger, M.; Ventura, O. N. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1999**, *625*, 813-819.
- 60) Rochon, F. D.; Melanson, R.; Kong, P.-C. *Inorg. Chim. Acta* **1992**, *194*, 43-50.
- 61) Rochon, F. D.; Melanson, R.; Kong, P. C. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 87-92.
- 62) Davison, A.; Trop, H. S.; Depamphilis, B. V.; Jones, A. G. *Inorg. Synth.* **1982**, *21*, 160-162.
- 63) Leonard, J. P.; Nowotnik, D. P.; Neirinckx, R. D. *J. Nucl. Med.* **1986**, *27*, 1819-1823.
- 64) Walovitch, R. C.; Hill, T. C.; Garrity, S. T.; Cheesman, E. H.; Burgess, B. A.; O'Leary, D. H.; Watson, A. D.; Ganey, M. V.; Morgan, R. A.; Williams, S. J. *J. Nucl. Med.* **1989**, *30*, 1892-1901.

- 65) Kelly, J. D.; Forster, A. M.; Higley, B.; Archer, C. M.; Booker, F. S.; Canning, L. R.; Chiu, K. W.; Edwards, B.; Gill, H. K.; McPartlin, M. J. *Nucl. Med.* **1993**, *34*, 222-227.
- 66) Loberg, M.; Cooper, M.; Harvey, E.; Callery, P.; Faith, W. J. *Nucl. Med.* **1976**, *17*, 633-638.
- 67) Fritzbeg, A. R.; Kasina, S.; Eshima, D.; Johnson, D. L. *J. Nucl. Med.* **1986**, *27*, 111-116.
- 68) Heeg, M. J.; Jurisson, S. S. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 1053-1060.
- 69) Blower, P. J.; Singh, J.; Clarke, S. E. M.; Bisundan, M. M.; Went, M. J. *J. Nucl. Med.* **1990**, *31*, 768.
- 70) Nicholson, T.; Cook, J.; Davison, A.; Rose, D. J.; Maresca, K. P.; Zubieta, J. A.; Jones, A. G. *Inorg. Chim. Acta* **1996**, *252*, 421-426.
- 71) Rose, D. J.; Maresca, K. P.; Nicholson, T.; Davison, A.; Jones, A. G.; Babich, J.; Fischman, A.; Graham, W.; Debord, J. R. D.; Zubieta, J. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 2701-2716.
- 72) Hirschkuhna, M.; Nicholson, T.; Davison, A.; Davis, W. M.; Jones, A. G. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 3237-3241.
- 73) Edwards, D. S.; Liu, S.; Barrett, J. A.; Harris, A. R.; Looby, R. J.; Ziegler, M. C.; Heminway, S. J.; Carroll, T. R. *Bioconjugate Chem.* **1997**, *8*, 146-154.
- 74) Seifert, S.; Pietzsch, H. J.; Scheunemann, M.; Spies, H.; Syhre, R.; Johannsen, B. *Applied Radiat. Isot.* **1998**, *49*, 5-11.
- 75) Xu, L.; Lowe, M. P.; Rettig, S. J.; Orvig, C. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 4623-4626.
- 76) Listerjames, J.; Knight, L. C.; Maurer, A. H.; Bush, L. R.; Moyer, B. R.; Dean, R. T. *J. Nucl. Med.* **1996**, *37*, 775-781.

- 77) Solomon, H. F.; Derian, C. K.; Beblavy, M.; Jester, D.; Santulll, R.; Pike, M.; Kroon, D.; Hoey, K.; Fischman, A. J. *J. Nucl. Med.* **1994**, *35*, 45P (abstract 172).
- 78) Vallabhajosula, S.; Moyer, B. R.; Listerjames, J.; McBride, B. J.; Lipszyc, H.; Lee, H.; Bastidas, D.; Dean, R. T. *J. Nucl. Med.* **1996**, *37*, 1016-1022.
- 79) Alberto, R.; Ortner, K.; Wheatley, N.; Schibli, R.; Schubiger, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3135-3136.
- 80) Hoepping, A.; Reigys, M.; Brust, P.; Seifert, S.; Spies, H.; Alberto, R.; Johannsen, B. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4429-4432.
- 81) Alberto, R. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2003**, *30*, 1299-1302.
- 82) Welch, M. J. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2003**, *30*, 1302-1304.
- 83) Schibli, R.; Schubiger, P. A. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2002**, *29*, 1529-1542.
- 84) Hom, R. K.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6290-6297.
- 85) Knapp, F. F.; Beets, A. L.; Guhlke, S.; Zamora, P. O.; Bender, H.; Palmedo, H.; Biersack, H. J. *Anticancer Res.* **1997**, *17*, 1783-1795.
- 86) Sladkov, A. M.; Vasneva, N. A.; Johansson, A. A.; Derunov, V. V. *Inorg. Chim. Acta* **1977**, *25*, L97-L99.
- 87) Derunov, V. V.; Konstantinov, P. A.; Vasneva, N. A.; Sladkov, A. M.; Ioganson, A. A. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1978**, *239*, 1107-1109.
- 88) Ioganson, A. A.; Derunov, V. V.; Sladkov, A. M.; Vasneva, N. A. *Zh. Obsh. Khim.* **1979**, *49*, 1438-1443.
- 89) Kovalev, Y. G.; Ioganson, A. A. *Zh. Obsh. Khim.* **1987**, *57*, 1939-1943.
- 90) Meder, H.-J.; Beck, W. Z. *Naturforsch.* **1986**, *41b*, 1247-1254.
- 91) Lin, R. J.; Lin, K. S.; Chang, I. J. *Inorg. Chim. Acta* **1996**, *242*, 179-183.
- 92) Romiti, P.; Freni, M.; D'Alfonso, G. *Gazz. Chim. Ital.* **1977**, *107*, 497-498.
- 93) Arkowska, A.; Wojciechowski, W. *Bull. Acad. Pol. Sci. Sér. Sci. Chim.* **1979**, *27*, 963-972.

- 94) Franklin, K. J.; Howard-Lock, H. E.; Lock, C. J. L. *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 1941-1946.
- 95) Johnson, D. L.; Fritzberg, A. R.; Hawkins, B. L.; Kasina, S.; Eshima, D. *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 4204-4207.
- 96) Chatterjee, M.; Achari, B.; Das, S.; Banerjee, R.; Chakrabarti, C.; Dattagupta, J. K.; Banerjee, S. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 5424-5430.
- 97) Konno, T.; Shimazaki, Y.; Kawai, M.; Hirotsu, M. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 4250-4256.
- 98) Marchi, A.; Rossi, R.; Marvelli, L.; Bertolasi, V. *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 4673-4674.
- 99) Kirsch, S.; Noll, B.; Scheller, D.; Klostermann, K.; Leibnitz, P.; Spies, H.; Johannsen, B. *Forschungszent. Rossendorf* **1996**, *FZR-122*, 110-114.
- 100) Kirsch, S.; Noll, B.; Spies, H.; Leibnitz, P.; Scheller, D.; Johannsen, B. *Forschungszent. Rossendorf* **1997**, *FZR-165*, 50-55.
- 101) Kirsch, S.; Jankowsky, R.; Leibnitz, P.; Spies, H.; Johannsen, B. *J. Biol. Inorg. Chem.* **1999**, *4*, 48-55.
- 102) Kirsch, S.; Noll, B.; Spies, H.; Leibnitz, P.; Scheller, D.; Krueger, T.; Johannsen, B. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 455-460.
- 103) Hansen, L.; Xu, X. L.; Yue, K. T.; Kuklennyik, Z.; Taylor, A.; Marzilli, L. G. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 1958-1966.
- 104) Melian, C.; Kremer, C.; Suescun, L.; Mombru, A.; Mariezcurrena, R.; Kremer, E. *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *306*, 70-77.
- 105) Schibli, R.; La Bella, R.; Alberto, R.; Garcia-Garayoa, E.; Ortner, K.; Abram, U.; Schubiger, P. A. *Bioconjugate Chem.* **2000**, *11*, 345-351.
- 106) Chattopadhyay, M.; Banerjee, S. *J. Inorg. Biochem.* **1988**, *34*, 25-40.
- 107) Chakravarty, M.; Sanyal, S.; Banerjee, S. *J. Inorg. Biochem.* **1990**, *39*, 43-57.
- 108) Despopoulos, A. *J. Theor. Biol.* **1965**, *8*, 163-192.

- 109) Benhaim, S.; Kahn, D.; Weiner, G. J.; Madsen, M. T.; Waxman, A. D.; Williams, C. M.; Clarkepearson, D. L.; Coleman, R. E.; Maguire, R. T. *Nucl. Med. Biol.* **1994**, *21*, 131-142.
- 110) Papachristou, M.; Pirmettis, I.; Siatra-Papastaikoudi, T.; Pelecanou, M.; Tsoukalas, C.; Raptopoulou, C. P.; Terzis, A.; Chiotellis, E.; Papadopoulos, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, *20*, 3826-3830.
- 111) Fackler, P. H.; Lindsay, M. J.; Clarke, M. J.; Kastner, M. E. *Inorg. Chim. Acta* **1985**, *109*, 39-49.
- 112) Bélanger, S.; Beauchamp, A. L. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 3640-3647.
- 113) Lebuis, A. M.; Young, J. M. C.; Beauchamp, A. L. *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 2070-2078.
- 114) Linder, K. E.; Chan, Y. W.; Cyr, J. E.; Nowotnik, D. P.; Eckelman, W. C.; Nunn, A. D. *Bioconjugate Chem.* **1993**, *4*, 326-333.
- 115) Linder, K. E.; Chan, Y. W.; Cyr, J. E.; Malley, M. F.; Nowotnik, D. P.; Nunn, A. D. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 9-17.
- 116) Bard, A. J.; Faulkner, L. R. *Électrochimie. Principes, méthodes et applications*; Masson: Paris, 1983, p. 239-258.
- 117) Albery, W. J.; Hitchman, M. L. *Ring-disk Electrodes*; Clarendon Press: Oxford, 1971, p. 78-83.
- 118) Bard, A. J.; Faulkner, R. L. *Electrochemical methods*; John Wiley & Sons: New York, 1980, p. 143.
- 119) Bélanger, S. Thèse de Ph.D. Université de Montréal: Montréal, Québec, 1997.
- 120) Amatore, C.; Jutand, A.; Thouin, L.; Verpeaux, J.-N. *L'actualité Chimique* 1998; Vol. 8-9, p. 43-62.
- 121) Bard, A. J.; Faulkner, L. R. *Électrochimie. Principes, méthodes et applications*; Masson: Paris, 1983, p. 150-158.

- 122) Bard, A. J.; Faulkner, R. L. *Electrochemical Methods*; John Wiley & Sons: New York, 1980, p. 288.
- 123) Pipes, D. W.; Meyer, T. J. *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 3256-3262.
- 124) Brewer, J. C. Thèse de Ph.D. California Institute of Technology: Pasaneda, California, 1991.
- 125) Ram, M. S.; Jones, L. M.; Ward, H. J.; Wong, Y. H.; Johnson, C. S.; Subramanian, P.; Hupp, J. T. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 2928-2938.
- 126) Ram, M. S.; Johnson, C. S.; Blackbourn, R. L.; Hupp, J. T. *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 238-244.
- 127) Cerda, M. F.; Obal, G.; Mendez, E.; Zinola, C. F.; Kremer, C.; Martins, M. E.; C.-Luna, A. M. *J. Colloid Interf. Sci.* **2001**, *236*, 104-107.
- 128) Cerda, M. F.; Mendez, E.; Gancheff, J. S.; Kremer, C.; C.-Luna, A. M. *Inorg. Chem. Commun.* **2003**, *6*, 189-192.
- 129) Battistuzzi, G.; Borsari, M.; Battistuzzi, R. *Polyhedron* **1997**, *16*, 2093-2104.
- 130) Bennett, B. K.; Crevier, T. J.; DuMez, D. D.; Matano, Y.; McNeil, W. S.; Mayer, J. M. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *591*, 96-103.
- 131) Nunes, D.; Domingos, A.; Paulo, A.; Patricio, L.; Santos, I.; Carvalho, M.; Pombeiro, A. J. L. *Inorg. Chim. Acta* **1998**, *271*, 65-74.
- 132) Ram, M. S.; S.-Jones, L. M.; Johnson, C. S.; Zhang, X. L.; Stern, C.; Yoon, D.; Selmarten, D.; Hupp, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1411-1421.
- 133) AcornNMR *NUTS*; 5.084 ed.; Acorn NMR: Livermore, CA, 1995.
- 134) Cambridge Crystallographic Data Centre *Cambridge Structural Database*; 5.24 ed.; Cambridge Crystallographic Data Centre: Cambridge, England, 2002.
- 135) Abram, U.; Braun, M.; Abram, S.; Kirmse, R.; Voigt, A. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 231-238.

- 136) Pak, J. K.; Benny, P.; Spingler, B.; Ortner, K.; Alberto, R. *Chem.-Eur. J.* **2003**, *9*, 2053-2061.
- 137) Abel, E. W.; Bhargava, S. K.; Orrell, K. G. *Prog. Inorg. Chem.* **1984**, *32*, 1-118.
- 138) Ankersmit, H. A.; Witte, P. T.; Kooijman, H.; Lakin, M. T.; Spek, A. L.; Goubitz, K.; Vrieze, K.; Vankoten, G. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 6053-6063.
- 139) Ankersmit, H. A.; Veldman, N.; Spek, A. L.; Eriksen, K.; Goubitz, K.; Vrieze, K.; Vankoten, G. *Inorg. Chim. Acta* **1996**, *252*, 203-219.
- 140) Norman, R. E.; Ranford, J. D.; Sadler, P. J. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 877-888.
- 141) Galbraith, J. A.; Menzel, K. A.; Ratilla, E. M. A.; Kostic, N. M. *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 2073-2078.
- 142) Gummin, D. D.; Ratilla, E. M. A.; Kostic, N. M. *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 2429-2433.

Annexes

- Annexe I** Électrochimie – Matériel supplémentaire
- Annexe II** Essais avec le technétium – Matériel supplémentaire
- Annexe III** Matériel supplémentaire et données cristallographiques additionnelles, article 1.
- Annexe IV** Matériel supplémentaire et données cristallographiques additionnelles, article 2.
- Annexe V** Matériel supplémentaire et données cristallographiques additionnelles, article 3.

Électrochimie – Matériel supplémentaire

- Figure I.1 Voltampérogrammes cycliques du composé $\text{ReOCl}_2(\text{his})$ en oxydation.
- Figure I.2 Voltampérogrammes cycliques du composé $\text{ReOCl}_2(\text{his})$ en réduction.
- Figure I.3 Voltampérogramme cyclique du composé $\text{ReOBr}_2(\text{his})$ mesuré à 0,1 V/s.
- Figure I.4 Voltampérogramme cyclique du composé $\text{ReOCl}_2(\text{met})$ mesuré à 0,1 V/s.
- Figure I.5 Voltampérogramme cyclique du composé $\text{ReOBr}_2(\text{met})$ mesuré à 0,1 V/s.
- Tableau I.1 Voltampérométrie cyclique des composés ReOX_2L en oxydation.
- Tableau I.2 Voltampérométrie linéaire des composés ReOX_2L en oxydation.
- Tableau I.3 Voltampérométrie cyclique des composés ReOCl_2L en réduction.

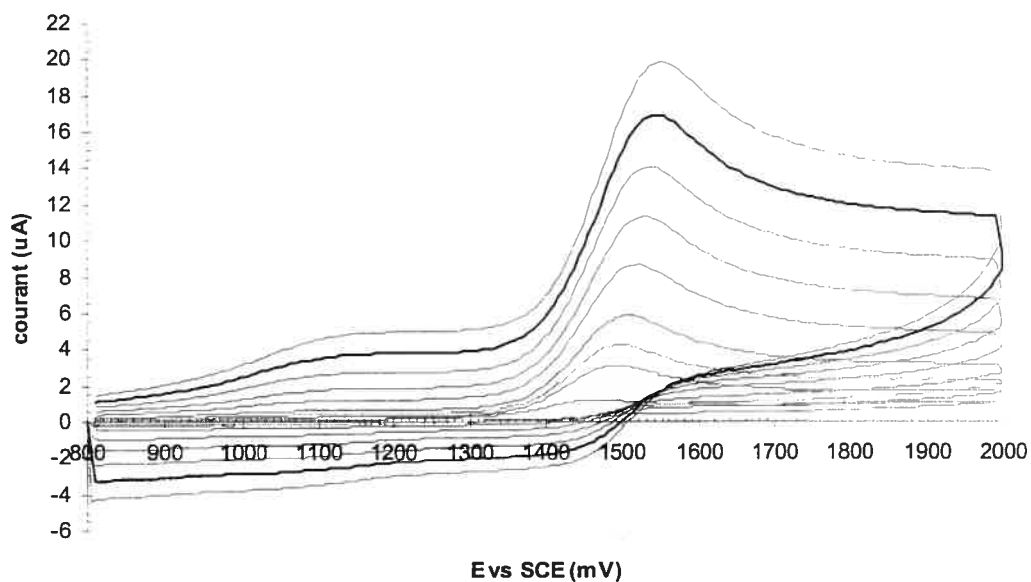


Figure I.1 Voltampérogrammes cycliques du composé $\text{ReOCl}_2(\text{his})$ en oxydation mesurés à des vitesses de 0,1 (i_p le plus faible), 1, 2, 4, 9, 16, 25, 36 et 49 V/s (i_p le plus élevé).

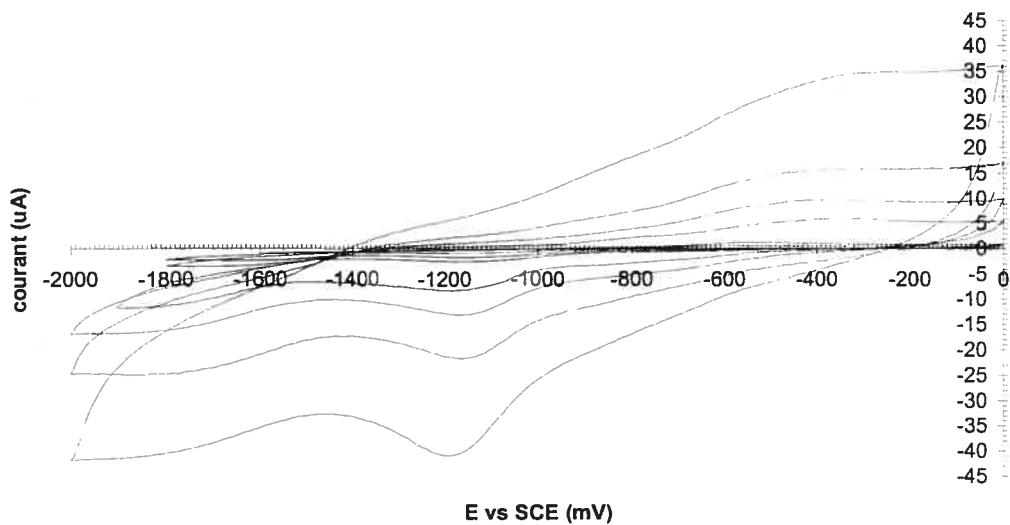


Figure I.2 Voltampérogrammes cycliques du composé $\text{ReOCl}_2(\text{his})$ en réduction mesurés à des vitesses de 0,1 (i_p le plus faible), 1, 2, 25, 50, 100 et 250 V/s (i_p le plus élevé).

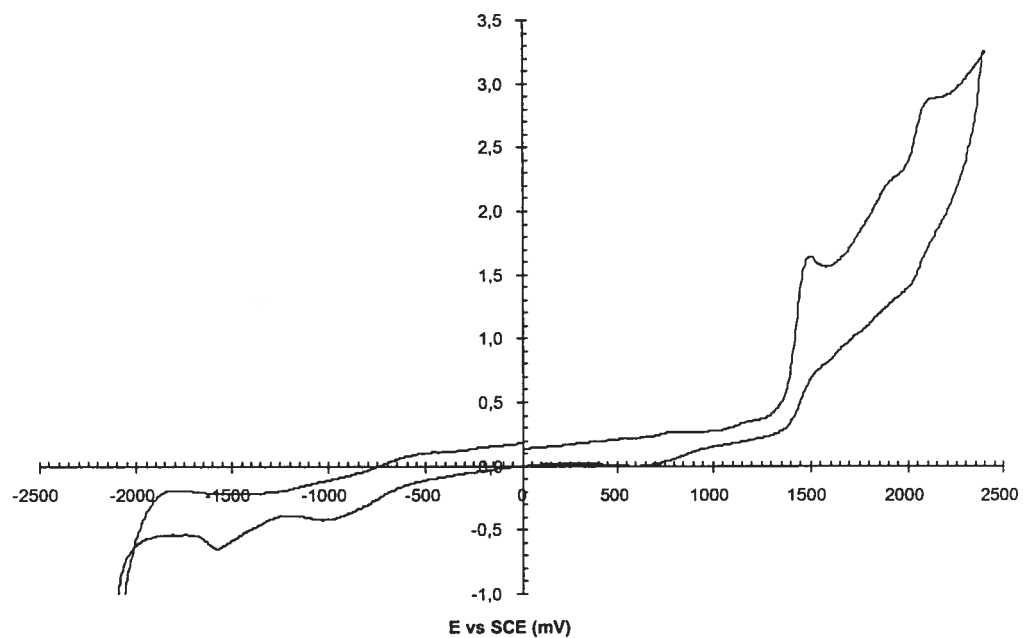


Figure I.3 Voltampérogramme cyclique du composé $\text{ReOBr}_2(\text{his})$ mesuré à 0,1 V/s.

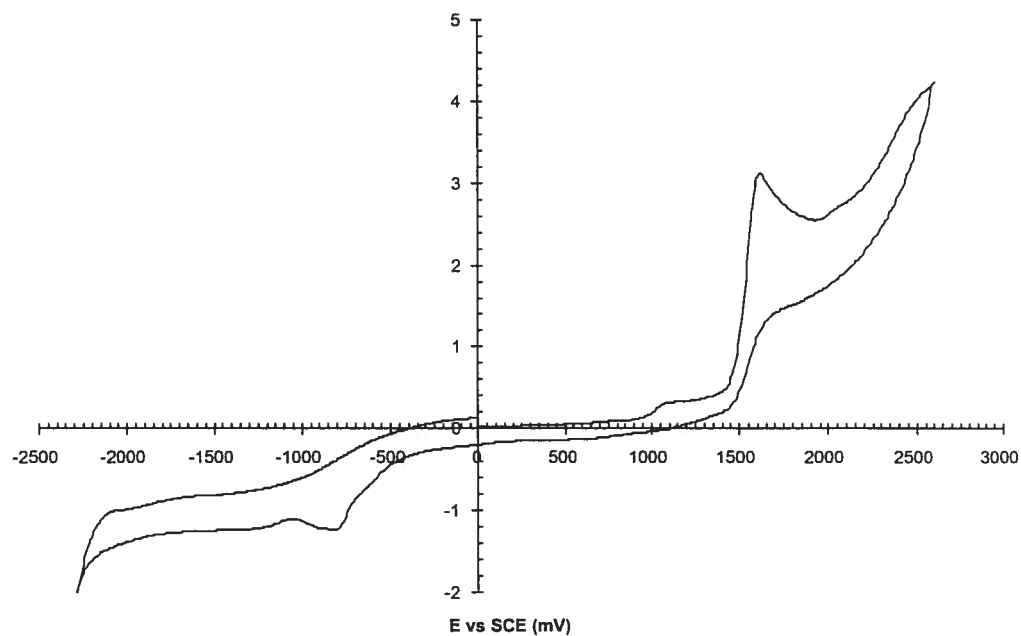


Figure I.4 Voltampérogramme cyclique du composé $\text{ReOCl}_2(\text{met})$ mesuré à 0,1 V/s.

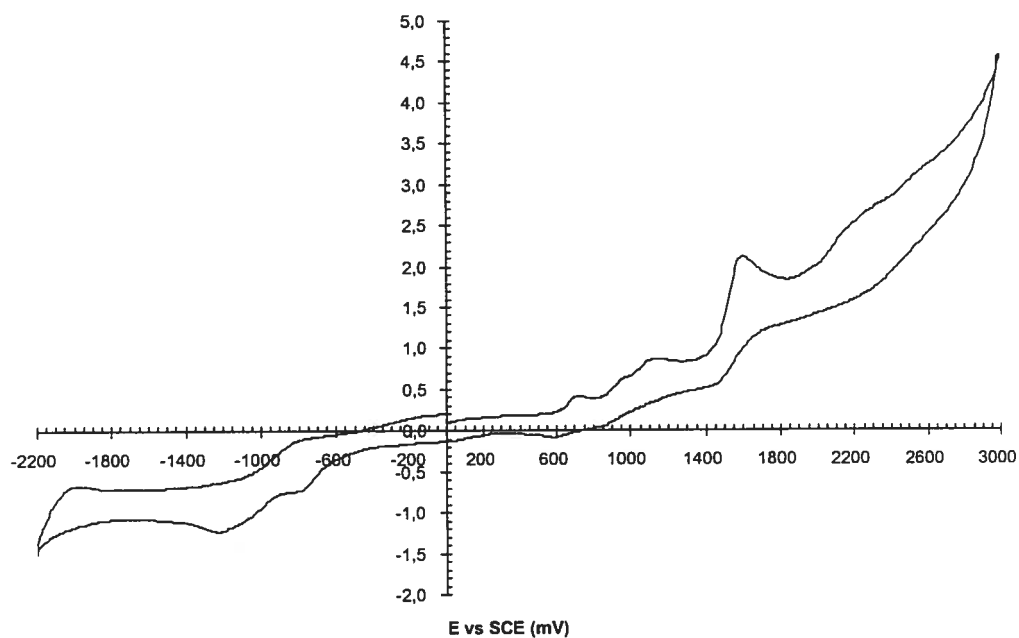


Figure I.5 Voltampérogramme cyclique du composé $\text{ReOBr}_2(\text{met})$ mesuré à 0,1 V/s.

Tableau I.1 Voltampérométrie cyclique des composés ReOX_2L en oxydation.

ReOCl ₂ (his)			ReOBr ₂ (his)			ReOCl ₂ (met)			ReOBr ₂ (met)		
v (V/s)	E _{p, ox} (V)	i _{p, ox} (μA)	v (V/s)	E _{p, ox} (V)	i _{p, ox} (μA)	v (V/s)	E _{p, ox} (V)	i _{p, ox} (μA)	v (V/s)	E _{p, ox} (V)	i _{p, ox} (μA)
0,04	1,453	0,67									
0,1	1,461	1,01	0,1	1,477	0,96	0,1	1,581	1,93	0,1	1,581	1,15
0,2	1,464	1,37	0,2	1,483	1,17	0,2	1,584	2,64	0,2	1,589	1,63
0,4	1,476	1,89	0,4	1,492	1,74	0,4	1,596	3,47	0,4	1,603	2,34
0,7	1,483	2,45	0,7	1,501	2,25	0,7	1,603	4,27	0,7	1,610	3,15
1	1,496	2,95	1	1,509	2,58	1	1,620	4,95	1	1,618	3,77
2	1,507	4,02	2	1,512	3,67	2	1,626	6,91	2	1,619	5,17
4	1,512	5,46	4	1,521	4,62	4	1,639	8,91	4	1,625	7,11
9	1,528	7,87	9	1,534	6,45	9	1,657	12,41	9	1,638	10,87
16	1,533	10,24	16	1,540	8,19	16	1,669	15,26 3,75 ^a	16	1,649	13,14
25	1,539	12,20 3,02 ^a	25	1,545	10,50 2,91 ^a	25	1,679	17,70 3,95 ^a	25	1,657	16,11 5,80 ^a
36	1,547	14,26 3,63 ^a	36	1,547	11,90 3,95 ^a	36	1,691	20,51 4,58 ^a	36	1,663	18,21 7,28 ^a
49	1,555	16,20 4,02 ^a	49	1,555	13,70 4,22 ^a	49	1,700	23,21 5,06 ^a	49	1,675	21,02 8,62 ^a

^a courant du pic retour

Tableau I.2 Voltampérométrie linéaire des composés ReOX_2L en oxydation.

ReOCl ₂ (his)			ReOBr ₂ (his)			ReOCl ₂ (met)			ReOBr ₂ (met)		
ω (rpm)	$E_{1/2}$ (V)	i_d (μA)	ω (rpm)	$E_{1/2}$ (V)	i_d (μA)	ω (rpm)	$E_{1/2}$ (mv)	i_d (μA)	ω (rpm)	$E_{1/2}$ (mv)	i_d (μA)
500	1,390	26,2	500	1,432	31,3	500	1,541	76,4	500	1,543	85,0
1000	1,396	36,0	1000	1,437	40,8	1000	1,552	106,4	1000	1,555	99,9
1500	1,399	43,0	1500	1,443	47,1	1500	1,556	125,2	1500	1,559	106,9
2000	1,404	51,0	2000	1,445	53,9	2000	1,560	142,1	2000	1,565	120,7
			2500	1,447	59,8	2500	1,561	154,7			

Tableau I.3 Voltampérométrie cyclique des composés ReOCl_2L en réduction.

v (V/s)	ReOCl ₂ (his)		v (V/s)	ReOCl ₂ (met)	
	$E_{p, \text{red}}$ (V)	$i_{p, \text{red}}$ (μA)		$E_{p, \text{red}}$ (V)	$i_{p, \text{red}}$ (μA)
0,1	-1,058	-0,33	0,1	-0,807	1,32
1	-1,159	-1,39	1	-0,845	3,43
2	-1,164	-1,80	2	-0,864	3,95
25	-1,179	-6,19	25	-0,889	17,98
50	-1,169	-8,94	50	-0,913	23,76
100	-1,159	-13,50	100	-0,942	33,24
250	-1,193	-20,96	250	-1,000	51,40

Essais avec le technétium – Matériel supplémentaire

II.1 Réaction du précurseur $[\text{NBu}_4][^{99\text{m}}\text{TcOCl}_4]$ avec l'histidine.

Figure II.1 Chromatographie sur couche mince des essais avec le motif $[^{99\text{m}}\text{TcO}]^{+3}$ en utilisant l'éluant basique.

Figure II.2 Chromatographie sur couche mince des essais avec le motif $[^{99\text{m}}\text{TcO}]^{+3}$ en utilisant l'éluant acide.

Figure II.3 Chromatographie sur couche mince des essais avec le motif $[^{99\text{m}}\text{TcN}]^{+2}$ en utilisant l'éluant basique.

Figure II.4 Chromatographie sur couche mince des essais avec le motif $[^{99\text{m}}\text{TcN}]^{+2}$ en utilisant l'éluant acide.

II.1 Réaction du précurseur $[\text{NBu}_4][^{99}\text{TcOCl}_4]$ avec l'histidine

II.1.1 Réaction dans le méthanol

Le précurseur $[\text{NBu}_4][^{99}\text{TcOCl}_4]$ (0,2 mmoles) est mis en solution dans le méthanol (2 mL). Une solution (méthanol, 15 mL) du ligand histidine (31 mg, 0,2 mmoles) est ajoutée par petites portions au précurseur. Le mélange réactionnel de couleur verte est agité à la température de la pièce pour 2 heures et ensuite évaporé sous vide à l'évaporateur rotatif. La spectroscopie RMN ^1H de ce résidu (CD_3OD) montre la présence des composés 1 et 2 (chapitre 6) dans des proportions de 1:1.

II.1.2 Réaction dans l'acétonitrile

Une solution verte est obtenue lors de la dissolution du précurseur $[\text{NBu}_4][^{99}\text{TcOCl}_4]$ (0,1 mmole) dans l'acétonitrile (2 mL). Le ligand histidine (16 mg, 0,1 mmole) est mis en suspension dans le même solvant (10 mL). Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 12 heures. Un précipité vert est ainsi obtenu. Ce dernier est filtré et séché sous vide. La spectroscopie RMN ^1H de ce précipité (CD_3OD) montre la présence des composés 1 et 2 dans des proportions de 1:0.6.

II.1.3 Réaction dans l'éthanol

Le précurseur $[\text{NBu}_4][^{99}\text{TcOCl}_4]$ (0,01 mmole) est dissous dans un minimum d'éthanol absolu et le ligand histidine (0,01 mmole) est mis en suspension dans ce même solvant (5 mL). La solution passe du jaune au vert en 5 minutes pour ensuite former au précipité vert après 40 minutes. Ce dernier est ensuite filtré et séché sous vide. La spectroscopie RMN ^1H de ce précipité (CD_3OD) montre uniquement la présence du composé 2.

II.2 Résultats obtenus en chromatographie sur couche mince

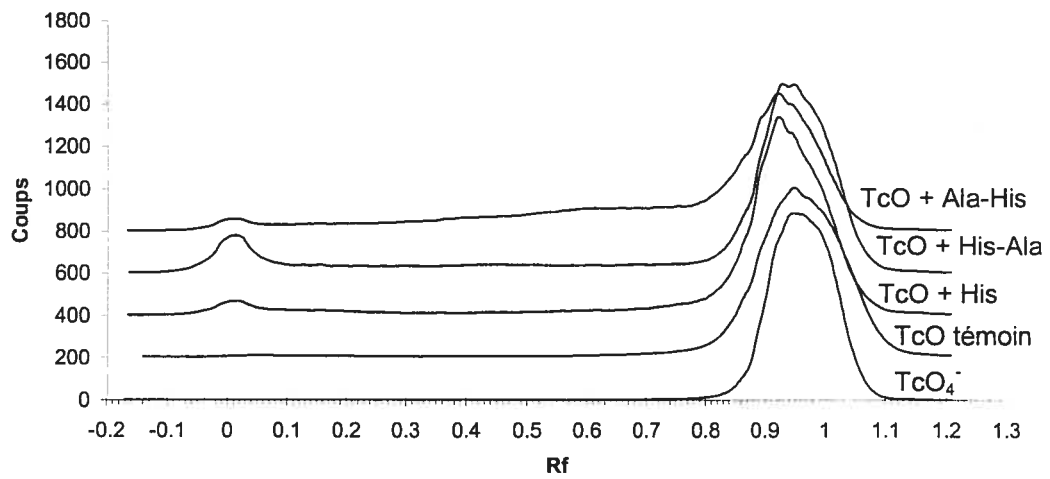


Figure II.1 Chromatographie sur couche mince des essais avec le motif $[^{99m}\text{TcO}]^{+3}$ en utilisant l'éluant basique.

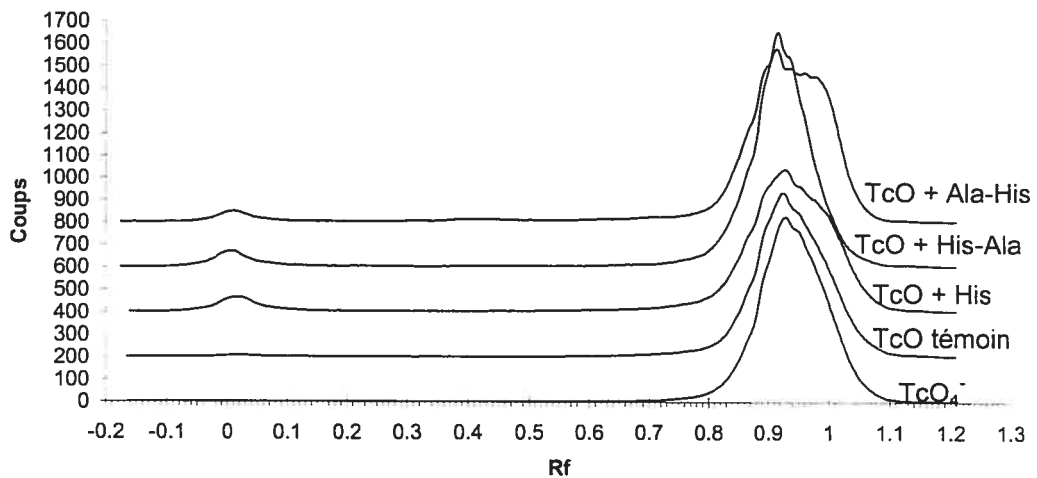


Figure II.2 Chromatographie sur couche mince des essais avec le motif $[^{99m}\text{TcO}]^{+3}$ en utilisant l'éluant acide.

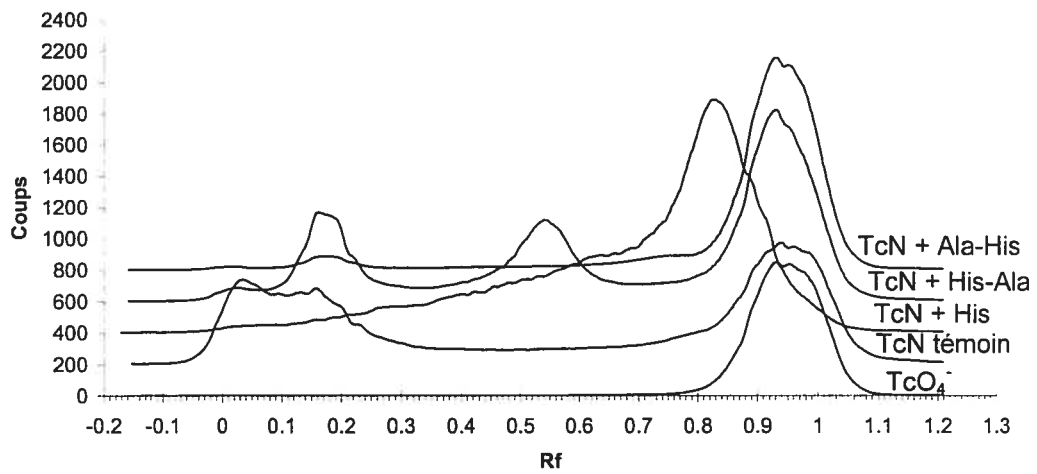


Figure II.3 Chromatographie sur couche mince des essais avec le motif $[^{99m}\text{TcN}]^{+2}$ en utilisant l'éluant basique.

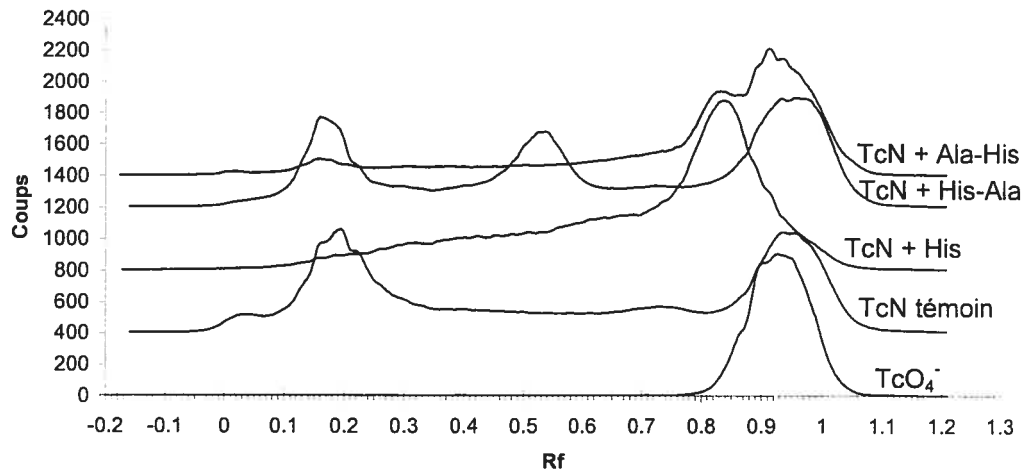


Figure II.4 Chromatographie sur couche mince des essais avec le motif $[^{99m}\text{TcN}]^{+2}$ en utilisant l'éluant acide.

Annexe III

Article 1**« Oxorhenium(V) Complexes with the Non-Sulfur
Containing Amino Acid Histidine. »****Supplementary Material**

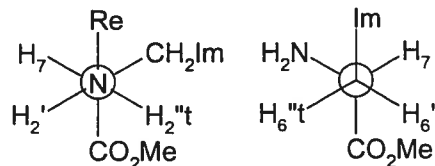
- III.1 ¹H NMR chemical shifts (ppm) and coupling constants (Hz) for ReO(L-cys-S,N,O)(L-cysH-S,N) in CD₃OD.
- III.2 Detailed assignment of the ¹H NMR signals for the oxo-bridged {OReX₂(L-hisMe)}₂(μ-O). compounds.
- Table S-1. IR data and partial tentative assignments.
- Table S-2. Conformation in crystal structures containing N,N bidentate histidine.
- Table S-3. Bond angles (°) in the histidine complexes from the literature.
- Table S-4. Torsion angles in the histidine complexes from the literature.
- Table S-5. Bond angles (°) for the complexes.
- Table S-6. Hydrogen bonds for the monosubstituted complexes.
- Table S-7. Hydrogen bonds for complex **4**.
- Figure S-1 Packing diagram of complex **4**.
- Table S1-1. Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters for (**1**).
- Table S1-2. Anisotropic displacement parameters for (**1**).
- Table S1-3. Hydrogen coordinates and isotropic displacement parameters for (**1**).
- Table S1-4. Distances (Å) and angles (°) for (**1**).
- Table S1-5. Selected torsion angles [°] for (**1**).
- Table S2-1. Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters for (**2**).
- Table S2-2. Anisotropic displacement parameters for (**2**).
- Table S2-3. Hydrogen coordinates and isotropic displacement parameters for (**2**).
- Table S2-4. Distances (Å) and angles (°) for (**2**).
- Table S2-5. Selected torsion angles [°] for (**2**).
- Table S3-1. Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters for (**4**).
- Table S3-2. Anisotropic displacement parameters for (**4**).
- Table S3-3. Hydrogen coordinates and isotropic displacement parameters for (**4**).
- Table S3-4. Distances (Å) and angles (°) for (**4**).
- Table S3-5. Selected torsion angles [°] for (**4**).

III.1 ^1H NMR chemical shifts (ppm) and coupling constants (Hz) for $\text{ReO}(\text{L-cys-S,N,O})(\text{L-cysH-S,N})$ in CD_3OD

$\text{H}_{6/6''}$	$\Delta\nu$	$^2\text{J}(\text{H}_6-\text{H}_{6''})$	H_7	$^3\text{J}(\text{H}_{6/6''}-\text{H}_7)$
3.632 dd; 2.858 dd	464	12.34	4.231 dd	1.32; 3.77
3.467 dd; 3.221 t	148	11.60	3.737 dd	4.87; 12.13

The preference of the bidentate ligand in $\text{ReO}(\text{D-pen-S,N,O})(\text{D-penH-S,N})$ for conformation I was observed in DMSO. Thus, it could not be excluded that the CD_3OD solvent used in the present work be the factor stabilizing conformation III for the $\text{N,N}'$ -bidentate histidine in $[\text{ReO}(\text{L-his})_2]^+$. To check this point, we first considered recording the spectrum of the penicillamine complex in CD_3OD . However, this system would not provide suitable information, since exchange with CD_3OD would remove the N-H signals and the diagnostic $\text{H}_7-(\text{N})\text{H}$ couplings, whereas the presence of the methyl group would preclude the use of the couplings to $\text{H}_6/\text{H}_{6''}$ to determine the conformation. Consequently, we turned to the corresponding cysteine complex $\text{ReO}(\text{L-cys-S,N,O})(\text{L-cysH-S,N})$, whose spectrum in DMSO had been published.^{1,2} We prepared the compound and recorded its spectrum in CD_3OD (data above). The AMX pattern including the higher-field H_7 signal must belong to the bidentate ligand, since it does not correspond to conformation III (P_{III} value calculated from the coupling constants above and eq. 3a slightly negative). The other AMX pattern, which includes the low-field H_7 signal, originates from the tridentate ligand, whose conformation III is consistent with the P_{III} value of 0.97 deduced from the coupling constants. In conclusion, the conformation of the bidentate ligand in $\text{ReO}(\text{L-cys-S,N,O})(\text{L-cysH-S,N})$ is not solvent dependent. This is believed to hold true for $[\text{ReO}(\text{L-his})_2]^+$ as well.

III.2 Detailed assignment of the ^1H NMR signals for the oxo-bridged $\{\text{OReX}_2(\text{L-hisMe})\}_2(\mu\text{-O})$ compounds.



The spectra were taken in DMSO, where the N–H protons are observable. In the crystal, the L-histidine ligands all exhibit conformation I and this conformation is likely retained in solution. As illustrated above, the NH_2 and the CH_2 groups each possess one proton making a *trans* $\text{H}_7\text{-C}_7\text{-(C,N)-H}$ torsion angle leading to a large $\text{H}_7\text{-(C,N)H}$ coupling, whereas the other proton is *gauche* with respect to H_7 and more weakly coupled. Therefore, due to this large $^3\text{J(H-H)}$ *trans* coupling with H_7 combined with $^2\text{J(H-H)}$ geminal coupling, one of the NH_2 protons (labeled $\text{H}_{2'/2''}$) and one of the CH_2 protons ($\text{H}_{6'/6''}$) are expected to be observed as doublets of doublets (or pseudo-triplets if the coupling constants are similar). These protons will be labeled as H_i . The other protons exhibit only weak $^3\text{J(H-H)}$ coupling with H_7 and they will appear as doublets.

The assignments given in Table 3 are based on the signal correlations deduced from the COSY spectrum and selective irradiation. The two sets of imidazole protons ($\text{H}_2/\text{H}_3/\text{H}_4$) are easily identified from the 2D spectrum: the N–H protons occur as sharp signals at ~ 13 ppm, whereas the four ring C–H protons give rise to high intensity singlets in the 7–9 ppm range.

Assigning the aliphatic protons is less straightforward. Each isomer should give a set of five signals: two for the nonequivalent amino protons ($\text{H}_{2'}/\text{H}_{2''}$), two for the methylene protons ($\text{H}_{6'}/\text{H}_{6''}$) and one for H_7 . The triplet at 5.39 ppm and the doublet at 8.90 ppm are assigned to the NH_2 group of one of the molecules, because they are mutually correlated in the 2D spectrum, their J constant (~ 11 Hz) is indicative of geminal coupling,³ and they occur at too low field to correspond to

aliphatic C–H protons. The triplet shows further correlation with a contributor in the 3.4 ppm region obscured by the very strong water resonance. Upon irradiation of the 5.39 ppm signal, the 8.90 ppm doublet turns into a singlet, while the spectrum undergoes changes at 3.45 ppm. Thus, the pseudo-triplet at 3.45 ppm on the low-field tail of the water peak is assigned to H₇. This is further confirmed by irradiating at 3.45 ppm, which causes the 5.39 ppm signal to become a doublet. The NH₂ proton at 5.39 ppm (H_{2''}) must occupy the *anti* position with respect to H₇, since it shows both a geminal coupling with H_{2'} and a large coupling with H₇. The other NH₂ proton at 8.90 ppm (H_{2'}), which is in a *gauche* orientation, appears as a doublet due to geminal coupling only, as expected.

Upon irradiation at 3.45 ppm, the triplet at 3.56 ppm becomes a doublet. Irradiation of the latter signal turns the 3.28 ppm doublet ($J = 16$ Hz), on the high-field tail of the water peak, into a singlet and the 3.45 ppm pseudo-triplet into a doublet. Irradiation at 3.28 ppm, which changes the 3.56 ppm triplet into a doublet, confirms that these two peaks originate from the H_{6'}/H_{6''} protons. As above, the triplet is assigned to H_{6''} which adopts a *trans* orientation with respect to H₇ and leads to a large H_{6''}–H₇ coupling.

A 2D cross peak between the 3.28 ppm signal (H_{6'}) and the H₄ imidazole proton at 7.47 ppm allowed us to determine which of the imidazole units belongs to this ligand. Therefore, with the exception of the O–CH₃ signal, the whole series of signals belonging to this first molecule could be assigned.

The second series of signals was identified by the same procedure, which required less effort, since only one proton interferes with the water peak in the 3.4 ppm region. The 6.94 ppm pseudo-triplet (H_{2''}) is correlated to the 6.87 ppm doublet (H_{2'}) as well as the 4.14 ppm pseudo-triplet (H₇). The latter signal is correlated with the 2.87 ppm doublet of doublets, which also shows coupling with the 3.48 ppm doublet in the tail of the water peak. Again, connection between the imidazole and the aliphatic parts was confirmed from 2D cross peaks between the 7.31 ppm singlet (H₄) and the signals at 3.48 (H_{6'}), 12.99 (H₃) and 8.37 ppm (H₂).

Table S-1. IR data and partial tentative assignments.

	L-HisH	ReOCl ₂ L	ReOBr ₂ L	[ReOL ₂]I	{OReBr ₂ L} ₂ O
$\nu(\text{NH}_3^+)$ [$\nu(\text{NH}_2)$] $\nu(\text{NH})$ {Im}	~3000 vs, br ~2860 s, br	3220 vs 3140 vs 3050 m 2930 m	3200 vs 3120 s 3050 s 2930 s	3220 sh 3120 s,br 3050 sh 2920 s,br	3240 vs 3186 vs 3117 s 2975 w
$\nu_a(\text{CO}_2)$	1632 s	1690 vs	1690 vs	1660 vs,vbr 1620 sh	1712 vs
$\delta_d(\text{NH}_3^+)$ [$\delta(\text{NH}_2)$]	1587 m 1572 m	1590 m	1587 m	1580 sh	1590 w
$\nu(\text{R})$	1500 m	1500 m	1499 m	1500 m	1500 m
$\delta(\text{CH}_3)$ (ester)					1458 w
$\delta(\text{CH}_2) + \nu(\text{R})$	1455 vs	1438 m	1430 m	1465 br	1436 m
$\nu(\text{CO}_2)$	1427 sh 1412 s 1387 sh	1374 m	1372 m	1433 m 1383 m	1383 w 1375 w
w(CH ₂) t(CH ₂)	1340 s 1335 sh	1348 w	1352 vw	1345 w	1333 w
$\nu(\text{R}) + \delta(\text{CH})$ {aa}	1315 m	1308 m	1305 m,sh	1305 m,sh	1319 m
$\delta(\text{CH})$ {Im}	1271 m	1288 m	1288 s	1270 m,sh	1282 s
$\delta(\text{NH})$ {Im}	1247 s	1262 m	1262 m	1260 s 1240 m,sh	1259 s 1248 vs
		1227 w	1219 w		
$\rho(\text{NH}_3^+)$ [$\rho(\text{NH}_2)$]	1222 m	1166 vs, br	1182 m 1168 m	1162 m,vbr	1186 w 1166 w
$\rho(\text{NH}_3^+)$	1140 s				
Skel	1112 m	1125 w	1125 vw		
$\rho(\text{CH}_3)$ (ester)					1095 sh
$\delta(\text{CH})$ {Im}	1088 m	1088 m	1092 m	1083 m	1088 m
$\rho(\text{CH}_2) + \nu(\text{C-C})$	1060 m	1075 w,sh 1038 w	1068 w 1035 w	1038 w	1042 m
$\nu(\text{C-O})$ (ester)					1021 w
$\nu(\text{Re=O})$	980 m	1008 s	1008 s	960 vs	972 w
$\delta(\text{R})$	962 s	988 s	988 s	985 w	955 w
$[\gamma(\text{NH})$ {Im} free]+ skel + 2 $\delta(\text{R})$	924 s 908 sh	929 vw ~910 sh 900 m	928 vw 908 w 898 m	925 vw ~908 w 895 m	922 w 883 w
Skel + $\gamma(\text{CH})$ {Im} + $\rho(\text{CH}_2)$	852 vw 830 m 824 sh 796 s	832 m	862 vw 831 m	850 sh 830 m	860 w 810 vw 796 w

Table S-1 (continued).

$\gamma(\text{NH}) \{\text{Im}\}$		787 w,br 758 w,br	808 w, br 783 w, br	~775 m, br	
$\delta(\text{CO}_2)$	783 s				
$\gamma(\text{CH}) \{\text{Im}\}$	732 m	728 m	720 w	740 m	
O=Re-O-Re=O					712 vs 691 vs 679 vs
w(CO ₂)	682 m	698 w	685 w	690 w	
$\gamma(\text{R})$	655 m	648 w	648 w	646 w	635 w
$\gamma(\text{R})$	625 vs	623 s	622 s	622 s	622 m
		599 m	596 m	592 m	
$\rho(\text{CO}_2)$	537 vs				
		546 m	540 vw		
		502 w	496 w		
		473 m	469 m	477 m	

Table S-2. Conformation in crystal structures containing N,N bidentate histidine.

Complex	Coord	N2-C7- C6-C5	C5-C6- C7-C8	Conf	Ref
{V(L-hisH) ₂ } ₂ O·2H ₂ O	N,N,O	60	-60	III	4
	N,N	72	-52	III	
Co(L-his) ₂ (NO)·H ₂ O	N,N,O	53	-66	III	5
	N,N	-68	170	I	
Cu(H ₂ O) ₂ (D,L-his) ₂ ·2H ₂ O	N,N	-68; 68	-59; 59	III	6
Cu(H ₂ O)(L-his)(L-ala)·H ₂ O	N,N	-68	169	I	7
Cu(H ₂ O)(L-his)(L-ser)·H ₂ O	N,N	-65	169	I	8
Zn(L-his) ₂ ·2H ₂ O	N,N	-71	50	III	9
[Zn(L-hisMe) ₂](BPh ₄)	N,N	68; 60	-55; -60	III	10
Ru(η ⁶ -C ₆ H ₆)Cl(L-hisMe)· CH ₃ OH	N,N	-35	-156	I	11
PdCl ₂ (L-hisMe)	N,N	-68	170	I	12
PdCl ₂ (L-hisH)	N,N	73; -72	-165; 164	I	13
[IrCl(η ⁵ -Cp*)(L-hisH)]Cl	N,N	65	-57	III	14
Pt(L-hisH) ₂	N,N	-72	50	III	15
{Ag(L-his)} _n	N,N	-85	152	I	16
L-hisH		-59; -62; -57	180; 180; 181	I	17,18
L-hisH·HCl·H ₂ O		71	-53	III	19

Table S-3. Bond angles ($^{\circ}$) in the histidine complexes from the literature.

Complex	N1-C5-	C5-C6-	C6-C7-	N2-C7-	C7-C8-	C7-C8-	O2-C8-	C6-C7-
	C6	C7	N2	C8	O3	O2	O3	C8
Ni(his)(NCS)(H ₂ O)	123.6	113.8	110.8	111.2	117.1	117.8	125.0	108.2
Cu(asp)(his)(H ₂ O)	121.7	113.0	110.8	109.4	116.4	116.8	126.6	112.2
Cu(asp)(his)	122.9	114.9	109.3	110.9	117.2	117.4	125.3	109.8
	123.4	112.3	109.9	110.0	116.6	116.0	127.3	112.5
[Cr(his) ₂](NO ₃)	123.4	114.5	110.4	108.5	120.8	115.7	123.5	109.6
	123.3	113.1	110.0	107.7	120.6	116.7	122.7	111.9
Cd(his) ₂	124.3	114.4	109.9	111.1	117.2	117.9	124.9	109.1
[Co(his)(en)Cl]Cl	123.3	114.1	110.7	107.4	121.6	114.8	123.4	108.8
Co(his) ₂	125.9	117.7	109.4	107.2	115.1	119.3	125.5	111.6
	123.3	113.0	113.2	110.9	115.2	113.7	130.6	106.8
Cr(alaOac)(his)	122.8	114.2	110.2	108.3	122.2	114.4	123.3	111.7
Co(his) ₂	123.0	113.7	110.6	111.5	118.4	116.1	125.4	106.7
	121.6	114.3	110.2	109.7	117.2	118.6	124.2	112.3
[Co(his) ₂](ClO ₄)	122.8	113.9	111.0	105.4	119.5	116.1	124.2	111.1
	125.2	113.7	111.4	106.9	122.2	113.9	123.8	109.7
[Co(his) ₂]Br	123.9	112.3	109.7	108.3	121.5	114.6	123.8	109.7
	122.3	111.8	109.5	107.8	120.4	114.8	124.7	108.7
[Cu(his) ₂ (H ₂ O) ₂](NO ₃) ₂	123.3	115.0	114.6	110.4	121.0	120.5	118.4	111.0
Zn(his) ₂	123.6	113.5	110.1	110.8	117.5	119.4	123.2	110.0
VO(NCS) ₂ (his)	122.5	117.1	108.8	108.7	118.6	117.5	123.9	110.2
[Co(NOhis)(en)Cl]	124.7	113.0	110.2	108.3	121.9	115.4	122.6	109.1
Ru(his)(PPh ₃)Cl	125.2	112.9	110.2	109.0	118.2	117.8	123.9	109.1
Co(his)(pen)	122.6	113.6	110.4	109.2	120.1	114.6	125.3	109.5
Cr(his)(pen)	123.4	115.0	110.2	109.9	120.9	115.3	123.9	109.2
Ni(his) ₂	123.1	115.5	109.1	109.4	118.1	117.7	124.1	112.6
	122.4	113.0	110.1	109.1	117.3	119.2	123.6	109.5
{MoO(his)} ₂ (μ-O) ₂	123.5	115.1	111.1	108.9	121.1	115.2	123.6	109.0
	122.8	114.1	108.2	108.0	120.7	114.4	124.9	115.3
{MoO(his)} ₂ (μ-S) ₂	126.9	115.5	109.3	108.7	117.1	117.5	125.2	108.8
	122.1	116.8	111.0	106.5	119.1	115.9	125.0	111.4
Co(his) ₂ (NO ₂)	123.9	112.5	112.4	107.1	122.0	114.5	123.5	109.0
	122.1	111.3	110.7	110.3	112.1	119.0	128.9	110.8
Ni(his) ₂	123.6	113.5	110.3	112.2	119.2	117.2	123.6	109.9
Cr(his)(cys)	122.1	114.2	109.3	109.5	119.9	116.6	123.4	108.4
	123.4	114.4	110.5	107.2	120.6	115.9	123.6	112.6
	121.4	115.4	111.0	107.6	120.4	115.4	124.2	111.8
	122.9	115.6	110.5	109.0	120.3	115.0	124.7	109.2
Cr(asp)(his)	123.3	114.3	107.8	108.7	118.8	117.1	124.1	110.6
[Cr(his) ₂]Cl	124.9	113.7	110.4	109.8	120.5	114.5	124.9	110.1
	122.6	115.3	110.7	108.6	120.7	114.5	124.7	109.6
{V(his)} ₂ (μ-O)	124.3	115.2	109.7	108.9	118.7	115.7	125.5	110.6
	124.5	115.1	109.5	109.2	118.9	115.4	125.7	110.3
	122.7	113.5	110.7	109.6	117.3	117.6	125.1	113.8
	122.8	113.7	110.6	109.4	116.6	117.5	125.8	113.8
	124.0	115.4	109.8	109.0	118.9	116.4	124.7	110.6
	121.7	114.0	109.8	110.6	117.4	117.9	124.7	113.7
	124.4	115.1	109.6	109.0	118.8	115.6	125.6	110.5
	122.8	113.6	110.6	109.6	117.0	117.5	125.4	113.7
Average	123	114	110	109	119	116	124	110

Table S-4. Torsion angles in the histidine complexes from the literature.

REFCODE	Coord	C5-C6- C7-N2	C5-C6- C7-C8	N2-C7- C8-O2	N2-C7- C8-O3	N1-C5- C6-C7	C6-C7- C8-O2	C6-C7- C8-O3
BOPPIF10	N,N,O	60	-60	-23	157	-20	98	-82
BOPPIF10	N,N,O	64	-56	-18	162	-20	103	-77
CDHIST11	N,N,O	79	-43	-23	159	-55	98	-80
CIFPIQ	N,N,O	-53	64	30	-154	17	-90	86
COHIST10	N,N,O	65	-53	-21	158	-22	99	-82
COHIST10	N,N,O	74	-48	-10	163	-27	114	-74
HISZNP	N,N,O	73	-49	-4	176	-42	118	-62
LDHPCO10	N,N,O	54	-66	-20	163	-13	101	-76
LDHPCR10	N,N,O	57	-63	-16	164	-15	105	-75
LHISNI	N,N,O	66	-56	-23	158	-21	99	-80
LHISNI	N,N,O	74	-46	-14	167	-34	106	-72
NIHIST10	N,N,O	68	-57	-14	166	-21	109	-71
VEGBUE	N,N,O	63	-56	-17	165	-26	102	-76
VEGBUE	N,N,O	60	-60	-28	154	-20	94	-85
VEGBUE	N,N,O	61	-59	-24	157	-20	98	-81
VEGBUE	N,N,O	60	-60	-28	154	-26	93	-85
VEGCAL	N,N,O	59	-60	-11	169	-9	107	-73
VEGCEP	N,N,O	-58	64	24	-160	15	-98	79
VEGCEP	N,N,O	-63	57	21	-162	21	-100	77
YICFOF	N,N,O	-57	65	22	-159	17	-102	76
NHISCO10	N,N,O	53	-66	-27	154	-12	95	-84
WEGFIX01	N,N,O	60	-60	-15	166	-14	106	-74
Complex I	N,N,O	67	-52	-24	157	-26	98	-81
Complex II	N,N,O	69	-46	-25	158	-31	90	-87
NHISCO10	N,N	-68	170	173	-5	34	-64	118
WEGFIX01	N,N	73	-51	12	-170	-56	136	-46
HISTCV	N,N	-68	59	15	-165	57	-109	71
HISZND01	N,N	73	-49	172	-10	-47	-66	111
KEYJON	N,N	-35	-156	-176	6	59	-51	131
SETMOT	N,N	65	-57	19	-166	-57	145	-40
VIWSUP	N,N	73	-166	-168	11	-43	69	-112
VIWSUP01	N,N	-72	165	167	-11	41	-68	115
WIJDUO	N,N	-85	152	161	-21	-67	-75	103
ZAXBOP	N,N	67	-55	162	-18	-43	-75	105
ZAXBOP	N,N	60	-60	157	-25	-44	-80	99
Complex III	N,N	-76	165	-4	172	44	117	-67
Complex III	N,N	-66	171	25	-160	48	153	-30
BOLDUB	NH ₂ ,O	-55	-176	23	-162	-76	148	-37
HISTCU10	NH ₂ ,O	-53	-179	19	-164	-65	148	-36
HISTCU10	NH ₂ ,O	-55	-178	20	-165	125	146	-38
ZAXBII	O	53	-66	170	-12	72	-68	109

Table S-5. Bond angles ($^{\circ}$) for the complexes.

	1	2	4
O=Re-O	162.8(3)	163.5(4)	169.4(7); 171.6(5)
N(Im)-Re-X(1)	167.0(2)	167.4(3)	174.7(4); 173.1(4)
NH ₂ -Re-X(2)	160.4(2)	160.9(3)	173.5(4); 171.2(5)
NH ₂ -Re-O	73.2(2)	73.0(4)	83.2(6); 82.0(6)
N(Im)-Re-O	80.0(3)	79.8(3)	87.2(6); 88.8(5)
X(1)-Re-O	87.2(2)	87.8(2)	87.5(4); 87.5(4)
X(2)-Re-O	87.4(2)	88.0(2)	90.8(4); 90.1(3)
NH ₂ -Re=O	90.9(3)	91.7(4)	86.6(6); 89.8(7)
N(Im)-Re=O	93.6(3)	94.0(4)	95.6(7); 89.1(6)
X(1)-Re=O	99.4(3)	98.5(3)	89.6(5); 93.7(4)
X(2)-Re=O	108.7(2)	107.5(3)	99.3(4); 98.1(5)
X(1)-Re-X(2)	86.93(11)	87.05(6)	89.03(8); 91.55(9)
N(Im)-Re-NH ₂	88.9(3)	88.3(4)	90.9(5); 89.5(6)
N(Im)-Re-X(2)	90.4(2)	90.7(3)	91.2(4); 94.3(5)
NH ₂ -Re-X(1)	89.3(2)	89.7(3)	88.3(4); 84.2(4)
C(2)-N(Im)-Re	126.0(8)	125.4(9)	131.3(13); 124.6(15)
C(5)-N(Im)-Re	127.2(6)	125.8(7)	125.2(11); 126.1(13)
C(7)-NH ₂ -Re	109.4(4)	110.5(7)	114.5(10); 122.8(10)
C(8)-O-Re	121.2(5)	121.2(8)	
Re-O-Re			178.1(12); 178.6(10)

Table S-6. Hydrogen bonds for the monosubstituted complexes.

<i>D</i> -H...A	<i>D</i> -H (Å)		H...A (Å)		<i>D</i> ...A (Å)		<i>D</i> -H...A (°)	
	1	2	1	2	1	2	1	2
N(2)-H(2A)...X(1)	0.900	0.900	2.932	3.136	3.727(7)	3.962(10)	148.29	153.59
N(2)-H(2B)...O(4)	0.900	0.900	2.080	2.080	2.976(7)	2.978(11)	173.34	175.78
N(3)-H(3)...O(2)	0.860	0.860	1.999	1.959	2.750(13)	2.750(15)	145.29	152.54
O(4)-H(4A)...O(3)	0.82(1)	0.82(2)	1.94(3)	1.99(2)	2.738(9)	2.777(12)	164(7)	162(3)

Table S-7. Hydrogen bonds for complex 4.

	<i>D</i> -H (Å)	H...A (Å)	<i>D</i> ...A (Å)	<i>D</i> -H...A (°)
N(12)-H(12A)...Br(11)*	0.900	2.529	3.417(14)	169
N(12)-H(12B)...O(21)	0.900	2.206	2.98(2)	144
N(13)-H(13)...O(13)	0.860	2.142	2.91(2)	149
N(22)-H(22A)...O(11)	0.900	2.085	2.98(2)	172
N(22)-H(22B)...Br(21)*	0.900	2.663	3.414(19)	141
N(23)-H(23)...O(24)	0.860	2.013	2.87(2)	171
O(1)-H(1)...Br(11)	0.820	2.407	3.227(1)	178

* Intramolecular

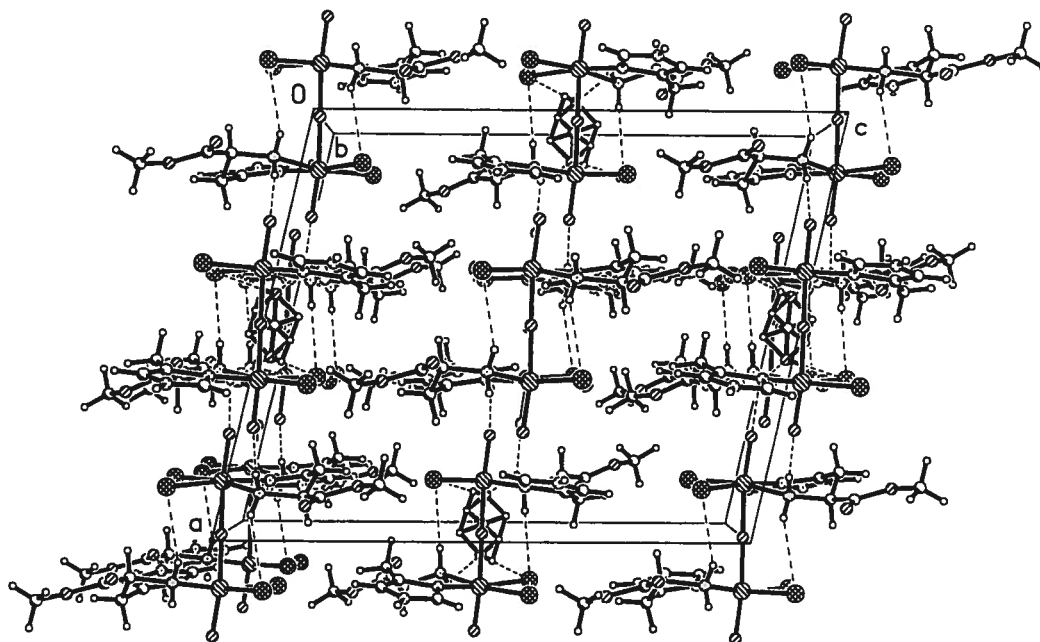


Figure S-1 Packing diagram of complex 4.

All the molecules are packed in the unit cell with their O=Re-O-Re=O backbone roughly parallel to the *a* axis and they form layers parallel to the *ab* plane at $z = 0$ and $1/2$. Efficient use is made of hydrogen bonding: the second amino proton and the imidazole N-H group act as donors, whereas the terminal oxo ligands and the ester carbonyl groups C=O are the acceptors (Table S-7). The lattice also contains a disordered methanol molecule which forms a rather strong O(1)-H...Br(11) hydrogen bond (O...Br distance = 3.227(1) Å).

Table S1-1. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for (1). $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
Re	2944(1)	5918(1)	-112(1)	45(1)
Cl(1)	1179(3)	5122(3)	-243(2)	76(1)
Cl(2)	3234(3)	5420(2)	-1519(1)	78(1)
O(1)	3535(6)	4979(6)	504(4)	59(2)
O(2)	2248(6)	7378(5)	-559(3)	52(2)
O(3)	1910(7)	9164(5)	-339(5)	71(2)
N(1)	4354(7)	6929(7)	-142(4)	58(2)
N(2)	2376(5)	6821(6)	970(3)	44(2)
N(3)	5904(9)	7598(10)	-541(7)	87(3)
C(2)	5221(10)	6803(11)	-650(7)	72(3)
C(4)	5539(11)	8312(10)	48(8)	79(3)
C(5)	4526(9)	7902(8)	301(5)	56(2)
C(6)	3739(10)	8358(9)	947(6)	65(3)
C(7)	2540(8)	8017(7)	827(5)	52(2)
C(8)	2191(9)	8266(8)	-81(6)	58(2)
O(4)	1297(5)	1297(5)	0	54(2)

Table S1-2. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for (1). The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
Re	62(1)	37(1)	35(1)	1(1)	5(1)	9(1)
Cl(1)	80(2)	69(2)	78(1)	-3(1)	-16(1)	-16(1)
Cl(2)	130(3)	64(1)	39(1)	-9(1)	12(1)	22(2)
O(1)	75(4)	51(3)	52(3)	11(3)	12(3)	21(4)
O(2)	72(4)	37(3)	47(2)	-5(2)	-7(3)	13(3)
O(3)	88(5)	41(3)	86(4)	0(3)	8(4)	25(4)
N(1)	58(4)	71(5)	45(3)	3(4)	9(3)	12(4)
N(2)	39(3)	53(4)	40(3)	-4(3)	9(3)	8(3)
N(3)	60(6)	94(8)	107(7)	46(7)	25(5)	11(6)
C(2)	69(7)	80(7)	68(5)	17(5)	32(5)	16(6)
C(4)	77(7)	56(6)	103(8)	28(6)	15(7)	-8(6)
C(5)	61(5)	47(5)	61(4)	10(4)	6(4)	-2(5)
C(6)	80(7)	54(5)	61(5)	-12(4)	6(5)	-7(5)
C(7)	61(5)	41(4)	53(4)	-20(4)	13(4)	10(4)
C(8)	66(6)	48(5)	59(5)	1(4)	8(5)	11(4)
O(4)	53(3)	53(3)	56(4)	-5(3)	5(3)	11(4)

Table S1-3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for (1).

	x	y	z	U(eq)
H(2A)	1655	6681	1058	53
H(2B)	2755	6607	1431	53
H(3)	6519	7666	-809	104
H(2)	5316	6223	-1028	87
H(4)	5892	8946	243	95
H(6A)	3781	9158	934	78
H(6B)	3979	8119	1502	78
H(7)	2071	8436	1217	62
H(4A)	1381(8)	627(8)	-40(70)	81

Table S1-4. Distances (Å) and angles (°) for (1).

Re-O(1)	1.660(6)	N(1)-C(5)	1.386(12)
Re-O(2)	2.081(6)	N(2)-C(7)	1.477(11)
Re-N(1)	2.099(8)	N(3)-C(2)	1.279(17)
Re-N(2)	2.146(6)	N(3)-C(4)	1.347(15)
Re-Cl(2)	2.334(2)	C(4)-C(5)	1.381(14)
Re-Cl(1)	2.351(3)	C(5)-C(6)	1.503(13)
O(2)-C(8)	1.317(10)	C(6)-C(7)	1.521(14)
O(3)-C(8)	1.210(11)	C(7)-C(8)	1.528(12)
N(1)-C(2)	1.330(12)		
O(1)-Re-O(2)	162.8(3)	C(2)-N(1)-Re	126.0(8)
O(1)-Re-N(1)	93.6(3)	C(5)-N(1)-Re	127.2(6)
O(2)-Re-N(1)	80.0(3)	C(7)-N(2)-Re	109.4(4)
O(1)-Re-N(2)	90.9(3)	C(2)-N(3)-C(4)	111.3(10)
O(2)-Re-N(2)	73.2(2)	N(3)-C(2)-N(1)	110.0(12)
N(1)-Re-N(2)	88.9(3)	N(3)-C(4)-C(5)	105.1(11)
O(1)-Re-Cl(2)	108.7(2)	C(4)-C(5)-N(1)	107.0(9)
O(2)-Re-Cl(2)	87.43(16)	C(4)-C(5)-C(6)	128.9(10)
N(1)-Re-Cl(2)	90.4(2)	N(1)-C(5)-C(6)	124.2(9)
N(2)-Re-Cl(2)	160.39(19)	C(5)-C(6)-C(7)	114.8(8)
O(1)-Re-Cl(1)	99.4(3)	N(2)-C(7)-C(6)	112.0(8)
O(2)-Re-Cl(1)	87.2(2)	N(2)-C(7)-C(8)	107.5(7)
N(1)-Re-Cl(1)	167.0(2)	C(6)-C(7)-C(8)	109.1(8)
N(2)-Re-Cl(1)	89.3(2)	O(3)-C(8)-O(2)	123.6(9)
Cl(2)-Re-Cl(1)	86.93(11)	O(3)-C(8)-C(7)	125.0(9)
C(8)-O(2)-Re	121.2(5)	O(2)-C(8)-C(7)	111.4(7)
C(2)-N(1)-C(5)	106.6(10)		

Table S1-5. Selected torsion angles [°] for (1).

O(1)-Re-O(2)-C(8)	2.2(16)
N(1)-Re-O(2)-C(8)	-67.0(7)
N(2)-Re-O(2)-C(8)	25.0(7)
Cl(2)-Re-O(2)-C(8)	-157.8(7)
Cl(1)-Re-O(2)-C(8)	115.1(7)
O(1)-Re-N(1)-C(2)	83.0(8)
O(2)-Re-N(1)-C(2)	-113.1(8)
N(2)-Re-N(1)-C(2)	173.8(8)
Cl(2)-Re-N(1)-C(2)	-25.8(8)
Cl(1)-Re-N(1)-C(2)	-103.8(12)
O(1)-Re-N(1)-C(5)	-103.2(8)
O(2)-Re-N(1)-C(5)	60.8(7)
N(2)-Re-N(1)-C(5)	-12.3(8)
Cl(2)-Re-N(1)-C(5)	148.1(7)
Cl(1)-Re-N(1)-C(5)	70.1(12)
O(1)-Re-N(2)-C(7)	137.7(6)
O(2)-Re-N(2)-C(7)	-35.7(6)
N(1)-Re-N(2)-C(7)	44.2(6)
Cl(2)-Re-N(2)-C(7)	-44.1(10)
Cl(1)-Re-N(2)-C(7)	-123.0(6)
C(4)-N(3)-C(2)-N(1)	-0.1(14)
C(5)-N(1)-C(2)-N(3)	1.2(12)
Re-N(1)-C(2)-N(3)	176.1(7)
C(2)-N(3)-C(4)-C(5)	-1.0(14)
N(3)-C(4)-C(5)-N(1)	1.7(12)
N(3)-C(4)-C(5)-C(6)	179.9(10)
C(2)-N(1)-C(5)-C(4)	-1.8(11)
Re-N(1)-C(5)-C(4)	-176.6(7)
C(2)-N(1)-C(5)-C(6)	179.9(9)
Re-N(1)-C(5)-C(6)	5.1(13)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	155.7(11)
N(1)-C(5)-C(6)-C(7)	-26.4(14)
Re-N(2)-C(7)-C(6)	-77.3(7)
Re-N(2)-C(7)-C(8)	42.5(8)
C(5)-C(6)-C(7)-N(2)	67.1(10)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-51.8(11)
Re-O(2)-C(8)-O(3)	171.4(8)
Re-O(2)-C(8)-C(7)	-7.7(11)
N(2)-C(7)-C(8)-O(3)	157.3(10)
C(6)-C(7)-C(8)-O(3)	-81.0(13)
N(2)-C(7)-C(8)-O(2)	-23.6(11)
C(6)-C(7)-C(8)-O(2)	98.1(9)

Table S2-1. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for (2). $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
Re	2967(1)	5895(1)	-103(1)	31(1)
Br(1)	1081(1)	5130(1)	-187(1)	58(1)
Br(2)	3195(1)	5333(1)	-1581(1)	54(1)
O(1)	3531(7)	4930(7)	489(5)	44(2)
O(2)	2328(7)	7375(6)	-537(5)	35(2)
O(3)	1990(8)	9129(7)	-293(5)	51(2)
N(1)	4405(8)	6837(8)	-165(6)	38(2)
N(2)	2494(8)	6835(9)	987(6)	37(3)
N(3)	5936(11)	7457(10)	-622(8)	58(3)
C(2)	5220(12)	6672(12)	-686(8)	51(4)
C(4)	5597(10)	8177(12)	-29(10)	52(4)
C(5)	4607(9)	7807(10)	281(7)	37(3)
C(6)	3894(12)	8246(11)	919(8)	46(4)
C(7)	2649(10)	8016(10)	833(7)	34(3)
C(8)	2273(10)	8228(10)	-54(9)	43(3)
O(4)	1230(7)	1230(7)	0	47(3)

Table S2-2. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for (2). The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
Re	38(1)	26(1)	29(1)	1(1)	3(1)	4(1)
Br(1)	50(1)	62(1)	62(1)	-1(1)	-3(1)	-17(1)
Br(2)	78(1)	49(1)	35(1)	-9(1)	4(1)	9(1)
O(1)	52(6)	44(6)	37(5)	5(4)	7(4)	15(4)
O(2)	42(6)	26(5)	36(5)	2(4)	-5(4)	9(4)
O(3)	61(6)	38(5)	53(5)	0(5)	6(5)	10(5)
N(1)	27(6)	53(7)	34(5)	6(6)	14(4)	5(4)
N(2)	33(5)	51(7)	28(5)	-3(5)	8(4)	2(5)
N(3)	54(8)	55(8)	64(8)	7(6)	13(7)	4(6)
C(2)	66(10)	45(9)	43(8)	5(7)	24(7)	10(8)
C(4)	31(7)	54(9)	71(9)	21(9)	8(7)	-2(6)
C(5)	32(7)	38(8)	42(7)	-2(6)	2(5)	0(5)
C(6)	60(10)	38(8)	40(8)	-10(6)	-5(7)	-13(7)
C(7)	47(8)	26(6)	28(6)	-9(5)	14(5)	10(5)
C(8)	36(7)	32(7)	60(9)	-8(7)	12(7)	8(5)
O(4)	44(5)	44(5)	54(8)	0(5)	0(5)	13(5)

Table S2-3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for (2).

	x	y	z	U(eq)
H(2A)	1788	6703	1107	45
H(2B)	2899	6629	1427	45
H(3)	6528	7511	-908	69
H(2)	5278	6081	-1048	62
H(4)	5963	8806	138	63
H(6A)	3995	9031	934	56
H(6B)	4132	7962	1454	56
H(7)	2228	8453	1232	40
H(4A)	1319(11)	570(11)	-50(60)	71

Table S2-4. Distances (Å) and angles (°) for (2).

Re-O(1)	1.666(8)	N(1)-C(5)	1.408(15)
Re-O(2)	2.093(7)	N(2)-C(7)	1.479(15)
Re-N(1)	2.108(10)	N(3)-C(2)	1.31(2)
Re-N(2)	2.171(9)	N(3)-C(4)	1.361(18)
Re-Br(2)	2.4815(15)	C(4)-C(5)	1.387(17)
Re-Br(1)	2.4973(16)	C(5)-C(6)	1.449(17)
O(2)-C(8)	1.302(14)	C(6)-C(7)	1.557(18)
O(3)-C(8)	1.218(14)	C(7)-C(8)	1.517(19)
N(1)-C(2)	1.317(15)		
O(1)-Re-O(2)	163.5(4)	C(2)-N(1)-Re	125.4(10)
O(1)-Re-N(1)	94.0(4)	C(5)-N(1)-Re	125.8(7)
O(2)-Re-N(1)	79.8(3)	C(7)-N(2)-Re	110.5(7)
O(1)-Re-N(2)	91.7(4)	C(2)-N(3)-C(4)	109.1(13)
O(2)-Re-N(2)	73.0(4)	N(3)-C(2)-N(1)	110.2(14)
N(1)-Re-N(2)	88.3(4)	N(3)-C(4)-C(5)	107.7(13)
O(1)-Re-Br(2)	107.5(3)	C(4)-C(5)-N(1)	104.4(11)
O(2)-Re-Br(2)	88.0(2)	C(4)-C(5)-C(6)	131.2(13)
N(1)-Re-Br(2)	90.7(3)	N(1)-C(5)-C(6)	124.4(11)
N(2)-Re-Br(2)	160.9(3)	C(5)-C(6)-C(7)	117.4(10)
O(1)-Re-Br(1)	98.5(3)	N(2)-C(7)-C(8)	106.6(10)
O(2)-Re-Br(1)	87.8(2)	N(2)-C(7)-C(6)	106.8(9)
N(1)-Re-Br(1)	167.4(3)	C(8)-C(7)-C(6)	110.5(10)
N(2)-Re-Br(1)	89.7(3)	O(3)-C(8)-O(2)	123.7(13)
Br(2)-Re-Br(1)	87.05(6)	O(3)-C(8)-C(7)	122.4(12)
C(8)-O(2)-Re	121.2(8)	O(2)-C(8)-C(7)	113.7(10)
C(2)-N(1)-C(5)	108.5(11)		

Table S2-5. Selected torsion angles [°] for (2).

O(1)-Re-O(2)-C(8)	-2.0(18)
N(1)-Re-O(2)-C(8)	-70.9(9)
N(2)-Re-O(2)-C(8)	20.5(8)
Br(2)-Re-O(2)-C(8)	-162.0(8)
Br(1)-Re-O(2)-C(8)	110.9(8)
O(1)-Re-N(1)-C(2)	82.8(10)
O(2)-Re-N(1)-C(2)	-112.7(10)
N(2)-Re-N(1)-C(2)	174.3(10)
Br(2)-Re-N(1)-C(2)	-24.8(10)
Br(1)-Re-N(1)-C(2)	-104.5(14)
O(1)-Re-N(1)-C(5)	-104.0(9)
O(2)-Re-N(1)-C(5)	60.5(9)
N(2)-Re-N(1)-C(5)	-12.5(9)
Br(2)-Re-N(1)-C(5)	148.4(9)
Br(1)-Re-N(1)-C(5)	68.7(17)
O(1)-Re-N(2)-C(7)	140.8(8)
O(2)-Re-N(2)-C(7)	-33.0(7)
N(1)-Re-N(2)-C(7)	46.9(8)
Br(2)-Re-N(2)-C(7)	-40.6(13)
Br(1)-Re-N(2)-C(7)	-120.7(7)
C(4)-N(3)-C(2)-N(1)	0.5(17)
C(5)-N(1)-C(2)-N(3)	-0.4(16)
Re-N(1)-C(2)-N(3)	173.8(9)
C(2)-N(3)-C(4)-C(5)	-0.4(16)
N(3)-C(4)-C(5)-N(1)	0.2(14)
N(3)-C(4)-C(5)-C(6)	179.5(13)
C(2)-N(1)-C(5)-C(4)	0.1(14)
Re-N(1)-C(5)-C(4)	-174.0(8)
C(2)-N(1)-C(5)-C(6)	-179.2(12)
Re-N(1)-C(5)-C(6)	6.6(16)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	150.4(14)
N(1)-C(5)-C(6)-C(7)	-30.5(18)
Re-N(2)-C(7)-C(8)	40.6(10)
Re-N(2)-C(7)-C(6)	-77.4(9)
C(5)-C(6)-C(7)-N(2)	69.2(14)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-46.2(15)
Re-O(2)-C(8)-O(3)	174.0(9)
Re-O(2)-C(8)-C(7)	-3.1(14)
N(2)-C(7)-C(8)-O(3)	157.7(11)
C(6)-C(7)-C(8)-O(3)	-86.7(14)
N(2)-C(7)-C(8)-O(2)	-25.2(13)
C(6)-C(7)-C(8)-O(2)	90.4(13)

Table S3-1. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for (4). $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
Re(1)	3723(1)	9100(1)	-199(1)	30(1)
Re(2)	1277(1)	2839(1)	10216(1)	29(1)
Br(11)	3779(2)	10967(2)	-1172(1)	50(1)
Br(12)	3641(2)	7293(3)	-1173(1)	59(1)
Br(21)	1203(2)	812(2)	11104(1)	47(1)
Br(22)	1313(2)	4584(3)	11226(1)	54(1)
O(11)	2629(8)	9407(14)	-289(7)	48(4)
O(12)	5000	9070(20)	0	39(5)
O(13)	4077(10)	12826(16)	1598(7)	48(4)
O(14)	3400(10)	11645(16)	2334(8)	59(4)
O(21)	2406(9)	2680(14)	10294(7)	46(4)
O(22)	0	2863(17)	10000	24(4)
O(23)	1262(12)	366(15)	7561(7)	69(5)
O(24)	841(13)	-837(16)	8413(8)	64(5)
N(11)	3807(11)	7582(15)	617(6)	33(4)
N(12)	3948(9)	10738(15)	639(7)	25(2)
N(13)	3653(11)	5699(19)	1206(11)	61(5)
N(21)	1243(10)	4335(15)	9396(10)	39(5)
N(22)	1054(12)	1286(15)	9398(8)	38(3)
N(23)	1069(11)	6313(18)	8824(10)	49(4)
C(12)	3612(12)	6250(20)	571(12)	50(5)
C(14)	3856(15)	6630(20)	1706(12)	56(7)
C(15)	3946(10)	7854(19)	1414(8)	29(3)
C(16)	4167(11)	9250(15)	1728(8)	41(4)
C(17)	3637(10)	10393(17)	1321(7)	31(4)
C(18)	3742(11)	11790(20)	1805(9)	37(5)
C(19)	3339(14)	12890(20)	2745(10)	60(6)
C(22)	1066(11)	5699(17)	9471(11)	40(5)
C(24)	1270(15)	5320(20)	8301(13)	53(6)
C(25)	1375(9)	4100(20)	8695(9)	32(4)
C(26)	1559(10)	2732(16)	8433(8)	41(3)
C(27)	957(11)	1605(16)	8568(8)	31(4)
C(28)	1008(11)	247(18)	8225(10)	30(4)
C(29)	1342(15)	-840(20)	7141(11)	58(6)
C(1)	5000	3970(30)	0	120(14)
O(1)	5761(1)	3597(1)	93(1)	155(18)

Table S3-2. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for (4). The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
Re(1)	29(1)	32(1)	32(1)	-6(1)	9(1)	3(1)
Re(2)	32(1)	25(1)	31(1)	-1(1)	10(1)	1(1)
Br(11)	56(1)	58(1)	36(1)	11(1)	10(1)	19(1)
Br(12)	67(2)	55(2)	58(1)	-30(1)	20(1)	-7(1)
Br(21)	45(1)	51(1)	52(1)	25(1)	24(1)	15(1)
Br(22)	60(2)	58(2)	43(1)	-23(1)	10(1)	-4(1)
O(11)	37(6)	56(7)	52(7)	-18(6)	9(5)	32(5)
O(12)	16(8)	41(10)	51(10)	0	-10(7)	0
O(13)	72(9)	37(7)	44(7)	11(7)	29(6)	-8(8)
O(14)	89(10)	38(7)	54(8)	-12(6)	24(7)	-14(7)
O(21)	53(8)	33(7)	49(7)	8(6)	3(6)	-16(6)
O(22)	47(10)	6(6)	24(7)	0	20(7)	0
O(23)	161(15)	24(6)	37(6)	-5(5)	56(8)	-7(8)
O(24)	115(14)	27(8)	56(9)	-21(8)	34(9)	-5(9)
N(11)	60(10)	26(8)	11(6)	-3(5)	5(6)	14(7)
N(12)	25(2)	25(2)	25(2)	0(1)	6(1)	0(1)
N(13)	66(10)	35(8)	99(12)	27(9)	56(9)	7(8)
N(21)	33(8)	13(8)	75(12)	-2(8)	21(8)	-16(7)
N(22)	57(8)	16(6)	46(7)	13(5)	22(6)	2(5)
N(23)	57(10)	24(7)	72(10)	15(7)	29(8)	-3(7)
C(12)	48(10)	42(10)	72(11)	-30(9)	39(9)	-6(8)
C(14)	68(14)	45(12)	55(13)	19(11)	12(11)	-11(11)
C(15)	31(8)	23(6)	41(7)	6(7)	23(6)	9(7)
C(16)	57(9)	31(8)	36(7)	-6(7)	14(6)	-10(8)
C(17)	42(9)	35(8)	15(6)	-3(6)	4(6)	-12(8)
C(18)	37(9)	48(10)	35(8)	-1(7)	28(7)	22(8)
C(19)	75(13)	58(12)	44(10)	-27(10)	10(9)	13(11)
C(22)	47(11)	17(7)	63(10)	-8(7)	25(8)	-11(7)
C(24)	78(14)	23(10)	74(14)	-8(10)	52(11)	18(10)
C(25)	15(7)	52(9)	33(7)	12(8)	14(5)	7(8)
C(26)	54(9)	35(8)	45(8)	-2(7)	32(7)	8(8)
C(27)	43(10)	19(7)	33(8)	-8(6)	12(7)	-7(7)
C(28)	33(9)	21(7)	44(9)	-9(7)	23(7)	6(7)
C(29)	99(17)	28(8)	45(10)	-7(9)	8(10)	17(11)
C(1)	90(20)	100(30)	210(40)	0	120(20)	0
O(1)	250(50)	130(30)	100(30)	0(30)	80(30)	10(30)

Table S3-3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for (4).

	x	y	z	U(eq)
H(12A)	4536	10927	762	29
H(12B)	3665	11507	441	29
H(13)	3558	4842	1284	73
H(22A)	1505	678	9523	45
H(22B)	554	838	9440	45
H(23)	967	7175	8733	58
H(12)	3462	5768	130	60
H(14)	3930	6469	2207	68
H(16A)	4084	9254	2229	49
H(16B)	4794	9427	1749	49
H(17)	3006	10126	1191	37
H(19A)	3928	13204	2971	89
H(19B)	3013	12701	3118	89
H(19C)	3034	13589	2419	89
H(22)	963	6127	9891	48
H(24)	1316	5465	7818	64
H(26A)	2168	2482	8666	50
H(26B)	1524	2789	7909	50
H(27)	346	1939	8386	37
H(29A)	1961	-1004	7149	88
H(29B)	1020	-704	6643	88
H(29C)	1099	-1617	7348	88
H(1A)	4788	3814	440	180
H(1B)	4640	3456	-397	180
H(1C)	4963	4935	-118	180
H(1)	5870(1)	2914(1)	358(1)	233

Table S3-4. Distances (Å) and angles (°) for (4).

Re(1)-O(11)	1.677(12)	O(13)-C(18)	1.23(2)	N(21)-C(25)	1.38(2)
Re(1)-O(12)	1.9128(10)	O(14)-C(18)	1.22(2)	N(22)-C(27)	1.55(2)
Re(1)-N(11)	2.099(13)	O(14)-C(19)	1.44(2)	N(23)-C(22)	1.35(3)
Re(1)-N(12)	2.200(13)	O(22)-Re(2)#2	1.9116(10)	N(23)-C(24)	1.45(3)
Re(1)-Br(12)	2.507(3)	O(23)-C(28)	1.38(2)	C(14)-C(15)	1.32(3)
Re(1)-Br(11)	2.577(2)	O(23)-C(29)	1.43(2)	C(15)-C(16)	1.48(2)
Re(2)-O(21)	1.715(15)	O(24)-C(28)	1.15(2)	C(16)-C(17)	1.48(2)
Re(2)-O(22)	1.9116(10)	N(11)-C(12)	1.32(2)	C(17)-C(18)	1.61(2)
Re(2)-N(21)	2.100(16)	N(11)-C(15)	1.481(19)	C(24)-C(25)	1.38(3)
Re(2)-N(22)	2.116(15)	N(12)-C(17)	1.49(2)	C(25)-C(26)	1.46(2)
Re(2)-Br(22)	2.522(3)	N(13)-C(14)	1.29(3)	C(26)-C(27)	1.49(2)
Re(2)-Br(21)	2.588(2)	N(13)-C(12)	1.29(3)	C(27)-C(28)	1.47(2)
O(12)-Re(1)#1	1.9128(10)	N(21)-C(22)	1.36(2)	C(1)-O(1)	1.198(7)
O(11)-Re(1)-O(12)	169.4(7)	C(12)-N(11)-Re(1)	131.3(13)		
O(11)-Re(1)-N(11)	95.6(7)	C(15)-N(11)-Re(1)	125.2(11)		
O(12)-Re(1)-N(11)	87.2(6)	C(17)-N(12)-Re(1)	114.5(10)		
O(11)-Re(1)-N(12)	86.6(6)	C(14)-N(13)-C(12)	109.2(19)		
O(12)-Re(1)-N(12)	83.2(6)	C(22)-N(21)-C(25)	109.3(17)		
N(11)-Re(1)-N(12)	90.9(5)	C(22)-N(21)-Re(2)	124.6(15)		
O(11)-Re(1)-Br(12)	99.3(4)	C(25)-N(21)-Re(2)	126.1(13)		
O(12)-Re(1)-Br(12)	90.8(4)	C(27)-N(22)-Re(2)	122.8(10)		
N(11)-Re(1)-Br(12)	91.2(4)	C(22)-N(23)-C(24)	110.7(17)		
N(12)-Re(1)-Br(12)	173.5(4)	N(13)-C(12)-N(11)	112.4(18)		
O(11)-Re(1)-Br(11)	89.6(5)	N(13)-C(14)-C(15)	111.2(19)		
O(12)-Re(1)-Br(11)	87.5(4)	C(14)-C(15)-N(11)	104.4(17)		
N(11)-Re(1)-Br(11)	174.7(4)	C(14)-C(15)-C(16)	133.6(16)		
N(12)-Re(1)-Br(11)	88.3(4)	N(11)-C(15)-C(16)	121.9(14)		
Br(12)-Re(1)-Br(11)	89.03(8)	C(17)-C(16)-C(15)	115.3(12)		
O(21)-Re(2)-O(22)	171.6(5)	C(16)-C(17)-N(12)	111.2(14)		
O(21)-Re(2)-N(21)	89.1(6)	C(16)-C(17)-C(18)	111.4(11)		
O(22)-Re(2)-N(21)	88.8(5)	N(12)-C(17)-C(18)	106.2(13)		
O(21)-Re(2)-N(22)	89.8(7)	O(14)-C(18)-O(13)	129.0(19)		
O(22)-Re(2)-N(22)	82.0(6)	O(14)-C(18)-C(17)	110.5(17)		
N(21)-Re(2)-N(22)	89.5(6)	O(13)-C(18)-C(17)	120.4(15)		
O(21)-Re(2)-Br(22)	98.1(5)	N(23)-C(22)-N(21)	107.2(18)		
O(22)-Re(2)-Br(22)	90.1(3)	C(25)-C(24)-N(23)	103.0(18)		
N(21)-Re(2)-Br(22)	94.3(5)	C(24)-C(25)-N(21)	109.8(18)		
N(22)-Re(2)-Br(22)	171.2(5)	C(24)-C(25)-C(26)	127.2(15)		
O(21)-Re(2)-Br(21)	93.7(4)	N(21)-C(25)-C(26)	122.9(16)		
O(22)-Re(2)-Br(21)	87.5(4)	C(25)-C(26)-C(27)	115.9(13)		
N(21)-Re(2)-Br(21)	173.1(4)	C(28)-C(27)-C(26)	119.2(14)		
N(22)-Re(2)-Br(21)	84.2(4)	C(28)-C(27)-N(22)	104.6(13)		
Br(22)-Re(2)-Br(21)	91.55(9)	C(26)-C(27)-N(22)	112.8(13)		
Re(1)-O(12)-Re(1)#1	178.1(12)	O(24)-C(28)-O(23)	118.3(17)		
C(18)-O(14)-C(19)	115.1(17)	O(24)-C(28)-C(27)	130.1(18)		
Re(2)#2-O(22)-Re(2)	178.6(10)	O(23)-C(28)-C(27)	111.5(15)		
C(28)-O(23)-C(29)	120.0(16)	C(1)-O(1)-H(1)	113.1(9)		
C(12)-N(11)-C(15)	102.6(15)				

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x+1,y,-z #2 -x,y,-z+2

Table S3-5. Selected torsion angles [°] for (4).

O(11)-Re(1)-N(11)-C(12)	81.9(18)	C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	-138(2)
O(12)-Re(1)-N(11)-C(12)	-108.4(18)	N(11)-C(15)-C(16)-C(17)	44(2)
N(12)-Re(1)-N(11)-C(12)	168.5(18)	C(15)-C(16)-C(17)-N(12)	-76.4(17)
Br(12)-Re(1)-N(11)-C(12)	-17.6(17)	C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	165.4(13)
O(11)-Re(1)-N(11)-C(15)	-85.2(13)	Re(1)-N(12)-C(17)-C(16)	66.2(13)
O(12)-Re(1)-N(11)-C(15)	84.6(13)	Re(1)-N(12)-C(17)-C(18)	-172.6(9)
N(12)-Re(1)-N(11)-C(15)	1.5(13)	C(19)-O(14)-C(18)-O(13)	4(3)
Br(12)-Re(1)-N(11)-C(15)	175.3(13)	C(19)-O(14)-C(18)-C(17)	-171.4(14)
O(11)-Re(1)-N(12)-C(17)	67.2(11)	C(16)-C(17)-C(18)-O(14)	-67.1(19)
O(12)-Re(1)-N(12)-C(17)	-115.4(11)	N(12)-C(17)-C(18)-O(14)	171.7(14)
N(11)-Re(1)-N(12)-C(17)	-28.3(11)	C(16)-C(17)-C(18)-O(13)	117.2(18)
Br(11)-Re(1)-N(12)-C(17)	157.0(10)	N(12)-C(17)-C(18)-O(13)	-4(2)
O(21)-Re(2)-N(21)-C(22)	-111.9(15)	C(24)-N(23)-C(22)-N(21)	-1(2)
O(22)-Re(2)-N(21)-C(22)	76.2(15)	C(25)-N(21)-C(22)-N(23)	1(2)
N(22)-Re(2)-N(21)-C(22)	158.2(15)	Re(2)-N(21)-C(22)-N(23)	-177.6(11)
Br(22)-Re(2)-N(21)-C(22)	-13.8(14)	C(22)-N(23)-C(24)-C(25)	0(2)
O(21)-Re(2)-N(21)-C(25)	69.6(14)	N(23)-C(24)-C(25)-N(21)	0(2)
O(22)-Re(2)-N(21)-C(25)	-102.3(14)	N(23)-C(24)-C(25)-C(26)	177.9(15)
N(22)-Re(2)-N(21)-C(25)	-20.3(14)	C(22)-N(21)-C(25)-C(24)	-1(2)
Br(22)-Re(2)-N(21)-C(25)	167.7(13)	Re(2)-N(21)-C(25)-C(24)	177.7(13)
O(21)-Re(2)-N(22)-C(27)	-88.4(14)	C(22)-N(21)-C(25)-C(26)	-178.6(14)
O(22)-Re(2)-N(22)-C(27)	89.6(14)	Re(2)-N(21)-C(25)-C(26)	0(2)
N(21)-Re(2)-N(22)-C(27)	0.8(14)	C(24)-C(25)-C(26)-C(27)	-128.8(19)
Br(21)-Re(2)-N(22)-C(27)	177.9(14)	N(21)-C(25)-C(26)-C(27)	48(2)
C(14)-N(13)-C(12)-N(11)	1(2)	C(25)-C(26)-C(27)-C(28)	170.8(14)
C(15)-N(11)-C(12)-N(13)	-3(2)	C(25)-C(26)-C(27)-N(22)	-65.8(18)
Re(1)-N(11)-C(12)-N(13)	-172.0(13)	Re(2)-N(22)-C(27)-C(28)	168.2(12)
C(12)-N(13)-C(14)-C(15)	1(3)	Re(2)-N(22)-C(27)-C(26)	37.0(19)
N(13)-C(14)-C(15)-N(11)	-3(2)	C(29)-O(23)-C(28)-O(24)	-2(3)
N(13)-C(14)-C(15)-C(16)	179.9(17)	C(29)-O(23)-C(28)-C(27)	-179.5(16)
C(12)-N(11)-C(15)-C(14)	3(2)	C(26)-C(27)-C(28)-O(24)	153(2)
Re(1)-N(11)-C(15)-C(14)	173.3(13)	N(22)-C(27)-C(28)-O(24)	25(3)
C(12)-N(11)-C(15)-C(16)	-178.9(15)	C(26)-C(27)-C(28)-O(23)	-30(2)
Re(1)-N(11)-C(15)-C(16)	-9(2)	N(22)-C(27)-C(28)-O(23)	-157.7(14)

References

- (1) Chatterjee, M.; Achari, B.; Das, S.; Banerjee, R.; Chakrabarti, C.; Dattagupta, J. K.; Banerjee, S. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 5424-5430.
- (2) Kirsch, S.; Jankowsky, R.; Leibnitz, P.; Spies, H.; Johannsen, B. *J. Biol. Inorg. Chem.* **1999**, *4*, 48-55.
- (3) Bystrov, V. F. *Prog. NMR Spectrosc.* **1976**, *10*, 41-81.
- (4) Czernuszewicz, R. S.; Yan, Q.; Bond, M. R.; Carrano, C. J. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 6116-6119.
- (5) Herak, R.; Prelesnik, B.; Kamberi, B.; Celap, M. B. *Acta Crystallogr.* **1981**, *B37*, 1989-1992.
- (6) Camerman, N.; Fawcett, J. K.; Kruck, T. P. A.; Sarker, B.; Camerman, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2690-2693.
- (7) Ono, T.; Sasada, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 90-93.
- (8) Sasada, Y.; Takenaka, A.; Furuya, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 1745-1748.
- (9) Kretsinger, R. H.; Cotton, F. A. *Acta Crystallogr.* **1963**, *16*, 651-657.
- (10) Forster, M.; Burth, R.; Powell, A. K.; Eiche, T.; Vahrenkamp, H. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 2643-2648.
- (11) Sheldrick, W. S.; Heeb, S. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *377*, 357-366.
- (12) Pneumatikakis, G.; Chassapis, C.; Rontoyianni, A. *J. Inorg. Biochem.* **1993**, *49*, 83-96.
- (13) Baidina, I. A.; Slyudkin, O. P.; Borisov, S. V. *Zh. Strukt. Khim.* **1990**, *31*, 144-147.
- (14) Kraemer, R.; Polborn, K.; Wanjek, H.; Zahn, I.; Beck, W. *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 767-768.
- (15) Baidina, I. A.; Slyudkin, O. P.; Borisov, S. V. *Zh. Strukt. Khim.* **1985**, *26*, 139-142.

- (16) Nomiya, K.; Takahashi, S.; Noguchi, R.; Nemoto, S.; Takayama, T.; Oda, M. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 3301-3311.
- (17) Madden, J. J.; McGandy, E. L.; Seeman, N. C.; Harding, M. M.; Hoy, A. *Acta Crystallogr.* **1972**, *B28*, 2382-2389.
- (18) Madden, J. J.; McGandy, E. L.; Seeman, N. C. *Acta Crystallogr.* **1972**, *B28*, 2377-2382.
- (19) Fuess, H.; Hohlwein, D.; Mason, S. A. *Acta Crystallogr.* **1977**, *B33*, 654-659.

Annexe IV

Article 2**« Oxorhenium(V) Complexes with the Thioether Amino Acid Methionine. »****Supplementary Material**

Table S-1. IR Data and Tentative Assignments for the $\text{ReOX}_2(\text{met})$ Complexes.

Table S-2. Selected Bond Angles ($^\circ$).

Table S-3. Distances from Least-squares Planes.

Table S-4. Torsion Angles ($^\circ$) in the Chelate Rings.

Table S-5. Geometry of the Hydrogen Bonds.

Table S-6. Conformation of the Six-membered Rings in S,N,O- or S,N-coordinated Methionine Metal Complexes in the Literature.

Table S-7. Thermodynamic and Kinetic Data for the Inversion at the Coordinated S-CH₃ Group in **1a** (400 MHz).

Table S-8. ¹H NMR Chemical Shifts (ppm) of the Pyridine Signals for the Mixtures with **3** in Deuterated Acetone.

Table S-9. Infrared Data for the Solid Obtained by Evaporation of the Mixture of **3** with 2.6 eqv of 3,5-Lutidine.

Figure S-1. Hydrogen bonding pattern for crystal **1a**.

Figure S-2. Hydrogen bonding pattern for crystal **2**.

Figure S-3. Hydrogen bonding pattern for crystals **3** and **3a**.

Table S1-1. Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters for (**1a**).

Table S1-2. Anisotropic displacement parameters for (**1a**).

Table S1-3. Hydrogen coordinates and isotropic displacement parameters for **(1a)**.

Table S1-4. Distances (Å) and angles (°) for **(1a)**.

Table S1-5. Selected torsion angles [°] for **(1a)**.

Table S2-1. Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters for **(2)**.

Table S2-2. Anisotropic displacement parameters for **(2)**.

Table S2-3. Hydrogen coordinates and isotropic displacement parameters for **(2)**.

Table S2-4. Distances (Å) and angles (°) for **(2)**.

Table S2-5. Selected torsion angles [°] for **(2)**.

Table S3-1. Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters for **(3)**.

Table S3-2. Anisotropic displacement parameters for **(3)**.

Table S3-3. Hydrogen coordinates and isotropic displacement parameters for **(3)**.

Table S3-4. Distances (Å) and angles (°) for **(3)**.

Table S3-5. Selected torsion angles [°] for **(3)**.

Table S4-1. Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters for **(3a)**.

Table S4-2. Anisotropic displacement parameters for **(3a)**.

Table S4-3. Hydrogen coordinates and isotropic displacement parameters for **(3a)**.

Table S4-4. Distances (Å) and angles (°) for **(3a)**.

Table S4-5. Selected torsion angles [°] for **(3a)**.

Tableau S5-1. Bandes d'élongation M=O pour les complexes de ce projet.

Table S-1. IR Data and Tentative Assignments for the ReOX₂(met) Complexes.^a

	D-met	ReOCl ₂ - (D-met)	ReOBr ₂ - (D,L-met)	ReOCl ₂ - (D,L-met)	D,L-met
$\nu(\text{NH}_3^+)$	~3000 s, br				~3000 s, br
$\nu_a(\text{NH}_2)$		3237 s	3228 w	3230 w	
$\nu_s(\text{NH}_2)$		3139 s	3175 w	3180 w	
$\nu(\text{CH})$	2917 w	2924 w	2927 w	2929 w	
$\nu(\text{OH})$ (CH ₃ OH)			3063 m	3054 m	
					1657 m
$\nu_a(\text{CO}_2)/\nu(\text{C=O})$	1618 s	1719 vs 1704 vs	1680 vs	1685 vs	1625 s 1610 s
$\beta_a(\text{NH}_3^+)/\beta_a(\text{NH}_2)$	1586 s 1561 s	1596 w	1619 m	1620 m	1581 vs
$\beta_s(\text{NH}_3^+)$	1512 s				1515 m
$\beta(\text{CH}_3)/\beta(\text{OH})$ (CH ₃ OH)			1446 w	1446 w	
$\beta(\text{CH}_2)$	1450 w	1437 m	1429 m	1429 m	1450 w
$\beta(\text{CH}_3)$	1422 sh	1422 m	1415 sh	1415 sh	
$\nu_s(\text{CO}_2)/\nu(\text{C-O})$	1409 s	1374 m	1361 m	1364 m	1414 s
$\beta(\text{CH}_3)$	1352 m	1338 w	1347 m	1349 m	1341 s
$\beta(\text{CH})/\beta(\text{CH}_2)$	1334 w 1322 m	1322 w			1314 m
$\beta(\text{CH})/\beta(\text{CH}_2)$	1276 w 1268 w	1300 m 1274 s	1293 s 1274 m	1296 s 1277 m	1275 m
$\beta(\text{CH})/\beta(\text{CH}_2)$	1243 m	1249 w	1213 m	1216 m	1219 m
$\beta(\text{CH}_2)$	1184 w 1174 w	1198 m 1174 m	1192 m 1177 s	1192 m 1181 m	
$\beta(\text{CH})/\nu(\text{CN})$	1151 m	1151 s	1146 m	1148 m	1159 m
		1103 vw			1103 w
$\nu(\text{CC})/\rho(\text{NH}_3^+)$	1071 w	1088 vw	1086 w	1085 w	1080 m
$\nu(\text{CC})$	1028 w		1041 w	1045 w	1047 w
$\rho(\text{CH}_2) / \nu(\text{C-O})$ (CH ₃ OH)	1006 w	1016 w	1008 w	1009 w	999 m
$\nu(\text{Re=O})$		996 vs	993 vs	995 vs	
$\rho(\text{NH}_3^+)/\rho(\text{NH}_2)$	982 m	975 m	974 m	975 m	
$\rho(\text{CH}_3)$	953 m	966 m 917 m	956 m 933 m	957 s 934 m	955 m
$\rho(\text{NH}_3^+)$	926 w				930 m
$\nu(\text{CC})/\beta(\text{CO}_2)$	878 s	878 w	883 m	884 m	877 m
$\rho(\text{NH}_3^+)/\nu(\text{CC})$	808 s	840 w	845 m	846 m	

β (CO ₂)	768 m	786 m	800 w	802 w	780 m
ν_a (SC)	752 m	765 w	752 m	754 m	755 m
	724 w 712 w		722 w	726 w	719 m
ρ (CH ₂)	684 m	731 w	696 w	696 w	685 m
	662 w				
ν_s (SC)	648 m	648 vw	678 w	680 w	650 w
ρ (CO ₂)	548 vs	591 m	615 s	617 vs	553 vs

^a The modes are labeled according to the convention of ref 1: ν , stretching; β , bending; ρ , all other deformations.

Table S-2. Selected Bond Angles ($^{\circ}$).

	1a	2	3	3a
O=Re-O	163.9(2); 166.5(2); 166.3(2)	164.7(2)	161.7(4); 161.9(5)	163.3(4); 161.6(3)
S-Re-X(1)	172.08(7); 171.62(5); 167.07(6)	168.83(6)	169.3(1); 165.7(1)	167.20(7); 165.80(8)
N-Re-X(2)	162.2(1); 162.2(1); 162.1(2)	164.8(2)	162.3(4); 164.0(3)	162.9(2); 163.8(2)
N-Re-O	74.3(2); 75.0(2); 75.2(2)	75.1(2)	73.7(5); 73.2(4)	74.2(3); 74.0(3)
S-Re-O	84.7(1); 86.2(1); 83.1(1)	84.6(2)	78.5(3); 79.3(3)	79.1(2); 78.7(2)
X(1)-Re-O	87.5(1); 86.7(1); 84.1(1)	84.3(2)	90.7(3); 86.8(2)	88.1(2); 87.3(2)
X(2)-Re-O	88.4(1); 87.5(1); 87.1(1)	89.9(1)	88.6(3); 90.8(3)	88.7(2); 89.9(2)
N-Re=O	91.2(2); 91.8(2); 92.3(2)	89.9(2)	92.4(5); 91.2(5)	92.6(4); 90.8(4)
S-Re=O	88.9(2); 90.1(2); 91.2(2)	92.3(2)	89.8(4); 91.9(4)	90.9(3); 91.3(3)
X(1)-Re=O	98.3(2); 95.9(2); 101.0(2)	98.6(2)	100.6(3); 102.4(4)	101.6(3); 102.8(3)
X(2)-Re=O	106.5(2); 105.8(2); 105.6(2)	105.2(2)	105.2(4); 104.7(4)	104.4(3); 105.3(3)
X(1)-Re-X(2)	89.36(8); 88.84(7); 88.62(7)	86.70(7)	91.89(6); 89.59(7)	91.40(5); 89.86(6)
S-Re-N	90.7(1); 87.0(1); 88.7(1)	88.1(2)	90.0(3); 90.1(3)	89.8(2); 90.4(2)
S-Re-X(2)	91.75(7); 95.22(6); 92.24(6)	92.85(6)	87.7(1); 87.4(1)	87.92(8); 88.08(9)
N-Re-X(1)	85.9(1); 87.0(2); 86.6(1)	89.4(2)	87.1(3); 88.9(3)	87.1(2); 87.7(2)
C(1)-O-Re	122.2(4); 123.4(4); 120.9(4)	122.6(4)	119.8(10); 122.0(9)	119.6(7); 120.9(6)
C(5)-S-C(4)	100.1(4); 98.9(3); 99.5(4)	98.7(3)	102.0(9); 102.5(9)	102.1(7); 102.6(7)
C(5)-S-Re	111.6(3); 114.0 (3); 111.0(3)	110.6(3)	106.7(5); 108.4(7)	107.1(4); 106.5(6)
C(4)-S-Re	107.2(2); 107.1(2); 109.1(2)	107.4(2)	101.4(5); 101.0(5)	101.4(4); 101.1(4)
C(2)-N-Re	110.6(3); 111.6(4); 111.4(3)	110.9(4)	109.1(8); 109.7(8)	109.8(6); 110.8(6)

Table S-3. Distances from Least-squares Planes.

1a, molecule 1	1a, molecule 2	1a, molecule 3	2
Plane defined by Re, S, C3, C2			
0.060(2) Re1*	0.027(2) Re2*	-0.046(2) Re3*	0.032(2) Re*
-0.064(2) S1*	-0.029(3) S2*	0.048(2) S3*	-0.034(2) S*
0.099(3) C13*	0.045(4) C23*	-0.076(3) C33*	0.052(3) C3*
-0.095(3) C12*	-0.044(4) C22*	0.074(3) C32*	-0.050(3) C2*
-0.663(9) C14	-0.643(9) C24	-0.594(8) C34	-0.670(8) C4
0.822(6) N1	0.882(6) N2	0.844(6) N3	0.879(6) N
Plane defined by S, C4, C2, N			
-0.070(2) S1*	-0.074(3) S2*	0.086(2) S3*	-0.069(2) S*
0.091(3) C14*	0.092(3) C24*	-0.108(3) C34*	0.087(3) C4*
-0.109(4) C12*	-0.111(4) C22*	0.130(3) C32*	-0.104(3) C2*
0.089(3) N1*	0.092(3) N2*	-0.108(3) N3*	0.087(3) N*
0.732(8) C13	0.665(9) C23	-0.667(9) C33	0.695(9) C3
-1.092(6) Re1	-1.199(6) Re2	1.101(6) Re3	-1.189(6) Re
Plane defined by Re, N, C3, C4			
0.005(2) Re1*	-0.031(2) Re2*	0.026(2) Re3*	-0.022(2) Re*
-0.007(3) N1*	0.045(3) N2*	-0.037(3) N3*	0.031(3) N*
0.009(4) C13*	-0.058(5) C23*	0.047(4) C33*	-0.040(4) C3*
-0.007(3) C14*	0.045(4) C24*	-0.036(3) C34*	0.031(3) C4*
0.853(6) S1	0.922(7) S2	-0.821(6) S3	0.921(6) S
-0.806(7) C12	-0.796(8) C22	0.785(8) C32	-0.796(8) C2
Plane defined by Re, N, C1, O2			
0.058(2) Re1*	0.031(2) Re2*	-0.022(2) Re3*	0.021(3) Re*
-0.042(1) N1*	-0.022(1) N2*	0.017(1) N3*	-0.016(2) N*
0.081(2) C11*	0.042(3) C21*	-0.031(3) C31*	0.030(3) C1*
-0.097(3) O12*	-0.051(3) O22*	0.036(3) O32*	-0.036(4) O2*
0.518(8) C12	0.506(9) C22	-0.524(8) C32	0.533(9) C2
3, molecule 1	3, molecule 2	3a, molecule 1	3a, molecule 2
Plane defined by Re, S, C3, C2			
-0.140(6) Re1*	-0.126(5) Re2*	-0.121(4) Re1*	-0.121(4) Re2*
0.145(6) S1*	0.135(6) S2*	0.129(4) S1*	0.130(4) S2*
0.229(8) C12*	0.205(8) C22*	0.200(5) C12*	0.200(6) C22*
-0.234(8) C13*	-0.215(8) C23*	-0.207(6) C13*	-0.209(6) C23*
-0.82(2) C14	-0.89(2) C24	-0.86(1) C14	-0.88(1) C24
-0.70(2) N1	-0.71(2) N2	-0.72(1) N1	-0.70(1) N2

* Atoms used to define planes

Table S-4. Torsion Angles (°) in the Chelate Rings.

	1a*	2	3	3a
Re-S-C4-C3	-49.5(5); -49.7(6); -45.1(6)	-51.0(5)	-67.7(10); -71.0(12)	-69.3(7); -69.7(7)
S-C4-C3-C2	67.2(6); 60.9(8); 58.2(7)	62.4(7)	46.9(16); 53.7(18)	52.3(12); 53.6(12)
C4-C3-C2-N	-84.3(6); -76.7(8); -78.0(7)	-78.3(7)	38.8(18); 31.7(19)	32.3(13); 29.4(14)
C3-C2-N-Re	79.7(5); 82.4(5); 82.5(5)	81.4(5)	-86.7(11); -83.2(12)	-84.2(8); -82.1(9)
C2-N-Re-S	-55.5(3); -61.7(4); -58.2(4)	-59.9(4)	44.4(9); 44.8(8)	45.3(6); 44.7(6)
N-Re-S-C4	40.0(3); 43.8(3); 39.7(3)	44.1(3)	19.8(7); 21.4(7)	19.1(5); 20.6(5)
Re-N-C2-C1	-39.2(5); -37.1(5); -38.7(5)	-38.3(6)	36.8(13); 39.4(12)	38.0(8); 39.3(9)
N-C2-C1-O2	29.1(6); 31.6(7); 35.1(7)	35.0(8)	-17.5(17); -21.3(15)	-20.2(11); -22.7(11)
C2-C1-O2-Re	-5.0(6); -12.0(7); -15.5(7)	-15.8(9)	-12.9(16); -8.9(15)	-9.0(11); -5.5(10)
C1-O2-Re-N	-13.6(4); -7.2(5); -5.1(4)	-5.1(6)	26.6(10); 24.9(9)	24.3(7); 22.2(7)
O2-Re-N-C2	28.8(3); 25.1(4); 25.0(4)	25.0(4)	-33.6(9); -34.0(8)	-33.5(6); -33.4(6)

*The sign of the torsion angles calculated from the refined coordinates has been changed to describe a complex containing a D-met ligand, for consistency with the other compounds.

Table S-5. Geometry of the Hydrogen Bonds.

	<i>D</i> -H (Å)	H...A (Å)	<i>D</i> ...A (Å)	<i>D</i> -H...A (°)
Complex 1a				
N1-H1A...O33 ^a	0.90	2.52	3.122(7)	124.8
N1-H1A...Cl22 ^b	0.90	2.77	3.490(5)	137.5
N1-H1B...O32 ^a	0.90	2.11	2.893(6)	145.3
N2-H2A...O33 ^c	0.90	2.02	2.810(7)	146.6
N2-H2B...Cl21 ^d	0.90	2.50	3.362(5)	160.8
N3-H3A...O23	0.90	2.06	2.900(7)	154.2
N3-H3B...O13 ^e	0.90	1.93	2.831(7)	178.4
Complex 2				
N-H1A...Cl2 ^c	0.90	2.74	3.547(5)	150.2
N-H1A...Cl1 ^c	0.90	2.93	3.655(5)	139.2
N-H1B...O3 ^f	0.90	2.00	2.797(8)	146.7
Complex 3a				
N1-H1A...O1	0.90	2.35	3.094(12)	140.2
N1-H1A...Br21	0.90	3.11	3.671(8)	122.1
N1-H1B...O23 ^g	0.90	2.05	2.943(12)	171.9
N1-H1B...O22 ^g	0.90	2.54	3.057(11)	116.7
N2-H2A...O1	0.90	2.13	2.960(13)	152.0
N2-H2B...O13 ^h	0.90	2.05	2.938(12)	169.6
O1-H1C...Br21 ^g	0.82(4)	2.77(3)	3.462(10)	144(4)
O1-H1D...Br11 ^h	0.82(4)	2.78(4)	3.595(10)	177(5)
Complex 3				
N1-H1A...O1	0.90	2.21	2.981(17)	143.2
N1-H1A...Br21	0.90	3.09	3.714(11)	128.4
N1-H1B...O23 ^g	0.90	2.04	2.929(18)	167.4
N1-H1B...O22 ^g	0.90	2.64	3.141(15)	116.0
N2-H2A...O1	0.90	2.03	2.902(15)	163.0
N2-H2B...O13 ^h	0.90	2.10	2.961(17)	160.3
O1-H1C...Br21 ^g	0.82	2.52	3.299(14)	159.0

^a -x+1, -y+2, -z+1; ^b x, -y+3/2, z-1/2; ^c x-1, y, z; ^d -x, y+1/2, -z+3/2; ^e -x+1, -y+1, -z+1; ^f -x+1, y+1/2, -z+3/2; ^g -x+1, -y+1, -z; ^h -x, -y+1, -z

Table S-6. Conformation of the Six-membered Rings in S,N,O- or S,N-coordinated Methionine Metal Complexes in the Literature.

Complex	Chirality	Comments ^b	Conformation	Coord.	Ref.
Ru(NO)(L-met)Cl ₂	S _S ,C _S S _R ,C _S	Disorder, 78% Disorder, 22%	Chair Boat	S,N,O	2
RuCl(D,L-met)(nbd) ^a	S _S ,C _S + S _R ,C _R S _S ,C _S + S _R ,C _R	Two ind. molec., centro	Chair	S,N,O	3
<i>trans</i> -S-[Co(L-met) ₂] ⁺	S _S ,C _S S _S ,C _S	Two met ligands on Co	Chair	S,N,O	4
<i>trans</i> -N-[Co(L-met) ₂] ⁺	S _S ,C _S S _S ,C _S	Two met ligands on Co	Chair	S,N,O	4
<i>trans</i> -O-[Co(L-met) ₂] ⁺	S _R ,C _S S _R ,C _S	Disorder Two met on Co	Boat/Chair (57/43) Chair	S,N,O	4
[Co(Cp*)(L-met)] ⁺	S _R ,C _S		Chair	S,N,O	5
Pt(D,L-metH)Cl ₂	S _S ,C _S + S _R ,C _R	Centro	Chair	N,S	6
Pt(L-metH)Cl ₂	S _R ,C _S S _S ,C _S	Two conf. in same unit cell	Chair	N,S	6,7
Pt(D-metH)Cl ₂	S _R ,C _R S _S ,C _R	Two conf. in same unit cell	Chair	N,S	8
Pt(L-metMe)Cl ₂	S _S ,C _S		Flattened chair	N,S	9
RuCl(L-metMe) ₂ (PPh ₃) ₂	S _R ,C _S S _R ,C _S	Two met ligands on Ru	Chair	N,S	10
RuCl(D,L-metMe)(nbd) ^a	S _R ,C _S + S _S ,C _R	Centro	Chair	N,S	3
Pd(D,L-met)Cl ₂	S _S ,C _S + S _R ,C _R	Centro	Flattened chair	N,S	11
Pd(L-met)Cl ₂	S _R ,C _S		Chair	N,S	12
Pd(D,L-metH)I ₂	S _S ,C _S + S _R ,C _R	Centro	Flattened chair	N,S	13
Pd(L-metMe)Cl ₂	S _R ,C _S		Chair	N,S	14
Pd(D,L-metMe)Cl(CH ₃)	S _R ,C _S		Chair	N,S	15
Pd(D,L-metMe)Cl(CH ₃ O)	S _R ,C _S + S _S ,C _R	Centro	Chair	N,S	15

^a nbd = norbornadiene; metMe = methionine methyl ester.; ^b Space group is chiral unless otherwise indicated.

Table S-7. Thermodynamic and Kinetic Data for the Inversion at the Coordinated S-CH₃ Group in **1a** (400 MHz).

Temperature (K)	Regime	Data	K (s ⁻¹)
233	Slow ^a	$h_e-h_o = 22.0$ Hz	69
245	Slow ^a	$h_e-h_o = 25.2$ Hz	79
258	Slow ^a	$h_e-h_o = 32.1$ Hz	101
271	Intermediate	$\Delta\nu_e = 56.4$ Hz	118
293	Intermediate	$\Delta\nu_e = 46.4$ Hz	138
297	Coalescence	$\Delta\nu_o = 77.6$ Hz	172

^a In slow exchange: $k = \pi \cdot (h_e - h_o)$, where h_e and h_o represent the full width at half-height. ^b In intermediate exchange: $k = \pi \cdot 2^{-1/2} \cdot (\Delta\nu_o^2 - \Delta\nu_e^2)^{1/2}$, where $\Delta\nu_o$ and $\Delta\nu_e$ are peak separations (in Hz) for spectra without and with exchange effects, respectively. ^c At the coalescence temperature: $k = \Delta\nu_o \cdot \pi / 2^{1/2}$.

Note ajoutée après la soutenance. L'énergie d'activation (E_a) est calculée au moyen de l'équation d'Arrhénius $K = A e^{-E_a/RT}$ où K est la constante de vitesse, A le facteur pré-exponentiel, R la constante des gaz parfaits et T la température. L'énergie d'activation est donnée par la pente d'un graphique $\ln(K)$ vs $1/T$ qui vaut $-E_a/R$. L'entropie et l'enthalpie d'activation (respectivement ΔS^\ddagger et ΔH^\ddagger) sont calculées au moyen de l'équation d'Eyring $K = \frac{kT}{h} e^{\Delta S^\ddagger/R} e^{-\Delta H^\ddagger/RT}$ où k et h sont respectivement les constantes de Boltzmann et de Planck. Un graphique de $\ln(K/T)$ vs $1/T$ donne une pente de $-\Delta H^\ddagger/R$ et l'ordonnée à l'origine vaut $\ln(k/h) + \Delta S^\ddagger/R$.

Table S-8. ^1H NMR Chemical Shifts (ppm) of the Pyridine Signals for the Mixtures with 3 in Deuterated Acetone.^a

<i>Pyridine</i>			
Ratio (py:complex) pyridineH ⁺	H _{2,6}	H ₄	H _{3,5}
1.12:1	8.992 (2.0)	8.666 (1.0)	8.157 (2.1)
2.53:1	8.885 (5.8)	8.484 (2.9)	7.995 (5.8)
6.27:1	8.701 (15)	8.067 (8.8)	7.623 (16)
Pyridine	8.581	7.786	7.376
<i>4-picoline</i>			
Ratio (4-pic:complex) 4-picolineH ⁺	H _{2,6}	H _{3,5}	-CH ₃
0.34:1	8.924 (0.7)	8.102 (0.6)	2.760 (1.0)
0.86:1	8.884 (2.4)	8.089 (2.3)	2.757 (3.6)
1.7:1	8.828 (4.8)	8.047 (3.7)	2.737 (7.2)
2.6:1	8.704 (6.5)	7.802 (5.4)	2.616 (10)
4-picoline	8.433	7.219	2.335
<i>3,5-lutidine</i>			
Ratio (3,5-lut:complex) 3,5-lutidine H ⁺	H _{2,6}	H ₄	-CH ₃
0.28:1	8.700 (0.9)	8.457 (0.4)	2.592 (2.6)
0.69:1	8.668 (1.6)	8.441 (0.7)	2.589 (4.8)
1.33:1	8.642 (3.6)	8.435 (1.5)	2.585 (10)
2.44:1	8.491 (5.7)	8.082 (3.1)	2.476 (17)
3,5-lutidine	8.225	7.411	2.270

^a Number within parentheses represent signal integration.

Table S-9. Infrared Data for the Solid Obtained by Evaporation of the Mixture of **3** with 2.6 eqv of 3,5-Lutidine.

Wavenumber (cm ⁻¹)	Tentative assignment
3413 m, br	$\nu(\text{O-H})$ from O=Re-OH
3209 w	$\nu_{\text{a}}(\text{NH}_2)$ coordinated methionine
3144 w	$\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$ coordinated methionine
3000 w, br	$\nu(\text{NH}_3)^+$ non-coordinated methionine
1685 s	$\nu(\text{C=O})$ coordinated methionine
1637 s	
1610 w, sh	$\nu_{\text{a}}(\text{COO})$ non-coordinated methionine
1505 m	$\delta(\text{NH}_3)^+$ non-coordinated methionine
1437 m	3,5-lutidine or $\delta(\text{CH}_2)$ coordinated methionine
1383 m	$\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$ 3,5-lutidine
1372 m	$\nu(\text{C-O})$ coordinated methionine
1310 w	methionine or 3,5-lutidine
1293 w	$\delta(\text{CH})$ coordinated methionine
1235 sh	methionine or 3,5-lutidine
1200 s	$\delta(\text{CH}_2)$ coordinated methionine
1070 m (1063 m)	$\rho(\text{NH}_3)^+$ non-coordinated methionine or $\rho(\text{CH}_3)$ 3,5-lutidine
1040 m (1036 m)	$\rho(\text{CH}_3)$ 3,5-lutidine
983 m (980 s)	$\nu(\text{Re=O})$
932 m (935 s)	$\nu(\text{Re=O})$
880 m	$\nu(\text{ring})$ 3,5-lutidine
790 s (779 s)	$\nu(\text{ring})$ 3,5-lutidine
692 vs	O=Re-O-Re=O or $\nu(\text{ring})$ 3,5-lutidine
579 m	$\rho(\text{COO})$ coordinated methionine

^a Bands corresponding to 3,5-lutidine represent either the coordinated or the protonated form. Number within parentheses correspond to Raman bands.

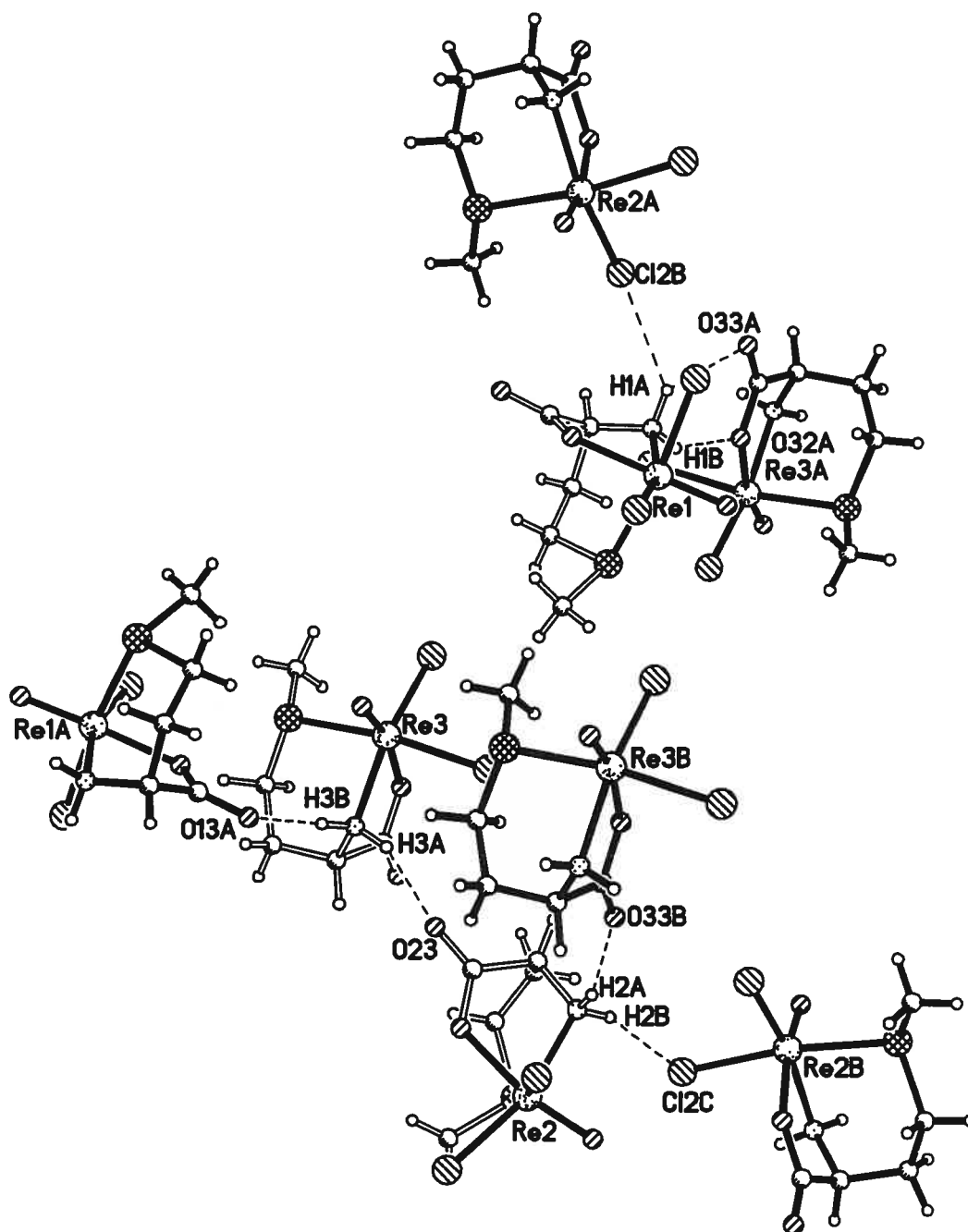


Figure S-1. Hydrogen bonding pattern for crystal 1a.

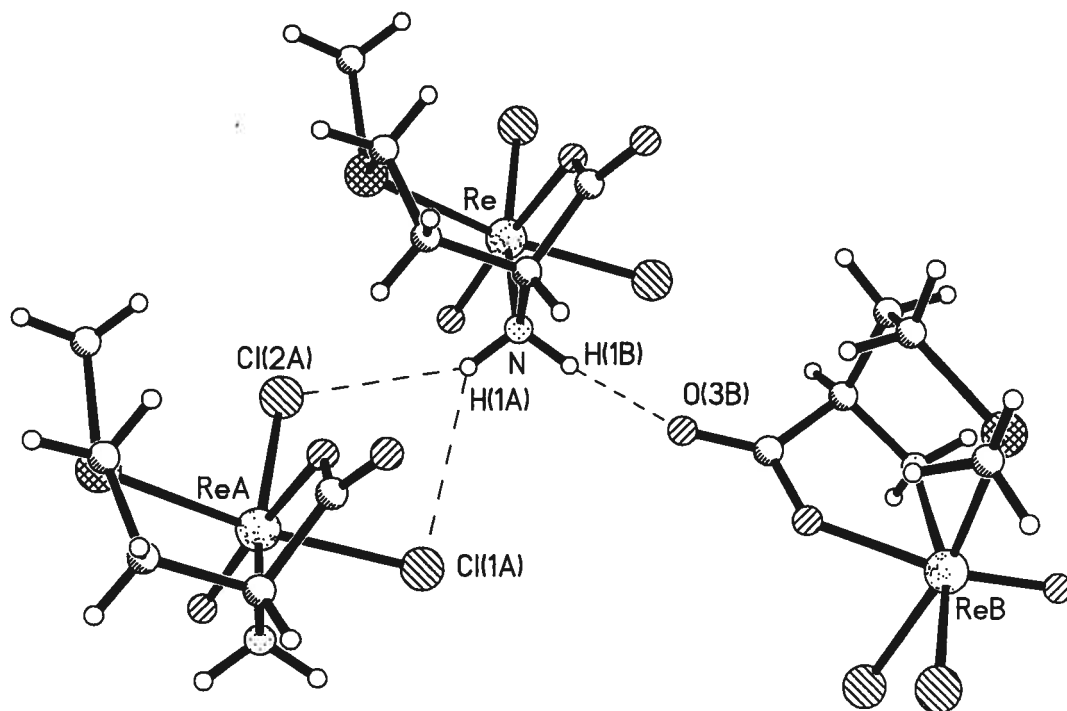
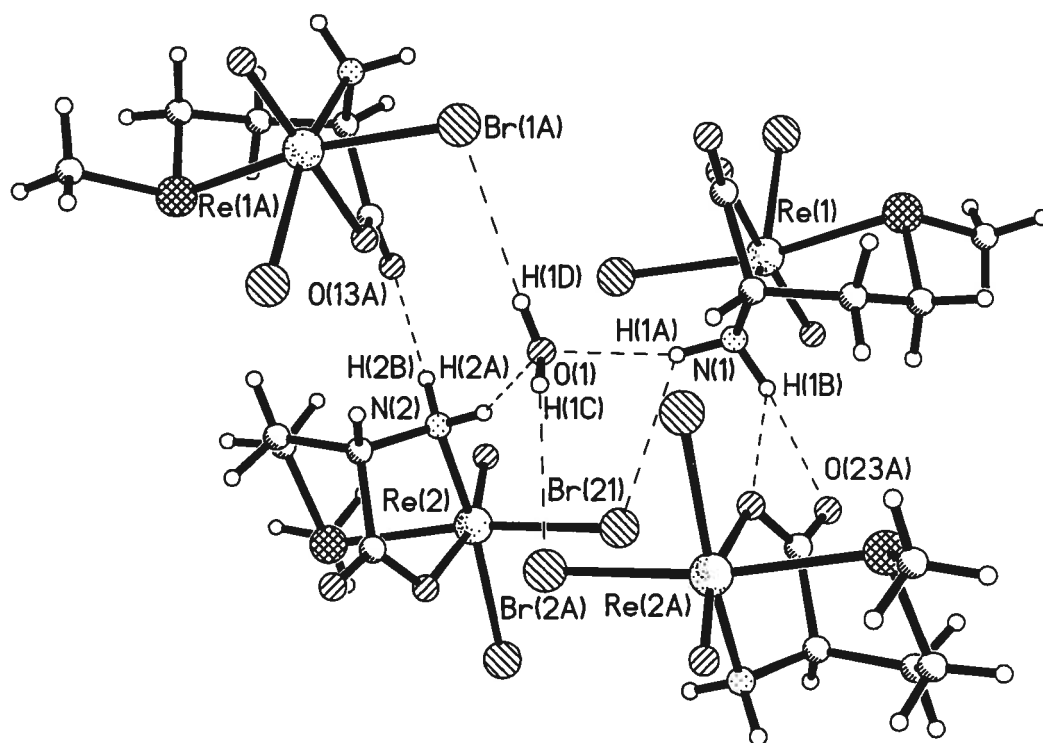


Figure S-2. Hydrogen bonding pattern for crystal **2**.

The three independent molecules in compound **1a** (Fig. S-1) show different hydrogen bonding patterns. In molecule 1, the amine proton H1A bonds to a carboxylate oxygen from a symmetry-related molecule 3 (3A) and a chloro ligand from a symmetry-related molecule 2 (2A), while H1B bonds to the other carboxylate oxygen from 3A. In the case of molecule 2, H2A also bonds to a carboxylate oxygen from 3B, while H2B is linked to the chloro ligand of another symmetry-related molecule 2 (2B). Finally, H3A and H3B (molecule 3) bond to carboxylate oxygens from molecule 2 and a symmetry equivalent of molecule 1, respectively.

The hydrogen bonding pattern for complex **2** is less complicated (Fig. S-2). One of the amine hydrogens is shared between the two chloro ligands of a symmetry-equivalent molecule in the unit cell, while the other bonds to a carboxylate oxygen from another molecule.

The hydrogen bonding pattern (Fig. S-3 and Table S-5) is similar for the two complexes. The oxygen atom from the solvent molecule (methanol and water for complexes **3** and **3a**, respectively) accepts one amine hydrogen from each molecule (H1A and H2A) and donates a hydrogen atom to a bromo ligand from a symmetry-related molecule (2A). In the case of **3a**, the other water hydrogen is bond to a bromo ligand provided by molecule 1A. The other amine hydrogen atoms (H1B and H2B) are bonded to the carboxylate ligands of molecules 2A and 1A, respectively.



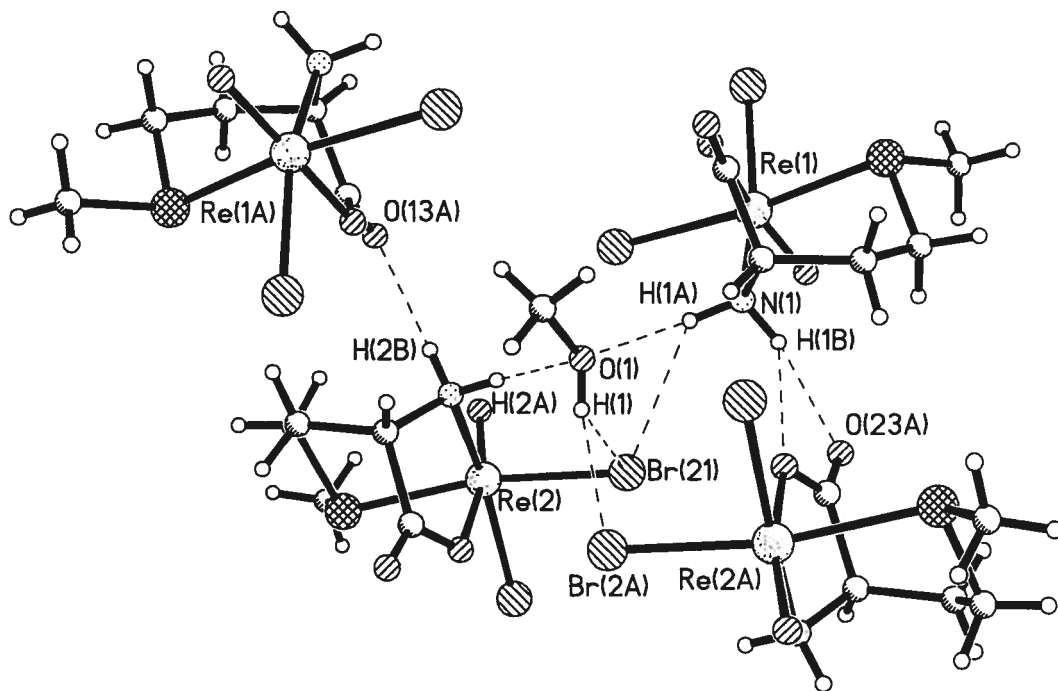


Figure S-3. Hydrogen bonding pattern for crystals 3 (previous page) and 3a (above).

Table S1-1. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for (1a). $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
Re(1)	119(1)	9365(1)	4196(1)	33(1)
Re(2)	1425(1)	7001(1)	7649(1)	30(1)
Re(3)	6010(1)	5819(1)	5763(1)	32(1)
Cl(11)	-1567(2)	9263(2)	3663(1)	64(1)
Cl(12)	-1592(2)	7795(2)	4405(1)	55(1)
Cl(21)	-1070(2)	5807(2)	7457(1)	43(1)
Cl(22)	2214(2)	5460(2)	8055(1)	48(1)
Cl(31)	3717(2)	7120(2)	5905(1)	55(1)
Cl(32)	6476(3)	7143(2)	5305(1)	58(1)
S(1)	2150(2)	9292(2)	4710(1)	40(1)
S(2)	4087(2)	8182(2)	7760(1)	41(1)
S(3)	8734(2)	4770(2)	5713(1)	38(1)
O(11)	-664(6)	10688(5)	4338(1)	51(1)
O(12)	1702(5)	8025(4)	4012(1)	35(1)
O(13)	4146(6)	7537(4)	3772(1)	43(1)
O(21)	334(6)	8054(4)	7858(1)	47(1)
O(22)	2740(6)	6028(4)	7308(1)	40(1)
O(23)	3570(8)	5804(5)	6775(1)	63(2)
O(31)	4896(7)	4633(5)	5588(1)	55(1)
O(32)	7577(5)	7012(4)	6078(1)	34(1)
O(33)	8605(8)	7499(5)	6605(1)	58(1)
N(1)	2012(6)	10334(5)	3921(1)	34(1)
N(2)	1014(6)	8001(5)	7173(1)	34(1)
N(3)	5969(6)	5071(5)	6274(1)	34(1)
C(11)	3197(7)	8288(5)	3890(1)	31(1)
C(12)	3669(7)	9631(5)	3930(1)	33(1)
C(13)	4775(8)	9816(6)	4279(2)	38(1)
C(14)	4306(8)	8977(7)	4569(2)	45(2)
C(15)	1835(12)	7926(8)	4963(2)	60(2)
C(21)	2953(8)	6414(6)	6993(1)	39(1)
C(22)	2442(8)	7772(6)	6945(1)	39(1)
C(23)	4008(9)	8587(7)	7044(2)	51(2)
C(24)	5160(8)	8217(7)	7360(2)	48(2)
C(25)	5761(9)	7403(9)	8029(2)	59(2)
C(31)	7939(9)	6773(6)	6404(1)	37(1)
C(32)	7542(8)	5434(6)	6496(1)	36(1)
C(33)	9098(8)	4613(6)	6443(1)	39(1)
C(34)	10055(8)	4873(7)	6119(2)	43(1)
C(35)	10103(11)	5622(8)	5443(2)	61(2)

Table S1-2. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for (1a). The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
Re(1)	29(1)	32(1)	38(1)	1(1)	5(1)	3(1)
Re(2)	35(1)	27(1)	27(1)	-1(1)	5(1)	0(1)
Re(3)	38(1)	29(1)	30(1)	1(1)	-2(1)	-3(1)
Cl(11)	43(1)	96(2)	52(1)	0(1)	-10(1)	-11(1)
Cl(12)	38(1)	48(1)	81(1)	12(1)	21(1)	0(1)
Cl(21)	44(1)	37(1)	49(1)	2(1)	1(1)	-9(1)
Cl(22)	57(1)	51(1)	35(1)	14(1)	6(1)	8(1)
Cl(31)	45(1)	51(1)	70(1)	13(1)	7(1)	11(1)
Cl(32)	74(1)	58(1)	41(1)	21(1)	4(1)	9(1)
S(1)	47(1)	43(1)	32(1)	-1(1)	4(1)	5(1)
S(2)	39(1)	42(1)	42(1)	-5(1)	1(1)	-4(1)
S(3)	46(1)	32(1)	36(1)	-2(1)	6(1)	3(1)
O(11)	45(3)	46(3)	62(3)	-2(2)	9(2)	20(2)
O(12)	33(2)	26(2)	49(2)	-1(2)	14(2)	-8(2)
O(13)	49(2)	27(2)	55(2)	-5(2)	21(2)	0(2)
O(21)	54(3)	40(3)	47(2)	-8(2)	11(2)	-2(2)
O(22)	46(2)	41(3)	33(2)	3(2)	12(2)	6(2)
O(23)	81(4)	65(4)	46(2)	-7(2)	29(3)	12(3)
O(31)	61(3)	46(3)	55(3)	-8(2)	-11(2)	-16(2)
O(32)	44(2)	25(2)	32(2)	0(2)	-2(2)	0(2)
O(33)	95(4)	32(3)	43(2)	-2(2)	-23(2)	-9(3)
N(1)	38(2)	26(3)	36(2)	3(2)	1(2)	-1(2)
N(2)	43(3)	26(3)	34(2)	1(2)	2(2)	2(2)
N(3)	41(3)	30(3)	32(2)	3(2)	8(2)	-2(2)
C(11)	33(3)	28(3)	34(2)	1(2)	9(2)	-2(2)
C(12)	32(3)	24(3)	43(3)	1(2)	9(2)	-4(2)
C(13)	32(3)	32(3)	50(3)	-6(3)	-1(2)	-5(2)
C(14)	40(3)	52(4)	41(3)	-1(3)	-2(2)	8(3)
C(15)	76(5)	65(5)	38(3)	18(3)	4(3)	4(4)
C(21)	44(3)	42(4)	33(2)	0(2)	11(2)	3(3)
C(22)	49(3)	41(4)	29(2)	5(2)	6(2)	-5(3)
C(23)	55(4)	45(4)	51(3)	14(3)	6(3)	-8(3)
C(24)	37(3)	55(5)	51(3)	10(3)	6(3)	-12(3)
C(25)	41(3)	90(7)	45(3)	8(4)	2(3)	10(4)
C(31)	52(3)	24(3)	35(2)	1(2)	-1(2)	2(3)
C(32)	53(3)	27(3)	26(2)	2(2)	2(2)	-4(3)
C(33)	47(3)	32(3)	37(3)	6(2)	-6(2)	-2(3)
C(34)	46(3)	40(4)	43(3)	5(3)	4(3)	6(3)
C(35)	65(5)	72(6)	50(4)	6(3)	24(3)	1(4)

Table S1-3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for (1a).

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	1587	10447	3701	40
H(1B)	2217	11081	4017	40
H(2A)	-14	7771	7063	41
H(2B)	956	8814	7218	41
H(3A)	5006	5340	6368	41
H(3B)	5912	4242	6261	41
H(12)	4344	9893	3739	39
H(13A)	5998	9688	4242	46
H(13B)	4648	10665	4352	46
H(14A)	5172	9075	4764	54
H(14B)	4348	8126	4493	54
H(15A)	2765	7860	5143	90
H(15B)	1839	7211	4817	90
H(15C)	734	7979	5063	90
H(22)	2018	7924	6704	47
H(23A)	4726	8617	6850	61
H(23B)	3587	9417	7080	61
H(24A)	6137	8788	7388	57
H(24B)	5635	7404	7321	57
H(25A)	6011	6621	7927	88
H(25B)	5364	7273	8254	88
H(25C)	6803	7898	8049	88
H(32)	7282	5393	6738	43
H(33A)	8700	3763	6434	47
H(33B)	9933	4693	6644	47
H(34A)	11019	4295	6114	51
H(34B)	10553	5696	6139	51
H(35A)	9497	5739	5220	92
H(35B)	11165	5171	5420	92
H(35C)	10378	6411	5546	92

Table S1-4. Distances (Å) and angles (°) for (1a).

Re(1)-O(11)	1.665(5)	Re(3)-N(3)	2.147(4)	O(32)-C(31)	1.302(7)
Re(1)-O(12)	2.059(4)	Re(3)-Cl(32)	2.3380(17)	O(33)-C(31)	1.193(7)
Re(1)-N(1)	2.147(5)	Re(3)-Cl(31)	2.3539(18)	N(1)-C(12)	1.479(7)
Re(1)-Cl(12)	2.3340(17)	Re(3)-S(3)	2.3999(16)	N(2)-C(22)	1.485(7)
Re(1)-Cl(11)	2.352(2)	S(1)-C(15)	1.803(8)	N(3)-C(32)	1.477(7)
Re(1)-S(1)	2.4294(18)	S(1)-C(14)	1.816(7)	C(11)-C(12)	1.504(8)
Re(2)-O(21)	1.665(5)	S(2)-C(25)	1.797(7)	C(12)-C(13)	1.552(8)
Re(2)-O(22)	2.029(4)	S(2)-C(24)	1.819(6)	C(13)-C(14)	1.516(9)
Re(2)-N(2)	2.147(5)	S(3)-C(35)	1.797(7)	C(21)-C(22)	1.530(9)
Re(2)-Cl(22)	2.3406(16)	S(3)-C(34)	1.807(6)	C(22)-C(23)	1.514(9)
Re(2)-Cl(21)	2.3770(16)	O(12)-C(11)	1.307(6)	C(23)-C(24)	1.505(9)
Re(2)-S(2)	2.4165(17)	O(13)-C(11)	1.208(7)	C(31)-C(32)	1.530(8)
Re(3)-O(31)	1.658(5)	O(22)-C(21)	1.315(7)	C(32)-C(33)	1.516(9)
Re(3)-O(32)	2.088(4)	O(23)-C(21)	1.201(7)	C(33)-C(34)	1.537(8)
O(11)-Re(1)-O(12)	163.9(2)	N(3)-Re(3)-S(3)		88.67(14)	
O(11)-Re(1)-N(1)	91.2(2)	Cl(32)-Re(3)-S(3)		92.24(6)	
O(12)-Re(1)-N(1)	74.27(17)	Cl(31)-Re(3)-S(3)		167.07(6)	
O(11)-Re(1)-Cl(12)	106.51(19)	C(15)-S(1)-C(14)		100.1(4)	
O(12)-Re(1)-Cl(12)	88.39(12)	C(15)-S(1)-Re(1)		111.6(3)	
N(1)-Re(1)-Cl(12)	162.19(14)	C(14)-S(1)-Re(1)		107.2(2)	
O(11)-Re(1)-Cl(11)	98.34(19)	C(25)-S(2)-C(24)		98.9(3)	
O(12)-Re(1)-Cl(11)	87.53(13)	C(25)-S(2)-Re(2)		114.0(3)	
N(1)-Re(1)-Cl(11)	85.92(13)	C(24)-S(2)-Re(2)		107.1(2)	
Cl(12)-Re(1)-Cl(11)	89.36(8)	C(35)-S(3)-C(34)		99.5(4)	
O(11)-Re(1)-S(1)	88.86(18)	C(35)-S(3)-Re(3)		111.0(3)	
O(12)-Re(1)-S(1)	84.67(13)	C(34)-S(3)-Re(3)		109.1(2)	
N(1)-Re(1)-S(1)	90.67(13)	C(11)-O(12)-Re(1)		122.2(4)	
Cl(12)-Re(1)-S(1)	91.75(7)	C(21)-O(22)-Re(2)		123.4(4)	
Cl(11)-Re(1)-S(1)	172.08(7)	C(31)-O(32)-Re(3)		120.9(4)	
O(21)-Re(2)-O(22)	166.5(2)	C(12)-N(1)-Re(1)		110.6(3)	
O(21)-Re(2)-N(2)	91.8(2)	C(22)-N(2)-Re(2)		111.6(4)	
O(22)-Re(2)-N(2)	75.05(18)	C(32)-N(3)-Re(3)		111.4(3)	
O(21)-Re(2)-Cl(22)	105.81(17)	O(13)-C(11)-O(12)		124.4(6)	
O(22)-Re(2)-Cl(22)	87.48(13)	O(13)-C(11)-C(12)		122.9(5)	
N(2)-Re(2)-Cl(22)	162.23(14)	O(12)-C(11)-C(12)		112.6(5)	
O(21)-Re(2)-Cl(21)	95.88(17)	N(1)-C(12)-C(11)		107.3(4)	
O(22)-Re(2)-Cl(21)	86.70(14)	N(1)-C(12)-C(13)		111.0(5)	
N(2)-Re(2)-Cl(21)	86.95(15)	C(11)-C(12)-C(13)		108.9(5)	
Cl(22)-Re(2)-Cl(21)	88.84(7)	C(14)-C(13)-C(12)		115.3(5)	
O(21)-Re(2)-S(2)	90.08(17)	C(13)-C(14)-S(1)		112.9(5)	
O(22)-Re(2)-S(2)	86.16(14)	O(23)-C(21)-O(22)		124.5(6)	
N(2)-Re(2)-S(2)	86.98(15)	O(23)-C(21)-C(22)		123.7(6)	
Cl(22)-Re(2)-S(2)	95.22(7)	O(22)-C(21)-C(22)		111.7(5)	
Cl(21)-Re(2)-S(2)	171.62(5)	N(2)-C(22)-C(23)		111.1(5)	
O(31)-Re(3)-O(32)	166.3(2)	N(2)-C(22)-C(21)		106.3(5)	
O(31)-Re(3)-N(3)	92.3(2)	C(23)-C(22)-C(21)		109.9(6)	
O(32)-Re(3)-N(3)	75.21(17)	C(24)-C(23)-C(22)		116.9(6)	
O(31)-Re(3)-Cl(32)	105.60(19)	C(23)-C(24)-S(2)		115.2(5)	
O(32)-Re(3)-Cl(32)	87.14(12)	O(33)-C(31)-O(32)		123.5(6)	
N(3)-Re(3)-Cl(32)	162.09(15)	O(33)-C(31)-C(32)		123.7(5)	
O(31)-Re(3)-Cl(31)	101.0(2)	O(32)-C(31)-C(32)		112.7(5)	
O(32)-Re(3)-Cl(31)	84.09(13)	N(3)-C(32)-C(33)		112.2(5)	
N(3)-Re(3)-Cl(31)	86.60(14)	N(3)-C(32)-C(31)		106.6(5)	
Cl(32)-Re(3)-Cl(31)	88.62(7)	C(33)-C(32)-C(31)		110.6(5)	
O(31)-Re(3)-S(3)	91.2(2)	C(32)-C(33)-C(34)		115.9(5)	
O(32)-Re(3)-S(3)	83.07(12)	C(33)-C(34)-S(3)		115.8(5)	

Table S1-5. Selected torsion angles [°] for (1a).

O(11)-Re(1)-S(1)-C(15)	120.1(3)	Cl(22)-Re(2)-N(2)-C(22)	-36.0(7)
O(12)-Re(1)-S(1)-C(15)	-74.6(3)	Cl(21)-Re(2)-N(2)-C(22)	-112.5(4)
N(1)-Re(1)-S(1)-C(15)	-148.7(3)	S(2)-Re(2)-N(2)-C(22)	61.7(4)
Cl(12)-Re(1)-S(1)-C(15)	13.6(3)	O(31)-Re(3)-N(3)-C(32)	149.3(4)
O(11)-Re(1)-S(1)-C(14)	-131.2(3)	O(32)-Re(3)-N(3)-C(32)	-25.0(4)
O(12)-Re(1)-S(1)-C(14)	34.1(3)	Cl(32)-Re(3)-N(3)-C(32)	-35.0(7)
N(1)-Re(1)-S(1)-C(14)	-40.0(3)	Cl(31)-Re(3)-N(3)-C(32)	-109.8(4)
Cl(12)-Re(1)-S(1)-C(14)	122.3(3)	S(3)-Re(3)-N(3)-C(32)	58.2(4)
O(21)-Re(2)-S(2)-C(25)	116.1(3)	Re(1)-O(12)-C(11)-O(13)	-178.1(4)
O(22)-Re(2)-S(2)-C(25)	-77.0(3)	Re(1)-O(12)-C(11)-C(12)	5.0(6)
N(2)-Re(2)-S(2)-C(25)	-152.2(3)	Re(1)-N(1)-C(12)-C(11)	39.2(5)
Cl(22)-Re(2)-S(2)-C(25)	10.2(3)	Re(1)-N(1)-C(12)-C(13)	-79.7(5)
O(21)-Re(2)-S(2)-C(24)	-135.6(3)	O(13)-C(11)-C(12)-N(1)	154.0(5)
O(22)-Re(2)-S(2)-C(24)	31.4(3)	O(12)-C(11)-C(12)-N(1)	-29.1(6)
N(2)-Re(2)-S(2)-C(24)	-43.8(3)	O(13)-C(11)-C(12)-C(13)	-85.8(7)
Cl(22)-Re(2)-S(2)-C(24)	118.5(3)	O(12)-C(11)-C(12)-C(13)	91.2(6)
O(31)-Re(3)-S(3)-C(35)	119.4(4)	N(1)-C(12)-C(13)-C(14)	84.3(6)
O(32)-Re(3)-S(3)-C(35)	-73.1(3)	C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-33.6(7)
N(3)-Re(3)-S(3)-C(35)	-148.4(3)	C(12)-C(13)-C(14)-S(1)	-67.2(6)
Cl(32)-Re(3)-S(3)-C(35)	13.7(3)	C(15)-S(1)-C(14)-C(13)	166.1(5)
Cl(31)-Re(3)-S(3)-C(35)	-79.8(4)	Re(1)-S(1)-C(14)-C(13)	49.5(5)
O(31)-Re(3)-S(3)-C(34)	-132.0(3)	Re(2)-O(22)-C(21)-O(23)	-172.1(6)
O(32)-Re(3)-S(3)-C(34)	35.5(3)	Re(2)-O(22)-C(21)-C(22)	12.0(7)
N(3)-Re(3)-S(3)-C(34)	-39.7(3)	Re(2)-N(2)-C(22)-C(23)	-82.4(5)
Cl(32)-Re(3)-S(3)-C(34)	122.4(3)	Re(2)-N(2)-C(22)-C(21)	37.1(5)
Cl(31)-Re(3)-S(3)-C(34)	28.8(4)	O(23)-C(21)-C(22)-N(2)	152.5(6)
O(11)-Re(1)-O(12)-C(11)	-12.0(10)	O(22)-C(21)-C(22)-N(2)	-31.6(7)
N(1)-Re(1)-O(12)-C(11)	13.6(4)	O(23)-C(21)-C(22)-C(23)	-87.2(8)
Cl(12)-Re(1)-O(12)-C(11)	-170.5(4)	O(22)-C(21)-C(22)-C(23)	88.7(6)
Cl(11)-Re(1)-O(12)-C(11)	100.1(4)	N(2)-C(22)-C(23)-C(24)	76.7(8)
S(1)-Re(1)-O(12)-C(11)	-78.6(4)	C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-40.7(8)
O(21)-Re(2)-O(22)-C(21)	-6.5(11)	C(22)-C(23)-C(24)-S(2)	-60.9(8)
N(2)-Re(2)-O(22)-C(21)	7.2(5)	C(25)-S(2)-C(24)-C(23)	168.3(6)
Cl(22)-Re(2)-O(22)-C(21)	-176.1(5)	Re(2)-S(2)-C(24)-C(23)	49.7(6)
Cl(21)-Re(2)-O(22)-C(21)	94.9(5)	Re(3)-O(32)-C(31)-O(33)	-168.7(5)
S(2)-Re(2)-O(22)-C(21)	-80.7(5)	Re(3)-O(32)-C(31)-C(32)	15.5(7)
O(31)-Re(3)-O(32)-C(31)	-19.5(11)	Re(3)-N(3)-C(32)-C(33)	-82.5(5)
N(3)-Re(3)-O(32)-C(31)	5.1(4)	Re(3)-N(3)-C(32)-C(31)	38.7(5)
Cl(32)-Re(3)-O(32)-C(31)	-178.0(4)	O(33)-C(31)-C(32)-N(3)	149.2(7)
Cl(31)-Re(3)-O(32)-C(31)	93.1(4)	O(32)-C(31)-C(32)-N(3)	-35.1(7)
S(3)-Re(3)-O(32)-C(31)	-85.4(4)	O(33)-C(31)-C(32)-C(33)	-88.6(8)
O(11)-Re(1)-N(1)-C(12)	144.4(4)	O(32)-C(31)-C(32)-C(33)	87.1(6)
O(12)-Re(1)-N(1)-C(12)	-28.8(3)	N(3)-C(32)-C(33)-C(34)	78.0(7)
Cl(12)-Re(1)-N(1)-C(12)	-42.3(7)	C(31)-C(32)-C(33)-C(34)	-40.9(7)
Cl(11)-Re(1)-N(1)-C(12)	-117.3(4)	C(32)-C(33)-C(34)-S(3)	-58.2(7)
S(1)-Re(1)-N(1)-C(12)	55.5(3)	C(35)-S(3)-C(34)-C(33)	161.4(6)
O(21)-Re(2)-N(2)-C(22)	151.7(4)	Re(3)-S(3)-C(34)-C(33)	45.1(6)
O(22)-Re(2)-N(2)-C(22)	-25.1(4)		

Table S2-1. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for (2). $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
Re	6089(1)	7909(1)	8953(1)	24(1)
S	4421(2)	5130(2)	9337(1)	29(1)
Cl(1)	7994(3)	10228(3)	8447(1)	45(1)
Cl(2)	9451(2)	7477(3)	9406(1)	41(1)
O(1)	4571(8)	9333(7)	9338(2)	33(1)
O(2)	7164(7)	6115(8)	8372(2)	35(1)
O(3)	6645(11)	4839(13)	7592(3)	65(2)
N	3435(8)	7899(9)	8371(2)	31(1)
C(1)	5929(11)	5650(11)	7972(3)	38(1)
C(2)	3453(10)	6121(10)	8059(2)	34(1)
C(3)	2290(11)	4504(11)	8356(3)	38(1)
C(4)	3663(11)	3567(9)	8792(3)	36(1)
C(5)	6514(13)	3696(11)	9645(3)	44(2)

Table S2-2. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for (2). The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2\pi^2 [h^2 a^2 U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
Re	22(1)	26(1)	22(1)	-2(1)	3(1)	3(1)
S	31(1)	27(1)	30(1)	2(1)	-3(1)	2(1)
Cl(1)	42(1)	41(1)	51(1)	11(1)	16(1)	-3(1)
Cl(2)	25(1)	61(1)	36(1)	-7(1)	-6(1)	-1(1)
O(1)	39(2)	31(2)	29(2)	-7(2)	9(2)	1(2)
O(2)	30(2)	46(3)	30(2)	-10(2)	0(2)	11(2)
O(3)	51(3)	103(6)	41(4)	-39(4)	-1(2)	17(3)
N	25(2)	38(2)	31(2)	5(2)	0(2)	10(2)
C(1)	34(3)	52(4)	28(3)	-9(3)	-1(2)	6(3)
C(2)	35(3)	47(3)	20(3)	-2(2)	-4(2)	8(2)
C(3)	32(3)	38(3)	44(4)	-8(3)	-9(2)	1(2)
C(4)	40(3)	29(2)	39(3)	0(2)	-7(2)	0(2)
C(5)	50(4)	36(3)	44(4)	4(3)	-17(3)	8(3)

Table S2-3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for (2).

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	2107	8022	8536	38
H(1B)	3606	8882	8151	38
H(2)	2721	6323	7716	41
H(3A)	922	4984	8512	46
H(3B)	1872	3554	8099	46
H(4A)	5022	3065	8637	43
H(4B)	2814	2521	8934	43
H(5A)	5824	2599	9793	65
H(5B)	7240	4395	9921	65
H(5C)	7600	3326	9385	65

Table S2-4. Distances (Å) and angles (°) for (2).

Re-O(1)	1.673(4)	S-C(4)	1.827(7)
Re-O(2)	2.049(5)	O(2)-C(1)	1.292(8)
Re-N	2.160(5)	O(3)-C(1)	1.199(9)
Re-Cl(2)	2.3331(15)	N-C(2)	1.493(9)
Re-Cl(1)	2.3775(18)	C(1)-C(2)	1.533(9)
Re-S	2.4208(16)	C(2)-C(3)	1.540(11)
S-C(5)	1.792(7)	C(3)-C(4)	1.527(10)
O(1)-Re-O(2)	164.7(2)	Cl(1)-Re-S	168.83(6)
O(1)-Re-N	89.9(2)	C(5)-S-C(4)	98.7(3)
O(2)-Re-N	75.08(19)	C(5)-S-Re	110.6(3)
O(1)-Re-Cl(2)	105.17(18)	C(4)-S-Re	107.4(2)
O(2)-Re-Cl(2)	89.93(14)	C(1)-O(2)-Re	122.6(4)
N-Re-Cl(2)	164.83(15)	C(2)-N-Re	110.9(4)
O(1)-Re-Cl(1)	98.62(18)	O(3)-C(1)-O(2)	123.0(7)
O(2)-Re-Cl(1)	84.26(17)	O(3)-C(1)-C(2)	124.3(6)
N-Re-Cl(1)	89.43(17)	O(2)-C(1)-C(2)	112.6(5)
Cl(2)-Re-Cl(1)	86.70(7)	N-C(2)-C(1)	105.6(5)
O(1)-Re-S	92.27(17)	N-C(2)-C(3)	112.0(5)
O(2)-Re-S	84.57(17)	C(1)-C(2)-C(3)	109.9(6)
N-Re-S	88.12(17)	C(4)-C(3)-C(2)	115.8(5)
Cl(2)-Re-S	92.85(6)	C(3)-C(4)-S	114.2(5)

Table S2-5. Selected torsion angles [°] for (2).

O(1)-Re-S-C(5)	-119.4(4)
O(2)-Re-S-C(5)	75.6(3)
N-Re-S-C(5)	150.8(3)
Cl(2)-Re-S-C(5)	-14.1(3)
Cl(1)-Re-S-C(5)	73.3(5)
O(1)-Re-S-C(4)	133.9(3)
O(2)-Re-S-C(4)	-31.1(3)
N-Re-S-C(4)	44.1(3)
Cl(2)-Re-S-C(4)	-120.8(2)
Cl(1)-Re-S-C(4)	-33.4(4)
O(1)-Re-O(2)-C(1)	5.9(12)
N-Re-O(2)-C(1)	-5.1(6)
Cl(2)-Re-O(2)-C(1)	177.3(6)
Cl(1)-Re-O(2)-C(1)	-96.0(6)
S-Re-O(2)-C(1)	84.4(6)
O(1)-Re-N-C(2)	-152.2(4)
O(2)-Re-N-C(2)	25.0(4)
Cl(2)-Re-N-C(2)	34.0(9)
Cl(1)-Re-N-C(2)	109.2(4)
S-Re-N-C(2)	-59.9(4)
Re-O(2)-C(1)-O(3)	168.3(8)
Re-O(2)-C(1)-C(2)	-15.8(9)
Re-N-C(2)-C(1)	-38.3(6)
Re-N-C(2)-C(3)	81.4(5)
O(3)-C(1)-C(2)-N	-149.2(9)
O(2)-C(1)-C(2)-N	35.0(8)
O(3)-C(1)-C(2)-C(3)	89.8(9)
O(2)-C(1)-C(2)-C(3)	-86.0(8)
N-C(2)-C(3)-C(4)	-78.3(7)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	38.7(8)
C(2)-C(3)-C(4)-S	62.4(7)
C(5)-S-C(4)-C(3)	-165.9(6)
Re-S-C(4)-C(3)	-51.0(5)

Table S3-1. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for (3). $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
Re(1)	424(1)	5112(1)	-2696(1)	27(1)
Br(11)	658(2)	3839(1)	-1673(1)	43(1)
Br(12)	-1761(2)	4668(1)	-3432(1)	48(1)
S(1)	17(4)	6473(2)	-3471(3)	37(1)
O(11)	1365(11)	4831(6)	-3416(8)	41(3)
O(12)	-379(10)	5799(5)	-1779(7)	34(2)
O(13)	-261(11)	6933(6)	-874(9)	48(3)
N(1)	1995(12)	5677(6)	-1767(8)	32(3)
C(11)	218(15)	6444(7)	-1377(11)	32(4)
C(12)	1594(12)	6518(8)	-1472(10)	26(3)
C(13)	1812(15)	7237(7)	-2134(12)	40(4)
C(14)	1534(17)	7018(9)	-3118(11)	40(4)
C(15)	20(20)	6272(11)	-4663(12)	61(6)
Re(2)	4168(1)	2763(1)	121(1)	29(1)
Br(21)	4328(2)	3957(1)	-975(1)	43(1)
Br(22)	6072(2)	2081(1)	-315(1)	53(1)
S(2)	4445(4)	1805(2)	1406(3)	39(1)
O(21)	2953(11)	2208(6)	-411(8)	50(3)
O(22)	5318(9)	3497(5)	1084(6)	26(2)
O(23)	5560(11)	4164(7)	2388(7)	42(3)
N(2)	2912(11)	3554(7)	753(8)	29(3)
C(21)	4918(14)	3801(8)	1773(11)	32(3)
C(22)	3473(14)	3682(9)	1724(11)	34(3)
C(23)	3174(16)	2931(10)	2309(11)	42(4)
C(24)	3048(16)	2048(9)	1877(13)	49(5)
C(25)	4130(20)	743(9)	997(15)	65(6)
O(1)	2763(14)	5334(6)	207(9)	55(3)
C(1)	2100(30)	5745(12)	815(16)	90(9)

Table S3-2. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for (3). The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
Re(1)	27(1)	21(1)	32(1)	0(1)	6(1)	0(1)
Br(11)	41(1)	27(1)	59(1)	12(1)	5(1)	-4(1)
Br(12)	39(1)	46(1)	54(1)	-7(1)	-8(1)	-8(1)
S(1)	44(2)	29(2)	38(2)	9(2)	8(2)	10(2)
O(11)	48(7)	34(5)	47(7)	-5(5)	24(6)	4(5)
O(12)	39(6)	31(5)	33(6)	-4(4)	8(5)	-5(4)
O(13)	38(7)	46(6)	64(9)	-19(6)	17(6)	-8(5)
N(1)	30(7)	24(5)	37(8)	13(5)	-11(6)	1(5)
C(11)	35(9)	16(6)	44(10)	-4(6)	6(8)	-3(6)
C(12)	9(7)	34(7)	31(8)	-1(6)	-7(6)	6(5)
C(13)	32(9)	13(6)	74(13)	0(6)	7(9)	-9(6)
C(14)	52(11)	34(7)	37(10)	9(6)	18(8)	-7(7)
C(15)	85(17)	57(10)	43(11)	17(8)	18(11)	12(10)
Re(2)	28(1)	33(1)	26(1)	-1(1)	5(1)	-3(1)
Br(21)	46(1)	50(1)	33(1)	8(1)	7(1)	-6(1)
Br(22)	45(1)	59(1)	60(1)	-12(1)	22(1)	7(1)
S(2)	35(2)	38(2)	43(2)	10(2)	6(2)	1(2)
O(21)	39(7)	44(6)	56(8)	-14(5)	-22(6)	-14(5)
O(22)	23(5)	41(5)	17(5)	1(4)	15(4)	-2(4)
O(23)	38(7)	54(6)	30(6)	-16(5)	-4(5)	-14(5)
N(2)	20(6)	36(6)	28(7)	9(5)	-4(5)	2(5)
C(21)	24(8)	32(7)	40(10)	7(6)	10(7)	2(6)
C(22)	23(8)	44(8)	37(9)	1(7)	8(7)	8(6)
C(23)	20(8)	78(11)	27(9)	5(8)	6(7)	-2(8)
C(24)	27(9)	48(9)	73(14)	23(9)	12(9)	4(7)
C(25)	61(13)	36(8)	100(18)	11(9)	19(13)	9(8)
O(1)	66(9)	48(6)	56(8)	1(6)	23(7)	2(6)
C(1)	130(20)	58(12)	100(20)	4(12)	69(19)	18(13)

Table S3-3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for (3).

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	2221	5335	-1284	39
H(1B)	2674	5740	-2042	39
H(12)	2100	6646	-876	32
H(13A)	1284	7721	-2035	48
H(13B)	2695	7419	-1982	48
H(14A)	2214	6656	-3256	48
H(14B)	1534	7539	-3467	48
H(15A)	-38	6805	-4984	91
H(15B)	-688	5917	-4906	91
H(15C)	804	5990	-4726	91
H(2A)	2803	4062	470	35
H(2B)	2144	3301	705	35
H(22)	3119	4206	1937	41
H(23A)	3842	2904	2840	50
H(23B)	2383	3058	2517	50
H(24A)	2298	2031	1404	59
H(24B)	2944	1624	2329	59
H(25A)	4884	515	812	97
H(25B)	3443	748	491	97
H(25C)	3908	393	1470	97
H(1)	3533	5369	397	83
H(1C)	2669	5861	1371	135
H(1D)	1418	5382	934	135
H(1E)	1744	6272	554	135

Table S3-4. Distances (Å) and angles (°) for (3).

Re(1)-O(11)	1.659(11)	Re(2)-O(21)	1.643(10)
Re(1)-O(12)	2.052(10)	Re(2)-O(22)	2.069(9)
Re(1)-N(1)	2.167(11)	Re(2)-N(2)	2.162(12)
Re(1)-S(1)	2.431(3)	Re(2)-S(2)	2.420(4)
Re(1)-Br(12)	2.4904(19)	Re(2)-Br(22)	2.481(2)
Re(1)-Br(11)	2.5015(16)	Re(2)-Br(21)	2.5160(17)
S(1)-C(15)	1.819(18)	S(2)-C(25)	1.783(17)
S(1)-C(14)	1.819(17)	S(2)-C(24)	1.800(18)
O(12)-C(11)	1.286(15)	O(22)-C(21)	1.280(17)
O(13)-C(11)	1.246(18)	O(23)-C(21)	1.191(17)
N(1)-C(12)	1.476(16)	N(2)-C(22)	1.488(18)
C(11)-C(12)	1.50(2)	C(21)-C(22)	1.54(2)
C(12)-C(13)	1.55(2)	C(22)-C(23)	1.54(2)
C(13)-C(14)	1.50(2)	C(23)-C(24)	1.52(2)
O(1)-C(1)	1.41(2)		
O(11)-Re(1)-O(12)	161.7(4)	O(21)-Re(2)-O(22)	161.9(5)
O(11)-Re(1)-N(1)	92.4(5)	O(21)-Re(2)-N(2)	91.2(5)
O(12)-Re(1)-N(1)	73.7(5)	O(22)-Re(2)-N(2)	73.2(4)
O(11)-Re(1)-S(1)	89.8(4)	O(21)-Re(2)-S(2)	91.9(4)
O(12)-Re(1)-S(1)	78.5(3)	O(22)-Re(2)-S(2)	79.3(3)
N(1)-Re(1)-S(1)	90.0(3)	N(2)-Re(2)-S(2)	90.1(3)
O(11)-Re(1)-Br(12)	105.2(4)	O(21)-Re(2)-Br(22)	104.7(4)
O(12)-Re(1)-Br(12)	88.6(3)	O(22)-Re(2)-Br(22)	90.8(3)
N(1)-Re(1)-Br(12)	162.3(4)	N(2)-Re(2)-Br(22)	164.0(3)
S(1)-Re(1)-Br(12)	87.69(11)	S(2)-Re(2)-Br(22)	87.40(11)
O(11)-Re(1)-Br(11)	100.6(3)	O(21)-Re(2)-Br(21)	102.4(4)
O(12)-Re(1)-Br(11)	90.7(3)	O(22)-Re(2)-Br(21)	86.8(2)
N(1)-Re(1)-Br(11)	87.1(3)	N(2)-Re(2)-Br(21)	88.9(3)
S(1)-Re(1)-Br(11)	169.26(11)	S(2)-Re(2)-Br(21)	165.71(11)
Br(12)-Re(1)-Br(11)	91.89(6)	Br(22)-Re(2)-Br(21)	89.59(7)
C(15)-S(1)-C(14)	102.0(9)	C(25)-S(2)-C(24)	102.5(9)
C(15)-S(1)-Re(1)	106.7(5)	C(25)-S(2)-Re(2)	108.4(7)
C(14)-S(1)-Re(1)	101.4(5)	C(24)-S(2)-Re(2)	101.0(5)
C(11)-O(12)-Re(1)	119.8(10)	C(21)-O(22)-Re(2)	122.0(9)
C(12)-N(1)-Re(1)	109.1(8)	C(22)-N(2)-Re(2)	109.7(8)
O(13)-C(11)-O(12)	123.1(15)	O(23)-C(21)-O(22)	125.2(14)
O(13)-C(11)-C(12)	121.5(13)	O(23)-C(21)-C(22)	121.7(14)
O(12)-C(11)-C(12)	115.2(12)	O(22)-C(21)-C(22)	113.0(13)
N(1)-C(12)-C(11)	107.4(10)	N(2)-C(22)-C(23)	111.7(12)
N(1)-C(12)-C(13)	111.8(11)	N(2)-C(22)-C(21)	106.6(12)
C(11)-C(12)-C(13)	112.2(11)	C(23)-C(22)-C(21)	111.9(13)
C(14)-C(13)-C(12)	116.3(11)	C(24)-C(23)-C(22)	117.6(14)
C(13)-C(14)-S(1)	113.9(12)	C(23)-C(24)-S(2)	110.1(11)

Table S3-5. Selected torsion angles [°] for (3).

O(11)-Re(1)-S(1)-C(15)	33.8(9)	O(21)-Re(2)-S(2)-C(25)	37.5(8)
O(12)-Re(1)-S(1)-C(15)	-160.4(8)	O(22)-Re(2)-S(2)-C(25)	-158.5(8)
N(1)-Re(1)-S(1)-C(15)	126.2(9)	N(2)-Re(2)-S(2)-C(25)	128.7(8)
Br(12)-Re(1)-S(1)-C(15)	-71.4(8)	Br(22)-Re(2)-S(2)-C(25)	-67.2(7)
Br(11)-Re(1)-S(1)-C(15)	-159.3(9)	Br(21)-Re(2)-S(2)-C(25)	-145.2(8)
O(11)-Re(1)-S(1)-C(14)	-72.6(7)	O(21)-Re(2)-S(2)-C(24)	-69.8(7)
O(12)-Re(1)-S(1)-C(14)	93.2(6)	O(22)-Re(2)-S(2)-C(24)	94.2(6)
N(1)-Re(1)-S(1)-C(14)	19.8(7)	N(2)-Re(2)-S(2)-C(24)	21.4(7)
Br(12)-Re(1)-S(1)-C(14)	-177.8(6)	Br(22)-Re(2)-S(2)-C(24)	-174.5(6)
Br(11)-Re(1)-S(1)-C(14)	94.3(8)	Br(21)-Re(2)-S(2)-C(24)	107.5(7)
O(11)-Re(1)-O(12)-C(11)	-15(2)	O(21)-Re(2)-O(22)-C(21)	-6(2)
N(1)-Re(1)-O(12)-C(11)	26.6(10)	N(2)-Re(2)-O(22)-C(21)	24.9(9)
S(1)-Re(1)-O(12)-C(11)	-66.8(10)	S(2)-Re(2)-O(22)-C(21)	-68.5(9)
Br(12)-Re(1)-O(12)-C(11)	-154.8(10)	Br(22)-Re(2)-O(22)-C(21)	-155.7(9)
Br(11)-Re(1)-O(12)-C(11)	113.4(10)	Br(21)-Re(2)-O(22)-C(21)	114.8(9)
O(11)-Re(1)-N(1)-C(12)	134.2(9)	O(21)-Re(2)-N(2)-C(22)	136.7(9)
O(12)-Re(1)-N(1)-C(12)	-33.6(9)	O(22)-Re(2)-N(2)-C(22)	-34.0(8)
S(1)-Re(1)-N(1)-C(12)	44.4(9)	S(2)-Re(2)-N(2)-C(22)	44.8(8)
Br(12)-Re(1)-N(1)-C(12)	-38.2(15)	Br(22)-Re(2)-N(2)-C(22)	-36.2(17)
Br(11)-Re(1)-N(1)-C(12)	-125.2(9)	Br(21)-Re(2)-N(2)-C(22)	-121.0(8)
Re(1)-O(12)-C(11)-O(13)	173.5(11)	Re(2)-O(22)-C(21)-O(23)	173.2(11)
Re(1)-O(12)-C(11)-C(12)	-12.9(16)	Re(2)-O(22)-C(21)-C(22)	-8.9(15)
Re(1)-N(1)-C(12)-C(11)	36.8(13)	Re(2)-N(2)-C(22)-C(23)	-83.2(12)
Re(1)-N(1)-C(12)-C(13)	-86.7(11)	Re(2)-N(2)-C(22)-C(21)	39.4(12)
O(13)-C(11)-C(12)-N(1)	156.2(13)	O(23)-C(21)-C(22)-N(2)	156.7(13)
O(12)-C(11)-C(12)-N(1)	-17.5(17)	O(22)-C(21)-C(22)-N(2)	-21.3(15)
O(13)-C(11)-C(12)-C(13)	-80.5(18)	O(23)-C(21)-C(22)-C(23)	-80.8(17)
O(12)-C(11)-C(12)-C(13)	105.8(14)	O(22)-C(21)-C(22)-C(23)	101.2(15)
N(1)-C(12)-C(13)-C(14)	38.8(18)	N(2)-C(22)-C(23)-C(24)	31.7(19)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-82.0(16)	C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-87.8(17)
C(12)-C(13)-C(14)-S(1)	46.9(16)	C(22)-C(23)-C(24)-S(2)	53.7(18)
C(15)-S(1)-C(14)-C(13)	-177.9(11)	C(25)-S(2)-C(24)-C(23)	177.2(13)
Re(1)-S(1)-C(14)-C(13)	-67.7(10)	Re(2)-S(2)-C(24)-C(23)	-71.0(12)

Table S4-1. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for (3a). $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
Re(1)	321(1)	5093(1)	-2563(1)	35(1)
Re(2)	4238(1)	2837(1)	112(1)	36(1)
Br(11)	443(1)	3899(1)	-1413(1)	56(1)
Br(12)	-1879(1)	4644(1)	-3289(1)	59(1)
Br(21)	4394(1)	4058(1)	-974(1)	53(1)
Br(22)	6151(1)	2162(1)	-393(1)	63(1)
S(1)	-28(3)	6423(2)	-3427(2)	43(1)
S(2)	4499(3)	1850(2)	1409(2)	49(1)
O(11)	1278(8)	4736(5)	-3277(5)	48(2)
O(12)	-513(6)	5838(5)	-1650(5)	39(2)
O(13)	-376(8)	7017(5)	-805(5)	49(2)
O(21)	2975(8)	2287(5)	-417(5)	50(2)
O(22)	5435(7)	3528(4)	1095(4)	40(2)
O(23)	5687(8)	4190(5)	2439(5)	46(2)
N(1)	1899(8)	5678(5)	-1664(6)	39(2)
N(2)	3002(9)	3623(5)	784(5)	38(2)
C(11)	115(10)	6483(6)	-1251(6)	39(2)
C(12)	1515(9)	6550(6)	-1388(7)	36(2)
C(13)	1697(11)	7231(6)	-2102(8)	45(2)
C(14)	1507(11)	6957(7)	-3094(8)	51(3)
C(15)	8(17)	6173(9)	-4606(9)	69(4)
C(21)	5008(10)	3851(6)	1800(6)	36(2)
C(22)	3548(10)	3745(7)	1779(6)	40(2)
C(23)	3245(12)	2991(8)	2373(7)	50(3)
C(24)	3096(12)	2108(8)	1935(8)	51(3)
C(25)	4113(17)	801(8)	936(12)	79(5)
O(1)	2358(10)	5453(6)	458(7)	70(3)

Table S4-2. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for (3a). The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2\pi^2 [h^2 a^2 U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
Re(1)	40(1)	32(1)	35(1)	0(1)	5(1)	1(1)
Re(2)	37(1)	44(1)	27(1)	-2(1)	6(1)	-3(1)
Br(11)	63(1)	41(1)	60(1)	15(1)	-3(1)	-11(1)
Br(12)	53(1)	53(1)	67(1)	-13(1)	-8(1)	-5(1)
Br(21)	64(1)	60(1)	35(1)	8(1)	8(1)	-11(1)
Br(22)	50(1)	81(1)	60(1)	-24(1)	18(1)	4(1)
S(1)	49(2)	40(1)	39(1)	6(1)	8(1)	8(1)
S(2)	46(2)	53(1)	47(1)	13(1)	4(1)	4(1)
O(11)	46(5)	53(4)	49(4)	0(3)	18(3)	16(3)
O(12)	27(4)	50(4)	42(4)	-5(3)	9(3)	-6(3)
O(13)	47(5)	49(4)	50(4)	-19(3)	7(3)	0(3)
O(21)	49(5)	57(4)	42(4)	-2(3)	8(3)	-13(4)
O(22)	43(4)	46(4)	31(3)	-5(3)	10(3)	-1(3)
O(23)	41(4)	57(4)	39(4)	-5(3)	8(3)	-2(3)
N(1)	32(4)	36(4)	48(5)	6(3)	0(3)	-4(3)
N(2)	41(5)	49(4)	25(4)	1(3)	7(3)	2(4)
C(11)	41(6)	42(5)	33(5)	2(4)	0(4)	-7(4)
C(12)	33(5)	34(4)	40(5)	-4(4)	1(4)	-4(4)
C(13)	35(6)	32(4)	65(7)	8(4)	0(5)	1(4)
C(14)	42(6)	44(5)	68(7)	19(5)	18(5)	4(5)
C(15)	98(12)	56(7)	54(7)	9(6)	10(7)	11(7)
C(21)	36(5)	44(5)	29(4)	3(4)	8(4)	1(4)
C(22)	39(6)	52(5)	30(4)	0(4)	3(4)	3(4)
C(23)	42(6)	80(8)	28(5)	13(5)	6(4)	1(5)
C(24)	49(7)	61(7)	44(6)	22(5)	8(5)	-2(5)
C(25)	80(11)	44(7)	119(13)	10(7)	31(9)	-1(7)
O(1)	72(7)	64(5)	74(6)	10(5)	17(5)	-3(5)

Table S4-3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for (3a).

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	2116	5352	-1158	47
H(1B)	2589	5717	-1956	47
H(2A)	2905	4136	502	46
H(2B)	2219	3377	739	46
H(12)	2039	6703	-798	43
H(13A)	1102	7695	-2043	54
H(13B)	2562	7460	-1947	54
H(14A)	2199	6573	-3192	61
H(14B)	1548	7455	-3483	61
H(15A)	-170	6679	-4974	104
H(15B)	-631	5746	-4808	104
H(15C)	846	5958	-4672	104
H(22)	3196	4271	2006	49
H(23A)	3925	2958	2901	60
H(23B)	2452	3123	2607	60
H(24A)	2330	2094	1470	61
H(24B)	2993	1685	2402	61
H(25A)	4827	586	667	119
H(25B)	3364	836	470	119
H(25C)	3942	422	1418	119
H(1C)	2950(30)	5760(30)	690(30)	105
H(1D)	1740(30)	5600(30)	700(30)	105

Table S4-4. Distances (Å) and angles (°) for (3a).

Re(1)-O(12)	2.068(7)	S(2)-C(24)	1.811(13)
Re(1)-N(1)	2.154(8)	O(12)-C(11)	1.293(11)
Re(1)-S(1)	2.432(2)	O(13)-C(11)	1.224(13)
Re(1)-Br(12)	2.4893(16)	O(22)-C(21)	1.292(11)
Re(1)-Br(11)	2.5062(13)	O(23)-C(21)	1.209(12)
Re(2)-O(21)	1.667(8)	N(1)-C(12)	1.495(12)
Re(2)-O(22)	2.064(7)	N(2)-C(22)	1.495(11)
Re(2)-N(2)	2.137(8)	C(11)-C(12)	1.518(14)
Re(2)-S(2)	2.432(3)	C(12)-C(13)	1.525(13)
Re(2)-Br(22)	2.4811(15)	C(13)-C(14)	1.501(17)
Re(2)-Br(21)	2.5077(13)	C(21)-C(22)	1.538(14)
S(1)-C(15)	1.780(13)	C(22)-C(23)	1.528(14)
S(1)-C(14)	1.814(12)	C(23)-C(24)	1.521(17)
S(2)-C(25)	1.802(14)		
O(11)-Re(1)-O(12)	163.3(4)	Br(22)-Re(2)-Br(21)	89.86(6)
O(11)-Re(1)-N(1)	92.6(4)	N(2)-Re(2)-Br(21)	87.7(2)
O(12)-Re(1)-N(1)	74.2(3)	C(15)-S(1)-C(14)	102.1(7)
O(11)-Re(1)-S(1)	90.9(3)	C(15)-S(1)-Re(1)	107.1(4)
O(12)-Re(1)-S(1)	79.1(2)	C(14)-S(1)-Re(1)	101.4(4)
N(1)-Re(1)-S(1)	89.8(2)	C(25)-S(2)-C(24)	102.6(7)
O(11)-Re(1)-Br(12)	104.4(3)	C(25)-S(2)-Re(2)	106.5(6)
O(12)-Re(1)-Br(12)	88.73(19)	C(24)-S(2)-Re(2)	101.1(4)
N(1)-Re(1)-Br(12)	162.9(2)	C(11)-O(12)-Re(1)	119.6(7)
S(1)-Re(1)-Br(12)	87.92(8)	C(21)-O(22)-Re(2)	120.9(6)
O(11)-Re(1)-Br(11)	101.6(3)	C(12)-N(1)-Re(1)	109.8(6)
O(12)-Re(1)-Br(11)	88.1(2)	C(22)-N(2)-Re(2)	110.8(6)
N(1)-Re(1)-Br(11)	87.1(2)	O(13)-C(11)-O(12)	123.1(10)
S(1)-Re(1)-Br(11)	167.20(7)	O(13)-C(11)-C(12)	121.3(9)
Br(12)-Re(1)-Br(11)	91.40(5)	O(12)-C(11)-C(12)	115.5(9)
O(21)-Re(2)-O(22)	161.6(3)	N(1)-C(12)-C(11)	106.2(7)
O(21)-Re(2)-N(2)	90.8(4)	N(1)-C(12)-C(13)	112.5(8)
O(22)-Re(2)-N(2)	74.0(3)	C(11)-C(12)-C(13)	111.5(8)
O(21)-Re(2)-S(2)	91.3(3)	C(14)-C(13)-C(12)	117.1(8)
O(22)-Re(2)-S(2)	78.7(2)	C(13)-C(14)-S(1)	111.8(8)
N(2)-Re(2)-S(2)	90.4(2)	O(23)-C(21)-O(22)	123.8(10)
O(21)-Re(2)-Br(22)	105.3(3)	O(23)-C(21)-C(22)	121.9(9)
O(22)-Re(2)-Br(22)	89.9(2)	O(22)-C(21)-C(22)	114.3(8)
N(2)-Re(2)-Br(22)	163.8(2)	N(2)-C(22)-C(23)	112.1(9)
S(2)-Re(2)-Br(22)	88.08(9)	N(2)-C(22)-C(21)	105.2(8)
O(21)-Re(2)-Br(21)	102.8(3)	C(23)-C(22)-C(21)	111.5(9)
O(22)-Re(2)-Br(21)	87.27(19)	C(24)-C(23)-C(22)	118.4(9)
S(2)-Re(2)-Br(21)	165.80(8)	C(23)-C(24)-S(2)	110.2(8)

Table S4-5. Selected torsion angles [°] for (3a).

O(11)-Re(1)-S(1)-C(15)	33.2(7)	Br(12)-Re(1)-N(1)-C(12)	-36.8(12)
O(12)-Re(1)-S(1)-C(15)	-160.3(6)	Br(11)-Re(1)-N(1)-C(12)	-122.3(6)
N(1)-Re(1)-S(1)-C(15)	125.8(7)	O(21)-Re(2)-N(2)-C(22)	135.9(7)
Br(12)-Re(1)-S(1)-C(15)	-71.2(6)	O(22)-Re(2)-N(2)-C(22)	-33.4(6)
Br(11)-Re(1)-S(1)-C(15)	-158.4(6)	S(2)-Re(2)-N(2)-C(22)	44.7(6)
O(11)-Re(1)-S(1)-C(14)	-73.4(5)	Br(22)-Re(2)-N(2)-C(22)	-39.7(11)
O(12)-Re(1)-S(1)-C(14)	93.1(5)	Br(21)-Re(2)-N(2)-C(22)	-121.3(6)
N(1)-Re(1)-S(1)-C(14)	19.1(5)	Re(1)-O(12)-C(11)-O(13)	169.7(8)
Br(12)-Re(1)-S(1)-C(14)	-177.8(4)	Re(1)-O(12)-C(11)-C(12)	-9.0(11)
Br(11)-Re(1)-S(1)-C(14)	95.0(5)	Re(1)-N(1)-C(12)-C(11)	38.0(8)
O(21)-Re(2)-S(2)-C(25)	36.6(7)	Re(1)-N(1)-C(12)-C(13)	-84.2(8)
O(22)-Re(2)-S(2)-C(25)	-158.9(6)	O(13)-C(11)-C(12)-N(1)	161.1(9)
N(2)-Re(2)-S(2)-C(25)	127.5(6)	O(12)-C(11)-C(12)-N(1)	-20.2(11)
Br(22)-Re(2)-S(2)-C(25)	-68.7(6)	O(13)-C(11)-C(12)-C(13)	-76.0(11)
Br(21)-Re(2)-S(2)-C(25)	-150.5(6)	O(12)-C(11)-C(12)-C(13)	102.7(10)
O(21)-Re(2)-S(2)-C(24)	-70.2(5)	N(1)-C(12)-C(13)-C(14)	32.3(13)
O(22)-Re(2)-S(2)-C(24)	94.3(5)	C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-87.0(11)
N(2)-Re(2)-S(2)-C(24)	20.6(5)	C(12)-C(13)-C(14)-S(1)	52.3(12)
Br(22)-Re(2)-S(2)-C(24)	-175.5(4)	C(15)-S(1)-C(14)-C(13)	-179.8(8)
Br(21)-Re(2)-S(2)-C(24)	102.7(5)	Re(1)-S(1)-C(14)-C(13)	-69.3(7)
O(11)-Re(1)-O(12)-C(11)	-14.3(15)	Re(2)-O(22)-C(21)-O(23)	172.7(7)
N(1)-Re(1)-O(12)-C(11)	24.3(7)	Re(2)-O(22)-C(21)-C(22)	-5.5(10)
S(1)-Re(1)-O(12)-C(11)	-68.6(7)	Re(2)-N(2)-C(22)-C(23)	-82.1(9)
Br(12)-Re(1)-O(12)-C(11)	-156.7(7)	Re(2)-N(2)-C(22)-C(21)	39.3(9)
Br(11)-Re(1)-O(12)-C(11)	111.8(7)	O(23)-C(21)-C(22)-N(2)	159.1(9)
O(21)-Re(2)-O(22)-C(21)	-13.6(14)	O(22)-C(21)-C(22)-N(2)	-22.7(11)
N(2)-Re(2)-O(22)-C(21)	22.2(7)	O(23)-C(21)-C(22)-C(23)	-79.2(12)
S(2)-Re(2)-O(22)-C(21)	-71.5(7)	O(22)-C(21)-C(22)-C(23)	99.0(9)
Br(22)-Re(2)-O(22)-C(21)	-159.5(7)	N(2)-C(22)-C(23)-C(24)	29.4(14)
Br(21)-Re(2)-O(22)-C(21)	110.6(7)	C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-87.8(12)
O(11)-Re(1)-N(1)-C(12)	136.2(6)	C(22)-C(23)-C(24)-S(2)	53.6(12)
O(12)-Re(1)-N(1)-C(12)	-33.5(6)	C(25)-S(2)-C(24)-C(23)	-179.6(8)
S(1)-Re(1)-N(1)-C(12)	45.3(6)	Re(2)-S(2)-C(24)-C(23)	-69.7(7)

Tableau S5-1 Bandes d'élongation M=O pour les complexes de ce projet.

Complexe	$\nu(\text{M}=\text{O})$ (IR) (cm^{-1})	$\nu(\text{M}=\text{O})$ (R) (cm^{-1})
ReOCl ₂ (his-N,N,O)	1008	
TcOCl ₂ (his-N,N,O)	1002	
{ReOBr ₂ (his)} ₂ O	973	969
[ReO(his-N,N,O)(his-N,N)]I	960	
[ReOBr ₂ (his-ala-N,N,O)]Br	1000; 1014	
[ReOBr ₂ (his-gly-N,N,O)]Br	1010	
[ReOBr ₂ (his-leu-N,N,O)]Br	1002	
[ReOBr ₂ (his-phe-N,N,O)]Br	1015	
ReOBr ₂ (met-S,N,O)	993	992
[ReO(OH)Br ₂ (met-N,O)] ⁻	935	932

References

- 1) Cao, X.; Fischer, G. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 41-50.
- 2) Balakaeva, T. A.; Churakov, A. V.; Ezernitskaya, M. G.; Kuzmina, L. G.; Lokshin, B. V.; Efimenko, I. A. *Russ. J. Coord. Chem.* **1999**, *25*, 579-583.
- 3) Sheldrick, W. S.; Exner, R. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *386*, 375-387.
- 4) Hambley, T. H. *Acta Crystallogr.* **1988**, *B44*, 601-609.
- 5) Sheldrick, W. S.; Hauck, E.; Korn, S. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *467*, 283-292.
- 6) Freeman, H. C.; Golomb, M. L. *Chem. Commun.* **1970**, 1523-1524.
- 7) Wilson, C.; Scudder, M. L.; Hambley, T. W.; Freeman, H. C. *Acta Crystallogr.* **1992**, *C48*, 1012-1015.
- 8) Llorca, J.; Molins, E.; Espinosa, E.; Mata, I.; Miravittles, C.; Cervantes, G.; Caubet, A.; Moreno, V. *Acta Crystallogr.* **2001**, *C57*, 804-806.
- 9) Hambley, T. W.; Webster, L. K. *J. Inorg. Biochem.* **1994**, *55*, 175-181.
- 10) Sheldrick, W. S.; Exner, R. *Inorg. Chim. Acta* **1992**, *195*, 1-9.
- 11) Warren, R. C.; McConnell, J. F.; Stephenson, N. C. *Acta Crystallogr.* **1970**, *B26*, 1402-1407.
- 12) Caubet, A.; Moreno, V.; Molins, E.; Miravittles, C. *J. Inorg. Biochem.* **1992**, *48*, 135-52.
- 13) Guo, Z.; Casellato, U.; Fraglia, G.; Graziani, R.; Sitran, S. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1993**, 2509-2513.
- 14) Calaf, M.; Caubet, A.; Moreno, V.; Fontbardia, M.; Solans, X. *J. Inorg. Biochem.* **1995**, *59*, 63-77.
- 15) Ankersmit, H. A.; Veldman, N.; Spek, A. L.; Eriksen, K.; Goubitz, K.; Vrieze, K.; Vankoten, G. *Inorg. Chim. Acta* **1996**, *252*, 203-219.

Annexe V

Article 3

« Binding of the Oxo-Rhenium(V) Core to N-terminal Histidine Dipeptides. »

Supplementary Material

Table S-1. IR Data and Tentative Assignments for the Ligands.

Table S-2. IR Data and Tentative Assignments for the Complexes.

Table S-3. Selected bond angles in **2a**.

Table S-4. Torsion Angles in Dipeptides Containing N-terminal Histidine.

Table S-5. Hydrogen Bonding Data for Complex **2a**.

Figure S-1. Hydrogen bonding in the asymmetric unit for **2a**.

Table S1-1. Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters for (**2a**).

Table S1-2. Anisotropic displacement parameters for (**2a**).

Table S1-3. Hydrogen coordinates and isotropic displacement parameters for (**2a**).

Table S1-4. Distances (Å) for (**2a**).

Table S1-5. Angles (°) for (**2a**).

Table S1-6. Selected torsion angles [°] for (**2a**).

Table S-1. IR Data and Tentative Assignments for the Ligands.^a

His-Ala	His-Gly	His-Phe	His-Leu	
	3390s			$\nu_a(\text{NH}_3^+)$
	3343s			$\nu_a(\text{NH}_3^+)$
3209s	3247w	3190m	3213m	$\nu_s(\text{NH}_3^+)$
3143s	3136m	3146w	3145m	$\nu(\text{C-H})$ {Im, ν_3 }
3031vs	3070m	3063m	3080s	$\nu(\text{N-H})$ {peptide}
2981s			2957s	$\nu_a(\text{CH}_3)$
2955s	2965m	2950m	2957s	$\nu(\text{C}_\alpha\text{-H})$ {his}
	2937m	2930m	2941m	$\nu(\text{C}_\alpha\text{-H})$ {aa}
2911s			2870w	$\nu_s(\text{CH}_3)$
	2852m	2819m	2822m	$\nu_s(\text{CH}_2)$
1682vs	1660vs	1678vs	1680vs	$\nu(\text{C=O})$ {Amide I}
1635m	1625vs	1601sh	1617sh	$\delta_a(\text{NH}_3^+)$
1609m,sh	1583vs	1584vs	1587vs	$\nu_a(\text{COO}^-)$
1552vs,br	1551vs	1566vs 1540vs	1567vs 1538vs	$\delta(\text{N-H})$ {Amide II}
1502sh	1500s	1497w	1481m	$\nu(\text{C}_2=\text{N}_1) + \delta(\text{C}_2\text{-H})$ {Im, ν_8 }
		1480w		$\nu(\text{R})$ {phe}
1468m			1469m	$\delta_a(\text{CH}_3)$
1451m	1457w	1454w	1449m	$\delta(\text{CH}_2)$
	1440m	1441m		$\delta(\text{CH}_2)$
1431w	1428m	1430m	1432s	$\delta(\text{N-H}) + \nu(\text{C}_2\text{-N}_3)$ {Im, ν_{11} }
1394s	1390vs	1401s	1393vs	$\nu_s(\text{COO}^-)$
		1385w		$\delta(\text{C-H})$
1374m			1365m	$\delta_s(\text{CH}_3)$
1346m	1350w	1367w	1339m	w(CH_2)
1333m	1340w	1325w		t(CH_2)
1321w	1314m	1316m	1312m	Amide III, $\delta(\text{C-H})$ {aa}
1301s	1298m	1297w	1291w	$\delta(\text{CH}_2)$; $\delta(\text{C-H})$
1285m		1283w		
1274m	1262s	1274m	1272m	$\nu(\text{C}_2=\text{N}_1) + \nu(\text{C}_5\text{-N}_1) + \nu(\text{C}_4\text{-N}_3)$ {Im, ν_{13} }
1247m	1243m	1256s	1255s	$\nu(\text{C}_4\text{-N}_3) + \nu(\text{C}_5\text{-C}_6) + \nu(\text{C}_5\text{-N}_1)$ {Im, ν_{14} }
1219s	1226m	1206w	1219w	$\delta(\text{C}_{2,4}\text{-H}) + \nu(\text{C}_4\text{-N}_3)$ {Im, ν_{15} }
		1193w		$\nu(\text{R})$ {phe}
		1176w		$\delta(\text{C-H})$ {R, phe}
		1165w		$\delta(\text{C-H})$ {R, phe}
1139s	1160m	1154m	1158m	$\nu(\text{C}_2\text{-N}_3) + \delta(\text{N-H})$ {Im, ν_{16} }
			1127w	Skel. $\{-\text{C}(\text{CH}_3)_2\}$
1113m	1115sh	1113s	1114s	$\nu(\text{C-N}) + \nu(\text{C-C})$ {aa}

Table S-1 (continued)

1084m	1099s	1101m	1103m 1094w	$\nu(\text{C}_4\text{-N}_3) + \delta(\text{C}_4\text{-H})$ {Im, ν_{17} }
		1080w		$\delta(\text{C-H})$ {R, phe}
				$\nu(\text{C-O}) + \delta(\text{COH})$ {ser}
1056w	1026m	1048m	1057m	$\nu(\text{C-N}) + \nu(\text{C-C})$ {aa}
		1030w		$w(\text{C-H})$ {R, phe}
999w	1000m	1013m	1014m	$\nu(\text{C}_4=\text{C}_5) + \delta(\text{R})$ {Im, ν_{19} }
961s	978w	966m	970m	$\delta(\text{R}) + \nu(\text{C}_5\text{-N}_1)$ {Im, ν_{20} }
937sh	939m	946s	947m	$\delta(\text{R})$ {Im, ν_{21} }
928w			930w	$\rho(\text{CH}_3)$
901s	911w	910w	913w	$\rho(\text{CH}_2) +$
879 w	891w	894m	893m	$\nu(\text{C-C}) +$
	868s	839s	842s	$\nu(\text{C-N})$
847s	850m	854s	856vs	$\nu(\text{C-CO}_2^-)$
797s	810m	800m	806w	$w(\text{C-H}) + \gamma_t(\text{R})$ {Im, ν_{22} }
		769w		$w(\text{C-H})$ {R, phe}
722w	738w 701w	744m	744s 726s	$\delta(\text{COO}^-)$
661w			686m	
		698vs		$\delta_{\text{oop}}(\text{R})$ {phe}
640s	672m	665s	666vs	$\delta(\text{R}) + \nu(\text{C-CH}_2)$ {Im, ν_{25} }
625s	627s	619w	618w	$\gamma_t(\text{R}) + w(\text{C-CH}_2)$ {Im, ν_{26} }
	589m		587m	$\delta(\text{N-C-C})$
		548m		$\delta(\text{R})$ {phe}
542m	572w	528w	533m	$\delta(\text{COO}^-)$
499m	480m	500m	471m	$\rho(\text{NH}_3^+)$

^a Notations in this and the following table : ν , stretching; δ , deformation (in-plane bending); w , wagging (out-of-plane bending); t , twisting; γ_t , torsion; oop, out-of-plane; ρ , rocking; R, aromatic ring.

The ν_i labels used for the vibrations in the imidazole ring are as defined in Table 2 of the work of Hasegawa, Ono and Noguchi.¹

Table S-2. IR Data and Tentative Assignments for the Complexes.^a

2	4	6	8	
3211s	3210s	3204s	3206s	$\nu_s(\text{NH}_2)$
3132s	3130s	3134s	3131s	$\nu(\text{C-H})$ {Im}
3033s	3033s	3030s	3033s	$\nu(\text{N-H})$ {peptide}
			2959s	$\nu(\text{CH}_3)$
2917s	2922s	2917s	2928s	$\nu(\text{C-H})$
1727s	1734s	1729s	1725s	$\nu(\text{C=O})$ (acid)
1633vvs	1642vvs	1632vvs	1634vvs	$\nu(\text{C=O})$ {Amide I}
1591s	1590s	1601sh	1592sh	$\delta(\text{NH}_2)$
1563s	1563s	1565s	1562s	$\delta(\text{N-H})$ {Amide II}
1495s	1495s	1496s	1497s	$\nu(\text{C}_2=\text{N}_1)+\nu(\text{C}_2-\text{N}_3)+\delta(\text{C}_2-\text{H})$ {Im, ν_8 }
1454m			1468m	$\delta_a(\text{CH}_3)$
		1454m		$\nu(\text{R})$ (phe)
1436m	1434m	1436m	1437m	$\delta(\text{N-H})+\nu(\text{C}_2-\text{N}_3)+\nu(\text{C}_4-\text{N}_1)$ {Im, ν_{11} }
	1416m			CH_2 scissor (gly)
1384m	1384s	1384m	1385m	$\delta(\text{OH})$
			1369w	$\delta_s(\text{CH}_3)$
1348w	1351w	1349w	1348w	$w(\text{CH}_2)$
1332w	1337w	1338w	1338w	$t(\text{CH}_2)$
1301m	1299m	1301w	1300w	$\nu(\text{C}_2=\text{N}_1)+\nu(\text{C}_5-\text{N}_1)+\delta(\text{C-H})$ {Im, ν_{13} }
1259s	1260s	1260s	1261s	$\nu(\text{C}_4-\text{N}_3)+\nu(\text{C}_5-\text{C}_6)+\nu(\text{C}_5-\text{N}_1)$ {Im, ν_{14} }
1222m	1222m	1222m	1229m	$\delta(\text{C}_{2,4}-\text{H}) + \nu(\text{C}_2=\text{N}_1)$ {Im, ν_{15} }
1193m	1194m	1197m	1192m	$\nu(\text{C-O})$ (acid)
1166s	1169m	1168s	1169s	$\nu(\text{C}_2-\text{N}_3)+\delta(\text{N-H})+\delta(\text{C}_2-\text{H})$ {Im, ν_{16} }
			1122m	Skel. $(-\text{C}(\text{CH}_3)_2)$ {leu}
				$\nu(\text{C-O})$ {ser}
1084s	1085s	1084s	1084s	$\nu(\text{C}_4-\text{N}_3) + \delta(\text{C}_{2,4}-\text{H})$ {Im, ν_{17} }
1014vs 1000vs	1010vs	1015vs	1002vs	$\nu(\text{Re=O})$
922s	924m	921s	923m	$\delta(\text{O-H})$
905sh	906m	906sh	910sh	$\delta(\text{R})$ {Im, ν_{21} }
845m	824m	836m	838m	$w(\text{C}_{2,4}-\text{H}) + \gamma_t(\text{R})$ {Im, ν_{22} }
781m	779m	790w	796w	$\nu(\text{C-COOH})$
		748sh		$w(\text{C-H})$ {R, phe}
724m	724s	722sh	723s	$w(\text{C=O}) + \nu(\text{C-C})$
694m	694s	701vs	696s	$\delta_{\text{oop}}(\text{R})$ {phe} + $w(\text{COO})$
643w	643w	644w	644w	$\delta(\text{COO})$
620s	620s	620s	622s	$\gamma_t(\text{R}) + w(\text{N-H})$ {Im, ν_{27} }
592w	591w	600w	598w	$w(\text{O-H})$
		569w		$\delta(\text{R})$ {phe}
540s	540w	540m	542s	$w(\text{O-H})$
502m	496w	505w	503w	$\delta(\text{CCO})$

^a Notation as in Table S-1. The spectra of the chloro and bromo compounds are almost identical. The data for the bromo compounds are listed here.

Table S-3. Selected bond angles in **2a**.

	Molecule 1	Molecule 2	Litterature ^{a,b}
O=Re-O	166.4(3)	166.5(3)	164(2)
O=Re-N(Im)	95.3(4)	96.1(4)	91(2)
O-Re-N(Im)	79.2(3)	79.0(3)	81(3)
O=Re-NH ₂	95.1(3)	94.6(3)	91(1)
O-Re-NH ₂	72.3(3)	72.7(3)	74(1)
N(Im)-Re-NH ₂	86.7(4)	86.5(4)	89(1)
O=Re-Br2	105.8(3)	105.8(3)	106(1)
O-Re-Br2	86.8(2)	87.0(2)	89(1)
N(Im)-Re-Br2	90.5(3)	90.8(3)	90(2)
NH ₂ -Re-Br2	159.1(2)	159.6(2)	163(1)
O=Re-Br1	100.2(3)	99.4(3)	100(2)
O-Re-Br1	84.9(2)	85.1(2)	87(2)
N(Im)-Re-Br1	164.1(3)	164.0(3)	168(2)
NH ₂ -Re-Br1	88.4(2)	88.2(2)	88(1)
Br1-Re-Br2	88.66(5)	88.91(5)	89(2)
C8-O2-Re	117.5(7)	116.2(7)	121(1)
C2-N1-Re	122.7(9)	122.3(9)	126(1)
C5-N1-Re	128.0(9)	128.9(9)	127(1)
N2-C7-C8	104.4(9)	105.7(9)	109(1) ^c
C7-C8-O2	117.4(9)	119.1(9)	121(1) ^c
C7-C8-N4	121(1)	120(1)	115(1) ^c
O2-C8-N4	121(1)	120(1)	125(1) ^c

^a ReOX₂(his)² and ReOX₂(met).³ In the latter complexes, the angles involving N(Im) are replaced by those involving S. For the chloro compounds, the angles with Br are replaced by those involving Cl. ^b Mean value (standard deviation) 10 data. ^c In free His-aa dipeptides; 11 data. References given in Table S-4.

Table S-4. Torsion Angles in Dipeptides Containing N-terminal Histidine.^a

	Ψ_1	ω	ϕ_2	Ψ_2	χ_1^1	χ_1^{21}	Ref.
His-Leu	164	175	-78	-19	65	69	4
His-Gly	147	-178	130	180	-52	-58	5
His-Gly	166	179	-78	-27	70	78	5
His-Ala	157	165	-110	74	-59	-83	6
His-Ala	172	180	-55	-44	-87	-70	7
His-Ala	169	175	-47	-52	-82	-70	7
His-Ser	128	174	-136	172	-71	78	8
His-Gly.HCl	146	174	175	177	-58	-79	9
His-Gly.2HCl	142	176	68	31	-59	93	10
His-Gly	177	-164	-94	173	60	-94	11
His-Try.2HCl	142	175	-153	172	54	94	12

^a Defined according to the IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature¹³

Table S-5. Hydrogen Bonding Data for Complex **2a**.

	$D-H$ (Å)	$H\cdots A$ (Å)	$D\cdots A$ (Å)	$D-H\cdots A$ (°)
N12-H12A \cdots N4	0.90	2.17	2.94(1)	142.9
N12-H12B \cdots Br2	0.90	2.48	3.373(9)	169.1
N13-H13 \cdots N5	0.86	2.13	2.87(2)	144.2
N14-H14A \cdots Br2 ^a	0.86	2.43	3.288(8)	178.2
N22-H22A \cdots N3	0.90	2.31	3.04(1)	138.2
N22-H22B \cdots Br1 ^b	0.90	2.40	3.299(8)	176.8
N23-H23 \cdots O1 ^a	0.86	1.98	2.79(2)	157.3
N24-H24A \cdots Br1 ^c	0.86	2.42	3.274(8)	169.6
O1-H1A \cdots Br1	0.82(6)	2.59(4)	3.322(9)	149(8)
O1-H1B \cdots Br2	0.81(5)	2.58(4)	3.339(10)	154(9)
O14'-H14' \cdots O23'	0.82	1.85	2.66(2)	173.9
O24'-H24' \cdots O13'	0.82	1.87	2.68(2)	172.2
O14''-H14'' \cdots O23''	0.82	1.89	2.70(2)	169.1
O24''-H24'' \cdots O13''	0.82	1.83	2.64(2)	172.7

^a $x-1/2, -y+1/2, -z+2$; ^b $x, y+1, z$; ^c $x+1/2, -y+1/2, -z+2$

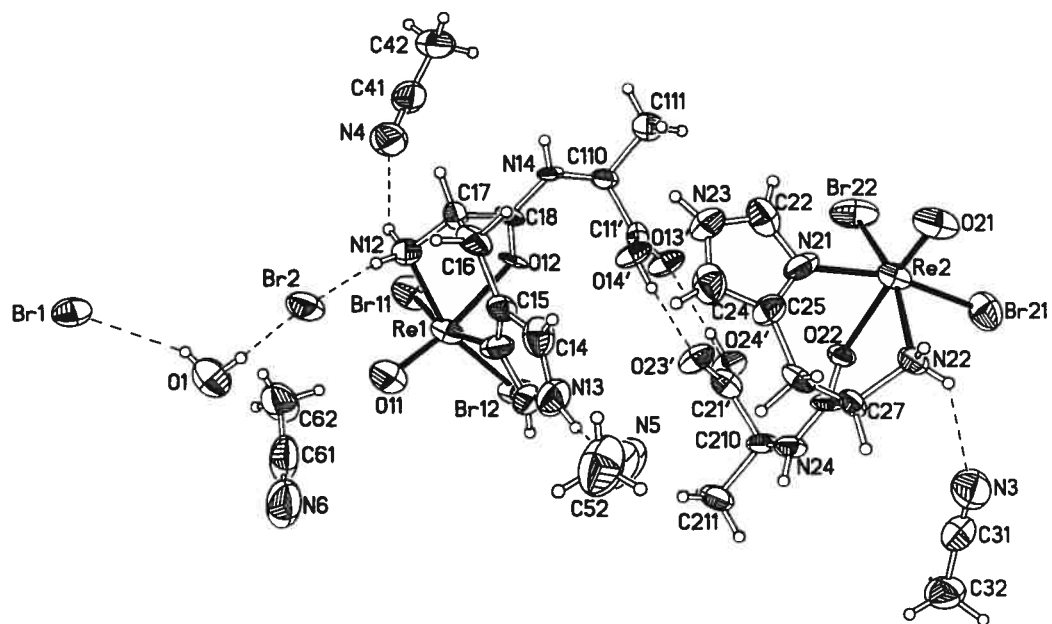


Figure S-1. Hydrogen bonding in the asymmetric unit for **2a**.

Table S1-1. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for
(2a). $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
Re(1)	8008(1)	2207(1)	8684(1)	54(1)
Re(2)	6977(1)	7526(1)	8728(1)	53(1)
Br(11)	7216(1)	1368(1)	7933(1)	83(1)
Br(12)	9279(1)	2762(1)	7923(1)	85(1)
Br(21)	7643(1)	8366(1)	7946(1)	79(1)
Br(22)	5731(1)	6894(1)	8000(1)	86(1)
O(11)	8914(7)	1666(4)	9051(3)	82(3)
O(12)	6572(5)	2905(4)	8393(3)	47(2)
O(21)	6023(7)	8063(4)	9089(3)	82(3)
O(22)	8482(6)	6866(3)	8438(3)	43(2)
N(11)	8279(9)	3085(5)	9228(5)	65(3)
N(12)	6426(6)	1979(4)	9203(4)	55(3)
N(13)	9240(10)	3941(6)	9653(5)	78(4)
N(14)	4879(7)	3479(4)	8628(4)	44(2)
N(21)	6835(10)	6655(5)	9307(5)	62(3)
N(22)	8542(6)	7841(4)	9223(4)	48(2)
N(23)	6025(10)	5774(6)	9745(5)	78(4)
N(24)	10222(7)	6357(4)	8679(4)	51(3)
C(12)	9307(12)	3448(7)	9240(6)	70(4)
C(14)	8090(14)	3896(6)	9926(5)	64(4)
C(15)	7532(11)	3338(6)	9656(5)	54(4)
C(16)	6268(10)	3086(6)	9788(5)	59(4)
C(17)	5728(11)	2638(6)	9320(5)	50(3)
C(18)	5700(9)	3018(6)	8744(6)	50(3)
C(110)	4961(5)	3952(4)	8130(4)	43(3)
C(111)	3934(9)	4500(5)	8148(5)	64(4)
C(22)	5883(12)	6261(8)	9334(6)	69(4)
C(24)	7119(14)	5875(7)	10007(5)	73(4)
C(25)	7631(11)	6438(7)	9732(6)	59(4)
C(26)	8848(9)	6780(5)	9837(4)	45(3)
C(27)	9330(10)	7220(5)	9335(5)	46(3)
C(28)	9354(9)	6812(6)	8783(5)	42(3)
C(210)	10222(6)	5873(5)	8184(4)	47(3)
C(211)	11304(9)	5344(5)	8232(5)	70(4)
N(3)	10904(10)	8356(6)	8691(6)	88(4)
C(31)	11812(14)	8191(7)	8542(6)	71(5)
C(32)	12953(11)	7971(6)	8304(5)	91(4)
N(4)	4125(9)	1493(6)	8693(5)	81(3)
C(41)	3244(13)	1634(7)	8492(6)	71(4)
C(42)	2090(11)	1873(6)	8265(5)	84(4)
N(5)	10380(15)	5000(8)	10374(7)	136(6)
C(51)	10338(16)	5141(8)	10836(8)	92(6)
C(52)	10266(15)	5239(8)	11445(6)	135(7)
N(6)	11528(15)	281(8)	9005(8)	165(8)
C(61)	10630(18)	180(8)	8806(7)	106(6)
C(62)	9508(12)	-32(7)	8525(6)	111(6)
Br(1)	7609(1)	-1516(1)	10485(1)	75(1)
Br(2)	7502(1)	1450(1)	10511(1)	73(1)
O(1)	8900(7)	-15(5)	10026(6)	126(4)
C(11')	6143(19)	4360(20)	8156(7)	49(3)
O(13')	6670(40)	4560(40)	7725(9)	51(4)
O(14')	6480(40)	4510(40)	8689(8)	49(4)
C(21')	9098(17)	5409(16)	8156(8)	48(4)
O(23')	8570(40)	5210(40)	8585(11)	53(6)
O(24')	8808(17)	5230(20)	7622(11)	47(5)
C(11'')	6150(20)	4360(20)	8118(7)	49(3)
O(13'')	6670(40)	4540(40)	8554(9)	49(4)
O(14'')	6510(40)	4500(40)	7588(9)	51(4)
C(21'')	9017(17)	5484(16)	8181(8)	48(4)
O(23'')	8495(17)	5320(20)	7737(11)	47(5)
O(24'')	8640(40)	5320(40)	8705(10)	53(6)

Table S1-2. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for (2a). The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
Re(1)	39(1)	66(1)	58(1)	-5(1)	-3(1)	17(1)
Re(2)	38(1)	65(1)	56(1)	-3(1)	-2(1)	14(1)
Br(11)	83(1)	86(1)	80(1)	-26(1)	-11(1)	18(1)
Br(12)	47(1)	135(2)	74(1)	9(1)	11(1)	10(1)
Br(21)	91(1)	75(1)	71(1)	16(1)	-2(1)	16(1)
Br(22)	48(1)	136(2)	74(1)	-21(1)	-12(1)	1(1)
O(11)	76(7)	90(7)	79(7)	-13(5)	-5(5)	4(5)
O(12)	13(5)	63(5)	67(6)	8(4)	-7(4)	18(3)
O(21)	68(6)	105(7)	73(6)	4(6)	-8(5)	20(6)
O(22)	27(5)	45(5)	57(5)	-4(4)	3(4)	11(3)
N(11)	20(7)	93(9)	81(9)	29(7)	-4(6)	0(6)
N(12)	35(6)	65(7)	65(7)	4(6)	5(5)	-9(5)
N(13)	81(10)	70(9)	83(10)	7(7)	-13(8)	-24(7)
N(14)	23(5)	49(6)	61(7)	17(6)	6(5)	4(4)
N(21)	31(7)	77(8)	79(9)	-13(6)	8(6)	-15(6)
N(22)	35(6)	42(6)	67(7)	-14(5)	-6(5)	3(5)
N(23)	57(9)	74(9)	103(11)	-3(7)	4(7)	-31(7)
N(24)	41(6)	53(6)	58(7)	-11(6)	-18(6)	6(4)
C(12)	52(11)	94(13)	63(11)	14(9)	0(8)	7(9)
C(14)	89(11)	60(9)	43(8)	-5(7)	-1(9)	14(9)
C(15)	53(10)	50(8)	57(9)	-13(7)	17(7)	6(7)
C(16)	53(10)	72(10)	51(9)	-1(7)	14(7)	27(7)
C(17)	55(9)	44(9)	52(9)	15(7)	-1(7)	20(6)
C(18)	27(8)	58(8)	66(9)	4(8)	0(8)	8(6)
C(110)	26(7)	45(8)	58(9)	-12(6)	-1(6)	8(5)
C(111)	58(9)	62(8)	71(10)	10(7)	11(7)	7(7)
C(22)	53(11)	90(12)	65(11)	3(9)	-11(8)	16(9)
C(24)	92(13)	64(10)	62(10)	7(7)	10(10)	-3(9)
C(25)	44(10)	70(10)	61(10)	1(8)	-13(7)	-15(7)
C(26)	43(8)	57(8)	35(7)	0(6)	-14(6)	23(6)
C(27)	55(9)	35(7)	49(8)	-9(7)	-13(7)	13(6)
C(28)	23(7)	51(8)	52(8)	-3(7)	-18(7)	-5(5)
C(210)	20(7)	56(8)	65(9)	2(7)	3(6)	0(5)
C(211)	42(9)	72(9)	97(11)	-15(8)	-13(7)	19(6)
N(3)	75(9)	76(8)	114(10)	10(8)	7(10)	12(7)
C(31)	61(12)	63(9)	90(13)	12(8)	-16(10)	-17(9)
C(32)	64(10)	115(11)	94(11)	39(9)	-6(10)	-12(10)
N(4)	68(9)	98(8)	76(9)	13(8)	-13(8)	-11(7)
C(41)	59(12)	88(10)	67(11)	5(8)	-27(8)	-17(9)
C(42)	81(11)	97(10)	74(10)	3(8)	6(9)	1(10)
N(5)	158(14)	115(12)	134(15)	-69(12)	15(12)	-53(10)
C(51)	122(14)	61(11)	94(15)	-44(12)	17(14)	-29(9)
C(52)	175(19)	101(14)	129(17)	-21(12)	1(15)	-20(12)
N(6)	178(17)	127(12)	190(19)	88(11)	-115(13)	-60(12)
C(61)	150(20)	84(12)	80(13)	36(10)	-49(13)	-7(12)
C(62)	109(13)	91(11)	134(16)	13(11)	-73(12)	-6(10)
Br(1)	54(1)	91(1)	80(1)	-11(1)	20(1)	4(1)
Br(2)	48(1)	92(1)	79(1)	10(1)	-18(1)	8(1)
O(1)	80(7)	86(7)	211(12)	34(8)	6(7)	30(7)
C(11')	55(10)	41(8)	51(10)	6(7)	1(7)	11(6)
O(13')	41(10)	82(10)	29(10)	-17(15)	-14(10)	-30(6)
O(14')	41(11)	77(7)	29(10)	7(15)	19(10)	-20(8)
C(21')	42(9)	62(10)	41(9)	-5(7)	-4(7)	17(7)
O(23')	50(6)	65(16)	45(10)	-16(13)	-1(9)	-28(5)
O(24')	22(10)	73(11)	44(10)	-11(7)	14(7)	4(10)
C(11'')	55(10)	41(8)	51(10)	6(7)	1(7)	11(6)
O(13'')	41(11)	77(7)	29(10)	7(15)	19(10)	-20(8)
O(14'')	41(10)	82(10)	29(10)	-17(15)	-14(10)	-30(6)
C(21'')	42(9)	62(10)	41(9)	-5(7)	-4(7)	17(7)
O(23'')	22(10)	73(11)	44(10)	-11(7)	14(7)	4(10)
O(24'')	50(6)	65(16)	45(10)	-16(13)	-1(9)	-28(5)

Table S1-3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for (2a).

	x	y	z	U(eq)
H(12A)	5954	1663	9014	66
H(12B)	6654	1781	9544	66
H(13)	9802	4241	9741	94
H(14A)	4258	3508	8853	53
H(22A)	8958	8175	9024	58
H(22B)	8305	8033	9564	58
H(23)	5511	5447	9834	94
H(24A)	10825	6342	8916	61
H(12)	9970	3368	8999	84
H(14)	7785	4182	10223	77
H(16A)	6283	2813	10148	71
H(16B)	5754	3499	9851	71
H(17)	4900	2508	9431	60
H(110)	4919	3676	7768	51
H(11A)	3169	4257	8137	96
H(11B)	3999	4813	7818	96
H(11C)	3990	4774	8501	96
H(22)	5201	6311	9101	83
H(24)	7447	5611	10311	88
H(26A)	9430	6407	9924	54
H(26B)	8789	7084	10178	54
H(27)	10149	7386	9427	56
H(210)	10294	6149	7822	56
H(21A)	12049	5607	8246	105
H(21B)	11308	5033	7899	105
H(21C)	11222	5065	8581	105
H(32A)	13222	8315	8022	136
H(32B)	12864	7514	8119	136
H(32C)	13539	7935	8612	136
H(42A)	1518	1911	8578	126
H(42B)	1799	1535	7983	126
H(42C)	2188	2330	8082	126
H(52A)	10763	5637	11557	203
H(52B)	10543	4816	11639	203
H(52C)	9441	5333	11554	203
H(62A)	9625	-479	8327	167
H(62B)	9273	326	8248	167
H(62C)	8885	-85	8814	167
H(1A)	8390(60)	-330(30)	10030(50)	189
H(1B)	8500(70)	350(20)	10030(40)	189
H(14')	7124	4723	8683	73
H(24')	8172	5008	7625	70
H(14'')	7155	4717	7601	76
H(24'')	8005	5100	8683	80

Table S1-4. Distances (Å) for (2a).

Re(1)-O(11)	1.654(8)	C(15)-C(16)	1.505(13)
Re(1)-N(11)	2.084(11)	C(16)-C(17)	1.488(13)
Re(1)-N(12)	2.157(7)	C(17)-C(18)	1.499(14)
Re(1)-O(12)	2.160(6)	C(110)-C(11'')	1.517(1)
Re(1)-Br(12)	2.4679(14)	C(110)-C(11')	1.517(1)
Re(1)-Br(11)	2.4904(15)	C(110)-C(111)	1.530(12)
Re(2)-O(21)	1.676(8)	C(24)-C(25)	1.352(14)
Re(2)-N(21)	2.11(1)	C(25)-C(26)	1.508(13)
Re(2)-N(22)	2.150(7)	C(26)-C(27)	1.513(13)
Re(2)-O(22)	2.176(6)	C(27)-C(28)	1.478(13)
Re(2)-Br(22)	2.4663(15)	C(210)-C(21'')	1.5169(10)
Re(2)-Br(21)	2.4948(15)	C(210)-C(21')	1.517(1)
O(12)-C(18)	1.274(11)	C(210)-C(211)	1.557(12)
O(22)-C(28)	1.25(1)	N(3)-C(31)	1.104(14)
N(11)-C(12)	1.323(14)	C(31)-C(32)	1.434(16)
N(11)-C(15)	1.367(13)	N(4)-C(41)	1.110(13)
N(12)-C(17)	1.479(11)	C(41)-C(42)	1.447(15)
N(13)-C(12)	1.324(13)	N(5)-C(51)	1.093(17)
N(13)-C(14)	1.419(14)	C(51)-C(52)	1.411(17)
N(14)-C(18)	1.280(11)	N(6)-C(61)	1.107(17)
N(14)-C(110)	1.447(10)	C(61)-C(62)	1.453(17)
N(21)-C(22)	1.287(14)	C(11')-O(13')	1.207(1)
N(21)-C(25)	1.373(13)	C(11')-O(14')	1.3059(10)
N(22)-C(27)	1.475(11)	C(21')-O(23')	1.2069(10)
N(23)-C(22)	1.320(13)	C(21')-O(24')	1.3059(10)
N(23)-C(24)	1.362(14)	C(11'')-O(13'')	1.2069(10)
N(24)-C(28)	1.305(11)	C(11'')-O(14'')	1.306(1)
N(24)-C(210)	1.452(11)	C(21'')-O(23'')	1.2069(10)
C(14)-C(15)	1.361(14)	C(21'')-O(24'')	1.3059(10)

Table S1-5. Angles (°) for (2a).

O(11)-Re(1)-N(11)	95.3(4)	C(14)-C(15)-C(16)	124.7(11)
O(11)-Re(1)-N(12)	95.1(3)	N(11)-C(15)-C(16)	126.6(10)
N(11)-Re(1)-N(12)	86.7(4)	C(17)-C(16)-C(15)	113.8(10)
O(11)-Re(1)-O(12)	166.4(3)	N(12)-C(17)-C(16)	113.1(9)
N(11)-Re(1)-O(12)	79.2(3)	N(12)-C(17)-C(18)	104.4(9)
N(12)-Re(1)-O(12)	72.3(3)	C(16)-C(17)-C(18)	112.0(9)
O(11)-Re(1)-Br(12)	105.8(3)	O(12)-C(18)-N(14)	121.1(11)
N(11)-Re(1)-Br(12)	90.5(3)	O(12)-C(18)-C(17)	117.4(9)
N(12)-Re(1)-Br(12)	159.1(2)	N(14)-C(18)-C(17)	121.2(11)
O(12)-Re(1)-Br(12)	86.84(19)	N(14)-C(110)-C(11'')	111.90(11)
O(11)-Re(1)-Br(11)	100.2(3)	N(14)-C(110)-C(11')	109.5(12)
N(11)-Re(1)-Br(11)	164.1(3)	N(14)-C(110)-C(111)	110.1(7)
N(12)-Re(1)-Br(11)	88.4(2)	C(11'')-C(110)-C(111)	108.10(17)
O(12)-Re(1)-Br(11)	84.86(19)	C(11')-C(110)-C(111)	107.20(17)
Br(12)-Re(1)-Br(11)	88.66(5)	N(21)-C(22)-N(23)	109.5(12)
O(21)-Re(2)-N(21)	96.1(4)	C(25)-C(24)-N(23)	105.9(11)
O(21)-Re(2)-N(22)	94.6(3)	C(24)-C(25)-N(21)	107.1(11)
N(21)-Re(2)-N(22)	86.5(4)	C(24)-C(25)-C(26)	129.0(12)
O(21)-Re(2)-O(22)	166.5(3)	N(21)-C(25)-C(26)	123.9(11)
N(21)-Re(2)-O(22)	79.0(3)	C(25)-C(26)-C(27)	115.1(9)
N(22)-Re(2)-O(22)	72.7(3)	N(22)-C(27)-C(28)	105.7(9)
O(21)-Re(2)-Br(22)	105.8(3)	N(22)-C(27)-C(26)	110.8(9)
N(21)-Re(2)-Br(22)	90.8(3)	C(28)-C(27)-C(26)	112.0(9)
N(22)-Re(2)-Br(22)	159.6(2)	O(22)-C(28)-N(24)	120.2(10)
O(22)-Re(2)-Br(22)	86.96(18)	O(22)-C(28)-C(27)	119.1(9)
O(21)-Re(2)-Br(21)	99.4(3)	N(24)-C(28)-C(27)	120.5(10)
N(21)-Re(2)-Br(21)	164.0(3)	N(24)-C(210)-C(21'')	107.6(9)
N(22)-Re(2)-Br(21)	88.2(2)	N(24)-C(210)-C(21')	113.00(11)
O(22)-Re(2)-Br(21)	85.07(18)	N(24)-C(210)-C(211)	110.0(7)
Br(22)-Re(2)-Br(21)	88.91(5)	C(21'')-C(210)-C(211)	111.60(15)
C(18)-O(12)-Re(1)	117.5(7)	C(21')-C(210)-C(211)	105.40(14)
C(28)-O(22)-Re(2)	116.2(7)	N(3)-C(31)-C(32)	175.6(16)
C(12)-N(11)-C(15)	109.0(10)	N(4)-C(41)-C(42)	174.8(14)
C(12)-N(11)-Re(1)	122.7(9)	N(5)-C(51)-C(52)	173(2)
C(15)-N(11)-Re(1)	128.0(9)	N(6)-C(61)-C(62)	173(2)
C(17)-N(12)-Re(1)	110.9(6)	O(13'')-C(11'')-O(14'')	124.42(18)
C(12)-N(13)-C(14)	108.9(11)	O(13'')-C(11'')-C(110)	122.85(17)
C(18)-N(14)-C(110)	122.2(9)	O(14'')-C(11'')-C(110)	112.65(15)
C(22)-N(21)-C(25)	108.6(11)	O(23'')-C(21'')-O(24'')	124.41(18)
C(22)-N(21)-Re(2)	122.3(9)	O(23'')-C(21'')-C(210)	122.91(17)
C(25)-N(21)-Re(2)	128.9(9)	O(24'')-C(21'')-C(210)	112.63(15)
C(27)-N(22)-Re(2)	110.5(6)	O(13''')-C(11''')-O(14''')	124.43(18)
C(22)-N(23)-C(24)	108.9(11)	O(13''')-C(11''')-C(110)	122.88(17)
C(28)-N(24)-C(210)	123.4(9)	O(14''')-C(11''')-C(110)	112.62(15)
N(11)-C(12)-N(13)	109.0(12)	O(23''')-C(21''')-O(24''')	124.41(18)
C(15)-C(14)-N(13)	104.5(10)	O(23''')-C(21''')-C(210)	122.88(17)
C(14)-C(15)-N(11)	108.6(11)	O(24''')-C(21''')-C(210)	112.67(15)

Table S1-6. Selected torsion angles [°] for (2a).

O(11)-Re(1)-O(12)-C(18)	-1.4(17)	C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	-57.3(13)
N(11)-Re(1)-O(12)-C(18)	-68.8(8)	Re(1)-O(12)-C(18)-N(14)	173.0(8)
N(12)-Re(1)-O(12)-C(18)	21.1(8)	Re(1)-O(12)-C(18)-C(17)	-2.0(13)
Br(12)-Re(1)-O(12)-C(18)	-160.0(8)	C(110)-N(14)-C(18)-O(12)	-7.1(16)
Br(11)-Re(1)-O(12)-C(18)	111.1(8)	C(110)-N(14)-C(18)-C(17)	167.6(9)
O(21)-Re(2)-O(22)-C(28)	1.0(16)	N(12)-C(17)-C(18)-O(12)	-27.6(13)
N(21)-Re(2)-O(22)-C(28)	-68.8(8)	C(16)-C(17)-C(18)-O(12)	95.1(12)
N(22)-Re(2)-O(22)-C(28)	21.0(7)	N(12)-C(17)-C(18)-N(14)	157.5(10)
Br(22)-Re(2)-O(22)-C(28)	-160.1(7)	C(16)-C(17)-C(18)-N(14)	-79.8(13)
Br(21)-Re(2)-O(22)-C(28)	110.7(7)	C(18)-N(14)-C(110)-C(11'')	-52.80(19)
O(11)-Re(1)-N(11)-C(12)	71.6(10)	C(18)-N(14)-C(110)-C(11')	-55.30(18)
N(12)-Re(1)-N(11)-C(12)	166.4(10)	C(18)-N(14)-C(110)-C(111)	-173.1(9)
O(12)-Re(1)-N(11)-C(12)	-121.1(10)	C(25)-N(21)-C(22)-N(23)	-27.6(16)
Br(12)-Re(1)-N(11)-C(12)	-34.4(10)	Re(2)-N(21)-C(22)-N(23)	-177.9(8)
Br(11)-Re(1)-N(11)-C(12)	-121.4(11)	C(24)-N(23)-C(22)-N(21)	1.8(16)
O(11)-Re(1)-N(11)-C(15)	-101.5(10)	C(22)-N(23)-C(24)-C(25)	-0.6(15)
N(12)-Re(1)-N(11)-C(15)	-6.7(10)	N(23)-C(24)-C(25)-N(21)	-0.7(14)
O(12)-Re(1)-N(11)-C(15)	65.9(10)	N(23)-C(24)-C(25)-C(26)	-179.3(12)
Br(12)-Re(1)-N(11)-C(15)	152.5(9)	C(22)-N(21)-C(25)-C(24)	1.8(15)
Br(11)-Re(1)-N(11)-C(15)	65.5(17)	Re(2)-N(21)-C(25)-C(24)	177.1(8)
O(11)-Re(1)-N(12)-C(17)	139.1(7)	C(22)-N(21)-C(25)-C(26)	-179.5(12)
N(11)-Re(1)-N(12)-C(17)	44.1(7)	Re(2)-N(21)-C(25)-C(26)	-4.2(18)
O(12)-Re(1)-N(12)-C(17)	-35.7(7)	C(24)-C(25)-C(26)-C(27)	159.7(13)
Br(12)-Re(1)-N(12)-C(17)	-38.9(11)	N(21)-C(25)-C(26)-C(27)	-18.7(16)
Br(11)-Re(1)-N(12)-C(17)	-120.8(7)	Re(2)-N(22)-C(27)-C(28)	41.7(9)
O(21)-Re(2)-N(21)-C(22)	72.6(11)	Re(2)-N(22)-C(27)-C(26)	-79.8(9)
N(22)-Re(2)-N(21)-C(22)	166.9(11)	C(25)-C(26)-C(27)-N(22)	64.2(11)
O(22)-Re(2)-N(21)-C(22)	-120.0(11)	C(25)-C(26)-C(27)-C(28)	-53.5(12)
Br(22)-Re(2)-N(21)-C(22)	-33.3(11)	Re(2)-O(22)-C(28)-N(24)	171.2(8)
Br(21)-Re(2)-N(21)-C(22)	-121.9(11)	Re(2)-O(22)-C(28)-C(27)	-3.1(12)
O(21)-Re(2)-N(21)-C(25)	-102.2(11)	C(210)-N(24)-C(28)-O(22)	-2.5(15)
N(22)-Re(2)-N(21)-C(25)	-7.9(11)	C(210)-N(24)-C(28)-C(27)	171.9(9)
O(22)-Re(2)-N(21)-C(25)	65.2(11)	N(22)-C(27)-C(28)-O(22)	-25.6(13)
Br(22)-Re(2)-N(21)-C(25)	151.9(11)	C(26)-C(27)-C(28)-O(22)	95.1(12)
Br(21)-Re(2)-N(21)-C(25)	63.3(17)	N(22)-C(27)-C(28)-N(24)	160.1(9)
O(21)-Re(2)-N(22)-C(27)	141.4(7)	C(26)-C(27)-C(28)-N(24)	-79.3(12)
N(21)-Re(2)-N(22)-C(27)	45.6(7)	C(28)-N(24)-C(210)-C(21'')	-51.40(18)
O(22)-Re(2)-N(22)-C(27)	-33.9(7)	C(28)-N(24)-C(210)-C(21')	-55.70(18)
Br(22)-Re(2)-N(22)-C(27)	-37.3(11)	C(28)-N(24)-C(210)-C(211)	-173.2(9)
Br(21)-Re(2)-N(22)-C(27)	-119.3(7)	N(14)-C(110)-C(11')-O(13')	149(4)
C(15)-N(11)-C(12)-N(13)	-1.5(15)	C(111)-C(110)-C(11')-O(13'')	-91(4)
Re(1)-N(11)-C(12)-N(13)	-175.8(7)	N(14)-C(110)-C(11')-O(14')	-34(4)
C(14)-N(13)-C(12)-N(11)	-0.2(15)	C(111)-C(110)-C(11')-O(14'')	86(4)
C(12)-N(13)-C(14)-C(15)	1.8(14)	N(24)-C(210)-C(21')-O(23')	-32(3)
N(13)-C(14)-C(15)-N(11)	-2.7(13)	C(211)-C(210)-C(21')-O(23'')	88(3)
N(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-178.8(11)	N(24)-C(210)-C(21')-O(24')	150(2)
C(12)-N(11)-C(15)-C(14)	2.7(14)	C(211)-C(210)-C(21')-O(24'')	-90(2)
Re(1)-N(11)-C(15)-C(14)	176.5(7)	N(14)-C(110)-C(11'')-O(13'')	-34(4)
C(12)-N(11)-C(15)-C(16)	178.8(11)	C(111)-C(110)-C(11'')-O(13'')	88(4)
Re(1)-N(11)-C(15)-C(16)	-7.4(17)	N(14)-C(110)-C(11'')-O(14'')	149(4)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	161.3(11)	C(111)-C(110)-C(11'')-O(14'')	-89(4)
N(11)-C(15)-C(16)-C(17)	-14.2(16)	N(24)-C(210)-C(21'')-O(23'')	144(3)
Re(1)-N(12)-C(17)-C(16)	-78.0(10)	C(211)-C(210)-C(21'')-O(23'')	-95(3)
Re(1)-N(12)-C(17)-C(18)	44.0(9)	N(24)-C(210)-C(21'')-O(24'')	-38(3)
C(15)-C(16)-C(17)-N(12)	60.3(12)	C(211)-C(210)-C(21'')-O(24'')	83(3)

References

- (1) Hasegawa, K.; Ono, T.; Noguchi, T. *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 4253-4265.
- (2) Tessier, C.; Rochon, F. D.; Beauchamp, A. L. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 6527-6536.
- (3) Tessier, C.; Beauchamp, A. L.; Rochon, F. D. *Inorg. Chem.* **2004**, *Submitted*.
- (4) Krause, J. A.; Baures, P. W.; Eggleston, D. S. *Acta Crystallogr.* **1993**, *B49*, 123-130.
- (5) Steiner, T.; Koellner, G. *Chem. Commun.* **1997**, *13*, 1207-1208.
- (6) Steiner, T. *Acta Crystallogr.* **1996**, *C52*, 2554-2556.
- (7) Manoj, N.; Vijayan, M. *J. Peptide Res.* **2000**, *56*, 210-217.
- (8) Suresh, C. G.; Vijayan, M. *Int. J. Peptide Protein Res.* **1985**, *26*, 329-336.
- (9) Steiner, T. *Acta Crystallogr.* **1997**, *C53*, 730-732.
- (10) Steiner, T. *Acta Crystallogr.* **1997**, *C53*, 255-257.
- (11) Gorbitz, C. H.; Etter, M. C. *Acta Crystallogr.* **1993**, *C49*, 1673-1676.
- (12) Steiner, T. *Acta Crystallogr.* **1996**, *C52*, 1845-1847.
- (13) IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature *J. Mol. Biol.* **1970**, *52*, 1-17.

Remerciements

Je tiens d'abord à remercier mes co-directeurs de thèse, les professeurs André L. Beauchamp et Fernande D. Rochon, qui m'ont accueilli dans leurs groupes de recherche et permis de développer mes aptitudes de chercheur. Merci à Mme Rochon de m'avoir donné le goût d'aller aux études supérieures. Merci à vous deux pour votre aide intellectuelle, votre support, votre patience et vos conseils judicieux. Merci également pour votre disponibilité tout au long du projet et, particulièrement, dans les deux derniers mois où le rythme d'écriture était des plus intenses. Merci à M. Beauchamp pour toute l'aide financière apportée, suite au financement des organismes boursiers. Merci également pour toutes les rencontres scientifiques, desquelles je sortais plus motivé et plein de nouvelles idées.

Je tiens également à remercier Michel Simard et Francine Bélanger-Gariépy pour toute l'aide qu'ils m'ont apportée au niveau de la résolution des structures cristallographiques et au niveau personnel. Ces journées de travail à l'Université n'auraient jamais été aussi agréables sans votre présence.

Un merci tout particulier à mes mentors qui m'ont appris la chimie des métaux employés dans cette thèse, soit à Sébastien Fortin pour la chimie du rhénium et à Pi-Chang Kong, autant pour la chimie et les précautions à employer pour utiliser le technétium-99. Merci également aux étudiants que j'ai supervisé dans le cadre de stages de recherche, Carl Hémond et Laure Monsignac.

Merci à tous les collègues de travail et professeurs en chimie inorganique que j'ai côtoyés à l'UQAM (labo Rochon) et à l'Université de Montréal (aile A-6). Votre camaraderie et vos conseils m'ont permis de passer un séjour inoubliable aux études supérieures.

Je tiens également à remercier tout le personnel des deux universités pour l'aide apportée. Un merci tout particulier à Lyne Laurin, pour sa bonne humeur et toutes les conversations agréables que nous avons eues.

Lors de mon stage effectué à Toulouse, j'ai pu compter sur l'accueil chaleureux du professeur Yves Dartiguenave et du Dr. Michèle Dartiguenave de l'Université Paul Sabatier et je les en remercie énormément. Merci également au professeur Paul-Louis Fabre de la même université pour m'avoir appris les rudiments de l'électrochimie appliquée aux composés de coordination. Merci également à Yvon Coulais du Centre Hospitalier Régional Purpan pour m'avoir si gentiment initié à l'utilisation du technétium-99m dans les conditions retrouvées dans le milieu hospitalier.

Je tiens également à remercier le jury d'avoir effectué le travail dans un délai aussi court.

Sur une note plus personnelle, je tiens à remercier ma famille pour tout le support qu'elle m'a apportée. Merci à mon père et à ma mère pour m'avoir constamment encouragé dans mes études et me pousser à toujours aller plus loin. Merci également à ma tante Francine, technicienne de laboratoire à l'UQAM, pour m'avoir donné le goût de la chimie.

Finalement, merci à mon conjoint Dany de m'avoir constamment apporté son appui tant au niveau personnel qu'au niveau de la préparation de cette thèse. Merci de t'être occupé du « travail de secrétaire » comme la confection de la table des matières, la pagination et l'impression des multiples copies.

En terminant, merci aux organismes qui ont financé de projet, soient le CRSNG, le FCAR, l'Université de Montréal, M. Beauchamp et le CCIFQ pour le stage effectué à Toulouse.

