

THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 596

Matière, Molécules, Matériaux et Géosciences

Spécialité : Chimie Organique

Par

Lucas DE BIASI

Synthèse de nouvelles structures azahétérocycliques aromatiques et non aromatiques pour des applications en catalyse et en chimie médicinale

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 13/11/2025

Unité de recherche : Laboratoire CEISAM, UMR CNRS 6230, Nantes Université

Rapporteurs avant soutenance :

Christelle HUREAU Directrice de recherche CNRS – Université de Toulouse
Pascale MOREAU Professeur des Universités – Université Clermont Auvergne

Composition du Jury :

Président :
Examineur : Raphaël TRIPIER Professeur des Universités – Université de Bretagne Occidentale

Dir. de thèse : Arnaud TESSIER
Co-dir. de thèse : Didier DUBREUIL
Co-encadrante : Virginie BLOT
Chargé de recherche CNRS– Nantes Université
Professeur des Universités – Nantes Université
Maître de conférences – Nantes Université

Titre : Synthèse de nouvelles structures azahétérocycliques aromatiques et non aromatiques pour des applications en catalyse et en chimie médicinale

Mots clés : Azahétérocycles, Ligand, Complexes, Catalyse Oxydative de l'Eau, Ferroptose.

Résumé : Les azahétérocycles occupent une place essentielle en chimie moderne, avec des applications allant de la catalyse à la chimie médicinale et bioinorganique. Leur capacité à interagir avec des cibles biologiques ou métalliques en fait des motifs particulièrement attractifs. Conçus rationnellement comme ligands, ils offrent la possibilité de moduler l'activité des complexes qui en dérivent.

Dans une première partie, ce travail décrit le développement de ligands à base de benzo[h]quinoline, fonctionnalisés par des bras anioniques capables de stabiliser le ruthénium à haut degré d'oxydation. Les complexes obtenus présentent une activité notable en catalyse oxydative de l'eau, un domaine clé pour la mise au point de procédés durables de production d'hydrogène vert.

La seconde partie est consacrée à la fonctionnalisation du noyau amidrazone, connu mais peu exploité, et à son utilisation originale comme ligand. Les nouveaux dérivés obtenus se sont révélés capables de chélater une large variété de métaux. Les premières études analytiques et théoriques indiquent des propriétés comparables à celles des ligands de référence de type bipyridine et terpyridine. Enfin, les premiers complexes intégrant un ligand amidrazone ont vu leur potentiel thérapeutique évalué dans le cadre de la recherche de nouveaux inducteurs de ferroptose, ouvrant la voie à des stratégies innovantes contre les cancers agressifs.

Title: Synthesis of new aromatic and non-aromatic azaheterocyclic structures for applications in catalysis and medicinal chemistry

Keywords: Azaheterocycles, Ligand, Metal complexes, Water Oxidation Catalysis, Ferroptosis.

Abstract: Azaheterocycles are of major importance in modern chemistry, with applications ranging from catalysis to medicinal and bioinorganic chemistry. Their ability to interact with both biological targets and metals makes them highly attractive scaffolds. When rationally designed as ligands, they allow fine-tuning of the activity of the resulting complexes.

In the first part of this work, a series of benzo[h]quinoline-based ligands were developed, functionalized with anionic arms capable of stabilizing ruthenium in high oxidation states. The corresponding complexes exhibited significant activity in water oxidation catalysis, a key field in the search for sustainable processes for green hydrogen production.

The second part focuses on the amidrazone scaffold, for which new functionalized derivatives were designed and synthesized. These ligands are able to chelate a broad range of metals, and preliminary analytical and theoretical studies indicate properties comparable to those of benchmark bipyridine and terpyridine systems. Finally, the first complexes bearing a functionalized amidrazone ligand were evaluated for their therapeutic potential as novel ferroptosis inducers, thereby opening new perspectives for innovative treatments against aggressive cancers.