

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE MENTOURI CONSTANTINE**

**FACULTE DES SCIENCES EXACTES
DEPARTEMENT DE CHIMIE**

N° d'ordre :/..../2010

Série :/...../2010

MEMOIRE DE MAGISTER

Présentée pour l'Obtention du Diplôme de Magister en Chimie

Option : Cristallographie

**SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION SPECTROSCOPIQUE DE
PORPHYRINE /MÉTALLO-PORPHYRINE DES MÉTAUX DE
TRANSITION**

Par GHICHI NADIR

Devant le Jury d'Examen :

Président:

- BOUAOUD SALAHEDDINE, Professeur, Université Mentouri Constantine.

Examineurs :

- BELATTAR ABDELHAMID, Professeur, Université Mentouri Constantine.

- BEGHIDJA ADEL, maître de conférence, Université Mentouri Constantine.

Rapporteur:

-BENBOUDIAF ALI, maître de conférence, Université Mentouri Constantine.

Soutenue le 6 juillet 2010

Remerciements

Ce travail a été réalisé au laboratoire de chimie moléculaire du contrôle de l'environnement et de mesures physico-chimiques.

Je remercie en premier lieu le directeur du laboratoire, monsieur le professeur, **S.E. Bouaoud**, pour m'avoir permis de réaliser ce travail durant ces années de thèse.

Je remercie tout particulièrement mon encadreur, Monsieur **A. Benboudiaf** maître de conférence à l'université Mentouri, Constantine pour sa grande disponibilité à suivre ces recherches.

Je remercie beaucoup monsieur **Belattar Abdelhamid**, professeur à l'université Mentouri Constantine, pour avoir accepté de juger ce travail.

Je tient également à remercier vivement Monsieur **Beghidja Adel**, maître de conférence à l'université Mentouri Constantine, pour avoir accepté de juger ce travail.

Merci à toute les personnes du département qui m'ont aidées scientifiquement ou par leur sympathie durant cette thèse, Benosmane Ali, Benaouida Amine et bien d'autres.

Enfin je remercie chaleureusement ma famille pour le soutien et l'amour inconditionnels qu'ils m'ont témoignés.

-SOMMAIRE-

Liste des abréviations	1
Introduction générale	2

CHAPITRE I

Contribution à l'étude de porphyrines et dérivés

I-LES PORPHYRINES	6
I-1- Généralités	6
I-2- Caractéristique biologique et les intérêts des interactions des porphyrines et des métallo-porphyrines avec les acides nucléiques	14
I- 3- Caractérisation des porphyrines	16
I-3-1- Spectroscopie UV-Visible	16
I-3-2- Résonance magnétique nucléaire (RMN)	18
a- spectroscopie RMN du proton	18
b- spectroscopie RMN du carbone 13	20
I-3-3- Spectroscopie de masse	21
I-4- Applications chimique des porphyrines	22
I-4-1- Oxydation photo induit	23
I-4-2- Oxydations thermiques catalysées par les métallo-porphyrines	25
a- epoxydation d'oléfines	27
b- hydroxylation d'alcanes	27
c- clivages oxydatifs	29
I-4-3- vers la photodécomposition de l'eau	29

II- les applications pharmaceutiques, La « PDT » des cancers	31
II-1-rappel historique	31
II-2-principe de la photothérapie dynamique et mécanismes photochimique de traitement des cancers	32
II-3-les photosensibilisateurs utilisés en PDT	34
II-3-1-les photosensibilisateurs de première génération	35
II-3-2-les photosensibilisateurs de seconde génération	37
II-3-3-les photosensibilisateurs de troisième génération	40
III-SYNTHESE DES PORPHYRINES	42
III-1-introduction	43
III-2-méthodes de synthèse des porphyrines	43
III-2-1-synthèse des porphyrines selon la méthode d'Adler et Longo, et Adler et Coll	44
III-2-2-synthèse des porphyrines selon la méthode J.S.Lindsey	45
III-2-3-auto-condensations de pyrroles α -substitués	47
III-2-4-synthèse de porphyrine à partir d'intermédiaires di-pyrroliques selon l'approche « 2+2 »	49
III-2-5-synthèse de porphyrines à partir d'intermédiaires tri-ou tétra-pyrroliques	52
III-3-description et but de synthèse	53
III-4-résultats	54
Commentaires sur quelques résultats de tableau	55
1/Synthèse de méso-tétrakis(2-Cl)phénylporphyrine P1	55
2/Synthèse de méso-tétrakis(4-Me)phénylporphyrine P2	61
3/Synthèse de méso-tétrakis(3-NO ₂)phénylporphyrine P6	68

4/Synthèse de méso-tétrakis(2-OMe)phénylporphyrine P3	73
---	----

CHAPITRE II

75

Métallisation des porphyrines. propriété de coordination

I-introduction	76
----------------	----

II-les métaux de transition	76
-----------------------------	----

II-1-caractéristiques générales	76
---------------------------------	----

II-2-les complexes (composés de coordination)	77
---	----

III-les complexes de Cobalt	78
-----------------------------	----

III-1-porphyrines de Cobalt Co^{II}	78
---	----

III-2-synthèse des porphyrines à boucles	83
--	----

VI-synthèse des complexes de Mn^{III}	84
---	----

V-synthèse des porphyrines de Cobalt	85
--------------------------------------	----

*synthèse de Co^{II} tétrakis(4-Me)pp.CX1	85
---	----

PARTIE

89

EXPÉRIMENTALE

I-réactifs et solvants	90
------------------------	----

II-mesures physiques	90
----------------------	----

II-1-UV-visible	90
-----------------	----

II-2-infra rouge	90
------------------	----

II-3-RMN	90
----------	----

III-chromatographie	91
---------------------	----

*chromatographie préparative	91
------------------------------	----

*-1-chromatographie sur colonne	91
*-2-chromatographie sur couche mance préparative	91
IV-synthèse	91
*préparation des méso-tétrakis pp	91
V-préparation d'un complexe métallo-porphyrine(CX1)	101
Conclusion	104
Références bibliographiques	105
Annexes	111
-annexe-1-(spectre UV-visible)	112
-annexe-2-(spectre infra rouge)	116

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
DCM	Dichlorométhane
DMF	Diméthyl formamide
EP	éther de pétrole
Hp	hémato-porphyrine
HpD	hémato-porphyrine dérivé
IR	infrarouge
MALDI	désorption ionisation laser assistées par matrice
PDT	photothérapie dynamique
PpIX	protoporphyrine IX
RMN	résonance magnétique nucléaire
THF	tétrahydrofurane
TMS	tétraméthyl silane
TPP	tétra phényl porphyrine
UV	ultra-violet
TFA	acide trifluoroacétique
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-para-benzoquinone
EDTA	acide éthylène diamine tétra-acétique
HPLC	chromatographie liquide haute performance
LiAlH₄	hydrure de lithium aluminium
SIDA	syndrome d'immuno-déficience acquise
H₂TPP	méso-tétraphényl porphyrine
H₂TTP	méso-tétratolyl porphyrine
PCT	photo-chimiothérapie
RPE	résonance paramagnétique électronique
P-450	cytochrome
ALA	acide 5-aminoévulinique
DMLA	Dégénérescence musculaire liée à l'âge
DHE	Dihématoporphyrine

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Introduction générale

Au cours du XX^{ème} siècle des progrès considérables réalisés dans le domaine de la médecine ont permis d'endiguer certains fléaux, mais d'autres comme le cancer et plus récemment le SIDA continuent de faire de nombreuses victimes à travers le monde.

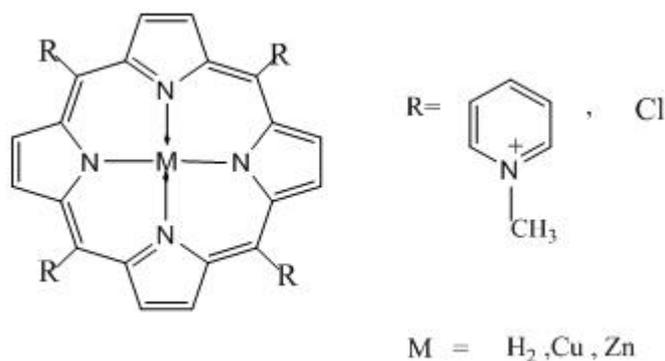
Une approche possible pour le traitement de ces maladies est le ciblage du matériel génétique ;

- Des cellules cancéreuses dans le cas du cancer aussi la recherche de médicaments susceptibles de se lier à la double hélice de l'ADN, sur des séquences spécifiques impliquées dans la prolifération de cellules cancéreuses, constitue-t-elle un objectif major [1].
- Les porphyrines hydrosolubles et les métallo-porphyrines ont attiré l'attention des chimistes des biologistes et des médecins, à cause de leur affinité particulière soit pour les cellules tumorales, soit pour certaines macromolécules cellulaires biologiques.

Plusieurs chimistes se sont penchés et intéressés de manière dynamique aux porphyrines et métallo-porphyrines: les travaux de WILLSTATER et SOTOLL; FISCHER et ORTH ; FISCHER et STERN et LAMBERG LEGGE 1, 2,3 constituent un exemple historique concernant les travaux de synthèse sans l'aide d'identification spectroscopie.

L'essor de la chimie contemporaine des porphyrines, au niveau de la synthèse est particulièrement lancé à partir de la publication en 1964 des travaux de FALK qui ont permis la préparation de dérivés importants de porphyrines et de métallo porphyrines.

Les premières études dans le domaine des porphyrines hydrosolubles cationiques, ont été réalisées par P.STERNAK ; FIEL et MARZILLI sur H₂TMPYP ; et ses dérivés métallés ; MTMPYP, structure-1- [2].



Structure-1- « MTMPYP »

La photothérapie dynamique (PDT) représente un autre champ d'application des porphyrines ; en effet cette méthode se base sur l'utilisation de photo-sensibilisateurs qui deviennent photo-toxiques en cas d'exposition lumineuse. L'emploi de cette technique dans le traitement des cancers est en plein essor. Pour cette finalité, deux générations de porphyrines constituent l'arsenal thérapeutique actuel. Les agents de première génération sont des mélanges complexes de porphyrines naturelles, obtenus à partir de sang : il s'agit de l'hémato-porphyrine (HpD), et du photofrin II[®] qui est disponible en France depuis 1996. Les photo-sensibilisateurs, introduits par la suite sont synthétiques, la commercialisation des agents possédants une structure parfaitement définie marque d'importantes avancées en termes de fiabilité du traitement. Parmi les molécules de seconde génération, on peut citer le Foscan[®], qui est actuellement utilisé pour traiter les cancers d'œsophage du larynx et des poumons.

Le purlytin[®], il est étudié pour les cancers de la prostate, et utilisé pour traiter la dégénérescence musculaire liée à l'âge (DMLA).

La dernière génération de photo-sensibilisateurs est actuellement en cours de développement, parmi les molécules de troisième génération, on peut citer le complexe estradiol-porphyrine, le complexe 4-caboxyphénylporphyrine-acide folique, les porphyrines peptidiques comme (porphyrine triglucosylée portant un résidu alanine) [3].

CHAPITRE I

Contribution à l'étude des porphyrines

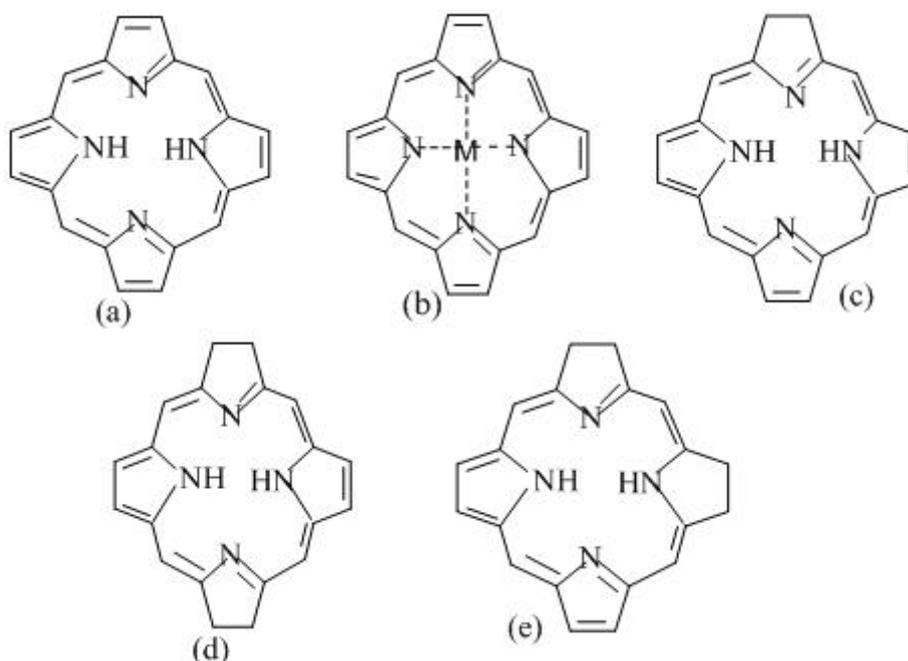
Chapitre I :

I- Les porphyrines :

I-1- Généralités

Les porphyrines et leurs dérivés

Les porphyrines sont des macrocycles aromatiques à 18 électrons π conjugués, constitués de quatre unités pyrroliques liées entre elles par des ponts méthines (Figure I-1). Cette forte conjugaison est l'origine de la grande stabilité et de la forte coloration de ces composés. En fonction du pH du milieu, ces hétérocycliques se comportent comme des diacides ou des dibases. Leur structure plane, avec quatre azotes donneurs dirigés vers l'intérieur du macrocycle, confère un très fort effet chélate : elles peuvent former des complexes avec pratiquement tous les métaux [4]. Il se forme alors (Structure-2-) une <porphyrine métallée > (b) à partir d'une <porphyrine base libre > (a).



Structure-2-

(a) : porphyrine base libre ;(b) : porphyrine métallée ;(c) :chlorine ;(d) :bactérochlorine

(e) : isobactérochlorine

La réduction d'une double liaison pyrrolique conduit à la formation de chlorines (c) ainsi constituées par trois noyaux pyrroliques et une pyrrolidine. Lorsque deux doubles liaisons sont réduites, on parle alors de bactérochlorines (d) ou d'isobactérochlorines (e). Conformément à la règle de Huckel, ces réductions n'altèrent pas l'aromaticité de ces macrocycles, qui conservent ainsi d'intenses colorations [5].

Nomenclature :

C'est dans les années 1930 que Fischer a proposé le premier système de nomenclature des porphyrines (figure I-2b). Les carbones en position β -pyrroliques sont numérotés de 1 à 8 tandis que les ponts méthines sont symbolisés par des lettres α , β , γ et δ . Si plusieurs substituants sont présents sur les positions β -pyrroliques d'une porphyrine, leurs agencements relatifs sont à l'origine de différentes structures. Fischer les a nommé <isomères types > et les numéroté en chiffres romains I, II, etc ... Lorsque, par exemple, la porphyrine possède trois substituants différents, les 15 combinaisons possibles définissent 15 isomères types (I-XV). En particulier l'isomère type IX, est le motif de substitution des porphyrines naturelles. La complexité des porphyrines augmentant, une nouvelle nomenclature systématique (figure I-2c) a été adoptée en 1987.

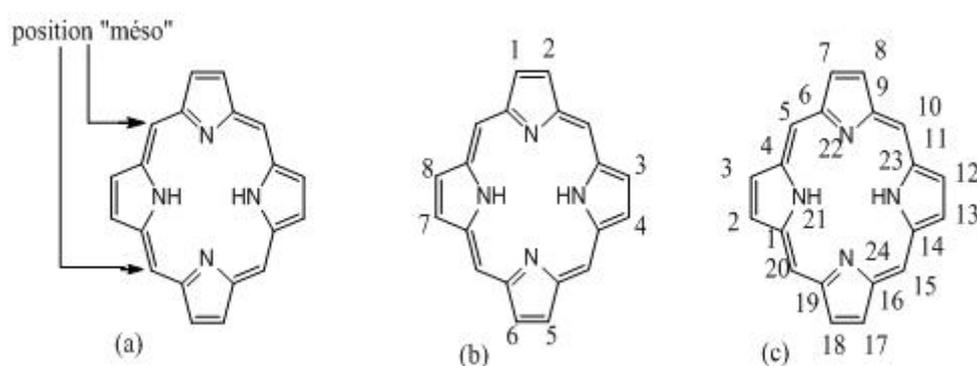


Figure I-2 : (a) nomenclature trivial ; (b) nomenclature de Fischer.

(c) nomenclature systématique officielle.

Dans ce cas, tous les carbones ainsi que les azotes du macrocycle sont numérotés, les carbones méso portent alors les numéros 5, 10, 15, 20, les positions α et β des cycles pyrroliques sont notées respectivement 1,4,6,9,11,14,16, 19 et 2, 3, 7, 8, 12, 13, 17, 18. Les numéros 21, 22, 23, 24, ont été attribués aux quatre atomes d'azote [6].

Conformations

Le macrocycle tétra-pyrrolique est une structure plane qui possède quelque degré de liberté : cette flexibilité est à l'origine de distorsions par rapport au plan, observées lors de métallations ou après protonation. Outre la composition du milieu, la présence et la taille de substituants en position méso peut être une cause intrinsèque des déformations du cycle porphyrinique par rapport au plan. Les substituants en position méso adoptent la conformation la plus stable par rapport au macrocycle. Par exemple, les phényles s'orientent dans le plan perpendiculaire à celui de la porphyrine, de sorte, à limiter les interactions stériques avec les hydrogènes β - pyrroliques [7].

Propriétés remarquables :

Les propriétés oxydo-réductrices ou photochimiques des complexes macrocycliques sont mises en œuvre dans tous les systèmes vivants. La figure I-3 présente quelques exemples choisis parmi les plus représentatifs. On les trouve dans les chlorophylles a et b (A) (complexes de $Mg^{(II)}$) jouant des rôles essentiels dans la photosynthèse ou dans les hèmes (B) (macrocycle porphyrinique métallé par un cation $Fe^{(II)}$ ou $Fe^{(III)}$) des hémoprotéines [8].

Grace à leur site hémique, ces protéines assurent chaque fonction vitale telles le métabolisme et le catabolisme d'une extrême variété de substrats (cytochrome P450 du foie). Les hémoprotéines sont indispensables à chaque étape de la respiration, depuis la fixation et le transport du dioxygène (hémoglobine et myoglobine), jusqu'à son utilisation par les cellules, grâce aux cytochromes de la chaîne respiratoire. C'est une modélisation du centre actif de la succinyl-déshydrogénase (« complexe II » de la chaîne respiratoire) qui est présentée figure I-3 (C) afin d'illustrer la structure de l'hème au sein des hémoprotéines [9].

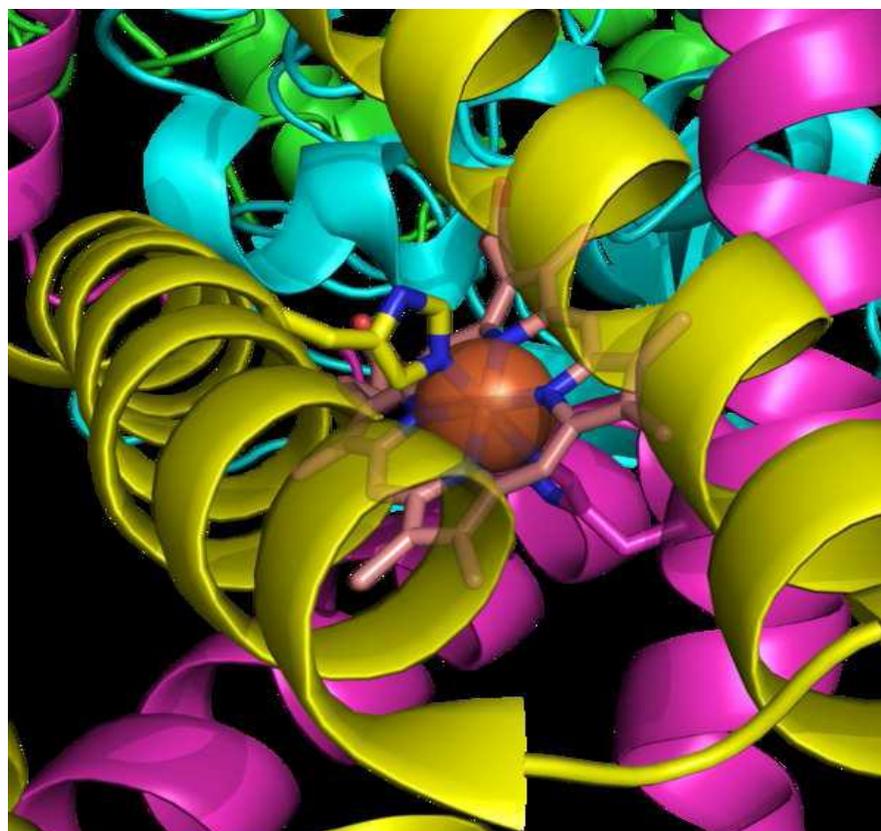
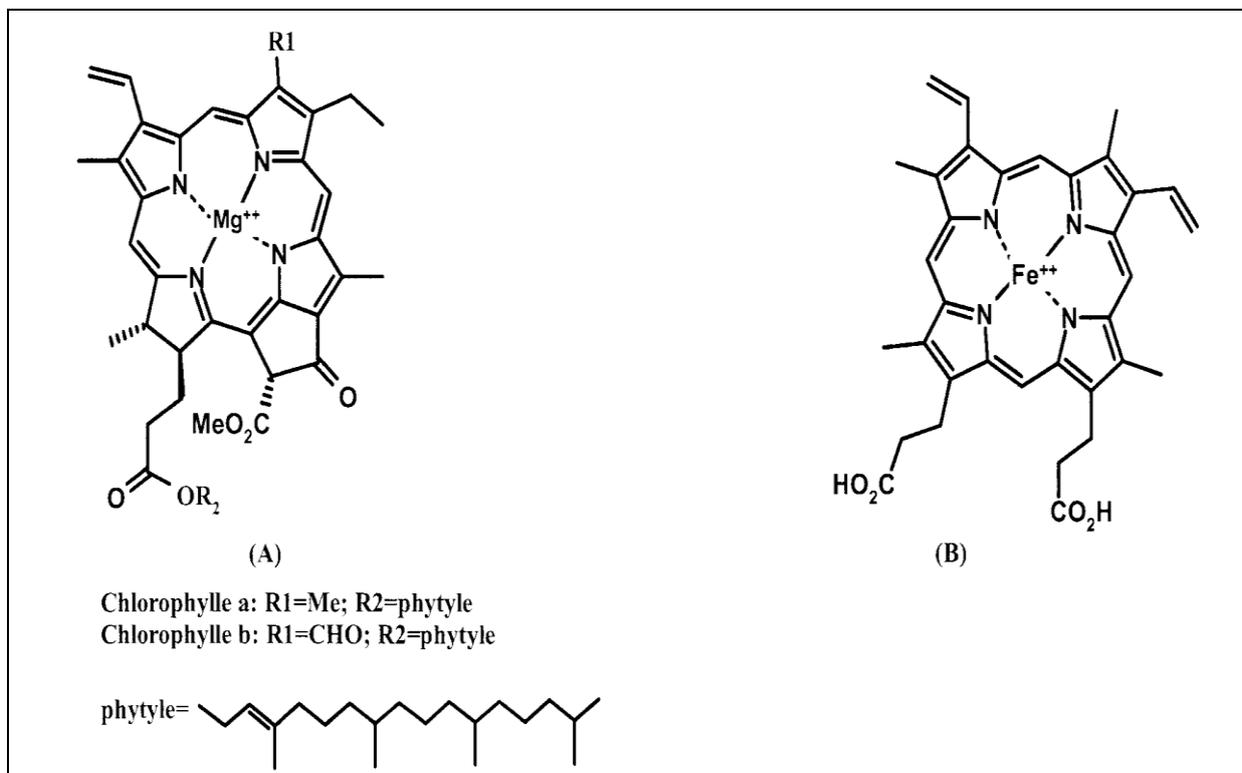


Figure I-3: Exemples de macrocycles tétrapyrroliques naturels impliqués dans la production, le transport et l'usage du dioxygène

(A) Chlorophylles, (B) Hème présent dans l'hémoglobine, (C) Modélisation du site actif de la succinyl –déhydrogénase contenant l'hème.

Les porphyrines en générale, sont des pigments d'un très grand intérêt biologique.

Le groupement prosthétique de la chlorophylle et de la bactériochlorophylle, agents de la photosynthèse, est également une porphyrine refermant un atome Mg, dans la molécule de vitamine B12 figure (4) est une porphyrine qui contient un atome de Cobalt.

Une porphyrine combinée au Cu peut activer l'hydrogène et intervenir comme catalyseur dans les réactions de l'hydrogénation, l'oxydation du tryptophane en formy cynurénine est faite sous la dépendance d'un oxygène héminique (porphyrines) tryptophane-pyrrolase.

on trouve donc les composés porphyriniques remplissant des fonctions physiologiques fondamentales dans toutes les cellules vivantes aussi bien végétales qu'animales, aussi que les porphyrines, constituant le premier maillon de la chaîne évolutive qui, synthétisé dans les conditions terrestres primitives par voie biogénétiques (non enzymatiques) à partir des composés organiques souples, ont possibles rendu les naissances et l'évolution des êtres vivants.

Pour les biochimistes et les médecins, le rôle des porphyrines est d'une importance encore et plus évident en pathologie, la régulation quantitative des biosynthèses des porphyrines est d'extrême précision l'organisme humain normal ne renferme que des traces de porphyrines libres.

La synthèse satisfait, avec une remarquable exactitude, les besoins nécessaires à la formation des porphyrines combinées (H.b et M.b). Le mécanisme de cette régulation est encore assez mal connu, les organismes vivants renferment et éliminent les porphyrines libres et leurs précurseurs en quantités très faibles [10].

Les caractères chimiques et la biosynthèse de porphyrines :

La porphyrine (biologiquement est la plus importante chez les mammifères, donc chez l'homme, n'existe que sous une seule forme isométrique, des autres porphyrines combinées à un atome de fer est constituée l'hème (structure-3-) des hémoprotéines (Hb) et (Mb).

La réduction énergiquement d'une porphyrine donne un produit incolore dépourvu de fluorescence qui renferme six atomes d'hydrogène de plus que les porphyrines correspondantes.

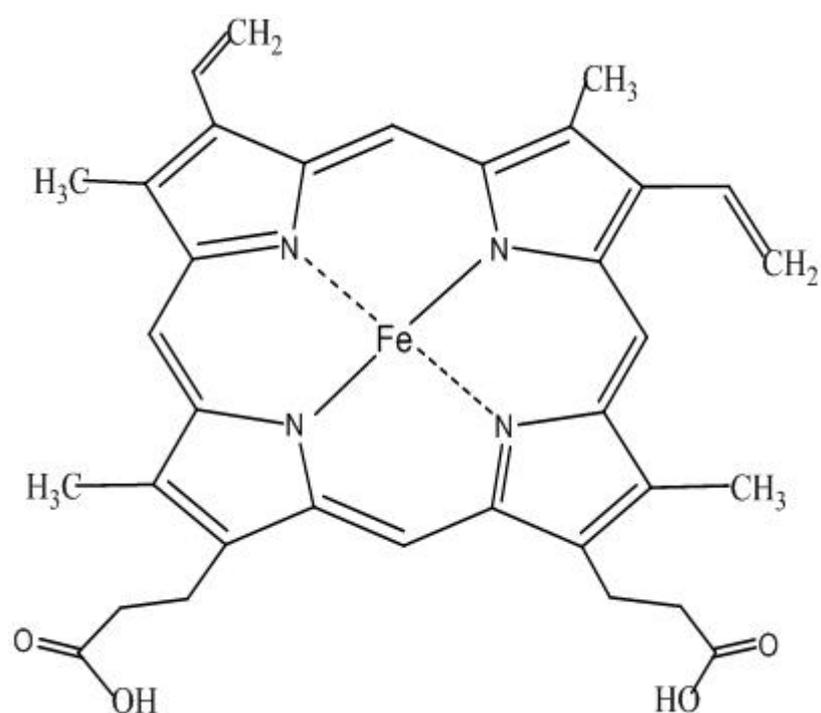
Sous l'effet de l'air atmosphérique, par exemple, le produit se réoxyde en porphyrine, d'où le nom de porphyrinogène, ainsi les deux coproporphyrines naturelles peuvent être réduites en deux coproporphyrinogènes.

Les porphyrinogènes jouent un rôle crucial au cours de la biosynthèse des porphynes.

Dans l'organisme, les porphyrines sont d'origine endogène (formation dans les cellules), leur biosynthèse constitue une voie très complexe commune à toutes les cellules animales, végétales et bactériennes. Chez les mammifères les lieux principaux de la biosynthèse des porphyrines sont le foie et la moelle osseuse.

Les précurseurs directs de l'hème sont deux composés très simples ; l'acide succinique (constituant du cycle de Krebs) et le glycolle (l'acide aminé le plus simple).

La combinaison équimoléculaire de ces substrats conduit à la formation de l'acide δ -aminolevulinique. Deux molécules de cet acide se condensent en un dérivé mono pyrrolique.



Structure-3 : Hème

Porphyrines et macrocycloprrroliques (fonction biologique) :

Les porphyrines et les macrocycloprrroliques enzyme/ coenzyme dont le noyau de leurs structure de base est porphyrine sont impliqués dans de nombreux processus biologiques.

Les chlorophylles sont des complexes de magnésium polyhydroporphyriniques chlorines, bactériochlorines, pheophytiquement qui sont présents dans les systèmes photosynthétiques et participent au transfert photochimique d'électrons de l'eau vers le gaz carbonique.

Le coenzyme B12 (structure-4-) est un complexe Corine de cobalt qui catalyse des réactions d'isomérisation et de réduction. Dans nombreux organismes, le transport, le stockage, la réduction ou l'activation de l'oxygéné sont le plus souvent effectués par les hémoprotéines, le groupe prosthétique de ces protéines, l'hème, est la porphyrine de fer.

Pour les mammifères, le transport de O_2 est effectuée par une protéine tétramère hémoglobine (Hb) et par une protéine tétramère hémoglobine (Hb) et par une protéine monomère, la myoglobine (Mb), la réduction de O_2 en H_2O est réalisée par l'intermédiaire entre autres de dérivés cytochromes qui transportent des électrons au cytochrome oxydase.

Les oxygénases, comme les cytochromes p-450 interviennent dans l'oxydation d'un grand nombre de substrats organiques, en utilisant O_2 en présence d'un réducteur, les coenzymes hématiques, l'hémine et cytohémine se lient à des protéines spécifiques qui fonctionnent dans le cadre d'oxydoréduction biologiques sous la forme de systèmes transporteurs ou d'enzymes fondamentaux qui les cytochromes.

La diversité des fonctions des hémoprotéines est contrôlée par plusieurs facteurs.

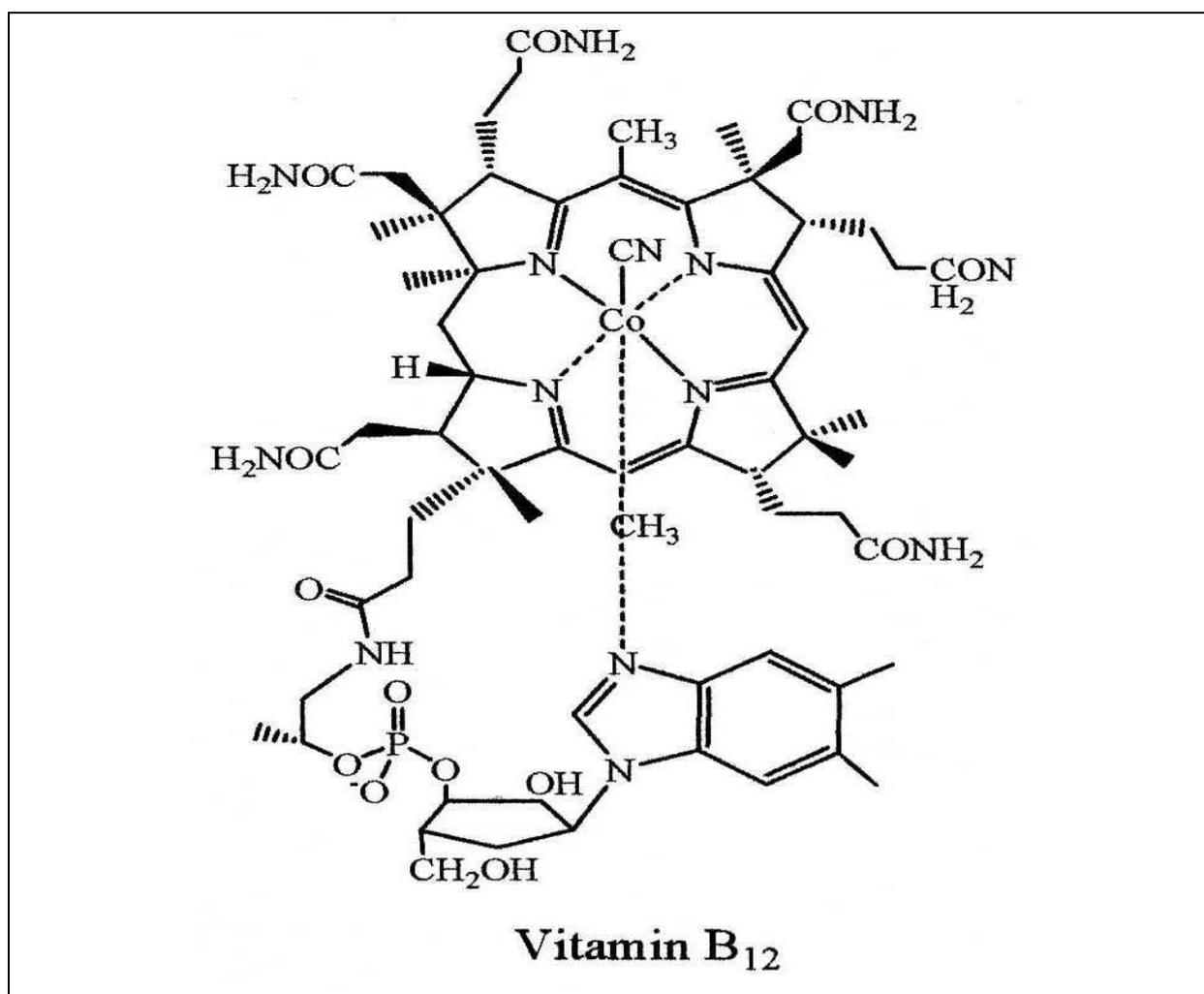
Comme la nature de la chaîne polypeptidique au voisinage de l'hème, l'état d'oxydation et de spin de métal et surtout le nombre et la nature des ligands axiaux, Par exemple : hémoglobine, ligand axial est (His) : ainsi le (Mb) et cytochrome p-450 ligand axial est (Cys). Sa complémentation de la structure des (Hb) a amené les chimistes à synthétiser des complexes plus simples modérateurs de site actif. Des dizaines de modèles d'hémoprotéines ont été synthétisés et étudiés dans le but de mieux comprendre le mécanisme d'action des protéines, en particulier le processus de fixation réversible de O_2 par (Hb) et la (Mb) et dans le cas du modèle de cytochrome p-450 de mettre le point des catalyseurs d'oxydation, l'hydroxylation des hydrocarbures aliphatiques et aromatiques et l'époxydation des oléfines ont été plus particulièrement étudiés. Les catalyseurs porphyriniques sont différents complexes métallo porphyrines, l'étude d'un modèle ainsi permet de montrer que la fixation et l'activation d' O_2 par ce métallo porphyrine étaient beaucoup plus efficaces en présence d'un ligand additionnel. La présence d'un cinquième ligand sur une des positions axiales permet, en général, un recouvrement plus favorable de l'orbitales antillanités de l'oxygène, ce

qui stabilise le complexe dans le cas où ces complexes sont utilisés comme catalyseurs d'oxydation.

Plusieurs porphyrines contenant un cinquième ligand lié par une liaison covalente au cycle porphine, ont été aussi synthétisées, dans ces composés le ligand supplémentaire est fixé par une chaîne qui peut être flexible, de ce fait, permettre au ligand une coordination temporaire au métal de faire son rôle.

Ces phénomènes chimiques, sont surtout dans les complexes de Fer (II) ou Fer (III), qui font l'objet d'étude physico-chimique dans le but de déterminer les caractéristiques structurales de l'environnement de l'hème dans les hémoprotéines [11].

Les études concernant les composés de ces porphyrines avec d'autres métaux de transition comme Co et Mn font partie de ce travail.



Structure-4 : Coenzyme Vitamine B12

I-2- Caractéristiques biologiques et les intérêts des interactions des porphyrines et des métallo-porphyrines avec les acides nucléiques

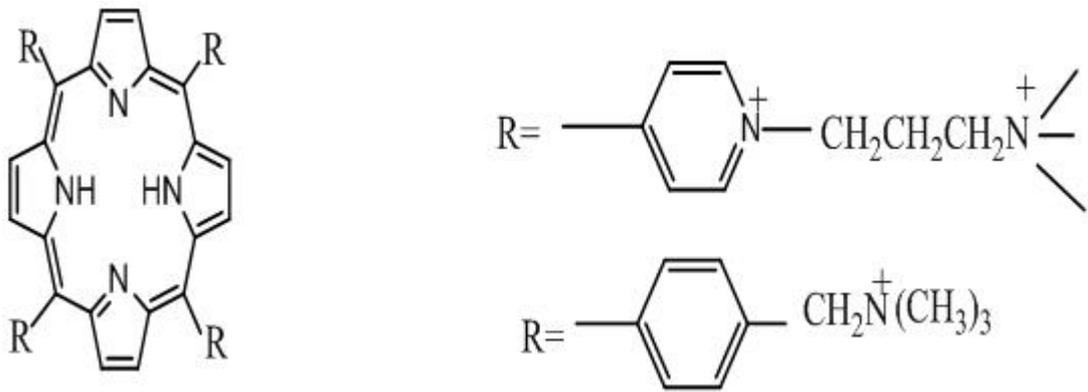
On remarque que les porphyrines cationiques présentent grande affinité avec les ADN pour former un complexe de manière très variée suivant leur structure et le métal qu'elles complexent, elles peuvent s'associer par interaction entre les plateaux de paire de bases ou par fixation externe pour créer une liaison ionique avec les charges négatives des phosphates du brin nucléique.

Les interactions des porphyrines et métallo-porphyrines avec les ADN offrent une nouvelle méthode d'approche de la structure des ADN, de plus, les activités des porphyrines et leurs dérivés ne suggèrent-elles pas d'explorer leur applications en chimiothérapie ? En effet, les porphyrines et les hémato-porphyrines sont d'une part de bonnes photos sensibilisatrices et d'autre part s'accumulent dans les tissus tumoraux.

Aujourd'hui ces propriétés sont utilisées en chimiothérapie pour traiter certains cancers. Comme nous l'avons dit précédemment les premières études dans ce domaine ont été réalisées par P. Sternak, Fiel et Marzilli sur H_2TMPyP , et ses dérivés métallés, $MTMPyP$.

Ces études ont montrées de manière assez claire que l'interaction est observée de préférence avec des porphyrines pour encombrer au niveau du cycle porphyrines que du métal ; tandis que l'association externe est l'apanage des porphyrines qui possèdent des substituants encombrants ou des ligands axiaux sur le métal. Le mode d'association dépend aussi de la force coulombienne de milieu, à la suite de cette étude, Sari et Coll, ont montré par autre étude systématique que les constantes d'affinité augmentent avec le nombre de charges d'un côté et de l'autre côté pour que l'interaction s'établisse il faut au minimum deux charges.

La position des charges positives sur le noyau pyridinium provoque des modifications considérables sur le cycle porphyriniques, en effet la méso tétrakis (4-N (3-Triméthylamino propyle pyridiniumyl) porphyrine) est capable de s'insérer alors que la tétrakis (4- N (3-Triméthyl aminopropyl)oxyphényl), porphyrine plus riche en électrons, s'associe de façon externe. Structure-5-



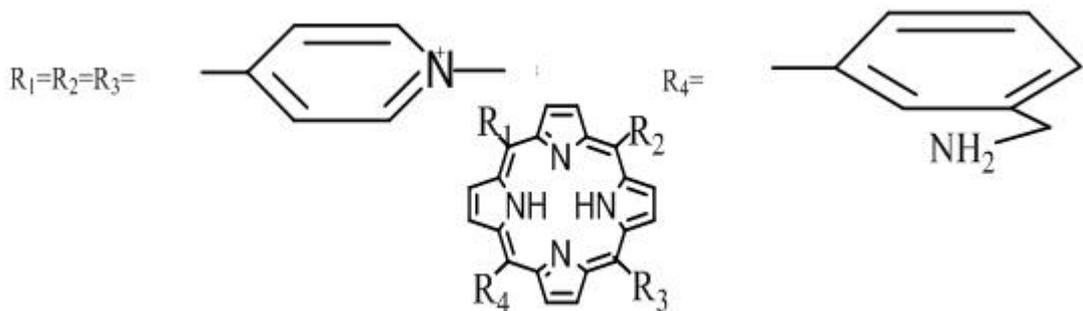
Structure-5-

Structure de la méso tétrakis (4-N-(3-Triméthyl aminobenzyl)) porphyrines.

Au laboratoire Robic et Cool ont synthétisé porphyrine cationique hydrosoluble afin de préciser le rôle de la position de la charge dans l'association avec l'ADN cette porphyrine est méso (4-N - triméthyl aminobenzyl) porphyrine montre ainsi que ses dérivés métallés a une forte interaction avec l'ADN, mais ne s'intercale pas des retombées en thérapie anti-cancer possible.

On sait en effet que la cytotoxicité des substances anti tumorales résulte pour la plupart d'autre, une modification de la structure de l'ADN, est un objectif majeur, car l'ADN étant un des principaux constituants de la cellule d'autre objectif est de synthétiser des porphyrines fixant l'ADN de manière sélective et trouver les porphyrines qui ont une grandes affinité avec les cellules tumorales.

En 1989 Graver et Coll, ont mis en évidence des coupures de l'ADN par une porphyrine tri-cationique 6-aminométhyl-pyridyl porphyrine. Structure-6-



Structure-6- « 6-aminométhyl-pyridyl porphyrine »

Cette porphyrine en chélatant le cuivre induit des coupures de l'ADN par un mécanisme oxydatif.

La capacité des porphyrines de fer ou manganèse à produire par la réaction avec un donneur d'oxygène tel que KHSO_4 oxo très réactive couplée à leur fortes interactions avec l'ADN, a été mise à profit par Meunier et Coll. pour réaliser des coupures simples [12].

I-3-Characterisation des porphyrines

I-3-1-Spectroscopie UV-Visible

Afin d'évoquer leur très forte coloration, les macrocycles tétra-pyrroliques ont été nommés « porphyrines », du grec "porphura" (pourpre). L'intense coloration des porphyrines provient de leur système fortement conjugué à 18 électrons π : ces molécules absorbent dans le domaine du visible et présentent un spectre d'absorption très caractéristique résultant de transition $\pi \rightarrow \pi^*$.

Il se compose d'une bande intense ($\epsilon > 100000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) entre 390 et 430 nm (proche UV) appelée bande Soret et de quatre autres bandes situées entre 480 et 700 nm (visible) d'intensité dix à cent fois plus faible, appelées bandes Q. L'intense bande de Soret est caractéristique de la conjugaison du macrocycle, mais la région du spectre située dans le visible est la plus utile, car elle est sensible aux variations de structures. En effet, les quatre bandes Q (figure I-4) qui sont numérotées de I à IV en portant des énergies les plus basses, voient leurs intensités relatives varier notablement en fonction de la nature du nombre et de l'agencement des substituants [13]. On distingue essentiellement quatre types, appelés, étio, rhodo, oxorhodo, et phyllo [14].

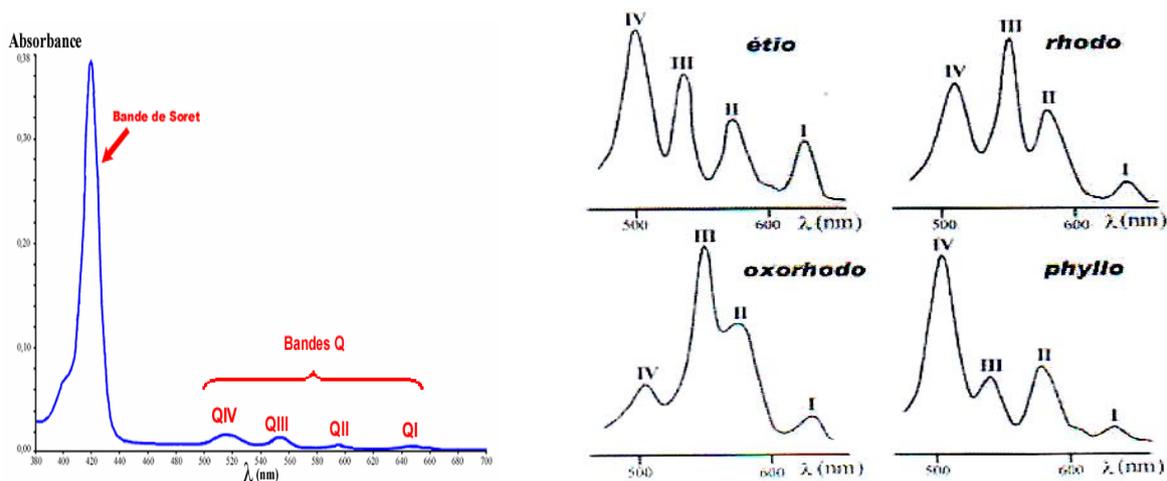


Figure I-4: profil des Q pour les quatre principaux types de spectres d'absorption de porphyrines bases libres

Dans les années 1930, l'équipe de Fischer a mis en évidence une série de corrélations empiriques entre la structure et le type de spectre présentés par une porphyrine β -substituée. Bien qu'il existe des contre exemples, on observe, en principe, le type étio pour les porphyrines de structures analogues à l'étio-porphyrine I, c'est-à-dire β -substitués par au moins 6 groupements, ce qui est le cas, par exemple, de la méso-porphyrines substituées par des groupements saturés (chaines alkyles) seront généralement de type phyllo. Pour les composés tels que la bactériochlorophylle, les groupements insaturés (carbonyles...) sur les positions β rendent ces structures comparables à celle de la rhodo- porphyrine XV qui est le composé parent du type rhodo Une porphyrine, qui porterait ces mêmes substituants mais différemment agencés, c'est-à-dire portés par deux pyrroles opposés, présentera un spectre de type oxorhodo.

La protonation en milieu acide ou métallation des porphyrines bases libres conduit à une symétrie accrue du macrocycle. . On observe alors la fusion des quatre bandes IV à I en deux bandes Q (figure I-5) tandis que la bande de Soret reste pratiquement inchangée.

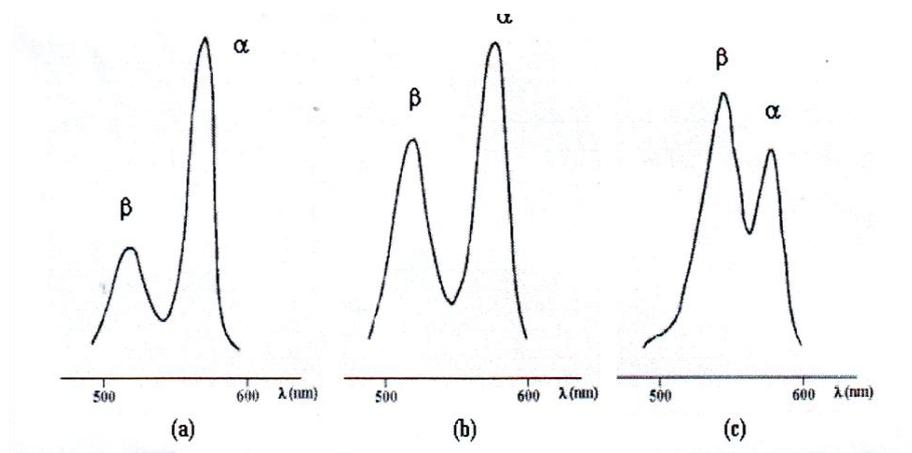


Figure I-5 : Bandes Q de spectre d'absorption d'octaéthylporphyrine métallées par: Ni^(II) (a), Pd^(II) (b), Zn^(II) (c).

Dans le cas des métallo-porphyrines ; les intensités relatives des deux bandes Q nommées α et β (en partant des grandes longueurs d'onde) sont généralement beaucoup moins sensibles à la substitution que dans le cas des bases libres ajoutées. Elles peuvent cependant traduire la plus ou moins bonne stabilité du complexe porphyrine-métal. Ainsi, lorsque l'absorption de la bande α est plus élevée que celle de β , le métal est généralement impliqué dans un complexe plan stable avec la porphyrine (c'est-à-dire avec Ni(II), Pd(II), ou encore Sn(IV)). Dans le cas contraire, la plus faible absorption de la bande α s'observe pour les complexes porphyriniques dans le quel le ligand métallique peut être facilement remplacé par deux protons, ce qui est le cas avec Zn(II) ou Cd(II) [5].

I-3-2- résonance magnétique nucléaire (RMN)

Depuis les premiers travaux de Becker et Coll en 1959 [15], l'étude par RMN des porphyrines a fait l'objet de nombreuses publications. Comme tous les composés aromatiques, les porphyrines possèdent un important courant de cycle qui affecte l'ensemble des protons du macrocycle.

a-Spectroscopie RMN du proton

La résonance magnétique nucléaire du proton appliquée à l'étude des macrocycles porphyriniques fournit des spectres très caractéristiques. En effet, le courant de cycle induit par le champ magnétique imposé par l'appareil génère un important cône

d'anisotropie magnétique dont l'axe est perpendiculaire au plan du macrocycle (figure I-6) [16].

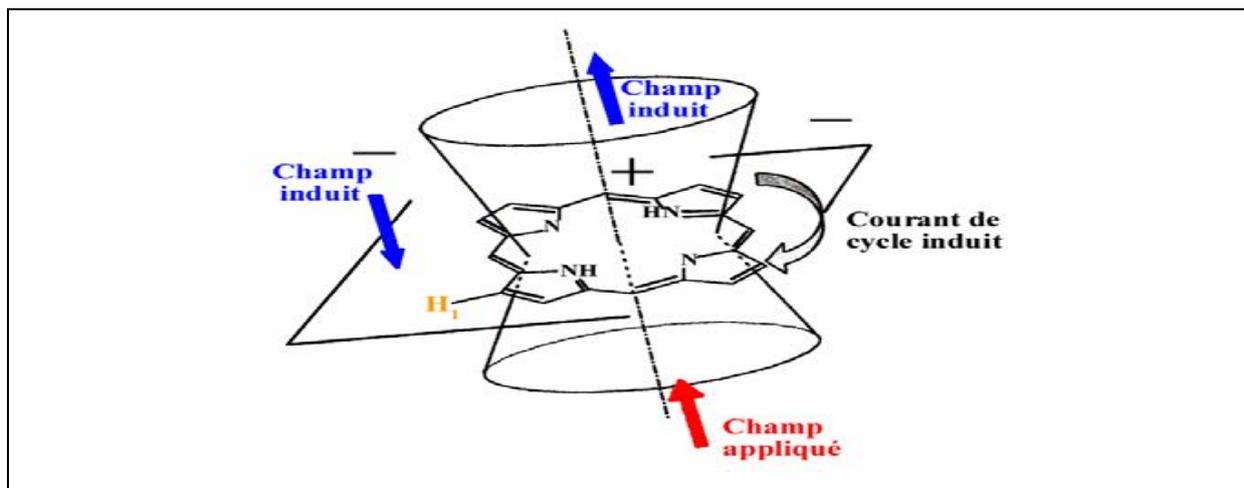


Figure I-6 : cône d'anisotropie magnétique de la porphyrine [16]

Ainsi, les protons situés à l'intérieur de ce cône sont blindés alors que les protons situés à l'extérieur, dans le plan de la molécule, sont déblindés. Le spectre RMN est alors étendu sur une large zone de plus de 15 ppm [17].

Le spectre RMN H de la porphyrine (figure I-7), porphyrine la plus simple, non substituée, est constituée de 3 singulets à -3,76 ; 9,74 et 10,50 ppm. Ces signaux sont attribués respectivement aux protons des atomes d'azote, aux protons des positions β -pyrroliques et aux protons méso (H méthine). L'existence du courant de cycle se traduit entre autres choses par un très fort blindage des protons NH pyrroliques. Notons par ailleurs que l'unicité du signal correspondant aux 8 protons β - pyrroliques résulte de la tautomérie des protons NH internes [18].

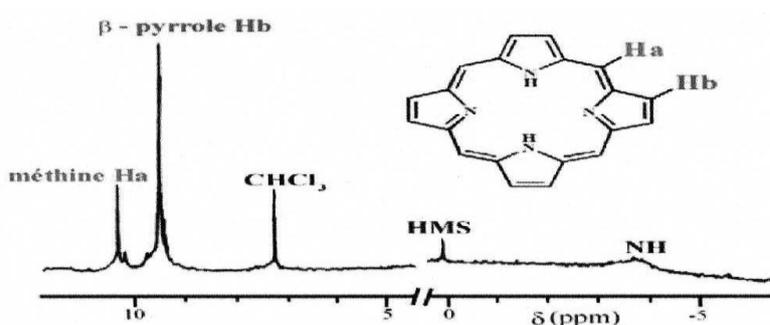


Figure I-7 : RMN ^1H de porphyrine

Pour les porphyrines de structures plus complexes, les variations de déplacement de chimiques sont plus difficiles à interpréter et résultent de changement de courant de cycle induits par les effets électroniques, stériques ou encore anisotropiques des substituants. D'une manière générale la substitution en position méso-produit une diminution du courant de cycle. Néanmoins, on retrouve toujours les spectres caractéristiques des porphyrines quelle que soit la nature des substituants, présentant les signaux NH pyrroliques interne entre -2,7 et -4,0ppm, les signaux H- β pyrroliques vers 9 ppm et les signaux méthine vers 10 ppm, dans le cas où ces positions ne sont pas substituées. Généralement, les constantes de couplage j entre les protons H- β pyrroliques sont comprises entre 4,0 et 4,5 Hz. En ce qui concerne les constantes de couplages des protons des substituants portés par le macrocycle, elles ne sont généralement pas remarquables et ne diffèrent pas de celles des substituants isolés.

L'insertion d'un métal de transition ou d'un lanthanide au sein d'un macrocycle porphyrinique modifie sensiblement le spectre proton de la molécule. la perturbation des signaux observée s'étend bien au-delà du centre macrocyclique, car la disparition des signaux NH pyrroliques, S'accompagne de variations des déplacements chimiques des protons périphériques (β -pyrroliques et méso). Du fait que l'intensité des variations induites croit en fonction du paramagnétisme du métal inséré, la RMN du proton permet de suivre les transferts de spins dans les métalloporphyrines de Fer (ou de Nickel). La spectroscopie RMN ^1H est une méthode particulièrement utile pour détecter et caractériser les complexes formés par le fer sous différents états de coordination et d'oxydation avec les porphyrines et les hémoprotéines. C'est par RMN du proton qu'il est possible de suivre les différentes espèces porphyrinato-Fer permettant l'activation du dioxygène ou le transfert d'atome d'oxygène par les métalloporphyrine [19].

b- Spectroscopie RMN du carbone 13

Bien que la résonance des noyaux soit relativement peu affectée par les courants de cycles en RMN du carbone 13, celle-ci demeure néanmoins très sensible aux effets

électroniques. Le spectre RMN ^{13}C du macrocycle porphyrinique se compose essentiellement de trois zones :

- ✓ Les carbones méso qui résonnent entre 95 et 120 ppm.
- ✓ Les carbones β -pyrroliques qui résonnent vers 130ppm.
- ✓ Les carbones α -pyrroliques qui résonnent vers 145 ppm.

Le signal correspondant aux carbones α -pyrroliques est généralement élargi et assez mal défini. Ceci est la conséquence directe de la tautomérie des protons NH internes. Ce phénomène peut également affecter dans certains cas la forme des signaux des carbones β -pyrroliques .Un abaissement de température ($-60\text{ }^{\circ}\text{C}$) permet de ralentir la tautomérie et à cette température on observe pour les carbones α -pyrroliques, deux pics correspondant chacun à quatre carbones [20].

I-3-3- Spectrométrie de masse

Les porphyrines se caractérisent entre autres par une très faible volatilité, c'est pourquoi les techniques classiques d'ionisation ne sont généralement pas adaptées. Il est nécessaire d'utiliser les méthodes de désorptions directes comme la désorption / ionisation Laser Assistée par matrice connu sous l'abréviation MALDI. La méthode MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionisation –Time Of Fly) permet le passage en phase gazeuse de molécules ionisées intactes de haut poids moléculaire (figure I-8) [21].

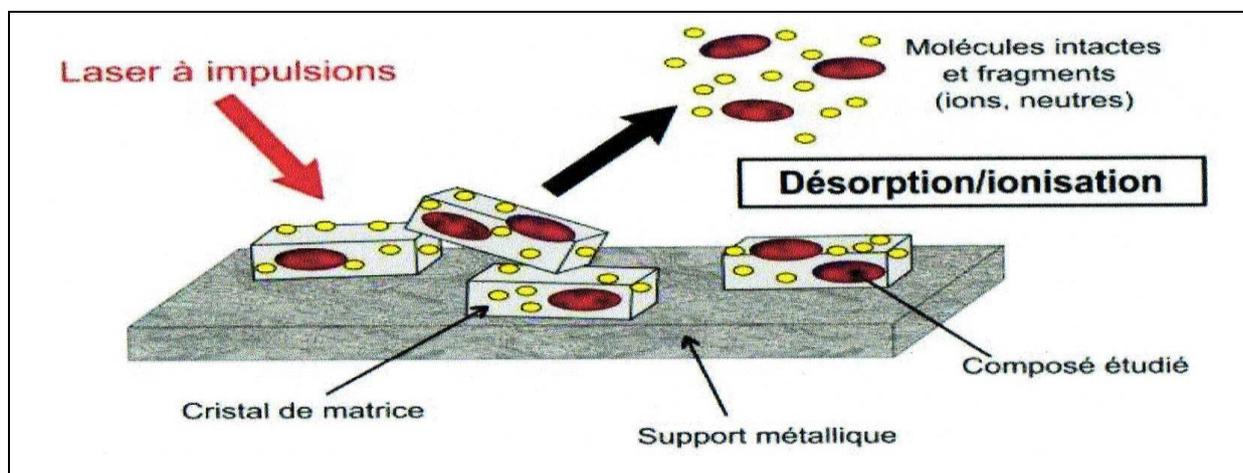


Figure I-8 : Principe de la technique MALDI.

Le composé à analyser, mélangé à un excès de molécules d'un composé servant de matrice, est adsorbé sur un support métallique. Le dépôt est ensuite irradié par des impulsions laser courtes (quelques nanosecondes) dont la longueur d'onde correspond à une bande d'absorption de la matrice. L'énergie délivrée par le laser est absorbée de manière sélective par la matrice ce qui conduit à un phénomène de désorption et d'ionisation. Une faible partie de l'énergie absorbée est transmise sous forme d'énergie cinétique et d'énergie interne à la substance analysée ce qui provoque l'éjection d'espèces moléculaires essentiellement intactes. Les ions produits sont généralement $[M+H]^+$, $[M-H]^+$, ou peuvent être issus de processus de cationisation comme $[M+Li]^+$, $[M+Na]^+$, $[M+K]^+$.

La nature de la matrice est importante. Elle doit être soluble dans les mêmes solvants que la substance étudiée de façon à obtenir un dépôt homogène. En outre, elle doit présenter une forte absorption à la longueur d'onde du laser. Si l'acide α -cyano-4-hydroxycinnamique (HCCA) est une matrice couramment utilisée pour l'étude des macrocycles tétrapyrroliques, il existe néanmoins une gamme assez étendue de composés aux propriétés physico-chimiques variées pouvant être utilisés comme matrice en fonction des caractéristiques des porphyrines étudiées. Les ions secondaires formés sont accélérés puis analysés grâce à un système à temps de vol.

Le mode ESI (electro-Spray.Ionisation) est, lui aussi utilisable pour telles structures et permet d'obtenir l'ion moléculaire. L'ionisation par électro-vaporisation consiste à introduire l'échantillon une solution dans un capillaire soumis à un haut potentiel électrique. Les ions formés sous pression atmosphérique sont alors canalisés dans un ensemble d'échantillonneurs vers l'analyseur où règne un vide poussé. Par cette technique, les pics moléculaires sont également observés [22].

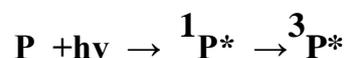
I-4-Applications chimiques des porphyrines

En raison de leur structure électrique particulière, les porphyrines ont souvent un caractère photosensible, ce qui en fait des agents photochimiques de premier choix. En outre, les quatre azotes donneurs dirigés vers l'intérieur du macrocycle plan confère un très fort effet chélate aux porphyrines : en présence de métaux, elles forment des

complexes très stables qui sont de puissants systèmes oxydoréducteurs. Par ailleurs, leur structure macrocycliques constitue un squelette rigide et stable, pouvant être substitué par de nombreux groupements fonctionnels. Les propriétés et la modularité des porphyrines ont attiré l'attention des chimistes, ouvrant les portes de vastes domaines de recherches, comme les oxydations photo-induites, la catalyse biomimétique ou la conversion de l'énergie lumineuse.

I-4-1-Oxydations photo induite

Sous l'influence de la lumière, l'oxygène, en présence d'un sensibilisateur, est capable d'oxyder de nombreux composés organiques. Ces oxydations ont lieu selon deux modalités (mécanismes I et II) et s'effectuent en présence d'un colorant naturel (P) susceptible d'être excité par absorption d'un photon $h\nu$. Portée dans un état excité ($^1P^*$), la molécule ne demande qu'à dissiper son excédent d'énergie, et son devenir après l'excitation lumineuse peut être décrit par le diagramme de Perrin –Jablonski (figure I-24). Son retour à l'état fondamental peut se faire selon les processus photophysiques radiatif (fluorescence) ou non radiatif (dissipation d'énergie calorifique), concurrents de la réaction photochimique. Mais si le photo-sensibilisateur est une porphyrine, le plus souvent (plus de 80% pour l'hémato-porphyrine), une conversion inter-système par inversion de spin électronique conduit à la formation d'une porphyrine à l'état triplet ($^3P^*$).



Celle-ci peut se désactiver par les processus photophysiques (phosphorescence, dissipation d'énergie calorifique) et, surtout, par réactions photochimiques selon deux mécanismes.

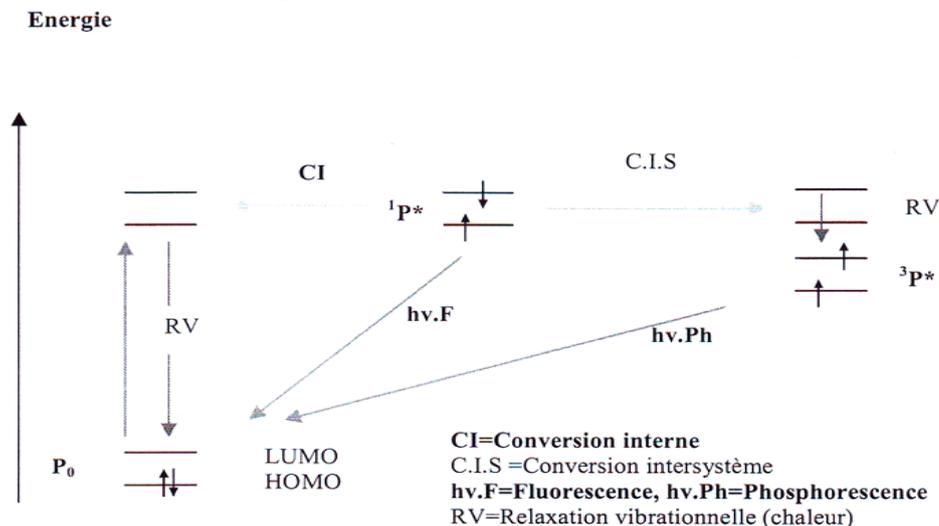
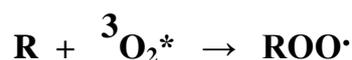
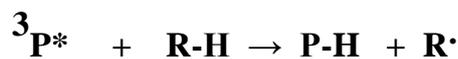


Figure I-24 : Diagramme de Perrin-Jablonski

-Le mécanisme radicalaire photo-induit (type I)

Ce mécanisme implique un transfert d'électrons du photo-sensibilisateur vers une molécule de substrat (**RH**), initiant une réaction radicalaire dont la chaîne de propagation est assurée par la présence d'oxygène moléculaire.



Les produits obtenus seront nombreux car les peroxydes formés sont instables, ce qui conduit à des processus de dégradation ou de polymérisation. par ailleurs, ${}^3\text{P}^*$ peut céder un électron à l'oxygène, donnant l'anion superoxyde (O_2^-) qui peut former des adduits[23].



Un exemple typique d'adduit formé par l'oxygène singulet est l'ascaridole, synthétisé par les végétaux. Il s'agit de l'endoperoxyde-1,4 issu de la photo oxydation de l' α -terpinène, sensibilisé par les chlorophylles (figure I-25A). Ce type de réaction a donné

lieu à des travaux sur l'oxydation photo sensibilisée d'oléfines avec migration de la double liaison (figure I-25B) [24]. Depuis l'utilisation des porphyrines comme agent d'oxydation photochimique a permis de nombreuses synthèses.

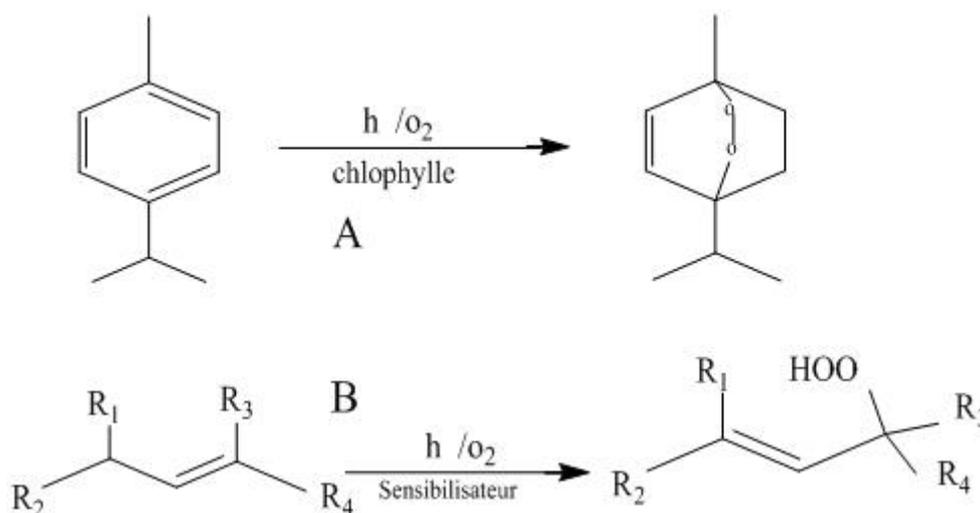


Figure I-25 : A-Formation de l'ascaridole ; B-Hydroperoxydation des oléfines [25].

En raison de l'importance de l'état triplet du photo-sensibilisateur dans le transfert d'énergie à l'oxygène, le sensibilisateur doit présenter un rendement élevé de passage à l'état triplet, une durée de vie de l'état triplet aussi longue que possible, un coefficient d'absorption important et une faible susceptibilité à l'oxydation. De plus, l'énergie de l'état triplet du photo-sensibilisateur ne doit pas être trop supérieure à l'énergie de l'oxygène. Les macrocycles porphyriniques répondent à ces conditions : de ce fait ils constituent de bons candidats [25].

I-4-2- Oxydations thermiques catalysées par les métallo-porphyrines

Le métabolisme des organismes vivants est assuré par les systèmes à cytochromes P-450. Ces enzymes sont susceptibles de catalyser un très grand nombre de réactions. Dans leur activité de type mono-oxygénase, ils oxydent une large palette de substrats, réalisant entre autres l'époxydation d'alcènes et l'hydroxylation d'alcane. L'oxydant utilisé est le dioxygène, et le seul sous-produit est l'eau : on comprend donc l'intérêt industriel qu'il y aurait à mimer une telle réactivité. La chimie biomimétique met à profit la connaissance que nous avons de ces enzymes pour concevoir des catalyseurs de grande utilité. L'activité mono-oxygénase des cytochromes P-450 peut être

reproduite à l'aide de modèles métallo-porphyriniques. Les plus couramment employées, parce que les plus efficaces sont les méso-porphyrines de fer ou de manganèse [26].

En tant que catalyseurs biomimétiques les métallo-porphyrines présentent une souplesse d'utilisation remarquable. En effet, ces catalyseurs sont efficaces avec une large gamme d'oxydants, généralement peu dangereux et peu coûteuse. L'iodosylbenzène est le donneur d'oxygène le plus courant, mais on peut le remplacer par l'hypochlorite de sodium, par le dioxygène en présence d'une source d'électrons, ou par des peroxydes inorganiques comme KHSO_5 Leur greffage de manière covalente, sur divers supports, permet le libre choix du système catalytique (homogène ou hétérogène). Modifiable en plusieurs sites, la structure des métallo-porphyrines a permis la conception de différentes générations de catalyseurs. Les méso-porphyrines substituées par quatre groupements aryles identiques (phényles ou toyles) se sont avérées relativement résistantes aux conditions oxydantes, conduisant à la première génération de catalyseurs (FeTPPCI et MnTTPCI par exemple). Les catalyseurs de seconde génération ont une durée de vie accrue par l'utilisation de groupes aryles halogénés. Par rapport aux méso-porphyrines précitées, les catalyseurs de troisième génération ont démontré leur efficacité supérieure : ces porphyrines sont substituées non seulement sur les phényles, mais aussi sur les pyrroles par des groupements électro-attracteurs (fluor, chlore, nitro, sulfonates ...). Enfin, des systèmes porphyriniques chiraux ont été développés dans le but de proposer des catalyseurs stéréosélectifs pour la synthèse asymétrique.

La fonctionnalisation d'hydrocarbures (alcanes, alcènes) est au centre des préoccupations de l'industrie chimique contemporaine, permettant la valorisation de simples combustibles en réactifs chimiques. Les porphyrines sont utilisées dans l'industrie pétrolière pour catalyser l'époxydation des oléfines, l'hydroxylation des alcanes, et la conversion d'oléfines terminales en aldéhydes.

a-Epoxydation d'oléfines

Groves et Coll ont publié en 1979 les premiers travaux d'oxygénation thermique catalysée par des métallo-porphyrines, Utilisant l'iodosyl benzène (PhIO) comme donneur, ils ont décrit l'époxydation d'oléfines (figure I-26A) en présence de tétraphényl ou tétratolylporphyrines ferriques (respectivement FeTPPCI et FeTTPCI), ces métallo-porphyrines, forment transitoirement un dérivé oxo-métallique qui est à l'origine du transfert d'un atome d'oxygène (figure I-26B) [27].

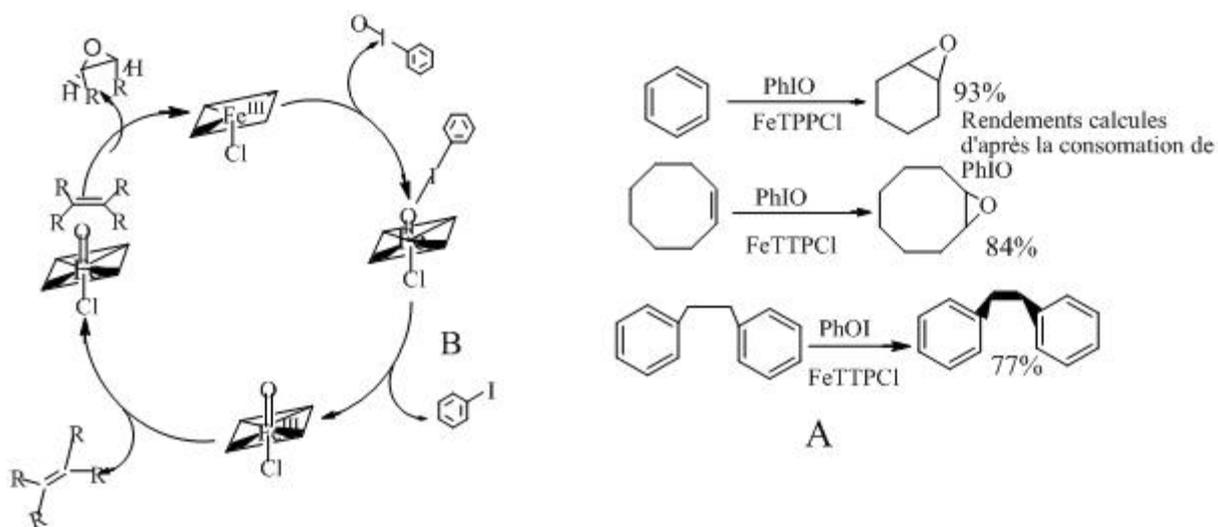


Figure I-26 : (A) quelques exemples d'époxydations catalysées par des porphyrines de fer(III)
(B) Schéma du cycle catalytique mettant en jeu une porphyrine de fer (III) dans l'époxydation d'alcènes

b- Hydroxylation d'alcanes

La conversion des alcanes en alcools est un processus industriel difficile pour lequel les métallo-porphyrines sont des catalyseurs de choix, assurant l'insertion d'oxygène par l'activation des liaisons C-H à des températures douces, les résultats obtenus par Groves sont présentés figure I-27A.

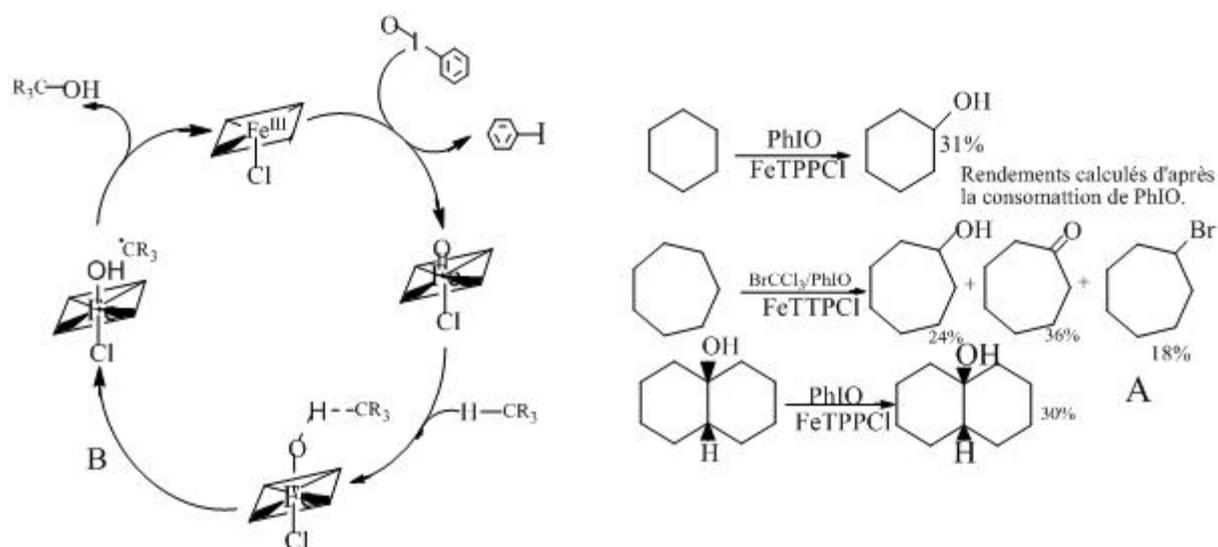


Figure I-27: (A) Hydroxylation d'alcanes catalysés par FeTTPCI

(B) Schéma du cycle catalytique générant des radicaux alkyles

La régiosélectivité avec laquelle la décaline est hydroxylée suggère la formation d'un radical alkyle, ce qui est en accord avec le cycle catalytique présenté figure I-27B. Grâce à l'utilisation des métallo-porphyrines de troisième génération, des rendements d'oxydation d'alcanes linéaires (en alcools secondaires et cétones) à hauteur de 80 % ont été atteints [28].

Des catalyseurs d'oxydations asymétriques sont développés à partir de systèmes métallo-porphyriniques chiraux. Il s'agit de porphyrines binaphtyles, à anses de panier ou encore de porphyrines glycosylées. Ces porphyrines constituent une cupule chirale qui catalyse une conversion de manière stéréosélective [29]. Grieco et Stuck ont réalisé l'hydroxylation directe et spécifique en position C9 et / ou C12 de 5- α -androstanes (figure I-28) [30].

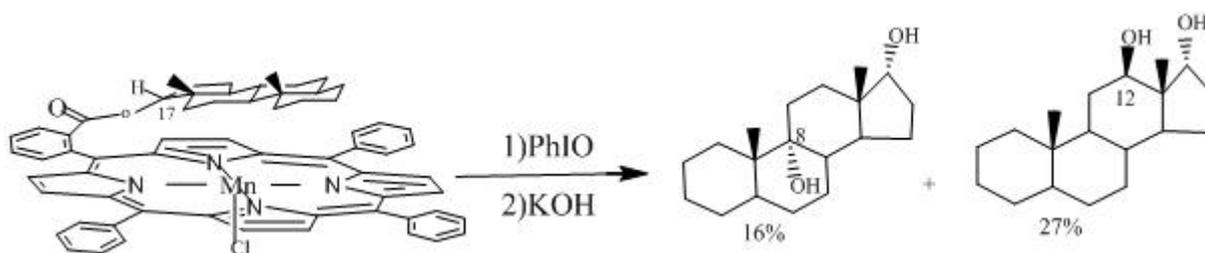


Figure I-28 : hydroxylations de Grieco et Stuck

Ils ont ainsi montré que l'hydroxylation de différentes liaisons C-H au sein d'un stéroïde peut être dirigée en faisant varier la longueur de chaîne d'un espaceur, qui relie de manière covalente ce substrat à une porphyrine de manganèse (III).

c- Clivages oxydatifs

D'autres conversions oxydantes de groupes fonctionnels sont réalisées avec des catalyseurs tels que les porphyrines sulfonées métallées par du fer ou du manganèse (MnTPPS) [31]. Par exemple Huber et Coll ont étudié la co-oxydation du styrène et de l'isobutyraldéhyde (figure I-29).

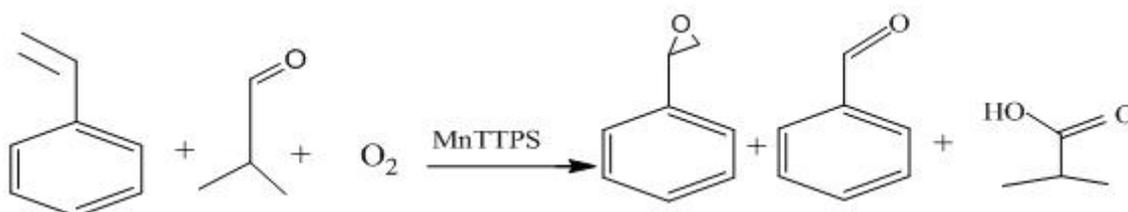


Figure I-29 : Co-oxydation du styrène et de l'isobutyraldéhyde catalysée par MnTPPS

Utilisant comme oxydant le dioxygène atmosphérique (abondant et gratuit), cette réaction catalysée par la MnTPPS a ouvert une intéressante voie pour la conversion des oléfines terminales en aldéhydes [32].

I-4-3- Vers la photodécomposition de l'eau

Les porphyrines peuvent être utilisées pour convertir l'énergie solaire en dihydrogène, carburant propre et renouvelable par photodécomposition de l'eau. Ce processus a fait l'objet de nombreux travaux en raison de son impact potentiel dans le domaine des énergies renouvelables [33]. Il consiste à exciter par la lumière visible un

photosensibilisateur porphyrinique (S) qui va céder un de ses électrons à une substance relais (le méthyl viologène, MV) et décomposer l'eau catalytiquement pour fournir du dihydrogène. A l'autre extrémité de la chaîne, un donneur (D) est oxydé en cédant un électron au photosensibilisateur (figure I-30a).

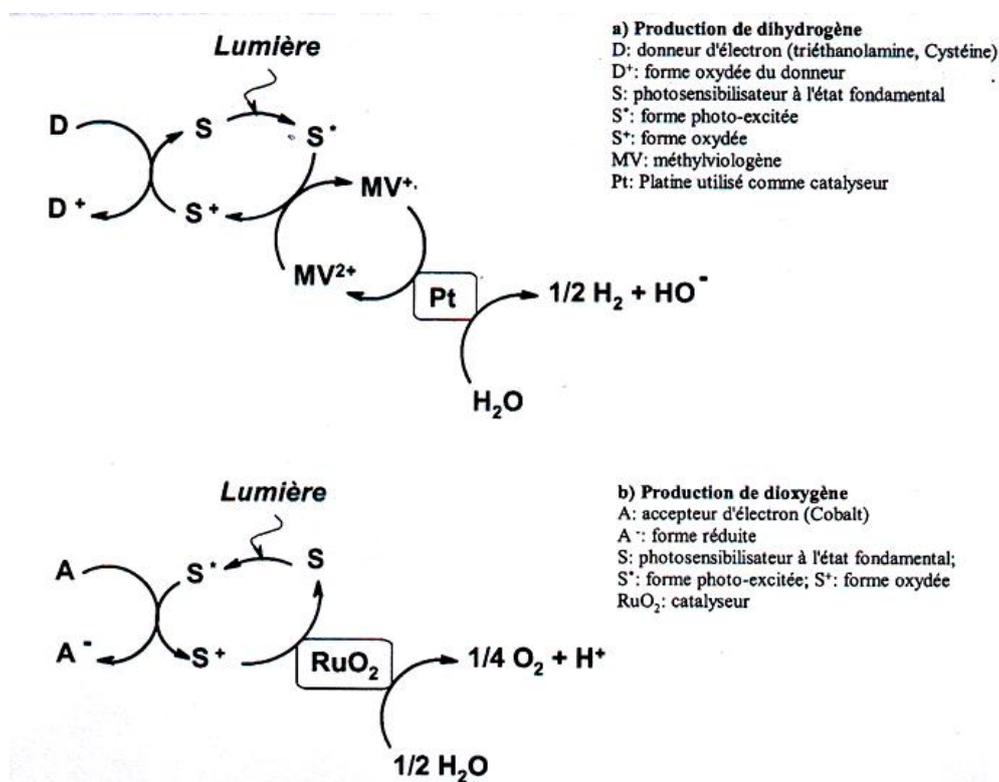


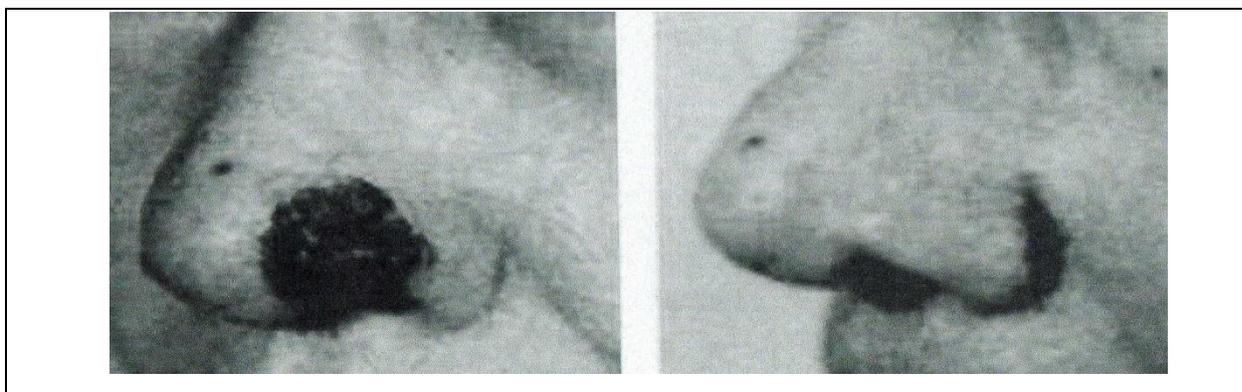
Figure I-30 : Systèmes utilisés pour la photodécomposition de l'eau.

(a) Production de dihydrogène (b) production de dioxygène.

Un tel système peut également être envisagé pour la production de dioxygène à partir d'eau (figure I-30b). Dans ce cas, au lieu d'être réduite photochimiquement, l'eau est oxydée. Excité par la lumière, le sensibilisateur (S) s'oxyde en cédant son électron à l'accepteur (A). Son retour à l'état fondamental réduit est obtenu par l'oxydation du dioxyde de ruthénium : le métal achève un cycle catalytique par oxydation d'eau formant ainsi le dioxygène [9].

II-les applications pharmaceutiques, la « PDT » DES CANCERS

L'activation photochimique du dioxygène par les porphyrines génère des espèces hautement réactives dont les applications dépassent le domaine de la synthèse organique : leur grande toxicité cellulaire est exploitée dans le domaine médical, où elle est notamment dirigée contre les tumeurs cancéreuses, selon la méthode de la photothérapie dynamique. La photothérapie dynamique des cancers PDT (Photo-Dynamic Thérapie) est une méthode curative basée sur l'utilisation d'un agent photo-sensibilisateur, comme une porphyrine, qui est rendue cytotoxique par exposition à la lumière en présence de dioxygène. Utilisable sur différents types de cancers épithéliaux, tel que le cancer de la peau, du poumon, de l'œsophage, de la vessie, de l'estomac ou encore du col de l'utérus, la PDT est une méthode efficace et peu traumatisante qui connaît de ce fait un engouement croissant de la part de nombreuses équipes scientifique et médicales.



La figure I-31 : présente un exemple de résultat obtenu avec la PDT. Ces deux clichés illustrent l'efficacité du traitement et la quasi-absence de cicatrices.

II-1-Rappel historique

Les médecins allemands Tappanier et Jesionek ont introduit, en 1903, le concept de photothérapie dynamique (PDT) en traitant un sujet atteint d'un cancer de la peau par l'action combinée de l'éosine et de la lumière solaire. Dix ans plus tard, Meyer-Benz démontre de manière courageuse et spectaculaire l'action photosensibilisatrice de l'hémato-porphyrines (Hp) : après l'injection de 200mg de ce composé il constate, sur

lui-même, que les effets toxiques ne se développent qu'après exposition à la lumière solaire. C'est le français Policard, en 1924 qui attribue à l'accumulation de porphyrines endogènes dans les cellules cancéreuses la fluorescence rouge des tumeurs observées sous lumière ultraviolette.

En 1948, Figge et Weiland proposent d'exploiter la phototoxicité de l'hémaporphyrine (Hp) pour traiter les tumeurs cancéreuses épithéliales. Cependant, le manque de sélectivité du photo-sensibilisateur pour les tissus cancéreux inflige de graves lésions aux tissus sains environnants. En vue d'atténuer les effets secondaires de la PDT, Lipson et Coll ont pratiqué sur l'Hp commerciale un traitement acide suivi d'une hydrolyse alcaline, obtenant ainsi l'« Hémaporphyrine dérivée» (ou HpD) [34].

Dix ans plus après sa mise au point, l'HpD a contribué au véritable essor de la PDT, grâce aux travaux de Dougherty. En premier lieu, il éradique totalement des tumeurs cutanées chez la souris par l'action de l'HpD et de la lumière rouge d'une lampe à Xénon. A la même période, Weishaupt montre que la photo-cytotoxicité de ce nouvel agent est due à la production intracellulaire d'oxygène singulet après absorption de l'énergie photonique [35].

II-2-Principe de la photothérapie dynamique et mécanismes photochimiques du traitement des cancers

Le principe de la thérapie anti-tumorale photodynamique est basé sur l'association d'un photo-sensibilisateur capable de se concentrer dans les cellules tumorales, et d'une lumière focalisée de longueur d'onde appropriée. C'est la combinaison de ces deux facteurs qui permet de cibler les cancers épithéliaux (photodiagnostique) et de les détruire (photothérapie). La première étape d'une séance de PDT consiste à introduire, généralement par voie intraveineuse, l'agent photo-sensibilisateur (figure I-32).

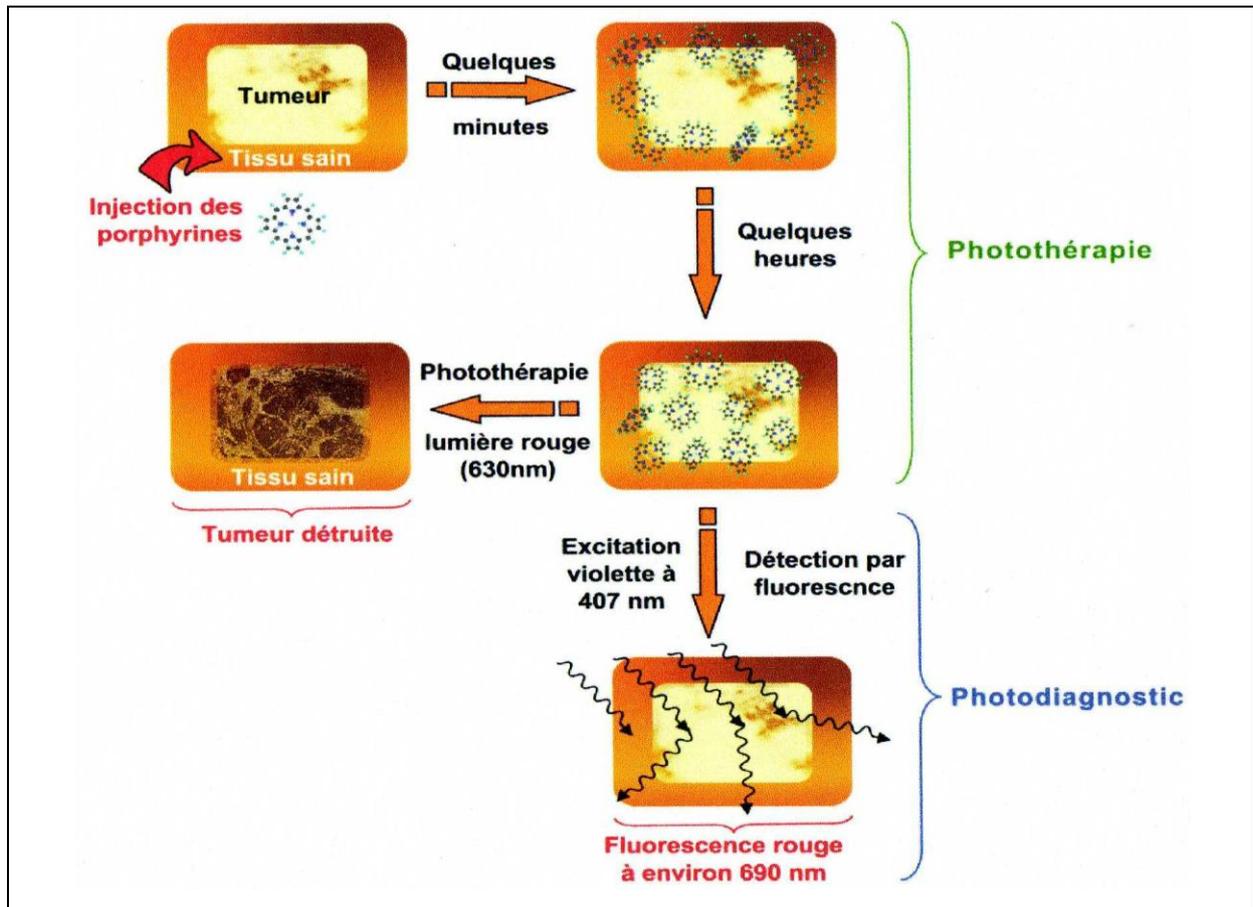


Figure I-32 : Représentation schématique du principe de la photothérapie dynamique.

Un délai de quelques heures est requis pour que l'agent intègre les cellules cancéreuses. Les zones tumorales sont alors éclairées avec une lumière rouge (λ comprise entre 620 et 660 nm) afin de favoriser au maximum la pénétration de la lumière dans les tissus pour détruire les cellules malignes siégeant dans leurs couches profondes.

Le photo-sensibilisateur absorbe un photon, ce qui le conduit dans un état excité: le retour à l'état fondamental peut alors se faire par conversion interne de l'énergie photonique en chaleur, ou bien de l'émission de photons de fluorescence. Mais la majorité des cas (plus de 80 % pour l'hémato-porphyrine) [23], l'agent réalise une conversion intersystème par inversion de spin électronique qui conduit à la formation d'une porphyrine à l'état triplet. Celle-ci peut se désactiver par émission de chaleur, par phosphorescence et surtout par interaction avec son environnement. L'interaction avec les molécules avoisinantes peut se faire selon deux mécanismes (figure I-33).

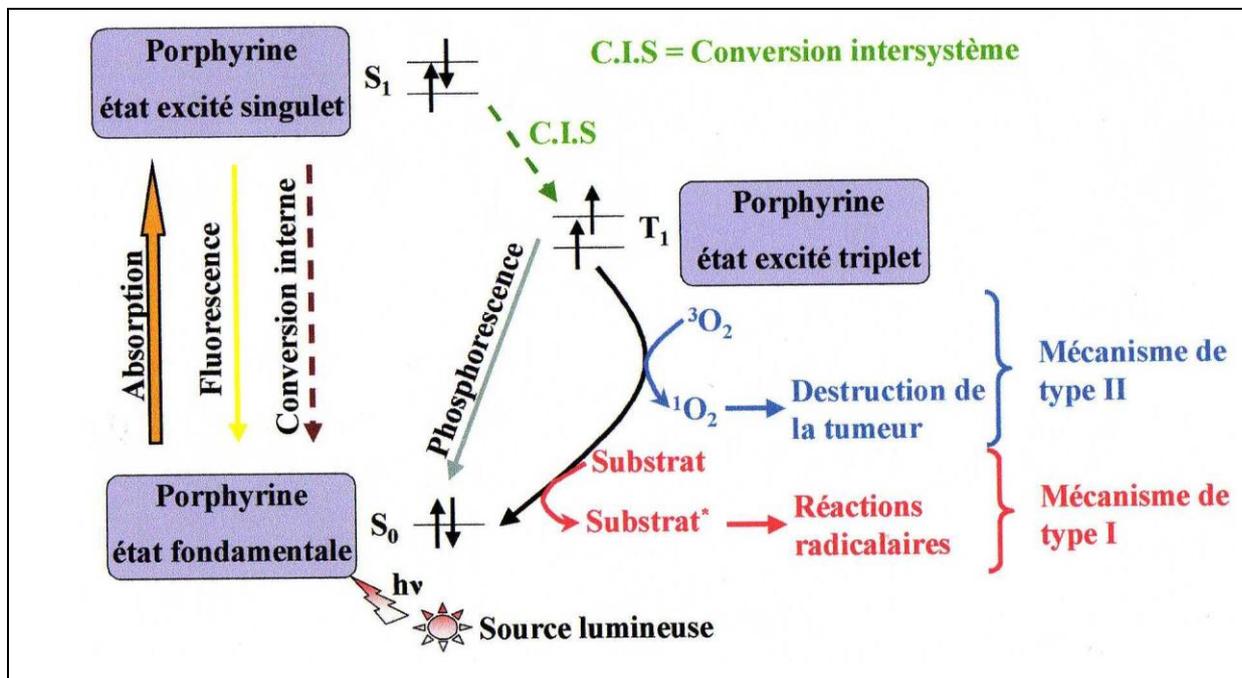


Figure I-33: mécanisme photochimique de la PDT

- Le mécanisme de type I implique un transfert d'électron du photo-sensibilisateur vers des substrats biologiques pour former des radicaux libres.
- Le mécanisme de type II implique quant à lui le transfert de l'énergie vers le dioxygène moléculaire, qui passe alors de son état fondamental (état triplet : $^3\text{O}_2$) à l'état singulet ($^1\text{O}_2$) qui est une forme excitée extrêmement réactive [36].

L'efficacité de la PDT est principalement attribuée à la formation d'oxygène singulet. La cytotoxicité de l'oxygène singulet est due à son extrême électrophilie : il s'additionne sur les liaisons π de toutes les biomolécules l'environnant (phospholipides membranaires, acides aminés, bases nucléiques). Cette extrême réactivité explique la très courte durée de vie de l'oxygène singulet (de l'ordre de la nanoseconde) et son court rayon d'action qui se limite à son site de formation. La mort cellulaire survient à la suite de lésions nucléaires (ADN et protéines) ou de lésions membranaires infligées à certains organites cytosoliques (mitochondries et lysosomes) [37].

II-3- Les photosensibilisateurs utilisés en PDT

Les molécules utilisées en PDT des cancers sont essentiellement des photosensibilisateurs tétrapyrrolique. Initialement, l'arsenal thérapeutique s'est constitué autour de porphyrines d'origine animale. Leur utilisation a permis de mieux définir les

propriétés que doit réunir un agent thérapeutique, ce qui a donné lieu à l'introduction d'une seconde génération de photosensibilisateurs. Efficaces, ces molécules de synthèse sont actuellement en usage clinique : les recherches s'orientent maintenant sur leur combinaison avec des groupements de vectorisation afin d'obtenir des photosensibilisateurs sélectifs.

II-3-1-Les photo-sensibilisateurs de première génération

Les photo-sensibilisateurs de première génération (figure I-34) regroupent l'hémato-porphyrine (Hp) (a) qui s'obtient à partir du sang soumis à des conditions acides et ses dérivés que sont l'« Hémato-porphyrine dérivée » (HpD), et le Photofrin®(b).

L'HpD est obtenu par acétylation de l'hémato-porphyrine (produit de traitement à l'acide acétique en présence d'acide sulfurique) suivi d'une saponification. Il s'agit d'un mélange complexe : l'analyse par HPLC révèle la présence de plusieurs monomères parmi lesquels l'hémato-porphyrine (20%), l'hydroxy-éthyl-vinyl-deutéro-porphyrine (20-30%) ou encore la photoporphyrine (3-5%) mais aussi de nombreux oligomères (de 2 à plus de 10 unités) formés de ponts éthers, esters ou carbone-carbone.

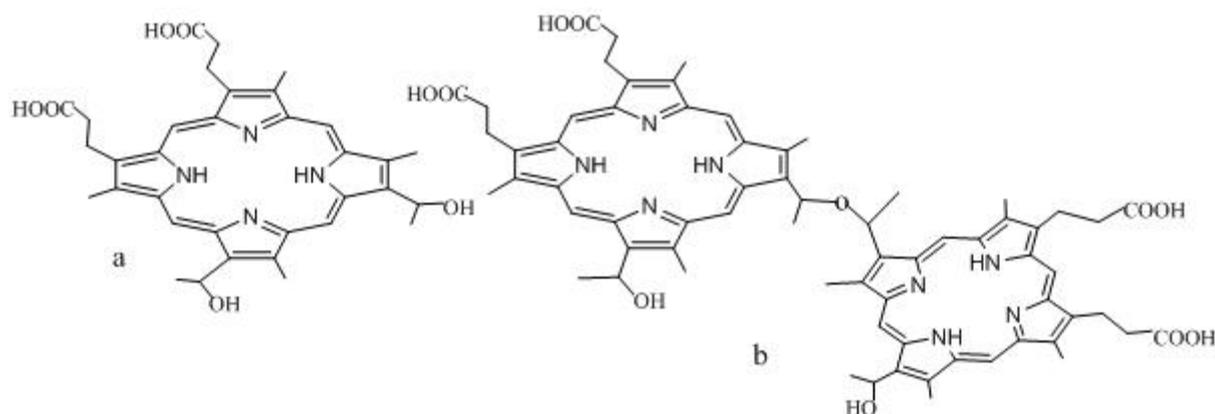


Figure I-34 : Photo-sensibilisateurs de première génération : **a**-Structure de l'hémato-porphyrine .**b** -Ether de dihémato-porphyrine, une structure actives du Photofrin®

En 1984, par purification partielle du HpD, Dougherty et Coll ont obtenu un mélange enrichi en oligomères porphyriniques, appelé Photofrin® [3]. Par la suite, ils ont montré que seuls les dimères et trimères d'hémato-porphyrine qui sont formés par

des ponts éthers constituent la fraction active du Photofrin[®]. Ces premiers agents sont incontestablement photo-toxiques. Cependant, il s'agit de mélanges complexes mal définis, ce qui pose certains problèmes [38] :

- La préparation d'un échantillon n'est pas reproductible et il est donc difficile d'obtenir les mêmes propriétés photo-dynamiques d'un lot médicamenteux à l'autre.
- Leur durée de vie dans l'organisme est importante (de 3 à 5 semaines) entraînant une photosensibilisation du patient qui doit être maintenue en chambre noire pendant encore quatre à huit semaines après l'acte thérapeutique.
- Leur faible sélectivité pour les cellules malignes nécessite une application lumineuse extrêmement précise, faute de quoi, les tissus sains avoisinants sont sérieusement endommagés.
- Leur indication reste limitée aux traitements de tumeurs épithéliales superficielles (dans les cancers des bronches et de l'œsophage) car les photons les plus efficaces pour exciter ces sensibilisateurs ($\lambda=420\text{nm}$) sont peu pénétrants.

A partir de ces observations et dans le but de pallier de tels inconvénients, les caractéristiques du photo-sensibilisateur idéal ont été définies. Celui-ci doit :

- Etre de structure chimique parfaitement définie et de synthèse reproductible ; transposable à une grande échelle avec un coût le plus faible possible.
- Etre non toxique à l'obscurité.
- Se concentrer préférentiellement dans les cellules tumorales et être éliminé le plus rapidement possible des tissus sains pour ne pas générer d'effets secondaires.
- Avoir une forte réactivité photochimique à l'état triplet pour produire efficacement de l'oxygène singulet $^1\text{O}_2$. De plus, il ne doit pas s'agréger dans le milieu cellulaire (ce qui entraîne une forte diminution du rendement de formation de $^1\text{O}_2$).
- Posséder une forte absorption de la lumière rouge ($\lambda > 650\text{nm}$) afin que l'effet thérapeutique soit le plus profond possible.
- Etre stable vis-à-vis des enzymes circulantes et de la lumière d'irradiation afin d'atteindre les cellules tumorales intactes et de ne pas être dégradé trop rapidement pendant l'illumination.

II-3-2-Les photo-sensibilisateurs de seconde génération

La mise au point de photo-sensibilisateurs dit de «seconde génération» est donc apparue indispensable. Nouvellement introduits en thérapie anticancéreuse, ces agents sont plus efficaces et moins contraignants que leurs prédécesseurs. En effet, ces molécules absorbent fortement dans le rouge et s'éliminent plus rapidement de l'organisme que le Photofrin[®]. Cette seconde génération de photo-sensibilisateurs comprend plusieurs familles de molécules telles que les porphyrines (o-THPP), les chlorines (Foscan[®]), les purpurines (Purlytin[®]), les texaphyrines (Xcytrin[®], Lutrin[®]) ou encore les précurseurs de porphyrines endogènes (5-ALA).

La tétra-(méta-hydroxyphényl)chlorine (m-THPC), disponible en France depuis 2002 sous le nom de Foscan[®] (figure I-35) est la molécule la plus active, vis-à-vis de la PDT, d'une série d'analogues méso-tétrahydroxyphénylchlorines et porphyrines .

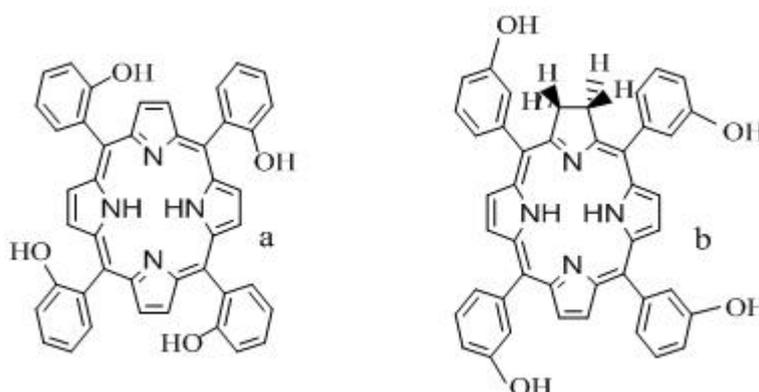


Figure I-35 : Photo-sensibilisateurs de seconde génération : (a) o-THPP, (b) le Foscan[®] (m-THPC)

En comparaison avec son analogue porphyrinique (a), Foscan[®] (b) absorbe plus fortement la lumière rouge et possède une durée de vie à l'état triplet sensiblement plus longue, ce qui permet la production d'un plus grand nombre d'espèces réactives oxygénées. Même à faibles concentration, cette chlorine présente une réponse photodynamique satisfaisante, $\lambda_{\text{max}} = 652\text{nm}$ ($\epsilon = 29600\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$). Cependant, le Foscan[®] reste un photo-sensibilisateur peu sélectif vis-à-vis des cellules cancéreuses: l'éclairage de la cible doit être réalisé avec la plus grande précision afin d'épargner les tissus sains avoisinants, aux prix de quoi ce composé s'est avéré être un bon candidat pour le traitement des cancers de prostate ou du pancréas [39].

Des dérivés de la chlorophylle sont également étudiés pour leur application, notamment la L-aspartylchlorine e6 (figure I-36) qui possède d'intéressantes propriétés pharmacocinétiques, absorbe la lumière rouge ($\lambda_{\max} = 660 \text{ nm}$) et s'avère relativement sélective. En effet, des travaux effectués sur des souris mettent en évidence une fluorescence tumorale cinq fois supérieure à celle des autres tissus, 72 heures après l'injection. Proposé dans le traitement de tumeurs cutanées, ce composé est en phase I et II d'études pré-cliniques.

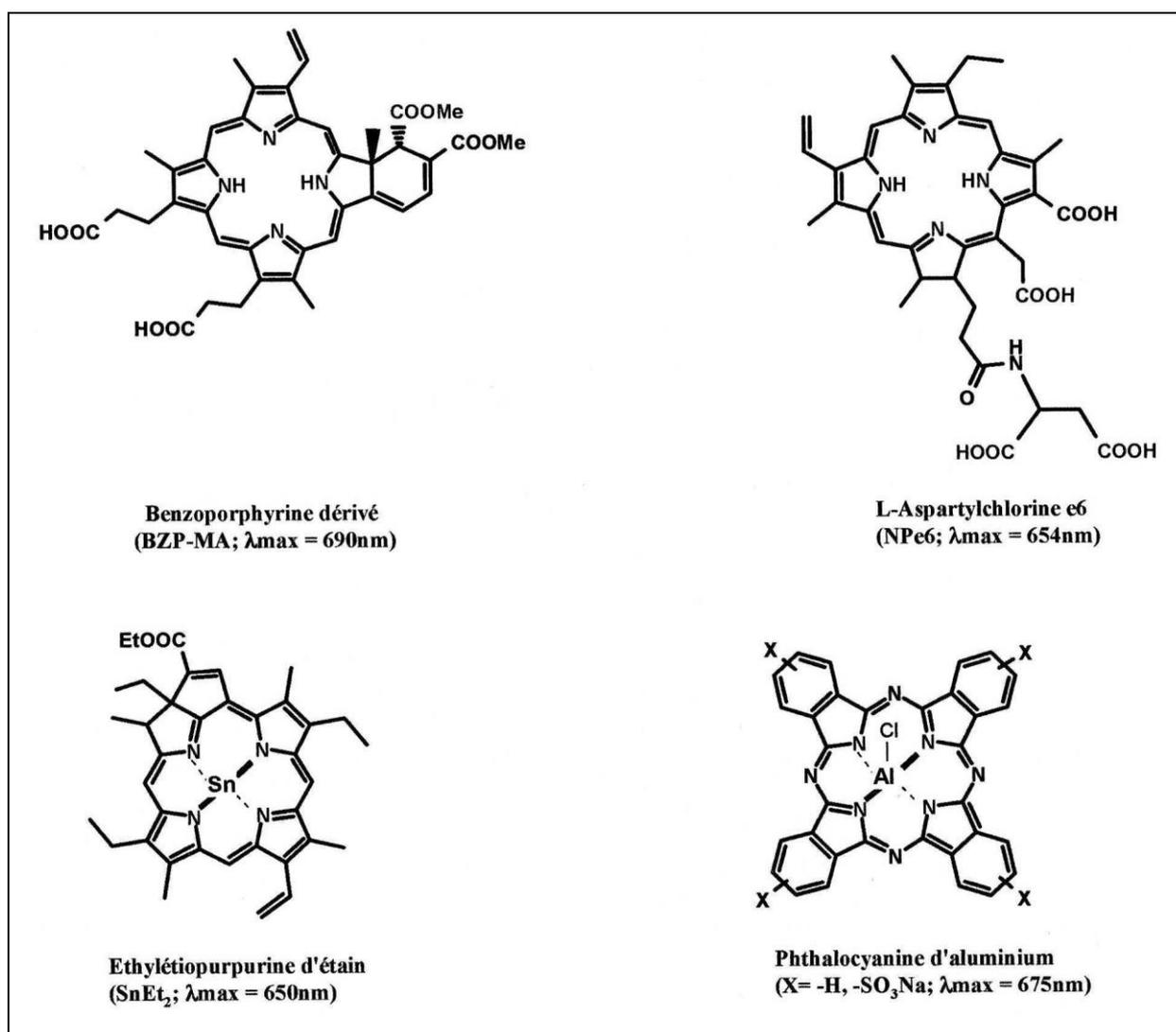


Figure I-36 : Une sélection de photo-sensibilisateurs de seconde génération

Les benzoporphyrines ou encore les phthalocyanines, macrocycles tétrapyrroliques étendus, sont également d'excellents candidats pour la photothérapie dynamique (figure I-36). Ces molécules présentent une absorption importante aux grandes longueurs d'ondes et sont généralement plus stables que les chlorines [40].

Les purpurines sont des molécules de la famille des chlorines : elles possèdent un cycle fusionné au squelette porphyrinique de base et absorbent la lumière rouge. Par rapport aux chlorines synthétiques, l'exocycle est à l'origine d'une stabilité *in vivo* satisfaisante. Ainsi, l'éthylétiopurpurine d'étain (figure I-36) est commercialisé sous le nom de Purlytin[®]. Il est étudié pour les cancers de la prostate, et il est utilisé pour traiter la dégénérescence musculaire liée à l'âge (DMLA) [41].

Une autre approche utilisée en PDT exploite la phototoxicité de porphyrines endogènes. La biosynthèse de l'hème, groupement prosthétique de l'hémoglobine, est schématisée figure I-38.

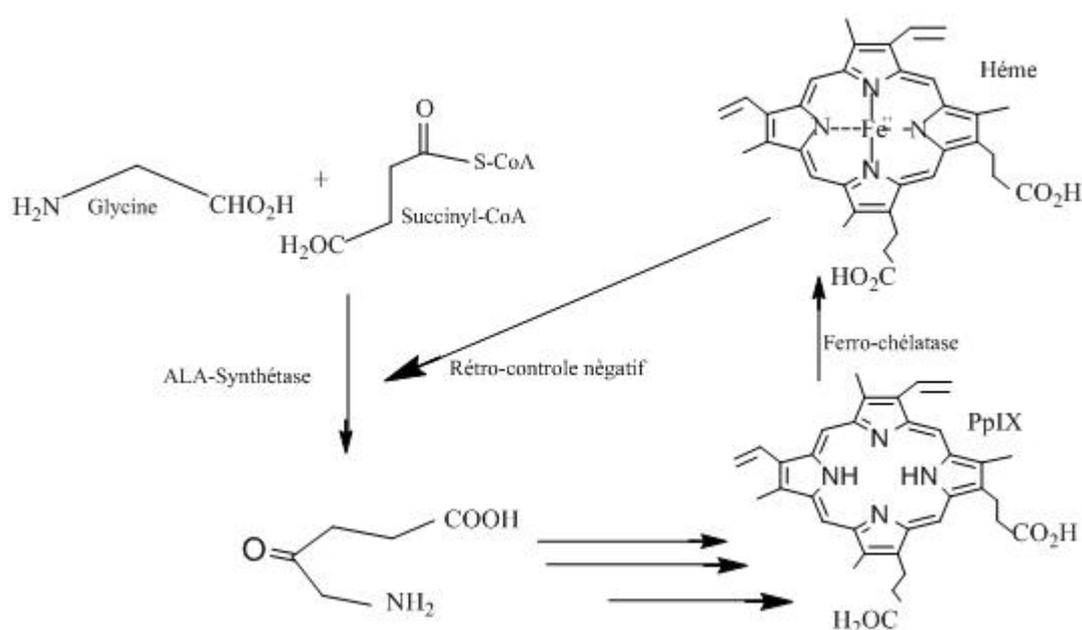


Figure I-38 : Biosynthèse de la porphyrine IX à partir de l'acide 5-aminolévulinique.

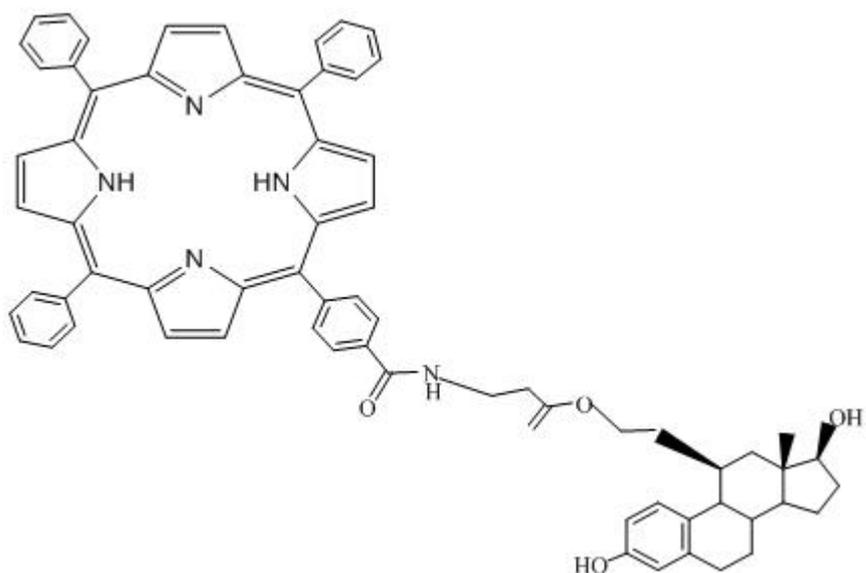
L'acide 5-aminolévulinique (ALA) est le précurseur de la protoporphyrine IX (Pp-IX) qui est le photo-sensibilisateur impliqué au cours de ce traitement par PDT. Dans la cellule, la biosynthèse de l'hème est finement contrôlée : lorsque la concentration en hème est suffisante (de l'ordre de 10^{-8} à 10^{-7} M en conditions physiologiques), elle exerce un rétrocontrôle négatif par inhibition de l'ALA-synthétase. L'administration d'ALA exogène court-circuite ce système régulateur : rapidement, les concentrations intracellulaires d'ALA sont diminués par conversion en Pp-IX. La ferrochélatase, en

revanche, ne peut pas assurer aussi rapidement la synthèse de l'hème, ce qui conduit irrémédiablement à l'accumulation délétère de Pp-Ix dans la cellule. L'acide 5-amino-lévulinique (ALA) commercialisé sous l'appellation Lévulan[®] (AMM en France en 2000) est principalement utilisé en dermatologie, en application locale suivie d'une irradiation avec une lumière de longueur d'onde $\lambda = 635$ nm, en traitement des maladies de peaux telles que le psoriasis ou des kératoses actiniques (lésions cancéreuses de la peau) [42].

L'introduction des photo-sensibilisateurs de seconde génération marque d'importantes avancées thérapeutiques, mais ces agents manquent encore de sélectivité : ils ne seront parfaitement efficaces et bien tolérés que s'ils possèdent la capacité de se concentrer spécifiquement en zones utiles. Dans le but d'augmenter l'affinité et la spécificité des agents photo-sensibilisateurs vis-à-vis des sites tumoraux. Le greffage sur macrocycle de substituants d'adressage se révèle être une excellente approche. Les composés ainsi développés représentent la dernière génération de photosensibilisateurs.

II-3-3-Les photo-sensibilisateurs de troisième génération

La dernière génération de photo-sensibilisateurs est actuellement en cours de développement. Ce sont des méso-porphyrines substituées par des motifs de vectorisation et d'adressage, qui dérivent de ligands naturels spécifiquement reconnus par les cellules cancéreuses. Ces biomolécules peuvent être des stéroïdes, des sucres, des amines, des acides aminés ou des peptides : nous en proposons quelques exemples ci-dessous.



Le complexe estradiol-porphyrine

Ce noyau de type tétraphénylporphyrine relié à l'estradiol par l'intermédiaire d'un bras espaceur est reconnu spécifiquement par les récepteurs de l'œstrogène, surexprimés par les cellules tumorales dans certains cancers (cerveau, sein, ovaire). Mais l'activité photodynamique reste encore faible et d'autres types de photosensibilisateurs (de type chlorines) sont à l'étude [43].

SYNTHÈSE DES PORPHYRINES

III- Synthèse des porphyrines

III-1 –introduction

Les porphyrines sont, comme nous l'avons indiqué, un noyau de porphyrine substitué.

Les substituants peuvent être introduit à deux niveaux :

-au niveau du pyrrole, ce sont des positions (β) ; c'est-à-dire les substitutions en position : 2,3;7,8;12;13;et 17,18 (voir le schéma général).

-au niveau des ponts méthine, ce sont alors des position méso, c'est à dire la substitution concerne les positions 5, 10,15et 20.

Les porphyrines naturelles, en général sont substituées en position β alors que les porphyrines synthétiques sont substituées en position méso.

C'est à ce dernier type de porphyrine (méso substituée) que nous nous sommes intéressés dans ce travail (voir schéma général ci-dessous) [44].

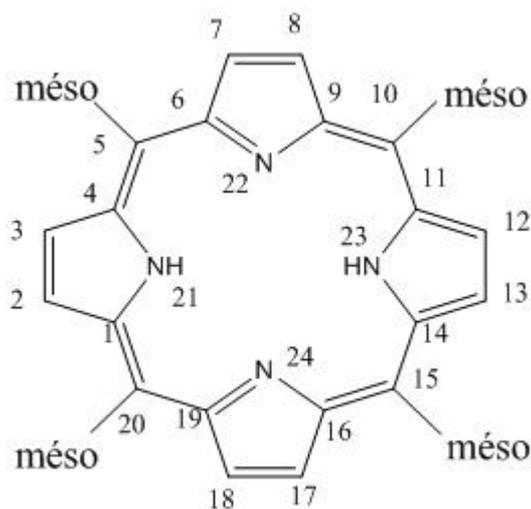


Schéma général de porphyrine (système parent adopté par l'UIPAC)

III-2 –Méthodes de synthèse des porphyrines

Depuis 1935, lorsque Rothmund [44], a décrit pour la première fois la synthèse d'une porphyrine symétrique substituée en position méso en améliorant le rendement jusqu'à 5% pour la synthèse de la méso-tétra-phényl-porphyrine n'a cessé d'augmenter, et de nombreuses stratégies de synthèse de porphyrines ont été élaborées [45]. Dans ce chapitre, nous discuterons plus particulièrement deux principales méthodes de préparations de méso-porphyrines, fondées sur la condensation entre le pyrrole et un aldéhyde.

-La première méthode est la méthode d'ADLER et Longo, et Adler et Coll.

-La deuxième méthode, la plus récente, est celle de J.S.Lindsey.

III-2-1-synthèse des porphyrines selon la méthode d'Adler et Longo et Adler et Coll:

En 1964 Adler et Coll ont préparé l'H₂TPP en changeant l'acide acétique par l'acide propanoïque comme solvant, la réaction c'est achevée dans 02 heures, le rendement est de l'ordre de 20%.

La synthèse d'Adler et Coll , consiste en la condensation de dérivés d'aldéhyde qui n'a pas un hydrogène mobile en position α comme le benzaldéhyde et ses dérivés avec les dérivés du pyrrole en présence d'un acide (acide propanoïque) pendant de 02 à 06 heures en reflux, nous avons terminé la réaction par l'oxygène moléculaire (O₂) par barbotage au moyen d'une burette reliant à la source de O₂ au milieu réactionnelle.

On remarque que l'acide utilisé dans cette réaction (température est 141 c°) joue deux rôles en même temps (rôle de solvant et de catalyseur).

En 1967, Adler et Longo ont établi que le rendement de la condensation entre le pyrrole et un benzaldéhyde, en vue d'obtenir une porphyrine substituée en position méso par des groupements aryles, dépendait de l'acidité du milieu, de la température, de la présence du dioxygène, du solvant et enfin de la concentration initiale des réactifs. Ainsi, la méthode d'Adler-Longo consiste à chauffer à reflux (141°C) pendant une demi-heure, et sous atmosphère libre, ce qui permet une oxydation par l'air de l'intermédiaire porphyrinogène, un mélange équimoléculaire de pyrrole et de benzaldéhyde dans l'acide propanoïque, Figure I-4.

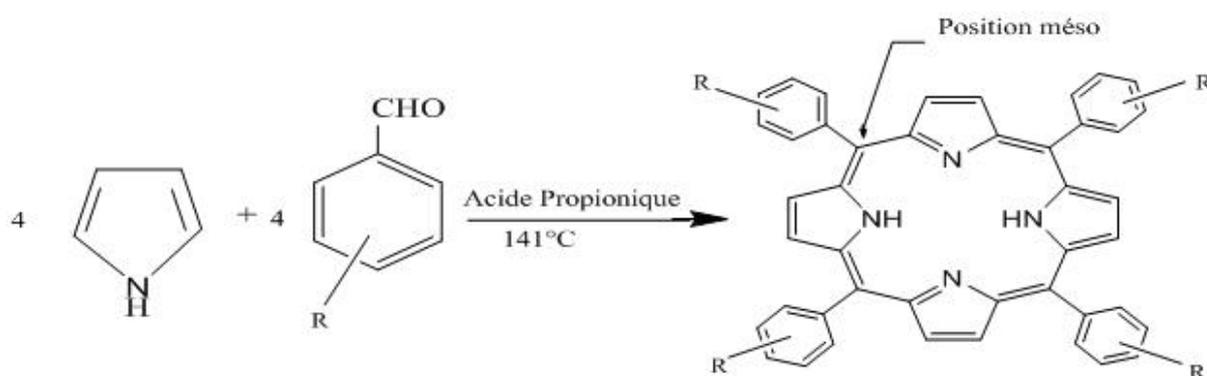


Figure-I-4 : synthèse d'Adler et longo, Adler et coll

La méso-tétra-phényl porphyrine (TPP) est obtenue rapidement avec un rendement d'environ 20 %. Cependant, cette méthode présente de nombreux inconvénients. En effet, elle ne s'applique pas au benzaldéhyde portant des groupes sensibles ou

ionisables, et elle pose des problèmes de purification pour les porphyrines qui ne cristallisent pas ou ne précipitent pas dans l'acide propanoïque. De plus, le rendement de la réaction est souvent non reproductible [46].

III-2-2-Synthèse des porphyrines selon la méthode de J.S.Lindsey

***Synthèse d'une tétraphénylporphyrine**

Depuis 1986, un grand nombre de porphyrines symétriques ont pu être synthétisées suivant le protocole de J.S.Lindsey. C'est une méthode alternative de celle d'Adler et Longo qui permet l'obtention de petites quantités de TPP à partir de benzaldéhydes sensibles, dans des conditions douces. Cette méthode permet d'éviter les problèmes de purification et donne de bons rendements. La réaction est réversible et atteint un équilibre où il se forme le tétraphénylporphyrinogène et des polypyrrro-méthanes. Les conditions expérimentales de la méthode de Lindsey sont optimisées et permettent d'obtenir le porphyrinogène comme le produit thermodynamiquement favorisé. Il suffit ensuite d'ajouter un oxydant pour oxyder d'une façon irréversible le tétraphénylporphyrinogène en porphyrine.

Les conditions de Lindsey sont des conditions douces. En effet, la réaction s'effectue dans CH_2Cl_2 ou CHCl_3 à température ambiante et sous atmosphère contrôlée. Il est nécessaire d'utiliser un catalyseur acide. Celui-ci peut être BF_3 , OEt_2 , qui est employé à la concentration $3,3 \cdot 10^{-3}$ M, ou l'acide trifluoroacétique (CF_3COOH) TFA, à la concentration 10^{-2} M.

Cependant, l'emploi du TFA augmente le rendement d'obtention de dipyrrolyl-méthènes qui se forment au cours de cette réaction comme le montre le Figure-I-5.

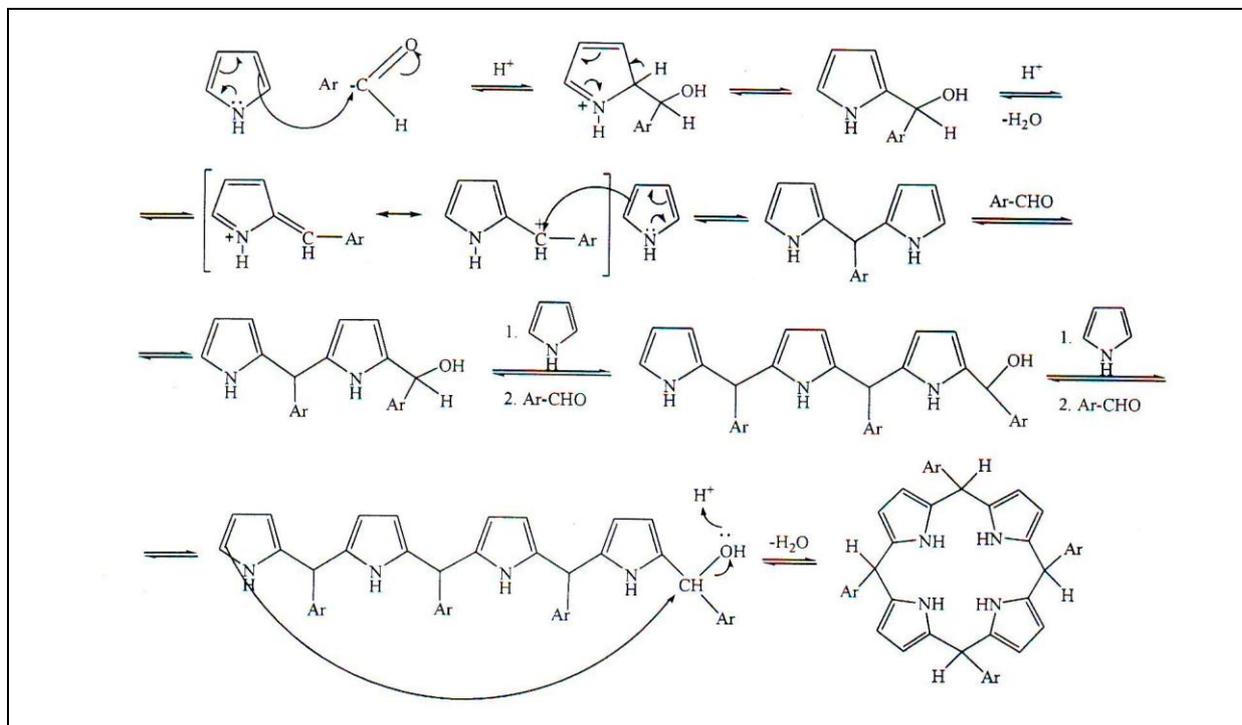


Figure-I-5 : Mécanisme de formation d'un porphyrinogène

Les concentrations initiales optimales en aldéhyde et en pyrrole sont de 10^{-2} M. Les réactions de cyclisation et de polymérisation sont en compétition et l'emploi de concentration 10^{-2} M donne un rendement de formation de porphyrine maximal (de 40 à 50 %). Au contraire pour des concentrations 10^{-1} M ou 10^{-3} M, le rendement chute autour de 10 à 15 %. La réaction de formation du porphyrinogène est réversible et l'équilibre est atteint au bout d'une heure. La réaction s'effectuant sous atmosphère inerte, l'intermédiaire porphyrinogène ne peut donc pas être oxydé par l'oxygène de l'air. Un oxydant est ajouté au bout d'une heure pour convertir le porphyrinogène en porphyrine de façon irréversible. Il est possible d'utiliser comme oxydant, le tétra-chloro-p-benzoquinone ou p-chloronil dont l'emploi nécessite un chauffage à reflux d'environ une heure. On peut aussi utiliser la 2,3-dichloro-5,6dicyano-1,4benzoquinone (DDQ), dont l'emploi ne nécessite aucun chauffage, l'oxydation se faisant instantanément à température ambiante. Il est intéressant de noter que le p-chloronil donne de meilleurs rendements, alors que le DDQ, agissant instantanément, s'avère utile pour le suivi de la réaction de condensation lors du prélèvement d'échantillons en cours d'expérience. Cette oxydation permet d'obtenir la tétraphényl-porphyrine voulue ainsi que des produits de polymérisation, les polypyrométhènes. Ces produits résultent de l'oxydation des polypyrométhanes formés lors de la première étape de condensation entre l'aldéhyde et le pyrrole, comme le montre le schéma de réaction, (Figure-I-6).

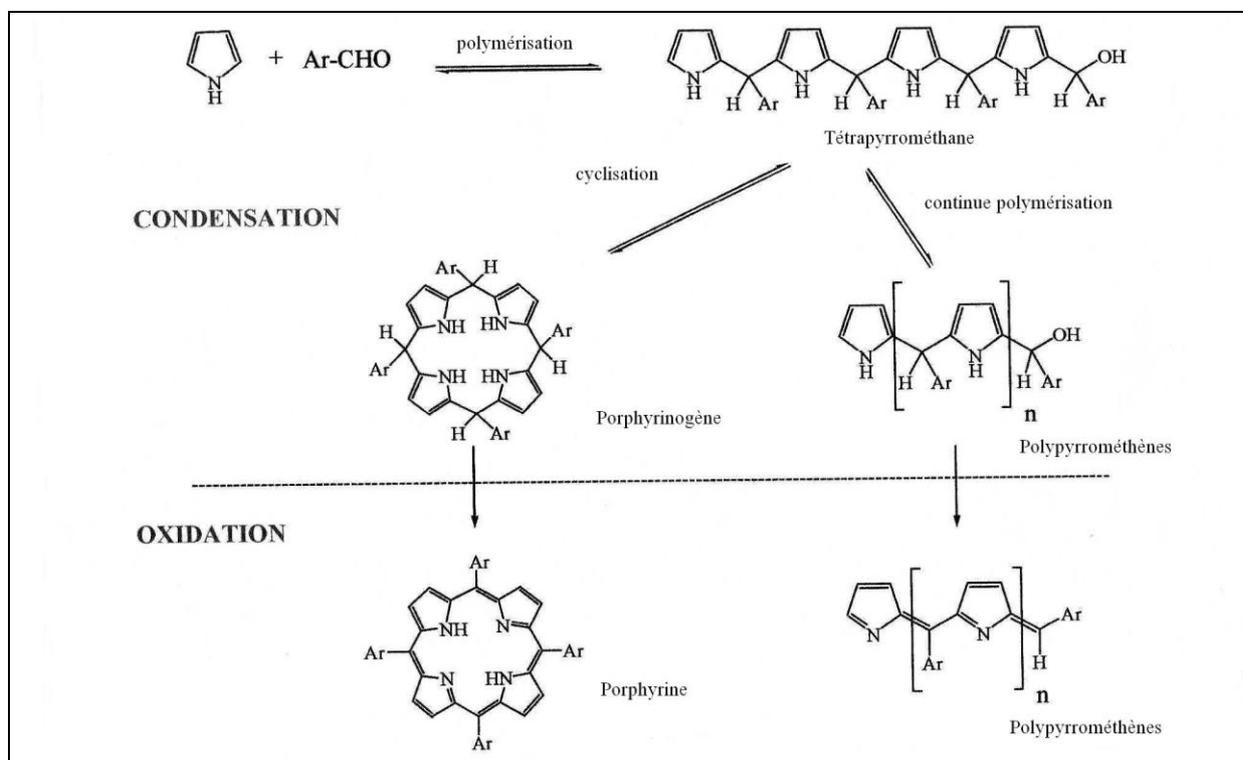


Figure-I-6: Mécanisme de formation d'une porphyrine :

Condensation entre un aldéhyde et un pyrrole

La synthèse de porphyrines encombrées nécessite quelques précautions, comme l'emploi de CHCl_3 et de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en tant que catalyseur acide. J.S.Lindsey expose que la présence d'éthanol dans CHCl_3 est nécessaire à la formation de tétramésitylporphyrine. En effet, le complexe formé entre le mésitaldéhyde et BF_3 est plus stable que celui formé avec un simple benzaldéhyde, et nécessite la présence d'éthanol afin d'être déplacé.

La méthode de J.S.Lindsey permet l'emploi de benzaldéhydes sensibles car elle se fait dans des conditions douces. Cette méthode permet d'obtenir rapidement et aisément quelques centaines de milligrammes de porphyrines [47].

III-2-3-Auto-condensations de pyrroles α -substitués

Cette approche vise plus particulièrement l'obtention de porphyrines β -substituées par auto-condensation de pyrroles, mono- ou disubstitués en position α . De tels précurseurs aromatiques (figure I-14) sont aisément préparés selon la méthode de Knorr. Siedel et Walker ont synthétisé de cette façon plusieurs porphyrines β -substituées en chauffant, à sec ou en solution, des pyrroles de type A. Par ailleurs, la

condensation de pyrrole de type B suivie d'une oxydation par l'air permet d'obtenir des porphyrines symétriques avec de bons rendements [48].

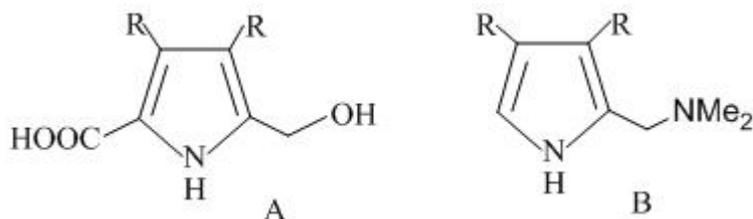


Figure I-14 : pyrroles substitués précurseurs de porphyrines β -substituées.

En 1996, Smith et Coll ont présenté une nouvelle méthode permettant d'obtenir à partir d'unités monopyrroliques, des octa-alkylporphyrines symétriques isomériquement pures portant deux types de substituants différents (figure I-15).

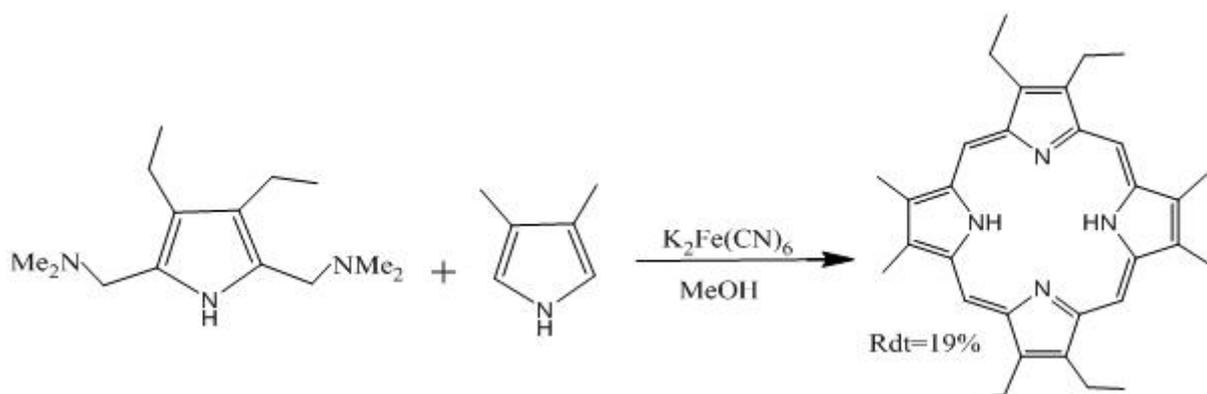


Figure I-15 : Synthèse de tétraéthyl-tétraméthylporphyrine.

Ils ont ainsi obtenu un rendement de 19 % en effectuant la réaction en présence de $K_3Fe(CN)_6$ dans le but d'éviter la redistribution des sous-unités pyrroliques qui, en milieu acide, conduit à un mélange complexe de porphyrines [49].

De nombreuses méthodes de synthèse reposent sur la condensation de quatre pyrroles. une alternative intéressante consiste à former le macrocycle à partir de deux intermédiaires dipyrrométhanés, selon la stratégie dite «2+2» cette stratégie a été développée afin de contrôler l'agencement des substituants portés par le produit final, et c'est également dans ce but qu'un pyrrole est condensé sur un tripyrane selon l'approche «3+1».

III-2-4-Synthèse de porphyrines à partir d'intermédiaires di-pyrroliques selon l'approche «2+2»

A la fin des années 1920, l'équipe de Fischer a mis au point une approche originale pour la synthèse totale de la protohème naturelle et de ses dérivés. Leur méthode consiste à provoquer l'auto-condensation de 5-bromo-5'-méthylpyrrométhènes (figure I-16) en milieu acide par chauffage à plus de 200°C.

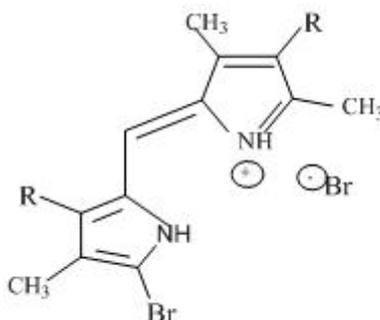


Figure-I-16 : dipyrrométhènes utilisés par Fischer

Ces synthèses ont illustré le développement d'une stratégie judicieuse qui consiste à former le macrocycle tétra-pyrrolique avec deux synthons « di-pyrroliques », cependant les conditions requises pour la condensation des méthyl-pyrrométhènes, ont été une limitation évidente au développement de cette stratégie. Assez fragiles, les dipyrrométhanes n'ont pas été considérés comme des réactifs fiables, jusqu'en 1960 [50]. En synthétisant des porphyrines β - substituées Woodward et Mac Donald ont présenté une construction de macrocycle porphyrinique efficace qui est réalisée dans des conditions douces, utilisant une quantité catalytique d'acide pour induire la condensation d'un di-pyrrométhane sur un 5,5'-bis-formylpyrrométhane (figure I-17) Woodward a rapidement illustré l'intérêt de cette méthode par la synthèse totale de la chlorophylle a. Rapidement généralisée sous les noms de méthode «Mac Donald» ou «2+2», elle a été appliquée à la synthèse de méso-porphyrines trans disubstituées [51].

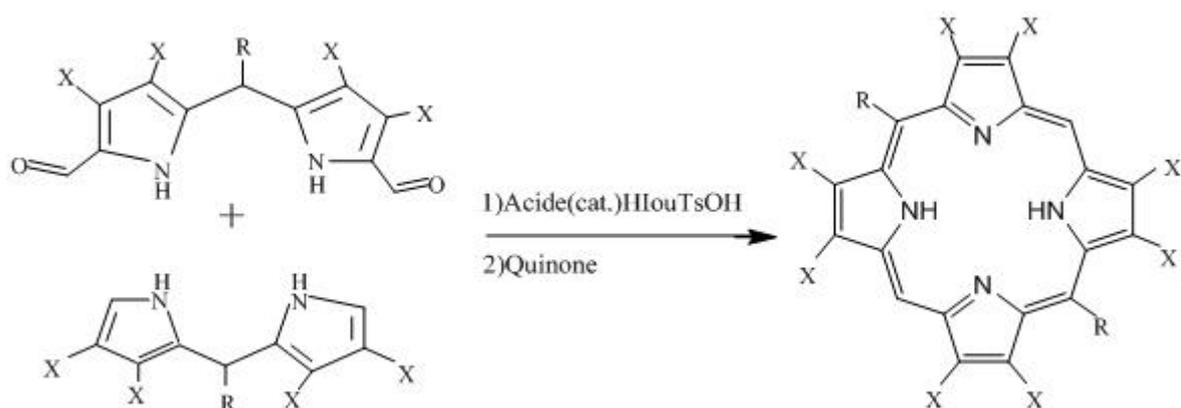


Figure-I-17 : procédure générale de la méthodologie de MacDonald

Ainsi, trois adaptations de cette stratégie ont été mise au point (figure I-18). La première consiste à engager deux unités di-pyrrométhanés avec deux aldéhydes pour obtenir après condensation des porphyrines porteuses de huit substituants β -pyrroliques avec deux ou quatre méso-substituents ou (V-2-3) des méso-porphyrines à deux ou quatre substituents. Ces condensations sont réalisées dans l'acide propanoïque à reflux, ou bien dans le di-chlorométhane, par catalyse avec un acide de Lewis suivie de l'oxydation du porphyrinogène formé.

Lee et Lindsey ont publié une méthode simple et efficace pour la préparation des di-pyrrométhanés précurseurs (figure I-18). Sous atmosphère inerte, l'aldéhyde est condensé sur un excès de pyrrole (100 éq) en absence de solvant. Selon cette méthode, les réactions sont catalysées par le TFA (0,1 éq). Après 15 minutes à température ambiante, si les dipyrrométhanés formés n'ont pas cristallisé, ils sont purifiés par chromatographie.

La seconde variante est une auto-condensation de deux unités 5-arylcarbinol di-pyrrométhanés réalisé au reflux de l'acide propanoïque. Enfin, la troisième variante est une condensation d'un dipyrrométhane sur un 5,5'-bis-arylcarbinol-dipyrrométhane [52].

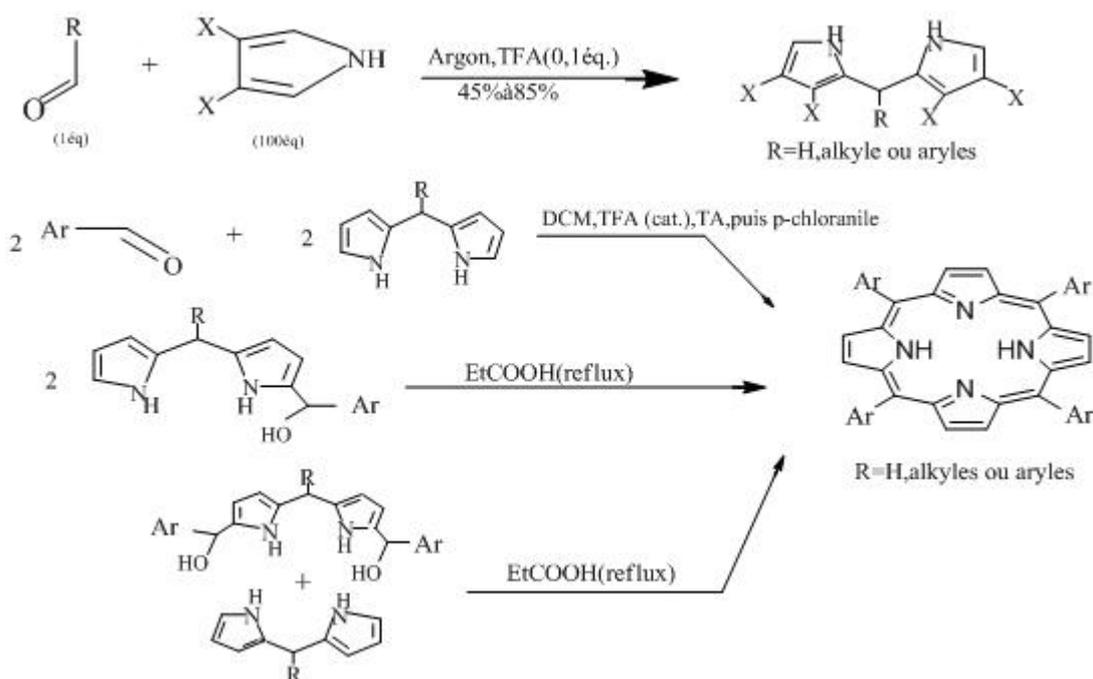


Figure-I-18 : Méthode de Lindsey pour la synthèse de dipyrrométhanés précurseurs, et trois variantes de «2+2» appliquées à la synthèse d'une méso-porphyrine tétrasubstituée trans.

Cependant, les rendements obtenus se sont avérés modestes et le produit attendu doit invariablement être isolé d'un mélange de porphyrines isomères, difficilement séparables. La formation des isomères cis s'explique par un processus indésirable appelé «scrambling» présenté, figure-I-19 [52].

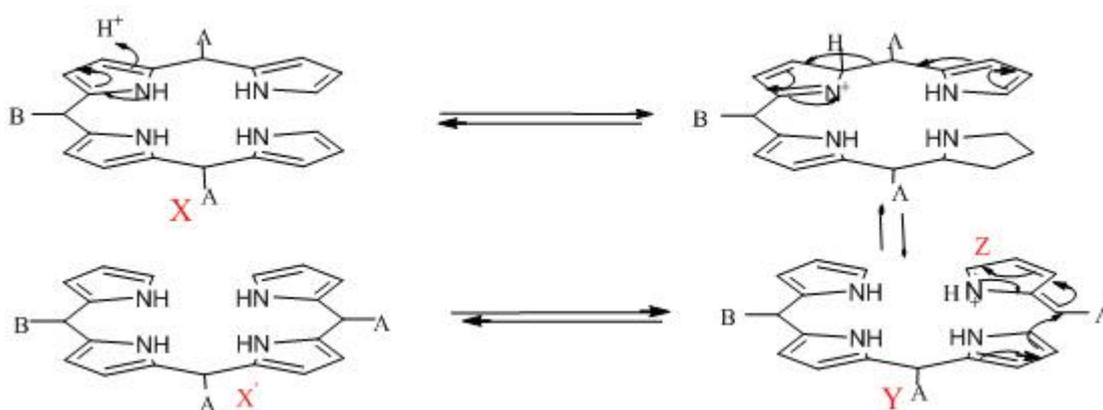


Figure-I-19 : Processus de scrambling.

Selon Lindsey, le tétrapyrane formé (X) subit une acidolyse. Les fragments pyrroliques (Y) et azafulvène (Z) générés se recombinaient, conduisant à la formation de

cis-porphyrines non souhaitées via le tétrapyrane tronqué (X'). Dans un premier temps, il a démontré qu'il était possible d'obtenir spécifiquement une trans-porphyrine en utilisant des dipyrrométhanes encombrés comme le mésity-dipyrrométhane (figure I-20a) [53].

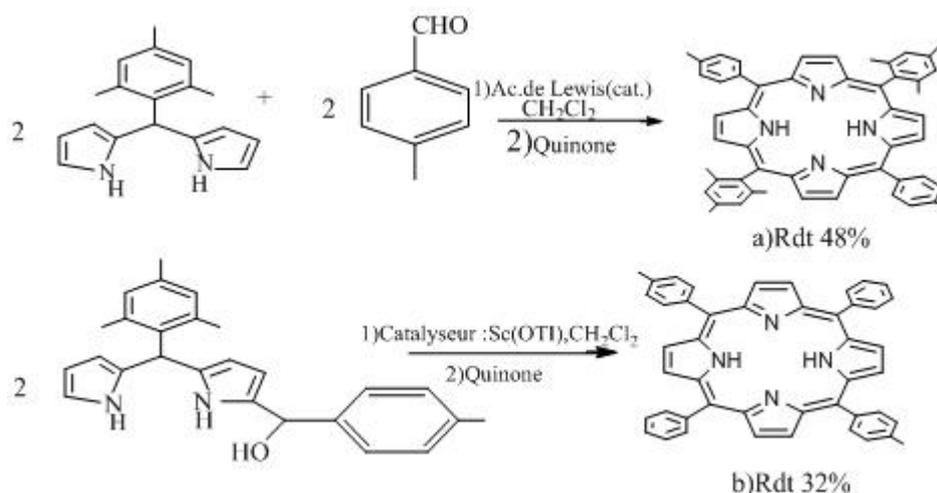


Figure-I-20 : Adaptation de la méthode «2+2» à la synthèse d'une méso-porphyrine disubstituée trans a)encombrée b) non encombrée

Par la suite, il a découvert que l'utilisation de certains catalyseurs acides tels que InCl_3 , $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, ou $\text{Dy}(\text{OTf})_3$ (figure I-20b) réduit fortement la survenue des réactions indésirables [54].

III-2-5-Synthèse de porphyrines à partir d'intermédiaires tri-ou tétrapyrroliques

Trente six ans après l'inauguration de l'approche «2+2», la synthèse du macrocycle porphyrinique a été développée selon la stratégie «3+1». Celle-ci a permis de préparer des porphyrines β -substituées mono-fonctionnalisées ou di-fonctionnalisées sur le même pyrrole par condensation d'un tripyrrane sur un diformyl-pyrrole, avec des rendements de l'ordre de 35 % (figure I-21) [55].

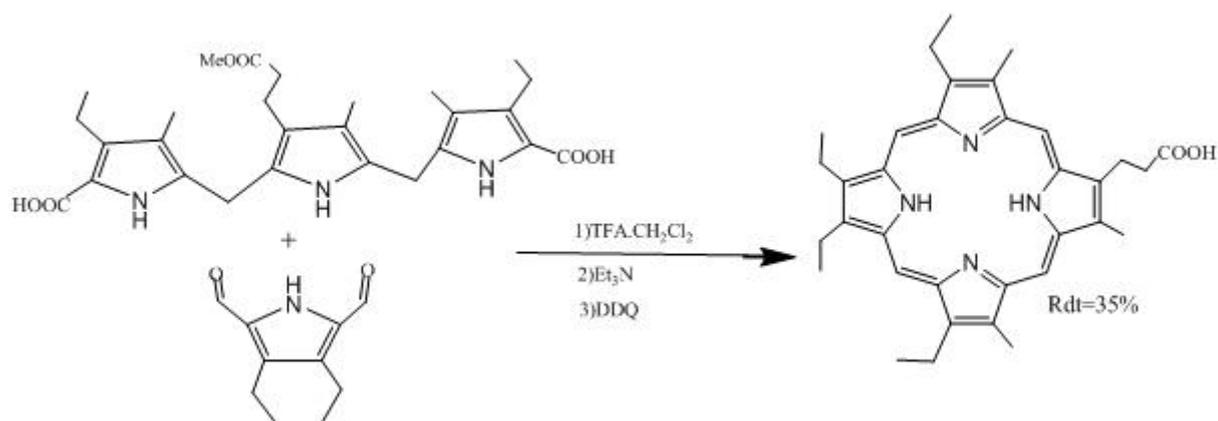


Figure I-21 : Exemple de synthèse par la méthode « 3+1 »

Pour former le macrocycle tétra-pyrrolique des porphyrines, la dernière possibilité stratégique consiste à cycliser des intermédiaires tétra-pyrroliques linéaires. Cette approche est développée pour la synthèse de porphyrines β -substituées qui ne possèdent pas de symétrie. Nous ne ferons que citer à titre d'exemple la synthèse de l'isocoproporphyrines. À la manière dont les séquences peptidiques ou nucléotidiques sont construites, l'intermédiaire est élaboré au cours d'une synthèse multi-étapes. Il est ensuite cyclisé, puis oxydé pour donner la porphyrine attendue [56].

III-3 Description et but de synthèse

Dans la présente partie de notre objectif et d'essayer de :

- 1-synthétiser des nouvelles porphyrines et les porphyrines hydrosolubles cationiques en optimisant le rendement.
- 2-complexer une porphyrine synthétisée par un métal de transition (Co^{II}).
- 3-faire les analyses spectrales pour identifier les composés préparés.

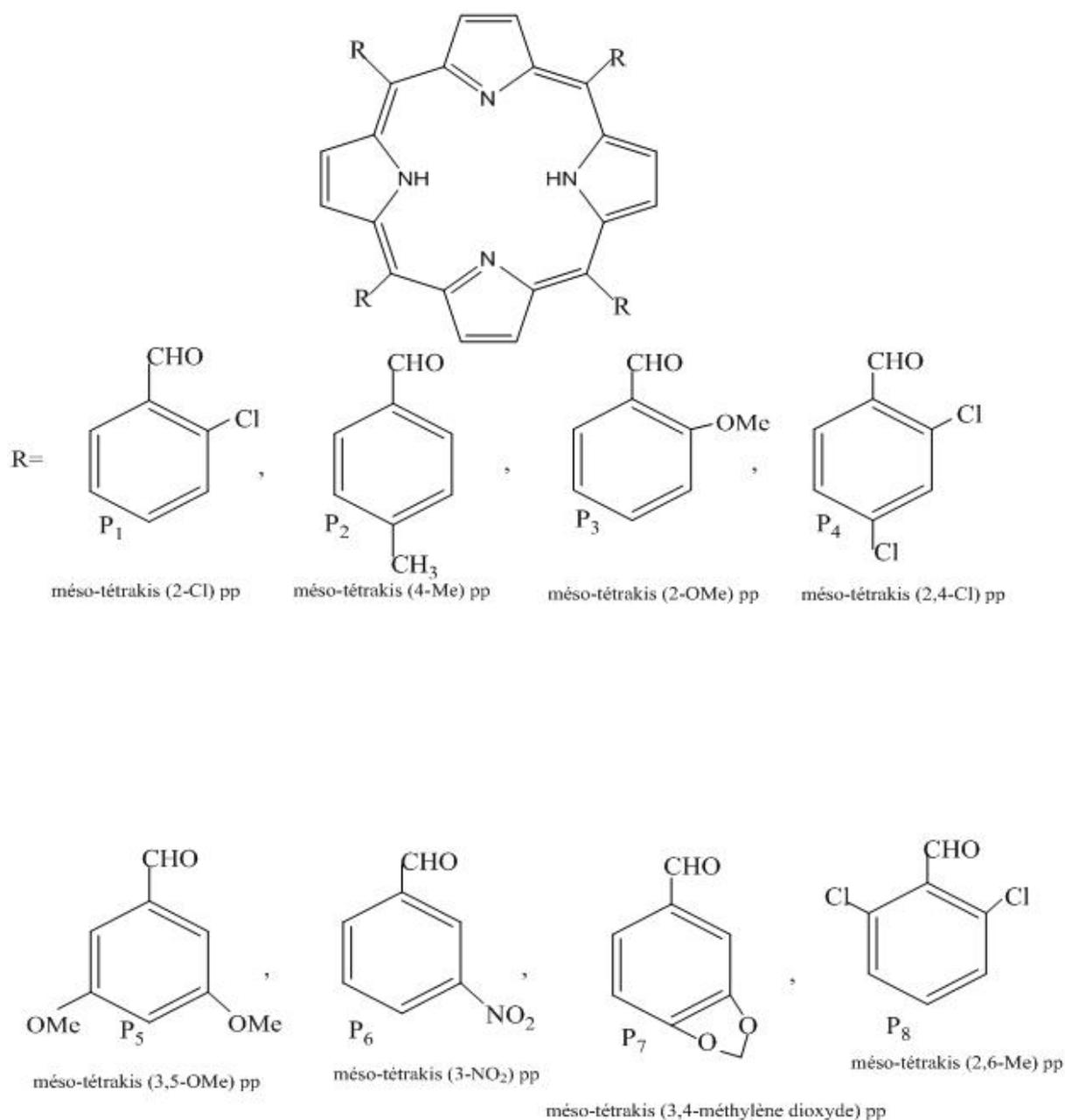
*Synthèse des porphyrines

Pour la synthèse des porphyrines, nous avons exploité la méthode d'Adler et Longo, cette méthode comme on a dit précédemment par la condensation d'un dérivé de benzaldéhyde avec un pyrrole donne une porphyrine.

III-4-Résultats :

Par la méthode d'Adler et Coll, et Adler et Longo, nous avons préparé quelques porphyrines présentés dans le **tableau 1**.

N°	R (d'aldéhyde méso-substituée)	Bande de Soret (nm)	Temps de réaction	Rendements %	Porphyrine
1	2-Cl (benzaldéhyde)	423	2,45 min	5	P ₁
2	4-Me (benzaldéhyde)	420	45 min	20	P ₂
3	2-OMe (benzaldéhyde)	417	1,30 min	0,5	P ₃
4	2,4-Cl (benzaldéhyde)	420	2 heures	2	P ₄
5	3,5-OMe (benzaldéhyde)	421	3 heures	11	P ₅
6	3-NO ₂ (benzaldéhyde)	416	2 heures	0,7	P ₆
7	3,4-méthylène dioxyde (benzaldéhyde)	424	2 heures	10	P ₇
8	2,6-Cl (benzaldéhyde)	419	2 heures	7	P ₈



Formes des Substituants

Quelques commentaires sur la série des porphyrines préparés.

1/Synthèse de méso-tétrakis (2-Cl) pp P₁

Suivant le protocole d'Adler et longo [46], et les notions que nous avons décrit dans la partie théorique (synthèse des porphyrines), nous avons préparés ce produit par cette méthode, qui est basée sur la condensation du ortho-Cl phényle avec le pyrrole dissout dans l'acide propanoïque.

Le produit est purifié par chromatographie sur colonne, éluant : le mélange hexane/dichlorométhane, le rendement est faible 5%. La recristallisation est effectuée par EtOH.

La structure du composé P₁ [méso-tétrakis (2-Cl) phénylporphyrine], est confirmée par les méthodes d'analyse spectrales.

Spectre RMN ¹H et UV-visible :

On utilise la spectroscopie RMN du proton et UV-visible, que nous avons expliquée dans la partie théorique [caractérisation des porphyrines], pour identifier ce produit.

RMN du proton :

Le solvant utilisé : CDCl₃.

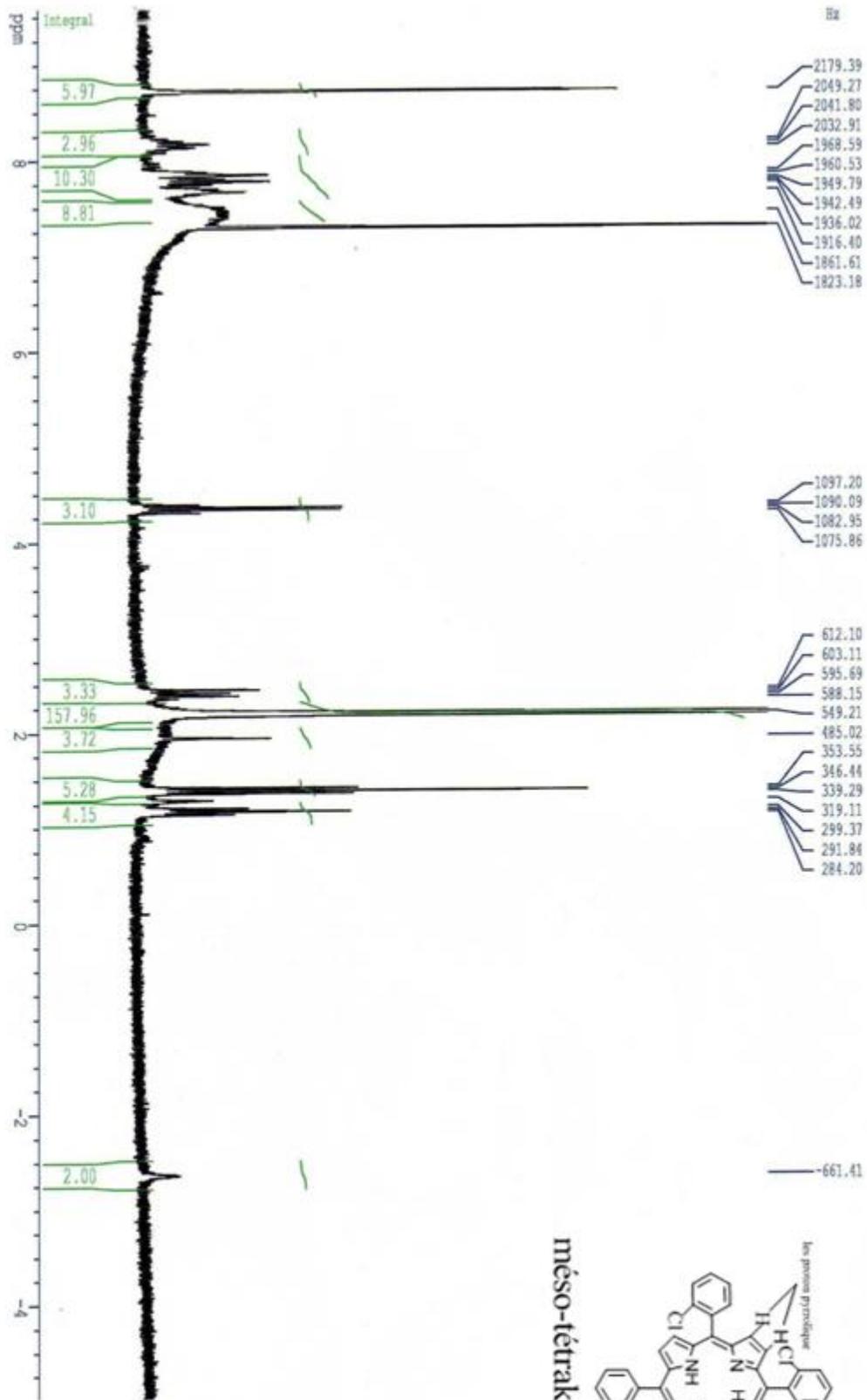
- Il ya un singulet autour -2,80 ppm (deux hydrogène), pic caractéristique, les protons de noyau de prphyrine.
- un singulet autour 8,70 ppm, 8 proton pyrrolique, sont aussi des pics caractéristiques, qui sont confirmées théoriquement.
- entre [7,6-8,3], ce sont les pics des noyaux aromatiques.

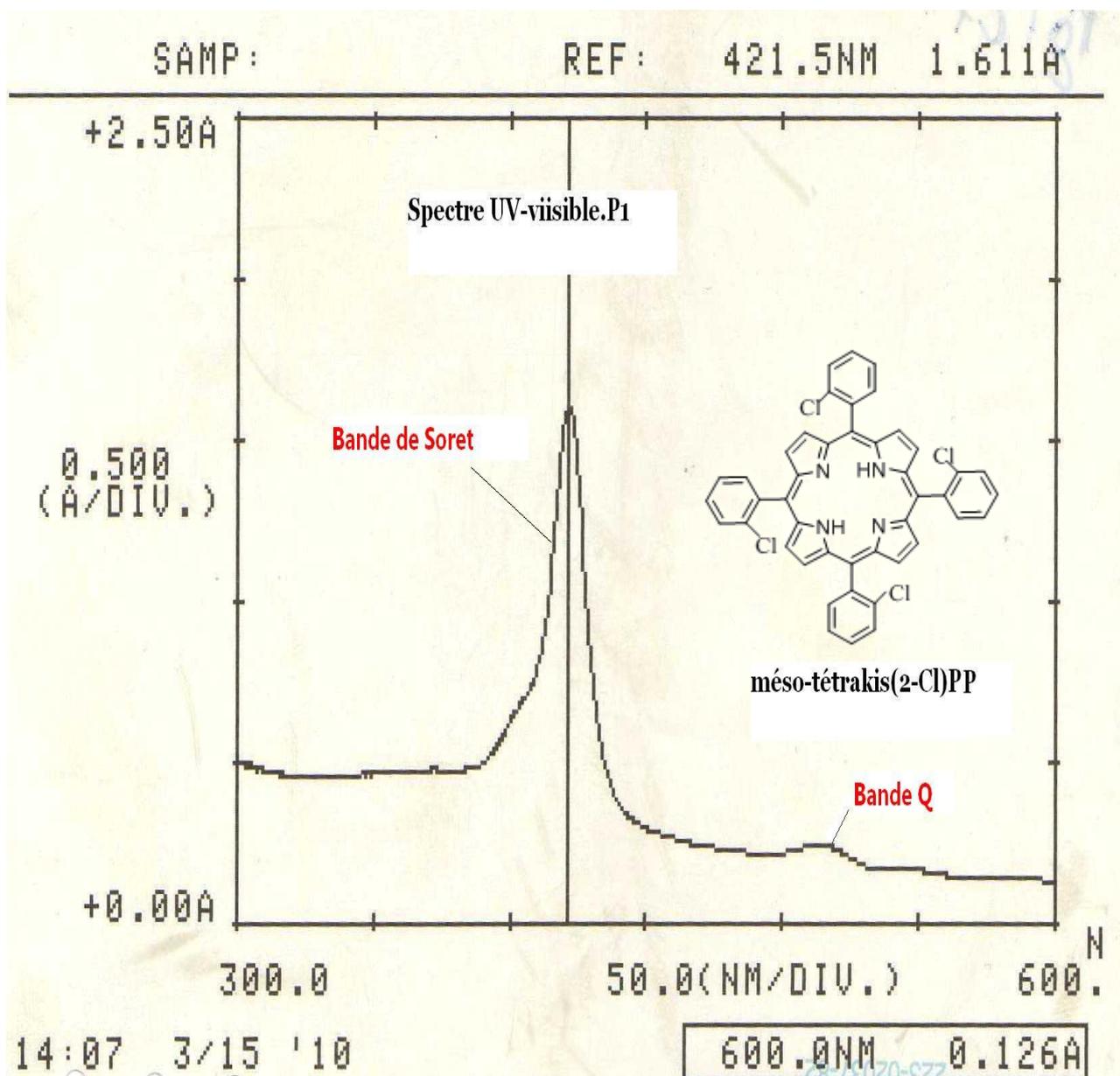
UV-visible :

Le solvant utilisé est le dichlorométhane.

- il y a une bande large caractéristique vers 423 nm, c'est la bande de Soret, conforme au théorique.

Spectre ^1H RMN, P₁



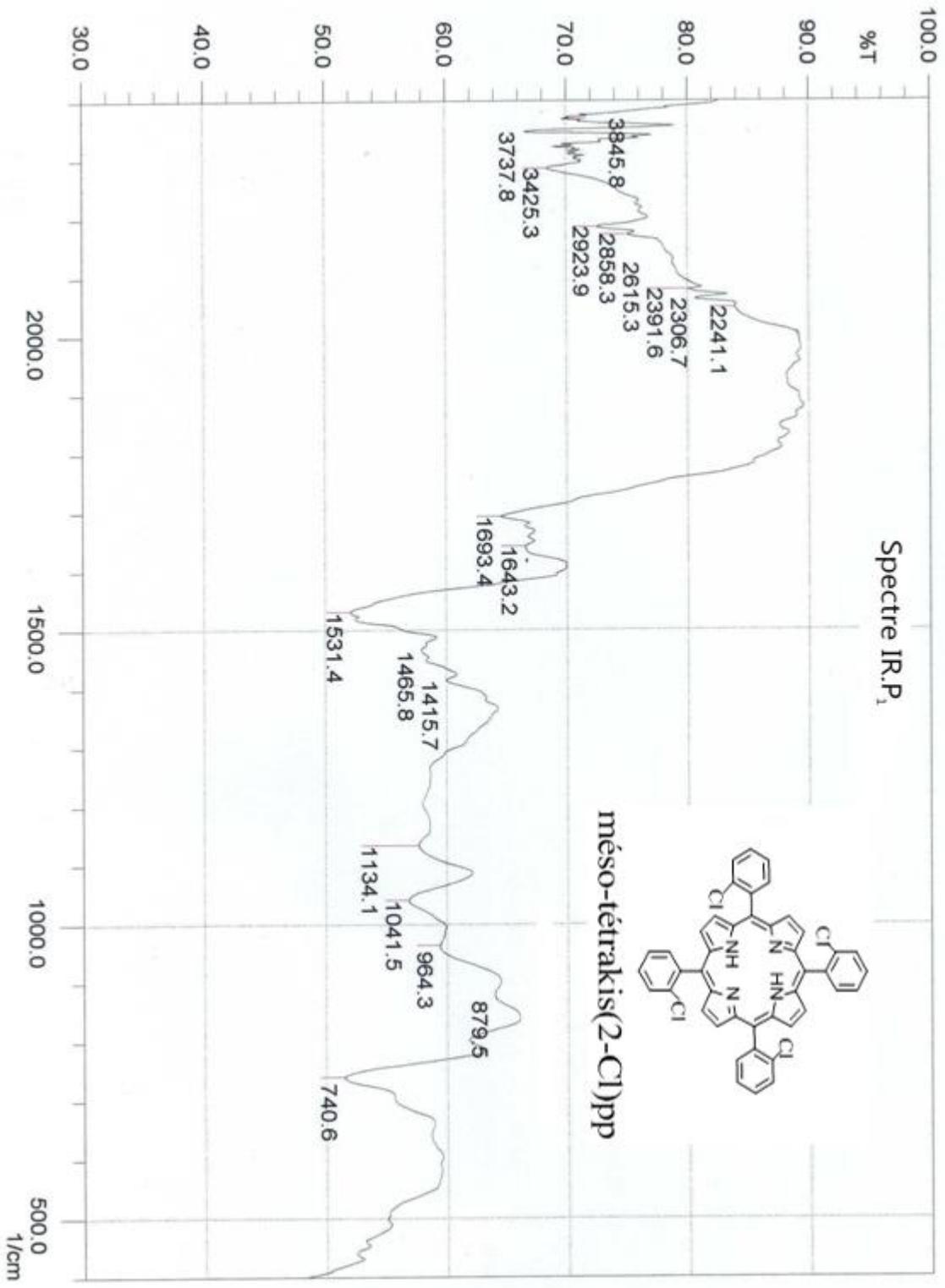


- **Analyse infrarouge**

Le spectre d'IR de composé synthétisé a été enregistré à l'état solide sous forme de pastille dans le KBr.

Le but principal d'utilisation de la spectroscopie IR est d'identifier les groupements fonctionnels, ainsi que certaines bandes caractéristiques.

- la fonction (**N-H**), bande vers $3425,3 \text{ cm}^{-1}$.
- deux bandes de vibration aromatique (**C=C**), vers 1535 cm^{-1} et $1465,8 \text{ cm}^{-1}$.
- unique bande de déformation hors du plan de la liaison **C_{Ar}-H** aromatique à $740,6 \text{ cm}^{-1}$, le position « ortho » des substituants (**C-Cl**) des groupes aromatiques.
- une bande large de groupement (**C-N**), se trouve à $1041,5 \text{ cm}^{-1}$.



2/Synthèse de méso-tétrakis(4-Me)pp P₂

Le produit a été synthétisé par la méthode d'Adler –Coll [46], décrite dans la partie expérimentale, le rendement est de 20%.

Le produit est purifié par la chromatographie sur colonne : éluant le mélange CH₂Cl₂/ AcOEt. La recristallisation a été faite dans un mélange de CHCl₃/EtOH.

La structure du composé P₂ est confirmée par les méthodes d'analyse spectrales (spectre RMN : ¹H, UV-visible, IR. P2).

UV-visible :

Le solvant utilisé est le CH₂Cl₂

-Ce produit est caractérisé par la spectroscopie visible 420 (bande de Soret), c'est conforme à la littérature, et les bandes Q : 516; 551 ; 636 ; 647.

RMN du proton :

Le solvant utilisé est le CDCl₃

- le pic caractéristique qui confirme la structure c'est -2,83 ppm, les deux hydrogènes de noyau (**N-H**).

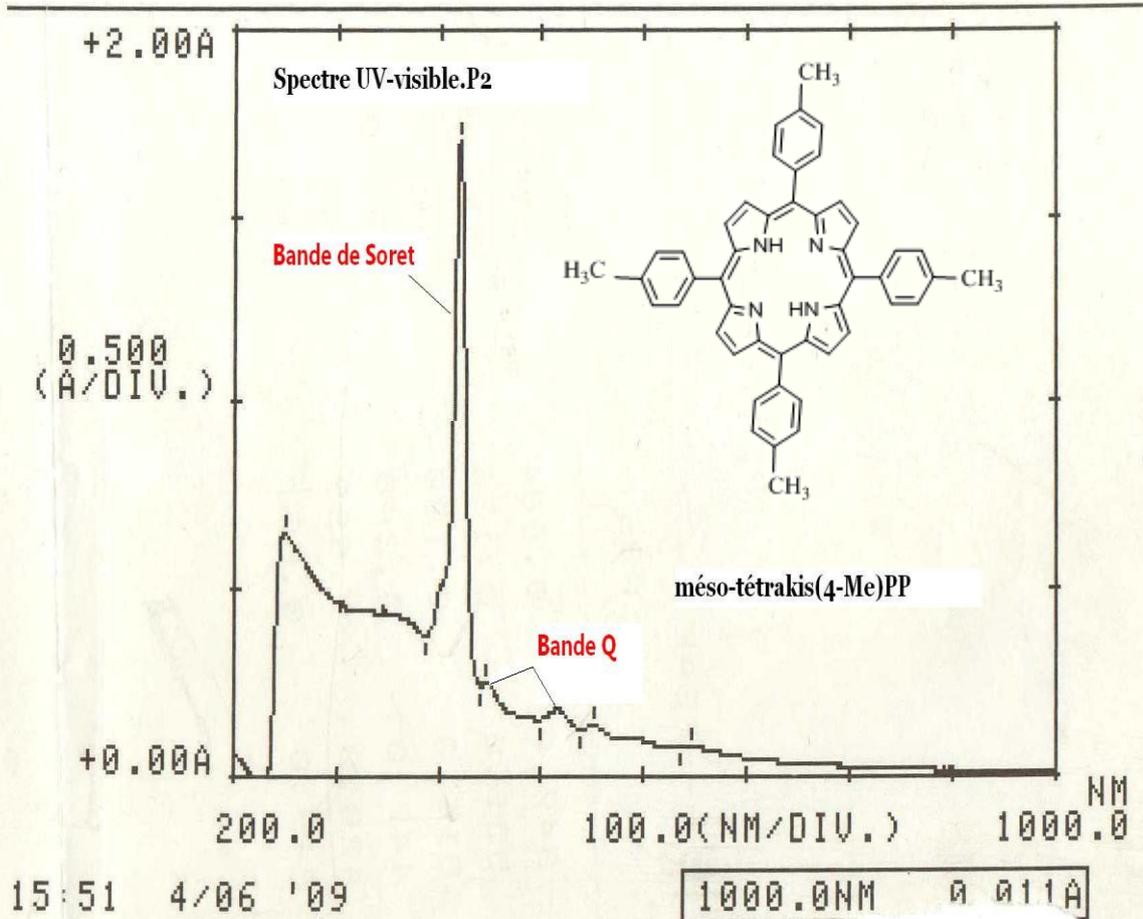
- il y a un singulet autour 2,93 ppm, **12H**.

- il y a un doublet autour 7,8 ppm, **8 protons** des noyaux aromatiques, avec une constante de couplage J= 8,4 Hz.

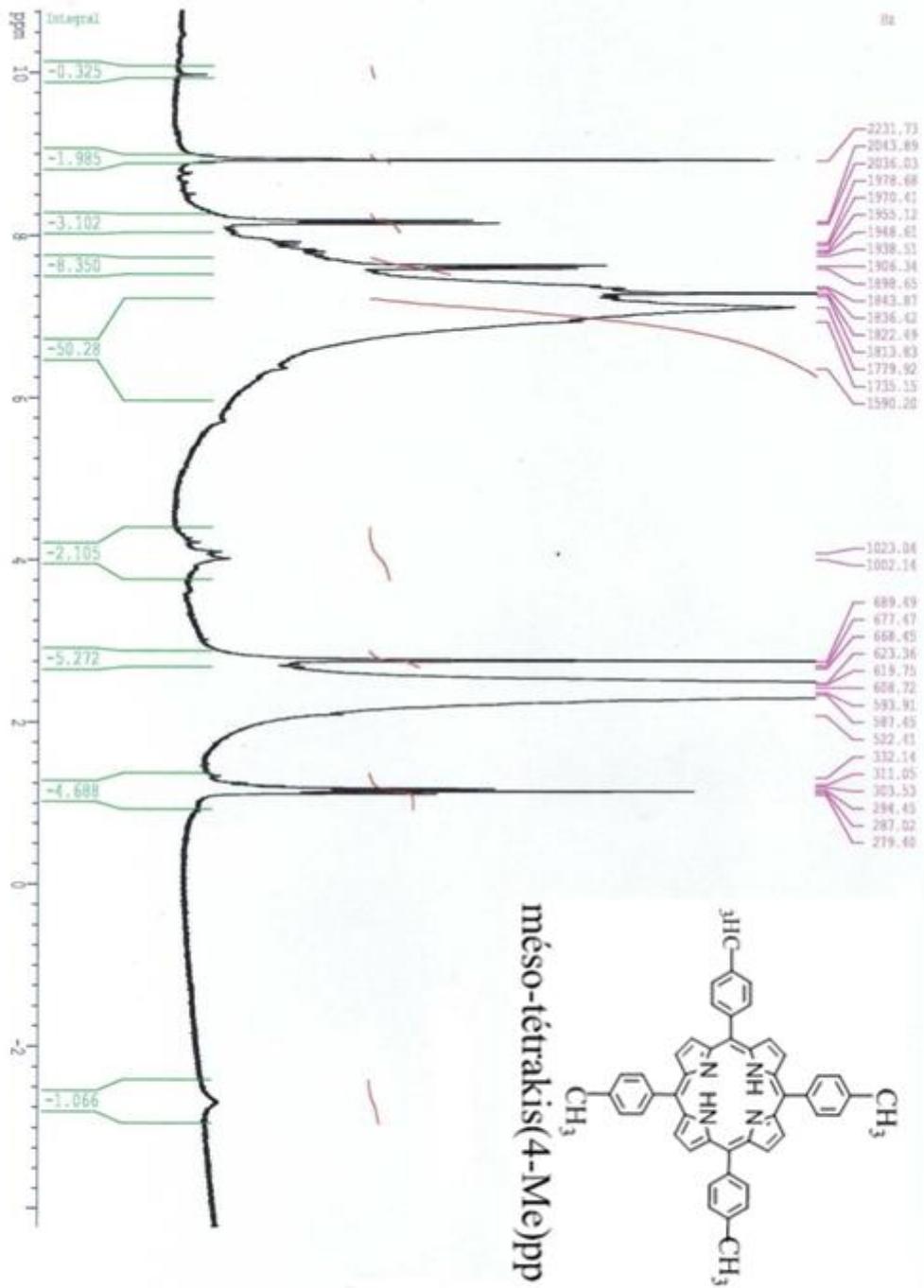
- il y a aussi un doublet autour 8,2 ppm, **8 protons** des noyaux aromatiques.

- un singulet autour 8,9 ppm, **8 protons** pyrroliques.

DATA PROCESSING Y/N ?



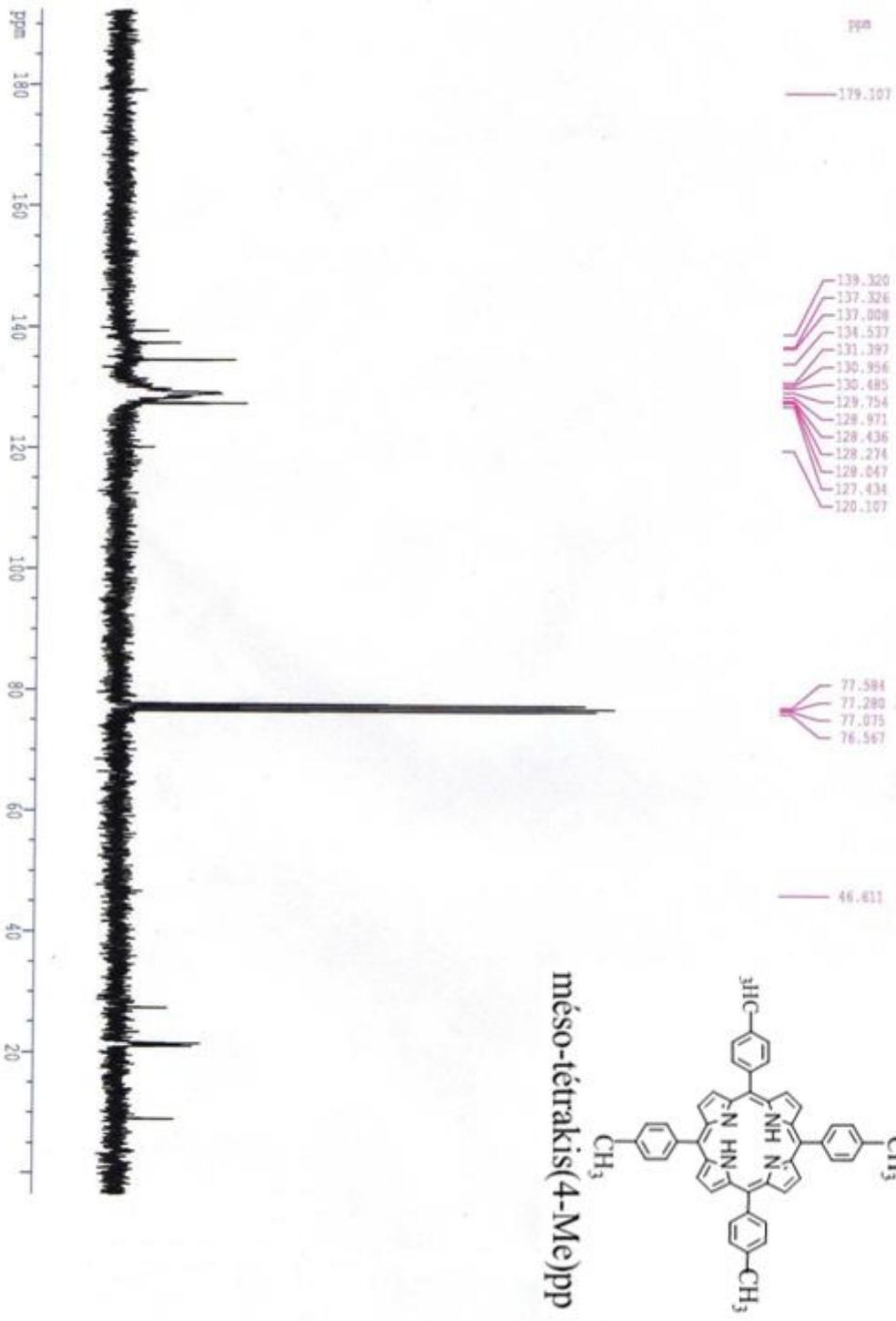
Spectre $^1\text{H RMN P}_2$



RMN ^{13}C :

- Le carbone de la fonction amide est le plus déblindé : il résonne à 179,1.
- Les signaux des carbones tertiaires C3 et 5 aryliques et des toyles résonnent respectivement à 134,5 et 127,4.
- Les carbones B pyrroliques résonnent à 131,3.
- Les carbones quaternaires en position 1 (ipso) des toyles résonnent à 139,3, tant que les C4 résonnent à 137,3.

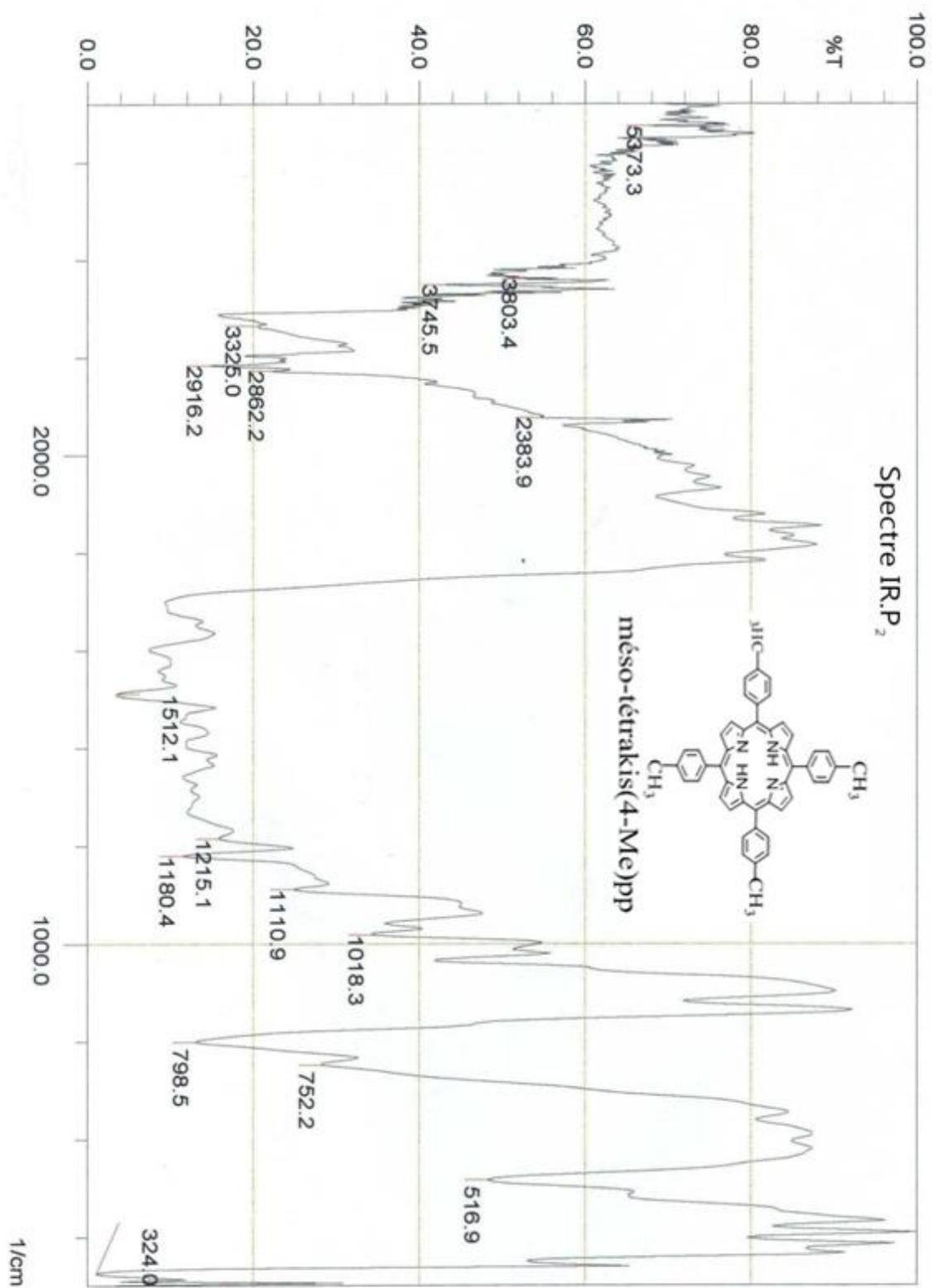
Spectre carbone 13 .P 2



- **Analyse infrarouge**

Le spectre d'IR de composé synthétisé a été enregistré à l'état solide sous forme de pastille dans le KBr.

- la fonction (**N-H**), bande vers 3325 cm^{-1} .
- les vibrations d'élongation de la liaison (**C-H**) sp^3 vers 2916 cm^{-1} et 2862 cm^{-1} .
- entre $[1850-1950\text{ cm}^{-1}]$, il ya trois bandes (la position des substituants « para »).
- unique bande de déformation hors du plan de la liaison (**C_{Ar}-H**) aromatique à $798,5\text{ cm}^{-1}$, la position « para » des substituants (CH_3) des groupes aromatiques.
- vers $1018,3\text{ cm}^{-1}$, c'est la bande de (**C-N**).
- la bande de (**C=N**), vers $1431,1\text{ cm}^{-1}$.



3/ Synthèse de méso-tétrakis (3-NO₂) pp P₆

La préparation de ce composé a été réalisée par la méthode d'Adler et longo [46], le rendement est très faible 0,7%.

En utilisant le mélange cyclohexane/CH₂Cl₂, comme éluant pour la chromatographie sur colonne, la recristallisation est effectuée par EtOH.

La structure du composé P₆ (méso-tétrakis (3-NO₂) phénylporphyrine, est confirmé par les méthodes d'analyse spectrales (RMN ¹H, UV-visible, IR).

UV-visible :

On utilisant les notions de la partie théorique [caractérisations des porphyrines], pour identifier ce produit.

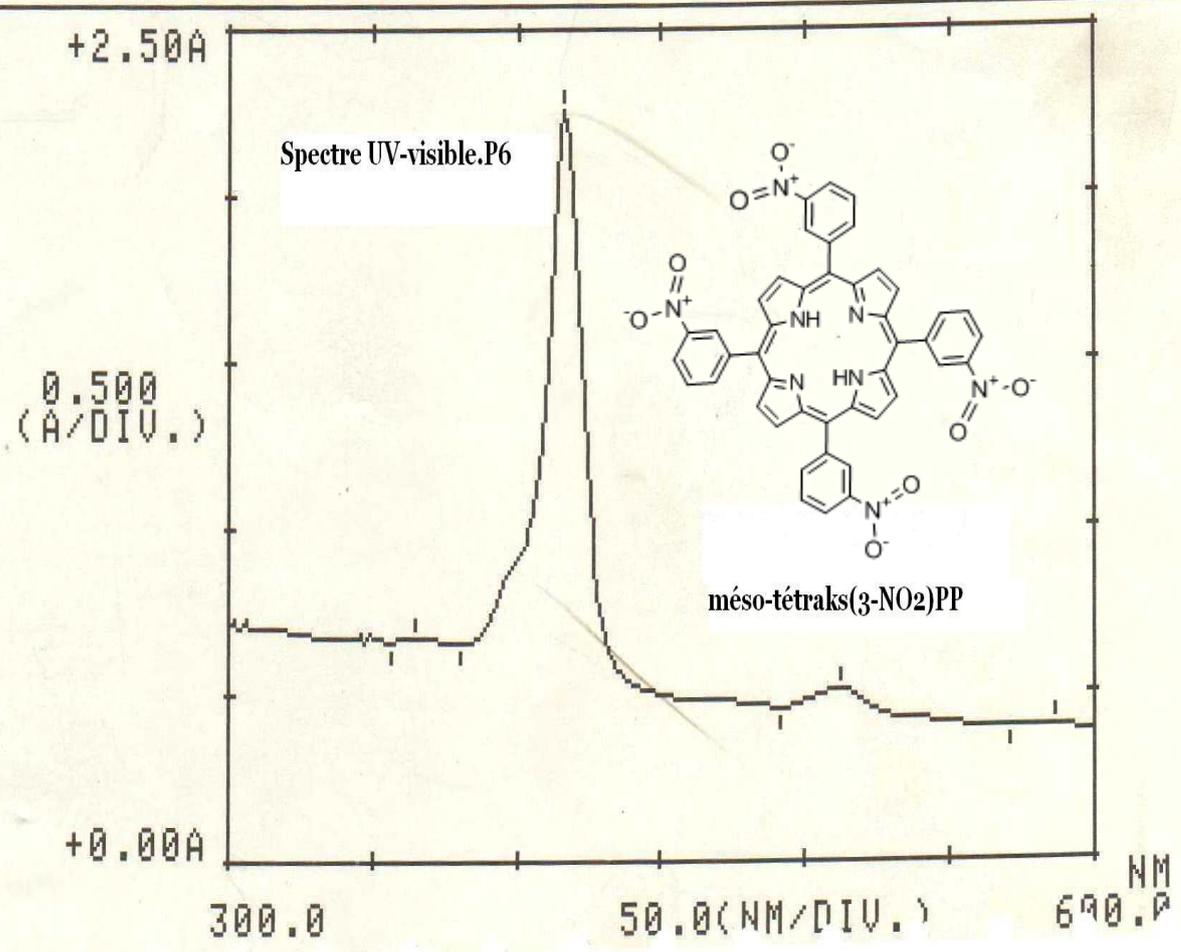
Le solvant utilisé est le CHCl₃

- il y a une bande caractéristique vers 416nm, c'est la bande de Soret.
- il y a aussi les bandes Q : 491nm, 512nm, 571nm, 586nm, conforme au théorique.

¹H RMN ¹H montre :

- il y a un singulet autour -2,93 ppm, deux hydrogènes, pic caractéristique, les protons de noyau de porphyrine (**N-H**).
- un singulet autour 8,92 ppm, **8 protons** pyrrolique, [suivant la partie théorique].
- il y a un pic autour 8,10 ppm (t, **1H**, aromatique).
- entre [8,3-8,88 ppm], **3 protons**, aromatique.

DATA PROCESSING Y/N ?

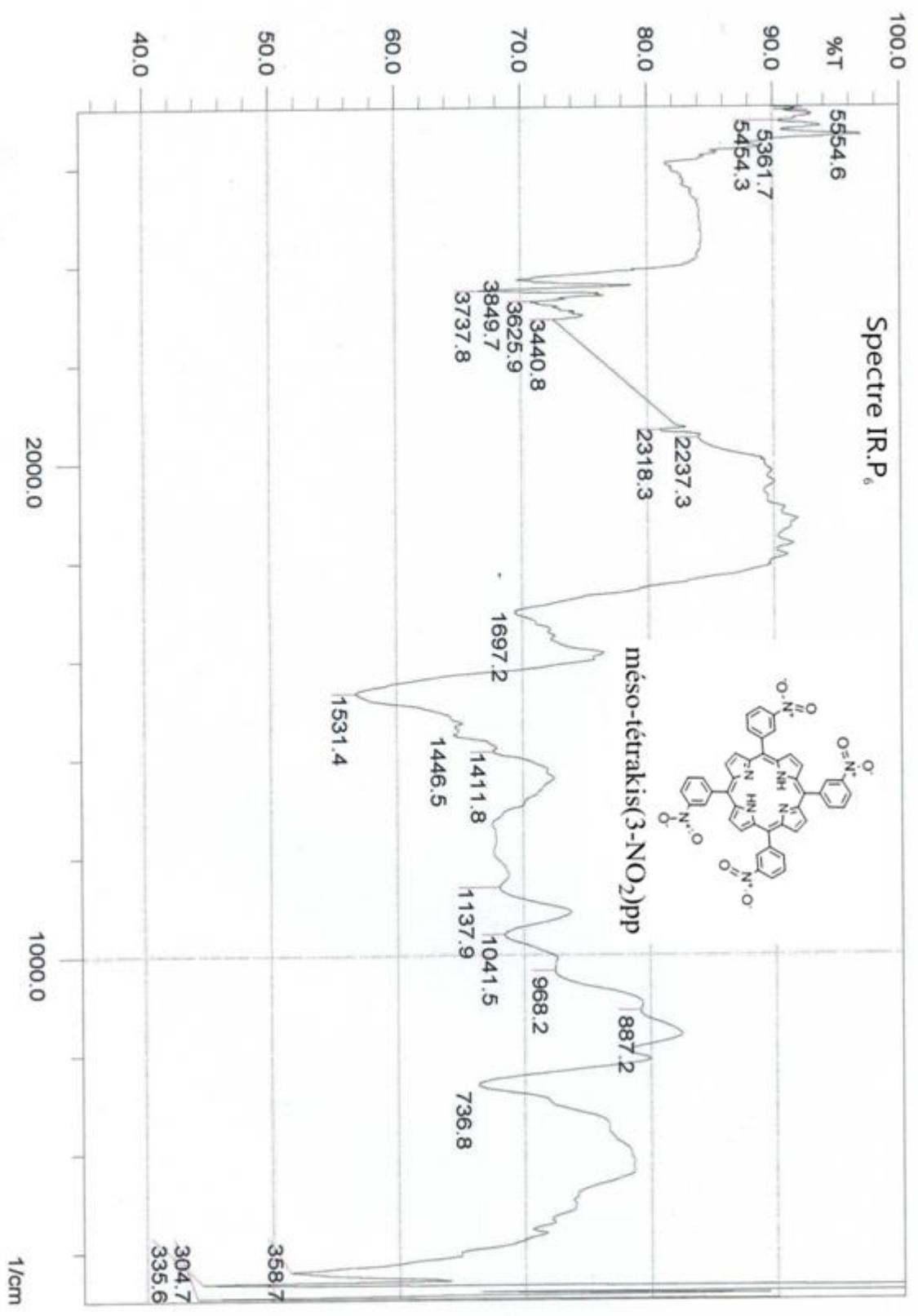


- **Analyse infrarouge**

Le spectre d'IR de composé synthétisé a été enregistré à l'état solide sous forme de pastille dans le KBr.

Le but principal d'utilisation de la spectroscopie IR est d'identifier les groupements fonctionnels, ainsi que certaines bandes caractéristiques.

- la fonction **N-H**, bande vers 3440cm^{-1} .
- deux bandes correspondant aux élongation asymétrique 1531cm^{-1} et symétrique 1411cm^{-1} , du groupement (**-NO₂**).
- entre [$1697,2-1900\text{cm}^{-1}$], trois bandes (les substituants (**NO₂**) en position « meta »).
- la bande de (**C-N**), vers $1041,5\text{cm}^{-1}$.
- trois bandes de déformation hors du plan de la liaison (**C_{Ar}-H**) aromatique à $736,8\text{cm}^{-1}$; 810cm^{-1} et $887,2\text{cm}^{-1}$, la position « ortho » des substituants (**NO₂**) des groupes aromatiques.
- la bande de (**C=N**), vers $1446,5\text{cm}^{-1}$.



4/ Synthèse de méso-tétrakis (2-OMe) pp P₃

La préparation de ce composé a été faite par la méthode [méthode de Adler et longo « 46 »], qui basé sur la condensation du 2-OMe phényle avec le pyrrole dissout dans l'acide propanoïque.

La purification s'effectue par la chromatographie sur colonne, on utilise comme éluant le mélange CH₂Cl₂/Ether du pétrole, le rendement est très faible 0,5 %.

La structure du composé P₃ [méso-tétrakis (2-OMe) phénylporphyrine], est conformé par les méthodes d'analyses spectrales.

UV-visible :

Le solvant utilisé c'est CHCl₃

- il y a une bande caractéristique vers 420nm, c'est la bande de Soret, [suivant la partie théorique].

• Analyse infrarouge

Le spectre d'IR de composé synthétisé a été enregistré à l'état solide sous forme de pastille dans le KBr.

- la fonction (**N-H**), bande vers 3200cm⁻¹.

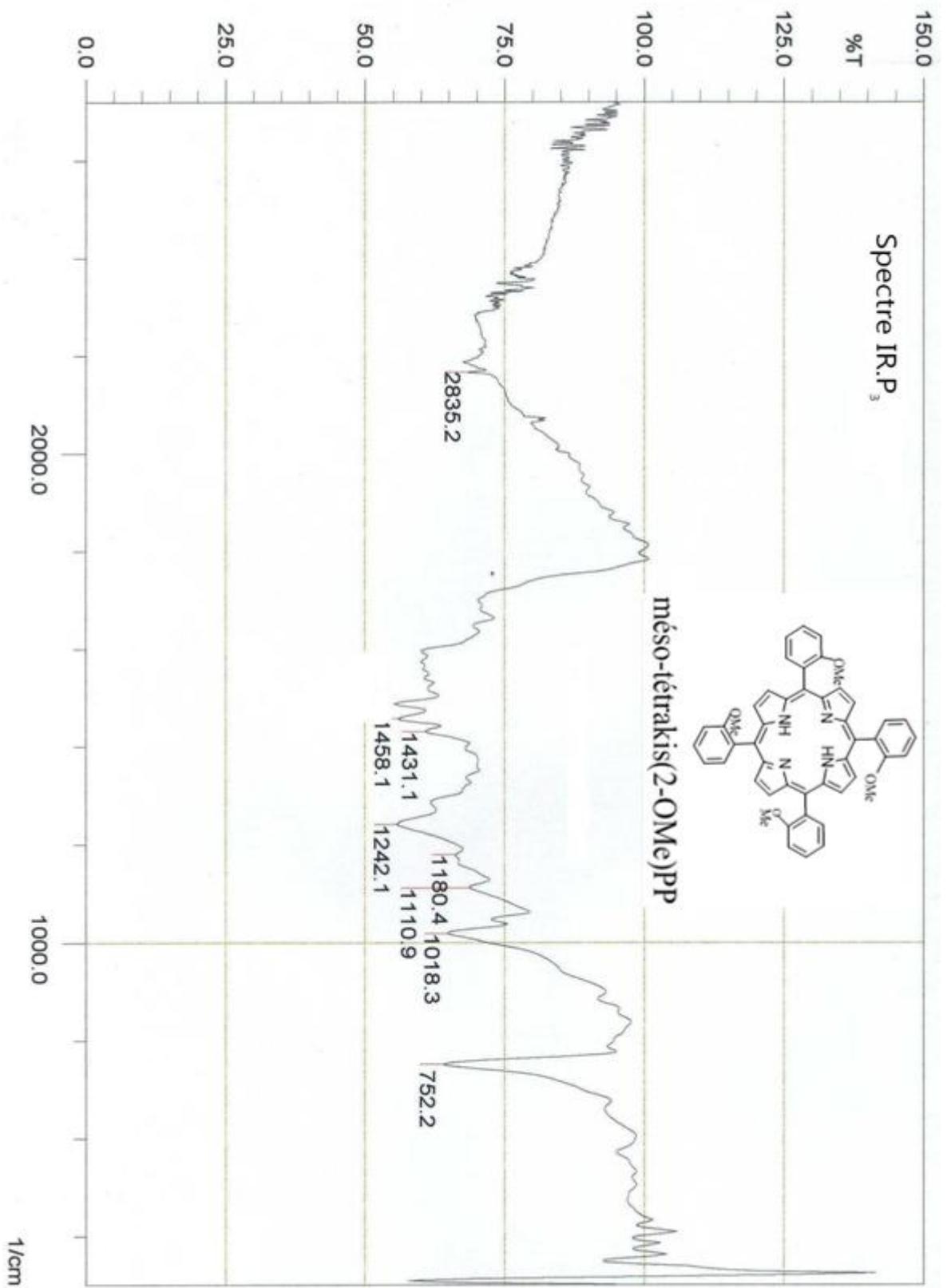
- la bande de vibration d'élongation de la liaison (**C-H**) sp³ vers 2835cm⁻¹ de groupe OMe.

- il y a une bande de vibration aromatique (**C=C**), vers 1458cm⁻¹.

- la bande de (**C-N**), vers 1018,3cm⁻¹.

- la bande de (**C=N**), vers 1431,1cm⁻¹.

- unique bande de déformation hors du plan de la liaison (**C_{Ar}-H**) aromatique à 752,2cm⁻¹, la position « ortho » des substituants (**OMe**), des groupes aromatiques.



CHAPITRE II

*Métallisation des porphyrines
Propriétés de coordination
Et fixation de l'oxygène moléculaire*

I-Introduction

Le système cinq ligands en chimie de coordination se trouve dans les formes suivantes:

- 1)-Forme de bipyramide trigonale.
- 2)-Forme de bipyramide trigonale déviés.
- 3)-Forme de pyramide carrée régulière.
- 4)-Forme de pyramide carrée dévié régulière.

Malgré que la forme trigonale est la plus stable du point de vue énergétique que la forme pyramide carrée, la porphyrine de cobalt ayant un ligand supplémentaire porté par l'orbitale (d_z^2) se trouve dans cette dernière forme [57]. Car les quatre atomes d'azote constituant le noyau de porphyrine créent un plan qui favorise cette forme [58].

L'énergie de stabilité de spin élevé de la forme pyramide carrée régulière du système d^7 est 0,914 gauss, contre 0,544 gauss de celle de pyramide trigonale [59].

II –Les métaux de transition

II-1-caractéristiques générales

Les métaux de transition, éléments des groupes B du tableau périodique, sont caractérisés par :

- Une couche électronique périphérique comportant 1 ou 2 électrons (ns).
- Une couche électronique pénultième se complétant progressivement (n-1 d).
- Les niveaux énergétiques des électrons des deux dernières couches sont très voisins, de sorte que les électrons peuvent sauter facilement de l'une à l'autre: il s'en suit que les métaux de transition ont des valences variables.

Les propriétés chimiques des métaux de transition ne varient pas beaucoup lorsqu'on avance dans une même période :

- Les rayons atomiques sont compris entre 1,2 et 1,6 Å°.
- Les électronégativités sont comprises entre 1,3 et 1,9.
- Ils perdent facilement un ou plusieurs électrons pour se transformer en ions X^+ , X^{2+} , X^{3+} .

A l'état natif, ils forment des liaisons métalliques fortes, de ce fait ils présentent des densités et des points de fusion et d'ébullition plus élevés que ceux des autres métaux.

Les ions des métaux de transition sont souvent colorés :

Co^{2+} : rose Cr^{3+} : vert Cu^{2+} : bleu

Ni^{2+} : vert Fe^{3+} : brun

Mn II : rose Mn V : bleu Mn IV : brun

Mn III : rouge Mn VI : vert Mn VII : violet

A cause de la présence d'électrons non-appariés, la plus part des composés des métaux de transition sont paramagnétiques : ils sont attirés par un aimant.

Les métaux de transition présentent une grande activité catalytique et forment facilement des complexes (composés de coordination) et des alliages.

II-2-Les complexes (composés de coordination)

On appelle composé de coordination une espèce chimique contenant un ou plusieurs ions complexes contenant un ion métallique central lié par des covalences datives à un ou plusieurs ions ou molécules.

La théorie des complexes fut établie par Alfred Werner en 1893 ; d'après lui, un complexe comprend :

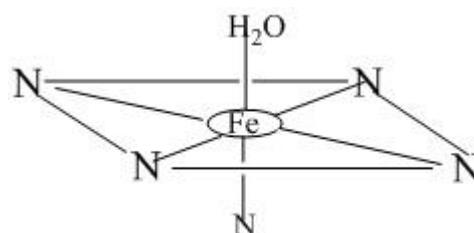
- Un centre coordinateur A, normalement un métal de transition.
- Un ensemble (de 2 à 9) d'autres atomes, ions ou petites molécules, appelées ligands (L) ou coordinats.

Quelques ligands (Br^- , Cl^- , CN^- , NH_3 , OH^- , H_2O).

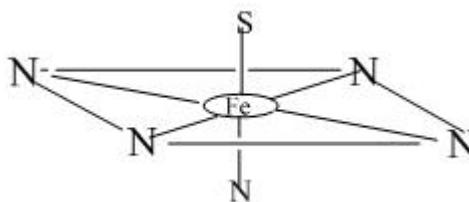
Les liaisons centre –ligands sont covalentes datives.

Certaines substances biologiques sont des complexes :

* Hémoglobine : complexe du fer



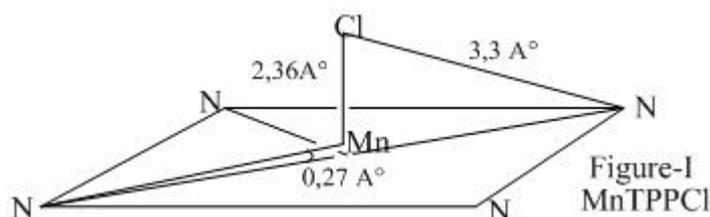
*Cytochrome C : complexe du fer



*Chlorophylle : complexe du magnésium.

L'étude de MnTPPCl faite par rayons -X, figure I, montre que le sphère de coordination est composé de 5 coordonnants en forme de pyramide carré constitués de quatre atomes d'azote et le ligand axial.

L'étude démontre aussi que le métal Mn^{III} n'appartient pas au plan constitué par les quatre atomes d'azote du pyrrole, la déviation est de l'ordre de $0,27A^\circ$, cette déviation est indépendante de la situation de complexe Mn^{III} s'il est à l'état solide ou en forme de solution.



Le moment magnétique se consiste sur le spin élevé configuration de d^4 , et la porphyrine de d-orbitale d_{xy} , d_{xz} , d_{yz} ,, a été proposé, d'autre part, la porphyrine, ce qui maintient la liaison avec le métal qui est en état d'oxydation 3, exigés, et pour éviter les forces répulsives avec la porphyrine et l'attraction d'union, le métal hors du plan constitue le noyau de porphyrine, comme nous l'avons cité.

L'étude par les rayons-X montre que la déviation de l'atome de métal dépend de la nature de l'ion x (c'est-à-dire la nature du ligand, Cl, $-NH_2$, ...etc) [60].

III-Les complexes de Cobalt

III-1-porphyrine de Cobalt Co(II).

La fixation de l'oxygène moléculaire par les complexes du cobalt Co^{II} a fait l'objet de nombreuses études ; en 1938 Tsumaki a mis en évidence pour la

première fois la fixation réversible d'O₂ par un complexe de Co^{II} d'une base de Schiff.

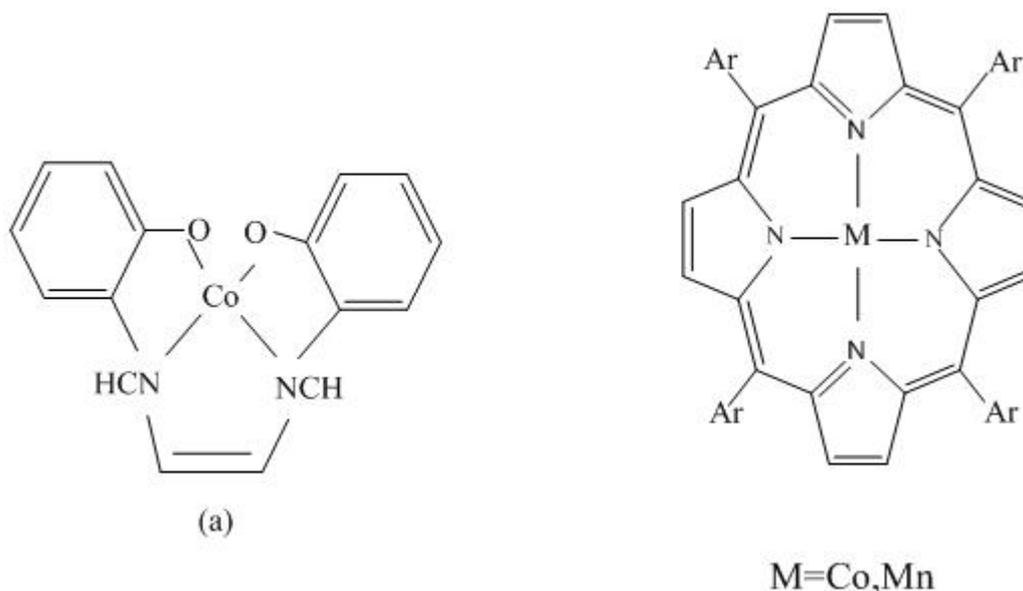


Figure II-2. Structure de complexe de porphyrine, complexe de Cobalt (a).

Ce type de complexe a commencé à susciter un intérêt croissant grâce aux travaux de Metell et Coll sur la réactivité de ces complexes à l'état solide avec O₂ [61].

Floriani et Calderazzo ainsi que Crunbliss et Basalo vers la fin des années soixante ont étudié ces complexes en solution [62].

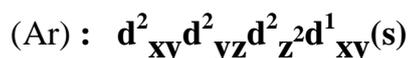
Au cours de la même période les porphyrines de Cobalt^{II} se sont révélées des composés réactifs vis-à-vis de l'oxygène moléculaire sous l'impulsion notamment de Walker et de Stynes et Ibers.

Les cobaloximes et d'autres types de complexes ont également été étudiés avec la base de Schiff et les porphyrines.

Pour concrétiser la structure de Cobalt avec O₂, il y a diverses techniques, notamment la RPE, l'UV visible et la valeur de constante thermodynamique de fixation de O₂ qui ont démontré que la présence d'un 5^{ème} ligand favorise grandement la fixation du Cobalt de l'oxygène moléculaire.

L'interprétation raisonnable du rôle de ligand fait appel à la structure électronique du complexe de Cobalt Co^{II}.

Le cobalt tétra coordonné Co^{II} (L₄) a la configuration suivante :



La fixation d'un ligand axial β provoque une déstabilisation de l'orbite dz^2 dont le niveau énergétique devient supérieur à celui de l'orbitale de d_{xy} . Donc la configuration de l'espèce penta-coordonnées de $\text{Co(II)} L_4\beta$ est alors :

$d_{xy}^2 d_{yz}^2 d_{xy}^1 d_z^1$ suivant l'ordre énergétique.

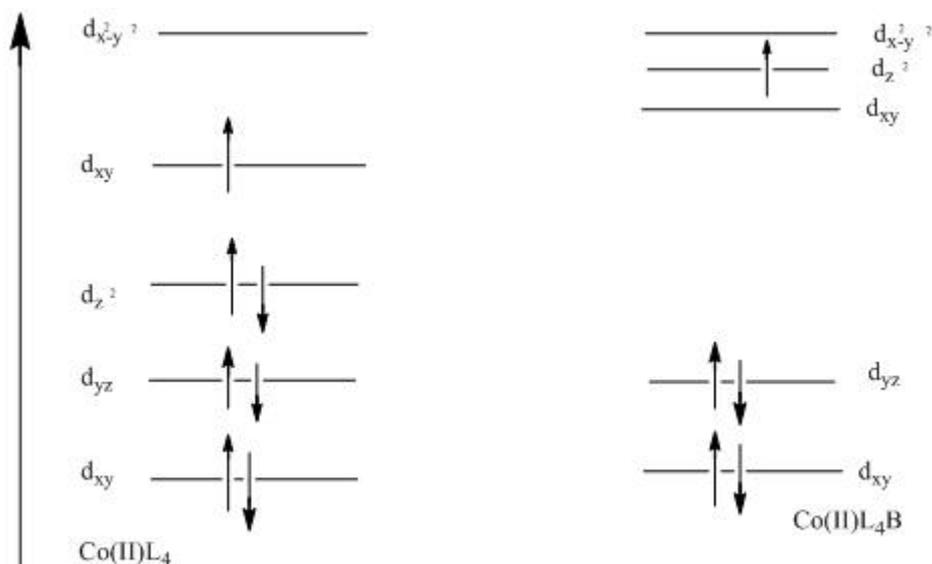


Figure II-3 .Diagramme d'énergie des OM (d) de complexes de Cobalt

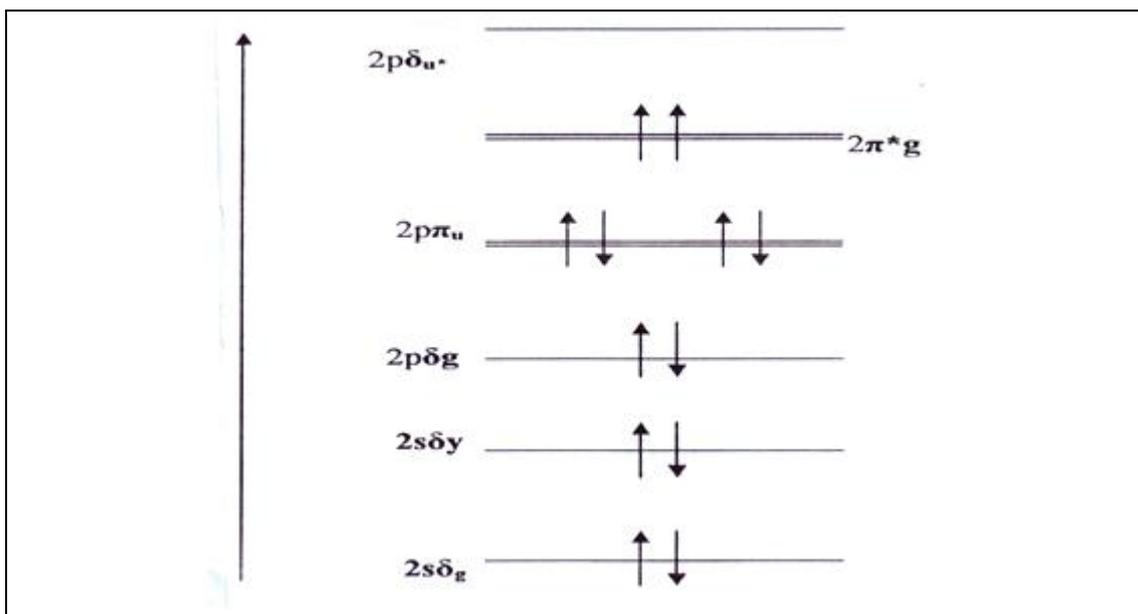


Figure II-4 .Diagramme des niveaux d'énergie des OM de O_2 ($\text{O}=\text{O}$)

Cette dernière configuration montre l'état essentiel pour que l'oxygène moléculaire soit efficace.

L'oxygène moléculaire, qui est un bi-radical d'état fondamental triplet O_2 (fig. II-4) interagit avec l'orbitale d_z^2 ; semi-occupée du complexe de Co^{II} penta-coordonnée en occupant le dernier site axial vacant.

Dans tous les ligands constitués par les métaux de transition, nous avons 3 types de ligands ; ligands polydentates, ligands de pont et les clusters métal [63].

Dans notre travail, le premier ligand qui nous intéresse est le ligand axial-métal, la longueur de cette liaison est très courte, de l'ordre de $1,60 \text{ \AA}$ - $1,61 \text{ \AA}$ et ses fréquences de l'ordre de $590-1180 \text{ cm}^{-1}$, mais pour la base de Schiff, la liaison coordonnatrice est de l'ordre de $1,7 \text{ \AA}$ - $1,69 \text{ \AA}$.

Les complexes de porphyrines, ont généralement deux formes : tétraèdre et plan carré.

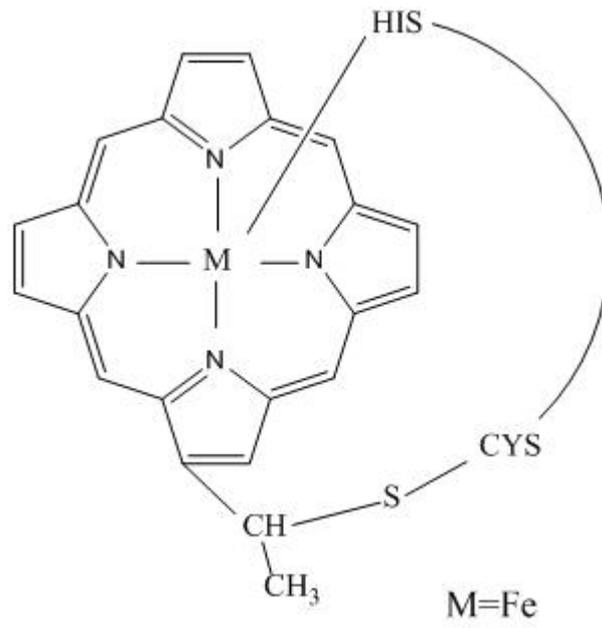
Le nombre de coordination est généralement 4 ou 6 qui représentent vers (98%), mais récemment il y a un nombre de coordination impaire 5 ligands.

Dans les complexes de porphyrine, l'azote fait des liaisons ioniques et coordinatrices en même temps. Donc, dans le noyau de porphyrine métallisée, nous avons deux liaisons ioniques et 4 ligands.

Mais le ligand le plus important, celui qui a la capacité de capter la molécule d' O_2 dans la réaction d'oxydation où nous l'avons utilisé comme catalyseur, ce phénomène chimique est naturel dans le travail de l'hémoglobine.

Plusieurs porphyrines possédant un cinquième ligand azoté outre de l'hémoglobine existant dans la nature, comme le cytochrome p-450 (cys), cytochrome (c) (His et Het) cytochrome b5 (His et His)etc ... (Structure-II-5).

En général, un groupement pyridyle ou imidazole lié au noyau de porphyrine par liaison de coordination, ce ligand supplémentaire est susceptible d'interagir inter-moléculairement avec le métal du cycle : ce que nous avons appelé < les porphyrines à boucle > (tailed porphyrine) [64].



His : Histidine, cys : cystéine (position axiale)

Structure-II-5

III-2-Synthèse des porphyrines à boucle

La plus part des molécules synthétisées sont des dérivées du tétra phényle porphyrine (TPP).

Historiquement, la porphyrine à boucle de fer a été synthétisée par Momenteau et Coll. Ils ont préparé une série des porphyrines où la base est reliée à une position β (pyrrole) (fig.II-6) ensuite Collman et Coll ont réalisé des dérivés TPP-imidazole à chaîne amide à partir de mono-(o-aminophényl) tri-phényl porphyrine. Walker et Coll ont effectué la même synthèse pour le dérivé TPP-pyridine.

La synthèse de ces types de porphyrine permet d'obtenir, après la métallisation une porphyrine à boucle, ce type de porphyrine a des capacités catalytiques plus élevées.

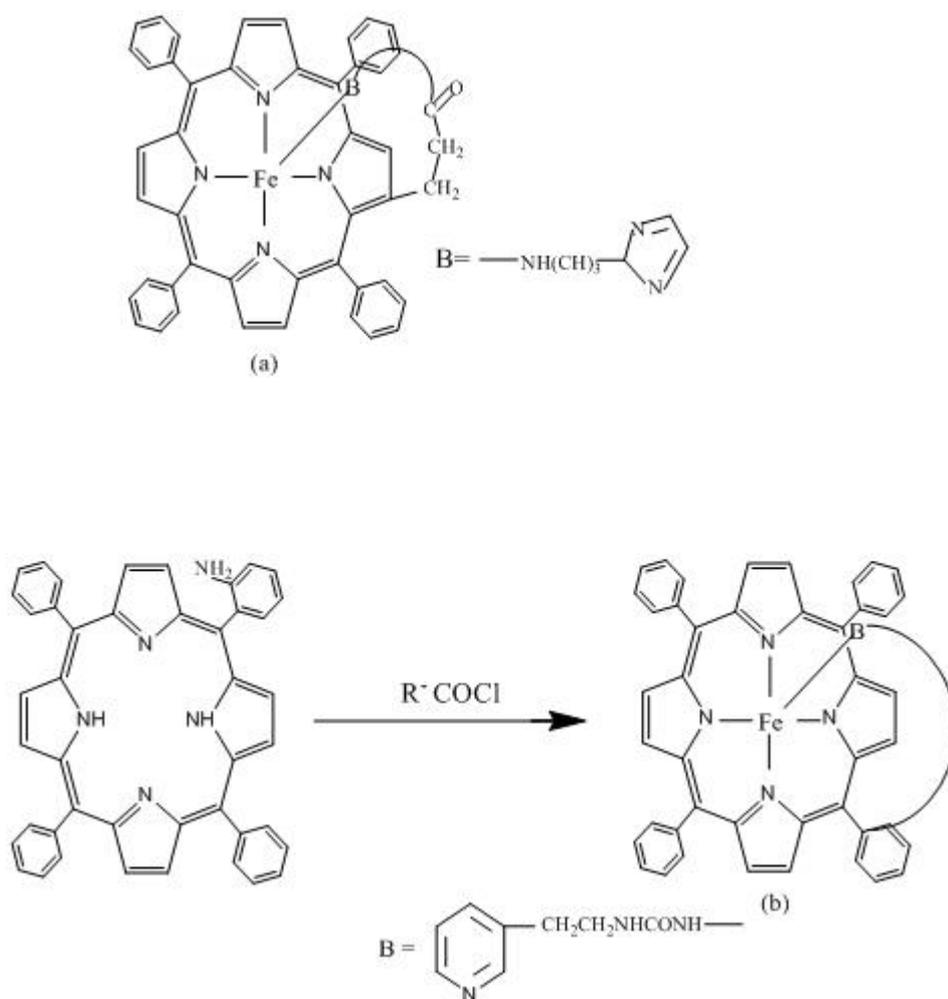


Figure II-6- (a) complexe à boucle de fer, (b) complexe à boucle de fer.

L'intérêt des porphyrines à boucle repose sur le fait que le ligand axial est lié au métal, donc on peut s'attendre logiquement à un accroissement local de la concentration en ligand et par conséquent une meilleure interaction entre O₂ et le métal.

La porphyrine à boucle est un système contenant sa propre base. De nombreuses synthèses des porphyrines à boucle ont été réalisées alors que peu d'études sur l'efficacité catalytique de telle métallo-porphyrines ont été conduites, en ce qui concerne la porphyrine à boucle de cobalt (II), une seule étude a été décrite à notre connaissance et qui a été réalisée par Molinaro et Coll.

Ils ont préparé un dérivé de Co (TPP) où les positions méso sont occupées par un phényle qui porte une chaîne se terminant par un groupe amine, Cette chaîne a la capacité de faire un ligand avec le métal (Co^{II}).

L'étude de fixation de l'oxygène moléculaire (O₂) par ces composés est déterminée par l'absorption UV-visible. Le résultat de porphyrine à boucle a indiqué que ces composés ne montrent pas une plus grande affinité pour l'oxygène moléculaire que le système analogue CoTPP+3-picoline, d'autre part, Walker et Coll ont montré aussi à propos d'une porphyrine à boucle de Zn(II) que la liaison du ligand axial pyridyle avec le Zn(II) n'est pas aussi forte que le système analogue CoTPP+3-picoline.

L'étude des complexes métalliques de porphyrines à boucle est rendue complexe par le problème suivant : la base libre fixée à l'extrémité de la chaîne peut chélater le métal de la porphyrine par liaison intra-moléculaire pour donner le complexe monomère, mais elle peut également chélater le métal d'une autre porphyrine par liaison intra moléculaire [65].

VI- Synthèse des complexes de Mn (III)

Dans la synthèse des complexes de Mn^{III} nous allons indiquer que la complication de manganèse peut s'effectuer par plusieurs méthodes, nous en allons citer deux :

1/ Une méthode douce où on utilise l'acide acétique glacial ou dans un mélange de CHCl₃/EtOH comme solvant qui consiste à mettre en reflux la porphyrine et l'acétate d'éthyle Mn(OAc)₂ pendant quatre heures [66].

2/ une méthode où on utilise DMF comme solvant, décrite par Adler et Coll, qui consiste à chauffer la porphyrine et le sel de Mn (MnCl₂) à reflux pendant 3h, l'avancement de la réaction s'est suivi par UV-Visible. la porphyrine

métallée se caractérise par la bande de soret vers 478.5 nm environ, on remarque en outre que les valeurs des bandes de UV-Visible des porphyrines métallisées subissent un effet bathochrome par rapport aux porphyrines non métallisées. Figure-I- [67].

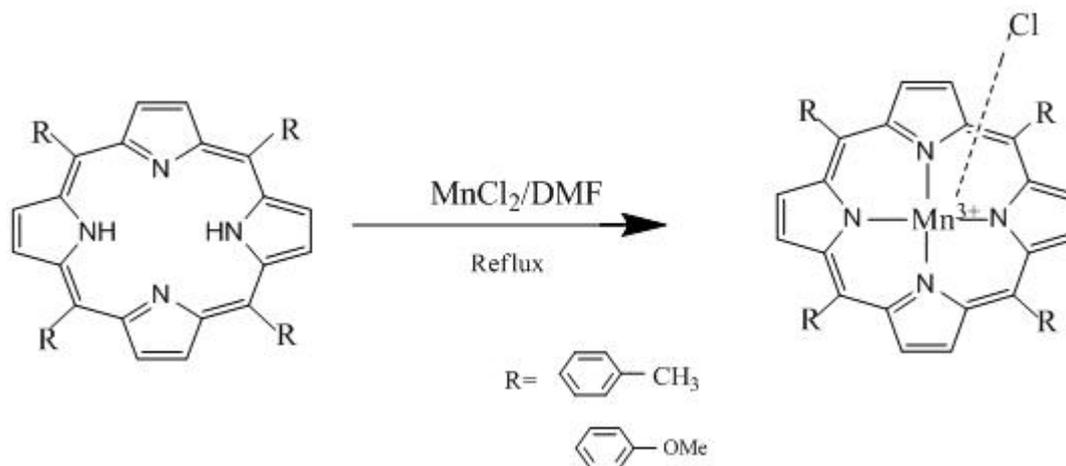


Figure-I- Synthèse des complexes de Mn (III)

V-Synthèse des porphyrines de Cobalt

Pour métalliser la porphyrine par Co, nous avons utilisé la méthode qui a été décrite par Adler et Coll consistant à porter à reflux une solution de DMF contenant la porphyrine et un sel de Co^{II} ($\text{Co}(\text{AcO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), pendant 24 heures, la métallisation est suivie par la spectroscopie UV-Visible [68]. On remarque la déviation de la bande de Soret de porphyrine, métallisée vers les ondes les plus courtes et l'absence des bandes α , β .

On remarque aussi que le reflux sur DMF (Eb 136°C) provoque parfois selon le type de porphyrine des conditions défavorables à la conduite de la réaction en raison des stabilités variables des porphyrines cibles

Selon la sensibilité de la porphyrine aux conditions de la réaction on adopte des conditions adéquates correspondantes plus douces, en utilisant un mélange de solvant de type ($\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$) [69].

Pour identifier les produits obtenus, nous avons utilisé les spectroscopies : UV-Visible, IR, ^1H RMN et C^{13} RMN.

*Synthèse de Co^{II} tétrakis (4-méthyle) pp .CX1

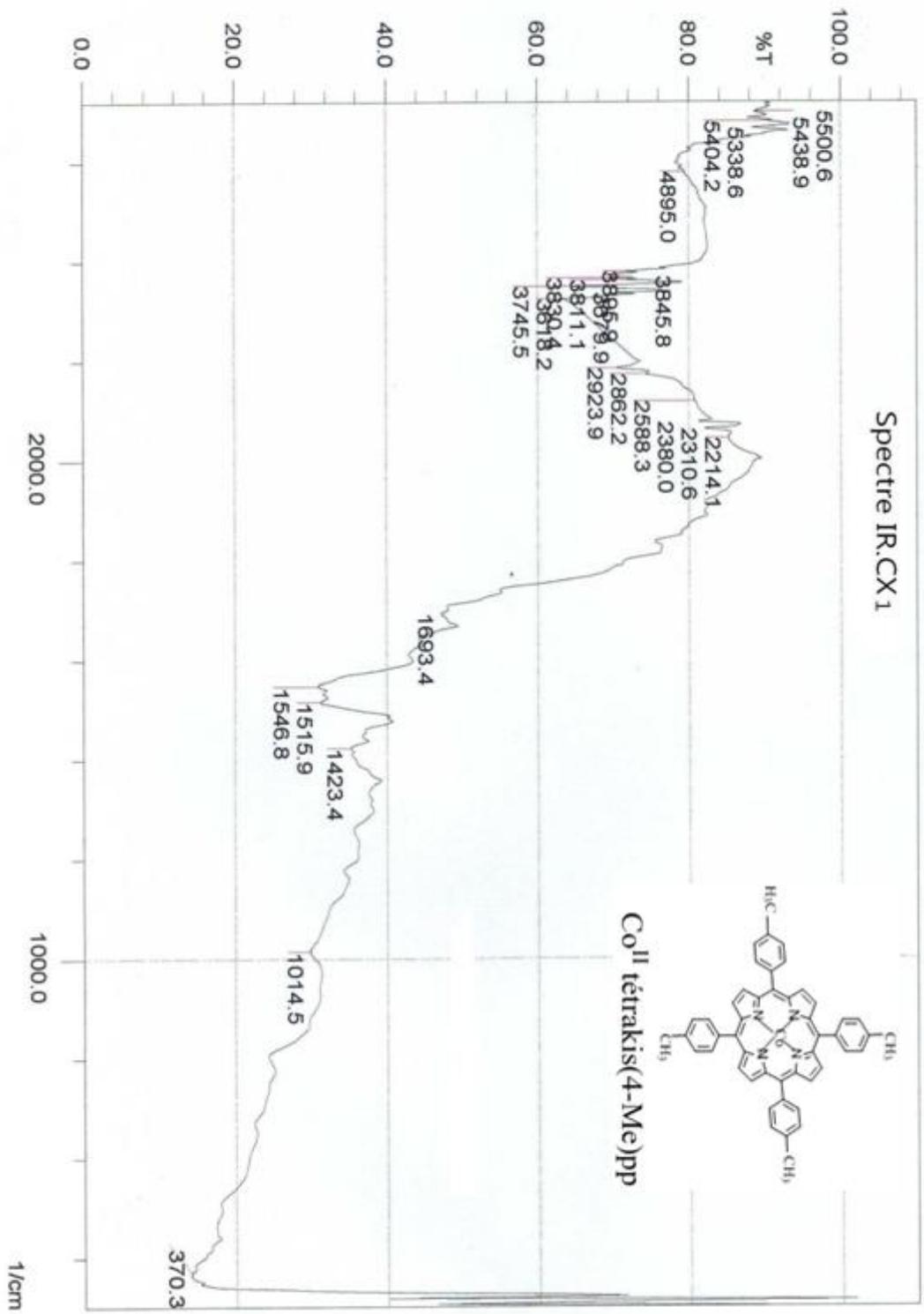
Le composé a été synthétisé selon la méthode d'Adler et Coll (partie expérimentale). La séparation est faite par chromatographie sur colonne en

utilisant le dichlorométhane comme éluant le composé obtenu est de couleur clair –violet. Le rendement est de l'ordre de 55 %.

La métallisation est suivie par UV-Visible, on remarque dans le spectre UV-Visible la délocalisation des bandes d'absorption vers les bandes les plus courtes décalage de 4-10 nm donc pour CX₁ la bande de Soret se décale vers 411 nm contre 420nm à la porphyrine correspondante P2, (Spectre UV- visible).

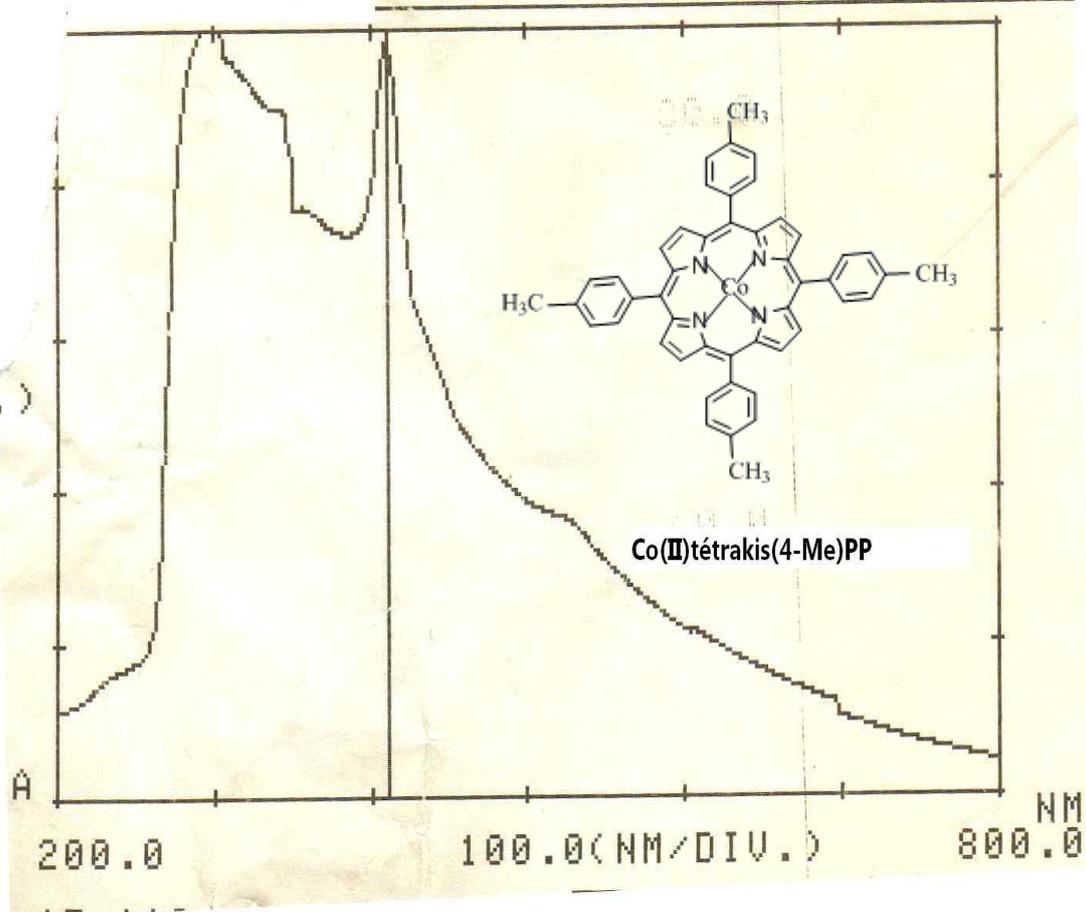
On remarque dans le spectre IR la disparition des bandes des liaisons (N-H) entre (3400-3200), pour la porphyrine métallisé, (spectre : IR, UV-visible CX1).

Pour la ¹H RMN on remarque la disparition des pics des hydrogènes de cœur de porphyrine correspondante sans aucun changement les autres pics qui restent aux mêmes positions en général.



Spectre UV-visible.CX1

REF: 411.0NM 2.460A



PARTIE EXPÉRIMENTALE

I-Réactifs et solvants

L'origine des réactifs et des solvants utilisés dans ce travail est présenté dans le tableau I :

Tableau I : Réactifs et solvants

Réactifs et Solvants	Origines
Acide propanoïque 99%	Acros
Acétone	Elvetec
Acide acétique 99,8 %	Fischer
Chloroforme 99,9 %	SDS
Dichlorométhane 99,8 %	SDS
Ether de pétrole 40-65° C	SDS
Méthanol	Fischer
Tétrahydroforane 99,9 %	Acros
Heptane	VWR
pyrrole	Acros

II-Mesures Physiques

II-1 Ultraviolet visible (UV)

Les spectres ont été réalisés sur un spectrophotomètre UV-visible Perkin Elmer Lambda 25. Tous les spectres sont effectués dans des cellules à une concentration voisine de 10^{-5} - 10^{-6} M dans le chloroforme ou le dichlorométhane. Les longueurs d'ondes correspondantes aux absorbances maximales sont exprimées en nm et les coefficients d'absorption molaire (ϵ) en $\text{mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$.

II-2-Infrarouge (IR)

Les spectres sont réalisés sur un appareil Perkin Elmer FT - SPECTRUM 1000 sur des échantillons conditionnés en pastilles de KBr ou sous forme de dépôt entre deux pastilles de KBr (25x 4 nm). Les longueurs d'ondes sont mesurées en cm^{-1} .

II-3-Résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil Bruker DPX avec une fréquence de 400,13MHz pour le proton et de 100,62 MHz pour le carbone 13 à l'université de Constantine , les déplacements (δ) sont exprimés en ppm en prenant le tétraméthylsilane (TMS) comme référence interne, les constantes de couplage sont mesurés en Hz. les abréviations retenues sont (singulet),

d(doublet), dd(double doublet), ddd(double double doublet), t(triplet), q(quadruplet), qui nt (quintuplet), m (multiplet).

III-Chromatographie

***-Chromatographie préparative**

***-1-Chromatographie sur colonne**

Les différentes chromatographies ont été effectuées à partir de colonnes sèches. Nous avons utilisé des colonnes de Silice (gel de silice MCL-CHROM, granulométrie : 15-40 μ m Merck) de 4 cm de diamètre et de 20 à 30-50 cm de hauteur.

***-2-chromatographies sur couche mince préparative**

Les chromatographies sur couche mince préparative sont réalisées sur des plaques préparées au laboratoire à l'aide de 250 g de silice (kieselgel 60 PF 254 Merck) et de 700 ml d'eau que l'on dépose sur 20 plaques de verre (20x20 cm) puis celles-ci sont séchées à l'air libre pendant 15 heures et finalement activées à 110° C pendant deux heures [70].

IV-Synthèse

Méthode générale

Tous les solvants utilisés sont purifiés dans un milieu inerte, tous les réactifs ont été utilisés sans purification supplémentaire, excepté DMF (qui est conservé sous le tamis moléculaire, 4A°) et pyrrole.

Chapitre I : préparation des méso-tétrakis pp

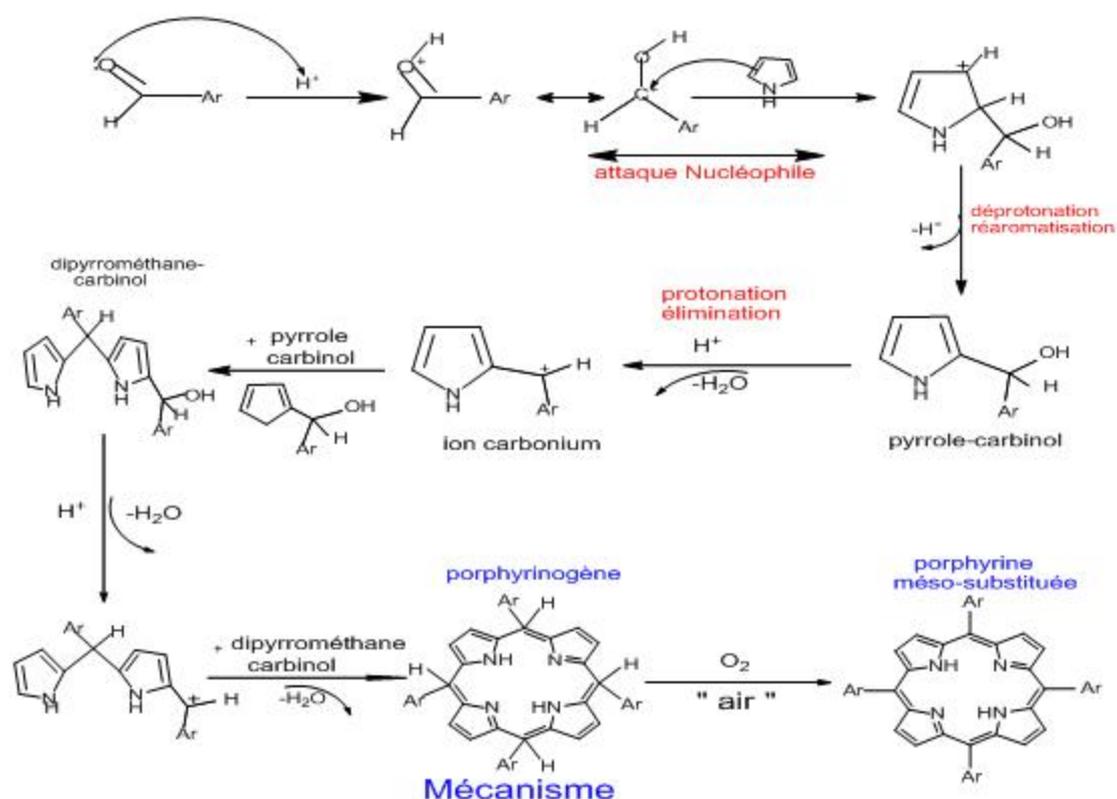
***Mode opératoire :**

Les porphyrines ont été préparées par une seule méthode basée sur la condensation de pyrrole.

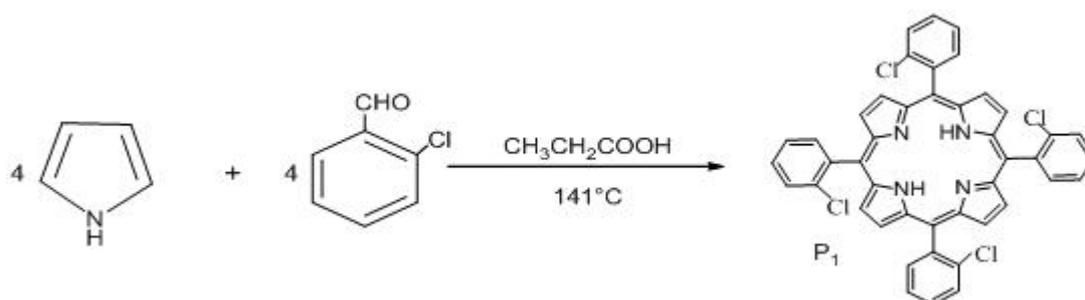
Dans une bicoile muni d'un réfrigérant, on place 250 ml de l'acide propanoïque purifié et entre (50-70 ml/mol) de dérivés aldéhydiques, on ajoute entre (50-70 m mol) du pyrrole bidistillé récemment, dissout dans 25 ml de l'acide propanoïque à l'aide d'un embolo à brome, le mélange se met en reflux entre 1 heure 30min et 3 heures 30 min, on le laisse ensuite refroidir, le mélange se met à l'air, sous agitation pendant 3 heures en plus pour l'oxydation, le produit en forme de poudre violet-noir est séparé de la solution par filtration sur verre fritté n°2, puis lavé bien au méthanol.

La porphyrine obtenue est alors purifiée ensuite par la chromatographie de gel silice sur colonne (100 g de gel de silice pour 1 g de produit à purifier, l'éluant en général est CH₂Cl₂ avec / Acétate d'éthyle, THF, Hexane, Ether de pétrole ...etc.

❖ Le mécanisme de réaction



1/Préparation de méso-tétrakis (2-Cl) pp P₁



Dans un bicol, sur monté d'un réfrigérant et d'une garde à calcium, on introduit 8,434g (0,06 mol,4 éq) de ortho-chlorobenzaldéhyde, dissous dans

250 mL d'acide propanoïque, le mélange est chauffé à 120°C pendant 15 minutes, ensuite, (0,06 mol, 4 éq) de pyrrole sont ajoutés goutte à goutte dans le bicol. La réaction se déroule pendant 2 heures 45 minutes, à l'abri de toute source lumineuse. Le mélange réactionnel est alors refroidi puis laissé 24 heures à l'air atmosphérique pour l'oxydation. P₁ c'est séché dans le discicteur –sécheur 120°C/10 Hg. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne, élant : le mélange hexane/dichlorométhane, la recristallisation a été faite dans EtOH, le rendement est faible 5%.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm):

Le spectromètre RMN ¹H de composé P₁ présente les signaux des groupes suivants :

- il y a un pic autour -2,80 (S, 2H), les protons de cœur, pic caractéristique.
- il y a un pic autour 8,7 (S, 8H, pyrrolique), pic caractéristique.
- entre (7,6-8,3) les protons des noyaux aromatiques.

UV-visible λ_{max} (CH₂Cl₂, nm) :

-il y a une bande caractéristique vers 423, c'est la bande de Soret, (suivant la partie théorique).

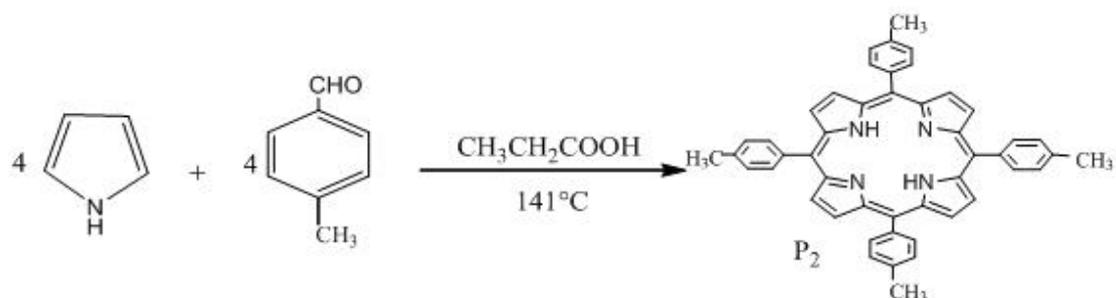
spectre IR, ν_{max} (cm⁻¹) :

Le spectre d'I.R de composé synthétisé a été enregistré à l'état solide sous forme de pastille dans le KBr.

- la fonction (N-H), bande vers 3425,3.
- deux bandes de vibration aromatique (C=C) vers 1531 et 1465,8.
- unique bande de déformation hors du plan de la liaison (C_{Ar}-H) aromatique à 740,6.
- la bande de (C-N), vers 1041,5.

2/ Préparation de méso-tétrakis (4-Me) pp P₂

P₂ : C₄₈H₃₈N₄, mm= 670,36.



La méthode utilisée est la même que pour le composé P₁. Ainsi, la réaction de 7,96g (0,066 mol, 4 éq) de para-tolualdéhyde, en présence de 250 ml d'acide propanoïque et de (0,066 mol, 4 éq) de pyrrole.

La purification s'est effectuée en chromatographie sur colonne, en utilisant le mélange Hexane / dichlorométhane (50-5%).

Le composé P₂ s'est séché dans un discicteur –sécheur 120° C/ 10Hg. Le rendement est 20%. La recristallisation a été faite dans un mélange de CHCl₃/ EtOH

RMN ¹H (CDCl₃, 250MHz) δ (ppm) :

Le spectromètre RMN ¹H de composé P₁ présente les signaux des groupes suivants :

- il y a un singulet autour -2,83 (S, 2H), proton de noyau, (cœur).
- il y a un singulet autour 2,93 (S, 12H) de CH₃.
- il y a un doublet vers 7,8 (d, j= 8,4Hz, 8H, phényle).
- un autre doublet vers 8,2 (d, 8H, phényle) ; 8,9 (S, 8H, pyrrolique).

Spectre UV-visible : λ_{max} (CH₂Cl₂, nm) :

- 420 bande de Soret (bande caractéristique, conforme au théorique), et les Bandes Q : 516, 551, 636 ,647 .

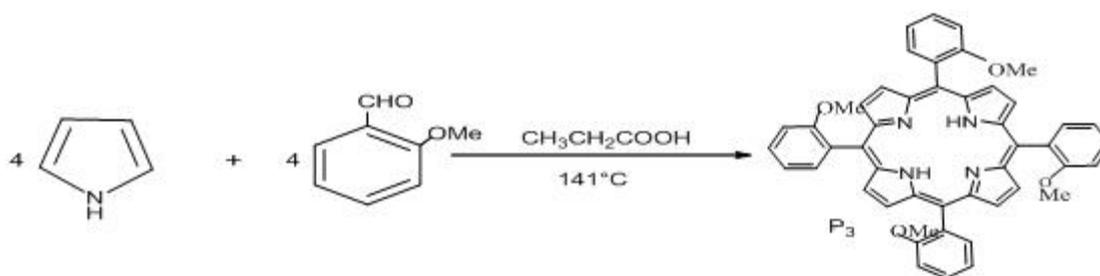
Spectre IR, ν_{max}(cm⁻¹) (KBr) :

- la fonction (N-H), bande vers 3325.

- vibrations d'élongation de la liaison (C-H) sp^3 vers 2916 cm^{-1} et 2862 cm^{-1}
- entre [1850-1950], trois bandes, (CH₃ en position « para »).
- unique bande de déformation hors du plan de la liaison (C_{Ar}-H) aromatique à 798,5.
- la bande de (C-N), vers 1018,3.

3/Préparation de méso-tétrakis (2-OMe) pp P₃

P₃: C₄₈H₃₈O₄N₄.



En utilisant le même protocole que pour la synthèse du composé P₂ nous avons pu obtenir le composé P₃. Ainsi, la réaction de 6,80g (0,05 mol, 4 éq) de ortho-methoxybenzaldéhyde, en présence de 250 ml d'acide propanoïque et de 3,46 ml (0,05 mol, 4 éq) de pyrrole.

L'éluant utilisé dans la purification chromatographie sur colonne est CH₂Cl₂/éther de pétrole. Le rendement est faible 0,5%. La recristallisation a été faite dans EtOH.

L'analyse structurale par l'**ultra-visible** λ_{max} (CH₂Cl₂, nm) :

- il y a une bande vers 417, bande de Soret (bande caractéristique).

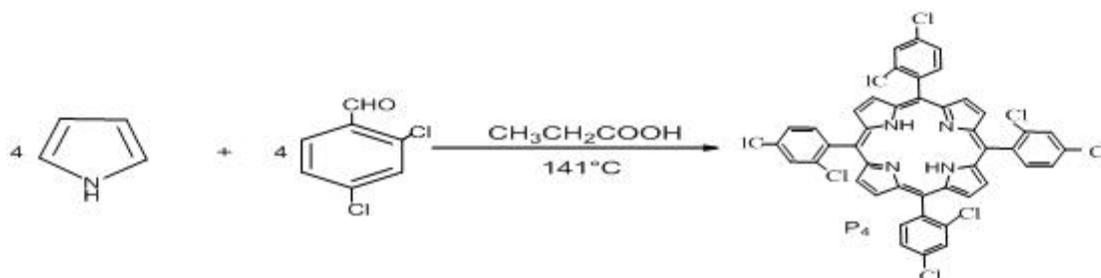
Spectre IR, ν_{max} (cm⁻¹) (KBr) :

- la fonction N-H, bande vers 3200.
- la vibration d'élongation de la liaison (C-H) sp^3 vers 2835, de CH₃.
- une bande de vibration autour 1458, (C=C) aromatique.
- unique bande de déformation hors du plan de la liaison (C_{Ar}-H) aromatique vers 752,2.
- la bande de(C-N), vers 1018,3.

- la bande de(C=N), vers 1431,1.

4/Préparation de méso-tétrakis (2,4-Cl) pp P₄

P₄:C₄₄H₂₂Cl₈N₄. mm=890,31.



La méthode utilisée est la même que pour le composé P₁. Ainsi, la réaction de 12,25g (0,07 mol, 4 éq) de 2,4-dichlorobenzaldéhyde, en présence de 250 ml d'acide propanoïque et de 4,88 mL (0,07 mol, 4 éq) de pyrrole. La séparation s'est effectuée sur une plaque préparative qui montre plusieurs constituants, la porphyrine désirée apparaît à la 4^{ième} position à partir du front de propagation de l'éluant, (Ether/CH₂Cl₂) tel que (Et)₂O :10%. La recristallisation a été faite dans EtOH. Le rendement est faible 2%.

L'analyse spectrale a donné :

Spectre UV-visible, λ_{\max} (CHCl₃,nm):

-il y a une bande vers 420, c'est la bande de Soret. et les bandes Q sont:512;538;545, [suivant la partie théorique].

Spectre IR, ν_{\max} (cm⁻¹) :

Le spectre d'I.R de composé synthétisé a été enregistré à l'état solide sous forme de pastille dans le KBr.

Le but principal d'utilisation de la spectroscopie IR est d'identifier les groupements fonctionnels, ainsi que certaines bandes caractéristiques.

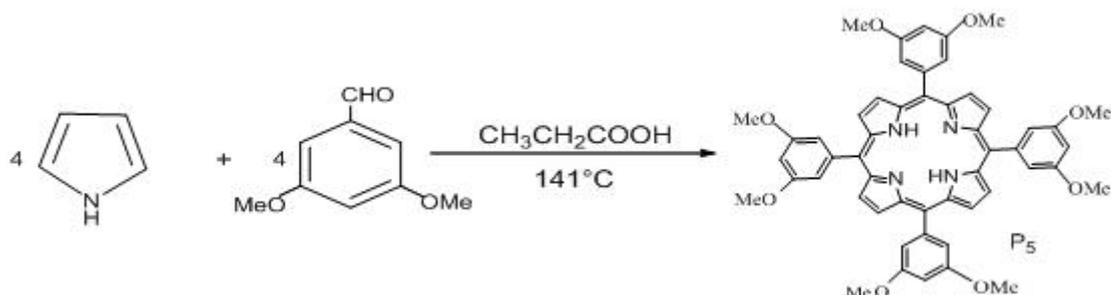
- la fonction (N-H), bande vers 3300.

- deux bandes de vibration (C=C) aromatique vers 1546 et 1465,8.

-deux bandes de déformation hors du plan de la liaison (C_{Ar}-H) aromatique vers 790,8 et 867,9. Les substituants (C-Cl) en position 2,4.

5/ Préparation de méso-tétrakis (3,5-OMe) pp, P₅

P₅: C₅₂H₄₆O₈N₄, mm=582,81.



Dans un bicol, sur monté d'un réfrigérant et d'une garde à calcium, on introduit 8,309g (0,05 mol, 4 éq) de 3,5-methoxybenzaldéhyde, dissous dans 250 mL d'acide propanoïque, le mélange est chauffé à 120°C pendant 15 minutes, ensuite, 3,94 mL (0,05 mol, 4 éq) de pyrrole sont ajoutés goutte à goutte dans le bicol. La réaction se déroule pendant 3 heures, à l'abri de toute source lumineuse. Le mélange réactionnel est alors refroidi puis laissé 24 heures à l'air atmosphérique pour l'oxydation. La purification est faite par chromatographie sur colonne, en utilisant le mélange cyclohexane /CH₂Cl₂, comme éluant, le rendement est 11%. La recristallisation a été faite dans EtOH.

Spectre UV-Visible. λ_{\max} (CHCl₃, nm) :

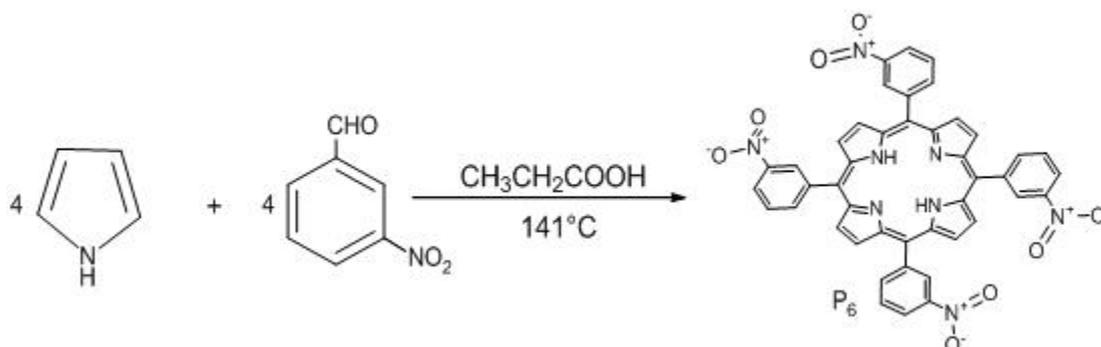
- 421, bande de Soret, (bande caractéristique), et les bandes Q sont : 499;512; 636;643.

Spectre IR. ν_{\max} (cm⁻¹) (KBr):

Le spectre d'IR de composé synthétisé a été enregistré à l'état solide sous forme de pastille dans le KBr.

- la bande de (N-H), vers 3300.
- les vibrations d'élongation de la liaison (C-H) sp³ vers 2935,5 et 2835,5 de CH₃.
- deux bandes de vibration (C=C) aromatique, vers 1593,1 et 1454.
- deux bandes de déformation hors du plan de la liaison (C_{Ar}-H) aromatique vers 925,8 et 690,5.
- la bande de (C-N), vers 1056,9.

6/ Préparation de méso-tétrakis (3-NO₂) pp P₆.



En utilisant 9,0672g (0,06 mol, 4 éq) de meta-nitrobenzaldéhyde dissous dans 250 ml d'acide propanoïque, est introduit dans un bicol surmonté d'un réfrigérant. Le mélange est chauffé à 120°C pendant 15 minutes, ensuite, 4,19 mL (0,06 mol, 4 éq) de pyrrole sont ajoutés goutte à goutte dans le bicol. La réaction se déroule pendant 2 heures à l'abri de toute source lumineuse. Le mélange réactionnel est alors refroidi puis laissé 24 heures à l'air atmosphérique. En utilisant le mélange cyclohexane/CH₂Cl₂ comme éluant, le rendement est très faible 0,7%, La recristallisation a été faite dans EtOH.

Les méthodes spectrales confirment la molécule.

RMN ¹H : (CDCl₃, TMS) δ (ppm)

Le spectromètre RMN ¹H de composé P₁ présente les signaux des groupes suivants :

- il y a un singulet autour -2,93 ; 2H, pic caractéristique, les protons du noyau
- un singulet autour 8,92 ; 8H, pyrrolique.
- un pic autour 8,10 (t, 1H, aromatique).
- entre [8,3-8,88] (3H, aromatique).

Spectre UV-visible, λ_{max}(CHCl₃, nm) :

- il y a une bande vers 416, c'est la bande de Soret, et les bandes Q sont : 491 ; 512 ; 571 ; 586.

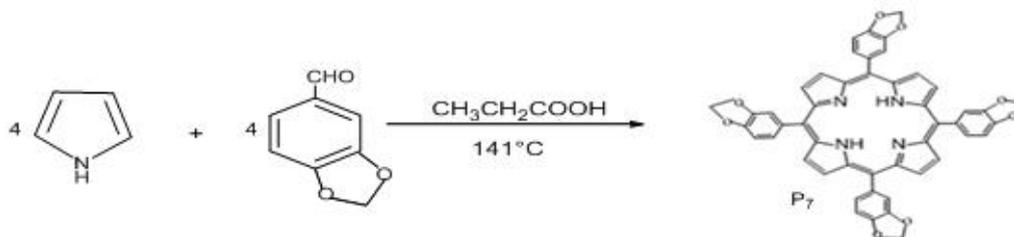
Spectre IR : ν_{\max} (cm^{-1}) (KBr) :

Le but principal d'utilisation de la spectroscopie IR est d'identifier les groupements fonctionnels, ainsi que certaines bandes caractéristiques.

- la bande de (N-H), vers 3440.
- deux bandes correspondant aux élongation asymétrique 1531 et symétrique 1411, du groupement (-NO₂).
- entre [1697,2-1900], trois bandes (NO₂ en position « meta »).
- trois bandes de déformation hors du plan de la liaison (C_{Ar}-H) aromatique à 736,8 cm^{-1} ; 810 cm^{-1} et 887,2 cm^{-1}
- la bande de (C-N), vers 1041,5.

7/préparation de la méso-tétrakis(3,4-méthylène dioxyde) pp P₇

P₇ : C₄₈H₃₀N₄O₈.



En utilisant le même protocole que pour la synthèse du composé P₆ nous avons pu obtenir le composé P₇. Ainsi, la réaction de 10,50 g (0,07 mol, 4 éq) de 3,4-méthylènedioxydebenzaldéhyde, en présence de 250 ml d'acide propa-noïque et de 4,88 mL (0,07 mol, 4 éq) de pyrrole. Le rendement vers 10%

Spectre UV-visible : λ_{\max} (CHCl₃, nm) :

- il y a une bande vers 424, c'est la bande de Soret.
- les bandes Q sont : 518 ; 651 ; 668 ; 691.

Spectre IR, ν_{\max} (cm^{-1}) :

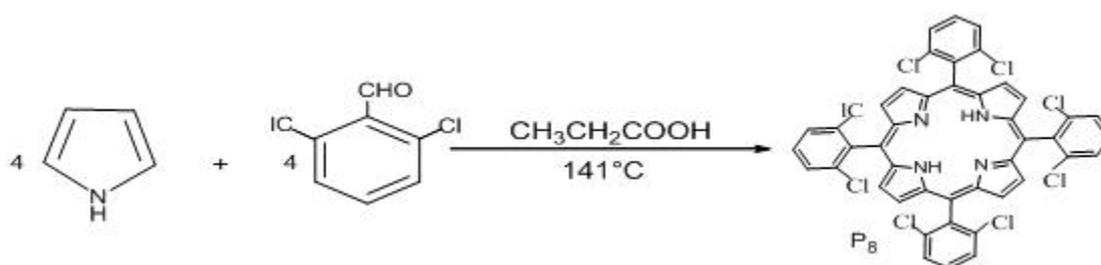
Le spectre d'IR de composé synthétisé a été enregistré à l'état solide sous forme de pastille dans le KBr.

Le but principal d'utilisation de la spectroscopie IR est d'identifier les groupements fonctionnels, ainsi que certaines bandes caractéristiques.

- la fonction (N-H), bande vers 3436,9.
- une bande de vibration (C=C) aromatique, vers 1531,4.
- les vibrations d'élongation de la liaison (C-H) sp^3 , vers 292,7 et 2869,7 (C-H) sp^3 , de CH_2 .
- la bande de (C-N), vers 1018,3.
- la bande de (C=N), vers 1693,4.

8/ Préparation d'une méso-tétrakis (2,6-Cl) pp P₈

P₈ : C₄₄H₂₂Cl₈N₄.



Dans un bicol, sur monté d'un réfrigérant et d'une garde à calcium, on introduit 12,25g (0,07 mol, 4 éq) de 2,6-dichlorobenzaldéhyde, dissous dans 250 mL d'acide propanoïque, le mélange est chauffé à 120°C pendant 15 minutes, ensuite, 4,88 mL (0,07 mol, 4 éq) de pyrrole sont ajoutés goutte à goutte dans le bicol. La réaction se déroule pendant 2 heures 45 minutes, à l'abri de toute source lumineuse. Le mélange réactionnel est alors refroidi puis laissé 24 heures à l'air atmosphérique pour s'oxyde. L'extraction est faite par 100ml de EtoAc et la séparation s'est faite par la chromatographie sur colonne, gel de Silice en utilisant CH_2Cl_2 /cyclohexane comme éluant, le rendement est 7%. La recristallisation a été faite dans EtOH.

L'identification s'est faite par : UV-visible, IR.

Spectre UV-visible :(CHCl₃, nm) :

-il y a un bande caractéristique vers 419, c'est la bande de Soret, [suivant la partie théorique].

Spectre IR, $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$:

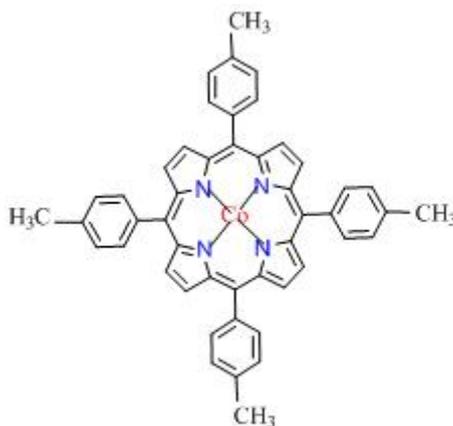
Le spectre d'IR de composé synthétisé a été enregistré à l'état solide sous forme de pastille dans le KBr.

- la bande de (N-H), vers 3317,3.
- deux bandes de vibration (C=C) aromatique, vers 1596,6 et 1454,2.
- une bande de (C-Cl), vers 756.
- La bande de (C-N), vers 1060,1.
- la bande de (C=N), vers 1423,4

V –Préparation d'un complexe métallo porphyrine

***Mode opératoire :** suivant la méthode d'Adler et coll [70].

-Préparation de méso-tétrakis(4-Me)phényle porphyrine de Cobalt II CX1



0,8 mmol de porphyrine (P₂) dans 60 ml de CHCl₃, 1,2 mmol de Co(ACO)₂4H₂O dans 25 ml de CH₃OH et 1,2 m mol de K₂CO₃ sont portés à reflux pendant 4 heures . La réaction est suivie par absorption UV-visible, après extraction à l'eau des produits minéraux, la phase organique est séchée sur Na₂SO₄ après filtration et évaporation du solvant, la porphyrine métallée est séchée à l'étuve ou dessiccateur sous vide, La recristallisation a été faite dans un mélange de CHCl₃/ EtOH, le rendement est qualitative de 50 à 70%.

Le spectre UV-visible (CH_2Cl_2 , nm) :

On remarque dans le spectre UV-visible, le décalage des bandes d'absorption vers les ondes UV, décalage 4-10nm.

Porphyrine P_2 : 420 bande de Soret.

Porphyrine P_2 métallée : 411 bande de Soret.

Le spectre IR, $\nu_{\text{max}}(\text{cm}^{-1})$ (KBr) :

On remarque que le spectre IR presque rien à changer P_2 par a port a P_2 métallée (CX1), mais on remarque la disparition de bande (3325 cm^{-1}), c'est la ($\nu_{\text{N-H}}$) dans le spectre de P_2 métallée (CX1).

1546,8 ($\nu_{\text{C=C}}$) ; 1423,4($\nu_{\text{C=N}}$) ; 370,3 ($\nu_{\text{C=O-N}}$).

Résumé les méthodes spectrales (UV-visible, IR, RMN) dans les tableaux I , II, I.

Tableau-I- Bandes caractéristiques UV-visible

N° porphyrine	solvant	Bande de Soret λ_{max} (nm)	Les Bandes Q, λ_{max} (nm)			
P1	CH_2Cl_2	423	–	–	–	–
P2	CH_2Cl_2	420	516	551	636	647
P3	CH_2Cl_2	417	–	–	–	–
P4	CHCl_3	420	512	538	545	–
P5	CHCl_3	421	512	636	643	–
P6	CHCl_3	416	512	571	586	–
P7	CHCl_3	424	518	651	668	691
P8	CHCl_3	419	–	–	–	–
complexe	CHCl_3	411	–	–	–	–
CX1						

Tableau-II-Signaux RMN caractéristiques des quelques porphyrines synthétisés

N°porphyrine	solvant	Proton de noyau porphyrinique δ (ppm)	Proton des noyaux aromatiques (substitués :R) δ (ppm)	Les protons pyrroliques δ (ppm)	Protons des R' (R) δ (ppm)
P1	CDCl ₃	-2,80	[7,6-8,3]	8,70	–
P2	CDCl ₃	-2,83	7,8 ; 8,2	8,90	2,93
P6	CDCl ₃	-2,93	8,10 ; [8,3-8,88]	8,92	–

Tableau-III- Bandes IR caractéristiques

N°porphyrine	Solvant	$\nu_{C-N}(cm^{-1})$	$\nu_{C=N}(cm^{-1})$	$\nu_{=O-H (oop)} (cm^{-1})$	$\nu_{N-H} (cm^{-1})$
P1	KBr	1041,5	-	740,6	3425
P2	KBr	1018,3	-	798,5	3325
P3	KBr	1018,3	1431,1	752,2	3200
P4	KBr	-	-	790,8-967,9	3325
P5	KBr	1056,9	-	690,5-925,8	3300
P6	KBr	1041,5	-	736,8-810-887,2	3440
P7	KBr	1018,3	1693,4	-	3315,3
P8	KBr	1060,1	1423,4	756	3317,3
Complexe CX1	KBr	$\nu_{C=C} (cm^{-1})$	$\nu_{C=N} (cm^{-1})$	$\nu_{Co-N} (cm^{-1})$	
		1546,3	1423,4	370,3	

CONCLUSION

Au cours de ce travail, les résultats suivants ont été mentionnés.

- 1) Nous avons mis au point, dans l'introduction, les différents types de porphyrines, les différents domaines d'utilisations, comme matière principale, et comme catalyseur, les différentes méthodes de synthèse.
- 2) Nous avons conclu la méthode de synthèse la plus convenable à votre situation.
- 3) Les porphyrines qui ont été préparées sont du type tétrakis phényl porphyrines, une seule méthode a été utilisée, dans cette méthode, la condensation entre les dérivés d'aldéhyde et le pyrrole a été faite dans un milieu acide réalisé par l'acide propanoïque, et la réaction est achevée par oxydation, en utilisant O_2 , ou l'air atmosphérique, on remarque que l'acide utilisé dans cette réaction (température $141^\circ C$) joue deux rôles en même temps (rôle de solvant et de catalyseur).
- 4) Nous avons fait la métallation d'une porphyrine synthétisée par un métal de transition, la complexation entre le Cobalt (Co^{II}) et la méso-tétrakis (4-Me) phénylporphyrine est difficile surtout avec les atomes d'azote, et faite avec des conditions douces et étudiées, en fin, on a mentionné tous les caractéristiques particulières de ce travail.
- 5) malgré qu'on a réalisé une bonne purification de certains composés mais on n'a pas eu des cristaux après la recristallisation et ça puisqu'il reste encore des résidus dans les composés.

**RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Helbecque N. et Coll. *Biochem. J.* 1985, 278, 1.
2. A.H.Jackson and K.M. Sanith. "Total synthesis of natural products ".
3. T.J. Dougherty.; W.R. Potter.; K.R. Weishaupt, Progress in chemical and Biological research, 1984, 170, 301-304.
4. Sanders, J.K.M. the porphyrins Handbook, vol. III (Inorganic, organometalic and coordination chemistry), Kadish, K.M. Smith K.M, Guillard R. (Eds), 1999.
5. H. Fisher, H. Orth. Die chimie des pyrrols; vol. I-III, 1934-1940.
6. H.B.F. Dixon; A. Cornish-Bowden; C. Liebecq; K.L. Loening ; G.P. Moss; J. Reedijk ; S.F . Velick; P. Venetianer; J.F.G. Vligenthart; pure Appl. *Chem.* 1997, 59, 779-832.
7. W. Jentzen , M.C. Simpson ; J.D. Hobbs ; X. Song ; T. Ema ; N.Y. Nelson, C.J. Medforth ; K.M. Smith ; M. Veyrat ; M. Mazzanti ; R. Ramasseul, J-C. Marchon ; T. Takeuchi; W.A. Goddard; J.A. Shelmutt ; J.Am. *Chem. Soc.* 1995, 117, 11085-11097.
8. M. Perutz; Pour la science. 1979, 16, 71-85.
9. L. R. Milgrom ; the colors of life: an introduction to the chemistry of porphyrins and related compounds. *Univ. press. UK.* 1997, pp 249-260.
10. Alan .D. Adler, "the biological role of porphyrins and related structures " . Anya. Ag2. 1975, pp 441-694.
11. T. J. Dougherty; "photochem. photobiol". 1983, 38 , 377.
12. P. Louisot "Biochimie "U. de Lyon. SIMEP. 1983, p 400.
13. M. Gouterman; *J. Mol. Spectrosc.* 1961, 6, 138-163.
14. K. M, Smith. porphyrins and metallo-porphyrins,Elsevier Amsterdam. 1975, p 910.
15. E. D Becker, R. B. Bradley; j. *Chem. Pyys.* 1959, 31, 1413-1414.

16. T.R.Jonson, J. J. Katz; "the porphyrins Handbook, vol. IV, Ed. D. Dolphin, academic press, 1979.
17. J. M. Craig; the porphyrins Handbook, vol. V Ed. K.M .Smith, R. Goliard, 1999.
18. T. R. Jonson, J. J. Katz, the porphyrins, Ed D Dolphin, Academic press, 1979 .
19. F.A. Walker , Proton NMR and EPR spectroscopy of Paramagnetic Metalloporphyrins , in the porphyrin Handbook (Eds : K. M. Kandish , K.M. Smith , R. Guilard) Academic Press , San Diego ; CA. 2000, p 81.
20. R.J. Abraham ; G. E. Hanks , M.F. Hudson , K.M. Smith ; *J. Chem. Soc. Perkin trans.* 1975, 2, 3, 204-211.
21. F. Rusconi ; J.M. Schmitter ; *Analisis magazine.* 1998, 26, 13-17.
22. M. Kars; D. Bachmann; U. Bahr; F. Hillen Kamp; *Int.J. Mass spectron. Ion Processes*, 1987, 78, 53-68.
23. G. Jori; J.O. Spikes, photobiochemistry of porphyrins topic in photomedicine, K.C. Smith Ed, plenum; New York 1984.
24. G. O. Schenck, *Ange W. Chem.* 1957, 69, 579.
25. E.M.K. monsour , P. Maillard , P. Krausz , S. Gaspard , C. Giannotti , *J. Mol. Cat.* 1987, 41, 361.
26. D. Mansuy, J.M. Berg, bioorganic catalysis ; J. Reedijk Ed . M. Dekker, Inc, New York, 1993, 395-468.
27. J.T. Groves, T.E. Nemo, R. S. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101(4), 1032-1033.
28. J. T. Groves, T.E. Nemo, *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 6243.

29. P. Maillard, J.L. Guerquin-Kern, M. Momenteau, *tetrahedron lett* ; 1991,32, 4901.
30. T.L. Stuk, P.A. Grieco, M.M. March, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 2957.
31. B. Meunier, *Chem. Rev.* 1992, 92, 1411.
32. J. Haber, M. Kosowski, J. Potowicz, *J. Mol. Cat. A: Chem.* 2003, 201, 1-2, 167-178.
33. J. M. Lehn, M. Kirch, J-P. Sauvage, R. Ziessel, *la recherche*, 1980, 11, 205.
34. R. L. Lipson, E.J. Blades, A. M. Olsen, *J. Natl, Cancer. I.* 1961, 26, 01-12.
35. K.R. Weishaupt, C.J. Gomer, T.J. Dougherty, *cancer Res.*, 1976, 36, 2326-2329.
36. R. Bonnett, *New Scientist*, 1999, 55.
37. J. Moan, *Photochem. Photobiol.* 1990, 6, 343-347.
38. M.M. Ressler, R.K. Pandey, *CHEMTECH*, 1998, 28, 39-45.
39. T.R. Nathan , D.E. Whitelaw , S.C. Chang , W.R. Less , P.M. Ripley , H. Payne, M.C. Parkinson, M. Emberton , A.R. Gilliams, A.R. Mundy, S.G. Bown, *J. Urology* , 2002, 168, 1427-1432 .
40. T.J. Dougherty, *Photochem, photobiol*, 1993, 58, 895-900.
41. S.H. Selmen, D. Albrecht, R.W. Keck, P. Brennan, S. Kond , *J. Urology*, 2001, 165, 1795-1801.
42. R.R. Allison, G.H. Downie, R. Cuenca, X-H. Hu, C.J. H. Childs, C.H. Sibata, *photodiag, Photodyn, ther* 2004, 1, 27-42.
43. N. Swamy, D. James, S.C. Mhor, R. Manson, R. Ray, *Bioorganic& Medical chemistry.* 2002, 10, 3237-3243
44. P.J. Rothemend, *J. Am. Chem. Soc.* 1935, 61, 2912-2915.

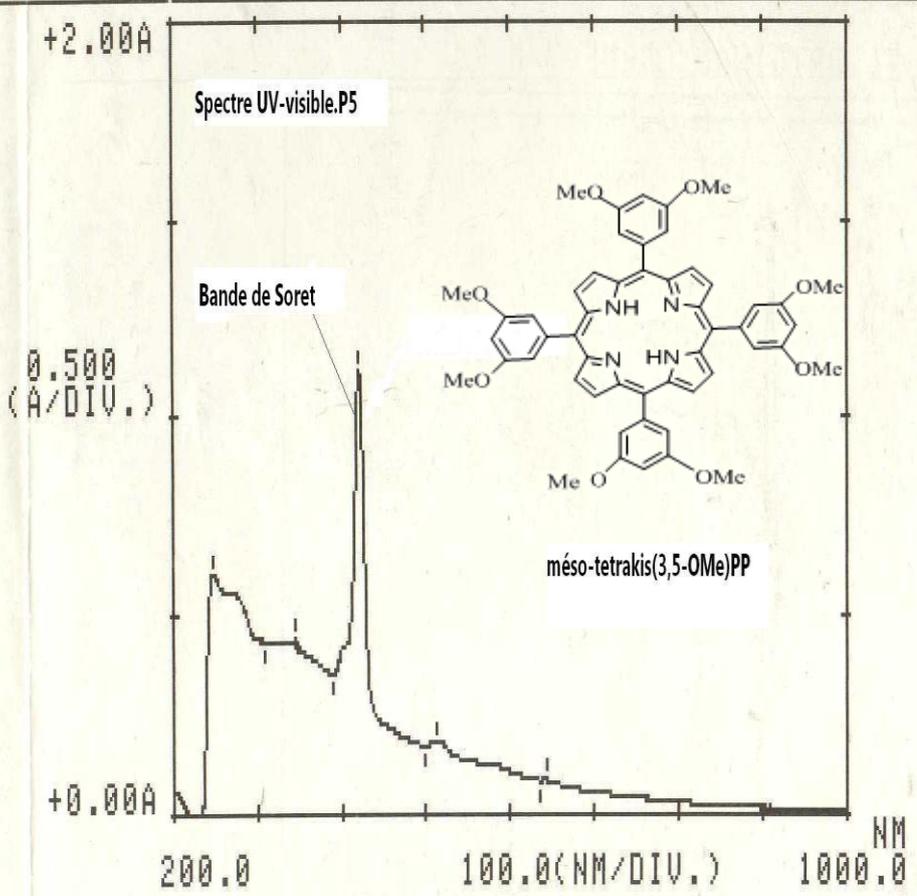
45. P.J. Rothemend, A.R. Menotti, *J. Am. Chem. Soc.* 1941, 63, 267-270.
46. A.D. Adler , F.R. Longo , J.D. Finarelli, J. Goldmacher, J. Assour, L. Korsakoff, *J. Org. Chem.* 1967, pp 32, 476.
47. J.S. Lindsey, R.W. Wagner, *J. Org. Chem.* 1989, 54, 828.
48. W. Siedel, F. Winkler; *Liebigs Ann Chem.* 1943, 54, 162-201.
49. L.T. Nguyen, M.O. Senge, K.M. Smith; *J. Org. Chem.* 1996, 61, 998-1003.
50. H. Fisher, H. Friedrich, W. Lamatsch, K. Morgenroth, Tech. Hochschule, Munchem Ann. 1928, 466, 147-178.
51. G.P. Arsenault, E. Bullock, S.F. MacDonald, *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 4384-4389.
52. C-H. Lee, J.S. Lindsey, *Tetrahedron*, 1994, 50, 11427.
53. B.J. Littler, Y. Ciringht, J.S. Lindsey, *J. Org. Chem.* 1999, 64 (8), 2864-2872.
54. G.R. Geier, J.B. Callinan, P.D. Rao and J.S. Lindsey: *J. Porphyrins phtalocyanines* 2001, 5, 810 -823.
55. J.L. Sessler, J.W. Genge, A. Urbach, P. Sanson, *Synlett*, 1996, 2, 187-188.
56. P. S. Clezy, *Aust. J. Chem.* 1991, pp 44, 1163.
57. P. Hambright “ porphyrins and mettoporphyrins “ Ed. Academic press, New York, NY, vol. Part, c, 1978, p 205.
58. R. D. Jones, D. M. Summerville and F. Bosalo, *Chem. Rev.* 1979, 79, 139.
59. J. F. Everson “Photo dynamic therapy of tumors and other diseases “Ed. G. Joriandc, Perria; 1985.
60. sur site: www.Scribd.com: 17695739-13 les métaux de transition.
61. T. Tsumaki, “ *Bull. Chem. Soc. Jpn* “, 1938.

62. C. Floriani and E. Calderazzo, *J. C.S. A*, 1969, p 946.
63. H. C. Stynes and J.A. Ibers, *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 1559.
64. A. J. Saloumi , “ chimie de coordination “ , université Moseul , 1983 .
65. D. Lavette, C. Tetreau and M. Momenteau, *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 5395.
66. R. F. Posternak, M.A. Cabb and N. Sutin ; *Inorg Chem.* 1975, 14, 866.
67. A.L. Crambliss and F. Basolo, *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 55.
68. M. Das, D. Assis and J.R. Lindsey, *J. Chem. Soc Perkin trans* 1998, 2, 2221.
69. J. W. Buschler, “the porphyrins “, D. Dolphin, Ed. Academic press New York , NY , vol. 1 , part . A. 1978, p 389.
70. [www. Ac-Nancy. Metz](http://www.Ac-Nancy.Metz) (excellent site sur la chromatographie).

ANNEXES

ANNEXE I
SPECTRE UV-VISIBLE

DATA PROCESSING Y/N ?

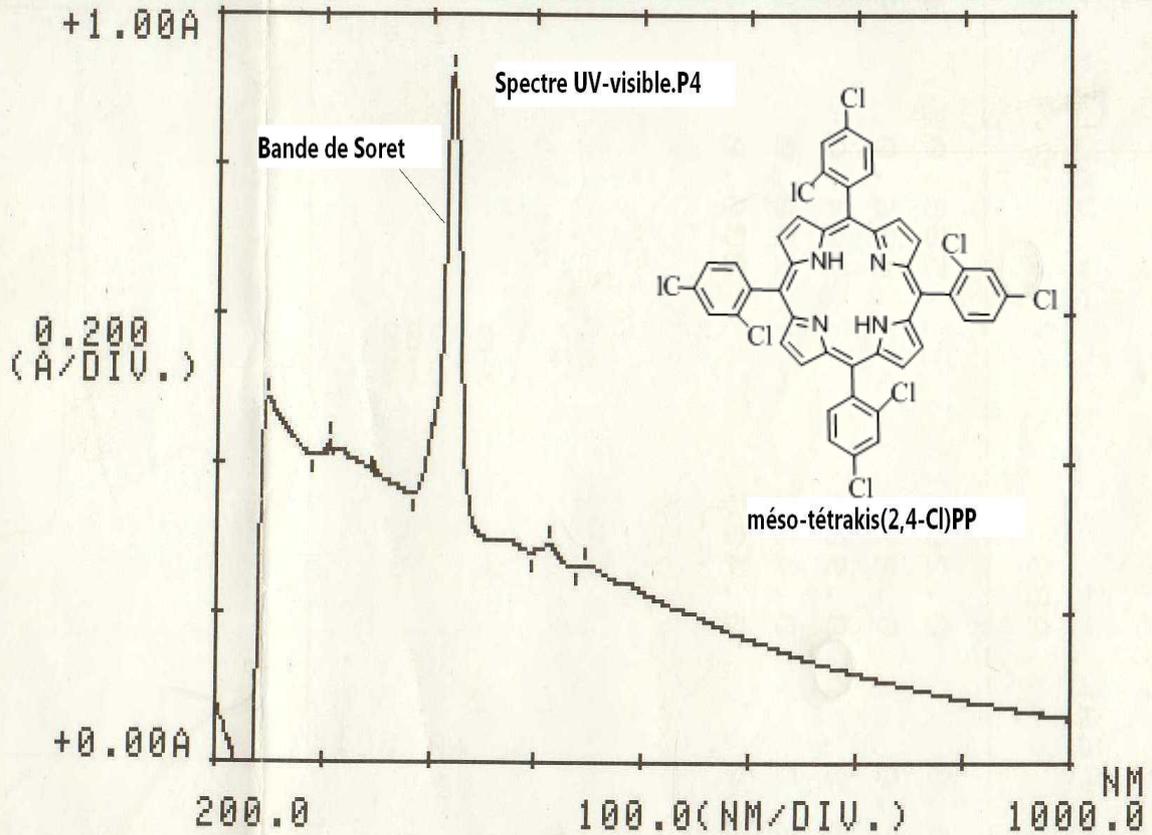


*** PEAK-PICK VALLEY ***
*** PEAK-PICK VALLEY ***

15:27 4/06 '09

1000.0NM 0.009A

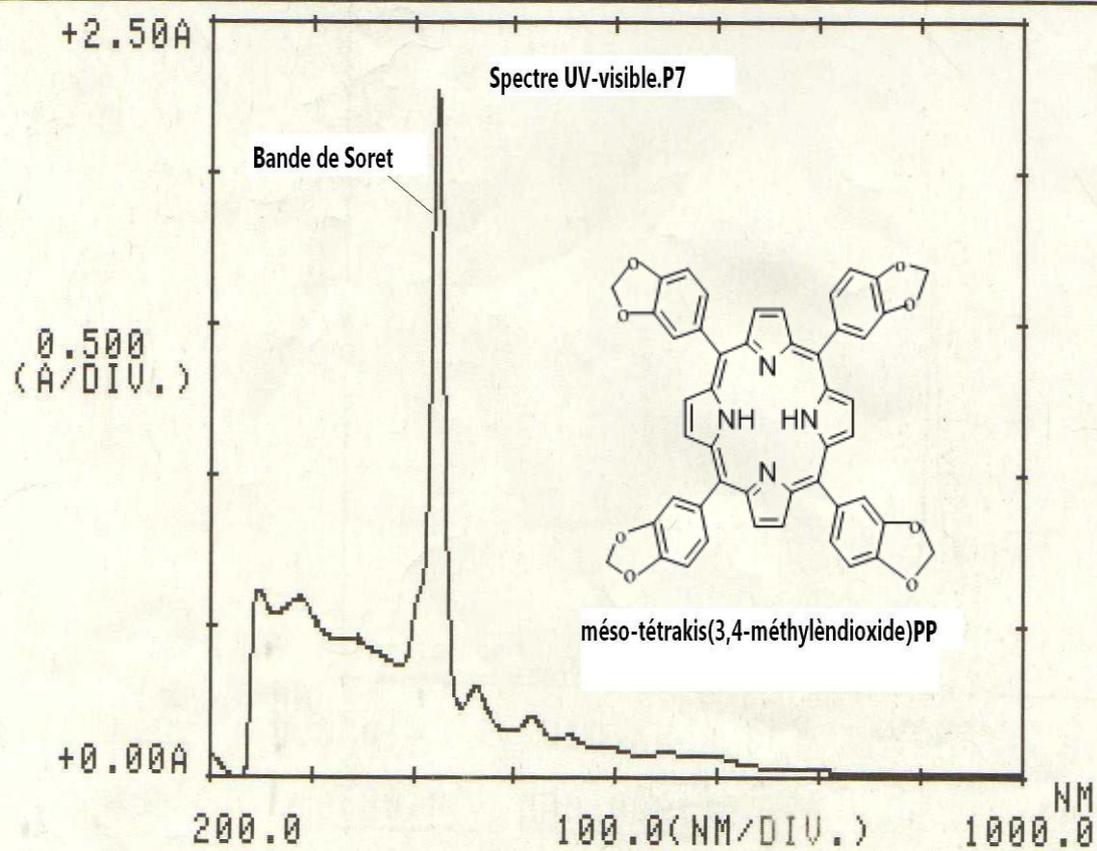
DATA PROCESSING Y/N ?



15:35 4/06 '09

1000.0NM 0.061A

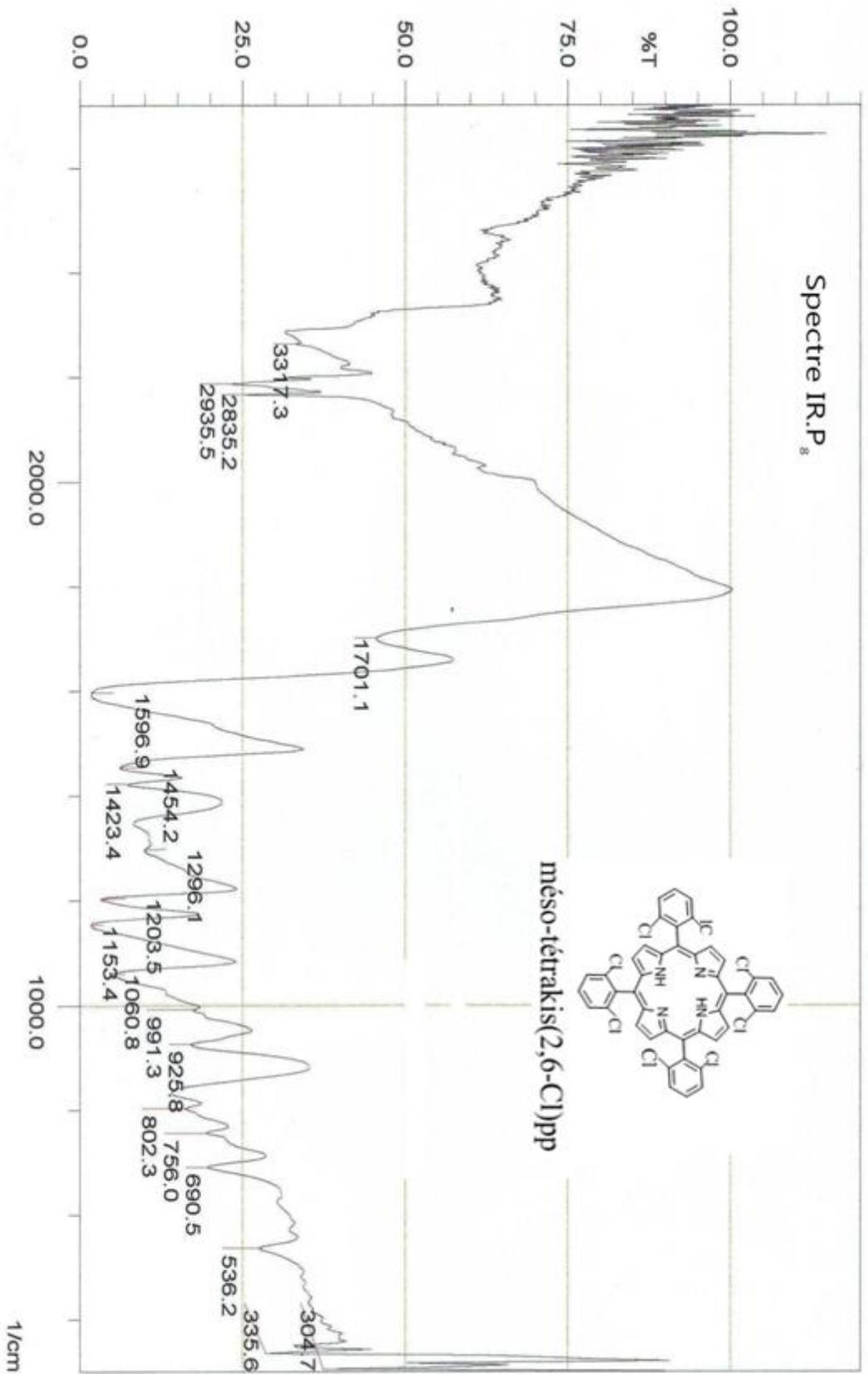
RETURN TO ORIGINAL CURVE Y/N ?

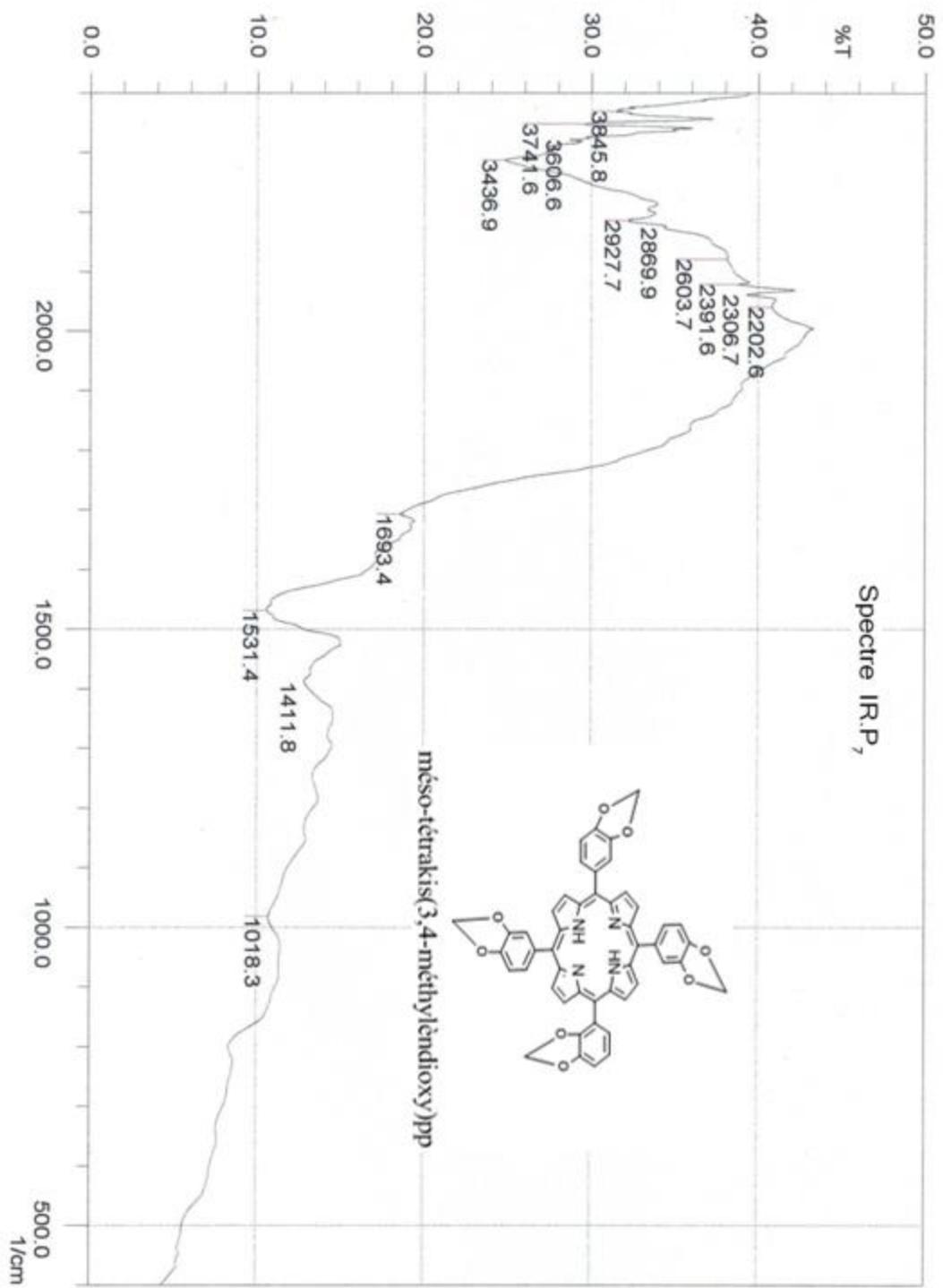


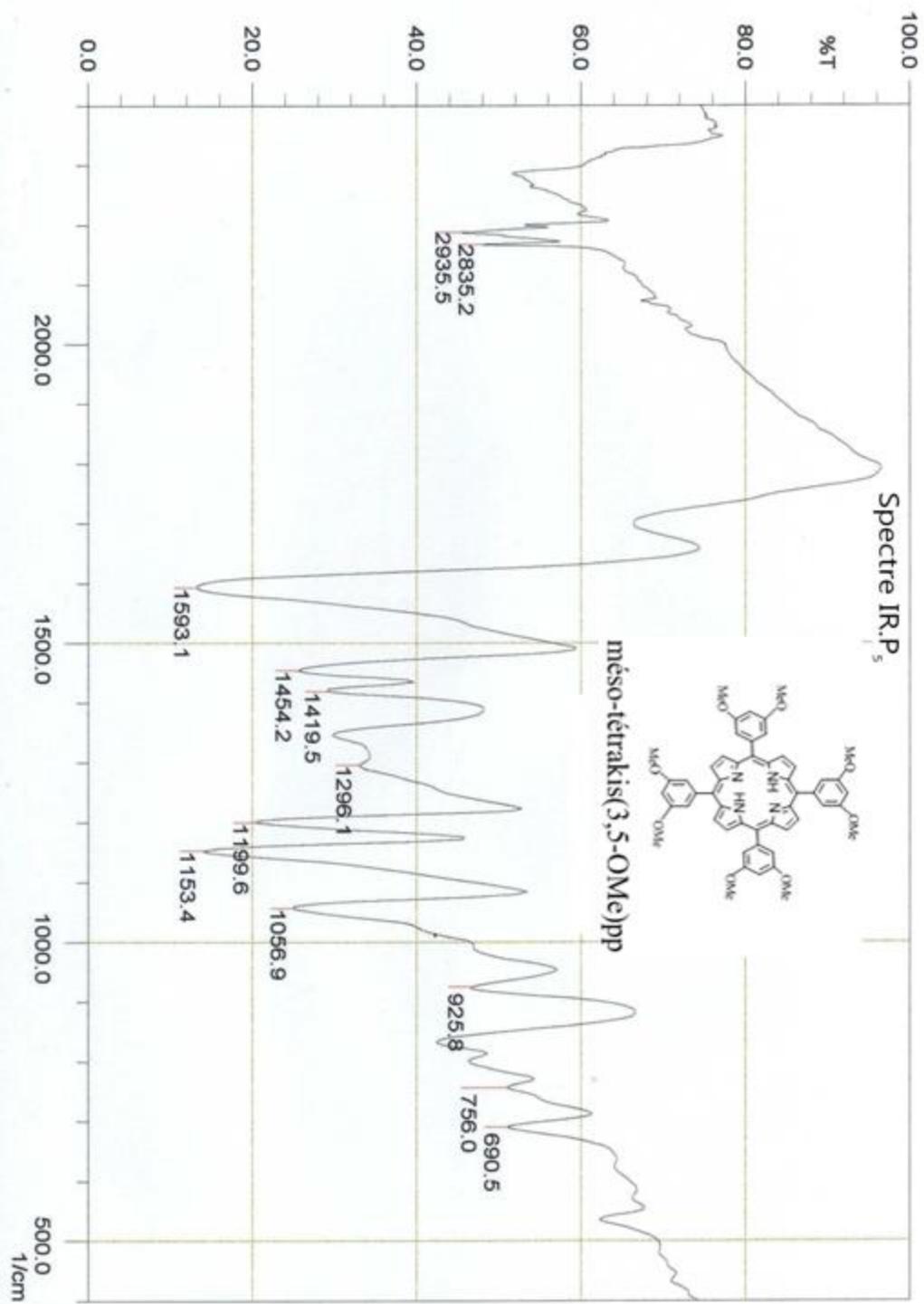
15:07 4/06 '09

1000.0NM 0.009A

ANNEXE II
SPECTRE INFRAROUGE







SUMMARY

In this work, we have carried out the synthesis and characterization of the porphyrins type H_2TPP , the substituted of the aldehyde aromatic is : 4- CH_3 ; 3- NO_2 ; 2- Cl ; 2- OMe ; 3,4-methylene ; 2,6- Cl ; 2,4- Cl ; 3,5- OMe , these porphyrins were obtained by mixing the benzaldehyde with the pyrrole, mixed propionic acid, we have carried out the synthesis of the cobalt (II) porphyrins these complexes have been used as catalysts for oxydation reaction of the phenole by molecular oxygen.

Characterization of these porphyrins and cobalt complexe porphyrin was carried out, by the spectroscopic methods such as UV-visible infrared spectroscopic IR and by RMN H^1 and carbon 13.

We also speak on the subject wich is very important and is a method of chemical treatment or the so-called (PDT) dynamic phototherapy and the most important composed, consisting mainly of porphyrins or what is known as photo-sensibilisator, and is also classified as three types : type I, II and after the third wich is the important in this moment and used in treatment of many cancers such as cancers of Lung, breast, brain and skin cancer.

Key words :

Porphyrins, métallo-porphyrins complexes, oxydation, cancer.