

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté des Sciences et Techniques
École doctorale Sciences pour l'environnement ED n°523
Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles

Thèse N° 82-2013

THÈSE

Pour l'obtention du grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LIMOGES
Mention "Chimie Appliquée"

Présentée par

Ahmad JIBLAOUI

***Synthèse et caractérisations de
nouveaux photosensibilisateurs à
absorption bi-photonique en vue de
leurs applications en thérapie
photodynamique***

Sous la direction du Professeur Vincent SOL et du Docteur Stéphanie LEROY-LHEZ

Soutenue publiquement le 19 décembre 2013 devant la commission d'examen

Rapporteurs :

M. Gilles LEMERCIER, *Professeur*, Université de Reims Champagne-Ardenne

M. Jean-Pierre SOUCHARD, *Professeur*, Université Paul Sabatier-Toulouse III

Examineurs :

Mme Christine BAUDEQUIN, *Maître de conférences-HDR*, Université de Rouen

M. Pierre KRAUSZ, *Professeur*, Université de Limoges

Mme Stéphanie LEROY-LHEZ, *Maître de conférences-HDR*, Université de Limoges

M. Vincent SOL, *Professeur*, Université de Limoges

A ma mère

A mon père

A mon frère

A mes deux soeurs

A ma chérie

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le professeur Pierre KRAUSZ, ancien directeur du Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles, de m'avoir offert l'opportunité de développer un projet aussi bien innovant que passionnant. Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance, professeur KRAUSZ, pour votre détermination à défendre les droits de vos étudiants, vos critiques envers ce travail, votre soutien et m'avoir permis de présenter mes travaux lors de différents congrès.

Au directeur du Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles, mon directeur de thèse, le professeur Vincent SOL, je tiens à exprimer ma gratitude pour la formation scientifique et humaine qu'il m'a dispensé. Même avec vos occupations quotidiennes en tant que directeur du laboratoire, vous étiez toujours présent avec vos précieux conseils scientifiques et professionnels. Je voudrais vous exprimer, Vincent, toute ma reconnaissance de m'avoir communiqué votre savoir-faire. Vos compétences scientifiques, votre rigueur et disponibilité m'ont permis de mener à bien cette thèse. Je voudrais également vous remercier de m'avoir permis de présenter mes travaux lors de différents congrès et pour tous les conseils pédagogiques que vous m'avez donnés, me permettant d'aborder mes activités d'enseignement avec beaucoup plus d'assurance.

Je tiens à remercier mon encadrante, le docteur Stéphanie LEROY-LHEZ de m'avoir initié au monde de la chimie photo-physique et de m'avoir transmis son savoir-faire en matière de chimie organique. De plus, cette thèse n'aurait pas le même poids sans les études de propriétés photo-physiques présentées ultérieurement. Je voudrais également vous remercier, Stéphanie, pour votre disponibilité et votre rigueur scientifique. Vos remarques toujours pertinentes m'ont permis de faire évoluer les travaux et de repartir de l'avant dans les moments difficiles.

J'adresse mes sincères remerciements à Monsieur Robert GRANET pour sa présence et son soutien quotidien qui m'ont toujours aidé à franchir les obstacles. Grâce à votre riche culture scientifique et générale, Robert, ainsi qu'à votre gentillesse et votre sens de l'écoute les discussions de paillasse et de pause café sont devenues incomparables.

J'adresse mes profonds remerciements au docteur Vincent CHALEIX pour sa disponibilité et pour m'avoir communiqué son savoir-faire. Les nombreux conseils que vous m'avez donné, Vincent, au cours des longues discussions ont toujours été essentiels et précieux pour ma culture scientifique et la continuité de ma thèse. Je tiens à vous remercier également pour votre soutien quotidien et vos conseils pédagogiques.

Je remercie également tous les membres permanents du laboratoire pour leur amabilité et leur gentillesse. En espérant n'oublier personne, docteur Tan SOTHEA OUK pour sa gentillesse et pour m'avoir offert un stage en microbiologie, professeur Vincent GLOAGUEN et professeur Rachida ZERROUKI pour leur bonne humeur, Dorothée MOINE pour ses conseils pédagogiques et sa gentillesse, Michèle CONSTANTIN pour sa disponibilité en tant que "préparatrice de commande" et notre chère Sylvie LAVAL pour le « bordel » administratif.

Ce travail a été réalisé en collaboration avec l'équipe du professeur Yvan RAMONDENC de l'IRCOF de Rouen et l'équipe photonique de XLIM dirigé par le professeur Frédéric LOURADOUR. Je tiens à les remercier respectivement de m'avoir fourni les précurseurs aminés et d'avoir réalisé les caractérisations d'absorption à deux photons.

Je suis très honoré de la présence au titre de rapporteur du professeur Gilles LEMERCIER et du professeur Jean-Pierre SOUCHARD. Je les remercie d'avoir accepté de juger ce travail. J'exprime également mes remerciements au docteur Christine baudequin pour l'honneur qu'elle m'a fait d'examiner ce travail.

Je remercie la France qui m'a donné la chance d'avoir une formation scientifique si complète et solide. Je remercie plus particulièrement le Conseil Régional du Limousin pour le financement de ces trois années de thèse, me permettant de travailler dans des conditions optimales.

J'ajoute mes remerciements aux jeunes docteurs ; Julien sans qui ma dernière année de thèse ne se déroulait pas de la même façon. J'ai toujours apprécié, Julien, tes motivations et ton soutien ; Jean-Pierre pour son encadrement les six premiers mois, sa disponibilité et son sens de l'écoute ; Nico pour son sens de l'écoute et ses ambitions qui m'ont toujours motivé à aller plus loin ; Cédric pour sa gentillesse et sa bonne humeur ; Cyril pour son accueil quand

je suis arrivé au bureau et son côté humain ; Ainsi qu'à tous les anciens thésards Benjamin, Pierre-Antoine, Pierre-Henri....

Je remercie également les futurs docteurs, Shihong et Mac-Arthur la relève porphyrique pour les longues discussions et leur soutien quotidien ; Manu RENAULT et ses réflexions ; Anaïs et son organisation ; Jean Kérim, Olivier, Manu et Benjamin ainsi que tous les thésards pour la bonne ambiance.

Je tiens également à remercier les anciens étudiants du laboratoire et plus particulièrement : Valentin pour son amitié, son sens de l'écoute et ses motivations ; mes anciens stagiaires Emmanuelle et Nicolas pour la confiance qu'ils m'ont donné et le bon déroulement de leurs travaux.

J'adresse aussi mes profonds remerciements à mes profs de lycée et plus particulièrement à Messieurs Karim, Ahmad, Tarek, Fathi et Bilal pour m'avoir transmis leurs valeurs morales et savoir-faire scientifique.

Je remercie également tous mes amis d'enfance pour leur soutien. Merci aux Ahmad, Rawad, Bob, Mokbel, Sarah, Nathalie, Ahmad....

Mes parents, vous avez toujours cru en moi. C'est grâce à vous que j'ai pu arriver jusque là, je vous remercie de tout mon cœur. Maman, je sais que tous les beaux mots du monde ne vont pas décrire ma gratitude et reconnaissance. MERCI pour tous ce que tu as fait pour moi, JE T'AIME. J'associe aussi mes profonds remerciements à tous les membres de ma famille qui m'ont toujours soutenu, mes grands-parents, mes oncles et tantes, mes cousins et cousines sans oublier mes nièces et neveux. Merci à tous.

Je tiens, enfin, à remercier une personne chère à mon cœur. Akila, merci pour ta patience et ton soutien ces derniers mois.

Table des matières

Table de matières

INTRODUCTION GENERALE.....	1
CHAPITRE I ETAT DE L'ART LES PORPHYRINES – LA THERAPIE PHOTODYNAMIQUE – L'OPTIQUE NON LINEAIRE.....	3
1- LES PORPHYRINES	5
1-1- Généralités.....	5
1-2- Caractérisations des porphyrines	8
1-2-1- Propriétés photophysiques	8
1-2-2- Résonance magnétique nucléaire	11
1-2-2-1- Spectroscopie RMN du proton	11
1-2-2-2- Spectroscopie RMN du carbone	13
1-2-3- Spectrométrie de masse MALDI et ESI.....	13
1-3- Méthodes de synthèse.....	14
1-3-1- Synthèse de meso-porphyrines	14
1-3-1-1- Condensation du pyrrole sur des aldéhydes	14
1-3-1-2- Condensation de dipyrrométhane sur des aldéhydes.....	18
1-3-2- Synthèse de porphyrines β -substituées	20
1-3-2-1- À partir d'unités monopyrroliques	20
1-3-2-2- À partir d'unités di et tripyrroliques	21
1-3-2-3- À partir d'unités tétrapyrroliques.....	22
1-3-3- Obtention de porphyrines à partir de pigments animaux ou végétaux.....	23
1-3-3-1- Pigments d'origine animale.....	23
1-3-3-2- Pigments d'origine végétale.....	24
1-4- Applications	24
1-4-1- Oxydations thermiques catalysées par les metalloporphyrines	25
1-4-2- Époxydation d'oléfines	26
1-4-3- Hydroxylation d'alcanes.....	26
2- LA PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE DES CANCERS	28
2-1- Historique	28
2-2- Principe.....	29
2-3- Le processus photochimique.....	30
2-4- Les photosensibilisateurs utilisés en PDT.....	31
2-5- Limitation de la PDT.....	34
3- ABSORPTION A DEUX PHOTONS	34
3-1- Introduction :	34
3-1-1- Principes de l'optique non linéaire :	35
3-1-2- Réponse des matériaux à l'excitation optique :	35
3-1-3- Classification des effets non linéaires :	36
3-1-3-1- Premier ordre ($\chi^{(1)}$)	36
3-1-3-2- Second ordre ($\chi^{(2)}$)	37
3-1-3-3- Troisième ordre $\chi^{(3)}$	37
3-2- Absorption à deux photons :	37
3-2-1- Principe.....	37
3-2-2- Evaluation de la capacité d'absorption à deux photons des chromophores:	39
3-2-3- « Design » des molécules bi-photoniques :	39
3-2-3-1- Les chromophores à géométries linéaires, dipolaires et quadripolaires :	40
3-2-3-1-1- Choix des groupements terminaux.....	41
3-2-3-1-2- Propriétés du cœur central des chromophores quadripolaire	43
3-2-3-1-3- Taille du système π -conjugué	43
3-2-3-2- Les chromophores à géométrie octupolaire :	44
3-3- Ingénierie des porphyrines à deux photons :	45
3-3-1- Multiporphyrines meso-meso liées :	45
3-3-1-1- Réduction de l'angle dièdre par des liaisons covalentes avec des chaînes alkyles :	46
3-3-1-2- Réduction de l'angle dièdre par chélation avec une chaîne aminée :	47
3-3-1-3- Multimère de porphyrines triplement lié :	47
3-3-1-4- Multimère de porphyrines liées par des ponts éthyne ou butadiyne :	48
3-3-2- Porphyrine de types Push-Pull (D-π-A) à conjugaison étendue :	50

3-3-2-1- Porphyrine reliée à des groupements attracteurs et/ou donneurs de type azulène par des liaisons simples :	50
3-3-2-2- Porphyrine reliée à des groupements attracteurs et/ou donneurs de type azulène par des liaisons π :	51
3-4- Applications :	51
3-4-1- Photoactivation à deux photons :	52
3-4-2- Microscopie de fluorescence à deux photons :	53
3-4-3- Thérapie photodynamique à deux photons :	54
4- BUT DU TRAVAIL :	56

CHAPITRE II SYNTHÈSES ET CARACTÉRISATIONS DE PHOTOSENSIBILISATEURS A CONJUGAISON ÉTENDUE.59

1- INTRODUCTION:	61
2- STRATÉGIE DE SYNTHÈSE :	63
3- SYNTHÈSE DE LA TRIMÉSITYLPORPHYRINE BASE LIBRE (3) ET MÉTALLÉE (3Zn) :	65
3-1- Synthèse des dipyrrométhanes (1) et (2) :	65
3-2- Synthèse de la 5,10,15-trimésitylporphyrine (3) :	66
3-3- Synthèse de la Zn(II) 5,10,15-trimésitylporphyrine (3zn) :	67
4- SYNTHÈSE DES PRECURSEURS PORPHYRIQUES HALOGENES (4, 5) ET ACÉTYLÉNIQUE (6) :	68
4-1- Bromation de la Zn(II) 5,10,15-trimésitylporphyrine (3zn) :	68
4-2- Synthèse de la porphyrine iodée et métallée (5) et du dimère (19) :	68
4-3- Synthèse de la porphyrine acétylénique (6) :	70
5- CARACTÉRISATIONS :	71
5-1- RMN du proton :	71
5-2- Spectrométrie de masse :	75
5-3- Spectroscopie d'absorption UV-Visible :	76
6- SYNTHÈSE DU DIMÉTHYL 5-(TRIMÉTHYLSILÉTHYNYL)ISOPHTHALATE (8) :	77
6-1- Méthylation de l'acide 5-bromoisophtalique :	77
6-2- Synthèse du synthon (8) :	78
7- SYNTHÈSES DE PHOTOSENSIBILISATEURS A CONJUGAISON ÉTENDUE PAR COUPLAGE DE SONOGASHIRA :	79
7-1- Mécanisme de la réaction de couplage de Sonogashira :	79
7-2- Synthèses de photosensibilisateurs à conjugaison étendue par couplage de Sonogashira :	80
7-2-1- Stratégie 1 : couplage de la porphyrine iodée (5) avec des aryles portants des alcynes vrais :	81
7-2-1-1- Synthèse du composé 9 :	81
7-2-1-2- Synthèse du composé 10zn :	82
7-2-1-3- Tentative de Synthèse du composé 11 par la stratégie 1 :	83
7-2-1-4- Bilan du couplage de Sonogashira à partir de la porphyrine iodée 5 :	83
7-2-2- Stratégie 2 : couplage de la porphyrine acétylénique 6 avec des aryles halogénés.	84
7-2-2-1- Couplage de la porphyrine 6 avec la tris(4-iodophenyl)amine:	84
7-2-2-2- Synthèse du composé 15zn par couplage de la porphyrine acétylénique 6 avec la 4,6-diidopyrimidine :	86
7-2-2-3- Fixation du diméthyle isophtalate acétylénique 8 sur le composé 15zn :	87
7-2-2-4- Démétallation des composés 10zn , 15zn , 16zn et 17zn :	87
7-2-2-5- Bilan du couplage de Sonogashira par la stratégie 2 :	88
7-2-3- Stratégie 3 : Couplage de la porphyrine acétylénique 6 avec des groupements aryles iodés en utilisant le Pd(II) en présence de TBAF.	88
7-2-3-1- Synthèse du dimère 18 :	89
7-2-3-2- Synthèse du composé 11 selon la stratégie 3 :	91
8- CARACTÉRISATIONS :	92
8-1- Caractérisations des porphyrines portant des diazines 9 , 10 , 10zn , 15 , 15zn , 16 , 16zn , 17 et 17zn :	92
8-1-1- RMN ¹ H :	92
8-1-2- Spectrométrie de masse :	99
8-1-3- Spectroscopie d'absorption UV-Visible :	100
8-1-4- Spectroscopie d'émission de fluorescence:	103
8-1-5- Formation d'oxygène singulet :	105
8-2- Caractérisation des composés 11 , 12 , 13 , 14 , 18 et 19 .	107
8-2-1- RMN ¹ H :	107
8-2-2- Spectrométrie de masse :	112
8-2-3- Spectroscopie d'absorption UV-Visible :	113
8-2-4- Spectroscopie d'émission de fluorescence:	114

9- CONCLUSIONS	116
CHAPITRE III SYNTHÈSES ET CARACTÉRISATIONS DE PHOTOSENSIBILISATEURS A CONJUGAISON ÉTENDUE, VECTORISÉS PAR DES AGENTS POLYAMINES DE TYPE SPERMIDINE OU SPERMINE.....	119
1- INTRODUCTION	121
2- STRATÉGIE DE SYNTHÈSE	121
3- RAPPEL : ZN(II) 5-TRIMETHYLSILYLETHYNYL-10,15,20-TRIMESITYLPORPHYRINE 6.....	125
4- SYNTHÈSE DE LA PORPHYRINE TRANS ACÉTYLÉNIQUE 24 :	125
4-1- <i>Méallation de la porphyrine 21</i> :	126
4-2- <i>Bromation de la porphyrine 22</i> :	126
4-3- <i>Synthèse de la porphyrine trans acétylénique 24</i> :	127
5- CARACTÉRISATIONS DES COMPOSÉS 21, 22, 23 ET 24.....	127
5-1- <i>RMN ¹H</i> :	127
5-2- <i>Spectrométrie de masse</i>	131
5-3- <i>Spectroscopie d'absorption UV-Visible</i> :	131
6- FIXATION DE DIMETHYL 5-BROMO-ISOPHTHALATE PAR COUPLAGE DE SONOGASHIRA :	132
6-1- <i>Synthèse du composé 25</i> :	132
6-2- <i>Synthèse du composé 26</i> :	133
7- DEPROTECTION DES FONCTIONS ESTERS DES COMPOSÉS 25 ET 26 :	134
7-1- <i>Saponification de la porphyrine 25</i> :	134
7-2- <i>Saponification des fonctions esters méthyliques de la porphyrine trans 26</i> :	134
8- CARACTÉRISATIONS DES COMPOSÉS 25, 26, 27 ET 28 :	135
8-1- <i>RMN ¹H</i> :	135
8-2- <i>Spectrométrie de masse</i>	138
8-3- <i>Spectroscopie d'absorption UV-Visible</i> :	138
9- POYLAMINES.....	139
9-1- <i>Synthèse des précurseurs polyaminés 33 et 34</i>	140
9-1-1- <i>Synthèse de la spermidineBoc2 29 et de la spermineBoc3 30</i>	140
9-1-2- <i>Fixation du N-(4-bromobutyl)phtalimide sur 29 et 30</i> :	141
9-1-3- <i>Déprotection du groupement phtalimide des composés 31 et 32</i> :	142
10- RÉACTION D'AMIDATION	143
10-1- <i>Synthèse des composés 35 et 36</i> :	143
10-2- <i>Synthèse des composés 37 et 38</i> :	144
11- CARACTÉRISATIONS :	145
11-1- <i>RMN ¹H</i>	145
11-2- <i>Spectroscopie d'absorption UV-Visible</i> :	147
12- CONCLUSION.....	148
CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES.....	151
CHAPITRE IV PARTIE EXPÉRIMENTALE	153
1- SOLVANTS ET RÉACTIFS	155
2- CHROMATOGRAPHIE	155
2-1- <i>Chromatographie analytique</i>	155
2-2- <i>Chromatographie préparative</i>	155
3- ANALYSES PHYSICO-CHIMIQUES	156
3-1- <i>Spectroscopie UV-Visible</i>	156
3-2- <i>Spectroscopie de fluorescence</i>	156
3-3- <i>Déplacement de Stokes</i> :	157
3-4- <i>Spectroscopie Infra-rouge</i>	157
3-5- <i>Température de fusion</i>	157
3-6- <i>Résonance magnétique nucléaire</i>	157
3-7- <i>Spectrométrie de masse</i>	157
3-8- <i>Production de l'oxygène singulet</i>	158
4- SYNTHÈSE.....	161
LISTE DES PRODUITS SYNTHÉTISÉS	205

Liste des abréviations

Liste des abréviations

A : absorbance

ADP : absorption à deux photons

ADN : acide désoxyribonucléique

Boc : tert-butyloxycarbonyle

Boc-ON : 2-(tert-butyloxycarbonyloxyimino)-2-phénylacétonitrile

CCM : chromatographie sur couche mince

cf : confer

CIS : conversion intersystème

COBRA : chimie organique et bioorganique : réactivité et analyse

D : groupement électro-donneur

d : doublet (RMN ^1H)

DAPI : 4',6-diamidino-2-phénylindole

DCC : *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide

DCM : dichlorométhane

dd : double doublet (RMN ^1H)

DHE : dihématoporphyrine

DIPEA : diisopropyléthylamine

DMA : 9,10-diméthylanthracène

DMF : diméthylformamide

DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge

DO : densité optique

E : énergie

éq. : équivalent

Exc. : excitation

ESI : ionisation par électrospray

Fluo. : fluorescence

fs : femtoseconde

GM : Göppert-Mayer

h : heure

Hp : hématorporphyrine

HpD : hématorporphyrine dérivé

HPLC : chromatographie en phase liquide à haute performance

H₂TPP : 5,10,15,20-tétraphénylporphyrine

IR : infrarouge

IRCOF : Institut de Recherche en Chimie Organique Fine

J : constante de couplage

LCSN : Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles

m : multiplet (RMN ¹H)

m/z : rapport masse sur charge

MALDI : désorption-ionisation laser assisté par matrice

min : minute

M.O. : micro-ondes

N : indice de réfraction

NBS : *N*-Bromosuccimide

NHS : *N*-hydroxysuccinimide

PACT : photochimiothérapie antibactérienne

PDT : photothérapie dynamique

P : polarisabilité

Porph : porphyrine

ppm : partie par million

PS : photosensibilisateur

quint : quintuplet (RMN ^1H)

R_f : rapport frontal

Rdt : rendement

RMN : résonance magnétique nucléaire

S : surface

s : singulet (RMN ^1H)

s_{él} : singulet élargi (RMN ^1H)

SM : spectrométrie de masse

S_n : état excité

S₀ : état fondamental

t : triplet (RMN ^1H)

T₁ : état triplet

T_f : température de fusion

TBAF : fluorure de tétrabutylammonium

TEA : triéthylamine

TFA : acide trifluoroacétique

THF : tétrahydrofurane

THPC : tétra-(*meta*-hydroxyphényl)chlorine

TMS : tétraméthylsilane

TMSA : triméthylsilylacétylène

TOF : temps de vol

UV : ultraviolet

W : watt

¹O₂ : oxygène singulet

δ : section efficace

Δ : différence

Δν : déplacement de Stokes

ε : coefficient d'absorption molaire

θ : angle dièdre

λ : longueur d'onde

χ : susceptibilité

σ : coefficient de Hammett

Φ_f : rendement quantique de fluorescence

Φ_{Δrel} : rendement quantique relatif d'oxygène singulet.

Introduction générale

Introduction générale

Les porphyrines sont des macrocycles tétrapyrroliques conjugués qui constituent une classe très importante de composés colorés. Elles sont présentes dans tous les milieux vivants comme dans le règne animal où elles jouent un rôle dans les processus de transport et de stockage de l'oxygène grâce à l'hémoglobine et la myoglobine, et dans les réactions d'oxydation des substrats dans les cytochromes. On les retrouve également dans le règne végétal, les cyanobactéries et les algues où ce type de macrocycles participe à la photosynthèse par l'intermédiaire des chlorophylles.

En raison de leur vaste domaine d'applications, le développement de nouvelles stratégies de synthèse et de nouveaux dérivés de ces composés n'a cessé de croître ces dernières années. En effet, ils se sont avérés efficaces pour des nombreuses applications. On peut par exemple citer l'élaboration de modèles d'hémoprotéines, mimant l'aptitude des enzymes pour la reconnaissance ou la catalyse. De même, certaines porphyrines d'origine synthétique ou naturelle se sont révélées être particulièrement efficaces en tant que catalyseurs régiosélectifs, ou mêmes stéréosélectifs, d'époxydation et d'hydroxylation, en tant qu'agents de photodécomposition de l'eau ou encore en tant que matériaux pour l'optoélectronique. La photothérapie dynamique (PDT), technique en plein développement, est un autre domaine d'application de ces structures hétérocycliques. Elle a été développée dans les années 1970, et de nos jours, elle est utilisée dans le traitement de nombreuses pathologies, comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), les myopies pathologiques, la désinfection des bactéries multi résistantes (PACT) et le traitement des cancers.

La PDT repose sur l'irradiation d'un photosensibilisateur, très souvent un cycle tétrapyrrolique tel que les porphyrines, chlorines, phtalocyanines ou bacteriochlorines mais pas nécessairement, en présence d'oxygène, afin de détruire les cellules tumorales. En France, deux photosensibilisateurs sont actuellement commercialisés pour ce type de thérapie, le Photofrin[®] II (mélange de porphyrines naturelles) et le Foscan[®] (porphyrine d'origine synthétique) et certains comme le Tookad[®] Soluble font l'objet d'essais cliniques pour le traitement du cancer de la prostate. Cependant, le manque de sélectivité de ces molécules vis-à-vis des tumeurs et la faible pénétration de la lumière excitatrice dans les tissus biologiques (la fenêtre biologique est située dans le proche IR or la longueur d'onde d'excitation de ces photosensibilisateurs est située dans le visible) limitent son application à des cancers

superficiels tels que les cancers cutanés. A l'heure actuelle, la recherche s'oriente donc vers le développement de molécules tétrapyrroliques non seulement vectorisées mais également capables d'être photo-activées à plus grandes longueurs d'onde, soit en modifiant la nature du macrocycle tétrapyrrolique (emploi de chlorines plutôt que de porphyrines par exemple) soit en optimisant leurs propriétés optiques non linéaires. La présence d'agents de vectorisations, tels que les motifs à base de sucres, de stéroïdes, de peptides ou de polyamines, doit permettre une meilleure accumulation du photosensibilisateur dans les tumeurs. Des études antérieures réalisées dans notre laboratoire, ont d'ailleurs montré la bonne efficacité des motifs polyaminés tels que les spermines et les spermidines dans le traitement des cancers par PDT. L'emploi de photosensibilisateurs possédant des propriétés d'absorption à deux photons (ADP) doit permettre, quant à lui, l'utilisation d'une source lumineuse de plus faible énergie mieux adaptée à la fenêtre de pénétration de la lumière dans les tissus biologiques. Des cancers plus profonds devraient ainsi pouvoir être traités par PDT.

Les travaux présentés au cours de ce travail de thèse s'inscrivent dans le cadre d'une collaboration entre le Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles « LCSN », l'Institut de Recherche en Chimie Organique Fine de Rouen « IRCOF » et l'équipe photonique de XLIM et ont pour objectif d'élaborer de nouveaux photosensibilisateurs possédant des propriétés d'absorption à deux photons et utilisables en PDT.

Au cours du premier chapitre, l'état de l'art sur les porphyrines et leur utilisation en thérapie photodynamique sera d'abord exposé, de même que les grands principes de l'optique non linéaire et plus particulièrement de l'absorption bi-photonique.

Dans un second chapitre, nous détaillerons les différentes voies de synthèses utilisées pour l'élaboration de nouveaux photosensibilisateurs « bi-photoniques ». Une étude détaillée de leurs analyses par RMN ^1H et SM (Maldi-TOF) sera également exposée ainsi que leurs propriétés optiques (absorption UV-Visible, émission de fluorescence et production d'oxygène singulet).

Enfin, dans un troisième chapitre, nous présenterons la synthèse et la caractérisation de quatre nouveaux photosensibilisateurs hydrophiles, à conjugaison étendue, vectorisés par des groupements polyaminés de types spermine et spermidine.

Chapitre I

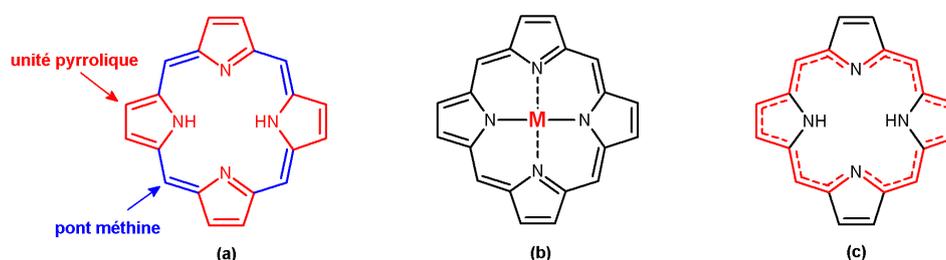
Etat de l'Art

Les porphyrines - La thérapie
photodynamique - L'optique non
linéaire

1 - Les porphyrines

1-1- Généralités

Les macrocycles porphyriniques sont constitués de quatre unités pyrroliques liées entre elles par de ponts méthines. L'aromaticité (18 électrons π) leur confère une stabilité importante et une forte absorption dans le visible. En outre, ces structures hétérocycliques se comportent comme des diacides ou des dibases en raison de la forte labilité des protons internes et peuvent ainsi être métallées par presque tous les métaux. Dans le premier cas, la molécule est dite base "libre", dans le second cas, elle est dite "métallée" (Figure 1).



Dans les années 1930, le chimiste allemand Fischer¹ a proposé pour la première fois un système de nomenclature pour désigner les porphyrines substituées sur les positions β -pyrroliques (Figure 2a et 2b). Les atomes de carbone des positions méthines, aussi appelés "meso", sont numérotés α , β , γ et δ , et les carbones β -pyrroliques sont notés 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 et 8.

La complexité des porphyrines synthétisées augmentant, une numérotation systématique du macrocycle a été adoptée en 1987 afin de simplifier la nomenclature de ces molécules.² Les carbones *meso* 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 et enfin les numéros 21, 22, 23, 24 ont été attribués aux quatre atomes d'azote situés au centre du macrocycle (Figure 2c).

¹ Fischer H., Orth H., *Die Chemie des Pyrrols*, vol. I-III, **1934**.

² Dixon H.B.F., Cornish-Bowden A., Liebecq C., Loening K.L., Moss G.P., Reedijk J., Velick S.F., Venetianer P., Vliegthart J.F.G., *Pure Appl. Chem.*, **1987**, 59, 779-832.

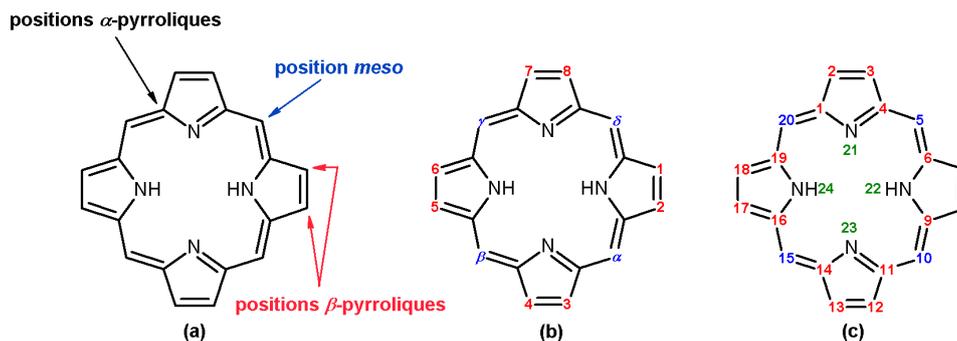


Figure 2. Nomenclature et numérotation des porphyrines. (a) appellation générale ; (b) nomenclature de Fischer ; (c) nomenclature systématique d'une porphyrine.

Le macrocycle porphyrinique, structure de géométrie normalement plane, est flexible et peut adopter dans certains cas des conformations non planes. De telles distorsions peuvent être engendrées par la protonation des deux atomes d'azote non hydrogénés, la présence de groupements volumineux en position *meso*, la substitution des positions β -pyrroliques ou encore par la metallation.³ Ainsi, la présence d'un ion métallique tel que le Ni(II) engendre la distorsion du cycle (Figure 3).

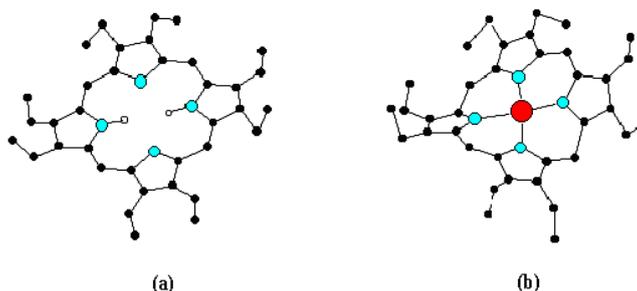


Figure 3. (a) octaéthylporphyrine base libre plane ; (b) octaéthylporphyrine de Nickel non plane.⁴

Les macrocycles tétrapyrroliques sont très largement présents dans les milieux vivants. Ils sont métallés et généralement associés à des protéines. Ces molécules participent à des processus naturels d'oxydoréduction. La Figure 4 présente quelques exemples de tels pigments naturels (porphyrines ou macrocycles dérivés) choisis parmi les plus représentatifs.

³ Jentzen W., Simpson M.C., Hobbs J.D., Song X., Ema T., Nelson N.Y., Medforth C.J., Smith K.M., Veyrat M., Mazzanti M., Ramasseul R., Marchon J-C., Takeuchi T., Goddard W.A., Shelmutt J.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 11085-11097.

⁴ Meyer E.F., *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.*, **1972**, B28, 2162-2167.

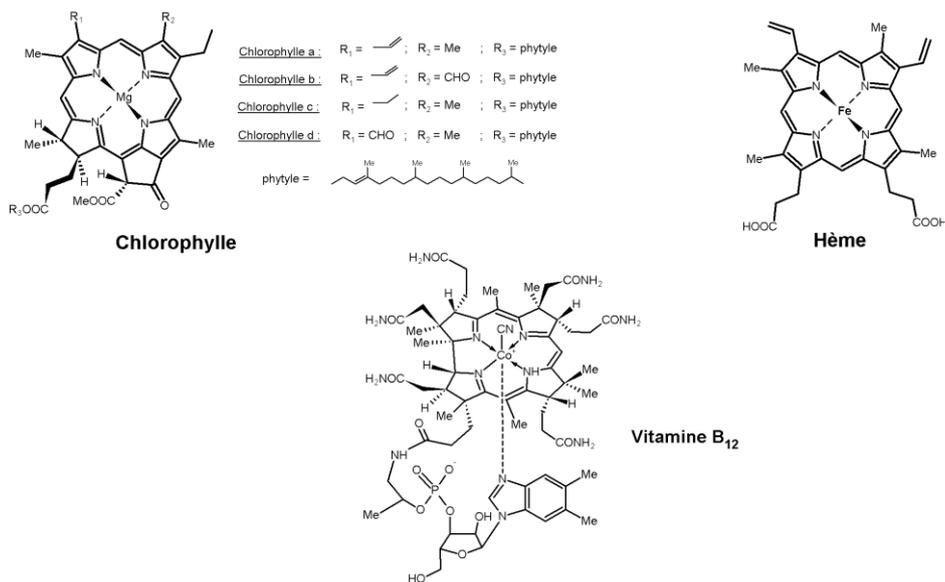


Figure 4. Exemples de macrocycles tétrapyrroliques naturels.

Dans le monde animal, le transport des gaz respiratoires (O_2 , CO_2) est assuré par l'hémoglobine,⁵ protéine dont le groupe prosthétique est une porphyrine, la protoporphyrine IX métallée par du fer (II) qui porte le nom d'hème. La myoglobine, protéine de structure très proche de celle de l'hémoglobine possédant également l'hème comme groupe prosthétique, participe au stockage de l'oxygène dans les tissus musculaires ainsi qu'à son transport vers les mitochondries. Les cytochromes constituent une autre classe de metalloprotéines construites autour d'un noyau héminique. Les cytochromes de la chaîne respiratoire, comme le cytochrome *c* par exemple, jouent le rôle de transporteurs d'électrons lors du processus de respiration cellulaire. Le cytochrome P450, métabolise des composés xénobiotiques (substance possédant des propriétés toxiques) en catalysant leur oxydation ou leur réduction.⁶ Nous pouvons également citer, comme exemple de macrocycles tétrapyrroliques naturels, la vitamine B₁₂ dont la structure est celle d'une corrine métallée par un atome de cobalt pouvant se trouver à divers degrés d'oxydation.

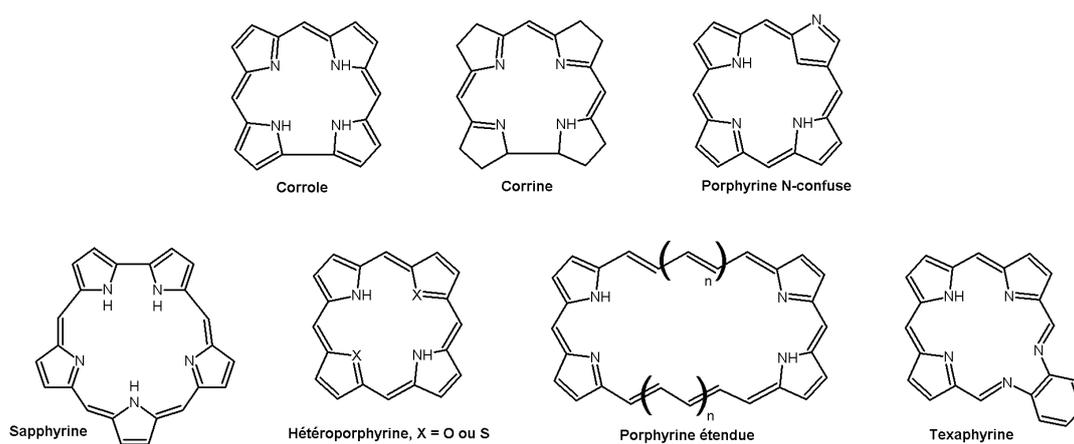
Chez les végétaux, les noyaux porphyriniques et leurs dérivés sont retrouvés dans différentes molécules telle que la chlorophylle, pigment présent dans toutes les plantes vertes. Ce que l'on nomme couramment "chlorophylle" est en réalité un mélange de plusieurs molécules de structures chimiques très proches. On distingue ainsi les chlorophylles a, b, c et d ainsi que quelques dérivés apparentés comme les bactériochlorophylles. Les chlorophylles sont des macrocycles qui, par absorption de photons puis par transfert d'électrons, sont à l'origine de la

⁵ Perutz M., *Pour la science*, **1979**, 16, 71-85.

⁶ Milgrom L.R., *The Colors of Life : An Introduction to the Chemistry of Porphyrins and Related Compounds*, Oxford Univ Press, UK, **1997**, 249-260.

photosynthèse. Ce sont des molécules dont le squelette de base est celui d'un noyau de chlorine possédant une chaîne carbonée à sa périphérie et au centre duquel est complexé un ion magnésium.

Enfin, les analogues de porphyrines appelés également "porphyrinoïdes" sont illustrés sur la Figure 5. Il s'agit de corroles, de corrines, de porphyrines "N-confuse", d'hétéroporphyrines et l'ensemble des macrocycliques apparentés de plus grande taille, certains incluant jusqu'à 16 unités pyrroliques, les hexadécaphyrines.⁷



1-2- Caractérisations des porphyrines

1-2-1- Propriétés photophysiques

Afin d'évoquer leur très forte coloration, les macrocycles tétrapyrroliques ont été nommés "porphyrines", du grec "*porphura*" (pourpre). L'intense coloration des porphyrines provient de leur système fortement conjugué à 18 électrons π . Le spectre UV-visible des porphyrines se compose d'une bande intense ($\epsilon > 10^5 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) entre 390 et 430 nm (proche UV) appelée bande de Soret ou bande B, correspondant à la transition $S_0 \rightarrow S_2$, et de quatre bandes de moindre intensité aux plus grandes longueurs d'ondes (entre 500 et 680 nm) nommées bandes Q et correspondant à la transition $S_0 \rightarrow S_1$ (Figure 6). L'ensemble de ces transitions sont de type π - π^*

⁷ Sessler J.L., Seidel D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 5134-5175.

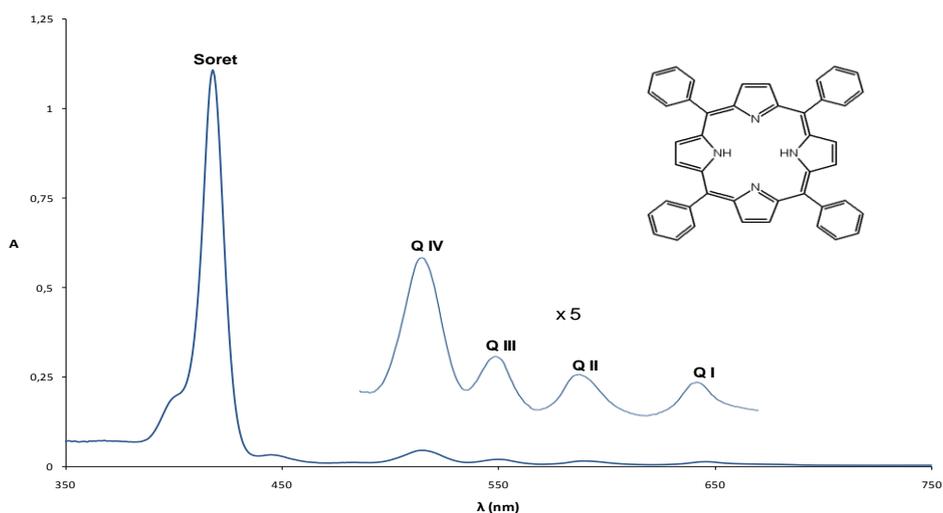


Figure 6. Spectre UV-visible caractéristique d'une porphyrine base "libre" : la H₂TPP (dans CHCl₃).

La région du spectre située dans le domaine du visible, généralement sensible aux variations de structure, renseigne sur la substitution du macrocycle. En effet, les quatre bandes Q, numérotées de I à IV en partant des énergies les plus basses, voient leurs intensités relatives varier notablement en fonction de la nature et de la position des substituants.⁸ Quatre types de spectre se distinguent et sont appelés : *étio*, *rhodo*, *oxorhodo* et *phyllo* (Figure 7).⁹

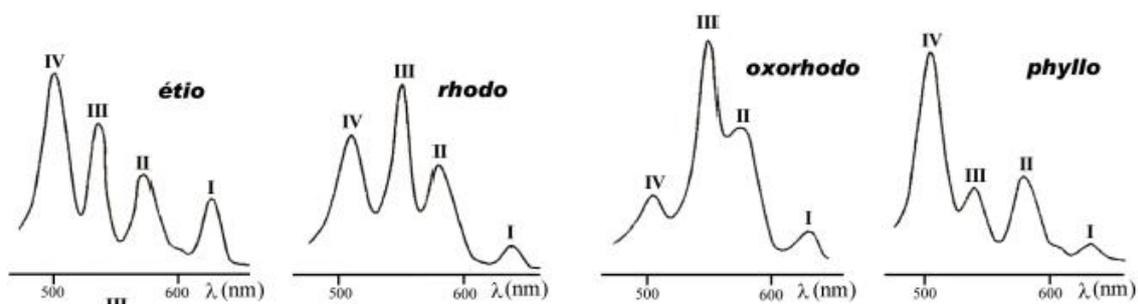


Figure 7. Profil des bandes Q pour les quatre principaux types de spectres.

Le type *étio* est principalement rencontré dans le cas de porphyrines β -substituées par au moins 6 groupements, ou dans le cas de la plupart des *meso*-arylporphyrines. Si ces dernières portent un substituant saturé (par exemple une chaîne alkyle) à la place de l'aryle, elles auront généralement un spectre de type *phyllo*. La présence de groupements riches en électrons π (carbonyl...) en position β -pyrrolique génère un profil de spectre de type *rhodo*, alors que la présence de deux de ces mêmes groupements en position β -pyrrolique sur deux pyrroles opposés conduit plutôt à un spectre de type *oxorhodo*. Dans le cas des porphyrines métallées ou protonées, la présence de la bande de Soret est toujours observée mais les intensités

⁸ Gouterman M., *J. Mol. Spectrosc.*, **1961**, 6, 138-163.

⁹ Smith K.M., *Porphyrins and Metalloporphyrins* Elsevier Amsterdam, **1975**, p 910.

relatives des bandes Q sont fonction de la nature du metal et de son degré d'oxydation. Ces dernières sont nommées α et β en partant des grandes longueurs d'onde (Figure 8).

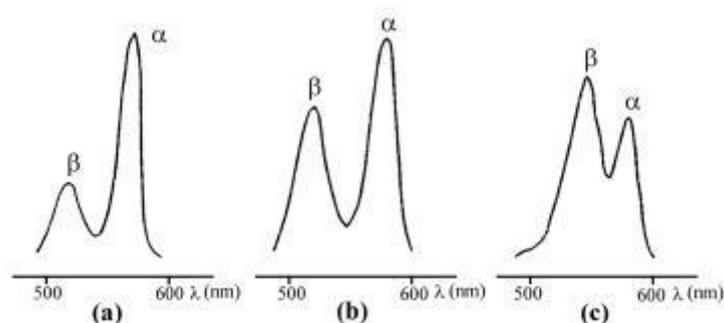


Figure 8. Bandes Q de spectre d'absorption d'octaéthylporphyrines métallées par, (a) Ni(II) ; (b) Pd(II) ; (c) Cd(II).

De plus les porphyrines sont des molécules fluorescentes, caractérisées par deux zones d'émission possibles, dont la première, centrée entre 400 et 500, correspond à la transition $S_2 \rightarrow S_0$, ce qui constitue une violation de la règle empirique de Kasha selon laquelle une émission radiative se produit depuis l'état excité de plus basse énergie (classiquement donc S_1).¹⁰ Toutefois, Zewail *et al.* ont montré par le biais d'une étude par spectroscopie femtoseconde sur la tétraphénylporphyrine base libre¹¹ et métallée par du zinc¹² que l'observation des bandes d'émission $S_2 \rightarrow S_0$, après excitation de la bande de Soret, était rare et délicate. Ainsi, l'excitation des porphyrines conduit, dans la majorité des cas, à l'observation unique d'une émission centrée entre 550 et 800 nm, correspondant à la transition $S_1 \rightarrow S_0$, et caractérisée par des rendements quantiques de fluorescence faibles (le plus souvent $< 0,1$, Figure 9). Cette faible valeur s'explique par l'existence d'autres voies de désexcitation, essentiellement non radiatives, comme le passage à l'état triplet par croisement inter-système (ISC) de S_1 vers T_1 . Ce processus peut même, suivant la structure de la molécule étudiée, être important, le rendement de croisement inter-système Φ_{ISC} de la tétraphénylporphyrine, dans le DMF étant, par exemple, de 0,72.¹³

¹⁰ Turro, N. J. *Modern Molecular Photochemistry*, **1991**, University Science Books, Sausalito.

¹¹ Baskin, J. S., Yu, H.-Z., Zewail, A., *J. Phys. Chem. A*, **2002**, 106, 9837-9844.

¹² Yu, H.-Z., Baskin, J. S., Zewail, A., *J. Phys. Chem. A*, **2002**, 106, 9845-9854.

¹³ Röder, B., Büchner, M., Rückmann, I., Senge, M. O., *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2010**, 9, 1152-1158.

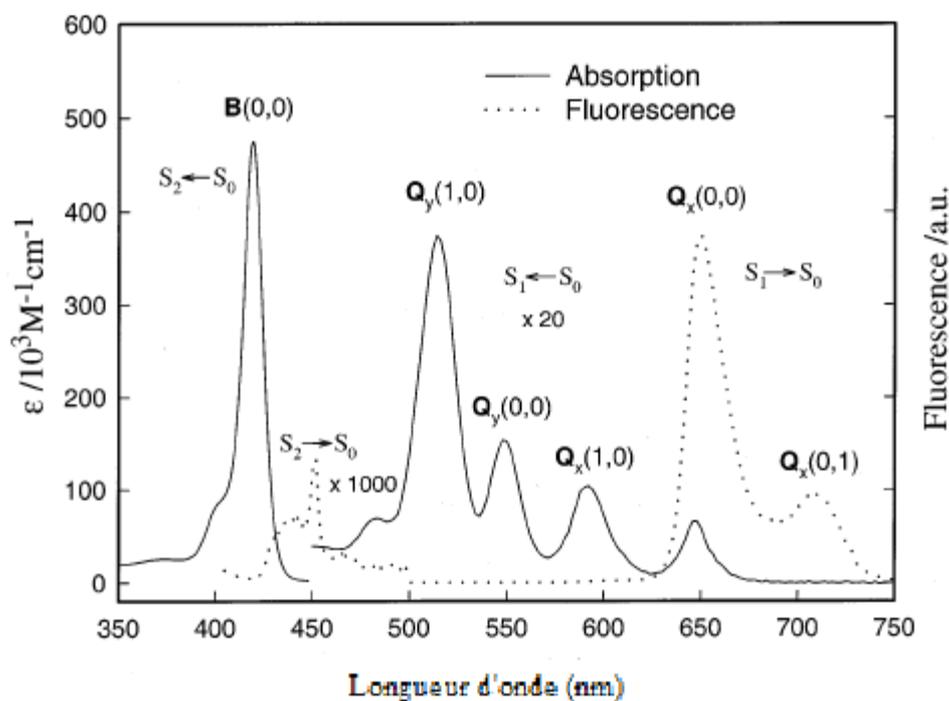


Figure 9. Spectres d'absorption et d'émission de la H₂TPP.¹⁴

1-2-2- Résonance magnétique nucléaire

Depuis les premiers travaux de Becker *et al.*,¹⁵ l'étude de la résonance magnétique nucléaire (RMN) des porphyrines a fait l'objet d'un grand nombre de publications.

1-2-2-1- Spectroscopie RMN du proton

Comme tous les composés aromatiques, les porphyrines possèdent un courant de cycle important affectant ainsi l'ensemble des protons du macrocycle. La résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ¹H) appliquée aux macrocycles porphyriniques fournit des spectres très caractéristiques. En effet, le courant de cycle généré par le champ magnétique (imposé par l'appareil) induit un important cône d'anisotropie magnétique dont l'axe est perpendiculaire au plan du macrocycle (Figure 10). Ainsi, les protons à l'intérieur de ce cône sont blindés alors que les protons situés à l'extérieur, dans le plan de la molécule, sont fortement déblindés. Le spectre RMN est alors étendu sur une large zone de plus de 15 ppm.¹⁶

¹⁴ Baskin J.S., Yu H.-Z., Zewail A., *J. Phys. Chem. A*, **2002**, 106, 9837-9844.

¹⁵ Becker E.D., Bradley R.B., *J. Chem. Phys.*, **1959**, 31, 1413-1414.

¹⁶ Craig J.M., *The Porphyrins Handbook*, vol. 5, Ed. Kadish K.M., Smith K.M., Guillard R., **1999**.

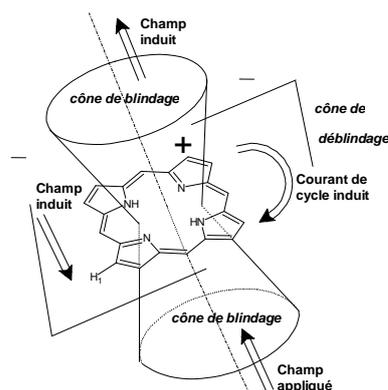


Figure 10. Cône d'anisotropie magnétique d'une porphyrine.

Le spectre RMN ^1H de la porphine (porphyrine sans aucun substituant), est constitué de 3 singulets à -3,76 ; 9,74 et 10,50 ppm. Ces signaux sont attribués respectivement aux protons liés aux atomes d'azote, aux protons des positions β -pyrroliques et aux protons méthine (position *meso*). Puisque ces derniers sont liés à des carbones essentiellement déficients en électrons, ils sont plus déblindés que les protons β -pyrroliques. De plus l'unicité des signaux des protons β -pyrroliques s'explique par la tautomérisation des protons NH internes (Figure 11).

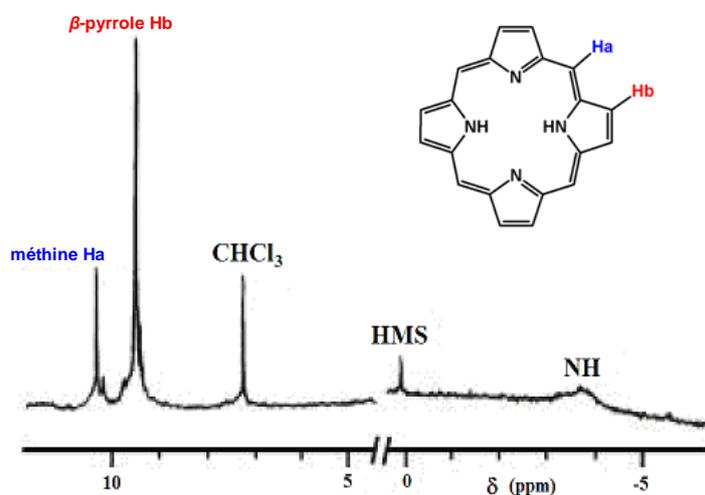


Figure 11. Spectre RMN ^1H de la porphine dans CDCl_3 .

Dans le cas de porphyrines *meso*-substituées, les substituants affectent davantage les déplacements chimiques des protons du macrocycle que dans le cas de porphyrines β -substituées. Il y a un blindage des protons périphériques et un déblindage des protons internes dus à une diminution du courant de cycle. L'introduction d'un métal modifie également sensiblement le spectre. On observe ainsi des variations de déplacements chimiques des

protons périphériques (β -pyrroliques ou *meso*) selon la nature et le degré d'oxydation du métal.

1-2-2-2- Spectroscopie RMN du carbone

Le spectre RMN du carbone (RMN ^{13}C) du macrocycle porphyrinique se compose de trois zones ; les carbones *meso* qui résonnent entre 95 et 120 ppm, les carbones β -pyrroliques vers 130 ppm et les carbones α -pyrroliques 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°C) permet de ralentir la tautomérie et à cette température on observe pour les carbones α -pyrroliques deux pics correspondant chacun à quatre carbones.¹⁷ Notons par ailleurs qu'en RMN ^{13}C , la résonance des noyaux est relativement peu sensible aux courants de cycle.

1-2-3- Spectrométrie de masse MALDI et ESI

Les porphyrines étant très faiblement volatiles, les techniques classiques d'ionisation ne sont généralement pas adaptées. Il est nécessaire d'utiliser les méthodes de désorption directe comme le MALDI (désorption-ionisation laser assisté par matrice) dont le principe est illustré sur la Figure 12.

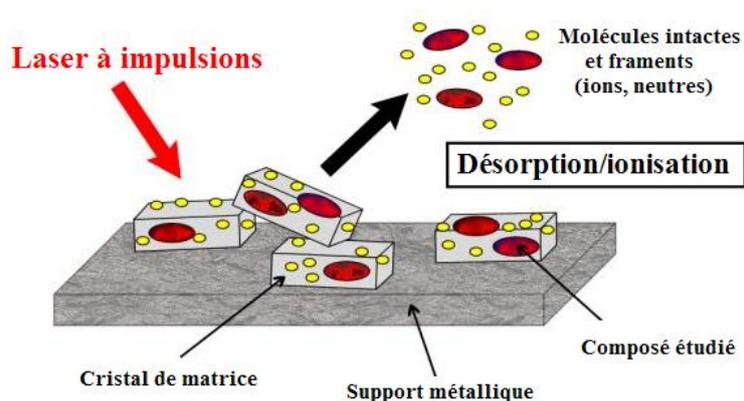


Figure 12. Principe de la technique MALDI.¹⁸

La technique MALDI permet le passage en phase gazeuse de molécules ionisées intactes à hauts poids moléculaires. Le produit à analyser, mélangé à une matrice, est adsorbé sur un

¹⁷ Abraham R.J., Hawkes G.E., Hudson M.F., Smith K.M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1975**, 3, 204-211.

¹⁸ Rusconi F., Schmitter J.M., *Analisis Magazine*, **1998**, 26, 13-17.

support métallique. Le dépôt est ensuite irradié par des impulsions lasers 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 conduisant 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 $[M+Li]^+$, $[M+Na]^+$, $[M+K]^+$. La nature de la matrice est importante. En effet, 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. Même si l'acide α -cyano-4-hydroxycinnamique (HCCA) est une matrice couramment employée pour l'étude des porphyrines, il existe cependant une gamme assez étendue de composés pouvant être utilisés comme matrice en fonction des caractéristiques des porphyrines étudiées.¹⁹

Le mode ESI (ionisation par électrospray) est, lui aussi, utilisé pour de telles structures et permet d'obtenir l'ion moléculaire. L'ionisation par électrospray consiste à introduire une solution d'échantillon 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.

1-3- Méthodes de synthèse

Compte tenu du vaste éventail d'applications des macrocycles tétrapyrroliques, la méthodologie de synthèse de ces structures ou de leurs analogues a connu un grand développement depuis plus d'un demi-siècle. Nous nous proposons dans ce qui suit de faire un bref inventaire de ces méthodes de synthèse.

1-3-1- Synthèse de *meso*-porphyrines

1-3-1-1- Condensation du pyrrole sur des aldéhydes

En 1935, Rothmund²⁰ décrit pour la première fois la synthèse d'une porphyrine symétrique substituée en position *meso*. En faisant réagir, sous atmosphère d'azote, l'éthanal et le pyrrole dans le méthanol à diverses températures, il a obtenu, avec de très faibles rendements, la *meso*-tétraméthylporphyrine. Dans les mêmes conditions opératoires, en

¹⁹ Karas M., Bachmann D., Bahr U., Hillenkamp F., *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes*, **1987**, 78, 53-68.

²⁰ Rothmund P.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1935**, 61, 2912-2915.

utilisant différents aldéhydes, il a synthétisé diverses porphyrines portant comme substituants des groupes propyle, butyle, phényle ou encore 4-méthoxyphényle. En 1941, Rothemund²¹ améliore les très faibles rendements obtenus jusqu'alors. Ainsi, après réaction dans une ampoule scellée, du pyrrole et du benzaldéhyde dans la pyridine à 220°C, il a obtenu la *meso*-tétraphénylporphyrine avec un rendement de l'ordre de 5% (Figure 13).

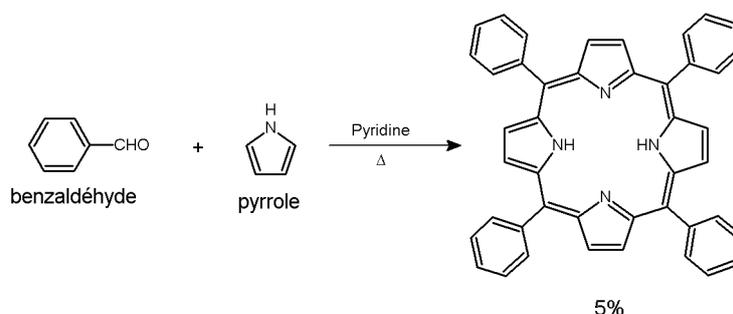


Figure 13. Méthode de Rothemund appliquée à la synthèse de la *meso*-tétraphénylporphyrine.

Calvin et *al.*²² ont montré qu'il était possible dans les mêmes conditions de doubler le rendement en ajoutant au milieu réactionnel de l'acétate de zinc. De cette façon, ils sont parvenus à synthétiser la *meso*-tétraphénylporphyrine métallée avec un rendement de 11%. Ces travaux sont les premiers d'une importante série de publications traitant des effets de la présence de métaux sur ce type de réaction. En 1967, Adler et Longo²³ ont amélioré significativement la synthèse de porphyrines par condensation d'aldéhydes et de pyrrole. En condensant le benzaldéhyde et le pyrrole dans l'acide propionique à reflux dans un réacteur ouvert à l'air libre, ils ont formé la *meso*-tétraphénylporphyrine avec un rendement supérieur à 20%. La méthode d'Adler Longo, grâce à ces conditions de réactions plus douces, a permis d'accéder à un éventail beaucoup plus large de *meso*-porphyrines symétriques. En 1975, Little et *al.*²⁴ ont adapté cette méthode à la synthèse de *meso*-arylporphyrines substituées. Cette méthode dite des "aldéhydes mixtes" consiste à condenser, dans l'acide propionique à reflux, du pyrrole avec deux aldéhydes différents (Figure 14). La stœchiométrie des aldéhydes initiaux permet d'accéder à des porphyrines mono, di ou trisubstituées.

²¹ Rothemund P.J., Menotti A.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, 63, 267-270.

²² Ball R.H., Dorrough G.D., Calvin M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, 68, 2278-2281.

²³ Adler A.D., Longo F.R., Finarelli J.D., Goldmacher J., Assour J., Korsakoff L., *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 476-476.

²⁴ Little R.G., Anton J.A., Loach P.A., Ibers J.A., *J. Heterocycl. Chem.*, **1975**, 12, 343-349.

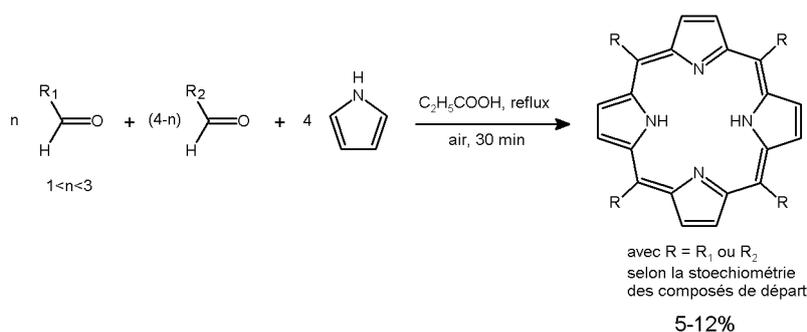


Figure 14. Méthode des aldéhydes mixtes.

En 1985, Gonsalves *et al.*²⁵ ont montré qu'un mélange de pyrrole et d'alkylaldéhyde en présence d'acide trifluoroacétique en quantité catalytique conduisait à un porphyrinogène pouvant être oxydé en *meso*-tétraalkylporphyrine avec un bon rendement. En appliquant cette méthode, Lindsey *et al.*²⁶ ont synthétisé un grand nombre de *meso*-tétraarylporphyrines. Ainsi, en utilisant du dichlorométhane sous courant d'argon et en présence d'acide de Lewis en quantité catalytique, ils ont obtenu, après oxydation par une quinone (2,3-dichloro-5,6-dicyano-*para*-benzoquinone ou DDQ), la tétraphénylporphyrine avec un rendement de 46% (Figure 15).

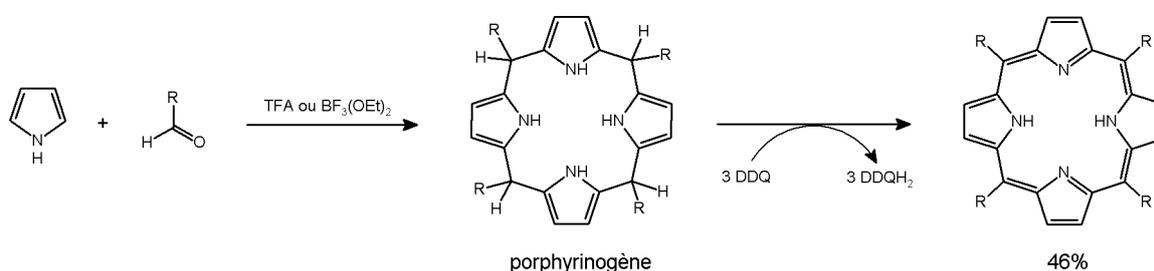


Figure 15. Méthode de Lindsey.

Depuis 1986, un très grand nombre de porphyrines symétriques a pu être synthétisé suivant ce protocole, les conditions douces de la méthode de Lindsey autorisant aussi l'emploi d'aldéhydes thermiquement peu stables. Les rendements optimaux ont été obtenus pour des concentrations en réactifs de l'ordre de 10^{-2} M, c'est à dire en milieu dilué en présence de quantité catalytique d'acide de Lewis (TFA ou $BF_3 \cdot Et_2O$).

²⁵ Gonsalves A.M.A.R., Pereira M.M., *J. Heterocycl. Chem.*, **1985**, 22, 931-933.

²⁶ Lindsey J.S., Hsu H.C., Schreiman I.C., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4969-4970.

Une autre approche de synthèse de la *meso*-tétraphénylporphyrine a été étudiée au sein de notre de laboratoire.²⁷ Basée sur la méthode de Lindsey, ce système original utilisant l'iode, comme catalyseur acide, a la particularité d'employer réactifs et solvants non distillés et, de plus, repose sur une méthode non conventionnelle, l'activation micro-ondes (Figure 16).

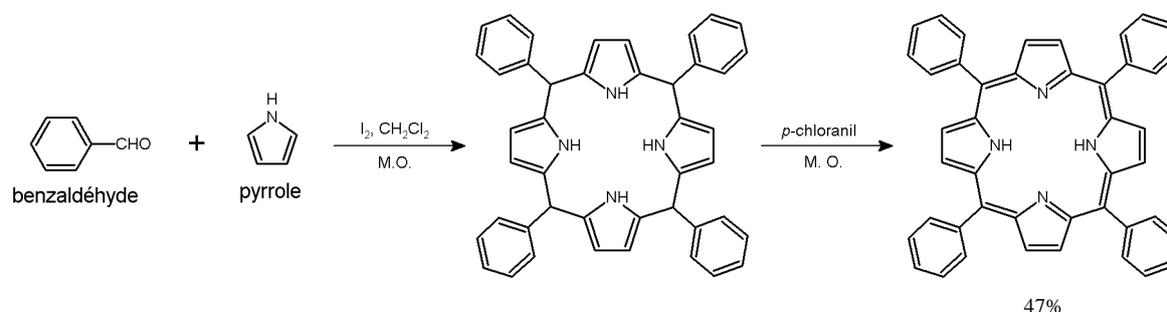


Figure 16. Synthèse de *meso*-tétraphénylporphyrine assistée par micro-ondes.

La condensation du benzaldéhyde et du pyrrole dans le dichlorométhane en présence d'une quantité catalytique d'iode a conduit après seulement 21 minutes d'activation (30°C – 100 W) à un rendement de 47%.

Une dernière méthode de synthèse, en absence de solvant, a fait l'objet de plusieurs travaux. Petit *et al.*²⁸ ont, les premiers, décrit une synthèse de *meso*-tétraphénylporphyrine activé par micro-ondes, en l'absence de solvant, en utilisant, comme catalyseur, de la silice ou de l'argile. Les rendements de ces systèmes ne dépassant pas 7 à 8%, cette méthode n'a pas été développée. Une autre approche développée par Drain *et al.*²⁹ a consisté à faire réagir le pyrrole et l'aldéhyde en phase gazeuse à haute température. Les rendements peuvent atteindre 20% dans certains cas mais la méthode reste limitée aux aldéhydes volatils. La synthèse sans solvant de porphyrines n'a donc que peu évoluée durant ces dix dernières années.

La synthèse des porphyrines à grande échelle nécessitant l'utilisation de solvants et de catalyseurs toxiques pour l'environnement, une méthode alternative a récemment été développée au sein du LCSN. Selon cette approche, les *meso*-tétraarylporphyrines sont obtenues sans solvant, grâce à l'utilisation de charbon actif (prétraité à l'acide nitrique) utilisé comme promoteur acide.³⁰ Cette méthode est transposable à grande échelle car elle est simple à mettre en œuvre, rapide et efficace.

²⁷ (a) Lucas R., Vergnaud J., Teste K., Zerrouki R., Sol V., Krausz P., *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 5537-5539 ; (b) Boëns B., Faugeras P.-A., Vergnaud J., Lucas R., Teste K., Zerrouki R., *Tetrahedron*, **2010**, 66, 1994-1996.

²⁸ Petit A., Loupy A., Maillard P., Momenteau M., *Synth. Commun.*, **1992**, 22, 1137-1142.

²⁹ Drain C. M., Gong X., *Chem. Commun.*, **1997**, 2117-2118.

³⁰ Vignaud Y., Granet R., Krausz P., *J. Porphy. Phtalocya.*, **2006**, 10, 937-941.

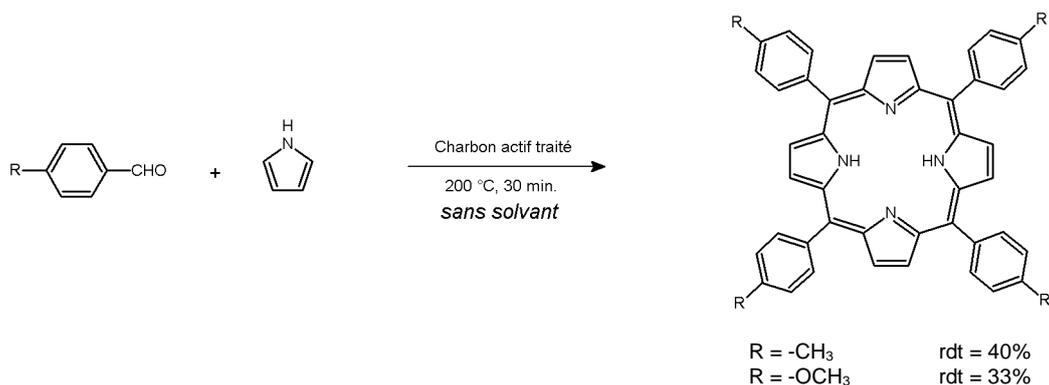


Figure 17. Synthèse sans solvant, catalysée par le charbon actif traité, de tétra-arylporphyrines symétriques.

Les *meso*-porphyrines symétriques comme la tétra-tolyl et la tétra-anisylporphyrine (Figure 17) sont ainsi obtenues avec d'excellents rendements (respectivement 40% et 33%). Des porphyrines monofonctionnelles, portant notamment des substituants glycosylés, ont également été obtenues. Toutefois, quelle que soit l'approche suivie, la préparation des *meso*-porphyrines non symétriques à partir de pyrrole conduit invariablement à la formation d'un mélange de porphyrines, nécessitant un fastidieux travail de purification.

1-3-1-2- Condensation de dipyrrométhane sur des aldéhydes

Au début des années 1960, Woodward et MacDonald³¹ ont synthétisé des *meso*-porphyrines β -substituées par réaction d'un dipyrrométhane non substitué sur les positions 5 et 5' avec un 5,5'-bis-formyldipyrrométhane. La méthode de MacDonald, connue sous le nom de méthode "2 + 2", conduit dans un premier temps à la formation d'un porphyrinogène qui est, dans un second temps, oxydé par l'air (Figure 18).

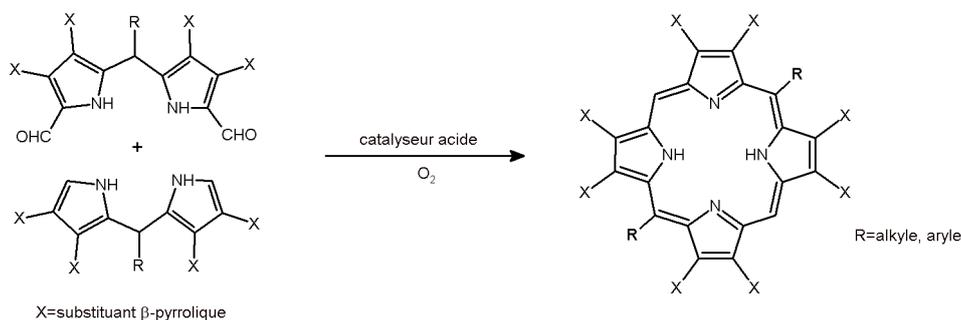


Figure 18. Procédure générale de la méthode de MacDonald.

Les méthodes généralement employées pour la préparation des dipyrrométhanes consistent, par exemple, à faire réagir un aldéhyde aliphatique sur le pyrrole par l'intermédiaire d'un

³¹ (a) Woodward R.B., *Angew. Chem.*, **1960**, 72, 651-662 ; (b) Woodward R.B., *Pure Appl. Chem.*, **1961**, 2, 383-404 ; (c) Arsenault G.P., Bullock E., MacDonald S.F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 4384-4389.

réactif de Grignard.³² Une autre méthode d'obtention de dipyrrométhanés a été mise au point par Vigmond,³³ réalisant la condensation directe du pyrrole sur différents aldéhydes dans un mélange THF/acide acétique. Finalement, Lindsey est parvenu à synthétiser en un pot plusieurs *meso*-dipyrrométhanés,³⁴ l'aldéhyde réagissant avec un excès de pyrrole sous catalyse acide (TFA ou BF₃-Et₂O) à température ambiante.

L'utilisation de dipyrrométhanés a été par la suite très largement étudiée et appliquée à la synthèse de *meso*-porphyrines, plus particulièrement à la synthèse de *meso*-porphyrines *trans*. Ainsi, au cours des dix dernières années, Lindsey a réalisé une étude très détaillée de cette réaction qui conduit généralement à la formation d'un mélange d'isomères *cis/trans*.³⁵ Ce mélange est dû à l'acidolyse de l'intermédiaire réactionnel, puis à la recombinaison des unités libérées.³⁶ Ce processus d'échange, appelé "scrambling", est fréquemment observé lors de la condensation de polypyranes. Son mécanisme est représenté sur la Figure 19.

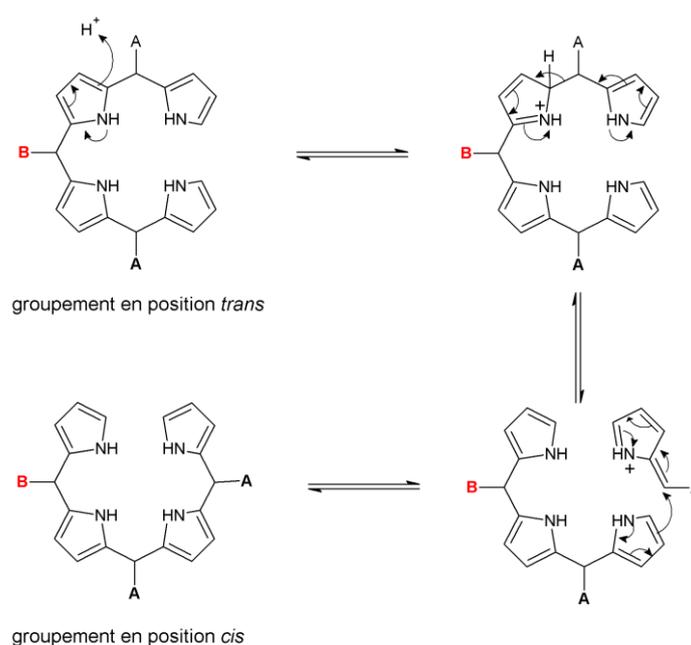


Figure 19. Mécanisme du phénomène de "scrambling".

Lindsey a montré notamment qu'il était possible d'obtenir spécifiquement une *trans*-porphyrine en utilisant des dipyrrométhanés encombrés comme le mésityldipyrrométhane.³⁵ Il a obtenu de cette façon la 5,15-bis(mésityl)-10,20-bis(4-méthylphényl) porphyrine avec un rendement de 48% sans observer la formation de l'isomère *cis* (Figure 20).

³² Casiraghi C., Cornia M., Rassu G., Del Sante C., Spanu P., *Tetrahedron*, **1992**, 48, 5619-5628.

³³ Vigmond S.J., Chang M.C., Kallury K.M.R., Thompson M., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 2455-2458.

³⁴ Lee C.-H., Lindsey J.S., *Tetrahedron*, **1994**, 50, 11427-11440.

³⁵ Littler J.B., Ciringh Y., Lindsey S.J., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 2864-2872.

³⁶ Smith K. M., *Porphyrins and metalloporphyrins*, Ed. Elsevier, **1975**, 29-58.

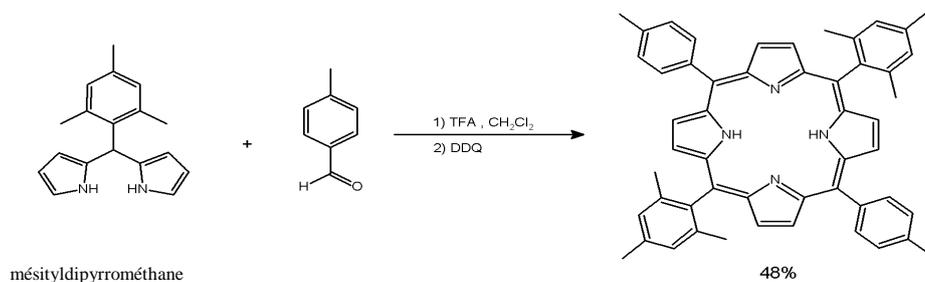


Figure 20. Adaptation de la méthode MacDonald "2+2" à la synthèse de *trans meso*-porphyrines.

1-3-2- Synthèse de porphyrines β -substituées

1-3-2-1- À partir d'unités monopyrroliques

Cette méthode de synthèse repose sur le même principe général que précédemment mais utilise un pyrrole modifié en position β . L'une des principales stratégies de synthèse développée, utilisant des unités monopyrroliques, a été la tétramérisation de pyrroles non substitués en positions α en présence de composés assurant la formation des ponts méthine. Ainsi, Treibs et Haberle³⁷ ont obtenu l'octaméthylporphyrine par réaction de 3,4-diméthylpyrrole avec le formaldéhyde dans l'acide acétique en présence de pyridine avec un rendement de 77% (Figure 21).

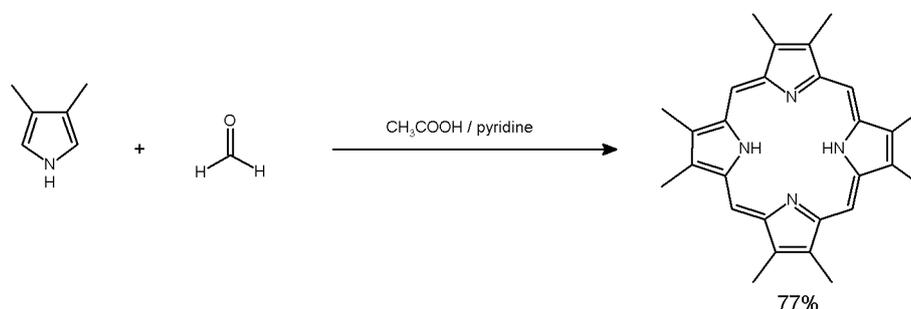


Figure 21. Synthèse de l'octaméthylporphyrine.

Une autre approche importante passe par la condensation de pyrroles substitués en position 2 et/ou 5 (Figure 22).

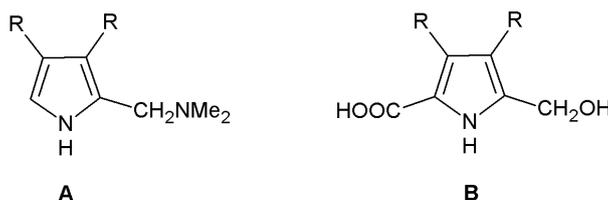


Figure 22. Pyrroles substitués.

³⁷ Treibs A., Haberle N., *Liebigs Ann. Chem.*, **1968**, 718, 183-207.

Siedel et Winkler³⁸ ont synthétisé de cette façon plusieurs porphyrines β -substituées en chauffant, à sec ou en solution, des pyrroles semblables au composé **B**. Par ailleurs, la condensation de pyrrole de type **A** suivie d'une oxydation par l'air a permis d'obtenir des porphyrines symétriques avec de bons rendements. Ce type de réaction n'a donné des résultats satisfaisants que si les deux positions β -pyrroliques sont substituées.

En 1996, Smith *et al.*³⁹ 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 23).

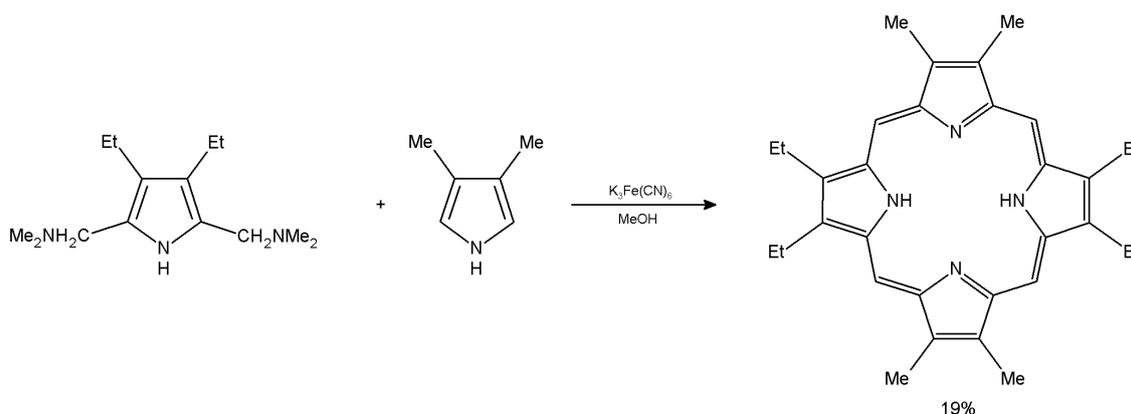


Figure 23. Synthèse de la tétraéthyl-tétraméthylporphyrine.

Ils ont 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.

1-3-2-2- À partir d'unités di et tripyrroliques

Cette voie utilisant des intermédiaires de type dipyrrométhane ou dipyrrométhène n'est adaptée qu'à la synthèse de porphyrines centrosymétriques ou ayant une symétrie dans l'une ou l'autre moitié de la molécule. Ainsi Fischer *et al.*⁴⁰ ont synthétisé, dans les années 1920-1930, de nombreuses porphyrines β -substituées à partir de dipyrrométhènes dans des solvants organiques acides, à des températures supérieures à 200°C (Figure 24).

³⁸ Siedel W., Winkler F., *Liebigs Ann. Chem.*, **1943**, 54, 162-201.

³⁹ Nguyen L.T., Senge M.O., Smith K.M., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 998-1003.

⁴⁰ Fischer H., Friedrich H., Lamatsch W., Morgenroth K., *Techn. Hochschule, Munchen. Ann.*, **1928**, 466, 147-178.

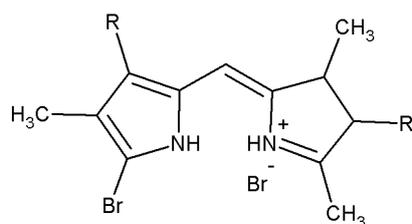


Figure 24. Dipyrrométhènes utilisés par Fischer.

En 1960, Woodward et MacDonald²⁶ ont utilisé comme précurseurs des unités dipyrrométhane. La méthode "2+2", que nous avons décrite précédemment pour la synthèse de *meso*-porphyrines, est souvent préférée à celle de Fischer pour ses conditions réactionnelles plus douces. Ces dernières années, une nouvelle approche nommée "3+1" est apparue. Celle-ci consiste à condenser un tripyrrane sur un diformyl-pyrrole (Figure 25).

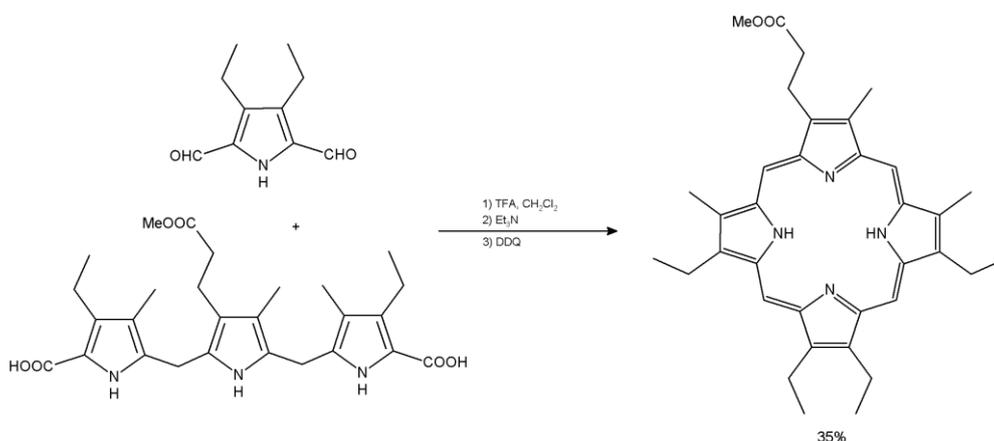


Figure 25. Exemple de synthèse par la méthode "3+1".

Par cette méthode, il est possible de former des porphyrines β -substituées mono-fonctionnalisées ou di-fonctionnalisées sur le même pyrrole avec des rendements de l'ordre de 35%.⁴¹

1-3-2-3- À partir d'unités tétrapyrroliques

Pour former le macrocycle tétrapyrrolique des porphyrines, la dernière possibilité stratégique consiste à cycliser des intermédiaires tétrapyrroliques linéaires. Cette approche est développée pour la synthèse de porphyrines β -substituées qui ne possèdent pas de symétrie.⁴² Nous ne ferons que citer à titre d'exemple la synthèse de l'isocoproporphyrine.^{42(b)} A la manière dont sont construites les séquences peptidiques ou nucléotidiques, l'intermédiaire est

⁴¹ Sessler J.L., Genge J.W., Urbach A., Sansom P., *Synlett*, **1996**, 2, 187-188.

⁴² (a) Smith K.M., *Porphyrins and Metalloporphyrins*, Smith K.M. (Ed.), Elsevier, Amsterdam, **1975**, 29-58 ; (b) Clezy P.S., *Aust. J. Chem.*, **1991**, 44, 1163-1193.

élaboré au cours d'une synthèse multi-étapes. Il est ensuite cyclisé, puis oxydé pour donner la porphyrine attendue.

1-3-3- Obtention de porphyrines à partir de pigments animaux ou végétaux

1-3-3-1- Pigments d'origine animale

Certains macrocycles tétrapyrroliques naturels peuvent être isolés à partir du monde vivant. Dans ce cas, ce sont des porphyrines β -substituées. Ainsi, la protohème IX (isolée à partir de sang) plus connue sous le nom de chloroporphyrine de fer (III), est le dérivé porphyrinique le plus abondant dans les organismes animaux car il constitue le groupe prosthétique de l'hémoglobine et de la myoglobine. Elle est généralement isolée à partir de sang. La protoporphyrine IX est obtenue par simple démetalation de la protohème IX. La mésoporphyrine IX et l'hématoporphyrine IX sont obtenues par modification des bras vinyliques (Figure 26).

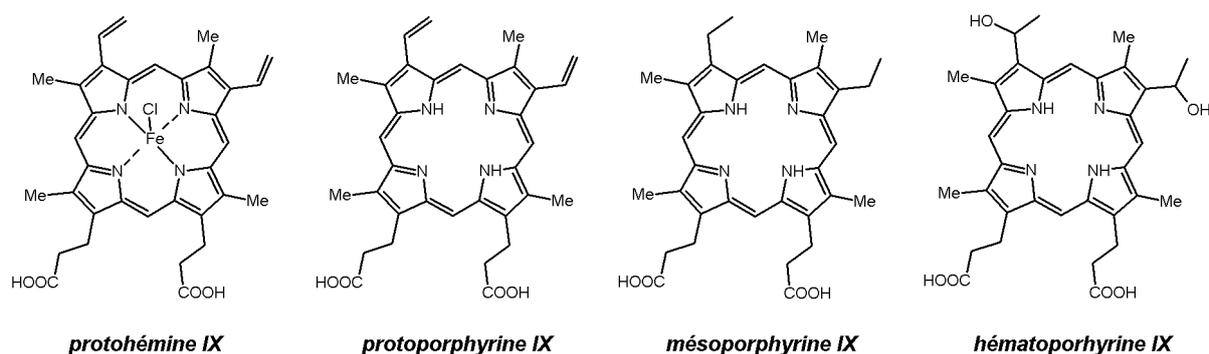


Figure 26. Structures de la protohème et dérivés.

- La méthode de Fischer⁴³

Proposée par Fischer en 1955, cette méthode est devenue classique pour l'obtention de la protohème. Elle consiste à chauffer du sang défibriné en milieu acide, puis à isoler la protohème (par filtration ou centrifugation) lors du refroidissement du mélange. La purification est réalisée par recristallisation, ce qui permet d'obtenir 2,8 à 3,6 grammes de protohème pure par litre de sang.

⁴³ Fischer H., *Org. Synth. Coll.*, Vol. III, 1955, 442-443.

- La méthode de Labbe et Nishida⁴⁴

Labbe et Nishida ont proposé une autre méthode, basée sur l'usage de chlorure de strontium, afin d'éliminer la majorité des protéines par filtration à chaud. La protohème cristallise dans le filtrat en cours de refroidissement, puis elle est purifiée, toujours par recristallisation. Les rendements obtenus par cette méthode sont sensiblement les mêmes que ceux obtenus par la méthode de Fisher.

1-3-3-2- Pigments d'origine végétale

D'autres dérivés tétrapyrroliques naturels sont isolés du règne végétal.⁴⁵ Par exemple les chlorophylles *a* et *b*, sont extraites des feuilles des végétaux supérieurs. Ainsi la méthanolyse de la chlorophylle *a* fournit la chlorine-e6 triméthylester.⁴⁶ D'autres dérivés porphyriniques ont également pu être obtenus par modification chimique de la chlorophylle *a*, notamment la phylloporphyrine XV diméthylester et la pyrroporphyrine XV diméthylester. (Figure 27).⁴⁷

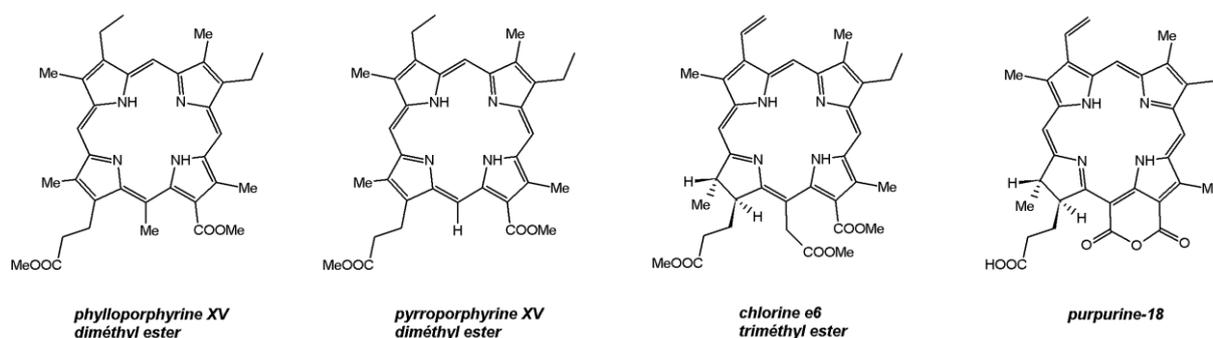


Figure 27. Macrocycles tétrapyrroliques issus de la chlorophylle a.

1-4- Applications

Le champ d'applications des macrocycles tétrapyrroliques est très vaste : catalyse d'oxygénation de substrats organique, dégradation de matière organique, photodécomposition de l'eau, conception de matériaux pour l'optoélectronique ou encore de systèmes mimant le processus de photosynthèse. Ces composés, de plus, du fait de leurs propriétés photophysiques, intéressent également fortement les chercheurs pour leur application en

⁴⁴ Labbe R.F., Nishida G., *Biochem. Biophys. Acta*, **1957**, 26, 437-438.

⁴⁵ Inhoffen H.H., *Naturwissenschaften*, **1968**, 55(10), 457-462.

⁴⁶ Willstatter R., Utzinger M., *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, **1911**, 382, 129-194.

⁴⁷ (a) Willstatter R., Asahina Y., *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, **1910**, 373, 227-238; (b) Fischer H., Seidel W., Le Thierry L., *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, **1933**, 500, 137-202; (c) Drogat N., Barrière M., Granet R., Sol V., Krausz P., *Dyes Pigments*, **2011**, 88, 125-127.

photothérapie. Nous présentons ici quelques exemples d'applications choisis parmi les plus significatifs.

1-4-1- Oxydations thermiques catalysées par les metalloporphyrines

Le métabolisme des organismes vivants est assuré, entre autres, par les systèmes à cytochromes P450. Ces enzymes sont susceptibles de catalyser un très grand nombre de réactions. Dans leur activité de type monooxygénase, ils oxydent une large palette de substrats, réalisant, par exemple, l'époxydation d'alcènes et l'hydroxylation d'alcanes.⁴⁸ 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 activité. La chimie biomimétique met à profit la connaissance que nous avons de ces enzymes pour concevoir des catalyseurs de grande utilité. L'activité monooxygénase des cytochromes P450 peut être reproduite à l'aide de modèles metalloporphyriniques.⁴⁹ Les plus couramment employées, parce que les plus efficaces, sont les *meso*-porphyrines de fer ou de manganèse.⁵⁰ En tant que catalyseurs biomimétiques, les metalloporphyrines présentent une souplesse d'utilisation remarquable. En effet, ces catalyseurs, généralement peu dangereux et peu coûteux, sont efficaces avec une large gamme d'oxydants. Modifiable en plusieurs sites, la structure des metalloporphyrines a permis la conception de différentes générations de catalyseurs. Les *meso*-porphyrines substituées par quatre groupements aryles identiques (phényles ou tolyles) se sont avérées relativement résistantes aux conditions oxydantes, conduisant à la première génération de catalyseurs (FeTPPCl et MnTTPCl par exemple). Les catalyseurs de seconde génération ont une durée de vie accrue par l'utilisation de groupes aryles halogénés. Par rapport aux *meso*-porphyrines précitées, les catalyseurs de troisième génération ont démontré leur efficacité supérieure ; ces porphyrines sont substituées non seulement en position *meso* par des phényles, mais aussi sur les positions β -pyrroliques 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. Il s'agit de porphyrines binaphtyles, à anses de panier ou encore de porphyrines glycosylées. Ces porphyrines constituent une copule chirale qui catalyse une conversion de manière stéréosélective.

⁴⁸ Mansuy D., Berg J.M., *Bioinorganic catalysis*, Reedijk J. Ed., Dekker M., Inc., New York, **1993**, 395-468

⁴⁹ Mansuy D., *Pure and Appl. Chem.*, **1987**, 59, 759-770.

⁵⁰ Montanari F., Casella L., *Metalloporphyrins Catalysed Oxydations*, Kluwer Academic, Dordrecht, **1994**.

1-4-2- Époxydation d'oléfines

Groves *et al.*⁵¹ ont publié en 1979 les premiers travaux d'oxygénation thermique catalysée par des metalloporphyrines. Utilisant l'iodosylbenzène (PhIO) comme donneur d'oxygène, ils ont décrit l'époxydation d'oléfines (Figure 28) en présence de tétraphényl ou tétratolylporphyrines ferriques.

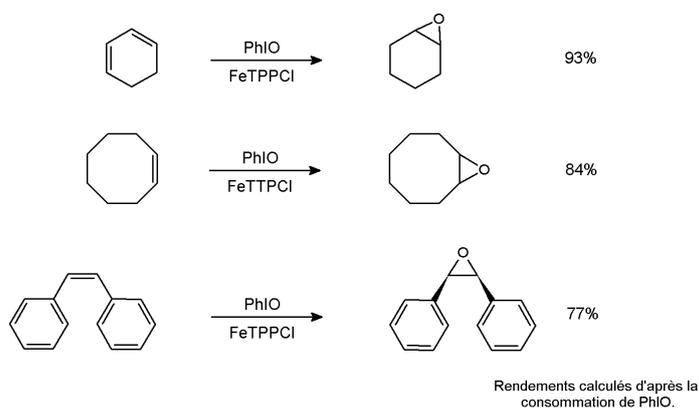


Figure 28. Quelques exemples d'époxydations catalysées par des porphyrines de fer (III).⁵¹

D'un point de vue mécanistique, ces metalloporphyrines forment transitoirement un dérivé oxo-metallique qui est à l'origine du transfert d'un atome d'oxygène (Figure 29).⁵²

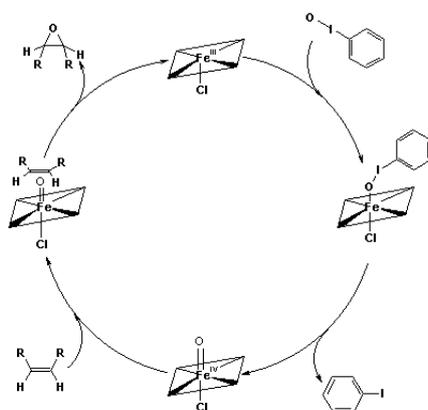


Figure 29. Schéma du cycle catalytique mettant en jeu une porphyrine de fer (III) dans l'époxydation d'alcènes.⁵⁴

1-4-3- Hydroxylation d'alcanes

La conversion des alcanes en alcools est un processus industriel difficile pour lequel les metalloporphyrines sont des catalyseurs de choix, assurant l'insertion d'oxygène par

⁵¹ Groves J.T., Nemo T.E., Myers R.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 1032-1033.

⁵² Groves J.T., Myers R.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 5786-5791.

l'activation des liaisons C-H à des températures douces.⁵³ Les résultats obtenus par Groves sont présentés sur la Figure 30.⁵⁴

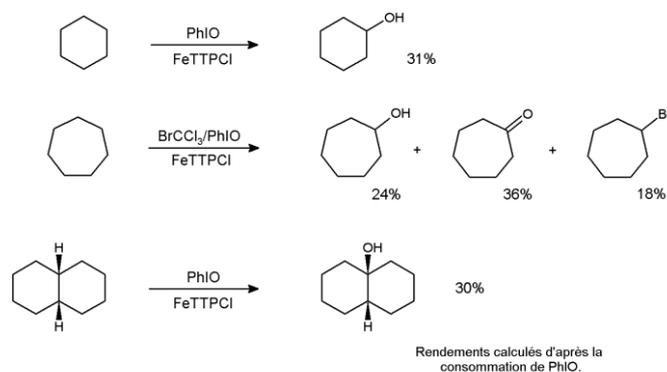


Figure 30. Hydroxylation d'alcane catalysée par FeTTPCl.

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 sur la Figure 31. Grâce à l'utilisation des metalloporphyrines de troisième génération, des rendements d'oxydation d'alcane linéaires (en alcools secondaires et cétones) à hauteur de 80% ont été atteints.⁵⁵

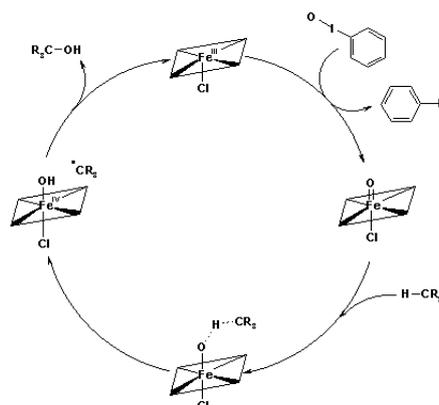


Figure 31. Schéma du cycle catalytique générant des radicaux alkyles.⁵⁶

Les photosensibilisateurs et plus particulièrement les porphyrines sont également utilisés dans le domaine de la santé. Elles participent ainsi à la thérapie photodynamique anti-cancéreuse.

⁵³ Filatov M., Harris N., Shaik S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38, 3510-3512.

⁵⁴ Groves J.T., Nemo T.E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 6243-6248.

⁵⁵ Mansuy D., Battioni P., *Bioinorganic catalysis*, Reedijk J. Ed., Dekker M., Inc., **1993**, 395-468.

⁵⁶ Groves J.T., Viski P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 8537-8538.

2-La photothérapie dynamique des cancers

2-1- Historique

En 1900, Raab⁵⁷ fut le premier à observer la sensibilisation de tissus d'origine animale par une irradiation lumineuse. Le concept de photothérapie dynamique est apparu trois années plus tard avec les travaux de Tappeiner et Jesionek⁵⁸ mentionnant l'utilisation conjuguée de l'éosine et de la lumière du soleil pour le traitement de cancers de la peau. En 1908, Hausmann *et al.*⁵⁹ montrent que des souris deviennent photosensibles suite à une injection d'hématoporphyrine (HP). Leur sensibilité est de plus fonction de la quantité de photosensibilisateur et de lumière. Cinq ans plus tard, Meyer-Betz⁶⁰ s'injecte 200 mg d'hématoporphyrine. Pendant les deux mois suivant, il présentera une forte photosensibilité se traduisant par un oedème et une hyperpigmentation. En 1924, la fluorescence rouge observée dans des tumeurs, après irradiation par une source de lumière ultraviolette, est attribuée par Policard *et al.*⁶¹ à l'accumulation de porphyrines endogènes dans les cellules cancéreuses. Il s'agit ainsi de la première observation de l'accumulation sélective de porphyrines dans les tumeurs. Les travaux de Figge *et al.*⁶² sont les premiers à montrer le potentiel des porphyrines, notamment de l'hématoporphyrine pour le traitement de certains types de cancers. Néanmoins Lipson *et al.*⁶³ notent que le manque de spécificité de ce chromophore pour les tissus cancéreux peut engendrer de graves lésions des tissus sains environnants, lors du traitement photodynamique. Ces résultats les ont conduits à imaginer la synthèse d'un dérivé de l'hématoporphyrine noté HpD qui se révèle plus sélectif et qui permet une bonne localisation dans les cellules cancéreuses. Mais ce n'est vraiment que dans les années soixante-dix, que la photothérapie dynamique prend son essor à la fois expérimentalement et cliniquement grâce aux travaux de Dougherty, Diamond, Kelly et Snell⁶⁴ qui ont montré qu'il était possible de détruire une tumeur cancéreuse par l'action conjuguée de la HpD et de la lumière. Parallèlement à ces travaux, Weishaupt⁶⁵ montre que l'absorption d'énergie lumineuse par la HpD provoque la formation d'oxygène singulet qui permet la destruction des tissus. En

⁵⁷ Raab O., *Z. Biol.*, **1900**, 39, 524-526.

⁵⁸ Tappeiner V.H., Jesionek A., *Muench. Med. Wochschr.*, **1903**, 50, 2042-2044.

⁵⁹ Hausmann W., *Biochem. Z.*, **1910**, 30, 276-316.

⁶⁰ Meyer-Betz F., *Dtsch. Arch. Klin Med.*, **1913**, 112, 476-503.

⁶¹ Policard A., Leulier A., *Compt. rend. soc. biol.*, **1924**, 91, 1422-1433.

⁶² Figge F. H. J., Weiland G. S., Manganiello L. O. J., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **1948**, 68, 640-641.

⁶³ Lipson R. L., Baldes E. J., Olsen, A. M., *J. Natl. Cancer. I.*, **1961**, 26, 1-12.

⁶⁴ (a) Dougherty T. J., *J. Natl. Cancer. I.*, **1974**, 52(4), 1333-1336 ; (b) Diamond I., Granelli S. G. McDonagh A. F., Nielsen S., Wilson C.B., Jaenicke R., *Lancet*, **1972**, 2(7788), 1175-1177 ; (c) Kelly J. F., Snell M. E., *J. urology*, **1976**, 115(2), 150-151.

⁶⁵ Weishaupt K.R., Gomer C.J., Dougherty T.J., *Cancer Res.*, **1976**, 36, 2326-2329.

1983,⁶⁶ Dougherty identifie la fraction active de l'HpD responsable des propriétés photosensibilisantes de ce mélange complexe. Il s'agit de l'éther de dihématoporphyrine (DHE), plus connu sous le nom de Photofrin II® qui est un photosensibilisateur actuellement utilisé cliniquement.

De nos jours, de nombreux laboratoires de part le monde travaillent à l'élaboration de nouveaux sensibilisateurs. Leur développement doit prendre en compte un certain nombre de critères:

_ Une grande sélectivité vis-à-vis des cellules cancéreuses pour ne pas détériorer les tissus sains environnants.

_ Une non toxicité en absence de lumière.

_ Une importante capacité d'absorption de la lumière située dans la fenêtre biologique (700 - 850 nm).

_ Une durée de vie plasmatique suffisamment longue.

_ Un bon rendement de production d'oxygène singulet.

2-2- Principe

Le principe de la photothérapie dynamique des cancers est basé sur l'utilisation de photosensibilisateurs qui, suite à leur activation par irradiation lumineuse deviennent cytotoxiques (Figure 32). Parmi d'autres exemples, les macrocycles tétrapyrroliques, comme les porphyrines, généralement photosensibles, sont très largement étudiés pour leur application dans la détection ou le traitement de certains types de cancers. En effet, certaines porphyrines ont naturellement tendance à se concentrer dans les tumeurs cancéreuses et pas ou peu dans les tissus sains environnants. De telles molécules, inoffensives à l'obscurité, peuvent s'avérer très toxiques si, en présence d'oxygène, elles sont excitées par une source de lumière. La photoactivation du photosensibilisateur est en effet à l'origine d'une cascade de réactions impliquant espèces radicalaires et/ou oxygène singulet, aboutissant à la destruction des structures cellulaires. Ainsi, suite à l'irradiation d'une tumeur, la destruction de cellules cancéreuses devrait être favorisée vis-à-vis de celle des tissus sains adjacents par l'emploi d'un photosensibilisateur porphyrinique. Cette technique implique que la zone à traiter soit accessible à la source d'irradiation, directement ou par voie endoscopique.

⁶⁶ Dougherty T.J., Potter W.R., Weishaupt K.R., *Progress in Clinical and Biological Research*, **1984**, 170, 301-314.

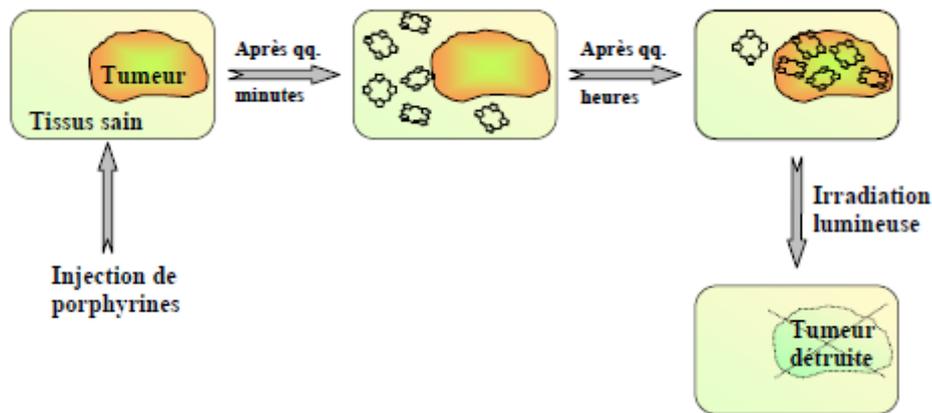


Figure 32. Représentation schématique du principe de la PDT.

2-3- Le processus photochimique

Suite à l'absorption d'un photon, le photosensibilisateur passe de l'état fondamental à l'état excité. A partir de là, soit le photosensibilisateur retourne à l'état fondamental avec émission de fluorescence ou par un processus non radiatif, soit, le photosensibilisateur passe dans un état excité triplet par inversion de spin électronique. Dans ce cas, le retour à l'état fondamental, transition théoriquement interdite, est très lent. La porphyrine peut se désactiver par émission de phosphorescence ou en interagissant avec son environnement selon deux types de mécanismes (Figure 33) :

- Le mécanisme dit de type **I** qui implique la participation du photosensibilisateur dans un processus de transfert d'électrons avec des substrats biologiques pour former des espèces radicalaires qui, après interaction avec l'oxygène, fournissent des espèces réactives de l'oxygène comme des ions superoxydes $O_2^{\cdot -}$.

- Le mécanisme de type **II** qui implique, quant à lui, le transfert de l'énergie d'excitation vers l'oxygène moléculaire à l'état fondamental (état triplet) pour former une espèce excitée de l'oxygène de courte durée de vie mais extrêmement réactive qui est l'oxygène singulet. Ce dernier peut diffuser sur de courtes distances et réagir avec des substrats environnants comme par exemple certains acides aminés ce qui induit une altération de bon nombre de protéines membranaires. Il peut également conduire à la *peroxydation* de lipides insaturés.

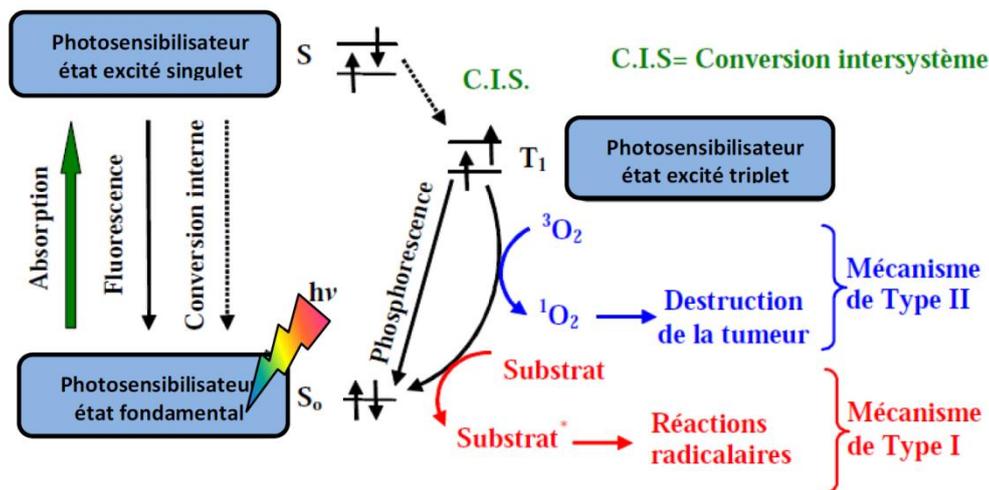


Figure 33. Mécanisme photochimique de la PDT.⁶⁷

2-4- Les photosensibilisateurs utilisés en PDT

A l'heure actuelle, deux photosensibilisateurs ont reçu l'agrément de l'Union Européenne pour leur utilisation dans le traitement clinique de cancers : le PHOTOFRIN[®] II en 1996 et plus récemment le FOSCAN[®] en 2001 (Figure 34).

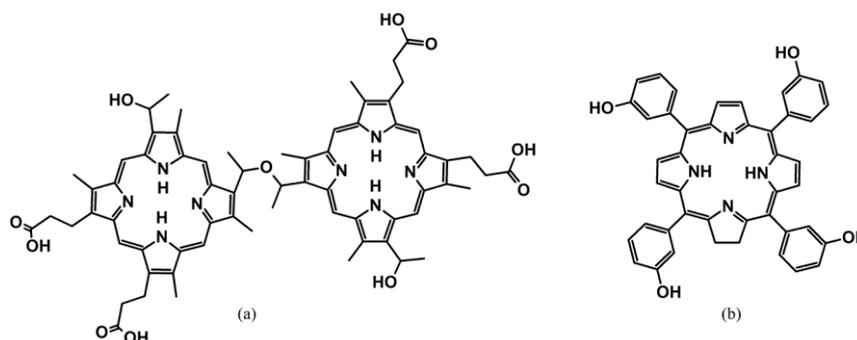


Figure 34. a- Une structure active du Photofrin[®], b- Foscan[®].

Comme nous l'avons mentionné précédemment, la HpD est un mélange complexe obtenu par traitement de l'hématoporphyrine avec de l'acide acétique et de l'acide sulfurique puis par dissolution des produits acétylés formés dans une base alcaline. Une analyse par HPLC du mélange révèle la présence de plusieurs monomères parmi lesquels l'hématoporphyrine, l'hydroxyéthylvinyldeutéroporphyrine ou encore la protoporphyrine IX mais aussi de nombreux oligomères (de 2 à plus de 10 unités) formés de ponts éthers, esters ou carbone-carbone. Ces monomères ne présentent pas de sélectivité pour les tumeurs. Le Photofrin II[®], sensibilisateur dit de première génération, est issu de la purification partielle par

⁶⁷ Bonnett R., *J. Heterocycl. Chem.*, **2002**, 39(3), 455-470.

chromatographie de la HpD. Il contient sensiblement moins de monomères que la HpD. Dougherty et al.⁶³ ont synthétisé une série de dimères et trimères liés par des ponts éthers et esters afin d'identifier la fraction active du Photofrin. Leurs travaux ont montré que seuls les dimères et trimères à pont éther présentent une activité anti-tumorale significative. Si les propriétés anti-tumorales du Photofrin[®] sont incontestables, l'utilisation de ce dernier révèle un certain nombre de limites. Son manque de sélectivité relatif pour les cellules cancéreuses est responsable d'une photosensibilité cutanée importante des patients traités. De plus, l'inadéquation relative entre sa longueur d'onde d'absorption maximale et les exigences liées à la pénétration tissulaire de la lumière limite son utilisation à des traitements superficiels. La tétra-(*meta*-hydroxyphényl)chlorine, ou Foscan[®] (notée *m*-THPC), sensibilisateur dit de seconde génération (molécule de synthèse), a été commercialisé en 2001. Ce photosensibilisateur présente de nombreux avantages par rapport au Photofrin. D'une part, il s'agit d'un composé pur ce qui limite les incertitudes des résultats pouvant être liés à la composition du médicament. D'autre part, il se caractérise par un coefficient d'extinction molaire vingt fois supérieur à celui du Photofrin[®] dans le rouge à 652 nm. A cette longueur d'onde, l'irradiation lumineuse pénètre plus profondément à l'intérieur des tissus traités ce qui lui confère un plus vaste domaine d'application. En outre, la durée de vie de l'état triplet de la *m*-THPC est sensiblement plus longue ce qui permet la production d'un plus grand nombre d'espèces réactives de l'oxygène. Toutes ces propriétés, associées à une plus grande sélectivité pour les cellules cancéreuses, font qu'à l'heure actuelle, le Foscan[®] est utilisé efficacement dans le traitement photodynamique de nombreux types de cancers (carcinomes du cou et de la tête, cancer des systèmes gastrique et respiratoire, ou encore du sein).⁶⁸

Plusieurs autres sensibilisateurs de seconde génération sont actuellement en phase de développement clinique (Figure 35). On peut citer, par exemple, le Tookad[®] Soluble, un médicament à base de bacteriopheophorbide métallée au palladium, en essais cliniques de phase III en France pour le traitement du cancer de la prostate.⁶⁹ Le Levulan[®] ou acide 5-aminolévulinique, précurseur de la protoporphyrine IX, est un médicament approuvé aux Etats-Unis par la « Food and Drug Administration (FDA) » en 1999 pour le traitement des kératose actinique.⁷⁰ Son dérivé méthylé (méthyle 5-aminolévulinate), Metvix[®], est approuvé

⁶⁸ (a) Cramers P., Ruevekamp M., Oppelaar H., Dalesio O., Baas P., Stewart F.A., *Brit. J. Cancer*, **2003**, 88(2), 283-290 ; (b) Senge O.M., Brandt C.J., *Photochem. Photobiol.*, **2011**, 87, 1240-1296.

⁶⁹ (a) Chen Q., Hetzel F. W., *J. Clin. Laser Med. Surg.*, **1998**, 16, 9-12 ; (b) Chen Q., Huang Z., Luck D., Beckers J., Brun P. H., Wilson B. C., Scherz A., Salomon Y., Hetzel F. W., *Photochem. Photobiol.* **2002**, 76, 438-445.

⁷⁰ Blume J., Oseroff R.A., *Br. J. Dermatol.*, **2007**, 150, 1061-1069.

en Europe en 2001 et aux Etats-Unis en 2004 pour le traitement de la même maladie.⁷¹ Ces deux médicaments agissent de la même manière. D'ailleurs, aucune différence significative d'efficacité n'a été observée. Néanmoins, la douleur ressentie par les patients traités avec Levulan[®] était plus importante que ceux traités avec le Metvix[®].⁷² Le Lutrin[®], téxaphyrine de lutétium, qui est un sensibilisateur en essais cliniques pour le traitement de cancers de la prostate et du sein (Figure 35).^{72(b), 73}

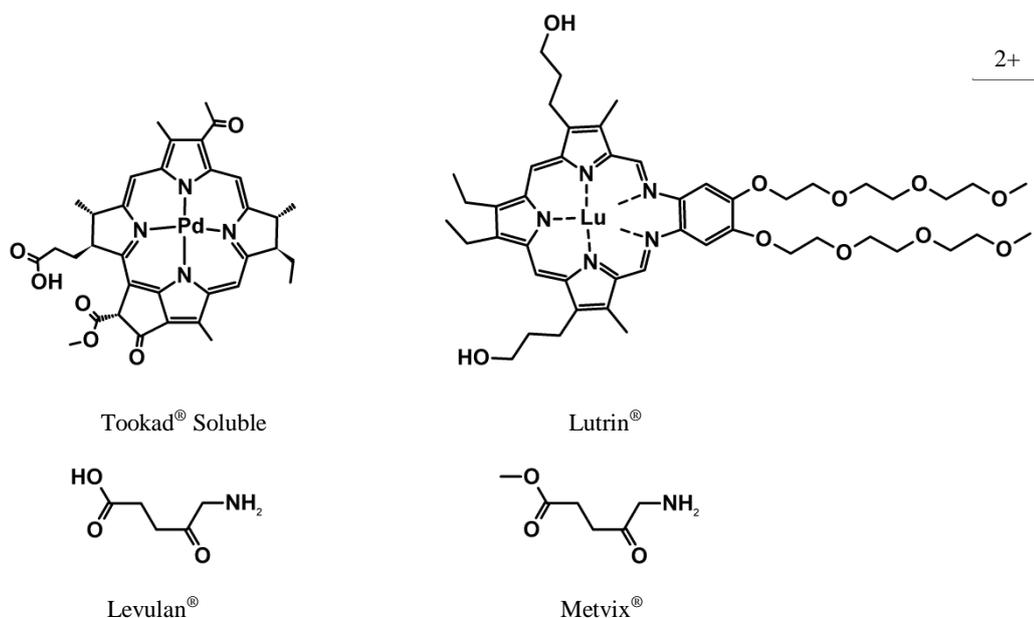


Figure 35. Une sélection de photosensibilisateur de seconde génération.

Les purpurines, les benzoporphyrines ou encore les phtalocyanines, macrocycles tétrapyrroliques étendus, sont également d'excellents candidats pour la photothérapie dynamique. Ces molécules présentent une absorption importante aux grandes longueurs d'ondes et sont généralement plus stables que les chlorines. Ainsi, la NPe6[®] (une chlorine hydrophile) est approuvé au Japon pour le traitement du cancer du poumon.^{68(b), 74} De nombreuses autres molécules font actuellement l'objet d'études précliniques.

La plupart de ces photosensibilisateurs s'accumulent plus rapidement et plus sélectivement que le Photofrin[®] dans les tissus tumoraux. En outre, cette sélectivité peut, dans bien des cas, être améliorée en associant les sensibilisateurs à des liposomes ou des groupements permettant de cibler les cellules cancéreuses. On parle alors de photosensibilisateurs de

⁷¹ Master A., Livingston M., Sen Gupta A., *J. Control. Release*, **2013**, 168, 88-102.

⁷² (a) Moloney F.J., Collins P., *Br. J. Dermatol.*, **2007**, 157, 87-91; (b) O'Connor E.A., Gallagher M.W., Byrne T.A., *Photochem. Photobiol.*, **2009**, 85, 1053-1074.

⁷³ (a) Bilgin M.D., Al-Akhras M.-A., Khalili M., Hemmati, H., Grossweiner L. I., *Photochem. Photobiol.*, **2000**, 72(1), 121-127 ; (b) Young S.W., Woodburn K.W., Wright M., Mody T.D., Fan Q., Sessler J.L., Dow W.C. Miller R.A., *Photochem. Photobiol.*, **1996**, 63(6), 892-897.

⁷⁴ Matsumura H., Akimoto J., Haraoka J., Aizawa K., *Lasers Med. Sci.*, **2008**, 23, 237-245.

troisième génération (molécules de synthèse vectorisées). Ainsi, le Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles était innovateur dans ce domaine par la synthèse des photosensibilisateurs hydrosolubles vectorisés par des agents glycosylés,⁷⁵ polyaminés,⁷⁶ des nanoparticules de fer⁷⁷ et des nano-cristaux de celluloses.⁷⁸ L'activité biologique de toutes ces molécules a été validée *in-vitro* sur des lignées cellulaires cancéreuses.

2-5- Limitation de la PDT

Comme nous l'avons vu, les porphyrines, d'origines synthétiques ou naturelles, sont utilisées avec succès dans différents domaines, dont la PDT. Cette thérapie, alternative et prometteuse, permet de traiter sélectivement les tumeurs par irradiation lumineuse précise des zones malades. Cependant, un inconvénient subsiste. En effet la majorité des photosensibilisateurs utilisés actuellement en PDT, nécessite une longueur d'onde d'excitation de l'ordre de 400 - 650 nm. Or, la fenêtre de pénétration de la lumière dans les tissus biologiques se situe plutôt dans l'IR, ce qui a par conséquent de limiter l'application de ce traitement à des cancers superficiels. Une solution, récente et innovante, à ce problème, consiste à utiliser les propriétés d'optique non linéaire de certains photosensibilisateurs capables d'absorber simultanément deux photons de même énergie. Dès lors, la valeur de la longueur d'onde d'excitation sera le double qu'en absorption à un photon (optique linéaire classique), ceci permettant d'exciter les photosensibilisateurs à l'aide d'une lumière située dans l'IR.

3-Absorption à deux photons

3-1- Introduction :

Le phénomène d'absorption à deux photons est un processus d'optique non linéaire dont nous allons détailler le principe.

⁷⁵ Sol V., Chaleix V., Champavier Y., Granet R., Huang Y.-M., Krausz P., *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 7745-7760.

⁷⁶ (a) Sol V., Lamarche F., Enache M., Garcia G., Granet R., Guilloton M., Balais J.C., Krausz P., *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 1364-1377; (b) Garcia G., Sol V., Lamarche F., Granet R., Guilloton M., Champavier Y., Krausz P., *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 16, 3188-3192.

⁷⁷ Mbakidi J.P., Drogat N., Granet R., Ouk T.-S., Ratinaud M.-H., Rivière E., Verdier M., Sol V., *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**, 23, 2139-2146.

⁷⁸ Drogat N., Granet R., LeMorvan C., Bégau-Grimaud G., Krausz P., Sol, V., *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, 22, 3648-3652.

3-1-1- Principes de l'optique non linéaire :

En optique linéaire, l'interaction classique lumière-matière donne généralement lieu à une relation linéaire entre le champ électrique de la lumière et les propriétés du matériau, du fait de champs électriques faibles. En revanche, l'utilisation d'un faisceau lumineux très intense, tel qu'un laser, peut générer une réponse non linéaire du milieu. Les lasers sont des sources de lumière cohérente, caractérisée par un très haut degré de monochromaticité, une grande directionnalité et une forte intensité. Par exemple, un laser de longueur d'onde de 694 nm, peut émettre en 10 ns environ 10^{18} photons sur une surface focale de l'ordre de $100 \mu\text{m}^2$. Il fournit ainsi une puissance de crête de 10^{13} W/cm^2 , ce qui correspond à un champ électrique au niveau de la tache focale de 10^{10} V/m . En comparant ceci aux champs internes mis en jeu au sein des édifices moléculaires entre les électrons de valence, un tel laser est capable d'arracher les électrons et de transformer le matériau en un plasma hautement ionisé. Il est clair qu'alors la notion familière de réponse optique linéaire caractérisée par un indice de réfraction constant, cesse d'être valable.⁷⁹ Le premier effet non linéaire en optique a été observé en 1961 par Franken et son équipe⁸⁰ qui, en focalisant le faisceau rouge d'un laser pulsé à rubis ($\lambda = 694 \text{ nm}$) sur un cristal de quartz naturel, ont observé, en plus de la lumière incidente, une lumière violette de longueur d'onde exactement la moitié de celle du faisceau incident ($\lambda = 347 \text{ nm}$, Figure 36).

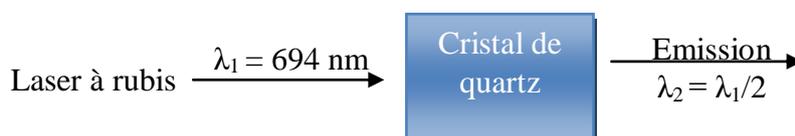


Figure 36. Génération de second harmonique par l'expérience de Franken.

De plus, les effets d'optique non linéaire observés dans un milieu dépendent fortement des matériaux qui les génèrent.

3-1-2- Réponse des matériaux à l'excitation optique :

Un matériau peut être essentiellement considéré comme un ensemble de particules chargées (ions et électrons). Soumises à un champ électrique « E_1 », les charges tendent à se déplacer : les charges positives dans le sens du champ électrique, les charges négatives en

⁷⁹ HEBBAR Nordine, Thèse, Synthèse de Chromophores ONL à base de pyrazine et de systèmes hexatriéniques. Applications potentielles en Optique NON Linéaire, *Université de Rouen*, 2008.

⁸⁰ Franken P.A., Hill A.E., Peters C.W., Weinreich G., *phys. Rev. Lett.*, 1961, 7, 118-119.

sens inverse. Il en résulte la déformation du nuage électronique et par conséquent la polarisation du système. La polarisation peut s'écrire selon l'Équation 1 suivante :⁸¹

$$P = P_0 + \chi^{(1)} \cdot E_1 + \chi^{(2)} \cdot E_1 \cdot E_1 + \chi^{(3)} \cdot E_1 \cdot E_1 \cdot E_1 + \dots$$

P est la polarisation totale du matériau
P₀ est la polarisation permanente
E₁ est le champ électrique
χ⁽¹⁾ est le tenseur de susceptibilité linéaire
χ⁽²⁾, χ⁽³⁾... sont les tenseurs de susceptibilité quadratique et cubique...

Équation 1 : Expression de la polarisation (P) d'un matériau.

Pour des rayonnements de faible intensité, seul le premier terme est significatif car les valeurs de χ⁽²⁾, χ⁽³⁾... sont très faibles par rapport à χ⁽¹⁾. On parle alors **d'optique linéaire**. L'équation 1 devient alors :

$$P = P_0 + \chi^{(1)} \cdot E_1$$

Équation 2 : Polarisation d'un matériau en optique linéaire.

Dans le cas d'une onde lumineuse de très forte intensité (faisceau laser), l'approximation linéaire n'est plus valable car le champ électrique étant élevé les termes du second et troisième ordre (χ⁽²⁾, χ⁽³⁾) ne sont plus négligeables. Nous sommes alors dans le domaine de **l'optique non linéaire**.

3-1-3- Classification des effets non linéaires :

Chaque matériau présente des susceptibilités électriques distinctes (χ⁽¹⁾, χ⁽²⁾, χ⁽³⁾...) qui donnent lieu à des effets non linéaires différents. On peut ainsi les classer en plusieurs ordres :

3-1-3-1- Premier ordre (χ⁽¹⁾)

Il s'agit de l'optique linéaire où la polarisation P est proportionnelle au champ électrique. La fréquence de l'onde créée est alors égale ou supérieure à celle de l'onde

⁸¹ Terenziani F., Katan C., Badaeva E., Tretiak S., Blanchard-Desce M., *Adv. Mater.*, **2008**, 20, 4641-4678.

incidente. Les effets observés sont l'absorption classique de la lumière, la réfraction et la biréfringence.

3-1-3-2- *Second ordre ($\chi^{(2)}$)*

L'effet non linéaire de second ordre peut uniquement provenir d'un milieu non centrosymétrique. En effet, les matériaux qui possèdent un centre de symétrie ont une susceptibilité quadratique $\chi^{(2)}$ nulle. L'effet non linéaire de second ordre est responsable de l'effet Pockels et de la génération de seconde harmonique (GSH).

3-1-3-3- *Troisième ordre ($\chi^{(3)}$)*

L'effet non linéaire de troisième ordre ne présente pas des contraintes de symétrie comme dans le cas précédent, la susceptibilité $\chi^{(3)}$ n'étant jamais nulle, même si elle peut être très faible. L'effet non linéaire de troisième ordre est responsable de la diffusion de type Raman, l'effet Kerr et l'absorption à deux photons.

L'absorption bi-photonique correspond à l'absorption simultanée de deux photons par une molécule. Ce phénomène, particulièrement intéressant, notamment en ce qui concerne ses applications potentielles en thérapie photodynamique, sera détaillé au paragraphe suivant.

3-2- Absorption à deux photons :

3-2-1- Principe

Le phénomène d'absorption bi-photonique est un processus d'optique non linéaire de troisième ordre ($\chi^{(3)}$) dans lequel une molécule, pour rejoindre son état excité, absorbe simultanément deux photons d'énergie $h\nu/2$, au lieu d'absorber un photon d'énergie $h\nu$ comme dans le cas d'une absorption linéaire classique (Figure 37).⁸²

⁸² Kogej T., Beljonne D., Meyers F., Perry J.W., Marder S.R., Brédas J.L., *Chem. Phys. Lett.*, **1998**, 298, 1-6.

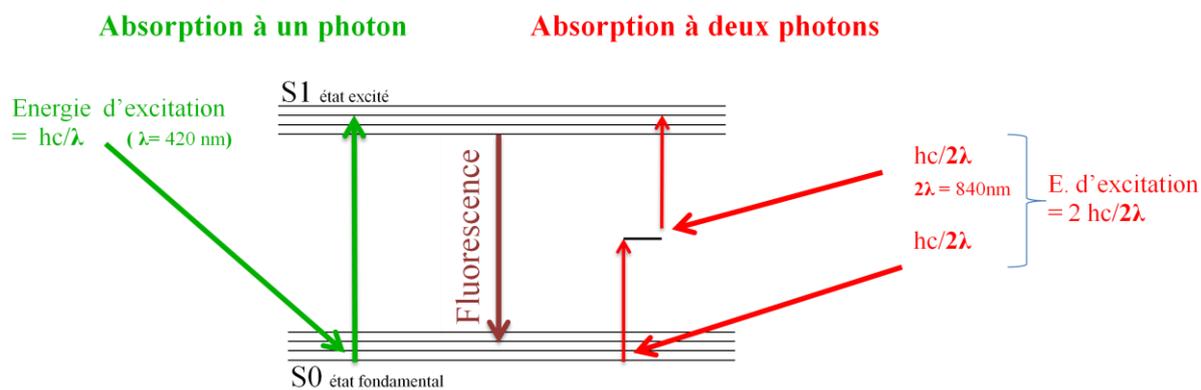


Figure 37 : Principe des absorptions linéaires et à deux photons.

Ce phénomène a été initialement prédit par Maria Göppert-Mayer en 1931 lors de ses études doctorales.⁸³ Mais ce n'est que 30 ans plus tard qu'il a été mis en évidence expérimentalement pour la première fois dans les laboratoires de Kaiser et Garret grâce au développement des lasers à impulsions courtes.⁸⁴

L'absorption classique de la lumière par une molécule peut être illustrée par une collision simultanée de deux particules, le chromophore et un photon. L'absorption d'un photon par une molécule dépend donc linéairement de l'intensité de la lumière excitatrice. En revanche, l'absorption à deux photons demande la collision simultanée de trois particules, le chromophore et deux photons. La probabilité d'une molécule d'absorber simultanément deux photons dépend donc quadratiquement de l'intensité de la lumière excitatrice. L'absorption à deux photons ne peut donc s'observer que lors de l'utilisation de lasers pulsés et focalisés capables d'émettre des photons en très grandes concentrations temporelle et spatiale. En effet, une telle source lumineuse augmente la probabilité d'une molécule à absorber deux photons. Un laser de puissance moyenne, par exemple, est capable d'envoyer des impulsions de très grandes intensités (100000 fois plus importante qu'une source lumineuse classique) et d'une durée très brève (de l'ordre de la ns ou la fs) sur une section focale de l'ordre du μm^2 , la probabilité qu'une molécule rentre en collision simultanément avec 2 photons augmentant ainsi considérablement.

⁸³ Göppert-Mayer M., *Ann. Phys.*, **1931**, 401, 273-294.

⁸⁴ Kaiser W., Garrett C.G.B., *Phys. Rev. Lett.*, **1961**, 7, 229-231.

3-2-2- Evaluation de la capacité d'absorption à deux photons des chromophores:

La section efficace d'ADP δ exprimée en Göppert-Mayer (GM, 1 GM = 10^{-50} cm⁴.s.photon⁻¹) est une grandeur importante et souvent utilisée dans la littérature afin de déterminer l'efficacité de l'ADP des chromophores.⁸⁵ Diverses techniques ont été mises au point afin de déterminer la section efficace d'une molécule. Les deux techniques les plus utilisées dans la littérature sont la méthode dite de Z-scan et la méthode directe par observation de l'émission de fluorescence par excitation à deux photons.

Cette évaluation est particulièrement importante dans la mesure où elle permet le design par ingénierie moléculaire de systèmes possédant des propriétés d'absorption bi-photonique de plus en plus efficaces et où elle permet une meilleure compréhension de la relation structure propriétés non-linéaires.

3-2-3- « Design » des molécules bi-photoniques :

La capacité des molécules organiques à absorber deux photons a été démontrée pour la première fois en 1963.⁸⁶ Depuis, des nombreuses études sur la relation structure-propriété des chromophores ont conduit à plusieurs types de molécules bi-photoniques. On peut ainsi les classer selon leurs géométries en quatre catégories (Figure 38) : linéaire (« **D- π -D** » ou « **A- π -A** »), dipolaire (« **A- π -D** »), quadripolaire (« **A- π -D- π -A** » ou « **D- π -A- π -D** ») et octupolaire (**D** étant un groupement électro-donneur, **A** un groupement électro-accepteur et π étant l'espaceur entre les différents groupements et pouvant correspondre à un noyau aromatique ou à un pont conjugué tel que les ponts éthyne ou éthène).

Afin d'illustrer ceci, des exemples des différentes catégories vont être présentés dans les paragraphes suivants.

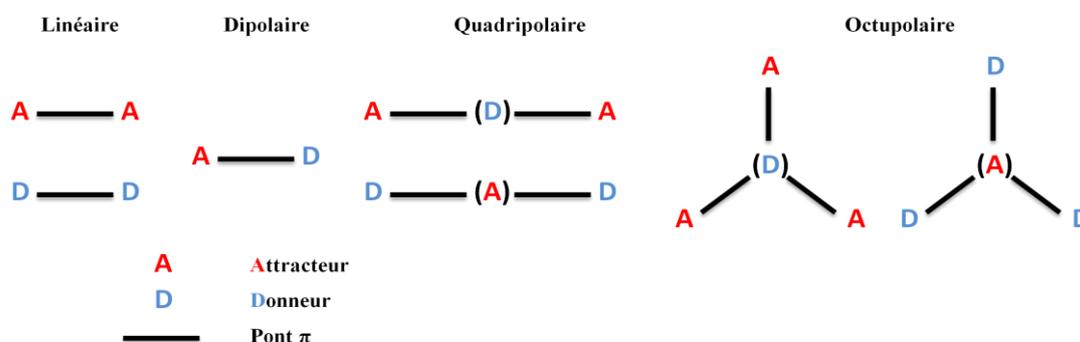


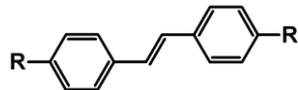
Figure 38 : Schématisation de la géométrie des molécules bi-photoniques étudiées dans la littérature.

⁸⁵ Albota M.A., Wu C., Webb W.W., *Appl. Opt.*, **1998**, 37, 7352-7356.

⁸⁶ Peticolas W.L., Goldsborough J.P., Rieckhoff K.E., *Phys. Rev. Lett.*, **1963**, 10, 43-45.

3-2-3-1- Les chromophores à géométries linéaires, dipolaires et quadripolaires :

En 1997, Marder *et al.* ont étudié l'efficacité d'absorption bi-photonique de systèmes linéaires à base de stilbène *trans*, en comparant la section efficace de la molécule simple à celles obtenues pour deux de ses dérivés, portant chacun des groupements électrodonneurs à leurs extrémités (Figure 39).⁸⁷ Ils ont observé une augmentation considérable de la section efficace en fonction de l'extension de la délocalisation de la charge. Cette étude a permis de mettre en place une approche générale sur le design de futurs chromophores bi-photoniques. En effet, des molécules planes, conjuguées, possédant un système π plus ou moins important et portant au moins deux groupements périphériques électro-donneurs ou électro-accepteurs, semblent être de bons candidats à étudier en vue d'une application utilisant l'absorption à deux photons.⁸⁸



R	δ (GM)
H	12 à 514 nm
NBu ₂	110 à 620 nm
NPh ₂	340 à 680 nm

Figure 39 : Structures du stilbène *trans* et de ses dérivés comportant des groupements électrodonneurs périphériques.⁸⁷

Parallèlement à ces travaux, Reinhardt *et al.* ont développé des systèmes dipolaires, polarisables et non centrosymétriques de type « push-pull » **A- π -D**.⁸⁹ Par la suite, d'autres systèmes dipolaires ont été rapportés dans la littérature (Figure 40).⁹⁰ Il a ainsi été observé que, d'une manière générale, pour une même taille et une même géométrie des chromophores, les molécules centrosymétriques (linéaires ou quadripolaires) semblaient présenter des sections efficaces plus importantes.⁹¹

⁸⁷ Ehrlich J.E., Wu W.L., Lee I.Y.S., Hu Z.Y., Röckel H., Marder S.R., J. W. Perry, *Opt. Lett.*, **1997**, 22, 1843-1845.

⁸⁸ ALbota M., Beljonne D., Ehrlich J.E., Fu J.Y., Heikal A.A., Hess S.E., Kogej T., Levin M.D., Marder S.R., MacCord-Maughon D., Perry J.W., Rymi M., Subramaniam G., Webb W.W., Wu W.L., Wu C., *Science*, **1998**, 281, 1653-1656.

⁸⁹ Reinhardt B.A., Brott L.L., Clarson S.J., Dillard A.G., Bhatt J.C., Kannan R., Yuan L., He G.S., Prasad P.N., *Chem. Mater.*, **1998**, 10, 1863-1874.

⁹⁰ (a) Makarov N.S., Drobizhev M., Rebane A., *Opt. express*, **2008**, 16, 4029-4047; (b) Beverina L., Fu J., Leclercq A., Zojer E., Pacher P., Barlow S., Van Stryland E.W., Hagan D.J., Brédas J.L., Marder S.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 7282-7283.

⁹¹ Pawlicki M., Collins H.A., Denning R.G., Anderson H.L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 3244-3266.

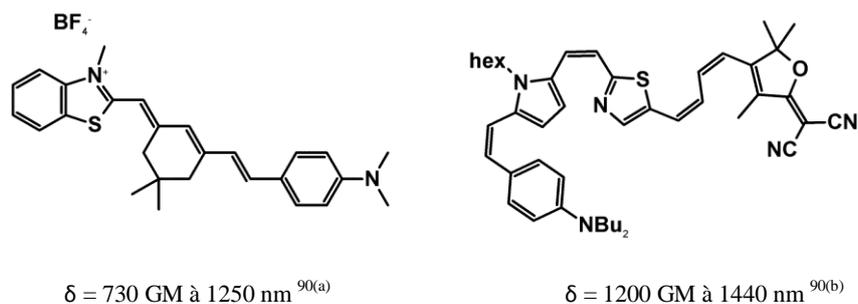


Figure 40 : Exemples des molécules de type "push-pull" étudiés dans la littérature.

La variation des substituants électro-donneurs ou électro-attracteurs est devenue de nos jours une approche très populaire pour l'élaboration des nouveaux composés organiques bi-photoniques. Cependant, même si les facteurs influençant l'absorption à deux photons sont fortement interdépendants et difficile à interpréter séparément, il est malgré tout nécessaire d'identifier des relations simples entre structures et propriétés des chromophores afin de mieux comprendre leurs comportements en optique non-linéaire. Les contributions de chercheurs tels que Marder *et al.*,^{82, 87, 88} Prasad *et al.*,⁸⁹ Blanchard-Desce *et al.*,⁸¹ entre autres,⁹² ont été à ce titre primordiales pour l'avancement de ce domaine. Au cours des paragraphes suivants, quelques exemples illustrant les principaux facteurs qui influencent la capacité des molécules organiques à absorber bi-photoniquement vont être présentés.

3-2-3-1-1- Choix des groupements terminaux

Comme il a été expliqué précédemment, la capacité d'une molécule à absorber simultanément deux photons est directement liée à la présence de groupements électro-donneurs et/ou électro-accepteurs et donc à leurs effets mesomères et inductifs. La force de ces groupements a été étudiée et quantifiée par Hammett.⁹³ Ainsi le coefficient de Hammett « σ » peut donner une bonne indication de l'efficacité de ces substituants en absorption à deux photons (Tableau 1).⁹⁴

⁹² (a) Anemian R., Baldeck P.L., Andraud C., *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **2002**, 335-342, ; (b) Hayek A., Bolze F.D.R., Bourgogne C., Baldeck P.L., Didier P., Arntz Y., Mély Y., Nicoud J.F.O., *Inorg. Chem.*, **2009**, 48, 9112-9119 ; (c) Katan C., Tretiak S., Werts M.H.V., Bain A.J., Marsh R.J., Leonczek N., Nicolaou N., Badaeva E., Mongin O., Blanchard-Desce M., *J. Phys. Chem.B*, **2007**, 111, 9468-9483 ; (d) Seo E.W., Han. J.H., Heo C.H., Shin J.H., Kim H.M., Cho B.R., *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, 12388-12394.

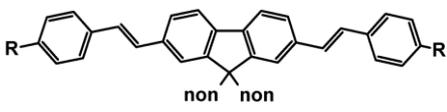
⁹³ Hammett L.P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1937**, 59, 96-103.

⁹⁴ Issacs N.S., Longman Scientific & Technical, **1995**.

Tableau 1 : Coefficient de Hammett

Groupements donneurs	Coefficients de Hammett σ	Groupements attracteurs	Coefficients de Hammett σ
N(CH ₃) ₂	-1,70	NO ₂	0,79
OH	-0,92	SO ₂ CH ₃	0,73
OMe	-0,78	CN	0,66
Me	-0,31	Br	0,15

Ainsi, plus le coefficient de Hammett est élevé, plus la section efficace d'absorption à deux photons devrait être importante. Par exemple, la substitution d'un groupement terminal OMe d'un dérivé de fluorène par un NBu₂ ($\sigma_{\text{OMe}} < \sigma_{\text{NR}_2}$) conduit à une section efficace plus importante de la molécule (Figure 41).⁹⁵



R	δ (GM)
OMe	110 à 750 nm
NBu ₂	1300 à 740 nm
NHex ₂	1200 à 705 nm
SO ₂ CF ₃	83 à 705 nm

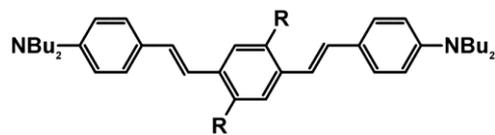
Figure 41 : Exemple de chromophores de types **A- π -A** et **D- π -D** (non = Nonyl).⁹⁵

Des systèmes très diversifiés portant différents groupements ont été étudiés dans la littérature. Ainsi, les résultats montrent également que, d'une manière générale, les systèmes portant des groupements électro-donneurs terminaux **D- π -D** semblent avoir une meilleure efficacité bi-photonique que ceux portant des groupements électro-accepteurs terminaux **A- π -A** (Figure 41).⁹⁵

⁹⁵ Mongin O., Porrès L., Charlot M., Katan C., Blanchard-Desce M., *Chem. Eur. J.*, **2007**, 13, 1481-1498.

3-2-3-1-2- Propriétés du cœur central des chromophores quadripolaire.

De nombreuses études ont montré que les chromophores quadripolaires de type **D- π -A- π -D** possédant un noyau déficient en électrons présentent généralement des sections efficaces d'ADP plus importantes que ceux de type **A- π -D- π -A**.⁹⁶ Ainsi, par exemple, si le remplacement de deux des hydrogènes du noyau central d'un dérivé de *bis*(styryl)benzène par des groupements donneurs (OMe) n'induit qu'une faible variation de la valeur de la section efficace, leur remplacement par des groupements attracteurs (CN) conduit, quant à lui, à une augmentation importante de la section efficace (Figure 42).⁹⁷

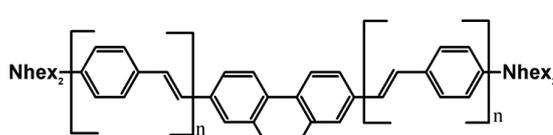


R	δ (GM)
H	640 à 725 nm
OMe	680 à 725 nm
CN	1700 à 830 nm

Figure 42 : Exemple de l'effet de la substitution du noyau central dans un système quadripolaire sur la section efficace δ des molécules dérivés de *bis*(styryl)benzène.⁹⁷

3-2-3-1-3- Taille du système π -conjugué

L'élongation de la conjugaison a un effet très important sur la capacité d'absorption à deux photons des chromophores. Par exemple, l'augmentation de la conjugaison d'un dérivé de dihydrophénanthrène a permis le doublement de sa section efficace (Figure 43).⁹⁸



n	δ (GM)
1	1700 à 740 nm
3	3300 à 740 nm

Figure 43. Structures de chromophores à conjugaison étendue.⁹⁸

⁹⁶ (a) He G.S., Tan L.S., Zheng Q., Prasad P.N., *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 1245-1330 ; (b) Rumi M., Barlow S., Wang J., Perry J., Marder S., Lee K.S., *Springer*, **2008**, 213, 1-95

⁹⁷ (a) Albota M., Beljonne D., Ehrlich J.E., Fu J.-U., Heikal A.A., Hess S.E., Kogej T., Levin M.D., Marder R.S., McCord-Maughon D., Perry J.W., Rumi M., Subramaniam G., Webb W.W., Wu W.-L., Xu C., *Science*, **1998**, 281, 1653-1656; (b) Pond S.J.K., Rumi M., Levin M.D., Parker T.C., Beljonne D., Day M.W., Marder S.R., Perry J.W., *J. Phys. Chem. A*, **2002**, 106, 11470-11480.

⁹⁸ Ventelon L., Charier S., Moreaux L., Mertz J., Blanchard-Desce M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 2098-2101.

La bonne planéité entre les différentes unités adjacentes des chromophores est donc essentielle afin d'optimiser la conjugaison de ces molécules. Ainsi, dans l'exemple précédent (Figure 43), le pont éthyle entre les deux unités benzène du biphenyle, en forçant la planéité de la molécule, explique en partie les valeurs élevées de section efficace obtenues pour cette famille de composés. De même, le remplacement d'un noyau biphenyle par un cœur de type fluorényle (Figure 44) conduit à une meilleure planéité de la molécule et par conséquent une meilleure section efficace d'ADP.⁹⁹

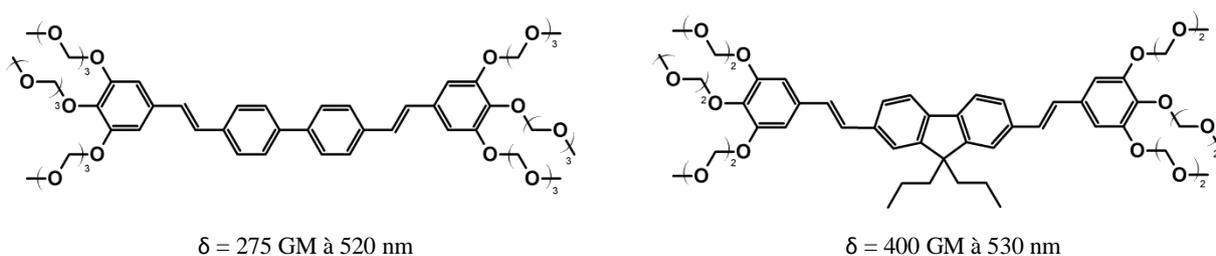


Figure 44 : le remplacement d'un noyau biphenyle par un cœur de type fluorényle augmente la section efficace d'ADP.⁹⁹

3-2-3-2- Les chromophores à géométrie octupolaire :

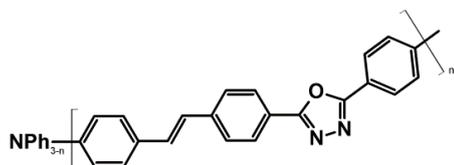
Les systèmes trigonaux ramifiés de types octupolaires (Figure 38) ont également été largement étudiés dans la littérature.¹⁰⁰ D'une manière générale, si les branches qui constituent un tel chromophore sont faiblement conjuguées entre elles, la section efficace augmentera linéairement en fonction du nombre de branches. Cependant, dans certains cas, une importante augmentation de la section efficace est observée. Prasad *et al.* ont ainsi démontré l'existence d'un éventuel effet coopératif en absorption à deux photons des systèmes bidimensionnels (octupolaires).¹⁰⁰ Ils ont en effet mesuré la section efficace d'une famille de triphénylaminés mono, di et tribranchée et ont obtenu les résultats présentés dans la Figure 45. Cet effet coopératif peut être dû à différents facteurs tels que la délocalisation des électrons dans différentes directions et la conjugaison entière de la molécule via son noyau. De même, la présence d'un centre de symétrie peut renforcer la synergie entre les branches et par conséquent améliorer la section efficace. En outre, des études similaires ont montré une contribution plus importante de cet effet dans les cas d'un système possédant un centre attracteur plutôt qu'un centre donneur.¹⁰¹

⁹⁹ Hayek A., Bolze F., Nicoud J.F., Baldeck P.L., Mely Y., *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2006**, 5, 102-106.

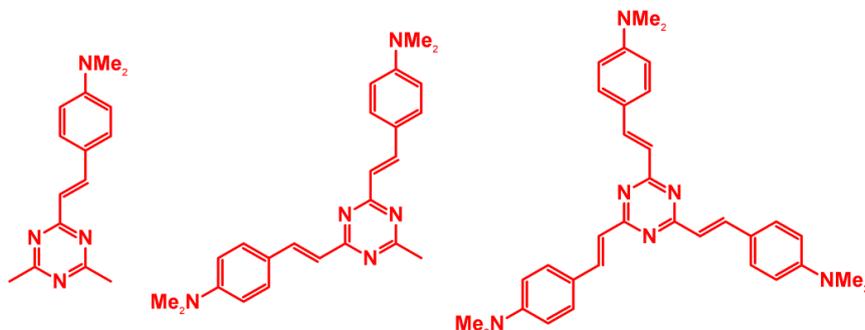
¹⁰⁰ Chung S.J., Kim K.S., Lin T.S., He G.S., Swiatkiewicz K., Prasad P.N., *J. Phys. Chem. A*, **1999**, 103, 10741-1045.

¹⁰¹ Kogej T., Beljonne D., Meyers F., Perry J., Marder S., Brédas J., *Chem. Phys. Lett.*, **1998**, 298, 1-6.

A



B



C

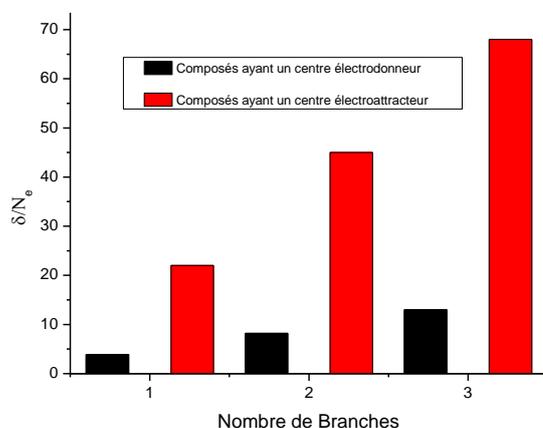


Figure 45 : Illustration de l'effet coopératif. A : Structures des composés ayant un centre électrodonneur. B : Structures des composés ayant un centre électroattracteur (1,3,5-triazine). C : section efficace rapportée au nombre d'électrons π en fonction du nombre de branches.

3-3- Ingénierie des porphyrines à deux photons :

En ce qui concerne les porphyrines, différentes stratégies ont été utilisées dans la littérature afin d'en augmenter la section efficace d'absorption à deux photons.

3-3-1- Multiporphyrines *meso-meso* liées :

Les multiporphyrines *meso-meso* liées n'ont pas un système entièrement conjugué car l'angle dièdre entre les porphyrines adjacentes est proche de 90° du fait de l'encombrement stérique (Figure 46). Leurs spectres d'absorption sont caractéristiques avec un dédoublement de la bande de Soret en raison du fort couplage excitonique entre les unités porphyriniques adjacentes. Du fait de l'absence de planéité entre les macrocycles, ce type de système possède

une section efficace à deux photons très faible ($< 100 \text{ GM}$).¹⁰² Afin de palier à cet inconvénient, différentes approches visant à réduire l'angle dièdre entre les macrocycles de ces systèmes multiporphyriniques ont été développés.

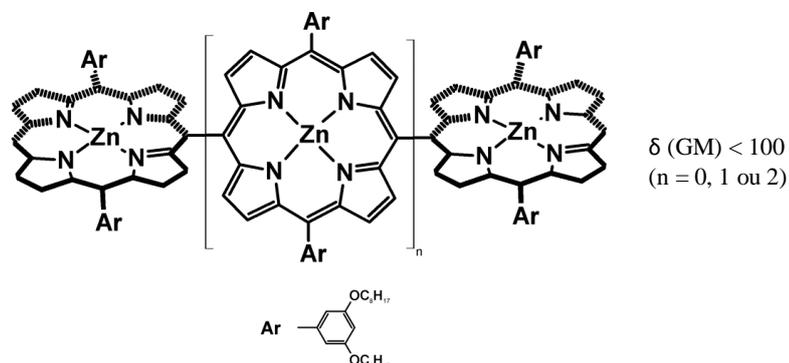


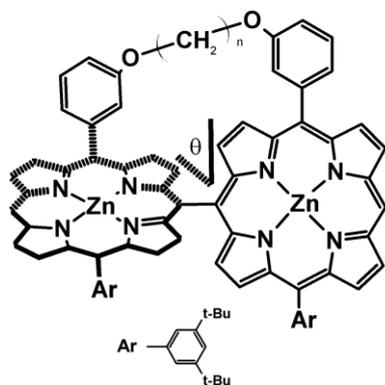
Figure 46 : Multimère de porphyrines *meso,meso* liées.⁹⁶

3-3-1-1- Réduction de l'angle dièdre par des liaisons covalentes avec des chaînes alkyles :

La réduction de l'angle dièdre entre les porphyrines peut se faire par l'attachement des unités adjacentes à l'aide des chaînes alkyles. Ceci permet d'augmenter le degré de conjugaison entre les porphyrines et par conséquent d'améliorer la section efficace d'absorption à deux photons de systèmes. Kim *et al.*¹⁰³ ont ainsi relié les porphyrines d'un dimère (Figure 47) par des chaînes dioxyalkyles de plusieurs tailles et ont calculé l'angle entre les unités adjacentes. Les résultats montrent une augmentation de la section efficace en fonction de la diminution de la taille de la chaîne, ce qui explique une importante corrélation entre le degré de conjugaison et l'absorption bi-photonique des molécules.

¹⁰² Kim D., Osuka D.A., *J. Phys. Chem. A*, **2003**, 107, 8791-8816.

¹⁰³ (a) Aratani N., Osuka A., Kim Y.H., Jeong D.H., Kim D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 112, 1517 ; (b) Kim Y.H., Jeong D.H., Kim D., Jeoung S.C., Cho H.S., Kim S.K., Aratani N., Osuka A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 76-86.

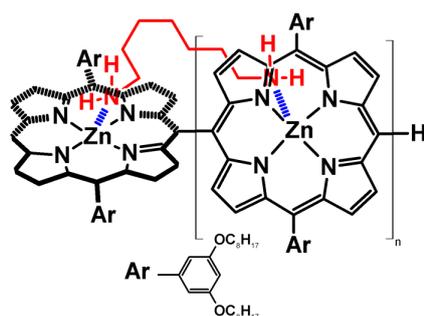


n	Angle Θ	δ (GM) à 800 nm
6	80°	3470
5	77°	3920
4	71°	4830
3	48°	6120
2	42°	6330
1	36°	7500

Figure 47 : Systèmes de Kim *et al.* : les deux macrocycles sont reliés par des chaînes dioxyalkyles.¹⁰³

3-3-1-2- Réduction de l'angle dièdre par chélation avec une chaîne aminée :

La réduction de l'angle dièdre par chélation du 1,7-diaminoheptane sur les atomes de Zn(II) des unités porphyriniques a également été étudiée par Kim *et al.*¹⁰⁴ Les auteurs ont démontré une diminution de l'angle dièdre entre les plans des macrocycles liée à la présence du diaminoheptane (Figure 48). Cependant, les résultats montrent une diminution de la section efficace en fonction de l'augmentation de la taille de la molécule, ce qui peut être expliqué par la présence de porphyrines non- ou mono-chélatées.



n	δ (GM) à 800 nm
1	4810
2	2930
3	< 100

Figure 48 : Chélation du diaminoheptane sur les atomes de Zn de porphyrines.¹⁰⁴

3-3-1-3- Multimère de porphyrines triplement lié :

Une autre approche consiste à synthétiser des multimères de porphyrines triplement liés par une liaison en positions *meso-meso*, et deux en position β - β afin de garder la planéité

¹⁰⁴ (a) Cho H.S., Song J.K., Ha J.-H., Cho S., Yoshida N., Osuka A., Kim D., *J. Phys. Chem. A*, **2003**, 107, 1897-1903 ; (b) Ahn T.K., Kim K.S., Kim D.Y., Noh S.B., Aratani N., Ikeda C., Osuka A., Kim D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 1700-1704.

du système et d'étendre la conjugaison à l'extérieur des unités porphyriniques. Kim *et al.* ont étudié l'absorption bi-photonique de molécules comportant 2, 3 et 4 porphyrines (Figure 49).¹⁰⁵ La valeur de la section efficace du quadrimère est parmi les plus grandes valeurs mesurées dans la littérature. Cependant, l'agrégation facile de ces molécules en raison de leurs auto-assemblages sous l'effet de « π -stacking » et donc de leur faible solubilité, limite leurs utilisations dans des applications médicales.

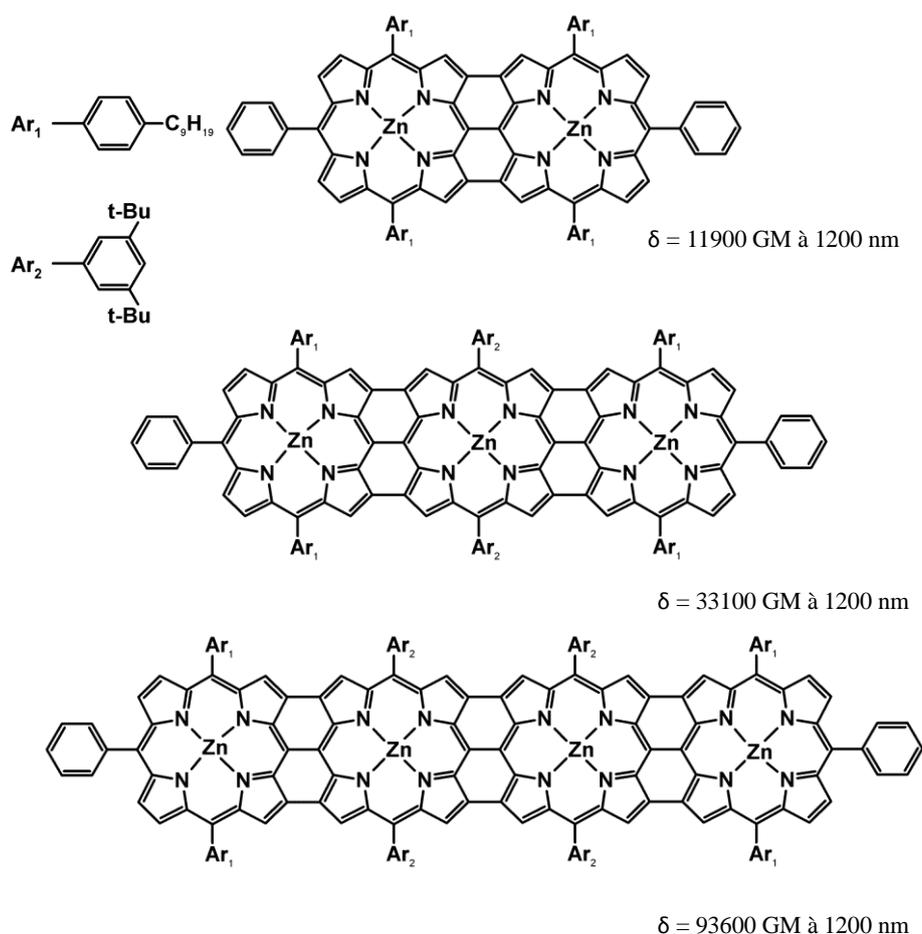


Figure 49 : Multimères de porphyrines triplement liés.¹⁰⁵

3-3-1-4- Multimère de porphyrines liées par des ponts éthyne ou butadiyne :

L'augmentation de la conjugaison des porphyrines peut se faire par l'introduction des ponts éthyne ou butadiyne entre les unités porphyriniques. La présence de triples liaisons permet la coplanéité entre les unités macrocycliques adjacentes. Cependant, la géométrie de ces systèmes peut se déformer facilement surtout en présence de plusieurs unités porphyriniques. L'ajout de 4,4'-bi-pyridines chelatantes peut être une solution afin d'assurer

¹⁰⁵ Cho H.S., Jeong D.H., Cho S., Kim D., Matsuzaki Y., Tanaka K., Tsuda A., Osuka A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 14642-14654.

la linéarité des macrocycles. La mesure de la section efficace des molécules présentées dans la Figure 50 montre une capacité non négligeable de ces systèmes à absorber bi-photoniquement. Les valeurs sont croissantes en fonction du nombre de macrocycles. En revanche, l'ajout de la bi-pyridine n'a *a priori* pas d'influence sur la section efficace des dimères, son effet étant en revanche plus important sur les systèmes les plus longs (à partir de trois unités pour les porphyrines reliées par des ponts éthyne et à partir de huit unités pour les porphyrines reliées par des ponts butadiynes).¹⁰⁶

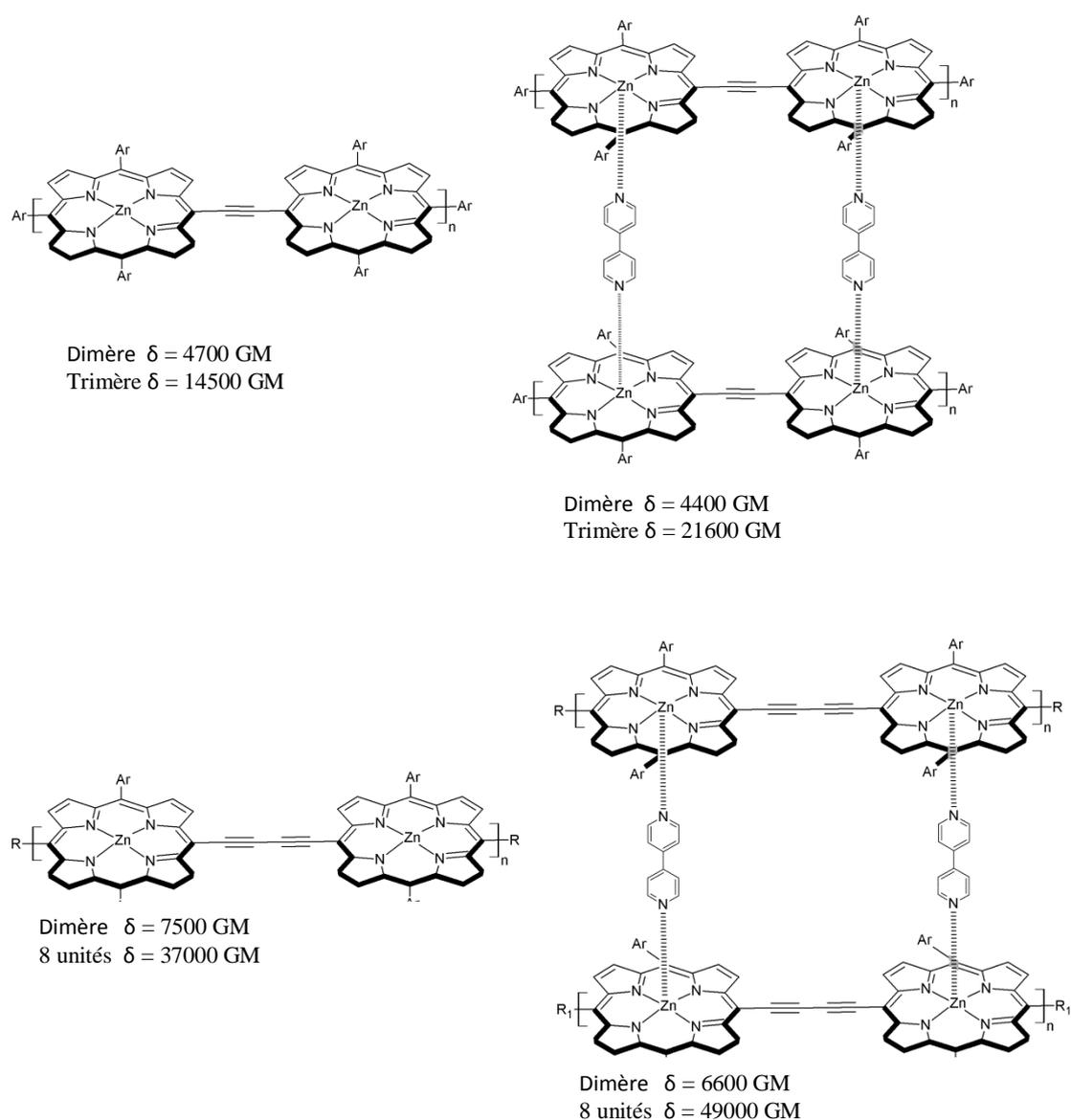


Figure 50 : Structures des multimères de porphyrines *meso-meso* liées par des ponts éthyne et butadiynes.¹⁰⁶

¹⁰⁶ (a) Drobizhev M., Stepanenko Y., Rebane A., Wilson C.J., Screen T.E.O., Anderson H.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 12432-12433 ; (b) Gill H.S., Harmjan M., Santamaria J., Finger I., Scott M.J., *Angew. Chem.*, **2004**, 116, 491 ; (c) Hisaki I., Hiroto S., Kim K.S., Noh S.B., Kim D., Shinokubo H., Osuka A., *Angew. Chem.*, **2007**, 46, 5125.

3-3-2- Porphyrine de types Push-Pull (**D- π -A**) à conjugaison étendue :

Une autre stratégie étudiée dans la littérature consiste à utiliser des systèmes de type Push-Pull à conjugaison étendue. Ce type de molécules est généralement constitué d'une porphyrine reliée à des groupements attracteurs (Pull) et/ou donneurs (Push) par des liaisons π (pont éthyne...). La présence de ces groupements dans le même plan que celui de la porphyrine permet la redistribution de la charge sur toute la molécule et améliore sa capacité d'absorption à deux photons. Deux types de molécules Push-Pull seront décrits ici :

3-3-2-1- Porphyrine reliée à des groupements attracteurs et/ou donneurs de type azulène par des liaisons simples :

L'azulène possède des propriétés particulières. Il peut, en effet, être utilisé comme groupement donneur ou attracteur en fonction de la position de la liaison. La nature riche en électron du cycle à cinq chaînons donne à cette partie de la molécule les propriétés d'un groupement donneur. A l'inverse, la nature déficitaire en électron du cycle à sept chaînons attribue à ce côté de la molécule les propriétés d'un groupement attracteur. Kim *et al.* ont ainsi étudié l'ADP de systèmes portant un, deux et quatre unités azulène reliées au noyau porphyrinique par deux liaisons C-C (une en position *meso*, l'autre en position β), ceci permettant la planéité du système et par conséquent la redistribution de la charge sur toute la molécule (Figure 51).¹⁰⁷ La mesure de la section efficace montre des valeurs croissantes en fonction de l'augmentation de la conjugaison.

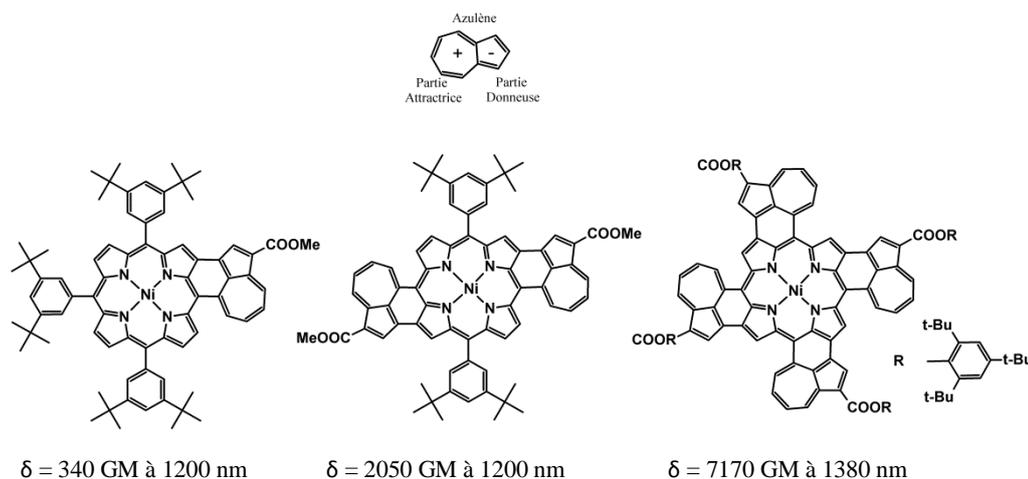


Figure 51 : Structure de l'azulène et des porphyrines à conjugaison étendue.¹⁰⁷

¹⁰⁷ Kurotobi K., Kim K.S., Noh S.B., Kim D., Osuka A., *Angew. Chem.*, **2006**, 45, 3944-3947.

3-3-2-2- Porphyrine reliée à des groupements attracteurs et/ou donneurs de type azulène par des liaisons π :

Une autre stratégie très explorée dans la littérature consiste à relier une porphyrine à des groupements accepteurs et/ou donneurs par des liaisons π tels que les ponts éthyne afin d'étendre la conjugaison des systèmes. *Kim et al.* ont ainsi fixé sur une porphyrine *trans* en position *meso* des groupements azulènes.¹⁰⁸ Selon la position de l'accroche sur l'azulène, ils ont pu créer des photosensibilisateurs linéaires de types **A- π -A**, **D- π -D** ou dipolaire **A- π -D**. Les résultats montrent une augmentation considérable de la section efficace de toutes ces molécules par rapport à la porphyrine simple sans élongation de la conjugaison (Figure 52).

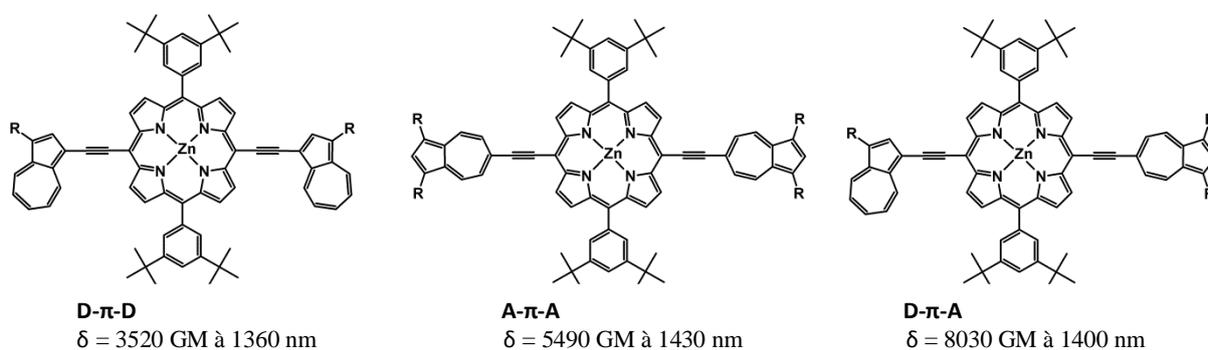


Figure 52. Structures de porphyrines à géométrie linéaire (**D- π -D**, **A- π -A**) et dipolaire (**D- π -A**).¹⁰⁸

3-4- Applications :

La probabilité d'absorption à deux photons dépendant de manière quadratique de l'intensité lumineuse, elle diminue rapidement lorsqu'on s'éloigne du point focal, contrairement à l'absorption à un photon qui elle est caractérisée par une dépendance linéaire vis-à-vis de l'intensité lumineuse. Ce « ciblage » très important au point focal en absorption bi-photonique (Figure 53) a donné lieu à de nombreuses applications dans plusieurs domaines. Dans ce qui suit, seule l'utilisation de l'ADP dans le domaine médical sera détaillée, il existe cependant d'autres applications telles que la micro-fabrication,¹⁰⁹ le stockage des données,¹¹⁰ la limitation optique,¹¹¹ etc....

¹⁰⁸ Kim K.S., Noh S.B., Katsuda T., Ito S., Osuka A., Kim D., *Chem. Commun.*, **2007**, 2479-2481.

¹⁰⁹ LaFratta C. N., Fourkas J. T., Baldacchini T., Farrer R. A., *Angew. Chem.*, **2007**, 119, 6352-6374 ; (b) LaFratta C. N., Fourkas J. T., Baldacchini T., Farrer R. A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 6238-6258.

¹¹⁰ (a) Parthenopoulos D. A., Rentzepis P. M., *Science*, **1989**, 245, 843-845 ; (b) Kawata S., Kawata Y., *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 1777-1788.

¹¹¹ Spangler C. W., Mater, *J. Chem.*, **1999**, 9, 2013-2020.

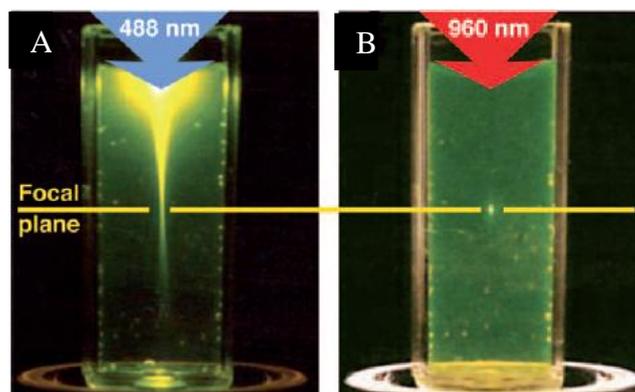


Figure 53 : Excitation à un photon (A : $\lambda_{\text{exc}} = 488 \text{ nm}$) et à deux photons (B : $\lambda_{\text{exc}} = 960 \text{ nm}$) d'une solution de fluorescéine.¹¹⁴

3-4-1- Photoactivation à deux photons :

La libération de biomolécules par photolyse est un cas particulier de la photoactivation, appelée « uncaging ». Elle repose sur la photoactivation rapide d'un principe actif dont l'activité est masquée par un groupement photoabile (assimilé à une cage photosensible) auquel il est covalentement lié. La régénération de la molécule sous sa forme active induit sa reconnaissance par son récepteur et provoque ainsi une réponse biologique (Figure 54). Cette approche semble intéresser les biologistes et particulièrement les neurophysiologistes qui cherchent à contrôler les circuits neuronaux par la délivrance rapide et localisée de neurotransmetteurs, de protéines et d'ions.¹¹²

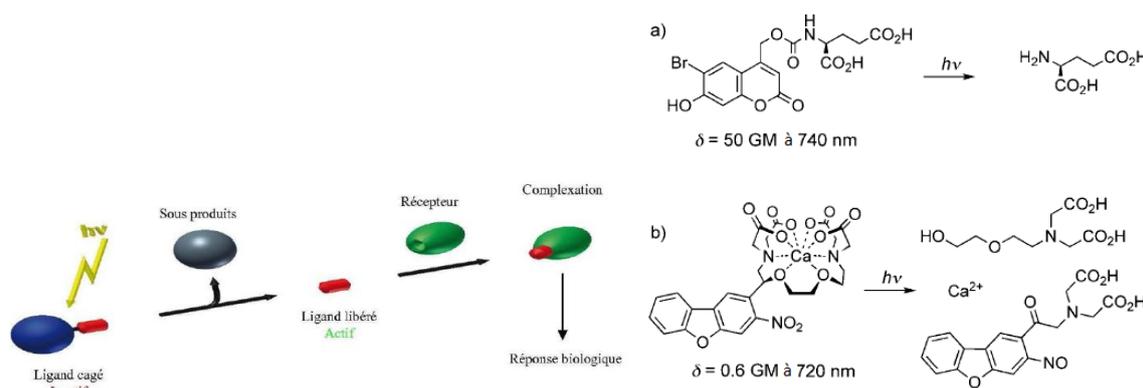


Figure 54 : Principe du "uncaging" de molécules biologiquement actives (à gauche) et deux exemples de la photoactivation à deux photons (à droite), a) libération de l'acide glutamique et b) libération du calcium.¹¹²

L'utilisation de lasers et des propriétés d'optique non linéaire pour induire la libération de biomolécules a été décrite pour la première fois en 1999 et connaît depuis un développement

¹¹² (a) Lovett-Barrp, M., Turi G.F., Kaifosh P., Lee P.H., Bolze F., Syn W.H., Nicoud J.F., Zemelman B.V., Sternson S.M., Losonczy A., *Nat. Neurosci.*, **2012**, 15, 423-430 ; (b) Gug S., Bolze F., Specht A., Bourgoigne C., Goeldner M., Nicoud J.F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 9525-9529.

croissant.¹¹³ L'absorption bi-photonique permet d'une part, une réaction de photolyse très localisée, et d'autre part, une meilleure pénétration des faisceaux lumineux dans les tissus vivants grâce à l'utilisation de la lumière IR en ADP par rapport à la lumière UV-visible utilisée dans le cas d'une photoactivation monophotonique. Cependant, la majorité des cages utilisées actuellement ont de faibles sections efficaces d'ADP car elles ont été optimisées pour la photoactivation à un photon (Figure 54). Ces dernières années, de nouvelles cages photoabiles spécifiquement conçues pour une application bi-photonique ont été étudiées.¹¹²

3-4-2- Microscopie de fluorescence à deux photons :

Le principe de la microscopie confocale est un bon exemple illustrant l'avantage de l'excitation à deux photons. En effet, l'optique d'un tel montage est destinée, à la fois, à irradier et à collecter la lumière émise d'un faible volume autour du point focal de l'objectif. La lumière ainsi collectée va permettre la construction d'une image. L'excitation à deux photons apporte essentiellement deux avantages :¹¹⁴

1) La limitation de la photo-dégradation en milieu biologique. En effet, l'utilisation d'une lumière située dans l'IR, de plus faible énergie, limite les réactions photochimiques, responsables des dommages causés aux tissus, souvent observées sous irradiation à plus faible longueur d'onde (typiquement dans le cas de la lumière visible).

2) Un meilleur contraste des images. En effet, même si la résolution des images obtenues en bi-photonique à 800 nm est inférieure à celles obtenues en excitation à un photon à 400 nm, le volume de la zone focale excitée en absorption à deux photons étant beaucoup plus limité, les émissions parasites ainsi que les conversions photochimiques de molécules présentes en dehors de la zone d'excitation sont beaucoup plus rares, voire inexistantes. Ceci permet la construction d'images beaucoup plus nettes. Sur la Figure 55, par exemple, on observe en bleu le 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) marquant l'ADN, en vert le PATMAN colorant les membranes plasmiques et en rouge la tétraméthylrhodamine marquant la mitochondrie de cellules de fibroblastes.

¹¹³ Brown E.B., Shear J.B., Adams S.R., Tsien R.Y., Webb W.W., *Biophys. J.*, **1999**, 76, 489-499.

¹¹⁴ Zipfel W. R., Williams R. M., Webb W.W., *Nat. Biotechnol.*, **2003**, 21, 1369-1377.

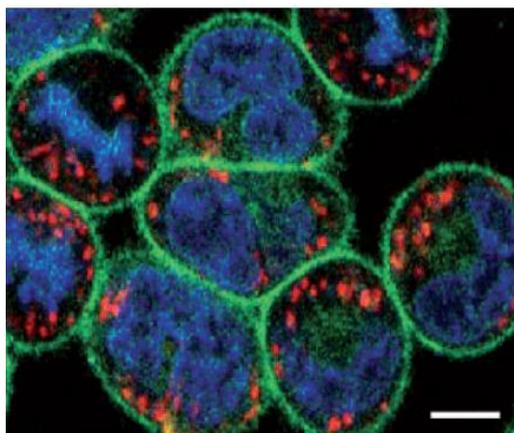


Figure 55 : Image de cellules de fibroblastes obtenue sous excitation à deux photons (échelle : 5 μm).¹¹⁴

3-4-3- Thérapie photodynamique à deux photons :

De même, les avantages de l'absorption à deux photons en thérapie photodynamique sont indiscutables. En effet, elle permet :¹¹⁵

1) Une meilleure résolution spatiale de la zone touchée par la lumière excitatrice, au niveau du point focal, permettant ainsi un traitement sélectif de la zone malade, en évitant toute absorption parasite de la lumière par les cellules saines voisines (Figure 56). Cet avantage se révèle extrêmement important surtout dans le cas où les tissus voisins ne peuvent pas être régénérés après traitement comme c'est le cas en neurologie.

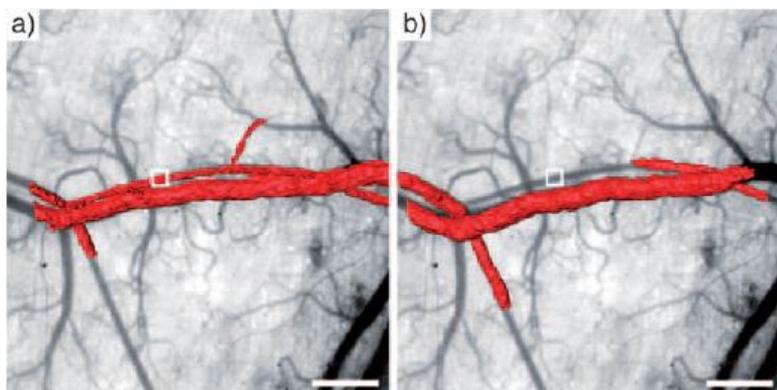


Figure 56 : Fermeture d'un vaisseau sanguin par excitation bi-photonique d'un photosensibilisateur (échelle : 400 μm).¹¹⁶

2) Une meilleure pénétration des tissus biologiques par l'utilisation de sources lumineuses de longueurs d'onde situées dans la fenêtre biologique (750 – 950nm), par rapport à la lumière UV-visible utilisée dans le cas d'une excitation à un photon. Ceci doit permettre

¹¹⁵ Brown S. B., Brown E. A., Walker I., *Lancet Oncol.*, **2004**, 5, 497-508.

¹¹⁶ Collins A.H., Khurana M., Moriyama H.E., Mariampillai A., Dahlstedt E., Balaz M., Kuimova K.M., Drobizhev M., Yang D.X.V., Philips D., Rebane A., Wilson C.B., Anderson L.H., *Nat. Photonics*, **2008**, 2, 420-424.

de traiter des cancers profonds par la thérapie photodynamique qui est à nos jours une technique limitée à des cancers superficiels tels que les cancers cutanés.

C'est pourquoi, l'absorption à deux photons a souvent été proposée comme solution afin d'améliorer le ciblage et la profondeur de pénétration de la lumière en thérapie photodynamique. Wachter *et al.* ont rapporté, pour la première fois, en 1997, l'activité biologique d'une molécule à base de psoralène sur des bactéries de types *Salmonella typhimurium* par excitation bi-photonique.¹¹⁷ Plus tard, des dérivés porphyriniques utilisés cliniquement, tels que le Photofrin[®] ou le Vysudine[®],¹¹⁸ ont été évalués biologiquement en utilisant une excitation à deux photons. Cependant, dans toutes ces études, des lasers de fortes puissances ont été utilisés du fait des faibles sections efficaces de toutes ces molécules. Ceci a induit un traitement non discriminatoire vis-à-vis des cellules malades parce que les puissances lumineuses utilisées étaient proche du seuil de photodégradation des tissus. L'élaboration de nouveaux photosensibilisateurs spécifiquement conçus pour l'absorption bi-photonique est alors devenue une nécessité.

¹¹⁷ Fisher W.G., Partridge W.P., Dees J.C., Wachter E.A., *Photochem. Photobiol.*, **1997**, 66, 141 – 155.

¹¹⁸ (a) Khurana M., Collins H.A., Karotki A., Anderson H. L., Cramb D. T., Wilson B. C., *Photochem. Photobiol.*, **2007**, 83, 1441-1448 ; (b) Samkoe K.S., Clancy A.A., Karotki A., Wilson B.C., Cramb D. T., *J. Biol. Opt.*, **2007**, 12, 034025/034021-034025/034014.

4- But du travail :

Dans la continuité des travaux effectués au sein de notre laboratoire, sur la conception et la synthèse de nouveaux photosensibilisateurs pour une application anticancéreuse,¹¹⁹ nous avons souhaité développer dans ce travail l'élaboration de nouveaux photosensibilisateurs bi-photoniques. Des nombreuses études sur la relation structure-propriété de composés organiques ayant montré que l'élongation de la conjugaison permettait d'augmenter la capacité des molécules à ADP,¹²⁰ nous avons envisagé, grâce à une collaboration avec le laboratoire COBRA de l'IRCOF de Rouen et un partenariat avec l'équipe photonique de XLIM, de relier unités porphyriniques et motifs diazines ou triphénylaminés par des ponts éthyènes. De nos jours, l'obtention de tels photosensibilisateurs repose essentiellement sur des réactions de couplage croisé. Cependant, ce type de réaction demande la préparation de synthons adéquats (alcyne vrai et dérivé halogéné) ainsi que des conditions opératoires particulières.

Dans un premier temps, la mise au point de nouvelles conditions opératoires de la réaction de Sonogashira adaptées aux couplages des porphyrines nous a permis de synthétiser des systèmes porphyriniques linéaires, dipolaires, quadripolaires et octupolaires (Figure 57). Tous ces photosensibilisateurs ont été par la suite caractérisés par RMN ¹H, masse (MALDI-TOF), absorption UV-visible et spectroscopie d'émission de fluorescence. La production d'oxygène singulet par les porphyrines à ADP portant des diazines a aussi été évaluée. Enfin, dans le but de vérifier la capacité de ces molécules d'être de bons candidats pour une absorption à deux photons, une étude est actuellement en cours.

¹¹⁹ (a) Sol V., Blais J.C., Carré V., Granet R., Guilloton M., Spiro M., Krausz P., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 4431-4444; (b) Chaleix V., Sol V., Huang Y.-M., Guilloton M., Granet R., Blas J.C., Krausz P., *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 1486-1493; (c) Garcia G., Sol V., Lamarche F., Granet R., Guilloton M., Champavier Y., Krausz P., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 3188-3192; (d) Bakleh M.-E., Sol V., Granet R., Délérès G., Estieu-Gionnet K., Krausz P., *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 2115-2117; (e) Drogat N., barrière M., Granet R., Sol V., Krausz P., *Dyes. Pigm.*, **2011**, 88, 125-127; (f) Sparsa A., Bellaton S., Naves T., Jauberteau M.-O., Bonnetblanc J.-M., Sol V., Verdier M., Ratinaud M.H., *Oncology Reports*, **2013**, 29, 196-200; (g) Mbakidi J.P., Drogat N., Granet R., Ouk T.-S., Ratinaud M.-H., Rivière E., Verdier M., Sol V., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, 23, 2486-2490.

¹²⁰ Pawlicki M., Collins A.H., Denning G.R., Anderson L.H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 3244-3266.

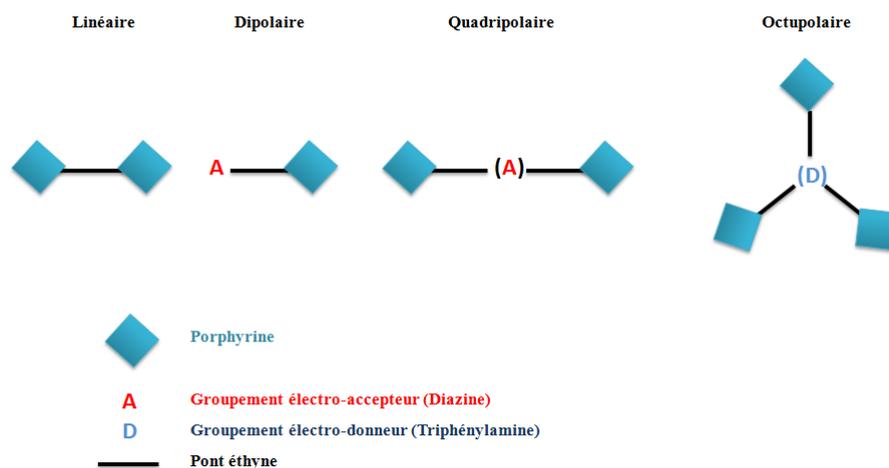


Figure 57. Schéma général de systèmes porphyriniques à ADP synthétisés au cours de ce travail.

Les polyamines de type spermidine et spermine, s'étant montrées d'une grande efficacité pour augmenter le caractère hydrophile de biomolécules anticancéreuses,¹²¹ et compte tenu de leur sélectivité vis-à-vis des cellules tumorales, sont des agents de choix pour le ciblage des tumeurs. Nous nous sommes donc proposés dans un second temps de fixer ces polyamines aux extrémités des photosensibilisateurs, conçus pour absorber à deux photons, afin d'améliorer leur application en PDT (Figure 58).

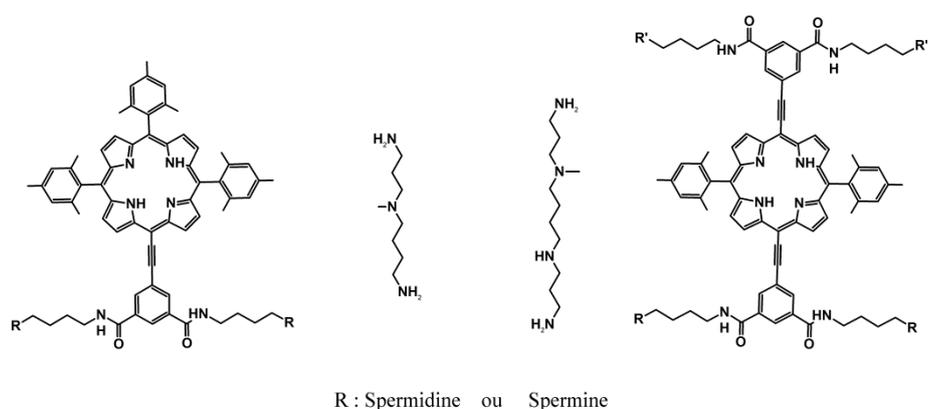


Figure 58. Schéma général de photosensibilisateurs, vectorisés par des agents de type polyamine, réalisés au cours de ce travail.

¹²¹ Garcia G., Sarrazy V., Sol V., Morvan C.L., Granet R., Alves S., Krausz P., *J. Porphyr. Phtalocyanines*, **2009**, 13, 888-892.

Chapitre II
**Synthèses et caractérisations de
photosensibilisateurs à
conjugaison étendue.**

1 - Introduction :

Notre but dans un premier temps est de trouver les conditions les plus adaptées à la réaction de couplage de Sonogashira afin de relier porphyrines et groupements aminés électrodonneurs ou électroaccepteurs par des ponts éthyne.

Les précurseurs aminés (triphénylamine ou diazine, Figure 59) utilisés dans ce chapitre ont été fournis par l'équipe COBRA de l'IRCOF de Rouen dans le cadre d'une collaboration portant sur la synthèse de photosensibilisateurs ayant de bonnes capacités d'absorption à deux photons. Les triphénylamines, connues pour leur structure tridimensionnelle, sont des groupements électrodonneurs et sont souvent utilisées dans la synthèse de composés à géométrie octupolaire (Chapitre I3-2-3-).¹²² Les diazines, quant à elles, sont des molécules hétérocycliques aromatiques comportant deux atomes d'azotes et disposant d'un important caractère électroaccepteur.¹²³ Elles sont très étudiées dans la littérature et sont connues pour leurs intéressantes propriétés photophysiques leur permettant d'être utilisées dans la conception de semi-conducteurs,¹²⁴ de fluorophores à second harmonique¹²⁵ et encore de chromophores possédant de bonnes propriétés d'absorption à deux photons.¹²⁶

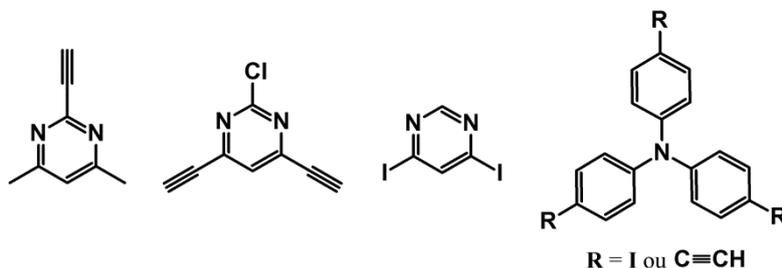


Figure 59. Précurseurs aminés de types diazines ou triphénylamines.

Afin d'être couplés aux différents précurseurs aminés en vue de l'obtention des photosensibilisateurs à conjugaison étendue (Figure 60), les précurseurs porphyriniques synthétisés devront, quant à eux, porter des groupements iodés ou acétyléniques. Différentes voies de couplage de Sonogashira ont été ainsi étudiées afin d'optimiser la synthèse de ces systèmes.

¹²² Chung S.J., Kim K.S., Lin T.S., He G.S., Swiatkiewicz K, Prasad P.N., *J. Phys. Chem. A*, **1999**, 103, 10741-1045.

¹²³ a) Pascal L., Vanden Eynde J.J., Van Haverbeke Y., Dubois P., Michel A., Rant U., Zojer E., Leising G., Van Dorn L.O., Gruhn N.E., Cornil J., Brédas J.L., *J. Phys. Chem. B*, **2002**, 106, 6442–6450; b) Itami K., Yamazaki D., Yoshida J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 15396–15397; c) Achelle S., Ramondenc Y., Dupas G., Plé N., *Tetrahedron*, **2008**, 64, 2783–2791; d) Achelle S., Plé N., Kreher D., Attias A.J., Arfaoui I., Charra F., *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 7055–7058.

¹²⁴ Kambara T., Kushida T., Saito N., Kuwayama I., Kubuta K., Yamamoto T., *Chem. Lett.*, **1992**, 583.

¹²⁵ a) Wang C., Jung G.Y., Batsanov A.S., Bryce M.R., Petty M.C., *J. Mater. Chem.*, **2002**, 12, 173–180; b) Wong K.T., Hung T.S., Lin Y., Wu C.C., Lee G.H., Peng S.M., Chou C.H., Su Y.O., *J. Org. Lett.*, **2002**, 4, 513–516.

¹²⁶ a) Liu Z., Chen T., Liu B., Huang Z.-L., Huang T., Li S., Xu Y., Qin J., *J. Mater. Chem.*, **2007**, 17, 4685–4689; b) Liu B., Hu X.L., Liu J., Zhao Y.D. and Huang Z.L., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 5958–5962.

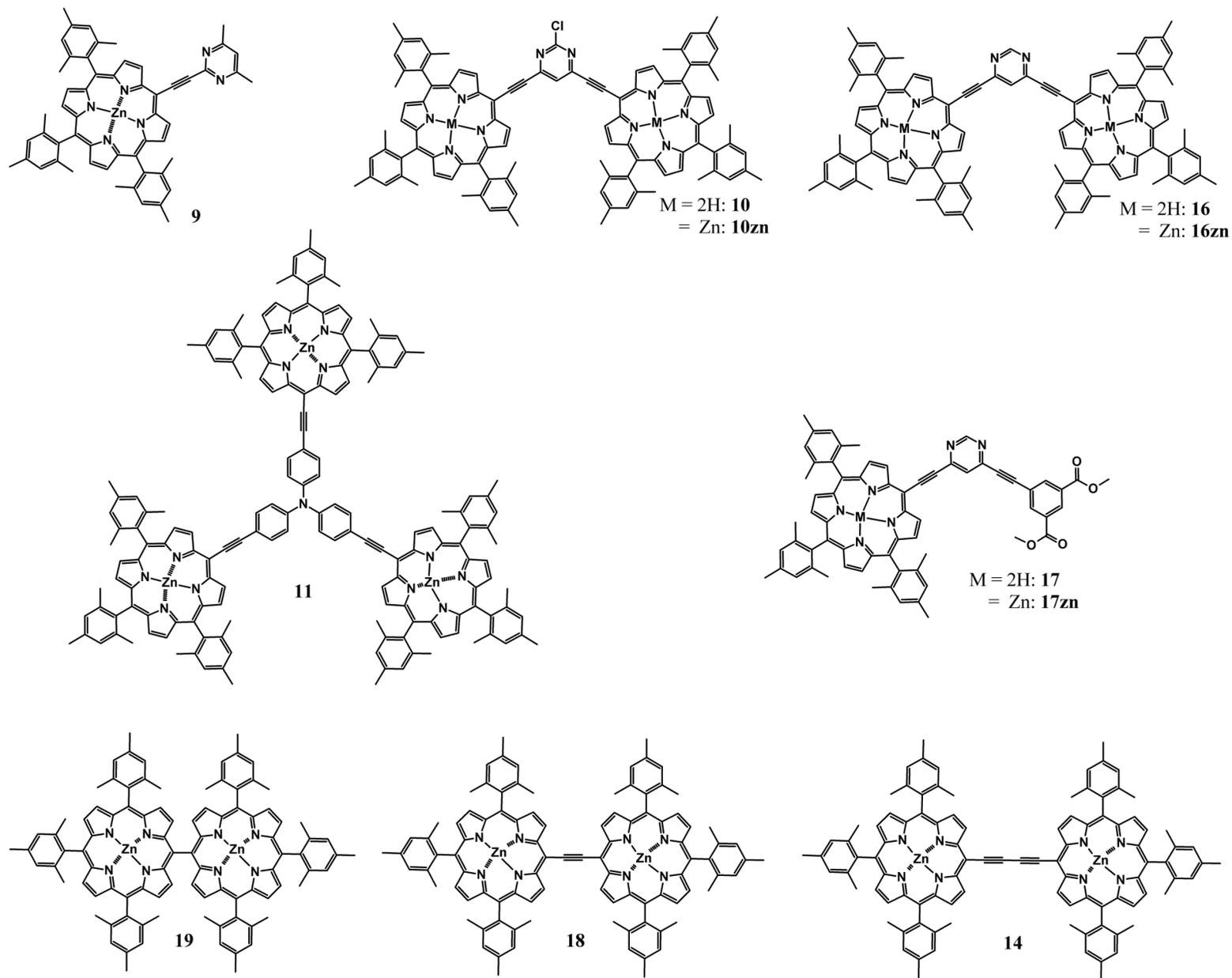


Figure 60. Photosensibilisateurs finaux synthésés au cours de cette étude.

2-Stratégie de synthèse :

Les étapes de synthèse sont représentées sur le schéma rétrosynthétique de la Figure 61. Les synthons clefs sont les porphyrines halogénées (**4** et **5**) ou acétylénique (**6**) et les précurseurs aminés. Les porphyrines sont formées après synthèse de la porphyrine *meso* libre de départ (**3**) qui elle-même est obtenue par condensation des dipyrrométhanones adéquats sur le trimésitylaldéhyde. Différentes méthodes de couplage de Sonogashira ont ensuite été explorées afin de déterminer les meilleures conditions de couplage entre porphyrines et groupements aryles. Nous décrirons tout d'abord la synthèse des synthons porphyriniques **3**, **3zn**, **4**, **5** et **6**. Leurs caractérisations (absorption UV-visible, RMN ¹H et spectre de masse) seront également détaillées. La synthèse et les caractérisations du synthon **8** seront ensuite exposées. Enfin, nous expliciterons les différentes stratégies mises en œuvre lors des étapes de couplage de Sonogashira pour l'obtention des photosensibilisateurs finaux.

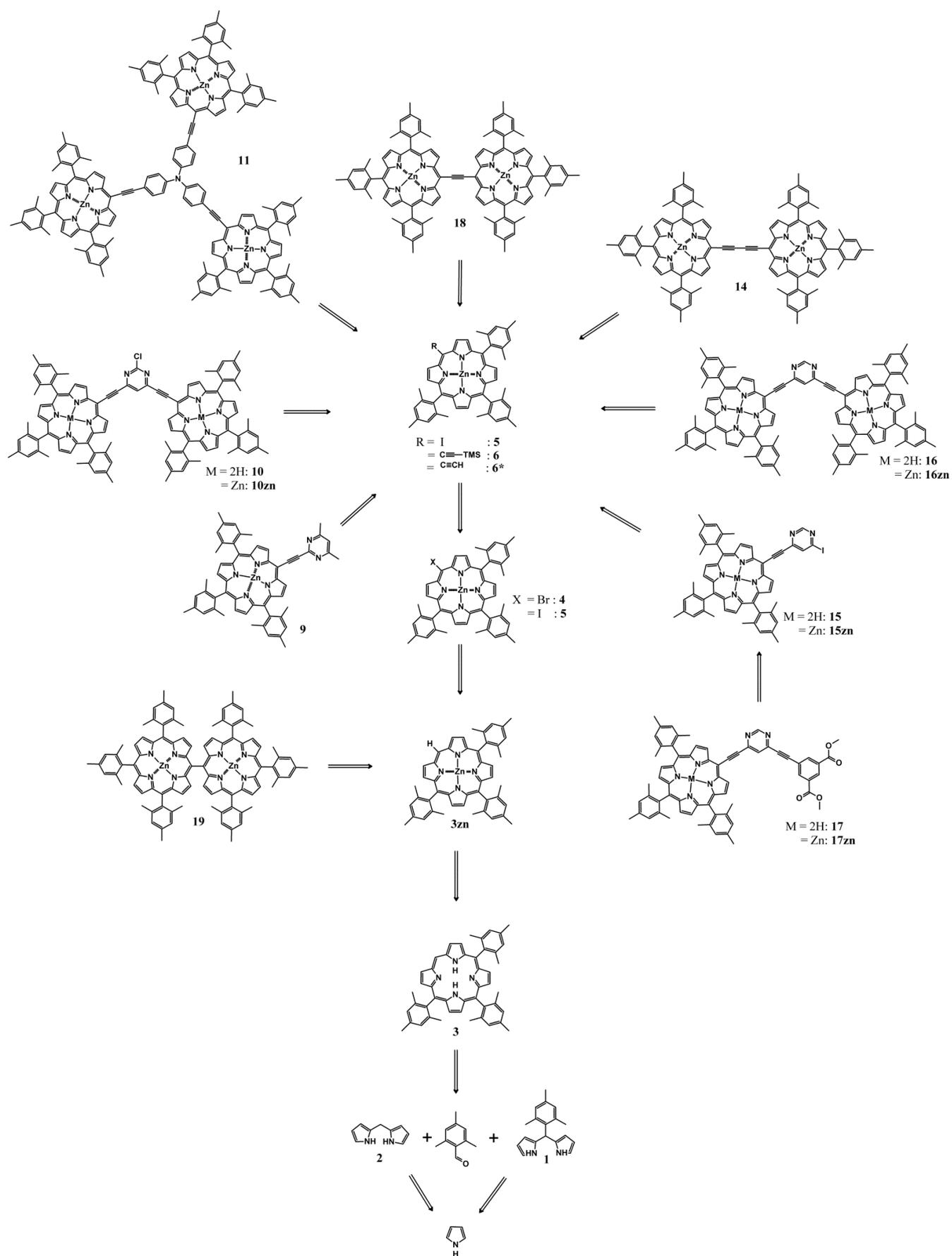


Figure 61. Schéma rétrosynthétique des photosensibilisateurs obtenus.

3-Synthèse de la trimésitylporphyrine base libre (3) et métallée (3zn) :

Nous nous sommes tout d'abord attachés à réaliser la synthèse d'une porphyrine possédant trois groupements mésityles en position *meso*, la quatrième position *meso* étant libre afin de pouvoir la substituer par la suite notamment par un atome d'halogène. Cette synthèse repose sur la méthode de Lindsey, décrite précédemment, et par conséquent sur l'obtention préalable des deux dipyrrométhanés **1** et **2** puis leur réaction en présence de mésitaldéhyde pour former la trimésitylporphyrine *meso* libre **3**. Le choix des substituants encombrés tels que les mésityles a pour but d'éviter au maximum le phénomène de scrambling (détaillé précédemment), qui peut modifier les propriétés photophysiques des photosensibilisateurs, en induisant par exemple une réduction des rendements quantiques de production d'oxygène singulet et/ou de fluorescence.¹²⁷

3-1- Synthèse des dipyrrométhanés (1) et (2) :

La synthèse des dipyrrométhanés **1** et **2** consiste à faire réagir l'aldéhyde (mésitaldéhyde ou paraformaldéhyde) en présence d'un excès de pyrrole en milieu acide (Figure 62).

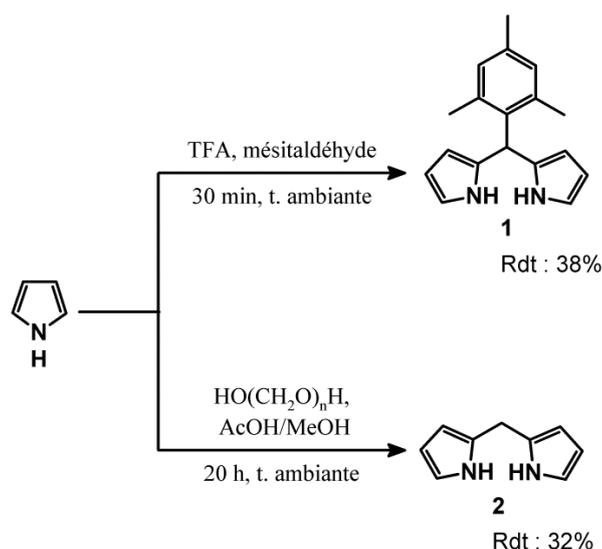


Figure 62. Synthèses des dipyrrométhanés **1** et **2**.

Lors de la synthèse du dipyrrométhane **1**, l'absence de solvant a pour but d'éviter toute oligomérisation du pyrrole au-delà du dipyrrométhane.¹²⁸ En ce qui concerne la synthèse du dipyrrométhane **2**, le méthanol a servi à solubiliser le paraformaldéhyde qui est sous forme de polymère. Les dipyrrométhanés **1** et **2** sont obtenus respectivement avec des rendements de 38 % et

¹²⁷ Littler B. J., Ciringh Y., Lindsey J. S., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 2864-2872.

¹²⁸ Lindsey J., *Acc. Chem. Res.*, **2010**, 43, 300-311.

32 %. Ces rendements, bien que faibles en raison de la polymérisation du pyrrole, sont conformes à ceux de la littérature.¹²⁹

3-2- Synthèse de la 5,10,15-trimésitylporphyrine (3) :

La synthèse de la porphyrine **3** a été réalisée selon la méthode de "2+2" de Mac Donald¹³⁰ qui permet de condenser deux dipyrrométhanés et un aldéhyde afin d'obtenir la porphyrine souhaitée avec des rendements acceptables. Le schéma général de synthèse de la porphyrine **3** est présenté sur la Figure 63.

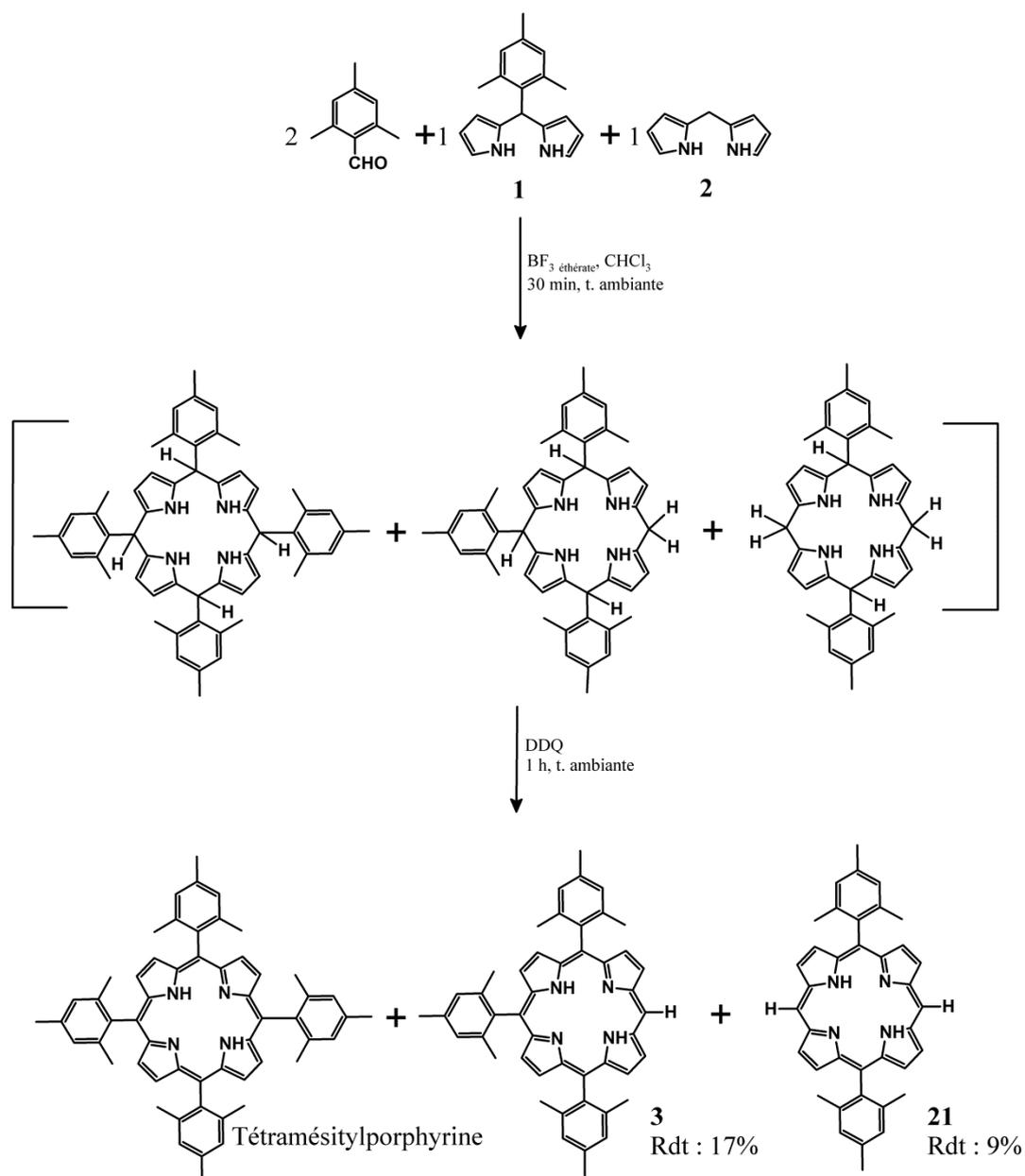


Figure 63. Principe de synthèse de la 5,10,15-trimésitylporphyrine **3**.

¹²⁹ Wang Q.M., Bruce D., *Synlett*, **1995**, 1267-1268.

¹³⁰ Arsenault G. P., Bullock E., MacDonald S. F. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 4384-4389.

La réaction, en milieu dilué, entre le mésitaldéhyde, le 5-mésityldipyrométhane **1** et le dipyrrométhane **2** selon le rapport 2/1/1,¹³¹ catalysée par un acide de Lewis (BF₃ étherate) permet l'obtention d'un porphyrinogène intermédiaire, qui est par la suite oxydé à l'aide de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) pour obtenir, après purification, la 5,10,15-trimésitylporphyrine **3** avec un rendement de 17%. Ce rendement est faible en raison de la polymérisation des dipyrrométhanes et la formation de deux autres porphyrines (la tétramésitylporphyrine et le composé *trans* **21**), mais il reste conforme à ceux obtenus dans la littérature.¹³² La *trans*-porphyrine **21** formée en tant que sous-produit lors de cette réaction a été isolée (Rdt : 9%). Elle a été utilisée par la suite dans la synthèse de photosensibilisateurs biphotoniques vectorisés (Chapitre III).

3-3- Synthèse de la Zn(II) 5,10,15-trimésitylporphyrine (**3zn**) :

La métallation de la 5,10,15-trimésitylporphyrine **3** par du zinc a pour but de la protéger d'une éventuelle métallation parasite par d'autres métaux employés au cours des réactions suivantes tels que le cuivre. En effet, l'incorporation de tels métaux dans les porphyrines empêche la formation de l'oxygène singulet et limite ainsi l'utilisation des photosensibilisateurs en thérapie photodynamique.

La porphyrine **3** est mise en présence d'un excès d'acétate de zinc dans un mélange CHCl₃/MeOH (8/2), le MeOH étant utilisé comme co-solvant afin de solubiliser le sel de zinc et accélérer la métallation (Figure 64).

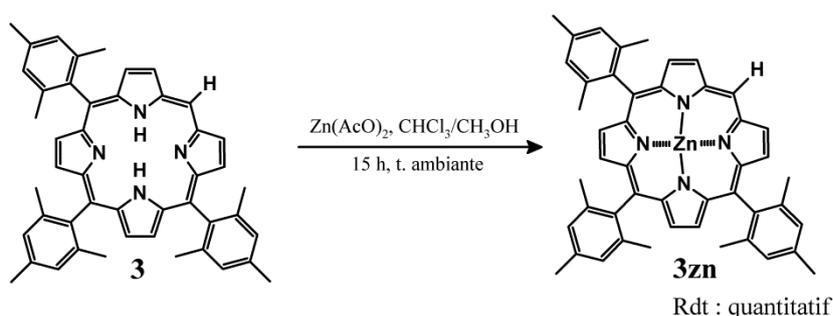


Figure 64. Métallation de la porphyrine base libre **3** par du Zinc.

Après agitation durant 15 h à température ambiante puis lavage de la phase organique à l'eau, le composé **3zn** est obtenu avec un rendement quantitatif. La structure de ce composé est confirmée par spectroscopie UV-Visible, RMN ¹H et MALDI-TOF.

¹³¹ Shultz D., Gwaltney K.P., Lee H., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 769-774.

¹³² Shultz A.D., Gwaltney P.K., Hyoyoung L., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 769-774.

4-Synthèse des précurseurs porphyriniques halogénés (4, 5) et acétylénique (6) :

La substitution de la position *meso* libre de la trimésitylporphyrine **3zn** par des groupements halogénés (4, 5) ou acétylénique (6) nous permettra de réaliser par la suite le couplage de Sonogashira sur les précurseurs porphyriniques.

4-1- Bromation de la Zn(II) 5,10,15-trimésitylporphyrine (**3zn**) :

La bromation de la porphyrine **3zn** est réalisée selon une réaction de type Wohl-Ziegler.¹³³ Elle consiste à bromer par une substitution radicalaire la position *meso* libre de la porphyrine **3zn** (Figure 65).

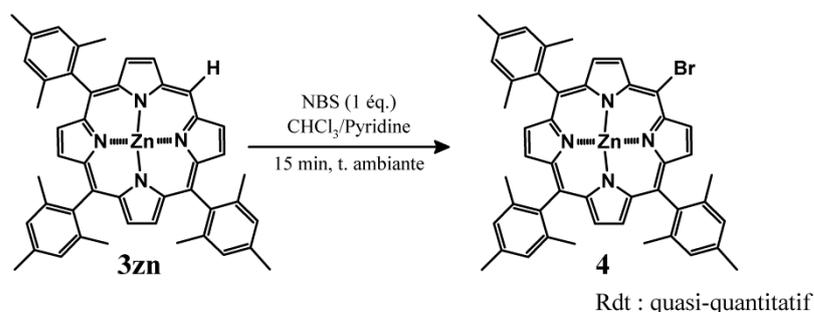


Figure 65. Réaction de bromation de la porphyrine métallée **3zn** par le NBS.

Le chloroforme est utilisé comme solvant et la pyridine a pour rôle de neutraliser l'acide bromhydrique (HBr) formé lors de la réaction. L'avancement de la réaction est suivi par CCM jusqu'à disparition complète de la porphyrine de départ. Ensuite, le brut est purifié sur chromatoflash pour obtenir le composé **4** avec un rendement quasi-quantitatif. Ce rendement est conforme à ceux obtenus dans la littérature.¹³⁴

4-2- Synthèse de la porphyrine iodée et métallée (5) et du dimère (19) :

L'iodation de la position *meso* libre de la porphyrine **3** puis sa métallation a été réalisé selon la méthode en deux étapes décrite par Dolphin.¹³⁵ Elle consiste à ioder, dans un premier temps les porphyrines bases libres en présence de bis-(trifluoroacetoxy)iodobenzene (PIFA) et de di-iode puis,

¹³³ Djerassi C., *Chem. Rev.*, **1948**, 43 (2), 271-317.

¹³⁴ (a) Callot J.H., *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 14, 4987-4990; (b) Jin L.-M., Chen L., Yin J.-J., Zhou J.-M., Guo C.C., Chen Q.-Y., Liang Y., Xie Y.-X., Li J.-H., *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 527-536; (c) Balaz M., Collins A.H., Dahlstedt E., Anderson H.L., *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 874-888.

¹³⁵ (a) Boyle R.W., Johnson C.K., Dolphin D., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 527-528; (b) Shultz D.A., Gwaltney K.P., Lee H., *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 769-774.

dans un second temps, à les métaller *in-situ* par du zinc. Le mécanisme exact de la réaction d'iodation des porphyrines par le système PIFA/ I₂ n'est pas encore parfaitement décrit, cependant ce composé est connu dans la littérature pour son utilisation en tant que catalyseur ou réactif dans de réactions radicalaires ou de substitutions nucléophiles.¹³⁶ La séquence iodation-méallation suivie par Dolphin *et al.* nous est apparue surprenante. En effet, dans le cas de la bromation de la position *meso* libre des porphyrines par le NBS, des études antérieures^{134b} ont montré une meilleure réactivité des porphyrines métallées par rapport aux porphyrines bases libres. C'est pourquoi, nous avons non seulement essayé la méthode décrite par Dolphin *et al.*, à savoir l'iodation de la porphyrine base libre **3** suivie de sa méallation *in-situ* (stratégie 1 – Figure 66), mais également, dans les mêmes conditions opératoires (température, nombre d'équivalent des catalyseurs/ réactifs...), voulu ioder directement la porphyrine métallée **3zn** (stratégie 2 – Figure 66).

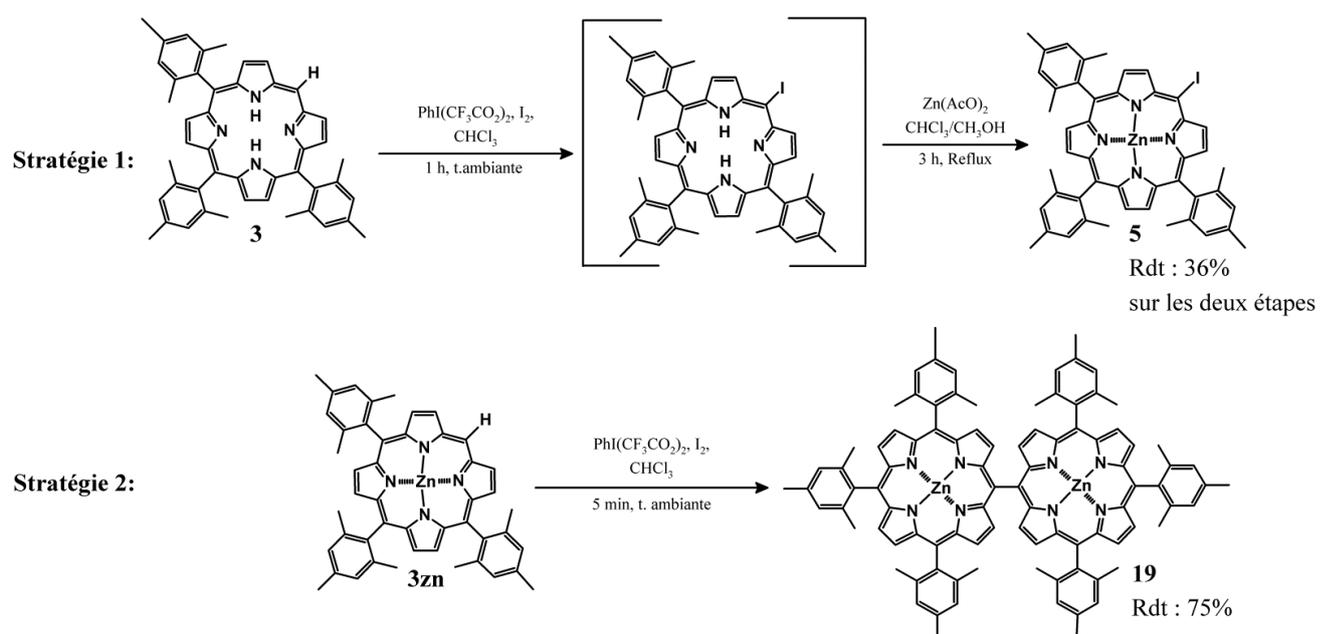


Figure 66. Stratégies adoptées pour l'iodation de la position *meso* libre des porphyrines **3** et **3zn**.

a. Stratégie 1:

Lors d'une première étape, la porphyrine **3** est iodée en présence de di-iodo et de bis-(trifluoroacétoxy)iodobenzène (PIFA). La réaction est suivie par CCM. Le produit intermédiaire n'est pas purifié et le brut réactionnel est immédiatement métallé par du zinc. La réaction a lieu en présence d'un excès d'acétate de zinc dans le chloroforme à reflux. La porphyrine iodée et métallée **5** est obtenue après purification sur plaque de gel de silice avec un rendement global de 36%.

¹³⁶ Dohi T., Ito M., Yamaoka N., Morimoto K., Fujioka H., Kita Y., *Tetrahedron*, **2009**, 65, 10797-10815.

b. Stratégie 2:

Au cours de cette réaction, la porphyrine métallée **3zn** est agitée en présence de PIFA et de I₂ dans du chloroforme à température ambiante. La réaction est suivie par CCM. Après seulement cinq minutes de réaction, on note l'apparition d'un nouveau composé majoritaire ne correspondant ni à la porphyrine iodée métallée **5** ni à la porphyrine de départ **3zn**. Le composé est isolé puis identifié. Une première analyse par spectroscopie d'absorption UV-Visible a montré le dédoublement de la bande de Soret, caractéristique fréquente des dimères de porphyrines en raison du fort couplage excitonique pouvant exister entre les deux unités porphyriniques adjacentes.¹³⁷ Le spectre de RMN ¹H, quant à lui, a mis en évidence la disparition du proton *meso* libre de la porphyrine **3zn**. L'analyse par spectrométrie de masse MALDI-TOF a indiqué la présence d'un seul composé possédant une masse molaire plus importante que celle des monomères **3zn** ou **5**. Toutes ces caractérisations nous ont ainsi permis de conclure que le composé isolé correspondait au dimère **19**, ainsi obtenu avec un rendement de 75%. Ceci est par ailleurs confirmé par une étude antérieure à ce travail¹³⁸ rapportant l'utilisation du système PIFA comme méthode de dimérisation des porphyrines *meso* libre, bien que celle-ci reste peu utilisée.

4-3- Synthèse de la porphyrine acétylénique (**6**) :

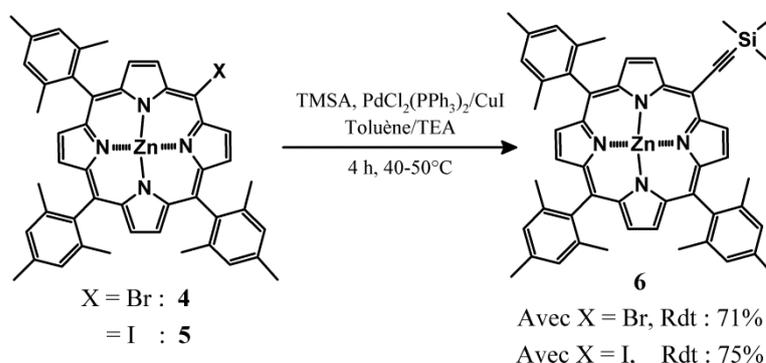


Figure 67. Fixation du triméthylsilylacétylène (TMSA) sur la position halogénée des porphyrines **4** ou **5**.

Au cours de cette réaction, le précurseur acétylénique a été fixé sur la position *meso* de la porphyrine bromée **5** par couplage de Sonogashira (Figure 67). La réaction a été réalisée en milieu inerte, dans un tube de Schlenk et en présence de solvants anhydres dégazés. Après 4 h de réaction à 40-50°C, elle est arrêtée et le brut est purifié sur chromato-flash pour obtenir le composé **6** avec un rendement de 71%. Ce rendement est conforme à ceux obtenus dans la littérature.¹³⁹ La même réaction a été réalisée à partir de la porphyrine iodée **5** avec des résultats analogues.

¹³⁷ Senge O.M., Feng X., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 4165-4168.

¹³⁸ Jin L.-M., Chen L., Yin J.-J., Guo C.-C., Chen Q.-Y., *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 3994-4001.

¹³⁹ Achelle S., Coulead P., Baldeck P., Teulade-Fichou M., Maillard P., *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 1271-1279.

5-Characterisations :

L'ensemble des porphyrines synthétisées a été caractérisé par spectroscopie d'absorption UV-Visible et spectrométrie de masse. Une étude par RMN ^1H de tous les macrocycles a été également réalisée.

5-1- RMN du proton

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton des porphyrines **3**, **3zn**, **4**, **5** et **6** ont été enregistrés à la fréquence de 400,13 MHz, dans le chloroforme deutéré. D'une manière générale, le spectre RMN ^1H de la trimésitylporphyrine *meso* libre et de ces dérivés sont de types A_3B et se composent de plusieurs groupes de signaux :

- ✓ Les protons NH-pyrroliques sont très blindés et ils résonnent vers -2 ppm sous la forme d'un singulet. Ils sont absents pour les composés métallés en raison de la chélation de la porphyrine par l'atome de zinc
- ✓ Les protons CH_3 -mésityle sont situés aux alentours de 2,00 ppm et apparaissent sous la forme d'un ou plusieurs singulets.
- ✓ Les protons phényles résonnent entre 6,50 et 7,50 ppm.
- ✓ Les protons β -pyrroliques sont situés aux alentours de 9 ppm et apparaissent sous au moins trois groupes différents.
- ✓ Le proton H-*meso* est très déblindé et il se trouve vers 10,00 ppm sous la forme d'un singulet.

A titre indicatif, la numérotation des carbones de la porphyrine **3** est schématisée sur la Figure 68.

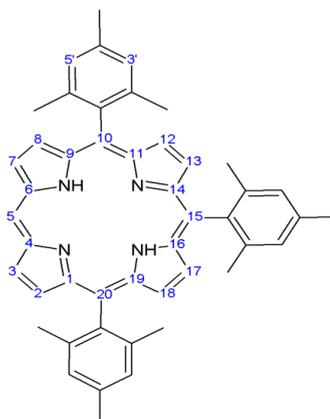


Figure 68. Numérotation des carbones utilisés dans l'interprétation des spectres RMN ^1H de la porphyrine **3** et des porphyrines qui en dérivent.

L'étude détaillée des spectres RMN ^1H des composés **3**, **3zn**, **4**, **5** et **6** est présentée dans le Tableau 2. Le proton situé en position *meso* des porphyrines **3** et **3zn** est très déblindé et se trouve sous la forme d'un singulet aux alentours de 10,00 ppm. Dans le cas des porphyrines halogénées **4**, **5** et acétylénique **6** on observe l'absence du pic correspondant à ce proton en raison de la substitution de cette position. Les protons β -pyrroliques, quant à eux, résonnent sous la forme de 4 doublets vers 9,70; 8,79; 8,63 et 8,62 ppm ($J^3 = 4,6 - 4,7$ Hz) pour les porphyrines **5** et **6**, ou sous la forme de deux doublets vers 9,40; 8,80 ppm ($J^3 = 4,6 - 4,7$ Hz) et un singulet vers 8,70 ppm pour les composés **3**, **3zn**, **4** en fonction de la substitution du noyau porphyrinique. Les protons portés par les phényles résonnent sous la forme de deux singulets vers 7,28 et 7,26 ppm pour tous ces composés. Concernant les protons des méthyles, ceux en position *para* (4') apparaissent sous la forme de deux singulets vers 2,63 et 2,60 ppm et les protons méthyliques en position *ortho* (2' et 6') résonnent sous la forme d'un singulet à 1,83 ppm pour le composé **3zn** ou sous la forme de deux singulets vers 1,83 et 1,84 ppm pour les autres molécules. Les protons NH-interne de la porphyrine base libre **3** sont très blindés et apparaissent sous la forme d'un singulet élargi à -2,80 ppm car ils se trouvent à l'intérieur du cône d'anisotropie magnétique du macrocycle (détaillé précédemment). La porphyrine **6** substituée en position H₅ par une fonction acétylénique protégée par le triméthylsilyle (TMS), possède un signal supplémentaire qui apparaît sous la forme d'un singulet à 0,59 ppm et qui correspond aux protons CH₃-TMS. A titre d'exemple, nous donnons sur la Figure 69 le spectre du composé **3zn**.

Tableau 2. RMN ¹H des porphyrines **3**, **3zn**, **4**, **5** et **6** dans le CDCl₃. δ en ppm et (*J* en Hz).

H	3	3zn	4	5	6
β-Pyrroles					
2, 8	8,81 d (4,6) (2H)	8,88 d (4,6) (2H)	8,80 d (4,7) (2H)	8,78 d (4,7) (2H)	8,79 d (4,6) (2H)
3, 7	9,25 d (4,6) (2H)	9,31 d (4,6) (2H)	9,68 d (4,7) (2H)	9,70 d (4,7) (2H)	9,67 d (4,6) (2H)
12, 18	8,66 s (2H)	8,73 s (2H)	8,66 s _{él} (2H)	8,67 d (4,6) (2H)	8,63 d (4,6) (2H)
13, 17	8,66 s (2H)	8,73 s (2H)	8,66 s _{él} (2H)	8,65 d (4,6) (2H)	8,62 d (4,6) (2H)
N-H	- 2,80 s _{él} (2H)	--	--	--	--
meso					
5	10,09 s (1H)	10,12 s (1H)	--	--	--
Phényle					
3', 5'	7,29 s (4H) 7,26 s (2H)	7,28 s (4H) 7,26 s (2H)	7,27 s (4H) 7,25 s (2H)	7,27 s (4H) 7,25 s (2H)	7,27 s (4H) 7,25 s (2H)
Méthyle					
4'	2,63 s _{él} (6H) 2,61 s _{él} (3H)	2,64 s _{él} (6H) 2,62 s (3H)	2,63 s (6H) 2,61 s (3H)	2,63 s (6H) 2,60 s (3H)	2,63 s (6H) 2,60 s (3H)
2', 6'	1,84 s (18H)	1,83 s (18H)	1,82 s (18H)	1,82 s (18H)	1,82 s (18H)
TMS					
CH ₃	--	--	--	--	0,59 s (9H)

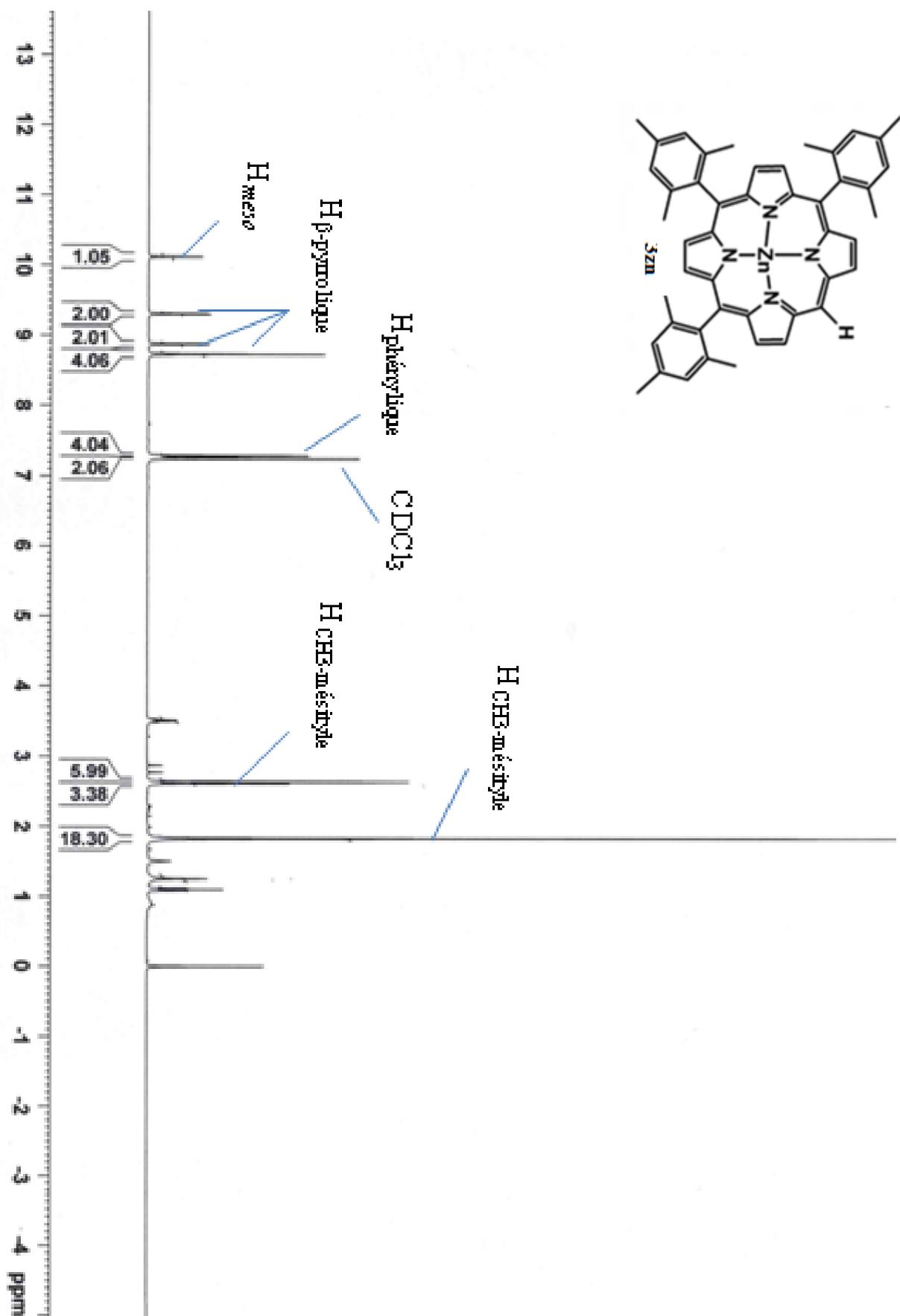


Figure 69. Spectre de RMN ^1H du composé **3zn** dans CDCl_3 .

5-2- Spectrométrie de masse

L'analyse structurale des porphyrines **3**, **3zn**, **4**, **5** et **6** a été poursuivie par l'étude de leurs spectres de masse. Comme mentionné précédemment, ces composés, non volatils, ne se prêtent pas aux techniques classiques d'ionisation chimique. Pour cette raison, nous nous sommes tournés vers une technique de désorption-ionisation laser assistée par une matrice (méthode MALDI). Cette méthode permet l'observation de l'ion quasi-moléculaire généralement sans fragmentation. Les résultats obtenus pour les macrocycles **3**, **3zn**, **4**, **5** et **6** sont présentés dans le Tableau 3. Tous les spectres présentent le pic quasi-moléculaire $[M+H]^+$. A titre d'exemple, le spectre du composé **3** est donné par la Figure 70.

Tableau 3. Valeur m/z pour le pic de l'ion $[M+H]^+$ des composés **3**, **3zn**, **4**, **5** et **6** obtenu par méthode MALDI-TOF.

Porphyrine	Formule brute	Masse mono-isotopique	Masse trouvée $[M+H]^+$
3	$C_{47}H_{44}N_4$	664,356	665,459
3zn	$C_{47}H_{42}N_4Zn$	725,270	726,266
4	$C_{47}H_{41}BrN_4Zn$	804,180	806,187
5	$C_{47}H_{41}IN_4Zn$	852,166	853,203
6	$C_{52}H_{50}N_4SiZn$	822,309	823,352

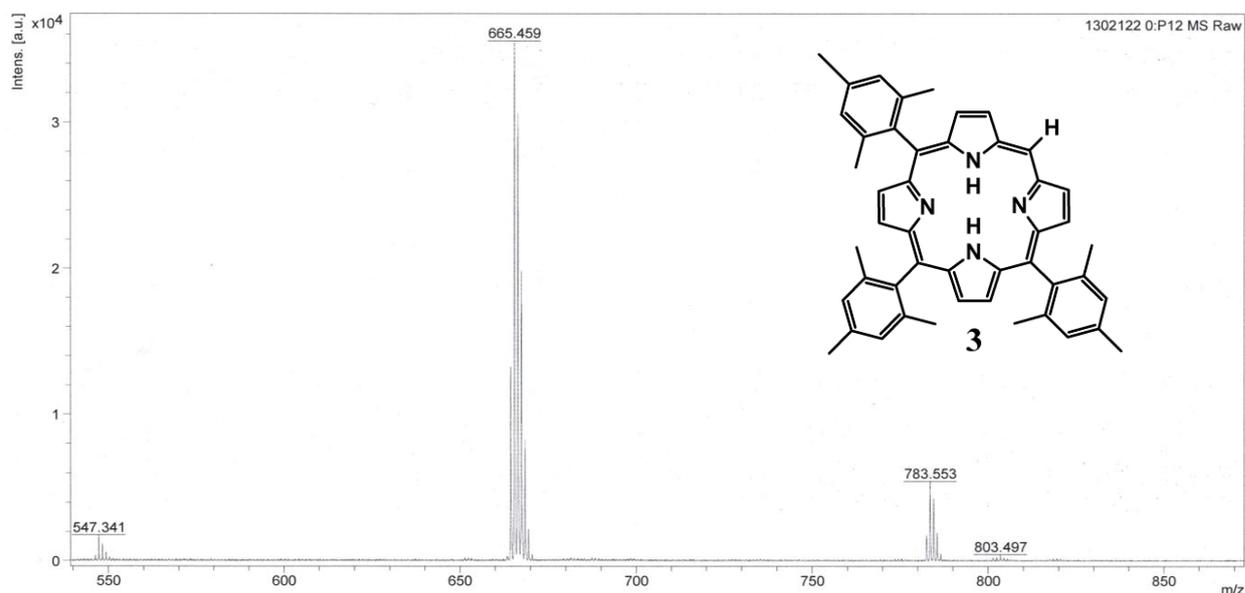


Figure 70. Spectre de masse MALDI-TOF du composé **3**.

5-3- Spectroscopie d'absorption UV-Visible :

Les spectres des composés **3**, **3zn**, **4**, **5** et **6** ont été réalisés dans le chloroforme à température ambiante. Les concentrations utilisées sont de l'ordre de 10^{-6} mol.L⁻¹. Les spectres sont normalisés afin de bien visualiser le déplacement des bandes d'absorption.

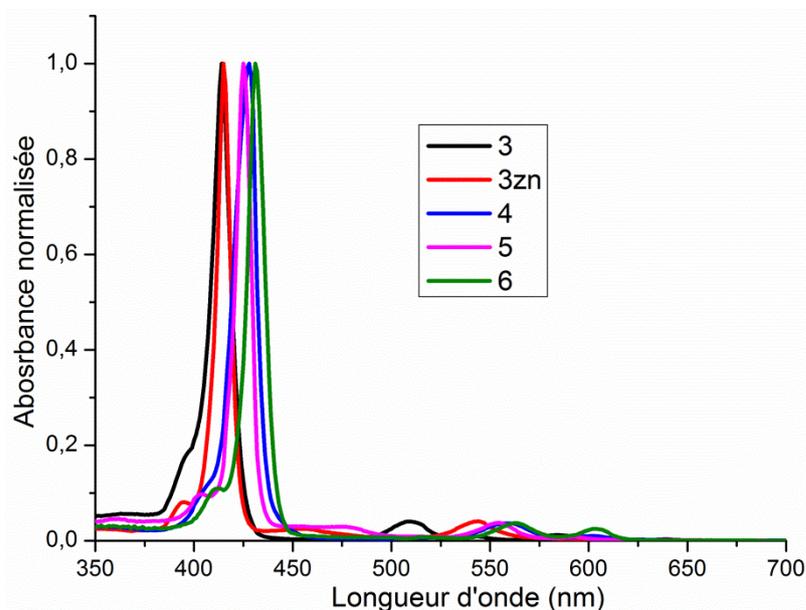


Figure 71. Spectres d'absorption des porphyrines **3**, **3zn**, **4**, **5** et **6** dans le chloroforme.

Le spectre du composé **3** est caractéristique d'une porphyrine base libre. En effet, une forte absorption à 414 nm (bande de Soret) est observée ainsi que quatre autres bandes moins intenses (bandes Q) à 509, 541, 583 et 639. Les spectres des composés **3zn**, **4**, **5** et **6** sont quant à eux caractéristiques de ceux des porphyrines métallées, ne présentant plus que deux bandes d'absorption dans la région des grandes longueurs d'ondes (450-650 nm) (Figure 71). Les caractéristiques d'absorption UV-visibles des différents composés sont présentées dans le Tableau 4.

Tableau 4. Caractéristiques d'absorption UV-visible des composés **3**, **3zn**, **4**, **5** et **6** dans le chloroforme.

Porphyrine	Absorption λ_{abs} nm ($\epsilon \cdot 10^{-3}$ (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹))				
	Soret	Bandes Q			
3	414 (431,5)	509 (17,0)	541 (4,6)	583 (5,0)	639 (1,1)
3zn	415 (507,4)	455 (12,7)		544 (20,5)	
4	428 (355,9)	560 (12,8)		602 (3,3)	
5	425 (476,9)	554 (21,1)		593 (3,9)	
6	431 (514,6)	563 (18,8)		603 (12,6)	

Le déplacement vers les grandes longueurs d'onde de l'ensemble des bandes d'absorption des spectres des porphyrines halogénées **4**, **5** et acétylénique **6** par rapport au spectre de la porphyrine de départ **3zn** est dû à la réorganisation des charges au niveau du macrocycle. En effet, l'effet bathochrome observé dans ces spectres peut s'expliquer par l'effet mésomère donneur des halogènes (**4** et **5**) ou par l'extension de la conjugaison dans le cas de **6**.

6-Synthèse du diméthyl 5-(triméthylsilylethynyl)isophtalate (**8**) :

Dans le but de vectoriser par des agents polyaminés les photosensibilisateurs à ADP synthétisés ultérieurement au cours de ce chapitre, nous avons envisagé de les fonctionnaliser *via* un motif dérivé de l'acide 5-bromoisophtalique. Pour ce faire, les fonctions acides de l'acide 5-bromoisophtalique ont tout d'abord été estérifiées pour obtenir le composé **7**, puis il a été couplé au TMSA par réaction *via* la position bromée pour conduire au composé **8** (Figure 72). Celui-ci pourra ensuite, après déprotection de la triple liaison, être fixé sur les photosensibilisateurs bi-photoniques iodés par couplage de Sonogashira. Enfin, après déprotection des fonctions esters méthyliques de l'isophtalate, les agents de vectorisations polyaminées pourront être fixés par réaction d'amidation (Figure 72).

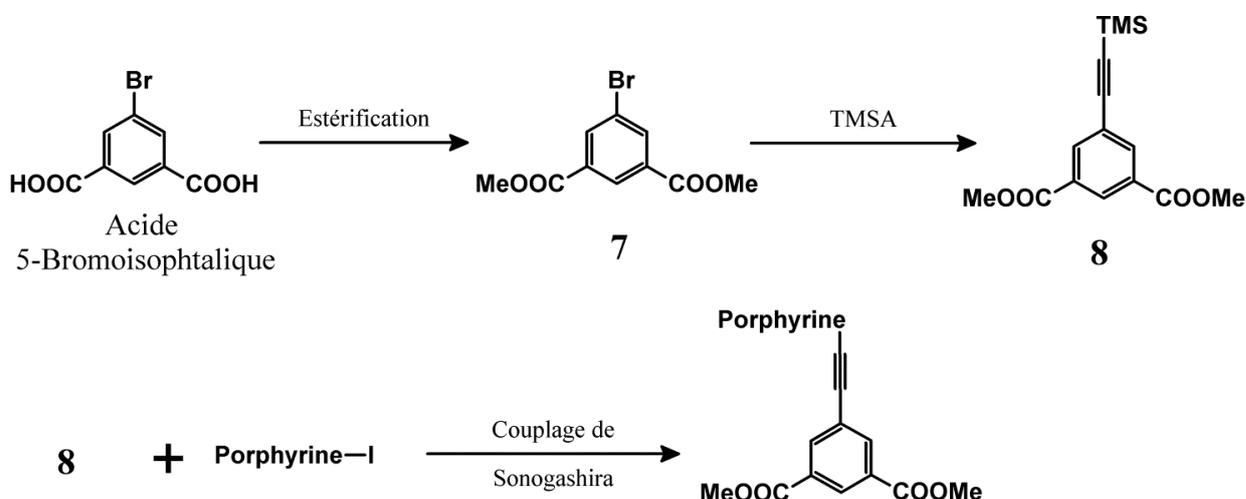


Figure 72. Stratégie adoptée pour la synthèse des photosensibilisateurs à conjugaison étendue.

6-1- Méthylation de l'acide 5-bromoisophtalique :

Cette réaction a lieu en présence de méthanol et d' H_2SO_4 comme catalyseur, à reflux, durant 24 h jusqu'à l'observation sur CCM d'une seule tâche majoritaire et de la disparition du produit de départ (Figure 73).

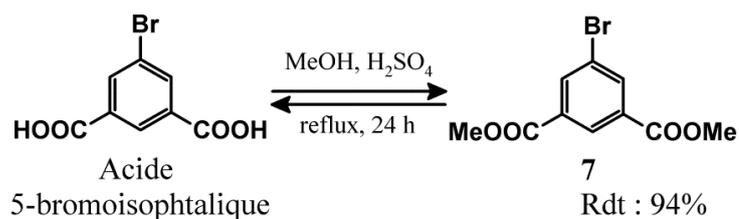


Figure 73. Estérification de l'acide 5-bromoisophtalique.

Une solution de NaHCO_3 est alors ajoutée au milieu réactionnel afin de neutraliser l'acide. Après traitement, le brut réactionnel est purifié par simple extraction dans le dichlorométhane et lavage à l'eau. Le composé final **7** est obtenu avec un rendement de 94% qui est conforme à la littérature.¹⁴⁰ L'analyse par spectrométrie IR montre la disparition des pics à 3100 cm^{-1} et 1696 cm^{-1} correspondant respectivement aux vibrations de OH et des fonctions acides CO et l'apparition d'un pic à 1729 cm^{-1} correspondant aux carbonyles CO de la fonction ester. L'étude par RMN ^1H met également en évidence la présence des protons des groupements méthyles qui apparaissent sous la forme d'un singulet à 3.94 ppm et l'analyse par spectrométrie de masse (ESI) confirme la structure du composé **7**.

6-2- Synthèse du synthon (**8**) :

Au cours de cette réaction, le précurseur acétylénique a été fixé sur le carbone bromé du diméthyle ester **7** par couplage de Sonogashira (Figure 74).

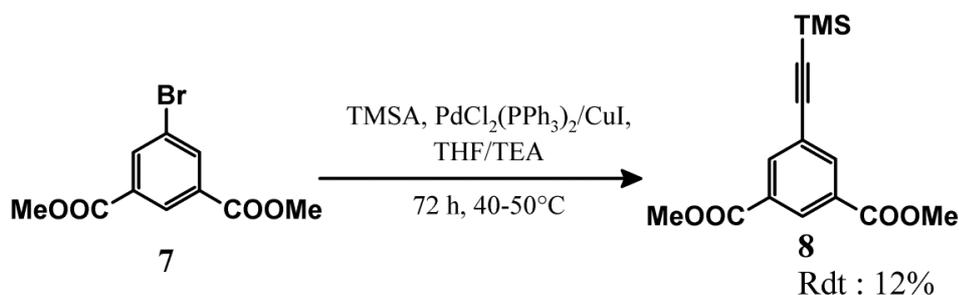


Figure 74. Fixation du triméthylsilylacétylène (TMSA) sur le composé **7**.

La réaction a été réalisée en milieu inerte, dans un tube de Schlenk et en présence de solvants anhydres dégazés. Après 72 h de réaction à $40\text{-}50^\circ\text{C}$, elle est stoppée et le brut est purifié par chromato-flash pour obtenir le composé **8** avec un rendement de 12%. Ce faible rendement est expliqué par le manque de réactivité du composé **7** au cours de la réaction. En effet, la moins bonne réactivité des réactifs bromés par rapport aux réactifs iodés a été démontrée dans les réactions de

¹⁴⁰ Aujard I., Baltaze J.P., Baudin J.B., Cogné E., Ferrage F., Jullien L., Perez E., Prévost V., Qian L.M., Ruel O., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 8177-8188.

couplage croisé.¹⁴¹ Ainsi, Lamberto *et al.* ont obtenu le composé **8** en partant du diméthyl 5-iodoisophthalate avec un bon rendement de 80%.¹⁴²

L'analyse par spectrométrie IR du composé **8** montre l'apparition d'un pic à 2306 cm⁻¹ correspondant à la vibration de C≡C. L'étude par RMN ¹H met en évidence la présence des protons des groupements méthyles de CH₃-TMS qui apparaissent sous la forme d'un singulet à 0,26 ppm et l'analyse par spectrométrie de masse (ESI) confirme la structure du composé **8**.

7- Synthèses de photosensibilisateurs à conjugaison étendue par couplage de Sonogashira :

7-1- Mécanisme de la réaction de couplage de Sonogashira :

Actuellement, le couplage de Songoashira fait partie des réactions de couplage croisé le plus utilisé pour la formation de ponts éthyne.¹⁴³ Il repose généralement sur la réaction d'un halogénure d'hétéroaryle ou de vinyle et d'un alcyne vrai en présence de catalyseurs au palladium, d'iodure de cuivre et d'une base. Cependant, même si le mécanisme exact de la réaction n'est pas encore parfaitement élucidé,^{143,144} plusieurs mécanismes sont proposés dans la littérature, depuis la découverte de la réaction, mais le plus connu reste celui qui a été proposé par Sonogashira en 1975.¹⁴⁵ Le cycle catalytique de la réaction est présenté sur la Figure 75. Le bis(triphénylphosphine) palladium (0) est le véritable catalyseur. Il est produit *in-situ* à partir du dichlorure de (bistriphénylphosphine) palladium (II) suite à une double alcynylation, catalysée par l'iodure de cuivre et une base, suivie d'une élimination réductrice. La formation *in-situ* de palladium (0) à partir de Pd(II) donne aussi lieu à un sous-produit portant un pont butadyne issu de l'homocouplage de l'alcyne vrai. L'utilisation directe de Pd(0) tel que le Pd₂(dba)₃ dans le couplage est possible et permet d'éviter la formation de ce sous-produit. Cependant, la sensibilité de ce catalyseur à l'oxydation rend son utilisation non triviale.

¹⁴¹ Loeze R.S., Lammi R.K., Diers J.R., Kirmaier C., Bocian D.F., Holten D., Lindsey S.J., *J. Mater. Chem.*, **2002**, 1530-1552.

¹⁴² Lamberto M., Pagba C., Piotrowiak P., Galoppini E., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 4895-4899.

¹⁴³ Chinchilla R., Nájera C., *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 874-922.

¹⁴⁴ Negishi E.-I., Anastasia L., *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 1979-2017.

¹⁴⁵ Sonogashira K., Tohda Y., Hagihara N., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4467-4470.

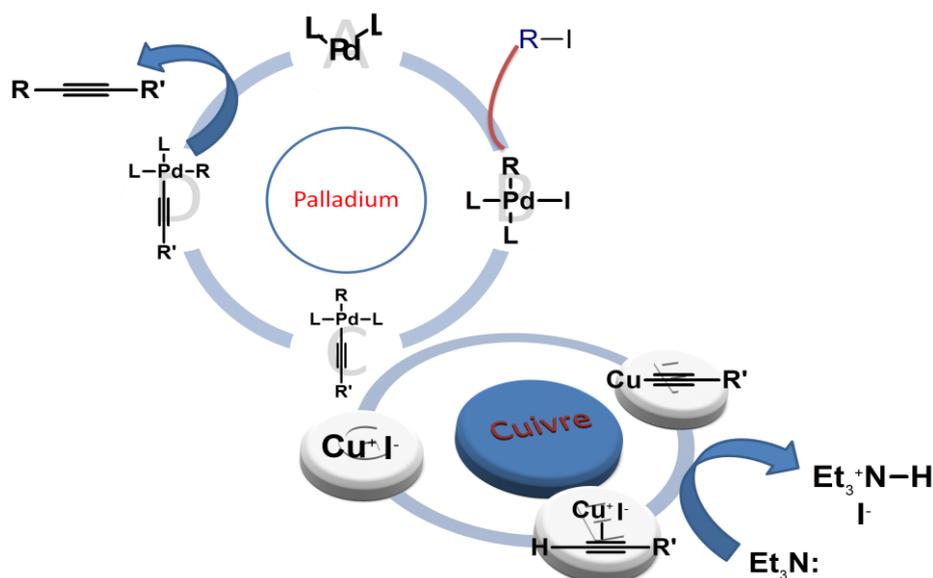


Figure 75. Mécanisme de la réaction de couplage proposé par Sonogashira en 1975.¹⁴⁵

Une fois le complexe de palladium (0) formé, il participe à une addition oxydante avec l'aryle halogéné (RI, cycle Palladium) pour former le complexe de palladium (II). Une transmétallation avec un acétylure de cuivre issu du cycle catalytique du cuivre permettrait alors d'obtenir le complexe $RPd(-C\equiv CR')$. La dernière étape du cycle du palladium consiste à reformer le palladium (0) et à libérer le composé final par une élimination réductrice.

7-2- Synthèses de photosensibilisateurs à conjugaison étendue par couplage de Sonogashira :

Après avoir effectué la synthèse des précurseurs porphyriniques iodés **5** et acétyléniques **6**, ces composés ont été utilisés dans des réactions de couplage de Sonogashira afin d'obtenir des photosensibilisateurs présentant une conjugaison étendue. Dans ce but, nous avons également utilisé les dérivés acétyléniques et iodés, mises à notre disposition par le groupe du professeur Ramondenc de l'IRCOF de Rouen. De même, nous avons réalisé la synthèse d'un dimère de porphyrines *meso-meso* liées. Cependant, afin d'optimiser les conditions opératoires, trois stratégies de couplage ont été utilisées (Figure 76). Elles sont, selon les cas, issues ou adaptées de la littérature.

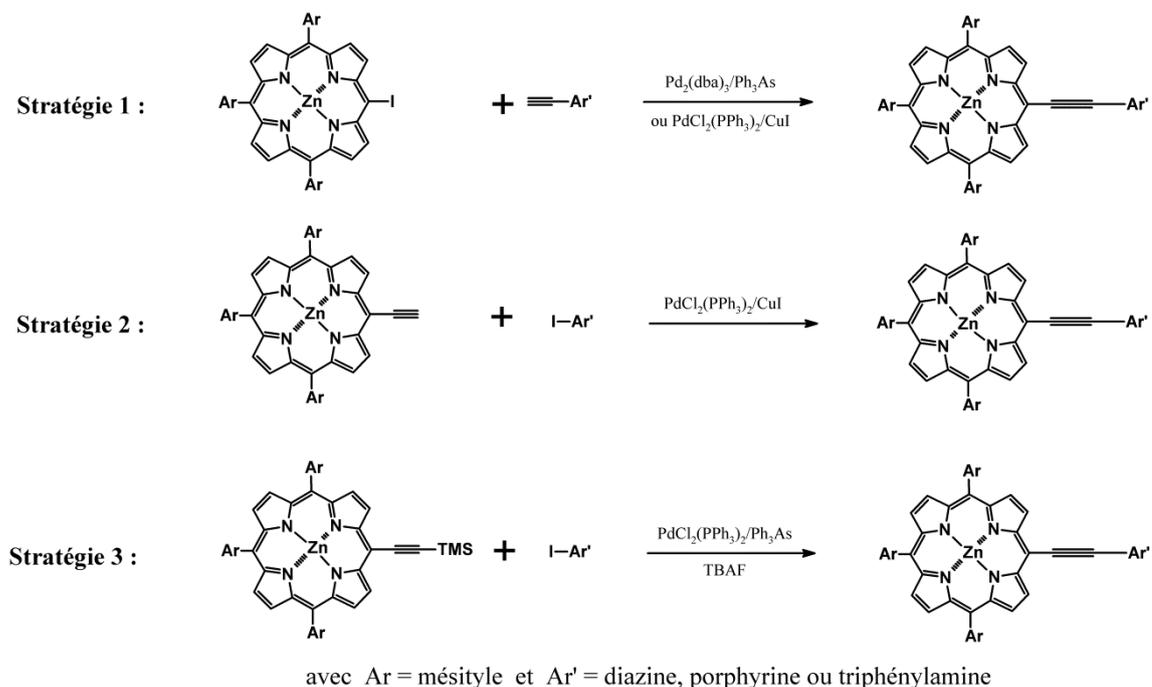


Figure 76. Schéma général des différentes stratégies utilisées pour réaliser le couplage de Sonogashira des photosensibilisateurs finaux.

7-2-1- Stratégie 1 : couplage de la porphyrine iodée (5) avec des aryles portants des alcynes vrais :

7-2-1-1- Synthèse du composé 9 :

La synthèse de la porphyrine 9 a été réalisée par couplage de Sonogashira du synthon iodé 5 avec la 2-éthynyl-4,6-diméthylpyrimidine (Figure 77).

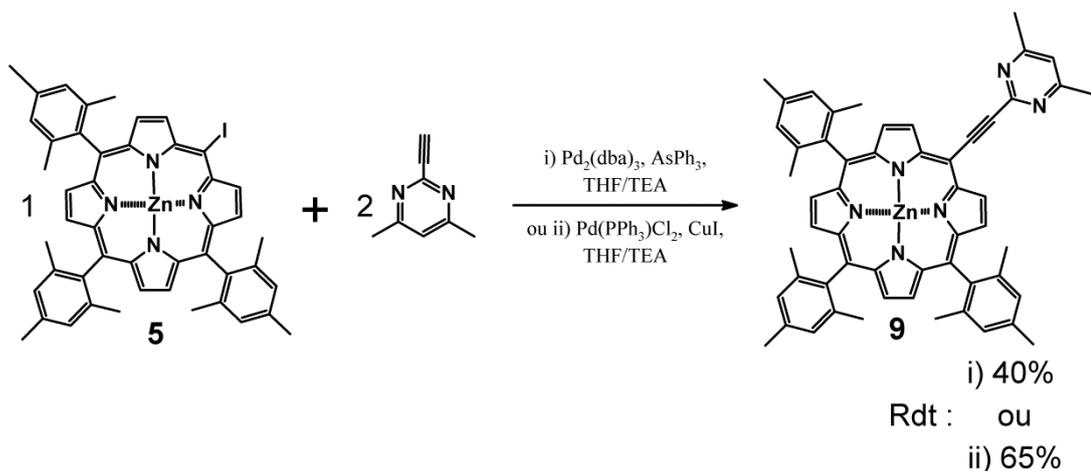


Figure 77. Couplage de sonogashira de la porphyrine iodée 5 avec la 2-éthynyl-4,6-diméthylpyrimidine.

Au cours de cette réaction, nous avons testé deux mélanges de catalyseurs, tous deux décrits dans la littérature pour les couplages de Sonogashira.¹⁴⁶ Ainsi, deux équivalents de la 2-éthynyl-4,6-diméthylpyrimidine sont mis en présence d'un équivalent de la porphyrine iodée **5** (Figure 77) en utilisant soit (i) une quantité catalytique du système tris(dibenzylidène)acétone)dipalladium ($\text{Pd}_2(\text{dba}_3)_2$) - triphénylarsenic (Ph_3As) et de la TEA, soit (ii) une quantité catalytique du système dichlorobis(triphénylphosphine)palladium ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$) - iodure de cuivre (CuI) et de la TEA. Après purification sur plaques de gel de silice, la porphyrine **9** est obtenue, selon le mélange de catalyseurs utilisé, avec des rendements respectifs de 40% ou 65%. Le plus faible rendement obtenu dans le cas de l'utilisation de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ peut être expliqué par la dégradation partielle du $\text{Pd}(0)$ à l'air au cours de la préparation de la réaction. Le mélange dichlorobis(triphénylphosphine)palladium - iodure de cuivre ayant donné le meilleur résultat, nous l'avons retenu comme système catalytique pour les couplages ultérieurs.

7-2-1-2- Synthèse du composé **10zn** :

Le dimère chloré **10zn** est obtenu par réaction de deux équivalents de la porphyrine **5** avec 1,2 équivalents de la 2-chloro-4,6-diéthynylpyrimidine en utilisant les conditions décrites précédemment, à savoir une quantité catalytique de dichlorobis(triphénylphosphine)palladium ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$) et d'iodure de cuivre (Figure 78).

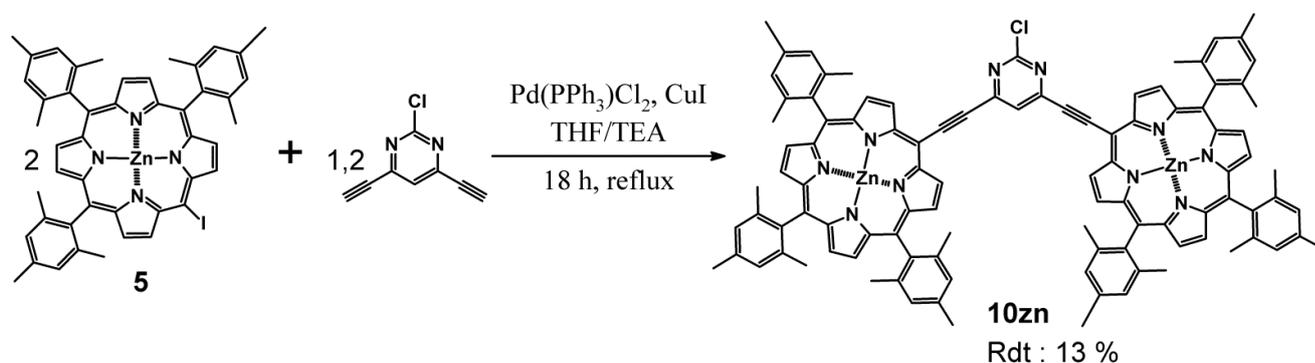


Figure 78. Couplage de Sonogashira de la porphyrine iodée **5** avec la 2-chloro-4,6-diéthynylpyrimidine.

Après 18 h de réaction puis purification, le dimère **10zn** est obtenu avec un rendement faible de 13%. Le suivi de la réaction par CCM a montré d'une part, la faible réactivité de la porphyrine de départ **5** et d'autre part la dégradation du réactif acétylénique.

¹⁴⁶ Wagner W.R., Johnson E.T., Lindsey S.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 11166-11180.

7-2-1-3- Tentative de Synthèse du composé **11** par la stratégie 1 :

Les mêmes conditions opératoires décrites précédemment ont été utilisées dans le but de coupler la porphyrine iodée **5** avec la tris(4-éthynylphényl)amine.

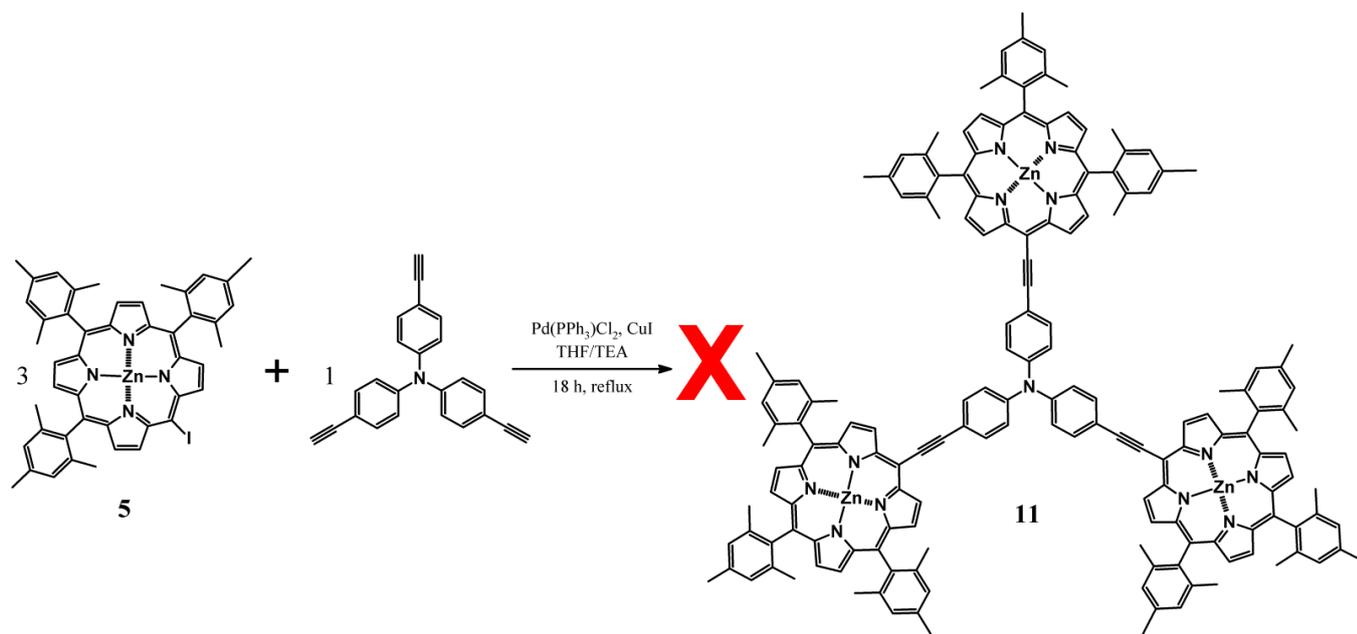


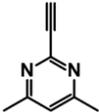
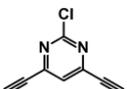
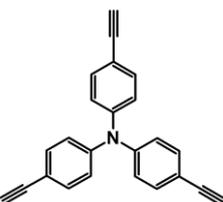
Figure 79. Synthèse du composé **11** par couplage de Sonogashira en utilisant la stratégie 1.

L'utilisation des mêmes conditions opératoires que celles précédemment décrites ne nous a pas permis d'isoler une quantité suffisante du produit attendu **11** (Figure 79), et cela même après avoir prolongé la durée de la réaction (18 h). Le suivi de la réaction par CCM a montré, comme dans le précédent couplage, la faible réactivité de la porphyrine iodée **5** et la dégradation du réactif portant les alcynes vrais.

7-2-1-4- Bilan du couplage de Sonogashira à partir de la porphyrine iodée **5** :

La synthèse des photosensibilisateurs à conjugaison étendue par couplage de Sonogashira de la porphyrine iodée **5** avec des aryles acétyléniques n'a pas permis l'obtention d'une quantité suffisante de produits attendus. Le bilan de synthèse *via* cette stratégie de couplage est présenté dans le Tableau 5.

Tableau 5. Bilan du couplage de Sonogashira à partir de la porphyrine iodée **5**.

Groupement aminé	Quantité de Porphyrine 5	Quantité de groupement aminé	Mélange de catalyseurs	Composé attendu	Rdt
	1 éq	2 éq	Pd ₂ (dba) ₃ / Ph ₃ As/ TEA Ou PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ / CuI/ TEA	9	40% Ou
	2 éq	1,2 éq	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ / CuI/ TEA	10	13%
	3 éq	1 éq	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ / CuI/ TEA	11	Non isolé

En se basant sur ces observations, nous en avons déduit la nécessité d'augmenter la réactivité des précurseurs porphyriniques mis en jeu au cours des réactions de couplage de Sonogashira. En outre, des études détaillées dans la littérature montrent une plus grande réactivité des porphyrines acétyléniques dans les réactions de couplage croisé.^{134(c)} En tenant compte de ces résultats, nous avons donc développé une autre stratégie dans laquelle une porphyrine portant une fonction alcyne vrai est couplée à des dérivés aryliques iodés (Stratégie 2, Figure 76).

7-2-2- Stratégie 2 : couplage de la porphyrine acétylénique **6** avec des aryles halogénés.

7-2-2-1- Couplage de la porphyrine **6** avec la tris(4-iodophenyl)amine:

Ce couplage est, en fait, réalisé en deux étapes, la première consistant en la déprotection du motif acétylénique de la porphyrine **6** par le TBAF, la deuxième étant le couplage du photosensibilisateur avec la tris(4-iodophenyl)amine (Figure 80).

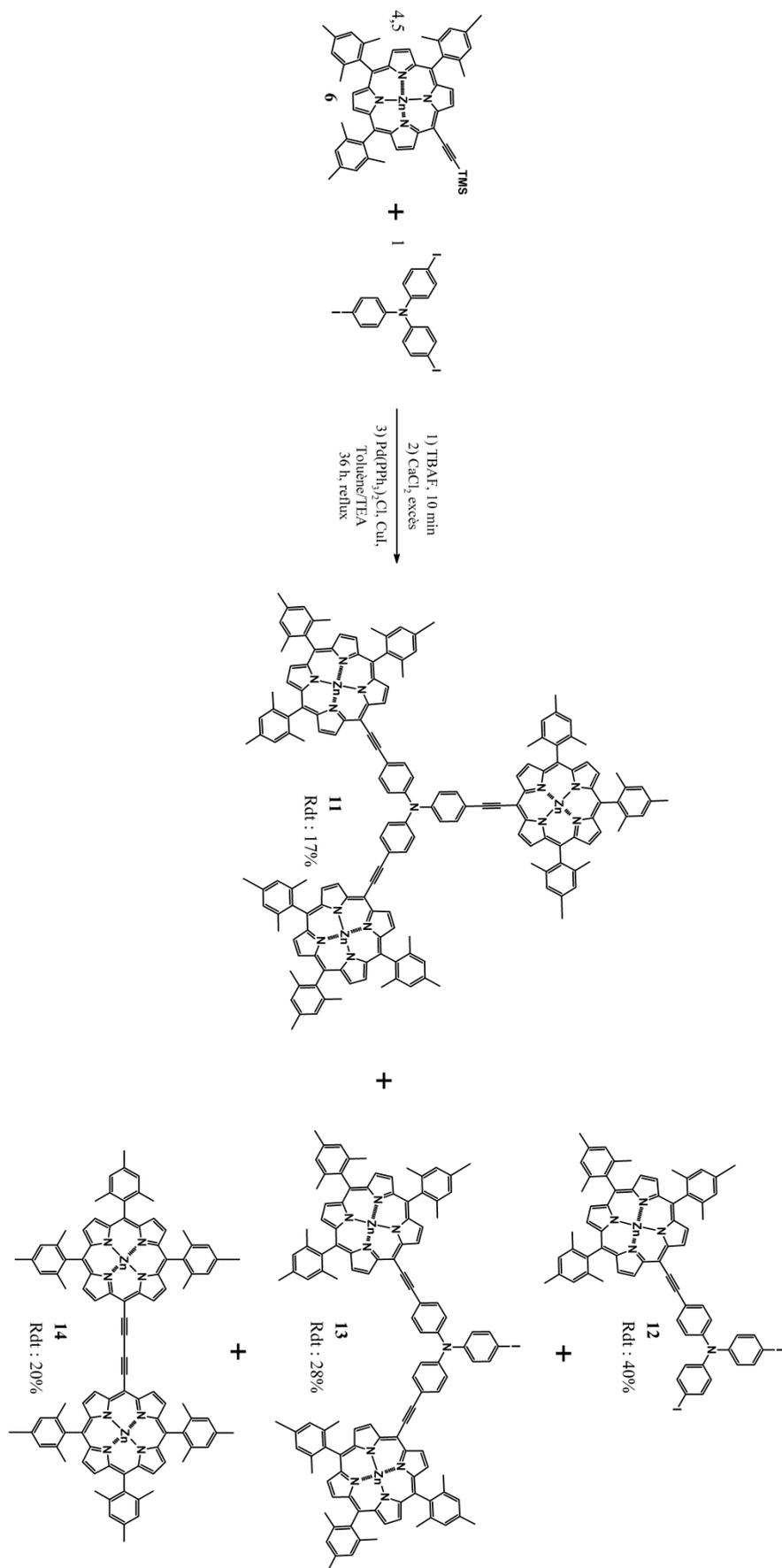


Figure 80. Synthèse du composé **11** en utilisant la stratégie 2 du couplage de Sonogashira.

Le couplage de Sonogashira a été réalisé en présence d'une quantité catalytique de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ et de CuI dans un mélange toluène/ TEA, les solvants étant anhydres et préalablement dégazés par la méthode de gel-dégel. La réaction est suivie par CCM jusqu'à la disparition totale de la porphyrine de départ. Après purification, quatre composés ont été isolés. Les analyses par RMN ^1H et SM (MALDI-TOF) ont indiqué la présence des composés **11**, **12**, **13** et **14**, obtenus avec des rendements respectifs de 17, 40, 28 et 20%. La présence du dimère **14** dans le milieu réactionnel est due à l'homocouplage de la porphyrine acétylénique de départ sur elle-même par une réaction de type couplage de Glaser.¹⁴⁷ En effet, ce type de réaction est souvent favorisé par la présence de cuivre (+I) dans le milieu réactionnel.¹⁴⁸ Par ailleurs, la présence des produits intermédiaires **12** et **13** et la dimérisation de la porphyrine de départ **6** expliquent le faible rendement de synthèse du composé **11**.

7-2-2-2- Synthèse du composé **15zn** par couplage de la porphyrine acétylénique **6** avec la 4,6-diiodopyrimidine :

En utilisant les mêmes conditions opératoires que précédemment, la réaction entre 1,8 équivalents de la 4,6-diiodopyrimidine et un équivalent de la porphyrine acétylénique **6** conduit à la porphyrine **15zn**, obtenue après purification avec un rendement de 36% (Figure 81).

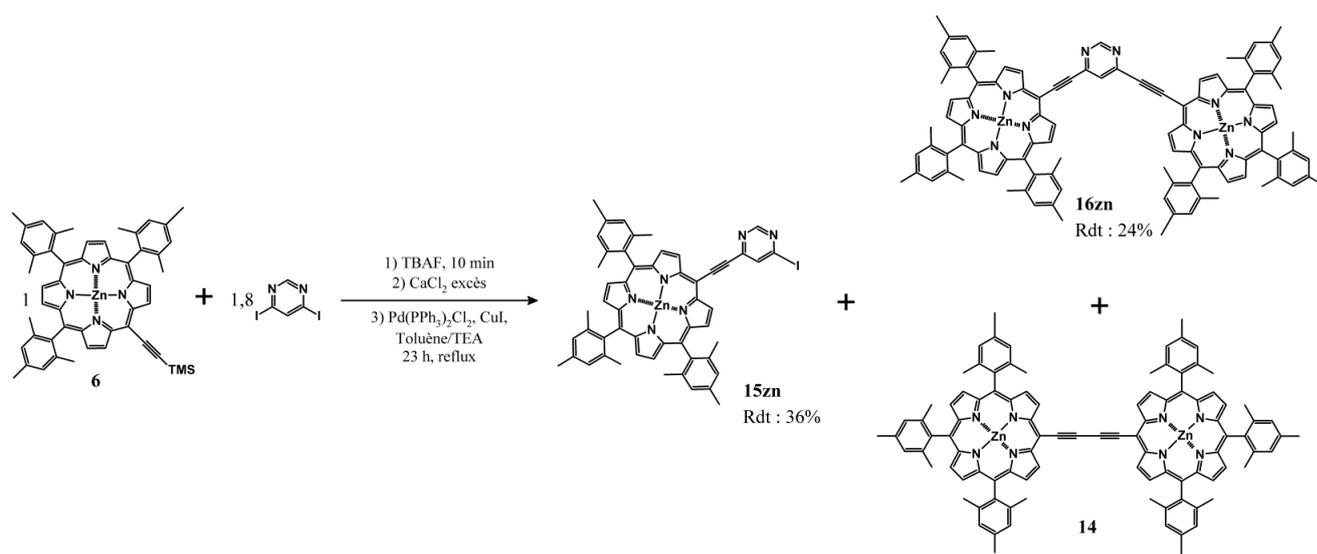


Figure 81. Synthèse du composé **15zn** en utilisant la stratégie 2 du couplage de Sonogashira.

L'analogue portant deux motif porphyrinique (**16zn**) est également formé au cours de cette réaction avec un rendement de 24%, de même que le dimère **14** correspondant au couplage de la porphyrine sur elle-même (isolé mais pas quantifié).

¹⁴⁷ Siemsen P., Livingston C.R., Diederich F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 2632-2657.

¹⁴⁸ Loewe S.R., Lammi K.R., Diers R.J., Kirmaier C., Bocian F.D., Holten D., Lindsey S.J., *J. Mater. Chem.*, **2002**, 12, 1530-1552.

Afin d'obtenir un photosensibilisateur portant un motif diazine avec des groupements fonctionnalisables, nous avons couplé l'isophthalate acétylénique **8** avec la porphyrine **15zn**.

7-2-2-3- Fixation du diméthyle isophthalate acétylénique **8** sur le composé **15zn** :

En utilisant les mêmes conditions expérimentales décrites précédemment, la porphyrine **15zn** est condensée avec le diester acétylénique **8** par couplage de Sonogashira (Figure 82).

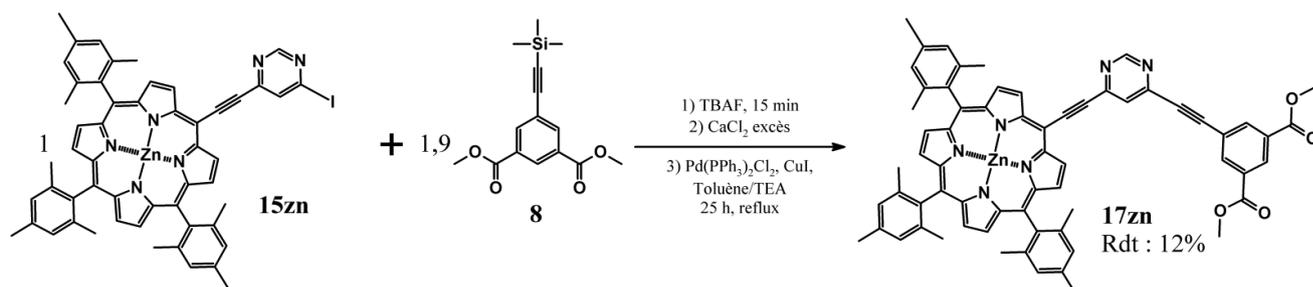


Figure 82. Fixation de l'isophthalate acétylénique **8** sur la porphyrine **15zn** par couplage de Sonogashira.

Après 25 h de réaction puis purification sur plaques de gel de silice, le composé **17zn** est obtenu avec un rendement de 12% (Figure 82). Ce faible rendement peut être expliqué essentiellement par le manque de réactivité du composé **15zn**. Les analyses par spectrométrie RMN ¹H et masse (MALDI-TOF) confirment la structure du produit final attendu.

7-2-2-4- Démétallation des composés **10zn**, **15zn**, **16zn** et **17zn** :

Les spectres RMN ¹H des composés **15zn**, **16zn** et **17zn** dans le chloroforme deutéré étant difficiles à interpréter, l'hypothèse d'une interaction intermoléculaire possible entre un atome de zinc d'un motif porphyrine métallée et les atomes d'azote d'un motif pyrimidine a été avancée (cf paragraphe 8-1-1- RMN ¹H). Afin de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse, nous avons démétallé les porphyrines de ces systèmes. La réaction de démétallation des composés **10zn**, **15zn**, **16zn** et **17zn** a lieu en présence d'un excès d'HCl 37% dans le CHCl₃ (Figure 83).

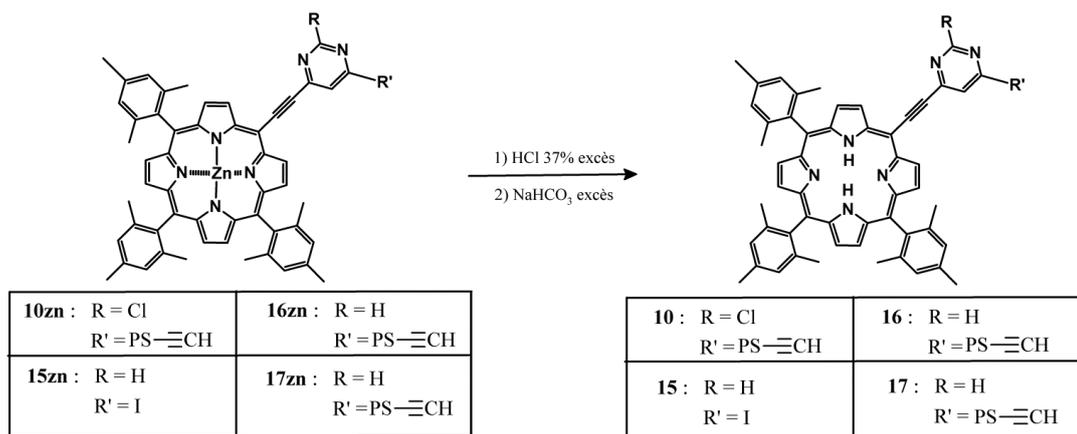


Figure 83. Démétallation des photosensibilisateurs **10zn**, **15zn**, **16zn** et **17zn**.

Après neutralisation par NaHCO_3 et lavage à l'eau, les composés **10**, **15**, **16** et **17** sont obtenus avec des rendements quantitatifs. L'interprétation beaucoup plus facile de leur spectre RMN ^1H va dans le sens de notre hypothèse.

7-2-2-5- Bilan du couplage de Sonogashira par la stratégie 2 :

Le couplage de Sonogashira de la porphyrine acétylénique **6** sur les groupements aryles iodés a permis la formation des photosensibilisateurs attendus. Ces composés ont été par la suite isolés et caractérisés afin de confirmer leurs structures. Cependant, la présence d'une compétition entre le couplage de Sonogashira et l'homocouplage de la porphyrine acétylénique au cours de ces réactions a donné lieu à des rendements de synthèse faibles. L'homocouplage de la porphyrine acétylénique par une réaction apparentée au couplage de Glaser étant vraisemblablement favorisé par la présence du cuivre (I) dans le milieu réactionnel, nous avons développé de nouvelles conditions opératoires permettant de réaliser le couplage de Sonogashira en absence de cuivre (I). Ainsi, on espère limiter au maximum la formation de ce sous-produit et par là-même augmenter les rendements de synthèse des photosensibilisateurs attendus.

7-2-3- Stratégie 3 : Couplage de la porphyrine acétylénique **6** avec des groupements aryles iodés en utilisant le Pd(II) en présence de TBAF.

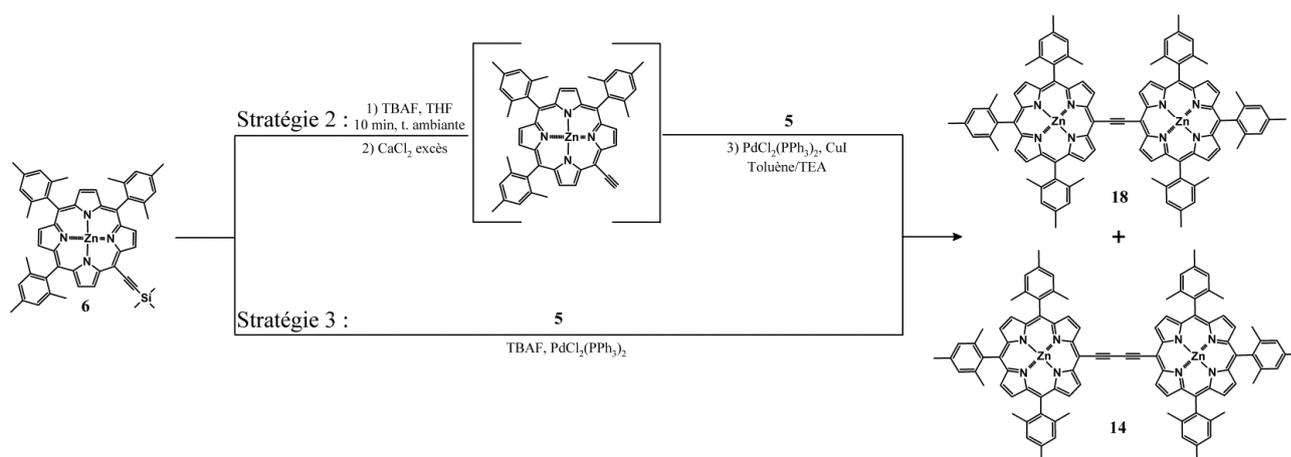
En tenant comptes des résultats obtenus lors des réactions réalisées précédemment, nous avons constaté que le couplage de Sonogashira des porphyrines est sensible aux conditions opératoires. En effet, la réaction est lente et peut durer plus de 14 heures, même à reflux. Elle exige des conditions opératoires inertes drastiques afin de protéger le Pd(0) très sensible à l'humidité et à l'air. En outre, l'utilisation d'un catalyseur de type Pd(II), tel que le $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, impose l'utilisation d'un réducteur comme le CuI, afin de former *in-situ* le Pd(0), véritable espèce catalytique

de la réaction. Or la présence du Cu(I) dans le milieu favorise souvent en parallèle une réaction secondaire résultant en l'homocouplage du dérivé acétylénique. C'est pourquoi, malgré tout, l'utilisation directe de Pd(0) est souvent préférée, afin d'éviter l'ajout de CuI. Ainsi, on peut citer l'utilisation de Pd₂(dba)₃ par Lindsey *et al.*,¹⁴⁹ conditions de couplage de Sonogashira les plus fréquemment utilisées pour des porphyrines.

En parallèle, le TBAF, utilisé jusqu'à présent pour désilyler la porphyrine acétylénique **6**, a été décrit dans la littérature comme agent promoteur du Pd(II) dans le couplage de Sonogashira des halogénophényles avec des phényles acétyléniques en absence de cuivre.¹⁵⁰ De même, Cosford *et al.*¹⁵¹ ont utilisé le TBAF pour déprotéger *in-situ* des éthynylaryles silylés dans une réaction de couplage de Sonogashira « one-pot ». Cependant, les auteurs ont utilisé le système catalytique Pd(II) - CuI. En se basant sur ces études, nous avons décidé d'utiliser le TBAF sans ajout de cuivre (+I) dans une réaction « one-pot » afin, d'une part, de désilyler *in-situ* la porphyrine acétylénique protégée **6**, et d'autre part, de promouvoir le couplage de Sonogashira.

7-2-3-1- Synthèse du dimère **18** :

Dans ce but, nous avons testé plusieurs conditions opératoires de couplage de la porphyrine iodée **5** sur le composé acétylénique **6** afin de trouver la meilleure. Ainsi, dans un premier temps, nous avons appliqué les conditions utilisées précédemment par notre équipe dans le couplage des porphyrines, à savoir, après déprotection de la porphyrine acétylénique **6** par du TBAF et un prétraitement dans un excès de CaCl₂, un couplage entre **5** et **6** en présence d'une quantité catalytique de Pd(II)/CuI (Figure 84, Stratégie 2).



¹⁴⁹ Wagner R.W., Johnson T.E., Li F., Lindsey J. S., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 5266-5273.

¹⁵⁰ (a) Mori A., Kawashima J., Shimada T., Suguro M., Hirabayashi K., Nishihara Y., *Org. Lett.*, **2000**, 2, 2935-2937; (b) Liang Y., Xie Y.-X., Li J.-H., *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 379-381.

¹⁵¹ Cosford N.D.P., Roppe J., Tehrani L., Schweiger E.J., Seiders T.J., Chaudary A., Rao S., Varney M.A., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13, 351-354.

La réaction a duré 18 h à reflux et après purification sur plaque de gel de silice, deux produits sont obtenus; le composé issu de l'homocouplage **14** et le composé souhaité **18** avec des rendements respectifs de 17 et 26% (Tableau 6, essai 1).

Tableau 6. Les différents essais utilisés pour réaliser le couplage du composé **18**. ^(a) Conditions utilisées pour la synthèse du dimère Zinc(II) 1,2-bis(5,10,15-triphénylporphyrine-20-yl)éthylène.¹⁵²

Essais	Stratégie	Catalyseur(s)	Solvant	T (°C)	Temps (h)	Rdt (%)	
						18	14
1	2	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ / CuI	Toluène/ TEA	Reflux	18	26	17
2	3	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	TBAF (1 M. dans THF, 5% eau)	Reflux	5	28	12
3	3	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ / AsPh ₃	TBAF (1 M. dans THF, 5% eau)	Reflux	4	57	6
4 ^(a) (Littérature)	--	Pd ₂ (dba) ₃ / AsPh ₃	THF/ TEA	Reflux	16	47	--

Dans un second temps (stratégie 3), les porphyrines silylées **6** et iodées **5** sont mises en présence d'une quantité catalytique de Pd(II) dans le TBAF (1M. dans THF/eau 95/5) selon un mode opératoire décrit par Li *et al.*^{150(b)} (Figure 84, Stratégie 3). La réaction est suivie par CCM jusqu'à disparition du composé de départ **6**. Après 5 h de réaction puis purification sur plaque de gel de silice, le composé **18** est obtenu avec un rendement de 28% (Tableau 6, essai 2). Le rendement faible peut être expliqué par la présence du produit **14** issu de l'homocouplage de la porphyrine acétylénique **6** dans le milieu réactionnel, qui est formé malgré l'absence de Cu(I) dans la réaction. L'étude du mécanisme de la réaction, nous a permis d'expliquer ce résultat. En effet, la porphyrine acétylénique **6** peut être consommée au cours de la réduction *in-situ* du Pd(II) en sa forme catalytique Pd(0) (Figure 85).

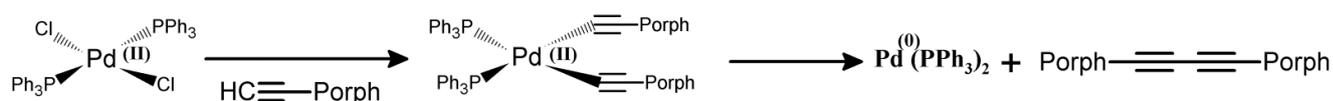


Figure 85. Mécanisme proposé de réduction *in-situ* du Pd(II) en Pd(0) en présence de la porphyrine acétylénique.

Afin de limiter, la formation du produit d'homocouplage **14**, du triphénylarsenic est ajouté à la réaction. En effet, ce composé est utilisé pour réduire le Pd(II) en Pd(0) sans que la porphyrine acétylénique ne soit consommée lors de cette étape. Ainsi, après 4 h de réaction à reflux, le produit **18** a été obtenu avec un rendement de 57% (Tableau 6, essai 3). En comparant ce résultat à la littérature (Tableau 6, essai 4),¹⁵² les rendements ont été améliorés (57% au lieu de 47%), le temps de réaction a été fortement diminué (4 h au lieu de 16 h) et les conditions opératoires ne demandent plus d'atmosphère inertes drastiques.

Afin de valider les conditions opératoires, le couplage de la porphyrine acétylénique **6** a été réalisé avec la tris(4-iodophényl)amine (Figure 86).

7-2-3-2- Synthèse du composé **11** selon la stratégie 3 :

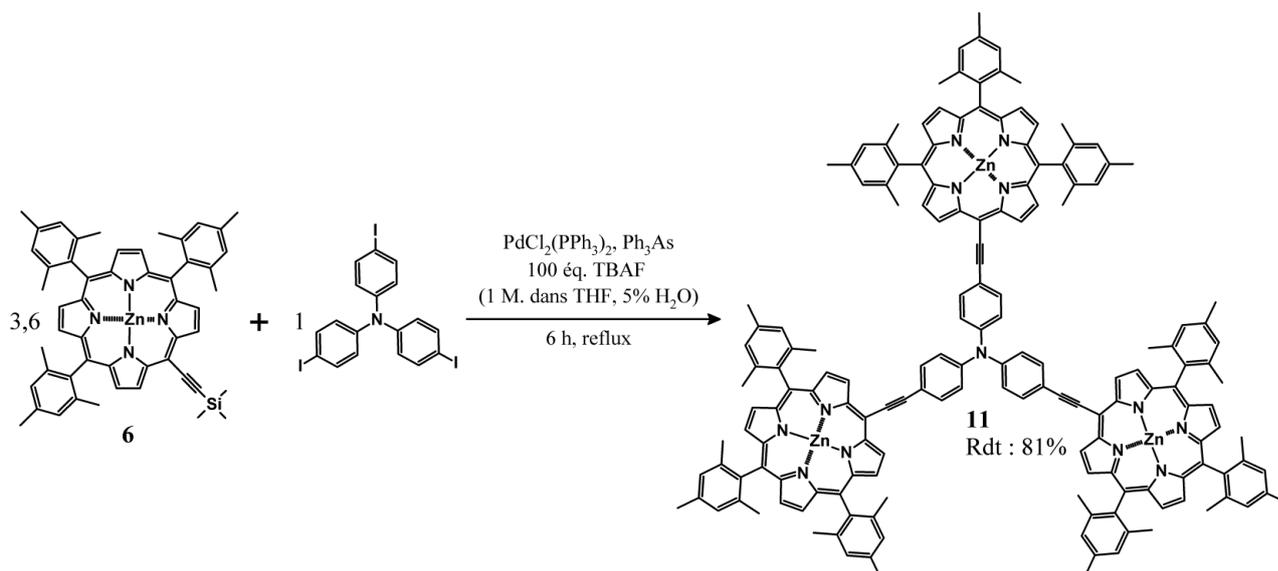


Figure 86. Synthèse du composé **11** par couplage de Sonogashira en utilisant la stratégie 3.

En utilisant les nouvelles conditions opératoires décrites dans le paragraphe précédent (Tableau 6, essai 3) et après 6 h de réaction, le trimère **11** est obtenu avec un bon rendement de 81%. Afin de diminuer la quantité de TBAF utilisée le même type de réaction a été réalisé avec 10 et 3,6 équivalents. Le rendement du produit **11** a fortement diminué (Tableau 7). Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que le TBAF (seul liquide de la réaction) permet une meilleure homogénéité du milieu réactionnel.

¹⁵² Ryan A., Gehrold A., Perusitti R., Pintea M., Fazekas M., Locos O. B., Blaikie F., Senge M. O., *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 5817-5844.

Tableau 7. Réduction de la quantité de TBAF utilisée dans le couplage de Sonogashira du composé **11** selon la stratégie 3.

Essais	Quantité de TBAF (1 M. dans THF, 5% eau)	Rendement (%)
1	100 éq	81
2	10 éq	45
3	3,6 éq	24

8-Characterisations :

Nous présenterons, dans un premier temps, les caractérisations des porphyrines portant des diazines, à savoir les composés **9**, **10**, **10zn**, **15**, **15zn**, **16**, **16zn**, **17**, **17zn** et dans un second temps, celles des porphyrines **11**, **12**, **13**, **14**, **18** et **19**.

8-1- Caractérisations des porphyrines portant des diazines **9**, **10**, **10zn**, **15**, **15zn**, **16**, **16zn**, **17** et **17zn** :

8-1-1- RMN ¹H :

L'analyse RMN ¹H des composés **9**, **10**, **10zn**, **15**, **15zn**, **16**, **16zn**, **17** et **17zn** a été réalisée dans le chloroforme deutéré. Les résultats sont présentés dans le Tableau 8. A titre indicatif, la numérotation des carbones du composé **17** est illustrée sur la Figure 87.

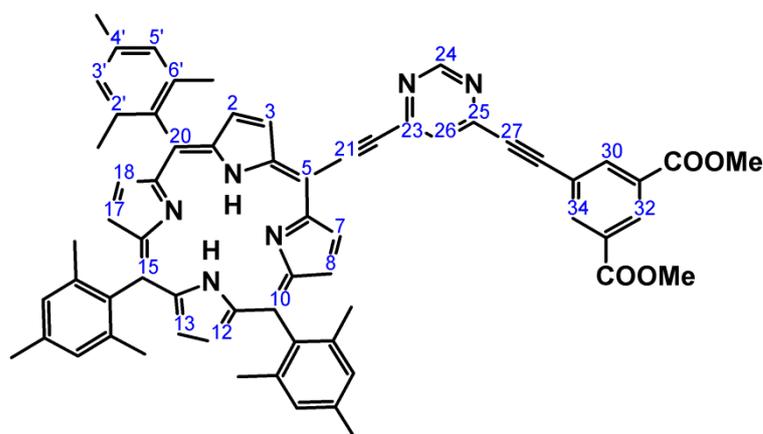


Figure 87. Numérotation des carbones du composé **17**.

Tableau 8. RMN ¹H des composés **9**, **10zn**, **10**, **15**, **16** et **17** dans le CDCl₃. δ en ppm et (*J* en Hz).

H	9	10zn	10	15	16	17
β-Pyrroles						
2, 8	8,80 d (4,2) (2H)	8,91 d (4,6) (4H)	8,82 d (4,7) (4H)	8,77 d (4,4) (2H)	8,83 d (4,7) (4H)	8,77 m (2H)
3, 7	9,86 d (4,2) (2H)	9,86 d (4,6) (4H)	9,77 d (4,7) (4H)	9,63 d (4,5) (2H)	9,80 d (4,7) (4H)	9,68 d (4,7) (2H)
12, 18	8,63 d (6,2) (2H)	8,67 d (4,5) (4H)	8,59 d (4,6) (4H)	8,58 d (4,5) (2H)	8,59 d (4,6) (4H)	8,56 m (2H)
13, 17	8,61 d (6,2) (2H)	8,64 d (4,5) (4H)	8,56 d (4,6) (4H)	8,54 d (4,5) (2H)	8,56 d (4,6) (4H)	8,56 m (2H)
N-H	--	--	-1,92 s (4H)	-1,99 s (2H)	-1,96 s (4H)	-1,99 s (2H)
Phényle						
3', 5'	7,27 s (6H)	7,31 s (8H) 7,25 s (4H)	7,31 s (12H)	7,29 s (4H) 7,25 s (2H)	7,31 s (8H) 7,26 s (4H)	7,29 s (6H)
Diazine						
24	7,10 s (1H) (aromatique)	--	--	9,17, 9,03 s (1H)	9,57 d (1,04) (1H)	9,39 d (0,96) (1H)
26	2,66 s (6H)	8,38 s (1H)	8,36 s (1H)	8,35, 8,16 s (1H)	8,48 d (1,1) (1H)	8,09 d (1,08) (1H)
Méthyle						
4'	2,63 s (6H) 2,61 s (3H)	2,66 s (12H) 2,61 s (6H)	2,65 s (12H) 2,61 s (6H)	2,63 s (6H) 2,60 s (3H)	2,65 s (12H) 2,61 s (6H)	2,63 s (6H) 2,61 s (3H)
2', 6'	1,84 s (18H)	1,87 s (36H)	1,88 s (36H)	1,85 s (18H)	1,88 s (36H)	1,86 s (18H)
Isophtalate						
30, 34	--	--	--	--	--	8,56 m (2H)
32	--	--	--	--	--	8,77 m (1H)
Méthyle	--	--	--	--	--	4,01 s (6 H)

Les composés **9** et **10zn** possèdent des protons β -pyrrolique qui résonnent sous la forme de quatre doublets vers 9,86; 8,91; 8,67; 8,64 ppm ($J^3 = 4,5 - 6,2$ Hz). Les protons phényliques se trouvent sous la forme d'un singulet à 7,27 ppm pour le composé **9** ou sous la forme de deux singulets vers 7,31 et 7,25 ppm pour le dimère **10zn**. Les protons des méthyles du mésityle apparaissent pour les deux composés sous la forme de deux singulets vers 2,66 et 1,84 ppm. Concernant les protons des diazines; la porphyrine **9** possède un proton qui se trouve sous la forme d'un singulet à 7,10 ppm et deux méthyles qui résonnent également sous la forme d'un singulet à 2,66 ppm. La porphyrine **10zn**, quant à elle, possède un proton de la diazine situé à 8,38 ppm qui apparaît sous la forme d'un singulet.

L'analyse RMN ^1H des composés **15zn**, **16zn** et **17zn** dans le chloroforme deutéré ou dans la pyridine deutéré a donné lieu à des spectres très difficile à interpréter et qui ne correspondaient pas aux spectres RMN ^1H classiques des porphyrines (Figure 88). En revanche, l'analyse RMN ^1H dans le chloroforme deutéré de ces mêmes molécules après leur démétallation a donné lieu à des spectres plus clairs.

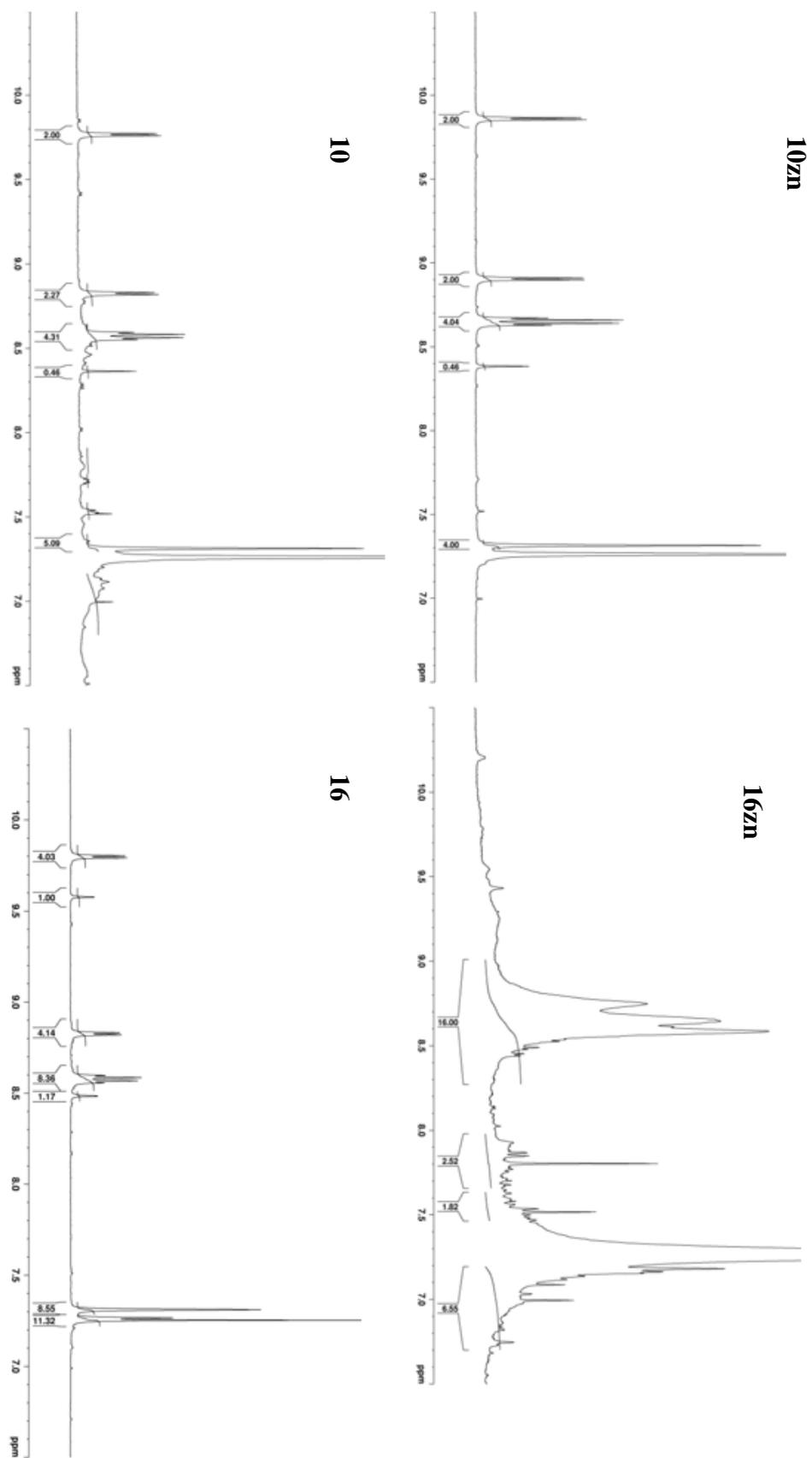


Figure 88. Spectres de RMN ^1H des composés métallés **10zn**, **16zn** et non métallés **10** et **16** dans le CDCl_3

Ce phénomène peut s'expliquer dans le cas des porphyrines métallées **15zn**, **16zn** et **17zn** par la formation d'agrégats. En effet, les atomes d'azote de la diazine vont créer des interactions intermoléculaires avec l'atome de zinc. Ainsi, les spectres RMN ^1H de ces produits sont très difficiles à interpréter en raison de la formation de massifs intégrant pour plusieurs protons. Par exemple, les protons β -pyrrolique de la porphyrine **16zn** apparaissent sous la forme d'un multiplet à 8,65 ppm (Figure 88). Au contraire, dans le cas du composé **10zn**, la présence d'un atome de chlore sur cette même diazine permet d'éviter ce phénomène (Figure 89). Par ailleurs, ce type d'interaction intermoléculaire entre porphyrines *via* l'atome de zinc central est couramment utilisé dans la littérature pour associer des porphyrines.¹⁵³

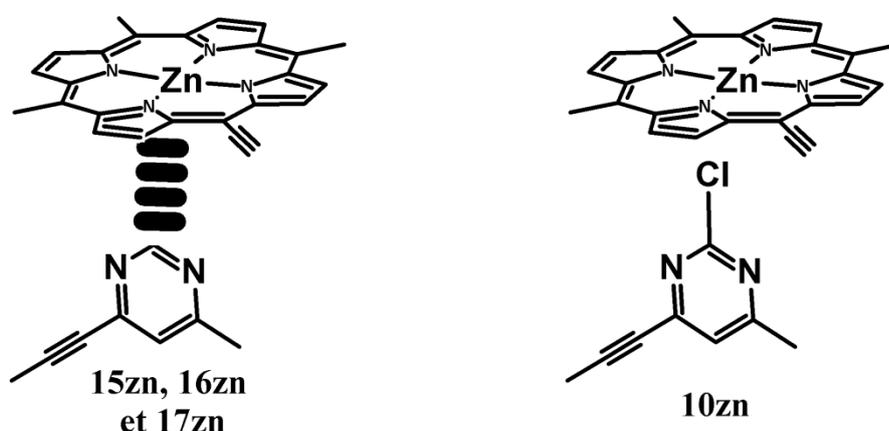


Figure 89. Interaction attractive entre le zinc d'une porphyrine et la diazine d'une autre.

Les spectres RMN ^1H des porphyrines non métallées **10**, **15**, **16** et **17** possèdent des protons β -pyrrolique qui résonnent sous la forme de quatre doublets vers 9,77; 8,82; 8,59 et 8,56 ppm ($J^3 = 4,5 - 4,7$ Hz). Les protons phényliques sont situés vers 7,30 ppm et apparaissent sous la forme d'un ou deux singulets. Les protons des méthyles portés sur les mésityles sont situés vers 2,61-2,65 et 1,85-1,88 ppm et apparaissent sous la forme de deux singulets. Concernant les protons de la diazine, les deux H-diazine apparaissent sous la forme de deux doublets vers 9,50 et 8,50 ppm ($J^4 = 1,0$ Hz) pour les porphyrines **16** et **17**. Les deux protons de la diazine de la molécule **15**, quant à eux, résonnent sous la forme de 4 singulets à 9,17; 9,03; 8,35 et 8,16 ppm intégrés chacun à 0,5 proton. Ceci peut être dû à la coexistence de deux conformères du composé **15**. Dans le premier, la diazine et la porphyrine seraient dans le même plan. En ce qui concerne le second conformère, la diazine adopterait une conformation perpendiculaire. Cette hypothèse pourrait être vérifiée par une analyse RMN ^1H du composé

¹⁵³ Drouet S., Merhi A., Argouarch G., Paul F., Mongin o., Blanchar-Desce M., Paul-Roth C., *Tetrahedron*, **2012**, 68, 98-105.

15 en fonction de la température. Le composé **17** possède en plus de ces signaux un groupement isophtalate diméthylé, les trois protons présentés sur le phényle résonnent sous la forme de multiplets et se trouvent dans la même zone des H β -pyrrolique, les deux protons de l'isophtalate positionés en *ortho* résonnent à 8,56 ppm et le proton en position *para* est situé à 8,77 nm. Les CH₃ des esters, quant à eux, apparaissent sous la forme d'un singulet à 4,01 ppm.

A titre d'exemple, le spectre RMN ¹H du composé **17** est présenté sur la Figure 90.

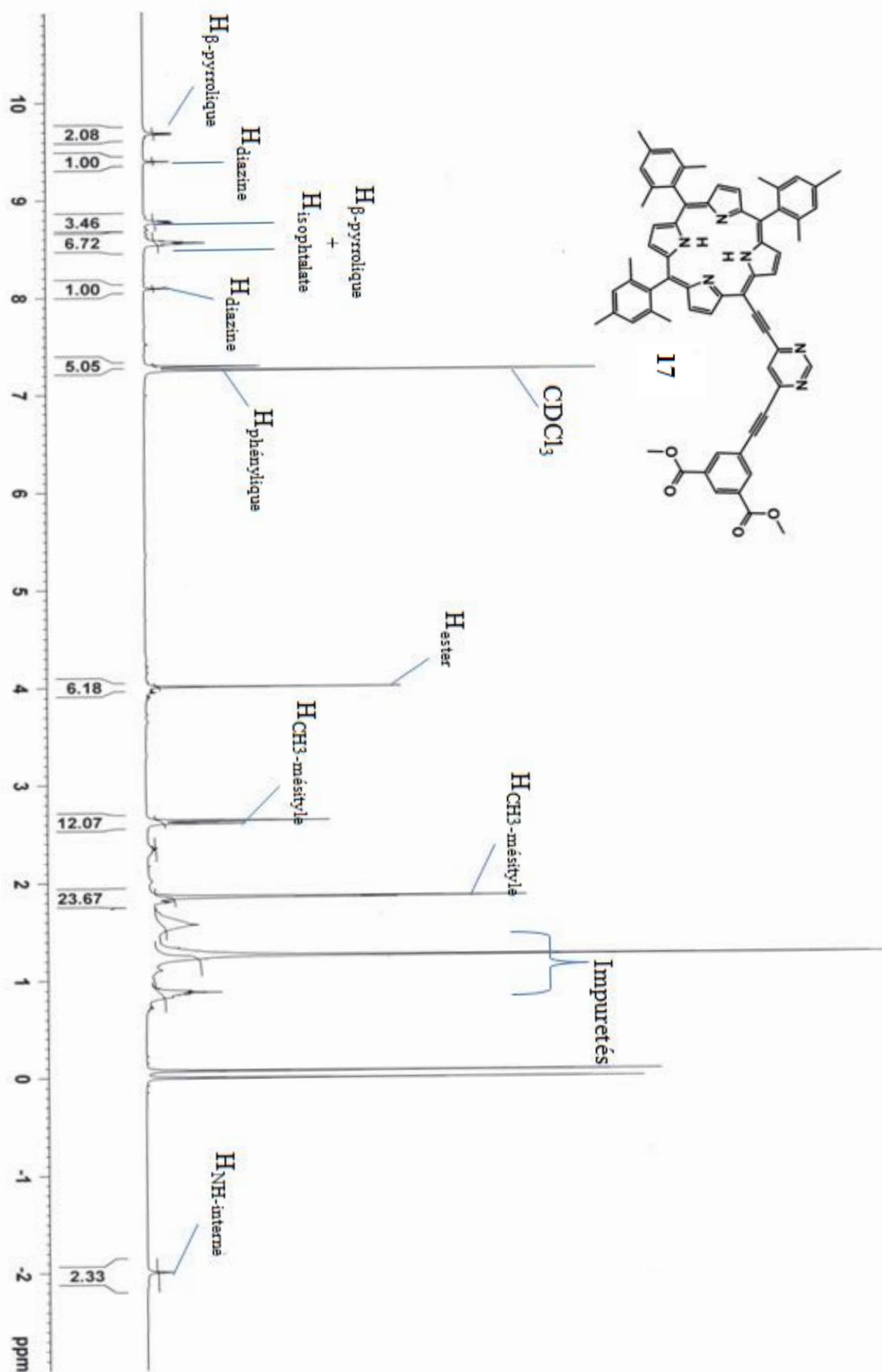


Figure 90. Spectre RMN ^1H du composé **17** dans le CDCl_3 .

8-1-2- Spectrométrie de masse

L'analyse structurale des porphyrines **9**, **10**, **10zn**, **15**, **15zn**, **16**, **16zn**, **17** et **17zn** a été poursuivie par l'étude de leurs spectres de masse. Les résultats sont présentés dans le Tableau 9. Tous les composés montrent le pic quasi-moléculaire $[M+H]^+$. A titre d'exemple, le spectre de masse du composé **16** est présenté sur la Figure 91.

Tableau 9. Valeur m/z pour le pic de l'ion $[M+H]^+$ des composés **9**, **10**, **10zn**, **15**, **15zn**, **16**, **16zn**, **17** et **17zn** obtenu par méthode MALDI-TOF.

Porphyrines	Formule brute	Masse mono-isotopique	Masse trouvée $[M+H]^+$
9	$C_{55}H_{48}N_6Zn$	856,323	857,502
10zn	$C_{102}H_{83}ClN_{10}Zn_2$	1610,507	1646,5 (+Cl)
10	$C_{102}H_{87}ClN_{10}$	1486,680	1487,389
15zn	$C_{53}H_{43}IN_6Zn$	954,188	954,295
15	$C_{53}H_{45}IN_6$	892,275	893,155
16zn	$C_{102}H_{84}N_{10}Zn_2$	1576,546	1577,535
16	$C_{102}H_{88}N_{10}$	1452,719	1453,455
17zn	$C_{65}H_{52}N_6O_4Zn$	1044,334	1045,379
17	$C_{65}H_{54}N_6O_4$	982,420	983,293

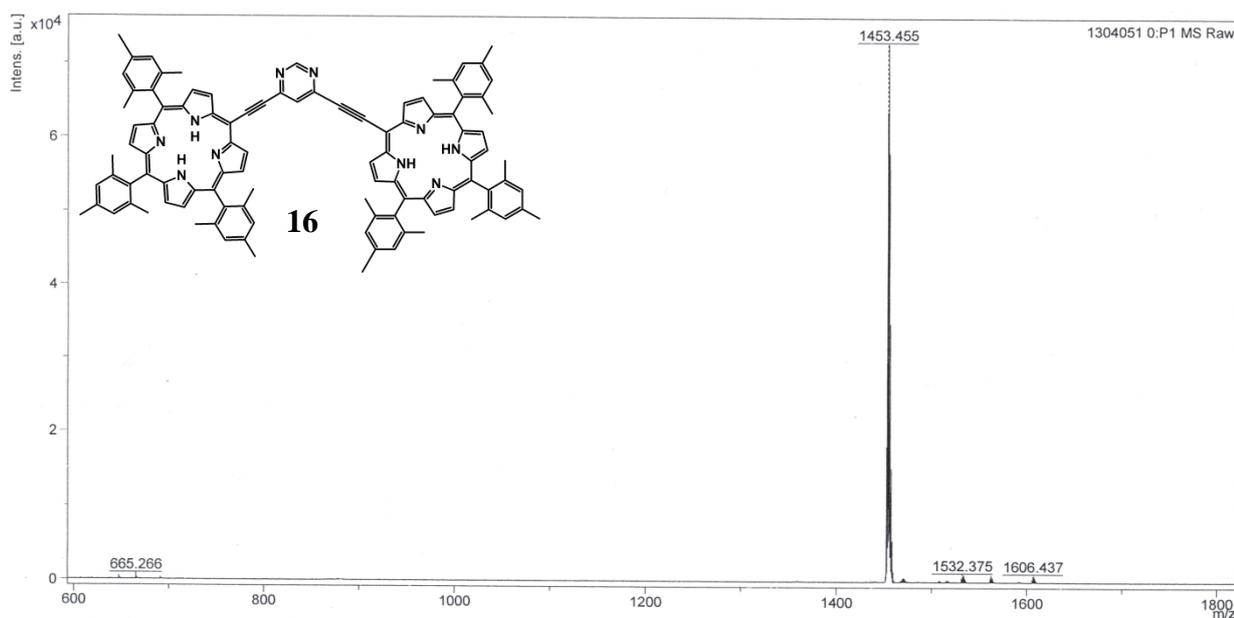


Figure 91. Spectre de masse (MALDI-TOF) du composé **16**.

8-1-3- Spectroscopie d'absorption UV-Visible :

Les spectres d'absorption UV-Visible des composés **9**, **10**, **10zn**, **15**, **15zn**, **16**, **16zn**, **17** et **17zn** ont été réalisés dans le chloroforme (Figure 92 A et B). Les résultats sont reportés dans le Tableau 10. Le spectre d'absorption de la porphyrine acétylénique **6** est donné pour comparaison.

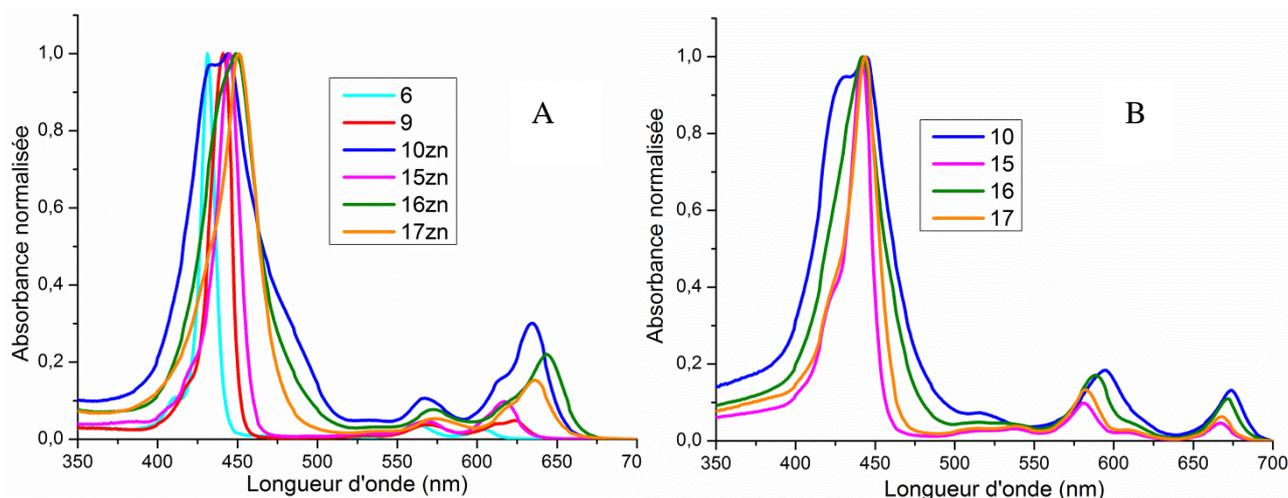


Figure 92. Spectres d'absorption des composés **9**, **10**, **10zn**, **15**, **15zn**, **16**, **16zn**, **17**, **17zn** et de la référence **6** dans le chloroforme.

Les spectres enregistrés pour les composés **10**, **15**, **16** et **17** correspondent aux spectres généralement attendus pour des porphyrines bases libres et sont de type *rhodo*. Ils présentent une forte bande d'absorption (bande de Soret) et quatre bandes Q d'intensité plus faible. Toutefois, un élargissement de la bande de Soret est observé. Les composés métallés **9**, **10zn**, **15zn**, **16zn** et **17zn**, quant à eux, possèdent une bande de Soret intense vers 400 - 450 nm et deux bandes Q d'intensité plus faible aux plus grandes longueurs d'onde. Le même élargissement de la bande de Soret est noté.

Tableau 10. Caractéristiques d'absorption UV-visible des composés **6**, **9**, **10**, **10zn**, **15**, **15zn**, **16**, **16zn**, **17** et **17zn** dans le chloroforme.

Porphyrine	Absorption λ_{abs} nm ($\epsilon \cdot 10^{-3}$ (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹))				
	Soret		Bandes Q		
	B _x	B _y			
6	--	431 (514,6)	563 (18,8)	603 (12,6)	
9	--	441 (302,5)	569 (11,3)	624 (14,7)	
10zn	434 (186,7)	444 (192,2)	567 (20,4)	634 (57,8)	
10	432 (94,0)	444 (99,1)	516 (7,2)	595 (18,2)	674 (13,0)
15zn	--	445 (339,9)	567 (16,0)	617 (33,2)	
15	--	442 (212,9)	537 (6,6)	581 (20,9)	608 (4,6) 667 (9,8)
16zn	--	449 (296,2)	573 (22,8)	640 (61,1)	
16	--	442 (308,3)	515 (14,9)	589 (52,6)	669 (31,4)
17zn	--	451 (130,9)	573 (6,9)	635 (20,0)	
17	--	444 (298,6)	538 (11,3)	582(39,7)	666 (18,2)

Par comparaison avec les longueurs d'onde d'absorption du synthon **6**, on observe un effet bathochrome sur l'ensemble des spectres d'absorption de différentes oligomères (Figure 92), ceci s'expliquant par une extension de la conjugaison du fait de la présence de la diazine. La substitution *mé*ta de celles-ci faisant que la conjugaison ne s'étend pas sur l'ensemble du système, les longueurs d'ondes d'absorption observées pour **16zn** et **17zn**, par exemple, sont similaires, la longueur du système π étant analogue pour ces deux composés. En effet, la substitution en *mé*ta par un deuxième pont éthyne de la diazine n'influençant les propriétés d'absorption que par ses effets inductifs, l'effet est le même pour les deux composés. Par contre, on observe un décalage des longueurs d'ondes d'absorption entre **10zn** et **16zn**. L'effet hypsochrome pourrait s'expliquer par l'effet inductif attracteur de l'atome de chlore

dans le cas de **10zn**. Cependant, après démétallation, les spectres d'absorption de **10** et **16** ne présentent plus de décalage. L'effet n'est donc vraisemblablement pas dû à la présence du chlore, ce qui, compte tenu de sa position en *méta* de la porphyrine n'est pas surprenant. Le décalage n'étant observé que pour les porphyrines métallées, cette observation confirmerait plutôt l'hypothèse émise lors de l'étude RMN ^1H (cf. Chapitre II8-1-1-8-1-1- RMN ^1H), à savoir l'existence d'une complexation intermoléculaire de l'atome de zinc central par les atomes d'azote des motifs diazine. En effet, les agrégats qui seraient alors formés, seraient *a priori* de type J, connus dans la littérature pour induire notamment un déplacement bathochrome de la bande de Soret (contrairement aux agrégats H ayant pour conséquence un déplacement hypsochrome).¹⁵⁴ Or la complexation est empêchée dans le cas de **10zn** du fait de la présence du chlore, le spectre RMN ^1H de ce composé étant normal. L'absence de décalage entre les spectres d'absorption de **10** et **16** confirme cette approche, l'absence de zinc ayant pour conséquence l'absence d'agrégat.

En outre, la bande de Soret des dimères de porphyrines est remarquablement élargie (400 - 500 nm) comparée à celle du monomère **6**, en particulier dans le cas de **10zn** et **10** qui présente un dédoublement, cet effet étant vraisemblablement dû à la présence de l'atome de chlore. Les modifications observées au niveau des bandes Q sont aussi importantes, pour les composés métallés et bases libres. En effet, tandis que le monomère métallé **6** présente deux transitions de faibles intensités à 656 nm et 604 nm, les bandes Q des oligomères, quant à elles, sont plus intenses et fortement déplacées vers le rouge (640 nm pour la transition la plus extrême pour le composé **16zn**).¹⁵⁵ Le spectre d'absorption des composés **17zn** et **16zn** s'approchant plus de celui des oligomères de porphyrines que de celui de **9**, on peut supposer qu'il existe une interaction intramoléculaire, malgré la substitution en *méta*, entre noyau phényle et porphyrine (dans le cas de **17zn**) et les deux porphyrines (dans le cas de **10zn** et **16zn**), voire la co-existence de différents conformères pour lesquels les plans des systèmes porphyriniques et/ou phényles auraient des orientations différentes. Ces hypothèses pourraient être infirmées ou confirmées expérimentalement par des études spectroscopiques en fonction de la température ou de solvatochromie et de façon théorique, par des calculs d'optimisation de géométrie.

¹⁵⁴ Hollingsworth V.J., Richard J.A., Vicente H.G.M., Russo S.P., *Biomacromol.*, **2012**, 13, 60-72.

¹⁵⁵ Hammerer Fabien, Thèse, Synthèse et Caractérisation de Photosensibilisateurs Activables à Deux Photons pour Application à la Photothérapie Dynamique : Ciblage du Rétinoblastome, *Université de Paris Sud*, **2012**.

8-1-4- Spectroscopie d'émission de fluorescence:

Les spectres d'émission corrigés des composés **9**, **10**, **10zn**, **16**, **16zn**, **17**, **17zn** et la porphyrine de référence **6** ont été réalisés dans le chloroforme, à température ambiante, à une concentration de l'ordre de 10^{-6} mol.L⁻¹ (Figure 93) et une longueur d'onde d'excitation de 555 nm. Il n'a été observé aucun effet de l'oxygène sur les spectres de ces composés, aussi, ont-ils été réalisés en solution non dégazée. Les caractéristiques spectroscopiques des différents composés sont résumées dans le Tableau 11.

La porphyrine de départ **6** présente deux bandes d'émissions à 605 et 660 nm correspondantes respectivement à deux transitions vibrationnelles (0-0) et (0-1) depuis l'état S₁ vers l'état fondamental S₀.

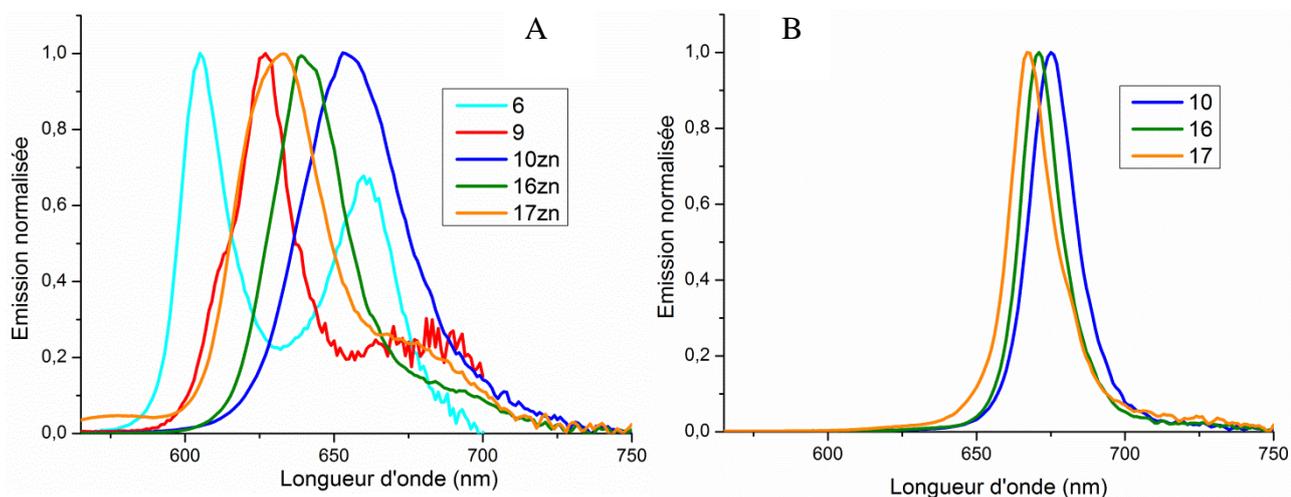


Figure 93. Spectres d'émission des composés **9**, **10**, **10zn**, **16**, **16zn**, **17**, **17zn** et de la référence **7** ($\lambda_{exc} = 555$ nm) dans le chloroforme.

En comparant les spectres d'émission des composés **9**, **10zn**, **16zn** et **17zn**, à ceux de la porphyrine de référence **6**, on observe un déplacement bathochrome du maximum d'émission, celui-ci étant maximum dans le cas de **10zn** ($\Delta\lambda = 44$ nm), du fait de l'extension de la conjugaison. De plus, on note un élargissement de la bande d'émission. Ceci peut s'expliquer par une transition impliquant un plus fort caractère de transfert de charge que dans le cas de **6**. Une étude en solvatochromie permettrait de vérifier la polarité de l'état excité formé et de confirmer cette hypothèse, de même que la prédiction, par des calculs théoriques, de la localisation des nuages électroniques mis en jeu lors de cette transition. De même, une augmentation significative du déplacement de Stokes entre **17zn** (0 cm⁻¹), **16zn** ($48,22$ cm⁻¹) et **10zn** ($458,93$ cm⁻¹) est observée, ceci traduisant une plus grande différence de géométrie à l'état excité par rapport à l'état fondamental dans le cas de **10zn** par rapport à **16zn** et **17zn**.

On peut en effet imaginer que la complexation dans le cas de ces deux systèmes impose une plus grande rigidité. D'ailleurs cet écart n'existe plus dans le cas des composés non métallés (**10**, **16** et **17**), l'écart maximum entre les maxima d'émission étant alors de seulement 2 nm. De plus, on constate une largeur à mi-hauteur de la bande d'émission beaucoup plus faible que dans le cas des analogues métallés. La transition mise en jeu a donc probablement un caractère moins polaire. Toutes ces observations indiquent que la présence du zinc a un rôle important dans la réorganisation des charges des oligomères à l'état excité.

Tableau 11. Caractéristiques spectroscopiques des composés **6**, **9**, **10**, **10zn**, **16**, **16zn**, **17**, **17zn** dans le chloroforme.

Porphyrine	λ_{\max} (nm) Q (0-0)	$\Delta\nu$ (cm ⁻¹)	Φ_f
6	605	54,82	0,03
9	627	76,68	0,05
10zn	653	458,93	0,03
10	675	21,99	0,04
16zn	642	48,22	0,03
16	671	44,15	0,04
17zn	635	0	0,02
17	667	22,38	0,03

Le rendement quantique de fluorescence est défini comme étant le rapport du nombre de photons émis sur le nombre de photons absorbés. Il est toujours inférieur ou égal à 1 puisqu'un seul photon absorbé ne peut causer l'émission que d'un seul photon. En général, la fluorescence des molécules est très sensible à plusieurs facteurs environnementaux tels que le pH, la température et la polarité du solvant. L'analyse des valeurs du rendement quantique de fluorescence permet d'avoir une idée sur la compétition entre les différents processus de désexcitation du fluorophore (radiatif ou non radiatif). Dans le cas des porphyrines, un faible rendement quantique de fluorescence peut être interprété par une importante conversion intersystème et par conséquent un meilleur passage à l'état triplet et donc une augmentation du rendement de production de l'oxygène singulet par la molécule (Figure 94).

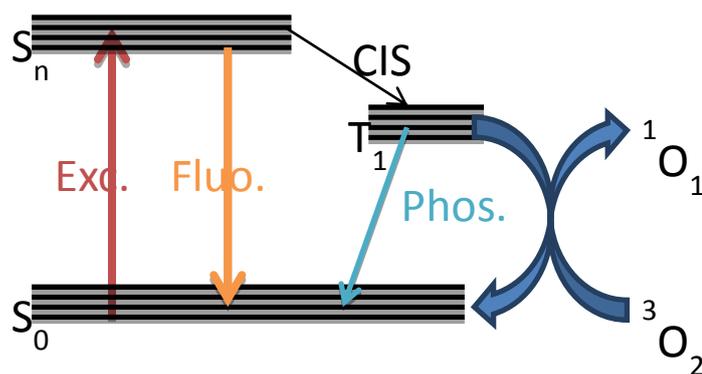


Figure 94. Dexcitation des porphyrines par fluorescence ou par conversion inter-système.

Les rendements quantiques de fluorescence des composés **6**, **9**, **10zn**, **10**, **16zn**, **16**, **17zn** et **17** ont été obtenus, dans le chloroforme, par comparaison avec une référence (Cresyl violet, Φ_f (MeOH) = 0,54). Les résultats sont présentés dans le Tableau 11.

On observe une faible variation du rendement quantique de fluorescence des composés **9**, **10zn**, **10**, **16zn**, **16**, **17zn** et **17** par rapport à la porphyrine de référence **6**. L'extention de la conjugaison au sein de ces composés n'a pas d'influence sur les voies de desactivation, notamment en ce qui concerne l'efficacité du processus radiatif.

8-1-5- Formation d'oxygène singulet :

Le 9,10-dimethylantracène (DMA) est un chromophore très étudié dans la littérature notamment en ce qui concerne les modifications de son spectre d'absorption en présence d'oxygène singulet.¹⁵⁶ En effet, en présence d'oxygène singulet, le DMA s'oxyde très facilement en un endopéroxyde moins conjugué, n'absorbant plus dans le même domaine de longueur d'onde que le DMA (Figure 95).

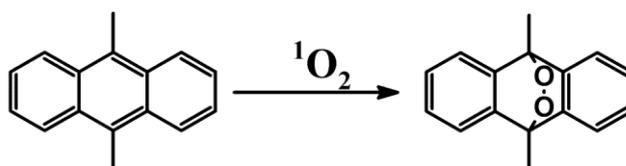


Figure 95. Oxydation du DMA par l'oxygène singulet.

Ainsi, en présence d'oxygène singulet, une diminution des trois bandes d'absorption du DMA ($\lambda = 360$ nm, 380 nm et 401 nm) est observée. Celle-ci peut être utilisée afin de quantifier l'oxygène singulet présent dans le milieu et donc l'efficacité avec laquelle il est produit par le photosensibilisateur d'intêret. Expérimentalement, la porphyrine ($c \approx 10^{-6}$ mol.L⁻¹) est mise en

¹⁵⁶ Ormond B.A., Freeman S.H., *Dyes Pigm.*, **2013**, 96, 440-448.

solution avec le DMA ($c = 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$) dans de DMF saturé en oxygène, à l'aide d'un bullage d'air continu. La solution, sous agitation afin d'assurer l'homogénéité du milieu, est ensuite éclairée à l'aide d'une lampe large spectre. L'absorbance du milieu est enregistrée toutes les 5 minutes. La Figure 96 schématise les résultats obtenus pour **17zn** dans le DMF.

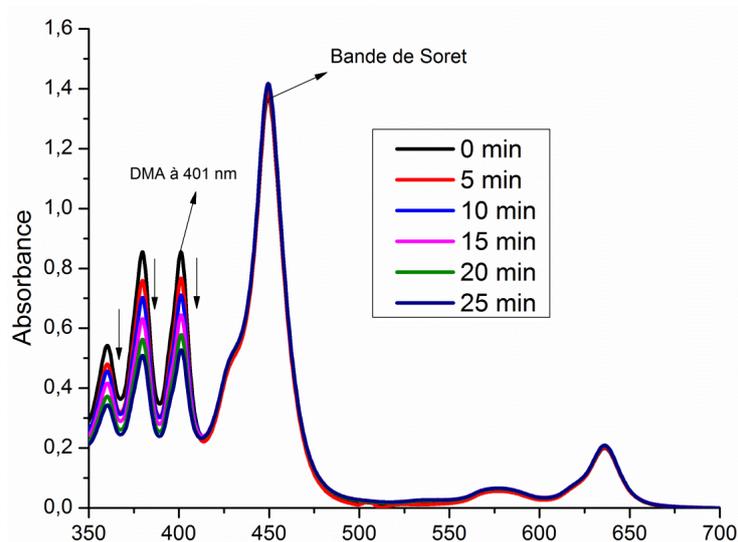


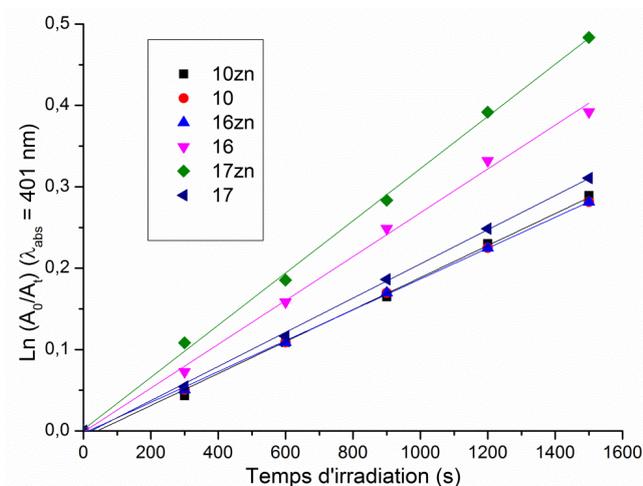
Figure 96. Photooxydation du DMA à l'aide de l'oxygène singulet généré par **17zn** en fonction de temps d'irradiation.

Des réactions de contrôle sans photosensibilisateur ou en l'absence de lumière mais en présence des PS ont également été réalisées mais aucune dégradation du DMA n'a été observée.

La réaction d'oxydation du DMA en présence d'oxygène singulet suit une cinétique d'ordre 1 par rapport à la concentration en DMA.¹⁵⁶ Une étude cinétique de la vitesse de dégradation du DMA par l'oxygène singulet en présence des porphyrines **10zn**, **16zn**, **17zn**, **10**, **16** et **17** ($c \approx 10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$) a été réalisée dans le DMF. Le tracé de $\ln(A/A_0)$ à 401 nm en fonction du temps d'irradiation pour chaque composé est présenté sur la Figure 97. Au cours de ces mesures nous avons considéré qu'il n'y a pas d'interactions entre la bande d'absorption à 401 nm du DMA et la bande de Soret du photosensibilisateur. Une droite est bien obtenue pour les différents photosensibilisateurs testés (Figure 97), ceci indiquant que les composés **10zn**, **16zn**, **17zn**, **10**, **16** et **17** sont capables de produire de l'oxygène singulet d'une façon continue sans photobleaching sur une courte période (au moins 25 minutes).

Le rendement quantique relatif d'oxygène singulet ($\Phi_{\Delta\text{rel}}$) pour chacun des composés a été calculé par rapport aux données du composé **16** selon une équation décrite dans la partie expérimentale (Chapitre IV3-8-). Les résultats sont présentés sur le tableau de la Figure 97. On observe une production plus importante d'oxygène singulet par les monomères **17zn** et **17** en les comparant aux dimères **10zn**, **10**, **16zn** et **16**. En outre, les composés **10zn** et **10**

possèdent les rendements quantiques d'oxygène singulet les plus bas, ce qui peut être dû à la présence d'un atome de chlore dans ces molécules.



Porphyrine	$K_{\text{obs}} \text{ (s}^{-1}\text{)}$	$\Phi_{\Delta\text{rel}}$
10zn	$1,97 \cdot 10^{-04}$	0,4
10	$1,90 \cdot 10^{-04}$	0,4
16zn	$1,90 \cdot 10^{-04}$	0,6
16	$2,69 \cdot 10^{-04}$	1
17zn	$3,21 \cdot 10^{-04}$	1,4
17	$2,10 \cdot 10^{-04}$	1,2

Figure 97. Graphe : linéarisation de la disparition de la bande à 401 nm en fonction du temps d'irradiation des composés **10zn**, **16zn**, **17zn**, **10**, **16** et **17**. Tableau : K_{obs} est la constante de photo-oxydation de DMA par l'oxygène singulet et $\Phi_{\Delta\text{rel}}$ est le rendement quantique relatif d'oxygène singulet par rapport au composé **16**.

8-2- Caractérisation des composés **11**, **12**, **13**, **14**, **18** et **19**.

8-2-1- RMN ^1H :

L'analyse RMN ^1H des composés **11**, **12**, **13**, **14**, **18** et **19** a été réalisée dans le chloroforme deutéré. Les résultats sont présentés dans le Tableau 12 pour les composés **11**, **12** et **13** et dans le Tableau 13 pour les composés **14**, **18** et **19**. A titre indicatif, la numérotation des carbones du trimère **11** est schématisée sur la Figure 98.

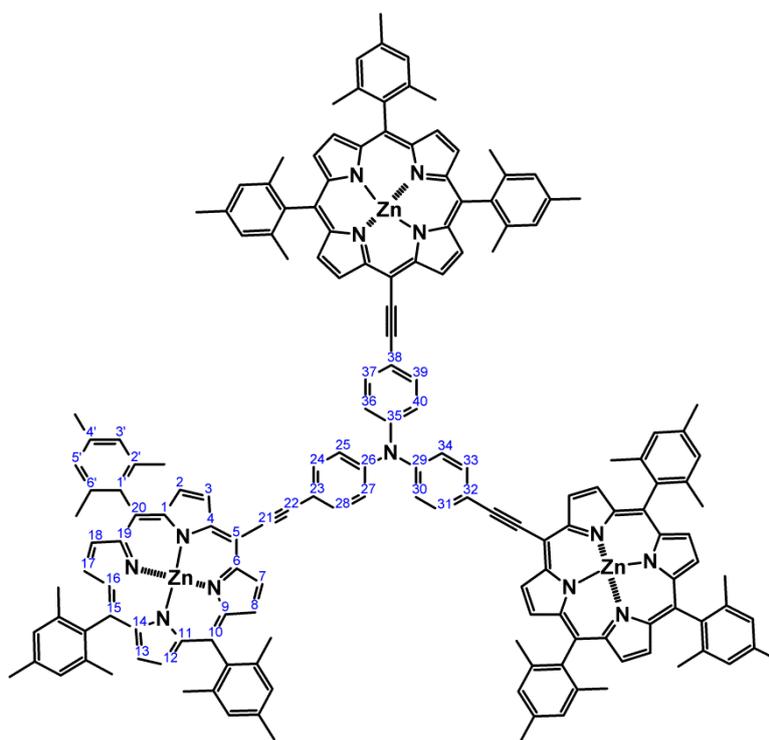


Figure 98. Numérotation des carbones du composé **11**.

Le monomère **12**, le dimère **13** et le trimère **11** possèdent des protons H β -pyrrolique qui résonnent entre 9,80 et 8,62 ppm. Les protons des phényles du mésityle, quant à eux, apparaissent sous la forme de singulets vers 7,26 ppm. Les protons des CH₃ résonnent sous la forme de singulets vers 2,62 ppm et 1,85 ppm. Concernant les protons des phényles attachés à l'azote central, on observe l'apparition de plusieurs signaux entre 7 et 8 ppm en fonction du nombre de porphyrines fixées sur la 4-iodophénylamine. Ainsi, dans le cas des composés portant une et deux porphyrines **12** et **13**, quatre doublets apparaissent. Par contre pour le trimère **11**, seulement deux doublets intégrant six protons chacun sont obtenus. Par comparaison avec la tris(4-iodophényl)amine, on constate un déblindage de tous les protons phényliques. En outre, cet effet de déblindage est plus important sur les protons des phényles portant les porphyrines que sur les phényles iodés. Par exemple, le monomère **12** possède un phényle portant une porphyrine et deux phényles iodés, les protons des phényles iodés apparaissent sous la forme de deux doublets à 6,96 et 7,62 ppm tandis que les protons du phényle portant la porphyrine résonnent à 7,22 et 7,89 ppm.

Tableau 12. RMN ¹H des composés **11**, **12**, **13** et la tris(4-iodophényl)amine dans le CDCl₃; δ en ppm et (*J* en Hz).

H	11	12	13	tris(4-iodophényl)amine
β-Pyrroles				
2, 8	8.84 d (4,6) (6H)	8.80 d (4,6) (2H)	8.82 d (4,5) (4H)	--
3, 7	9.80 d (4,6) (6H)	9,72 d (4,6) (2H)	9,77 d (4,5) (4H)	--
12, 18	8,64 s _{él} (6H)	8,64 d (4,6) (2H)	8,63 s _{él} (4H)	--
13, 17	8,64 s _{él} (6H)	8,62 d (4,6) (2H)	8,63 s _{él} (4H)	--
Phényle				
3', 5'	7,29 s (12H) 7,25 s (6H)	7,27 s (4H) 7,25 s (2H)	7,28 s (8H) 7,25 s (4H)	--
N-Phényle				
24, 28	8,07 d (8,5) (2H)	7,89 d (8,5) (2H)	7,98 d (8,5) (2H)	7,54 m (2H)
25, 27	7,53 d (8,5) (2H)	7,22 d (8,5) (2H)	7,38 d (8,5) (2H)	6,82 m (2H)
30, 34	7,53 d (8,5) (2H)	6,96 d (8,6) (2H)	7,38 d (8,5) (2H)	6,82 m (2H)
31, 33	8,07 d (8,5) (2H)	7,62 d (8,6) (2H)	7,98 d (8,5) (2H)	7,54 m (2H)
36, 40	7,53 d (8,5) (2H)	6,96 d (8,6) (2H)	7,12 d (8,6) (2H)	6,82 m (2H)
37, 39	8,07 d (8,5) (2H)	7,62 d (8,6) (2H)	7,71 d (8,6) (2H)	7,54 m (2H)
Méthyle				
4'	2,64 s (18H) 2,61 s (9H)	2,63 s (6H) 2,61 s (3H)	2,63 s _{él} (18H)	--
2', 6'	1,86 s (54H)	1,84 s (36H)	1,85 s _{él} (24H)	--

Les dimères **14**, **18** et **19** (Tableau 13) possèdent seize H β-pyrrolique qui résonnent sous la forme de quatre doublets ($J^3 = 4,6$ Hz) pour les molécules **14** et **19** ou sous la forme de deux doublets à 10,37; 8,96 ppm ($J^3 = 4,5$ Hz) et un singulet à 8,67 pour le composé **18**. Les protons phényliques apparaissent sous la forme de deux singulets pour les dimères **18** et **19** ou sous la forme d'un singulet à 7,30 ppm pour la molécule **14**. Les protons des CH₃ *para*-mésityle se trouvent sous la forme de deux singulets vers 2,50 ppm pour les trois composés et les protons des CH₃ *ortho*-mésityle résonnent sous la forme de deux singulets vers 1,86 ppm. A titre d'exemple, le spectre de RMN ¹H du composé **14** dans le CDCl₃ est présenté sur Figure 99.

Tableau 13. RMN ¹H des composés **14**, **18** et **19** dans le CDCl₃. δ en ppm et (*J* en Hz).

H	14	18	19
β-Pyrroles			
2, 8	8,88 d (4,5) (4H)	8,96 d (4,5) (4H)	8,42 d (4,6) (4H)
3, 7	9,92 d (4,5) (4H)	10,37 d (4,5) (4H)	8,02 d (4,6) (4H)
12, 18	8,65 d (4,5) (4H)	8,67 s (4H)	8,72 d (4,5) (4H)
13, 17	8,63 d (4,5) (4H)	8,67 s (4H)	8,74 d (4,5) (4H)
Phényle			
3', 5'	7,30 s (12H)	7,27 s (4H) 7,30 s (8H)	7,17 s (8H) 7,31 s (4H)
Méthyle			
4'	2,64 s (12H) 2,62 s (6H)	2,65 s (12H) 2,63 s (6H)	2,51 s (12H) 2,65 s (6H)
2', 6'	1,87 s (36H)	1,92 s (24H) 1,90 s (12H)	1,88 s (24H) 1,94 s (12H)

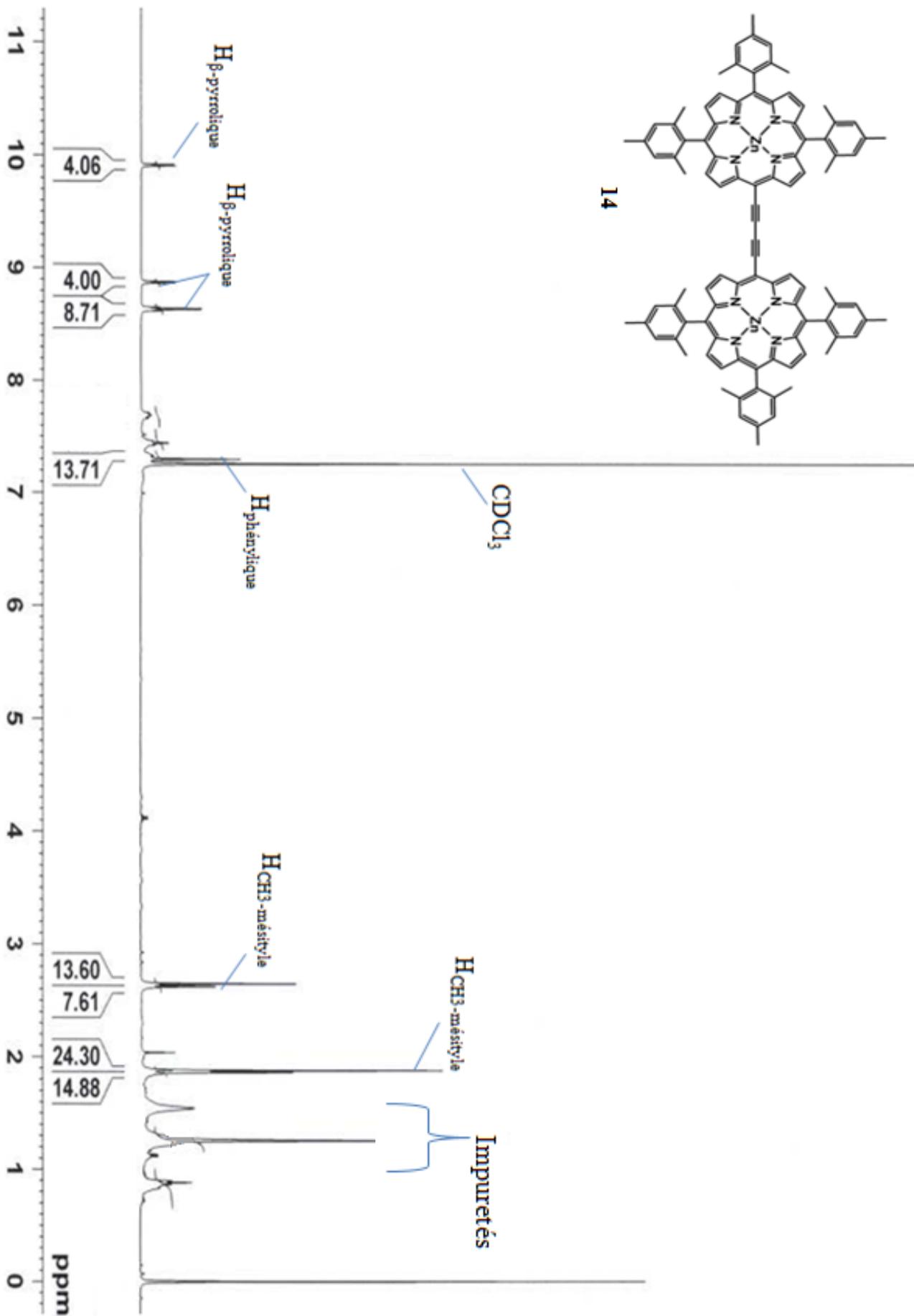


Figure 99. Spectre de RMN ¹H du composé **14** dans le CDCl₃.

8-2-2- Spectrométrie de masse

L'analyse structurale des porphyrines **11**, **14**, **18** et **19** a été poursuivie par l'étude de leurs spectres de masse. Les résultats sont présentés dans le Tableau 14. Tous les composés montrent le pic quasi-moléculaire $[M+H]^+$. A titre d'exemple, nous présenterons le spectre de masse du composé **18** sur la Figure 100.

Tableau 14. Résultats d'analyses de spectrométrie de masse (MALDI-TOF) des composés **11**, **14**, **18** et **19**.

Porphyrine	Formule brute	Masse mono-isotopique	Masse trouvée $[M+H]^+$
11	$C_{165}H_{135}N_{13}Zn_3$	2495,884	2496,727
14	$C_{98}H_{82}N_8Zn_2$	1502,523	1503,386
18	$C_{96}H_{82}N_8Zn_2$	1478,523	1478,475
19	$C_{94}H_{82}N_8Zn_2$	1454,523	1455,468

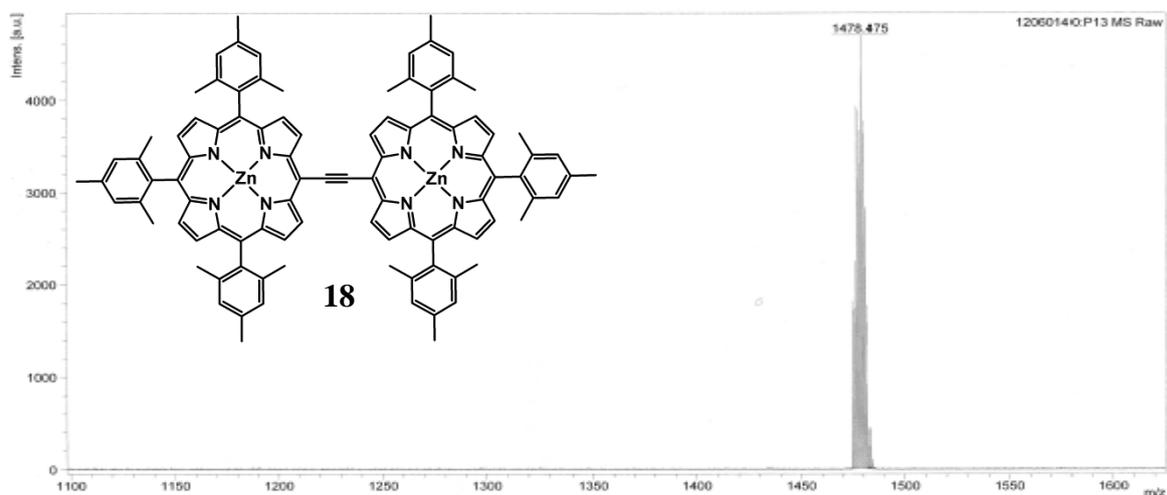


Figure 100. Spectre de masse (MALDI-TOF) du composé **18**.

8-2-3- Spectroscopie d'absorption UV-Visible :

Les spectres d'absorption UV-Visible des dimères **14**, **18** et **19** et du trimère **11** ont été réalisés dans le chloroforme à température ambiante et à des concentrations de l'ordre de 10^{-6} mol.L⁻¹. Les résultats sont présentés dans le Tableau 15 et la Figure 101.

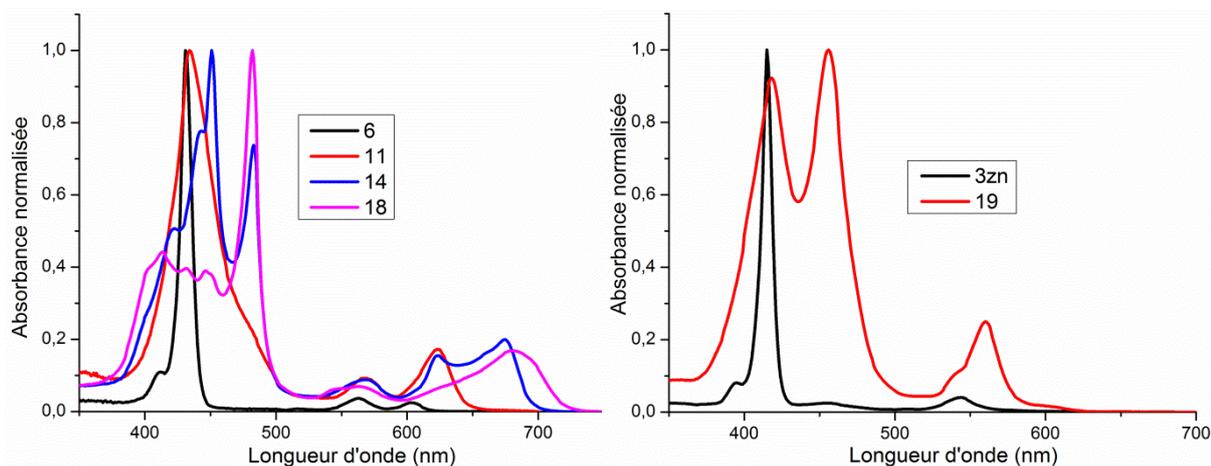


Figure 101. Spectre d'absorption des composés **11**, **14**, **18** et **19** et des porphyrines de départ **3zn**, et **6** dans le chloroforme.

Les spectres des dimères *meso,meso* liés **14**, **18** et **19** présentent une structure vibrationnelle de leurs bande de Soret qui est dû à un fort couplage excitonique entre les unités porphyriniques adjacentes.^{137, 157} Cet effet est absent du spectre d'absorption de **11**, les trois porphyrines n'étant pas conjuguées entre elles du fait de la présence de l'atome d'azote sp³ central. On peut toutefois constater la concordance du spectre obtenu pour **11** avec ceux de systèmes analogues publiés dans la littérature.¹³⁹ L'effet bathochrome observé sur l'ensemble des spectres des oligomères **14** et **18** ainsi que l'effet hyperchrome en ce qui concerne les bandes Q est lui aussi caractéristiques de ce type de dimère et s'explique par l'augmentation de la conjugaison au sein de ces systèmes et donc de l'importance de la transition polarisée suivant le plus grand axe.¹⁵⁵

¹⁵⁷ Anderson H.L., *Chem. Commun.*, **1999**, 2323-2330.

Tableau 15. Caractéristiques d'absorption UV-visible des composés **11**, **14**, **18** et **19** dans le chloroforme.

Porphyrine	Absorption λ_{\max} nm ($\epsilon \cdot 10^{-3}$ (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹))		
	Soret		Bandes Q
11	434 (388,8)		567 (35,9) 624 (66,9)
14	451 (269,6)	483 (198,9)	568 (23,8) 623 (41,7)
18	414 (122,2)	482 (277,0)	563 (19,2) 680 (46,6)
19	418 (187,4)	456 (203,1)	560 (50,7)

8-2-4- Spectroscopie d'émission de fluorescence:

Les mesures de fluorescence ont été réalisées sur les composés **11**, **14**, **18** et **19** dans le chloroforme, à température ambiante et à une longueur d'onde d'excitation de 450 nm. Les concentrations sont de l'ordre de 10^{-6} mol.L⁻¹. Les résultats obtenus sont présentés dans la Figure 102 et le Tableau 16.

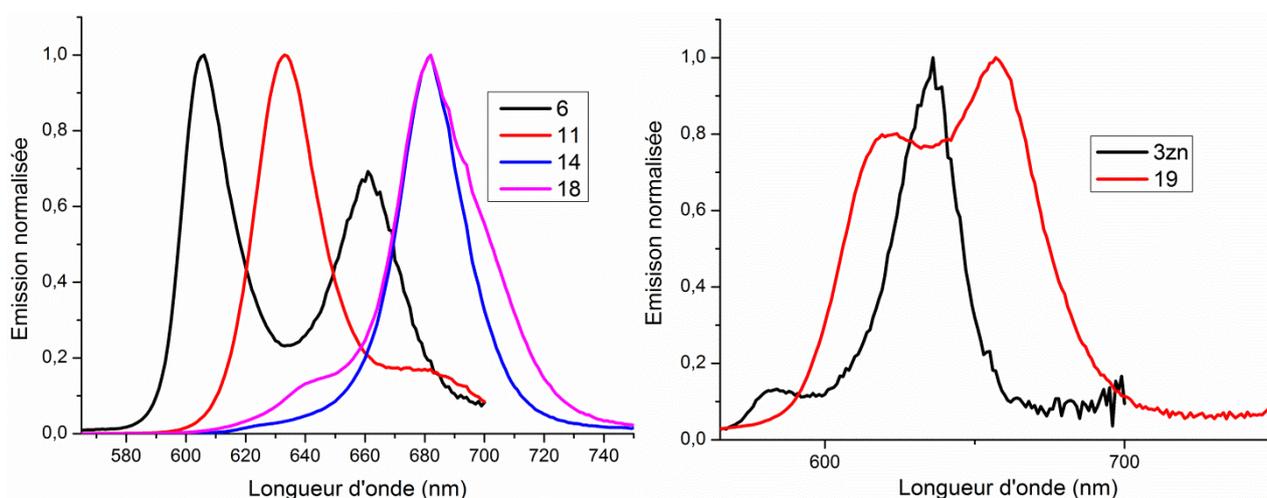


Figure 102. Spectre d'émission des composés **6**, **11**, **14**, **18**, **19** ($\lambda_{\text{exc}} = 450$ nm) et **3zn** ($\lambda_{\text{exc}} = 544$ nm) dans le chloroforme.

Le spectre d'émission du dimère **19** présente deux bandes d'émissions centrées à 621 nm et 657 nm. En ce qui concerne les oligomères conjugués, on observe un fort effet bathochrome allant dans le sens de l'augmentation de la conjugaison au sein des systèmes. En effet, le maximum d'émission de **11** est moins décalé vers les grandes longueurs d'onde ($\Delta\lambda = 28$ nm) par rapport à **6** que ceux des dimères **14** et **18** ($\Delta\lambda = 77$ nm). Les rendements quantiques de fluorescence des composés **6**, **11**, **14**, **18** et **19** ont été obtenus par comparaison avec une référence (Cresyl violet, Φ_f (MeOH) = 0,54). Les résultats sont présentés dans le Tableau 16.

Tableau 16. Caractéristiques spectroscopiques des composés **6**, **11**, **14**, **18** et **19**.

Porphyrine	λ_{max} (nm)	Φ_f
6	605	0,03
11	633	0,05
14	682	0,007
18	682	0,006
3zn	636	--
19	621, 657	0,02

Par comparaison avec le rendement quantique mesuré pour **6**, on constate qu'en ce qui concerne les molécules **11** et **19** les valeurs sont proches, voire supérieure dans le cas de **11**, ceci étant dû à la présence de 3 motifs porphyriniques. Par contre dans le cas de **14** et **18**, on note une émission de fluorescence de beaucoup plus faible intensité. Ceci est en accord avec le déplacement important vers les grandes longueurs d'onde des maxima d'absorption et d'émission. En effet, l'abaissement de l'énergie de la transition S_0-S_1 est connue pour favoriser les voies de desexcitation non radiative.¹⁵⁷ En outre, les faibles rendements quantiques de fluorescence des molécules **14** et **18** peuvent être un bon signe dans la mesure où ceci peut également correspondre à un CIS plus important que dans le cas de **6**. Cependant, la mesure du rendement quantique de production d'oxygène singulet de ces deux composés est importante afin de confirmer cette hypothèse.

9-Conclusions

L'utilisation de la réaction de couplage de Sonogashira a servi à élaborer des systèmes porphyriniques linéaires, dipolaires, quadripolaires et octupolaires (cf. Figure 57). L'optimisation de ces conditions opératoires a été réalisée en essayant différentes stratégies. En outre, un concept original du « couplage de Sonogashira » a été développé par l'utilisation du Pd(II) en présence de Ph₃As comme ligand et de TBAF en tant que promoteur de palladium et solvant et a permis d'augmenter considérablement les rendements de synthèses et de diminuer le temps de la réaction. L'ensemble de photosensibilisateurs synthétisés ont été par la suite caractérisés par RMN ¹H, masse (MALDI-TOF), absorption UV-visible et spectroscopie d'émission de fluorescence. D'ailleurs, l'effet bathochrome observé sur les spectres d'absorption et d'émission de tous ces photosensibilisateurs confirme l'extension de la conjugaison à l'extérieur de macrocycles et par conséquent leurs bonnes potentialités d'absorber à deux photons.

Enfin, dans le but de mesurer la section efficace d'ADP de ces molécules, une étude est actuellement en cours.

Chapitre III

Synthèses et caractérisations de photosensibilisateurs à conjugaison étendue, vectorisés par des agents polyaminés de type spermidine ou spermine.

1 -Introduction

Dans le cadre de nos travaux sur l'élaboration de photosensibilisateurs à absorption à deux photons (ADP) pour une application en PDT anticancéreuse, nous avons choisi de fixer des motifs de vectorisation développés au laboratoire de type polyamines sur les porphyrines synthétisées (Figure 103).

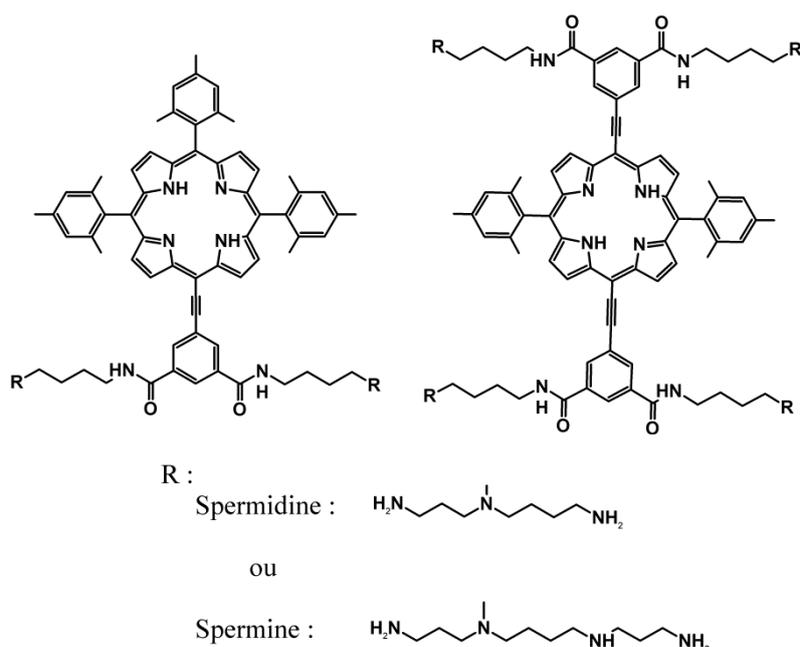


Figure 103. Photosensibilisateurs à conjugaison étendue vectorisés par des agents polyaminés de type spermidine ou spermine.

2-Stratégie de synthèse

Afin d'atteindre cet objectif, nous avons choisi de relier les photosensibilisateurs à potentialités bi-photoniques aux agents polyaminés par des liaisons amides. Pour cela, des précurseurs porphyriniques portant des acides carboxyliques et des précurseurs polyaminés protégés portant une fonction amine primaire ont été préparés. Ainsi, les photosensibilisateurs **27** et **28** fonctionnalisés par des acides carboxyliques sont obtenus par saponification des esters méthyliques des porphyrines **25** et **26** correspondantes. Ces dernières proviennent des réactions de couplage de Sonogashira entre le synthon **7** et les porphyrines **6** et **24** respectivement. Les agents polyaminés possédant une fonction amine primaire **33** et **34**, quant à eux, sont obtenus par déprotection du groupement phtalimide présent sur les composés **31** et **32**. Ces composés sont issus de la fixation d'un bras espaceur sur les spermidines et spermines **29** et **30** protégées par des groupements. Les composés finaux sont obtenus par réaction

d'amidation entre les polyamines **33** et **34** et les porphyrines **27** ou **28**. Les schémas rétrosynthétiques des photosensibilisateurs finaux issus de la trimésitylporphyrine et de la dimésitylporphyrine sont représentés respectivement sur les Figure 104 et Figure 105.

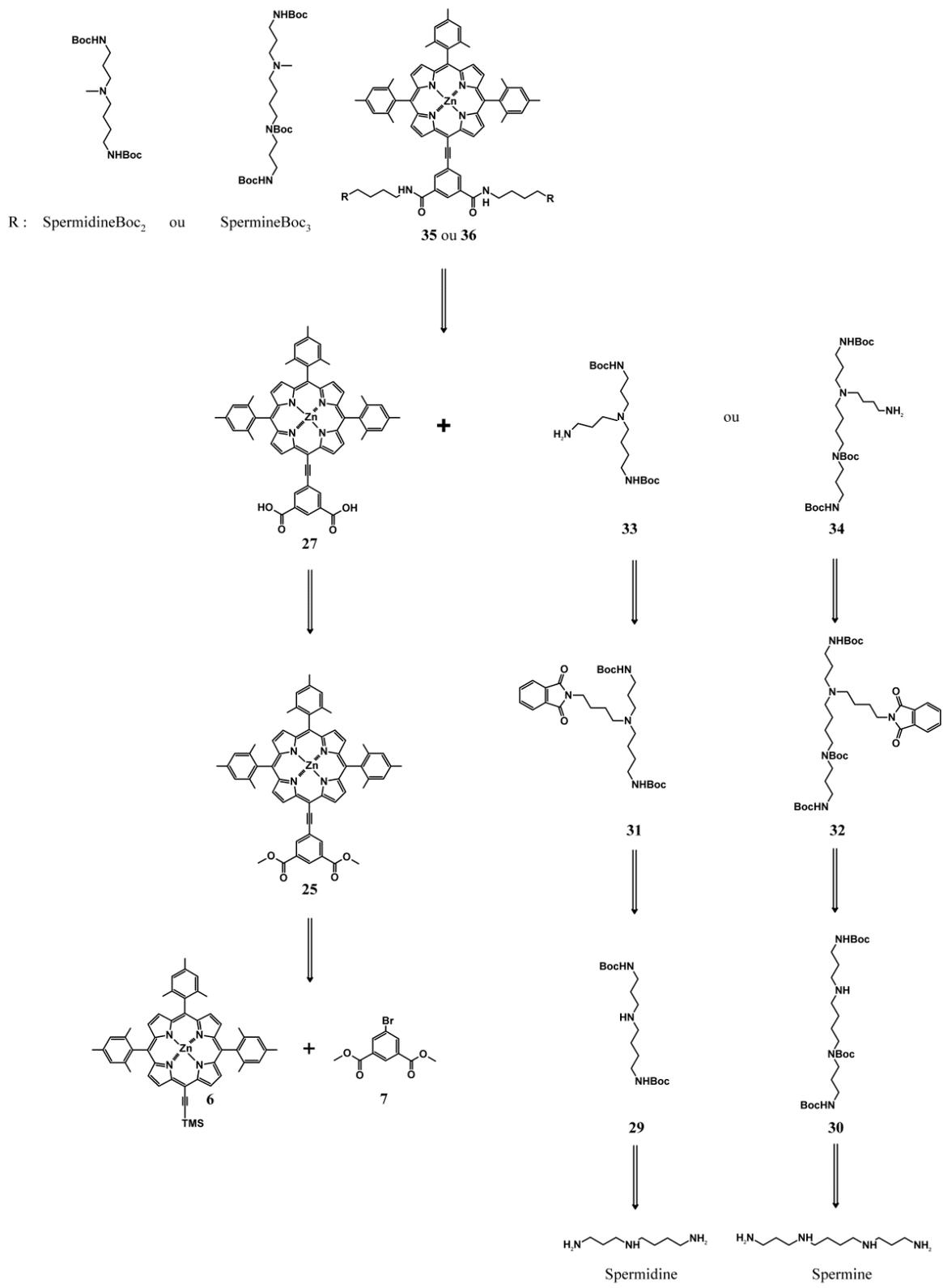


Figure 104. Schéma rétrosynthétique des photosensibilisateurs vectorisés issus de la triméthylporphyrine.

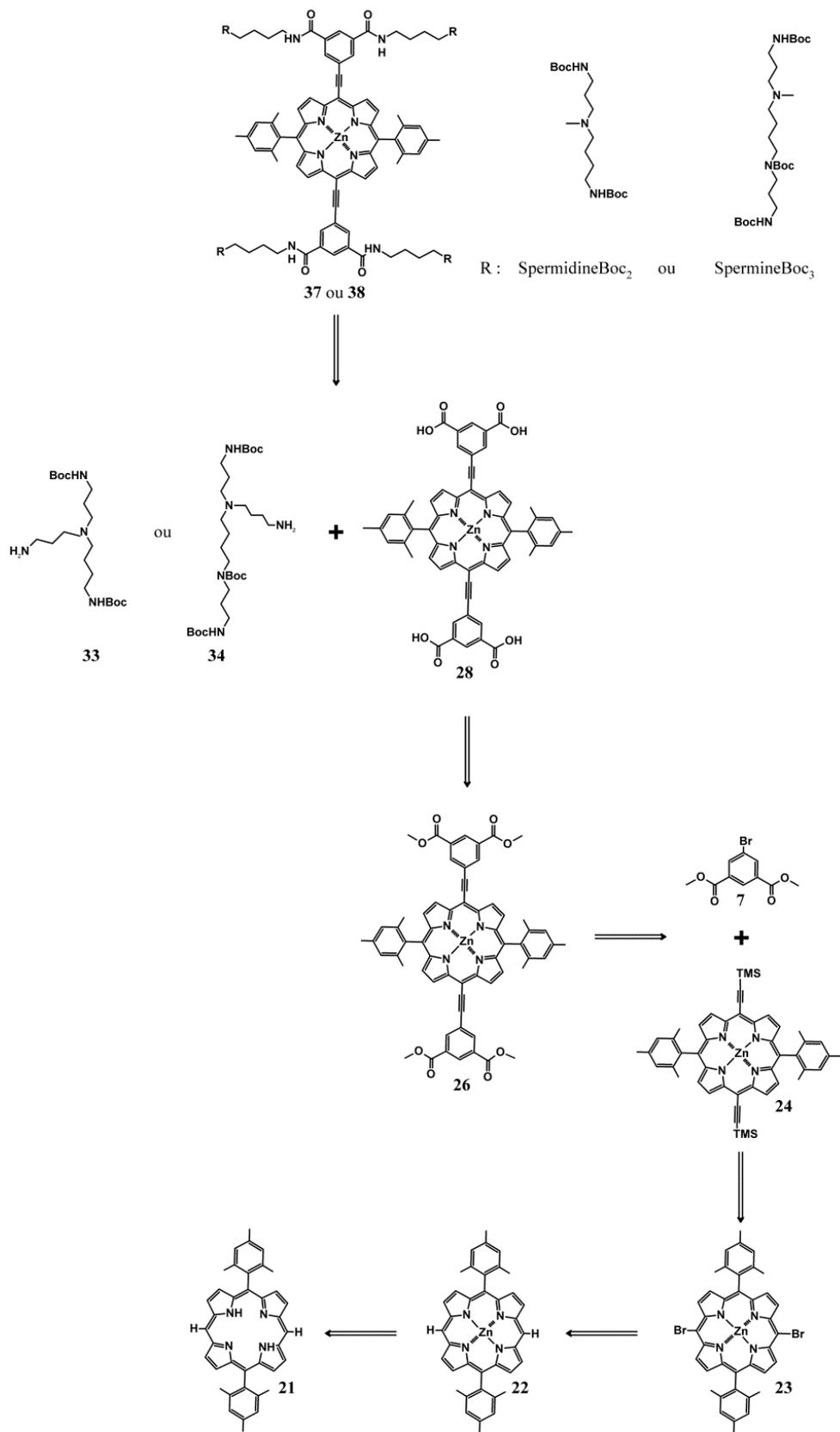


Figure 105. Schéma rétrosynthétique des photosensibilisateurs vectorisés issus de la diméthylzincporphyrine.

3- Rappel : Zn(II) 5-triméthysilylethynyl-10,15,20-trimésitylporphyrine **6**

Ce composé a été synthétisé au cours du chapitre précédent (Chapitre II4-3-). Il porte une fonction alcyne protégé par un groupement triméthysilyle (Figure 106).



Figure 106. Structure de la Zn(II) 5-triméthysilylethynyl-10,15,20-trimésitylporphyrine **6**.

4-Synthèse de la porphyrine *trans* acétylénique **24** :

Dans le but d'obtenir des photosensibilisateurs capables d'absorber à deux photons et portant des motifs polyamines, nous nous sommes intéressés à la préparation d'un synthon porphyrinique possédant des fonctions acétyléniques (**24**). La stratégie de synthèse fait appel à la réaction de Sonogashira et représentée sur la figure ci-dessous (Figure 107). Elle consiste à métaller la porphyrine **21** par du zinc, les fonctions *meso* libre sont alors bromées puis le composé **23** obtenu est engagé dans la réaction de Sonogashira afin de fixer des fonctions acétyléniques protégées.

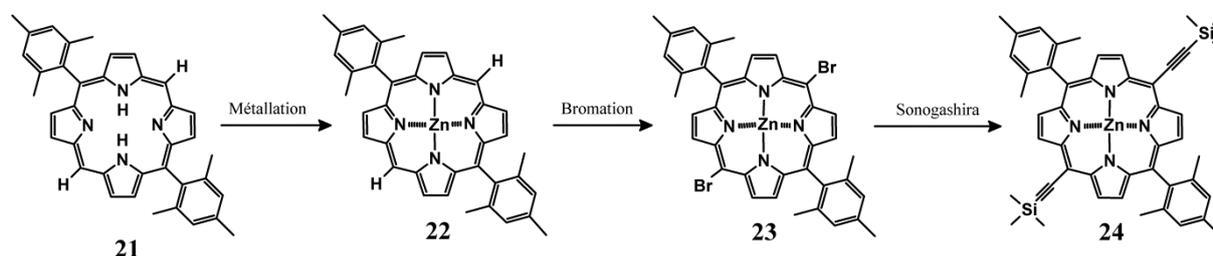


Figure 107. Fixation des fonctions acétyléniques sur la porphyrine *trans* **21**.

4-1- Métallation de la porphyrine **21** :

Cette étape consiste à protéger la porphyrine *trans* d'une éventuelle métallation parasite par d'autres métaux utilisés au cours des réactions suivantes tels que le cuivre.¹⁵⁸

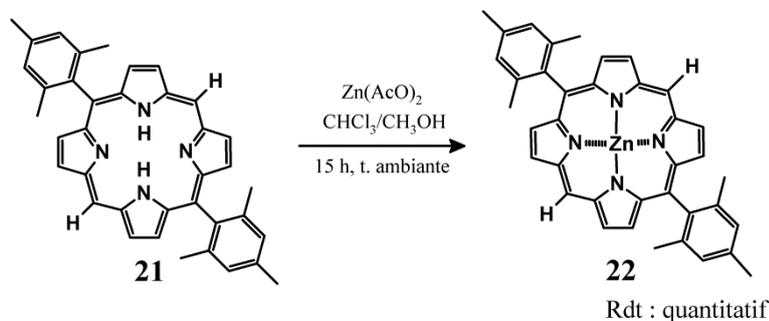


Figure 108. Métallation de la porphyrine base libre **21**.

La réaction est réalisée en traitant la porphyrine base libre **21** avec un excès d'acétate de zinc dans un mélange de CHCl₃/ MeOH (Figure 108). Le produit souhaité **22** est obtenu avec un rendement quantitatif. L'analyse par spectroscopie RMN ¹H et UV-Visible montre la formation du composé métallé.

4-2- Bromation de la porphyrine **22** :

Afin de fixer les groupements acétyléniques protégés sur les positions *meso* de la *trans* diméthylporphyrine, le composé **22** a été halogéné. Lors de la synthèse du composé **6** (Chapitre II4-3-), le rendement global (halogénéation + fixation de triméthylsilylacétylène) étant plus important en partant de la porphyrine bromée (**4**) que de la porphyrine iodée (**5**) (84% au lieu de 53%), la bromation a été la voie de synthèse retenue (Figure 109).

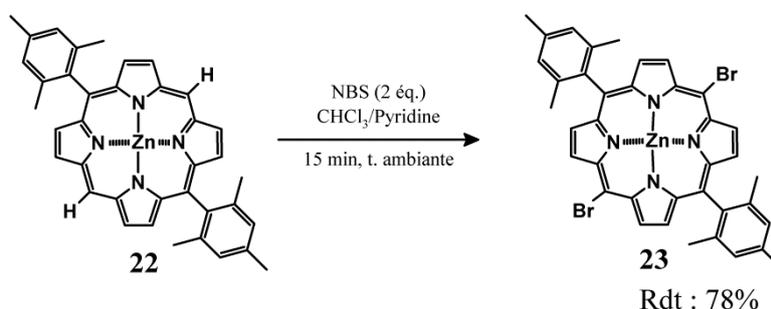


Figure 109. Bromation de la porphyrine **22** à l'aide de l'NBS.

¹⁵⁸ Decréau R.A., Collman J.P., Yang Y., Yan Y., Devaraj N.K., *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 2794-2802.

Ainsi la Zn(II) 5,15-dibromo-10,20-trimésitylporphyrine **23** a été obtenue par bromation de la porphyrine **22** en présence de deux équivalents de NBS. Après purification, le composé souhaité **23** a été obtenu avec un rendement de 78%. Ce rendement est conforme à ceux obtenus dans la littérature.¹³⁴

4-3- Synthèse de la porphyrine *trans* acétylénique **24** :

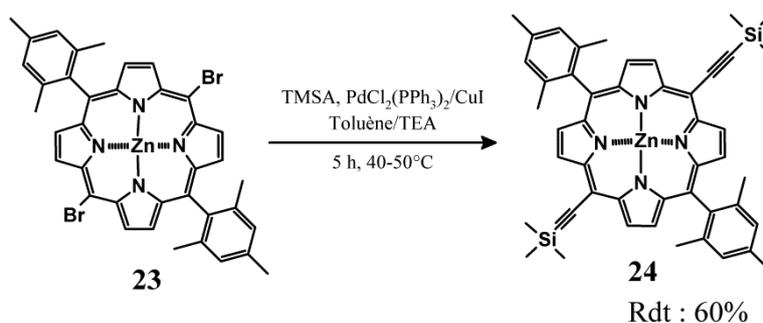


Figure 110. Fixation de triméthylsilylacétylène (TMSA) sur les positions *meso* libres de la porphyrine **23**.

Cette réaction a pour but de fonctionnaliser la porphyrine *trans* **23** par des groupements acétyléniques en utilisant un premier couplage de Sonogashira. Elle a été réalisée en milieu inerte et en présence de solvants anhydres dégazés par gel/dégel. Après 5 h à 40-50°C puis purification, le composé souhaité **24** a été obtenu avec un rendement de 60%.

5- Caractérisations des composés **21**, **22**, **23** et **24**.

L'ensemble des porphyrines synthétisées **21**, **22**, **23** et **24** a été caractérisé par spectroscopie d'absorption UV-Visible et spectrométrie de masse. Une étude par RMN ¹H de tous les macrocycles a été également réalisée.

5-1- RMN ¹H :

L'analyse RMN ¹H des composés **21**, **22**, **23** et **24** a été réalisée dans le chloroforme deutéré. Les résultats sont présentés dans le Tableau 17. A titre indicatif, la numérotation des carbones du composé **21** est illustrée sur la Figure 111.

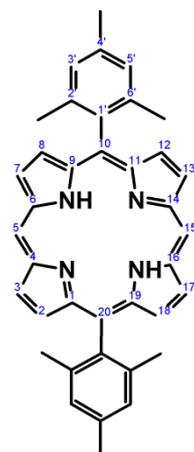


Figure 111. Numérotation de la porphyrine **21**.

Pour la porphyrine *trans* base libre **21**, on trouve deux protons NH-interne qui sont très blindés (-3,05 ppm). L'absence de ces signaux sur les spectres des porphyrines **22**, **23** et **24** confirme leurs métallation par du zinc. Les protons H-*meso* des porphyrines **21** et **22** sont très déblindés et se trouvent sous la forme d'un singulet vers 10,2 ppm. En outre, la disparition de ces signaux sur les spectres des porphyrines **23** et **24** confirme la fonctionnalisation de ces positions par des bromes (**23**) ou des groupements acétyléniques (**24**). Les protons phényles H-phényle résonnent comme prévu sous la forme d'un singulet vers 7,30 ppm pour tous les composés. De même, les protons méthyles H-méthyle résonnent sous la forme de deux singulets vers 2,64 et 1,82 ppm. Les huit protons β -pyrrolique résonnent sous la forme de deux doublets pour tous les composés, les quatre protons les plus proches des mésityles H_{2, 8, 12, 18} se trouvent vers 8,80 ppm et les protons les plus éloignés H_{3, 7, 13, 17} apparaissent vers 9,50 ppm. Pour le composé **24** dont les groupements alcynes sont protégés par le triméthylsilyle (TMS), on observe les protons CH₃-TMS à 0,56 ppm sous la forme d'un singulet. A titre d'exemple, le spectre RMN ¹H du composé **22** est présenté sur la Figure 112.

Tableau 17. RMN ¹H des porphyrines **21**, **22**, **23** et **24** dans le CDCl₃. δ en ppm et (*J* en Hz).

H	21	22	23	24
Pyrroles				
2, 8	8,87 d (4,5) (2H)	8,96 d (4,5) (2H)	8,77 d (4,6) (2H)	8,69 d (4,5) (2H)
3, 7	9,31 d (4,5) (2H)	9,38 d (4,5) (2H)	9,65 d (4,6) (2H)	9,58 d (4,5) (2H)
12, 18	8,87 d (4,5) (2H)	8,96 d (4,5) (2H)	8,77 d (4,6) (2H)	8,69 d (4,5) (2H)
13, 17	9,31 d (4,5) (2H)	9,38 d (4,5) (2H)	9,65 d (4,6) (2H)	9,58 d (4,5) (2H)
NH _{interne}	- 3,05 s _{él} (2H)	--	--	--
meso				
5, 15	10,19 s (2H)	10,23 s (2H)	--	--
Phényle				
3', 5'	7,31 s (4H)	7,31 s (4H)	7,29 s (4H)	7,27 s (4H)
Méthyle				
4'	2,64 s _{él} (6H)	2,66 s _{él} (6H)	2,64 s _{él} (6H)	2,63 s (6H)
2', 6'	1,84 s (12H)	1,82 s (12H)	1,80 s (12H)	1,80 s (12H)
CH ₃ -TMS	--	--	--	0,56 s (18H)

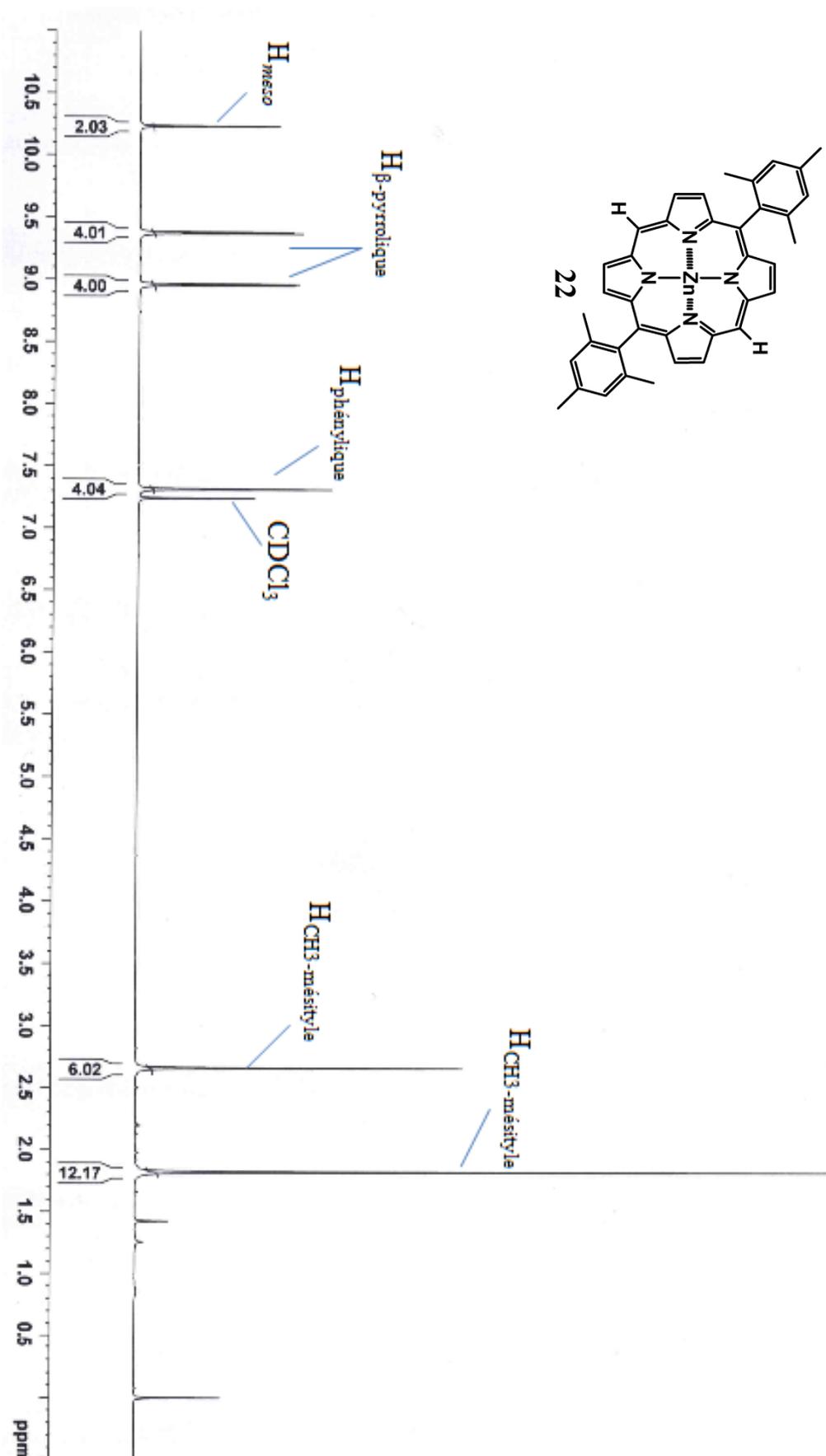


Figure 112, Spectre de RMN ^1H de la porphyrine **22** dans le CDCl_3 .

5-2- Spectrométrie de masse

L'analyse structurale des porphyrines **21**, **22**, **23** et **24** a été poursuivie par l'étude de leurs spectres de masse. Les résultats sont présentés dans le Tableau 18. Tous les composés montrent le pic quasi-moléculaire $[M+H]^+$.

Tableau 18. Valeur m/z pour le pic de l'ion $[M+H]^+$ des composés **21**, **22**, **23** et **24** obtenu par méthode MALDI-TOF.

Porphyrines	Formule brute	Masse mono-isotopique	Masse trouvée $[M+H]^+$
21	$C_{38}H_{34}N_4$	546,278	547,300
22	$C_{38}H_{32}N_4Zn$	608,191	609,151
23	$C_{38}H_{30}Br_2N_4Zn$	764,012	765,974
24	$C_{48}H_{48}N_4Si_2Zn$	800,270	801,212

5-3- Spectroscopie d'absorption UV-Visible :

Les spectres d'absorption UV-Visible des composés **21**, **22**, **23** et **24** ont été réalisés dans le chloroforme (Figure 113), à température ambiante. Les concentrations utilisées sont de l'ordre de 10^{-6} mol.L⁻¹. Les résultats sont reportés dans le Tableau 19. Les spectres sont normalisés afin de bien visualiser le déplacement des bandes d'absorption.

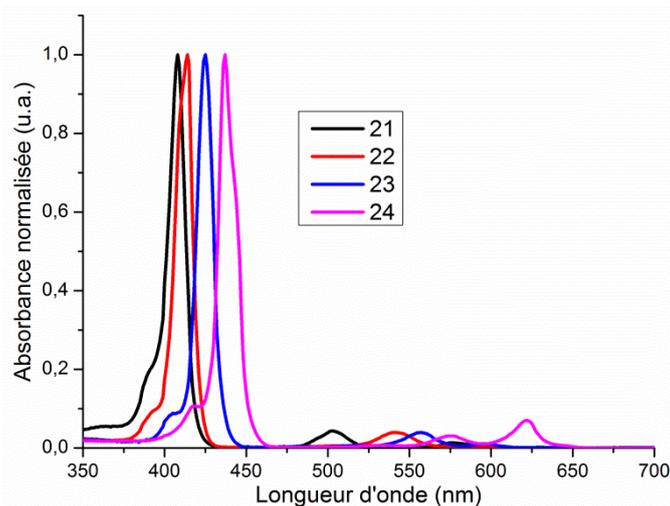


Figure 113. Spectres d'absorption normalisés des composés **21**, **22**, **23** et **24** dans le $CHCl_3$.

Pour les porphyrines **21** et **22**, on retrouve respectivement les spectres classiquement observés pour ce type de composés base libre et métallé (Tableau 19).

Tableau 19. Caractéristiques d'absorption UV-visible des composés **21**, **22**, **23** et **24** dans le CHCl₃.

Porphyrine	Absorption λ_{abs} nm ($\epsilon \cdot 10^{-3}$ (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹))				
	Soret	Bandes Q			
21	408 (387,6)	502 (16,2)	533 (2,1)	576 (4,8)	631 (0,2)
22	414 (278,9)	541 (10,9)		575 (1,2)	
23	426 (458,9)	557 (18,2)		595 (4,8)	
24	437 (414,4)	575 (12,8)		622 (28,9)	

Comme pour la trimésitylporphyrine *meso* libre **3zn** et ses dérivés **4**, **5** et **6** (Chapitre II5-3-), l'effet bathochrome observé sur les spectres des composés **23** et **24** par rapport à la porphyrine de référence **22** est dû à l'effet mésomère donneur du brome (**23**) ou à l'extension de la conjugaison dans le cas de **24**.

6-Fixation de diméthyl 5-Bromo-isophtalate par couplage de Sonogashira :

Les précurseurs acétyléniques **6** et **24** ayant été synthétisés, purifiés et caractérisés, nous les avons, ensuite, couplés avec le synthon bromé **7** pour obtenir les photosensibilisateurs cibles **25** et **26**. Afin d'améliorer les rendements, nous avons décidé, non seulement, de réaliser ces couplages en suivant la méthodologie développée au chapitre précédent, mais également en présence d'un excès du synthon **7**.

6-1- Synthèse du composé **25** :

Le composé **25** a été obtenu en faisant réagir un équivalent de la porphyrine acétylénique **6** avec cinq équivalents du synthon **7** en présence des deux catalyseurs (0,1 éq de PdCl₂(PPh₃)₂), et 0,2 éq de Ph₃As) et huit équivalents de TBAF (1 M. dans THF, 5% eau). Afin de bien homogénéiser le milieu réactionnel, 1 ml de THF a été ajouté à la solution (Figure 114).

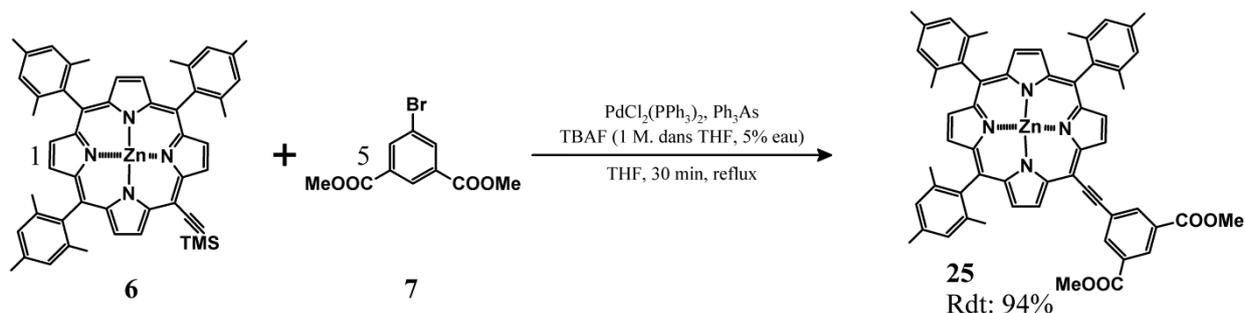


Figure 114. Couplage de Sonogashira du synthon bromé **7** avec la porphyrine acétylénique **6**.

Après 30 min de réaction, puis purification, le composé souhaité **25** a été obtenu avec un rendement de 94%. Ce bon rendement confirme que la quantité de huit équivalents de TBAF (1M. dans THF, 5% eau) suffit pour réaliser le couplage et que le faible rendement de 45% obtenu lors de la synthèse du composé **11** en utilisant dix équivalents de TBAF (1 M. dans THF, 5% eau) est dû au manque d'homogénéité du milieu réactionnel (Chapitre II, Tableau 7, essai 2).

6-2- Synthèse du composé **26** :

De la même manière, nous avons réalisé le couplage entre **24** et **7** (Figure 115).

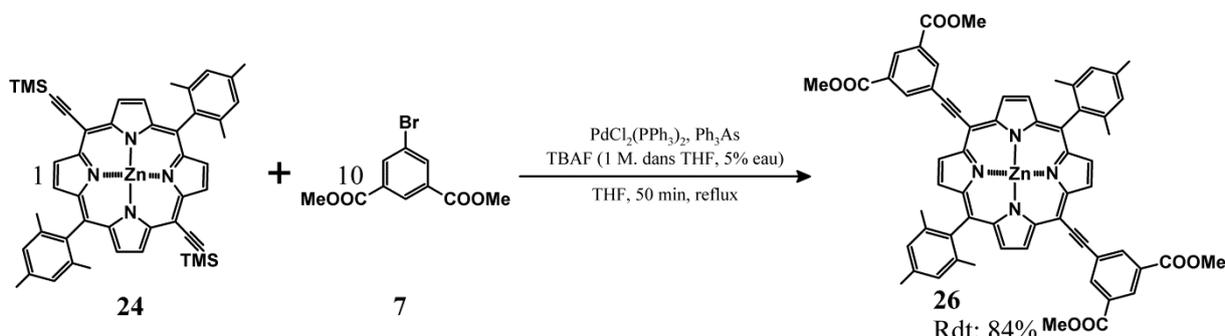


Figure 115. Couplage de Sonogashira du synthon bromé **7** avec la porphyrine *trans* acétylénique **24**.

La réaction a lieu en présence d'un équivalent de la porphyrine acétylénique **24**, dix équivalents du synthon bromé **7**, les catalyseurs (0,1 éq de PdCl₂(PPh₃)₂, et 0,2 éq de Ph₃As) et huit équivalents de TBAF, ainsi qu'un mL de THF. Après 50 min de réaction, puis purification, le composé **26** a été obtenu avec un rendement de 84%.

7-Déprotection des fonctions esters des composés 25 et 26 :

Afin de coupler les photosensibilisateurs 25 et 26 aux dérivés polyaminés, les fonctions esters méthyliques des isophtalates 25 et 26 ont été saponifiées.

7-1- Saponification de la porphyrine 25 :

La saponification a lieu en présence d'un excès de soude dans un mélange de THF/ MeOH/ H₂O (Figure 116).

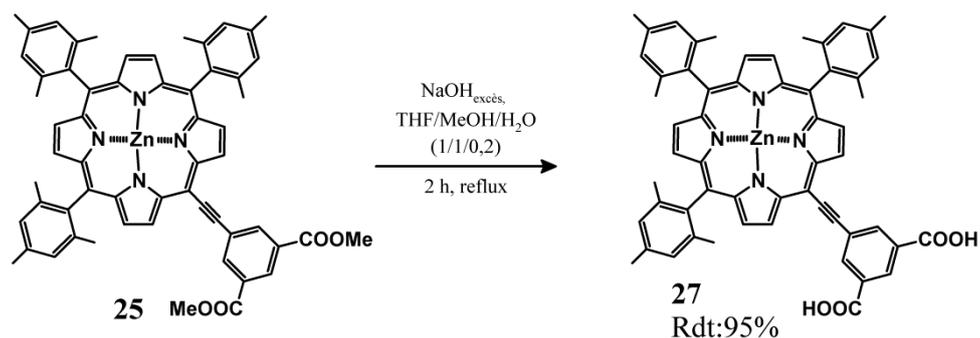


Figure 116. Saponification des fonctions esters des composés 25.

Après deux heures à reflux, la réaction est stoppée par neutralisation du milieu réactionnel à l'aide d'une solution de H₃PO₄ aqueuse. Le brut a été purifié par extraction dans CHCl₃ et un mélange de H₂O/ acétone (95/ 5). Le composé final 27 a été obtenu avec un rendement de 95%. Ce rendement est conforme à ceux obtenus dans la littérature.¹⁵⁹

7-2- Saponification des fonctions esters méthyliques de la porphyrine *trans* 26 :

De la même manière, nous avons réalisé la déprotection des fonctions de type méthyle de la porphyrine 26 (Figure 117).

159 Muthiah C., Taniguchi M., Kim H.-J., Schmidt I., Kee H.L., Holten D., Bocian F.D., Lindsey S.J., *Photochem. Photobio.*, **2007**, 83, 1513-1528.

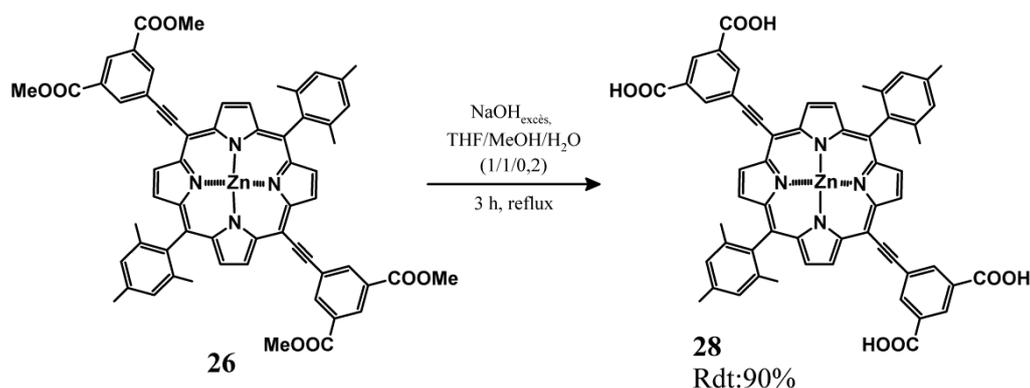


Figure 117. Saponification des fonctions esters de la porphyrine *trans* **26**.

La réaction a été suivie par CCM. Après trois heures, elle a été arrêtée par ajout d'une solution aqueuse de H_3PO_4 . Le brut a été purifié par précipitation dans un mélange acétone/ H_2O . Les cristaux ont été filtrés à l'aide d'un fritté n°3 pour obtenir le composé souhaité **28** avec un rendement de 90%.

8- Caractérisations des composés **25**, **26**, **27** et **28** :

L'ensemble des porphyrines synthétisées **25**, **26**, **27** et **28** a été caractérisé par spectroscopie d'absorption UV-Visible et spectrométrie de masse. Une étude par RMN 1H de tous les macrocycles a été également réalisée.

8-1- RMN 1H :

L'analyse RMN 1H a été réalisée dans le chloroforme deutéré pour les composés **25** et **27** et dans le THF deutéré pour les composés **26** et **28**. Les résultats sont présentés dans le Tableau 20. A titre indicatif, la numérotation des carbones des composés **25** et **26** est illustrée sur la Figure 118.

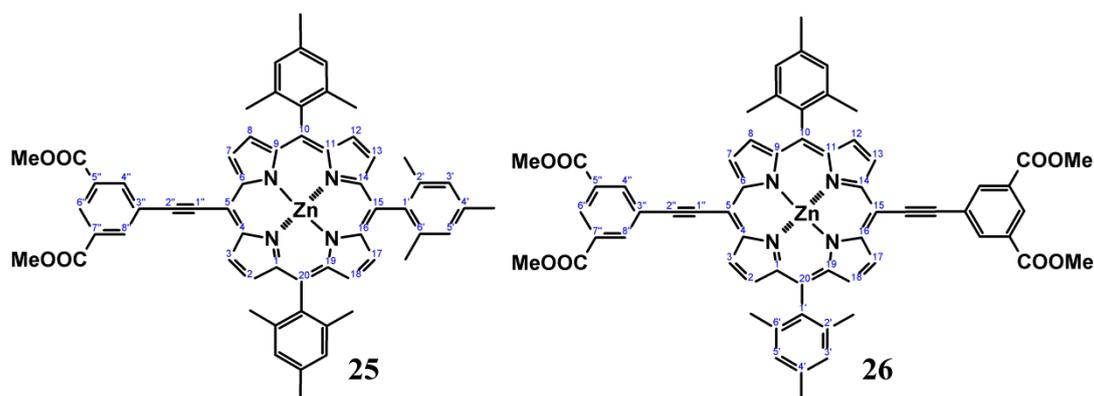


Figure 118. Numérotation des porphyrines **25** et **26**.

Les protons β -pyrroliques les plus proches du pont éthyne résonnent sous la forme d'un doublet vers 9,70 ppm et les protons β -pyrroliques les plus éloignés apparaissent sous la forme des doublets vers 8,70 ppm pour les quatre composés **25**, **26**, **27** et **28**. Les protons phényliques apparaissent comme prévu vers 7,30 ppm sous la forme d'un singulet. De même, les protons méthyliques H-méthyle résonnent sous la forme d'un singulet vers 2,60 et 1,84 ppm. Les protons du noyau isophtalique, quant à eux, apparaissent sous la forme d'un doublet vers 8,82 ppm et un singulet vers 8,70 ppm pour tous les composés. En outre, la disparition des signaux des protons CH₃-ester vers 4,01 ppm sur les spectres des composés **27** et **28** confirme leurs déméthylations.

Tableau 20. RMN ¹H des porphyrines **25**, **27** dans CDCl₃ et **26**, **28** dans THF deutéré. δ en ppm et (*J* en Hz).

H	25	26	27	28
β-Pyrroles				
2, 8	8,84 d (4,5) (2H)	9,71 d (4,5) (2H)	8,83 d (4,5) (2H)	9,72 d (4,5) (2H)
3, 7	9,75 d (4,5) (2H)	9,71 d (4,5) (2H)	9,74 d (4,5) (2H)	9,72 d (4,5) (2H)
12, 18	8,65 d (4,5) (2H)	8,70 d (4,5) (2H)	8,64 d (4,5) (2H)	8,70 d (4,5) (2H)
13, 17	8,63 d (4,6) (2H)	8,56 d (4,5) (2H)	8,62 d (4,6) (2H)	8,70 d (4,5) (2H)
Phényle				
3', 5'	7,29 s (4H) 7,25 s (2H)	7,34 s (4H)	7,28 s (4H) 7,25 s (2H)	7,34 s (4H)
Méthyle				
4'	2,64 s (6H) 2,61 s (3H)	2,64 s (6H)	2,63 s (3H) 2,61 s (6H)	2,64 s (6H)
2', 6'	1,85 s (18H)	1,89 s (12H)	1,85 s (18H)	1,89 s (12H)
Isophtalate				
4'', 8''	8,81 d (0,72) (2H)	8,83 d (1,32) (4H)	8,88 d (1,04) (2H)	8,83 d (1,28) (4H)
6''	8,74 s _{el} (1H)	8,72 s _{el} (2H)	8,63 m (1H)	8,76 s _{el} (2H)
CH ₃ -ester	4,04 s (6H)	4,01 s (12H)	--	--

A titre d'exemple, le spectre RMN ¹H du composé **25** est présenté sur la

Figure 119.

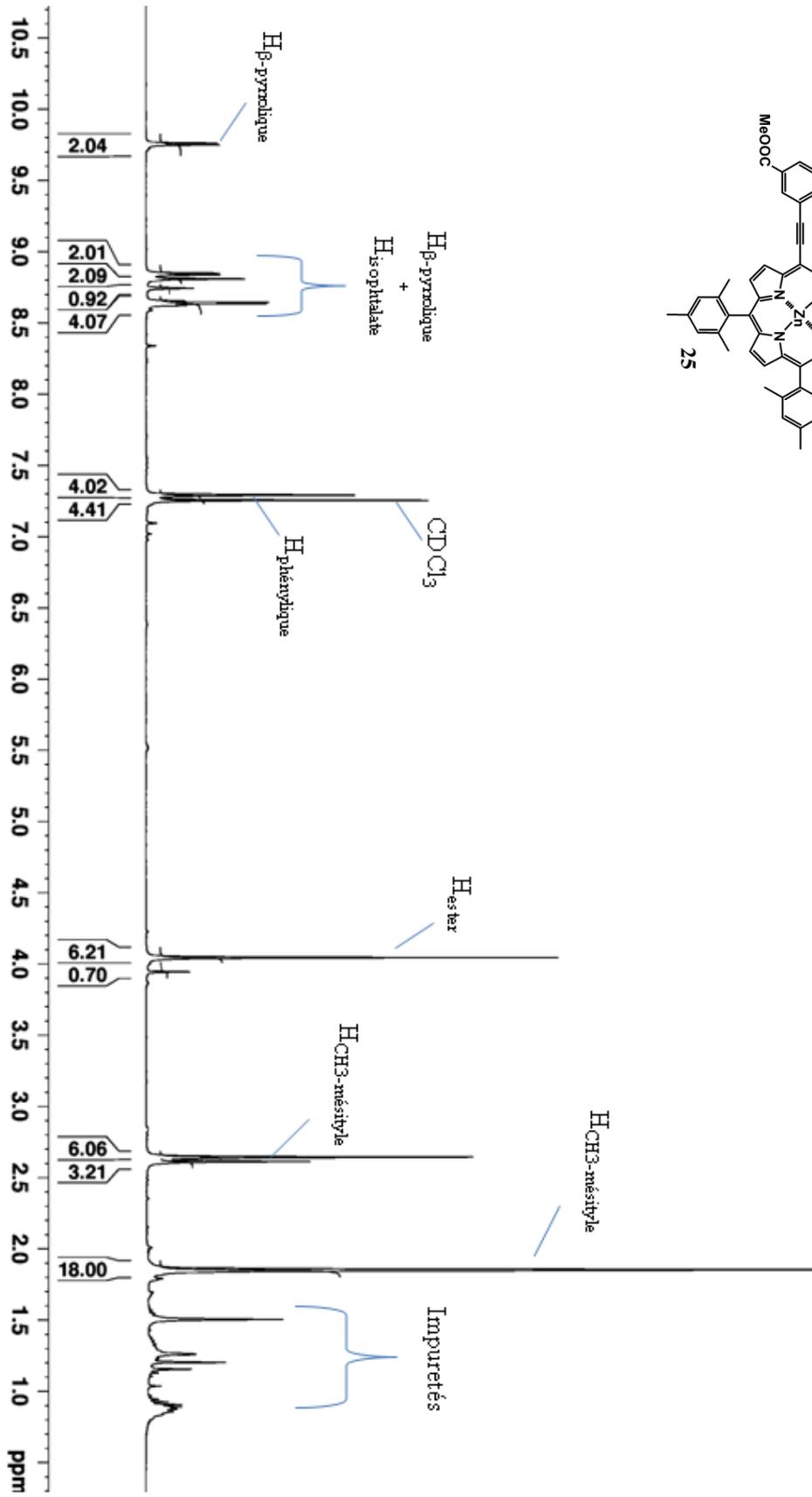
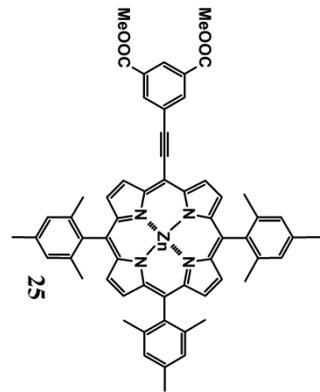


Figure 119. Spectre RMN ^1H du composé **25** dans le CDCl_3 .

8-2- Spectrométrie de masse

L'analyse structurale des porphyrines **25**, **26**, **27** et **28** a été poursuivie par l'étude de leurs spectres de masse. Les résultats sont présentés dans le Tableau 21. Tous les composés montrent le pic quasi-moléculaire $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tableau 21. Valeur m/z pour le pic de l'ion $[\text{M}+\text{H}]^+$ des composés **25**, **26**, **27** et **28** obtenu par méthode MALDI-TOF.

Porphyrines	Formule brute	Masse mono-isotopique	Masse trouvée $[\text{M}+\text{H}]^+$
25	$\text{C}_{59}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_4\text{Zn}$	942,312	943,252
26	$\text{C}_{62}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_8\text{Zn}$	1040,276	1041,252
27	$\text{C}_{57}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_4\text{Zn}$	914,281	915,276
28	$\text{C}_{58}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_8\text{Zn}$	984,213	985,214

8-3- Spectroscopie d'absorption UV-Visible :

Les spectres d'absorption UV-Visible des composés **25**, **26** et **27** ont été réalisés dans le chloroforme et la porphyrine **28** dans le THF pour des raisons de solubilité (Figure 120, A et B), à température ambiante. Les concentrations utilisées sont de l'ordre de 10^{-6} mol.L $^{-1}$. Les résultats sont reportés dans le Tableau 22. Les spectres d'absorption des composés de départ **6** et **24** sont présentés afin de comparer le déplacement des bandes d'absorption.

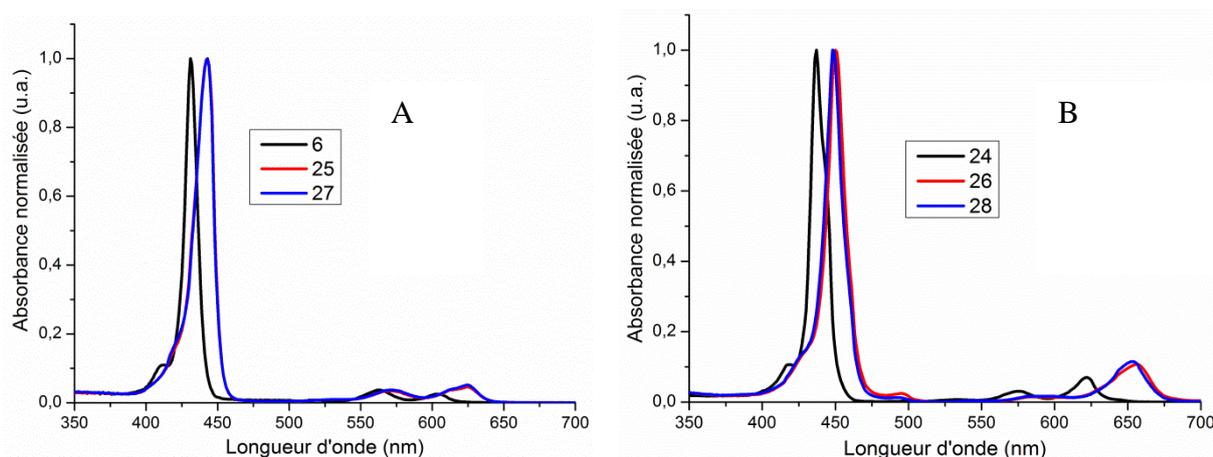


Figure 120. Graphe A : Spectres d'absorption normalisés des composés **25**, **27** et de la porphyrine de départ **6** dans le chloroforme. Graphe B : Spectres d'absorption normalisés des composés **24**, **26** dans le chloroforme et de la porphyrine **28** dans le THF.

Les spectres des composés **25**, **26**, **27** et **28** sont caractéristiques de ceux des porphyrines métallées. En comparant les spectres d'absorption des composés **25**, **27** ou **26**, **28** aux porphyrines de départ **6** ou **24** respectivement, on observe un effet bathochrome dû à une conjugaison plus étendue dans les produits finaux que dans les deux références **6** et **24**.

Tableau 22. Caractéristiques d'absorption UV-visible des composés **25**, **26**, **27** et **28**. ^(a) dans le CHCl₃ et ^(b) dans le THF.

Porphyrine	Absorption λ_{abs} nm ($\epsilon \cdot 10^{-3}$ (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹))		
	Soret	Bandes Q	
25 ^(a)	443 (374,3)	570 (12,8)	625 (17,2)
26 ^(a)	450 (264,6)	495 (5,6)	656 (27,5)
27 ^(a)	443 (333,9)	572 (12,3)	625 (17,2)
28 ^(b)	448 (311,5)	493 (3,4)	653 (35,3)

9-Poylamines

Afin d'envisager une application biologique de nos composés, leur vectorisation est nécessaire. En effet, l'élaboration de photosensibilisateurs dits de 3^{ème} génération repose sur le transport de ces PS vers les tumeurs au moyen d'agents de ciblage des cellules cancéreuses. De ce point de vue, les polyamines de types spermines et spermidines ont montré une très bonne affinité vis-à-vis des cellules cancéreuses. En effet, ces cellules possèdent un système de transport des polyamines exogènes caractérisé à la fois, par une haute affinité et une faible spécificité. Ainsi, de nombreux travaux se sont attachés à fixer des polyamines sur des molécules actives afin d'en améliorer la sélectivité. Les polyamines sont reconnues par le système de transport au même titre que les polyamines naturelles, permettant le transport de la substance active vers la tumeur. Ainsi, une fois internalisées, les PS jouent leur rôle anticancéreux. Phanstiel *et al.*¹⁶⁰ ont synthétisé plusieurs séries d'acridines et d'antracènes conjugués à des polyamines. Ces molécules inhibent l'activité des topoisomérases conduisant ainsi à la mort cellulaire. Cohen *et al.*,¹⁶¹ quant à eux, ont utilisé les propriétés intercalantes du chlorambucil et la présence des polyamines pour cibler l'ADN (Figure 121).

160 Phanstiel IV O., Price H.L., Wang L., Juusola J., Kline M., S. Shah M., *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 5590-5599.

161 Holley J. L., Mather A., Wheelhouse R.T., Cullis P.M., Hartley J.A., Bingham J.P., Cohen G.M., *Cancer Res.*, **1992**, 52, 4190-4195.

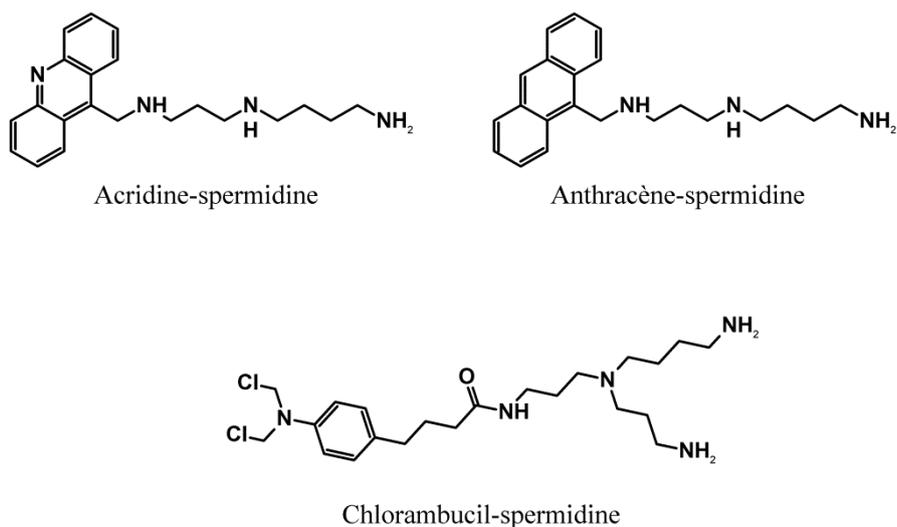


Figure 121. Exemples de structures actives conjuguées à des polyamines.

Dans le cadre de nos travaux, la synthèse de dérivés de polyamines comportant un bras espaceur de type amino-butane a tout d'abord été envisagée afin de les fixer par la suite sur les photosensibilisateurs.

9-1- Synthèse des précurseurs polyaminés **33** et **34**.

9-1-1- Synthèse de la spermidineBoc₂ **29** et de la spermineBoc₃ **30**.

Pour réaliser la protection des polyamines par le groupement tert-butyloxycarbone (Boc), nous avons utilisé le 2-(tert-butyloxycarbonyloxyimine)-2-phénylacétonitrile (Boc-ON). Celui-ci possède la particularité d'être facilement éliminé en milieu acide.¹⁶² La suite des synthèses se déroulant en milieu basique ou neutre, ce groupement restera présent jusqu'à la dernière étape.

Le Boc-ON est introduit dans des conditions stœchiométriques afin de protéger préférentiellement les fonctions amine primaire pour la spermidine et les deux fonctions amines primaires et une amine secondaire pour la spermine (Figure 122). De plus, la réactivité des fonctions amine primaire étant plus importante que celle des fonctions amine secondaire, la formation de composés non souhaités peut être limitée. Les réactions se déroulent dans le THF anhydre à 0°C pendant 18 heures. La spermidineBoc₂ **29** et la spermineBoc₃ **30** sont obtenues, après purification, avec des rendements respectifs de 67% et 62%. Les données

¹⁶² Levchine I., Kajan P., Borloo M., Bollaert W., Haemers A., *Synthesis*, **1994**, 1, 37-39.

spectroscopiques IR, RMN ^1H et spectrométrie de masse de ces produits sont conformes à celles de la littérature.¹⁶³

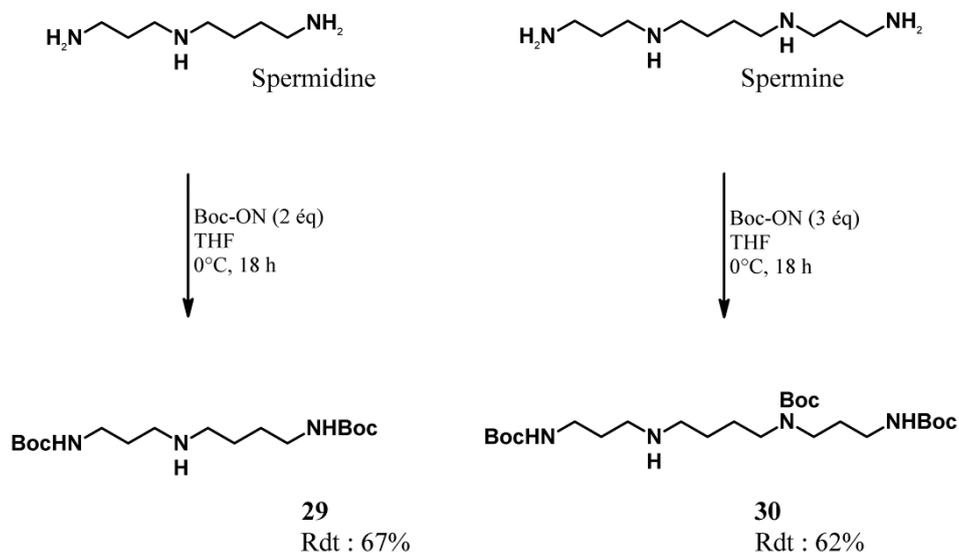


Figure 122. Protection des polyamines par le Boc-ON.

9-1-2- Fixation du N-(4-bromobutyl)phtalimide sur **29** et **30** :

L'alkylation de la spermidineBoc₂ **29** et de la spermineBoc₃ **30** est réalisée par le N-(4-bromobutyl)phtalimide par une substitution nucléophile. Cette réaction s'effectue dans l'acétonitrile anhydre en présence de K₂CO₃.¹⁶⁴ Cette base faible permet de neutraliser l'acide bromohydrique formé en fin de réaction. Après purification, les composés **31** et **32** sont obtenus avec des rendements respectifs de 90% et 91% (Figure 123).

163 Sol V., Lamarche F., Enache M., Garcia G., Guilloton M., Granet R., Krausz P., *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 1364-1377.

164 Kung P.P., Bharadwaj R., Fraser A.S., Cook D.R., Kawasaki A.M., Cook P.D., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 1846-1852.

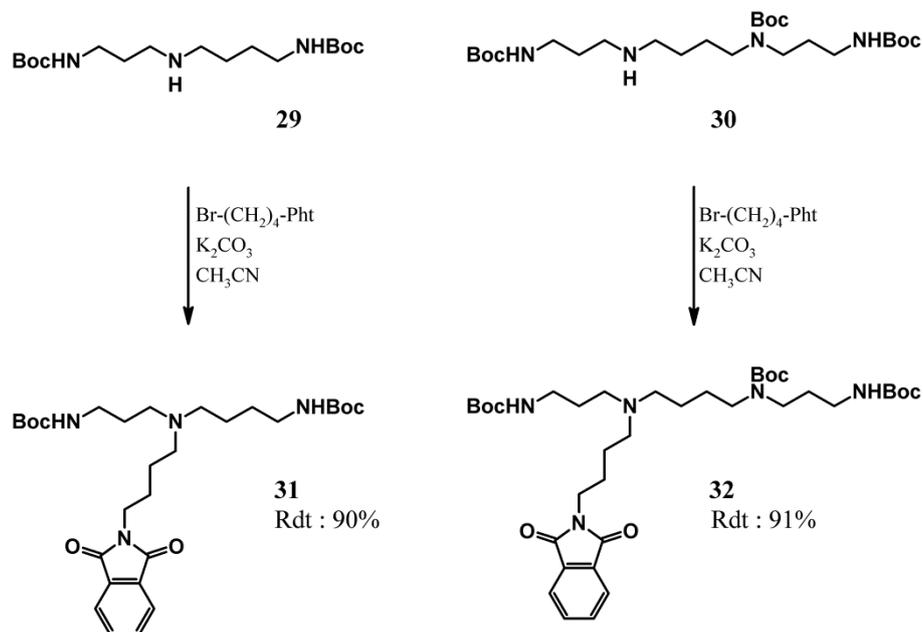


Figure 123. Fixation d'un bras à quatre carbones sur les polyamines **29** et **30**.

L'analyse spectroscopique IR, RMN du proton et la spectrométrie de masse haute résolution a permis de confirmer la structure des produits formés.

9-1-3- Déprotection du groupement phthalimide des composés **31** et **32** :

La déprotection du phthalimide *N*-alkylé est très souvent réalisée par l'hydrazine.¹⁶⁵ Cette molécule agit selon un mécanisme en deux étapes. Une molécule d'hydrazine réagit, tout d'abord, sur un des carbonyles du phthalimide puis il se produit une élimination intramoléculaire. Les produits résultant de cette réaction sont le phthalhydrazide et l'amine primaire alkylée.

Ici, la réaction d'hydrazinolyse est réalisée en additionnant un large excès d'hydrazine monohydrate (Figure 124). Après purification, les composés souhaités **33** et **34** sont isolés avec des rendements respectifs de 83% et 82%.

La structure des produits a été confirmée par spectroscopie IR, RMN du proton et spectrométrie de masse haute résolution.

165 Sundaramoorthi R., Marazano C., Fourrey J.L., Das B.C., *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 3191-3194.

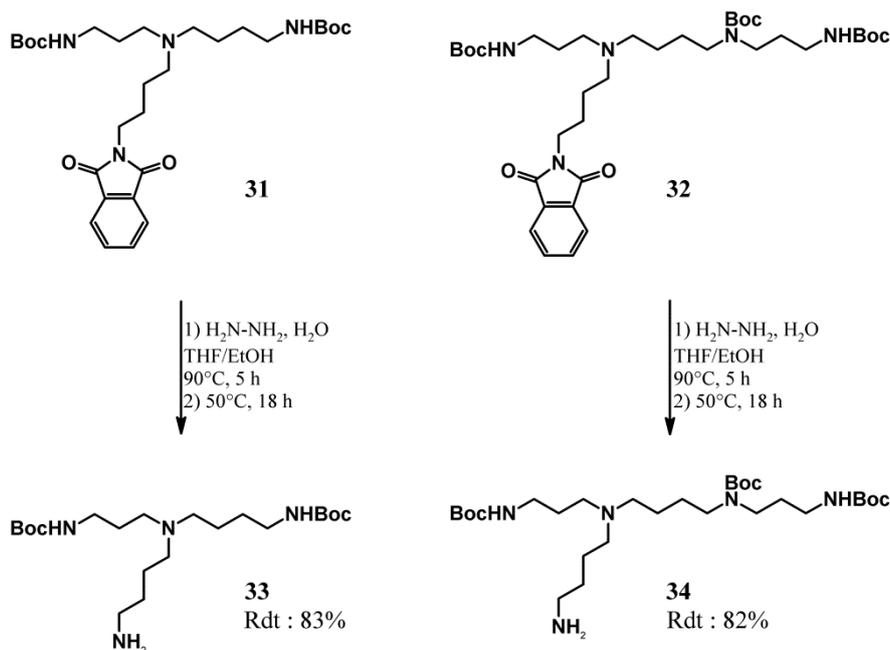


Figure 124. Synthèse des précurseurs polyaminés terminaux **33** et **34**.

10-Réaction d'amidation

La fixation des unités polyaminées (spermidine ou spermine) a été réalisée sur les porphyrines **27** et **28** en s'appuyant sur des réactifs utilisés en synthèse peptidique. L'activation des fonctions acides carboxyliques de la porphyrine est réalisée en présence de *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC). Le composé activé, mis en présence de *N*-hydroxysuccinimide (NHS), permet de substituer l'anhydride formé par un excellent groupe partant.

10-1- Synthèse des composés **35** et **36** :

La méthode consiste à faire réagir, dans le THF anhydre à température ambiante, la porphyrine en présence de 4,4 équivalents de DCC et 9,2 équivalents de NHS. Les précurseurs polyaminés **33** ou **34** sont ensuite rajoutés en excès, 7,8 et 8,6 équivalents respectivement (Figure 125, (i) ou (ii)).

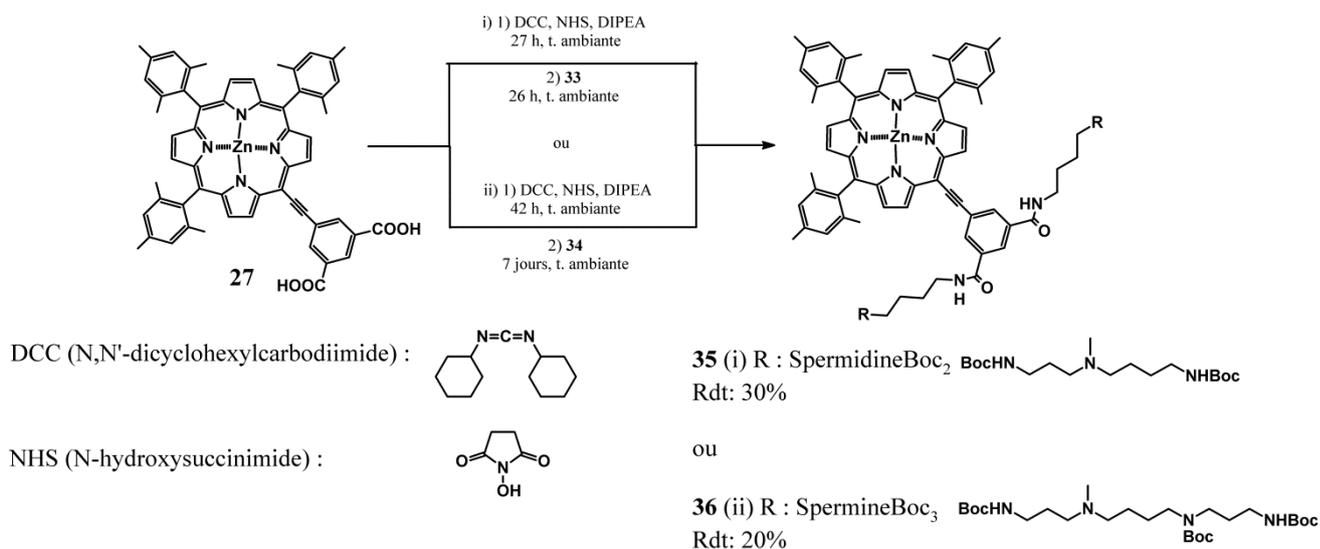


Figure 125. Couplage de la porphyrine **27** avec les polyamines **33** ou **34**.

A la fin de la réaction, le dérivé de l'urée formé à partir du DCC est éliminé par filtration après précipitation dans l'acétate d'éthyle, les porphyrines **35** et **36** sont obtenues avec des rendements respectifs de 30% et 20%. Ces faibles rendements peuvent être expliqués par la présence dans le milieu réactionnel, à la fin de la réaction du composé intermédiaire portant une seule polyamine.

10-2- Synthèse des composés **37** et **38** :

Comme pour la synthèse des composés **35** et **36**, le système *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide/ *N*-hydroxysuccinimide (DCC/ NHS) est utilisé pour fixer les précurseurs polyaminés. La réaction consiste à faire réagir la porphyrine **28** avec dix équivalents de DCC et vingt équivalents de NHS. Ensuite 13 ou 14 équivalents de **33** ou **34** sont rajoutés respectivement. Les composés **37** et **38** sont isolés avec des rendements respectifs de 24% et 20% (Figure 126). Ces rendements sont faibles à cause de la présence à la fin de la réaction les porphyrines intermédiaires portant une, deux ou trois polyamines.

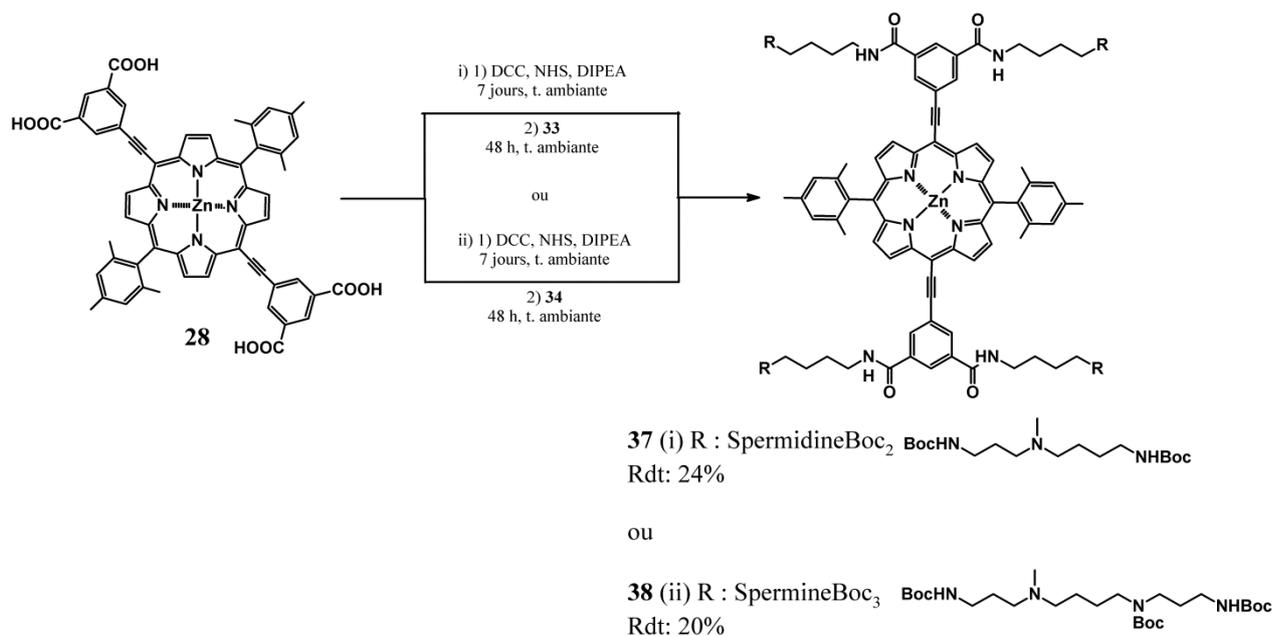


Figure 126. Couplage de la porphyrine **28** avec les dérivés polymainés **33** ou **34**.

11 - Caractérisations :

11-1- RMN ¹H

L'analyse RMN ¹H des composés **35**, **36**, **37** et **38** a été réalisée dans le THF deutéré. Les résultats sont présentés dans le Tableau 23. A titre indicatif, la numérotation des carbones des composés **35** et **36** est illustrée sur la Figure 127.

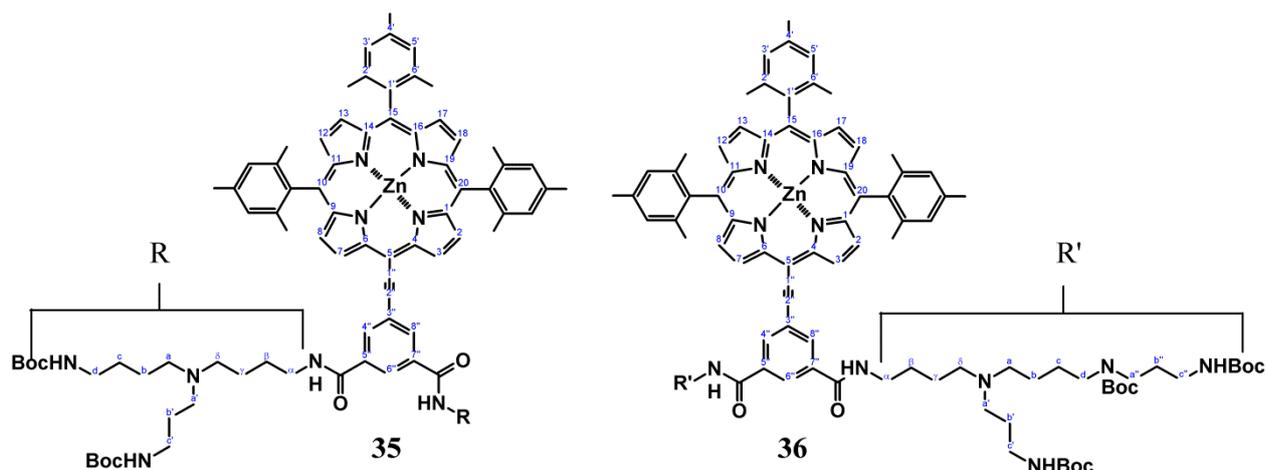


Figure 127. Numérotation des carbones des composés **35** et **36**.

Tableau 23. RMN ¹H des porphyrines **35**, **36**, **37** et **38** dans le THF deutéré. δ en ppm et (*J* en Hz).

H	35	36	37	38
β-Pyrroles				
2, 8	8,60 d (4,5) (2H)	8,60 d (4,5) (2H)	9,57 s _{él} (2H)	9,57 m (2H)
3, 7	9,61 d (4,5) (2H)	9,60 d (4,4) (2H)	9,57 s _{él} (2H)	9,57 m (2H)
12, 18	8,44 d (4,5) (2H)	8,45 d (4,5) (2H)	8,55 m (2H)	8,63 – 8,46 m (2H)
13, 17	8,43 m (2H)	8,43 m (2H)	8,55 m (2H)	8,63 – 8,46 m (2H)
N-H				
Isophtalate				
4'', 8''	8,51 s _{él} (2H)	8,47 s _{él} (2H)	8,55 m (4H)	8,63 – 8,46 m (4H)
6'	8,43 m (1H)	8,43 m (1H)	8,55 m (2H)	8,63 – 8,46 m (2H)
Phényle				
3', 5'	7,19 s (4H) 7,15 s (2H)	7,19 s (4H) 7,15 s (2H)	7,21 s (4H)	7,21 s (4H)
Méthyle				
2', 6'	2,50 s (6H) 2,47 s (3H)	2,50 s (6H) 2,47 s (3H)	2,50 s _{él} (6H)	2,52 s _{él} (6H)
4'	1,75 s (12H) 1,73 s (6H)	1,75 s (12H) 1,73 s (6H)	1,76 s _{él} (12H)	1,78 s _{él} (12H)
Polyamine				
α	3,45 m (4H)	3,44 m (4H)	3,45 m (8H)	3,35 m (8H)
β	1,00 – 1,50 m (4H)	1,05 – 1,55 m (4H)	1,00 – 1,50 m (8H)	1,00 – 1,60 m (8H)
γ	1,00 – 1,50 m (4H)	1,05 – 1,55 m (4H)	1,00 – 1,50 m (8H)	1,00 – 1,60 m (8H)
δ	2,90 – 3,30 m (4H)	2,80 – 3,10 m (4H)	2,90 – 3,30 m (8H)	2,80 – 3,30 m (8H)
a	2,90 – 3,30 m (4H)	2,80 – 3,10 m (4H)	2,90 – 3,30 m (8H)	2,80 – 3,30 m (8H)
b	1,00 – 1,50 m (4H)	1,05 – 1,55 m (4H)	1,00 – 1,50 m (8H)	1,00 – 1,60 m (8H)
c	1,00 – 1,50 m (4H)	1,05 – 1,55 m (4H)	1,00 – 1,50 m (8H)	1,00 – 1,60 m (8H)
d	3,35 – 3,40 m (4H)	3,20 – 3,50 m (4H)	3,35 – 3,40 m (8H)	3,20 – 3,50 m (8H)
a'	2,90 – 3,30 m (4H)	2,80 – 3,10 m (4H)	2,90 – 3,30 m (8H)	2,80 – 3,30 m (8H)
b'	1,00 – 1,50 m (4H)	1,05 – 1,55 m (4H)	1,00 – 1,50 m (8H)	1,00 – 1,60 m (8H)
c'	3,35 – 3,40 m (4H)	3,20 – 3,50 m (4H)	3,35 – 3,40 m (8H)	3,10 – 3,50 m (8H)
a''	--	3,20 – 3,50 m (4H)	--	3,10 – 3,50 m (8H)
b''	--	1,05 – 1,55 m (4H)	--	1,00 – 1,60 m (8H)
c''	--	3,20 – 3,50 m (4H)	--	3,10 – 3,50 m (8H)
CH ₃ (Boc)	1,00 – 1,50 m (36H)	1,05 – 1,55 m (54H)	1,00 – 1,50 m (72H)	1,00 – 1,60 m (108H)
NHBoc	6,03 – 5,61 m (4H)	6,00 – 5,82 m (4H)	6,55 – 5,70 m (8H)	6,20 – 5,56 m (8H)
NH _{amide}	6,03 – 5,61 m (2H)	6,00 – 5,82 m (2H)	6,55 – 5,70 m (4H)	6,20 – 5,56 m (4H)

Les spectres de résonance magnétique des composés **35** et **36** et des porphyrines *trans* **37** et **38** présentent les mêmes grandes catégories de signaux que les porphyrines précédentes (**27** et **28** respectivement). La seule différence est la présence des signaux correspondants aux protons des dérivés polyaminés. Ainsi, on peut observer les protons NH-amide qui résonnent au même déplacement chimique que les NH-Boc vers 6,55 et 5,56 sous la forme d'un multiplet. Concernant les protons portés sur les carbones des polyamines, nous avons remarqué que les protons des carbones liés directement aux azotes sont plus déblindés que ceux des carbones intermédiaires. Ceci est dû à l'effet inductif attracteur de l'atome d'azote ou de la fonction amide. Par exemple, les protons H_a, c' du composé **35** se trouvent vers 2,90 et 3,35 tandis que les protons H_b résonnent vers 1,00 - 1,50 ppm.

11-2- Spectroscopie d'absorption UV-Visible :

Les spectres d'absorption UV-Visible des composés **35**, **36**, **37** et **38** ont été réalisés dans le chloroforme à température ambiante (Figure 128, A et B). Les concentrations utilisées sont de l'ordre de 10^{-6} mol.L⁻¹. Les résultats sont reportés dans le Tableau 24. Les spectres d'absorption des composés de départ **27** et **28** sont présentés comme références.

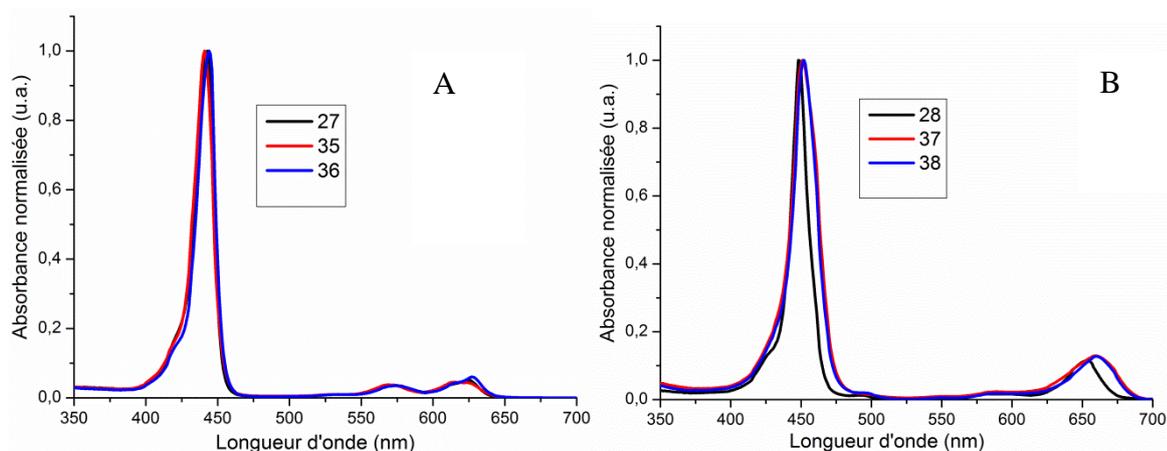


Figure 128. A : spectres d'absorption normalisés des composés **27**, **35** et **36** dans le chloroforme; B : spectres d'absorption normalisés des composés **37**, **38** dans le chloroforme et **28** dans le THF.

Les composés polyaminés protégés **35**, **36** et **37**, **38** ont des allures de spectres similaires à leurs références **27** et **28** respectivement. Ceci indique que les polyamines protégées (spermidineBoc₂ ou spermineBoc₃) n'ont pas d'influence sur les propriétés photo-physiques des porphyrines à l'état fondamental.

Tableau 24. Caractéristiques d'absorption UV-visible des composés **35**, **36**, **37**, **38** et des références **27**, **28**.^(a) dans le chloroforme; ^(b) dans le THF.

Porphyrine	Absorption λ_{abs} nm ($\epsilon \cdot 10^{-3}$ (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹))		
	Soret	Bandes Q	
27 ^(a)	443 (333,9)	572 (12,3)	625 (17,2)
35 ^(a)	441 (102,6)	569 (3,8)	625 (4,4)
36 ^(a)	444 (150,9)	575 (5,2)	627 (9,1)
28 ^(b)	448 (311,5)	493 (3,4)	653 (35,3)
37 ^(a)	451 (76,8)	586 (1,7)	659 (9,9)
38 ^(a)	452 (72,2)	585 (1,3)	660 (9,1)

12 - Conclusion

Quatre photosensibilisateurs à conjugaison étendue, vectorisés par des agents polyaminés de type spermidine ou spermine ont été élaborés. Le couplage de Sonogshira et la réaction d'amidation sont les étapes clés de synthèses de ces porphyrines. D'ailleurs, La diminution de la quantité de TBAF (huit équivalents, 1 M. dans THF, 5% eau) en utilisant le nouveau protocole de la réaction de Sonogashira décrit dans le chapitre précédent et en présence de THF comme solvant a donné aussi de bons rendements de synthèses. Après déprotection des fonctions Bocs, l'activité biologique de ces molécules sera à étudier *in-vitro* sur des lignées cellulaires cancéreuses, ainsi que leurs capacités d'absorption à deux photons.

Conclusion générale et perspectives

Conclusion générale et perspectives

Au cours de ce travail, nous avons, dans une première partie, réalisé la synthèse d'une série de photosensibilisateurs à conjugaison étendue afin d'élaborer des composés présentant une bonne capacité d'absorption à deux photons. Ainsi des macrocycles tétrapyrroliques de type porphyrines ont été couplés avec des hétérocycles azotés (diazines) et des triphénylamines.

Pour cela, nous avons utilisé la réaction de Sonogashira dont les conditions expérimentales ont été adaptées à ces produits et ont permis d'améliorer les rendements obtenus classiquement avec des photosensibilisateurs porphyriniques. Ainsi l'utilisation de Pd(II) comme catalyseur assisté par le TBAF en présence de Ph_3As comme ligand, a permis d'augmenter les rendements de synthèses tout en diminuant le temps de la réaction. En outre, l'utilisation sans solvant d'un grand excès de TBAF ou huit équivalents en présence de THF comme solvant nous a permis d'atteindre notre objectif.

Dans une seconde partie du travail, nous avons utilisé cette méthodologie pour réaliser le « design » de photosensibilisateurs vectorisés par des composés polyaminés de type spermine et spermidine, en vue de leur application biologique. En effet, l'augmentation du caractère hydrophile des molécules et leurs aptitudes à reconnaître sélectivement les cellules cancéreuses sont des paramètres importants pour l'élaboration de nouveaux composés pour une application PDT. L'ensemble des porphyrines a été caractérisé par les méthodes classiques d'analyses structurales (RMN ^1H , absorption UV-visible, émission de fluorescence et spectrométrie de masse). En parallèle, des mesures de rendements quantiques de production d'oxygène singulet ont été réalisées.

De plus, sur le plan spectroscopique, les mesures des sections efficaces d'absorption à deux photons de tous les photosensibilisateurs synthétisés sont en cours au sein de l'équipe photonique de l'institut XLIM de Limoges. Par la suite, sur le plan chimique et afin d'évaluer la capacité des porphyrines polyaminées à cibler et pénétrer sélectivement les cellules cancéreuses, les polyamines seront déprotégées afin de libérer les fonctions amines. Enfin, l'activité biologique des photosensibilisateurs potentiellement les plus efficaces sera déterminée *in-vitro* sur des lignées cellulaires cancéreuses de type McF7 et HaCat.

Chapitre IV
Partie expérimentale

1-Solvants et réactifs

Tous les solvants et réactifs commerciaux utilisés au cours de ce travail ont été achetés chez Aldrich, Prolabo ou Acros. Le THF anhydre a été obtenu par distillation sur sodium en présence de benzophénone. Le toluène, CHCl_3 et TEA anhydres ont été obtenus quant à eux par distillation sur hydrure de calcium (CaH_2).

2-Chromatographie

2-1- Chromatographie analytique

L'évolution des réactions ainsi que la pureté des produits sont contrôlées par chromatographie sur couche mince, CCM (silice déposée sur plaque d'aluminium : gel de silice 60 F₂₅₄ Merck de 0,2 mm d'épaisseur). La révélation des plaques est effectuée,

- soit par observation directe pour les composés colorés,
- soit sous lampe UV (254 nm) pour les composés conjugués,
- soit par vaporisation d'une solution de ninhydrine suivie d'un chauffage à 100 °C pour les produits aminés,
- soit par vaporisation d'une solution de fluorescéine dans le méthanol/ eau (1/1), puis d'une solution aqueuse d'eau oxygénée à 30% dans l'acide acétique suivie d'un chauffage à 100°C pour les produits bromés,
- soit en combinant les différentes techniques.

2-2- Chromatographie préparative

Chromatographie sur colonne : les purifications sont réalisées avec des colonnes de 2 à 5 cm de diamètre, conditionnées sur 20 à 25 cm de hauteur avec de la silice (gel de silice 60 Merck de granulométrie 15 à 40 μm) dispersée dans le mélange d'éluant choisi.

Chromatographie sur combi-flash : les purifications sont réalisées sur un Combiflash de type COMPANION/TS en utilisant des cartouches de silice de 40 ou 80 g (Grace-Resolv silica cartridges), l'éluant adéquat est injecté automatiquement à l'aide d'une méthode préalablement définie.

Chromatographie sur couche mince : les chromatographies sur plaques préparatives sont réalisées par étalement d'un gel de silice (80 g de gel de silice 60 PF₂₅₄ dispersée dans 220 mL d'eau) en une couche de 2 mm d'épaisseur sur six plaques de verre (20 x 20 cm) alignées sur un banc. Après séchage à l'air libre durant 15 heures, les plaques sont finalement activées 2 heures à 100 °C avant usage.

3- Analyses physico-chimiques

3-1- Spectroscopie UV-Visible

Les spectres UV-Visible ont été réalisés sur un spectrophotomètre AnalytikaJena SPECORD 210 et ont été effectués dans des cellules de quartz de 1 cm de trajet optique. Tous les spectres ont été réalisés à une concentration voisine de 10⁻⁵-10⁻⁶ M dans le solvant adéquat. Les longueurs d'onde λ , correspondantes aux absorbances maximales sont exprimées en nm et les coefficients d'absorption molaire ϵ en L.mol.cm⁻¹.

3-2- Spectroscopie de fluorescence

Les spectres d'émission ont été réalisés sur un spectrofluorimètre PTI quanta master équipé d'une lampe Xénon à arc court (Ushio) et un photomultiplicateur (Hamamastu R1527P) et ont été effectués dans des cellules de quartz de 1 cm de trajet optique. Tous les spectres ont été réalisés à une concentration voisine de 10⁻⁵-10⁻⁷ M dans le solvant adéquat.

Les rendements quantiques de fluorescence (Φ_f) ont été déterminés par comparaison des spectres du photosensibilisateur aux spectres d'une référence (H₂TPP ou cresyl violet) selon l'équation suivante :

$$\Phi_{f_{\text{composé}}} = \Phi_{f_{\text{réf}}} \frac{DO_{\text{réf}} \cdot S_{\text{composé}}}{DO_{\text{composé}} \cdot S_{\text{réf}}} \cdot \left(\frac{N_{\text{composé}}}{N_{\text{réf}}} \right)^2$$

Où

Φ_f est le rendement quantique de fluorescence.

DO est la densité optique.

S est la surface du spectre de fluorescence.

N est l'indice de réfraction du solvant utilisé.

3-3- Déplacement de Stokes :

Le déplacement de Stokes ($\Delta\nu$ en cm^{-1}) est la différence, en fréquence, entre le maximum d'absorption (correspondant à Q_I pour les porphyrines non métallées et Q_α pour les porphyrines métallées) et d'émission ($Q(0-0)$).

3-4- Spectroscopie Infra-rouge

Les spectres IR ont été réalisés sur un appareil Perkin Elmer FT-IR spectrometer SPECTRUM 1000 sur des échantillons conditionnés en pastilles de KBr. Les nombres d'onde ν sont exprimés en cm^{-1} .

3-5- Température de fusion

Les températures de fusion ont été mesurées en tubes capillaires sur un appareil Electrothermal IA9100,

3-6- Résonance magnétique nucléaire

Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil Brücker DPX-400, respectivement à une fréquence de 400,13 MHz pour le proton et de 100,62 MHz pour le carbone, à la plate-forme SCRABL de l'institut GEIST de l'Université de Limoges. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm en prenant le tétraméthylsilane comme référence interne et les constantes de couplage J sont exprimées en Hz. Les abréviations retenues pour nommer les figures sont ; s (singulet), d (doublet), dd (double doublet), t (triplet), q (quadruplet), quint (quintuplet), m (multiplet). Les figures élargies comportent un "él" en indice.

3-7- Spectrométrie de masse

Les spectres de masse ont été effectués à l'IRCOF de Rouen. Les spectres MALDI ont été obtenus par désorption laser avec un spectromètre à temps de vol Voyager Elite (Framingham MA, USA) équipé d'un laser d'azote 337 nm (VSL 337ND). Les spectres ESI ont, quant à eux, été effectués à l'ICOA de l'Université d'Orléans et ont été obtenus en mode

positif avec un spectromètre à capture d'ions Esquire 3000 (Bruker Daltonics, Bremen, Germany) équipé d'une source ESI (Analytica Bradford, CT, USA).

3-8- Production de l'oxygène singulet

La production de l'oxygène singulet par les photosensibilisateurs a été déterminée par la photo-oxydation de l'acide 9,10-diméthylantracène (DMA) (figure 1).

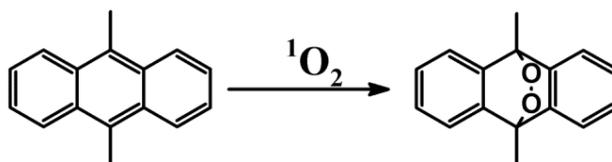


Figure 129. Oxydation de DMA par l'oxygène singulet.

1,5 mL d'une solution de DMA (DMF, 10^{-4} M.) ont été mélangées avec 1,5 mL d'une solution de photosensibilisateur (DMF, 10^{-6} M.) dans une cuve en quartz 1 cm munie d'un agitateur magnétique. Une lampe halogène de 150 W a été utilisée afin d'irradier l'échantillon à une distance de 30 cm (Intensité d'éclairement = $3,70 \cdot 10^{-4}$ W/cm²), un filtre optique ayant une fenêtre spectrale de 400 – 700 nm a été placé entre l'échantillon et la lampe afin de filtrer les rayonnements. L'échantillon a été saturé à l'air à l'aide d'un ballon de baudruche et agité magnétiquement afin d'homogénéiser la solution. L'étude cinétique de la photo-oxydation de DMA a été réalisée par la suite par l'observation de la diminution de la bande d'absorption à 401 nm. La constante de vitesse (K_{obs}) de la photo-oxydation de DMA par l'oxygène singulet a été déterminée par la linéarisation semi-logarithmique de $\ln(A_0/A_t)$ en fonction de temps d'irradiation ($\ln(A_0/A_t)_{\lambda=401\text{ nm}} = K_{\text{obs}} \cdot t$).

Les rendements quantiques relatifs d'oxygène singulet ($\Phi_{\Delta\text{rel}}$) ont été déterminés par comparaison des spectres du photosensibilisateur aux spectres du composé **16** selon l'équation suivante :

$$\Phi_{\Delta\text{rel composé}} = \frac{K_{\text{obs composé}} \cdot I_{400-700 \text{ 16}}}{K_{\text{obs 16}} \cdot I_{400-700 \text{ composé}}}$$

Où

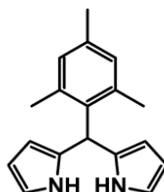
$\Phi_{\Delta\text{rel}}$ est le rendement quantique relatif d'oxygène singulet.

K_{obs} est la constante de vitesse de la photo-oxydation de DMA par l'oxygène singulet.

$I_{400-700}$ est la somme de l'intensité (I) de la lumière absorbée par le photosensibilisateur entre 400 et 700 nm (chaque 0,5 nm). $I = I_0 (1 - e^{-2,3 A})$.

4-Synthèse

5-mésityldipyrrométhane (1) :



40 éq de pyrrole (40 mL; 580 mmol) et 1 éq de mésitaldéhyde (2 mL; 13,6 mmol) sont mis sous agitation sous Ar à température ambiante pendant 15 min puis 0,2 éq de TFA (210 μ l; 2,7 mmol) sont ajoutés au mélange. La réaction continue pendant 30 min jusqu'à la disparition totale du mésitaldéhyde (CCM). Elle est stoppée par ajout de CH_2Cl_2 (100 mL) et de soude aqueuse 0,1 M. (20 mL). La phase organique est lavée avec H_2O (2 x 150 mL), séchée sur MgSO_4 puis évaporée. Le brut est purifié sur colonne de gel de silice (éluant : toluène/ TEA : 10/ 1) et après recristallisation dans de cyclohexane le composé **1** est obtenu sous la forme d'une poudre grise avec un rendement de 38% (1,3661 g).

CCM : Rf = 0,37 (cyclohexane/ AcOEt/ TEA : 8/ 2/ 1).

T° de fusion: 166 °C (littérature 167-168°C).¹⁶⁶

IR v (cm^{-1}), KBr : 3320 (N-H); 2850 (C-H).

RMN ^1H (CDCl_3): δ ppm = 7,97 s_{él} (2H, H_{NH}); 6,87 s (2H, H_{mésityl}); 6,67 d ($J_{\text{pp}} = 1,0$ Hz, 2H, H₅); 6,16 q (2H, H₄); 6,01 m (2H, H₃); 5,93 s (1H, H_{meso}); 2,28 s (3H, H_{méthyl}); 2,06 s_{él} (6H, H_{méthyl}).

SM (MALDI-TOF) : masse calculée 264,162 ; masse trouvée 264,03 [M-H]⁺.

¹⁶⁶ O'Shea D., Boyle P.D., Lindsey J., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 1391-1396,

2,2'-Dipyrrométhane (2) :



Sous atmosphère inerte (N_2) et à température ambiante, 40 éq de pyrrole (38 mL; 547 mmol) et 1 éq de paraformaldéhyde (410 mg; 13,6 mmol) sont dissous dans 58 mL d'acide acétique glacial et 20 mL de méthanol. La réaction est stoppée après 20 h par ajout de 100 mL de CH_2Cl_2 . Le mélange réactionnel est neutralisé à l'aide d'une solution aqueuse de KOH 0,1 M. (100 mL), la phase organique est lavée avec H_2O (2 x 150 mL), séchée sur $MgSO_4$ puis évaporée. Le brut est purifié sur colonne de gel de silice (éluant CH_2Cl_2/TEA : 99/ 1) pour obtenir le dipyrrométhane **2** sous la forme de cristaux blancs avec un rendement de 32% (578 mg).

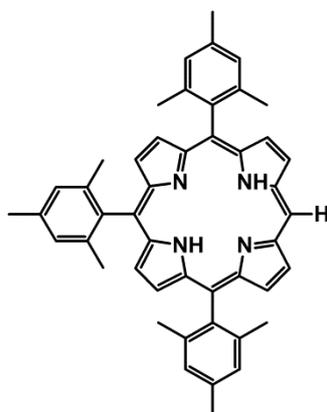
CCM : $R_f = 0,4$ ($CHCl_3$).

T° de fusion : $74^\circ C$ (littérature $73-74^\circ C$).¹⁶⁷

RMN 1H ($CDCl_3$) : 7,81 s (2H, H_{NH}); 6,64 m (2H, H_5); 6,15 q (2H, H_4); 6,03 m (2H, H_3).

¹⁶⁷ Wang Q.M., Bruce D., *Synlett*, **1995**, 1267-1268.

10,15,20-trimésitylporphyrine (3) :



1 éq de 5-mésityldipyrrométhane **1** (1045,4 mg; 3,95 mmol), 1 éq de dipyrrométhane **2** (578 mg; 3,95 mmol) et 2 éq de mésitaldéhyde (1,2mL; 7,9) sont dissous dans 450mL de CHCl_3 anhydre. Le milieu réactionnel est mis sous agitation à température ambiante puis 0,6 éq de trifluoroborane diéthyléthérate (241,9 μl ; 2,37 mmol) sont ajoutés au mélange goutte à goutte. Après 30 min, 3 éq de DDQ (2,7 g; 11,95 mmol) sont additionnés et la réaction continue pendant 1 h. Elle est stoppée par évaporation du solvant, le brut est pré-purifier sur fritté (éluant : CH_2Cl_2) afin d'éliminer le goudron et le composé **3** est obtenu après purification par Chromato-Flash (éluant CH_2Cl_2 / EP : 3/ 7) sous la forme d'un solide violet avec un rendement de 17% (450 mg). La porphyrine **21** est également obtenue au cours de cette purification sous la forme d'un solide violet avec un rendement de 9% (194 mg).

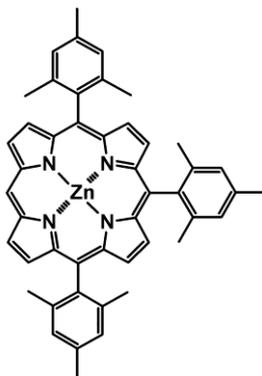
CCM : $R_f = 0,38$ (CH_2Cl_2 / EP : 3/ 7).

UV-Visible : (Tableau 4).

RMN ^1H : (Tableau 2).

SM (MALDI-TOF) : (Tableau 3).

Zn (II) 10,15,20-trimésitylporphyrine (3zn) :



Dans un bicol, 1 éq de porphyrine **3** (50 mg; 0,075 mmol) et 5 éq de $\text{Zn}(\text{AcO})_2$ (68 mg; 0,376 mmol) sont dissous dans 5 mL CHCl_3 et 1 mL de MeOH. Après 15 h d'agitation à température ambiante, la réaction est stopée par évaporation du solvant. Le brut est lavé avec H_2O (2 x 150 mL) puis séché sur MgSO_4 pour obtenir le composé **3zn** sous la forme d'une poudre rouge avec un rendement quantitatif (52 mg).

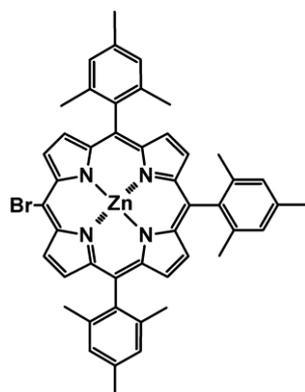
CCM : $R_f = 0,37$ (CH_2Cl_2 / EP : 3/ 7).

UV-Visible : (Tableau 4).

RMN ^1H : (Tableau 2).

SM (MALDI-TOF) : (Tableau 3).

Zn(II) 5-bromo-10,15,20-trimésitylporphyrine (4) :



Dans un bicol, 1 éq de **4** (50 mg; 0,068 mmol) et 1 éq de NBS (13 mg; 0,073 mmol) sont mis en présence d'une solution de CHCl₃/ pyridine anhydre (12 mL/ 83 µl). Après 15 min d'agitation sous Ar à 0°C, la réaction est stoppée par ajout d'un excès d'acétone (5 mL). Le solvant est ensuite évaporé et le brut purifié par chromato-flash (éluant : EP/ CHCl₃ : 50/ 50). Le composé **4** est obtenu sous la forme d'une poudre mauve avec un rendement quasi-quantitatif (53 mg).

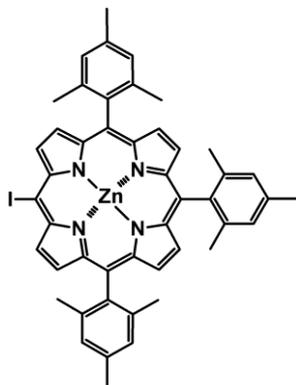
CCM : R_f = 0,36 (CH₂Cl₂/ EP : 3/ 7).

UV-Visible : (Tableau 4).

RMN ¹H : (Tableau 2).

SM (MALDI-TOF) : (Tableau 3).

Zn(II) 5-iodo-10,15,20-trimésitylporphyrine (5) :



1 éq de 10,15,20-trimésitylporphyrine **3** (103 mg; 0,155 mmol), 0,75 éq de bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène (50 mg; 0,11 mmol) et 0,6 éq d'iode (23,6 mg; 0,093 mmol) sont dissous dans 10 mL de CHCl₃. Après 1 h d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué par ajout de CH₂Cl₂ (100 mL). La phase organique est neutralisée à l'aide d'une solution saturée de Na₂S₂O₃ (2 x 100 mL), lavée à l'eau (2 x 150 mL) et séchée sur MgSO₄ puis évaporée. Le brut ainsi obtenu est ensuite porté à reflux durant 3 h en présence de 2 éq d'acétate de zinc (42 mg; 0,23 mmol) dans 10 mL de CHCl₃ et 2 mL de MeOH. La réaction est stoppée par évaporation du solvant. Le brut est dissous dans 25 mL de CH₂Cl₂, lavé avec H₂O (2 x 200 mL) et séché sur MgSO₄. Après évaporation, le produit obtenu est purifié sur plaque de gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/ EP : 3/ 7) pour obtenir le composé **5** sous la forme de cristaux violets avec un rendement global d'iodation et de métallation de 36% (48 mg).

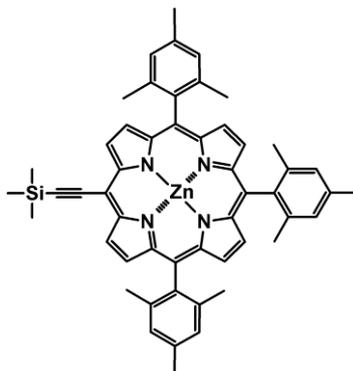
CCM : R_f = 0,25 (CH₂Cl₂/ EP: 3/ 7).

UV-Visible : (Tableau 4).

RMN ¹H : (Tableau 2).

SM (MALDI-TOF) : (Tableau 3).

Zn(II) 5-triméthylsilylethynyl-10,15,20-trimésitylporphyrine (6) :



Au cours de cette réaction, les réactifs sont mis en solution dans deux tubes de Schlenk :

1^{er} tube : 1 éq de porphyrine **4** (220 mg; 0,27 mmol) et 0,2 éq de PdCl₂(PPh₃)₂ (39 mg; 0,05 mmol) sont dissous dans 5 mL de toluène anhydre.

2^{ème} tube : 5 éq de TMSA (133 mg; 1,36 mmol) et 0,1 éq de CuI (6 mg; 0,03 mmol) sont dissous dans 5 mL de toluène et 0,8 mL de TEA anhydre.

Après dégazage par gel/ dégel des deux solutions, le contenu du 1^{er} tube est transvasé sous courant d'argon dans le second à l'aide d'une canule métallique. Après 4 h de réaction sous Ar et à 40-50°C, le solvant est évaporé. Le brut est repris avec 25 mL de dichlorométhane, lavé avec de l'eau (2 x 150 mL), séché sur MgSO₄ puis évaporé. Le produit ainsi obtenu est purifié par chromato-flash (éluant : EP/ DCM : 7/ 3) pour obtenir le composé **6** sous la forme d'un solide vert avec un rendement de 71% (160 mg).

CCM : R_f = 0,32 (CH₂Cl₂/ EP : 3/ 7).

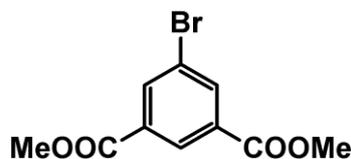
UV-Visible : (Tableau 4).

Fluorescence : (Tableau 11).

RMN ¹H : (Tableau 2).

SM (MALDI-TOF) : (Tableau 3).

Diméthyl 5-bromoisophthalate (7) :



Dans un ballon de 250 mL, l'acide 5-bromo-isophthalique (1 éq, 4,08 mmol, 1 g) est mis en solution dans 35 mL de MeOH en présence de 1 mL d'acide sulfurique. Le milieu réactionnel est porté à ébullition (50°C) pendant 24 h. La réaction est refroidie puis stoppée par ajout de 20 mL de NaHCO₃. L'eau et le méthanol sont ensuite évaporés. Le produit est purifié par extraction (CH₂Cl₂/ H₂O). La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis le solvant est évaporé pour obtenir le composé **7** sous la forme d'une poudre blanche avec un rendement de 94% (1,05 g).

CCM : R_f = 0,38 (AcOEt/ Hexane : 1,1/ 8,9).

T° de fusion: 90 °C (literature 85-89 °C).¹⁶⁸

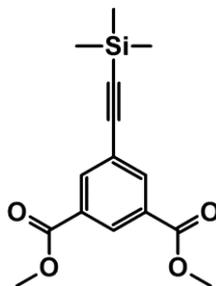
IR ν (cm⁻¹), KBr : 1729,1 (COOMe).

RMN ¹H (CDCl₃) : 8,60 s_{él} (1H, H_{phényle}); 8,35 d ($J^3 = 1,3$ Hz, 2H, H_{phényle}); 3,94 s (6H, H_{méthyle}).

SM (ESI) : masse calculée = 271,968; masse trouvée = 272,975 [M+H]⁺.

¹⁶⁸ SIGMA-ALDRICH, fiche de données de sécurité, code produit 04077.

Diméthyl 5-(triméthylsilylethynyl)isophthalate (8) :



Au cours de cette réaction les réactifs sont mis en solution dans deux tubes de Schlenk :

1^{er} tube : 1 éq de composé **7** (300 mg; 1,09 mmol) et 0,006 éq de PdCl₂(PPh₃)₂ (4 mg; 0,006 mmol) sont dissous dans 5 mL de TEA anhydre.

2^{ème} tube : 3,2 éq de TMSA (464 µl, 3,4 mmol) et 0,012 éq de CuI (2,4 mg; 0,012 mmol) sont dissous dans 7 mL de TEA et 5 mL de THF anhydre.

Après plusieurs gel/ dégel, le contenu du 1^{er} tube est transvasé sous courant d'argon dans le second à l'aide d'une canule métallique. Après 72 h de réaction sous Ar et à reflux, le solvant est évaporé. Le brut est repris par de CH₂Cl₂, lavé avec de l'eau (2 x 150mL), séché sur MgSO₄ et évaporé. Le produit ainsi obtenu est purifié par chromato-flash (éluant : EP/ DCM : 8/ 2) pour obtenir le composé **8** avec un rendement de 12% (39 mg).

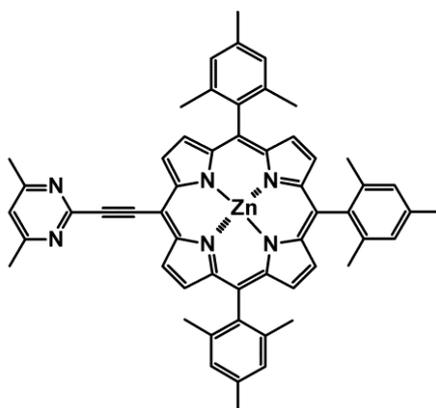
CCM : R_f = 0,42 (AcOEt/ Hexane : 1,1/ 8,9).

IR ν(cm⁻¹), KBr : 1728,9 (COOMe); 2306,1 (C≡CSi).

RMN ¹H (CDCl₃) : 8,60 s (1H, H_{phényle}); 8,29 d (*J*³ = 1,0 Hz, 2H, H_{phényle}); 3,94 s (6H, H_{méthyle}); 0,26 s (9H, H_{TMS}).

SM (ESI) : masse calculée = 290,097; masse trouvée = 291,105 [M+H]⁺.

Zn(II) 5-(2'-ethynyl-4',6'-dimethylpyrimidine)-10,15,20-trimésitylporphyrine (9) :



Méthode Pd(0) :

Sous atmosphère d'argon, 1 éq de **5** (67 mg; 0,081 mmol), et 2 éq de 2-éthynyl-4,6-diméthylpyrimidine (21 mg; 0,162 mmol) sont dissous dans 10 mL de THF. Puis 2 mL de TEA, 0,12 éq de tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium (9 mg; 9,75 μ mol) et 1 éq de triphénylarsine (25 mg; 0,081 mmol) sont ajoutés au mélange. La réaction est maintenue sous agitation à température ambiante pendant 18 h, puis à reflux pendant 3 h. Elle est stoppée par évaporation du solvant. Le brut est purifié sur plaque préparative de silice (éluant : CHCl_3) pour obtenir le composé **9** sous la forme d'un solide vert avec un rendement de 40% (27 mg).

Méthode Pd(II) :

Sous Ar, 1 éq de **5** (94 mg; 0,114 mmol), 2 éq de 2-éthynyl-4,6-diméthylpyrimidine (30 mg; 0,228 mmol) sont dissous dans 10 mL de THF. Puis 2 mL de TEA, 0,18 éq de dichlorobis(triphénylphosphine)palladium (14 mg; 0,02 mmol) et 0,36 éq d'iodure de cuivre (8 mg; 0,041 mmol) sont ajoutés au mélange. La réaction est maintenue sous agitation à température ambiante pendant 18 h, puis à reflux pendant 3 h. Elle est stoppée par évaporation du solvant, ensuite le brut est purifié sur plaque préparative de silice (éluant : CHCl_3) pour obtenir le composé **9** avec un rendement de 65% (63 mg).

CCM : $R_f = 0,46$ (CHCl_3).

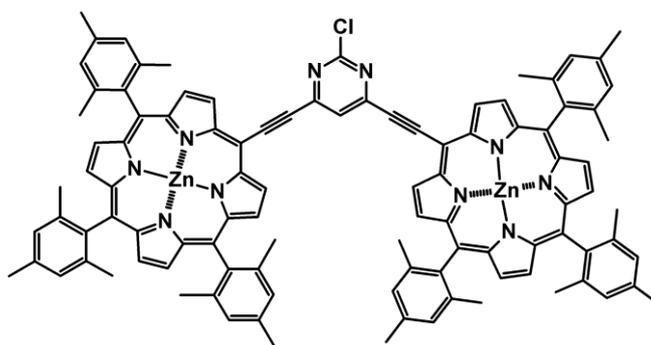
UV-Visible : (Tableau 10).

Fluorescence : (Tableau 11).

RMN ^1H : (Tableau 8).

SM (MALDI-TOF) : (Tableau 9).

Bis[5-ethynyl-(10,15,20-trimésityl)porphyrinato Zn(II)]-4',6'-(2'-chloro)pyrimidine (10zn) :



Sous Ar, 1 éq de **5** (135 mg; 0,16 mmol) et 0,6 éq de 2-chloro-4,6-diéthynylpyrimidine (17 mg; 0,1 mmol) sont dissous dans 10 mL de THF. Ensuite 2 mL de TEA, 0,18 éq de PdCl₂(PPh₃)₂ (21 mg; 0,03 mmol) et 0,16 éq d'iodure de cuivre (5 mg; 0,026 mmol) sont ajoutés au mélange. La réaction est maintenue sous agitation pendant 18 à reflux. Elle est stoppée par évaporation du solvant, ensuite le brut est purifié sur plaque préparative de silice pour obtenir le composé **10zn** sous la forme d'un solide vert avec un rendement de 13% (20 mg).

CCM : R_f= 0,36 (CH₂Cl₂).

UV-Visible : (Tableau 10).

UV-Visible (composé **10**) : (Tableau 10).

Fluorescence : (Tableau 11).

Fluorescence (composé **10**) : (Tableau 11).

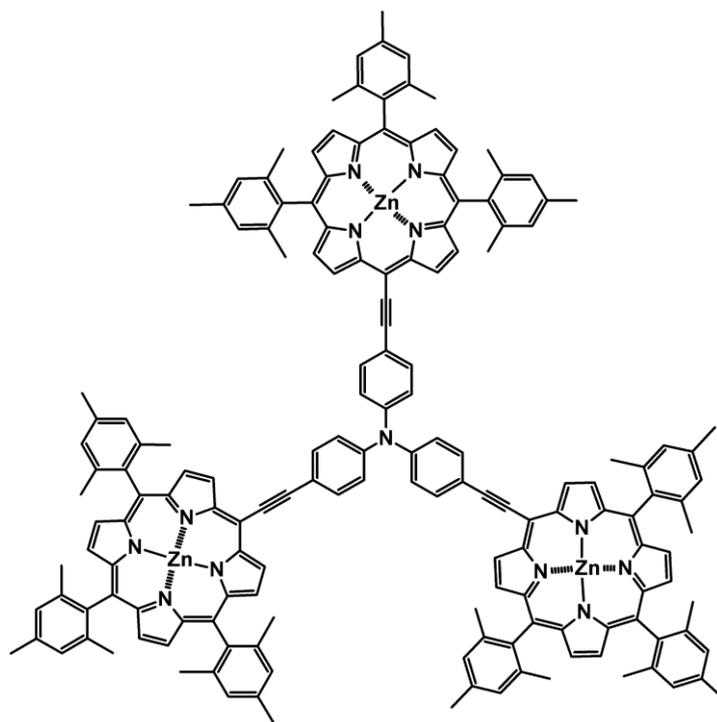
RMN ¹H : (Tableau 8).

RMN ¹H (composé **10**) : (Tableau 8).

SM (MALDI-TOF) : (Tableau 9).

SM (MALDI-TOF) (composé **10**) : (Tableau 9).

Trimère 11 :



Méthode A :

Dans un tube de Schlenk maintenu sous Ar, 1 éq de **6** (89 mg; 0,109 mmol) est dissous dans 12 mL de THF anhydre commercial, ensuite 1,5 éq de TBAF (1M. dans THF 5% eau, 165 μ l, 0,165 mmol) sont ajoutés au mélange goutte-à-goutte. Après 10 min, la réaction est stoppée par ajout d'un excès de CaCl₂ anhydre (3 g). Le brut est ensuite filtré sur fritté pour éliminer le chlorure de calcium, évaporé et transvasé dans un autre tube de Schlenk maintenu sous Ar. Il est utilisé dans la même heure dans le prochain couplage.

Au cours de cette réaction les réactifs sont préparés dans deux tubes de Schlenk :

1^{er} tube : 1 éq de tris(4-iodophénylamine) (15 mg; 0,024 mmol) et 0,6 éq de PdCl₂(PPh₃)₂ (10 mg; 0,014 mmol) sont dissous dans 5 mL de toluène anhydre.

2^{ème} tube: 4,5 éq de produit désilylé (0,109 mmol) et 0,4 éq de CuI (2 mg; 0,01 mmol) sont dissous dans 5 mL de toluène et 0,8 mL de TEA anhydre.

Après plusieurs gel/ dégel, le contenu du 1^{er} tube est transvasé sous courant d'argon dans le second à l'aide d'une canule métallique. Après 36 h de réaction sous Ar à reflux, Le solvant est évaporé. Le brut est repris dans de CH₂Cl₂, lavé avec l'eau (2 x 150 mL), séché sur MgSO₄ et purifié sur plaque préparative de silice (éluant : EP/ DCM : 5/ 5) pour obtenir le composé **11** sous la forme de cristaux verts avec un rendement de 17% (10 mg). Les

porphyrines **12**, **13** et **14** sont également obtenues au cours de cette purification sous la forme d'un solide vert avec des rendements respectifs de 40% (12 mg), 28% (13 mg) et 20% (16 mg).

Méthode B :

3,6 éq de **6** (24 mg; 0,03 mmol), 1 éq de la tris(4-iodophenyl)amine (5 mg; 0,008 mmol), 0,4 éq de PdCl₂(PPh₃)₂ (2 mg; 0,003 mmol), 1,5 éq de Ph₃As (4 mg; 0,012 mmol) et 0,8 mL de TBAF (1M. dans THF 5% eau) sont mis sous agitation à reflux pendant 6 h. La réaction est stoppée par ajout de 100 mL de CH₂Cl₂. Le brut est ensuite lavé avec l'eau (2 x 75 mL), séché sur MgSO₄, évaporé, puis purifié sur plaque préparative de silice (éluant : EP/ DCM : 6/ 4) pour obtenir le composé **11** avec un rendement de 81% (17 mg) sous la forme de cristaux verts.

CCM : R_f = 0,14 (CH₂Cl₂/ EP : 4/ 6).

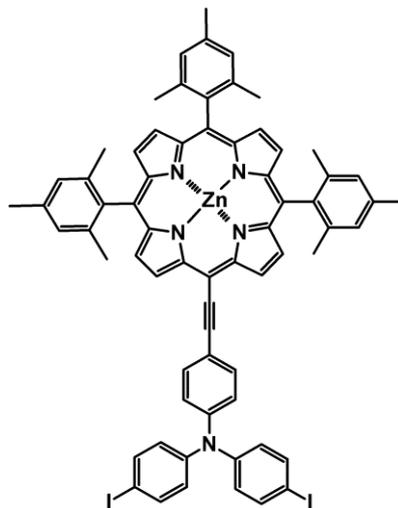
UV-Visible : (Tableau 15).

Fluorescence : (Tableau 16).

RMN ¹H : (Tableau 12).

SM (MALDI-TOF) : (Tableau 14).

Zn(II) 5-(4'-ethynyl-N,N-bis(4'-iodophenyl)aniline)-10,15,20-trimésitylporphyrine (12) :

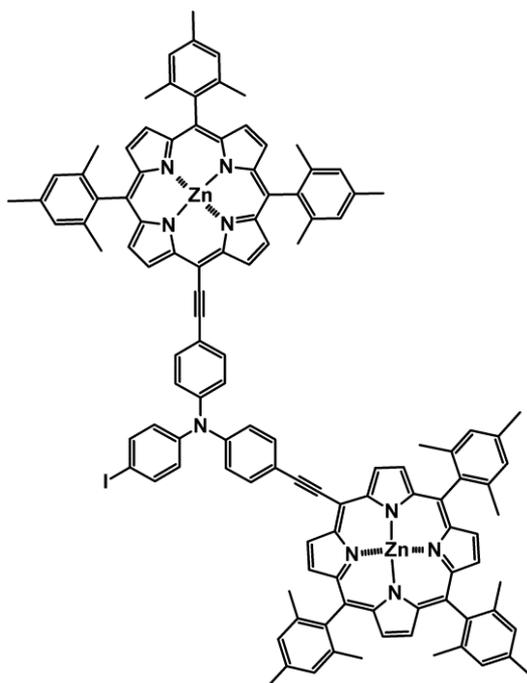


Ce composé est obtenu au cours de la synthèse de **11** selon la méthode A.

CCM : R_f = 0,71 (CH₂Cl₂/ EP : 4/ 6).

RMN ¹H : (Tableau 12).

Dimère 13 :

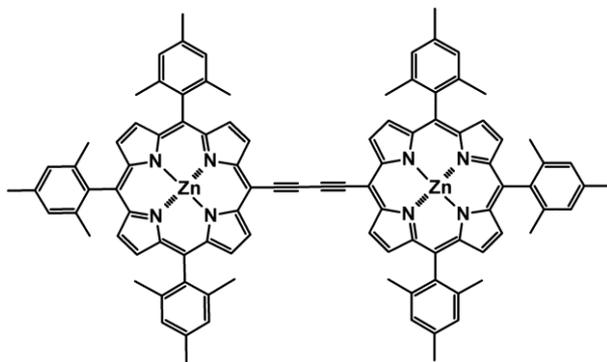


Ce composé est obtenu au cours de la synthèse de **11** selon la méthode A.

CCM : Rf = 0,23 (CH₂Cl₂/ EP : 4/ 6)

RMN ¹H : (Tableau 12).

Zinc (II) complex of 1,4-bis(5,10,15-trimesitylporphyrine-20yl)-buta-1,3-diyne (14) :



Ce composé est obtenu au cours de la synthèse de **11** selon la méthode A.

CCM : R_f = 0,59 (CH₂Cl₂/ EP : 5/ 5).

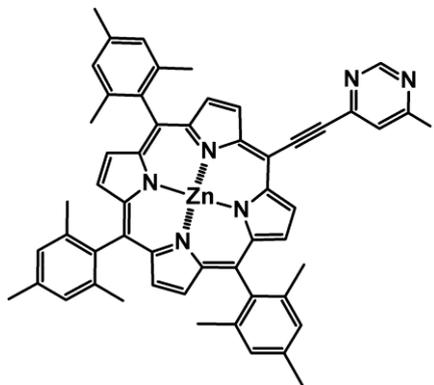
UV-Visible : (Tableau 15).

Fluorescence : (Tableau 16).

RMN ¹H : (Tableau 13).

SM (MALDI-TOF) : (Tableau 14).

[5-ethynyl-(10,15,20-trimésityl)porphyrinato Zn(II)]-6'-(iodo)pyrimidine (15zn) :



Dans un tube de Schlenk maintenu sous Ar, 1 éq de la porphyrine silylée **6** (112 mg; 0,13 mmol) est dissous dans 10 mL de THF anhydre et 1,5 éq de TBAF (1 M. dans THF 5% eau, 275 μ L, 0,195 mmol). Après 15 min la réaction est stoppée par ajout d'un excès de CaCl₂ anhydre (3 g). Le brut est ensuite filtré sur fritté afin d'éliminer le chlorure de calcium, évaporé et transvasé dans un autre tube de Schlenk maintenu sous Ar. Le produit désilylé ainsi obtenu est utilisé dans la même heure dans le prochain couplage.

Au cours de cette réaction les réactifs sont préparés dans deux tubes de Schlenk :

1^{er} tube : 1,8 éq de 4,6-diiodopyrimidine (80 mg; 0,24 mmol) et 0,13 éq de PdCl₂(PPh₃)₂ (12 mg; 0,017 mmol) sont dissous dans 5 mL de toluène anhydre.

2^{ème} tube : 1 éq de la porphyrine désilylée (0,13 mmol) et 0,075 éq de CuI (2 mg; 0,01 mmol) sont dissous dans 5 mL de toluène et 1 mL de TEA anhydre.

Après dégazement de deux solutions par gel/ dégel, le contenu du 1^{er} tube est transvasé sous courant d'argon dans le second à l'aide d'une canule métallique. Après 23 h de réaction sous Ar à reflux, le solvant est évaporé. Le brut est repris par 25 mL de CH₂Cl₂, lavé avec de l'eau (2 x 150mL), séché sur MgSO₄ et évaporé. Le produit obtenu est purifié par chromato-flash (éluant : gradient EP/ DCM : 3/ 7 allant jusqu'à : EP/ DCM 0/ 10) pour obtenir le composé **15zn** sous la forme d'un solide vert avec un rendement de 36% (45 mg). La porphyrine **16zn** est également obtenue au cours de cette même purification sous la forme d'un solide vert avec un rendement de 24% (25 mg).

CCM : R_f = 0,21 (CHCl₃).

UV-Visible : (Tableau 10).

UV-Visible (composé **15**) : (Tableau 10).

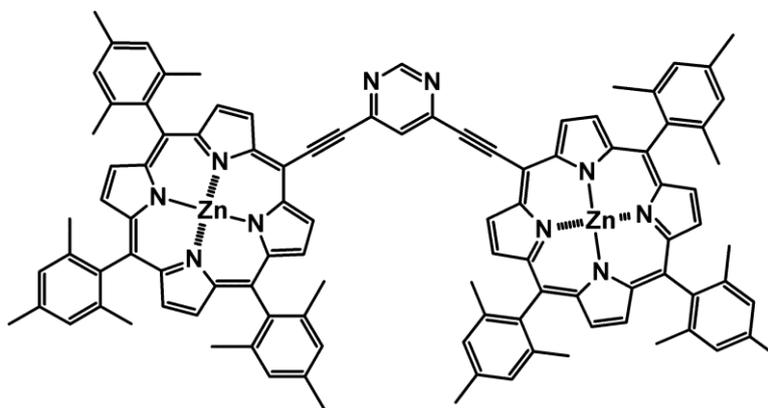
RMN ¹H : (Tableau 8).

RMN ¹H (composé **15**) : (Tableau 8).

SM (MALDI-TOF) : (Tableau 9).

SM (MALDI-TOF) (composé **15**) : (Tableau 9).

Bis[5-ethynyl-(10,15,20-trimésityl)porphyrinato Zn(II)]-4',6'-pyrimidine (16zn) :



Ce composé est obtenu au cours de la synthèse du composé **15zn** décrite précédemment.

CCM : R_f = 0,12 (CHCl₃).

UV-Visible : (Tableau 10).

UV-Visible (composé **16**) : (Tableau 10).

Fluorescence : (Tableau 11).

Fluorescence (composé **16**) : (Tableau 11).

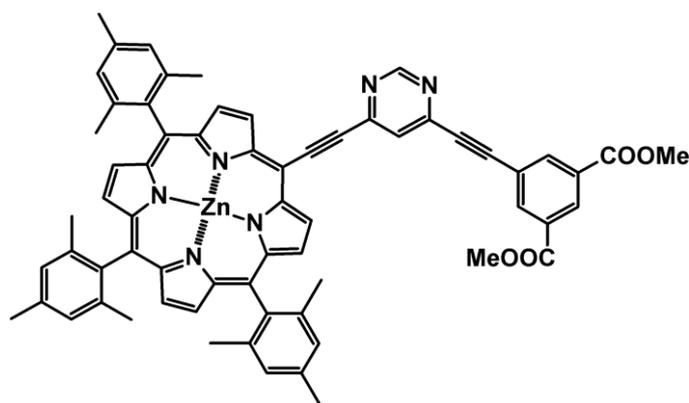
RMN ¹H : (Tableau 8).

RMN ¹H (composé **16**) : (Tableau 8).

SM (MALDI-TOF) : (Tableau 9).

SM (MALDI-TOF) (composé **16**) : (Tableau 9).

Porphyrine 17zn :



Dans un tube de Schlenk maintenu sous Ar, 1 éq de **8** (36 mg; 0,12 mmol) est dissous dans 5 mL de THF anhydre et 1,1 éq de TBAF (1M. dans THF 5% eau, 132 μ L, 0,132 mmol). Après 15 min, la réaction est stoppée par ajout d'un excès de CaCl_2 anhydre (3 g). Le brut est ensuite filtré sur fritté afin d'éliminer le chlorure de calcium, évaporé et transvasé dans un autre tube de Schlenk maintenu sous Ar. Le produit désilylé ainsi obtenu est utilisé dans la même heure dans le prochain couplage.

Au cours de cette réaction les réactifs sont mis en solution dans deux tubes de Schlenk :

1^{er} tube : 1 éq de **15zn** (60 mg; 0,064 mmol) et 0,18 éq de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (9 mg; 0,012 mmol) sont dissous dans 2 mL de toluène anhydre.

2^{ème} tube : 1,9 éq de produit désilylé (0,12 mmol) et 0,13 éq de CuI (1,6 mg; 0,008 mmol) sont dissous dans 1 mL de toluène et 0,3 mL de TEA anhydre.

Après plusieurs gel/ dégel, le contenu du 1^{er} tube est transvasé sous courant d'argon dans le second à l'aide d'une canule métallique. Après 25 h de réaction sous Ar et à reflux, le solvant est évaporé. Le brut est repris par de CH_2Cl_2 , lavé avec l'eau (2 x 150mL), séché sur MgSO_4 et purifié sur plaque préparative de silice (éluant : CHCl_3 / toluène : 7/ 3) pour obtenir le composé **17zn** sous la forme d'un solide vert avec un rendement de 12% (8 mg).

CCM : $R_f = 0,14$ (CHCl_3 / toluène : 7/ 3).

UV-Visible : (Tableau 10).

UV-Visible (composé **17**) : (Tableau 10).

Fluorescence : (Tableau 11).

Fluorescence (composé **17**) : (Tableau 11).

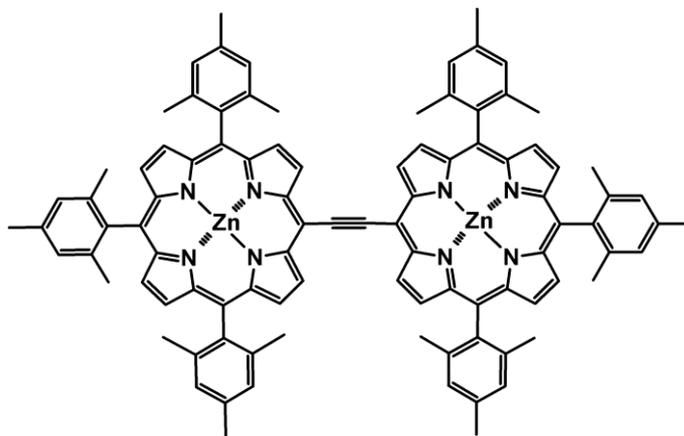
RMN ^1H : (Tableau 8).

RMN ^1H (composé **17**) : (Tableau 8).

SM (MALDI-TOF) : (Tableau 9).

SM (MALDI-TOF) (composé **17**) : (Tableau 9).

Zinc (II) complex of 1,2-bis(5,10,15-trimesitylporphyrine-20yl)ethyne (18) :



Méthode A :

Dans un tube de Schlenk maintenu sous Ar, 1 éq de **6** (60 mg; 0,072 mmol) est dissous dans 12 mL de THF anhydre commercial, ensuite 1,4 éq de TBAF (1M. dans THF 5% eau, 100 μ l, 0,1 mmol) sont ajoutés au mélange goutte-à-goutte. Après 10 min, la réaction est stoppée par ajout d'un excès de CaCl₂ anhydre (3 g). Le brut est ensuite filtré sur fritté pour éliminer le chlorure de calcium, évaporé et transvasé dans un autre tube de Schlenk maintenu sous Ar. Le composé déprotégé est utilisé dans la même heure dans le prochain couplage.

Au cours de cette réaction les réactifs sont préparés dans deux tubes de Schlenk :

1^{er} tube : 1 éq de porphyrine **5** (41 mg; 0,049 mmol) et 0,2 éq de PdCl₂(PPh₃)₂ (7 mg; 0,009 mmol) sont dissous dans 5 mL de toluène anhydre.

2^{ème} tube: 1,4 éq de produit désilylé (0,072 mmol) et 0,1 éq de CuI (1 mg; 0,005 mmol) sont dissous dans 5 mL de toluène et 1 mL de TEA anhydre.

Après plusieurs gel/ dégel, le contenu du 1^{er} tube est transvasé sous courant d'argon dans le second à l'aide d'une canule métallique. Après 18 h de réaction sous Ar à reflux le solvant est évaporé. Le brut est lavé avec l'eau (2 x 150mL), séché sur MgSO₄ et purifié sur plaque préparative de silice (éluant : EP/ DCM : 6/ 4) pour obtenir le composé **18** sous la forme de cristaux verts avec un rendement de 26% (27 mg).

Méthode B :

1,2 éq de **6** (20 mg; 0,024 mmol), 1 éq de **5** (17 mg; 0,02 mmol), 0,14 éq de PdCl₂(PPh₃)₂ (2 mg; 0,003 mmol), 0,6 éq de Ph₃As (3,5 mg; 0,011 mmol) et 2 mL de TBAF (1M. dans THF 5% eau) sont mis sous agitation à reflux pendant 4 h. La réaction est stoppée par ajout de 100mL de CH₂Cl₂, le brut est lavé avec l'eau (2 x 75mL), séché sur MgSO₄ et purifié sur plaque préparative de silice (éluant : EP/ DCM : 6/ 4) pour obtenir le composé **18** avec un rendement de 57% (17mg).

CCM : R_f = 0,62 (CH₂Cl₂/ EP : 5/ 5).

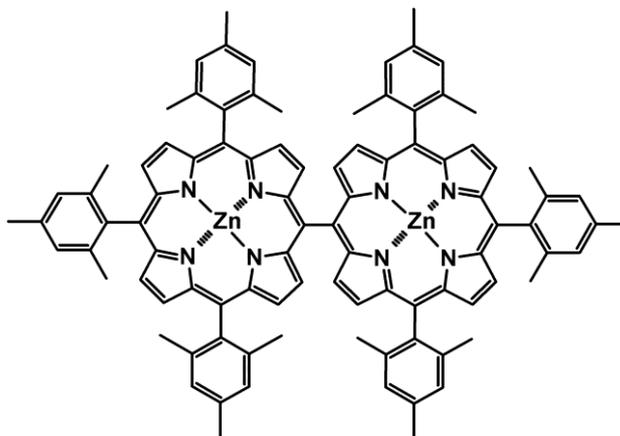
UV-Visible : (Tableau 15).

Fluorescence : (Tableau 16).

RMN ¹H : (Tableau 13).

SM (MALDI-TOF) : (Tableau 14).

Zinc (II) dimer 3, 5,10,15-Trimesitylporphyrine (19) :



Dans un bicol, 1 éq de **3zn** (53 mg; 0,073 mmol), 0,6 éq de diiode (11 mg, 0,043) 0,7 éq de bis(trifluoroacetoxy)iodobenzene (22 mg; 0,051 mmol) sont dissous dans 11 mL de CHCl₃ distillé. Après 5min d'agitation à température ambiante, la réaction est stoppée par ajout de CH₂Cl₂ (100 mL). Le brut est neutralisé à l'aide d'une solution saturée de Na₂S₂O₃ (2 x 100mL), lavé avec H₂O (2 x 150mL) et séché sur MgSO₄ puis évaporé. Il est ensuite purifié par chromato-flash (Eluant : CH₂Cl₂/ EP : 3/ 7) pour obtenir le composé **19** avec un rendement de 75% (39 mg).

CCM : R_f = 0,20 (CH₂Cl₂/ EP : 3/ 7).

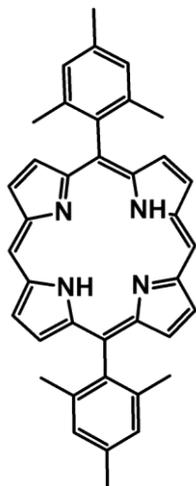
UV-Visible : (Tableau 15).

Fluorescence : (Tableau 16).

RMN ¹H : (Tableau 13).

SM (MALDI-TOF) : (Tableau 14).

10,20-dimésitylporphyrine (21) :



Ce composé est obtenu au cours de la synthèse du composé **3**.

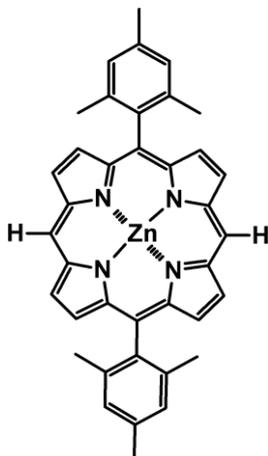
CCM : Rf = 0,27 (CH₂Cl₂/ EP : 3/ 7).

UV-Visible : (Tableau 19).

RMN ¹H : (Tableau 17).

SM (MALDI-TOF) : (Tableau 18).

Zn (II) 5,15-dimésitylporphyrine (22) :



Dans un bicol de 25mL, 1éq de porphyrine **21** (100 mg; 0,18 mmol) et 5 éq de Zn(AcO)₂ (163 mg; 0,9 mmol) sont dissous dans 10 mL de CHCl₃ et 2mL de MeOH. Après 15 h d'agitation à température ambiante, la réaction est stoppée par évaporation du solvant. Le brut est repris par 25 mL de CH₂Cl₂, lavé avec l'eau (2 x150mL), séché sur MgSO₄ puis évaporé pour obtenir le composé **22** sous la forme d'un solide rose avec un rendement quantitatif (107 mg).

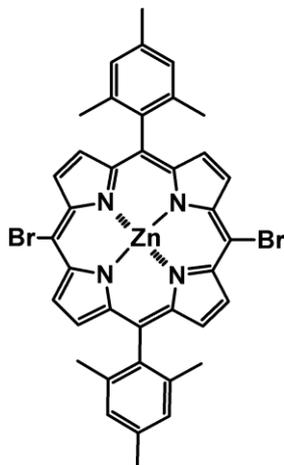
CCM : R_f = 0,26 (CH₂Cl₂/ EP : 3/ 7).

UV-Visible : (Tableau 19).

RMN ¹H : (Tableau 17).

SM (MALDI-TOF) : (Tableau 18).

Zn(II) 5,15-dibromo-10,20-dimésitylporphyrine (23) :



Dans un bicol de 50mL, 1 éq de **22** (100 mg; 0,16 mmol) et 2 éq de NBS (58 mg; 0,32 mmol) sont mis en présence d'une solution de CHCl₃/ pyridine anhydre (23 mL/ 20 µl). Après 15 min d'agitation sous Ar à 0°C, la réaction est stoppée par ajout d'un excès d'acétone (5 mL). Le solvant est ensuite évaporé et le brut est purifié par chromato-flash (éluant : EP/ CHCl₃ : 7/ 3). Le composé **23** est obtenu sous la forme d'une poudre mauve avec un rendement de 78% (95 mg).

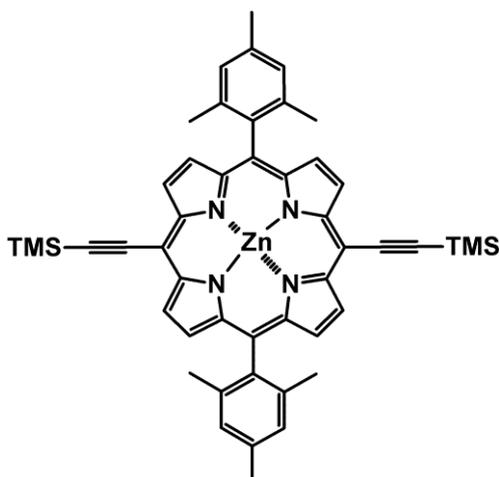
CCM : R_f = 0,25 (CH₂Cl₂/ EP : 3/ 7).

UV-Visible : (Tableau 19).

RMN ¹H : (Tableau 17).

SM (MALDI-TOF) : (Tableau 18).

(5,15-triméthylsilyléthynyl -10,20- trimésitylporphyrinato) zinc(II) (24) :



Au cours de cette réaction les réactifs sont mis en solution dans deux tubes de Schlenk :

1^{er} tube contient : 1 éq **23** (220 mg; 0,27 mmol) et 0,2 éq de PdCl₂(PPh₃)₂ (39 mg; 0,05 mmol) sont dissous dans 8 mL de toluène anhydre.

2^{ème} tube contient : 10 éq de TMSA (360 µl; 2,7 mmol) et 0,12 éq de CuI (6 mg; 0,03 mmol) sont dissous dans 5 mL de toluène et 1,4 mL de TEA anhydre.

Après dégazage des solutions par gel/ dégel, le contenu du 1^{er} tube est transvasé sous courant d'argon dans le second à l'aide d'une canule métallique. Après 5 h de réaction sous Ar à 40-50°C, le solvant est évaporé. Le brut est repris par 50 mL de CH₂Cl₂, lavé avec de l'eau (2 x 150 mL), séché sur MgSO₄ et évaporé. Le produit obtenu est purifié par chromato-flash (éluant : EP/ DCM : 7/ 3) pour obtenir le composé **24** sous la forme d'un solide vert avec un rendement de 60% (130 mg).

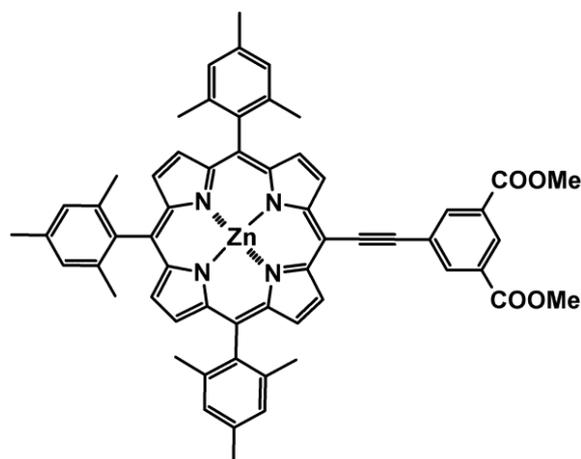
CCM : R_f = 0,35 (CH₂Cl₂/ EP : 5/ 5).

UV-Visible : (Tableau 19).

RMN ¹H : (Tableau 17).

SM (MALDI-TOF) : (Tableau 18).

Zn(II)-5-[2-(3,5-Bis(methoxycarbonyl)phenyl)ethynyl]-10,15,20-trimésitylporphyrine (25) :



Dans un tube de Schenk, 0,1 éq de $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3)_2$ (9 mg; 0,0127 mmol), 0,2 éq de AsPh_3 (7,8 mg; 0,025 mmol) et 1 mL de TBAF (1 M. dans THF 5% H_2O ; 1 mmol) sont mis sous agitation pendant 5 min. 5 éq de diméthyl 5-bromoisophthalate **7** (174 mg; 0,637 mmol) et 1 éq de porphyrine **6** (105 mg; 0,127 mmol) dans 1 mL de THF sont ajoutés à la solution. Au bout de 30 min, la réaction est arrêtée, le brut est purifié par chromato-flash (éluant : EP/DCM : 50/ 50 jusqu'à 0/ 100). La porphyrine **25** est obtenue sous la forme d'une poudre verte avec un rendement de 94% (112 mg).

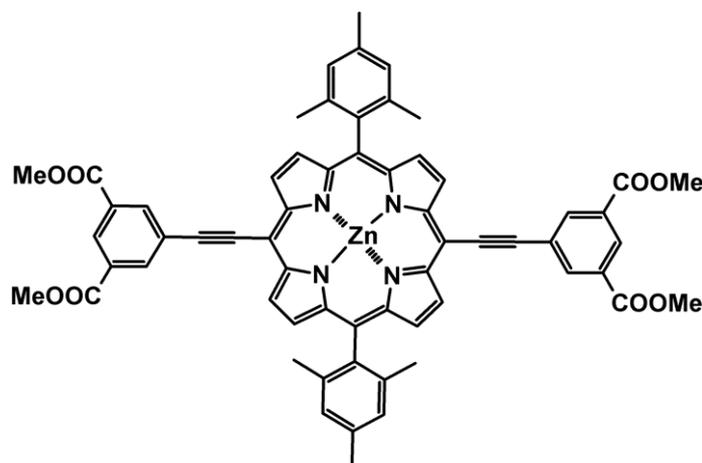
CCM : $R_f = 0,45$ (DCM).

UV-Visible : (Tableau 22).

RMN ^1H : (Tableau 20).

SM (MALDI-TOF) : (Tableau 21).

Zn(II)-5,15-bis[2-(3,5-Bis(methoxycarbonyl)phenyl)ethynyl]-10,20-dimésitylporphyrine
(26) :



Dans un tube de Schenk, 0,1 éq de $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3)_2$ (8,7 mg; 0,0125 mmol), 0,2 éq de AsPh_3 (7,6 mg; 0,025 mmol) et 1 mL de TBAF (1 M. dans THF 5% H_2O ; 1 mmol) sont mis sous agitation pendant 5 min. 10 éq de diméthyl 5-bromoisophthalate **7** (341 mg; 1,25 mmol) et 1 éq de porphyrine **24** (100 mg; 0,125 mmol) dans 1 mL de THF sont ajoutés à la solution. La réaction est suivie par CCM jusqu'à disparition de la porphyrine de départ et de la porphyrine intermédiaire. Après 50 min, la réaction est stoppée par ajout 25 mL de DCM et le brut est fixé sur florisil. Il est purifié par combi-flash (éluant : DCM/ THF : 100/ 0 jusqu'à 95/ 5) pour obtenir la porphyrine **26** sous la forme d'une poudre verte avec un rendement de 84% (109 mg).

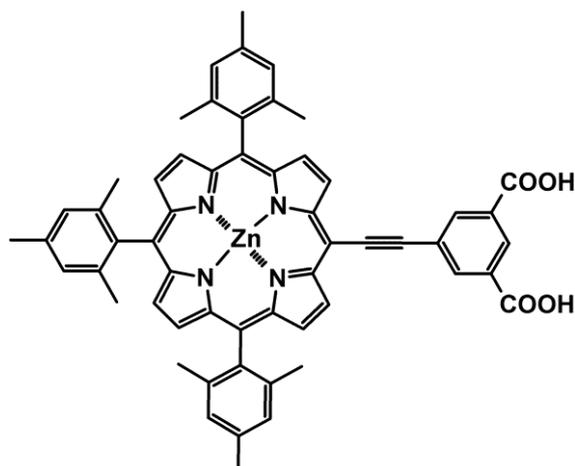
CCM : $R_f = 0,15$ (DCM).

UV-Visible : (Tableau 22).

RMN ^1H : (Tableau 20).

SM (MALDI-TOF) : (Tableau 21).

Zn(II)-5-[2-(3,5-Dicarboxyphenyl)ethynyl]-10,15,20-trimésitylporphyrine (27) :



Dans un bicol de 25mL, 100 mg de porphyrine **25** (1 éq, 0,105 mmol) sont dissous dans un mélange de THF/ MeOH/ H₂O (6 mL/ 6 mL/ 1,2 mL). Un excès de NaOH (40 éq, 20 éq par COOMe, 168 mg; 4,2 mmol) est ensuite ajouté et le milieu réactionnel est mis sous agitation à reflux sous N₂. Après deux heures de réaction, la solution est refroidie jusqu'à température ambiante et transvasée dans un bécher de 250 mL. 50mL de CHCl₃, 100 mL de H₂O et 3,5 mL de H₃PO₄ aqueux sont ensuite ajoutés à la solution sous agitation (on remarque le passage des porphyrines de la phase aqueuse à la phase organique). La phase organique est récupérée et lavée à l'eau légèrement acidifiée (100 mL d'H₂O + 4 gouttes de H₃PO₄ 2 M.). Après évaporation du solvant, le brut dissout dans 25 mL de CHCl₃ est lavé par un mélange d'H₂O/ acétone (100 mL : 95/ 5), séché sur MgSO₄, filtré et évaporé. La porphyrine **27** est obtenue avec un rendement de 95% (92 mg).

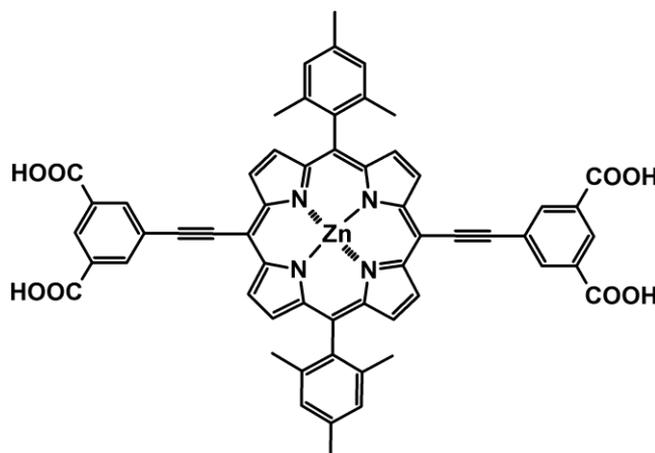
CCM : Rf = 0,24 (CHCl₃/ MeOH : 8/ 2 + TEA).

UV-Visible : (Tableau 22).

RMN ¹H : (Tableau 20).

SM (MALDI-TOF) : (Tableau 21).

Zn(II)-5,15-bis[2-(3,5-Dicarboxyphenyl)ethynyl]-10,20-dimésitylporphyrine (28) :



Dans un bicol de 50mL, 105 mg de porphyrine **26** (1 éq, 0,1 mmol) sont dissous dans un mélange de THF/ MeOH/ H₂O (12 mL/ 12 mL/ 2,4 mL). Un excès de NaOH (80 éq, 20 éq par COOMe, 322 mg; 8,06 mmol) est ensuite ajouté et la solution est mise sous agitation à reflux sous N₂. Après trois heures de réaction, une CCM (éluant : CHCl₃) a indiqué la disparition de la porphyrine de départ. La solution est alors refroidie jusqu'à température ambiante et transvasée dans un bécher 250 mL. 50mL de DCM, 100 mL de H₂O et 7 mL de H₃PO₄ aqueux sont ajoutés à la solution sous agitation (on remarque le passage des porphyrines de la phase aqueuse à la phase organique). La phase organique est récupérée, lavée à l'eau légèrement acidifiée (100 mL d'H₂O + 4 gouttes de H₃PO₄ 2 M.) et versée dans un ballon 250 mL. 50 mL d'acétone sont ajoutés à la phase organique, le volume est réduit à l'aide de l'évaporateur rotatif jusqu'à ± 20 mL. Une seconde quantité d'acétone (50 mL) est ajoutée au mélange, le volume est réduit une seconde fois à l'aide de l'évaporateur rotatif jusqu'à ± 15 mL afin d'éliminer la totalité de DCM qui se trouve dans la solution. 100 mL d'H₂O sont alors ajoutés au ballon, le mélange est laissé à 4°C pendant 16 h. La porphyrine sous la forme de cristaux bleus est filtrée à l'aide d'un fritté n°3, solubilisées par 50 mL de THF et évaporées. Le composé **28** est obtenu avec un rendement de 90% (89 mg)

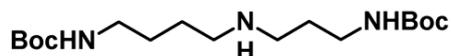
CCM : R_f = 0,12 (CHCl₃/ MeOH : 8/ 2 + TEA).

UV-Visible : (Tableau 22).

RMN ¹H : (Tableau 20).

SM (MALDI-TOF) : (Tableau 21).

N¹,N⁸-bis-tert-butoxycarbonylspermidine (29) :



Dans un bicol de 100 mL placé dans un bain de glace, sous atmosphère d'argon et sous agitation, 2 mL de spermidine (12,7 mmol, 1 éq) sont mélangés à 30 mL de THF anhydre en présence de 5,33 mL de TEA (38,1 mmol, 3 éq). On introduit ensuite, goutte à goutte, 6,27 g de Boc-ON (25,5 mmol, 2 éq), en solution dans 20 mL de THF anhydre, au mélange et la réaction est suivie par CCM (AcOEt/ acétone/ H₂O/ CH₃COOH : 5/ 3/ 1/ 1). Après 18 heures de réaction, le THF est évaporé. Le brut est solubilisé dans 80 mL de dichlorométhane et la phase organique est traitée avec 100 mL d'une solution de soude aqueuse à 1% puis lavée à l'eau (3x150 mL), séchée sur MgSO₄, filtrée puis évaporée. Le mélange obtenu est purifié par précipitation dans l'éther de pétrole pour obtenir le composé **29** sous la forme d'une huile jaune qui se recristallise avec le temps avec un rendement de 67% (2,93 g).

CCM : R_f = 0,56 (AcOEt/ acétone/ eau/ CH₃COOH : 5/ 3/ 1/ 1).

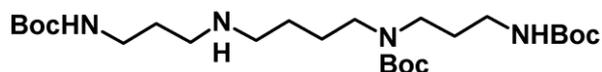
T° de fusion : 80°C (T_f = 79-80°C).¹⁶⁹

IR v(cm-1) (KBr) : 3373 (NH_{secondaire}), 2977 (N-H_{amide}), 2929 (C_{sp3}-H), 1685 (CO), 1165 (CN).

RMN ¹H (400,13 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ en ppm : 5,26 (s, 1H, NHBoc); 4,90 (s, 1H, NHBoc); 3,19 (q., J = 6,0 Hz, 2H, H_γ); 3,12 (q., J = 5,9 Hz, 2H, H_δ); 2,65 (t, J = 6,6 Hz, 2H, H_α); 2,60 (t, J = 6,6 Hz, 2H, H_α); 1,65 (quint, J = 6,6 Hz, 2H, H_β); 1,52 (quint, J = 6,5 Hz, 2H, H_γ); 1,50 (quint, J = 6,5 Hz, 2H, H_β); 1,44 (s, 18H, CH₃-Boc).

¹⁶⁹ S. Nagarajan, B. Ganem ; *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 5735-5737.

*N*¹,*N*⁸,*N*¹²-tris-*tert*-butoxycarbonylspermine (30) :



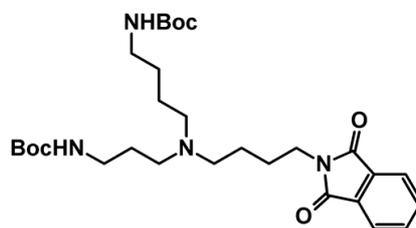
Ce composé est synthétisé selon la méthode décrite pour le produit **25** à partir de 3 g de spermine (14,8 mmol, 1 éq) dans 50 mL de THF anhydre en présence de 8,30 mL de TEA (59,3 mmol, 4 éq) et de 10,95 g de Boc-ON en solution dans 40 mL de THF anhydre (44,5 mmol, 3 éq). On obtient, après 18 heures de réaction, le composé **30** sous la forme d'une huile avec un rendement de 62% (4,64 g).

CCM : R_f = 0,58 (AcOEt/ acétone/ eau/ CH₃COOH : 5/ 3/ 1/ 1).

IR v(cm-1) (KBr) : 3373 (NH_{secondaire}), 2977 (N-H_{amide}), 2929 (C_{sp3}-H), 1685 (CO), 1165 (CN).

RMN ¹H (400,13 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ en ppm : 5,31 (s, 1H, NHBoc); 5,11 (s, 1H, NHBoc); 3,24 (m, 2H, H_{α''}); 3,20 (m, 2H, H_{γ''}); 3,14 (m, 2H, H_δ); 3,10 (m, 2H, H_{γ'}); 2,66 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H, H_{α'}); 2,60 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H, H_α); 1,65 (m, 4H, H_{β'} et H_{β''}); 1,55 (m, 2H, H_β et H_β); 1,46 (m, 2H, H_β ou H_γ); 1,44 (s, 27H, CH₃-Boc).

N⁴-(4-phthalimidobutyl)-N¹,N⁸-bis-tert-butoxycarbonylspermidine (31) :



A température ambiante et sous agitation, dans un ballon de 50 mL,

1,1 g de **29** (3,2 mmol, 1 éq) sont dissous dans 24 mL de CH₃CN en présence de 1,14 g *N*-(4-bromobutyl) phthalimide (4,0 mmol, 1,25 éq) et de 2,24 g de K₂CO₃ (16,1 mmol, 5 éq). Le mélange est porté à reflux (86°C) et la réaction est suivie par CCM (CHCl₃/ MeOH : 94/ 6). Après 18 heures de réaction, l'acétonitrile est évaporé puis le produit est solubilisé dans 60 mL de CH₂Cl₂. La phase organique est lavée avec 100 mL d'une solution saturée de NaHCO₃ puis à l'eau (2x100 mL), séchée sur MgSO₄, filtrée puis évaporée. Le mélange obtenu est purifié par chromato-flash (EP/ CHCl₃ : 5/ 5 jusqu'à EP/ DCM : 0/ 10). Le composé **30** est obtenu sous la forme d'huile couleur avec un rendement de 90% (1,59 g).

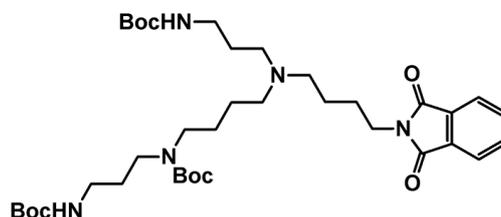
CCM : R_f = 0,46 (CHCl₃/ MeOH : 94/ 6).

IR ν (cm⁻¹) (KBr) : 3354 (NH_{secondaire}), 2975 (NH_{amide}), 2932 (C_{sp3}-H), 1772 (CO), 1713 (CO), 1170 (CN).

SM Haute Résolution: masse calculée 547,3496; masse trouvée 547,3496 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400,13 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ en ppm : 7,84 (dd, *J* = 3,1 et *J* = 5,1, 2H, H_{3,5} Ar); 7,71 (dd, *J* = 3,1 et *J* = 5,1, 2H, H_{2,4} Ar); 5,34 (s, 1H, NHBoc); 4,91 (s, 1H, NHBoc); 3,70 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, H_d); 3,14 (m, 4H, H _{γ} et H _{δ}); 2,44 (m, 6H, H _{α} , H _{α'} et H_a); 1,71 (quint, *J* = 7,2 Hz, 2H, H_c); 1,63 (quint, *J* = 7,2 Hz, 2H, H_b); 1,48 (m, 6H, H _{β} , H _{γ} et H _{β'}); 1,44 (s, 18H, CH₃-Boc).

N^4 -(4-phthalimidobutyl)- N^1,N^8,N^{12} -tris-*tert*-butoxycarbonylspermine (32) :



Les mêmes méthodes de synthèse que pour le produit **31** sont utilisées pour cette réaction en partant de 1.09 g de **30**, Le composé **32** après purification sur chromato-flash (EP/ DCM : 5/ 5 jusqu'à DCM/ EtOH : 5/ 5) est obtenu finalement sous la forme d'huile avec 91% de rendement (1,40 g).

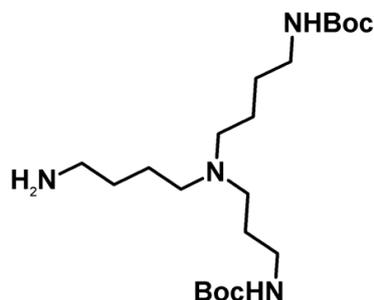
CCM : Rf = 0,48 (CHCl₃/ MeOH : 93/ 7).

IR v(cm-1) (KBr) : 3356 (NH_{secondaire}), 2974 (NH_{amide}), 2935 (C_{sp3}-H), 1771 (CO), 1711 (CO), 1171 (CN).

SM Haute Résolution: masse calculée 704,4598; masse trouvée 704,4592 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400,13 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ en ppm : 7,84 (dd, $J = 3,1$ et $J = 5,4$, 2H, H_{3,5} Ar); 7,71 (dd, $J = 3,1$ et $J = 5,4$, 2H, H_{2,4} Ar); 5,40 (s, 1H, NHBoc); 4,91 (s, 1H, NHBoc); 3,70 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, H_d); 3,24 (m, 2H, H_{α''}); 3,15 (m, 2H, H_{γ''}); 3,12 (m, 2H, H_{γ'}); 3,10 (m, 2H, H_δ); 2,39 (m, 6H, H_α, H_{α'} et H_a); 1,68 (m, 4H, H_β et H_c); 1,59 (m, 2H, H_{β''}); 1,48 (m, 6H, H_β, H_γ et H_{β'}); 1,44 (s, 27H, CH₃-Boc).

N⁴-(4-aminobutyl)-N¹,N⁸-bis-tert-butoxycarbonylspermidine (33) :



Dans un ballon de 100 mL, surmonté d'un réfrigérant et d'une garde à CaCl₂, 3,87 g de **31** (7,1 mmol, 1 éq) sont dissous dans 40 mL d'une solution THF/ EtOH (8/ 2) en présence de 17,2 mL d'hydrazine monohydrate (0,35 mol, 50 éq). La réaction est laissée 5 heures à 90°C puis 18 heures à 50°C et est suivie par CCM (MeOH + 5% TEA). Après 24 heures de réaction, le solvant est évaporé et le produit est solubilisé dans 100 mL de dichlorométhane. La phase organique est traitée avec 150 mL d'une solution de NaOH aqueuse à 2%, lavée à l'eau (3x100 mL), séchée sur MgSO₄. Après évaporation, le produit **33** est obtenu sous la forme d'une huile avec un rendement de 83% (2,46 g).

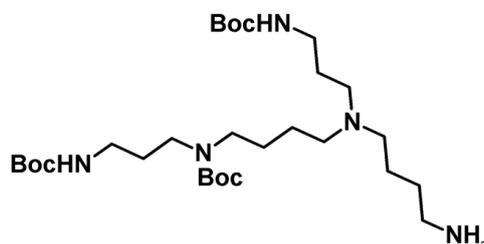
CCM : R_f = 0,42 (MeOH + 5% TEA).

IR v(cm-1) (KBr) : 3347 (NH), 2974 (NH_{amide}), 2933 (C_{sp3}-H), 1693 (CO), 1173 (CN).

SM Haute Résolution: masse calculée 417,3441; masse trouvée 417,3440 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400,13 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ en ppm : 5,53 (s, 1H, NHBoc); 4,87 (s, 1H, NHBoc); 3,16 (m, 2H, H_γ); 3,12 (m, 2H, H_δ); 2,70 (t, J = 6,4 Hz, 2H, H_d); 2,44 (t, J = 6,5 Hz, 2H, H_α); 2,38 (m, 4H, H_α et H_a); 1,60 (quint, J = 6,5 Hz 2H, H_β); 1,47 (m, 8H, H_β, H_γ, H_b et H_c); 1,44 (s, 18H, CH₃-Boc).

***N*⁴-(4-aminobutyl)-*N*¹,*N*⁸,*N*¹²-tris-*tert*-butoxycarbonylspermine (34) :**



On utilise les mêmes conditions opératoires que pour le produit **33**, en partant de 3,5 g de **32**, on isole le produit **34** sous la forme d'une huile avec un rendement de 82% (2,3 g).

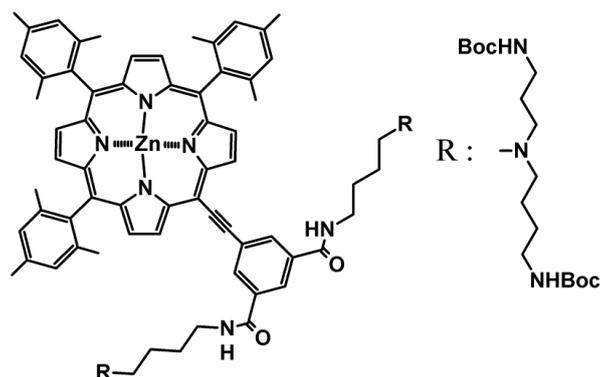
CCM : R_f = 0,42 (MeOH + 5% TEA).

IR v(cm-1) (KBr) : 3353 (NH), 2974 (NH_{amide}), 2932 (C_{sp3}-H), 1693 (CO), 1172 (CN).

SM Haute Résolution: masse calculée 574,4544; masse trouvée 574,4544 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400,13 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ en ppm : 5,32 (s, 1H, NHBoc); 4,83 (s, 1H, NHBoc); 3,24 (m, 2H, H_{α''}); 3,16 (m, 2H, H_{γ''}); 3,14 (m, 2H, H_{γ'}); 3,10 (m, 2H, H_δ); 2,70 (t, J = 6,4 Hz, 2H, H_δ); 2,44 (m, 2H, H_{α'}); 2,38 (m, 4H, H_α et H_a); 1,65 (m, 2H, H_{β''}); 1,60 (quint, J = 6,4, 2H, H_{β'}); 1,50 (m, 4H, H_b et H_c); 1,44 (s, 27H, CH₃-Boc); 1,39 (m, 4H, H_β et H_γ).

Composé 35 :



Dans un bicol de 25 mL, sous argon et à température ambiante, 45 mg de la porphyrine de départ **27** (0,049 mmol, 1 éq) sont dissous dans 5 mL de THF anhydre en présence de 46 mg de *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (0,216 mmol, 4,4 éq), 52 mg de NHS (0,45 mmol, 9,2 éq) et 50 μ L de DIPEA (0,285 mmol, 5,8 éq). Après 27 h de réaction, on introduit 160 mg de **33** (0,384 mmol, 7,8 éq) en solution dans 5 mL de THF anhydre et la réaction est suivie par CCM ($\text{CHCl}_3/\text{EtOH} : 7/3 + 2\% \text{Et}_3\text{N}$). Après 26 heures de réaction, le THF est évaporé sous pression réduite et le produit est solubilisé dans 80 mL de chloroforme. La phase organique est lavée à l'eau (2 x 100 mL), séchée sur MgSO_4 et filtrée. Après évaporation, la dicyclohexylurée formée lors de la réaction est précipitée par addition d'acétate d'éthyle puis filtrée. Le mélange obtenu est ensuite purifié par chromatographie sur plaques préparatives ($\text{CHCl}_3/\text{EtOH} : 7/3 + 2\% \text{Et}_3\text{N}$). Le composé **35** est obtenu avec 30% de rendement (25 mg) sous la forme d'une poudre verte.

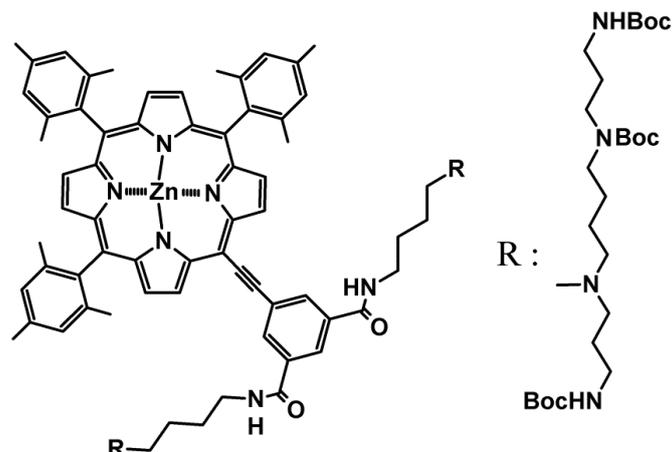
CCM : $R_f = 0,26$ ($\text{CHCl}_3/\text{EtOH} : 7/3 + 2\% \text{TEA}$).

UV-Visible : (Tableau 24).

RMN ^1H : (Tableau 23).

SM (MALDI-TOF) : en cours.

Composé 36 :



Dans un bicol de 25 mL, sous argon et à température ambiante, 45 mg de la porphyrine de départ **27** (0,049 mmol, 1 éq) sont dissous dans 5 mL de THF anhydre en présence de 46 mg de *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (0,216 mmol, 4,4 éq), 52 mg de NHS (0,45 mmol, 9,2 éq) et 50 μ L de DIPEA (0,285 mmol, 5,8 éq). Après 42 h de réaction, on introduit 243 mg de **34** (0,42 mmol, 8,6 éq) en solution dans 10 mL de THF anhydre et la réaction est suivie par CCM ($CHCl_3/ EtOH : 8/ 2 + 2\% Et_3N$). Après 7 jours de réaction, le THF est évaporé sous pression réduite et le produit est solubilisé dans de chloroforme. La phase organique est lavée à l'eau (2x100 mL), séchée sur sulfate de magnésium et filtrée. Le mélange est purifié par chromatographie sur plaques préparatives ($CHCl_3/ EtOH : 8/ 2 + 2\% Et_3N$) pour obtenir le composé **39** avec un rendement de 20 % (20 mg).

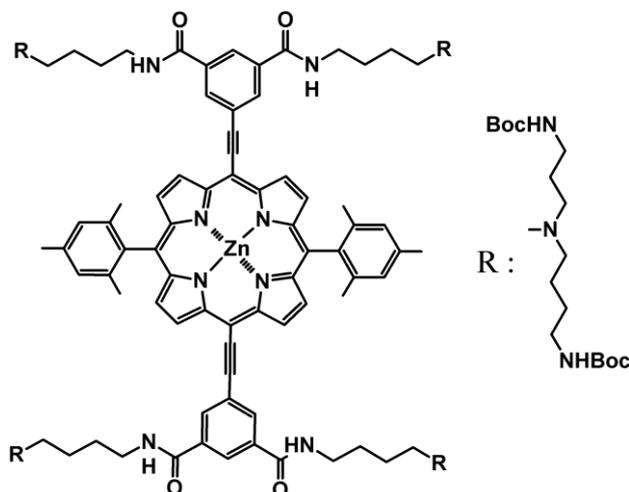
CCM : $R_f = 0,60$ ($CHCl_3/ MeOH : 8/ 2 + TEA$).

UV-Visible : (Tableau 24).

RMN 1H : (Tableau 23).

SM (MALDI-TOF) : en cours.

Composé 37 :



Dans un bicol de 25 mL, sous argon et à température ambiante, 45 mg de la porphyrine de départ **28** (0,045 mmol, 1 éq) sont dissous dans 5 mL de THF anhydre en présence de 94 mg de *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (0,45 mmol, 10 éq), 106 mg de NHS (0,92 mmol, 20 éq) et 100 μ L de DIPEA (0,57 mmol, 12 éq). Après 7 jours de réaction, on introduit 246 mg de **33** (0,58 mmol, 13 éq) en solution dans 5 mL de THF anhydre et la réaction est suivie par CCM ($\text{CHCl}_3/\text{EtOH} : 5/5 + 2\% \text{Et}_3\text{N}$). Après 48 heures de réaction, le THF est évaporé sous pression réduite et le produit est solubilisé dans 80 mL de chloroforme. La phase organique est lavée à l'eau (2x100 mL), séchée sur MgSO_4 et filtrée. Après évaporation, la dicyclohexylurée formée lors de la réaction est précipitée par addition d'acétate d'éthyle puis filtrée. Le mélange obtenu est purifié par chromatographie sur plaques préparatives ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} : 7/3 + 2\% \text{Et}_3\text{N}$) ensuite sur Sephadex LH20 (éluant : $\text{CHCl}_3/\text{EtOH} : 5/5$). Le composé **37** est obtenu avec 24% de rendement (27 mg).

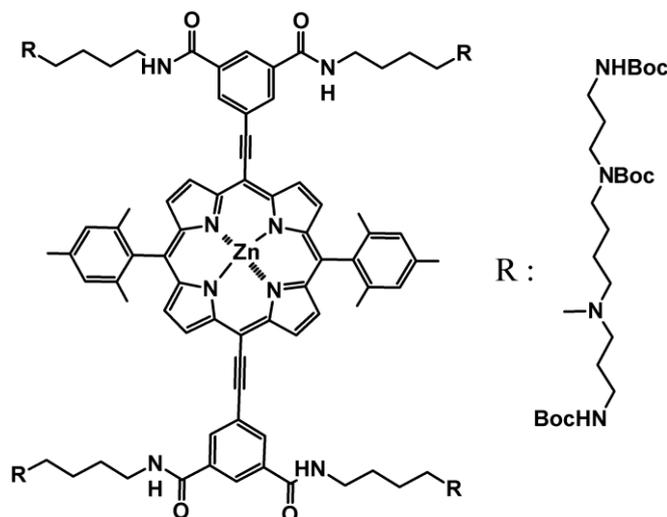
CCM : $R_f = 0,27$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} : 7/3 + 2\% \text{TEA}$).

UV-Visible : (Tableau 24).

RMN ^1H : (Tableau 23).

SM (MALDI-TOF) : en cours.

Composé 38 :



Dans un bicol de 25 mL, sous argon et à température ambiante, 45 mg de la porphyrine de départ **28** (0,045 mmol, 1 éq) sont dissous dans 5 mL de THF anhydre en présence de 94 mg de *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (0,45 mmol, 10 éq), 106 mg de NHS (0,92 mmol, 20 éq) et 100 μ L de DIPEA (0,57 mmol, 12 éq). Après 7 jours de réaction, on introduit 350 mg de **34** (0,60 mmol, 14 éq) en solution dans 5 mL de THF anhydre et la réaction est suivie par CCM ($\text{CHCl}_3/\text{EtOH} : 5/5 + 2\% \text{Et}_3\text{N}$). Après 48 heures de réaction, le THF est évaporé sous pression réduite et le produit est solubilisé dans 80 mL de chloroforme. La phase organique est lavée à l'eau (2x100 mL), séchée sur sulfate de magnésium et filtrée. Après évaporation, la dicyclohexylurée formée lors de la réaction est précipitée par addition d'acétate d'éthyle puis filtrée. Le mélange obtenu est purifié par chromato-flash (CHCl_3 (1% TEA)/ MeOH : 10/0 jusqu'à CHCl_3 (1% TEA)/ MeOH : 5/5) ensuite sur Sephadex LH20 (éluant : $\text{CHCl}_3/\text{EtOH} : 5/5$). Le composé **41** est obtenu avec 20% de rendement (28 mg).

CCM : $R_f = 0,44$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} : 5/5$).

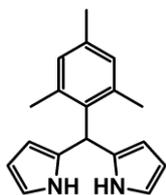
UV-Visible : (Tableau 24).

RMN ^1H : (Tableau 23).

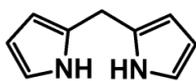
SM (MALDI-TOF) : en cours.

Liste des produits synthétisés

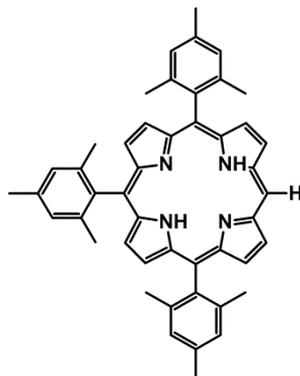
Liste des produits synthétisés



1

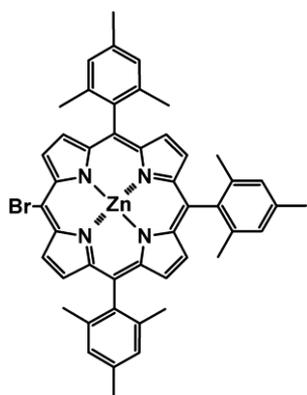
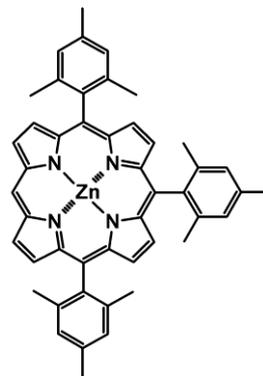


2

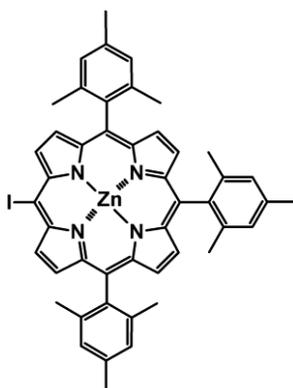


3

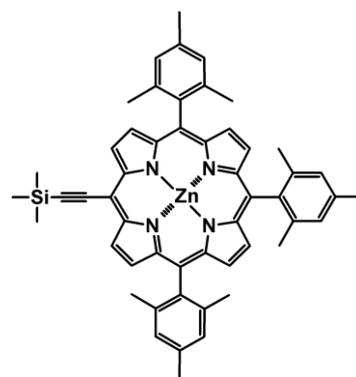
3zn



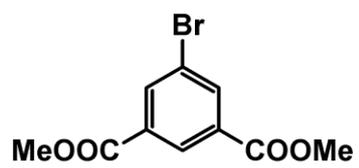
4



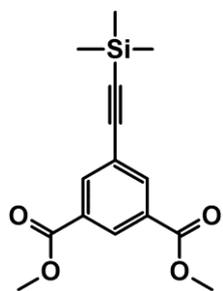
5



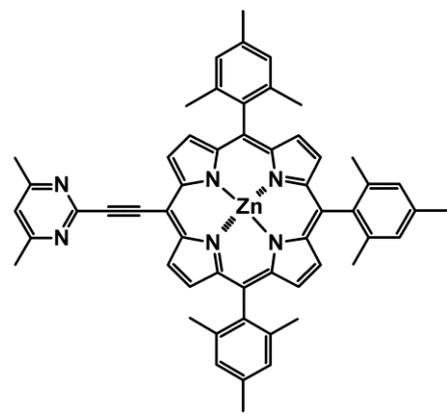
6



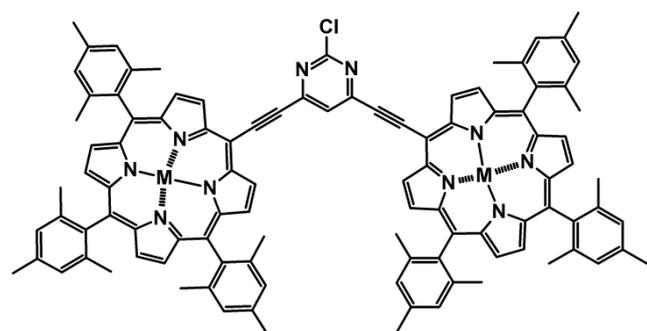
7



8

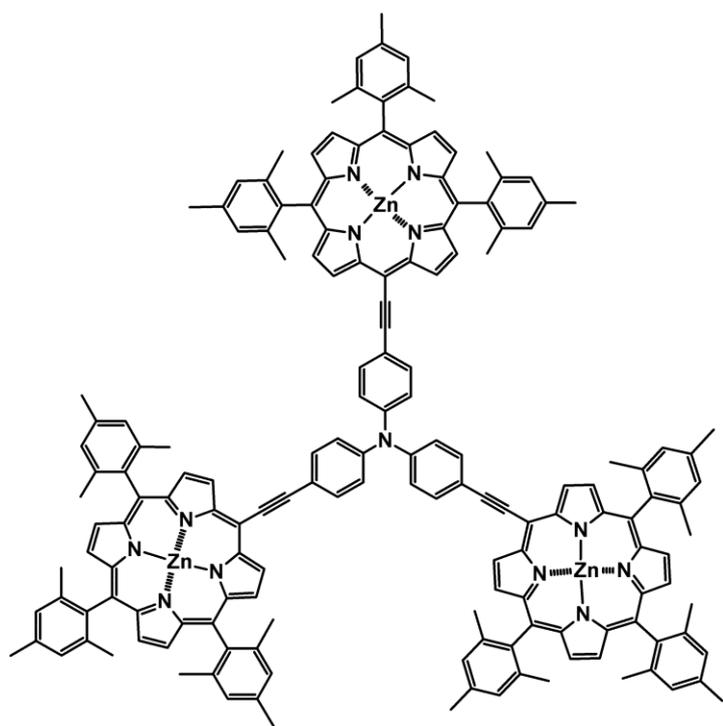


9

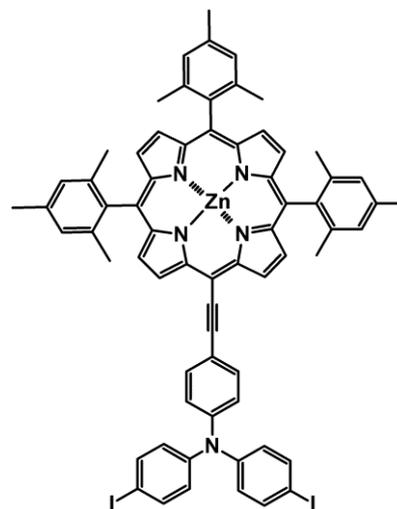


10 : M = 2H

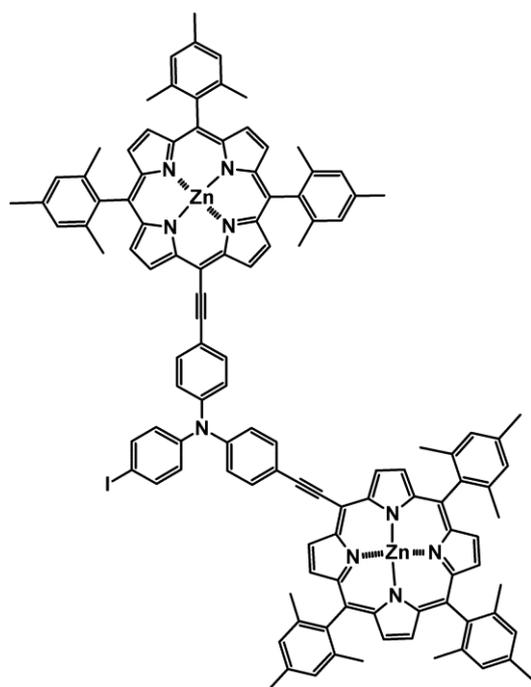
10zn : M = Zn



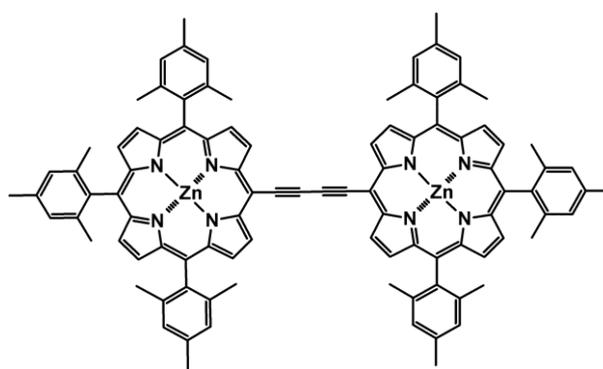
11



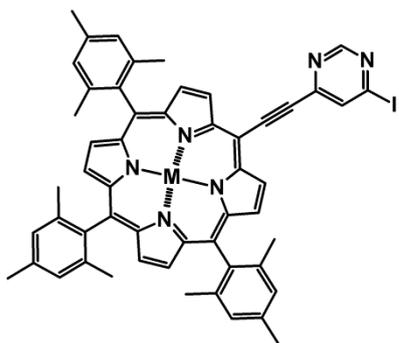
12



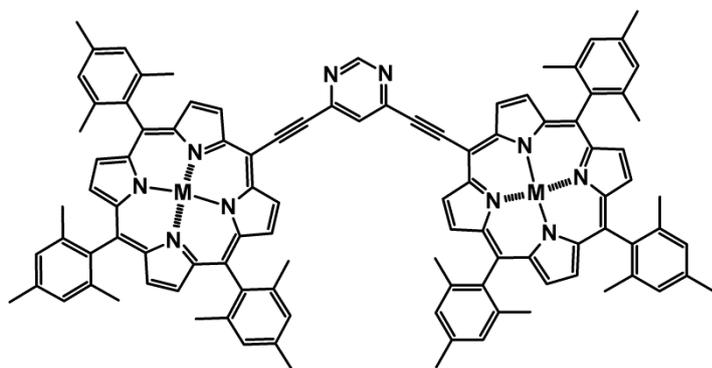
13



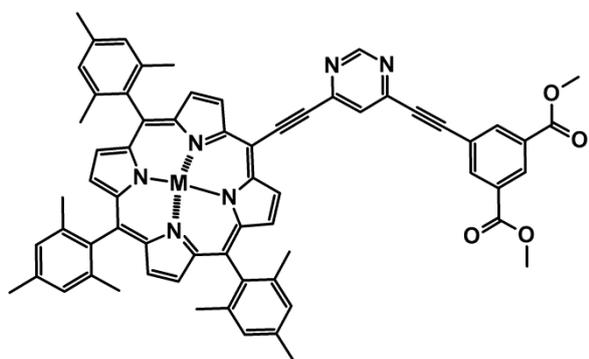
14



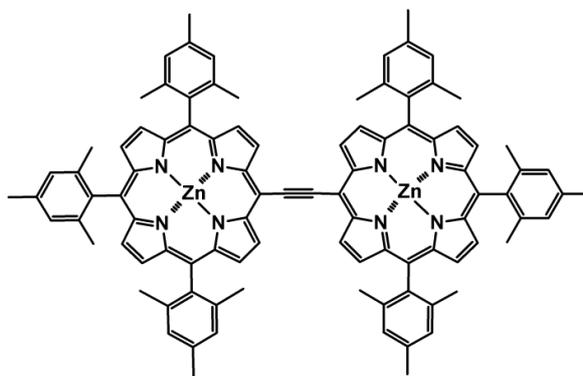
15 : M = 2H
15zn : M = Zn



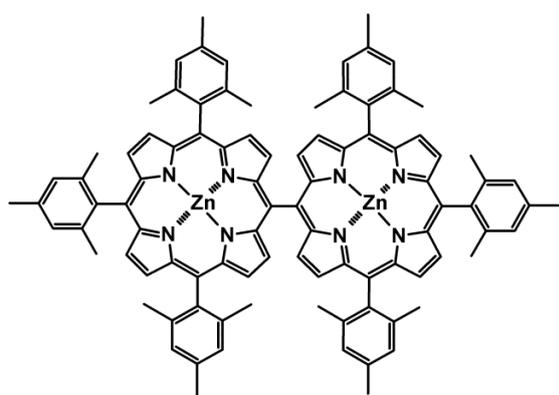
16 : M = 2H
16zn : M = Zn



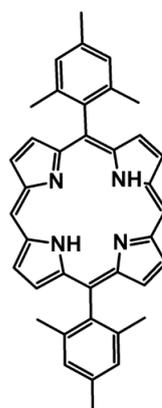
17 : M = 2H
17zn : M = Zn



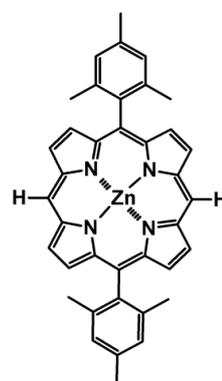
18



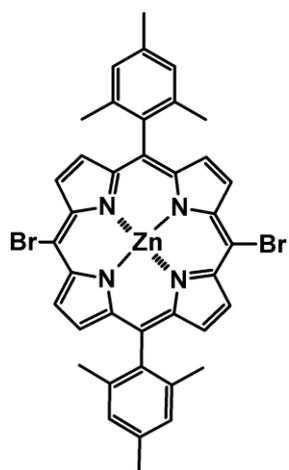
19



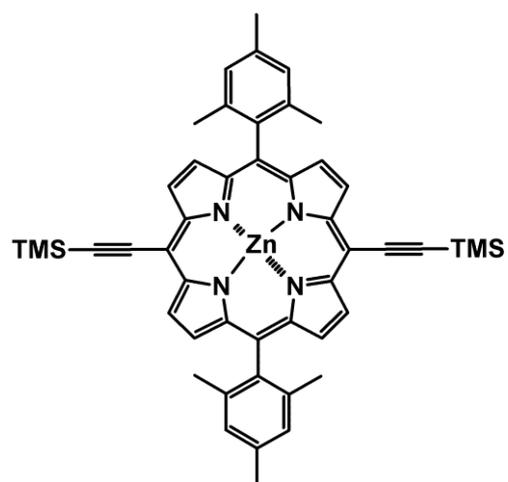
21



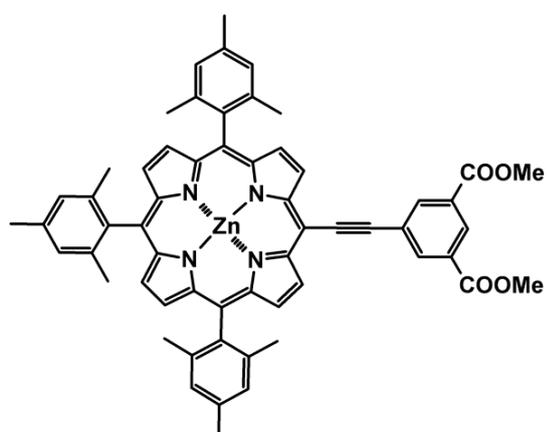
22



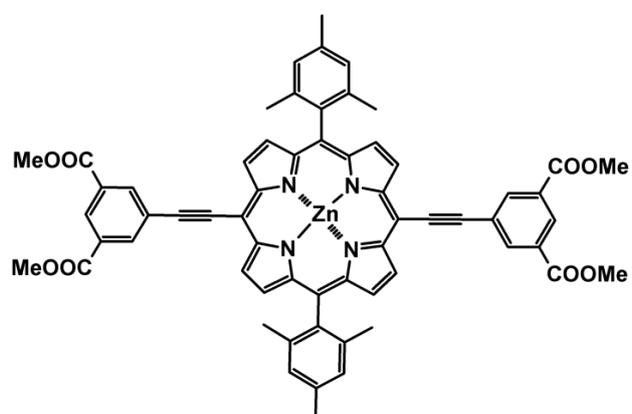
23



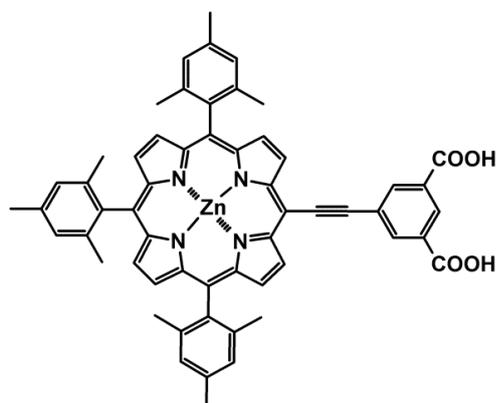
24



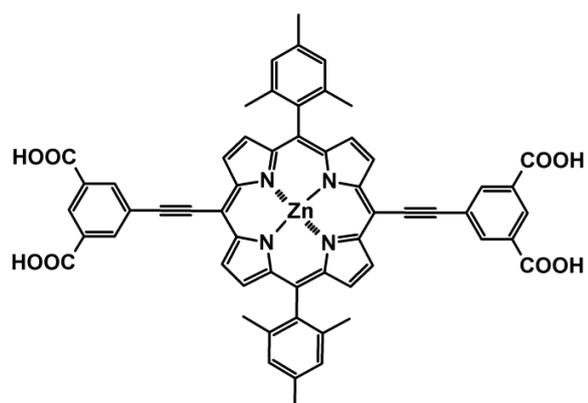
25



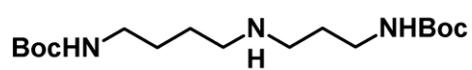
26



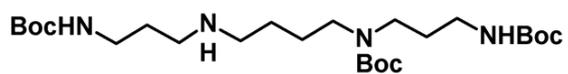
27



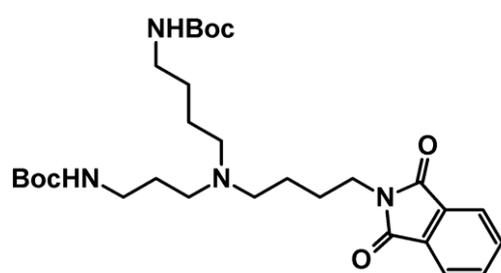
28



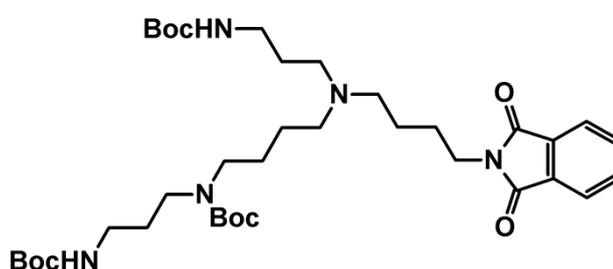
29



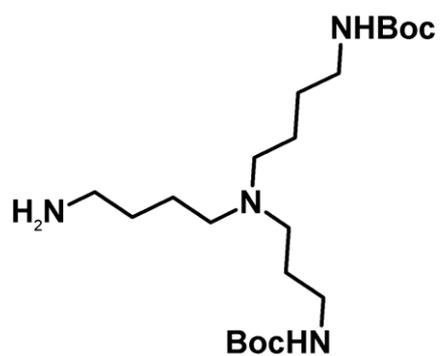
30



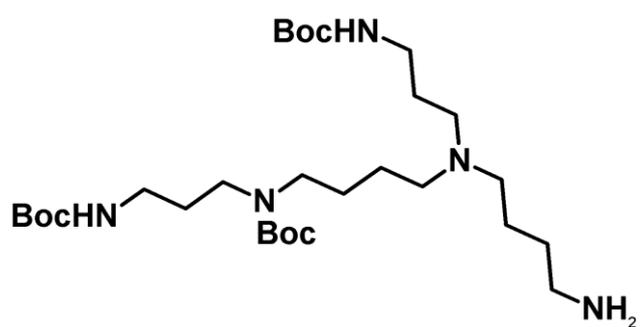
31



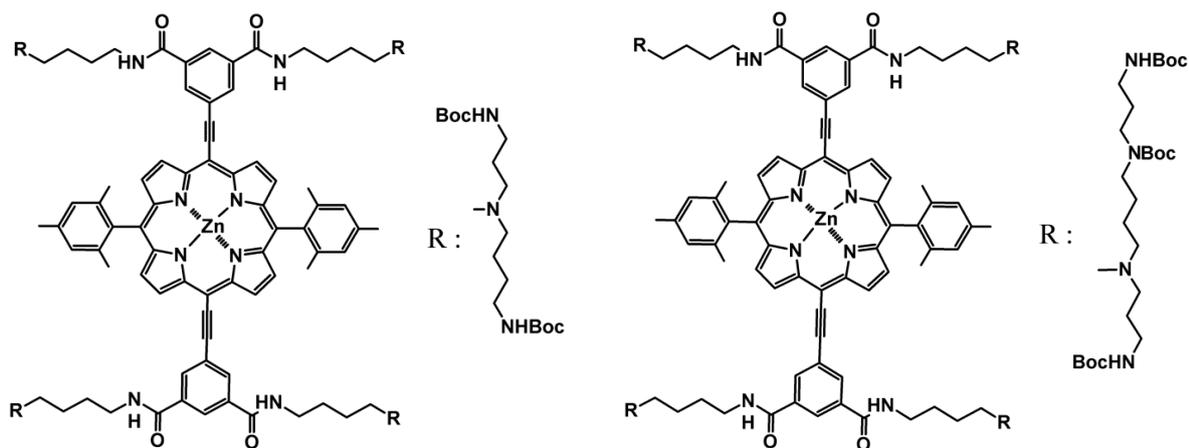
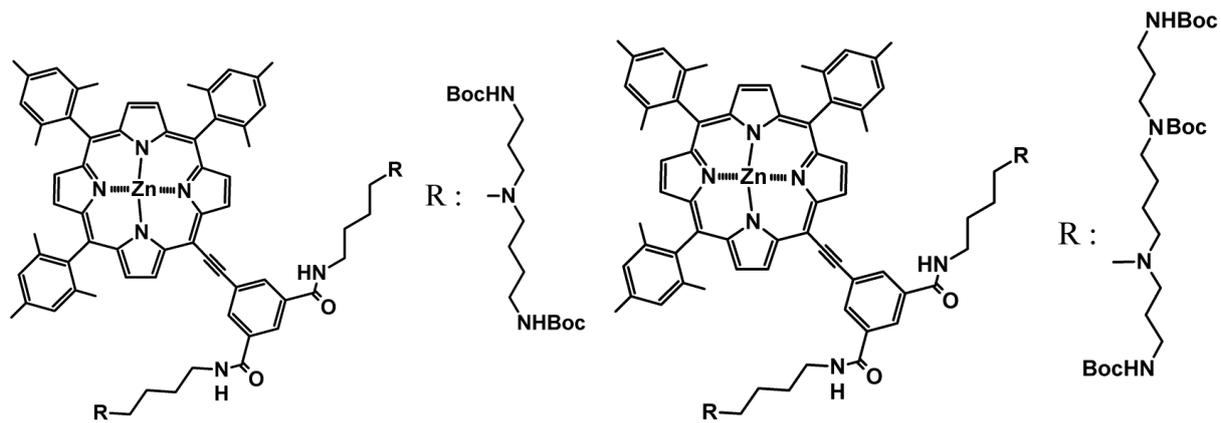
32



33



34



La thérapie photodynamique est une technique récente et innovante de traitement des cancers. Elle repose sur l'administration d'un principe actif photosensible suivie d'une irradiation lumineuse afin de traiter sélectivement les tumeurs sans toucher aux cellules saines voisines. Cependant, la difficulté de pénétration de la lumière excitatrice des photosensibilisateurs dans les tissus biologiques limite son application à des cancers superficiels tels que les cancers cutanés ($\lambda_{\text{excitation}} = 450 - 650$ nm pour une zone de transparence située dans l'IR proche). L'absorption à deux photons est apparue comme une nouvelle alternative permettant de contourner ce problème. En effet, l'excitation des principes actifs peut dans ce cas se faire par absorption simultanée de deux photons à l'aide d'une lumière intense située dans l'IR. Or, l'utilisation de cette propriété en ce qui concerne les porphyrines nécessite l'élaboration de nouveaux composés. Pour cela dans un premier temps, la mise au point de nouvelles conditions opératoires de la réaction de Sonogashira adaptées aux couplages des porphyrines a été nécessaire. Nous avons ainsi synthétisé de nouveaux systèmes porphyriniques à absorption à deux photons linéaires, dipolaires, quadripolaires et octupolaires. L'ensemble de ces molécules a été par la suite caractérisé par RMN ^1H , Masse (MALDI-TOF), UV-visible et spectroscopie d'émission de fluorescence. La production d'oxygène singulet a été aussi évaluée. Dans un second temps, des agents polyaminés de type spermidine et spermine ont été fixés sur de porphyrines à absorption à deux photons afin d'améliorer la vectorisation et d'augmenter leurs caractères hydrophiles.

Mots clés : Thérapie photodynamique, Absorption à deux photons, Couplage de Sonogashira, Porphyrine.

Photodynamic therapy is a recent and innovative technique for cancers treatment. It relies on the use of a photosensitive drug activated by light to induce cancerous cell death without harming healthy ones. However, penetration depth of light into tissue is critical. In fact, the most common photosensitizers used in PDT requires visible radiation (450 - 650 nm) while the therapeutic window is located in the near infrared region (700 - 950 nm). Two-photon absorption represents an attractive alternative to overcome this restriction, since it allows activating photosensitizers with very intense IR light. Unfortunately, most porphyrin-based photosensitizers have low two-photon absorption capacity. In this context the synthesis of new molecular systems specially designed for this purpose is a main issue. To achieve this goal, the development of new Sonogashira reaction conditions, suited for porphyrins was necessary. We have consequently synthesized new linear, dipolar, quadrupolar and octupolar porphyrin systems with great potential for two-photon absorption. All these molecules have being characterized by ^1H NMR, MALDI MS, UV-visible absorption and emission spectroscopy. The quantum yields of singlet oxygen production were also measured. The elaboration of hydrophilic photosensitizers with great potential for two-photon absorption was also achieved by grafting spermidine and spermine target agents on porphyrins.

Keywords : Photodynamic therapy, Two-photon absorption, Sonogashira cross-coupling, Porphyrin.