



UNIVERSITE SULTAN MOULAY SLIMANE
FACULTE DES SCIENCES ET DES TECHNIQUES
BÉNI MELLAL



N° d'ordre : 157/2018

THESE DE DOCTORAT NATIONAL

CED : Sciences et Techniques

Formation Doctorale : Ressources Naturelles, Environnement et Santé

Spécialité : Chimie Bio-organique et Analytique

Présentée par

OUAFA AMIRI

**Développement de méthodologies de synthèse simples pour
la préparation de nouveaux systèmes hétérocycliques de type :
azétidinones, xanthènediones et porphyrines**

Soutenue publiquement le 03/03/2018, devant le Jury composé de :

Pr. K. EL HARFI	Université Sultan MoulaySlimane, Béni-Mellal	Président
Pr. M. AKSSIRA	Université Hassan II, Casablanca	Rapporteur
Pr. Y. KANDRI RODI	Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Fès	Rapporteur
Pr. M. KHOULI	Université Sultan MoulaySlimane, Béni-Mellal	Rapporteur
Pr. Maria A. F. Faustino	Université Aveiro, Aveiro, Portugal	Examineur
Pr. Maria G. P. M. S. Neves	Université Aveiro, Aveiro, Portugal	Examineur
Pr. A. HANNIOUI	Université Sultan MoulaySlimane, Béni-Mellal	Examineur
Pr. A. ALAOUI	Université Sultan MoulaySlimane, Béni-Mellal	Co-encadrant
Pr. E.M. RAKIB	Université Sultan MoulaySlimane, Béni-Mellal	Directeur de thèse

Cette thèse a été réalisée au Laboratoire de Chimie Organique et Analytique de la Faculté des Sciences et Techniques de Béni-Mellal sous la direction des Professeurs El Mostapha RAKIB et A. MEDAGHRI-ALAOUI en collaboration avec l'équipe de recherche de l'Université Aveiro en Portugal dirigée par les Professeurs Maria A. F. Faustino et Maria Graça P. M. S. Neves. Cette collaboration scientifique entre dans le cadre d'un projet de coopération entre CNRST-Maroc/FCT-Portugal (2013-2015).

Le présent travail a fait l'objet de **six publications** et **huit communications** internationales.

- **Publications en rapport avec le présent travail :**

1. **Ouafa Amiri**, Mdaghri Alaoui, Souad Mojahidi, Latifa Bouissane, Michel Baltas, Sonia Ladeira, El Mostapha Rakib : **Unexpected reaction of 3-ethoxycyclohex-2-enone with 3-oxo-1,2-pyrazolidinium ylides: new synthesis of 9-aryl-xanthenediones.** *Der pharma chemica* .2016, 8(17) :1-5.
2. **O. Amiri**, E. M. Rakib, M. Alaoui, Maria A.F. Faustino, Maria G.P.M.S. Neves, José A.S. Cavaleiro. **A facile and effective synthesis of 4-imino-3-(arylidene)-azetidione-2-thiones via Phosphorus pentasulfide.** *Journal of Sulfur Chemistry*, 2015, vol.36 (1), 9-15.
3. **Ouafa Amiri**, El Mostapha Rakib, Abdellah Hannioui, Mohamed Saadi and Lahcen El Ammari : **Crystal structure of 2-(4-methylbenzylidene)malononitrile.** *Acta Cryst.* 2014. E70, o1263.

Publications en contribuant avec d'autres travaux de recherche du laboratoire

1. H. Chicha, E. M. Rakib, **O. Amiri**, M. Saadi, L. El Ammari : **N-(3-Chloro-1-methyl-1H-indazol-5-yl)-4-methylbenzenesulfonamide.** *Acta Crystallographica Section E*, 2014, E70, 181.
2. Rahhal El Ajlaoui, **Ouafa Amiri**, Souad Mojahidi, Lahcen El Ammari, Mohamed Saadi, El Mostapha Rakib "unexpected Synthesis of Novel 3-allyl-5-(arylidene)-2-thioxo-thiazolidin-4-ones From Reactions of 3-Allylrhodanine with 2-arylidene-4-methyl-5-oxopyrazolidinium ylides". *Synthetic Communications Journal*. 2015, 45, 2035–2042.
3. J. Zaiter, H. Achibat, **O. Amiri**, A. Hafid, M. Khouili, E.M. Rakib, C. M. B. Neves, Maria G. P. M. S. Neves, Artur M. S. Silva, José A. S. Cavaleiro, Filipe A. Almeida Paz, Maria A. F. Faustino "An easy synthetic access to new pyrazolespiro derivatives from 3-amino-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one" *New journal of chemistry* ,2015, 39, 6738-6741.

B- Liste des communications :

1. **O. Amiri**, E. M. Rakib, A. M-Alaoui, M. A. F. Faustino, M- G. p. M. S. Neves, J. A. S. Cavaleiro. A facile and effective synthesis of 4-imino-3-(arylidene)-azetidine-2-thiones via phosphorus pentasulfide. **Communication-Poster** au Colloque Transméditerranéen de chimie Hétérocyclique (TRAMECH VII), **27-30** Novembre **2013**, Faculté des Sciences de Rabat, Maroc
2. **Ouafa Amiri** , A. Medaghri-Alaoui, El Mostapha Rakib : “*Porphyryns in 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions: Synthesis of a Novel Pyrazoline-fused Chlorin and a Pyrazole-fused Porphyrin*”. **Communication-Orale** à la **première** Edition des Journées Doctoriales 10 et 11 Juin **2014**, Faculté des Sciences et Techniques Béni Mellal.
3. **O. Amiri**, E. M. Rakib, M. Alaoui, Maria A.F. Faustino , Maria G.P.M.S. Neves, José A.S. Cavaleiro : *A facile and effective synthesis of 4-imino-3-(arylidene)-azetidine-2-thiones via phosphorus pentasulfide*. **Communication-Affiche** à la première Edition des Journées Doctoriales 10 et 11 Juin **2014**, Faculté des Sciences et Techniques Béni Mellal.
4. **O. Amiri**, A. Medaghri Alaoui, Souad Mojahidi, Latifa Bouissane, Michel Baltas, Sonia Ladeira, El Mostapha Rakib : *Unexpected synthesis of novel 9-aryl-Xanthenediones from reactions of 3-ethoxycyclohex-2-enone with 3-oxo-1,2-pyrazolidinium ylides*. **Communication-Poster** au Colloque Transméditerranéen de chimie Hétérocyclique (TRAMECH VIII), **11-15** Novembre **2015**, Antalya, Turquie.
5. Rahhal El Ajlaoui, **Ouafa Amiri**, Souad Mojahidi, A. Medaghri-Alaoui , El Mostapha Rakib : *Practical access to novel 3-allyl-5-(arylidene)-2-thioxo-thiazolidin-4-ones*. **Communication-Poster** au Colloque Transméditerranéen de chimie Hétérocyclique (TRAMECH VIII), **11-15** Novembre **2015**, Antalya, Turquie.
6. **Ouafa AMIRI**, A. Medaghri- Alaoui, El Mostapha Rakib : “*Synthesis of a Novel Pyrazoline-fused Chlorin and a Pyrazole-fused Porphyrin for phototherapy Dynamic PDT*”. **Communication-Orale** au Symposium Espagne-Maroc sur la Chimie Organique (SMSOC5), **10-12** Mars **2016**, Casablanca, Maroc.
7. **Ouafa AMIRI**, A. Medaghri-Alaoui, El Mostapha Rakib: “*Fonctionalization of tetrapyrrolic macrocycles with 1.3-dipoles : synthesis of a Novel Pyrazoline-fused Chlorin and a Pyrazole-fused Porphyrin and thier application in phototherapy Dynamic PDT*”. **Communication-Orale** à La première édition du congrès international des sciences pharmaceutiques [CISPharm 2016], les 25 et 26 Février **2016**, Faculté des Sciences et Techniques Béni Mellal.

Avant-Propos

- 8. Ouafa AMIRI**, E. M. Rakib, M. Alaoui, Souad Mojahidi, Maria A.F. Faustino , Maria G.P.M.S. Neves, José A.S. Cavaleiro: « *Synthesized of new heterocyclic with porphyrinic base structure and their application in photodynamic therapy PDT* ». **Communication-Orale** à La deuxième édition du congrès international des sciences pharmaceutiques [CISPharm 2017], les 17et 18 Février **2017**.

Dédicace

Je dédie ce mémoire



A mes parents Saidia Bayadi et Abdessamad AMIRI.

A mon deuxième maman Zohra ELRRAJI.

Qui ont éclairé mon chemin et qui nous ont encouragées et m'ont soutenues tout long de mes études.

Qu'ALLAH vous protège.

A mes grandes sœurs Fatima et Najat

Vous avez contribué en fonction de vos moyens à affermir ma formation. Qui peuvent Être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices

Sincère gratitude.

A mes frères Mohammed et Abdessamad

En souvenir d'une belle enfance durant laquelle, vous étiez mes amis et mes confidents, Pour leur amour et leur soutien moral et. Qui n'ont cessé d'être pour moi un exemple de Persévérance, de courage et de générosité.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès.

A mes petites sœurs Hassna, Khadija, Hafessa

Vous vous êtes dépensés pour moi sans compter. En reconnaissance de tous les sacrifices consentis par tous et chacun pour me permettre d'atteindre cette étape de ma vie.

Avec toute ma tendresse.

A mes oncles, tantes, cousins et cousines.

Vous avez de près ou de loin contribué à ma formation.

Affectueuse reconnaissance.

A Mes Encadrants

Vous avez la source des conseils pertinents. Vos rigueurs scientifique et vos clairvoyance m'ont servi de guide lors de la réalisation de ce travail, resteront pour moi un exemple

Avec tous s Profond respects.

A Tous ceux ou celles qui me sont chers

A Tous mes enseignants tout au long de mes études

A Tous ceux qui ont participé à la réalisation de ce travail

A Mes camarades de la faculté des sciences de l'Université Sultan Moulay Slimane et à leurs famille.

Remerciements

Par ces lignes, je tiens à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin au bon déroulement de cette thèse, en espérant n'avoir oublié personne...

Tout d'abord, je tiens à remercier spécialement mon directeur de thèse Professeur Monsieur **El Mostapha Rakib**. Les mots me manquent pour exprimer ma profonde gratitude, je le remercie pour m'avoir cru en mes capacités, pour le temps et la patience qu'il m'a accordés tout au long de ces années en me fournissant d'excellentes conditions de recherche. Je le remercie très sincèrement pour sa disponibilité malgré ses nombreuses charges, ses nombreuses aides et ses précieux conseils, ses encouragements, sa compétence, sa rigueur scientifique et sa clairvoyance m'ont servi de guide lors de la réalisation de ce travail. Je garderai dans ma mémoire votre générosité, votre compréhension et votre efficacité.

Je tiens également à exprimer tous mes sincères remerciements à Monsieur **A. Medaghri-Alaoui**, mon co-encadrant, Professeur à la Faculté des Sciences et Techniques de Béni-Mellal pour son soutien, ses encouragements et ses précieux conseils. Pour son sens de l'humour, son calme et sa profonde humanité et sa grande attention à son entourage. Qui fait preuve d'un sens profond de l'engagement et qui m'a souvent remotivé en fin de mémoire

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à Monsieur **J. A. S. Cavaleiro**, Professeur à l'Université d'Aveiro, Portugal pour m'avoir accueilli dans son groupe de chercheurs et de me donner la possibilité de découvrir la chimie de la porphyrine (les couleurs de la vie). Je le remercie pour ses encouragements et ses qualités humaines. J'ai beaucoup apprécié sa grande disponibilité et son aide.

Il m'est particulièrement agréable d'exprimer mes vifs remerciements aux Professeurs **Maria do Amparo Ferreira Faustino** et **Maria da Graça de Pinho Morgado Silva Neves** de l'Université Aveiro, Aveiro, Portugal, pour m'avoir bien assuré la direction de mes travaux de stage de recherche dans de très bonnes conditions, merci pour votre gentillesse, votre patience et vos précieux conseils. J'ai beaucoup apprécié travailler à vos côtés tant sur le plan scientifique que sur le plan humain. Je garde toujours beaucoup de plaisir à discuter avec vous et à bénéficier de vos conseils.

Mes sincères remerciements et ma gratitude vont au Professeur **Bouchaib Mernari**, Président de l'Université Sultan Moulay Slimane, Béni-Mellal, pour son soutien dans recherche scientifique à l'université. Que vous soyez assuré de mon entière reconnaissance.

Remerciements

Je voudrais également remercier le Professeur **Khalifa El Harfi**, de l'Université Sultan Moulay Slimane pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant d'être parmi les membres de jury de ce mémoire.

Je remercie Professeur **Mohamed Akssira**, de l'Université Hassan II, Casablanca, Professeur **Youssef Kandri Rodi**, de Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Fès, et Professeur **Mustapha Khouili** de l'Université Sultan Moulay Slimane, qui en tant que rapporteurs ont accepté d'évaluer mon travail de thèse et ont consacré un temps précieux à l'étude de ce manuscrit, vos remarques pertinents et vos conseils précieux m'ont aidé à améliorer la qualité de ce travail. Soyez assurés, chers professeurs, de mon estime et de ma profonde gratitude.

Merci également à Monsieur **Abdellah Hannioui**, l'Université Sultan Moulay Slimane, de m'avoir fait l'honneur d'examiner ce travail de thèse et de participer au jury.

J'adresse mes remerciements au professeur **A. Zeghal** Doyen de la Faculté des Sciences et Techniques, au Professeur **K. Habbari** Vice Doyen chargé de la recherche scientifique et au Professeur **S. Meliani** responsable du centre de recherche doctoral CED à la FST de Béni Mellal, pour leurs collaborations au bon déroulement de la procédure administrative aboutissant à la soutenance de ma thèse.

Mes remerciements vont également aux Professeurs du LCOA en particulier Professeur **A. Hafid**, Professeur **M. Chigr**, Madame **L. Bouissane**. Qu'ils trouvent ici l'expression de mon profond respect.

Je tiens à remercier le Centre National de la Recherche Scientifique et Technique pour le financement du projet de recherche en collaboration avec le laboratoire de chimie organique de l'Université Aveiro, Aveiro, Portugal (Projet FCT-Portugal/CNRST-Maroc 2011-2014).

Mes remerciements sont adressés aux membres de la division UATRS du Centre National pour la Recherche Scientifique et Technique Rabat pour la réalisation des analyses spectroscopiques RMN, DRX-Monocristal, IR.

Merci à toutes les personnes du département de chimie de l'Université Aveiro qui m'ont aidée à réaliser mon stage de recherche dans des meilleures conditions, en particulier mes collègues **N. M. M. Moura**, **José Menezes** et **Anna, Mafalada** qui ont su apporter une ambiance sympathique et m'encourager. Je les remercie pour leurs précieuses aides. Je garde d'excellents souvenirs durant les quelques mois passés avec vous !

Remerciements

Bien que la thèse soit un travail individuel, elle n'aurait pu être menée à bien sans une équipe qui contribue au bon fonctionnement du laboratoire, je remercie tous mes collègues et mes amies : **Y. Hakmaoui, S. Mojahid, N. Abassi, B. Oulemeda, H. Sekkak, H. Chicha, R. Al-Ajlaoui, M. ELGhozlani, A. Kouakou**, pour leurs aimables sympathies et leurs soutiens. Mes meilleurs souhaits pour la suite de leurs carrières.

Mes plus grands remerciements et ma profonde reconnaissance vont à ma très chère famille pour son soutien inconditionnel et pour ses encouragements quotidiens.

Abréviations Et Symboles

Dans le but d'alléger la lecture de ce manuscrit, certains composés ou appareillage ne seront pas désignés par leurs noms chimiques systématiques ou complets mais uniquement par leurs formules ou abréviations.

A	Ar	: Aromatique
	AcOH	: Acide acétique
	ACN	: Acétonitrile
	APTS	: Acide para-toluènesulfonique
	TFA	: Acide trifluoroacétique
B	BOC	: <i>tert</i> -butyloxycarbonyle
	Bn	: Benzyle
C	CCM	: Chromatographie sur couche mince
	CDCl ₃	: Chloroforme deutérié
	COSY	: Correlation spectroscopique
	CIS	: Conversion inter-système
	Δ	: Chauffage
D	Δ	: Déplacement chimique
	DMF	: <i>N,N</i> -Diméthylformamide
	DMSO	: Diméthylsulfoxyde
	DMSO-d ₆	: Diméthylsulfoxyde deutérié
	D	: Doublet
	Dd	: Doublet de doublet
	DMEM	: Dulbecco's Modified Eagle's Medium
	DMLA	: Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age
	DPBF	: 1,3-Diphényl isoBenzoFurane
E	Et	: Ethyle
	ESI	: Electro-Spray Ionisation
	E	: Coefficient d'absorption molaire
G	G	: Gramme
H	H	: Heure
	HCCA	: Acide α-cyano-4-hydroxycinnamique
	HMBC	: Corrélacion hétéronucléaire à liaisons multiples
	HSQC	: Cohérence quantique hétéronucléaire unique
	Hz	: Hertz
I	IR	: Infra-rouge
	IRM	: Imagerie par résonance magnétique
J	J	: Constante de couplage

Abréviations Et Symboles

L	λ	: Longueur d'onde
M	Me	: Méthyle
	MS	: Spectroscopie de masse
	M	: Multiplet
	Mg	: Milligramme
	min	: Minute
	mmol	: Millimole
	ml	: Millilitre
	m/z	: Rapport masse sur charge
	MM	: Masse molaire
	MALDI	: Désorption-ionisation laser assisté par matrice
N	Nm	Nanomètre
O	ORTEP	: Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
P	PF	: Point de fusion
	Ph	: Phényle
	ppm	: Partie par million
	PDT	: Photothérapie dynamique
	P ₂ O ₅	: Pentaoxyde de phosphore
	P ₂ S ₅	: Pentasulfure de phosphore
	PS	: Photosensibilisateur
Q	Q	: quadruplet
R	Rdt	: Rendement
	Rx	: Rayons X
	RMN ¹ H	: Résonance Magnétique Nucléaire du proton
	RMN ¹³ C	: Résonance Magnétique Nucléaire du carbone
	Φ	: Rendement quantique en oxygène singulet
S	S	: Singulet
	S _N Ar	: Substitution Nucléophile Aromatique
	SM	: Spectrométrie de Masse
	THF	: Tétrahydrofurane
T	TMS	: Triméthylsilane
	TA	: Température ambiante
	T	: Triplet
	TPFPP	: <i>méso</i> -tetrakis (pentafluorophenyl) porphyrine
	TCNO	: Oxyde tétracyanoéthylène
	TPP ou H ₂ TPPP	: <i>méso</i> -tetraphenylporphyrin

Abréviations Et Symboles

U	UV	: Ultraviolet
	UV-Vis	: Ultraviolet-Visible

Sommaire

Table des matières

Introduction Générale	1
Chapitre I : Synthèse et réactivité de nouveaux dérivés de l'azétidinone ...	7
1. Introduction	8
2. Etude bibliographique sur la chimie des azétidinones: Synthèse, réactivité et activité biologique.....	10
2.1 Etude de la chimie des azétidinones.....	10
2.2 Principaux méthodologies de la synthèse des 2-azétidinones.....	13
2.2.1 Réaction de Staudinger et méthodes relatives.....	13
2.2.2 Réaction Gilman-Speeter: Condensation énolate-imine	14
2.2.3 Réaction de Kinugasa.....	15
2.2.4 Réaction de cyclisation et autres méthodes :.....	16
2.3 Intérêt biologique des 2-azétidinones.....	18
3. Synthèse de nouveaux dérivés de 4-imino-3-(arylidène)-azétidine-2-thione.....	21
3.1 Première étape: Synthèse des arylidenemalononitriles	22
3.2 Deuxième étape: Réaction des arylidenemalonitriles avec le Pentasulfure de phosphore. Synthèse des 4-imino-3(arylidène)-azétidine-2-thiones.....	27
4. Conclusion	32
5. Partie expérimentale	33
5.1 Procédure Générale pour la synthèse de la 2-(arylidène) malononitriles 28a-h	33
5.2 Synthèse des 4-imino-3-(arylidène)-azétidine-2-thiones 29a-h	37
Chapitre II : Rappel bibliographique sur la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire : élaboration des dipôles Ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums .	43
.....	
1. Introduction.	44
2. Azométhine imines cycliques incorporant une liaison N-N dans un cycle non aromatique :.....	45
3. Préparation des ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums.....	54

Sommaire

4. Conclusion.....	64
5. Partie Expérimentale.....	65
5.1 Procédure générale de préparation des dipôles	65
Chapitre III : Étude de la réactivité des différentes sites dipolarophiles vis-à-vis des ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums. Synthèse des xanthènediones	71
1. Étude bibliographique sur la synthèse des xanthenediones.....	72
2. Étude de la réactivité de 3-éthoxycyclohex-2-énone vis-à-vis des ylures azométhines.	79
3. Étude de la réactivité de l'arylidene malonitrile vis-à-vis des ylures azométhines.....	89
4. Étude de la réactivité de 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone vis-à-vis des ylures azométhines.....	92
5. Conclusion.....	96
6. Partie Expérimentale.....	97
6.1 Procédure générale de la préparation des 9-aryl-xanthènediones 36a-e	97
6.2 Mode opératoire de la synthèse du cycloadduit 39	101
6.3 Mode opératoire de la synthèse des composés 41c,d	101
Chapitre IV : Synthèse et évaluation des propriétés photophysiques des nouveaux hétéroarylporphyrines.....	104
1. Introduction	105
2. Mise au point bibliographique sur les porphyrines: structure, propriétés et applications.....	106
2.1. Structure de base et nomenclature	107
2.2. Méthode de synthèse des méso-porphyrines	108
2.3. Caractérisation des porphyrines	111
2.3.1. Spectroscopie UV-visible.....	111
2.3.2. Résonance magnétique nucléaire RMN	113
A. Spectroscopie RMN du proton	113
B. Spectroscopie RMN du carbone 13	114
C. Spectrométrie de Masse	115

Sommaire

2.4. Traitement du cancer	115
2.4.1. Méthodes utilisés pour le traitement du cancer	117
2.5. Les porphyrines et photothérapie dynamique (PDT)	120
2.5.1. Photothérapie dynamique	120
• Rappel historique	120
• Mécanismes de la PDT	121
• Les processus photochimiques	122
2.5.2. Les photosensibilisateurs en thérapie photodynamique	125
• Le photosensibilisateur idéal	125
• Les photosensibilisateurs de première génération	126
• Les photosensibilisateurs de deuxième génération	127
• Les photosensibilisateurs de troisième génération	130
2.6. Rappel bibliographique sur les réactions de cycloaddition des porphyrines	131
3. Réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 des dérivés de la porphyrine avec des ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums.	142
3.1. Élaboration des dipôles: Ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums	143
3.2. Synthèse des dipolarophiles dérivés de la porphyrine	143
• Synthèse de 5,10,15,20-tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrine 8a	144
• Synthèse du 2-vinyl-5,10,15,20-tétraphénylporphyrine-zinc 48c	144
3.3. Cycloaddition des dipôles sur le méso-tétrakis(pentafluorophenyl)porphyrine 8a	145
3.4. Cycloaddition des dipôles 48a-f sur le 2-vinyl-5,10,15,20-tétraphénylporphyrin zinc(II) 48c	146
3.5. Évaluation des propriétés photophysiques des cycloadduits synthétisés	153
3.5.1. Spectre d'absorption UV-visible	153
3.5.2. Mesure de rendement quantique d'oxygène singulet	155
Conclusion 1	159
4. Etude de la réactivité des nitroporphyrines vis-à-vis des arylacétonitriles	160
4.1. Fonctionnalisation des β -Nitroporphyrins	160

Sommaire

4.2. Etude de la réaction de substitution nucléophile de nitroporphyrine par les arylacétonitriles	166
4.2.1. Synthèse des β -nitro-méso-tétraarylporphyrines	167
4.2.2. Réactivité de 2-NO ₂ -TPP avec l'arylacétonitrile	168
4.3. Évaluation des propriétés photophysiques des composés 78-81	177
4.3.1. Spectre d'absorption UV-visible des composés synthétisés	177
4.3.2. Production d'oxygène singulet	179
Conclusion 2.....	181
5. Partie expérimentale	182
5.1. Synthèse des cycloadduits 55, 56a-f et 57, 78a-f	182
5.2. Réaction de substitution nucléophile de 2-NO ₂ -TPP avec l'arylacétonitrile. Synthèse des composés 78-81	192
Conclusion Générale	195

Introduction générale

La synthèse des systèmes hétérocycliques est actuellement un axe de recherche important, non seulement de point de vue de la recherche fondamentale des hétérocycles, mais aussi en raison de l'élargissement des applications pratiques de ces composés. En effet, les composés hétérocycliques représentent la majorité des molécules utilisées dans l'industrie pharmaceutique et font l'objet d'une recherche très active dans le monde. Il est devenu donc nécessaire de mettre au point de nouvelles méthodes et procédures pour synthétiser facilement et rapidement des molécules complexes hétérocycliques à partir des précurseurs simples.

Récemment, les travaux de recherche pour la synthèse des molécules hétérocycliques ont conduit à des produits très diversifiés et des composés d'intérêt pharmaceutique et thérapeutique par la mise en œuvre de réactifs simples et très peu coûteux et des procédures expérimentales commodes. A noter qu'un très grand nombre des substances naturelles et par conséquent des médicaments sont à base des hétérocycles. Il est intéressant de signaler que les travaux de recherche de la chimie hétérocyclique publiés dans des revus internationaux tels que les journaux bio-organique, biophysique, pharmaceutique, médicinal et autres constituent approximativement deux tiers de la littérature de chimie organique.

Sur ces bases, notre équipe de recherche depuis l'année 2000 a développé la synthèse de plusieurs familles de composés hétérocycliques biologiquement actifs à base de : indazole^{1,2,3,4}, imidazopyrimidine⁵, halogénure d'hydrazonoyle⁶, pyridazinone et porphyrine⁷. En effet ces produits sont connus pour leur activités anticancéreuses⁸, antituberculeuses⁹ et comme des photosensibilisateurs en photothérapie dynamique PDT¹⁰.

¹ L. Bouissane. Thèse de Doctorat National, FST Béni-Mellal, , **2005**.

² N. Abbassi. Thèse de Doctorat National, FST Béni-Mellal, 22 Mars, **2014**.

³ H. Chicha. Thèse de Doctorat National, FST Béni-Mellal, 20 Septembre, **2014**

⁴ A. Kouakou. Thèse de Doctorat National, FST Béni-Mellal, 18 Juillet, **2016**

⁵ S. Abouricha. Thèse de Doctorat National, FST Béni-Mellal,

⁶ H. Sekkak. Thèse de Doctorat National, FST Béni-Mellal, 24 Novembre, **2014**

⁷ S. Mojahidi. Thèse de Doctorat National, FST Béni-Mellal, 15 Mai, **2015**

⁸ S. Mojahidi, E.M. Rakib, H. Sekkak, S. Abouricha, N. Benchat, H. Ait Mousse, A. Zyad. Arch. Pharm. Chem. Life Sci. **2010**, 343, 310–313

⁹ N. Benchat, B. El-Bal, S. Bouricha, M. Moueqqit, M. Mimouni, and T. Ben-Hadda. Journal of medicinal and pharmaceutical chemistry, **2003**, issue 1, pp 1-18.

¹⁰ N. M. M. Moura, Maria A. F. Faustino, Maria G. P. M. S. Neves, Augusto C. Tomé, E. M. Rakib, A. Hannioui, S. Mojahidi, S. Hackbarth, B. Röder, F. A. Almeida Paz, Artur M. S. Silva, José A. S. Cavaleiro. Tetrahedron, **2012**, 68, 8181-8193

Vu la richesse de la chimie des hétérocycles et la diversité de leurs applications, nous nous sommes intéressés dans le présent travail à préparer de nouvelles séries d'**azétidinone**, **xanthèdione** et **porphyrine**, qui feront l'objet d'autres réactions chimiques, ainsi que de tests biologiques. Ce travail se répartit, ainsi, en quatre chapitres :

Dans le **premier chapitre**, nous développerons une nouvelle voie de synthèse des 2-azétidine-2-thiones¹¹(analogues des pénicillines). Cette voie de synthèse est basée sur la réaction de cyclocondensation d'arylidene-malononitriles avec du pentasulfure de phosphore à reflux d'éthanol. Les arylidene-malononitriles sont préparés par condensation des arylaldéhydes avec le malononitrile à reflux de l'éthanol et en présence de pentoxyde de phosphore. (Schéma 1).

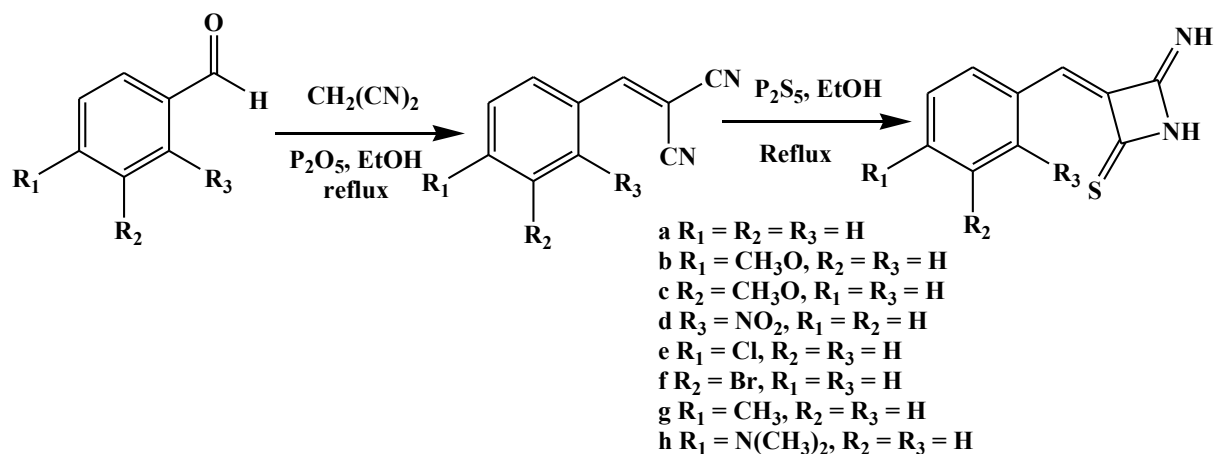


Schéma 1

Dans le **deuxième chapitre**, nous décrivons un rappel bibliographique sur les méthodologies de la synthèse des différents type de dipôles et nous présenterons les résultats expérimentaux concernant la synthèse de nouveaux dipôles hétérocycliques de type: arylméthylidene-3-oxopyrazolidin-1-ium-2-ides (**schéma 2**).

¹¹ O. Amiri, E. M. Rakib, M. Alaoui, Maria A.F. Faustino, Maria G.P.M.S. Neves, José A.S. Cavaleiro. Journal of Sulfur Chemistry, **2015**, vol.36 (1), 9-15.

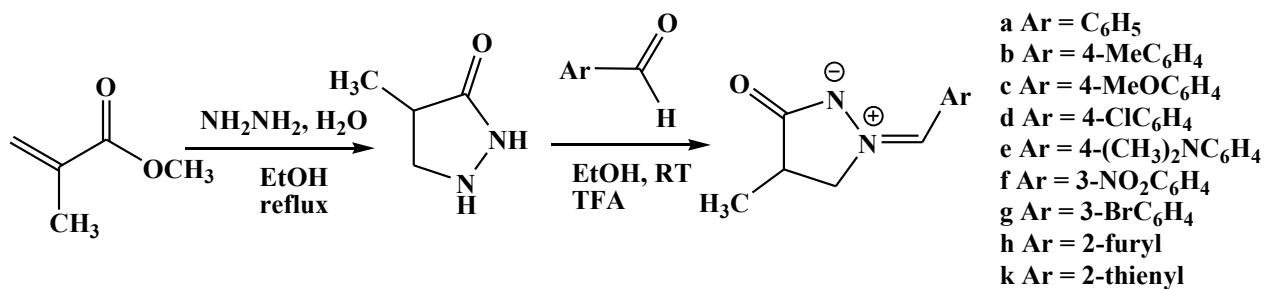


Schéma 2

Dans le **troisième chapitre**, nous rapporterons la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques via l'étude de la réactivité des deux molécules comportant des sites dipolarophiles potentiels (l'arylidène-malononitriles et le 3-éthoxycyclohex-2-enone) vis-à-vis des arylméthylidène-3-oxopyrazolidin-1-ium-2-ides. Cette stratégie ouvre l'accès à l'obtention de nouveaux dérivés de type: 9-aryl-xanthènediones ¹² et 1-(aryl)-dihydro-6-méthyl-5-oxo-3-phenylpyrazolo[1,2-a]pyrazole-2,2(1H,3H,5H)-dicarbonitriles (schéma3).

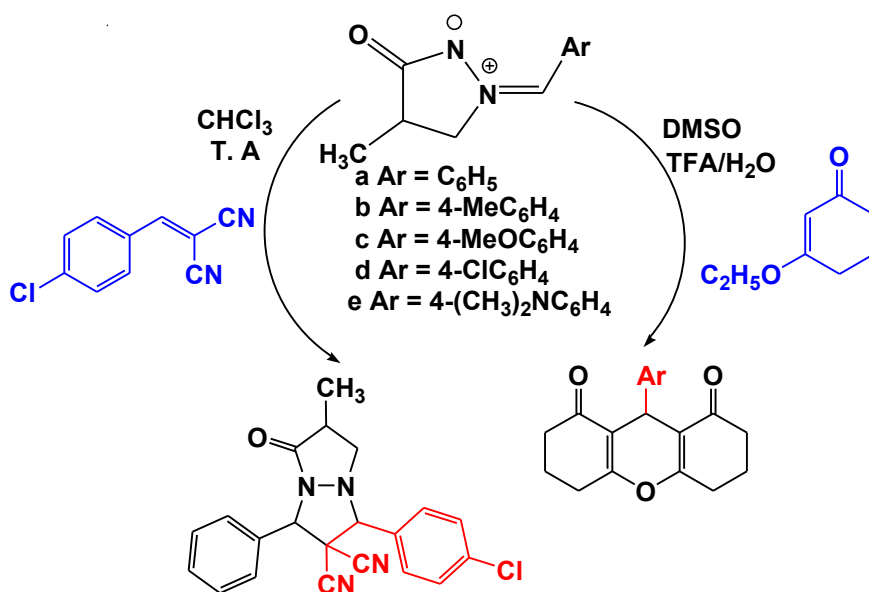


Schéma 3

Le **quatrième chapitre** sera divisé en deux parties. Dans la première partie, nous élargirons notre étude de la réactivité des porphyrines via la réaction de cycloaddition dipolaire-

¹² O. Amiri, Mdaghri Alaoui, S. Mojahidi, L. Bouissane, M. Baltas, S. Ladeira, E. M. Rakib, Der Pharma Chemica, 2016,8(17):1-5

1,3 des porphyrines¹³; cette fois nous étudierons la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 des arylméthylidène-3-oxopyrazolidin-1-ium-2-ides avec les 2-vinyl-5,10,15,20-tétraphénylporphyrin (2-vinyl-TPP) métallées comme une nouvelle stratégie de synthèse pour la préparation de nouveaux dérivés de pyrazoloporphyrine à visée thérapeutique potentielle. (Schéma 4).

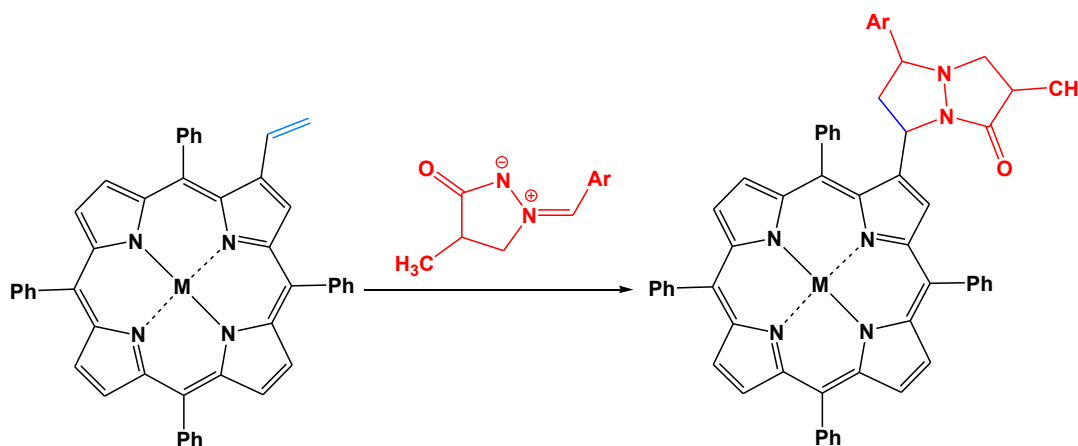


Schéma 4

Pour la deuxième partie du chapitre 4 et suite à l'intérêt considérable sur les propriétés spectroscopiques et physicochimiques des cycloadduits synthétisés et de leurs applications potentielles en médecine comme drogues anti-tumorales, nous avons envisagé une autre méthode de synthèse de nouveaux dérivés de la porphyrine basée sur la réaction de substitution nucléophile de l'atome d'hydrogène de 2-nitro-tétraphényl-porphyrine avec les arylacétonitriles (Schéma 5).

¹³ N. M. M. Moura, F. Giuntini, Maria A. F. Faustino, Maria G. P. M. S. Neves, Augusto C. Tomé, Artur M. S. Silva, E. M. Rakib, A. Hannioui, S. Abouricha, José A. S. Cavaleiro. ARKIVOC, 2009, vol. 2010(v), 24-33.

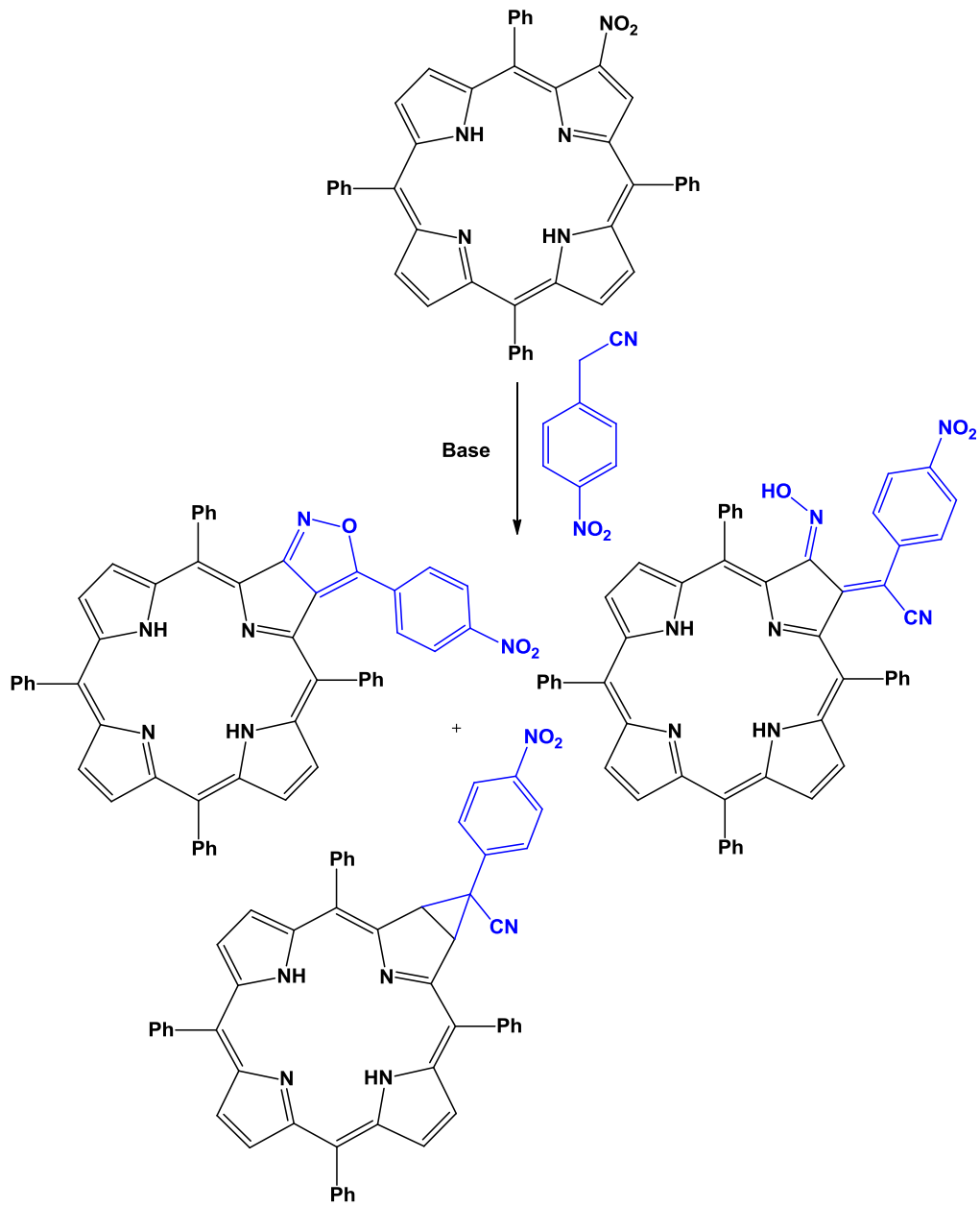


Schéma 5

Chapitre I :

Synthèse et réactivité de nouveaux dérivés de l'azétidinone

1. Introduction

La chimie des β -lactamines a pris une prestigieuse place dans la chimie organique et médicinale, de sorte que l'examen des méthodes récentes de synthèse de dérivés de 2-azétidinone, la rend comme étant la molécule synthon pour la conception des agents bioactifs potentiels et pour la production de plusieurs composés organiques¹. Cela a orienté les chercheurs chimistes et pharmacologistes vers la synthèse d'une façon simple et économique des composés ayant des activités pharmacologique puissantes capable d'être misent sur le marché.

En effet, ces recherches ont permis la découverte d'une grande variété de composés qui ont beaucoup d'intérêt en point de vue antibactérien,^{2,3,4,5,6,7,8,9} anti-inflammatoire,^{10,11,12}

¹ B. Alcaide, Almendros P., Luna A., Rosario T. M. *Adv Synth Catal.* **2010**,352:621–626.

² B. Sykes; Cimarusti, M.; Bonner, P.; Bush, K.; Floyd, M.; Koster, H.; Georgopapadakou, H.; Liu, C. *Nature* **1981**, 291, 489-494.

³ T. Kami; Oku, T.; Nakaguchi, O.; Takeno, H.; Hashimoto, M. *Tetrahedron lett.* **1978**, 19, 5119-5125.

⁴ C. M. Cimarusti; Sykes, R. B. *Med. Res. Rev.* **1984**, 4, 1-6.

⁵ A. Urbac; Dive, G.; Marchand-brynaert, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1757.

⁶ C. Helena., Marija S-K., Mice K.. E., Mihael P., Andreja Z., *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 3053–3058.

⁷ B. Long., He C., Yang Y., Xiang J. *Eur J Med Chem.* **2010**;45, 1181–1188.

⁸ A.C. Ameya , Nandini R. Pai., *Molecules.* **2007**, 12, 2467-2477.

⁹ B.K.Ishwar, Mishra S.K., Jainey P.J., Shastry C.S. *J Chem Pharm Res.* **2011**, 3, 114–118.

¹⁰ A. Kumar, Rajput C.S., BhatiS.K..*Bioorg Med Chem.* **2007**;15, 3089–3096.

¹¹ E.M. Smith, Sorota S., Kim H.M., Mckittrick B.A., Nechuta T.L., Bennett C., Knutson C., Burnett D.A., Kieselgof J., Tan Z., Rindgen D., Bridal T., Zhou X., Jia Y-P., Dong Z., Mullins D., Zhang X., Priestley T., Correll C.C., Tulshian D., Czarniecki M., Greenlee W.J. *Bioorg Med Chem Lett.* **2010**, 20, 4602–4606.

¹² P.D. Mehta, N.P.S. Sengar, A.K. Pathak. *Eur J Med Chem.* **2010**, 45, 5541–5560.

antidépresseurs^{13,14}, anticancéreux^{15,16,17}, des activités antituberculeux^{18,19}, pesticide, cytotoxiques, antifongique et antimicrobien^{20,21,22} et antidiabétique²³.

Les hétérocycles β -lactames sont considérés comme une aubaine apportée par la science à l'humanité²⁴, puisqu'ils ont été des constituants d'organismes vivants, produits, drogues et beaucoup d'autres substances utiles à l'humanité et à la société dans tous les milieux. Leur synthèse et leur évaluation ont toujours attiré l'attention des chimistes et biologistes sur plusieurs années²⁵. Depuis la découverte des pénicillines²⁶, et les céphalosporines comme les antibiotiques les plus réussis, les azetidins-2-ones ont fait l'objet de discussions et d'enquêtes régulières.

Actuellement, la recherche dans ce domaine, est stimulée en raison du développement de la résistance bactérienne à la β -Lactame. Par conséquent, de nouveaux β -lactames fonctionnalisés par de nouveaux groupements pharmacophores, sont à l'étude.

-
- ¹³ M. Mittal, Goel R.K., Bhargava G., Mahajan M.P. *Bioorg Med Chem Lett.* **2008**, 18, 5347–5349.
- ¹⁴ Y. S. Mineur; Picciotto, M. R.; Sanacora, G. *Biol. Psychiatry* **2006**, 61, 250.
- ¹⁵ N.M. O'boyle, Greene L.M., Bergin O., Fichet J-B., McCabe T., Lloyd D.G., Zisterer D.M., Meegan M.J.. *Bioorg med chem.* **2011**;19:2306–2325
- ¹⁶ F. Tripodi., Pagliarin R., Fumagalli G., Bigi A., Fusi P., Orsini F., Frattini M., Coccetti P. *J Med Chem.* **2012**, 55, 2112–2124.
- ¹⁷ P. Galletti; Quintavalla, A.; Ventrice, C.; Giannini, G.; Cabri, W.; Penco, S.; Gallo, G.; Vincenti, S.; Giacomini. *Chem. Med. Chem.* **2009**, 4, 1991–200.
- ¹⁸ R. Sharma., Samadhiya P., Srivastava S.D., Srivastava S.K.. *J Chem Sci.* **2012**;124:633–637.
- ¹⁹ S. Sharma, Sharma P.K., Kumar N., Dudhe R.. *Biomed pharmacother.* **2011**;65:244–251.
- ²⁰ P.D. Mehta.; Sengar, N.P.; Pathak, A.K. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 5541–5560
- ²¹ R.S.. Keri, Hosamani K.M., Reddy H.S., Shingalapur R.V.. *Med Chem*, **2010**;343(4), 237-47.
- ²² K. H. Patel., Mehta, A. G. *Eur. J. Chem.*, **2006**, 4, 267-273
- ²³ S. F. Ayad., Mahmood S. M., Mohamed A., *Medicine and Sciences*, **2014**, vol. 2, issue 4, 67-78.
- ²⁴ (a) R Southgate, *Contemp. Org. Synth.* 1994, 1, 417-431; (b) Morin R.B., Gorman M., Sixth ed., Academic Press, New York, 1982; (c) Georg G.I., *The Organic Chemistry of β -lactams*, VCH, New York, 1993.
- ²⁵ (a) G.S. Singh, *Tetrahedron* **2003**, 59, 7631-7649; (b) N. De Kimpe, Vol. 1B, in: A.R. Katritzky, C.W. Rees, E.F.V. Scriven (Eds.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Elsevier, Oxford, **1996**, pp. 507-589; (c) M.J. Brown, *Heterocycl.* **1989**, 29, 2225-2244; (d) N.S. Isaacs, *Chem. Soc. Rev.* **1976**, 5, 181-202; (e) M.D. Mihovilovic, M. Spina, P. Stanetty, *ARKIVOC*, 2005, V, 33-44; (f) N.M. Shirode, K.C. Kulkarni, V.K. Gumatse, A.R.A.S. Deshmukh, *ARKIVOC* **2005**, I, 53-64; (g) A. Brandi, S. Cicchi, F.M. Cordero, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3988-4035.
- ²⁶ A. Fleming, *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, 10, 226-236.

Les antibiotiques β -lactamines, dotés d'une structure unique et d'une puissante activité antibactérienne²⁷ comprennent les: pénicillines **I**, céphalosporines **II**, arbapénèmes **III**, nocardicines **IV**, acide clavulanique **V**, sulbactams **VI** (Figure 1). Il est à noter que quelques azétidin-2-ones ont également montré une bonne activité inhibitrice de β -lactamase²⁸.

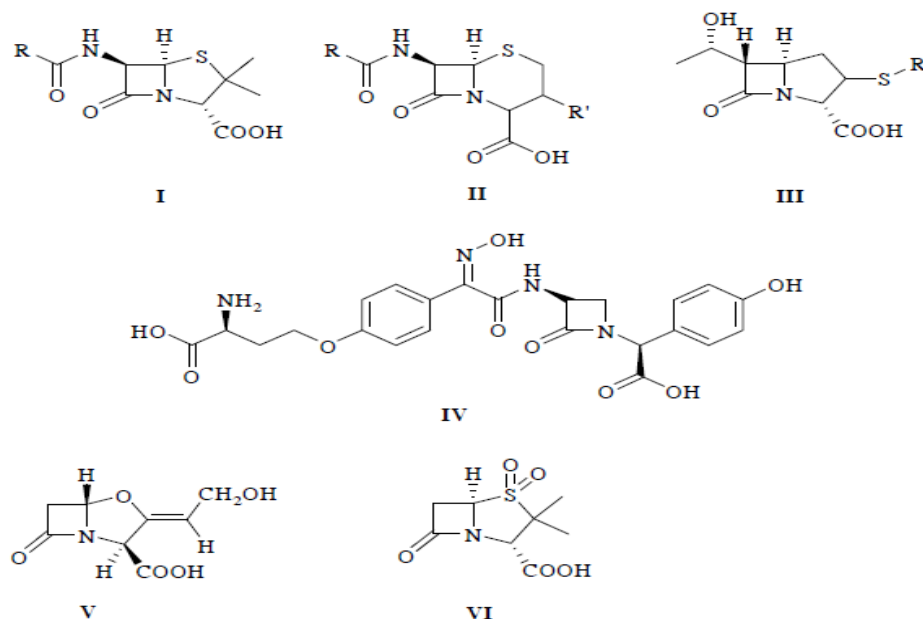


Figure 1

2. Etude bibliographique sur la chimie des azétidinones : Synthèse, réactivité et activité biologique

2.1. Etude de la chimie des azétidinones

L'azétidin-2-one est un amide cyclique à quatre chaînons (**a**)²⁹, il fait partie des hétérocycles les plus utilisés, du fait de leurs caractéristiques structurales ainsi que leur fonctionnalisation dans différentes positions. Ce type d'azétidinone est plus courant que leur homologue, azétidin-3-one (**b**).

²⁷ R.F. Abdullah, K.H. Fuhr, J. Med. Chem. **1975**, 18(6), 625-627.

²⁸ J.R. Knowles, Acc. Chem. Res. **1985**, 18, 97-104.

²⁹ T. Gilchrist, Heterocyclic Chemistry. Harlow: Longman Scientific. ISBN 0-582-01421-2. **1987**

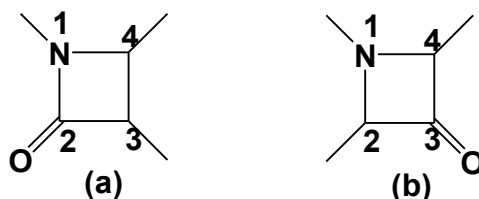


Figure 2

Le premier cycle beta-lactame a été préparé par Hermann Staudinger en 1907 par la réaction de base de Schiff aniline avec le diphenylcétène dans une réaction de cycloaddition [2 + 2] (Schéma 1)^{30,31}.

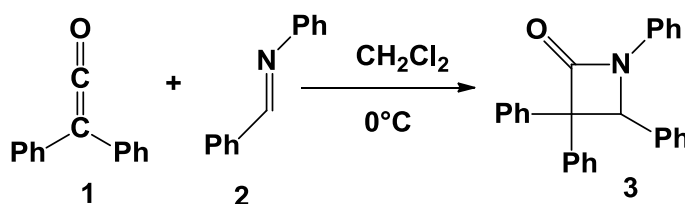


Schéma 1

Il est à noter que le cycle β -lactame sert comme un synthon ou intermédiaire polyvalent pour la synthèse des dérivés d'acides aminés aromatiques, des peptides, des polyamines, des polyaminoalcools, des amino-sucres et les éthers polyamino^{32,33,34,35}, ainsi que pour de nombreuses classes de composés organiques biologiquement importantes.

Plusieurs méthodes ont été utilisées pour la synthèse et l'étude de la réactivité des dérivés de l'azétidin-2-one. La plupart de ces méthodes sont basées essentiellement sur l'utilisation des bases de Schiff ou ses dérivés comme précurseur de cyclisation dans différentes conditions opérationnelles. Nous rapportons ci-dessous un certain nombre de travaux de recherche

³⁰ H. Staudinger, Justus Liebigs Ann. Chem. **1907**, 356, 51–123.

³¹ Tidwell, Thomas T. Angewandte Chemie International Edition **2008**, 47 (6), 2008

³² (a) J.M. Palomo, Aizpurua, I. Ganboa, M. Oiarbide, Eur. Org. Chem. **1999**, 8, 3223-3235; (b) C. Palomo, J.M. Aizpurua, R. Galarza, A. Mielgo, Chem. Commun. **1996**, 633-634.

³³ T.L. Gilchrist, Heterocyclic Chemistry, Longman Scientific, Harlow, **1987**. ISBN 0582014212.

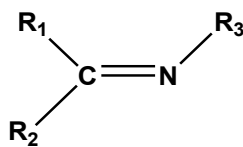
³⁴ G.S. Singh, E. Mbukwa, T. Pheko, ARKIVOC **2007**, IX, 80-90.

³⁵ W.B. Knight, B.G. Green, R.M. Chabin, P. Gale, A.L. Maycock, H. Weston, D.W. Kuo, W.M. Westler, C.P. Dorn, P.E. Finke, W.K. Hagmann, J.J. Hale, J. Liesch, M. MacCoss, M.A. Navia, S.K. Shah, D. Underwood, J.B. Doherty, Biochemistry **1992**, 31, 8160-8170.

décrivant la synthèse et la réactivité des dérivés de l'azétidin-2-one. Dans un premier temps, il est intéressant de signaler brièvement les procédures dotées pour la synthèse de l'intermédiaire principal à base de Schiff nécessaire pour la préparation des dérivés de l'azétidinone. Dans un deuxième temps, nous citons à partir des données décrites dans la littérature, les approches générales des synthèses des dérivés d'azétidinone et nous soulignons également les exemples les plus significatifs qui présentent des activités biologiques.

➤ **Base de Schiff : synthèse et intérêt biologique**

Les bases de Schiff portent le nom de leur inventeur Hugo Schiff³⁶ en 1864 qui est le premier chimiste à synthétiser ce type de composés. Ils sont obtenus par la condensation d'une amine primaire avec un aldéhyde ou une cétone. Les bases de Schiff au sens large ont une formule générale de type $R_1R_2C=NR_3$.



R_1, R_2, R_3 = aryle ou alkyle

Structure générale d'imine

La chimie de base de Schiff a connu une évolution rapide depuis sa découverte; au cours des dernières années, un certain nombre d'innovation et des techniques nouvelles de synthèse ont été signalé notamment : L'utilisation des catalyseurs organiques et inorganiques, irradiation en micro-onde, irradiation infrarouge, réaction sans solvant.^{37,38,39,40,41,42}

³⁶ J.R. Knowles, Acc. Chem. Res. **1989**, 18, 7-104

³⁷ J.S.M. Samec, Backvall J.E., ChemEur J, **2002**;8:2955–2961

³⁸ C.K.Z. Andrade, Takada S.C.S., Alves L.M., Rodrigues J.P., Suarez P.A.Z., Branda R.F., Synlett, **2004**;12:2135–8.

³⁹ A.K. Chakraborti, Bhagat S., Rudrawar S., Tetrahedron Lett, **2004**;45:7641–4.

⁴⁰ M. Gopalakrishnan, Sureshkumar P., Kanagarajan V., Thanusu J., Res ChemIntermed, **2007**, 33, 541–8.

⁴¹ A. Kulkarni, Patil S.A., Badami P.S., Eur J Med Chem, **2009**, 44, 2904–12.

⁴² S. Kumar, Niranjana M.S., Chaluvaram K.C., Jamakhandi C.M., Kadadevar D., J. Curr. Pharm. Res., **2010**, 01, 39-42.

Les bases de Schiff ont montré une large gamme d'activités pharmacologiques, y compris les propriétés : antimicrobiens^{43,44}, antiviraux,⁴⁵ antitumorales,⁴⁶ antifongiques⁴⁷ et agent anti-oxydant.⁴⁸

2.2. Principales méthodologies de la synthèse des azétidin-2-ones

De nombreuses méthodologies de synthèse ont été développées pour la formation du cycle β -lactame, parmi eux on peut citer :

2.2.1. Réaction de Staudinger et méthodes relatives

La cycloaddition de cétène-imine rapportée par Staudinger⁴³ a été appliquée à la synthèse d'une grande variété de structures de β -lactame.

En effet, Banik et Becker⁴⁹ ont signalé pour la première fois la réaction des imines aromatiques polycycliques avec des chlorures d'acide sous condition normal de la réaction de Staudinger conduisant à la formation des *trans*-azétidinones.

D'autres travaux sur la cyclisation par la réaction de Staudinger sont mentionnés par l'équipe de L. Yong⁵⁰.

En 2014, Mandler et coll.⁵¹ ont rapporté la synthèse de β -lactamines via la réaction multicomposantes de Staudinger « one pot ». En effet, sous catalyse l'acétate de rhodium l'aryldiazoacétate **4** et l'azide organique **5** forment une imine qui par la suite va réagir avec

⁴³ A.K.Wahi, Singh A.J., Singh A., Der Pharma Chemica, **2011**;3, 146-154

⁴⁴ E. Yousif, Rentschler E., Salih N., Salimon J., Hameed A., Katan M., J. Saudi Chem. Soc., **2014**, 18, 269–275

⁴⁵ K. Shaoyong, Yanhong W., Ziwen Y., Kaimei W., Ying L., Liqiao S., Bioorg. Med. Chem. Lett., **2013**, 23, 5131–5134

⁴⁶ A. Monteiro, Gonçalves L.M., Maria M.M., Eur. J. Med. Chem., **2014**;79:266-272

⁴⁷ A. Naqvi, Shahnawaz M., Rao A.V., Seth D.S., Sharma N. K., E-J. Chem, **2009**, 6, 75

⁴⁸ J.D. Bhosale, Shirolkar A.R., Pete U.D., Zade C.M., Mahajan D.P., Hadole C.D., Pawar S.D., Patil U.D., Dabur R., Bendre R.S., J. Pharm. Res., **2013**, 7, 582- 587.

⁴⁹ B.K. Banik, Becker F.F., Tetrahedron Lett, **2000**, 41, 6551-6554.

⁵⁰ L.Yong , Lei J., Shiwei Z., Andjiayi X. J. Org. Chem., **2005**, 70 (1), Pp 334–337

⁵¹ Mandler, Michael D.; Truong, Phong M.; Zavalij, Peter Y.; Doyle, Michael P. Organic Letters. **2014**, 16(3), 740–74.

diazoacétoacétate énone **6** (réarrangement de Wolff du composé **6** qui aboutit à la formation d'un cétène stable) conduisant à la formation d'une nouvelle série d'azétidinone **7** (Schéma 2).

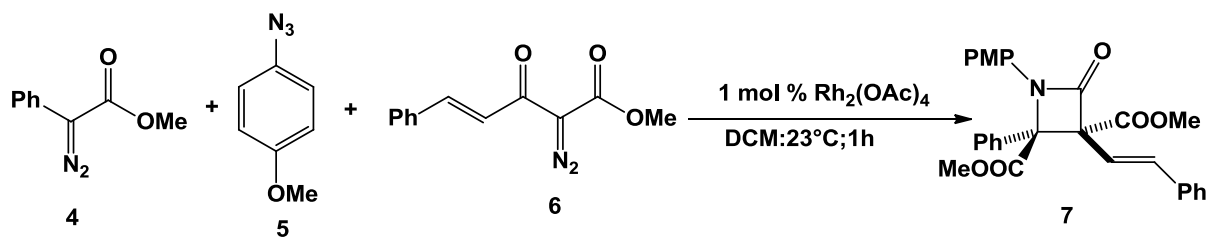


Schéma 2

2.2.2. Réaction Gilman-Speeter: Condensation énolate-imine

La réaction de Gilman-Speeter⁵² est une réaction de condensation des énolate **8** avec des imines **9** abouti à la formation d'un cycle β -lactame substitué **10** (Schéma 3).

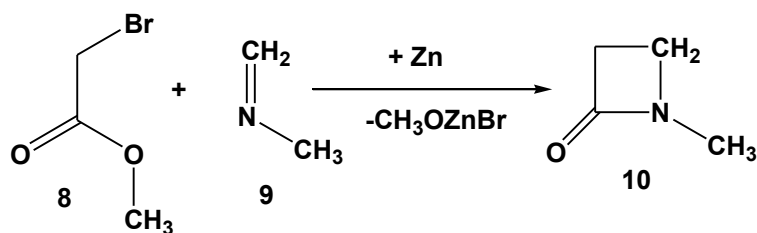


Schéma 3

Plusieurs études ont été faites dans le cadre d'améliorer les paramètres réactionnels afin d'augmenter la stéréosélectivité des β -lactame via la réaction de Gilman-Speeter.^{53,54,55,56}

⁵² G. Henry, Merrill S. J. American Chem. Soc. **1943**, 11, 2255–2256.

⁵³ D. A. Burnett, Caplen M.A., Browne M.E., Zhou H, Altmann S.W., HRJr D, Clader J.W. Bioorg Med Chem Lett, **2002**, 12, 315

⁵⁴ S. Schunk, Enders D, J Org Chem **2002**, 67, 8034

⁵⁵ J.A. Townes, Evans M.A., Queffelec J., Taylor S.J., Morken J.P., Org Lett **2002**, 4, 2537

⁵⁶ N. Boyer, Gloanec P, De Nanteuil G, Jubault P, Quirion J-C, Tetrahedron Lett, **2007**, 63, 12352

2.2.3. Réaction de Kinugasa

Une approche relativement nouvelle et inexplorée des β -lactames, c'est la réaction de Kinugasa qui implique la réaction des nitrons **12a-d** avec des alcynes terminaux **11** catalysés par phénylacétylide de cuivre Cu (I).^{57,58} (Schéma 4)

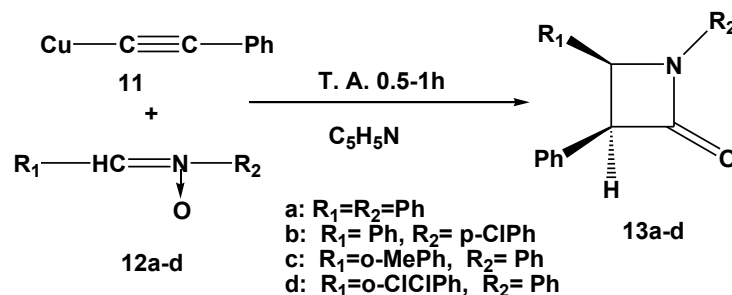


Schéma 4

A titre d'exemple, une synthèse générale et efficace de différents types de azétidin-2-ones qui a été signalé par l'équipe Bask en 2005, impliquant la réaction de Kinugasa sur des nucléobase *N*-propargyl **14** tel que de l'adénine, de l'uracile et de la thymine, la diphenylnitronne produisent des nucléosides *cis*- et *trans*- β -lactames **16** et **17** (Schéma 5)⁵⁹

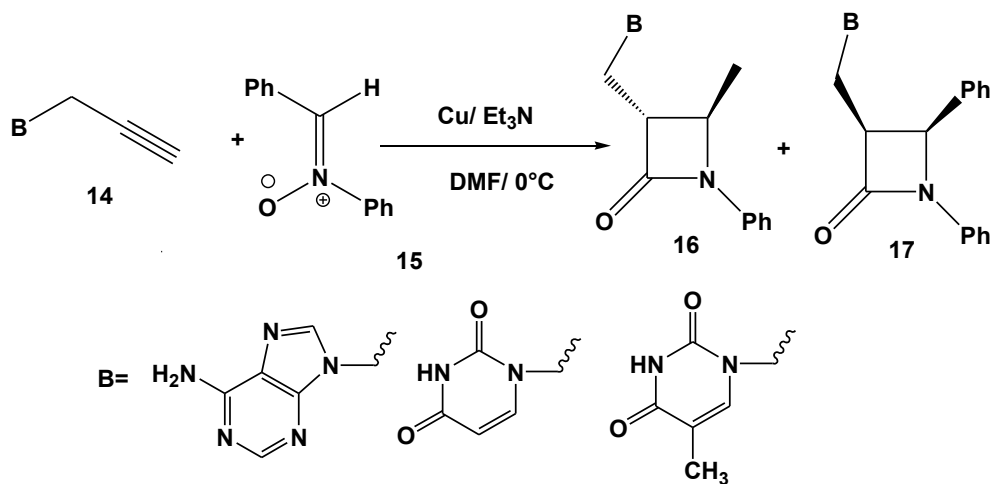


Schéma 5

⁵⁷ K. Manabu, Shizunobu H. J. Chem. Soc. **1972**, 466 – 467

⁵⁸ Marco-Contelles, J. Angew. Chem., Int. Ed. **2004**, 43, 2198

⁵⁹ A. Bask, Pal R, Bioorg Med Chem Lett, **2005**, 15, 2015

D'autres études ont été réalisées dans le même sens sont reportés dans la littérature.^{60,61,62,63}

2.2.4. Réaction de cyclisation et autres méthodes :

Dubey et coll.⁶⁴ ont effectué une étude comparative pour la synthèse de nouveau type d'azétidinone: l'aryl-azétidine **19a-k** dérivés de benzotriazole, par l'exploitation à la fois des procédés conventionnelle et d'irradiation en micro-onde. Les rendements ont été améliorés de 60-72% à 84-92%.(Schéma 6).

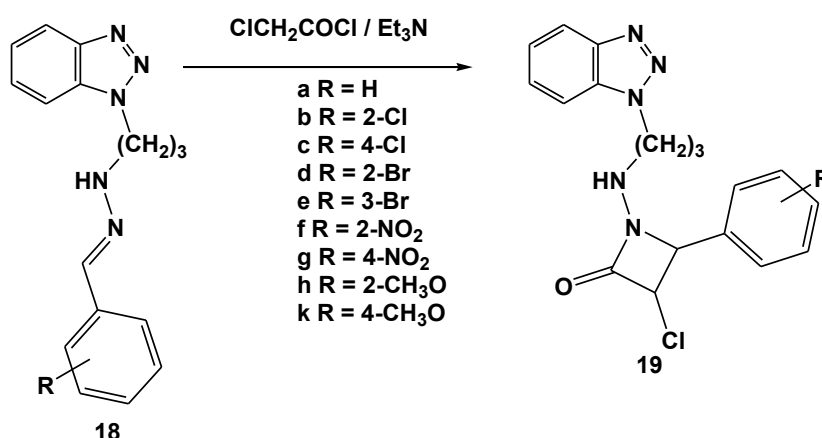


Schéma 6

Une autre méthode de synthèse sélective de 2-azétidinone a été décrite par l'équipe de Jarrahpour et Zarei⁶⁵, la réaction consiste à faire réagir «en one pot» entre les bases de Schiff's **20** et les acides acétiques substitués **21** en présence des sels d'alcoydiméthylène-*N,N*-diméthyliminium dans le dichlorométhane. Les 2-(1-(4-ethoxyphenyl)-2-oxo-4-styryl-azetidino-3-yl)-isoindoline-1,3-dione **22** sont obtenus avec de bon rendement (Schéma 7).

⁶⁰ Lo MM-C FuGC J Am Chem Soc. 2002, 124, 4572

⁶¹ C. Foltz.; Stecker, B.; Marconi, G.; Bellemin-Lapponnaz, S.; Wadepl, H.; Gade, L. H. Chem. Commun. **2005**, 5115.

⁶² X. Zhang, Hsung R.P., Li H, Zhang Y, Johnson W.L., Figueroa R. Org Lett. **2008**, 10, 3477

⁶³ J. H. Chen; Liao, S. H.; Sun, X. L.; Shen, Q.; Tang, Y. Tetrahedron **2012**, 68, 5042

⁶⁴ A. Dubey, Srivastava S. K., Srivastava S. D. Bioorg. Med. Chem. Lett. **2011**, 21, 569–573

⁶⁵ A. Jarrahpour, Zarei M.; Tetrahedron Lett. **2009**, 50, 1568–1570

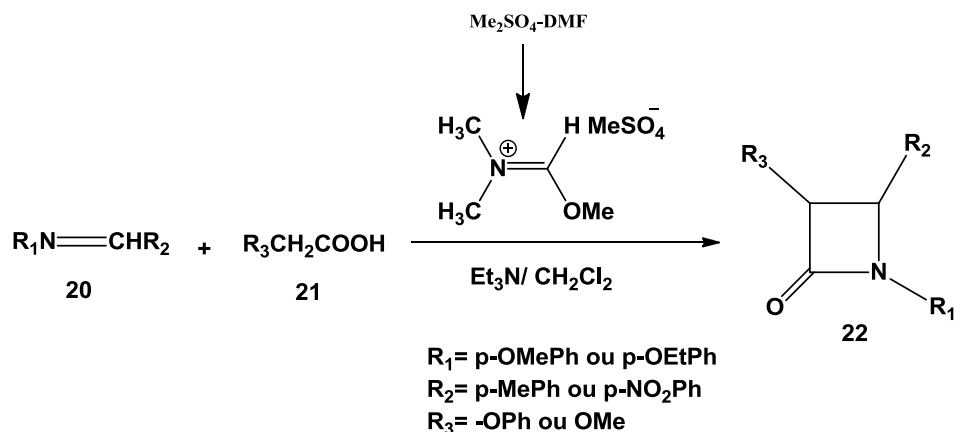


Schéma 7

Une série de cinq nouvelles azétidinones **24** a été synthétisée par cyclocondensation de diverses bases de Schiff de 2- α -(phénylacétyl)-benzohydrazide **23** avec du chloroacétylchlorure en présence de triéthylamine par irradiation en micro-onde est récemment publié par Gawande (Schéma 8).⁶⁶

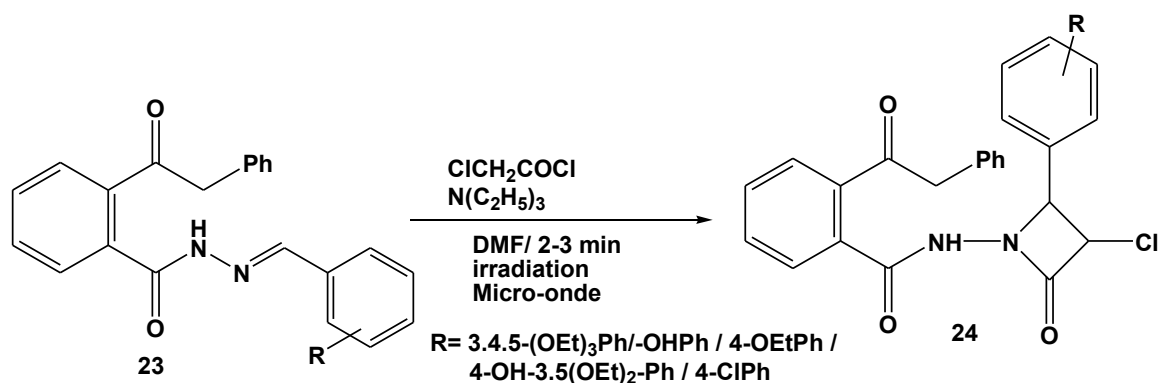


Schéma 8

⁶⁶ K. Smita, Gawande R., E. Khadsan Der Pharma Chemica, 2014, 6(2):70-74

A signaler qu'il y a d'autres réactions efficaces utilisées pour la synthèse du cycle β -lactame. Parmi ces réactions, nous citons: la réaction d'Alper,^{67,68} la réaction de Mitsunobu,^{69,70} la réaction de Troisi,^{71,72} cyclisation intramoléculaire,^{73,74} réarrangement hétérocyclique.^{75,76}

2.3. Intérêt biologique des 2-azétidinones

Les applications biologiques et pharmacologiques les plus significatives des 2-azétidinones sont rapportées dans ce paragraphe, mettant en évidence les études relation structure-activité appliquées pour la conception de nouvelles molécules. Ainsi les médicaments miracles de ce groupe sont les pénicillines et les céphalosporines qui ont amélioré la santé humaine et l'espérance de vie.

Parmi les différents composés décrits possédant l'entité azétidinones, nous pouvons citer : la découverte de monobactamines par Squibb et Takeda en 1979. Ce composé a révélé de nouveaux horizons pour l'application clinique des antibiotiques β -lactames puisque certains d'entre eux, comme l'aztréonam **A1**^{77,78} et le carumonam **A2**⁷⁹ possèdent une activité spécifique contre les bactéries Gram-négatives (Figure 3).

⁶⁷ D. Ardura, Lopez R. J Org Chem. **2007**, 72, 3259

⁶⁸ S-M. Lu, Alper H. J Org Chem; **2004**; 69, 3558

⁶⁹ R. Angelaud, Zhong Y-L, Maligres P, Lee J, Askin D. J Org Chem **2005**, 70, 1949

⁷⁰ L. Troisi, Granito C, Pindinelli E. Tetrahedron Lett. **2008**, 64, 11632

⁷¹ X. Zhang, Hsung R.P., Li H, Zhang Y, Johnson W.L., Figueroa R. Org Lett **2008**, 10, 3477

⁷² L. Troisi, Ronzini L, Granito C, De Vitis L, Pindinelli E. Tetrahedron Lett **2006**, 62, 1564

⁷³ M. Sakamoto, Kawanishi H, Mino T, Fujita T. Chem Commun **2008**, 18, 2132

⁷⁴ A. Guerrini, Varchi G, Samorì C, Rizzo D, Battaglia A. Tetrahedron Lett **2007**, 48, 5081

⁷⁵ A. Zanobini, Gensini M, Magull J, Vidovic D, Kozhushkov SI, Brandi A, De Meijere A Eur J Org Chem **2004**, 4158

⁷⁶ J. Jakowiecki, Loska R, Makosza M J Org Chem **2008**, 73, 5436

⁷⁷ Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ 08543, USA; Information of AZACTAM®.

⁷⁸ M. ZajTe, Jelinska A., Cielecka-Piontek J., Oszczapowicz I. Il Farmaco **2005**, 60, 599–603

⁷⁹ U. Vurma-Rapp, F.-H. Kayser Eur. J. Clin. Microbiol., **1986**, 292-296

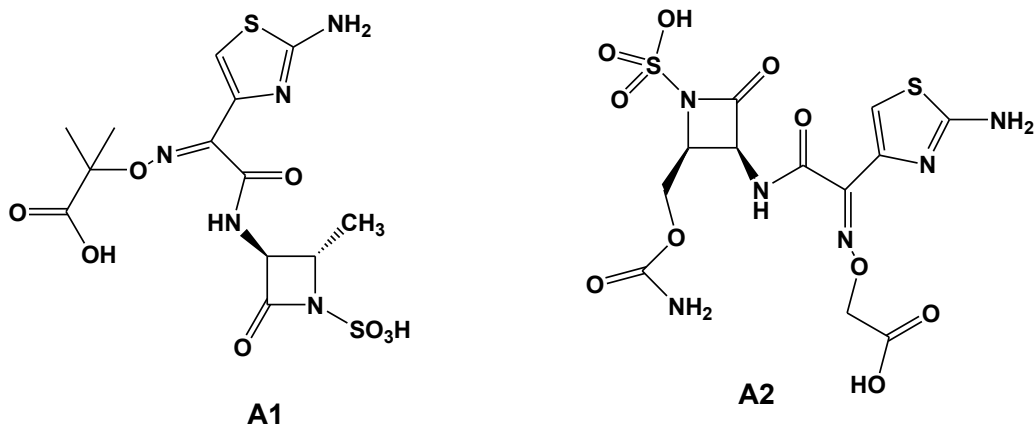


Figure 3

Un dérivé d'azétidinone **A3** a été synthétisé par Girija Singh⁸⁰. L'auteur a décrit la synthèse de ce dérivé et a prouvé son activité antibactérienne et antifongique (Figure 4). Un autre dérivé, azétidinone-isothiazolidinones **A4** a été décrit comme un antibactérien extrêmement efficace et avec un effet comparable à celui d'amoxicilline.⁸¹(Figure 4).

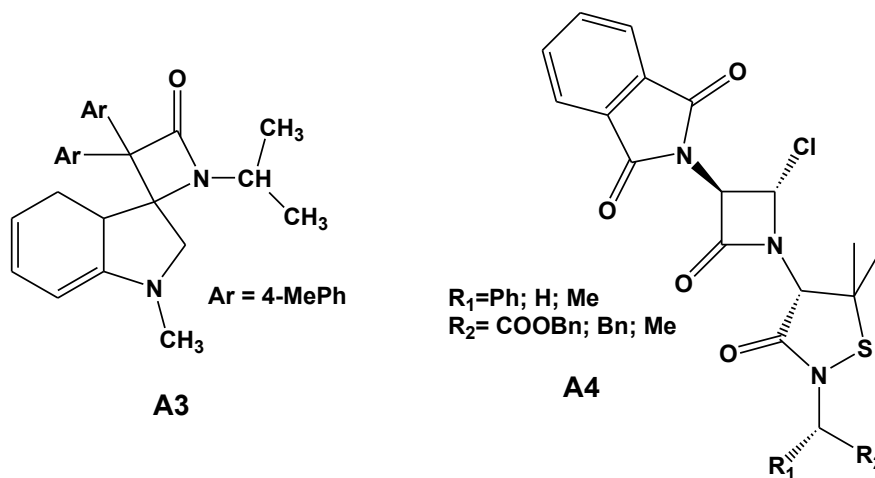


Figure 4

D'autre part, l'utilisation de divers dérivés d'azétidin-2-one **A5** (Figure 5) synthétisés à partir de 4-nitrosothymol a montré une activité antituberculeuse contre la

⁸⁰ G.S. Singh, Eur. J. Med. Chem. 2009, 44, 2265e2269

⁸¹ H. Ceric, M. Š-K. Mic, K. Evic, M. Peric, A. Zivkovic Bioorg. Med. Chem. **2010**, 18, 3053–3058

Mycobacterium tuberculosis,⁸² le même effet est constaté lors de l'examen des dérivés d'azétidinone **A6** synthétisé par Nikalje et coll.⁸³.

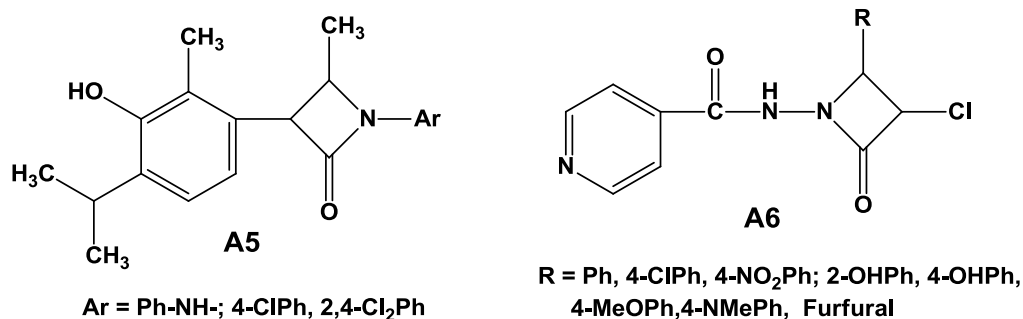


Figure 5

D'autres structures des dérivés d'azétidinone qui ont prouvé des activités biologiques sont regroupés dans la figure 6 :

- ✓ Activité anticancéreuse **A7**⁸⁴
- ✓ Activité antidiabétique **A8**⁸⁵
- ✓ Activité régulatrice de cholestérol **A9**⁸⁶
- ✓ Activité anti dépression **A10**⁸⁷
- ✓ Activité antiviral **A11**⁸⁸
- ✓ Anti-inflammatoire **A12**⁸⁹

⁸² B.S. Vashi, D.S. Mehta, V.H. Shah, *Indian J. Chem.* **1995**, 34B, 802-808.

⁸³ A.P.G. Nikalje, M. Pathana, A.S. Narute, M.S. Ghodke, D. Rajani, *Der Pharmacia Sinica* **2012**, 3, 229-238.

⁸⁴ R. Kayarmar, G.K. Nagaraja, P. Naik, H. Manjunatha, B.C. Revanasiddappa, T. Arulmoli, *J. Saudi Chem. Soc.*, **2014**, 7, 1319-6103

⁸⁵ A. S. Fudalla, M. S. Magtoof, M. A. Auda, *Medicine and Sciences (BEST: IJHAMS)*, **2014**, 2(4), 67-78

⁸⁶ N. Arya, M.K. Munde, J. Dwivedi, A.Y. Jagdale, K.S. Jain, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2013**, 346, 588-595

⁸⁷ K. Fabio, C. Guillon, C.J. Lacey, S. Lu, N.D. Heindel, C.F. Ferris, M. Placzek, G. Jones, M.J. Brownstein, N.G. Sim, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 1337-1345.

⁸⁸ G.G. Navarro, M.J.P. deVega, M.T.G. López, G. Andrei, R. Snoeck, J. Balzarini, E.D. Clercq, R.G. Muñoz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 2253-2256.

⁸⁹ S.S. Chhajed, C.D. Upasani, *Arabian J. Chem.*, **2012**, doi.org/10.1016/j.arabjc.2012.04.038.

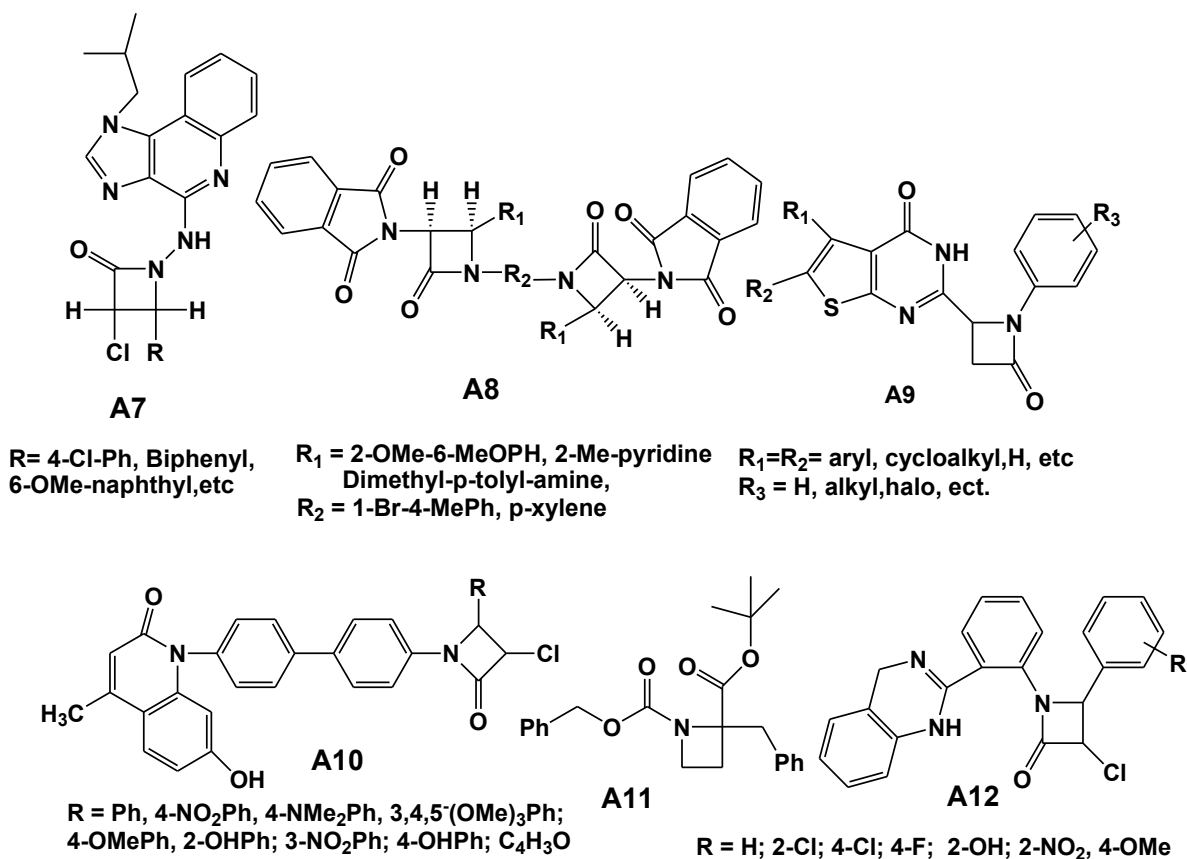


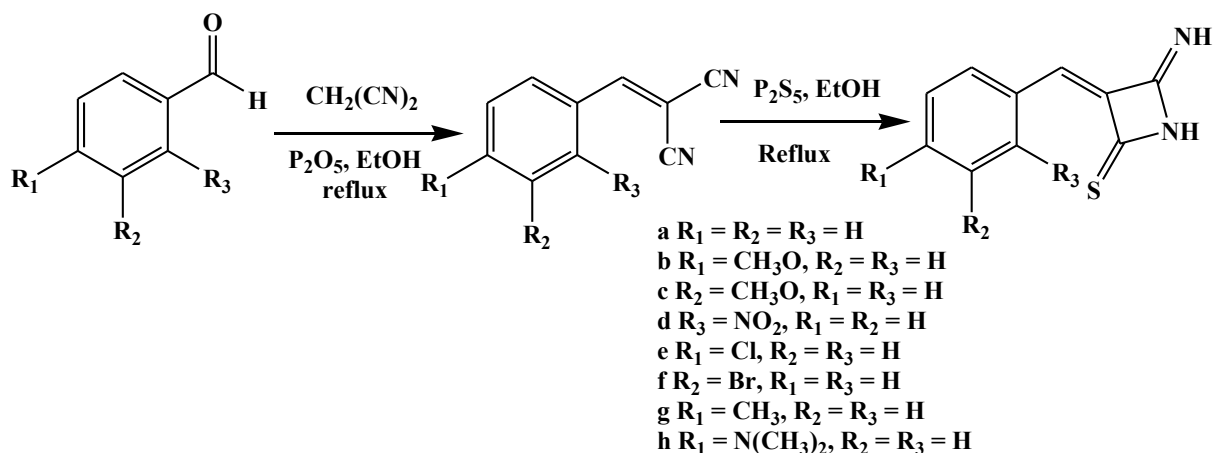
Figure 6

L'étude des données rapportées par la littérature montre que les azétidinones fonctionnalisés dans différentes positions sont doués des propriétés pharmacologiques et biologiques très diverses. L'utilisation de ce squelette hétérocyclique paraît également pertinente d'un point de vue méthodologie de synthèse. De par sa structure, il permet d'envisager un grand nombre de réactions chimiques, permettant de le fonctionnaliser en diverses positions. C'est dans ce contexte que nous sommes intéressés dans le présent travail à développer la synthèse de nouveaux dérivés de l'azétidine et leurs réactivités afin de préparer des molécules à visées thérapeutiques potentielles.

3. Synthèse de nouveaux dérivés de 4-imino-3-(arylidene)-azétidine-2-thione

En deux étapes, nous avons préparé une nouvelle série de 4-imino-3-arylidene-azétidine-2-thiones. La première étape de cette préparation consiste à faire réagir des aldéhydes différemment substitués avec le malononitrile à reflux d'éthanol en présence de pentoxyde de phosphore en tant que catalyseur conduisant à la formation des

arylidene malononitriles correspondants. Ces derniers sont ensuite traités en deuxième étape avec le pentasulfure de phosphore P_2S_5 à reflux d'éthanol pour aboutir aux azétidine-2-thiones.



3.1. Première étape : Synthèse des arylidene malononitriles

La plupart de méthodes utilisées pour la préparation des arylidene malononitriles se font essentiellement par la condensation d'un aldéhyde avec le malononitrile dans différentes conditions opératoires selon le mécanisme réactionnel de Knoevenagel. Parmi les conditions opérationnelles, on trouve l'utilisation de divers acides / bases de Lewis,^{90,91} solvant vert,⁹² réaction assistée par micro-ondes,⁹³ irradiation par ultrasons,⁹⁴ phase solide,⁹⁵ réaction basée sur l'approche biotechnologie,⁹⁶ des conditions sans solvant,⁹⁷ liquide ionique.⁹⁸

⁹⁰ P.S. Rao, Venkataratnam R.V. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32(41), 5821-5822.

⁹¹ C. Gill, Pandhare G., Raut R., Gore V., Gholap S., *Bulletin of the Catalysis Society of India* **2008**, 7, 153-157.

⁹² H.A. Oskooie, Heravi M.M., Derikvand F., Khorasani M., Bamoharram F.F. *Synth. Commun.* **2006**, 36(19), 2819-2823.

⁹³ M.M.H. Bhuiyan, Hossain M.I., Ashraful M., Mahmud M.M., *Chemistry Journal* **2012**, 2(1), 30-36.

⁹⁴ G. Palmisano, Tibiletti F., Penoni A., Colombo F., Tollari S., Garella D., Tagliapietra S., Cravotto G., *Ultrasonics Sonochemistry*; **2011**, 18(2), 652-660.

⁹⁵ G. Guo, Arvanitis E.A., Pottorf R.S., Player M.P., *Journal of Combinatorial Chemistry* **2003**, 5(4), 408-413

⁹⁶ U. Pratap, Jawale D., Waghmare R., Lingampalle D., Mane R.; *New J. Chem.* **2011**, 35(1), 49-51.

⁹⁷ M.A. Pasha, Manjula K., *Journal of Saudi Chemical Society*, **2011**, 15(3), 283-286.

⁹⁸ P. Verdia, Santamarta F., Tojo E., *Molecules*, **2011**, 16(6), 4379-4388.

Récemment, professeur E. Pal⁹⁹ a décrit une nouvelle méthode efficace de la réaction de condensation de Knoevenagel en utilisant des accélérateurs de jus de fruits. A partir d'un mélange équimolaire de différents aldéhydes substitués **25** et malononitrile **21**, est catalysé par une solution aqueuse de jus de tamarin en présence de lumière visible pendant quelques minutes (2 à 7min); ils ont synthétisé des arylidenemanonitrile **26** avec de bon rendements (68-96%) (Schéma 9).

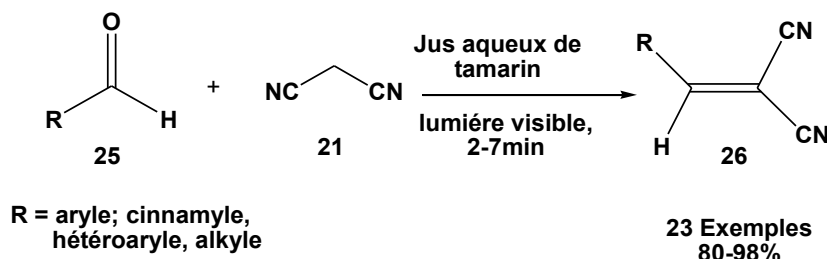


Schéma 9

Pour notre part, nous avons préparé une série des arylidenemanonitriles **28a-h** en adoptant la séquence réactionnelle suivante : la condensation mole à mole des différents aldéhydes substitués **27a-h** avec le malononitrile **21** à reflux d'éthanol en présence de pentoxyde de phosphore en tant que catalyseur impliqué dans la condensation de Knoevenagel (Schéma 10). Ces conditions opératoires ont conduit aux produits souhaités **28a-h** avec des meilleurs rendements.

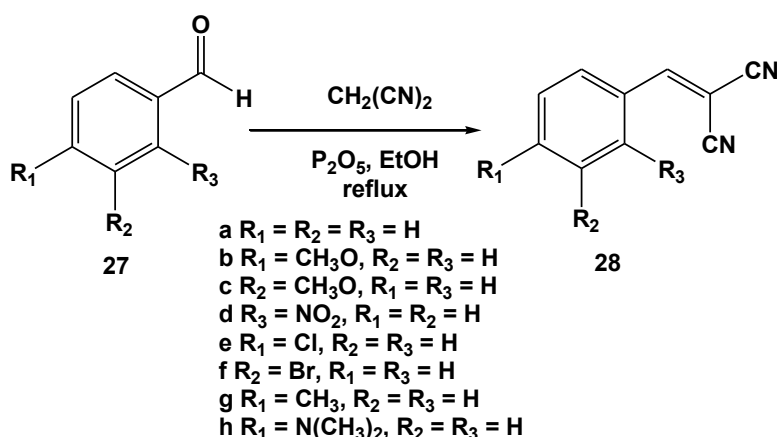


Schéma 10

⁹⁹ R. Pal, International Journal of Advanced Chemistry, 2014, 2 (1), 27-33

Les structures des composés **28a-h** ont été établies sur la base des données spectrales RMN¹H, RMN¹³C et DEPT. Dans la figure 7, nous présentons un exemple des spectres RMN¹H, RMN¹³C et DEPT du composé **28g**. Dans le spectre RMN¹H des composés **28a-h** on note en particulier la présence d'un proton vinylique à 8,32-8,45 ppm.

Les caractéristiques physico-chimiques des produits synthétisés sont regroupées dans le tableau suivant :

Tableau 1: Caractéristiques physico-chimiques des arylidenemalononitriles **28a-h**:

Composés	Temps h	Rdt %	PF (°C)	MM(g/mol)	Aspect
28a	2	89	88	154	Cristaux blancs
28b	2h30min	86	112	184	Cristaux jaunes
28c	2h45min	88	136	184	Cristaux jaunes
28d	3h	90	126	199	Cristaux jaunes
28e	4h	85	149	189	Cristaux blancs
28f	4h	69	113	233	Cristaux orange pale
28g	5h	68	130	168	Cristaux blancs
28h	5h	96	173	197	Cristaux jaune-orange

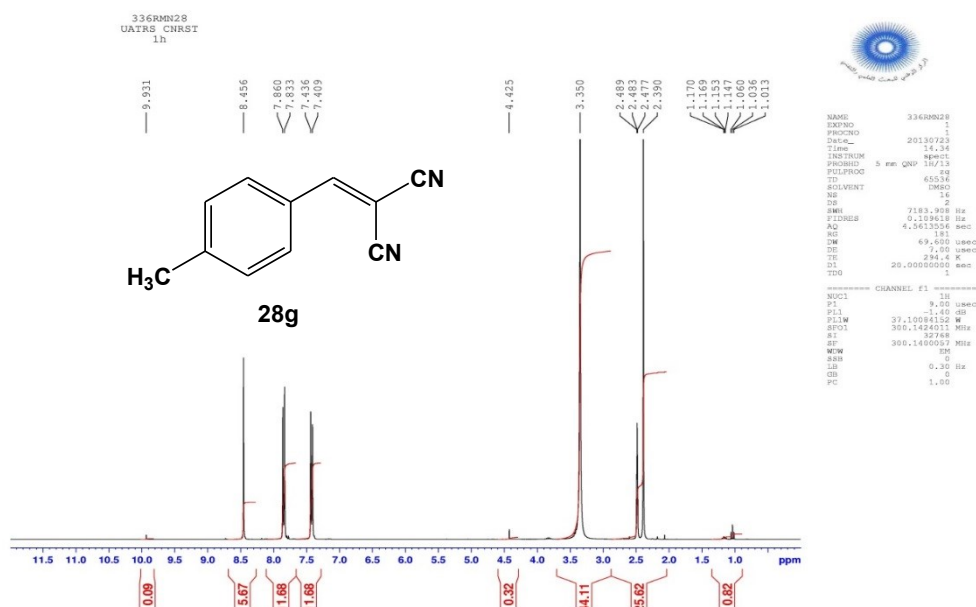


Figure 7: Spectre RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) du composé **28g**

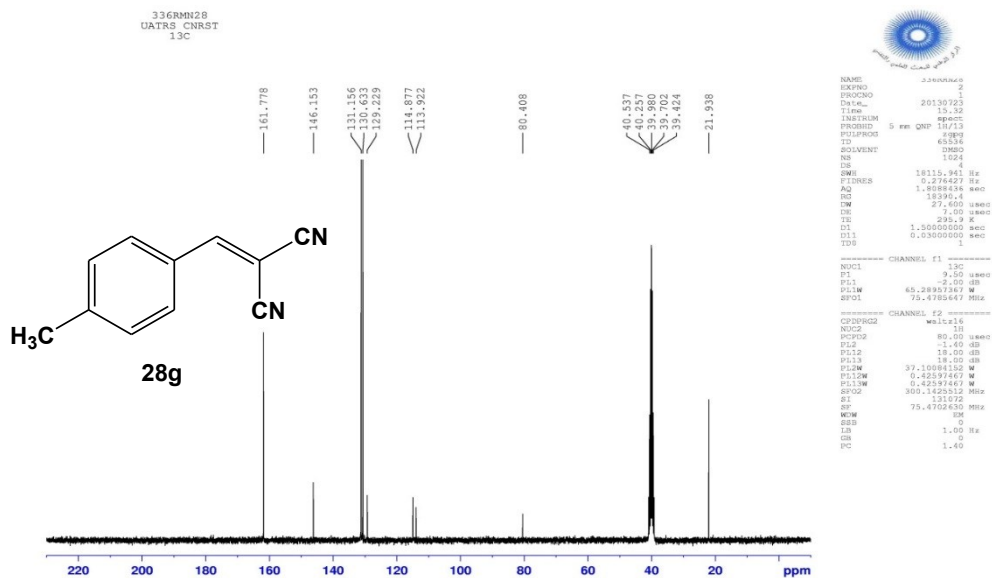


Figure 2: Spectre RMN ¹³C (75MHz, DMSO-d₆) du composé 28g

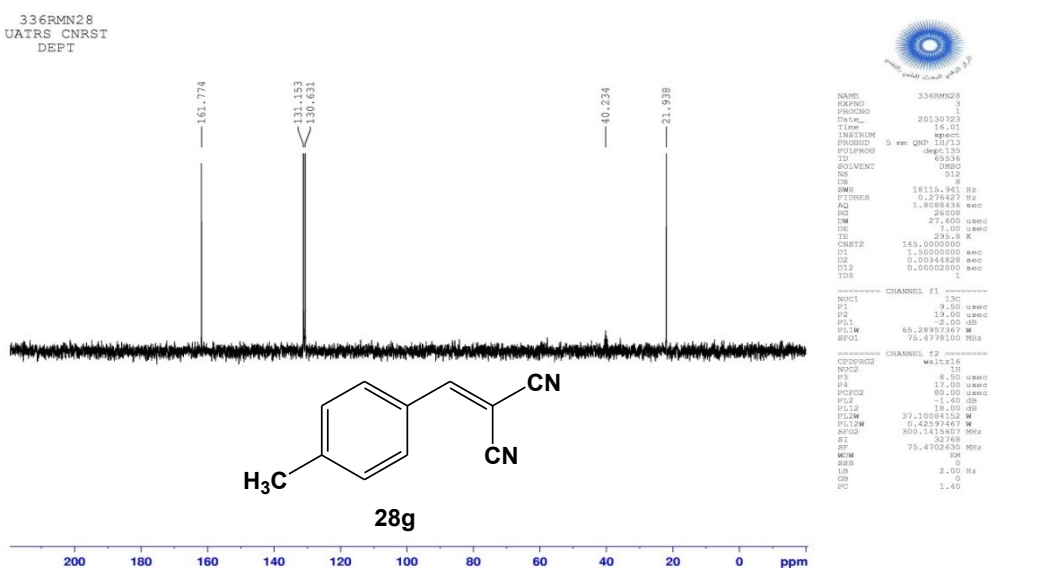


Figure 7. Spectre RMN¹³C (DEPT à 135) du composé 28g

Outre l'analyse spectroscopique RMN, une étude de diffraction aux rayons-X a confirmé la structure du composé 28g (Figure 8).

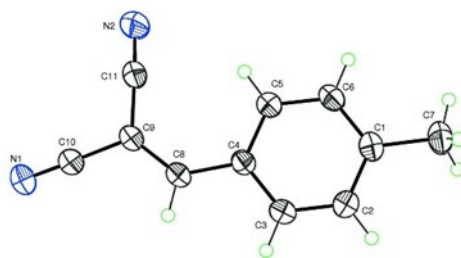


Figure 8: ORTEP du composé 2-(4-Méthylbenzylidène)malononitrile **28g**

Nous présentons dans le Tableau 2, les données cristallographiques du produit **28g**.

Tableau 2 : Données cristallographiques du composé 22g

<i>Crystal data</i>		$F(000) = 176$
$C_{11}H_8N_2$		$D_x = 1.229 \text{ Mg m}^{-3}$
$M_r = 168.19$		Melting point: 404 K
Triclinic, $P1$		Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$a = 7.0043 (5) \text{ \AA}$		Cell parameters from 1923 reflections
$b = 7.5270 (5) \text{ \AA}$		$\theta = 3.0\text{--}27.1^\circ$
$c = 9.5396 (6) \text{ \AA}$		$\mu = 0.08 \text{ mm}^{-1}$
$\alpha = 106.757(4)^\circ$		$T = 296 \text{ K}$
$\beta = 96.592(4)^\circ$		Block, colourless
$\gamma = 105.204 (4)^\circ$		$0.40 \times 0.34 \times 0.30 \text{ mm}$
$v = 454.75 (5) \text{ \AA}^3$		
$Z = 2$		
	Bruker X8 APEX	7629 measured reflections
	diffractometer	1923 independent reflections
<i>Data collection</i>		1535 reflections with $I > 2\sigma(I)$
	Radiation source: fine-focus sealed tube Graphite monochromator	$R_{int} = 0.022$
	φ and ω scans	$\theta_{max} = 27.1^\circ, \theta_{min} = 3.0^\circ$
	Absorption correction: multi-scan (<i>SADABS</i> ; Bruker, 2009)	$h = -8$
		$k = -9 \rightarrow 9$

$$T_{\min} = 0.637, T_{\max} = 0.746$$

$$l = -12 \rightarrow 12$$

Raffinement Refinement on F^2

Least-squares matrix: full

$$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.046$$

$$wR(F^2) = 0.132$$

$$S = 1.06$$

1923 reflections

118 parameters

Primary atom site location
structure-invariant

direct methods

Secondary atom site location:

difference Fourier map

Hydrogen site location: inferred
from neighbouring sites

H-atom parameters constrained

$$(\Delta/\sigma)_{\max} < 0.001$$

$$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0567P)^2 + 0.1308P]$$

$$\rho_{\max} = 0.20 \text{ e } \text{Å}^{-3}$$

$$\text{where } P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$$

$$\rho_{\min} = -0.18 \text{ e } \text{Å}^{-3}$$

3.2. Deuxième étape : Réaction des arylidenemalonitriles avec le Pentasulfure de phosphore. Synthèse des 4-imino-3(arylidène)-azétidine-2-thiones.

Après avoir synthétisé les arylidenemalononitriles **28a-h**, ces derniers sont traités par le pentasulfure de phosphore P_2S_5 à reflux d'éthanol, ceci nous a permis d'accéder aux produits cyclisés en quatre chaînons de type azétidinones-2-thiones **29a-h** avec des rendements satisfaisants (Schéma 11).

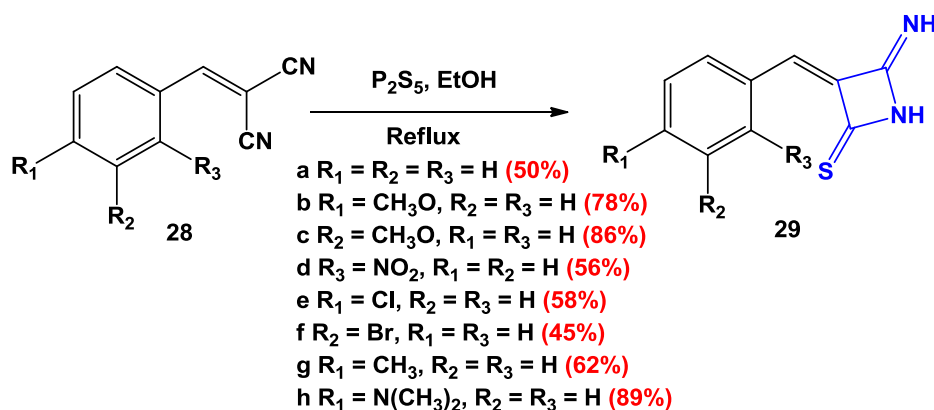


Schéma 11

Les structures des composés **29a-h** ont été établies sur la base des données spectrales RMN¹H, RMN¹³C et DEPT.

Par exemple, le spectre de RMN¹H de **29b** présente deux signaux larges à $\delta = 9.46$ et 9.97 ppm, dues respectivement, aux protons NH et un signal à $8,04$ ppm correspondant au proton vinylique. Les deux signaux uniques observés à $9,46$ et $9,97$ ppm ont été disparu après addition de quelques gouttes de D₂O à la solution de DMSO-d₆ du composé **29b**. Ceci confirme que ces signaux sont liés aux protons NH. Dans le spectre RMN¹³C du composé **29b** on note en particulier la présence d'un signal à $\delta = 193.1$ ppm correspondant au carbone du groupe thiooxo C=S.

Dans la figure ci-dessous, nous présentons un exemple des spectres RMN¹H, RMN¹³C et DEPT du composé **29g**.

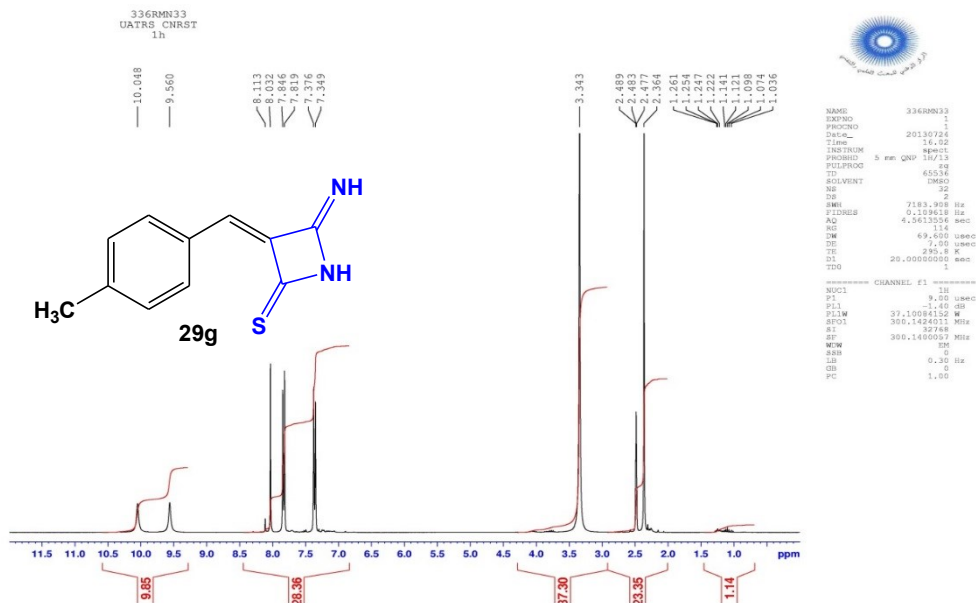


Figure 9 : Spectre RMN¹H (300MHz, DMSO-d₆) du composé **29g**

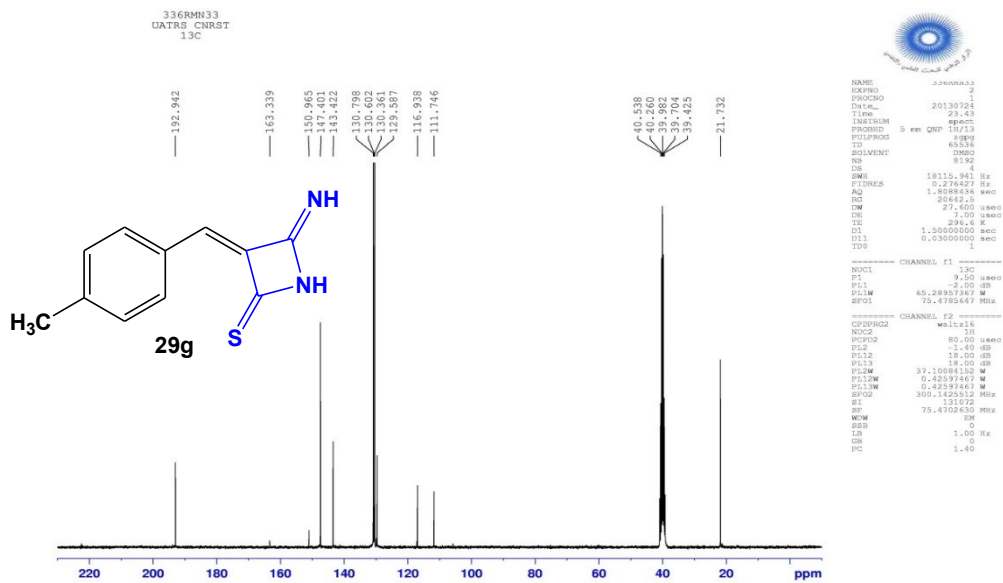


Figure 9 : Spectre RMN¹³C (75MHz, DMSO-d₆) du composé 29g

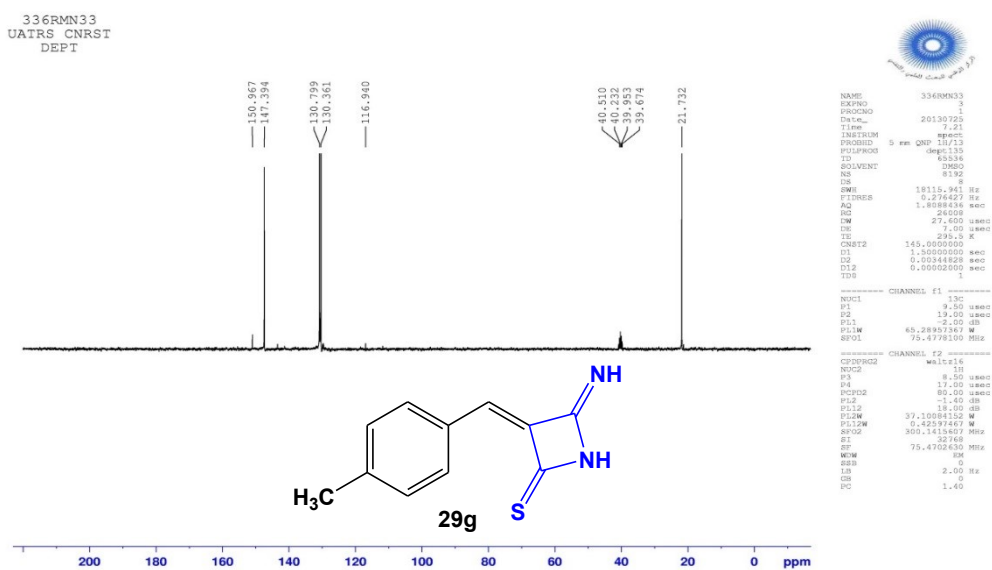


Figure 9 : Spectre DEPT (135MHz, DMSO-d₆) du composé 29g

Tableau 3 : Caractéristiques physico-chimiques des 4-imino-3(arylidène)-azétidine-2-thiones **29a-h** :

Composés	Temps h	Rdt %	PF (°C)	MM (g/mol)	Aspect
29a	4	50	135-137	188	Poudre jaune
29b	3	78	191-193	218	Poudre jaune
29c	3	86	136-138	218	Poudre jaune
29d	6	56	109-111	233	Poudre jaune
29e	4	58	185-186	223	Poudre orange
29f	5	45	173-174	267	Poudre orange pale
29g	4	62	168-170	202	Poudre
29h	6	89	236-238	231	Poudre orange

Les azétidine-2-thiones **29a-h** sont préparés via le traitement des arylidène-malononitriles par le pentasulfure de phosphore P_2S_5 à reflux d'éthanol en passant par la transformation du groupe nitrile via l'action de P_2S_5 en thioamide.

Au niveau de la littérature, le pentasulfure de phosphore P_2S_5 s'avère un nouveau réactif approprié pour la transformation de composés carbonylés en composés thiocarbonylés sous une variété de conditions telles que l'utilisation de solvants polaires ou catalyse basique,^{100,101,102} ainsi que la conversion des nitriles en thioamides¹⁰³. La réaction des nitriles aromatiques avec le pentasulfure de phosphore en présence d'éthanol a été décrite par B. Kaboudin et ses coll.¹⁰⁴, le pentasulfure de phosphore dans l'éthanol est un réactif approprié pour la transformation de nitriles en thioamides (schéma 12).

¹⁰⁰ H.R. Lagiakos, Walker A., Aguilar M-I, Perlmutter P. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 5131–5132.

¹⁰¹ V. Polshettiwar, Kaushik M.P. *Tetrahedron Lett.*, **2006**;47, 2315–2317

¹⁰² A. Sudalai, Kanagasabapathy S, Benicewicz B.C. *Org Lett.*, **2000**, 2, 3213–3216.

¹⁰³ S. Goswami, Maity A.C., Das N.K. *J Sulfur Chem.* **2007**, 28, 233–237.

¹⁰⁴ B. Kaboudin, Elhamifar D. *Synthesis*, **2006**; 2:224–226.

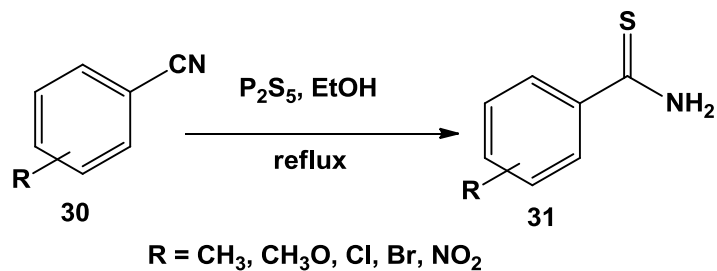


Schéma 12

Sur la base de ces données de la littérature, nous avons proposé un mécanisme plausible afin d'expliquer la formation d'azétidine-2-thiones **29a-h** selon le schéma réactionnel suivant: Tout d'abord, P_2S_5 réagit avec l'éthanol pour fournir l'intermédiaire *O,O*-diéthyl-S-hydrogénophosphorodithioate **A**. L'attaque nucléophile des arylidènemalononitriles par **A** fournit l'intermédiaire **B**, qui réagit avec la même espèce active de **A** pour donner le thioamide **D**, avec l'élimination de l'oxyde de phosphore-sulfure.

Les azétidine-2-thiones **29a-h** sont formés via une cyclisation intramoléculaire de l'intermédiaire **D** (Schéma 13).

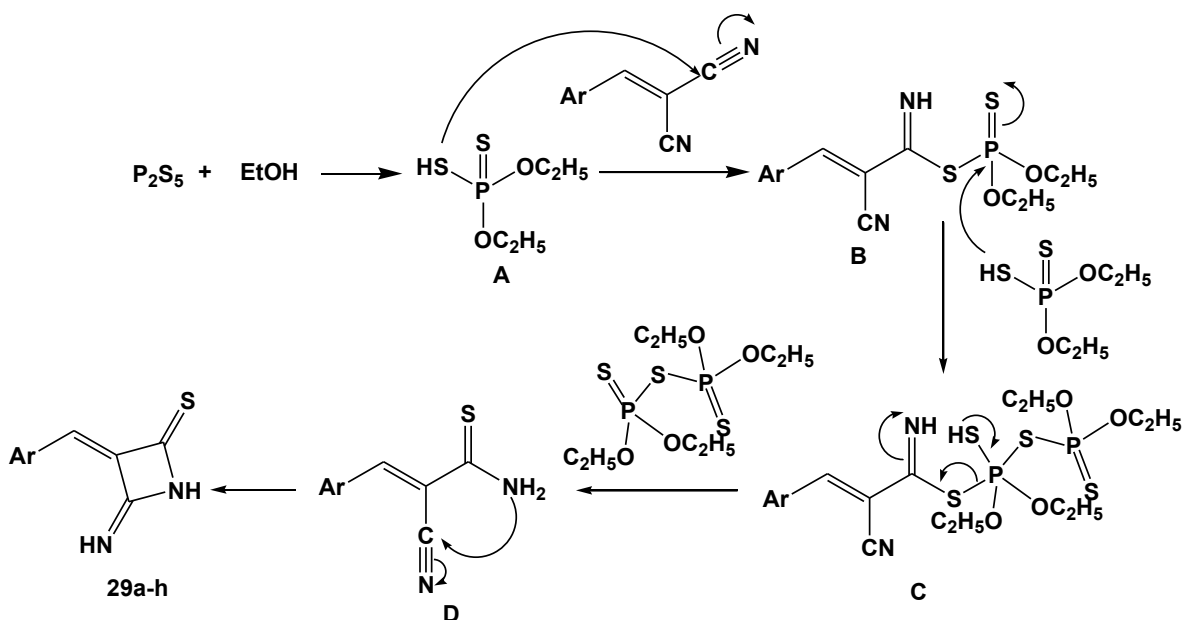


Schéma 13

4. Conclusion

Avec une approche simple, nous avons synthétisé une nouvelle série de 4-imino-3 (arylidène)-azétidine-2-thiones **29a-h** en faisant réagir des arylidenemalononitriles avec le pentasulfure de phosphore à reflux de l'éthanol. Cette stratégie de synthèse semble être une nouvelle méthode pour préparer de nouveaux systèmes hétérocycliques d'intérêt possible en chimie médicinale. La présence de plusieurs sites réactifs dans les composés **29a-h** confère à ces molécules d'être d'excellentes intermédiaires pour la synthèse de plusieurs composés hétérocycliques intéressants.

5. Partie expérimentale

Les points de fusion (non corrigés) ont été pris en tube capillaire sur l'appareil Buchi-Tottoli. Toutes les masses molaires (MM), indiquées dans la partie expérimentale, sont exprimées en grammes par mole.

Les spectres RMN¹H, et ¹³C ont été enregistrés dans le CDCl₃, et le DMSO-*d*₆. (Sauf indication contraire) avec le TMS comme référence interne en utilisant un appareil Bruker AC 300 MHz (¹H), ou 75 MHz (¹³C). Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne.

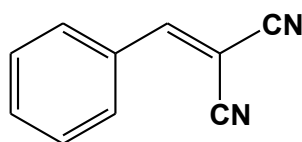
La chromatographie sur couche mince (CCM) a été réalisée sur des feuilles d'aluminium recouvertes de silice E.Merck 60 F254 (épaisseur 0,063-0,2 mm). La révélation des taches s'est faite sous une lampe UV. Les séparations chromatographiques flash ont été effectuées sur gel de silice.

Les réactifs du commerce ont été utilisés sans aucune purification, sauf mention contraire.

5.1. Procédure Générale pour la synthèse de la 2-(arylidène) malononitriles 28a-h.

Dans un ballon 250 ml à fond rond, un aldéhyde aromatique (10 mmol), du malononitrile (10 mmol) et de pentoxyde phosphore (3,54 mmol) sont mises en suspension sous agitation mécanique pendant 10 minutes dans 25 ml d'éthanol absolu à température ambiante, puis le milieu réactionnel est ramené à reflux dans un bain d'eau. Après l'achèvement de la réaction contrôlée par CCM- sous agitation, le mélange réactionnel est versé dans un bain de glace. Le précipité obtenu est filtré, lavé avec de l'éther de pétrole, séché et recristallisé dans l'éthanol.

2-(Benzylidene)malononitrile(28a)



28a

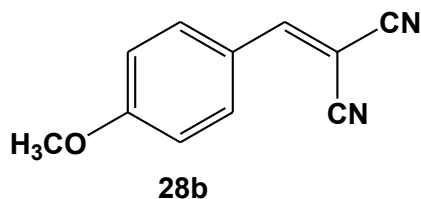
Rdt: 89%

PF: 88-90 ° C

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 7.57–7.68 (m, 3H, H-Ar), 7.91–7.95 (m, 2H, H-Ar), 8.52 (s, 1H, H-vinyl).

RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 82.1 (C), 113.7 (CN), 114.6 (CN), 129.9 (2CH), 131.0 (2CH), 131.8 (C), 134.8 (CH), 162.0 (CHvinyl).

2-(4-Methoxybenzylidene)malononitrile (28b)



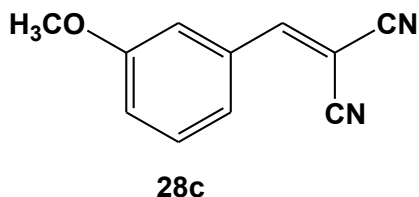
Rdt: 86%

PF: 110–112°C

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 3.86 (s, 3H, CH₃O), 7.14 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.93 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 8.34 (s, 1H, H-vinyl).

RMN ¹³C(DMSO-d₆): δ 56.4 (CH₃O), 77.3 (C), 114.3 (CN), 115.2 (CN), 115.6 (2CH), 124.6 (C), 133.8 (2CH), 160.9 (CHvinyl), 164.8(=CO).

2-(3-Methoxybenzylidene)malononitrile (28c)



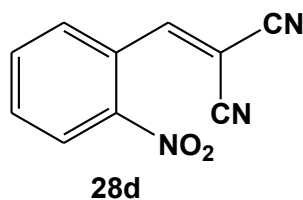
Rdt: 88%

PF: 134–136°C

RMN ¹H(DMSO-d₆): δ 3.79 (s, 3H, CH₃O), 7.24–7.28 (m, 1H, H-Ar), 7.49–7.52 (m, 3H, H-Ar), 8.48 (s, 1H, H-vinyl).

RMN ¹³C(DMSO-d₆): δ 55.9 (CH₃O), 82.3 (C), 113.6 (CN), 114.5 (CN), 115.6 (CH), 120.7 (CH), 123.4 (CH), 131.2 (CH), 132.9 (C), 159.9 (=CO), 161.8 (CHvinyl).

2-(2-Nitrobenzylidene)malononitrile(28d)



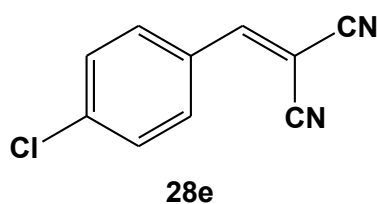
Rdt : 90%

PF: 124–126°C

RMN ¹H(DMSO-*d*₆): δ 7.87–8.00 (m, 3H, H-Ar), 8.32 (dd, 1H, *J* = 8.1 et 1.2 Hz), 8.95 (s, 1H, H-vinyl).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆): δ87.5 (C), 112.3 (CN), 113.6 (CN), 125.9 (CH), 127.6 (C), 130.9 (CH), 133.8 (CH), 135.5 (CH), 147.3 (C), 161.8 (CHvinyl)

2-(4-Chlorobenzylidene)malononitrile (28e)



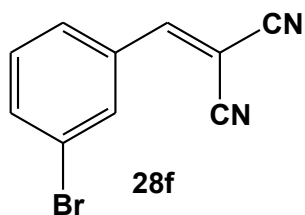
Rdt : 79%

FP: 148–150°C

RMN ¹H(DMSO-*d*₆): δ7.67 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.92 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 8.51 (s, 1H, H-vinyl).

RMN ¹³C(DMSO-*d*₆): δ82.7 (C), 113.5 (CN), 114.5 (CN), 130.2 (2CH), 130.6 (C), 132.6 (2CH), 139.5 (C), 160.6 (CHvinyl).

2-(3-Bromobenzylidene)malononitrile (28f)



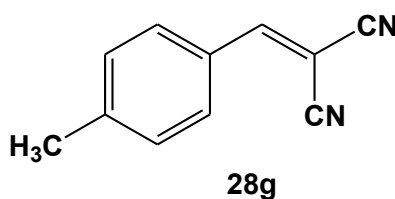
Rdt: 69%

PF: 112–114°C

RMN ¹H(DMSO-d₆): δ7.56 (t, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.85–7.94 (m, 2H, H-Ar), 8.08 (m, 1H, H-Ar), 8.50 (s, 1H, H-vinyl).

RMN ¹³C(DMSO-d₆): δ84.0 (C), 113.2 (CN), 114.3 (CN), 122.8 (C), 129.4 (CH), 132.0 (CH), 133.3 (CH), 133.8 (C), 136.9 (CH), 160.3 (CHvinyl).

2-(4-Methylbenzylidene)malononitrile (28g)



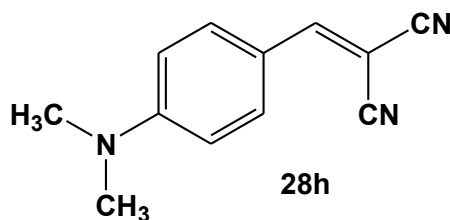
Rdt : 68%

PF: 130–132°C

RMN ¹H(DMSO-d₆): δ 2.39 (s, 3H, CH₃), 7.41 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.84 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 8.45 (s, 1H, H-vinyl).

RMN ¹³C(DMSO-d₆): δ21.9 (CH₃), 80.4 (C), 113.9 (CN), 114.8 (CN), 129.2 (C), 130.6 (2CH), 131.1 (2CH), 146.1 (C), 161.8 (CHvinyl).

2-(4-(Dimethylamino)benzylidene)malononitrile (28h)



Rdt : 96%

PF: 172–174°C;

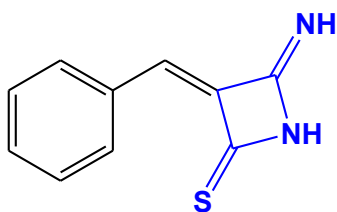
RMN ¹H(DMSO-d₆): δ3.08 (s, 6H, N(CH₃)₂), 6.81 (d, 2H, *J* = 9.3 Hz), 7.79 (d, 2H, *J* = 9.3 Hz), 7.99 (s, 1H, H-vinyl).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6): δ 40.1 (NCH₃), 69.1 (C), 112.2 (2CH), 115.9 (CN), 116.7 (CN), 119.2 (C), 134.1 (2CH), 154.8 (C), 159.3 (CHvinyl).

5.2. Synthèse des 4-imino-3-(arylidène)-azétidine-2-thiones 29a-h

On dissout le pentasulfure de phosphore P₂S₅ (20 mmol) dans l'éthanol absolu (10 ml), la solution obtenue est portée sous agitation pendant 1h à température ambiante. L'arylidénemalononitrile (10 mmol) est ajouté, puis le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 3-6h. Le mélange est ensuite lavé avec de l'acétate d'éthyle ; la phase organique est déshydratée sur du MgSO₄, puis concentré sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : EtOAc-hexane 10 :90), le produit désiré azétidine-2-thione est obtenu avec de bon rendement.

4-Imino-3-(benzylidène)-azétidine-2-thione (29a)



29a

Rdt : 50%,

PF: 135–137°C

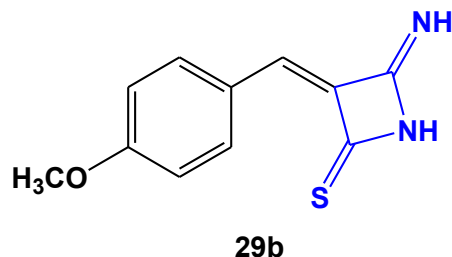
IR(KBr, cm⁻¹): 3310, 3180 (2NH), 1590 (C=NH), 1210 (CS)

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 7.30–7.36 (m, 3H, H-Ar), 7.51–7.55 (m, 2H, H-Ar), 8.06 (s, 1H, H-vinyl), 9.71 (s, 1H, NH), 9.86 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6): δ 128.5 (CH), 116.7 (C), 119.2 (C), 129.1 (CH), 129.7 (CH), 130.6 (CH), 132.7 (CH), 133.9 (C), 147.2 (CHvinyl), 192.8 (CS);

MS (ESI-TOF) m/z = 189; pour C₁₀H₈N₂S [M +H]⁺. Anal. 189 ; elemental analysés calculée: C, 63.80; H, 4.28; N, 14.88. Trouvée: C, 63.72; H, 4.36; N, 14.75.

4-Imino-3-(4-methoxybenzylidene)-azétidine-2-thione (29b)



Rdt : 78%

PF: 191–193°C

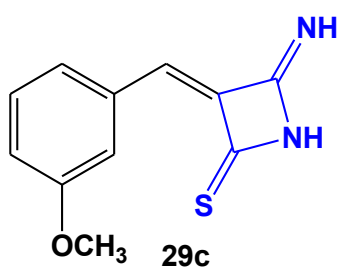
IR (KBr, cm⁻¹): 3300, 3170 (2NH), 1605 (C=NH), 1180 (CS);

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ3.83 (s, 3H, CH₃O), 7.11 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.94 (d, 2H, *J* = 9.0Hz), 8.04 (s, 1H, H vinyl), 9.46 (s, 1H, NH), 9.97 (s, 1H, NH);

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆): δ56.1 (CH₃O), 109.5 (C), 115.4 (2CH), 117.3 (C), 124.6 (C), 133.2 (2CH), 147.5 (CHvinyl), 163.1 (=CO), 193.1 (CS);

MS (ESI-TOF) *m/z* : pour C₁₁H₁₀N₂OS [M+H]⁺. Anal. 219 elemental analysés calculée : C, 60.53; H, 4.62; N, 12.83. Trouvée : C, 60.65; H, 4.51; N, 12.74.

4-Imino-3-(3-methoxybenzylidene)-azétidine-2-thione (29c)



Rdt : 86%

PF: 136–138°C

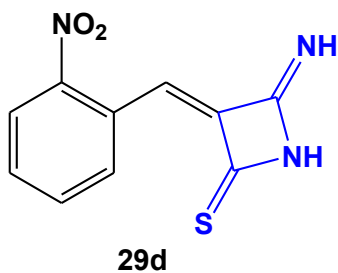
IR (KBr, cm⁻¹): 3270, 3140 (2NH), 1615 (C=NH), 1195 (CS);

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ3.79 (s, 3H, CH₃O), 7.12–7.16 (m, 1H, H-Ar), 7.46–7.51 (m, 3H, HAr), 8.02 (s, 1H, H-vinyl), 9.61 (s, 1H, NH), 10.10 (s, 1H, NH)

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆): δ55.8 (CH₃O), 113.1 (C), 115.3 (CH), 116.7 (C), 118.6 (CH), 123.2 (CH), 130.8 (CH), 133.6 (C), 147.1 (CHvinyl), 159.9 (=CO), 192.8 (CS)

MS (ESI-TOF) *m/z* : pour C₁₁H₁₀N₂OS [M +H]⁺. Anal 219. Elemental analysés calculée: C, 60.53; H, 4.62; N, 12.83. Trouvée : C, 60.58; H, 4.56; N, 12.68.

4-Imino-3-(2-nitrobenzylidene)-azétidine-2-thione (29d)



Rdt: 56%

PF : 109–111°C

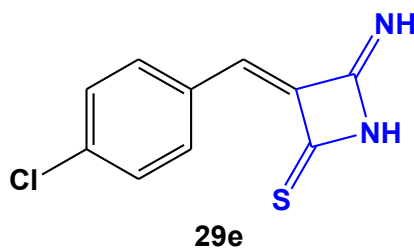
IR (KBr, cm⁻¹): 3280, 3165 (2NH), 1600 (C=NH), 1510, 1365(NO₂), 1185 (CS)

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ7.77–7.85 (m, 2H, H-Ar), 7.90–7.95 (m, 1H, H-Ar), 8.26 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 8.47 (s, 1H, H-vinyl), 9.63 (s, 1H, NH), 10.24 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆): δ55.8 (CH₃O), 115.4 (C), 117.1 (C), 125.7 (CH), 129.1 (C), 131.2 (CH), 132.4 (CH), 135.2 (CH), 146.6 (CHvinyl), 147.6 (=CN), 191.1 (CS)

MS (ESI-TOF) *m/z* : pour C₁₀H₇N₃O₂S [M +H]⁺. Anal. 234 elemental analysés calculée C, 51.49; H, 3.02; N, 18.02. Trouvée : C, 51.62; H, 3.14; N, 17.94.

4-Imino-3-(4-chlorobenzylidene)-azétidine-2-thione (29e)



Rdt: 58%

PF: 185–186°C

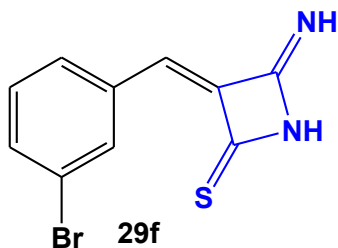
IR (KBr, cm⁻¹): 3320, 3150 (2NH), 1600 (C=NH), 1200 (CS)

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ7.61 (d, 2H, *J* = 9.3 Hz), 7.92 (d, 2H, *J* = 9.3 Hz), 8.15 (s, 1H, H-vinyl), 9.00 (s, 1H, NH), 9.50 (s, 1H, NH)

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆): δ107.8 (C), 129.8 (2CH), 131.2 (C), 132.1 (2CH), 137.3 (C), 149.7 (CHvinyl), 160.1 (C), 192.0 (CS)

MS (ESI-TOF) *m/z* : pour C₁₀H₇ClN₂S [M +H]⁺. Anal. 223. Elemental analysés calculée: C, 53.93; H, 3.17; N, 12.58. Trouvée: C, 54.12; H, 3.35; N, 12.46.

4-Imino-3-(3-bromobenzylidene)-azétidine-2-thione (29f)



Rdt : 45%

PF: 173–174°C

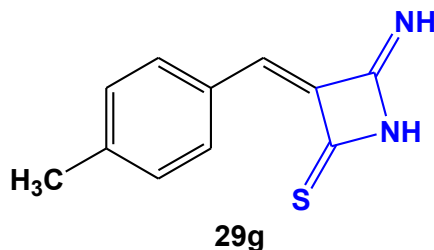
IR (KBr, cm⁻¹): 3275, 3150 (2NH), 1605 (C=NH), 1200 (CS)

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ7.77–7.95 (m, 3H, H-Ar), 8.26 (dd, 1H, *J* = 8.1 and 1.2 Hz), 8.47 (s, 1H, H-vinyl), 9.62 (s, 1H, NH), 10.24 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆): δ115.4 (C), 117.1 (C), 125.7 (CH), 129.1 (C), 131.2 (CH), 132.4 (CH), 135.2 (CH), 146.7 (CHvinyl), 147.6 (C), 191.1(CS)

MS (ESI-TOF) *m/z*: pour C₁₀H₇BrN₂S [M +H]⁺: 268 , [M+3]⁺. Anal. : 270 . elemental analysés calculée : C, 44.96; H, 2.64; N, 10.49. Trouvée : C, 44.84; H, 2.56; N, 10.57.

4-Imino-3-(4-methylbenzylidene)-azétidine-2-thione (29g)



Rdt : 62%

PF: 168–170°C

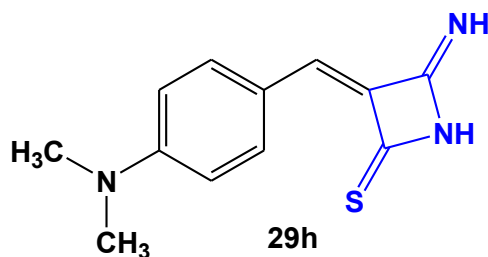
IR (KBr, cm⁻¹): 3280, 3165 (2NH), 1610 (C=NH), 1190 (CS);

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ2.36 (s, 3H, CH₃), 7.35 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.82 (d, 2H, *J* = 8.1Hz), 8.03 (s, 1H, H-vinyl), 9.56 (s, 1H, NH), 10.05 (s, 1H, NH)

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆): δ21.7 (CH₃), 111.7 (C), 116.9 (C), 129.6 (C), 130.4 (2CH), 130.8 (2CH), 143.4 (C), 147.4 (CHvinyl), 192.9 (CS).

MS (ESI-TOF) *m/z*: pour C₁₁H₁₀N₂S [M+H]⁺. Anal. : 203. Elemental analysés calculée : C, 65.32; H, 4.98; N, 13.85. Trouvée: C, 65.45; H, 5.08; N, 13.70.

4-Imino-3-(4-(diméthylamino)benzylidene)-azétidine-2-thione (29h)



Rdt: 89%

PF: 236–238°C

IR (KBr, cm⁻¹): 3285, 3180 (2NH), 1600 (C=NH), 1205 (CS)

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ3.04 (s, 6H, N(CH₃)₂), 6.80 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.85 (d, 2H, *J* = 9.0Hz), 8.04 (s, 1H, H-vinyl), 9.12 (s, 1H, NH), 9.67 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6): δ 40.0 (NCH₃), 103.8 (C), 112.3 (2CH), 118.5 (C), 118.8 (C), 133.7 (2CH), 153.6 (C), 149.2 (CHvinyl), 193.4 (CS)

HRMS (ESI-TOF) m/z : pour C₁₂H₁₃N₃S [M +H]⁺. Anal. : 232. Elemental analysés calculée: C, 62.31; H, 5.66; N, 18.17. Trouvée : C, 62.48; H, 5.58; N, 18.24.

Chapitre II :

Rappel bibliographique sur la
réaction de cycloaddition des
azométhines imines et élaboration de
nouveaux dipôle de type : Ylures 4-
méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums

1. Introduction.

Les azométhines imines sont des 1,3-dipôles de type allylique, qui présentent deux types de structures de résonance, l'iminium imide et l'ylure diazonium.^{1,2,3,4} Ils sont facilement accessibles en tant que composés stables ou en tant qu'intermédiaires pour la synthèse de divers hétérocycles azotés au moyen de la cycloaddition 1,3-dipolaire (1,3-DC) dans des conditions thermiques ou catalysées.^{2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12} De nombreux types de produits pharmaceutiques, agrochimiques et autres composés biologiquement actifs peuvent être préparés au moyen de différents types de cycloadditions [3 + 2], principalement avec des alcènes et des alcynes, mais aussi des cycloadditions d'ordre élevé, telles que [3 + 3], [4+ 3] et [3 + 2 + 3] ont été développés récemment. Dans le schéma 1, nous présentons les divers types d'azométhine imines qui ont été utilisés comme 1,3-dipôles au cours des dix dernières années.

¹ W. O. Gotfredsen and S. Vangedal, *Acta Chem. Scand.*, **1995**, **9**, 1498.

² R. Huisgen, R. Grashey, P. Laur and H. Leitermann, *Angew. Chem.*, **1960**, **72**, 416.

³ H. Dorn and A. Otto, *Chem. Ber.*, **1968**, **101**, 3287.

⁴ H. Dorn and A. Otto, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, **7**, 214.

⁵ H. J. Timpe, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1974**, **17**, 213.

⁶ 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, ed. A. Padwa, Wiley, New York, **1984**.

⁷ R. Grashey, in ref 6, pp. 733-817.

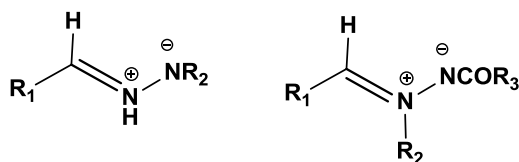
⁸ G. C. Newton and C. A. Ramsden, *Tetrahedron*, **1982**, **38**, 2965.

⁹ L. S. Rodina, A. Kolberg and B. Schulze, *Heterocycles*, **1998**, **49**, 587.

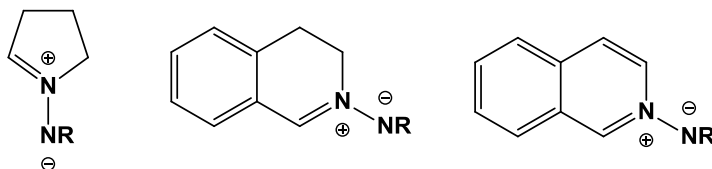
¹⁰ J. G. Schantl, *Azomethine Imines*, in *Science of Synthesis*, ed. A. Padwa, G. Thieme Verlag KG, Stuttgart, **2004**, vol. 27, pp. 731-738.

¹¹ V. Nair and T. D. Suja, *Tetrahedron*, **2007**, **63**, 12247.

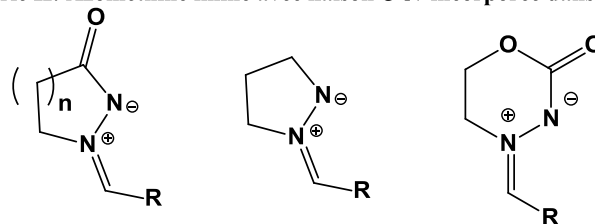
¹² *Methods and Applications of Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, ed. N. Nishiwaki, John Wiley & Sons Inc., Hoboken, **2014**, 4.



Série I: Azométhine imines acyclique



Série II: Azométhine imine avec liaison C-N incorporée dans le cycle



Série III: Azométhine imine avec liaison N-N incorporée dans le cycle

Schéma 1

Avant de présenter nos résultats expérimentaux concernant la synthèse de nouveaux dipôles de type : azométhine imine avec liaison *N-N* incorporée dans le cycle pyrazoline, nous donnons un aperçu bibliographique sur la synthèse et la réactivité des azométhines imines cycliques de la série III.

2. Azométhine imines cycliques incorporant une liaison *N-N* dans un cycle non aromatique:

Les azométhines imines cycliques ont la capacité de réagir comme dipôles-1,3 avec certains dipolarophiles. Parmi les azométhines imines cycliques incorporant une liaison *N-N* dans un cycle les plus étudiés sont les *N*-alkylidène-3-oxopyrazolidinium imides, qui sont stables et facilement accessibles. Ils ont été utilisés comme dipôles-1,3 dans des cycloadditions thermiques, non seulement [3 + 2] mais aussi [3 + 3], [4 + 3] et [3 + 2 + 3]. Ces réactions d'annulation ont donné lieu à des hétérocycles hybrides comprenant des tétrahydropyrazolopyrazolones, des pyridazinones, des diazépines et des diazocinones, qui sont des produits importants ou des intermédiaires pour la préparation de produits chimiques utiles et de diverses molécules bioactives. Nous citons quelques exemples de la littérature décrivant la synthèse des azométhines cycliques (ylures 3-oxopyrazolidiniums) et leurs réactivités dans les réactions de cycloaddition.

Les azométhines imines **2**, dérivées des pyrazolidin-3-ones **1**, sont habituellement préparées par condensation avec des composés carbonylés,¹³ Ils peuvent être isolés, en particulier dans le cas des aldéhydes aromatiques, par chauffage dans le méthanol anhydre catalysé par l'acide trifluoroacétique (**Schéma 2**).¹⁴

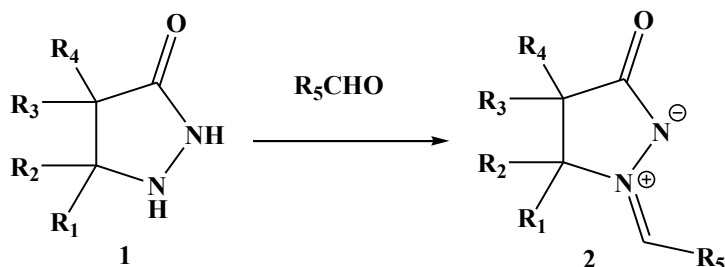


Schéma 2

Une nouvelle voie pour la synthèse des azométhine imines a été décrite récemment en utilisant des hydrazones **3** dérivés de cétones et *N*-alkoxycarbonylhydrazines, et alcènes sous un chauffage assisté par micro-ondes à 150 °C. Les ylures 3-oxopyrazolidiniums **5** sont obtenus avec de bons rendements (**Schéma 3**).¹⁵

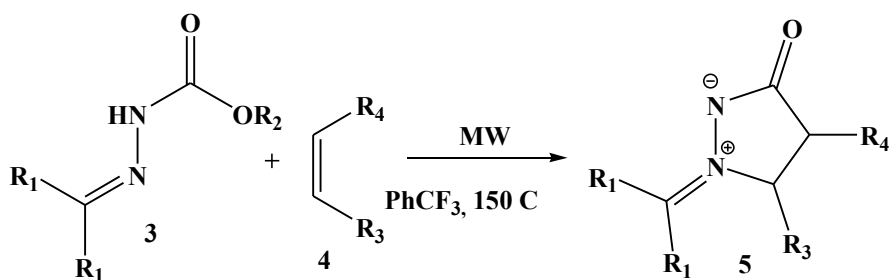


Schéma 3

Luc Van Meervelt et coll.¹⁶ ont synthétisé une nouvelle série d'ylures d'azométhines imines **8** en deux étapes, dans la première, ils ont traité le para méthoxy cinnamate isolé à partir de *Kaempferia galanga* L. **6** par un excès d'hydrazine, la pyrazolidinone **7** réagit ensuite avec différents aldéhydes pour aboutir aux dipôles escomptés aux bon rendements (**Schéma 4**)

¹³ J. G. Schantl, Azomethine Imines, in Science of Synthesis, ed. A. Padwa, G. Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2004, vol. 27, pp. 731–738.

¹⁴ C. Turk, J. Svete, B. Stanovnik, L. Golič, S. Golič-Grdadolnik, A. Golobič and L. Selič, Helv. Chim. Acta, 2001, 84,146.

¹⁵ C. Clavette, W. Gan, A. Bongers, T. Markiewicz, A. B. Toderian, S. I. Gorelsky and A. M. Beauchemin, J. Am. Chem. Soc., 2012, 134, 16111.

¹⁶ Peter Mangwala Kimpende, Thi Kieu Oanh Doan, Quoc Trung Vu, and Luc Van Meervelt Acta Crystallogr Sect E. 2014 Aug 1; 70(Pt 8): 84–86.

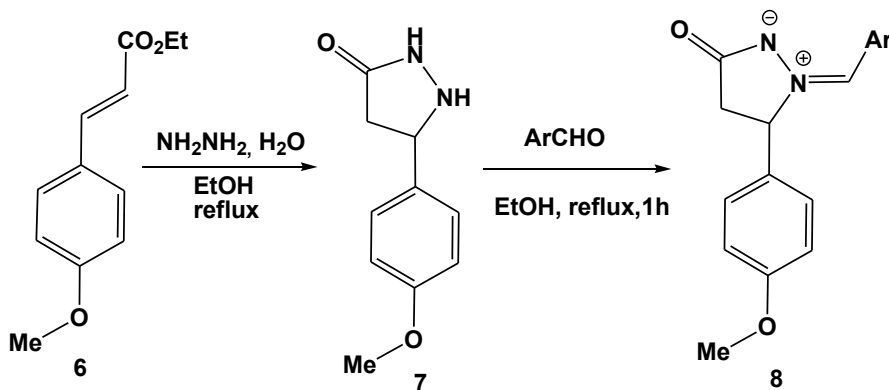


Schéma 4

Pour sa part, Khidre et coll.¹⁷ ont condensé la diméthylpyrazolidinone **9** avec des aldéhydes aromatiques dans l'éthanol en présence de quelques gouttes de TFA à 20°C pour donner les (*Z*)-arylméthylène diméthylpyrazolidiniums **10** (Schéma 5).

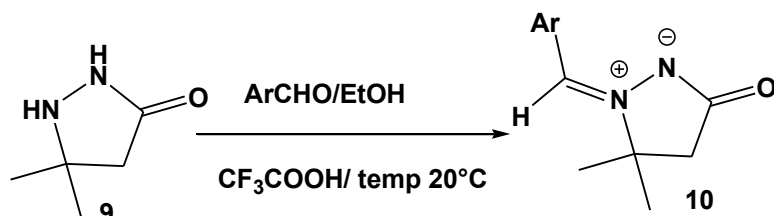


Schéma 5

La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 des azométhine imines **10** avec des dipolarophiles tels que propiolate de méthyle ou d'acétylènedicarboxylate de diméthyle dans des conditions thermiques a donné des cycloadduits correspondants 2,3-dihydro-1*H*,5*H*pyrazolo[1,2-*a*]pyrazol-1-ones **11** (Schéma 6).¹⁴

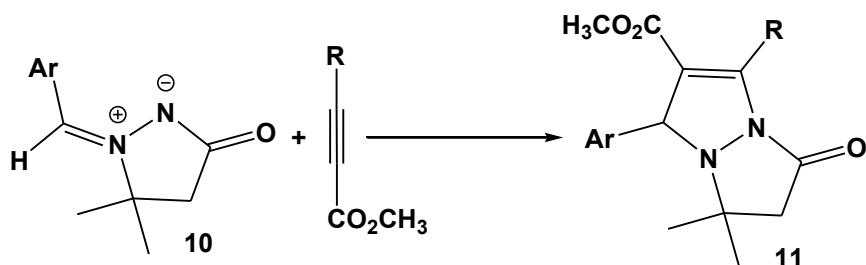


Schéma 6

En 2011, Yong Xin¹⁸ a décrit la synthèse des 6-trifluoroacétyl pyrazolidinones bicyclique **14** à partir de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre les ylures 3-oxo-1,2-

¹⁷ R. E. Khidre, H. A. Mohamed, B. F. Abdel Wahab J Chem. **2013**, 37, 1 – 35

¹⁸ Y. Xin, J. Zhao, J. Gu, S. Zhu J. Fluor. Chem. **2011**, 132, 402–408

pyrazolidinium **13** et le β -trifluoroacetyl vinyl éthyl ether **12** dans différents solvants. Cette réaction aboutit à un seul cycloadduit (**Schéma 7**).

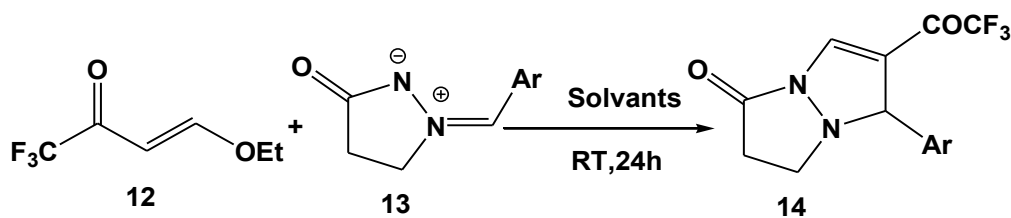


Schéma 7

Récemment, Liang¹⁹ a développée une réaction de cycloaddition [3+3] catalysée par la phosphine entre les ynones **15** et les azométhine imines **16**. Cette réaction a conduit aux dérivés d'hydropyridazine fonctionnalisés **17** avec des rendements supérieurs à 85% (**Schéma 8**).

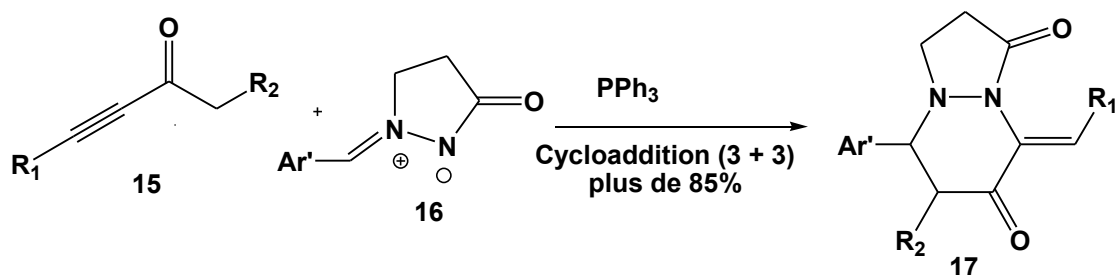


Schéma 8

Dans la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 des azométhine imines, différents types de dipolarophiles ont été étudiés dans des conditions thermiques. Dans le cas de l'utilisation des azlactones **19** comme dipolarophiles, une cycloaddition [3+2] a été suivie d'un réarrangement à température ambiante et a donné les dérivés de pyrazolopyrazolone **20**. Les intermédiaires de cycloaddition **A** sont instables, ils se réarrangent en donnant les composés **20** avec une haute diastéréosélectivité (**Schéma 9**).²⁰

¹⁹ L. Liang, Y. Huang *Org. Lett.*, **2016**, 18 (11), 2604–2607

²⁰ W. Liu, Y. Xu, X. Sun, D. Lu and L. Guo, *Synlett*, **2014**, 25, 1093.

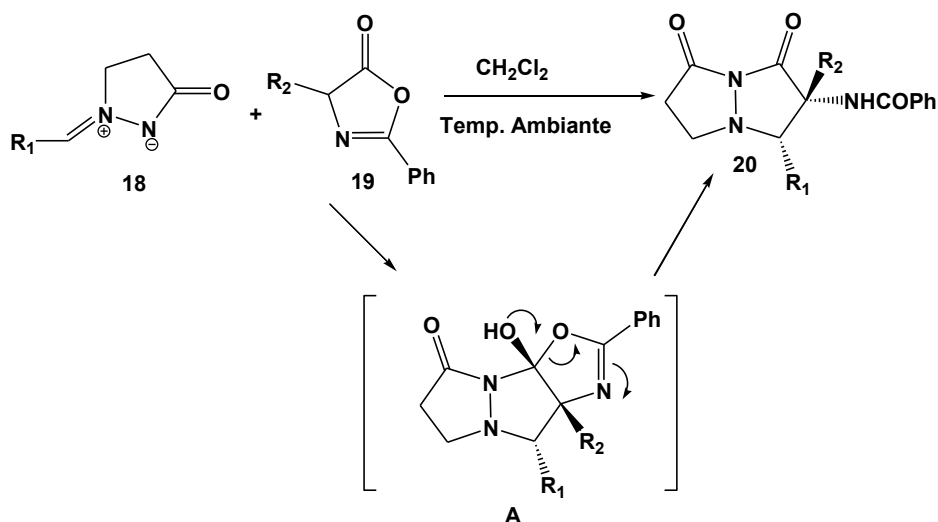


Schéma 9

Outre les conditions thermiques, la littérature rapporte aussi d'autres travaux de recherches de cycloaddition d'azométhines favorisées par des catalyseurs acides ou des organocatalyseurs.

En 2003, Fu et coll.²¹ ont décrit pour la première fois que CuI (5 mol%) catalysait la cycloaddition de l'azométhine imine **18** avec l'acrylate d'éthyle **21** à température ambiante en présence de 0,5 équivalents de Cy₂NMe dans le dichlorométhane en donnant régiosélectivement le cycloadduit correspondant **23** avec un bon rendement (Schéma 10).

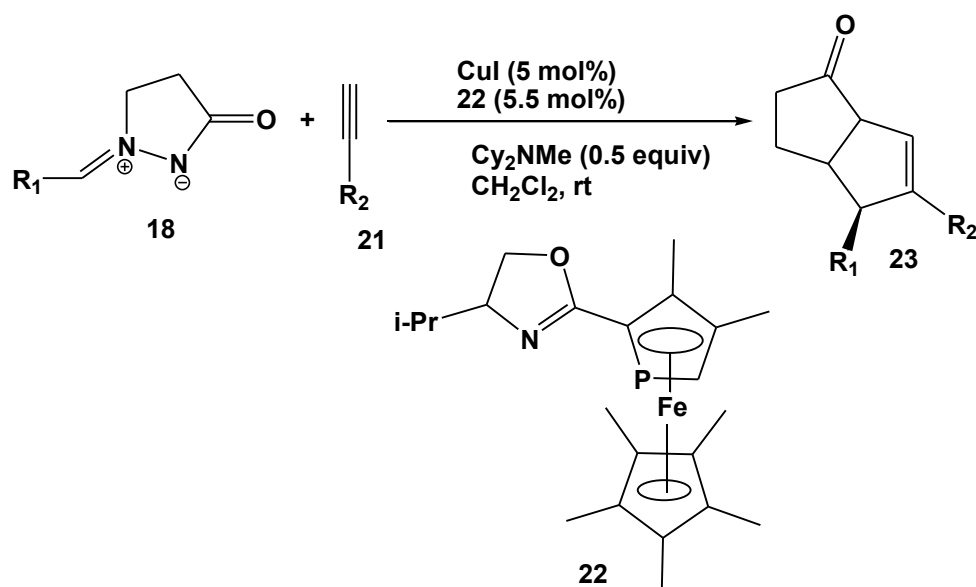


Schéma 10

²¹ R. Shintani and G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 10778.

Un résultat analogue a été observé lors de la réaction de cycloaddition [3+2] des azométhines imines **24** avec la *N*-acryloylpyrazolidinone **25** catalysée par le complexe chiral Cu(OTf) Bisoxazoline **26**. Les exocycloadduits **27** sont obtenus régio- et diastéréosélectivement avec de bons rendements (Schéma 11).²²

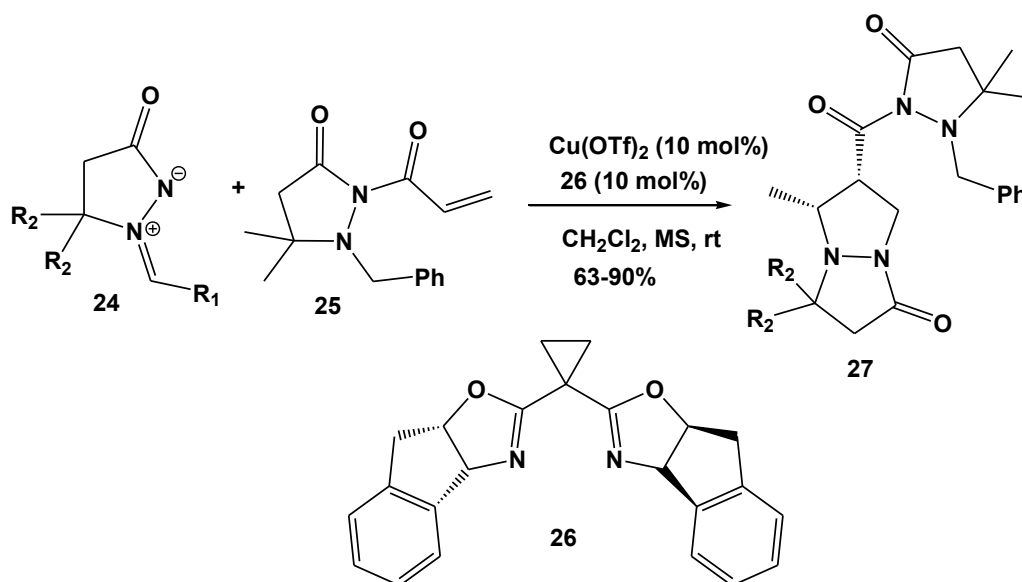


Schéma 11

Le complexe chiral bis(imidazolidine) CuOAc **29** a été utilisé comme catalyseur pour la cycloaddition [3+2] de l'azométhine imine **24** avec des propiolates **28** donnant des cycloadduits **29** avec des rendements modestes (Schéma 12).²³

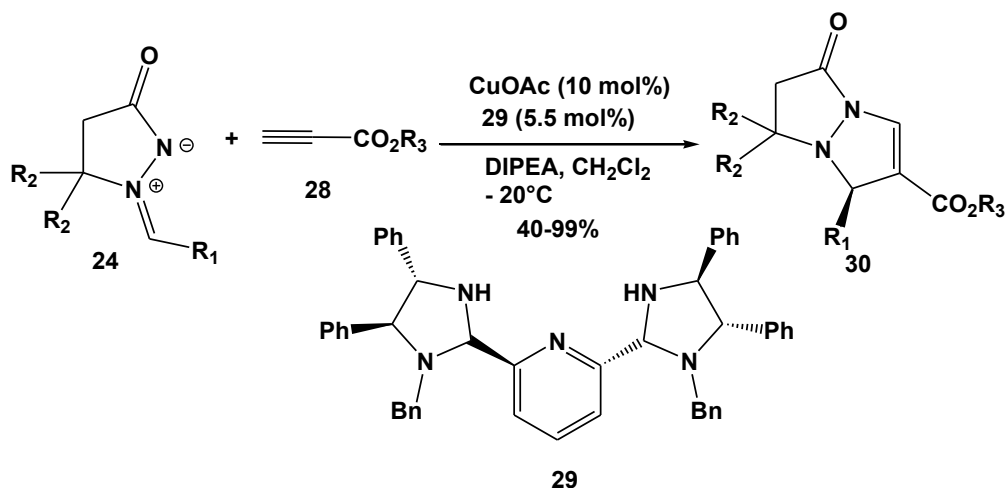


Schéma 12

²² M. P. Sibi, D. Rane, L. M. Stanley and T. Soeta, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 2971.

²³ T. Arai, Y and Y. Ogino, *Molecules*, **2012**, 17, 6170.

En utilisant des propiolylpyrazoles **31** comme acétyléniques dipolarophiles, Hori et coll.²⁴ ont obtenu une très bonne énantiosélectivité dans la réaction de cycloaddition [3+2] des azométhines imines **18** catalysées par un catalyseur π -cationique chiral **32** (Schéma 13).

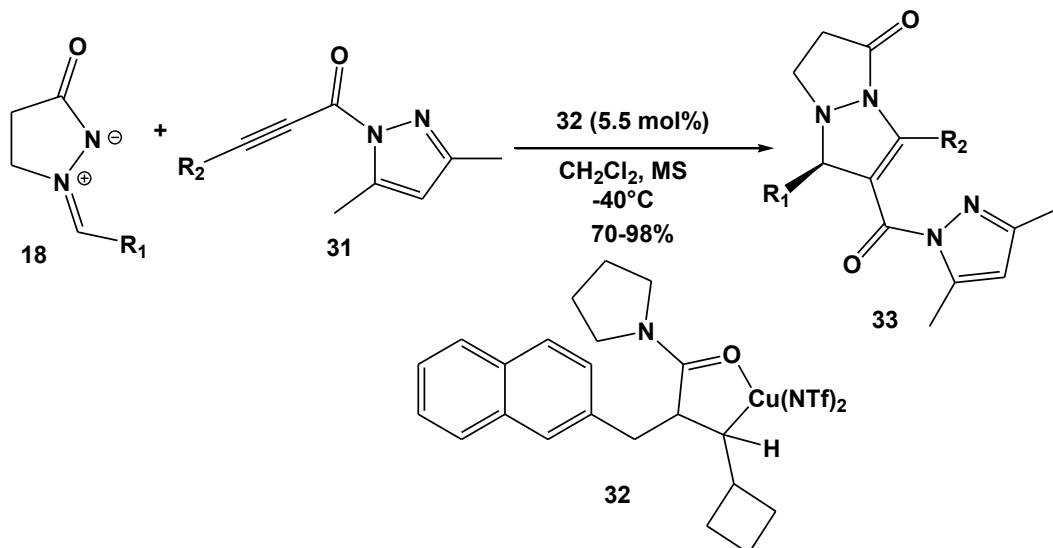


Schéma 13

Une cycloaddition énantiosélective [3+2] de l'azométhine imine **34** et des alkylidène malonates **35** comme dipolarophiles catalysée par le Ni(II) a été décrite en 2013 par Feng et Coll.²⁵ Dans ce cas, des dérivés de trans-pyrazolones **37** ont été obtenus avec une diastéréosélectivité et de bonnes énantiosélectivités en utilisant le *N,N'*-dioxyde chiral **36** comme ligand chiral (Schéma 14).

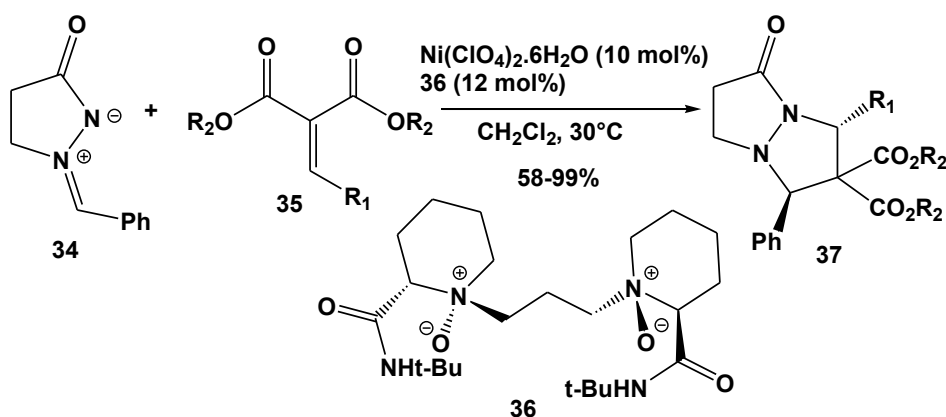


Schéma 14

²⁴ M. Hori, A. Sakakura and K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, 13198

²⁵ J. Li, X. Lian, X. Liu, L. Lin and X. Feng, *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 5134.

Récemment, l'équipe de Jovanović²⁶ a étudié la réaction de cycloaddition [3+2] des dérivés de l'azométhine **18** avec les enones **38** en présence d'AlCl₃ ou ZrCl₄ comme catalyseur. Cette réaction a permis d'accéder à un mélange diastéréosélective (cis et trans) de cycloadduits de type : 6-acyl-5-aryltétrahydropyrazolo[1,2-*a*]pyrazol-1(5*H*)-ones **39** avec de bon rendements (Schéma 15).

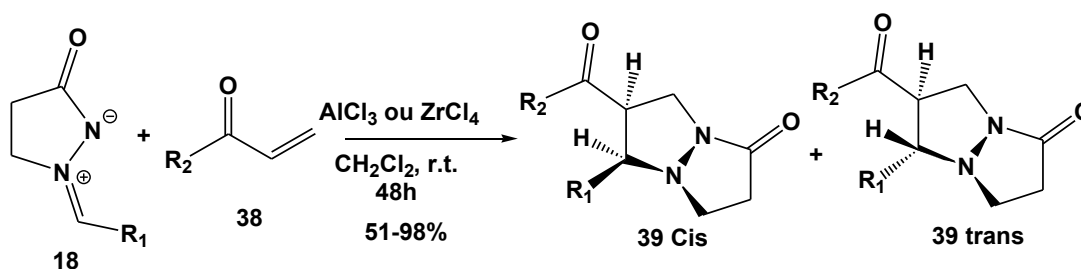


Schéma 15

Contrairement aux résultats précédents, la réaction avec l'azométhine imines **18** peu donné lieu à un cycloadduit à chaînons via une réaction de cycloaddition [3+3] catalysée par le palladium.²⁷ A partir de [2-(acétoxyméthyl)-2-propényl]triméthylsilane **40**, le complexe Pd-TMM rapporté par Trost,²⁸ généré à partir de Pd (PPh₃) dans le dichlorométhane a donné meilleurs résultats. Les aziméthines imines peuvent également être utilisées dans la réaction de cycloaddition [3+3] en donnant des hexahydropyridazines **41** à haute diastéréosélectivité (Schéma 16).

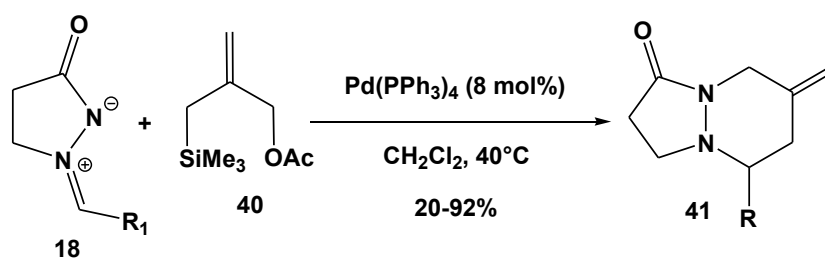


Schéma 16

²⁶ J. P. Jovanović, G. A. Bogdanović, I. Damljanović, Synlett **2017**; 28(06): 664-668

²⁷ R. Shintani, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 6330.

²⁸ B. M. Trost, D. M. T. Chan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 6429.

Une réaction similaire de cycloaddition [3+3] catalysé par l'or a été observée par Toste et coll.²⁹ lors de la réaction des azométhine imines **42** avec les esters propargyliques **43**. La réaction a lieu en présence de 5% mol de dichlorure de picolinate-or **44** en tant que catalyseurs donnant des cycloadduits **45** avec une diastéréosélectivité élevée (Schéma 17).

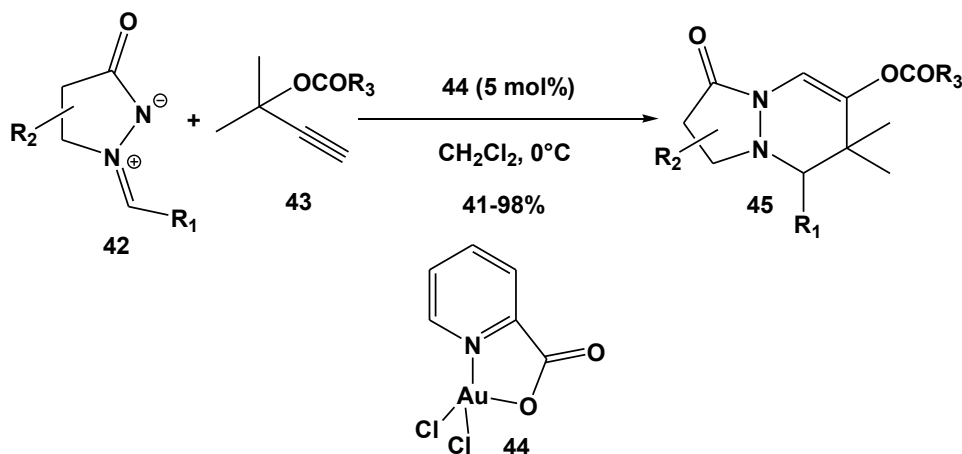


Schéma 17

Comme nous venons de le voir dans cette partie bibliographique, au cours de ces dernières années, la réaction de cycloaddition des azométhines imines cycliques est une réaction importante en synthèse organique. Elle conduit à des hétérocycles de grande diversité structurale tels que les pyrazolidines, les pyrazoloisoquinoléines et les pyrazolopyrazolones et autres. Cette réaction se fait soit dans des conditions thermiques ou fait appel à nombreux systèmes catalytiques. Leurs réactivités dans les réactions de cycloadditions avec une grande variété de dipolarophiles sont généralement régio- et diastéréosélectives.

Les azométhine imines *N,N'*-cycliques attirent l'attention croissante des chercheurs organiciens, car ils sont prouvés comme des précurseurs appropriés pour la synthèse de divers systèmes hétérocycliques. Nous allons présenter ci-dessous la synthèse et la caractérisation de nouveaux dipôles hétérocycliques (ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums). Leurs réactivités vis-à-vis des systèmes hétérocycliques contenant des sites dipolarophiles feront l'objet des chapitres **III** et **IV**.

²⁹ N. D. Shapiro, Y. Shi and F. D. Toste, J. Am. Chem. Soc., **2009**, 131, 11654

3. Préparation des ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums

La préparation des ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums dipôles-1,3 a été effectuée en deux étapes :

Étape I : Préparation du 4-méthyl pyrazolidin-3-one (Schéma 18).

Le traitement du méthylmétacrylate **46** par un excès d'hydrate d'hydrazine à reflux d'éthanol permet l'obtention de la pyrazolidinone **47** correspondant avec un meilleur rendement (Schéma 18).

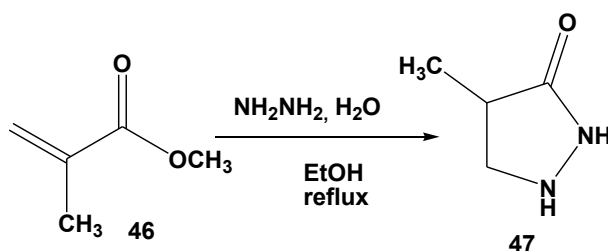


Schéma 18

Etape II : Préparation des ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums

La réaction de condensation de 4-méthyl pyrazolidin-3-one **47** avec des aldéhydes aromatiques dans l'éthanol à température ambiante en présence de quelques gouttes de TFA conduit aux ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums **48a-l** avec des bons rendements excellents (schéma 19). Les composés sont préparés selon la procédure décrite dans la littérature.^{30,31}

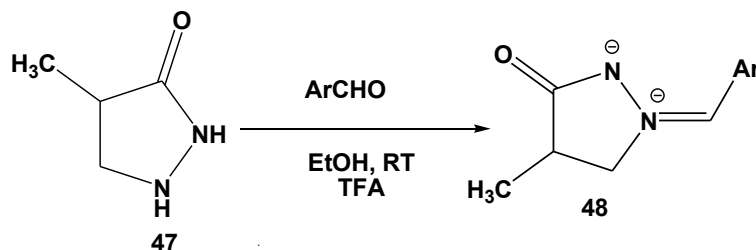


Schéma 19

En se basant sur ce protocole, nous avons réussi à préparer une dizaine de dipôles différemment substitués avec des meilleurs rendements (Figure 1).

³⁰ Y. Xin; Zhao, J.; Gu, J.; Zhu, S. J. Fluor. Chem. **2011**, 132, 402–408.

³¹ C. Turk; Golič, L.; Selič, L.; Svete, S.; Stanovnik, B. Arkivoc **2001**, 5, 87–97

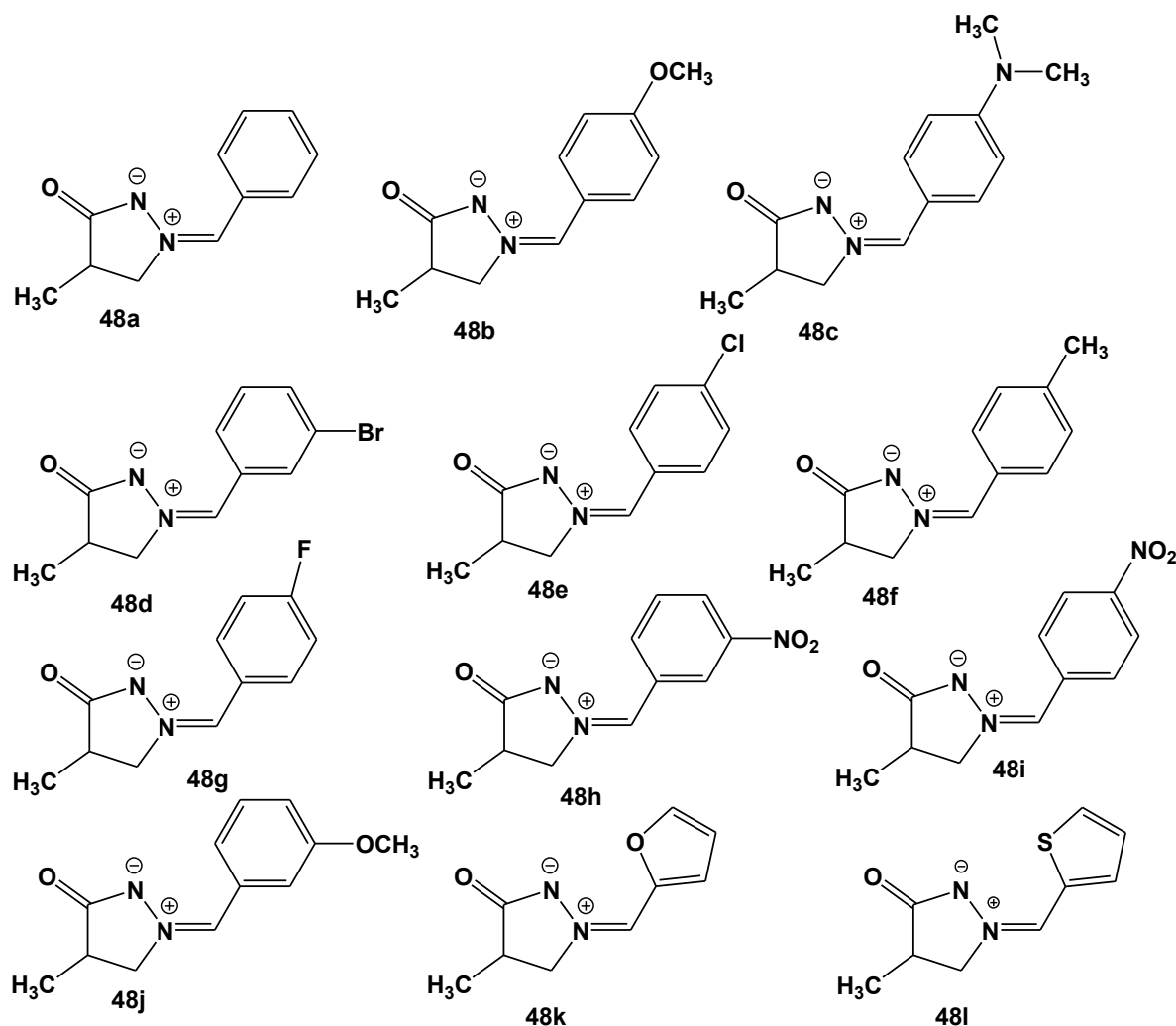


Figure 1: Synthèse des ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums **48a-l**.

Les caractéristiques physico-chimiques des ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums préparés sont rassemblées dans le tableau suivant.

Tableau 1: Caractéristiques physico-chimiques des composés **48a-l**

Composé	Ar	Temps (h)	PF (°c)	Rdt (%)
48a	C ₆ H ₅	12	123-125	80
48b	4-MeOC ₆ H ₄	8	143-145	84
48c	4-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄	12	178-180	82
48d	3-BrC ₆ H ₄	24	162-164	78
48e	4-ClC ₆ H ₅	16	185-187	86
48f	4-CH ₃ C ₆ H ₄	8	160-162	90
48g	4-FC ₆ H ₄	10	183-185	90

48h	3-NO ₂ C ₆ H ₄	24	187-189	75
48i	4-NO ₂ C ₆ H ₄	20	186-188	82
48j	3-OMeC ₆ H ₄	8	145-147	86
48k	2-Furyl	20	170-172	86
48l	2-Thienyl	20	178-180	94

Les structures des nouveaux dipôles préparés ont été établies via des analyses spectrales de RMN ¹H, RMN ¹³C et Dept.

Outre que les données spectroscopiques de la RMN, le dipôle **48b** a été confirmé par des moyens de diffraction des rayons X. (**Figure 2**)

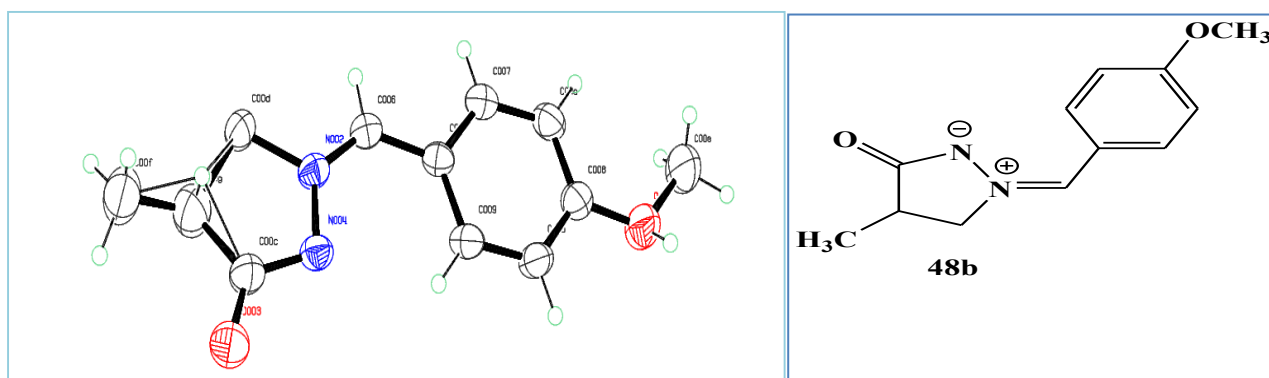


Figure 2 : ORTEP du produit **48b**

Nous présentons ci-dessous des exemples de spectres de RMN ^1H , RMN ^{13}C et DEPT 135° de cinq composés (Figures: 3, 4, 5, 6 et 7)

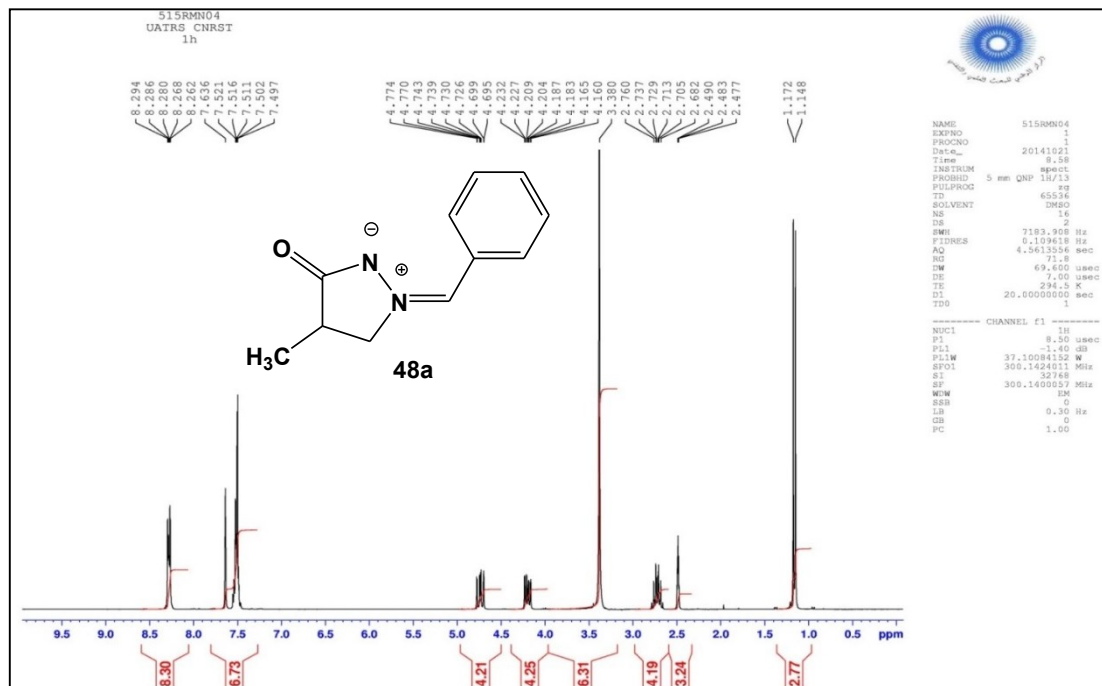


Figure 3 : Spectre RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6) du produit 48a.

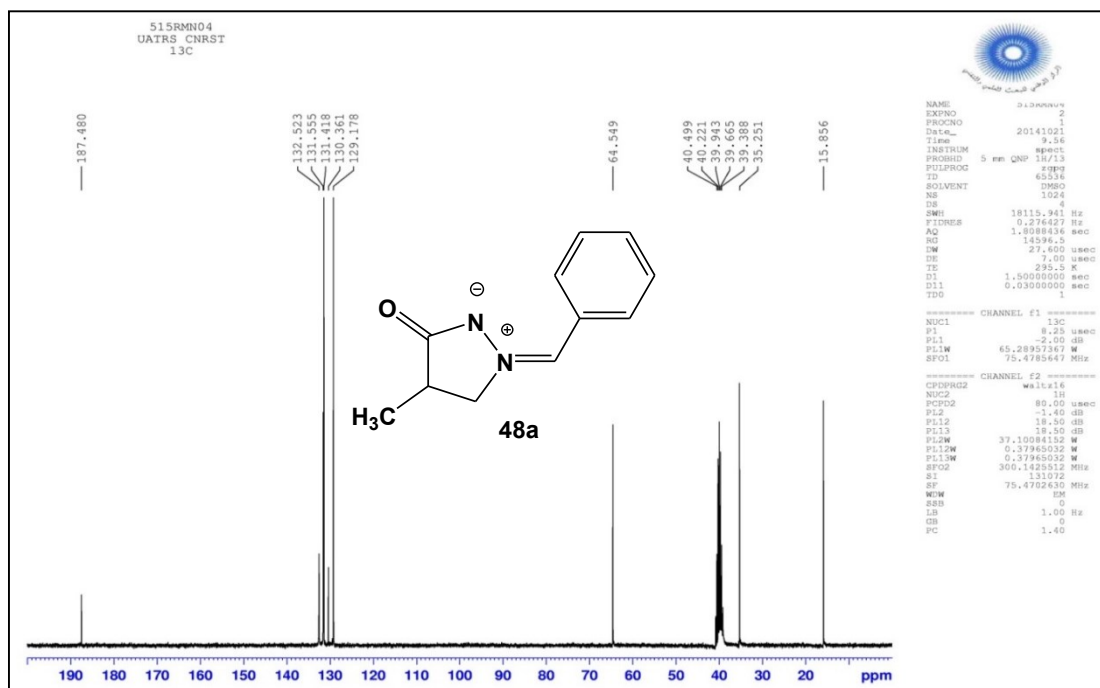


Figure 3 : Spectre RMN ^{13}C (75MHz, DMSO- d_6) du produit 48a.

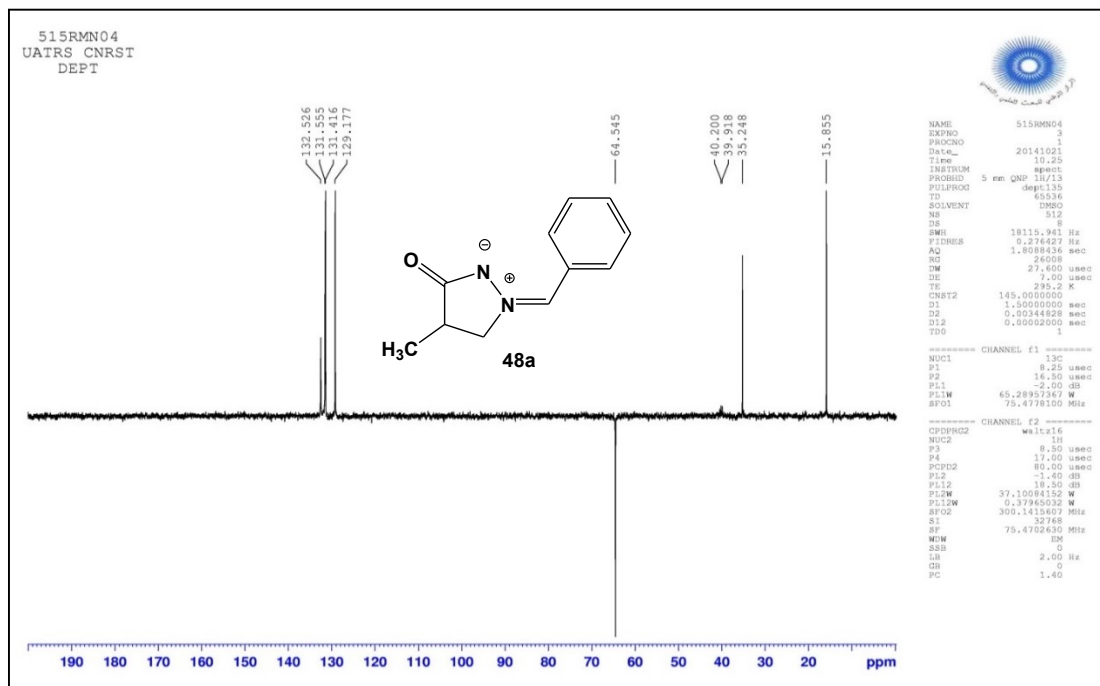


Figure 3 : Spectre RMN ^{13}C Dept 135°(75MHz, DMSO- d_6) du produit 48a.

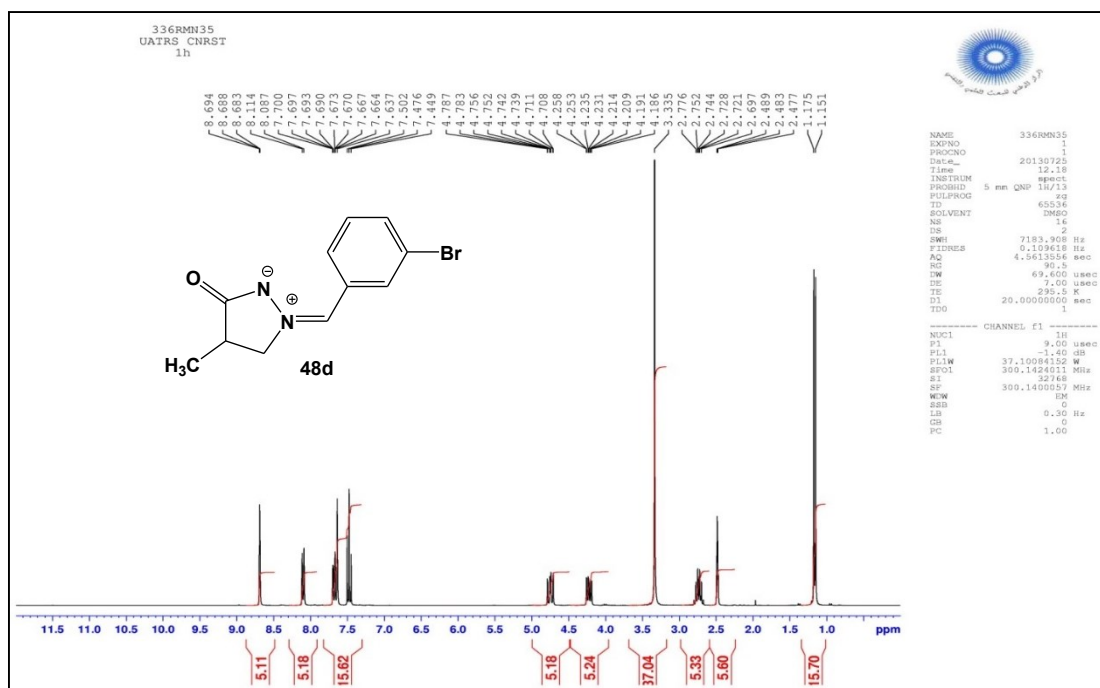


Figure 4 : Spectre RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6) du produit 48d.

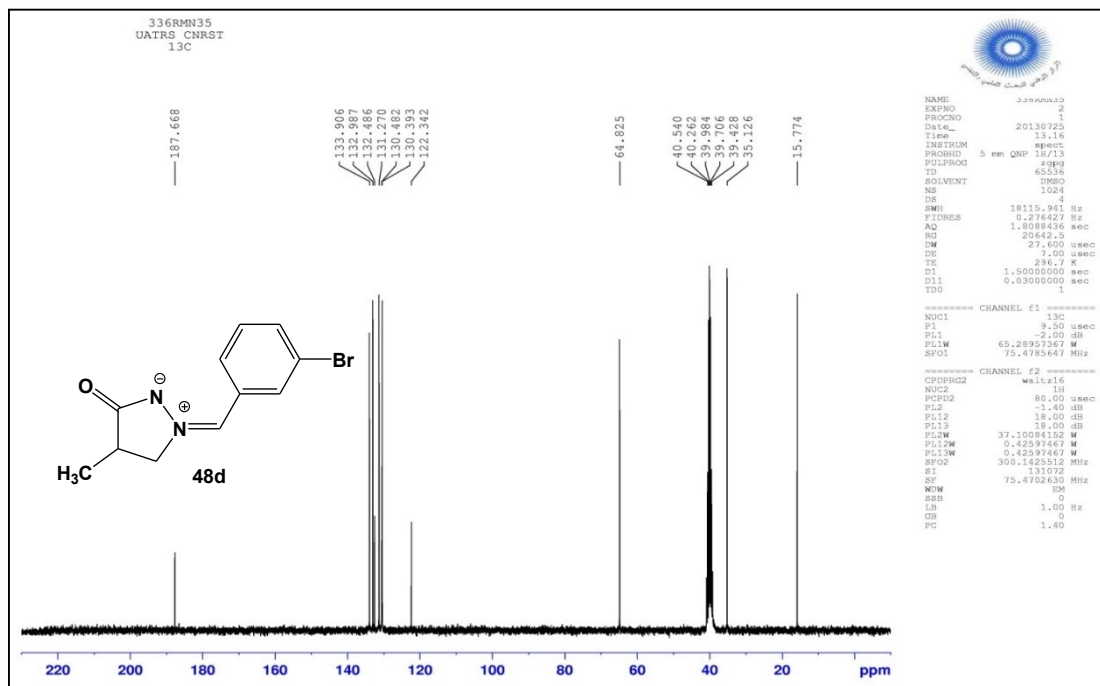


Figure 4 : Spectre RMN ^{13}C (75MHz, DMSO- d_6) du produit 48d.

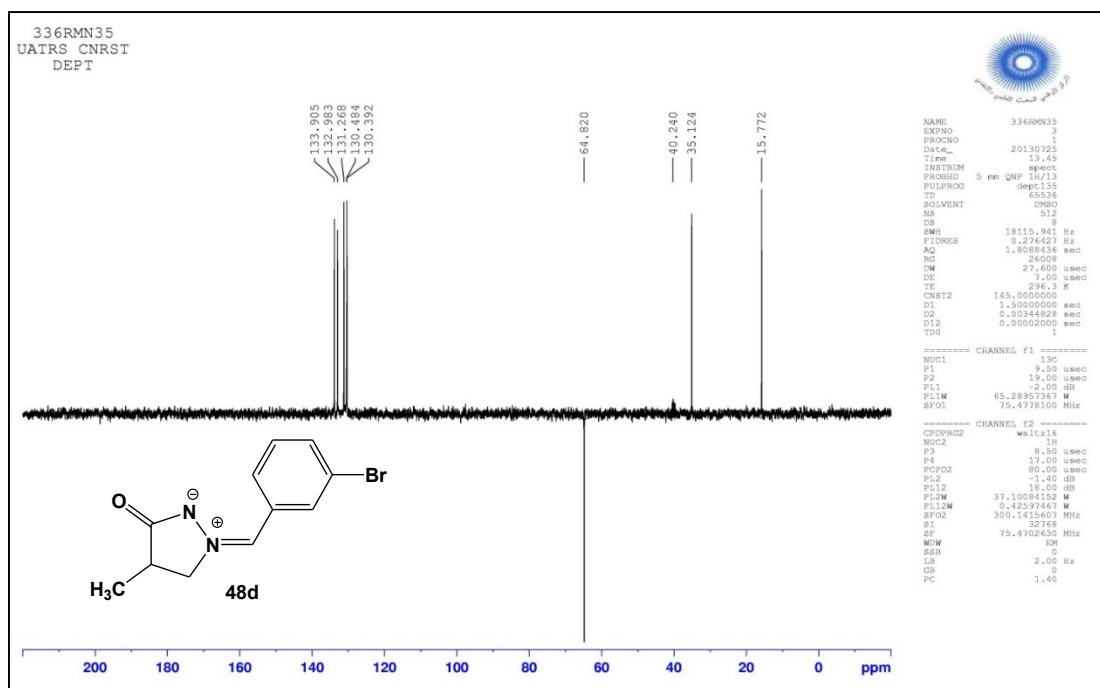


Figure 4 : Spectre RMN ^{13}C Dept 135° (75MHz, DMSO- d_6) du produit 48d.

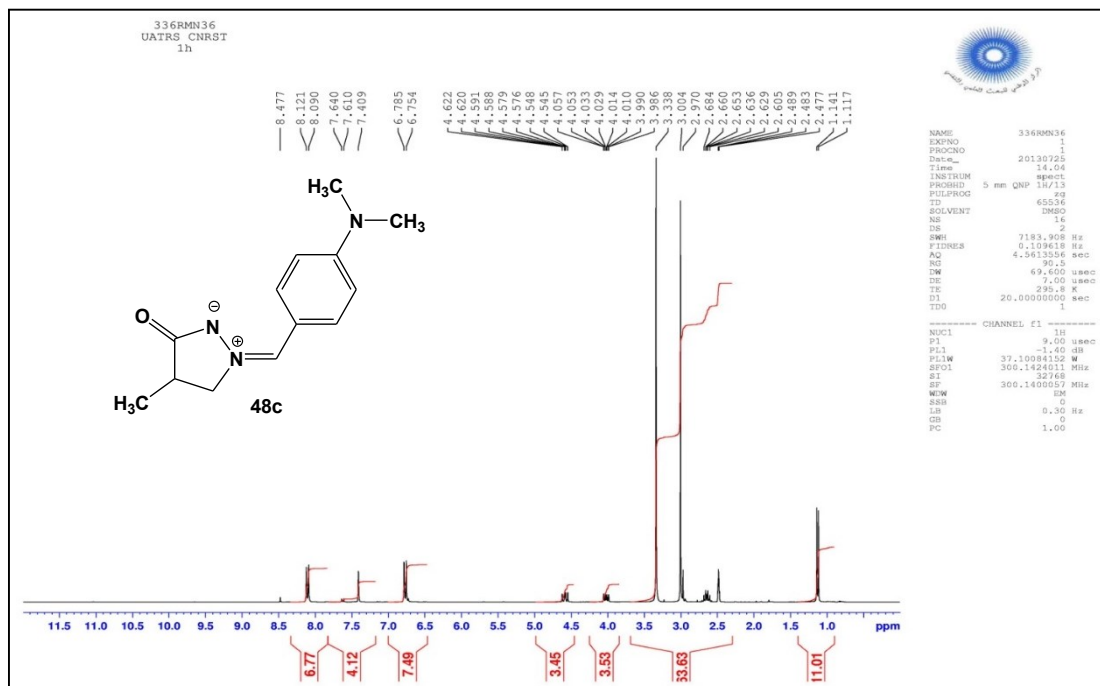


Figure 5 : Spectre RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) du produit 48c.

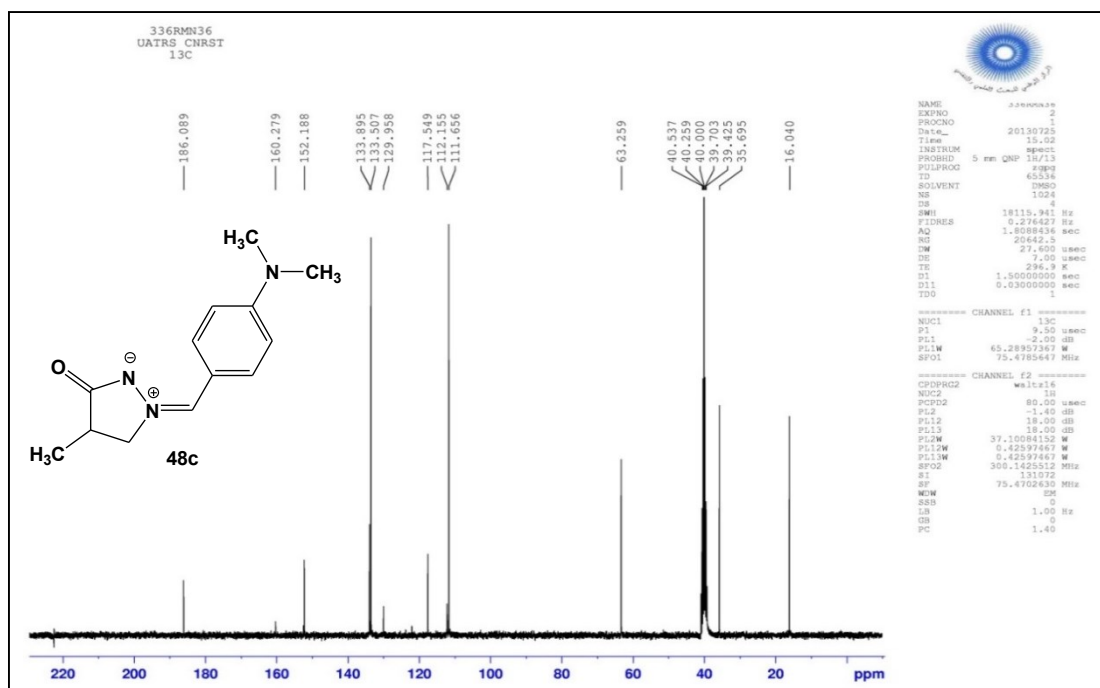


Figure 5 : Spectre RMN ¹³C (300MHz, DMSO-d₆) du produit 48c.

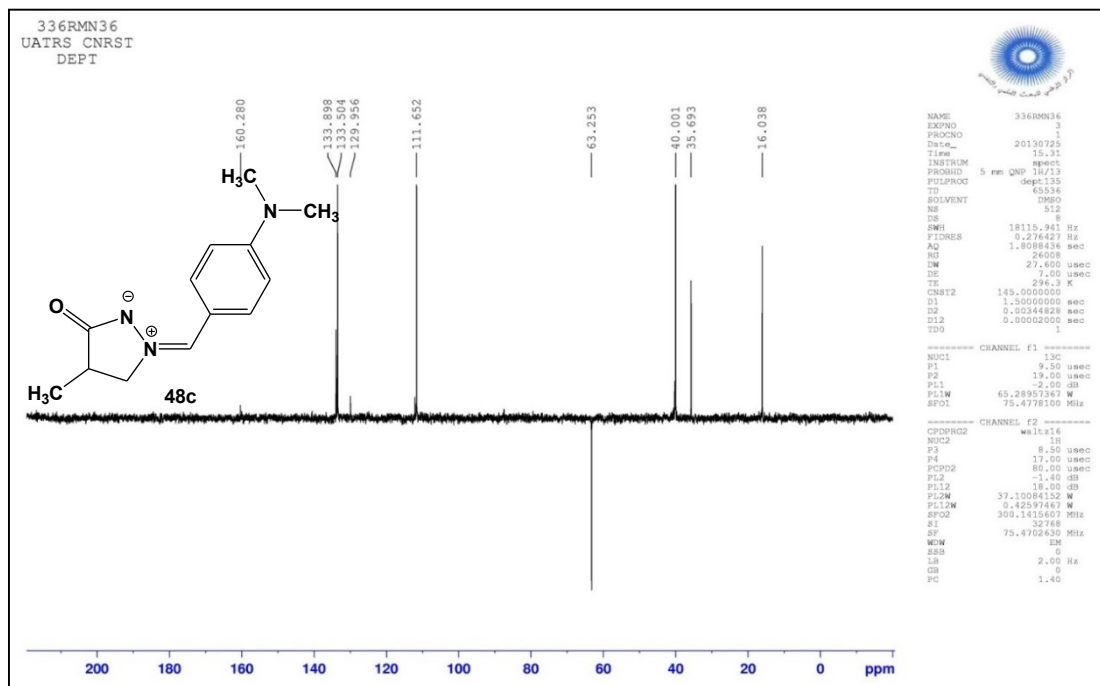


Figure 5 : Spectre RMN ¹³C Dept 135° (75MHz, DMSO-d₆) du produit 48c.

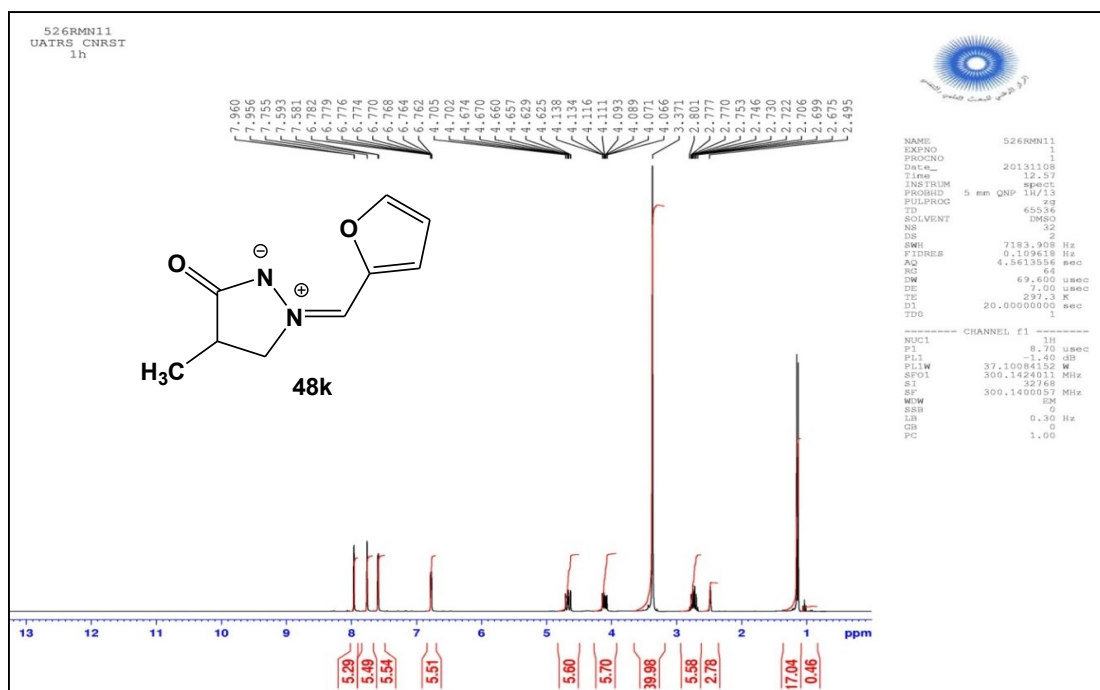


Figure 6: Spectre RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) du produit 48k.

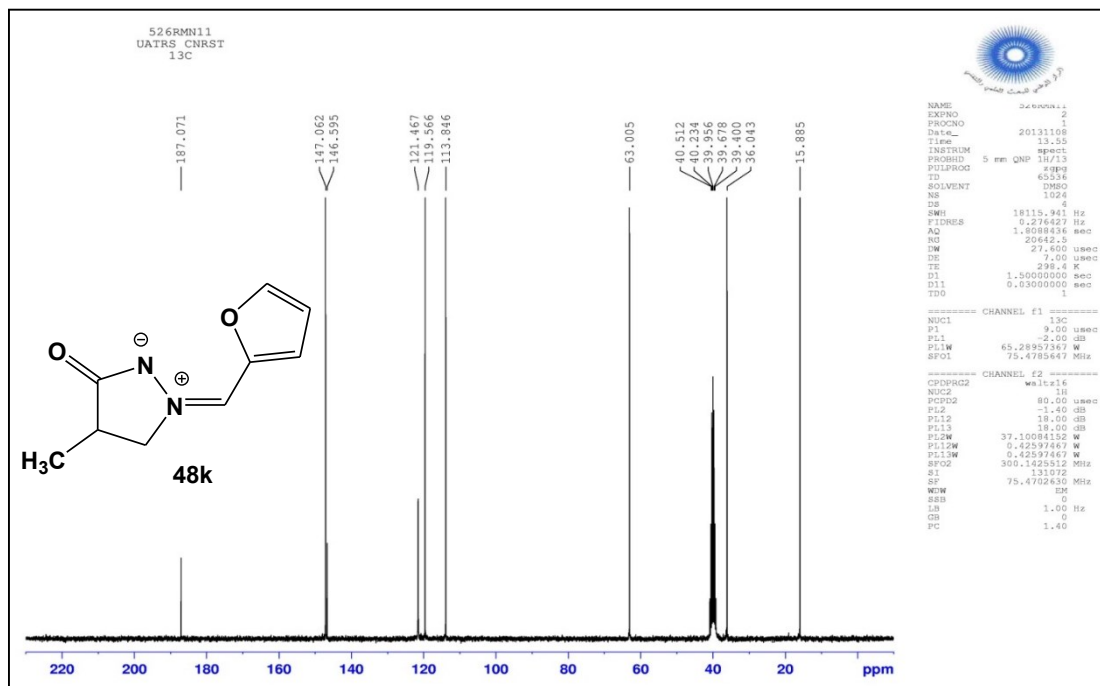


Figure 6 : Spectre RMN ¹³C (75MHz, DMSO-d₆) du produit 48k.

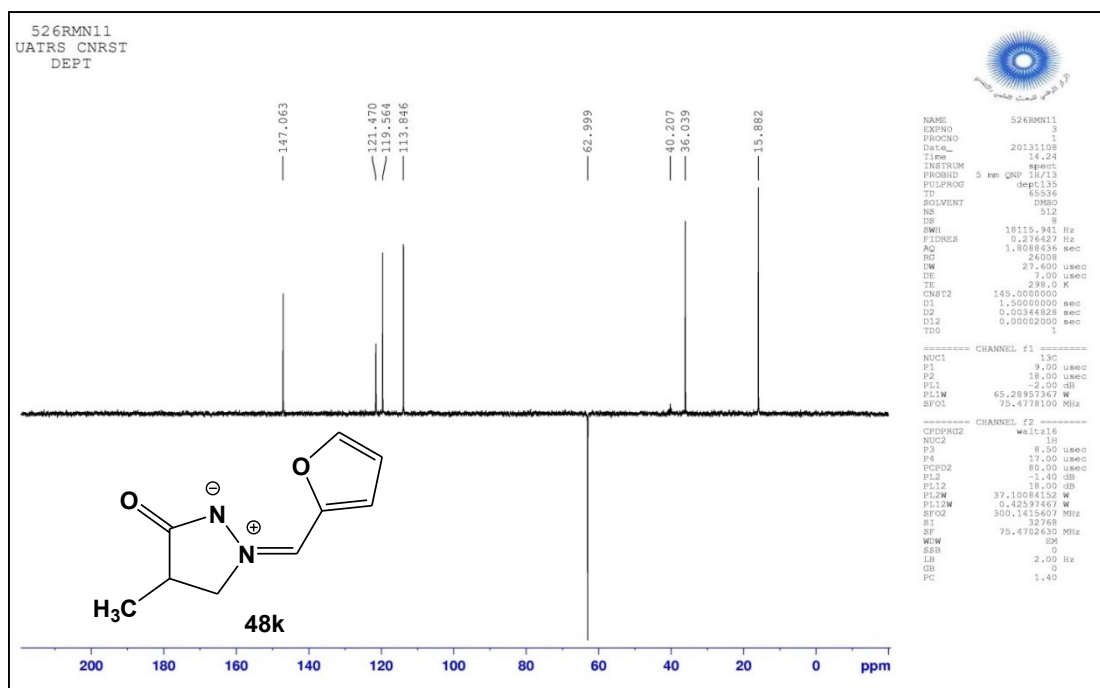


Figure 6: Spectre RMN ¹³C Dept 135°(75MHz, DMSO-d₆) du produit 48k.

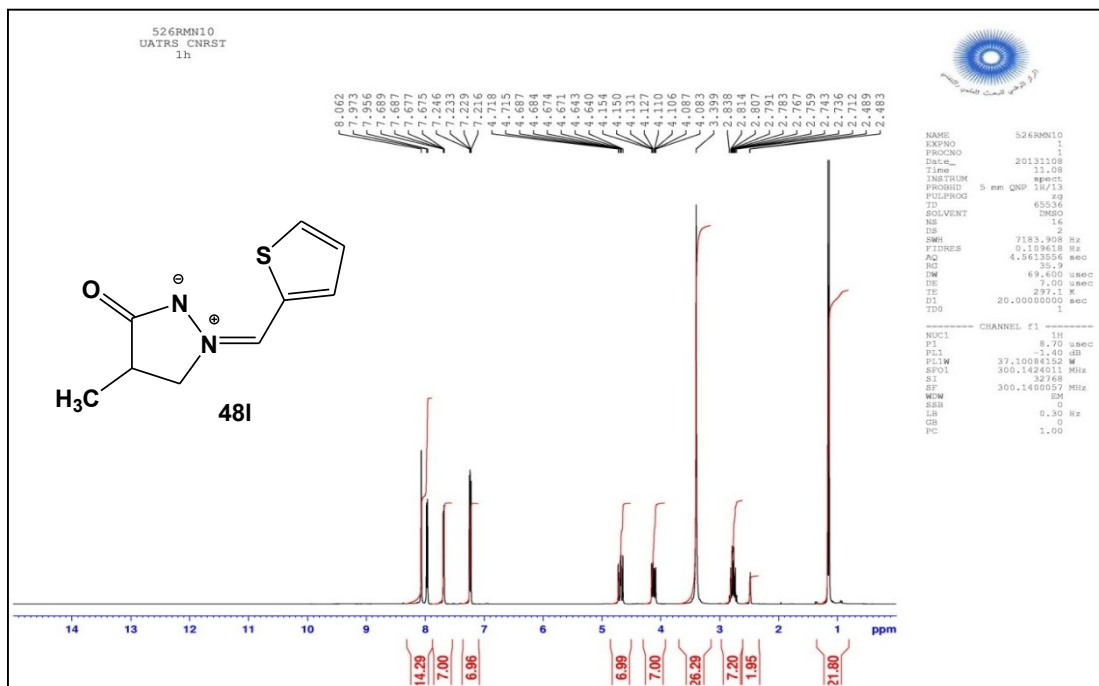


Figure 7 : Spectre RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) du produit 48I.

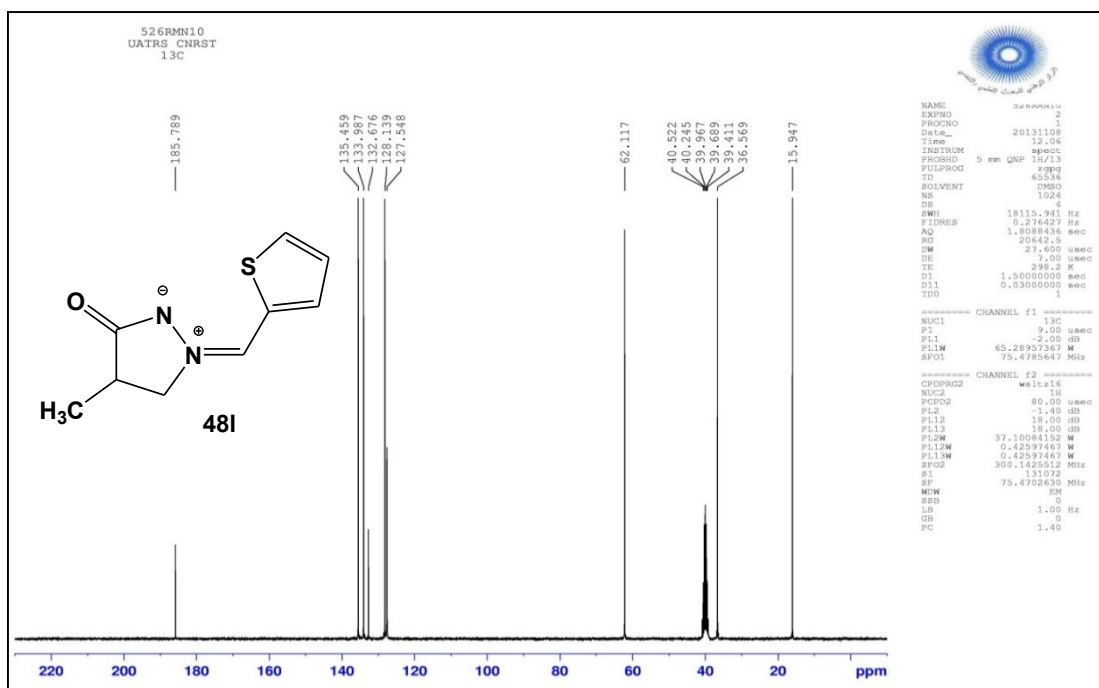


Figure 7: Spectre RMN ¹³C (75MHz, DMSO-d₆) du produit 48I.



Figure 7 : Spectre RMN ^{13}C Dept 135° (375MHz, DMSO- d_6) du produit 48I.

4. Conclusion

En conclusion, nous avons préparé de nouveaux dipôles de type: ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums **48a-I**. Les structures de ces composés sont caractérisées par les données spectrales de RMN ^1H et RMN ^{13}C . Une structure est confirmée par analyse cristallographique. Leurs réactivités vis-à-vis des systèmes hétérocycliques contenant des sites dipolarophiles feront l'objet des chapitres **III** et **IV**.

5. Partie Expérimentale

Les points de fusion non corrigés ont été pris en tube capillaire sur l'appareil Buchi-Tottoli. Toutes les masses molaires (MM) qui sont indiquées dans la partie expérimentale sont exprimées en grammes par mole.

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés dans CDCl_3 , DMSO-d_6 et solution (sauf indication contraire) avec TMS comme référence interne en utilisant un appareil Bruker AC instruments 300 (^1H) ou 75MHz (^{13}C). Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne. La multiplicité des ressources de RMN ^{13}C ont été affectés par la mise en valeur sans distorsion par transfert des expériences de polarisation (DEPT).

La chromatographie sur couche mince (CCM) a été réalisée sur des feuilles d'aluminium recouvertes de silice E.Merck 60 F254 (épaisseur 0,063-0,2 mm). La révélation des taches se fait sous une lampe UV. Les séparations chromatographiques flash sont effectuées sur gel de silice. Les réactifs du commerce ont été utilisés sans aucune purification, sauf mention contraire.

5.1. Procédure générale de préparation des dipôles

Partie I : Mode opératoire de la synthèse du 4-méthyl pyrazolidin-3-one.

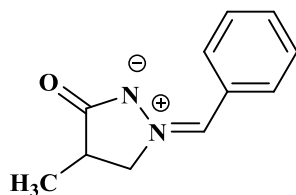
Dans un bain de glace, le méthyl méthacrylate 60 ml a été ajouté à la solution d'hydrate d'hydrazine (26 ml) dans 240 ml d'éthanol. Après l'addition, le mélange est chauffé à reflux pendant 12 h. Ensuite, le solvant et les composants volatils sont éliminés sous pression réduite. L'huile épaisse incolore, acide 4-méthyl pyrazolidin-3-one, est obtenue avec un rendement de 77%.

Partie II : Mode opératoire de la synthèse des ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidinium.

On dissout 20 mmol de 4-méthyl pyrazolidin-3-one et 20 mmol de l'aldéhyde aromatique dans 15 ml de l'éthanol puis on ajoute quelques goutte de TFA. Le mélange est agité à température ambiante pendant des durées variées. Après évaporation du solvant, le produit brut obtenu est recristallisé dans l'éthanol puis lavé par l'acétate d'éthyle et filtré sous vide.

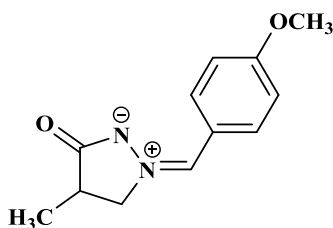
Le produit pur a été obtenu avec un bon rendement.

(Z)-Benzylidene-4-méthyl-3-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide (48a)



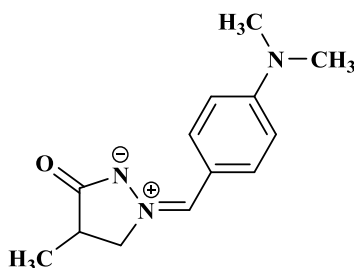
A partir du benzaldehyde, **Rdt**: 80%, **PF** 123–125 °C; **RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz)**: δ 1.15 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 2.68–2.76 (m, 1H), 4.18 (dd, 1H, $J = 7.6$ Hz, 13.0 Hz), 4.73 (dd, 1H, $J = 8.9$ Hz, 13.0 Hz), 7.48–7.51 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 8.26–8.30 (m, 2H); **RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz)**: δ 15.9 (CH₃), 35.3 (CH), 64.6 (CH₂N), 129.1 (2CH), 130.3 (C), 131.4 (2CH), 131.5 (CH), 132.5 (CH), 187.5 (CO).

(Z)-(4-Méthoxybenzylidene)-4-méthyl-3-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide (48b)



A partir du 4-methoxybenzaldehyde, **Rdt**: 84%, **PF** 143-145 °C; **RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz)**: δ 1.14 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 2.65–2.73 (m, 1H), 3.82 (s, 3H, CH₃O), 4.08-4.16 (m, 1H), 4.63-4.71 (m, 1H), 7.07 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.56 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz); **RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz)**: δ 15.9 (CH₃), 35.4 (CH), 55.9 (CH₃O), 63.9 (CH₂N), 114.7 (2CH), 123.1 (C), 132.7 (=CH), 133.6 (2CH), 161.8 (C), 186.9 (CO).

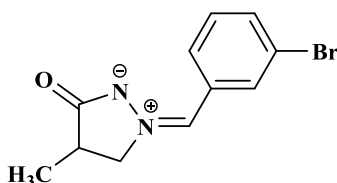
(Z)-(4-Diméthylaminobenzylidene)-4-méthyl-5-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide (48c)



A partir du 4-diméthylaminobenzaldehyde, **Rdt**: 82 %, **PF** 178-180 °C; **RMN¹H (DMSO-*d*₆,**

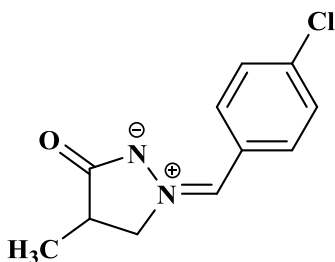
300 MHz): δ 1.13 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 2.60–2.68 (m, 1H), 3.00 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.54-4.62 (m, 1H), 6.76 (d, 2H, $J = 9.3$ Hz), 7.41 (s, 1H), 8.10 (d, 2H, $J = 9.3$ Hz); **RMN¹³C (DMSO-d₆, 75 MHz)**: δ 16.0 (CH₃), 35.7 (CH), 40.0 (2CH₃), 63.2 (CH₂N), 111.6 (2CH), 117.5 (C), 133.5 (2CH), 133.9 (=CH), 152.2 (C), 186.1 (CO).

(Z)-(3-Bromobenzylidene)-4-méthyl-3-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide (48d)



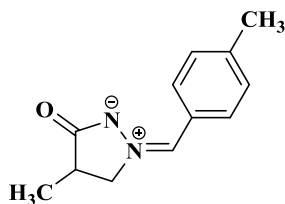
A partir du 3-bromobenzaldehyde, **Rdt**: 78 %, **PF** 162-164 °C; **RMN¹H (DMSO-d₆, 300 MHz)**: δ 1.16 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 2.70–2.77 (m, 1H), 4.18-4.25 (m, 1H), 4.71-4.78 (m, 1H), 7.47 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.63 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H, $J = 8.1$ Hz, 0.9 Hz), 8.09 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.68 (t, 1H, $J = 1.5$ Hz); **RMN¹³C (DMSO- d₆, 75 MHz)**: δ 15.8 (CH₃), 35.1 (CH), 64.8 (CH₂N), 122.3 (C), 130.3 (CH), 130.5 (CH), 131.2 (CH), 132.4 (C), 132.9 (CH), 133.9 (CH), 187.7 (CO).

(Z)-(4-Chlorobenzylidene)-4-méthyl-3-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide (48e)



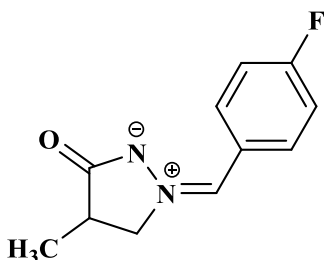
A partir du 4-chlorobenzaldehyde, **Rdt**: 86%, **PF** 185-187 °C; **RMN¹H (DMSO-d₆, 300 MHz)**: δ 1.15 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 2.68–2.77 (m, 1H), 4.16-4.23 (m, 1H), 4.69-4.77 (m, 1H), 7.58 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.64 (s, 1H), 8.29 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz); **RMN¹³C (DMSO-d₆, 75 MHz)**: δ 15.8 (CH₃), 35.2 (CH), 64.6 (CH₂N), 129.2 (C), 129.3 (2CH), 131.1 (=CH), 132.9 (2CH), 135.9 (C), 187.5 (CO).

(Z)-(4-Méthylbenzylidene)-4-méthyl-5,3-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide (48f)



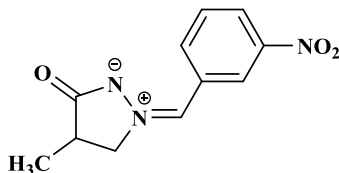
A partir du 4-méthylbenzaldehyde, **Rdt**: 90 %, **PF** 160-162 °C; **RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz)**: δ 1.14 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.35 (s, 3H, CH₃), 2.66–2.74 (m, 1H), 4.16 (dd, 1H, J = 7.2 Hz, 13.5 Hz), 4.70 (dd, 1H, J = 9.3 Hz, 13.5 Hz), 7.32 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.59 (s, 1H), 8.17 (d, 2H, J = 8.1 Hz); **RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz)**: δ 15.9 (CH₃), 21.7 (CH₃), 35.3 (CH), 64.3 (CH₂N), 127.8 (C), 129.8 (2CH), 131.5 (2CH), 132.6 (=CH), 141.8 (C), 187.2 (CO).

(Z)-(4-Fluorobenzylidene)-4-méthyl-3-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide (48g)



A partir du 4-fluorobenzaldehyde, **Rdt**: 86%, **PF** 185-187 °C; **RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz)**: δ 1.15 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.68–2.77 (m, 1H), 4.16-4.23 (m, 1H), 4.69-4.77 (m, 1H), 7.58 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.64 (s, 1H), 8.29 (d, 2H, J = 8.7 Hz); **RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz)**: δ 15.8 (CH₃), 35.2 (CH), 64.6 (CH₂N), 129.2 (C), 129.3 (2CH), 131.1 (=CH), 132.9 (2CH), 135.9 (C), 187.5 (CO).

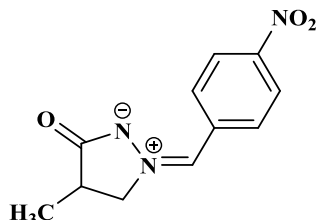
(Z)-(3-Nitrobenzylidene)-4-méthyl-3-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide (48h)



A partir du 3-nitrobenzaldehyde, **Rdt**: 75 %, **PF** 187-189 °C; **RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz)**: δ 1.18 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.73–2.81 (m, 1H), 4.23-4.30 (m, 1H), 4.76-4.84 (m, 1H),

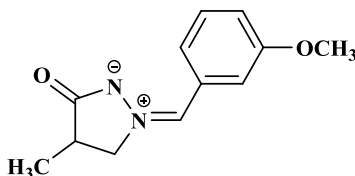
7.76-7.89 (m, 2H), 8.30 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.50 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 9.35 (s, 1H); **RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz)**: δ 15.7 (CH₃), 35.1 (CH), 65.0 (CH₂N), 124.5 (C), 125.1 (CH), 125.5 (CH), 129.8 (CH), 130.7 (CH), 137.1 (CH), 148.3 (C), 187.8 (CO).

(Z)-(4-Nitrobenzylidene)-4-méthyl-5-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide (48i)



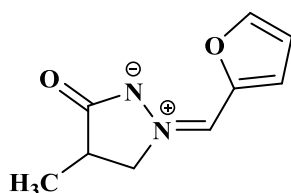
A partir du 4-nitrobenzaldehyde, **Rdt**: 84%, **PF**: 143-145 °C; **RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz)**: δ 1.14 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.65–2.73 (m, 1H), 4.08-4.16 (m, 1H), 4.63-4.71 (m, 1H), 7.07 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.56 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 9.0 Hz); **RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz)**: δ 15.9 (CH₃), 35.4 (CH), 63.9 (CH₂N), 114.7 (2CH), 123.1 (C), 132.7 (=CH), 133.6 (2CH), 161.8 (C), 186.9 (CO).

(Z)-(3-Méthoxybenzylidene)-4-méthyl-3-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide (48j)



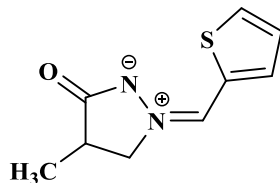
A partir du 3-methoxybenzaldehyde, **Rdt**: 86 %, **PF** 143-145°C; **RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz)**: δ 1.18 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.73–2.81 (m, 1H), 4.23-4.30 (m, 1H), 4.76-4.84 (m, 1H), 7.76-7.89 (m, 2H), 8.30 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.50 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 9.35 (s, 1H); **RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz)**: δ 15.7 (CH₃), 35.1 (CH), 65.0 (CH₂N), 124.5 (C), 125.1 (CH), 125.5 (CH), 129.8 (CH), 130.7 (CH), 137.1 (CH), 148.3 (C), 187.8 (CO).

(Z)-4-Méthyl-2-(furylidene)-3-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide (48k)



A partir du 2-furaldehyde, **Rdt**: 96 %, **PF** 170-172 °C; **RMN¹H (DMSO-d₆, 300 MHz)**: δ 1.14 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.67–2.80 (m, 1H), 4.06-4.13 (m, 1H), 4.62-4.70 (m, 1H), 6.77 (dd, 1H, J = 4.0 Hz, 3.4 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 4.1 Hz), 7.75 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, J = 3.0 Hz); **RMN¹³C (DMSO-d₆, 75 MHz)**: δ 15.8 (CH₃), 36.0 (CH), 63.0 (CH₂N), 113.8 (CH), 119.5 (CH), 121.4 (CH), 146.6 (C), 147.1 (CH), 187.1 (CO).

(Z)-4-Méthyl-2-(thienylidene)-5-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide (48l)



A partir du 2-thiophenecarboxaldehyde, **Rdt**: 94 %, **PF** 178-180 °C; **RMN¹H (DMSO-d₆, 300 MHz)**: δ 1.15 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.71–2.84 (m, 1H), 4.08-4.15 (m, 1H), 4.64-4.72 (m, 1H), 7.23 (dd, 1H, J = 5.1 Hz, 4.0 Hz), 7.68 (d, 1H, J = 4.1 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.06 (s, 1H); **RMN¹³C (DMSO-d₆, 75 MHz)**: δ 15.9 (CH₃), 36.5 (CH), 62.1 (CH₂N), 127.5 (CH), 128.1 (CH), 133.9 (CH), 132.6 (C), 135.4 (CH), 185.7 (CO).

Chapitre III :

Étude de la réactivité des différentes sites dipolarophiles vis à vis des ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums.
Synthèse des xanthènediones

1. Étude bibliographique sur la synthèse des xanthènediones

Le noyau de xanthène se trouve dans plusieurs produits naturels qui ont une large gamme de propriétés thérapeutiques et pharmacologiques telles que les propriétés anti-inflammatoires,¹ antibactériennes,² anticancéreuses,³ antiparasitaires,⁴ et antivirales.^{5,6}

Le plus remarquable d'entre eux est la xanthènedione, qui constitue une unité structurale dans un certain nombre de produits naturels, et elle a été utilisée comme synthon polyvalent en raison de la réactivité inhérente de son cycle pyranique.⁷ Elle a été largement utilisée comme sensibilisateur en thérapie photodynamique,⁸ dans les colorants luminescents,⁹ dans la technologie laser,¹⁰ et dans les matériaux fluorescents sensibles au pH.¹¹

Ainsi, la synthèse des dérivés de xanthènedione est d'une grande importance. Diverses procédures de synthèse ont été développées pour la préparation de xanthènediones, en utilisant divers réactifs tels que l'acide sulfurique ou l'acide chlorhydrique, acide sulfamique, catalyseurs d'amberlyst-15, FeCl₃/[bmim][BF₄], SmCl₃, acide *p*-dodécylbenzènesulfonique, InCl₃/liquide ionique et chlorure de triméthylsilyle (TMSCl).^{12,13,14,15,16,17,18,19,20}

¹ J. P. Poupelin; Saint-Rut, G.; Foussard-Blanpin, O.; Narcisse, G.; Uchida-Ernouf, G.; Lacroix, R. *Eur. J. Med. Chem.* **1978**, *13*, 67.

² T. Hideo, *Chem. Abstr.* 1981, *95*, 80922; Hideo, T. Jpn. Tokkyo koho J. P. 56005480, 1981.

³ N. Mulakayala, Murthy, P. V. N. S.; Rambabu, D.; Aeluri, M.; Adepu, R.; Krishna, G.; Reddy, C.; Prasad, K. R. S.; Chaitanya, M.; Kumar, C.; Rao, M.; Pal, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2186.

⁴ F. Zelefaek; Guilet, D.; Fabre, N.; Bayet, C.; Chevalley, S. V.; Ngouela, S. R.; Lenta, B. N.; Valentin, A.; Tsamo, E.; Dijoux-Franca, M.-G. V. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 954.

⁵ H. Takeshiba; Jiyoujima, T. 1981, Japan Kokai Tokkyo Koho JP 56005480, Tokyo: Japan Patent Office.

⁶ R. W. Lambert; Martin, J. A.; Merrett, J. H.; Parkes, K. E. B.; Thomas, G. J. *Chem. Abstr.* **1997**, *126*, 212377y; PCT Int. Appl. WO 9706178.

⁷ S. Hatakeyama; Ochi, N.; Numata, H.; Takano, S. *Chem. Commun.* **1988**, 1202.

⁸ R. M. Ion, *Progr. Catal.* **1997**, *2*, 55.

⁹ O. Sirkecioglu; Talinli, N.; Akar, A. *J. Chem. Res. Synop.* **1995**, 502.

¹⁰ M. Ahmad; King, T. A.; Ko, D. K.; Cha, B. H.; Lee, J. *J. Phys. D: Appl. Phys.* **2002**, *35*, 1473.

¹¹ J. F. Callan; De Silva, P.; Magri, D. C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8551.

¹² E. C. Horning; Horning, M. G. *J. Org. Chem.* **1946**, *11*, 95.

¹³ B. Rajitha; Sunil Kumar, B.; Thirupathi Reddy, Y.; Narsimha Reddy, P.; Sreenivasulu, N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8691.

¹⁴ B. Das; Thirupathi, P.; Mahender, I.; Reddy, V. S.; Rao, Y. K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *247*, 233.

¹⁵ X. S. Fan; Li, Y. Z.; Zhang, X. Y.; Hu, X. Y.; Wang, J. *J. Chin. Chem. Lett.* **2005**, *16*, 897.

¹⁶ G. Song; Wang, B.; Luo, H.; Yang, L. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 673.

¹⁷ J. Avalani; Patel, D.; Raval, D. *J. Chem. Sci.* **2012**, *124*, 1091.

¹⁸ D. Prasad; Preetam, A.; Nath, M. *C. R. Chim.* **2012**, *15*, 675.

¹⁹ X. Fan; Hu, X.; Zhang, X. *J. Wang Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 16.

²⁰ S. Kantavari; Bantu, R.; Nagarapu, L. *Arkivoc* **2006**, 136.

Avant de présenter nos résultats expérimentaux, nous donnons un aperçu bibliographique sur les méthodologies de synthèse des xanthènediones.

Nazari et coll.²¹ ont synthétisé une série de xanthène-1,8-diones à partir de la réaction de condensation des 1,3-cyclohexadiones avec différents aldéhydes aromatiques en présence de l'acide imidazole-1-yl-acétique comme organocatalyseur de la réaction. Les produits escomptés sont obtenus avec des bons rendements (schéma 1).

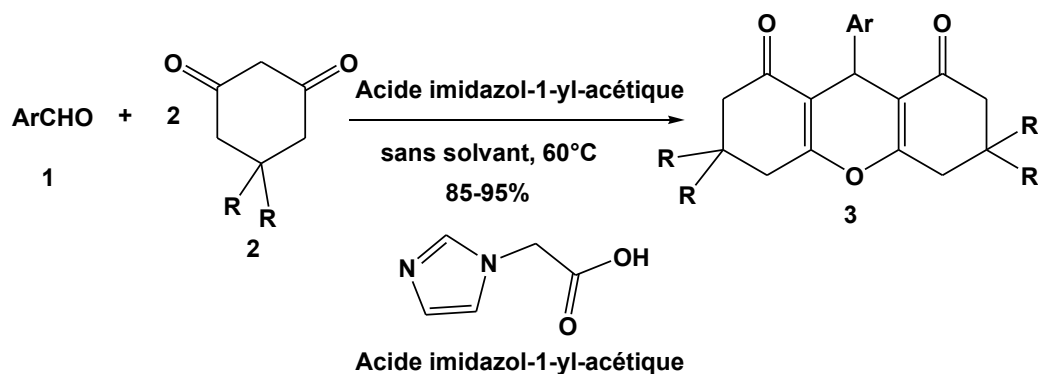


Schéma 1

Récemment, Rajini²² a utilisé le titane n-propyl aminophosphate (TNPAP) comme catalyseur pour la synthèse des xanthènediones. La réaction entre l'aldéhyde et la 5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione est réalisée dans le mélange MeOH/H₂O à température ambiante (schéma 2).

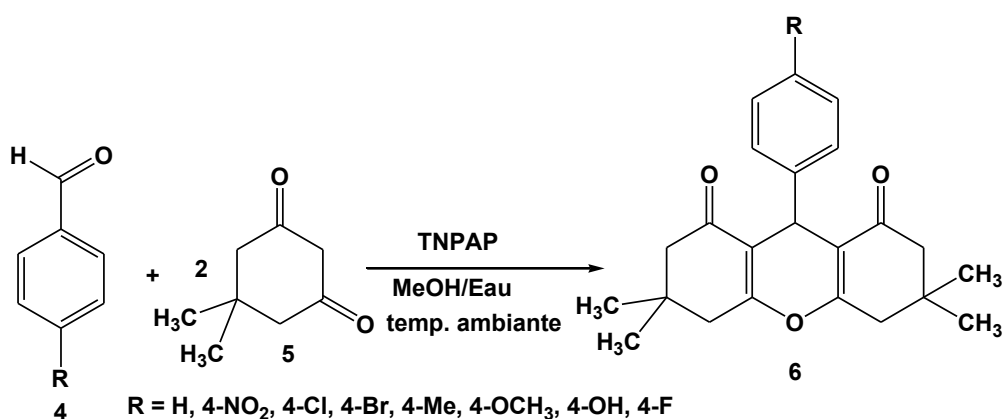


Schéma 2

²¹ S. Nazari, M. Keshavarz, B. Karami, N. Iravani, M. Vafaee-Nezhad. *Chin. Chem. Lett.* **2014**, 25, 317–320.

²² C. Rajini, A. Suman, A. Kumar, S. Suresh, N. Venkatathri. *Synth. Commun.* **2016**, 46(20), 1671-1677

Tout récemment, l'équipe de Kahandal²³ a utilisé un catalyseur à base de zirconie sulfatée pour la synthèse des 1,8-dioxo-octahydroxanthènes. La réaction est réalisée dans l'éthanol à température de 70 °C en présence de $\text{SO}_4^{2-}/\text{ZrO}_2$ (Schéma 3).

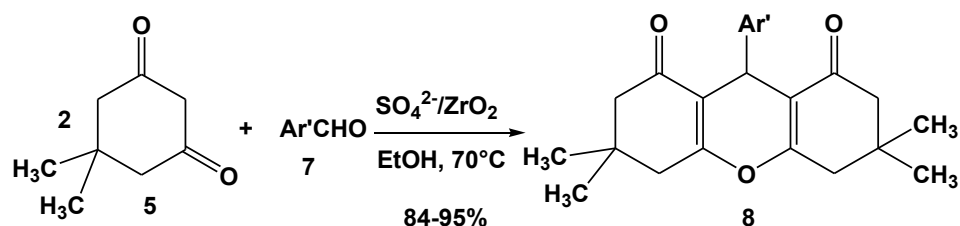


Schéma 3

Un autre catalyseur de type pentachlorure de niobium²⁴ a été utilisé dans la réaction de la 1,3-cyclohexanedione **9** avec divers arylaldéhydes **10**. Cette procédure a permis d'accéder aux 9-aryl-3,4,5,6,7,9-hexahydro-1H-xanthène-1,8 (2H)-diones **11** avec de bons rendements (schéma 4).

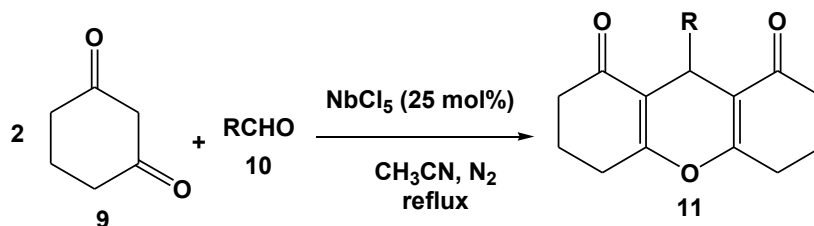


Schéma 4

Pour sa part, Pandurangan²⁵ a utilisé l'hétéropolyacide ($\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$) comme catalyseur acide solide, efficace pour la synthèse verte de nouveaux dérivés de la xanthènedione (schéma 5).

²³ S. S. Kahandal, A. S. Burange, S. R. Kale, P. Prinsen, R. Luque, R. V. Jayaram. *Catal. Commun.*, **2017**, 97, 138-145.

²⁴ W. H. dos Santos, L. C. Da Silva-Filho. *Chemical Papers* **2016**, 70 (12) 1658–1664.

²⁵ G. Karthikeyan, A. Pandurangan. *J. Mol. Catal. Chem* **2009**, 311, 36–45

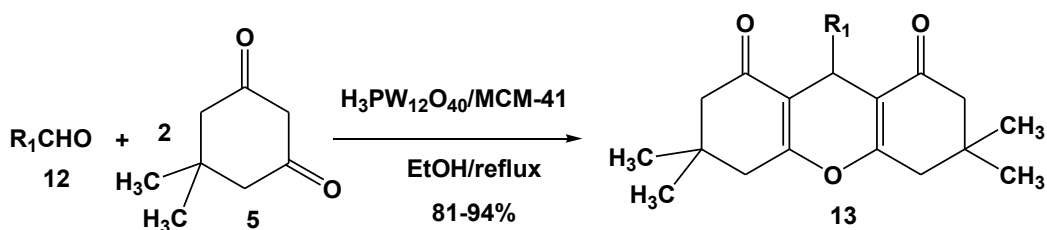


Schéma 5

En 2015, Gharib et coll.²⁶ ont développé une méthode pour la synthèse de divers 1,8-dioxooctahydroxanthènes, en utilisant l'oxyde de zinc comme nouveau catalyseur dans la réaction de condensation de la 5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione avec des aldéhydes aromatiques (Schéma 6).

Cette réaction fait partie de la chimie verte car elle est réalisée à reflux de l'eau et en présence d'un catalyseur recyclable et écologique.

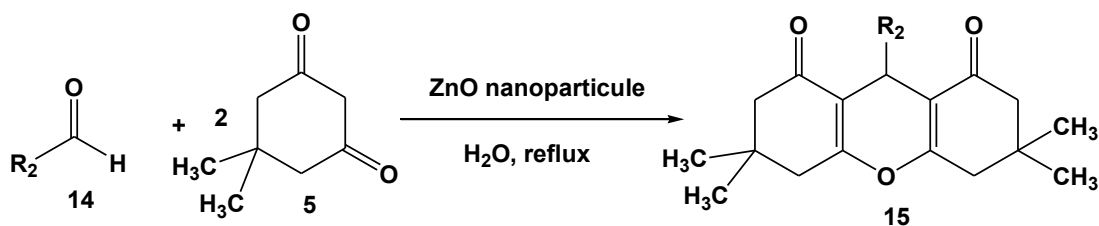


Schéma 6

Moosavi-Zare et coll.²⁷ ont décrit la synthèse des dérivés de 9-aryl-1,8-dioxooctahydroxanthène à partir de la 1,3-cyclohexanedione avec des arylaldéhydes en présence d'une quantité catalytique de l'acide mélamine trisulfonique (MSTA). La réaction est étudiée dans des conditions thermiques (sans solvant / 80 °C), micro-ondes (sans solvant / 180 W / 90 °C) et ultrasons (solvant / 34-37 kHz / 350 W / 60 °C) (schéma 7).

²⁶ A. Gharib, L. V. Fard, N. N. Pesyan, M. Roshani. *Chemistry Journal*, **2015**, 1(3), 58-67

²⁷ A. R. Moosavi-Zare, M. Rezaei, M. Merajoddin, H. Hamidian, A. Zareb, M. Kazem-Rostami. *Scientia Iranica*, **2014**, 21(6), 2049-2058

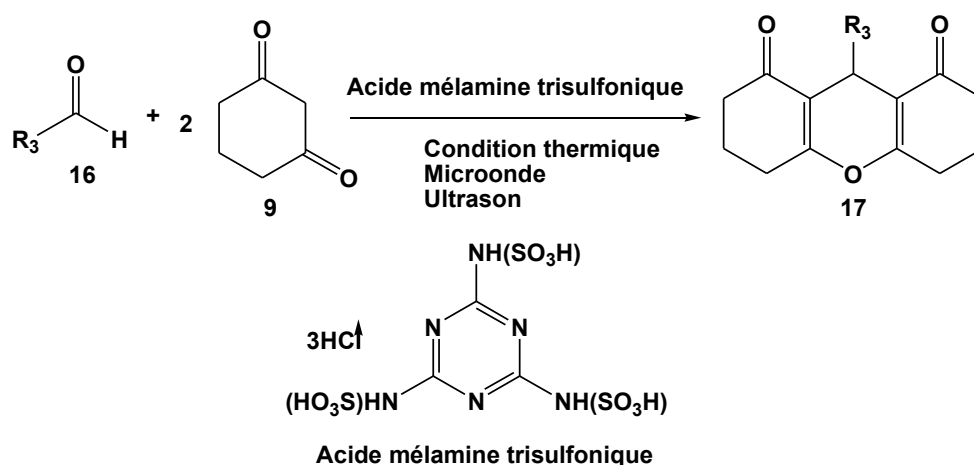


Schéma 7

Li et coll.²⁸ ont obtenu les xanthènediones avec d'excellents rendements (90-97%) en utilisant de nouveaux liquides ioniques fonctionnalisés par SO₃H comme catalyseur. La réaction est réalisée en milieu aqueux sous irradiation micro-onde (schéma 8).

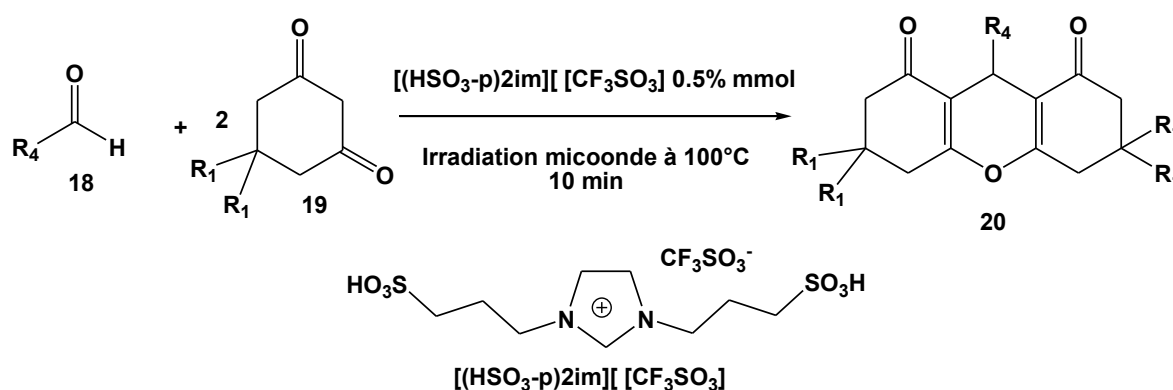


Schéma 8

Wang²⁹ a décrit une méthode verte de synthèse de dérivés de la xanthènedione par le biais d'une condensation, catalysée par le InCl₃·4H₂O, des aldéhydes avec la 5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione, dans des liquides ioniques. Cette méthode allie la simplicité d'opération et un caractère bénéfique pour l'environnement avec une utilisation accrue des atomes. De plus, le milieu réactionnel ainsi que le catalyseur peuvent être facilement récupérés et réutilisés d'une façon efficace jusqu'à six fois (schéma 9).

²⁸ B. L. Li, H. D. Liang, A. G. Zhong, D. Q. Xu. *Adv. Mater Res.* **2012**, 391, 1354-1357

²⁹ X. Fan, X. Hu, X. Zhang, J. Wang. *Can. J. Chem.* **2005**, 83, 16-20.

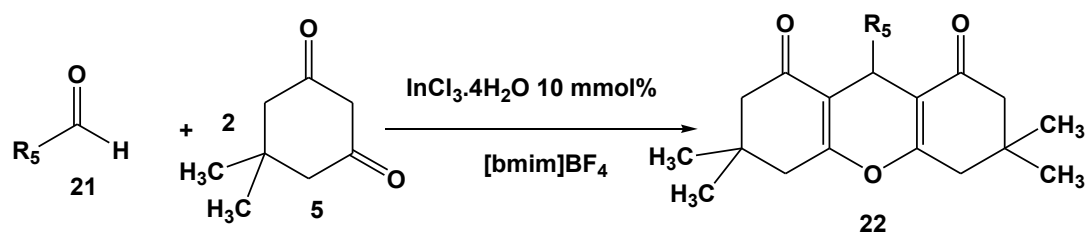


Schéma 9

Récemment, Ezabadi³⁰ a utilisé le sulfate de fer(III) hydraté ($\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) comme catalyseur acide solide dans des conditions sans solvant pour la synthèse des 1,8-dioxooctahydroxanthènes (schéma 10). L'auteur a montré que cette méthodologie est rentable, en plus d'autres avantages tels que rendements des produits en temps de réaction plus court et procédure de traitement simple. La non toxicité et la disponibilité facile du catalyseur rend ce protocole efficace et respectueux de l'environnement.

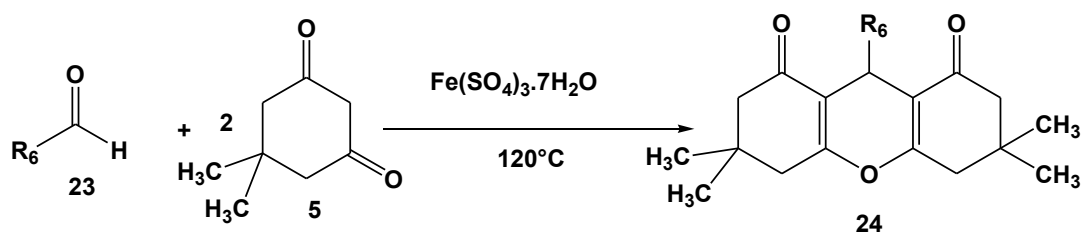


Schéma 10

Une synthèse régiosélective des 3,3-diméthyl-9-phenyl-2H-xanthène-1,8(5H,9H)-diones a été rapporté par Khan et coll.³¹ mettant en œuvre la réaction de condensation de trois réactifs : l'aldéhyde aromatique, le 1,3-cyclohexanedione et le 5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione. Cette réaction porté à reflux de l'éthanol et catalysée par l'acide ascorbique a conduit aux produits majoritaires avec des rendements de 80% à 88% (schéma 11).

³⁰ R. Khoeiniha, A. Ezabadi, A. Olyaei. *Iran. Chem. Commun.* **2016**, 4, 273-282

³¹ A. A. Napoleon, F. R. N. Khan, E. D. Jeong, E. H. Chung. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55(41), 5656-5659.

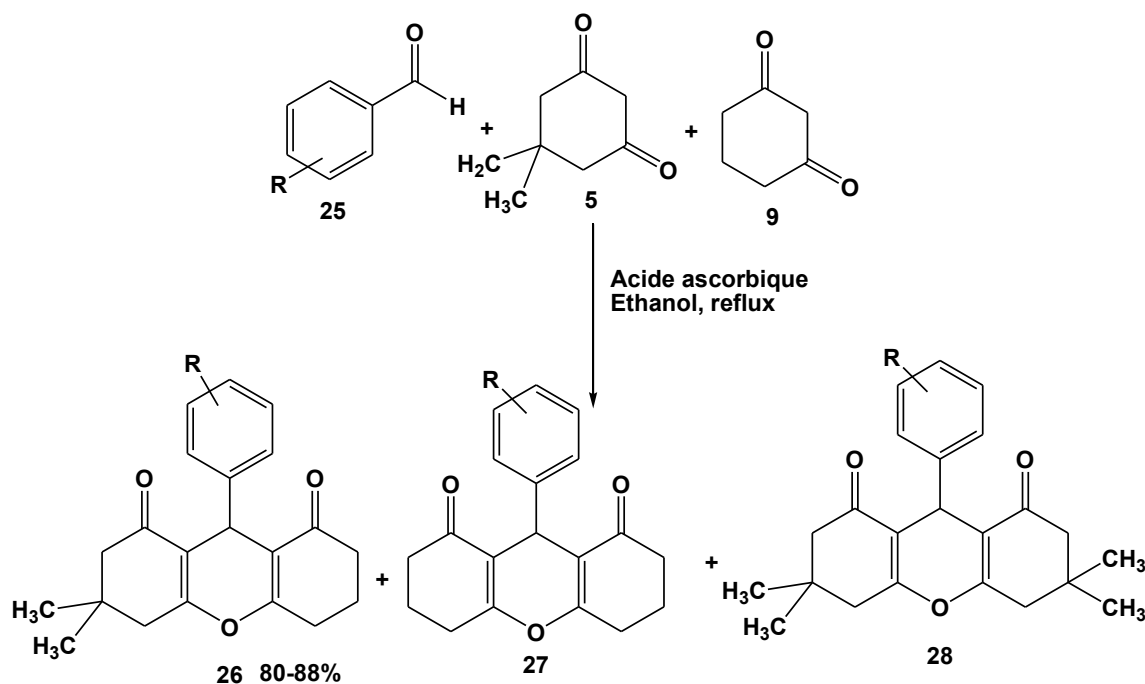


Schéma 11

Ulusal³² a rapporté une autre méthode pour la synthèse des aryl-3,4,5,6,7,9-héxahydroxanthène-1,8-diones. La réaction de condensation de l'aldéhyde aromatique avec le 1,3-cyclohexadione est réalisée dans l'éther diéthylique comme solvant supercritique (schéma 12).

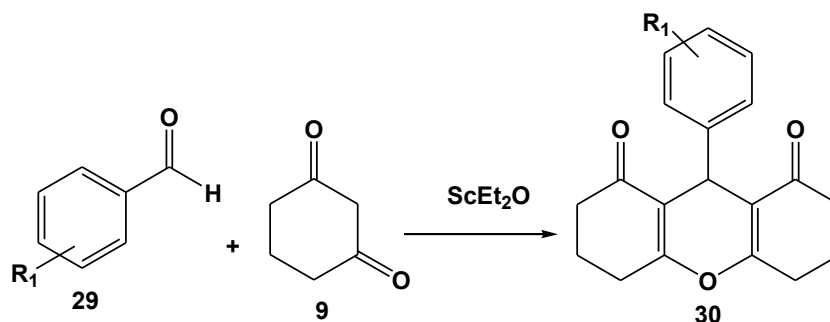


Schéma 12

Le groupe de Kumar³³ a décrit la synthèse de nouveaux pyrazolylxanthènediones **32** à partir de la réaction de condensation des 3-Aryl-1-phenylpyrazole-4-carbaldehydes **31** avec le

³² H. Ulusal, G. Findıkkıran, O. Demirkol, D. Akbas, E. S. Giray. *J. Supercrit. Fluid.* 2015, 105, 146-150.

³³ Neena, S. Nain, V. Bhardwaj, R. Kumar. *Pharm Chem J*, 2015, 49(4), 254-258.

5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione **5**. La réaction s'est déroulée à reflux de l'éthanol en présence de l'acide chlorhydrique comme catalyseur (schéma 13).

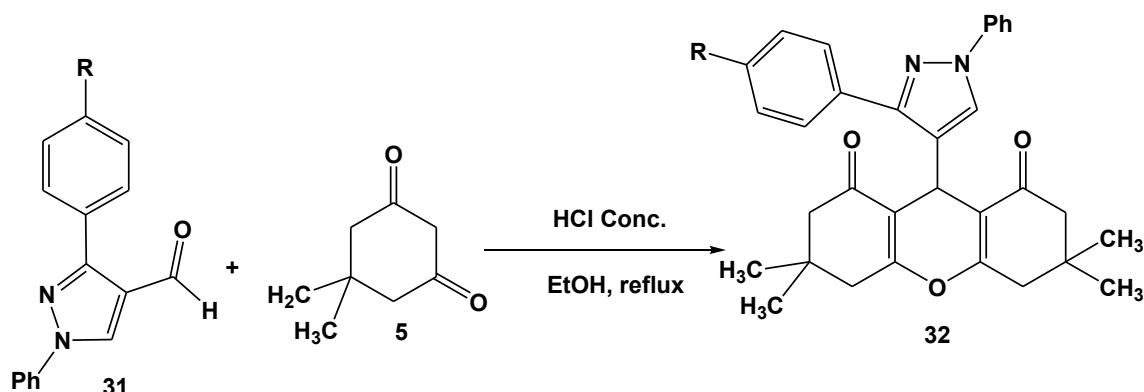


Schéma 13

La plupart des méthodes de synthèse de xanthènediones qui sont décrites dans la littérature ont été développées en présence de catalyseurs métalliques. D'autres méthodes alternatives ont été développées en utilisant des solvants. Elles ont été réalisées en présence des catalyseurs liquides. La stratégie de synthèse adoptée est basée principalement sur la condensation des aldéhydes aromatiques avec le 1,3-cyclohexanedione ou le 5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione.

Nous décrivons ci-dessous un autre protocole de synthèse des xanthènediones basé sur la réaction de condensation de 3-éthoxy-2-cyclohexénone avec divers ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums.

2. Étude de la réactivité de 3-éthoxycyclohex-2-énone vis-à-vis des ylures azométhines.

Comme nous venons de le voir dans les parties précédentes, l'ylure azométhine se comporte comme dipôle-1,3 dans les réactions de cycloaddition vis-à-vis de différents sites dipolarophiles, tels que les alcynes et les alcènes, les cétones insaturées et d'autres.

La synthèse des xanthènediones est réalisée généralement via la réaction de condensation de la 1,3-cyclohexanedione avec différents aldéhydes aromatiques en présence d'un catalyseur.

Contrairement à ce qui a été observé dans la littérature, la réaction de la 3-éthoxy-2-cyclohexénone **33** avec divers ylures de 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums **34a-e** dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) et en présence de TFA/H₂O comme catalyseur à température ambiante a conduit de manière inattendue à la formation des 9-aryl-xanthènediones **36a-e** avec

des bons rendements (75-94%, schéma 14). Aucun cycloadduit **35a-e** résultant de l'addition du dipôle sur la double liaison C = C n'a été détecté dans les conditions précitées.

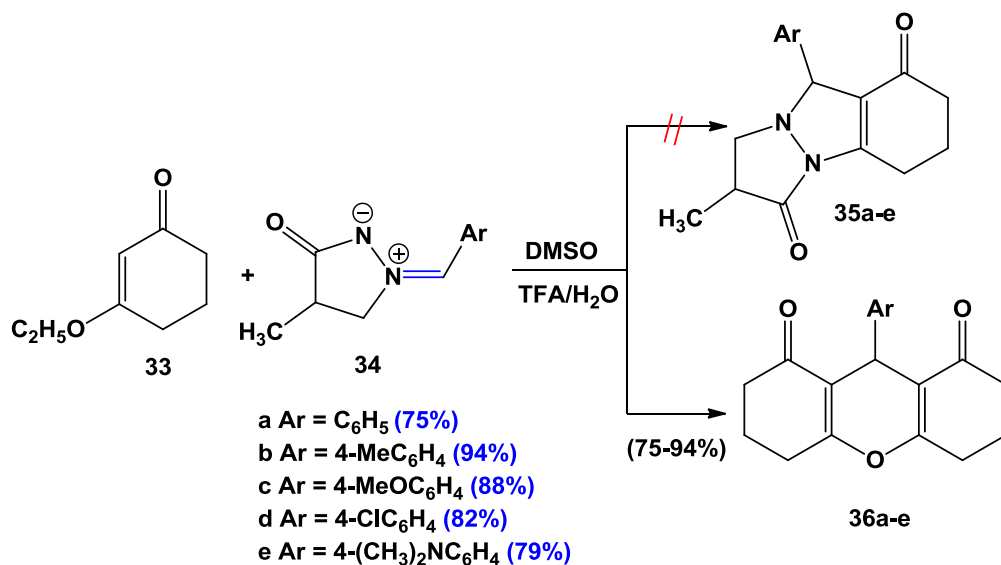


Schéma 14

Les structures des composés **36a-e** sont identifiées sur la base de leurs données spectrales (RMN, IR, MS) et analyse élémentaire.

En effet, dans le spectre RMN¹H des composés **36a-e**, on note la présence des multiplets 1,79-2,10 ppm, 2,18-2,41 ppm et 2,49-2,68 ppm dues respectivement aux protons des trois groupements méthylènes -CH₂- et un singulet à 4,51-4,78 ppm dû au proton CH du cycle pyranique.

Dans le spectre RMN ¹³C des composés **36a-e**, on note outre les signaux correspondants aux carbones des groupements méthylènes et au carbone CH du cycle pyranique, un signal vers 196,6-196,9 ppm qui correspond au carbone des deux groupements carbonyles C=O.

Dans la figure ci-dessous, nous présentons un exemple des spectres RMN¹H, RMN¹³C et DEPT du composé **36d**.

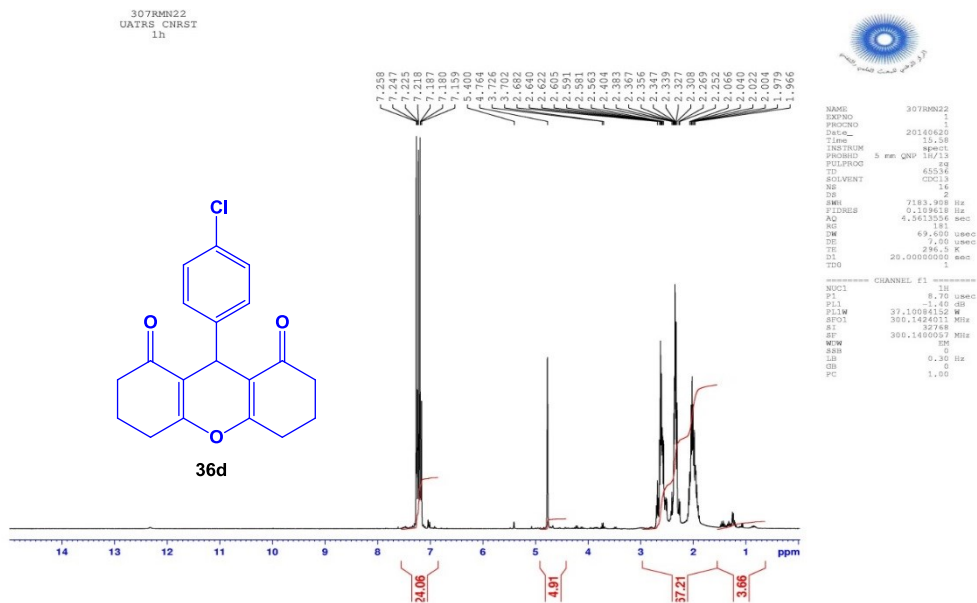


Figure 1 : Spectre RMN ¹H (300MHz, DMSO-*d*₆) du composé **36d**

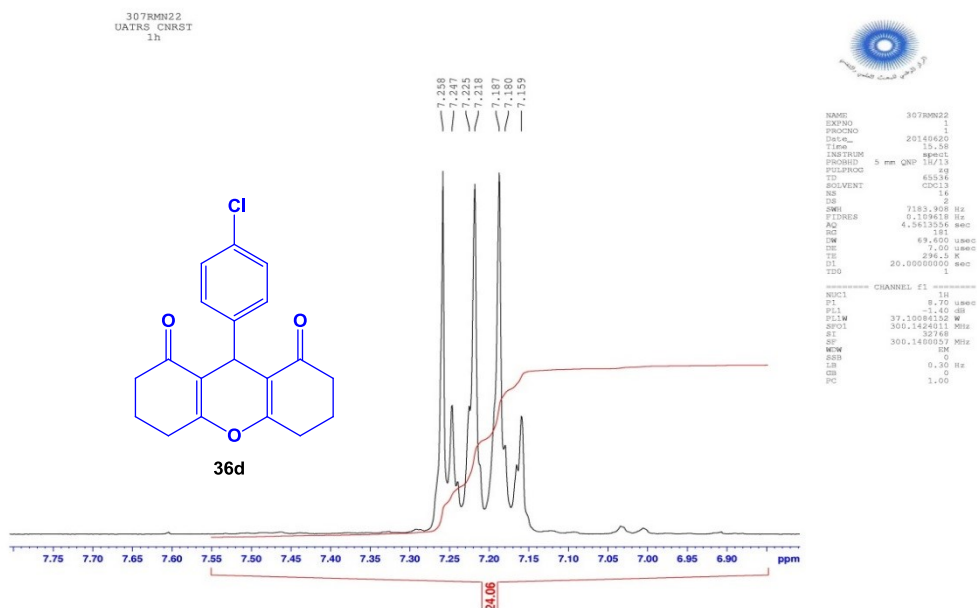


Figure 1 : Spectre partielle RMN ¹H (300MHz, DMSO-*d*₆) du composé **36d** (zone des protons aromatique étalé)

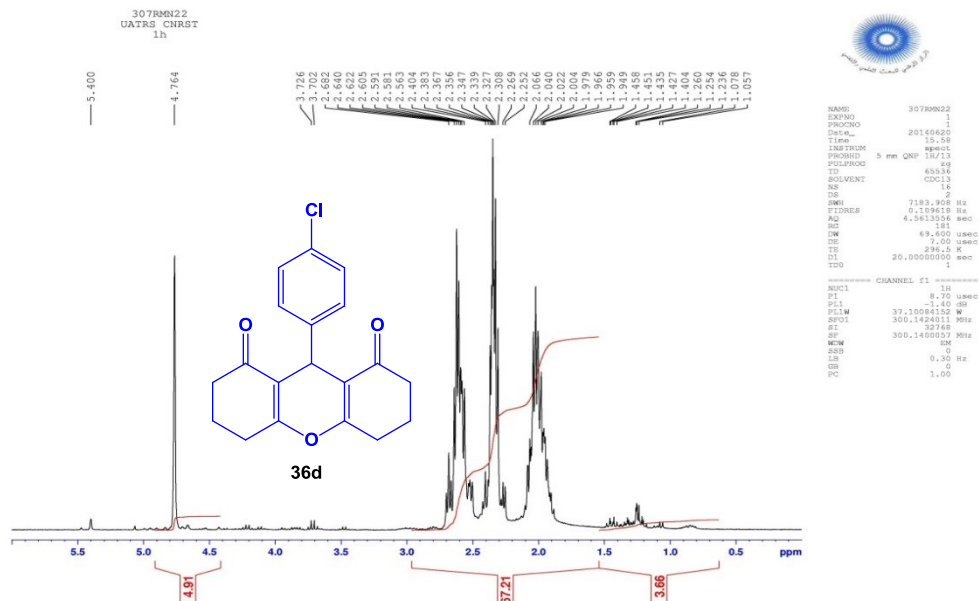


Figure 1 : Spectre RMN ¹H (300MHz, DMSO-*d*₆) du composé **36d** (zone des protons de -CH₂- étalé)

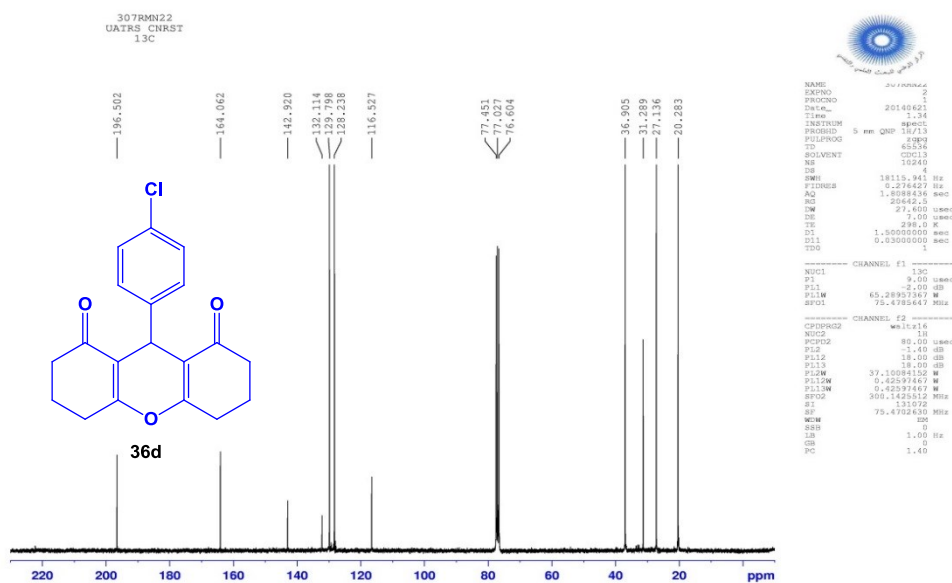


Figure 1 : Spectre RMN ¹³C (75MHz, DMSO-*d*₆) du composé **36d**

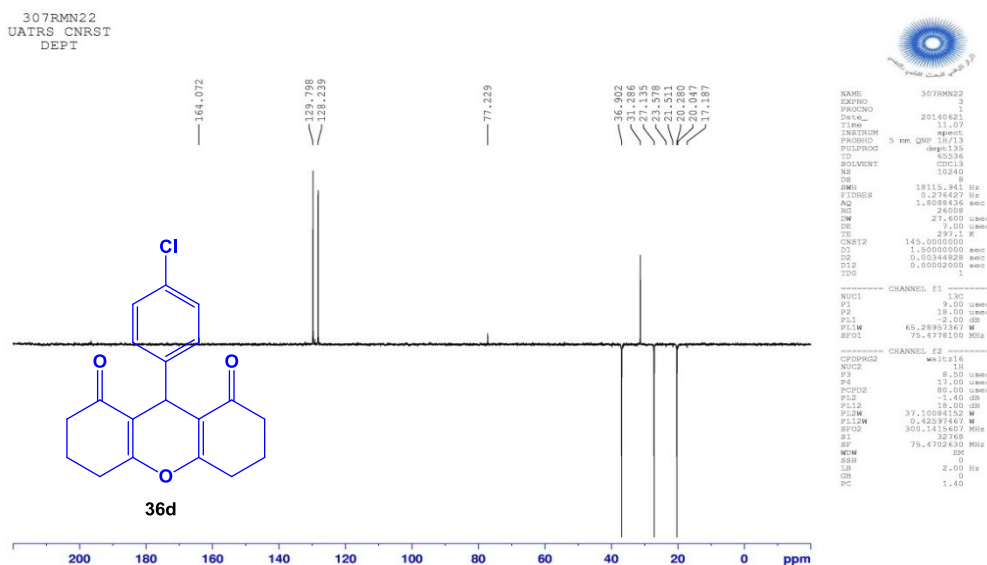


Figure 1 : Spectre RMN¹³C (DEPT à 135) (75MHz, DMSO-*d*₆) du composé **36d**

Outre les données spectroscopiques de la RMN, la structure du composé **36d** a été confirmée par les données d'analyse cristallographique aux rayons X (figure 2).

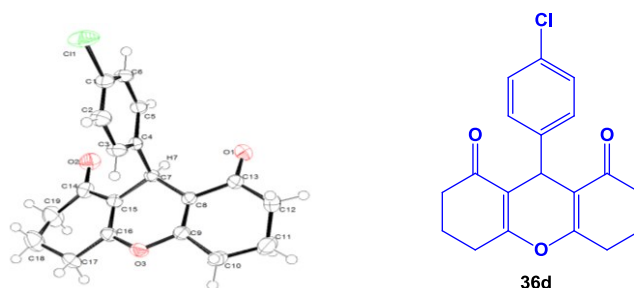


Figure 2: Diagramme ORTEP de la 9-(4-chlorophényl)-3,4,6,7-tétrahydro-2H-xanthène-1,8-dione **36d**

✓ Etude cristallographique du composé **36d**

Les données cristallographiques sont recueillies sur le diffractomètre Bruker D8 VENTURE en utilisant le rayonnement Mo K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) à 193 (2) K avec détecteur CCD. Un cristal approprié a été monté sur une boucle en fibre de verre ou en nylon et refroidi par choc sur la tête du goniomètre. Des corrections d'absorption semi-empiriques sont utilisées.

Les structures sont résolues par des méthodes directes (SHELXS-97), et raffinées en utilisant la méthode des moindres carrés sur F2.

Table1. Données cristallographiques du composé **36d**

formula	C ₁₉ H ₁₇ ClO ₃
<i>M_r</i>	328.77
crystal system	Monoclinic
space group	P 21/n
<i>a</i> (Å)	8.857(5)
<i>b</i> (Å)	10.565(6)
<i>c</i> (Å)	16.963(9)
α (°)	90
β (°)	97.949(19)
γ (°)	90
<i>V</i> (Å ³)	1572.0(15)
<i>Z</i>	4
ρ_{calc} (g cm ⁻³)	1.389
μ (mm ⁻¹)	0.256
<i>F</i> (000)	688
crystal size (mm ³)	0.25 x 0.1 x 0.1
Collecte de données et raffinement	
<i>T</i> /K	193(2)
measdreflns	18744

Unique reflns (Rint)	49209 (0.0301)
reflns used for refinement	3184
refined parameters	208
GOF on F ²	1.015
R ₁ ^a [I>2σ (I)]	0.0486
wR ₂ ^b [I>2σ (I)]	0.1304
R ₁ ^a all data	0.0593
wR ₂ ^b all data	0.1453
Δρ _{max/min} / e.Å ⁻³	-0.436/0.709

$$^a R_1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}, \quad ^b wR_2 = \left[\frac{[\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{[\sum w(F_o^2)^2]} \right]^{1/2}$$

Un mécanisme plausible pour expliquer la formation des composés **36a-e** est proposé dans le schéma 15. Premièrement, la 3-éthoxy-2-cyclohexénone en présence de TFA/H₂O se transforme via élimination de la molécule de l'éthanol au 3-hydroxy-2-cyclohexénone **A**. Ensuite, l'intermédiaire **A** réagit avec 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidinium **34** pour donner l'intermédiaire **B**. Ce dernier se réarrange via l'élimination de la pyrazolidinone conduisant ainsi à la formation de l'intermédiaire **C** qui réagit avec une deuxième molécule de 3-hydroxy-2-cyclohexénone **A** pour donner le composé **D** qui se transforme au xanthènedione après élimination de la molécule de H₂O.

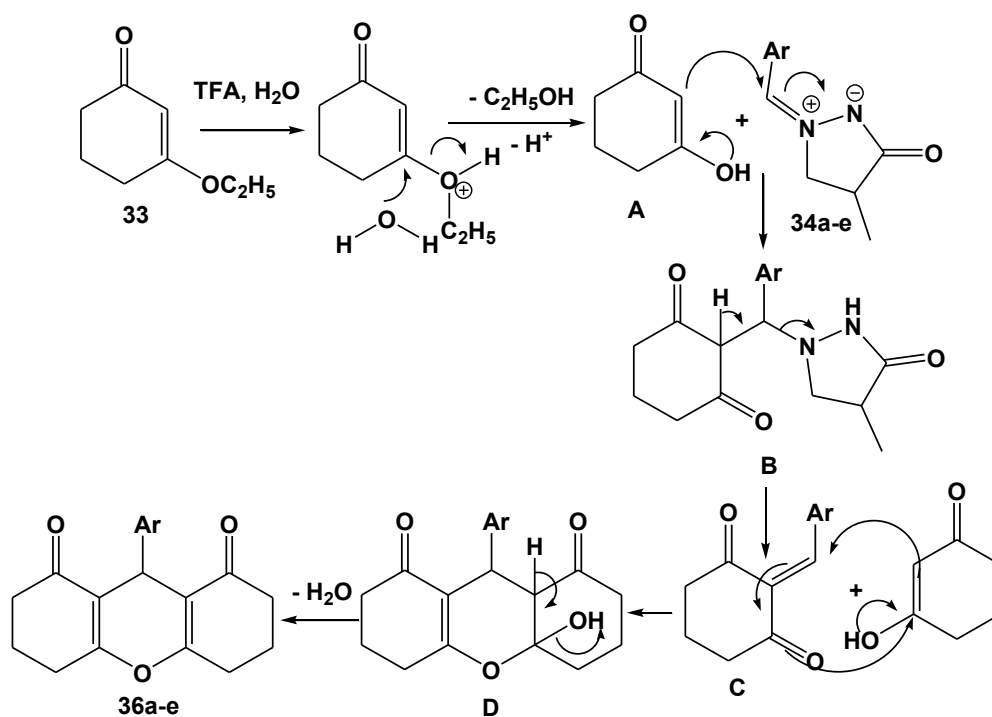


Schéma 15 : Mécanisme proposé pour la formation de 9-aryl-xanthenediones **36a-e**

Pour confirmer le mécanisme proposé, nous avons étudié la réaction entre la cyclohexane-1,3-dione **37** tautomère de l'intermédiaire **A** et l'azolméthine **34c** dans les mêmes conditions (DMSO et TFA/H₂O). Après agitation pendant 6 h à la température ambiante, on obtient la 9-(4-méthoxybenzène)-xanthenedione **36c** avec un bon rendement (schéma 16). Il faut cependant noter qu'après 2 heures d'agitation, l'intermédiaire **D** proposé dans le mécanisme (schéma 15) a été isolé et sa structure est confirmée par diffraction des rayons X comme le montre la figure 3.

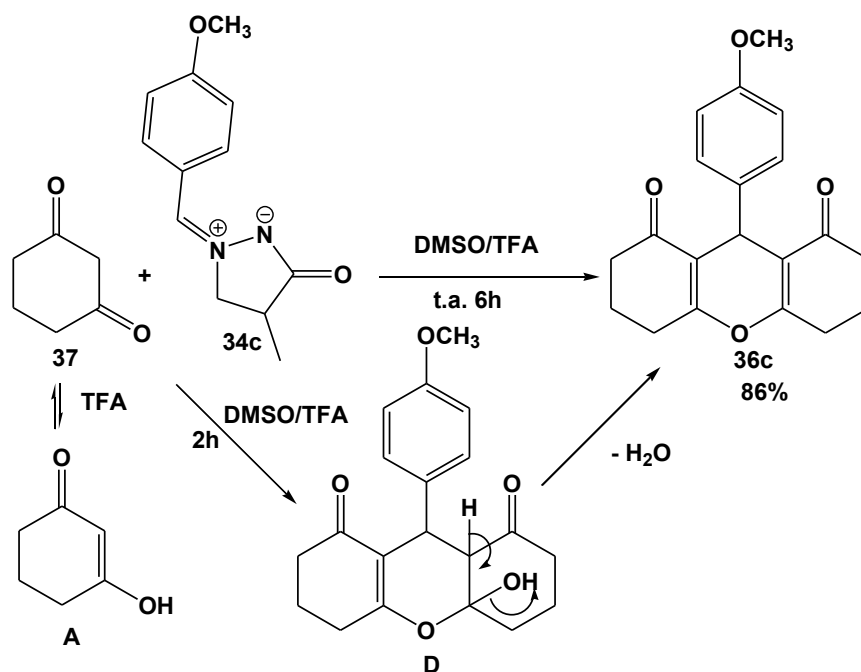


Schéma 16

Table 2. Données cristallographiques du composé **D**

Formula	C ₂₀ H ₂₂ O ₅
<i>M_r</i>	342.37
crystal system	Orthorhombic
space group	P b c n
<i>a</i> (Å)	15.752(7)
<i>b</i> (Å)	18.044(10)
<i>c</i> (Å)	11.657(5)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
<i>V</i> (Å ³)	3313(3)
<i>Z</i>	8

ρ_{calc} (g cm ⁻³)	1.373
μ (mm ⁻¹)	0.098
$F(000)$	1456
crystal size (mm ³)	0.5 x 0.1 x 0.1

Collecte de données et raffinement

T/K	193
Measdreflns	18744 / 3371
Unique reflns (Rint)	0.0467
reflns used for refinement	3371 / 1 / 229
refined parameters	208
GOF on F ²	1.178
$R_1^a[I > 2\sigma(I)]$	0.0540
$wR_2^b[I > 2\sigma(I)]$	0.1554
R_1^a all data	0.0849
wR_2^b all data	0.1775
$\Delta\rho_{\text{max/min}}/ e.\text{\AA}^{-3}$	0.493 and -0.415

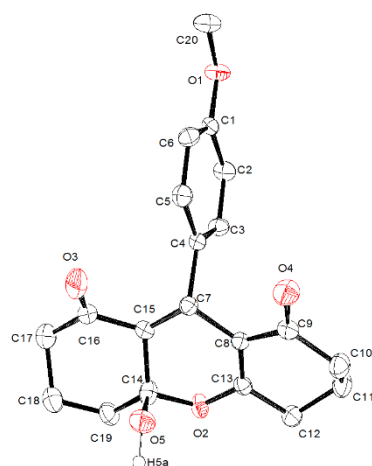


Figure 3. ORTEP diagramme de 4-hydroxy-9-(4-méthoxyphényl)-3,4,4a,5,6,7,9,9a-octahydro-2H-xanthène-1,8-dione **D**

3. Étude de la réactivité de l'arylidénemalonitrile vis-à-vis des ylures azométhines.

Pour élargir notre étude sur la réactivité des ylures 3-oxo-1,2-pyrazolidiniums vis-à-vis d'autres sites dipolarophiles, nous avons examiné la réaction de 2-(4-chlorobenzylidène)malononitrile **38** (cf. chapitre I) avec (4-chlorobenzylidène)-4-méthyl-3-oxopyrazolidinium **34d** dans le DMSO en présence de TFA à température ambiante. Cette réaction nous a permis d'isoler un cycloadduit de type 1,3-bis(4-chlorophényl)-dihydro-6-méthyl-7-oxopyrazolo[1,2-a]pyrazole-2,2 (1H,3H,5H)-dicarbonitrile **39** avec un rendement de 64% (schéma 17).

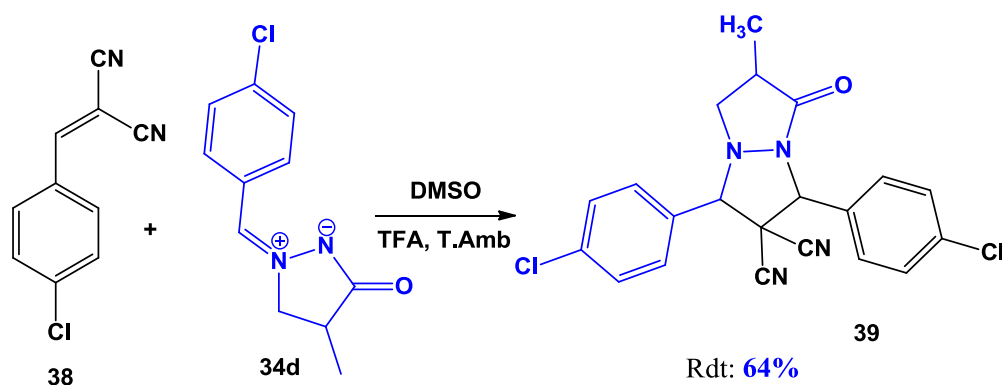


Schéma 17

La structure du cycloadduit **39** a été identifiée sur la base des données spectrales RMN¹H, RMN¹³C et DEPT.

Dans le spectre RMN¹H du composé **39**, on note outre les signaux correspondants aux protons du dipôle deux signaux à 4,22 ppm et 5,68 ppm dus aux protons des deux groupements –CH–.

Dans le spectre RMN¹³C du composé **39**, on note en plus des deux signaux à 65,8 ppm et 76,6 ppm correspondants aux deux carbones primaires CH, un signal à 53,4 ppm du au carbone quaternaire C(CN)₂ et deux signaux à 109,9 ppm et 112,7 ppm correspondants aux carbones des deux groupements CN. Ceci confirme bien que l'addition du dipôle s'effectue sur la double liaison C=C du composé **38**.

Dans la figure suivante nous présentons les spectres RMN du composé **39**.

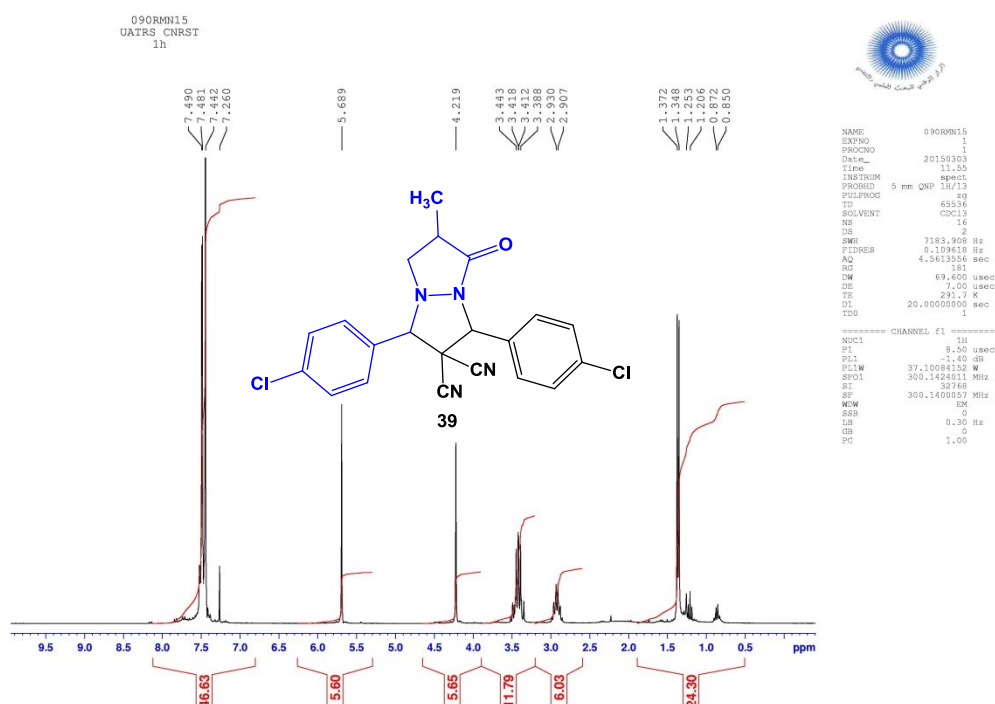


Figure 4 : Spectre RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) du cycloadduit **39**

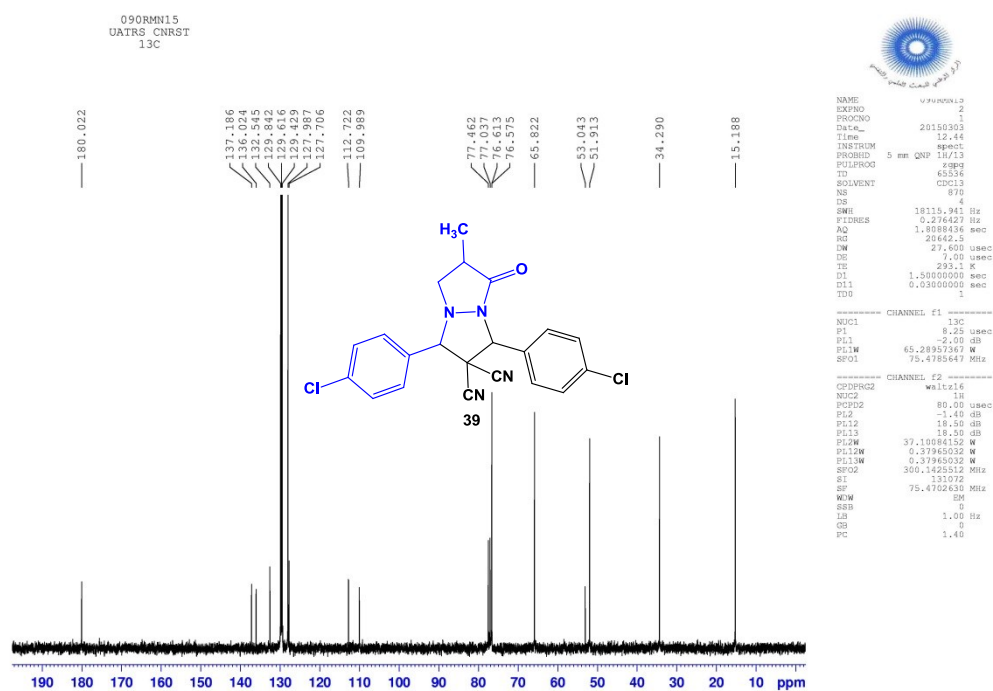


Figure 4: Spectre RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) du cycloadduit **39**

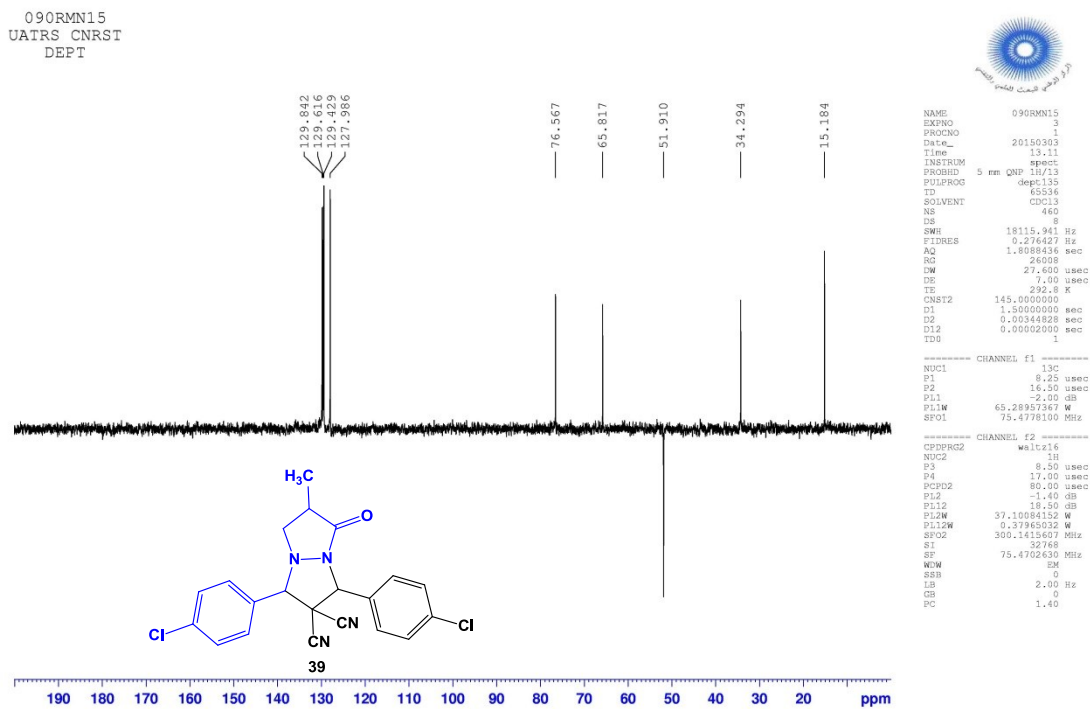


Figure 4: Spectre RMN¹³C (DEPT 135, CDCl₃) du cycloadduit **39**

4. Étude de la réactivité de la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone vis-à-vis des ylures azométhines.

Toujours dans l'étude de la réactivité des ylures azométhines vis-à-vis d'autres sites dipolarophiles, nous avons examiné aussi la réaction de 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone **40** avec les ylures 3-oxo-1,2-pyrazolidiniums **34c,d** dans le diméthylsulfoxyde à température ambiante. Ces conditions ont permis d'obtenir les 4-hydroxy-3-((4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)(aryl)méthyl)-6-méthyl-2H-pyran-2-ones **41c,d** avec des rendements satisfaisants (schéma 18). Aucun cycloadduit issu de l'addition du dipôle sur la double liaison C=C de la 2-pyrone n'a été identifiée.

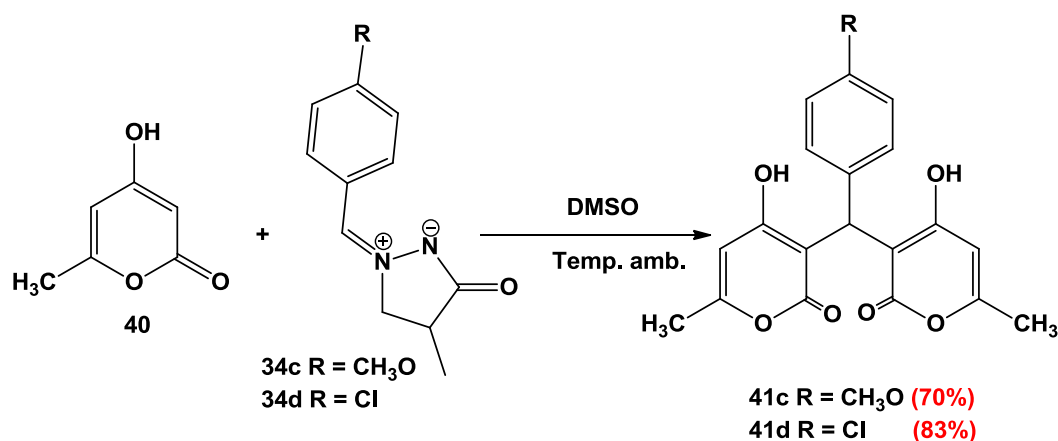


Schéma 18

Les structures des composés **41c,d** sont établies sur la base des données spectrales RMN¹H, RMN¹³C et DEPT.

Dans le spectre RMN¹H du composé **41c**, on note la présence de deux signaux à 2,16 ppm et 3,67 ppm correspondants respectivement aux protons des groupes CH₃ et CH₃O, puis deux singulets à 5,88 ppm et 6,03 ppm dus respectivement au proton du groupe -CH- et au proton vinylique du cycle pyrone =CH.

Dans le spectre RMN¹³C du composé **41c**, on note outre les signaux dus aux carbones des deux groupements CH₃ et CH₃O, un signal à 33,7 ppm correspond au carbone primaire -CH- et un signal à 102,0 ppm du au carbone vinylique =CH.

Nous présentons ci-dessous les spectres RMN¹H, RMN¹³C et DEPT du composé **41c**.

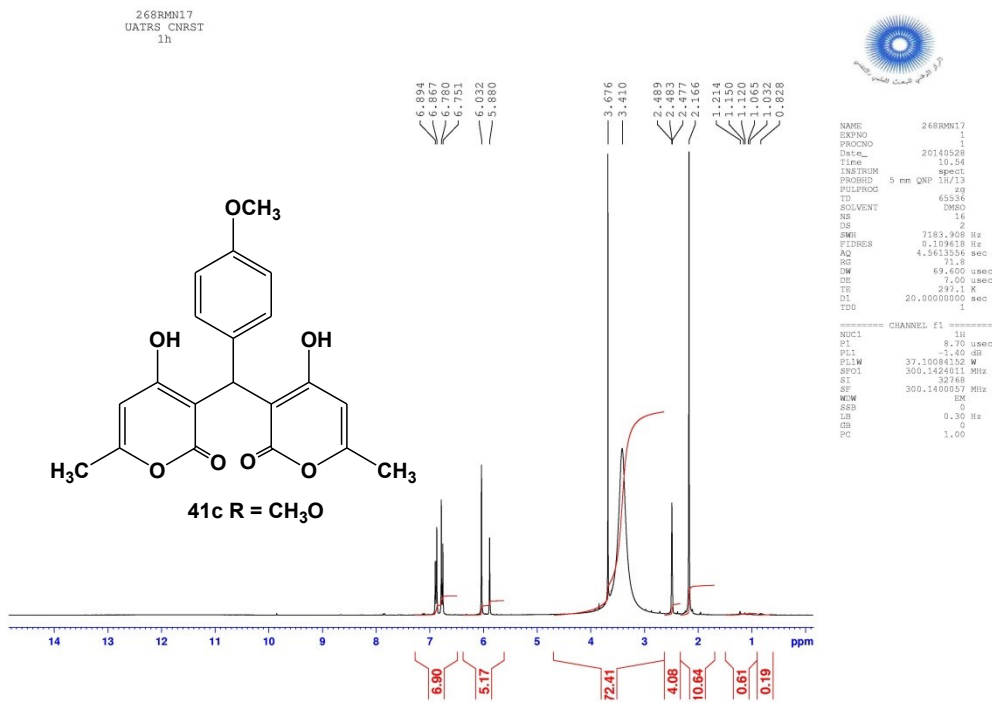


Figure 5 : Spectre RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆) du composé **41c**

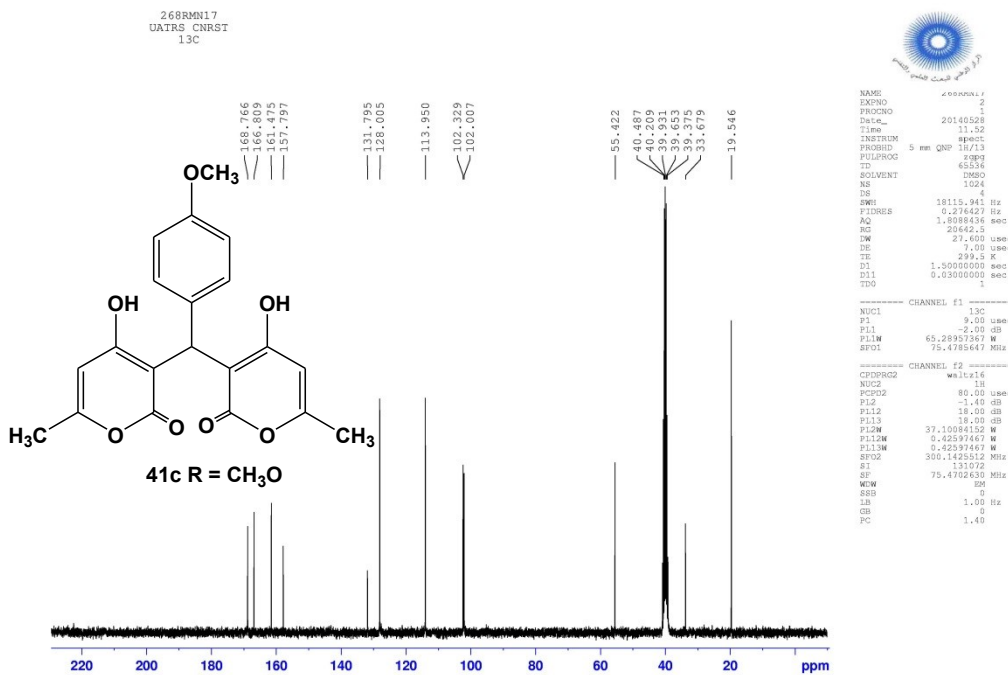


Figure 5 : Spectre RMN¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) du composé **41c**

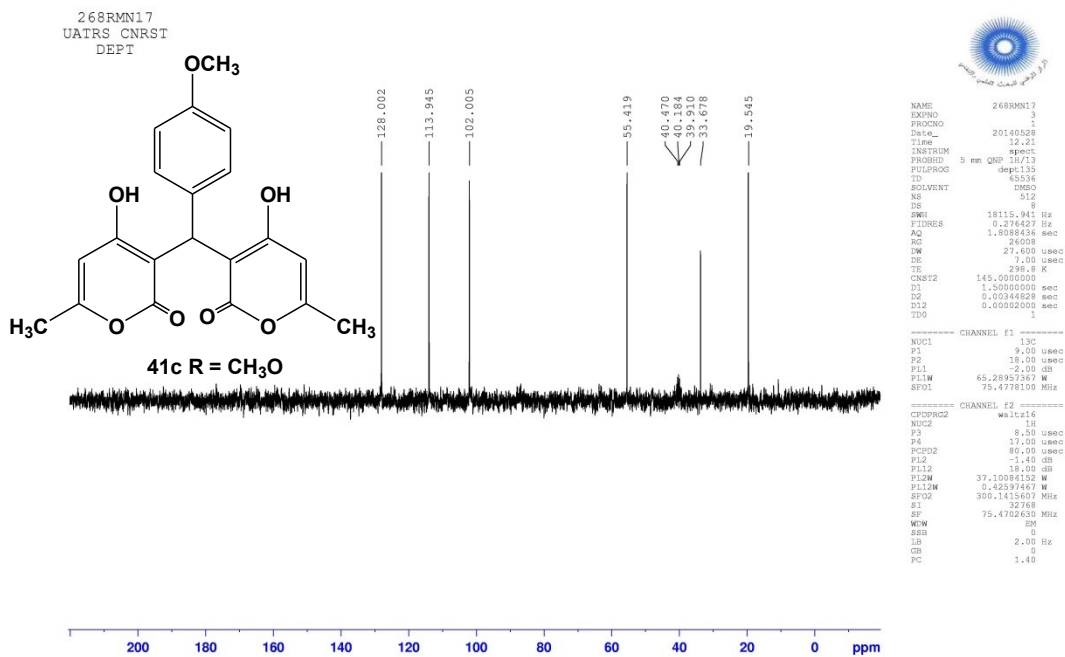


Figure 5 : Spectre RMN¹³C (DEPT 135, DMSO-d₆) du composé 41c

Pour expliquer la formation des composés **41c,d** nous avons proposé le mécanisme suivant. Premièrement, la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone réagit avec l'ylure 3-oxo-1,2-pyrazolidinium pour donner l'intermédiaire **A**. Ce dernier se réarrange via l'élimination de la pyrazolidinone conduisant ainsi à la formation de l'intermédiaire **B** qui réagit avec une deuxième molécule de 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone pour donner les composés **41c,d**.

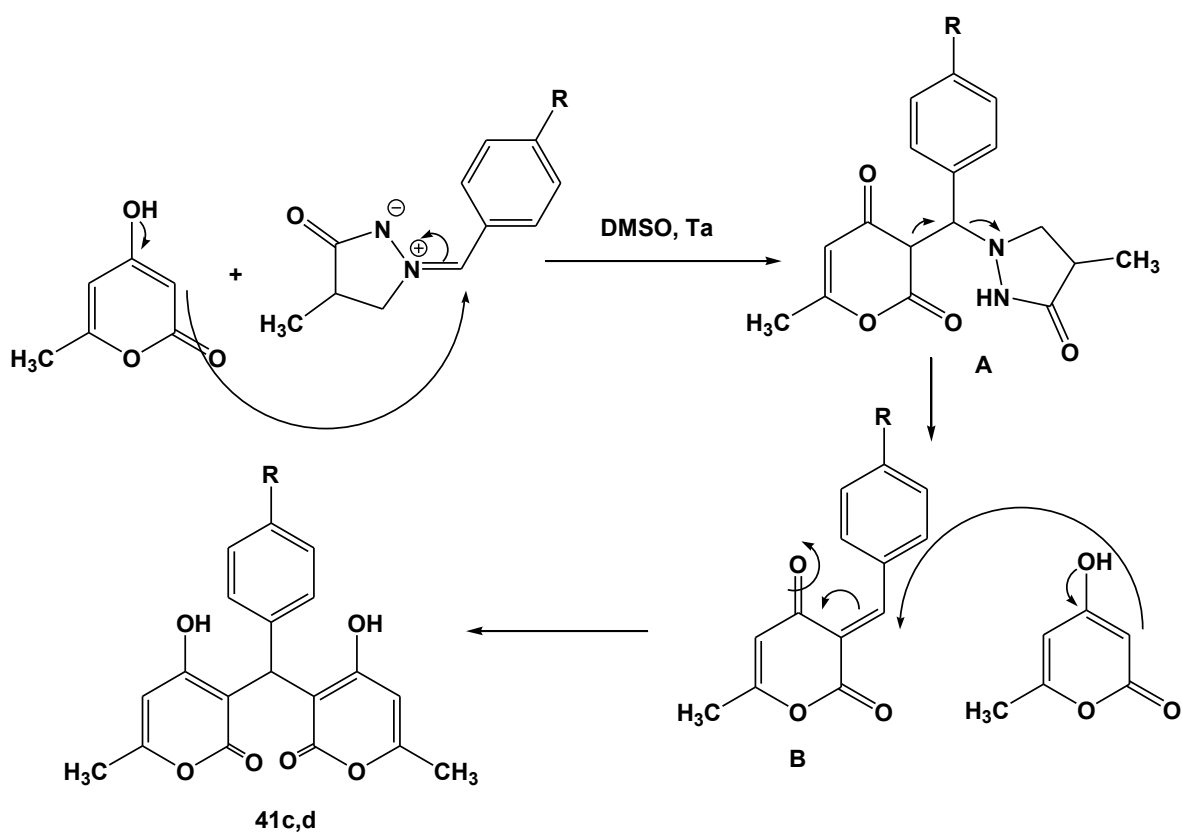


Schéma 19

5. Conclusion

En résumé, nous avons développé une méthode facile, efficace et éventuellement générale pour la synthèse des 9-(aryl)-xanthènediones par la réaction de 3-éthoxycyclohex-2-énone avec les ylures 3-oxo-1,2-pyrazolidiniums sous des conditions douces. Ces conditions ne permettent pas d'accéder à des cycloadduits issus de l'addition des dipôles sur la double liaison C=C de la 3-éthoxycyclohex-2-énone.

L'étude de la réactivité des ylures 3-oxo-1,2-pyrazolidiniums vis-à-vis de la 2-(4-chlorobenzylidène)malononitrile et de la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone a permis d'obtenir la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques de type: 4-hydroxy-3-((4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)(aryl)méthyl)-6-méthyl-2H-pyran-2-ones et 1,3-bis(4-chlorophényl)-dihydro-6-méthyl-7-oxopyrazolo[1,2-a]pyrazole-2,2 (1H,3H,5H)-dicarbonitrile. Les produits obtenus peuvent être utilisés comme des précurseurs de synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques et avoir des activités biologiques prometteuses.

6. Partie Expérimentale

Les points de fusion non corrigés ont été pris en tube capillaire sur l'appareil Buchi-Tottoli. Toutes les masses molaires (MM) qui sont indiquées dans la partie expérimentale sont exprimées en grammes par mole.

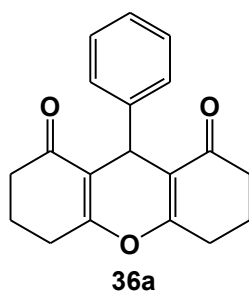
Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés dans CDCl_3 , DMSO-d_6 et solution (sauf indication contraire) avec TMS comme référence interne en utilisant un appareil Bruker AC instruments 300 (^1H) ou 75MHz (^{13}C). Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne. La multiplicité des ressources de RMN ^{13}C ont été affectés par la mise en valeur sans distorsion par transfert des expériences de polarisation (DEPT).

La chromatographie sur couche mince (CCM) a été réalisée sur des feuilles d'aluminium recouvertes de silice E.Merck 60 F254 (épaisseur 0,063-0,2 mm). La révélation des taches se fait sous une lampe UV. Les séparations chromatographiques flash sont effectuées sur gel de silice. Les réactifs du commerce ont été utilisés sans aucune purification, sauf mention contraire.

6.1. Procédure générale de la préparation des 9-aryl-xanthènediones 36a-e

La 3-méthoxy-cyclohex-2-énone (0,2 mmol) est ajoutée à un mélange d'ylure de 2 aryldène-4-méthyl-5-oxo-1,2-pyrazolidinium (0,1 mmol), de TFA (0,01 mmol) et H_2O (6 μl) dans du DMSO (2,0 ml) à 20 ° C. Le mélange est agité à température ambiante et suivi par CCM. Ensuite, le mélange est versé dans l'eau froide puis agité pendant 10 minutes et laissée précipiter. Le précipité filtré lavé avec l'éther de pétrole et purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant EtOAc / hexane (9/1).

9-Phenyl-3,4,5,6,7,9-héxahydro-2H-xanthène-1,8-dione 36a:



Rdt: 75 %;

PF: 203-205°C

IR (KBr, vcm^{-1}): 698, 800, 1022, 1095, 1176, 1261, 1359, 1402, 1658, 2962 cm^{-1} ;

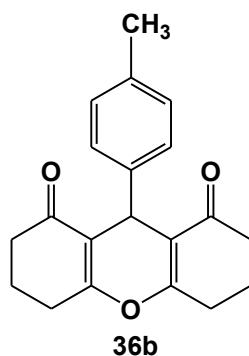
RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.79-1.84 (m, 4H, 2CH₂-), 2.18-2.23 (m, 4H, 2CH₂-), 2.50-2.61 (m, 4H, 2CH₂-), 4.51 (s, 1H, -CH-), 6.96-7.05 (m, 5H, H-Ar);

RMN¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ 20.3 (2CH₂), 26.9 (2CH₂), 30.8 (CH), 36.9 (2CH₂), 104.3 (CH), 116.1 (2C), 128.3 (2CH), 129.0 (2CH), 142.1 (C), 165.2 (2C), 196.8 (2CO);

EI-MS (m/z) = 295 [M+H]⁺

Anal. Calculée pour C₁₉H₁₈O₃; C, 77.53; H, 6.16. Trouvée: C, 77.45; H, 6.24.

9-p-Tolyl-3,4,5,6,7,9-héxahydro-2H-xanthène-1,8-dione 36b



Rdt: 94 %;

PF 258-260°C;

IR (KBr, vcm^{-1}): 835, 1134, 1178, 1465, 1620, 1662, 2965, 3040;

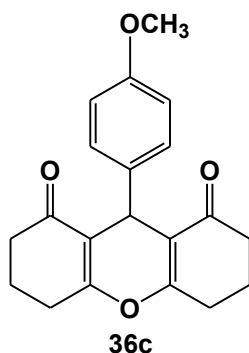
RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.79-1.95 (m, 4H, 2CH₂-), 2.18 (s, 3H, CH₃), 2.18-2.24 (m, 4H, 2CH₂-), 2.54-2.66 (m, 4H, 2CH₂-), 4.51 (s, 1H, -CH-), 6.97 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.02 (d, 2H, J = 8.4 Hz);

RMN¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ 20.3 (2CH₂), 21.0 (CH₃), 26.9 (2CH₂), 30.8 (CH), 36.9 (2CH₂), 116.1 (2C), 128.3 (2CH), 129.0 (2CH), 135.6 (C), 142.1 (C), 165.2 (2C), 196.8 (2CO).

EI-MS (m/z) = 309 [M+H]⁺

Anal. Calculée pour C₂₀H₂₀O₃; C, 77.90; H, 6.54. Trouvée: C, 77.78; H, 6.64.

9-(4-Méthoxyphényl)-3,4,5,6,9-hexahydro-2H-xanthène-1,8-dione 36c



Rdt: 88%;

PF: 244-246°C;

IR (KBr, $\nu_{\text{cm}^{-1}}$): 684, 842, 1033, 1138, 1193, 1301, 1358, 1462, 1510, 1625, 1666, 2877, 3003, 3311 cm^{-1} .

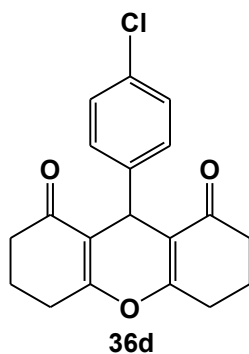
RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.91-2.10 (m, 4H, 2CH₂-), 2.21-2.48 (m, 4H, 2CH₂-), 2.54-2.69 (m, 4H, 2CH₂-), 3.77 (s, 3H, CH₃O), 4.78 (s, 1H, -CH-), 6.75 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.22 (d, 2H, J = 9.0 Hz).

RMN¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ 20.5 (2CH₂), 27.4 (2CH₂), 31.8 (CH), 37.2 (2CH₂), 55.4 (CH₃O), 121.2 (2C), 114.8 (2CH), 129.2 (2CH), 146.1 (C), 159.4 (C), 164.4 (2C), 196.8 (2CO).

EI-MS (m/z) = 325 [M+H]⁺

Anal. Calculée pour C₂₀H₂₀O₄; C, 74.06; H, 6.21. Trouvée: C, 74.16; H, 6.28.

9-(4-Chlorophényl)-3,4,5,6,7,9-hexahydro-2H-xanthène-1,8-dione 36d



Rdt: 82%;

PF: 234-236°C

IR (KBr, cm^{-1}): 1166, 1380, 1595, 1664, 1719, 2253, 2929, 2960, 3064, 3392.

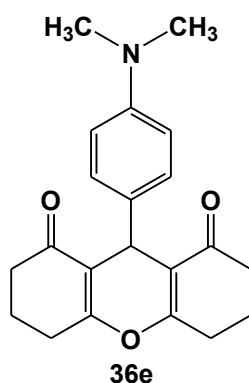
RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.84-1.93 (m, 4H, 2CH₂-), 2.22-2.27 (m, 4H, 2CH₂-), 2.49-2.62 (m, 4H, 2CH₂-), 4.53 (s, 1H, -CH-), 7.17 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.23 (d, 2H, J = 9.0 Hz).

RMN¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ 20.3 (2CH₂), 26.9 (2CH₂), 31.1 (CH), 36.8 (2CH₂), 115.5 (2C), 128.3 (2CH), 130.4 (2CH), 131.2 (C), 143.9 (C), 165.5 (2C), 196.9 (2CO).

EI-MS (m/z) = 329 (³⁵Cl) [M+H]⁺, 331 (³⁷Cl) [M+3]⁺.

Anal. Calculée pour C₁₉H₁₇ClO₃; C, 69.41; H, 5.21. Trouvée: C, 69.35; H, 5.30.

9-(4-Diméthylaminophényl)-3,4,5,6,7,9-hexahydro-2H-xanthène-1,8-dione 36e



Rdt: 79%;

PF: 202-204°C

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1.98-2.04 (m, 4H, 2CH₂-), 2.30-2.36 (m, 4H, 2CH₂-), 2.55-2.74 (m, 4H, 2CH₂-), 2.96 (s, 6H, -N(CH₃)₂), 4.75 (s, 1H, -CH-), 7.23 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.27 (d, 2H, J = 9.0 Hz);

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 20.3 (2CH₂), 21.0 (CH₃), 27.1 (2CH₂), 31.0 (CH), 36.9 (2CH₂), 116.7 (2C), 128.0 (C), 129.7 (4CH), 135.6 (C), 163.9 (2C), 196.6 (2CO).

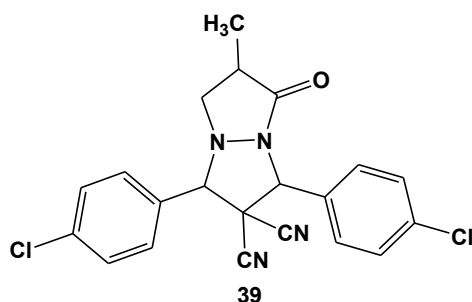
EI-MS (m/z) = 338 [M+H]⁺

Anal. Calculée pour C₂₁H₂₃NO₃; C, 74.75; H, 6.87. Trouvée: C, 74.86; H, 6.78.

6.2. Mode opératoire de la synthèse du cycloadduit 39

On dissout 0,2 mmol de (4-chlorobenzylidène)-4-méthyl-3-oxopyrazolidinium 0,25 mmol de 2-(4-chlorobenzylidène)malononitrile dans 5 ml de DMSO puis on ajoute quelques gouttes de TFA. Le mélange est agité à température ambiante pendant 24h. Le mélange est versé dans l'eau froide puis agité pendant 15 minutes et laissé précipiter. Le précipité filtré est lavé avec un mélange de l'éther de pétrole/éther diéthylique puis purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant EtOAc / hexane (6/4).

1,3-Bis(4-chlorophényl)-dihydro-6-méthyl-7-oxopyrazolo[1,2-a]pyrazole-2,2 (1H,3H,5H)-dicarbonitrile 39



Rdt: 64%

PF: 191-193°C

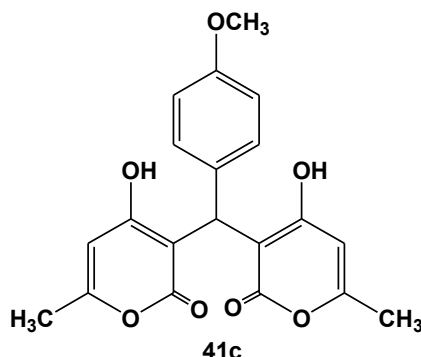
RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1.35 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.90–2.93 (m, 1H), 3.38–3.44 (m, 2H), 4.22 (s, 1H, -CH-), 5.68 (s, 1H, -CH-), 7.44 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.48 (d, 2H, J = 8.4 Hz).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 15.2 (CH₃), 34.3 (CH), 51.9 (CH₂N), 53,0 (C), 65.8 (CHN), 76.6 (CHN), 109.9 (CN), 112.7 (CN), 127,7 (C), 127.9 (2CH), 129.4 (2CH), 129.6 (2CH), 129.9 (2CH), 132.5 (C), 136.0 (C), 137.2 (C), 180.0 (CO).

6.3. Mode opératoire de la synthèse des composés 41c,d

On dissout 0,2 mmol de 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrane et 0,15 mmol de l'aryl-4-méthyl-3-oxopyrazolidinium dans 5 ml de DMSO. Le mélange est agité à température ambiante pendant 48h. Le mélange est versé dans l'eau froide puis agité pendant 15 minutes et laissé précipiter. Le précipité filtré est lavé avec un mélange de l'éther de pétrole/éther diéthylique puis purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant EtOAc/hexane (5/5).

4-Hydroxy-3-((4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)(4-méthoxyphényl)méthyl)-6-méthyl-2H-pyran-2-one 41c



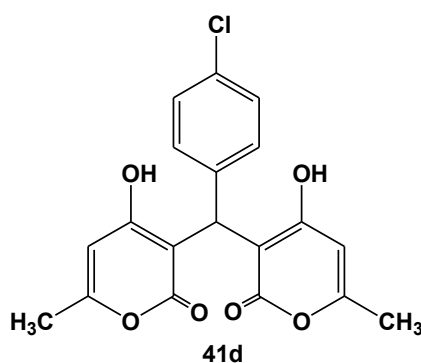
Rdt: 70%

PF: 165-167°C

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2.17 (s, 6H, 2CH₃), 3.67 (s, 3H, CH₃O), 5.88 (s, 1H, -CH-), 6.03 (s, 2H, =CH-), 6.76 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 6.90 (d, 2H, J = 9.0 Hz).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 19.5 (2CH₃), 33.7 (CH), 55.4 (CH₃O), 102.0 (2CH), 102.3 (2C), 113.9 (2CH), 128.0 (2CH), 131.8 (C), 157.8 (C), 161.5 (2C), 166.8 (2C), 168.8 (2CO).

3-((4-chlorophényl)(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)méthyl)-4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one 41d



Rdt: 83%

PF: 135-137 °C

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2.15 (s, 6H, 2CH₃), 5.82 (s, 1H, -CH-), 6.03 (s, 2H, =CH-), 6.98 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.23 (d, 2H, J = 8.4 Hz).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 19.6 (2CH₃), 34.5 (CH), 101.7 (2C), 102.0 (2CH), 128.3 (2CH), 129.1 (2CH), 130.5 (C), 139.9 (C), 161.4 (2C), 166.3 (2C), 168.8 (2CO).

Chapitre IV :

Synthèse et évaluation des propriétés
photophysiques de nouveaux
hétéroarylporphyrines

1. Introduction

Au cours des vingt dernières années, les progrès dans le domaine médical et pharmaceutique ont permis une relative maîtrise des maladies cancéreuses par l'amélioration de la prévention, du diagnostic précoce des tumeurs et par le développement de nouveaux traitements ciblés. En effet, la mise au point de traitements ciblés agissant spécifiquement au niveau des cellules tumorales pourrait augmenter l'efficacité thérapeutique et la tolérance des médicaments actuels. Cependant, le cancer reste encore la deuxième cause de mortalité dans les pays développés.

La photothérapie dynamique PDT reste une des armes thérapeutiques à la disposition des médecins, c'est une méthode en plein essor appliquée entre autres au traitement du cancer et qui présente des avantages majeurs. Elle constitue un accès possible vers une rémission complète ou partielle de la maladie, en interférant avec les processus biologiques. En effet, dans le cadre de la PDT, la lumière et le photosensibilisateur (PS) sont dénués de toute toxicité intrinsèque par rapport aux autres traitements du cancer. Seules les zones ayant accumulées le photosensibilisateur et recevant de la lumière vont subir l'effet toxique du traitement. Nous avons porté une attention toute particulière à la photothérapie dynamique anticancéreuse que nous nous proposons d'examiner plus en détail dans le paragraphe suivant.

La PDT est un autre domaine d'application des porphyrines qui a particulièrement retenu l'attention dans la dernière période. Cette technique est basée sur l'utilisation des photosensibilisateurs en général des dérivés de porphyrine, rendus cytotoxiques par irradiation lumineuse en présence d'oxygène. Ces photosensibilisants ont comme double spécificité de se fixer préférentiellement au niveau des tissus néoplasiques et de n'être toxique qu'en présence de lumière, ils induisent des réactions chimiques oxydatives (grâce à la formation d'espèces radicalaires et d'espèces réactives de l'oxygène) entraînant des altérations cellulaires irréversibles au niveau de la tumeur. Parmi les porphyrines et leurs dérivés les plus couramment utilisés pour le traitement contre le cancer, deux grandes catégories de produits constituent l'arsenal thérapeutique actuel. Nous avons les agents de première génération qui sont des mélanges complexes de porphyrines naturelles, obtenus à partir du sang : l'hématoporphyrine dérivé (HpD) et le Photofrin II®. Les photosensibilisateurs introduits par la suite sont synthétiques. Nous pouvons citer comme molécules de la deuxième génération le Foscan® qui est actuellement utilisé dans le traitement des cancers de l'œsophage, du larynx et des poumons.

Face au manque de photosensibilisateurs à la fois fiables, puissants et efficaces à structure bien définie, capables de se concentrer sélectivement au niveau des cellules cancéreuses, le développement de nouvelles molécules reste un enjeu important. La recherche de nouveaux sensibilisateurs semble se diriger vers la conception de molécules constituées d'un macrocycle tétrapyrrolique associé à une structure dotée d'un profil pharmacologique. Cela a abouti à l'obtention des molécules biologiquement actives.

Dans l'optique de définir de nouveaux agents anticancéreux et des futurs candidats pour la photothérapie dynamique, nous nous sommes intéressés à développer deux types de réactions : La première concerne l'association de deux cycles pyrazoliques à la porphyrine via la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3. La deuxième réaction concerne la synthèse de nouvelles hétéroaryl-porphyrines ou chlorines via la substitution nucléophile des nitroporphyrines par l'aryleacétonitrile.

Avant de présenter nos résultats expérimentaux, nous donnons un aperçu bibliographique sur la synthèse des porphyrines et leurs applications biologiques.

2. Mise au point bibliographique sur les porphyrines : structure, propriétés et applications.

Le terme **porphyrine** provient du grec *porphura* qui signifie *violet*, cette couleur étant celle d'un pigment extrait d'un coquillage utilisé dans l'antiquité pour teindre les tissus. En 1884, Nencki¹ a isolé la première porphyrine en préparant des hématoporphyrines à partir d'un hème isolé. C'est lui qui proposera pour la première fois, en 1896, une structure chimique des porphyrines basée sur le motif pyrrolique.

En 1912, Kuster² sera le premier à proposer la structure d'une porphyrine avec quatre unités pyrroliques reliées par des ponts méthines (**a**) (Figure 1) structure confirmée par la suite en 1926 quand Fischer³ synthétisa l'étioporphyrine. Woodward⁴ accomplira quant à lui la première synthèse totale de la chlorophylle (**c**) (Figure 1) en 1960.

¹ M. Nencki, n. Sieber, arch. Expt. Path. Pharmakol, **1884**, 18, 401.

² W. Z. Kuster, Physiol. Chem., **1912**, 82, 463.

³ H. Fischer, J. Klarer, Justus Liebigs Ann. Chem., **1926**, 450, 181.

⁴ R. B. Woodward, Pure Appl. Chem., **1961**, 2, 383.

2.1. Structure de base et nomenclature

Les porphyrines, macrocycles fortement conjugués constitués de quatre unités pyrroliques liées entre elles par des ponts méthine (Figure 1), sont une grande famille de molécules très répandues dans le milieu du vivant sous une forme libre, celles-ci sont appelées «bases libres» **(a)**. Elles peuvent également être métallées par de très nombreux métaux, donnant naissance aux «métalloporphyrines» **(b)**. Elles peuvent être partiellement réduites (une double liaison) pour former des chlorines **(c)**. Lorsque deux doubles liaisons sont hydrogénées, on parle alors de bactérochlorines **(d)** ou d'isobactérochlorines **(e)**.

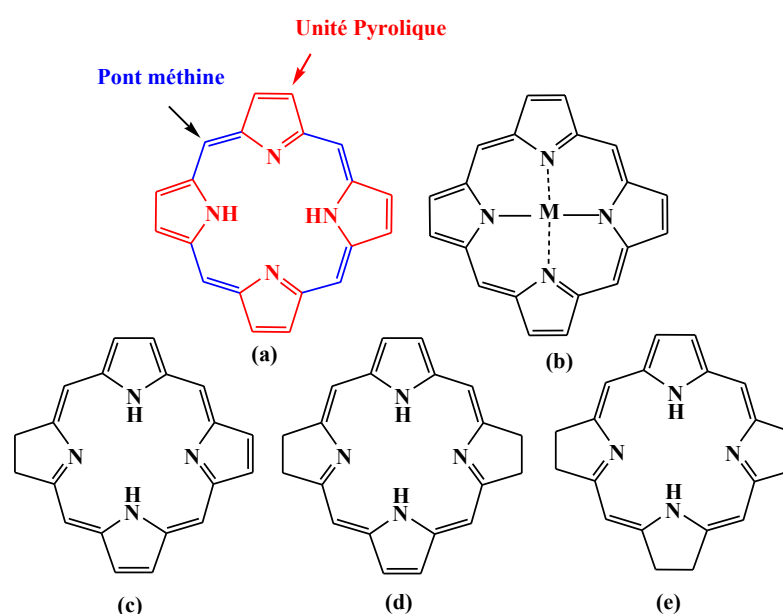


Figure 1: Les différentes classes de porphyrines: (a) porphyrine base libre, (b) porphyrine métallée, (c) chlorine, (d) bactérochlorine, (e) isobactérochlorine

Dans les années 30, le chimiste allemand Hans Fischer⁵ propose pour la première fois un système de nomenclature encore utilisé de nos jours pour désigner les porphyrines substituées sur les positions β -pyrroliques. Ainsi, les atomes de carbone des positions méthines, aussi appelés « méso » sont numérotés α , β , γ et δ et les carbones β -pyrroliques sont notés 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 et 8. (Figure 2 (a et b))

⁵ H. Fischer, H. Orth ; Die Chemie des Pyrrols, vol. I-III, 1934-1940

Face à la complexité des porphyrines synthétisées, une numérotation systématique du macrocycle a été adoptée en 1987 afin de simplifier la nomenclature de ces molécules⁶. Les carbones méso portent alors les numéros 5, 10, 15, 20, les positions α et β des cycles pyrroliques sont notées respectivement 1, 4, 6, 9, 11, 14, 16, 19 et 2, 3, 7, 8, 12, 13, 17, 18 et enfin les numéros 21, 22, 23, 24 ont été attribués aux quatre atomes d'azote. (Figure 2)

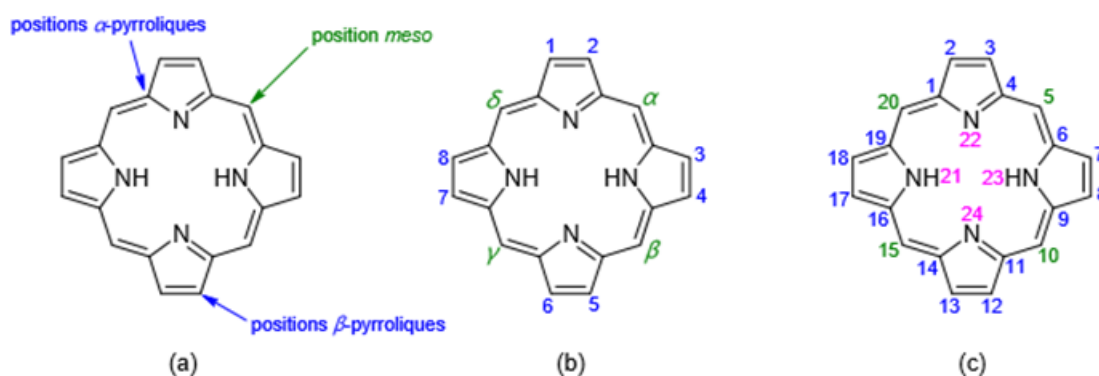


Figure 2: (a) Appellation générale, (b) Nomenclature de Fischer, (c) Nomenclature systématique

2.2. Méthode de synthèse des *méso*-substitué-porphyrines

Au cours des 60 dernières années, l'intérêt pour les macrocycles tétrapyrroliques ne cessant d'augmenter, de nombreuses stratégies de synthèse de porphyrines ont été élaborées.

Ainsi, deux grands types de porphyrines ont été développés :

- ✓ des porphyrines substituées sur les positions β -pyrroliques, pour leurs structures semblables aux porphyrines naturelles,
- ✓ des porphyrines substituées sur les positions *méso*.

Dans ce travail, nous détaillerons plus particulièrement les méthodes de préparations de *méso*-porphyrines.

De nombreuses stratégies de synthèse ont été mises au point, on peut les classer en quatre grandes catégories : La méthode de Rothmund, la synthèse «2+2» à partir de deux

⁶ H. B. F. Dixon, A. Cornish-Bowden, C. Liebecq, K. L. Loening, G. P. Moss, J. Reedijk, S. F. Velick, P. Venetianer, J. F. G. Vliegthart ; Pure Appl. Chem., **1987**, 59, 779-832.

intermédiaires dipyrrométhanés⁷, arylation des porphyrines⁸, et synthèse sur support solide⁹. Dans nos travaux, nous avons utilisé la méthode de Rothemund modifiée.

Les premières porphyrines synthétiques ont été obtenues à travers cette méthode. En effet, Rothemund¹⁰ en 1935 décrit pour la première fois la synthèse d'une porphyrine symétrique substituée en position *méso*. Il a formé la *méso*-tétraméthylporphyrine avec un très faible rendement, en faisant réagir, sous atmosphère inerte, de l'acétaldéhyde et du pyrrole dans le méthanol à diverses températures. En 1941, Rothemund¹¹ tente à améliorer les très faibles rendements obtenus. Le 5,10,15,20- *méso*tétraphénylporphyrine est alors obtenu avec un rendement de l'ordre de 5 %, en chauffant à 220 °C pendant 48 heures un mélange de pyrrole et de benzaldéhyde dans la pyridine, dans une ampoule scellée. Il synthétise ensuite de nombreuses porphyrines portant comme substituants des groupes propyl, butyl et phényl en utilisant les aldéhydes correspondants. Ces synthèses se caractérisent toutes par des rendements très faibles. (Schéma 1)

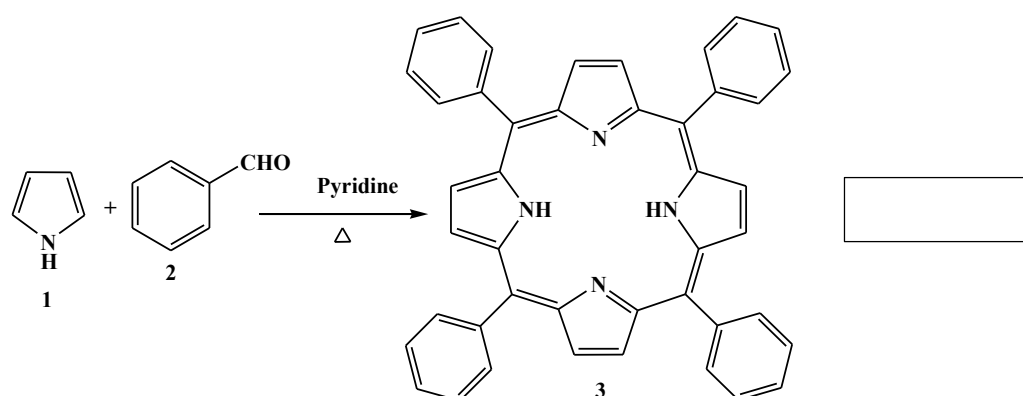


Schéma 1: Méthode de Rothemund appliquée à la synthèse de la *méso*-tétraphénylporphyrine

Vue l'intérêt de ces macrocycles, de nombreuses équipes ont ensuite cherché à améliorer le rendement de synthèse. Parmi eux, on note les travaux de recherche d'Alder et Longo¹², qui ont mis au point une méthode de condensation d'aldéhyde et de pyrrole. La méthode consiste à condenser le benzaldéhyde et le pyrrole dans l'acide propionique porté à reflux.

⁷ G.P.Arsenault, E. Bullock, S.F. MacDonald, J. Am.Chem .Soc., **1960**, 82, 4384- 4389.

⁸ D.F. Shi, R.T. Wheelhouse; Tetrahedron Letters, **2002**, 43, 9341-9342

⁹ J.M. Montierth, A .G. Duran, S. H. Leung, K.M. Smith, N.E. Schore; Tetrahedron Letters, **2000**, 41,7423-7426.

¹⁰ P. Rothemund, J. Am. Chem. Soc., **1935**, 57, 2010-2011

¹¹ P. Rothemund, A.R. Menotti, J. Am. Chem. Soc., **1941**, 63, 267-270.

¹² A.D. Alder, F.R. Longo, J.D. Finarelli, J. Goldmacher, J. Assour, L. Korsakoff, J. Org. Chem., 1967, 32, 476.

Cette technique permet d'obtenir un rendement de synthèse de la *méso*-tétraphénylporphyrine de l'ordre de 20%. Cette méthode connue par ses conditions de réactions plus douces, a permis l'utilisation d'une plus grande diversité d'aldéhydes, mais également la synthèse de nombreuses autres *méso*-tétraarylporphyrines symétriques.

Des *méso*-arylporphyrines non symétriques ont été synthétisées à partir de 1975 par Little¹³ selon la méthode dites des « aldéhydes mixtes ». Il a adapté la méthode d'Alder-Longo pour former un mélange de *méso*-porphyrines substituées par un, deux, trois et quatre groupements aromatiques identiques, en condensant le pyrrole sur un mélange de deux aldéhydes aromatiques au reflux de l'acide propanoïque. (Schéma 2)

En fonction des proportions stœchiométriques utilisées, la réactivité d'aldéhyde, il est possible d'obtenir des porphyrines substituées par deux, trois ou quatre groupements identiques. L'inconvénient majeur de cette méthode est la présence de nombreux produits de polymérisation qui rendent la purification difficile.

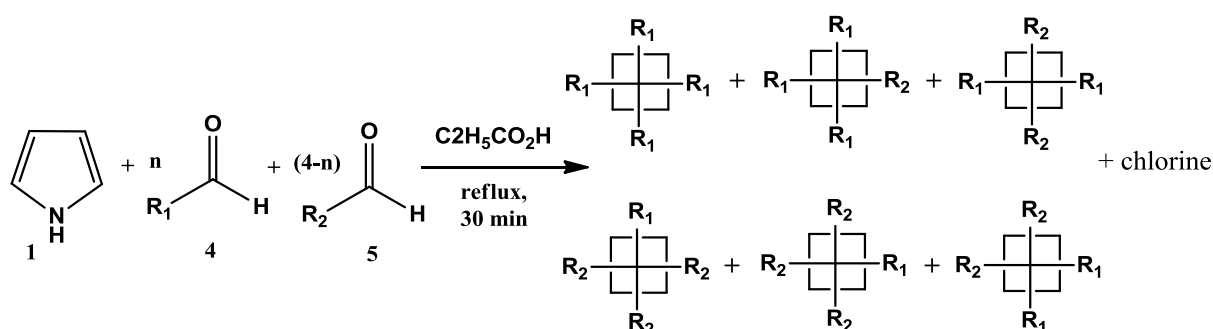


Schéma 2 : Méthode dite des aldéhydes mixtes

Finalement une méthode de synthèse rapportée par Lindsey¹⁴, réellement douce avec une amélioration significative du rendement de la réaction qui atteint 46% pour la *méso*-tétraphénylporphyrine symétrique. Cette méthode repose sur la condensation du pyrrole et de l'aldéhyde induit par une quantité catalytique d'acide de Lewis (tel que BF₃.OEt₂ ou l'acide trifluoroacétique TFA), la molécule obtenue est le porphyrinogène, un cycle tétrapyrrolique non conjugué.

¹³ R.G. Little, J. A. Anton, P.A. Loach, J. Ibers, J. Heterocycl. Chem., **1975**, 12, 343-349

¹⁴ T.R.Jonson, J. J. Katz; "the porphyrins Handbook, vol. IV, Ed. D. Dolphin,academic press, **1979**

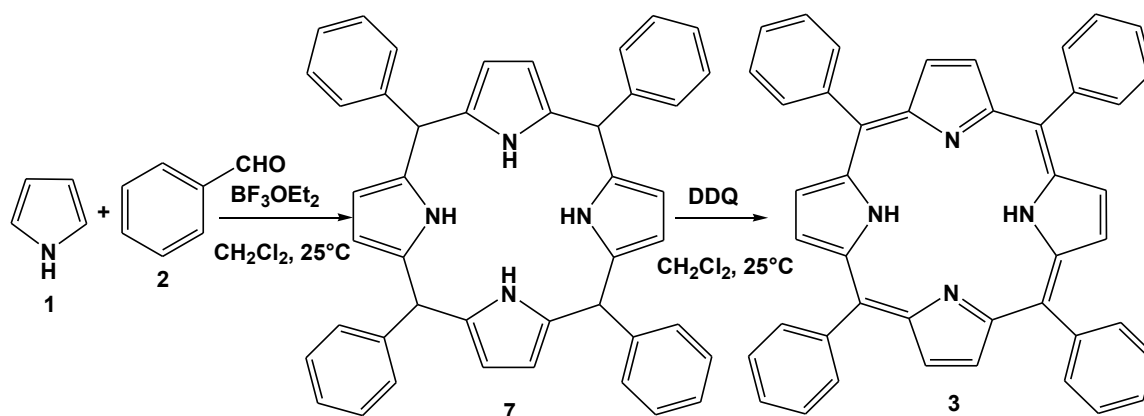


Schéma 3 : Méthode de Lindsey

La conversion en porphyrine est réalisée à l'aide d'un oxydant tel que le 2,3-dichloro-5,6-dicyano-quinone DDQ. Cette méthode a également été adaptée pour la synthèse de porphyrines asymétriques. Dans ce cas, la méthode de Lindsey a donné de bien meilleurs résultats que ceux obtenus avec les méthodes précédemment décrites. (Schéma 3)

2.3. Caractérisation des porphyrines

2.3.1. Spectroscopie UV-visible

Comme nous l'avons vu précédemment, les porphyrines possèdent un système d'électrons π fortement conjugué. Les porphyrines sont preuve d'une forte coloration. Elles sont dotées d'une absorption dans le domaine du visible et du proche UV et présentent un spectre d'absorption très caractéristique qui est en fonction de la structure et de la présence ou non d'un métal (Figure 3). Il 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 et de plusieurs bandes situées entre 480 et 700 nm d'intensité beaucoup plus faible, appelées bandes Q. Ces dernières sont sensibles aux variations de structure et d'environnement qui se traduisent sur le spectre au niveau de leurs intensités relatives et leur positionnement dans les spectres. Leur nombre permet généralement de distinguer les porphyrines bases libres des métallo-porphyrines, il est respectivement de 4 ou 2.

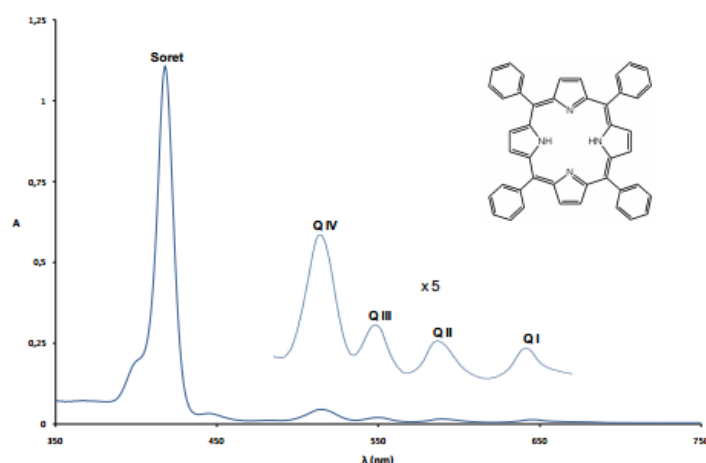


Figure 3 : Spectre UV-visible caractéristique d'une porphyrine base « libre » : la H_2TPP (dans le $CHCl_3$)

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.

La protonation en milieu acide ou la métallation des porphyrines bases libres conduit à une symétrie accrue du macrocycle. On observe alors la fusion des bandes IV à I en deux bandes Q (*figure 4*), tandis que la bande de Soret y demeure. Ces derniers sont nommés α et β et leurs intensités sont fonction de la nature du métal.

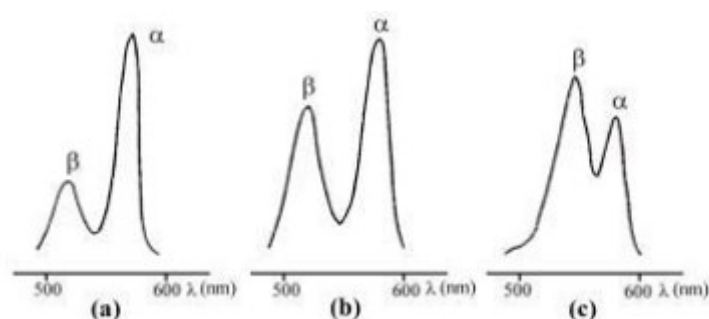


Figure 4 : Bandes Q de spectre d'absorption d'octaéthylporphyrines métallées par : Ni (a), Pd (b), Zn (c)

En plus d'un spectre d'absorption caractéristique, les porphyrines ont des propriétés d'émission lumineuses au-delà du 600 nm. Cette propriété permet la détection des zones de plus forte accumulation de photosensibilisant, la photodiagnostic est un outil de dépistage précoce de tumeur qui permet d'augmenter le taux de guérison (cela sera expliqué dans le paragraphe d'application des porphyrines).

2.3.2. Résonance magnétique nucléaire RMN

A. Spectroscopie RMN du proton

La Résonance Magnétique Nucléaire du proton appliquée à l'étude des macrocycles porphyriniques fournit des spectres très caractéristiques. En effet, les porphyrines possèdent un courant de cycle important généré par le champ magnétique (imposé par l'appareil) et après l'application du champ magnétique qui va induire un important cône d'anisotropie magnétique dont l'axe est perpendiculaire au plan du macrocycle (Figure 5). 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.¹⁵

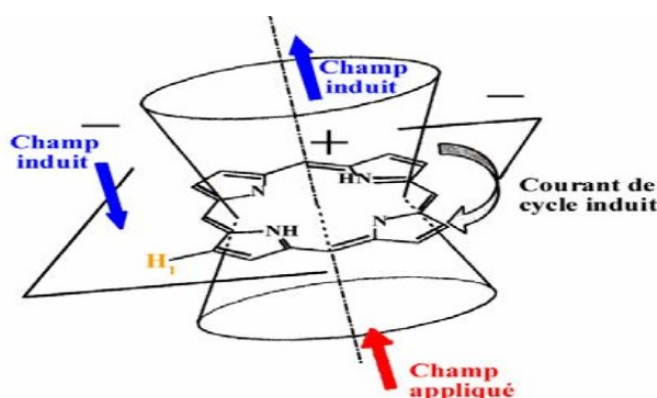


Figure 5 : Cône d'anisotropie magnétique d'une porphyrine.¹⁶

Concernant le spectre RMN ^1H de la porphyrine (figure 6), porphyrine la plus simple, non substituée, est constituée de 3 singulets à -3,76 ; 9,74 et 10,50 ppm. Ces signaux sont attribués respectivement aux protons interne liés aux atomes d'azote, aux protons des positions β -pyrroliques et aux protons méso (H méthine) qui sont liés à des carbones essentiellement déficients en électrons, ils sont plus déblindés que les protons β -pyrroliques.¹⁷

¹⁵ J. M. Craig; the porphyrins Handbook, vol. V Ed. K.M .Smith, R. Guiliard, **1999**

¹⁶ K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guillard, Academic Press: Nova Iorque, **2000**; Vol. 1.

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

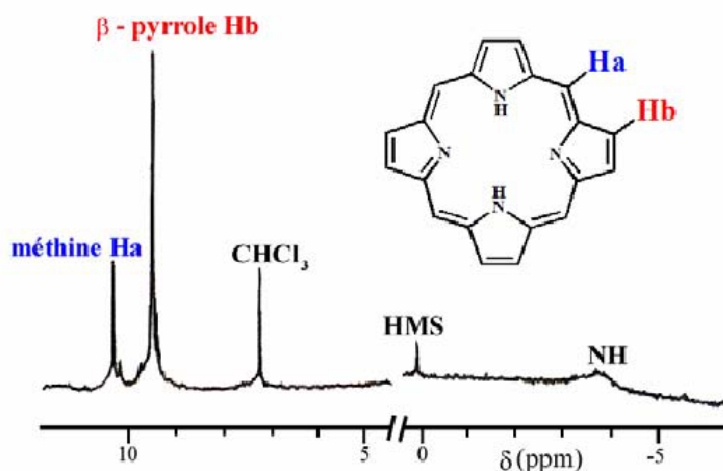


Figure 6 : Spectre RMN ^1H de la porphyrine dans CDCl_3

L'existence du courant de cycle se traduit par un très fort blindage des protons NH pyrroliques. Notons par ailleurs que l'unicité du signal correspondant aux 8 protons β -pyrroliques résulte de la tautomérie des protons NH internes situé entre 8ppm et 10ppm.

B. Spectroscopie RMN du carbone 13

Bien que la résonance des noyaux soit relativement peu affectée par les courants de cycles en RMN du carbone 13, celle-ci demeure néanmoins très sensible aux effets électroniques. Le spectre RMN ^{13}C du macrocycle porphyrinique se compose essentiellement de trois zones :

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

Le signal correspondant aux carbones α -pyrroliques est généralement élargi et assez mal défini. Ceci est la conséquence directe de la tautomérie des protons NH internes. Ce phénomène peut également affecter dans certains cas la forme des signaux des carbones β -pyrroliques. Un abaissement de température ($-60\text{ }^\circ\text{C}$) permet de ralentir la tautomérie et à cette température on observe pour les carbones α -pyrroliques, deux pics correspondants chacun à quatre carbones.¹⁸

¹⁸ M.Karas, D. Bachmann, U. Bahr, F.Hillenkamp, Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes, **1987**, 78, 53-68

C. Spectrométrie de Masse

Les porphyrines se caractérisent par une très faible volatilité, c'est pourquoi les techniques classiques d'ionisation ne sont généralement pas adaptées. Il est nécessaire d'utiliser les méthodes de désorption/Ionisation Laser Assistée par Matrice connu sous l'abréviation MALDI.

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. De ce fait les ions produits sont généralement $[M+H]^+$, M^+ ou peuvent être issus de processus de cationisation comme $[M+Li]^+$, $[M+Na]^+$, $[M+K]^+$ assez étendue de composés pouvant être utilisée comme matrice en fonction des caractéristiques des porphyrines étudiées.¹⁹

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. Elle doit également présenter une forte absorption à la longueur d'onde du laser. Comme matrice couramment employée nous pouvons citer l'acide α -cyano-4-hydroxycinnamique (HCCA). Il existe une gamme de mode ESI (Electro Spray Ionisation) qui est aussi utilisable pour de telles structures et permet d'obtenir l'ion moléculaire.

2.4. Traitement du cancer en photothérapie dynamique (PDT).

Même si les possibilités de se guérir d'un cancer atteignent aujourd'hui plus de 50%, avec pour certains des remissions presque totales, (cancer de la prostate par exemple), et malgré les progrès incessants réalisés tant en matière de traitement que de détection et de prévention, cette maladie reste l'une des premières causes de mortalité dans le monde.

Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), l'agence spécialisée de l'organisation mondiale de la santé sur le cancer, publie aujourd'hui les dernières données sur l'incidence, la mortalité et la prévalence du cancer dans le monde et donne les estimations les plus récentes pour 28 types de cancers dans 184 pays.²⁰

Le fardeau mondial du cancer s'élève à 14,1 millions et le nombre de nouveaux cas de cancer - selon les statistiques de l'Organisation Mondiale de la Santé en 2017- est pas moins de 15 millions de décès dans le monde chaque année soit presque 1 décès toutes les 2 secondes. En 2012, le nombre de décès était de 8,1 millions et en 2008, ce chiffre ne dépassait pas 7,6

¹⁹ F. Rusconi, J. M. Schmitter ; Analisis Magazine, **1998**, 26, 13-17

²⁰ GLOBOCAN IARC.Fr **2012**,

millions.²¹ Sur cette tendance, il pourrait y avoir plus de 19 millions de décès dus au cancer en 2025.

Les taux d'incidences demeurent les plus élevés dans les régions les plus développées, mais la mortalité est beaucoup plus élevée relativement dans les pays pauvres, faute de détection précoce et d'accès aux traitements.

Il est aujourd'hui urgent, pour mieux lutter contre le cancer, de développer des approches efficaces et abordables pour la prévention, détection précoce, le diagnostic et le traitement du cancer.

Le mot "Cancer" provient du grec *karkinos* qui signifie « crabe » ou « pince ». Il aurait été donné par Hippocrate (460-377 avant J.C). Le cancer qui est donc connu depuis l'antiquité a très longtemps été une maladie incurable, dû à une prolifération cellulaire anormale au sein d'un tissu normal de l'organisme.

Ces cellules dérivent toutes d'un même clone, la cellule initiatrice du cancer qui a acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment et de pouvoir former des métastases. Le terme général du cancer s'applique à un grand groupe de maladies pouvant toucher n'importe quelle partie de l'organisme.

En fait, la cellule cancéreuse peut se « détacher » de la tumeur, elle a ainsi la capacité de se diviser, de se spécialiser mais aussi de mourir dans le génome de chacune des cellules qui composent l'organisme humain. Elle détruit ainsi les cellules normales ; créant une nouvelle tumeur : on parle de métastase. Le développement tumoral se poursuivant ; la tumeur peut entrer dans un état dit d'hypoxie et déclenche ainsi l'angiogenèse tumorale²².

Ce développement anarchique des cellules cancéreuses conduit à des altérations des fonctions vitales (respiration, digestion et excrétion) qui peuvent mener dans le cas les plus avancés au décès du patient.

Le déclenchement et l'arrêt de la prolifération cellulaire, l'entrée dans un processus de différenciation ou dans un programme de mort cellulaire (apoptose) résulte de l'intégration au niveau cellulaire de multiples boucles de régulations enchevêtrées.

La transformation d'une cellule normale en cellule tumorale provient des interactions entre les facteurs génétiques et des agents extérieurs comme les composants de la fumée du tabac et la consommation d'alcool, les polluants de l'eau de boisson, les rayonnements ultraviolets et les radiations ionisantes, les infections dues à certains virus (notamment par le

²¹ F. Bray, Jian-Song Ren, E. Masuyer, J. Ferlay, Int. J. Cancer, **2013**,132, 1133–1145.

²² G. Bergers and L. E. Benjamin., Nat. Rev. Cancer, **2003**, 3, 401-410.

virus de l'hépatite B, C ou le papilloma virus humain (HPV)²³, bactéries ou parasites, le manque d'exercices physiques.

La communauté scientifique s'accorde à dire qu'il faut se baser sur trois grands axes intimement liés :

- **La prévention** auprès du grand public : cette prévention passe par une hygiène de vie saine (alimentation équilibrée, activité sportive régulière, consommation modérée voire même une privation d'alcool, et absence de tabagisme). En effet les données épidémiologiques préliminaires montrent que certains composants alimentaires peuvent jouer un rôle dans la diminution du risque de développer un cancer.
- **Le diagnostic précoce** : la détection précoce et précise de la maladie permet au patient de bénéficier d'un traitement plus adéquat et efficace. Dans ce domaine il existe un large éventail d'outils de diagnostic. Nous pouvons citer l'examen clinique, l'endoscopie, la mammographie et parmi tous ces outils de diagnostic récent, l'IRM se démarque du point de vue efficacité. Il s'impose comme la méthode de dépistage incontournable qui permet non seulement de déceler les tumeurs plus facilement mais surtout plus tôt.
- **Le traitement** pour mieux cibler les cellules tumorales et éviter toute dégradation des tissus sains.

Cependant, la situation reste alarmante en ce qui concerne certains cancers notamment ceux liés au tabagisme. Le cancer du poumon n'est que le 4^{ème} cancer en termes de fréquence mais le premier en termes de mortalité. Par ailleurs, de nombreux cancers le plus souvent mortels sont en constante progression comme le cancer de l'encéphale.

2.4.1. Méthodes utilisées pour le traitement du cancer

Une fois le diagnostic du cancer est posé, un traitement est proposé à la personne malade : il résulte d'une concertation entre différents spécialistes et dépend étroitement du type de cancer et de son stade de progression.

Il existe trois modalités principales de traitement des cancers : la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie. Pour certains types de cancer, il est également possible de faire appel à l'hormonothérapie ou à l'immunothérapie. Selon les cas, ces modalités peuvent être prescrites seules, successivement ou en association.

²³ C. Martel, J. Ferlay, S. Franceschi et al., The Lancet Oncology, **2012**, 13, 607-615.

La chirurgie, premier type de thérapie utilisée contre le cancer, elle est utilisée dans le cas de tumeur localisée en un endroit du corps. Elle consiste à enlever cette tumeur. Elle n'est donc pas adaptée pour les cancers qui touchent le système lymphatique (lymphomes) ou le système sanguin (leucémie). Elle est aussi souvent moins adaptée lorsqu'il existe une diffusion du cancer à distance dans d'autres organes sous forme de métastases.

De plus, l'élimination de la masse tumorale s'accompagne souvent de la destruction d'une partie du tissu sain environnant, perturbant ainsi le fonctionnement des organes. Pour améliorer son efficacité, la chirurgie est souvent associée à un autre mode de traitement (chimiothérapie, radiothérapie).

La radiothérapie utilise les rayonnements ionisants émis par certains éléments radioactifs pour détruire les cellules anormales ou du moins ralentir leur progression. Cette méthode est surtout utilisée dans le cas de petites tumeurs, elle n'éradique pas toutes les cellules tumorales et n'est pas adaptée dans le cas de cancers métastasés.

La chimiothérapie qui implique l'utilisation de produits chimiques, ayant un effet direct sur les cellules malades, soit en les détruisant, soit en empêchant leur prolifération anarchique au sein de l'organisme. Contrairement à la chirurgie ou la radiothérapie, la chimiothérapie est un traitement général et non local qui doit s'intégrer dans une approche globale de la maladie, elle peut être prescrite avant une intervention chirurgicale ou un traitement par radiothérapie (pour diminuer le volume d'une tumeur) ou dans le cadre de cancers métastasés.

En fonction des substances utilisées en chimiothérapie, on trouve différents modes d'action : certains médicaments empêchent la division cellulaire et d'autres bloquent le cycle de croissance des cellules. Parmi ces molécules on trouve le 5-FU (5-fluoro-uracile) (Figure 7-a), qui inhibent la biosynthèse des acides nucléiques en bloquant certaines étapes essentielles. Les agents alkylants, comme le 5-fluoro-Uracile **a** et cis-platine **b** (Figure 7) se lient par liaison covalente aux acides nucléiques, inhibant la transcription et la division cellulaire.

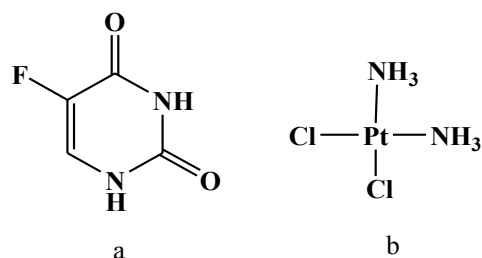


Figure 7: Structure des molécules utilisées en chimiothérapie

Actuellement, les protocoles associent souvent différentes molécules afin d'obtenir une additivité ou une synergie des effets. Malheureusement, leur action toxique peut également toucher dans une bien moindre mesure les cellules saines. Ainsi la plupart des chimiothérapies

entraînent une chute des globules blancs, chargés de défendre l'organisme contre les infections. Le système immunitaire est atteint. C'est là que peuvent apparaître des effets secondaires tels que vomissements, douleurs digestives, troubles du sommeil, perte des cheveux. Le phénomène de résistance est commun à toutes les substances anticancéreuses et limitent l'efficacité thérapeutique, on parle alors de Multidrug resistance (MDR). Pour pallier cet inconvénient, il faudrait combiner plusieurs thérapies (chimiothérapie, radiothérapie, ...).

Hormonothérapie : La croissance de certains cancers est stimulée par des hormones. C'est le cas pour certains types de cancers du sein ou de la prostate par exemple. On dit de ces cancers qu'ils sont « hormonodépendants ». L'hormonothérapie consiste à empêcher l'action stimulante des hormones sur les cellules cancéreuses. Elle permet ainsi d'empêcher le développement de ces tumeurs et leurs éventuelles métastases.

L'immunothérapie vise à remplacer ou modifier les défenses naturelles du corps humain. Elle est fondée sur l'idée que le système immunitaire voit les cellules cancéreuses comme des « étrangères » et qu'il est donc susceptible de les éliminer.

Malgré l'efficacité de toutes ces techniques utilisés et même si les progrès incessants réalisés de traitement, détection et de prévention, le cancer reste l'une des premières causes de mortalité dans le monde.

Puisque le cancer est la deuxième cause de mortalité chez l'homme (après les maladies cardiovasculaires), on comprend l'intérêt de la thérapie photodynamique (PDT). Il s'agit en effet d'une technique innovante qui a été récemment acceptée en clinique pour traiter un certain nombre de cancers et ne présentant pas tous les inconvénients des autres traitements. Elle présente des résultats prometteurs et pourrait devenir un traitement efficace de cancers dans les années à venir.

La Photothérapie dynamique peut être utilisée pour deux types d'applications : une application thérapeutique et l'autre de diagnostique (Figure 8). En effet, la première étape en PDT consiste à introduire par voie intraveineuse de l'agent photosensibilisateur qui doit être capable de générer des espèces hautement réactives après une activation photochimique de l'oxygène au sein d'un tissu présentant une tumeur. L'illumination de ce tissu enrichi en porphyrine induit des réactions chimiques oxydatives entraînant des altérations cellulaires irréversibles tout en préservant les tissus sains dépourvus de photosensibilisateur. La grande toxicité modulable de ces espèces est d'exploiter un même agent, autant pour le diagnostic que pour la thérapie, sur différents types de cancers épithéliaux tel que le cancer de la peau, du poumon, de l'œsophage, de la vessie, de l'estomac, ou encore du col de l'utérus.

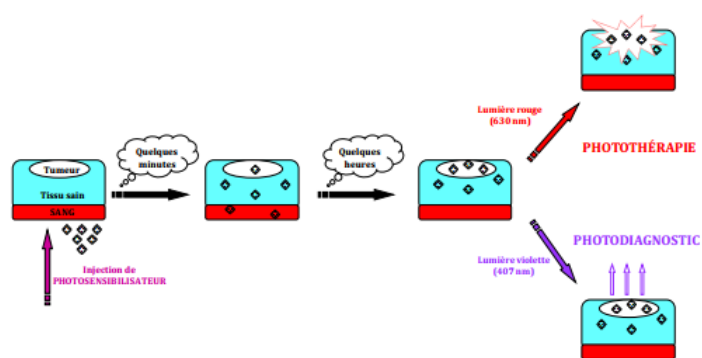


Figure 8 : Principe de la photothérapie dynamique avec ces deux composantes: la thérapeutique et la photodétection

On regroupe en trois grands axes les activités curatives de la lumière :

- la photothérapie utilise uniquement les effets intrinsèques de la lumière (Par exemple dans le traitement du rachitisme) ;
- la photochimiothérapie implique l'association entre un médicament photoactivable et la lumière ;
- la photothérapie dynamique ou la photochimiothérapie dynamique qui fait appel à l'action conjuguée d'une molécule chimique non toxique et de la lumière, générant ainsi des espèces réactives issues principalement de l'oxygène moléculaire très toxique pour les organismes vivants.

La PDT est une méthode efficace et peu traumatisante qui connaît de ce fait un engouement croissant de la part de nombreuses équipes scientifiques et médicales.

2.5. Les porphyrines et photothérapie dynamique (PDT)

2.5.1. Photothérapie dynamique

- **Rappel historique**

Les effets thérapeutiques de la lumière sont connus depuis l'Antiquité. Les Egyptiens utilisaient déjà l'exposition au soleil (héliothérapie) pour traiter certaines affections cutanées. Von Tappeiner et Jesionek²⁴ ont été les premiers à utiliser la PDT en cancérologie. En effet, ils ont traité pour la première fois en 1903 des tumeurs de la peau par une application topique d'éosine suivie d'une exposition à la lumière blanche.

²⁴ Jesionek, H. von Tappeiner ; Munch. Med. Wochenschr., **1903**, 41, 2042-2051

La mise en évidence des propriétés photodynamiques et la capacité d'hématoporphyrine et ses dérivés, à se concentrer dans les tissus tumoraux ont été déclaré par Baldes et Lipson²⁵ en 1960 comme étant les premiers Photosensibilisants à être utilisés en PDT des cancers. Ce n'est qu'à partir des années 1970 que les premières applications cliniques en oncologie ont été initiées.²⁶ L'hématoporphyrine a énormément contribué au véritable essor de la PDT.^{27,28} En effet, la photocytotoxicité de ce nouvel agent anticancéreux est due à la production intracellulaire d'oxygène singulet après absorption de l'énergie photonique.²⁹

- **Mécanismes de la PDT**

La photothérapie dynamique (PDT) ou la photochimiothérapie est une méthode physico-chimique développée à visée thérapeutique originale. Leur efficacité est basée sur l'action de 3 éléments essentiels: Un photosensibilisant, la lumière et l'oxygène.

Le photosensibilisant doit être en soi inactif, celui-ci va être capté et fixé préférentiellement par les tumeurs cancéreuses pour des raisons diverses liées en partie à la texture histopathologie du tissu cancéreux et à l'hydro et liposolubilité du photosensibilisant facilitant sa pénétration dans les cellules néoplasiques. Dans un deuxième temps, l'exposition de la tumeur à une lumière colorée de type laser adapté au spectre d'absorption de la substance photosensibilisante, va provoquer une photo activation définie par le changement d'état des molécules chromophores induit par la lumière (photons).

Les réactions photochimiques induites par l'énergie photonique vont produire des radicaux hydroxyles, et anion superoxyde et oxygène singlet qui vont générer des altérations cellulaires irréversibles, au niveau des lipides membranaires, des protéines ou encore des acides nucléiques, aboutissant à une nécrose ou une apoptose cellulaire « Un effet thérapeutique ».³⁰

Un deuxième effet est généré, lorsque le photosensibilisant est excité par une lumière de longueur d'onde appropriée, il émet une fluorescence. L'analyse de cette fluorescence permet

²⁵ D.Kessel, T.H Chou, *Adv. Exp. Med. and Biol.*, **1983**, 160, 115-127.

²⁶ D. R. Doiron, C.J. Gomer (Eds.), Alan R. Liss Inc., New York, **1984**.

²⁷ G. Jori, , *EPA Newslett*, **1997**, 60, 12-18.

²⁸ M.R. Hambin, T. Hassan, *Opt. Photonics News* 7, **1996**, 16-21.

²⁹ G. Jori, *Photochem. Photobiol.*, **1990**, 52, 439-443.

³⁰ T.J. Dougherty, C.J. Gomer, B.W. Henderson, G. Jori, D. Kessel, M. Korbelik, J. Moan, O. Peng. *J. Natl Cancer Inst.*, **1998**, 90, 889-905.

³¹ R.A. Hsi, D. I. Rosenthal, E. Glatstein, *Drugs*, **1999**, 57, 725-734

ainsi de détecter avec précision des lésions néoplasiques avec une sensibilité supérieure à celle des moyens d'investigation actuellement disponibles « diagnostic ».

- **Les processus photochimiques**

Il s'agit ici d'expliquer la formation d'oxygène singlet $^1\text{O}_2$ à partir d'oxygène par l'action conjuguée de la lumière et du sensibilisateur.

L'illumination par la lumière du photosensibilisateur implique un processus photochimique. En effet, l'irradiation induit l'absorption d'un photon d'énergie $h\nu$ par le photosensibilisateur.

Cette absorption entraîne le passage du photosensibilisateur du niveau de son état fondamental S_0 à un état singulet excité S_1 (Figure 9). Le retour à l'état fondamental S_0 peut se faire par conversion de l'énergie photonique en chaleur, retour à l'état excité T_1 , ou par conversion intersystème (CIS), bien par émission de photons de fluorescence.

La conversion inter système (CIS) a lieu si la durée de vie de l'état singulet excité est suffisamment longue pour passer dans un état excité triplet noté T_1 afin d'augmenter la probabilité d'inversion de spin électronique³², généralement les porphyrines et leurs dérivés possèdent cette propriété et passent à l'état triplet avec, généralement un rendement élevé (de l'ordre de 50% ou plus). (Figure 9)

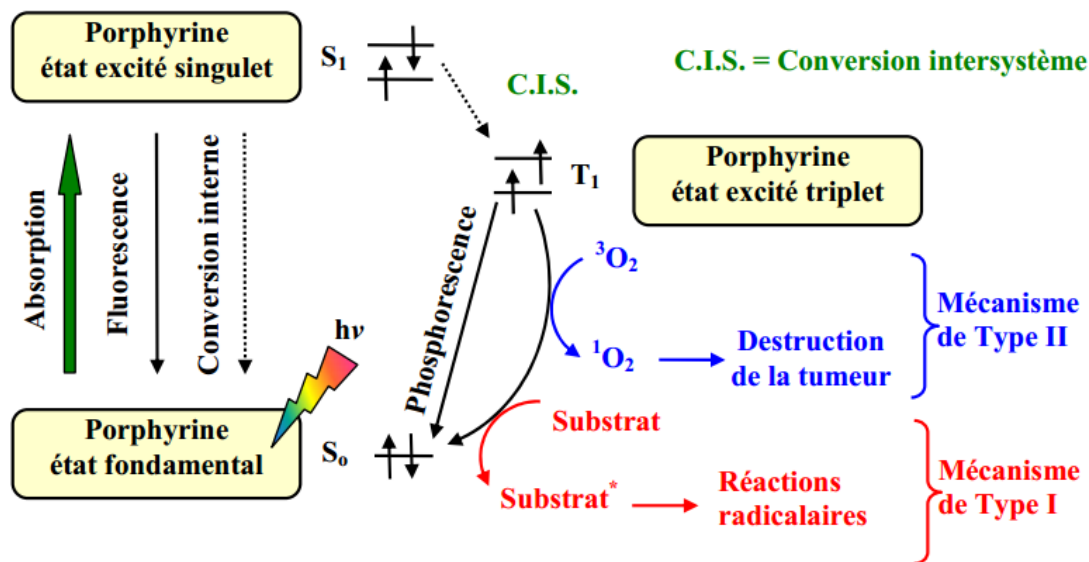


Figure 9 : Mécanisme photochimique de la PDT

Lors de l'absorption de lumière (phénomène très rapide $\sim 10^{-15}\text{s}$), le photosensibilisateur passe de son état singulet fondamental S_0 à différents états singlets excités (S_1, S_2, \dots, S_n). Il y a

³² T. Takemura, N. Ohta, S. Nakajima, I. Sakata, Photochem .Photobiol., **1989**, 50, 339-344.

ensuite retour à l'état singulet excité de plus basse énergie S_1 suivant deux types de réactions, dites de type I et de type II.³³ Ces processus sont schématisés par le diagramme de Jablonski. (Figure 9)

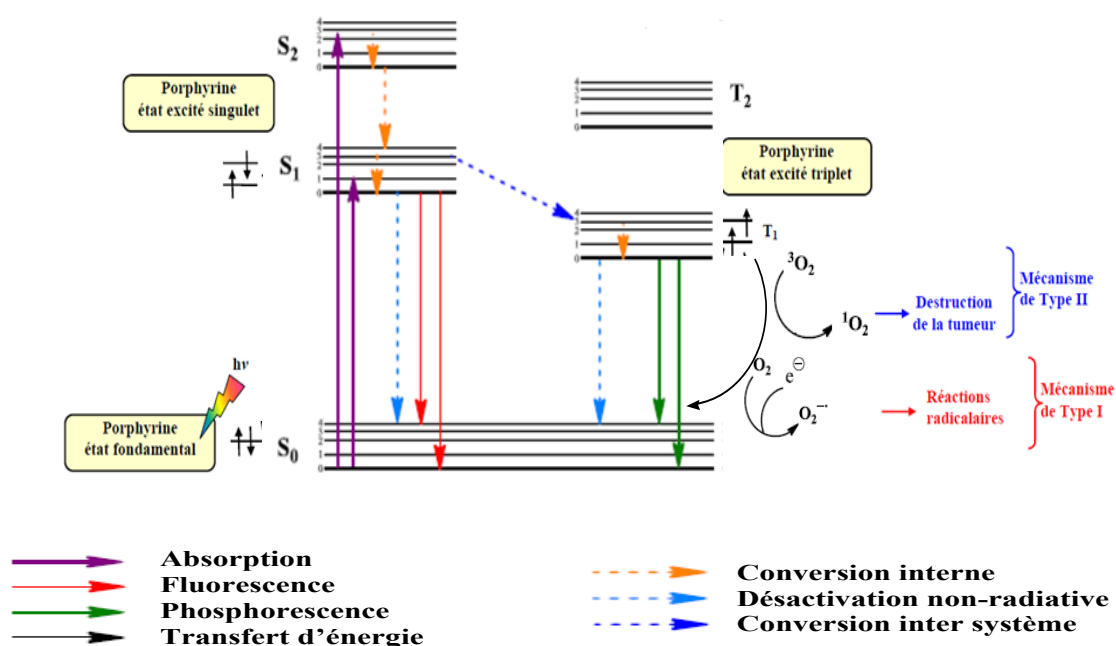
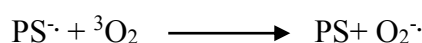
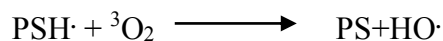


Figure 10 : Diagramme de Jablonski (mécanisme photochimique de la PDT)³⁴

Les photoréactions de type I : Le mécanisme dit de type I implique un transfert d'électrons ou d'hydrogène entre le photosensibilisant à l'état excité et des substrats biologiques pour former des radicaux et des ions radicalaires, conduisant finalement, à la formation d'espèces réactives de l'oxygène :



Les radicaux $\text{PSH}\cdot$ et $\text{PS}\cdot^-$ ainsi formés peuvent alors réagir sur un nouveau substrat RH ou sur l'oxygène moléculaire à l'état fondamental triplet (${}^3\text{O}_2$). Cette dernière réaction permet à la fois la formation d'agents oxydants (exemple: anion superoxyde, hydroxyle) très toxiques et destructeurs pour la cellule et la régénération du photosensibilisant:

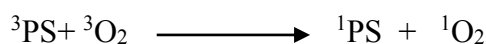


Les photoréactions de type II : Ce mécanisme conduit à la production d'oxygène singulet (${}^1\text{O}_2$): L'état triplet du photosensibilisateur peut également transférer son énergie à

³³ C. S. Foote. Photochem. Photobiol., **1991**, 54, 659.

³⁴ R. Bonnett ; J. Heterocycl. Chem., **2002**, 39, 455-470

l'oxygène moléculaire, qui a la particularité d'avoir un état fondamental triplet. Le photosensibilisateur revient alors à son état fondamental S_0 , l'oxygène étant porté à un état singulet, 1O_2 . Cet oxygène singulet est un oxydant puissant. Il est donc létal pour les cellules.



L'oxygène singulet 1O_2 , formé par l'action combinée d'un photosensibilisateur, de lumière et d'oxygène, est un puissant oxydant³⁵ qui réagit avec de nombreux constituants cellulaires tels les triacyles glycérols insaturés, le cholestérol des membranes, les phospholipides, les acides aminés (histidine, tryptophane, méthionine) et les acides nucléiques (Figure 11).

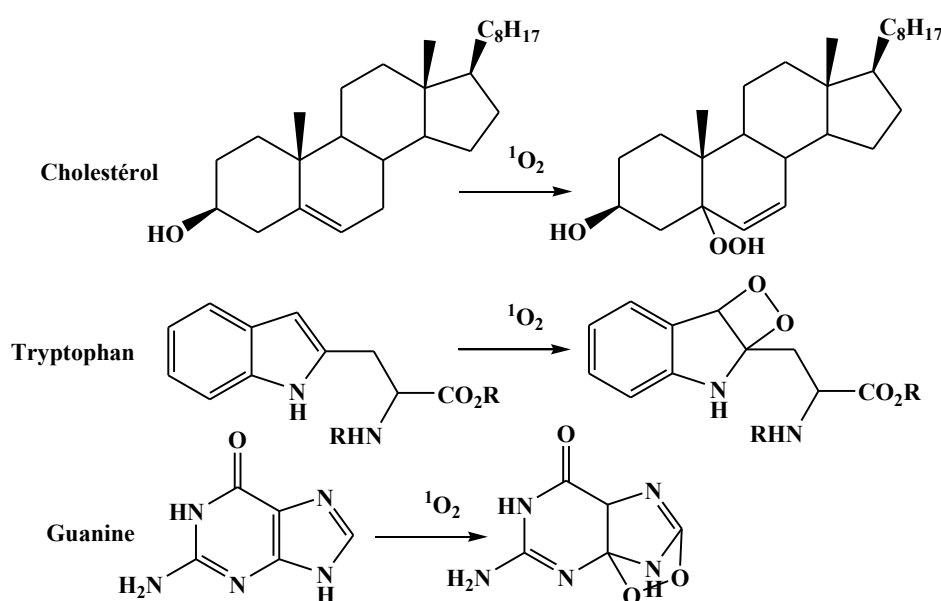


Figure 11: Exemples des réactions menant à la destruction de la tumeur

Il est admis que l'oxygène singulet est l'agent toxique le plus important en PDT bien qu'il reste difficilement quantifiable dans les milieux biologiques, cela dit que l'effet photodynamique est constitué par un ensemble de processus complexes qui vont induire l'inactivation des constituants cellulaires et par la suite, la mort cellulaire grâce à la formation d'espèces réactives de l'oxygène (espèces radicalaires et 1O_2).

Le choix du photosensibilisateur adéquat est crucial pour une bonne application en PDT. Les propriétés photophysiques déterminent la capacité photosensible des composés. Cependant notre attention s'est portée sur le rendement quantique de la production d'oxygène singulet Φ_{Δ}

³⁵ H. J. Nyst, I. B. Tan, F. A. Stewart, A. J. M. Balm, *Photodiag. Photodyna. Ther.* **2009**, 6, 3.

de chaque photosensibilisateur (pour une application en PDT). De ce fait un bon photosensibilisateur doit avoir un Φ_t (rendement de la formation de l'état triplet) élevé, un ΔE_t (différence d'énergie entre l'état S_0 et l'état T_1) supérieure à ΔE (différence d'énergie entre les états 1O_2 et 3O_2 qui vaut $94 \text{ KJ.mol}^{-1} = 0,97 \text{ eV}$). Il ne doit pas s'agréger dans l'organisme, car l'agrégation diminue le Φ_t et $\Phi\Delta$.³⁶

Il doit s'accumuler facilement et de façon sélective dans la tumeur ; puis s'éliminer rapidement de l'organisme après illumination. Enfin être non toxique en absence de lumière.

2.5.2. Les photosensibilisateurs en thérapie photodynamique

• Le photosensibilisateur idéal

Si le principe de la photothérapie dynamique est réellement séduisant, son application pratique se heurte à de nombreuses difficultés, car les paramètres des réactions responsables de la destruction tumorale tels que la température, la nature, la concentration et la répartition du photosensibilisant (au niveau tissulaire et intracellulaire), le pH ou encore le taux d'oxygène, la nature des tissus visés sont difficiles à apprécier et nécessite une bonne compréhension pour une optimisation du traitement thérapeutique.

Par ailleurs, la recherche et le développement de nouveaux photosensibilisateurs sont un problème complexe car ils doivent répondre à des critères bien définis^{37,38,39,40} :

- être totalement atoxique en absence de lumière ;
- être un composé pur ou mélange de composition chimiquement parfaitement définie ;
- avoir un rendement quantique en oxygène singulet élevé afin d'induire des réactions photochimiques importantes ;
- avoir une grande sélectivité vis-à-vis des cellules tumorales afin de respecter les tissus sains avoisinants ;
- posséder une absorption optimale entre 650 et 800 nm. En effet, la profondeur de pénétration de la lumière dans les tissus humains est maximale à ces longueurs d'onde; (Figure 12).

³⁶ A.J. MacRobert, S.G. Bown, D. Phillips, Ciba Foundation Symposium, **1989**, 146, 40-59

³⁷ L. B. Josefsen, R.W. Boyle, British J. Pharmacology, 2008, 154, 1.

³⁸ L. D. Via, S. M. Magno, Curr. Med. Chem. 2001, 8, 1405.

³⁹ R. R. Allison, G. H. Downie, R. Cuenca, X. H. Hu, C. J. H. Childs, C. H. Sibata, Photodiagn. Photodyn., 2004, 1, 27.

⁴⁰ B. Bose, A. Dube, J. Photochem. Photobiol, 2008, 93, 32.

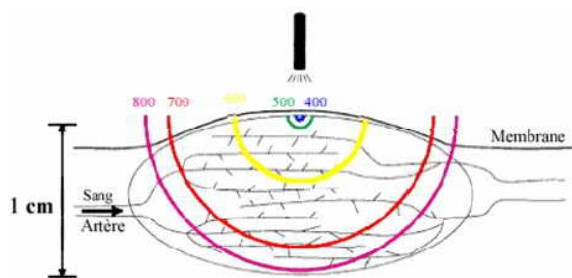


Figure 12 : Pénétration de la lumière en fonction de la longueur d'onde

- être de préférence amphiphile. Cette caractéristique va lui permettre de s'incorporer au mieux dans les organites cellulaires, hydrophiles comme les lysosomes et hydrophobes comme les mitochondries;
- solubilité adéquat au liquide corporel pour assurer le transport jusqu'à la cellule néoplasique ;
- avoir une durée de vie plasmatique suffisamment longue.

• **Les photosensibilisateurs de première génération**

L'hématoporphyrine (Hp) et ses dérivés, l'hématoporphyrine dérivée HpD (mélange complexes de diverses porphyrines)⁴¹ et le Photofrin II[®] constituent la première génération des photosensibilisateurs⁴². L'hématoporphyrine est isolée à partir de l'hémoglobine traitée en milieu acide. C'est un produit aisément obtenu mais il ne présente pas de réelle sélectivité vis à vis des cellules cancéreuses.(Figure 13)

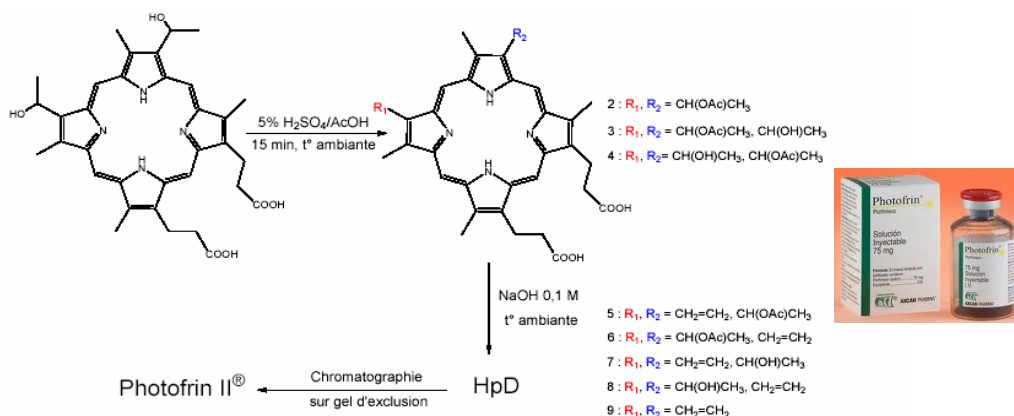


Figure 13 : Méthode de préparation du Photofrin II[®]

Le Photofrin II[®] a une photocytotoxicité efficace, mais il présente certaines limites :

⁴¹ T.J. Dougherty, C.J. Gomer, B.W. Henderson, G. Jori, J. Natl. Cancer Inst., **1998**, 90, 889-905.

⁴² R.K.Pandey, D.F. Majchzycki, K.M. Smith, T.J. Dougherty, Biomed. Environ. Mass Spectrom., **1990**, 19, 405-414.

- Ses propriétés pharmaceutiques sont difficiles à étudier, car il n'est pas un composé chimiquement pur composé essentiellement de dimères et d'oligomères dont les unités sont reliées par un pont éther ou ester.
- Il ne présente qu'une faible absorption à 630 nm. De plus, après injection, il s'accumule dans l'épiderme et s'élimine lentement de l'organisme. Le port de vêtements de protection et de lunettes de soleil est conseillé durant au moins deux mois après le traitement.
- De plus cette pharmacocinétique est couplée avec une biodégradation relativement lente du photosensibilisateur.⁴³

Devant le peu sélectivité de ces composés vis-à-vis des cellules cancéreuses et une application restreinte aux tumeurs superficielles et les limites précédemment citées ; de nombreux travaux se sont orientés vers la synthèse de nouvelles molécules, dites de 2^{ème} génération et dénuées de ces inconvénients.

- **Les photosensibilisateurs de deuxième génération**

Les photosensibilisateurs de deuxième génération, présentent plusieurs avantages. Ces molécules ont une bonne capacité à générer $^1\text{O}_2$ d'une part, car ils ont un rendement de production d'oxygène singlet élevé ; d'autre part il possède un coefficient d'absorption très élevé dans le rouge⁴⁴ ; évitant ainsi une photosensibilité prolongée du patient. Ils s'éliminent également plus facilement que le Photofrin[®]. Par ailleurs, ce sont des composés purs.

Cette seconde génération de photosensibilisateurs comprend plusieurs familles de molécules telles que les chlorines (Foscan[®], Npe₆), les bactériochlorines, les phthalocyanines, les texaphyrines (Lutrin[®], Xcytrin[®]), ou encore les précurseurs des porphyrines endogènes comme (Acide 5-aminolevunique ou 5-ALA).

Parmi les porphyrines de 2^{ème} génération, deux composés ont été particulièrement étudiés : la 5,10,15,20-tétrakis(3-hydroxyphényl)chlorine ou *m*-THPC commercialisée en 2002 sous le nom du Foscan[®] et la 5,10,15,20-tétrakis(4-sulfonatophényl)porphyrine ou *p*-TPPS₄ (Figure 14).^{45,46}

⁴³ M. M. Ressler, R. K. Pandey ; CHEMTECH, **1998**, 28, 39-45

⁴⁴ R. Bonnett, B. D. Djelal, A. Nguyen ; J. Porphyrins Phthalocyanines, **2001**, 5, 652-661

⁴⁵ T. R. Nathan, D. E. Whitelaw, S. C. Chang, W. R. Lees, P. M. Ripley, H. Payne, M. C. Parkinson, M. Emberton, A. R. Gilliams, A. R. Mundy, S. G. Bown ; J. Urol., **2002**, 168, 1427-1432.

⁴⁶ S. G. Bown, A. Z. Rogowska, D. E. Whitelaw, W. R. Lees, L. B. Lovat, P. Ripley, L. Jones, P. Wyld, A. Gilliams, A. W. R. Hatfield ; Gut, **2002**, 50, 549-557

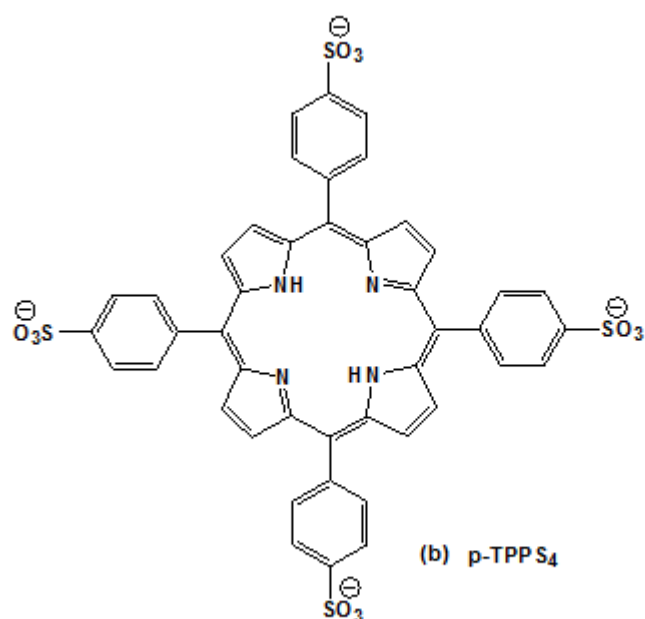


Figure 14 : Structures de *p*-TPPS₄

La 5,10,15,20-tétrakis(3-hydroxyphényl)chlorine, appelée *m*-THPC ou Foscan® est un photosensibilisateur plus active en PDT. Cet isomère a été identifié comme étant le plus actif des trois tétrahydroxyphénylchlorines possibles (ortho, méta et para)⁴⁷. Cependant, le Foscan (Figure 15) demeure un photosensibilisateur peu sélectif vis-à-vis des cellules cancéreuses. Ce composé s'est avéré néanmoins un bon candidat pour les traitements des cancers de la prostate ou du pancréas.

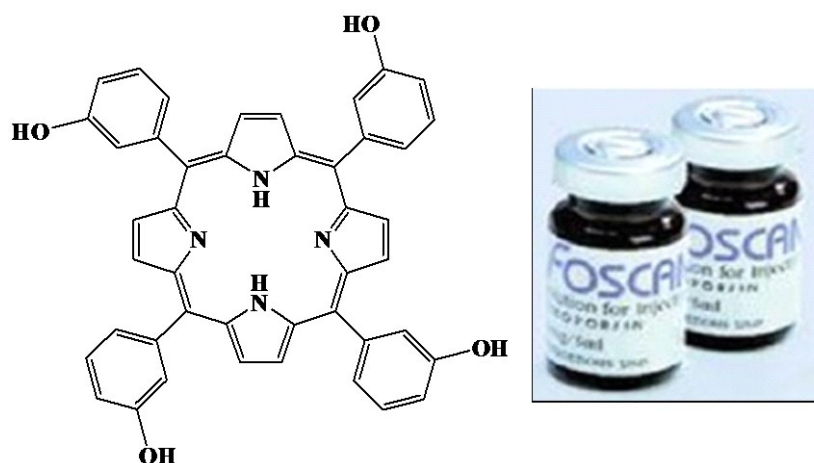


Figure 15 : Structure de *m*-THPC ou Foscan®

⁴⁷ R. Bonnett, R.D. White, U.J. Winfield, M.C. Berenbaum, J. Biochem., **1989**, 261, 277-280

Le dérivé monoacide de la benzoporphyrine (BPD-MA) commercialisé dans une formulation liposomiale sous le nom de Visudyne[®], ce composé est essentiellement utilisé dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

Cette maladie de la rétine, qui peut mener à la cécité⁴⁸, atteint principalement les personnes âgées. La DMLA est caractérisée par la prolifération de vaisseaux sanguins anormaux sous la rétine, ce qui entraîne l'apparition d'une tache centrale dans le champ visuel. L'administration intraveineuse de la Visudyne[®] suivi d'un traitement laser permet de détruire sélectivement les cellules endothéliales des néocapillaires. (Figure 16)

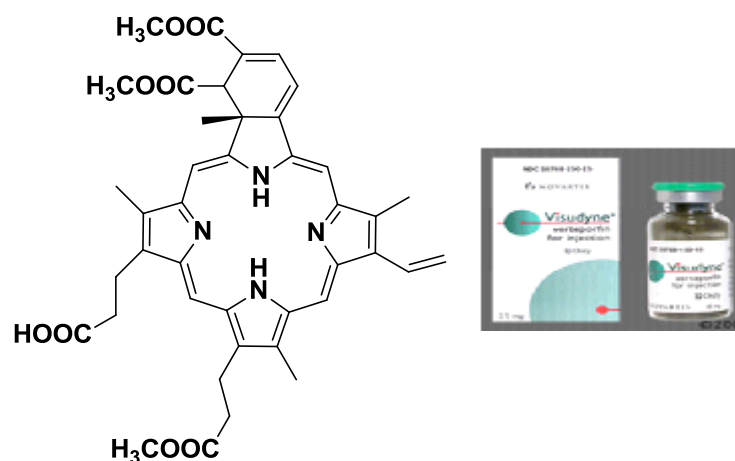


Figure 16 : Structure du dérivé monoacide de la benzoporphyrine (BPD-MA)

La formulation liposomiale permet d'augmenter la solubilité et la sélectivité vis-à-vis des protéines sanguines. La molécule est irradiée à la longueur d'onde de 689 nm par une lumière laser, 15 à 30 minutes après l'injection.⁴⁹

L'acide 5-amino-lévulinique (5-ALA) commercialisé sous le nom Levulan[®] est un précurseur dans la biosynthèse de la protoporphyrine IX puis l'hème⁵⁰. La protoporphyrine IX (Pp IX) est actuellement utilisée pour les traitements en PDT des cancers cutanés et gastro-intestinal et des lésions précancéreuses.^{51,52} (Figure 17)

⁴⁸ S.C. Lin, C.P. Lin, J.R. Feld, *Curr. Eye Res.*, **1994**, 13, 513-522.

⁴⁹ K. J. Messmer, S. R. Abel ; *Ann. Pharmacother.*, **2001**, 35, 1593-1598

⁵⁰ H. Fukuda, A. Casas, A. Batlle, *J. Biochem. Cell Biol.* **2005**, 37, 272- 276.

⁵¹ J.J. Webber, D. Kessel, D. Fromm, *Yale, J. Biol. Med.*, **1997**, 70, 127-137.

⁵² M. Ochsner, *Arzneimittelforschung*, **1997**, 47, 1185-1194.

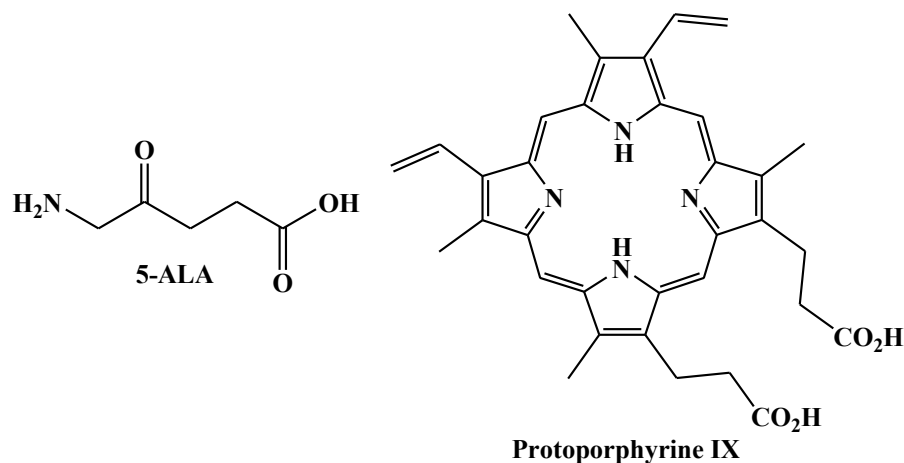


Figure 17 : Structure de la protoporphyrine IX et de l'acide 5-amino-lévulinique (5-ALA)

Les photosensibilisateurs de deuxième génération marquent d'importantes avancées thérapeutiques surtout en termes de profondeur de l'effet thérapeutique (forte absorption à la lumière rouge). Cependant ces agents manquent encore de sélectivité. De ce fait, le greffage sur le macrocycle de substituant d'adressage se révèle être une excellente approche. Ainsi, ces composés présentant une certaine affinité et spécificité vis-à-vis des sites tumoraux représentent la dernière génération de photosensibilisateurs.

- **Les photosensibilisateurs de troisième génération**

Les photosensibilisateurs de troisième génération sont actuellement en voie de développement ; ils regroupent en grande majorité des porphyrines de type *méso* substituées par des motifs de vectorisation et d'adressage. Ces motifs sont généralement des biomolécules (stéroïdes, des sucres, des amines, des acides aminés ou peptides) qui peuvent être reconnus spécifiquement par les cellules cancéreuses. Un exemple des *méso*-porphyrines glycosylées portant un acide aminé (alanine). Cette approche permet de cibler les sites de transport des acides aminés essentiels.⁵³ (Figure 18)

⁵³ V. Sol, J. C. Blais, V. Carre, R. Granet, M. Guilloton, M. Spiro, P. Krausz, J. Org. Chem, **1999**, 64, 4431- 4444.

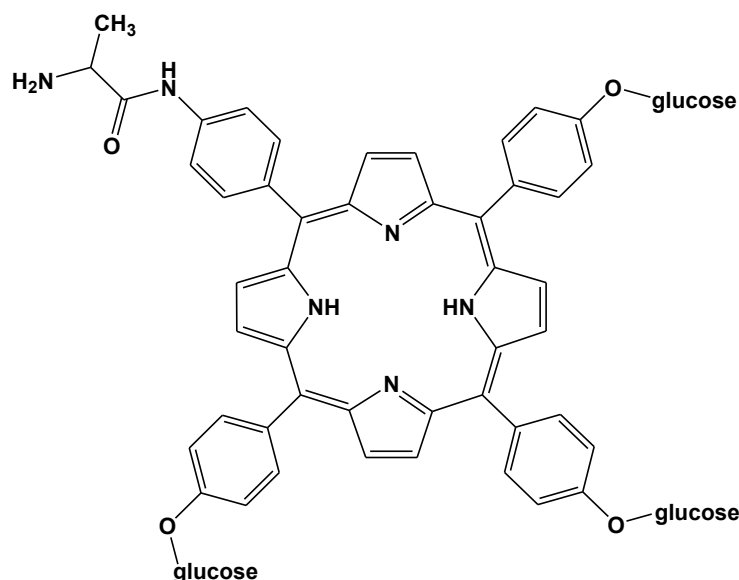


Figure 18 : Porphyrine triglucosylée portant un résidu alanine

Devant le nombre restreint de photosensibilisateurs efficaces - à structure bien définie - présents sur le marché, la recherche de nouvelle molécule capable d'atteindre spécifiquement la cellule cancéreuse est un problème d'actualité.

Ces dernières années, la modification de la porphyrine par la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 est un sujet d'actualité dans la recherche des nouvelles porphyrines condensées à des hétérocycles à cinq chaînons. Le produit de cycloaddition joue un rôle important dans la thérapie photodynamique (PDT) en tant que potentiel photosensibilisant.

Avant d'exposer nos résultats, nous rapportons les progrès obtenus dans l'étude des composés de porphyrine modifiés par la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire.

2.6. Rappel bibliographique sur les réactions de cycloaddition des porphyrines

La porphyrine peut être utilisée comme un dipolarophile vis-à-vis des dipôles de type : nitrones, diazoalcanes, carbonyle-ylures, oxydes de nitrile et ylures azométhine ; les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 ont généré une variété de nouveaux composés de porphyrine ou chlorine fusionnés au divers hétérocycliques.

La première réaction de ce type a été publiée en 1999 par le Professeur J. Cavaleiro et son équipe⁵⁴ qui ont été les pionniers dans l'étude de la réactivité des porphyrines vis-à-vis des dipôles ; le groupe a réussi à synthétiser un cycloadduit de type chlorines **10** à partir de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de *méso*-tetrakis-arylporphyrines **8** avec l'ylure d'azométhine **9** à reflux de toluène pendant 8h (Schéma 4) avec un rendement allant du 1% à

⁵⁴ M. G. Silva, A. C. Tomé, M. G.P.M.S. Neves, A.M.S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, Chem. Commun. **1999**, 1767-1768.

59%. Dans le cas de *méso*-tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrine (TPFP), deux cycloadduits de type isobactérochlorines **11** et **12** issus d'une double addition du dipôle ont été identifiés. L'ylure azométhine **9** est générée in situ par condensation de *N*-méthylglycine avec le paraformaldéhyde.

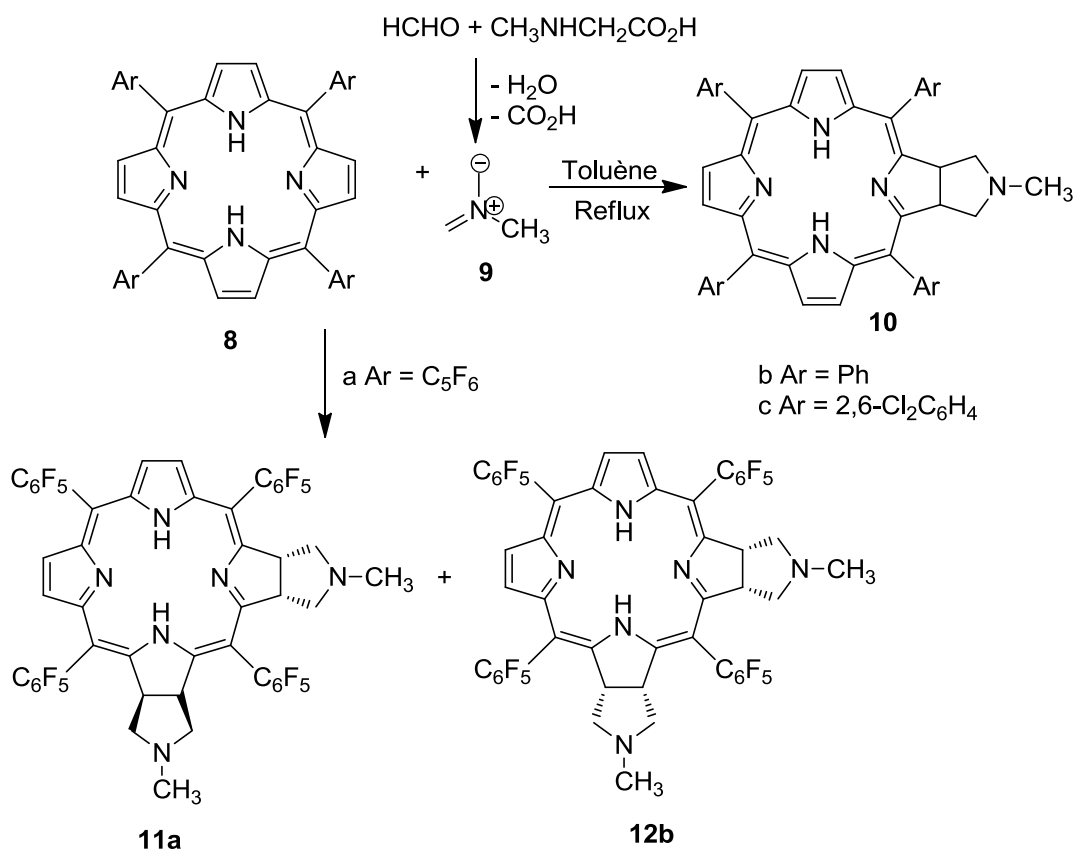


Schéma 4 : Réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 des TPP et TPFP

Les mêmes conditions opératoires - citées précédemment- appliquées sur les *méso*-tétraarylporphyrines de type A₃B **13** ont permis d'isoler un mélange d'isomères de cycloadduits de type pyrrolidine chlorines **14** et **15** (Schéma 5).⁵⁵

⁵⁵ Zhao Shengxian, Doctorat Université d'Aveiro, Portugal 2005.

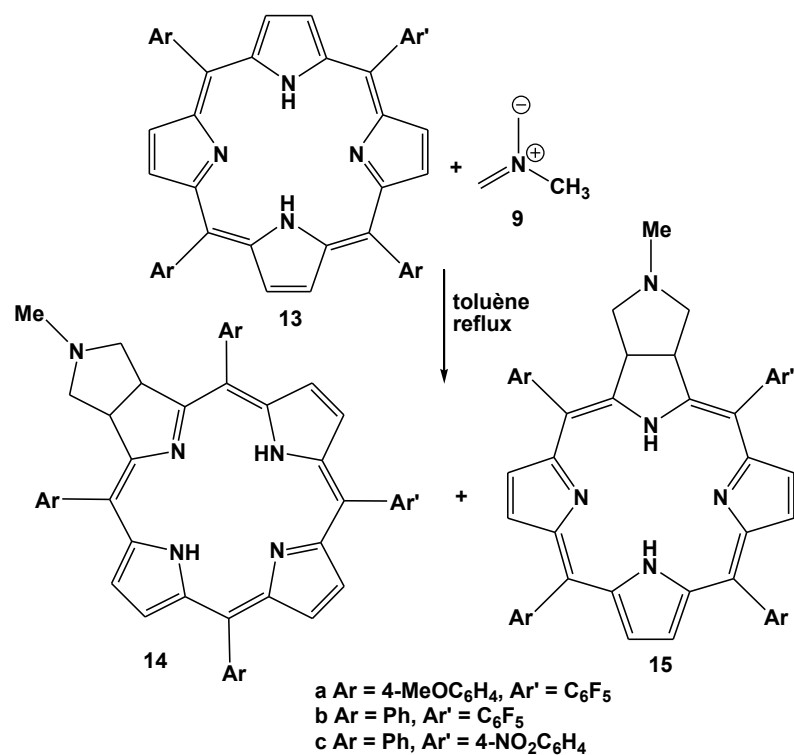


Schéma 5: Réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 des méso-tétraarylporphyrines TPP de type A₃B avec l'ylure d'azométhine

De même l'équipe de Cavaleiro⁵⁶ s'est intéressé à la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 de *méso*-tétrakis(pentafluorophényl)porphyrine **8a** avec le nitron à base de sucre **16**, et qui aboutit à la synthèse des isoxazolidine-chlorines **17** avec un bon rendement (Schéma 6).

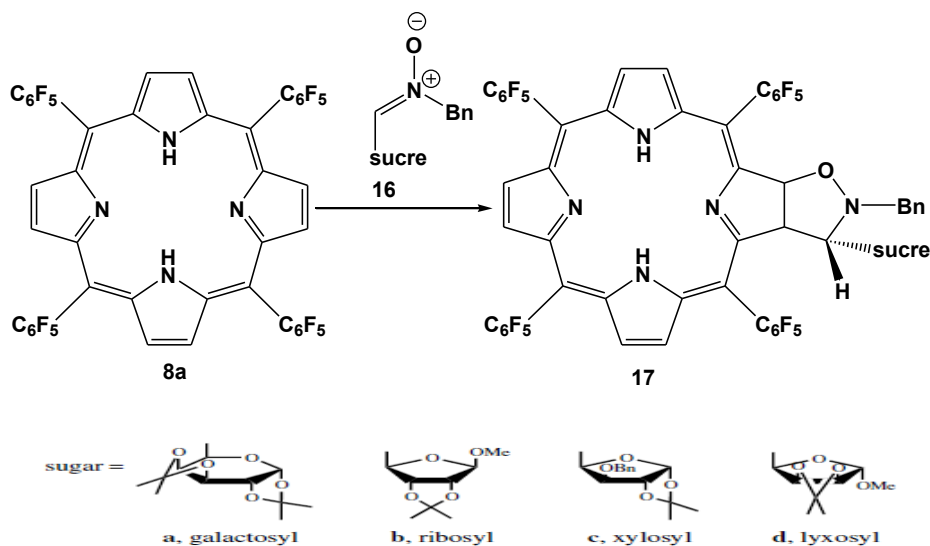


Schéma 6: Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de TPFPP avec le nitron

⁵⁶ M. G Silva, A. C Tomé, M. G. P. M. S Neves, A. M. S Silva, J. A. S. Cavaleiro, D. Perrone, A. Dondoni, Tetrahedron Lett. **2002**, 43, 603-605.

De sa part, le Professeur Silva et coll.⁵⁷ ont réalisé la synthèse de pyrazoline-chlorine **20** par la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 de β -nitro-*méso*-tétraphénylporphyrine **18** avec le diazométhane **19** dans l'éther diéthylique à température ambiante (Schéma 7).

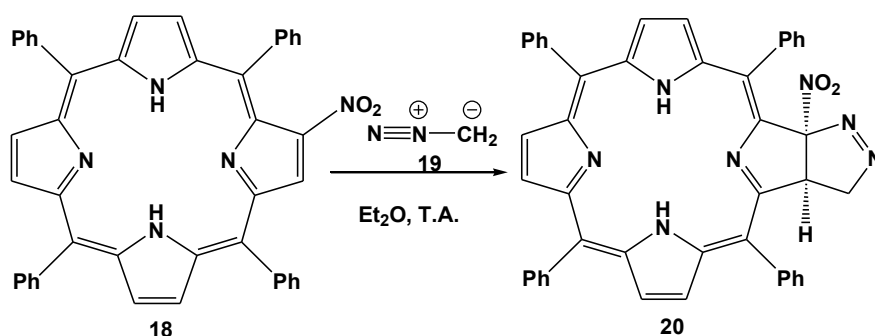


Schéma 7: Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de β -nitro-*méso*-TPP avec le diazométhane

La réactivité de *méso*-tétrakis(pentafluorophényl)porphyrine **8a** vis-à-vis de l'ylure carbonyle **21** préparé *in situ* à partir de α,α' (dichlorométhyl)éther en présence de PbCl_2 , Mn et NaI dans le THF a été réalisée par Flemming et coll.⁵⁸

La réaction a conduit à la formation d'un seul cycloadduit de type tétrahydrofurane chlorines **22** avec un rendement moyen (Schéma 8).

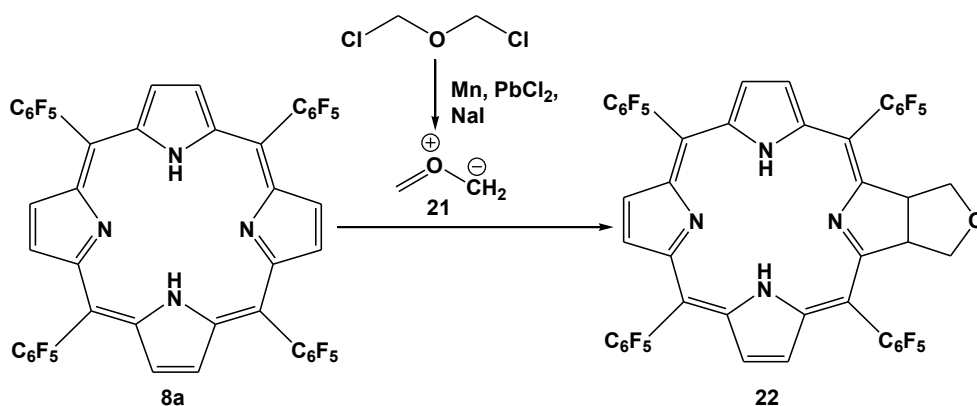


Schéma 8: Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de TPFPP avec l'ylure de carbonyle

Un autre dérivé de tétrahydrofurane chlorine **24** a été synthétisé par le même groupe de Flemming en condensant l'ylure de carbonyle **23** généré *in situ* à partir de l'oxyde de

⁵⁷ M. G. Silva, A. C. Tomé, M. G. P. M. S. Neves, J. A. S. Cavaleiro, *Synlett*, **2002**, 1155-1157.

⁵⁸ J. Flemming, D. Dolphin, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 728.

tétracyanoéthylène (TCNEO) avec le tétraphénylporphyrine TPP **8b** à reflux de toluène (schéma 9).

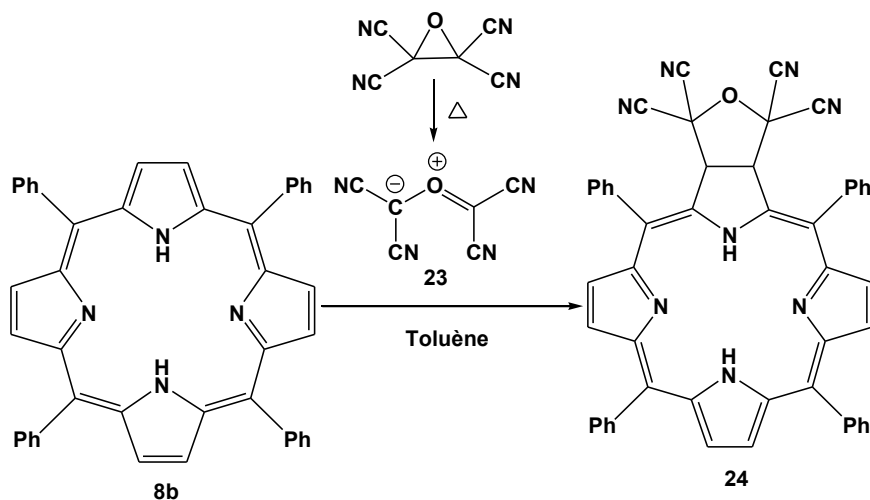


Schéma 9 : Réaction de condensation d'ylure carbonyle avec le TPP

Dans une étude similaire, la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire TCNEO **23** avec la tétraphénylporphyrine à reflux de toluène, conduit à un cyclopropyl-porphyrine **25**, le cycloadduit est isolé avec un rendement de 40%.⁵⁹ (Schéma 10)

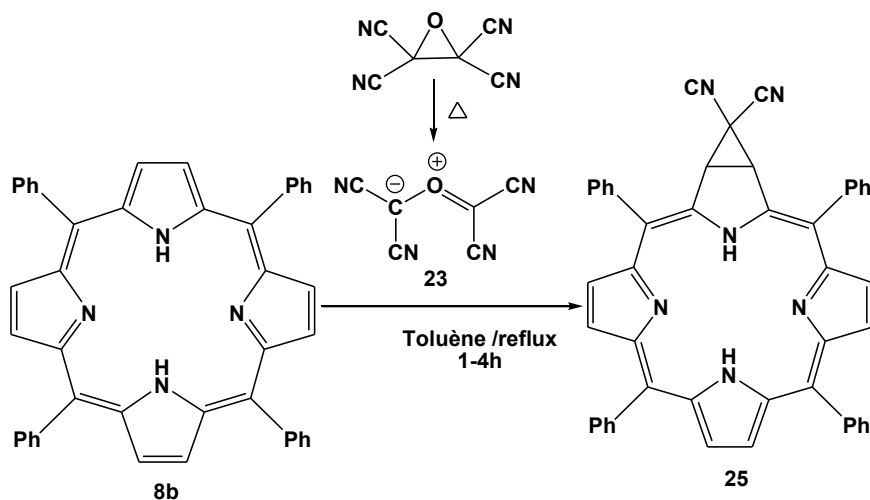


Schéma 10 : Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire TCNEO avec le TPP

En 2005, un groupe chinois⁶⁰ a rapporté l'utilisation d'oxyde nitrile : l'oxyde 2,6-dichlorobenzonitrile **27** avec divers porphyrine substitué **26** à reflux de benzène via la réaction

⁵⁹ Jill M.C. Alpine, these de doctorat National à l'université de British Columbia, Canada, Juin 1999.

⁶⁰ X. Li, J. Zhuang, Y. Li, H. Liu, S. Wang, D. Zhu. Tetrahedron Lett. 2005, 46, 1555–1559.

de cycloaddition 1-,3-dipolaire, pour la synthèse des isoxazoline-chlorines **28** (54%) et des isoxasoline-bactéριοchlorines (Schéma 11)

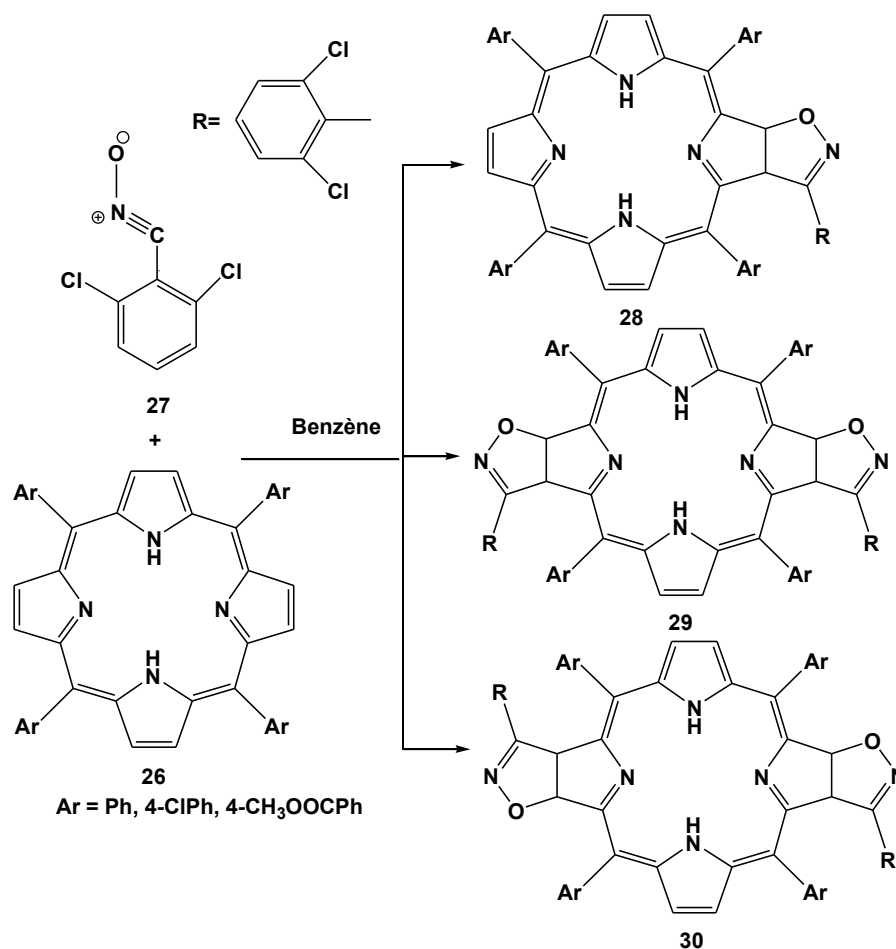


Schéma 11: Réaction de cycloaddition de l'oxyde de nitrile et porphyrine substitué⁶¹

Des isoxazolines-indolyl-porphyrine sont synthétisés par Ostrowski et al.⁶² en faisant réagir des oxydes des nitroalcanes avec la tétraphénylporphyrine à haute température.

Un résultat analogue a été observé lors de la condensation de l'oxyde 2,6-dichlorobenzonitrile **26** avec la 2-méthyl-*N*-confondu porphyrine **31** qui est un isomère tétrapyrrolique de la porphyrine ordinaire. Les auteurs⁶³ obtiennent un mélange de deux cyclodduits majoritaires de type 2-méthyl-*N*-confondu isoxazoline chlorines **32** et **33** avec un rendement globale de 82% et un biscyclodduit de type 2-méthyl-*N*-confondu isoxazol bactéριοchlorine **34** (Schéma 12).

⁶¹ Liu X G, Feng Y Q, Chen X, et al. Synlett, **2005**, 6 : 1030 -1032

⁶² Ostrowski S, Wyrebek P, Mikus A. Heterocycles, **2006**, 68 :885 —888

⁶³ X. Li, B. Liu, X. Yu, P. Yi, R. Yi, P. J. Chmielewski. J. Org. Chem. **2012**, 77, 2431–2440

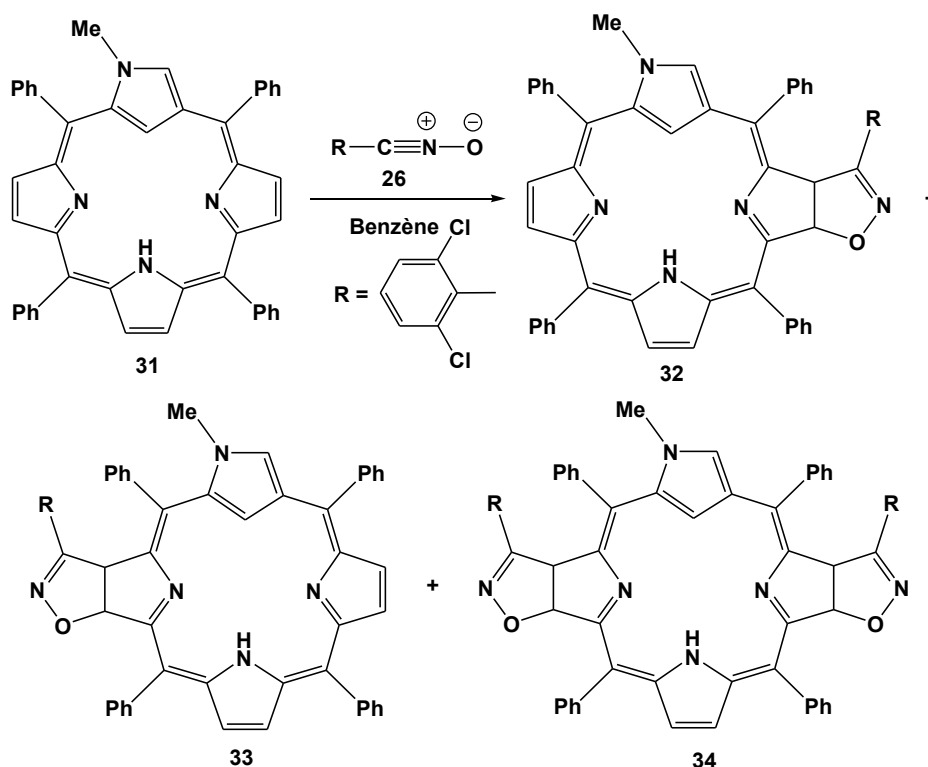


Schéma 12 : Condensation de l'oxyde 2,6-dichlorobenzonitrile avec la 2-méthyl-*N*-confondu porphyrine⁶³

Récemment, les *méso*-tétraarylchlorines fusionés à l'isoxazolidine sont générés par la réaction de cycloaddition du meso-tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrine et l'oxyde de nitrile. Cette réaction est assistée par micro-onde ; ces travaux sont publiés par l'équipe d'António Aguiar.⁶⁴

La porphyrine a été utilisée aussi en tant que dipôle dans la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. Plusieurs travaux de recherche ont été décrits dans la littérature.⁶⁵⁻⁶⁶

De leur part X.-G. Liu et coll.⁶⁷ ont étudié la réaction de cycloaddition de l'ylure azométhine porphyrine **36** préparé *in situ* à partir de Ni(II) β -formyl-*méso*-tétraphénylporphyrine **35** en présence de *N*-méthylglycine avec l'isatin **37**. Un seul cycloadduit de type spiroporphyrine **38** a été identifié (Schéma 13).

⁶⁴ A. Aguiar, A. Leite, A M. N. Silva, Augusto C. Tomé, Luís Cunha-Silva, B. Castro, M. Rangeld and Ana M. G. Silva. J. The Royal Society of Chemistry ; **2013**

⁶⁵ Silva A M G, Tomé A C , Neves M G P M S , et al. J . Org. Chem. , **2002** , 67 : 726 —732

⁶⁶ Morozova Y V , Starikova Z A , Maksimov B I. Russ. Chem. Bull. Int. Ed. , **2004** , 53 : 2192-2206

⁶⁷ X-G. Liu, Y-Q. Feng, C-J. Tan, H-L. Chen. Synthetic Commun. **2006**, 36, 2655–2659.

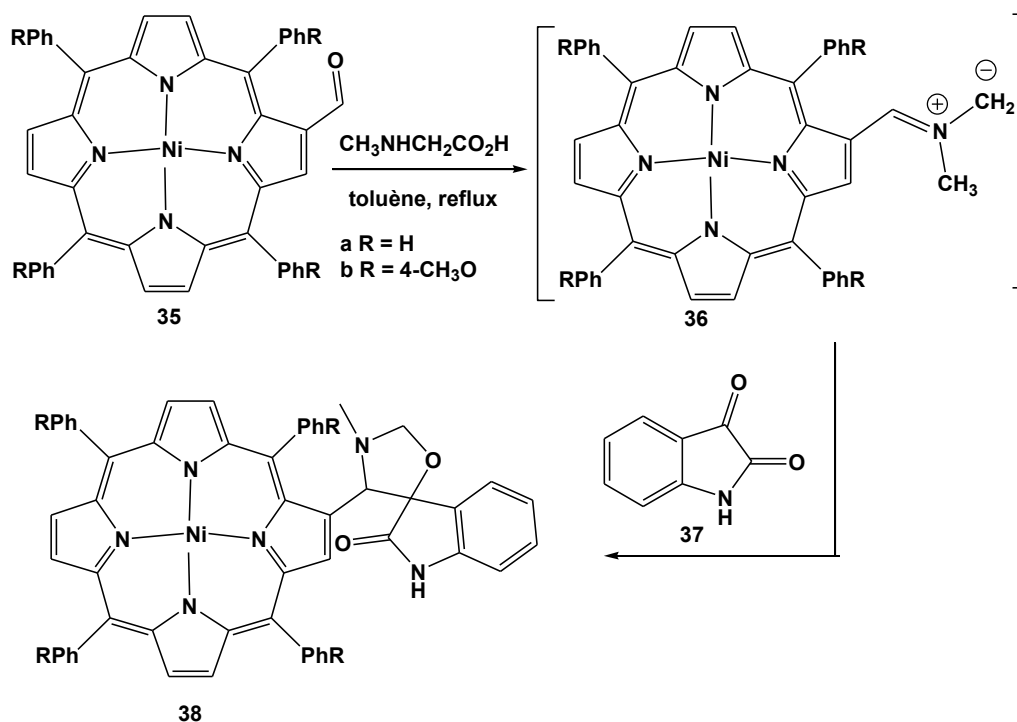


Schéma 13: Réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 d'ylure azométhine-porphyrine avec l'isatin

Un autre exemple, en 2006, l'équipe de J. Cavaleiro⁶⁸ a étudié la réactivité de l'ylure azométhine porphyrine **35a** vis-à-vis de différents dipolarophiles: diméthyle-fumarate **39**, 1,4-naphthoquinone **40** et 1,4-benzoquinone **41**. Dans tous les cas, un seul cycloadduit a été identifié avec des rendements variés (Schéma 14). L'ylure azométhine porphyrine est préparé *in situ* à partir de la réaction de condensation de *N*-(porphyrin-2-ylmethyl)glycine avec le formaldéhyde.

⁶⁸ A. M. G. Silva, P. S. S. Lacerda, A. C. Tome, M. G. P. M. S. Neves, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, E. A. Makarova, E. A. Lukyanets. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8352-8356.

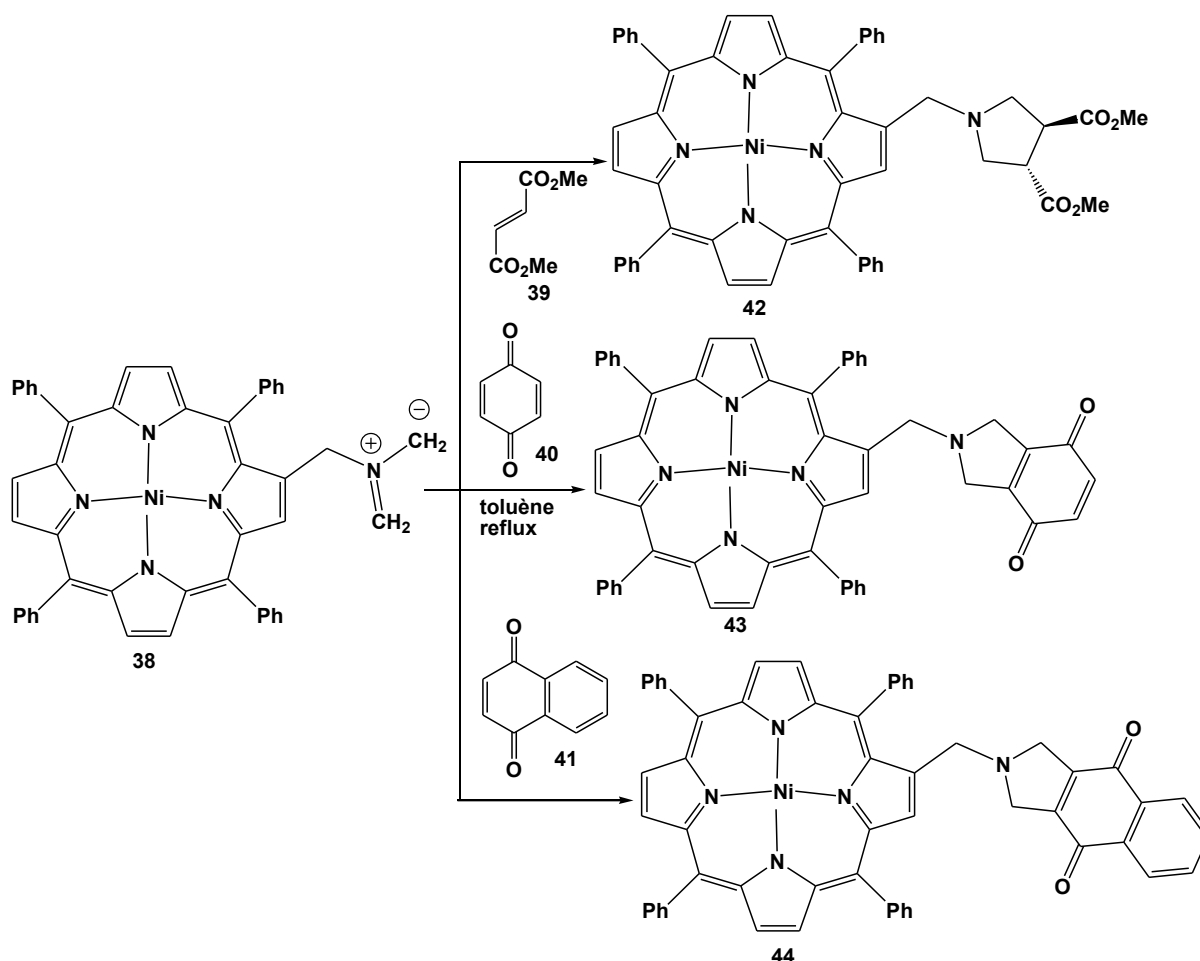


Schéma 14 : Réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 de l'ylure azométhine porphyrine vis-à-vis de différent dipolarophile

Pour mener à bien cette étude de la réaction de cycloaddition des dérivés de la porphyrine à d'autres types de dipôles, en 2009, l'équipe de Rakib dans un projet de coopération FCT-Portugal/CNRST-Maroc avec l'équipe de J. Cavaleiro⁶⁹ ont étudié la réactivité de *méso*-tétrakis(pentafluorophényl)-porphyrine **8a** vis-à-vis d'une série des *N*-aryl-*C*-ethoxy-carbonylnitrilimines **46** générés *in situ* par déhydrobromination des éthyl hydrazono- α -bromoglyoxylates **45**. Ils ont synthétisé les pyrazolochlorins **47** avec des rendements modérés vers 30% (Schéma 15). Plusieurs conditions expérimentales ont été examinées afin d'améliorer le rendement des cycloadduits, y compris la température, le solvant et la base. Le meilleur rendement est obtenu par l'utilisation de K_2CO_3 à reflux de toluène.

⁶⁹ N. M. M. Moura, F. Giuntini, M. A. F. Faustino, M. G. P. M. S. Neves, A. C. Tomé, A. M. S. Silva, E. M. Rakib, A. Hannioui, S. Abouricha, B. Röder, J. A. S. Cavaleiro, *Arkivoc*, **2010**, (V), 24-33.

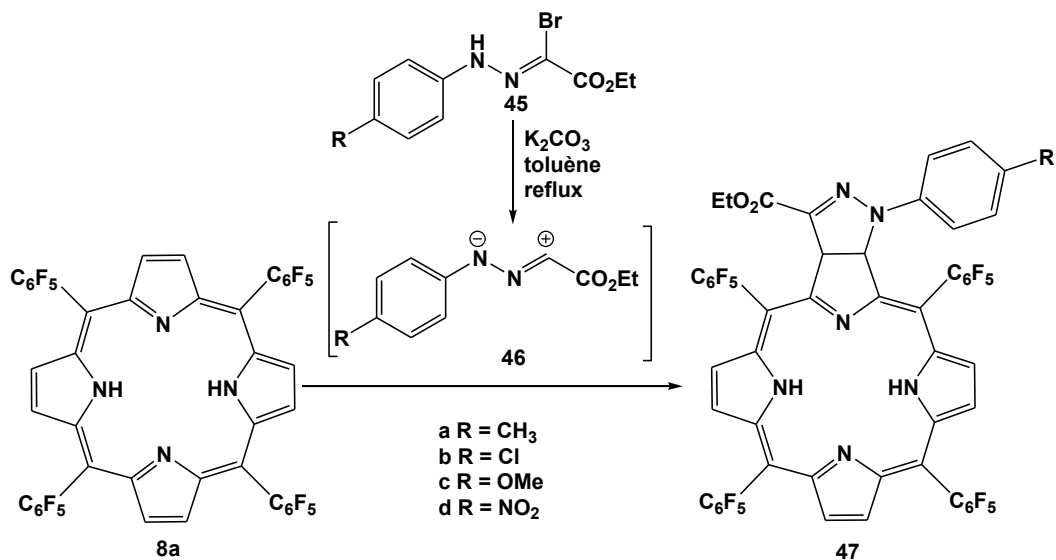


Schéma 15 : Réaction de la cycloaddition dipolaire-1,3 des nitriles imines avec le TPFPP.

Cette stratégie de synthèse a permis d'accéder à des pyrazoloporphyrines de type chlorines et bactériochlorins avec des rendements intéressants.

Un an plus tard, S.Mojahidi⁷⁰ a étudié la réactivité du *N*-(4-méthylphényl)-*C*-éthoxycarbonylnitrilimines vis-à-vis des 2-vinyl-TPP métallées ou protonées à reflux de toluène en présence de K₂CO₃, cela a conduit à deux nouveaux produits : les cycloadduits pyrazolines (70% à 93%) **49a-d** et les dérivés pyrazoles (4% à 9%) **50a-d** (Schéma 16). Les meilleurs rendements sont obtenus quand le métal est un Cu(II) et Zn(II).⁷¹

⁷⁰ N. M. M. Moura, M. A.F. Faustino, Maria G.P.M.S. Neves, A. C. Tome, E. M. Rakib, A. Hannioui, S. Mojahidi, S. Hackbarth, B. Röder, F. A. A. Paz, Artur M.S. Silva, J. A.S. Cavaleiro. *Tetrahedron* **2012**, 68, 8181-8193.

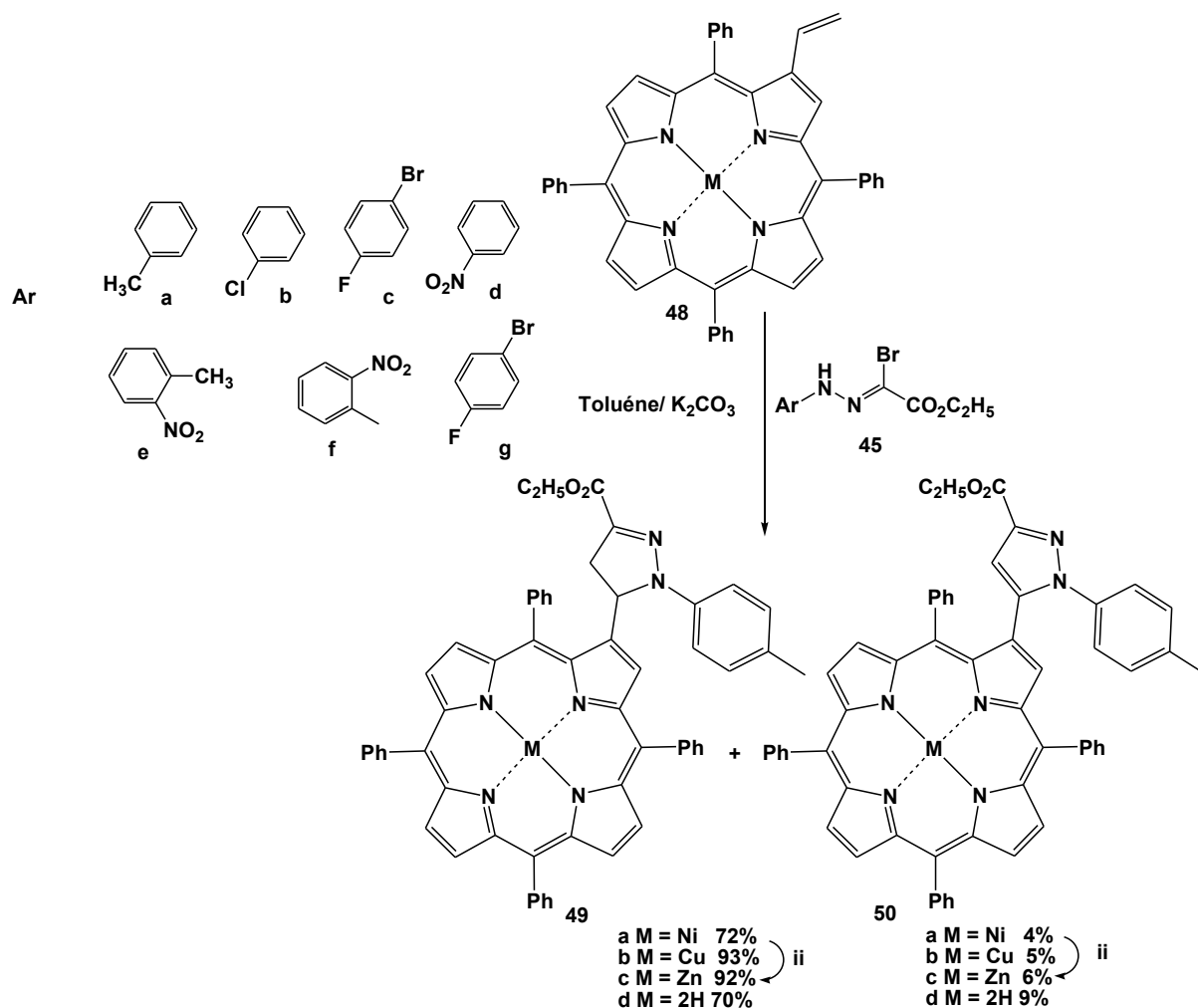


Schéma 16: Réaction de cycloaddition de 2-vinyl-TPP métallé avec nitrile imine

Récemment, suite aux travaux de Mojahidi⁷¹, nous pouvons citer la réaction de la porphyrine monopropargylé (1-propargyl-TPFPP) **51** avec 5 équivalents de la *N*-arylethoxycarbonylnitrilimines **45** à reflux de toluène en présence de K_2CO_3 . Cette étude a conduit à un seul cycloadduit de type pyrazoloporphyrine **52a-c,f** issu d'une addition du dipôle sur la triple liaison $C\equiv C$ de la porphyrine. (Schéma 17).

⁷¹ MOJAHIDI, S. THÈSE DE DOCTORAT NATIONAL, FST BÉNI-MELLAL, 15 MAI, 2015.

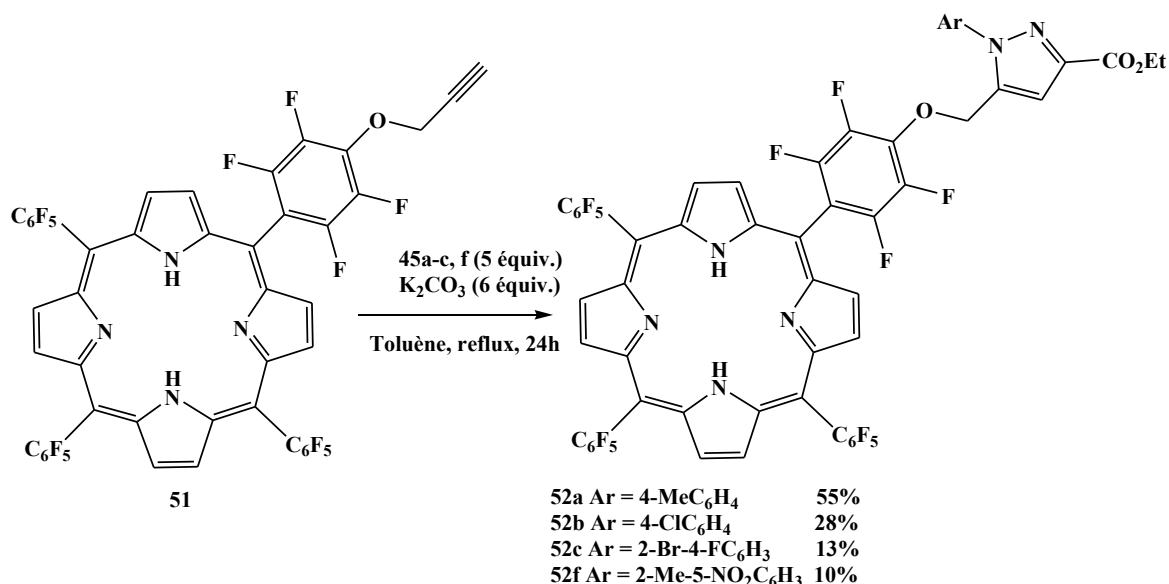


Schéma 17 : Réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 du 1-propargyl-TPFPP avec les dipôles **45a-c, f**

L'analyse photophysique des composés synthétisés montre que certains cycloadduits de type pyrazoline-porphyrines présentent des rendements quantiques d'oxygène singulet importants qui dépasse 70%, ainsi qu'une cytotoxicité contre la lignée cellulaire P815. Ces composés peuvent être utilisés en tant que photosensibilisateurs en photothérapie dynamique pour le traitement du cancer.

Ces données bibliographiques montrent que les dérivés de porphyrine jouent un rôle important dans la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 vis-à-vis de différents dipôles. Les cycloadduits montrent des activités biologiques importantes. Suite à ces travaux, nous nous sommes intéressés dans le présent travail à développer la synthèse de nouveaux cycloadduits dérivés de la porphyrine en examinant la réaction des ylures 3-oxo-1,2-pyrazolidiniums avec d'autres sites dipolarophiles de la porphyrine.

3. Réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 des dérivés de la porphyrine avec des ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums.

Suite au succès de nos travaux antérieurs sur la réactivité des porphyrines vis-à-vis des nitriles imine et vue l'intérêt considérable des cycloadduits synthétisés sur les propriétés spectroscopiques et chimiques et de leurs applications potentielles en médecine comme drogues anti-tumorales, nous avons proposé d'étudier la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 de nouveaux dipôles de type ylure 3-oxo-1,2-pyrazolidinium avec le TPFPP (**8a**) et le vinyl-TPP (**48c**).

3.1. Élaboration des dipôles : Ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums

Les dipôles que nous avons préparés (Cf. chapitre II) et qui ont fait l'objet de la réaction de cycloaddition dipolaire 1,3 avec les dérivés de la porphyrine sont regroupés dans la figure suivante :

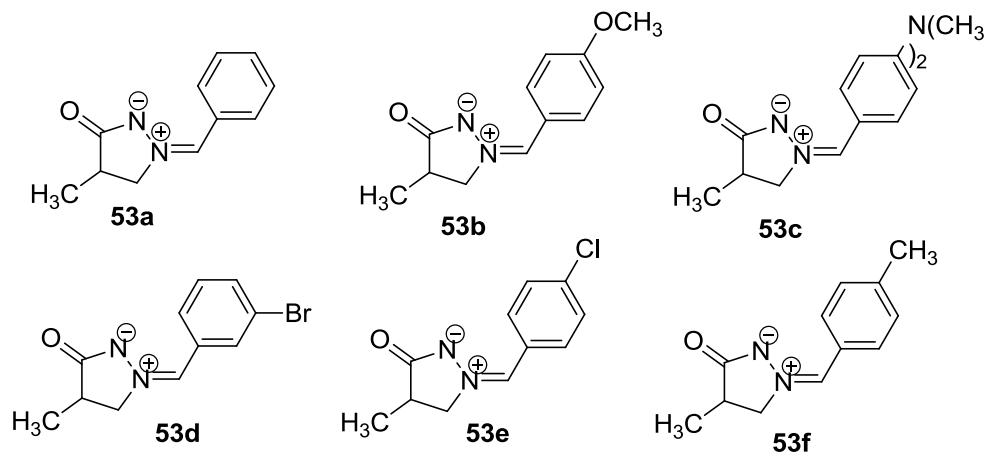


Schéma 18 : Structures des ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums 53a-f

3.2. Synthèse des dipolarophiles dérivés de la porphyrine

Notre choix pour la réalisation de notre étude s'est établi sur le 5,10,15,20-tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrine **8a** et le vinyl-TTP métallé en zinc **48c** comme étant des sites dipolarophiles (schéma 19).

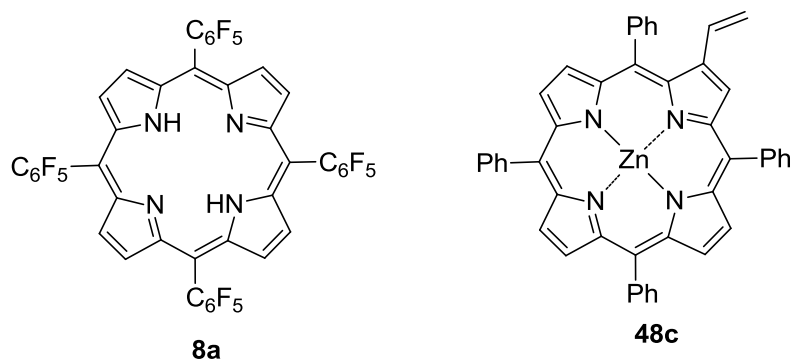


Schéma 19 : Dérivés de porphyrine

Nous rappelons ci-dessous les voies de synthèse des dipolarophiles **8a** et **48c**.

- Synthèse de 5,10,15,20-tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrine **8a**

Le 5,10,15,20-tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrine⁷² **8a** est préparé selon la méthodologie décrite dans la littérature. La synthèse des méso-Tétrarylporphyrines a été réalisée par condensation de pyrrole avec un équivalent de benzaldéhyde substitué dans un mélange d'acide acétique et du nitrobenzène à 120°C pendant une heure (Schéma 20).

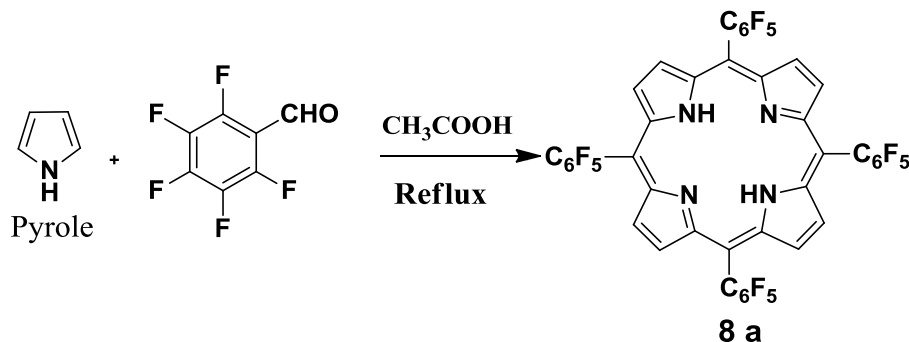


Schéma 20 : Synthèse de 5,10,15,20-tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrine **8a**

- Synthèse du 2-vinyl-5,10,15,20-tétraphénylporphyrine-zinc **48c**

Le 2-vinyl-5,10,15,20-tétraphénylporphyrine-Zinc **48c** est préparé selon la méthode décrite dans la littérature, elle implique la synthèse du 2-formylporphyrine **8e**, leur complexation avec du zinc **8f**, suivie d'une réaction de Wittig effectuée avec le sel de phosphonium en présence de NaH dans THF anhydre sous atmosphère d'azote^{73,74} (Schéma 21).

⁷² Du, Y.; Lu, X.; Zhang, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1035-1037

⁷³ N. M. M. Moura, M. A. F. Faustino, M. G. P. M. S. Neves, A. C. Duarte, J. A. S. Cavaleiro. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2011**, 15, 652-658.

⁷⁴ H. J. Callot. *Tetrahedron* **1973**, 29, 899-901.

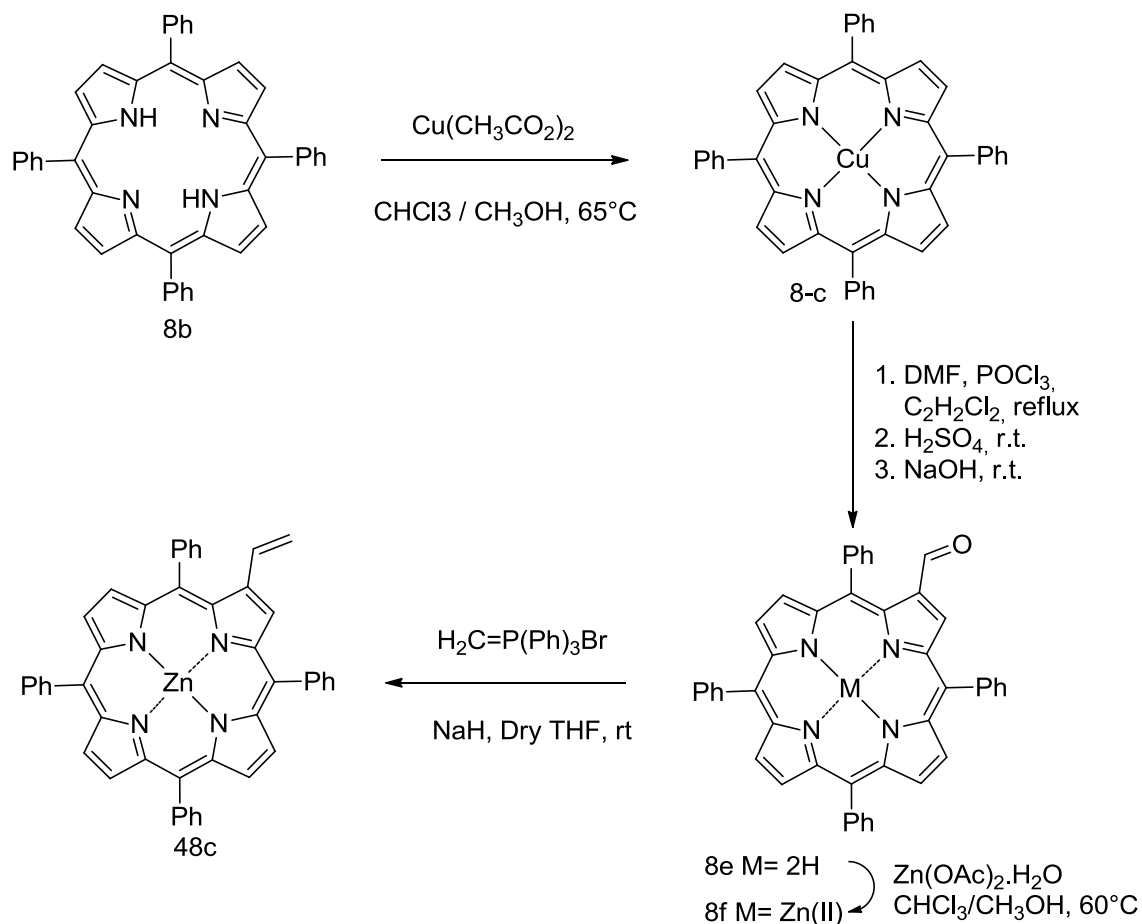


Schéma 21 : Synthèse du 2-vinyl-5,10,15,20-tétraphénylporphyrin-Zinc(II) (2-vinyl-ZnTPP)

3.3. Cycloaddition des dipôles sur le *méso*-tétrakis(pentafluorophényl)porphyrine 8a

Pour aboutir aux dérivés de cycloadduits **54a-f**, nous avons examiné la réaction des ylures 3-oxo-1,2-pyrazolidiniums **48a-f** avec le 5,10,15,20-tétrakis(pentafluorophényl) porphyrine **8a** en adoptant le mode opératoire suivant : 5 équivalents du dipôle **53a-f**, 6 équivalents de la base et 1 équivalent de dipolarophile porphyrinique **8a**. Le mélange solubilisé dans un solvant anhydre est chauffé à reflux pendant 24 heures à 120°C , mais pas de résultat. Par la suite, nous avons testé plusieurs méthodes expérimentales (différents base, solvant, temps de la réaction) pour orienter la réaction de cycloaddition vers la synthèse des cycloadduits **54a-f** ; mais dans tous les cas, on obtient que les produits de départs (Schéma 22).

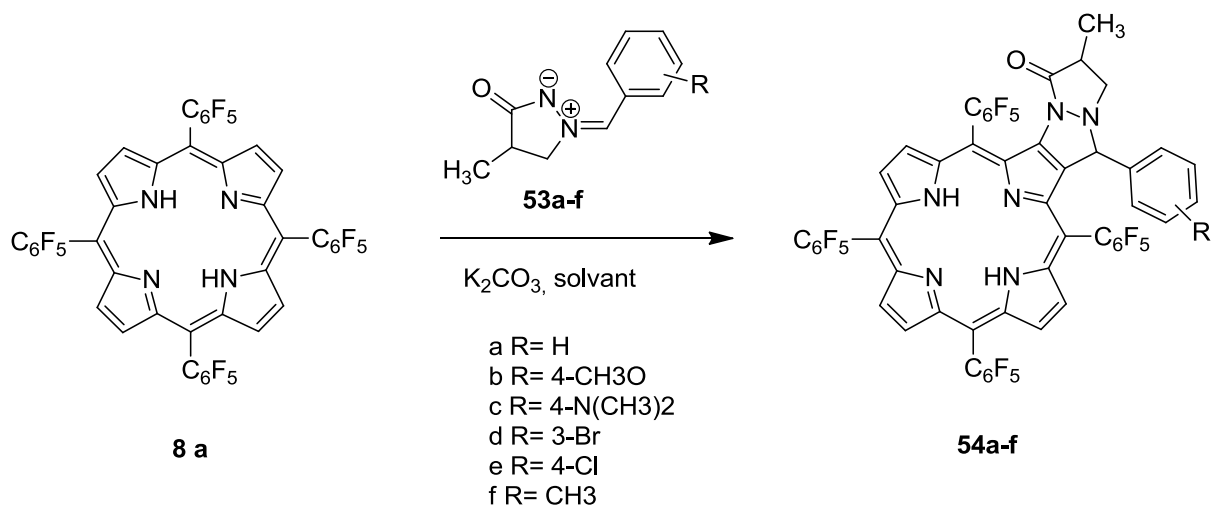


Schéma 22 : Réaction du cycloaddition de TPFPP **8a** avec les dipôles **53a-f**

3.4. Cycloaddition des dipôles **53a-f** sur le 2-vinyl-5,10,15,20-tétraphénylporphyrinate zinc(II) **48c**.

La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 des ylures 3-oxo-1,2-pyrazolidiniums **48a-f** avec le 2-vinyl-5,10,15,20-tétraphénylporphyrin zinc (II) **48e** a été réalisée selon les conditions décrites dans le schéma 23. A une solution du composé **48c** dans le toluène anhydre à 120°C sont ajoutés 5 équivalents du dipôle et 6 équivalents de carbonate de potassium K_2CO_3 . Le mélange, chauffé à reflux sous atmosphère d'azote pendant 24 heures d'agitation, conduit à un mélange de quatre nouveaux produits **55, 56, 57, 58 a-f**. Après refroidissement, le mélange brut a été purifié par chromatographie préparatoire sur couche mince.

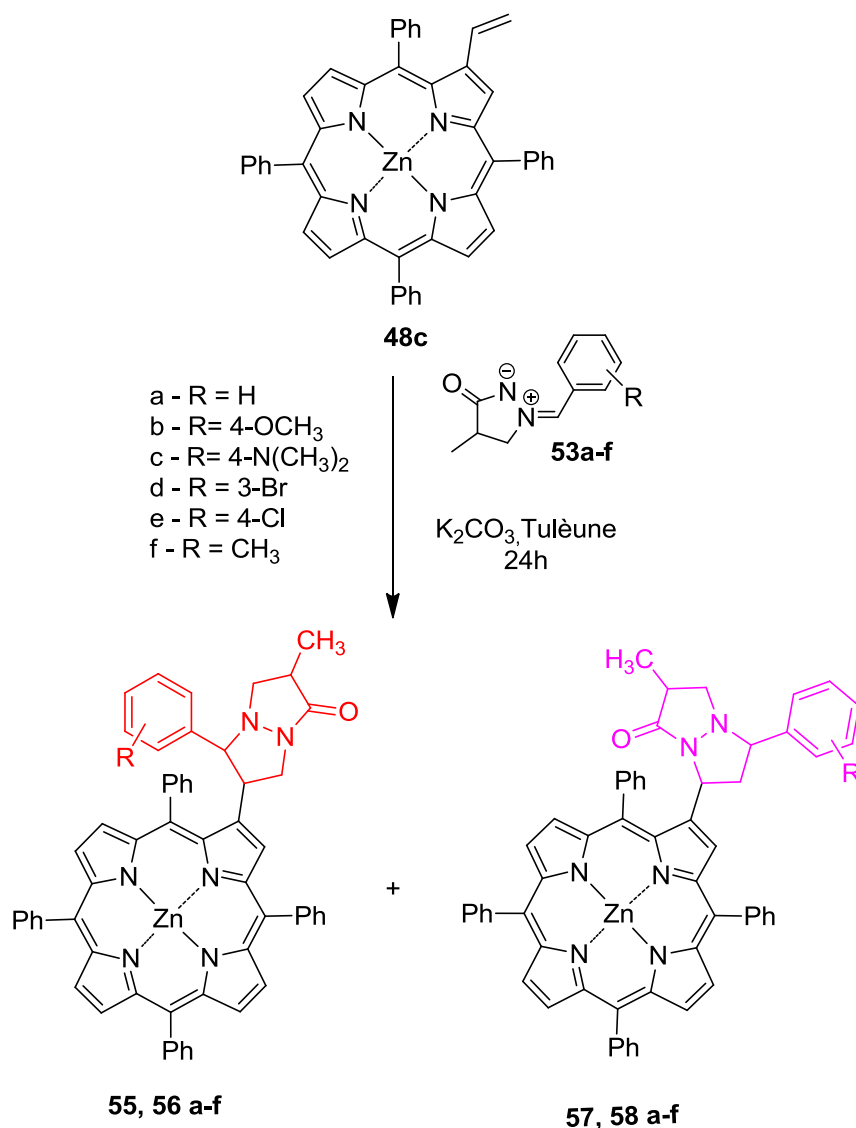


Schéma 23 : Réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 de 2-vinyl-porphyrine Zinc(II) **48c** avec les ylures 3-oxo-1,2-pyrazolidiniums **53a-f**

Les fractions purifiées ont été cristallisés à partir du mélange CH₂Cl₂/hexane et leurs rendements sont regroupés dans le tableau 1.

Tableau 1. Rendement des fractions purifiées obtenues à partir de la réaction de la 2-vinyl-porphyrine **48c** et les ylures 3-oxo-1,2-pyrazolidiniums **53a-f**

Dipôle 53a-f	R	Rendement des cycloadduits				Porphyrine de départ 48c
		Fraction 55	Fraction 56	Fraction 57	Fraction 58	
53a	H	10 %	14 %	26%	-	50 %

53b	4-OCH ₃	16 %	21 %	35 %	28 %	-
53c	4-N(CH ₃) ₂	15 %	11 %	45 %	28 %	-
53d	3-Br	17 %	20 %	62 %	-	-
53e	4-Cl	12 %	20 %	62 %	-	6 %
53f	4-CH ₃	8 %	12 %	42 %	36 %	-

Les résultats montrent que le nombre de produits obtenus dépend des substituants électroattracteur ou électro-donneur présent sur l'ylure 3-oxo-1,2-pyrazolidinium. Dans les réactions de cycloaddition avec des dipôles portant des substituants donneurs d'électrons quatre produits ont été isolés (cas des dipôles **b**, **c** et **f**), tandis qu'avec des ylures portant des substituants attracteurs d'électrons, seuls trois produits ont été obtenus (cas dipôles **a**, **d** et **e**).

Dans le cas de l'ylure 3-oxo-1,2-pyrazolidinium **a**, la porphyrine de départ **48c** a été récupéré avec un rendement d'environ 50%.

Pour améliorer le rendement des cycloadduits, la réaction de cycloaddition a été également réalisée en absence de la base, mais aucune modification significative n'a été observée dans la distribution des produits (Tableau 2).

Tableau 2. Rendement des fractions purifiées obtenues à partir de la réaction de la 2-vinyl-porphyrine **48c** et les ylures 3-oxo-1,2-pyrazolidiniums **53b** et **53c** en absence de la base.

Dipôle	R	Composé	Rendement
53b	4-OCH ₃	55	27 %
		56	19 %
		57	27 %
		58	28 %
53c	4-N(CH ₃) ₂	55	14 %
		56	2 %
		57	53 %
		58	30 %

- **Données spectrales des cycladduits préparés**

L'ensemble des porphyrines synthétisés a été caractérisé par diverses méthodes spectrales (UV-Visible, RMN¹H, RMN¹³C, SM (MALDI), ainsi que l'analyse RMN 2D (¹H/¹H COSY, ¹H/¹³C HMBC, ¹H/¹³C HSQC).

Dans le spectre de la spectroscopie de masse MALDI, on note en particulier que tous les cycloadduits issues de la réaction du cycloaddition ont la même pic du m/z, produits très similaires puisque les fragmentations sont quasi-identiques.

Comme conclusion provisoire on peut supposer qu'il y a une forte probabilité de régioisomérie car la stéréoisomérie est impossible. (Figure 20)

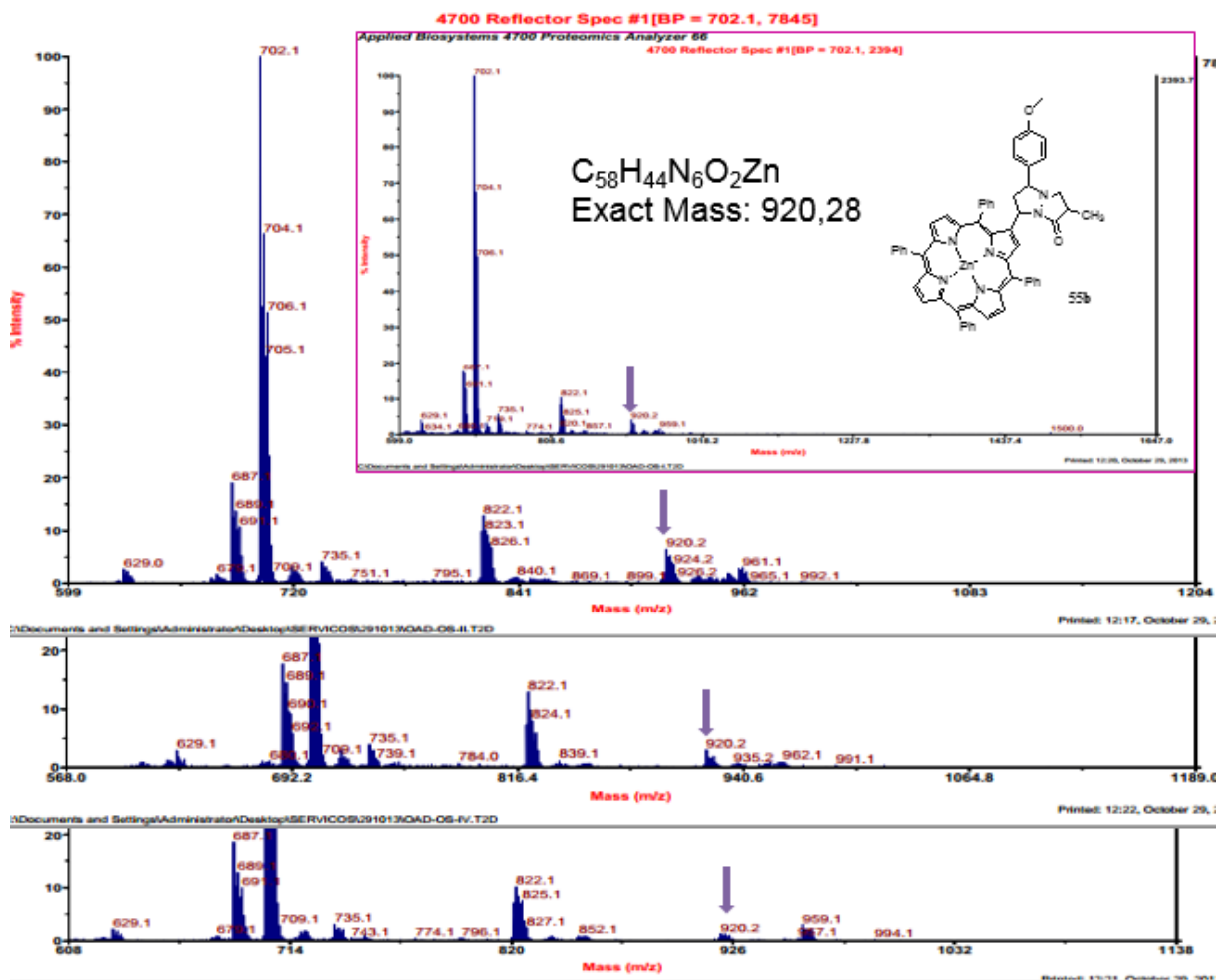


Figure 20 : Spectre MALDI des quatre fractions issues de la réaction du cycloaddition 1,3-dipolaire de la porphyrine **48c** et du dipôle **53b**

Nous présentons dans la figure suivante un exemple de spectre RMN¹H du cycloadduit **58b** qui montre bien l'addition du dipôle sur le vinyl-porphyrine Zinc(II).

Un autre exemple du composé cycloadduit issue de la réaction du cycloaddition dipolaire-1,3 réalisé avec un autre dipôle substitué par le chlore **53e** est présenté sur le spectre RMN ^1H .

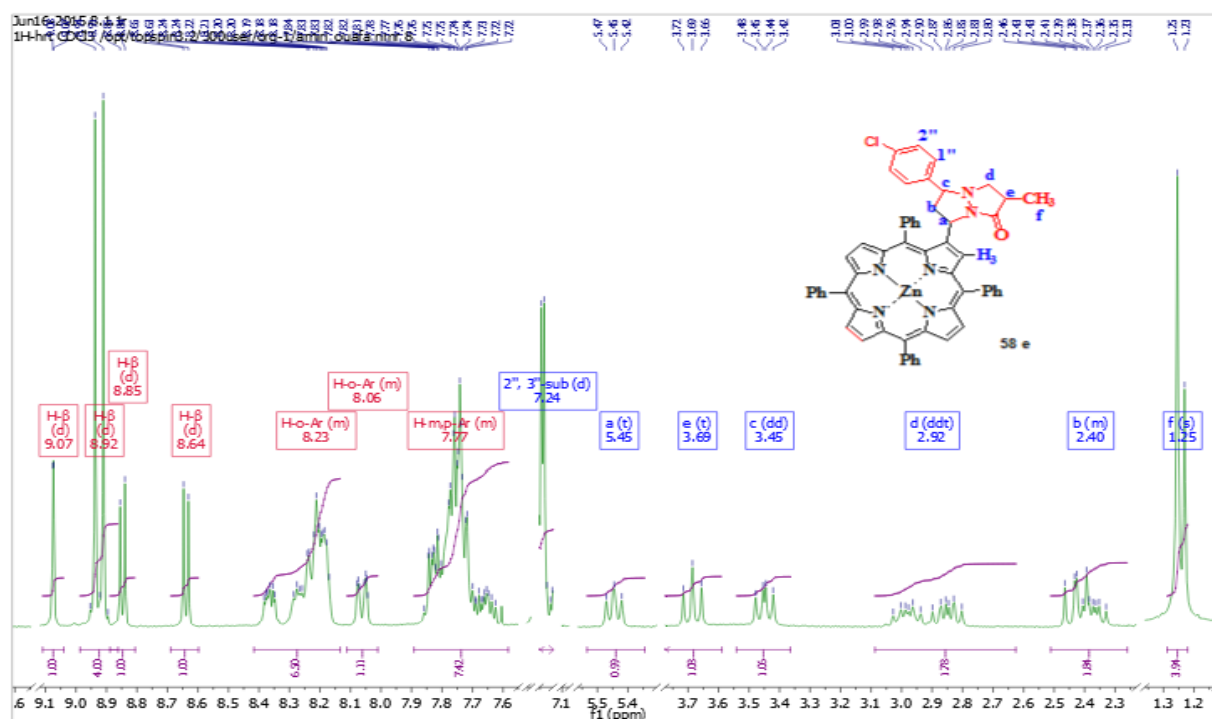


Figure 22 : Spectre RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) du cycloadduit **58e**

Par ailleurs, les cycloadduits sont caractérisés aussi via la RMN2D de corrélation hétéronucléaire COSY, HSQC et HMBC.

La confirmation structurale de la régiochimie est menée par des études des corrélations ^1H - ^1H COSY sur les couples régioisomères **55b/58b**

Les figures 23, 24 et 25 présentent les spectres de corrélation du cycloadduit **58b**.

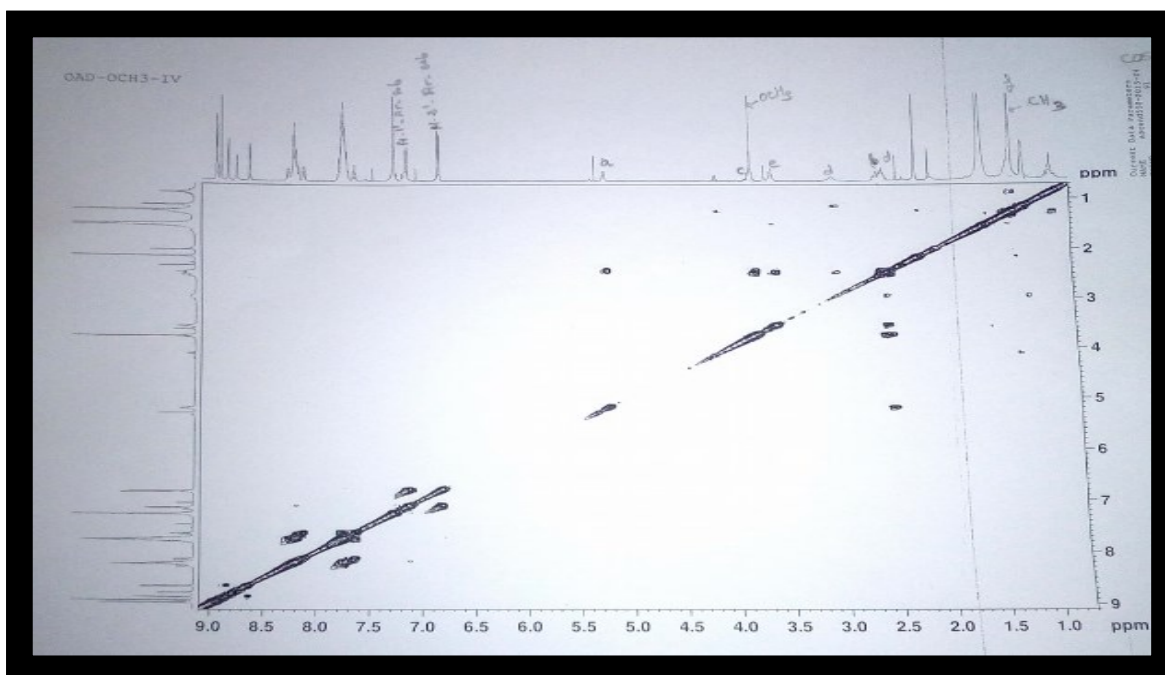


Figure 23 : Spectre RMN 2D hétéronucléaire COSY du cyclodadduit **58 b**

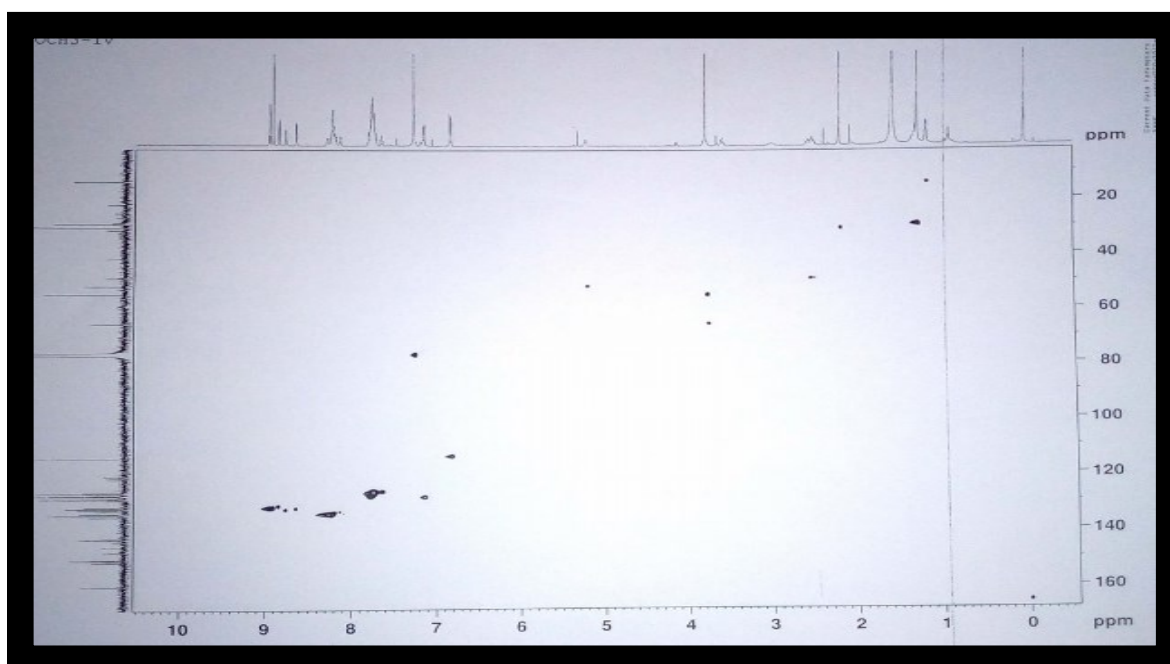


Figure 24 : Spectre RMN 2D hétéronucléaire HSQC du cyclodadduit **58 b**

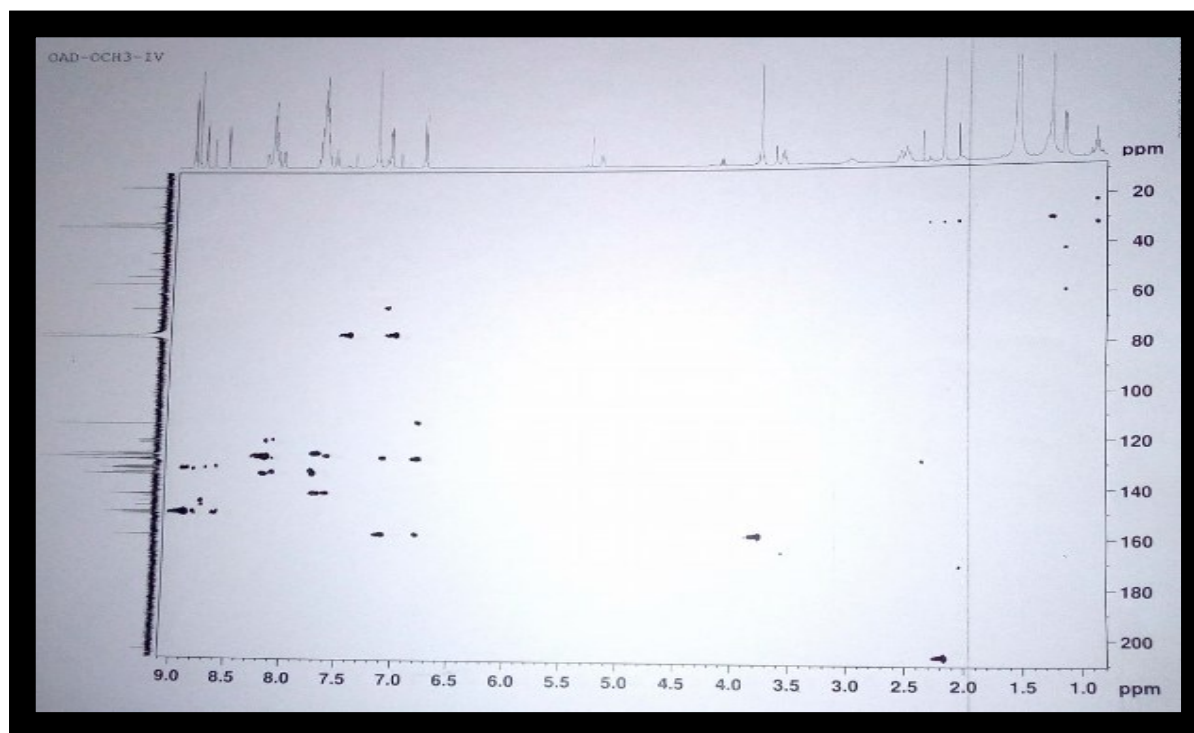


Figure 25 : Spectre RMN 2D hétéronucléaire HMBC du cycloadduit **58 b**

3.5. Évaluation des propriétés photophysiques des cycloadduits synthétisés

Afin de déduire la faisabilité d'une application potentielle dans la thérapie photodynamique (PDT) des composés préparés précédemment, plusieurs paramètres ont été étudiés, à savoir les spectres d'absorption dans l'UV-Visible et le rendement quantique de l'oxygène singulet.

Nous avons réalisé les propriétés photophysiques des composés synthétisés au laboratoire de chimie organique à l'Université d'Aveiro en Portugal. Ces études étaient faites sous la direction des professeurs Maria Graça Neves, Maria Amparo Faustino.

3.5.1. Spectre d'absorption UV-visible

L'ensemble des cycloadduits ont été caractérisés par spectroscopie UV-Visible.

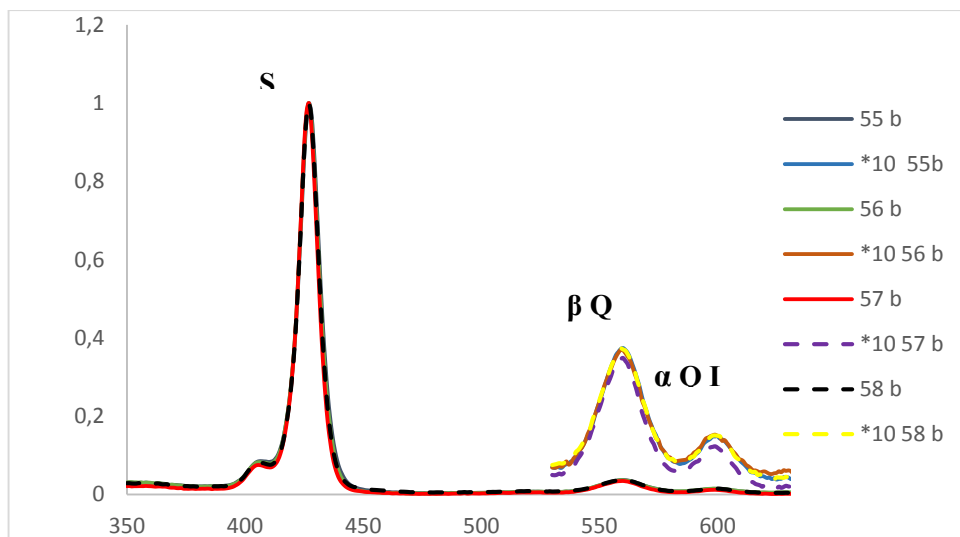


Figure 26 : Spectre normalisé d'UV-visible du cycloadduits **55b-58b** dans le DMF

Pour les spectres UV-visible des composés **55-58 b** mesurés dans le diméthylformamide DMF, on remarque qu'ils ont des spectres d'absorption identiques et présentent une forte bande d'absorption vers 427 nm (bande de Soret) et deux autres bandes d'intensité plus faible vers 559 et 599 nm notées respectivement Q I, Q II.

La figure **27** montre les spectres d'absorption des cycloadduits **57b-f**, sur la même figure sont également présentés le spectre d'absorption de Zn(II)-vinyl-TPP- à titre de résultats comparatives dans le DMF.

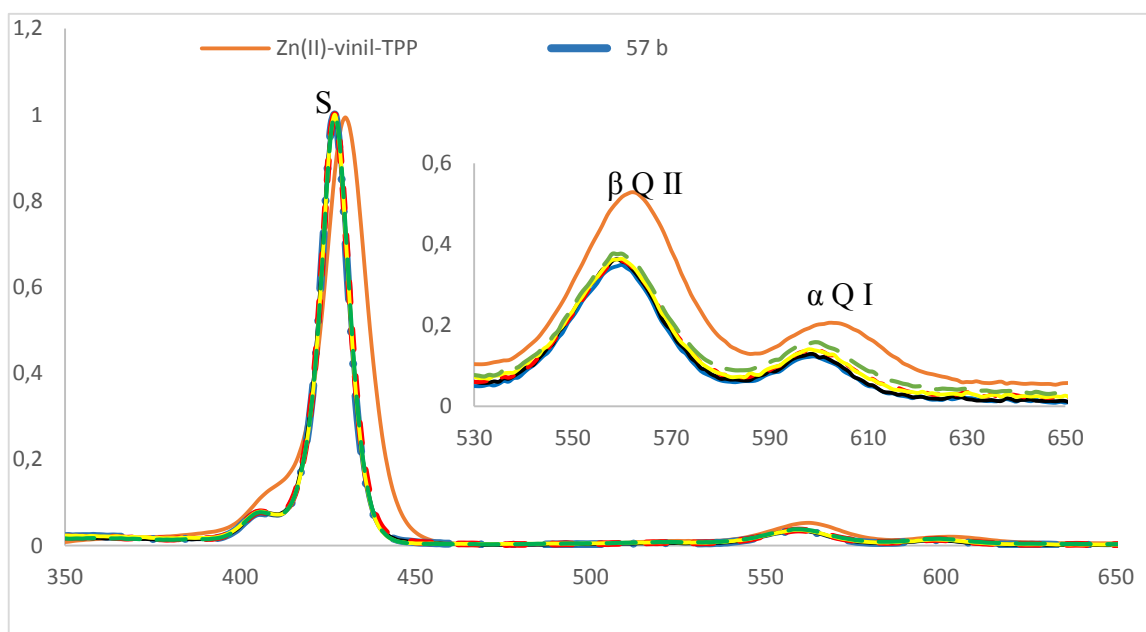


Figure 27 : spectre d'absorption des produits synthétisés **57b-f** et le spectre de référence Zinc(II)-vinyl-TPP dans le DMF.

Les spectres d'absorption des composés préparés soit du vinyl-TPP- Zn (II) ou des cycloadduits sont dominées par les maximums d'absorption de bande Soret à longueur d'onde entre 424 nm et 427 nm, avec un léger décalage autochrome de la bande de transition de 3 à 5 nm en comparaison entre les deux spectres.

Nous avons constaté que les différents substituants du noyau pyrazoline ont une faible influence sur la délocalisation du système électronique π du macrocycle. Seulement des petites différences ont été observées dans les spectres d'absorption des composés étudiés et ne diffèrent que légèrement avec les spectres vinyl-TPP-Zn (II), utilisés comme références.

3.5.2. Mesure de rendement quantique d'oxygène singulet

La détection de l'oxygène singulet est un outil indispensable en PDT. En effet, la recherche de nouveaux photosensibilisateurs, ainsi que les nouvelles méthodes de contrôle de leur phototoxicité, passe par la détection de l'oxygène singulet. Il est donc indispensable de savoir si de l'oxygène singulet a été généré (et « combien ? »)

Puisque la génération de $^1\text{O}_2$ est une mesure cruciale pour prédire l'efficacité d'un photosensibilisateur (PS), il existe plusieurs méthodes pour quantifier ce paramètre, abondamment rapporté dans la littérature. Différentes méthodes de détection de $^1\text{O}_2$ ont été développées au cours des trois dernières décennies, à la fois directes et indirectes.

Ces techniques peuvent être réalisées en mode d'imagerie ou en mode spectroscopique ponctuel.^{75,76,77,78,79}

Pour répondre à cette question, nous avons entrepris d'effectuer une étude de génération d'oxygène singulet par nos produits synthétisés. Pour ce faire, nous nous sommes intéressés aux techniques indirectes (test de *quenching*) utilisant des molécules rapporteuses tel que: le 1,3-diphénylisobenzofurane (DPBF).⁸⁰

⁷⁵ R. Peter. Ogilby, Christopher S. Foote, J. Am. Chem. Soc., **1983**, 105 (11), 3423–3430B.

⁷⁶ S.Tannert, E. A. Ermilov, J. O. Vogel, M.T. M. Choi, D. K. P. Ng, B.Röder J. Phys. Chem. B, **2007**, 111 (28), pp 8053–8062

⁷⁷ Li, H. Lindefu, D.Chen, B. C. Wilson, Y. Gu, Journal Of Innovative Optical Health Sciences, Vol. 6, No. 1 (**2013**) 1330002

⁷⁸ Longchao Chen Lisheng Linayirong Li Ahuiyun Lin A Zhihai Qiu Yinggu Bbuhong Li, Journal Of Luminescence, Volume 152,2014, 98-102

⁷⁹ Peng Wang, Feng Qin, Zhiguo Zhang, And Wenwu Cao, Optical Society Of America, 2015, Vol. 23, No. 18.

⁸⁰ F. Amat-Guerri; E. Lempe; E. A. Lissi; F. J. Rodriguez; F. R. Trull Journal of Photochem, and Photobiol. A: Chem. 1996, 93, 49-56.

La haute sélectivité du DPBF envers l'oxygène moléculaire singulet a conduit certains chercheurs à développer des dérivés plus hydrophiles^{81,82}

Dans le cas particulier de notre travail, nous choisissons une méthode qualitative, cette méthode implique l'utilisation de 1,3-diphénylisobenzofurane DPiBF⁸³, qui est couramment utilisé comme indicateur ¹O₂. Les furannes participent facilement aux 1,4-cycloadditions avec ¹O₂. Le DPiBF est oxydé en *o*-dibenzoylbenzène incolore, après réaction de Diels-Alder avec ¹O₂ (Schéma 24).

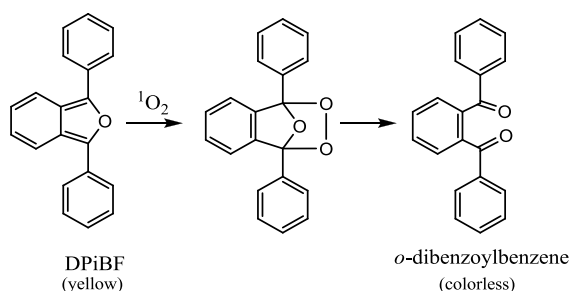


Schéma 24 : 1,4 cycloaddition avec ¹O₂

En effet, la détection du processus de **quenching** chimique conduisant à la formation du composé orthobenzoylbenzène (*o*-BB), par dégradation du DPiBF et la réaction de la photooxydation, afin d'établir une dosimétrie plus adéquate lors des traitements cliniques. Le DPiBF a un maximum d'absorption à 415 nm, il est possible de suivre la capacité d'un PS à générer ¹O₂ en mesurant la décroissance d'absorption, à 415 nm, d'une solution contenant du DPiBF et du PS.⁸⁴

Les tests sont effectués directement en solution, les premières études menées en solution visait à mettre en évidence la production de l'oxygène moléculaire singulet (¹O₂) à partir du :

⁸¹ A. Sharwani; Jerjes, W.; Hopper, C.; Lewis, M.P.; El-Maaytah, M.; Khalil, H.S.M.; MacRobert, A.J.; Upile, T.; Salih, V. *cancer.Arch. Oral Biol.*, 2006, 51(12), 1104-1111

⁸² Q. Huang; Z. Pan; P. Wang; Z. Chen; X. Zhatg; H. Xu, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2006, 16, 3030-3033.

⁸³ (a) P. R. Ogilby, *Chem.Soc.Rev.* 2010, 39, 3181–3209; (b) Dai, T.; Huanga, Y.-Y.; Hamblin M. R. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2009, 6, 170-188; (c) Plaetzer, K.; Krammer, B.; Berlanda, J.; Berr, F.; Kiesslich, T. *Lasers Med Sci* 2009, 24, 259-268; (d) Carvalho, C. M. B.; Tomé, J. P. C.; Faustino, M. A. F.; Neves, M. G. P. M. S.; Tomé, A. C.; Cavaleiro, J. A. S.; Costa, L.; Alves, E.; Oliveira, A.; Cunha, A.; Almeida A. J. *Porphyrins Phthalocyanines* 2009, 13, 574–577.

⁸⁴ (a) I. Walker; Gorman, S. A.; Cox, R. D.; Vernon, D. I.; Griffiths, J.; Brown, S. B. *Photochem. Photobiol. Sci* 2004, 3, 653. (b) Hadjur, C.; Lange, N.; Rebstein, J.; Monnier, P.; Bergh, H V. D.; Wagnières, G.; *Photochem. Photobiol. B: Biol.*, 1998, 45, 170. (c) Zimcik, P.; Miletin, M.; Radilova, H.; Novakova, Kopecky, K.; Svec, J.; Rudolf, E. *Photochem. Photobiol.* 2010, 86, 168–175.

- DPBF est solubilisé dans le DMF à une concentration de $5 \cdot 10^{-5}$ M, La solution de DPBF ainsi préparée est soumise ensuite à une irradiation rouge produite par la LED (Light Emission Diode) avec une lampe menue d'un système continue 5 x 5 LED ($L = 654 \pm 20$ nm, $t = 10$ min, $P = 30$ mW cm^{-2}). Afin de déduire la dégradation de la molécule quenching (DPBF) sans la présence du PS (photodégradation).
- TPP (PS), connu comme étant un bon producteur d'oxygène singulet quand il est activé à une longueur d'onde adéquate (où il a une bande d'absorption) était solubilisé dans DMF à une concentration de $5 \cdot 10^{-7}$ M afin d'obtenir une solution qui n'interfère pas avec l'absorption de DPBF.
- Ensuite, les produits de la réaction de cycloaddition solubilisée avec le DMF **55-58 b-f** en DMF à une concentration de $5 \cdot 10^{-7}$ M ont été étudiés (la même concentration utilisée par TPP).

La procédure expérimentale est la suivante : Dans une cuve en quartz (volume = 3 mL, trajet optique = 1 cm), qui permet également d'effectuer des analyses par spectrophotométrie UV- visible ; une solution de DPBF (concentration finale $5 \cdot 10^{-5}$ M) a été mélangée avec la solution de chaque composé d'essai (TPP et chaque nouveau produit **57-58 b-f** à la concentration finale de $5 \cdot 10^{-7}$ M) dans DMF et irradié avec la lumière de LED).

Les cinétiques expérimentales correspondant aux interactions étudiées ont été suivies à l'aide d'un appareil Shimadzu UV-2501PC spectrophotomètre avec un temps d'exposition au LED lumière pendant une minute suivie par mesure d'absorbance prise 10 fois.

Lors de la procédure d'illumination, cette cuve a été équipée d'un système d'agitation magnétique afin d'avoir une homogénéisation constante de la solution. Lors de nos expériences, le montage expérimental était thermostaté à 25°C et la mesure d'absorption est effectuée à 415 nm. La vitesse maximale d'enregistrement correspondant à la vitesse de l'appareil.

Le suivi de la transformation du DPBF permet d'estimer l'efficacité de chaque photosensibilisateur mettant en avant le choix de la meilleure structure synthétisée.

D'après les résultats, on remarque que tous les composés synthétisés présentent une capacité de générer de l'oxygène singulet à peu près de 30%. Toutes ces générations sont inférieures à celle générée par la référence TPP 56% dans DMF. Les résultats obtenus sont présentés sur la figure 28 et qui est en évidence le pourcentage de la décomposition du DPBF en fonction du temps (Figure 28).

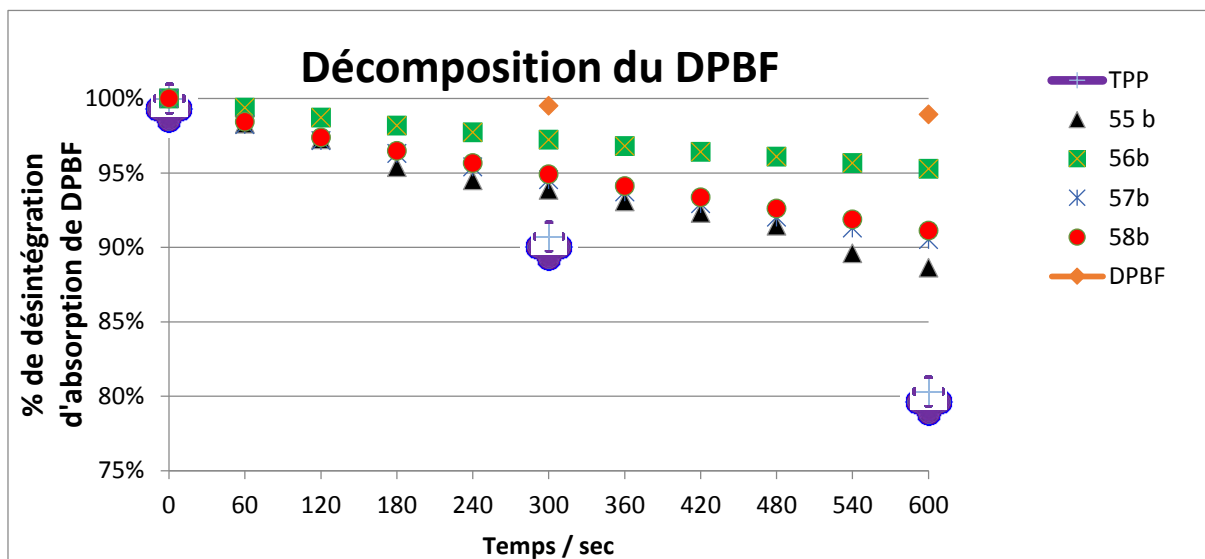


Figure 28 : Représentation graphique du pourcentage de décomposition de DPBF photosensibilisée par **55-58 b** dans du DMF après irradiation avec de la lumière rouge (654 ± 20 nm) avec ou sans P). TPP a été utilisé comme référence.

Ainsi, les résultats cinétiques suivies par spectrophotométrie de la décomposition du DPBF et exploités, suit la loi de premier ordre suivante : $\ln(A/A_0) = -Kt$ (Loi de Beer Lambert).

Logarithme népérien d'absorption en fonction du temps de la réaction de décomposition radioactive. (Figure 29)

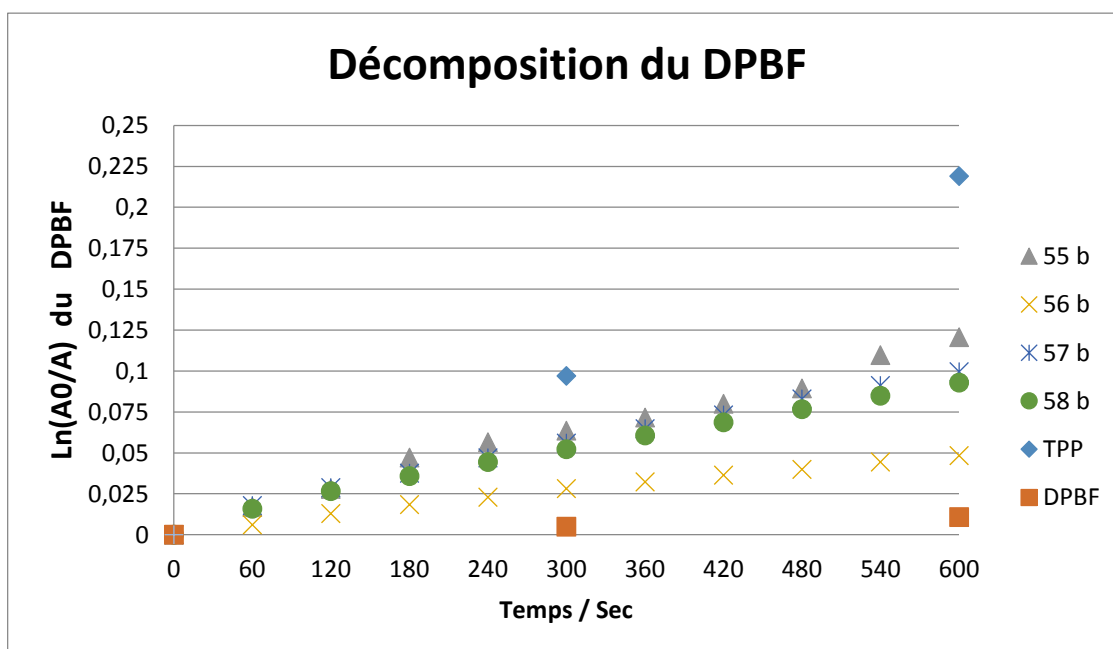


Figure 29 : Graphique de la décomposition de DPBF photosensibilisée par **55-58 b** dans du DMF en fonction d'absorption / temps. TPP a été utilisé comme référence.

Les meilleurs générateurs d'oxygène singlet des produits résultants de la réaction de cycloaddition dipolaire 1,3 ont été obtenu pour les composés **58b**, **57e**, **58e** et **55f**. Cependant, il est à noter que ce n'est pas le seul mécanisme impliqué dans la PDT tumoral. (Figure 30). Les produits synthétisés ont révélé une production d'oxygène singlet qui est similaire au Photofrin II commercial.

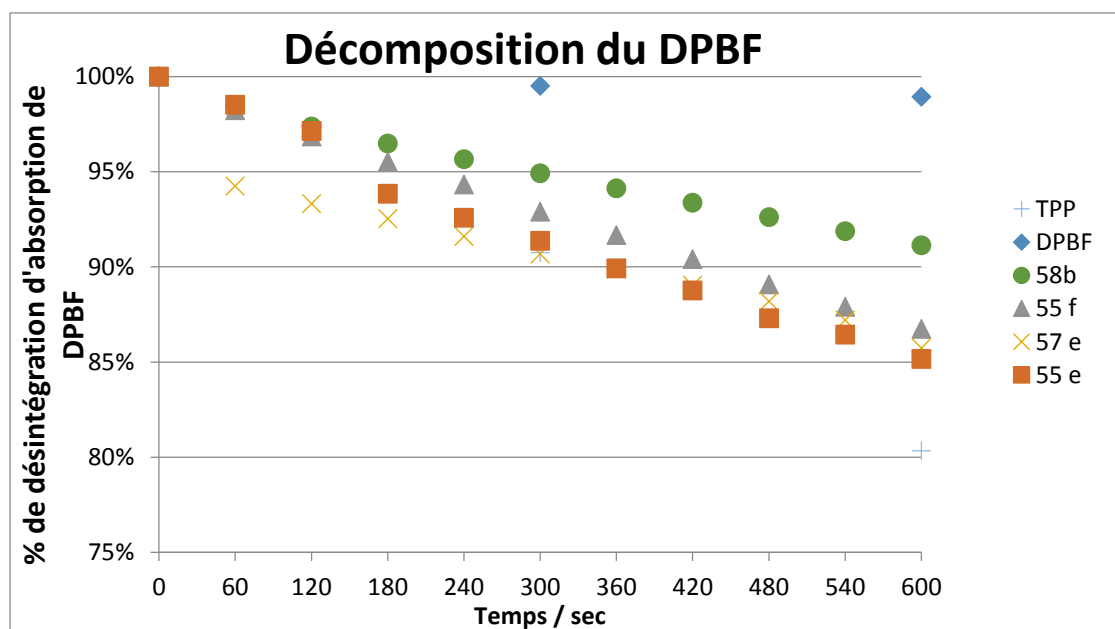


Figure 30 : Photo-Décomposition du DPBF en présence des produits synthétisés

7. Conclusion 1

Le 2-vinyl-5, 10,15,20-tétraphénylporphyrin (2-vinyl-TPP) métallée par Zn(II) est un dipolarophile réactif vis-à-vis des ylures 3-oxo-1,2-pyrazolidiniums. Ce dernier réagit préférentiellement sur le site dipolarophile C=C et conduit à la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques régioisomères de type porphyrine-pyrazolopyrazoline. Il est à noter que le nombre des cycloadduits synthétisés est fonction de la nature des substituants porté sur le cycle benzénique du dipôle-1,3 (groupement électroattracteurs ou électrodonneur). D'autre part, les ylures 3-oxo-1,2-pyrazolidiniums n'ont montré aucune réactivité vis-à-vis du site dipolarophile du *méso*-tétrakis(-pentafluorophényl)porphyrine.

L'analyse photophysique des composés synthétisés montre que dans la série de cycloaddition de vinylporphyrine Zn(II), les cycloadduits génèrent une production d'oxygène singlet modéré comparable au référence TPP connu en tant qu'un bon producteur d'oxygène singlet, propriété qui confère une utilisation potentielle comme photosensibilisants dans la photothérapie dynamique du cancer.

Suite aux résultats de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 des ylures 3-oxo-1,2-pyrazolidiniums avec le méso-tetraarylporphyrins comme nouvelle stratégie de synthèse de dérivés de pyrazoloporphyrine à visée thérapeutique potentielle, nous nous sommes intéressés dans la deuxième partie de ce chapitre à l'étude de la réactivité des nitroporphyrines vis-à-vis des arylacétonitriles via la réaction de substitution nucléophile, pour synthétiser de nouveaux dérivés de porphyrine qui peuvent démontrer des propriétés photophysiques et phytobiologiques importants.

4. Etude de la réactivité des nitroporphyrines vis-à-vis des arylacétonitriles

Des porphyrines portant des substituants nitro ont été utilisées comme des excellents synthons pour une fonctionnalisation plus poussée afin d'obtenir de nouveaux composés avec des fonctionnalités adéquates pour un large éventail d'applications. L'intérêt pour les nitroporphyrines est principalement dû à la réactivité attractive et polyvalence de ses groupes fonctionnels^{85,86}

D'autre part, les arylacétonitriles ont suscité un intérêt considérable de la part des chimistes de synthèse pour diverses conditions réactionnelles, telles que les cycloadditions, permettant la préparation d'amides, d'aldéhydes ou de composés azahétérocycliques.⁸⁷ De plus, ces composés sont des structures clés dans de nombreux produits naturels et substances biologiquement actives.

Suite à notre intérêt pour la β -fonctionnalisation des *méso*-tétraarylporphyrines, nous rapportons dans cette partie les résultats obtenus par la réaction du 2-(4-nitrophényl) acétonitrile avec la 2-nitro-5,10,15,20-tétraphénylporphyrine .

Avant de présenter nos résultats expérimentaux, nous donnons un aperçu bibliographique sur la réactivité des dérivés de nitroporphyrine.

4.1. Fonctionnalisation des β -Nitroporphyrins

Les nitrohétéroaryles occupent, de par leurs structures singulières, une place privilégiée en chimie organique et médicinale. En effet, la présence d'un groupe nitro dans un cycle pyrrole offre une gamme de possibilités pour la construction de différents types de molécules organiques, ainsi que la localisation préférentielle de la double liaison adjacente au groupe attracteur d'électrons sur β -nitro-méso-tétraarylporphyrines. En fait, l'effet d'activation induit par le groupe nitro ouvre l'accès à une variété de réactions au sein de ses hétérocycles nitrés.

⁸⁵ Noboru Ono. **2002**. Wiley-VCH, New York

⁸⁶ Alfredo Ricci, **2008**, Wiley-VCH, Weinheim

⁸⁷ Satoh Y.; Obora Y. RSC Adv. **2014**, 4, 15736.

L'étude de la fonctionnalisation des β -nitro-méso-tétraphénylporphyrine avec des nucléophile a été examinée pour la première fois par l'équipe du Crossley^{88,89}

Ce travail de pionnier a été suivi par d'autres publications⁹⁰ explorant la réaction de β -nitroTPP avec des nucléophiles pour insérer une variété de substituants aux positions β -pyrroliques.

En effet, l'attaque par des nucléophiles d'une β -nitroTPP peut se produire soit au niveau de l'atome de carbone contenant le substituant nitro (ipso-attack) soit à la position β adjacente (attaque α) (Schéma 25).

En outre, d'autre recherche dans ce sens ont été élaboré selon la classification du nucléophile exploité: nucléophile 'douce' tels que les thiolates et l'anion de benzaldoxime,^{88,91} ou par l'utilisation des nucléophile 'dur' tels que oxyanions⁹² hydrure⁹³ les ions acrylamides⁹⁴, Grignard et organolithium réactifs⁹⁵.(Schéma 25).

⁸⁸ JE. Baldwin, Crossley MJ, DeBernardis J., Tetrahedron, **1982** 38:685

⁸⁹ MM. Catalano, Crossley MJ, Harding MM, King LC., J Chem Soc Chem Commun, **1984**. 1537

⁹⁰ L. Jaquinod, Kadish KM, Smith KM, Guillard R (eds) The porphyrin handbook. Academic, San Diego, **2000**.

⁹¹ MJ. Crossley, King LG, Pyke SM., Tetrahedron, **1987**. 43:4569

⁹² MJ. Crossley, King LG., J Chem Soc Perkin Trans 1, **1996**. 1251

⁹³ MJ. Crossley, King LG., J Org Chem., **1993**. 58:4370

⁹⁴ MJ. Crossley, King LG, Newsom IA, Sheehan CS., J Chem Soc Perkin, **1996**. Trans 1-2675

⁹⁵ MJ. Crossley, Harding MM, Tansey CW., J Org Chem, **1994**, 59:4433

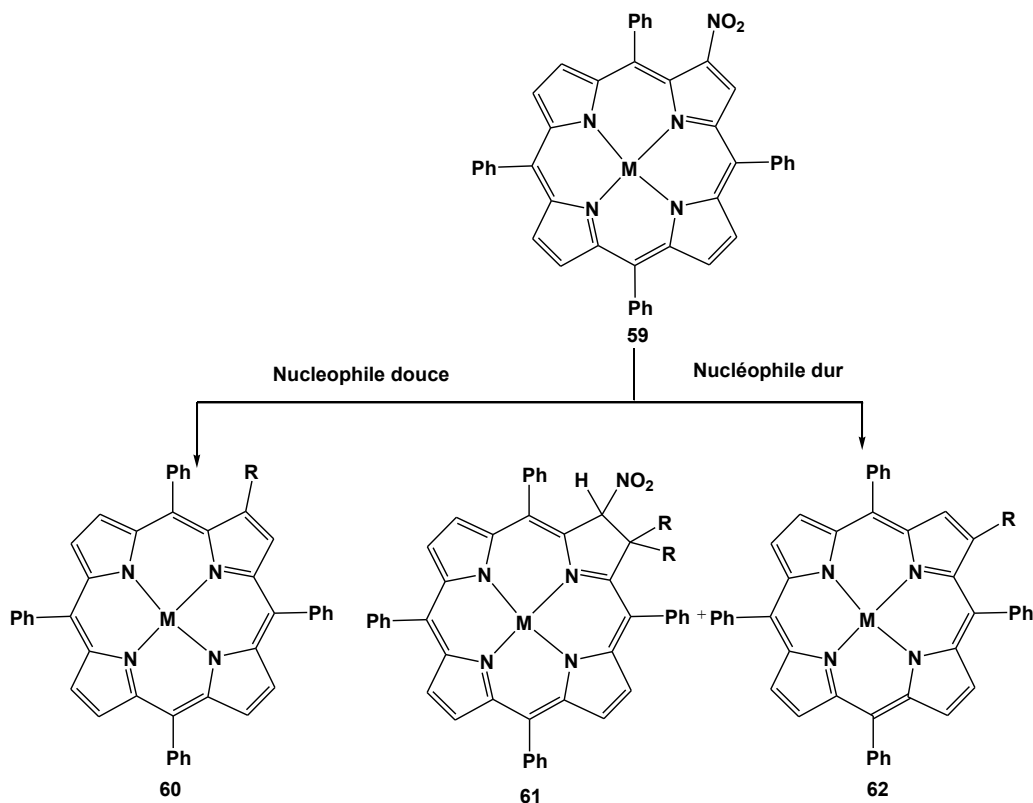


Schéma 25

Le résultat de ces réactions dépend du type nucléophile, de l'ion métallique coordonné, et la température.^{96,97} D'autres paramètres réactionnels tel que l'effet du solvant sur le déplacement direct du groupe nitro ont également été étudiés^{98,99,100}

A titre d'exemple, Chen et al.⁹⁹ ont trouvé que **63** et ses analogues métallés avec Ni(II), Cu(II) et Zn(II) réagissent avec 2-naphtoxyde **64** dans des solvants protiques (2-naphtol, diglycol et diglycol monométhyl éther), à 150 °C, pour donner seulement les produits **65** avec des rendements de 50% à 81% (schéma 26). Dans les solvants aprotiques (DMF ou DMSO), à 150°C, les produits **66** sont également obtenus. Mais à température ambiante uniquement les composés **65** sont formés.

⁹⁶ M.J. Crossley, Gosper JJ, King LG. *Tetrahedron Lett*, **1988**, 29:1597

⁹⁷ M.J. Crossley, King LG, Simpson JL, *J Chem Soc Perkin*, **1997**, Trans 1 3087

⁹⁸ Q-N. Guo, Li Z-Y, Chan W-H, Lau K-C, Crossley M., *Supramol Chem*, **2010**, 22:122

⁹⁹ Z. Chen, Hu Q, Zhai B, Jiang Z, Qin W., *Chin J Chem*, **2007**, 55:251

¹⁰⁰ Q. Huang, Pan Z, Wang P, Chen Z, Zhang X, Xu H., *Bioorg Med Chem Lett*, **2006**, 16:3030

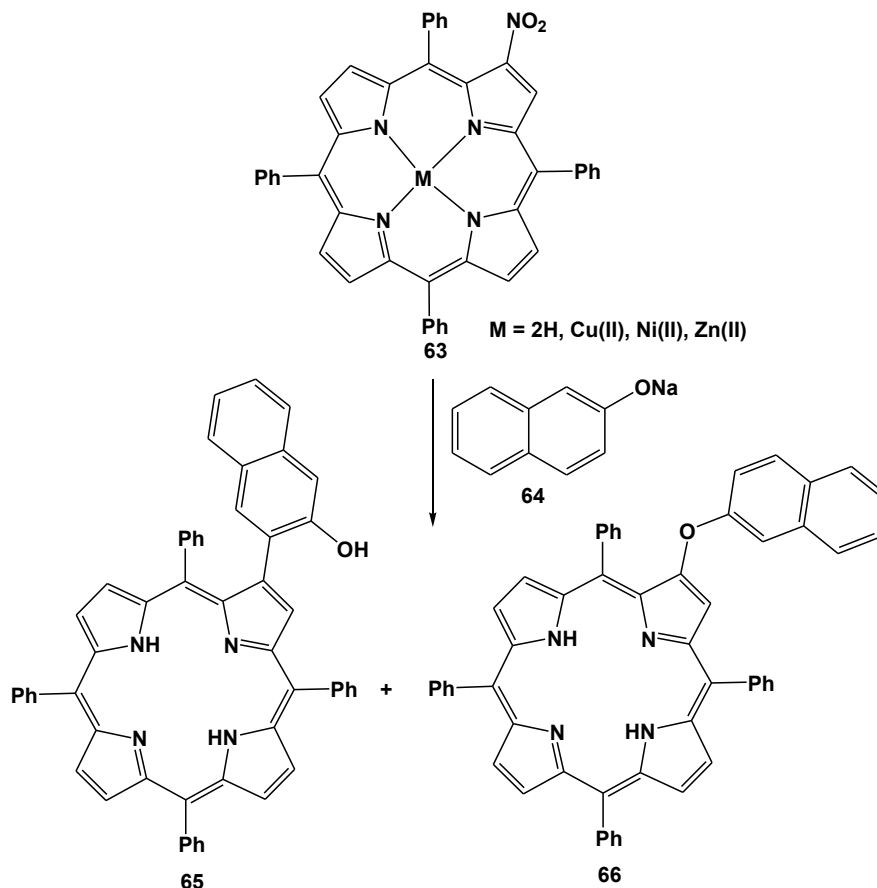


Schéma 26: Réaction de 2-NO₂TPP avec 2-naphthoxyde

Cavaleiro et coll.¹⁰¹ ont choisi les anilines comme nucléophiles pour la réaction du β-nitro-*méso*-tétraarylporphyrines. Ils ont démontré que les rendements du produits de type porphyrine, phénylquinolino-porphyrine et chlorine obtenus sont influencés par le type du solvant ainsi la présence ou non du métal (schéma 27).

¹⁰¹ Pereira AMVM, Alonso CMA, Neves MGPMS, Tome' AC, Silva AMS, Paz FAA, Cavaleiro JAS., J Org Chem, **2008**,73:7353

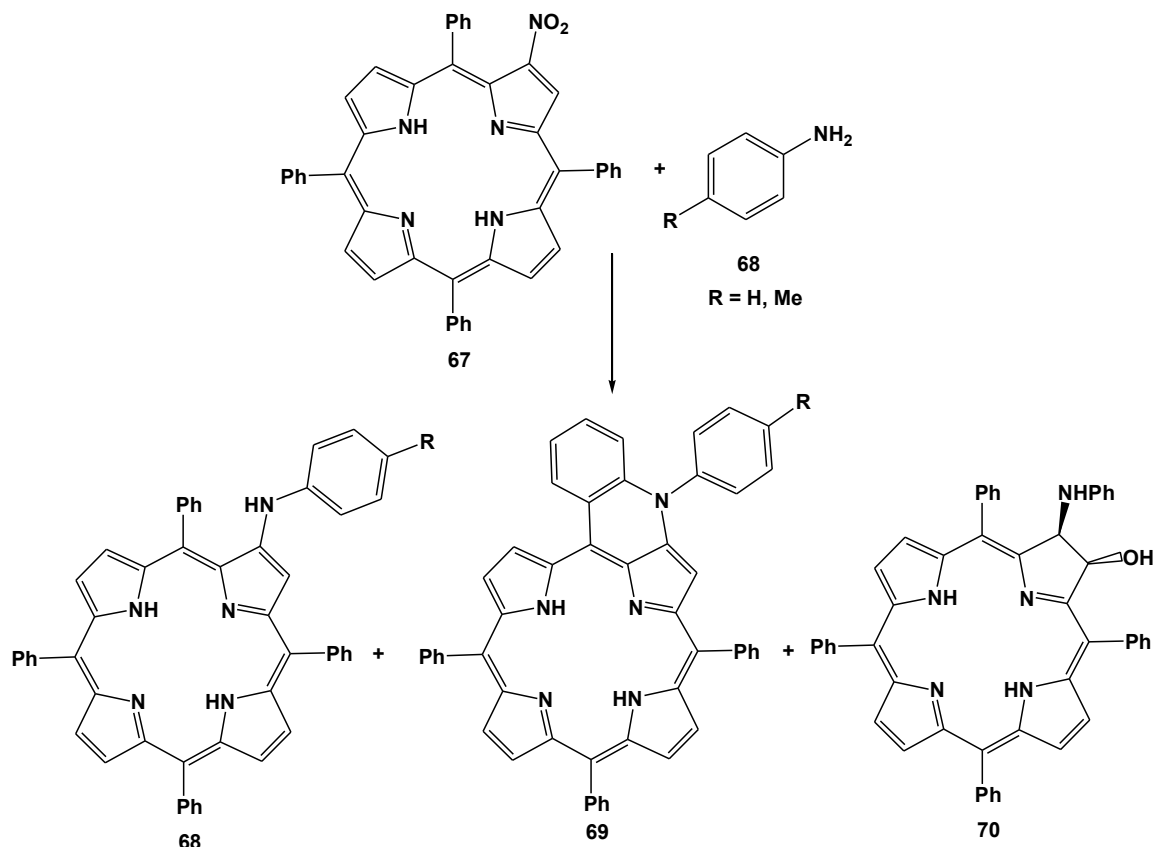


Schéma 27 : Réaction de 2-NO₂TPP avec les anilines

Par ailleurs, la même équipe a démontré que les 2-NO₂-TPP peuvent participer en tant que diénophiles dans les réactions de Diels-Alder.¹⁰² Dans la poursuite de l'étude de la réactivité des 2-nitro-TPP, ils ont constaté que le 2-NO₂-TPP participe également en tant que dipolarophile au cours de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3.^{103,104} A titre d'exemple, on cite la réaction de 2-NO₂-TPP **67** avec le diazométhane.¹⁰⁵

En fait, la cycloaddition se produit sélectivement à l'unité pyrrolique substituée donnant le pyrazoline-fusionné-chlorure **71** (avec un rendement de 41%) accompagnée de deux composés minoritaires (**72** et **73**). (Schéma 28).

¹⁰² A.C. Tome', Lacerda PSS, Neves MGPMS, Cavaleiro JAS., Chem Commun, **1997**, 1199

¹⁰³ A.M.G. Silva, Tome' AC, Neves MGPMS, Silva AMS, Cavaleiro JAS., Chem Commun, **1999**, 1767

¹⁰⁴ A.C. Tome, Neves MGPMS, Cavaleiro JAS., J Porphyr Phthalocyanines, **2009**, 13:40

¹⁰⁵ A.M.G. Silva, Tome' AC, Neves MGPMS, Cavaleiro JAS. Synlett, **2002**, 1155

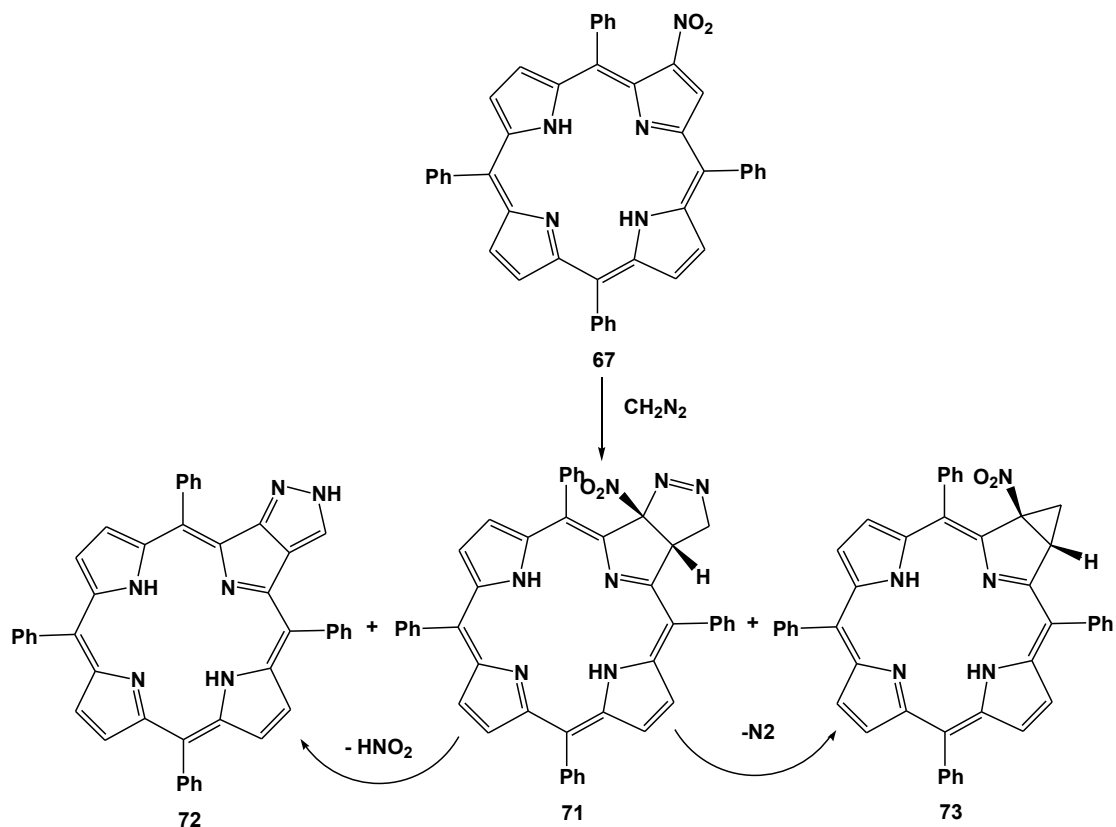


Schéma 28 : Réaction de 2- NO_2 TPP avec diazométhane

Une stratégie alternative de fonctionnalisation par substitution nucléophile est rapportée par le traitement des 2-nitro-*méso*-tétraarylporphyrines **74** avec un excès de phosphite de triéthyle à $155\text{ }^\circ\text{C}$ dans le 1,2-dichlorobenzène, ceci abouti à la formation des énamines cycliques **75** correspondants avec un rendement de 70-75% (Schéma 29)¹⁰⁶.

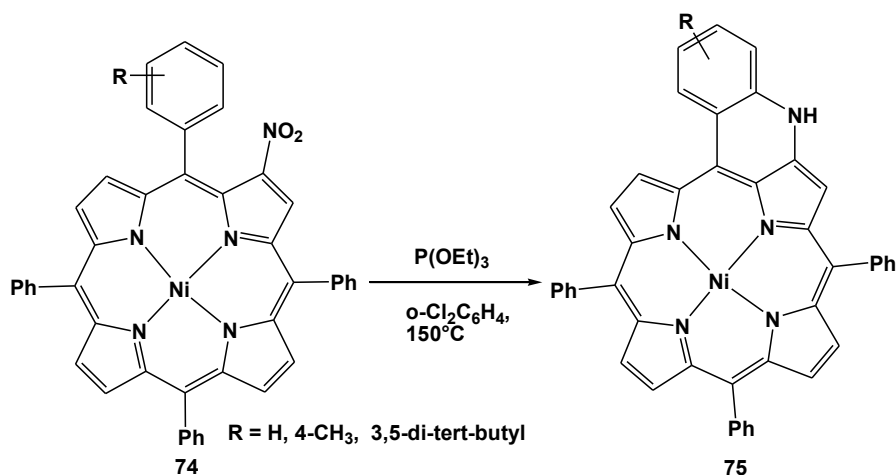


Schéma 29 : Réaction de 2-nitro-*méso*-tétra-arylporphyrine avec triéthylphosphite

¹⁰⁶ S. Richeter, Jeandon C, Gisselbrecht J-P, Graff R, Ruppert R, Callot H., Inorg Chem, **2004**, 43:251

Les données rapportées par la littérature montrent que le squelette du nitroporphyrine fait partie d'une gamme très importante de réaction de fonctionnalisation par substitution nucléophile. En effet, l'intérêt présenté par les hétérocycles dont le motif principal est la nitroporphyrine justifie la poursuite des efforts dans le développement de nouvelles stratégies de synthèse et de fonctionnalisation des différents sites de ce motif.

Pour notre part, nous avons utilisé une autre voie de synthèse des dérivés de la nitroporphyrine mettant en œuvre la condensation nucléophylique de la 2-NO₂-porphyrine avec les dérivés d'arylacétonitriles. Nous avons étudié leur réactivité dans différentes conditions expérimentales. Plusieurs exemples de la littérature,¹⁰⁷ montrent que la substitution nucléophile par l'arylacétonitrile est influencée par différents facteurs tels que: la température, la nature du nucléophile et la structure des nitrohétéroaryles.^{108,109,110,111,112} Les données rapportées par la littérature montrent l'importance de tels paramètres sur la réaction de substitution nucléophile aromatique.

Dans la série des nitro-porphyrine, aucun exemple n'a été examiné jusqu'à présent sur la réaction de substitution nucléophile des nitroporphyrine par les arylacétonitriles. Nous présentons dans le paragraphe suivant la réaction de la substitution nucléophile aromatique de nitro-TPP par les arylacétonitriles en examinant différentes conditions opératoires tel que la nature de la base et la température.

4.2. Etude de la réaction de substitution nucléophile de nitroporphyrine par les arylacétonitriles

Avant de présenter nos résultats, nous avons jugé nécessaire de citer les méthodologies de synthèse de β -nitro-*méso*-tétraarylporphyrines.

¹⁰⁷ (a) V. Yu. Orlov, Kotov, A. D., Tsivov, A. V., Rusakov, A. I. Russ. J. Org. Chem. **2015**, 51, 245-252. (b) Mohammad, R., Mehdi, P., Mehdi, B., Hossein, E., Ali, S. Mendeleev Commun. **2009**, 19, 161-162. (c) Mohammad, R., Mehdi, P., Mehdi, B., Hossein, E. Dyes and Pigm. **2010**, 86, 266-270. (d) Mohammad, R., Mehdi, P., Mahsa, R., Mehdi, B. J. Heterocyclic Chem. **2012**, 49, 208-211. Sedova, V. F., Shkurko, O. P. Chem. Heterocyclic Comp. **1995**, 31, 474-408

¹⁰⁸ V. F. Sedova, Shkurko, O. P. Chem. Heterocyclic Comp. **1995**, 31, 474-408

¹⁰⁹ M. Victoria, Mehdi, P., Hamed, C., Shirin, R. J. Fluor. **2015**, 25, 1235-1243

¹¹⁰ A. Sadeghian, Pordel, M., Safdari, H., Fahmidekar, M. A., Sadeghian, H. Med. Chem. Res. **2012**, 21, 3897-3901.

¹¹¹ M. Pordel, Abdollahi, A., Razavi, B. Russ. J. Bioorg. Chem. **2013**, 39, 211-214

¹¹² A. Kouakou, N. Abbassi, H. Chicha, L. El Ammari, M. Saadi, E. M. Rakib, Heteroatom Chemistry. **2015**, 26, 374-381

4.2.1. Synthèse des β -nitro-méso-tétraarylporphyrines

Les procédures de nitration généralement efficaces, basées sur des conditions électrophiles ou radicalaires, sont maintenant bien établies pour donner accès aux β -nitroporphyrines avec d'excellents rendements¹¹³. La majorité des protocoles sont basés sur l'utilisation de métalporphyrines. En effet,

- Certains auteurs^{114,115} ont utilisé le tétrafluoroborate de nitronium et le TPP dans un mélange de pyridine /chloroforme à 140°C, le 2-NO₂-TPP extrait avec un rendement de 59 à 18%.
- Contrairement aux résultats précédents, la nitration du cuivre, du nickel et du palladium avec N₂O₄ se produit sélectivement sur les positions β -pyrroliques,¹¹⁶
- L'addition contrôlée d'acide nitrique fumant à CuTPP était également rapportée donnant accès à des β -dinitro- et β -trinitro-méso-tétraphénylporphyrines. Elle dépend du temps et de la quantité de HNO₃, suivie par une démétallisation¹¹⁷
- La nitration des chélates de magnésium et de zinc du TPP par le N₂O₄ a permis d'obtenir les dérivés β -nitrés en faibles rendements (environ 25%)¹¹⁸
- La nitration du TPP-Cu basée sur l'utilisation de nitrate de cuivre (I) dans un mélange de chloroforme, d'acide acétique, et d'anhydride acétique est rapportée par Callot et coll.¹¹⁹
- En utilisant le même mélange de nitration, Cavaleiro et coll.¹²⁰ ont préparé le composé **59** métallé (M = Cu) avec un rendement de 86% directement à partir de TPP sans le précéder par la préparation du complexe de cuivre
- Callot et coll.¹²¹ ont signalé une procédure douce pour la nitration des Ni- ou Cu-TPP en utilisant du nitrate de lithium dans CHCl₃ /Ac₂O / AcOH, pendant 1,5 h à 40-45°C, donnant les dérivés 2-nitro avec un rendement de 90 à 95%.

¹¹³ AW Johnson, Winter M., Chem Ind, **1975**, (London) 351

¹¹⁴ L. Jaquinod: Kadish KM, Smith KM, Guillard R (eds) . Academic, San Diego, **2000**

¹¹⁵ JAS Cavaleiro, Neves MGPMS, Hewlins MJE, Jackson AH., J Chem Soc PerkinTrans, **1986**, 1:575

¹¹⁶ MM Catalano, Crossley MJ, Harding MM, King, LC. J Chem Soc Chem Commun, **1984**, 1535

¹¹⁷ S. Dahal, Krishnan V, Nethaji M, Proc Indian Acad Sci (Chem Sci), **1998**, 110:37.

¹¹⁸ JAS Cavaleiro, Hewlins MJE, Jackson AH, Neves MGPMS. J Chem Soc Chem Commun. **1986**, 142

¹¹⁹ A. Giraudeau, Callot HJ, Jordan J, Ezhar I, Gross M. J Am Chem Soc, **1979**, 101:3857

¹²⁰ HK. Hombrecher, Gherdan VM, Ohm S, Cavaleiro JAS, Neves MGPMS, Condesso MF. Tetrahedron, **1993**, 49:85

¹²¹ S. Richeter, Jeandon C, Gisselbrecht J-P, Graff R, Ruppert R, Callot, Inorg Chem, **2004**, 43:251

La méthode que nous avons utilisée pour préparer le 2-nitro-5,10,15,20-tétraphénylporphyrine **18** est celle décrite par Cavaleiro¹²⁰.

En deux étapes, la première étape consiste à faire réagir une solution de TPP dissout dans le chloroforme puis on ajoute le mélange contenant le nitrate de cuivre III trihydraté dissout dans une solution d'acide acétique/acide anhydride. Le mélange réactionnel est chauffé à 35°C pendant 20 à 23h. Le 2-NO₂-TPP-Cu(III) est récolté avec un rendement de 46% après purification sur colonne chromatographie. La 2^{ème} étape consiste à traiter ce dernier par l'acide sulfurique concentré pour aboutir au 2-NO₂-TPP **67** à base libre avec un bon rendement 84%. (Schéma 30).

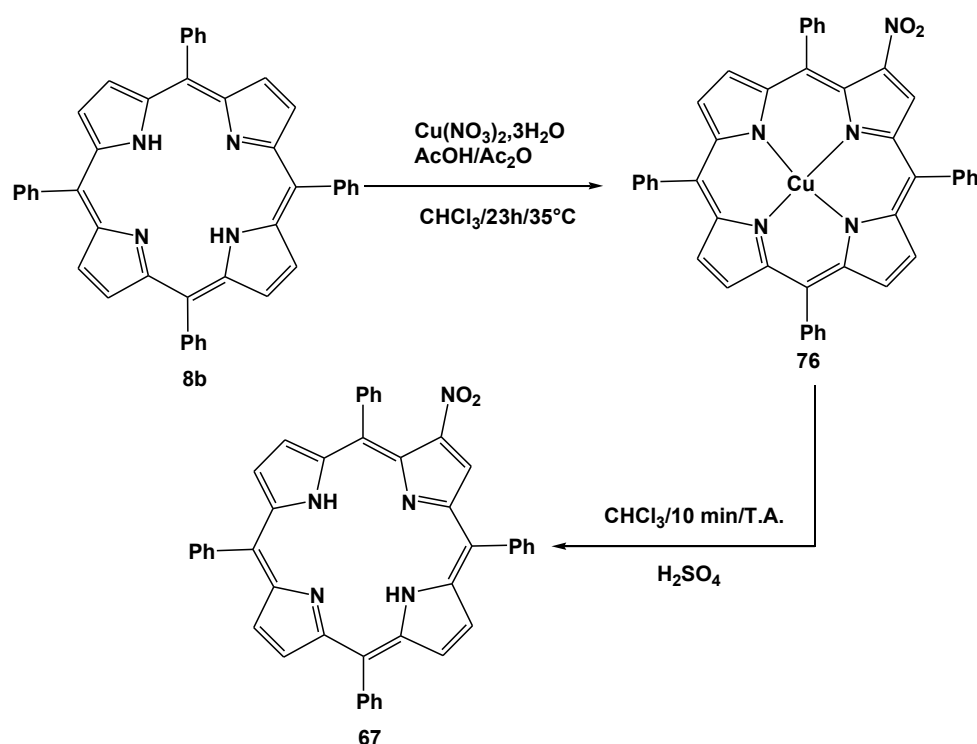


Schéma 30 : Réaction de nitration et de demétalisation du TPP

4.2.2. Réactivité de 2-NO₂-TPP avec l'arylacétonitrile

La réaction du β-2-nitro-5,10,15,20-tétraphénylporphyrine **67** avec l'arylacétonitrile **77** à reflux de tétrahydrofurane (THF) dans une solution basique, conduit aux nouveaux porphyrine-2-arylacétonitriles, chlorure et cyclopropane porphyrine dépendant des conditions opératoires.

En effet, le traitement du 2-NO₂-TPP avec 2-(4-nitrophényl)acétonitrile à reflux de THF à 60°C en présence d'hydroxyde de potassium (35.7 équivalents) dissout dans le méthanol, donne lieu aux trois nouveaux hétéroaryl-porphyrine dont un le 5-(4-nitrophenyl)isoxazole-chlorure **79** et deux porphyrines **78** et **80** (Schéma 31).

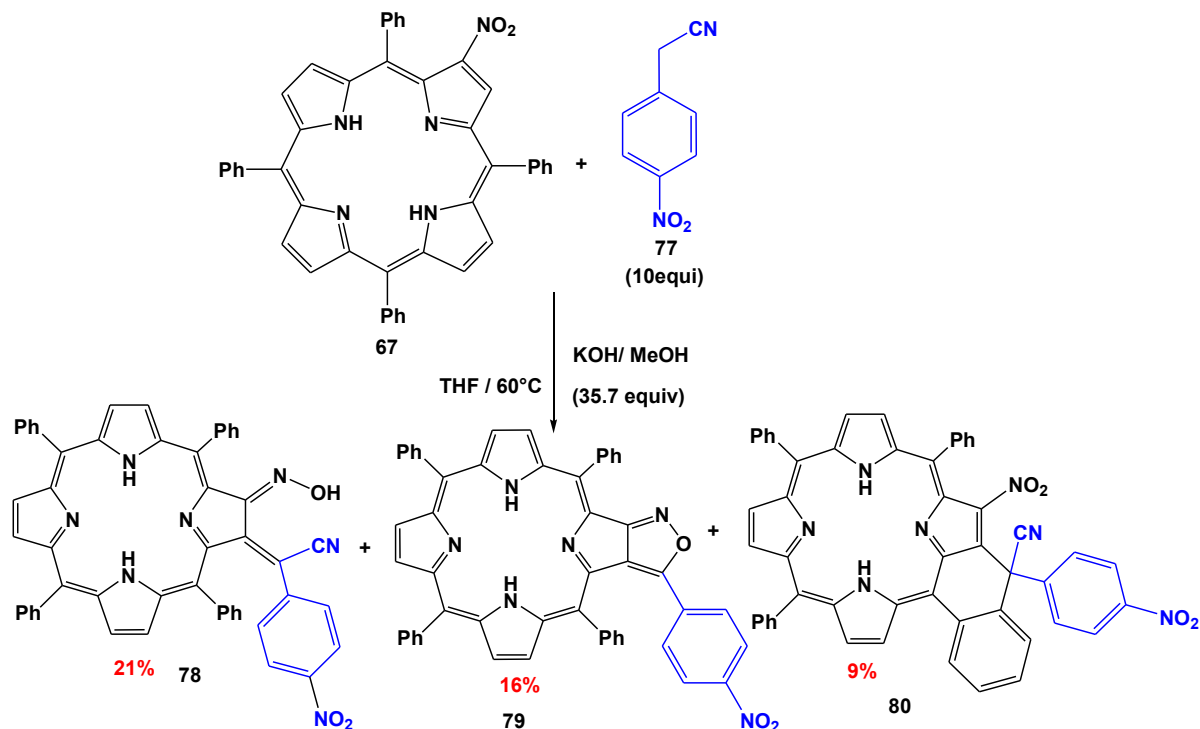


Schéma 31: Réaction de la substitution nucléophile du 2-NO₂-TPP

Les composés **78**, **79** et **80** sont obtenus via une substitution nucléophile aromatique de l'atome d'hydrogène en position *ortho* du groupe nitro par l'arylacétonitrile. Les rendements sont obtenus après purification par chromatographie sur plaque préparatrice en gel de silice et recristallisation.

Les structures des composés sont identifiées par les analyses spectroscopiques : RMN¹H, RMN¹³C et RMN2D à savoir COSY, HSQC, HMBC qui sont présentées ci-dessous. Dans les figures nous présentons un exemple des spectres RMN des composés **78**, **79** et **80** (Figures 31, 32 et 33).

Pour le composé **79**, sur le spectre RMN¹H on note en particulier, la présence d'un signal à -2,46 ppm et -2,52 ppm dû au proton du groupe NH spécial du porphyrine; les protons aromatiques sont vers 8.08-8.06 ppm (H-3',5') et 7.41 ppm (H-2',6').

Alors que sur les spectres des composés **78** et **80** on note la présence des protons NH vers -1.68 ppm et -1.97 ppm de la molécule de porphyrine.

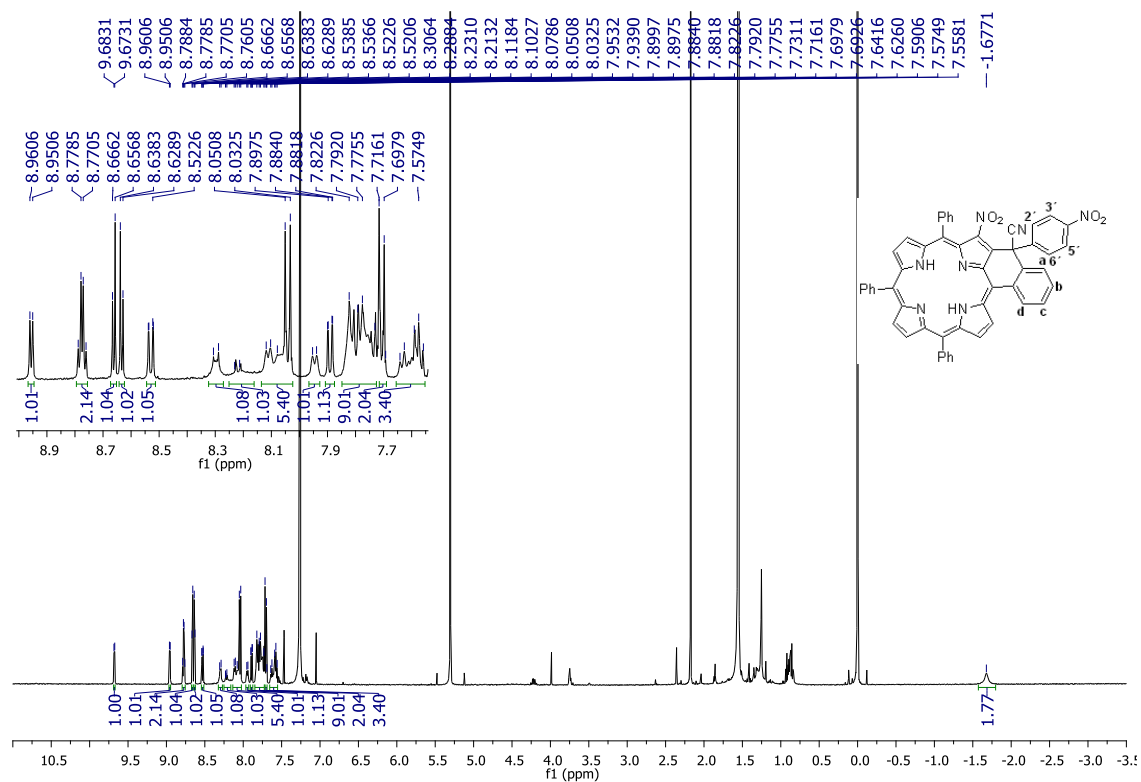


Figure 33. Spectre RMN ¹H de composé 80 dans CDCl₃

Les structures des composés 78, 79 et 80 sont confirmées par la spectroscopie de Masse MALDI (Figures 34 et 35).

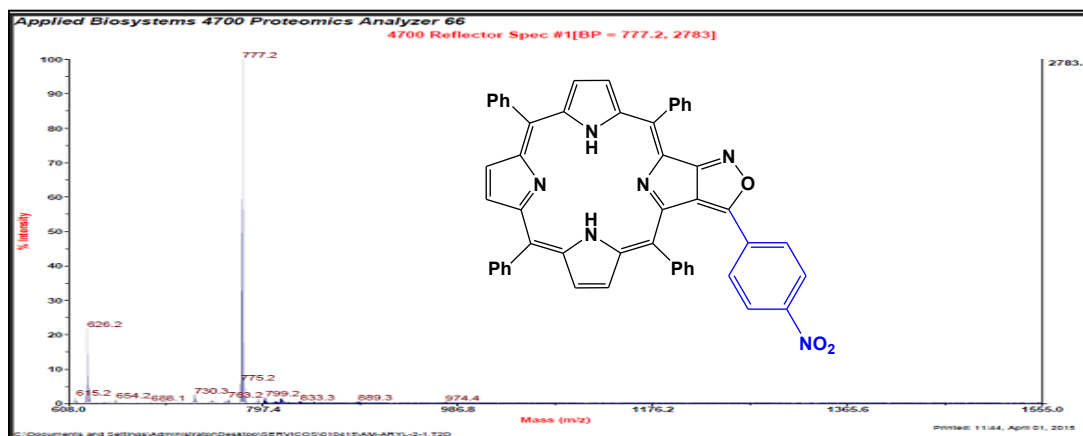


Figure 34 : Spectre de Masse MALDI du composé 79

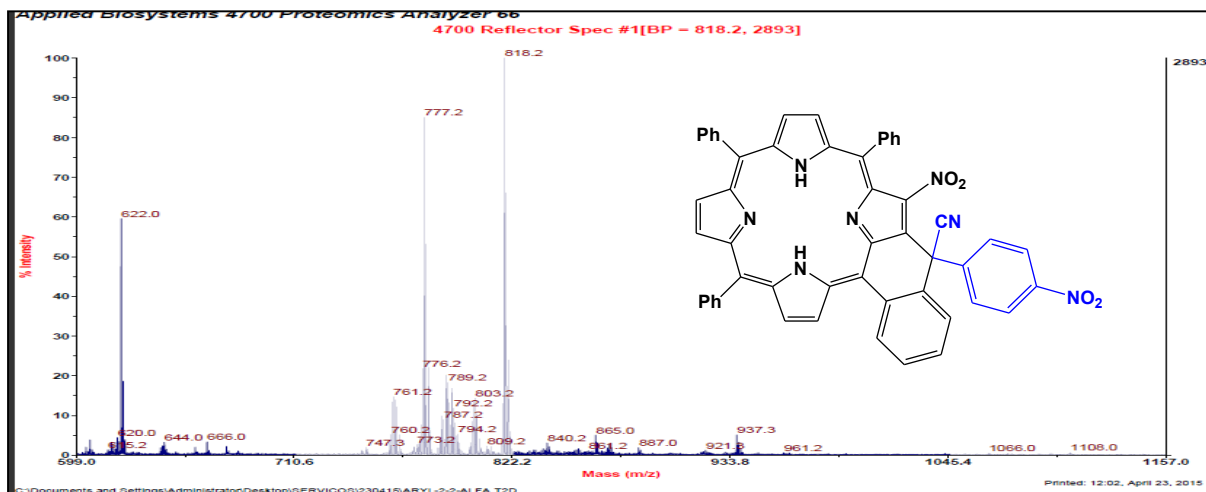


Figure 35 : Spectre de Masse MALDI du composé **80**

Afin d'expliquer la fixation de l'arylacétonitrile en position *ortho* du groupement nitro, nous avons proposé dans le schéma 32 le mécanisme réactionnel suivant: la première étape correspond à l'attaque du carbanion de l'arylacétonitrile en position 'ortho' du groupe nitro pour former l'intermédiaire **A**. Le réarrangement de **A** suivie de l'élimination d'une molécule H₂O conduit à l'intermédiaire **B**, ce dernier subit une prototropie conduisant à l'intermédiaire **B** qui correspond au composé **78**. La cyclisation intramoléculaire de **B**, suivie de l'aromatisation du cycle isoxazole, avec élimination du cyanure d'hydrogène HCN, conduit au produit escompté **79**. Alors que le composé **80** est obtenu suite à un réarrangement intramoléculaire de l'intermédiaire **A** avec le phényle substituant de porphyrine.

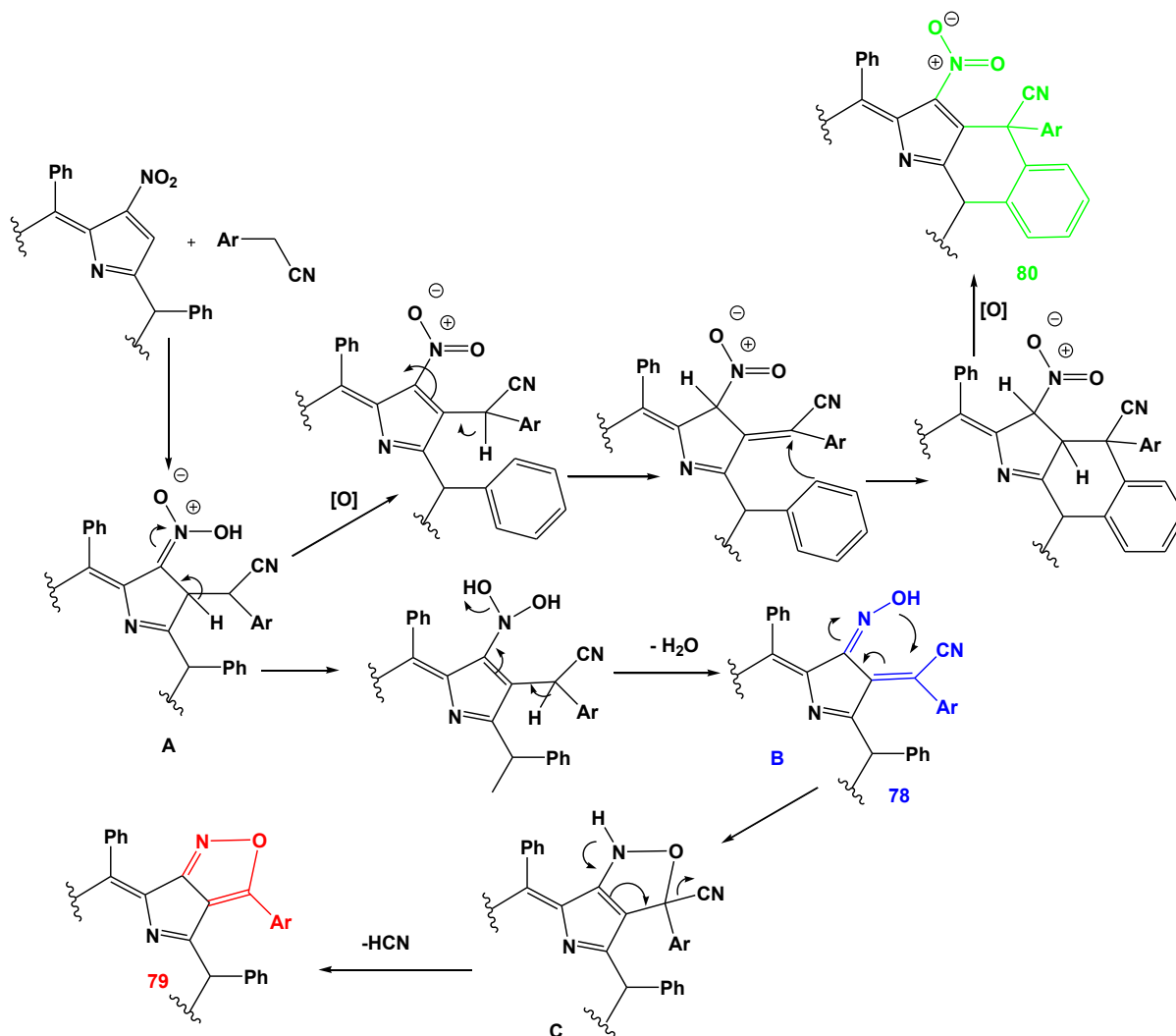


Schéma 32 : Mécanisme réactionnel proposé pour la formation des produits **78**, **79** et **80**

Suite aux résultats de la première étude, nous avons opté d'utiliser d'autres conditions opératoires, afin d'étudier l'effet que peut avoir la nature de la base et le nombre d'équivalence sur l'orientation de la réaction de substitution nucléophile de l'arylacétonitrile sur le 2-nitroporphyrine.

➤ **Effet de la nature de la base**

Nous avons donc gardé les mêmes conditions opératoires mises au point précédemment, **sauf le KOH qui est remplacé par K₂CO₃** mais avec le même nombre d'équivalence. Ces conditions ont conduit à un seul produit de type 2-cyclopropane-chlorine **81** avec un bon rendement 80%. (Schéma 33).

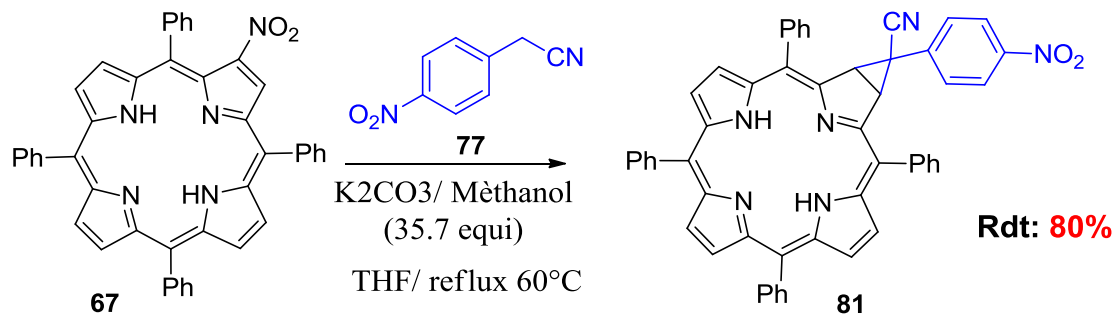


Schéma 33 : Réaction de substitution nucléophile de **67** en présence de K_2CO_3

La structure du composé **81** a été établie sur la base des données spectrales RMN¹H, RMN¹³C, DEPT, COSY, HSQC et HMBC. Dans la figure 36, nous présentons les spectres des analyses spectrales du composé **81**.

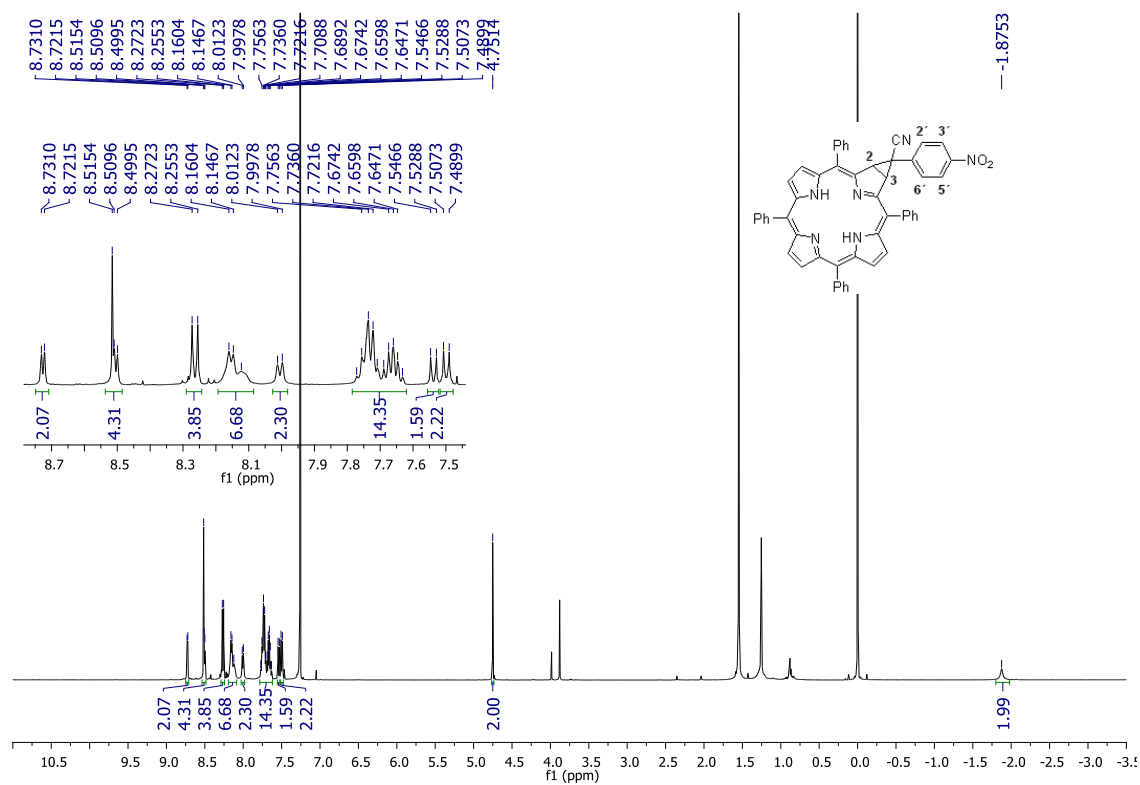


Figure 36: Spectre RMN ¹H du composé **81**

Sur le spectre RMN¹H, on note dans la région aliphatique un signal à 4.75 ppm correspondant aux 2H du cyclopropane, ainsi qu'un signal sous forme de singulet qui correspond au proton pyrrolique NH à -1.87 ppm. Cette proposition est confirmée par les spectres DEPT et RMN 2D.

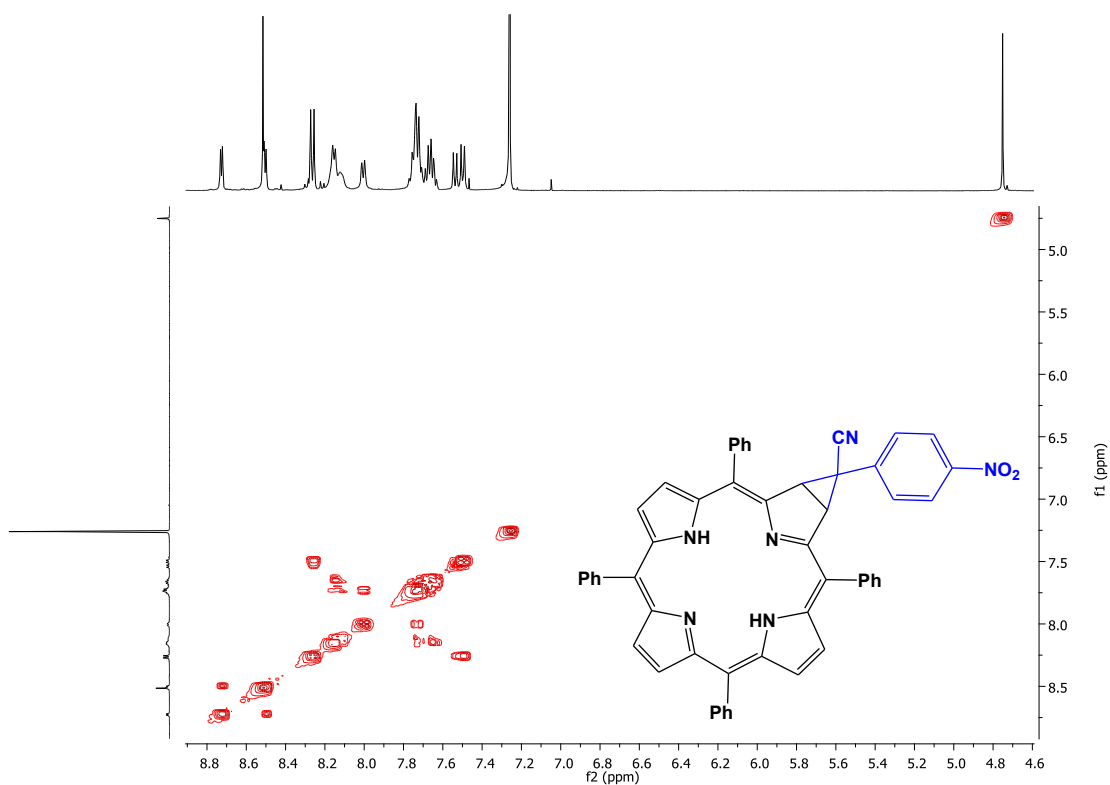


Figure 36: Spectre partiel COSY ($^1\text{H}/^1\text{H}$) du composé **81** dans le DCCl_3

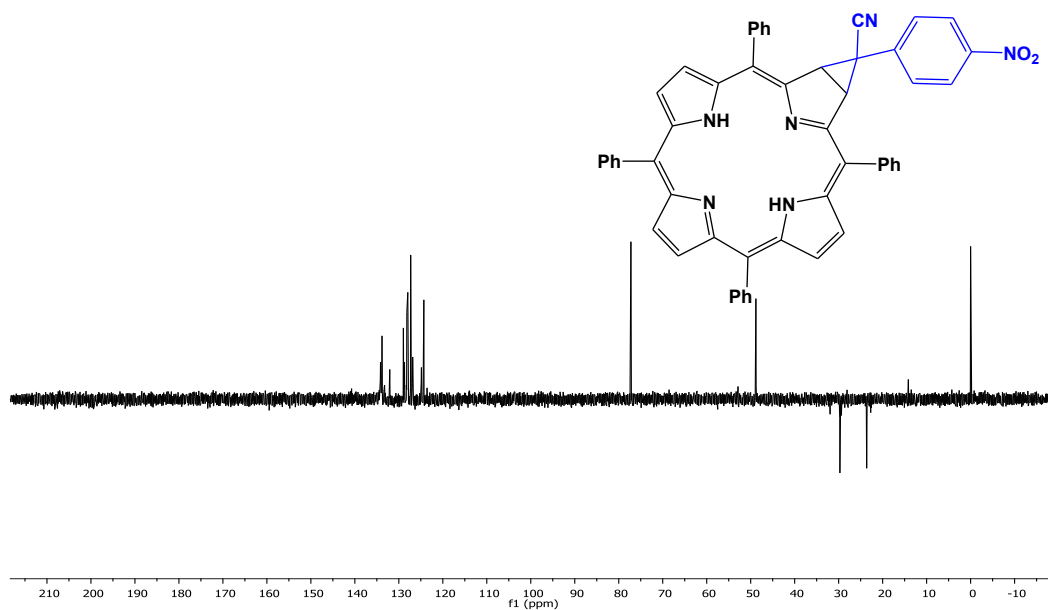


Figure 36: Spectre DEPT du composé **81** dans le CHCl_3 .

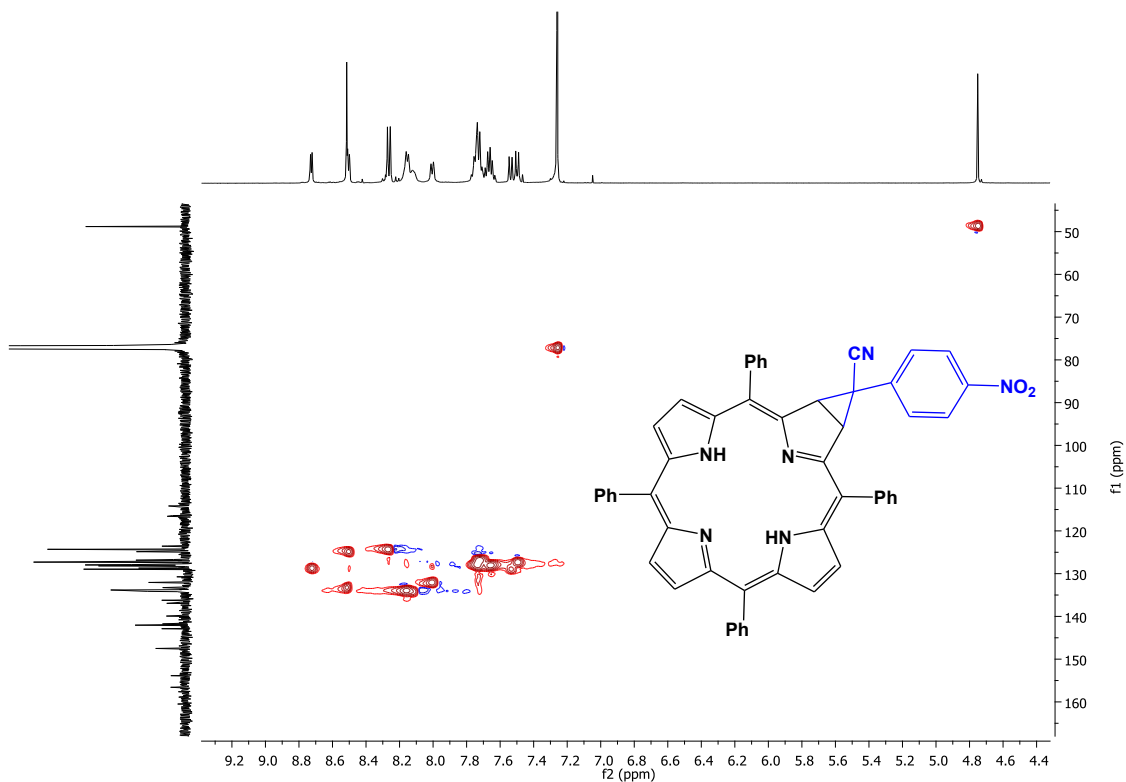


Figure 36. Spectre partiel HSQC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) du composé **81** dans le CDCl_3 .

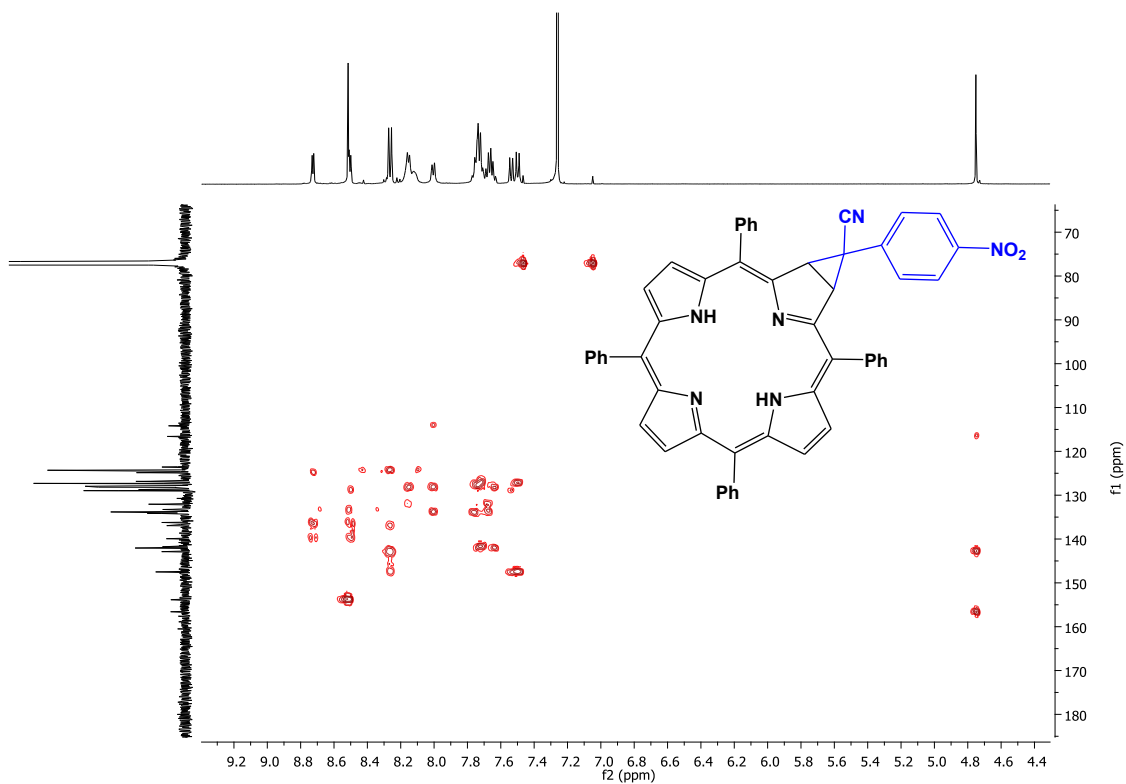


Figure 36 : Spectre partiel HMBC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) du composé **81** dans le CDCl_3 .

Comme nous venons de voir, la réaction de substitution nucléophile de 2-NO₂-TTP est liée à la condition opératoire utilisée, et aux facteurs intrinsèques de la structure du nitroporphyrine.

➤ **Effet du nombre d'équivalence de la base**

Nous avons ensuite envisagé l'examen de l'influence du nombre d'équivalence de la base KOH, en utilisant les mêmes conditions citées précédemment mais avec **10 équivalents de KOH au lieu de 35,6 équivalents**. Sous ces conditions, nous n'avons obtenu que le composé **81** avec un excellent rendement 85%.

➤ **Effet de la température**

Dans ce cas, nous avons étudié l'effet de la température sur la réaction de la substitution nucléophile de nitroporphyrine. Le mélange réactionnel est agité à **température ambiante**, la solution basique est de l'ordre de 35.7 équivalents de KOH. Dans ces conditions, quatre fractions ont été récupéré après purification du mélange réactionnel par chromatographie sur plaque préparatrice, les produits sont obtenus avec des rendements faible: **78** (4%), **79** (24%), **70** (8%) **81** (6.5%).

Les nouveaux dérivés de nitroporphyrine synthétisés, ont fait l'objet d'évaluation de leurs propriétés photophysiques tel que l'absorption dans l'UV-visible et la production d'oxygène singulet. Les procédures, et les résultats de ces tests sont présentés dans le paragraphe suivant.

4.3. Évaluation des propriétés photophysiques des composés 78-81

4.3.1. Spectre d'absorption UV-visible des composés synthétisés

Les spectres UV-visible des composés **78-80** sont mesurés dans le chloroforme, on remarque que les sorrets et bande Q ont subis un déplacement vers le rouge de 20 nm, généralement les porphyrines dominé par les bandes sorret à 426 nm et les autres bandes Q entre 500 et 750 nm. En effet, sur les spectres d'absorption (Figure 37) on note que le produit synthétisé **78** présente un spectre typique pour le chlorure par rapport à celui de référence 2-NO-TPP, ce qui confirme notre structure proposé.

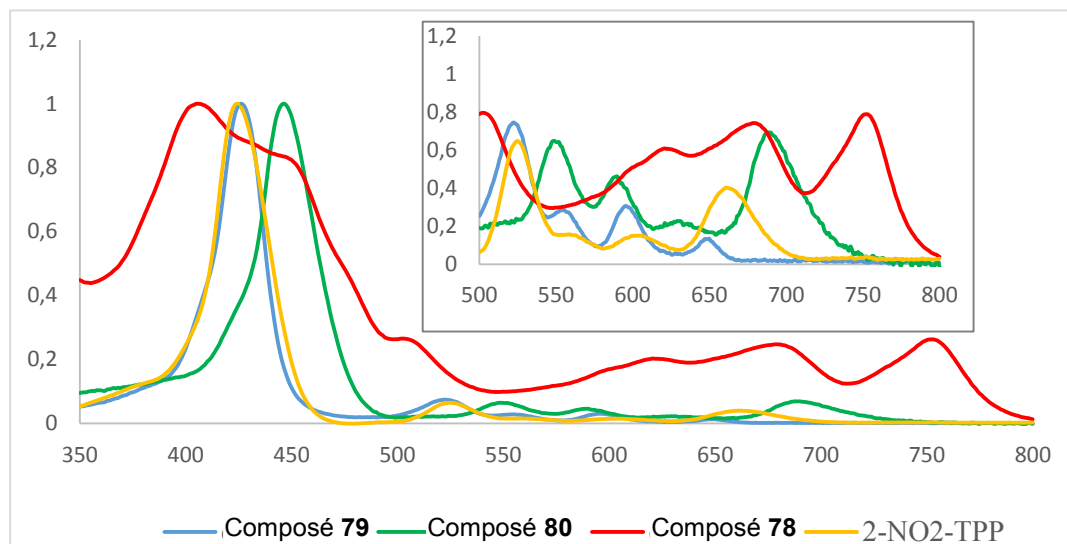


Figure 11 : spectre d'absorption **Figure 37**: UV-visible des composés **78**, **79** et **80** avec le spectre du 2-NO₂-TPP dans le chloroforme.

Pour les composés **78** et **80** ; la bande S et les bandes Q ont subi un déplacement chromatique vers le rouge, ce qui est considéré comme un indice d'une potentielle application en PDT. On note spécialement, le spectre du composé **78** qu'est totalement différent des deux premiers ainsi que par rapport au référence, les bande S et Q ont subi une destruction responsable d'élargissement des bandes, ces derniers sont gênés par le groupement électroattracteur du composé ce qui est compatible au structure proposé du **78**.

Tableau 2 : L'ensemble d'absorption remarquable des composés **78-80**.

	Bande Q				
	Bande S	Q I	Q II	Q III	Q IV
2-NO₂-TPP	431 nm	664 nm	603 nm	555 nm	527 nm
Composé 78	415-452 nm	756 nm	682 nm	624 nm	506 nm
Composé 79	429 nm	651 nm	603 nm	556 nm	525 nm
Composé 80	449 nm	689 nm	634 nm	592 nm	551 nm

Toutes les bandes de transition subissent un léger décalage autochrome de 2-10 nm en comparaison avec la référence 2-NO₂-TPP par rapport aux bandes correspondantes au composé **81** (Figure 38)

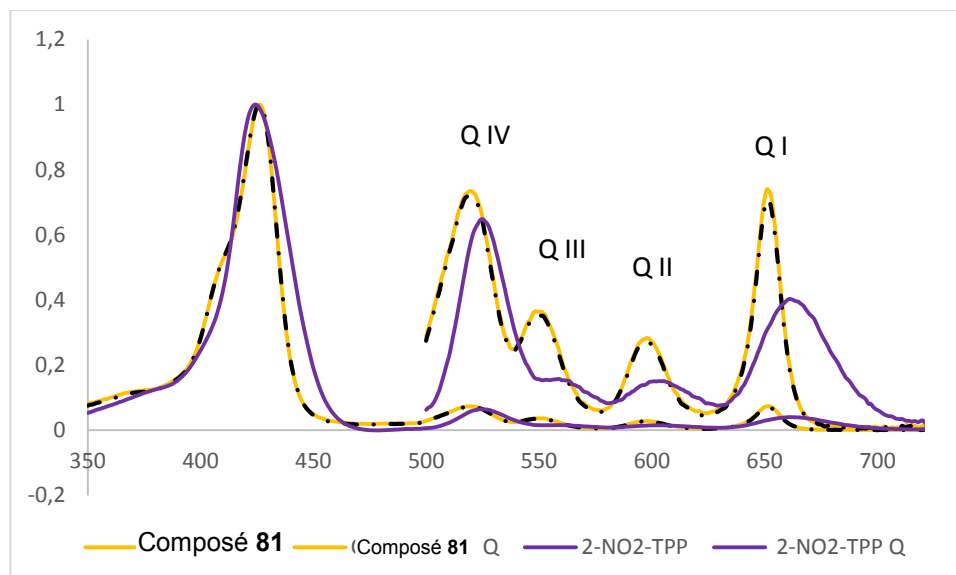


Figure 38 : spectre d'absorption UV-Visible du composé **81** avec le 2-NO₂-TPP dans le DMF

4.3.2. Production d'oxygène singlet

Cette étude est basée essentiellement sur l'évaluation de l'aptitude des composés synthétisés à produire de l'oxygène singlet, étant donné que ce dernier est l'agent toxique principal en PDT et étudier l'influence des différents substituants sur l'activité photophysique. Ces études ont été réalisées en DMF ainsi que la production d'oxygène singlet a été obtenu par mesure d'absorption à 415 nm.

D'après les résultats, on remarque que tous les composés synthétisés dans cette série présentent une capacité de générer de l'oxygène singlet allant du moyen à l'excellente production, les valeurs du pourcentage de la production d'oxygène singlet varient entre 21% à 80% par rapport au référence qui est le TPP 51% dans DMF ¹²² connu comme le meilleur générateur d'oxygène singlet. Les résultats obtenus sont présentés en fonction du pourcentage de la décomposition du DPBF en fonction du temps (figure 39).

¹²² M. C. de Rosa, R. J. Crutchley. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 233-234, 351

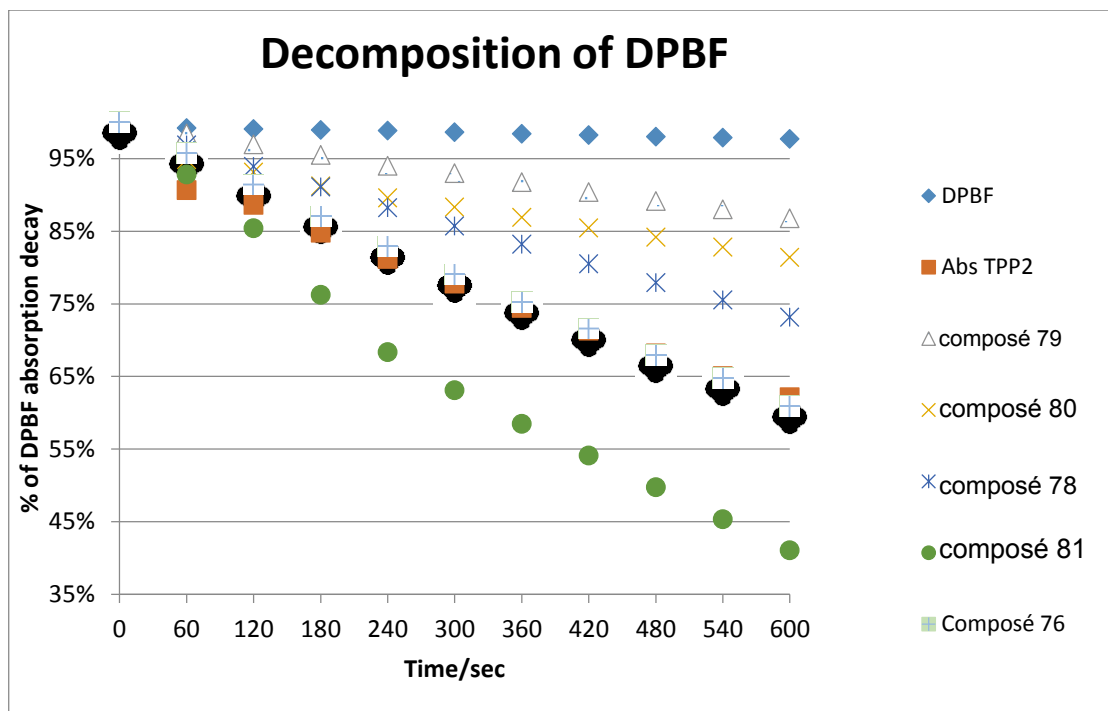


Figure 39 : Représentation graphique du pourcentage de décomposition de DPBF photosensibilisée par **78-81** dans du DMF après irradiation avec de la lumière rouge (654 ± 20 nm) avec ou sans P). TPP a été utilisé comme référence.

Bien que, l'influence de structure est maximum dans le pourcentage de décomposition du DPBF, on constate que les composés portant un cycle propane **81** et **81'** sont ceux qui ont marqués les valeurs les plus élevés de la production d'oxygène singulet. Le meilleur générateur d'oxygène singulet des produits résultant de la réaction de substitution nucléophile par l'arylacetonitrile de nitroporphyrine a été obtenu pour le composé **81** (80%).

Ainsi les résultats cinétiques suivies par spectrophotométrie de la décomposition du DPBF et exploité selon la désintégration radioactive, selon la loi de premier ordre (Figure 40), logarithme népérien d'absorption en fonction du temps de la réaction de décomposition radioactive.

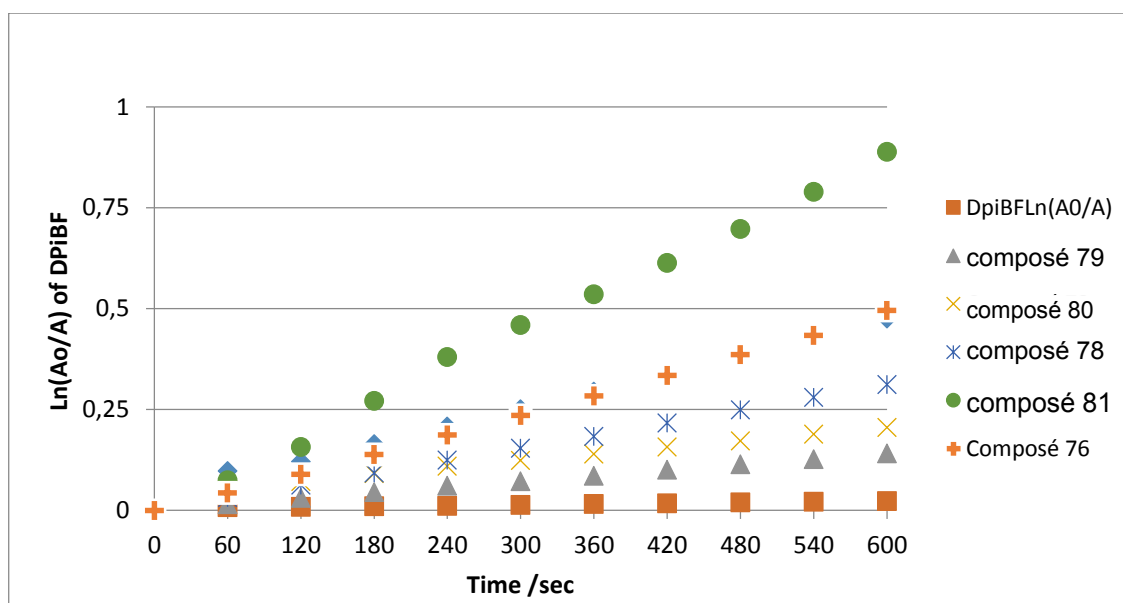


Figure 14 : Graphique de la décomposition de DPBF photosensibilisée par **78-81** dans du DMF en fonction d'absorption / temps. TPP a été utilisé comme référence.

8. Conclusion 2

Dans cette partie, nous avons préparé une nouvelle série de porphyrine et de chlorure poly-fonctionnalisés à partir de 2-nitro-5,10,15,20-tétraphénylporphyrine, et ce via la substitution nucléophile aromatique de ce dernier par les arylacétonitriles, dans le tétrahydrofurane THF et en solution basique, différentes conditions expérimentales ont été étudiées.

Cette étude a permis d'obtenir de nouveaux systèmes hétérocycliques de type : isoxazolo-chlorure, porphyrine-2-arylacétonitriles, cyclopropane-porphyrine, avec des rendements variant selon les conditions utilisées.

Les nouveaux dérivés porphyrines synthétisés, tout au long de cette partie, ont fait l'objet de l'étude photophysique. L'analyse photophysique des composés synthétisés montre que la porphyrine fonctionnalisée par un cycle propane présente une production d'oxygène singlet important qui dépasse 80% (celle de TPP référence dans le DMF 51%). Par conséquent, les composés qui présentent un haut rendement quantique de l'oxygène singlet confèrent à ces dérivés des propriétés intéressantes pour leur utilisation potentielle comme photosensibilisants dans la photothérapie dynamique du cancer.

5. Partie expérimentale

Les points de fusion non corrigés ont été mesurés sur l'appareil Buchi Melting Point B-540. Toutes les masses molaires (MM) qui sont indiquées dans la partie expérimentale sont exprimées en gramme par mole.

Les spectres de spectroscopie d'absorption UV-visible (spectrométrie d'absorption) ont été enregistrés dans le DMF sur un spectrophotomètre UV-2501-PC Shimadzu au département de chimie, Université d'Aveiro.

Les spectres RMN¹H et RMN¹³C ont été enregistrés dans CDCl₃ en utilisant un appareil Bruker DRX 300 Avance respectivement à 300 MHz (¹H), 75MHz (¹³C) ou Bruker Avance 500MHz (¹H), 125MHz (¹³C) au département de chimie, Université d'Aveiro. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne. Les constants de couplage sont données en Hertz (Hz).

La Chromatographie sur couche mince (CCM) a été réalisée sur des feuilles d'aluminium recouvertes de silice sans indicateur. Les séparations chromatographiques flash sont effectuées sur gel de silice.

La séparation par Chromatographie sur plaque préparatrice a été effectuée sur des plaques de verre (20 x 20 cm) préalablement recouvertes d'une couche mince de gel de silice 60 (Merck), activées dans une étuve à 100 °C pendant 8 heures.

Les spectres de masse MALDI ont été effectués au département de chimie de l'Université d'Aveiro avec un spectromètre MALDI-TOF/TOF 4700 (Applied Biosystems Proteomics Analyzer 66) sans matrice avec l'utilisation de DMF comme solvant.

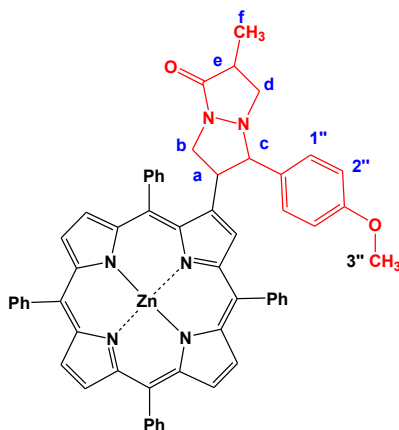
Les analyses photophysiques ont été réalisées au sein du laboratoire de chimie de porphyrine, département de chimie, Université d'Aveiro, Portugal.

5.1. Synthèse des cycloadduits **55**, **56a-f** et **57**, **78a-f**

Mode opératoire générale: A une solution de 2-vinyl-TPP-Zn (II) **53** (25,0 mg) dans du toluène anhydre (1,0 ml), on ajoute 5 équivalents de l'ylure 3-oxo-1,2-pyrazolidiniums **48a-f** et 6 équivalents de carbonate de potassium K₂CO₃. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux sous atmosphère d'azote pendant 24 heures. Après ce temps, le mélange réactionnel est refroidi puis dilué avec du CH₂Cl₂, placé dans une ampoule à décanter et lavé avec H₂O. La phase organique est extraite et séchée sur Na₂SO₄ puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié en utilisant une chromatographie sur la plaques préparative à couche mince de silice (éluant : toluène/acétate d'éthyle (4:1)). Les fractions ont été isolées, une

correspondante au produit de départ, et autres fractions polaire correspondantes dans l'ordre de polarité croissante aux cycloadduits de porphyrine.

2-(5-Tétrahydro-(4-méthoxyphenyl)-2-méthylpyrazolo[1,2-a]pyrazol-1(5H)-one)-5,10,15,20-tétraphényl porphyrinate] Zn (II) 55b

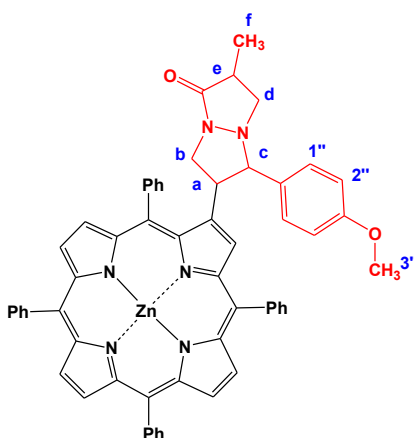


RMN¹H (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.08 (1H d, $J = 0.7$ Hz, H- β), 8.94 – 8.82 (5H ,m, H- β), 8.63 (1H ,d, $J = 4.7$ Hz, H- β), 8.41 – 8.15 (8H ,m , H-Ph), 8.12 – 8.02 (1H, m,H-orth-Ph), 7.86 – 7.58 (12H,m,p,m H-Ph), 7.24 (2H ,d, $J = 8.8$ Hz,H-sub-1''), 6.83 – 6.76 (m, 2H, H-sub-2''), 5.44 (1H t, $J = 7.6$ Hz, a), 3.73 (3H s, 3'' sub-OCH₃), 3.66 (1H t, $J = 8.9$ Hz, e), 3.41 (1H dd, $J = 10.3, 6.9$ Hz, c), 2.91 (2H, ddt , $J = 46.6, 12.9, 7.7$ Hz, d), 2.52 – 2.32 (2H, m, b), 1.26 – 1.23 (3H, m, f).

UV-vis (DMF): λ_{\max} (log ϵ),0 (5,18), ,0 (4,18), ,0 (3,63) nm.

SM (MALDI): m/z 920,28 [M]⁺.

2-(5-Tétrahydro-(4-méthoxyphenyl)-2-méthylpyrazolo[1,2-a]pyrazol-1(5H)-one)-5,10,15,20-tétraphényl porphyrinate]Zinc (II) 56b

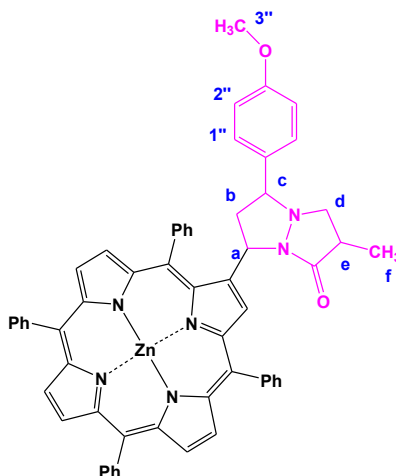


RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃-*d*) δ 8.99 – 8.84 (5H ,m), 8.66 (1H ,d, *J* = 4.7 Hz), 8.33 – 8.16 (8H m), 8.08 (1H d, *J* = 7.5 Hz), 7.84 – 7.69 (12H , m), 7.21 – 7.15 (2H, m), 6.79 – 6.73 (2H, m), 5.42 (1H, dd, *J* = 8.7, 6.0 Hz), 3.71 (3H, s), 3.47 (1H , dd, *J* = 9.9, 7.6 Hz), 3.10 (2H , dd, *J* = 7.3, 3.9 Hz), 2.87 – 2.63 (2H, m), 2.28 (1H , ddd, *J* = 12.8, 9.9, 6.0 Hz), 1.22 (3H ,d, *J* = 7.2 Hz).

UV-vis (DMF): λ_{max} (log ε), 0 (5,18), ,0 (4,18), ,0 (3,63) nm.

SM (MALDI): *m/z* 920,28 [M]⁺.

2-(5-tetrahydro-(4-methoxyphenyl)-2-méthylpyrazolo[1,2-a]pyrazol-1(5H)-one)-5,10,15,20-tétraphényl porphyrinate|Zinc (II) 57b.

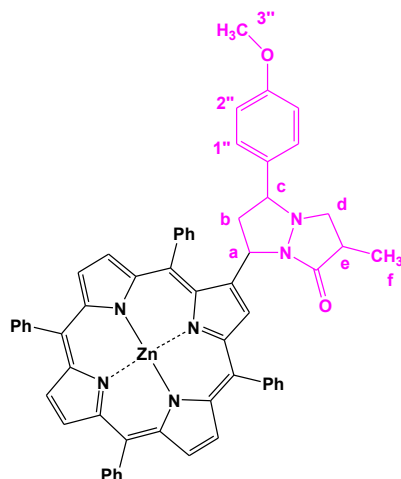


RMN ¹H (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.98 (2H ,q, *J* = 4.7 Hz), 8.91 (2H, s), 8.86 (1H, d, *J* = 4.7 Hz), 8.64 (2H, d, *J* = 4.7 Hz), 8.31 – 8.01 (8H, m, orth-Ar), 7.86 – 7.52 (12H, m,p-m-Ar), 7.01 (2H ,d, *J* = 8.3 Hz), 6.84 – 6.71 (2H ,m), 5.02 (1H , t, a), 3.75 (5H, m, 1H-c, 3H-3''-sub, 1H-e), 2.78 (2H , d, *J* = 17.4 Hz, d), 2.60 – 2.26 (2H,m, b), 0.95 (3H ,d, *J* = 31.1 Hz, f).

UV-vis (DMF): λ_{max} (log ε), 0 (5,18), ,0 (4,18), ,0 (3,63) nm.

SM (MALDI): *m/z* 920,28 [M]⁺.

2-(5-Tétrahydro-(4-méthoxyphényl)-2-méthylpyrazolo[1,2-a]pyrazol-1(5H)-one)-5,10,15,20-tétraphényl porphyrinate|Zinc (II) 58b

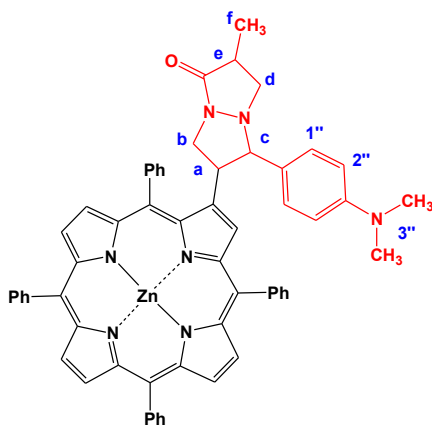


RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.99 – 8.90 (4H, m,), 8.85 (1H , d, $J = 4.7$ Hz,), 8.74 (1H , s), 8.64 (1H , d, $J = 4.7$ Hz), 8.31 – 8.08 (8H , m, H-orth-Ar), 7.80 – 7.59 (12H , m, p-m-Ar), 7.12 (2H , d, $J = 8.4$ Hz, H-2''-sub), 6.81 (d, $J = 8.6$ Hz, H-1''-sub), 5.18 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, a), 3.76 (4H, d, $J = 3.2$ Hz, h-c, 3H-3''-sub), 3.52 (1H , t, $J = 8.3$ Hz, e), 2.93 (1H , s, d), 2.43 (3H, $J = 26.1, 15.4$ Hz, 1H-d et 2H-b), 1.26 (d, 3H).

UV-vis (DMF): λ_{max} (log ϵ), 0 (5,18), ,0 (4,18), ,0 (3,63) nm.

SM (MALDI): m/z 920,28 $[\text{M}]^+$.

5-Tetrahydro-(4-(diméthylamino)phényl)-2-méthylpyrazolo[1,2-a]pyrazol-1(5H)-one)-5,10,15,20-tétraphényl porphyrinate]Zinc(II) 56c

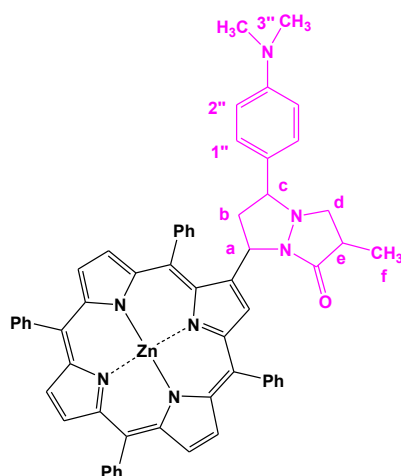


RMN ^1H (300 MHz, Chloroform- d): δ 9.17 (1H ,s,), 8.98 – 8.83 (6H, m,), 8.66 (1H ,d, $J = 4.7$ Hz,), 8.35 – 8.05 (8H , m,), 7.76 (12H , tdd, $J = 12.0, 7.1, 4.4$ Hz,), 7.12 (2H , d, $J = 8.7$ Hz, H—1''-sub), 6.52 (2H , d, $J = 8.7$ Hz, H-2''-sub), 5.53 – 5.35 (1H , m, pH-a), 3.48 – 3.38 (1H, m, H-e), 3.12 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, H-d) 2.87 (1H , q, $J = 7.2$ Hz, H-b), 2.77 (6H, s, H-3''-sub), 2.70 (1H , dd, $J = 7.8, 4.6$ Hz, H-b), 2.29 (1H , s, H-c), 1.25 (d, 3H).

UV-vis (DMF): λ_{max} (log ϵ), 0 (5,18), ,0 (4,18), ,0 (3,63) nm.

SM (MALDI): m/z 933,3 $[M]^+$.

5-Tétrahydro-(4-(diméthylamino)phényl)-2-méthylpyrazolo[1,2-a]pyrazol-1(5H)-one)-5,10,15,20-tétraphényl porphyrinate[Zinc(II) 57c.

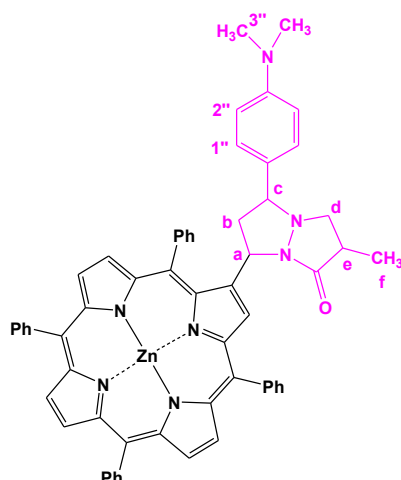


RMN¹H (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 9.00 – 8.70 (m, 6H), 8.61 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.29 – 7.95 (m, 9H), 7.80 – 7.53 (m, 13H), 6.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.52 – 6.19 (m, 2H), 5.15 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H-a), 3.82 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, H-e), 2.90 (2H, dd, $J = 17.6, 9.3$ Hz, H-d), 2.72 (1H, d, $J = 22.2$ Hz, H-c), 2.54 (7H s, 1H-b + 6H-3''-sub), 2.46 (1H d, $J = 9.1$ Hz, H-b) 1.13 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

UV-vis (DMF): λ_{\max} (log ϵ), 0 (5,18), ,0 (4,18), ,0 (3,63) nm.

SM (MALDI): m/z 933,3 $[M]^+$.

5-tétrahydro-(4-(diméthylamino)phényl)-2-méthylpyrazolo[1,2-a]pyrazol-1(5H)-one)-5,10,15,20-tétraphényl porphyrinate[Zinc (II) 58c

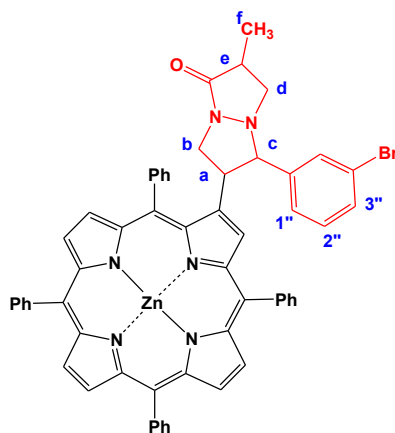


RMN¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.99 – 8.90 (m, 4H), 8.84 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.30 – 8.09 (m, 9H), 7.82 – 7.59 (m, 14H), 7.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.50 – 6.40 (m, 2H), 5.17 (1H,s, H-a), 3.70 (1H,t, $J = 7.7$ Hz, H-c), 3.52 (t, $J = 8.3$ Hz, H-e), 2.87 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 2.65 (s, 6H-3''-sub), 2.47 (3H ,dd, $J = 12.5, 9.9$ Hz, 1H-b + 2H-d), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

UV-vis (DMF): λ_{\max} (log ϵ),0 (5,18), ,0 (4,18), ,0 (3,63) nm.

SM (MALDI): m/z 933,3 [M]⁺.

5-Tétrahydro-(3-bromo-phenyl)-2-méthylpyrazolo[1,2-a]pyrazol-1(5H)-one-5,10,15,20-tétraphénylporphyrinate] Zinc(II) 55d

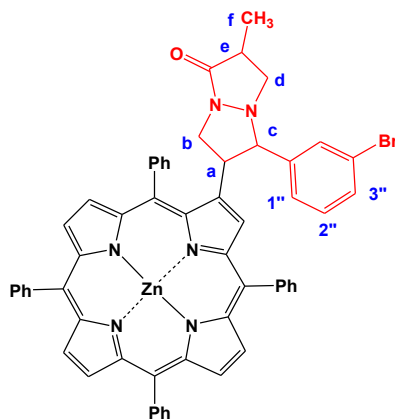


RMN¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 9.08 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 4H), 8.84 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.39 – 8.03 (m, 9H), 7.88 – 7.65 (m, 13H), 7.43 – 7.39 (m, 3H), 7.19 – 7.15 (m, 3H), 5.51 – 5.39 (m, 1H), 3.73 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.48 – 3.42 (m, 1H), 3.09 – 2.81 (m, 2H), 2.50 – 2.31 (m, 2H), 1.27 (d, 3H).

UV-vis (DMF): λ_{\max} (log ϵ),0 (5,18), ,0 (4,18), ,0 (3,63) nm.

SM (MALDI): m/z 970,3 [M]⁺.

5-Tetrahydro-(3-bromo-phenyl)-2-méthylpyrazolo[1,2-a]pyrazol-1(5H)-one-5,10,15,20-tétraphényl porphyrinate]Zinc(II) 56d

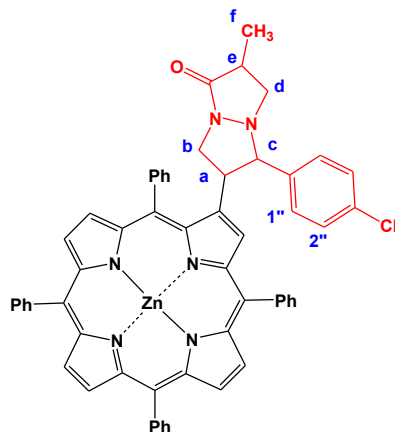


RMN¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.97 – 8.91 (m, 5H), 8.84 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.36 – 8.05 (m, 10H), 7.85 – 7.70 (m, 14H), 7.18 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 5.51 – 5.39 (m, 1H), 3.52 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.26 – 3.08 (m, 2H), 2.93 – 2.69 (m, 2H), 2.26 (ddd, $J = 12.8, 9.6, 5.7$ Hz, 1H), 1.25 (d, 3H).

UV-vis (DMF): λ_{\max} (log ϵ), 0 (5,18), ,0 (4,18), ,0 (3,63) nm.

SM (MALDI): m/z 970,3 [M]⁺.

5-Tetrahydro-(4-chloro-phenyl)-2-méthylpyrazolo[1,2-a]pyrazol-1(5H)-one)-5,10,15,20-tétraphényl porphyrinate}Zinc(II) 55e.

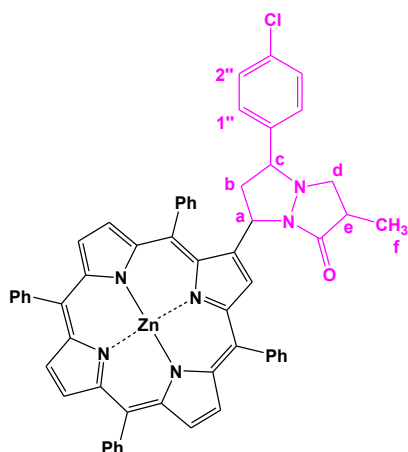


RMN¹H (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 9.07 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 8.85 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.40 – 8.13 (m, 7H), 8.09 – 8.02 (m, 1H), 7.86 – 7.58 (m, 12H), 7.24 (d, $J = 2.8$ Hz, 4H), 5.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.69 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 10.0, 7.2$ Hz, 1H), 2.92 (ddt, $J = 40.5, 13.0, 7.7$ Hz, 2H), 2.51 – 2.26 (m, 2H), 1.25 (d, 3H).

UV-vis (DMF): λ_{\max} (log ϵ), 0 (5,18), ,0 (4,18), ,0 (3,63) nm.

SM (MALDI): m/z 924,30 [M]⁺.

5-Tetrahydro-(4-chloro-phenyl)-2-méthylpyrazolo[1,2-a]pyrazol-1(5H)-one-5,10,15,20-tétraphénylporphyrinate}Zinc(II) 57e

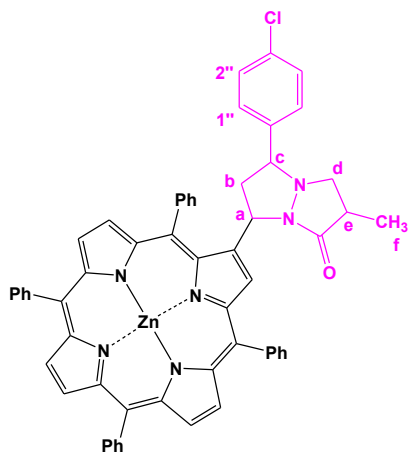


RMN¹H (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 9.01 – 8.89 (m, 5H), 8.85 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.70 – 8.60 (m, 2H), 8.25 – 8.03 (m, 9H), 7.79 – 7.57 (m, 14H), 7.24 – 7.04 (m, 4H), 5.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.88 – 3.36 (m, 2H), 2.72 – 2.46 (m, 2H), 2.45 – 2.26 (m, 2H), 1.30 – 1.22 (m, 3H).

UV-vis (DMF): λ_{\max} (log ϵ), 0 (4,18), 0 (3,63) nm.

SM (MALDI): m/z 924,30 [M]⁺.

5-Tetrahydro-(4-chloro-phenyl)-2-méthylpyrazolo[1,2-a]pyrazol-1(5H)-one-5,10,15,20-tétraphénylporphyrinate}Zinc(II) 58e.

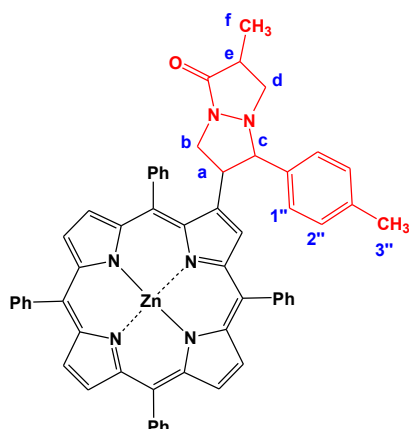


RMN¹H (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 9.00 – 8.94 (m, 2H), 8.92 (s, 2H), 8.86 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.64 (dd, $J = 4.7, 2.0$ Hz, 1H), 8.27 – 8.03 (m, 9H), 7.82 – 7.55 (m, 13H), 7.24 (d, $J = 3.4$ Hz, 3H), 7.11 (dd, $J = 12.7, 8.4$ Hz, 2H), 5.09 (s, 1H), 3.93 – 3.61 (m, 1H), 3.20 (s, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.61 – 2.28 (m, 3H), 1.21 (d, 3H).

UV-vis (DMF): λ_{\max} (log ϵ), 0 (5,18), 0 (4,18), 0 (3,63) nm.

SM (MALDI): m/z 924,30 [M]⁺.

5-Tétrahydro-(4-méthyl-phényl)-2-méthylpyrazolo[1,2-a]pyrazol-1(5H)-one-5,10,15,20-tétraphényl porphyrinate}Zinc(II) 55f.

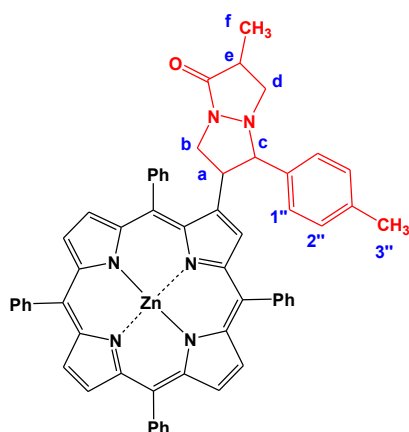


RMN¹H (300 MHz, Chloroform-d): δ 9.10 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H), 8.85 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.45 – 7.99 (m, 8H), 7.90 – 7.62 (m, 12H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.45 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.68 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 10.2, 7.0$ Hz, 1H), 2.92 (ddt, $J = 45.5, 12.9, 7.7$ Hz, 2H), 2.55 – 2.33 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.28 (d, 3H).

UV-vis (DMF): λ_{\max} (log ϵ), 0 (5,18), ,0 (4,18), ,0 (3,63) nm.

SM (MALDI): m/z 924,30 [M]⁺.

5-Tetrahydro-(4-méthyl-phényl)-2-méthylpyrazolo[1,2-a]pyrazol-1(5H)-one-5,10,15,20-tétraphényl porphyrinate}Zinc(II) 56f.

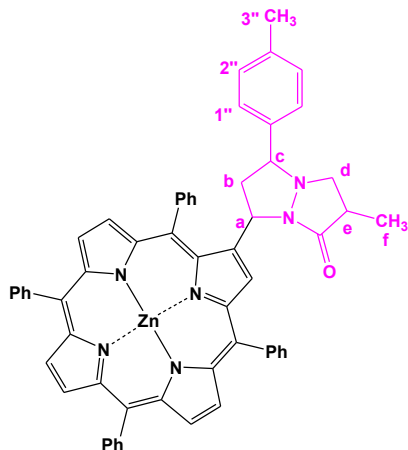


RMN¹H (300 MHz, Chloroform-d): δ 9.16 (s, 1H), 8.99 – 8.91 (m, 5H), 8.85 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.34 – 8.17 (m, 8H), 8.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.87 – 7.69 (m, 13H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.60 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.53 – 3.47 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.11 (dd, $J = 7.3, 3.6$ Hz, 2H), 2.75 (dt, $J = 12.9, 8.4$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.16 (d, 3H).

UV-vis (DMF): λ_{\max} (log ϵ), 0 (5,18), ,0 (4,18), ,0 (3,63) nm.

SM (MALDI): m/z 904,30 [M]⁺.

5-Tétrahydro-(4-méthyl-phenyl)-2-méthylpyrazolo[1,2-a]pyrazol-1(5H)-one-5,10,15,20-tétraphényl porphyrinate}Zinc(II) 57f.

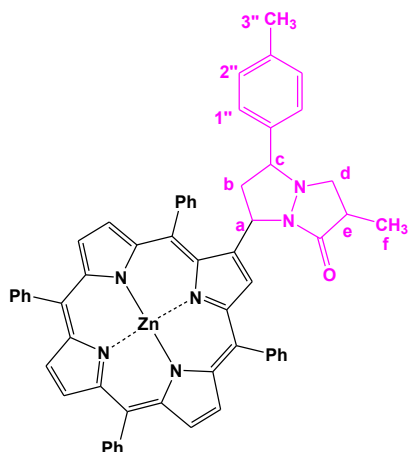


RMN¹H (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 9.03 – 8.83 (m, 7H), 8.65 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 8.28 – 8.01 (m, 10H), 7.82 – 7.52 (m, 16H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.02 (q, $J = 4.0$ Hz, 2H), 5.07 (s, 1H), 3.82 (s, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.29 (d, $J = 10.2$ Hz, 3H), 1.48 (d, 3H).

UV-vis (DMF): λ_{\max} (log ϵ), 0 (5,18), ,0 (4,18), ,0 (3,63) nm.

SM (MALDI): m/z 904,30 [M]⁺.

5-Tetrahydro-(4-méthyl-phenyl)-2-méthylpyrazolo[1,2-a]pyrazol-1(5H)-one-5,10,15,20-tétraphényl porphyrinate}Zinc(II) 58f.



RMN¹H (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.99 – 8.90 (m, 4H), 8.85 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.31 – 8.08 (m, 8H), 7.80 – 7.59 (m, 12H), 7.09 (d, $J = 6.3$ Hz, 4H), 5.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 10.3, 5.4$ Hz, 1H), 3.57 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.59 – 2.39 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.26 (d, 3H).

UV-vis (DMF): λ_{\max} (log ϵ), 0 (5,18), ,0 (4,18), ,0 (3,63) nm.

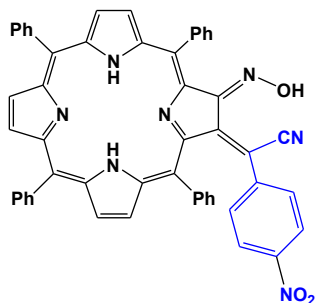
SM (MALDI): m/z 904,30 [M]⁺

Nous présentons ci-dessous les figures des spectres de comparaison entre les fractions issue de réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 des ylures 3-oxo-1,2-pyrazolidiniums **48a-f** avec le 2-vinyl-5,10,15,20-tetraphénylporphyrin zinc (II) **53**

5.2. Réaction de substitution nucléophile dde 2-NO₂-TPP avec l'arylacétonitrile. Synthèse des composés 78-81.

Mode opératoire générale: A une solution de KOH ou K₂CO₃ (10 ou 37,5 équivalents) dissout dans le méthanol (1 ml), on ajoute l'aryl-acétonitrile (10 équivalents) et le nitroporphyrine (1 mmol). Puis le mélange est porté à reflux sous agitation pendant 1h20 min à 3 heures. A la fin de la réaction (test CCM), le mélange réactionnel est refroidit puis dilué avec CH₂Cl₂, placé dans une ampoule à décanter et lavé avec H₂O, le pH est ramené à 7 en utilisant le HCl dilué à 10%. La phase organique est extraite et séché sur Na₂SO₄ puis évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié en utilisant une chromatographie plaque préparatrice en gel de silice (éluant : toluène/CH₂Cl₂ 1:1). Les produits ainsi obtenus sont recristallisés dans l'hexane.

Composé 78

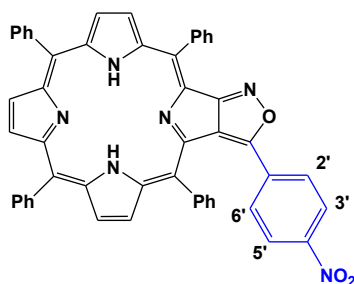


RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8.76 (1H, d, J = 4.9 Hz, H- β), 8.71 (1H, d, J = 4.9 Hz, H- β), 8.62 (1H, d, J = 4.9 Hz, H- β), 8.58 and 8.67 (2H, AB system, J = 4.9 Hz, H- β), 8.38 (1H, d, J = 4.9 Hz, H- β), 8.20-8.17 (4H, m, H-*o*-Ph), 8.09 (2H, d, J = 7.9 Hz, H-*o*-Ph), 7.84 (2H, d, J = 8.5 Hz, H-3',5'), 7.81-7.75 (9H, m, H-*m,p*-Ph), 7.62 (2H, d, J = 7.4 Hz, H-*o*-Ph), 7.47-7.44 (2H, m, H-*m*-Ph), 7.34 (1H, t, J = 7.4 Hz, H-*p*-Ph), 6.92 (2H, d, J = 8.5 Hz, H-2',6'), -1.90 (1H, s, NH), -1.97 (1H, s, NH) ppm.

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 163.9, 160.4, 156.2, 155.2, 147.8, 142.8, 142.6, 141.7, 140.9, 140.2, 140.0, 139.4, 138.2, 137.9, 136.2, 135.7, 134.9, 134.5, 134.1, 133.4, 131.0, 128.8, 128.7, 128.5, 128.3, 128.2, 128.13, 128.05, 127.7, 127.6, 127.5, 127.1, 123.6, 123.1, 122.8, 122.7, 117.3, 115.3 ppm.

MS (MALDI): 805.2 [M]⁺.

Composé 79

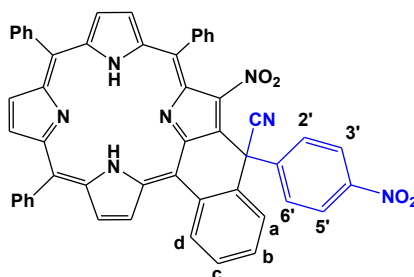


RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8.89 (1H, d, *J* = 4.9 Hz, H-β), 8.81-8.76 (2H, m, H-β), 8.68 and 8.66 (2H, AB system, *J* = 4.9 Hz, H-β), 8.56 (1H, d, *J* = 5.0 Hz, H-β), 8.21-8.17 (6H, m, H-*o*-Ph), 8.08-8.06 (4H, m, H-*o*-Ph and H-3',5'), 7.87-7.84 (3H, m, H-*m,p*-Ph), 7.80-7.73 (6H, m, H-*m,p*-Ph), 7.41 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, H-2',6'), 7.29-7.27 (2H, m, H-*m*-Ph), 7.13 (1H, t, *J* = 7.6 Hz, H-*p*-Ph), -2.46 (1H, s, NH), -2.54 (1H, s, NH) ppm.

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 194.5, 159.6, 155.0, 154.6, 147.5, 147.5, 135.0, 134.5, 134.4, 133.1, 129.5, 128.0, 127.8, 126.9, 126.8, 123.0, 116.4, 116.1 ppm.

MS (MALDI): 777.2 [M+H]⁺.

Composé 80

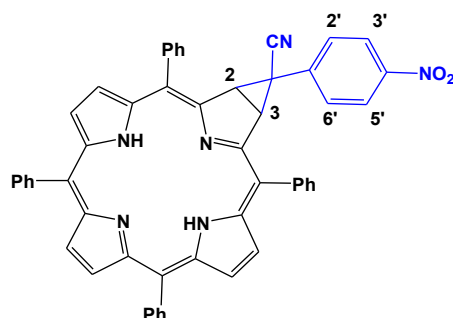


RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 9.68 (1H, d, *J* = 5.0 Hz, H-β), 8.96 (1H, d, *J* = 5.0 Hz, H-β), 8.78 and 8.76 (2H, AB system, *J* = 5.0 Hz, H-β), 8.66 and 8.63 (2H, AB system, *J* = 4.8 Hz, H-β), 8.53 (1H, dd, *J* = 8.0 and 1.0 Hz, H-Ph_a), 8.31-8.29 (1H, m, H-*o*-Ph), 8.23-8.21 (1H, m, H-*o*-Ph), 8.12-8.03 (5H, m, H-*o*-Ph, H-3',5'), 7.95 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, H-*o*-Ph), 7.89 (1H, dd, *J* = 8.0 and 1.0 Hz, H-Ph_c), 7.82-7.69 (10H, m, H-*m,p*-Ph, H-Ph_b and H-2',6'), 7.64-7.58 (3H, H-*m,p*-Ph and H-Ph_d), -1.68 (2H, s, NH) ppm.

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 157.1, 147.6, 145.2, 140.9, 140.6, 139.7, 139.5, 139.4, 138.3, 138.2, 135.82, 135.77, 135.65, 134.6, 134.4, 134.1, 130.5, 129.9, 129.2, 129.1, 128.9, 128.6, 128.5, 128.34, 128.26, 128.0, 127.2, 127.1, 124.3, 122.2, 122.0, 121.6, 111.7 ppm.

MS (MALDI): 818.2 [M+H]⁺.

Composé 81



RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8.73 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H- β), 8.52-8.50 (4H, m, H- β), 8.26 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, H-3',5'), 8.16-8.11 (4H, m, H-*o*-Ph), 8.01 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, H-*o*-Ph), 7.78-7.63 (11H, m, H-*m,p*-Ph), 7.54 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, H-*p*-Ph), 7.50 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, H-2',6'), 4.75 (2H, s, H-2 and H-3), -1.88 (1H, s, NH) ppm.

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 156.6, 153.9, 147.5, 142.9, 142.1, 141.8, 139.9, 137.0, 136.2, 134.2, 134.0, 133.8, 133.3, 132.1, 129.0, 128.7, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.3, 126.9, 126.7, 124.9, 124.4, 124.3, 123.6, 116.6, 116.4, 114.2, 48.8 ppm.

MS (MALDI): 775.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Conclusion générale

Dans le cadre de notre travail de thèse, de nouveaux dérivés de l'azétidinone, xanthènedione et porphyrine à caractère pharmacologique potentielle ont été préparés et fonctionnalisés par diverses méthodes, *via* des réactions de condensation, de réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 et de substitution nucléophile.

Dans le chapitre I, après une brève description bibliographique sur les résultats des méthodes de la synthèse des azétidinones et leurs applications biologiques, nous décrivons avec une approche simple, la synthèse d'une nouvelle série de 4-imino-3 (arylidène)-azétidine-2-thiones en faisant réagir des arylidenemalononitriles avec le pentasulfure de phosphore à reflux de l'éthanol. Cette stratégie de synthèse semble être une nouvelle méthode pour préparer de nouveaux systèmes hétérocycliques d'intérêt prometteuse en chimie médicinale. La présence de plusieurs sites réactifs dans les composés confère à ces molécules d'être excellentes intermédiaires pour la synthèse de plusieurs composés hétérocycliques intéressants.

Dans la première partie du deuxième chapitre, nous avons présenté les travaux de la littérature décrivant la réaction de cycloaddition des azométhines imines cycliques avec divers sites dipôlarophiles. Elle conduit à des hétérocycles de grande diversité structurale tels que les pyrazolidines, les pyrazoloisoquinoléines et les pyrazolopyrazolones et autres. Cette réaction se fait soit dans des conditions thermiques ou fait appel à de nombreux systèmes catalytiques. Les azométhine imines N,N'-cycliques sont prouvés comme des précurseurs appropriées pour la synthèse de divers systèmes hétérocycliques. Dans la deuxième partie, nous avons préparé de nouveaux dipôles de type : ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums. Les structures de ces composés sont caractérisées par les données spectrales de RMN¹H et RMN¹³C. Une structure est confirmée par analyse cristallographique.

Le chapitre trois a fait l'objet de l'étude de la réactivité de 3-éthoxycyclohex-2-énone vis-à-vis des ylures 3-oxo-1,2-pyrazolidiniums qui a donnée l'accès à de nouveaux dérivés de xanthènedione. Une brève description bibliographique a été décrite sur les méthodes de synthèse de xanthènediones développée soit en présence de catalyseurs métalliques ou du solvant. Les réactions sont réalisés généralement par condensation des aldéhydes aromatiques avec le 1,3-cyclohexanedione ou le 5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione. Pour notre part, nous avons développé une méthode facile, efficace et éventuellement générale pour la synthèse des 9-(aryl)-xanthènediones par la réaction de 3-éthoxycyclohex-2-énone avec les ylures 3-oxo-1,2-pyrazolidiniums sous des conditions douces. Ces conditions ne permettent pas d'accéder à des cycloadduits issus de l'addition des dipôles sur la double liaison C=C de la 3-

éthoxycyclohex-2-énone. Nous avons ensuite étalé notre recherche sur l'étude de la réactivité des ylures 3-oxo-1,2-pyrazolidiniums vis-à-vis de la 2-(4-chlorobenzylidene)malononitrile et de la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone. Elle nous a permis d'obtenir la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques de type: 4-hydroxy-3-((4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)(aryl)méthyl)-6-méthyl-2H-pyran-2-ones et 1,3-bis(4-chlorophényl)-dihydro-6-méthyl-7-oxopyrazolo[1,2-a]pyrazole-2,2 (1H,3H,5H)-dicarbonitrile. Les produits obtenus peuvent être utilisés comme des précurseurs de synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques et avoir des activités biologiques prometteuses.

Dans le dernier chapitre, intitulé « Synthèse et évaluation des propriétés photophysiques de nouveaux pyrazoloporphyrines et des hétéroarylporphyrines ou chlorines », nous avons présenté les travaux de la littérature décrivant les problématiques du cancer, la chimie des porphyrines et ses applications en photothérapie dynamique pour le traitement du cancer, ainsi que l'étude bibliographique sur les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 des porphyrines. Ensuite, nous avons étudié la réactivité de 2-vinyl-5,10,15,20-tétraphénylporphyrin (2-vinyl-TPP) métallée par Zn(II) vis-à-vis des ylures 3-oxo-1,2-pyrazolidiniums. Ce dernier réagit préférentiellement sur le site dipolarophile C=C et conduit à la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques régioisomères de type porphyrine-pyrazolopyrazoline. Il est à noter que le nombre des cycloadduits synthétisés est fonction de la nature des substituants porté sur le cycle benzénique du dipôle-1,3 (groupement électroattracteurs ou électrodonneur). D'autre part, les ylures 3-oxo-1,2-pyrazolidiniums n'ont montré aucune réactivité vis-à-vis du site dipolarophile du *méso*-tétrakis-(pentafluorophényl)porphyrine. L'analyse photophysique des composés synthétisés montre que dans la série de cycloaddition de vinylporphyrine Zn(II), les cycloadduits génèrent une production d'oxygène singulet modéré comparable au référence TPP connu en tant qu'un bon producteur d'oxygène singulet, propriété qui confère une utilisation potentielle comme photosensibilisants dans la photothérapie dynamique du cancer.

Dans la deuxième partie du chapitre IV, nous avons préparé une nouvelle série de porphyrine et de chlorine poly-fonctionnalisés à partir de 2-nitro-5,10,15,20-tétraphénylporphyrine, et ce via la substitution nucléophile aromatique de ce dernier par les arylacétonitriles, dans le tétrahydrofurane THF et en solution basique. Différentes conditions expérimentales ont été étudiées. Cette étude a permis d'obtenir de nouveaux systèmes hétérocycliques de type : isoxazolo-porphyrine, porphyrine-2-arylacétonitriles, cyclopropane-chlorine, avec des rendements variant selon les conditions utilisées.

Les nouveaux dérivés porphyrines synthétisés, tout au long de cette partie, ont fait l'objet de l'étude photophysique. L'analyse photophysique des composés synthétisés montre que le porphyrine fonctionnalisé par un cycle propane présente une production d'oxygène singlet important dépasse 80% (celle de TPP référence dans le DMF 51%). Par conséquent, les composés qui présentent un haut rendement quantique de l'oxygène singlet confèrent à ces dérivés des propriétés intéressantes pour leurs utilisation potentielle comme photosensibilisants dans la photothérapie dynamique du cancer.

