



HAL
open science

Caractérisation spectroscopique et structurale de nouveaux complexes porphyriniques de cadmium(II) et de vanadium(IV). Synthèse et étude photophysique de nouveaux composés porphyrine-peptides pour des applications thérapeutiques.

Chadlia Mchiri

► **To cite this version:**

Chadlia Mchiri. Caractérisation spectroscopique et structurale de nouveaux complexes porphyriniques de cadmium(II) et de vanadium(IV). Synthèse et étude photophysique de nouveaux composés porphyrine-peptides pour des applications thérapeutiques.. Chimie. Faculté des Sciences de Monastir - université de Monastir, 2018. Français. NNT : . tel-02967395

HAL Id: tel-02967395

<https://theses.hal.science/tel-02967395v1>

Submitted on 14 Oct 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



REPUBLIQUE TUNISIENNE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ DE MONASTIR
FACULTÉ DES SCIENCES DE MONASTIR

Ecole Doctorale : Matériaux, Dispositifs et Microsystèmes

MEMOIRE

Présenté pour obtenir le titre :

DOCTEUR

Spécialité :

CHIMIE

Par :

CHADLIA MCHIRI

Sujet :

Caractérisation spectroscopique et structurale de nouveaux complexes porphyriniques de cadmium(II) et de vanadium(IV). Synthèse et étude photophysique de nouveaux composés porphyrine-peptides pour des applications thérapeutiques.

Soutenu le 28 juillet 2018 devant la commission d'examen :

Mr Moncef MSaddek	Professeur à la F. S. de Monastir	Président
Mr Kaiss Aouadi	Maître de Conférences à la F. S. de Monastir	Rapporteur
Mr Brahim Ayed	Maître de Conférences à la F. S. de Gabès	Rapporteur
Mme Saoussen Hammami	Maître de Conférences à la F. S. de Monastir	Examineur
Mr Habib Nasri	Professeur à la F. S. de Monastir	Directeur de thèse

Remerciements

En premier lieu, j'adresse mes sincères remerciements à mon Directeur de Thèse, le Professeur Habib Nasri, de m'avoir accueillie au sein de son équipe durant les années 2014 - 2018 et pour la confiance qu'il m'a accordé pour réaliser les travaux de cette thèse. Ses qualités scientifiques ainsi que ses qualités humaines m'ont beaucoup aidé. Les conseils et les idées qu'il m'a donné tout au long de mon travail de thèse étaient très importante et ont aboutit à l'amélioration de la qualité des résultats obtenus.

Une partie de ce travail a été réalisée dans le cadre d'une collaboration entre notre laboratoire le « Laboratoire de Physico-Chimie des Matériaux (LPCM) », le «Laboratoire de Chimie Physique Macromoléculaire (LCPM)» et le «Laboratoire Réactions et Génie des Procédés (LRGP)» à Nancy (France) sous la direction de Dr Samir Acherar et Dr Céline Frochot auxquels j'adresse un grand merci pour cette opportunité qu'ils m'ont offerte pour réaliser la deuxième partie de la thèse.

Il m'est impossible d'oublier de remercier toutes les personnes de la PDTeam de Nancy; Régis pour sa gentillesse et sa paternité. Philippe pour son encadrement pour les études photophysiques, Ludovic pour la synthèse peptidique et sa disponibilité, Mathilde qui m'a particulièrement aidé dans l'analyse en spectrométrie de masse. Un grand merci à mes chères amis Amina, Albert, Yerzhan, Mohamed et Zahraa pour les bons moments qu'on a partagés ensemble à la paillasse comme en dehors du laboratoire.

Je présente mes vifs remerciements et mon profond respect à tous les membres du jury :

Monsieur Moncef MSaddek Professeur à la Faculté des Sciences de Monastir, d'avoir accepté de présider le jury d'évaluation de cette thèse.

Monsieur Kaiss Aouadi Maître de Conférences à la Faculté des Sciences de Monastir, et Monsieur Brahim Ayed Maître de Conférences à la Faculté des Sciences de Gabès, pour l'honneur qu'ils m'ont fait pour leur participation à mon jury de thèse en tant que rapporteurs pour ce travail, pour le temps consacré à étudier méticuleusement cette thèse et pour leurs disponibilités.

Mme Saoussen Hammami, Maître de Conférences à la Faculté des Sciences de Monastir d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Je remercie également toutes les personnes avec qui j'ai eu l'occasion de collaborer durant la préparation de cette thèse. Tout d'abord Monsieur Thierry Roisnel, responsable du centre de Diffractométrie X à l'Institut des Sciences Chimiques de Rennes, et Monsieur Emmanuel Wenger, Ingénieur d'études : plateforme de mesures de diffraction des rayons X sur monocristaux au laboratoire CRM2 à Nancy qui ont réussi à trouver les bons cristaux et pour enregistrer les mesures de l'étude cristallographique sur monocristal de nos complexes porphyriniques .

J'aimerais remercier aussi le service commun de la RMN et de l'IR de la Faculté des sciences de Monastir pour la qualité de leurs travaux et leurs disponibilités.

Je voudrais exprimer toute mon amitié à tous les membres du Laboratoire de Physico-Chimie des Matériaux pour leur gentillesse, le partage des connaissances scientifiques, leur soutien, et l'esprit de groupe. Merci à Selma Dhifallah, Soumaya Nasri, Mouhiedinne Guergueb pour les discussions scientifiques et à Nesrine Amiri pour son aide et son encouragement au cours de la réalisation de ce mémoire.

Je ne peux pas oublier notre regretté à tous Monsieur le Professeur Mohamed Salah Belkhiria ainsi que notre camarade et ami Yassine Belghith Que Dieu bénisse leurs âmes.

Enfin, Un grand merci à toute ma famille. Tout particulièrement merci à vous, maman et papa, Sans vous je n'en serais pas là aujourd'hui. Je vous remercie pour votre soutien et vos encouragements durant toutes ces années. Je ne voudrais pas oublier d'adresser mes plus vifs remerciements à Taher mon cher oncle pour son encouragement et son soutien constant. Je tiens à remercier aussi profondément mes sœurs et mes frères, mes neveux et mes nièces qui m'ont soutenue, de près ou de loin durant mes études.

Liste des abréviations

ε	Coefficient d'absorption molaire
λ	Longueur d'onde
$\lambda_{\text{max}}(\text{nm})$	Longueur d'onde du maximum d'une bande d'absorption
ϕ_{Δ}	Rendement quantique de formation d'oxygène singulet
ϕ_{F}	Rendement quantique de fluorescence
τ_{Δ}	Durées de vie de production de l'oxygène singulet $^1\text{O}_2$
τ_{F}	Durées de vie de fluorescence
Å	Angström
Ac₂O	Anhydride acétique
Boc	<i>Tert</i> -butyloxycarbonyle
°C	Degrés Celsius
DMF	N,N'-diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DMSO-d₆	Diméthylsulfoxyde deutéré
DPEP	Deoxyphylloerythroetioporphyrine
2-NH₂py	2-aminopyridine
4,4'-mda	4,4'-diaminophénylméthane
4-CNpy	4-cyanopyridine
18-C-6	L'éther 18-couronne-6
Eg-op	Énergie de gap optique
ESI	Ionisation par électronébuliseur (Electrospray ionization)
eV	électron volt
Fmoc	9-Fluorénylméthoxyloxycarbonyle
GBM	Glioblastome multiforme
HOMO	Orbitale moléculaire occupée la plus élevée (Highest Occupied Molecular Orbital)
H₂TCIPP	5,10,15,20- tétrakis[4-(chlorophényl)]porphyrine
H₂TTP	5,10,15,20-tétraphénylporphyrine
H₂TTP	5,10,15,20-tétratosylphénylporphyrine
H₂Cl₈TTP	2,3,7,8,12,13,17,18-octachloro-5,10,15,20-tétratosylphenylporphyrine
HPLC	Chromatographie liquide haute performance

IR	Infrarouge
LUMO	Orbitale moléculaire occupée la plus basse (Lowest Unoccupied Molecular Orbital)
LDL	Low Density Lipoprotein
LRP-1	Low density lipoprotein receptor related protein 1
MALDI	Désorption-ionisation laser assisté par Matrice (Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation)
m/z	Rapport masse sur charge
MOF	Metal-Organic Frameworks
NMM	N-méthylmorpholine
NMP	N-méthylpyrrolidone
NBS	N-bromosuccinimide
NCS	N-chlorosuccinimide
nm	Nanomètre
¹O₂	Oxygène singulet
³O₂	Oxygène triplet
OTf	Trifluorométhanesulfonate
PS	Photosensibilisateur
PDT	Thérapie Photodynamique
ppm	Partie par million
pipyz	Pipyrazine
py	Pyridine
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RX	Rayon X
SM	Spectrométrie de masse
SPPS	Synthèse Peptidique sur Phase Solid
TAT	Trans-activator of transcription
TFA	Acide trifluoroacétique
TIPS	TriIsoPropylSilane
TPBP	5,10,15,20- tetrakis[4-(benzoyloxy)phénylporphyrine
UV	Ultra-violet
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Sommaire

INTRODUCTION GENERALE.....	1
-----------------------------------	----------

CHAPITRE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I. PROPRIETES GENERALES DU MACROCYCLE PORPHYRINIQUE.....	5
I-1. Structure et Nomenclature.....	5
II. GENERALITES SUR LES METALLOPORPHYRINES.....	6
III. CONFORMATIONS DU MACROCYCLE PORPHYRINIQUE.....	7
IV. LES PORPHYRINES DE CADMIUM(II) ET DE VANADIUM(IV).....	8
IV-1. Généralités sur les porphyrines de cadmium.....	8
IV-2. Généralités sur les porphyrines de vanadium.....	12
V. DOMAINES D'APPLICATIONS DES PORPHYRINES ET DES METALLOPORPHYRINES.....	12
V-1. La catalyse des réactions d'oxygénation et de préparation des oléfines.....	13
V-2. Stockage de gaz.....	14
V-3. Capteurs de gaz.....	15
V-4. La thérapie photodynamique (PDT).....	15
REFERENCES.....	18

CHAPITRE II : METHODES DE SYNTHESE ET TECHNIQUES DE CARACTERISATION

I. METHODES DE SYNTHESE.....	21
I-1. Synthèse des porphyrines bases libres.....	21
I-1-1. Méthode de Rothemund.....	21
I-1-2. Méthode de Adler et Longo.....	22
I-1-3. Méthode des «aldéhydes mixtes»	23
I-1-4. Méthode de Lindsey.....	24
I-1-5. Méthode utilisant les Dipyrrrométhanés.....	25
I-1-6. Halogénéation des porphyrines.....	26
I-2. Préparation des Métalloporphyrines.....	28
II. TECHNIQUES DE CARACTERISATIONS.....	28
II-1. UV-visible.....	28
II-2. Spectrométrie de Fluorescence	30
II-2-1. La durée de vie de l'état excité.....	31
II-2-2. Le rendement quantique d'émission.....	31
II-2-3. Spectre d'excitation d'une entité porphyrinique.....	32
II-3. La Résonance Magnétique Nucléaire du proton.....	33

II-4. La spectroscopie Infra-Rouge.....	34
II-5. Spectrométrie de masse.....	35
II-6. Diffraction des Rayons X sur monocristal (DRX).....	36
REFERENCES	39

CHAPITRE III : SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES COMPLEXES PORPHYRINIQUES DE CADMIUM(II) ET DE VANADIUM(IV)

A. SYNTHÈSE.....	41
I. SYNTHÈSE DES NOUVEAUX COMPLEXES PORPHYRINIQUES DE CADMIUM.....	41
I-1. Synthèse de la 5,10,15,20- tétrakis[4-(chloro)phényl]porphyrine (H ₂ TCIPP).....	41
I-2. Métallation de la porphyrine H ₂ TCIPP.....	42
I-3. Synthèse des complexes porphyriniques de cadmium(II).....	42
II. SYNTHÈSE DE COMPLEXE (OXO)[(2,3,7,8,12,13,17,18-OCTACHLORO-5,10,15,20- TETRAKIS(4-(TOLYL)PORPHYRINATO)]VANADIUM(IV) : [VCl ₈ (TTP)O](V).....	44
I-1. Synthèse de la 5,10,15,20- tétrakis [4-(tolyl)phényl]porphyrine (H ₂ TTP).....	44
I-2. Synthèse du complexe [V(TTP)O].....	45
I-3. Synthèse du complexe [V(Cl ₈ TTP)O].....	45
B. CARACTERISATIONS SPECTRALE DES PORPHYRINES ET DES METALLOPORPHYRINES.....	46
I. SPECTROSCOPIE UV-VISIBLE.....	46
I-1. Spectres UV-visible de H ₂ TCIPP et [Cd(TCIPP)].....	46
I-2. Spectres UV-visible des complexes I-IV.....	47
I-3. UV-visible de complexe (oxo)[(2,3,7,8,12,13,17,18-octachloro-5,10,15,20 tétrakis(4 tolylporphyrinato)]vanadium(IV).....	48
II. SPECTROSCOPIE DE FLUORESCENCE.....	49
III. SPECTROSCOPIE RMN DU PROTON.....	52
IV. SPECTROSCOPIE INFRA-ROUGE.....	56
V. CONCLUSION.....	60
REFERENCES.....	61

CHAPITRE IV: ETUDE CRISTALLOGRAPHIQUE

I. INTRODUCTION.....	62
II. ETUDE STRUCTURALE DES COMPLEXES PORPHYRINIQUES DE CADMIUM(II).....	62
II-1. Structure cristalline du complexe (I): [Cd ^{II} (TCIPP)(2-NH ₂ py)].....	64
II-2. Structure cristalline du complexe (II): [Cd ^{II} (TCIPP)(4,4'-mda)]. 4,4'-mda.....	69
II-3. Structure cristalline du complexe (III): [{Cd ^{II} (TCIPP)} ₂ (μ ₂ -pipyz-CH ₂ -pipyz)].....	72
II-4. Structure cristalline du complexe (IV): [Cd ^{II} (TCIPP)(morpholine)].....	78

III. ETUDE STRUCTURALE DU COMPLEXE PORPHYRINIQUE DE VANADIUM(IV): [V(Cl ₈ TTP)O] (V).....	81
IV. CONCLUSION.....	88
REFERENCES	89
CHAPITRE V : SYNTHÈSE ET ÉTUDE PHOTOPHYSIQUE DE NOUVEAUX COMPOSÉS PORPHYRINE-PEPTIDE POUR DES APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES	
Objectif du travail.....	91
A. LA PHOTOTHÉRAPIE DYNAMIQUE ET LE CANCER.....	92
I. LE CANCER.....	92
II. Thérapie photodynamique pour le traitement des cancers.....	93
II-1. Les réactions photochimiques.....	95
II-2. Les photosensibilisateurs.....	96
II-3. Les photosensibilisateurs de 2 ^{ème} et de 3 ^{ème} génération.....	97
III. LE CIBLAGE TUMORAL EN PDT.....	98
III-1. Le ciblage passif.....	99
III-2. Le ciblage actif	99
IV. INTÉRÊT DES LIGANDS PEPTIDIQUES DANS LES STRATÉGIES DE CIBLAGE EN THÉRAPIE PHOTODYNAMIQUE.....	100
V. LA THÉRAPIE PHOTODYNAMIQUE POUR LE TRAITEMENT DE GLIOBLASTOMES... 100	100
V-1. Le glioblastome et LRP-1.....	101
V-1-1. Le récepteur d'endocytose LRP-1.....	101
V-1-2. Le rôle de LRP-1 dans la progression du glioblastome.....	101
V-1-3. Peptide ciblant LRP-1 : Séquence peptidique TAT (38-48).....	102
B. GÉNÉRALITÉS SUR LES PEPTIDES.....	103
I. LA SYNTHÈSE PEPTIDIQUE SUR PHASE SOLIDE(SPPS).....	106
II. MODIFICATIONS PEPTIDIQUES : TECHNIQUE ALANINE-SCANNING.....	107
C. SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION.....	109
I. SYNTHÈSE DES NOUVEAUX COMPOSÉS PORPHYRINE PEPTIDES.....	109
II. CARACTÉRISATION PAR SPECTROMÉTRIE DE MASSE.....	112
III. ÉTUDE PHOTOPHYSIQUE.....	113
III-1. UV-visible.....	113
III-2. Fluorescence.....	114
III-3. Oxygène Singlet.....	115
REFERENCES	118
CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES.....	120
PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	122

Introduction Générale

Les porphyrines, les métalloporphyrines et leurs dérivés sont parmi les composés hétérocycliques aromatiques les plus étudiés de tous les composés macrocycliques [1]. Ces molécules peuvent être distinguées selon leur origine : soit d'origine endogène, si elles sont synthétisées à l'intérieur d'un organisme animal ou végétal, soit d'origine exogène, si elles ne le sont pas (c'est-à-dire qui proviennent des laboratoires). La nature utilise des porphyrines et des métalloporphyrines dans de nombreux systèmes biologiques, En effet, ces molécules entrent dans la composition de nombreux pigments et servent de base dans la formation de certaines molécules chez les organismes vivants. Les porphyrines endogènes participent à de nombreux processus physiologiques essentiels, dans bon nombre de cellules vivantes aussi bien végétales qu'animales. À titre d'exemple, on peut citer la cyanocobalaminine, plus connue sous le nom de vitamine B₁₂, qui est indispensable au bon développement de l'organisme [2]. Combinées à un ion fer(II), les porphyrines animales forment l'hème, un motif nécessaire à la fonction de nombreuses métalloprotéines : l'hème de l'hémoglobine des globules rouges assure le transport de l'oxygène, et du dioxyde de carbone dans le sang [3]. Enfin, liées à un ion magnésium, les porphyrines végétales forment la chlorophylle, indispensable à la photosynthèse. Les porphyrines sont également remarquables pour leur extrême stabilité et leur capacité à coordonner presque tous les ions métalliques du tableau périodique [4] et peuvent former des complexes porphyriniques.

En outre, ces métalloporphyrines sont capables de se lier avec des ligands axiaux de diverses natures. La coordination axiale est un processus qui altère profondément les propriétés spectroscopiques, photophysiques et structurelles des métalloporphyrines. Cette classe de molécules organiques colorées, interagissent avec la lumière et comptant parmi les éléments fondamentaux de la vie, ne cesse de piquer la curiosité des chercheurs. Ainsi, le développement de nouvelles stratégies de synthèse et de nouveaux dérivés de ces composés n'a cessé de croître ces dernières années en raison de leur vaste domaine d'applications, telles que leur utilisation dans le biomédical, [5] la catalyse, [6] la chimie supramoléculaire, [7] l'électronique et l'optoélectronique moléculaires [8] et les matériaux avancés [9]. La photothérapie dynamique (PDT) représente un autre champ d'application des porphyrines [10].

La première partie de ce travail a pour but d'utiliser les porphyrines et précisément les porphyrines de cadmium et de vanadium comme une partie importante permettant de générer des cristaux stables et l'obtention de nouveaux réseaux de coordination bien déterminés de ces systèmes qui peuvent être intéressants en chimie supramoléculaire. Dans la deuxième partie, Nous nous intéressons à un autre domaine d'application des porphyrines La photothérapie dynamique (PDT), qui a particulièrement retenu l'attention dans la dernière période. Cette

technique représente un type de traitement du cancer qui offre de nombreux avantages. Une stratégie pour améliorer l'efficacité de la PDT est l'élaboration de photosensibilisateurs (PSs) de troisième génération, composés d'une molécule photoactivable (porphyrine) couplée à un agent de ciblage dans le but est l'amélioration de la sélectivité du traitement PDT en concevant une PSs ciblé.

Le premier chapitre du mémoire de thèse est une description générale sur les porphyrines et les métalloporphyrines ainsi que les utilisations de ces espèces synthétiques dans divers applications. Dans un second chapitre, nous détaillerons les différentes voies de synthèses utilisées pour l'élaboration des porphyrines et des métalloporphyrines. Un aperçu théorique a été donné dans ce chapitre sur les diverses méthodes de caractérisations (UV-visible, fluorescence, IR, RMN ^1H et spectrométrie de masse) et par diffraction des rayons X sur monocristal.

Le troisième chapitre est divisé en deux parties, la première partie est entièrement dédiée au travail de synthèse réalisé au cours de ce projet. Nous décrivons en premier lieu la synthèse de la *méso*-porphyrine; la 5,10,15,20-tétrakis[4-(chloro)phényl]porphyrine (H_2TCIPP).

Une fois métallée par le cadmium, on aura la formation de son dérivé porphyrinique de cadmium [$\text{Cd}(\text{TCIPP})$]. Ce produit de départ est complexé avec divers ligands azotés ayant un caractère fortement basique (2-aminopyridine, pipyrazine, morpholine et 4,4'-diaminophénylméthane) a donné lieu à la formation de nouveaux composés de coordination.

La synthèse du complexe β -octachloro 5,10,15,20-tétrakis(4-tolylphényl) porphyrinato oxo-vanadium [$\text{V}(\text{Cl}_8\text{TTP})\text{O}$] est aussi décrite. Par la suite, une étude détaillée sur ces composés et leurs analyses par spectroscopie RMN ^1H , IR et spectrométrie de masse sera également exposée ainsi que leurs propriétés photophysiques.

Dans le quatrième chapitre, une étude structurale par rayon X sur monocristal détaillée a été effectuée sur nos nouveaux complexes porphyriniques de cadmium(II). Une étude structurale de monocristal du composé [$\text{V}(\text{Cl}_8\text{TTP})\text{O}$] a permis également d'examiner la déformation importante apporté sur le cycle porphyrinique suite à l'introduction des atomes du chlore en position β de macrocycle.

Les travaux présentés au cours de la deuxième partie de ce travail de thèse (Chapitre V) s'inscrivent dans le cadre d'une collaboration entre notre laboratoire et le «Laboratoire de Chimie Physique Macromoléculaire (LCPM)» et le «Laboratoire Réactions et Génie des Procédés (LRGP)» à Nancy (France). Ce travail s'intéresse à l'une des domaines d'applications les plus importantes des porphyrines qui est la thérapie photodynamique qui est une

photochimiothérapie de certains cancers. Cette technique est basée sur l'utilisation de photosensibilisants (porphyrines) rendus cytotoxiques par traitement lumineux en présence d'oxygène. Le photosensibilisateur (PS) transfère son énergie à l'oxygène moléculaire présent dans les tissus pour former des espèces réactives de l'oxygène (e.g. l'oxygène singulet). En oncologie, la PDT conduit à la destruction directe des cellules tumorales, à l'altération de la vascularisation associée à la lésion traitée et à une réponse immunitaire. Malgré l'efficacité du traitement prouvée de la PDT en cancérologie, cette stratégie thérapeutique présente toutefois des limites. Le manque de sélectivité cellulaire des photosensibilisateurs peut engendrer une photosensibilisation cutanée et oculaire. De plus, la PDT s'affiche comme une modalité de traitement des petites tumeurs localisées, la faible pénétration tissulaire de la lumière ne permet pas l'irradiation en surface des grosses tumeurs, le but de cette partie est l'augmentation de l'efficacité de la PDT par l'amélioration de la localisation du PS à travers l'élaboration de photosensibilisateurs de troisième génération (PSs), composés d'un PS couplé à un agent de ciblage qui peut être des peptides.

Dans ce contexte, nous avons tout d'abord, réalisé la synthèse de nouveaux composés porphyrine-peptide pour des applications thérapeutiques. Le peptide utilisé dans ce travail est la séquence 37-48 (CFITKALGISYG ou TAT₃₇₋₄₈) de la protéine TAT connu pour avoir une bonne affinité envers le récepteur Low Density Lipoprotein Receptor Related Protein 1 (LRP-1), un récepteur surexprimé dans les cellules issues de glioblastomes.

Les travaux visant à élaborer des conjugués photosensibilisateur-TAT₃₇₋₄₈ pour cibler LRP-1 ont débutés en 2015 par l'équipe PDTeam de Nancy (France) et les premiers résultats biologiques *in vitro* ont permis de détecter un problème d'hydrosolubilité des conjugués limitant grandement la poursuite des études biologiques. Pour pallier ce problème de solubilité, une solution envisagée fut d'augmenter l'hydrophilicité du peptide en rallongeant la séquence peptidique de la protéine TAT de cinq acides aminés (passage de la séquence peptidique TAT₃₇₋₄₈ à TAT₃₇₋₅₃). Afin d'affiner la reconnaissance de ce nouveau peptide TAT₃₇₋₅₃, nous avons effectué des modifications par la technique d'un alanine-scanning qui a consisté à remplacer certains acides aminés de la séquence peptidique par une alanine pour connaître l'importance de ces acides aminés sur son affinité envers LRP-1. Ce qui nous a permis d'obtenir des différents analogues peptidiques qui sont conjugués à la 5-(4-carboxyphényl)-10,15,20-triphénylporphyrine (P1-COOH). Tous les produits obtenus ont été caractérisés par spectroscopie de masse, une étude photophysique a été aussi faite afin de déterminer le rendement quantique en fluorescence et la production d'oxygène singulet.

Références

- 1 K. M. Kadish, K. M. Smith; R. Guillard, *The porphyrin handbook*. Eds, Academic press: San Diego, **2000**; Vol. 1-10.
- 2 L. R. Milgrom, *The Colors of Life : an Introduction to the Chemistry of Porphyrins and Related Compounds*, Oxford Univ Press, **1997**, 249.
- 3 M. Perutz, *Pour la science*, **1979**, 16, 71.
- 4 J. W. Buchler, in Dolphin, D. (Ed.) *The porphyrins*, vol. 1, Academic Press, New York, **1979**, 389.
- 5 C. W. Schwieter, J. P. McCue, *Coord. Chem. Rev.* , **1999**, 184, 67.
- 6 C. M. Thomas, T. M. Ward, *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, 34, 337.
- 7 B. J. Holliday, Strategies for the construction of supramolecular compounds through coordination chemistry, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 2022.
- 8 M. R. Wasielewski, *Chem. Rev*, **1992**, 92, 435.
- 9 K. M. Kadish, K. M. Smith, R . Guillard, (Eds.), *The Porphyrin Handbook*, Vol. 6, Academic Press, New York, **2000**.
- 10 J. Boyer, V. Maunoury, La thérapie photodynamique ; POST'U Lyon, **2007**.

Chapitre I : Etude bibliographique

I. PROPRIETES GENERALES DU MACROCYCLE PORPHYRIQUE

Les macrocycles tétrapyrroliques (**Figure I-1**) sont des molécules importantes présentes dans nombreux systèmes biologiques [1-4]. Véritables pigments de la vie, ils sont indispensables dans de nombreux processus biologiques tels que la photosynthèse [5] ou encore pour le transport et le stockage d'oxygène [6,7].

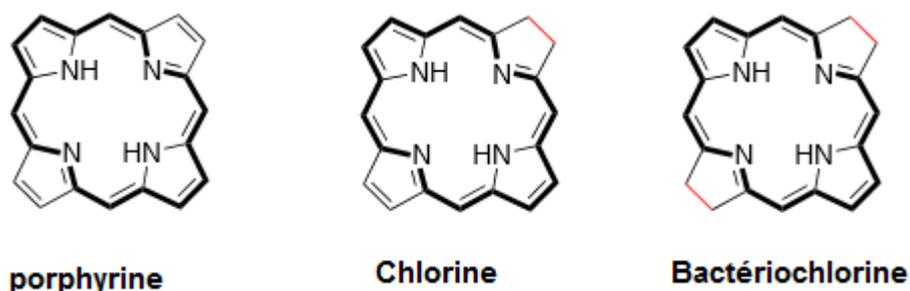


Figure I-1. Principaux macrocycles tétrapyrroliques présents dans les organismes vivants.

Les porphyrines et leurs complexes en raison de leurs propriétés physiques, chimiques et de leurs structures particulières, sont l'une des classes de molécules les plus étudiées [8-9]. Ainsi depuis le siècle dernier, jusqu'aujourd'hui de nombreux groupes de recherche s'intéressent encore à la synthèse, aux propriétés ainsi qu'aux applications qu'offrent ce type de macrocycles et cela dans des domaines très divers tels que le photovoltaïque, [10-13] la catalyse [14-17] ou encore les matériaux moléculaires [18-26].

I-1. Structure et Nomenclature

Une porphyrine est un macrocycle organique constitué de quatre cycles pyrroliques reliés par quatre ponts méthènes. Cette molécule comporte 22 électrons π mais seuls 18 électrons participent à l'aromaticité selon la règle de Hückel ($4n+2e^-$, $n = 4$). Cette forte conjugaison lui confère d'une part une stabilité importante et d'autre part une coloration intense. La plus simple des porphyrines est la *porphine* elle mesure 8,8 Å de long pour un diamètre de 4,2 Å [27].

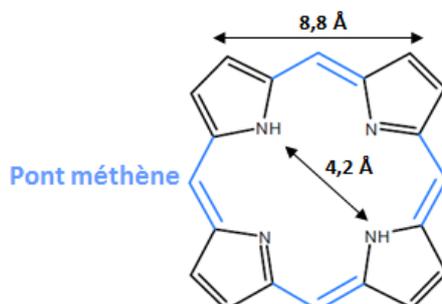


Figure I-2. Les dimensions de la porphine [27].

Dans les années 1930, *Hans Fischer* [28] a proposé un système de nomenclature des porphyrines encore utilisé de nos jours, ou les atomes de carbones en positions méthines, aussi appelés *méso* sont numérotés α , β , γ et δ et les carbones β -pyrroliques sont numérotés de 1 à 8.

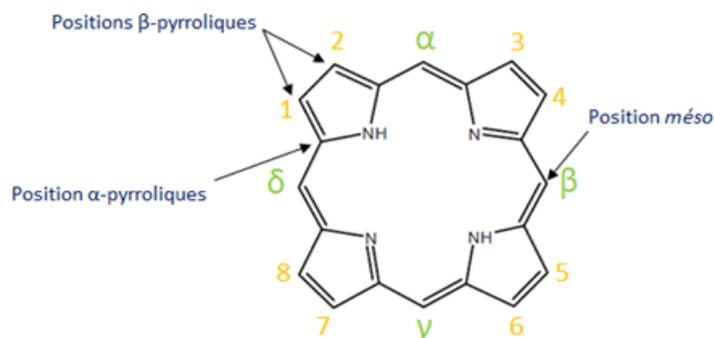


Figure I-3. Système de numérotation de *Hans Fischer* [28].

Due à la complexité et à l'augmentation du nombre de porphyrines synthétisées, une autre numérotation a été adaptée en 1987 par *Dixon* [29] afin de simplifier la nomenclature de ces molécules. Cette nomenclature est recommandée par l'IUPAC. Selon ce système de numérotation, les carbones *méso* portent les numéros 5,10,15,20. Les position α et β des cycles pyrroliques sont notées respectivement 1,4,6,9,11,14,16,19 et 2,3,7,8,12,13,17,18. Les numéros 21,22,23,24 sont attribués aux quatre atomes d'azote. Cette dernière se révèle plus adaptés que celle proposée par Fischer surtout dans le cadre de l'analyse des composés porphyriques par diffraction des rayons X.

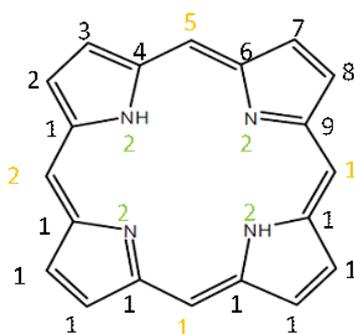


Figure I-4. Le système de numérotation de *Dixon* [29] adapté par l'IUPAC.

II. GENERALITES SUR LES METALLOPORPHYRINES

Du fait de la présence des quatre azotes pointant vers l'intérieur de la cavité, la porphyrine peut être considérée comme un ligand chélatant tétradentate. Une fois déprotonée

la cavité centrale de la porphyrine est un hôte de choix pour accueillir et complexer la majorité des métaux et métalloïdes cationiques du tableau périodique [30]. Ainsi, suivant la taille du cation métallique, deux types de complexes peuvent être formés (**Figure I-5**).

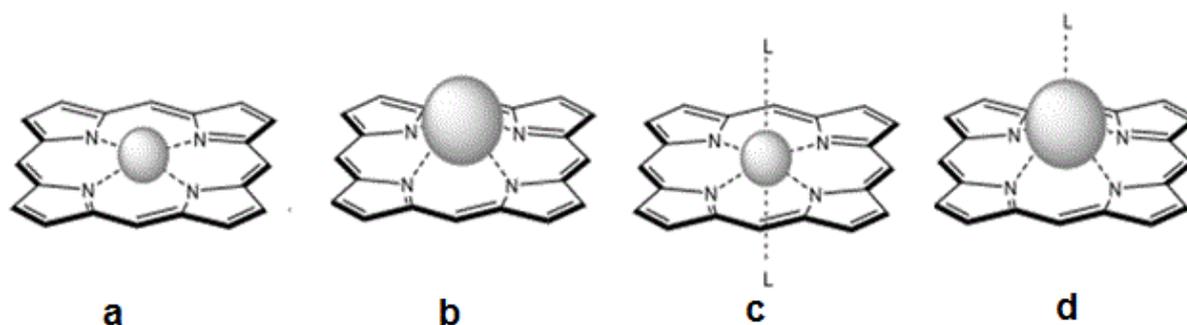


Figure I-5. Différents type de localisation du cation métallique dans la cavité porphyrinique.

En fonction de la taille du cation, ce dernier est inséré dans la cavité porphyrinique (**Figure 3(a)**) ou alors il est positionné en dehors du macrocycle porphyrinique (**Figure 3(b)**) dans le cas d'un cation plus volumineux. La position du métal dans la cavité est également influencée par la présence de ligands coordonnés en position axiale du métal. Les métaux 3d tétra et hexa-coordinés sont en général positionnés dans le plan de la porphyrine (**Figure 3(c)**) alors qu'un complexe penta-coordiné conduit à un déplacement de l'ion métallique en dehors du plan porphyrinique (**Figure 3(d)**).

III. CONFORMATIONS DU MACROCYCLE PORPHYRINIQUE

A l'état cristallin, plusieurs conformations du macrocycle sont possibles (**Figure I-6**). Ces déformations peuvent être corrélées aux groupes présents en positions *méso*, à la présence d'un cation métallique dans la cavité mais également au compactage des molécules dans le cristal [30].

La déformation finale du macrocycle, résultant de combinaisons de ces différentes conformations, peut influencer les propriétés physiques du macrocycles. Les différentes conformations possibles pour ce macrocycle sont (**Figure I-6**) [31]:

- La forme "selle de cheval" (*saddle*): les cycles pyrroliques sont situés alternativement au-dessus et en-dessous du plan moyen.
- La forme "dôme" (*dome*): les azotes pyrroliques sont situés au-dessus et les carbones β -pyrroliques en-dessous du plan moyen.
- La forme tordue (*ruffling*): les carbones *méso* consécutifs sont situés, au-dessus puis en-dessous du plan moyen.

-La forme en vague (*wave*): deux carbones *méso* consécutifs sont situés au-dessus du plan moyen, les deux autres sont en-dessous.

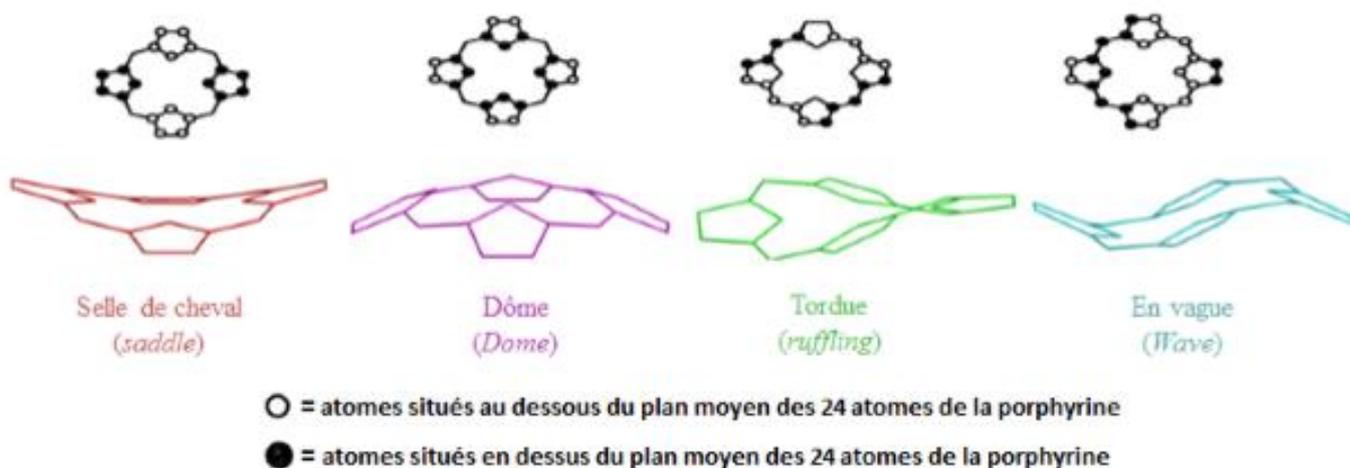


Figure I-6. Représentation schématique des différentes conformations. Les cercles noirs et blancs indiquent les déplacements des carbones respectivement au-dessus du plan principal (P_{24}).

IV. LES PORPHYRINES DE CADMIUM(II) ET DE VANADIUM(IV)

IV-1. Généralités sur les porphyrines de cadmium

- **Le cadmium**

Le cadmium est un élément chimique naturel blanc argenté, de numéro atomique 48, appartenant à la famille des métaux. Le cadmium a été découvert en 1817 par l'Allemand Friedrich Stromeyer qui le prépara pour la première fois [32].

Le mot « Cadmium » vient du latin *cadmia* « calamine », ancien nom donné au carbonate de zinc (le cadmium était extrait de ce minerai aux environs de la ville de Thèbes, qui fut fondée par Cadmos, et dont la citadelle porte le nom de *Kadmeia*, en français Cadmée). Le cadmium possède 38 isotopes connus, de nombre de masse variant entre 95 et 132, et 12 isomères nucléaires. Ce métal lourd présente une certaine malléabilité. Il est utilisé pour ses caractéristiques physico-chimiques dans les batteries au nickel-cadmium. Aussi les pigments de cadmium se retrouvent dans de nombreux produits industriels en matières plastiques, dans la peinture, dans le verre et les émaux pour garantir des nuances vives de colorations, une excellente dispersibilité et une forte résistance à la lumière et à la chaleur. C'est un métal argenté qui se ternit à l'air. Il est soluble dans les acides mais pas en milieu alcalin. C'est le 65ème élément naturel le plus abondant de la croûte terrestre. Le cadmium n'est pas essentiel au développement des organismes animaux ou végétaux et ne participe pas au métabolisme cellulaire. Cet élément, malheureusement, a des effets néfastes sur la santé humaine

ainsi que l'environnement accompagnant avec son utilisation large. Le cadmium peut s'accumuler dans les organes, tels que les reins, la glande thyroïde et la rate, qui peut induire des troubles physiologiques, y compris dysfonction rénale, les troubles du métabolisme du calcium et augmentation de l'incidence de certains cancers.

Les principales propriétés physico-chimiques du cadmium sont illustrées dans le tableau ci-dessous (**Tableau I-1**).

Tableau I-1. Principales propriétés physico-chimiques du cadmium.

Propriétés	Valeurs
Numéro atomique	48
Configuration électronique	[Kr] 5s ² 4d ¹⁰
Masse atomique	112,4 g.mol ⁻¹
Électronégativité de Pauling	1,7
Masse volumique	8,7 g.cm ⁻³ à 20°C
Température de Fusion	321 °C
Température d'ébullition	767 °C
Rayon atomique (Van der Waals)	0,154 nm
Rayon ionique Cd(II)	0,097 (2) nm
Énergie de première ionisation	866 kJ.mol ⁻¹
Énergie de deuxième ionisation	1622 kJ.mol ⁻¹
Potentiel standard	0,402 V

▪ **Les porphyrines de cadmium**

La synthèse des porphyrines de cadmium est connue depuis 1948 [33], mais les recherches impliquant des porphyrines de cadmium(II) sont assez limitées. Le nombre limité des porphyrines de cadmium publiées pourrait être expliqué par le manque de stabilité en raison de la taille de l'ion Cd(II), qui est trop volumineux pour permettre une adaptation appropriée du macrocycle de porphyrine [34]. Le métal Cd n'est pas exactement situé dans le plan défini par la porphyrine contrairement au zinc et au magnésium. Cette position légèrement excentrée ne correspond pas à des conditions optimales de stabilité d'où des réactions d'échange peuvent se produire. L'échange de métaux est l'une des principales réactions des complexes porphyriniques. Ces réactions sont largement utilisées pour la synthèse de complexes difficilement accessibles de porphyrines naturelles et synthétiques [36].

L'équation de réaction d'échange de métaux peut prendre la forme générale suivante :



Avec:

[Cd(Porph)] et **[M(Porph)]** sont des porphyrines métallées,

M(OAc)₂(Solv)_{n-2} des complexes de récupération d'acétates métalliques,

n: le nombre maximum de coordination du cation salin,

Généralement, les porphyrines de cadmium(II) adoptent une géométrie pentaédrique, avec un ligand anionique, ou neutre, occupant la position axiale. L'ion Cd(II) est l'un des plus gros ions métalliques (Rayon ionique : 0,97 Å) il se localise au-dessus de plan de la porphyrine causant une déformation du macrocycle. De nombreux ligands possédant différents groupements fonctionnels peuvent être coordonnés au cadmium en positions axiales.

- **Les principales métalloporphyrines de cadmium synthétisées**

Dans le **Tableau 2**, on regroupe un certain nombre d'exemples de structures de complexes porphyriniques de cadmium synthétiques retrouvés dans la littérature.

Tableau I-2. Quelques exemples de structures de complexes porphyriniques de cadmium(II)

Paramètres Complexes	Formule brute	Masse molaire (g.mol ⁻¹)	Paramètres de la maille						Groupe d'espace	Z	Réf
			a (Å)	b (Å)	c (Å)	α°	β°	γ°			
[Cd ^{II} (TPP)]	C ₄₄ H ₂₈ CdN ₄	724,41	14,697(7)	10,096(4)	14,784(6)	56,31(2)	68,76(2)	62,43(2)	<i>P-1</i>	2	[36]
[Cd ^{II} (TCIPP)(py)]	C ₅₄ H ₃₄ CdCl ₄ N ₆	1021,07	11,5926(8)	33,703(2)	13,088(9)	90	114,041(1)	90	<i>P2₁/c</i>	4	[37]
[Cd ^{II} (TCIPP)(DMF)]	C ₅₄ H ₃₉ CdCl ₄ N ₅ O	1028,10	20,096(2)	9,2653(7)	15,633(1)	90	128,864(1)	90	<i>C2</i>	2	[37]
[Cd ^{II} (TPP)(OAc)(N-NHCO-2-C ₄ H ₃ S)]	C ₅₂ H ₃₇ CdN ₅ O ₃ S	995,23	8,6025(5)	10,2440(6)	24,864(13)	90,616(1)	95,679(1)	97,452(1)	<i>P-1</i>	2	[38]
[Cd ^{II} (TPP)(N-NHCO-2-C ₄ H ₃ O(OAc))]	C ₅₈ H ₄₃ CdN ₅ O ₄	986,37	26,0431(16)	11,1727(7)	31,847(2)	90	91,995(2)	90	<i>C2/c</i>	8	[38]
[Cd(TPP)(C ₅ H ₆ N ₂)]·CH ₃ (CO)CH ₃	C ₅₂ H ₄₀ CdN ₆ O	877,30	11,331(2)	13,275(3)	15,160(3)	107,72(3)	95,28(3)	95,36(3)	<i>P-1</i>	2	[39]
[Cd ^{II} (TPP)(piperidine)]	C ₅₇ H ₄₉ N ₅ Cd	915,41	13,504(11)	14,753(5)	11,863(6)	102,94(3)	94,76(6)	91,04(5)	<i>P-1</i>	2	[40]

IV-2. Généralités sur les porphyrines de vanadium

La présence des métalloporphyrines de vanadium dans des matériaux fossiles a été découverte par A. Treibs en 1936 [41,42]. Il a isolé et identifié la vanadyle deoxyphylloerythroetioporphyryne [$V^{IV}(\text{DPEP})\text{O}$], qui est considéré comme étant la principale et la majeure métalloporphyrine dans le pétrole et schistes .

Les métalloporphyrines de vanadium ont connu un grand développement et ont été largement étudiés car ils offrent de nombreux domaines d'applications intéressants dont, la catalyse [43]. C'est l'exemple du trifluorométhanesulfonate tétraphénylporphyrinato vanadium(IV), [$V^{IV}(\text{TPP})(\text{OTf})_2$] où il a été utilisé comme catalyseur efficace dans l'acétylation des alcools et des phénols avec l'anhydride acétique (Ac_2O) et qui a permis d'augmenter le rendement de ces réactions . Ce catalyseur peut être réutilisé plusieurs fois, tout en conservant son activité.

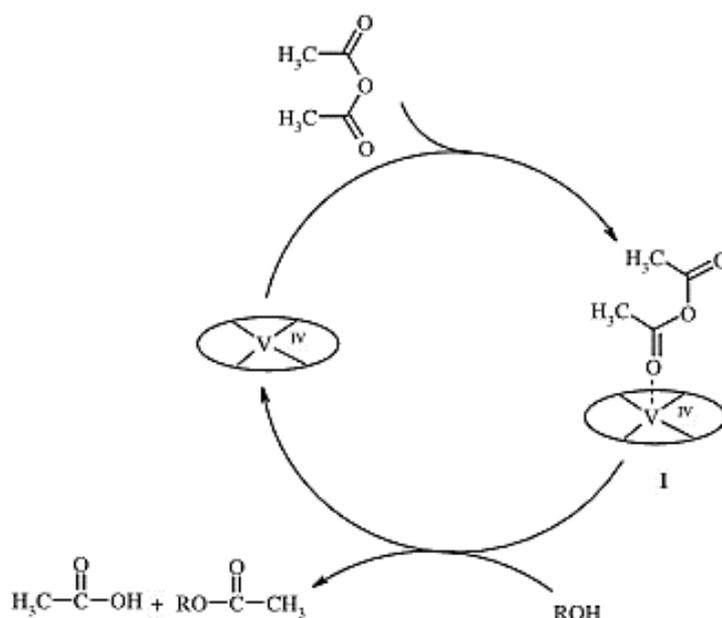


Figure I-7. Mécanisme proposé pour l'acétylation des alcools et phénols avec Ac_2O [43].

Le domaine biomédical est un autre champ d'application des porphyrines de vanadium [44]. Les études effectuées sur ces complexes ont montré qu'ils peuvent être utilisés comme étant une nouvelle classe d'agent anti-VIH. En effet, une série d'expériences prouve que ces complexes jouent le rôle d'inhibiteur contre le développement de ce virus [44].

V. DOMAINES D'APPLICATIONS DES PORPHYRINES ET DES METALLOPORPHYRINES

Le champ d'application des macrocycles tétrapyrroliques est très vaste telle que: la catalyse, stockage de gaz, piles combustibles, et capteurs chimiques (biocapteurs). Ces

composés, très souvent photosensibles intéressent également les chercheurs pour leur application en photothérapie (traitements de certains types de cancers). Nous présentons ici quelques exemples d'applications choisis parmi les plus significatifs.

V-1. La catalyse des réactions d'oxygénation et de préparation des oléfines

Les catalyseurs porphyriniques de cobalt présentent l'avantage d'être beaucoup moins chères que les catalyseurs de métaux nobles comme le palladium. Le nouveau système catalytique est général et peut être appliqué à différentes oléfines aromatiques ainsi que des oléfines déficientes en électrons, conduisant à un haut rendement de formations des sulfones correspondantes cyclopropyle à la fois dans la diastéréosélectivité élevée et une énantiosélectivité élevée. En outre, les complexes de type $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{porph})]$ basés sur la cyclopropanation asymétrique peut fonctionner efficacement de manière "one-pot" avec des alcènes comme limitant réactifs et ne nécessite aucune addition lente de réactifs diazo. Ce protocole pratique est atypique pour un grand nombre d'autres systèmes catalytique de cyclopropanation, en raison de la réaction secondaire carbène dimérisation concurrentiel, 1,2. Cette technique a une caractéristique commune avec la réaction de cyclopropanation catalysée par les complexes type $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{Porph})]$ (**Figure I-8**) [45].

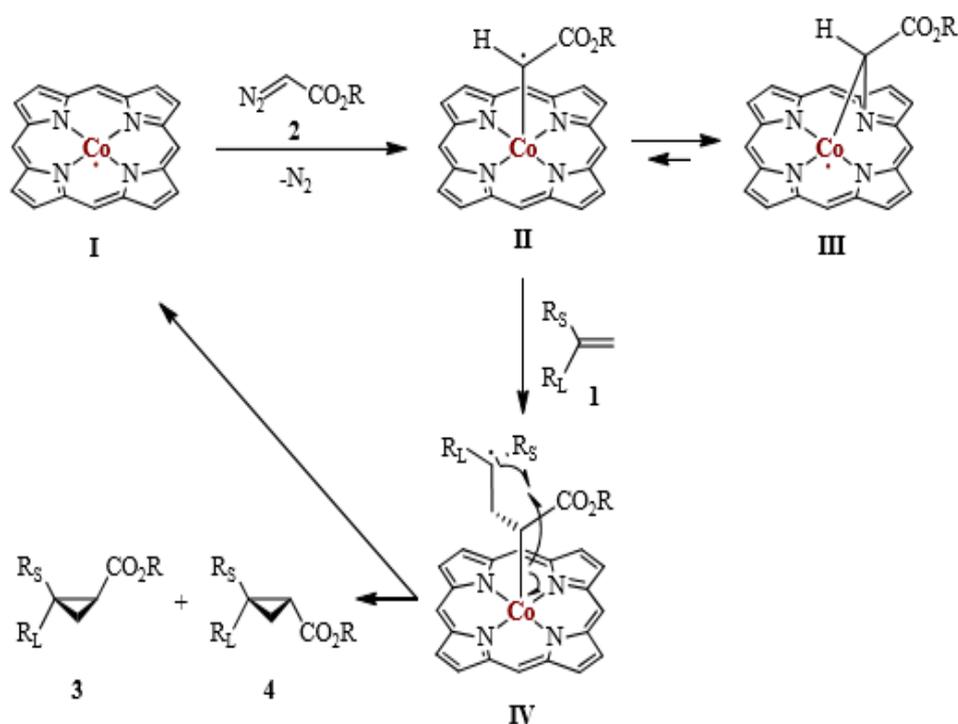


Figure I-8. Mécanisme radical par étapes pour la cyclopropanation des oléfines catalysée par le $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{Porph})]$ [45].

V-2. Stockage de gaz

Les structures des squelettes organométalliques connues sous le nom anglais **MOFs** (Metal-organic frameworks) à base de porphyrines ont également été utilisées pour leurs propriétés de stockage de gaz [46, 47]. Férey *et al.*, [48] ont décrit la synthèse de MOFs obtenus par la réaction d'une tétra- (4-méthylbenzoate) porphyrine de nickel(II) avec de fer(III). La porphyrine est saponifiée par une solution aqueuse d'hydroxyde alcalin AOH avec (A= Li, Na, K, Rb ou Cs) donnant la 5,10,15,20-tétrakis-(4-carboxyphényl) nickel porphyrine qui réagit avec de $\text{FeCl}_3 \cdot x (\text{H}_2\text{O})$, le mélange est chauffée dans la DMF à 150°C pendant 48 heures .

Le réseau est formé par la coordination d'un atome de fer(III) par quatre carboxylates. Lors de la cristallisation, le contre ion A^+ est présent de façon désordonnée à l'intérieur des pores du cristal (**FigureI-9**).

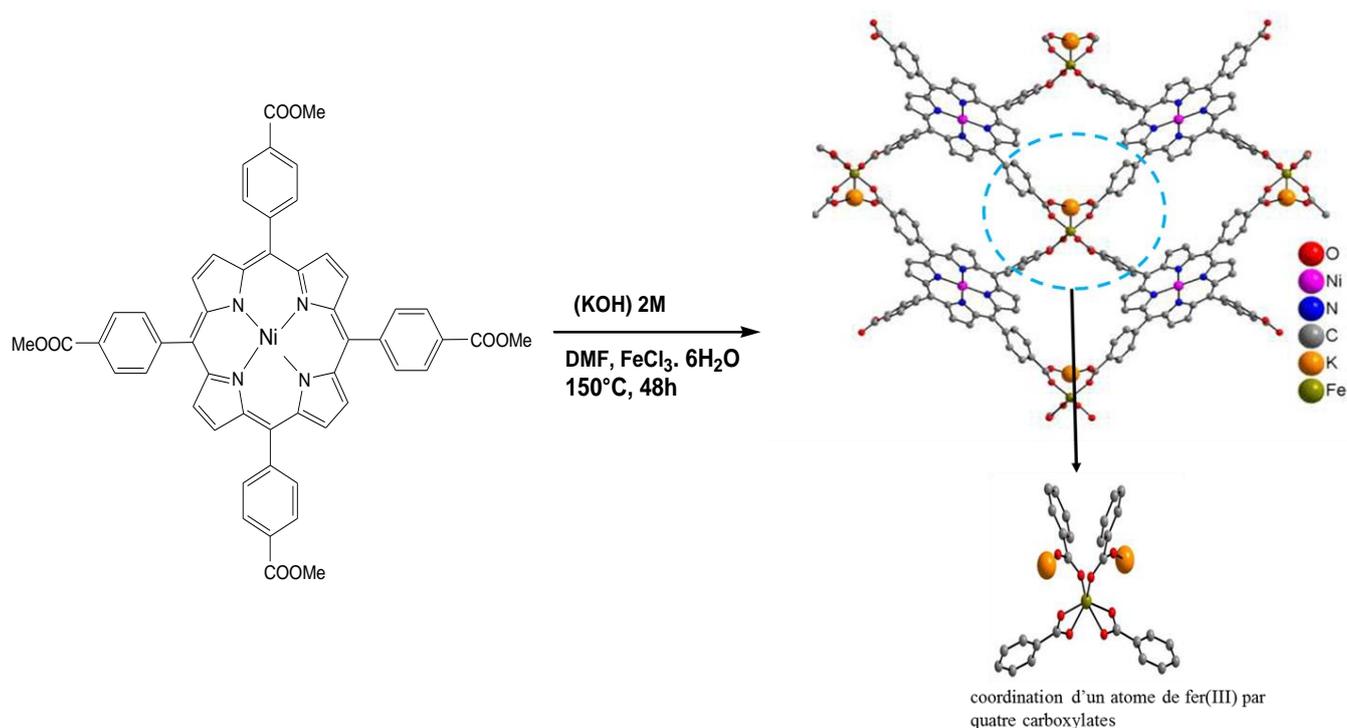


Figure I-9. Structure du MOF obtenu par la coordination de la 5,10,15,20-tétrakis- (4-carboxyphényl) nickel avec Fe(III) et la base KOH [48].

Lorsque le cristal est désolvaté, la taille des pores du MOFs a tendance à diminuer, ce phénomène est atténué par la présence d'un contre-ion volumineux. De ce fait, la taille des pores du MOF est dépendante de la taille du métal alcalin (l'espace disponible dans les pores augmente de presque 50% lors du passage de Na à Cs). La nature de l'ion alcalin

influence ainsi la capacité de stockage de gaz du MOF.

V-3. Capteurs de gaz

Les métalloporphyrines de cobalt sont utilisés comme capteurs de gaz sur base de changements de couleur caractéristiques, résultant de la coordination au centre métallique. On cite un exemple trouvé dans la littérature : La tétraphénylporphyrine cobalt(II) [$\text{Co}^{\text{II}}(\text{TPP})$] avec le ligand axial 1-Dansylpipérazine (Ds-pip) symbolisé par [$\text{Co}^{\text{II}}(\text{TPP})(\text{Ds-pip})$]. Ce complexe porphyrinique est utilisé comme capteur de gaz ammoniac NH_3 . Il a été élaboré par l'équipe de Jiyeon Kim [49].

La **Figure I-10** représente le mécanisme de fluorescence du complexe [$\text{Co}^{\text{II}}(\text{TPP})(\text{Ds-pip})$] lors de l'addition de l'ammoniac.

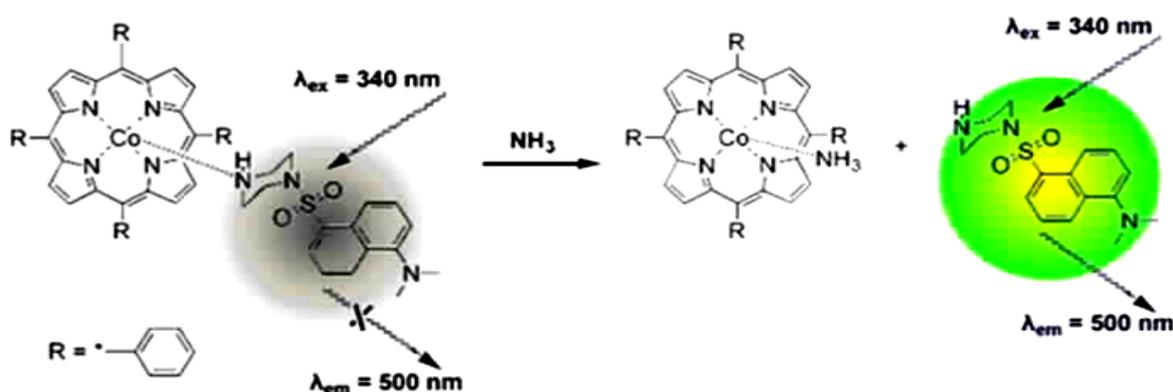


Figure I-10. Le mécanisme de fluorescence du complexe [$\text{Co}^{\text{II}}(\text{TPP})(\text{Ds-pip})$] lors de l'addition de l'ammoniac [49].

V-4. La thérapie photodynamique (PDT)

La PDT (PhotoDynamic Therapy) est une thérapie anti-tumorale qui associe l'utilisation d'une molécule photosensibilisatrice et une irradiation par la lumière. Dans un premier temps le photosensibilisateur est injecté au patient et va s'accumuler plus ou moins préférentiellement dans la zone tumorale. Cette zone est ensuite exposée à une irradiation lumineuse à une longueur d'onde définie afin d'exciter le photosensibilisateur. Celui-ci, en se désexcitant, va convertir l'oxygène présent dans la cellule en oxygène singulet ($^1\text{O}_2$) et d'autres espèces oxygénées réactives appelées ROS pour Reactive Oxygen Species. Celles-ci vont par la suite engendrer une cascade de réactions menant à la mort de la cellule irradiée. L'oxygène est assez difficile à exciter pour le faire passer de son état fondamental triplet ($^3\text{O}_2$) à son état excité singulet ($^1\text{O}_2$). Cependant, l'utilisation d'un photosensibilisateur peut permettre cette transition. En effet, l'exposition de la tumeur à une lumière de type laser va provoquer une photo-

activation définie par le changement d'état des molécules photosensibilisatrices. Par absorption de la lumière, les molécules acquièrent de l'énergie et passent d'un état de repos S_0 à différents états excités (S_1 , S_2 ...) (**Figure I-11**). Le premier état dit singulet (S_1) est occupé directement ou après désactivation partielle très rapide des états supérieurs.

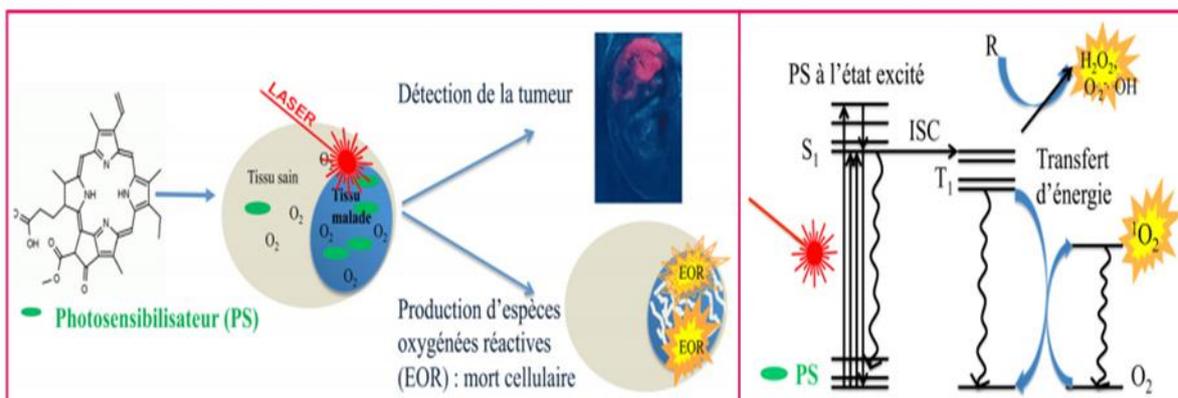


Figure I-11. Processus d'excitation de l'oxygène dans la PDT [50].

La molécule excitée possède un excès d'énergie qu'elle va perdre rapidement et spontanément soit sous forme de chaleur, soit en émettant une fluorescence, soit enfin, en passant par un état intermédiaire dit «triplet» responsable des phénomènes de photosensibilisation. L'excès d'énergie de l'état triplet peut être transféré à l'oxygène qui est ainsi excité, la molécule revient ensuite à son état initial et est prête pour une nouvelle collecte d'énergie lumineuse. L'oxygène singulet va entraîner la désactivation d'enzymes. Ceci sera le résultat de la destruction de certains acides aminés (surtout méthionine, histidine, tryptophane, cystéine et tyrosine), mais aussi de l'oxydation des acides nucléiques et des bases qui les constituent. L'oxygène singulet peut aussi altérer les membranes (surtout à cause de l'oxydation des acides gras insaturés et du cholestérol).

Ces réactions aboutissent à la destruction de la cellule cancéreuse selon trois voies :

- La mort par nécrose ou apoptose [51].
- La destruction de la vascularisation de la tumeur en la privant de l'oxygène et des nutriments nécessaires à sa survie et sa croissance [52].
- L'induction d'une réponse inflammatoire et immunitaire du patient contre les cellules cancéreuses ou les éventuelles métastases [53].

La cytotoxicité induite par la PDT est influencée par la concentration en oxygène du tissu tumoral ; des zones anoxiques pouvant exister au sein d'une tumeur, ceci peut expliquer l'efficacité inégale et partielle du traitement nécessitant une exposition complémentaire.

Pour limiter les risques de lésions sur les tissus sains autour de la zone à traiter, les chercheurs ont mis au point des photosensibilisateurs possédant, dans l'idéal, une bonne affinité pour les cellules cancéreuses, tout en étant non toxiques et éliminés rapidement des cellules saines. La plupart sont des benzoporphyrines (Visudyne®), des chlorines (Tookad®), des colorants (Photosens®), des texaphyrines (Antrin®), mais aussi des précurseurs de porphyrines (Levulan®) (**Figure I-11**). Actuellement, ces porphyrines et leurs dérivés constituent la seule famille chimique de photosensibilisateurs utilisés en clinique anti-tumorale [54].

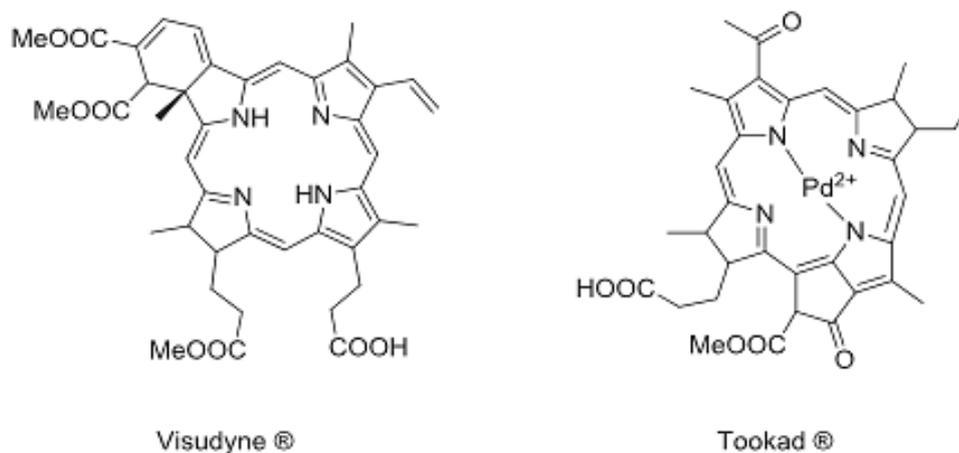


Figure I-11. Exemples de photosensibilisateurs [54].

Cependant ce type de traitement peut entraîner une photosensibilisation du patient qui nécessite alors une protection vis-à-vis de la lumière du jour pendant plusieurs semaines pour éviter de graves brûlures. Une délivrance du photosensibilisateur uniquement au sein de la tumeur ainsi qu'une meilleure élimination de celui-ci par les tissus sains permettraient de diminuer les effets secondaires.

Références

- 1 Y. W. Lin, J. Wang, *J. Inorg. Biochem.*, **2013**, *129*, 162.
- 2 S. J. Lippard, J. M. Berg, C. Sandaville, *Principes de biochimie minérale*, De Boeck Université, **1997**.
- 3 Y. W. Lin, *Biochim. Biophys. Acta*, **2015**, *1854*, 844.
- 4 *Handbook of Porphyrin Science : with Application to Chemistry, Physics, Materials Science, Engineering, Biology and Medicine*, Word Scientific, **2010**, *Vol.5*.
- 5 G. H. Krause, E. Weis, *Annu. Rev. Plant. Physiol. Plant. Mol. Biol*, **1991**, *42*, 313.
- 6 M. F. Perutz, M. G. Rossmann, A. F. C. Wullis, H. Muihead, G. Will, A. C. T. North, *Nature*, **1960**, *185*, 416.
- 7 M. F. Perutz, G. Fermi, B. Luisi, B. Shaanan, R. C. Liddington, *Acc. Chem. Res.*, **1998**, *20*, 309.
- 8 K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guiland, Eds, *Handbook of Porphyrin Science*, World Scientific, **2010**.
- 9 *The Porphyrin Handbook*, vol. I, éditeurs : K. M. Kadish, Smith K. M., Guilard R., Academic Press, San Diego, **2000**, 239.
- 10 S. Hayashi, M. Tanaka, H. Hayashi, S. Eu, T. Umeyama, Y. Matano, Y. Araki, H. Imahori, *J. Phys. Chem. C*, **2008**, *112*, 15576.
- 11 C. Jiao, N. Zu, K. W. Huang, P. Wang, J. Wu, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3652.
- 12 L. Li, Y. Huang, J. Peng, Y. Cao, X. Peng, *Org. Electron.*, **2013**, *14*, 3430.
- 13 J. Cao, J. C. Liu, W. T. Deng, R. Z. Li, J, *Electrochim. Acta*, **2013**, *112*, 515.
- 14 C. J. Chang, L. L. Chng, D. G. Nocera, *J. Am. Chem. Soc*, **2003**, *125*, 1866.
- 15 A. M. Shultz, O. K. Farha, J. T. Hupp, S. T. Nguyen, *J. Am. Chem. Soc*, **2009**, *131*, 4204.
- 16 J. E. Jones, J. V. Ruppel, G. Y. Gao, T. M. Moore, X. P. Zhang, *J. Org. Chem*, **2008**, *73*, 7260.
- 17 X. L. Yang, M. H. Xie, C. Zou, Y. He, B. Chen, M. O'keeffe, C. D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 10638.
- 18 O. K. Farha, A. M. Shultz, A. A. Sarjeant, S. T. Nguyen, J. T. Hupp, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 5652.
- 19 M. C. So, S. Jin, H. J. Son, G. P. Wiederrecht, O. K. Farha, J. T. Hupp, *J. Am. Chem. Soc*, **2013**, *135*, 15698.
- 20 E. Deiters, V. Bulach, M. W. Hosseini, *Chem. Commun*, **2005**, 3906.

- 21 E. Kuhn, V. Bulach, M. W. Hosseini, *Chem. Commun*, **2008**, 5104.
- 22 F. Sguerra, V. Bulach, M. W. Hosseini, *Dalton Trans*, **2012**, *41*, 14683.
- 23 N. Marets, V. Bulach, M.W. Hosseini, *New J. Chem.*, **2013**, *37*, 3549.
- 24 W. Y. Gao, M. Chrzanowski, S. Ma, *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 5841.
- 25 I. Beletskaya, V. S. Tyurin, A. Y. Tsivadze, R. Guilard, C. Stern, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 1659.
- 26 I. Goldberg, *Cryst. Eng. Comm.*, **2008**, *10*, 637.
- 27 R. Bonnett : *Chemical Aspects of Photodynamic Therapy*, Gordon and Breach Science Publishers, **2000**.
- 28 H. Fischer, H. Orth, *Die Chemie des Pyrrols*, **1934**, vol. I-III.
- 29 H. B. F. Dixon, A. C. Bowden, C. Liebecq, K. Loening, G. P. Moss, J. Reedijk, S. F. Velick, P. Venetianer, J. F. G. Vliegthart, *Pure Appl. Chem.*, **1987**, *59*, 779.
- 30 W. R. Scheidt, in *The Porphyrin Handbook*, eds. K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard, Academic Press, Amsterdam, **2000**, 3.
- 31 W. R. Scheidt, Y. J. Lee, *Struct. Bond*, **1987**, *64*, 1.
- 32 H. Biglow, O. L. Holley, *The American Monthly Magazine and Critical Review*, **1818**, *4*, 69.
- 33 P. Rothmund, A. R. Menotti, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, *70*, 1812.
- 34 M. Bröring, S. Prikhodovski, E. C. Tejero, S. Köhler, *Eur. J. Inorg. Chem*, **2007**, 1010.
- 35 S. V. Zvezdina, O. M. Kulikova, N. Zh. Mamardashvili, *Russ. J. Gen. Chem.*, **2013**, *11*, 83.
- 36 A. Hazell, *Acta Crystallogr, Sect. C*, **1986**, *42*, 296.
- 37 W. S. Wun, J. H. Chen, S. S. Wang, J. Y. Tung, F. L. Liao, S. L. Wang, L. P. Hwang, S. Elango, *Inorg. Chem. Comm.*, **2004**, *7*, 1233.
- 38 J. Y. Tung, J. H. Chen, *Polyhedron*, **2007**, *26*, 589.
- 39 P. S. Zhao, F. F. Jian, L. Zhang, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2006**, *27*, 1053.
- 40 P. F. Rodesiler, E. A. H. Griffith, N. G. Charles, L. Lebioda, E. L. Amma, *Inorg. Chem.*, **1985**, *24*, 4595.
- 41 A. Treibes, *Justus Leibig's Ann. Chem*, **1934**, *103*, 509.
- 42 A. Treibes, *Justus Leibig's Ann. Chem*, **1934**, *42*, 510.
- 43 S. Taghavi, M. Moghadam, I. Baltork, S. Tangestaninejad, V. Mirkhani, A. Khosropour, *Inorg. Chim. Acta*, **2011**, *377*, 159.

- 44** R. W. Y. Sun, D. L. Ma, E. L. M. Wong, C. M. Che, *Dalton Trans*, **2007**, 4884.
- 45** E. Y. Choi, C. A. Wray, C. Hu, W. Choe, *Cryst. Eng. Comm.*, **2009**, *11*, 553.
- 46** X. S. Wang, M. Chrzanowski, C. Kim, W. Y. Gao, L. Wojtas, Y. S. Chen, X. P. Zhang, S. Ma, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 7173.
- 48** A. Fateeva, S. D. Vinot, N. Heymans, T. Devie, J. M. Grenèche, S. Wuttke, S. Miller, A. Lago, C. Serre, G. De Weireld, G. Maurin, A. Vimont, G. Férey, *Chem. Mater.*, **2011**, *23*, 4641.
- 49** J. Kim, S. H. Lim, Y. Yoon, T. D. Thangadurai, S. Yoon, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 2645.
- 50** R. D Almeida, B. J. Manadas, A. P. Carvalho, C. B. Duarte, *Biochim. Biophys. Acta*, **2004**, *1704*, 59.
- 51** B. W. Henderson, T. J. Dougherty, *J. Photochem. Photobiol*, **1992**, *55*, 145.
- 52** T. J. Dougherty, C. J. Gomer, B. W. Henderson, G. Jori, D. Kessel, M. Korbelik, J. Moan, Q. Peng, *J. Natl. Cancer Inst.*, **1998**, *90*, 889.
- 53** E. S. Nyman, P. H. Hynninen, *J. Photochem. Photobiol.*, **2004**, *73*, 1.
- 54** P. Agostinis, K. Berg, K. A. Cengel, T. H. Foster, A. W. Girotti, S.O. Gollnick, S. M. Hahn, M. R. Hamblin, A. Juzeniene, D. Kessel, M. Korbelik, J. Moan, P. Mroz, D. Nowis, J. Piette, B. C. Wilson, J. Golab, *Cancer J Clin*, **2011**, *61*, 250.

Chapitre II : Méthodes de synthèse et techniques de caractérisation

Compte tenu du vaste éventail d'applications des macrocycles tétrapyrroliques, la méthodologie de synthèse de ces structures a connu un grand développement depuis plus d'un demi-siècle. Nous nous proposons dans ce qui suit de faire un bref inventaire de ces méthodes de synthèse. Un aperçu théorique sur les diverses méthodes de caractérisations a été aussi donné dans ce chapitre.

I. METHODES DE SYNTHÈSE

I-1. Synthèse des porphyrines bases libres

Ces macrocycles peuvent porter jusqu'à douze substituants : huit sur les positions β -pyrrolique et quatre sur les positions *méso*. De plus ces chromophores possèdent une cavité au sein de laquelle il est possible d'inclure un métal (**Figure II-1**).

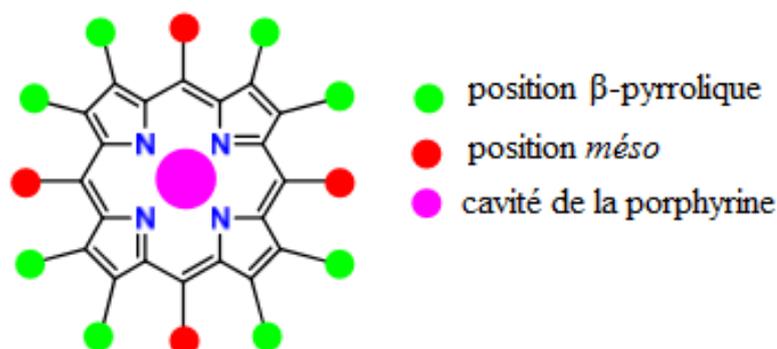


Figure II-1. Positions fonctionnalisables dans une porphyrine.

Au cours de ces dernières années de nombreuses et différentes méthodes ont été adapté pour la synthèse des porphyrines bases libres.

I-1-1. Méthode de Rothemund

La première synthèse de porphyrines substituées en position *méso* a été décrite par Rothemund en 1935 [1]. Il a préparé la *méso*-tétraphénylporphyrine en tube scellé, en chauffant à 220°C pendant 48 heures un mélange de pyrrole et de benzaldéhyde dans la pyridine (**Figure II-2**). Dans de telles conditions, seuls les aldéhydes aromatiques les plus résistants au chauffage ont pu former des *méso*-tétraarylporphyrines symétriques, avec des rendements faibles de l'ordre de 5 à 10 %. Les chlorines (10 – 20 %) obtenues lors de la synthèse ont été oxydé en porphyrine correspondante par le DDQ (2,3-dichloro-5,6-dicyanoquinone) (**Figure II-2**) [2].

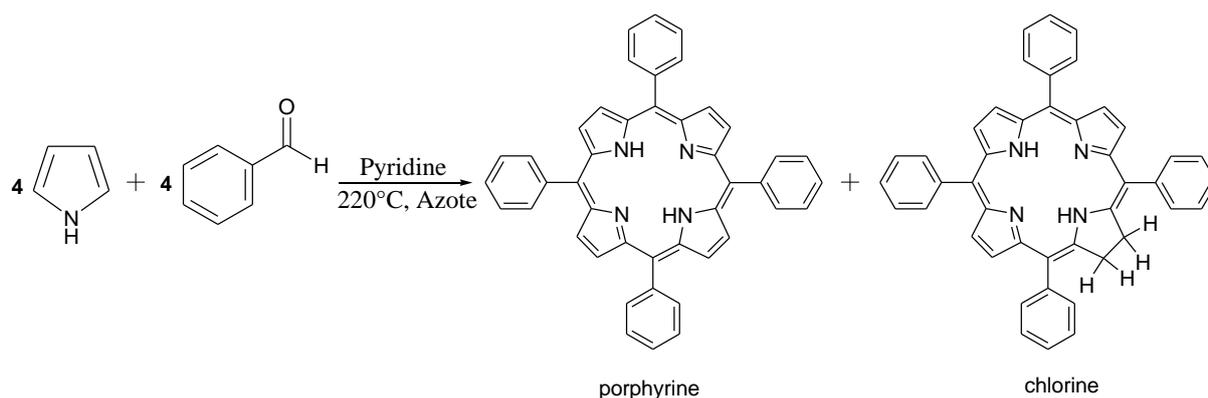


Figure II-2. Synthèse de la H₂TPP selon la méthode de Rothmund [2].

I-1-2. Méthode de Adler et Longo

En 1967, Adler et Longo [3] ont établi que le rendement de la condensation entre le pyrrole et un benzaldéhyde, en vue d'obtenir une porphyrine substituée en position *méso* par des groupements aryles, dépendait de l'acidité du milieu, de la température, de la présence du dioxygène, du solvant et enfin de la concentration initiale des réactifs. La méthode d'Adler-Longo consiste à chauffer sous reflux d'acide propanoïque (141°C) un mélange équimolaire de pyrrole et de benzaldéhyde pendant une demi-heure et à l'air libre, ce qui permet une oxydation par l'air de l'intermédiaire porphyrinogène (**Figure II-3**).

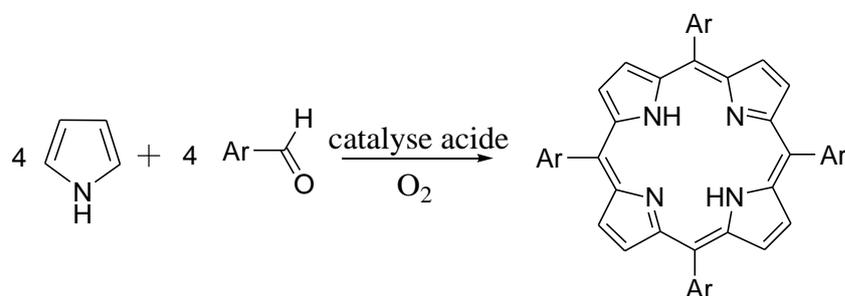


Figure II-3. Schéma de synthèse d'une *méso*-tétraarylporphyrine suivant la méthode d'Adler et Longo [3].

La *méso*-tétraphénylporphyrine (H₂TPP) est obtenue avec un rendement d'environ 20%. Cependant, cette méthode présente de nombreux inconvénients. En effet, elle ne s'applique pas aux benzaldéhydes portant des groupes sensibles ou ionisables et elle pose des problèmes de purification pour les porphyrines qui ne cristallisent pas dans l'acide propanoïque. De plus, le rendement de la réaction est souvent non reproductible [3].

I-1-3. Méthode des «aldéhydes mixtes»

En 1975, Little [4] a adapté la méthode d'Adler et Longo à la synthèse de *méso*-arylporphyrines non symétriques. Cette méthode dite des « aldéhydes mixtes » consiste à condenser dans l'acide propanoïque sous reflux pendant 30 min du pyrrole et deux aldéhydes différents (Figure II-4).

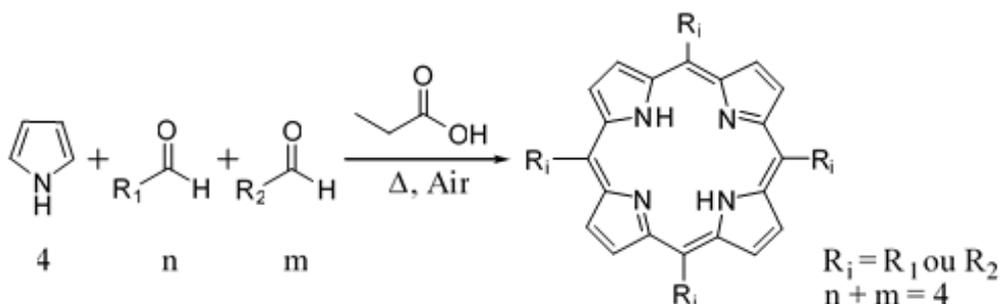


Figure II-4. Synthèse d'une porphyrine *méso*-substituée par la méthode des « aldéhydes mixtes » catalysée par l'acide propanoïque [4].

Lorsqu'on effectue la condensation entre un aldéhyde A unique et le pyrrole, on obtient un seul type de porphyrine, une porphyrine symétrique, appelée A₄. En revanche, si la condensation est réalisée entre deux aldéhydes différents A et B, un mélange statistique de six porphyrines différentes est obtenu. Les six possibilités sont les porphyrines A₄, A₃B, A₂B₂ trans, A₂B₂ cis, B₃A et B₄ comme indiqué par la Figure II-5.

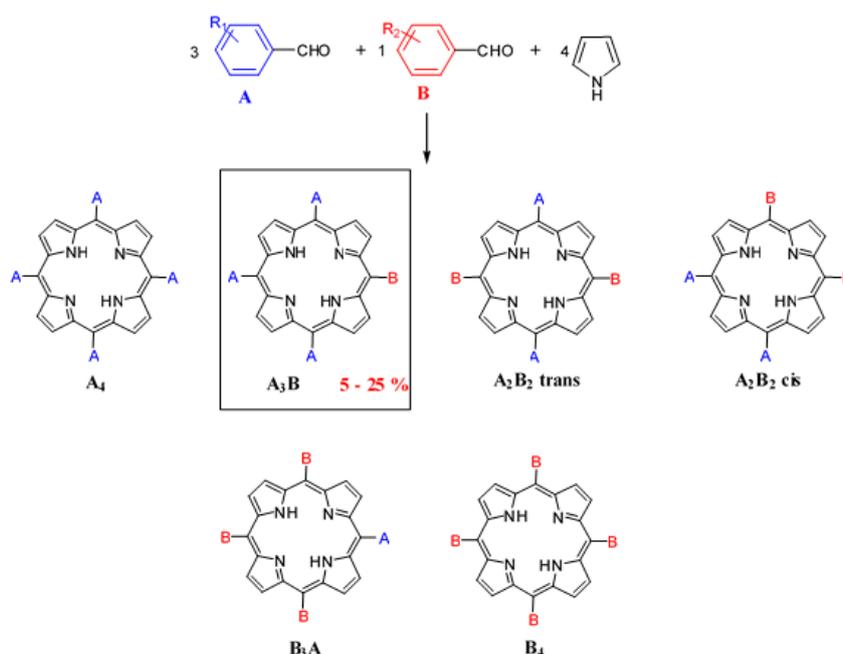


Figure II-5. Synthèse d'une porphyrine A₃B.

Les conditions décrites (**Figure II-5**) sont optimisées de façon à augmenter le rendement de la synthèse de la porphyrine de type A₃B. De ce fait, 3 équivalents de l'aldéhyde A et un équivalent de l'aldéhyde B sont condensés avec 4 équivalents de pyrrole. La production d'une porphyrine de type A₃B dans ce cas, se limite généralement entre 5 et 25 % de rendement [5].

I-1-4. Méthode de Lindsey

Depuis 1986, un grand nombre de porphyrines symétriques ont pu être synthétisées suivant le protocole de J.S. Lindsey [6]. C'est une méthode alternative à celles de Rothmund et d'Adler et Longo qui permet l'obtention de petites quantités de porphyrines à partir de benzaldéhydes sensibles, dans des conditions douces. Cette méthode permet d'éviter les problèmes de purification (diminution de la formation de polymères comme sous-produit) et donne de bons rendements (40-50 %) (**Figure II-6**) [6].

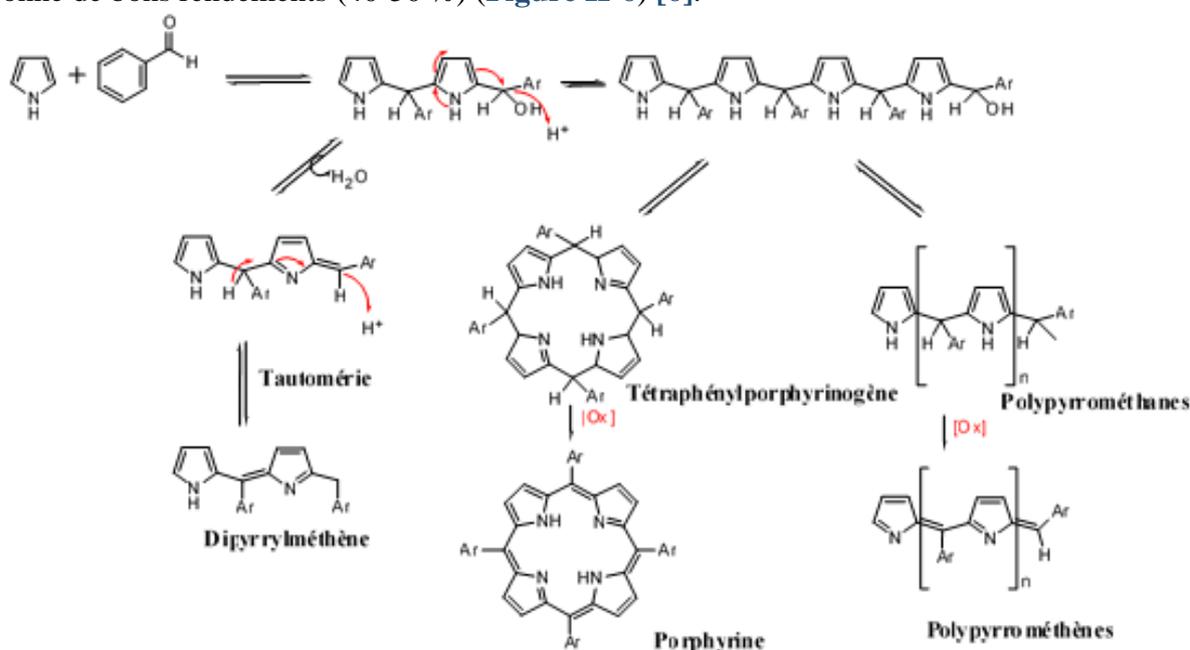


Figure II-6. Mécanisme de formation d'une porphyrine A₄ : condensation entre un aldéhyde et un pyrrole suivant la méthode de Lindsey [6].

La réaction est réversible et atteint un équilibre où il se forme le tétraphénylporphyrinogène et des polypyrrométhanes. Les conditions expérimentales de la méthode de Lindsey sont optimisées et permettent d'obtenir le porphyrinogène comme le produit thermodynamiquement favorisé. Lindsey a mis au point un protocole qui consiste à utiliser un acide (BF₃.OEt₂, TFA ou BCl₃) en quantité catalytique. L'emploi du TFA augmente le rendement d'obtention de dipyrrylméthènes qui se forment au cours de cette réaction. Cette

réaction s'effectue dans le dichlorométhane anhydre (CH_2Cl_2) à reflux en présence d'un capteur d'eau ou « *water scavenger* » (TEOA pour *triéthyl orthoacétate*) et sous atmosphère inerte. Il suffit ensuite d'ajouter un oxydant, une quinone comme le DDQ ou le *p*-chloranil, pour oxyder d'une façon irréversible le tétraphénylporphyrinogène en porphyrine.

Le rendement maximal est atteint pour des solutions très diluées ($C < 10^{-2}$ M). Cette méthode est également utilisée pour la synthèse de porphyrines asymétriques, avec les réactifs introduits en quantités stœchiométriques dans le CHCl_3 à température ambiante pendant une heure, et elle permet d'obtenir des rendements supérieurs à ceux obtenus avec les méthodes précédentes. Après oxydation des porphyrinogènes, la porphyrine A_3B est obtenue avec un rendement variant de 5 à 25%, selon la réactivité des aldéhydes A et B mis en réaction [7].

I-1-5. Méthode utilisant les Dipyrrométhanes

Les dipyrrométhanes sont le plus souvent obtenus par condensation de deux unités de pyrrole avec un aldéhyde sous catalyse acide (**Figure II-7**) [8-11]. Pour les porphyrines *méso*-substituées, le formaldéhyde est employé, mais une grande série de porphyrines substituées peut être synthétisée en utilisant des aldéhydes possédant des groupes aliphatique ou aromatique [12].

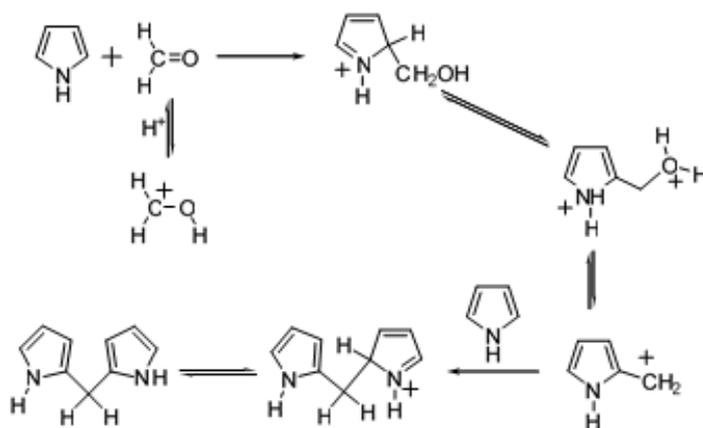


Figure II-7. Synthèse d'un dipyrrométhane [13].

Woodward et MacDonald [13] furent les premiers à synthétiser des porphyrines à partir de deux entités dipyrrométhanes au début des années 1960. La réaction des dipyrrométhanes conduit à la formation d'un intermédiaire porphyrinogène qui est ensuite rapidement oxydé à l'air pour donner la porphyrine correspondante (**Figure II-8**). Plus précisément, la synthèse de

MacDonald consiste en la condensation du 5,5'-diformyldipyrrométhane avec des dipyrrométhanes 5,5'-non substitués permettant d'obtenir une porphyrine avec un rendement de synthèse de 50 à 60 % [14, 15].

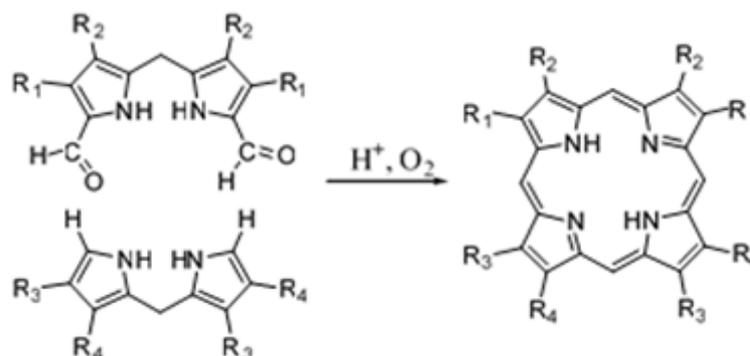


Figure II-8. Schéma de synthèse d'une porphyrine par la méthode de Woodward et MacDonald [14, 15].

I-1-6. Halogénéation des porphyrines

L'halogénéation des porphyrines est actuellement très développée, et les dérivés halogénés produits sont des intermédiaires clés dans la synthèse de porphyrines plus complexes via la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone (couplage de Suzuki, Stille, ...). Lorsqu'il existe une (ou plusieurs) position(s) *méso* non fonctionnalisée(s), la substitution a lieu préférentiellement sur ce(s) position(s). En règle générale, les dérivés bromés ou chlorés sont obtenus avec de bons rendements à température ambiante, en présence de quantité stœchiométrique de N-bromosuccinimide (NBS) ou de N-chlorosuccinimide (NCS), respectivement. La réaction électrophile consiste à échanger l'halogène électrophile du NBS ou NCS et un proton sur la position *méso* ou β -pyrrolique de la porphyrine. Cette réaction mène à la formation de l'halogéporphyrine et également au succinimide (NHS).

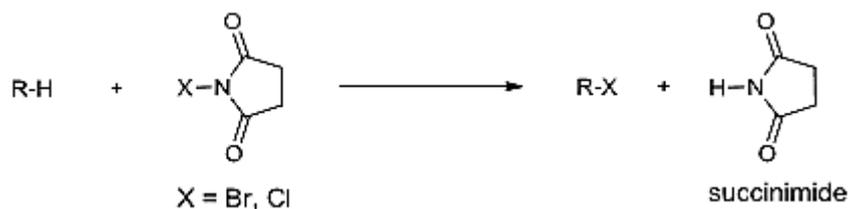


Figure II-9. Bilan réactionnel de la réaction électrophile avec NBS ou NCS.

Dans le cas de la bromation, il a été décrit que la diminution de la température (0°C) permettait d'améliorer nettement le rendement (de 72 à 80 %) [16] au départ d'une porphyrine

tri-substituée en position *méso* (**Figure II-10**).

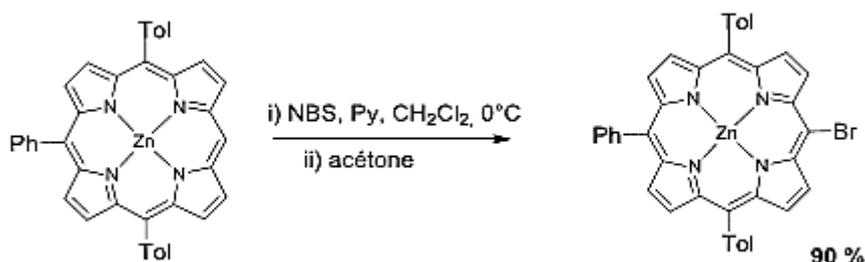


Figure II-10. Synthèse d'un dérivé bromé par substitution électrophile avec le NBS [16].

La bromation de la H₂TPP par le NBS en position β a été décrite par Callot [17] en 1973. L'augmentation du nombre d'équivalents de NBS par rapport à la H₂TPP conduit à la formation des dérivés poly-bromés. Selon les travaux de Chan [18,19], toujours dans les mêmes conditions avec l'action de 1,1 éq. de NBS, le produit mono-substitué est obtenu avec un rendement de 36% (**Figure II-10**). Zhang *et al.*, [20] ont montré qu'il était possible de doubler le rendement jusqu'à 78 % en ajoutant lentement 2 éq. de NBS en présence de pyridine.

En introduisant au mélange réactionnel contenant la H₂TPP un large excès de NBS (6,5 éq.), Bhyrappa [21] est parvenu à isoler la *méso*-tetraphényl-7,8,17,18 tetrabromoporphyrine (H₂TPPBr₄) avec un rendement de 65 % ce qui témoigne de la bonne régio-sélectivité de cette bromation (**Figure II-11**). L'analyse cristallographique de ZnTPPBr₄ après métallation montre que la molécule est de conformation pyramidale. Ainsi chaque atome de brome introduit sur le macrocycle oriente la position de bromation suivante. Par ailleurs, dans ces conditions, il n'est pas possible de bromer plus de 4 positions, même avec un large excès de NBS (12 éq.).

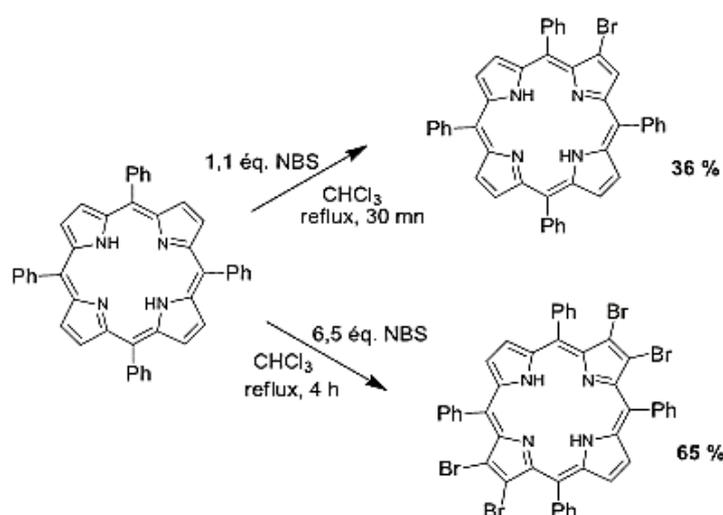


Figure II-11. Mono et tétra-bromation par action du NBS sur une porphyrine base libre [21].

D'autre part, Meunier *et al.*, [22] se sont également intéressés à la bromation de porphyrines de zinc(II), permettant d'accéder à des porphyrines octa-bromées. Cette méthode nécessite un excès de NBS dans le méthanol pour conduire au produit final.

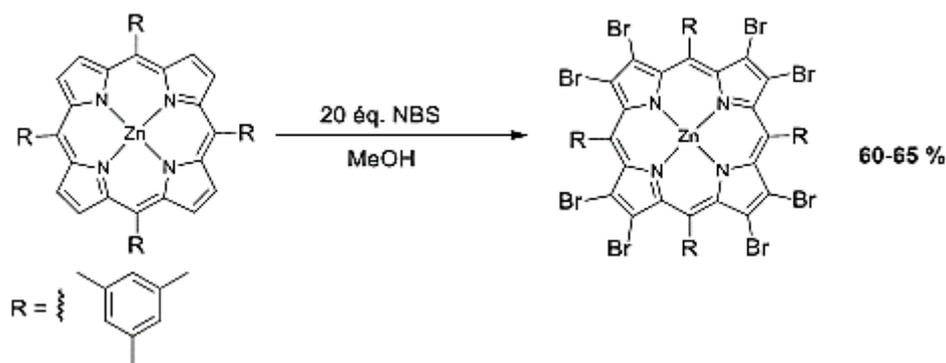


Figure II-12. Octa-bromation par action du NBS sur une porphyrine de zinc [22].

I-2. Préparation des Métalloporphyrines

Les métalloporphyrines qui font partie de mon travail de thèse ont été obtenues par une méthode classique et applicable à la majorité des métaux, cette méthode consiste à réagir la porphyrine avec un sel métallique dans un solvant organique avec ou sans chauffage [23]. Parmi les solvants utilisés : la pyridine, la DMF, le THF ou un mélange chloroforme ou dichlorométhane/méthanol.

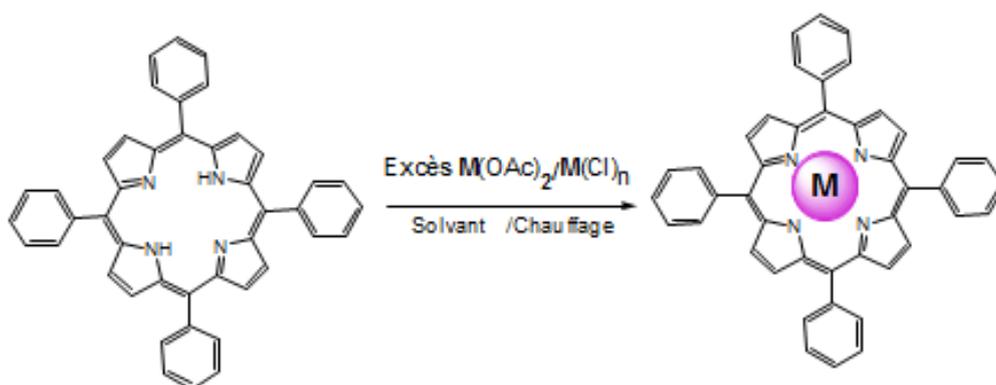


Figure II-13. Métallation d'une porphyrine.

II. TECHNIQUES DE CARACTERISATIONS

II-1. UV-visible

Les porphyrines sont connues pour être des molécules très colorées car elles possèdent

un macrocycle très conjugué, et ceci explique leur utilisation dans de nombreux domaines. En effet, le système d'électrons π conjugués confère à ces molécules des particularités photophysiques uniques.

Le spectre d'absorption des porphyrines présente classiquement (**Figure II-14**):

- une forte bande d'absorption entre 400 et 430 nm (bande de Soret) qui sera d'autant plus fine que la porphyrine est pure et sous forme non agrégée. Cette bande de Soret résulte d'une forte transition électronique $\pi \rightarrow \pi^*$ de l'état fondamental vers le second état excité ($S_0 \rightarrow S_2$).

- quatre bandes entre 480 et 700 nm, dites bandes Q, dont l'intensité est dix à vingt fois plus faible. Ces bandes résultent d'une faible transition électronique $\pi \rightarrow \pi^*$ de l'état fondamental vers le premier état excité ($S_0 \rightarrow S_1$) [24, 25].

Les métalloporphyrines ne possèdent la plupart du temps que deux bandes Q (**Figure II-14**) tandis que les porphyrines base-libres en possèdent quatre. Ceci est dû au recouvrement des orbitales du métal de transition $d\pi$ (d_{xz}, d_{yz}) ayant une symétrie e_g avec le système π de la porphyrine. Pour les métaux " $3d^1$ - d^5 ", les orbitales $d\pi$ partiellement occupées ont la possibilité de donner lieu à un transfert de charge entre la porphyrine et le métal. Ces transitions sont moins intenses que les transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ de la porphyrine mais peuvent être observées. Pour les métaux " d^6 - d^9 ", les orbitales $d\pi$ remplies peuvent interagir avec les orbitales vides π^* . Par conséquent, les orbitales $d\pi$ du métal sont stabilisées et l'énergie des orbitales π^* de la porphyrine augmente, par conséquent la transition d'énergie $\pi \rightarrow \pi^*$ sera plus haute en énergie. Pour les métaux d^{10} , les orbitales $d\pi$ se situent bien en dessous des orbitales π de la porphyrine. Comparées aux métalloporphyrines, les porphyrines base-libres sont moins symétriques d'où la présence de quatre bandes Q [24, 25].

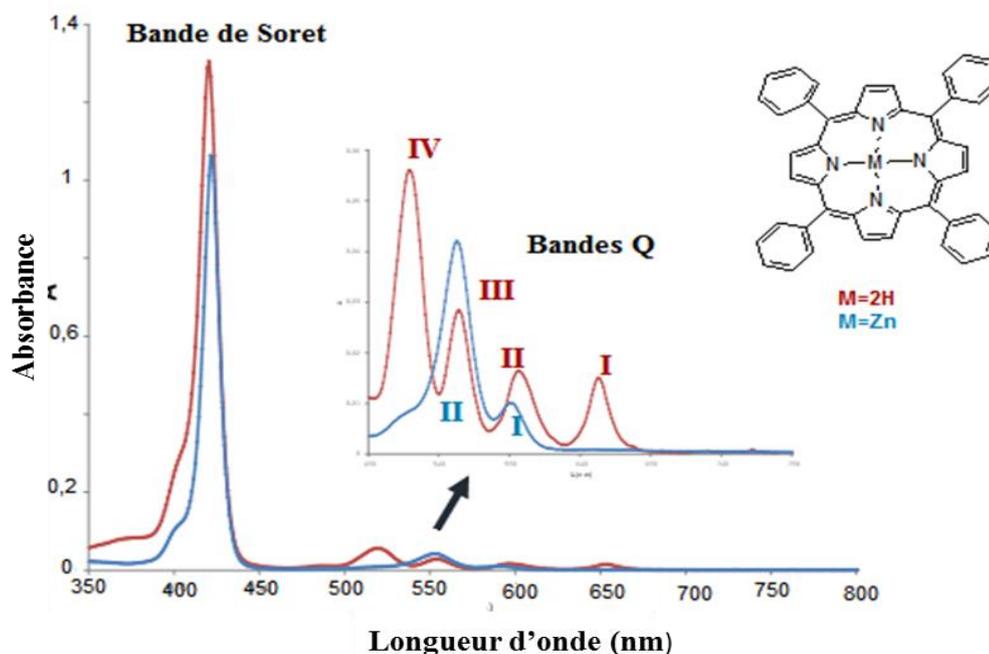


Figure II-14. Spectres d'absorption de composés tétrapyrroliques : porphyrine base libre (rouge), et porphyrine métallée (bleu) dans le dichlorométhane [26].

II-2. Spectrométrie de Fluorescence

La fluorescence est un phénomène physique classé dans l'ensemble des phénomènes de luminescence comprenant la photoluminescence (fluorescence, phosphorescence) et les autres types de luminescence (chimiluminescence, bioluminescence...). La fluorescence correspond à la désactivation radiative spontanée d'un état électroniquement excité selon une transition "permise" entre un état singulet excité et l'état fondamental S_0 (contrairement à la phosphorescence qui correspond à une transition "interdite" entre le premier état triplet T_1 et l'état fondamental S_0). La fluorescence résolue en temps renseigne sur l'évolution temporelle de la population de l'état excité, son caractère électronique et surtout, ce qui peut paraître un peu paradoxal, les voies de désactivation non-radiatives qui le dépeuplent. Il subsiste ici un flou entre "état excité" et "population à l'état excité". Ceci est volontaire, car l'intensité de la fluorescence dépend d'une façon indissociable de la nature de l'état électroniquement excité, ou plus précisément du moment de transition et de la population excitée. Or, les deux peuvent varier dans le temps et il n'y a pas de moyen a priori de dire si la fluorescence diminue seulement à cause d'une dépopulation, ou si un changement de caractère électronique a également eu lieu, la **Figure II-15** représente le principe de la fluorescence et de la phosphorescence d'une porphyrine.

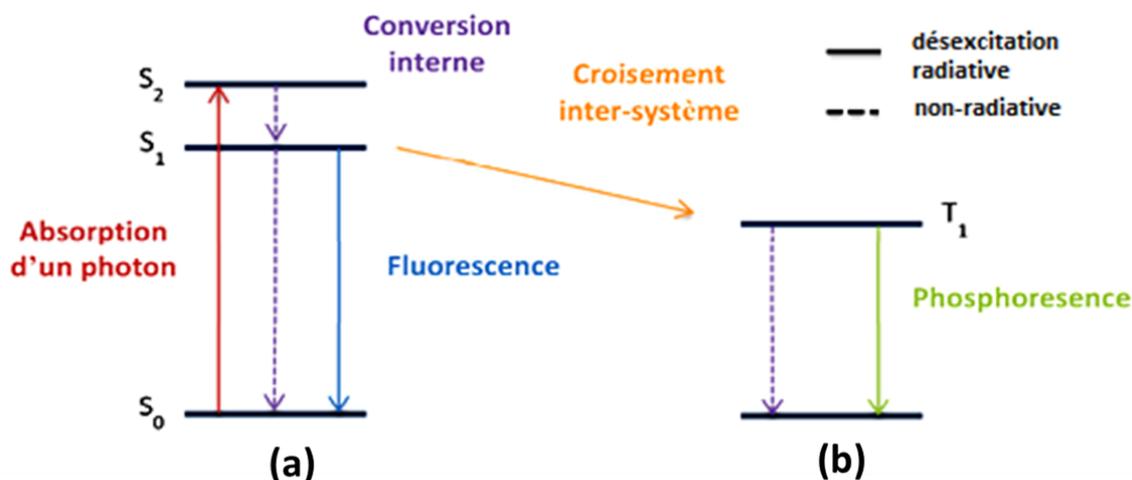


Figure II- 15. Principe de la fluorescence (a) et de la phosphorescence (b).

Une molécule luminescente (fluorescente ou phosphorescente) est caractérisée par deux paramètres sont le rendement quantique d'émission Φ_f et la durée de vie τ_f de son état excité.

II-2-1. La durée de vie de l'état excité

La durée de vie de l'état excité définit la fenêtre de temps durant laquelle le phénomène de luminescence est observable. Les constantes de vitesse de désactivation radiative (k_r) et non radiative (k_{nr}) d'une molécule à l'état excité singulet S_1 ou triplet T_1 sont des grandeurs caractéristiques de ces états. La molécule, dans son état excité, retourne à l'état fondamental en suivant une courbe mono exponentielle (à condition qu'une seule espèce soit présente à l'état excité).

La durée de vie de l'état excité, notée τ , est donnée par : $\tau = 1/(k_r + k_{nr})$.

II-2-2. Le rendement quantique d'émission

Le rendement quantique d'émission de luminescence noté Φ , est le rapport du nombre de photons émis au nombre de photons absorbés pendant la durée de vie de l'état excité.

Il est donné par : $\Phi = k_r / (k_r + k_{nr})$, une espèce est dite fluorescente si $10^{-3} < \Phi < 0,2$.

En pratique, le rendement quantique du composé étudié est déterminé par comparaison avec un composé luminescent de référence, dont il est souhaitable qu'il puisse être excité à la même longueur d'onde et que son spectre d'émission couvre le même domaine que celui du composé à étudier.

II-2-3. Spectre d'excitation d'une entité porphyrinique

Ce spectre représente la variation de l'intensité de la luminescence (fluorescence) en fonction de la longueur d'onde d'excitation, pour une longueur d'onde d'observation donnée.

L'excitation de ces chromophores conduit, dans la majorité des cas, à l'observation des bandes d'émission $S_1 \rightarrow S_0$ uniquement, qui sont celles les plus exploitées dans les systèmes porphyriniques. Ainsi dans le cas de la porphyrine H_2TPP (**Figure II-16**), l'excitation de la bande de Soret se traduit par deux bandes d'émission $S_1 \rightarrow S_0$ centrées à 650 nm ($S_{1[Q_x(0,0)]} \rightarrow S_0$) et à 709 nm ($S_{1[Q_x(0,1)]} \rightarrow S_0$). Dans le cas de la porphyrine $[Zn(TPP)]$ (**Figure II-17**), l'excitation des bandes de Soret dans le benzène se traduit par deux bandes d'émission $S_1 \rightarrow S_0$ centrées à 650 nm ($S_{1[Q(0,0)]} \rightarrow S_0$) et à 645 nm ($S_{1[Q(0,1)]} \rightarrow S_0$). Notons enfin que les caractéristiques photo-physiques des porphyrines sont très dépendantes de la structure et de l'encombrement du macrocycle tétrapyrroliques.

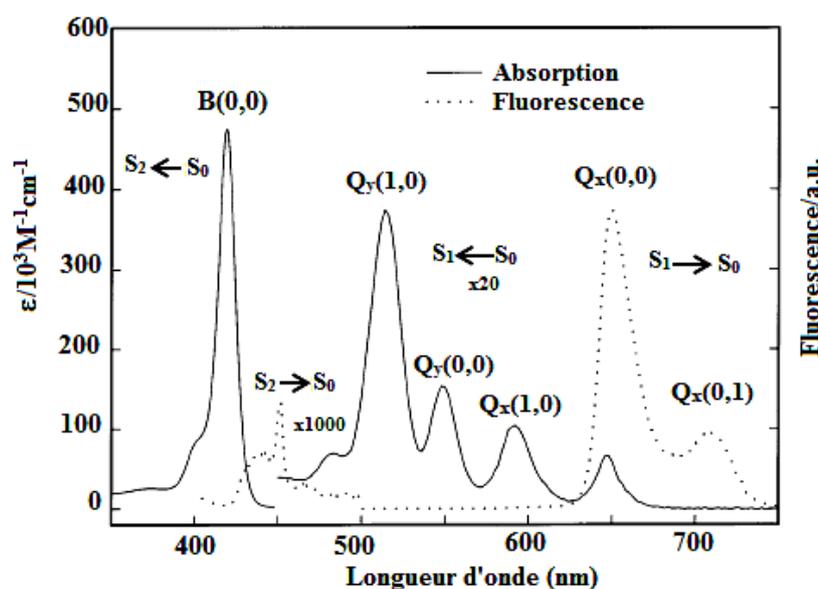


Figure II-16. Spectres d'absorption et d'émission de la porphyrine H_2TPP dans le benzène à $25^\circ C$.

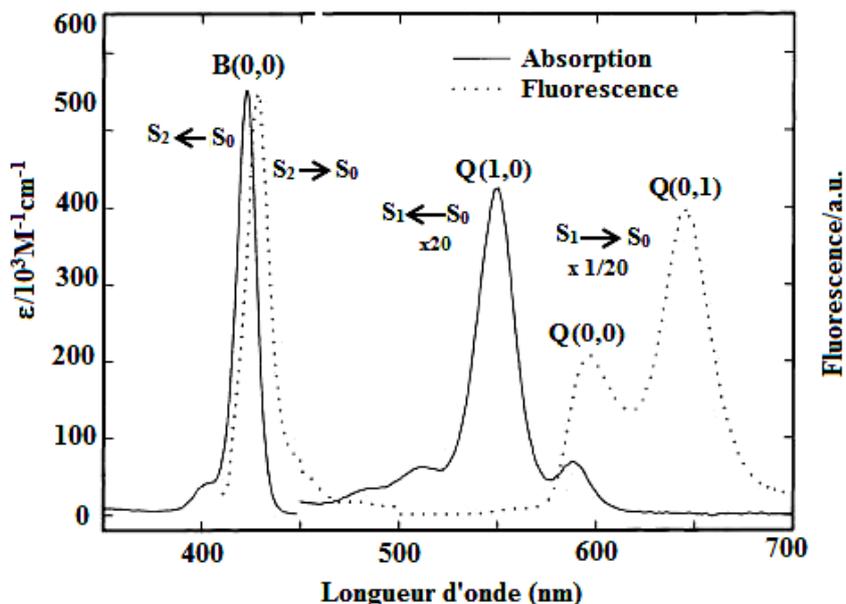


Figure II-17. Spectres d'absorption et d'émission du complexe [Zn(TPP)] dans le benzène à 25°C.

II-3. Résonance Magnétique Nucléaire du proton

La résonance magnétique nucléaire (RMN) des porphyrines a fait l'objet d'un grand nombre de travaux [29]. Ces molécules possèdent deux signaux caractéristiques en RMN ^1H :

- ◆ Les protons β -pyrroliques aux alentours de 8-9 ppm. La multiplicité de ces protons dépend de la symétrie de la porphyrine et de la nature des substituant en position *méso*.
- ◆ Les protons des azotes pyrroliques sont très blindés situés aux alentours de -2 ppm. Ces protons sont échangeables et forment un signal large.

Ces déplacements chimiques des protons pyrroliques peu communs peuvent s'expliquer par la présence d'un cône de blindage. La présence d'un champ magnétique induit un mouvement des électrons autour du macrocycle aromatique (**Figure II-18**) [30]. Ce courant de cycle crée à son tour un champ magnétique induit formant un cône d'anisotropie magnétique. Les protons à l'intérieur de ce cône (H des azotes pyrroliques) sont blindés alors que ceux à l'extérieur sont déblindés.

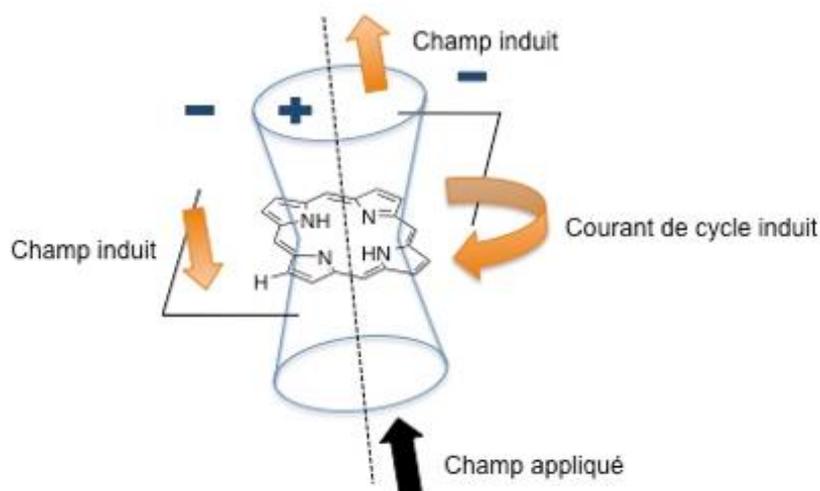


Figure II-18. Cône d'anisotropie magnétique d'une porphyrine.

Le spectre RMN ^1H de la *porphine* (porphyrine sans aucun substituant), est constitué de 3 singulets à -3,76, 9,74 et 10,50 ppm. Ces signaux sont attribués respectivement aux protons des atomes d'azote, aux protons des positions β -pyrroliques et aux protons *méso* (H méthine).

L'existence du courant de cycle se traduit entre autres, par un très fort blindage des protons NH pyrroliques. De plus l'unicité des signaux des protons β -pyrroliques s'explique par la tautomérie des protons NH internes pyrroliques et aux protons méthines (position *méso*).

Dans le cas des porphyrines *méso*-substituées, les substituants affectent davantage les déplacements chimiques des protons du macrocycle que dans le cas des porphyrines β -substituées. Il y a un blindage des protons périphériques et un déblindage des protons internes dus à une diminution du courant de cycle. L'introduction d'un métal modifie également sensiblement le spectre. On observe ainsi des variations de déplacements chimiques des protons périphériques (β -pyrroliques ou *méso*) selon la nature, le degré d'oxydation ou le paramagnétisme du métal. Dans le cas des chlorines, on observe une modification de l'allure du spectre. En effet, l'absence d'une double liaison conduit à l'apparition de signaux plus blindés ($\delta < 5$ ppm) correspondant aux protons du noyau pyrrolique réduit.

II-4. La spectroscopie Infra-Rouge

La spectroscopie infrarouge est une technique très utile pour l'étude des composés porphyriniques, de vérifier la présence de la porphyrine et elle permet de déterminer la nature des ligands axiaux ainsi que leur mode de coordinance. Un nombre important de travaux

théoriques sur la spectroscopie infrarouge (IR) a été effectué sur les métalloporphyrines depuis les années cinquante du siècle dernier.

Ogochi *et al.*, [31] ont étudiés par IR les complexes porphyriniques de symétrie D_{4h} de type $[M(\text{porphine})]$ où M est le métal centrale (M=Zn, Cu et Ni) et porphine désigne la porphyrine la plus simple. Ces travaux ont montré que ce type de complexes possède 105 modes de vibrations normales ($3N-6$ ou $N= 37$) parmi eux il y a 18 modes de vibrations dans le plan du cycle porphyrinique et 6 modes de vibrations en dehors de ce plan. En se basant sur le calcul des coordonnées normales, ces deux auteurs ont attribué les 18 modes de vibrations dans le plan aux bandes d'absorption observées dans le domaine $1700-950\text{ cm}^{-1}$ qui correspondent aux vibrations $\nu(\text{CC})$, $\nu(\text{CN})$, $\delta(\text{CH})$ et $\delta(\text{CCN})$ fortement couplées.

II-5. Spectrométrie de masse

Un des avantages de la spectrométrie de masse est l'emploi d'une faible quantité d'échantillon (<1 mg). Elle permet d'observer la masse molaire ainsi que des fragmentations correspondant à la perte de substituant périphériques. Du fait de la faible volatilité des porphyrines, les méthodes classiques d'ionisation sont difficilement applicables. En effet, de telles méthodes nécessitent, lorsqu'elles sont appliquées aux porphyrines, de chauffer fortement l'échantillon ou encore d'introduire celui-ci directement dans la chambre d'ionisation. Il en résulte généralement un risque de dégradation thermique ou chimique du produit que l'on souhaite analyser. Afin de résoudre ce problème, des techniques d'ionisation, réalisées dans des conditions plus douces, sont utilisées. Par exemple, la méthode SIMS (bombardement atomique de l'échantillon par des ions césium) ou la méthode MALDI (désorption laser) sont particulièrement bien adaptées.

Le composé à analyser, mélangé à un excès de molécules d'un composé servant de matrice, est absorbé sur un support métallique. Le dépôt est irradié par des impulsions laser pendant quelques nanosecondes, dont la longueur d'onde correspond à une bande d'absorption de la matrice. L'énergie délivrée par le laser est absorbée de manière sélective par la matrice ce qui conduit à un phénomène de désorption et d'ionisation. Une faible partie de l'énergie absorbée est transmise sous forme d'énergie cinétique et d'énergie interne à la substance analysée ce qui provoque l'éjection d'espèces moléculaires essentiellement intactes. De ce fait les ions produits sont généralement $[M+H]^+$, $[M+2H]^+$ ou peuvent être issus de processus de cationisation comme $[M+Li]$, $[M+Na]^+$, $[M+K]^+$. La nature de la matrice est importante. En

effet, elle doit être soluble dans les mêmes solvants que la substance étudiée de façon à obtenir un dépôt homogène, nous pouvons citer l'acide α -cyano-4-hydroxycinnamique comme matrice couramment employée (Figure II-19).

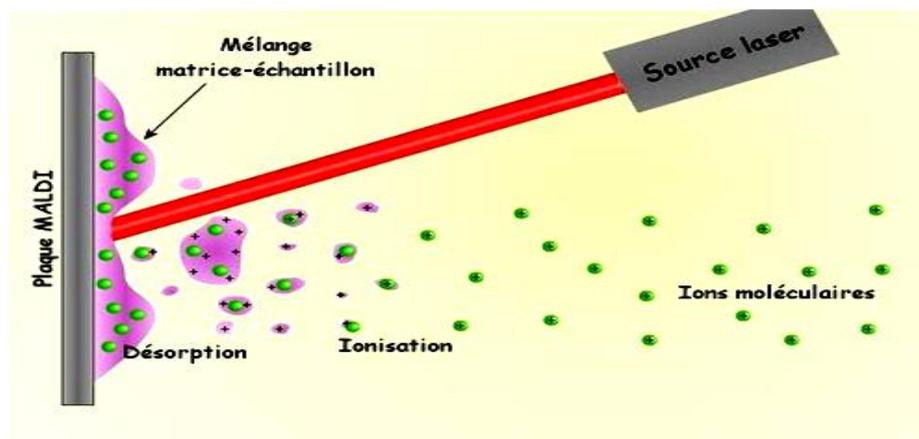


Figure II-19. Principe de la technique MALDI.

Les analyses peuvent être également effectués par le mode ESI (ionisation par électrospray) et permet d'obtenir l'ion moléculaire. L'ionisation par électro-vaporisation revient à introduire une solution de l'échantillon dans un capillaire soumis à un haut potentiel électrique. Les ions formés sous pression atmosphérique sont alors canalisés dans un ensemble d'échantillonneurs dans l'analyseur où règne un vide poussé. Les ions secondaires formés sont accélérés puis analysés grâce à un système à temps de vol.

II-6. Diffraction des Rayons X sur monocristal (DRX)

La diffraction des rayons X est une technique puissante pour l'étude de la matière à l'échelle microscopique. On peut la mettre en œuvre dès qu'on a un produit qui cristallise bien, en donnant des monocristaux de taille adéquate d'environ quelques dixièmes de millimètre. La condition de diffraction est réalisée lorsque la loi de Bragg : $2d_{hkl} \sin\theta = n\lambda$ est vérifiée avec :

- d = distance interréticulaire, c'est-à-dire la distance entre deux plans réticulaires.
- θ = demi-angle de déviation (moitié de l'angle entre le faisceau incident et la direction du détecteur).
- n = ordre de réflexion (nombre entier).
- λ = longueur d'onde des rayons X.

Géométriquement cette condition correspond au passage d'un nœud du réseau réciproque par la sphère d'Ewald, par conséquent les intensités diffractées constituent une image de réseau réciproque.

L'étude cristallographique d'un cristal comporte deux aspects :

(1) : L'analyse géométrique de la diffraction conduit à la détermination des caractéristiques du réseau direct, c'est-à-dire le système cristallin et les paramètres de la maille. Il apparaît des extinctions systématiques, c'est-à-dire l'annulation du facteur de structure $F(hkl)$. L'étude de ces extinctions permet la mise en évidence des opérations de symétrie associées aux groupes d'espace. L'expression générale du facteur de la structure s'écrit sous la forme suivante :

$$F(hkl) = \sum_j^0 f_j \text{Exp} 2\pi(hx_j + ky_j + lz_j)$$

Cette expression montre que la valeur de $F(hkl)$ dépend de la position des atomes dans la maille élémentaire et en particulier lorsque ces atomes sont liés par des relations de symétries. Le facteur de structure peut s'annuler pour certaines taches, les extinctions systématiques présentent les opérations de symétrie avec translation mais ces extinctions sont dues aussi aux modes de réseaux autres que le mode P. Dans l'expression de $F(hkl)$, f_j est le facteur de diffusion atomique qui exprime le pouvoir de diffusion des rayons X pour un atome j .

(2) : La mesure des intensités des rayons diffractés, indexés conformément au choix de la maille, permet de remonter aux positions atomiques dans la maille élémentaire et donc de déterminer la structure cristalline.

❖ Résolution et affinements des structures

Les structures de nos complexes porphyriniques ont été résolues par les méthodes directes au moyen du programme SIR2004-1.0 [32] intégré dans le package WinGX [33] et la correction de l'absorption a été effectuée par le programme Multi-scan [34].

Les affinements ont été effectués par le programme SHELXL97 [35] qui ajuste les carrés des facteurs des structures $F^2(hkl)$ observés et calculés par la méthode des moindres carrés.

Le programme SQUEEZE [36] est utilisé pour exclure quelques molécules de solvant qui sont très désordonnées et qu'elles sont très difficiles à modéliser.

Au cours des affinements, la progression des résultats est contrôlée par les facteurs de véracité (R_1 , wR_2 et S) définies par les relations suivantes :

$$- R_1 = \frac{\sum |F_o| - |F_c|}{\sum |F_o|} \quad ; \quad wR_2 = \sqrt{\frac{\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum w(F_o^2)^2}} \quad ; \quad S = \left[\frac{\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2}{(N_o - N_v)} \right]^{1/2}$$

- F_o et F_c sont respectivement les facteurs de structure observés et calculés.

- wR_2 est le facteur de pondération.

- n et p sont respectivement les nombres de réflexions et de paramètres affinés et S étant

l'erreur estimée sur une observation de poids w . Tous les atomes lourds ont été affinés anisotropiquement. Les atomes d'hydrogène ont été soit localisés par transformée de Fourier soit ils sont placés par les méthodes d'idéalisation.

Références

- 1 P. Rothmund, *J. Am. Chem. Soc.*, **1939**, *61*, 2912.
- 2 P. Rothmund, A. R. Menotti, *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, *63*, 267.
- 3 A. D. Adler, F. R. Longo, J. D. Finarelli, J. Goldmacher, J. Assour, L. Korsakoff, *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 476.
- 4 R. G. Little, J. A. Anton, P. A. Loach, J. A. Ibers, *J. Heterocycl. Chem.*, **1975**, *12*, 343.
- 5 J. S. Lindsey, *The porphyrin handbook : synthesis and organic chemistry*. Eds. K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard, Academic Press, New York, **2000**, 59.
- 6 J. S. Lindsey, I. C. Schreiman, H. C. Hsu, P. C. Kearney, A. M. Marguerettaz, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 827.
- 7 J. S. Lindsey, S. Prathapan, T. E. Johnson, R. W. Wagner, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 8941.
- 8 K. M. Kadish, Smith, R. Guilard, *The porphyrin Handbook, Inorganic, Organometallic, and Coordination Chemistry*, **2000**, 3.
- 9 K. M. Smith, (Ed.). *Porphyrins and metalloporphyrins* (pp. 3-28), *Amsterdam: Elsevier*, **1975**.
- 10 B. J. Littler, M. A. Miller, C. H. Hung, R. W. Wagner, D. F. O'Shea, P. D. Boyle, J. S. Lindsey, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 1391.
- 11 A. J. Sobral, N. G. Rebanda, M. da Silva, S. H. Lampreia, M. Ramos, A. M. Silva, A. M. D. A. Gonsalves, *Tetrahedron Lett*, **2003**, *44*, 3971.
- 12 M. J. Gunter, L. N. Mander, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 4792.
- 13 R. D. Rees, «*The synthesis of novel porphyrin macrocycles for their use as potential non-linear optical materials* », Thèse en Chimie, Université Brunel (Angleterre), **1999**.
- 14 G. P. Arsenault, E. Bullock, S. F. MacDonald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 4384.
- 15 R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.*, **1961**, *2*, 383.
- 16 B. Habermeyer, A. Takai, C. P. Gros, M. E. Ojaimi, J. M. Barbe, S. Fukuzumi, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 17670.
- 17 H. J. Callot, *Tetrahedron Lett*, **1973**, *50*, 4957.
- 18 X. Zhou, M. K. Tse, T. S. M. Wan, K. S. Chan, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3590.
- 19 D. E. Chumakov, A. V. Khoroshutin, A. V. Anisimov, K. I. Kobrakov, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2009**, *45*, 259.
- 20 G. Gao, J. V. Ruppel, D. B. Allen, Y. Chen, X. P. Zhang, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 9060.

- 21 P. K. Kumar, P. Bhyrappa, B. Varghese, *Tetrahedron Lett*, **2003**, *44*, 4849.
- 22 P. Hoffmann, G. Labat, A. Robert, B. Meunier, *Tetrahedron Lett*, **1990**, *31*, 199.
- 23 P. Rothmund, A. R. Menotti; *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, *70*, 1808.
- 24 M. Gouterman, *J. Mol. Spectrosc.*, **1961**, *6*, 138.
25. M. Gouterman, G. H. Wagnière, L. C. Snyder, *J. Mol. Spectrosc.*, **1963**, *11*, 108.
- 26 A. Stallivieri, «*Synthesis of Novel Conjugated Porphyrins and Porphyrin Oligomers in Organic Chemistry* », Master de Sciences, Collège Trinité Dublin (République d'Irlande), **2012**.
- 27 D. F. Schriver, P. W. Atkins, *Inorganic Chemistry*, 3^{ème} edition, Ed, Oxford University Press, **1999**.
- 28 J. S. Baskin, H. Z. Yu, A. Zewail, *J. Phys. Chem. A*, **2002**, *106*, 9837.
- 29 E. D. Becker, R. B. Bradley, *J. Chem. Phys*, **1959**, *31*, 1413.
- 30 J. M. Craig. *The Porphyrins Handbook*, (NMR and EPR), K. M.Kadish, K. M.Smith, R. Guilard (Eds.), *NMR Spectroscopy of Diamagnetic Porphyrins*, **1999**, 5.
- 31 H. Ogoshi, N. Masai, Z. Yoshida, J. Takemto, K. Takemto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1976**, *44*, 49.
- 32 A. Altomare, M. C. burla, M. Camalli, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, G. Polidori, *J. Appl. Cryst*, **1994**, *27*, 435.
- 33 J. Farrugia, *J. Appl. Cryst*, **1999**, *32*, 837.
- 34 P. J. Becker, P. Coppens, *Crystallogr., Sect. A*, **1974**, *30*, 129.
- 35 G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A*, **2008**, *64*, 112.
- 36 A. L. Spek, *Acta Crystallogr., Sect. B*, **2009**, *65*, 148.

Chapitre III : Synthèse et caractérisation des
complexes porphyriniques de cadmium(II) et de
vanadium(IV)

Dans ce chapitre, nous allons décrire la synthèse et les propriétés spectroscopiques UV-visible, de fluorescence, RMN ^1H et IR de nouveaux dérivés porphyriniques de cadmium portant des ligands axiaux, ainsi que le complexe oxovanadium(IV) avec la *méso*-tétrakis(4-tolylphenylporphyrine) substitués par des atomes de chlore en positions β .

A. SYNTHÈSE

Tout d'abord nous allons décrire la synthèse de la porphyrine libre de type A_4 qui est la *méso*-tétrakis(4-chlorophénylporphyrine) (H_2TCIPP) en utilisant la méthode classique d'Alder et Longo [1]. Puis on passe à la métallation de la porphyrine H_2TCIPP par le cadmium, qui consiste à faire réagir la porphyrine base libre avec le chlorure de cadmium dans le diméthylformamide (DMF) sous reflux pour obtenir notre produit de départ $[\text{Cd}(\text{TCIPP})]$, et enfin la préparation des différents complexes de coordination de cadmium(II) en faisant réagir notre composé de départ $[\text{Cd}(\text{TCIPP})]$ avec des ligands azotés.

Dans la suite on décrit la synthèse du complexe (oxo) $[\beta\text{-octachloro-5,10,15,20}$ tétrakis(4-tolylphenylporphyrine)] vanadium $[\text{V}(\text{Cl}_8\text{TTP})\text{O}]$.

I. SYNTHÈSE DES NOUVEAUX COMPLEXES PORPHYRINIQUES DE CADMIUM

I-1. Synthèse de la 5,10,15,20- tétrakis[4-(chloro)phényl]porphyrine (H_2TCIPP)

On utilise la méthode d'Alder et Longo décrite dans le chapitre précédent, qui consiste à faire réagir un mélange équimolaire du pyrrole et de l'aldéhyde dans acide acétique qui joue le rôle de solvant et de catalyseur sous reflux pendant 30 minutes comme le montre le **Schéma III-1**. Le rendement de cette réaction est environ 20 %.

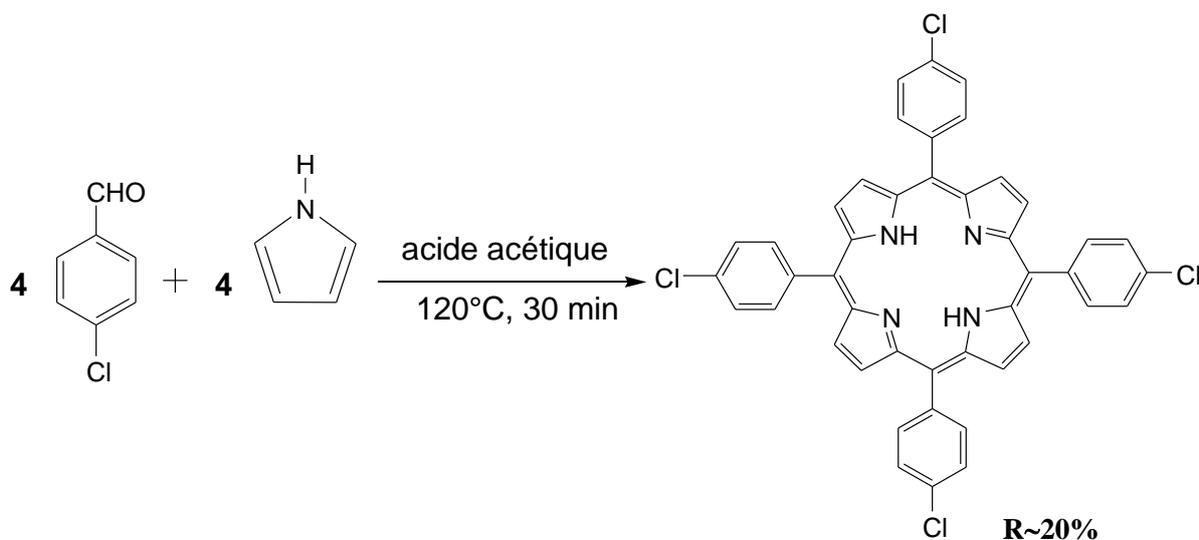


Schéma III-1. Synthèse de la porphyrine 5,10,15,20- tétrakis [4-(chloro)phényl]porphyrine H_2TCIPP .

I-2. Métallation de la porphyrine H₂TCIPP

La porphyrine H₂TCIPP est mise en présence d'un excès de chlorure de cadmium dans la DMF et le mélange est porté sous reflux durant environ 5 h (Schéma III-2).

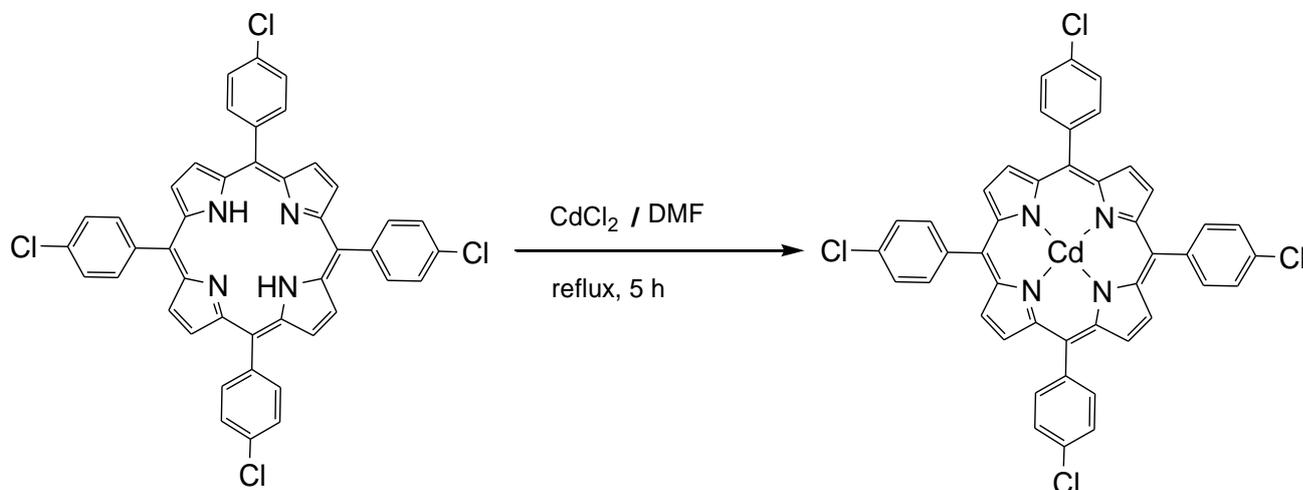


Schéma III-2. Métallation de la porphyrine base libre H₂TCIPP par le cadmium.

L'excès de sel de cadmium est éliminé par décantation. La phase organique est évaporée et séchée, le complexe porphyrinique [Cd(TCIPP)] est obtenu avec un rendement de 85 %. Ce produit final de métallation est caractérisé par spectroscopie UV-visible, IR et RMN ¹H.

I-3. Synthèse des complexes porphyriniques de cadmium(II)

Certains ligands présentent plusieurs atomes donneurs susceptibles de former des liaisons avec un atome métallique. On peut citer les ligands bidentates azotés où l'utilisation de ces ligands (Schéma III-3) donne lieu à la formation de différents complexes porphyriniques de cadmium(II) stable intéressantes à étudier.

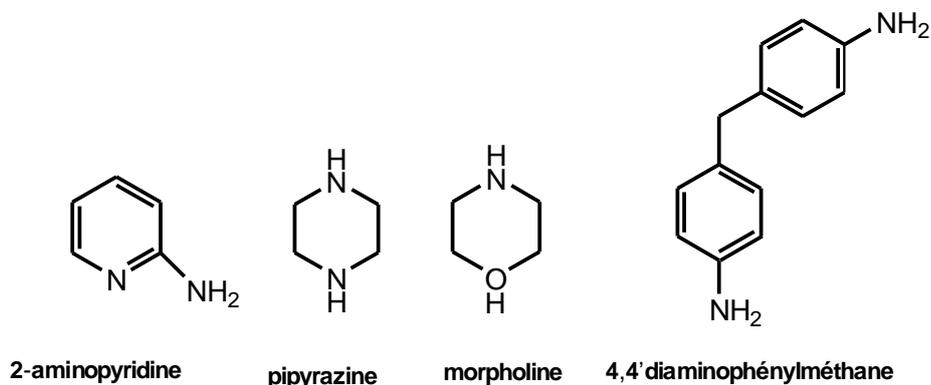


Schéma III-3. Les ligands azotés utilisés dans ce travail.

Ces complexes porphyriniques peuvent être à l'état solide sous la forme d'un monomère

penta-coordonné ou sous forme d'un dimère. Dans cette partie, on décrit la réaction de complexation utilisée afin d'obtenir des complexes porphyriniques de cadmium(II) portant des ligands azotés en position axiale. On décrit également la recristallisation de ces produits ce qui permet de d'avoir des monocristaux analysés par la suite par diffraction des rayons X.

La synthèse de ces complexes se fait en faisant réagir la porphyrine de cadmium [Cd(TCIPP)] avec un excès de ligand (L) dans les solvants CHCl_3 et CH_2Cl_2 (**Schéma III-4**). Le mélange est porté sous agitation pendant 12 heures à température ambiante.

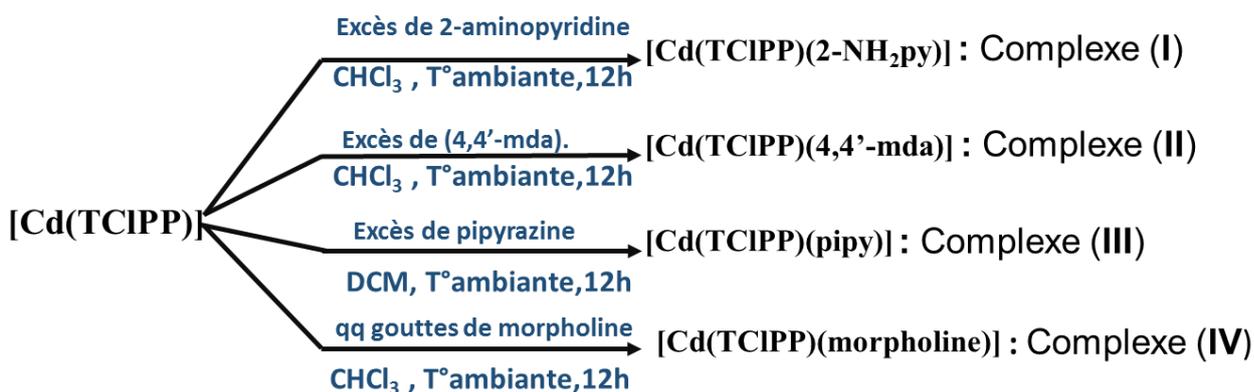


Schéma III-4. Synthèse des complexes I-IV.

On passe ensuite à la recristallisation de ces complexes en utilisant le protocole de la diffusion liquide-liquide (**Figure III-1**). Ainsi des cristaux ont été obtenus par diffusion lente d'hexane dans une solution concentrée [Cd(TCIPP)(L)] dans le dichlorométhane où chloroforme après quelques jours il se forme des cristaux constitués de ces complexes (**Figure III-1**). Les cristaux de complexes de cadmium(II) présentent une couleur pourpre, et la croissance du cristal et sa forme dépendent des solvants utilisés et du diamètre du tube utilisé pour la cristallisation.

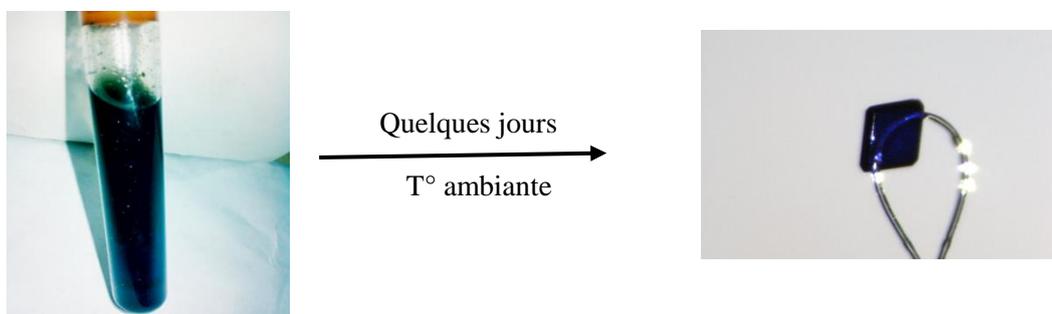


Figure III-1. Préparation des cristaux des complexes de cadmium en utilisant la méthode de diffusion liquide-liquide.

La **Figure III-2** est une représentation graphique des complexes **I-IV**.

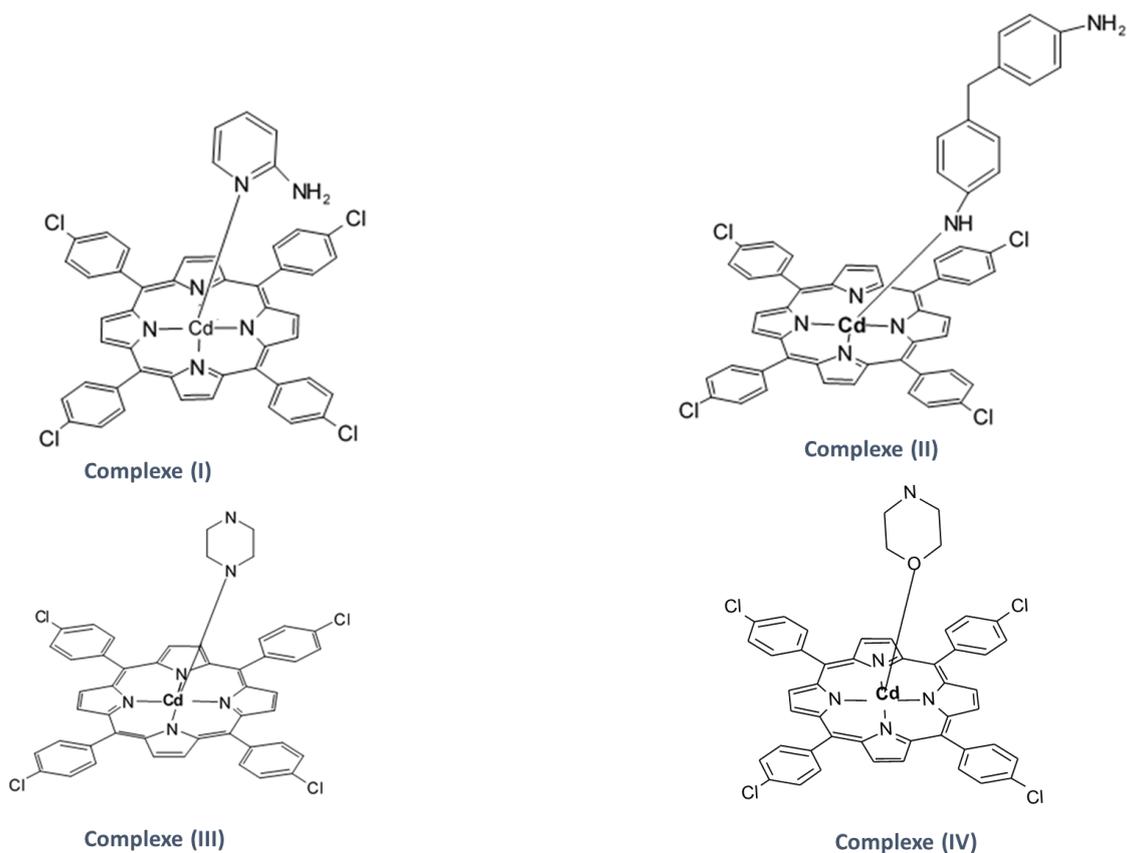


Figure III-2. Présentation schématique des structures des complexes porphyriniques de cadmium(II) **I-IV** synthétisés.

II. SYNTHÈSE DU COMPLEXE (OXO)[(2,3,7,8,12,13,17,18-OCTACHLORO-5,10,15,20-TETRAKIS(4-(TOLYL)PORPHYRINATO)]VANADIUM(IV) : [VCl₈(TTP)O] (V)

I-1. Synthèse de la 5,10,15,20- tétrakis [4-(tolyl)phényl]porphyrine (H₂TTP)

La synthèse de cette porphyrine se fait en utilisant la même méthode que celle de la porphyrine précédente :

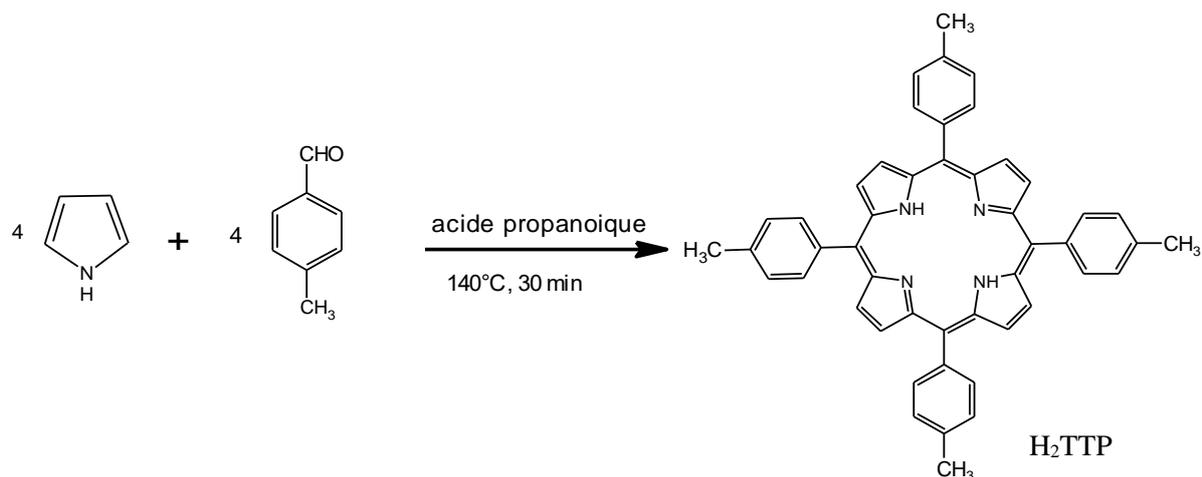


Schéma III-5. Synthèse de la porphyrine 5,10,15,20- tétrakis [4-(tolyl)phényl]porphyrine H_2TTP .

I-2. Synthèse du complexe $[V(TTP)O]$

La porphyrine H_2TTP est mise en présence d'un excès de sulfate de vanadyle dans le DMF, le mélange est porté à reflux durant environ 8 h. L'excès de sel de vanadium est éliminé par décantation. Le complexe porphyrinique $[V(TTP)O]$ est obtenu avec un rendement de 80 %. Le bilan de la réaction est le suivant:



I-3. Synthèse du complexe $[VCl_8(TTP)O]$

La réaction de synthèse consiste à faire réagir le complexe $[V(TTP)O]$ qui a été préparé selon la méthode standard décrite dans la littérature [2], avec un excès de $SOCl_2$ dans du dichlorométhane. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 2 heures.

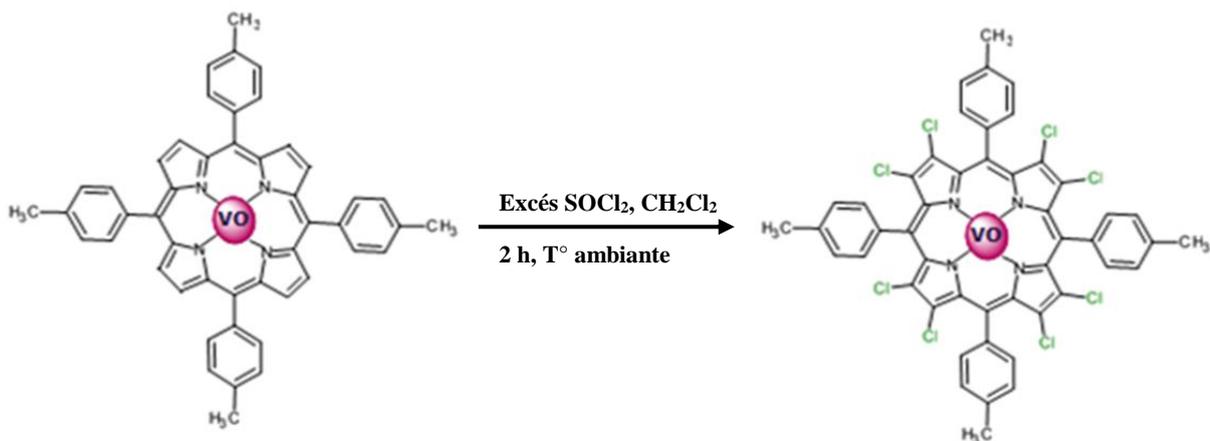


Schéma III-6. Synthèse du complexe $[VCl_8(TTP)O]$.

La couleur de la solution passe du violet au vert correspondant au complexe $[\text{VCl}_8(\text{TTP})\text{O}]$ avec un rendement d'environ 80%. Les cristaux de ce complexe ont été obtenus par diffusion lente de l'hexane dans la solution de chloroforme. La substitution des hydrogènes en position β de cycle porphyrinique par des atomes de chlore est confirmée par la suite par UV-visible et DRX.

B. CARACTERISATIONS SPECTRALES DES PORPHYRINES ET DES METALLOPORPHYRINES

Les complexes porphyriniques synthétisés ont été caractérisés par spectroscopie UV visible, fluorescence, IR et RMN ^1H .

I. SPECTROSCOPIE UV-VISIBLE

Les enregistrements des spectres UV-visible ont été réalisés dans le dichlorométhane à température ambiante. Les concentrations utilisées sont de l'ordre de $10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$. Les spectres sont normalisés afin de bien visualiser le déplacement des bandes d'absorption.

I-1. Spectres UV-visible de H_2TCIPP et $[\text{Cd}(\text{TCIPP})]$

La porphyrine libre présente une bande de Soret très intense à 420 nm et quatre autres bandes Q (α et β) d'intensité d'environ dix à vingt fois plus faible situées entre 500 et 700 nm après métallation par le cadmium le complexe obtenu $[\text{Cd}^{\text{II}}(\text{TCIPP})]$ présente un déplacement bathochrome de l'ordre de 13 nm des bandes de Soret et Q (**Figure III-3**) avec une réduction du nombre des bandes Q de quatre à deux (**Tableau III-1**).

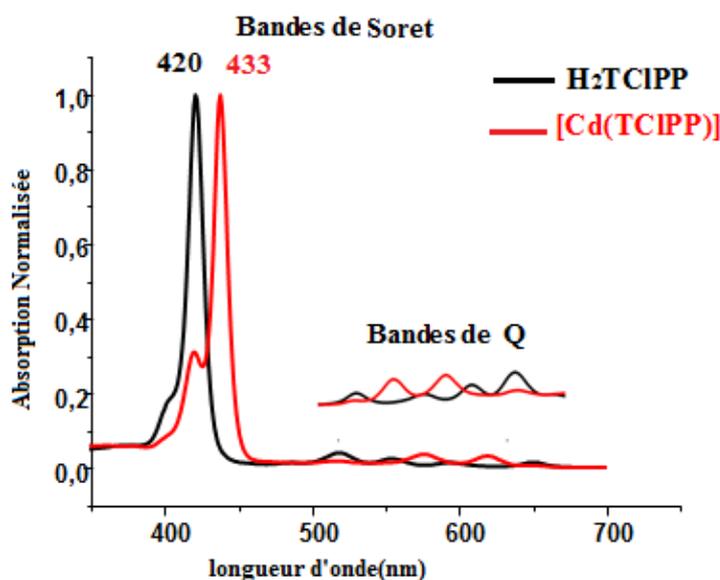


Figure III-3. Spectres d'absorption de la porphyrine libre H_2TCIPP et du complexe $[\text{Cd}(\text{TCIPP})]$ enregistrés dans CH_2Cl_2 (concentration $\sim 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$).

I-2. Spectres UV-visible des complexes I-IV

Comme le montre les spectres d'absorption des complexes **I-IV** (**Figure III-4**), l'addition des ligands neutres azotés (*4'4 mda*, *2-aminopyridine*, *pipyrazine* et de *morphine*) provoquent un léger décalage vers le rouge en raison de la densité électronique transférée des ligands axiaux au cycle porphyrinique. Ce qui conduit au rétrécissement des orbitales HOMO-LUMO. Ceci conduit aussi à une déformation du macrocycle porphyrinique (voir partie cristallographie) [3,4]. Pour les complexes **I-IV** les valeurs de λ_{\max} de la bande de Soret sont situées dans l'intervalle [434-438] nm, alors que celles des bandes Q sont situées entre 560 et 605 nm. Les caractéristiques spectroscopiques des différents composés sont résumées dans le **Tableau III-1**.

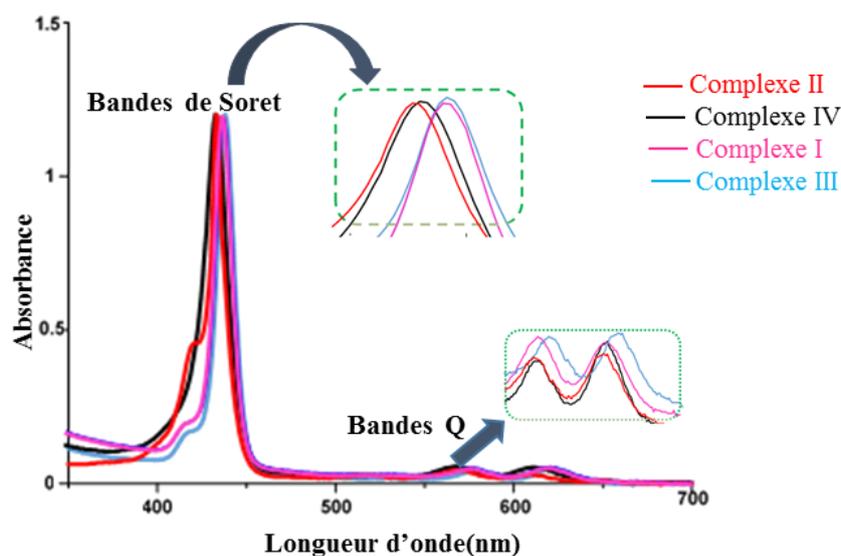


Figure III-4. Spectres d'absorption des complexes **I-IV** enregistrés dans CHCl_3 (concentration $\sim 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$).

L'énergie de gap optique ($E_{g\text{-op}}$) correspond à la différence d'énergie entre les orbitales moléculaires HOMO-LUMO. Les valeurs de l' $E_{g\text{-op}}$ sont déterminés à partir des spectres UV-visible en utilisant la méthode de Tauc plot [5]. Le calcul des $E_{g\text{-op}}$ pour les complexes **I-IV** montre qu'ils sont approximativement égaux à 1,900 eV (**Tableau III-1**), et sont supérieures à celles de la base libre de H_2TCIPP (1,820 eV). Nous pouvons classer ces dérivés de porphyrines de cadmium en tant que matériaux semi-conducteurs organiques avec de meilleures performances en raison de leur capacité à absorber dans UV-visible.

Tableau III-1. Données UV-visible de H₂TCIPP et [Cd(TCIPP)] ainsi que les complexes **I-IV** et une sélection de *méso*-métalloporphyrines de cadmium. Les spectres sont enregistrés dans le dichlorométhane.

Complexe	λ_{\max} (nm) (log ϵ)				Eg-op (ev)	Ref
	Bande de Soret	Bande Q				
H ₂ TCIPP	420(5,49)	517(4,20)	553(4,27)	589(3,78) 645(3,45)	1,820	c.t
[Cd(TCIPP)]	433(5,07)	568(3,63)	609(3,41)		1,960	c.t
[Cd(TCIPP)(4'4'-mda)]	434(5,07)	568(3,721)	613(3,687)		1,927	c.t
[(CdCIPP)(pipyz)]	438(5,12)	577(3,64)	622(3,724)		1,924	c.t
[CdCIPP (morpholine)]	436	575(3,62)	620(3,70)		1,903	c.t
[C(TCIPP)(2-NH ₂ py)]	437(5,07)	576(3,72)	619(3,74)		1,906	c.t
[Cd(TCIPP)(py)]	433	567	609		-	[6]
[Cd(TCIPP)(DMF)]	433	567	609		-	[6]

c.t*: ce travail

I-3. Spectre UV-visible du complexe (oxo)[(2,3,7,8,12,13,17,18-octachloro-5,10,15,20-tétrakis(4-tolylporphyrinato)]vanadium(IV)

Les porphyrines β -halogénés sont connues par leurs spectres électroniques qui présentent un large déplacement vers le rouge des bandes Soret et Q. Les spectres d'absorption de [V(Cl₈TTP)O] et le produit de départ [V(TTP)O] sont représentés sur la **Figure III-5**.

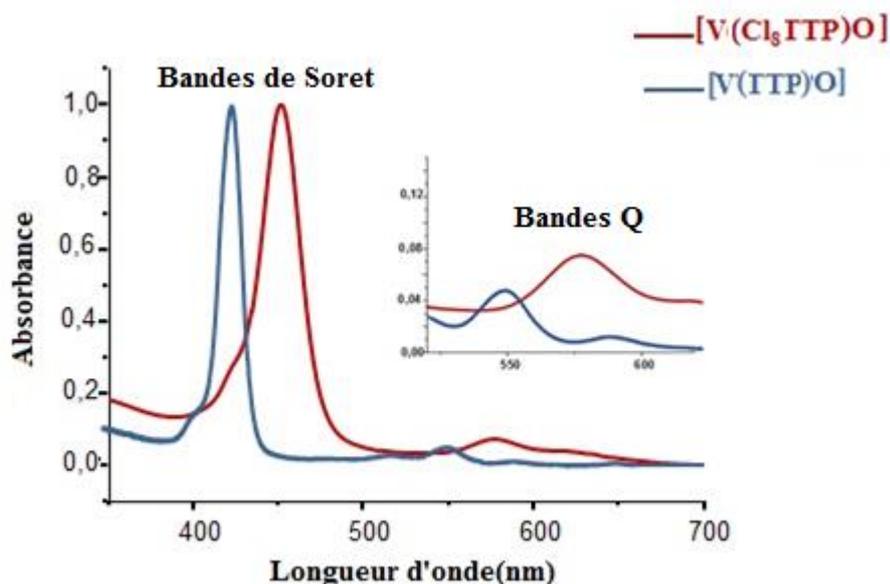


Figure III-5. Spectres d'absorption UV-visible de produit de départ [V(TTP)O] et du complexe [V(Cl₈TTP)O] (V) en solution dans le CH₂Cl₂ à des concentrations d'environ $\sim 10^{-5}$ M.L⁻¹.

La valeur de la bande de Soret du composé [V(TTP)O] avec le porphyrinate TTP non substitué est située à 426 nm qui se déplace à 451 nm pour le complexe [V(Cl₈TTP)O] avec la porphyrine β - substituée. Ce déplacement vers le rouge est remarqué aussi pour la bande Q qui

se déplace de 548 à 577 nm. Ceci s'explique par l'effet de la présence des atomes de chlore en position β -pyrrolique qui provoque une déformation importante de macrocycle par conséquence, l'orbitale HOMO du complexe porphyrinique est déstabilisé, tandis que l'orbitale LUMO de la métalloporphyrine est pratiquement inchangé, conduisant à une diminution de l'énergie HOMO-LUMO. Par conséquent, un déplacement bathochromique des bandes d'absorption est observé en UV-visible. Le **Tableau III-2** regroupe les données UV-visible de plusieurs métalloporphyrines portant des atomes de chlore en position β -pyrrolique. Toutes ces espèces présentent des bandes Soret et Q largement déplacés vers le rouge.

Tableau III-2. Données UV-visible de $[V(Cl_8TTP)O]$ (**V**) et une sélection des métalloporphyrines β -octachlorés.

Complexe	Solvant	bande de Soret			bande Q			Ref.
		λ_{max} [nm] ($\epsilon \cdot 10^{-3} \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)						
$[Ni(Cl_8TPP)]^a$	CH_2Cl_2	439 (468)	553 (1,10)	587			[7]	
$[Ni(Cl_8TBPP)]^b$	n-hexane	456	584	652			[8]	
$[Zn(Cl_8TFPP)]^c$	CH_2Cl_2	442	575	-			[9]	
$[Cu(Cl_8TBPP)]^b$	n-hexane	463	588	660			[8]	
$[Fe^{II}(Cl_8TPP)Cl]^a$	PhCN	468 (160)	-	590			[10]	
$[Pd(Cl_8TBPP)]^b$	n-hexane	436	567	642			[8]	
$[Tb^{III}(Cl_8TPP)(OAc)]^{a,d}$	CH_2Cl_2	460 (59)	553 (5,0)	598 (8,0)			[7]	
$[V(TTP)O]^e$	CH_2Cl_2	426	548	-			c.t	
$[V(Cl_8TTP)O]$	CH_2Cl_2	451 (398)	577 (5,1)	-			c.t	

^a: $Cl_8TPP = 2,3,7,8,12,13,17,18$ -octachloro-5,10,15,20-tétraphénylporphyrinato,

^b: $Cl_8TBPP = 2,3,7,8,12,13,17,18$ -octachloro-5,10,15,20-tétrakis(3,5-di-*tert*butylphényl)porphyrinato,

^c: $Cl_8TFPP = 2,3,7,8,12,13,17,18$ -octachloro-5,10,15,20-tétrakis(pentafluorophényl)porphyrinato,

^d: OAc = acetato, ^e: TTP = 5,10,15,20-tétratosylphénylporphyrinato.

II. SPECTROSCOPIE DE FLUORESCENCE

Les études par fluorescence ont été réalisées pour les composés (**I**), (**II**), (**III**) et (**IV**). Les différents spectres de fluorescence de ces complexes de cadmium sont représentés par la **Figures III-6**. Les valeurs de la fluorescence des bandes Q(0,0) et Q(0,1), les rendements

quantiques de fluorescence (Φ_f) et les durées de vie de fluorescence exprimé en nanoseconde (τ_f) des quatre dérivés porphyriniques de cadmium ainsi que ceux du produit de départ [Cd(TCIPP)] et la *méso*-porphyrine H₂TCIPP sont données dans le **Tableau III-3**.

Les données de fluorescence des complexes porphyriniques de cadmium, des porphyrines de magnésium et de zinc de type [Mg(TPP)(X)] et [Zn(TPP)(X)] ou X est un ligand axial et ceux des *méso*-porphyrines sont également reportées dans le **Tableau III-3**.

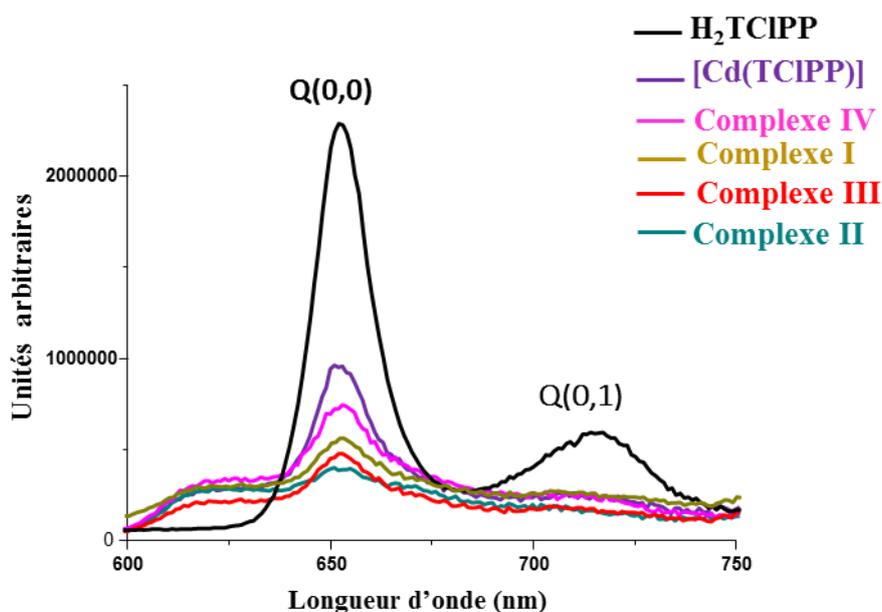


Figure III-6. Spectres de fluorescence de H₂TCIPP, [Cd(TCIPP)] et des complexes **I-IV** dans le CH₂Cl₂ (C ~10⁻⁶ M). La longueur d'onde d'excitation utilisée est à 435 nm.

Les spectres d'émission de fluorescence présentés par la **Figure III-6** montre une forte bande d'émission à 652 nm [Q(0,0)] et une bande plus faible à 715 nm [Q(0,1)] dans le cas de la porphyrine libre H₂TCIPP, alors qu'on observe qu'une faible bande d'émission à 652 nm pour le [Cd(TCIPP)] et les complexes **I-IV**. La diminution d'amplitude de cette bande est principalement due à la métallation de la porphyrine par le cation Cd(II) et à l'ajout de différents ligands axiaux azotés

D'après les données du **Tableau III-3** on constate que :

- Les valeurs des rendements quantiques de la fluorescence (Φ_f) des *méso*-porphyrines libres H₂TPP, H₂TTP et H₂TCIPP sont très proches (~ 0,8 ns) par contre ces valeurs (Φ_f) sont beaucoup plus petites pour le composé [Cd(TCIPP)] (~0,06 ns) et pour les complexes **I-IV** ou les valeurs (Φ_f) sont dans le domaine [0,03 -0,046].
- Les valeurs de la durée de vie (τ_f) de la *méso*-porphyrine base libre (~ 9 ns) sont plus

élevés que celles des dérivés porphyriniques de cadmium (~ 6,7 ns). La comparaison des propriétés photophysiques des dérivés de zinc et de magnésium montre que les valeurs des rendements quantiques Φ_f de nos complexes de cadmium sont plus proches de celles des complexes de zinc(II) et plus faible que celles des complexes de manganèse(II). Ceci est expliqué par la masse molaire élevée du cadmium qui conduit à un effet de désactivateur (quenching effect) ce qui conduit à des valeurs très faible de Φ_f [13].

Tableau III-2. Données des spectres d'émission des porphyrines libres H₂TPP, H₂TTP et H₂TCIPP ainsi que celles d'autres métalloporphyrines de cadmium, de zinc et de magnésium.

Composés	Q(0,0) (nm)	Q(0,1) (nm)	Φ_f	τ_f (ns)	Solvant	Réf
<i>Méso-porphyrines</i>						
H ₂ TPP	654	712	0,11	-	CH ₂ Cl ₂	[14]
H ₂ TTP	656	717	0,9	-	CH ₂ Cl ₂	[15]
H ₂ TCIPP	652	715	0,75	8,9	CH ₂ Cl ₂	c.t
<i>Complexes Méso-porphyriniques de cadmium(II)</i>						
[Cd(TCIPP)]	651	-	0,06	6,7	CH ₂ Cl ₂	c.t
[Cd(TCIPP)(morpholine)](IV)	652	-	0,046	6,6	CH ₂ Cl ₂	c.t
[Cd(TCIPP)(2-NH ₂ py)](I)	651	-	0,04	5,9	CH ₂ Cl ₂	c.t
[Cd(TCIPP)(pipy)](III)	653	-	0,035	5,0	CH ₂ Cl ₂	c.t
[Cd(TCIPP)(4,4'-mda)](II)			0,03	4,2	CH ₂ Cl ₂	c.t
<i>Complexes Méso-porphyriniques de zinc(II)</i>						
[Zn(TPP)]	597	647	0,037	1,9	CH ₂ Cl ₂	[15]
[Zn(TTP)]	600	648	0,031	1,6	CH ₂ Cl ₂	[15]
[[Zn(TPBP)(dabco)] ^a C ₆ H ₅ Cl	612	660	0,039	1,3	CH ₂ Cl ₂	[16]
[Zn(TPBP)(pyz)] ^b CHCl ₃	596	644	0,049	1,6	CH ₂ Cl ₂ CH ₂ Cl ₂	[16]
[{Zn(TPBP)} ₂ (μ_2 -4,4'-bpy)] ^c 3CHCl ₃	596	645	0,44	1,5		
[Zn(TPBP)(4,4'-mda)] ^d	606	654	0,039	1,7	CH ₂ Cl ₂	[16]
[Zn(TPBP)(4-CNpy)] ^e (4-CNpy)	596	645	0,041	1,5	CH ₂ Cl ₂	[16]
[Zn(TTP)(mbpy~py)] ^f	611	652	0,021	-	CH ₂ Cl ₂	[17]
[Zn(TPP)(IQNO)] ^g	602	656	-	1,9	CH ₂ Cl ₂	[18]
[Zn(TPP)(1,4-dioxane)] ₂	604	655	-	1,8	Dioxane	[19]
<i>Complexes Méso-porphyriniques de magnésium(II)</i>						
[Mg(TPP)(N ₃)] ⁻	609	663	0,10	3,7	CH ₂ Cl ₂	[20]
[Mg(TPP)(NCO)] ⁻	609	664	0,18	3,8	CH ₂ Cl ₂	[20]
[Mg(TPP)(NCS)] ⁻	608	662	0,19	6,1	CH ₂ Cl ₂	[20]

^a: dabco = 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane, ^b: pyz = pyrazine, ^c: 4,4'-bpy = 4,4' bipyridine, ^d: 4,4'-mda = 4,4'-diaminobiphénylméthane, ^e: 4-CNpy = 4-cyanopyridine, ^f: mbpy~py = 4'-methyl-4-(2-(4-pyridyl)ethenyl)-2,2'-bipyridine, ^g: IQNO = isoquinolineN-oxide.

III. SPECTROSCOPIE RMN DU PROTON

L'étude de la résonance magnétique nucléaire du proton de nos composés nous a permis de confirmer la formation de ces complexes en solution. Les spectres de la porphyrine libre H₂TCIPP, de la porphyrine métallée [Cd(TCIPP)] et les complexes porphyriniques de cadmium type [Cd(TCIPP)(L)] ont été enregistrés à la fréquence 300 MHz et à la température 300 K, dans le DMSO deutéré. D'une manière générale, le spectre RMN ¹H des porphyrines *mésotétraphényle* substitués et de ses dérivés se composent de plusieurs groupes de signaux :

- Les protons NH-pyrroliques sont très blindés et ils résonnent vers -2 ppm sous la forme d'un singulet pour la porphyrine base libre. Ils sont absents pour les composés métallés et permettent de suivre la métallation de la porphyrine par le cadmium.
- Les protons phényliques résonnent entre 6,50 et 8,50 ppm.
- Les protons β-pyrroliques sont situés aux alentours de 8-9 ppm et apparaissent sous la forme d'un singulet.

Les données des spectres RMN ¹H de la porphyrine base libre H₂TCIPP, la porphyrine métallée [Cd(TCIPP)(L)] et des complexes **I-IV** sont présentées dans le **Tableau III-3**. Les protons NH-pyrroliques de la porphyrine base libre H₂TCIPP sont très blindés et apparaissent sous la forme d'un singulet élargie à -2,84 ppm car ils se trouvent à l'intérieur du cône d'anisotropie magnétique du macrocycle. On retrouve les protons aromatiques de cette porphyrine *ortho*, *méta* et *para* des phényles dans le domaine compris entre 8,94 et 7,59 ppm. Les protons β-pyrroliques résonnent sous la forme d'un singulet aux alentours de 8-9 ppm.

Le produit de départ [Cd(TCIPP)] a été caractérisé par RMN ¹H. La disparition des protons des azotes pyrroliques à -2,84 ppm confirme la métallation de la porphyrine. (**Figure III-7**).

Pour le complexe (**I**) [Cd(TCIPP)(2-NH₂py)], l'apparition de signaux caractéristiques du ligand axial 2-aminopyridine est observé entre 7,36 et 5,80 ppm. Ainsi le proton N-H (amine) résonne sous forme d'un singulet à 5,80 ppm ainsi que les pics des protons phényliques (H_b, H_d et H_a, H_c) qui sont situés entre 6,40 et 7,30 ppm (**Figure III-8**).

Pour le complexe (**II**) [Cd(TCIPP)(4,4'-mda)], (**Figure III-9**), les protons du ligand 4,4'-diaminophenylméthane présentent quatre pics de résonance. Les protons phényliques du ligand donnent deux doublets entre 6,44 et 6,79 ppm, les protons du méthyl résonnent à 3,55 ppm sous la forme d'un singulet et les protons de l'amine résonnent sous la forme d'un singulet élargi à 4,78 ppm.

Pour le complexe **(III)** [Cd(TCIPP)(pipyz)], (**Figure III-10**) les protons de la pipyrazine résonnent sous la forme d'un triplet à 2,64 ppm.

Le spectre du complexe **(IV)** [Cd(TCIPP)(morpholine)], prouve la présence du ligand axial morpholine par un pic situé à 5,75 ppm attribué au proton N-H. Les protons H_a, H_b résonnent sous forme d'un triplet qui sont situés respectivement à 3,47 ppm et 2,64 ppm (**Figure III-11**).

Tableau III-3. Données RMN ¹H de la porphyrine H₂TCIPP, du composé [Cd(TCIPP)] et de quatre complexes **I-IV**. Les spectres sont enregistrés dans le DMSO-d₆ (δ en ppm).

Composés	Protons NH-pyrroliques	H _β -pyrrolique	H _o - H _{o'}	H _m -H _{m'}	Protons des ligands axiaux
H ₂ TCIPP	2,84	8,86	8,15	7,77	–
[Cd(TCIPP)]	–	8,75	8,11	7,97	–
Complexe I	–	8,72	8,19	7,87	7,36 (d,H _a); 7,30 (d,H _c) 6,40 (d,H _b); 6,45 (d,H _d) 5,80 (s, NHe)
Complexe II	–	8,73	8,20	7,87	6,81 (d, 4H _a); 6,81 (d, 4H _b) 3,55 (d, 2 H _c); 4,78 (s, 4H _e) 4,78 (s, NHe); 3,55 (s, H _c méthyl)
Complexe III	–	8,67	8,17	7,83	2,67 (t, 4H _a)
Complexe IV	–	8,74	8,21	7,88	3,47 (t, 4H _a); 2,64 (t, 4H _b) 5,75 (s, H _c)

d : doublet ; s : singulet ; t : triplet.

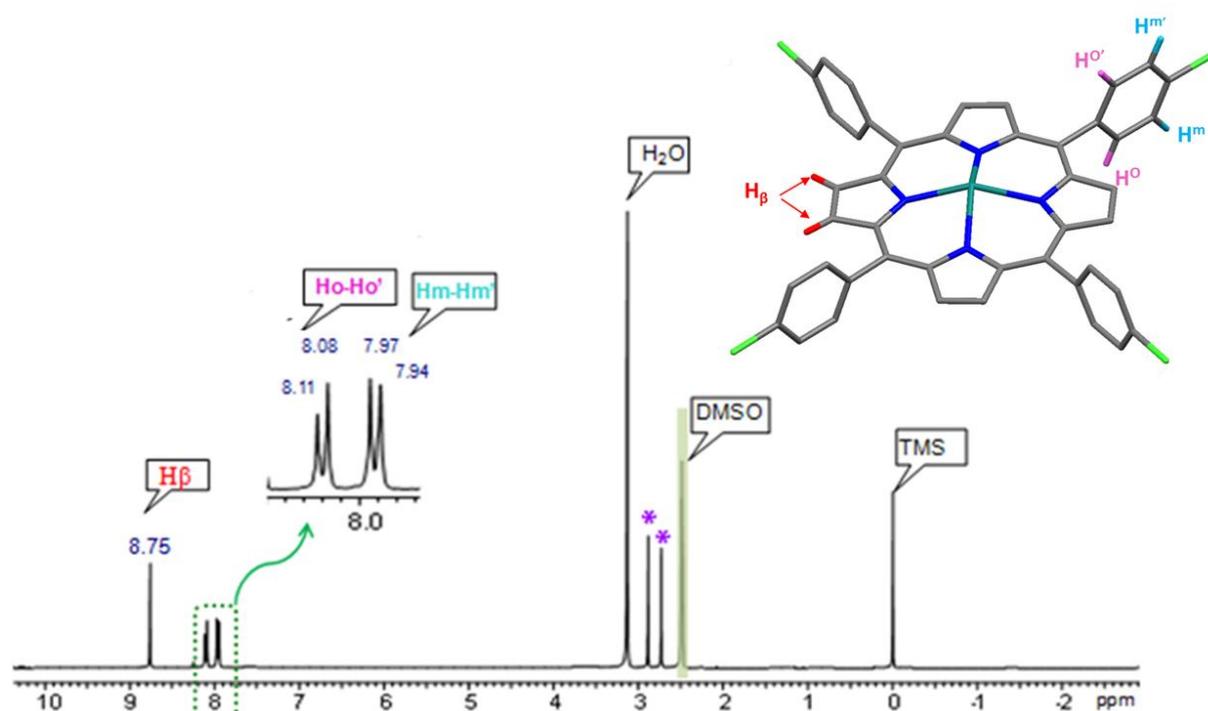


Figure III-7. Spectre RMN ^1H du complexe $[\text{Cd}^{\text{II}}(\text{TCIPP})]$ dans le domaine $[(-3) - 10]$ ppm. Spectre enregistré à l'ambiante dans le DMSO-d_6 (* : impuretés), concentration $\sim 3 \cdot 10^{-3}$ M.

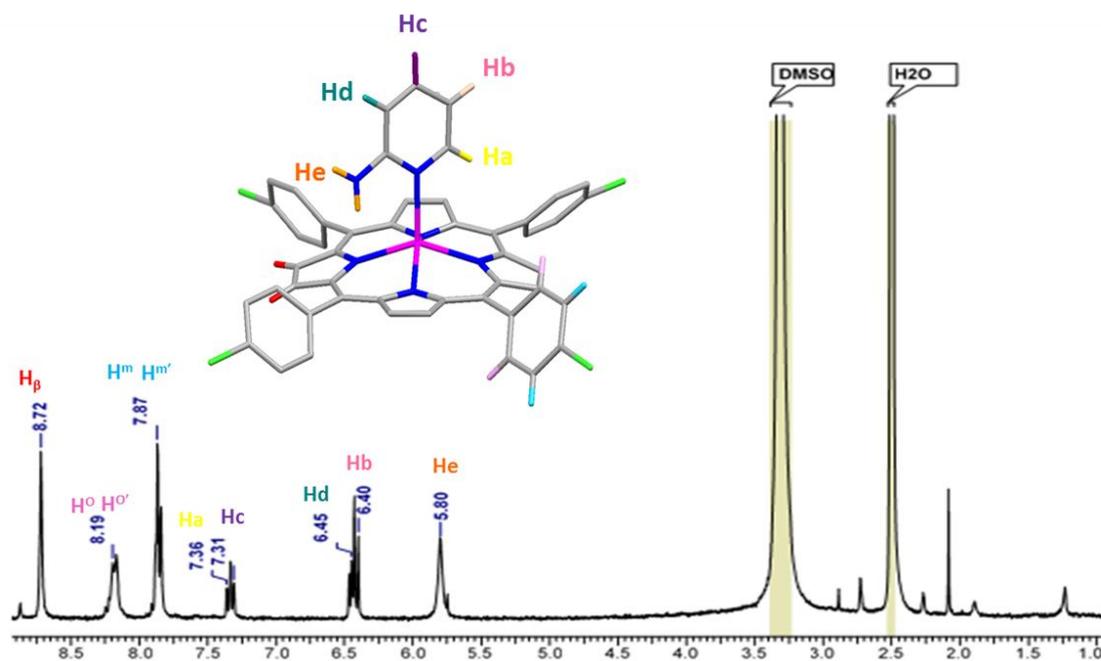


Figure III-8. Spectre RMN ^1H du complexe $[\text{Cd}^{\text{II}}(\text{TCIPP})(2\text{-NH}_2\text{py})](\text{I})$ dans le domaine $[1 - 10]$ ppm. Spectre enregistré à l'ambiante dans le DMSO-d_6 (* : impuretés), concentration $\sim 3 \cdot 10^{-3}$ M.

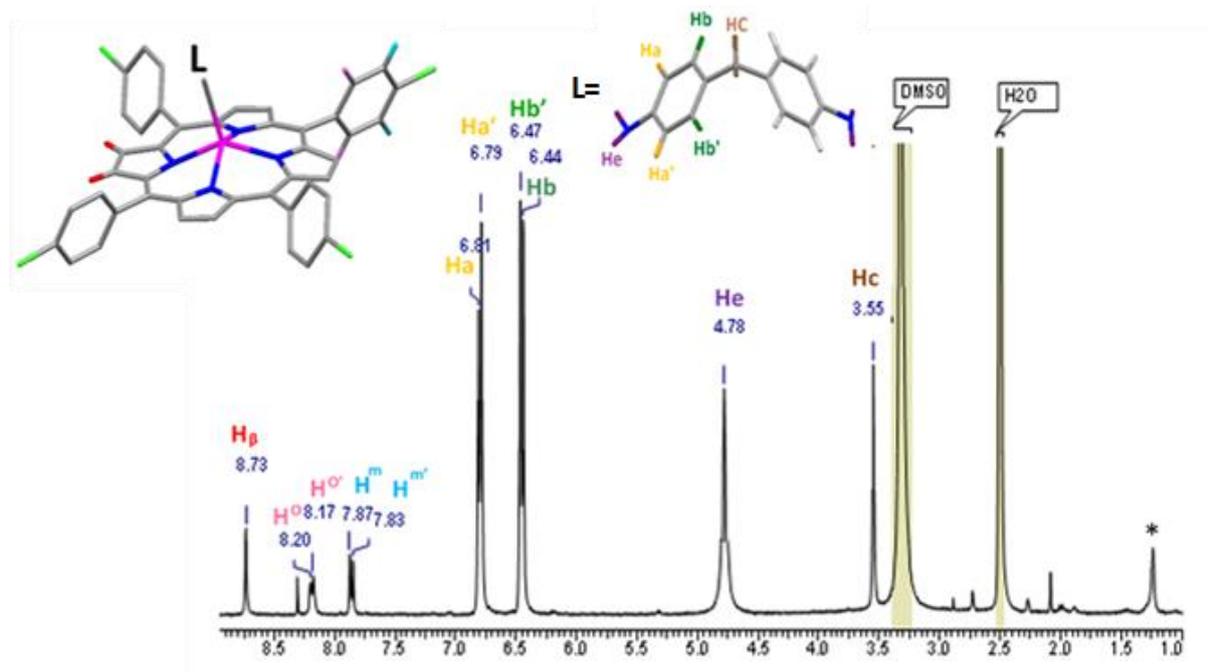


Figure III-9. Spectre RMN ^1H du complexe $[\text{Cd}^{\text{II}}(\text{TCIPP})(4,4'\text{-mda})]$ (II) dans le domaine [1 - 10] ppm. Spectre enregistré à l'ambiante dans le DMSO-d_6 (* : impuretés), concentration $\sim 3 \cdot 10^{-3}$ M.

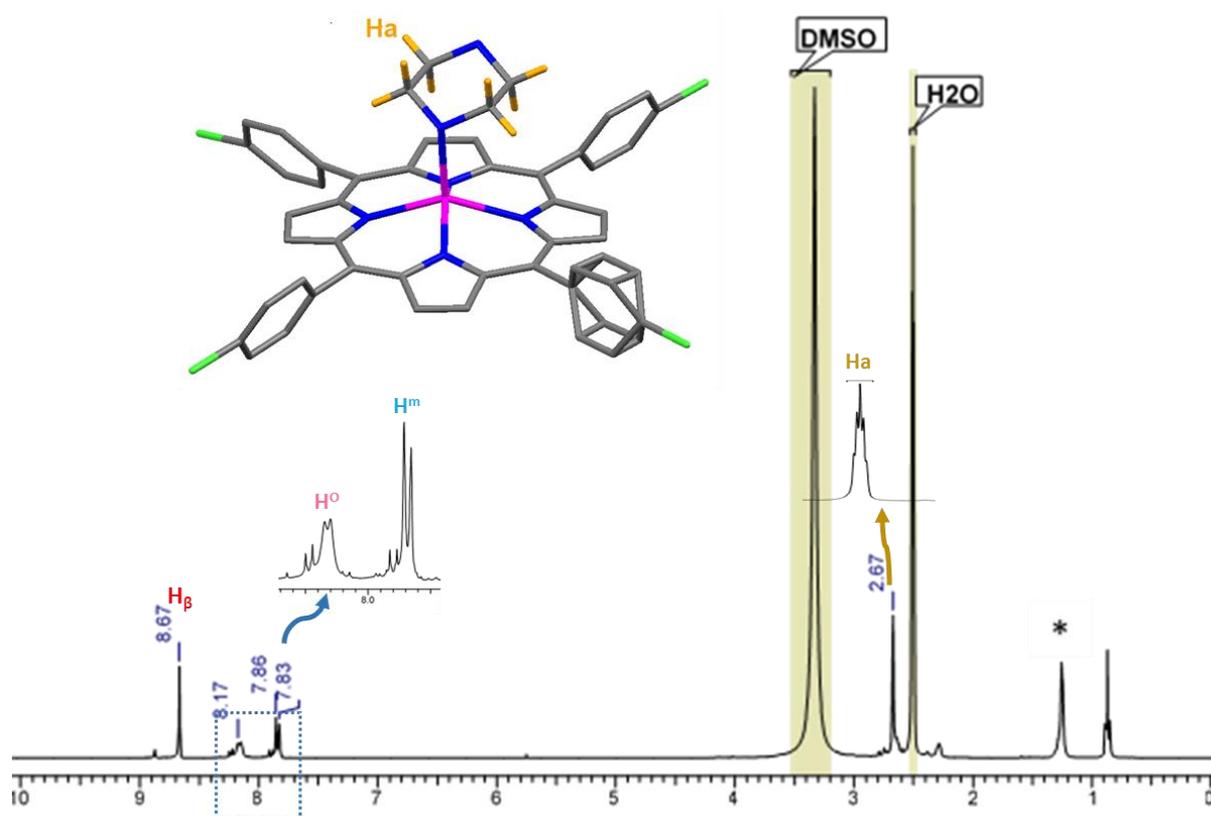


Figure III-10. Spectre RMN ^1H du complexe $[\text{Cd}(\text{TCIPP})(\text{pipyz})]$ (III) dans le domaine [1 - 10] ppm. Spectre enregistré à l'ambiante dans le DMSO-d_6 (* : impuretés), concentration $\sim 3 \cdot 10^{-3}$ M.

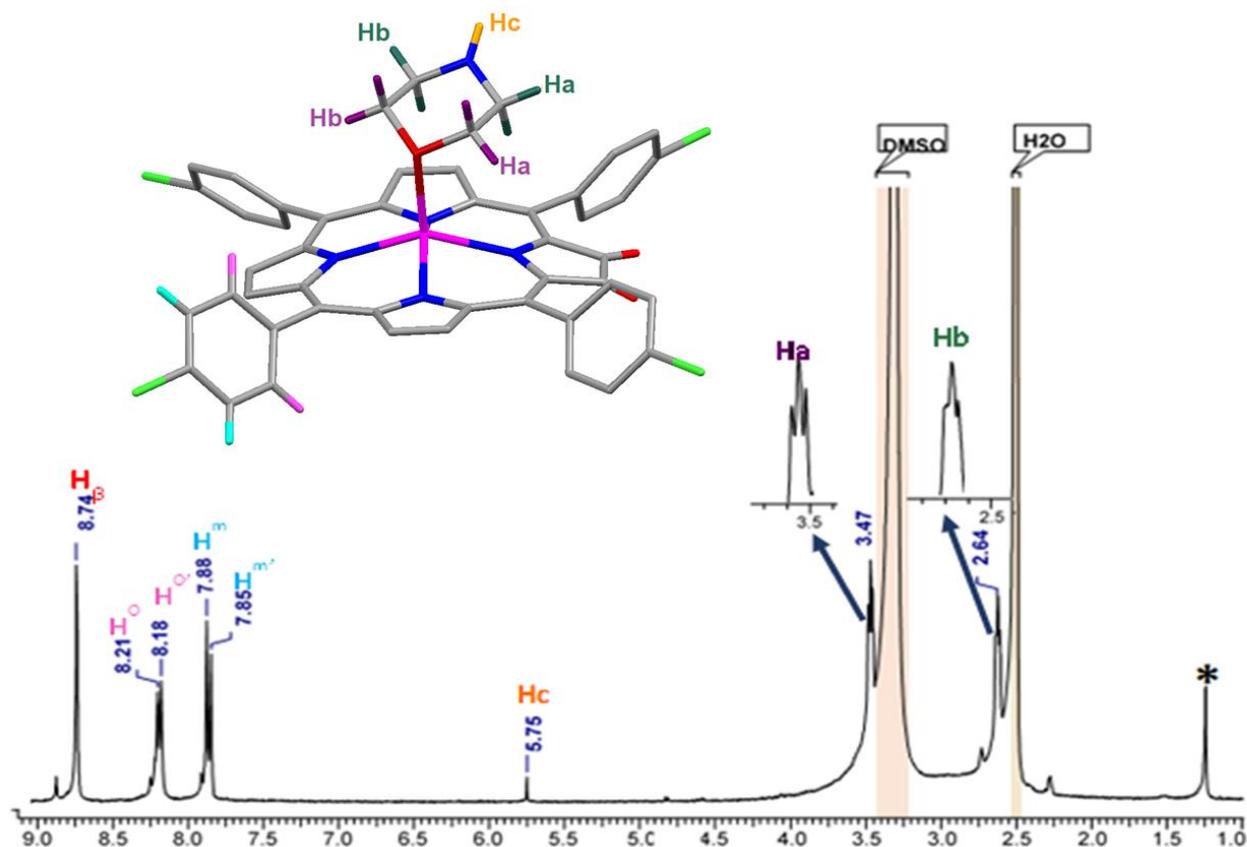


Figure III-11. Spectre RMN ^1H du complexe $[\text{Cd}^{\text{II}}(\text{TCIPP})(\text{morpholine})]$ (IV) dans le domaine [1 - 10] ppm. Spectre enregistré à l'ambiante dans le DMSO-d_6 (* : impuretés), concentration $\sim 3 \times 10^{-3}$ M.

IV. SPECTROSCOPIE INFRA-ROUGE

La spectroscopie infra-rouge est une autre technique utilisée pour étudier les porphyrines qui confirme entre autres la présence des ligands axiaux. Les *méso*-porphyrines présentent généralement trois types de bandes d'absorption caractéristiques : les bandes de vibration $\nu(\text{NH})$ pyrrole sortent sous forme d'un singulet (parfois large) vers 3350 cm^{-1} . Les bandes $\nu(\text{CH})$ porphyrinique sortent souvent sous forme d'un triplet dans la région $[2960 - 2830 \text{ cm}^{-1}]$ alors que les bandes $\delta(\text{CCH})$ sont situées souvent vers 966 cm^{-1} .

Les valeurs des bandes d'absorption IR et les attributions des composés synthétisés sont consignés dans le **Tableau III-4**. La porphyrine H_2TCIPP présente trois types de bandes caractéristiques à une porphyrine base libre. Ainsi une bande de vibration $\nu(\text{NH})$ pyrrolique sort sous la forme d'une bande d'absorption d'intensité faible à 3188 cm^{-1} , une bande $\nu(\text{CH})$ à 2928 cm^{-1} et une bande d'élongation $\nu(\text{CCH})$ à 970 cm^{-1} .

En ce qui concerne la métalloporphyrine de cadmium $[\text{Cd}(\text{TCIPP})]$, on constate la

disparition de la bande de vibration $\nu(\text{NH})$, et on remarque aussi un léger déplacement vers les hautes fréquences de la bande de déformations $\nu(\text{CCH})$ à 1086 cm^{-1} . Ces déplacements confirment la coordination de l'ion métallique Cd(II) par la porphyrine.

Le spectre donné par la **Figure III-12** est celui du composé (**I**): $[\text{Cd}^{\text{II}}(\text{TCIPP})(2\text{-NH}_2\text{py})]$ ce spectre nous a pas permis d'identifier le ligand 2-aminopyridine. Les bandes caractéristiques de ce ligand sont une bande de vibration de valence $\nu(\text{C-H})$ pyridine situé à 3045 cm^{-1} et une bande de vibration $\nu(\text{N-H})$ à 3429 cm^{-1} . Ce ligand présente aussi une bande de déformation $\delta(\text{CCHpyridine})$ située à 771 cm^{-1} .

- Les bandes caractéristiques du ligand axial diaminobiphénylméthane (4,4'-mda) pour le composé (**II**): $[\text{Cd}^{\text{II}}(\text{TCIPP})(4,4'\text{-mda})]$ (**Figure III-13**) sont situées entre 3443 et 3332 cm^{-1} attribuées à $\nu(\text{N-H})$ du groupement amine. On note aussi la présence des bandes de vibrations attribuées à $\nu(\text{CH})$ vers 3100 cm^{-1} , alors que la bande de vibration enregistrée à 1511 cm^{-1} est attribuée à la vibration $\nu(\text{C=N})$ du ligand axial 4,4'- mda.

Pour le composé (**III**): $[\text{Cd}(\text{TCIPP})(\text{pipyz})]$, le spectre (**Figure III-14**) montre la présence des bandes caractéristiques de vibrations de valence $\nu(\text{C-H})$ du ligand pipyrazine sortent à 2800 cm^{-1} alors que la bande située à 1391 cm^{-1} correspondant à la déformation $\delta(\text{CH}_2)$ du ligand. On note de plus la présence d'une bande à 1194 cm^{-1} attribuée à la vibration $\nu(\text{C-N})$ du ligand axial pipyrazine.

- Le spectre IR du composé (**IV**): $[\text{Cd}^{\text{II}}(\text{TCIPP})(\text{morpholine})]$ (**Figure III-15**) présente une bande d'absorption faible située à 3293 cm^{-1} attribuée à la vibration de valence $\nu(\text{N-H})$ du ligand morpholine. On remarque aussi la présence d'une bande à 1387 cm^{-1} qui correspond à $\nu(\text{C-O})$ du ligand.

Tableau III-4. Données IR des composés synthétisés. Les valeurs des fréquences sont données en cm^{-1} .

Composé	$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{CH})$	$\delta(\text{CCH})$	Ligand axial
H_2TCIPP	3188	2928	970	-
$[\text{Cd}(\text{TCIPP})]$	-	2926	1086	-
Complexe I	-	2971	996	$\nu(\text{NH})$: 3427 $\nu(\text{CH})$: 3045 $\delta(\text{CCH})$: 771
Complexe II	-	2889	991	$\nu(\text{NH})$: 3414 $\nu(\text{CH})$: 3100 $\nu(\text{C=N})$:1511

Complexe III -	2920	994	$\nu(\text{CH})$: 2800 $\delta(\text{CH}_2)$:1391 $\nu(\text{C-N})$:1194
Complexe IV -	2849	1089	$\nu(\text{N-H})$: 3293 $\nu(\text{C-O})$:1387

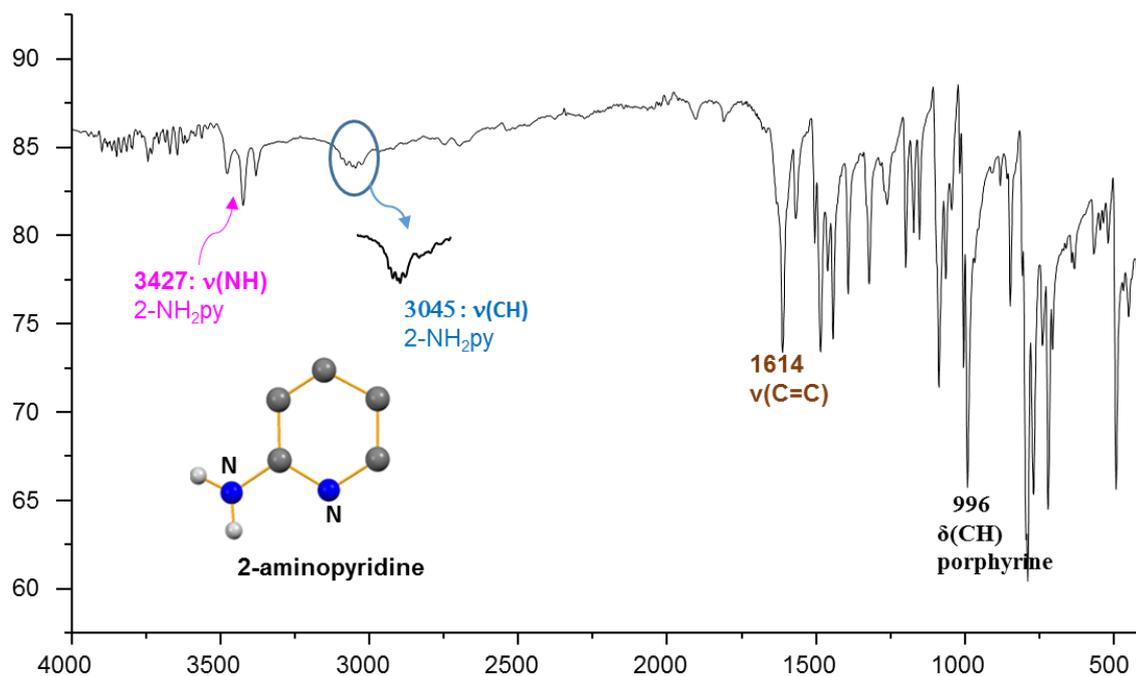


Figure III-12. Spectre IR du $[\text{Cd}^{\text{II}}(\text{TCIPP})(2\text{-NH}_2\text{py})]$ (I) enregistré à l'état solide dans la région $[4000\text{-}500] \text{ cm}^{-1}$.

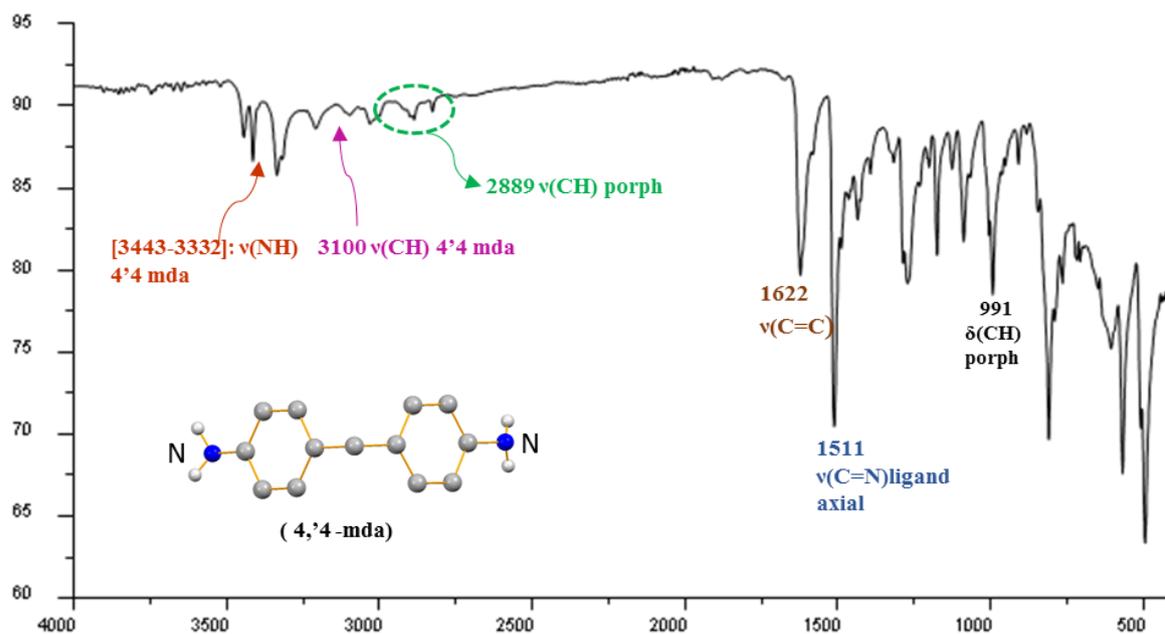


Figure III-13. Spectre IR du $[\text{Cd}^{\text{II}}(\text{TCIPP})(4,4'\text{-mda})]$ (II) enregistré à l'état solide dans la région $[4000\text{-}500] \text{ cm}^{-1}$.

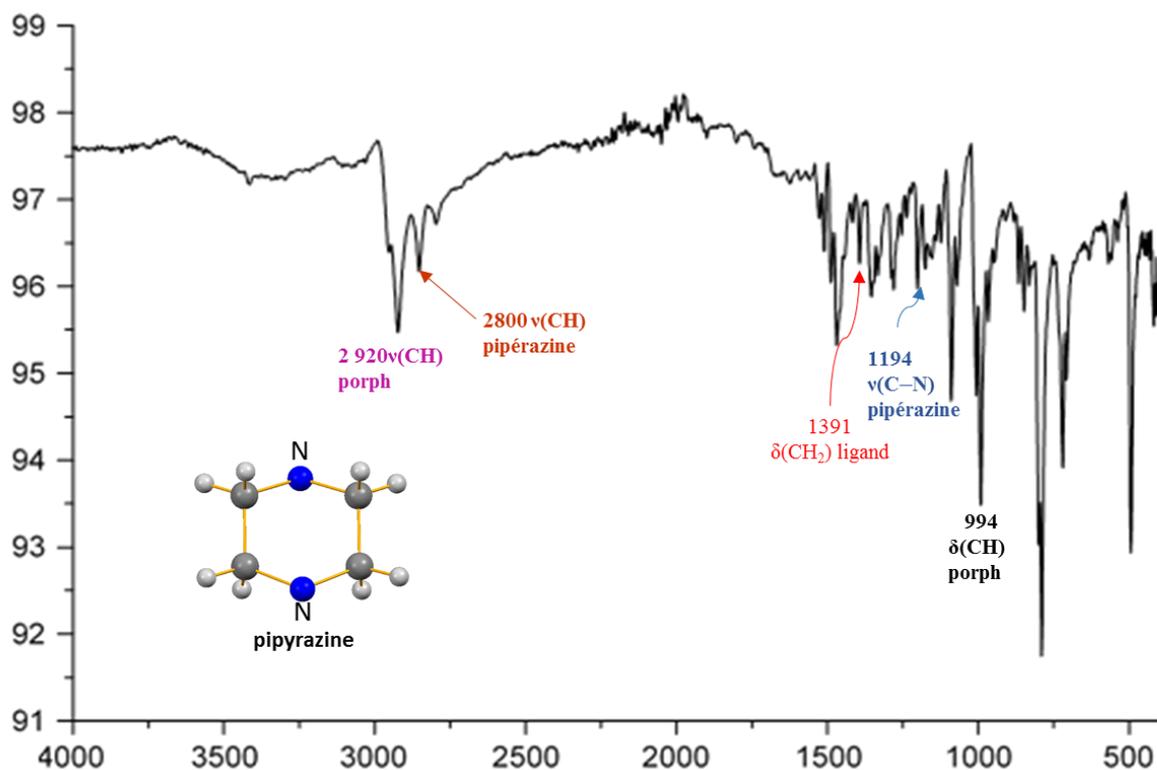


Figure III-14. Spectre IR du $[(CdClPP)(pipyz)]$ (III) enregistré à l'état solide dans la région $[4000- 500]\text{ cm}^{-1}$.

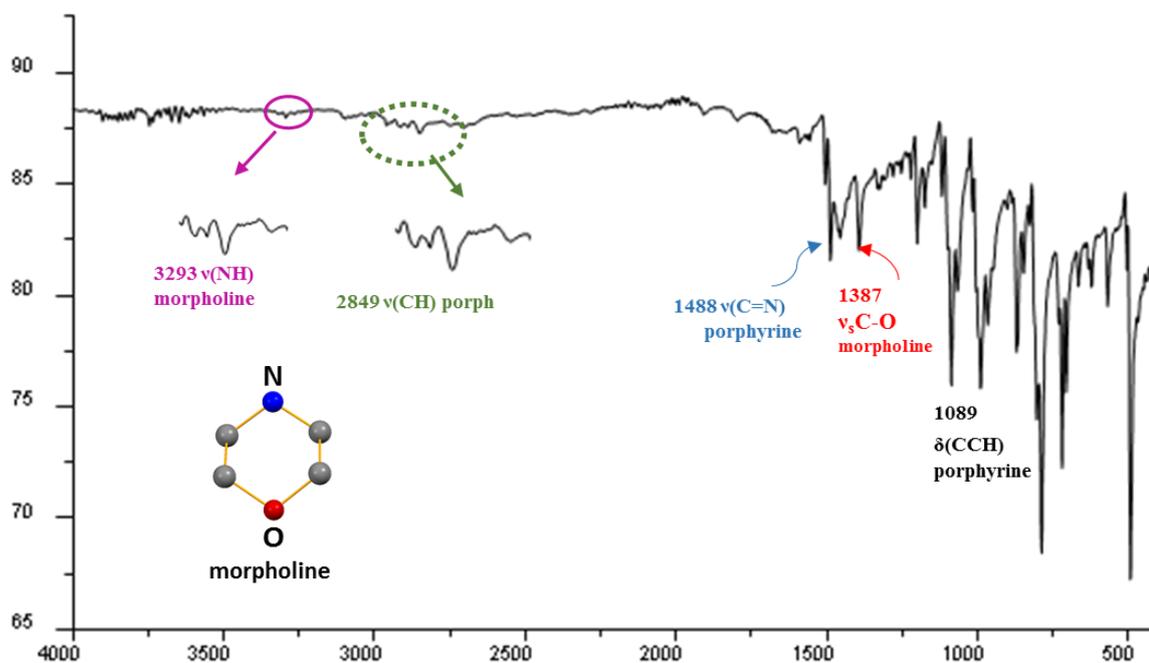


Figure III-15. Spectre IR du $[Cd^{II}(TCIPP)(morpholine)]$ (IV) enregistré à l'état solide dans la région $[4000-500]\text{ cm}^{-1}$.

V. CONCLUSION

Nous avons synthétisé la 5,10,15,20-tétrakis[4-(chloro)phenyl]porphyrine (H_2TCIPP), le composé de départ $[Cd(TCIPP)]$ ainsi que quatre dérivés porphyriniques de cadmium(II) avec les ligands axiaux azotés 2-aminopyridine (4-NH₂py), 4,4'-diaminophénylméthane (4,4'-mda), pipyrzine (pipyz), morpholine. Les composés synthétisés ont été par la suite caractérisés par UV-visible, fluorescence, RMN ¹H, et IR. L'effet bathochromique observé sur les spectres d'absorption confirme la complexation des ligands avec $[Cd(TCIPP)]$ et montre qu'en solution seuls les complexes porphyriniques penta-coordinés sont formés. Ce résultat a été aussi confirmé par la spectroscopie RMN ¹H. La fluorescence montre que le cadmium a un effet de désactivateur (quenching effect) ce qui conduit à des valeurs très faible des rendements quantiques de la fluorescence Φ_f . La spectroscopie IR confirme la présence des ligands axiaux 2-aminopyridine (4-NH₂py), 4,4'-diaminophénylméthane (4,4'-mda), pipyrzine (pipyz) et morpholine. Dans ce travail nous avons synthétisé aussi le complexe (oxo)[(2,3,7,8,12,13,17,18-octachloro-5,10,15,20-tétrakis(4-(tolyl)porphyrinato)]vanadium(IV) le spectre UV-visible de ce complexe indique un déplacement important vers le rouge qui peut être expliqué par une forte déformation de macrocycle porphyrinique due à la présence des atomes de chlore en positions β -pyrroliques.

Références

- 1 A. D. Adler, F. R. Longo, J. D. Finarelli, J. Goldmacher, J. Assour, L. Korsakoff, *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 476.
- 2 D. Afzal, R. Baughman, A. James, M. Westmeyer, *Supramol. Chem.*, **2006**, *6*, 395.
- 3 Z. Valicsek, O. Horváth, G. Lendvay, I. Kikaš, I. Škorić, *J. Photochem. Photobiol. A*, **2011**, *218*, 143.
- 4 Z. Valicsek, O. Horváth, *J. Microchemical*, **2013**, *107*, 47.
- 5 J. Tauc, *Materials Research Bulletin*, **1968**, *3*, 37.
- 6 W. S. Wun, J. H. Chen, S. S. Wang, J. Y. Tung, F. L. Liao, S. L. Wang, L. P. Hwang, S. Elango, *Inorg. Chem. Comm.*, **2004**, *7*, 1233.
- 7 G. A. Spyroulias, A. P. Despotopoulos, C. P. Raptopoulou, A. Terzis, D. de Montauzon, R. Poilblanc, A. G. Coutsolelos, *Inorg. Chem.*, **2002**, *41*, 2648.
- 8 V. D. Rumyantseva, E. A. Aksenova, O. N. Ponamoreva, A. F. Mironov, *Russ. J. Bioorg. Chem.*, **2000**, *26*, 471.
- 9 E. R. Birnbaum, J. A. Hodge, M. W. Grinstaff, W. P. Schaefer, L. Henling, J. A. Labinger, J. E. Bercaw, H. B. Gray, *Inorg. Chem.*, **1995**, *34*, 3625.
- 10 T. Wijesekera, A. Matsumoto, D. Dolphin, D. L. Angen, *Chem Int. Ed. Engl.*, **1990**, *29*, 1028.
- 11 N. Aratani, D. Kim, A. Osuka, *Acc. Chem. Res.*, **2009**, *42*, 1922.
- 12 K. Garg, A. Singh, C. Majumder, S. K. Nayak, D. K. Aswal, S. K. Gupta, S. Chattopadhyay, *Organic Electronics*, **2013**, *14*, 1189.
- 13 A. Harriman, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, **1981**, *77*, 1281.
- 14 J. Zhang, P. Zhang, Z. Zhang, X. Wei, *J. Phys. Chem.*, **2009**, *113*, 5367.
- 15 E. J. Shin, D. Kim, *J. Photochem. Photobiol. A*, **2002**, *152*, 25.
- 16 S. Nasri, I. Zahou, I. Turowska-Tyrk, T. Roisnel, F. Loiseau, E. Saint-Amant, H. Nasri, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2016**, 5004.
- 17 D. Kim, E. J. Shin, *Korean. Chem. Soc.*, **2003**, *24*, 1490.
- 18 K. Oberda, I. Deperasin'ska, Y. Nizhnik, L. Jerzykiewicz, A. S. Hojniak, *Polyhedron*, **2011**, *30*, 2391.
- 19 K. Oberda, I. D. ska, Y. Nizhnik, A. S. Hojniak, *Polyhedron*, **2013**, *51*, 61.
- 20 K. Ezzayani, Z. Denden, S. Najmudin, C. Bonifácio, E. Saint-Aman, F. Loiseau, H. Nasri, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2014**, 5348.

Chapitre IV: Etude cristallographique

I. INTRODUCTION

Les monocristaux ont été obtenus pour nos complexes de cadmium (**I-IV**) et de vanadium (**V**) à partir d'une solution de dichlorométhane ou du chloroforme contenant le produit par diffusion lente d'hexanes. Ces cristaux sont analysés par diffraction des rayons X sur monocristal.

L'étude cristallographique des complexes (**I**), (**II**), et (**III**) a été effectuée sur un diffractomètre SuperNova (Dual, Cu at zero, Atlas). Pour les complexes (**IV**) et (**V**) Les données cristallographiques ont été effectuées sur un diffractomètre Bruker D8 Venture AXS, en procédant par des omégas et phi scans. Tous les diffractomètres sont équipés par un monochromateur en graphite. La longueur d'onde utilisée est la raie $K\alpha$ du Mo ($\lambda = 0,71073$ Å). Les intensités observées sont corrigées de l'effet Lorentz-polarisation. Une correction de l'absorption a été effectuée sur toutes les collectes par la méthode multi-scan.

Les structures ont été résolues par les méthodes directes au moyen du programme SIR2004-1.0 [1] intégré dans le package WinGX [2]. Les affinements ont été effectués par le programme SHELXL97 [3] qui ajuste les carrés des facteurs des structures observés (F_o) et calculés (F_c) par la méthode des moindres carrés.

II. ETUDE STRUCTURALE DES COMPLEXES PORPHYRINIQUES DE CADMIUM

Les données cristallographiques, les conditions de la collecte des intensités diffractées et de leurs traitements des complexes (**I-IV**) sont consignées dans le **Tableau IV-1**.

Tableau IV-1. Données cristallographiques et détails de la détermination des structures des complexes **I-IV**.

Paramètres	(I)	(II)	(III)	(IV)
Formule moléculaire	C ₄₉ H ₃₃ CdCl ₄ N ₆	C ₇₀ H ₅₂ CdCl ₄ N ₈	C ₉₇ H ₆₆ Cd ₂ Cl ₈ N ₁₂	C ₄₈ H ₃₃ CdCl ₄ N ₅ O
Masse moléculaire	956,99	1259,39	1908,01	949,99
Température (K)	110	110	110	295
Groupe d'espace	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1
Système de cristallisation	Monoclinique	Triclinique	Triclinique	Triclinique
<i>a</i> / Å	15,1919(5)	15,5930(4)	14,6750(5)	10,987(8)
<i>b</i> / Å	16,8503(6)	16,2794(4)	15,5961(5)	12,096(8)
<i>c</i> / Å	16,4519(6)	16,6236(4)	21,8521(7)	16,586(9)
α /°	90	62,683(3)	80,800(3)	88,24(2)
β /°	102,903(3)	62,163(2)	77,831(3)	72,54(2)
γ /°	90	63,012(3)	74,011(3)	82,35(2)
<i>V</i> /Å ³	4211,5(3)	3157,55(18)	4672,2(3)	2084(2)
<i>Z</i>	4	2	2	2
Densité calculée (g × cm ⁻³)	1,509	1,325	1,356	1,514
Couleur du cristal	Noir	Noir	Noir	Noir
Taille du Crystal (mm ³)	0,25×0,22×0,14	0,25×0,22×0,14	0,37×0,14×0,07	0,220×0,110×0,060
Coefficient d'absorption linéaire (mm ⁻¹)	0,837	0,560	0,735	0,825
Tmin/Tmax	0,634/1,000	0,914/0,951	0,735/1,000	0,809/0,952
F(000)	1928	1288	1956	960
Réflexions collectées /uniques	85531/9416	14503/14503	72033/16436	9727/9727
Reflétions observées	6647	11665	8398	7922
Limites des indices (h, k, l)	-19, 19; -21, 21; -21, 21	-20, 20; -21, 21; -21, 21	-17, 17; -18, 18; -25, 25	-22, 22; -14, 15; -19, 23
Limites d'enregistrement en θ (°)	27,5/2,4	30,2/3,0	25/2,2	28,4/2,1
S [Goodness of fit] /R(int)	1,168/0,075	1,06/0,074	1,014/0,056	1,169/0,038
<i>R</i> ₁ [<i>F</i> _o >4σ(<i>F</i> _o)]	0,071	0,041	0,071	0,062
<i>wR</i> ₂ (toutes les réflexions)	0,169	0,102	0,206	0,154

II-1. Structure cristalline du complexe (I) : [Cd^{II}(TCIPP)(2-NH₂py)]

Le complexe (I) cristallise dans le système monoclinique (groupe d'espace $P2_1/n$). L'unité asymétrique est constituée d'une molécule [Cd(TCIPP)(2-NH₂py)] où le ligand 2-aminopyridine est désordonné en deux positions : N5A-C45A-C46A-C47A-C48A-C49A-N6A et N5B-C45B-C46B-C47B-C48B-C49B-N6B avec un taux d'occupation égale 40,76 % et 59,24 % respectivement. Les valeurs finales des facteurs de véracité sont : $R_1 = 0,0708$, $wR_2 = 0,1691$ et $S = 1,168$.

La **Figure IV-1** montre une représentation ORTEP du complexe formé avec la numérotation des atomes, les atomes d'hydrogène ont été enlevés pour plus de clarté.

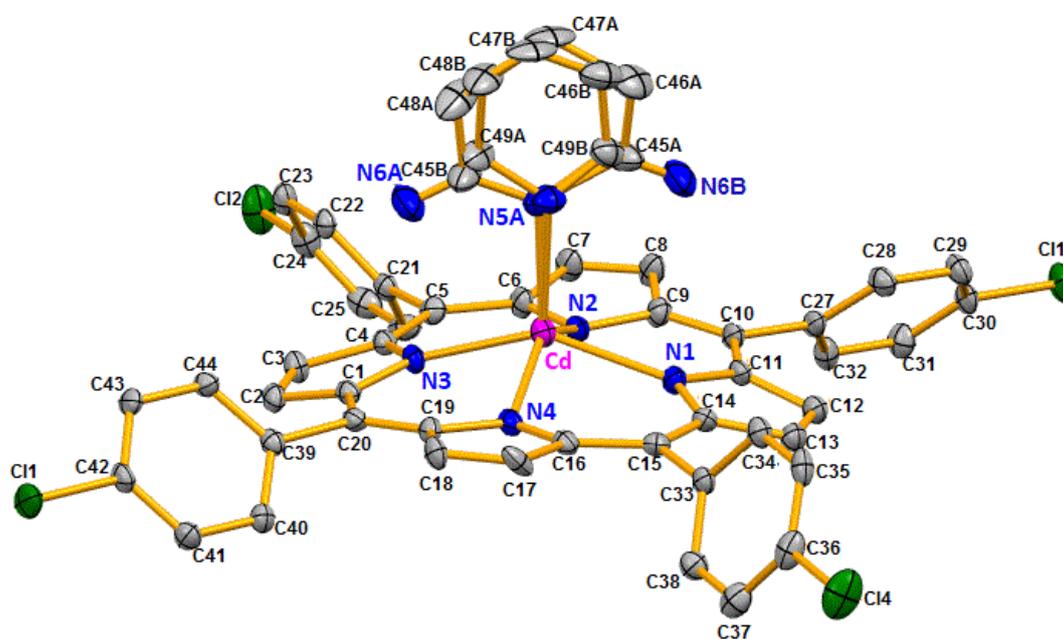


Figure IV-1. Représentation ORTEP de la structure moléculaire du complexe [Cd(TCIPP)(2-NH₂py)] (I) (la probabilité des ellipsoïdes est de 40%).

Ce diagramme ORTEP du complexe [Cd^{II}(TCIPP)(2-NH₂py)] montre que le polyèdre de coordination de l'ion Cd(II) est constitué par les quatre atomes d'azote pyrroliques et un atome d'azote du ligand axial 2-aminopyridine. La distance Cd–N5A (2-NH₂py) = 2,275(2) Å alors que la distance équatoriale moyenne entre Cd(II) et les azotes pyrroliques (Cd–N_p) est égale à 2,214(5) Å (**Figure IV-2**). Dans le **Tableau IV-2** on a sélectionné quelques distances et angles de liaison du complexe (I).

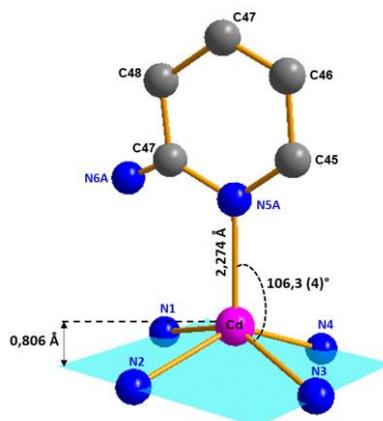


Figure IV-2. Longueurs en (Å) et angles en (°) des liaisons au sein du polyèdre de coordination du Cd(II) du complexe $[Cd^{II}(TCIPP)(2-NH_2py)]$ une seule position du ligand axial est représentée.

Tableau IV-2. Quelques distances (Å) et angles de liaisons (degré) du complexe (I).

Polyèdre de coordination du cadmium(II)			
Cd–N1	2,224(5)	N1–Cd–N2	83,39(18)
Cd–N2	2,211(5)	N1–Cd–N3	146,34(18)
Cd–N3	2,205(5)	N1–Cd–N4	84,97(17)
Cd–N4	2,218(5)	N1–Cd–N5A	107,3(4)
Cd–N5A	2,275(2)	N2–Cd–N5A	112,4(5)
Ligand 2-NH₂py			
N5A–C49A	1,352(13)	C49A–N5A–Cd	124,4(9)
C49A–N6A	1,358(14)	C45A–N5A–Cd	117,6(8)

Quelques données structurales d'un certain nombre de porphyrines de cadmium portant des ligands axiaux azotés sont énumérées dans le **Tableau IV-3**. La longueur de la distance Cd–N(2-NH₂py) du complexe (I) qui est égale à 2,274(1) Å est plus courte que son analogue avec la *méso*-tétraphénylporphyrine (TPP) [2,316(3) Å] ainsi que celles des complexes [Cd(TPP)(pip)] avec (pip= pipéridine) et [Cd(TPP)(4-pic)] avec (4-pic= 4-picoline) (**Tableau IV-3**). La distance Cd–N(2-NH₂py) d'une sélection de complexes non-porphyriniques de cadmium(II) est reportée dans ce dernier tableau qui montre que la distance Cd–N(2-NH₂py) du (I) est dans le domaine [2,265 (4)–2,288 (2) Å] des analogues non-porphyriniques (**Tableau IV-3**). On constate aussi que le déplacement du Cd(II) par rapport au plan moyen des 24 atomes du cœur porphyrinique [Cd–P_C] de notre dérivé (I) est plus long que celle de son analogue avec la TPP où les valeurs sont respectivement 0,806 (1) Å et 0,739 Å. Le fait que pour (I), la distance Cd–N(2-NH₂py) est courte et le déplacement Cd–P_C est important indique que le cadmium a une bonne affinité pour le ligand axial pour notre produit de synthèse. Ceci peut être expliqué par les groupements chloro en position *para* des phényles du ligand porphyrinato TCIPP qui a

pour effet d'attirer les électrons du cycle porphyrinique et augmenter par conséquent l'affinité du cation Cd(II) à complexer le ligand axial 2-aminopyridine.

La distance équatoriale moyenne entre le cation Cd(II) et les 4 azotes pyrroliques (Cd–N_p) pour le complexe (**I**) est égale à 2,214(5) Å et le déplacement de l'atome de Cd(II) du noyau moyen de la porphyrine est de 0,806(1) Å. Ces paramètres structuraux sont typiques des porphyrines cadmium(II) penta-coordonnés quoi que la distance Cd-P_C de (**I**) est nettement la plus longue (**Tableau IV-3**).

Tableau IV-3. Quelques distances de liaison (Å) d'un certain nombre de complexes de Cd(II).

Complexes	Cd-N _p ^a	Cd-L _{ax} ^b	Cd-P _C ^c	Réf
Complexes porphyriniques de Cd(II)				
[Cd ^{II} (TCIPP)(2-NH ₂ py)] (I)	2,2145(5)	2,274(1)	0,806(1)	c.t
[Cd ^{II} (TCIPP)(py)] ^d	2,203(4)	2,316(4)	0,729	[5]
[Cd ^{II} (TPP)(pip)] ^e	2,204	2,323	0,751	[6]
[Cd ^{II} (TPP)(4-pic)] ^f	2,195	2,298	0,744	[4]
[Cd ^{II} (TPP)(2-NH ₂ py)] ^g	2,204(3)	2,316(3)	0,739	[7]
Complexes de 2-NH₂py -Cd(II) non-porphyrinique				
[Cd ^{II} (NO ₃)(2-NH ₂ py)(H ₂ O) ₂]	-	2,362(3)-2,399(3)	-	[8]
[Cd ^{II} (2-NH ₂ py) ₂ (benzoate) ₂]	-	2,294(2)-2,286(2)	-	[9]
[Cd ^{II} ((2-NH ₂ py) ₂ L ₂)]	-	2,265(4)-2,267(4)	-	[10]
[Cd ^{II} (2-NH ₂ py) ₂ (fluorobenzoate) ₂]	-	2,285(3)-2,288(2)	-	[11]

^a : Distance équatoriale moyenne entre le métal et les 4 azotes pyrroliques, ^b : Distance entre le métal et l'oxygène du ligand, ^c : Distance entre l'atome du métal et le plan moyen formé par les 24 atomes du coeur porphyriniques (PC), ^d : *méso*-tétra-(p-chlorophényl)porphyrinato](pyridine)cadmium(II), ^e : pipéridine-5,10,15,20-tétraphénylporphyrinato-cadmium(II), ^f : 4-Picoline-tétraphénylporphyrin-cadmium(II), ^g : (2-Aminopyridine)-(5,10,15,20-tétraphénylporphyrinato)-cadmium(II).

Les déplacements des atomes du cœur porphyrinique (en 10⁻² Å) par rapport au plan moyen des 24 atomes du macrocycle porphyrinique du complexe (**I**) sont présentés dans la **Figure IV-3**. Le cœur porphyrinique présente deux conformations « tordue » (*ruffling*) et en « dôme » (*doming*). La distorsion *ruffling* est une conséquence des déplacements des carbonnes *méso* au-dessous et au-dessus du cœur porphyrinique. En outre, la conformation « dôme » est due au déplacement du métal de cadmium en-dessus du plan moyen par déplacement des atomes d'azotes vers le ligand axial.

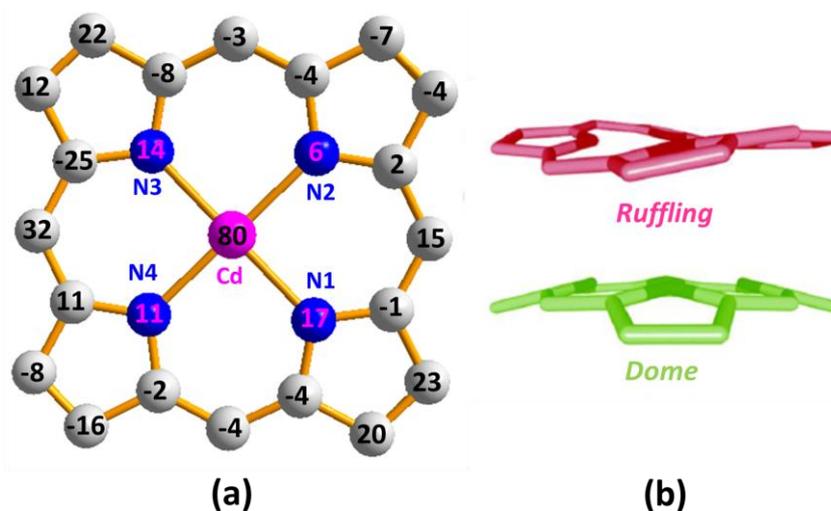


Figure IV-3. (a): Déplacement en (10^{-2} Å) des atomes par rapport au plan moyen des 24 atomes du coeur porphyrinique. (b): Schéma d'une distorsion *ruffling* et *dome* d'une porphyrine.

L'empilement moléculaire de la structure cristalline de $[\text{Cd}^{\text{II}}(\text{TCIPP})(2\text{-NH}_2\text{py})]$ est représenté sur la **Figure IV-4**. Cet empilement montre que l'atome de chlore Cl4 du complexe $[\text{Cd}^{\text{II}}(\text{TCIPP})(2\text{-NH}_2\text{py})]$ est impliqué dans une liaison hydrogène type $\text{N-H}\cdots\text{Cl}$, avec l'atome d'azote NA6 du ligand axial cette distance est égale à 3,289(8) Å.

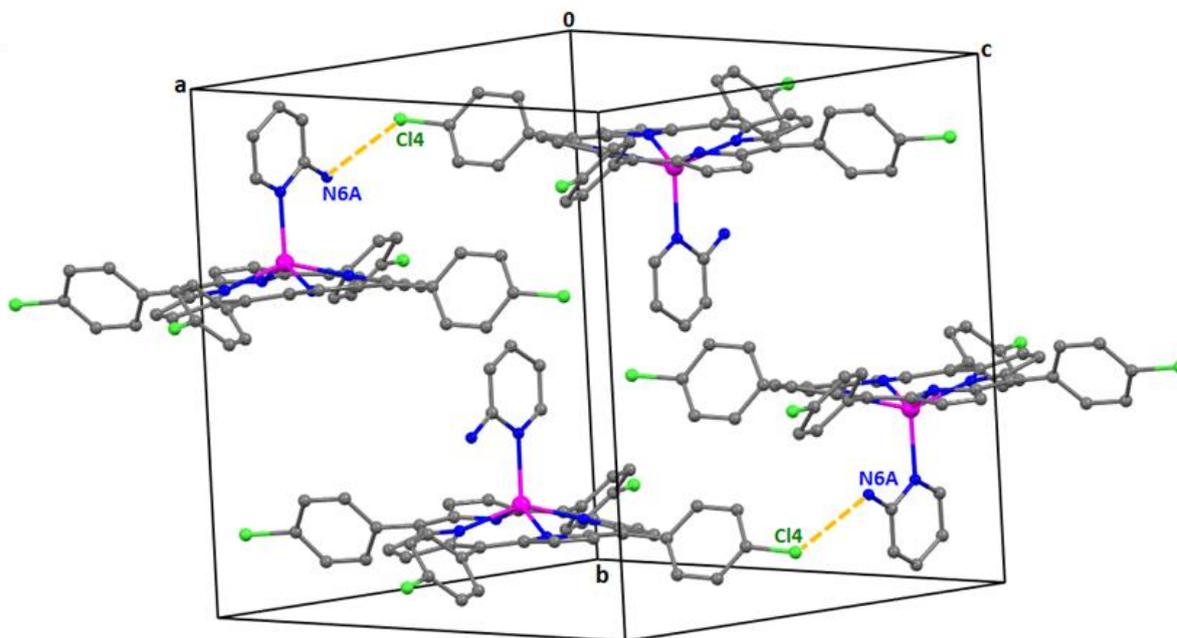


Figure IV-4. Vue de l'empilement moléculaire de la structure cristalline de $[\text{Cd}^{\text{II}}(\text{TCIPP})(2\text{-NH}_2\text{py})]$ (I).

La structure moléculaire montre que l'atome de chlore Cl4 est relié aussi avec le carbone C7 du pyrrole d'une autre moléculaire $[\text{Cd}^{\text{II}}(\text{TCIPP})(2\text{-NH}_2\text{py})]$ voisine par des liaisons

hydrogène intermoléculaires et non conventionnelle de type C–H...Cl, avec une distance égale à 3,289 (8) Å. En outre, l'empilement cristallin est maintenu aussi par de faibles interactions hydrogène entre l'atome du chlore Cl2 et l'atome d'azote N4 avec les atomes de carbone C17 et C37 respectivement avec des distances 3,507(7) Å et 3,503(8) Å. Cette structure est aussi stabilisée par de faibles interactions intermoléculaires du type C25–H25...Cg4 où Cg4 est le centre de gravité du noyau (centroïde) des cinq atomes d'un pyrrole (**Figure IV-5** et **Tableau IV-5**).

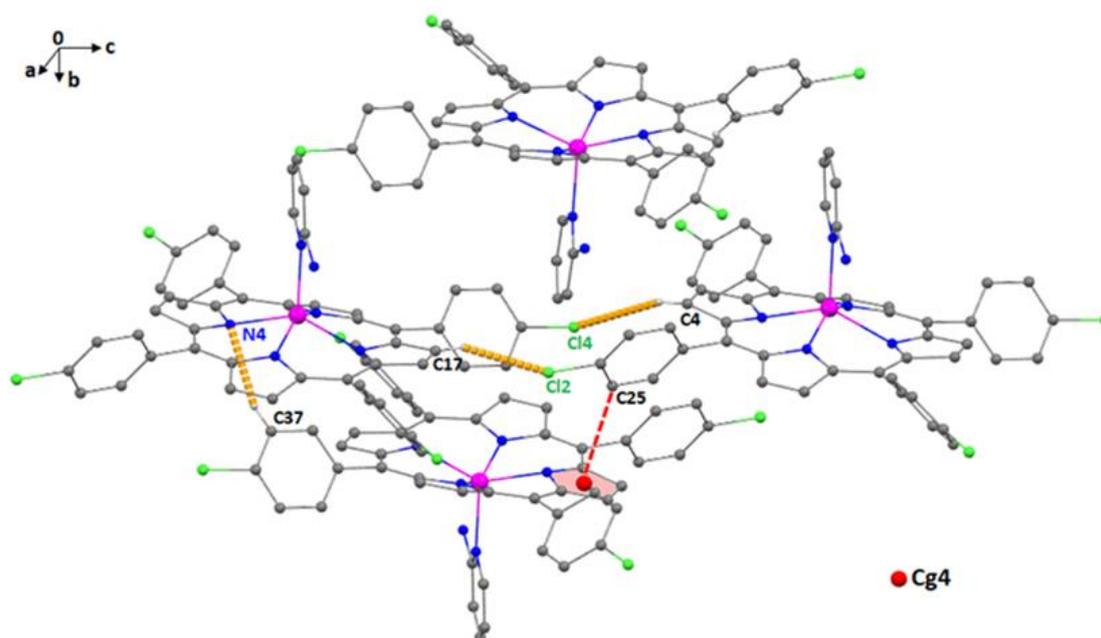


Figure IV-5. Schéma représentant les liaisons hydrogène C–H...Cl et C–H...N, ainsi que l'interactions C–H... π entre le phényle et le pyrrole du complexe $[\text{Cd}^{\text{II}}(\text{TCIPP})(2\text{-NH}_2\text{py})]$ voisin.

Les distances des interactions inter et intramoléculaires sont résumées dans le **Tableau IV-5**.

Tableau IV-5. Valeurs des interactions inter et intramoléculaires dans le complexe (I).

D-H ...A ^a	Symétrie de A	D ^b -H...A [Å]	D...A [°]
N6A-H6A2...N1	1/2+x,3/2-y,-1/2+z	143	3,222(10)
N6A-H6A1...Cl4	1/2+x,3/2-y,-1/2+z	168	3,289(8)
C7-H7...Cl4	x,y,-1+z	136	3,552(7)
C17-H17...Cl2	x,y,1+z	142	3,507(7)
C37-H37...N4	1-x,2-y,1-z	162	3,503(8)
C25-H25...Cg4	1-X,2-Y,-Z	146	3,608(7)

^a A = accepteur, ^bD = donneur

Cg4: est le centroïde du noyau des cinq atomes N4/C6–C7–C8–C9.

II-2. Structure cristalline du complexe (II): [Cd^{II}(TCIPP)(4,4'-mda)]. (4,4'-mda)

Les données cristallographiques de la structure du complexe [Cd(TCIPP)(4,4'-mda)]. (4,4'-mda) (II) sont résumées dans le **Tableau IV-1**. Le diagramme ORTEP de (II) est représenté dans la **Figure IV-6**, et une sélection de distances et d'angles de liaison de [Cd(TCIPP)(4,4'-mda)]. (4,4'-mda) (II) sont donnés dans le **Tableau IV-6**.

Le composé (II) cristallise dans le système triclinique (groupe d'espace *P-1*). L'unité asymétrique est constituée par une molécule du macrocycle [Cd(TCIPP)(4,4'-mda)]. (4,4'-mda) et une molécule de 4,4'-diaminophénylméthane. Les valeurs finales des facteurs de véracité sont :

$R_1 = 0,041$, $wR_2 = 0,102$ et $S = 1,06$.

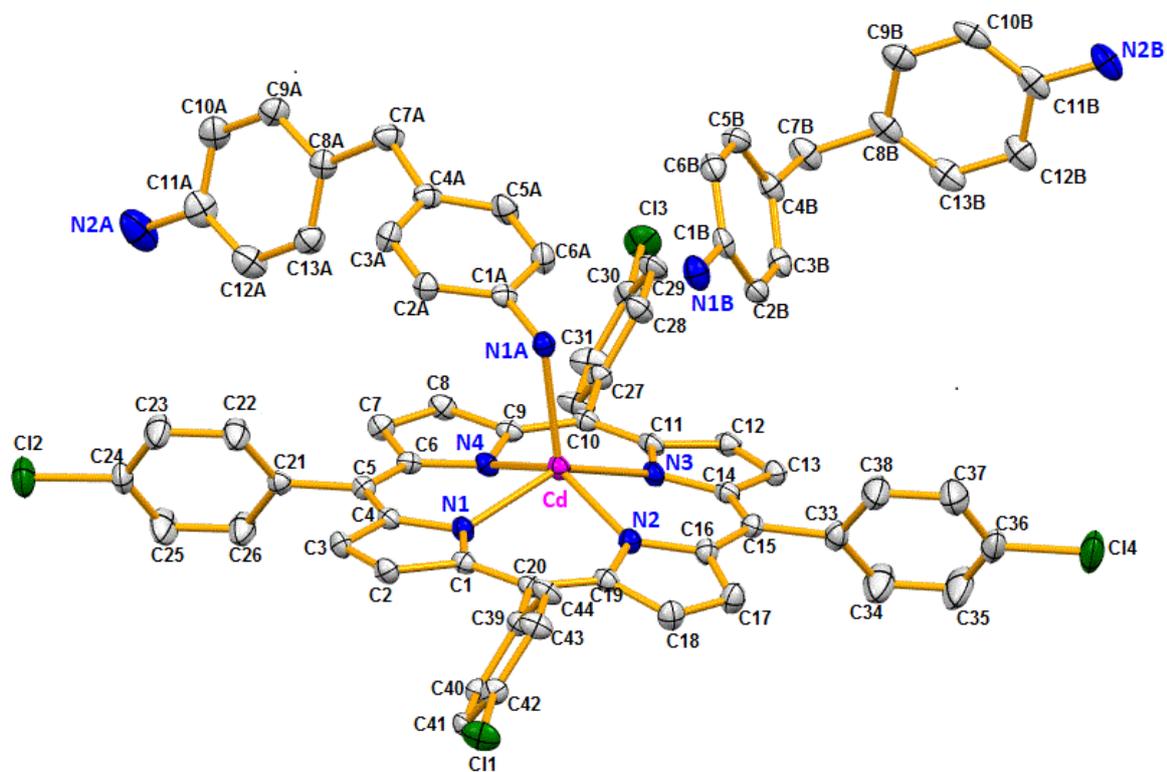


Figure IV-6. Représentation ORTEP de la structure moléculaire du complexe (II) (la probabilité des ellipsoïdes est de 40%).

La **Figure IV-7** donne le polyèdre de coordination du complexe [Cd(TCIPP)(4,4'-mda)]. (4,4'-mda) (II) montre que l'ion cadmium(II) est penta-coordonné, où il est lié à quatre atomes d'azote pyrroliques et au ligand axial 4,4'-mda par l'intermédiaire d'un atome d'azote. La distance Cd–N1A (4,4'-mda) = 2,337 (2) Å alors que la distance équatoriale moyenne entre Cd(II) et les azotes pyrroliques (Cd–N_p) est égale à 2,205 (2) Å (**Figure IV-7**).

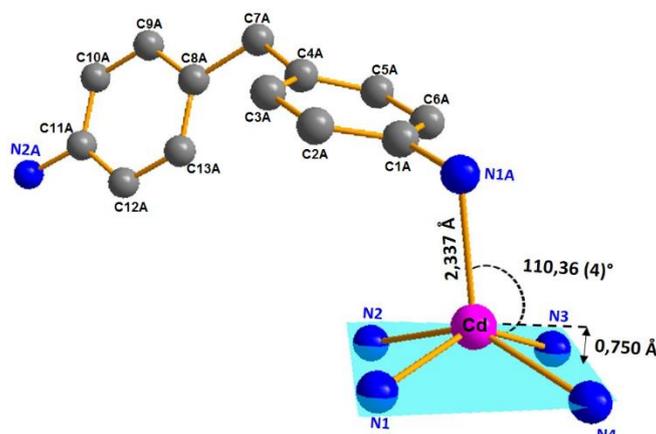


Figure IV-7. Longueurs en (Å) et angles en (°) des liaisons au sein du polyèdre de coordination du Cd(II) du complexe [Cd(TCIPP)(4,4'-mda)]. (4,4'-mda).

Tableau IV-6. Quelques distances (Å) et angles de liaisons (degré) du complexe (II).

Polyèdre de coordination du cadmium(II)			
Cd-N1	2,202(2)	N1-Cd-N2	84,63(8)
Cd-N2	2,210(2)	N2-Cd-N3	85,08(8)
Cd-N3	2,197(2)	N3-Cd-N4	84,57(8)
Cd-N4	2,213(2)	N1-Cd-N1A	104,04(8)
Cd-N1A	2,337(2)	N3-Cd-N1A	110,36(8)
Ligand 4,4'-mda			
N1A-C1A	1,431(3)	C1A-N1A-Cd	114,32(2)
C1A-C2A	1,387(4)	C2A-C1A-N1A	121,0(2)

La recherche dans la base des données des structures cristallographique Cambridge (CSD, version 5,39) [11], montre qu'il y a aucune structure porphyrinique de cadmium complexé avec le ligand 4,4'-mda.

La distance entre Cd(II) et le plan moyen formé par les 24 atomes du cœur porphyrinique (Pc) est égale 0,750(1) Å. La comparaison entre la distance Cd-NL du complexe (II) et des complexes non-porphyriniques (Tableau IV-7) montre qu'ils sont proches et qu'ils se trouvent dans le même intervalle [2,337-2,388 (Å)].

Tableau IV-7. Distances (Å) de liaisons pour le complexe (II) et pour quelques complexes de 4-4'-mda porphyriniques et non porphyriniques.

Complexes	Cd-N _p ^a	Cd-L _{ax} ^b	Cd-P _c ^c	Réf
Complexe porphyrinique de Cd(II)				
[Cd ^{II} (TCIPP)(4,4'-mda)]. (4,4'-mda)	2,205(2)	2,337(2)	0,750(1)	c.t
Complexes 4,4'-mda-Cd(II) non-porphyriniques				
[Cd ^{II} (NO ₃) ₂ (4,4'-mda) ₄ (H ₂ O) ₂] 2H ₂ O	-	2,384	-	[12]

$[\text{Cd}^{\text{II}}(\text{MeCO}_2)_2(4,4'\text{-mda})] 2\text{H}_2\text{O}$	-	2,388	-	[13]
---	---	-------	---	------

^a : Distance équatoriale moyenne entre le métal et les 4 azotes pyrroliques. ^b : Distance entre le métal et l'azote du ligand. ^c : Distance entre l'atome du métal et le plan moyen formé par les 24 atomes du cœur porphyriniques (PC).

Les distances des atomes du cœur de la métalloporphyrine par rapport au plan moyen des vingt-quatre atomes du cycle porphyrinique sont données en 10^{-2}Å (**Figure IV-7**). On remarque que le complexe (**II**) est très distordu et présente essentiellement une conformation dôme (*dome*) où le métal de cadmium se trouve au-dessus du plan moyen par déplacement des atomes d'azotes vers le ligand axial.

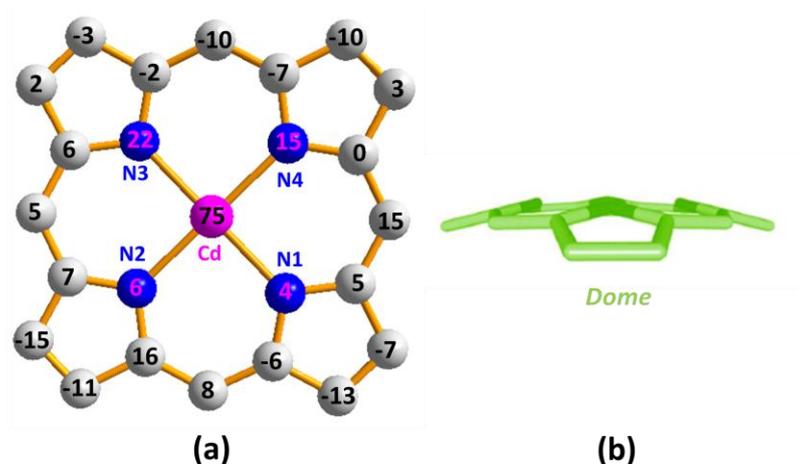


Figure IV-7. (a): Déplacement en (10^{-2}Å) des atomes par rapport au plan moyen des 24 atomes du Cœur porphyrinique. (b): Schéma d'une distorsion «*dome*» d'une porphyrine.

La structure cristalline du complexe (**II**) est stabilisée par des faibles liaisons hydrogène intermoléculaire de type $\text{N-H}\cdots\text{N}$ et par des liaisons hydrogène non conventionnelles type $\text{C-H}\cdots\text{N}$ entre l'hydrogène d'azote N1A du ligand axial 4,4'-diaminophénylméthane (4,4'-mda) coordonné et l'azote N2B du même ligand non coordonné et entre le carbone C28 du phényle et l'azote N3 du pyrrole d'un complexe voisin (**Figure IV-8**, **Tableau IV-7**). La structure cristalline montre que l'atome de chlore Cl3 est relié aussi au carbone C2 du pyrrole d'un autre complexe voisin par une liaison hydrogène type $\text{C-H}\cdots\text{Cl}$ avec une distance de $3,560(3)\text{Å}$. Le réseau cristallin est maintenu aussi par des faibles interactions $\text{C-Cl}\cdots\text{Cg}$, impliquant des atomes de carbone C24 et C36 des phényles et les centroïdes des noyaux des six atomes des phényles de la *méso*-porphyrine.

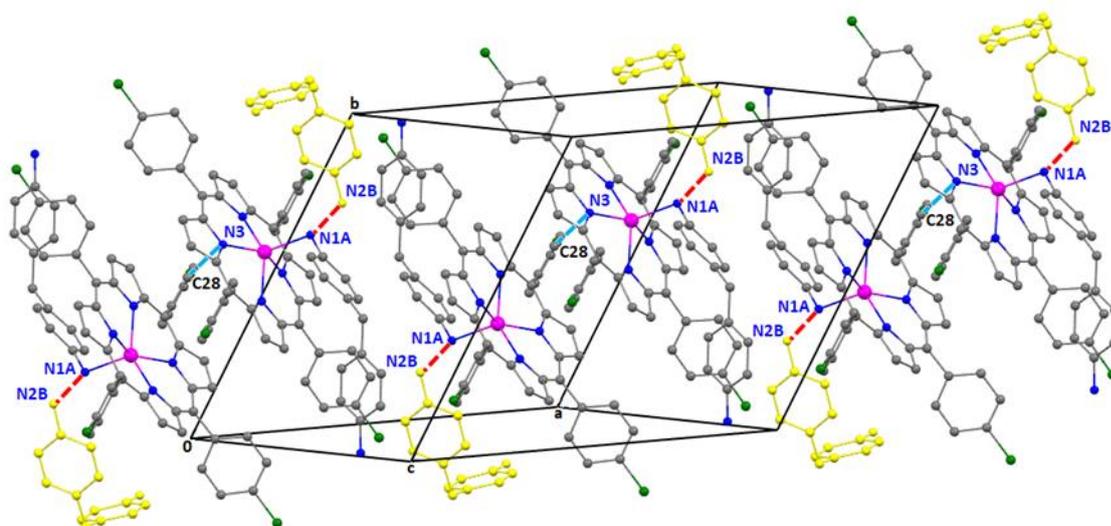


Figure IV-8. Schéma représentant les liaisons hydrogène N1A–H1AB...N2B et C28–H28...N3 impliquant les groupements phényles et pyrroles du complexe [Cd(TCIPP)(4,4'-mda)]. (4,4'-mda).

Tableau IV-7. Valeurs des interactions intermoléculaires dans le complexe (IV).

D-H ...A ^a	Symétrie de A	D ^b -H...A [Å]	D...A [°]
N1A-H1AB...N2B	1-x,2-y,1-z	155	3,072(4)
C2-H2...Cl3	1+x,y,-1+z	153	3,560(3)
C28-H28...N3	1-x,1-y,1-z	163	3,535(4)
C24-Cl2...Cg13	x,y,1+z	99,03	4,539(3)
C36-Cl4...Cg14	1-x,2-y,1-z	136,41	4,809(4)

^a A = accepteur, ^bD = donneur

Cg13 est le centroïde du noyau des six atomes C33–C39.

Cg14 est le centroïde du noyau des six atomes C39–C44

II-3. Structure cristalline du complexe (III): [{Cd^{II}(TCIPP)}₂(μ₂-pipyz-CH₂-pipyz)]

L'analyse par diffraction des rayons X sur monocristal du composé (III) montre que ce complexe à l'état cristallin est sous forme d'un dimère ce qui n'est pas le cas en solution.

Ce composé cristallise dans le système triclinique avec le groupe d'espace *P*-1. L'unité asymétrique est constituée par une molécule du dimère [{Cd(TCIPP)}₂(μ₂-pipyz-CH₂-pipyz)] dont les carbones en position *ortho* et *méto* de l'un des phényles de la *méso*-porphyrine sont désordonnée en deux positions (C22'-C23'-C25'-C26' et C2AB-C3AB-C5AB-C6AB) avec les taux d'occupation 0,526 (11) et 0,474 (11) respectivement.

Le diagramme ORTEP du complexe (III) montre que l'atome de cadmium est penta-coordonné où il est lié d'une part aux quatre atomes d'azotes pyrroliques et d'autre part à l'atome d'azote du ligand axial pipyrazine (**Figure IV-9**).

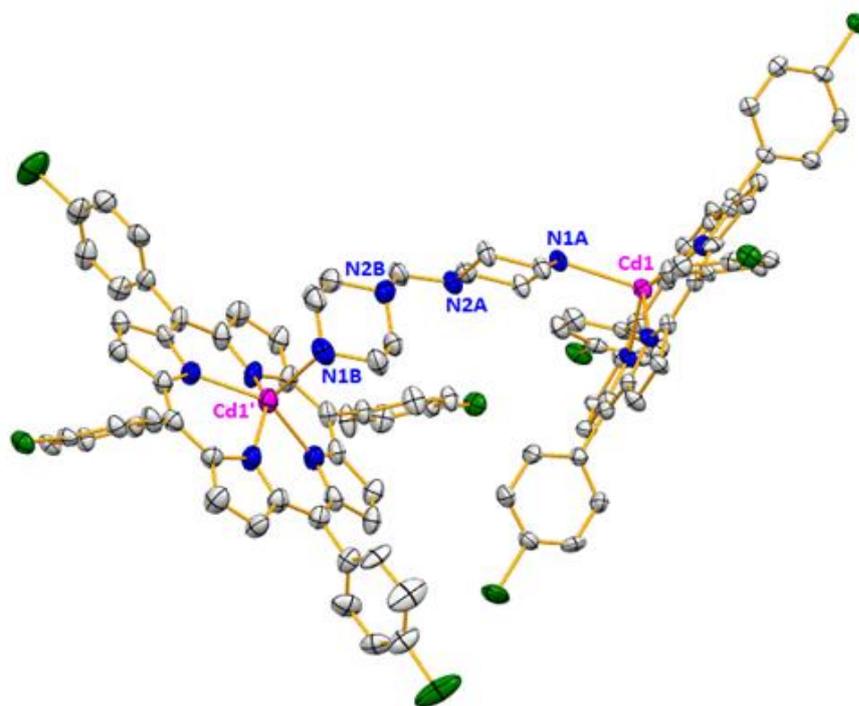


Figure IV-9. Représentation ORTEP de la structure moléculaire du complexe $[\{Cd(TCIPP)\}_2(\mu_2\text{-pipyz-CH}_2\text{-pipyz})]$ (la probabilité des ellipsoïdes est de 40%).

L'environnement de l'atome de cadmium est une pyramide à base carrée légèrement distordue dans laquelle le ligand pipyrazine occupe la position apicale liant les deux porphyrines de cadmium et donnant un complexe dimère. Il est à noter que les deux ligands pipyrazines sont liés entre eux par l'intermédiaire d'un groupement CH_2 . Ce groupement provient très probablement d'une molécule du solvant dichlorométhane. Le mécanisme de la formation de ce pont «pipyrazine- CH_2 -pipyrazine» n'est pas clair. Les atomes de cadmium Cd1 et Cd1' se trouvent au-dessus de la base de la pyramide à une distance égale à 0,793(1) et 0,774(1) Å respectivement.

Tableau IV-8. Quelques distances (Å) et angles de liaisons (degré) du complexe (V).

Polyèdre de coordination du cadmium(II)			
Cd1–N1	2,205(6)	N1–Cd1–N2	84,4(2)
Cd1–N2	2,198(6)	N2–Cd1–N3	84,4(2)
Cd1–N3	2,209(6)	N3–Cd1–N4	84,0(2)
Cd1–N4	2,215(6)	N1–Cd1–N1A	115,1(2)
Cd1'–N1'	2,191(7)	N3–Cd1–N1A	100,3(2)
Cd1'–N2'	2,211(6)	N1'–Cd1'–N2'	84,5(2)
Cd1'–N3'	2,184(6)	N2'–Cd1'–N3'	85,3(2)
Cd1'–N4'	2,190(6)	N3'–Cd2'–N4'	85,9(2)
Cd1–N1A	2,327(6)	N1'–Cd1'–N1B	108,6(3)

Cd1'–N1B	2,332(7)	N3'–Cd1'–N1B	104,8(3)
Ligand pipyrazine			
N1A–C1A	1,456(9)	C1A–N1A–Cd1	109,9(4)
C1A–C2A	1,387(4)	C2A–C1A–N1A	114,2(7)
N1B–C1B	1,465(10)	C1B–N1B–Cd1'	112,3(5)
C1B–C2B	1,501(11)	C2B–C1B–N1B	110,6(7)

La disposition des deux plans porphyriniques d'un dimère s'écarte beaucoup de la perpendicularité, où l'angle entre les deux plans est égal à $79,60^\circ$ (**Figure IV-10**). Les distances équatoriales Cd–Np est de 2,194(6)/2,208(6) Å qui est normale pour des complexes porphyriniques de cadmium(II). Les paramètres géométriques du dimère [$\{Cd(TCIPP)\}_2(\mu_2\text{-pipyz-CH}_2\text{-pipyz})$] ainsi que d'autres complexes non porphyriniques de cadmium(II) sont regroupés dans le **Tableau IV-9**. On examinant les données de ce tableau nous constatons que les distances Cd–N(pipyz) pour les complexes de cadmium(II) porphyriniques et non porphyriniques sont dans le domaine [2,30-2,381(2)] Å. Elle est égale à 2,328(6)/2,332(6) Å pour notre dérivé (**III**) [15-19].

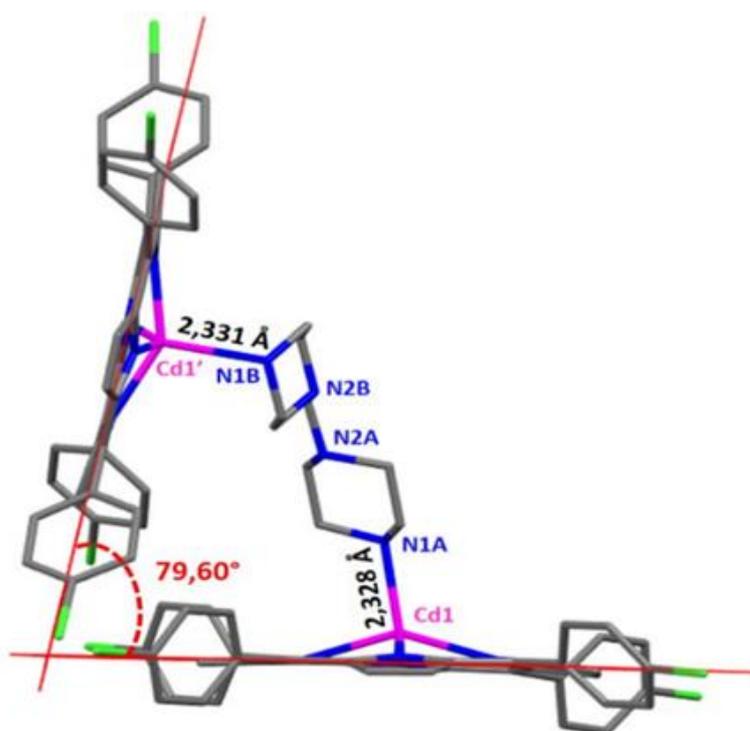


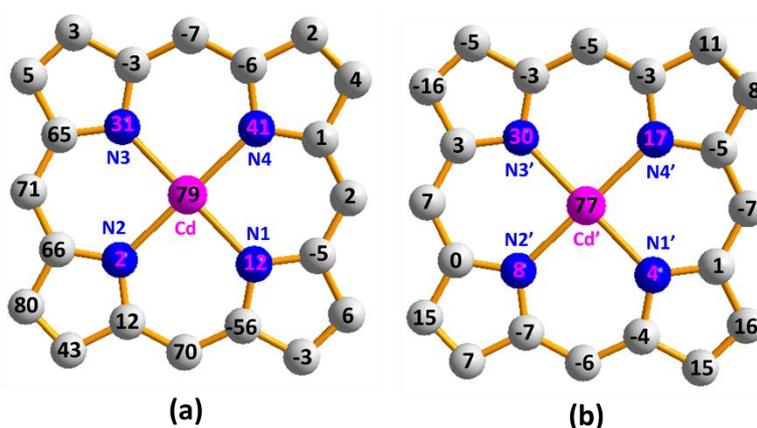
Figure IV-10. Schéma représentant les longueurs en (Å) des liaisons au sein du polyèdre de coordination du Cd(II) du complexe [$\{Cd(TCIPP)\}_2(\mu_2\text{-pipyz-CH}_2\text{-pipyz})$] (**III**), et l'angle en ($^\circ$) entre les deux plans porphyriniques.

Tableau IV-9. Caractéristiques structurales de quelques complexes de cadmium(II) avec le ligand pipyz.

Complexe	Cd–N _p ^a	Cd–L _{ax} ^b	Cd–P _c ^c	Réf
Complexe (III)				
[Cd ^{II} (TCIPP)] ₂ (μ ₂ -pipyz-CH ₂ -pipyz)	2,194(6)	2,328(6)	0,793(1)	c.t
	2,208(6)	2,332(6)	0,774(1)	
Complexes pipyz-Cd(II) non-porphyrinique				
[Cd ^{II} Cl ₃ (pipyz)(H ₂ O)]	-	2,342	-	[15]
[Cd ^{II} (pipyz)Br ₂]	-	2,342	-	[16]
[Cd ^{II} (sip)(pipyz)(H ₂ O) ₂]	-	2,381(2)	-	[17]
[Cd ^{II} (pipyz)(μ ₂ -Cl) ₂ Cl] H ₂ O	-	2,350	-	[18]
{[Cd ^{II} (pipyz)I ₂]} _n	-	2,30	-	[19]

^a : Distance équatoriale moyenne entre le métal et les 4 azotes pyrroliques. ^b : Distance entre le métal et l'azote du ligand. ^c : Distance entre l'atome du métal et le plan moyen formé par les 24 atomes du cœur porphyriniques (PC). ^d : TTP = 5,10,15,20-tétratolylphenylporphyrinato. ^e : dabco = 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane. ^f : TPP= 5,10,15,20-tétraphenylporphyrinato. ^g : pyz = pyrazine

L'atome de cadmium est déplacé de 0,783(1) Å par rapport au plan moyen des 24 atomes de cœur porphyriniques. Les déplacements des atomes du cœur de la métalloporphyrine par rapport au plan moyen des 24 atomes de la base du cycle porphyrinique sont donnés par la **Figure IV-11**. On attribue le signe positif aux déplacements des atomes du même côté que le ligand axial et le signe négatif aux atomes du côté opposé. Ces diagrammes montrent que ce complexe présente majoritairement une conformation en dôme (*dome*).

**Figure IV-11.** Déplacement en (10^{-2} Å) des atomes par rapport au plan moyen des 24 atomes du cœur porphyrinique des deux macrocycles d'un dimère.

Dans le réseau cristallin, le complexe porphyrinique [Cd(TCIPP)]₂(μ₂-pipyz-CH₂-pipyz) est lié de part et d'autre par d'autres dimères via des faibles et non conventionnelles liaisons hydrogène de type C–H...Cl entre les atomes de chlore C11, C12, C13 et C13', des phényles et

les quatre carbones (C7, C13', C2' et C18) des pyrroles des autres complexes $[\{\text{Cd}(\text{TCIPP})\}_2(\mu_2\text{-pipyz-CH}_2\text{-pipyz})]$ voisins dont les distances sont comprises entre 3,602(8) Å et 3,716(8) Å (**Figure IV-12**, **Tableau IV-10**). La structure cristalline est stabilisée aussi par des faibles interactions intermoléculaires de type C–H...N dont les valeurs des distances sont résumées dans le **Tableau IV-10**.

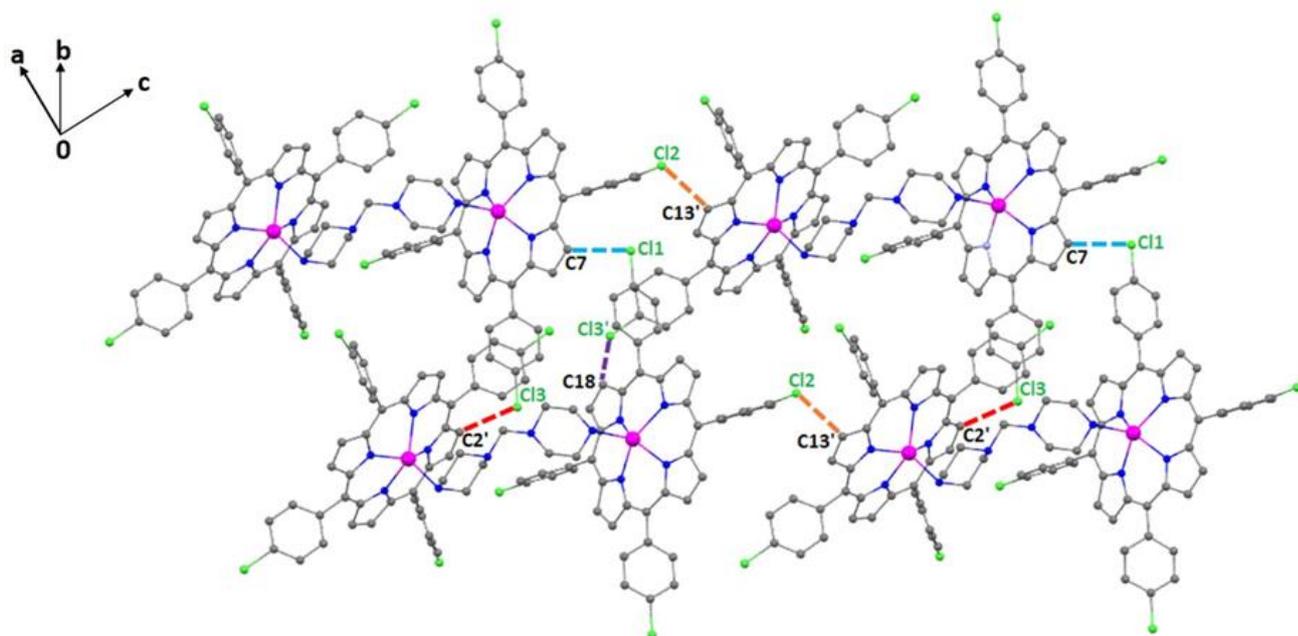


Figure IV-12. Représentation spatiale qui illustre les liaisons hydrogène type C–H...Cl entre les dimères.

Tableau IV-10. Liaisons hydrogène non-conventionnelles dans le complexe (**III**).

D-H ...A ^a	Symétrie de A	D ^b -H...A [Å]	D...A [°]
C2'-H2'...Cl3	1+x,y,z	155	3,645(9)
C7-H7...Cl1	-1+x,y,z	174	3,716(8)
C13'-H13'...Cl2	1+x,y,-1+z	158	3,694(9)
C18-H18...Cl3'	x,y,1+z	141	4,602(8)
C25'-H25'...N3'	2-x,1-y,1-z	1143	3,350(2)
C26'-H26'...N4'	2-x,1-y,1-z	150	3,350(2)
C38-H38...N3	1-x,1-y,2-z	162	3,521(2)

^a A = accepteur, ^bD = donneur

La structure cristalline du composé (**III**) montre aussi la présence d'une interaction intermoléculaire de type C–H...Cg. Cette interaction implique les centroïdes de quelques cycles des pyrroles et phényles de la porphyrine du complexe (**III**) (**Figure IV-15**, **Tableau IV-11**).

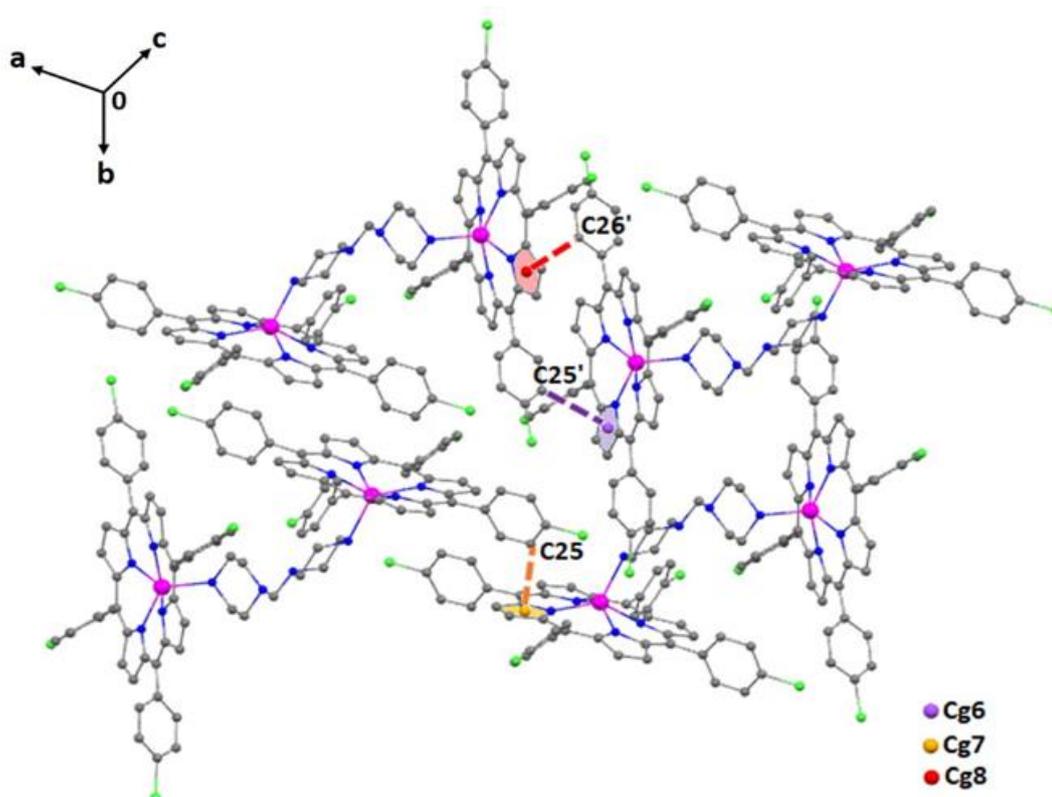


Figure IV-15. Schéma représentant les interactions C-H...Cg entre les phényles et les pyrroles du complexe $[Cd(TCIPP)]_2(\mu_2\text{-pipyz-CH}_2\text{-pipyz})$.

Tableau IV-11. Interactions intermoléculaires dans le complexe (III).

D ^a -H...Cg	Symétrie de A	D-H...Cg [Å]	D...Cg [°]
C25-H25...Cg7	-x,2-y,2-z	135	3,652(7)
C25'-H25'...Cg6	2-x,1-y,1-z	169	3,646(19)
C26'-H26'...Cg8	2-x,1-y,1-z	176	3,580(2)
C43-H43...Cg23	x,y,1+z	121	3,341(8)

D^a = donneur

Cg4 est le centroïde du noyau des cinq atomes N2'/C16'-C17'-C18'-C19'.

Cg6 est le centroïde du noyau des cinq atomes N3'/C11'-C12'-C13'-C14'.

Cg7 est le centroïde du noyau des cinq atomes N4/C6-C7-C8-C9.

Cg8 est le centroïde du noyau des cinq atomes N4'/C6'-C7'-C8'-C9'.

Cg23 est le centroïde du noyau des six atomes C27'-C32'.

Pour le même complexe, une représentation schématique de l'interaction intermoléculaire de type C-Cl...Cg entre les atomes de chlore et les centroïdes de quelques cycles des phényles dont les distances sont comprises entre 3,906(8) Å et 5,332(9) Å est représenté sur la **Figure IV-16** (voir aussi **Tableau IV-12**) dont les distances sont comprises entre 3,906(8) Å et 5,332(9) Å est représenté sur la **Figure IV-16** (voir aussi **Tableau IV-12**)

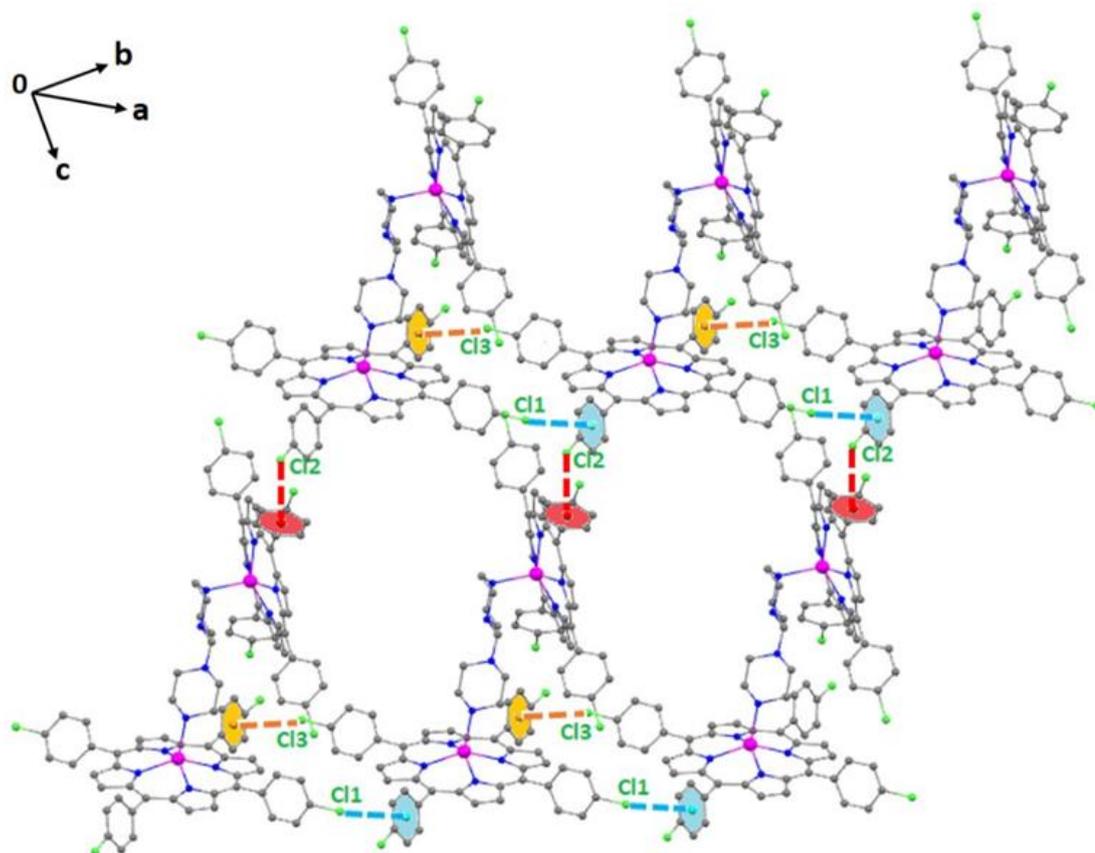


Figure IV-16. Schéma représentant les interactions C–Cl...Cg entre les atomes de chlore et les centroïdes des phényles du complexe $[\{\text{Cd}(\text{TCIPP})\}_2(\mu_2\text{-pipyz-CH}_2\text{-pipyz})]$.

Tableau IV-12. Interactions intermoléculaires de type C–Cl...Cl dans le complexe (III).

D-X...Cg	Symétrie de D	D ^a -X...Cg [Å]	D...Cg [°]
C42-Cl1...Cg19	1+x,y,z	166,6(3)	5,245(8)
C25-Cl1'...Cg22	1+x,y,z	78,4(3)	3,906(8)
C24-Cl2...Cg25	-1+x,y,1+z	133,4(2)	4,867(7)
C30-Cl3...Cg24	-1+x,y,z	159,3(3)	5,332(9)
C30'-Cl3'...Cg22	1-x,1-y,1-z	93,2(3)	4,106(8)
C36-Cl4...Cg20	x,y,z	126,2(3)	5,191(2)

^aD = donneur

Cg19 est le centroïde du noyau des six atomes C21–C26.

Cg20 est le centroïde du noyau des six atomes C21'–C26'.

Cg22 est le centroïde du noyau des six atomes C27–C32.

Cg24 est le centroïde du noyau des six atomes C33–C38.

Cg25 est le centroïde du noyau des six atomes C33'–C38'.

II-4. Structure cristalline du complexe (IV): $[\text{Cd}^{\text{II}}(\text{TCIPP})(\text{morpholine})]$

Les données cristallographiques et de l'affinement de la structure de $[\text{Cd}(\text{TCIPP})(\text{morpholine})]$ sont données dans le **Tableau IV-1**. Les distances et les angles de liaison sélectionnés pour (IV) sont regroupés dans le **Tableau IV-13**. Le complexe cristallise dans le système triclinique (groupe d'espace *P-1*).

L'unité asymétrique est composée d'une molécule du macrocycle $[\text{Cd}(\text{TCIPP})(\text{morpholine})]$. La **Figure IV-17** montre que le cadmium se coordonne avec quatre

atomes d'azotes pyrroliques et d'autre part à l'atome d'oxygène du ligand axial morpholine donnant une pyramide à base carrée comme polyèdre de coordination du cadmium.

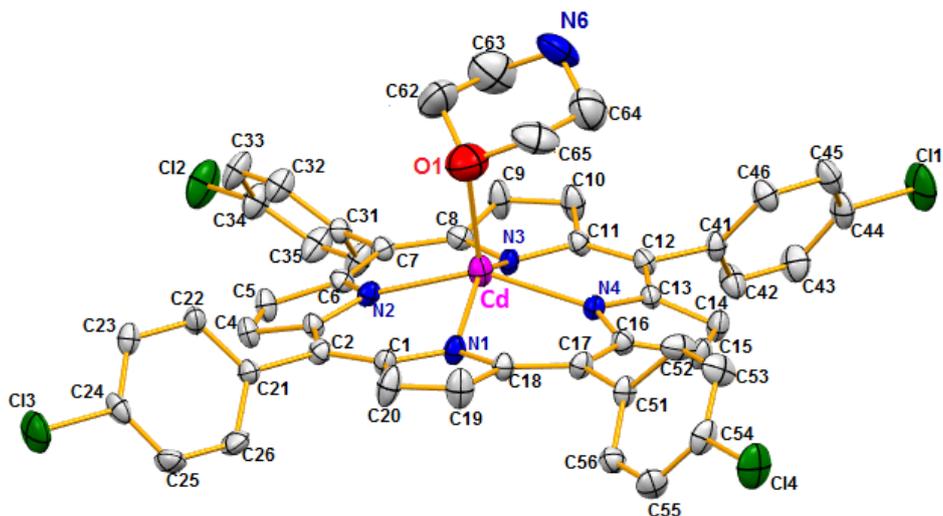


Figure IV-17. Représentation ORTEP de la structure moléculaire du complexe [Cd(TCIPP)(morpholine)] (IV) (la probabilité des ellipsoïdes est de 40%).

Tableau IV-13. Quelques distances (Å) et angles de liaisons (degré) du complexe (IV).

Polyèdre de coordination du cadmium(II)			
Cd–N1	2,205(5)	N1–Cd–N2	148,30(17)
Cd–N2	2,206(5)	N1–Cd–N3	143,04(19)
Cd–N3	2,215(6)	N1–Cd–N4	84,77(19)
Cd–N4	2,191(5)	N1–Cd–O61	99,3(2)
Cd–O61	2,338(7)	N2–Cd–O61	104,1(3)
Ligand morpholine			
O61–C61	1,490(13)	C62–O61–Cd	115,3(7)
N64–C65	1,399(14)	C66–O61–Cd	113,9(6)

L'environnement de l'atome de cadmium est une pyramide à base carrée légèrement distordue dans laquelle le ligand morpholine occupe la position apicale et le cadmium se trouve au-dessus de la base de la pyramide à une distance égale à 0,60(2) Å (**Figure IV-18**).

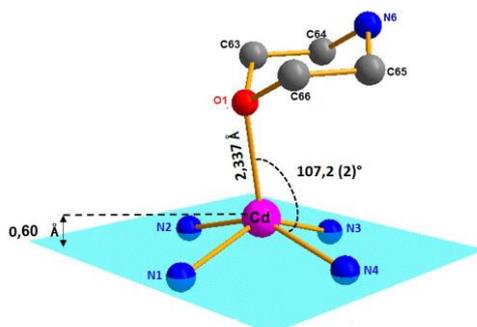


Figure IV-18. Longueurs en (Å) et angles en (°) des liaisons au sein du polyèdre de coordination du Cd(II) du complexe [Cd(TCIPP)(morpholine)].

Tableau IV-14. Quelques distances de liaison (Å) de quelques complexes de Cd(II).

Complexe	M–N _p ^a	M–O _{ax} ^b	Ref
Complexes porphyriniques			
[Cd(TCIPP)(morpholine)]	2,204(5)	2,338(7)	c,t
[Cd(TPP)(H ₂ O)].(18-C-6) ^c	2,229	2,237	[20]
[Cd(TCIPP)(DMF)] ^d	2,197	2,280	[21]
[Cd(TPP)(2-dioxane)] ^e	2,140	2,650-2,80	[22]
Complexe morpholine-Cd(II) non-porphyrinique			
[Cd ₂ Cl ₆ (morpholine) ₂] _n	-	2,323-2,371	[23]

^a: Distance équatoriale moyenne entre le métal et les 4 azotes pyrroliques, ^b: Distance entre le métal et l'oxygène du ligand, ^c: Aqua(mésio-tétraphénylporphyrinato)cadmium 1,4,7,10,13,16-héxaocyclooctadecane, ^d: mésio-(5,10,15,20-tétrakis(p-chlorophényl)porphyrinato)-(diméthylformamide-O)-cadmium, ^e: Tétraphénylporphyrinato-bis(dioxane)-cadmium(II),

Comme on peut le voir dans le **Tableau IV-14**, le cadmium(II) est lié au ligand morpholine par l'intermédiaire de l'atome d'oxygène et non pas par l'intermédiaire de l'atome d'azote. La distance Cd–O(morpholine) pour le complexe (**IV**) qui est égale à 2,338 (7) Å est proche que celles du complexe non porphyrinique [Cd₂Cl₆(morpholine)₂]_n **[23]**. Il est à noter que notre dérivé est le premier complexe porphyrinique dont le ligand axial est une morpholine et que la banque de donnée cristallographique Cambridge (CSD, version 5,39) montre qu'uniquement une seule structure de complexes de cadmium non porphyrinique avec la morpholine est publiée qui est le composé [Cd₂Cl₆(morpholine)₂]_n.

La longueur moyenne Cd–N_p du complexe (III) est de 2,204(5) Å et le déplacement de l'atome de Cd(II) du noyau moyen de la porphyrine est de 0,60(2) Å. Ces paramètres structuraux sont typiques des porphyrines cadmium(II) penta-coordonnées **[20,22]**.

Les déplacements des atomes du cœur porphyrinique (en 10⁻² Å) par rapport au plan moyen des 24 atomes du macrocycle porphyrinique sont présentés dans la **Figure IV-19**. Le cœur porphyrinique présente des faibles déformations «tordue» (*ruffling*) et en « dôme » (*doming*) du cycle porphyrinique de (**III**). La distorsion *ruffling* est une conséquence des déplacements des carbones *mésio* au-dessous et au-dessus du coeur porphyrinique. En outre, la conformation « dôme » conduit à un déplacement du métal de Cd en-dessus du plan moyen par déplacement des atomes d'azotes vers le ligand axial. Le macrocycle porphyrinique présente aussi une faible déformation en «selle de cheval» (*saddle*) comme on peut le voir par le déplacement des atomes pyrroliques alternativement au-dessus et au-dessous du plan moyen du cœur porphyrinique.

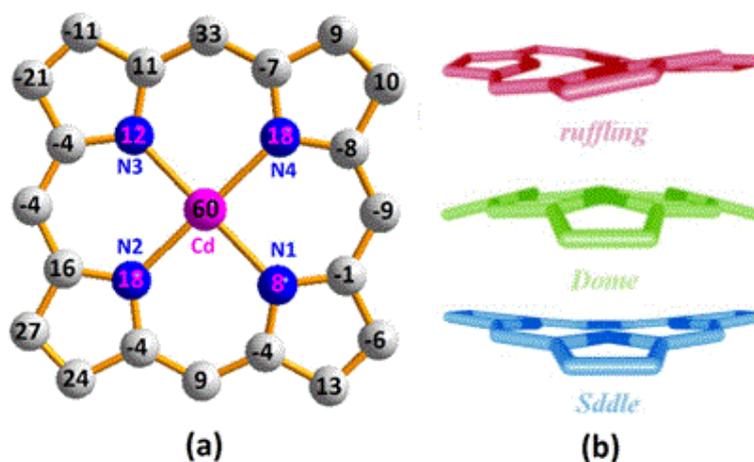


Figure IV-19. (a): Déplacement en (10^{-2} \AA) des atomes par rapport au plan moyen des 24 atomes du cœur porphyrinique. (b): Schéma des distorsions *ruffling* et *dome* d'une porphyrine.

L'assemblage supramoléculaire de ce complexe est montré dans la **Figure IV-20**. La stabilité et la cohésion de l'empilement cristallin sont assurés par des liaisons hydrogène de type C–H...Cl où les liaisons C14–H14...Cl2 et C20–H20...Cl3 sont 3,676(8) et 3,526(9) Å respectivement et aussi par de faibles interactions inter et intramoléculaire C–H...Cg impliquant des atomes de carbone C43 et C63 (du phényle et du ligand morpholine respectivement) et le centroïde du pyrrole de la *méso*-porphyrine (**Tableau IV-15**).

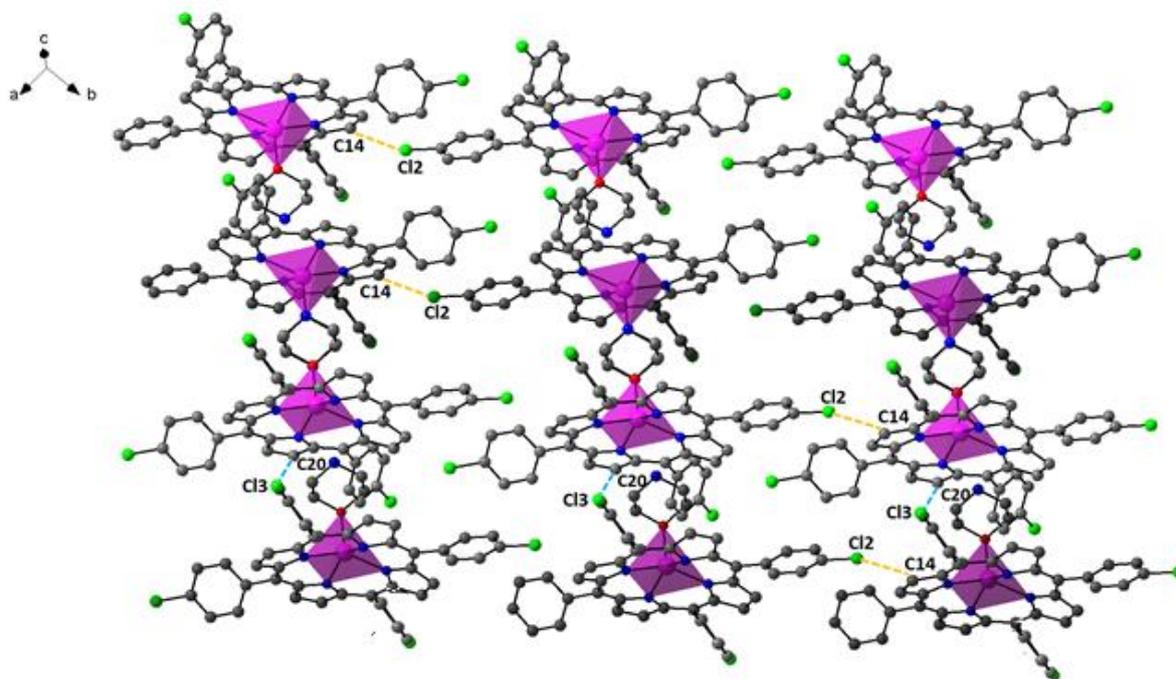


Figure IV-20. Vue d'une partie du réseau cristallin du complexe IV.

Les distances des interactions inter et intramoléculeaires sont résumées dans le **Tableau IV-15**.

Tableau IV-15. Interactions inter et intramoléculeaires dans le complexe (IV).

D ^a -H ...A ^b	Symétrie de A	D-H...A [Å]	D...A [°]
C14-H14...C12	1+x,-1+y, z	155	3,676(8)
C20-H20...C13	x, y,-1+z	145	3,526(9)
C43-H43...Cg3	1-x, 1-y, 2-z	151	3,761(10)
C63-H63A...Cg3	x, y, z	174	3,935(14)

D^a = donneur, ^b A = accepteur, Cg3 est le centroïde du noyau des cinq atomes N3/C8-C9-C10-C11.

III. ETUDE STRUCTURALE DU COMPLEXE PORPHYRINIQUE DE VANADIUM(V): [V(Cl₈TTP)O] (V)

Les données cristallographiques, les conditions de la collecte des intensités diffractées et de leur traitement sont résumées dans le **Tableau IV-16**.

Tableau IV-16. Données cristallographiques du complexe [V(Cl₈TTP)O].

Paramètres	[V(Cl ₈ TTP)O]
Formule moléculaire	C ₄₈ H ₂₈ Cl ₈ N ₄ OV
Masse moléculaire	1011,28
Température (K)	150
Groupe d'espace	<i>I</i> 4 ₁ /a
Système cristallin	tétragonal
a/ Å	20,4557(9)
b/ Å	20,4557(9)
c/ Å	9,8334(6)
V/Å ³	4114,7(6)
Z	4
Masse volumique calculée (g cm ⁻³)	1,633
Couleur du cristal	vert
Taille du Cristal (mm ³)	0,31 × 0,26 × 0,15
Coefficient d'absorption (mm ⁻¹)	0,807
θ _{min} (°)	3,04
θ _{max} (°)	26,00
Réflexions collectées	10240
Reflétions observées	2004
R(int)	0,0518
R ₁ ^a , wR ₂ ^b [F _o > 4σ(F _o)]	R ₁ = 0,0791, wR ₂ = 0,2476
R ₁ ^a , wR ₂ ^b [tous les données]	R ₁ = 0,0902, wR ₂ = 0,2581
CCDC	1532095

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

Le complexe [V(Cl₈TTP)O] (V) cristallise dans le système tétragonal avec le groupe d'espace *I*4₁/a). L'unité asymétrique contient un quart du complexe [V(Cl₈TTP)O]. Le cation

V(IV) est lié par quatre atomes d'azote pyrrolique et par l'atome d'oxygène du ligand axial oxo. Néanmoins, le groupe vanadium (V=O) est désordonné en deux positions avec un taux d'occupation de 50%/50% requis par le centre d'inversion. Le diagramme ORTEP de [V(Cl₈TTP)O] est illustré dans la **Figure IV-21**.

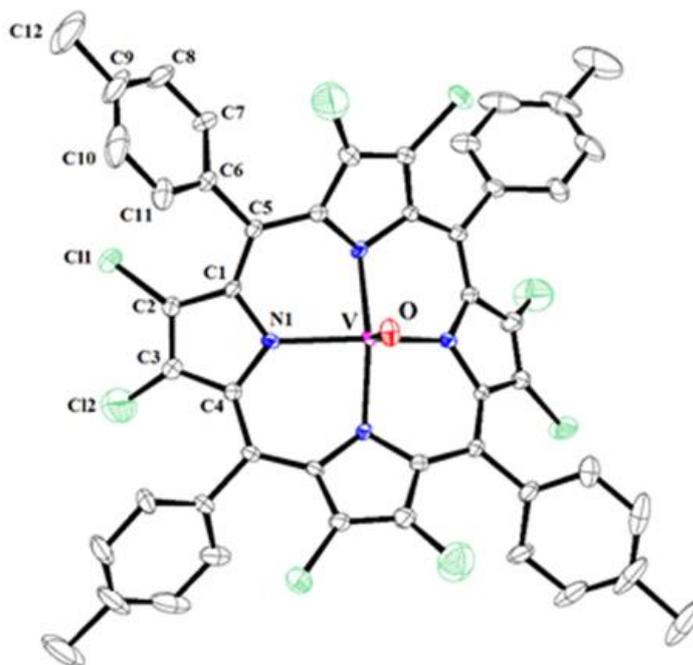


Figure IV-21. Représentation ORTEP de la structure moléculaire du complexe [V (Cl₈TTP) O] (la probabilité des ellipsoïdes est de 40%).

La caractéristique la plus importante de la structure de notre dérivé de vanadium [V(Cl₈TTP)O] est la distorsion très importante du macrocycle de porphyrine. En effet, les trois différentes vues présentées par la **Figure IV-22** montrent l'importance des déformations selle de cheval (*sad*) et ondulée (*wav*) du cycle porphyrinique de [V(Cl₈TTP)O]. D'autre part, la **Figure IV-23** illustre le schéma formel du macrocycle porphyrinique de (V) montrant les déplacements des atomes du cœur porphyrinique (en 10⁻² Å) par rapport au plan moyen des 24 atomes du macrocycle porphyrinique. Comme le montrent les valeurs très élevées des déplacements des atomes pyrroliques et *méso* par rapport au plan moyen des 24 atomes, le noyau porphyrinique du complexe [V(Cl₈TTP)O] présente une déformation en «selle de cheval» (*sad*) très élevée et une déformation «tordue» (*ruf*) importante.

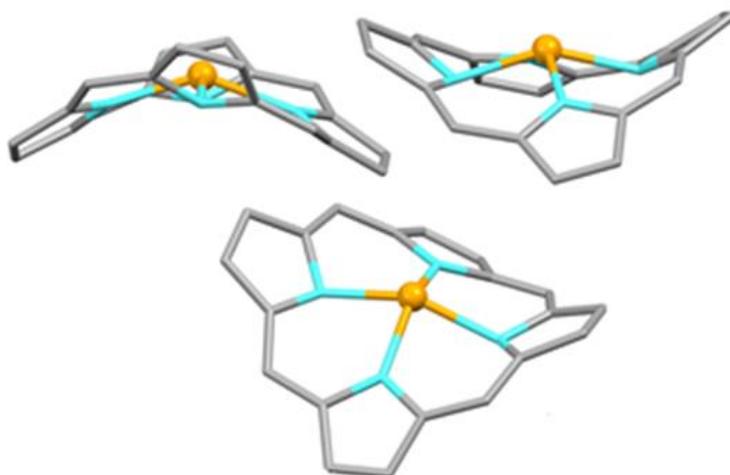


Figure IV-22. Représentations schématiques montrant les déformations du noyau de la porphyrine de $[V(Cl_8TTP)O]$ (V).

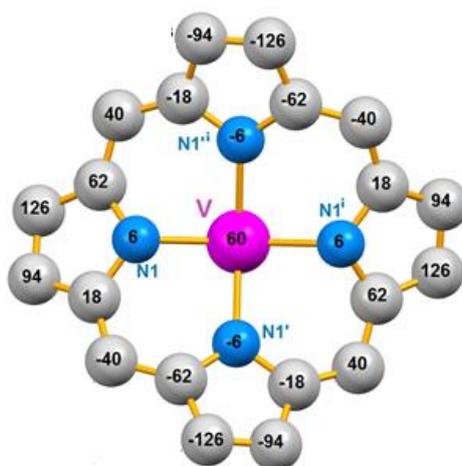


Figure 23. Déplacement en (10^{-2} Å) des atomes par rapport au plan moyen des 24 atomes du cœur porphyrinique du complexe (V).

Dans le but de voir l'effet des substitutions β -pyrroliques sur les déformations du noyau porphyrinique, plusieurs exemples de métalloporphyrines sont rapportés dans le **Tableau IV-17**, où les positions β des porphyrines sont occupées par des halogènes. En effet, dans le cas des porphyrines zin(II), la valeur moyenne de l'angle dièdre entre deux pyrroles adjacents ($\delta\langle\text{Pyr}/\text{Pyr}\rangle$) pour le dérivé *méso*-tétraphénylporphyrine $[Zn(TPP)]$ [24] est égale à $3,94^\circ$. L'effet de la présence d'atomes de brome dans les positions β -pyrroliques conduit à une augmentation significative de la déformation «selle de cheval». Par exemple, pour le complexe

[Zn(Br₈TPP)(NC-Bu)₂] (Br₈TPP est la porphyrine β-halogénée: 2,3,7,8,12,13,17,18-octachloro-*méso*-tétraphénylporphyrinato) la valeur de l'angle δ<Pyr/Pyr> est de 34,70° [25]. Nous remarquons que la déformation «en selle» augmente avec la taille du groupe présent aux positions β-pyrroliques. Ainsi, pour les métalloporphyrines de cuivre(II), les valeurs de l'angle δ<Pyr/Pyr> augmentent de l'octachloro, octabromo à l'octaïodo porphyrines substitués en positions β-pyrroliques où les valeurs de δ<Pyr/Pyr> sont 22,44 °, 38,74 ° et 40,54 ° pour les complexes [Cu^{II}(Cl₈TPFPP)] (Cl₈TPFPP = tétrakis (pentafluorophényl)-β-octachloroporphyrinato) [26], [Cu^{II}(Br₈TPFPP)] (Br₈TFPP = tétrakis (pentafluorophényl)-β-octabromoporphyrinato) [27] et [Cu^{II}(I₈TpCF₃PP)] (I₈TFPP = 2,3,7,8,12,13,17,18-octakis (iodo) -*méso*-tétrakis (4- (trifluorométhyl) phényl) porphyrine) respectivement [28].

Tableau IV-17. Caractéristiques structurales de plusieurs métalloporphyrines choisies.

Complexes	M–N _P ^a (Å)	M–P _C ^b (Å)	δ<(Pyr/Pyr)>(°) ^c	Δ<(Ph/P _C)>(°) ^d	Ref.
[Zn(TPP)] ^e	2,038	0,000	3,94	68,07	[24]
[Zn(Br ₈ TPP)(NC-Bu) ₂] ^{f,g}	2,027	0,053	34,70	56,88	[25]
[Cu ^{II} (Cl ₈ TPFPP)] ^h	2,006(3)	0,013	22,44	68,11	[26]
[Cu ^{II} (Br ₈ TPFPP)] ⁱ	1,971(7)	0,007	38,74	45,57	[27]
[Cu ^{II} (I ₈ TpCF ₃ PP)] ^j	1,97(1)	0,00	40,54	40,31	[28]
[Zn ^{II} (Cl ₈ TPFPP)] ^h	2,033	0,00	25,44	58,77	[29]
[Zn ^{II} (Br ₈ TPFPP)] ⁱ	2,04(2)	0,174	31,31	54,74	[30]
[Zn ^{II} (I ₈ TpCF ₃ PP)] ^j	2,056(5)	0,311	40,24	8,18	[31]
[Ni(TPP)] ^e	1,947	0,000	24,29	78,7	[32]
[Ni(Cl ₈ TPP)] ^k	1,907(3)	0,000	38,37	56,81	[33]
[Ni(Br ₈ TPFPP)] ⁱ	1,9(1)	0,017	38,93	45,13	[32]
[Ni(I ₈ TpCF ₃ PP)] ^j	1,913(3)	0,034	39,63	42,69	[31]
[Fe ^{II} (Cl ₈ TPFPP)(L) ₂] ^{h,l}	1,981(5)	0,037	28,76	59,87	[34]
[Fe ^{II} (Br ₈ TPFPP)Cl] ⁱ	2,06(1)	0,469	39,07	47,53	[35]
[V(TPP)O] ^e	2,080(6)	0,53	0,00	90	[36]
[V(Cl ₈ TPP)O] ^k	2,056(8)	0,518	25,36	62,15	[37]
[V(Cl ₈ TTP)O]	2,047(4)	0,581	44,16	33,19	c.t

^a: M–N_P = longueur moyenne de la liaison équatoriale M–Npyrrole.

^b: M–P_C = Distance entre l'atome du métal et le plan moyen formé par les 24 atomes du coeur porphyriniques (P_C).

^c: δ<(Pyr/Pyr)> = l'angle dièdre entre les deux anneaux pyrroliques adjacents.

^d: Δ<(Ph/PC)> = valeur moyenne des angles dièdres entre le plan P_C et l'anneau phényle.

^e: TPP = 5,10,15,20-tétraphénylporphyrinato,

^f: Br₈TPP = 2,3,7,8,12,13,17,18-octabromo-5,10,15,20-tétraphénylporphyrinato,

^g: NC-Bu = butyronitrilo-N,

^h: Cl₈TPFPP = tétrakis(pentafluorophényl)-2,3,7,8,12,13,17,18-octachloroporphyrinato,

ⁱ: Br₈TPFPP = tétrakis(pentafluorophényl)-2,3,7,8,12,13,17,18-octabromoporphyrinato,

^j: I₈TpCF₃PP = 2,3,7,8,12,13,17,18-octaïodo-5,10,15,20-tétrakis(4-(trifluorométhyl)phényl)porphyrinato,

^k: Cl₈TPP = 2,3,7,8,12,13,17,18-Octachloro-5,10,15,20-tétraphénylporphyrinato,

^l: L = 1-MeIm = 1-méthylimidazole,

La distorsion «en selle» est également caractérisée par les valeurs moyennes des quatre angles dièdres entre le plan moyen des 24 atomes du macrocycle porphyrinique (P_C) et les groupes phényles de la porphyrine [$\Delta\langle(Ph/PC)\rangle$] [38]. Pour les dérivés de *méso*-arylporphyrine avec une importante déformation «en selle», les cycles phényles tournent vers le noyau de la porphyrine (P_C) pour minimiser l'interaction stérique avec les substituants β -pyrroliques. Comme le montre le **Tableau IV-17**, pour le dérivé de vanadium avec la porphyrine TPP non substituée ($[V(TPP)O]$) [36], la valeur $\Delta\langle(Ph/PC)\rangle$ est de 90° tandis que pour l'octachloro vanadium- Cl_8 TPP [37] et vanadium- Cl_8 TTP, les valeurs $\Delta\langle(Ph/PC)\rangle$ sont $62,15^\circ$ et $33,19^\circ$ respectivement.

Les valeurs des angles dièdres $\Delta\langle(Pyr/Pyr)\rangle$ et $\delta\langle(Ph/PC)\rangle$ du complexe $[V(Cl_8TTP)O]$ indiquent clairement que notre dérivé vanadium- Cl_8 TTP présente la déformation «en selle» la plus élevée par rapport aux autres métalloporphyrines de vanadium. On peut se demander pourquoi notre espèce vanadium- Cl_8 TTP présente une déformation en selle plus élevée que le dérivé vanadium-TPP apparentés. Ceci pourrait être expliqué par le groupement méthyle dans les positions *para* des noyaux phényles du ligand TTP porphyrinato qui augmente les interactions stériques avec les atomes de chlore dans les positions β -pyrroliques.

La valeur de distance $V = O$ de notre dérivé est de $1,604 (10) \text{ \AA}$ qui se situe dans le domaine [$1,546 \text{ \AA}$ - $1,697 \text{ \AA}$] (**Tableau IV-17**) des métalloporphyrines de vanadium(IV) [39,40]. Notamment, pour le dérivé de TPP non substitué $[V(TPP) O]$ [36], la longueur de la liaison $V = O$ est de $1,625 (16) \text{ \AA}$ qui est relativement proche de notre espèce Cl_8 TTP-vanadium [$1,604 (10) \text{ \AA}$] indiquant que la porphyrine les déformations du noyau n'ont qu'un faible effet sur l'acidité de Lewis du vanadium(IV). Pour le complexe $[V(Cl_8TTP)O]$, la distance moyenne équatoriale entre le centre métallique vanadium et les quatre azotes du cycle pyrrolique ($V-N_P$) est de $2,047 (4) \text{ \AA}$, qui est dans la gamme des valeurs $V-N_P$ des métalloporphyrines connues du vanadium(IV). Ceci indique que les déformations du noyau de porphyrine ont également un faible effet sur les longueurs de liaison $V-N_P$.

La structure cristalline de $[V(Cl_8TTP)O]$ présente des chaînes unidimensionnelles dans la direction [100]. À l'intérieur d'une chaîne, les molécules $[V(Cl_8TTP)O]$ sont liées entre elles par de faibles liaisons hydrogène non conventionnelles $C-H...O$ entre le carbone C12 du groupe méthyle d'une porphyrine Cl_8 TTP et l'oxygène O1 du ligand axial de $[V(Cl_8TTP)O]$ et entre le carbone C8 d'un cycle phényle du dérivé Cl_8 TTP et le ligand oxo d'une espèce $[V(Cl_8TTP)O]$ voisine (**Figure IV-24, Tableau IV-18**). Ces chaînes sont maintenues entre elles aussi par des liaisons hydrogène faibles et non classique de types $C-H...Cl$ entre le carbone C12 du

groupement méthyle d'un cycle phényle d'une chaîne d'une molécule $[V(Cl_8TTP)O]$ et l'atome de chlore Cl2 d'une molécule de la chaîne voisine (**Figure IV-25, Tableau 18**).

On note aussi la présence de canaux parallèles à l'axe «a» entre les chaînes unidimensionnelles (**Figure IV-25.**).

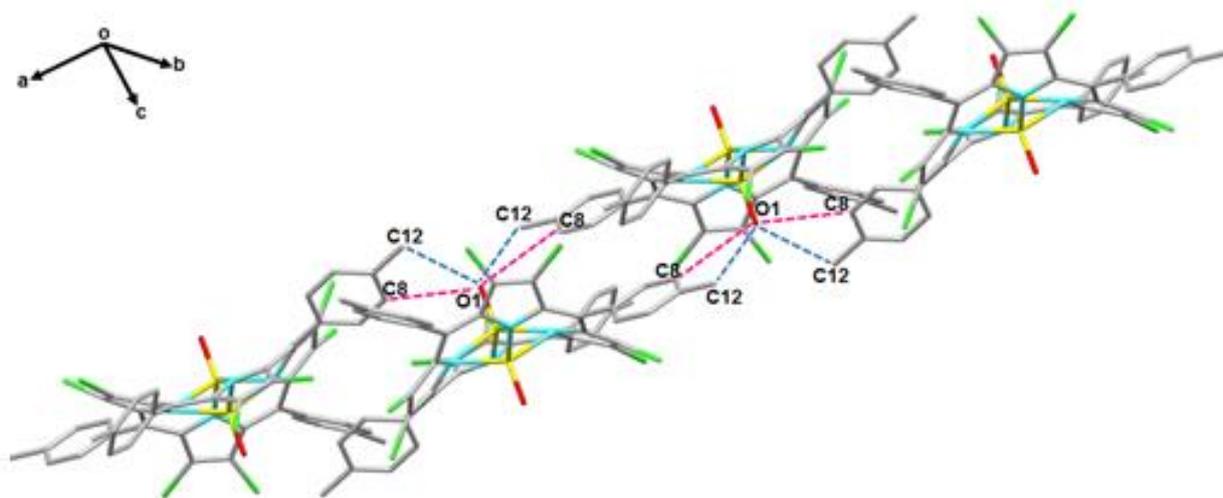


Figure IV-24. Vue partielle de l'empilement cristallin de (V) montrant les liaisons à l'intérieur d'une couche entre les complexes $[V(Cl_8TTP)O]$ via les liaisons hydrogène non classiques C-H...O et C-H...Cl.

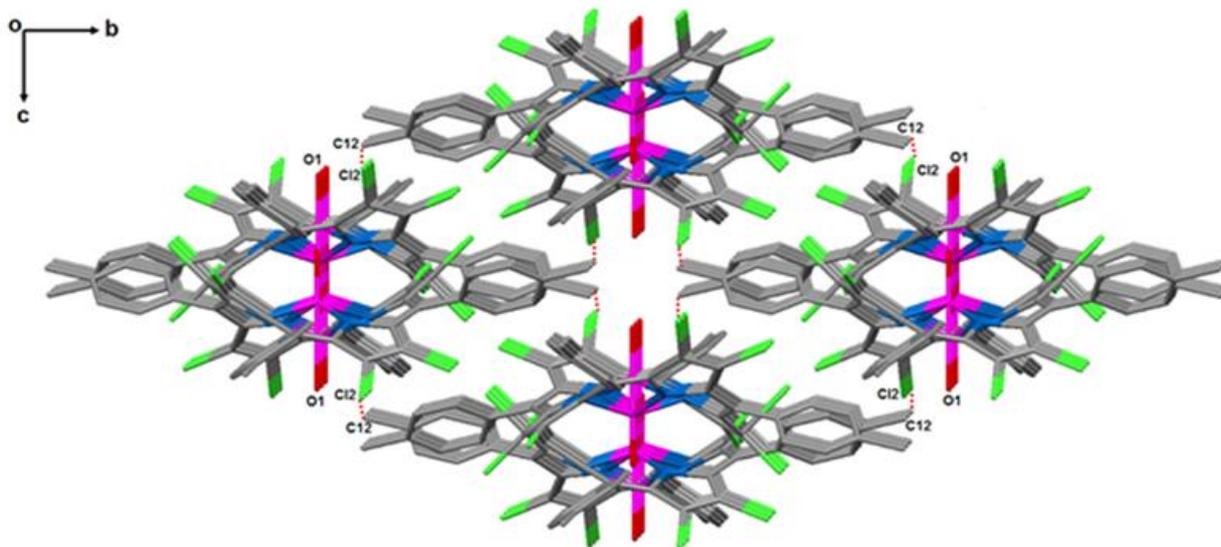


Figure IV-25. Vue générale de l'empilement cristallin du composé du (V) montrant des couches unidimensionnelles parallèles à la direction [100] contenant les molécules $[V(Cl_8TTP)O]$.

Tableau IV-18. Valeurs des interactions intermoléculaires C-H · X sélectionnées pour le complexe [V(Cl₈TTP)O].

D-H···A ^a	Symétrie de A	D ^b ···A ^a [Å]	D-H···A [°]	D···A [Å]
C8-8···O1	1/4+y,1/4-x,1/4+z	3,386(7)	152	2,54
C12-H12A···O1	3/4-y,1/4+x,1/4+z	3,338(11)	161	2,42
C12-H12B···Cl2	1/4+y,3/4-x,3/4-z3,	310(10)	130	2,61

^a A = accepteur, ^bD = donneur

IV. CONCLUSION

L'étude des structures des complexes **I-IV** montre bien que le cadmium adopte effectivement une géométrie penta-coordonnés avec des ligands axiaux. La caractérisation structurale du complexe (**III**) montre que ce composé cristallise sous la forme d'un dimère de formule ($\{Cd(TClPP)\}_2(\mu_2\text{-pipyz-CH}_2\text{-pipyz})$). D'un autre côté, l'insertion de cadmium au sein de la porphyrine cause une déformation «en dôme» importante du macrocycle en raison du grand rayon du cation Cd(II) ($R \sim 0,97 \text{ \AA}$). L'étude cristallographique du complexe [V(Cl₈TTP)O] (**V**) indique que la présence des atomes de chlore sur les positions β-pyrroliques provoque une déformation importante du noyau de la porphyrine et en particulier la distorsion «en selle».

Références

- 1 A. Altomare, M. C. Burla, M. Camalli, G. Cascarano, C. Giacovazzo, Guagliardi, A, G. Polidori. *J. Appl. Cryst.*, **1994**, 27, 435.
- 2 Farrugia. *J. Appl. Cryst.*, **1999**, 32, 837.
- 3 G. M. Sheldrick. *Acta Crystallogr.*, **2015**, C71, 3.
- 4 M. P. Byrn, C. J. Curtis, I. Goldberg, Y. Hsiou, S. I. Khan, P. A. Sawin, S. K. Tendick, C. E. Strouse. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 6549
- 5 W. S. Wun, J. H. Chen, S. S. Wang, J. Y. Tung, F. L. Liao, S. L. Wang, L. P. Hwang, S. Elango, *Inorg. Chem. Comm.*, **2004**, 7, 1233.
- 6 P. F. Rodesiler, E. A. H. Griffith, N. G. Charles, L. Lebioda, E. L. Amma, *Inorg. Chem.*, **1985**, 24, 4595.
- 7 P. S. Zhao, F. F. Jian, L. Zhang, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2006**, 27, 1053.
- 8 X. S. Tai, Y. M. Feng, Z. Kristallogr, *New Cryst. Struct.*, **2008**, 223, 39.
- 9 D. C. Zhong, G. Q. Guo, J. H. Deng, R. H. Zhu, Y. B. Zhou, *Acta Crystallogr. Sect. E: Struct. Rep. Online*, **2007**, 63, 3091.
- 10 G. Venkatesan, G. A. Babu, P. Ramasamy, *J. Mol. Struct.*, **2013**, 1042, 25.
- 11 H. L. Zhu, Y. Qu, Z. L. You, Z. D. Wang, F. Yang, M. Y. Tan, *Acta Crystallogr. Sect. E: Struct. Rep. Online*, **2003**, 59, 1028.
- 12 C. R. Groom, I. J. Bruno, M. P. Lightfoot, S. C. Ward, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.*, **2016**, 72, 171.
- 13 R. Wang, M. Hong, J. Weng, R. Cao, Y. Liang, Y. Zhao, *Acta Crystallogr. Sect. E: Struct. Rep. Online.*, **2001**, 57, 344.
- 14 R. H. Wang, L. Han, Z. Z. Lin, J. H. Luo, M. C. Hong, J. Huaxue, *Chin. J. Struct. Chem.*, **2004**, 23, 403.
- 15 D. Zhang, Y. Sun, D. Kexueban, *J. Northeast Normal Univ. Nat. Sci. Ed.*, **2008**, 40, 76.
- 16 J. H. Yu, J. Lu, X. Zhang, L. Ye, Q. Hou, J. Q. Xu, *Inorg. Chem. Commun.*, **2006**, 9, 415.
- 17 Q. Y. Liu, L. Xu, *Inorg. Chem. Commun.*, **2005**, 8, 401.
- 18 S. Ben Mabrouk, S. Dkhili, S. Besbes-Hentati, N. Derbel, H. Sbihi, M. Rzaigui, S. Abid, *Res. Chem. Intermed.*, **2015**, 41, 9871.
- 19 J. H. Yu, Q. Hou, T. G. Wang, X. Zhang, J. Q. Xu, *J. Solid State Chem.*, **2007**, 180, 518.

- 20 H. Toumi, Y. Belghith, J. C. Daran, H. Nasri, *Acta Crystallogr*, **2013**, *69*, 354.
- 21 W. S. Wun, J. H. Chen, S. S. Wang, J. Y. Tung, F. L. Liao, S. L. Wang, L. P. Hwang, S. Elango, *Inorg. Chem. Commun*, **2004**, *7*, 1233.
- 22 P. F. Rodesiler, E. H. Griffith, P. D. Ellis, E. L. Amma, *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, **1980**, 492.
- 23 W. Wang, J. Dai, *Acta Crystallogr., Sect. E. Struct. Rep. Online*, **2011**, *67*, 1144.
- 24 M. P. Byrn, C. J. Curtis, Y. Hsiou, S. I. Khan, P. A. Sawin, S. K. Tendick, A. Terzis, C. E. Strouse, *J. Am. Chem. Soc*, **1993**, *115*, 9480.
- 25 P. Bhyrappa, V. Krishnan, M. Nethaji, *J. Chem. Soc. Dalton Trans*, **1993**, 1901.
- 26 W. P. Schaefer, J. A. Hodge, M. E. Hughes, H. B. Gray, *Acta Cryst*, **1993**, *C49*, 1342.
- 27 L. M. Henling, W. P. Schaefer, J. A. Hodge, M. E. Hughes, H. B. Gray, J. E. Lyons, P. E. Ellis, *Acta Cryst*, **1993**, *C49*, 743.
- 28 E. R. Birnbaum, J. A. Hodge, M. W. Grinstaff, W. P. Schaefer, L. Henling, J. A. Labinger, J. E. Bercaw, H. B. Gray, *Inorg. Chem*, **1995**, *34*, 3625.
- 29 R. E. Marsh, W. P. Schaefer, J. A. Hodge, M. E. Hughes, H. B. Gray, J. E. Lyons, *Acta Cryst*, **1993**, *C49*, 1339.
- 30 I. K. Thomassen, H. V. Lima, K. J. Gagnon, A. Ghosh, *Inorg. Chem*, **2015**, *54*, 11493.
- 31 Z. Li, Y. Hu, T. Li, *Mol. Cryst. Liq. Cryst. Sci. Technol., Sect. A*, **2014**, *605*, 135.
- 32 G. A. Spyroulias, A. P. Despotopoulos, C. P. Raptopoulou, A. Terzis, D. de Montauzon, R. Poilblanc, A. G. Coutsolelos, *Inorg. Chem.*, **2002**, *41*, 2648.
- 33 R. Patra, D. Sahoo, S. Dey, D. Sil, S. P. Rath, *Inor. Chem*, **2012**, *51*, 11294.
- 34 M. W. Grinstaff, M. G. Hill, E. R. Birnbaum, W. P. Schaefer, J. A. Labinger, H. B. Gray, *Inorg. Chem*, **1995**, *34*, 4896.
- 35 M. G. B. Drew, P. C. H. Mitchell, C. E. Scott, *Inorg. Chim. Acta.*, **1984**, *82*, 63.
- 36 R. Harada, H. Okawa, T. Kojima, *Inorg. Chim. Acta*, **2005**, *358*, 489.
- 37 R. Kumar, N. Chaudhary, M. R. Maurya, M. Sankar, CSD Communication privée (2015), CCDC 1420177, refcode PUNMIW.
- 38 L. M. Berreau, J. A. Hays, V. G. Young, L. K. Woo, *Inorg. Chem*, **1994**, *33*, 105.
- 39 R. Weiss, J. Fischer, V. Bulach, V. Schunemann, M. Gerdan, A. X. Trautwein, J. A. Shelnutt, C. P. Gros, A. Tabard, R. Guillard, *Inorg. Chim. Acta*, **2002**, *337*, 223.
- 40 G. Nandi, H. M. Titi, I. Goldberg, *Cryst. Growth Des*, **2014**, *14*, 3557.

Chapitre V: Synthèse et étude photophysique de
nouveaux composés porphyrine-peptides pour des
applications thérapeutiques

Objectif du travail

Ce travail avait pour objectif de synthétiser et d'étudier les propriétés photophysiques (absorption, fluorescence, rendements quantiques de fluorescence et de formation d'oxygène singulet) de nouveaux composés porphyrine-peptide pour des applications thérapeutiques et plus précisément pour le traitement du glioblastome par thérapie photodynamique (PDT).

Ce travail a été réalisé en rejoignant notre équipe et l'équipe pluridisciplinaire informelle nommée PDTeam regroupant 3 laboratoires nancéiens de l'Université de Lorraine à savoir le LCPM, le LRGP et le CRAN. Ce travail de collaboration vise à développer de nouveaux conjugués photosensibilisateur-peptide pour la PDT anticancéreuse.

Le peptide utilisé dans ce travail est la séquence 37-48 (CFITKALGISYG ou TAT₃₇₋₄₈) de la protéine TAT connu pour avoir une bonne affinité envers le récepteur Low Density Lipoprotein Receptor Related Protein 1 (LRP-1) [1]. LRP-1 est un récepteur d'endocytose multifonctionnel, surexprimé à la surface des gliomes malins et impliqué dans l'invasion et la progression tumorale. Les travaux visant à élaborer des conjugués photosensibilisateur-TAT₃₇₋₄₈ pour cibler LRP-1 dans l'équipe PDTeam ont débuté en 2015 et les premiers résultats biologiques *in vitro* ont permis de détecter un problème d'hydrosolubilité des conjugués limitant grandement la poursuite des études biologiques. Pour pallier ce problème de solubilité, une solution envisagée fut d'augmenter l'hydrophilie du peptide en rallongeant la séquence peptidique de la protéine TAT de cinq acides aminés (passage de la séquence peptidique TAT₃₇₋₄₈ à TAT₃₇₋₅₃). Cette idée de rallonger la séquence peptidique provient de l'analyse de la suite de la séquence de la protéine TAT₃₇₋₄₈. Il a été remarqué que les cinq acides aminés suivants sont des arginines (R) et des lysines (K) qui augmentent l'hydrophilie du peptide. Ainsi dans ce travail, nous souhaitons utiliser la séquence 37-53 (CFITKALGISYGRKKRR ou TAT₃₇₋₅₃) de la protéine TAT comme nouveau peptide ciblant LRP-1.

Afin d'affiner la reconnaissance de ce nouveau peptide TAT₃₇₋₅₃, nous avons effectué un alanine-scanning qui a consisté à remplacer certains acides aminés de la séquence peptidique par une alanine pour connaître l'importance de ces acides aminés sur son affinité envers LRP-1 grâce à des tests ELISA. Les différents analogues peptidiques synthétisés par l'alanine-scanning sont nommés peptides 1-5 dans la suite du chapitre. Par la suite, ces différents analogues peptidiques sont conjugués à la 5-(4-carboxyphényl)-10,15,20-triphénylporphyrine (P1-COOH) et une étude photophysique de ces différents conjugués P1-peptide (absorption, fluorescence, rendements quantiques de fluorescence et de formation d'oxygène singulet) a été réalisée pour connaître leur efficacité potentielle en PDT anticancéreuse.

A. LA PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE ET LE CANCER

I. LE CANCER

Le cancer est une maladie qui affecte la croissance et la division cellulaire normale de certaines cellules de l'organisme. Les cellules sont les unités constitutives de tous les organes et tissus de l'organisme. Une cellule dite normale a un cycle de vie bien défini qui est composé de plusieurs phases de croissance dans lesquelles la cellule commence par grossir et dupliquer son matériel génétique (interphase). Dans la seconde phase, celle-ci se divise (mitose) pour donner naissance à deux cellules filles identiques (dans le cas de la mitose). Les cellules filles ainsi obtenues reproduiront ce cycle, et ainsi de suite. Enfin, une cellule normale a constamment besoin que le corps lui confirme son utilité, aux moyens de facteurs de croissance. La perte de ces signaux peut déclencher un processus apoptotique, engendrant la mort programmée de la cellule. Si les cellules filles formées ont une fonction précise dans l'organisme, elles vont se développer et atteindre la taille de la cellule mère. L'organisme assure un contrôle strict de la division cellulaire et de l'apoptose ; cependant, pour diverses raisons complexes, il arrive qu'une cellule spécifique échappe aux contrôles de notre organisme. Ce phénomène est rare et va entraîner une multiplication anarchique de cellules, appelée tumeur (**Figure V-1**).

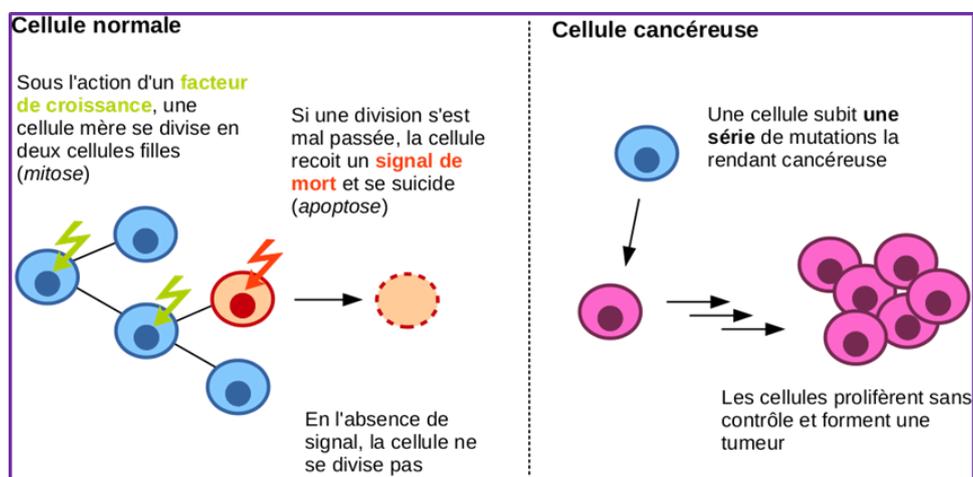


Figure V-1. Schéma simplifié de la différenciation cellulaire entre une cellule saine et une cellule cancéreuse.

En Tunisie, le Cancer est la première cause de décès, après les maladies cardiovasculaires. D'après les estimations de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), le cancer est responsable de 16 % de tous les décès en Tunisie, soit 7 339 décès par an. Le taux de mortalité standardisé selon le sexe est de 84,1/100 000 chez les hommes et de 49,3/100 000 chez les femmes. Quant à l'incidence du Cancer, elle est de 12 189 nouveaux cas chaque année. Le cancer du poumon est la première cause de mortalité chez les hommes, suivi du cancer

colorectal et du cancer de la vessie. Chez les femmes, le cancer du sein vient en tête, suivi du cancer colorectal et des leucémies.

II. LA THERAPIE PHOTODYNAMIQUE POUR LE TRAITEMENT DES CANCERS

La PDT est une technique de traitement de certains types de cancer basée sur l'association d'un photosensibilisateur (PS), de lumière et d'oxygène ayant pour objectif la mort des cellules tumorales grâce à leur sensibilisation photochimique.

Excepté en dermatologie, le PS est injecté par voie intraveineuse et se concentre plus ou moins sélectivement au niveau des cellules tumorales. Son irradiation par une lumière de longueur d'onde appropriée conduit à la nécrose ou l'apoptose des cellules cancéreuses. En effet, l'action de la lumière sur le PS va entraîner la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) dont l'oxygène singulet 1O_2 , molécule très réactive vis-à-vis des composants cellulaires et donc très toxique (**Figure V-2**).

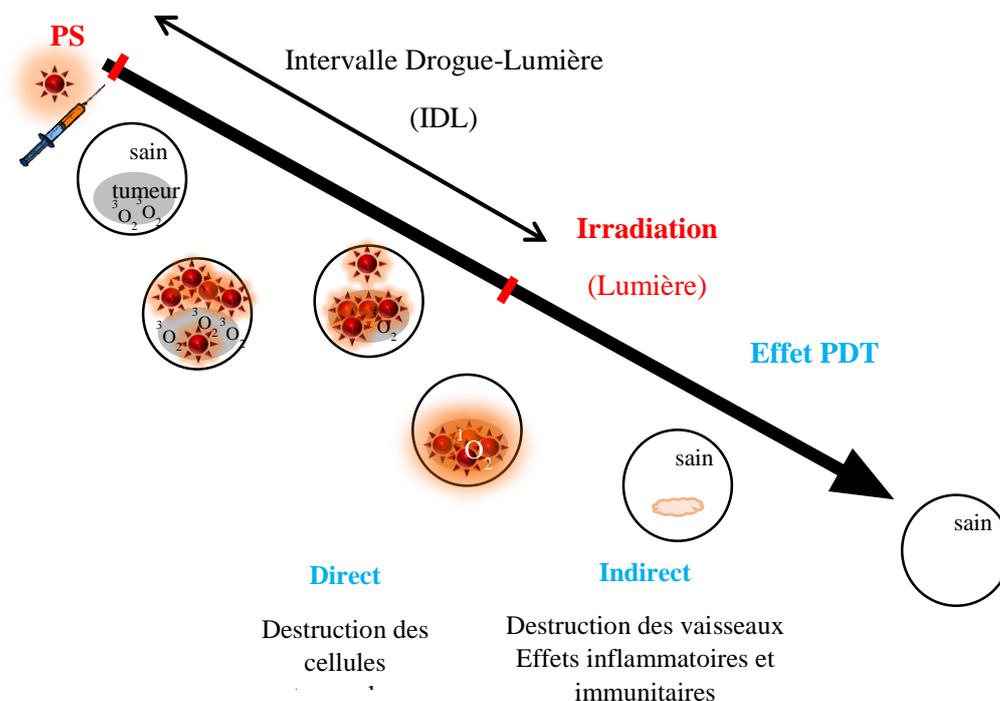


Figure V-2. Représentation schématique du principe de la thérapie photodynamique [2].

L'effet PDT repose sur l'activation d'une molécule par l'absorption d'un photon à la bonne longueur d'onde; or, *in vivo*, le PS va entrer en compétition avec les constituants du sang et des tissus qui, eux même, absorbent dans le visible et le proche infrarouge. En effet, l'eau absorbe dans l'ultraviolet jusqu'à 400 nm, puis au-delà de 800 nm ; de même, les constituants organiques, tels que l'hémoglobine ou la mélanine, absorbent fortement jusqu'à 600 nm. Pour une pénétration profonde de la lumière dans les tissus, les composés utilisés pour la PDT doivent donc absorber dans une zone de moindre absorbance des composés endogènes, d'où la

notion de « fenêtre thérapeutique » : zone d'absorption, située entre 650 nm et 900 nm environ, où les composés endogènes absorbent le moins et où l'énergie est suffisante pour produire de l' $^1\text{O}_2$ [3] (Figure V-3).

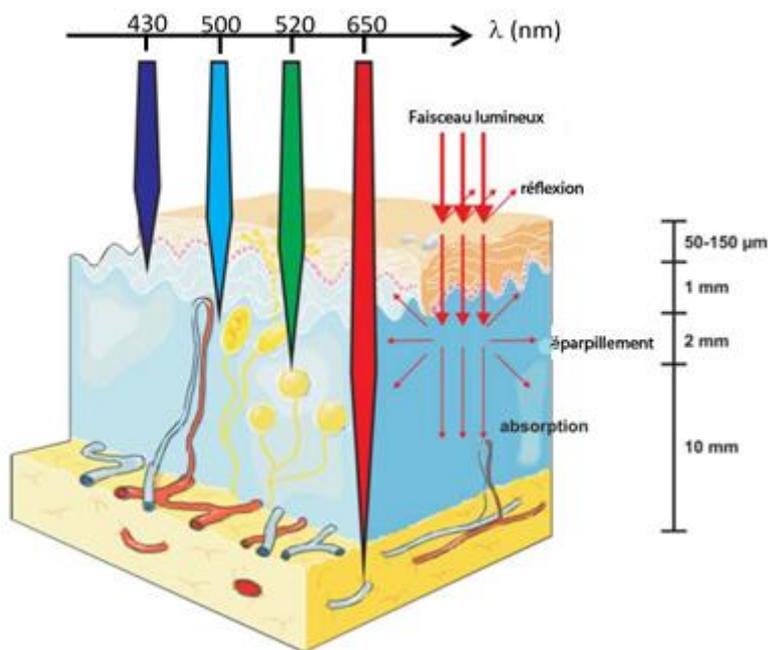


Figure V-3. Propagation de la lumière à travers les tissus [3].

Cependant, la lumière rouge pénètre à une profondeur supérieure aux lumières bleue et verte, et n'est pas toujours conseillée en PDT. En effet, pour les cancers superficiels tels que le cancer de la peau, la lumière bleue peut être utilisée. En dermatologie, le Levulan® (acide aminolévulinique à 20 %), activé par une source de lumière bleue, de longueur d'onde 417 nm, est indiqué pour les kératoses actiniques [4]. Dans le cas des cancers de l'œsophage et des bronches, l'utilisation de la lumière rouge en PDT peut occasionner la perforation de la paroi et/ou des fistules (une fistule, désigne un canal anormal qui relie un organe à un autre, entraînant la circulation de liquides dans un organe auquel ils ne sont pas destinés) [5]. De nombreuses études cliniques sont menées pour l'utilisation d'une longueur d'onde moins pénétrante (514 nm) pour le traitement de ces cancers. L'efficacité et la tolérance de la PDT avec la lumière verte et un PS, la témoporfine ou m-tétrahydroxyphényl chlorine peut éradiquer des lésions néoplasiques à un stade précoce de l'œsophage de Barrett et peut être proposé comme traitement [6]. En conclusion, le choix de la longueur d'onde à appliquer au PS dépend en premier lieu, du type de cancer traité.

II-1. Les réactions photochimiques

Le principe photophysique de la PDT est illustré par le diagramme de Perrin-Jablonski (**Figure V-4**). Après administration du PS, l'exposition de la tumeur à une lumière de longueur d'onde spécifique, va provoquer la photo-activation du PS, définie par le changement d'état de celui-ci. Par absorption de la lumière ($h\nu$), le PS acquiert de l'énergie et passe d'un état fondamental S_0 à un état excité S_n de courte durée de vie qui va être stabilisé par conversion interne au niveau d'excitation singulet le plus bas S_1 . Cet état étant très instable, il va rapidement soit se désexciter pour revenir à son état fondamental S_0 , soit laisser place à un état intermédiaire dit « triplet » (T_1) par passage inter-système. Dans son état triplet de durée de vie plus longue (10^{-6} à 1 s en fonction de son environnement), le PS est un agent très réactif pouvant intervenir dans deux types de réaction photochimique (**Figure V-4**) :

La réaction photochimique de type I : cette réaction implique l'interaction directe du PS à l'état excité triplet avec les substrats biologiques se trouvant à proximité. Elle se traduit par la formation de ROS et de radicaux libres comme l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) et le radicale hydroxyle (OH), reconnus comme de puissants oxydants d'une grande variété de biomolécules.

La réaction photochimique de type II: le PS à l'état triplet transfère son énergie à l'oxygène moléculaire (3O_2) conduisant à la formation d'une espèce particulièrement réactive de l'oxygène, l'oxygène singulet (1O_2). De part sa forte réactivité l' 1O_2 réagit avec un grand nombre de substrats biologiques provoquant des dommages oxydatifs aboutissant à la mort cellulaire.

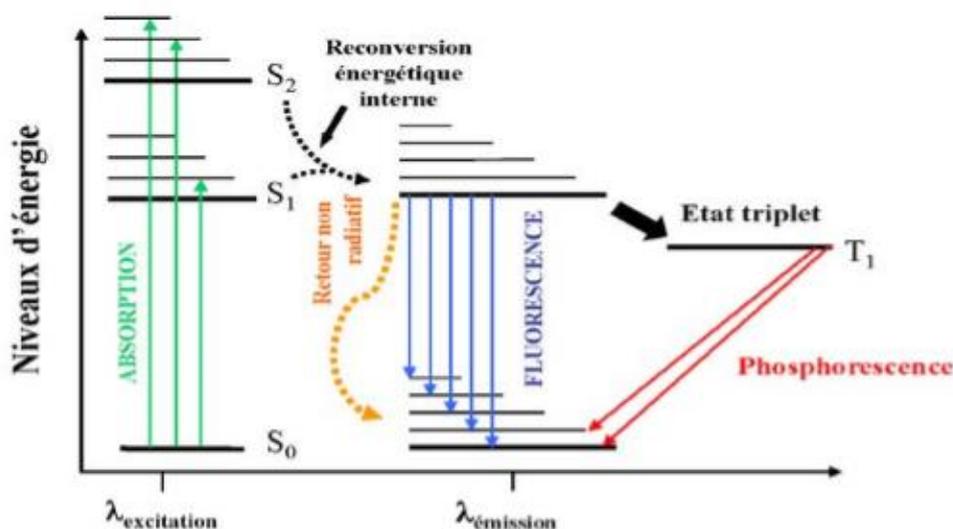


Figure V-4. Le diagramme de Perrin-Jablonski simplifié [7].

Les réactions de type **I** et de type **II** peuvent se produire simultanément. Cependant, la réaction de type **II** apparaît majoritairement en PDT antitumorale. La cytotoxicité induite par la PDT est donc principalement le résultat de phénomènes d'oxydation entraînant la dégradation des acides aminés (histidine, tryptophane, méthionine), et des lipides composant les membranes cellulaires et les mitochondries (cholestérol, phospholipides) [8, 12].

II-2. Les photosensibilisateurs

Historiquement, les premières molécules utilisées en clinique ont été l'hématoporphyrine (HpD) et ses dérivés purifiés (HpD), comme le Photofrin® (**Figure V-5**). Ces composés de première génération présentent néanmoins plusieurs inconvénients majeurs. Leur faible sélectivité tumorale associée à une clairance lente induit une photosensibilisation cutanée de plusieurs semaines. Leur faible absorption dans le rouge rend difficile le traitement des tumeurs profondes. De plus, ces composés sont des mélanges complexes dont la synthèse est difficilement reproductible ce qui complique les études doses réponses. L'utilisation des PS de première génération présente donc de nombreux inconvénients qui ont conduit à la définition du PS idéal [13].

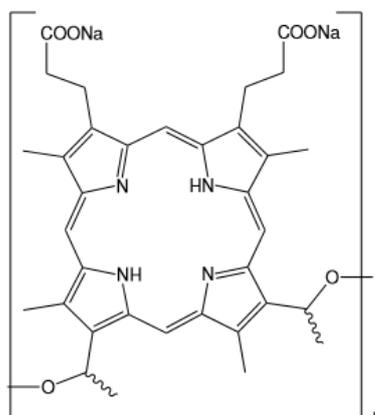


Figure V-5. Structure de l'HpD (n=1-9).

Propriétés d'un photosensibilisateur idéal

Un PS idéal doit répondre à un certain nombre de critères :

- Composé pur et facile à synthétiser.
- Faible toxicité à l'obscurité (voire nulle) et photosensibilisation cutanée limitée.
- Bonne sélectivité tumorale.
- Clairance rapide.
- Rendement quantique en $^1\text{O}_2$ élevé.

- Forte absorption entre 620 et 800 nm (fenêtre thérapeutique) afin de permettre une pénétration tissulaire optimale (**Figure V-3**).
- Solubilité en milieu aqueux afin de faciliter l'administration systémique.

II-3. Les photosensibilisateurs de 2^{ème} et de 3^{ème} génération

Afin de se rapprocher des caractéristiques de ce PS idéal, de nouveaux PSs, dits de 2^{ème} génération, ont été élaborés. Ces molécules sont synthétiques et de composition chimique parfaitement définie, et présentent une faible toxicité en absence de lumière. La plupart absorbe fortement dans la partie rouge du spectre optique et possède un rendement quantique de formation de $^1\text{O}_2$ élevé. Les caractéristiques de ces composés en font ainsi de bons candidats pour l'utilisation en PDT.

Parmi ces composants on trouve, la mTHPC (méta-tétra(hydroxyphényl)chlorine), une molécule de type chlorine (**Figure V-6**).

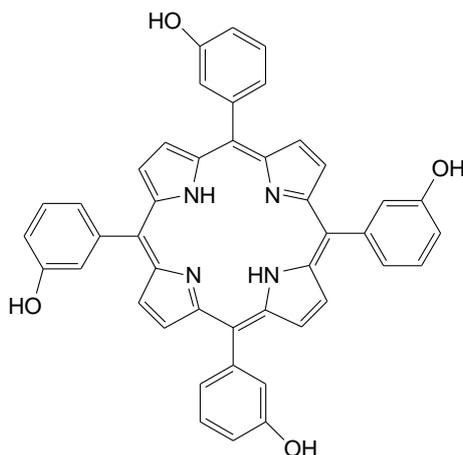


Figure V-6. Structure de la mTHPC.

Cependant, beaucoup de ces PSs de 2^{ème} génération sont hydrophobes rendant leur administration par voie intraveineuse difficile. Ces PSs ont tendance à s'agréger une fois dans la circulation sanguine ce qui a pour conséquences de diminuer leur efficacité *in vivo* et de conduire à une pauvre sélectivité tumorale. Ceci a conduit au développement des PSs de 3^{ème} génération. Les PSs de 3^{ème} génération sont des PSs de 2^{ème} génération modifiés de manière à favoriser leur accumulation préférentielle dans le tissu tumoral. Ces modifications, se traduisent par l'addition de divers groupements chimiques (acides aminés, sucres, protéines, polymères, hydrates de carbone), par le couplage à des anticorps spécifiques ou l'inclusion du PS dans des vecteurs (liposomes, micelles, nanoparticules) [12].

III. LE CIBLAGE TUMORAL EN PDT

Une des limitations de la PDT est la faible sélectivité des PSs pour les tissus tumoraux ou les néovaisseaux. Aussi, l'amélioration de l'affinité des PSs pour les cellules cancéreuses est devenue un enjeu majeur en PDT. Même si les PSs présentent une certaine sélectivité pour les tissus tumoraux, la sélectivité doit être optimisée. Les stratégies les plus communes de ciblage sont l'encapsulation ou la conjugaison des PSs à des molécules de ciblage ou assemblages moléculaires. On distingue généralement deux approches pour le ciblage appelées **ciblage passif** et **ciblage actif**.

L'administration ciblée de médicaments est importante pour améliorer la sécurité et l'efficacité de l'agent thérapeutique, d'autant plus que l'un des problèmes sous-jacents les plus importants en cancérologie est l'impossibilité de délivrer la substance active aux cellules tumorales avec peu ou pas de dommages collatéraux. Ainsi, l'approche du ciblage pourrait être utile pour rendre la thérapie anti-cancéreuse moins invasive, d'autant plus que les barrières majeures contre le succès du traitement sont la toxicité dosimétrique du médicament et le développement d'une résistance aux médicaments. Par conséquent, l'ajout d'un agent de ciblage peut être en mesure d'aider et d'améliorer la fourniture de produits thérapeutiques anticancéreux. Généralement, le ciblage dans la délivrance de médicaments peut être divisé en deux types : (1) ciblage passif et (2) actif, qui pourrait être simplement expliqué par la présence et l'absence de fragment ciblant attaché à l'entité médicamenteuse, respectivement (**Figure V-7**).

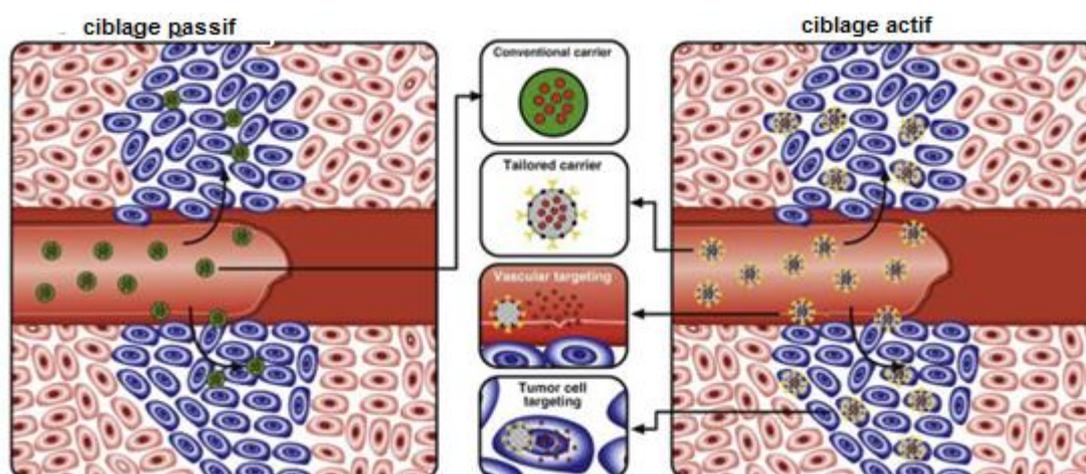


Figure V-7. Les différences entre le ciblage passif et actif.

III-1. Le ciblage passif

Le ciblage passif exploite l'état de l'environnement de la tumeur qui est généralement différent des cellules normales. Leur système vasculaire est généralement plus fluide et moins

bien formé que ceux qui entourent les cellules normales (**Figure V-7**). Les médicaments pourraient atteindre la tumeur grâce à l'effet EPR (Enhanced Permeability and Retention effect). Dans le domaine de la PDT, le ciblage passif est applicable avec des nanoparticules telles que des liposomes, des systèmes micellaires et des capsules polymères pour faciliter le transport et l'incorporation du PS dans les cellules tumorales.

III-2. Le ciblage actif

Si la cible est identifiable par des caractéristiques biochimiques ou immunologiques, il est possible de diriger le PS spécifiquement vers cette cible en le couplant à une ou des molécules capables de la reconnaître. Le « site d'adressage » de la cible peut être un récepteur membranaire particulier surexprimé dans le tissu malade.

Ciblage actif direct

Il repose sur l'internalisation du PS au niveau des cellules tumorales. La surexpression de récepteurs à la surface des cellules tumorales permet d'obtenir une bonne affinité du PS par reconnaissance de la molécule d'adressage. Ces molécules doivent posséder une grande affinité par rapport à des molécules uniques de signature (antigènes ou récepteurs) se trouvant à la surface des cellules à cibler [14].

Dans la suite, le PS est présenté en rouge tandis que le vecteur apparaît en bleu. Nous allons décrire les différents types de récepteurs ayant déjà fait l'objet d'études en PDT.

Ciblage actif indirect

Une voie thérapeutique relativement nouvelle dans l'arsenal anti-cancéreux consiste à inhiber le processus d'angiogenèse (thérapie anti-angiogénique) ou à détruire les vaisseaux nouvellement formés par élimination des cellules endothéliales proliférantes de phénotype angiogénique (thérapie anti-néovasculaire), afin de bloquer l'apport en nutriments et en oxygène à la tumeur, dans le but de l'asphyxier et de la faire régresser. Dans le cadre d'un traitement par thérapie photodynamique, cette stratégie est nommée VTP pour Vascular Targeted Photodynamic therapy. La VTP apparaît comme une stratégie prometteuse dans le traitement du cancer par comparaison à des approches plus conventionnelles visant les cellules tumorales [15]. Elle vise à détruire les cellules endothéliales incontrôlables qui expriment des marqueurs que les cellules endothéliales normales n'expriment pas ou faiblement (antigènes, récepteurs aux facteurs de croissance etc.). Parmi les récepteurs, on peut citer les intégrines $\alpha\beta_3$, les récepteurs des tyrosines kinases, des éphrines et ceux du VEGF. Les molécules

d'adressage utilisées peuvent être des peptides, des anticorps ou d'autres ligands reconnaissant spécifiquement des protéines surexprimées dans les néo-vaisseaux [16].

IV. INTERET DES LIGANDS PEPTIDIQUES DANS LES STRATEGIES DE CIBLAGE EN THERAPIE PHOTODYNAMIQUE

Dans le cadre d'un ciblage passif, les peptides peuvent être utilisés afin de modifier la balance hydrophile/hydrophobe des PSs. Des peptides chargés peuvent également être utilisés. Dans le cadre d'un ciblage actif, les peptides vont permettre l'adressage des PS vis-à-vis de la tumeur, des vaisseaux tumoraux ou du noyau cellulaire.

- Les peptides : ce sont des séquences de moins de cinquante acides aminés et qui, peuvent interagir de manière spécifique avec différentes protéines, notamment avec celles qui constituent les récepteurs. Leur petite taille offre l'avantage d'un contrôle plus facile du site de greffage d'une molécule thérapeutique, permettant d'éviter les éventuels problèmes de dénaturation. La structure tridimensionnelle des peptides est aussi moins bien définie que pour les protéines, ainsi les déformations éventuelles induites par le couplage avec un PS ne résultent pas forcément en une perte d'affinité avec le récepteur cible. Enfin, ils peuvent être synthétisés [17]. Il s'agit donc d'une alternative intéressante aux macromolécules de type hormones ou anticorps, plus complexes à obtenir et à manipuler. Les peptides ainsi utilisés en tant que molécules de ciblage peuvent alors servir à adresser un PS de manière spécifique, à modifier sa localisation intracellulaire, ou encore à s'assurer de son activation dans le stroma tumoral.

V. LA THERAPIE PHOTODYNAMIQUE POUR LE TRAITEMENT DE GLIOBLASTOMES

Les glioblastomes (GBM) sont des tumeurs de haut grade du système nerveux central de mauvais pronostic, touchant 2000 nouveaux cas par an en France. La prise en charge thérapeutique de ces tumeurs est délicate du fait de leur localisation dans un organe hautement fragile, et de la capacité des cellules tumorales à infiltrer le parenchyme, d'où la nécessité d'utiliser des approches capables de détruire les cellules tumorales en préservant les fonctions du tissu cérébral sain adjacent. Malgré une première ligne de traitement comprenant une chirurgie, une radio chimiothérapie concomitante, suivie d'une chimiothérapie adjuvante, les récurrences sont quasiment systématiques et la médiane de survie n'excède pas 15 mois. La chirurgie ne permet pas une exérèse totale des cellules tumorales du fait de leur présence dans des zones fonctionnelles à risque. L'action de la radiothérapie, après chirurgie, doit donc

permettre d'éradiquer les cellules tumorales restantes. Cependant, dans 80-90% des cas, la reprise de croissance a lieu dans le lit tumoral ou à quelques millimètres voire centimètres des marges de résection, au sein même du volume cible de la radiothérapie. Il est donc difficile d'allier radicalité du traitement et préservation de la balance onco-fonctionnelle. Ce constat met en avant le grand besoin de stratégies complémentaires pour améliorer le contrôle local de la tumeur et offrir de meilleures chances de survie sans récurrence tout en assurant une bonne qualité de vie au patient.

Dans ce contexte, la PDT s'affiche comme une stratégie complémentaire intéressante car elle présente un mode d'action local et relativement sélectif des cellules tumorales. Elle pourrait donc permettre d'améliorer l'efficacité de traitement dans la zone adjacente à la masse tumorale réséquée.

V-1. Le glioblastome et LRP-1

V-1-1. Le récepteur d'endocytose LRP-1

Le LRP est une protéine de 4525 résidus, synthétisée dans le réticulum endoplasmique. Lors de son passage dans l'appareil de Golgi il subit deux modifications principales, des *N*-glycosylations et un clivage protéolytique entre les résidus 3924 et 3925 par la furine [18]. Ceci conduit à la formation d'un récepteur membranaire composé d'un domaine extracellulaire de 515 kDa relié de façon non covalente à un domaine de 85 kDa transmembranaire et cytoplasmique. Après clivage, le LRP-1 est transporté à la membrane plasmique, il est également localisé dans les endosomes et dans les vésicules de recyclage. Il est exprimé de manière ubiquitaire avec une prédominance au niveau du foie, du cerveau et du placenta.

Le rôle fondamental de LRP-1 qui lui a été attribué depuis sa découverte est l'endocytose. Par sa capacité à lier un grand nombre de ligands différents, par son domaine extracellulaire le LRP-1 est impliqué dans de nombreux mécanismes de régulation physiologique et pathologique.

V-1-2. Le rôle de LRP-1 dans la progression du glioblastome

Du fait de sa forte expression dans le cerveau, de son rôle au niveau de l'intégrité vasculaire, le rôle de LRP-1 dans la progression du glioblastome est de plus en plus étudié. En effet, l'expression de LRP-1 est augmentée dans les astrocytomes malins, et particulièrement dans les glioblastomes, suggérant que LRP-1 serait impliqué au niveau de la progression des glioblastomes [19]. De nos jours, bien que son effet anti- ou pro-tumoral ne soit pas clair, LRP-

Il apparaît comme un régulateur de la progression tumorale dans le glioblastome. Le ciblage de LRP-1 pourrait donc présenter un intérêt thérapeutique important dans le traitement du glioblastome [20-23].

V-1-3. Peptide ciblant LRP-1 : Séquence peptidique TAT (38-48)

TAT (acronyme de Trans-Activator of Transcription) est une protéine du VIH (virus de l'immunodéficience humaine) qui joue un rôle régulateur : la protéine TAT contrôle l'expression du génome viral.

TAT est une petite protéine nucléaire de 14 kDa, codée par deux exons (1-72 et 73-101), qui existe sous deux formes prédominantes, 86 et 101 acides aminés, [24]. La forme longue est prépondérante dans la plupart d'isolats cliniques de tous les sous types du VIH-1, excepté le sous type D présentant un polymorphisme nucléotidique qui crée un codon stop dans le second exon. Cependant, il a été montré que certains isolats viraux de sous type B possèdent cette forme tronquée de TAT qui reste la plus utilisée en recherche [25,26]. TAT est une protéine flexible dont les changements structuraux nécessaires, interviennent probablement au cours d'interactions avec ses cibles pharmacologiques et surtout avec ses partenaires biologiques indispensables à sa fonction [27,28].

La protéine TAT est divisée en six domaines fonctionnels : le domaine riche en prolines, le domaine riche en cystéines, le domaine « cœur », les domaines riches en arginines et en glutamines et le domaine d'adhésion cellulaire (**Figure V-6**). Le domaine I (résidus 1 à 21) est une région riche en proline possédant le tryptophane en position 11 conservé. La région II (résidus 22-37) contient sept cystéines bien conservées. Cette caractéristique n'est pas valable pour le sous type C qui porte une mutation C31S. Il a été montré que la protéine TAT fonctionnelle a ses cystéines fixées au zinc [29]. Cependant, d'autres études montrent des résultats similaires avec un peptide de TAT ne renfermant pas le domaine riche en cystéines [30]. De plus, d'autres travaux ont montré par ailleurs que la transactivation avec des variants de la protéine TAT synthétiques ne nécessite pas une fixation au zinc [31]. La région III (résidus 38 à 48), ou région core, est caractérisée par la conservation d'une phénylalanine en position 38 et de la séquence LGISYG. Le domaine IV (résidus 49 à 57) est une région riche en résidus basiques. Les résidus 58 à 72 constituent la région V, riche en glutamine. Cette région possède le taux de variation de séquence le plus élevé. Enfin, la région VI, constituant la partie C terminale de la protéine TAT codée par le second exon, héberge le motif RGD commun aux sous-types viraux B et D [23].

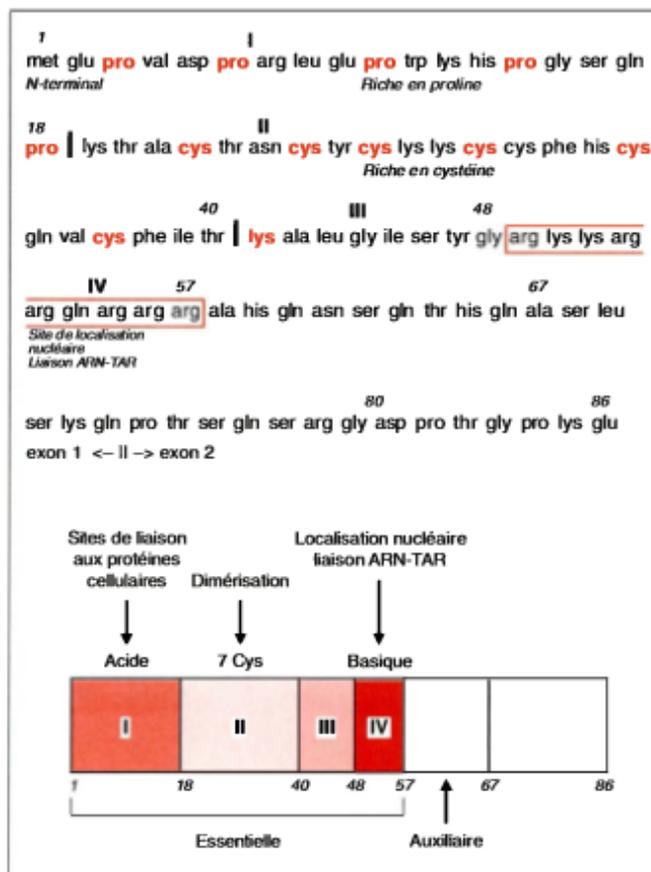


Figure V-8. Structure primaire de la protéine Tat et ses différentes régions fonctionnelles [30].

Une étude a montré que la protéine TAT, *via* son domaine core, détourne le récepteur “low density lipoprotein receptor”(LRP), présent à la surface des neurones afin de pénétrer dans ces cellules. Cette interaction TAT-LRP pourrait être impliquée dans les troubles neurologiques associés à l’infection par le VIH-1 [30].

B. GENERALITES SUR LES PEPTIDES

Les acides aminés (AA) sont les éléments constitutifs des peptides et des protéines grâce à la formation de liaisons peptidiques. La liaison peptidique est construite par un procédé de déshydratation dans lequel une molécule d'eau est libérée pendant la réaction et une liaison amidique entre deux acides aminés est établie (**Figure V- 9**).

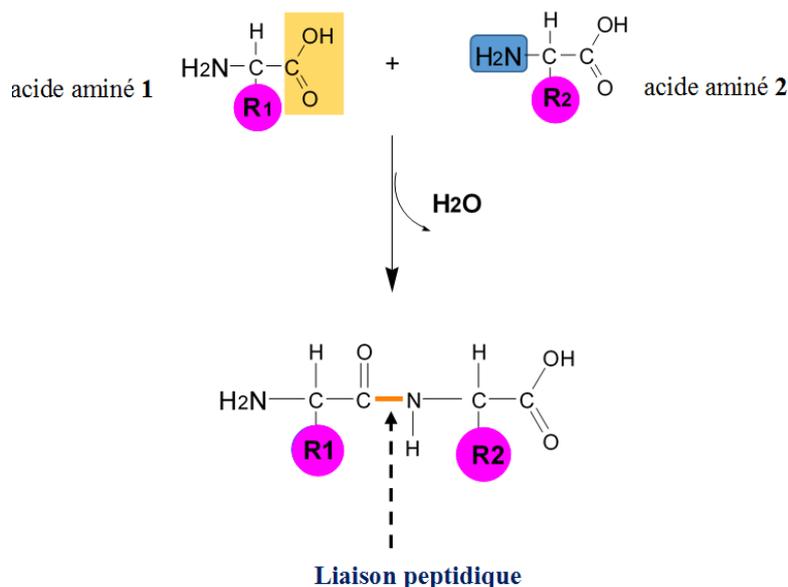
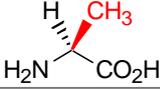
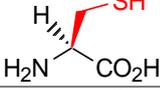
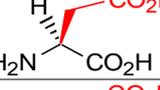
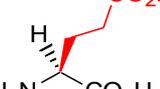
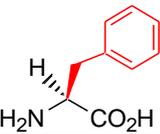
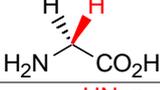
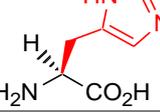
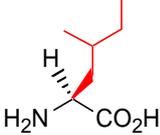
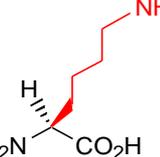
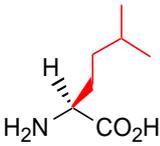
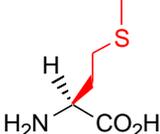
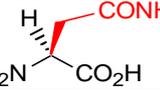
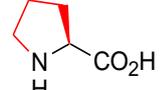


Figure V-9. La formation de liaison peptidique.

Il existe une centaine d'acides α -aminés, mais il y en existe 20 naturels (**Tableau V-1**). Ces acides aminés sont différents en termes de tailles moléculaires, de fonctionnalités de chaînes latérales, de charges et de polarités qui contribuent de manière significative à leur action biologique [31]. A chaque acide aminé est attribué un code monolettre ou trilette. Ainsi, les peptides sont définis comme des enchaînements d'acides aminés représentés par leur lettre ou leur diminutif. La nomenclature prend en compte également le sens du peptide, il est représenté avec l'extrémité *N*-terminale sur la gauche et l'extrémité *C*-terminale sur la droite (**Figure V-9**). La majorité des acides aminés naturels possèdent la configuration L mais il est possible de trouver quelques acides aminés de configuration D dans certaines protéines.

Les peptides jouent un rôle important dans différents mécanismes corporels. Ils agissent comme neurotransmetteurs, facteurs de croissance et hormones, ligands dans la modulation de la fonction cellulaire et anti-infectieux, pour n'en nommer que quelques-uns. Compte tenu de leur fonction *in vivo* active, les peptides constituent aujourd'hui un point de départ très intéressant dans la conception de nouvelles thérapeutiques et, en raison de leur spécificité, ils ont montré un bon profil de sécurité et une excellente efficacité et tolérabilité chez l'homme [32].

Tableau V-1. Structure chimique des acides aminés naturels.

Nom de l'acide aminé	Code à 1 lettre	Code à 3 lettre	Structure de l'acide aminé
Alanine	A	Ala	
Cystéine	C	Cys	
Acide Aspartique	D	Asp	
Acide Glutamique	E	Glu	
Phénylalanine	F	Phe	
Glycine	G	Gly	
Histidine	H	His	
Isoleucine	I	Ile	
Lysine	K	Lys	
Leucine	L	Leu	
Méthionine	M	Met	
Asparagine	N	Asn	
Proline	P	Pro	

Glutamine	Q	Gln	
Arginine	R	Arg	
Sérine	S	Ser	
Thréonine	T	Thr	
Valine	V	Val	
Tryptophane	W	Trp	
Tyrosine	Y	Tyr	

I. LA SYNTHÈSE PEPTIDIQUE SUR PHASE SOLIDE (SPPS)

La synthèse en phase solide, appelée parfois synthèse supportée sur phase solide, est une méthode de synthèse chimique utilisée notamment pour la synthèse de peptides. Elle a été inventée par Robert Bruce Merrifield en 1963 [33], ce qui lui a valu d'obtenir le prix Nobel de chimie en 1984. Ce dernier a obtenu le térapeptide H-Leu-Ala-Gly-Val-OH grâce à cette nouvelle voie de synthèse. Elle met en jeu un support constitué par de petites billes d'un polymère (**P**), appelé résine, insoluble et inerte dans les conditions de la synthèse. En revanche, ces polymères ont la particularité de gonfler dans les solvants utilisés, ce qui assure une bonne diffusion des réactifs.

La synthèse peptidique en phase solide (SPPS) consiste à coupler un à un, sur un support solide et dans un solvant organique, des acides aminés dont les fonctions potentiellement réactives sont adéquatement masquées par des groupements protecteurs.

L'un des partenaires (**A**) est fixé sur ces billes de polymères (**P**) par une liaison covalente. Le second partenaire (**B**) est alors ajouté en solution, souvent en large excès. Le produit de la

réaction (**A-B**) reste lié au polymère insoluble (**P**) et sera ainsi facilement séparé des excès de réactif et des solvants par simple filtration. Ce processus peut être éventuellement répété jusqu'à ce que la molécule finale soit assemblée. La liaison qui la relie au polymère (**P**) est alors clivée et le produit de la réaction récupéré dans le filtrat. La simplicité de cette méthode, qui facilite son automatisation, en a fait un outil précieux en chimie combinatoire classique comme en synthèse parallèle.

La **Figure V-10** illustre les étapes et les cycles de synthèse tels qu'ils sont couramment menés en SPPS.

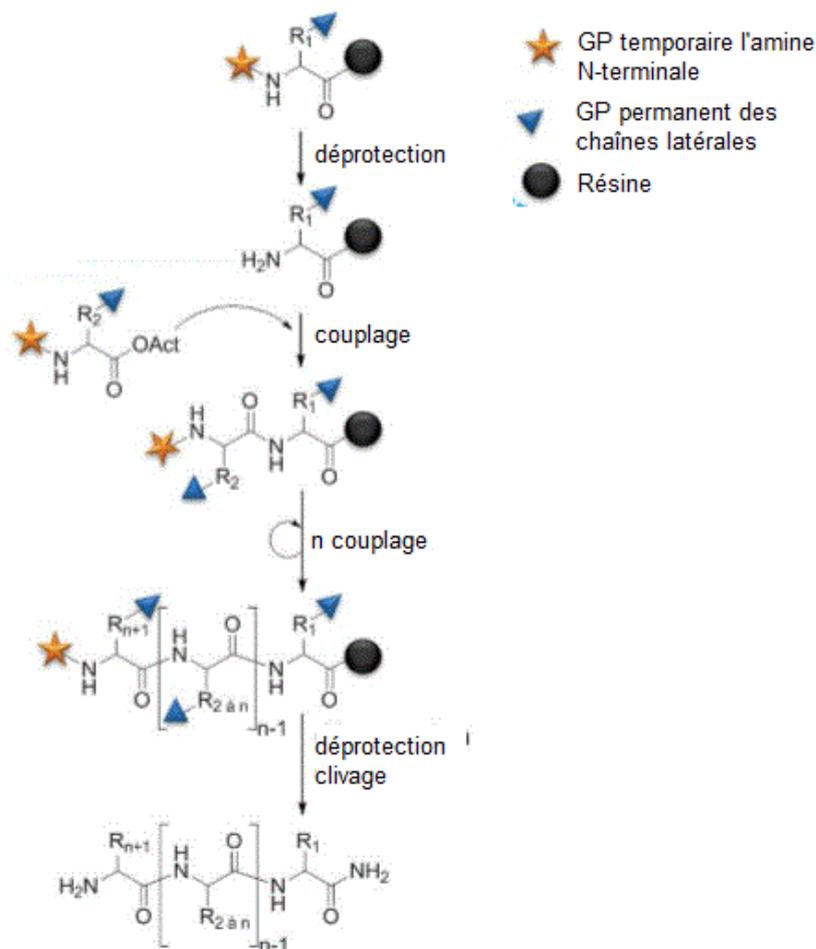


Figure V-10. Principe de l'élongation peptidique en SPPS.

II. MODIFICATIONS PEPTIDIQUES : TECHNIQUE ALANINE-SCANNING

L'alanine-scanning est un processus effectué en substituant séquentiellement et systématiquement chaque acide aminé dans une séquence peptidique par une alanine (Ala, A) pour évaluer l'importance de chaque chaîne latérale d'acides aminés dans la liaison ou l'interaction biologique d'un peptide. Cette technique est couramment utilisée dans le cadre du processus de découverte de médicaments où la séquence importante dans un peptide ou une

protéine native sera déterminée. Cette séquence sera ensuite synthétisée et développée comme médicament potentiel. Cette approche est appelée conception de médicaments basée sur la structure (**Figure V-11**) [34].

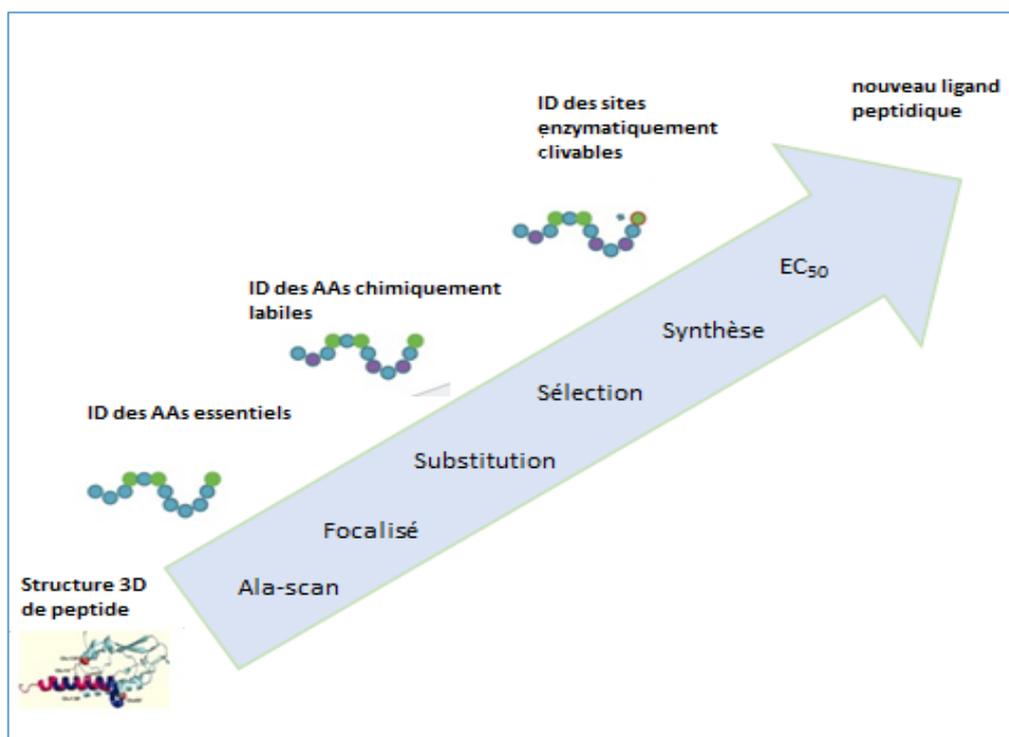


Figure V-11. Le processus de découverte de médicaments à partir d'un peptide natif. Alanine-scanning est une partie au début du processus [34].

Il y a plusieurs raisons pour lesquelles l'alanine est couramment utilisée comme substitution pour l'étude de l'activité. L'une de ces raisons vient du fait que l'alanine est le plus petit acide aminé chiral. Par rapport aux autres acides aminés, l'alanine est neutre et ne modifiera donc pas la charge ou la solubilité des analogues peptidiques [35]. La substitution par l'alanine préserve également la configuration de l'acide aminé substitué et donc la conformation globale des analogues peptidiques qui est un facteur important dans la reconnaissance par les récepteurs [36]. En outre, puisque la chaîne latérale de l'alanine porte uniquement un carbone, la substitution avec l'alanine supprimera l'interaction de la chaîne latérale au-delà du carbone sans introduire de nouvelles propriétés. Cela donnera une bonne estimation et une idée générale sur l'importance de l'interaction entre les acides aminés dans la séquence peptidique native et le récepteur ciblé [37].

C. SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION

Nous nous sommes intéressés dans un premier temps à la synthèse des analogues peptidiques 1-5 du peptide TAT₃₇₋₅₃(CFITKALGISYGRKKRR) par la technique d'alanine-scanning. Les analogues peptidiques 1-5 synthétisés sont tous regroupés dans le **Tableau V-2**.

Ces dérivés peptidiques sont conjugués par la suite à un PS qui est la 5-(4-carboxyphényl)-10,15,20-triphénylporphyrine (P1-COOH).

Tableau V-2. Liste des analogues peptidiques 1-5 synthétisés.

Peptides	Séquence Peptidique
Peptide TAT ₃₇₋₅₃	H ₂ N-Cys-Phe-Ile-Thr-Lys-Ala-Leu-Gly-Ile-Ser-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-OH
Peptide 1 : CFITKALGIS A GRKKRR	H ₂ N-Cys-Phe-Ile-Thr-Lys-Ala-Leu-Gly-Ile-Ser- Ala -Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-OH
Peptide 2 : CFITKALGI A YGRKKRR	H ₂ N-Cys-Phe-Ile-Thr-Lys-Ala-Leu-Gly-Ile- Ala -Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-OH
Peptide 3 : CFIT A ALGISYGRKKRR	H ₂ N-Cys-Phe-Ile-Thr- Ala -Ala-Leu-Gly-Ile-Ser-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-OH
Peptide 4 : CFI A KALGISYGRKKRR	H ₂ N-Cys-Phe-Ile- Ala -Lys-Ala-Leu-Gly-Ile-Ser-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-OH
Peptide 5 : C A ITKALGISYGRKKRR	H ₂ N-Cys- Ala -Ile-Thr-Lys-Ala-Leu-Gly-Ile-Ser-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-OH

I. SYNTHÈSE DES NOUVEAUX COMPOSÉS PORPHYRINE- PEPTIDES

Les analogues peptidiques 1-5 ont été synthétisés à l'aide d'un synthétiseur automatique sur phase solide en stratégie Fmoc/t-Bu en utilisant une résine Fmoc-Arg(Pbf)-Wang. La déprotection des groupements Fmoc a été réalisée en utilisant une solution de pipéridine à 20% dans le diméthylformamide (DMF). Les différents acides aminés entrants ont été insérés par double couplage en utilisant un excès d'acides aminés, de *N*-oxyde d'hexafluorophosphate de *N*-[(1*H*-benzotriazol-1-yl) (diméthylamino) méthylène)-*N*-méthylméthanaminium (HBTU), de *N*-méthylpyrrolidone (NMP) et de *N*-méthylmorpholine (NMM) dans du DMF et les excédents d'acides aminés n'ayant pas réagi ont été neutralisés en effectuant un capping avec de l'anhydride acétique à la fin de chaque phase de couplage. Après déprotection du groupement Fmoc terminal, les analogues peptidiques 1-5 sur résine ont été séchés sous vide, isolés sous forme de poudre blanche, puis conjugués à la P1-COOH dans les mêmes conditions de couplage que précédemment afin de fournir les dérivés P1-peptides 1-5 correspondants. Les P1-peptides 1-5 sont ensuite clivés de la résine en utilisant un mélange acide trifluoroacétique (TFA)/triisopropylsilane (TIPS)/eau (92,5/5/2,5%) puis analysés par LCMS.

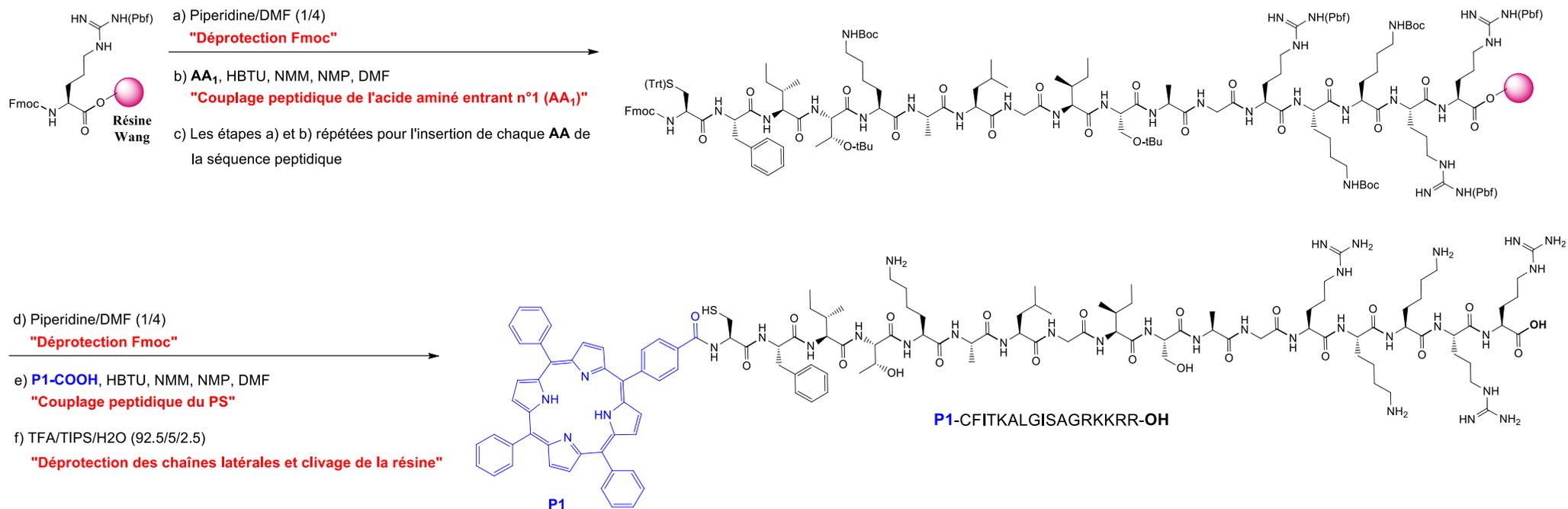


Figure V-12. Synthèse en phase solide de l'analogue peptidique P1-peptide 1 (**P1-CFITKALGISAGRKKRR-OH**).

La **Figure V-12** illustre la synthèse de l'analogue peptidique P1-peptide 1 (**P1-CFITKALGISAGRKKRR-OH**) La synthèse en SPPS utilise la résine Fmoc-Arg(Pbf)-Wang et les différents acides aminés de la séquence peptidique sont introduit successivement par le biais tout d'abord d'une étape de déprotection du groupement Fmoc (étape a)) suivi d'un couplage peptidique (étape b)). Une fois séquence peptidique finale obtenue (étape c)), la P1-COOH est conjugué au peptide en déprotégeant dans un premier temps le groupement Fmoc (étape d)) puis par couplage peptidique de la P1-COOH en utilisant les mêmes conditions de couplage que précédemment (étape e)) et à l'abri de la lumière. Pour terminer une déprotection des différentes chaînes latérales et le clivage de la résine est réalisée (étape f)) à l'aide d'un mélange (TFA/TIPS/H₂O, 92,5/5/2,5). Les TIPS et l'eau sont des "piégeurs" capables d'éteindre les espèces cationiques ou radicalaires produites pendant le clivage par le TFA et d'empêcher ensuite l'alkylation des chaînes latérales du peptide. A la fin de ce processus, l'analogue peptidique P1-peptide 1 (**P1-CFITKALGISAGRKKRR-OH**) est obtenu par filtration à partir de la résine et précipitation dans l'éther diéthylique froid.

La pureté des analogues peptidiques P1-peptides 1-5 a été vérifiée par LCMS. Ces dérivés sont enfin purifiés par HPLC avec un gradient acétonitrile/eau (contenant 0,1% TFA). Tous les nouveaux conjugués P1-Peptide 1-5 ciblant LRP-1 sont représentés dans la **Figure V-13**.

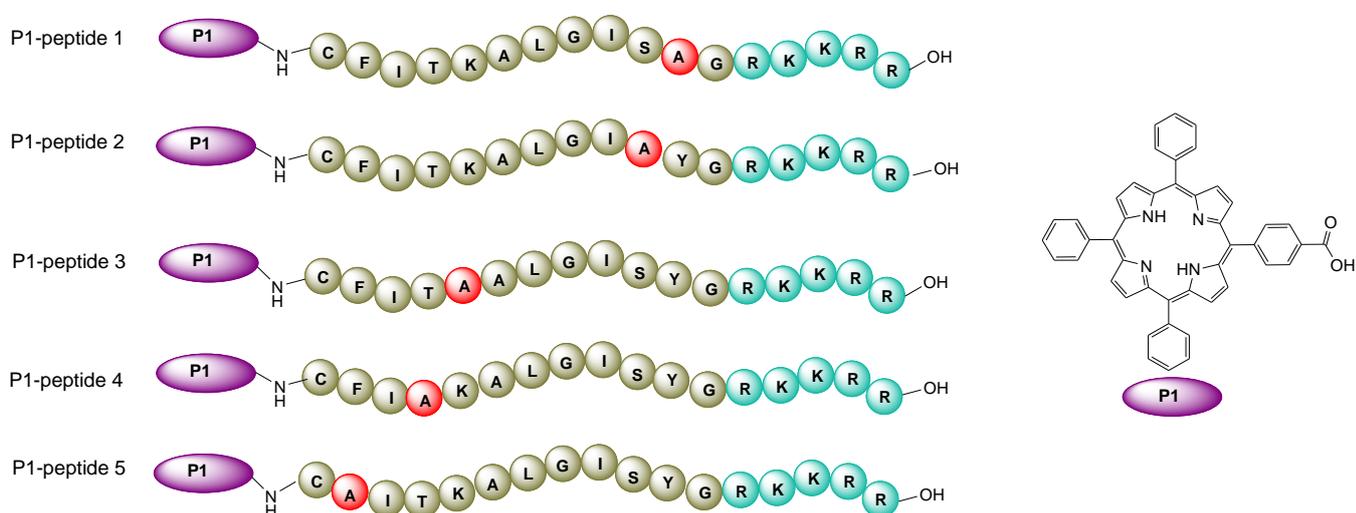


Figure V-13. Elaboration de nouveaux conjugués P1-Peptide 1-5 ciblant LRP-1.

Après purification par HPLC on distingue deux fractions. Une fraction correspond aux conjugués P1-peptide 1-5 avec cystéine et une autre fraction aux conjugués P1-peptide 2'-5' sans cystéine.

Les produits purs obtenus ont été pesés et les rendements correspondants ont été calculés et regroupés dans le **Tableau V-3**.

Tableau V-3. Rendement (%) des conjugués P1-peptides obtenus.

Conjugués	Rendement (%)	Conjugués	Rendement (%)
P1-Peptide1	12,89	-	-
P1-Peptide2	12,20	P1-Peptide2'	8,30
P1-Peptide3	14,74	P1-Peptide3'	10,25
P1-Peptide4	10,30	P1-Peptide4'	7,46
P1-Peptide5	16,32	P1-Peptide5'	11,71

II. CARACTERISATION PAR SPECTROMETRIE DE MASSE

Nous avons caractérisé les analogues peptidiques 1-5 synthétisés par la technique d'ionisation par pulvérisation d'électrons en mode positive (ESI⁺). Les résultats obtenus sont présentés dans le **Tableau V-4**.

Tableau V-4 : Masses obtenues pour les analogues peptidiques 1-5.

Analogues peptidiques	Masse calculée	Masse observée
Peptide 1	[M] ⁺ :1904,13 [M] ³⁺ : 634,71; [M] ⁴⁺ : 476;032	[M+2H] ³⁺ : 636; [M+H] ⁴⁺ : 476,046
Peptide 2	[M] ⁺ : 1980,16 [M] ⁴⁺ : 495,04; [M] ⁵⁺ : 396,032	[M+H] ⁴⁺ : 496,10; [M+H] ⁵⁺ : 397,060
Peptide 3	[M] ⁺ :1939.09 [M] ²⁺ : 969,545 ; [M] ³⁺ : 646,363	[M+2H] ²⁺ : 971,552; [M+2H] ³⁺ :648,363
Peptide 4	[M] ⁺ : 1966.14 [M] ³⁺ : 655.38; [M] ⁴⁺ : 491,535	[M+H] ³⁺ : 656,40; [M+2H] ⁴⁺ : 493,540
Peptide 5	[M] ⁺ :1920.12 [M] ²⁺ : 960,06; [M] ³⁺ : 640,04; [M] ⁴⁺ : 480,04	[M+H] ²⁺ : 961,10; [M+H] ³⁺ : 641,08 [M+H] ⁴⁺ : 481,11

Comme pour les analogues peptidiques 1-5, nous avons confirmé la masse molaire des conjugués P1-peptides 1-5 par LCMS. Les résultats sont présentés dans le **Tableau V-5**.

Tableau V-5. Masses obtenues pour les conjugués P1- peptides 1-5.

P1-Peptides	Masse calculée	Masse observée
P1-peptide 1	[M] ⁺ : 2544,35 [M] ³⁺ : 848,116 [M] ⁴⁺ : 636,08 [M] ⁵⁺ : 508,87	[M+2H] ³⁺ : 850,120; [M+H] ⁴⁺ : 637,08 ; [M+2H] ⁵⁺ : 510,89
P1-peptide 2	[M] ⁺ : 2620,38 [M] ⁴⁺ : 655,095 [M] ⁵⁺ : 524,076	[M+H] ⁴⁺ : 656; 010 [M+H] ⁵⁺ : 525, 085
P1-peptide 3	[M] ⁺ : 2579,32 [M] ³⁺ : 860,35	[M+H] ³⁺ : 861,45
P1-peptide 4	[M] ⁺ : 2606,37 [M] ³⁺ : 869,79 [M] ⁴⁺ : 651,59	[M+H] ³⁺ : 870,80 [M+2H] ⁴⁺ : 653,59
P1-peptide 5	[M] ⁺ : 2560,35 [M] ²⁺ : 1280,17 [M] ³⁺ : 853,11 [M] ⁴⁺ : 640,130 [M] ⁵⁺ : 512,23	[M+2H] ²⁺ : 1282;17 [M+2H] ³⁺ : 855,09 [M+H] ⁴⁺ : 641,112 [M+H] ⁵⁺ : 513,26

III. ETUDE PHOTOPHYSIQUE

Le but de cette étude est de mieux caractériser tous les conjugués P1-peptide 1-5 avant d'envisager une application pratique en PDT. En effet, l'effet de la PDT est uniquement dû à l'interaction entre la lumière visible et un PS et il est maintenant généralement admis que l'oxygène singulet est l'espèce réactive qui joue un rôle majeur en PDT. Les propriétés photophysiques de 9 conjugués P1-peptides 1-5 et P1-peptides 2'-5' ont été étudiées dans le DMSO (absorbance, fluorescence et production d'oxygène singulet, durée de vie de fluorescence et d'¹O₂).

III-1. UV-Visible

Les spectres d'absorption UV-Vis avec une bande de Soret à 418 nm de tous les P1-peptides sont illustrés sur la Figure V- **14a** et Figure V-**14b**.

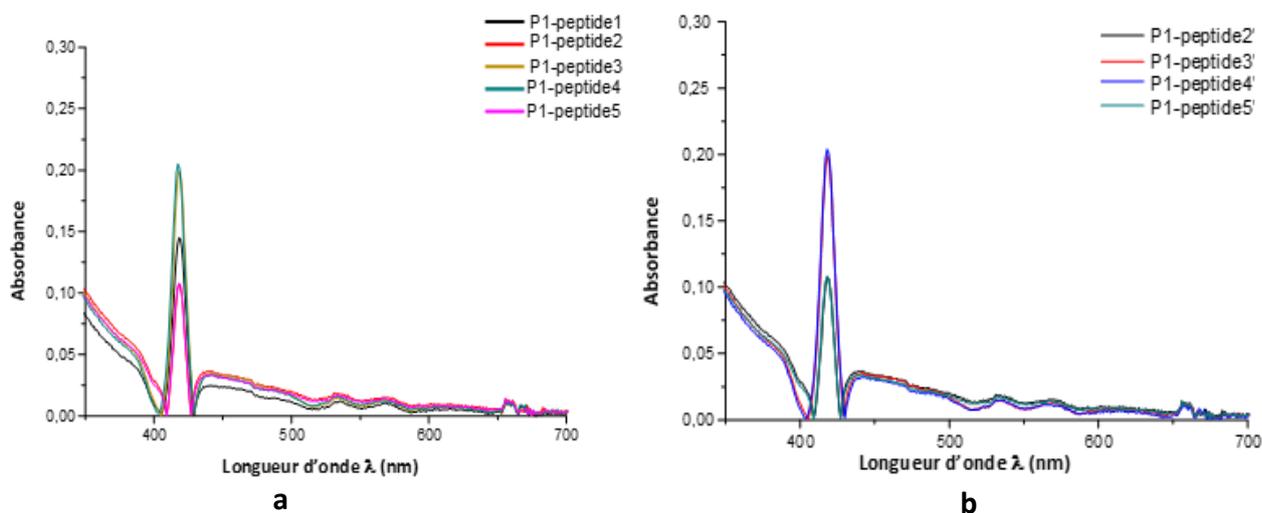


Figure V-14. Spectres UV-Visible à la même concentration ($C \sim 10^{-6}$ mol/L) dans DMSO.
a : Spectres des P1- peptide1-5 ; **b** : Spectres des P1- peptide2'-5'.

III-2. Fluorescence

La **Figure V-15a** présente les spectres d'émission de fluorescence des composés P1-peptide1-5 excités dans la bande B (418 nm) et la **Figure V-15b** présente les spectres des P1-peptide2'-5' la référence utilisée est la H₂TPP dans le toluène avec $\Phi_f = 0,11$.

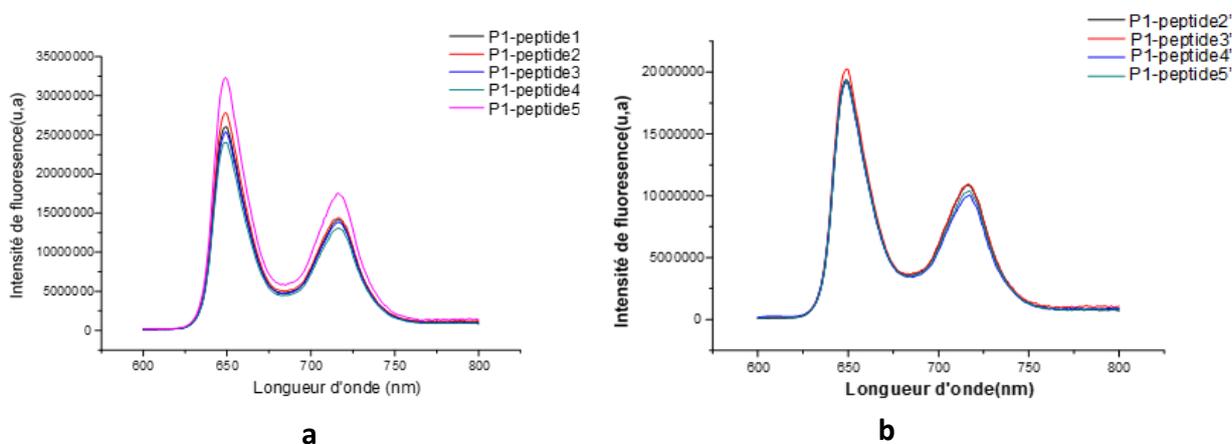


Figure V-15. Spectres de fluorescence à la même concentration ($C \sim 10^{-6}$ mol/L) dans le DMSO.
a : Spectres des composés P1-peptide1-5 ; **b** : Spectres des composés P1-peptide2'-5'.

Les temps de vie de fluorescence sont mesurés par TCSPC (de l'anglais *Time Correlated Single Photon Counting*). Les déclinés des composés P1-peptide1-5 étudiés sont montrés sur la **Figure V-16a** et pour les composés P1-peptide2'-5' sont présentés par la **Figure V-16b**.

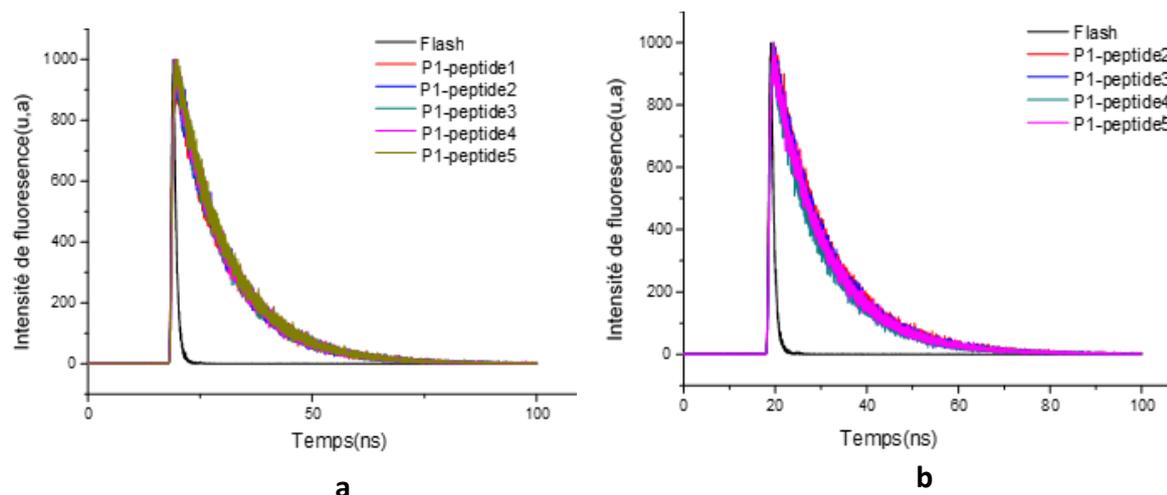


Figure V-16. a : Spectres des durées de vie de fluorescence des composés P1-peptides 1-5.
b : Spectres des composés P1-peptide 2'-5' .

III-3. Oxygène Singlet

La production d'oxygène singlet a été détectée dans la région infrarouge, les spectres montrent un graphique de type cloche, avec l'émission maximale à 1270 nm. La **Figure V-17a** illustre les spectres de production d'oxygène singlet des composés P1-peptides 1-5, et la **Figure V-17b**. La référence était TPP dans DMSO avec ($\Phi\Delta 0 = 0,52$)

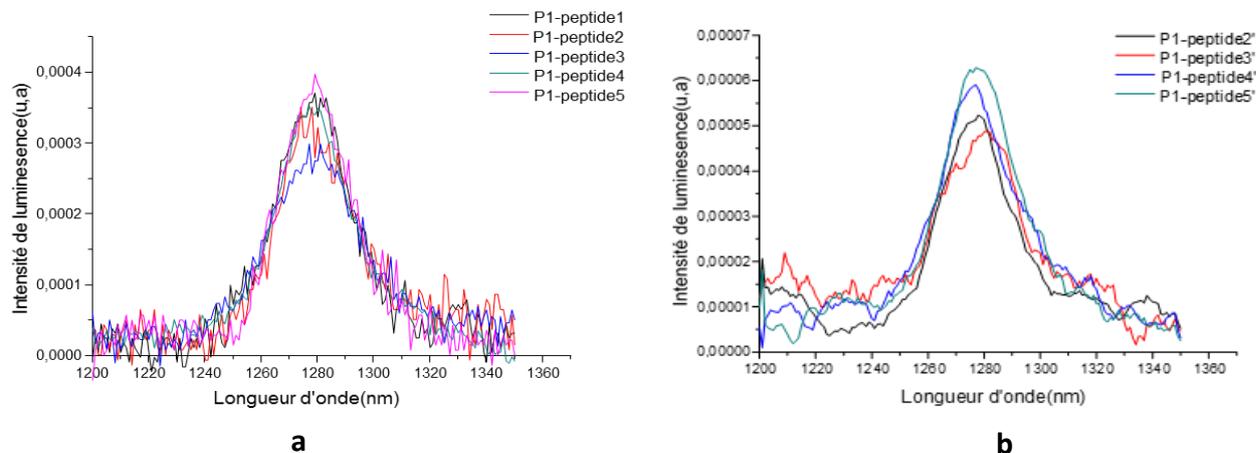


Figure V-17. Spectres de production d'oxygène singlet excités dans la bande B dans le DMSO.
a : Spectres des composés P1-peptide1-5; **b :** Spectres des composés P1-peptide2'-5'.

Les durées de vie de fluorescence sont mesurées par un spectromètre TEMPRO-01. Les déclinés des composés P1-peptide1-5 étudiés sont montrés sur la **Figure V- 18a** et pour les composés P1-peptide2'-5' sont présentés par la **Figure V- 18b**.

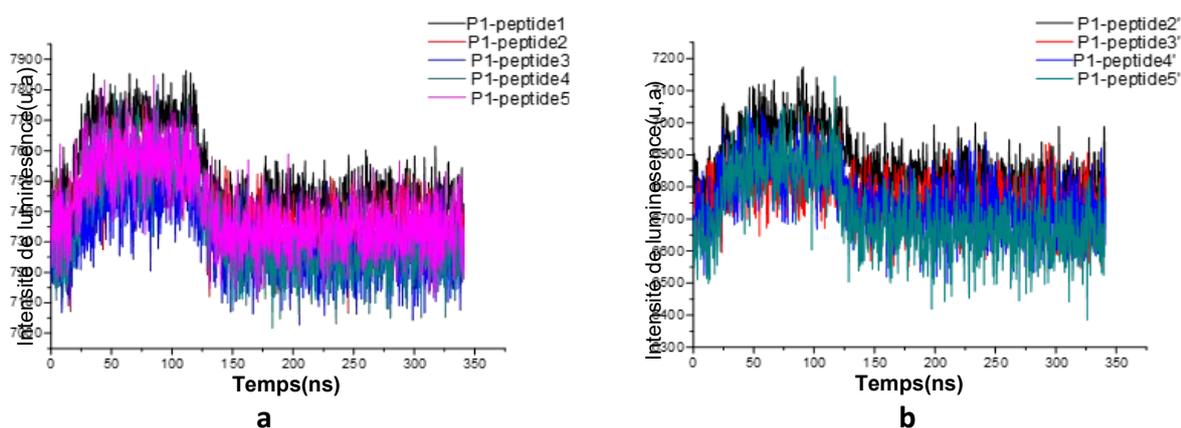


Figure V-18. Spectres de durées de vie d'oxygène singlet. **a:** Spectres des composés P1-peptide 1-5. **b:** Spectres des composés P1-peptides 2'-5' .

Les propriétés photophysiques de la porphyrine P1-COOH et Les composés P1-peptides sont regroupés dans le **Tableau V-6:**

- Les valeurs obtenues de rendement quantique de fluorescence sont 15% pour P1-COOH, dans l'intervalle [16, 20 %] pour les P1-peptides 1-5 (avec cystéine). Ces valeurs diminuent 13% pour les P1-peptides 2'-5' (sans cystéine).
- Les valeurs obtenues de rendement quantique de vie de production d'oxygène singlet sont 39% pour la P1-COOH. Ces valeurs sont plus élevées [54-63%] pour les P1-peptides 1-5 Ceci indiquent que ces composés sont parfaitement adaptés à des applications en PDT. Alors que pour les P1-peptides 2'-5' diminuent et dans l'intervalle [26-43%].
- Les valeurs de temps de vie de fluorescence sont vers 11 ns pour tous les composés

Tableau V-6. Propriétés photophysiques des dérivés; P1-peptides1-5 avec cystéine et P1-peptides2'-5' sans cystéine. $\lambda_{exc.} = 418$ nm (pour émission de fluorescence, production d'oxygène singulet et pour les durées de vie correspondantes).

Composé	ϵ ($L.mol^{-1}.cm^{-1}$)					λ_{exc} (nm)	ϕ_F (%)	ϕ_{Δ} (%)	τ_F (ns)	τ_{Δ} (μs)
	Soret Band (λ_{max})	Q _{IV}	Q _{III}	Q _{II}	Q _I					
P1-COOH	411224	17347	8367	5510	4898	414	15	39	11,5	8,3
P1-CFITKALGISAGRKKRR-OH	123650	5330	1540	1330	1716	418	16	63	11,4	9,4
P1-CFITKALGIAYGRKKRR-OH	121860	5670	1650	1400	2016	418	17	54	11,2	10
P1-CFITAALGISYGRKKRR-OH	166880	6940	3280	2130	1780	418	16	57	11,4	9
P1-CFIAKALGISYGRKKRR-OH	109470	5020	2570	1610	1280	418	15	56	11,3	8,6
P1-CAITKALGISYGRKKRR-OH	122820	6530	3090	1950	1640	418	20	60	11,4	9,3
P1-FITKALGIAYGRKKRR-OH	114670	5650	2320	1440	1250	418	13	31	11,6	10,2
P1-FITAALGISYGRKKRR-OH	108410	4350	1880	1110	920	418	13	26	11,3	11,3
P1-FIAKALGISYGRKKRR-OH	128130	7360	3830	2250	1680	418	13	36	11,3	10,6
P1-AITKALGISYGRKKRR-OH	283640	11570	4790	2560	2350	418	13	43	11	9

ϵ : coefficient d'extinction molaire; Q : bande Q; ϕ_f : rendement quantique de fluorescence; ϕ_{Δ} : rendement quantique de vie de production d'oxygène singulet; τ_f : temps de vie de fluorescence; τ_{Δ} : temps de vie de production d'oxygène singulet.

Références

- 1 Y. Liu, M. Jones, C. M. Hingtgen, G. J. Bu, N. Laribee, R. E. Tanzi, R. D. Moir, A. Nath, J. J. He, *Nature Medicine*, **2000**, *6*, 1380.
- 2 A. C. Antony, *Annu. Rev. Nutr.*, **1996**, *16*, 501.
- 3 P. Agostinis, *CA Cancer J Clin*, **2011**, *61*, 25081.
- 4 M. M. Amiji, *Nanotechnology for Cancer Therapy*, Taylor & Francis/CRC Press, **2006**.
- 5 J. A. Reddy, V. M. Allagadda; C. P. Leamon, *Curr. Pharm. Biotechnology*, **2005**, *6*, 131.
- 6 A. Gabizon, H. Shmeeda, A. T. Horowitz, S. Zalipsky, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **2004**, *56*, 1177.
- 7 P. S. Low, W. A. Henne, D. D. Doorneweerd, *Accounts of Chem. Res.*, **2008**, *41*, 120.
- 8 L. Y. Lun, L. P. Chi; C. C. Chih, W. L. Fang, *J. Biomed. Nanotech*, **2015**, *11*, 1385.
- 9 T. J. Dougherty, *Cancer Res*, **1978**, *38*, 2628.
- 10 T. J. Dougherty, *J. Clin. Laser. Med. Surg.*, **1996**, *14*, 219.
- 11 P. Agostinis, *CA Cancer J Clin*, **2011**, *61*, 25081.
- 12 C. Hopper, C. Niziol, M. Sidhu, *Oral Oncol*, **2004**, *40*, 372.
- 13 B. Pegaz, *Eur J Pharm Sci*, **2006**, *28*, 134.
- 14 I. T. Teng, Chang, Y.J. Wang, L.S. Lu, H.Y. Wu, L. C. Yang, C. M. Chiu, C. C. Yang, C. H. Hsu, S. L. Ho, *Biomaterials*, **2013**, *34*, 7462.
- 15 G. M. Tozer, R. Bicknell, In *Seminars in radiation oncology*, **2004 July** (Vol. 14, No. 3, pp. 222-232). WB Saunders.
- 16 B. Chen, B. W. Pogue, P. J. Hoopes, T. Hasan, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **2005**, *61*, 1216.
- 17 D. R. Cooper, N. M. Dimitrijevic, J. L. Nadeau, *Nanoscale*, **2010**, *2*, 114.
- 18 Y. N. Konan, R. Gurny, E. Allemann, *J Photochem Photobiol B*, **2002**, *66*, 89.
- 19 G. L. Zwicke, G. A. Mansoori, C .J. Jeffery, *Nano Reviews*, **2012**, *3*, 18496.
- 20 A. Stallivieri, *Curr Med Chem*, **2015**, *22*, 3185.
- 21 D. K. Chatterjee, L. S. Fong, Y. Zhang, *Advanced Drug Delivery Reviews*, **2008**, *60*, 1627.
- 22 D. R. Cooper, N. M. Dimitrijevic, J. L. Nadeau, *Nanoscale*, **2010**, *2*, 114.
- 23 J. Herz, E. David, E. Robert, Hammert, **1992**, *71*, 411.
- 24 D. Yamamoto, J. M. Jallo, A. Komatsu, *Annu. Rev. Entomol*, **1997**, *42*, 551.
- 25 H. Wang, X. Song, C. Logsdon, G. Zhou, D. B. Evans, J. L. Abbruzzese, S. R. Hamilton, T. H. Tan, **2009**, *69*, 1064.
- 26 T. Tajima. *Open Ortho.*, **2010**.

- 27 L. Maletínská, E. A. Blakely, K. A. Bjornstad, D. F. Deen, L. J. Knoff, T. M. Forte, *Cancer Res.*, **2000**; *60*, 2300.
- 28 X. Xue, L. Wang, Y. Sato, Y. Jiang, M. Berg, D. S. Yang, R. Nixon, X. J. Liang, *Molecular Pharmaceutics*, **2014**, *11*, 3386.
- 29 K. T. Jeang, H. Xiao, E. A. Rich, *J. Biol. Chem*, **1999**, *274*, 28837.
- 30 G. R. Campbell, J. D. Watkins, K. K. Singh, E. P. Loret, S. A. Spector., *J. Virol*, **2007**, *81*, 5919.
- 31 M. Foucault, K. Mayol, V. Receveur-Bréchet, M. C. Bussat, C. Klinguer-Hamour, B. Verrier, A. Beck, R. Haser, P. Gouet, C. Guillon, *Proteins*, **2010**, *78*, 1441.
- 32 E. P. Loret, P. Georgel, W. C. Johnson, P. S. Ho, *Biophysics*, **1992**, *89*, 9734.
- 33 J. M. Péloponèse, Y. Collette, C. Grégoire, C. Bailly, D. Campèse, E. F. Meurs, D. Olive, E. P. Loret, *J Biol Chem*, **1999**, *274*, 11473.
- 34 R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2149.
- 35 Y. Cong, *Journal of Dairy Science*, **2013**, *96*, 6870.
- 36 V. Made, S. Els-Heindl, A. G. Beck-Sickinger, *J. Org. Chem.*, **2014**, *10*, 1197.
- 37 K. Fosgerau, T. Hoffmann, *Drug Discovery Today*, **2015**, *20*, 122.

Conclusion Générale et Perspectives

Au cours de mon travail de thèse, nous avons dans une première partie synthétisé la 5,10,15,20-tétrakis[4-(chloro)phényl]porphyrine (H_2TCIPP) qui a été par la suite métallée par le cadmium pour donner le produit de départ $[Cd(TCIPP)]$. La réaction entre ce complexe et les ligands azotés suivants: 4,4'-diaminophénylméthane ($4,4'$ -*mda*), 2-aminopyridine ($2NH_2py$), pipyrazine (*pipyz*) et la morpholine a donné lieu à la formation des quatre nouveaux complexes porphyriniques de cadmium(II) suivants :

- Composé (I) : $[Cd(TCIPP)(2-NH_2py)]$
- Composé (II) : $[Cd(TCIPP)(4,4'$ -*mda*)]
- Composé (III) : $[Cd(TCIPP)(pipyz)]$
- Composé (IV) : $[Cd(TCIPP)(morpholine)]$

Les complexes synthétisés ont été par la suite caractérisés par UV-visible, fluorescence, RMN 1H , IR et spectrométrie de masse (MALDI-TOF et ESI). L'effet bathochromique observé sur les spectres d'absorption confirme la complexation des ligands avec le complexe $[Cd(TCIPP)]$ et montre qu'en solution seuls les complexes porphyriniques pentacoordinés sont formés.

La spectroscopie RMN 1H prouve entre autre la présence des ligands azotés coordonnés au cation Cd(II) dans les complexes (I-IV). La fluorescence montre que le cadmium a un effet de désactivateur (quenching effect) ce qui conduit à des valeurs très faibles des rendements quantiques de la fluorescence Φ_f . La spectroscopie IR confirme la présence des ligands axiaux 2-aminopyridine ($2-NH_2py$), 4,4'-diaminophénylméthane ($4,4'$ -*mda*), pipyrazine (*pipyz*) et morpholine.

Nous avons préparé également le complexe (oxo)[(2,3,7,8,12,13,17,18-octachloro-5,10,15,20-tétrakis(4-(tolyl)porphyrinato)]vanadium(IV) $[VCl_8(TTP)O]$ en faisant réagir le produit de départ $[V(TTP)O]$ avec un excès de $SOCl_2$. Le spectre UV-visible de ce complexe indique un déplacement important vers le rouge qui peut être expliqué par une déformation très importante de macrocycle porphyrinique due à la présence des atomes de chlore en positions β -pyrroliques.

L'étude cristallographique sur monocristal des complexes (I-IV) montre bien que le cadmium adopte une géométrie penta-coordonnés avec des ligands axiaux. La structure cristalline du complexe (III) indique la formation d'un dimère où les deux ligands pipyrazines sont liés entre eux par l'intermédiaire d'un groupement CH_2 -pipyrazine dont la formule de ce complexe est $[\{Cd(TCIPP)\}_2(\mu_2\text{-pipyz-}CH_2\text{-pipyz})]$ (IV). La structure moléculaire de ce complexe (IV) est la première structure connue d'une métalloporphyrine avec le ligand axial morpholine. Les réseaux cristallins de nos complexes de Cd(II) sont stabilisés par des liaisons

hydrogène inter et intramoléculaires, des interactions type π - π et des interactions de type C–H...Cg, où Cg est le centroïde d'un cycle pyrrolique ou phénylique.

La structure supramoléculaire de [V(Cl₈TTP)O] (**V**) est stabilisée par des chaînes le long de la direction [001] où sont situés des canaux parallèles à cette direction.

En perspective pour cette première partie, nous nous proposons d'étudier certaines propriétés physiques des complexes **I-IV** à titre d'exemple le développement des électrodes modifiées pour des applications dans les domaines des capteurs, l'impédance électrique et les diodes organiques.

Dans la deuxième partie de ce travail de thèse qui a été effectué en collaboration avec le «Laboratoire de Chimie Physique Macromoléculaire (LCPM)» et le «Laboratoire Réactions et Génie des Procédés (LRGP)» à Nancy (France), on a effectué la synthèse de cinq nouveaux analogues de la séquence peptidique TAT (37-53) (CFITKALGISYGRKKRR) par la technique d'Ala-scan. Ces analogues sont couplés à la porphyrine 5-(4-carboxyphényl)-10,15,20-triphénylporphyrine nommée P1-COOH dans le but d'obtenir de nouveaux composés peptide-porphyrine. Ces dérivés ont été purifiés par HPLC et caractérisés par spectrométrie de masse. Une étude photophysique a été aussi réalisée sur ces produits, cette étude indique leur efficacité pour des applications en PDT.

Comme perspective nous nous proposons d'effectuer une étude biologique pour évaluer l'affinité de chaque composé peptide-porphyrine en tant que peptide ciblant LRP-1 pour le traitement de glioblastome.

Partie Expérimentale

I. SOLVANTS ET REACTIFS

Les solvants utilisés sont : le dichlorométhane (CH_2Cl_2), le chloroforme (CHCl_3), le n-hexane, la diméthylformamide (DMF), l'acétone, le méthanol (MeOH), l'eau distillée et l'éther diéthylique.

Tous les solvants et les réactifs commerciaux ont été utilisés sans purification ultérieure, sauf le pyrrole qui a été purifié sur colonne d'alumine juste avant son utilisation.

II. APPAREILLAGES

II-1. UV-visible

Les spectres ont été réalisés sur un spectrophotomètre WinASPECT PLUS (SPECORD PLUS version 4.2). Tous les spectres sont effectués à l'aide de cellules en quartz de 1 cm de trajet optique. Les longueurs d'onde correspondant aux absorbances maximales (λ_{max}) sont exprimées en nm et les coefficients d'absorption molaire (ϵ) en $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ont été déterminés pour une solution de concentration C dans une cuve en quartz présentant un chemin optique de longueur $l = 1\text{cm}$ et selon la densité optique DO mesurée en utilisant la loi de Beer-Lambert :

$$A = \epsilon \cdot l \cdot C$$

Avec :

A : densité optique.

ϵ : le coefficient d'absorption molaire (en $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$).

l : le chemin optique : la largeur de la cuve (en cm).

C : concentration de la solution (en $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$).

II-2. Spectroscopie Infra-Rouge

Les spectres IR ont été enregistrés à l'état solide sans KBr dans la région [4000- 400] cm^{-1} sur le spectromètre Nicolet Impact 410.

II-3. Résonance magnétique nucléaire du proton (RMN)

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton ont été enregistrés sur le spectromètre Brücker DPX-300 avec une fréquence de 300,15 MHz à la Faculté des Sciences de Monastir. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en parties par million (ppm). Pour décrire la multiplicité des signaux, les abréviations suivantes ont été utilisées. **s**: singulet, **d**: doublet, **t**: triplet, **q**: quadruplet, **m**: multiplet, **dd**: doublet de doublet.

II-4. Spectroscopie de fluorescence

Les spectres de fluorescence ont été enregistrés sur un spectrofluorimètre Fluorolog FL3-222 équipé d'une lampe Xénon de 450 W, et un compartiment de cellule thermo-déclaré (25 °C).

II-5. Spectrométrie de masse

L'analyse de masse à basse résolution a été réalisée au laboratoire de chimie physique macromoléculaire à Nancy (France), par un spectromètre LC-MS 2020 (Shimadzu, Japon) par la technique d'ionisation par pulvérisation d'électrons (ESI).

II-6. Diffraction des rayons X sur monocristal

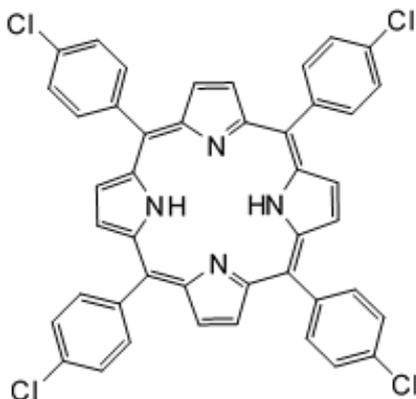
Les structures RX ont été résolues sur un diffractomètre SuperNova (Dual, Cu at zero, Atlas), et par un diffractomètre Bruker D8 Venture AXS qui sont équipés par un monochromateur en graphite. La longueur d'onde utilisée est la raie $K\alpha$ du Mo ($\lambda = 0,71073$ Å).

III-7. HPLC

Les peptides sont purifiés par HPLC (chromatographie liquide haute performance): WatersTM (contrôleur WatersTM 600 avec détecteur d'absorbance réglable WatersTM 486). En utilisant de l'acétonitrile/eau (0,1% de TFA) [10:90] à 100% de gradient d'acétonitrile

III. SYNTHÈSES

III-1-1. Synthèse de la *méso* 5,10,15,20- tétrakis[4-(chloro)phényl]porphyrine : H₂TCIPP



Formule chimique : C₄₄H₂₆Cl₄N₄

Masse molaire : 752,52 g.mol⁻¹

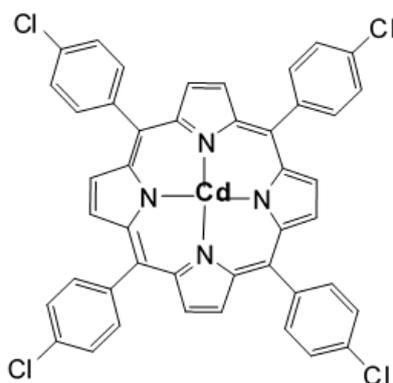
Dans un ballon bicol de 500 mL surmonté d'un réfrigérant on dissout 7 g (50 mmol) de 4-chlorobenzaldéhyde dans 110 mL d'acide acétique on ajoute ensuite goutte à goutte 3 mL (50 mmol) de pyrrole. Le mélange est porté à 120°C puis maintenu sous agitation à cette

température pendant 30 minutes. Le résidu obtenu est laissé se refroidir toute une nuit à l'abri de la lumière. Après filtration le solide est lavé avec de l'hexane. La porphyrine est alors obtenue sous l'aspect d'une poudre violette avec une masse égale à 1,2 g.

UV-visible (CH_2Cl_2) : λ_{max} nm ($\log \epsilon$): 420 (5,49), 516 (4,20), 551 (4,27), 590 (3,78), 640 (3,45).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO): δ (ppm) : -2,84 (s, 2H_{pyr}), 7,77 (d, 8 Hm, m'), 8,86 (s, 8 Ho,o'), 8,15 (d, 8H_β). **IR cm^{-1}** : 3188 v(NH) porphyrine, 2928 v(CH) porphyrine, 940 δ (CCH) porphyrine.

III-1-2. Synthèse de la [5,10,15,20- tétrakis[4-(chloro)phényl]porphyrinato] cadmium(II) [Cd(TCIPP)]

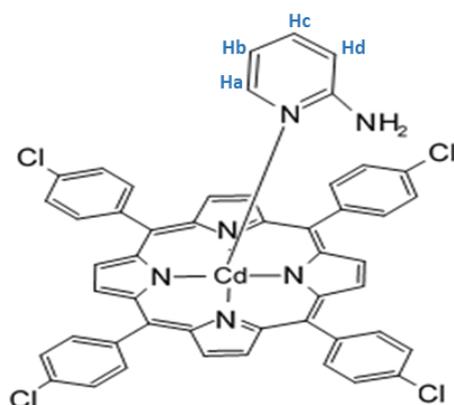


Formule chimique : $\text{C}_{44}\text{H}_{24}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{Cd}$

Masse molaire : $862,92 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Le chlorure de cadmium(II) dihydraté $\text{CdCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1 g, 1,344 mmol) est additionné à une solution de la porphyrine base libre H_2TCIPP (300 mg, 0,42 mmol) dans 80 mL de DMF. La solution est chauffée sous reflux (environ 150°C) pendant 5 h. L'évolution de la réaction de complexation est suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) ainsi que par spectroscopie UV-visible en comparant au cours du temps le spectre du mélange réactionnel avec celui de la porphyrine libre H_2TCIPP . Une fois la réaction est supposée terminée, l'addition de l'eau (50 mL) conduit à la précipitation du composé métallée. Le produit obtenu est filtré, lavé à l'hexane et séchés sous vide pendant 2 heures pour donner une poudre vert-violette avec un rendement de 85%.

UV-visible (CH_2Cl_2): λ_{max} nm ($\log \epsilon$): 433(5,07), 568(3,63), 609(3,41). **RMN ^1H** (300 MHz, DMSO): δ (ppm) : 7,97 (d, 8 Hm,m'), 8,11 (d, 8 Ho,o'), 8,75 (s, 8H_β). **IR cm^{-1}** : 2926 v(CH) porphyrine, 1086 δ (CCH) porphyrine.

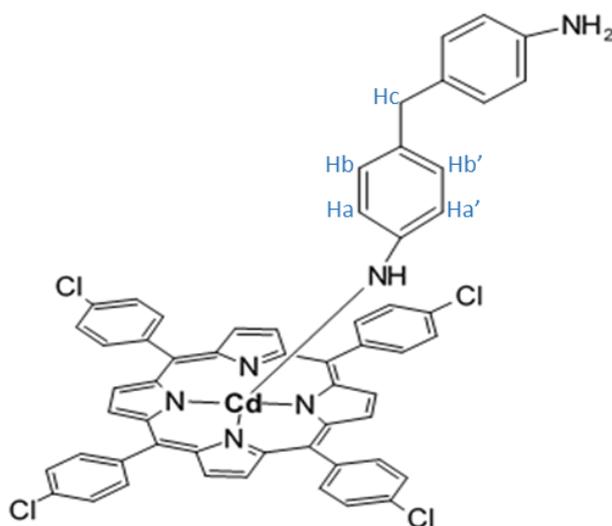
III-1-3. Synthèse du complexe (I) : [Cd(TCIPP)(2-NH₂py)]

Formule chimique : C₄₉H₃₀CdCl₄N₆

Masse molaire : 957 g.mol⁻¹

20 mg de la porphyrine de cadmium [Cd(TCIPP)] (0,02 mmol) est mélangé avec un excès de 2-aminopyridine (90 mg, 0,57) dans le CHCl₃ (5 mL). La réaction est mise sous agitation pendant 12 heures à l'ambiante. La couleur de solution change du violet au bleu vert. Les cristaux de couleur violette du complexe (I) sont obtenus par diffusion liquide/liquide de l'hexane dans la solution du chloroforme.

UV-visible (CH₂Cl₂): λ_{max} nm (logε): 437(5,07), 576(3,72), 619(3,74). **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO): δ (ppm) :7,87 (d, 8 H_m, m'), 8,19 (s, 8 H_o, o'), 8,72 (d, 8 H_β), 7,36 (d, H_a), 7,30 (d, H_c), 6,40 (d, H_b), 6,45(d, H_d), 5,80 (s ,NH₂). **IR cm⁻¹**: 2971 v(CH) porphyrine, 996 δ(CCH) porphyrine, 3427 v(NH), 3045 v(CH) (2-NH₂py ligand). **MS** (ESI⁺, CH₂Cl₂): m/z = 957,12 [Cd(TCIPP)(2-NH₂py)]⁺.

III-1-4. Synthèse du Complexe (II) : [Cd(TCIPP)(4',4'-mda)]

Formule chimique : $C_{57}CdCl_4H_{37}N_6$

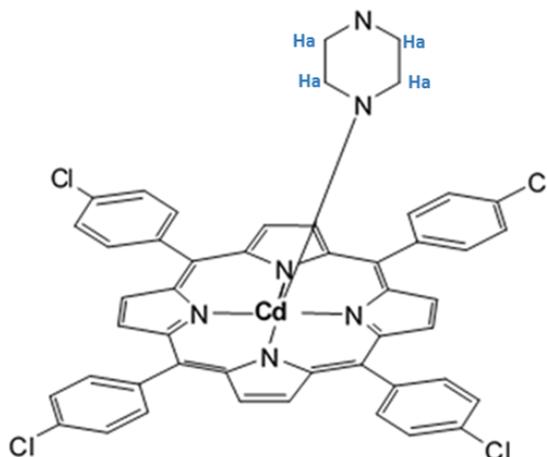
Masse molaire : $1059,16 \text{ g.mol}^{-1}$

Un excès de 4,4'-diaminophénylméthane (4,4'-mda) (90 mg, 0,64 mmol) est ajouté à une solution de [Cd(TCIPP)] (20 mg, 0,017 mmol) dans du dichlorométhane (5 mL) et le mélange est agité pendant 12 h à l'air. La couleur de solution vire du violet au bleu vert. Le solide résultant est recristallisé par dissolution dans un volume minimum de chloroforme et par diffusion lente du n-hexane pour précipiter le produit sous forme de cristaux violet.

UV-visible (CH_2Cl_2) λ_{max} nm ($\log \epsilon$): 434 (5,07), 568 (3,721), 613 (3,687).

RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 7,87(d, 8 Hm,m'), 8,20 (d, 8 Ho,o'), 8,73(s, 8 H β), 6,81 (d, 4 Ha,a'), 6,44 (d, 4 Hb,b'), 3,55 (d, 2 Hc), 4,78 (s, NH). **IR cm^{-1}** : 2889 ν (CH) porphyrine, 991 δ (CCH) porphyrine, 3414 ν (NH), 3100 ν (CH), 1511 ν (C=N), (4,4'-mda). **MS** (ESI⁺, CH_2Cl_2): $m/z = 1059,23$ [Cd(TCIPP)(4,4'-mda)]⁺.

III-1-5. Synthèse du Complexe (III) : [(CdTCIPP)(pipyz)]



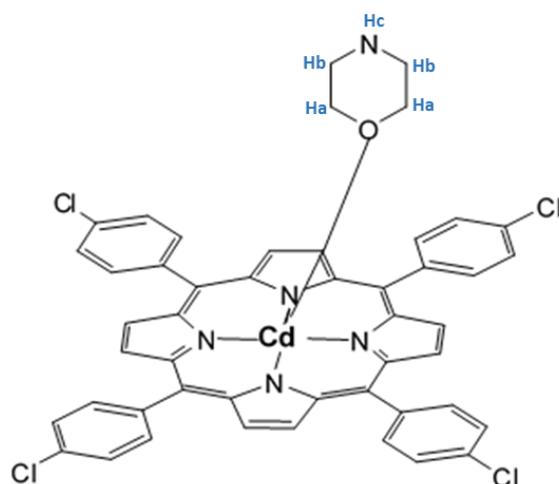
Formule chimique : $C_{48}H_{32}CdCl_4N_6$

Masse molaire : $947,32 \text{ g.mol}^{-1}$

20 mg de la porphyrine de cadmium [Cd(TCIPP)] (0,02 mmol) est mélangé avec un excès de 2-aminopyridine (100 mg, 0,65 mmol) dans le dichlorométhane (3mL). La réaction est mise sous agitation pendant 12 heures à 25°C. La couleur de solution vire du violet au bleu vert. Les cristaux de couleur violette du complexe (III) sont obtenus par diffusion liquide/liquide de l'hexane dans la solution du dichlorométhane.

UV-visible (CH_2Cl_2), λ_{max} nm ($\log \epsilon$): 438(5,12), 577(3,64), 622(3,724). **RMN 1H** (300 MHz, DMSO), δ (ppm) : 7,83 (d, 8 Hm, m'), 8,17(d, 8 Ho,o'), 8,67(s, 8 H β), 2,67(t, 4 Ha). **IR cm^{-1}** : 2920 ν (CH) porphyrine, 994 δ (CCH) porphyrine, 2800 ν (CH), 1391 δ (CH $_2$), 1194 ν (C-N), (pipyz). **MS** (ESI⁺, CH_2Cl_2): $m/z = 947,39$ [Cd^{II}(TCIPP)(pipyz)]⁺.

III-1-6. Synthèse du complexe (IV) : [Cd^{II}(TCIPP)(morpholine)]



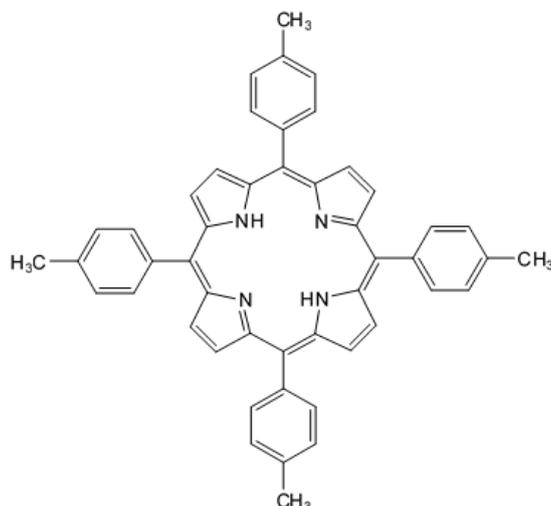
Formule chimique : C₄₈H₃₃CdCl₄N₅O

Masse molaire : 949,99 g.mol⁻¹

20 mg de la porphyrine de cadmium [Cd(TCIPP)] (0,02 mmol) est mélangé avec quelques gouttes de morpholine (1 mL, 0,125 mmol) dans le chloroforme (3 mL). La réaction est mise sous agitation pendant 12 heures à l'ambiante. La couleur de la solution change du violet au bleu vert. Les cristaux de couleur violet du complexe (IV) sont obtenus par diffusion liquide/liquide de l'hexane dans la solution du chloroforme.

UV-visible (CH₂Cl₂), λ_{max} nm (logε): 436 (5,08), 575 (3,62), 620 (3,70). **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO): δ (ppm): 7,88 (d, 8 H_{m,m'}), 8,21 (d, 8 H_{o,o'}), 8,74 (s, 8 H_β), 3,47 (t, 4 H_a), 2,64 (t, 4 H_b), 5,75 (s, H_c). **IR cm⁻¹**: 2849 ν(CH) porphyrine, 1089 δ(CCH) porphyrine, 3293 ν(N-H), 1387 ν(C-O), (morpholine). **MS** (ESI⁺, CH₂Cl₂): m/z = 952,19 [Cd^{II}(TCIPP)(morpholine)+2H]⁺.

III-2-1. Synthèse de la *méso* 5,10,15,20 -tétrakis[4-(tolyl)phényl]porphyrine: (H₂TTP)

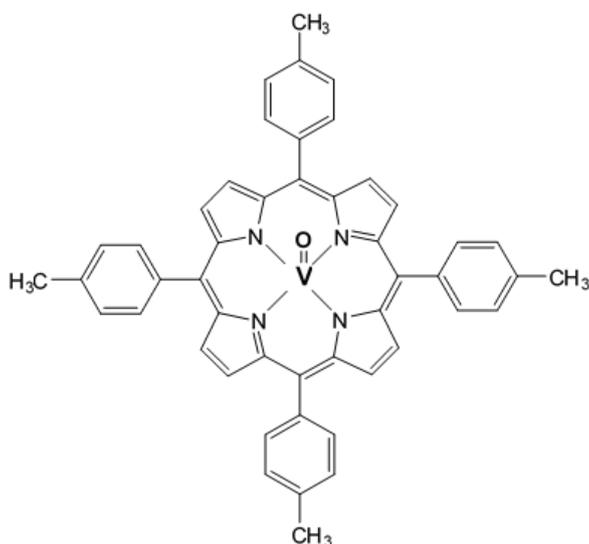


Formule chimique : $C_{48}H_{38}N_4$

Masse Molaire : $670 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Dans un ballon bicolore de 500 mL muni d'un réfrigérant et d'un système permettant une agitation magnétique on met 13,5 g (109 mmol) de *p*-tolylaldéhyde dans 300 mL d'acide propanoïque. La solution (jaune pâle) est portée sous reflux à la température 110°C , ensuite on ajoute goutte à goutte 7 mL (109 mmol) de pyrrole. En maintenant ensuite le reflux pendant 30 minutes, la couleur vire de noir au noir violette et des cristaux apparaissent sur les parois du ballon. Ensuite on laisse le mélange refroidir pendant une nuit, ensuite on le filtre sous vide. Le produit obtenu est lavé avec 50 mL d'éther diéthylique et on le sèche sous vide pendant 3 h. On obtient 2,9 g du produit et le rendement est environ égal à 14 %.

III-2-2. Synthèse du complexe [V(TTP)O]



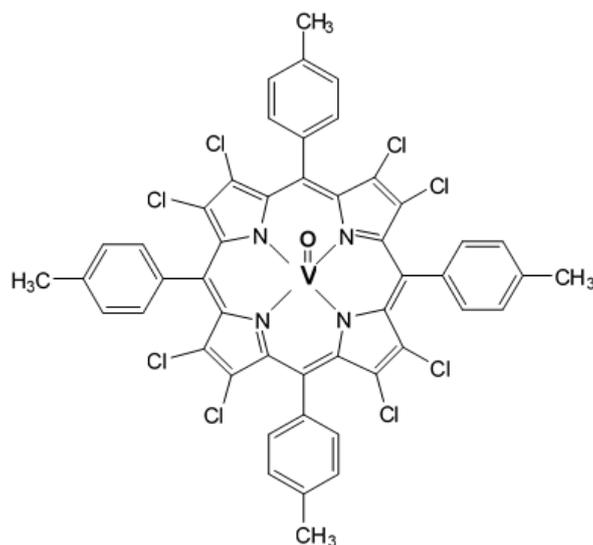
Formule : $C_{48}H_{36}N_4OV$

Masse Molaire : $734,941 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Dans un ballon bicolore, on dissout 1 g de H_2TTP (0,126 mmol) et 4 g de $VOSO_4$ (2,4 mmol) dans 80 mL de DMF. Le mélange est porté sous reflux (environ 150°C) pendant 8 heures. L'évolution de la réaction de métallation est suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) ainsi que par spectroscopie UV-visible en comparant au cours du temps le spectre du mélange réactionnel avec celui de la porphyrine libre. Une fois la réaction est supposée terminée, l'addition de l'eau (50 mL) conduit à la précipitation du composé métallé. La métalloporphyrine obtenue est peu soluble dans la DMF, on filtre la suspension sur fritté. Le

solide est lavé avec de l'eau distillée (30 mL) et ensuite avec de l'hexane (20 mL). Les cristaux rouge-pourpre sont séchés sous vide pendant 4 heures. On obtient 0,903 g de produit final solide avec un rendement final de 80 %.

III-2-3. Synthèse du complexe (V) :[V(Cl₈TTP)O]



Formule chimique: C₄₈H₂₈Cl₈N₄OV

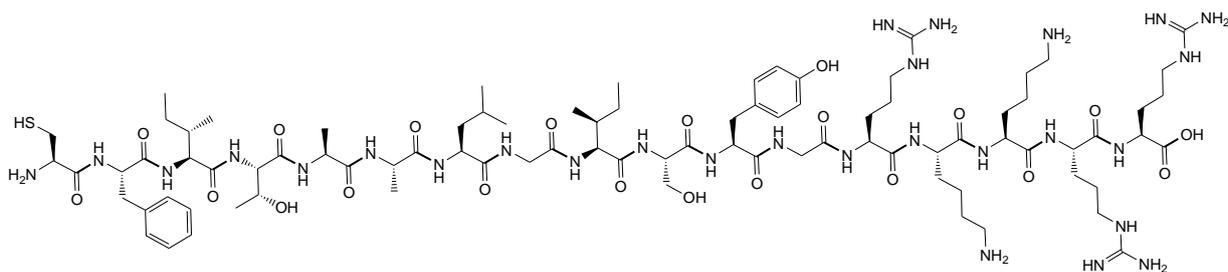
Masse molaire: 1011,34 g.mol⁻¹

100 mg [V(TTP)O] (0,135 mmol) et un excès de SOCl₂ (1 mL, 13,75 mmol) sont mélangés dans du dichlorométhane (10 mL) à température ambiante pendant deux heures. La couleur de la solution change du violet au vert correspondant au complexe [VCl₈(TTP)O] et les solvants ont été éliminés sous vide. Les cristaux de couleur verte ont été obtenus par diffusion lente de n-hexane à travers la solution de chloroforme (109 mg, rendement ~ 80%).

UV-visible (CH₂Cl₂): λ_{max} nm (logε): 451 (4,6), 577 (3,7). **RMN ¹H** (300 MHz, CDC₁₃, 298 K): δ (ppm): 8,04 (d, 8 Ho, o'), 7,72 (d, 8 Hm, m'), 2,69 (s, 12 H, -CH₃). **IR cm⁻¹**: 2985 ν(CH) porphyrine, 998 δ(CCH) porphyrine, 1050 ν(V=O), 750 ν(C-Cl). **SM** (MALDI-TOF): m/z = 1012,33 [VCl₈(TTP)O]+H]⁺.

IV. Synthèse des peptides 1-5

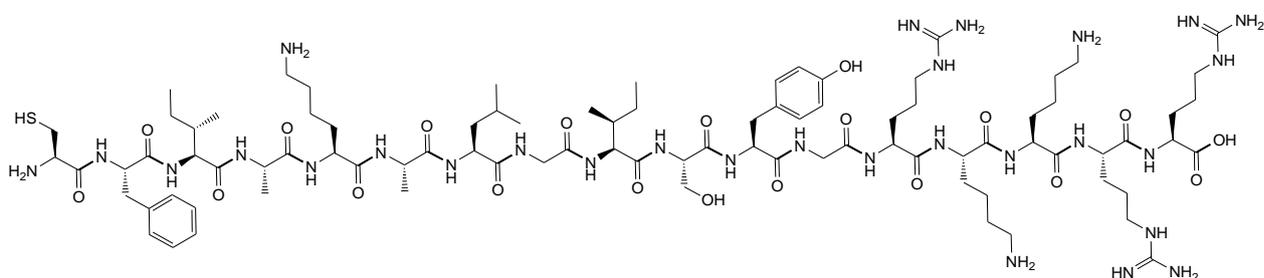
Le peptide 1: H-CFITKALGISAGRKKRR-OH et tous les analogues ont été synthétisés sur un synthétiseur de peptides en phase solide (ResPep XL, Intavis AG Bioanalytical Instruments, Allemagne) en stratégie Fmoc/t-Bu en utilisant une résine Fmoc-Arg(Pbf)-Wang sur une échelle de 50 μmole. Les acides aminés utilisés sont: Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Ile)-OH and Fmoc-Tyr(tBu)-OH.

Peptide 3: H-CFITALGISYGRKKRR-OH

Formule chimique : C₈₆H₁₄₆N₂₈O₂₁S

Masse molaire : 1940,32 g.mol⁻¹

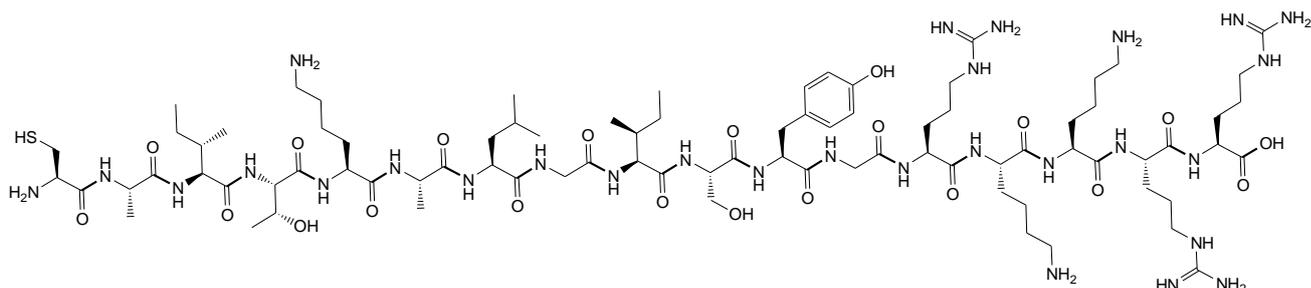
MS (ESI⁺, CH₃CN): Masse calculée: [M]²⁺: 969,545 , [M]³⁺: 646,363; Masse observée: [M+2H]²⁺: 971,552 [M+2H]³⁺: 648, 363.

Peptide 4 : H-CFIKALGISYGRKKRR-OH

Formule chimique : C₈₈H₁₅₁N₂₉O₂₀S

Masse molaire : 1967,39 g.mol⁻¹

MS (ESI⁺, CH₃CN): Masse calculée: [M]³⁺: 655,38 [M]⁴⁺: 491,535 ; Masse observée: [M+H]³⁺: 656,40 [M+2H]⁴⁺: 493, 540.

Peptide 5 : H-CAITKALGISYGRKKRR-OH

Formule chimique : C₈₃H₁₄₉N₂₉O₂₁S

Masse molaire : 1921,32 g.mol⁻¹

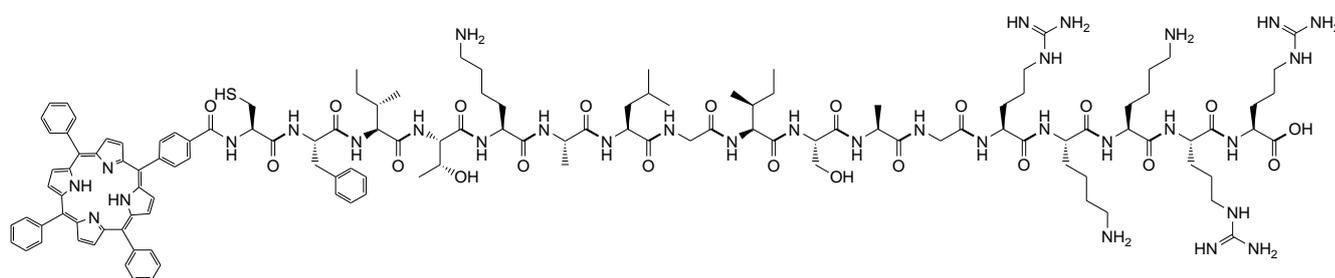
MS (ESI⁺, CH₃CN): Masse calculée: [M]²⁺: 960,06 [M]³⁺: 640,04 [M]⁴⁺: 480,04; Masse observée: [M+H]²⁺: 961,10 [M+H]³⁺: 641,08 [M+H]⁴⁺: 481,11.

V. Synthèse de dérivés P1-peptides 1-5

Le couplage de la 5-10,15,20-(4-carboxyphényl)triphénylporphyrine (P1-COOH (1,5 équivalents)) est effectué sur phase solide avec les peptides 1-5 sur résine comme décrit

précédemment (HBTU, NMM et NMP dans du DMF). Le réacteur a été agité pendant 24 heures dans l'obscurité à température ambiante et à l'abri de la lumière. Les dérivés P1-peptides 1-5 sont clivés de la résine en utilisant un mélange acide trifluoroacétique (TFA)/triisopropylsilane (TIPS)/eau (92,5/5/2,5%) pendant 2 heures. A la fin de ce processus, les dérivés P1-peptides 1-5 sont obtenus par filtration à partir de la résine et précipitation dans l'éther diéthylique froid. Les dérivés P1-peptides 1-5 bruts ont été ensuite purifiés par HPLC préparative en utilisant de l'acétonitrile/eau (0,1% de TFA) [10:90] à 100% de gradient d'acétonitrile en 25 minutes. Les dérivés P1-peptides 1-5 purs ont été isolés sous forme de poudres vertes.

P1-Peptide 1: P1-CFITKALGISAGRKKRR-OH



Formule chimique : C₁₂₈H₁₇₇N₃₃O₂₁S

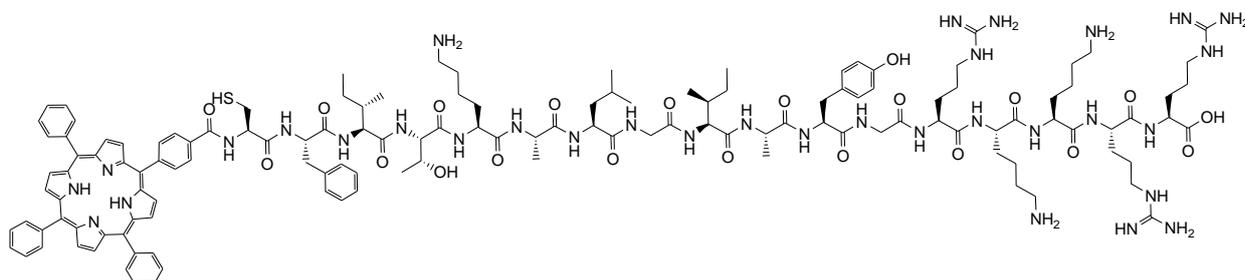
Masse molaire : 2546,05 g.mol⁻¹

Masse expérimentale obtenue : (16,32 mg, Rdt: 12,89 %).

Temps de rétention en HPLC : R_t = 16,8 min ;

MS (ESI⁺, CH₃CN): Masse calculée: [M]³⁺: 848,116, [M]⁴⁺: 636,08; [M]⁵⁺: 508,87 ; Masse observée: [M+2H]³⁺: 850,120 [M+H]⁴⁺: 637,08 [M+2H]⁵⁺: 510,89.

P1-Peptide 2: P1-CFITKALGIAYGRKKRR-OH



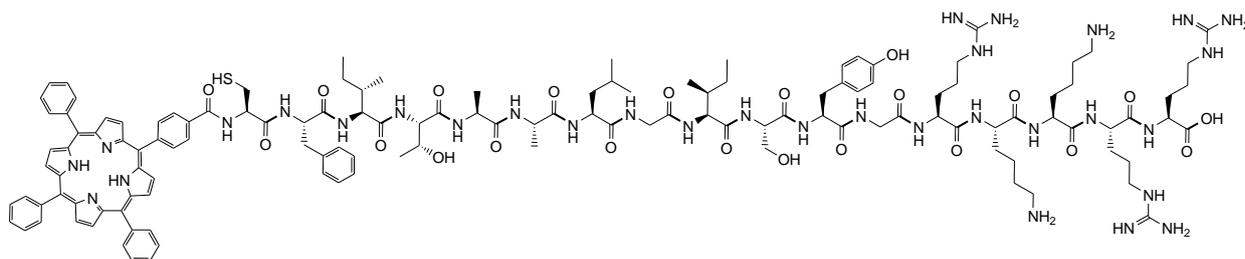
Formule chimique : C₁₃₄H₁₈₁N₃₃O₂₁S

Masse molaire : 2620,38 g.mol⁻¹

Masse expérimentale obtenue : (15,92 mg, Rdt: 12,20 %).

Temps de rétention en HPLC : R_t = 16,9 min ;

MS (ESI⁺, CH₃CN): Masse calculée: [M]⁴⁺: 655,095; [M]⁵⁺: 524,076 ; Masse observée: [M+H]⁴⁺: 656,010 [M+2H]⁵⁺: 525,085.

P1-Peptide 3: P1-CFITAALGISYGRKKRR-OH

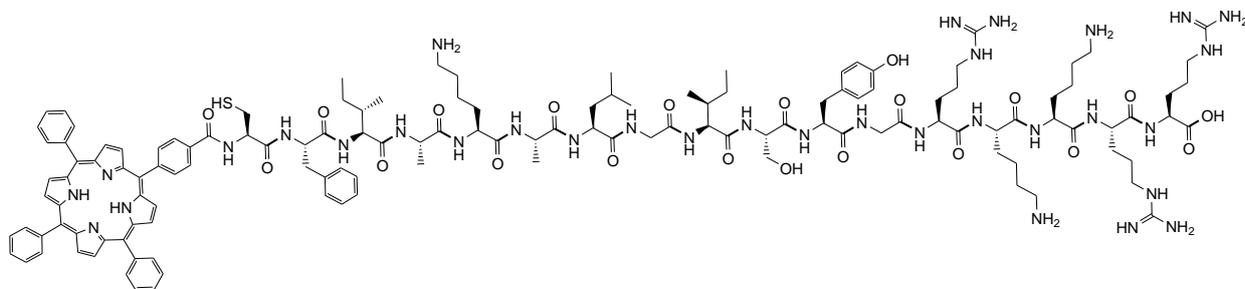
Formule chimique : C₁₃₁H₁₇₄N₃₂O₂₂S

Masse molaire : 2581,05g.mol⁻¹

Masse expérimentale obtenue : (19 mg, Rdt: 14,74 %).

Temps de rétention en HPLC : R_t = 15,8 min ;

MS (ESI⁺, CH₃CN): Masse calculée: [M]³⁺: 860,35 ; Masse observée: [M+H]³⁺: 861,45

P1-Peptide 4: P1-CFIAKALGISYGRKKRR-OH

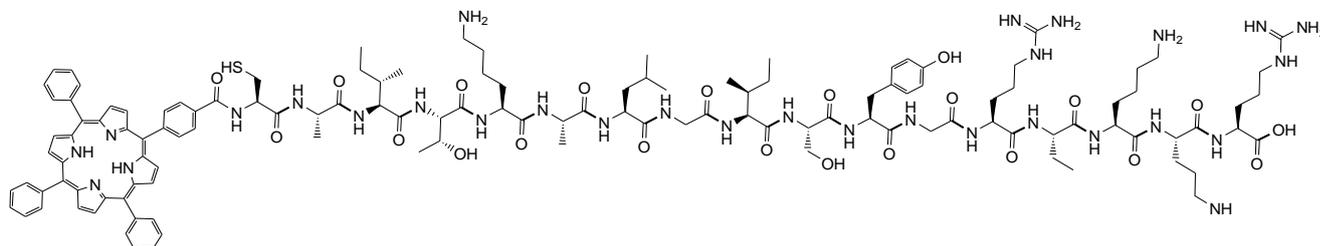
Formule chimique : C₁₃₃H₁₇₉N₃₃O₂₁S

Masse molaire : 2608,12 g.mol⁻¹

Masse expérimentale obtenue : (13,42 mg, Rdt: 10,30 %).

Temps de rétention en HPLC : R_t = 16,4 min ;

MS (ESI⁺, CH₃CN): Masse calculée: [M]³⁺: 868,79 , [M]⁴⁺: 651,59; Masse observée: [M+2H]³⁺: 870,80
[M+2H]⁴⁺: 653,59.

P1-Peptide 5: P1-CAITKALGISYGRKKRR-OH

Formule chimique : C₁₂₈H₁₇₇N₃₃O₂₂S

Masse molaire : 2561,05g.mol⁻¹

Masse expérimentale obtenue : (20,90 mg, Rdt: 12,89 %).

Temps de rétention en HPLC : R_t = 16,8 min.

MS (ESI⁺, CH₃CN): Masse calculée: [M]²⁺: 1280,17 , [M]³⁺: 853,11 [M]⁴⁺: 640,103 [M]⁵⁺: 512,23; Masse observée: [M]²⁺: 1282,17 [M]³⁺: 855,09 [M]⁴⁺: 641,112 [M]⁵⁺: 513,26.

Annexes

Complexe (I) : [Cd^{II}(TCIPP)(2-NH₂py)]**checkCIF/PLATON report**

Structure factors have been supplied for datablock(s)

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF A REVIEW PROCEDURE FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTISE OF AN EXPERIENCED CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found. CIF dictionary Interpreting this report

Datablock: shelx

Bond precision: C-C = 0.0089 A Wavelength=0.71073

Cell: a=15.1919(5) b=16.8503(6) c=16.4519(6)
 alpha=90 beta=102.880(4) gamma=90

Temperature: 110 K

	Calculated	Reported
Volume	4105.5(3)	4105.5(3)
Space group	P 21/n	P 21/n
Hall group	-P 2yn	-P 2yn
Moiety formula	C49 H30 Cd C14 N6	C49 H30 Cd C14 N6
Sum formula	C49 H30 Cd C14 N6	C49 H30 Cd C14 N6
Mr	957.00	956.99
Dx, g cm ⁻³	1.548	1.548
Z	4	4
Mu (mm ⁻¹)	0.837	0.837
F000	1928.0	1928.0
F000'	1927.67	
h, k, lmax	19, 21, 21	19, 21, 21
Nref	9418	9416
Tmin, Tmax		0.634, 1.000
Tmin'		

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.634 Tmax=1.000
 AbsCorr = MULTI-SCAN

Data completeness= 1.000 Theta(max)= 27.484

R(reflections)= 0.0708(6647) wR2(reflections)= 0.1691(9416)

S = 1.168 Npar= 593

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format

test-name_ALERT_alert-type_alert-level.

Click on the hyperlinks for more details of the test.

Alert level C

PLAT053_ALERT_1_C	Minimum Crystal Dimension Missing (or Error) ...	Please Check
PLAT054_ALERT_1_C	Medium Crystal Dimension Missing (or Error) ...	Please Check
PLAT055_ALERT_1_C	Maximum Crystal Dimension Missing (or Error) ...	Please Check
PLAT213_ALERT_2_C	Atom C47A has ADP max/min Ratio	3.1 prolat
PLAT213_ALERT_2_C	Atom C47B has ADP max/min Ratio	3.1 prolat
PLAT342_ALERT_3_C	Low Bond Precision on C-C Bonds	0.00894 Ang.
PLAT905_ALERT_3_C	Negative K value in the Analysis of Variance ...	-0.538 Report
PLAT911_ALERT_3_C	Missing FCF Refl Between Thmin & STh/L= 0.600	2 Report
PLAT918_ALERT_3_C	Reflection(s) with I(obs) much Smaller I(calc) .	1 Check

Alert level G

PLAT002_ALERT_2_G	Number of Distance or Angle Restraints on AtSite	6 Note
PLAT003_ALERT_2_G	Number of Uiso or Uij Restrained non-H Atoms ...	67 Report
PLAT007_ALERT_5_G	Number of Unrefined Donor-H Atoms	4 Report
PLAT083_ALERT_2_G	SHELXL Second Parameter in WGHT Unusually Large	40.76 Why ?
PLAT171_ALERT_4_G	The CIF-Embedded .res File Contains EADP Records	2 Report
PLAT172_ALERT_4_G	The CIF-Embedded .res File Contains DFIX Records	7 Report
PLAT177_ALERT_4_G	The CIF-Embedded .res File Contains DELU Records	1 Report
PLAT178_ALERT_4_G	The CIF-Embedded .res File Contains SIMU Records	1 Report
PLAT301_ALERT_3_G	Main Residue Disorder(Resd 1)	12% Note
PLAT720_ALERT_4_G	Number of Unusual/Non-Standard Labels	4 Note
PLAT722_ALERT_1_G	Angle Calc 125.00, Rep 123.90 Dev... N5B -C45B -H45B 1.555 1.555 1.555 # 188	1.10 Degree Check
PLAT860_ALERT_3_G	Number of Least-Squares Restraints	793 Note
PLAT910_ALERT_3_G	Missing # of FCF Reflection(s) Below Theta(Min).	1 Note
PLAT933_ALERT_2_G	Number of OMIT Records in Embedded .res File ...	3 Note
PLAT978_ALERT_2_G	Number C-C Bonds with Positive Residual Density.	1 Info

- 0 **ALERT level A** = Most likely a serious problem - resolve or explain
 0 **ALERT level B** = A potentially serious problem, consider carefully
 9 **ALERT level C** = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
 15 **ALERT level G** = General information/check it is not something unexpected

- 4 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
 7 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
 7 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
 5 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
 1 ALERT type 5 Informative message, check
-

It is advisable to attempt to resolve as many as possible of the alerts in all categories. Often the minor alerts point to easily fixed oversights, errors and omissions in your CIF or refinement strategy, so attention to these fine details can be worthwhile. In order to resolve some of the more serious problems it may be necessary to carry out additional measurements or structure refinements. However, the purpose of your study may justify the reported deviations and the more serious of these should normally be commented upon in the discussion or experimental section of a paper or in the

"special_details" fields of the CIF. checkCIF was carefully designed to identify outliers and unusual parameters, but every test has its limitations and alerts that are not important in a particular case may appear. Conversely, the absence of alerts does not guarantee there are no aspects of the results needing attention. It is up to the individual to critically assess their own results and, if necessary, seek expert advice.

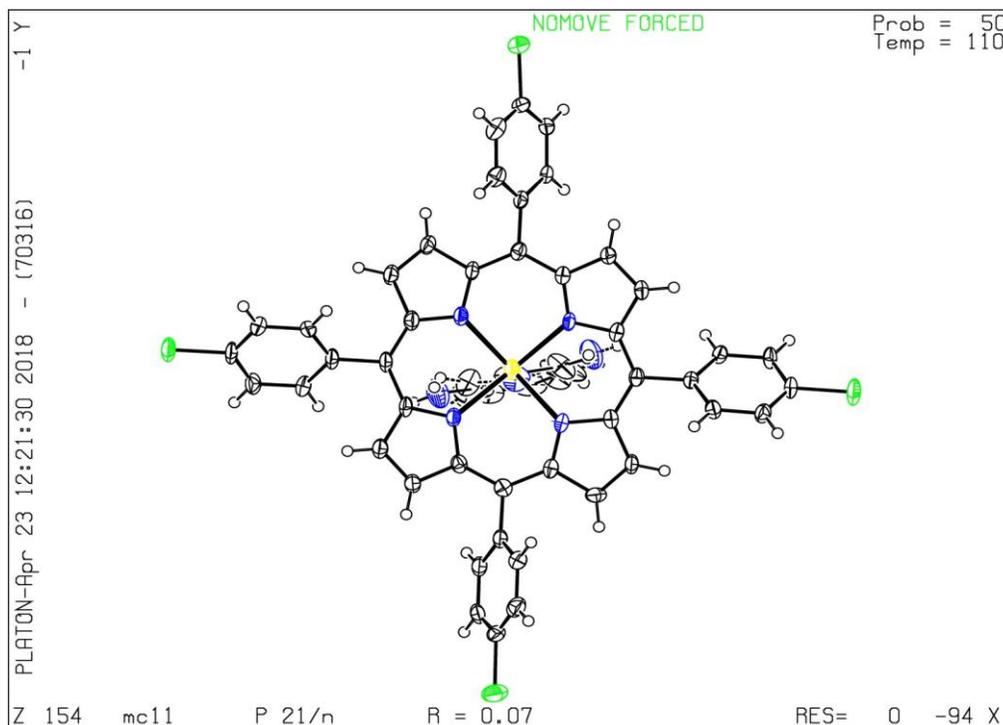
Publication of your CIF in IUCr journals

A basic structural check has been run on your CIF. These basic checks will be run on all CIFs submitted for publication in IUCr journals (*Acta Crystallographica*, *Journal of Applied Crystallography*, *Journal of Synchrotron Radiation*); however, if you intend to submit to *Acta Crystallographica Section C* or *E* or *IUCrData*, you should make sure that full publication checks are run on the final version of your CIF prior to submission.

Publication of your CIF in other journals

Please refer to the *Notes for Authors* of the relevant journal for any special instructions relating to CIF submission.

PLATON version of 30/01/2018; check.def file version of 30/01/2018



The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format **test-name_ALERT_alert-type_alert-level**. Click on the hyperlinks for more details of the test.

● Alert level C						
PLAT220_ALERT_2_C	Non-Solvent	Resd 1	C	Ueq(max)/Ueq(min) Range	3.2	Ratio
PLAT242_ALERT_2_C	Low	'MainMol'		Ueq as Compared to Neighbors of	C36	Check
PLAT250_ALERT_2_C	Large	U3/U1 Ratio for Average		U(i,j) Tensor ...	2.1	Note
PLAT420_ALERT_2_C	D-H Without Acceptor			N2A	--H2AA	Please Check
PLAT420_ALERT_2_C	D-H Without Acceptor			N2A	--H2AB	Please Check
PLAT420_ALERT_2_C	D-H Without Acceptor			N1B	--H1BA	Please Check
PLAT420_ALERT_2_C	D-H Without Acceptor			N1B	--H1BB	Please Check
PLAT420_ALERT_2_C	D-H Without Acceptor			N2B	--H2BA	Please Check
PLAT420_ALERT_2_C	D-H Without Acceptor			N2B	--H2BB	Please Check

● Alert level G						
PLAT012_ALERT_1_G	No	_shelx_res_checksum		Found in CIF		Please Check
PLAT014_ALERT_1_G	No	_shelx_fab_checksum		Found in CIF		Please Check
PLAT606_ALERT_4_G	VERY LARGE	Solvent Accessible VOID(S)		in Structure		! Info
PLAT720_ALERT_4_G	Number of Unusual/Non-Standard	Labels			12	Note
PLAT869_ALERT_4_G	ALERTS Related to the Use of	SQUEEZE Suppressed				! Info

- 0 **ALERT level A** = Most likely a serious problem - resolve or explain
 0 **ALERT level B** = A potentially serious problem, consider carefully
 9 **ALERT level C** = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
 5 **ALERT level G** = General information/check it is not something unexpected

- 2 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
 9 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
 0 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
 3 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
 0 ALERT type 5 Informative message, check
-

It is advisable to attempt to resolve as many as possible of the alerts in all categories. Often the minor alerts point to easily fixed oversights, errors and omissions in your CIF or refinement strategy, so attention to these fine details can be worthwhile. In order to resolve some of the more serious problems it may be necessary to carry out additional measurements or structure refinements. However, the purpose of your study may justify the reported deviations and the more serious of these should normally be commented upon in the discussion or experimental section of a paper or in the "special_details" fields of the CIF. checkCIF was carefully designed to identify outliers and unusual parameters, but every test has its limitations and alerts that are not important in a particular case may appear. Conversely, the absence of alerts does not guarantee there are no aspects of the results needing attention. It is up to the individual to critically assess their own results and, if necessary, seek expert advice.

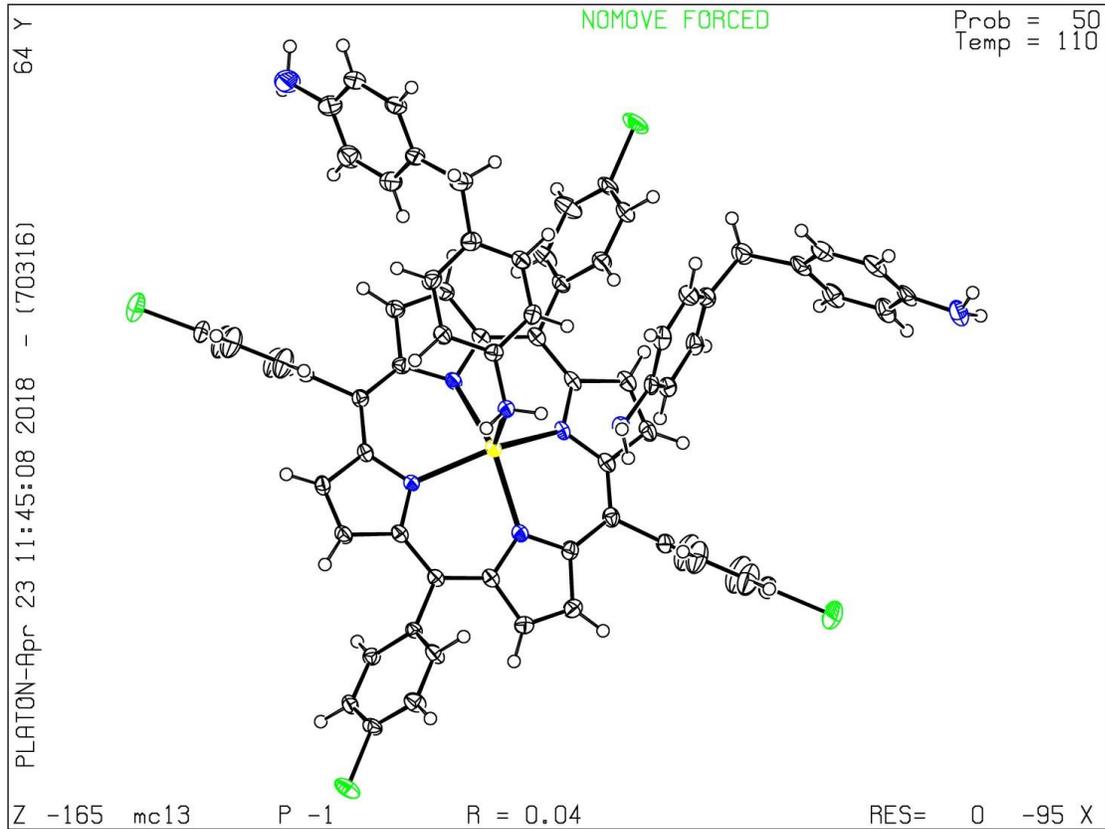
Publication of your CIF in IUCr journals

A basic structural check has been run on your CIF. These basic checks will be run on all CIFs submitted for publication in IUCr journals (*Acta Crystallographica*, *Journal of Applied Crystallography*, *Journal of Synchrotron Radiation*); however, if you intend to submit to *Acta Crystallographica Section C* or *E* or *IUCrData*, you should make sure that full publication checks are run on the final version of your CIF prior to submission.

Publication of your CIF in other journals

Please refer to the *Notes for Authors* of the relevant journal for any special instructions relating to CIF submission.

PLATON version of 30/01/2018; check.def file version of 30/01/2018



Complexe (III): $[\{Cd^{II}(TCIPP)\}_2(\mu_2\text{-pipyz-CH}_2\text{-pipyz})]$

checkCIF/PLATON report

You have not supplied any structure factors. As a result the full set of tests cannot be run.

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF A REVIEW PROCEDURE FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTISE OF AN EXPERIENCED CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found. CIF dictionary Interpreting this report

Datablock: shelx

Bond precision: C-C = 0.0114 A	Wavelength=0.71073
Cell:	a=14.6750 (5) b=15.5961 (5) c=21.8521 (7)
	alpha=80.800 (3) beta=77.831 (3) gamma=74.011 (3) Temperature: 110 K
Calculated	Reported
Volume	4672.2 (3) 4672.2 (3)
Space group	P -1 P -1
Hall group	-P 1 -P 1
C97 H66 Cd2 C18 N12 [+ Moiety formula solvent]	C97 H66 Cd2 C18 N12
C97 H66 Cd2 C18 N12 [+ Sum formula solvent]	C97 H66 Cd2 C18 N12
Mr	1908.04 1908.01
Dx, g cm ⁻³	1.356 1.356
Z	2 2
Mu (mm ⁻¹)	0.735 0.735
F000	1928.0 1928.0
F000'	1927.66
h, k, lmax	17, 18, 25 17, 18, 25
Nref	16467 16454
Tmin, Tmax	0.882, 0.948 0.367, 1.000
Tmin'	0.764
Correction method= #	Reported T Limits: Tmin=0.367 Tmax=1.000
AbsCorr = GAUSSIAN	
Data completeness= 0.999	Theta(max)= 25.000
R(reflections)= 0.0713 (8539)	wR2(reflections)= 0.2062 (16454)
S = 1.014	Npar= 1103

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format **test-name_ALERT_alert-type_alert-level**. Click on the hyperlinks for more details of the test.

Alert level C

RINTA01_ALERT_3_C	The value of Rint is greater than 0.12 Rint given 0.134	
PLAT020_ALERT_3_C	The Value of Rint is Greater Than 0.12	0.134 Report
PLAT220_ALERT_2_C	Non-Solvent Resd 1 C Ueq(max)/Ueq(min) Range	3.2 Ratio
PLAT242_ALERT_2_C	Low 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of	C36 Check
PLAT324_ALERT_2_C	Check for Possibly Missing H on Coordinating....	N1A Check
PLAT324_ALERT_2_C	Check for Possibly Missing H on Coordinating....	N1B Check
PLAT334_ALERT_2_C	Small Aver. Benzene C-C Dist C21' -C6AB	1.37 Ang.
PLAT334_ALERT_2_C	Small Aver. Benzene C-C Dist C27' -C32'	1.37 Ang.
PLAT334_ALERT_2_C	Small Aver. Benzene C-C Dist C33 -C38	1.36 Ang.
PLAT342_ALERT_3_C	Low Bond Precision on C-C Bonds	0.0114 Ang.

Alert level G

PLAT012_ALERT_1_G	No _shelx_res_checksum Found in CIF	Please Check
PLAT014_ALERT_1_G	No _shelx_fab_checksum Found in CIF	Please Check
PLAT154_ALERT_1_G	The s.u.'s on the Cell Angles are Equal ..(Note)	0.003 Degree
PLAT301_ALERT_3_G	Main Residue Disorder(Resd 1)	3% Note
PLAT606_ALERT_4_G	VERY LARGE Solvent Accessible VOID(S) in Structure	! Info
PLAT720_ALERT_4_G	Number of Unusual/Non-Standard Labels	26 Note
PLAT869_ALERT_4_G	ALERTS Related to the Use of SQUEEZE Suppressed	! Info

- 0 **ALERT level A** = Most likely a serious problem - resolve or explain
 0 **ALERT level B** = A potentially serious problem, consider carefully
 10 **ALERT level C** = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
 7 **ALERT level G** = General information/check it is not something unexpected
- 3 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
 7 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
 4 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
 3 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
 0 ALERT type 5 Informative message, check
-

It is advisable to attempt to resolve as many as possible of the alerts in all categories. Often the minor alerts point to easily fixed oversights, errors and omissions in your CIF or refinement strategy, so attention to these fine details can be worthwhile. In order to resolve some of the more serious problems it may be necessary to carry out additional measurements or structure refinements. However, the purpose of your study may justify the reported deviations and the more serious of these should normally be commented upon in the discussion or experimental section of a paper or in the "special_details" fields of the CIF. checkCIF was carefully designed to identify outliers and unusual parameters, but every test has its limitations and alerts that are not important in a particular case may appear. Conversely, the absence of alerts does not guarantee there are no aspects of the results needing attention. It is up to the individual to critically assess their own results and, if necessary, seek expert advice.

Publication of your CIF in IUCr journals

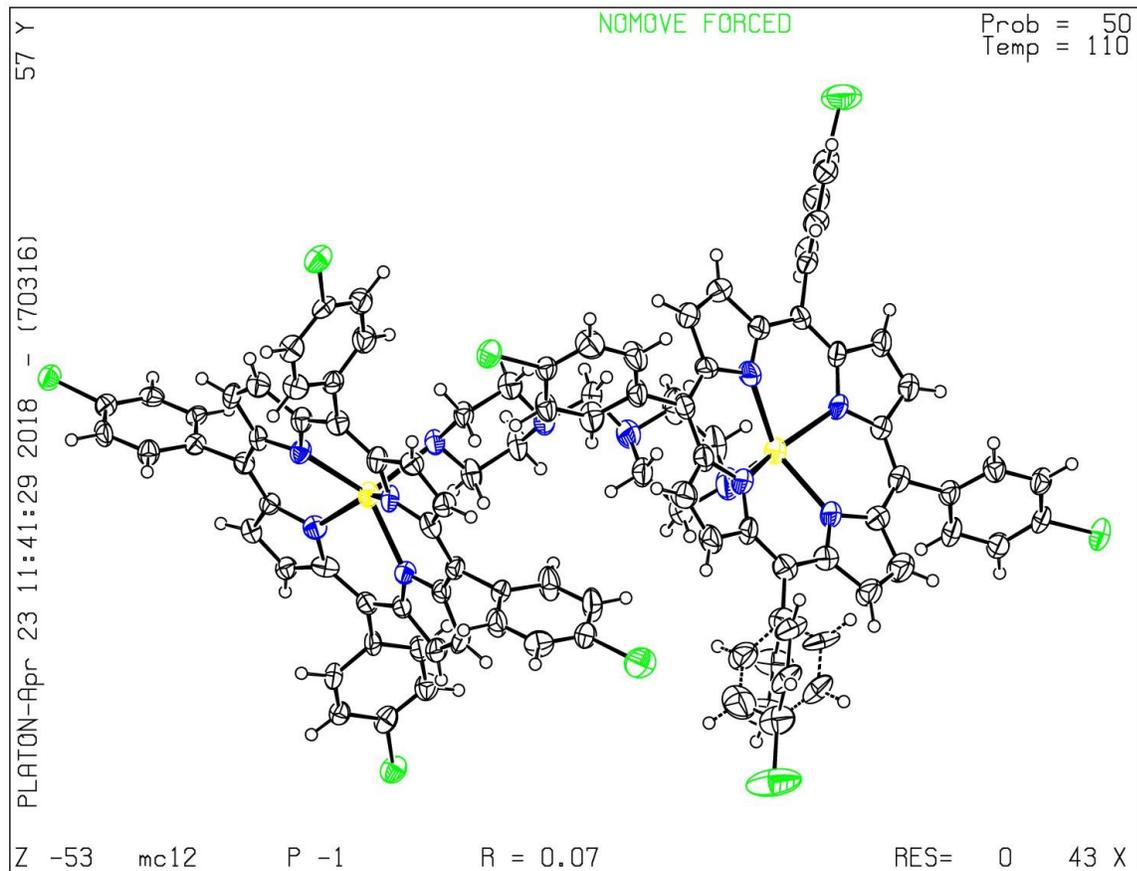
A basic structural check has been run on your CIF. These basic checks will be run on all CIFs submitted for publication in IUCr journals (*Acta Crystallographica*, *Journal of Applied Crystallography*, *Journal of Synchrotron Radiation*); however, if you intend to submit to *Acta*

Crystallographica Section C or *IUCrData*, you should make sure that full publication checks are run on the final version of your CIF prior to submission.

Publication of your CIF in other journals

Please refer to the *Notes for Authors* of the relevant journal for any special instructions relating to CIF submission.

PLATON version of 30/01/2018; check.def file version of 30/01/2018



The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format **test-name_ALERT_alert-type_alert-level**.
Click on the hyperlinks for more details of the test.

 **Alert level B**
PLAT919_ALERT_3_B Reflection # Likely Affected by the Beamstop ... 1 Check

 **Alert level C**

PLAT220_ALERT_2_C	Non-Solvent Resd 1 C	Ueq(max)/Ueq(min) Range	3.8	Ratio
PLAT220_ALERT_2_C	Non-Solvent Resd 1 N	Ueq(max)/Ueq(min) Range	3.1	Ratio
PLAT234_ALERT_4_C	Large Hirshfeld Difference N64	--C63	0.17	Ang.
PLAT342_ALERT_3_C	Low Bond Precision on C-C Bonds		0.01056	Ang.
PLAT415_ALERT_2_C	Short Inter D-H..H-X	H35 ..H64	2.12	Ang.
PLAT420_ALERT_2_C	D-H Without Acceptor	N64 --H64		Please Check
PLAT906_ALERT_3_C	Large K Value in the Analysis of Variance		2.273	Check
PLAT911_ALERT_3_C	Missing FCF Refl Between Thmin & STh/L=	0.600	26	Report

 **Alert level G**

PLAT007_ALERT_5_G	Number of Unrefined Donor-H Atoms		1	Report
PLAT083_ALERT_2_G	SHELXL Second Parameter in WGHT Unusually Large		10.00	Why ?
PLAT154_ALERT_1_G	The s.u.'s on the Cell Angles are Equal ..(Note)		0.02	Degree
PLAT870_ALERT_4_G	ALERTS Related to Twinning Effects Suppressed ..			! Info
PLAT910_ALERT_3_G	Missing # of FCF Reflection(s) Below Theta (Min).		4	Note
PLAT912_ALERT_4_G	Missing # of FCF Reflections Above STh/L=	0.600	759	Note
PLAT913_ALERT_3_G	Missing # of Very Strong Reflections in FCF		2	Note
PLAT931_ALERT_5_G	Found Twin Law (1 1 0) [] Est. BASF		0.34	Check

0 **ALERT level A** = Most likely a serious problem - resolve or explain
 1 **ALERT level B** = A potentially serious problem, consider carefully
 8 **ALERT level C** = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
 8 **ALERT level G** = General information/check it is not something unexpected

1 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
 5 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
 6 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
 3 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
 2 ALERT type 5 Informative message, check

It is advisable to attempt to resolve as many as possible of the alerts in all categories. Often the minor alerts point to easily fixed oversights, errors and omissions in your CIF or refinement strategy, so attention to these fine details can be worthwhile. In order to resolve some of the more serious problems it may be necessary to carry out additional measurements or structure refinements. However, the purpose of your study may justify the reported deviations and the more serious of these should normally be commented upon in the discussion or experimental section of a paper or in the "special_details" fields of the CIF. checkCIF was carefully designed to identify outliers and unusual parameters, but every test has its limitations and alerts that are not important in a particular case may appear. Conversely, the absence of alerts does not guarantee there are no aspects of the results needing attention. It is up to the individual to critically assess their own results and, if necessary, seek expert advice.

Publication of your CIF in IUCr journals

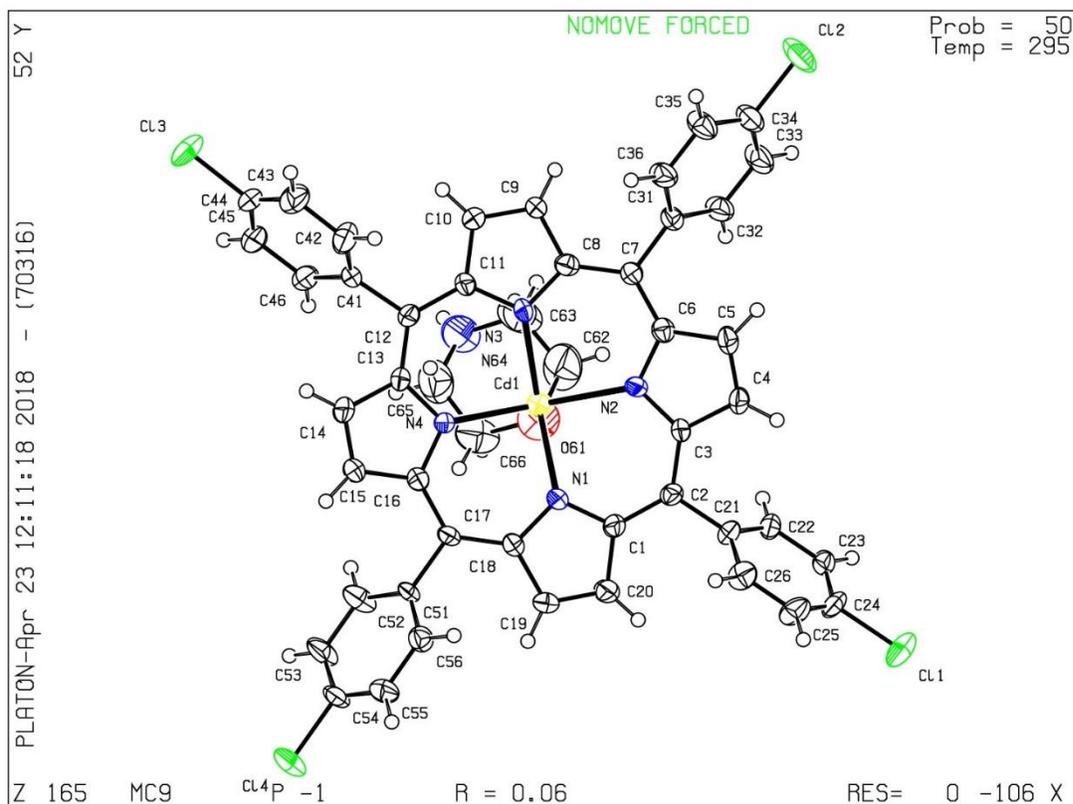
A basic structural check has been run on your CIF. These basic checks will be run on all CIFs submitted for publication in IUCr journals (*Acta Crystallographica*, *Journal of Applied*

Crystallography, Journal of Synchrotron Radiation); however, if you intend to submit to *Acta Crystallographica Section C* or *E* or *IUCrData*, you should make sure that full publication checks are run on the final version of your CIF prior to submission.

Publication of your CIF in other journals

Please refer to the *Notes for Authors* of the relevant journal for any special instructions relating to CIF submission.

PLATON version of 30/01/2018; check.def file version of 30/01/2018



The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format

test-name_ALERT_alert-type_alert-level.

Click on the hyperlinks for more details of the test.

Alert level C

PLAT084_ALERT_3_C	High wR2 Value (i.e. > 0.25)	0.26	Report
PLAT213_ALERT_2_C	Atom C9 has ADP max/min Ratio	3.1	prolat
PLAT213_ALERT_2_C	Atom C12 has ADP max/min Ratio	3.3	prolat
PLAT220_ALERT_2_C	Non-Solvent Resd 1 C Ueq(max)/Ueq(min) Range	4.0	Ratio
PLAT230_ALERT_2_C	Hirshfeld Test Diff for C12 -- C3 ..	5.7	s.u.
PLAT250_ALERT_2_C	Large U3/U1 Ratio for Average U(i,j) Tensor	2.8	Note
PLAT341_ALERT_3_C	Low Bond Precision on C-C Bonds	0.00746	Ang.
PLAT906_ALERT_3_C	Large K value in the Analysis of Variance	3.580	Check
PLAT911_ALERT_3_C	Missing # FCF Refl Between THmin & STh/L= 0.600	8	Report
PLAT922_ALERT_1_C	wR2 in the CIF and FCF Differ by	-0.0026	Check
PLAT923_ALERT_1_C	S values in the CIF and FCF Differ by	-0.012	Check
PLAT934_ALERT_3_C	Number of (Iobs-Icalc)/SigmaW > 10 Outliers	1	Check
PLAT972_ALERT_2_C	Check Calcd Residual Density 0.21A From C12	-1.69	eA-3
PLAT972_ALERT_2_C	Check Calcd Residual Density 0.52A From C12	-1.69	eA-3
PLAT972_ALERT_2_C	Check Calcd Residual Density 0.61A From C12	-1.69	eA-3
PLAT972_ALERT_2_C	Check Calcd Residual Density 0.49A From C12	-1.56	eA-3
PLAT972_ALERT_2_C	Check Calcd Residual Density 0.46A From C12	-1.56	eA-3

Alert level G

PLAT072_ALERT_2_G	SHELXL First Parameter in WGHT Unusually Large	0.15	Report
PLAT083_ALERT_2_G	SHELXL Second Parameter in WGHT Unusually Large	36.07	Why ?
PLAT152_ALERT_1_G	The Supplied and Calc. Volume s.u. Differ by ...	-52	Units
PLAT300_ALERT_4_G	Atom Site Occupancy of V is Constrained at	0.5	Check
PLAT300_ALERT_4_G	Atom Site Occupancy of O1 is Constrained at	0.5	Check
PLAT301_ALERT_3_G	Main Residue Disorder(Resd 1)..	3	% Note
PLAT380_ALERT_4_G	Incorrectly? Oriented X(sp2)-Methyl Moiety	C12	Check
PLAT779_ALERT_4_G	Suspect or Irrelevant (Bond) Angle in CIF #	21	Check
	V -N1 -V 1.555 1.555 15.556	34.13	Deg.
PLAT910_ALERT_3_G	Missing # of FCF Reflection(s) Below Theta(Min)	3	Note
PLAT913_ALERT_3_G	Missing # of Very Strong Reflections in FCF	3	Note
PLAT933_ALERT_2_G	Number of OMIT Records in Embedded .res File ...	10	Note
PLAT978_ALERT_2_G	Number C-C Bonds with Positive Residual Density.	7	Note

- 0 **ALERT level A** = Most likely a serious problem - resolve or explain
 0 **ALERT level B** = A potentially serious problem, consider carefully
 17 **ALERT level C** = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
 12 **ALERT level G** = General information/check it is not something unexpected
- 3 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
 14 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
 8 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
 4 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
 0 ALERT type 5 Informative message, check

It is advisable to attempt to resolve as many as possible of the alerts in all categories. Often the minor alerts point to easily fixed oversights, errors and omissions in your CIF or refinement strategy, so attention to these fine details can be worthwhile. In order to resolve some of the more serious problems it may be necessary to carry out additional measurements or structure refinements. However, the purpose of your study may justify the reported deviations and the more

serious of these should normally be commented upon in the discussion or experimental section of a paper or in the "special_details" fields of the CIF. checkCIF was carefully designed to identify outliers and unusual parameters, but every test has its limitations and alerts that are not important

in a particular case may appear. Conversely, the absence of alerts does not guarantee there are no aspects of the results needing attention. It is up to the individual to critically assess their own results and, if necessary, seek expert advice.

Publication of your CIF in IUCr journals

A basic structural check has been run on your CIF. These basic checks will be run on all CIFs submitted for publication in IUCr journals (*Acta Crystallographica*, *Journal of Applied Crystallography*, *Journal of Synchrotron Radiation*); however, if you intend to submit to *Acta Crystallographica Section C* or *E* or *IUCrData*, you should make sure that full publication checks are run on the final version of your CIF prior to submission.

Publication of your CIF in other journals

Please refer to the *Notes for Authors* of the relevant journal for any special instructions relating to CIF submission.

PLATON version of 30/01/2018; check.def file version of 30/01/2018

