



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

Peopl's and democratic republic of Algeria

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Hight Education and Scientific Research Ministry

جامعة زيان عاشور-الجلفة

Zian Achour university of Djelfa

كلية العلوم و التكنولوجيا

Faculty of Sciences and Technologie

Mémory

Presented For Obtaining Diploma of Magister

In

Organic chemistry of Naturel Substances

Thème

STUDY OF THE PYRROLE HETEROCYCLIC UNIT TO ACCESS
DIPYRROMETHANE TYPE MOLECULES

Présented by : Mr MESSAOUDI Abd el ouahab

Before the jury composed by

Mr. LAHREH MOKHTAR. B	Professeure	Université de Djelfa	Président
Mr. AMARI MOHAMED	Professeure	U.S.T.H.B	Promoteur
Mr. FODILI MOKHTAR	Professeur	Université de Djelfa	Examineur
Mr. BELKHEIRI NADJI	M.C. B	Université de Djelfa	Examineur

Year : 2016/2017



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة زيان عاشور-الجلفة
Université Ziane Achour – Djelfa
كلية العلوم و التكنولوجيا
Faculté des Sciences et de la Technologie

Mémoire

Présente En Vue De l'Obtention Du diplôme De Magister

En

Chimie Organique Des Substances Naturelles

Thème

ETUDE DE LA REACTIVITE DU MOTIF HETEROCYCLIQUE PYRROLE
POUR ACCEDER A DES MOLECULES TYPE DIPYRRROMETHANE

Présenté par : Mr MESSAOUDI Abd el ouahab

Devant le jury composé de

Mr. LAHREH MOKHTAR. B	Professeure	Université de Djelfa	Président
Mr. AMARI MOHAMED	Professeure	U.S.T.H.B	Promoteur
Mr. FODILI MOKHTAR	Professeur	Université de Djelfa	Examineur
Mr. BELKHEIRI NADJI	M.C. B	Université de Djelfa	Examineur

Année : 2016/2017

Résumé

Nous présenterons dans ce travail une méthode efficace de synthèse de deux molécules dipyrromethane en utilisant l'eau comme solvant et l'acide chlorhydrique comme catalyseur.

Les produits dipyrromethane qui sont obtenus avec de bonne pureté et de très bon rendement seront utilisés pour la synthèse du complexe de bore connue sous l'acronyme BODIPY qui est un composé connu pour ses propriétés fluorescentes remarquables.

Par ailleurs nous avons procédé à la réduction de la fonction nitro par le dihydrogène sous pression afin d'accéder à un composé amine

Mots clés : Pyrrole, dipyrromethane, chimie verte, réaction dans l'eau

الملخص

نقدم في هذا العمل طريقة جديدة في تصنيع ثنائي بيروول الميثان ، عن طريق استعمال الماء كمذيب. استعمل المركب الناتج بشكل نقي نقي من أجل تصنيع مركب بورون ثنائي بيروول الميثان المعروف بخصائصه المضئية ، من أجل ذلك قمنا بأكسدة المركب الناتج ثم بتركيبه باستعمال مركب لمعدن البور.

الكلمات المفتاح : بيروول, ديبيروميثان, الكيمياء الخضراء , التفاعل في الماء .

Abstract

In This work we present a method of synthesis of dipyrromethane molecule in water, which will be used later for synthesis of BODIPY which are fluorescent molecule.

The synthesis involves an oxidation followed by a complexation with a bore composed

Key words: Pyrrole, Dipyrromethane, Green chemistry, water solvent

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les architectures supramoléculaires de coordination (connues en anglais sous l'acronyme MOF pour Métal-Organic Framework), dont les composants monomériques sont connectés les uns aux autres par des liaisons métal-ligand et constituent actuellement un axe de recherche très prometteur pour l'élaboration de nouveaux matériaux. Les MOF sont constitués de deux éléments :

- 1- Un centre métallique qui possède une géométrie bien définie et de propriétés physiques potentiellement intéressantes (magnétiques, optiques, électroniques ou catalytiques).
- 2- Une molécule de nature organique telles que, les dipyrrines (ou dipyrrométhènes) qui sont des ligands aux particularités fortes intéressantes notamment pour l'élaboration de nouvelles architectures métallo supramoléculaires.

Dans l'optique d'exploiter les propriétés originales de ces molécules, nous nous sommes orientés vers la synthèse de ligands dipyrroline fonctionnalisés, en particulier :

Les 4,6-dipyrrométhanes sont des composés possédant deux cycles pyrroliques reliés entre eux sur leur position 2 par un groupement méthylène.

Leur oxydation, mettant en jeu deux électrons et deux protons, conduit aux 4,6-dipyrrines (encore appelés 4,6-dipyrrométhènes), qui possèdent ainsi un degré d'insaturation supplémentaire par rapport à leurs précurseurs dipyrrométhanes. Ce degré d'insaturation à 10 électrons permet ainsi une délocalisation de la densité électronique à travers les deux cycles pyrroliques.

En termes d'applications, les dipyrrines ont été utilisées essentiellement comme précurseurs dans la synthèse des porphyrines ; d'autres types d'applications ont vu le jour, en particulier leurs complexes de Bore, nommés BODIPY (pour Boron Difluoride Dipyrrinato) qui possèdent des propriétés de fluorescence remarquables et sont utilisés par exemple comme marqueurs fluorescents des biomolécules.

Par ailleurs, l'hydrogénation catalytique d'une molécule dipyrrométhane nous a permis l'accès à une nouvelle molécule qui pourrait être un précurseur potentiel pour de nouvelles structures.

Tous les composés obtenus, dans ce travail, ont été caractérisés par les méthodes usuelles RMN ^1H et la spectrométrie de masse.

Comme l'hétérocycle pyrrole est utilisé nouvellement au sein de notre laboratoire, nous avons jugé utile de bien présenter. Cela, permettra modestement, à créer une base de données pédagogique pour les étudiants et les jeunes chercheurs intéressés par le sujet.

Pour ce qui est de la présentation de notre travail, il se répartit en deux parties.

Evidemment, dans la première partie j'expose l'essentielle de ma recherche bibliographique en ce qui concerne la molécule du pyrrole et ses dérivés (dipyrrométhane, dypyrrométhène, porphyrine et Bodipy).

Dans la deuxième partie, nous discuterons tous les résultats obtenus et nous terminerons par une conclusion générale.

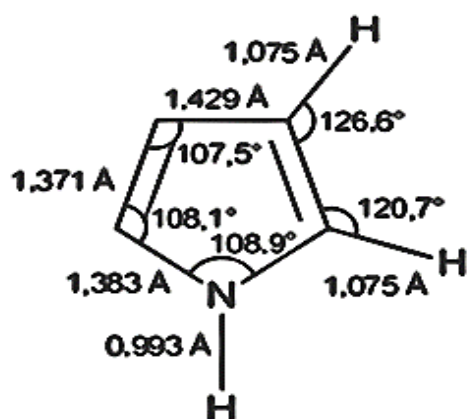
PREMIERE PARTIE
Recherche Bibliographique

CHAPITRE I : LE PYRROLE

1-1- Présentation

L'histoire du pyrrole commence en 1834 par sa détection dans les huiles de goudron par le chimiste Runge. (1) Il le nomma « pyrrole » dérivé du grec pyrros qui signifie rouge, car il observait des émanations de vapeurs d'une coloration rouge intense qui se dégagent au contact des huiles de goudron avec le bois de pin imbibé d'acide chlorhydrique.

En 1858, le pyrrole a été isolé sous sa forme pure et sa structure a été établie par Anderson, qui lui a attribué la formule brute C_4H_5N . (2) Dans les années 1950, des études spectroscopiques et de diffraction aux rayons X ont permis de déterminer les caractéristiques structurales de la



molécule (Figure 1). (3)

Figure I.1

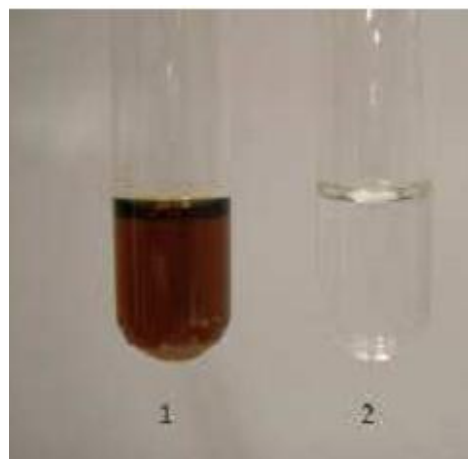


Figure I.2

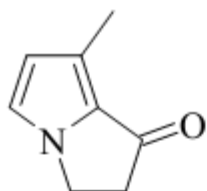
Cet hétérocycle restera longtemps isolé des « huiles animales de Dippel », de l'alchimiste du même nom qui, un siècle auparavant, le distilla des carcasses d'animaux. Les huiles recueillies, en particulier des os et des cornes, furent considérées comme un remède universel. (4)

Le pyrrole, dont le nom IUPAC est azole, est un hétérocycle aromatique à cinq chaînons. Son point d'ébullition est de 129,8 °C sous 760 mm Hg, sa densité est de 0,961 à 20 °C et a une masse molaire de 67,09 g. Le pyrrole est un liquide jaune-marron lorsqu'il est exposé à l'air et à la lumière (Figure 2). Cette coloration provient de son auto-oxydation par action de l'oxygène(5), il est incolore lorsqu'il est fraîchement distillé (Figure 2)

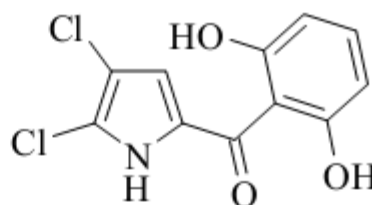
1-2- Le pyrrole comme produit naturel

Bien que les pyrroles appartiennent à la classe des hétérocycles pentacycliques ; les produits naturels contenant un seul cycle pyrrole sont relativement peu nombreux et peu connus (Figure 3)(6). Leurs fonctions biologiques sont aussi variées que leurs structures.

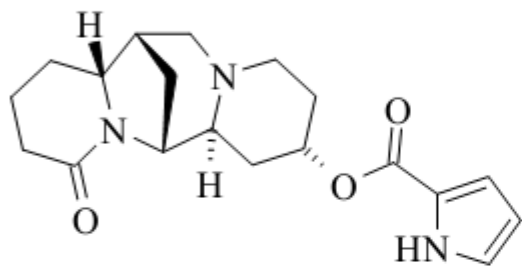
Certains pyrroles naturels sont des phéromones 1(7), d'autres peuvent être utilisés comme antibiotiques 2(8) ou encore pour rendre réversible la résistance à certains médicaments 3(9).



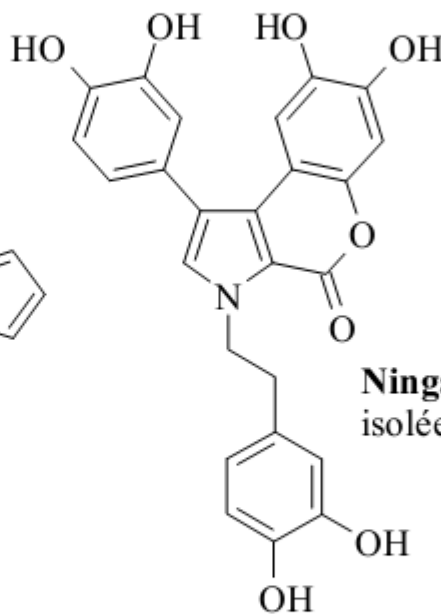
Dihydropyrrolizinone
phéromone sexuelle de
papillon de la Famille
des Danainae



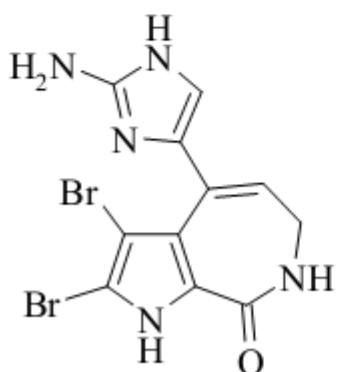
Pyoluteorine
antibiotique
isolée de *Pseudomonas aeruginosa*



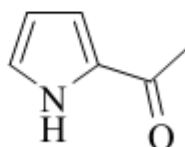
Calpurine (=Oroboidine)
alkaloïde de plante
isolé de *Virgilia oroboides*



Ningaline B
isolée de *Didemnum* sp



Odiline
isolée d'une nouvelle espèce d'éponge,
Pseudaxinyssa cantharella dans le lagon
de Nouvelle-Calédonie



2-acétyl pyrrole
composant volatile du thé noir
du houblon japonais,
des grains de café, de cacao

Figure I.3 : Quelques exemples de produits naturels contenant un cycle pyrrole (10 ; 11)

Une classe importante de produits naturels comprenant plus d'un cycle pyrrole est celle des néotropines **7** et des distamycines **8** qui se fixent au petit sillon de l'ADN (Figure4) (12). Ils contiennent une série de cycles pyrroliques liés entre eux par des liaisons amides.

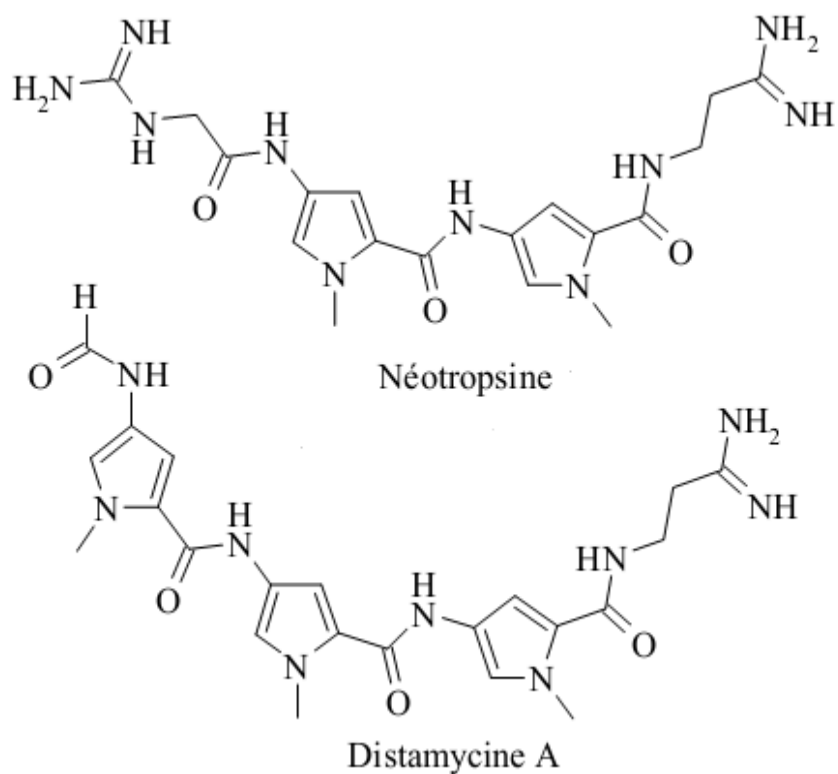


Figure I.4: produits naturels polypyrroliques interagissant avec l'ADN

D'autres molécules naturelles ont montré des propriétés biologiques intéressantes, parmi lesquelles la famille des Lamellarines et des Lukianols, extraites d'éponges marines dont plusieurs molécules présentent une activité anti-tumorale (Figure 5). (13)

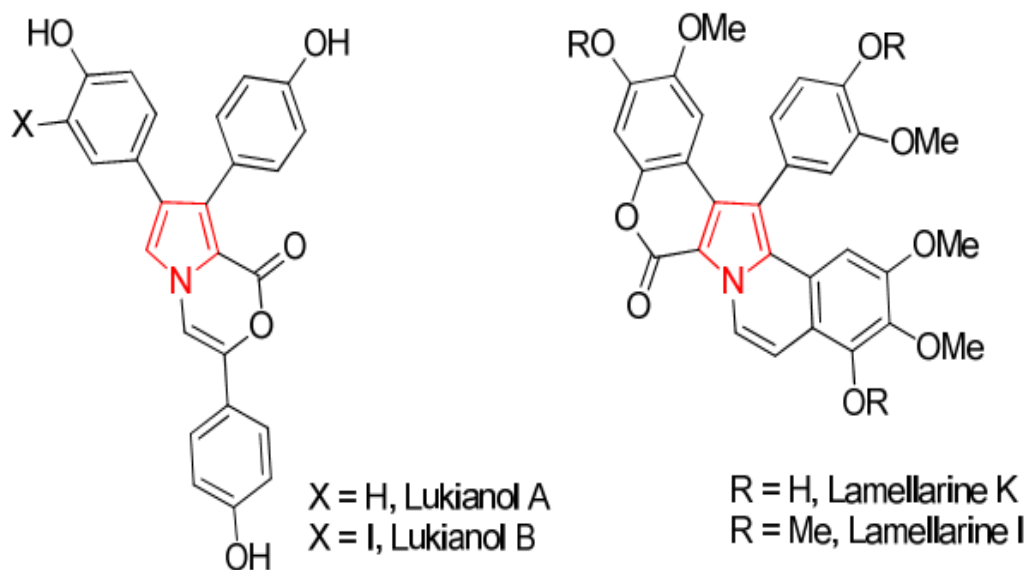
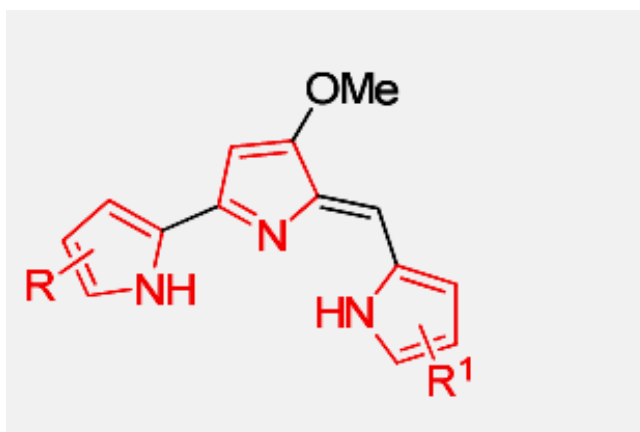


Figure I. 5

La famille des prodigiosines produites par les bactéries *Streptomyces* et *Serratia* comporte des composés possédant un enchaînement original de trois noyaux pyrroliques. Les prodigiosines



sont connues pour leurs activités antipaludiques, immunosuppressives et anticancéreuses (14)

Figure I.6

Un autre produit naturel contenant le noyau pyrrolique est le roseophilin (figure1.7). En 1992, Seto et al. révélèrent la structure du roseophilin, qui est un nouvel antibiotique isolé à partir de *Streptomyces griseoviridis* (15). Cet alcaloïde présente une cytotoxicité très prometteuse *in vitro* contre K562 leucémie humaine.

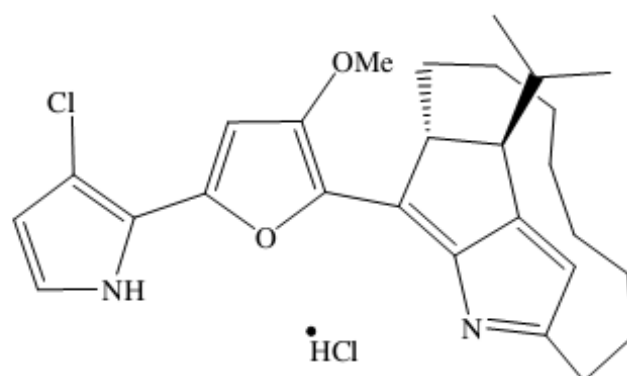


Figure I.7: Roseophilin

Malgré les différences de structures de ces produits naturels, la plupart d'entre eux ont un point commun : ils possèdent des substituant électro attracteurs ou encore des cycles aromatiques qui stabilisent le cycle pyrrole. Sans ces substituant, les cycles pyrroliques riches en électrons sont facilement attaqués.

C'est ainsi que sous l'influence de traces d'acides, les pyrroles non stabilisés sont polymérisés et auto-oxydés pour donner ce que l'on appelle communément le « rouge de pyrrole » (16). Dans des conditions contrôlées, le trimère peut être isolé. Sa formation peut être expliquée par une interaction entre un pyrrole neutre et une forme protonée en position 3 (Figure 1.8) (17). En effet, bien que la protonation du pyrrole en position 2 soit plus favorable, seule la forme protonée en position 3 permet de proposer un mécanisme conduisant à la formation du trimère obtenu (18).

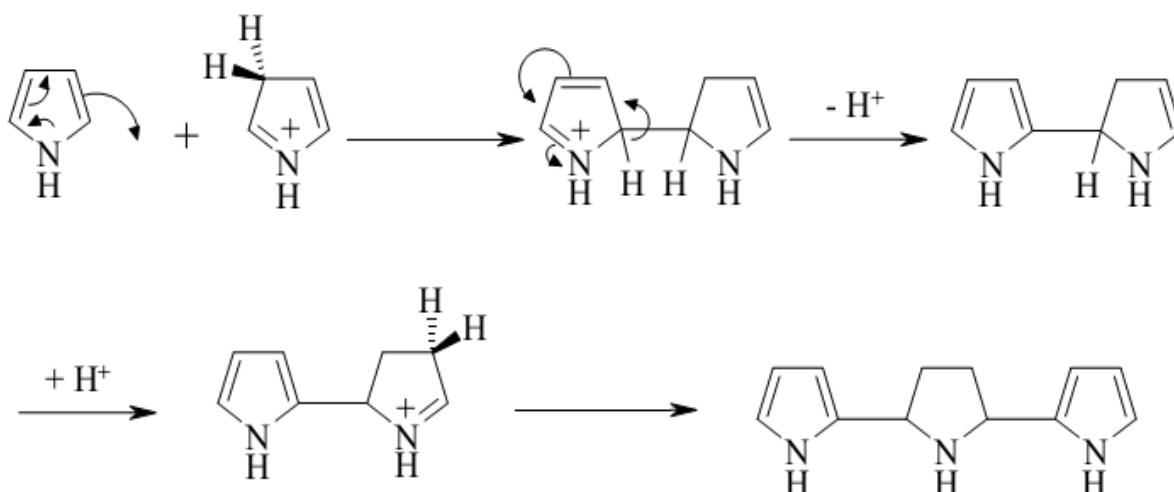


Figure : I.8 : formation de polymères, dits « rouge de pyrrole » par catalyse acide

Le porphobilinogène (PBG) **9** est une remarquable exception à cette règle (Figure 1.9). Le PBG **9** est en effet un pyrrole trisubstitué contenant uniquement des substituant alkyles.

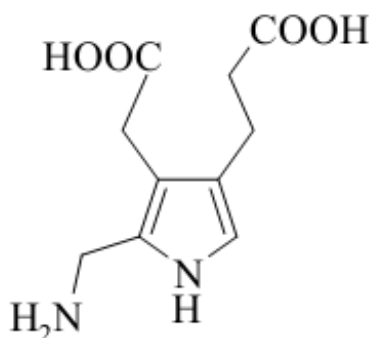


Figure I.9: structure du porphobilinogène(PBG)

C'est précisément cette absence de substituant stabilisants qui confère au PBG une haute réactivité, mise à profit dans la biosynthèse des pigments tétrapyrroliques.

Le porphobilinogène trouve son importance dans la biosynthèse des « pigments de la Vie » C'est en 1931 que P. Sachs (19) découvrit dans les urines d'un patient atteint de porphyrie aiguë, qu'un dérivé pyrrolique ayant sa position α libre, se colorait de façon intensive sous l'effet du réactif d'Ehrlich. Le composé responsable de cette coloration, le porphobilinogène (PBG), fut isolé sous forme cristalline en 1952 par R.G. Westall (20). Il fallut attendre ensuite les travaux de G.H. Cookson et C. Rimington (21) pour en déterminer la structure. La position des substituant sur le cycle pyrrole fut déterminée et prouvée en formant deux dérivés du PBG, le lactame **10** et son dérivé tetrahydrocyclopenta [4,5]-pyrrole-oxo **11**(Figure I.10).

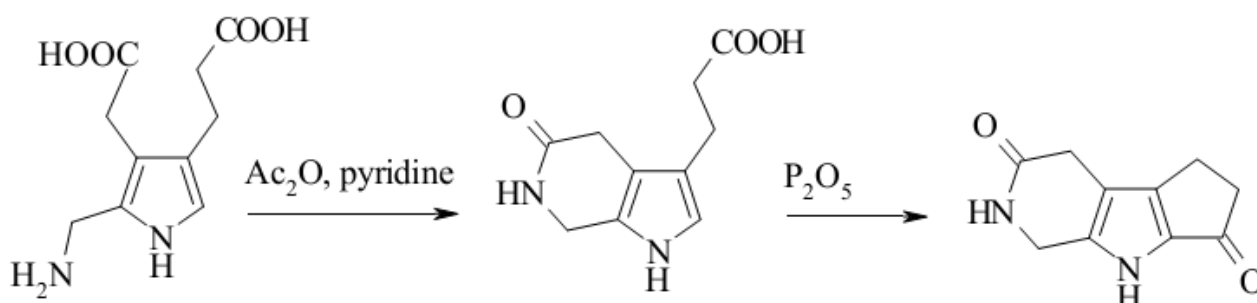


Figure I.10 : Détermination de la structure du PBG par formation de deux dérivés*

Le PBG **9** est un intermédiaire dans la biosynthèse des pigments tétrapyrroliques intervenant dans les processus fondamentaux de la vie. Ils sont présents universellement dans le monde du vivant et sans leur existence, la Vie comme nous la connaissons ne serait pas possible.

C'est pourquoi, ces tétrapyrroles ont reçu le nom de « pigments de la Vie »* .

Les fonctions biologiques de ces pigments tétrapyrroliques sont très diverses : l'hème **12** est un cofacteur indispensable au transport de l'oxygène et d'électrons, la chlorophylle **13** collecte les photons de la lumière et les transforme en énergie, la vitamine B12 **14** catalyse une série de réarrangements peu communs etc.... (Figure I.11) (22)

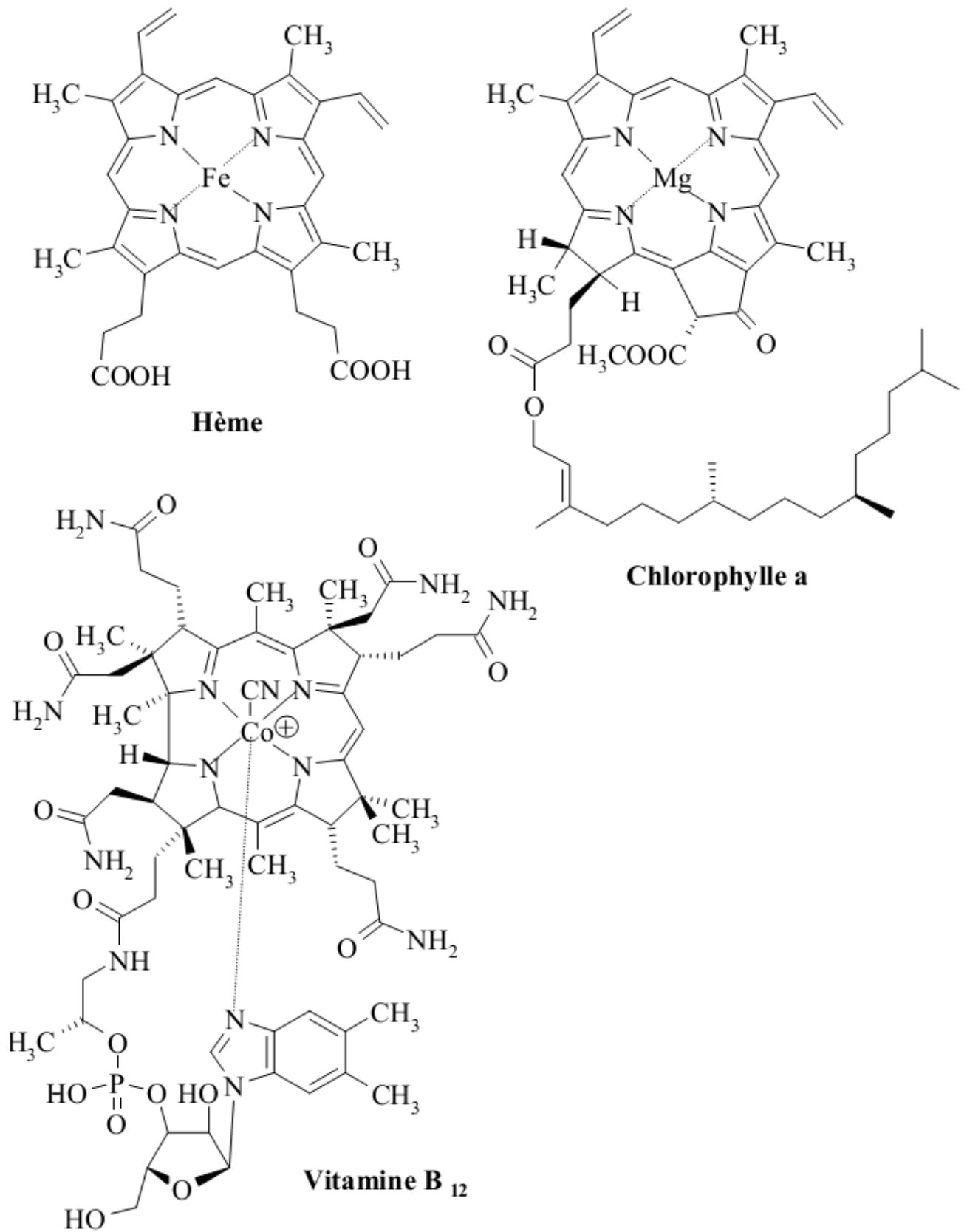


Figure I.11 : Quelques pigments de la vie(23)

Tous les tétrapyrroles ont un précurseur commun, l'Uroporphyrinogène III et suivent tous une même voie biosynthétique. Une défaillance dans le fonctionnement ou le métabolisme de porphobilinogène peut conduire à l'apparition de troubles de la santé. Par exemple, une relation a été établie entre le taux de kryptopyrrole (provenant du métabolisme de l'hémoglobine) présent dans les urines de certains patients et la psychose (Figure I.12).(24)



Figure I.12

1-3- Le pyrrole comme précurseur synthétique

Les molécules synthétiques ne sont pas en reste et sont souvent inspirées de la nature. C'est ainsi que deux molécules de type porphyrinique, le Photofrin et le Foscan sont utilisées en tant que photosensibilisateurs dans un nouveau type de traitement contre les cancers, la photothérapie dynamique (Figure 1.13)

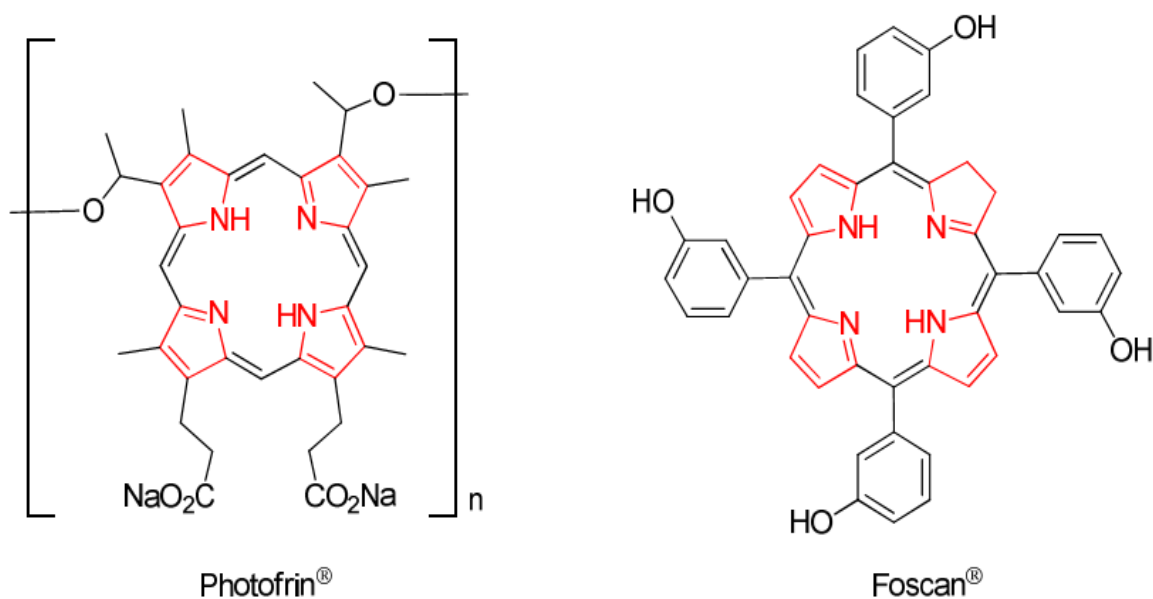


Figure I.13

L'exemple sans doute le plus remarquable de la classe des composés pyrroliques synthétiques est celui de l'atorvastatine commercialisée sous le nom de Lipitor (Figure I.14).

C'est un pyrrole penta-substitué prescrit dans les cas d'hypercholestérolémie et il est actuellement le médicament le plus vendu au monde.(25)

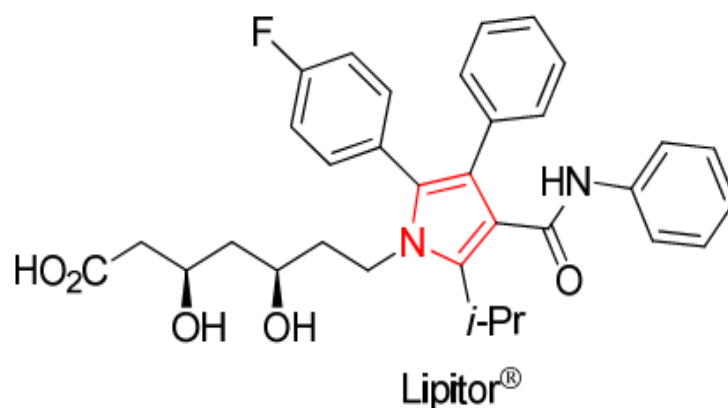


Figure I.14

L'intérêt particulier du noyau pyrrole est qu'il a donné accès à des familles de composés totalement synthétiques, qui ont trouvé une place importante dans le domaine biologique, médical et dans le domaine des matériaux. On peut citer les polypyrroles(26) et les marqueurs Bodipy (Figure I.15)(27). La première famille est connue pour ses remarquables propriétés électroniques et la seconde pour ses propriétés optiques modulables.



Figure I.15

1-4- les polypyrroles comme polymères conducteurs

1-4-1- Le polypyrrole

Le polypyrrole à l'état dopé, est un polymère conducteur dont les propriétés électriques sont les plus stables en présence d'air (28). A l'état neutre, il présente une vulnérabilité à l'air atmosphérique. L'intervalle de sa conductivité électrique σ varie ($10^{-3} \text{ S cm}^{-1} < \sigma < 100 \text{ S cm}^{-1}$)

1), en rapport avec la fonction et la position du substituant du monomère et de la nature du contre- ion ou dopant.

Cependant, ses faibles propriétés mécaniques ont limité son utilisation en tant que matériau. Mélangé à des polymères isolants, ses propriétés mécaniques peuvent être améliorées en préservant leur conductivité (29).

1-4-2- Applications du polypyrrole

Le polypyrrole retrouve son application dans différentes industries grâce à sa stabilité, sa synthèse simple et peu coûteuse (30), sa capacité de se combiner à des substrats variés et sa conductivité relativement élevée.

Le polypyrrole est utilisé dans la fabrication et le développement des biosenseurs, des piles rechargeables, des batteries (31), la protection de la corrosion (32), des films d'emballage antistatiques(33) des écrans électromagnétiques, des textiles et des tissus conducteurs, le plaquage électrique, et les catalyseurs.

De plus le polypyrrole est potentiellement intéressant pour ses applications médicales et spécifiques dans la fabrication de biomatériaux comme conducteurs électriques.

2- Réactivité chimique du pyrrole : avec des bases

Le pyrrole possède une structure pentagonale plane. Son système électronique satisfait la règle d'aromaticité de Hückel, ce qui fait de lui un hétérocycle aromatique. Ce dernier présente cinq formes mésomères limites résultant de la délocalisation du doublet électronique Libre de l'azote (Schéma

16).

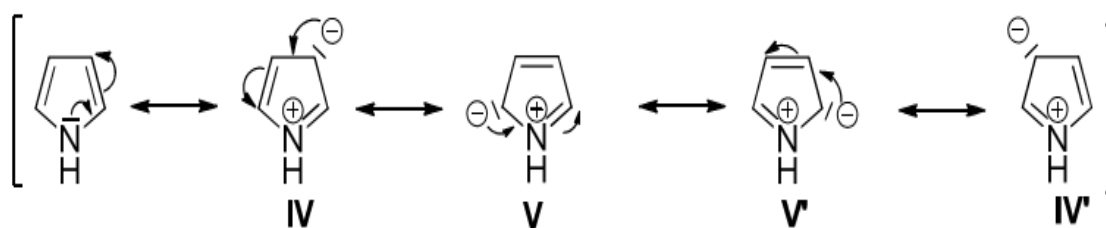


Figure : I.16

2-1-Protonation

L'atome d'azote du pyrrole présente un caractère peu basique du fait de la participation de son doublet électronique à la conjugaison dans le cycle. En milieu acide, la protonation se fait préférentiellement sur les atomes de carbone. Deux ions pyrroliums sont possibles, le 2H-pyrrolium étant thermodynamiquement favorisé. Les pK_a des différentes espèces ont été estimés à $-10,0$ pour la protonation sur l'azote, à $-3,8$ pour la protonation en C2 et à $-5,9$ pour la protonation en C-3 (Schéma 17).

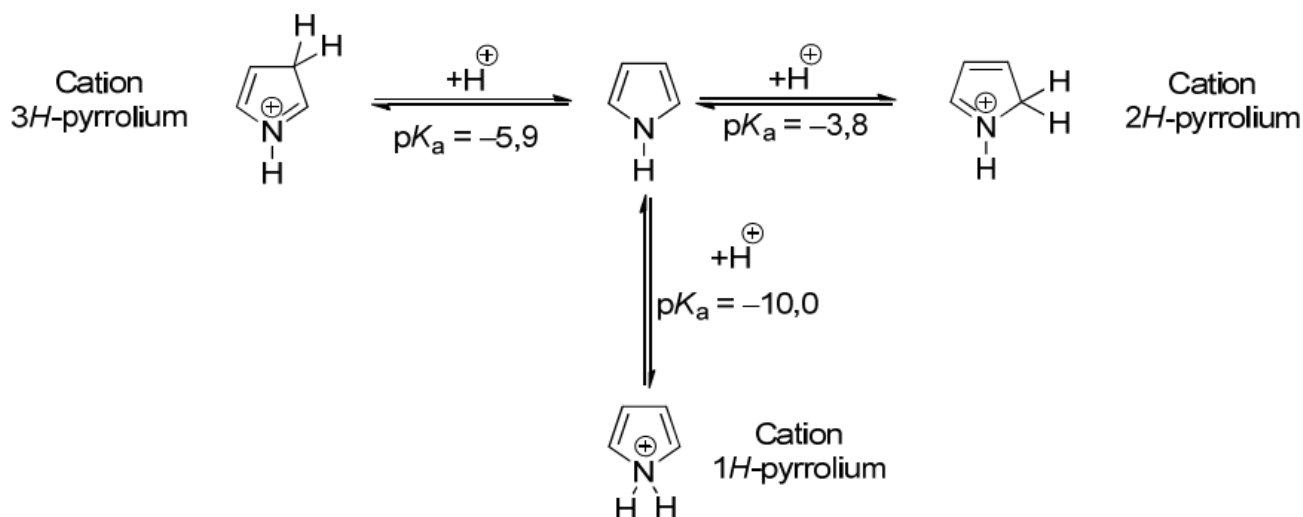


Figure I.17

La basicité augmente considérablement si le pyrrole est substitué par des groupements donneurs.(34) Ainsi, dans le cas du kryptopyrrole, le pK_a du couple mettant en jeu la protonation en C-2 est de $+3,75$ (au lieu de $-3,8$ sur le pyrrole).

Dans le cas du 2,3,4,5-tétraméthylpyrrole le pK_a du couple mettant en jeu la protonation sur l'atome d'azote est de $+3,7$ contre $-10,0$ pour le pyrrole.

Inversement, des groupements électroattracteurs défavorisent la protonation du cycle. Le pK_a rapporté pour le N-phénylpyrrole est de $-5,8$.(35) Par ailleurs, il a été observé une corrélation linéaire entre la nucléophilie et la basicité des dérivés pyrroliques : ainsi, plus l'hétéroaromatique possède de substituants alkyle, plus il est riche en électrons, plus sa nucléophilie et sa basicité augmentent (Figure 18).(36)

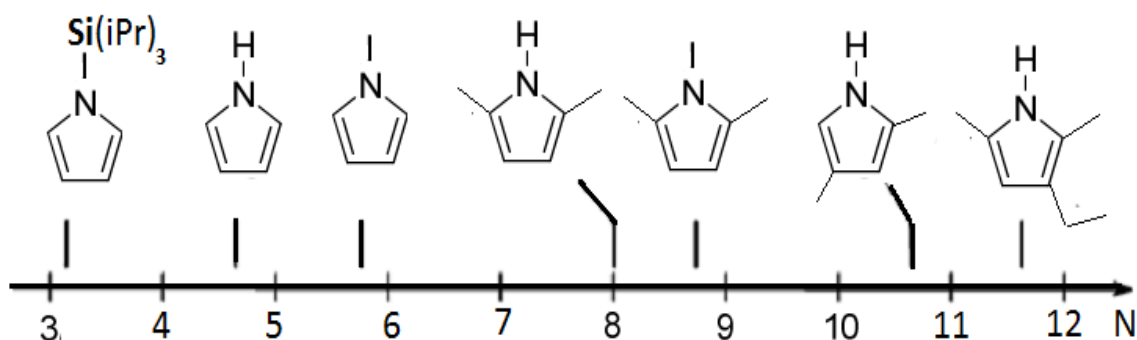


Figure I.18

Cette protonation préférentielle sur les carbones a pour conséquence une polymérisation en milieu acide. Le pyrrole est connu pour former un « trimère » en présence d'HCl dans l'éther ou d'HCl aqueux 6N à froid en un temps très court(37). La formation de l'oligomère est amorcée par une protonation en C-3

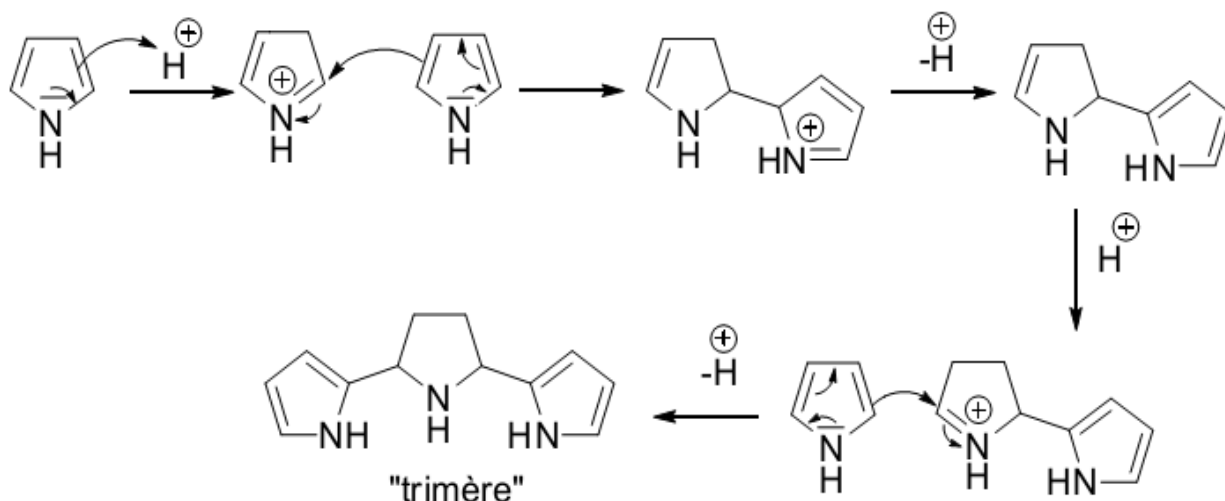


Figure I.19

2-2-Déprotonation et métallation du pyrrole

Le pyrrole se comporte comme un acide très faible ($pK_a = 17,51$). Donc l'arrachement du proton de l'atome d'azote nécessite l'emploi d'une base forte pour conduire au sel métallique correspondant. Les différentes formes limites de résonance de l'anion pyrrolyle montrent un caractère anionique ambident (figure 20). L'anion peut par conséquent réagir avec des électrophiles aussi bien sur l'atome d'azote que sur les sites carbonés selon la nature du contre-ion, des électrophiles et du solvant.

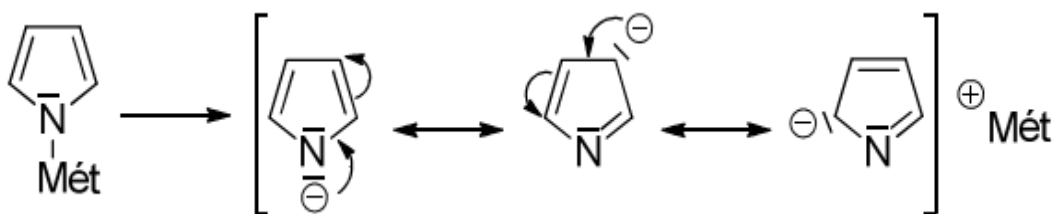


Figure I.20

Selon la théorie HSAB, l'atome d'azote étant le site dur dans l'anion pyrrolyle, il s'associe préférentiellement aux cations durs comme le magnésium, le lithium ou l'étain. L'azote devient alors quasiment inaccessible et l'attaque d'un agent électrophile se fait sur les sites carbonés (Schéma 21, voie a).

A l'inverse, l'association avec des cations mous comme le sodium ou le potassium conduit à une séparation des charges plus grande qui engendre une attaque majoritaire sur l'atome d'azote (Schéma 21, voie b).

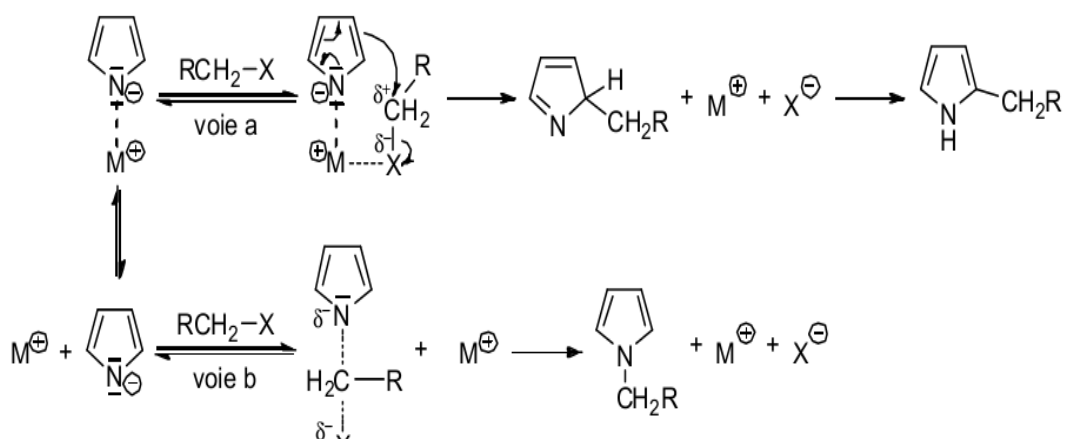


Figure I.21

2-2-1- N-Métallation

Sur la base de ces principes, plusieurs méthodes ont été développées pour conduire aux N-alkylpyrroles.(39) Cela a permis de réaliser facilement des protections de l'atome d'azote du pyrrole. Par exemple, le traitement du pyrrole par une solution de n-BuLi conduit à l'amidure lithié correspondant dans la préparation du 1-triisopropylsilylpyrrole (Schéma22).(40)

La bonne solvation des ions par le solvant polaire THF entraîne une bonne séparation des charges et favorise l'attaque de l'atome d'azote.(41)

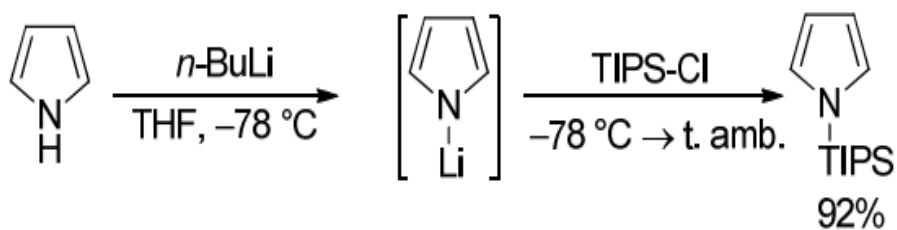


Figure I.22

La N-métallation du pyrrole est aussi une méthode efficace pour la substitution en C-2 du pyrrole avec différents électrophiles afin d'accéder à des 2-alkylpyrroles. Malheureusement, bien que ces derniers soient les produits majoritaires, ils sont souvent contaminés par les 3-alkylpyrroles. Les produits α -acylés sont obtenus sélectivement par réaction du chlorure de N-pyrrolylmagnésium sur des 2-acylthiopyridines comme agents acylants (Schéma 23).(42)

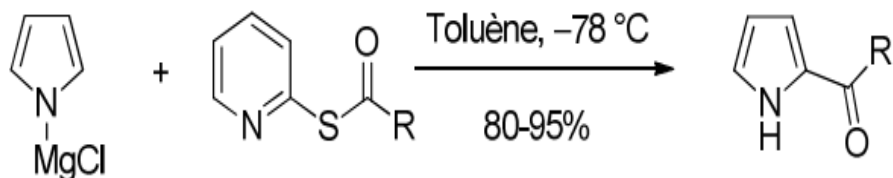


Figure I.23

2-2-2- C-Métallation

Lorsque le pyrrole est N-substitué, l'échange proton-métal s'effectue en présence de lithiens. La déprotonation a lieu principalement en α de l'azote surtout dans le cas du groupement protecteur SEM qui oriente la chélation (Schéma 24).(43) Ce groupement est facilement enlevé en présence d'une source de fluorure.(44)

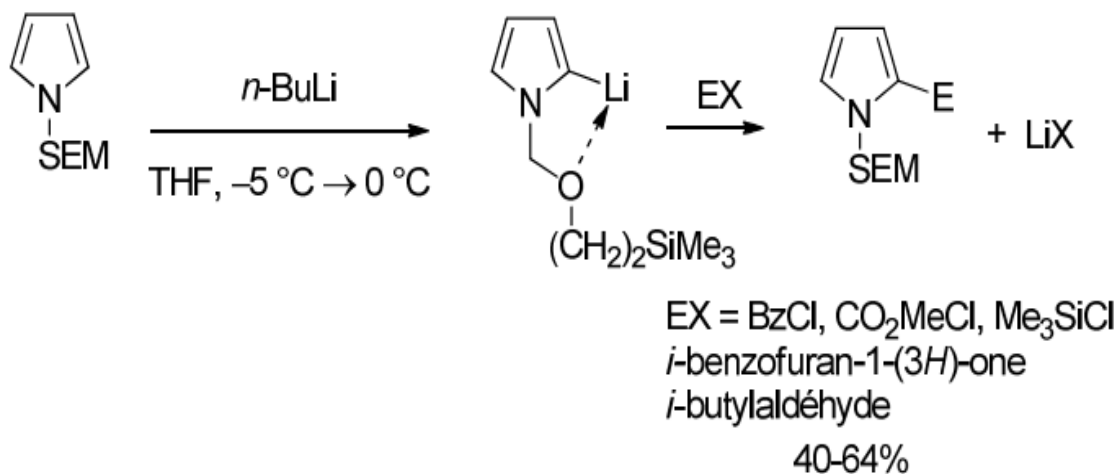


Figure I.23

La C-méallation peut aussi se faire par un échange halogène-métal. Cette méthode est intéressante dans la substitution régiosélective d'un halogène. L'utilisation du groupement N-triisopropylsilyle illustre bien le succès de cette méthode. En effet, ce groupement oriente préférentiellement les réactions de substitutions en β de l'atome d'azote du pyrrole.(45) Cette propriété a permis la préparation du dérivé 3-bromé et, par la suite, le composé lithié à partir duquel divers homologues acylés et alkylés ont été obtenus (Schéma 24).

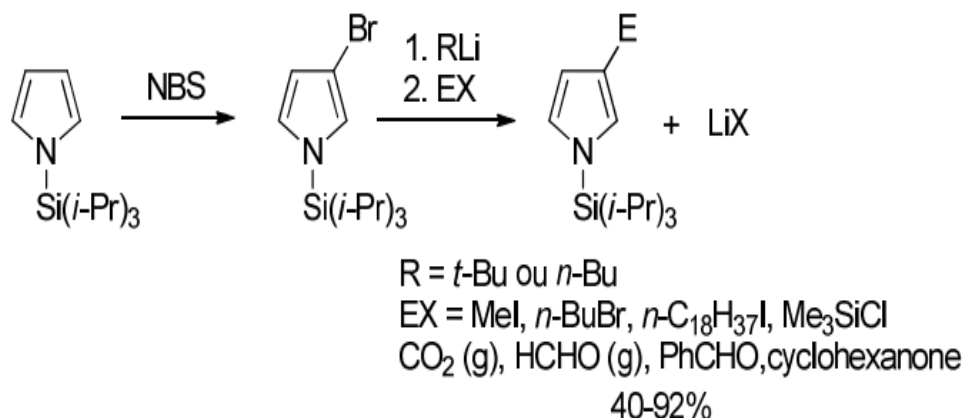


Figure I.24

La lithiation du pyrrole est également très utile pour des couplages organométalliques.(38) Le couplage de Kumada peut être réalisé, après trans-méallation du pyrrole lithié en C-2 avec le bromure de magnésium. Le réactif de Grignard ainsi formé peut réagir avec des halogénures d'aryle et d'hétéroaryle en présence de palladium, pour conduire aux dérivés pyrroliques avec de bons rendements (Schéma 25).(46)

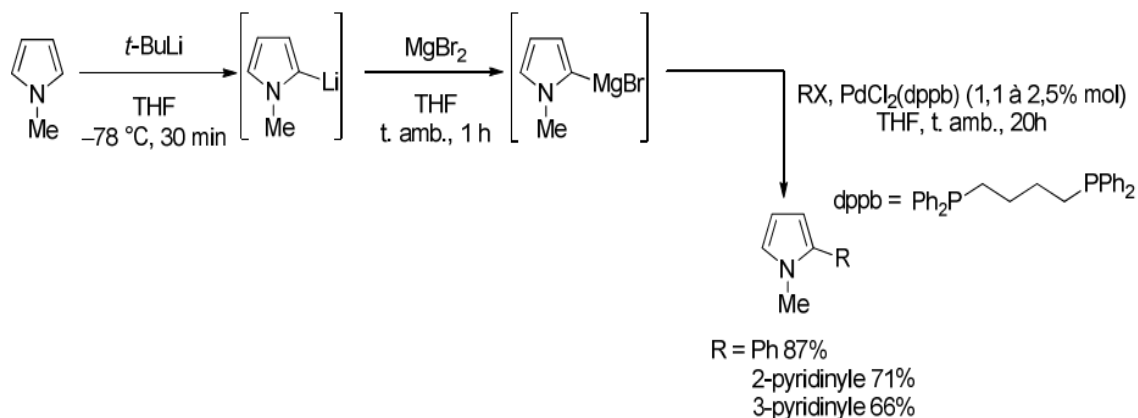


Figure I.25

2-3- Substitutions électrophiles sur le pyrrole

Le noyau pyrrole peut subir diverses réactions de substitutions électrophiles en position α ou en β de l'hétéroatome. La préférence pour la position en α s'explique, d'une part, par le caractère nucléophile des carbones, et d'autre part, par la stabilité accrue par mésomérie de l'intermédiaire de Wheland issu de la substitution en α (Schéma 27).

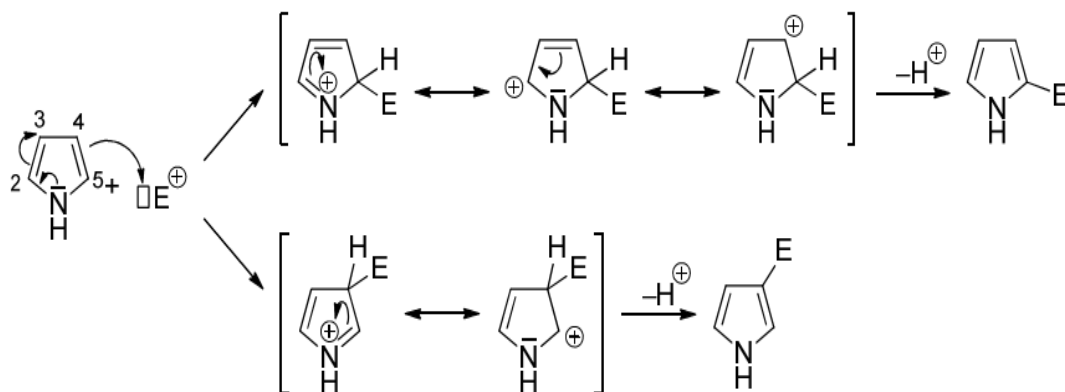


Figure I.26

L'orientation de l'attaque peut être favorisée en β par diverses méthodes qui consistent :

- soit à associer à l'atome d'azote du pyrrole un groupement volumineux comme le groupement triisopropylsilyle (VI) qui favorise la substitution en β du fait de la gêne stérique engendrée en position α .
- soit à protéger l'azote du pyrrole par un groupement électroattracteur comme le groupement phénylesulfonyle (VII) qui diminue la densité électronique en C-2 et favorise la SE sur le carbone C-3.
- soit à introduire un groupement électroattracteur en position C2 (VIII), ce qui favorise électriquement la substitution par un électrophile en position C-4. (Figure 27)

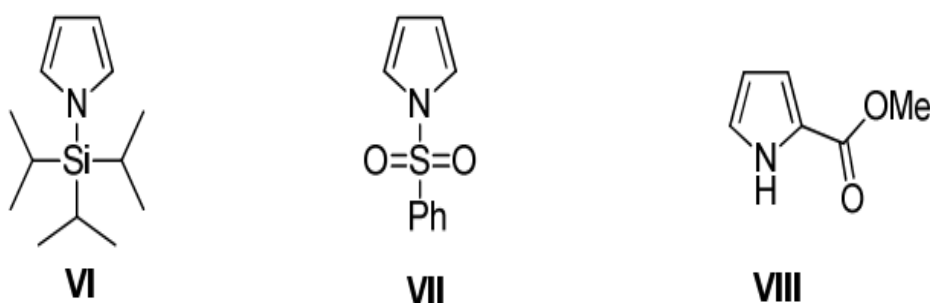


Figure I.27

2-3-1-Nitration

La nitration du pyrrole est réalisée dans des conditions douces avec le nitrate d'acétyle généré par un mélange acide nitrique/anhydride acétique. Cette réaction conduit à l'obtention des deux régio-isomères (Schéma 28).(47)

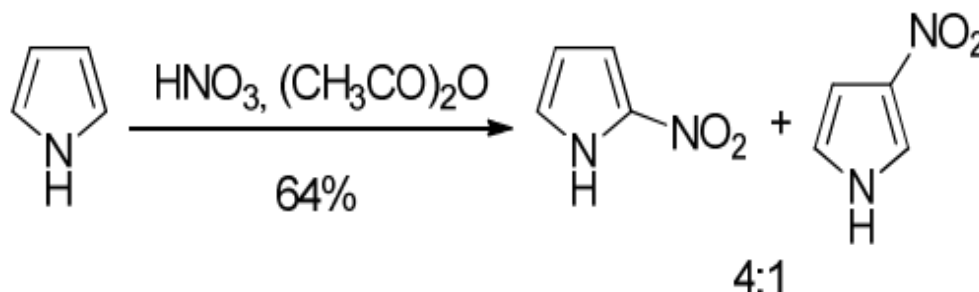


Figure I.28

2-3-2-Halogénéation

L'halogénéation des noyaux pyrroliques est une réaction importante car de nombreux composés pyrroliques d'intérêt biologique comporte des halogènes.(48) C'est une réaction qui peut être effectuée soit avec les dihalogènes, soit avec les N-halogénosuccinimides. Cependant, dans le cas du pyrrole, les produits poly-halogénés sont souvent obtenus (Schéma 29).

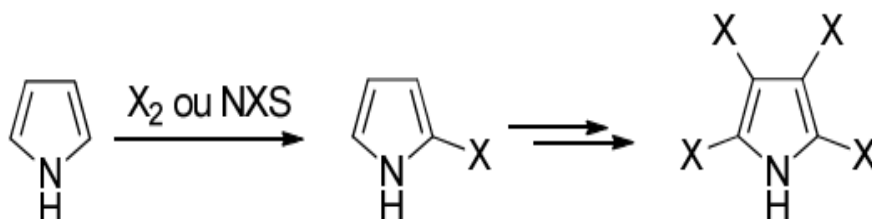


Figure I.29

Les noyaux pyrroliques 2-chlorés et 2-bromés étant instables, ils sont préparés in situ tandis que les dérivés 3-halogénés et poly-halogénés sont stables.

2-3-3-Sulfonation

Les réactions de sulfonation sont relativement peu décrites dans la littérature car les conditions classiques de sulfonation (H_2SO_4 concentré) ne sont pas compatibles avec les pyrroles. Le réactif adéquat est le complexe pyridine-trioxyde de soufre (Schéma 30).

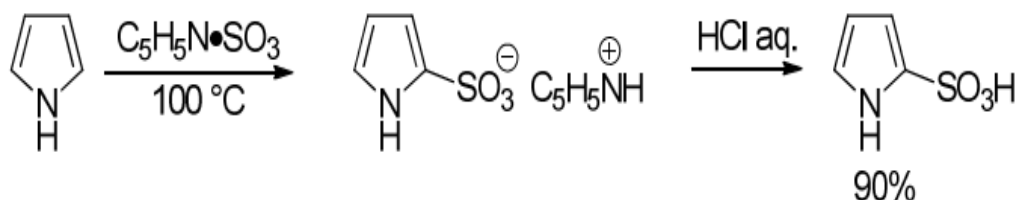


Figure I.30

2-3-4-Acylation des pyrroles

En présence d'anhydride acétique, le pyrrole et les alkylpyrroles sont acétylés pour former majoritairement les 2-acétylpyrroles.(49) Les N-acylpyrroles sont obtenus par réaction d'un sel alcalin avec un halogénure d'acyle.

Pour améliorer les sélectivités des acylations, deux méthodes sont principalement utilisées :

Acylation de Friedel-Crafts

Dans le cas de l'acylation du N-phénylsulfonylpyrrole, la régiosélectivité dépend de la nature du catalyseur utilisé. Le composé 3-acylé est obtenu en présence d'AlCl₃ tandis que le dérivé 2-acylé est obtenu en présence de BF₃•Et₂O (Schéma 31).(50)

Ce phénomène est expliqué par la formation d'une espèce polarisée entre le trichlorure d'aluminium et le chlorure d'acide qui attaque préférentiellement la position 3 possédant une densité de charge accrue.(51a) La sélectivité en C-2 est favorisée par un complexe moins polarisé (RCOCl-BF₃). Le groupement phénylsulfonyle est un bon groupement partant.(51) Cette méthode constitue un accès rapide aux composés pyrroliques 2- et 3-acylés.

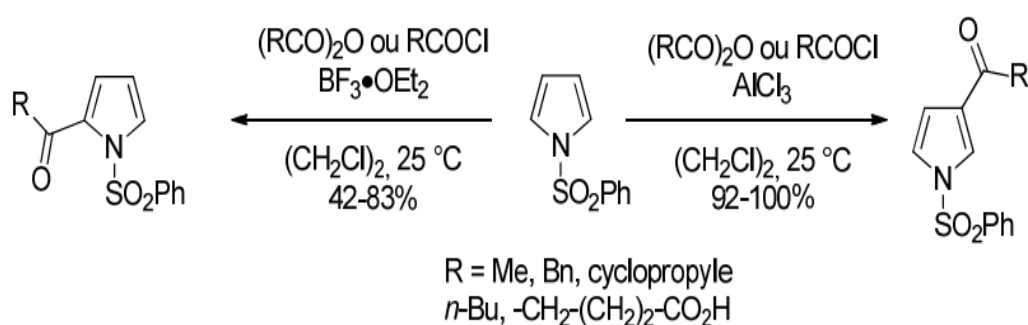


Figure I.31

Réaction de Vilsmeier-Haack

L'espèce réactive est un sel d'iminium généré in situ par réaction entre le N,N-diméthylformamide et l'oxychlorure de phosphore. L'espèce pyrrole-iminium formée est hydrolysée dans des conditions basiques douces pour générer le 2-formylpyrrole (Schéma 32) (52). Ce sel d'iminium intermédiaire, peut être également utilisé dans des réactions de Friedel-

Crafts. Ce substituant électroattracteur oriente la substitution en C-4 pour former le 2,4-diacétylpyrrole (Schéma 32).(53)

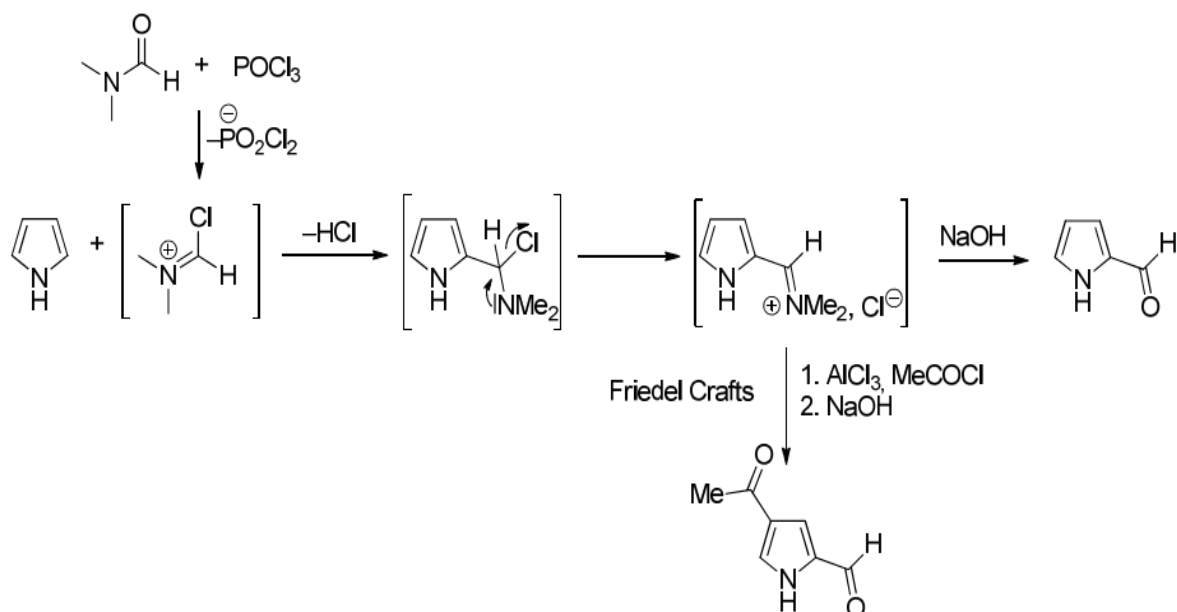


Figure I.32

2-3-5. Alkylation des pyrroles

Le caractère nucléophile du pyrrole lui permet de réagir sur divers électrophiles et d'être ainsi polyfonctionnalisé. Cependant, les réactions nécessitent souvent l'emploi d'un catalyseur pour activer l'électrophile. Les réactions de type Friedel-Crafts conduisent souvent à une polyalkylation et/ou une polymérisation.(54)

Ceci peut être évité par la présence de groupements électroattracteurs qui favorisent la formation de produits mono-alkylés (Schéma 33).(55)

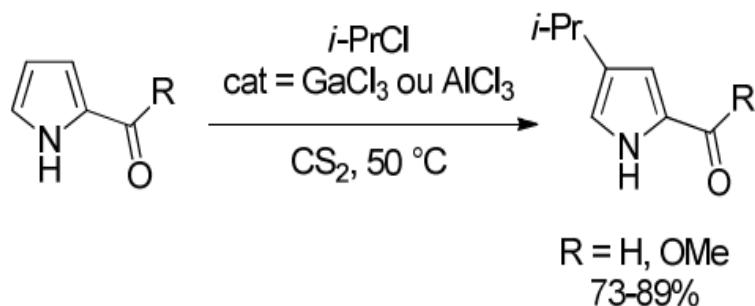


Figure I.33

La mono-alkylation du pyrrole est difficile car l'utilisation d'un catalyseur favorise des réactions secondaires. Il est judicieux d'employer une méthode plus douce. Dans cette optique, une

méthode d'alkylation du pyrrole a été développée sous irradiation micro-ondes et sans catalyseur. L'électrophile est un accepteur de Michael très réactif du fait de la présence du groupement électroattracteur nitro (Schéma 34).(56)

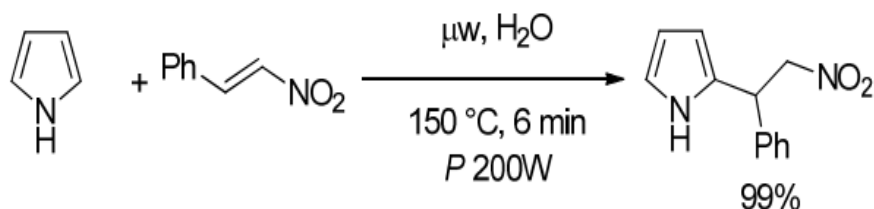


Figure.34

2-4- Réaction avec des composés carbonylés

Les 2,2'-bis (pyrrolyl) alcanes

Les pyrroles s'additionnent facilement aux dérivés carbonylés en milieu acide. Il se forme tout d'abord un carbinol pyrrolique généralement non isolé, qui perd une molécule d'eau en présence d'acide pour conduire à un sel d'azafulvénium. Ce puissant électrophile va ensuite réagir avec une nouvelle molécule de pyrrole pour former un 2,2'-bis(pyrrolyle)alcane symétrique(Schéma 35).(57)

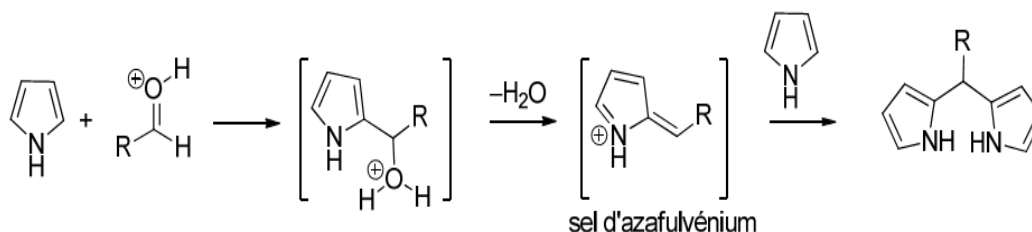


Figure I.35

Cette réaction de condensation aboutit à la famille des 2,2'-bis (pyrrolyl)alcanes dont les propriétés seront développées dans le deuxième chapitre de ce manuscrit.

Test d'Ehrlich

Le test d'Ehrlich, qui permet de détecter la présence de composés pyrroliques, indoliques et furaniques, découle aussi de cette réaction. En effet, lorsqu'un aldéhyde aromatique possède des groupements donneurs, le sel d'azafulvénium est suffisamment stabilisé par mésomérie pour être isolé. L'aldéhyde type est le p-diméthylaminobenzaldéhyde qui donne une coloration violette

témoignant de la formation du complexe cationique, donc de la présence de pyrroles (Schéma 36).(58)

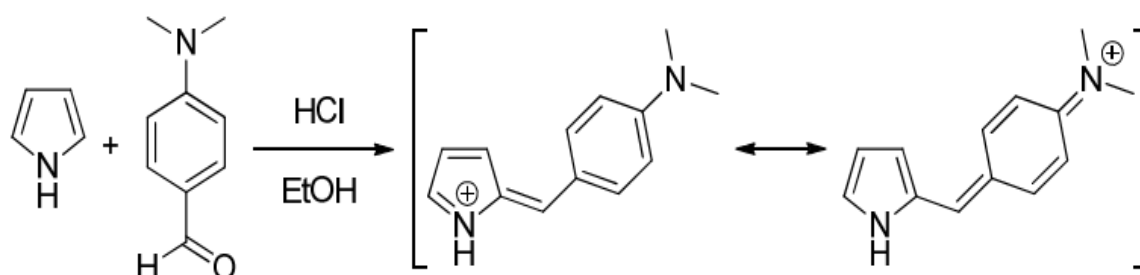


Figure I.36

Obtention de carbinols

L'espèce carbinol est généralement très peu stable. Elle a cependant été isolée dans certains cas particuliers, ce qui a permis de valider l'hypothèse du mécanisme de la réaction de formation des 2,2'-bis (pyrroyle) alcanes. Deux pyrrolylcarbinols ont pu être préparés en grande quantité (12-17g) et isolés avec de bons rendements par réaction d'un pyrrole trisubstitué avec deux glyoxylates. Néanmoins, des précautions doivent être prises lors des manipulations (sous atmosphère inerte et en absence de lumière) pour éviter la formation des céto-pyrroles correspondants (Schéma 37).(59)

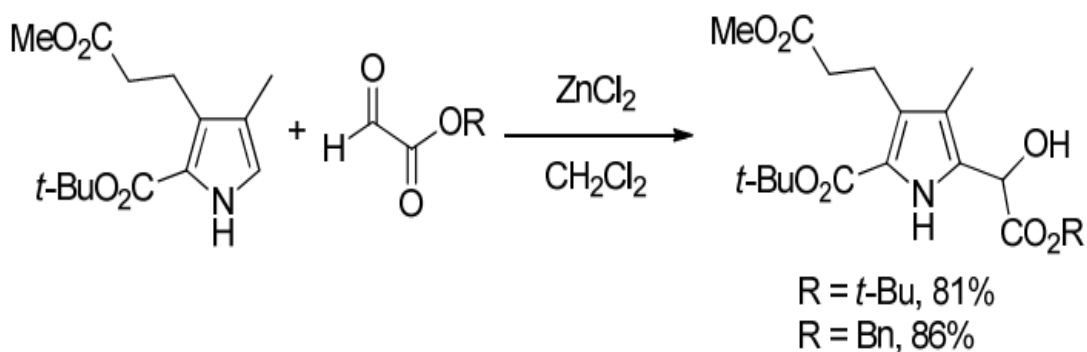


Figure I.37

2-5- Réaction avec les imines et les sels d'iminiums

La réactivité des imines et des sels d'iminiums est analogue à celle des aldéhydes et des cétones. Un des premiers exemples est la réaction non catalysée entre le pyrrole, utilisé en tant que solvant, et la 1-pyrroline (Schéma38).(60)

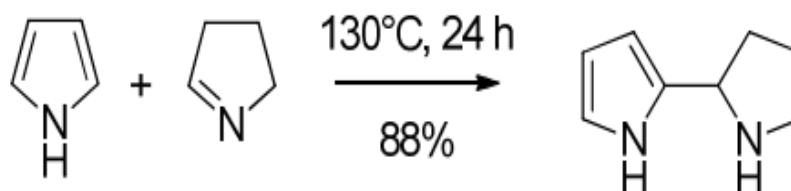


Figure I.38

La réaction de Mannich est la plus décrite dans la littérature. Elle permet l'introduction d'un groupement aminométhyle. Le pyrrole réagit avec un sel d'iminium, généré in situ par condensation entre une amine secondaire et le formaldéhyde, pour conduire aux dérivés 2-N,N-dialkylaminométhylpyrroles. (Schéma 39).(61)

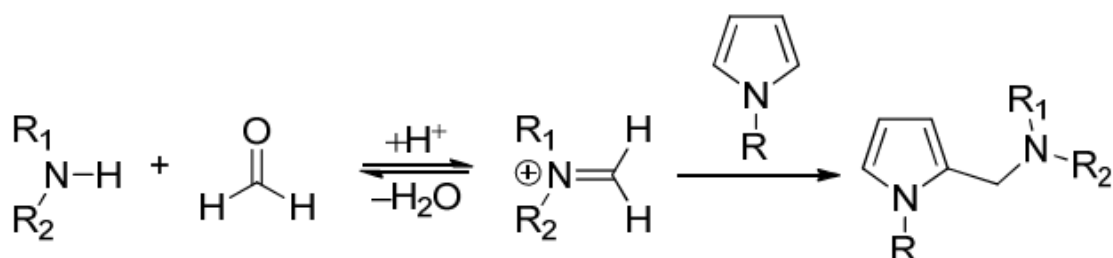
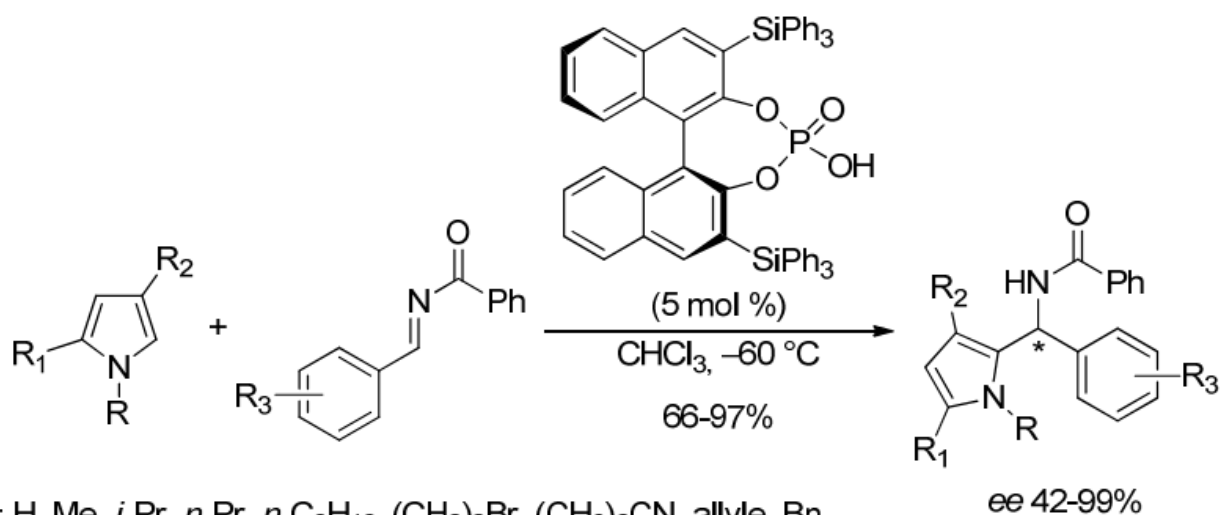


Figure I.39

Les composés 2,5-disubstitués peuvent être obtenus lorsque le pyrrole est en défaut par rapport au sel d'iminium.(62) La position C-3 du pyrrole peut réagir dans ces conditions si les positions C-2 et C-5 sont bloquées.(63)

L'intérêt pour les α -(pyrrolyl) alkylamines a conduit au développement de méthodes de synthèse énantio-sélectives. L'équipe d'Antilla emploie un catalyseur acide phosphorique dérivé du binaphtol qui permet de bonnes inductions asymétriques (Schéma 40).(64)

La présence de groupements électrodonneurs sur le cycle phényle favorise de bons excès énantiomériques.



R = H, Me, *i*-Pr, *n*-Pr, *n*-C₆H₁₃, (CH₂)₂Br, (CH₂)₂CN, allyle, Bn
 R₁ = H, *n*-Bu
 R₂ = H, Et
 R₃ = H, 4-Me, 2-OMe, 3-OMe, 4-OMe, 4-F, 4-Cl, 4-Br, 4-CF₃

Figure I.40

CHAPITRE II : DIPYRROMETHANE

II. 1- Intérêt biologique des dipyrrométhanés

La synthèse des porphyrines est la condensation entre deux dipyrrométhanés, méthode dite [2+2] condensation. Les porphyrines sont des composés tétrapyrroliques cycliques et trouvent une grande place dans le monde biologique.

Les porphyrines sont des molécules macrocycliques tétrapyrroliques mesurant environ 9 Å de long pour un diamètre de 4,2 Å(65).

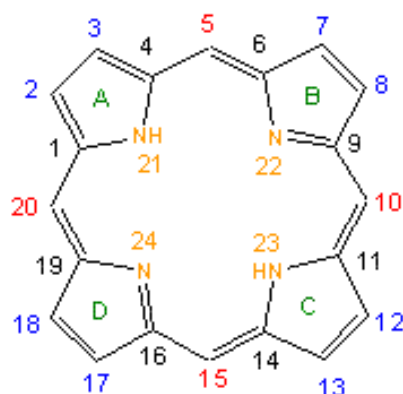


Figure II.1 Numérotation du cycle, les positions méso sont en rouge

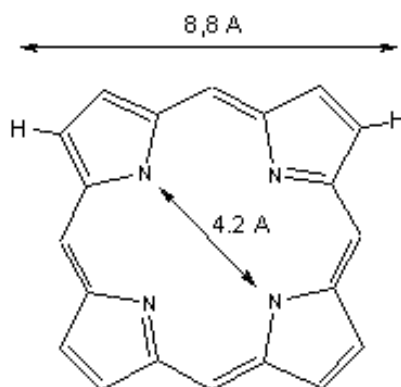


Figure II.2 Taille du macrocycle.

En effet, il est possible d'insérer au centre de la cavité formée un ion métallique : on parlera alors de métallo-porphyrines. Le complexe formé possède des propriétés tout à fait particulières mises à profit dans diverses activités biologiques. Notons que cette insertion peut se faire directement par les organismes vivants (biosynthèse) ou par les chimistes (synthèse en faisant réagir la porphyrine avec un sel métallique) (66) :

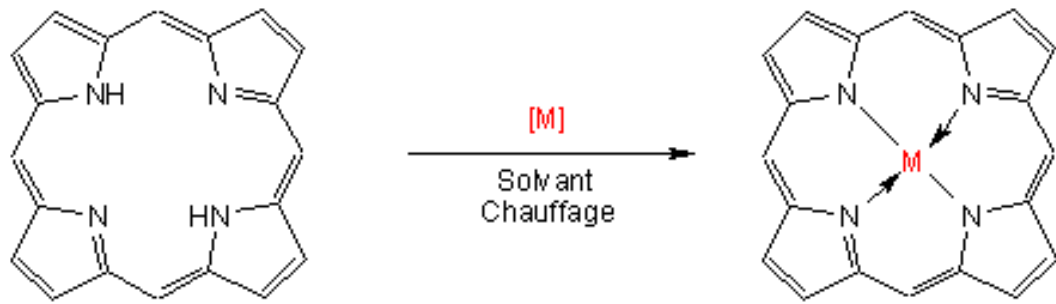


Figure II.3 : Complexation d'un noyau porphyrine avec un métal.

Les noyaux porphyrine, les métallo-porphyrines et leurs dérivés sont des structures de base de la chimie du vivant tels que :

L'hème, constituant l'hémoglobine du sang des animaux, qui permet de transporter le dioxygène des poumons vers tous les organes et tissus du corps. C'est un ion Fe^{2+} qui se trouve complexé au centre du noyau.

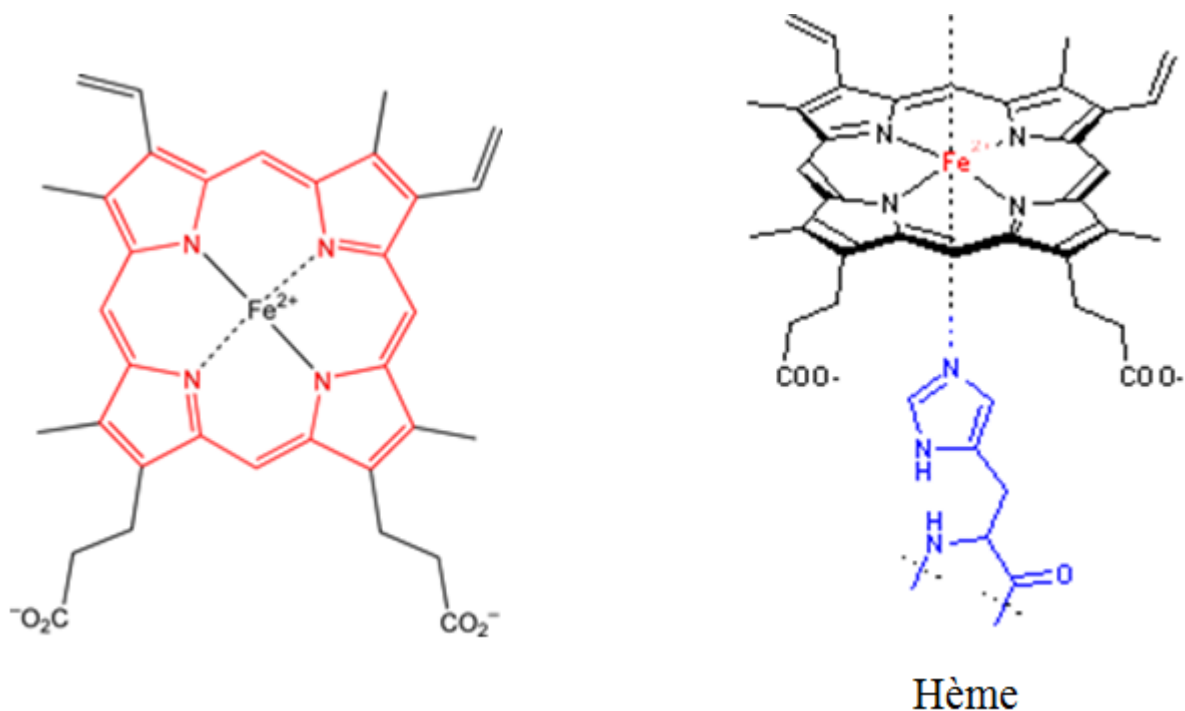


Figure II.4 : Le groupement hème de l'hémoglobine. Le complexe Fe(II)-hème est montré sous forme liée à l'histidine (en bleu) et au dioxygène.

Les cytochromes P450 sont des enzymes chargées d'éliminer les substances étrangères à l'organisme :

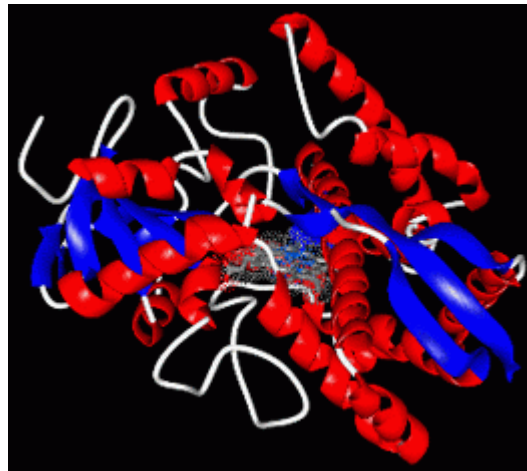


Figure II.5 : Cytochrome P450terp de bactérie(67)

La chlorophylle est une forme dérivée de porphyrine. La chlorine, qui assure la photosynthèse chez les plantes (Fig. 7). L'ion magnésium Mg^{2+} est ici présent et la double liaison en bas à gauche du noyau n'est pas hydrogénée.

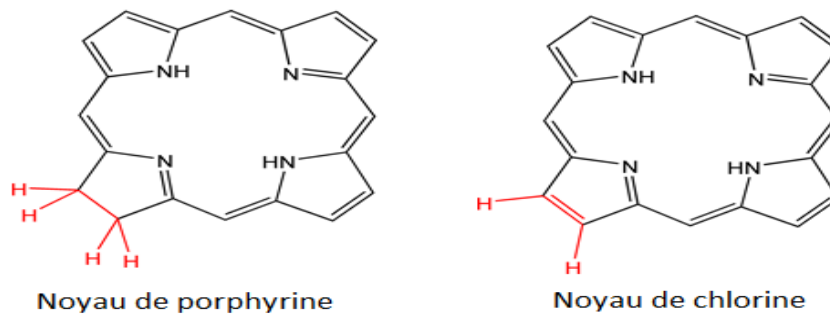


Figure II.6 :

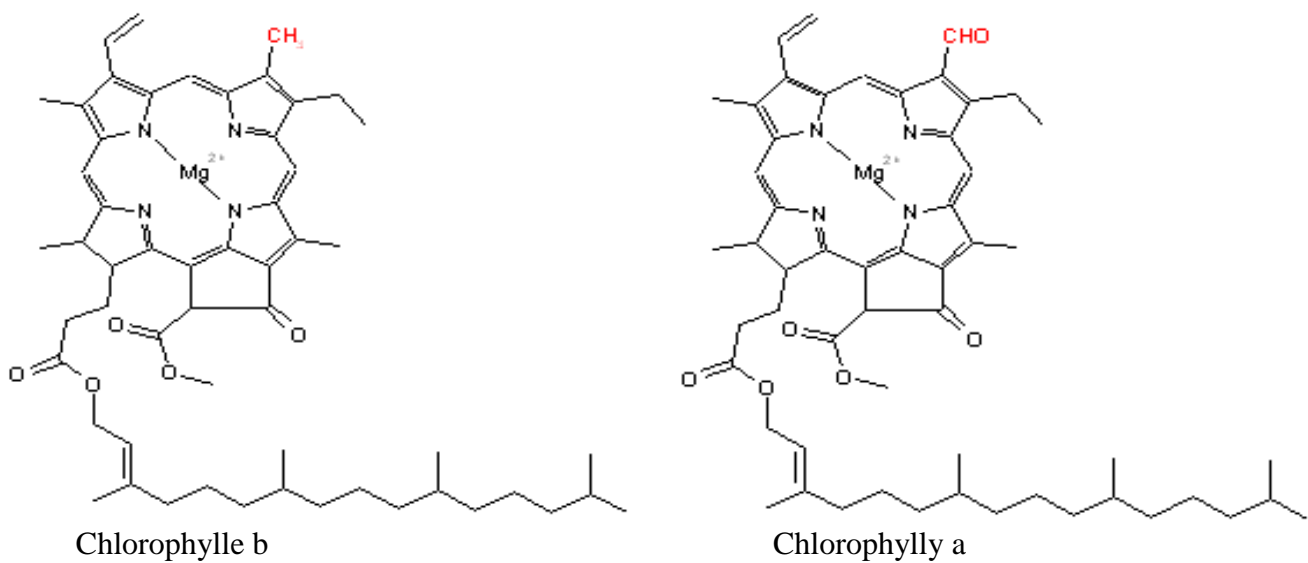


Figure II.7

La cyanocobalamine connue sous le nom de vitamine B12, est essentielle au bon développement du corps. Un ion cobalt Co^{2+} est complexé au centre. Le noyau porphyrine a aussi une légère modification : un noyau pyrrole est saturé et s'appelle une corrine. Cette molécule a été synthétisée pour la première fois par Robert Woodward.

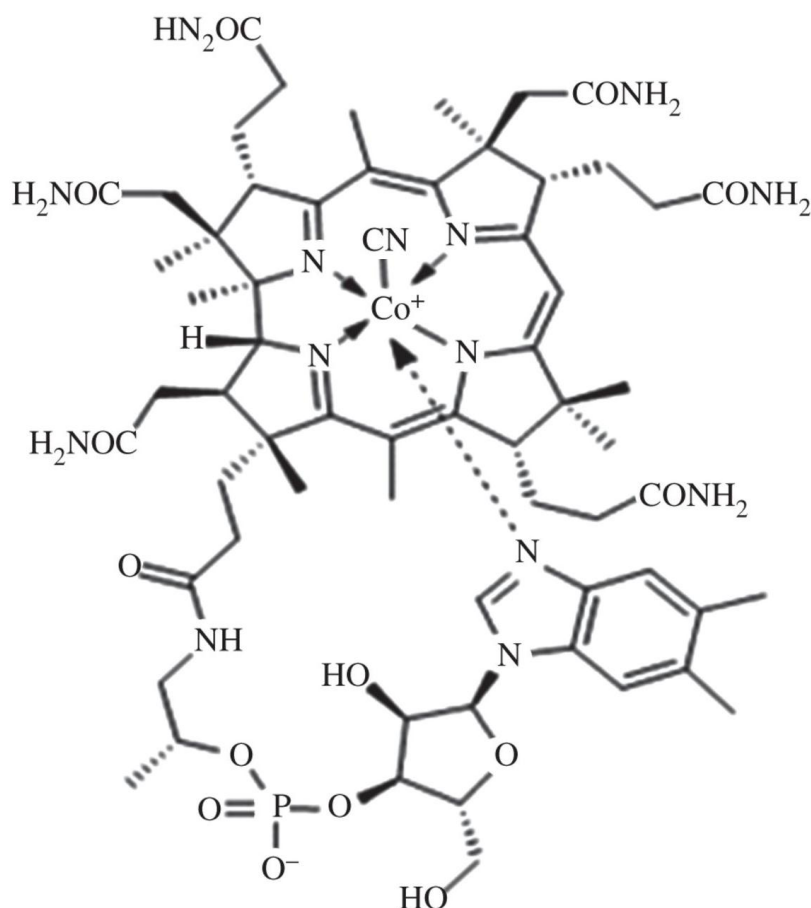


Figure II.8 : Cyanocobalamine (vitamine B12).

Des porphyrines contenant du cuivre (68), qu'auraient certains crustacés à sang vert.

Il existe d'autres molécules basées sur la porphyrine contenant des métaux tels que : manganèse, nickel, zinc. L'ensemble de ces activités font des porphyrines des molécules très étudiées.

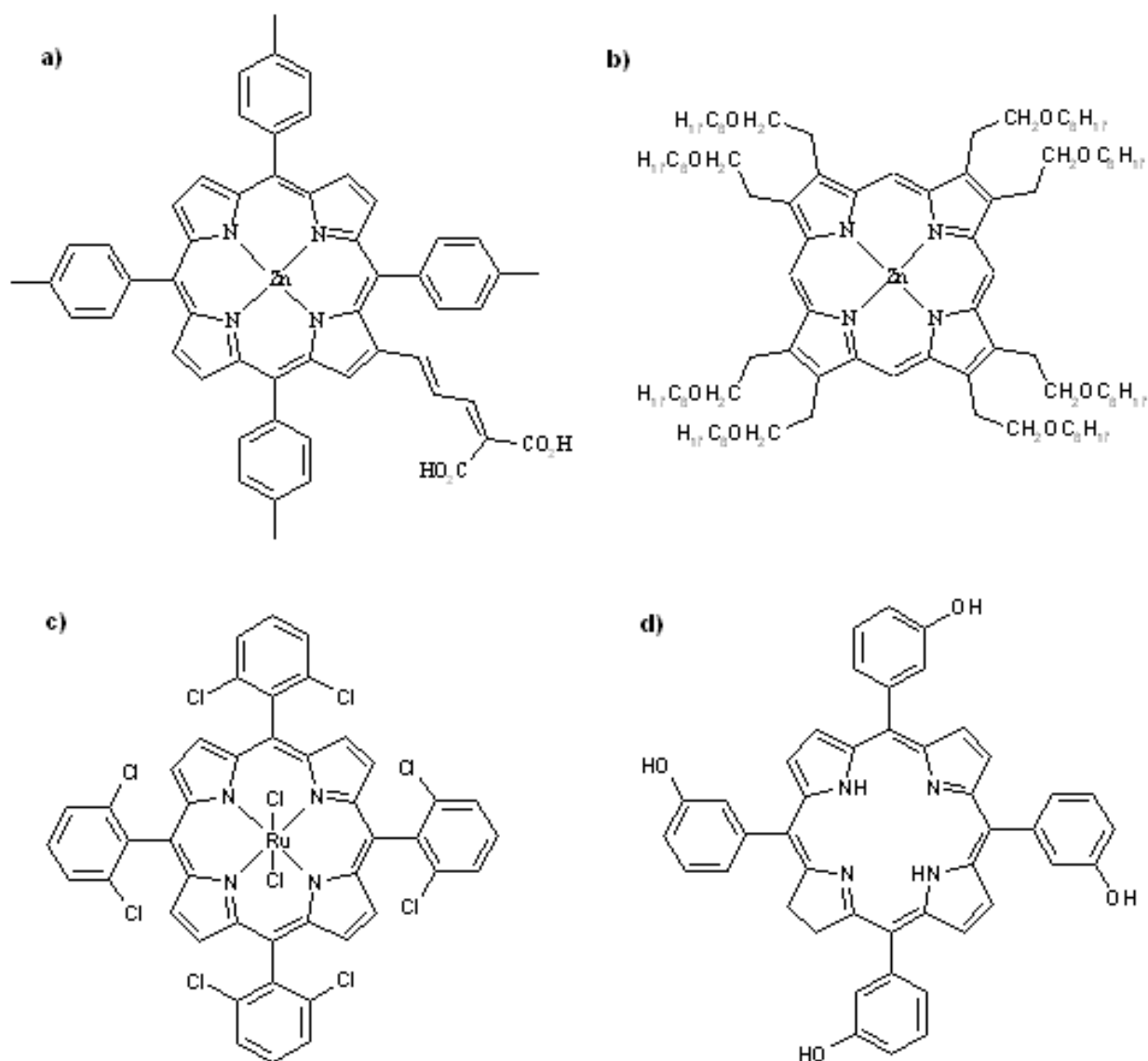


Figure II.9 : Quelques porphyrines et dérivés ayant trouvés applications.

Depuis plusieurs dizaines d'années, les porphyrines ont trouvé de nombreuses applications. Nous ne citerons ici que les principales :

- La fabrication de cellules solaires pour la conversion directe de la lumière en électricité avec un rendement maximal de conversion de 7,1 % (69) (a)
- La préparation de cristaux liquides utilisables dans l'ensemble des dispositifs d'affichages (des montres aux écrans d'ordinateurs)(70) (b)
- L'utilisation comme catalyseurs en chimie organométallique (réactions d'époxydation, d'oxydation, de cyclopropanation, formation de pyrrolines, de furanes...)(71) (c)
- Utilisation en chimie thérapeutique avec la thérapie photodynamique associant un colorant tétrapyrrolique (telles les porphyrines), de la lumière et l'oxygène dissout dans le sang pour détruire des cellules cancéreuses(72) (d)

Si les porphyrines sont des motifs importants, il a été montré que d'un point de vue thérapeutique, les chlorines et bactérochlorines étaient plus actives dans les traitements de cancers que les porphyrines. Or il est justement possible de préparer ces molécules par une réaction de réduction des porphyrines développée par Withlock (73) K_2CO_3 /Pyridine

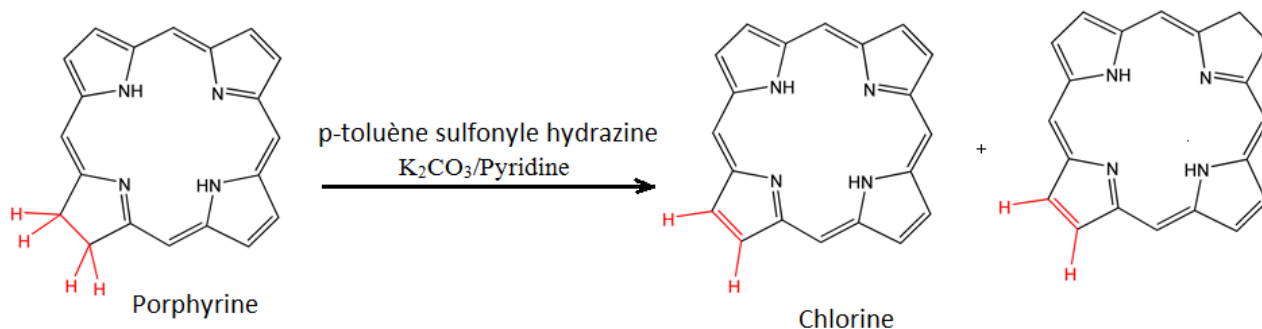


Figure II.10

2-2- Synthèse des Dipyrrométhanes

2-2-1- Synthèse classique

La condensation du pyrrole avec des aldéhydes aliphatiques conduit à des polymères. La plupart des dérivés du pyrrole se condensent très facilement avec les cétones et les aldéhydes aliphatiques ou aromatiques en présence d'acide faible.

Prenons l'exemple de la réaction de pyrrole avec le benzaldéhyde en présence de l'acide propanoïque comme catalyseur et le méthanol comme solvant à une température avoisinant les $90^{\circ}C$. Il est généralement admis que les étapes de la réaction sont les suivantes :

Actuellement, le mécanisme de la réaction du benzaldéhyde sur le pyrrole pour former la porphyrine est encore mal connu. Mais il est généralement admis que les premières étapes sont les suivantes(74) :

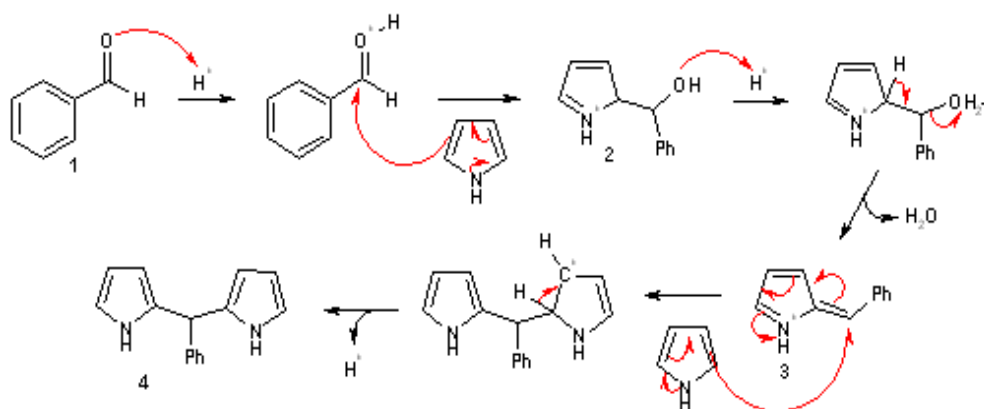


Figure II.11

Le groupement carbonyle du benzaldéhyde est tout d'abord activé par protonation en milieu acide.

Le pyrrole s'additionne ensuite pour donner l'alcool **2**.

La protonation de celui-ci puis l'élimination d'eau conduit à **3**.

L'addition d'une molécule de pyrrole sur **3** conduits au dipyrrométhane **4** après élimination d'un proton.

2-2-2- Les Nouvelles Méthodes

On parle essentiellement de la synthèse de dipyrrométhane méso-substitués pour leur grande importance comme produit de départ dans la synthèse des porphyrines, corrole et calix-pyrrole. La synthèse des dipyrrométhane méso-substitués consiste essentiellement en la condensation d'un aldéhyde/cétone avec du pyrrole ou ses dérivés et catalysés par un acide.

A cause de leur intérêt particulier, de nombreuses stratégies de synthèses ont été développées. En 1994 (Lindsey et al) rapportent la première synthèse du dipyrrométhane méso-substitué à partir du pyrrole. Des variétés d'aldéhydes et d'acides forts sont utilisées pour obtenir la méso-phényldipyrrométhane (75). Aussi, (Sobral et al) proposaient la synthèse du dipyrrométhane, en utilisant l'eau et l'acide hydrochlorique. (76)

Récemment, plusieurs méthodes pour la synthèse des dipyrrométhane méso-substitués ont été rapportées dans la littérature en utilisant une variété de catalyseurs. Cependant, ces méthodes nécessitent des temps de réactions prolongés(77) et des conditions de réactions difficiles : l'utilisation d'acides forts et couteux(78) ou les acides de Lewis (79) et impliquent généralement une distillation pour éliminer l'excès de pyrrole (80).

Le développement de nouvelles méthodes pour la synthèse des dérivés de dipyrrométhane méso-substitués a pris en considération, pendant ces dernières années l'aspect écologique, connu sous le terme de « « chimie verte » » :

- l'utilisation des réactifs catalytiques qui respectent l'environnement et qui sont également Efficaces et économiques, tout en réduisant le temps des réactions.
- Minimiser l'utilisation des solvants organiques par des réactions réalisées sans solvant ou dans un milieu aqueux

Nous citons ci-dessous les méthodes efficaces et les plus récentes parmi une multitude d'autres :

- (81) Synthèse de l'aryldipyrrométhane dans l'eau

- (82) Synthèse de dipyrrométhanés en une seule étape en présence du liquide ionique [Hmim] BF₄
- (83) Une synthèse efficace des dérivés dipyrrométhanés méso-substitués catalysée par le nitrate d'ammonium ceric (IV) en milieu aqueux
- (84) Synthèse rapide de dipyrrométhanés par l'utilisation du catalyseur (H₂SO₄.SiO₂) et sans solvant
- (85) Synthèse facile des dipyrrométhanés en utilisant des résines échangeuses de cations
- (86) Utilisation de l'oxyde de graphite comme catalyseur dans la synthèse des méso-dipyrrométhanés
- (87) Une nouvelle synthèse des dipyrrométhanés méso-substitués en utilisant l'iode I₂ comme catalyseur

DEUXIEME PARTIE

PREMIER CHAPITRE

SYNTHÈSE DES ARYLDIPYRROMÉTHANES

1-1-Introduction

Les dipyrrométhanés sont largement utilisés comme bloc de construction et précurseurs dans la synthèse des porphyrines et leurs analogues. D'autre part le dipyrrométhane est le précurseur des composés Bodipy (borodipyrométhane) qui prennent de plus en plus d'importance pour leur propriété de fluorescence.

Plusieurs méthodes de synthèse des dipyrrométhanés ont été décrites dans la littérature, néanmoins ces méthodes souffrent de plusieurs inconvénients, parmi les plus importants de ces inconvénients est l'utilisation de solvants toxiques qui présentent une gêne pour l'environnement. Dans le contexte des recherches récentes qui se basent sur les méthodes amies de l'environnement ; nous avons synthétisé deux composés Aryldipyrométhane à savoir le 4-nitrophenyldipyrométhane et le 4-cyanodipyrométhane, en utilisant l'eau comme solvant catalysé par l'acide (HCl) à température ambiante.

L'aryldipyrométhane peut être isolé directement du milieu réactionnel par simple filtration dans un état pur. Le temps de réaction possède un grand effet sur la formation des sous produits tripyrométhane et ses analogues) et donc le contrôle des temps des réactions est important.

1-2-Synthèse des Arylddipyrométhanés

La condensation du pyrrole sur les aldéhydes aromatiques en milieu acide dans des conditions équimolaires conduit à l'obtention des dipyrrométhanés synthétiques avec des rendements modestes.

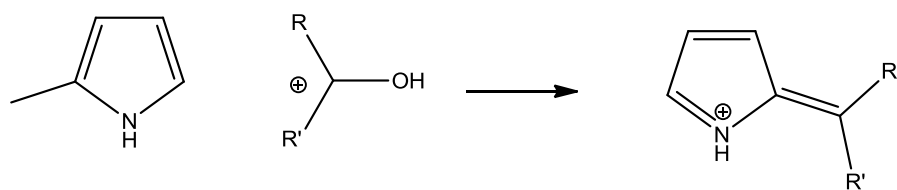
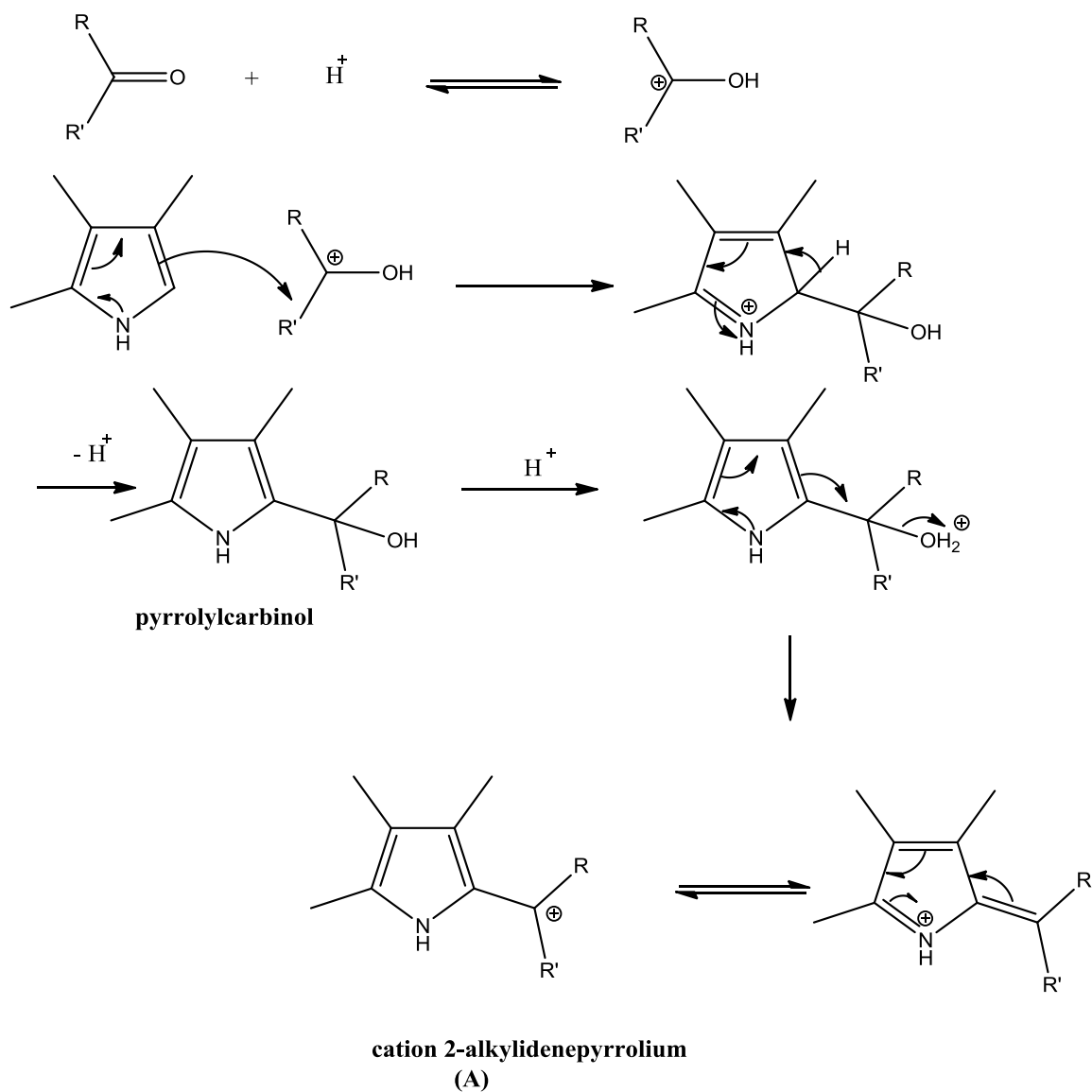
Ceci s'explique par la formation simultanée d'autres oligomères linéaires et/ou cycliques de pyrrole dont les majoritaires sont identifiées par les auteurs comme étant les tridipyrométhanés et les tétradipyrométhanés correspondants.

Pour comprendre ce phénomène, il est nécessaire d'illustrer le mécanisme avec laquelle s'effectue la condensation entre le pyrrole et l'aldéhyde.

1-3-Mécanisme réactionnel

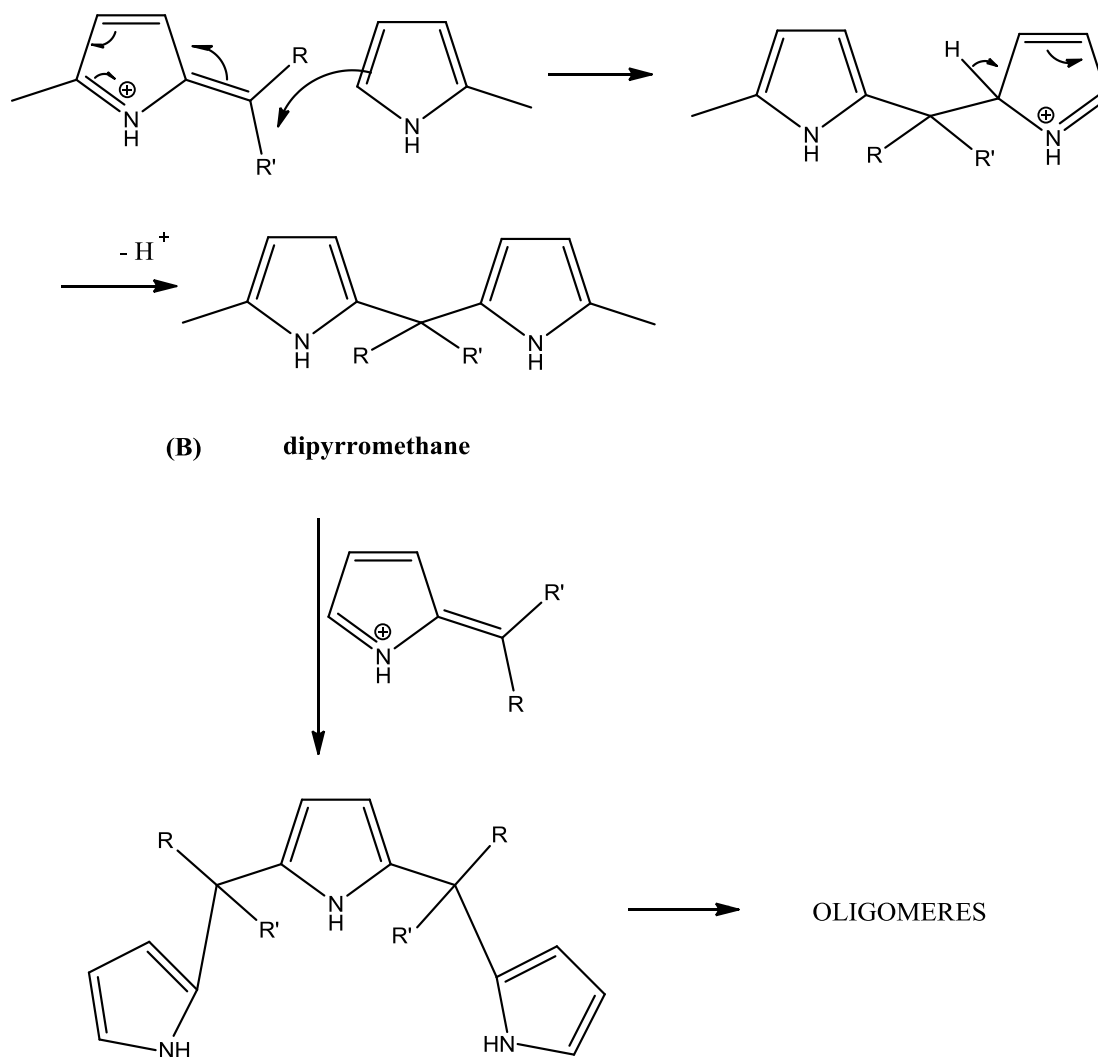
La plupart des dérivés du pyrrole se condense très facilement avec les cétones et aldéhydes aliphatiques ou aromatiques en présence d'acide faible.

Il se forme d'abord, par hydroxymethylation un pyrrolylcarbinol instable qui perd immédiatement une molécule d'eau en présence d'acide, pour conduire au cation 2-alkyldienepyrrolium ; très puissant électrophile (A), pouvant être réduit en dérivé alkylé, ou réagir sur une molécule de pyrrole pour former un dérivé du dipyrrométhane (B).



Le dipyrrométhane a une forme plus réactive que le pyrrole, ce qui le fait réagir avec le 2-alkylidene-pyrrolium pour donner le tripyrromethane et ainsi de suite... (Schéma 1-1).

Ces réactions secondaires conduisent donc facilement à l'obtention de plusieurs oligomères de pyrrole, rendant les étapes de purification difficiles et les rendements peu satisfaisants.



shema 2 mecanisme reactionnel de formation de dipyrromethane et oligomere

Schéma 1-1

En 1994, l'équipe de Lindsey a décrit une méthode intéressante de synthèse des dipyrrométhanés, en utilisant un très large excès de pyrrole, celui-ci intervient comme réactif et comme solvant en présence d'une quantité catalytique d'acide trifluoroacétique. La réaction se fait à température ambiante et est généralement terminée au bout de quelques minutes. Le

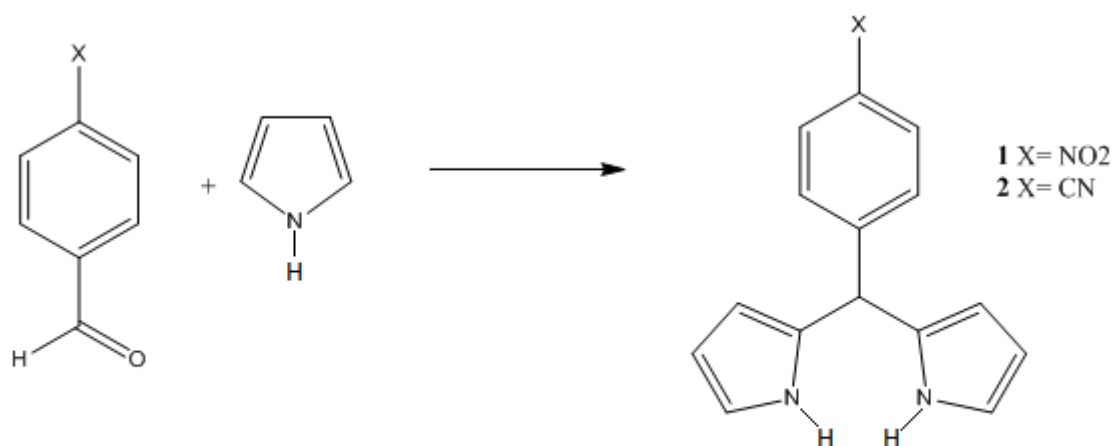
dipyrrométhane obtenu est ensuite purifié soit par recristallisation après évaporation de l'excès de pyrrole ou alors par chromatographie.

En fait l'excès de pyrrole permet de piéger rapidement le carbinol pyrrolique formé et ainsi supprimer la réaction compétitive d'oligomération. La formation des produits secondaires est ainsi atténuée et les étapes de purification sont simplifiées.

1-4-Résultats et discussion

Plus récemment une deuxième méthode originale a été décrite dans laquelle la condensation entre l'aldéhyde et trois équivalents de pyrrole a lieu en milieu acide (HCl 0,18 M) à température ambiante pendant 3,5 heures. Dans ces conditions le dipyrrométhane, obtenue sous forme de précipité est isolé par simple filtration, aucune purification supplémentaire n'étant nécessaire.

Dans ce projet nous avons utilisé cette méthode en milieu aqueux pour synthétiser les dipyrrométhanes **1** et **2** (schéma 1-2) car elle présente l'avantage de n'utiliser qu'un faible excès de pyrrole et d'obtenir les dipyrrométhanes attendus avec des rendements élevés et suffisamment purs.



synthese de dipyrrométhane en milieu aqueux
3 eq de pyrrole , [HCl] , 0,18 M, 3h, t-a

Schéma 1-2

Nous avons remarqué que les deux aryldipyrrométhane **1** ; **2** peuvent être facilement obtenus avec des rendements élevés (85 %).

Tableau 1-1 : Propriétés Physico-chimiques des dérivés 1 et 2

Aldéhyde	Dipyrrométhane	Tps (h)	Rapport (pyrrole/aldéhyde)	Rdt	PF
4-nitrobenzaldehyde	<u>1</u>	3,5	3/1	85%	104°
4-formylbenzonnitrile	<u>2</u>	3,5	3/1	80	100 -102°

Caractéristique générale ; température ambiante, [HCl] = 0,18M

Les réactions ont été menées dans un milieu aqueux et catalysés par HCl 0,18 M et 3 équivalents de pyrrole sont ajoutés suivi d'une addition d'un équivalent de l'aldéhyde approprié. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante et les produits ont été caractérisés par spectrométrie de masse, RMN1H, RMN13C.

Le précipité (semi) solide est filtré et lavé avec l'eau et l'éther de pétrole afin d'éliminer l'excès de pyrrole, pour obtenir les DPM s 1 et 2 avec de bon rendement. Les TPMs et autres types de produits sont négligeables et les DPMs 1, 2 sont obtenus avec une excellente pureté.

Le contrôle de la durée de réaction est crucial pour obtenir les DPMs désirés avec une grande pureté, une longue durée de réaction mène vers un grand contenu d'impureté de TPM.

Apparemment le succès de cette synthèse se base sur le fait que la réaction entre le pyrrole et le composé carbonylé s'effectue à l'interface entre le pyrrole et la solution aqueuse d'acide. La précipitation du dipyrrométhane dans la solution aqueuse dès qu'il est formé force la réaction à se compléter et protège le produit contre les réactions non désirables (secondaires), cela donne un autre exemple du succès de l'utilisation de l'eau dans les réactions organiques.

1-5-Analyse spectrale**1-5-1- Analyse par spectrométrie de masse du composé 1**

Les justifications utilisées pour faire correspondre le type de spectre avec la structure ne peuvent être qu'élégante, bien que parfois arbitraire (ce sont les propos de R-M Silverstein dans « Identification spectrométrique de composés organiques »), cependant pour nos produits nous avons eu une corrélation assez rationnelle en suivant les règles générales de la spectrométrie de masse établies par ses pionniers « F.W. McLafferty et C. Djerassi », nous nous sommes basés sur les règles générales suivantes :

Les structures aromatiques (ou hétérocycliques) stabilisent l'ion moléculaire et augmente la probabilité de son apparition

La stabilité des carbocations ainsi que le radical le plus substitué

L'ionisation préférentielle sur les hétéroatomes ou la double liaison non conjugué

Spectrométrie de masse du composé 1

La masse moléculaire correspond au pic le plus intense (stabilité de l'ion moléculaire aromatique), la formule moléculaire est confirmée $M = 267,1$ correspond à la formule $C_{15}H_{13}NO_2$.

La perte d'un atome d'oxygène donne un pic à $(M-16)$, le clivage de la liaison C-NO₂ donne le fragment ionique à $m/z = 220,1$ avec le départ de radicaux stable NO₂, le clivage de la liaison C (méso) donne des fragments à $m/z = 145,1$, $m/z = 201,1$, $m/z = 67$.

Le fragment du pyrrole subit un réarrangement par la perte d'un radical stable CHN et la formation du fragment ionique $C_3H_3^+$ à $m/z = 39,1$.

La fragmentation peut être résumée dans le schéma suivant :

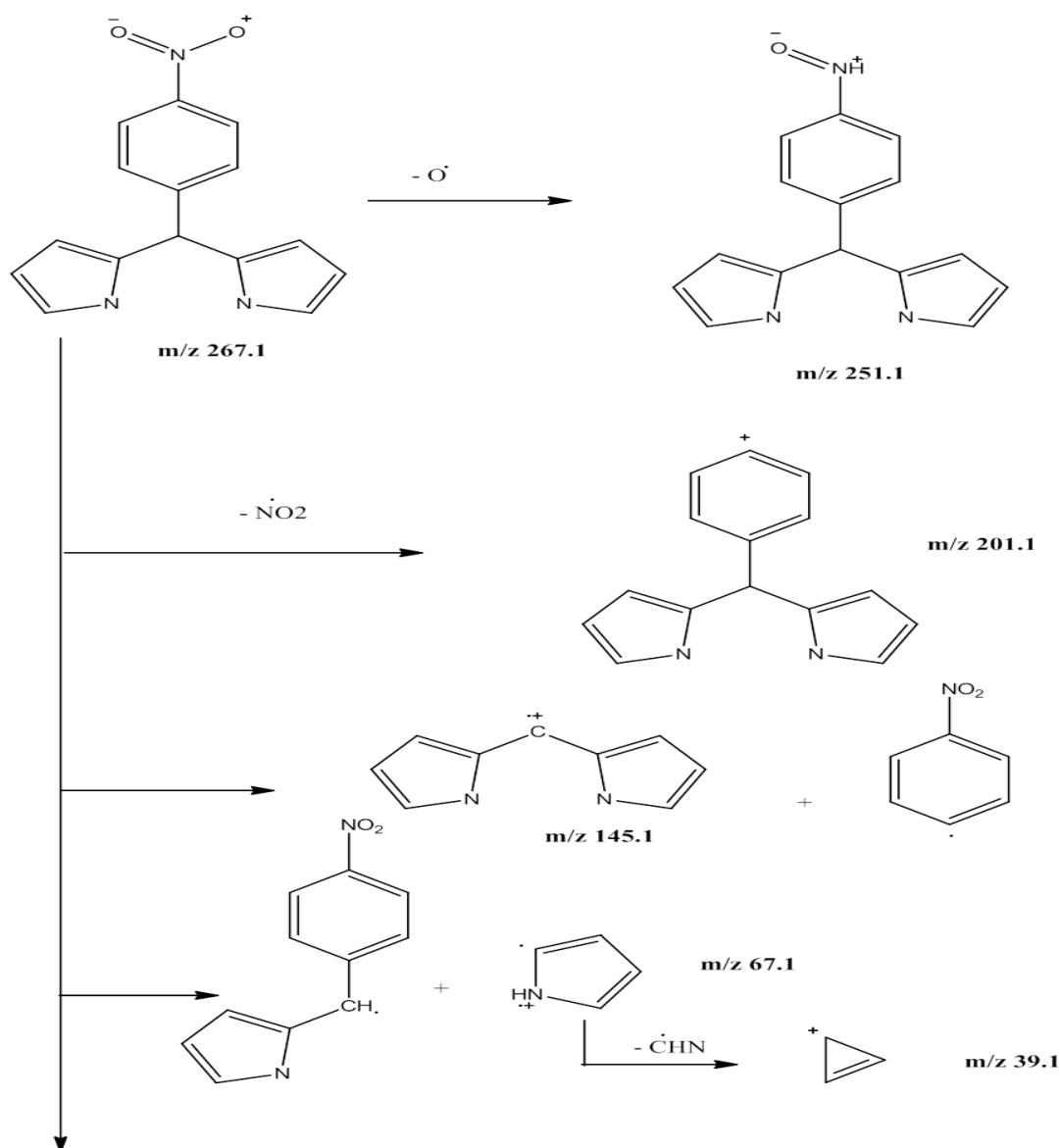


Schéma 1-3

1-5-2- Analyses Spectrales du composé 2

1-5-2-1- Résonance nucléaire du proton dans le DMSO

Constatation :

Le spectre RMN- 1H (300MHz, DMSO) confirme la structure de la MADipi-CN (schéma 1-4) particulièrement :

Un important déblindage des protons portés par l'azote pyrrolique (10,67) ce qui démontre leur caractère acide.

Le déblindage fort des protons du cycle du benzène notamment les protons en position ortho à cause de l'effet électrotracteur du groupe CN

Présence d'un pic singulier portant un proton lié au carbone de la position méso (5,47)

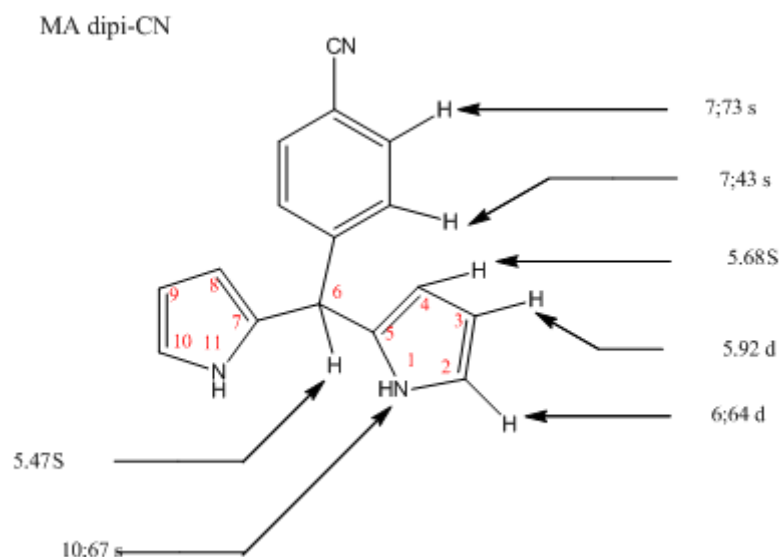


Schéma 1-4

1-5-2-2- Analyse par spectrométrie de masse

Le pic le plus intense correspond à l'ion moléculaire, $M = 247,1$ indique la présence de l'azote et confirme la formule $C_{16}H_{11}N_3$, il apparaît un spectre d'une intensité moyenne à $M-1$ suite à la perte d'un atome d'hydrogène H

Le clivage s'effectue sur la liaison Ph-CN, il y a une perte d'une molécule HCN en obtient le fragment ionique à $m/z = 219,1$.

Un clivage de la liaison C (méso)-pyrrole donne le fragment ionique à $m/z = 181,1$ et un autre clivage de la liaison C (méso)-Phényle donne le fragment ionique à $m/z = 145,1$.

Le fragment ionique du pyrrole est à $m/z = 66$.

Un réarrangement du pyrrole ionisé sur l'hétéroatome donne selon « Djerassi » le fragment ionique $C_3H_3^+$ à $m/z = 39,1$.

Le déroulement de la fragmentation est résumé dans le schéma suivant

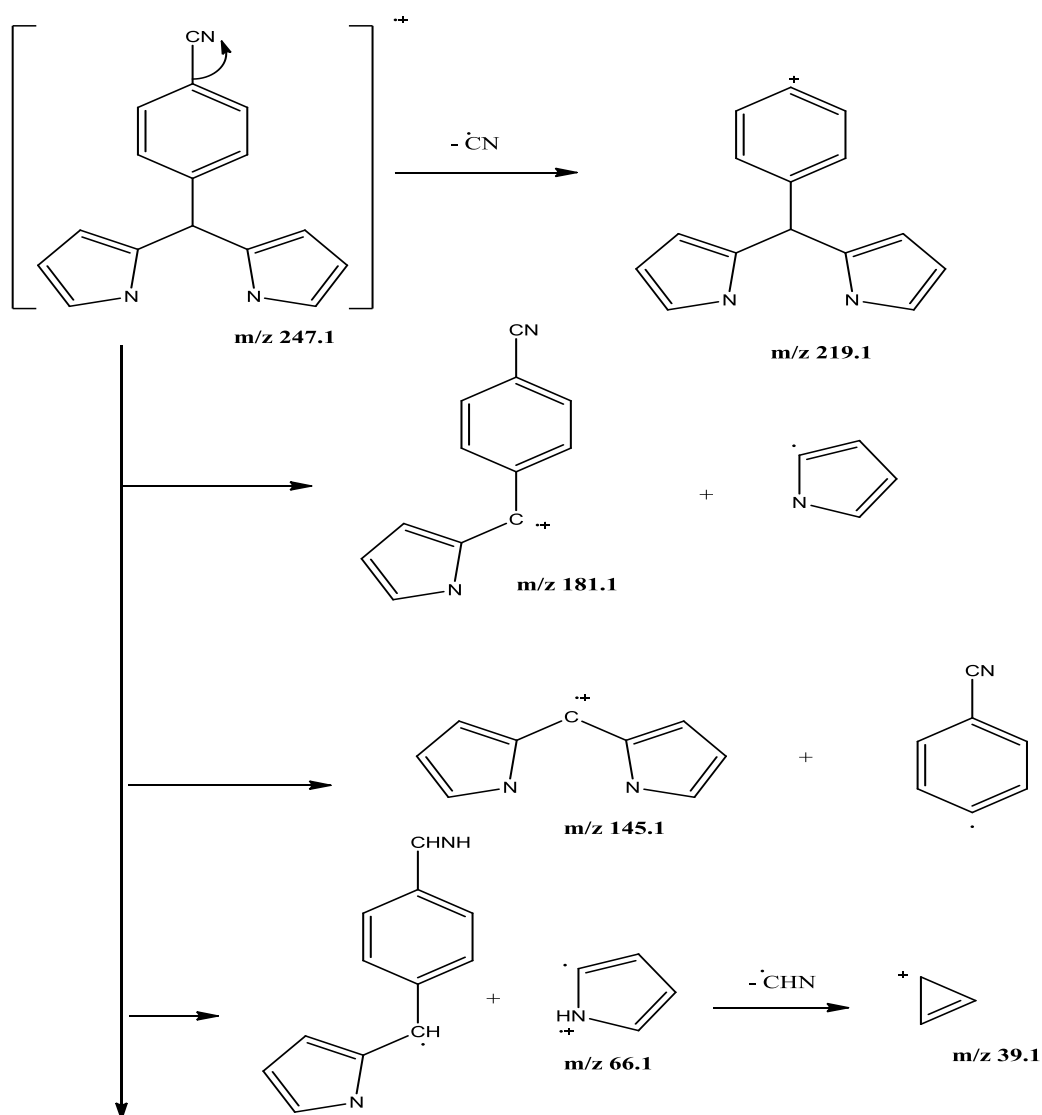


Schéma 1-5

1-6- Conclusion

Nous avons réussi à synthétiser des produits 5-aryldipyrrométhane dans un milieu aqueux avec d'excellents rendements, ne demandant qu'une simple manipulation (filtration simple du mélange réactionnel), sans passer par l'évaporation de l'excès de pyrrole et n'ayant pas besoin de purification par chromatographie, puisque le produit est obtenu à l'état solide.

L'eau possède l'avantage d'être un solvant non coûteux, non toxique et ami de l'environnement, nous pensons que cette voie de synthèse de (chimie verte) est indispensable dans l'heure actuelle et rentre dans les efforts innovants pour la synthèse des macromolécules oligopyrroliques .

Les aryldipyrromethanes obtenues seront utilisées comme précurseur au composé Bodipy, ayant l'avantage d'être fonctionnalisable en position méso.

DEUXIEME CHAPITRE

OXYDATION ET COMPLEXATION

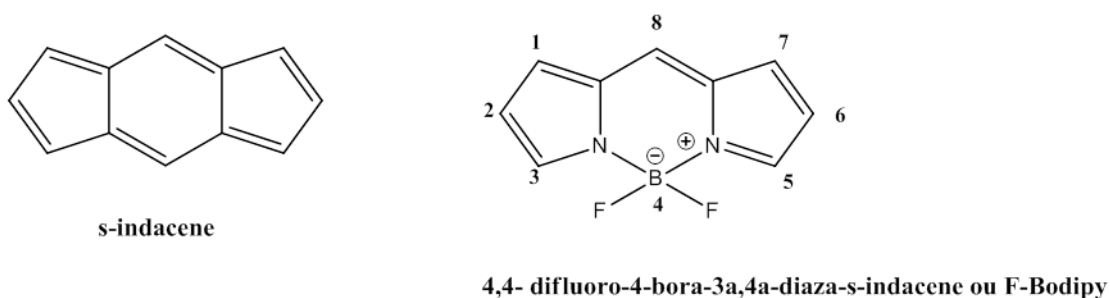
ARYLDIPYRROMETHANES (SYNTHESE DE

BODIPY)

2-1- Introduction

Les dipyrrométhanones obtenues peuvent être utilisées comme précurseurs dans la synthèse de composés fluorescents. En effet, en effectuant une oxydation douce des dipyrrométhanones suivie d'une complexation avec un composé contenant du BF₃ on peut accéder au Bodipy.

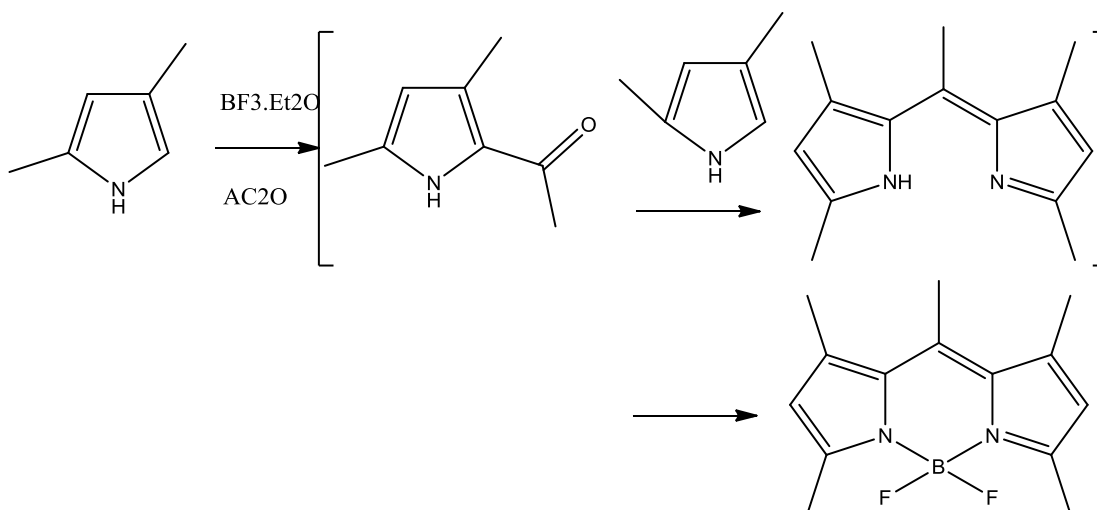
Parmi les grandes variétés de molécules fluorescentes, la famille des 4,4-difluoro-4-boro-3a, 4a, diaza-s-indacene ' « Bodipy », n'a cessé de gagner en popularité depuis sa découverte en 1968 par Treibs et Kreuser (schéma 2-1)



shema 3 numerotation du F-Bodipy

Schéma 2-1

En effet, c'est en effectuant une acétylation de 2,4-diméthylpyrrole en présence d'étherate de trifluorure de bore que les auteurs ont constaté la formation de composé de bore très stable et avec une intense fluorescence dont la structure a été attribuée au F-bodipy (schéma 2-2)



shema 4

Schéma 2-2

L'étherate de trifluorure de bore joue le double rôle d'acide de Lewis et d'agent de complexations.

Étonnamment, il a fallu attendre 2009 pour que la synthèse d'un Bodipy non substitué soit décrite par trois groupes différents.

L'instabilité du dipyrrométhène et sa décomposition au dessus de -40°C sont les raisons de ses synthèses tardives.

Les Bodipy sont des composés intéressants car ils possèdent des coefficients d'absorption molaires élevés ($\epsilon = 50\,000\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$), une bonne stabilité chimique et thermique.

En comparaison avec leurs composés parents, les dipyrrométhène présentent un équilibre tautomérique entre les deux atomes d'azote ; les Bodipy ont une structure rigide obtenue grâce à la présence du motif BF_2 . Ce qui leur confère en général un rendement quantique de fluorescence élevé ($\Phi \geq 50\%$) faisant d'eux de bons candidats pour le marquage biologique.

2-2- Synthèse des Bodipy

Deux voies de synthèse sont envisageables pour la formation du dipyrrométhène.

La première synthèse met en jeu une condensation en milieu acide d'un pyrrole et d'un aldéhyde (en général aromatique). Par cette voie, un intermédiaire de type dipyrrométhanes est formé, contrairement à la synthèse originelle, une étape supplémentaire d'oxydation pour atteindre l'intermédiaire dipyrrométhène est nécessaire. Celle-ci est réalisée à l'aide de 2,3-dichloro-5,6-

dicyano-p-benzoquinone (DDQ) ou de la tetrachloro-p-benzoquinone (p-chloranil). Deux étapes, l'une de déprotonation à l'aide d'une base et la seconde de complexations avec $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ permettent d'obtenir le fluorophore désiré avec de bon rendement.

La seconde voie de synthèse met en jeu une condensation entre un pyrrole et un dérivé d'acide (chlorure ou anhydride) aboutissant ainsi directement à la formation de chlorhydrate de dipyrrométhène en général non isolé, qui subissent par la suite l'étape de complexations par le fragment BF_2 .

Cette voie de synthèse présente l'avantage d'éviter l'étape d'oxydation du dipyrrométhanes et diminue ainsi les risques de dégradation.

Mais l'un de ses inconvénients majeurs réside dans la grande réactivité du dérivé d'acide, cette instabilité explique pourquoi la littérature ne rapporte que peu d'exemples de synthèses de Bodipy par cette voie, en comparaison avec la précédente.

2-3- Résultats et discussion

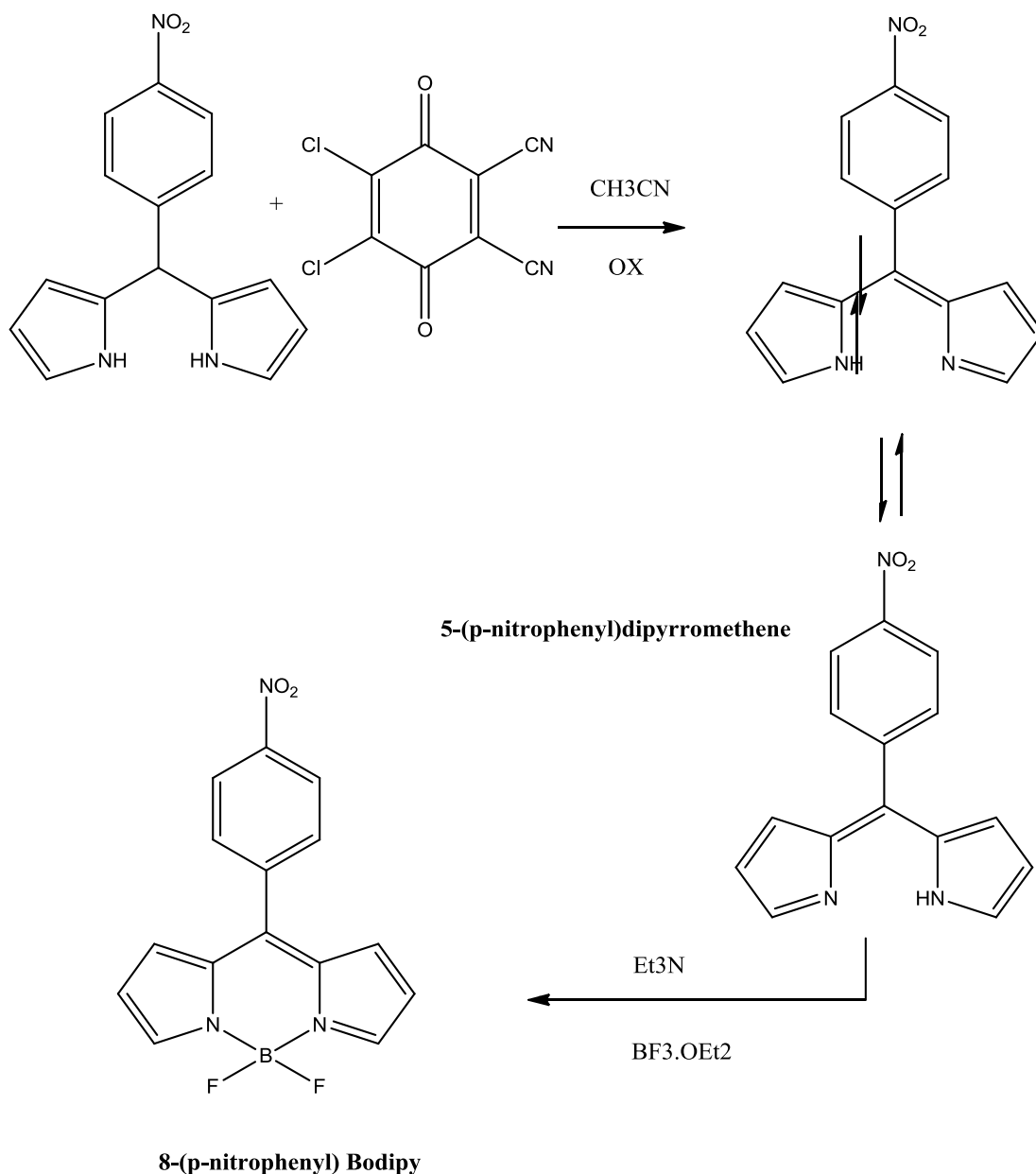
Pour aboutir au composé Bodipy désiré, nous avons utilisé une synthèse en trois étapes.

La première étape consiste en l'oxydation du composé dipyrrométhanes **1** pour former

L'intermédiaire dipyrrométhène non isolé. Ceci est réalisé à l'aide de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-p-benzoquinone (DDQ) dans l'acétonitrile CH_3CN . La deuxième étape de déprotonation à l'aide d'une base triéthylamine Et_3N suivi par une complexation avec l'étherate de trifluore de bore $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, permettent d'obtenir le produit, qui est collecté et évaporé sous vide et par suite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant le CH_2Cl_2 .

Notons que le (p-chloranil) peut être utilisé pour le même but

On obtient un précipité rouge brique avec un rendement $R = 20\%$ (schéma 2-3)



shema 5 synthese de MA-dipi-NO₂-BF₃

Schéma 2-3

Le faible rendement peut être expliqué par la grande instabilité des dipyrrométhene parents qui sont très sensibles aux attaques nucléophiles, ce qui en fait un composé très peu stable qui se décompose au dessus de -40°C.

D'autre part il peut y avoir une dégradation de dipyrrométhanes lors de son oxydation par le DDQ, Burges et coll. rapportent que l'utilisation du chloranil, analogue chloré du DDQ, semble moins destructeur.

En effet même si peu de référence l'évoquent, il n'est pas rare d'isoler après purification un Bodipy résultant d'un clivage oxydant, dont la position méso présente un atome d'hydrogène à la place du substituant carboné R attendu.

Le mécanisme d'oxydation n'étant pas encore complètement établie, l'idée d'une oxydation radicalaire reste possible, Mula et coll, ont observé en 2007, l'apparition d'un tel composé après des essais de photo-dégradation. Ils ont d'ailleurs proposé un mécanisme par voie radicalaire où la coupure homolytique a lieu en position 8 du noyau.

Enfin l'utilisation d'un excès de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ peut théoriquement améliorer le rendement

2-4 -Analyse spectrométrique

2-4-1- Résonance magnétique nucléaire RMN^1H (CDCl_3 , 300MHz)

Constatation :

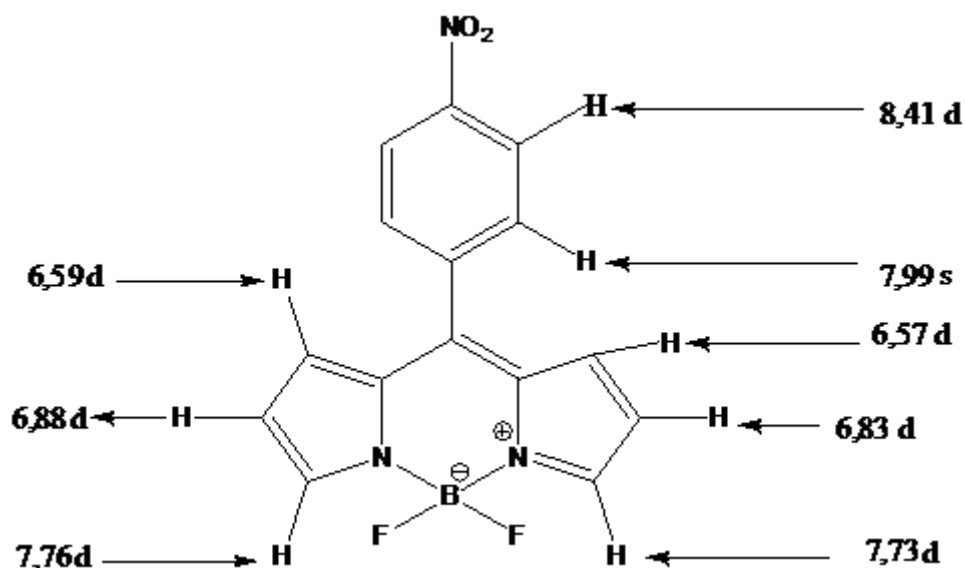
Le spectre RMN-H1 (300 MHz, CDCl_3) confirme la structure de la MA $\text{dipiNO}_2\text{-BF}_3$ (schéma 2-4) particulièrement :

La disparition du pic du proton du carbone en position méso, traduisant la perte de celui-ci et la formation d'une double liaison

Les protons du pyrrole 1 sont plus blindés que ceux du pyrrole 2 en position symétrique à cause de la participation du doublet libre de N du pyrrole 2 à la formation du pont N-F.

Les protons du cycle benzénique sont fortement déblindés à cause de l'effet électro-attracteur du groupe NO_2

La disparition du pic des azotes pyrroliques très déblindés, par suite de la déprotonation des pyrroles par la base et la formation de liaison de coordination entre l'azote pyrrolique et le métal



Schema2-4

2-4-2- Spectrométrie de masse

L'ion moléculaire correspond au pic le plus intense $m/z = 313,1$ ce qui confirme la formule $C_{15}H_{11}N_3O_2.BF_2$ attribuée à la structure proposée ; la perte d'un radical stable NO donne un pic à $m/z = 283,1$. Le départ du groupement NO_2 donne un fragment ionique à $m/z = 267,1$. Ce fragment perd à son tour un atome de F en donnant un fragment ionique à $m/z = 247,1$ et parallèlement il perd aussi un radical BF_2 en donnant un fragment ionique à $m/z = 218,1$.

Le schéma suivant illustre les différentes voies de fragmentation

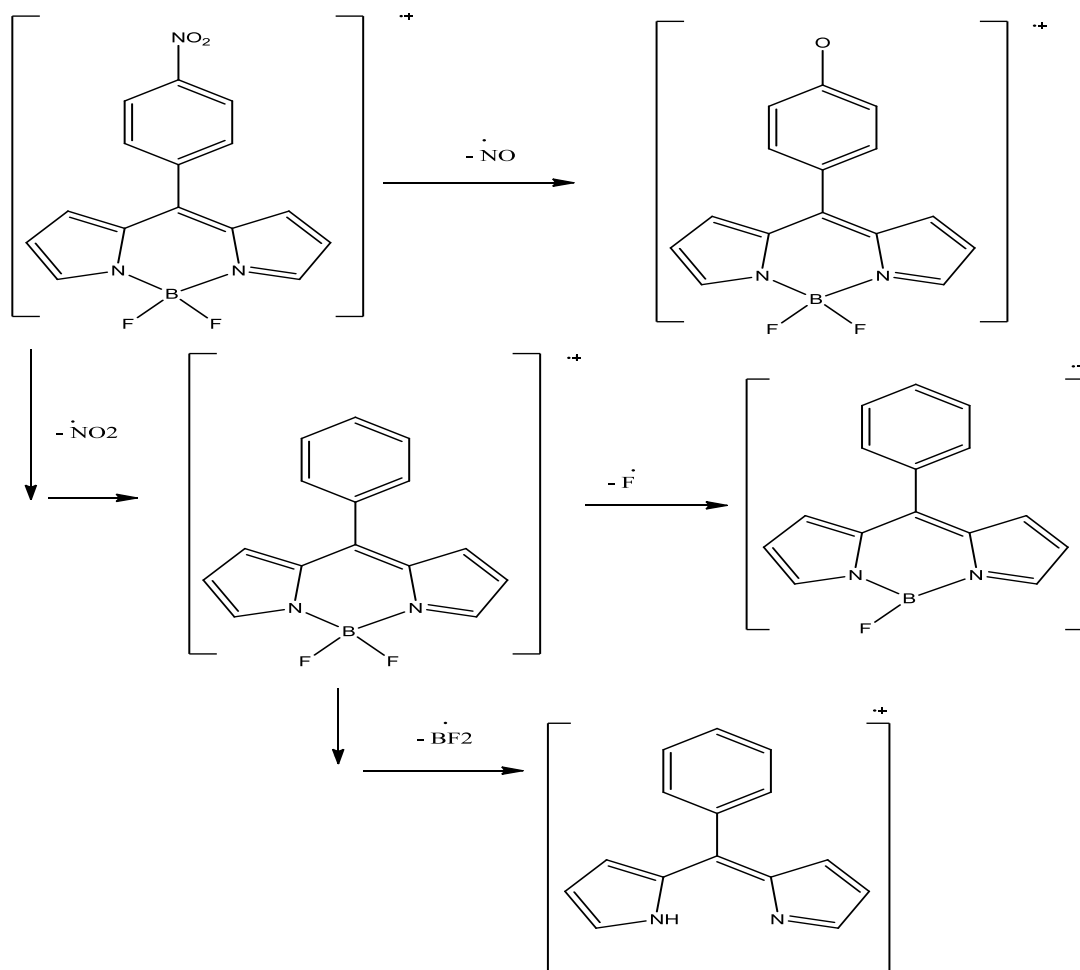


Schéma 2-5

2-5- Conclusion et perspective

Nous avons exploité le produit dipyrrométhanes que nous avons obtenu avec un excellent rendement en l'utilisant comme précurseur au composé Bodipy, connu pour ses qualités fluorescentes.

Cette synthèse peut être considérée comme une méthode de fonctionnalisation du Bodipy sur la position méso, qui peut être lui-même utilisé comme précurseur à d'autres composés potentiellement modulables.

Dans la perspective de cette synthèse, la possibilité des modifications structurales influent sur les propriétés optiques et peuvent les rendre plus performantes, ce domaine reste ouvert à d'autres innovations.

Nous avons obtenu un rendement assez faible à cause de l'instabilité du composé dipyrrométhane et à la dégradation par oxydation des dipyrrométhanes

TROISIEME CHAPITRE

HYDROGENATION DES DIPYRROMETHANE ET BODIPY CONTENANT LA FONCTION NITRO NO₂

3-1- Introduction

Dans cette dernière étape, on tentera de valoriser le nitrophenyldipyrrromethane obtenu avec une très bonne pureté, en effectuant une réaction d'hydrogénation par le dihydrogène en présence du catalyseur hétérogène palladium sur charbon Pd/C et à température ambiante.

D'autre part, on utilisera le produit complexe dipi-NO₂-BF₂ obtenu à partir du 4-(p-nitrophenyldipyrrromethane) pour une réaction d'hydrogénation dans les mêmes conditions que dans la première.

On s'attend à une nouvelle fonctionnalisation du groupement nitro en groupement amine -NH₂, par une réaction de réduction.

Nous présenterons tout d'abord des réactions d'hydrogénation du groupe nitro en général.

3-2- Réactions de réduction du groupe nitro -NO₂

L'utilisation de la fonction nitro comme intermédiaire de synthèse présente un grand intérêt, elle offre aux chimistes organiciens diverses possibilités pour accéder à de nouveaux composés.

Plusieurs méthodes sont référencées dans la littérature pour la réduction des nitroarenes en anilines correspondantes.

Parmi les procédés décrits, l'hydruure de bore associé à un métal restent très souvent utilisés. D'autres méthodes plus traditionnelles utilisent, soit des procédés non catalytiques comme les conditions de Bechamp (Fe⁰ catalysé par HCl), soit l'hydrogénation à l'aide d'un catalyseur homogène ou hétérogène.

Cette dernière méthode sera utilisée pour effectuer nos réactions.

Bien que ces procédés soient simples et efficaces, peu de catalyseurs peuvent réduire sélectivement un nitro lors de l'hydrogénation.

Les hydrogénations catalytiques du nitrobenzène peuvent être effectuées en utilisant le palladium ou le cuivre sur charbon associé à d'autres métaux (plomb, vanadium, phosphore, chrome...)

3-3- Résultats et discussions

On a procédé à une première réaction d'hydrogénation du 4-(p-nitrophenyldipyrromethane) afin d'accéder à l'amine correspondante et d'autre part, on a effectué une hydrogénation du 8-(p-nitrophenylbodipy) « dipi-NO₂-BF₂ », pour obtenir le 8-(p-aminophenylbodipy) « dipi-NH₂-BF₂ », produit désiré et attendu à partir de cette réaction.

La méthode utilisée est une réduction par le dihydrogène sous pression, catalysée par le Pd/C dans un solvant de THF à température ambiante avec une durée de réaction de 24h.

Pour la première réaction (réduction du nitrodipyrromethane), on a utilisé une pression de 6 bars (schéma 3-1)

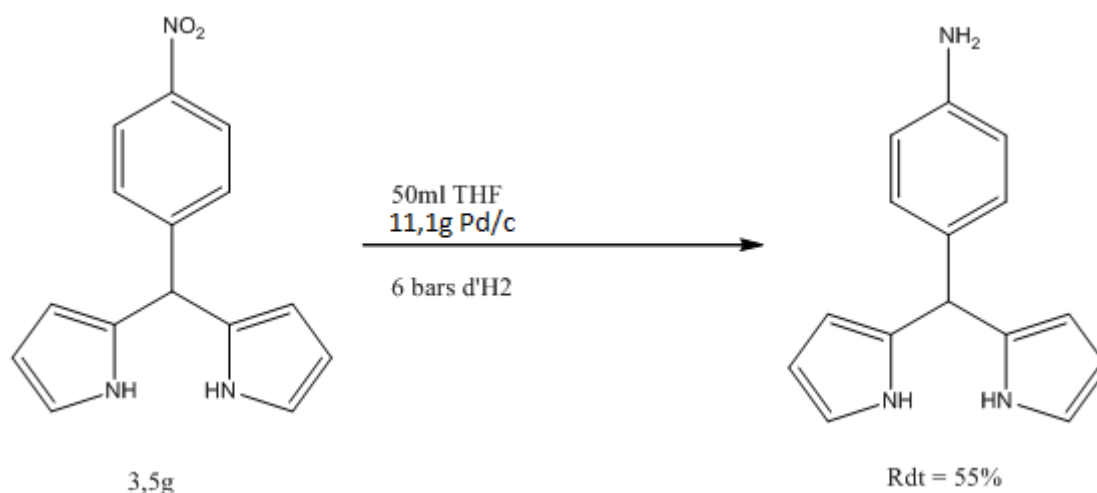


Schéma 3-1

Après 24h de réaction, on filtre pour éliminer le catalyseur hétérogène et on évapore le filtrat sous vide pour obtenir une poudre rouge-rose. En effectuant l'analyse spectrométrique de masse et de RMN1H, l'obtention du produit aminophenyldipyrromethane est confirmée avec un rendement de 55%.

Effectivement la réaction de réduction catalysée par le Pd/C à température ambiante est sélective par rapport aux cycles aromatiques du benzène et du pyrrole, car l'énergie de résonance du benzène et du pyrrole sont de 153Kj/mol et 100Kj/mol, ce qui les rendent difficiles à réduire. Pour cela il nous faut une énergie importante à fournir par exemple, des températures élevées, ou bien l'utilisation d'un catalyseur spécifique tel que le cobalt CO/TiO₂, qui présente une affinité très marquée pour les doubles liaisons C=C du noyau aromatique.

Notons que l'utilisation d'autres catalyseurs peut augmenter le rendement et améliorer la sélectivité.

Une publication récente décrit l'hydrogénation avec une quantité catalytique de Pd/AlO(OH) (boehmite) pour la réduction des nitroarènes. Les sélectivités étudiées montrent que le système est plus efficace que le Pd/C, puisque les cétones, acides carboxyliques, hydroxy, nitriles, esters etc.... ne sont pas réduites. En revanche les doubles liaisons sont réduites (schéma 3-2).

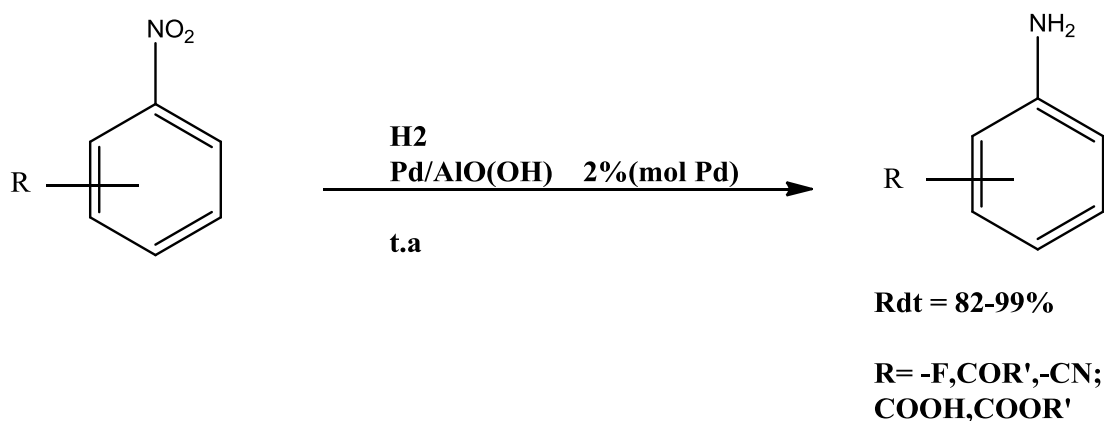


Schéma 3-2

Concernant l'hydrogénation du complexe Bodipy 4, effectuée sous les mêmes conditions avec une pression de 3 bars, aboutit à un produit inattendu. Ce résultat s'interprète par le fait que le catalyseur Pd/C n'est pas sélectif par rapport à la double liaison.

En analysant le spectre de masse obtenu la masse moléculaire de 289 correspond à la formule C₁₅H₁₈N₃BF₂, alors que le produit attendu de formule C₁₅H₁₂N₃BF₂ correspond à une masse moléculaire de 183, nous déduisons qu'il y a eu une addition de 6 protons de plus, ce qui nous mène à penser que les doubles liaisons à l'intérieur d'un pyrrole avec la double liaison en position méso ont été réduites (schéma 3-3).

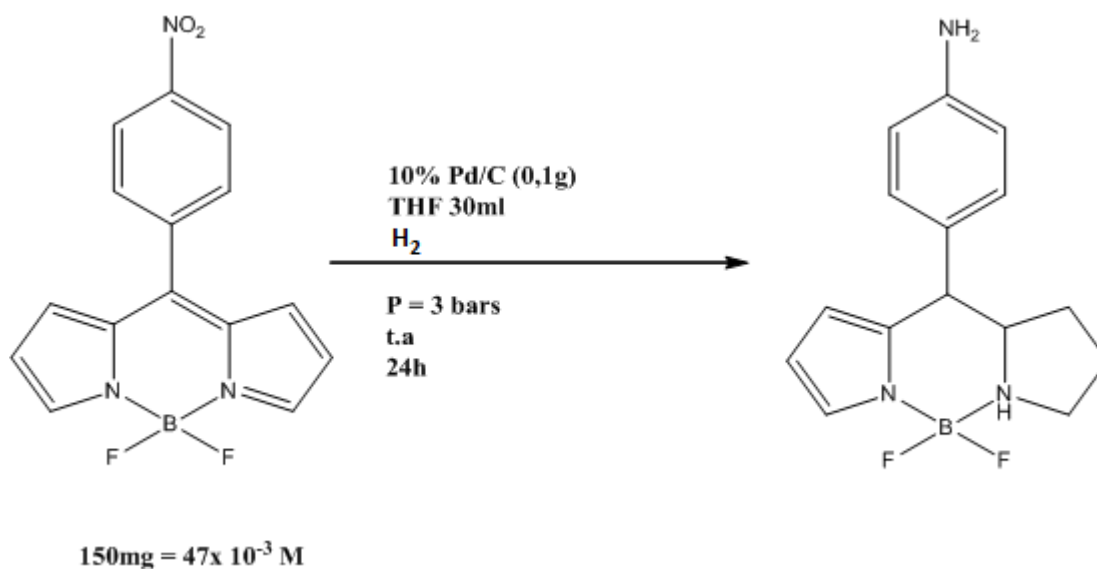


Schéma 3-3

Le catalyseur Pd/C n'est pas sélectif par rapport aux doubles liaisons.

Notons que le produit désiré peut être obtenu si on change le catalyseur, par exemple en utilisant une quantité catalytique d'Or (Au) supportée sur le dioxyde de titane TiO_2 ou de l'oxyde de fer Fe_2O_3 , la chimio-sélectivité est améliorée, les nitro sont rendus avec de bonne sélectivité en présence de double liaisons.

3-4- Analyse spectrométrique

3-4-1- composé **4** : 4-(p-aminophényldipyrrométhane)

3-4-1-1- Résonance magnétique nucléaire RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz)

Constatation ;

Le spectre RMN^1H (300 MHz, CDCl_3) confirme la structure de la MA dipi- NH_2 (schéma3-4) particulièrement :

L'apparition d'un pic large au environ de 3,756 ppm traduisant les protons d'une amine NH_2

L'apparition d'un pic large au environ de 7,261ppm traduisant les protons de NH pyrrole.

Les protons en position α des pyrroles sont plus déblindés que les protons du cycle aromatique, à cause de la présence de la double liaison et de leur proximité de l'atome N électronégatif, et d'autre part le cycle benzénique est enrichi en électron par l'effet donneur du groupe NH_2 .

MAdipi-NH₂

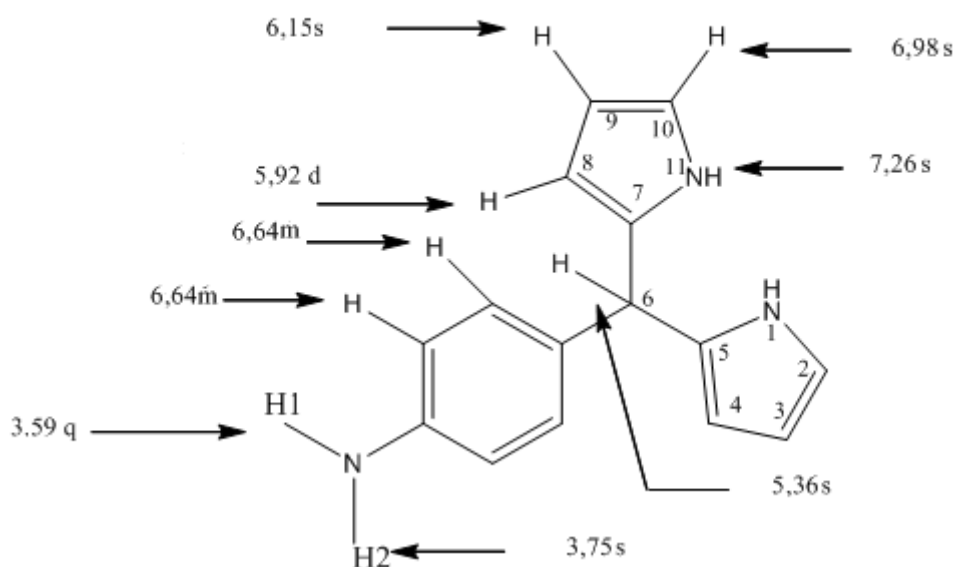


Schéma 3-4

3-4-1-2- Spectrométrie de Masse

La masse moléculaire correspond au pic le plus intense (stabilité de composé aromatique) la formule moléculaire est confirmée $M = 237,1$ qui correspond à $C_{15}H_{15}N_3$

La perte d'un proton amine donne un pic $M-1$ d'une intensité moyenne.

Les pics $M+1$, $M+2$ sont bien claires ils correspondent aux isotopes ^{13}C , 2H

Le clivage s'effectue sur la liaison $C-NH_2$ avec la perte du radical $\cdot NH_2$ et de deux atomes $2H$.

Un clivage de la liaison C (mésio)-pyrrole et un autre de la liaison C (mésio)-aryle donnent des carbocations stables (substitués par des cycles aromatiques)

-La perte d'une molécule $H-CN$ donne le fragment ionique 5

On peut résumer la fragmentation sur le schéma suivant

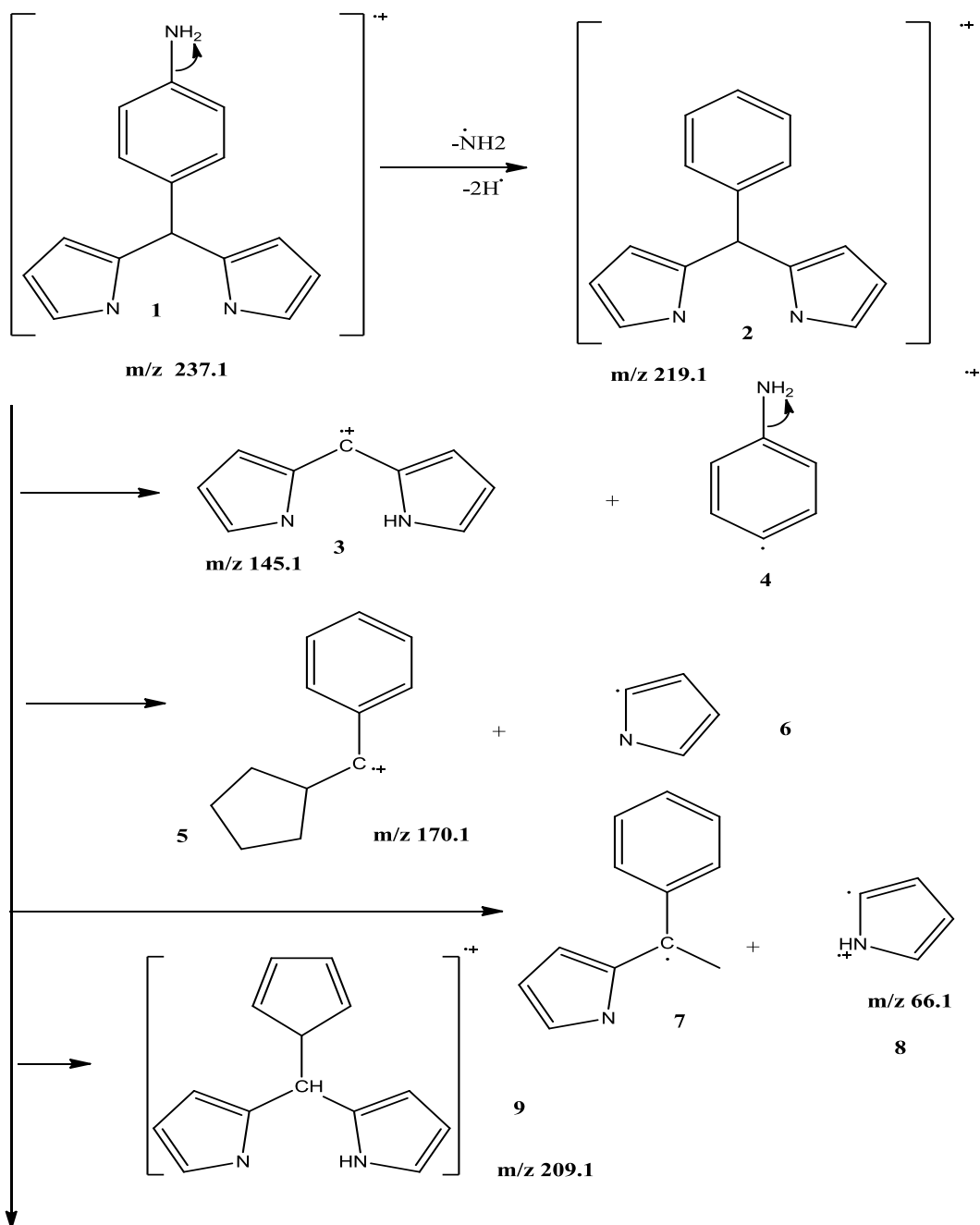


Schéma 3-5

3-4-2- Composé 5

3-4-2-1- Spectrométrie de masse

SM (EI) $m/z = 289,1$, on a pas pu obtenir le spectre de masse ce qui nous empêche de faire plus de commentaire.

3-5- Conclusion

Nous avons effectué une hydrogénation sélective du 4-(p-nitrodipyrromethane), le produit désiré a été obtenu avec un bon rendement.

Alors que l'hydrogénation du dipy-NO₂-BF₂ nous a menés à un produit non attendu contenant un cycle saturé de pyrrolidine à cause de la réduction des doubles liaisons.

Le Pd/C n'étant pas sélective par rapport à ces derniers..

Nous pouvons obtenir de meilleurs rendements et des sélectivités améliorées en utilisant d'autres catalyseurs spécifiques.

Conclusion Générale

Dans le but de synthétiser un borandipyrrromethane (BODIPY) substitué à la position méso (produit qui représente un exemple des architectures supramoléculaires de coordination) nous avons suivie une méthode de deux étapes:

La première étape qui est constituée par la synthèse de deux produits aryldipyrrromethane à savoir : le 4-(p-nitophenyldipyrrromethane) et le 4-(p-cyanophnyldipyrrromethane) , a été menée avec succès , les produits ont été obtenus avec d'excellents rendements et avec une grande pureté, la méthode utilisée considérée comme amie de l'environnement dans le fait ou le solvant utilisé était l'eau pure et les manipulations étant une simple filtration .

La deuxième étape se compose de deux réactions

La première réaction d'oxydation douce du dipyrrométhane en dipyrromethene par le DDQ est suivie par une deuxième réaction de complexation à l'aide du $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ permet l'obtention du BODIPY désiré.

Et dans le but de compléter notre travail nous avons procédé à une réduction du produit 4-(p-nitophenyldipyrrromethane) par l'hydrogène gazeux en présence du catalyseur Pd/C, menée avec succès.

En revanche la réaction de réduction du dipy- $\text{NO}_2\text{-BF}_3$ menée dans les mêmes conditions opératoires ne nous a pas conduit au produit désiré à cause de la réduction simultanée de la fonction nitro et des doubles liaisons.

En perspective d'autres réactions de modulation de la structure des BODIPY conduisent à des composés fluorophores améliorés.

Partie Expérimentale

- **Composé 1** : 2,2'-((4-nitrophenyl)méthylène) bis(1H-pyrrole)

Dans 100 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 0,18 M contenant 2,7 ml de pyrrole (36 mmol, 3 eq), 2,00g de 4-nitrobenzaldehyde (12 mmol) sont ajoutés, le milieu réactionnel agité pendant 3,5 heures à température ambiante, le produit est filtré sur Buchner, lavé à l'eau et à l'éther de pétrole, puis séché sous vide, on récupère une poudre jaune-orange avec un bon rendement (R = 85%)

SM (EI) m/z = 267,1

- **Composé 2** : 4-(di(1H-pyrrol-2-yl)méthyl)benzonnitrile

RMN1H (DMSO) δ = 5,479 (s, 1H, CH); 5,916 (d, 2H, Hdipy); 6,636 (d, 2H, Hdipy); 7,364 (s, 2H, H arom); 7,733 (s, 2H, Harrom); 10,675 (s, 2H, NH)

SM (EI) m/z = 247,1

- **Composé 3** : 2-(1-(difluoroboryl)-2,3-dihydro-1H-pyrrol-2-yl)(4-nitrophenyl)méthyl-1-Méthyl-1H-pyrrole. MA_{dipi}-NO₂-BF₂

Dans un ballon, contenant 30ml de CH₃CN on ajoute 1g du produit 1 obtenue lors de l'étape précédente et 0,84g de DDQ, on porte à agitation pendant 20 minutes à température ambiante, on procède à une deuxième addition de 1,7ml de Et₃N sous agitation à température ambiante, après 5 minutes on termine par une troisième addition de 1,7ml de BF₃.OEt₂, on laisse sous agitation toute une nuit à température ambiante.

On collecte et on évapore sous vide, on obtient un solide rouge-brique (R = 20%) qui sera purifié sur colonne (silice, CH₂Cl₂)

RMN1H (CDCl₃, 300MHz), δ = 6,575 (Hdipy, 2H, d); 6,830 (Hdipy, 2H, d); 7,734 (Hdipy, 2H, d); 7,992 (Harom, 2H, s); 8,383 (Harom, 2H, d)

SM (EI) m/z = 313,1

- **Composé 4** : 4-(p-aminophenyldipyrrométhane)

On ajoute 3,5g de 4-(p-nitrophenyldipyrrométhane) et 1,1g de Pd/C à 50ml de solvant THF et dans un autoclave on charge de l'hydrogène sous pression de 6 bars, on ajoute de H₂ à chaque fois que la pression diminue jusqu'à n'ait aucune variation de pression après environ 24h, on

filtre pur éliminer le catalyseur hétérogène puis on lave avec le dichlorométhane, on évapore le filtrat pour récupérer une poudre rouge rose. Rd = 55%

RMN1H (CDCl₃, 300MHz) δ = 3,59 (HNH₂ , 2H, q) ; 5 ,362 (HCH, 1H, s) ; 6,92 (HPYRR, 1H ,s) ; 6,154 (HPYRR, 2H, s) ; 6,646 (HARR, 4H, s) ; 6,984 (HPYRR, 2H, s) ; 7,261 (HPYRR, 2H, s).

SM (EI) m/z = 237,1

- **Composé 5.**

On ajoute 150mg de 8 -(p-nitrophenylbodipy) et 0,1g de Pd/C à 30ml de solvant THF et dans un autoclave on charge de l'hydrogène sous pression de 3 bars, on ajoute de H₂ à chaque fois que la pression diminue jusqu'à n'ait aucune variation de pression après environ 24h, on filtre pur éliminer le catalyseur hétérogène puis on lave avec le dichlorométhane, on évapore le filtrat pour récupérer une poudre rouge rose. Rd = 25%

SM (EI) m/z = 289,1

REFERENCES

- 1-Runge, F. Pogg. Ann. 1834, 31, 65.
- 2-Anderson, T. Justus Liebigs Ann. Chem. 1858, 105, 355-349.
- 3-Baeyer, A.; Emmerlong, A. Ber. 1870, 3, 514-517.
- 4-Baeyer, A.; Emmerlong, A. Ber. 1870, 3, 514-517.
- 5-Joule, J. A.; Mills, K. Heterocyclic Chemistry, 4th Edition, Blackwell Publishing, pp 237-272.
- 6-*Gossauer, A. Die Chemie der Pyrrole; Springer-Verlag: Berlin, 1974
 - *Goto, T. In Natural Products Chemistry; Nakanishi, K., Goto, T., Ito, S. Natori, S., Nozoe, S., eds. Academic: New York, 1975; p 470.
 - * Jackson, A. H. Pyrroles; In Comprehensive Organic Chemistry; Barton, D., Ollis, W. D., eds. Pergamon Press: Oxford, 1979; pp 310-311.
 - * Sundberg, R. J. Pyrroles and their benzo derivatives: (iii) Synthesis and applications; In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry Volume 4; Bird, C. W., Cheeseman, G. W. H., eds. Pergamon Press : Oxford, 1984; pp 372-376.
- 7-*Edgar, J. A.; Culvenor, C. C. J.; Smith, L. W. Experientia 1971, 27, 761-760.
 - *Neier, R. Chemical synthesis of porphobilinogen and studies of its biosynthesis; In Advances in Nitrogen Heterocycles; JAI Press Inc.: Greenwich, Connecticut, 1996 ; pp 35-146.
- 8-Gossauer, A. Die Chemie der Pyrrole; Springer-Verlag: Berlin, 1974
- 9- Boger, D. L.; Soenen, D. R.; Boyce, C. W.; Hedrick, M. P.; Jin, Q. J.Org.Chem. 2000, 65, 2479-2483.
- 10-Gossauer, A. Die Chemie der Pyrrole; Springer-Verlag: Berlin, 1974
- 11-* Edgar, J. A.; Culvenor, C. C. J.; Smith, L. W. Experientia 1971, 27, 761-760.
 - * Neier, R. Chemical synthesis of porphobilinogen and studies of its biosynthesis; In Advances in Nitrogen Heterocycles; JAI Press Inc.: Greenwich, Connecticut, 1996; pp 35-146..

- * Boger, D. L.; Soenen, D. R.; Boyce, C. W.; Hedrick, M. P.; Jin, Q., J. Org. Chem., 2000, 65, 2479-2483.
- * De Nanteuil, G.; Ahond, A.; Guilheim, J.; Poupat, C.; Tran Huu Dau, E.; Potier, P.; Pusset, M.; Pusset, J.; Laboute, P. Tetrahedron 1985, 41(24), 6019-6033.
- * Bertschy, H. Dissertation: Pyrrole über die gekreuzte Aldolreaktion. 1, 1-213. 1991. Fribourg, Institut für Organische Chemie der Universität Fribourg (CH).

Références bibliographiques 253

- 12**-*Neier, R. Chemical synthesis of porphobilinogen and studies of its biosynthesis; In Advances in Nitrogen Heterocycles; JAI Press Inc.: Greenwich, Connecticut, 1996 ; pp 35-146.).
- * Zimmer, C. Prog.Nucleic Acid Res.Mol.Biol. 1975, 15, 285-318.
- 13**-*Fan, H.; Peng, J.; Hamman, M. T.; Hu, J.-F. Chem. Rev. 2008, 108, 264-287.
- 14**-Fürstner, A. Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 3582-3603.
- 16**-*Jackson, A. H. Pyrroles; In Comprehensive Organic Chemistry; Barton, D., Ollis, W. D., eds. Pergamon Press: Oxford, 1979; pp 283-284.
- * Neier, R. Chemical synthesis of porphobilinogen and studies of its biosynthesis; In *Gossauer, A. Die Chemie der Pyrrole; Springer-Verlag: Berlin,1974 ()
- 17**-*Smith, G. F. Adv.Heterocycl.Chem. 1963, 2, 287-309.
- 18**-*Potts, A. H.; Smith, G. F. J.Chem.Soc. 1957, 4018-4022.
- . *Smith, G. F. Adv.Heterocycl.Chem. 1963, 2, 287-309.
- *Potts, A. H.; Smith, G. F. J.Chem.Soc. 1957, 4018-4022.
- 19**-Sachs, P. Klin.Wochenschr. 1931, 10, 1123-1120.
- 20**-Westall, R. G. Nature (London) 1952, 170, 614-616.
- 21**-Cookson, G. H.; Rimington, C. Biochem.J. 1954, 57, 476-484
- 22**-Neier, R. Chemical synthesis of porphobilinogen and studies of its biosynthesis; In Advances in Nitrogen Heterocycles; JAI Press Inc.: Greenwich, Connecticut, 1996; pp 35- 146.

- 23-**Neier, R. Chemical synthesis of porphobilinogen and studies of its biosynthesis; In *Advances in Nitrogen Heterocycles*; JAI Press Inc.: Greenwich, Connecticut, 1996; pp 35-146.
- 24-**Irvine, D. G.; Bayne, W.; Miyashita, H.; Majer, J. R. *Nature* 1969, 224, 811-813
- 25-**Roth, B. D. *Progress in Medicinal Chemistry* 2002, 40, 1-22.
- 26-**(a) Han, Y.; Qing, X.; Ye, S.; Lu, Y. *Synth. Met.* 2010, 160, 1159-1166.(b) Curran, D.; Grimshaw, J.; Perrera, S. D. *Chem. Soc. Rev.* 1991, 20, 391-404.
- 27-**Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* 2007, 107, 4891-4932.
- 28-**V. Bocchi, G. P. Gardini, S. Rapi, *Materials Science letters*, (1987),6, P 1283-1284.
M Omastova, J Pavlinec, *Polymer International*, (1996), 43, p 109.
- 29-**K Anuar, H.N.M. Ekarmul Mahumud, L.M. Yee, and N. Hanipah, *Pacific Journal of Science and Technology*, (2006), 7, p 103-107.
- 30-*** S.H. Hong et al, *Current Applied Physics*, (2001), 1, p 447– 450
* Z Guo, B Richard, H Kaner, T Hahn, *J Nanopart Res*, (2009), 11, p1441–1452
- 31-**H. Rasika, M Fianchini., R.M. G Rajapakse, *polymer*, (2006), 47, p7349-7354.
* R. Ansari, W.E. Price, G.G. Wallaceb, *Reactive & Functional Polymers*, (2003), 56, p142.
* Y Liu and C Tsai, *Chem. Mater*, (2003), 15, p320-326.
* A. LIU, S. Oliveira, *Materials Science-Poland*, (2009), 27, p 265
- 32-**R Akinyeye, I Michira, M Sekota, A Al-Ahmed, P Baker, E Iwuoha, *Electroanalysis*, (2006), 18, 2441.
- 33-**K Boukerma, Y Piquemal, M Chehimi, M Mravc̃a'kova', M

- Omastova', P Beaunier, *Polymer*, (2006), 47,569–576.
- 34**-Chiang, Y.; Hinman, R. L.; Theodoropoulos, S.; Whipple, E. B.
Tetrahedron 1967, 23, 745-759.
- 35**-Chiang, Y.; Hinman, R. L.; Theodoropoulos, S.; Whipple, E. B.
Tetrahedron 1967, 23, 745-759.
- 36**-Nigst, T. A.; Westermaier, M.; Ofial, A. R.; Mayr, H. *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 2369-2374.
- 37**-Potts, H. A.; Smith, G. F. *J. Chem. Soc.* 1957, 4018-4022.
- 39**-Nunomoto, S.; Kawakami, Y.; Yamashita, Y.; Takeuchi, H.; Eguchi, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1990, 111-114. (b) Santaniello, E.; Farachi, C.; Ponti, F. *Synthesis* 1979, 617-618. (c) Bidan, G. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 735-736. (d) Wang, N.-C.; Teo, K.-E.; Anderson, H. J. *Can. J. Chem.* 1977, 55, 4112-4116. (e) Heaney, H.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1973, 499-500. (f) Candy, C. F.; Jones, R. A. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 3993-3994. (g) Papadopoulos, E. P.; Tabetto, K. I. *J. Org. Chem.* 1968, 33, 1299-1300.
- 40**-Nunomoto, S.; Kawakami, Y.; Yamashita, Y.; Takeuchi, H.; Eguchi, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1990, 111-114. (b) Santaniello, E.; Farachi, C.; Ponti, F. *Synthesis* 1979, 617-618. (c) Bidan, G. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 735-736. (d) Wang, N.-C.; Teo, K.-E.; Anderson, H. J. *Can. J. Chem.* 1977, 55, 4112-4116. (e) Heaney, H.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc.,*

- Perkin Trans. 1 1973, 499-500. (f) Candy, C.
F.; Jones, R. A. J. Org. Chem. 1971, 36, 3993-3994. (g)
Papadopoulos, E. P.; Tabeto, K. I. Y. J. Org.
Chem. 1968, 33, 1299-1300.
- 41**-Heaney, H.; Ley, S. V. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1973,
499-500
- 42**-Nicolaou, C.; Claremon, D. A.; Papahatjis, D. P.
Tetrahedron Lett. 1981, 22, 4647-4650.
- 43**-Edwards, M. P.; Doherty, A. M.; Ley, S. V.; Organ, H. M.
Tetrahedron 1986, 42, 3723-3729.
- 44*** Edwards, M. P.; Doherty, A. M.; Ley, S. V.; Organ, H. M.
Tetrahedron 1986, 42, 3723-3729.
- * Jack Li, J.; Gribble, G. W. Palladium in Heterocyclic
Chemistry; Pergamon Press: Oxford, UK, 2000, Chapitre 2.
- 45**-(a) Bray, B. L.; Mathies, P. H.; Naef, R.; Solas, D. R.;
Tidwell, T. T.; Artis, D. R.; Muchowski, J. M. J. Org. Chem.
1990, 55, 6317-6328. (b) Muchowski, J. M.; Naef, R. elv.
Chim. Acta. 1984, 67, 1168-1172.
- 46**-Minato, A.; Tamao, K.; Hayashi, T.; Suzuki, K.; Kumada,
M. Tetrahedron Lett. 1981, 22, 5319-5322.
- 47**-Cooksey, A. R.; Morgan, K. J.; Morrey, D. P.
Tetrahedron 1970, 26, 5101-5111.
- 48**-Weinreb, S. M. Nat. Prod. Rep. 2007, 24, 931-948.
- 49**-Anderson, Jr. A. G.; Exner, M. M. J. Org. Chem. 1977,
42, 3952-3955.
- 50**-(a) Xu, R. X.; Anderson, H. J.; Gogan, N. J.; Loader, C.
E.; McDonald, R. Tetrahedron Lett. 1981, 22, 4899-

4900. (b) Rokach, J.; Hamel, P.; Kakushima, M.

Tetrahedron Lett. 1981, 22, 4901-4904. (c)

Kakushima, M.; Hamel, P.; Frenette, R.; Rokach, J. J.

Org. Chem. 1983, 48, 3214-3219.

51-* (a) Xu, R. X.; Anderson, H. J.; Gogan, N. J.; Loader,

C. E.; McDonald, R. Tetrahedron Lett. 1981, 22,

4899-4900. (b) Rokach, J.; Hamel, P.; Kakushima, M.

Tetrahedron Lett. 1981, 22, 4901-4904. (c)

Kakushima, M.; Hamel, P.; Frenette, R.; Rokach, J. J.

Org. Chem. 1983, 48, 3214-3219.

* Freitas, J. M.; Abrantes, L. M.; Darbre, T. Helv.

Chim. Acta. 2005, 88, 2770-2478. (b) Kakushima,

M.; Hamel, P.; Frenette, R.; Rokach, J. J. Org.

Chem. 1983, 48, 3214-3219.

52-Jugie, G.; Smith, J. A. S.; Martin, G. J. J. Chem.

Soc., Perkin Trans. 2 1975, 925-927.

53-Anderson, H. J.; Loader, C. E.; Foster, A. Can. J.

Chem. 1980, 58, 2527-2530.

54-Schofield, K. Heteroaromatic Nitrogen

Compounds: Pyrroles and Pyridines; Plenum

Press: New York, 1967.

55-(a) Anderson, H. J.; Hopkins, L. C. Can. J. Chem.

1964, 42, 1279-1287. (b) Anderson, H. J.;

Hopkins, L. C. Can. J. Chem. 1966, 44, 1831-

1839. (c) Anderson, H. J.; Huang, C. W. Can. J.

Chem. 1970, 48, 1550-1553. (d) Groves, J. K.;

Anderson, H. J.; Nagy, H. Can. J. Chem. 1971,

- 49, 2427-2432.
- 56**-De Rosa, M.; Soriente, A. *Tetrahedron* 2010, 66, 2981-2986.
- 57**-Lee, C.-H.; Lindsey, J. S. *Tetrahedron* 1994, 50, 11427-11440.
- 58**-Thompson, R. B.; Symon, T.; Wankat, C. *Anal. Chem.* 1952, 24, 1465-1467.
- 59**-Bishop, J. E.; O'Connell, J. F.; Rapoport, H. J. *Org. Chem.* 1991, 56, 5079-5091.
- 60**-Fuhlhage, D. W.; VanderWerf, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 80, 6249-6254.
- 61**-(a) Heaney, H. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Eds. Trost, B. M.; Fleming, I., Pergamon, Oxford, 1990, vol. 2, pp. 953-973. (b) Tramontini, M. *Synthesis* 1973, 703-775.
- 62**-Bachman, G. B.; Heisey, L. V. *J. Am. Chem. Soc.* 1946, 68, 2496-2499.
- 63**- (a) Herz, W.; Settine, R. L. *J. Org. Chem.* 1959, 24, 201-204. (b) Berger, J. G.; Teller, S. R.; Pachter, I. *J. Org. Chem.* 1970, 35, 3122-3126.
- 64**-Li, G.; Rowland, G. B.; Rowland, E. B.; Antilla, J.C. *Org. Lett.* 2007, 9, 4065-4068.
- 65**-Bonnett R. ;*Chemical Aspects of Photodynamic Therapy*, Gordon and Breach Science Publishers, 2000 .les porph
- 66**-Rothemund P., Menotti A.R. ; *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, 70, 1808 .lesporph

- 67-**Hasemann C. A., Ravichandran K. G.,
Peterson J. A., Deisenhofer J. ; J. Mol. Biol.,
1994, 236, 1169 .les porph
- 68-**Wikipédia - Porphyrine :
- 69-**Campbell W. M., Jolley K. W., Wagner P.,
Wagner C., Walsh P. J., Gordon K. C.,
Schmidt-Mende L., Nazeeruddin M. K., Wang Q.,
Grätzel M., Officer D.L. ; J. Phys. Chem. C, 2007,
111, 11760 .les por
- 70-**Gregg B. A., Fox M. A., Bard A. L. ; J. Am. Chem.
Soc., 1989, 111, 3024 .les porph
- 71-**Che C. M., Chen J. ;Angew. Chem. Int. Ed.,
2004, 43, 4950
Rosenthal J., Luckett T. D., Hodgkiss J. M.,
Nocera D. G. ; J. Am. Chem. Soc., 2006, 128,
6546
Xu H. W., Li G. Y., Wong M. K., Che C. M.; Org.
Lett., 2005, 7, 5349 .porph
- 72-** <http://www.exchem.fr/TherapiePDT.pdf>.les porph
- 73-**Whitlock H. W., Hanauer R., Oester M. Y., Bower
B. K. ; J. Am. Chem. Soc., 1969, 91, 7485 .les Po
- 74-**Thèse présenté par Maryline Varamo pour obtenir
le grade de Docteur en Sciences : Stratégies de
synthèses de macrocycles tétrapyrroliques méso-
substitués dissymétriques : application en thérapie
photodynamique – N°8129 – Décembre 2005
- 75-**Panda PK, Lee CH. Org Lett 2004; 6: 671–674.

76- * Panda PK, Lee CH. J Org Chem 2005; 70: 3148.

*Gao GH, Lu L, Gao JB, Zhou WJ, Yang JG, Yu XY,
He MY. Chinese Chem Lett 2005; 16: 900.

77-*Naik, R.; Joshi, P.; Kaiwar, S. P.; Deshpande, R.

K. Tetrahedron

2003, 59, 2207.

* Sobral, A. J. F. N.; Rebanda, N. G. C. L.; da Silva, M.;
Lampreia, S. H.; Silva, M. R.; Beja, A. M.; Paixão, J. A.;

Gonsalves, A. M. d'A. R. Tetrahedron Lett. 2003,
44, 3971.

* Vigmond, S. J.; Chang, M. C.; Kallury, K. M. R.;
Thompson,
M. Tetrahedron Lett. 1994, 35, 2455.dp2

78-Lee, C.-H.; Lindsey, J. S. Tetrahedron 1994, 50,
11427.

79-* Setsune, J.; Hashimoto, M.; Shiozawa, K.; Hayakawa, J.;
Ochi, T.; Masuda, R. Tetrahedron 1998, 54, 1407.

* Temelli, B.; Unaleroglu, C. Tetrahedron 2006, 62,10130.

80-Littler, B. J.; Miller, M. A.; Hung, C.; Wagner, R. W.;
O'Shea, D. F.; Boyle, P. D.; Lindsey, J. S. J. Org. Chem.1999.

81-Taoufik Rohand, Eduard Dolusic, Thien H. Ngo, Wouter
Maes, and Wim Dehaen*
Laboratory of Organic Synthesis, Molecular Design and
Synthesis, Department of Chemistry, University of Leuven,

Celestijnenlaan 200F, B-3001 Leuven, Belgium

E-mail: wim.dehaen@chem.kuleuven.be

82-Guo Hua GAO* , Liang LU, Jin Bao GAO, Wen Juan

ZHOU, Jian Guo YANG, Xin Yu YU, Ming Yuan HE*

Shanghai Key Laboratory of Green Chemistry and

Chemical Process,

Department of Chemistry, East China Normal University,

Shanghai 200062

83-sayed Shahed Ali*, Shaikh Kabeer Ahmed Organic research

Laboratory Department of Sir Sayyed College, Dr.

Babasaheb Ambedkar Marathwada University,

Aurangabad, Maharashtra- 431 001, India

84-Zhang, YanLiang, JunShang, Zhicai

Department of Chemistry, Zhejiang University, Hangzhou,

Zhejiang 310027, Chin

85-Rajan Naik,* Padmakar Joshi,* Sharada P. Kaiwar (nee

Vakil) and Rajesh K. Deshpande

Department of Organic Chemistry (Synthesis), National

Chemical Laboratory, Pune 411008, India

Received 1 November 2002; revised 21 January 2003;

accepted 13 February 2003

86-Shive Murat Singh Chauhan * and Sweta Mishra

Bioorganic Research Laboratory, Department of

Chemistry, University of Delhi, Delhi-110007, India;

E-Mail: sweta.chem19@gmail.comReceived: 6 July

2011; in revised form: 17 August 2011 / Accepted: 19

August 2011 /Published: 25 August 2011

87- Syed Shahed Ali Maulana Azad Research Center, Dr. Rafiq Zakariya

Campus, Dr. Babasaheb Ambedkar

Marathwada University, Aurangabad, India

ANNEXE