

Université de Sherbrooke

**Porphyrines cationiques:
bromées pour la radiothérapie
et
chimie verte catalysée**

Par

Jean-Philippe Tremblay-Morin

Département de Médecine Nucléaire et Radiobiologie

Mémoire par article présenté à la Faculté de médecine

En vue de l'obtention du grade

Maître ès Science (M. Sc.)

Décembre 2005



Library and
Archives Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Published Heritage
Branch

Direction du
Patrimoine de l'édition

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file *Votre référence*
ISBN: 978-0-494-26054-8
Our file *Notre référence*
ISBN: 978-0-494-26054-8

NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.


Canada

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	4
RÉSUMÉ.....	6
INTRODUCTION.....	8
1-Radiothérapie.....	8
2-Radiosensibilisation.....	9
2.1-Généralité.....	9
2.2-Atome photoactivable.....	10
3-Porphyrines.....	12
3.1-Généralité.....	12
3.2-Les porphyrines en médecine.....	14
3.3-Porphyrine comme radiosensibilisateur.....	14
4-Réactions catalysées par le palladium.....	17
4.1-Présentation.....	17
4.2-Réaction de Sonogashira et alkylation de Heck.....	18
4.3 Réaction de Suzuki.....	19
4.4-Réaction de Heck.....	20
4.5-Cycle catalytique d'une réaction catalysée par le palladium.....	21
4.6-Réactivité par rapport à l'électrophile.....	22
4.7-Réactivité par rapport au ligand.....	23
5-Chimie verte.....	24
5.1-Définition.....	24
5.2-Principes de la chimie verte.....	24
6-Bromation.....	27
6.1-Bromation : mécanisme et présentation.....	27
6.2-Bromation d'insaturation (position β).....	27
6.3-Ajout de groupements déjà bromé sur la porphyrine.....	28
RÉSULTATS.....	29
7-Préparation des porphyrines bromées tétracationiques.....	29
7.1-Synthèse du β -octabromoporphyrine.....	29
7.2-Synthèse du hexadécabromoporphyrine.....	31
7.3-Synthèse du octabromobromoporphyrine.....	32
7.4-Synthèse du octacationique-octabromoporphyrine.....	33
7.5-Synthèse du tétrapropyl-octabromoporphyrine.....	34
7.6-Synthèse du Gadolinium porphyrine.....	36
7.7-Synthèse de la porphyrine ^{64}Cu	36
7.8-Amélioration des synthèses.....	37
8-Préparation des porphyrines bromées tricationiques.....	38
9-Test de formation de colonies.....	39
10-Ratio radiosensibilisateurs des porphyrines bromées cationiques.....	40
ARTICLE (1).....	45
ARTICLE (2).....	57
DISCUSSION.....	70
11-Porphyrines cationiques bromées.....	70
12-Catalyse par le palladium en milieu aqueux.....	72
CONCLUSION.....	75
RÉFÉRENCES.....	76
GLOSSAIRE DES TERMES.....	78

LISTE DES ILLUSTRATIONS ET TABLEAU

Figure 1 – Émission atomique	10
Figure 2 – Capture d'un électron de basse énergie	11
Figure 3 – Une porphyrine	12
Figure 4 – Exemple de porphyrines naturelles	13
Figure 5 – Histoire des porphyrines.....	14
Figure 6 – Gadophrin-2	16
Figure 7 – Alkynylation catalysée par le palladium	18
Figure 8 – Réaction de Sonogashira avec l'aide des micro-ondes	19
Figure 9 – Réaction de Suzuki	19
Figure 10 – Réaction de Heck	20
Figure 11 – Cycle catalytique en milieu aqueux	21
Figure 12 – Mécanisme de bromination	27
Figure 13 – Porphyrine bromée	28
Figure 14 – β -octabromoporphyrine.....	29
Figure 15 – Hexadécabromoporphyrine	31
Figure 16 – Octabromoporphyrine	32
Figure 17 – Octacationique-octabromoporphyrine.....	33
Figure 18 – Tétrapropyl-octabromoporphyrine	34
Figure 19 – Gadolinium porphyrine	36
Figure 20 – Porphyrines bromées tricationiques	38
Figure 21 – Comparaison du hexadécabromoporphyrine à son analogue non bromé ...	40
Figure 22 – Effet du métal central sur le potentiel radiosensibilisateur	40
Figure 23 – Effet de la position des bromes sur le potentiel radiosensibilisateur.....	41
Tableau 1 – Ratio radiosensibilisateur (RSS) des porphyrines bromées cationiques.....	42

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ar : Aryle

$\text{Cl}_2[\text{TPP}]_2\text{Pd}/\text{CuI}$: Dichlorure de bis(triphénylphosphine)palladium(II) – Iodure de cuivre

Bu : Butyle

CLPH : Chromatographie Liquide à Haute Pression

DMF : Diméthylformamide

DMSO : Diméthylsulfoxyde

é : électron

Et : Éthyle

g/mol : gramme par mole

Kcal/mol : Kilocalorie par mole

L_n : un nombre N de Ligand

MALDI-TOF : Matix Assisted Laser Desorbition Ionisation – Time Of Flight

Me : Methylene

OAc : Acétate

OTf : Triflate

OTs : Tosylate

Ph : Phényle

R : N'importe quel groupement organique

RMN^1H : Résonance Magnétique Nucléaire du Proton

TBAB : Bromure de tétrabutylammonium

TEA : Triéthylamine

TFA : Acide trifluoroacétique

THAP : 2,4,6-Trihydroxyacetophénone

TPPTS : Sel de tri(3-sulfonatophenyl)phosphine trisodium

TXPTS : Sel de tri(4,6-dimethyl-3-sulfonatophenyl)phosphine trisodium

TPPDS : Sel de phenyldi(3-sulfonatophenyl)phosphine disodium

v/v : Volume de soluté par volume de solvant en %

X : Halogène

RÉSUMÉ

Ce travail a pour objectif de mettre au point de nouveaux radiosensibilisateurs et de nouvelles techniques de synthèse pour les radiosensibilisateurs basées sur les porphyrines cationiques bromées dans le but d'améliorer la radiothérapie utilisée en clinique. Ce mémoire se divise en deux parties; une concernant la synthèse de porphyrines bromées tétracationiques (quatre charges positives) et l'autre sur la synthèse et caractérisation des porphyrines bromées tricationiques (trois charges positives) dont l'étape clé est une réaction de couplage catalysée par le palladium.

L'hypothèse de travail est que les porphyrines bromées cationiques augmentent la mort radio-induite des cellules cancéreuses en les rendant plus sujettes aux dommages causés par la radiation ionisante (rayon-X, rayon gamma).

La première partie vise la synthèse de porphyrines tétracationiques bromées. Les bromes ont été ajoutés soit sur la partie centrale de la porphyrine, sur les chaînes en périphérie ou les deux à la fois. Différentes méthodes ont été utilisées pour ajouter les bromes sur la porphyrine et divers substitués ont été ajoutés pour changer le caractère hydrophobe de la molécule et par le fait même, l'accumulation intracellulaire. Les porphyrines qui sont pourvues de bromes situés en périphérie seulement démontrent un meilleur potentiel radiosensibilisateur que les porphyrines qui possèdent des bromes sur leur centre ou sur le centre et sur les chaînes en même temps. La méthode de synthèse développée pour la porphyrine pourvue de bromes sur ses chaînes latérales consiste en une simple alkylation alors que les autres se font par bromination avec du brome liquide.

La deuxième partie vise la mise au point d'une méthode de synthèse pour les porphyrines tricationiques basée sur une réaction de couplage catalysée par le palladium en milieu aqueux. En premier lieu, les porphyrines ont été bromées, mais leur faible solubilité n'a pas permis d'étudier leur potentiel radiosensibilisant. Diverses réactions ont été investiguées (Suzuki, Sonogashira, Heck, et réactions catalysées par le palladium impliquant les thiols, amines et phosphores) pour ajouter une chaîne de carbone hydrophobe à la molécule dans le but de constituer une librairie de porphyrines et ainsi, étudier les effets des substituants sur la biodistribution et leur potentiel photosensibilisant.

En conclusion, ce travail démontre que les porphyrines tétracationiques bromées peuvent être d'excellentes candidates dans un futur traitement basé sur la radiosensibilisation. En plus de posséder un potentiel radiosensibilisant, les porphyrines tricationiques présentent des propriétés intéressantes pour de futures applications en thérapie photodynamique.

Mots clés : Radiosensibilisation, radiothérapie, chimie verte, catalyse au palladium, porphyrine.

INTRODUCTION

1 - Radiothérapie

La radiothérapie est une technique courante en radio-oncologie dans le traitement de divers cancers, incluant le cancer du sein, le cancer de la prostate, le cancer du poumon, le cancer colorectal et le cancer du rein parmi d'autres. Elle se base sur le principe que les tissus sains se réparent mieux suite à une exposition à la radiation que les tissus cancéreux. La radiothérapie est appliquée dans un petit volume où se situe la tumeur et ne peut pas, par conséquent, éviter les tissus sains entourant la tumeur. Pour affecter le moins possible les tissus sains (comme par exemple la peau et les organes que la radiation doit traverser pour atteindre la tumeur) plusieurs angles d'exposition sont utilisés pour que les rayons de radiation se chevauchent à la tumeur, ce qui se traduit par une dose absorbée beaucoup plus grande pour la tumeur que pour les tissus sains environnants. Les effets secondaires d'une exposition des tissus sains à la radiation ionisante dépendent de l'organe qui est visé, mais ils sont en tout cas indésirables et limitent la dose qui peut être donnée à la tumeur diminuant ainsi l'efficacité du traitement. Ces effets secondaires restent prévisibles et attendus. Un des buts de la radiothérapie moderne est de réduire au minimum ces effets secondaires inévitables (ASTRO, 2005).

2 – Radiosensibilisation

2.1 Généralité

La radiosensibilisation est l'un des moyens présentement à l'étude (et qui est le sujet de ce mémoire) qui a pour but d'augmenter le ratio dommages subis par la tumeur comparativement au dommages subis par les tissus sains. Il y a trois grandes classes de molécules dites radiosensibilisatrices; celles qui imitent l'effet de l'oxygène, les agents de liaison des thiols et celles qui sont pourvues d'un atome photoactivable (POSAKONY et *al.*, 1998). Les molécules qui imitent l'effet de l'oxygène se basent sur le fait que les cellules hypoxiques (avec une concentration d'oxygène plus faible que la moyenne) sont plus radiorésistantes que celles qui sont mieux oxygénées. En augmentant le nombre d'atomes d'oxygène à l'intérieur de la cellule, il est possible de favoriser la fixation de l'oxygène sur les radicaux initiaux de l'ADN, se qui est plus dommageables pour la cellule cancéreuse. Les agents de liaison des thiols sont des molécules qui se lient aux thiols qui eux sont les molécules protectrices naturelles des cellules contre les radicaux libres. En empêchant les thiols de « neutraliser » les radicaux libres, la cellule devient plus radiosensible. Pour leur part, les molécules pourvues d'un atome photoactivable agissent en augmentant l'efficacité de formation des radicaux libres. Le principe utilisé dans l'étude qui fait l'objet de ce mémoire est une molécule pourvue d'un atome photoactivable de brome (BRICK et *al.*, 2001).

2.2 Atome photoactivable

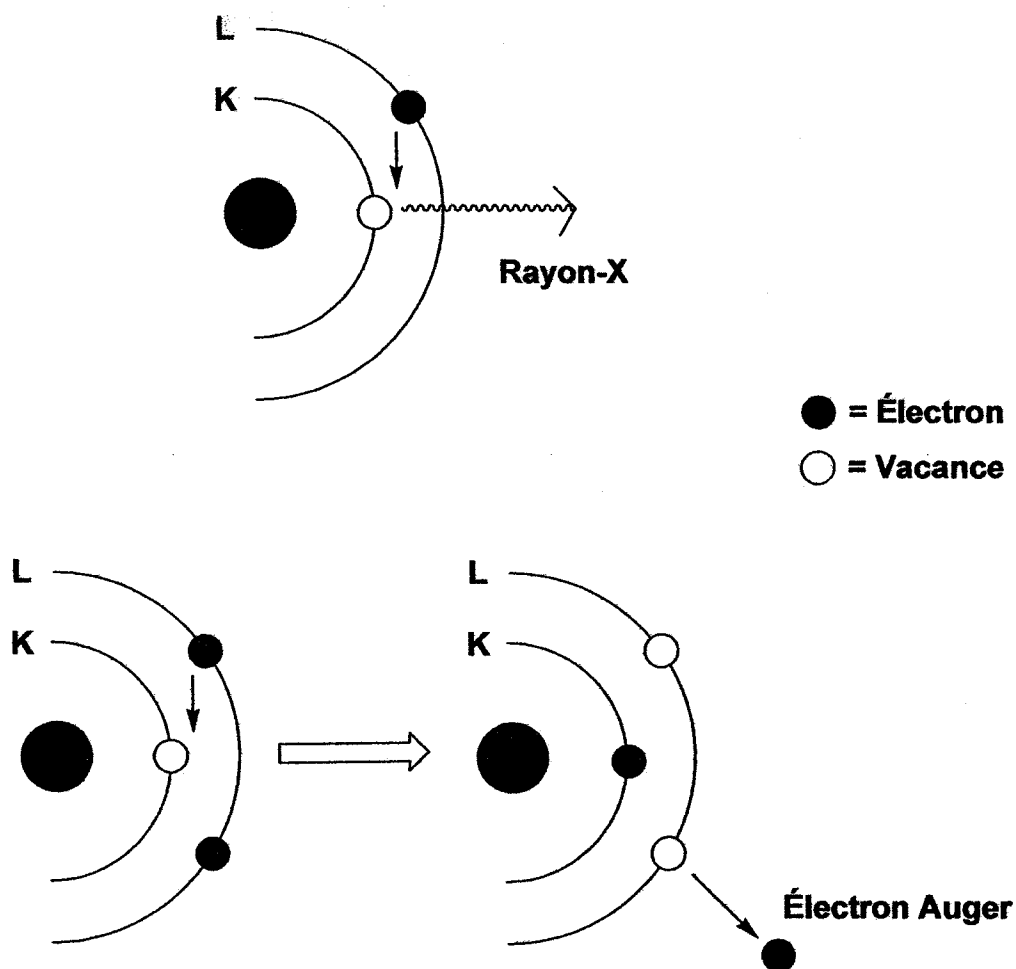


Figure 1 – Émission atomique. Deux possibilités lorsqu'une vacance a été créée dans une couche inférieure. En haut, émission de rayonnement X caractéristique. En bas, émission d'électron Auger. L = couche L, K = couche K.

Un atome photoactivable est un atome qui capte l'énergie envoyée par les radiations et la retransmet dans le milieu où il se situe, augmentant du fait même l'énergie que reçoit ce milieu. Une façon de retransmettre l'énergie est par l'émission d'électron Auger.

Lorsqu'un électron est enlevé d'une couche inférieure par un photon de rayon-X ou de rayon gamma un électron d'une couche supérieure comblera cette vacance et va soit, 1) émettre un rayon-X d'énergie caractéristique ou 2) transmettre son énergie à un autre électron. L'électron qui reçoit ainsi de l'énergie sera expulsé de l'orbital, c'est ce que l'on nomme un électron Auger, créant deux sites vacants qui pourront être à leur tour remplis par des électrons d'une couche supérieure. Ce phénomène est appelé cascade d'électron Auger. La probabilité d'émettre un électron Auger dépend du numéro atomique, les éléments plus légers ont tendance à émettre plus d'électron Auger alors que les éléments lourds émettent plus souvent des rayons-X (SORENSEN *et al.*, 1987).

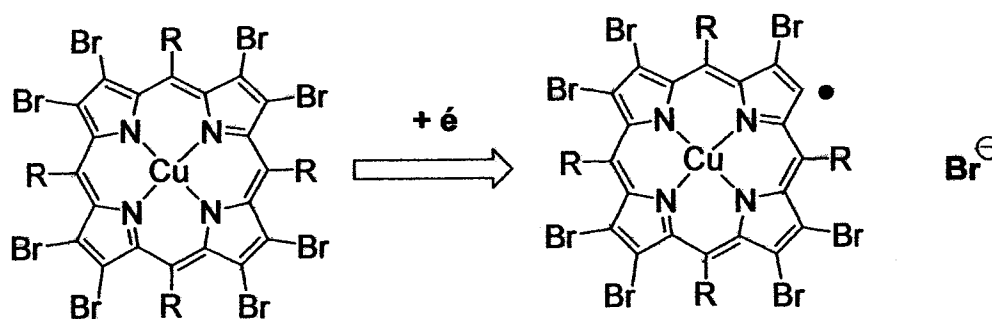


Figure 2 – Capture d'un électron de basse énergie. La porphyrine capte un électron de basse énergie, c'est-à-dire un électron solvaté, et expulse un ion de brome tout en formant une espèce radicalaire réactive.

Une autre façon pour un atome photoactivable de retransmettre de l'énergie dans le milieu est en captant un électron de basse énergie qui se trouve dans le milieu. Cet électron sera « attiré » par un des atomes de brome, car celui-ci est plus électro-négatif, et expulse le bromure pour former un radical réactif et des produits de décompositions toxiques.

3 – Porphyrines

3.1 Généralité

La porphyrine est un hétéromacrocyclo fait de 4 sous unités pyrrole liées entre elles en position 2 et 5 par des ponts méthyliques. Le macrocycle montre des chemins de délocalisation- π pouvant donner des propriétés d'aromaticité selon la règle de Hückel ($4n+2$). Cette grande délocalisation d'électrons est responsable de sa couleur caractéristique rouge-mauve d'où son nom qui en grec signifie mauve.

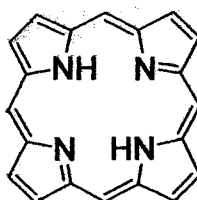


Figure 3 – Une porphyrine. Le macrocycle dans sa forme la plus simple.

La porphyrine se combine facilement avec plusieurs métaux (exemple : zinc, fer, cuivre, nickel, cobalt, etc) en le coordonnant dans la cavité centrale. La porphyrine qui ne contient pas de métaux est appelée « base libre ». La porphyrine se retrouve à l'état naturel dans plusieurs organismes vivants, comme par exemple la molécule responsable de la photosynthèse dans les plantes vertes, la chlorophylle, un dérivé de la porphyrine. L'hème, le dérivé de porphyrine le plus abondant dans les tissus des animaux, est dans le site actif de plusieurs enzymes comme par exemple dans l'hémoglobine, les peroxydases, le cytochrome P-450 et la catalase (CHANG et *al.*, 1978).

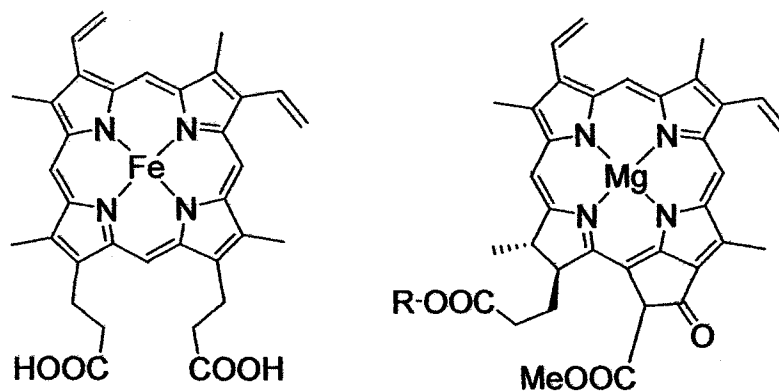


Figure 4 – Exemple de porphyrines naturelles. De gauche à droite, l'hème et la chlorophylle.

Cette molécule (hématoporphyrine) fut isolée pour la première fois en 1867 par Thudichum (DRABKIN et *al.*, 1978) et la tétraphénylporphyrine synthétisée par Rothmund en 1936 (LONGO et *al.*, 1978). La plupart des techniques de synthèses modernes (CLHP, catalyse, etc) ont été appliquées aux porphyrines qui restent malgré tout un défi difficile à surmonter vu le faible rendement de plusieurs réactions et la difficulté de purification (VAN LIER et *al.*, 1999).

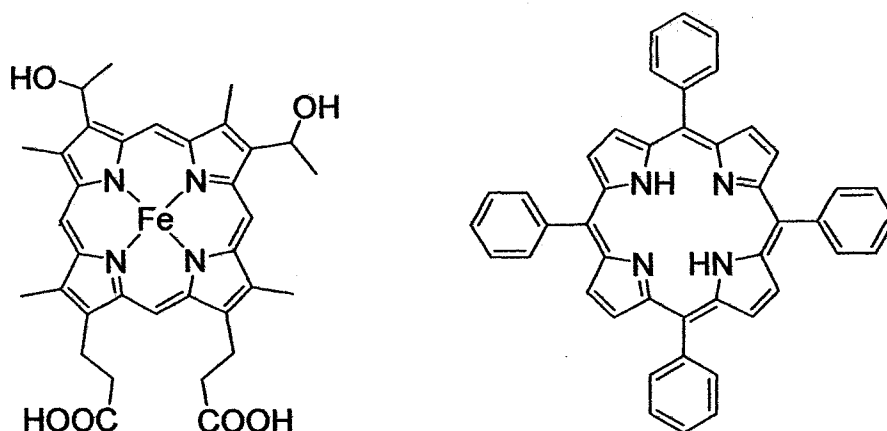


Figure 5 – Histoire des porphyrines. De gauche à droite : l'hématoporphyrine, première porphyrine isolée et la tétraphénylporphyrine, première porphyrine synthétisée.

3.2 – Les porphyrines en médecine

Plusieurs porphyrines et dérivés de porphyrines sont étudiés ou utilisés pour le traitement du cancer, principalement grâce à la photothérapie dynamique (PDT) (DETTY et *al.*, 2004). La caractéristique principale qui attire l'attention sur les porphyrines est le fait qu'elles s'accumulent dans les tissus cancéreux (BOYLE et *al.*, 1996, MOAN et *al.*, 1992). Un exemple bien connu est la Photofrin qui, entre autre chose, sert à traiter le cancer de l'oesophage. De nombreuses études ont démontré qu'il est possible de cibler une organelle (lysosome, mitochondrie, ADN) en modifiant la porphyrine (PHILLIPS et *al.*, 1991, GEORGIU et *al.*, 1994).

3.3 – Porphyrine comme radiosensibilisateur

Plusieurs études ont démontré le potentiel radiosensibilisant des porphyrines (JAMES et *al.*, 1994). Par exemple, Vollano et *al.* ont synthétisé plusieurs porphyrines métallées anioniques et cationiques. Selon cette étude, les porphyrines cationiques ne sont pas, en

général, plus radiosensibilisantes que les porphyrines anioniques. Le facteur le plus déterminant dans le potentiel de radiosensibilisation est la présence ou non d'un métal dans la porphyrine. La nature de ce métal semble aussi influencer leurs efficacités. L'étude tire comme conclusion qu'un changement en périphérie de la molécule affecte son activité biologique. Hofmann et *al.* se sont intéressés à la Gadophrin-2, une porphyrine contenant un gadolinium hors du centre de la porphyrine. Le gadolinium offre deux avantages, soit un potentiel radiosensibilisateur (atome photoactivable) et la possibilité de faire de l'imagerie médicale (agent contrastant). Leurs conclusions sont que la porphyrine ne semble pas s'accumuler de façon acceptable dans les tumeurs probablement dû à une trop grande hydrophilicité. Les auteurs ouvrent aussi une parenthèse sur un problème qui touche les porphyrines gadolinium, soit la stabilité du complexe lorsque le gadolinium est dans le centre de la porphyrine ou lorsqu'il est chélaté par des chaînes latérales. Selon les auteurs, le complexe Gadophrin-2 est stable en milieu biologique.

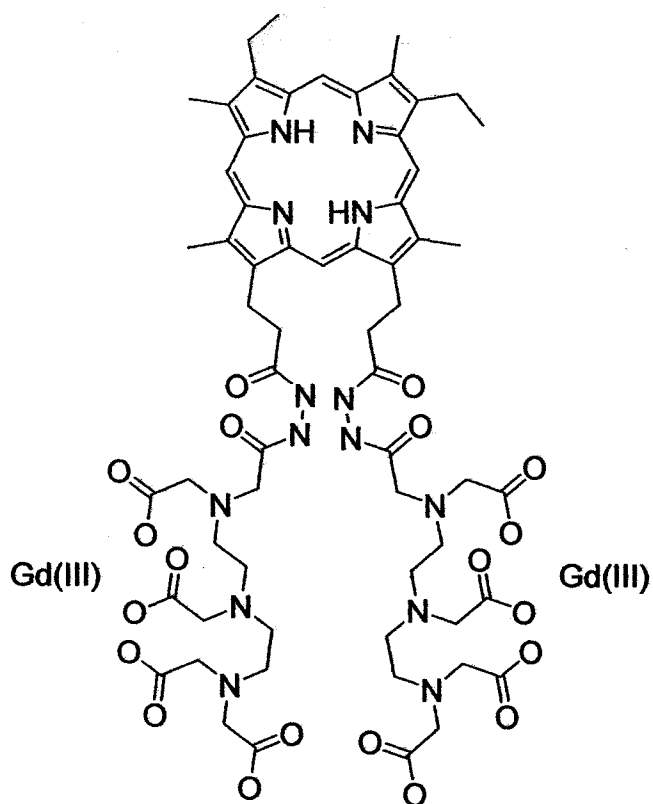


Figure 6 – Gadophrin-2. Les gadolinium ne sont pas chélatés dans le centre de la porphyrine mais par les groupements carboxylates des chaînes latérales.

Pour leur part, Sohn et *al.* ont synthétisé des porphyrines cationiques avec en périphérie une chaîne contenant un *cis*-platine(II), un agent anticancéreux et radiosensibilisant connu. Les auteurs font mention d'une activité anti-tumorale et une accumulation intracellulaire (ration tumeur/muscle > 2) supérieure au *cis*-platine normalement utilisé en clinique.

4 – Réaction catalysée par le palladium

4.1 – Présentation

En synthèse organique, il y a deux principaux genres de réactions; la formation de lien carbone-carbone et la transformation de groupements fonctionnels. La formation de lien carbone-carbone procure au chimiste la fondation pour former des molécules complexes à partir de molécules plus simples. Une des méthodes les plus utilisées pour former une liaison carbone-carbone est l'utilisation d'un système catalytique basé sur le palladium (LI et *al.*, 2005). La réaction implique deux substrats; une nucléophile (variable selon la réaction) et un électrophile (variable, mais très souvent un aryle du type Ar-X ou X peut être Cl, Br, I, OTf, OTs ou autre). Malgré son utilité, cette méthode comporte quelques limitations, comme par exemple, il est impossible d'utiliser un alcane halogéné qui a un hydrogène en position β . Ce genre de substrat subira une élimination d'hydrure. De plus, le palladium dans son état d'oxydation neutre et certains ligands, ex : $P(t\text{-Bu})_3$ (FU et *al.* 2001), soit une phosphine riche en électrons, ne tolèrent pas la présence d'oxygène et la plupart des réactions catalysées par le palladium doivent être faites sous atmosphère inerte (GIBSON et *al.*, 2001). Un récent développement dans le domaine des palladacycles, qui tolèrent d'être exposés à l'air ambiant, c'est révélé un atout dans certaines conditions (YANG et *al.*, 2004). Malgré ce qu'on pourrait en croire, le palladium et plusieurs ligands ne sont pas sensibles à l'eau et peuvent même être utilisés dans une réaction impliquant comme seul solvant de l'eau (CALABRESE et *al.*, 1990). Dans ce mémoire, seront présentés trois types de réactions catalysées au palladium qui ont été développés pour la porphyrine. L'accent sera mis sur la catalyse par le palladium

en milieu aqueux qui, grâce à la constante diélectrique élevée de l'eau, peut parfois donner une réactivité différente de celle en milieu organique.

4.2 – Réaction de Sonogashira et Alkynylation de Heck

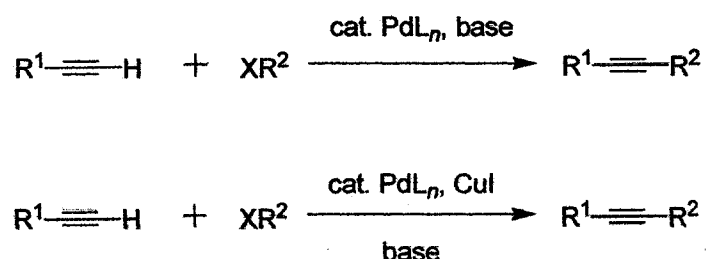


Figure 7 – Alkynylation catalysé par le palladium. En haut, alkynylation selon les conditions de Heck, en bas, alkynylation selon les conditions de Sonogashira.

La méthode la plus facile et la plus efficace pour synthétiser des alkynyles est sans l'ombre d'un doute l'alkynylation catalysée par le palladium (NEGISHI et *al.*, 2003). Présentement la méthode la plus utilisée est la réaction de Sonogashira qui, malgré ses applications, est utilisée et malgré ses bons rendements présentent quelques limitations. Le protocole de Sonogashira est considéré comme supérieur au protocole de Heck qui par contre s'est montré très satisfaisant dans de nombreux cas. Des études ont récemment été poursuivies pour rendre la réaction d'alkynylation compatible au milieu aqueux (SAVIGNAC et *al.* 1995). La réaction peut être faite avec ou sans l'utilisation d'un ligand soluble en milieu aqueux ou même sans utiliser de ligand dans une émulsion eau-alcool en présence d'un émulsifiant (FU et *al.*, 2003). Certains protocoles font usage de groupes fonctionnels qui solubilisent les partenaires de la réaction avec comme catalyseur le Pd(Oac)₂ / TPPTS dans l'eau comme seul et unique solvant et ne requiert pas l'usage

d'agent de transfert de phase. La plupart du temps, la réaction fonctionne très bien avec ou sans l'utilisation du co-catalyseur CuI. Plus récemment, une réaction assistée par micro-ondes sans utilisation de métaux de transition du type de celle de Sonogashira a été développée. Cette réaction est faite dans l'eau (LEADBEATER *et al.*, 2003).

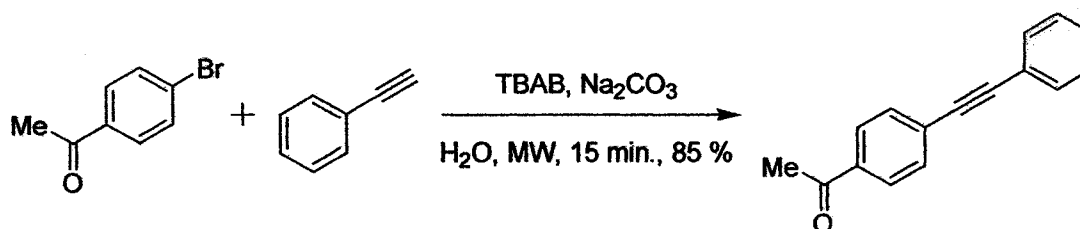


Figure 8 – Réaction de type Sonogashira avec l'aide des micro-ondes. À noter que cette réaction se produit sans l'aide de métaux de transition (palladium ou autre) et sans ligands.

4.3 – Réaction de Suzuki

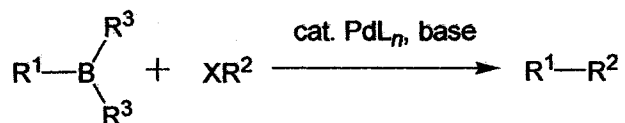


Figure 9 – Réaction de Suzuki. Couplage entre un organoborane (acide boronique ou ester boronique) et un halide organique.

Publiée pour la première fois en 1979 par Suzuki, la réaction de Suzuki couple un organoborane (et dérivé) à un halogénure organique. La réaction de Suzuki a souvent été faite en milieu aqueux. Dans ses débuts, cette réaction a été faite dans un mélange de benzène et de Na₂CO₃ aqueux (KOBAYASHI *et al.*, 2004), par contre la réaction procède plus rapidement dans un solvant homogène (ex : DMF et eau) (LEMAIRE *et al.*, 2002). Des conditions semblables aux conditions de Sonogashira ont été employées pour que

cette réaction procède avec des rendements de bons à acceptables en condition aqueuse (ex : ligand soluble dans l'eau, émulsion) (SUZUKI et *al.*, 1999). Cette réaction peut, comme la réaction d'alkynylation catalysée par le palladium, être faite à l'aide des micro-ondes (LEADBEATER et *al.*, 2003). Une découverte intéressante est l'utilisation de nanoparticules de palladium en milieu aqueux avec ou sans support pour les nanoparticules (DE VRIES et *al.*, 2004).

4.4 – Réaction de Heck

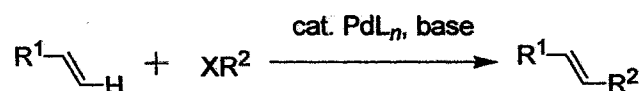


Figure 10 – Réaction de Heck. Couplage entre un alcène et un halogénure organique est appelé réaction de Heck.

La réaction entre un aryle (ou alcyne) halogénure et un alcène est communément appelée réaction de Heck et fut rapportée pour la première fois dans les années 1970 (CHEPRAKOV et *al.*, 2000). Cette réaction donne de bons outils aux chimistes et son utilité et ses limitations ont bien été déterminées. Comme observé avec la réaction d'alkynylation et de Suzuki, cette réaction a pu être faite en milieu aqueux en utilisant par exemple un ligand soluble dans l'eau (STELZER et *al.*, 1997).

4.5 – Cycle catalytique d'une réaction catalysée par le palladium

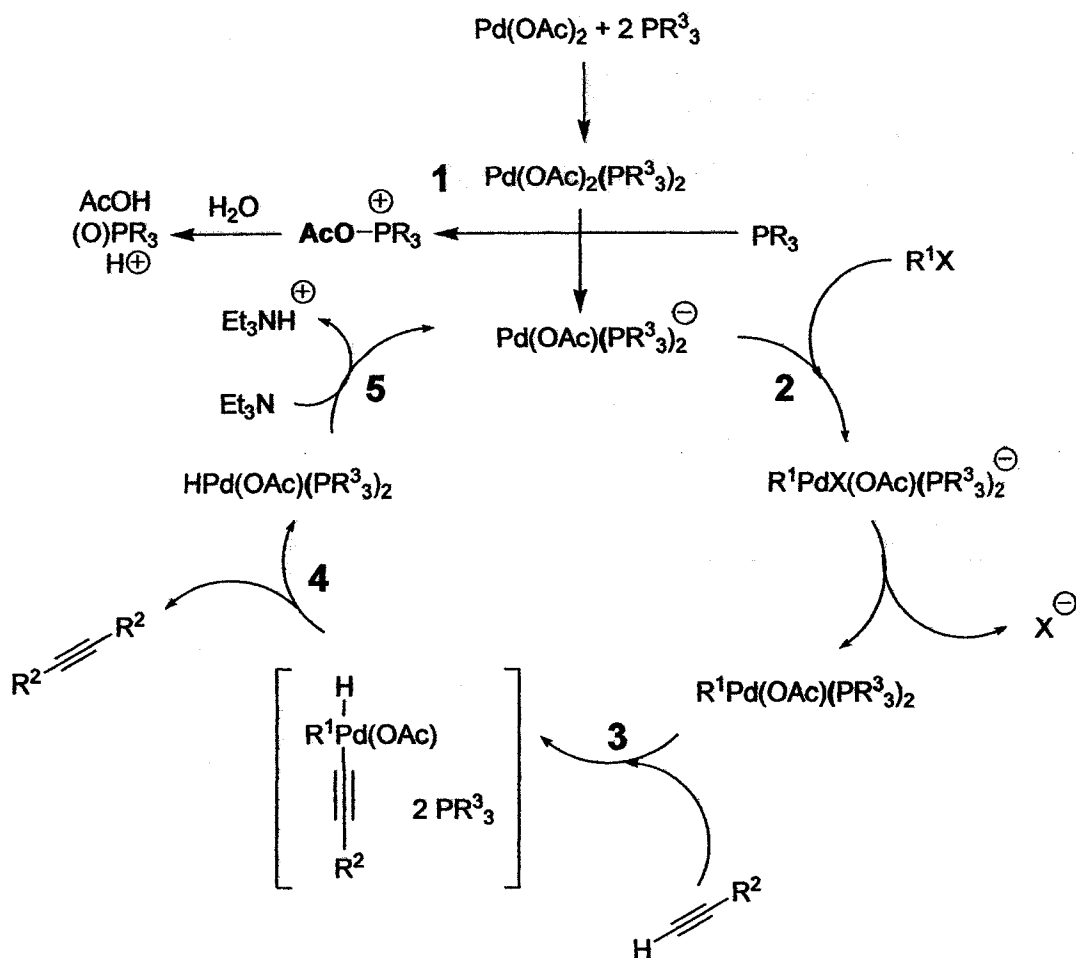


Figure 11 – Cycle catalytique en milieu aqueux. Dans cet exemple la réaction d'alkynylation est catalysée par le palladium. R^3 = tri(*p*-sulphophenyl) ou autre dérivé sulfoné (ex : TPPTS, TXPTS); R^1 et R^2 = variable.

Les mécanismes de catalyse par le palladium d'une réaction d'alkylation, de Suzuki ou de Heck se ressemblent beaucoup (CRISP et *al.*, 1998). Le sel de palladium seul (ex : $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PdCl_2) peut être employé, mais l'utilisation de ligand a montré à de nombreuses reprises une augmentation de l'efficacité de la réaction (TIETZE et *al.*,

2004). La première étape « 1 » est la formation de l'espèce de palladium dont l'état d'oxydation est 0 en sacrifiant un équivalent de ligand par une réaction intramoléculaire de réduction. La coordination d'un autre ligand forme l'espèce $[\text{Pd}(0)(\text{PR}_3)_2(\text{OAc})]^-$, c'est-à-dire l'espèce qui initie le cycle catalytique. Ceci diffère du cycle catalytique en milieu organique où l'espèce de palladium qui est ajouté à la réaction est déjà sous son état d'oxydation 0. Le ligand à base de phosphine oxydée forme un sel de phosphonium. L'addition oxydante « 2 » de l'espèce RX se produit rapidement pour donner une espèce transitoire pentacoordonnée. Après la perte de l'halogénure (X^-) l'espèce neutre *trans*- $\text{R}^1\text{Pd}(\text{OAc})(\text{PR}_3)_2$, thermodynamiquement plus stable que le complexe *cis*, est l'espèce intermédiaire réactive clé. Ceci est différent du mécanisme en milieu organique où l'espèce intermédiaire réactive clé post-oxydation semble être *trans*- $\text{R}^1\text{PdX}(\text{PR}_3)_2$. Avant que le nucléophile vienne s'insérer « 3 », il y a perte d'un ligand pour permettre de créer un site de coordination libre. Selon la réaction (alkynylation, Suzuki ou Heck), l'étape suivante diffère légèrement. Dans tous les cas, il est probable que le palladium coordonne le lien π soit de la triple liaison, de l'aryle ou de alcène suivi d'un réarrangement pour former un lien σ instable suivi de l'élimination réductrice « 4 » pour former le produit final. Finalement, l'espèce réactive est régénérée « 5 » grâce à l'addition d'une base (UNDHEIM et *al.*, 2002).

4.6 – Réactivité rapport à l'électrophile

L'addition oxydante de l'espèce Ar-X au palladium(0) est déterminée par quelques facteurs. L'ordre de force de liaison pour des aryales halogénés est : $\text{Ar-Cl} > \text{Ar-Br} > \text{Ar-I}$, ce qui correspond à l'énergie de dissociation expérimentale de 96, 81 et 65 kcal/mol

(GIBSON et *al.*, 2001). Ceci se répercute dans la facilité (temps de réaction plus court, réactivité du complexe de palladium qu'il faudra utilisé, etc...) de l'aryle halogéné de faire partie d'une réaction d'addition oxydante avec le complexe de palladium(0) : $\text{Ar-Cl} < \text{Ar-Br} \lll \text{Ar-I}$ (GIBSON et *al.*, 2001). Un groupement donneur d'électrons sur le groupement aryle rendra l'addition oxydante plus difficile, car l'aryle sera alors plus riche en électrons et aura tendance à moins accepter des électrons de plus, alors qu'un groupement électro-attracteur rendra l'addition oxydante plus facile. Un aryle porteur d'un groupement électro-attracteur sera appelé « activé » et un aryle portant un groupement électro-donneur sera appelé « désactivé ».

4.7 – Réactivité par rapport au ligand

Les ligands encombrés stériquement et pourvus d'une phosphine riche en électrons (ex : $\text{P}(t\text{-Bu})_3$) ont montré une forte activité pour plusieurs processus catalysés par le palladium. Ils donnent souvent de meilleurs rendements que les ligands moins riche en électrons (ex : $\text{P}(\text{Ph})_3$) et permettent de faire des réactions avec des Ar-Cl à des températures plus basses qu'attendues. On pense que le complexe de palladium riche en électrons facilite l'addition oxydante de l'aryle halogéné. Par contre, le mode d'action exact de ce nouveau système catalytique reste inconnu. Pour toutes ces raisons, les phosphines pauvres en électrons sont souvent exclues comme ligands potentiels malgré le fait qu'elles restent plus faciles à manipuler et moins chères à produire. (FU et *al.*, 1999, HERRMANN et *al.*, 2000).

5 – Chimie verte

5.1 – Définition

La chimie verte représente l'ensemble des principes et des techniques pour réduire ou éliminer l'usage ou la formation de substances dangereuses et/ou toxiques dans la conception, la production et l'utilisation des produits chimiques. Cette discipline a vu le jour dans les années 1990 lorsque les chimistes ont commencé à s'intéresser à la réactivité de diverses réactions en milieu aqueux. Alors qu'il y a environ 10 ans cette avenue n'était qu'une simple curiosité pour les quelques pratiquants, maintenant les nouvelles réactions organiques en milieu aqueux sont devenues un sujet de recherche excitant.

5.2 – Principe de la chimie verte

Les douze principes de la chimie verte permettent de catégoriser ce qui est et ce qui n'est pas de la chimie verte.

1. **Prévention** : Il est préférable de prévenir les déversements chimiques que de nettoyer un dégât.
2. **Économie d'atomes** : Les méthodes synthétiques devraient être faites afin de maximiser l'incorporation de tout le matériel utilisé durant les réactions dans le produit final.
3. **Synthèses chimiques moins dangereuses** : Si possible, les méthodes synthétiques devraient être faites de sorte à générer des substances qui possèdent le moins d'effets toxiques sur les êtres humains ou à l'environnement

4. **Concevoir des produits chimiques plus sûrs** : Les produits chimiques devraient être faits pour maximiser leurs effets désirables tout en minimisant leur toxicité.
5. **Des solvants et des auxiliaires plus sûrs** : L'utilisation des substances auxiliaires (ex : solvants, agents de séparation, etc.) devraient être rendue non nécessaire.
6. **Efficacité énergétique** : La demande en énergie d'un processus chimique devrait être appréciée selon ses impacts environnementaux et financiers qui devraient être minimisés. Si possible, la synthèse devrait être faite à température et pression ambiante.
7. **Utilisation des matières de base renouvelables** : Les produits de départ devraient provenir de matières renouvelables lorsque ceci est techniquement et économiquement possible.
8. **Réduire les dérivés** : Les dérivés non nécessaires (protection-déprotection, modification temporaire, etc.) devraient être minimisés ou évités leur emploi si possible, parce que les étapes d'utilisation amènent des réactifs additionnels et génèrent des déchets.
9. **Catalyse** : Les réactifs catalytiques (aussi sélectif que possible) sont supérieurs aux réactifs stoechiométriques.
10. **Conçus pour la dégradation** : Les produits chimiques devraient être faits de telle sorte qu'à la fin de leur vie utile, ils se dégradent en produits non toxiques et non cumulatifs dans l'environnement.

11. Analyse en temps réel pour empêcher la pollution : Des méthodes analytiques devront être développées pour permettre en temps réel, durant le processus, un meilleur contrôle de la formation de substances chimiques dangereuses.

12. Une chimie, en soi, plus sûre pour la prévention des accidents : Les produits utilisés dans un processus chimique devraient être choisis pour minimiser les risques d'accidents, de déversements, d'explosions ou de feux.

Ce mémoire se concentre sur les points 2, 5, 6 et 9 qui sont surtout possibles grâce à la réaction catalysée par le palladium en milieu aqueux (CANADIAN GREEN CHEMISTRY NETWORK).

6 – Bromation

6.1 – Bromation : mécanisme et présentation

La bromation ou plus généralement l'halogénéation est la réaction chimique qui consiste à remplacer un atome d'hydrogène par un halogène. La forme la plus connue est l'addition Markovnikov de brome sur une insaturation qui brise la liaison π et ajoute deux bromes sur la liaison. Il est à noter que ce produit est instable et éliminera facilement le HBr, d'où l'ajout d'un seul brome et la perte d'un hydrogène.

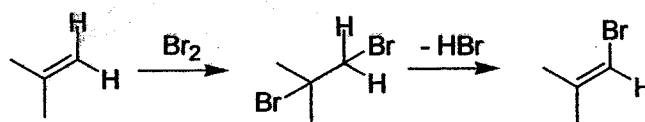


Figure 12 – Mécanisme de bromation. Étape un : addition d'un brome et formation d'une espèce réactive à trois membres impliquant le brome suivie de l'addition du deuxième brome. Étape 2 : élimination de HBr.

Le dibrome est une espèce électrophile lorsqu'il s'additionne sur une insaturation. Par ce fait, plus la liaison π sera riche en électrons, plus facile sera la réaction.

6.2 – Bromation d'insaturation (position β)

La bromation des positions β de la porphyrine est bien connue et plusieurs articles ont rapporté les propriétés physiques de cette molécule (MISKELLY et *al.*, 1996). Les conditions standards sont l'utilisation de brome liquide ou de *N*-bromosuccinimide. Selon les conditions utilisées, il est possible d'ajouter de 1 à 8 bromes sur la porphyrine (CALLOT et *al.*, 1974, STEPHENSON et *al.*, 1966).

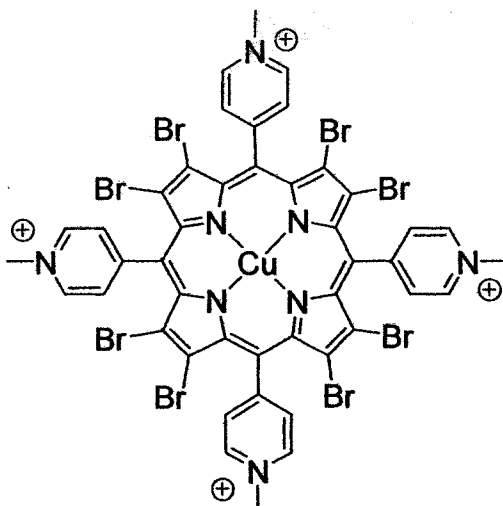


Figure 13 – Porphyrine bromée. [2,3,7,8,12,13,17,18-ocabromo-5,10,15,20-tetrakis-(*N*-methylpyridinium-4-yl)porphyrinato]cuivre(II)

Cette technique pour ajouter des bromes est efficace et donne de bons rendements sur des porphyrines simples ne comportant pas de groupement sensible aux conditions difficiles de bromation.

6.3 – Ajout de groupement déjà bromé sur la porphyrine

Il est toujours possible d'ajouter des bromes sur une molécule en utilisant des conditions de réaction moins agressives que celles présentées ci-haut. Il s'agit d'ajouter à la molécule une partie qui comporte déjà des bromes.

RÉSULTATS

7 – Préparation des porphyrines bromées tétracationiques

7.1 – Synthèse du β -ocabromoporphyrine

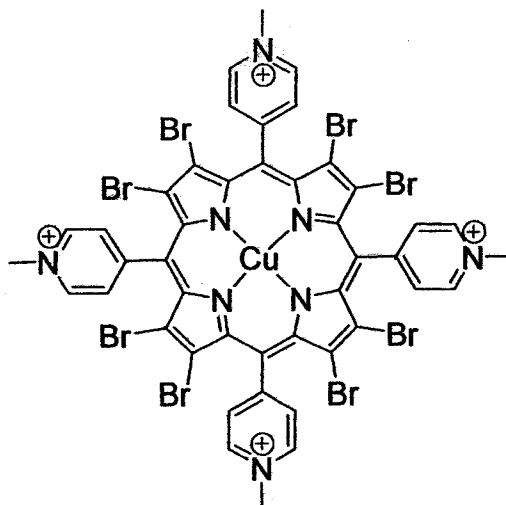


Figure 14 – β -ocabromoporphyrine. [2,3,7,8,12,13,17,18-ocabromo-5,10,15,20-tetrakis-(*N*-methylpyridinium-4-yl)porphyrinato]cuivre(II)

La porphyrine a été préparée selon une méthode publiée dans la littérature molécule (MISKELLY et *al.*, 1996). Selon le cas, soit la 5,10,15,20-tetrakis-(*N*-methylpyridinium-4-yl)porphyrine a été utilisée comme produit de départ ou le 5,10,15,20-tetrakis(pyridinium-4-yl)porphyrine suivi d'une méthylation dans le DMF avec l'iodométhane (10 éq.) pendant 1 heure à 60 °C puis précipitée avec de l'éther et filtrée. Le produit a été analysé par CLHP avec comme standard la 5,10,15,20-tetrakis-(*N*-methylpyridinium-4-yl)porphyrine. La porphyrine a été par la suite métallée avec du $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ou du CuCl_2 dans le $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ à 70 °C pendant 2-3 heures. Le $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1.2 éq.) semble donner de meilleurs résultats. La réaction a été suivie par

spectrophotométrie. La bromation avec du dibrome dans le DMF pendant 12 heures donne des rendements acceptables (80 %) suivant la procédure décrite dans l'article. Par contre, la démétallisation n'a pas pu être faite selon les conditions décrites; la porphyrine se décomposait. L'analyse du produit final ne peut être faite par RMN¹H, le spectre de masse (MALDI-TOF, matrice THAP, solution 0.5 % TFA dans 1:1 (v/v) H₂O et acétonitrile) ne donne pas des résultats reproductifs due à la faible solubilité de la porphyrine. Le masse théorique pour C₄₄H₂₈Br₈CuN₈⁴⁺ est 1371.5247 g/mol alors que le résultat du spectre de masse pour le pic le plus intense est de 1292.6278 g/mol, ce qui correspond au produit à 7 bromes. Cette expérimentation a été reprise plusieurs fois et ne donne pas de résultats satisfaisants, donnant des résultats variant de 1100 g/mol à 1350 g/mol. Le temps de réaction, le nombre d'équivalent de brome ne semble pas changer ce résultat, donnant comme indice que le problème en est un de technique d'analyse plutôt que de synthèse. Par contre, le spectre UV/VIS du produit cuivré correspond à ce qui est décrit dans l'article. L'analyse HPLC du produit final (colonne PRP en phase inverse dans 30 à 70 % d'acétonitrile dans un tampon de 10 mM TFA/TEA, pH 2.5, en 30 minutes) donne un pic à 4-5 minutes pour le produit non bromé et 8-10 minutes pour le produit bromé.

7.2 – Synthèse du hexadécabromoporphyrine

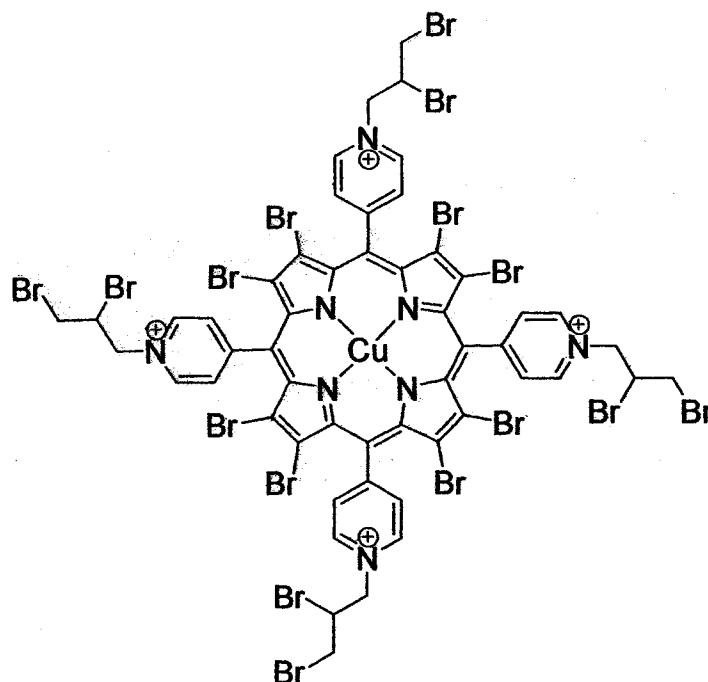


Figure 15 – Hexadécabromoporphyrine. [2,3,7,8,12,13,17,18-octabromo-5,10,15,20-tétrakis(*N*-(2,3-dibromopropyl)pyridinium-4-yl)porphyrinato]cuivre(II)

La même méthode a été utilisée pour ce produit que lors de la synthèse du β -ocabromoporphyrine. La quaternisation des pyridines a été faite avec du bromure d'allyle (8 éq.) dans le DMF pendant 24 heures à 60-70 °C puis le produit a été précipité par l'éther et filtrée. Le produit a été métallisé et analysé par spectre de masse (MALDI-TOF, calculé pour $C_{52}H_{44}CuN_8^{4+}$: 844.5032 g/mol, trouvé 844.5089 g/mol. La bromation a été faite suivant la même procédure décrite plus haut, en y ajoutant 2 équivalents de dibrome de plus. Une fois de plus, le spectre de masse ne donne pas des résultats reproductibles selon les résultats suivants : calculé pour $C_{52}H_{36}Br_{16}CuN_8^{4+}$ 2114.9058 g/mol, obtenu environ : 1700 g/mol (moyenne de 5 analyses). Le produit a été

analysé par HPLC selon les conditions décrites pour la octabromoporphyrine et donne un seul pic à 14 minutes. Dépasser le temps de bromation de 12 heures et l'augmenter à 18 heures ou 24 heures diminue le rendement probablement à cause de la décomposition du produit. Ce produit final est instable et ne devrait pas être laissé à la lumière en solution. De plus, sa faible solubilité empêche une bonne caractérisation. Le rendement global de la réaction est de 20 à 30 %.

7.3 – Synthèse du octabromobromoporphyrine

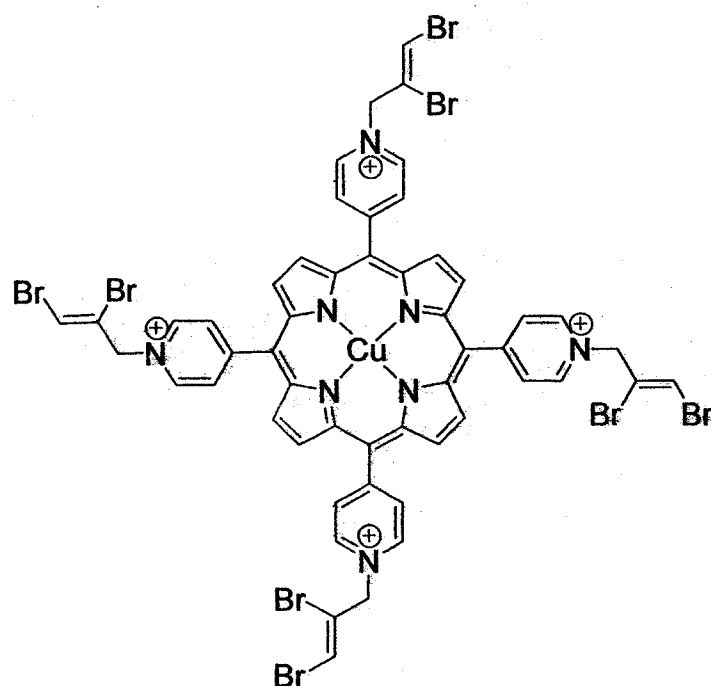


Figure 16 – Octabromoporphyrine. [5,10,15,20-tetrakis(*N*-(2,3-dibromoallyl)pyridinium-4-yl)porphyrinato]cuivre(II)

La 5,10,15,20-tetrakispyridinylporphyrine a été utilisée comme produit de départ et métallée avec du $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1.2 éq.) dans le DMF à 70 °C pendant 2 heures et a été

alkylée avec le 1,2,3-tribromopropène (8 éq.) dans le DMF pendant 1-3 jours. Contrairement aux autres produits, celui-ci peut être analysé par spectre de masse (MALDI-TOF) calculé pour $C_{52}H_{36}Br_8CuN_8^{4+}$: 1466.5904 g/mol, obtenu : 1466.5939 g/mol. Par contre, toute tentative d'analyser le produit par spectre RMN¹H s'est soldée par un échec. L'analyse CLHP donne un seul pic aux environs de 15-16 minutes. Le rendement global de cette réaction est d'environ 75 %, probablement perdu lors de la filtration et isolation du produit final.

7.4 – Synthèse du octacationique-octabromoporphyrine

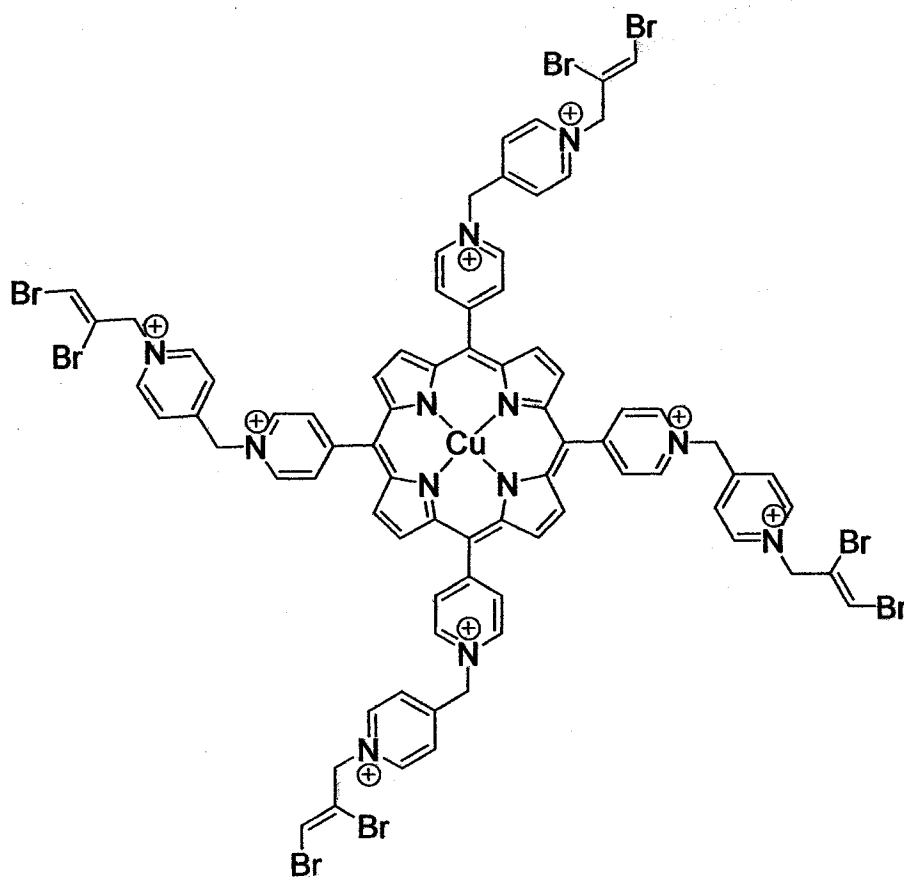


Figure 17 – Octacationique-octabromoporphyrine. [5,10,15,20-tetrakis((N-(N-(2,3-dibromoallyl)pyridinium-4-yl)methyl)pyridinium-4-yl)porphyrinato]cuivre(II)

La 5,10,15,20-tetrakispyridinylporphyrine a été utilisée comme produit de départ et métallée avec du $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1.2 éq.) dans le DMF à 70°C pendant 2 heures et a été alkylée premièrement avec le 4-(bromométhyl)pyridine bromohydrique (8 éq.) dans le DMF pendant 1 jour (analyse par spectre de masse MALDI-TOF calculé pour $\text{C}_{64}\text{H}_{48}\text{CuN}_{12}^{4+}$: 1047.3499 g/mol, obtenu : 1047.3476 g/mol) et finalement avec le 1,2,3-tribromopropène (8 éq.) dans le DMF pendant 1-3 jours. L'analyse par spectre de masse (MALDI-TOF) calculé pour $\text{C}_{76}\text{H}_{60}\text{Br}_8\text{CuN}_{12}^{8+}$: 1834.7883 g/mol, obtenu : 1834.7901 g/mol. L'analyse par chromatographie donne un pic au environ de 7 minutes. Le rendement final de cette réaction est d'environ 50 %, beaucoup de produit est perdu lors de la première alkylation.

7.5 – Synthèse du tétrapropyl-octabromoporphyrine

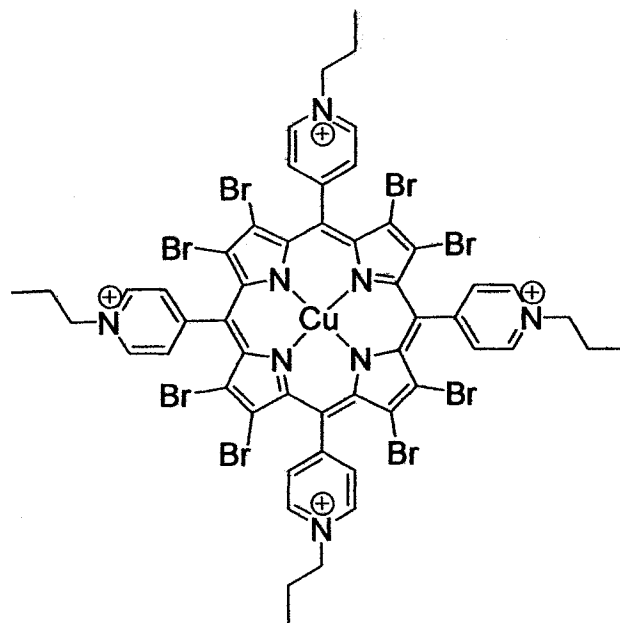


Figure 18 – **Tétrapropyl-octabromoporphyrine.** [2,3,7,8,12,13,17,18-octabromo-5,10,15,20-tetrakis(*N*-propylpyridinium-4-yl)porphyrinato]cuivre(II)

La 5,10,15,20-tetrakispyridinylporphyrine a été utilisée comme produit de départ et métallée avec du $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1.2 éq.) dans le DMF à 70 °C pendant 2 heures et alkylée par le 1-bromopropane (8 éq.) dans le DMF à 70 °C pendant 1 jour (spectre de masse MALDI-TOF calculé pour $\text{C}_{52}\text{H}_{52}\text{CuN}_8^{4+}$: 851.3689 g/mol, obtenu : 851.3645 g/mol) puis bromée suivant la procédure décrite pour la octabromoporphyrine. L'analyse par spectre de masse (MALDI-TOF) calculé pour $\text{C}_{52}\text{H}_{44}\text{Br}_8\text{CuN}_8^{4+}$: 1474.6530 g/mol, obtenu : 1353.6882 g/mol (ce qui correspond à la perte d'un propyle et d'un brome). L'analyse par CLHP donne un pic aux environs de 14 minutes. Le rendement global de cette réaction est d'environ 30-40 %.

7.6 – Synthèse du Gadolinium porphyrine

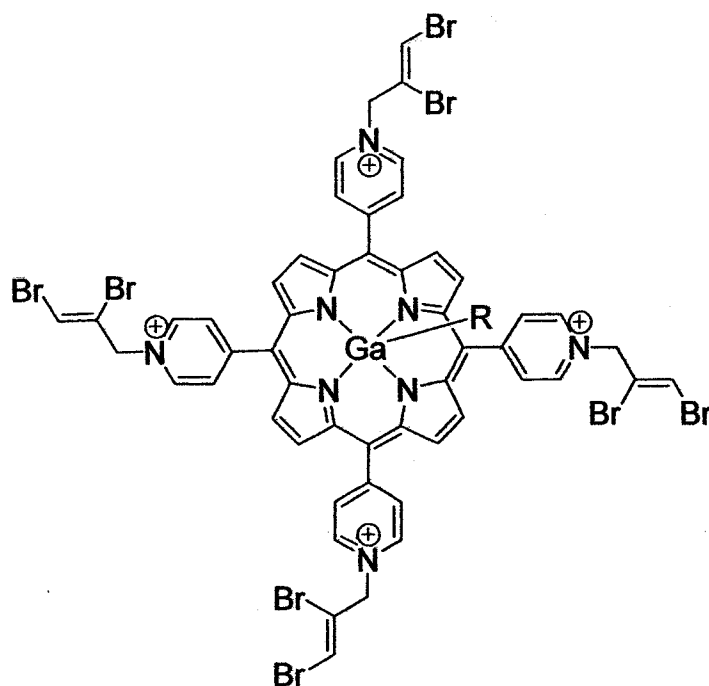


Figure 19 – Gadolinium porphyrine. [5,10,15,20-tetrakis(*N*-(2,3-dibromoallyl)pyridinium-4-yl)porphyrinato]gadolinium(III)

La molécule a été synthétisée selon la même procédure que la octabromobromoporphyrine, mais métallée avec du nitrate de gadolinium(III) hexahydrate (1.2 éq.) dans de la pyridine à 100 °C pendant 2 jours. L'analyse par spectre de masse n'a pas permis d'obtenir un résultat satisfaisant. L'analyse par CLHP donne un pic aux environs de 15-16 minutes. Le rendement global de cette réaction est d'environ 60 %.

7.7 – Synthèse de la porphyrine ^{64}Cu

Pour faire des tests de biodistribution chez la souris Balb/c portant une tumeur mammaire MC7-L1, une porphyrine comportant un atome radioactif a été synthétisée.

Suivant la même procédure que le octabromobromoporphyrine mais en ajoutant le cuivre après l'alkylation dans des conditions légèrement différentes, soit dans le DMSO à 100 °C pendant 1h30 à 2 heures avec du $^{64}\text{CuCl}_2$ (<0.01 éq). L'analyse par spectre de masse MALDI-TOF pour l'intermédiaire non métallisé calculé pour $\text{C}_{52}\text{H}_{38}\text{Br}_8\text{N}_8^{4+}$: 1405.6664 g/mol, obtenu : 1405.6692 g/mol. Le rendement pour l'intermédiaire est de 70 % et l'analyse par CLHP donne un pic aux environs de 14 minutes.

7.8 – Améliorations des synthèses

L'utilisation de la méthode de bromation par le dibrome ne devrait pas être faite puisqu'elle ne permet pas de synthétiser une variété de porphyrines bromées. Seule la β -ocabromoporphyrine peut être synthétisée avec des rendements et une pureté du produit final acceptable. L'alkylation par le 1,2,3-tribromopropène s'est révélée une méthode de « bromation » alternative très acceptable en donnant de meilleurs rendements et en facilitant la purification tout en améliorant la stabilité du produit final. Les conditions de CLHP utilisées sont acceptables pour les produits bromés qui présentent une bonne solubilité dans l'eau. Souvent les résultats obtenus sur CLHP ne sont pas reproductibles. Ces conditions restent toutefois difficiles à appliquer pour toutes les porphyrines bromées. Le cuivre devrait être inséré dans les dernières étapes de la synthèse pour permettre une analyse des produits par RMN¹H lorsque possible. Par exemple, lors de l'alkylation par le 1,2,3-tribromopropène, le cuivre peut être ajouté à la dernière étape, ce qui est impossible avec la bromation par le dibrome.

8 – Préparation des porphyrines bromées tricationiques

Dans le but d'augmenter le nombre de porphyrines cationiques bromées, des porphyrines tricationiques synthétisées par une réaction de catalyse par le palladium ont été préparées. La bromation par le dibrome n'a pas permis d'obtenir la porphyrine bromée, ceci est sûrement causé par la décomposition de la porphyrine tri cationique (qui comporte une chaîne plus sensible comparativement à la porphyrine tétracationique) dans les dures conditions de bromation. Une alkylation de la porphyrine neutre par le 1,2,3-tribromopropène donnait des porphyrines non solubles dans la plupart des solvants. Ces porphyrines n'ont pu être synthétisées.

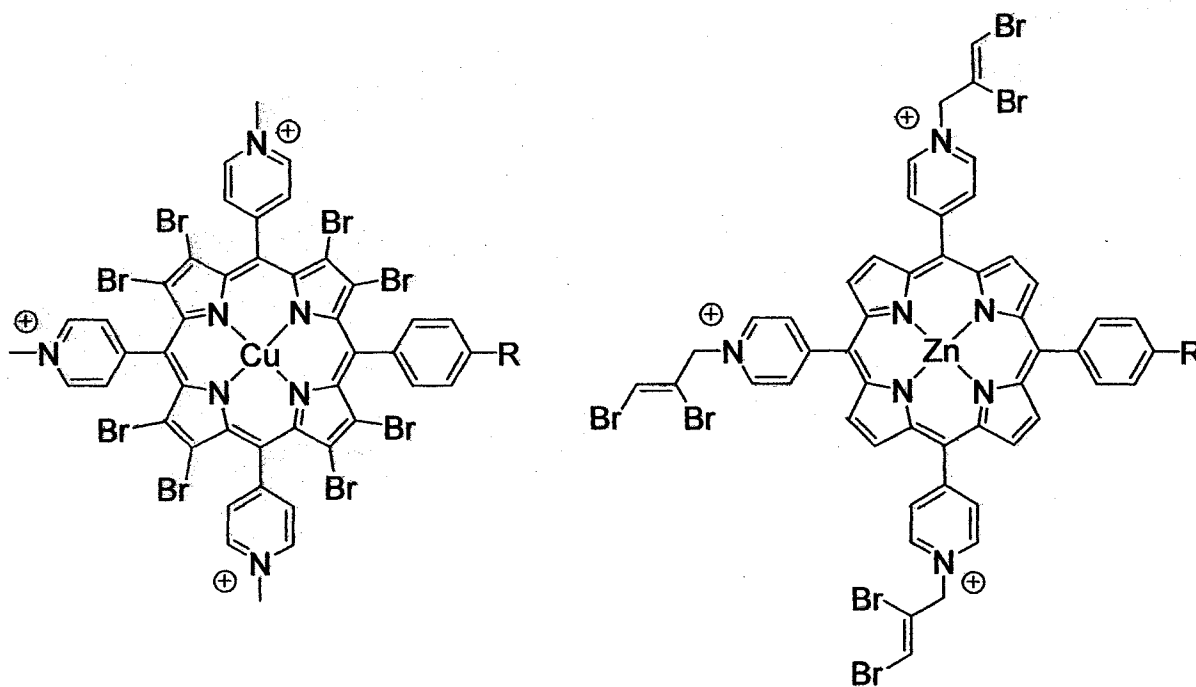


Figure 20 – Porphyrines bromées tricationiques. Ces porphyrines ont été synthétisées sans succès.

NOTE : Les parties 9 et 10 ont été réalisées par Rosalie Lemay, étudiante au M.S.c au département de médecine nucléaire et radiobiologie.

9– Test de formation de colonies

Pour tester l'effet radiosensibilisant des porphyrines préparées, des tests de formation de colonies ont été effectués. Des solutions stocks de porphyrines (2 à 2,5 mM) ont été préparées du DMSO et diluées dans le milieu de culture. 500 cellules ont étéensemencées dans des boîtes de Pétri et incubées pendant 18 heures pour permettre leur attachement. Les cellules ont ensuite été incubées avec la solution de porphyrine pendant 4 heures. Par la suite, les porphyrines ont été éliminées du milieu en changeant le milieu de culture (lavage). Après irradiation à différentes énergies, les cellules ont été incubées pendant 10 à 14 jours. Après coloration au cristal violet, les colonies ayant plus de 50 cellules ont été comptées. Le pourcentage de survie a été corrigé pour l'effet toxique des porphyrines en calculant la survie des cellules exposées à la porphyrine seulement.

Une première étude réalisée compare l'hexadécabromoporphyrine [CuPBr₈(PyPBr₂)₄] à son équivalent non bromé. L'étude a été réalisée sur des cellules cancéreuses mammaires MDA-MB-231 qui ont été incubées pendant 4 heures avec les porphyrines à une concentration de 10 µM et irradiées à 2 Gy. Comme contrôle, les cellules ont été incubées avec soit l'analogue non bromé ou sans porphyrine (Fig. 21)

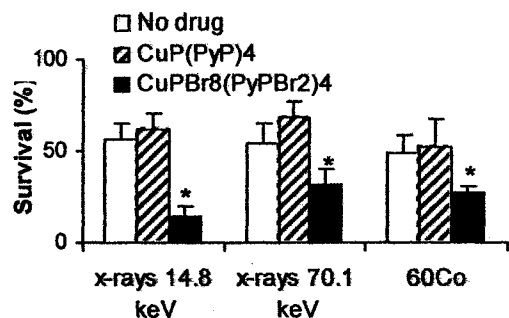


Figure 21 : Comparaison du hexadécabromoporphyrine à son analogue non bromé.

Un autre test avait pour but de déterminer si la radiosensibilisation était due au métal central pour l'hexadécabromoporphyrine [CuPBr₈(PyPBr₂)₄] sur les cellules MDA-MB-231 incubées pendant 4 heures à un concentration de 10 μM avec la molécule métallée (A) et non métallée (B). Les cellules ont été irradiées à 2 Gy. Comme contrôle, les cellules ont été incubées avec l'analogue non bromé (Fig. 22).

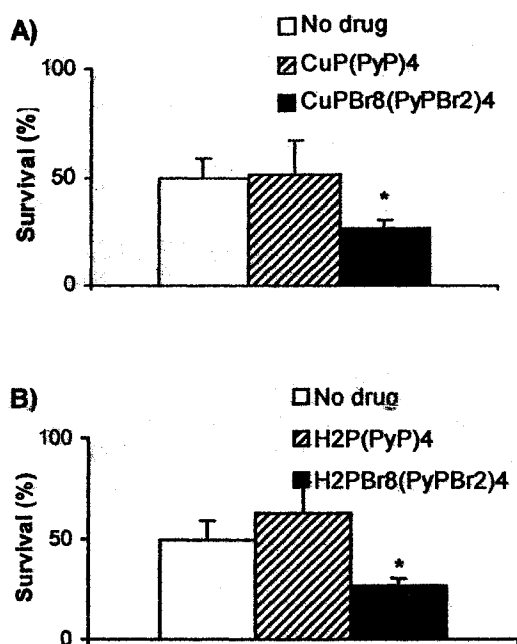


Figure 22 : Effet du métal central sur le potentiel radiosensibilisateur.

L'effet de la position des bromes sur le potentiel radiosensibilisateur a été étudié sur des cellules MDA-MB-231 incubées avec la β -ocabromoporphyrine [CuPBr₈(PyM)₄] qui possède des bromes sur le centre de la molécule et la octabromoporphyrine [CuP(PyABr₂)₄] qui possède des bromes en périphérie. Comme toujours, les cellules ont été incubées pendant 4 heures avec une concentration de 10 μ M de porphyrine puis irradiées à 2 Gy (Fig. 23).

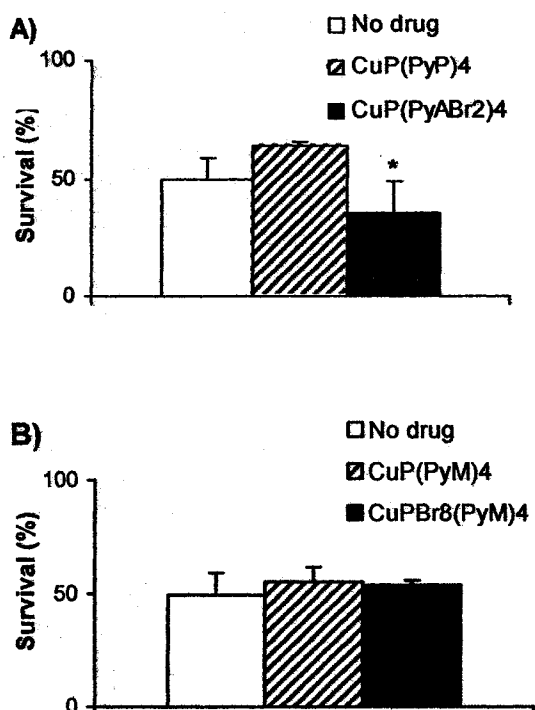


Figure 23 : Effet de la position des bromes sur le potentiel radiosensibilisateur.

10 – Ratio radiosensibilisateurs des porphyrines bromées cationiques

Le potentiel radiosensibilisant des porphyrines a été mesuré en fonction de la survie des cellules cancéreuses irradiées en tenant compte de la toxicité propre à la porphyrine. Il est possible de classer les porphyrines testées (soit la β -ocabromoporphyrine, ocabromoporphyrine et la hexadécabromoporphyrine) selon leur potentiel

radiosensibilisateur et selon l'ordre suivant : β -ocabromoporphyrine = hexadécabromoporphyrine >>> ocabromoporphyrine = aucune porphyrine. Ces ratios ont été obtenus à partir des données d'essais de survies cellulaires et calculés comme suit :

Survie des cellules non-traitées et irradiées / Survie des cellules non traitées non-irradiées

Survie des cellules traitées et irradiées / Survie des cellules traitées et non-irradiées

Traitées : Incubation avec les porphyrines bromées

Non-traitées : Incubation sans drogue

TABLEAU 1

Ratio radiosensibilisateur (RRS) des porphyrines bromées cationiques sur les cellules MDA-MB-231 irradiées à 2 Gy de ^{60}Co

Traitement	Concentration		
	RRS (7,5 μM)	RRS (10 μM)	RRS (25 μM)
$\text{CuPBr}_8(\text{PyPBr}_2)_4$	1,52 \pm 0,46	1,79 \pm 0,36	N/D
$\text{CuP}(\text{PyABr}_2)_4$	1,57 \pm 0,19	1,69 \pm 0,22	2.22 \pm N/D
$\text{CuPBr}_8(\text{PyM})_4$	0,81 \pm 0,48	0,89 \pm 0,14	1.02 \pm 0,36

Notes. Les cellules ont été traitées pendant 4 heures avec les drogues dans le milieu de culture sans sérum avant l'irradiation. Les valeurs sont exprimées : moyenne +/- l'écart-type.

La comparaison de ces potentiels permet de tirer quelques conclusions. Premièrement, le potentiel augmente avec la concentration de la porphyrine. Deuxièmement, on peut penser que les bromes sur le centre de la porphyrine n'ont aucun effet sur la radiosensibilisation de la molécule puisque le potentiel radiosensibilisant de la β -ocabromoporphyrine est presque nul. Troisièmement, le cuivre n'a aucun effet positif ou négatif sur le potentiel radiosensibilisateur. En général, à une concentration de 10 μM ,

la β -octabromoporphyrine et le hexadécabromoporphyrine ont comme effet de doubler la dose que reçoivent les cellules.

L'article 1 qui suit présente les résultats qui ont été publiés dans *Tetrahedron Letters* pour la synthèse des porphyrines tricationiques dans des conditions de chimie verte. Il présente les conditions qui ont été étudiées selon les conditions de Sonogashira et d'alkylation de Heck.

Référence :

First example of a palladium catalyzed coupling reaction between cationic porphyrins and alkynyls in aqueous medium • SHORT COMMUNICATION
Tetrahedron Letters, Volume 46, Issue 41, 10 October 2005, Pages 6999-7002
Jean-Philippe Tremblay-Morin, Hasrat Ali and Johan E. van Lier

L'article 2 présente les réactions de Heck et de Suzuki.

Référence :

Palladium catalyzed coupling reactions of cationic porphyrins with organoboranes (Suzuki) and alkenes (Heck) • SHORT COMMUNICATION
Tetrahedron Letters, Volume 47, Issue 18, 1 May 2006, Pages 3043-3046
Jean-Philippe Tremblay-Morin, Hasrat Ali and Johan E. van Lier

ARTICLE (1)

First example of a palladium catalyzed coupling reaction between cationic porphyrins and alkynyls in aqueous medium

Authors

Jean-Philippe Tremblay-Morin, M.Sc.;
Johan E. van Lier, Ph.D.;
Hasrat Ali, Ph.D.

Departement of nuclear medicine and radiobiology, Faculty of medicine, Université de Sherbrooke, 3001, 12th Avenue North, Sherbrooke, QC, Canada J1H 5N4

Corresponding author

Pr. Johan E. van Lier
Departement of nuclear medicine and radiobiology
Faculty of medicine, Université de Sherbrooke
Sherbrooke, 3001, 12th Avenue North, Sherbrooke, QC, Canada J1H 5N4
E-mail : Johan.E.VanLier@USherbrooke.ca

First author

Jean-Philippe Tremblay-Morin
Departement of nuclear medicine and radiobiology
Faculty of medicine, Université de Sherbrooke
Sherbrooke, 3001, 12th Avenue North, Sherbrooke, QC, Canada J1H 5N4
E-mail : Jean-Philippe.Tremblay-Morin@USherbrooke.ca

Word count : 1700

Source of support

This research was supported by the Canadian Institutes for Health Research, CIHR grant MOP-44065.

ABSTRACT

The first example of the carbon-carbon coupling reaction in aqueous medium between 5,10,15-tri-(4-N-methylpyridyl)-20-(4-bromophenyl)-porphyrin and a variety of terminal alkynyls using palladium catalyst (Sonogashira) is reported.

Porphyrin derivatives have received much attention over the past decades for applications in material sciences, optics and catalysis and as photosensitizers for the photodynamic therapy (PDT) of various medical conditions. Positively-charged water-soluble porphyrins exhibit preferential uptake by mitochondria and high binding affinity for DNA rendering them of particular interest for photodynamic applications. The extent of their cytotoxicity is directly related to their intracellular distribution pattern which in turn can be modulated by the nature of moieties attached to the chromophore core structure.

Conventional methods to prepare cationic porphyrins involve the use of aldehyde and pyrrole in organic acid at reflux. However the extreme reaction conditions to form the porphyrin macrocycle are often incompatible with the stability of sensitive substituents. The Lindsey method, which proceeds under relative mild conditions, failed to afford pyridyl porphyrins probably due to the poor solubility of the heterocyclic aldehyde precursor. Modification of the porphyrin periphery after condensation is an attractive alternative approach to overcome such problems. In particular the use of palladium catalyzed carbon-carbon bond formation permits the preparation of a large variety of substituted porphyrins. Furthermore, the latter method can be rendered compatible with green chemistry conditions. In addition to being non-toxic, the use of water as reaction

medium has the advantages to facilitate the separation of products and the recovery of catalyst. The use of water has the disadvantage that either substrate or catalyst may be insoluble under the reaction conditions. This problem can be solved through the use of water soluble ligands, phase-transfer catalysts or new heterogeneous catalyst systems. To our knowledge the modification of cationic porphyrins in aqueous medium has not previously been reported. Here we explore various procedures to prepare water-soluble, positively-charged meso-phenyl porphyrins, based on the Sonogashira cross-coupling reaction both in organic solvent and aqueous medium.

The 5,10,15-tri-(pyridyl)-20-(4-bromophenyl)-porphyrin (1), i.e. the precursor for the palladium catalyzed carbon-carbon cross-coupling reaction, was prepared in 3-5% yield by a modified, published procedures, involving the stoichiometric condensation of 4-pyridinecarboxaldehyde, 4-bromobenzaldehyde and pyrrole in refluxing propionic acid, followed by purification over silica gel. In view of the low yield obtained for the preparation of such porphyrins, efficient, high yield procedures are required for further modifications. We explored two different routes to synthesize the water soluble tri-cationic porphyrin 4 (Scheme 1). The first procedure involves the palladium-catalyzed coupling reaction of 1 in organic solvent to yield 2, followed by alkylation of the meso-pyridyl nitrogens to give 4. In the second procedure alkylation of 1 to give 2 is done prior to the coupling step to yield 4, which is accomplished in aqueous medium. Both methods have their advantages and disadvantages. For example, the latter procedure avoids possible decomposition of the organic moieties during alkylation, while the conventional,

organic solvent procedure yields products that are readily purified by silica gel chromatography.

We previously reported the coupling of 5-(4-iodophenyl)-10,15,20-triphenylporphyrin zinc with phenylacetylene and 3-butyn-1-ol using $\text{Cl}_2[\text{TPP}]_2\text{Pd}/\text{CuI}$ in DMF containing Et_3N (2-4 h, room temperature). Using the same conditions 5,10,15-tri-(pyridyl)-20-(4-bromophenyl)-porphyrin nickel (**1**) failed to yield any product, even at elevated temperature (100°C). We then investigated the reactivity of several established and new palladium catalyst systems in DMF/ Et_3N at different temperatures. Most of them, including $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{CuI}$, $[\text{PdCl}(\text{allyl})]_2/\text{CuI}$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, $\text{Cl}_2(\text{PPh}_3)_2\text{Pd}/\text{CuI}$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{Ag}$ and $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{AsPh}_3$, failed to provide any or very little coupling products. At higher temperature the desired compounds were detectable by HPLC but yields were low (<5%). Evidently stronger catalysts and high temperatures (90°C) are required for this reaction to proceed. Recently palladium catalyst with electron rich, bulky tri-*t*-butylphosphine ligand was shown to exhibit unusual high reactivity at room temperature. Using $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\text{t-Bu})_3$ we were able to couple porphyrin **1** with a number of alkynes in yields between 40-60% (table 1). All reactions were monitored by HPLC (PRP reversed-phase, 10 mM TFA/TEA buffer in CH_3CN) after alkylation of products with CH_3I . Changing the central metal ion from nickel to zinc substantially affect the reactivity of the porphyrin and consequently the yield of the coupling reaction (table 1). The choice of co-catalyst was also critical since certain metal ions, such as copper, readily insert in the core of non metallated porphyrins. Indeed our optimized condition does not require any co-catalyst. Using identical conditions, the reaction with the zinc porphyrin is faster,

cleaner and provides better yields as compared to the nickel porphyrin. Meta free porphyrin was also studied and shown to exhibit a slightly lower reactivity than the zinc porphyrin, likely due to its low solubility (table 1). Next we turned our attention to the use of palladium catalyst in homogenous aqueous media (table 2). In addition to the advantages associated with the use of an environmentally-friendly solvent, the mild reaction conditions permit the use of a wider selection of organic moieties to couple to the porphyrin core and the use of less sensitive catalysts. In a 1:1 mixture of H₂O/CH₃CN with K₂CO₃ using the TPPTS/Pd(OAc)₂ catalyst system the reaction between 5,10,15-tri-(4-N-methylpyridyl)-20-(4-bromophenyl)-porphyrin zinc (**3**) and phenylacetylene afforded the desired coupling compound in good yield (56%). Other groups that were coupled to the porphyrin likewise provided products in yields of 45-70% (table 2). In an effort to further improve the yield, various other ligands were evaluated including TPPTS to TPPDS, TXPTS and 1,2-bis(di-4-sulfonatophenylphosphino)benzene tetrasodium salt. In all cases this resulted in loss of the catalytic activity. Interestingly, the effect of the central metal ion on the reactivity of the methylated (water-soluble) and non-methylated porphyrins was found to be similar (Zn ~ H₂ > Ni) (table 1 and 2). In summary, our results confirm the versatility of the Sonogashira cross-coupling reaction for the preparation of cationic porphyrins with terminal alkyne groups. We also demonstrate for the first time that such cationic porphyrins can be modified in good yield using the same coupling reaction in aqueous medium. These milder, aqueous reaction conditions provide an interesting alternative approach to prepare libraries of cationic porphyrins with potential applications in PDT.

Acknowledgments :

This research was supported by the Canadian Institutes for Health Research, CIHR grant MOP-44065.

REFERENCES

- 1 Ali, H.; van Lier J. E. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2379-2450.
- 2 Woodburn, K. W.; Vardaxis, N. J.; Hill, J. S.; Kaye A. H.; Phillips D. R. *Photochem. Photobiol.* **1991**, *54*, 725-732; Georgiou, G. N.; Ahmet, M. T.; Houlton, A.; Silver, J. R.; Cherry, J. *Photochem. Photobiol.* **1994**, *60*, 419-422; Wall, R. K.; Shelton, A. H.; Bonaccorsi, L. C.; Bejune, S. A.; Dubé, D.; McMillin, D. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 11480-11481; Nyarko, E.; Tabata, M. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2001**, *5*, 873-880; He, H.; Tian, T.; Wang, P.; Wu, L.; Xu, J.; Zhou, X.; Zhang, X.; Cao, X.; Wu, X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3013-3016; Detty, M. R.; Gibson, S. L.; Wagner, S. J. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3897-3915; Cauchon, N.; Tian, H.; Langlois, R.; La Madeleine, C.; Martin, S.; Ali, H.; Hunting, D.; van Lier, J. E. *Bioconjugate Chem.* **2005**, *16*, 80-89.
- 3 Ding, L.; Cascas, G.; Etemad-Moghadam G.; Meunier, B. *New J. Chem.* **1990**, *14*, 421-431.
- 4 Lindsey, J. S.; MacCrum, K. A.; Tyhonas, J. S.; Chuang, Y.-Y. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 579-589.
- 5 Gryko D.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2249-2252.
- 6 <http://www.epa.gov/greenchemistry/principles.html>

- 7 Reetz, M. T.; de Vries, J. G. *Chem. Commun.* **2004**, 1559-1563; Arcadi, A.; Cerichelli, G.; Chiarini, M.; Correa, M.; Zorzan, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4080-4086; Leadbeater, N. E.; Marco, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 888-892; See also reference 10 and 11.
- 8 Ali, H.; van Lier, J. E. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11933-11944.
- 9 For recent reviews and examples of palladium-catalyzed alkynylation: Negishi, E.; Anastasia, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979-2017; Sharman, W. M.; van Lier, J. E. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2000**, *4*, 441-453; Mori, A.; Kawashima, J.; Shimada, T.; Suguro, M.; Hirabayashi, K.; Nishihara, Y. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 2935-2937; Soheili, A.; Albaneze-Walker, J.; Murry, J. A.; Dormer, P. G.; Hughes, D. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4191-4194; Schouteenen, S.; Tranchier, J.-P.; Rose-Much, F.; Rose, E.; Auffrant, A. *Organometallics* **2004**, *23*, 4308-4316; Mito, M. J.; Kopel, L. C.; Braun, J. B.; Gadzikawa, T. L.; Hull, L.; Brisbois, R. G.; Markworth, C. J.; Grieco, P. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3199-3202.
- 10 Böhm, V. P.; Herrmann, W. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3679-3681; Hundertmark, T.; Littke, A. F.; Buchwald, S. L.; Fu, G. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1729-1731; Soheili, A.; Albaneze-Walker, J.; Murry, J. A.; Dormer, P. G.; Hughes, D. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4191-4194.
- 11 Casalnuovo, A. L.; Calabrese, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4324-4330; Depuis, C.; Adiey, K.; Charruault, L.; Michelet, V.; Savigniac, M.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6523-6526.

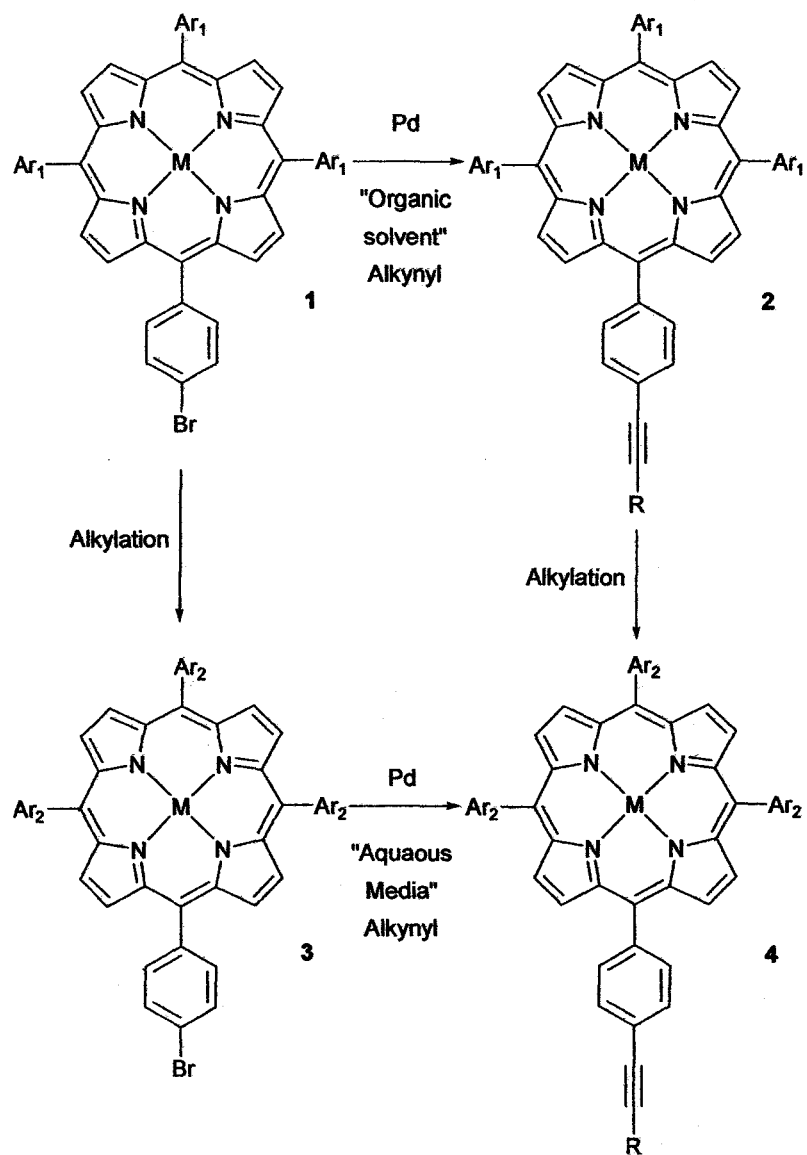
12 Western, E. C.; Daft, J. R.; Johnson, E. M.; Gannett, P. M.; Shaughnessy, K. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6767-6774; Moore, L. R.; Shaughnessy, K. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 225-228; Hessler, A.; Stelzer, O. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2362-2369.

Masse spectra and ¹H RMN

1, M = Zn: ¹H NMR δ 8.98 (d, 6H, *J* = 5.6 Hz), 8.84-8.79 (m, 8H), 8.19 (d, 6H, *J* = 5.6 Hz), 8.05 (dd, 4H, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 37.9 Hz); MS *m/z* [M + H]⁺ for C₄₁H₂₄BrN₇Zn calcd: 757.0568, Found: 757.0683; **1**, M = Ni: ¹H NMR δ 8.968 (s, 6H), 8.86 (s, 8H), 8.06 (d, 6H, *J* = 3.6 Hz), 7.02 (s, 2H), 6.77 (s, 2H); MS *m/z* [M + H]⁺ for C₄₁H₂₄BrN₇Ni calcd: 751.0630, Found: 751.6521; **1**, M = H₂: MS *m/z* [M + H]⁺ for C₄₃H₂₆BrN₇ calcd: 695.14333, Found: 695.7193; **2a** : ¹H NMR δ 8.94 (d, 6H, *J* = 5.5 Hz), 8.86-8.81 (m, 7H), 8.21-8.17 (m, 8H), 7.95 (d, 2H, *J* = 6.3 Hz), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 4H); MS *m/z* [M + H]⁺ for C₄₉H₂₉N₇Zn calcd: 779.1776, Found: 779.2013; **2b**: MS *m/z* [M + H]⁺ for C₄₉H₂₉N₇Ni calcd: 773.1838, Found: 772.9463; **2c** : ¹H NMR δ 9.11-9.00 (m, 13H), 8.40-8.35 (m, 8H), 8.09-8.06 (m, 2H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.57-7.54 (m, 4H); MS *m/z* [M + H]⁺ for C₄₉H₃₁N₇ calcd: 717.2641, Found: 717.3547; **2d** : ¹H NMR δ 8.98 (d, 6H, *J* = 4.8 Hz), 8.83-8.76 (m, 8H), 8.19 (d, 6H, *J* = 5.6 Hz), 8.12 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.78 (d, 2H, *J* = 8.1), 2.55 (t, 2H, *J*₁ = 6.5 Hz, *J*₂ = 6.7 Hz), 1.70-1.14 (m, 23H), 0.81-0.77 (m, 4H); MS *m/z* [M + H]⁺ for C₅₇H₅₃N₇Zn calcd: 899.3654, Found: 899.3762; **2e** : MS *m/z* [M + H]⁺ for C₅₇H₅₃N₇Ni calcd: 893.3716, Found: 893.6541; **2f** : ¹H NMR δ 9.02 (d, 6H, *J* = 5.6 Hz), 8.90-8.84 (m, 8H), 8.23 (d, 6H, *J* = 5.6 Hz), 8.11 (d, 2H, *J*₁ = 8.3 Hz), 7.89 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 3.68 (t, 2H, *J*₁ = 5.8 Hz, *J*₂ = 6.2 Hz), 2.25 (t, 2H, *J*₁ = 5.7 Hz, *J*₂ = 5.9 Hz); MS *m/z* [M + H]⁺ for C₄₅H₂₉N₇OZn calcd: 747.1725, Found: 747.1326; **2g** :

^1H NMR δ 8.97 (s, 6H), 8.86 (s, 2H), 8.81 (s, 6H), 8.19 (s, 8H), 7.93-7.85 (m, 2H), 4.70 (s, 4H), 4.41 (s, 5H), 4.37 (s, 9H); MS m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ for $\text{C}_{53}\text{H}_{33}\text{FeN}_7\text{Zn}$ calcd: 887.1438, Found: 887.2003; **2h** : ^1H NMR δ 9.09 (s, 6H), 8.86 (d, 8H, $J = 5.6$ Hz), 8.37 (s, 6H), 8.14 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.82 (d, 2H, $J = 6.1$ Hz), 2.64-2.59 (m, 2H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.26-1.17 (m, 2H); MS m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ for $\text{C}_{47}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_2\text{Zn}$ calcd: 789.1831, Found: 789.1947; **3**, $\text{M} = \text{Zn}$: ^1H NMR δ 9.35 (d, 6H, $J = 6.1$ Hz), 9.05 (s, 4H), 8.95 (dd, 4H, $J_1 = 4.6$ Hz, $J_2 = 16.2$ Hz), 8.88 (d, 6H, $J = 5.6$ Hz), 8.07 (dd, 4H, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 26.7$ Hz), 4.68 (s, 9H), MS m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ for $\text{C}_{44}\text{H}_{33}\text{BrN}_7\text{Zn}$ calcd: 802.1272, Found: 802.1574; **3**, $\text{M} = \text{Ni}$: ^1H NMR δ 9.42-9.38 (m, 10H), 8.85-8.82 (m, 10H), 8.10 (s, 6H), 4.65 (s, 9H); MS m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ for $\text{C}_{44}\text{H}_{33}\text{BrN}_7\text{Ni}$ calcd: 798.3771, Found: 796.5641; **3**, $\text{M} = \text{H}_2$: MS m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ for $\text{C}_{44}\text{H}_{35}\text{BrN}_7$ calcd: 740.2137, Found: 740.6571; **4a** : MS m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ for $\text{C}_{52}\text{H}_{38}\text{N}_7\text{Ni}$ calcd: 818.2542, Found: 817.9564; **4b** : MS m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ for $\text{C}_{48}\text{H}_{38}\text{N}_7\text{NiO}$ calcd: 786.2491, Found: 786.3246; **4c** : MS m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ for $\text{C}_{52}\text{H}_{38}\text{N}_7\text{Zn}$ calcd: 824.24800, Found: 824.2623; **4d** : MS m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ for $\text{C}_{48}\text{H}_{38}\text{N}_7\text{OZn}$ calcd: 792.2429, Found: 792.6874; **4e** : MS m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ for $\text{C}_{52}\text{H}_{40}\text{N}_7$ calcd: 762.9209, Found: 762.2168

Scheme 1 Synthesis of water soluble cationic porphyrins



$\text{Ar}_1 = \text{Pyridyl}$
 $\text{Ar}_2 = \text{N-Methylpyridinium}$

$\text{M} = \text{Zn, Ni or H}_2$
 $\text{R} = \text{see table 1 and 2}$

Table 1 Sonogashira coupling reaction of porphyrin **1** and alkyne to yield **2** in organic solvent. Reaction conditions: Pd₂(dba)₃/P(t-Bu)₃ in DMF and Et₃N at 90°C.

Entry	M	Alkyne	Time (h)	Yield (%) ^a
1	Zn	Phenylacetylene	4	74
2	Ni	Phenylacetylene	24	60
3	H ₂	Phenylacetylene	6	48
4	Zn	1-hexadecyne	5	63
5	Ni	1-hexadecyne	24	40
6	Zn	3-butyn-1-ol	5	58
7	Zn	ethynylferrocene	5	83
8	Zn	10-undecynoic acid	5	67

^a Isolated yield

Table 2 Sonogashira reaction of porphyrin **3** and phenylacetylen to yield **4** in aqueous media. Reaction conditions: Pd(OAc)₂/TPPTS in H₂O/CH₃CN (1:1, v/v) and Na₂CO₃ at 60-70 °C.

Entry	Metal	Alkyne	Time (h)	Yield (%) ^a
1	Ni	Phenylacetylene	24	45
2	Ni	3-butyn-1-ol	24	52
3	Zn	Phenylacetylene	3	62
4	Zn	3-butyn-1-ol	3	68
5	H ₂	Phenylacetylene	5	55

^a Isolated yield.

ARTICLE (2)

Palladium catalyzed coupling reactions between cationic porphyrins and organoboranes (Suzuki) and alkenes (Heck)

Authors

Jean-Philippe Tremblay-Morin, M.Sc.;
Johan E. van Lier, Ph.D.;
Hasrat Ali, Ph.D.

Departement of nuclear medicine and radiobiology, Faculty of medicine, Université de Sherbrooke, 3001, 12th Avenue North, Sherbrooke, QC, Canada J1H 5N4

Corresponding author

Pr. Johan E. van Lier
Departement of nuclear medicine and radiobiology
Faculty of medicine, Université de Sherbrooke
Sherbrooke, 3001, 12th Avenue North, Sherbrooke, QC, Canada J1H 5N4
E-mail : Johan.E.VanLier@USherbrooke.ca

First author

Jean-Philippe Tremblay-Morin
Departement of nuclear medicine and radiobiology
Faculty of medicine, Université de Sherbrooke
Sherbrooke, 3001, 12th Avenue North, Sherbrooke, QC, Canada J1H 5N4
E-mail : Jean-Philippe.Tremblay-Morin@USherbrooke.ca

Word count : 1500

Source of support

This research was supported by the Canadian Institutes for Health Research, CIHR grant MOP-44065.

ABSTRACT

The carbon-carbon coupling reaction in aqueous medium between 5,10,15-tri-(4-*N*-methylpyridyl)-20-(4-bromophenyl)-porphyrin and a variety of organoboranes and alkenes using palladium catalyst (Suzuki and Heck) is explored.

The unique physical-chemical and spectral properties of porphyrin derivatives make them one of the most highly studied macrocyclic and coordination compounds¹. They have found many applications as catalysts, model compounds for enzymic transformations and as photosensitizers for the photodynamic therapy (PDT) of various medical conditions. Positively-charged water-soluble porphyrins are of particular interest for PDT due to their preferential uptake by mitochondria and high binding-affinity for DNA. More recently cationic porphyrins were also shown to inhibit telomerase activity due to their favorable properties for interacting with the guanine tetrads of DNA. Their efficacy as photosensitizer is directly related to their biodistribution and pharmacokinetics, which in turn can be modulated by the nature of substituents. Conventional methods to prepare cationic porphyrins proceed under reflux in organic acid, i.e. conditions incompatible with the use of labile substituents. We recently developed an alternative method to prepare libraries of porphyrins for QSAR studies using the palladium catalyzed (Sonogashira) carbon-carbon coupling reaction between 5,10,15-tri-(pyridyl)-20-(4-bromophenyl)-porphyrin and various terminal alkynyls in aqueous medium. Some of these compound exhibit strong photodynamic properties (unpublished results), which led us to further

explore other reactions to enlarge our library. Both Suzuki and Heck reactions have been reported to proceed in aqueous media.

Here we investigated the use of these processes for the modification of cationic porphyrins under green chemistry conditions. The use of water instead of organic solvents has several advantages such as reduced toxicity and unusual reactivity as well as ease of catalyst recovery.

The precursors for the coupling reactions, the 5,10,15-tri-(pyridyl)-20-(4-bromophenyl)-porphyrin (**1**) and the 5,10-di-(pyridyl)-15,20-di-(4-bromophenyl)-porphyrin were prepared by modifying a known procedure. The stoichiometric condensation of 4-pyridine-carboxaldehyde, 4-bromo-benzaldehyde and pyrrole in refluxing propionic acid followed by purification over silica gel using THF and CH₂Cl₂ as eluant gave the mono- through tetra-bromo cationic porphyrins in low yield. Two different routes were investigated for the preparation of the water-soluble substituted porphyrins. The first procedure involves a palladium catalyzed reaction in aqueous media between the methylated compound **3** and organoboranes or alkenes to yield the final products **4** or **6** (green chemistry conditions). The second route involves initial coupling of the bromo compound **1** with organoboranes or alkenes in organic solvent, followed by methylation with iodomethane to yield the final products **4** and **6**.

Recently we showed that the coupling of the methylated, water-soluble cationic porphyrin **3** to terminal alkynyls (Sonagashira) smoothly proceeds under aqueous conditions. In

contrast coupling of the non-methylated porphyrin **1** in organic medium required a stronger catalyst, such as $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(t\text{-Bu})_3$. The monobromo cationic porphyrin **3** reacted smoothly with phenylboronic acid in aqueous medium ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) using $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{TPPTS}$ catalyst/ligand to yield the coupling product **4a** in moderate yield. Other substituted phenylboronic acids also reacted under these conditions (Table 1). Changing the central Zn ion for Ni reduced the reactivity, requiring longer reaction times (24h vs. 5h). No coupling product was obtained with non-metalated porphyrin. Organofluoroboranes are more stable and more reactive as compared to boronic acids, and also give superior yields in Pd-catalyzed coupling reactions. Thus we attempted the Suzuki coupling reaction in aqueous medium using potassium trifluoroborane derivatives. Yields were higher as with the boronic acids but required longer reaction times (Table 2).

We also performed the Suzuki coupling reaction of the known porphyrin **1** with organoboranes in organic medium. As previously reported this reaction also required the strong $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(t\text{-Bu})_3$ catalyst. However the Et_3N base needed to be replaced by Cs_2CO_3 in order to obtain the desired compounds **2** in moderate yields (Table 3). The latter were methylated to give the water-soluble porphyrin **4**, which is the same compound as that obtained via the Suzuki coupling of **3** in aqueous medium.

The Heck procedure is also known to proceed under aqueous conditions. However all attempts to obtain Pd-catalyzed coupling products in aqueous media failed. This reaction can be achieved in organic solvent (DMF and Et_3N base) using the non-methylated porphyrin **1** to yield coupling product **5** (Table 4), which upon methylation gives the water-

soluble product **6**. In the case of the Heck reaction we were not able to isolate the nickel porphyrin coupling products. Interestingly, when the reaction was performed with the dipyridine dibromo analog of **1** a much weaker catalyst such as Pd[P(Ph)₃]₄ could be used to accomplish the above reactions (unpublished results).

We also studied the Pd-catalyzed coupling between cationic porphyrins and other substrates such as amines, thiols and phosphines. In the case of the amines and phosphines, using either organic solvent or aqueous conditions, HPLC analysis did not reveal any coupling products. The coupling reaction with thiol likewise did not proceed in organic solvent. However, in aqueous medium the bromo compound **3** reacted with 2-mercaptoethanol to yield a complex reaction mixture that did not contain any expected coupling product.

All products obtained from the reactions conducted in aqueous medium were purified on a reversed-phase polymer based column using aqueous buffer and acetonitrile.⁴ While most of the products could be recovered by this method, some impurities including some of the desired product, remained on the column and could only be eluted with 100% DMSO. This may explain the somewhat lower yield obtained with the aqueous-based coupling reaction as compared to the reaction performed in organic solvent (Table 1 and 3). All the new products were characterized using ¹H NMR, UV-vis and mass spectroscopic analyzes.

In summary we have shown that cationic porphyrins can be modified under various Pd-catalyzed reaction conditions using aqueous as well as organic media. However the

reactivity and yield vary extensively depending on the nature of the reactants, solvent, central metal ion as well as the number of pyridine rings attached to the porphyrin core.

Acknowledgments :

This research was supported by the Canadian Institutes for Health Research, CIHR grant MOP-44065.

REFERENCES

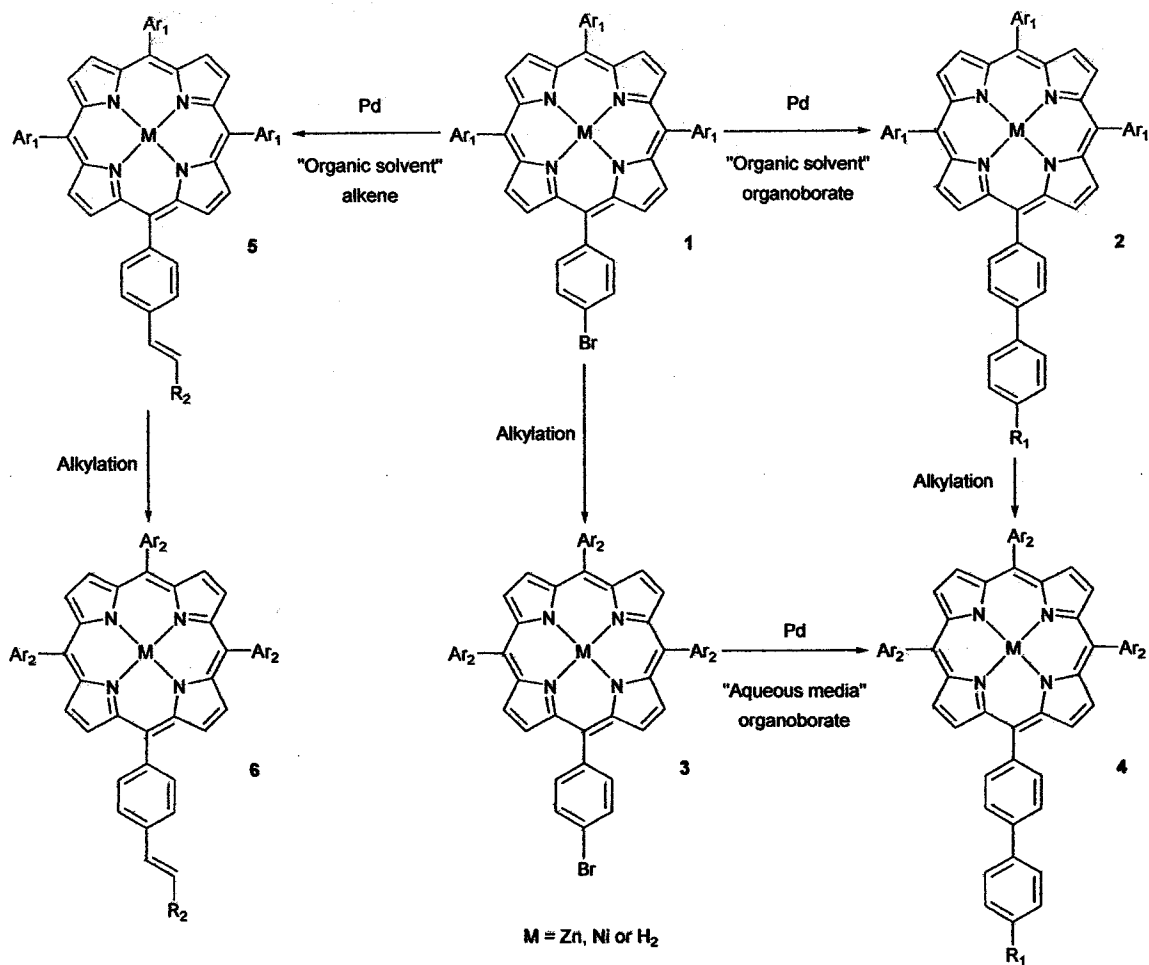
1. *The Porphyrin Handbook*, Kadish, K.; Smith, K. M.; Guillard, R., Eds. Academic Press: Amsterdam, 2003.
2. Ali, H.; van Lier, J. E. *Chem Rev.* 1999, *99*, 2379-2450.
3. Woodburn, K. W.; Vardaxis, N. J.; Hill, J. S.; Kaye A. H.; Phillips D. R. *Photochem. Photobiol.* 1991, *54*, 725-732; Georgiou, G. N.; Ahmet, M. T.; Houlton, A.; Silver, J. R.; Cherry, J. *Photochem. Photobiol.* 1994, *60*, 419-422; Wall, R. K.; Shelton, A. H.; Bonaccorsi, L. C.; Bejune, S. A.; Dubé, D.; McMillin, D. R. *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, *123*, 11480-11481; Nyarko, E.; Tabata, M. *J. Porphyrins Phthalocyanines* 2001, *5*, 873-880; He, H.; Tian, T.; Wang, P.; Wu, L.; Xu, J.; Zhou, X.; Zhang, X.; Cao, X.; Wu, X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, *14*, 3013-3016; Detty, M. R.; Gibson, S. L.; Wagner, S. J. *J. Med. Chem.* 2004, *47*, 3897-3915.
4. Dixon, I. M.; Lopez, F.; Estève J.-P.; Tejera, A. M.; Blasco, M. A.; Pratviel, G.; Meunier, B. *Chem Bio Chem*, 2005, *6*, 123-132.
5. Cauchon, N.; Tian, H.; Langlois, R.; La Madeleine, C.; Martin, S.; Ali, H.; Hunting, D.; van Lier, J. E. *Bioconjugate Chem.* 2005, *16*, 80-89.
6. Tremblay-Morin, J.-P.; Ali, H.; van Lier, J. E. *Tet. Lett.* 2005, *46*, 6999-7002.
7. Okamoto, K.; Akiyama, R.; Kobayashi, S. *Organic Lett.*, 2004, *6*, 1987-1990; Moore, L. R.; Shaughnessy, K. H.; *Organic Lett.* 2004, *6*, 225-228.

8. Hessler, A.; Stelzer, O. *J. Org. Chem.*, 1997, *62*, 2362-2369; Whitcombe, N. J.; Hii, K. K.; Gibson, S. E. *Tetrahedron*, 2001, *57*, 7449-7476; Littke, A. F.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.*, 1999, *64*, 10-11; Stürmer, R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, *38*, 3307-3308.
9. Ding, L.; Cascas, G.; Etemad-Moghadam, G.; Meunier, B. *New J. Chem.* 1990, *14*, 421-431.
10. Li, C.-J. *Chem. Rev.* 2005, *105*, 3095-3165.
11. Molander, G.A.; Figueroa R. *Aldrichimica Acta* 2005, *38*, 49-56
12. Zhang, X. P.; Chen, Y. *J. Org. Chem.* 2003, *68*, 4432-4438; Gao, G. Y.; Chen, Y.; Zhang, X. P. *J. Org. Chem.* 2003, *68*, 6215-6221.
13. Gao, G.-Y.; Colvin, A. J.; Chen, Y.; Zhang, X. P. *J. Org. Chem.* 2004, *69*, 8886-8892; Kondo, T.; Mitsudo, T.-A. *Chem. Rev.* 2000, *100*, 3205-3220.
14. Sharman, W.; Kudrechevich, S. V.; van Lier, J. E., *Tetrahedron Lett.* 1996, *37*, 5831.

Masse spectra and RMN¹H

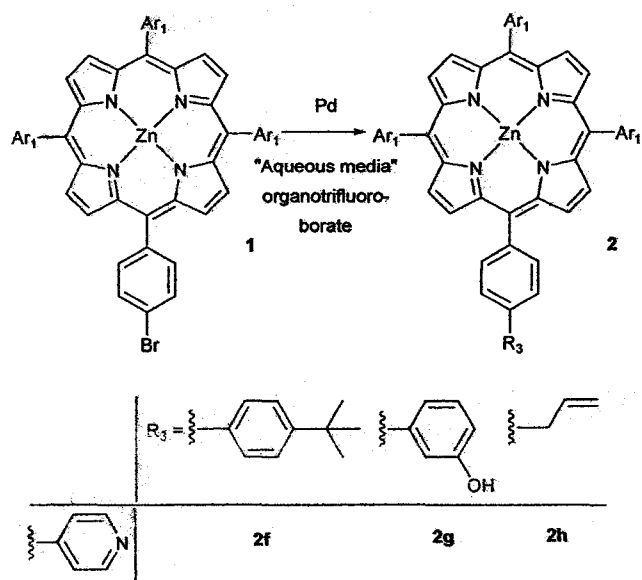
(M+H) for C₄₉H₃₁N₇NiO calcd: 791.1944. Found: 792.2315. Compound **2e**: ¹H NMR δ 8.96 (d, 6H, *J* = 4.5 Hz), 8.79-8.68 (m, 8H), 8.25 (dd, 4H, *J*₁ = 7.8 Hz, *J*₂ = 14.8 Hz), 8.15 (d, 6H, *J* = 5.4 Hz), 7.85 (m, 2H), 1.83-1.2 (m, 9H); MS *m/z* (M+H) for C₄₇H₃₅N₇Zn calcd: 761.2245. Found: 762.0783. Compound **2f**: MS *m/z* (M+H) for C₅₁H₃₇N₇Zn calcd: 811.2402. Found: 812.4326. Compound **2g**: MS *m/z* (M+H) for C₄₄H₂₉N₇Zn calcd: 719.1776. Found: 720.7396. Compound **2h**: MS *m/z* (M+H) for C₄₇H₂₉N₇OZn calcd: 771.1725. Found: 772.5837. Compound **4a**: MS *m/z* (M+H) for C₅₁H₄₀N₇OZn calcd: 830.2586. Found: 830.1345. Compound **4b**: MS *m/z* (M+H) for C₅₂H₄₀N₇OZn calcd: 842.2586. Found: 842.4365. Compound **4c**: MS *m/z* (M+H) for C₅₀H₃₈N₇Zn calcd: 800.2480. Found: 800.3146. Compound **4d**: MS *m/z* (M+H) for C₅₁H₃₈N₇O₂Zn calcd: 844.2378. Found: 844.2365. Compound **4e**: MS *m/z* (M+H) for C₅₀H₃₈N₇Ni calcd: 794.2542. Found: 894.2521. Compound **6a**: MS *m/z* (M+H) for C₄₉H₃₁N₇Zn calcd: 781.1932. Found: 782.2941. Compound **6b**: ¹H NMR δ 9.00 (d, 6H, *J* = 4.3 Hz), 8.82-8.77 (m, 8H), 8.32 (dd, 4H, *J*₁ = 8.0 Hz, *J*₂ = 15.7 Hz), 8.19 (d, 6H, *J* = 5.5 Hz), 7.93 (s, 2H). MS *m/z* (M+H) for C₄₄H₂₆N₈Zn calcd: 730.1572. Found: 731.5576.

Scheme 1



	R ₂ =					R ₁ =	
Ar ₁ =	2a-b	2c-d	2e	—	—	6a	6b
Ar ₂ =	4a	4b	—	4c-e	4d	—	—

Scheme 2



Scheme 3

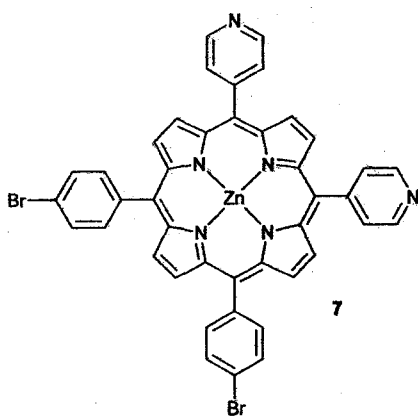


Table 1. Suzuki coupling reaction of porphyrin **1** and organoboronic acid **2** in organic solvent

Compound	Metal	Organoborane	Time (h)	Yield (%) ^a
2a	Zn	4-methoxyphenylboronic acid	6	65
2b	Ni	4-methoxyphenylboronic acid	24	58
2c	Zn	4-acetylphenylboronic acid	5	75
2d	Ni	4-acetylphenylboronic acid	24	71
2e	Zn	<i>Trans</i> -1-hexen-1-ylboronic acid	6	76

Reaction conditions: Pd₂[dba]₃/P(*t*-Bu)₃ in DMF and Cs₂CO₃ at 90 °C.
^a Isolated yield.

Table 2. Suzuki reaction of zinc porphyrin **3** and fluoroorganoborane to yield **4** in aqueous media

Entry	Organoborane	Time (h)	Yield (%) ^a
2f	Potassium 4- <i>t</i> -butylphenyltrifluoroborane	12	67
2g	Potassium vinyltrifluoroborane	12	56
2h	Potassium 3-hydroxyphenyltrifluoroborane	12	72

Reaction conditions: Pd(OAc)₂/TPPTS in H₂O/CH₃CN (1:1, v/v) and K₂CO₃ at 60-70 °C. ^a Isolated yield.

Table 3. Suzuki reaction of porphyrin **3** and organoborane to yield **4** in aqueous media.

Entry	Metal	Alkyne	Time (h)	Yield (%) ^a
4a	Zn	4-methoxyphenylboronic acid	6	56
4b	Zn	4-acetylphenylboronic acid	5	66
4c	Zn	Phenylboronic acid	5	56
4d	Zn	4-carboxyphenylboronic acid	8	34
4e	Ni	Phenylboronic acid	24	45
4f	H ₂	Phenylboronic acid	24	0

Reaction conditions: Pd(OAc)₂/TPPTS in H₂O/CH₃CN (1:1, v/v) and K₂CO₃ at 60-70 °C. ^a Isolated yield.

Table 4. Heck reaction of zinc porphyrin **3** and organoborane to yield **4** in organic solvent.

Entry	Alkene	Time (h)	Yield (%) ^a
6a	Styrene	12	32
6b	Acrylonitrile	12	47

Reaction conditions: Pd₂[dba]₃/P(*t*-Bu)₃ in DMF and Et₃N at 90 °C. ^a Isolated yield.

DISCUSSION

11 – Porphyrines cationiques bromées

La radiothérapie est une technique très utile pour le traitement de divers cancers, malgré ses limitations tels que les dommages causés aux tissus sains environnant la tumeur. Les radiosensibilisateurs sont une voie possible pour réduire cet effet secondaire. Aucun radiosensibilisateur n'est présentement utilisé en clinique démontrant que ce domaine est encore au stade expérimental. Les porphyrines bromées tétracationiques sont de bonnes candidates pour une possible application des radiosensibilisateurs en clinique.

Malgré tout, leur synthèse reste à être améliorée, puisque seul le 1,2,3-tribromopropène semble être un « agent de bromation » qui présente des qualités utiles en synthèse, principalement, la douceur de la réaction d'alkylation nécessaire pour introduire cette partie à la porphyrine. D'autres produits de ce type pourront devenir commercialement disponibles dans l'avenir au fur et à mesure que les techniques de synthèse des produits bromés s'amélioreront. Les premières tentatives de synthèse de la β -ocabromoporphyrine par la bromation avec du dibrome se sont souvent soldées par un échec. Ces conditions sont très dures sur la porphyrine et l'isolation de la β -ocabromoporphyrine demande un certain doigté. D'ailleurs, la seule possibilité pour purifier ce produit est par cristallisation, filtration et lavage. L'utilisation de la colonne C18 sur support de polymère pour la purification de ce produit s'est soldé par un échec probablement à cause d'une trop forte interaction entre la porphyrine cationique et le matériel dans la colonne. La hexadécabromoporphyrine est encore plus difficile à

synthétiser parce qu'elle est très instable (α,β -dibromo sur les chaînes latérales). À ce jour, il est impossible de savoir avec certitude si la molécule finale comporte oui ou non les 16 bromes car le spectre de masse ne donne pas de bons résultats. La octabromoporphyrine pour sa part est beaucoup plus facile à synthétiser (une simple alkylation suffit) et elle peut être purifiée par CLHP. Une analyse par CLPH de toutes les molécules pour en vérifier l'homogénéité donne un seul pic à chaque fois. Inversement, la hexadécabromoporphyrine donne un pic un peu plus large que les autres molécules, ce qui pourrait démontrer que la réaction ne donne pas nécessairement une seule molécule à 16 bromes mais peut être un mélange de molécules qui contiennent jusqu'à 16 bromes (de 1 à 16 bromes théoriquement).

L'analyse et la purification des porphyrines bromées tétracationiques restent un problème qui empêchera leur application en radio-oncologie. D'autres techniques permettant une meilleure analyse devront être utilisées ou d'autres porphyrines présentant une meilleure solubilité devront être synthétisées. Cela étant dit, le potentiel radiosensibilisateur des porphyrines présentées dans ce mémoire reste la meilleure raison pour continuer la recherche dans cette direction.

Le mécanisme exact que joue la porphyrine bromée cationique dans le processus de radiosensibilisation reste à être déterminé. Deux questions devront trouver réponse, ce qui permettra d'améliorer le potentiel radiosensibilisateur des porphyrines. Premièrement, la localisation intra-cellulaire des porphyrines. Certaines organelles sont plus vitales pour la cellule (noyau, mitochondries) et reste des cibles qui pourront être

visées. Deuxièmement, le mécanisme de captation de l'énergie (électron de basse énergie ou rayonnement X) par les atomes de bromes. Lorsque les porphyrines sont irradiées et analysées par CLHP, elles ne semblent pas démontrer une perte de brome. Malgré tout, il est impossible d'affirmer avec certitude qu'il n'y a pas de perte de brome, puisque le CLHP ne fait pas la différence entre un molécule à 6,7 ou 8 bromes (le pic est tout simplement plus large). Nos études semblent tout de fois pencher en faveur du mécanisme de captation de l'énergie par les électrons de basse énergie.

Les porphyrines tétracationiques ne présentent pas une grande ouverture pour leur attacher des groupements dans le but d'améliorer leur effet radiosensibilisant puisque leur limite de solubilité est rapidement atteinte. C'est dans cette perspective que les porphyrines tricationiques ont été étudiées comme possibles radiosensibilisateurs. Par contre, la synthèse de porphyrines tricationiques bromées reste difficile et n'a pas, à ce jour, montré sa viabilité.

Le produit qui présente les meilleurs résultats reste le octabromoporphyrine qui a un potentiel de radiosensibilisation semblable à l'hexadécaporphyrines tout en étant chimiquement beaucoup plus stable, plus facile à synthétiser et de composition connue.

12 – Catalyse par le palladium en milieu aqueux

Depuis quelques années, plusieurs groupes de recherche se spécialisent dans les réactions faites en milieu aqueux. Cette nouvelle et intéressante façon de faire la chimie est plus soucieuse de ses effets sur l'environnement puisqu'elle tend à utiliser des produits moins

toxiques (ex : eau comme solvant ou co-solvant). La catalyse est la méthode la plus efficace de synthétiser des molécules complexes. Elle utilise une petite quantité de catalyseur comparativement aux produits couplés, réduisant par le fait même la quantité de déchets produits lors de la synthèse. Cette chimie est plutôt récente n'ayant des applications vastes que depuis seulement une vingtaine d'années. Le palladium est de loin le métal noble le plus utilisé dans cette réaction et est cité dans un nombre impressionnant de publications.

L'article présenté dans ce mémoire fait mention de l'utilisation de conditions de chimie verte pour la catalyse au palladium de la réaction de Sonogashira et d'alkylation de Heck des porphyrines. La réaction en milieu aqueux offre une alternative viable pour la formation d'une librairie de porphyrines tricationiques comportant une partie alkynyle. La réaction telle que démontrée peut être faite dans des conditions dites normales, soit dans un solvant organique, mais l'utilisation d'un système catalytique puissant doit être nécessaire pour que le rendement soit acceptable. Ce système est très sensible à l'air (phosphine riche en électrons s'oxyde plus facilement) et est difficile à manipuler. Pour sa part, le système catalytique utilisé en milieu aqueux est beaucoup moins sensible et donne souvent des rendements se comparant aux conditions en solvant organique.

Malgré tout, les rendements rapportés dans l'article pour les réactions faites en milieu aqueux restent plus bas comparativement aux réactions faites en milieux organiques. Il est possible que la difficulté de purification sur la colonne C18 sur support de polymère soit responsable de ces bas rendements. Cette technique est utile pour purifier les

produits des réactions mais il reste toujours un peu de produit sur la colonne. Il est possible de récupérer ce produit non purifié en lavant la colonne avec du DMSO. Selon les conditions utilisées, il serait possible d'utiliser les conditions en milieu aqueux pour coupler un alkynyle à la porphyrine neutre. Ces conditions n'ont pas permis d'obtenir le produit final.

Comme il a été expliqué, le système catalytique en conditions aqueuses est beaucoup moins réactif que celles dans un solvant organique principalement parce que le palladium est beaucoup plus riche en électrons lorsqu'il est ligaté par les *tert*-butylphosphine que par les ligands sulfonés utilisés en milieu aqueux. En soit, ceci pourrait expliquer les rendements inférieurs calculés pour les réactions en milieu aqueux, mais la porphyrine cationique aide à augmenter la réactivité de la réaction en aidant l'étape d'addition oxydante.

La réaction en milieu aqueux des porphyrines mérite d'être étudiée plus en profondeur en recherchant ses autres applications à d'autres types de réactions catalysées par le palladium, comme par exemple le couplage de thiols d'amines ou de phosphines.

CONCLUSION

Les limitations de la radiothérapie peuvent être diminuées par la radiosensibilisation. La radiosensibilisation par les porphyrines cationiques bromées est une avenue intéressante qui permettrait d'améliorer la radiothérapie. Ce mémoire présente la viabilité de synthèse de quelques porphyrines cationiques bromées, malgré les améliorations qu'il reste à être apportées, ainsi que leur potentiel radiosensibilisateur.

De plus, ce mémoire présente une alternative aux synthèses en milieu organique pour les porphyrines cationiques, soit la catalyse en milieu aqueux. Cette technique permet d'utiliser des voies de synthèse plus respectueuses de l'environnement, utilise des produits qui sont plus faciles à manipuler et ouvre parfois la voie à des molécules qui ne réagissent pas en milieu organique. Pour toutes ces raisons, la catalyse en milieu aqueux n'a que de belles années devant elle.

RÉFÉRENCES

1. American society for therapeutic radiology and ocology, [En ligne] www.astro.org
2. DiNello R K, Chang C K. *The Porphyrins*, D Dolphin Edition, Academic Press, New York, 1978, Volume 1, pp 289-339.
3. Drabkin D L. *The Porphyrins*, D Dolphin Edition, Academic Press, New York, 1978, Volume 1, pp 29-83.
4. Kim J B, Alder A D, Longo F R. *The Porphyrins*, D Dolphin Edition, Academic Press, New York, 1978, Volume 1, pp 85-100.
5. Van Lier J E, Ali H. *Chem. Rev.* 1999; 99 : 2379-2450.
6. Posakony J J. Thèse de doctorat, The Universito of British Columbia, 1998.
7. Boyle R, Dolphin D. *Photochem. Photobiol.* 1996; 64 : 469-485.
8. Moan J, Berg K. *Photochem. Photobiol.* 1992; 55 : 931-948.
9. Brick J, Thompson D. *Med. Chem.* 2001; 38 : 325-337.
10. Sorenson J A, Phelps M E. *Physics in Nuclear Medecine* 2nd Edition, James A. Sorenson et Michael E. Phelps, Grune & Stratton, Inc., 1987, pp 11-12.
11. Detty M R, Gibson S L, Wagner S J. *Med. Chem.* 2004; 47 : 3897-3915.
12. Georgiou G N, Ahmet M T, Houlton A, Silver J, Cherry, R J. *Photochem. Photobiol.* 1994; 59 : 419-422.
13. Woodburn K W, Vardaxis N J, Hill J S, Kaye A H, Phillips D R. *Photochem. Photobiol.* 1991; 54 : 725-723.
14. O'Hara J A, Douple E B, Vollano J F et al. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1989; 16 : 1049-1052.

15. Hofmann B, Bogdanov A, Marecos E et al., *J. Magnetic Resonance Imaging*. 1999; 9 : 336-341.
16. Song R, Kim Y S, Sohn Y S et al., *Tet. Lett.* 2003; 44 : 1537-1540.
17. Li C J. *Chem. Rev.* 2005; 105 : 3095-3165.
18. Whitcombe N J, Hii K K, Gibson S E. *Tet.* 2001; 57 : 7449-7476.
19. Casalnuovo A L, Calabrese J C. *J. Am. Chem. Soc.* 1990; 112 : 4324-4330.
20. Meng G G, Skov K A, James B R. *Can. J. Chem.* 1994; 72 : 1894-1909.
21. Xiong Z, Wang N, Yang Z. *Organic Lett.* 2004; 6 : 3337-3340.
22. Dai C, Fu G C. *J. Am. Chem. Soc.* 2001; 123 : 2719-2724.
23. Negishi E, Anastasia L. *Chem. Rev.* 2003; 103 : 1979-2017.
24. Amatore C, Blart E, Savignac M et al. *J. Org. Chem.* 1995; 60 : 6829-6839.
25. Eckhardt M, Fu G C. *J. Am. Chem. Soc.* 2003; 125 : 13642-13643.
26. Leadbeater N E, Marco M, Tominack B J. *Organic Lett.* 2003; 5 : 3919-3922.
27. Okamoto K, Akiyama R, Kobayashi S. *Organic Lett.* 2004; 6 : 1987-1990.
28. Hassan J, Sévignon M, Lemaire M et al. *Chem. Rev.* 2002; 102 : 1359-1470.
29. Leadbeater N E, Marco M. *J. Org. Chem.* 2003; 68 : 888-892.
30. Suzuki A. *J. Organomet.* 1999; 576 : 147-186.
31. Reetz M T, de Vries J G. *Chem. Comm.* 2004; 1559-1563.
32. Beletskaya I P, Cheprakov A V. *Chem. Rev.* 2000; 100 : 3009-3066.
33. Hessler A, Stelzer O, Schmidtchen F P et al. *J. Org. Chem.* 1997; 62 : 2362-2369.
34. Crisp G T. *Chem, Soc. Rev.* 1998; 27 : 427-436.
35. Tietze L F, Ila H, Bell P H. *Chem. Rev* 2004; 104 : 3453-3516.

36. Undheim K. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Negishi E. Edition, Wiley, New-York, 2002.
37. Littke A F, Fu G C, *J. Org. Chem.* 1999; 64 : 10-11.
38. Böhm V P, Herrmann W A. *Eur. J. Org. Chem.* 2000; 3679-3681.
39. Canadian Green Chemistry Network [En ligne] www.greenchemistry.ca
40. Richards R A, Hammons K, Miskelly G M et al. *Inorg. Chem.* 1996; 35 : 1940-1944.
41. Callot H J. *Bull. Soc. Chimique France.* 1974; 7-8 : 1492-1495.
42. Bonnett R, Gale I A D, Stephenson G F. *J. Chem. Soc.* 1966; 30 : 1600-1604.

GLOSSAIRE DES TERMES

Addition Markovnikov : Règle qui dit que lorsqu'on additionne HX sur un alcène, l'hydrogène s'additionne sur le carbone de l'alcène qui a le plus d'hydrogène et que l'halogène s'additionne sur le carbone de l'alcène qui en a le moins.

Alkylation : Réaction qui transfère une chaîne de carbone d'une molécule à une autre.

Anionique : Molécule ou atome qui a un surplus d'électron et qui est donc chargé négativement.

Aromatique : Se dit d'une molécule sur laquelle les liens insaturés, les paires d'électrons et les orbitales vides montrent une stabilisation plus forte qu'il serait normalement attendu par une simple stabilisation par conjugaison.

Boîte de Pétri : Boîte constituée de deux disques de plastique qui peuvent s'adapter l'un sur l'autre. Dans le disque qui forme le fond de la boîte on coule du bouillon gélosé (contenant de la gélose). Il est ensuiteensemencé par des cellules, puis mis à l'étuve (au chaud).

Cationique : Molécule ou atome qui a un déficit d'électrons et qui est donc chargé positivement.

Chaîne : Chaîne constituée de $-(CH_m)_n-$

Chélation : Processus de liaison réversible d'un ligand (le chélateur ou agent chélatant) sur un métal pour former un complexe (le chélate).

Cristal violet ou Methyl violet : Colorant et indicateur de pH.

Coordination : Lien chimique entre un ligand et un métal dont le ligand fournit les deux électrons à la liaison.

Encombrement stérique : L'effet stérique vient du fait que chaque atome ou molécule occupe un certain espace. Si deux atomes sont trop rapprochés, il y a un coût énergétique associé au recouvrement des nuages électroniques et peut affecter la forme de la molécule et sa réactivité.

Électroattracteur : En chimie organique, groupement qui est plus électronégatif qu'un atome de carbone et qui par conséquent « prend » une partie de ses électrons à l'atome de carbone. L'atome de carbone se retrouve donc partiellement chargé positivement.

Électrodonneur : En chimie organique, groupement qui est moins électronégatif qu'un atome de carbone et qui par conséquent « donne » une partie de ses électrons à l'atome de carbone. L'atome de carbone se retrouve donc partiellement chargé négativement.

Électrophile : Atome partiellement chargé positivement ou chargé positivement qui dans une réaction aura tendance à accepter les électrons qu'un nucléophile lui donne.

Étape clé : Étape déterminante d'une synthèse organique.

Gray : Le Gray (Gy) est l'unité de dose (radiation) absorbé en joule par kilogramme.

Halogène : Élément du groupe 17 du tableau périodique. Il comprend le fluor (F), chlore (Cl), brome (Br), l'iode (I) et l'astatine (At).

Hétéromacrocycle : Molécule qui est cyclique, comporte des atomes autres que le carbone et comporte plusieurs atomes.

Hydrophile : Se dit d'une molécule ou d'un groupement qui est soluble dans l'eau.

Hydrophobe : Se dit d'une molécule ou d'un groupement qui n'est pas soluble dans l'eau.

Insaturation : Liaison double sur une chaîne de carbone.

Liaison pi (π) : Semblable à l'insaturation.

Macrocycle : Molécule qui est cyclique et comporte plusieurs atomes.

Méallation : Réaction qui ajoute un métal.

Milieu de culture : Mélange de plusieurs ingrédients dans lequel les cellules peuvent se multiplier.

Mort radio-induite : Mort cellulaire provoquée par les radiations.

Numéro atomique (Z) : Terme qui représente le nombre de protons dans le noyau d'un atome.

Nucléophile : Atome partiellement chargé négativement ou chargé négativement qui dans une réaction aura tendance à donner ses électrons à un électrophile.

Orbitale (orbitale atomique) : Indique la probabilité de présence d'un électron autour de noyaux d'un atome isolé. C'est donc la fonction d'onde de l'électron déterminée par l'équation de Schrödinger en utilisant l'approximation orbitale.

Pont méthylique : Groupement fonctionnel trivalent ($=CH-$) dérivé du méthane.

Position bêta (β) : Sur une porphyrine chacune des positions libres des unités pyrrole. La nomenclature exacte est : 2,3,7,8,12,13,17 et 18.

Radiorésistance : Cellule résiste mieux aux effets des radiations.

Radiation ionisante : Rayonnement qui produit des ionisations dans la matière qu'il traverse.

Radiosensible : Cellule qui est plus sensible aux effets des radiations

Rayon gamma (γ) : Radiation électromagnétique qui commence au environ de 10 kiloélectron-volts ou une longueur d'onde de 124 picomètres.

Rayon X : Radiation électromagnétique ayant une longueur d'onde de 10 nanomètres à 100 picomètres.

Réaction de couplage : Réaction entre un nucléophile et un électrophile catalysée par un métal de transition ou selon un autre mécanisme.