



HAL
open science

Construction et étude de composés fluorescents à base d'unités hydroxyphényl-s-triazines et boradiazaindacènes

Sandra Rihn

► **To cite this version:**

Sandra Rihn. Construction et étude de composés fluorescents à base d'unités hydroxyphényl-s-triazines et boradiazaindacènes. Autre. Université de Strasbourg, 2013. Français. NNT : 2013STRAF013 . tel-01018647

HAL Id: tel-01018647

<https://theses.hal.science/tel-01018647v1>

Submitted on 4 Jul 2014

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

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

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

Institut de Chimie et Procédés pour l'Énergie, l'Environnement et la Santé

UMR 7515

THÈSE

présentée par

Sandra RIHN

soutenue le : **13 Juin 2013**

pour obtenir le grade de

Docteur de l'université de Strasbourg

Discipline / Spécialité : Chimie

**Construction et étude de composés
fluorescents à base d'unités
hydroxyphényl-s-triazines et
boradiazaindacènes**

THÈSE dirigée par :

Dr ZIESSEL Raymond

Directeur de Recherche, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

Pr DEHAEN Wim

Université Catholique de Leuven

Pr NAKATANI Keitaro

École Normale Supérieure de Cachan

MEMBRES DU JURY :

Pr HEITZ Valérie

Examineur, Université de Strasbourg

Pr WARD Thomas

Examineur, Université de Bâle

Dr DE NICOLA Antoinette

Encadrante de thèse, Université de Strasbourg

Dr ULRICH Gilles

Membre invité, Université de Strasbourg

Construction et étude de composés fluorescents à base d'unités hydroxyphényl-s-triazines et boradiazaindacènes

Résumé

Les travaux réalisés dans le cadre de la thèse avaient pour but la synthèse de nouveaux fluorophores basés sur les unités BODIPYs et hydroxyphényl-s-triazines. Pour être utilisées comme sondes efficaces dans des applications en chimie et en biologie, les chromophores doivent présenter une forte brillance et des rendements quantiques de fluorescence élevés, une modulation aisée de ses propriétés optiques ainsi qu'une bonne stabilité chimique et photochimique. Une stratégie originale et efficace a été développée pour l'obtention de dérivés d'o-hydroxyphényl-s-triazine. Ces derniers présentent des déplacements de Stokes anormalement élevés ayant pour origine un transfert de proton intramoléculaire ultrarapide à l'état excité (ESIPT). L'extension du système π -conjugué sur les différentes plateformes de départ a été réalisée par couplages pallado-catalysés et/ou condensation de Knoevenagel, permettant ainsi d'accéder à une large gamme spectrale en absorption et en émission. Le développement d'une nouvelle voie de synthèse a permis l'obtention d'oligo-BODIPYs par couplage oxydant réalisé en associant PIFA et un acide de Lewis. Toutes les propriétés photophysiques des nouvelles sondes ont été étudiées et ont fait l'objet de discussions détaillées.

BODIPY, o-hydroxyphényl-s-triazine, sondes fluorescentes, ESIPT, couplage oxydant

Résumé en anglais

The study undertaken in this thesis was the engineering of new fluorescent dyes based on BODIPY and o-hydroxyphenyl-s-triazine units. The focus has been on the development of dyes displaying large absorption cross sections, emission wavelength tunability, high photostability and fluorescent quantum yields by using original synthetic strategies. As a part of our research program on the design of novel fluorescent dyes exhibiting large Stokes shifts, we developed an efficient method for the synthesis of o-hydroxyphenyl-s-triazine for which an anomalous emission was observed due to an intramolecular proton transfer in the excited state (ESIPT process). The fine tuning of the absorption and emission wavelength for both platforms were achieved by extension of the π -conjugated system with aryl and alkyl moieties using palladium cross coupling or via a styryl linkage using Knoevenagel condensation. Another strategy to enhance the fluorescence performances consists in the rigidization of the platforms. Various oligo-BODIPYs have been obtained by an unprecedented oxidative coupling reaction using Phenyl iodine(III)bis(trifluoroacetate) (PIFA) in conjunction with a Lewis acid. All compounds spectral characteristics were investigated and their photophysical properties discussed.

Bodipy, o-hydroxyphenyl-s-triazine, fluorescent dyes, ESIPT, oxydative coupling

Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire de Chimie Organique et Spectroscopies Avancées (LCOSA, UMR 7515) de l'École Européenne de Chimie, Polymères et Matériaux (ECPM) de Strasbourg, sous la direction des Drs Raymond Ziessel et Antoinette De Nicola. Je remercie l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) pour son soutien financier au cours de ces trois années de thèse.

Je tiens à remercier le Dr Raymond Ziessel pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et pour la confiance dont il a fait preuve durant toutes ces années.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude au Dr Antoinette De Nicola pour la patience avec laquelle elle m'a guidée tout au long de ces années. Elle m'a connue étudiante à la fac, puis stagiaire, assistante ingénieur et enfin doctorante. Je n'aurais pas assez de ces quelques lignes pour énumérer tout ce qu'elle a pu m'apporter. Ses précieux conseils m'ont aidé à grandir à tous les niveaux et je ne pourrais jamais assez la remercier pour tout ce qu'elle a fait. J'ai particulièrement aimé nos discussions scientifiques et personnelles, sa disponibilité, son honnêteté et sa franchise.

Consciente du travail que cela représente, je suis très sensible à l'honneur que me font les membres du jury. J'adresse par conséquent mes remerciements les plus respectueux aux Prs Valérie Heitz, Wim Dehaen, Thomas Ward et au Dr Keitaro Nakatani pour avoir accepté de juger mon travail de thèse.

Un grand merci au Dr Gilles Ulrich pour son enthousiasme, ses conseils avisés et sa disponibilité. Je me souviens encore du jour où il m'a dit : « Essaye de synthétiser l'hydroxyphényl-s-triazine et tu verras, on fera des trucs sympas ». Encore une fois, il avait raison ! Ca arrive si souvent que ça en deviendrait presque énervant !

J'aimerais également remercier chaleureusement le Pr Pierre-Yves Renard, le Dr Anthony Romieu et le jeune Dr Cédrik Massif pour la collaboration durant ces trois années de thèse. Ce sera toujours avec le sourire que je repenserais à nos réunions, tantôt à Rouen, tantôt à Strasbourg.

J'ai durant cette thèse collaborer avec de nombreuses personnes et j'aimerais leurs adresser mes plus vifs remerciements : le Pr Anthony Harriman (Newcastle University) pour les études

photophysiques de certains composés de ce manuscrit, le Dr Pascal Retailleau (ICSN, Gif-sur-Yvette) pour les nombreuses structures cristallographiques, pour sa gentillesse et les réponses qu'il m'a apportées, les Dr Nicolas Leclerc et Patrick Lévêque (LIPHT, Strasbourg), ainsi que le Dr Thomas Heiser et Sadiara Fall (INESS, Strasbourg) pour m'avoir permis de mettre un pied dans le domaine du photovoltaïque, le Dr Jean Roncali (LIMA, Angers) et son équipe pour les mêmes raisons, Julie Quille (ICS, Strasbourg) et Gilles Diraison (Malvern) pour l'aide qu'ils m'ont apporté pour mes mesures de diffusion dynamique de la lumière et enfin le Dr Gilles Hanquet (ECPM, Strasbourg) pour m'avoir gentiment mis à disposition les lipases ainsi que le Dr Daniel Uguen pour les discussions que nous avons eues sur ce même sujet.

Je tiens à remercier le Dr Michel Schmitt du Service Commun de RMN de l'ECPM pour sa gentillesse et sa disponibilité.

Je ne saurai oublier ici tous les membres du laboratoire permanents ou passagers. Il faut dire qu'en 5 ans, j'en ai vu passer du monde ! Un énorme merci « aux anciens » ou plutôt à la « LCOSA Family » comme je l'appelle, avec eux le travail s'est toujours fait dans la bonne humeur, le sourire, les rires, l'entraide et surtout beaucoup de musique : Squ'Al, j'ai énormément appris à tes côtés à tous niveaux, tu ne m'as jamais considéré comme une stagiaire mais toujours comme ton égal et travailler avec toi a été un énorme plaisir, Matt (schtroumpf grognon) tu n'imagines même pas comme tes râlements m'ont manqué après ton départ, Jubi (Fokésagroove man !) tu auras laissé de multiples empreintes de ton passage au labo, SongSong toujours des idées plein la tête, je t'ai redécouvert après ton départ du labo, surtout ne change rien, Thomas bonne chance pour la fin tu y es presque, ne lâche rien même si le plus dur reste à venir!, Steph, Pascal, Soumya, Batcha, « Petit Alex », Carlotta, Loïc, Franck, Mauri, Juan, Delphine, Alex, Seb (mecton) le départ des anciens a laissé un grand vide pour moi mais tu m'as aidé à reprendre pied surtout ne change rien t'es un mec en or, Mustafa (mon pti stagiaire) ravi de te revoir au labo et quelle maturité, il est loin l'étudiant pas très sur de lui, Antoine surtout ne perd pas ta motivation, ta bonne humeur et ton humour... et j'en oublie sûrement... Arnaud, Élodie, Karima et Quentin bon courage pour la suite, la route est encore longue ...

J'aimerais également remercier toutes les personnes des laboratoires Nierengarten, Colobert, Compain, Daviou-Charvet, Charbonnière, de l'UMR, du LIPHT et de l'INESS que j'ai pu croiser

ici et là sur le campus pour leur soutien et leurs encouragements. Je ne vais pas toutes les citer mais elles se reconnaîtront.

Spéciale dédicace à ma petite Flo qui a « carrément » égayé ma fin de thèse ! Camille, Thomas, Aude, Caro, Gauthier... merci pour ces bons moments et à très bientôt pour de nouvelles soirées !

Un énorme merci à mes proches et amis qui ont toujours été là dans les bons mais surtout dans les mauvais moments, sans votre soutien et vos encouragements, tout aurait été bien plus compliqué : Isa, Alex, Bachir, Anhthu, Fabrice, Gina et surtout toi Léo...

Enfin, un énorme merci à mes parents, pour leur amour et leur soutien depuis toujours.

Let the future tell the truth and evaluate each one according to his work and accomplishments.

The present is theirs, the future, for which I really worked, is mine...

Nikola Tesla

À mes grands parents,

À mes parents,

À Marc-Aurèle.

Liste des abréviations

Å	Angström
Δ_S	Déplacement de Stokes
Δ	Processus thermique
°C	Degré Celsius
ϵ	Coefficient d'extinction molaire
δ	Déplacement chimique
ϕ_F	Rendement quantique de fluorescence en solution
$\phi_{F\text{solide}}$	Rendement quantique de fluorescence à l'état solide
ϕ_u	Rendement quantique de photolyse
λ_{abs}	Longueur d'onde d'absorption
λ_{em}	Longueur d'onde d'émission
λ_{exc}	Longueur d'onde d'excitation
τ	Temps de vie de l'état excité
A	Accepteur
$A(\lambda)$	Absorbance
ABsyst	Système AB
aq.	Aqueux
Ar	Aryle
atm.	Atmosphère
BODIPY	4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène
Bu	Butyle
c	Concentration
CCM	Chromatographie sur couche mince
CDCl_3	Chloroforme deutérié
CH_2Cl_2	Dichlorométhane
CI	Conversion Interne
Coll.	Collaborateurs
CT	Transfert de charge
d	Doublet
D	Donneur
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
dec	Décomposition
DIEA	N,N-diisopropyléthylamine
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DSC	Calorimétrie Différentielle à balayage
EDOT	3,4-Éthylenedioxythiophène
E_{ox}	Potentiel d'oxydation
équiv.	Équivalent
E_{red}	Potentiel de réduction
ESI	Electrospray Ionization
ESIPT	Transfert de proton intramoléculaire à l'état excité (Excited State Intramolecular Proton Transfer)
Et	Éthyle
EtOH	Éthanol
eV	Électron-volt
FAB	Bombardement Atomique Rapide (Fast Atom Bombardment)
Fc	Ferrocène
FF	Facteur de Forme

FRET	Transfert d'Énergie de résonance de type Förster (Förster Resonance Energy Transfer)
GP	Groupement protecteur
h	Heure
HOMO	Orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie (Highest Occupied Molecular Orbital)
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
Hz	Hertz
IR	Infra-Rouge
irrev.	Irréversible
IC	Intersection conique
ICT	Internal Charge Transfer
ITO	Oxyde d'étain et d'indium
J_{sc}	Densité de courant de court-circuit
K	Degré kelvin
k_{nr}	Constante de vitesse de désexcitation non radiative
k_r	Constante de vitesse de désexcitation radiative
LUMO	Orbitale moléculaire vacante de plus basse énergie (Lowest Unoccupied Molecular Orbital)
M	Mole par litre
Me	Méthyle
MeOH	Méthanol
min	Minute
MOM	Méthoxyméthyle
mol	Mole
N	Normalité
NBS	N-bromosuccinimide
NCS	N-chlorosuccinimide
NIR	Proche Infra-Rouge
nm	Nanomètre
OLED	Organic Light-Emitting Diode
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
PEDOT : PSS	Poly(3,4-éthylène-dioxy-2,4-thiophène) : Poly(Styrène Sulfonate)
PEG	Polyéthylène glycol
PET	Photo-Induced Electron Transfer (transfert d'électron photo-induit)
Ph	Phényle
ppm	Partie par million
q	Quadruplet
R6G	Rhodamine 6G
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RX	Rayons X
SN_{AR}	Substitution Nucléophile Aromatique
s	Singulet
S_0	État fondamental
t	Triplet
ta	Température ambiante
TBAPF ₆	Tétra-n-butylammoniumhexafluorophosphate
TEA	Triéthylamine
TFA	Acide Trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Triméthylsilyle
U.A.	Unité arbitraire
UV	Ultra violet
V_{oc}	Tension en court-circuit

Liste des Figures

Figure 1.1 : Spectre UV-Visible.....	2
Figure 1.2 : Orbitales moléculaires impliquées dans les processus photochimiques.....	3
Figure 1.3 : Modes de désactivation possibles pour une molécule à l'état excité.....	4
Figure 1.4 : Diagramme des niveaux énergétiques de Perrin-Jablonski	6
Figure 1.5 : Position relative des spectres d'absorption et d'émission	7
Figure 1.6 : Spectres d'absorption et d'émission : transitions électroniques	7
Figure 1.7 : Position relative des spectres d'absorption et de phosphorescence.....	8
Figure 1.8 : Schématisation du processus bi-moléculaire de transfert d'énergie.....	9
Figure 1.9 : Représentation schématique du mécanisme de transfert d'énergie de type Förster	9
Figure 1.10 : Représentation du recouvrement spectral entre donneur et accepteur.....	10
Figure 1.11 : Représentation schématique du mécanisme de transfert d'énergie de type Dexter	11
Figure 1.12 : Exemple de cristaux semi-conducteurs (Quantum Dots)	12
Figure 1.13 : Exemples de quelques complexes de métaux de transition	13
Figure 1.14 : Représentation des principaux fluorophores organiques en fonction de leur brillance et de leur longueur d'onde d'émission	14
Figure 1.15 : Propriétés photophysiques des acides aminés fluorescents	14
Figure 1.16 : Structures et propriétés de quelques hydrocarbures aromatiques polycycliques	15
Figure 1.17 : Structures chimiques de la coumarine et de quelques dérivés.....	16
Figure 1.18 : Structures chimiques du xanthène et de quelques dérivés.....	17
Figure 1.19 : Structure générale d'une cyanine.....	18
Figure 1.20 : Structure générale d'un indacène et d'un BODIPY	19
Figure 1.21 : Première synthèse d'un BODIPY	19
Figure 1.22 : Voies de synthèse d'un BODIPY	21
Figure 1.23 : Synthèse des composés de types Bis-isoindole BODIPY par réaction de rétrocyclisation de Diels Alder.....	22
Figure 1.24 : Synthèse des composés de type Bis-isoindole BODIPY	22
Figure 1.25 : Synthèse de composés de type azadipyrrrométhènes	23

Figure 1.26 : Représentations de plusieurs dérivés de BODIPYs avec leurs propriétés spectroscopiques.....	24
Figure 1.27 : Exemple d'un BODIPY utilisé pour la détection d'ion CN^-	26
Figure 1.28 : BODIPYs utilisés pour le marquage de cellules HeLa.....	27
Figure 1.29 : Internalisation des fluorophores dans les cellules HeLa.....	27
Figure 1.30 : Schématisation du phénomène de photochromisme unimoléculaire.....	29
Figure 1.31 : Isomérisation <i>cis/trans</i> dans le cas de dérivés du stilbène ou des azobenzènes .	31
Figure 1.32 : Photoisomérisation du rétinol	31
Figure 1.33 : Structures générales du chromène et des dérivés de spiropyrane et spirooxazine	31
Figure 1.34 : Ouverture de cycles sur les benzopyranes	32
Figure 1.35 : Photoisomérisation d'un diaryléthène	32
Figure 1.36 : Équilibre céto-énolique dans le cas des anils	33
Figure 1.37 : Représentation schématique des processus impliqués dans le cas d'un photo-commutateur optique idéal	34
Figure 2.1 : Structures du salicylate de méthyle et du 2-méthoxybenzoate de méthyle	37
Figure 2.2 : Diagramme énergétique du processus d'ESIPT dans le cas du salicylate de méthyle	39
Figure 2.3 : Effets de l'introduction d'un groupement méthoxy sur le SM.....	40
Figure 2.4 : Structure générale d'un photochrome par transfert de proton intramoléculaire...	41
Figure 2.5 : Structure générale d'une salicylidène-aniline et de ses différentes formes.....	42
Figure 2.6 : Synthèse des anils	43
Figure 2.7 : Propriétés des anils à l'état solide.....	44
Figure 2.8 : Modes de désactivations simplifiés du salicylidène-aniline.....	45
Figure 2.9 : Diagramme énergétique et modes de relaxation postulés par l'équipe de Moreno et coll.	46
Figure 2.10 : Structure générale de la 3-hydroxyflavone.....	46
Figure 2.11 : Synthèse de flavonol par réaction de Algar Flynn Oyamada	46
Figure 2.12 : Spectre d'émission du 3-HF dans le méthanol	47
Figure 2.13 : Diagramme énergétique du processus d'ESIPT dans le cas du 3-HF	47
Figure 2.14 : Structures de dérivés de 2-(2'-hydroxyphényl)benzazole	48
Figure 2.15 : Structures des différents tautomères dans le cas des o-hydroxybenzazoles	49
Figure 2.16 : Synthèse de dérivés de la 2-(2'-hydroxyphényl)benzazole	49

Figure 2.17 : Diagramme énergétique postulé pour la relaxation des dérivés de l'o-hydroxyarylbenzazoles.....	50
Figure 2.18 : Effets des substituants accepteur et donneur en position 6 et 4' de HBO	51
Figure 2.19 : Quelques exemples de photochrome comportant le motif pyridine	51
Figure 2.20 : Synthèses possibles permettant d'accéder aux biaryles comportant le motif pyridinique	52
Figure 2.21 : Conformères de PP et BP(OH) et compétition entre liaisons inter et intramoléculaires	53
Figure 2.22 : Structure générale de la o-hydroxyphényl-s-triazine.....	54
Figure 2.23 : Isomères de la triazine	55
Figure 2.24 : Benzène et s-triazine : schématisation des sites d'interactions, des polarisations et des potentiels électrostatiques aux surfaces	55
Figure 2.25 : Polycondensation du formaldéhyde et de la mélamine	56
Figure 2.26 : Synthèse du chlorure cyanurique.....	56
Figure 2.27 : Interactions supramoléculaires possibles de la s-triazine	57
Figure 2.28 : Préparation de composés s-triazine polyfonctionnalisés : importance de la température.....	58
Figure 2.29 : Réarrangement radicalaire photo-Fries.....	58
Figure 2.30 : Réarrangement photo-Fries sur les dérivés d'aryloxy-s-triazines	59
Figure 2.31 : Effets des substituants sur les valeurs de pKa du groupement hydroxyle.....	60
Figure 2.32 : Diagramme énergétique et spectres d'absorption et d'émission correspondants.....	62
Figure 2.33 : Structures générales de différents absorbeurs UV	63
Figure 2.34 : Synthèse de dérivés d'o-hydroxyphényl-s-triazine par réaction de Friedel et Crafts	65
Figure 2.35 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation du composé 1	65
Figure 2.36 : Synthèses des composés 4 et 7	66
Figure 2.37 : Spectres RMN ¹ H des composés 4 et 7 dans CDCl ₃	67
Figure 2.38 : Synthèse du composé 8	68
Figure 2.39 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation du composé 8	68
Figure 2.40 : Synthèses des composés 9 et 10	69
Figure 2.41 : Synthèse du composé 11	70
Figure 2.42 : Synthèse de l'acide thiénylboronique	71
Figure 2.43 : Synthèse du composé 13	71
Figure 2.44 : Synthèses des composés 19 et 20	73

Figure 2.45 : Synthèse du composé 23	73
Figure 2.46 : Synthèse du composé 31	75
Figure 2.47 : Structure cristallographique de la molécule 14	75
Figure 2.48 : Empilement de la molécule 14	76
Figure 2.49 : Structure cristallographique de la molécule 17	76
Figure 2.50 : Empilement de la molécule 17	77
Figure 2.51 : Structure cristallographique de la molécule 27	77
Figure 2.52 : Empilement de la molécule 27	77
Figure 2.53 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation des composés 4 et 7	80
Figure 2.54 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation des molécules 9, 14, 15 et 16	81
Figure 2.55 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation des fluorophores 11 et 26	82
Figure 2.56 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation du composé 27	83
Figure 2.57 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation des composés 4, 7, 14 et 17 .	86
Figure 2.58 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation des composés 28 et 31	88
Figure 2.59 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation du composé 29	89
Figure 2.60 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation du composé 30	90
Figure 3.1 : Principes d'activation des sondes pro-fluorescentes	93
Figure 3.2 : Principe d'activation d'une sonde photo-activable.....	95
Figure 3.3 : Exemple de système cagé : cas de l'ATP.....	95
Figure 3.4 : Structures de différents fluorophores photo-activables	96
Figure 3.5 : Structure générale des groupements o-NB	98
Figure 3.6 : Mécanisme postulé pour la photo-fragmentation des dérivés o-nitrobenzyles	98
Figure 3.7 : Mécanisme de photo-fragmentation des dérivés o-nitrophénéthyles	100
Figure 3.8 : Mécanisme de photo-fragmentation des dérivés o-hydroxyphénacyles	101
Figure 3.9 : Photo-fragmentation des dérivés coumarinyles.....	101
Figure 3.10 : Molécules cibles pour le photo-clivage	102
Figure 3.11 : BODIPYs photo-activables	102
Figure 3.12 : Synthèse du composé 35	103
Figure 3.13 : Structure cristallographique du composé 35 obtenue par diffraction des rayons X d'un monocristal.....	104
Figure 3.14 : Synthèse du composé 36	105
Figure 3.15 : Spectre RMN ¹ H du composé 36	105
Figure 3.16 : Spectres d'absorption du composé 36	106

Figure 3.17 : Spectres d'émission de fluorescence du composé 36	107
Figure 3.18 : Synthèse du composé 37	108
Figure 3.19 : Synthèse du composé 38	108
Figure 3.20 : Spectre RMN ¹ H du composé 38	109
Figure 3.21 : Spectres d'absorption du composé 38	109
Figure 3.22 : Photo-fragmentation des sondes pro-fluorescentes de type o-hydroxyphényl-s-triazine.....	110
Figure 3.23 : o-hydroxyphényl-s-triazines photoactivables.....	111
Figure 3.24 : Synthèses des composés 39 et 40	112
Figure 3.25 : Mécanisme de photo-fragmentation de la molécule 40	112
Figure 3.26 : Suivi de la photo-fragmentation du composé 40 par spectrophotométrie UV-Visible	113
Figure 3.27 : Suivi de la photo-fragmentation du composé 40 par spectrophotométrie d'émission	113
Figure 3.28 : Synthèse du composé 41	114
Figure 3.29 : Réaction de photo-fragmentation du composé 41	115
Figure 3.30 : Suivi de la photo-fragmentation du composé 41 par spectrophotométrie UV-Visible	115
Figure 3.31 : Suivi de la photo-fragmentation du composé 41 par spectrophotométrie d'émission	116
Figure 3.32 : Synthèse du composé 42	116
Figure 3.33 : Suivi de la photo-fragmentation du composé 42 par spectrophotométrie UV-Visible et d'émission.....	117
Figure 3.34 : Principe d'activation des sondes pro-fluorescentes par voie enzymatique	118
Figure 3.35 : Représentation schématique de la triade catalytique au sein du site actif de l'enzyme.....	120
Figure 3.36 : Mécanisme réactionnel de la lipase	120
Figure 3.37 : Structures des molécules cibles activables par voie enzymatique.....	121
Figure 3.38 : Structure d'une sonde pro-fluorescente BODIPY/Coumarine basée sur du FRET	122
Figure 3.39 : Synthèse de la sonde pro-fluorescente BODIPY/coumarine.....	122
Figure 3.40 : Réaction de coupure enzymatique sur les sondes pro-fluorescentes de type NN présentant un acétyle terminal.....	123
Figure 3.41 : Synthèses des composés 44 à 46	123

Figure 3.42 : Réaction de coupure enzymatique sur les sondes pro-fluorescentes de type NN présentant un lien carbonate	124
Figure 3.43 : Synthèses des composés 47 à 49	124
Figure 3.44 : Synthèse d'une sonde pro-fluorescente possédant un bras réactif immolable de type PABA	125
Figure 3.45 : Synthèse du composé 50	125
Figure 3.46 : Spectres d'émission de la molécule 50 à ta dans PBS/DMSO (9 :1) en présence de lipase.....	126
Figure 3.47 : Structure de la lipase from <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	127
Figure 3.48 : Caractérisation de la taille de particules en solution	128
Figure 3.49 : Principes de fonctionnement de la DLS	128
Figure 3.50 : Distribution de la taille des objets en fonction du volume	129
Figure 3.51 : Schéma du fluorophore cagé ratiométrique.....	131
Figure 3.52 : Simulation des conformations des molécules cibles	131
Figure 3.53 : Diagramme énergétique d'un fluorophore cagé permettant en principe une détection ratiométrique.....	132
Figure 3.54 : Synthèse d'une nouvelle sonde pro-fluorescence d'intérêt biologique	133
Figure 3.55 : Structure cristallographique de la sonde pro-fluorescente 51 sensible à la PGA	133
Figure 4.1 : Exemple d'oligomérisation de BODIPYs liés par la position α et pontés par un lien diméthoxyphénylène	137
Figure 4.2 : Synthèse d'oligo-BODIPYs π fusionnés	138
Figure 4.3 : Structures et propriétés spectroscopiques de quelques BODIPYs π fusionnés ..	138
Figure 4.4 : Dimère de BODIPY en méso dont la jonction est assurée par un pont phénylène	139
Figure 4.5 : Stratégie de synthèse d'oligomères de BODIPYs en position β développée par l'équipe d'Akkaya.....	140
Figure 4.6 : Absorption et émission des oligomères de BODIPYs développés par l'équipe d'Akkaya.....	141
Figure 4.7 : Complexe supramoléculaire à base d'oligomères de BODIPYs, d'unités terpyridyle et phénantrolines pour des applications dans le transfert d'énergie	141
Figure 4.8 : Exemple de dimère de BODIPYs liés en position 4.....	142
Figure 4.9 : Exemple d'oligomérisation d'un BODIPY lié par la position α , spectres d'absorption et d'émission du monomère et du dimère	143

Figure 4.10 : Synthèse de dimère de BODIPYs par couplage de Suzuki	144
Figure 4.11 : Synthèse de dimères de BODIPYs par réaction de Vielsmeier-Haack	145
Figure 4.12 : En haut : Synthèse d'un oligo-BODIPY lié en méso. En bas : Spectres d'absorption et d'émission des dimères présentés Figures 4.4 et 4.12	145
Figure 4.13 : Mécanisme de couplage oxydant entre PIFA et un groupement riche en électron	146
Figure 4.14 : Synthèse de porphyrines fusionnées par couplage oxydant à l'aide de PIFA. .	147
Figure 4.15 : Oligo-BODIPYs développés par l'équipe de Bröring obtenus par couplage oxydatif à l'aide de chlorure ferrique	148
Figure 4.16 : Oligo-BODIPYs développés par l'équipe de Shen et Li obtenus par couplage oxydatif à l'aide de chlorure ferrique	148
Figure 4.17 : Exemples de quelques réactifs iodés hypervalents utilisés dans des réactions de couplages oxydants	149
Figure 4.18 : Structures des monomères utilisés pour le couplage oxydant avec PIFA	150
Figure 4.19 : Synthèse des composés 52 et 53	150
Figure 4.20 : CCM et spectres RMN ¹ H des oligomères de BODIPYs	151
Figure 4.21 : Structure cristallographique de la molécule 52	152
Figure 4.22 : Empilement de la molécule 52	152
Figure 4.23 : Synthèse du composé 54	153
Figure 4.24 : Synthèses des composés 55 et 56	154
Figure 4.25 : 1 ^{ère} stratégie de synthèse de la molécule 58	154
Figure 4.26 : Synthèse de la molécule 58	155
Figure 4.27 : Synthèse de la molécule 59	155
Figure 4.28 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation des composés 19 , 52 et 53 .	156
Figure 4.29 : Spectres d'absorption des monomères et dimères	157
Figure 4.30 : Spectres d'émissions des monomères et dimères	158
Figure 4.31 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation du composé 59	158
Figure 4.32 : Voltampérogrammes des composés 19 , 52 et 53	160
Figure 4.33 : Chromatogrammes du mélange racémique du composé 52	161
Figure 4.34 : Chromatogrammes des deux énantiomères du composé 52	162
Figure 4.35 : Synthèses des composés 63 et 64	163
Figure 4.36 : Structure cristallographique du composé 63	163
Figure 4.37 : Structure cristallographique du composé 64	164
Figure 4.38 : Synthèse du composé 65	164

Figure 4.39 : Spectre RMN ¹ H du composé 65	165
Figure 4.40 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation des composés 64 et 65 à ta.	166
Figure 4.41 : Voltampérogrammes des composés 64 et 65	168
Figure 4.42 : Synthèses des composés 68 et 69	169
Figure 4.43 : Structure cristallographique du composé 69	169
Figure 4.44 : Synthèse du composé 70	170
Figure 4.45 : Spectre RMN ¹ H du composé 70	171
Figure 4.46 : Structure cristallographique du composé 70	171
Figure 4.47 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation des composés 69 et 70	173
Figure 4.48 : Voltampérogrammes des composés 69 et 70	174
Figure 5.1 : Synthèse générale de BODIPY à partir de l'acylpyrrole.....	174
Figure 5.2 : Réaction de substitution nucléophile en positions α sur un BODIPY dichloré..	178
Figure 5.3 : Exemples de BODIPYs substitués en positions 3 et 5	179
Figure 5.4 : Mécanisme de la réaction de substitution nucléophile oxydante en position 3..	179
Figure 5.5 : Fonctionnalisation en positions α par couplage pallado-catalysé.....	180
Figure 5.6 : Synthèse originelle de BODIPY stryryle.....	180
Figure 5.7 : Stabilisation de la base conjuguée du BODIPY	181
Figure 5.8 : Synthèse de BODIPY mono et dialcényles par réaction de Knoevenagel	181
Figure 5.9 : Oxydation du méthyle en positon 3	181
Figure 5.10 : Bromation des méthyles en position 3 et/ou 5.....	182
Figure 5.11 : Structures générales des molécules cibles	182
Figure 5.12 : Post-fonctionnalisation des BODIPYs dihalogénés en position 3 et 5.....	183
Figure 5.13 : Exemples de BODIPYs fonctionnalisés par des groupements aryles en position 3 et 5 obtenus par couplages de Suzuki.....	184
Figure 5.14 : Synthèse du composé 71	185
Figure 5.15 : Synthèse des composés 72 et 73	185
Figure 5.16 : Structure cristallographique du composé 73	186
Figure 5.17 : Synthèse du 2-pinacolborylthiophène 74a	187
Figure 5.18 : Synthèse du composé 75	188
Figure 5.19 : Synthèse du composé 76	188
Figure 5.20 : Solutions dans le dichlorométhane des composés 35 , 72 , 73 et 71 à la lumière naturelle et sous lampe UV	189
Figure 5.21 : Spectres d'absorption des composés 35 , 71 , 72 , 73 , 75 , et 77	190
Figure 5.22 : Spectres d'émission des composés 35 , 71 , 72 , 73 , 75 et 77	190

Figure 5.23 : Synthèses des composés 78 et 79	192
Figure 5.24 : Spectre RMN ¹ H des composés 78 et 79	193
Figure 5.25 : Spectre d'absorption du composé 79	194
Figure 5.26 : Spectre d'émission du composé 79	195
Figure 5.27 : Alternative à la synthèse du 2-pinacolborylthiophène.....	196
Figure 5.28 : Synthèse du composé 82	196
Figure 5.29 : Synthèse du composé 84	197
Figure 5.30 : Structure du 2-(5'-Hexyl-2,2'-bithièn-5-yl)-4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane	197
Figure 5.31 : Réaction générale de couplage de Suzuki sur les composés 63 et 68	197
Figure 5.32 : Synthèse du composé 93	198
Figure 5.33 : Spectres d'absorption des composés 63 et 86 à 93	199
Figure 5.34 : Spectres d'émission des composés 63 et 86 à 93	200
Figure 5.35 : Synthèses des composés 95 et 96	202
Figure 5.36 : Synthèses des composés 97 , 98 , 100 et 101	203
Figure 5.37 : Synthèses des composés 102 et 103	203
Figure 5.38 : Réaction de condensation de Knoevenagel sur le composé 37	204
Figure 5.39 : Post-fonctionnalisation du bore par des groupements hydrosolubilisants.....	205
Figure 5.40 : Spectres d'absorption des composés mono et dicondensés 104 , 105 , 106 , 107 110 , 111	206
Figure 5.41 : Spectres d'émission des composés mono et dicondensés 104 , 105 , 110 , 111 , 106 et 107	207
Figure 5.42 : Historique des rendements solaires de 1975 à ce jour	208
Figure 5.43 : Schéma représentant les conditions AM1,5.....	209
Figure 5.44 : Spectres d'émission solaire aux conditions AM0 et AM1,5	210
Figure 5.45 : Schéma descriptif du principe de fonctionnement d'une cellule photovoltaïque organique à deux composants	212
Figure 5.46 : Structures chimiques du PEDOT, du PSS et du PC ₆₁ BM	213
Figure 5.47 : Composition d'une cellule photovoltaïque organique à réseaux interpénétrés (BHJ-SC).....	213
Figure 5.48 : Paramètres caractéristiques d'une cellule photovoltaïque	215
Figure 5.49 : Processus en compétition à l'interface D/A.....	215
Figure 5.50 : Structures de résonance de systèmes polyaromatiques	217

Figure 5.51 : BODIPYs utilisés comme photosensibilisateurs dans des cellules photovoltaïques de type BHJ.....	218
Figure 5.52 : Première utilisation de BODIPY dans des cellules photovoltaïques organiques à réseaux interpénétrés	219
Figure 5.53 : Synthèses des composés 113 , 114 et 115	220
Figure 5.54 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation des composés 113 , 114 et 115	221
Figure 5.55 : (a) Spectre UV-Visible du film 115 /PC ₆₁ BM. Spectre d'efficacité quantique ou IPCE (Incident Photon to electron Conversion Efficiency) sous irradiation monochromatique. (b) Image AFM du film. (c) Courbe J/V correspondant à 115 :PC ₆₁ BM (1:2) dans l'obscurité et sous irradiation AM1,5. (d) Voltampérogramme du composé 115	224
Figure 5.56 : Caractéristiques J-V dans le noir et sous illumination AM1,5 des cellules 104 /PC ₆₁ BM, 105 / PC ₆₁ BM, 110 / PC ₆₁ BM et 111 / PC ₆₁ BM	226
Figure 5.57 : Caractéristiques J-V dans le noir et sous illumination AM1,5 de la cellule 88 /PC ₆₁ BM.....	228
Figure 5.58 : (a) Spectres d'absorption du composé 107 en solution et du film. (b) Thermogramme de calorimétrie différentielle à balayage du composé 107 . (c) Image AFM du film obtenu à partir du mélange 107 et PCBM (1:1) (d) Voltamogramme cyclique de 107	230

Liste des Tableaux

Tableau 2.1 : Synthèses des composés 14 à 16	71
Tableau 2.2 : Synthèses des composés 17 et 18	72
Tableau 2.3 : Synthèses des composés 26 à 30	74
Tableau 2.4 : Propriétés spectroscopiques des nouveaux fluorophores	78
Tableau 2.5 : Propriétés spectroscopiques des nouveaux fluorophores à l'état solide dans une matrice de KBr	85
Tableau 2.6 : Propriétés spectroscopiques des nouveaux fluorophores en solution et dispersés dans une matrice solide de KBr.....	86
Tableau 3.1 : Quelques exemples de composés o-NB et leurs propriétés.....	99
Tableau 3.2 : Les 6 classes d'enzymes et leurs réactivité (EC = Enzyme Commission).....	119
Tableau 3.3 : Tableau récapitulatif des propriétés optiques du composé 7 en solution, à l'état solide et des solutions utilisées pour les mesures de DLS	130
Tableau 4.1 : Propriétés spectroscopiques des nouveaux fluorophores	156
Tableau 4.2 : Propriétés électrochimiques des monomères et dimères.....	159
Tableau 4.3 : Propriétés spectroscopiques des composés 64 et 65	166
Tableau 4.4 : Propriétés électrochimiques des monomère et dimère.....	167
Tableau 4.5 : Propriétés spectroscopiques des composés 69 et 70	172
Tableau 4.6 : Propriétés électrochimiques des monomère et dimère.....	174
Tableau 5.1 : Réactivité des dérivés thiényles avec le composé 35 par couplage de Suzuki. 187	
Tableau 5.1 : Propriétés spectroscopiques des différents composés	191
Tableau 5.2 : Propriétés spectroscopiques des composés 78 et 79	194
Tableau 5.3 : Conditions expérimentales pour l'obtention des composés 86 à 92	198
Tableau 5.4 : Propriétés spectroscopiques des composés 63 et 86 à 93	201
Tableau 5.5 : Conditions réactionnelles pour les condensations de Knoevenagel avec les dérivés thiényles aldéhydiques.....	204
Tableau 5.6 : Propriétés spectroscopiques des composés 104 à 107 , 110 et 111	207
Tableau 5.7 : Propriétés spectroscopiques des composés 113 , 114 et 115	222

Tableau 5.8 : Caractéristiques électroniques des cellules photovoltaïques BHJ (ITO/Baytron/ 115 /PC ₆₁ BM/Al) sous irradiation par un simulateur solaire AM1,5.....	223
Tableau 5.9 : Données électrochimiques du composé 115	224
Tableau 5.10 : Conditions expérimentales de conception de cellules photovoltaïques avec les composés 104 , 105 , 110 et 111 associés au PC ₆₁ BM.....	225
Tableau 5.11 : Caractéristiques électrochimiques des composés 104 , 105 , 110 et 111	226
Tableau 5.12 : Conditions expérimentales de conception de cellules photovoltaïques avec le composé 88 sous illumination solaire AM1,5	227
Tableau 5.13 : Conditions expérimentales de conception de cellules photovoltaïques avec les composés 107 associés au PC ₆₁ BM sous illumination standard AM1,5.....	228
Tableau 5.14 : Caractéristiques électrochimiques du composé 107	230

*Le monde de la fluorescence est un monde de couleur et de beauté.
Dans l'obscurité, les teintes habituellement perçues au jour disparaissent.
Alors, seules les intenses couleurs des substances fluorescentes effleurées par un rayon ultraviolet,
émettent une saisissante clarté.*

Sterling GLEASON, 1960

Table des matières

Remerciements	i
Liste des abréviations.....	vi
Liste des figures	viii
Listes des tableaux.....	xviii
Chapitre 1.....	1
Introduction Générale.....	1
1. Principes de la photochimie.....	2
1.1. La luminescence	2
1.2. Absorption de lumière UV-Visible : interaction lumière/matière.....	2
1.3. État excité et transitions électroniques	4
1.4. Modes de désexcitations.....	6
1.4.1. Fluorescence	6
1.4.2. Phosphorescence	8
1.5. Mécanismes de transfert d'énergie.....	8
1.5.1. Mécanisme de Förster	9
1.5.2. Mécanisme de Dexter.....	10
1.6. Durée de vie et rendement quantique d'une molécule luminescente	11
1.6.1. Durée de vie de l'état excité	11
1.6.2. Rendement quantique d'émission de fluorescence	12
2. Les composés luminescents organiques	12
2.1. Quelques exemples.....	14
2.1.1. Les acides aminés.....	14
2.1.2. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP).....	15
2.1.3. Les coumarines.....	16
2.1.4. Les xanthènes	17
2.1.5. Les cyanines	18
2.2. Cas particuliers : les BODIPYS®	19
2.2.1. Voies de synthèse	20
2.2.2. Les BODIPYs et leurs applications'	24

2.2.2.1. Détection	24
2.2.2.2. Marquage biologique.....	26
2.2.2.3. Dispositifs de conversion d'énergie	27
3. Photochromisme	28
3.1. Historique et définition.....	28
3.2. Principales familles de photochromes et leurs réactions.....	30
3.2.1. Isomérisation <i>cis/trans</i>	30
3.2.2. Cyclisation.....	31
3.2.3. Transfert de proton intramoléculaire.....	32
3.3. Photo-commutation	33
4. Objectifs de la thèse.....	34
4.1. Synthèses de dérivés de l'hydroxyphényl-s-triazine	34
4.2. Synthèse de fluorophores cagés	35
4.3. Oligomérisation de BODIPY par couplage oxydant.....	35
4.4. Extension de la délocalisation sur les positions 3 et 5 du BODIPY	36
Chapitre 2.....	37
Synthèse et étude de fluorophores à transfert de proton intramoléculaire	37
1. État de l'art	37
1.1. Le salicylate de méthyle (SM)	37
1.1.1. Voie de synthèse du salicylate de méthyle.....	38
1.1.2. Phénomènes photophysiques du salicylate de méthyle.....	38
1.1.3. Effets des substituants	40
1.2. Photochromes fluorescents par transfert de proton intramoléculaire.....	40
1.2.1. Salicylidène-imines	42
1.2.1.1. Voie de synthèse.....	43
1.2.1.2. Propriétés photophysiques.....	43
1.2.2. Flavonols et dérivés.....	46
1.2.2.1. Voies de synthèse	46
1.2.2.2. Propriétés spectroscopiques	47
1.2.2.3. Effets des substituants	48
1.2.3. 2-(2'-hydroxyphényl)benzazole et ses dérivés.....	48
1.2.3.1. Voie de synthèse.....	49
1.2.3.2. Propriétés spectroscopiques	49
1.2.3.3. Effets des substituants	50

1.2.4. Dérivés de la pyridine	51
1.2.4.1. Voie de synthèse.....	52
1.2.4.2. Propriétés photophysiques.....	52
1.2.4.3. Effets des substituants	54
1.2.5. o-Hydroxyphényl-s-triazine (NN).....	54
1.2.5.1. Composition et propriétés	55
1.2.5.1.1. Triazine.....	55
1.2.5.1.2. La 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine ou chlorure cyanurique.....	56
1.2.5.2. Voie de synthèse.....	58
1.2.5.3. Effets des substituants	59
1.2.5.4. Propriétés photophysiques.....	60
1.3. Applications des fluorophores à ESIPT	62
2. Synthèse et étude des systèmes basés sur l'unité hydroxyphényl-s-triazine	64
2.1. Plateformes de départ	64
2.1.1. o-hydroxyphényle-s-triazines (NN)	64
2.1.2. Halogénéation	67
2.2. Extension de la délocalisation	69
2.2.1. Couplage de Heck	70
2.2.2. Couplage de Suzuki.....	70
2.2.3. Couplage de Sonogashira	72
2.2.4. Structures cristallographiques	75
2.3. Discussion sur les propriétés spectroscopiques.....	78
2.3.1. En solution.....	78
2.3.2. Fluorescence à l'état solide	83
2.3.2.1. Élaboration des pastilles.....	84
2.3.2.2. Propriétés spectroscopiques	84
2.4. Cas particulier de transfert d'énergie	87
2.4.1. Système tandem BODIPY/NN.....	87
2.4.2. Système tandem pyrène/NN.....	88
2.4.3. Système tandem pérylène/NN.....	89
3. Conclusion et Perspectives	90
Chapitre 3.....	93
Synthèse de fluorophores cagés	93
1. Molécules cagées photo-activables	94

1.1. Photo-activation	94
1.2. Les fluorophores photo-activables	96
1.3. Groupements photo-labiles	97
1.3.1. Les groupements o-nitrobenzyles (o-NB)	97
1.3.2. Les groupements o-nitrophénéthyles	100
1.3.3. Les dérivés p-hydroxyphénacyles (p-HP)	100
1.3.4. Les dérivés de la coumarine	101
1.4. Synthèses des molécules cibles durant ce travail de thèse	102
1.4.1. BODIPY photoactivables	102
1.4.1.1. Introduction du groupement photo-labile en position 3	103
1.4.1.2. Introduction du groupement photo-labile sur le bore	107
1.4.2. o-Hydroxyphényl-s-triazine photo-activables	110
1.4.2.1. Synthèse	111
1.4.2.1.1. Lien éther	111
1.4.2.1.2. Lien carbonate	114
2. Molécules cagées activables par voie enzymatique	118
2.1. Les enzymes	118
2.1.1. Les lipases	119
2.2. Synthèse des molécules cibles	121
2.2.1. Synthèse d'une sonde pro-fluorescente à phénol	121
2.2.2. Pro-fluorophores NN possédant un groupement acétyle terminal	122
2.2.3. Pro-fluorophores NN possédant un lien carbonate	123
2.2.4. Pro-fluorophores NN possédant un bras réactif immolable	124
3. Nano-objets fluorescents	127
3.1. Principes de la DLS et rayon hydrodynamique	128
3.2. Préparation des solutions	129
4. Conclusion et perspectives	130
Chapitre 4.....	135
Extension de la délocalisation par couplage oxydant entre unités boradiaza-s-indacènes.....	135
1. Extension de la délocalisation via un espaceur	136
1.1. Introduction de l'espaceur avant formation du BODIPY	136
1.1.1. Fonctionnalisation de l'intermédiaire dipyrrométhène	136
1.1.2. Condensation de Vielsmeier-Haack	139
1.2. Introduction de l'espaceur après formation du BODIPY	140

1.2.1. Couplages pallado-catalysés	140
1.2.2. Substitution nucléophile sur le bore	141
2. Extension de la délocalisation par lien direct	142
2.1. Fonctionnalisation de l'intermédiaire dipyrrométhène	142
2.2. Formation d'oligomères à partir d'un BODIPY	144
2.2.1. Couplage pallado-catalysé.....	144
2.2.2. Réaction de Vielsmeier-Haack.....	144
2.2.3. Couplage oxydant.....	146
3. Synthèse et étude d'oligomères de BODIPYs	149
3.1. Synthèse d'oligo-BODIPYs pentaméthyle.....	150
3.1.1. Synthèse des oligomères	150
3.1.2. Extension de la délocalisation en position 2 et 6	153
3.1.2.1. Couplage de Suzuki.....	153
3.1.2.2. Couplage de Sonogashira	154
3.1.3. Propriétés photophysiques.....	155
3.1.4. Propriétés électrochimiques	159
3.1.5. Chiralité du composé 52	160
3.2. Couplage oxydant sur les BODIPYs di et tritolyle	162
3.2.1. Couplage oxydant sur le BODIPY tritolyle	162
3.2.1.1. Synthèse du monomère	162
3.2.1.2. Synthèse du dimère	164
3.2.1.3. Propriétés photophysiques.....	165
3.2.1.4. Propriétés électrochimiques	167
3.2.2. Couplage oxydant sur le BODIPY ditolyle.....	168
3.2.2.1. Synthèse du monomère	168
3.2.2.2. Synthèse du dimère	170
3.2.2.3. Propriétés photophysiques.....	171
3.2.2.4. Propriétés électrochimiques	173
4. Conclusion et perspectives	175
Chapitre 5.....	177
Fonctionnalisation des positions 3 et 5 du BODIPY.....	177
1. Stratégies de fonctionnalisation des positions 3 et 5	177
1.1. Fonctionnalisation du pyrrole précurseur.....	177
1.2. Substitution nucléophile aromatique (S _N AR)	178

1.3. Couplages	179
1.4. Réactivité des méthyles	180
1.4.1. Acidité des protons	180
1.4.2. Oxydation des carbones	181
2. Déplacement bathochrome et contrôle de l'émission.....	182
2.1. Couplages croisés catalysés au palladium.....	183
2.1.1. Post-fonctionnalisation du composé 35	183
2.1.1.1. Couplage de Suzuki.....	183
2.1.1.1.1. Couplage avec l'acide 4-tolylboronique	184
2.1.1.1.2. Couplage avec l'acide thiénylboronique	185
2.1.1.1.3. Couplage mixte	188
2.1.1.1.4. Propriétés Spectroscopiques.....	189
2.1.1.2. Post-fonctionnalisation par couplage de Sonogashira.....	191
2.1.2. Post-fonctionnalisation du composé 63	195
2.1.2.1. Couplage de Suzuki.....	195
2.1.2.2. Couplage de Sonogashira	198
2.1.2.3. Propriétés spectroscopiques	198
2.2. Condensation de Knoevenagel	201
2.2.1. Préparation des aldéhydes aromatiques.....	202
2.2.2. Synthèses des molécules cibles	203
2.2.3. Propriétés spectroscopiques	205
3. Dispositifs de conversion d'énergie : les cellules photovoltaïques	208
3.1. Rayonnement solaire	209
3.2. Photovoltaïque organique.....	210
3.2.1. Principe de fonctionnement d'une cellule photovoltaïque	211
3.2.2. Paramètres des cellules photovoltaïques organiques	214
3.2.3. Matériaux organiques π -conjugués : les semi-conducteurs.....	215
4. Utilisation des BODIPYs comme photosensibilisateur	217
4.1. Synthèse d'une nouvelle molécule cible	219
4.1.1. Étude photophysique	221
4.1.2. Cellules photovoltaïques alliant 115 /PC ₆₁ BM	222
4.2. Cellules photovoltaïques alliant les composés 104, 105, 110, 111 et le PC ₆₁ BM	225
4.3. Cellules photovoltaïques alliant le composé 88 et le PC ₆₁ BM.....	227
4.4. Cellules photovoltaïques alliant le composé 107 et le PC ₆₁ BM.....	228
5. Conclusion et perspectives	230

Conclusion Générale	233
Références	239
Experimental part	253
Annexes	303

Chapitre 1

Introduction Générale

Les travaux de cette thèse financée par l'Agence Nationale de la Recherche (ARN) ont eu comme objectif l'élaboration et l'étude de sondes fluorescentes construites autour de deux motifs que sont les unités hydroxyphényl-s-triazines et boradiazaindacènes (ou BODIPYs), permettant ainsi d'accéder à un panel de composés absorbant et émettant sur une large gamme spectrale (UV, Visible et Proche Infra-Rouge).

Les composés de type phényltriaziènes sont connus depuis les années 70 mais ont été partiellement délaissés bien qu'ayant des propriétés photophysiques intéressantes. Une synthèse originale et efficace a été mise au point et une famille de molécules basées sur ce motif a été synthétisée et complètement caractérisée (Chapitre 2). Ces molécules ont trouvé une application originale dans la synthèse de molécules cagées activables soit par irradiation lumineuse soit par voie enzymatique comme nous le verrons dans le Chapitre 3. Nous nous sommes ensuite intéressés à la synthèse d'oligomères de BODIPY directement liés par des liaisons C-C (Chapitre 4), et finalement nous verrons différentes méthodes de fonctionnalisation des BODIPYs en positions 3 et 5 ouvrant la porte à d'intéressantes applications dans des domaines variés tels que l'élaboration de dispositifs de conversion d'énergie (Chapitre 5).

L'objet de cette introduction générale est tout d'abord de revenir sur certaines définitions essentielles à la compréhension des phénomènes étudiés lors de ces travaux, de définir les deux familles de fluorophores utilisées dans l'étude que nous avons menée, d'en énumérer brièvement leurs domaines d'applications et d'en justifier leurs utilisations.

1. Principes de la photochimie

1.1. La luminescence

La luminescence (du latin : *lumen* = lumière) est un processus au cours duquel est générée une émission de lumière ultraviolette, visible ou infrarouge d'une espèce donnée, depuis un de ses états excités.¹ Cette émission d'onde électromagnétique est dite « froide » par opposition à l'incandescence qui est dite « chaude ». Il existe une grande variété de luminescences différentes classées selon leur mode d'excitation et dont le préfixe adjoint au mot luminescence indique l'origine de l'émission : photoluminescence (photons), radioluminescence (radiations ionisantes), électroluminescence (champ électrique), thermoluminescence (réchauffement après absorption de radiations ionisantes), chemiluminescence (réaction chimique)... Dans ce manuscrit, nous nous intéresserons plus particulièrement à la photoluminescence dont le mode d'excitation est l'absorption d'un photon. L'espèce se trouvera alors dans un état électroniquement excité. La fluorescence et la phosphorescence sont des cas particuliers de la photoluminescence.

1.2. Absorption de lumière UV-Visible : interaction lumière/matière

Les photons constituant la lumière vont pouvoir interagir avec les atomes d'une molécule constituant la matière. Chaque photon possède une longueur d'onde caractéristique et de ce fait, l'énergie associée à ce photon correspond à une couleur qui lui est propre.

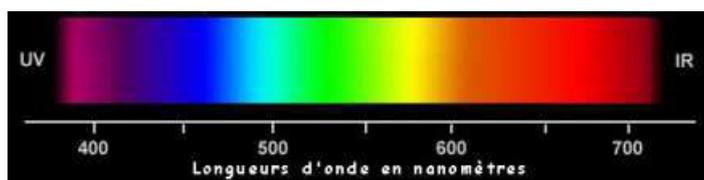


Figure 1.1 : Spectre UV-Visible.

En irradiant une molécule par une source lumineuse, les photons vont pouvoir interagir avec la matière par un processus appelé absorption. Après absorption d'un photon d'énergie $E = h\nu = hc / \lambda$ (où h = constante de Planck ; ν = fréquence du photon ; c = vitesse de la lumière dans le vide, λ = longueur d'onde de la radiation), l'énergie lumineuse du photon est alors

¹ Valeur, B. *In Molecular Fluorescence : Principles and Applications* ; Wiley-VCH : Weinheim, 2002.

transmise à la molécule, provoquant ainsi le passage d'une orbitale moléculaire fondamentale occupée vers une orbitale moléculaire vacante et anti-liante de plus haute énergie. La différence d'énergie entre ces deux niveaux énergétiques correspond exactement à l'énergie du photon absorbé. Un fluorophore possédant plusieurs niveaux excités, il peut absorber plusieurs photons de différentes longueurs d'ondes (notion de spectre d'absorption).

En spectroscopie d'absorption et d'émission, deux orbitales moléculaires (OM) frontières ont une importance toute particulière. Elles permettent de décrire l'énergie de la molécule : la **HOMO**, c'est-à-dire l'orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie et la **LUMO**, c'est-à-dire l'orbitale moléculaire vacante de plus basse énergie, les deux se référant à l'état fondamental de la molécule. La HOMO rend compte du caractère électro-donneur de la molécule : plus son énergie est importante et plus la molécule sera capable de céder un électron. La LUMO quant à elle rend compte du caractère électro-attracteur de la molécule. Sa capacité à accepter un électron sera d'autant plus importante que l'énergie de la LUMO est faible. Lors du phénomène d'absorption, des électrons de la HOMO seront promus vers la LUMO. En chimie organique, cinq types d'OM sont impliqués (Figure 1.2).

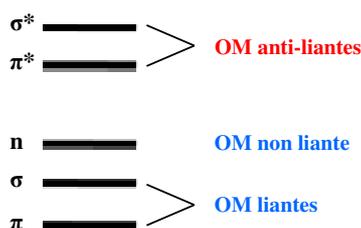


Figure 1.2 : Orbitales moléculaires impliquées dans les processus photochimiques.

L'efficacité d'un milieu à absorber la lumière à une longueur d'onde donnée, est caractérisée par l'absorbance :

$$A = \log \frac{I_0}{I_A}$$

où I_0 est l'intensité lumineuse incidente et I_A l'intensité lumineuse transmise.

Dans la plupart des cas, l'absorbance d'une espèce chimique en solution, suit la loi de Beer-Lambert qui établit une proportionnalité entre sa concentration, l'absorbance et le trajet parcouru par la lumière dans la solution, et est définie par :

$$A = \log \frac{I_0}{I_A} = \epsilon c l$$

où ϵ est le coefficient d'extinction molaire ($M^{-1} \cdot cm^{-1}$) lié au moment dipolaire, c est la concentration de l'espèce absorbante (M) et l est la longueur traversée par le rayonnement lumineux (cm).

La loi de Beer-Lambert ne peut s'appliquer qu'à certaines conditions. En effet la lumière incidente doit être monochromatique (ϵ est fonction de λ), les concentrations des solutions absorbantes faibles (typiquement inférieures à 10^{-2} M, dans notre étude nous utiliserons des concentrations de l'ordre de 10^{-4} - 10^{-5} M), les solutions se doivent d'être homogènes et le soluté inerte vis-à-vis du rayonnement incident.

1.3. État excité et transitions électroniques

Lorsqu'un électron de l'état fondamental est promu vers un état électronique d'énergie supérieure suite à l'absorption d'un photon d'énergie suffisante (10^{-17} s), plusieurs processus de désactivations (ou désexcitations) très rapides (10^{-6} - 10^{-12} s) sont possibles pour le retour à l'état initial (Figure 1.3). Ces différents modes de désexcitation peuvent être divisés en deux groupes : les transitions dites radiatives, c'est-à-dire que le retour à l'état fondamental se fait par émission de lumière, ce qui est le cas de la fluorescence et de la phosphorescence, les autres sont dites non radiatives c'est-à-dire sans émission de lumière, ce qui est le cas de tous les autres modes de désactivation (Figure 1.4).

La conversion interne (CI) est un mode de désactivation non radiatif entre deux états électroniques de même multiplicité de spin. Ce processus peut être dit en cascade car en solution, il est suivi d'une relaxation vers le niveau vibrationnel le plus stable de l'état électronique final. L'excédent d'énergie vibrationnelle peut être dissipé par collisions entre la molécule excitée et les molécules de solvant environnantes.

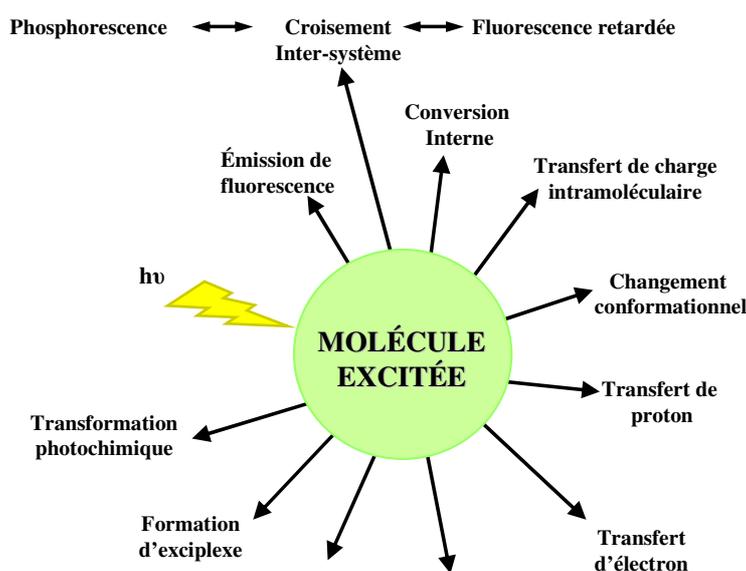


Figure 1.3 : Modes de désactivation possibles pour une molécule à l'état excité.¹

Une désexcitation non radiative entre deux niveaux vibrationnels appartenant à des états électroniques proches en énergie mais de multiplicité de spin différente est également possible. Nous parlerons alors de croisement inter-système (CIS). Ce passage inter-système est très rapide (10^{-8} - 10^{-10} s) et en principe interdit mais possible si le couplage spin-orbite (couplage entre moments magnétiques de spin et orbitaire) est suffisamment prononcé. L'espèce excitée peut alors revenir à l'état fondamental par une transition radiative d'un état triplet vers l'état fondamental (T_1-S_0) : ce phénomène est alors appelé phosphorescence. La probabilité d'observer un CIS est accrue dans le cas des transitions $n-\pi^*$ et par la présence d'atomes lourds (Br, I), de groupement nitro ou la présence d'un centre métallique.

Le transfert de charge intramoléculaire se produit sur des molécules possédant des groupements électro-attracteur et électro-donneur séparés par un système π conjugué. Après irradiation, la transition électronique est accompagnée d'une variation quasi instantanée du moment dipolaire à l'état excité, rendant ainsi le système sensible à la polarité du solvant.

Dans le cas d'un transfert d'électron photo-induit (PET), ce dernier a lieu entre deux entités électroniquement indépendantes avec perte de fluorescence. Ce transfert d'électron peut avoir lieu soit d'un groupement donneur vers le fluorophore excité, dans ce cas il s'agit d'un PET réducteur (réduction du fluorophore), soit du fluorophore excité vers un groupement accepteur (PET oxydant). Le transfert d'électron joue un rôle très important dans la photosynthèse et dans l'élaboration de systèmes artificiels de conversion de l'énergie solaire fondée sur une séparation de charges.

Le transfert de proton, et plus spécifiquement un cas particulier à savoir le transfert de proton intramoléculaire à l'état excité (**ESIPT** : **Excited State Intramolecular Proton Transfer**), engendrant dans un premier temps un changement conformationnel entre deux tautomères puis une émission d'un des isomères dans son état excité, sera largement abordé dans le Chapitre 2.

Excimère est l'abréviation de « *excited dimer* » et correspond en l'association de deux monomères identiques ne pouvant exister qu'à l'état excité. Un excimère est un dimère qui n'est stable que dans un état électronique excité et qui se dissocie facilement à l'état fondamental.

La formation d'exciplexe consiste soit en l'association de deux molécules de nature différentes qui ne sont stables qu'à l'état électronique excité, soit à l'hybridation dans l'état excité de deux fragments d'une même molécule, sans association externe (hybridation ou alignement orbitaire).

1.4. Modes de désexcitations

Le diagramme de Jablonski est un moyen classique et efficace de visualiser les chemins de désexcitation radiatifs et non radiatifs possibles :

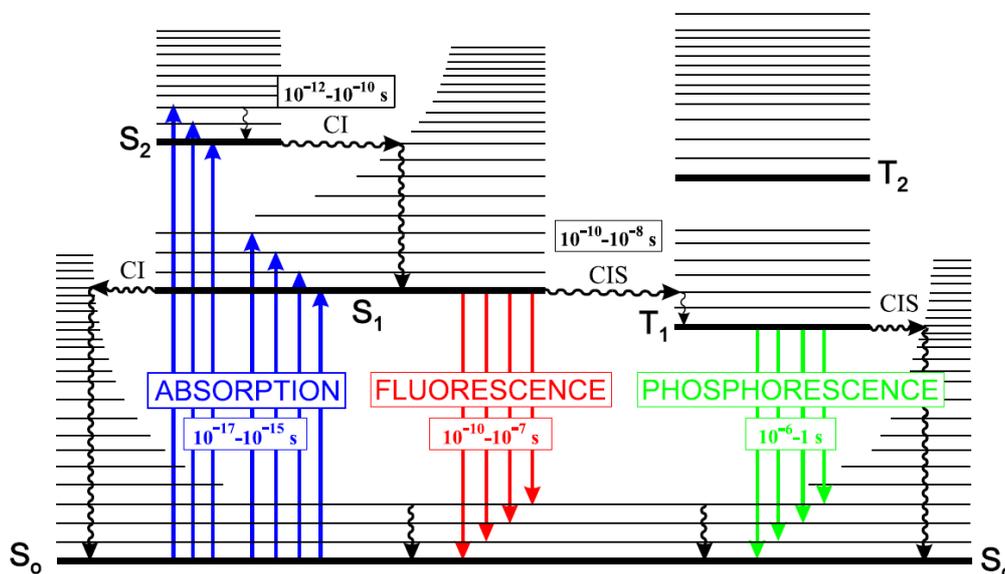


Figure 1.4 : Diagramme des niveaux énergétiques de Perrin-Jablonski. S_0 = état fondamental, S_n = état excité singulet d'ordre n , T_n = état triplet d'ordre n , CI = conversion interne, CIS = croisement inter-système, encadrés = durées moyennes des différents phénomènes en seconde.

Les états électroniques singulets sont notés S_0 (état fondamental), S_1 , S_2 , ... et les états triplets sont notés T_1 , T_2 ,... Comme nous pouvons le voir sur ce diagramme, un chemin de désactivation en cascade entre les niveaux vibrationnels et électroniques permet le passage de la molécule excitée vers le niveau vibrationnel 0 du premier état excité S_1 .

1.4.1. Fluorescence

L'émission de photons accompagnant la relaxation de l'état électronique excité S_1 vers l'état fondamental S_0 (états de même multiplicité) est appelée fluorescence. L'émission des états excités supérieurs S_n n'est quant à elle pas observable, la vitesse des relaxations par conversion interne (10^{-12} s) étant bien supérieure à celle d'émission de fluorescence (10^{-8} s). Celle-ci ayant donc lieu à partir du niveau excité S_1 , le spectre d'émission ne dépend pas de la longueur d'onde d'excitation (en partant du principe qu'une seule espèce est présente à l'état fondamental). Les pertes d'énergies dues à la relaxation vibrationnelle dans l'état excité ont pour conséquence de diminuer les énergies des photons émis par rapport aux photons

absorbés : le spectre de fluorescence se trouve donc a des énergies plus basses comparativement au spectre d'absorption (Figure 1.5).

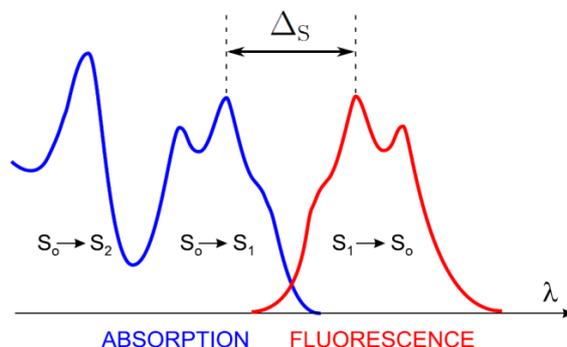


Figure 1.5 : Position relative des spectres d'absorption et d'émission.

Le spectre d'émission de fluorescence peut être considéré comme un histogramme des énergies libérées par le fluorophore lors de la transition radiative de l'état excité S_1 vers les différents niveaux vibrationnels de l'état fondamental. En général, les énergies entre les différents niveaux vibrationnels étant les mêmes à l'état excité et à l'état fondamental, le spectre d'émission est donc souvent l'image miroir du spectre d'absorption (Figure 1.6). Dans le cas contraire, une réorganisation de la molécule à l'état excité est à considérer.

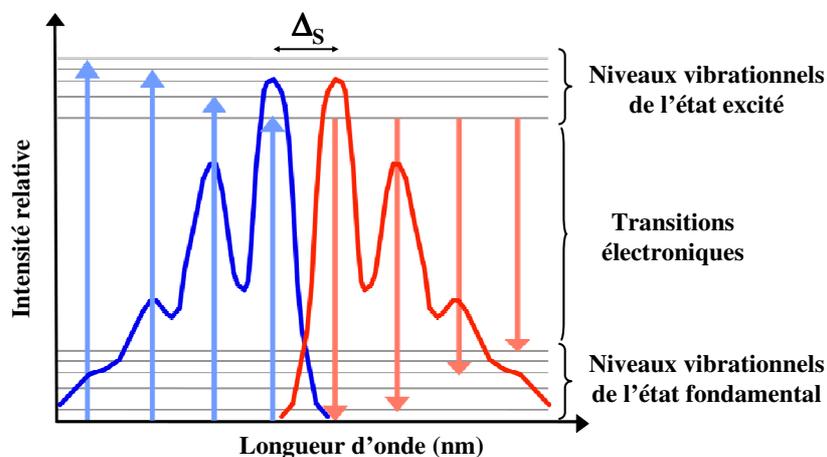


Figure 1.6 : Spectres d'absorption et d'émission : transitions électroniques.

La différence entre les maxima d'émission de fluorescence (S_1-S_0) et de la première bande d'absorption (S_0-S_1) est appelée déplacement de Stokes noté Δ_S (cm^{-1}) (Figures 1.5 et 1.6). Plus le déplacement de Stokes sera élevé et moins la réabsorption de la lumière par l'état fondamental sera importante, facilitant ainsi la collecte et l'analyse du signal.

1.4.2. Phosphorescence

L'émission de lumière se produisant entre deux états de multiplicité différentes (transition T_1-S_0) est appelée phosphorescence. Tout comme le CIS, cette transition est dite interdite par les règles de sélection de spin et présente des constantes de vitesses faibles, mettant la phosphorescence en compétition avec des processus de désactivation non radiatifs qui en général sont favorisés. Les molécules dans un état excité triplet, plus stable que l'état singulet, présentent une distribution électronique différente et une durée de vie plus longue (quelques μs à plusieurs ms) que celle de l'état singulet (de l'ordre de la ns).

L'état triplet étant moins énergétique que l'état singulet, les spectres de phosphorescence sont décalés vers les basses énergies comparativement aux spectres de fluorescence, engendrant des déplacements de Stokes plus importants que dans le cas d'une émission de fluorescence (Figure 1.7). Les niveaux vibrationnels de l'état triplet et de l'état fondamental n'étant pas identiques, le spectre de phosphorescence n'est en général pas l'image miroir du spectre d'absorption.

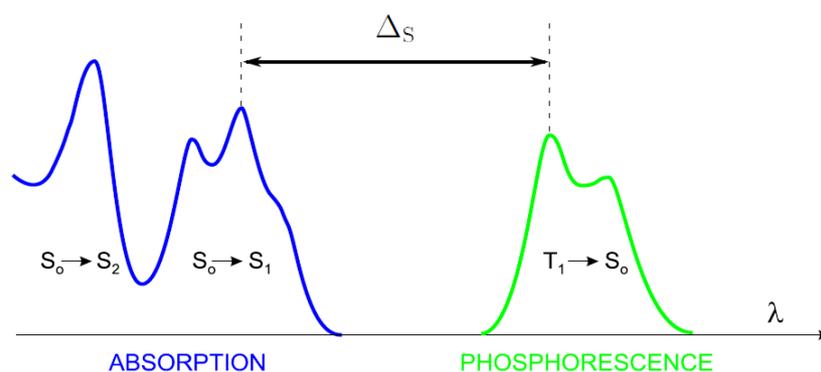


Figure 1.7 : Position relative des spectres d'absorption et de phosphorescence.

1.5. Mécanismes de transfert d'énergie

Comme nous l'avons vu précédemment (Figure 1.4), l'émission de lumière n'est pas le seul moyen de désactivation des molécules organiques. Outre les réactions photochimiques (rupture de liaisons, dimérisation, isomérisation,...), ou les processus photophysiques (CI, CIS), la luminescence peut également être en compétition avec des transferts d'énergie d'une molécule à une autre (transfert inter-moléculaire) ou d'une molécule à un fragment de cette dernière (transfert intra-moléculaire). Ces transferts ont lieu entre une molécule donneur dans son état électronique excité D^* et une molécule accepteur A dans son état fondamental. Ces

transferts d'énergies peuvent avoir lieu quelles que soient la nature et la multiplicité des états D^* et A . La seule condition requise étant que l'énergie de D^* soit supérieure à celle de A^* et que le transfert soit plus rapide que la désexcitation de D^* .

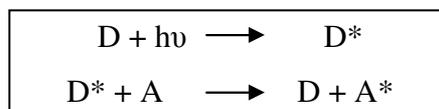


Figure 1.8 : Schématisation du processus bi-moléculaire de transfert d'énergie.

Deux scientifiques se sont tout particulièrement illustrés dans la compréhension de ce type de transfert. En effet, les années cinquante ont vu naître deux théories basées l'une sur des interactions dipolaires nécessitant le recouvrement spectral entre un donneur et un accepteur,² l'autre basée sur un processus de double échange d'électron *via* un recouvrement orbitaire entre donneur et accepteur.³

1.5.1. Mécanisme de Förster

Ce transfert d'énergie appelé également mécanisme coulombique ou de résonance est dominé par une interaction de type dipôle-dipôle « à travers l'espace », c'est-à-dire sur longues distances (jusqu'à 100 Å),⁴ venant perturber les champs électromagnétiques de D^* et de A . Ainsi la molécule D à l'état excité (D^*) induit une oscillation de dipôle créant un champ magnétique. La molécule A sensible à ce champ va alors entrer en résonance, passer à son tour à un état excité (suite au transfert d'énergie de désexcitation du donneur) et le retour vers l'état fondamental se fait par émission d'un photon de longueur d'onde plus grande que celle du photon potentiellement émis par le fluorophore donneur en absence d'accepteur (Figure 1.9).

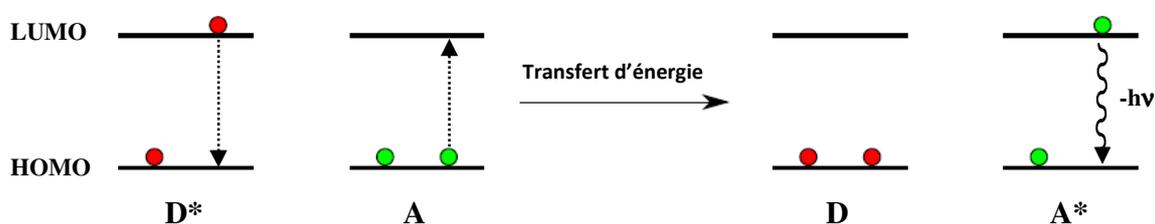


Figure 1.9 : Représentation schématique du mécanisme de transfert d'énergie de type Förster.

² Förster, T. *Discuss. Faraday Soc.* **1959**, 27, 7-17.

³ Dexter, D. L. *J. Chem. Phys.* **1953**, 21, 836-850.

⁴ Selvin, P. R. ; Hearst, J. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1994**, 91, 10024-10028.

Pour se faire, ce transfert d'énergie nécessite un bon recouvrement spectral entre les deux entités présentes et la constante de vitesse est calculée à partir des paramètres structuraux et spectroscopiques de la façon suivante :

$$k_{\text{Förster}} = 8,8 \cdot 10^{-25} \frac{\kappa^2 J_F \Phi_F}{n^4 \tau_D R^6}$$

où κ = facteur d'orientation des dipôles, J_F = intégrale de recouvrement spectral entre le spectre d'émission du donneur et le spectre d'absorption de l'accepteur, Φ_F = rendement quantique de luminescence du donneur en absence de l'accepteur, n = indice de réfraction du solvant, τ_D = durée de vie de l'état excité du donneur en absence de l'accepteur et R = distance entre donneur et accepteur.

L'équation citée ci-dessus indique que l'efficacité du transfert dépend de l'orientation des dipôles, du recouvrement spectral ainsi que de la distance séparant les deux dipôles.

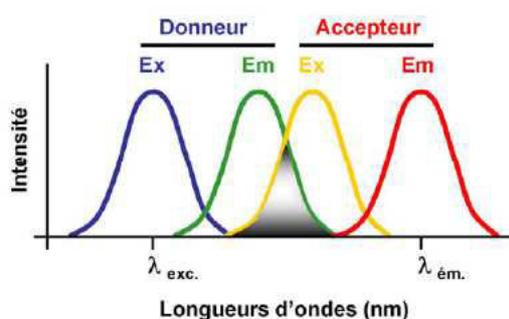


Figure 1.10 : Représentation du recouvrement spectral entre donneur et accepteur.

De cette équation nous pouvons voir que la constante de vitesse $k_{\text{Förster}}$ est proportionnelle à $1/R^6$. Par conséquent, les transferts d'énergies peuvent s'effectuer sur de longues distances et ce, sans échange d'électron.

1.5.2. Mécanisme de Dexter

Ce transfert d'énergie consiste en un double échange d'électrons entre le donneur dans son état excité D^* et l'accepteur A. Cela sous-entend une proximité spatiale (généralement par liaisons covalentes) entre les deux entités pour favoriser le recouvrement des orbitales HOMO et LUMO nécessaire à l'échange. Le transfert d'électron se produit de D^* vers A qui simultanément transfère un électron de son orbitale HOMO vers l'orbitale correspondante du donneur (Figure 1.11).

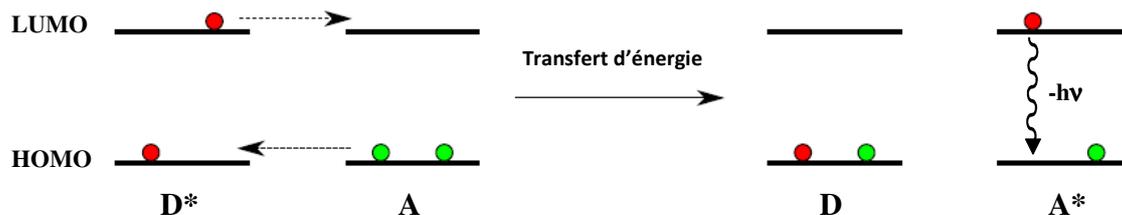


Figure 1.11 : Représentation schématique du mécanisme de transfert d'énergie de type Dexter.

La vitesse de ces processus est généralement rapide : aucune espèce à charges séparées n'est par conséquent détectée lors de l'échange. La constante de vitesse est donnée par la formule suivante :

$$k_{\text{Dexter}} = K \exp(-\beta R_{\text{DA}})$$

où K = facteur expérimental, β = facteur d'atténuation de l'efficacité de transfert et R_{DA} = distance entre donneur et accepteur.

Le couplage électronique diminuant exponentiellement avec la distance, les mécanismes de transfert d'énergie de type Dexter ne sont possibles que sur de courtes distances ($< 10 \text{ \AA}$) et avec un couplage orbitalaire favorisé par la nature des liaisons.

1.6. Durée de vie et rendement quantique d'une molécule luminescente

Deux caractéristiques importantes sont à prendre en compte dans le cas de composés luminescents : la durée de vie de l'état excité et le rendement quantique.

1.6.1. Durée de vie de l'état excité

Le temps de vie de l'état excité correspond à la fenêtre temporelle durant laquelle le phénomène de luminescence est observable. Il est fonction de l'environnement (pH, milieu,...). La durée de vie de l'état excité est caractérisée par deux constantes de vitesse de désexcitation : une radiative notée k_r et une non radiative notée k_{nr} . Pour la mesurer, une lumière pulsée est utilisée car la détection doit être rapide. Après excitation des molécules à un instant t , l'intensité de luminescence est enregistrée en fonction du temps. Dans le cas où une seule espèce émissive est présente, le déclin de luminescence est fonction d'une courbe mono-exponentielle et est décrite par la formule suivante :

$$I_F(t) = I_F^0 \exp \frac{-t}{\tau}$$

où $I_F(t)$ = intensité de luminescence au temps t , I_F^0 = intensité de luminescence observée immédiatement après excitation, τ = durée de vie.

La durée de vie de l'état excité est donnée par la formule :
$$\tau = \frac{1}{k_f + k_{nr}}$$

1.6.2. Rendement quantique d'émission de fluorescence

Il rend compte du nombre de photons émis par rapport au nombre de photons absorbés durant la durée de vie de l'état excité et est donné par la formule :

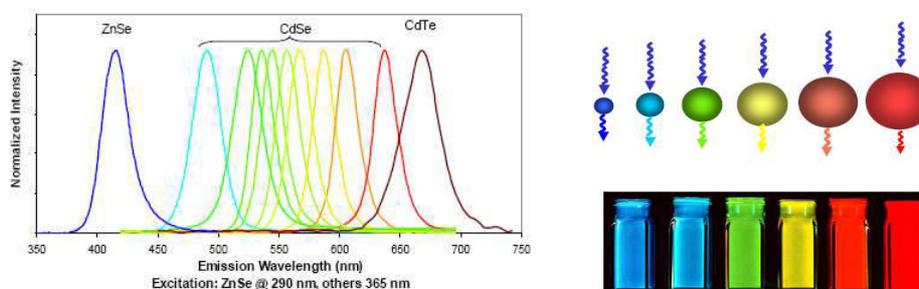
$$\Phi_F = \frac{k_f}{k_f + k_{nr}} = k_f \tau$$

En pratique, le rendement quantique du composé étudié est déterminé par comparaison avec un composé luminescent de référence. Il est souhaitable que leur spectre d'émission couvre la même gamme de longueurs d'ondes.

2. Les composés luminescents organiques

Les principaux fluorophores sont classés en quatre grandes familles : les composés inorganiques (par exemple les cristaux semi-conducteurs Quantum Dots), les protéines auto-fluorescentes (GFP et ses dérivés), les composés organométalliques à base de métaux de transition ou d'ions lanthanides et les composés organiques.

Les Quantum Dots présentent des émissions étroites, des spectres d'excitations larges ainsi qu'une très bonne stabilité. De plus, une grande gamme spectrale est facilement accessible par modifications de leurs tailles ou leurs compositions (Figure 1.12).



Figures 1.12 : Exemple de cristaux semi-conducteurs (Quantum Dots).

Dans les complexes à métaux de transitions, les propriétés optiques peuvent aisément être modulées par modification de l'antenne collectrice de photons (ligands à système π étendu). De plus, ces complexes présentent des temps de vie élevés (μs - ms) (Figure 1.13).

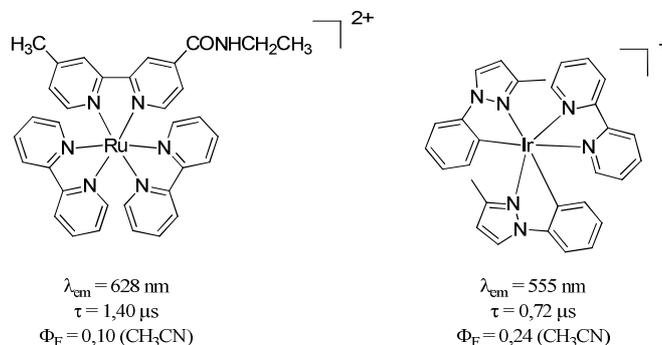


Figure 1.13 : Exemples de quelques complexes de métaux de transition.⁵

Dans ce manuscrit, nous nous intéresserons uniquement aux composés organiques.

La commercialisation d'un grand nombre de chromophores organiques a largement participé à leur popularité et à leur utilisation dans des domaines variés. Une littérature riche en description de nouvelles molécules organiques témoigne de leur succès et il est par conséquent impossible d'en faire une présentation complète.

Certains de ces chromophores sont présentés dans la Figure 1.14 et sont classés selon leur brillance ($B = \Phi_{\text{F}} \times \epsilon$). En regardant cette figure, nous pouvons constater que les composés organiques présentés possèdent tous une architecture moléculaire à système π étendu. L'interaction de différents cycles aromatiques entre eux et/ou l'association de doubles liaisons permettent une délocalisation efficace, conférant des propriétés spectroscopiques caractéristiques à chaque chromophore.

⁵ Lo, K. K.-W. ; Lee, T. K.-M. ; Zhang, K. Y. *Inorganica Chimica Acta* **2006**, 359, 1845-1854.

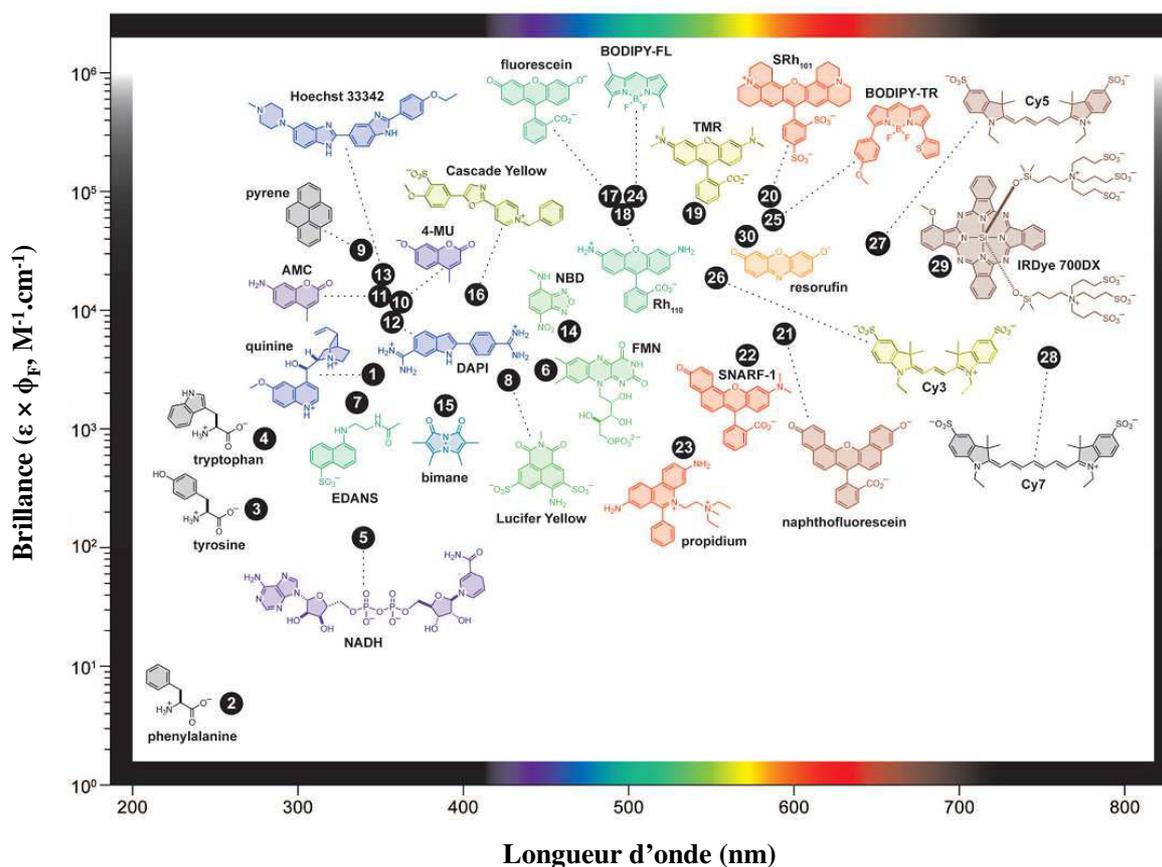


Figure 1.14 : Représentation des principaux fluorophores organiques en fonction de leur brillance et de leur longueur d'onde d'émission.⁶

2.1. Quelques exemples

2.1.1. Les acides aminés

Dans cette famille, trois d'entre eux possèdent un groupement aromatique : la tyrosine, le tryptophane et la phénylalanine représentés dans la Figure 1.15.

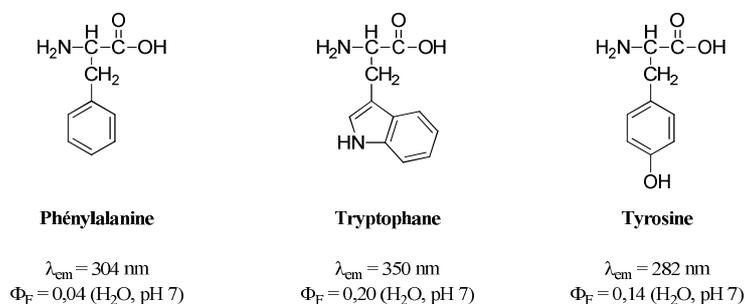


Figure 1.15 : Propriétés photophysiques des acides aminés fluorescents.

⁶ Lavis, L. D. ; Raines, R. T. *Chem. Biol.* **2008**, *3*, 142-155.

Émettant de la lumière, ils sont responsables de l'auto-fluorescence des milieux biologiques. Le bruit de fond enregistré alors lors des mesures dans le cas des marquages biologiques, impose d'utiliser des filtres spécifiques pour s'affranchir de cette fluorescence résiduelle.

2.1.2. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)⁷

Les HAP désignent des composés dont la structure comprend au moins deux cycles aromatiques fusionnés et ils seront classés en fonction du nombre de cycles présents. Ils trouvent leur origine majoritairement de la combustion de matières fossiles et leur inconvénient majeur réside dans leur toxicité. Dans cette catégorie, nous trouverons entre autre le naphthalène, l'anthracène, le pyrène, le pérylène ou l'hexa-*péri*-hexabenzocoronène (HBC) (Figure 1.16).

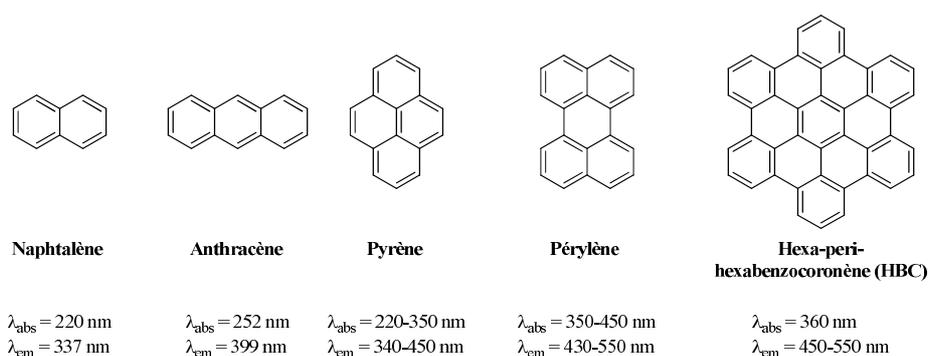


Figure 1.16 : Structures et propriétés de quelques hydrocarbures aromatiques polycycliques.

Ces molécules planes sont peu volatiles (sauf dans le cas du naphthalène), possèdent une faible solubilité dans l'eau et des points de fusion et des températures d'ébullition élevés. Ces composés présentent en général de bons coefficients d'extinction molaires et rendements quantiques de fluorescence, qui s'expliquent notamment par la rigidité du squelette. L'augmentation de la délocalisation par ajout de cycles permet d'étendre le système π et ainsi d'observer des déplacements bathochromes sur les longueurs d'ondes d'absorption et d'émission.

⁷ (a) Berlman, I. B. "Handbook of Fluorescence Spectra of Aromatic Molecules" Academic Press, N.Y. **1971**. (b) Dabestani, R. ; Ivanov, I. N. *Photochem. Photobiol.* **1999**, *70*, 10-34. (c) Wu, J. ; Pisula, W. ; Müllen, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*,718-747.

2.1.3. Les coumarines

Les coumarines sont des composés organiques aromatiques issus de substances naturelles et peuvent être considérées en première approximation, comme une lactone de l'acide (z)-2-hydroxycinnamique.

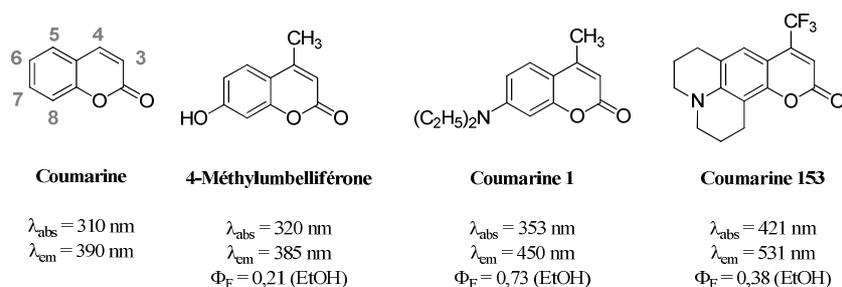


Figure 1.17 : Structures chimiques de la coumarine et de quelques dérivés.

Les coumarines et leurs dérivés présentent des propriétés de luminescence dans le bleu et le vert (400-500 nm). Les composés non substitués fluorescent peu par rapport à ceux fonctionnalisés par des groupements amino ou hydroxyle en position 7.⁸ L'introduction de groupements électro-donneurs dans cette position permet l'établissement d'un transfert de charge intramoléculaire engendré par la promotion d'un électron du groupement électro-donneur vers le groupement carbonyle en position 2. Ce type de fonctionnalisation induira par conséquent un effet bathochrome sur les longueurs d'onde d'émission des fluorophores dans les solvants polaires. Cet effet peut être accentué par l'introduction d'un groupement électroattracteur (CF₃, COOR, aryl, hétéroaryl,..) sur le fragment pyrone. La fonctionnalisation des autres positions est également envisageable et permet de moduler à souhait les propriétés spectroscopiques. Les dérivés de coumarines trouvent de nombreuses applications notamment en tant que marqueur luminescent⁹ ou pour la détection d'ions (Hg²⁺, Cd²⁺).^{10,11}

⁸ Kuznetsova, N. A. ; Kaliya, O.L. *Russian Chemical Reviews* **1992**, *61*, 1243-1267.

⁹ Davidson, R. S. ; Hildenbuch, M. M. *Photochem. Photobiol.* **1990**, *52*, 431-438.

¹⁰ Wang, J. ; Qian, X. ; Cui, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4308-4311.

¹¹ Mizukami, S. ; Nagano, T. ; Urano, Y. ; Odani, A. ; Kikuchi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3920-3925.

2.1.4. Les xanthènes

Plusieurs familles de composés possèdent un cœur xanthène dont notamment la fluorescéine,¹² la rhodamine, les rhodols, les rosamines,...

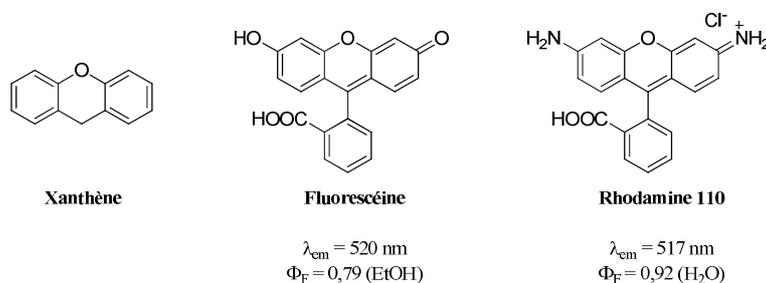


Figure 1.18 : Structures chimiques du xanthène et de quelques dérivés.

Les xanthènes tirent leurs avantages de leurs bonnes propriétés spectrales (ϵ , Φ_F) dans la gamme comprise entre 500 et 600 nm, mais également dans le fait que beaucoup de composés de cette famille sont commerciaux et donc facilement accessibles. Cependant il existe peu de sondes fluorescentes dérivées du xanthène émettant dans le domaine du proche Infra-Rouge (IR) et/ou hydrosolubles. Ces composés présentent en outre des déplacements de Stokes faibles et des synthèses plus complexes que celle d'autres molécules fluorescentes.¹³

La fluorescéine bien que découverte en 1871, reste un des fluorophores les plus utilisés et sa fonctionnalisation fait toujours l'objet de nombreux travaux. Parmi ses propriétés remarquables, nous pouvons citer un coefficient d'absorption molaire et des rendements quantiques de fluorescence élevés associés à une bonne solubilité dans l'eau. Elle trouve des applications en tant qu'indicateur de pH,¹⁴ pour la détection d'ions métalliques⁵ ou dans l'imagerie médicale.¹⁵ Sa photostabilité et sa sensibilité au pH limitent toutefois ses applications.

Les rhodamines, moins sensibles aux variations de pH et aux phénomènes de photo-blanchiment (ou photo-dégradation) que les dérivés de la fluorescéine, sont également largement utilisées pour le marquage biologique. La fonctionnalisation des amines permet d'en moduler les propriétés spectrales tout en conservant de bons coefficients d'extinction

¹² Baeyer, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1871**, 4, 555-558.

¹³ Mao, F. et al. *PCT Int. Appl.* 9915517 **1999**, Molecular Probes.

¹⁴ Graber, M. L. ; Dilillo, D. C. ; Friedman, B. L. *Anal. Biochem.* **1986**, 156, 202-212.

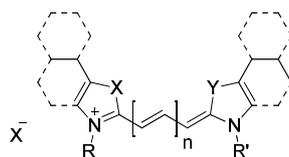
¹⁵ Kamiya, M. ; Kobayashi, H. ; Hama, Y. ; Koyama, Y. ; Bernardo, M. ; Nagano, T. ; Choyke, P.L. ; Urano, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3918-3929.

molaires et rendements quantiques de fluorescence. Cependant leur moins bonne hydrosolubilité reste une limite pour certaines applications en milieu biologique.

Les rhodols ne sont ni plus ni moins que des hybrides rhodamine/fluorescéine, et présentent également des propriétés spectroscopiques intéressantes.¹⁶

2.1.5. Les cyanines¹⁷

Cette famille de marqueurs fluorescents synthétiques, dont la structure générale est présentée Figure 1.19, est formée de deux amines dont l'une est chargée positivement, séparées par une chaîne polyméthine de longueur variable. Ces molécules présentent de nombreux avantages. En effet, elles sont facilement synthétisées car largement décrites dans la littérature. Elles possèdent également de bonnes propriétés spectrales (ϵ et brillance importantes) en particulier dans le proche IR de même qu'en milieux aqueux, et des propriétés d'absorption et d'émission facilement modulables par fonctionnalisation du corps de la molécule. Cependant elles présentent les inconvénients d'être peu rigides lorsque le nombre de double liaison augmente entraînant des désactivations non radiatives vibrationnelles importantes notamment dans les domaines du proche IR et de l'IR (Φ_F parfois faibles),¹⁸ de posséder de faibles déplacements de Stokes et d'avoir une stabilité modérée qui peut poser des problèmes lors de synthèses multi-étapes. Enfin beaucoup de structures sont protégées par des brevets.



où X et Y = O, S, Se, C(CH₃)₂ ou C=CH₂, n = 0 à 3, R et R' = alkyl

Figure 1.19 : Structure générale d'une cyanine.

Pour pallier les problèmes de flexibilité du squelette, les chercheurs se sont intéressés à la synthèse de cyanines rigidifiées, qui ont donné naissance à une nouvelle famille de chromophores : les BODIPYs.

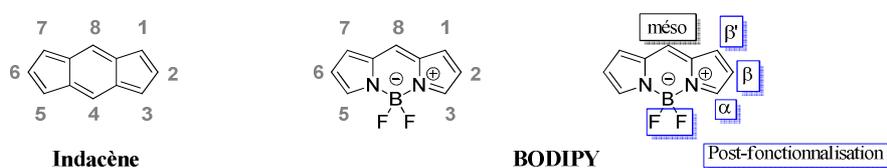
¹⁶ Whitaker, J. E. ; Hauglang, R. P. ; Ryan, D. ; Hewitt, P.C. ; Haugland, R. P. ; Predengast, F. G. *Anal. Biochem.* **1992**, *207*, 267-279.

¹⁷ Mishra, A. ; Behera, R. K. ; Behera, P. K. ; Mishra, B. K. ; Behera, G. B. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1973-2011.

¹⁸ Sanchez-Galvez, A. ; Hunt, P. ; Robb, M. A. ; Olivucci, M. ; Vreven, T. ; Schlegel, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2911-2924.

2.2. Cas particuliers : les BODIPYS®

Les entités fluorescentes de type BODIPY sont une famille de colorants regroupant les dérivés du 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène ou **BOroDIPY**rométhènes dont la structure générale est représentée dans la Figure 1.20. Ces fluorophores sont composés de deux sous-unités pyrroliques dans lesquelles les atomes d'azotes sont complexés à un groupement difluoroborane. Pour un souci de simplicité et parce qu'il existe un mélange entre les deux formes de résonance du BODIPY, les molécules de ce type apparaîtront dans la suite de ce manuscrit sans charges.



BODIPY® est une marque déposée par la firme Invitrogen-Molecular Probes.¹⁹ La numérotation des positions du BODIPY est faite par analogie à celles de l'indacène. La position 8 est souvent appelée position « pseudo méso » par analogie avec « sa grande sœur », la porphyrine. Les positions 3 et 5 sont dites α -pyrroliques et les positions 2 et 6 β -pyrroliques. Une post-fonctionnalisation sur l'ensemble de ces positions est envisageable (Chapitres 4 et 5). Ces molécules ont été préparées pour la première fois en 1968 suite aux travaux effectués par A. Treibs et F.-H. Kreuzer.²⁰ Dans cette synthèse originelle, les deux chercheurs ont remarqué que l'acylation du 2,4-diméthylpyrrole avec l'acide acétique à reflux en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (Figure 1.21), permettait de former des composés hautement fluorescents (molécule 4) et non le pyrrole désiré (molécule 2). Le BODIPY 4 est le fruit d'une condensation des pyrroles 1 et 2, permettant la formation du composé intermédiaire 3, le dipyrrométhène, suivie d'une complexation à l'aide de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

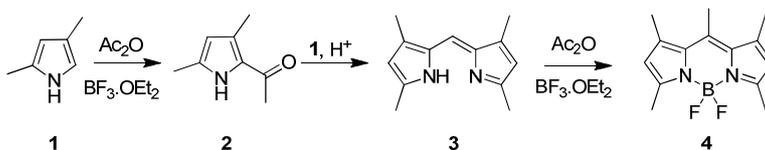


Figure 1.21 : Première synthèse d'un BODIPY.¹⁹

¹⁹ Haugland, R. P. Handbook of Molecular Probes and Research Products, 10th ed. ; Molecular Probes, Inc. : Eugene, OR, 2005.

²⁰ Treibs, A. ; Kreuzer, F. H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 718, 208-223.

Ces molécules suscitent un grand intérêt depuis une décennie^{21,21} du fait de leur stabilité chimique et photochimique associées à des propriétés spectroscopiques remarquables. En effet, ces molécules sont stables à pH physiologique et seules des décompositions sont observées dans des milieux fortement acides ou fortement basiques.¹⁸ Tout comme les cyanines, elles présentent une intense absorption de la lumière avec des rendements quantiques de fluorescence plus élevés du fait de la plus forte rigidité engendrée par la complexation au fragment BF₂. Une fluorescence de type singulet avec des rendements quantiques de fluorescence élevés (> 70%)^{20,22} est observée ce qui en font les molécules organiques parmi les plus brillantes connues. Les BODIPYs sont solubles dans la plupart des solvants organiques et présentent la particularité d'être peu dépendants de la polarité de ces derniers. De plus leurs potentiels d'oxydo-réductions accessibles en font de bons candidats pour l'élaboration de systèmes opto-électroniques souvent basés sur un transfert de charges. Toutes ces particularités, associées à une faible toxicité,²³ font de ces molécules des candidates de choix quant au marquage biologique,¹⁸ à l'imagerie cellulaire,²⁴ à la détection d'ions ou encore à l'élaboration de dispositifs de conversion d'énergie.²⁵

2.2.1. Voies de synthèse

Deux voies de synthèse sont envisageables pour la formation du dipyrrométhène. Celles-ci s'appuient sur la chimie des porphyrines sur laquelle s'est beaucoup inspirée la chimie des BODIPYs.

La première synthèse met en jeu une condensation en milieu acide d'un pyrrole et d'un aldéhyde (en général aromatique). Par cette voie, un intermédiaire de type dipyrrométhane est formé. Contrairement à la synthèse originelle (Figure 1.21), une étape supplémentaire d'oxydation pour atteindre l'intermédiaire dipyrrométhène est nécessaire. Celle-ci est réalisée à l'aide de la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone (DDQ) ou de la tétrachloro-*p*-benzoquinone (*p*-chloranil). Deux étapes de déprotonation à l'aide d'une base et de complexation avec BF₃.OEt₂ permettent d'obtenir le fluorophore désiré (Figure 1.22).

²¹ Ulrich, G. ; Ziessel, R. ; Harriman, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1184-1201.

²² Loudet, A. ; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4891-4932.

²³ Alford, R. ; Simpson, H. M. ; Duberman, J. ; Hill, G. C. ; Ogawa, M. ; Regino, C. ; Kobayashi, H. ; Choyke, P. L. *Journal Mol. Imaging* **2009**, 8, 341-354.

²⁴ Zeng, L. ; Miller, E. W. ; Pralle, A. ; Isacoff, E. Y. ; Chang, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10-11.

²⁵ Harriman, A. ; Mallon, L. J. ; Goeb, S. ; Ziessel, R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, 9, 5199-5201.

La seconde voie de synthèse met en jeu une condensation entre un pyrrole et un dérivé d'acide (chlorure ou anhydride) aboutissant ainsi directement à l'intermédiaire de type dipyrrométhène protoné par réorganisation du système π .

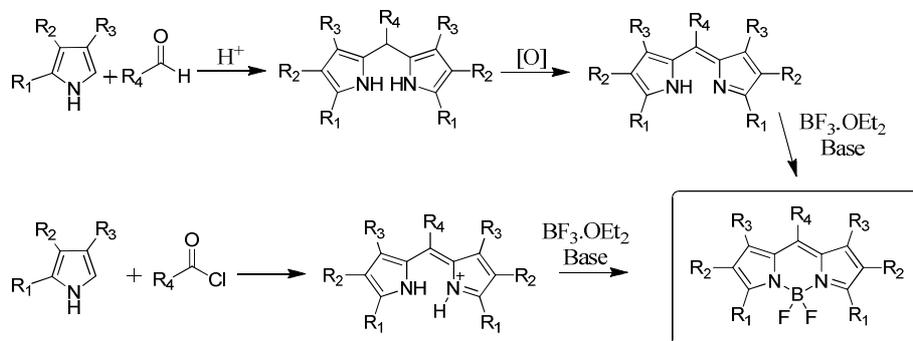


Figure 1.22 : Voies de synthèse d'un BODIPY.

Étonnement, il a fallu attendre 2009 avant que la synthèse d'un BODIPY non substitué ne soit décrite simultanément par trois groupes différents.²⁶ L'instabilité du dipyrrométhène et sa décomposition au-dessus de -40°C sont les raisons de ces synthèses tardives.

Avec les synthèses décrites Figure 1.22, nous pouvons voir qu'une fonctionnalisation préalable du pyrrole impliqué dans la condensation est possible. Mais la chimie du pyrrole étant difficile, il est plus avantageux de tirer profit de la grande stabilité chimique du BODIPY et d'envisager des fonctionnalisations post-synthétiques. La chimie sur le bore est également possible à l'aide de réactifs de Grignard, de lithiens ou d'alcoolates.

La famille des BODIPYs compte en réalité trois groupes : les dérivés borés du dipyrrométhène comme nous venons de le voir, ceux du dibenzopyrrométhène (Figures 1.23 et 1.24) et les dérivés des aza-BODIPYs (Figure 1.25).

Les dérivés dibenzopyrrométhène,^{27,28} comme leur nom l'indique, sont formés à partir d'un aromatique bicyclique l'isoindole issu d'une fusion d'un cycle benzénique et pyrrolique. Ces composés peuvent être obtenus par condensation d'un tétrahydrobicycloisoindole avec l'aldéhyde suivie d'une rétrocyclisation de Diels-Alder (Figure 1.23).²⁹ Mais une autre voie

²⁶ (a) Tram, K. ; Yan, H. ; Jenkins, H. A. ; Vassiliev, S. ; Bruce, D. *Dyes Pigm.* **2009**, *82*, 392-395. (b) Schmitt, A. ; Hinkeldey, B. ; Wild, M. ; Jung, G. *J. Fluoresc.* **2009**, *19*, 755-758. (c) Arroy, I. J. ; Hu, R. ; Merino, G. ; Tang, B. Z. ; Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5719-5722.

²⁷ Kang, H. C. ; Haugland, R. P. US 5,433,896, **1995**.

²⁸ (a) Ulrich, G. ; Goeb, S. ; De Nicola, A. ; Retailleau, P. ; Ziessel, R. *Synlett* **2007**, *10*, 1517-1520. (b) Ulrich, G. ; S. Goeb ; De Nicola, A. ; Retailleau, P. ; Ziessel, R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4489-4505.

²⁹ Wada, M. ; Ito, S. ; Uno, H. ; Murashima, T. ; Ono, N. ; Urano, T. ; Urano, Y. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 6711-6713.

de synthèse lui est souvent privilégiée car plus économique et permettant l'obtention de produits finaux en grosse quantité.

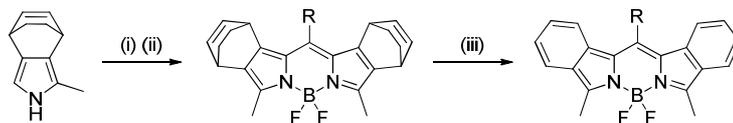


Figure 1.23 : Synthèse des composés de types bis-indole BODIPY par réaction de rétrocyclisation de Diels Alder. (i) RCOCl, CH₂Cl₂, reflux, 3h ; (ii) Et₃N, BF₃.OEt₂, PhCH₃, 80°C, 30 min ; (iii) 220°C, 2h, 100%.

Cette autre stratégie de synthèse met en jeu la formation d'un hydrazide qui est ensuite condensé avec un dérivé d'acétophénone pour former une hydrazone et qui traitée avec du tétraacétate de plomb va donner une benzodiacétone (Figure 1.24). Cette dernière va subir une condensation avec de l'acétate d'ammonium pour donner le bis-indoleméthène correspondant. Une dernière étape de complexation avec le fragment BF₂ à l'aide d'une base de Hünig permet d'obtenir le BODIPY bis-indole.^{27,28} Cette complexation, comme dans le cas des BODIPYs, permet à la fois de réduire le degré de liberté et d'augmenter la conjugaison. Ceci aura une influence directe sur leurs propriétés optiques puisqu'un déplacement bathochrome des longueurs d'onde d'absorption et d'émission est observé, rendant accessible la région des basses énergies avec des émissions dans le rouge (600-700 nm) et le proche IR (700-900 nm).

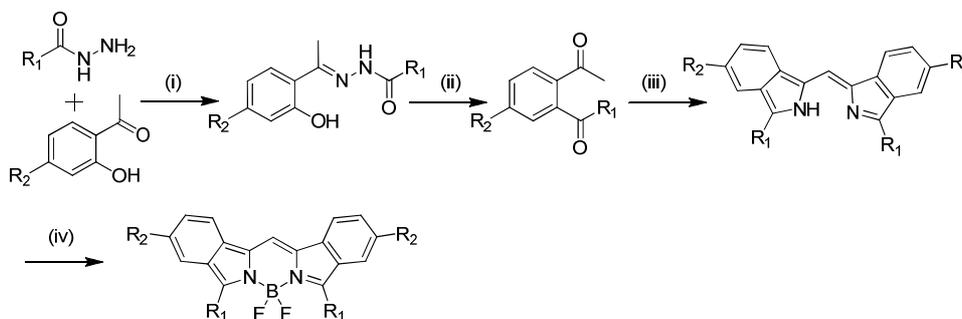


Figure 1.24 : Synthèse des composés de type bis-indole BODIPY. (i) ROH, reflux ; (ii) Pb(OAc)₄, THF, ta ; (iii) NH₄OH, MeOH, acide acétique ; (iv) BF₃.OEt₂, NEt(iPr)₂, ta.

Le troisième groupe de la famille des BODIPYs est constitué de composés de type aza-BODIPY dans lesquels l'atome de carbone en position méso est remplacé par un atome d'azote. La synthèse de ces composés est plus complexe (Figure 1.25). Elle met en jeu une condensation de Claiden-Schmidt, suivie d'une addition 1,4 de Michael avec du nitrométhane, d'une réaction de Nef, d'une condensation avec de l'acétate d'ammonium, d'une réaction de nitrosation sélective en position α du pyrrole et enfin d'une condensation des deux pyrroles

ainsi obtenus pour former le dipyrrométhène correspondant.³⁰ Bien que les azadipyrrométhènes aient été décrits dans les années 40, il a fallu attendre le début des années 2000 et les travaux de O'Shea et coll.³¹ pour que ceux-ci soient complexés afin de donner naissance aux aza-BODIPYs. Ces composés aux propriétés photophysiques similaires à celles des BODIPYs (à l'exception de Φ_F plus faibles), possèdent en revanche des longueurs d'ondes d'absorption et d'émission déplacées vers les basses émissions, du fait de la participation du doublet non liant de l'atome d'azote en position méso.

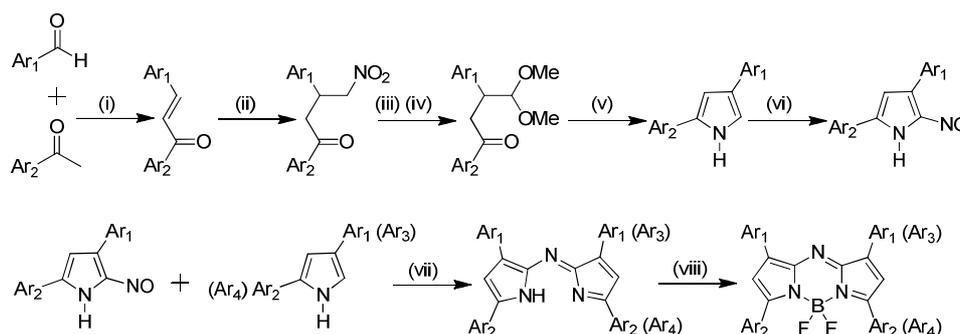


Figure 1.25 : Synthèse de composés de type azadipyrrométhènes. (i) NaOH, EtOH, ta ; (ii) CH₃NO₂, HNEt₂, MeOH, reflux ; (iii) KOH, MeOH/THF, ta ; (iv) H₂SO₄, MeOH, 0°C à ta (v) NH₄OAc, AcOH, 100°C ; (vi) NaNO₂, EtOH, HCl (aq), ta ; (vii) anhydride acétique, acide acétique, 100°C ; (viii) BF₃.OEt₂, NEt(iPr)₂, ta.

Ces trois représentants de la famille des BODIPYs donnent accès à une large fenêtre spectrale (500-800 nm) (Figure 1.26) et à de nombreuses applications dont nous donnerons quelques exemples par la suite.

³⁰ Hall, M. J. ; McDonnell, S. O. ; Killoran, J. ; O'Shea, D. F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5571-5578.

³¹ Killoran, J. ; Allen, L. ; Gallagher, J. ; Gallagher, W. ; O'Shea, D. *Chem. Comm.* **2002**, 1862-1863.

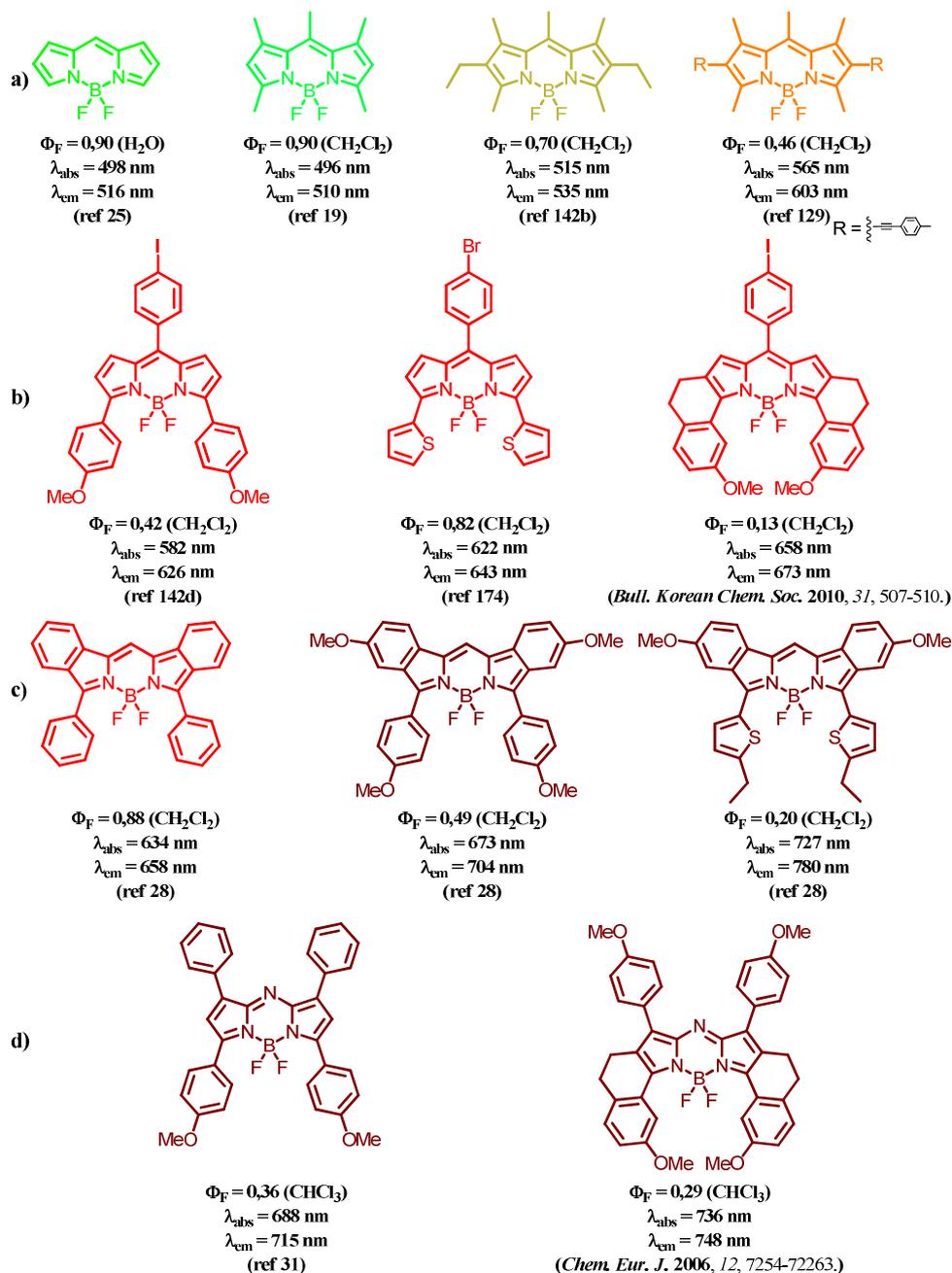


Figure 1.26 : Représentations de plusieurs dérivés de BODIPYs avec leurs propriétés spectroscopiques. a) et b) dérivés borés du dipyrrométhène, c) dérivés du dibenzopyrrométhène, d) dérivés des aza-BODIPYs.

2.2.2. Les BODIPYs et leurs applications^{32,33}

2.2.2.1. Détection

³² Benstaed, M. ; Mehl, G. H. ; Boyle, R. W. *Tetrahedron* **2011**, 3573-3601.

³³ Boens, N. ; Leen, V. ; Dehaen, W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1130-1172.

Le développement de sondes sensibles à l'environnement ou à la présence d'un analyte pour lesquelles les propriétés de fluorescence peuvent être modulées fait l'objet de nombreux travaux notamment pour des applications dans les domaines médicaux, cliniques et environnementaux.³⁴ L'interaction entre l'analyte ciblé et un groupement adéquat inséré sur le fluorophore va permettre soit de déplacer la longueur d'onde d'émission, soit de provoquer une extinction de luminescence (systèmes ON-OFF) ou au contraire une restitution de celle-ci (systèmes OFF-ON). La sensibilité de la sonde peut augmenter si le mécanisme mis en place perturbe un transfert de charge ou interrompt un transfert d'électron intramoléculaire. Une grande variété d'analytes de natures chimiques ou biochimiques peut ainsi être détectée par fluorescence : des cations (H^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Al^{3+} ,...),³⁵ des anions (carboxylates, phosphates,...),³⁶ des molécules neutres (glucose), des gaz (O_2 , CO_2 , NO ,...)³⁷ ou encore des métaux (Zn^{2+} , Pb^{2+}).^{24,38} Des systèmes de type BODIPY permettent également de détecter des perturbations de pH.^{39,40,41} Nombreuses de ces sondes sont commerciales mais il existe toujours une demande pour des sondes plus sélectives et perturbant moins l'environnement dans lequel elles sont utilisées.

À titre d'exemple nous citerons les travaux réalisés par l'équipe d'Akkaya⁴² qui a beaucoup contribué à l'élaboration de sondes colorimétriques et ratiométriques pour la détection d'ions. La Figure 1.27 montre un système permettant de détecter l'ion cyanure à de très faibles concentrations. Il est basé sur l'utilisation d'un dérivé mono-styryle de BODIPY. Le fluorophore présente une absorption à 561 nm. La mise en présence de cyanure de tétrabutylammonium (Bu_4NCN) engendre à la fois une modification de la longueur d'onde d'absorption (594 nm) mais également une extinction de la fluorescence. Celle-ci s'explique par l'établissement d'un transfert d'électron photo-induit (PET réducteur) à l'état excité du groupement électro-donneur (amine) vers le fluorophore. Le processus est réversible par ajout d'acide trifluoroacétique.

³⁴ de Silva, A. P. ; Gunaratne, H. Q. N. ; Gunnlaugsson, T. Huxley, A.J.M. ; Mc Coy, C. P. ; Rademacher, J. T. ; Rice, T. E. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1515-1566.

³⁵ Baruah, M. ; Qin, W. ; Vallée, R. A. L. ; Beljonne, D. ; Rohand, T. ; Dehaen, W. ; Boens, N. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4377-4380.

³⁶ Shiraishi, Y. ; Maehara, H. ; Sugii, T. ; Wang, D. ; Hirai, T. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 4293-4296.

³⁷ Gabe, Y. ; Urano, Y. ; Kikuchi, K. ; Kojima, H. ; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3357-3367.

³⁸ Turfan, B. ; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2857-2859.

³⁹ Kollmannsberger, M. ; Gareis, T. ; Heintl, S. ; Breu, J. ; Daub, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1333-1335.

⁴⁰ Baruah, M. ; Qin, W. ; Basaric, N. ; De Borggraeve, W.M. ; Boens, N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4152-4157.

⁴¹ Qin, W. ; Baruah, M. ; De Borggraeve, W. M. ; Boens, N. *J. Photochem. Photobiol. A* **2006**, *183*, 190-197.

⁴² Ekmekci, Z. ; Yilmaz, M. D. ; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 461-464.

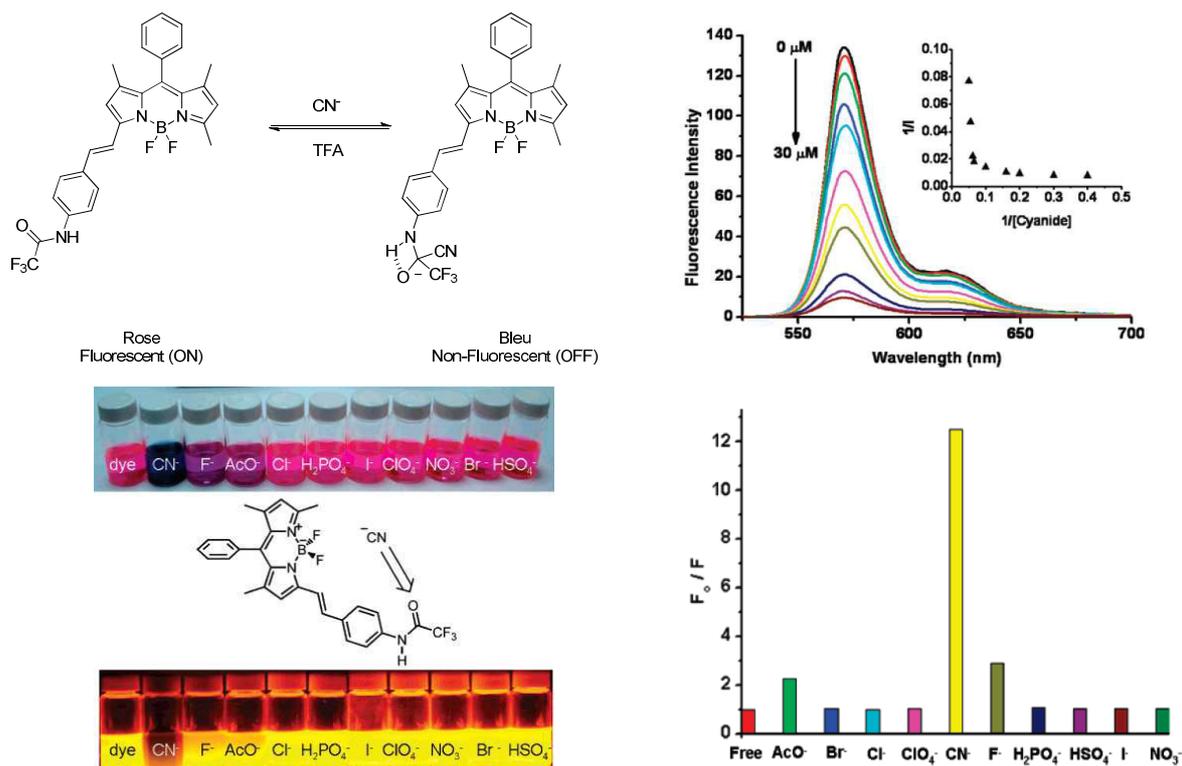


Figure 1.27 : Exemple d'un BODIPY utilisé pour la détection d'ion CN^- .

2.2.2.2. Marquage biologique

Les BODIPYs ont une place de choix en ce qui concerne le marquage de matériel biologique comme les protéines, les oligonucléotides, des fragments d'ADN ou pour la préparation de substrats d'enzymes, d'acide gras ou de phospholipides fluorescents.⁴³ En effet l'extension de la conjugaison de ces fluorophores peut être aisément réalisée, et les propriétés d'absorption et d'émission facilement modulables afin d'atteindre la région comprise entre 650 et 900 nm, région dans laquelle l'auto-fluorescence du milieu biologique n'est plus observée. À titre d'exemple, nous citerons les travaux réalisés par l'équipe de Prasad et coll.⁴⁴ qui ont étudié le comportement de BODIPY mono et distyryle présentant un dérivé du naphthalène en position méso. La fonctionnalisation des positions α et l'augmentation de la délocalisation au sein de la sonde permettent d'observer un déplacement bathochrome important des longueurs d'ondes d'absorption et d'émission (Figure 1.28).

⁴³ Sarver, S. A. ; Keithley, R. B. ; Essaka, D. C. ; Tanaka, H. ; Yoshimura, Y. ; Palcic, M. M. ; Hindsgaul, O. Dovichi, N. J. *J. Chromatogr. A* **2012**, 1229, 268-273.

⁴⁴ Zheng, Q. ; Xu, G. ; Prasad, P. N. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 5812-5819.

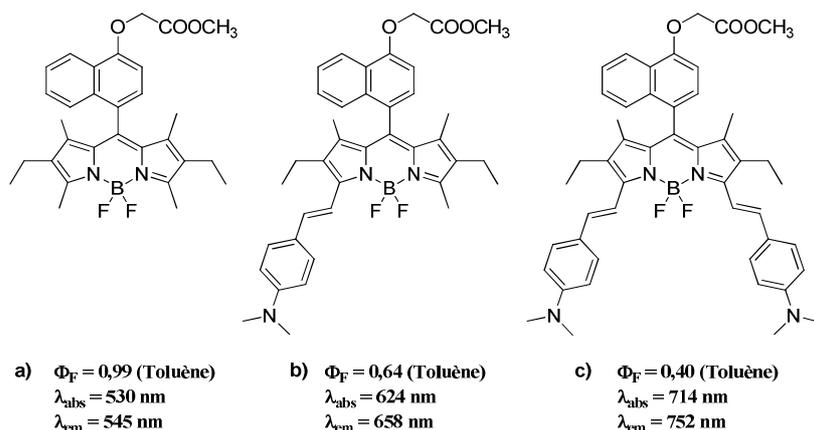


Figure 1.28 : BODIPYS utilisés pour le marquage de cellules HeLa.

Ces fluorophores ont par la suite été mis en présence de cellules HeLa et les images réalisées sous microscopie confocale (Figure 1.29) démontrent l'internalisation des fluorophores dans les cellules.

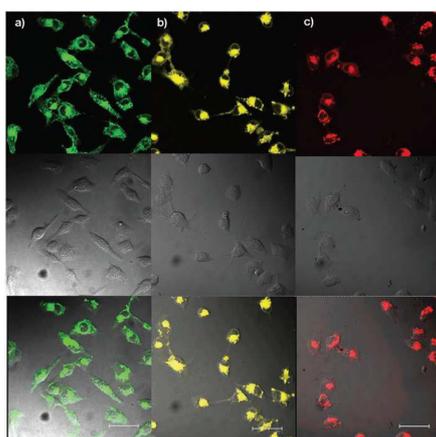


Figure 1.29 : Internalisation des fluorophores dans les cellules HeLa. Images obtenues par microscopie confocale. En haut : Fluorescence des cellules traitées par les fluorophores a), b) et c) ($\lambda_{ex} = 514, 543$ et 643 nm respectivement pour a), b) et c)). Au milieu : Transmission correspondantes. En bas : Superposition des images obtenues par fluorescence et transmission.

2.2.2.3. Dispositifs de conversion d'énergie

Il est également intéressant de tirer profit des propriétés optiques et électroniques des BODIPYS pour la conception de dispositifs de conversion d'énergie. En effet, les molécules fluorescentes sont utilisées comme colorants dans les lasers,⁴⁵ dans des diodes

⁴⁵ Boyer, J. H. ; Haag, A.M. ; Sathyomoorthi, G. ; Soong, M. L. ; Thangaraj, K. *Heteroat. Chem.* **1993**, 4, 39-49.

électroluminescentes organiques (OLED),⁴⁶ comme photo-sensibilisateur dans des cellules photovoltaïques organiques,⁴⁷ ou comme constituants de dispositifs opto-électroniques.

Nous reviendrons plus en détail sur l'utilisation des propriétés rédox des BODIPYs dans de telles applications dans le Chapitre 5.

3. Photochromisme

Le chromisme désigne les modifications des propriétés physiques d'un composé induit par des changements de ses niveaux électroniques suite à un stimulus externe. Ce changement est souvent réversible et le préfixe adjoint au mot chrome permet de mettre en avant la nature de ce stimulus (thermochrome, électrochrome, solvatochrome, etc). Ici, nous nous intéresserons essentiellement aux effets produits par la lumière. Contrairement à la photochimie, le photochromisme est un processus unimoléculaire et réversible.

3.1. Historique et définition

Le phénomène de photochromisme a été observé pour la première fois par Fritzsche en 1867 qui remarqua la décoloration d'une solution orange de tétracène lors de son exposition à la lumière.⁴⁸ Le terme de photochromisme (du grec « *phos* » : lumière et « *chroma* » : couleur) n'est toutefois apparu qu'en 1950 sous l'impulsion de Hishberg⁴⁹ et de ses travaux sur les spiropyranes. Bien qu'à ses débuts, le terme de photochromisme n'était employé que lorsqu'un changement de couleur était observé entre deux formes A et B, depuis la définition de ce phénomène a évolué et s'étend à présent à tout processus physiques ou chimiques d'un système moléculaire capable d'absorber une irradiation électromagnétique (de l'UV à l'IR) et générant deux espèces distinctes. Ces processus doivent décrire une transformation réversible d'une espèce chimique entre deux formes A et B, induite dans au moins un sens par l'absorption de lumière, et les espèces A et B doivent présenter des spectres d'absorption différents (Figure 1.30). En général, A est incolore ou légèrement coloré, B quant à lui est coloré.

⁴⁶ Hepp, A. ; Ulrich, G. ; Schmechel, R. ; von Seggern, H. ; Ziessel R. *Synth. Met.* **2004**, *146*, 11-15.

⁴⁷ Rousseau, T. ; Cravino, A. ; Bura, T. ; Ulrich, G. ; Ziessel, R. ; Roncali, J. *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 2298-2300.

⁴⁸ Fritzsche, J. *C.R. Acad. Sci.* **1867**, *69*, 1035-1037.

⁴⁹ Hirshberg, Y. *C.R. Hebd. Acad. Sci.* **1950**, *231*, 903-904.

À l'état fondamental, le processus photochromique est endo-énergétique et présente une barrière énergétique élevée (~ 20 kcal). La photoexcitation de l'espèce thermiquement stable A va permettre son passage à un état excité de type singulet et la transformation en une seconde espèce excitée B*. La barrière énergétique entre les deux espèces excitées A* et B* diminue ou devient quasi nulle, ce qui est en faveur de la formation d'une nouvelle espèce B. Toutes ces conditions permettent la mise en place d'une réaction photochimique extrêmement rapide (10^{-15} s). En se référant à la Figure 1.30, deux constats peuvent être faits : tout d'abord que l'espèce A est moins énergétique que l'espèce B ($E_A < E_B$), mais également que l'émission de luminescence de l'espèce photochromique finale B provient de la photoexcitation de l'espèce A, ce qui permet l'obtention d'un déplacement de Stokes anormalement élevé ($> 10\,000\text{ cm}^{-1}$).

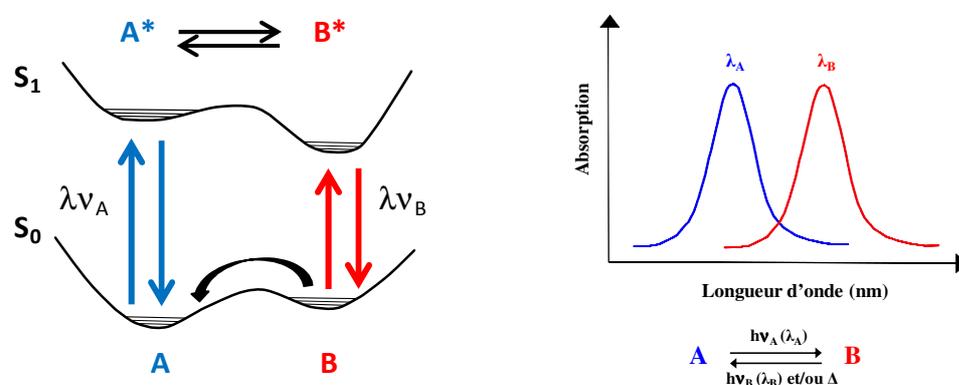


Figure 1.30 : Schématisation du phénomène de photochromisme unimoléculaire : diagramme énergétique entre deux états singulets (gauche) et les spectres d'absorption et d'émission correspondants (droite).

Différents types de photochromisme sont possibles en fonction de la nature de la réaction qui engendrera le passage de la forme B vers la forme A. Ce retour peut se faire soit par un processus thermique (photochromisme T) soit par réaction photochimique suite à l'absorption d'un rayonnement électromagnétique (photochromisme P). L'intérêt grandissant porté au photochromisme est aisément compréhensible du fait de la photo-réversibilité du processus et de son caractère non destructif permettant une répétition infinie du mécanisme (grande résistance à la fatigue). Les photochromes de type T (par exemple les spirooxazines) sont utilisés dans le domaine de la lunetterie⁵⁰ pour réduire les effets d'éblouissement. Les photochromes de type P (par exemple les diaryléthènes) trouvent quant à eux des applications

⁵⁰ Higgins, S. *Chim. Oggi-Chem. Today* **2003**, 21, 63-67.

dans le domaine du stockage d'information⁵¹ et des mémoires optiques,⁵² domaines en plein essor du fait d'une demande toujours croissante.

3.2. Principales familles de photochromes et leurs réactions.

Il existe de nombreux composés de nature variée présentant des propriétés photochromiques. Les photochromes organiques sont les plus présents dans la littérature car ils suscitent un intérêt grandissant de nos jours d'un point de vue fondamental mais également industriel notamment dans le développement de nouvelles technologies de stockage d'informations 3D⁵³ ou dans des systèmes d'optique non linéaire.⁵⁴ Quatre grandes familles de réactions photochromiques sont référencées selon la nature des photochromes employés.⁵⁵

3.2.1. Isomérisation *cis/trans*

Ce type de réaction se retrouve notamment dans les dérivés du stilbène⁵⁶ ou des azobenzènes.⁵⁷ Une irradiation lumineuse dans le domaine de l'UV va induire une isomérisation de la liaison *trans* C=C ou C=N, s'accompagnant d'un changement de couleur (Figure 1.31). Cette isomérisation entraîne un changement de géométrie (variation des longueurs de liaison et angle de torsion) associé à des variations de polarité au sein des deux isomères et à des différences de leurs propriétés d'absorption. La forme *cis* est alors plus colorée que son isomère conformationnel mais ce changement de couleur reste faible du fait de la faible conjugaison de ces systèmes. La transformation n'est en revanche pas totale ce qui implique l'existence des deux formes et la superposition de leurs spectres lors de mesures photophysiques.

⁵¹ Kawata, S. ; Kawata Y. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1777-1788.

⁵² Irie, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1683-1684.

⁵³ Schäfer, L. V. ; Groenhof, G. ; Klingen, A. R. ; Ullmann, G. M. ; Boggio-Pasqua, M. ; Robb, M. A. ; Grubmüller, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 530-536.

⁵⁴ Delaire, J. A. ; Nakatani, K. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1817-1845.

⁵⁵ Dürr, H. ; Bouas-Laurent, H. *Photochromism : Molecules and Systems*, Elsevier, Amsterdam, Revised Edition **2003**.

⁵⁶ Waldeck, D. H. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 415-436.

⁵⁷ Bandara, H. M. D. ; Burdette, S. C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1809-1825.

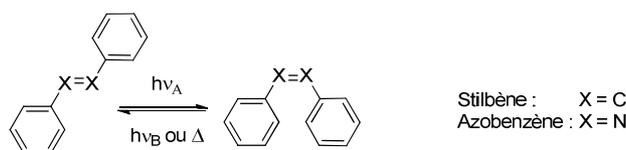


Figure 1.31 : Isomérisation *cis/trans* dans le cas de dérivés du stilbène ou des azobenzènes.

Les photochromes organiques ne sont pas tous issus de la synthèse et certains sont naturellement présents dans les systèmes biologiques. À titre d'exemple nous citerons le rétinol qui participe au cycle de la vision (Figure 1.32).

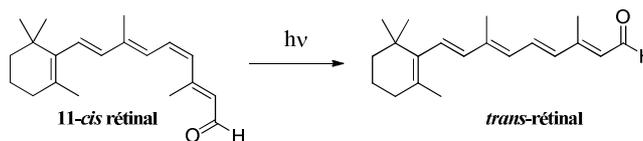


Figure 1.32: Photoisomérisation du rétinol.

En effet, dans l'obscurité le *cis*-rétinol est associé à l'opsine. En présence de lumière, l'interaction entre les photons et la matière va engendrer une isomérisation par rotation de la double liaison C₁₁-C₁₂ générant le *trans*-rétinol. Cette espèce linéaire va permettre la libération de l'opsine provoquant ainsi une suite de réactions biochimiques complexes permettant de générer un message nerveux.

3.2.2. Cyclisation

- Isomérisation par ouverture de cycle

Cette réaction est typiquement rencontrée dans les composés de types benzopyranes qui absorbent entre 200 et 400 nm. Sur les dérivés du chromène, des spiropyranes ou encore de spirooxazines (Figure 1.33),⁵⁸ la réaction photochromique met en jeu une rupture de liaison C-O en position 2 à l'état excité, aboutissant à une forme ouverte de type mérocyanine (Figure 1.34).



Figure 1.34 : Structures générales du chromène et des dérivés de spiropyrane et spirooxazine.

⁵⁸ (a) Berkovic, G. ; Krongauz, V. ; Weiss, V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1741-1753. (b) Schaudel, B. ; Guermeur, C. ; Sanchez, C. ; Nakatani, K. ; Delaire, J. A. *J. Mater. Chem.* **1997**, *7*, 61-65.

Cette dernière est quasi plane du fait de la rigidité engendrée par la délocalisation des électrons π , et s'accompagne d'un déplacement bathochrome des longueurs d'onde d'absorption et d'émission dans le domaine du visible.

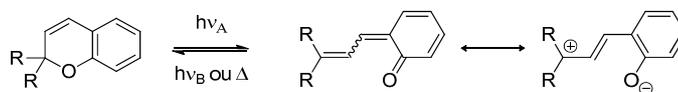


Figure 1.32 : Ouverture de cycles sur les benzopyranes.

- Isomérisation par fermeture de cycle

Les diaryléthènes⁵⁹ font partie des photochromes les plus largement étudiés, notamment à cause de leur très grande photostabilité et de leurs propriétés de photo-commutation. Ils sont composés de deux hétérocycles à cinq chaînons liés entre eux par la position 3. Ces composés sont engagés après irradiation dans une réaction de fermeture de cycle appelée électrocyclisation [1,6] (Figure 1.35). Cette dernière est réversible rendant possible le retour vers la forme ouverte de type cyclohexadiène à partir de la forme fermée de type hexatriène après irradiation.

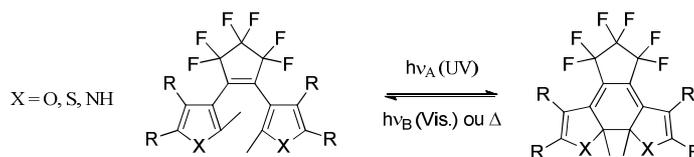


Figure 1.35 : Photoisomérisation d'un diaryléthène.

Les isomères présentent une grande stabilité ainsi qu'une résistance à la fatigue élevée : les cycles d'ouverture et de fermeture peuvent être répétés un grand nombre de fois (jusqu'à 10^5). La forme fermée présente en général une absorption entre 520 et 830 nm, dépendante de la nature des groupements introduits sur les hétérocycles ainsi qu'une fluorescence élevée (proche de 1). Enfin dans la plupart des cas, les propriétés photochromiques sont conservées à l'état solide.

3.2.3. Transfert de proton intramoléculaire

Celui-ci a lieu entre un groupement donneur et accepteur de proton à l'état excité (ESIPT : Excited State Intramolecular Proton Transfer), permettant ainsi une tautomérisation photo-induite entre les formes A et B. Généralement, celle-ci est accompagnée d'un changement de

⁵⁹ Irie, M. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2010**, 9, 1535-1542.

couleur des deux espèces. À titre d'exemple nous citerons la famille des salicylidènes anilines (ou anils), composés pour lesquels s'établit une tautomérisation céto-énolique entre la forme la plus stable l'Énol et le photo-produit la forme *trans*-Kéto (Figure 1.36).

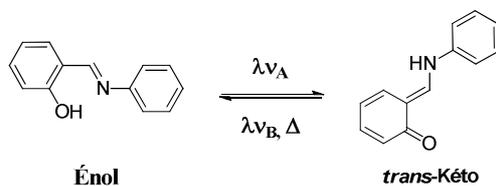


Figure 1.36 : Équilibre céto-énolique dans le cas des anils.

Dans la suite de ce manuscrit, nous nous intéresserons uniquement aux photochromes par transfert de proton dont les principales familles seront détaillées dans le Chapitre 2.

3.3. Photo-commutation

Certains photochromes organiques possèdent la capacité d'éteindre partiellement ou entièrement l'émission de fluorescence (Figure 1.37). Ce phénomène a souvent lieu lorsque la photo-excitation de l'espèce A aboutit à un ou des tautomères non stables générés dans la plus part des cas par la déformation de la molécule à l'état excité (torsion des groupements aromatiques). Celle-ci va donner lieu à une intersection conique (IC) située entre les surfaces d'énergies potentielles des deux tautomères.⁶⁰ Lorsque ces dernières sont proches, le couplage vibronique associé à la molécule s'intensifie et aura une influence sur les propriétés optiques, magnétiques et sur la population/dépopulation des différents états. Une transition non adiabatique S_1 - S_0 ultra rapide lors de la photo-isomérisation est alors rendue possible permettant la formation de l'espèce B dans un premier temps, puis le retour vers la forme thermiquement la plus stable A dans un second temps. Du fait de la modification de leurs propriétés physico-chimiques, les deux isomères peuvent alors être discriminés sans ambiguïté par une méthode d'analyse simple.

⁶⁰ Ortiz-Sanchez, J. M. ; Gelabert, R. ; Moreno, M. ; Lluch, J. M. ; Anglada, J. M. ; Bofill, J. M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6693-6703.

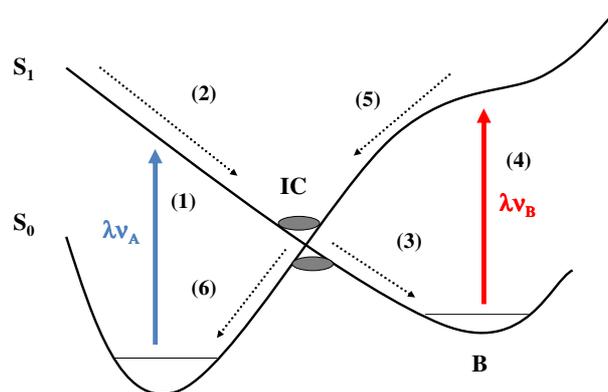


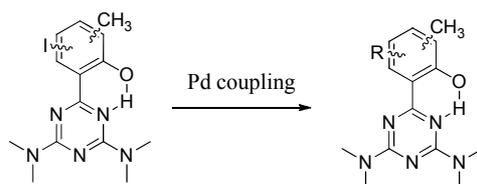
Figure 1.37 : Représentation schématique des processus impliqués dans le cas d'un photo-commutateur optique idéal, (1) = absorption, (2) = ESIP, (3) = Transition via intersection conique (IC), (4) = photo-excitation de B, (5) = réversibilité du processus photochromique, (6) = Fermeture du cycle via IC.

4. Objectifs de la thèse

L'objectif de la thèse a été la synthèse et l'étude de systèmes photosensibles basés sur les unités boradiazaindacène (BODIPYs) et hydroxyphényl-s-triazine pour des applications variées. De nouveaux fluorophores fonctionnels et activables ont ainsi vu le jour afin de créer un catalogue de molécules hautement fluorescentes sur une large gamme du spectre électromagnétique (300 à 850 nm).

4.1. Synthèses de dérivés de l'hydroxyphényl-s-triazine

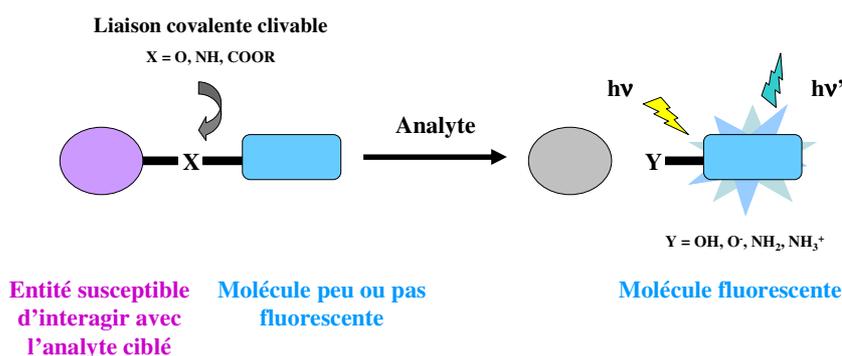
Des protocoles de synthèse originaux ont été développés pour préparer les plateformes préorganisées de départ basées sur le motif hydroxyphényl-s-triazine. Ces dernières présentent une bonne stabilité chimiquement et photochimiquement ainsi qu'un déplacement de Stokes élevé dû à un transfert de proton intramoléculaire ayant lieu à l'état excité. L'introduction de groupements adéquats par post fonctionnalisation a permis d'en moduler les longueurs d'onde d'absorption et d'émission mais également de mettre en place des systèmes plus sophistiqués de transfert d'énergie en introduisant des unités polyaromatiques de types pyrène, pérylène ou BODIPY.



R = thiophène, bis-thiophène, EDOT, vinyl, alkyne

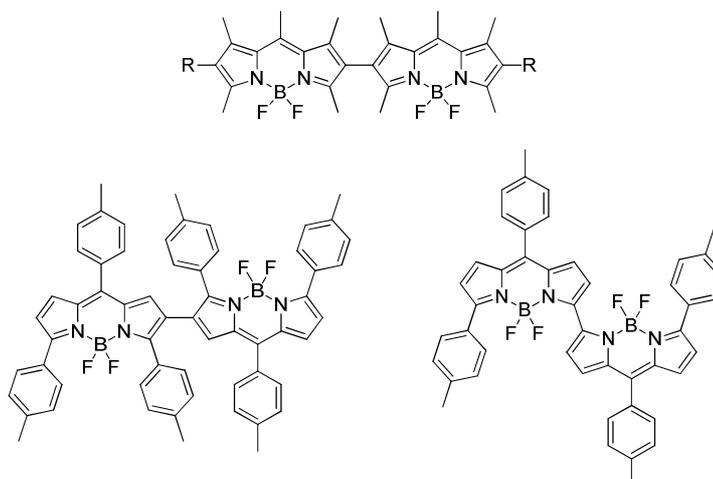
4.2. Synthèse de fluorophores cagés

Les plateformes BODIPYs et hydroxyphényl-s-triazines ont dans un second temps été envisagées pour l'élaboration de fluorophores cagés en greffant par liaison covalente, un groupement labile susceptible d'interagir avec l'analyte ciblé. Idéalement, cette fonctionnalisation engendre une perte de fluorescence. Deux voies ont alors été envisagées pour restaurer la fluorescence : la coupure photo-induite et la coupure enzymatique (lipase).



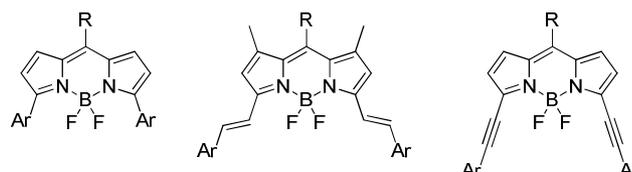
4.3. Oligomérisation de BODIPY par couplage oxydant

Un troisième volet de ces travaux de thèse a porté sur une synthèse originale de BODIPYs hautement délocalisés. L'originalité de nos travaux réside dans le fait que les sous-unités BODIPYs ont été liées de manière directe (liaison C-C). Ainsi plusieurs dimères ont été obtenus par couplage oxydant en position α et β , en utilisant un réactif iodé hypervalent (PIFA) comme agent de couplage en présence d'un acide de Lewis.



4.4. Extension de la délocalisation sur les positions 3 et 5 du BODIPY

Enfin, l'élaboration de fluorophores rigides par fonctionnalisation des positions α a été envisagée pour en moduler les propriétés optiques et atteindre les basses énergies. La réalisation des différents systèmes cibles a nécessité au préalable la synthèse de plusieurs sondes de départ afin d'étendre la délocalisation par différents liens (liaisons simples, doubles ou triples).



Certaines molécules ainsi obtenues ont été par la suite utilisées en tant que photosensibilisateur dans des systèmes de conversions d'énergie.

Le travail de thèse a bien entendu fait appel à de nombreuses études de ces nouveaux fluorophores par spectroscopie de luminescence (UV, fluorescence, diffusion dynamique de la lumière) et électrochimie.

Chapitre 2

Synthèse et étude de fluorophores à transfert de proton intramoléculaire

Ce chapitre a pour objectif premier la compréhension de ce phénomène et une énumération succincte des différents groupes de chromophores présentant cette particularité. Parmi eux, nous nous sommes intéressés aux fluorophores basés sur l'unité hydroxyphényl-s-triazine. Ce motif de base présente de par sa composition, des propriétés de fluorescence intéressantes pouvant être modulées par le biais de diverses fonctionnalisations visant à l'extension de la délocalisation au sein de ce fragment. C'est pourquoi dans un second temps, nous verrons la synthèse et l'étude de cette nouvelle famille de sondes fluorescentes pour laquelle des systèmes multichromophoriques avec transfert d'énergie ont ainsi pu être mis en place.

1. État de l'art

1.1. Le salicylate de méthyle (SM)

La première observation d'un transfert de proton intramoléculaire à l'état excité a été faite par Weller⁶¹ en 1956 qui a comparé le salicylate de méthyle qui présente une émission duale ($\lambda_{em} = 350$ et 450 nm), et le 2-méthoxybenzoate de méthyle ($\lambda_{em} = 360$ nm) (Figure 2.1).



Figure 2.1 : Structures du salicylate de méthyle et du 2-méthoxybenzoate de méthyle.

⁶¹ Weller, A. Z. *Elektrochem.* **1956**, 60, 1144-1147.

Il s'est aperçu que le premier composé émettait à une longueur d'onde bien supérieure à son analogue méthylé. Bien que Weller fût le premier à observer un déplacement de Stokes important, un mécanisme réaliste de relaxation de ce phénomène n'a été proposé qu'en 1973 avec les travaux d'Otterstedt.⁶² Puis Kasha et Sengupta⁶³ en donnèrent une explication quelques années plus tard. Ce déplacement bathochrome a été attribué à l'établissement d'une liaison hydrogène entre les groupements hydroxyle et carbonyle. Celle-ci donne lieu à une tautomérie céto-énolique très rapide (< 1 ps) dans l'état excité résultant d'un transfert de proton intramoléculaire (**ESIPT** selon l'acronyme anglais : *Excited State Intramolecular Proton Transfer*).

1.1.1. Voie de synthèse du salicylate de méthyle

Cet ester organique d'origine végétale peut être isolé par distillation de l'écorce de bouleau. Il est utilisé en parfumerie ou comme arôme alimentaire pour son odeur de pomme acide. Du fait de ses nombreuses applications dans les domaines de la cosmétologie ou de la pharmacologie nécessitant de grosses quantités, ce dernier est à présent issu de la synthèse organique et obtenu à partir de la réaction d'estérification de l'acide salicylique en présence d'excès de méthanol.

1.1.2. Phénomènes photophysiques du salicylate de méthyle⁶⁴

L'émission duale observée par Weller, l'une dans l'UV et l'autre dans le visible, sont dues respectivement à l'émission des formes Énol et Kéto excitées (E* et K*) et sont fortement dépendantes de l'environnement. Dans la suite de ce manuscrit, « X » désignera toujours les espèces dans leur état fondamental et « X* » dans leur état excité. Les spectres d'excitation des deux formes sont identiques, prouvant ainsi qu'elles ont la même origine. La formation d'un cycle à six chaînons associée à la présence de cette liaison hydrogène (~2 Å) et au changement de pKa à l'état excité, sont des conditions idéales de transfert de proton et permettent d'expliquer la faible barrière énergétique entre les deux tautomères après irradiation (Figure 2.2). À l'état fondamental, l'espèce E est plus stable que l'espèce K mais à

⁶² Otterstedt, J.-E. A. *J. Chem. Phys.* **1973**, 58, 5716-5725.

⁶³ Sengupta, P. K. ; Kasha, M. *Chem. Phys. Lett.* **1979**, 68, 382-385.

⁶⁴ Horspool, W. ; Lenci, F. *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, 2nd Ed., **2003**.

l'état excité, K^* devient plus stable que E^* . Ce transfert de proton photo-induit ultra rapide (~ 60 fs) est suivi d'une émission de luminescence de la part de la forme Kéto excitée, accompagnée d'un large déplacement de Stokes par rapport à la bande d'absorption de l'Énol. Un transfert de proton réversible à l'état fondamental est également observé rendant ainsi le système totalement réversible, ce qui contribue à la stabilité de ce dernier (Figure 2.2).

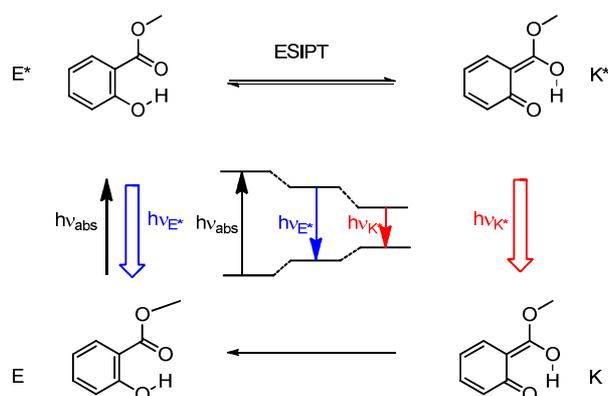


Figure 2.2 : Diagramme énergétique du processus d'ESIPT dans le cas du salicylate de méthyle.

Le déplacement bathochrome entre l'absorption de E et l'émission de K^* tend à augmenter avec la constante diélectrique des solvants. La magnitude de ce déplacement dépend de la force des groupements accepteurs (base) et donateurs (acide) de proton. Le réarrangement entre les deux formes est régi par une redistribution de charge à l'état excité engendrant la formation d'un centre fortement basique à proximité du groupement hydroxyle qui rend le transfert de proton possible. Ce dernier est d'autant plus rapide que les groupements acides ou basiques deviennent des acides ou des bases forts à l'état excité. La différence d'enthalpie entre les deux formes excitées en équilibre ne dépasse pas 5 kcal.mol^{-1} . Dans le cas du salicylate de méthyle, elle est même moindre (1 kcal.mol^{-1}).⁶¹ L'équilibre entre les deux formes tautomères peut être rompu en fonction de l'environnement. Ainsi la liaison hydrogène mise en jeu peut être affectée par des solvants polaires engendrant une compétition entre liaison intra et intermoléculaires. Les réactions d'ESIPT sont les réactions les plus rapides connues en chimie (10^{-8} à 10^{-14} s). Ce transfert de proton est bien plus rapide que les processus de désexcitation par fluorescence de la forme Énol ce qui explique que l'émission de fluorescence est observée depuis la forme Kéto excitée même si certaines exceptions existent.⁶⁵ Il a fallu atteindre les années 90 et l'apparition de nouvelles méthodes d'analyses comme la spectroscopie laser ultra-rapide pour établir ce phénomène. Cette méthode inclut

⁶⁵ Iijima, T. ; Momotake, A. ; Shinohara, Y. ; Sato, T. ; Nishimura, Y. ; Arai, T. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 1603-1609.

l'absorption transitoire ultra-rapide et la spectroscopie haute résolution par comptage de photons corrélés en temps (TCSPC : Time-Correlated Singlet Photon Counting).

1.1.3. Effets des substituants

Le processus d'ESIPT est régi par une redistribution de charge à l'état excité. De ce fait, la nature des groupements introduits sur le phénol aura des répercussions directes sur le transfert de proton après irradiation. En effet, la fonctionnalisation du SM permet de privilégier un des deux tautomères et ainsi de moduler les ratios entre les émissions des deux espèces E* et K*. L'introduction de groupement électro-donneur (CH₃ ou alkoxy) va augmenter la densité électronique de la position se trouvant en position para de celui-ci. Dans le cas où le groupement hydroxyle occupe cette position, le méthoxy va tendre à le rendre moins acide.^{64,66} Le transfert de proton s'en trouve ainsi défavorisé et l'émission de la forme Énol privilégiée (Figure 2.3). En revanche, un groupement méthoxy en position 4 va augmenter la basicité du carbonyle et ainsi favoriser l'émission de la forme tautomère.

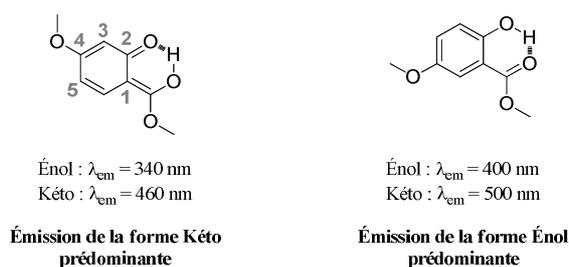


Figure 2.3 : Effets de l'introduction d'un groupement méthoxy sur le SM (mesures spectroscopiques effectuées dans le cyclohexane).

Le SM n'est pas la seule molécule présentant cette singularité. Depuis les travaux originels sur ce composé, un grand intérêt a été porté sur les molécules capables de procéder à un transfert de proton intramoléculaire dans leurs états excités.

1.2. Photochromes fluorescents par transfert de proton intramoléculaire

Ces molécules bifonctionnelles sont composées d'un groupement acide (hydroxyle) et un groupement basique (carbonyle ou amine) liés par liaison hydrogène.

⁶⁶ Acuna, A. U. ; Toribio, F. ; Amat-Guerri, F. Catalan, J. J. *Photochem.* **1985**, *30*, 339-352.

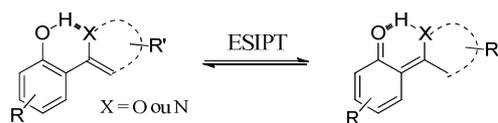


Figure 2.4 : Structure générale d'un photochrome par transfert de proton intramoléculaire.

La liaison hydrogène est une liaison non covalente de type dipôle-dipôle de faible énergie, bien plus faible qu'une liaison covalente ($100-1000 \text{ kJ.mol}^{-1}$) mais son énergie est bien plus élevée que les forces de van der Waals (quelque kJ.mol^{-1}). Dans certains cas particuliers, cette liaison hydrogène peut être considérée comme une liaison quasi-covalente avec des enthalpies de liaisons de l'ordre de $15 \text{ à } 40 \text{ kJ.mol}^{-1}$, voire encore plus forte dans le cas de liaisons $\text{H}\cdots\text{F}$ (212 kJ.mol^{-1} dans le potassium bifluoride (KHF_2) par exemple). Les processus d'ESIPT constituent un cas particulier dans les processus de désexcitation puisqu'ils reposent sur le transfert intramoléculaire d'un proton dans le premier état excité de type singulet entre les formes Énol (E) et Kéto (K). Cette tautomérisation photo-induite génère d'importants réarrangements structuraux et électroniques. Dans la plupart des cas, elle est suivie d'une émission de fluorescence à partir de l'état excité de type singulet de la forme tautomère Kéto K^* . Cette luminescence est alors caractérisée par un large déplacement de Stokes ($\sim 10\,000 \text{ cm}^{-1}$).⁶⁷ L'origine du phénomène ainsi que la nature des intermédiaires formés rendent souvent les processus d'ESIPT sensibles à la nature des solvants employés.⁶⁸ Dans la plupart des cas, le processus de désexcitation radiatif ou non radiatif de la forme tautomère excitée est conjugué à une isomérisation réversible dans l'état fondamental (processus cyclique) et la régénération de l'espèce la plus stable à savoir l'Énol. Cette particularité confère une bonne stabilité aux molécules. La barrière énergétique à l'état excité est plus faible qu'à l'état fondamental ce qui rend la vitesse de transfert du proton plus rapide. De plus, la présence de cette liaison hydrogène intramoléculaire va permettre la formation d'un cycle à cinq ou à six chaînons, conférant ainsi une stabilité supplémentaire à l'édifice. La distance de cette liaison ($\sim 2 \text{ \AA}$) est optimale pour que le transfert de proton ait lieu, et explique entre autre la faible barrière énergétique entre les deux isomères à l'état excité.

Dans le premier état excité, l'acidité du phénol est augmentée d'environ 6 unités de pKa (anion phénolate stabilisé par résonance) et la basicité d'un carbonyle ou d'une amine aromatique de 4 à 8 unités, ce qui explique que le transfert de proton soit plus favorable à l'état excité qu'à l'état fondamental. Comme dans le cas du SM, la fonctionnalisation de ces

⁶⁷ Formosinho, S. J. ; Arnaut, L. G. *J. Photochem. Photobiol. A : Chem.* **1992**, 75, 21-48.

⁶⁸ Arnaut, L. G. ; Formosinho, S. J. *J. Photochem. Photobiol. A : Chem.* **1993**, 75, 1-20.

molécules aura une répercussion directe sur leurs propriétés photophysiques. De manière générale, l'introduction de groupement électro-attracteur sur le phénol augmente l'acidité de l'hydroxyle et par conséquent favorise le transfert de proton. L'inverse est observé dans le cas de sa fonctionnalisation par un groupement électro-donneur.⁶⁷ La présence de groupement volumineux à proximité du -OH a pour effet de protéger la liaison hydrogène des solvants susceptibles de la perturber (ex DMSO : accepteur de liaison H). L'inconvénient majeur des molécules pour lesquelles intervient un transfert de proton intramoléculaire à l'état excité réside dans le fait qu'elles présentent des rendements quantiques de fluorescence faibles à cause de la compétition entre différents processus de relaxation.

Nous allons à présent énumérer brièvement différentes familles de chromophores par transfert de proton intramoléculaire dans le but de comprendre leurs propriétés photophysiques et de justifier le choix de notre plateforme de départ dans le cadre de notre étude.

1.2.1. Salicylidène-imines

Les salicylidènes-imines s'inscrivent dans la famille des bases de Schiff de par la présence d'une liaison imine, dont l'azote est lié à un groupement aryle ou alkyle. La nature du substituant porté par l'azote influencera grandement la stabilité des composés. Si ce groupement est un phényle (substitué ou non), nous parlerons alors de salicylidène-anilines ou anils.⁶⁹ Le représentant le plus simple de la famille des anils est la 2-(hydroxybenzylidène) aniline représentée Figure 2.5 qui est également couramment appelée comme la famille de composés dont il fait partie : salicylidène-aniline (SA). De part leur architecture moléculaire et la présence de la liaison C=N, les anils font partie de la famille des photochromes organiques subissant une isomérisation *cis-trans* (Chapitre 1). Nous aurons dans ce cas non pas deux mais trois formes tautomères possibles (Figure 2.5).⁷⁰

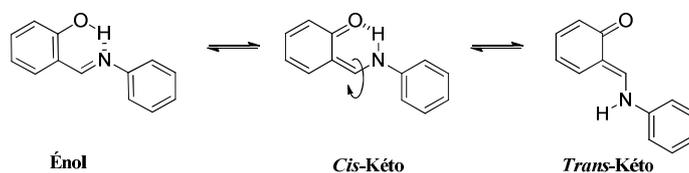


Figure 2.5 : Structure générale d'une salicylidène-aniline et de ses différentes formes.

⁶⁹ Hadjoudis, E. ; Chatziefthimiou, S. D. ; Mavridis, I. M. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 269-286.

⁷⁰ Nakagaki, R. ; Kobayashi, T. ; Nakamura, J. ; Nagakura, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1977**, *50*, 1909-1912.

1.2.1.1. Voie de synthèse

Ces composés sont synthétisés par condensation d'un dérivé de l'aniline et d'un dérivé du salicylaldéhyde en solution alcoolique qui, après élimination d'eau, donne l'imine correspondante (Figure 2.6) avec souvent d'excellents rendements de synthèse. En effet, la solubilité du produit formé dans le milieu réactionnel est souvent faible, entraînant la précipitation de ce dernier.

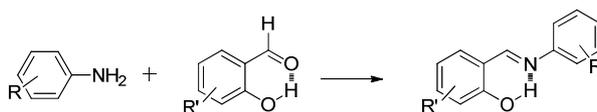


Figure 2.6 : Synthèse des anils.

1.2.1.2. Propriétés photophysiques

À l'état solide, la forme Énol présente une coloration jaune alors que la forme Kéto est de couleur rouge. Les travaux de Cohen et coll.⁷¹ ont montré que ce changement de couleur réversible thermiquement est essentiellement dû à la géométrie de la molécule et non aux substituants introduits sur les anils. Il peut s'opérer soit par voie thermique (~ ms à quelques jours) soit par irradiation dans le domaine du visible (processus ultrarapide). L'intermédiaire conformationnel généré après photoexcitation et transfert de proton à l'état excité va conférer aux anils des propriétés thermochromes ou photochromes (Figure 2.7).

À l'état cristallin, les solides thermochromes sont constitués de molécules planes qui cristallisent dans une maille très compacte du fait de l'établissement de liaisons intermoléculaires. Le peu d'espace libre au sein de la maille empêche l'isomérisation *cis-trans*. Les molécules photochromes quant à elles présentent un angle de torsion d'environ 45° entre les plans formés par les deux noyaux aromatiques.⁷² Cette organisation va engendrer un volume libre important au sein de la maille permettant l'isomérisation entre les deux formes. Il a été démontré que seuls les anils thermochromes et les anils en phase solide fluorescent.

⁷¹ Cohen, M. D. ; Schmidt, G. M. J. ; Flavian, S. *J. Chem. Soc.* **1964**, 2041-2051.

⁷² Fukuda, H. ; Amimoto, K. ; Koyama, H. ; Kawato, T. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 1578-1583.

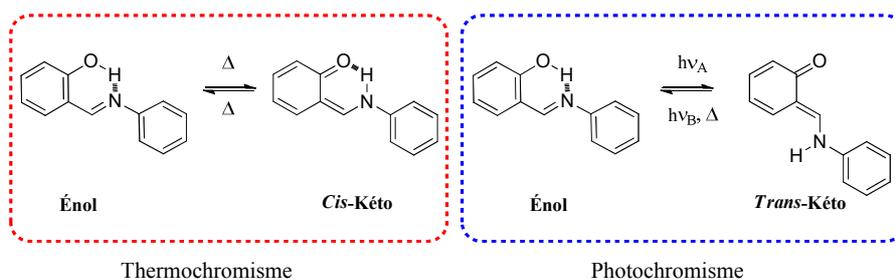


Figure 2.7 : Propriétés des anils à l'état solide.

Pour tenter de comprendre pourquoi, intéressons nous maintenant aux mécanismes de relaxation de ces composés. Une représentation simplifiée, puisqu'elle ne tient pas compte de tous les intermédiaires susceptibles d'être formés par rotation des différentes liaisons, est présentée Figure 2.8.

Dans le cas du tautomère thermochrome, la photo-excitation du composé (transition $\pi-\pi^*$) engendre un transfert de proton à l'état excité de la forme E* vers une forme *cis*-Kéto* non stable qui relaxe rapidement vers son état stable. Après désactivation radiative depuis ce dernier, il s'établit un équilibre thermodynamique entre les formes Énol et *cis*-Kéto.

Dans le cas du tautomère photochrome, le processus d'ESIPT (~ 50 fs) est suivi d'une isomérisation *cis-trans* ultrarapide de la forme *cis*-Kéto* instable vers l'espèce *trans*-Kéto* qui va relaxer vers son état fondamental (Figure 2.8). Le passage entre les deux formes se fait par une intersection conique suite à la rotation de la liaison C=C qui permet de diminuer la différence d'énergie entre le premier état excité et l'état fondamental de la forme Kéto. La proximité des énergies de l'intersection conique et de la forme *cis*-Kéto* favorise la tautomérisation et de ce fait un mode de désexcitation non radiative est privilégié. Un retour vers la forme *cis*-Kéto puis vers l'état thermodynamiquement stable du SA est alors possible. En nous basant sur ce qu'il vient d'être dit et sur la Figure 2.8, il est à présent aisé de comprendre que les anils thermochromes présentent une émission de fluorescence alors que les anils photochromes sont non fluorescents.⁷³

⁷³ Cohen, M. D. ; Schmidt, G. M. J. *J. Phys. Chem.* **1962**, 66, 2442-2446.

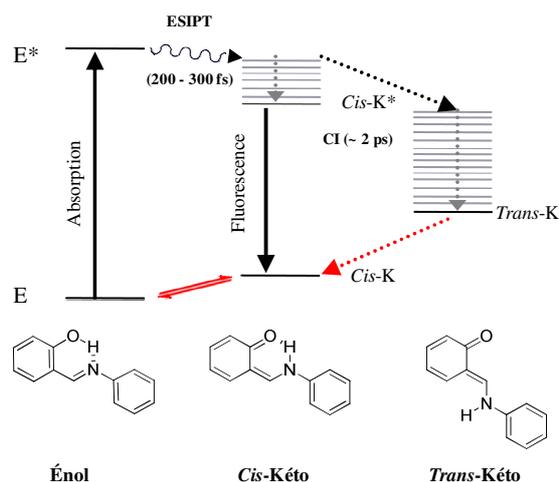


Figure 2.8 : Modes de désactivations simplifiés du salicylidène-aniline.⁷⁴

Des études d'absorption stationnaire ont permis de mettre en évidence deux bandes d'absorption pour l'ÉnoL.⁷⁵ La première vers 270 nm ($\epsilon = 12\,500\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) correspond à la transition $n-\pi^*$ du doublet libre de l'atome d'oxygène et la seconde vers 350 nm est attribuée à la transition $\pi-\pi^*$ ($\epsilon = 10\,000\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$). Une excitation dans le proche UV permet de caractériser l'émission de fluorescence de l'espèce *cis*-Kéto* qui est enregistrée sous la forme d'une large bande (450-700 nm) centrée à environ 500 nm selon les substituants présents sur les cycles aromatiques. Les déplacements de Stokes anormalement élevés ($\sim 10\,000\text{ cm}^{-1}$) sont en accord avec une modification de géométrie et la génération d'une nouvelle « espèce » chimique. Mais les rendements quantiques de fluorescence en général très faibles témoignent que le mode de désactivation radiatif est mineur par rapport aux autres voies de relaxation non radiatives et il semblerait que l'isomérisation *cis-trans* de la forme Kéto soit privilégiée.⁷⁶ Bien que les techniques modernes aient permis une meilleure compréhension des phénomènes photophysiques impliqués dans le cas des anils, il semblerait que ces derniers ne soient pas encore totalement élucidés. En effet, une équipe espagnole⁷⁷ a suggéré l'existence d'une voie de relaxation en compétition avec le processus d'ESIPT. Les chercheurs s'appuient sur la mise en évidence d'un déclin biexponentiel des bandes d'absorption transitoires de l'ÉnoL suggérant ainsi la présence d'une seconde forme énolique twistée (tw-ÉnoL ou *cis*-ÉnoL). Cette

⁷⁴ Mitra, S. ; Tamai, N. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, 5, 4647-4652.

⁷⁵ Ziolk, M. ; Kubici, J. ; Maciejewski, A. ; Naskrcki, R. ; Grabowska, A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, 6, 4682-4689.

⁷⁶ Rodriguez-Cordoba, W. ; Zugazagoitia, J. S. ; Collado-Fregoso, E. Peon, J. *J. Phys. Chem. A.* **2007**, 111, 6241-6247.

⁷⁷ Ortiz-Sanchez, J. M. ; Gelabert, R. ; Moreno, M. ; Lluch, J. M. *J. Chem. Phys.* **2008**, 129, 214308/1-214308/11.

dernière est obtenue à partir de l'état excité de l'Énol par CI suite à une rotation de la liaison C-N, et plausible énergétiquement par la présence d'une intersection conique (Figure 2.9).

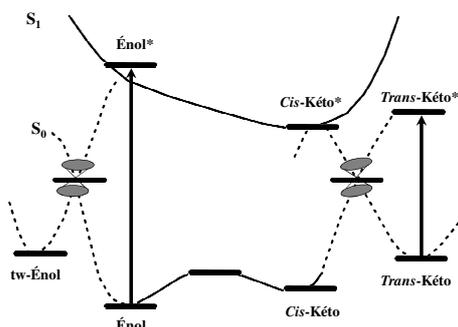
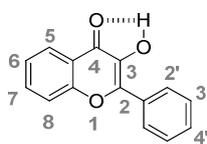


Figure 2.9 : Diagramme énergétique et modes de relaxation postulés par l'équipe de Moreno et coll.

1.2.2. Flavonols et dérivés

Les flavonols (pigments jaunes) font partie de la famille des flavonoïdes et ont pour squelette de base le motif 3-hydroxy-2-phénylchromèn-4-one, plus communément appelé 3-hydroxyflavone (3-HF) (Figure 2.10). Ils sont présents naturellement dans de nombreux fruits et légumes ou encore dans certaines plantes médicinales ayant des propriétés anti-oxydantes.



3-hydroxyflavone

Figure 2.10 : Structure générale de la 3-hydroxyflavone.

1.2.2.1. Voies de synthèse

Les flavonols peuvent être synthésisés par action de peroxyde d'hydrogène sur une chalcone par une réaction d'Algar Flynn Oyamada qui conduit à un intermédiaire de type hydroxyflavonol avant d'atteindre le flavonol désiré (Figure 2.11).⁷⁸

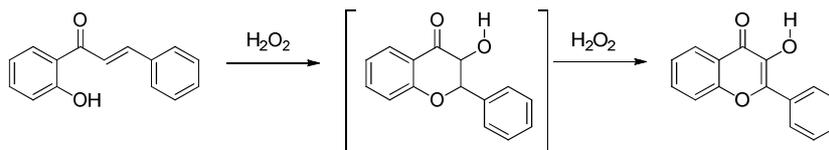


Figure 2.11 : Synthèse de flavonol par réaction de Algar Flynn Oyamada.

⁷⁸ Gunduz, S. ; Goren, A. C. ; Ozturk, T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1576-1579.

1.2.2.2. Propriétés spectroscopiques

C'est l'équipe de Frolov⁷⁹ qui a en premier découvert la fluorescence du 3-HF mais ce n'est que quelques années plus tard que Sengupta et Kasha⁶³ en expliquèrent l'origine. Une bande d'absorption large située dans l'UV (300 à 400 nm) ainsi qu'une émission duale ont été enregistrées dans le méthanol (Figure 2.12).

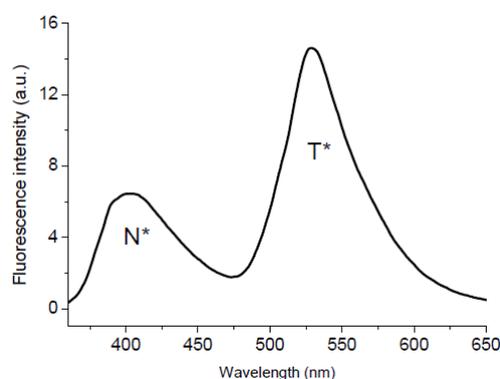


Figure 2.12 : Spectre d'émission du 3-HF dans le méthanol ($\lambda_{exc} = 350$ nm).

La première émission dite normale à 400 nm est attribuée à l'émission de l'espèce Énol E*. Une seconde bande large, anormalement déplacée vers les basses énergies ($\lambda_{em} = 500$ nm) a été attribuée à l'émission de l'espèce K* ($\Delta_s = 8400$ cm⁻¹). Cette dernière est issue d'un transfert de proton intramoléculaire à l'état excité depuis la forme E* (Figure 2.13). L'émission de E* dans les solvants protiques est due à la présence d'une compétition entre liaison hydrogène intra et intermoléculaire.

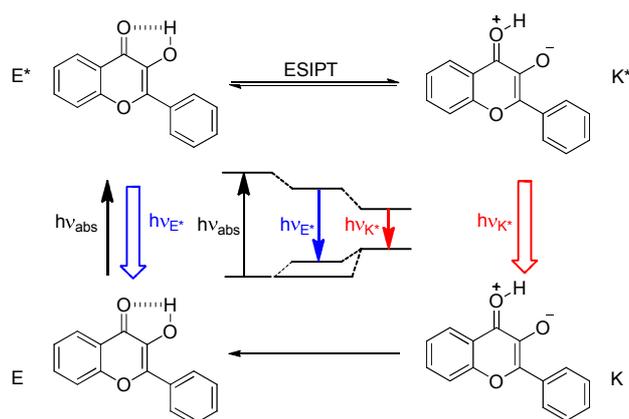


Figure 2.13 : Diagramme énergétique du processus d'ESIPT dans le cas du 3HF.

⁷⁹ Frolov, Y. L. ; Sapozhnikov, Y. M. ; Barev, S. S. ; Pogodaeva, N. N. ; Tyuhakina, N. A. *Izv. Akad. Navk. SSSR* **1974**, *10*, 2364-2367.

En 1984, Kasha et son équipe remarquèrent que ces émissions dépendent de plusieurs paramètres et peuvent ainsi facilement être modulées. L'établissement de la liaison hydrogène au sein de la molécule 3-HF crée un cycle à cinq chaînons et non 6 comme auparavant. La stabilité de cette dernière s'en trouve donc affectée, la rendant ainsi plus facilement perturbable par les variations du milieu.⁸⁰

1.2.2.3. Effets des substituants

Les propriétés spectrales peuvent également être modulées en changeant la structure de la molécule par introduction de groupements adéquats. Ainsi de nombreux travaux se sont portés sur l'introduction d'un groupement dialkylamino en position 4'.⁸¹ Le processus d'ESIPT est alors associé à un transfert de charge (ESICT : Excited State Intramolecular Charge Transfer). Les variations des rapports des intensités des bandes d'émissions des deux formes E* et K* permettent de renseigner efficacement sur la température, la polarité, les propriétés électrostatiques et l'hydratation, faisant ainsi des dérivés de la 3-HF des sondes remarquables par leur sensibilité à l'environnement.⁸¹

1.2.3. 2-(2'-hydroxyphényl)benzazole et ses dérivés

Les représentants de cette famille les plus courants sont la 2-(2'-hydroxyphényl)benzimidazole (HBI), la 2-(2'-hydroxyphényl)thiazole (HBT) et la 2-(2'-hydroxyphényl)oxazole (HBO) qui ne diffèrent que par l'hétéroatome présent sur l'azole (Figure 2.14).⁸²

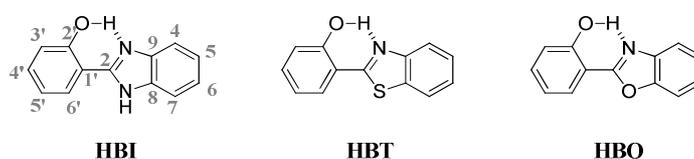


Figure 2.14 : Structures de dérivés de 2-(2'-hydroxyphényl)benzazole.

⁸⁰ McMorro, D. ; Kasha, M. *J. Phys. Chem.* **1984**, 88, 2235-2243.

⁸¹ (a) Klymchenko, A. ; Mely, Y. ; Demchenko, A. ; Duportail, G. *Biochim. Biophys. Acta* **2004**, 1665, 6-19. (b) Duportail, G. ; Klymchenko, A. ; Mély, Y. ; Demchenko, A. *FEBS Letters* 2001, 508, 196-200.

⁸² Vasquez, S. R. ; Rodriguez, M. C. R. ; Mosquera, M. ; Rodriguez-Pietro, F. *J. Phys. Chem.* **2007**, 111, 1814-1826.

Une isomérisation *cis/trans* au sein de ces molécules peut s'opérer entre les formes Énol et Kéto comme dans le cas des anils, donnant ainsi plusieurs intermédiaires possibles (Figure 2.15). Ces photochromes ont la particularité de coupler transfert de proton et transfert de charge à l'état excité comme le suggère la formation de la forme K_{trans} .⁸²

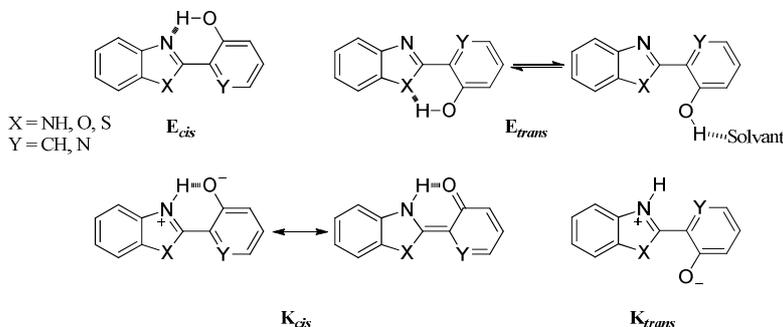


Figure 2.15 : Structures des différents tautomères dans le cas des *o*-hydroxybenzazoles.

1.2.3.1. Voie de synthèse

Les composés de type 2-(2-hydroxyphényl)benzazole sont synthétisés en faisant réagir un dérivé de l'acide 2-hydroxybenzoïque avec une aniline ortho-substituée en conditions acides (Figure 2.16).⁸³

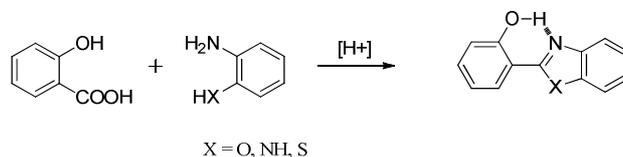


Figure 2.16 : Synthèse de dérivés de la 2-(2-hydroxyphényl)benzazole.

1.2.3.2. Propriétés spectroscopiques

La seule forme stable dans les solvants aprotiques étant la forme E_{cis} l'absorption observée est par conséquent issue de ce tautomère. Après photoexcitation de ce dernier un transfert de proton à l'état excité va se produire donnant l'espèce fluorescente K^*_{cis} . Une isomérisation *cis/trans* est alors possible à l'état excité et permise par la formation d'un état intermédiaire créé par un transfert de charge du phénolate vers le benzazole protoné⁸² (TICT : Twisted Intramolecular Charge Transfer). Ce transfert fait suite à une rotation annulaire de la liaison C-C donnant un état non émissif K^*_{CT} . Celui-ci est permis car la barrière énergétique pour

⁸³ Holler, M. G. ; Campoa, L. F. ; Brandelli, A. ; Stefani, V. J. *Photochem. Photobiol. A* **2002**, 149, 217–225.

donner cet intermédiaire est faible. Il y aura alors redistribution des électrons π accompagnée d'un changement du moment dipolaire durant la distorsion. K^*_{CT} va ensuite relaxer soit en donnant K_{cis} soit K_{trans} .⁸⁴ La formation de l'espèce K_{trans} a été confirmée par des mesures d'absorption transitoire.⁸⁵ La compétition entre transfert de proton intramoléculaire et transfert de charge à l'état excité permet d'expliquer les faibles rendements quantiques de fluorescence ($< 5\%$) observés pour les molécules HBO ($\lambda_{em} = 505$ nm) et HBT ($\lambda_{em} = 530$ nm).

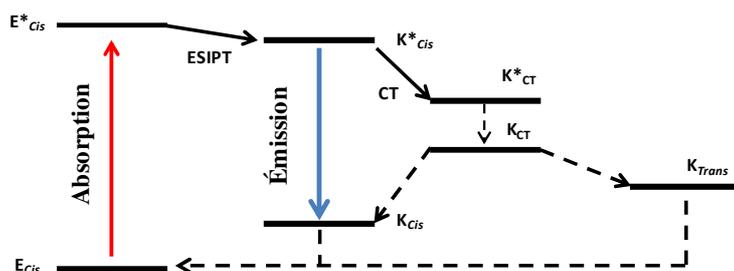


Figure 2.17 : Diagramme énergétique postulé pour la relaxation des dérivés de l'o-hydroxyarylbenzazoles.⁸²

HBO et HBT présentent des temps de vie et des rendements quantiques de fluorescence dépendants de la température contrairement à HBI. En diminuant la température à 165K une émission duale pour HBO est enregistrée avec une bande intense vers 490 nm et une plus faible à 385 nm.⁸² L'intensité de ces bandes diminue lorsque la température augmente. HBT a un comportement similaire mais présente une bande d'émission vers 500 nm moins intense. Lorsque des alcools sont utilisés comme solvant, une modulation de l'intensité de la fluorescence en fonction de la température est observée car il y a un équilibre entre les formes E_{cis} et E_{trans} qui est lui-même dépendant de la température.

1.2.3.3. Effets des substituants

L'introduction de groupements électro-donneurs sur le phénol en position 5' va permettre un déplacement bathochrome à la fois des longueurs d'onde d'absorption et d'émission des chromophores.⁸⁶ En revanche le même groupement placé sur le phénol en position 4' défavorisera le transfert de proton et des déplacements hypsochromes seront enregistrés. Les propriétés optiques peuvent ainsi être aisément modulées tant au niveau des longueurs

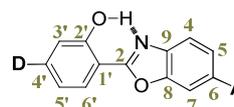
⁸⁴ Potter, C. A. ; Brown, R. G. ; Vollmer, F. ; Rettig, W. J. *Chem. Soc. Faraday Trans.* **1994**, 90, 59-67.

⁸⁵ Stephan, J. S. ; Grellmann, K. H. *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 10066-10068.

⁸⁶ Seo, J. ; Kim, S. ; Park, S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, 26, 1706-1710.

d'ondes d'absorption et d'émission que sur la nature de la forme émissive (Figure 2.18). Dans le cas de HBO (Figure 2.18, entrée 5), la présence de groupement électro-accepteur en position 6 du benzoxazole aura un effet positif sur le transfert de proton à l'état excité favorisant ainsi l'émission de la forme Kéto. Un déplacement bathochrome des maxima d'absorption et d'émission sera enregistré. L'insertion de groupement électro-donneur sur le phénol tend à limiter l'émission de la forme Kéto.

Accepteur (A)	Donneur (D)	λ_{abs} (nm) ^{a)}	λ_{em} (nm) ^{b)}
H	NEt ₂	362	382
CO ₂ Et	NEt ₂	381	421
H	OMe	336	466
CO ₂ Et	OMe	349	479
H	H	335	481
CO ₂ Et	H	345	492
CHO	H	352	512



a) Mesures effectuées dans le cyclohexane, b) mesures effectuées dans le chloroforme.

Figure 2.18 : Effets des substituants accepteur et donneur en position 6 et 4' de HBO (En bleu : émission de l'Énol, en orange : émission duale, en rose : émission de la Kéto).⁸⁶

1.2.4. Dérivés de la pyridine

De par sa réactivité, ses propriétés et la facilité que présente sa fonctionnalisation, le motif pyridine est toujours un des composés aromatiques les plus utilisés en synthèse organique mais également en chimie supramoléculaire et macromoléculaire. Dans la Figure 2.19 sont présentés plusieurs photochromes présentant un transfert de proton intramoléculaire à l'état excité formés de biaryles dont au moins un des deux aromatiques est une pyridine.

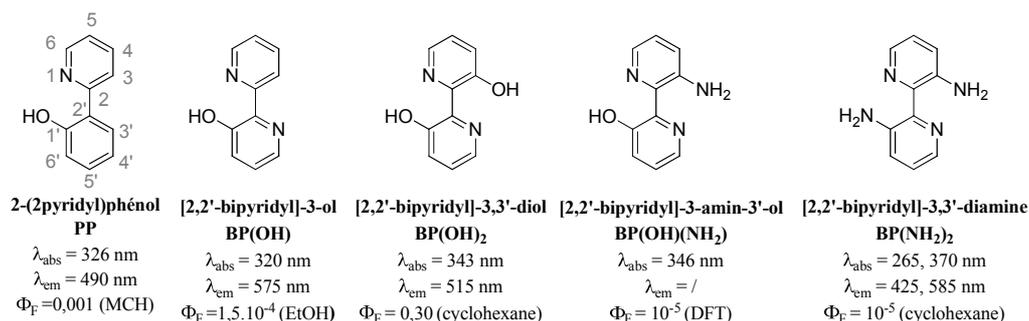


Figure 2.19 : Quelques exemples de photochrome comportant le motif pyridine : PP,^{87,88} HPP, BP(OH)₂,⁸⁹ BP(OH)NH₂,⁹⁰ BP(NH₂)₂.⁹¹ (MCH : méthylcyclohexane).

⁸⁷ LeGourriérec, D. ; Kharlanov, V. A. ; Brown, R. G. ; Rettig, W. J. *Photochem. Photobiol. A* **1998**, *117*, 209-216.

⁸⁸ Basaric, N. ; Wan, P. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2006**, *5*, 656-664.

⁸⁹ Bulska, H. J. *Lumin.* **1988**, *39*, 293-299.

1.2.4.1. Voie de synthèse

Une méthode rapide et efficace permettant d'accéder à ce type de molécule consiste à engager un dérivé de la 2-bromoaniline (ou du 2-bromoanisole) dans une réaction de Grignard pour obtenir le magnésien correspondant. Celui-ci peut alors être soumis à une réaction de couplage croisé au palladium de Kumada avec un autre dérivé de la 2-bromoaniline (ou du 2-bromoanisole) pour accéder au biaryle souhaité (Figure 2.20).^{92,93} Une autre alternative consiste à former le dérivé stanylé d'une 3-hydroxypyridine dont l'alcool est protégé, puis d'engager ce dernier dans un couplage pallado-catalysé de Stille avec à nouveau un dérivé soit de la 2-bromopyridine soit du 2-bromoanisole.

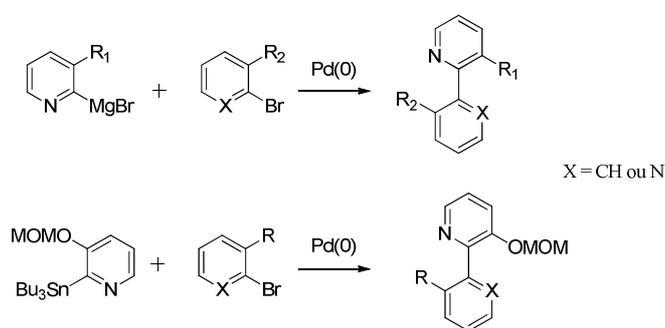


Figure 2.20 : Synthèses possibles permettant d'accéder aux biaryles comportant le motif pyridinique.

1.2.4.2. Propriétés photophysiques

De manière générale, toutes ces molécules sont planes, absorbent dans l'UV (320 à 370 nm : $\pi-\pi^*$), émettent entre 500 et 530 nm et présentent des déplacements de Stokes élevés de l'ordre de $10\,000\text{ cm}^{-1}$. Excepté BP(OH)₂ qui possède un rendement quantique de fluorescence élevé d'environ 30 % quelque soit la nature du solvant utilisé, les autres présentent une émission de fluorescence faible voire très faible (10^{-4} pour HPP, 10^{-5} pour BP(NH₂)₂). Une rotation de la liaison C-C entre les deux groupements aromatiques est possible générant ainsi plusieurs intermédiaires avec des niveaux énergétiques propres, rendant les voies de désexcitation multiples. Aux vues des faibles rendements quantiques, les voies de relaxation non radiatives sont privilégiées. Dans le cas de PP, aucune émission de la

⁹⁰ Ortiz-Sanchez, J. M. ; Gelabert, R. ; Moreno, M. ; Lluch, J. M. *ChemPhysChem* **2008**, *9*, 2068-2076.

⁹¹ Toele, P. ; Glasbeek, M. *Chem. Phys. Lett.* **2005**, *407*, 487-492.

⁹² Ackermann, L. ; Potukuchi, H. K. ; Kapdi, A. R. ; Schulzke, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3300-3303.

⁹³ Kaczmarek, L. ; Zagrodzki, B. ; Kamienski, B. ; Pietrzak, M. ; Schilf, W. ; Les, A. *Journal of Molecular Structure* **2000**, *553*, 61-72.

forme K^* n'est observée dans les solvants polaires même à 77K. Cela s'explique par la solvation de l'azote et du phénol qui engendre une compétition entre liaison intra et intermoléculaire.⁸⁷ De plus il a été mis en évidence la présence d'un état triplet dans l'éthanol pour ce composé, donnant ainsi lieu à une émission de phosphorescence.⁹⁴ BP(OH) qui ne diffère de PP que par la présence d'un atome d'azote supplémentaire, n'est pas sensible à la polarité du solvant utilisé. Cela s'explique par le fait que la barrière énergétique entre les deux conformères de BP(OH) ($36,5 \text{ kJ.mol}^{-1}$) est supérieure à celle existant entre ceux de PP ($15,2 \text{ kJ.mol}^{-1}$), rendant ainsi ce dernier plus sensible à l'hydratation du solvant (Figure 2.21). Cette rotation de liaison va également avoir pour effet un transfert de charge intramoléculaire (TITC : Twisted Intramolecular Charge Transfer).

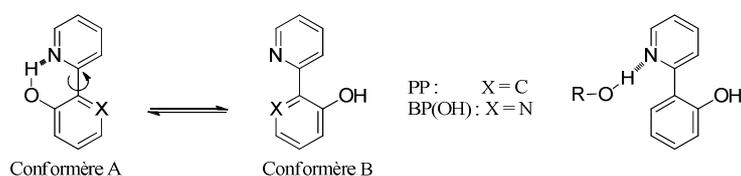


Figure 2.21 : Conformères de PP et BP(OH) et compétition entre liaisons inter et intramoléculaires.

BP(OH)₂, BP(NH₂)₂ et BP(OH)(NH₂) présentent deux liaisons intramoléculaires et de ce fait deux transferts de protons intramoléculaires à l'état excité sont possibles (ESIDPT : Excited State Intramolecular Double Proton Transfer). Bien que similaires d'un point de vue structurale, ils diffèrent par leurs propriétés électroniques.^{60,91} Ainsi BP(NH₂)₂ est complètement éteint suggérant que la désactivation de la molécule se produit uniquement par voie non radiative.⁹⁰

Dans le cas de BP(OH)₂, le transfert de proton est à l'origine d'une relaxation ultra rapide le long de la surface d'énergie potentielle passant par une intersection conique. À proximité de cette dernière les couplages vibroniques asymétriques importants permettent de franchir l'état de transition et de donner les états mono ou dikéto.⁶⁰ La réorientation de la molécule ne provoque que des changements mineurs quant aux moments dipolaires entre les formes diÉnol et mono ou diKéto rendant ainsi BP(OH)₂ la molécule la plus fluorescente de la série. Bien que présentant un maximal d'émission à 480 nm et un rendement quantique de fluorescence de 30% dans l'éthanol, cette molécule est dépendante à la fois de la température et de la polarité des solvants. Ceci s'explique par un comportement photophysique complexe

⁹⁴ Knyazhanskii, M. I. ; Makarova, N.I. ; Olekhovich, E. P. ; Pichko, V. A. ; Kharlanov, V. A. *Russ. J. Org.* **1996**, 32, 1059-1065.

mettant en jeu un transfert de charge intramoléculaire (TITC) et des transitions $n-\pi^*$ non radiatives expliquant des pertes de fluorescence.⁹⁵

BP(OH)(NH₂) aura un comportement intermédiaire à celui de ces deux homologues structuraux mais du fait de l'asymétrie de la molécule, l'initiation du transfert de proton peut se produire soit depuis le fragment –NH₂ soit depuis le fragment –OH. Cette singularité tend à rendre le mécanisme de relaxation encore plus complexe avec une augmentation du nombre de voies de désactivation possibles.

1.2.4.3. Effets des substituants

Comme pour tous les photochromes organiques par transfert de proton, l'introduction d'un groupement électro-donneur en position ortho de l'azote augmente la basicité de ce dernier et par conséquent la force de la liaison intramoléculaire. En revanche un groupement électro attracteur aura l'effet inverse.⁹³

1.2.5. o-Hydroxyphényl-s-triazine (NN)

Dans la suite de ce manuscrit, nous nous intéresserons exclusivement aux molécules de type o-hydroxyphényl-s-triazine (NN) (Figure 2.22) pour lesquelles une synthèse aisée par substitution nucléophile aromatique a été développée en vue d'obtenir les plateformes de départ. Ces dernières ont été obtenues avec de bons rendements permettant ainsi de procéder à de multiples post-fonctionnalisations. De plus, un mécanisme photophysique plus simple que les autres photochromes par transfert de proton, permettant d'observer une émission unique, une bande d'absorption qui varie peu avec l'environnement, des rendements quantiques de fluorescence élevés et des déplacements de Stokes importants, nous ont convaincus dans le choix de ce chromophore pour notre étude.

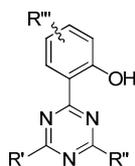


Figure 2.22 : Structure générale de la o-hydroxyphényl-s-triazine

⁹⁵ Vollmer, F. ; Rettig, W. J. *Photochem. Photobiol. A : Chem.* **1996**, 95, 143-155.

1.2.5.1. Composition et propriétés

1.2.5.1.1. Triazine

Les triazines sont des hétérocycles aromatiques à six atomes, analogues du benzène, mais dont trois atomes de carbone sont remplacés par des atomes d'azote (de formule brute $C_3H_3N_3$). Cette famille de molécules est composée de trois isomères, différents de par la position des atomes d'azote :

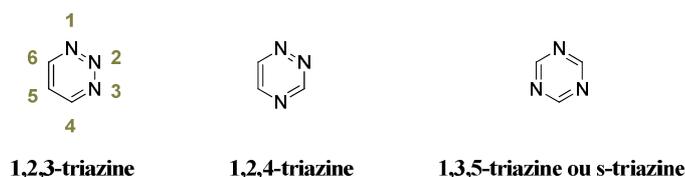


Figure 2.23 : Isomères de la triazine

Les triazines sont des bases faibles ($pK_a < 0$), plus faibles que la pyridine ($pK_a = 5,2$). Elles présentent une délocalisation sur l'ensemble du cycle, tout comme leur analogue le benzène, mais avec une réactivité différente du fait de la présence des atomes d'azotes (Figure 2.24). Ces derniers peuvent jouer un rôle de coordination vis-à-vis des métaux ou intervenir dans des liaisons hydrogènes avec un partenaire acide (Figure 2.27).

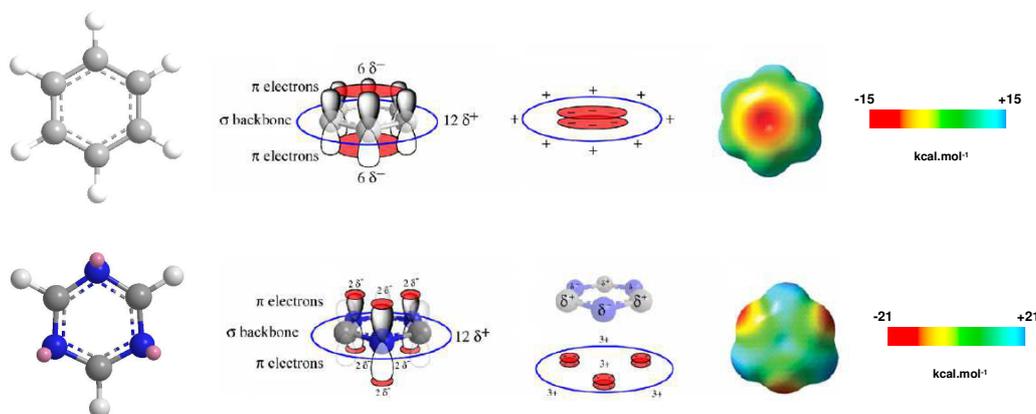


Figure 2.24 : Benzène et s-triazine : schématisation des sites d'interactions, des polarisations et des potentiels électrostatiques aux surfaces.⁹⁶

Leur énergie de résonance est bien plus faible que celle d'un benzène. Le caractère électro-attracteur du groupement s-triazinyl tend à rendre les substitutions électrophiles difficiles et les substitutions nucléophiles aromatiques sont privilégiées. Dans la suite de ce manuscrit,

⁹⁶ Mooibroek, T. J. ; Gamez, P. *Inorganica Chimica Acta* **2007**, 360, 381-404.

nous nous intéresserons exclusivement à la s-triazine. Le dérivé le plus connu est la mélamine (1,3,5-triazine-2,4,6-triamine) utilisée dans la synthèse de résine. En effet, à titre d'exemple, l'association de mélamine⁹⁷ et de formaldéhyde, permet de générer des résines ayant des propriétés remarquables au niveau de leur rigidité et de leur capacité à résister à la chaleur, à la lumière, aux flammes et aux produits chimiques (Figure 2.25).

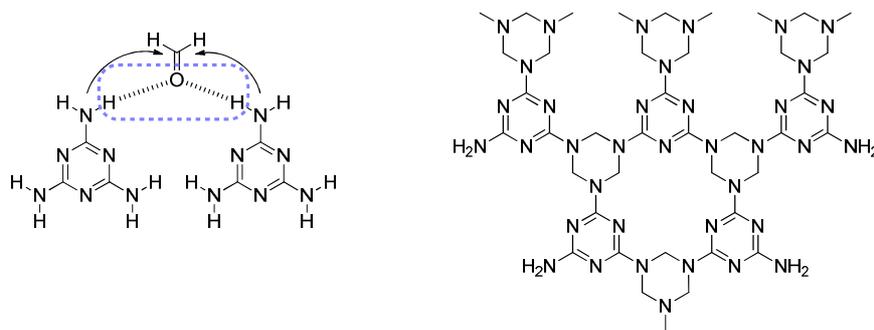


Figure 2.25 : Polycondensation du formaldéhyde et de la mélamine.

Les résines mélamines, plus connues sous leur nom commercial européen Formica, ont été largement utilisées et commercialisées dans l'immédiat après guerre par de nombreuses compagnies multinationales. La présence des trois groupements amino ne permet pas une grande diversité d'un point de vue synthétique, c'est pourquoi d'autres dérivés lui sont privilégiés.

1.2.5.1.2. La 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine ou chlorure cyanurique

Ces molécules sont préparées par trimérisation de chlorure de cyanogène (CICN) ou de cyanimide.

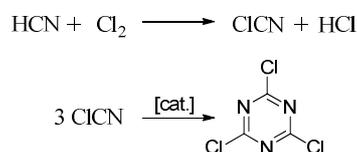


Figure 2.26 : Synthèse du chlorure cyanurique.

⁹⁷ Kaiser, D. W. ; Thurston, J. T. ; Dudley, J. R. ; Schaefer, F. C. ; Hechenbleikner, I. ; Holm-Hansen, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2984-2986.

De par sa production mondiale estimée à plus de 100 000 T/an (approximativement 200 000 tonnes en 2005),⁹⁸ le chlorure cyanurique fait partie des hétérocycles le plus largement fabriqué. Il présente l'avantage d'être l'un des moins coûteux et par conséquent est impliqué dans de nombreux usages.⁹⁹ Il a trouvé de nombreuses applications dans les domaines pharmaceutiques, textiles et plastiques, mais aussi dans la fabrication de pesticides, d'explosifs et de principes actifs des agents de surface. En plus de son attrait économique et de la facilité de sa synthèse, il présente un réel intérêt de par la nature des diverses interactions supramoléculaires dont il peut faire l'objet (Figure 2.27).

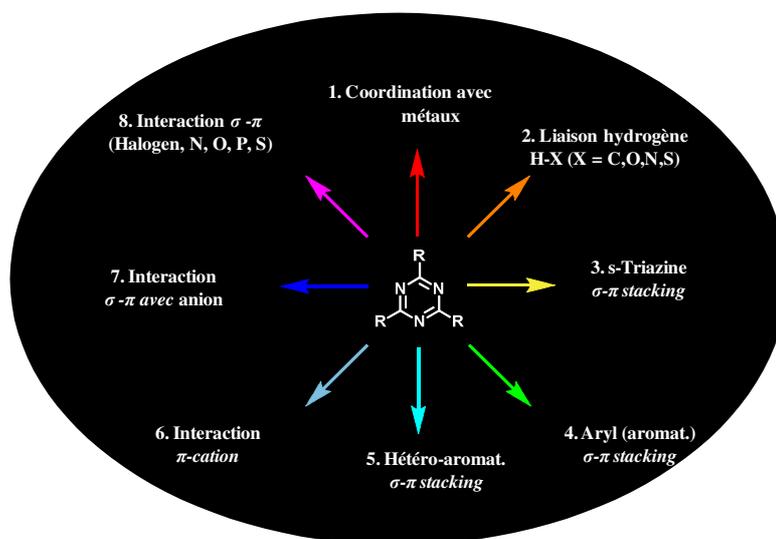


Figure 2.27 : Interactions supramoléculaires possibles de la s-triazine.⁹⁶

Les préparations de composés polyfonctionnalisés de type s-triazine¹⁰⁰ tirent leurs avantages de la réactivité de la 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine. En effet, les atomes de chlores étant très nucléofuges, ces derniers peuvent être aisément substitués par de nombreux nucléophiles, en présence d'une base (communément du carbonate de sodium (CO_3^{2-}), du bicarbonate (HCO_3^-), d'hydroxide (OH^-) ou d'amine tertiaire). Leur substitution est sélective et dépend de la température (Figure 2.28).¹⁰¹

⁹⁸ Huthmacher, K. ; Most, D. « Cyanuric Acid and Cyanuric Chloride» Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry **2005**, Wiley-VCH, Weinheim.

⁹⁹ Weissermel, K.; Arpe, H.-J. Chimie Organique Industrielle, 3^{ème} Edition, DeBoeck Supérieur, **2000**.

¹⁰⁰ Blotny, G. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 9507-9522.

¹⁰¹ Fierz-David, H.E. ; Matter, M. *J. Soc. Dyers Colourists* **1937**, 53, 424.

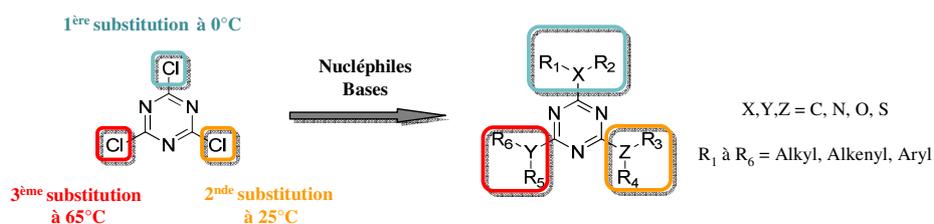


Figure 2.28 – Préparation de composés *s*-triazine polyfonctionnalisés : importance de la température.

Il est à noter que la nature des groupements nucléophiles et leur ordre d'ajout ont une forte importance pour l'obtention de produits de substitution ciblés. La substitution des atomes de chlores par des amines différentes nécessite l'introduction de l'amine la moins nucléophile en premier. L'élaboration de systèmes polyfonctionnalisés n'échappe pas aux problèmes rencontrés communément en chimie organique. Le challenge réside dans la mise en œuvre de synthèses rapides, sélectives, efficaces tout en essayant d'éviter ou de minimiser l'obtention de produits ou sous-produits toxiques.

1.2.5.2. Voie de synthèse

La première synthèse de NN fut décrite par l'équipe de Shizuka en 1971.¹⁰² Celle-ci repose sur un réarrangement photo-Fries d'aryloxy-*s*-triazine en solution après irradiation lumineuse dans l'UV (Figure 2.29).

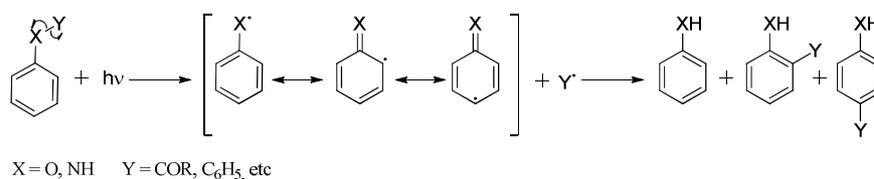


Figure 2.29 : Réarrangement radicalaire photo-Fries.

Après une longue irradiation ($\lambda_{\text{exc}} = 254 \text{ nm}$) d'une solution concentrée de 2,4-diméthoxy-6-phénoxy-*s*-triazine **A**, trois produits ont pu être isolés après purification sur colonne chromatographique : la 2,4-diméthoxy-6-(2-hydroxyphényl)-*s*-triazine **B**, la 2,4-diméthoxy-6-(4-hydroxyphényl)-*s*-triazine **C** et du phénol comme sous produit minoritaire **D** (Figure 2.30).

¹⁰² Shizuka, H. ; Kanai, T. ; Morita, T. ; Ohto, Y. ; Matsui, K. *Tetrahedron* **1971**, 27, 4021-4030.

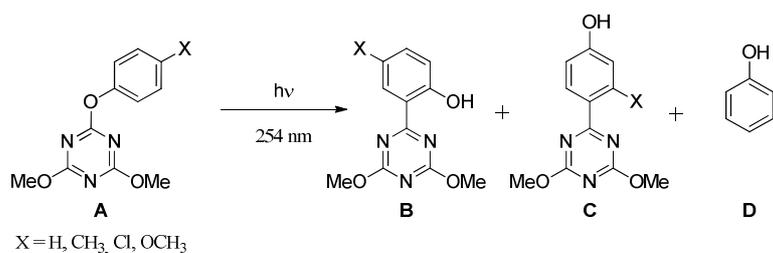


Figure 2.30 : Réarrangement photo-Fries sur les dérivés d'aryloxy-s-triazine.

Sur les composés présentant un hydroxyle en position ortho par rapport au fragment triazynyl (composé **B**), deux bandes d'absorption ont été enregistrées la première vers 260 et la seconde vers 340 nm. Dans le cas où le phénol se situe en position para, seule une bande d'absorption vers 280 nm a été observée. Celle-ci s'explique par la mise en place d'un transfert de charge s'effectuant entre groupements électro-donneur et électro-attracteur orientés en position para l'un par rapport à l'autre. Tous les composés présentent de bons rendements quantiques de fluorescence compris entre 15 et 20% dans le cyclohexane mais la photoréaction sur les dérivés d'aryloxy-s-triazine ne permet pas l'obtention d'un produit unique.

1.2.5.3. Effets des substituants

La présence du groupement hydroxyle en ortho du fragment triazynyl permet en outre la mise en place d'une liaison hydrogène intramoléculaire, mais également de chélater les métaux. Les composés de type tris(hydroxyaryl)-s-triazine sont capables de chélater des métaux bivalents (Be, Zn, Cu, Cd, Co, Sn) et de telles architectures sont utilisées dans la conception de polymères thermorésistants et stables sous fortes pressions.¹⁰³ Dans le cas où le groupement hydroxyle participe à la chélation, la stabilité est souvent corrélée à son pKa. L'équipe de Matsui¹⁰⁴ a démontré que les molécules présentant un groupement hydroxyle en ortho du noyau s-triazine possèdent des valeurs de pKa supérieures à leurs homologues dont le motif OH serait en position para (Figure 2.31). La présence de groupements électro-donneurs en positions 4' et 6' va augmenter la basicité des azotes aromatiques et ainsi faciliter le transfert de proton à l'état excité.

¹⁰³ US Patent **1965**, 3,211,698 .

¹⁰⁴ Ohto, Y. ; Hashida, Y. ; Sekiguchi, S. ; Matsui, K. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1974**, 47, 1301-1302.

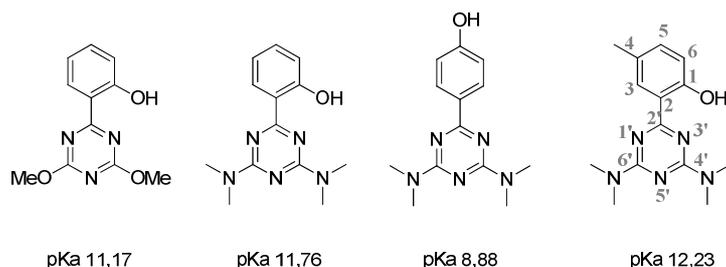


Figure 2.31 : Effets des substituants sur les valeurs de pK_a du groupement hydroxyle.

Il existe une compétition entre transfert de proton et désexcitation non radiative par conversion interne. La nature des groupements en positions 4' et 6' de la triazine va permettre de favoriser l'un ou l'autre de ces chemins de désactivation. Dans le cas de groupements méthoxy, les processus de désactivation non radiatifs (CI) sont énergétiquement plus favorables que dans le cas des groupements diméthylamino dans les mêmes positions. (1,1 Kcal.mol⁻¹ pour les groupements méthoxy, 1,6 Kcal.mol⁻¹ pour les groupements aminos).¹⁰⁵

1.2.5.4. Propriétés photophysiques

L'équipe de Shizuka a été la première à effectuer des mesures spectroscopiques sur le composé NN. Les chercheurs ont observé que le temps de vie de l'état excité est très faible (< 10⁻¹¹s) quelque soit le solvant utilisé (cyclohexane, méthylcyclohexane, isopentane, éthanol, acétonitrile).¹⁰⁶ L'enthalpie ΔH^* entre les états E* et K* est très grande comparée à celles existant dans le cas de l'acide salicylique ou du 2-(aminophényl)-2,1,3-benzotriazole, ce qui tend à prouver que la probabilité d'observer un transfert de proton réversible à l'état excité (K*→E*) est réellement très faible. La longueur d'onde d'excitation (280-360nm) n'a aucun effet sur le rendement quantique de fluorescence. Ceci indique que le transfert de proton intramoléculaire a lieu depuis l'état vibrationnel relaxé de l'état excité (S_{1V0}) et que la vitesse de désexcitation non radiative est supérieure à celle du transfert de proton. En revanche, une diminution du rendement quantique de fluorescence est observée à haute température et inversement. Trois hypothèses sont alors plausibles pour expliquer cette tendance.

La désactivation rotationnelle est à exclure car il y aurait alors rupture de la liaison hydrogène à l'état excité ce qui est impossible. En effet, la force de cette liaison est plus importante à l'état excité qu'à l'état fondamental d'après les calculs semi-empiriques concernant les

¹⁰⁵ Shizuka, H. ; Machii, M. ; Higaki, Y. ; Tanaka, M. ; Tanaka, I. *J. Phys. Chem.* **1985**, 89, 320-326.

¹⁰⁶ Shizuka, H. ; Matsui, K. ; Okamura, T. ; Tanaka, I. *J. Phys. Chem.* **1975**, 79, 2731-2734.

charges formelles portées par les deux hétéroatomes. De plus, l'enthalpie de rupture de liaison (4,7 Kcal/mol) est bien supérieure à l'énergie nécessaire au transfert de proton ($< 0,2$ Kcal/mol).¹⁰⁷

Un croisement inter-système (CIS) de l'état singulet E^* vers un état triplet de plus haute énergie est également à exclure car la vitesse de ce transfert devrait être inférieure à celle du transfert de proton. Or le CIS le plus rapide connu est celui qui s'opère dans la molécule de benzophénone ($2 \cdot 10^{11} \text{ s}^{-1}$) et aucune émission de phosphorescence n'a été observée, même à 77 K, ce qui tend à prouver qu'il n'y a pas de CIS.

La conversion interne (CI) est donc le processus privilégié. L'architecture ainsi figée à basse température n'est plus soumise aux désactivations par collisions engendrées par le transfert de proton entre les atomes d'oxygène et d'azote, ce qui explique cette augmentation de l'émission de fluorescence lorsque la température est diminuée.

L'équipe japonaise a mis en évidence qu'une variation de température n'entraînait aucune modification des temps de vie dans les solvants apolaires. En revanche, une diminution des temps de vie est observée dès lors que la température est augmentée dans les solvants polaires. Des temps de vie et des rendements quantiques de fluorescence plus élevés sont mesurés dans les solvants apolaires, car il n'y a pas d'interactions à l'état fondamental et excité entre le fluorophore et les molécules de solvants. Dans le cas de NN, l'état singulet E^* est attribué à une transition $\pi-\pi^*$. La rapidité du transfert de proton peut s'expliquer par 4 raisons.¹⁰⁸ Tout d'abord la liaison hydrogène intramoléculaire est déjà présente à l'état fondamental entre les atomes d'azote et d'oxygène, ce qui est en faveur du transfert de proton à l'état excité. De plus, la migration des électrons π de l'atome d'oxygène vers le cycle benzénique se produit à l'état excité et est favorisée par l'augmentation de l'acidité sur l'hétéroatome (charge formelle de l'oxygène : +0,2668 pour E^*). De plus, la paire d'électrons libres sur l'azote fait de cet hétéroatome un accepteur de proton. Et enfin, la basicité de l'azote est accrue à l'état excité (charge formelle sur l'azote : -0,4084 pour E^*). Concernant les mesures spectroscopiques, aucune fluorescence « normale » n'est observée, mais uniquement une émission de lumière verte présentant un important déplacement de Stokes ($> 10\,000 \text{ cm}^{-1}$) (Figure 2.32). Ceci tend à prouver qu'il n'y a pas de rupture de liaison hydrogène, que le temps de vie de l'espèce E^* est très faible ($< 10^{-11} \text{ s}$) et qu'aucun transfert de proton réversible à l'état excité n'est observé, contrairement à ce qu'il a été constaté dans

¹⁰⁷ Shizuka, H. ; Matsui, K. ; Hirata, Y. ; Tanaka, I. *J. Phys. Chem.* **1977**, *81*, 2243-2246.

¹⁰⁸ Shizuka, H. ; Matsui, K. ; Hirata, Y. ; Tanaka, I. *J. Phys. Chem.* **1976**, *80*, 2070-2072.

le cas de la molécule de salicylate de méthyle. La vitesse du transfert de proton k_{PT} est très rapide ($> 10^{-11}$ s), même à très basse température (4 K).

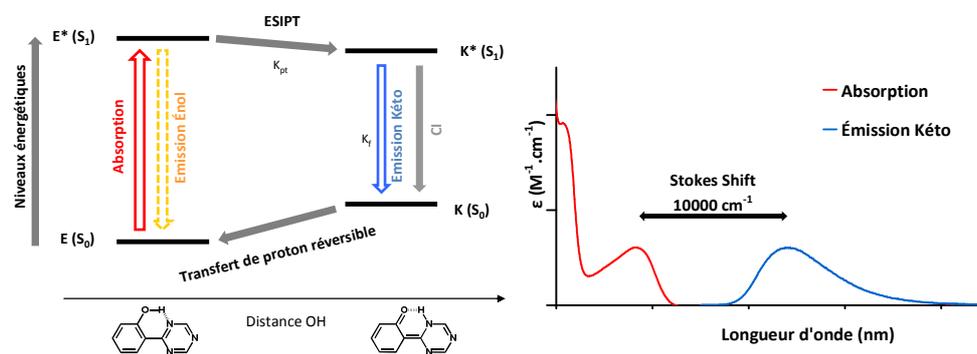


Figure 2.32 : Diagramme énergétique et spectres d'absorption et d'émission correspondants.

L'un des atouts majeurs des o-hydroxyphényl-s-triazines réside dans le fait que ces molécules présentent de grands déplacements de Stokes comparés aux fluorophores communs que sont la fluorescéine, la rhodamine ou les BODIPYs pour lesquels l'augmentation du déplacement de Stokes par modification chimique s'avère compliquée.

1.3. Applications des fluorophores à ES IPT

Les photochromes organiques par transfert de proton intramoléculaire se caractérisent par une bande d'absorption suffisamment large permettant d'englober le domaine des UVA et UVB. Cette absorption partielle ou totale va contribuer à minimiser la dégradation d'autres composés organiques auxquels ils sont associés. Ces molécules qui jouent le rôle de photo-stabilisateurs UV, trouvent de nombreuses applications dans les domaines nécessitant une photo-protection, comme par exemple le domaine cosmétique, les crèmes solaires ou les matériaux polymères.¹⁰⁹ Aux vues des applications potentielles, il est impératif que ces composés possèdent une bonne stabilité chimique et soient photochimiquement inertes.¹¹⁰ Par conséquent, ces chromophores se doivent de dissiper l'énergie absorbée sans causer de dommage et cette dissipation doit être plus rapide que les potentielles réactions secondaires qui seraient en compétition. Différentes familles de molécules ont été proposées comme stabilisateurs UV mais seules certaines d'entre elles ont été utilisées dans l'industrie : l'acide salicylique et ses dérivés, les o-hydroxybenzophénone, les o-hydroxyphénylbenzothiazoles,

¹⁰⁹ Heller, H. J. ; Blattmann, H. R. *Pure Appl. Chem.* **1974**, *36*, 141-161.

¹¹⁰ Gasparro, F. P. ; Mitchnick, M. ; Nash, J. F. *Photochem. Photobiol.* **1998**, *68*, 243-256.

les *o*-hydroxyphényl-*s*-triazines et les 2-(2-hydroxyphényl)-benzotriazoles (Figure 2.33). Leur capacité à transformer par conversion interne les irradiations ultra-violettes en énergies vibrationnelles par désexcitation non radiatives (thermiques) font de ces fluorophores des composés de choix.

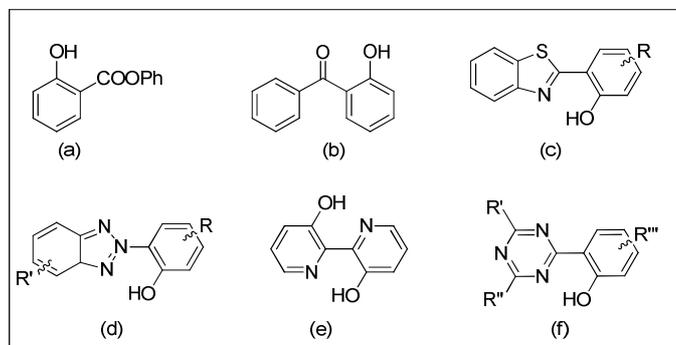


Figure 2.33 : Structures générales de différents absorbeurs UV : (a) salicylate, (b) *o*-hydroxybenzophénone, (c) *o*-(hydroxyphényl)-benzothiazole, (d) *o*-hydroxyphénylbenzotriazole, (e) [2,2'-bipyridyl]-3,3'-diol, (f) *o*-hydroxyphényl-*s*-triazine.

Les photochromes organiques à transfert de proton intramoléculaire trouvent également des applications dans de nombreux domaines comme la détection de cations,¹¹¹ d'anions,¹¹² mais aussi d'analytes tels que les thiols pour les milieux biologiques (cystéine, homocystéine),¹¹³ de sondes ratiométriques pour détecter des pyrophosphates,¹¹⁴ de marqueurs en milieux biologiques¹¹⁵ ou d'émetteur de lumière blanche.¹¹⁶ Nos molécules d'intérêt, les hydroxyphényl-*s*-triazine, de part leurs propriétés photophysiques intéressantes, sont largement utilisées comme absorbeur UV.¹¹⁷ Les triazines tri ou bis substituées par des groupements aromatiques ont été les plus étudiées mais l'introduction de groupement aryl ou

¹¹¹ Wu, K.-C. ; Lin, Y.-S ; Yeh, Y.-S. ; Chen, C.-Y. ; Ahmed, M.O. ; Choua, P.-T. ; Hon, Y.-S. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 11861-11868.

¹¹² Wu, Y. ; Peng, X. ; Fan, J. ; Gao, S. ; Tian, M. ; Zhao, J. ; Sun, S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 62-70.

¹¹³ Lan, M. ; Wu, J. ; Liu, W. ; Zhang, H. ; Zhang, W. ; Zhuang, X. ; Wang, P. *Sens. Actuators, B*, **2011**, *156*, 332-337.

¹¹⁴ Chen, W.-H. ; Xing, Y. ; Pang, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1362-1365.

¹¹⁵ Zamotaiev, O. M. ; Postupalenko, V.Y. ; Shvadchak, V.V. ; Pivovarenko, V.G. ; Klymchenko, A.S. ; Mély, Y., *Bioconjugate Chem.* **2011**, *22*, 101-107.

¹¹⁶ (a) Park, S. ; Kwon, J.E. ; Kim, S.H. ; Seo, J. ; Ching, K. ; Park, S.Y. ; Jang, D.J. ; Medina, B.M. ; Gierschner, J. ; Park, S.Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14043-14049. (b) Coppo, P. ; Duati, M. ; Kozhevnikov, V.N. ; Hofstraat, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1806-1810 (c) Yang, Y.J. ; Lowry, M. ; Schowalter, C.M. ; Fakayode, S. O. ; Escobedo, J. O. ; Xu, X. Y. ; Zhang, H. T. ; Jensen, T. J. ; Fronczek, ; Warner, I.M. ; Strongin, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14081-14092.

¹¹⁷ Gupta et al. US Patent **2002**, US6,348,591 B1, C07D 251/02.

alkyl sur la s-triazine diminue ou inhibe les rendements quantiques de fluorescence et augmente les modes de désactivations non radiatifs.¹¹⁸

2. Synthèse et étude des systèmes basés sur l'unité hydroxyphényl-s-triazine

2.1. Plateformes de départ

2.1.1. o-hydroxyphényle-s-triazines (NN)

Comme proposés par les chercheurs japonais dans leur article sur le synthèse de NN par réarrangement photo-Fries, il est possible de tirer profit de la réactivité du chlorure cyanurique et d'obtenir des chromophores par substitution nucléophile suivie d'une réaction de Friedel et Crafts. En 1899, Diels et coll. ont été les premiers à fonctionnaliser la s-triazine à l'aide d'amine et d'ammoniac¹¹⁹ afin d'obtenir notamment des 2-amino-4,6-dichloro-s-triazine. Dans les années 50, plusieurs groupes se sont inspirés de leurs résultats pour substituer à l'aide de divers fragments la trichloro-s-triazine et pour obtenir entre autre des 2,4-diamino-6-chloro-s-triazine.

Nous avons donc utilisé cette stratégie de synthèse en faisant réagir le chlorure cyanurique avec un excès de diméthylamine pour en substituer 2 atomes de chlores comme décrit dans la littérature.¹²⁰ Le produit ainsi obtenu a été mis à réagir avec le phénol correspondant (ie phénol, *p*-crésol ou *o*-crésol) en présence d'un acide de Lewis dans une réaction de Friedel Crafts (Figure 2.34). Les acides de Lewis les plus utilisés sont de type AlX₃ (où X= Br, Cl, I), SbF₅, ZnCl₂ ainsi que les acides forts (H₂SO₄). Lors de cette réaction de Friedel et Crafts, la présence d'un groupement donneur augmente la réactivité et oriente en ortho et para alors qu'un groupement attracteur diminue la réactivité et orientera en méta. Cette orientation est favorisée en présence d'un acide fort tel que H₂SO₄, H₃PO₄.¹²¹

¹¹⁸ Keck, J. ; Stüber, G. J. ; Kramer, H. E. A. *Die Angewandte Makromekulare Chemie* **1997**, 252, 119-138.

¹¹⁹ Diels, O. *Ber.*, **1899**, 32, 691.

¹²⁰ Thurston, J. T. ; Dudley, J. R. ; Kaiser, D.W. ; Hechenbleikner, I. ; Schaefer, F. C. ; Holm-Hansen, D. *J. Am. Chem. Soc* **1951**, 73, 7, 2981-2983.

¹²¹ Giordano, C. ; Villa, M. ; Annunziata, R. *Synthetic Communications*, **1990**, 20, 383.

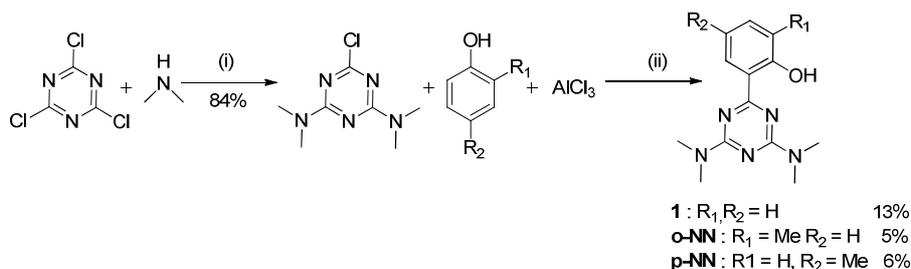


Figure 2.34 : Synthèse de dérivés *o*-hydroxyphényl-*s*-triazine par réaction de Friedel et Crafts. (i) trichlorotriazine (1 équiv.), diméthylamine (4 équiv.), acétone/H₂O, 0°C (1h) puis -15°C (1h) ; (ii) ROH (1 équiv.), AlCl₃ (2 équiv.), nitrobenzène, 0°C à 110°C, 4h.

Bien que la première étape de disubstitution nucléophile aromatique à l'aide d'une solution de diméthylamine ait donné de bons rendements de synthèse, les composés finaux (**1**, **o-NN** et **p-NN**) ont eux été obtenus avec des rendements très décevants. Nous verrons un peu plus tard que notre challenge a été de mettre au point une autre voie de synthèse permettant d'obtenir ces composés avec des rendements nettement supérieurs.

Les mesures spectroscopiques du composé **1** ont été réalisées à température ambiante dans le méthanol. Ce dernier présente un maximum d'absorption à 310 nm ($\epsilon_{\max} = 9830 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), un maximum d'émission centré à 466 nm, un rendement quantique de fluorescence de 10% et un déplacement de Stokes (Δ_S) de $11\,000 \text{ cm}^{-1}$. La bande d'émission centrée à 360 nm est attribuée à l'émission de la forme Énol. Bien que rarement observée, cette dernière est favorisée dans les solvants polaires protiques tels que le méthanol et c'est d'ailleurs la seule fois qu'elle a été observée durant notre étude.

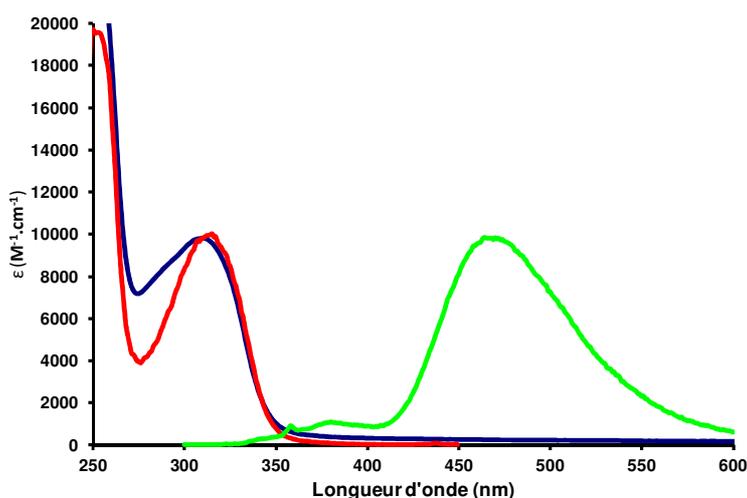


Figure 2.35 : Spectres d'absorption (bleu), d'émission (vert) et d'excitation (bleu, $\lambda_{exc} = 340 \text{ nm}$) du composé **1**. Mesures effectuées dans le méthanol à $c \sim 10^{-5} - 10^{-6} \text{ M}$.

Notre premier challenge a donc été de trouver une nouvelle voie de synthèse plus satisfaisante. Pour ce faire, nous nous sommes inspirés des travaux de Li et al. sur la synthèse de BINOL 3,3'-substitués.¹²² Cinq étapes ont été nécessaires à l'obtention des molécules de départ **4** et **7** (Figure 2.36). Cette voie de synthèse nécessite au préalable la protection des groupements hydroxyles de l'ortho et du para crésol à l'aide d'éther chlorométhyle (MOMCl), après réaction avec l'hydruure de sodium (NaH) dans du DMF pour obtenir quantitativement les molécules **2** et **5**. Les phénols ainsi protégés ont ensuite été traités avec une solution de *n*-butyllitium (1,6 M) dans le THF à -78°C pour générer sélectivement les sels lithiés en position 2. Ces derniers mis à réagir avec un équivalent d'acide cyanurique engendrent une première réaction de substitution nucléophile aromatique sur un des atomes de chlore de la trichloro-*s*-triazine. Les deux chlores restants ont par la suite été substitués par une solution de diméthylamine (40% dans l'eau) pour donner les composés **3** et **6** avec d'excellents rendements. Une dernière étape de déprotection du groupement MOM en milieu acide a permis d'obtenir les molécules **4** et **7**. D'excellents rendements de synthèse ont été obtenus tout au long des étapes nécessaires à leur conception.

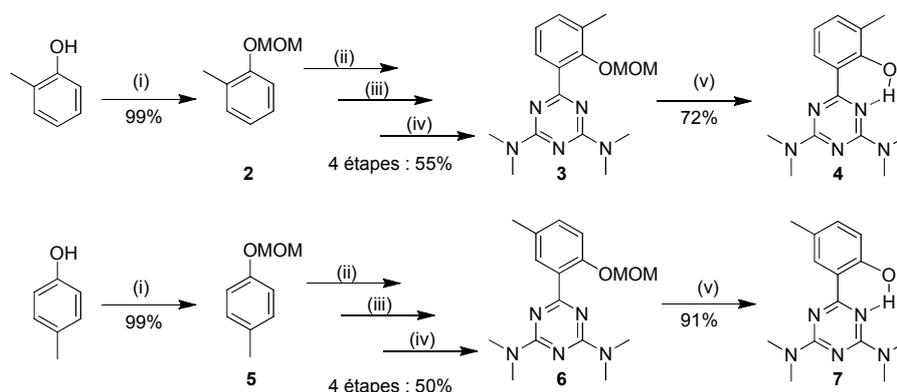


Figure 2.36 : Synthèse des composés **4** et **7**.¹²³ (i) crésol (1 équiv.), NaH (1,5 équiv.), MOMCl (1,2 équiv.), DMF, 0°C à ta, 26h ; (ii) *n*-BuLi (1,1 équiv.), THF, 0°C à ta, 2h ; (iii) trichlorotriazine (1 équiv.), THF, -78°C à ta, 26h ; (iv) diméthylamine (9 équiv.), reflux 6h ; (v) HCl 6M, CH₂Cl₂, MeOH, EtOH, ta, 4h.

Une très forte liaison hydrogène a été mise en évidence par analyse spectrométrique RMN du proton. En effet les protons phénoliques présentent un déplacement chimique respectivement de 14,4 ppm pour **4** et 14,0 ppm pour **7**.

¹²² Guo, Q.-S. ; Liu, B. ; Lu, Y.-N. ; Jiang, F.-Y. ; Song, H.-B. ; Li, J.-H. *Tetrahedron : Asymmetry*, **2005**, *16*, 3667-3671.

¹²³ Rihn, S. ; Retailleau, P. ; De Nicola, A. ; Ulrich, G. ; Ziessel, R. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8851-8863.

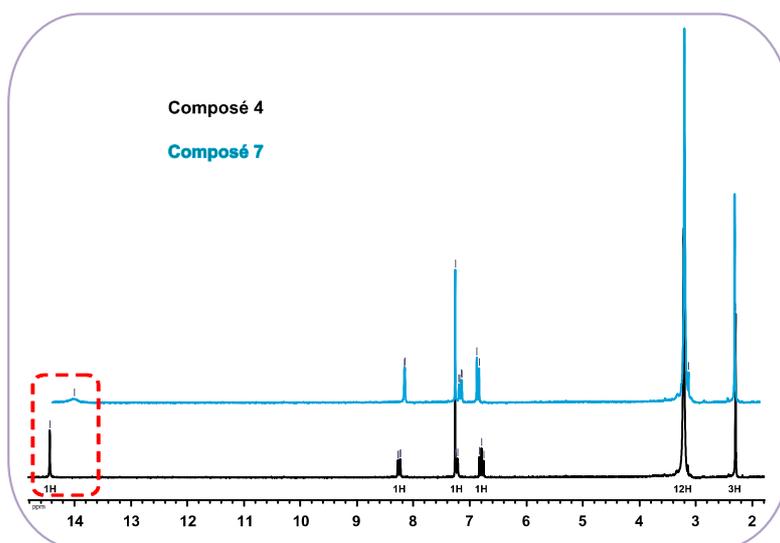


Figure 2.37 : Spectres RMN ^1H des composés **4** et **7** dans CDCl_3 .

Au-delà des rendements qui sont nettement améliorés, permettant d'obtenir facilement les deux produits de départ en grande quantité, cette voie de synthèse offre également l'avantage de se faire de manière monotope (ou « one pot »). Ainsi les atomes de chlores sont substitués successivement sans que les intermédiaires réactionnels ne soient isolés, évitant les problèmes d'hydrolyse qui pourraient se produire sur les positions chlorées restantes.

Une étude méthodologique a alors été entreprise sur ces deux molécules de départ (composés **4** et **7**) pour la conception d'édifices plus élaborés dans lesquels la délocalisation serait étendue sur l'unité hydroxyphényle afin d'en moduler les propriétés spectroscopiques.

2.1.2. Halogénéation

L'halogénéation des composés nous a paru être la méthode la plus pertinente pour ensuite pouvoir introduire différents groupements aromatiques par couplages pallado-catalysés.

- Bromation

Cette étape d'halogénéation a été réalisée à l'aide de N-bromosuccinimide (NBS) facilement manipulable et couramment utilisée pour la bromation électrophile de composés aromatiques dans des conditions douces. Un mélange de diméthylformamide (DMF) et de dichlorométhane (50/50) a été employé à température ambiante et le milieu réactionnel a été maintenu à l'abri de la lumière. Aucun initiateur de radicaux n'a été employé et la réaction

s'est déroulée en absence de lumière, pour toutes ces raisons, la substitution électrophile aromatique est par conséquent favorisée.¹²⁴

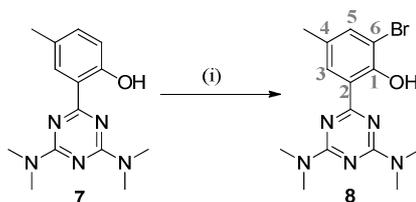


Figure 2.38 : Synthèse du composé **8**. (i) **7** (1 équiv.), NBS (1,1 équiv.), DMF/DCM (1/1), ta, 18 h, 100%.

L'orientation de la substitution électrophile aromatique semble être privilégiée en position 4 et 6 du OH. Ceci s'explique par l'effet méta orienteur de la triazine et ortho/para orienteur du phénol. Un groupement méthyle occupant l'une de ces deux positions, seule celle se trouvant libre est halogénée. Le composé **8** a été obtenu avec un rendement quantitatif et aucune purification n'a été entreprise, les sous produits ayant pu être facilement éliminés par lavage. Les mesures spectroscopiques du composé bromé ont été réalisées dans l'éthanol à température ambiante (Figure 2.39). Le fluorophore présente un maximum d'absorption à 330 nm ($\epsilon_{\text{max}} = 3000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), un maximum d'émission centré à 495 nm, un rendement quantique de fluorescence de 24%, un temps de vie de l'état excité de 3,0 ns et un déplacement de Stokes (Δ_S) de 10 100 cm^{-1} .

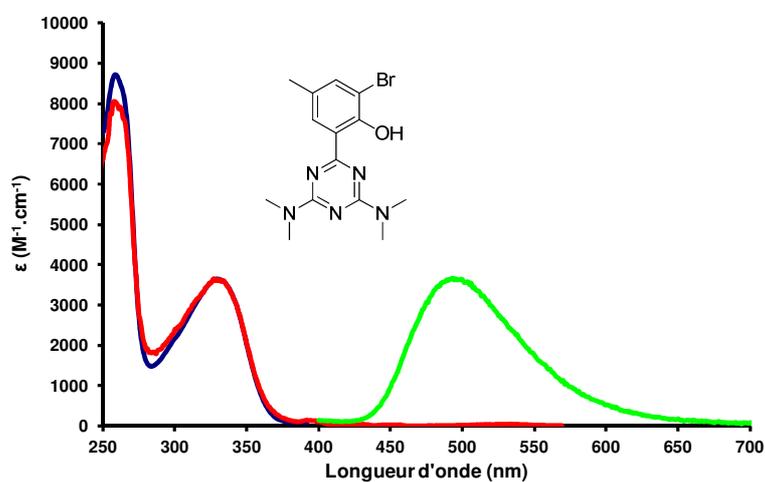


Figure 2.39 : Spectres d'absorption (bleu), d'émission (vert) et d'excitation (rouge, $\lambda_{em} = 450 \text{ nm}$) du composé **8** (ta, EtOH, $C \sim 10^{-5} - 10^{-6} \text{ M}$).

¹²⁴ Bedel, S. ; Ulrich, G. ; Picard, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1697-1700.

La molécule **8** a ensuite été engagée dans des réactions de couplages croisés pallado catalysés mais sans franc succès, ce qui nous a amené à la conception d'un composé plus réactif vis-à-vis de ce type de réactions.

- Iodation

Cette étape a également été réalisée dans des conditions douces à l'aide d'une solution de chlorure d'iode (ICl) dans un mélange 50/50 de DMF et de méthanol. Le DMF a été choisi car il présente un moment dipolaire important ce qui en fait un solvant fortement dissociant permettant une bonne séparation de charges, conditions favorables pour les substitutions électrophiles aromatiques.

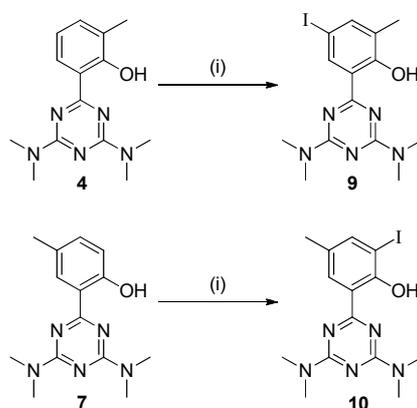


Figure 2.40 : Synthèses des composés **9** et **10**. (i) NN (1 équiv.), DMF/DCM (1 : 1), ICl (1,5 équiv.), ta, 95% pour **9** et 75% pour **10**.

Les composés **9** et **10** ont été obtenus avec d'excellents rendements de synthèse. L'analyse par spectrométrie RMN du proton indique que les protons aromatiques résonnent sous formes de doublets à 8,48 et 7,50 ppm avec une constante de couplage $^4J_{H-H}$ de 2,4 Hz pour la molécule **9** et à 8,16 et 7,68 ppm avec une constante de couplage $^4J_{H-H}$ de 2,0 Hz pour la molécule **10**.

2.2. Extension de la délocalisation

La présence d'un atome d'iode sur les composés 2-hydroxyphényl-s-triazine permet d'envisager une fonctionnalisation post-synthétique par des réactions de couplages croisés au palladium. Différents modules riches en électrons ont ainsi pu être greffés par des liens différents : liaisons simple, double ou triple.

2.2.1. Couplage de Heck

Le palladium (II) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ n'est pas connu pour être le catalyseur le plus réactif en couplage de Heck, mais celui-ci en présence de K_2CO_3 comme base dans un mélange benzène/DMF, nous a permis d'obtenir le composé **11** avec un rendement de 28%.

La conformation E de la double liaison est confirmée par l'analyse ^1H RMN qui met en évidence un couplage proton-proton avec une constante de couplage de 16,9 Hz, caractéristique des couplages $^3J_{\text{Trans}}$.¹²⁵

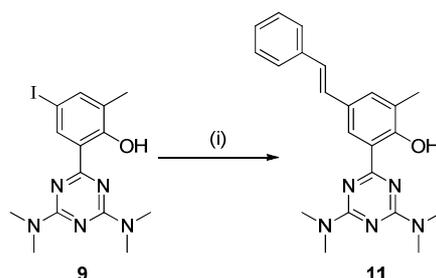


Figure 2.41 : Synthèse du composé **11**. (i) **9** (1 équiv.), styrène (2 équiv.), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (10 + 10 mol%), K_2CO_3 (1,5 équiv.), benzène/DMF, 80°C, 28%.

2.2.2. Couplage de Suzuki

Ces couplages ont été réalisés à l'aide d'une base minérale (K_2CO_3) et de palladium (0) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ comme catalyseur afin d'introduire différents groupements thiényles : thiophène, EDOT et Bis-thiophène¹²⁶ (Tableau 2.1).

L'acide thiénylboronique a été synthétisé selon la méthode décrite par Collis et coll. en 2003.¹²⁷ Le thiophène traité par du *n*-butyllithium dans du THF anhydre à basse température, suivi d'une addition d'une solution de triéthylborate dans du THF anhydre et d'une hydrolyse acide a permis d'obtenir le composé **12** avec un bon rendement de 88% (Figure 2.42).

¹²⁵ Bura, T. ; Retailleau, P. ; Ulrich, G. ; Ziesel, R. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1109-1117.

¹²⁶ Lee, J. W. ; Ha, H.-H. ; Vendrell, M. ; Bork, J. T. ; Chang, Y.-T. *Aust. J. Chem.* **2011**, 64, 540-544.

¹²⁷ Collis, G. E. ; Burrell, A. K. ; Scott, S. M. ; Officer, D. L. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 8974-8983.

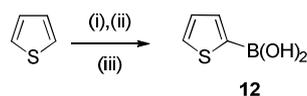


Figure 2.42 : Synthèse de l'acide thiénylboronique. (i) thiophène (1 équiv.), *n*-Buli (1 équiv.), THF, -78°C, 30 min ; (ii) triéthylborate (1,3 équiv.), THF, -78°C 1h puis ta 18h ; (iii) HCl 1M.

L'ester boronique de l'EDOT a été obtenu par une voie de synthèse similaire mais en associant cette fois-ci du *n*-BuLi au 2-isopropoxy-4,4',5,5'-tétraméthylidioxoborolane toujours à basse température.

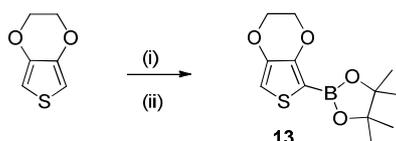
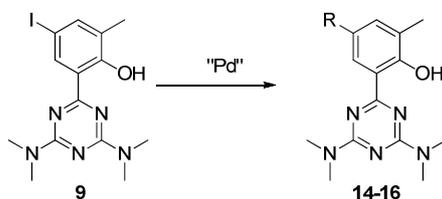


Figure 2.43 : Synthèse du composé **13**. (i) EDOT (1 équiv.), *n*-BuLi (1,2 équiv.), THF, -78°C puis ta 30 min ; (ii) 2-isopropoxy-4,4',5,5'-tétraméthylidioxoborolane (43,2 équiv.), -78°C puis ta 20 min, 87%.

Les dérivés thiényles ainsi obtenus ont pu être engagés dans des réactions de couplages pallado-catalysés sur le composé **9** dont les conditions de réaction sont résumées dans le Tableau 2.1.

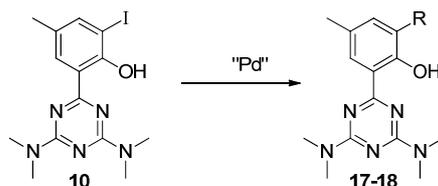
Tableau 2.1 : Synthèses des composés **14** à **16**.



Composés	Substituant R	Réactifs et conditions de réaction	Rendements
14		12 (2 équiv.), [Pd(PPh ₃) ₄] 10 mol%, K ₂ CO ₃ (5 équiv.), toluène, 80°C	31 %
15		13 (2 équiv.), [Pd(PPh ₃) ₄] 10 mol%, K ₂ CO ₃ (5 équiv.), toluène, 60°C	27 %
16		Ester boronique du 5'-Hexyl-2,2'-bithiophène (2 équiv.) [Pd(PPh ₃) ₄] 10 mol%, K ₂ CO ₃ (5 équiv.), toluène, 60°C	41 %

Des conditions similaires ont été utilisées pour la fonctionnalisation de l'autre isomère (Figure 2.45).

Tableau 2.2 : Synthèses des composés **17** et **18**.



Composés	Substituant R	Réactifs et conditions de réaction	Rendements
17		12 (2,5 équiv.) [Pd(PPh ₃) ₄] 10 mol%, K ₂ CO ₃ (5 équiv.), toluène, 60°C	47 %
18		13 (1,5 équiv.) [Pd(PPh ₃) ₄] 10 mol%, K ₂ CO ₃ (5 équiv.), toluène, 60°C	27 %

Tous ces composés ont été obtenus avec des rendements de synthèses satisfaisants et leurs propriétés spectroscopiques feront l'objet d'une discussion ultérieure (cf paragraphe 2.3.)

2.2.3. Couplage de Sonogashira

Les composés iodés **9** et **10** ont également été engagés dans des couplages croisés pallado catalysés de Sonogashira en utilisant la triéthylamine ou la diisopropylamine comme bases (Tableau 2.3) mais avant cela, certains des groupements que nous avons introduits ont nécessité leur synthèse.

Ainsi le 4,4-difluoro-1,3,5,7-tétraméthyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène¹²⁸ (composé **19**) a été obtenu par condensation du 2,4-diméthylpyrrole avec du chlorure d'acétyle dans le dichlorométhane à 40 °C. Le sel de dipyrrométhène ainsi isolé a été déprotoné à l'aide de triéthylamine puis complexé avec du BF₃.OEt₂ (Figure 2.44). Le BODIPY **19** a ensuite été mis à réagir avec une solution de chlorure d'iode dans le méthanol permettant d'atteindre le composé **20**¹²⁹ avec un rendement de 66%.

¹²⁸ Shah, M. ; Thangaraj, K. ; Soong, M.-L. ; Wolford, L. T. ; Boyer, J. H. ; Politzer, I. R. ; Pavlopoulos, T. G. *Heteroatom Chem.* **1990**, *1*, 389-399.

¹²⁹ Bonardi, L.; Ulrich, G. ; Ziessel, R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2183-2186.

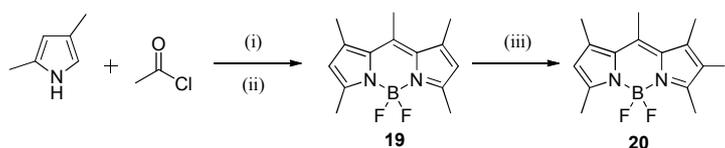


Figure 2.44 : Synthèses des composés **19** et **20**. (i) 2,4-diméthylpyrrole (1 équiv.), chlorure d'acétyle (2,3 équiv.), CH₂Cl₂, 40°C, 1h, 64% ; (ii) TEA (8 équiv.), BF₃.OEt₂ (6 équiv.), CH₂Cl₂, ta, 18h, 44% ; (iii) ICl (1 équiv.), MeOH/DMF (1:1), ta, 15 min, 66%.

La synthèse de l'éthynylpyrène¹³⁰ a nécessité 3 étapes. Dans un premier temps, le pyrène soumis à l'action d'hydrure de brome en présence de peroxyde d'hydrogène, permet l'obtention du produit monobromé avec un excellent rendement. Une seconde étape de couplage catalysée au palladium avec l'alcool propargylique permet d'insérer le lien éthynyl et une dernière étape de déprotection à l'aide d'oxyde de manganèse (IV) en milieu basique a permis l'obtention du produit désiré (Figure 2.45).

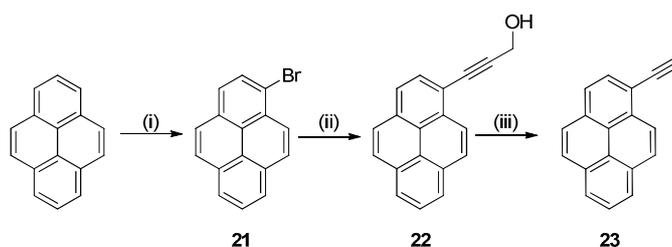


Figure 2.45 : Synthèse du composé **23**. (i) Pyrène (1 équiv.), HBr (1,1 équiv.), H₂O₂ (1 équiv.), MeOH, Et₂O, 0°C puis ta 3 jours, 95% ; (ii) bromopyrène (1 équiv.), alcool propargylique (1,5 équiv.), [Pd(PPh₃)₄] 6 mol%, *n*-propylamine, 60°C, 18h, 88% ; (iii) MnO₂ (10 équiv.), KOH (5 équiv.), THF, ta, 1h, 76%.

Une voie de synthèse similaire est utilisée pour obtenir le 3-éthynylpérylène¹³¹ (composé **24**) avec un rendement global de synthèse de 64%.

Le *N,N*-dibutyl-4-éthynylaniline **25** a été synthétisé comme décrit dans la littérature.¹³²

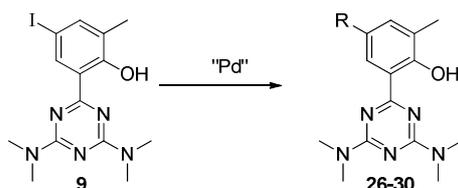
Les différents substituants ont été introduits sur le composé **9** via des couplages croisés au palladium de Sonogashira (Tableau 2.3).

¹³⁰ Hissler, M. ; Harriman, A. ; Khatyr, A. ; Ziessel, R. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3366-3381.

¹³¹ Inouye, M. ; Hyodo, Y. ; Nakazumi, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2704-2710.

¹³² Rondeau-Gagné, S. ; Curutchet, C. ; Grenier, F. ; Scholes, G. D. ; Morin J.F. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 4230-4242.

Tableau 2.3 : Synthèses des composés **26** à **30**.



Composés	R	Réactifs et conditions de réaction	Rendements
26		4-éthynyltoluène (2 équiv.), [Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂] 10 mol%, CuI 12 mol%, benzène/TEA, 60°C	90 %
27		p-(dibutylamino)phénylacétylène (1,2 équiv.), [Pd(PPh ₃) ₄] 10 mol%, CuI 12 mol%, benzène/TEA, 60°C	40 %
28		1) 20 (1 équiv.), Éthynyltriméthylsilane (1,05 équiv.), [Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂] 5 mol%, CuI 6 mol%, benzène/diisopropylamine, ta ; 2) DBU (12 équiv.), H ₂ O 40 mol%, ta. ; 3) 9 (1 équiv.), ta	66%
29		1-Éthynylpyrène (1,1 équiv.), [Pd(PPh ₃) ₄] 10 mol%, CuI 12 mol%, benzène/TEA, 60°C	41%
30		3-Éthynylpérylène (1,05 équiv.), [Pd(PPh ₃) ₄] 10 mol%, CuI 12 mol%, benzène/TEA, 60°C	48%

Les composés **26** à **30** ont été obtenus avec de bons rendements de synthèse dans des conditions douces de température. Le composé **28** a nécessité des conditions plus spécifiques du fait de l'instabilité du BODIPY-C≡CH. En nous inspirant des travaux de Grieco et coll.,¹³³ un premier couplage pallado-catalysé a été réalisé sur le composé **20** afin d'insérer le fragment TMS-acétylène. Celui-ci est ensuite suivi d'une déprotection *in situ* du groupement silylé à l'aide de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU) en présence d'eau (40 mol %) et enfin l'addition du composé **9** a permis le second couplage.

Le motif BODIPY a également été introduit sur l'autre isomère en utilisant des conditions similaires de réaction (Figure 2.46).

¹³³ Mio, M. J.; Kopel, L. C.; Braun, J. B.; Gadzikwa, T. L.; Hull, K. L.; Brisbois, R. G.; Markworth, C. J.; Grieco, P. A. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3199–3202.

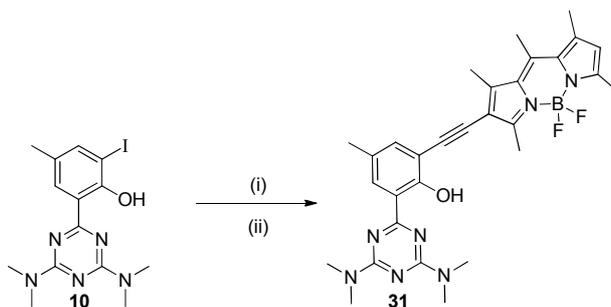


Figure 2.46 : Synthèses du composé **31**. (i) **20** (1 équiv.), Éthynyltriméthylsilane (1,05 équiv.), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ 5 mol%, CuI 6 mol%, Benzène/TEA, ta ; (ii) DBU (12 équiv.), H_2O 40 mol%, ta, 50%.

2.2.4. Structures cristallographiques

Les structures radiocristallographiques par diffraction des rayons X sur un monocristal des composés **14**, **17** et **27** ont été obtenues. Ces dernières permettent, tout comme l'analyse par spectrométrie ^1H RMN, de mettre en évidence la présence de la liaison hydrogène intramoléculaire forte ($\sim 1,8 \text{ \AA}$) entre le groupement hydroxyle du phénol et un des atomes d'azote de la triazine, contribuant ainsi à la planarité des molécules.

La molécule **14** adopte une structure réticulaire triclinique, sans miroir ni axe de rotation. Comme nous le montre l'ORTEP (Figure 2.47), un léger désordre est observé au niveau du groupement thiénylle dont la rotation engendre deux conformations possibles.

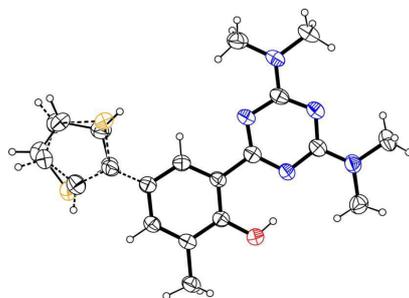


Figure 2.47 : Structure cristallographique de la molécule **14**. Les lignes hachurées montrent un léger désordre au niveau du groupement thiénylle.

Comme le montre l'empilement de la molécule (Figure 2.48 gauche), une distance interplanaire de $3,4 \text{ \AA}$ a été déterminée. Une distance de $3,76 \text{ \AA}$ sépare les centroïdes respectifs des motifs triazines et phényles adjacents. Dans le système réticulaire, les molécules sont séparées par des interactions de type van der Waals normales mais toutefois, des liaisons non conventionnelles $\text{C-H}\cdots\text{O}$ de $2,3 \text{ \AA}$ entre un groupement thiénylle et l'oxygène du phénol ont été mises en évidences (Figure 2.48 droite).

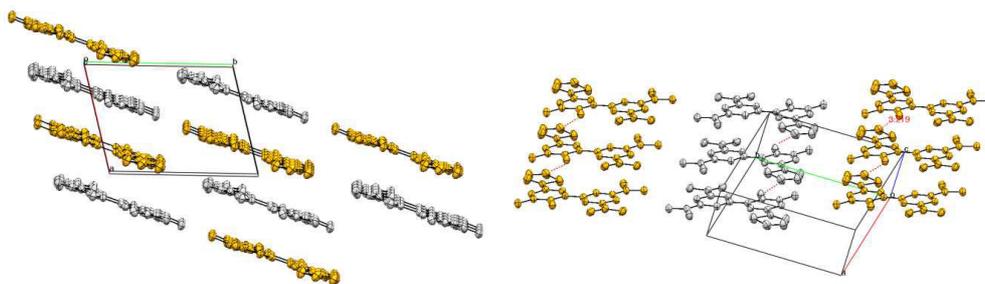


Figure 2.48 : Empilement de la molécule **14** selon l'axe *a* (gauche) et interaction C-H...O (thiophène...OH).

La molécule **17** quant à elle adopte un système réticulaire monoclinique primitif ce qui veut dire qu'un centre de symétrie, un plan de symétrie ainsi qu'un axe de symétrie sont observés. À nouveau, un léger désordre est observé au niveau du groupement thiényl dû à sa rotation (Figure 2.49).

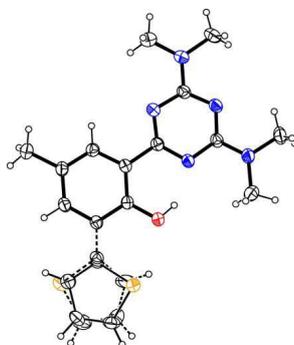


Figure 2.49 : Structure cristallographique de la molécule **17**. Les lignes hachurées montrent un léger désordre au niveau du groupement thiényl.

L'empilement de la molécule **17** met en évidence un motif à chevrons pour une projection selon l'axe *c* avec un angle dièdre de $70,1^\circ$ entre les molécules inversées et celles générées par le plan de symétrie. L'empilement de la molécule **17** (Figure 2.50) nous permet de visualiser la présence d'interactions π - π stacking entre les cycles phényles et des interactions hydrogène entre le méthyle de la triazine et les groupements phényle ou thiophène. La distance entre ces centroïdes est estimée à $3,56 \text{ \AA}$. Du fait des orientations des molécules dans l'empilement, un transfert de charge effectif est peu plausible car les unités triazines électro-déficientes devraient faire face aux unités hydroxyphényles riches en électrons, ce qui n'est pas le cas (Figure 2.50).

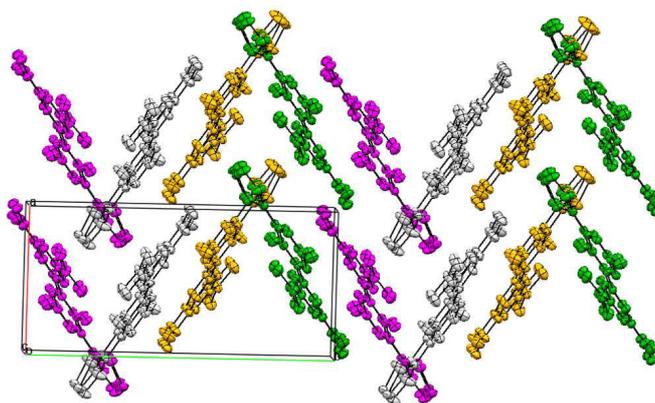


Figure 2.50 : Empilement de la molécule **17** selon l'axe *c*.

La molécule **27** adopte elle aussi un système réticulaire monoclinique primitif dans lequel existe un angle dièdre entre le groupement éthynylaniline et la plateforme triazine de $26,52^\circ$, ce qui rompt légèrement la planarité de la molécule (Figure 2.51). Comme le montre l'ORTEP de cette molécule, un léger désordre est observé pour l'une des deux chaînes alkyl.

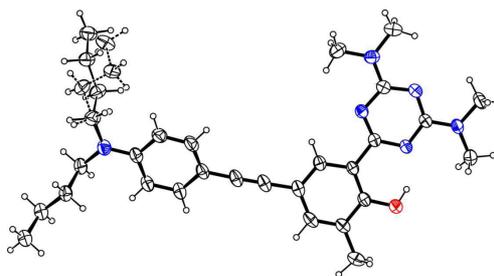


Figure 2.51 : Structure cristallographique de la molécule **27**.

Les interactions π - π impliquent essentiellement deux phényles liés par un centre de symétrie avec une distance entre centroïdes de $3,72 \text{ \AA}$ (Figure 2.52).

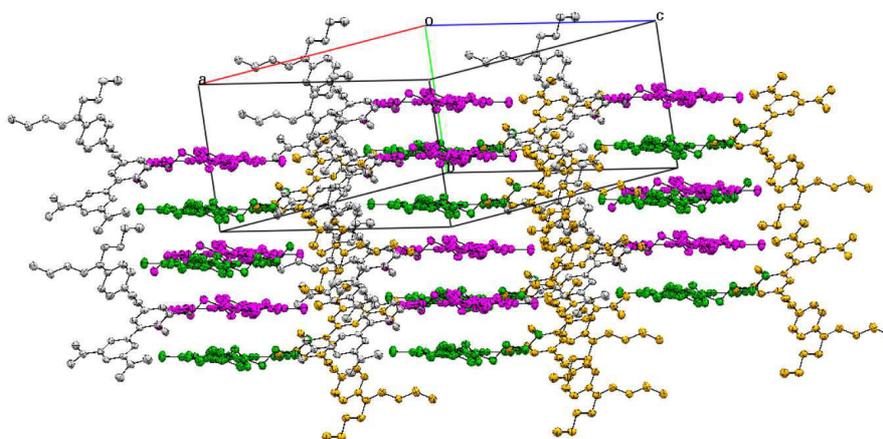


Figure 2.52 : Empilement de la molécule **27**, plan considéré (gris), lié par un centre de symétrie (jaune), par un axe de symétrie (vert), par un plan de symétrie *c* (violet).

2.3. Discussion sur les propriétés spectroscopiques

2.3.1. En solution

Toutes les données photophysiques des différentes molécules présentées dans ce chapitre ont été répertoriées dans le Tableau 2.4. Les mesures des spectres d'absorption, d'émission et d'excitation ont été enregistrées dans le dichlorométhane à température ambiante sauf pour les composés **28** et **31** qui ont été réalisées dans le toluène également à température ambiante pour éviter les problèmes d'agrégats observés dans le dichlorométhane.

Tableau 2.4 : Propriétés spectroscopiques des nouveaux fluorophores.

Composés	$\lambda_{\text{abs}}^{\text{a)}$ (nm)	ϵ ($\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)	$\lambda_{\text{em}}^{\text{b)}$ (nm)	Δ_{S} (cm^{-1})	$\tau_{\text{F}}^{\text{c)}$ (ns)	$\Phi_{\text{F}}^{\text{d)}$	$k_{\text{r}}^{\text{e)}$ (10^8 s^{-1})	$k_{\text{nr}}^{\text{e)}$ (10^8 s^{-1})
4	319	7870	489	10900	4,5	0,28	0,6	1,6
7	327	7550	497	10500	5,3	0,30	0,6	1,3
9	332	6060	492	9800	1,1	0,07	0,5	8,7
10	333	9030	499	10100	1,2	0,06	0,5	7,8
11	316	39500	536	13000	3,4	0,09	0,3	2,7
14	357	5560	530	9100	4,7	0,25	0,5	1,6
15	360	4500	546	9500	4,1	0,18	0,4	2,0
16	355	43600	552	10100	1,8	0,05	0,3	5,4
17	356	9170	551	9900	2,5	0,12	0,5	3,5
18	355	7650	558	10300	2,3	0,11	0,5	3,9
26	300 341	31600 5600	510	9700	5,8	0,23	0,4	1,3
27	325	47000	533	12000	4,9	0,21	0,4	1,6
28	529 350	52000 10100	600	2200	2,0	0,10	0,5	4,4
29	392	36700	512	6000	4,5	0,46	0,1	1,2
30	472	50500	485	570	2,0	0,46	2,3	2,8
31	532 350	57000 14600	586	1700	1,3	0,16	1,2	6,5

a) Mesures effectuées dans le dichlorométhane à ta exceptées pour les molécules **28** et **31** dont les mesures ont été faites dans le toluène pour limiter les effets d'agrégations. Incertitude de mesure ± 2 nm b) Incertitude de mesure ± 2 nm. c) Incertitude de mesure $\pm 0,5$ ns. d) La Rhodamine 6G a été utilisée comme référence, $\Phi = 0,78$ dans l'eau, ¹³⁴ $\lambda_{\text{ex}} = 488$ nm. Erreur estimée à $\pm 10\%$. e) Les constantes de vitesses de désexcitation radiative (k_{r}) et non radiatives (k_{nr}) sont calculées à partir de l'équation suivante : $k_{\text{r}} = \Phi_{\text{F}} / \tau_{\text{F}}$, $k_{\text{nr}} = (1 - \Phi_{\text{F}}) / \tau_{\text{F}}$, suivant l'hypothèse que l'état excité est formé avec une efficacité de 100%.

¹³⁴ Olmsted III, J. J. *Phys. Chem.* **1979**, 83, 2581-2584.

Par une lecture rapide du Tableau 2.4, nous pouvons constater que tous les fluorophores possèdent des absorptions typiques pour des dérivés de type 1,3,5-triazine substitués, avec une bande d'absorption non structurée entre 320 et 400 nm en fonction de la nature du substituant introduit sur le corps de l'o-hydroxyphényl-s-triazine (Figures 2.32, 2.35 et 2.39). Une bande d'absorption intense est présente aux alentours de 260 nm et est caractéristique du fragment phényl.¹⁰⁶ À ces bandes d'absorption caractéristiques de motif phényl-s-triazine, sont associées celles des groupements aromatiques qui y ont été greffés à savoir celle du BODIPY ($\lambda_{\text{abs}} = 530$ nm), du pyrène ($\lambda_{\text{abs}} = 392$ nm) ou du pérylène ($\lambda_{\text{abs}} = 472$ nm).

Dans la plupart des cas, une irradiation dans la bande d'absorption de la triazine engendre une émission dans le vert avec des maxima d'absorption se situant entre 490 et 550 nm et caractérisés par de grands déplacements de Stokes d'environ $10\,000\text{ cm}^{-1}$ (Figure 2.53). Contrairement à l'émission de fluorescence des fluorophores organiques classiques, dans notre cas, l'émission n'est pas l'image miroir de l'absorption¹³⁵ (Figures 2.53 à 2.56). L'émission de fluorescence enregistrée avec un important déplacement de Stokes est attribuée à la forme excitée du tautomère Kéto, obtenue par transfert de proton à l'état excité de l'o-hydroxyphényl-s-triazine (Figure 2.53).^{107,108} Dans les conditions de mesures indiquées dans le Tableau 2.4, à aucun moment l'émission de fluorescence de la forme excitée de l'Énol (E*) n'a été observée. Ceci indique que soit le temps de vie de la forme excitée de l'Énol est extrêmement court ($<10^{-12}\text{ s}^{-1}$), soit qu'une liaison hydrogène intramoléculaire forte est impliquée à l'état fondamental au sein de la molécule de départ. Ce dernier point a bel et bien été mis en évidence par le déplacement chimique important du proton phénolique sur les spectres RMN comme évoqué dans le paragraphe 2.1.1.¹³⁶ Ceci tend à prouver qu'aucune rupture de la liaison hydrogène n'est observée contrairement à ce qui a pu être observé avec d'autres composés aromatiques tels que les salicylates.¹³⁷

Les profils de décroissance de fluorescence qui permettent de déterminer les temps de vie de l'état excité des molécules peuvent être décrits comme étant mono-exponentiels, sous entendant la présence d'une seule espèce émissive, avec des temps de vie de l'ordre de la nanoseconde, ce qui est en accord avec un état émissif de type singulet. Les spectres d'excitation corrigés se superposent parfaitement aux spectres d'absorption des différentes molécules sur toute la fenêtre spectrale (Figure 2.53).

¹³⁵ Lakowicz, J. R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 3th ed. ; Springer: New York, **2006**.

¹³⁶ Szatyłowicz, H. J. *Phys. Org. Chem.* **2008**, *21*, 897–914.

¹³⁷ Nagaoka, S. ; Hirota, N. ; Sumitani, M. ; Yoshihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4220-4226.

Comme le montre la Figure 2.53, les deux isomères présentent des caractéristiques spectroscopiques relativement similaires. La nature de l'isomère n'a que peu d'influence sur les propriétés photophysiques. Un faible déplacement bathochrome de 8 nm a toutefois été mis en évidence en faveur de l'isomère **7**, possédant un groupement méthyle en position para par rapport au groupement hydroxyle.

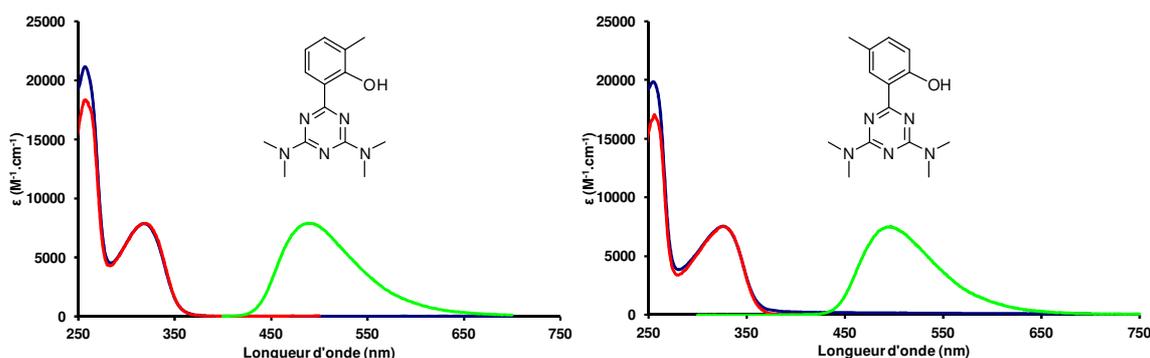


Figure 2.53 : Spectres d'absorption (bleu), d'émission (vert) et d'excitation (rouge, $\lambda_{exc} = 340$ nm) des composés **4** (gauche) et **7** (droite). Mesures effectuées dans le dichlorométhane à t_a .

Nous pouvons observer que les composés iodés **9** et **10** présentent de faibles rendements quantiques de fluorescence pouvant s'expliquer par la possible présence d'un croisement inter-système après excitation, du fait de la présence d'un atome lourd. Le passage d'un état excité singulet vers un état excité triplet est une transition normalement interdite mais qui peut se produire lorsque le couplage spin-orbite est suffisamment important, ce qui est le cas en présence d'halogène tels que le brome ou l'iode.

En comparant les deux isomères substitués, aucune différence n'est observée par l'introduction d'un groupement thiényle (molécules **14** et **17**). En revanche un léger déplacement hypsochrome de 5 nm est observé sur les composés **15** et **18** comportant un groupement 3,4-éthylènedioxythiényne (EDOT). Le remplacement d'un groupement iodo par l'unité thiényne provoque un déplacement bathochrome de 25 et 23 nm sur les spectres d'absorption respectivement pour **14** et **17** et de 38 et 52 nm sur les spectres d'émission respectifs (Tableau 2.4). L'augmentation de la densité électronique engendrée par l'insertion d'un groupement EDOT n'a que peu d'effet sur les propriétés optiques contrairement à l'unité bis-thiényne (molécule **16**) qui engendre une chute du rendement quantique de fluorescence. L'augmentation des processus de désexcitation non radiatifs est vraisemblablement attribuée à la flexibilité du groupement bithiényne et à la rotation le long de la liaison C-C qui favorisent ce mode de désexcitation.

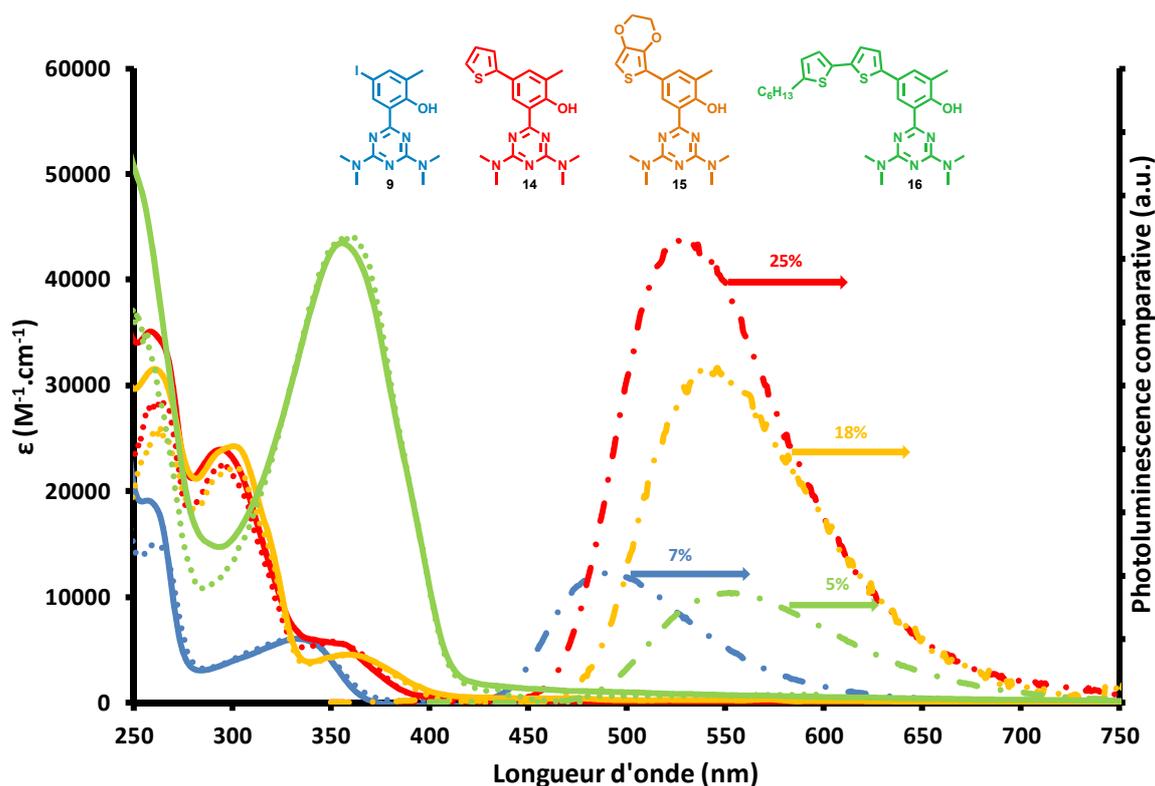


Figure 2.54. Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation des molécules **9**, **14**, **15** et **16**. Absorption (en bleu pour **9**, en rouge pour **14**, en jaune pour **15** et en vert pour **16**), émission (trait discontinu en bleu pour **9**, en rouge pour **14**, en jaune pour **15** et en vert pour **16**), excitation (trait pointillé en bleu pour **9**, en rouge pour **14**, en jaune pour **15** et en vert pour **16**). Pour les mesures d'absorption $[c] \sim 2 \times 10^{-5} M$ pour **9**, **14** et **15**, $[c] \sim 1,3 \times 10^{-5} M$ pour **16**, pour l'émission $[c] \sim 2 \times 10^{-6} M$ pour **9**, **14** et **15**, et $[c] \sim 1,3 \times 10^{-6} M$ pour **16** ($\lambda_{exc} = 310$ nm pour **9**, **14** et **15**, 300 nm pour **16**), pour l'excitation $[c] \sim 2 \times 10^{-6} M$ pour **9**, **14** et **15**, et $[c] \sim 1,3 \times 10^{-6} M$ pour **16** ($\lambda_{em} = 450$ nm pour **9** et **14**, et 500 nm pour **15** et **16**) dans CH_2Cl_2 à t_a .

L'insertion d'un groupement tolyle par une liaison éthyne permet un déplacement bathochrome plus important mais également un rendement quantique de fluorescence plus efficace que la double liaison (λ_{abs} 341 nm, Φ_F 23% pour la molécule **26** comparé à λ_{abs} 316 nm, Φ_F 9% pour la molécule **11**, Figure 2.55).

L'introduction d'une fonction dibutylamino (composé **27**) n'a que peu d'effet sur le rendement quantique de fluorescence mais induit un déplacement hypsochrome de 16 nm par comparaison avec la molécule **26** (Tableau 2.4). La présence du groupement électro-donneur rend possible un transfert de charge intramoléculaire entre le groupement amino et NN. Ce dernier autorise une redistribution des électrons à l'état excité se traduisant par une modification du moment dipolaire, rendant ainsi la molécule sensible à l'environnement. Pour mettre en évidence ce transfert de charge, des mesures spectroscopiques du composé **27** ont été réalisées dans l'éthanol. Ces dernières diffèrent peu par rapport à celles effectuées dans le dichlorométhane ($\lambda_{abs} = 335$ nm, $\lambda_{em} = 549$ nm, $\Phi_F = 2\%$ dans l'éthanol contre $\lambda_{abs} = 325$ nm,

$\lambda_{em} = 533 \text{ nm}$, $\Phi_F = 21\%$ dans le dichlorométhane) mais un léger effet bathochrome a quand même été mis en évidence en faveur du solvant le plus polaire

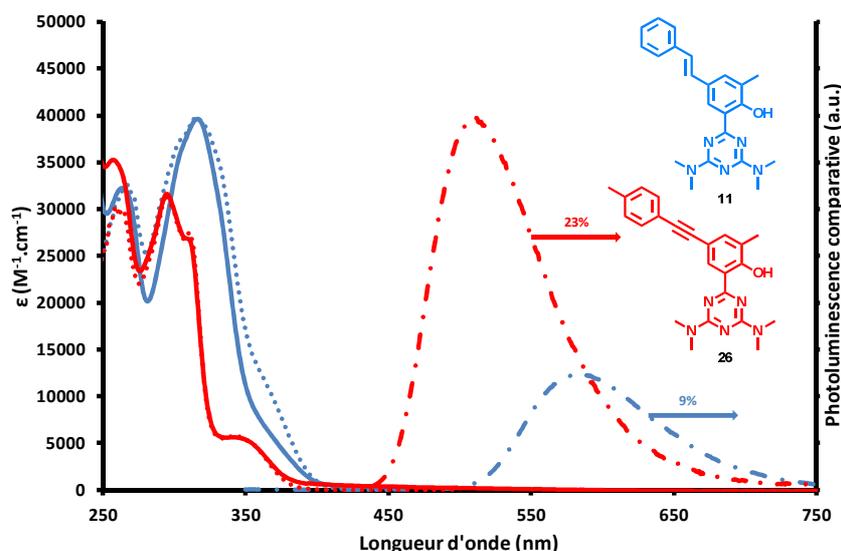


Figure 2.55. Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation des fluorophores **11** et **26**. Absorption (en bleu pour **11**, en rouge pour **26**), émission (trait discontinu bleu pour **11** et en rouge pour **26**), excitation (trait en pointillé bleu pour **11** et rouge pour **26**). Pour l'absorption $[c] \sim 1,2 \times 10^{-5} \text{ M}$ pour **11** et $1,8 \times 10^{-5} \text{ M}$ pour **26**, pour l'émission $[c] \sim 1,2 \times 10^{-6} \text{ M}$ pour **11** et $1,8 \times 10^{-6} \text{ M}$ pour **26** ($\lambda_{exc} = 300 \text{ nm}$ pour les deux molécules), pour l'excitation $[c] \sim 1,2 \times 10^{-6} \text{ M}$ pour **11** et $1,8 \times 10^{-6} \text{ M}$ pour **26** ($\lambda_{em} = 480 \text{ nm}$ pour **11** et 460 nm pour **26**) dans CH_2Cl_2 à t_a .

Le composé **27** a alors été mis en présence de vapeurs d'acide (HCl) autorisant ainsi la protonation de l'amine ce qui a pour conséquence immédiate d'interrompre la délocalisation électronique (plus de transfert de charge possible), le doublet de l'azote n'étant plus disponible. Par conséquent, un déplacement hypochrome des maxima d'absorption et d'émission respectivement de 30 et 50 nm a été enregistré (Figure 2.56). La déprotonation du fragment amino à l'aide de triéthylamine permet de régénérer les propriétés optiques initiales, prouvant ainsi la parfaite stabilité du composé **27** face aux conditions acide, neutre et basique. Le groupement amino ainsi restauré retrouve son caractère donneur d'électron et engendre un déplacement de la bande correspondant aux transitions $\pi-\pi^*$ vers les basses énergies. Il est à remarquer que les spectres d'excitation se superposent parfaitement aux spectres d'absorption dans les deux situations (Figure 2.56).

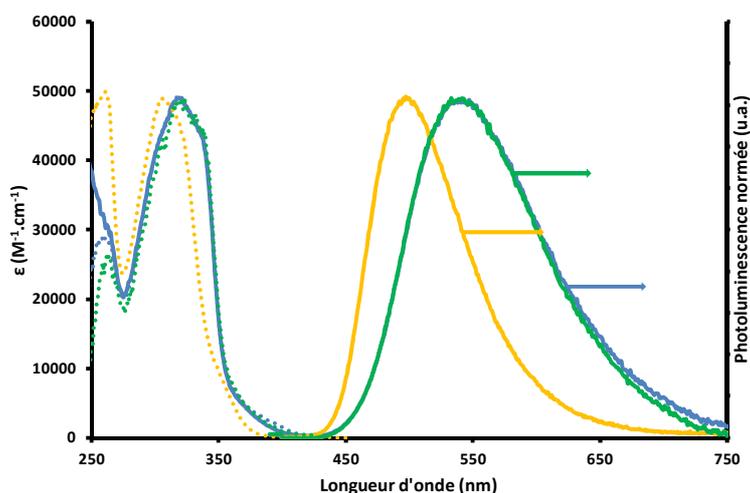


Figure 2.56. Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation du composé **27** dans EtOH. Absorption et émission (en bleu), excitation (pointillé bleu), émission en présence de vapeur d'HCl (en jaune), excitation en présence de vapeur d'HCl (pointillé jaune), émission après ajout consécutif de vapeur d'HCl puis de triéthylamine (en vert), après ajout consécutif de vapeur d'HCl puis de triéthylamine (pointillé vert). Absorption $[c] \sim 1,4 \times 10^{-5} M$, émission $[c] \sim 1,4 \times 10^{-6} M$ ($\lambda_{exc} = 300 \text{ nm}$), excitation $[c] \sim 1,4 \times 10^{-6} M$ dans EtOH à ta.

2.3.2. Fluorescence à l'état solide

Lors de l'étude de spectroscopie de fluorescence en solution, différents paramètres parasites peuvent venir perturber les mesures. En effet, une perte d'une partie de l'énergie des photons peut se produire, celle-ci pouvant être transférée aux molécules du milieu. Il s'agit de la diffusion Raman (ou diffusion inélastique du photon). Il est également à considérer la diffusion Rayleigh (ou diffusion élastique du photon) causée par le rayonnement dans toutes les directions de l'espace d'un dipôle électrostatique généré au sein des molécules suite à une irradiation monochromatique. Enfin des phénomènes liés à l'échantillon lui-même peuvent venir perturber la mesure et ainsi modifier la fluorescence, comme par exemple des phénomènes d'agrégats ou encore des interactions avec les molécules de solvant.

L'équipe du professeur Shizuka¹⁰⁵ en 1985 a effectué une étude complète sur le composé **7** en l'incorporant dans une matrice de polyméthylmétacrylate (PPMA) permettant ainsi de s'affranchir des distorsions structurales à l'état excité des deux formes tautomères. Les chercheurs étaient arrivés à la conclusion que l'intensité de fluorescence du fluorophore était la même que celle enregistrée dans un mélange méthylcyclohexane : isopentane (3/1) à savoir $\Phi_F = 64 \%$ et $\tau = 5,7 \text{ ns}$ à 77 K. Cette méthode d'analyse présente l'inconvénient de nécessiter un traitement préalable de la matrice polymère. C'est pourquoi nous avons opté pour une méthode d'analyse moins contraignante et plus efficace qui est l'utilisation d'une sphère d'intégration pour des mesures de fluorescence à l'état solide. Cette technique permet de

s'affranchir de plusieurs des phénomènes parasites cités précédemment. En solution ou à l'état solide, il existe une réelle nécessité de diluer les échantillons afin de minimiser la proximité entre molécules et ainsi d'éviter les transferts d'énergies éventuels entre celles-ci, mais aussi les phénomènes d'agrégats qui sont souvent synonymes de perte de fluorescence (sauf dans les cas des agrégats J qui eux sont émissifs).¹³⁸

2.3.2.1. Élaboration des pastilles

Les différents fluorophores ainsi que le bromure de potassium (KBr) ont préalablement été séchés sous vide. De faibles quantités de fluorophores ont ensuite été pesées ($n \sim 10^{-7}$ mol) et broyées en fines particules à l'aide d'un mortier et d'un pilon en agate. À cet échantillon ont été ajoutés 200 mg de KBr eux aussi finement broyés et le mélange a été homogénéisé avant de subir une étape de pressage à l'aide d'une presse hydraulique permettant d'obtenir « la pastille mère ». À noter que l'étape de broyage est très importante afin de minimiser les interactions intermoléculaires et de la diffusion due à la microcristallinité de l'échantillon. Ainsi 1-2 mg de cette première pastille ont été prélevés et dilués à nouveau avec 200 mg de KBr afin de générer une seconde pastille contenant une quantité de fluorophore de l'ordre de la nanomole. Les pastilles ainsi formées ont été stockées à plat et séparément dans un contenant hermétique, et conservées dans un dessiccateur à l'abri de la lumière.

2.3.2.2. Propriétés spectroscopiques

Une sphère d'intégration offre l'avantage de récolter l'intégralité du rayonnement diffusé par l'échantillon dans toutes les directions de l'espace. Les parois à l'intérieur de la sphère sont recouvertes d'un matériau inerte, diffusant et réfléchissant, assurant ainsi de faibles pertes de la lumière diffusée par l'échantillon. A l'état solide et contrairement aux mesures de fluorescence en solution, il n'est pas possible de comparer l'échantillon à un standard connu. Le signal enregistré est exprimé en pourcentage de réflexion par rapport à l'échantillon de référence ou blanc (pastille KBr), pour lequel est attribué une réflexion de 100%. Les mesures de fluorescence à l'état solide (Tableau 2.5) ont été effectuées à l'aide d'un spectrofluoromètre Fluoromax4® commercialisé par la firme Horiba, auquel a été associé une

¹³⁸ (a) Kasha, M. *Radiat. Res.* **1963**, *20*, 55-70. (b) McRae, E. G. ; Kasha, M. *J. Chem. Phys.* **1958**, *28*, 721-722. (c) Spano, F. C. *Accounts of Chemical Research* **2009**, *43*, 429-439.

sphère d'intégration Quanta-φ, au centre de laquelle ont été placées les pastilles préalablement préparées. De meilleurs résultats ont été obtenus avec l'isomère présentant le groupement méthyle en position para de la fonction hydroxyle (composé **7** $\Phi_{\text{Fsolide}} = 90\%$) par rapport au composé **4** ($\Phi_{\text{Fsolide}} = 49\%$) alors qu'en solution, les deux présentaient un comportement similaire (Tableau 2.4). La même observation peut être faite pour les composés **14** et **17**, sur lesquels a été greffé un groupement thiényl ($\Phi_{\text{Fsolide}} = 26$ et 58% respectivement). Les pastilles échantillon/matrice ont toutes été irradiées dans la région de l'UV (bande d'absorption de l'o-hydroxyphényl-s-triazine), à la même longueur d'onde que celle utilisée pour les spectres d'émission de fluorescence en solution ($\lambda_{\text{exc}} = 310$ nm). Malheureusement, les mesures effectuées sur les édifices plus sophistiquées faisant intervenir des systèmes multichromophoriques n'ont pas pu toutes être obtenues (composés **29** à **31**). Du fait de leurs grands déplacements de Stokes, leurs émissions de fluorescence à l'état solide se superposent au faisceau du deuxième ordre généré par la source lumineuse. Les propriétés de fluorescence enregistrées à l'état solide sont présentées dans le Tableau 2.6 ci-dessous. Les coordonnées CIE des différents chromophores y sont également répertoriées et permettent de caractériser de manière rationnelle les couleurs des lumières de chaque molécule, distinguées par la vision humaine.

Tableau 2.5 : Propriétés spectroscopiques des nouveaux fluorophores à l'état solide dans une matrice de KBr.

Composés	λ_{em}	τ_{F}	Φ_{F}	Coordonnées CIE	
4	489	7,0	0,49	0,1686	0,3538
7	489	7,9	0,90	0,2189	0,3685
9	476	0,8	0,05	0,14056	0,28397
10	483	0,6	0,05	0,13947	0,33503
11	528	2,8 (52%) ; 4,8 (61%)	/	0,3055	0,60559
14	524	5,5	0,26	0,29032	0,62235
15	514	3,8	0,12	0,2755	0,6137
16	548	2,0	0,07	0,38767	0,60303
17	534	5,8	0,58	0,34993	0,59589
18	499	4,6	0,21	0,20521	0,4731
26	496	6,7	0,30	0,18798	0,47761
27	525	0,1	0,006	0,34832	1,05084
28	509	2,1	0,14	0,28628	0,5904

Dans le Tableau 2.6 sont indiquées les propriétés spectroscopiques des composés **4**, **7**, **14** et **17**. Pour une meilleure analyse des résultats, les mesures spectroscopiques en solution sont mentionnées en noir et celles à l'état solide apparaissent en bleu. Comme nous l'avons dit précédemment, le composé NN présentant un rendement quantique de fluorescence le plus

élevé est l'isomère possédant un groupement méthyle en para de la fonction hydroxyle. Cette même tendance est respectée pour les composés **14** et **17** dont l'extension de la conjugaison est assurée par un groupement thiénylé.

Tableau 2.6 : Propriétés spectroscopiques des nouveaux fluorophores en solution (en noir) et dispersés dans une matrice solide de KBr (bleu).

Composés	λ_{abs}	ϵ	λ_{em}	Δ_{S}	τ_{F}	Φ_{F}
4	319	7870	489	10900	4,5	0,28
7	327	7550	497	10500	5,3	0,30
14	357	5560	530	9100	4,7	0,25
17	356	9170	551	9900	2,5	0,12

Afin de valider notre protocole expérimental et de s'assurer qu'aucun paramètre parasite énoncé précédemment ne soit venu perturber nos mesures, des spectres d'excitation des pastilles ont été enregistrés et ces derniers sont en bonne adéquation avec ceux obtenus en solution comme le montre la Figure 2.57. Cela tend à prouver que les processus de fluorescence en phase solide sont les mêmes qu'en solution.

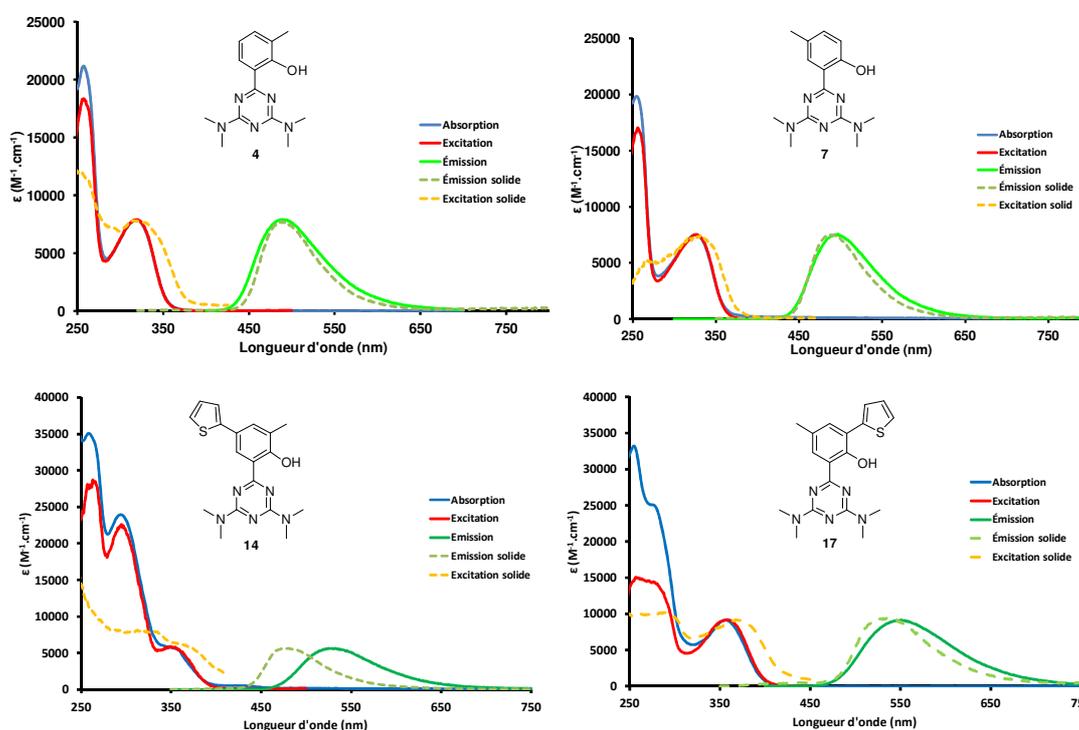


Figure 2.57 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation des composés **4** (haut gauche), **7** (haut droite), **14** (bas gauche) et **17** (bas droite) en solution, dans le dichlorométhane (traits pleins bleu pour l'absorption, vert pour l'émission, rouge pour l'excitation, $[c] \sim 10^{-5} - 10^{-6}$ M) et solide (pointillé orange pour l'excitation et kaki pour l'émission).

2.4. Cas particulier de transfert d'énergie

Un transfert d'énergie peut être observé dans le cas de systèmes multichromophoriques dans lesquels l'excitation du fluorophore de plus haute énergie initie un transfert d'énergie au travers d'une triple liaison vers celui de plus basse énergie qui engendra l'émission de ce dernier.^{139,140} Lors de ce processus, le transfert se fait de manière très rapide par un mécanisme de résonance (Förster) ou de double échange (Dexter).^{139,140} Pour ce faire les chromophores doivent présenter une bonne stabilité chimique et photochimique.

2.4.1. Système tandem BODIPY/NN

Des systèmes tandem entre de multiples chromophores et notamment incorporant des BODIPYs, ont été développés au sein du laboratoire. Dans le cas des molécules **28** et **31** (Figure 2.58) et comme décrit dans la littérature,^{21,22,141} nous pouvons observer une bande d'absorption principale aux faibles énergies qui est attribuée à la transition électronique $S_0 \rightarrow S_1$ du BODIPY. Au niveau des hautes énergies, la bande d'absorption présentant un maximum à 348 nm pour le composé **28** et 364 nm pour le composé **31** est attribuée au motif triazine. Celle moins structurée à environ 380 nm est caractéristique de la transition électronique $S_0 \rightarrow S_2$ du BODIPY.¹⁴² Une irradiation dans la bande d'absorption du BODIPY à 500 nm produit l'émission de ce dernier. En irradiant dans la bande d'absorption de l'o-hydroxyphényl-s-triazine, seule l'émission du BODIPY a été enregistrée et aucune émission résiduelle de la triazine. Ce résultat nous indique qu'un transfert quantitatif d'énergie entre la forme Énol excitée de la triazine vers le BODIPY a lieu et que le motif triazine peut être utilisé comme donneur d'énergie dans des systèmes plus élaborés. D'un point de vue mécanistique, ces deux exemples sont intéressants car l'émission de la forme Kéto se superpose à l'absorption du Bodipy et l'hypothétique émission de l'Énol se superpose à l'absorption du second état excité du BODIPY. Ces résultats sont en adéquation avec ceux

¹³⁹ (a) Harriman, A. ; Izzet, G. ; Ziessel, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10868-10875. (b) Alamiry, M. A. H. ; Hagon, J. P. ; Harriman, A. ; Bura, T. ; Ziessel, R. *Chemical Science* **2012**, *3*, 1041-1048.

¹⁴⁰ Harriman, A. ; Mallon, L. J., Haeefe, A. ; Ulrich, G. ; Ziessel, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13375-13386.

¹⁴¹ (a) Ziessel, R. ; Ulrich, G. ; Harriman, A. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 496-501. (b) Ziessel, R. *Compt. Rendus Acad. Sciences Chimie* **2007**, *10*, 622-629.

¹⁴² (a) Thoresen, L. H. ; Kim, H. ; Welch, M. B. ; Burghart, A. ; Burgess, K. *Synlett* **1998**, 1276-1278. (b) Chen, T. ; Boyer, J. H. ; Trudell, M. L. *Heteroatom Chem.* **1997**, *8*, 31-39. (c) Sathyamoorthi, G. ; Welford, L. T. ; Haag, A. M. ; Boyer, J. H. *Heteroatom Chem.* **1994**, *5*, 245-249. (d) Burghart, A. ; Kim, H. ; Welch, M. B. ; Thoresen, L. H. ; Reibenspies, J. ; Burgess, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7813-7819.

précédemment obtenus dans un système tandem qui mettait en jeu un BODIPY et un groupement [2,2'-bipyridine]-3,3'-diol (BP(OH)₂), système qui présentait lui aussi un transfert de proton intramoléculaire à l'état excité.¹⁴³

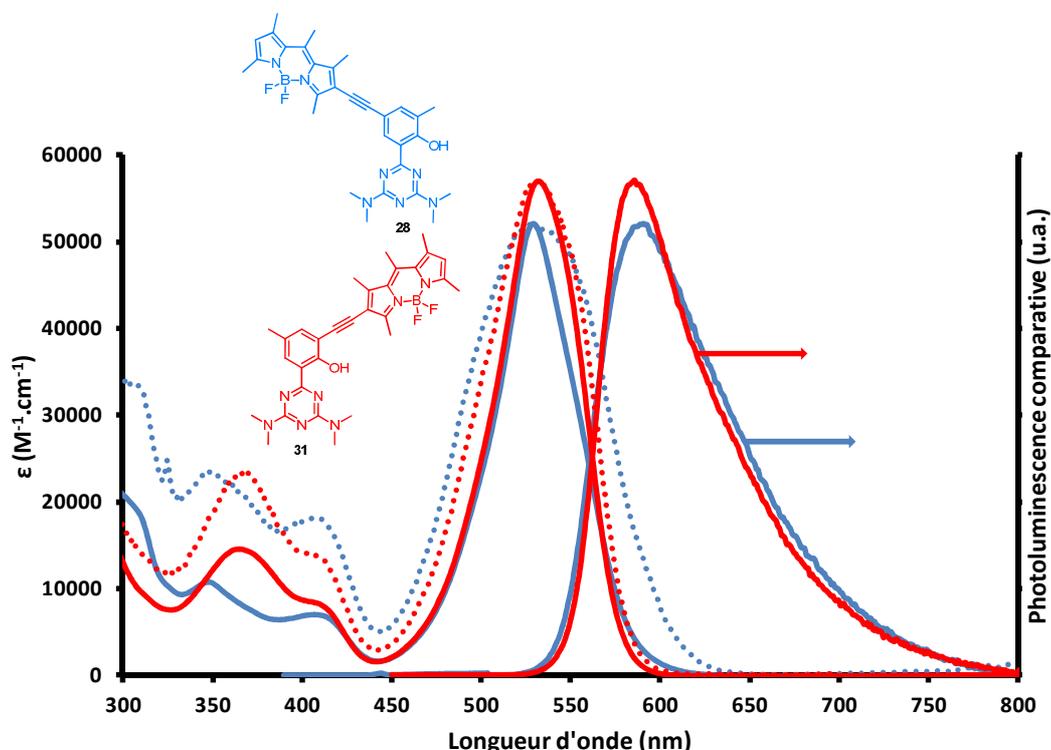


Figure 2.58. Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation des composés **28** et **31**. Absorption (en bleu pour **28**, et rouge pour **31**), émission (en bleu pour **28** et en rouge pour **31**), excitation (en pointillé bleu pour **28** et rouge pour **31**). Pour l'absorption [*c*] ~ 1,5×10⁻⁵ M pour **28** et 7,7×10⁻⁶ M pour **31**, pour l'émission [*c*] ~ 1,5×10⁻⁶ M pour **28** et 7,7×10⁻⁶ M pour **31** (λ_{exc}= 500 pour les deux composés), pour l'excitation [*c*] ~ 1,2×10⁻⁶ M pour **28** et 1,8×10⁻⁶ M pour **31** (λ_{em}= 630 nm pour les deux composés). Mesures effectuées dans le toluène à ta.

2.4.2. Système tandem pyrène/NN

Comme nous aurions pu le pressentir aux vues des résultats évoqués précédemment, l'absorption de la molécule **29** (Figure 2.59) est une combinaison linéaire des bandes d'absorption centrées sur l'o-hydroxyphényl-s-triazine et sur le pyrène. La Figure 2.59 nous permet d'apprécier les différents états excités S₀-S_n (n = 1 à 4) de l'unité pyrène. Les bandes d'absorption du pyrène se superposent avec celles de la triazine. Par irradiation dans la région du proche UV (λ_{exc} = 400 nm), transition essentiellement centrée sur le pyrène, aucune

¹⁴³ Ulrich, G. ; Nastasi, F. ; Retailleau, P. ; Puntoriero, F. ; Ziessel, R. ; Campagna, S. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4381-4392.

émission caractéristique de cette unité polyaromatique n'est observée. Seule une émission à 512 nm attribuée à la forme Kéto impliquée dans un processus de transfert de proton intramoléculaire à l'état excité, est enregistrée (Figure 2.59). Il est intéressant de noter que cette dyade est celle possédant le rendement quantique de fluorescence le plus élevé de la série avec 46% (Tableau 2.4). Ceci peut s'expliquer par le fait que l'émission du pyrène se superpose à l'absorption de l'unité triazine, absorption qui doit sûrement être déplacée vers les basses énergies du fait de la forte densité électronique apportée par le composé polyaromatique. Il est à garder en mémoire que de tels déplacements bathochromes ont été observés précédemment en substituant les composés iodés **9** et **10** à l'aide de groupement thiénylène, ou en greffant des modules plus riches en électrons tels que les groupements bis-thiénylène ou pérylène comme nous le verrons dans le paragraphe suivant.

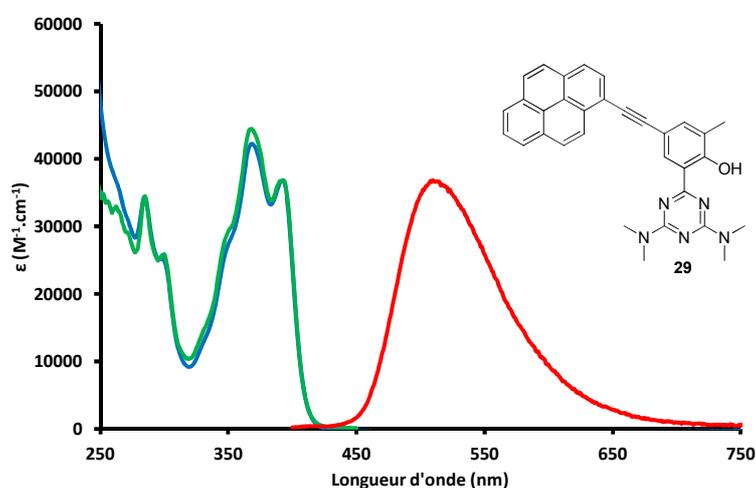


Figure 2.59 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation du composé **29** dans le CH_2Cl_2 à $c \sim 10^{-5}$ - 10^{-6} M).

2.4.3. Système tandem pérylène/NN

Lorsqu'un motif pérylène est introduit sur la phényl-s-triazine (composé **30**), cela engendre un déplacement important de la bande d'absorption principale vers les basses énergies (450 nm) et une diminution de la superposition entre l'émission du pérylène et l'absorption de la triazine. Ce phénomène a pour conséquence majeure l'observation d'une bande d'émission très structurée caractéristique du motif pérylène.¹⁴⁴ Une autre constatation

¹⁴⁴ Devadoss, C. ; Bharathi, P. ; Moore, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9635-9644.

intéressante est que l'émission enregistrée est l'image miroir de l'absorption ce qui est une caractéristique des émetteurs de type singulet, ayant dans notre cas un temps de vie de l'état excité de 1,3 ns. Il est également à noter qu'en irradiant dans la bande d'absorption de la triazine, aucune émission de la forme Kéto n'est observée à 512 nm. De plus, le délai de l'état excité est mono-exponentiel, tendant à prouver la présence d'une seule espèce émissive à 520 nm.

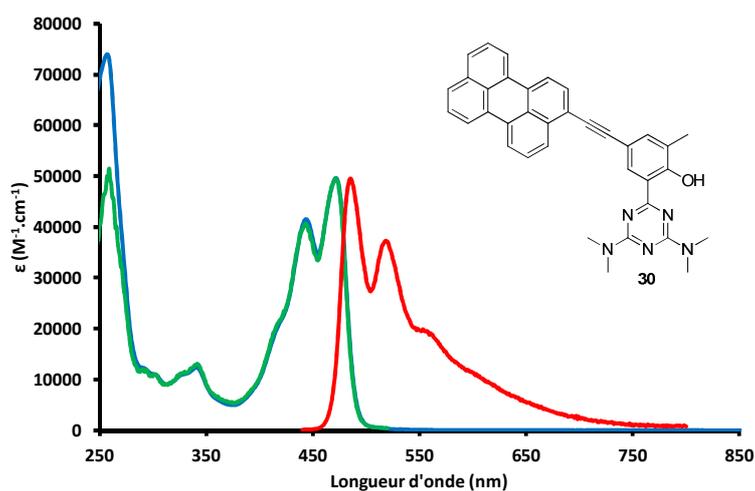


Figure 2.60 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation du composé **30** dans le CH_2Cl_2 à ta.

L'étude de ces deux composés multichromophoriques nous a permis de mettre en évidence que lorsqu'un motif pérylène est greffé sur la phényltriazone, et contrairement à celui possédant un motif pyrène, un transfert d'énergie s'opère de la forme Kéto vers l'état émissif du pérylène. De plus, le spectre d'excitation corrigé se superpose parfaitement au spectre d'absorption de la molécule et ce sur l'intégralité de la fenêtre spectrale. Par conséquent, il est clairement établi, aux vues de ces résultats, que les photons collectés par le pyrène dans le cas de la molécule **29** et par la forme Kéto de la triazine dans le cas de la molécule **30** sont transférés de manière quantitative respectivement vers la forme Kéto ou le pérylène. Cette étude nous a permis de mettre en évidence des transferts d'énergies directionnels en fonction du groupement accepteur.

3. Conclusion et Perspectives

Pour résumer, nous avons vu dans ce chapitre la mise en œuvre d'une synthèse rapide et efficace des deux isomères de l'o-hydroxyphényl-s-triazine par une méthode originale.

Nous avons également démontré que la fonctionnalisation des motifs de base était facilement réalisable notamment à l'aide de couplages croisés au palladium, dans le but d'insérer des motifs aromatiques et polyaromatiques, augmentant ainsi la délocalisation au sein des molécules. Les propriétés optiques ont alors pu être modulées dans la région comprise entre 320 nm (cas de phényltriaziens non substitués) et 472 nm (dans le cas du pérylène) en fonction de la nature du groupement inséré sur la plateforme de départ. Un déplacement bathochrome encore plus important a pu être atteint en greffant un BODIPY sur le motif phényltriazine ($\lambda_{\text{abs}} = 530 \text{ nm}$). Toutes ces molécules ont été entièrement caractérisées par analyse RMN et photophysiques (solution et solide). Des structures radio-cristallographiques de plusieurs molécules de la famille ont été obtenues prouvant ainsi à la fois la présence de cette liaison hydrogène intramoléculaire entre le phénol et la triazine, mais aussi la planarité des molécules due à la force de cette liaison. Rappelons que cette liaison hydrogène forte avait préalablement été mise en évidence sur les spectres RMN ^1H de part le déplacement chimique du proton phénolique observé vers 14 ppm environ.

Nous avons également vu au cours de ce chapitre la présence d'un processus efficace de transfert de proton intramoléculaire à l'état excité, engendrant une fluorescence dans le vert avec des déplacements de Stokes importants ($> 10000 \text{ cm}^{-1}$).

Les perspectives sont multiples puisque jusqu'alors aucune post fonctionnalisation n'avait été entreprise sur les motifs o-hydroxyphényl-s-triazines.

L'utilisation de filtres appropriés pour la détermination de l'émission de fluorescence à l'état solide des systèmes multichromophoriques mettant en jeu des processus de transfert d'énergie en cascade (composés **29** à **31**) est à envisager. Cela permettrait une meilleure compréhension des processus présents à l'état figé et l'élaboration d'édifices encore plus sophistiqués dans le but de concentrer en un point les photons absorbés, photons qui pourront par la suite être impliqués dans des modifications chimiques ou des séparations de charges.

Les processus photophysiques générés à l'état excités comme l'ESIPT nécessitent une étude à des temps courts pour en permettre la compréhension du système. Une étude par spectroscopie d'absorption transitoire ultra-rapide (pico à femtoseconde) permettrait de nous en apprendre encore davantage sur les populations et dépopulations des différents intermédiaires réactionnels.

Chapitre 3

Synthèse de fluorophores cagés

Depuis de nombreuses années, un réel intérêt a été porté à la conception de molécules dont l'activité et/ou la fonctionnalité sont masquées par introduction d'un groupement labile. La rupture de ce lien souvent covalent, par un analyte permet alors de les transformer en composés actifs. Les biologistes appellent ce type de systèmes des molécules cagées bien qu'aucune cage physique ne soit présente comme en chimie supramoléculaire par exemple. Les chimistes quant à eux parleront de pro-fluorophore ou de fluorophore dormant puisque le clivage de la liaison covalente permet de restaurer l'émission de fluorescence (Figure 3.1).

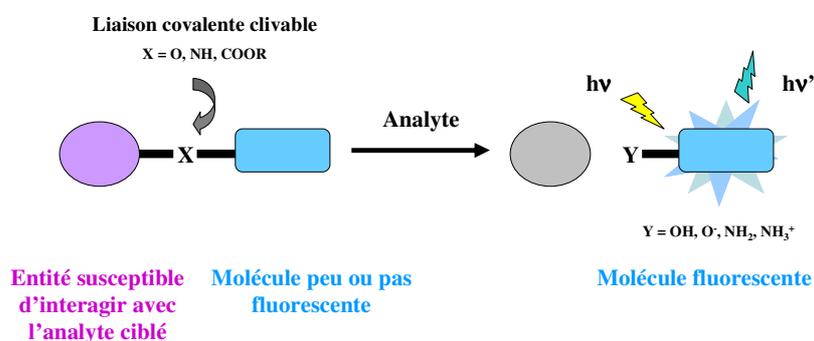


Figure 3.1 : Principes d'activation des sondes pro-fluorescentes.

Les sondes optiques fondées sur le principe de pro-fluorescence suscitent un grand intérêt dans l'étude du milieu biologique car la détection de la fluorescence est aisément réalisable par des techniques modernes de microscopie haute résolution. De plus, elles permettent un contrôle de l'émission de fluorescence d'un point de vue spatial et temporel. Les progrès réalisés dans les techniques d'imagerie, associés à la conception de sondes fluorescentes plus performantes, permettent l'investigation, le suivi et la compréhension des phénomènes biologiques. L'imagerie optique de fluorescence présente l'avantage de sa grande sensibilité et de son caractère non invasif. De plus cette technique est à l'heure actuelle, la seule capable d'imager les processus liés à une activité enzymatique. Il existe par conséquent un réel

challenge pour les chimistes et les photochimistes dans l'élaboration de nouvelles molécules permettant d'améliorer les réactions de *photodecaging*, mais également pour les biologistes et les biophysiciens pour leur potentielle utilisation dans de nouvelles applications.^{145,146} L'élaboration de telles architectures moléculaires reposent sur l'association de deux entités : l'une susceptible d'interagir avec l'analyte ciblé qui va entraîner au moins une modification chimique, et l'autre d'un fluorophore dont les propriétés optiques seront modifiées du fait de sa liaison directe avec la première (Figure 3.1). Idéalement, l'émission de fluorescence de la seconde entité liée est faible ou inexistante et inférieure à la luminescence propre du fluorophore libre. Après clivage, la libération de la sonde fluorescente va permettre la restitution de la fluorescence qui est alors aisément détectée par irradiation à une longueur d'onde adéquate.

Aux vues des bons résultats énoncés dans le chapitre précédent, nous avons poursuivi nos travaux en utilisant les plateformes BODIPY et o-hydroxyphényl-s-triazine comme sonde fluorescente originale pour la conception de luminophore dormant. Comme nous allons le voir dans ce chapitre, le groupement labile peut être de nature variée en fonction du mode de déprotection utilisé. Deux approches différentes ont été investies : le clivage par irradiation lumineuse dans un premier temps et par voie enzymatique dans un second temps.

1. Molécules cagées photo-activables^{145,146,147}

1.1. Photo-activation

La lumière est un mode de déclenchement du signal idéal dans le sens où, à l'exception de cellules spécialisées comme les photo-récepteurs aux niveaux des yeux par exemple, la plupart des cellules ne réagissent pas à la lumière. La photo-fragmentation représente à ce jour une des techniques les plus efficaces pour évaluer la cinétique d'une réaction ou analyser une réponse biochimique. Il faut néanmoins que les longueurs d'ondes utilisées pour cliver la cage ne soient pas trop énergétiques sans quoi elles pourraient causer des dommages au milieu en pénétrant dans les tissus. La photo-activation est une technique permettant d'activer un

¹⁴⁵ Ellis-Davis, G. C. R., *Nature Methods* **2007**, 4 (8), 619-628.

¹⁴⁶ Adams, S. R. ; Tsien, R. Y. *Annu. Rev. Physiol.* **1993**, 55, 755-784.

¹⁴⁷ Mayer, G. ; Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4900-4921.

fluorophore grâce à une irradiation lumineuse à un ou deux photons.¹⁴⁸ Depuis son état excité, le groupement photo-labile subira une réaction chimique qui induira la rupture du lien la liant avec la sonde fluorescente, dont les propriétés émettrices seront alors restaurées (Figure 3.2). En général, lors de cette fragmentation, la longueur d'onde d'absorption responsable de la photo-activation est différente de la longueur d'onde d'émission du fluorophore. De plus, les sous-produits formés lors de la réaction de clivage se doivent d'être inertes vis-à-vis du milieu.

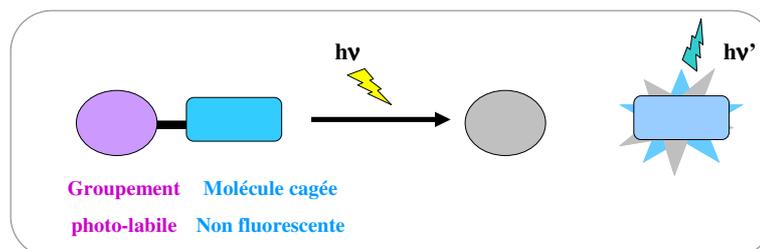


Figure 3.2: Principe d'activation d'une sonde photo-activable.

Les molécules photo-activables représentent des outils remarquables pour l'étude du milieu biologique puisqu'elles permettent de convertir un composé biologiquement inerte en un composé actif de manière rapide et efficace, mais également sélective et non invasive par le biais de la lumière.^{149,150} Les groupements protecteurs photo-activables ont été introduits en synthèse organique dans les années 60 comme alternatives aux protections usuelles des fonctions. La lumière (> à 300 nm) est un mode de déprotection plus doux que les traitements communs acides ou basiques utilisés pour libérer les groupements protecteurs. Une des premières cibles des biologistes a été la molécule d'ATP. En 1978, Hoffman, qui a alors utilisé le terme de « cage » pour la première fois, et ses collaborateurs¹⁵¹ ont introduit un groupement photo-labile sur un phosphate d'adénosine, conduisant ainsi au blocage d'un transport ionique et à une libération contrôlée d'ATP après photolyse (Figure 3.3).

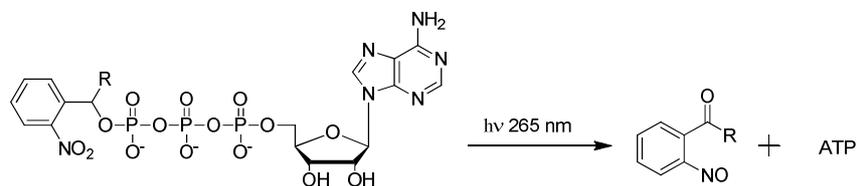


Figure 3.3 : Exemple de système cagé : cas de l'ATP.

¹⁴⁸ Aujard, I. ; Benbrahim, C. ; Gouget, M. ; Ruel, O. ; Baudin, J.-B. ; Neveu, P. ; Jullien, L. *Chem. Eur. J.* **2006**, 6865-6879.

¹⁴⁹ Pelliccioli, A. P. ; Wirz, J. *Photobiol. Sci.* **2002**, 1, 441-458.

¹⁵⁰ Goeldner, M. ; Given, R. *Dynamic Studies in Biology*, Wiley-VCH, **2005**.

¹⁵¹ Kaplan, J. H. ; Forbush, B. III ; Hoffman, J. F. *Biochemistry* **1978**, 17, 1929-1935.

1.2. Les fluorophores photo-activables

Leur importance est de taille car le contraste de fluorescence nécessaire à une bonne étude du milieu biologique repose sur leurs propriétés optiques. Pour qu'une molécule fluorescente cagée soit efficace, plusieurs conditions sont nécessaires. Après photo-déprotection, la fluorescence du luminophore doit être restituée avec une forte brillance, de manière rapide et efficace. De plus, le groupement photo-labile doit absorber dans la région des UV-A (315-400nm)-visible pour éviter une dégradation des tissus et de l'ADN. Il faut de plus, éviter l'absorption du milieu biologique. Il doit également présenter un coefficient d'extinction molaire élevé afin d'augmenter la probabilité d'absorption des photons.¹⁴⁹ Pour des applications en biologie, la molécule cagée doit être soluble et stable dans une solution aqueuse tamponnée. La stabilité en milieu aqueux est prépondérante dans l'élaboration de systèmes cagés car certaines liaisons chimiques telles que les esters, et dans une moindre mesure les amides, sont sensibles aux hydrolyses, ce qui n'est pas le cas des fonctions de type éthers ou amines. Plusieurs fluorophores communément utilisés ont été cagés (Figure 3.4) comme des dérivés de la fluorescéine¹⁵² (certaines sont d'ailleurs commercialisées par la firme Invitrogen), de la coumarine¹⁵³ ou de la rhodamine plus résistante vis-à-vis du photoblanchiment.¹⁵⁴

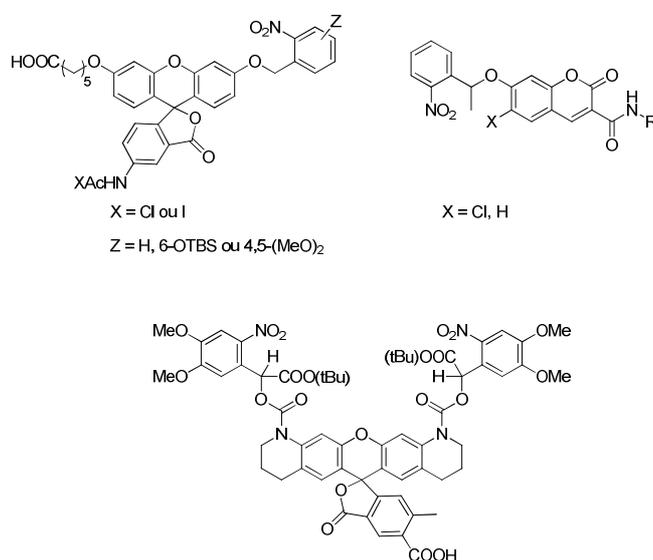


Figure 3.4 : Structures de différents fluorophores photo-activables.

¹⁵² Krafft, G. A. ; Sutton, W. R. ; Cummings, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *110*, 301-303.

¹⁵³ Li, W.-H. ; Zheng, G. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2012**, *11*, 460-471.

¹⁵⁴ Mitchison, T. J. ; Sawin, K. E. ; Theriot, J. A. ; Gee, K. ; Mallavarapu, A. *Methods in Enzymology*, **1998**, *291*, 63-78.

1.3. Groupements photo-labiles¹⁵⁵

La première utilisation de groupements photo-labiles remonte aux années 70. Barltrop et son équipe ont utilisé des groupements ortho-nitrobenzyle et 3,5-dinitrophényle sous forme d'esters carboxyliques,¹⁵⁶ et l'année suivante, Kirby et ses collaborateurs les ont adaptés aux dérivés phosphoriques.¹⁵⁷ Depuis d'autres groupements ont été synthétisés aux vues des avantages qu'ils présentent quant à la sélectivité de leur déprotection.¹⁴⁷ Un groupement photo-activable doit répondre à un cahier de charges bien précis.¹⁵⁰ En effet, le couplage entre ce dernier et le fluorophore doit être réalisé de manière efficace et le système ainsi formé doit posséder une certaine stabilité vis-à-vis du milieu dans lequel il est employé afin qu'il n'y ait pas de faux positif (engendré par exemple par une hydrolyse non spécifique). De plus, ce système doit être inerte vis-à-vis des molécules du milieu et non toxique. Enfin la brillance du luminophore après libération de la cage doit être la plus élevée possible. La cinétique de la réaction est également un facteur important à prendre en considération et celle-ci doit être compatible avec l'étude pour laquelle le système est utilisé. Une grande variété de groupements ont ainsi été utilisés, chacun présentant des avantages et des inconvénients.

1.3.1. Les groupements o-nitrobenzyles (o-NB)

Le groupement o-nitrobenzyle est la fonction chimique la plus utilisée à ce jour pour la synthèse de composés cagés bien que leurs propriétés ne soient pas optimales notamment dans la région du proche UV et du visible.¹⁵⁸ Il présente néanmoins une bonne compatibilité avec un grand nombre d'autres fonctions chimiques, une facilité de synthèse et de bonnes sensibilité et cinétique de réaction.¹⁴⁶ En effet, les o-NB ont été utilisés pour protéger de nombreuses fonctions (amines,¹⁵⁹ alcools,¹⁶⁰ acides,¹⁶¹ amides¹⁶²) et la photolyse de ce type de groupements est de l'ordre de la μ s ou ms.

¹⁵⁵ Pillai, V. N. R. *Synthesis* **1980**, 1-26.

¹⁵⁶ Barltrop, J. A. ; Plant, P. J. ; Schofield, P. *Chem. Comm.* **1966**, 822-823.

¹⁵⁷ Kirby, A. J. ; Varvoglis, A. G. *Chem. Comm.* **1967**, 405-406.

¹⁵⁸ Specht, A. ; Bolze, F. ; Omran, Z. ; Nicoud, J.-F. ; Goeldner, M. *HFSP Journal* **2009**, 3, 255-264.

¹⁵⁹ Corrie, J. E. T. ; De Santis, A. ; Katayama, Y. ; Khodakhah, K. ; Messenger, J. B. ; Ogden, D. C. ; Trentham, D. R. *J. Physiol. (Lond.)* **1993**, 465, 1-8.

¹⁶⁰ Peng, L. ; Goeldner, M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 185-191.

¹⁶¹ Wieboldt, R. ; Gee, K. R. ; Niu, L. ; Ramesh, D. ; Carpenter, B. K. ; Hess, G. P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1994**, 91, 8752-8756.

¹⁶² Ramesh, D. ; Wieboldt, R. ; Billington, A.P. ; Carpenter, B. K. ; Hess, G. P. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4599-4605.

Les *o*-NB sont liés au fluorophore par la position 2 et différents groupements insérés sur le noyau aromatique ou en position benzylique vont permettre de moduler la cinétique de clivage et les propriétés physico-chimiques du groupement labile d'une part, mais également des sous-produits formés après photolyse (Figure 3.5).¹⁶³

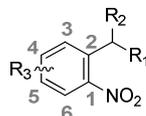


Figure 3.5 : Structure générale des groupements *o*-NB.

Le mécanisme postulé de cette réaction de photo-fragmentation est présenté Figure 3.6. L'irradiation du composé va engendrer tout d'abord la formation à l'état fondamental, d'un intermédiaire de type acide azinique **A** (ou aci-nitro) initié par un transfert de proton intramoléculaire ($k_{PT} = 10^{-11}$ s), suivie par la formation d'une benzisoxazoline **B**, intermédiaire sur lequel va se produire une ouverture de cycle générant ainsi le composé final **C** (fragment nitroso-aromatique) et la libération du groupement partant (GP). La vitesse de formation de l'intermédiaire **B** est estimée à environ 10^{-3} s.

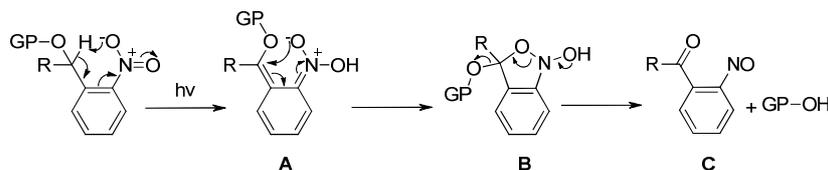


Figure 3.6: Mécanisme postulé pour la photo-fragmentation des dérivés *o*-nitrobenzyles.^{149,150}

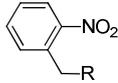
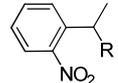
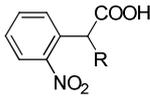
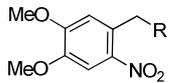
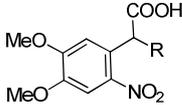
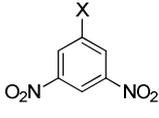
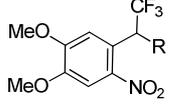
La cinétique de la réaction a pu être calculée du fait de la présence de l'intermédiaire réactionnel **A** observé en spectroscopie d'absorption transitoire et qui présente une forte absorbance à 410 nm.¹⁶⁴ L'un des inconvénients de ce mécanisme de photo-fragmentation est la formation d'une phénone ortho-nitrosée **C** qui présente une forte absorbance aux longueurs d'ondes de clivages et pouvant provoquer des interférences dans l'évolution de la réaction photochimique. De plus, ce composé présente une certaine toxicité vis-à-vis du milieu biologique et une réactivité potentielle avec les nucléophiles. Depuis ses premières utilisations, une série de modifications sur le cycle aromatique ou sur la position benzylique a été envisagée pour améliorer les propriétés physico-chimiques des groupements labiles

¹⁶³ Bochet, C. G. *Tetrahedron* **2000**, *41*, 6341-6346.

¹⁶⁴ Milburn, T. ; Matsubara, N. ; Billington, A.P. ; Udgaonkar, J. B. ; Walker, J. W. ; Carpenter, B. K. ; Webb, W. W. ; Marque, J. ; Denk, W. ; McCray, J. A. ; Hess, G.P. *Biochemistry* **1989**, *28*, 49-55.

(Tableau 3.1). Par l'introduction de groupements adéquats, il est alors possible de modifier la cinétique de photo-libération, la solubilité du composé et le rendement quantique de fluorescence sans toutefois affecter la longueur d'onde d'excitation du fragment o-NB. L'introduction de groupements électro-donneurs sur le cycle aromatique a également permis de déplacer les longueurs d'onde d'absorption ($\lambda_{\text{abs}} \sim 350 \text{ nm}$) vers les faibles énergies, les rendant ainsi plus compatibles avec leurs utilisations dans les études biologiques. Les membres de la famille des o-NB les plus couramment utilisés possèdent deux groupements méthoxy en positions 4 et 5 sur le cycle aromatique (Tableau 3.1). L'introduction des ces deux groupements –OMe permet de ralentir la vitesse de photo-clivage par rapport aux composés monométhoxy substitué.

Tableau 3.1 : Quelques exemples de composés o-NB et leurs propriétés (Φ_u désigne le rendement quantique de photolyse ou «uncaging fluorescence quantum yield », définit comme la fraction de photons absorbés générant la dégradation de la molécule).¹⁴⁶

Noms	Structures	λ_{abs} (nm)	$\epsilon_{\sim 350 \text{ nm}}$ ($M^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)	Φ_u
o-nitrobenzyle (o-NB)		265	500	0,20
o-nitrophényl (o-NPE)		265	500	0,30
α -carboxy-2-nitrobenzyle (o-CNB)		265	500	Bon à élevé
4,5-diméthoxy-2-nitrobenzyle (DMNB)		385	5000	$\sim 0,005$
α -carboxy-4,5-diméthoxy-2-nitrobenzyle (CDMNB)		385	faible	faible
3,5-dinitrophényl (DNP)		340	3000	0,70
1-(4,5-diméthoxy-2-nitrophényl)-2,2,2-trifluoroéthyle (DMNPT)		350	bon	0,40

1.3.2. Les groupements o-nitrophénéthyles

Comparativement à la série abordée précédemment, les o-nitrophénéthyles présentent un carbone supplémentaire sur la chaîne portant le groupement partant. Le mécanisme de photo-fragmentation implique également la formation d'un intermédiaire de type acide azinique (ou aci-nitro). L'irradiation par une source lumineuse va déclencher une déprotonation en position benzylique par le groupement nitro, induisant ainsi une β -élimination, processus chimique privilégiée dans cette série (Figure 3.7). Par conséquent, le produit final est cette fois-ci un composé de type o-nitrostyrène vrai, dont la toxicité est moindre que celle du composé nitroso-aromatique généré dans la série o-NB.

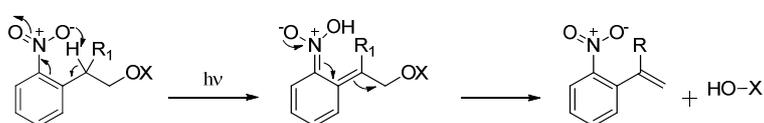


Figure 3.7 : Mécanisme de photo-fragmentation des dérivés o-nitrophénéthyles.

À nouveau, il est possible de jouer sur les groupements introduits sur cette famille de composés pour en affiner ou en moduler les propriétés optiques.¹⁶⁵

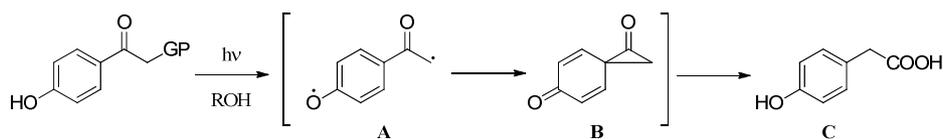
1.3.3. Les dérivés p-hydroxyphénacyles (pHP)¹⁶⁶

Cette série de molécules fait partie des groupements labiles les plus prometteurs dans le domaine biologique. En effet, ces dérivés se caractérisent par une cinétique de libération rapide ($> 10^7 \text{ s}^{-1}$) et efficace de la molécule cagée (Φ_u élevés), mais également par la formation d'un sous produit complètement inerte et transparent à la longueur d'onde d'irradiation ($> 280 \text{ nm}$) après photo-fragmentation (Figure 3.8). Bien que le mécanisme de clivage ne soit pas encore totalement élucidé, il semblerait que celui-ci repose sur un réarrangement de type photo-Favorskii. Ainsi l'état triplet d'un intermédiaire biradicalaire de type oxyallyl-phénoxy **A** a pu être mis en évidence,¹⁶⁷ suggérant la formation d'un second intermédiaire de type spirocyclohexane-2,5-diénylcyclopropyl-4,8-dione **B** qui va générer le produit final à savoir un dérivé de l'acide hydroxyphénylacétique.

¹⁶⁵ Walbert, S. ; Pfeiderer, W. ; Steiner, U. E. *Helv. Chim. Acta.* **2001**, *84*, 1601-1611.

¹⁶⁶ Park, C. ; Givens, R. S. *J. Am. Soc. Chem.* **1997**, *119*, 2453-2463.

¹⁶⁷ Givens, R. S. ; Heger, D. ; Hellrung, B. ; Kamdzhilov, Y. ; Mac, M. ; Conrad, P. G. ; Cope, E. ; Lee, J. I. ; Mata-Segreda, J. F. ; Schowen, R. L. ; Wirz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3307-3309.



où GP = phosphate, carboxylate, thiols, imidazoles, phénols, chlorure

Figure 3.8 : Mécanisme de photo-fragmentation des dérivés *o*-hydroxyphénacyles.

Différents groupements (carboxyle, carbonyle, éther, amide) peuvent être introduits sur le noyau aromatique pour en augmenter la solubilité et moduler les propriétés physiques sans que cela n'affecte la réactivité.¹⁶⁸ Cependant, il n'existe pas d'exemple de ce type de composé dans le commerce.

1.3.4. Les dérivés de la coumarine

Les dérivés de la coumarine représentent également une famille de groupements protecteurs de composés biologiques possédant des fonctions carboxylates, phosphonates, amines, alcools, cétones, aldéhydes. Les groupements coumarinyles présentent un intérêt de part leur stabilité chimique et leur cinétique de photo-clivage rapide.¹⁶⁹ Bien que le mécanisme de photo-fragmentation ne soit pas totalement établi, celui-ci permet de générer un sous-produit non toxique de type 4-hydroxycoumarine dont la fluorescence est nettement supérieure à celle du composé de départ (Figure 3.9).

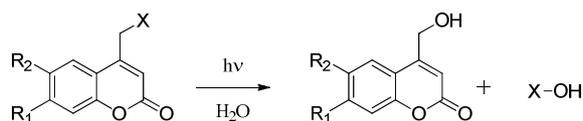


Figure 3.9 : Photo-fragmentation des dérivés coumarinyles.

Il n'existe pas de coumarine cagées commerciale et la synthèse de ces fluorophores est rendue difficile du fait des problèmes rencontrés quant à la solubilité et/ou stabilité des intermédiaires réactionnels.

¹⁶⁸ Givens, R. S. ; Stensrud, K. ; Conrad II, P. G. ; Yousef, A. L. ; Perera, C. ; Senadheera, S. N. ; Heger, D. ; Wirz, J. *Can. J. Chem.* **2011**, 89, 364-384.

¹⁶⁹ Furuta, T. ; Iwamura, M. *Methods Enzymol.* **1998**, 291, 50-63.

1.4. Synthèses des molécules cibles durant ce travail de thèse

La synthèse de sondes pro-fluorescentes de nature variée a été envisagée. Celles-ci possèdent toutes le même groupement photo-labile, à savoir le 4,5-diméthoxy-2-nitrobenzyle (DMNB) mais diffèrent par les natures du fluorophore cagé employé (BODIPY ou NN) et du lien les unissant l'un à l'autre (Figure 3.10).

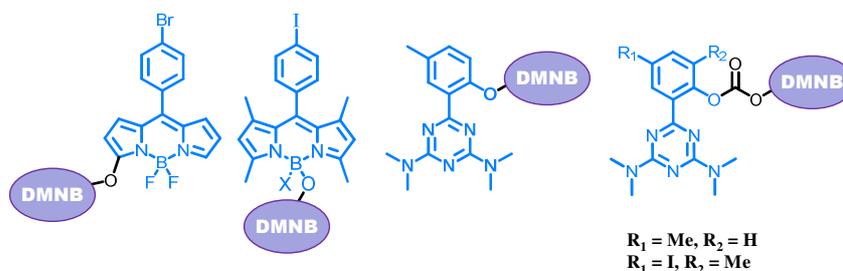


Figure 3.10 : Molécules cibles pour le photo-clivage.

1.4.1. BODIPY photoactivables

La synthèse de tous les composés photo-activables nécessite une obscurité totale lors de leur synthèse et leur manipulation. Les étapes de lavages et de purification quant à elles, ont été réalisées à l'aide d'une source lumineuse munie d'un filtre passe haut pour éviter un photo-clivage prématuré et non spécifique de la sonde. Conscient des nombreuses contraintes liées à la conception de telles sondes, nous nous sommes proposés de synthétiser des molécules modèles sur lesquelles le groupement labile DMNB a été introduit sur différentes positions (Figure 3.11).

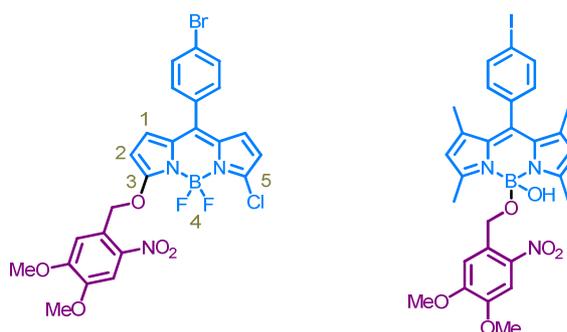


Figure 3.11 : BODIPYS photo-activables.

Ces sondes présentées ci-dessus ont été synthétisées comme modèles pour en tester la stabilité dans les conditions de photo-fragmentation en vue de l'élaboration de systèmes plus sophistiqués.

1.4.1.1. Introduction du groupement photo-labile en position 3

L'introduction du groupement DMNB sur la position 3 a nécessité la synthèse d'un BODIPY halogéné en cette position en vue d'une post-fonctionnalisation par substitution nucléophile aromatique par le (4,5-diméthoxy-2-nitrophényl)méthanol.

Quatre étapes de synthèse ont été nécessaires pour l'obtention du 3,5-dichloro-4,4-difluoro-8-(4-bromophényl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène (composé **35**). Le produit de condensation entre le pyrrole et le bromobenzaldéhyde en milieu acide¹⁷⁰ (composé **32**) est obtenu avec un rendement quasi quantitatif après évaporation de l'excédent de pyrrole. Par la suite, deux chlores ont été introduits à l'aide de N-chlorosuccinimide (NCS) (Figure 3.12), permettant une chloration régiosélective des positions 3,5.¹⁷¹ Cette étape d'halogénéation n'est autorisée que sur l'intermédiaire dipyrrométhane car après chélation des atomes d'azotes au fragment –BF₂, il y aura inversion de polarité (*umpolung*).

L'intermédiaire **33**¹⁷² a été obtenu avec un excellent rendement de 92%. Une rapide filtration sur le dipyrrométhène **34** a été entreprise avant d'engager l'étape finale de complexation qui nous a permis d'obtenir le composé **35** avec un rendement satisfaisant de 44% (Figure 3.12).

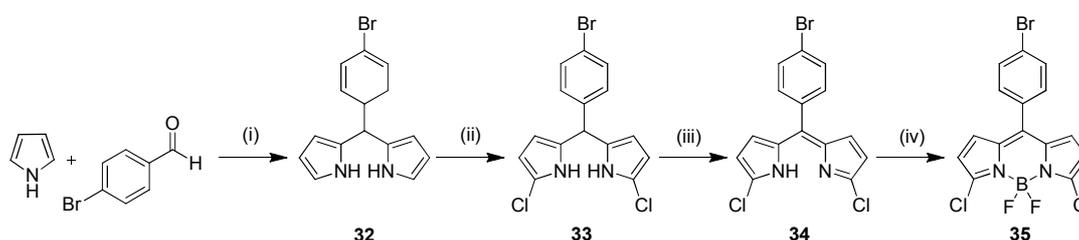


Figure 3.12 : Synthèse du composé **35**. (i) Pyrrole (25 équiv.), bromobenzaldéhyde (1 équiv.), TFA (0,1 équiv.), ta, 5 min, 90 % ; (ii) NCS (2 équiv.), THF, -78°C, 30 min, 92% ; (iii) DDQ (1 équiv.), ta, 30 min, 58% ; (iv) TEA (6 équiv.) BF₃.OEt₂ (8 équiv.), CH₂Cl₂, ta, 18h, 44%.

Le composé **35** présente plusieurs avantages. En effet, la présence des atomes de chlores en positions 3 et 5 donne accès à diverses post-fonctionnalisations de la sonde, soit par substitution nucléophile aromatique soit par couplage pallado-catalysé (Stille, Suzuki, Sonogashira, Heck, cf Chapitre 5).¹⁷³ De plus la présence d'un atome de brome en position méso permettrait par la suite d'introduire une fonction de greffage supplémentaire.

¹⁷⁰ Littler, B. J. ; Miller, M. A. ; Hung, C. H. ; Wagner, R. W. ; O'Shea, D. F. ; Boyle, P. D. ; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1391-1396.

¹⁷¹ Gilow, H. M. ; Burton, D. E. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2221-2225.

¹⁷² Li, L. ; Nguyen, B. ; Burgess, K. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3112-3116.

¹⁷³ Rohand, T. ; Baruah, M. ; Qin, W. ; Boens, N. ; Dehaen, W. *Chem Commun.* **2006**, 266-268.

La structure cristallographique du composé **35** a été obtenue et nous indique que la cyanine et le groupement $-BF_2$ sont dans un même plan (Figure 3.13). Un angle dièdre de $55,2^\circ$ est observé entre le corps du BODIPY et le groupement bromophényle. Les valeurs des liaisons B-N et B-F sont respectivement de 1,560 et 1,372 Å, et les angles N1-B1-N2, F1-B1-F2 et N-B-F possèdent des valeurs moyennes respectivement de $105,5^\circ$, $111,0^\circ$ et $109,9^\circ$, à savoir des valeurs très proches de celles présentes dans la littérature. Une autre constatation intéressante est faite sur la longueur des liaisons C4-N1 et C5-N2 (1,35 Å) par rapport à celle des liaisons C1-N1 et C8-N2 (1,40 Å) mettant ainsi en évidence un caractère de double liaison marqué.¹⁷⁴

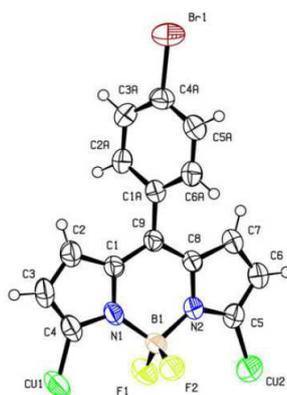


Figure 3.13 : Structure cristallographique du composé **35** obtenue par diffraction des rayons X d'un monocristal.

Les molécules adoptent une organisation cristalline de type monoclinique dans laquelle de faibles distances de liaisons $Br \cdots F$ et $Cl \cdots Cl$ (3,3 Å) sont enregistrées ainsi que des interactions $\pi-\pi$ entre les unités cyanines disposées parallèlement les unes par rapport aux autres.

À l'aide de ce BODIPY dichlorés en position 3 et 5, et en nous inspirant des travaux effectués par Dehaen et coll.,¹⁷⁵ le groupement DMNB a été introduit sur le fluorophore par une réaction de substitution nucléophile aromatique mettant en jeu le (4,5-diméthoxy-2-nitrophényl)méthanol en présence d'une base minérale (Figure 3.14). Le composé **36** a ainsi pu être obtenu avec un rendement satisfaisant de 41% et l'analyse par spectrométrie RMN du proton est présentée Figure 3.15.

¹⁷⁴ Rihn, S. ; Retailleau, P. ; Bugsaliewicz, N. ; De Nicola, A. ; Ziessel, R. *Tet. Lett.* **2009**, 50, 7008-7013.

¹⁷⁵ Rohand, T. ; Lycoops, J. ; Smout, S. ; Braeken, E. ; Sliwa, M. ; Van der Auweraer, M. ; Dehaen, W. ; De Borggraeve, W. M. ; Boens, N. *Photochem. Photobio. Sci.* **2007**, 6, 1061-1066.

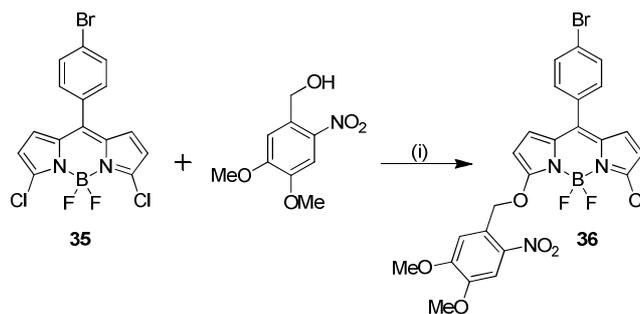


Figure 3.14 : Synthèse du composé **36**. (i) **35** (1 équiv.), ROH (1,2 équiv.), K_2CO_3 (2 équiv.), acétonitrile, 90° , 19h, 41%.

Tous les protons du groupement nitrobenzyle résonnent sous forme de singulets facilement identifiables (Figure 3.15). Les protons du bromophényle résonnent quant à eux sous la forme d'un système AB tout comme les quatre protons pyrroliques, tous chimiquement différents, prouvant ainsi la dissymétrie de la molécule.

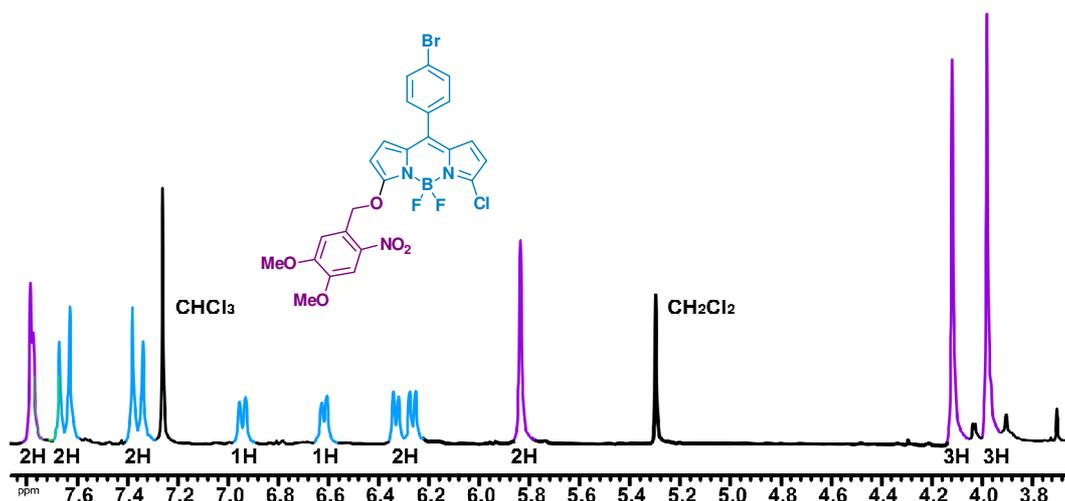


Figure 3.15 : Spectre RMN 1H du composé **36** enregistré à ta dans $CDCl_3$.

Notons que l'utilisation de 2 équivalents d'alcool n'a pas permis d'obtenir le composé disubstitué. Une observation rapide du tube RMN contenant le composé **36** nous a rapidement amené à émettre des doutes quant à la stabilité de la sonde pro-fluorescente. L'instabilité de cette dernière a été confirmée par une analyse RMN quelques minutes après la première, laissant apparaître un signal ayant un déplacement chimique aux alentours de 10 ppm, caractéristique des protons aldéhydiques, nous confirmant ainsi l'initialisation de la photo-fragmentation. D'infinies précautions ont été prises lors de la manipulation de ce produit qui a été isolé de la lumière.

- Photo-dégradation

La photo-fragmentation a été réalisée dans le dioxane à une concentration de $\sim 9,8 \cdot 10^{-6}$ M sous une irradiation dans la région de l'UV à une longueur d'onde de 356 nm. Une analyse par spectrophotométrie UV-Visible a été utilisée pour suivre la photo-dégradation du composé **36** (Figure 3.16). Celle-ci montre distinctement la diminution au cours du temps des deux bandes d'absorption centrée à 508 nm, caractéristique de la transition S_0-S_1 , et à 337 nm correspondant à la transition S_0-S_2 du BODIPY. Dans un même temps, une augmentation des bandes d'absorption entre 400-420 nm et 220-250 nm a été observée. Cette analyse donne plusieurs indications. En effet, la photo-fragmentation de la sonde a bien eu lieu et l'intermédiaire aci-nitro présentant une forte absorbance vers 400 nm a bien été détecté. En revanche, les mesures d'absorption UV ont montré une instabilité de la plateforme BODIPY aux vues de la perte des bandes caractéristiques du fluorophore. Ces résultats ont également été confirmés par spectrophotométrie de fluorescence, lesquels indique une disparition de l'émission caractéristique à 529 nm et l'apparition d'une faible émission relativement large centrée à 565 nm (Figure 3.17).

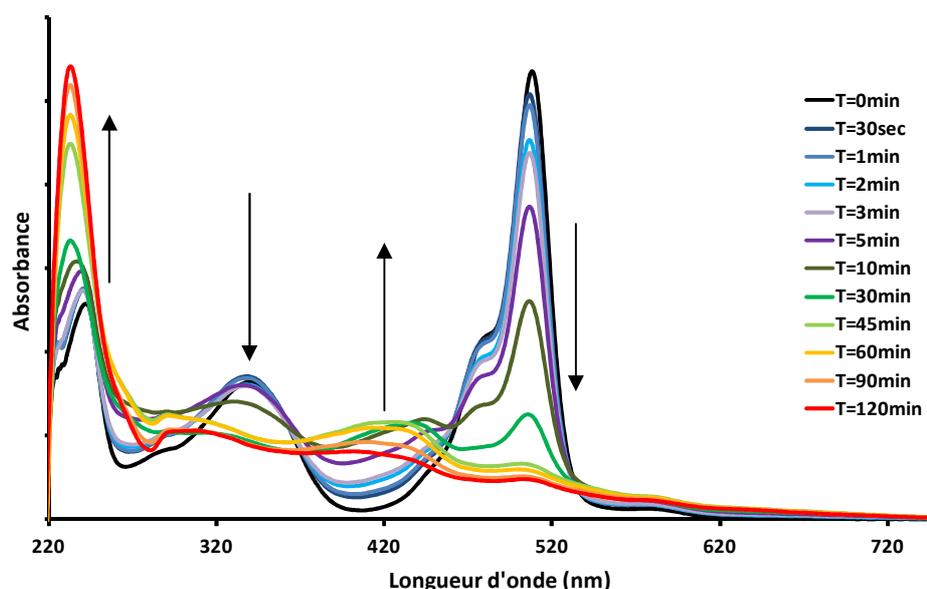


Figure 3.16 : Spectres d'absorption du composé **36** dans le dioxane en fonction du temps sous une irradiation à 356 nm $[c] \sim 10^{-6}$ M.

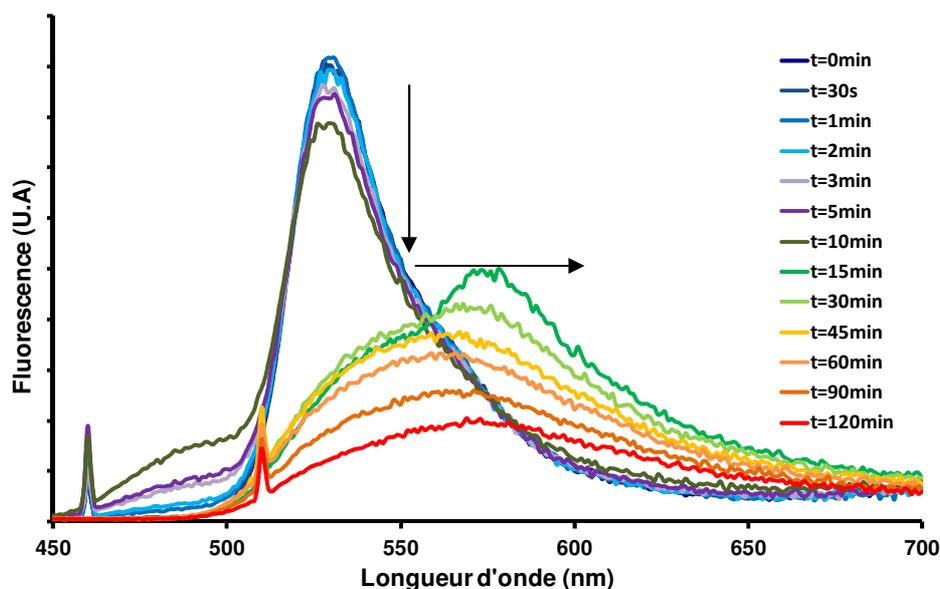


Figure 3.17 : Spectres d'émission de fluorescence du composé **36** dans le dioxane en fonction du temps à une longueur d'onde d'excitation de 460 nm [c]~10⁻⁶M.

Il faut garder en mémoire que les sous-produits de photo-fragmentation dans notre cas, ne sont pas totalement inertes et potentiellement réactifs ce qui pourrait expliquer la dégradation de 50% du BODIPY après seulement 5 min d'exposition lumineuse et l'apparition d'une nouvelle espèce émissive. Par conséquent d'autres positions ont été envisagées pour introduire le groupement photo-labile.

1.4.1.2. Introduction du groupement photo-labile sur le bore.

Afin d'introduire le groupement photo-labile sur le bore, dont la géométrie tétraédrique empêche la délocalisation avec le cœur boradiaza-s-indacène, nous nous sommes inspirés des travaux de Hibert et coll.¹⁷⁶ Pour ce faire, nous avons utilisé le BODIPY 4,4-difluoro-8-(4-iodophényl)-1,3,5,7-tétraméthyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène **37**. Trois étapes ont été nécessaires à la synthèse de ce composé. Dans un premier temps, le chlorure de l'acide 4-iodophénylbenzoïque a été condensé avec deux équivalents de 2,4-diméthylpyrrole dans du dichlorométhane anhydre durant 1 semaine. L'ajout de triéthylamine a permis la déprotonation du sel de dipyrrométhène formé durant la première étape (non isolé) et

¹⁷⁶ Tahtaoui, C. ; Thomas, C. ; Rohmer, F. ; Klotz, P. ; Duportail, G. ; Mély, Y. ; Bonnet, D. ; Hibert, H. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 269-272.

l'addition de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ nous a permis d'obtenir le composé **37** avec un rendement de 33% après une procédure classique de purification (Figure 3.18).

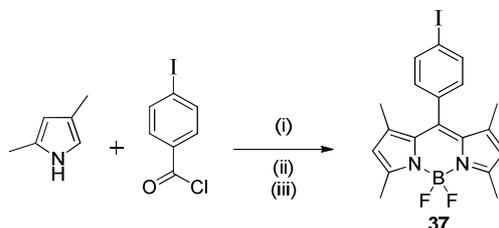


Figure 3.18 : Synthèse du composé **37**. (i) 2,4-diméthylpyrrole (2.2 équiv.), chlorure de 4-iodobenzoyle (1 équiv.), CH_2Cl_2 , ta, 7 jours ; (ii) TEA (6 équiv.) ; (iii) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (8 équiv.), 33%.

Contrairement au BODIPY utilisé précédemment, le composé **37** possède des groupements méthyles en positions 1 et 7. Du fait de cet encombrement stérique, il existe un angle dièdre proche de 90° entre le groupement iodophényle et le cœur indacène.

Ce fluorophore a été mis à réagir avec un acide de Lewis (chlorure d'aluminium) pour activer les liaisons B-F rendant ainsi possible la substitution des fluorures par des alcools (Figure 3.19).¹⁷⁶

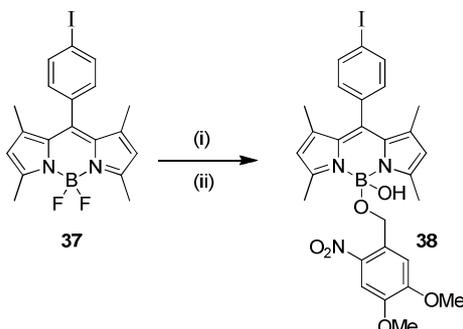


Figure 3.19 : Synthèse du composé **38**. (i) AlCl_3 (1,5 équiv.), CH_2Cl_2 , reflux, 30 min ; (ii) ROH (2 équiv.), ta, 1h, 55%.

L'analyse par spectrométrie RMN du proton présentée Figure 3.20, indique que les signaux caractéristiques du groupement nitrobenzyle sont bien présents prouvant la substitution d'un des deux fluorures. De part la présence de chlorure d'aluminium activant les deux liaisons B-F, il est raisonnable de penser que l'autre halogénure a été substitué par un groupement $-\text{OH}$ lors du processus de purification. La multiplicité des signaux dans la partie aromatique du spectre correspondant aux protons du groupement iodophényle, est surprenante car elle met en évidence la non équivalence chimique de ces derniers (système AA'BB'). Ceci pourrait être dû à la nature des substituants présents sur le bore : leurs encombrements stériques pourraient contraindre le groupement photo-labile de la sonde à se replier sur elle-même

rendant ainsi les quatre protons du groupement iodophényle chimiquement différents. La présence des groupements méthyles en positions 1 et 7 bloque la rotation du substituant aromatique introduit en position méso, ce qui tendrait à corroborer cette hypothèse.

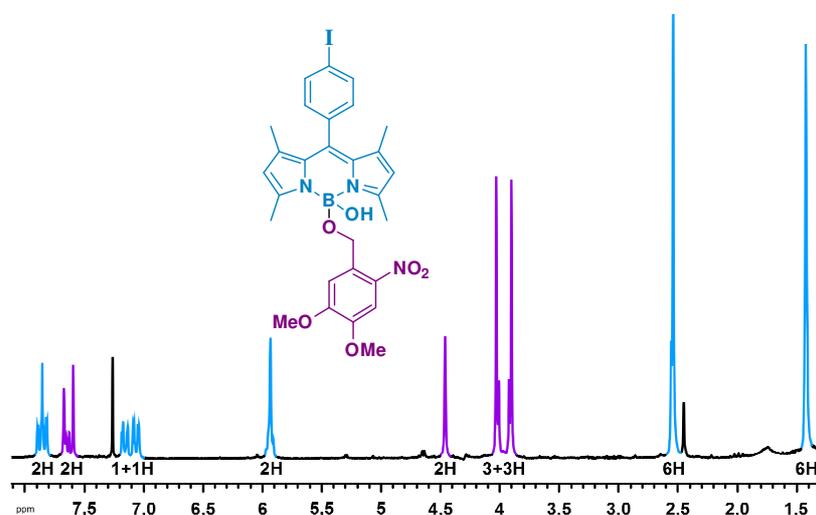


Figure 3.20 : Spectre RMN ^1H du composé **38** enregistré à ta dans CDCl_3 .

- Photo-fragmentation

À nouveau un suivi par spectrophotométrie UV-visible a été entrepris sur le composé **38**. La Figure 3.21 nous indique une diminution au cours de temps des bandes d'absorption situées à 338 et 380 nm, accompagnée d'une augmentation de celle localisée à 300 nm, ce qui est en contradiction avec les résultats attendus. En revanche, la stabilité du BODIPY est cette fois-ci maintenue.

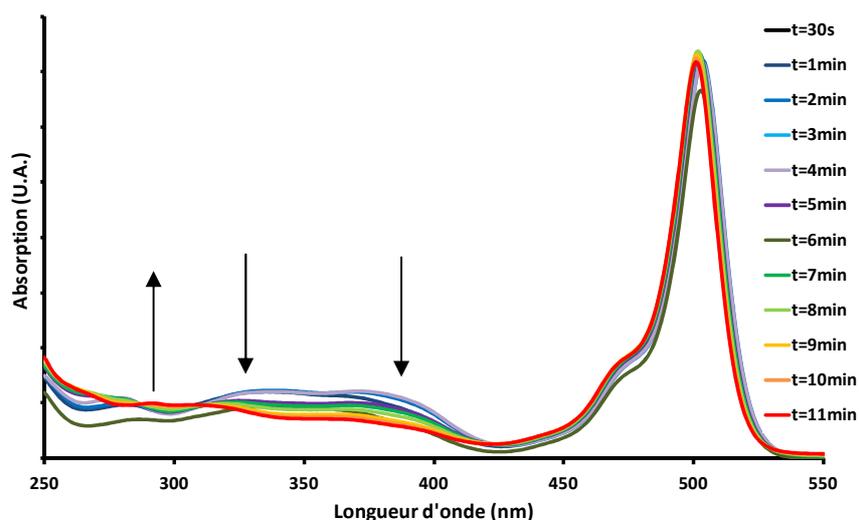


Figure 3.21 : Spectres d'absorption du composé **38** dans le dioxane en fonction du temps sous une irradiation à 365 nm.

Les mesures d'absorption n'ayant pas été concluantes, le suivi par spectrofluorimétrie n'a pas été mené et nous avons préféré nous tourner vers une autre stratégie.

Les nombreux problèmes que nous avons rencontrés semblent indiquer que la plateforme BODIPY ne soit pas une très bonne candidate en tant que fluorophore dormant photo-activable. Cela s'explique vraisemblablement par l'instabilité du cœur boradiaza-s-indacène dans les conditions de photo-fragmentation. C'est pourquoi nous avons choisi d'utiliser une autre sonde fluorescente : la o-hydroxyphényl-s-triazine.

1.4.2. o-Hydroxyphényl-s-triazine photo-activables

Après avoir brièvement abordé la synthèse de sondes pro-fluorescentes dans lesquelles la fluorescence est masquée de manière indirecte par association d'une unité fluorescente BODIPY et d'une unité responsable de l'extinction de fluorescence (ou *quencher*), notre changement de plateforme se traduit par la conception de pro-luminophore dont la fluorescence est masquée cette fois-ci de manière directe. En effet, c'est la post-fonctionnalisation du groupement hydroxyle de NN qui va être à l'origine de l'extinction du signal (Figure 3.22). La suppression de la liaison hydrogène intramoléculaire au sein du fluorophore va interrompre le processus de transfert de proton dans l'état excité (ESIPT), faisant ainsi de nos molécules d'excellentes sondes pro-fluorescentes. La restitution de leur émission pourra aisément être obtenue après photo-fragmentation et départ du groupement labile, restaurant ainsi la liaison hydrogène au sein du composé et de ce fait le transfert de proton intramoléculaire à l'état excité. Toutes les propriétés intrinsèques au composé NN citées dans le chapitre précédent seront alors retrouvées.

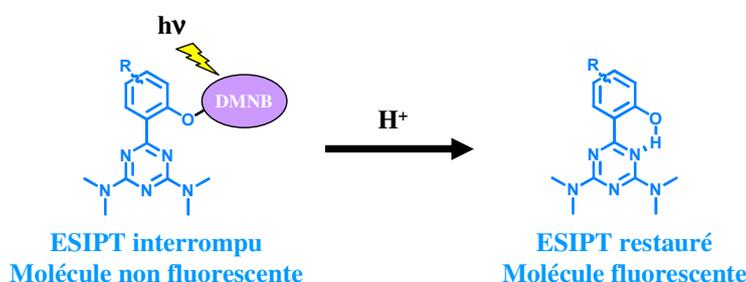


Figure 3.22 : Photo-fragmentation des sondes pro-fluorescentes de type o-hydroxyphényl-s-triazine.

1.4.2.1. Synthèse

Les pro-fluorophores que nous nous sommes proposés de synthétiser possèdent tous deux un groupement photo-labile DMNB mais différent par la nature du lien qui le lie au fluorophore (Figure 3.23). Le choix de la liaison covalente unissant les deux unités (éther et carbonate) sera débattu par la suite. Le mécanisme de photo-clivage est le même qu'énoncé précédemment dans le paragraphe 1.3.1.

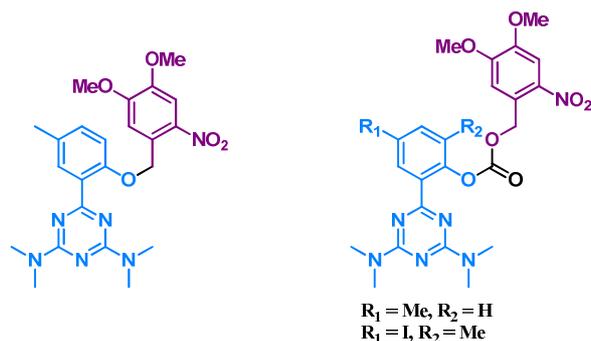


Figure 3.23 : *o*-hydroxyphényl-*s*-triazine photoactivables.

1.4.2.1.1. Lien éther

La fonctionnalisation du groupement hydroxyle par le groupement photo-labile a tout d'abord nécessité sa transformation en dérivé bromé **39**, obtenu en faisant réagir la (4,5-diméthoxy-2-nitrophényl)méthanol avec du tribromure de phosphore.¹⁷⁷ L'éther **40** a été synthétisé par substitution nucléophile du phénolate sur le 1-(bromométhyl)-4,5-diméthoxy-2-nitrobenzène (Figure 3.24). Les deux composés **39** et **40** ont été obtenus avec de très bons rendements et la sonde pro-fluorescente a ainsi pu être soumise à une étude de photo-clivage.

¹⁷⁷ Wilcox, M. ; Viola, R. W. ; Johnson, K. W. ; Billington, A. P. ; Carpenter, B. K. ; McCray, J. ; Guzikowski, A. P. ; Hess, G. P. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1585-1589.

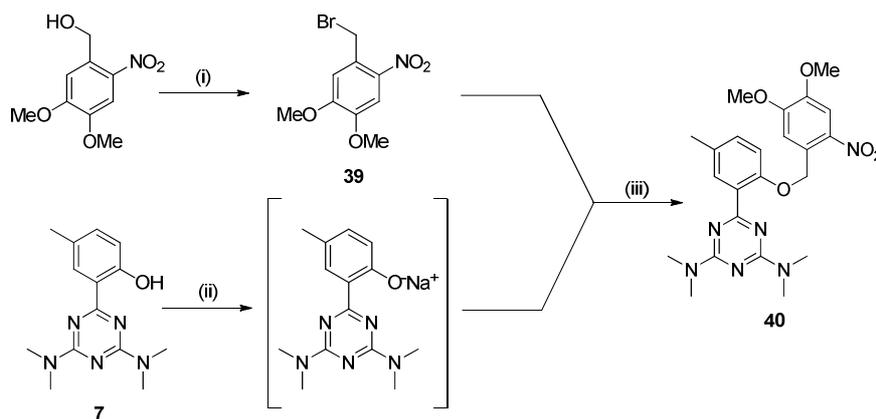


Figure 3.24 : Synthèses des composés **39** et **40**. (i) ROH (1,74 équiv.), PBr₃ (1 équiv.), pyridine (cat.), benzène, 0°C-ta, 24h, 79% ; (ii) **7** (1 équiv.), NaH (1,2 équiv.), ta, 2h ; (iii) ta, 48h, 86%.

- Photo-fragmentation

Une solution de la sonde pro-fluorescente dans l'éthanol ($1,28 \cdot 10^{-5}$ M) a été soumise à une irradiation à une longueur d'onde de 365 nm. Le mécanisme de photo-fragmentation est présenté Figure 3.25.

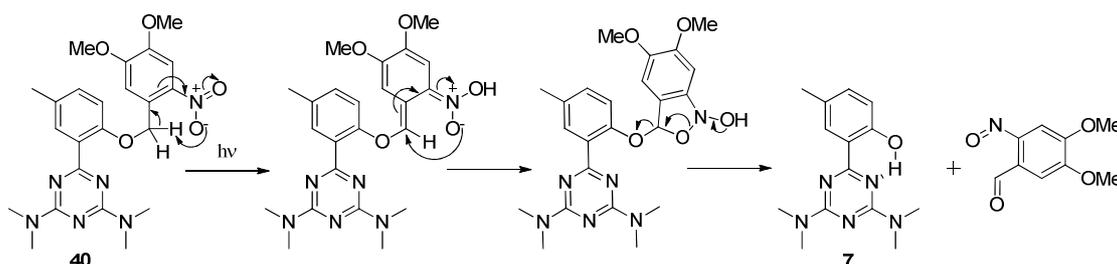


Figure 3.25 : Mécanisme de photo-fragmentation de la molécule **40**.

Un suivi du processus de clivage a été effectué par spectrophotométrie UV-Visible (Figure 3.26). Celui-ci met en évidence une augmentation des bandes d'absorption à 258 nm, 328 nm (caractéristique de **7**) et à 390 nm, propre à la formation de l'intermédiaire aci-nitro, ainsi qu'une diminution de la bande d'absorption à 280 nm.

Aux vues des résultats énoncés, la photo-fragmentation semble être efficace. Afin de vérifier cette hypothèse, un suivi par spectrophotométrie d'émission a été enregistré (Figure 3.27) révélant une restitution d'un signal de fluorescence à une longueur d'onde de 490 nm et qui présente un maximum au bout de 7 min ($\Phi_u = 16\%$). Ce signal est caractéristique du composé **7** et présente un large déplacement de Stokes (cf Chapitre 2).

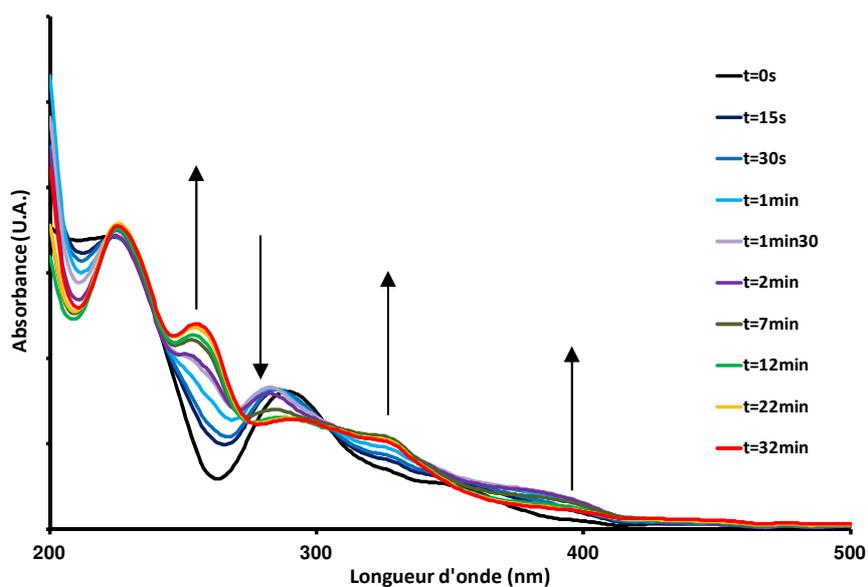


Figure 3.26 : Suivi de la photo-fragmentation du composé **40** par spectrophotométrie UV-Visible dans l'éthanol à t_a après irradiation à 365 nm.

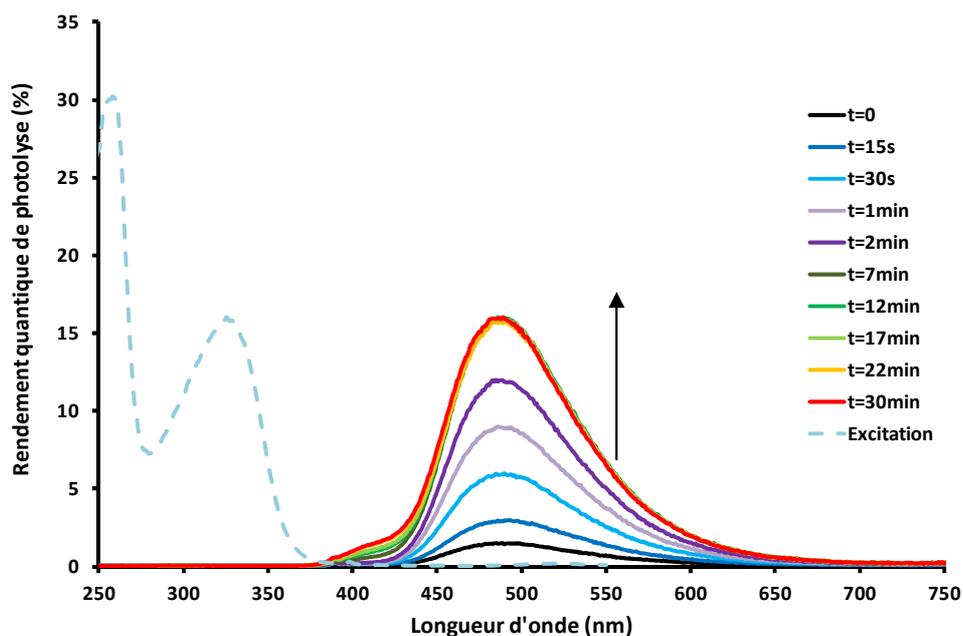


Figure 3.27 : Suivi de la photo-fragmentation ($\lambda_{irr} = 365$ nm) du composé **40** par spectrophotométrie d'émission ($\lambda_{exc} = 300$ nm) dans l'éthanol à t_a .

Les mesures effectuées sur la sonde pro-fluorescente **40** sont totalement en adéquation avec celles effectuées sur le composé **7** dans l'éthanol ($\lambda_{abs} = 327$ nm, $\lambda_{em} = 488$ nm, $\Phi_F = 24\%$). Ces bons résultats sont toutefois à relativiser puisque la reproductivité des expériences a donné des résultats aléatoires. En effet, comme nous venons de le voir la photo-fragmentation est très rapide sous entendant la fragilité de la sonde pro-fluorescente. De plus comme nous le

rappelions au début de ce chapitre, la manipulation des ces chromophores nécessite d'infinies précautions pour éviter un clivage non spécifique du groupement photo-labile. La difficulté de maintenir une obscurité totale ou quasi-totale lors des synthèses, purification et stockage pourrait en partie expliquer les résultats aléatoires obtenus lors des essais de photo-fragmentation.

Bien qu'une première sonde pro-fluorescente ait pu être synthétisée et analysée, la stabilité du composé ne permet pas sa conservation à long terme. Une autre sonde a donc été envisagée.

1.4.2.1.2. Lien carbonate

Comme énoncé précédemment dans ce chapitre, la vitesse de photo-dégradation peut être augmentée en greffant sur le dérivé nitro des substituants adéquats, mais il existe un autre moyen de la moduler. Il a été démontré que pour une même molécule, la nature de la liaison entre le fluorophore et le groupement labile joue un rôle sur la vitesse de photodégradation. Une étude comparative menée par l'équipe de Katritzky et coll. sur les modulations apportées par des liaisons éthers et carbonates a permis de mettre en évidence une décomposition plus lente dans le cas des liaisons carbonates.¹⁷⁸ Le composé **41** a été obtenu en traitant dans un premier temps le composé **7** avec de la diisopropyléthylamine et du diphosgène. La disparition de l'émission de fluorescence du fluorophore nous indique que la réaction est complète et que l'intermédiaire chlorocarbonate désiré a bien été obtenu. À cause de son instabilité, celui-ci n'a pas été isolé et a été mis à réagir avec l'alcool benzylique en présence de triéthylamine permettant d'accéder de manière efficace au composé **41** (Figure 3.28).

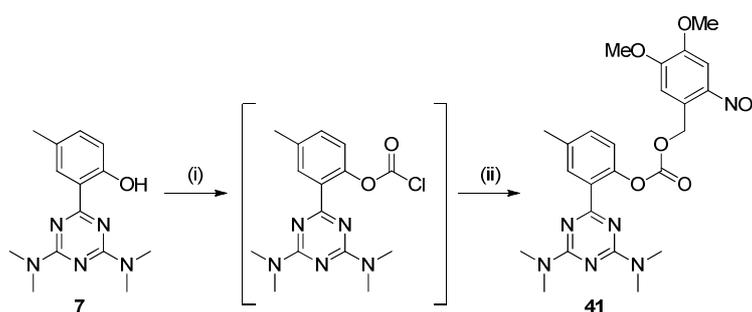


Figure 3.28 : Synthèse du composé **41**. (i) **7** (1 équiv.), diphosgène (1,4 équiv.), DIEA (1 équiv.), CH₂Cl₂, 0°C à ta ; (ii) ROH (1 équiv.), TEA (1 équiv.), CH₂Cl₂, 40°C, 18h, 100%.

¹⁷⁸ Katritzky, A. R. ; Xu, Y.-J. ; Vakulenko, A. V. ; Wilcox, A. L. ; Bley, K. R. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9100-9104.

- Photo-fragmentation

La réaction de photo-clivage du composé **41** est présentée Figure 3.29.

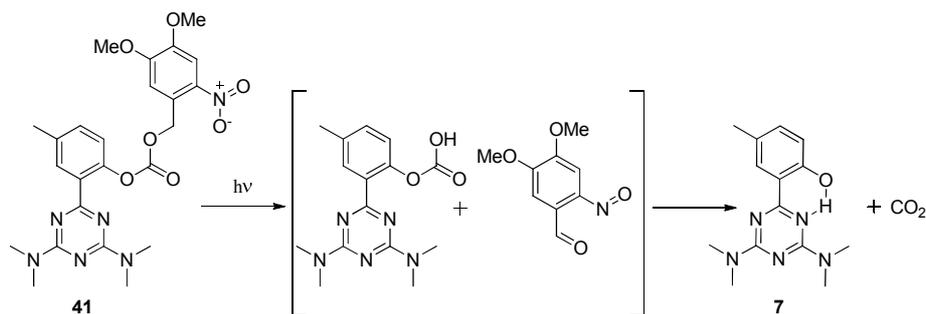


Figure 3.29 : Réaction de photo-fragmentation du composé **41**.

Une solution de la sonde pro-fluorescente dans un mélange EtOH/CH₂Cl₂ 9 : 1 ($c = 2,40 \cdot 10^{-6}$ M) a été soumise à une irradiation à une longueur d'onde de 330 nm et un suivi du processus de clivage a été effectué par spectrophotométrie UV-Visible (Figure 3.30). Celui-ci met en évidence une augmentation de la bande d'absorption à 380 nm, propre à la formation de l'intermédiaire aci-nitro, ainsi qu'une diminution des bandes d'absorption à 230, 280 et 340 nm.

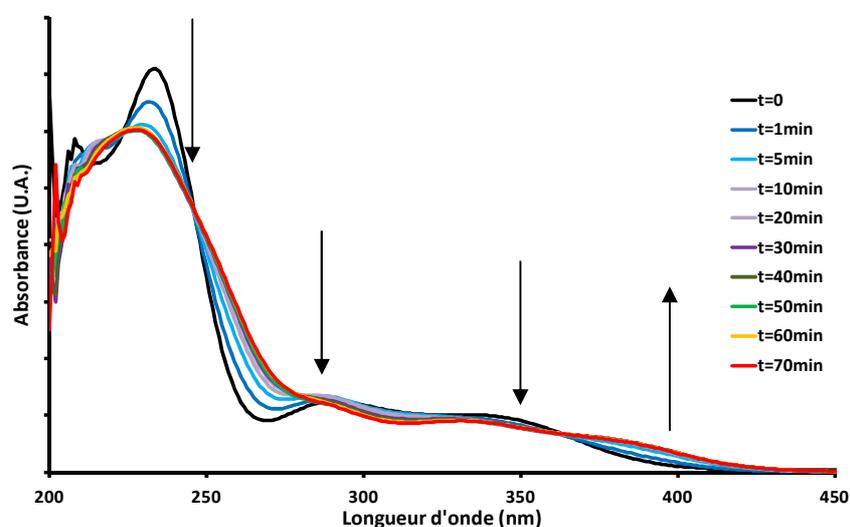


Figure 3.30 : Suivi de la photo-fragmentation ($\lambda_{irr} = 330$ nm) du composé **41** par spectrophotométrie UV-Visible dans un mélange EtOH/CH₂Cl₂ (9 : 1) à t_a .

Aux vues des résultats énoncés, la photo-fragmentation semble être efficace. Afin de vérifier cette hypothèse, un suivi par spectrofluorimétrie a été enregistré (Figure 3.31) révélant une restitution d'un signal de fluorescence à une longueur d'onde de 490 nm, maximale au bout de 50 min ($\Phi_u = 2\%$), caractéristique du composé **7** ($\lambda_{abs} = 327$ nm, $\lambda_{em} = 488$ nm, $\Phi_F = 24\%$).

dans l'éthanol) et présentant un large déplacement de Stokes (cf Chap. 2). Le lien carbonate a donc bien permis de ralentir la vitesse de photo-fragmentation par rapport au composé **40** mais le rendement quantique de fluorescence est dix fois plus faible que ce à quoi nous nous attendions. Pour tenter d'en comprendre la cause, plusieurs réactions de photo-fragmentation ont été entreprises en faisant varier la longueur d'onde d'irradiation (330 à 370 nm) et le solvant (THF, EtOH pur) mais des résultats similaires ont été obtenus.

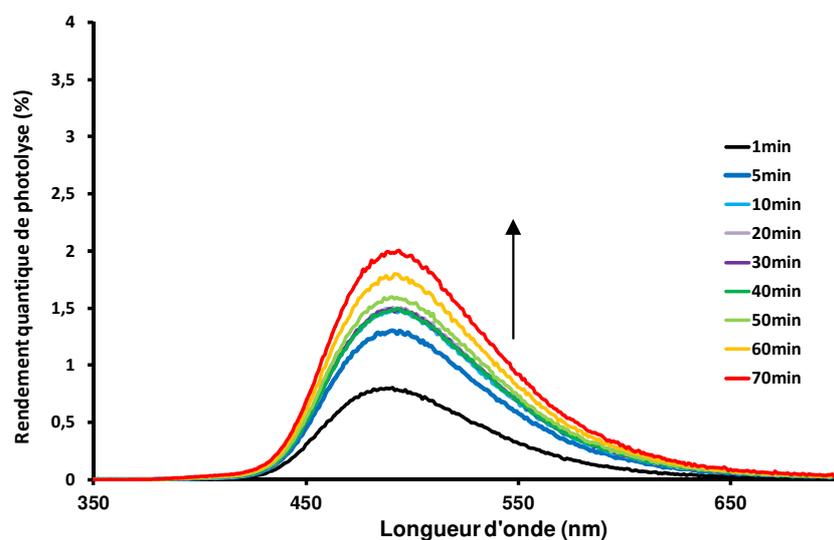


Figure 3.31 : Suivi de la photo-fragmentation ($\lambda_{exc} = 330 \text{ nm}$) du composé **41** par spectrophotométrie d'émission ($\lambda_{exc} = 300 \text{ nm}$) dans EtOH/CH₂Cl₂ (9 : 1) à ta [$c \sim 10^{-6} M$].

Bien que les résultats précédents n'aient pas été aussi concluants que nous l'espérions, nous avons alors synthétisé la molécule **42** pour observer son comportement dans les conditions de photo-fragmentation. Celle-ci ne diffère du composé **41** que par la présence d'un atome d'iode qui permettrait par la suite une post-fonctionnalisation et l'élaboration de systèmes plus sophistiqués. En utilisant les mêmes conditions opératoires, le composé **42** a pu être synthétisé, toujours avec d'excellent rendement de synthèse (Figure 3.32).

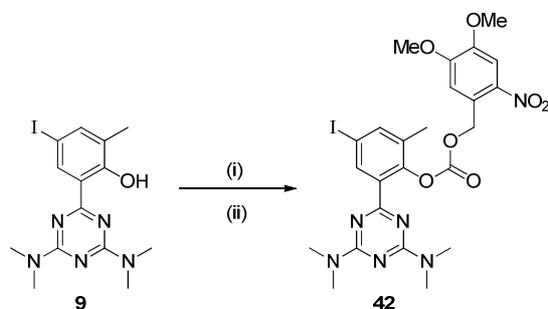


Figure 3.32 : Synthèse du composé **42**. (i) **9** (1 équiv.), diphosgène (1,4 équiv.), DIEA (1 équiv.), CH₂Cl₂, 0°C à ta ; (ii) ROH (1 équiv.), TEA (1 équiv.), CH₂Cl₂, 40°C, 18h, 92%.

À nouveau ont été menées en parallèle des suivis par spectrophotométrie UV-Visible et de fluorescence lors d'une irradiation à 340 nm de la solution contenant le pro-fluorophore dans l'éthanol ($c = 1,52 \cdot 10^{-6} \text{ M}$) (Figure 3.33). Les résultats indiquent une diminution des bandes d'absorption à 230, 300 et 340 nm, une augmentation de la bande d'absorption située à 390 nm et l'apparition d'une nouvelle bande à 260 nm. La restitution d'un signal d'émission ($\Phi_u = 0,07\%$ à 3%) a été enregistrée à 494 nm et un pallier est à nouveau atteint au bout de 50 min d'irradiation. Ces mesures sont totalement en adéquation avec celle du composé **9** effectuées dans l'éthanol ($\lambda_{\text{abs}} = 330 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 489 \text{ nm}$, $\Phi_F = 3\%$) prouvant ainsi le bon fonctionnement de notre concept.

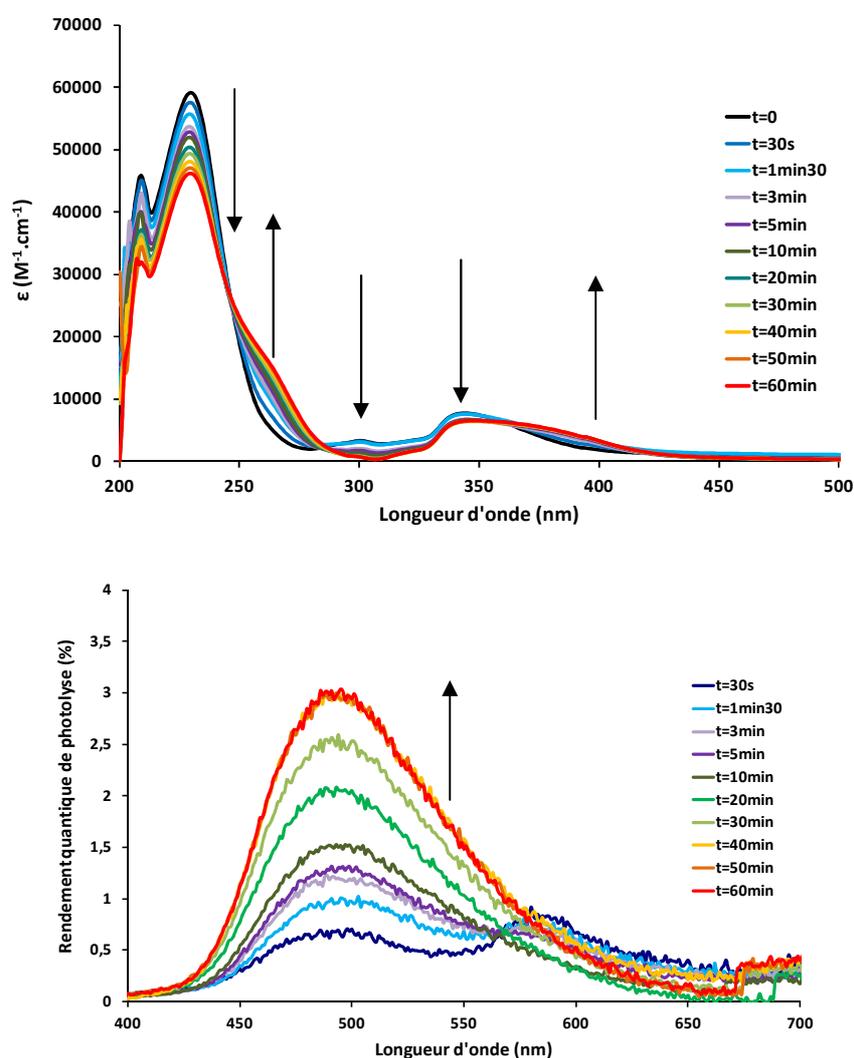


Figure 3.33 : Suivi de la photo-fragmentation ($\lambda_{\text{irr}} = 340 \text{ nm}$) du composé **42** par spectrophotométrie UV-Visible et d'émission ($\lambda_{\text{exc}} = 300 \text{ nm}$) dans l'éthanol à $c \sim 10^{-6} \text{ M}$.

Le lien carbonate a non seulement permis de ralentir le processus de photo-clivage, mais a également permis d'augmenter la stabilité chimique et thermique des sondes ainsi formées. Par ce biais, le stockage et la conservation sont possibles durant plusieurs mois.

Bien que des sondes pro-fluorescentes activables par la lumière aient pu être obtenues, les contraintes liées à leur synthèse, manipulation et stabilité nous ont fait envisager une autre voie d'activation.

2. Molécules cagées activables par voie enzymatique

L'utilisation d'enzymes en tant que catalyseur n'est pas une voie privilégiée par les chimistes car plus habitués à employer des réactifs chimiques en quantités catalytiques ou stœchiométriques. Néanmoins cette méthode est de plus en plus envisagée en synthèse organique depuis les travaux d'Alexander M. Klivanov dans les années 80 qui a démontré qu'un milieu strictement aqueux n'était pas nécessaire pour observer une activité enzymatique.¹⁷⁹ Nous avons choisi de synthétiser des pro-fluorophores (sondes OFF-ON) dont l'émission de luminescence est régénérée non pas par irradiation lumineuse comme vu précédemment, mais par action d'un bio-analyte dans notre cas une enzyme (Figure 3.34).

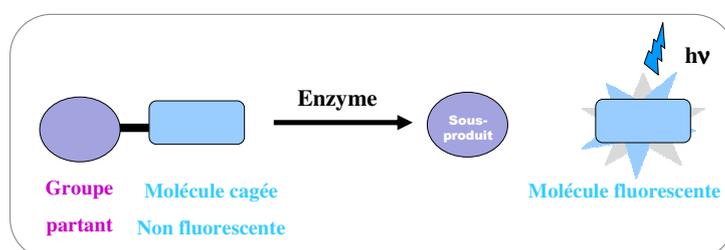


Figure 3.34 : Principe d'activation des sondes pro-fluorescentes par voie enzymatique.

2.1. Les enzymes

Les enzymes sont des protéines composées d'un enchaînement de plusieurs centaines d'acides aminés (ou plus). Leur utilisation en synthèse organique présente de nombreux avantages.¹⁸⁰ En effet, chacune d'elles possède la propriété de catalyser un type de réaction chimique, lié le plus souvent à un substrat caractéristique les rendant ainsi hautement sélectives (Figure 3.35). Ces réactions peuvent alors se faire en conditions douces de

¹⁷⁹ Zarks, A. ; Klivanov, A. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1985**, 82, 3192-3196.

¹⁸⁰ Carrea, G.; Riva, S., *Organic Synthesis with Enzymes in Non-Aqueous Media*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.

température et de pH et avec des cinétiques rapides. Outre leur sélectivité, elles ont la particularité de ne pas présenter de toxicité et un grand nombre d'entre elles sont commerciales ce qui facilite leur utilisation. En revanche leur pureté est souvent variable et elles présentent une certaine fragilité et une sensibilité à la dénaturation. Bien que pouvant être utilisées dans des solvants organiques, la présence d'eau tout comme une plage de température et de pH adéquates, sont des conditions nécessaires pour une activité enzymatique optimale. Une nomenclature officielle a été créée en 1961 afin de répertorier et de classer les différentes enzymes. Celles-ci présentent toutes les lettres EC (pour *Enzyme Commission*) suivies de quatre nombres séparés par des points (EC X.X.X.X). Le premier donne le mécanisme d'action de l'enzyme considérée comme indiqué dans la Tableau 3.2.

Tableau 3.2 : Les 6 classes d'enzymes et leurs réactivité (EC = Enzyme Commission).¹⁸¹

Classes d'enzyme	Activité
Oxydoréductase (EC 1.)	Oxydo-réduction
Transférase (EC 2.)	Transfert de groupements
Hydrolase (EC 3.)	Hydrolyse
Lyase (EC 4.)	Coupage de liaison
Isomérase (EC 5.)	Isomérisation
Ligase ou synthétase (EC 6.)	Couplage

Parmi ces six classes d'enzymes, les hydrolases sont de loin les plus utilisées en synthèse organique.

2.1.1. Les lipases¹⁸²

Ces hydrolases, présentes chez tous les organismes vivants, font partie de la famille des hydrolases d'esters carboxyliques (EC 3.1.1.3). Ce sont des enzymes hydrosolubles dont le rôle physiologique est la transformation de triglycéride en diglycérides, monoglycéride, glycérol et en acide gras. À ce titre, elles constituent une sous-classe des estérases. En effet, elles possèdent la capacité de réaliser des réactions chimiques telles que l'estérification (acide/alcool), la trans-estérification (ester/alcool) ou encore l'inter-estérification

¹⁸¹ Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology (NC-IUBMB) : <http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme/>.

¹⁸² Fickers, P. ; Destain, J. ; Thonart, P. *Biotechnol. Agron. Soc. Environ.* **2008**, *12*, 119-130.

(ester /ester).¹⁸³ De part leur polyvalence réactionnelle et leurs propriétés catalytiques, les lipases ont une place de choix pour des applications industrielles.

De nombreuses lipases, estérases et protéases partagent un mode d'action commun appelé triade catalytique, faisant intervenir trois acides aminés que sont la sérine, l'histidine et l'acide aspartique (ou glutamique) (Figure 3.35).¹⁸⁴

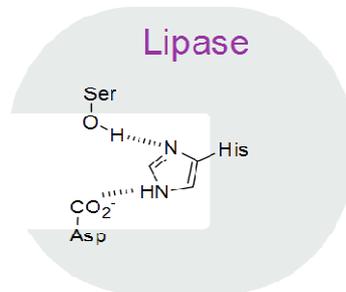


Figure 3.35 : Représentation schématique de la triade catalytique au sein du site actif de l'enzyme.

La proximité et l'arrangement de ces trois acides aminés vont permettre de diminuer le pKa de l'hydroxyle présent sur la sérine, favorisant ainsi l'attaque nucléophile de cette dernière sur le groupement carbonyle présent sur le substrat. L'intermédiaire ainsi formé est stabilisé par liaisons hydrogènes au sein du site actif. S'en suit une réaction en chaîne initiée par la régénération d'une fonction carbonyle conduisant à la libération du premier produit de réaction (H₂O ou ROH). Une seconde attaque nucléophile (en générale d'une molécule d'eau) sur l'intermédiaire acyl-enzyme va permettre la formation du second produit de réaction (RCOOH ou RCOOR') et la régénération de l'enzyme (Figure 3.36).

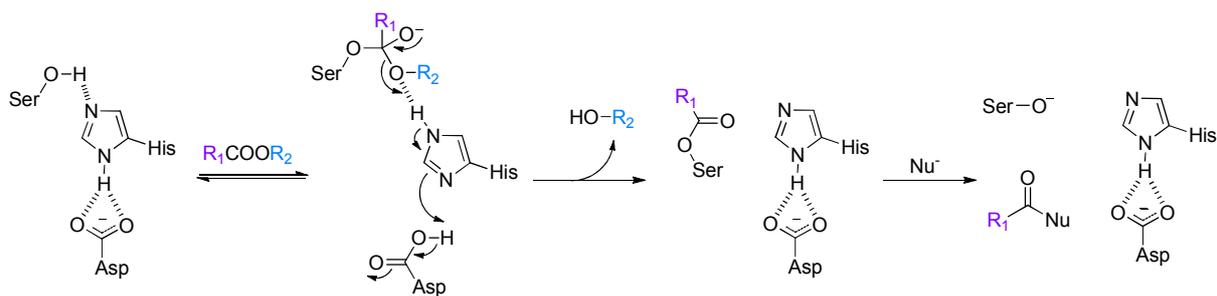


Figure 3.36 : Mécanisme réactionnel de la lipase.

¹⁸³ Alloue, W. A. M. ; Aguedo, M. ; Destain, J. ; Ghalfi, H. ; Blecker, C. ; Wathelet, J.-P. ; Thonart, P. *Biotechnol. Agron. Soc. Environ.* **2008**, 12 (1), 57-68.

¹⁸⁴ Nelson, D.L. ; Cox, M. M. *Lehninger Principles of Biochemistry*, W.H. Freeman, New York, **2008**.

2.2. Synthèse des molécules cibles.

À nouveau notre choix quant au fluorophore s'est tourné vers les BODIPYs et les dérivés d'o-hydroxyphényl-s-triazines (Figure 3.37). Deux modes d'actions pour l'extinction de fluorescence ont été ciblés : l'un repose sur du FRET entre deux chromophores, l'autre sur la disparition de la liaison hydrogène intramoléculaire au sein des dérivés de NN empêchant ainsi le processus d'ESIPT.

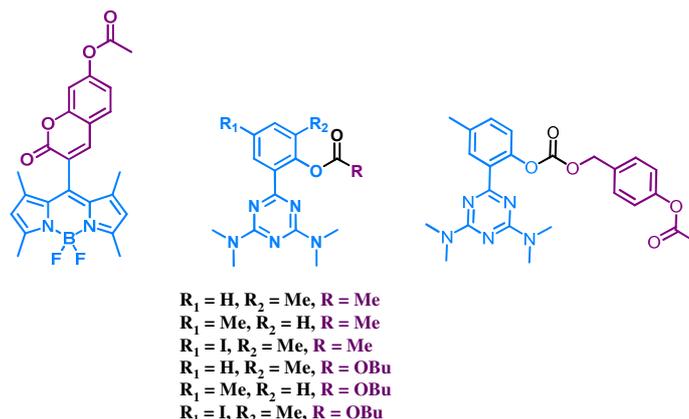


Figure 3.37 : Structures des molécules cibles activables par voie enzymatique.

2.2.1. Synthèse d'une sonde pro-fluorescente à phénol

À titre d'exemple et pour illustrer notre collaboration avec le laboratoire du Pr Pierre-Yves Renard (IRCOF, Rouen) durant ces trois années de thèse, différents BODIPYs synthétisés au LCOSA ont été envoyés à Rouen pour la réalisation de nouveaux pro-fluorophores à phénol pour la détection d'activité enzymatique. Ces édifices moléculaires sont basés sur l'association des motifs coumarine (possédant une entité susceptible de réagir avec l'enzyme) et d'un BODIPY (Figure 3.38).¹⁸⁵ Dans ce type d'architecture, la différence d'énergie entre ces deux luminophores permet la mise en place d'un système tandem dans lequel le premier fluorophore joue le rôle de donneur d'énergie, le second celui d'accepteur. La libération du groupement acétyle (localisé sur la fonction hydroxyle en position 7 de la coumarine) par voie enzymatique permet alors un transfert d'énergie entre les deux sondes ayant pour conséquence la modification des propriétés spectroscopiques du système

¹⁸⁵ Massif, C. Thèse de Doctorat, Université de Rouen « Synthèse de nouveaux fluorophores activables et hydrosolubles pour des applications en imagerie *in-vivo* » 28 Septembre 2012.

(déplacement bathochrome des longueurs d'ondes d'émission et augmentation du rendement quantique de fluorescence).

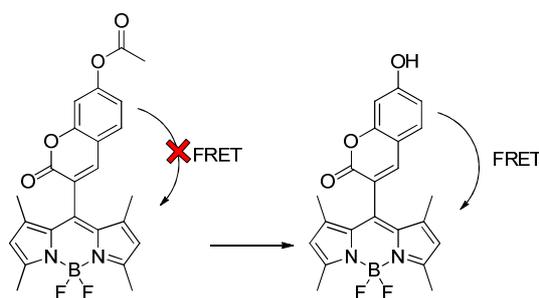


Figure 3.38: Structure d'une sonde pro-fluorescente BODIPY/Coumarine basée sur du FRET.

La condensation du 2,4-diméthylpyrrole avec la 3-formyl-7-acétylcoumarine, fournie par le laboratoire du Pr Pierre-Yves Renard, dans le dichlorométhane à température ambiante a permis l'obtention de l'intermédiaire de type dipyrrométhane (Figure 3.39). Celui-ci a ensuite été engagé dans une réaction d'oxydation à l'aide de DDQ puis de complexation dans des conditions standards (TEA et $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) afin d'obtenir le BODIPY correspond. Celui-ci n'a malheureusement pas pu être isolé, la réaction ayant engendrée énormément de sous-produits et de dégradation.

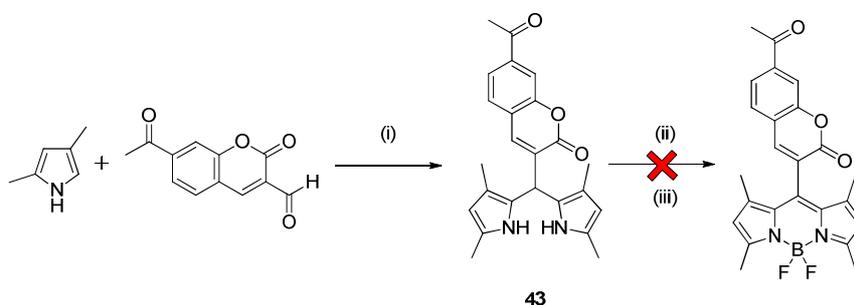


Figure 3.39 : Synthèse de la sonde pro-fluorescente BODIPY/coumarine. (i) 2,4-diméthylpyrrole (2,2 équiv.), Coumarine (1 équiv.), CH_2Cl_2 , ta, 4h, 80% ; (ii) DDQ (0,7 équiv.) ; (iii) TEA (6 équiv.), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (8 équiv.), CH_2Cl_2 , ta, 18h.

Nous avons alors complètement changé de stratégie et du fait des résultats encourageant obtenus avec le photo-clivage, la plateforme o-hydroxyphényl-s-triazine a été envisagée pour la synthèse de sondes pro-fluorescentes activables par voie enzymatique.

2.2.2. Pro-fluorophores NN possédant un groupement acétyle terminal

La transformation du groupement hydroxyle de NN en acétyle va permettre l'extinction de l'émission de fluorescence de ce dernier. En effet, la disparition de la liaison hydrogène

intramoléculaire empêche la formation de la forme Kéto, seule espèce émissive. La fluorescence pourra toutefois être restaurée après action de l'enzyme selon la réaction présentée Figure 3.40.

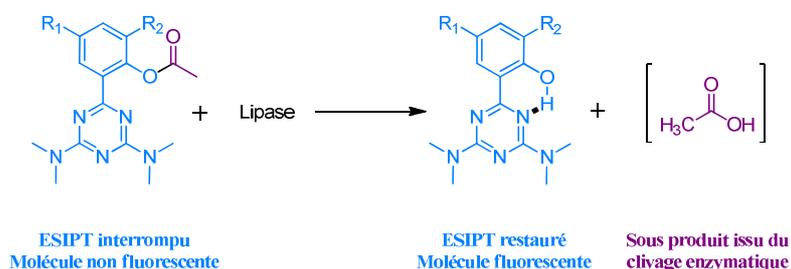


Figure 3.40 : Réaction de coupure enzymatique sur les sondes pro-fluorescentes de type NN présentant un acétyle terminal.

Une première série de molécules a été synthétisée avec d'excellents rendements. Les différentes plateformes NN ont été chauffées à reflux dans de l'anhydride acétique durant 24h (Figure 3.41).

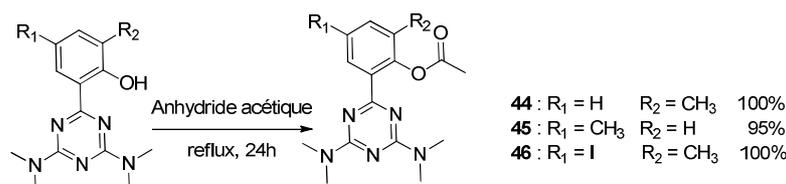


Figure 3.41 : Synthèses des composés **44** à **46**.

Des tests préliminaires ont été effectués sur ces différents composés en les diluant dans un mélange H₂O/EtOH (1:2) en présence de différentes lipases à 40°C mais les résultats n'ont pas été concluants car même pour la solution témoin (sans lipase), une émission de fluorescence a été observée, preuve d'une hydrolyse non spécifique de la fonction acétyle. Fort de l'expérience acquise sur la synthèse de sondes pro-fluorescentes photo-sensibles, nous avons appliqué la même stratégie en modifiant le lien unissant le fluorophore au groupement labile afin d'augmenter la stabilité des composés.

2.2.3. Pro-fluorophores NN possédant un lien carbonate

Nous avons vu un peu plus tôt dans ce chapitre qu'une liaison carbonate entre le fluorophore et la fonction labile permettait de ralentir la cinétique mais également d'apporter une certaine stabilité aux molécules. De plus l'insertion de cette liaison covalente est aisée et efficace. Le butanol a été utilisé comme nucléophile dans la seconde étape (Figure 3.42).

L'insertion d'une petite chaîne carbonée en C₄ nous a parue être un choix judicieux puisque d'une part le butanol produit de réaction généré après clivage enzymatique ne devrait pas interférer dans notre étude, et d'autre part le faible encombrement stérique ne devrait pas perturber l'activité enzymatique de la lipase.

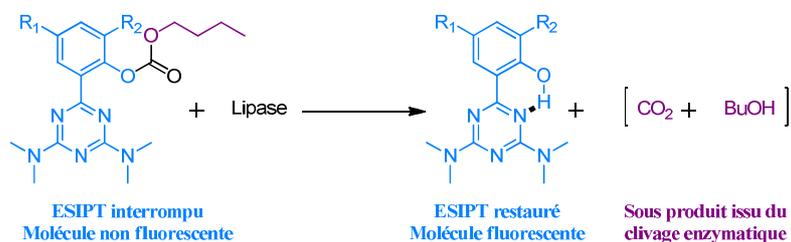


Figure 3.42 : Réaction de coupure enzymatique sur les sondes pro-fluorescentes de type NN présentant un lien carbonate.

La même stratégie de synthèse qu'énoncée précédemment a été appliquée sur différents isomères d'o-hydroxyphényl-s-triazines (Figure 3.43). Les composés **47** à **49** ont ainsi pu être obtenus avec d'excellents rendements.

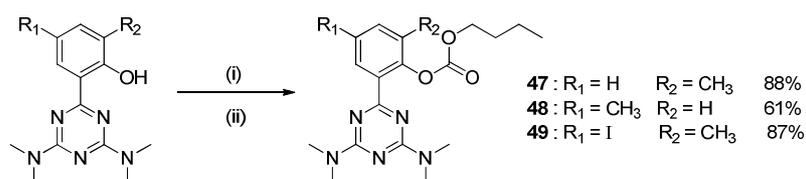


Figure 3.43 : Synthèses des composés **47** à **49**. (i) NN (1 équiv.), diphosgène (1,4 équiv.), DIEA (1 équiv.), CH₂Cl₂, 0°C à ta ; (ii) BuOH (1 équiv.), TEA (1 équiv.), CH₂Cl₂, 40°C, 18h.

Cette nouvelle famille de composés a été soumise à onze lipases différentes. Les mesures ont été effectuées en diluant les substrats (C~10⁻⁶ M) dans un mélange alcool/eau mis en présence des lipases et déposées sur une plaque de 96 puits. À nouveau, les résultats n'ont pas été concluants. Nous avons alors tenté une approche différente en utilisant un bras réactif immolable.

2.2.4. Pro-fluorophores NN possédant un bras réactif immolable

Après discussion avec nos collaborateurs de Rouen, ces derniers nous ont suggéré d'utiliser ce même lien carbonate mais en y greffant un bras réactif immolable. Ce type de synthon est similaire à ceux utilisés en chimie médicinale dans le but d'activer des pro-

drogues et dont l'hydrolyse par une enzyme permet la libération du fluorophore cagé accompagnée par une émission d'un signal lumineux (Figure 3.44).¹⁸⁶

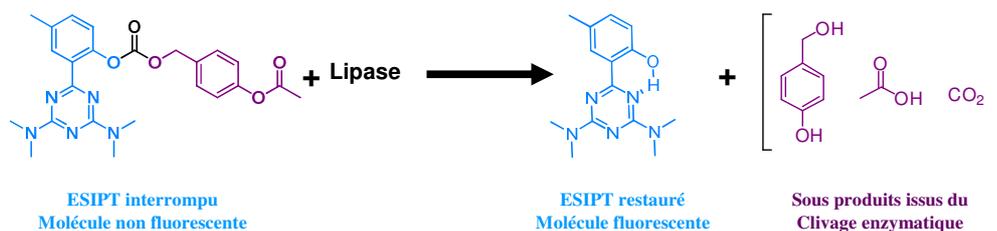


Figure 3.44 : Synthèse d'une sonde pro-fluorescente possédant un bras réactif immolable de type PABA.

Un dérivé acétylé de l'alcool *p*-hydroxybenzylique (PABA) nous a été fourni par le laboratoire du Pr Pierre-Yves Renard (IRCOF, Rouen), nous permettant ainsi la synthèse du composé **50** (Figure 3.45).

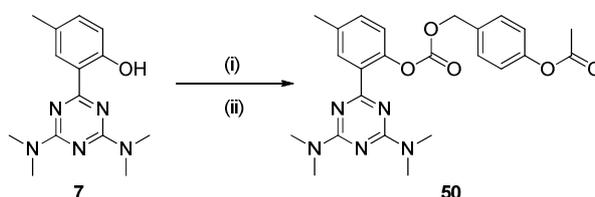


Figure 3.45 : Synthèse du composé **50**. (i) **7** (1 équiv.), diphosgène (1,4 équiv.), DIEA (1 équiv.), CH₂Cl₂, 0°C à ta ; (ii) ROH (1 équiv.), TEA (1 équiv.), CH₂Cl₂, 40°C, 18h, 94%.

Une solution de ce composé dans le DMSO ($C = 1,05 \cdot 10^{-4}$ M) a été diluée dix fois dans un tampon phosphate salin (PBS) et mis en présence de la lipase PS-C Amano *from Burkholderia cepacia* ($m \sim 3$ mg). Notre choix s'est porté sur cette lipase car même si les résultats précédents n'ont pas été concluants, cette lipase s'est révélée être plus spécifique et efficace vis-à-vis de notre substrat que les autres. Une étude par spectrofluorimétrie a permis de mettre en évidence une augmentation de la fluorescence à 495 nm, atteignant un maximum au bout de 7 min. Durant ce laps de temps le rendement quantique de photolyse passe de 0,8% à 12% (Figure 3.46). L'augmentation de l'émission de fluorescence peut atteindre 20% si le milieu réactionnel est thermostaté à 40°C, à savoir la température optimale d'activité de la lipase (retour à température ambiante avant d'effectuer les mesures).

¹⁸⁶ Kratz, F.; Muller, I. A.; Ryppa, C.; Warnecke, A., *ChemMedChem* **2008**, 3, 20-53.

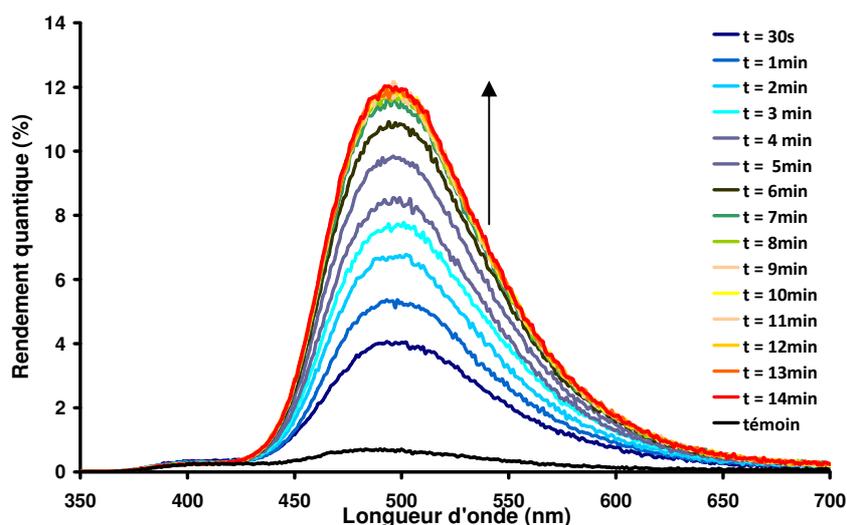


Figure 3.46. Spectres d'émission ($\lambda_{exc} = 300 \text{ nm}$) de la molécule **50** à t dans PBS/DMSO (9 :1) en présence de lipase.

Afin de savoir si la réaction enzymatique est totale et si les propriétés optiques du composé **7** sont entièrement restaurées, des mesures spectroscopiques de ce dernier ont été enregistrées dans les mêmes conditions que celles employées pour le clivage enzymatique de la molécule **50** (PBS/DMSO 9 :1). Une rapide observation de la solution dans la fiole jaugée a mis en évidence la présence d'une suspension, ce qui n'avait pas été observée lors de l'étude de fragmentation du composé **50** en présence de lipase. Ces résultats sont contradictoires avec l'émission de fluorescence enregistrée précédemment après clivage enzymatique.

Cela n'a pas encore été mentionné précédemment, mais les lipases possèdent un sous-domaine (*lid* en anglais) qui protège le site actif de l'enzyme. Celui-ci s'ouvre au contact d'un substrat hydrophobe exposant ainsi la triade catalytique au substrat (Figure 3.47). Il est possible que dans notre cas le *lid* ne s'ouvre pas après clivage enzymatique. L'enzyme jouerait alors non seulement le rôle de biocatalyseur mais également de surfactant pour notre fluorophore, ce qui pourrait expliquer l'émission de lumière que nous avons enregistrée précédemment. Dans ce cas, seul un excès de lipase permettrait que la coupure enzymatique ait lieu et notre sonde pourrait alors être considérée comme un inhibiteur de l'enzyme.

Une seconde hypothèse peut être émise pour expliquer nos résultats, à savoir la génération d'interactions supramoléculaires au sein de la poche enzymatique entre notre sonde libérée et les acides aminés en présence. Les états fondamental et excité ne seraient alors pas perturbés, pour preuve la luminescence enregistrée, et ces interactions seraient par conséquent faibles. Enfin la dernière hypothèse serait que notre fluorophore après clivage vienne s'adsorber sur la surface de la lipase.

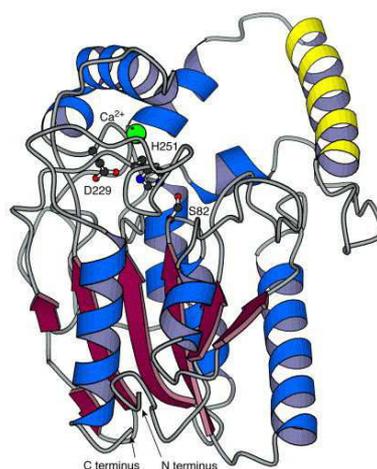


Figure 3.47: Structure de la lipase from *Pseudomonas aeruginosa* dans laquelle sont mentionnés les feuillets β (flèches violettes), les hélices α (hélice bleues) et le sous domaine mobile (hélice jaune) situé au-dessus de la triade catalytique (Ser 82, Asp229 et His251).¹⁸⁷

Dans le chapitre 2, nous avons vu que les molécules de type o-hydroxyphényl-s-triazine présentent la particularité de fluorescer à la fois en solution mais également à l'état solide avec de bons rendements quantiques. L'origine de l'émission de fluorescence est par conséquent à déterminer. Pour tenter de répondre à cette problématique, des mesures de diffusion dynamique de la lumière (*Dynamic Light Scattering*) ont été entreprises.

3. Nano-objets fluorescents

L'outil communément utilisé pour l'analyse de nano-objets fluorescents (NPs) réside dans une analyse de diffusion quasi-élastique de la lumière (DLS) à l'aide d'un granulomètre. Cette technique permet d'obtenir des informations sur des particules de petites tailles. L'élaboration de nano-objets fluorescents (NPs) (10-100 nm) faisant appel à des matériaux dopés, et de nanoparticules organiques fluorescentes (NOF) basées sur l'auto-assemblage de polymère π -conjugués par interactions hydrophobes et π - π , suscite un vif intérêt pour leurs potentielles applications en imagerie cellulaire par exemple. Par ce biais, une amplification du signal lumineux est possible tout en contrôlant la taille des nano-particules.

¹⁸⁷ Jaeger, K.-E. ; Reetz, M. T. *Trends in Biotechnology*, **1998**, 16, 396-403.

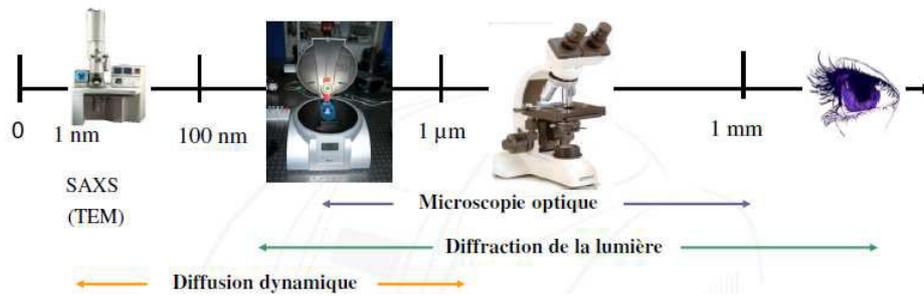


Figure 3.48 : Caractérisation de la taille de particules en solution.

3.1. Principes de la DLS et rayon hydrodynamique

La DLS repose sur les mouvements browniens des molécules, provoqués par une irradiation lumineuse. La granulomètre est muni d'une source laser à argon de puissance 50 mW et de longueur d'onde d'excitation de 623 nm. Le rayonnement incident généré est dirigé à l'aide de miroirs et focalisé par un jeu de lentilles sur la cellule. Lorsqu'il va rencontrer une particule, ce faisceau lumineux va être diffusé, puis recueilli par un détecteur et son intensité sera alors analysée par un ordinateur en fonction du temps, et traitée par un corrélateur (Figure 3.49).

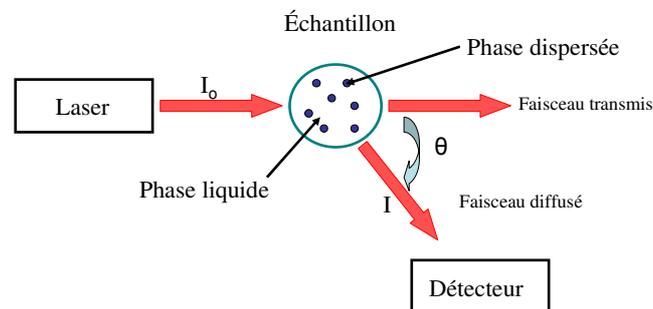


Figure 3.49 : Principes de fonctionnement de la DLS.

L'utilisation de fonctions d'auto-corrélations associée à la loi de Stokes-Einstein permet d'accéder au diamètre hydrodynamique des particules mono dispersées.

$$d_{(H)} = \frac{kT}{3\pi\eta D}$$

où $d_{(H)}$ est le diamètre hydrodynamique, k la constante de Boltzmann, T la température, η la viscosité et D le coefficient de diffusion translationnel.

3.2. Préparation des solutions

Des solutions mères des composés **7** et **50** dans le DMSO ($C \sim 10^{-4}$ M) ont été diluées dix fois dans une solution tampon de PBS. L'enzyme (~ 10 mg) a été ajoutée à la seconde solution contenant notre sonde pro-fluorescente (composé **50**). Parallèlement, environ 10 mg de la lipase PS-C Amano *from Burkholderia cepacia* ont été dissous dans 10 mL de PBS afin de constituer un blanc. Les trois solutions ainsi obtenues ont été préalablement filtrées (pores : 0,6 μm) et introduites dans le granulomètre. Toutes les mesures ont été réalisées à une température de 20,8 °C et les concentrations optimisées lors des mesures.

Comme le montre la Figure 3.50, la molécule **7** présente un diamètre hydrodynamique d'une taille moyenne de 0,7 nm (en bleu sur la Figure) ce qui, en se basant sur les structures cristallographiques que nous avons obtenus (cf Chapitre 2) correspond à une seule molécule (diamètre d'après ORTEP $\sim 0,9$ nm). L'enzyme dont le poids moléculaire est de 33 kDa, a un diamètre hydrodynamique moyen de 6,5 nm (en vert sur la Figure 3.50). Par contre la taille de l'unique objet observé après clivage enzymatique (en rouge sur la Figure 3.50) présente un diamètre hydrodynamique de 8,7 nm, soit une différence assez significative par rapport au diamètre hydrodynamique de l'enzyme. Si l'on considère que la lipase a bien été introduite en condition catalytique, les deux hypothèses émises précédemment restent valables. La différence de taille pourrait s'expliquer par la présence du fluorophore soit dans la poche enzymatique soit à la surface de la lipase. Les mesures de notre sonde dormante après clivage enzymatique n'indiquent aucun signal à 0,7 nm prouvant ainsi qu'après rupture de la liaison covalente, l'hydroxyphényl-s-triazine n'est pas en solution dans le mélange PBS/DMSO (9 :1).

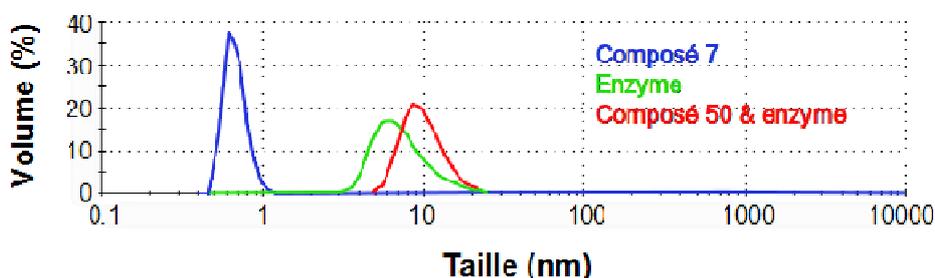


Figure 3.50 : Distribution de la taille des objets en fonction du volume.

Toujours dans le but de tenter de définir l'origine de l'émission de fluorescence, ces mêmes solutions utilisées pour les mesures de DLS et contenant le composé **7** d'une part, et d'autre part celle contenant la molécule **50** en présence de lipase (solutions bleue et rouge sur la Figure 3.50) ont été introduites dans la sphère d'intégration. Dans les deux cas, un rendement

quantique de fluorescence d'environ 60% a été enregistré à une longueur d'onde de 480 nm pour la première solution, et 490 nm pour la seconde. Des temps de vie de 6,3 ns et de 5,8 ns respectivement pour le composé **7** et le composé **50** après clivage enzymatique ont été enregistrés (Tableau 3.3). Ces résultats ont alors été comparés aux propriétés optiques du composé **7** à l'état solide (Chapitre 2). Les longueurs d'onde d'émission sont en accord avec celles enregistrées pour le composé **7** en solution et à l'état solide mais le rendement quantique de fluorescence est nettement supérieur à celui observé en solution dans le dichlorométhane. En revanche, nous pouvons noter une bonne corrélation entre toutes les mesures effectuées à l'état solide et en suspension sur les propriétés optiques du composé **7** (Tableau 3.3).

Tableau 3.3 : Tableau récapitulatif des propriétés optiques du composé **7** en solution (en noir), à l'état solide (en violet) et des solutions utilisées pour les mesures de DLS (en bleu et rouge, mesures effectuées dans la sphère d'intégration).

Composé 7	λ_{em}	τ_F	Φ_F	Coordonnées CIE	
	(nm)	(ns)		x	y
Solution (CH ₂ Cl ₂)	497	5,3	0,30	/	/
Pastille KBr	489	7,9	0,90	0,1686	0,3538
Suspension (PBS/DMSO 9 :1)	480	6,3	0,63	0,16997	0,33671
Solution après clivage enzymatique (PBS/DMSO 9 :1)	490	5,8 (57%) 9,3 (43%)	0,60	0,16741	0,34663

Ces résultats tendent donc à prouver que l'émission de fluorescence provient vraisemblablement de l'hydroxyphényl-s-triazine à l'état solide.

4. Conclusion et perspectives

Dans ce chapitre, ont été présentées les synthèses de différentes sondes activables ou « smart probes » dont la fluorescence peut être masquée de manière directe (fonctionnalisation de l'hydroxyle de NN) ou indirecte (*quencher* lié à un fluorophore).

Bien que des résultats encourageants aient été obtenus avec les pro-fluorophores activables par irradiation lumineuse et que les verrous conceptuels et technologiques aient pu être partiellement surmontés, leur fragilité et leur instabilité nous ont obligés à changer de stratégie. Néanmoins les résultats obtenus sur le photo-clivage permettent d'envisager l'élaboration de molécules plus sophistiquées avec une excitation à des longueurs d'ondes

moins « nocives ». Une perspective intéressante serait la conception d'une sonde cagée ratiométrique en alliant la dyade BODIPY/NN (composé **28** et **31** présentés dans le Chapitre 2) à un groupement photo-labile de type DMNB introduit sur le groupement hydroxyle de l'*o*-hydroxyphényl-*s*-triazine (Figure 3.51).

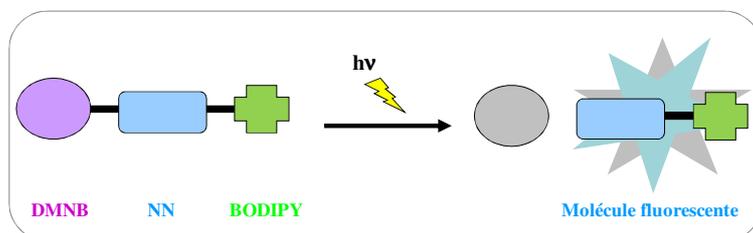


Figure 3.51 : Schéma du fluorophore cagé ratiométrique.

La fonctionnalisation du groupement –OH va supprimer la liaison hydrogène intramoléculaire au sein du chromophore qui adoptera alors une géométrie non plane du fait de la rotation C-C inter-annulaire entre les groupements triazine et phénol (Figure 3.52 gauche). À ce stade, seule l'émission du BODIPY serait observée. Une irradiation à la longueur d'onde de photoclivage du groupement DMNB, engendrerait le départ de ce dernier, restaurant ainsi la liaison hydrogène intramoléculaire au sein du composé de type hydroxyphényl-*s*-triazine et de ce fait le processus d'ESIPT. La photo-fragmentation générerait également un changement de conformation au sein de l'absorbeur UV (due à la régénération de la liaison hydrogène intramoléculaire), accompagné d'une augmentation de la délocalisation au sein du système tandem BODIPY/NN (Figure 3.52 droite). Un changement de couleur pourrait alors a priori être observé, résultant d'un déplacement bathochrome de la longueur d'onde d'émission de la sonde. Un grand déplacement de Stokes serait également observé.

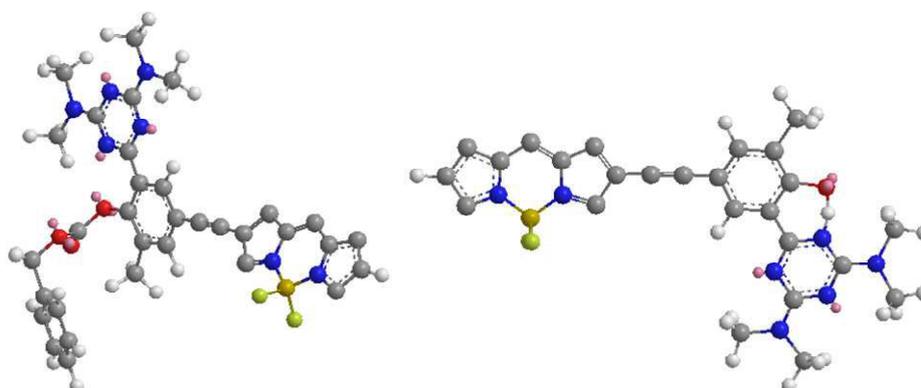


Figure 3.52 : Simulation des conformations des molécules cibles, à gauche la triade BODIPY/NN/DMNP (par soucis de clarté seul le phényl et la liaison carbonate sont mentionnés), à droite la dyade BODIPY/NN.

Une condition indispensable au bon fonctionnement de ce concept est l'élaboration d'un BODIPY possédant une LUMO moins énergétique que la LUMO de l'absorbeur UV (niveau énergétique K^*) afin qu'un transfert d'énergie de l'état excité de la forme Kéto vers le BODIPY puisse avoir lieu (Figure 3.53).

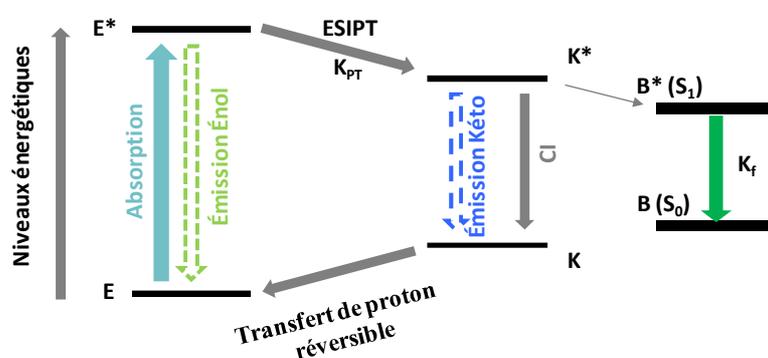


Figure 3.53 : Diagramme énergétique d'un fluorophore cagé permettant en principe une détection ratiométrique. B et B* correspondent respectivement à l'état fondamental et au premier état excité du BODIPY.

À nouveau cette émission pourrait être modulée en fonction des substituants introduits sur le corps du BODIPY, rendant ainsi accessible tout le spectre visible ainsi que le domaine du proche Infra-Rouge (cf Chapitre 5). Ce projet est semble-t-il réalisable puisque la dyade BODIPY/NN (Chapitre 2) et des sondes pro-fluorescentes NN/DMNP (Chapitre 3) ont déjà été obtenues.

La biocatalyse à l'aide de lipases présente une alternative très intéressante aux procédés purement chimiques. Une sonde pro-fluorescente efficace a pu être obtenue et son étude complète par différentes méthodes d'analyses nous a permis de mieux comprendre les phénomènes impliqués lors du clivage enzymatique. Il est également à rappeler qu'en plus des résultats satisfaisants obtenus, une réelle méthodologie a été déployée pour l'obtention des familles de composés présentés dans ce chapitre avec d'excellents rendements de synthèse. Les résultats obtenus avec le composé **50** ouvrent la porte à d'intéressantes perspectives par le remplacement du bras auto-immolable spécifique à des enzymes plus complexes et d'intérêt biologique. Dans ce but, une nouvelle sonde pro-fluorescente a été synthétisée en utilisant les mêmes conditions réactionnelles que celles employées pour le composé **51** (Figure 3.54). Seul l'alcool introduit lors de la seconde étape a été modifié. L'équipe du Pr Pierre-Yves Renard nous a en effet fourni un alcool benzylique (PABA) portant un groupement phénylacétamide. Ce synthon représente la cible de clivage de la Pénicilline G Acylase (PGA) responsable de la

coupure enzymatique intervenant sur la molécule de pénicilline (qui joue un rôle prépondérant dans l'inhibition de la prolifération de bactéries lors d'une infection).

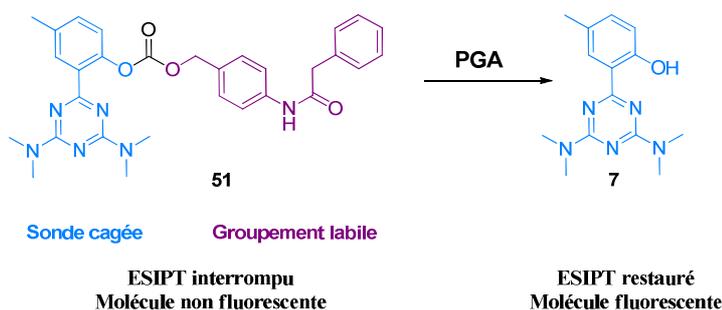


Figure 3.54 : Synthèse d'une nouvelle sonde pro-fluorescence d'intérêt biologique.

Une structure cristallographique de cette sonde pro-fluorescente de seconde génération a été obtenue et est présentée Figure 3.55. Malheureusement, ce résultat tardif ne nous a pas permis d'effectuer une étude complète de clivage enzymatique.

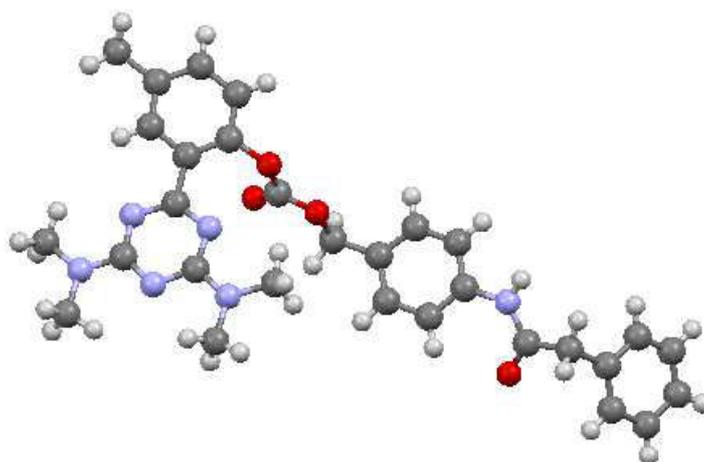


Figure 3.55 : Structure cristallographique de la sonde pro-fluorescente 51 sensible à la PGA.

Néanmoins, ce cliché RX sera un outil de choix pour la compréhension du mécanisme réactionnel impliquant la PGA, dont la structure et les modes d'action sont connus depuis quelques années.

Il faut garder en mémoire que pour une utilisation de sondes pro-fluorescentes dans des applications biologiques, la solubilisation dans l'eau sera une étape inévitable. Bien que non mentionnés dans ce manuscrit, des essais sur l'insertion de groupements hydrolubilisants de type sulbobétaine et phosphonates ont été réalisés par couplages pallado-catalysés sur les dérivés iodés de l'*o*-hydroxyphényl-*s*-triazine (composés 9 et 10).

Chapitre 4

Extension de la délocalisation par couplage oxydant entre unités boradiaza-s-indacènes

Les fluorophores émettant à de grandes longueurs d'ondes connaissent depuis ces dernières années un réel intérêt de par la variété de leurs applications.¹⁸⁸ En tant que sonde efficace pour la région du proche IR, elle doit posséder une émission comprise entre 700 et 900 nm, un rendement quantique de fluorescence élevé, une excitation/émission étroite, une stabilité chimique et photochimique ainsi qu'une excellente biocompatibilité si utilisée dans des applications biologiques. Les sondes émettant dans le proche IR présentent souvent l'inconvénient de former des agrégats et possèdent de faibles rendements quantiques de fluorescence. De plus, le photoblanchiment est un problème souvent rencontré pour ce type de composés. L'extension de la conjugaison permet certes de diminuer l'énergie de la transition S_0 - S_1 mais entraîne également une augmentation des voies de désexcitations non radiatives (Φ_F faible).¹³⁵

En tant que sondes fluorescentes, les BODIPYs présentent l'inconvénient de posséder de faibles déplacements de Stokes.¹⁸⁹ Par contre, l'introduction de groupements adéquats à leur périphérie permet de moduler leurs propriétés photophysiques et électroniques. De manière générale pour atteindre le domaine du proche IR, la fonctionnalisation du fluorophore par des groupements aryles, vinyles ou acétyléniques est souvent envisagée. Une seconde stratégie consiste à fusionner directement les cycles sur l'unité boradiaza-s-indacène pour tendre vers la coplanarité.

¹⁸⁸ Fabian, J. ; Nakazumi, H. ; Matsuoka, M. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1197-1226.

¹⁸⁹ Kang, H. C. ; Haugland, R. P. US Patent 5187288, **1993**.

Depuis quelques années, l'extension de la conjugaison sur deux ou plusieurs boradiaza-s-indacènes est étudiée. Dans un premier temps, des espaceurs ont été introduits comme lien entre les unités indacènes mais plus récemment, la liaison directe entre deux carbones du squelette BODIPY connaît un intérêt grandissant. Les oligomères de BODIPYs ainsi obtenus permettent alors d'atteindre le domaine du rouge voir du proche Infra-Rouge. C'est sur cet axe que nous avons focalisé notre attention. L'originalité des travaux présentés dans ce chapitre consiste en l'élaboration d'une nouvelle méthodologie de couplage oxydant basée sur l'utilisation d'un réactif iodé hypervalent. Avant d'aborder la synthèse et l'étude d'oligo-BODIPYs originaux, nous allons procéder brièvement à l'énumération des deux grands axes permettant l'obtention de tels édifices moléculaires. En effet, les fluorophores peuvent être liés entre eux soit par un espaceur, soit directement. Dans les deux cas, plusieurs stratégies de synthèse peuvent être employées.

Dans ce chapitre de thèse, nous nous limiterons à l'oligomérisation de BODIPYs et plus précisément aux dimères. De plus, les exemples cités dans les deux premiers paragraphes seront abordés de manière synthétique et non chronologique, nos travaux ayant été réalisés antérieurement.

1. Extension de la délocalisation via un espaceur

La littérature est très riche en exemples d'oligo-BODIPYs pour lesquels la jonction entre monomères est assurée par un espaceur. Celui-ci peut être introduit à différents stades de la synthèse.

1.1. Introduction de l'espaceur avant formation du BODIPY

1.1.1. Fonctionnalisation de l'intermédiaire dipyrrométhène

L'équipe de Nabeshima¹⁹⁰ a synthétisé des oligomères de BODIPYs dont les unités boradiaza-s-indacènes sont liées entre elles en position α (Figure 4.1). Un motif 2,5-diméthoxyphénylène assure alors la jonction entre les deux fluorophores. L'élaboration de cette sonde a nécessité une synthèse convergente multi-étapes avec introduction des différentes fonctions avant formation de l'intermédiaire dipyrrométhène puis du BODIPY.

¹⁹⁰ Sakamoto, N. ; Ikeda, C. ; Yamamura, M. ; Nabeshima, T. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 4818-4820.

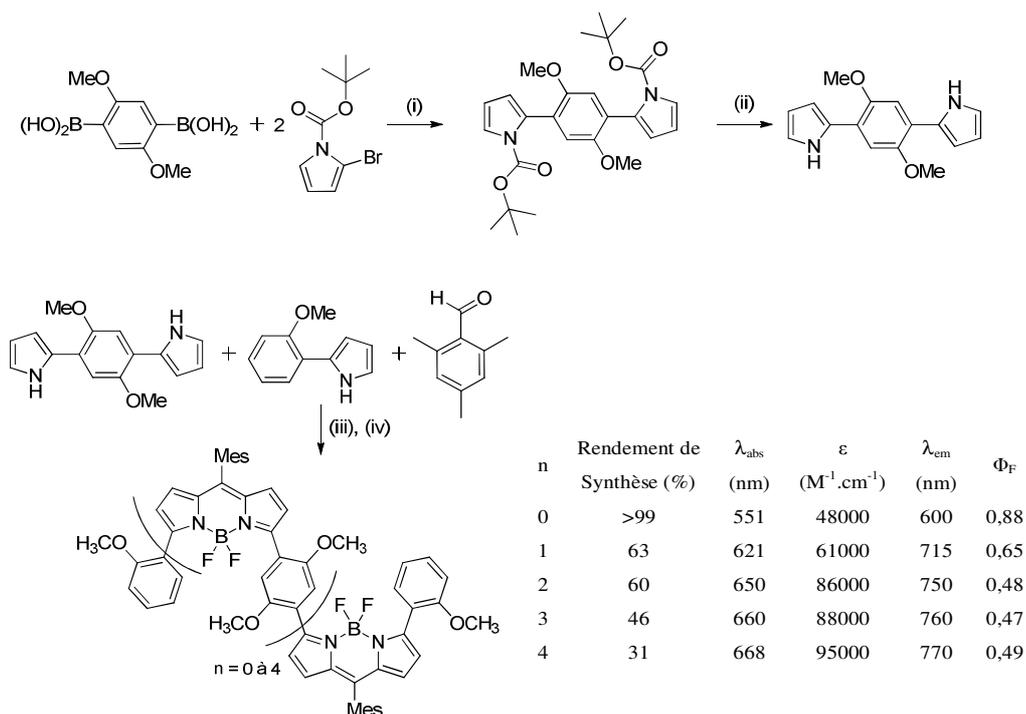


Figure 4.1 : Exemple d'oligomérisation de BODIPYs liés par la position α et pontés par un lien diméthoxyphénylène.¹⁹⁰ (i) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, toluène, H_2O , MeOH, 37% ; (ii) NaOMe, THF/MeOH, 77% ; (iii) TFA, CH_2Cl_2 , DDQ (4 à 54%) (iv) N-éthyl-diisopropylamine, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, toluène.

Dans cet exemple, la formation du dimère permet de déplacer les longueurs d'onde d'absorption et d'émission respectivement de 70 et 115 nm par rapport au monomère. L'ajout de BODIPYs supplémentaires va avoir un effet bathochrome moins important. En effet, dimère et trimère ne diffèrent que d'une trentaine de nanomètres en absorption et en émission. L'écart entre maxima d'absorption et d'émission des trimère et tétramère n'est que d'une dizaine de nanomètre. Le rendement quantique de fluorescence des oligo-BODIPYs est divisé par deux par rapport à la molécule de référence. ($\Phi_{\text{F}} = 0,88$). Cependant, nous pouvons remarquer que l'ajout d'unités indacènes supplémentaires ne modifie pas la valeur de Φ_{F} (Figure 4.1).

Un moyen efficace permettant à la fois d'augmenter la taille du système π conjugué et d'atteindre des longueurs d'ondes d'absorption et d'émissions élevées, consiste à fusionner des noyaux aromatiques en essayant de maintenir la coplanarité de la structure. Dans cette optique, des équipes japonaises¹⁹¹ ont développé la synthèse de BODIPY π fusionnés (Figure 4.2). Ces sondes ont été obtenues par une réaction de rétro Diels Alder sur les dérivés

¹⁹¹ Nakamura, M. ; Tahara, H. ; Takahashi, K. ; Nagata, T. ; Uoyama, H. ; Kuzuhara, D. ; Mori, S. ; Okujima, T. ; Yamada, H. ; Uno, H. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6840-6849.

bicyclo[2.2.2]octadiènebisfusionnés bisBODIPY. Ces molécules présentent l'intérêt d'absorber très peu dans le visible mais intensément dans le proche Infrarouge avec des rendements quantiques de fluorescence ainsi que des coefficients d'extinction molaires généralement élevés (Figure 4.3).

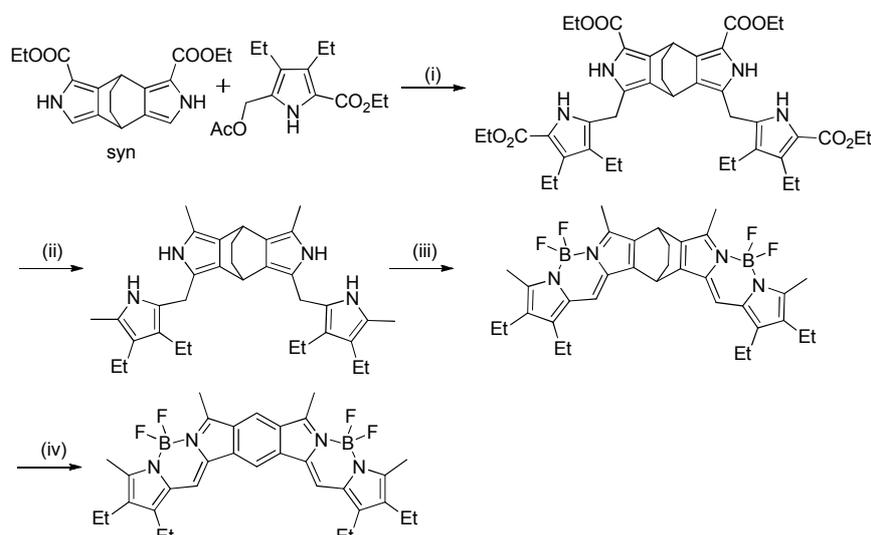


Figure 4.2 : Synthèse d'oligo-BODIPYs π fusionnés.; (i) p-TsOH, AcOH, ta, 54% ; (ii) LiAlH₄, THF, reflux, 96% ; (iii) p-chloranil, BF₃.OEt₂, (i-Pr)₂Et, CH₂Cl₂, ta, 36% ; (iv) 250°C, 1h, 97%.

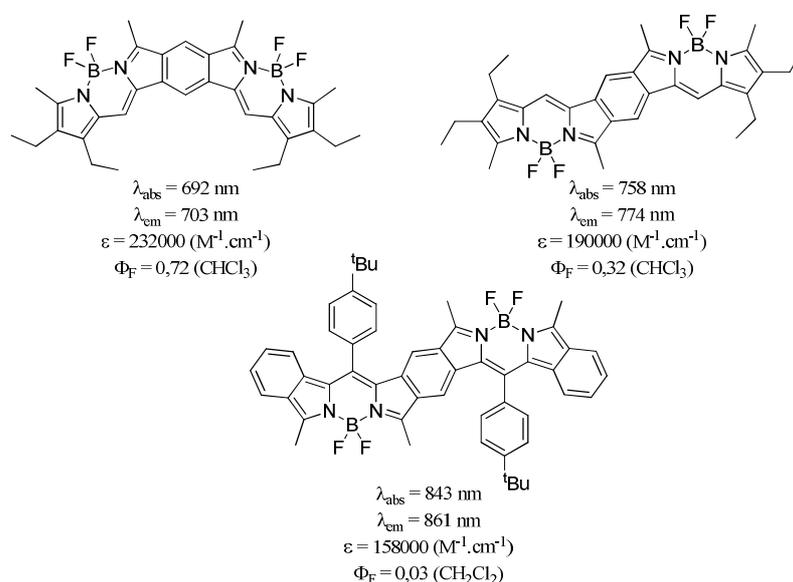


Figure 4.3 : Structures et propriétés spectroscopiques de quelques BODIPYs π fusionnés.

Fusionner des cycles aromatiques entre eux de cette façon, nécessite des synthèses multi-étapes avec des rendements dépendants de la réactivité des produits mais également de la

nature des réactions envisagées. C'est pourquoi de nombreux travaux ont été entrepris pour développer d'autres voies de synthèse afin d'obtenir des sondes à systèmes π étendus en minimisant le nombre d'intermédiaires.

1.1.2. Condensation de Vielsmeier-Haack

Des unités BODIPYs ont également été liées entre elles en position méso *via* un espaceur aromatique par condensation de Vielsmeier-Haack.¹⁹² Dans l'exemple présenté Figure 4.4, le dimère possède un angle de 47° entre ce groupement aromatique et le plan du cœur indacène, ce qui restreint l'efficacité de la délocalisation au sein de la sonde. Cela est confirmé en comparant les propriétés photophysiques des dimère et monomère (Figure 4.4). De plus, la rotation de l'espaceur permet d'atteindre un état à transfert de charge intramoléculaire non émissif dans les solvants polaires, expliquant ainsi la forte diminution de la luminescence par rapport à la molécule de référence.¹⁹³

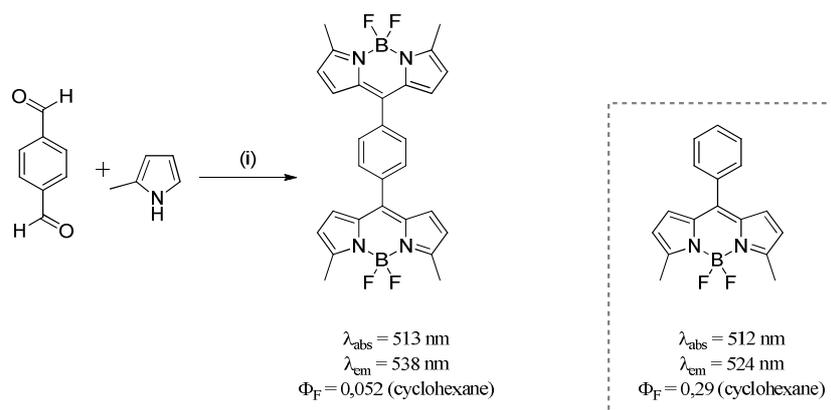


Figure 4.4 : Dimère de BODIPY en méso dont la jonction est assurée par un pont phénylène. (i) TFA, CH_2Cl_2 , DDQ, N,N-diisopropyléthylamine, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

La fonctionnalisation du pyrrole, et par extension des intermédiaires dipyrrométhènes, étant difficile, l'introduction de l'espaceur après formation du BODIPY est souvent privilégiée.

¹⁹² Whited, M. T. ; Patel, N. M. ; Roberts, S. T. ; Allen, K. ; Djurovich, P. I. ; Bradforth, S. E. ; Thompson, M. E. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 284-286.

¹⁹³ Kee, H. L. ; Kirmaier, C. ; Yu, L. H. ; Thamyongkit, P. ; Youngblood, W. J. ; Calder, M. E ; Ramos, L. ; Noll, B. C ; Bocian, D. F. ; Scheidt, W. R. ; Birge, R. R. ; Lindsey J. S. ; Holten, D. *J. Phys. Chem. B* **2005**, 109, 20433-20443.

1.2. Introduction de l'espaceur après formation du BODIPY

1.2.1. Couplages pallado-catalysés

Bien que l'introduction d'halogénure (le plus souvent un atome d'iode) soit possible sur le 2-formylpyrrole par exemple, l'une des méthodes les plus efficaces et les plus couramment utilisées pour augmenter la délocalisation au sein des boradiaza-s-indacènes consiste en une halogénéation électrophile des positions β après complexation. Cette dernière permet l'obtention des dérivés mono et dihalogéné avec d'excellents rendements. Ainsi l'utilisation d'un réactif iodé a souvent été envisagée afin de procéder dans un second temps à des couplages croisés catalysés au palladium. Cette stratégie a notamment permis l'obtention d'oligomères conjugués par l'équipe du Pr E. Akkaya¹⁹⁴ (Figure 4.5).

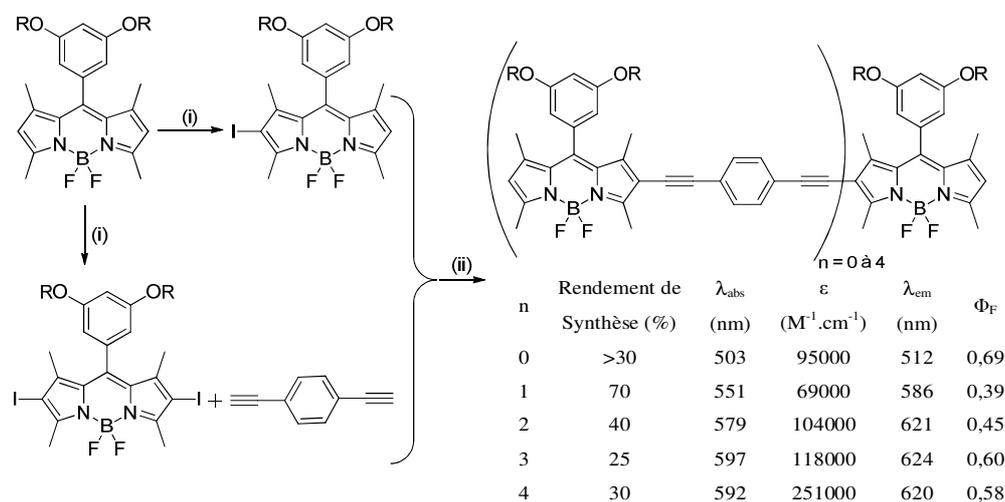


Figure 4.5 : Stratégie de synthèse d'oligomères de BODIPYs en position β développée par l'équipe d'Akkaya. (i) I_2 , HIO_3 , $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$, 60°C , 1h ; (ii) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$, CuI , $(i\text{-Pr})_2\text{NH}$, THF , 60°C .

La polymérisation des unités indacènes permet d'accéder rapidement à une large gamme spectrale tant en absorption qu'en émission, et à des sondes possédant des coefficients d'extinction molaire importants et des rendements quantiques de fluorescence élevés (Figures 4.5 et 4.6).

¹⁹⁴ Cakmak, Y. ; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 85-88.

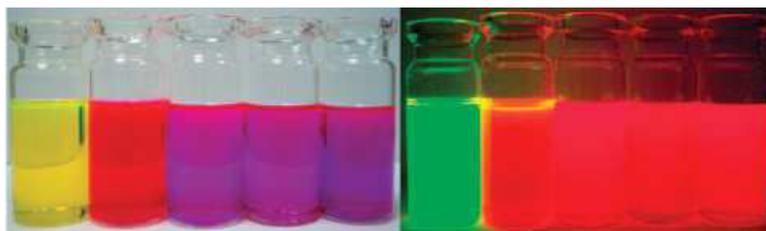


Figure 4.6 : Absorption et émission des oligomères de BODIPYs développés par l'équipe d'Akkaya.

Ces sondes ont par la suite été utilisées pour l'élaboration de complexes métallosupramoléculaire à transfert d'énergie, par association avec des unités terpyridyl et phénanthrolines, ligands des métaux de transition (Figure 4.7).¹⁹⁵

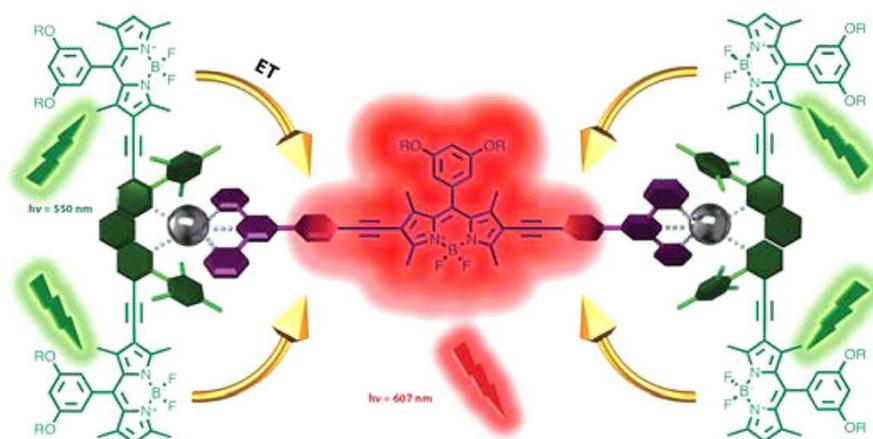


Figure 4.7 : Complexe supramoléculaire à base d'oligomères de BODIPYs, d'unités terpyridyle et phénanthrolines pour des applications dans le transfert d'énergie.

1.2.2. Substitution nucléophile sur le bore

Bien que ne modifiant pas les longueurs d'ondes d'absorption et d'émission par rapport au monomère, les BODIPYs peuvent également être liées entre eux par un lien acétylénique sur le bore.¹⁹⁶ Le dimère dialkylénique présenté Figure 4.8, possède un coefficient d'extinction molaire élevé (2 fois supérieur au monomère) ainsi qu'un rendement quantique de fluorescence quasi quantitatif.

¹⁹⁵ Sozmen, F. ; Oksal, B. S. ; Bozdemir, O. A. ; Buyukcakir, O. ; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5286-5289.

¹⁹⁶ Goze, C. ; Ulrich, G. ; Ziessel, R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4445-4448.

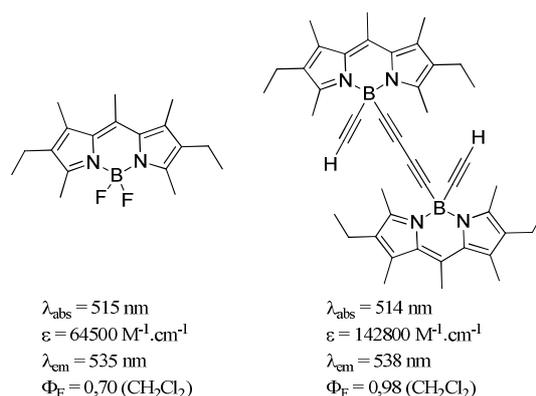


Figure 4.8 : Exemple de dimère de BODIPYs liés en position 4.

La fonctionnalisation de la position 4 du BODIPY ne permet pas d'étendre la délocalisation vers les basses énergies ou le proche IR à cause de la géométrie tétraédrique du bore mais cette méthode a souvent été envisagée pour augmenter virtuellement le déplacement de Stokes par insertion d'un second chromophore plus énergétique (pyrène, pérylène, anthracène).¹⁴⁰

Les liaisons triples sont des outils de choix pour l'oligomérisation d'unités indacènes, mais d'autres voies de synthèse ont été investies permettant de s'en affranchir et de lier de manière directe des dérivés aromatiques.

2. Extension de la délocalisation par lien direct

Lier des composés aromatiques par des liaisons C-C constitue un réel défi en synthèse organique. Néanmoins différentes stratégies sont envisageables pour y accéder.

2.1. Fonctionnalisation de l'intermédiaire dipyrrométhène

L'équipe du Professeur Bröring¹⁹⁷ a synthétisé des oligomères de BODIPYs dont les unités boradiaza-s-indacènes sont liées directement entre elles par la position α (Figure 4.9). L'élaboration de cette sonde fluorescente a nécessité l'utilisation d'une synthèse convergente multi-étapes avec introduction des différentes fonctions avant formation de l'intermédiaire dipyrrométhène puis du BODIPY. Nous pouvons constater que les coefficients d'absorption molaires des monomères et du dimère sont similaires. En revanche les longueurs d'ondes

¹⁹⁷ (a) Bröring, M. ; Krüger, R. ; Link, S. ; Kleeberg, C. ; Köhler, S. ; Xie, X. ; Ventura, B. ; Flamigni, L. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2976-2983. (b) Ventura, B. ; Marconi, G. ; Bröring, M. ; Krüger, M. ; Flamigni, L. *New J. Chem.* **2009**, *33*, 428-438. (c) Nepomnyashchii, A. B. ; Bröring, M. ; Ahrens, J. ; Krüger, R. ; Bard, A. J. *J. Phys. Chem.* **2010**, *114*, 14453-14460.

d'absorption et d'émission sont décalées vers les basses énergies respectivement d'environ 30 et 100 nm en faveur du dimère par rapport aux monomères. Comme le montre la Figure 4.9, la bande d'absorption du monomère est centrée à 530 nm (transition S_0-S_1). En revanche, celle-ci est fragmentée en deux bandes respectivement à 489 nm et 558 nm dans le cas du dimère. Cette particularité s'expliquerait par la présence d'un couplage excitonique intramoléculaire. La variation des concentrations (10^{-6} - 10^{-4} M) n'ayant aucun effet sur les spectres d'absorption, la formation d'agrégats a été exclue.

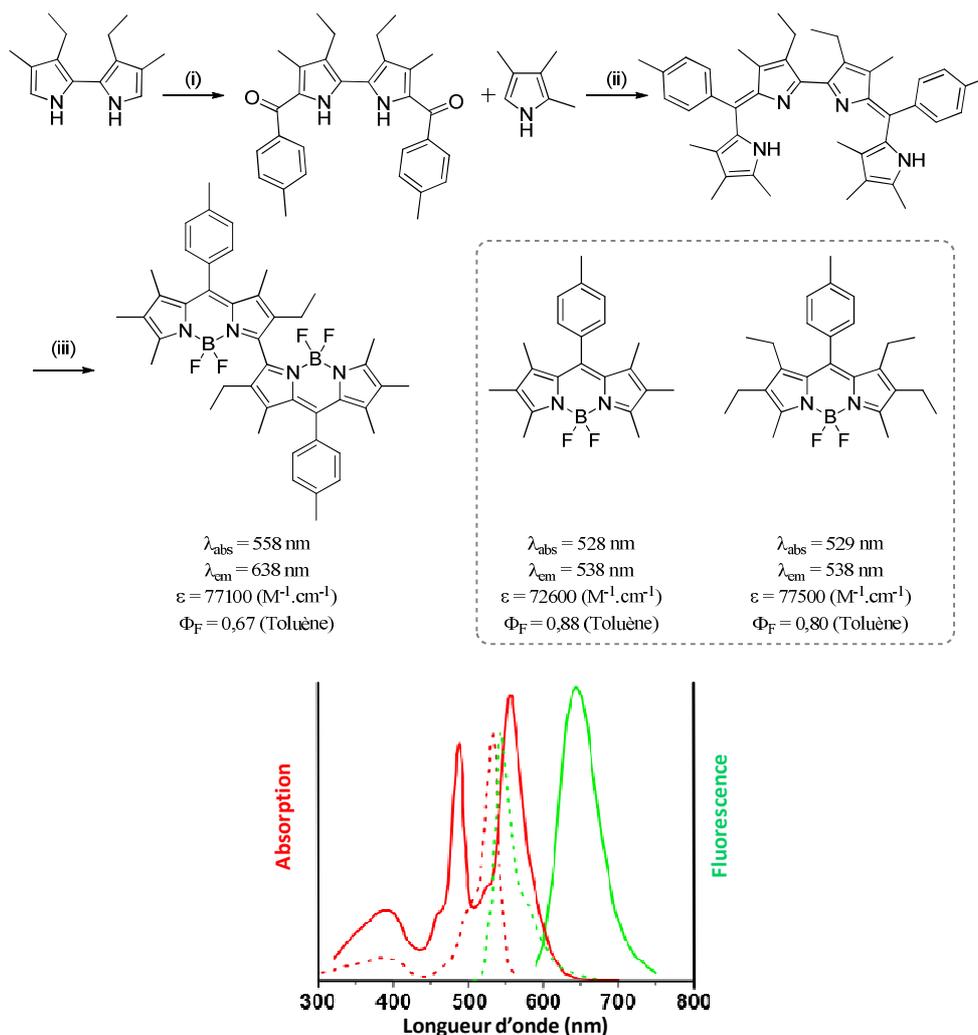


Figure 4.9 : Exemple d'oligomérisation d'un BODIPY lié par la position α , spectre d'absorption (en rouge) et d'émission (en vert) du monomère (pointillé) et du dimère. (i) N-4-méthylbenzoylmorpholine, POCl_3 , 1,2-dichloroéthane, 48% ; (ii) POCl_3 , 70% ; (iii) $\text{BF}_3\text{.OEt}_2$, 2,6-lutidine, diéthyl éther, 65%.

Plus récemment, il a été envisagé de coupler des BODIPYs après formation du cœur indacène pour s'affranchir de l'instabilité potentielle des intermédiaires réactionnels.

2.2. Formation d'oligomères à partir d'un BODIPY

2.2.1. Couplage pallado-catalysé

En 2011, l'équipe de Kim et Shinokubo a obtenu des oligo-BODIPYs directement liés en positions β par couplage de Suzuki-Myaura avec d'excellents rendements (81% pour le dimère, 71% pour le trimère) (Figure 4.10).¹⁹⁸ Un déplacement bathochrome des longueurs d'onde d'absorption et d'émission est observé, respectivement de 108 et 141 nm. Bien que l'encombrement ne soit pas le même, il semblerait en se basant sur ces deux exemples, que la délocalisation soit plus efficace en position 2 qu'en position 3 (Figure 4.9 et 4.10). En revanche, une forte diminution du rendement quantique de fluorescence est observée pour le dimère comparativement au monomère, prouvant ainsi que les voies de désactivation non radiatives sont privilégiées.

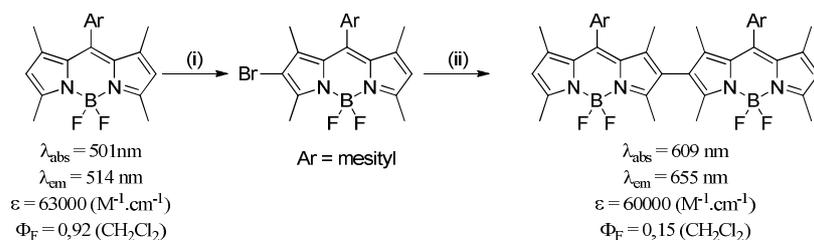


Figure 4.10 : Synthèse de dimère de BODIPY par couplage de Suzuki. (i) NBS, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$, ta ; (ii) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, X-Phos B_2pin_2 , CsCO_3 , dioxane/ H_2O , ta, 48h, 81%.

2.2.2. Réaction de Vielsmeier-Haack

Une autre méthode pour lier deux BODIPYs directement consiste à introduire un formyl¹⁹⁹ en position β ou méso dans le but de former dans un second temps l'autre chromophore par condensation de Vielsmeier-Haack à l'aide de pyrrole (Figure 4.11).²⁰⁰ Les dimères ainsi obtenus semblent être de bons candidats pour des applications en photodynamique thérapeutique²⁰¹ de part l'émission de phosphorescence de l'oxygène singulet enregistrée à 1270 nm. Ces derniers ont cependant été obtenus avec des rendements

¹⁹⁸ Hayashi, Y. ; Yamaguchi, S. ; Cha, W. Y. ; Kim, D. ; Shinokubo, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2992-2995.

¹⁹⁹ Jiao, L. ; Yu, C. ; Li, J. ; Wang, Z. ; Wu, M. ; Hao, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7525-7528.

²⁰⁰ Cakmak, Y. ; Kolemen, S. ; Duman, S. ; Dede, Y. ; Dolen, Y. ; Kilic, B. ; Kostereli, Z. ; Yildirim, L. T. ; Guc, D. ; Akkaya, E. U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11937-11941.

²⁰¹ Duman, S. ; Cakmak, Y. ; Kolemen, S. ; Akkaya, E. U. ; Dede, Y. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4516-4527.

modestes compris entre 9 et 20%. De plus, dans ces exemples, un faible déplacement bathochrome des longueurs d'ondes d'absorption et d'émission par rapport au monomère est observé.

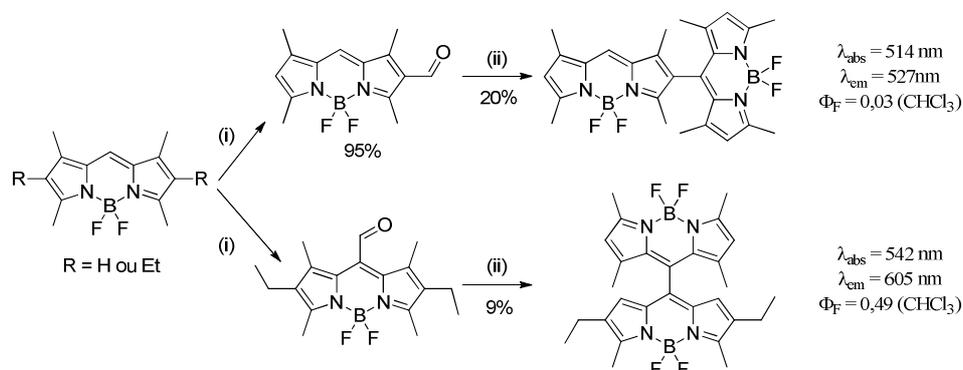


Figure 4.11 : Synthèse de dimères de BODIPYs par réaction de Vielsmeier-Haack. (i) POCl_3 , DMF, $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$; (ii) 2,4-diméthylpyrrole, TFA, CH_2Cl_2 , *p*-chloranil, Et_3N , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

L'équipe de Thompson¹⁹² a comparé les dimères de BODIPYs couplés par un lien direct (Figure 4.12) et par un lien phénylène présenté précédemment (Figure 4.4). Dans le cas d'un lien direct, et contrairement au dimère ponté par un phénylène, un état de transfert de charge émissif est généré.

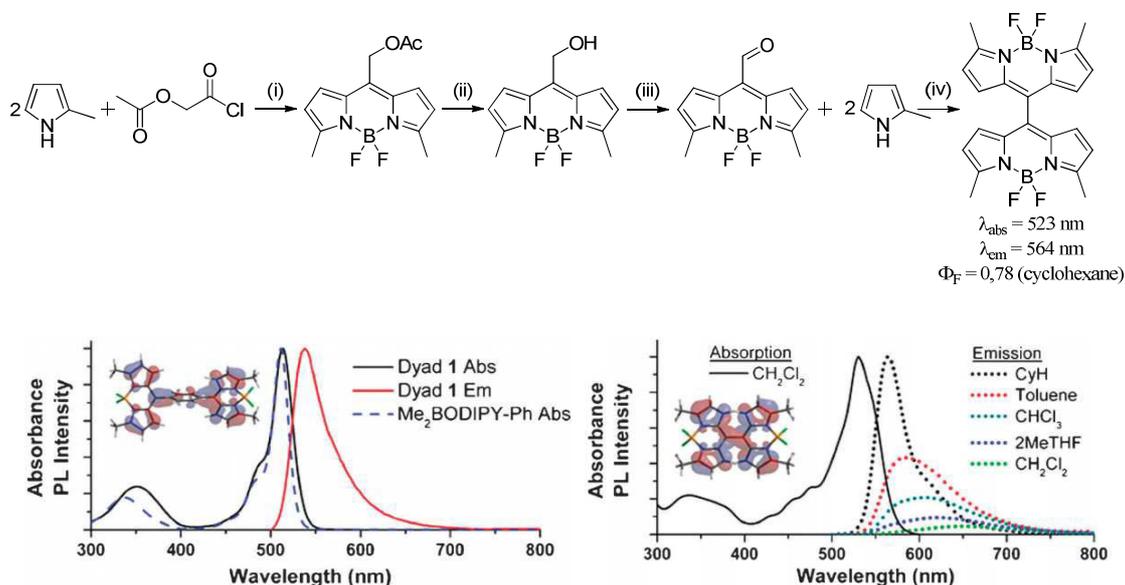


Figure 4.12 : En haut : Synthèse d'un oligo-BODIPY lié en *méso*. (i) CH_2Cl_2 , $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 25% ; (ii) HCl 1,5M, Acétone/ H_2O , 40°C, 71% ; (iii) DMP, CH_2Cl_2 , 83% ; (iv) TFA, CH_2Cl_2 , DDQ, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 38%. En bas : Spectres d'absorption et d'émission des dimères présentés Figure 4.4 (à gauche) et 4.12 (à droite) dans le CH_2Cl_2 .

La molécule présente un moment dipolaire à l'état excité plus important que le dimère possédant un espaceur et son émission de fluorescence devient dépendante de la polarité du solvant. La comparaison de ces deux dimères montre bien l'importance de la nature du lien entre unités boradiaza-s-indacènes sur les propriétés optiques.

2.2.3. Couplage oxydant

Les réactions permettant de lier des composés aromatiques par un lien direct nécessitent souvent de nombreuses étapes. C'est pourquoi de réelles investigations ont été menées pour l'élaboration de nouvelles voies de synthèse, et notamment en ce qui concerne le couplage oxydant qui semble être une méthode de choix. Les composés aromatiques riches en électrons comme le phénol par exemple, agissent en général en tant que nucléophiles mais l'emploi de réactifs oxydants permet une inversion de polarité (*umpolung* aromatique) et la génération d'espèces électrophiles (Figure 4.13). L'introduction de nucléophiles est alors envisageable à condition que l'intermédiaire électrophile soit suffisamment stable pour que la réaction ait lieu.

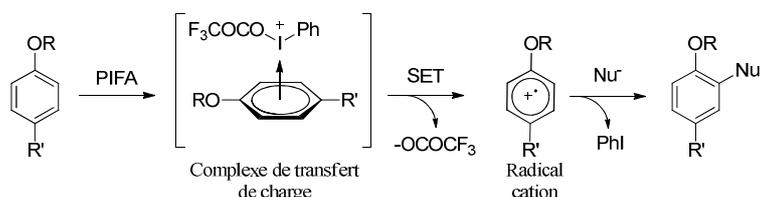


Figure 4.13 : Mécanisme de couplage oxydant entre PIFA et un groupement riche en électron.

Cette stratégie de synthèse a largement été employée durant les vingt dernières années sur les porphyrines et leurs dérivés, en utilisant des oxydants forts comme le tris(4-bromophényl)aminium hexachloroantimoine (BAHA),²⁰² le 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone (DDQ) associé au triflate de scandium,²⁰³ le chlorure ferrique (FeCl₃)²⁰⁴ ou plus récemment des composés iodés hypervalents. Cette méthodologie de couplage oxydant entre arène présentant des liaisons C-H est une voie de synthèse efficace permettant la création d'une nouvelle liaison C-C tout en s'affranchissant d'une pré-

²⁰² Tsuda, A. ; Furuta, H. ; Osuka, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2549-2552.

²⁰³ Kim, D. ; Osuka, A. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 735-745.

²⁰⁴ (a) Ding, K. ; Wang, Y. ; Zhang, L. ; Wu, Y. ; Matsuura, T. *Tetrahedron* **1996**, 52, 1005-1010. (b) Lewtak, J. P. ; Gryko, D. ; Bao, D. ; Sebai, E. ; Vakuliuk, O. ; Scigaj, M. ; Gryko, D. T. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 8178-8181.

fonctionnalisation des substrats (organométallique ou halides).²⁰⁵ Des porphyrines fusionnées en position β - β ou méso-méso ont ainsi pu être obtenues par couplage oxydant à l'aide de réactif iodé hypervalent.²⁰⁶ Cette stratégie permet en outre d'augmenter la délocalisation du système π , mais aussi d'atteindre une absorption de la bande la moins énergétique dans le domaine de l'IR et d'obtenir une différence d'énergie entre HOMO et LUMO particulièrement faible. Ainsi l'équipe de Zheng a développé une nouvelle synthèse permettant de fusionner des porphyrines à l'aide de bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène (PIFA) (Figure 4.14).²⁰⁷ La modulation de la température, du solvant et de la quantité d'oxydant autorise la formation sélective d'une ou trois liaisons C-C.

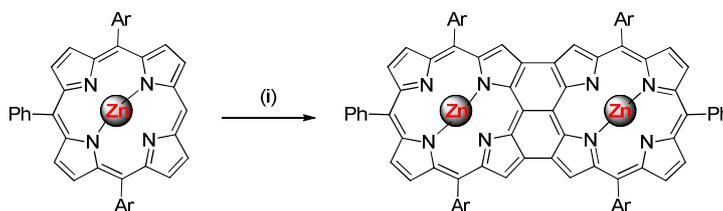


Figure 4.14 : Synthèse de porphyrines fusionnées par couplage oxydant à l'aide de PIFA. (i) PIFA (2,5 équiv.), CH_2Cl_2 , 90%.

Cependant la chimiosélectivité des produits et des substrats est un paramètre difficile à contrôler et des problèmes de sélectivité et/ou de sensibilité vis-à-vis de l'oxydant sont des inconvénients rencontrés lors de ce type de couplage oxydant.

Quand nos travaux ont débuté, aucun exemple de couplage oxydant de BODIPYs n'avait été reporté. Quelques mois après notre publication, l'équipe du Pr Bröring publiait la synthèse de dimère, trimère et oligomères par couplage oxydant réalisé avec du chlorure ferrique (FeCl_3), en position β (Figure 4.15 a) et en position 3 (Figure 4.15 b).^{208,209} Le couplage oxydant en position β a permis d'augmenter le coefficient d'extinction molaire et un déplacement bathochrome des maxima d'absorption et d'émission a été enregistré (respectivement de 34 et 60 nm). Le rendement quantique de fluorescence du dimère linéaire (ou β - β couplé) est inférieur à celui du monomère mais reste tout de même élevé ($\Phi_F = 0,97$ pour le monomère et $\Phi_F = 0,66$ pour le dimère). Le couplage oxydant en position α a quant à lui permis un

²⁰⁵ Hassan, J. ; Sevignon, M. ; Gozzi, C. ; Schulz, E. ; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359-1469.

²⁰⁶ (a) Tsuda, A. ; Osuka, A. *Science* **2001**, *293*, 79-82. (b) Tsuda, A. ; Osuka, A. *Adv. Mater.* **2002**, *14*, 75-79.

²⁰⁷ Ouyang, Q. ; Zhu, Y.-Z. ; Zhang, C.-H. ; Yan, K.-Q. ; Li, Y.-C. ; Zheng, J.-Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5266-5269.

²⁰⁸ Nepomnyashchii, A. B. ; Bröring, M. ; Ahrens, J. ; Bard, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8633-8645.

²⁰⁹ Nepomnyashchii, A. B. ; Bröring, M. ; Ahrens, J. ; Bard, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19498-19504.

déplacement de l'émission vers les basses énergies nettement plus important (113 nm) alors qu'un décalage de 38 nm a été enregistré en absorption par rapport au monomère (Figure 4.15 b). En revanche, le coefficient d'extinction molaire du dimère reste identique à la molécule de référence. Même si l'oligomérisation provoque une légère diminution du rendement quantique de fluorescence, ce dernier reste quand même élevé.

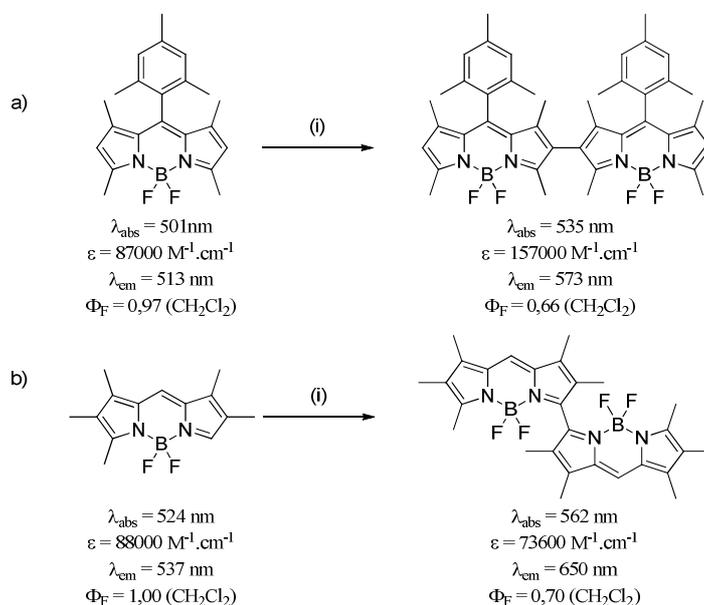


Figure 4.15 : Oligo-BODIPYs développés par l'équipe de Bröring obtenus par couplage oxydatif à l'aide de chlorure ferrique. (i) FeCl_3 , CH_2Cl_2 .

En 2012, un dimère silylé (Figure 4.16) a été synthétisé en utilisant les mêmes conditions.²¹⁰ Il a montré des caractéristiques photophysiques en solution similaires au dimère linéaire présenté dans la Figure 4.15 a). Par contre, par la présence de groupements encombrants en position 2, l'agrégation inhibée conduit à sa luminescence à l'état solide.

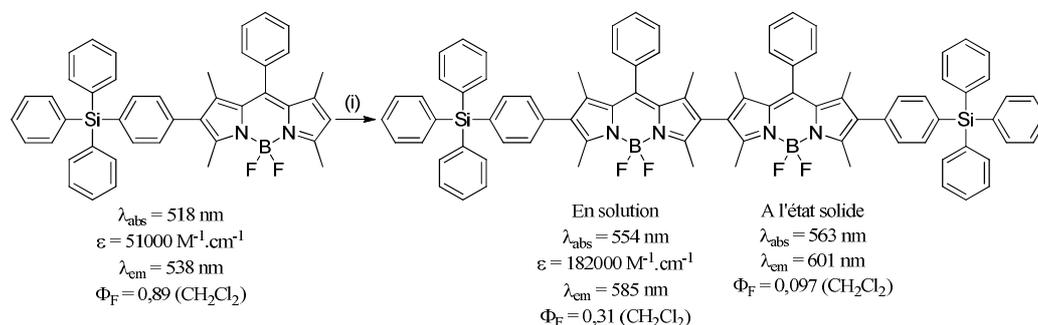


Figure 4.16 : Oligo-BODIPYs développés par l'équipe de Shen et Li obtenus par couplage oxydatif à l'aide de chlorure ferrique. (i) FeCl_3 , CH_2Cl_2 .

²¹⁰ Gai, L. ; Lu, H. ; Zou, B. ; Lai, G. ; Shen, Z. ; Li, Z. *RSC Adv.* **2012**, 2, 8840-8846.

Lorsque nous avons débuté nos travaux sur l'oligomérisation de BODIPYs en 2009 par couplage, notre choix s'est porté sur l'emploi d'un iode hypervalent comme agent oxydant (PIFA) car il avait donné d'excellents résultats sur le couplage de porphyrines. Des travaux sont toujours en cours au laboratoire mais une grande partie du travail est présentée dans ce manuscrit.

3. Synthèse et étude d'oligomères de BODIPYs

L'utilisation de réactifs iodés hypervalents permet des réactions de couplages en conditions douces (solvants, température) et sans avoir à employé de métaux.²¹¹ Parmi les plus couramment utilisés nous pouvons citer le diacétoxyiodobenzène (PIDA), le bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène (PIFA) ou encore l'[hydroxy(tosyloxy)iodo]benzène communément appelé réactif de Koser (Figure 4.17).²¹² Ces derniers ont une similitude de part leur structure mais également de part leur réactivité. Dans les trois exemples cités, la nature de l'acide généré en fin de réaction les différencie. Celle-ci est fonction des groupements partants présents sur l'iode (III) (acide acétique, trifluoroacétique ou sulfonique).

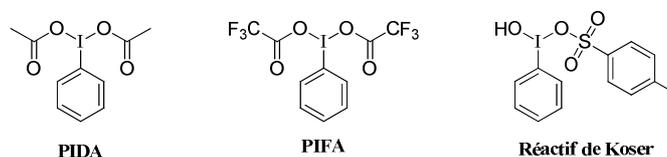


Figure 4.17 : Exemples de quelques réactifs iodés hypervalents utilisés dans des réactions de couplages oxydants.

Nous avons décidé d'utiliser trois BODIPYs de départ (pentaméthyle, tritolyle et ditolyle) pour notre étude (Figure 4.18). Les monomères permettent de comparer à la fois les réactivités des positions α et β , l'influence de l'encombrement stérique sur la réaction de couplage mais également les effets photophysiques engendrés par cette fonctionnalisation.

²¹¹ Zhdankin, V. V. *Special Issue Reviews and Accounts ARKIVOC* **2009**, 1-62.

²¹² Dohi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 135-142.

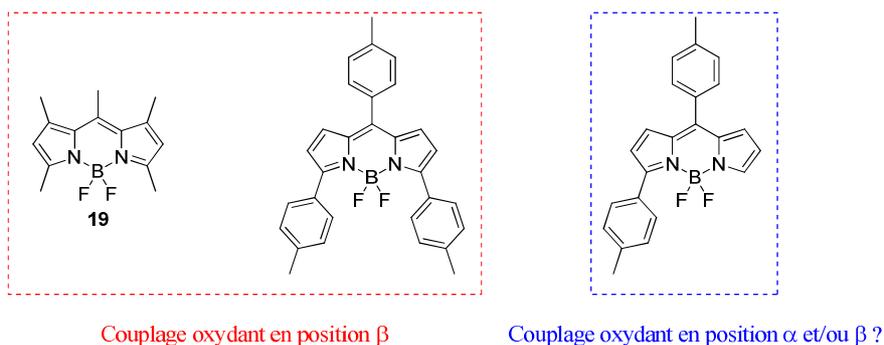


Figure 4.18 : Structures des monomères utilisés pour le couplage oxydant avec PIFA.

3.1. Synthèse d'oligo-BODIPYs pentaméthyle

Notre choix s'est porté sur l'utilisation du composé **19** (Figure 4.18) car il peut être obtenu facilement en grande quantité (cf Chapitre 2) et ne présente que deux positions réactives vis-à-vis de PIFA, à savoir les positions β pyrroliques. De plus au voisinage de ces positions se trouvent des groupements méthyles peu encombrants, permettant aux deux espèces de réagir entre elles pour donner le produit couplé.

3.1.1. Synthèse des oligomères

L'élaboration d'oligomères de BODIPY a été réalisée à basse température en faisant réagir le 4,4-difluoro-1,3,5,7,8-pentaméthyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène **19** et PIFA en présence d'un acide de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) qui permet l'activation du réactif iodé. Le couplage oxydant sur le monomère s'opère de manière quasi instantanée après ajout d'une quantité catalytique de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Les dimère **52** et trimère **53** ont ainsi pu être isolés et entièrement caractérisés.

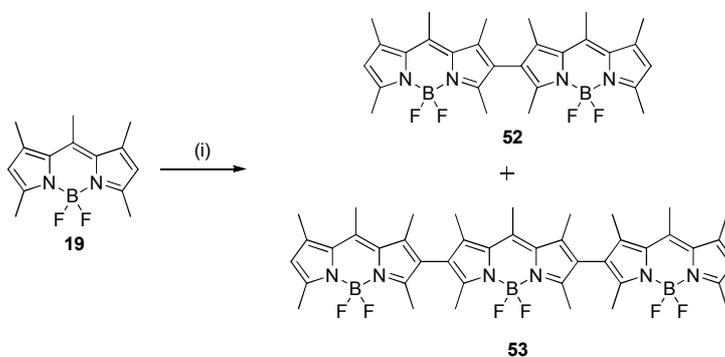


Figure 4.19 : Synthèse des composés **52** et **53**. (i) **19** (1 équiv.), PIFA (0,3 équiv.), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,6 équiv.), CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min, 10% pour **52** et 4% pour **53**.

Les faibles rendements obtenus peuvent s'expliquer par la formation d'oligomères. Ainsi les tétramère et pentamère ont été obtenus et isolés en très faibles quantités, mais suffisantes pour une caractérisation par spectroscopie RMN du proton (Figure 4.20). De plus, une quantité non négligeable de BODIPY de départ n'ayant pas été consommé durant la réaction a pu être isolée après purification sur colonne chromatographique (~15%). Les spectres RMN du proton des différents composés mettent en évidence la présence des protons β pyrroliques vers 6,10 ppm. Ces derniers représentent une sonde de choix pour l'identification sans ambiguïté des différents oligomères et du degré de polymérisation puisqu'une incrémentation de 15 protons est observée pour chaque ajout d'unité indacène ($n \times 15$ où n est le degré de polymérisation).²¹³ De plus l'oligomérisation peut aisément être mise en évidence par colorimétrie à l'aide d'un suivi sur chromatographie sur couche mince (Figure 4.20).

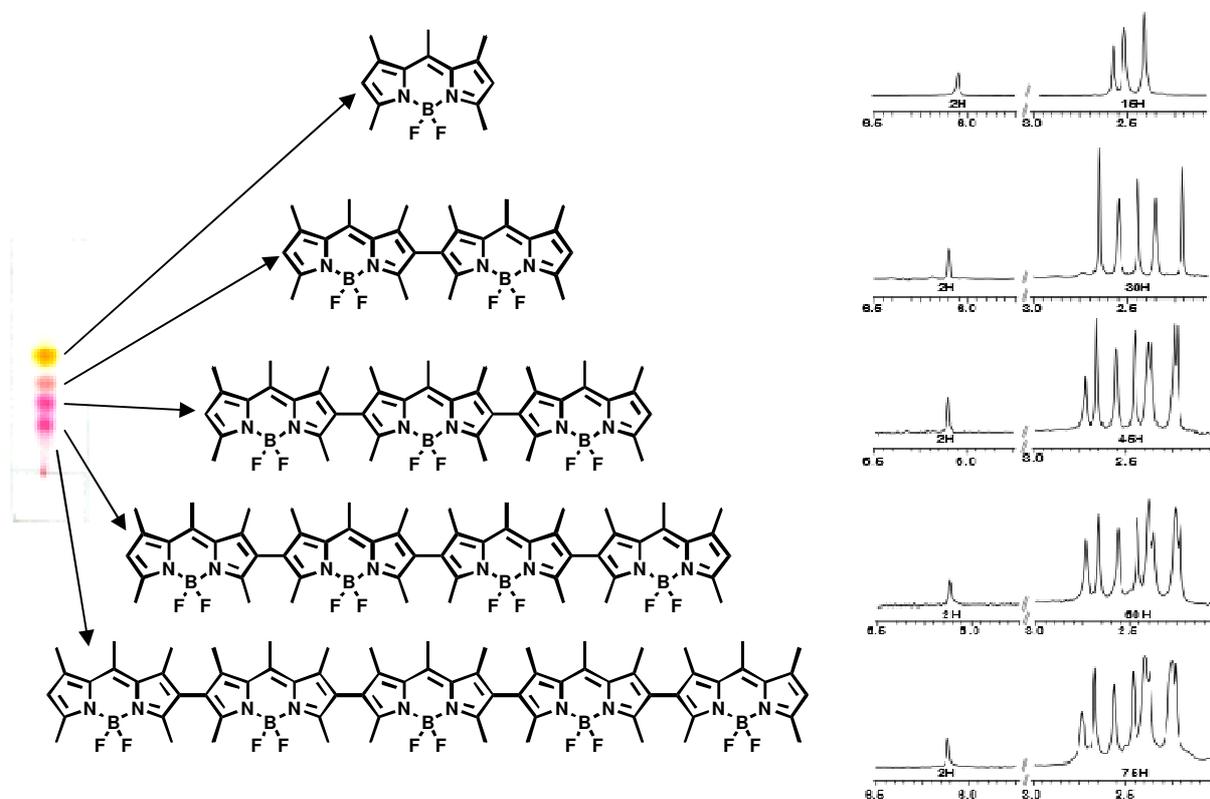


Figure 4.20 : CCM et spectres RMN ^1H (CDCl_3) des oligomères de BODIPYs.

L'inconvénient majeur de cette voie de synthèse réside dans la difficulté à contrôler la polymérisation. Plusieurs procédures décrites dans la littérature ont été testées comme l'ajout de NaHCO_3 ou $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, d'une solution aqueuse d'acide ascorbique, de H_2 (gaz) ou de

²¹³ Rihn, S. ; Erdem, M. ; De Nicola, A. ; Retailleau, P. ; Ziessel, R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1916-1919.

NaBH₄, mais aucune d'entre elles ne s'est avérée concluante. L'ajout d'isopropanol comme réducteur ne provoque pas le transfert d'hydrure mais la formation d'un éther sur le méthyle en position α, prouvant ainsi la formation d'une espèce électrophile suffisamment réactive pour réagir avec l'alcool (Figure 4.13).

Une structure cristallographique par diffraction des rayons X d'un monocristal de **52** a pu être obtenue (Figure 4.21). Celle-ci met en évidence la présence d'un angle dièdre de 64,1° entre les deux unités indacènes, conséquent à l'encombrement stérique des groupements méthyliques. Tous les atomes appartenant au cœur boradiaza-s-indacène qui lui est propre sont dans un même plan.

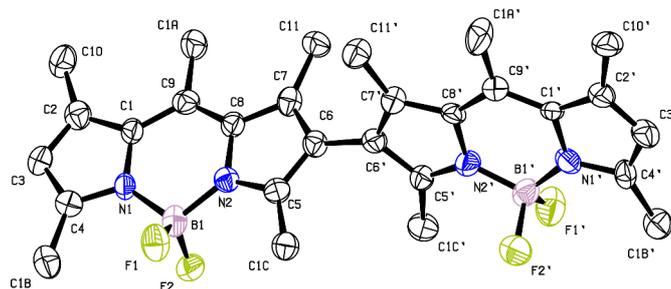


Figure 4.21 : Structure cristallographique de la molécule **52**. Par soucis de clarté les atomes d'hydrogène ont été omis.

Les molécules s'organisent dans le cristal pour former des colonnes avec des motifs à chevrons. La présence d'interactions H...F entre un atome d'hydrogène des groupements méthyle (2,4 Å) et H...H entre groupements -CH₃ permettent d'expliquer cette organisation particulière (Figure 4.22).

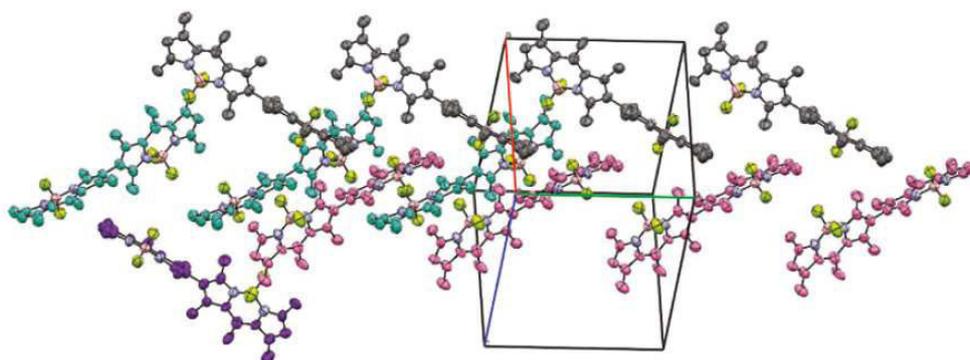


Figure 4.22 : Empilement de la molécule **52** selon l'axe *b*.

Lors des synthèses décrites précédemment, il a clairement été établi que l'utilisation d'un BODIPY présentant les deux positions β libres n'était pas un choix judicieux car l'oligomérisation ne peut être contrôlée. L'utilisation d'un atome d'iode a non seulement

permis d'en bloquer une mais a également permis d'envisager une extension de la délocalisation du dimère. La même réaction de couplage oxydant a ainsi été entreprise sur le composé **20** nous permettant d'obtenir le dimère **54** (Figure 4.23).

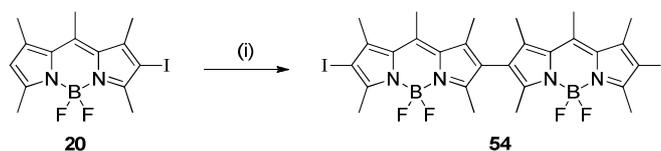


Figure 4.23: Synthèse du composé **54**. (i) **20** (1 équiv.), PIFA (0,9 équiv.), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,6 équiv.), CH_2Cl_2 , -78°C , 2h, 15%.

La cinétique de la réaction est plus lente que celle observée avec le BODIPY non iodé **19**. Pour pallier ce phénomène, PIFA a été ajouté en plus grosse quantité, nous permettant d'obtenir le composé **54** avec 15% de rendement. Nous n'avons pas isolé d'oligomères de BODIPY mais en revanche une très forte dégradation a été observée par plaque CCM expliquant le faible rendement obtenu. Cette dégradation pourrait s'expliquer par la réactivité des méthyles en position α et par la sensibilité de la sonde aux conditions acides (la décomposition de PIFA générant 2 moles d'acide trifluoroacétique).

Bien que n'ayant pas réussi à optimiser les rendements de synthèses des dimères (**52** et **54** ayant été obtenus avec un rendement équivalent), nous avons trouvé judicieux de voir comment ces dimères réagiraient lors de couplages croisés pallado-catalysés dans le but d'augmenter davantage la délocalisation et de s'approcher de la région du rouge.

3.1.2. Extension de la délocalisation en position 2 et 6

3.1.2.1. Couplage de Suzuki

Afin d'étendre la conjugaison des dimères, la molécule **55** a été synthétisée à partir de la molécule **20** par un couplage pallado-catalysé de Suzuki à l'aide de l'acide *p*-tolylboronique dans des conditions standards (Figure 4.24). Le composé ainsi obtenu a ensuite été soumis au couplage oxydant à l'aide de PIFA dans les mêmes conditions qu'énoncées précédemment, nous permettant d'obtenir le dimère **56** avec un rendement de 28%.

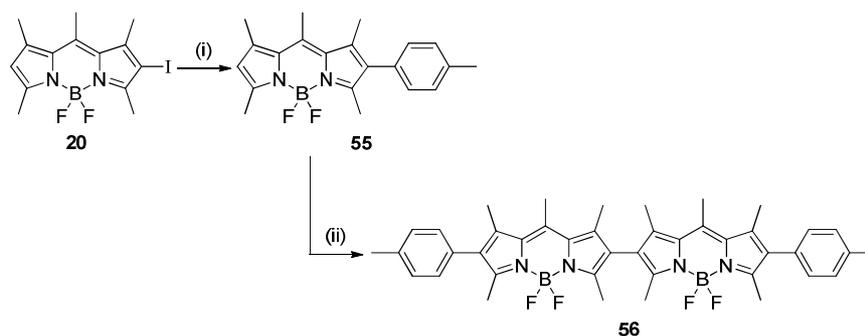


Figure 4.24 : Synthèses des composés **55** et **56**. (i) **20** (1 équiv.), acide *p*-tolylboronique (1,2 équiv.), K_2CO_3 (5 équiv.), $[Pd(PPh_3)_4]$ 5 mol%, toluène, $110^\circ C$, 30 min, 94% ; (ii) PIFA (0,6 équiv.), $BF_3 \cdot OEt_2$ (0,6 équiv.), CH_2Cl_2 , $-78^\circ C$, 30 min, 28%.

Toujours dans le but de pouvoir comparer les propriétés optiques des dimères, d'autres groupements aromatiques ont été introduits.

3.1.2.2. Couplage de Sonogashira

Une stratégie similaire a été employée pour augmenter la délocalisation en position 2 mais par un lien acétylénique. Le composé **20** a ainsi été mis à réagir avec le *p*-tolylacétylène dans un mélange benzène/triéthylamine en présence de $[Pd(PPh_3)_4]$ pour accéder au composé **57** (Figure 4.25). Ce dernier a alors été mis à réagir dans les conditions de couplage oxydant (PIFA, $BF_3 \cdot OEt_2$) mais sans succès. Une dégradation rapide et quasi-totale du composé **58** a été observée.

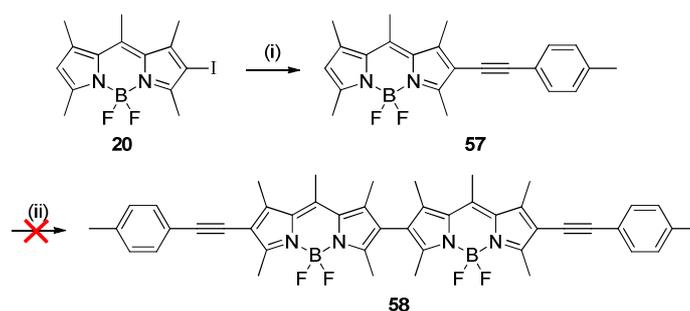


Figure 4.25 : 1^{ère} stratégie de synthèse de la molécule **58**. (i) **20** (1 équiv.), *p*-tolylacétylène (1,2 équiv.), $[Pd(PPh_3)_4]$ 5 mol%, benzène/ Et_3N , $60^\circ C$, 18h, 82% ; (ii) PIFA (0,6 équiv.), $BF_3 \cdot OEt_2$ (0,6 équiv.), CH_2Cl_2 , $-78^\circ C$, 30 min.

Pour contourner les problèmes rencontrés lors du premier essai, le couplage pallado-catalysé a cette fois-ci été réalisé directement sur le dimère **54** et nous a permis d'obtenir le composé **58** avec un excellent rendement de 88% (Figure 4.26).

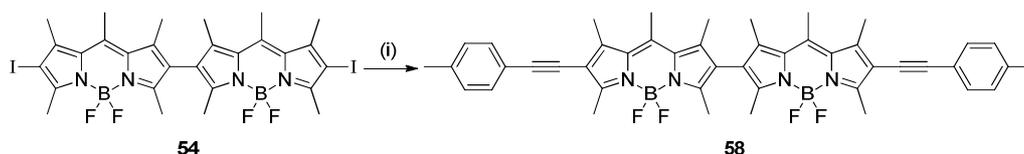


Figure 4.26 : Synthèse de la molécule **58**. (i) **54** (1 équiv.), *p*-tolylacétylène (3 équiv.), [Pd(PPh₃)₄] 5 mol%, benzène/TEA, 60°C, 18h, 88%.

Cette dernière étape nous a permis de mettre en évidence la stabilité du dimère **54**. Cette stabilité ne semble pas uniquement propre à ce composé. En effet, pour le dimère **52**, les fluorures des bores ont été substitués par des groupements pyrènes en utilisant un dérivé de Grignard afin d'élaborer des cassettes avec transfert d'énergie (Figure 4.27).

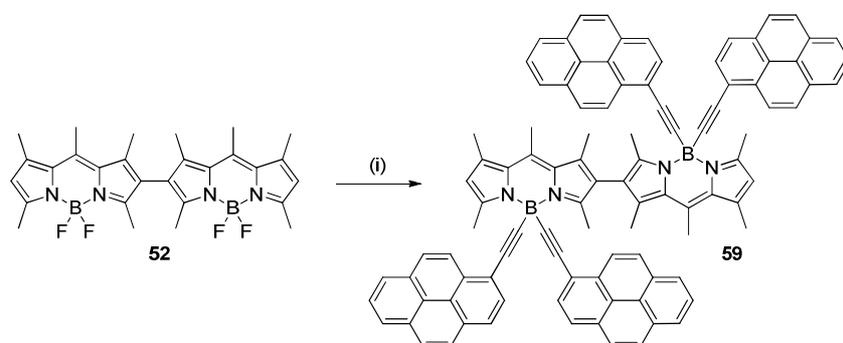


Figure 4.27 : Synthèse de la molécule **59**. (i) **52** (1 équiv.), EtMgBr (5 équiv.), 1-éthynylpyrène (6 équiv.), THF, 60°C, 18h, 66%.

3.1.3. Propriétés photophysiques

Une étude photophysique sur les monomères et les oligomères a été entreprise dans le dichlorométhane à température ambiante et les propriétés optiques des composés sont collectées dans le Tableau 4.1.

Sur la Figure 4.28 sont représentés les spectres d'absorption, d'émission et d'excitation des monomère, dimère et trimère de pentaméthyle. Un déplacement bathochrome en absorption respectivement de 30 et 58 nm a été enregistré pour le dimère et le trimère par rapport au BODIPY de référence **19**. Concernant l'émission, un comportement similaire a été observé, consécutif à l'augmentation de la délocalisation. Ainsi des déplacements bathochromes des maxima d'émission de 51 et 79 nm ont été enregistrés respectivement pour le dimère **52** et le trimère **53** par rapport à la molécule de référence **19**. L'extension de la délocalisation a permis d'augmenter les déplacements de Stokes des fluorophores, indiquant une bonne interaction entre unités indacènes. En revanche, le déplacement de Stokes du trimère est inférieur à celui

du dimère. Ce phénomène a également été noté par l'équipe de Bröring sur des oligo-BODIPYs.²⁰⁸ L'augmentation du système π est également accompagnée d'une légère diminution des rendements quantiques de fluorescence qui toutefois restent élevés.

Tableau 4.1 : Propriétés spectroscopiques des nouveaux fluorophores.

Composés	$\lambda_{\text{abs}}^{\text{a)}$ (nm)	ϵ ($\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)	$\lambda_{\text{em}}^{\text{b)}$ (nm)	$\tau_{\text{F}}^{\text{c)}$ (ns)	$\Phi_{\text{F}}^{\text{d)}$	$k_{\text{r}}^{\text{e)}$ (10^8 s^{-1})	$k_{\text{nr}}^{\text{e)}$ (10^8 s^{-1})	Δs (cm^{-1})
19	496	93500	506	7,6	0,92	1,21	0,11	399
20	509	81400	529	0,6	0,12	2,14	15,71	742
52	526	155000	562	4,3	0,67	1,56	0,77	1218
53	554	176000	588	4,2	0,69	1,64	0,74	1044
54	544	185000	579	2,0	0,15	0,75	4,25	1111
55	508	65500	544	5,9	0,86	1,46	0,24	1303
56	546	187000	581	4,1	0,66	1,61	0,83	1104
57	526	81000	574	3,2	0,47	1,47	1,66	1590
58	569	207000	601	4,3	0,60	1,40	0,93	936
59	526	147000	563	5,0	0,70	1,40	0,60 ^{d)}	1250

a) Mesures effectuées dans le dichlorométhane à ta. Incertitude de mesure ± 2 nm b) Incertitude de mesure ± 2 nm. c) Incertitude de mesure $\pm 0,5$ ns. d) La Rhodamine 6G a été utilisée comme référence, $\Phi = 0,78$ dans l'eau, ¹³⁴ $\lambda_{\text{exc}} = 488$ nm. Erreur estimée à $\pm 10\%$. e) Les constantes de vitesses de désexcitation radiative (k_{r}) et non radiatives (k_{nr}) sont calculées à partir de l'équation suivante : $k_{\text{r}} = \Phi_{\text{F}} / \tau_{\text{F}}$, $k_{\text{nr}} = (1 - \Phi_{\text{F}}) / \tau_{\text{F}}$, suivant l'hypothèse que l'état excité est formé avec une efficacité de 100%. f) $\lambda_{\text{exc}} = 330$ et 510 nm.

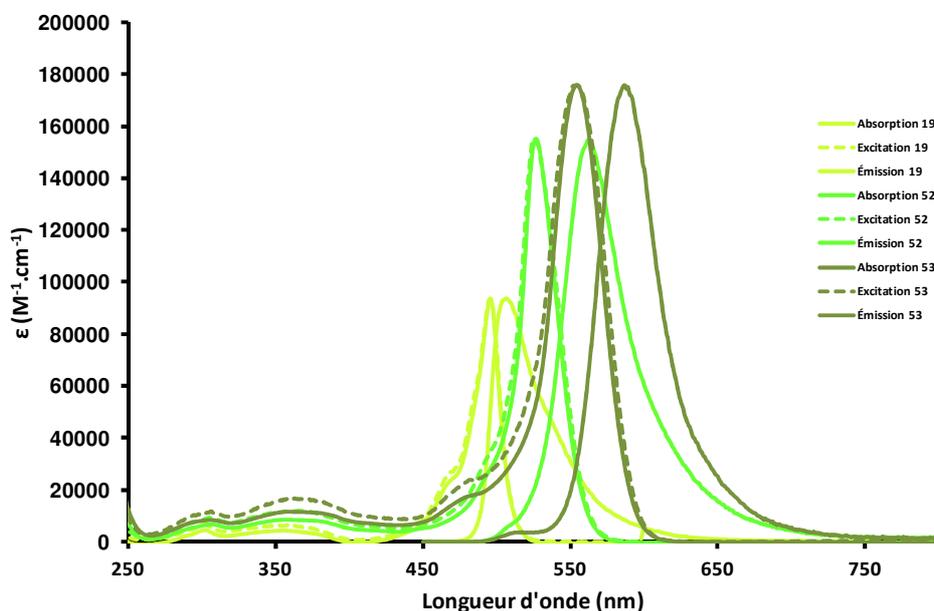


Figure 4.28 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation (pointillés) dans le CH_2Cl_2 à ta des composés **19**, **52** et **53** ($c \sim 10^{-5}$ - 10^{-6} M).

De manière générale, les dimères et trimères présentent tous des coefficients d'extinction molaires ($> 150000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) et des rendements quantiques de fluorescence élevés excepté pour les molécules portant des groupements iodo. Pour les dérivés iodés, la baisse du rendement quantique de fluorescence peut s'expliquer par l'effet d'atome lourd favorisant un croisement inter-système (CIS) d'un état singulet vers un état triplet non émissif à température ambiante. Tous les composés présentent une absorption caractéristique des BODIPYs avec une bande d'absorption d'intensité maximale caractéristique de la transition S_0-S_1 et une seconde bande d'intensité plus faible aux plus hautes énergies, caractéristique de la transition S_0-S_2 , toutes deux centrées sur l'unité boradiaza-s-indacène (Figure 4.29). Dans notre cas, et contrairement au dimère angulaire présenté Figure 4.9, il n'y a pas ou peu de couplage excitonique suggérant vraisemblablement une faible réorganisation de la densité électronique à l'état excité.

L'insertion de deux groupements *p*-tolylacétylène en position 2 et 6 permet un déplacement bathochrome plus conséquent de 43 nm par rapport au dimère **52**.

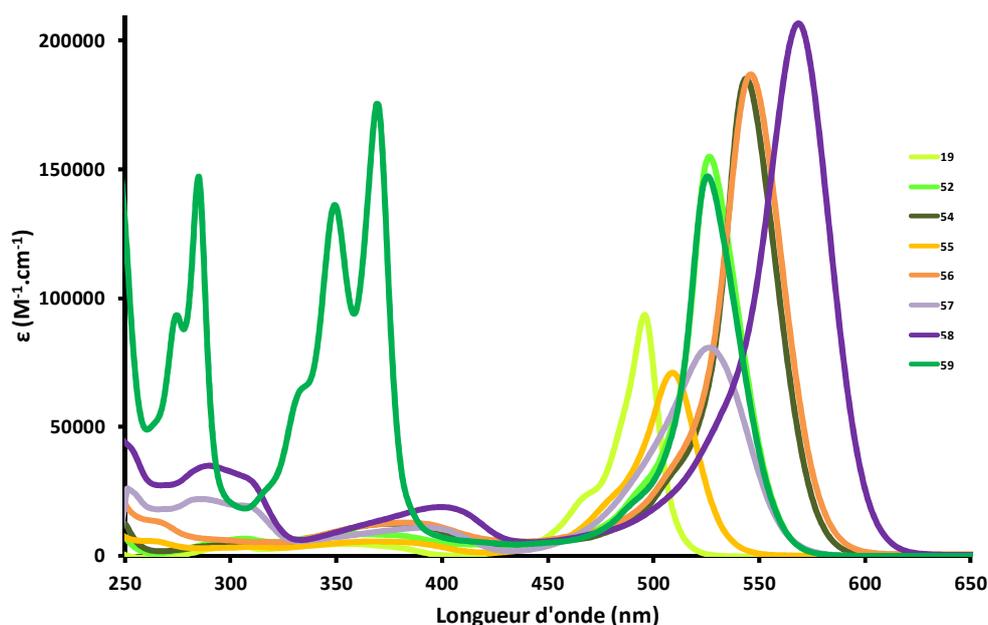


Figure 4.29 : Spectres d'absorption des monomères et dimères dans CH_2Cl_2 à ta ($c \sim 10^{-5} - 10^{-6} \text{ M}$).

Les fluorophores présentent des spectres d'émission (de 506 à 601 nm) caractéristiques des BODIPYs (Figure 4.30). Pour tous les composés, les profils des spectres de fluorescence sont l'image miroir de la transition de plus faible énergie S_0-S_1 , prouvant que la géométrie à l'état fondamental est similaire à l'état excité. De plus, les temps de vie des composés de l'ordre de la nanoseconde sont caractéristiques d'émetteurs de type singulet et confirment le faible réarrangement à l'état excité.

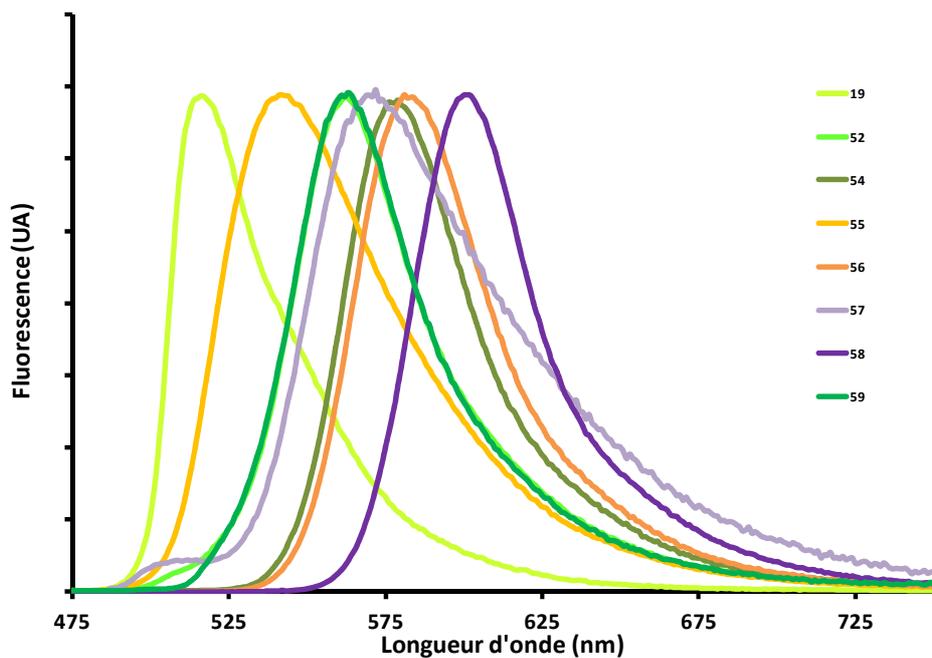


Figure 4.30 : Spectres d'émissions des monomères et dimères dans le CH_2Cl_2 à ta ($C \sim 10^{-6} - 10^{-7} \text{ M}$).

Sur le Figure 4.31 sont présentés les spectres d'absorption, d'émission et d'excitation du composé **59**.

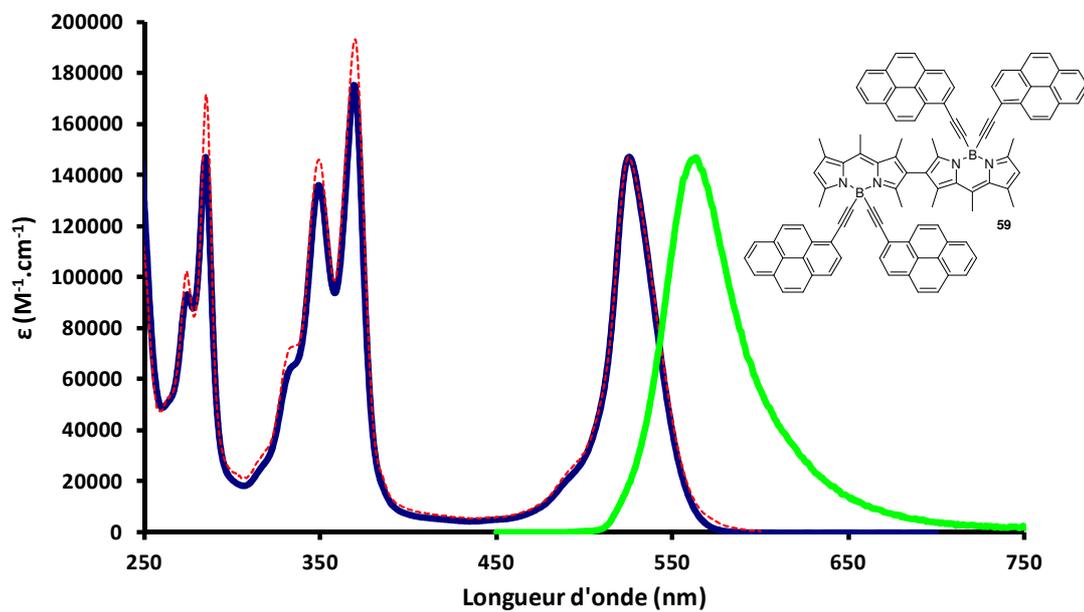


Figure 4.31 : Spectres d'absorption (bleu), d'émission (vert) et d'excitation (pointillé rouge) du composé **59** dans le CH_2Cl_2 à ta ($c \sim 10^{-6} - 10^{-7} \text{ M}$).

Les bandes d'absorption structurées vers 285 et 369 nm sont attribuées aux transitions $\pi-\pi^*$ du pyrène (transitions S_1, S_2, S_3) alors que celle à 520 nm est caractéristique de la transition S_0-S_1 centrée sur le BODIPY, avec un épaulement du côté des plus hautes énergies. Aucune émission du pyrène n'a été enregistrée même après irradiation dans les bandes d'absorption qui lui sont propres. Seule une émission intense à 562 nm caractéristique du cœur boradiaza-s-indacène a été observée. Cela prouve un transfert d'énergie quasi quantitatif depuis les fragments polyaromatiques vers le dimère de BODIPY. L'efficacité de ce transfert est due à un bon recouvrement spectral entre l'émission du fragment pyrène et de la transition S_0-S_2 du BODIPY, centrée autour de 350 nm. De plus, le spectre d'excitation se superpose parfaitement au spectre d'absorption et ce sur l'ensemble de la fenêtre spectrale.

3.1.4. Propriétés électrochimiques

Une analyse électrochimique a été réalisée dans le dichlorométhane à température ambiante (Figure 4.32). Les potentiels rédox des différents composés sont référencés dans le Tableau 4.2.

Tableau 4.2 : Propriétés électrochimiques des monomères et dimères.

Composés	E_{ox} (V) ^{a)} (ΔE , mV)	E_{red} (V) ^{a)} (ΔE , mV)
19	+1,11 (70)	-1,33 (60)
20	+1,18 (70)	-1,23 (70)
52	+1,07 (60) ; +1,33 (70)	-1,27 (70) ; -1,40 (70)
53	+1,06 (80) ^{b)} ; +1,18 (70)	-1,29 (100) ^{b)} ; -1,49 (70)
54	+1,16 (60) ; +1,36 (70)	-1,16 (60) ; -1,23 (70)
55	+1,07 (70)	-1,32 (70)
56	+1,16 (60)	-1,30 (60)
58	+1,06 (70) ; +1,19 (60)	-1,17 (70) ; -1,30 (70)
59	+1,23 (irrev.) ^{c)}	-1,37 (60) ; -1,52 (70)

a) Les potentiels ont été déterminés par voltampérométrie cyclique dans une solution de CH_2Cl_2 dégazée, contenant 0,1M de TBAPF₆ à une concentration de $1,5 \cdot 10^{-3}M$ à ta. Le ferrocène a été utilisé comme référence interne et calibré par rapport à l'électrode saturée au calomel. Erreur estimée à +/- 15 mV. b) Processus à deux électrons. c) Estimation.

Tous les monomères présentent une vague d'oxydation réversible à environ +1,1 V correspondant à un processus à un électron et à la formation du radical cation ($BOD^{\bullet+}$).²¹³ Une vague de réduction réversible elle aussi, se situant à -1,2 V est attribuée à un processus à un électron (formation du radical anion $BOD^{\bullet-}$). Ces faibles variations de potentiels entre les

dimères tendent à prouver que la fonctionnalisation en position 2 et 6 n'a que peu d'effet sur les propriétés rédox du cœur indacène. Tous les dimères présentent deux vagues réversibles en oxydation et en réduction correspondant à des processus monoélectroniques ($\Delta E \sim 60$ mV) (Tableau 4.2). Comme nous pouvons le voir sur le voltamogramme du trimère (Figure 4.32), les deux premières vagues d'oxydation et de réduction correspondent à un processus biélectronique. Celui-ci résulte de la superposition de deux processus rédox présentant des potentiels très proches ne permettant pas de les déconvoluer. Néanmoins les valeurs de ces derniers sont très proches de celles enregistrées pour le dimère. Ces résultats suggèrent une oxydation et une réduction des BODIPYs en périphérie alors que le second processus rédox est attribué au BODIPY central. Les valeurs des potentiels des premières vagues d'oxydation et de réduction sont légèrement inférieures à celle du fluorophore de référence **19**, tendant à prouver qu'il est plus aisé d'oxyder ou de réduire les dimères **52** et **53**.

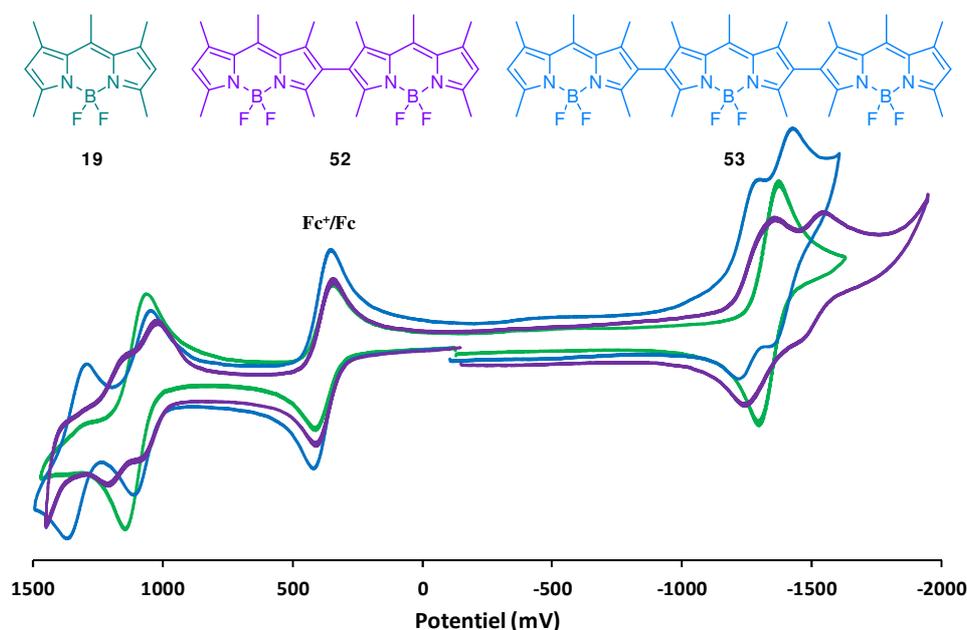


Figure 4.32 : Voltampérogrammes des composés **19** (en vert), **52** (en violet) et **53** (en bleu) dans CH_2Cl_2 à ta.

3.1.5. Chiralité du composé **52**

La contrainte stérique autour de la liaison C-C due à la présence des groupements méthyliques permet d'obtenir deux atropoisomères. Ce terme est dérivé du grec « *a* » privatif et de « *tropos* » tourner, et désigne un cas spécial d'énantiomère axial généré par blocage

d'une liaison simple. Cette particularité est souvent liée à un encombrement stérique.²¹⁴ Le composé **52** présente un axe de chiralité générant ainsi deux énantiomères. En effet, l'utilisation de PIFA ne permet aucun contrôle sur la configuration du dimère issu de l'homocouplage et devrait par conséquent conduire à un mélange racémique. Dans le but de séparer les énantiomères, un échantillon a été envoyé à l'Institut de Chimie de Toulouse. L'analyse de ce dernier a permis de mettre en évidence deux pics majoritaires observés après 1,9 et 3,0 min en quantité quasi-équivalente (45% pour le premier et 54 % pour le second) (Figure 4.33). Le composé **52** a alors été solubilisé dans une faible quantité de dichlorométhane (2 fois 2 mL) puis a subi une purification par injection successives. Les solutions ainsi obtenues ont alors été concentrées puis passées sur cartouche de silice dans les mêmes conditions qu'employées précédemment. Enfin un dernier contrôle des fractions obtenues a été entrepris. Cette procédure a permis d'isoler deux fractions présentant des pics à 1,9 et 3,0 minutes.

Pic	Tr	Surface	%
1	1,179	117,605	1,736
2	1,1889	3028,187	44,689
3	3,024	3630,398	53,576

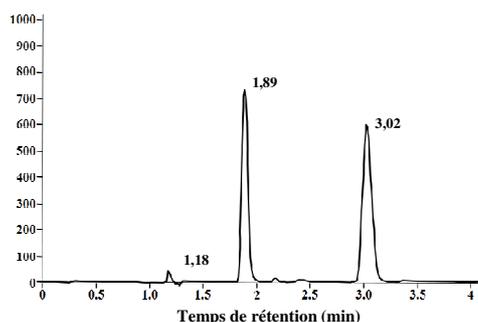


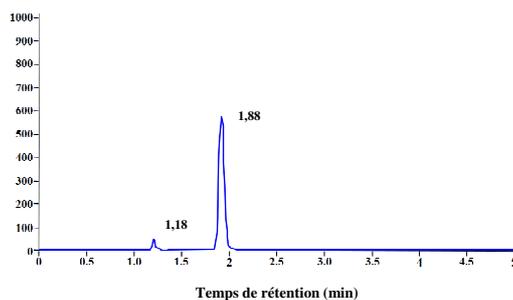
Figure 4.33 : Chromatogrammes du mélange racémique du composé **52**. Purification de **52** par colonne chromatographique sur silice (éluant : éther de pétrole/dichlorométhane 85 :15 puis éther de pétrole/dichlorométhane 50 : 50, 8 ml/min). Recherche des conditions chirales sur colonne IC (Daicel 250 mm × 4,6 mm), conditions retenues par l'opérateur : four 35°C Pout 100 bar, débit de 4mL/mn, dichlorométhane/méthanol (80 : 20).²¹⁵

Après purifications respectives de ces deux fractions, les chromatogrammes de chacune d'elle prises séparément montrent un seul pic respectivement après 1,9 min et 3,0 min (Figure 4.34). Cette analyse a permis de mettre en évidence que le produit **52** est constitué de deux composés présents en même proportion (surfaces similaires) et avec une pureté optique élevée (95% pour la première et de 96% pour la seconde) (Figure 4.34).

²¹⁴ Bringmann, G. ; Mortimer, A. J. P. ; Keller, P. A. ; Gresser, M. J. ; Garner, J. ; Breuning, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384-5427.

²¹⁵ Analyse réalisée par Mme Chantal Zedde, Université Paul Sabatier, Toulouse.

Pic	Tr	Surface	%
1	1,179	81,296	3,326
2	1,875	2333,951	95,477



Pic	Tr	Surface	%
1	1,177	104,122	3,520
2	3,041	2831,441	95,725

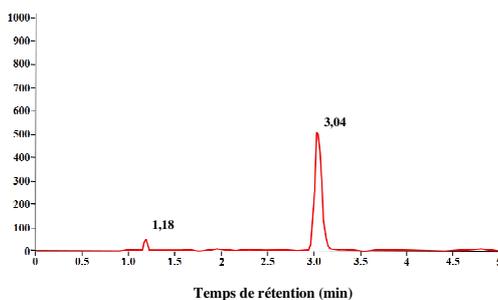


Figure 4.34 : Chromatogrammes des deux énantiomères du composé 52.

3.2. Couplage oxydant sur les BODIPYs di et tritolyle

Après avoir obtenu des résultats encourageants sur les oligo-BODIPYs de type pentaméthyle, nous avons trouvé intéressant de voir s'il était possible d'utiliser les conditions de couplage oxydant mis en place précédemment, avec des dérivés de BODIPYs possédant une délocalisation plus importante (Figure 4.18). Aux vues des faibles rendements de synthèse obtenus avec les oligo-BODIPYs pentaméthyle, potentiellement dûs à la réactivité des méthyles en position α , nous avons choisi de construire des BODIPYs substitués par des groupements tolyles. La présence d'un groupement tolyle en position α permet de protéger à la fois ce site mais aussi la position β adjacente du fait de l'encombrement stérique qu'il génère.

3.2.1. Couplage oxydant sur le BODIPY tritolyle

3.2.1.1. Synthèse du monomère

Celle-ci s'effectue en 4 étapes de synthèse dans les mêmes conditions expérimentales que celles utilisées pour son homologue dichloré (cf Chapitre 2, composé 35). Le bromobenzaldéhyde a toutefois été remplacé par le 4-méthylbenzaldéhyde pour s'affranchir d'un site réactif supplémentaire.

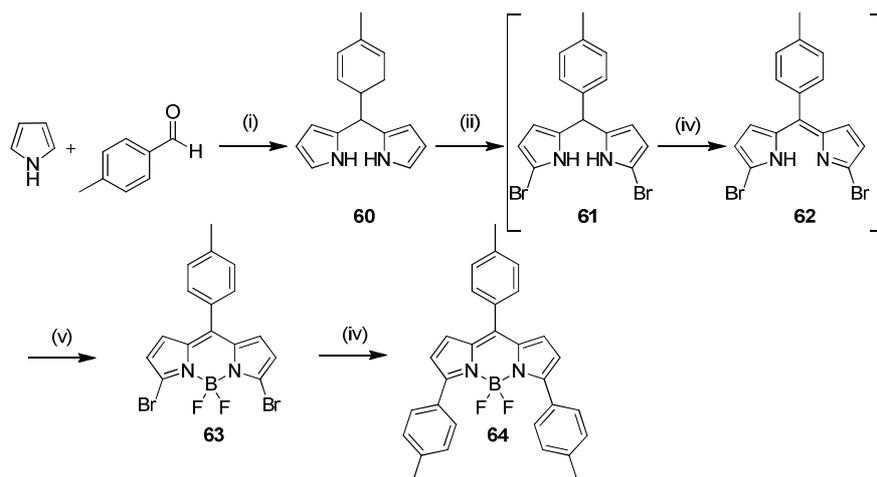


Figure 4.35 : Synthèses des composés **63** et **64**. (i) Pyrrole (25 équiv.), 4-méthylbenzaldéhyde (1 équiv.), TFA (0.1 équiv.), ta, 5 min, 90 % ; (ii) NBS (2 équiv.), THF, -78°C , 30 min ; (iii) DDQ (1 équiv.), ta, 30 min ; (iv) TEA (6 équiv.) $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (8 équiv.), CH_2Cl_2 , ta, 18h, 51% ; (v) acide 4-tolylboronique (2,1 équiv.), K_2CO_3 (5 équiv.), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ 5 mol%, toluène, 110°C , 1h, 72%.

Une structure cristallographique du BODIPY dibromé **63** a pu être obtenue (Figure 4.36). Cette dernière met en évidence la planarité de la cyanine mais aussi que l'atome de bore se trouve dans ce même plan. Un angle dièdre de $55,7^{\circ}$ comparable à celui observé pour le BODIPY dichloré ($55,2^{\circ}$) a été enregistré entre les plans formés par le corps du BODIPY et le groupement tolyle. Les valeurs des liaisons B-N et B-F sont respectivement de 1,557 et 1,375 Å, et les angles N1-B1-N2, F1-B1-F2 et N-B-F possèdent des valeurs moyennes de $105,8^{\circ}$; $110,8^{\circ}$ et $109,4^{\circ}$, à savoir des valeurs très proches de celles présentes dans la littérature. Comme dans le cas du BODIPY dichloré, les liaisons C4-N1 et C5-N2 (1,341 Å) sont plus courtes que les liaisons C1-N1 et C8-N2 (1,401 Å) mettant ainsi en avant un caractère de double liaison plus fort des liaisons C4-N1 et C5-N2.

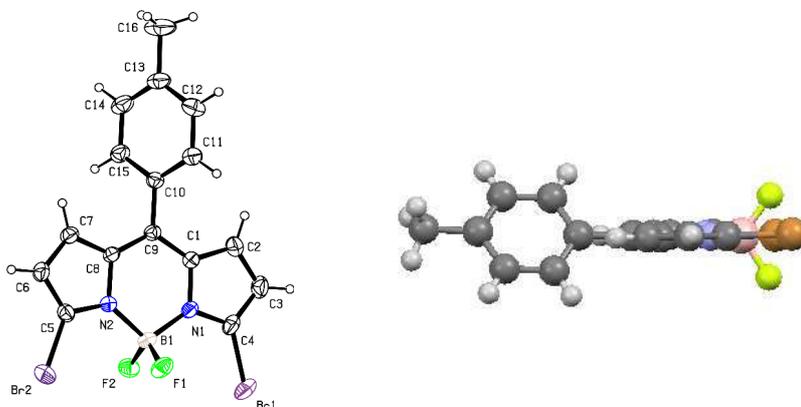


Figure 4.36 : Structure cristallographique du composé **63**.

Une structure radiocristallographique du composé **64** a également été obtenue. Comme dans le cas de la molécule précédente, un angle de torsion de $52,6^\circ$ a été enregistré entre l'unité indacène et le groupement tolyle situé en position méso. Un second angle dièdre de $52,6^\circ$ est observé entre les tolyles en positions 3 et 5 et les douze atomes formant le cœur du BODIPY.

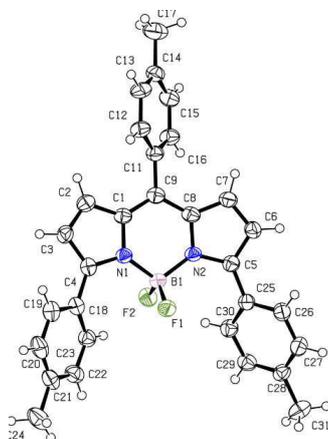


Figure 4.37 : Structure cristallographique du composé **64**.

3.2.1.2. Synthèse du dimère

Le composé **64** a été mis à réagir dans les mêmes conditions de couplage oxydant (PIFA, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) permettant ainsi d'accéder au dimère **65** avec un rendement de 10% (Figure 4.38). Ces résultats sont similaires à ceux obtenus avec les BODIPYs pentaméthyle **19** et pentaméthyle iodé **20** décrit précédemment.

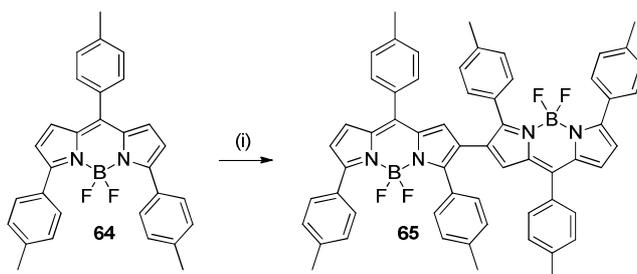


Figure 4.38 : Synthèse du composé **65**. (i) PIFA (0,3 équiv.), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,6 équiv.), CH_2Cl_2 , -78°C , 3h puis ta 1h, 10%.

À nouveau, il nous a été difficile de contrôler la réaction. D'après notre observation des plaques CCM du milieu réactionnel réalisées avant et après évaporation des solvants, il semblerait que le fait de concentrer le milieu accélère l'oligomérisation. Afin de limiter la formation de produits à haut degré de polymérisation, le brut de réaction a été déposé directement sur une colonne chromatographique sans aucun traitement, pour tenter d'éliminer

les sels réactifs formés (cf Figure 4.13 : complexe de transfert de charge). Après cette rapide filtration, des plaques chromatographiques sur couche mince réalisées avant et après évaporation montrent clairement qu'aucun oligomère supplémentaire n'est présent, suggérant que ce procédé a permis d'éliminer l'espèce réactive. Une seconde purification par colonne chromatographique sur silice a permis d'isoler le dimère **65**. La trace RMN du proton est présentée Figure 4.39. Bien que n'ayant pas pu le confirmer par cristallographie, cette dernière met en évidence une géométrie particulière de la molécule de part la non équivalence chimique des groupements méthyles des tolyles vers 2 ppm.

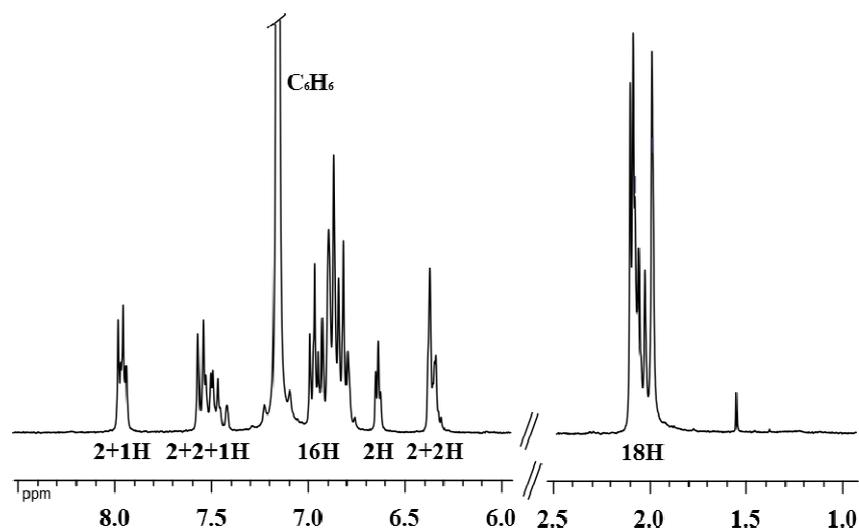


Figure 4.39 : Spectre RMN ^1H du composé **65** à ta (C_6H_6).

3.2.1.3. Propriétés photophysiques

Les données photophysiques des deux composés **64** et **65** sont résumées dans le Tableau 4.3 ci-dessous. Le couplage oxydant a permis de déplacer les longueurs d'onde d'absorption et d'émission du dimère respectivement de 106 et 103 nm par rapport au monomère de référence. Alors que le composé **64** présente un comportement classique de BODIPY avec deux bandes d'absorption correspondant aux transitions $\pi-\pi^*$ des niveaux S_0-S_1 à 559 nm et S_0-S_2 à 386 nm, centrées toutes deux sur l'unité indacène, le spectre d'absorption du dimère est quant à lui plus complexe. En effet, celui-ci présente quatre bandes d'absorptions. Deux d'entre elles sont localisées entre 520 et 740 nm avec des maxima à 646 et 673 nm et une autre vers 460 nm. Ces dernières sont vraisemblablement issues d'un couplage excitonique au sein du dimère. La bande d'absorption à 380 nm peut à priori être attribuée à la transition S_0-S_2 , qui serait peu modifiée en passant du monomère au dimère (Figure 4.40).

Tableau 4.3 : Propriétés spectroscopiques des composés **64** et **65**.

Composés	$\lambda_{\text{abs}}^{\text{c)}$ (nm)	ϵ ($\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)	$\lambda_{\text{em}}^{\text{d)}$ (nm)	$\tau_{\text{F}}^{\text{e)}$ (ns)	$\Phi_{\text{F}}^{\text{f)}$	$k_{\text{r}}^{\text{g)}$ (10^8 s^{-1})	$k_{\text{nr}}^{\text{g)}$ (10^8 s^{-1})	Δ_{s} (cm^{-1})
64 ^{a)}	559	65000	597	2,1	0,25	1,16	3,69	1139
65 ^{b)}	673 646	83000 95800	700	1,8	0,45	1,61	1,98	725

a) Mesures effectuées dans le dichlorométhane à ta. b) Mesures effectuées dans le toluène à ta. c) Incertitude de mesure ± 2 nm. d) Incertitude de mesure ± 2 nm. e) Incertitude de mesure $\pm 0,5$ ns. f) La Rhodamine 6G a été utilisée comme référence, $\Phi = 0,78$ dans l'eau, $^{134} \lambda_{\text{ex}} = 488$ nm. Erreur estimée à $\pm 10\%$. g) Les constantes de vitesses de désexcitation radiative (k_{r}) et non radiatives (k_{nr}) sont calculées à partir de l'équation suivante : $k_{\text{r}} = \Phi_{\text{F}} / \tau_{\text{F}}$, $k_{\text{nr}} = (1 - \Phi_{\text{F}}) / \tau_{\text{F}}$, suivant l'hypothèse que l'état excité est formé avec une efficacité de 100%.

Les rendements quantiques de fluorescence diminuent de manière drastique en augmentant la polarité du solvant ($\Phi_{\text{F}} = 0,45$ dans le toluène, 0,25 dans le dichlorométhane et 0,03 dans le DMSO) sans toutefois modifier les spectres d'absorption et d'émission du composé **65**. Cette particularité a déjà été observée pour d'autres dimères de BODIPYs et serait vraisemblablement due à un transfert de charge (ICT) provoqué par une rupture de symétrie.²¹⁶ Les spectres d'émissions des deux molécules présentent une bande plus fine et structurée prouvant la présence d'une seule espèce émissive (Figure 4.40).

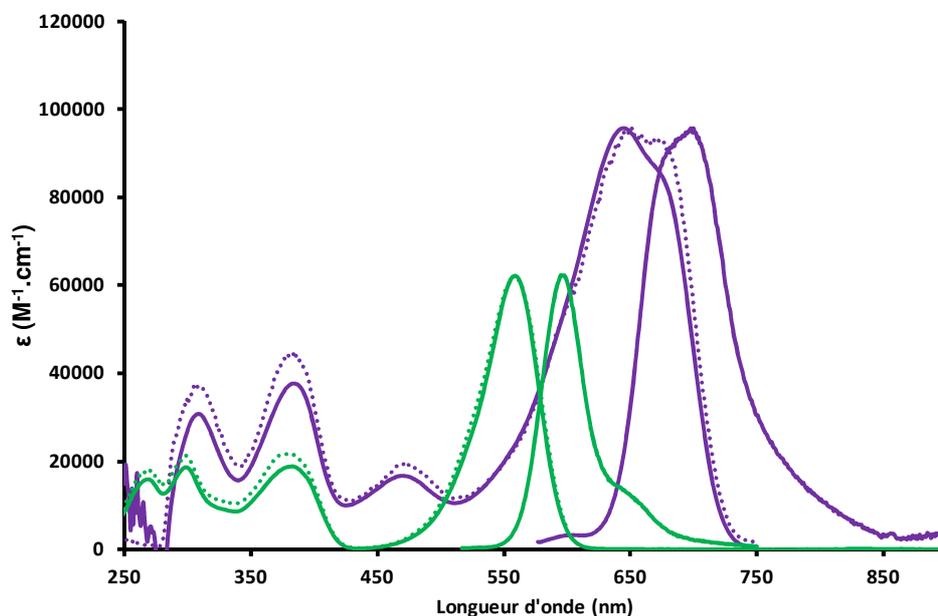


Figure 4.40 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation (pointillé) des composés **64** (en vert, CH_2Cl_2) et **65** (en violet, Toluène) à ta.

²¹⁶ Poirel, A. ; De Nicola, A. ; Retailleau, P. ; Ziessele, R. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 7512-7525.

En comparant les deux dimères linéaires (**52** et **65**), il semblerait que l'encombrement stérique engendré par les substituants présents sur le cœur indacène, ait une influence sur les propriétés optiques de la sonde. Ainsi le dimère possédant des groupements méthyliques présentent un déplacement de Stokes plus important (1218 pour **52** et 725 cm^{-1} pour **65**), conséquent à une délocalisation des électrons π plus efficace.

3.2.1.4. Propriétés électrochimiques

Une étude par voltampérométrie cyclique à balayage linéaire des deux composés a été réalisée dans une solution de dichlorométhane dégazée et distillée ($C \sim 1,5 \cdot 10^{-3}$ M). Du tétrabutylammoniumhexafluorophosphate ($C \sim 0,1$ M, Fc^+/Fc , $E_{1/2} = +0,38$ V, $\Delta E_p = 70$ mV) a été utilisé comme sel de fond et a permis de calibrer les voltampérogrammes. Les potentiels rédox des deux composés sont indiqués dans le Tableau 4.4.

Tableau 4.4 : Propriétés électrochimiques des monomère et dimère.

Composés	E_{ox} (V) ^{a)} (ΔE)	E_{red} (V) ^{a)} (ΔE)
64	+1,14 irr.	-0,87 (92 mV)
65	+0,99 (70 mV)	-0,94 (50 mV) -1,07 (70 mV)

a) Les potentiels ont été déterminés par voltampérométrie cyclique dans une solution de CH_2Cl_2 dégazée, contenant 0,1M de TBAPF_6 à une concentration de $1,5 \cdot 10^{-3}$ à ta. Le ferrocène a été utilisé comme référence interne vs SCE. Erreur estimée à +/- 15 mV.

Le monomère **64** présente une vague réversible dans sa partie anodique à - 0,99 V ($\Delta E = 92$ mV) et une autre vague irréversible cette fois-ci dans sa partie cathodique à +1,14 V. Le dimère quant à lui présente deux vagues réversibles successives en réduction, séparées de 140 mV et une vague réversible en oxydation à + 0,96 V ($\Delta E = 70$ mV), contrairement aux oligomères présentés dans le Tableau 4.2 qui possèdent deux vagues réversibles en oxydation et deux vagues réversibles en réduction.

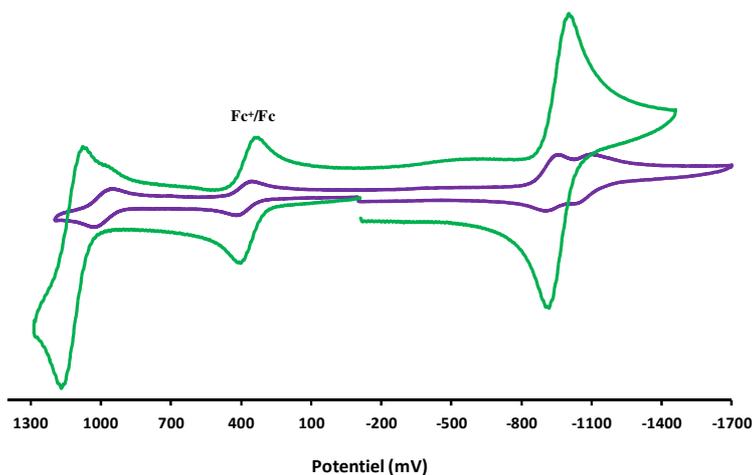


Figure 4.41 : Voltampérogrammes des composés **64** (en vert) et **65** (en violet).

Afin de comparer la réactivité entre les positions 2 et 3, nous avons utilisés un troisième BODIPY de départ (Figure 4.18).

3.2.2. Couplage oxydant sur le BODIPY ditolyle

3.2.2.1. Synthèse du monomère

Nous avons synthétisé un BODIPY non substitué dans les positions 2 et 3 (Figure 4.42). Ce choix de sonde permet également de comparer la réactivité de ces deux positions vis-à-vis de l'oxydation. Quatre étapes de synthèse ont été nécessaires pour obtenir le 3-bromo-4,4-difluoro-8-(4-tolyle)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène **68** (Figure 4.42). Le produit de condensation entre le pyrrole et le *p*-tolylbenzaldéhyde en milieu acide¹⁷⁰ composé **60**, est obtenu avec un rendement quasi quantitatif après évaporation de l'excédent de pyrrole. Par la suite, un atome de brome a été introduit à l'aide de N-bromosuccinimide (NBS) (Composé **66**), permettant une bromation régiosélective de la position 3.¹⁷¹ Ce dernier a été engagé immédiatement dans l'étape d'oxydation. Le dipyrrométhène **67** ainsi obtenu n'a pas été isolé, une rapide filtration a été entreprise avant d'engager l'étape finale de complexation qui nous a permis d'obtenir le composé **68**. Enfin une dernière étape de couplage de Suzuki a permis d'atteindre le BODIPY **69** (Figure 4.42).

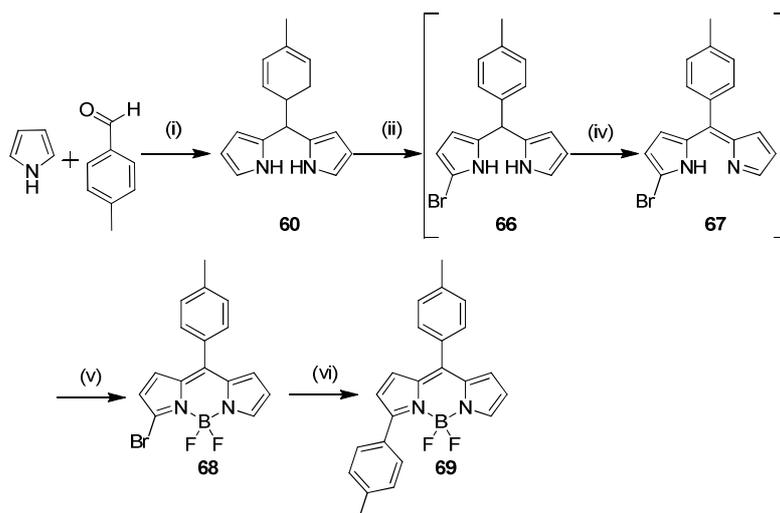


Figure 4.42 : Synthèses des composés **68** et **69**. (i) Pyrrole (25 équiv.), 4-méthylbenzaldéhyde (1 équiv.), TFA (0,1 équiv.), ta, 5 min, 90 % ; (ii) NBS (1 équiv.), THF, -78°C, 30 min ; (iii) DDQ (1 équiv.) , ta, 30 min ; (iv) TEA (6 équiv.) BF₃.OEt₂ (8 équiv.), CH₂Cl₂, ta, 18h, 35% ; (v) acide 4-tolylboronique (1,2 équiv.), K₂CO₃ (5 équiv.), [Pd(PPh₃)₄] 5 mol%, toluène, 110°C, 15 min, 58%.

L'intérêt du BODIPY **69** réside dans le fait que les positions 1, 2 et 3 du BODIPY sont libres. Par l'utilisation de PIFA nous pourrions voir s'il y a compétition entre ces différentes positions et ainsi comparer leur réactivité.

Une structure cristallographique du composé **69** a pu être obtenue. Les 12 atomes constituant le cœur indacène sont dans un même plan. Les deux groupements tolyle se trouvent dans des plans différents et présentent un angle dièdre de 31,8° pour celui situé en position α et de 45,8° pour celui en méso par rapport au plan de l'indacène.

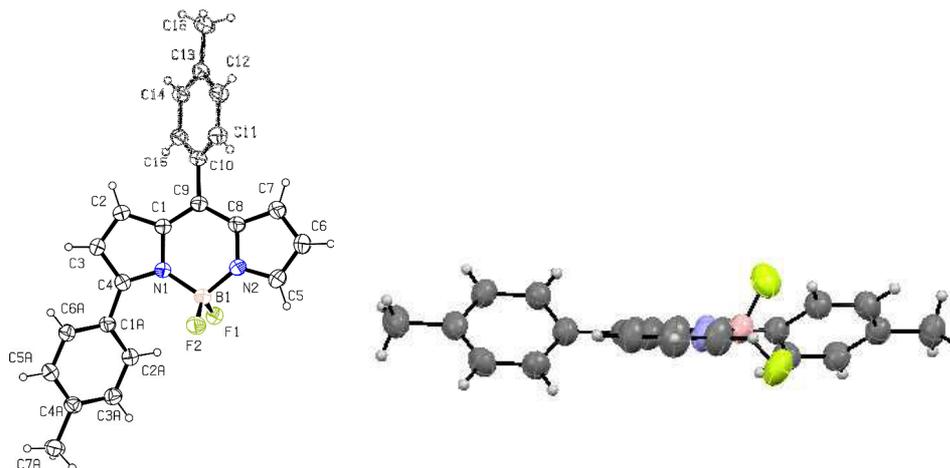


Figure 4.43 : Structure cristallographique du composé **69**.

3.2.2.2. Synthèse du dimère

Les mêmes conditions de couplage oxydant ont été utilisées avec le composé **69** et le dimère **70** a été obtenu avec un faible rendement mais comparable à ceux obtenus précédemment pour les autres dimères (Figure 4.44).

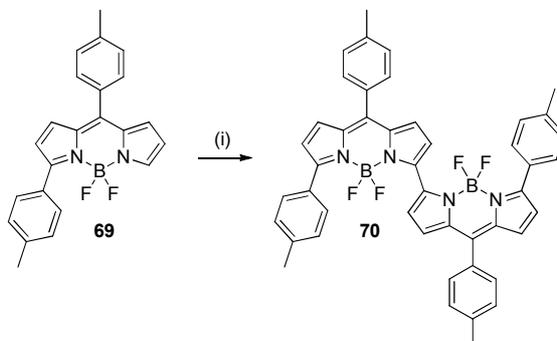


Figure 4.44 : Synthèse du composé **70**. (i) PIFA (0,3 équiv. \times 4), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,6 équiv.), CH_2Cl_2 , -78°C , 3h puis ta 1h, 10%.

Potentiellement trois dimères sont possibles. En effet la connexion entre unités indacènes peut se faire soit en β - β , α - α ou α - β . Un suivi par CCM a permis de mettre en évidence trois produits. Le plus apolaire est vert et ne fluoresce pas dans le visible et les deux autres sont bleus. Nous avons été confrontés à d'importants problèmes de solubilité des produits issus de l'homocouplage. Seul le plus apolaire d'entre eux a pu être isolé ce qui explique en partie son faible rendement. L'analyse par spectroscopie RMN du proton a permis d'identifier la position du lien covalent unissant les deux motifs indacènes (Figure 4.45) puisque quatre systèmes AB intégrant chacun pour deux protons et facilement attribuables aux protons pyrroliques prouvent que les 8 protons pyrroliques sont chimiquement équivalents deux par deux. Cette constatation nous permet de confirmer qu'il s'agit du dimère α - α lié. Nous pouvons supposer, de par leurs polarités, que les deux autres produits observés sur plaque chromatographique soient les dimères β - β (de couleur bleue, émission dans le rouge) et α - β (couleur bleue, émission dans l'IR) mais n'ayant pas pu isoler les produits, ce ne sont que des hypothèses.

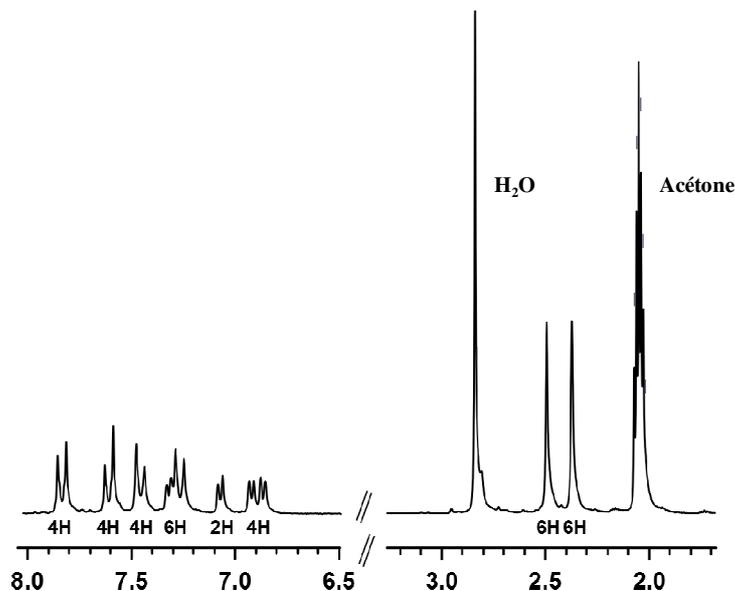


Figure 4.45 : Spectre RMN ^1H du composé **70** dans $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ à ta .

Une structure cristallographique du composé **70** a été obtenue et permet de confirmer qu'il s'agit bien du dimère α - α . Les angles dièdres des groupements toyles sont similaires à ceux observés pour le monomère **69** mais les deux unités indacènes sont coplanaires dans le cas du dimère comme le montre la Figure 4.46.

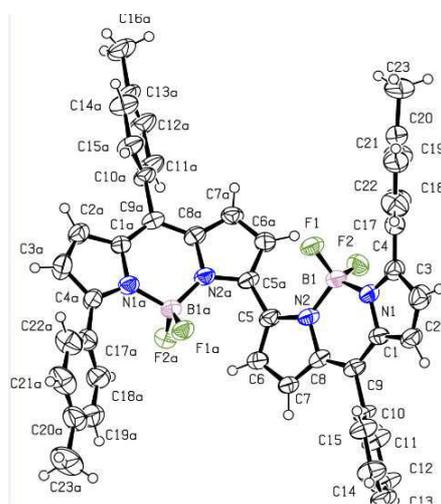


Figure 4.46 : Structure cristallographique du composé **70**.

3.2.2.3. Propriétés photophysiques

Une étude photophysique a été menée sur les deux composés dans le dichlorométhane à température ambiante et les résultats sont présentés Tableau 4.5.

Tableau 4.5 : Propriétés spectroscopiques des composés **69** et **70**.

Composés	$\lambda_{\text{abs}}^{\text{a}}$ (nm)	ϵ ($\text{M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)	$\lambda_{\text{em}}^{\text{b}}$ (nm)	$\tau_{\text{F}}^{\text{c}}$ (ns)	$\Phi_{\text{F}}^{\text{d}}$	k_{r}^{e} (10^8 s^{-1})	k_{nr}^{e} (10^8 s^{-1})	Δ_{s} (cm^{-1})
69	531	59100	557	0,07	0,01	1,43	141	879
70	694	60600	771	3,0	0,18	0,60	2,73	1439

a) Mesures effectuées dans le dichlorométhane à ta. Incertitude de mesure ± 2 nm b) Incertitude de mesure ± 2 nm. c) Incertitude de mesure $\pm 0,5$ ns. d) La Rhodamine 6G a été utilisée comme référence, $\Phi = 0,78$ dans l'eau, $^{134} \lambda_{\text{ex}} = 488$ nm. Erreur estimée à $\pm 10\%$. e) Les constantes de vitesses de désexcitation radiative (k_{r}) et non radiatives (k_{nr}) sont calculées à partir de l'équation suivante : $k_{\text{r}} = \Phi_{\text{F}} / \tau_{\text{F}}$, $k_{\text{nr}} = (1 - \Phi_{\text{F}}) / \tau_{\text{F}}$, suivant l'hypothèse que l'état excité est formé avec une efficacité de 100%.

La monomère **69** présente une longueur d'onde d'absorption intermédiaire ($\lambda_{\text{abs}} = 531$ nm) par rapport aux composés **19** et **64** ($\lambda_{\text{abs}} = 496$ nm pour **19** et 559 nm pour **64**), un coefficient d'extinction molaire comparable, un déplacement de Stokes et une émission également intermédiaire ($\lambda_{\text{em}} = 506$ nm pour **19** et 597 nm pour **64**). En revanche, les rendements quantiques de fluorescence les différencient grandement puisque le monomère **69** est peu fluorescent, suggérant qu'un chemin de désexcitation non radiatif est privilégié. Ceci est confirmé par une valeur de k_{nr} élevée (141.10^8 s^{-1}).

Alors que les monomères, dimères et trimères du BODIPY pentaméthyles présentait des propriétés optiques caractéristiques des BODIPYs, dans le cas du dimère angulaire **70** plusieurs modifications sont à constater. En effet, le composé **70** ne présente pas deux bandes d'absorption mais trois comme dans les cas des dimères de BODIPY liés en α synthétisés par l'équipe de Bröring. Des mesures spectroscopiques dans différents solvants ont été réalisées. Ainsi des rendements quantiques de fluorescence identiques ont été mesurés à la fois dans le toluène, le dioxane, le DMSO et le dichlorométhane. De plus, la polarité des solvants employés ne modifie pas les bandes d'absorption et d'émission du dimère. La bande d'absorption centrée à 694 nm est très large et bien moins structurée que celle que nous avons pu observer pour les autres oligo-BODIPYs. Un déplacement bathochrome des maxima d'absorption et d'émission respectivement de 214 nm et 163 nm a été enregistré pour le dimère par rapport au fluorophore de référence **69**. Ce comportement tendrait à prouver la présence d'interactions électroniques entre les deux cœurs indacènes, interactions plus importantes que dans le cas du dimère linéaire **52**. La bande d'absorption localisée à 494 nm est très proche de celle du monomère **69** ($\lambda_{\text{abs}} = 531$ nm). Enfin la bande d'absorption à 398 nm peut être attribuée à la transition S_0 - S_2 du BODIPY par comparaison avec le composé **69** ($\lambda_{\text{abs}} = 371$ nm) mais son intensité est bien plus importante que celle du monomère. Un

comportement similaire avait déjà été observé sur un dimère de BODIPY α - α lié obtenu par l'équipe de Bard.²⁰⁸

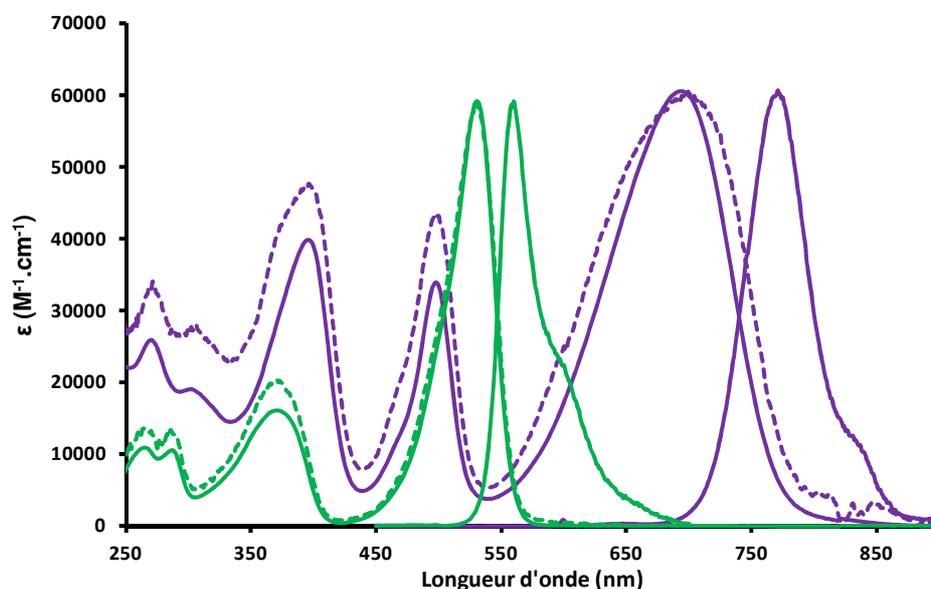


Figure 4.47: Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation (pointillés) des composés **69** (en vert) et **70** (en violet) dans CH_2Cl_2 à t_a ($c \sim 10^{-6}$ - 10^{-7}M).

Aux vues des résultats que nous avons obtenus pour les dimères **65** et **70**, il semblerait que l'extension de la délocalisation en position 3 soit plus efficace qu'en position 2. Le dimère β - β lié présente un maximum d'absorption à 646 nm et le dimère α - α lié à 694 nm. En émission cette même tendance est observée. En effet, le dimère angulaire (α - α) émet à 771 nm alors que le dimère linéaire (β - β) n'émet qu'à 700 nm. Les rendements quantiques de fluorescence sont quant à eux relativement proches ($\Phi_F = 0,25$ pour le dimère linéaire **65** et $\Phi_F = 0,18$ pour le dimère angulaire **70**).

3.2.2.4. Propriétés électrochimiques

Une étude par voltampérométrie cyclique à balayage linéaire a été faite dans une solution dégazée et distillée de dichlorométhane ($C \sim 1,5 \cdot 10^{-3} \text{M}$) à laquelle a été ajouté du tétrabutylammoniumhexafluorophosphate ($n\text{Bu}_4\text{PF}_6$) comme sel de fond ($C \sim 0,1 \text{M}$). Le couple ferricinium/ferrocène (Fc^+/Fc , $E_{1/2} = +0,38\text{V}$, $\Delta E_p = 70\text{mV}$) a été utilisé comme référence interne et calibré par rapport à une électrode au calomel saturée en KCl. Les potentiels rédox des composés **69** et **70** sont présentés dans le Tableau 4.6 et les voltampérogrammes Figure 4.48.

Tableau 4.6 : Propriétés électrochimiques des monomère **69** et dimère **70**.

Composés	E _{ox} (V) ^{a)} (ΔE)	E _{red} (V) ^{a)} (ΔE)
69	+1,24 irr.	-0.87 (76mV)
70	+0,93 (62 mV) +1,37 (86 mV)	-0,58 (66 mV) -0,96 (66 mV)

a) Les potentiels ont été déterminés par voltampérométrie cyclique dans une solution de CH₂Cl₂ dégazée, contenant 0,1M de TBAPF₆ à une concentration de 1,5.10⁻³M à ta. Le ferrocène a été utilisé comme référence interne vs SCE. Erreur estimée à +/- 15 mV.

En s'appuyant sur la Figure 4.48, nous pouvons constater que le monomère présente une vague d'oxydo-réduction réversible dans sa partie anodique (-0,96 V, ΔE = 76mV) et une vague irréversible dans sa partie cathodique (+0,95 V). Dans le cas du dimère, deux vagues réversibles successives de réduction et d'oxydation sont enregistrées indiquant à la fois un échange monoélectronique mais aussi prouvant l'interaction entre les deux cœurs indacènes. La différence entre les deux vagues successives dans la partie anodique est de 462 mV et de 404 mV dans la partie cathodique. Cette particularité est provoquée par la formation d'une première espèce chargée en interaction forte avec le second module BODIPY, rendant le second processus plus difficile (potentiel rédox plus élevé que pour la référence **69**).

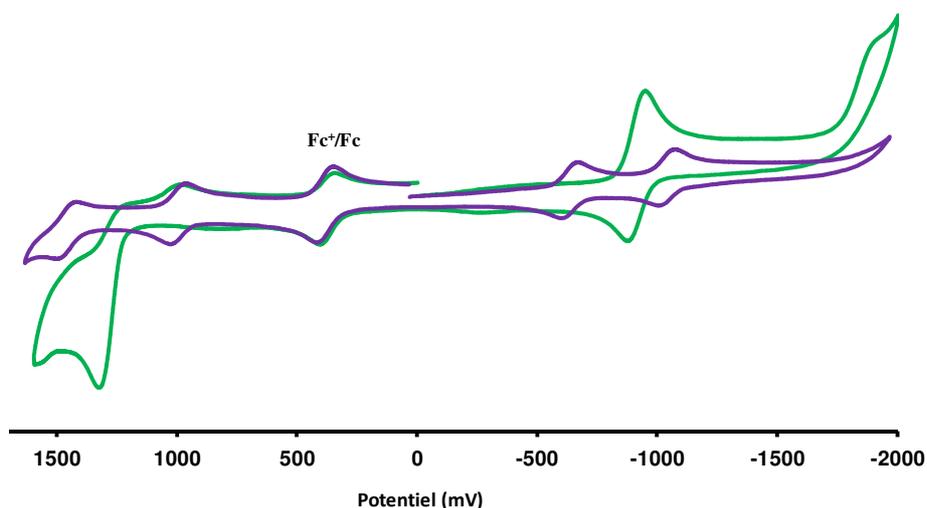


Figure 4.48 : Voltampérogrammes des composés **69** (en vert) et **70**(en violet).

4. Conclusion et perspectives

Dans ce chapitre a été développée une méthode originale permettant l'extension de la conjugaison par oligomérisation d'unités indacènes par couplage oxydant réalisé à l'aide de PIFA. À notre connaissance aucun couplage oxydant d'entités BODIPYs n'a été réalisé avec un réactif iodé hypervalent. Par conséquent, une nouvelle méthode de formation de liaisons C-C entre unités bordiaza-s-indacènes a pu être développée, permettant de s'affranchir d'une pré-fonctionnalisation de la sonde et d'obtenir une délocalisation efficace sans l'emploi de réactifs métalliques. Néanmoins un manque de sélectivité ainsi qu'une difficulté à contrôler la réaction ne nous a pas permis d'optimiser les rendements de synthèse. Un travail de méthodologie pour pallier ses problèmes reste à développer. Plusieurs dimères de BODIPYs ont quand même pu être isolés avec certes des rendements modestes pouvant s'expliquer par la faible solubilité des oligo-BODIPYs et par la réactivité des méthyles en positions α .²¹⁶ Les analyses effectuées sur le dimère **52** (RMN, mesures spectroscopiques, spectrométrie de masse, micro-analyse, HPLC chirale) ont permis de mettre en évidence la présence de deux composés qui sont vraisemblablement des énantiomères. Une analyse spectroscopique des deux fractions isolées reste à effectuer, ainsi qu'une étude de dichroïsme circulaire qui permettrait de confirmer sans ambiguïté la présence de deux énantiomères.

À l'aide de cette voie de synthèse nous avons également pu comparer la réactivité du couplage oxydant en positions α et β . Bien qu'ayant réussi à déplacer les longueurs d'ondes d'absorption et d'émission vers les basses énergies, la région du proche IR n'a pu être atteinte que pour un composé. L'oligomérisation en positions α semble être plus efficace qu'en positions β pour tenter d'accéder à cette fenêtre spectrale.

Bien que la majeure partie des molécules aient été caractérisées par RMN, spectroscopie, électrochimie et cristallographie, toutes les propriétés des oligo-BODIPYs n'ont pas encore été totalement élucidées. Les monomères et dimères ont été envoyés au Pr Harriman à Newcastle pour des études photophysiques complémentaires.

L'oligomérisation de BODIPYs entraîne d'importants problèmes de solubilité des sondes. Un réel travail au niveau des purifications a été entrepris pour arriver à isoler tous les oligo-BODIPYs présentés dans ce chapitre. Pour pallier ce problème, l'insertion de groupements solubilisants pourrait être envisagée.

Chapitre 5

Fonctionnalisation des positions 3 et 5 du BODIPY

Les possibilités de fonctionnalisation des BODIPYs en positions 3 et 5 sont nombreuses et variées. Des substituants introduits avant ou après la construction du corps du fluorophore permettent d'en moduler ses propriétés spectroscopiques. Un effet bathochrome est observé avec des groupements donneurs ou par extension de la conjugaison au sein du cœur boradiaza-s-indacène. Il a été démontré que la fonctionnalisation des positions α par des groupements aryles, alkyles ou vinyliques entraînent des modifications des longueurs d'onde d'absorption et d'émission bien plus significatives que si ces mêmes groupements étaient introduits sur les autres positions du BODIPY.^{173,217} Des coefficients d'extinction molaire et des rendements quantiques de fluorescences élevés sont conservés.^{21,22}

1. Stratégies de fonctionnalisation des positions 3 et 5

1.1. Fonctionnalisation du pyrrole précurseur

La première voie envisageable pour fonctionnaliser les positions 3 et 5 consiste à travailler directement avec un pyrrole fonctionnalisé avant la formation du BODIPY. Cette voie de synthèse a été largement développée par l'équipe de Haugland²¹⁸ pour développer des sondes fluorescentes adaptées à des applications en biologie. Pour ce faire, la synthèse de l'acylpyrrole est nécessaire (Figure 5.1). Ce dernier peut être halogéné en position 4²¹⁹ ou

²¹⁷ Rohand, T. ; Qin, W. ; Boens, N. ; Dehaen, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 20, 4658-4663.

²¹⁸ Haugland, R. ; Kang, H. **1988** US Patent US4774339.

²¹⁹ Sonnet, P. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 925-929.

5,²²⁰ permettant ainsi l'élaboration de sondes fluorescentes mono fonctionnalisables par modification post-synthétique. La condensation de celui-ci avec un pyrrole fonctionnalisé, suivie d'une complexation dans des conditions standards permettent d'obtenir un large éventail de BODIPYs.

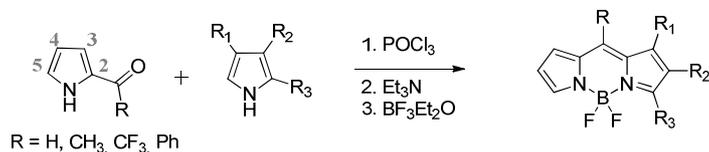


Figure 5.1 : Synthèse générale de BODIPY à partir de l'acylpyrrole.

Bien que la littérature sur la chimie du pyrrole soit riche, elle présente malgré tout l'inconvénient d'être assez compliquée du fait de sa faible stabilité.

1.2. Substitution nucléophile aromatique (S_NAR)

Cette dernière peut être aisément réalisée sur des BODIPYs chlorés en positions α (Figure 5.2).

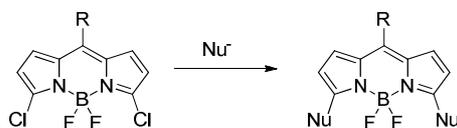


Figure 5.2 : Réaction de substitution nucléophile en positions α sur un BODIPY dichloré.

La présence des atomes d'azotes chélatés au fragment $-BF_2$ tend à rendre les carbones en positions 3 et 5 encore plus électro-déficients, favorisant ainsi la substitution nucléophile. Pour se faire l'étape d'halogénéation doit être réalisée soit sur le pyrrole précurseur soit sur le dipyrrométhane intermédiaire. L'équipe de Dehaen, pionnière dans la synthèse de tels systèmes 3,5-dihalogénés,^{173,217} a depuis lors largement contribué à l'étude de la réactivité particulière de ces positions α lors de réactions de substitutions nucléophiles aromatiques (S_NAR).²²¹ La mono ou la disubstitution peut être favorisée en modulant la température et la quantité de nucléophile présent dans le milieu. Ainsi une grande variété de nucléophiles a pu être introduit sur ces positions (Figure 5.3).

²²⁰ Leen, V. ; Braeken, E. ; Luckermans, K. ; Jackers, C. ; Van der Auweraer, M. ; Boens, N. ; Dehaen, W. *Chem. Commun.* **2009**, 4515-4517.

²²¹ Fron, E. ; Coutino-Gonzalez, E. ; Pandey, L. ; Sliwa, M. ; Van der Auweraer, M. ; De Schryver, F. ; Thomas, J. ; Dong, Z. ; Leen, V. ; Smet, M. ; Dehaen, W. ; Vosch, T. *New. J. Chem.* **2009**, 33, 1490-1496.

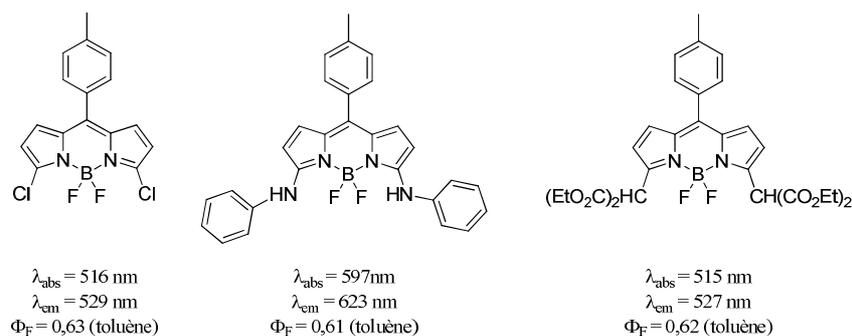


Figure 5.3 : Exemples de BODIPY substitués en positions 3 et 5.

Bien qu'il ne s'agisse pas d'une substitution nucléophile aromatique, en 2010 cette même équipe a démontré qu'il était possible de substituer directement l'hydrogène en position α d'un BODIPY par un nucléophile.²²² Cette réaction présente, par rapport à une $\text{S}_{\text{N}}_{\text{AR}}$, l'avantage de pouvoir s'affranchir d'une étape supplémentaire de fonctionnalisation. Cette réaction est appelée substitution nucléophile oxydante d'hydrogène. Du point de vue du mécanisme, il s'agit d'une addition sur le carbone électro-déficient suivie d'une oxydation par le dioxygène restaurant ainsi l'aromaticité du cœur boradiaza-s-indacène (Figure 5.4).

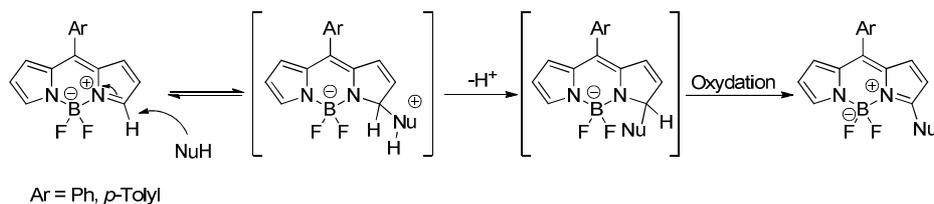


Figure 5.4 : Mécanisme de la réaction de substitution nucléophile oxydante en position 3.

1.3. Couplages

Différents couplages peuvent être envisagés. Tout d'abord un couplage oxydant peut être réalisé entre deux molécules de BODIPY en présence d'iode hypervalent ou de chlorure ferrique par exemple (Chapitre 4). Une autre stratégie consiste en l'halogénéation des positions 3 et 5. Cette méthode offre la possibilité d'effectuer des post-fonctionnalisations par le biais de couplages croisés au palladium (Suzuki, Sonogashira, Stille, Heck) permettant ainsi l'obtention de composés mono ou di-substitués (Figure 5.5).

²²² Leen, V. ; Zaragozi Gonzalvo, V. ; Deborggraeve, W. M. ; Boens, N. ; Dehaen, W. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4908-4910.

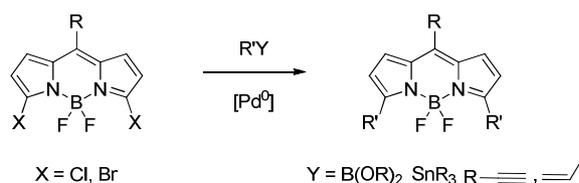
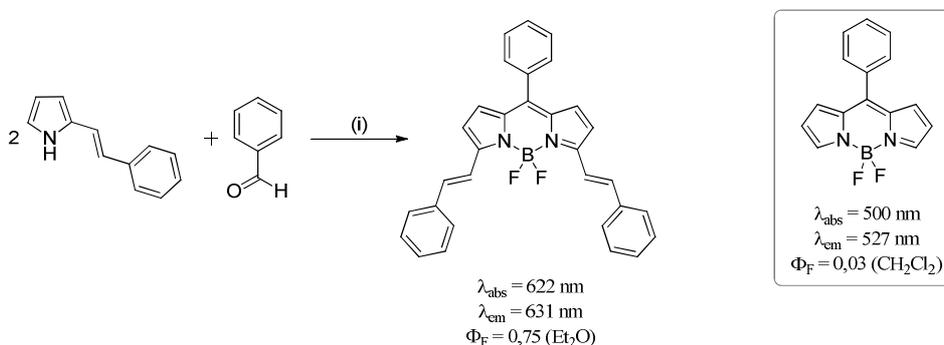


Figure 5.5 : Fonctionnalisation en positions α par couplage pallado-catalysé.

1.4. Réactivité des méthyles

1.4.1. Acidité des protons

Depuis la découverte des colorants de styryles en 1920, cette fonction a été largement étudiée et combinée à d'autres chromophores du fait de la simplicité de synthèse et des modifications optiques qu'elle engendre. La conception de BODIPYs styryles par condensation de Knoevenagel a donné lieu à de nombreuses applications dans les domaines de la détection, de l'imagerie, des lasers, des OLEDs, etc, et depuis les quinze dernières années, les publications sur ce sujet sont en constante augmentation.²²³ Rurack et coll.²²⁴ ont été les premiers à s'intéresser à la conception de pyrroles styryliques qui une fois engagés dans une réaction de Wittig entre le 2-formylpyrrole et des ylures de phosphonium, permettent d'accéder à des BODIPYs à système π étendu dans les positions 3 et 5 (Figure 5.6). Les différences quant aux propriétés spectroscopiques engendrées par les bras styryles sont remarquables puisqu'ils permettent de déplacer les longueurs d'ondes d'absorption et d'émission respectivement de 122 et 104 nm et d'améliorer considérablement le rendement quantique de fluorescence par rapport au fluorophore de référence (Figure 5.6).



Figures 5.6 : Synthèse originelle de BODIPY styryle. (i) TFA, DDQ, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

²²³ Deligeorgiev, T. ; Vasilev, A. ; Kaloyanova, S. ; Vaquero, J. J. *Color Technol.* **2010**, 126, 55-80.

²²⁴ Rurack, K. ; Kollmannsberger, M. ; Daub, J. *New J. Chem.* **2001**, 25, 289-292.

Les méthyles en α d'un BODIPY présentent une légère acidité leur conférant ainsi la capacité de se condenser avec des aldéhydes aromatiques afin de former des doubles liaisons par le biais d'une réaction de Knoevenagel (Figure 5.7).²²⁵

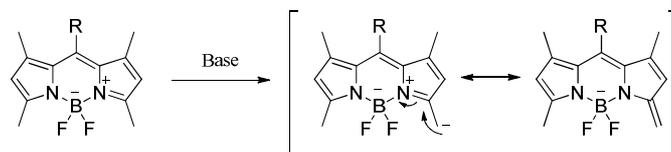


Figure 5.7 : Stabilisation de la base conjuguée du BODIPY.

C'est en tirant partie de cette propriété que Haugland et Kahn^{189,218} puis l'équipe d'Akkaya, ont développé une nouvelle voie de synthèse. Des conditions basiques (pipéridine) sont normalement nécessaires et l'eau formée durant la réaction doit être éliminée (Figure 5.8). Cependant lors de l'utilisation de cette voie de synthèse, de faibles rendements sont souvent observés qui se justifient par la faible réactivité et/ou la stabilité médiocre des aldéhydes engagés. Néanmoins la présence de groupements fortement électro-donneurs sur les aldéhydes aromatiques permet aisément de déplacer les longueurs d'ondes d'émission vers les basses énergies voir le proche Infra-Rouge.

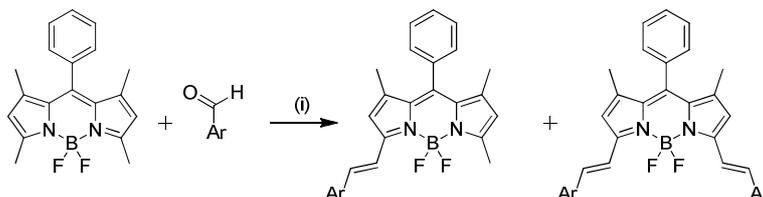


Figure 5.8 : Synthèse de BODIPY mono- et di-alcényles par réaction de Knoevenagel. (i) pipéridine, toluène, Dean-Starck, 140°C.

1.4.2. Oxydation des carbones

Les méthyles en positions 3 et 5 peuvent également subir une oxydation sélective d'une des deux positions en aldéhydes par l'utilisation d'un excès de DDQ (Figure 5.9).^{142c)}

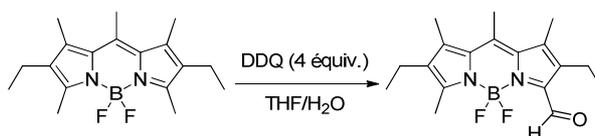


Figure 5.9 : Oxydation du méthyle en position 3.

²²⁵ Coskun, A. ; Akkaya, E. *Tetrahedron* **2004**, 45, 4947-4949.

Enfin il est également possible de réaliser une oxydation sélective d'un des méthyles ou des deux en utilisant NBS. Cependant pour ce faire, il est nécessaire que les autres positions soient substituées afin d'éviter une halogénéation de ces dernières par substitution électrophile aromatique (Figure 5.10).²²⁶

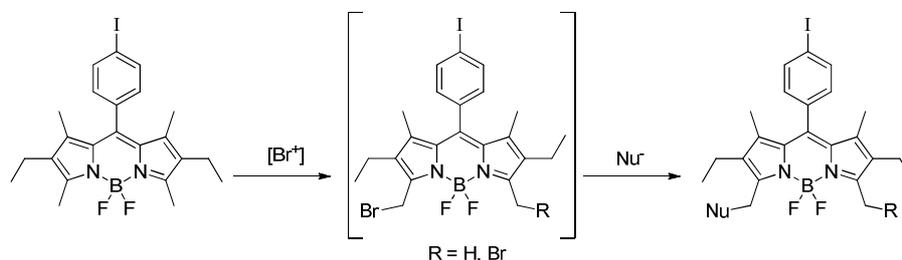


Figure 5.10 : Bromation des méthyles en position 3 et/ou 5.

Bien que les dérivés bromés présentent une forte instabilité, ces derniers peuvent être substitués *in-situ* par une grande variété de nucléophiles (alcools, thiols, amines, azoture, phosphine, éther couronne, etc).

2. Déplacement bathochrome et contrôle de l'émission

Plusieurs méthodes sont envisageables pour étendre la délocalisation au sein du cœur boradiaza-s-indacène. Dans un premier temps, nous nous sommes proposés de synthétiser différents BODIPYS halogénés en positions α en vue d'introduire divers groupements aryles par liaison simple C-C ou par triple liaison en utilisant des couplages croisés au palladium (Figure 5.11).

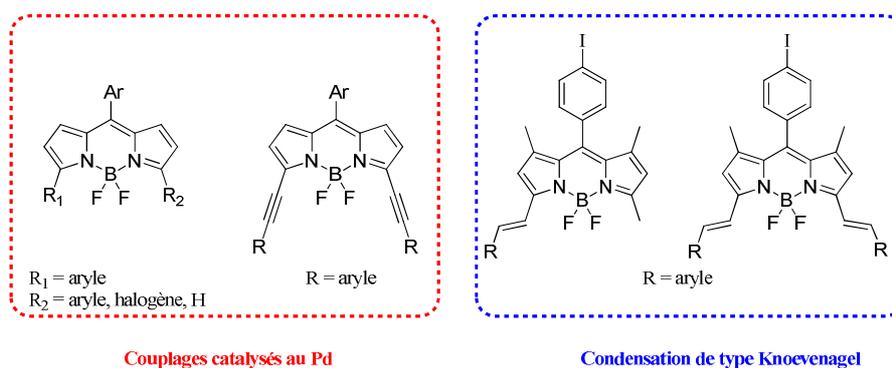


Figure 5.11 : Structures générales des molécules cibles.

²²⁶ Ulrich, G. ; Ziessel, R. ; Haefele, A. *J. Org. Chem.* **2010**, 77, 4298-4311.

Une grande variété de fluorophores (monosubstitués, disubstitués et mixtes), ont ainsi pu être obtenus. Dans un second temps, nous avons cherché à tirer profit de la nucléophilie des méthyles présents en positions 3 et 5. La condensation de ces derniers avec de multiples aldéhydes aromatiques a permis l'obtention de BODIPYs mono- et di-alcényles par réaction de Knoevenagel (Figure 5.11).

2.1. Couplages croisés catalysés au palladium

Les BODIPYs dichloré (composé **35**, cf Chapitre 3 pour la synthèse) et dibromé (composé **63**, cf Chapitre 4) ont été utilisés pour accéder à un plus grand éventail de BODIPYs fonctionnalisés par couplages croisés au palladium (Figure 5.12).

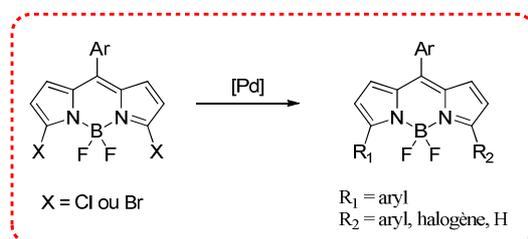


Figure 5.12 : Post-fonctionnalisation des BODIPYs dihalogénés en position 3 et 5.

2.1.1. Post-fonctionnalisation du composé **35**

2.1.1.1. Couplage de Suzuki

Les couplages entre des dérivés boroniques aromatiques et des halogénures ou triflate d'aryles en présence d'un catalyseur au palladium constituent une méthode efficace de préparation des composés biaryles.²²⁷ Ces couplages sont réalisés en présence de $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ et Na_2CO_3 à reflux dans le benzène. Cependant depuis vingt ans, de nombreux ajustements des facteurs discrets (base, solvants, catalyseur) et continus (température, durée, concentration) ont été investis en vue d'en améliorer les rendements.

Quelques exemples de BODIPYs halogénés fonctionnalisés par couplage de Suzuki en position 3 et 5 sont présentés dans la Figure 5.13.

²²⁷ (a) Miyaura, N. ; Yanagi, T. ; Suzuki, A. *Synthetic Communications* **1981**, *11*, 513-519. (b) Buchwald, S. L. ; Fugami, K. ; Hiyama, T. ; Kosugi, M. ; Miura, M. ; Miyaura, N. ; Muci, A.R. ; Nomura, M. ; Shirakawa, E. ; Tamao, K. *Cross-Coupling Reactions : A practical Guide Vol. 219*, Springer, **2002**.

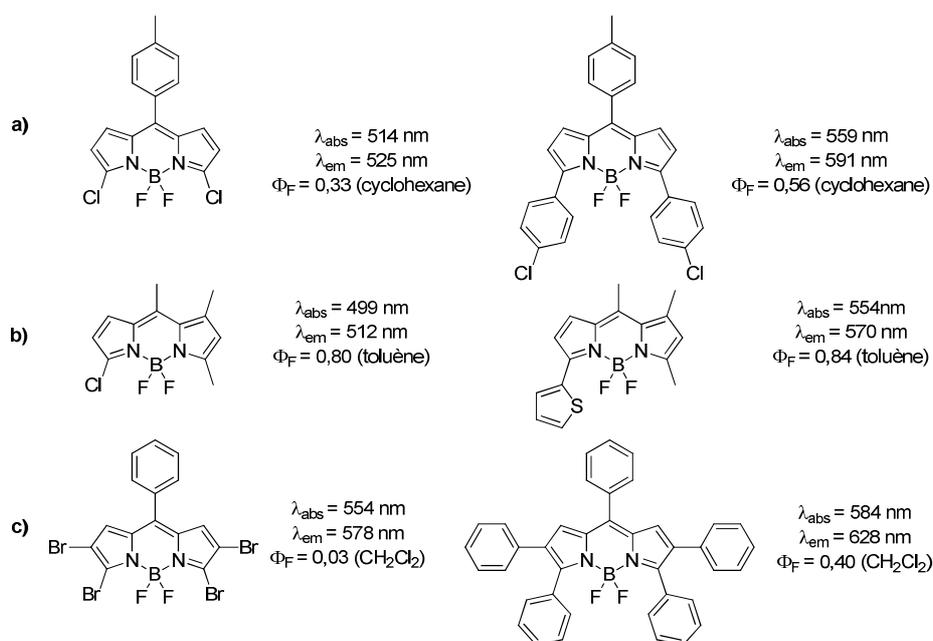


Figure 5.13 : Exemples de BODIPYs fonctionnalisés par des groupements aryles en position 3,5 obtenus par couplages de Suzuki a),^{173,217} b),²²⁸ c).²²⁹

Les couplages de Suzuki représentent un moyen efficace permettant d'accéder à des sondes à systèmes π étendus avec un déplacement bathochrome des transitions électroniques (Figure 5.13).

2.1.1.1.1. Couplage avec l'acide 4-tolylboronique

Bien qu'engagés dans de telles réactions les chlorures d'aryle soient connus pour être les moins réactifs (addition oxydante du palladium très lente), pour nos premiers essais nous nous sommes appuyés sur les résultats obtenus par le Pr W. Dehaen et coll.²¹⁷ Les couplages pallado-catalysés de Suzuki présentent généralement une cinétique de réaction lente nécessitant des températures assez élevées. L'utilisation de micro-onde pourrait permettre de pallier cet inconvénient. De nombreux essais ont été entrepris dans ces conditions pour greffer le fragment tolyle sur les positions 3 et 5 du BODIPY dichloré **35** à l'aide du palladium tétrakis $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ en faisant varier les facteurs discrets (diméthoxyéthane, diméthylformamide, toluène, NaHCO_3 , K_2CO_3) et continus (80 à 180 °C, 15 à 180 min). Les dérivés mono et bis-substitués en positions 3 et 5 n'ont pu être isolés qu'avec de très faibles rendements. Aux vues des résultats peu concluants obtenus dans nos conditions, nous sommes

²²⁸ Leen, V. ; Leemans, T. ; Boens, N. ; Dehaen, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4386-4396.

²²⁹ Jiao, L. ; Pang, W. ; Zhou, J. ; Wei, Y. ; Mu, X. ; Bai, G. ; Hao, E. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9988-9996.

revenus à une méthode de chauffage plus classique. Les premiers essais effectués dans le toluène en utilisant K_2CO_3 comme base et $[Pd(PPh_3)_4]$ comme catalyseur ont été concluants et nous ont permis d'obtenir un triple couplage sur le composé **35** (Figure 5.14).

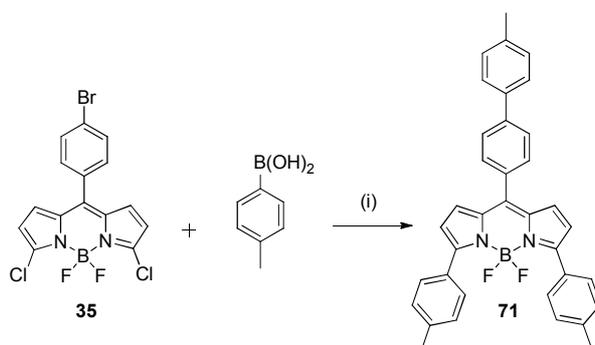


Figure 5.14 : Synthèse du composé **71**. (i) **35** (1 équiv.), acide 4-tolylboronique (3,6 équiv.), aq. K_2CO_3 (5 équiv.), $[Pd(PPh_3)_4]$ 5 mol%, toluène, $110^\circ C$, 15 min, 56%.

Le composé **71** a été obtenu avec un bon rendement de 56% (soit 82% par site) dans un laps de temps relativement court (15 min) ce qui est assez surprenant pour ce type de couplage. Ces conditions de couplage pallado-catalysé ont alors été utilisées pour greffer d'autres modules aromatiques.

2.1.1.1.2. Couplage avec l'acide thiénylboronique

La synthèse du composé **71** n'ayant montré aucune sélectivité entre le bromure du groupement phényle en position méso et les chlorures en positions 3 et 5, un excès d'acide thiénylboronique a été mis à réagir avec le BODIPY dichloré (Figure 5.15).

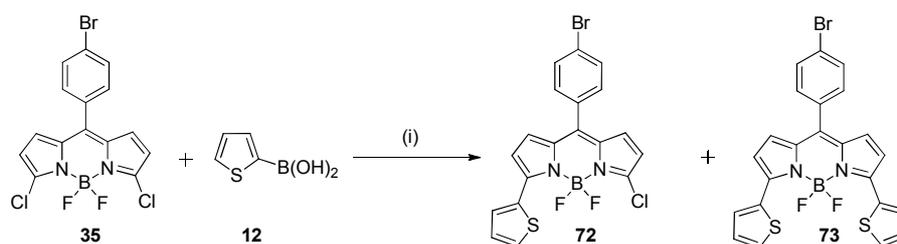


Figure 5.15 : Synthèse des composés **72** et **73**. (i) **35** (1 équiv.), **12** (3,6 équiv.), aq. K_2CO_3 (5 équiv.), $[Pd(PPh_3)_4]$ 5 mol%, Toluène, $110^\circ C$, 2 jours, 12% pour **72** et 29% pour **73**.

La réaction a été suivie par CCM et a indiqué la formation rapide du produit mono couplé de couleur magenta. La double substitution donnant un produit bleu a quant à elle plus de mal à se faire. Une dégradation de l'acide boronique (vraisemblablement par déboronation) permet d'expliquer les difficultés à obtenir le composé disubstitué. Des ajouts d'acide boronique ont

finalement permis d'obtenir le composé **73** mais avec un rendement assez faible de 29%. Une structure cristallographique du fluorophore a pu être obtenue et celle-ci met en évidence la planarité de la cyanine et que l'atome de bore appartient à ce même plan. Un angle dièdre de 50,3° comparable à celui observé pour le BODIPY dichloré **35** a été enregistré entre les plans formés par le corps du BODIPY et le groupement bromophényle. De plus, il existe un angle de 25,2° et 21,6° entre le corps de la cyanine et les deux groupements thiényles. La maille ne révèle aucune interaction π - π intermoléculaire et les molécules sont essentiellement liées entre elles par les liaisons C-H...F.^{230,174}

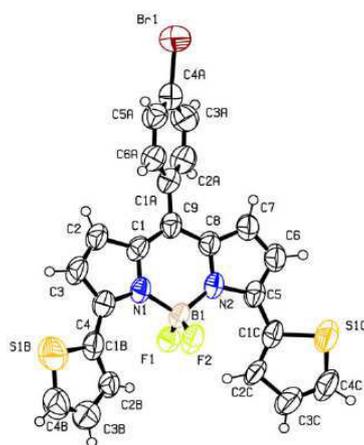


Figure 5.16 : Structure cristallographique du composé **73**.

Le produit monosubstitué **72** a été obtenu en traitant le BODIPY **35** avec 1,1 équivalents d'acide boronique dans les mêmes conditions mais ce dernier n'a pu être isolé qu'avec un très faible rendement de 10%. À nouveau la stabilité du dérivé boronique est remise en question pour expliquer la faible quantité de produit isolé. Un suivi par CCM montre une dégradation totale de l'acide thiénylboronique à 110°C en moins de 15 minutes. Pour tenter de pallier ce problème, le même couplage a été réalisé à température plus basse (90°C). Mais dans ces conditions, les temps de réaction ont dû être augmentés. L'énergie du système n'a vraisemblablement pas été assez suffisante pour que la réaction de couplage ait lieu. Afin d'éviter les problèmes de déboronation rencontrés précédemment, l'acide thiénylboronique a été remplacé par l'ester boronique (Figure 5.17). Le 2-pinacolborylthiophène est obtenu avec un bon rendement de 83% en traitant le thiophène par du *n*-butyllithium dans le THF anhydre

²³⁰ Wang, D.-C. ; Wang, H.-P. ; Gao, S. ; Zhang, T.-Y. ; Peng, X.-J. *Acta Crystallographica, Section E: Structure Reports Online* **2007**, E63(5), o2238-o2239.

à basse température dans un premier temps, puis en ajoutant du 2-isopropoxy-4,4',5,5'-tétraméthyldioxoborolane (Figure 5.17).²³¹

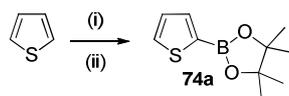


Figure 5.17 : Synthèse du 2-pinacolborylthiophène **74a**. (i) thiophène (1 équiv.), *n*-BuLi (1 équiv.), THF, -78°C puis ta 30 min ; (ii) 2-isopropoxy-4,4',5,5'-tétraméthyldioxoborolane (1 équiv.), -78°C puis ta 20 min, 83%.

Un premier essai de couplage dans les mêmes conditions que précédemment énoncées a été réalisé. Un suivi par CCM a indiqué la présence des produits mono et disubstitué, mais il a été impossible de les isoler car l'excédent de boronate n'a pas pu être éliminé. À nouveau nous avons été contraint d'effectuer un travail de méthodologie pour trouver les meilleures conditions réactionnelles. Ces dernières sont résumées dans le Tableau 5.1.

Tableau 5.1 : Réactivité des dérivés thiényles avec le composé **35** par couplage de Suzuki.

X	équiv.	Base	Durée (h)	T (°C)	72	73
B(OH) ₂	(2 + 5,2 ^a)	K ₂ CO ₃ aq.	60	110	12%	29%
B(OH) ₂	(1 + 9 ^a)	K ₂ CO ₃ aq.	35	110	10%	9%
	2,2	Cs ₂ CO ₃ anhydre	4	110	traces	33%
	2,2	Cs ₂ CO ₃ anhydre	1,5	90	traces	62%
	0,9	Cs ₂ CO ₃ anhydre	18	110	16%	traces
	0,9	Cs ₂ CO ₃ anhydre	2	90	20%	traces

^{a)} ajout successifs de 3 à 5 portions.

Le meilleur résultat a été obtenu en utilisant le carbonate de césium comme base à une température de 90°C. Ces conditions optimisées ont permis de réduire la durée de réaction et

²³¹ Bolognesi, A. ; Di Gianvincenzo, P. ; Giovanella, U. ; Mendichi, R. ; Giacometti Schieronni, A. *Eur. Polym. J.* **2008**, 44, 793–800;

d'accroître considérablement le rendement de la synthèse (Tableau 5.1). Toujours dans le but de comparer l'influence des groupements aryles (tolyle et thiényle) sur les propriétés optiques des sondes fluorescentes, nous avons trouvé judicieux de synthétiser un composé mixte monotolylmonothiényle.

2.1.1.1.3. Couplage mixte

Les travaux précédents nous ont permis d'observer une meilleure stabilité du produit disubstitué par rapport au monosubstitué. C'est pourquoi afin de minimiser les dégradations et d'optimiser les rendements de synthèse, le premier couplage envisagé a été celui impliquant l'acide 4-tolylboronique. La même procédure a été utilisée pour substituer le premier chlorure, nous permettant ainsi d'obtenir le composé **75** avec un rendement acceptable de 56%. Celui-ci s'explique par la présence en fin de réaction des produits de départ et disubstitué **76** (Figure 5.18).

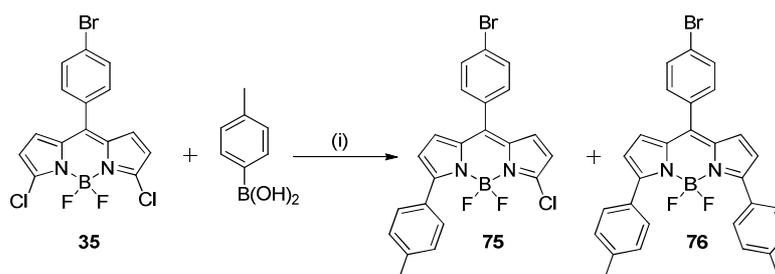


Figure 5.18 : Synthèse du composé **75**. (i) **35** (1 équiv.), acide 4-tolylboronique (1 équiv.), aq. K_2CO_3 (5 équiv.), $[Pd(PPh_3)_4]$ 5 mol%, toluène, 110°C, 15 min, 56% pour **75** et 6% pour **76**.

Un second couplage pallado-catalysé entrepris sur le composé **75**, nous a permis d'obtenir le composé mixte **77** avec un rendement de 34% (Figure 5.19).

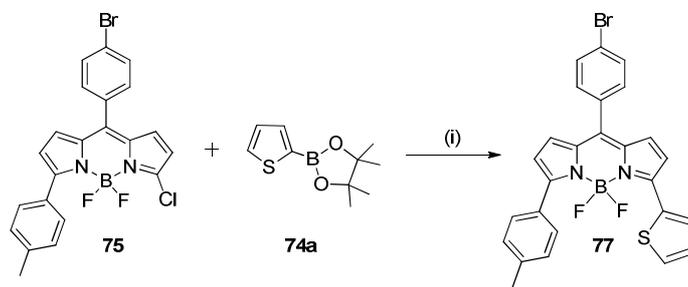


Figure 5.19 : Synthèse du composé **77**. (i) **75** (1 équiv.), **74a** (1,2 équiv.), aq. K_2CO_3 (5 équiv.), $[Pd(PPh_3)_4]$ 5 mol%, toluène, 110°C, 4h, 34%.

Ce dernier est plus faible que celui escompté et pourrait s'expliquer par l'utilisation de K_2CO_3 aqueux générant ainsi des ions hydroxydes. Une compétition entre substitution nucléophile aromatique et couplage croisé au palladium peut ainsi avoir lieu.

2.1.1.1.4. Propriétés Spectroscopiques

Une simple observation des solutions utilisées pour l'étude spectroscopique des BODIPYS dichloré **35**, monothiényl **72**, dithiényl **73** et ditolyle **71** à la lumière naturelle nous permet de mettre en évidence une variation de couleur qui peut être corrélée à la délocalisation des électrons π au sein du cœur boradiaza-s-indacène (Figure 5.20).



Figure 5.20 : Solutions dans le dichlorométhane des composés **35**, **72**, **73** et **71** à la lumière naturelle (gauche) et sous lampe UV (droite) ($c \sim 10^{-5} M$).

Des mesures spectroscopiques des composés ainsi obtenus ont été enregistrées à température ambiante dans du dichlorométhane et leurs spectres d'absorption respectifs sont présentés Figure 5.21. Tous les fluorophores présentent une bande d'absorption intense caractéristique des BODIPYs située entre 510 et 630 nm correspondant à une transition $S_0 \rightarrow S_1$ ($\pi \rightarrow \pi^*$) avec un épaulement dans la région des plus hautes énergies attribué à une bande vibronique de la même transition. Une bande d'absorption de plus faible intensité située entre 330 et 430 nm et pouvant être attribuée à la transition électronique $S_0 \rightarrow S_2$ ($\pi \rightarrow \pi^*$) centrée sur le BODIPY est également observée. Les bandes d'absorptions de plus hautes énergies (> 340 nm) peuvent quant à elles être attribuées aux transitions électroniques propres aux substituants introduits en positions α . Par rapport au BODIPY dichloré, un effet bathochrome est enregistré pour tous les BODIPYs substitués par des aryles. Ceci s'explique par l'augmentation de la taille du système π conjugué au sein de la molécule. Par soucis de clarté, les spectres d'excitation des différents composés n'apparaissent pas dans la Figure 5.21 mais ces derniers se superposent parfaitement aux spectres d'absorption correspondants et ce sur toute la fenêtre de mesure.

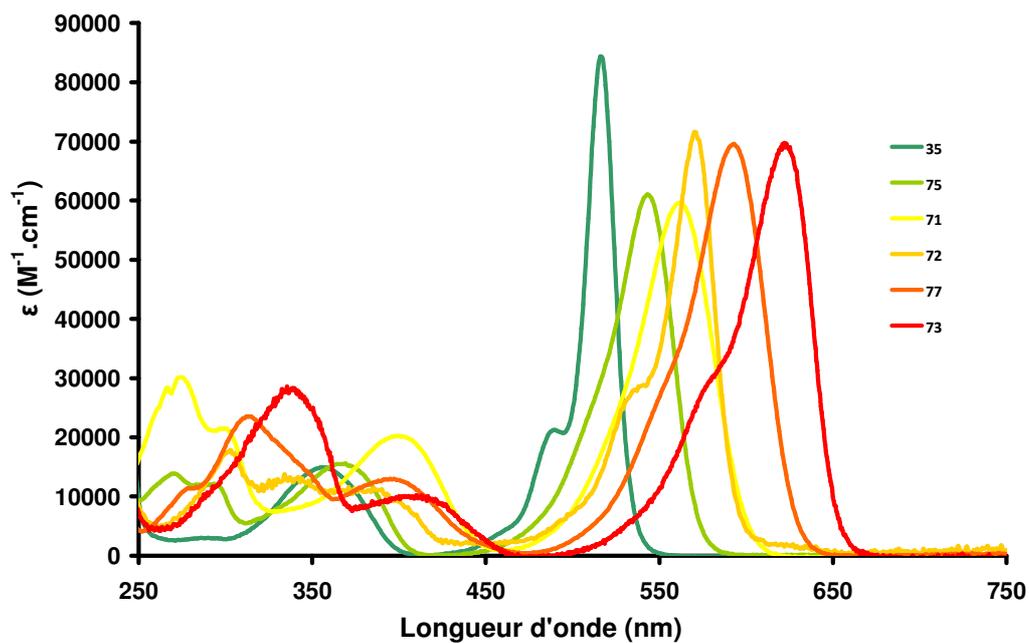


Figure 5.21 : Spectres d'absorption des composés 35, 71, 72, 73, 75, et 77 dans le dichlorométhane à $c \sim 10^{-5}$ - 10^{-6} M).

Sur la Figure 5.22 sont présentés les spectres d'émission de fluorescence des différents composés. Une excitation dans la bande d'absorption de plus basse énergie de chacun des BODIPYs produit une émission de fluorescence dans la région comprise entre 520 et 620 nm.

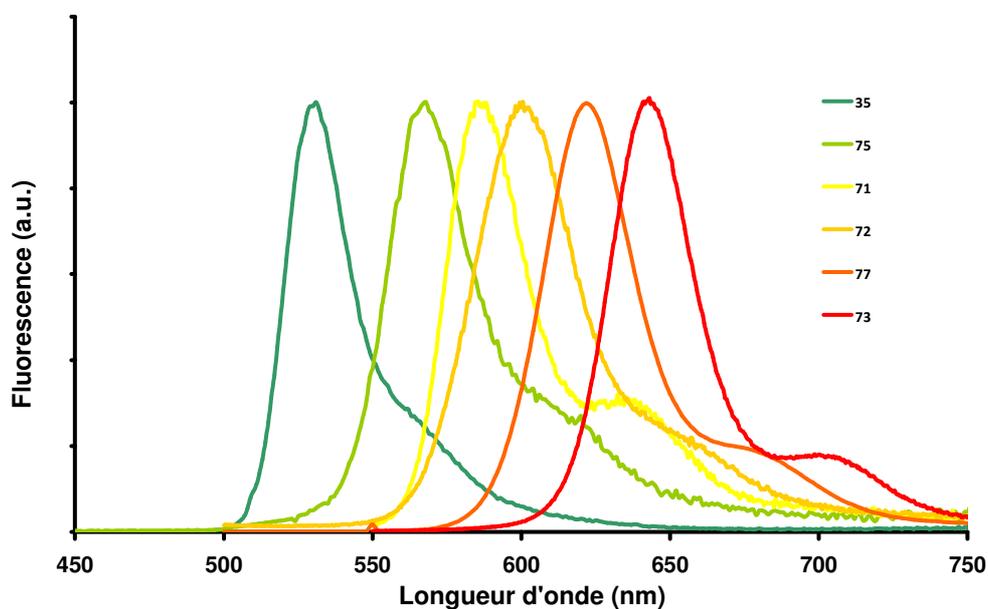


Figure 5.22 : Spectres d'émission des composés 35, 71, 72, 73, 75 et 77 dans le dichlorométhane à $c \sim 10^{-6}$ M).

À nouveau un effet bathochrome plus ou moins important suivant la nature et le nombre de substituants aryles en alpha des azotes est observé. Les BODIPYs possédant des substituants thiényles présentent des émissions de fluorescence à des longueurs d'ondes plus élevées que ceux possédant les substituants tolyles.

Les trois BODIPYs disubstitués **71**, **73** et **77** (ditolylyle, dithiénylyle et mixte) émettent dans le rouge respectivement à 591, 643 et 622 nm (Tableau 5.1). Parmi ces trois fluorophores, les dérivés du thiophène présentent les rendements quantiques les plus élevés, rendements qui sont d'ailleurs les plus élevés de toute la série. À nouveau, le BODIPY possédant deux groupements tolyles **71** présente des propriétés spectroscopiques voisines de celui possédant un seul groupement thiénylyle **72**.

Tableau 5.1 : Propriétés spectroscopiques des différents composés (CH_2Cl_2 , ta).²³²

Composés	λ_{abs}^a (nm)	ϵ ($M^{-1}.cm^{-1}$)	λ_{exc} (nm)	λ_{em} (nm) ^{b)}	Φ_F^c	Δ_S (cm^{-1})
35	516	79200	356	527	0,36	400
71	561	59600	525	591	0,15	900
72	570	71500	535	587	0,40	508
73	622	69700	338	643	0,82	525
75	543	60200	513	569	0,08	842
77	593	73000	554	622	0,68	786

a) Mesures effectuées dans le dichlorométhane à ta. Incertitude de mesure ± 2 nm b) Incertitude de mesure ± 2 nm. c) Le cresyl violet a été utilisé comme référence, $\Phi_F = 0,51$, $\lambda_{ex} = 623$ nm. Erreur estimée à $\pm 10\%$.

Toujours dans le but de comparer les effets apportés par les groupements introduits en positions 3 et 5 sur les propriétés optiques, nous nous sommes proposés d'augmenter encore davantage la délocalisation par introduction d'un groupement polyaromatique conjugué comme le pyrène.

2.1.1.2. Post-fonctionnalisation par couplage de Sonogashira

L'insertion du fragment éthynylpyrène permet à la fois d'étendre le système π mais également de mettre en place un système tandem avec transfert d'énergie du système polyaromatique (donneur) vers le BODIPY (accepteur) (cf Chapitre 2). L'élaboration de systèmes multichromophoriques organiques ayant pour but de concentrer en un point focal

²³² Rihn, S. ; Retailliau, P. ; Bugsaliewicz, N. ; De Nicola, A. ; Ziessel, R *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 7008-7013.

l'énergie lumineuse absorbée suscite un grand intérêt puisque de tel édifice moléculaire présente la particularité d'avoir des longueurs d'onde d'absorption variable tout en conservant une longueur d'onde d'émission fixe. Pour être efficace, l'interaction électronique entre donneur et accepteur doit rester relativement faible afin que chaque chromophore conserve sa propre identité. Dans le cas contraire, les orbitales moléculaires seraient délocalisées sur l'ensemble du système qui se comporterait alors comme un chromophore unique. Fort des connaissances et du savoir faire du laboratoire acquis durant ces 20 dernières années sur la synthèse de tels composés, notre choix s'est porté sur l'utilisation du groupement pyrène comme unité collectrice d'énergie.

L'acétylénique vrai mis en présence du composé **35** dans des conditions standards de couplage croisé de Sonogashira avec du palladium (II) ont permis d'obtenir les composés mono et di-substitué **78** et **79** (Figure 5.23).²³³

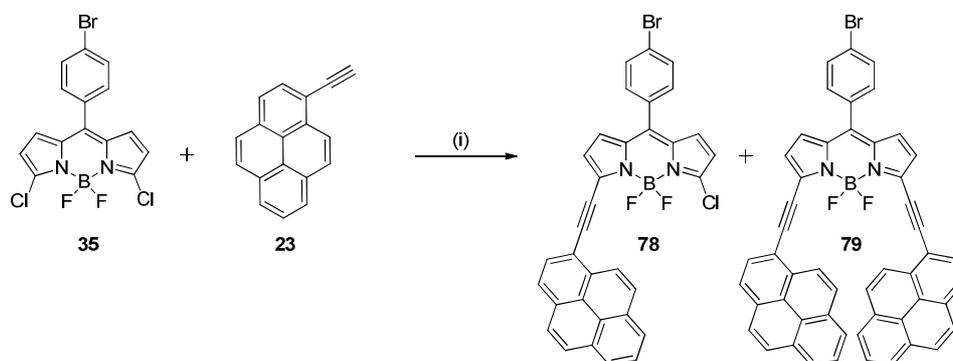


Figure 5.23 : Synthèse des composés **78** et **79**. (i) **35** (1 équiv.), 1-éthynylpyrène (2 équiv.), [Pd(PPh₃)₂Cl₂] 10 mol%, CuI 12 mol%, THF, Et₃N, ta, 6h, 3% pour **78** et 4% pour **79**.

Les deux composés désirés (**78** de couleur bleue et **79** de couleur verte) ont été obtenus avec de très faibles rendements dus à la formation d'une multitude de sous produits (observation sur CCM). Vraisemblablement, la compétition entre substitution nucléophile aromatique et couplages pallado-catalysés en positions 3 et 5 pourrait expliquer leur présence. Plusieurs purifications sur colonne chromatographique ont été nécessaires pour obtenir ces deux dérivés du pyrène. Une analyse spectroscopique par RMN nous montre une non équivalence chimique des protons pyrroliques 3 et 3' du chromophore monosubstitué, dûe à la présence du substituant polyaromatique à son voisinage (Figure 5.24). Le proton présentant un déplacement chimique de 8,93 ppm peut aisément être attribué au proton du pyrène situé en α de la liaison triple, puisqu'il se trouve dans son cône de déblindage.

²³³ Ziessel, R. ; Rihn, S. ; Harriman, A. *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 11942-11953.

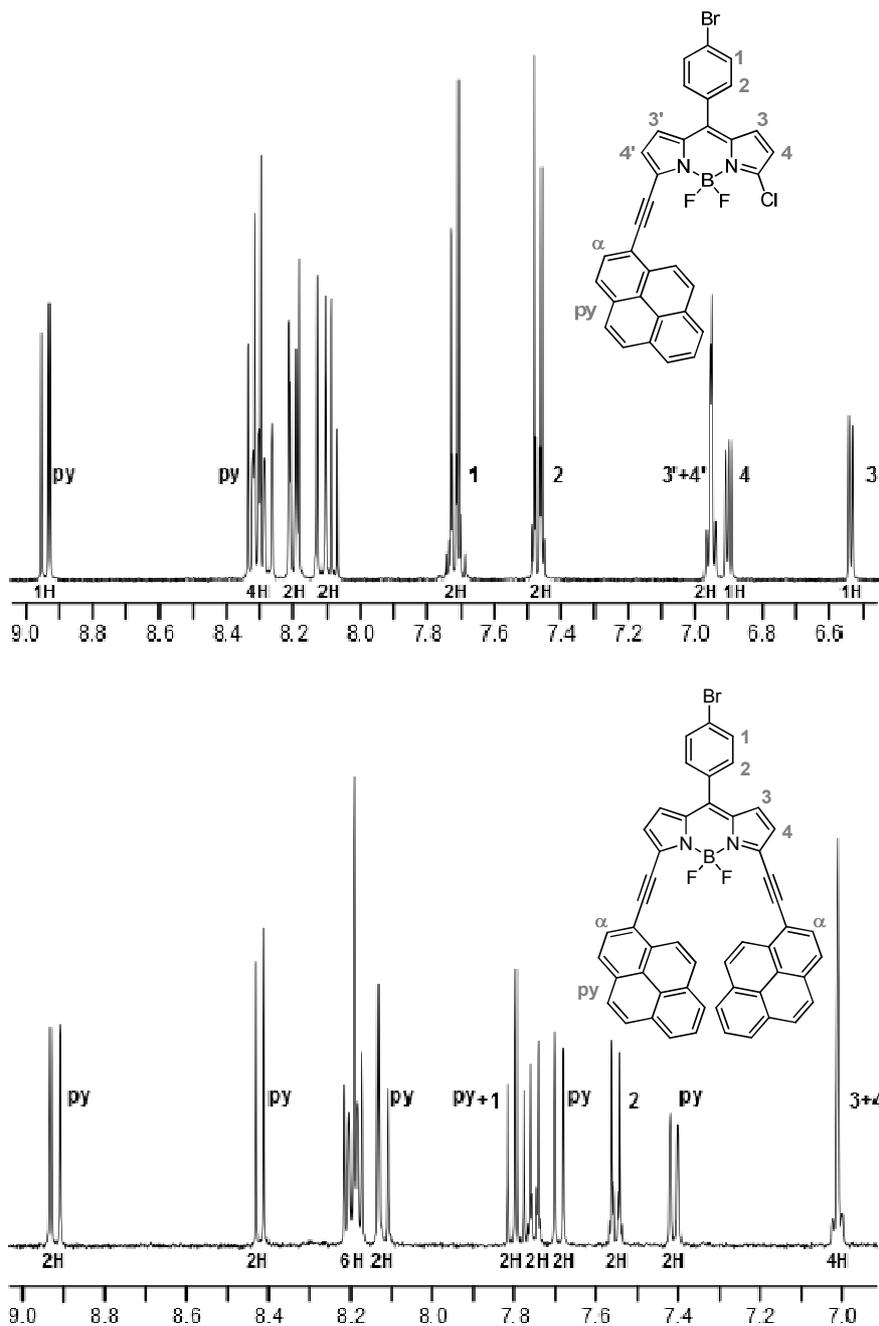


Figure 5.24 : Spectre RMN ^1H (400 MHz) des composés **78** et **79** dans CD_2Cl_2 à *ta*.

Les mesures photophysiques de ces deux chromophores ont été réalisées à Newcastle par le Pr Anthony Harriman dans le méthyltétrahydrofurane à température ambiante. Les deux composés possèdent une bande d'absorption à 609 nm pour **78** et 692 nm pour **79** (Tableau 5.2). Le produit mono-couplé présente un rendement quantique de fluorescence plus faible

que le composé **79**, ce qui peut aisément être expliqué par la présence de l'atome de chlore en position α qui favorise un croisement inter-système (CIS).²³⁴

Tableau 5.2 : Propriétés spectroscopiques des composés **78** et **79** dans le MTHF à ta.

Composés	λ_{abs} (nm) ^{a)}	ϵ (M ⁻¹ .cm ⁻¹) ^{b)}	λ_{em} (nm) ^{c)}	Φ_{F} ^{d)}	Δ_{S} (cm ⁻¹)	τ (ns) ^{e)}	k_{r} (s ⁻¹)
78	609	83200	664	0,34	1360	2,1	1,60 10 ⁸
79	692	99500	727	0,54	660	3,0	1,80 10 ⁸

a) Mesures effectuées dans le MTHF à ta. Incertitude de mesure ± 2 nm. b) Déterminé pour l'absorption de plus basse énergie. c) Indépendant de la longueur d'onde d'excitation. Incertitude de mesure $\pm 0,5$ ns. d) $\lambda_{\text{exc}} = 590$ nm. e) $\lambda_{\text{exc}} = 470$ et 590 nm.

Sur la Figure 5.25 est présenté le spectre d'absorption du chromophore **79**. Les bandes d'absorption sont très larges. La première située entre 320 et 420 nm et présentant une enveloppe légèrement plus structurée, est caractéristique des transitions électroniques des groupements pyrène. Une seconde bande localisée entre 440 et 550 nm associée à la bande d'absorption propre du BODIPY à 692 nm (transition S₀-S₁), font de cette molécule un collecteur de photon efficace sur la quasi-totalité du spectre visible. Le composé **79** présente un déplacement bathochrome de 80 nm par rapport au BODIPY substitué en positions 3,5 par des groupements éthynylphényles décrit par Boens et Dehaen ($\lambda_{\text{abs}} = 610$ nm, $\lambda_{\text{em}} = 625$ nm, $\Phi_{\text{F}} = 0,99$ dans le cyclohexane).²³⁵ De plus, une largeur à mi-hauteur de 1000 cm⁻¹ indique la présence de multiples degrés de conjugaison à l'état fondamental.

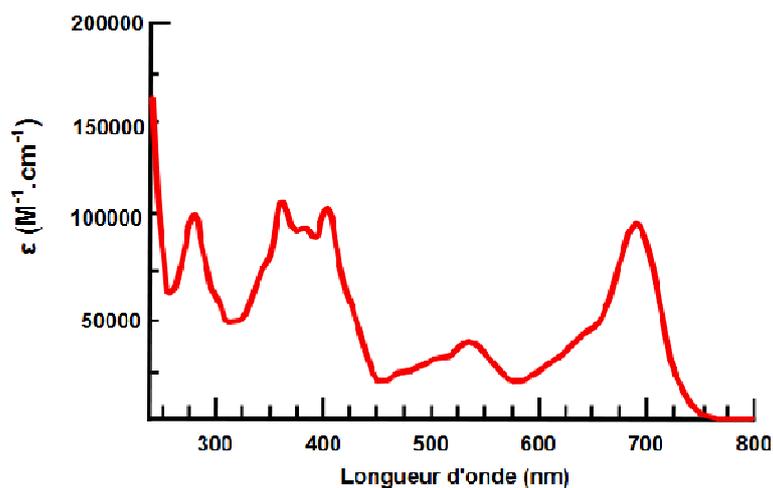


Figure 5.25 : Spectre d'absorption du composé **79** dans le MTHF à ta.

²³⁴ Bonnett, R. ; Harriman, A. ; Kozyrev, A. N. *J. Chem. Soc. Faraday Trans* **1992**, 88, 763-780.

²³⁵ Qin, W. ; Rohand, T. ; Dehaen, W. ; Clifford, J. N. ; Driesen, K. ; Beljonne, D. ; Van Aeverbeke, B. ; Van der Auweraer, M. ; Boens, N. *J. Phys. Chem. A* **2007**, 111, 8588-8597.

Pour le chromophore le plus délocalisé (composé **79**), une émission de fluorescence dans le rouge lointain est enregistrée à 727 nm (Figure 5.26). Aucune émission du groupement pyrène n'a été observée attestant d'un transfert d'énergie efficace entre l'émission du pyrène et l'absorption du BODIPY : l'excitation dans la bande d'absorption du pyrène, initie un transfert d'énergie vers le groupement accepteur.

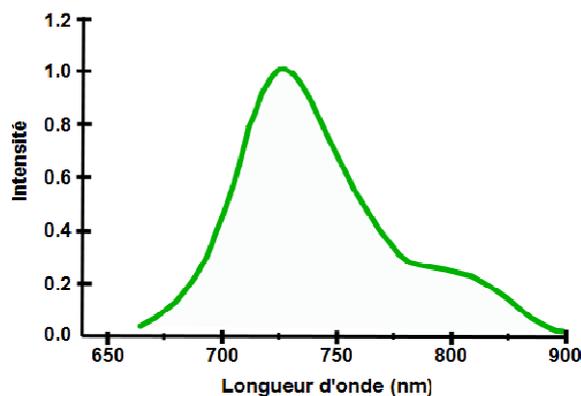


Figure 5.26 : Spectre d'émission du composé **79** dans le MTHF à ta.

Un déplacement de Stokes de 660 cm^{-1} suggère des modifications de la géométrie de la molécule après excitation. Un couplage vibronique (facteur de Huang-Rhys)²³⁶ de 0,53 atteste d'une forte interaction électronique au sein du fluorophore, et une faible valeur des modes vibrationnel aux basses énergies ($h\omega_L = 575\text{ cm}^{-1}$) confirme que la délocalisation au sein de la sonde est efficace.²³³

2.1.2. Post-fonctionnalisation du composé **63**

Pour pallier les difficultés que nous avons rencontrées précédemment et pour s'affranchir d'une éventuelle compétition entre substitution nucléophile aromatique et réaction de couplage pallado catalysée en positions α , nous avons utilisé le BODIPY dibromé en positions 3 et 5 (**63**) (dont la synthèse a été décrite dans le Chapitre 4).

2.1.2.1. Couplage de Suzuki

L'insertion de groupements thiényles permet de déplacer de manière significative les longueurs d'ondes d'absorption et d'émission, c'est pourquoi nous nous sommes focalisés sur

²³⁶ Damrauer, N. H. ; Boussie, T. R. ; Devenny, M. ; McClusker, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8253-8268.

cet hétérocycle. Ainsi des groupements thiophène, butylthiophène, EDOT, bithiophènehexyl et 2,1,3-benzothiadiazoledithiophène ont pu être greffés en positions α par couplage de Suzuki. La plupart d'entre eux ont été synthétisés au laboratoire et leurs synthèses sont présentées ci-dessous.

Pour la synthèse des dérivés pinacoliques, nous avons cette fois-ci changé les conditions expérimentales présentées un peu plus tôt dans ce chapitre en nous inspirant des travaux de Ma et coll.²³⁷ Cette variante est beaucoup moins contraignante que l'emploi de *n*-BuLi. Les dérivés iodés des thiophènes sont traités au pinacolborane en présence d'iodure de cuivre et d'hydruure de sodium à température ambiante. C'est ainsi en une étape que le 2-pinacolborylthiophène a été synthétisé avec 87% de rendement à partir du 2-iodothiophène commercial.

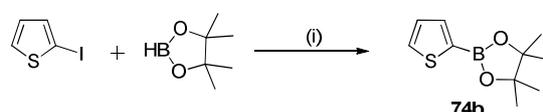


Figure 5.27 : Alternative à la synthèse du 2-pinacolborylthiophène. (i) 2-iodothiophène (1 équiv.), NaH (1,5 équiv.), CuI 10 mol%, THF, ta, 87%.

L'ester boronique du 2-butylthiophène a quant à lui nécessité 3 étapes de synthèse (Figure 5.28). Il a fallu préparer le 2-butyl-5-iodothiophène. Pour ce faire, du thiophène anhydre traité par *n*-BuLi, puis ajout de bromobutane sur le composé déprotoné, permettent d'accéder au composé **80**.²³⁸ Puis celui-ci a été mis à réagir avec de l'iode en présence d'oxyde de mercure pour conduire au composé mono iodé **81**. Enfin le même couplage catalysé au sel de cuivre a permis l'obtention du produit désiré avec d'excellents rendements de synthèse tout au long de la procédure.

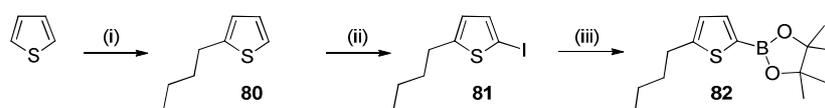


Figure 5.28 : Synthèse du composé **82**. (i) Thiophène (1,2 équiv.), *n*-BuLi (1,2 équiv.), bromobutane (1 équiv.), THF, -78°C durant 50 min puis ta 16h, 78% ; (ii) I₂ (1,05 équiv.), HgO (1,05 équiv.), benzène, 0°C puis ta 30 min, 88% ; (iii) NaH (1,5 équiv.), CuI 10 mol%, THF, ta, 83%.

Le 4-(5-iodothiophèn-2-yl)-7-(5-octylthiophèn-2-yl)benzo[*c*][1,2,5]thiadiazole (I-bzthia, composé **83**) nécessitant 8 étapes de synthèse, a été réalisé par le Dr Nicolas Leclerc et son

²³⁷ Zhu, W. ; Ma, D. *Org. Lett.* **2006**, 8, 261-263.

²³⁸ Pu, S. ; Zhu, S. ; Rao, Y. ; Liu, G. ; Wei, H. *Journal of Molecular Structure*, **2009**, 921, 89-100.

équipe (LIPHT, Strasbourg) dans le cadre d'une collaboration entre nos deux laboratoires. L'utilisation des conditions expérimentales mises au point par l'équipe de Ma et coll.,²³⁷ nous a permis d'obtenir l'ester boronique correspondant avec un bon rendement de 61% (Figure 5.29).

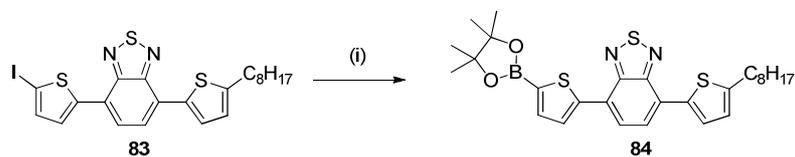


Figure 5.29 : Synthèse du composé **84**. (i) **83** (1 équiv.), NaH (1,5 équiv.), CuI 10 mol%, THF, ta, 1h, 61%.

Nous avons également utilisé le 2-(5'-Hexyl-2,2'-bithien-5-yl)-4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane commercial (Figure 5.30) et l'ester boronique de l'EDOT (composé **13**) dont la synthèse a été décrite dans Chapitre 2 (Figure 2.43).

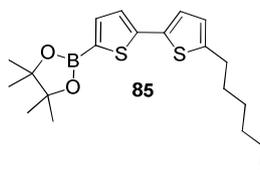


Figure 5.30 : Structure du 2-(5'-Hexyl-2,2'-bithien-5-yl)-4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane.

Avec cette bibliothèque riche de dérivés thiophène, nous avons réalisé les couplages croisés au palladium sur les BODIPYs mono et dibromé (Figure 5.31).

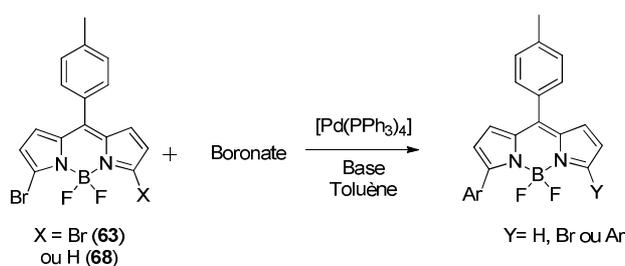


Figure 5.31 : Réaction générale de couplage de Suzuki sur les composés **63** et **68**.

De manière générale, les BODIPYs disubstitués ont été obtenus avec de meilleurs rendements de synthèse que leurs homologues monocouplés. Cette même tendance avait déjà été observée pour les couplages sur le fluorophore dichloré **35** dont les rendements de synthèse n'excédaient pas 20%. Dans la plupart des cas, des produits plus polaires et une dégradation plus ou moins importante ont été observés. L'instabilité du chromophore mono-bromé et/ou mono-substitué pourrait expliquer nos résultats et une étude méthodologique sur les

conditions expérimentales quant à la nature des bases et aux températures employées pourrait permettre d'augmenter la cinétique de la réaction et ainsi les rendements.

Tableau 5.3 : Conditions expérimentales pour l'obtention des composés **86** à **92**.

X	Boronate	Y	Base (équiv.)	Quantité [Pd(PPh ₃) ₄]	Température, Durée	Rendement (%)	Composés
Br	74b	thiophène	K ₂ CO ₃ (5)	5 mol%	110°C, 4h	34	86
Br	13	Br	Cs ₂ O ₃ (2)	5 mol%	60°C, 4h	13	87
Br	84	(bzthia)	K ₂ CO ₃ (4)	10 mol%	110°C, 18h	53	88
Br	85	5-hexyl-2,2'-bithiophène	K ₂ CO ₃ (5)	10 mol%	110°C, 18h	34	89
Br	85	Br	K ₂ CO ₃ (5)	10 mol%	110°C, 18h	14	90
H	82	H	Cs ₂ O ₃ (2)	10 mol%	60°C, 18h	16	91
H	85	H	Cs ₂ O ₃ (2)	10 mol%	110°C, 18h	42	92

2.1.2.2. Couplage de Sonogashira

Le groupement tolyle a également été introduit en positions 3 et 5 par couplage pallado-catalysé de Sonogashira pour comparer l'influence de la triple liaison par rapport à une liaison simple sur les propriétés spectroscopiques. Ainsi le composé **93** a été obtenu par réaction de **63** et du 4-éthynyltoluène commercial dans des conditions standards (Figure 5.32).

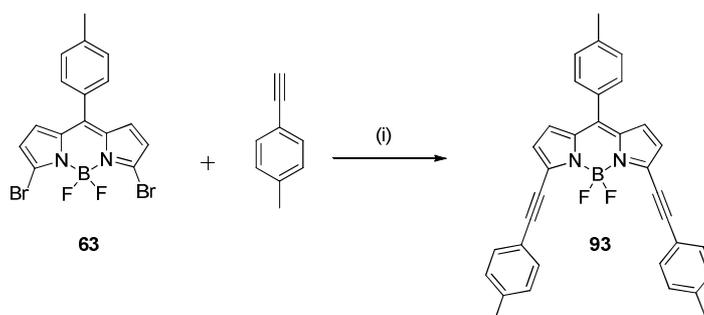


Figure 5.32 : Synthèse du composé **93**. (i) **63** (1 équiv.), 1-éthynyltolyl (2 équiv.), [Pd(PPh₃)₂Cl₂] 5 mol%, CuI 6 mol%, THF, Et₃N, ta, 4h30, 71%.

2.1.2.3. Propriétés spectroscopiques

Une étude spectroscopique sur ces nouveaux fluorophores a été réalisée à température ambiante dans le dichlorométhane ou dans le benzène afin d'éviter d'éventuels problèmes d'agrégats. Une large gamme spectrale en absorption a pu être atteinte (520 à 732 nm) (Figure

5.33). L'augmentation de la délocalisation en positions α a bien permis de déplacer les maxima d'absorption vers les basses énergies. L'extension du système π engendre également un élargissement des bandes d'absorption provoqué par les différentes conformations possibles le long de la chaîne latérale. Des coefficients d'extinction molaire élevés de 73000 à 107000 $M^{-1}.cm^{-1}$ caractéristiques des BODIPYs ont été enregistrés.

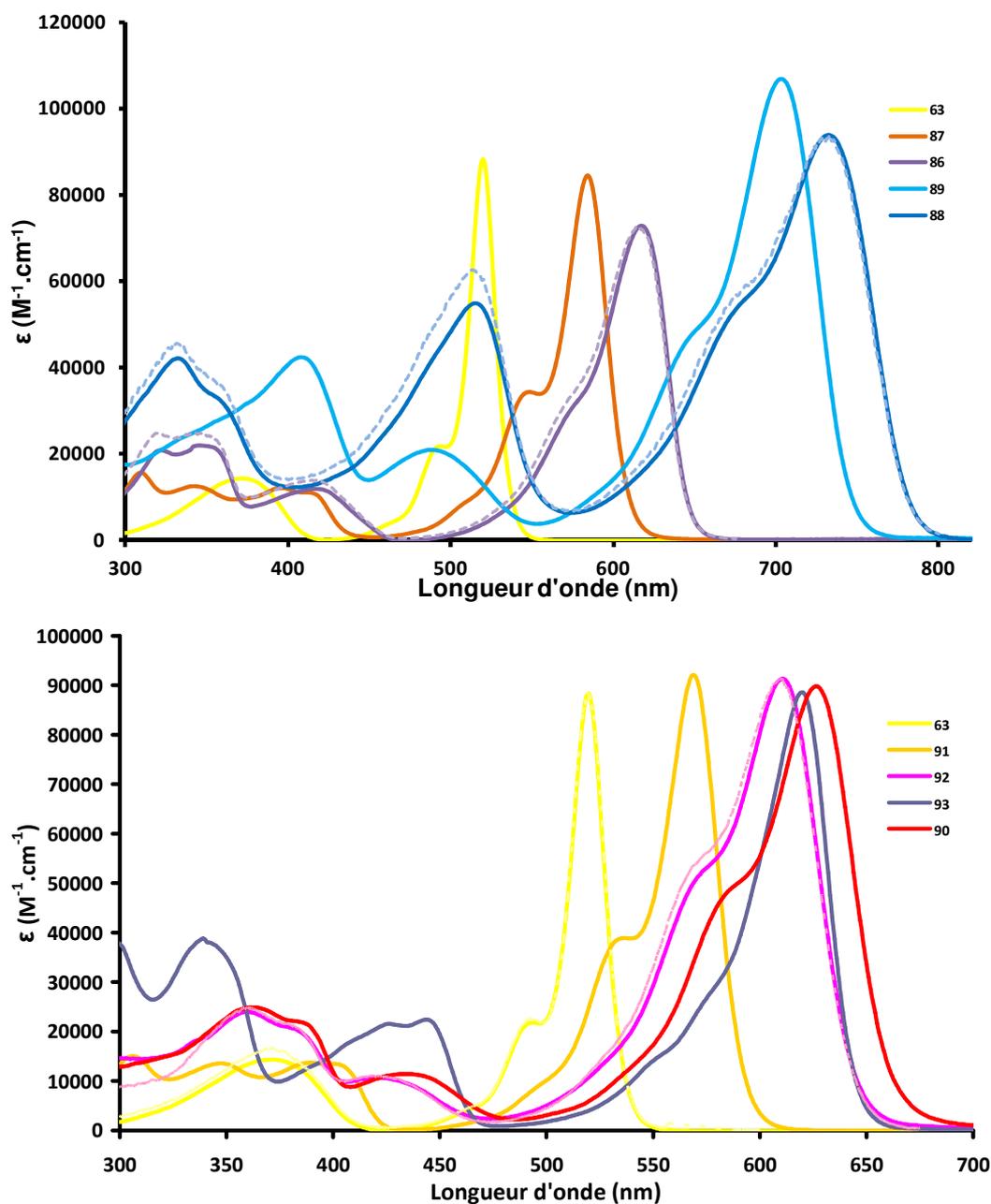


Figure 5.33 : Spectres d'absorption des composés 63 et 86 à 93 à $c \sim 10^{-5}$ - $10^{-6} M$.

Les spectres d'excitation se superposent parfaitement aux spectres d'absorption mais pour des soucis de clarté, seuls certains d'entre eux sont mentionnés en pointillés sur la Figure 5.33.

Une étude d'émission de fluorescence a également été entreprise et les spectres des différentes sondes sont représentés Figure 5.34. À nouveau, une large gamme spectrale a pu être atteinte (531 à 768 nm).

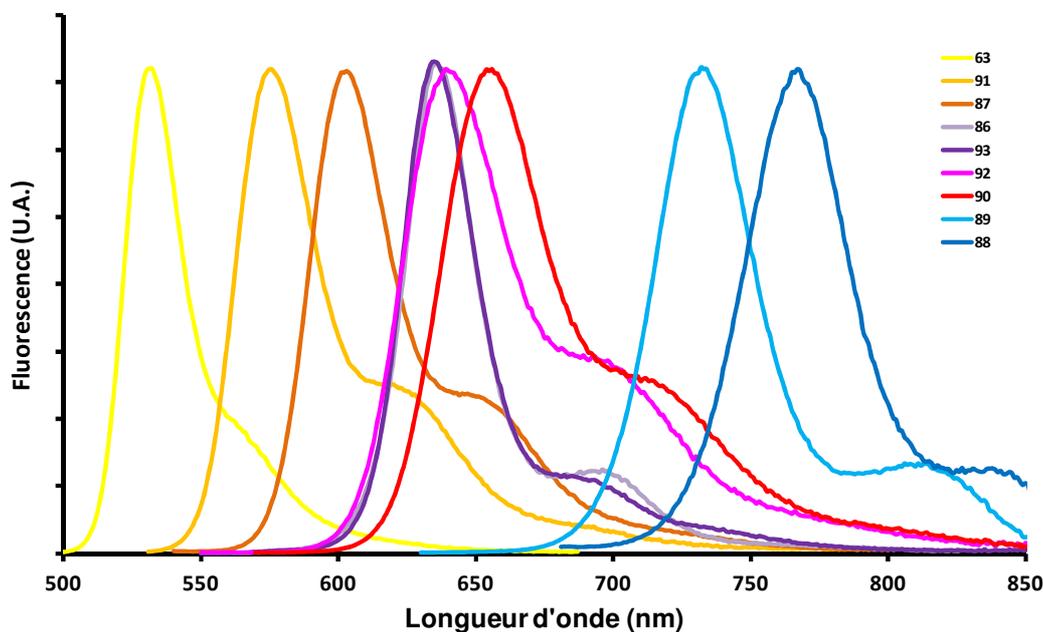


Figure 5.34 : Spectres d'émission des composés **63** et **86** à **93** à *ta*.

Toutes les propriétés optiques des sondes fluorescentes sont résumées dans le Tableau 5.4. Nous pouvons remarquer que l'insertion de deux groupements thiényles en positions 3 et 5 (Composé **86**) apporte une contribution similaire à celle engendrée par la présence d'un groupement bithiényle en position 3 (Composé **92**). Un rendement quantique de fluorescence plus faible pour **92** s'explique par les rotations des liaisons C-C sur la chaîne latérale. Les molécules **86** et **93** possèdent des propriétés optiques assez similaires. Une délocalisation plus efficace du groupement tolyle avec la cyanine est possible lorsque celui-ci est introduit par le biais d'une triple liaison contrairement à ce que nous avons pu observer dans le paragraphe 2.1.1.4 avec un lien direct (composé **71**). De manière générale, la fonctionnalisation des deux positions α par rapport à une seule permet un déplacement bathochrome sur les longueurs d'ondes d'absorption et d'émission plus important. Cette observation peut être faite en comparant les composés **90** et **92** sur lesquels a été introduit le groupement bithiényle en position 3 et qui ne diffèrent que par la nature de l'atome (H ou Br) présent en position 5. Un tel comportement avait déjà été observé sur des BODIPYs halogénés.²³⁹

²³⁹ Bonardi, L., thèse Université de Strasbourg : « Méthodologie de fonctionnalisation de Boradiazaindacène » 2007.

Les temps de vies des composés (de l'ordre de la nanoseconde) sont caractéristiques d'émetteurs de type singulet. L'insertion d'un motif hautement délocalisé comme le 4,7-dithièn-2-yl-2,1,3-benzothiadiazole (composé **88**) permet un déplacement bathochrome des longueurs d'ondes d'absorption et d'émission respectivement de 212 et 237 nm par rapport au BODIPY dibromé de référence (composé **63**).

Tableau 5.4 : Propriétés spectroscopiques des composés **63** et **86** à **93** à ta dans a) CH₂Cl₂, b) benzène.

Composés	$\lambda_{\text{abs}}^{\text{c}}$ (nm)	ϵ (M ⁻¹ .cm ⁻¹)	$\lambda_{\text{em}}^{\text{d}}$ (nm)	$\Phi_{\text{F}}^{\text{e}}$	τ^{f} (ns)	k_{r}^{g} (10 ⁸ s ⁻¹)	k_{nr}^{g} (10 ⁸ s ⁻¹)	Δ_{s} (cm ⁻¹)
63 ^{a)}	520	88000	531	0,35	3,66	0,96	1,78	398
86 ^{a)}	617	72800	636	0,73	7,51	0,97	0,36	484
87 ^{a)}	584	84250	603	0,29	2,45	1,18	2,90	539
88 ^{b)}	703	106900	732	0,44	4,34	1,01	1,29	562
89 ^{b)}	732	94000	768	0,11	1,30	0,19	1,52	640
90 ^{b)}	626	89800	656	0,63	4,25	1,48	0,87	730
91 ^{a)}	569	92100	587	0,15	1,14	1,22	7,51	538
92 ^{b)}	611	91300	640	0,54	3,59	1,50	1,28	741
93 ^{a)}	620	88600	635	0,77	9,04	0,85	0,25	380

c) Incertitude de mesure ± 2 nm d) Incertitude de mesure ± 2 nm. e) Erreur estimée à $\pm 10\%$. f) Incertitude de mesure $\pm 0,5$ ns. g) Les constantes de vitesses de désexcitation radiative (k_{r}) et non radiatives (k_{nr}) sont calculées à partir de l'équation suivante : $k_{\text{r}} = \Phi_{\text{F}} / \tau_{\text{F}}$, $k_{\text{nr}} = (1 - \Phi_{\text{F}}) / \tau_{\text{F}}$, suivant l'hypothèse que l'état excité est formé avec une efficacité de 100%.

Outre la post-fonctionnalisation des BODIPYs en position 3 et 5 par des groupements aromatiques ou polyaromatiques *via* des couplages croisés au palladium, l'extension du système conjugué peut également se faire grâce à la réactivité spécifique des méthyles dans ces positions.

2.2. Condensation de Knoevenagel

Les positions méthylées d'un BODIPY offrent la possibilité d'accéder à de nombreuses fonctionnalités par condensation de Knoevenagel avec des aldéhydes aromatiques. Ces réactions donnent rapidement accès à des fluorophores à systèmes π étendus que sont les dérivés mono et di-alcényles correspondants (Figure 5.38). Le BODIPY de départ dans notre cas (composé **37**), présente l'avantage d'être synthétisé par le biais d'une réaction monotope permettant ainsi de s'affranchir des problèmes de stabilité des intermédiaires réactionnels.

La condensation de Knoevenagel est un moyen facile et efficace de déplacer les propriétés d'absorption et d'émission des chromophores vers les basses énergies. Dans un premier temps, il a fallu synthétiser les aldéhydes aromatiques.

2.2.1. Préparation des aldéhydes aromatiques

Aux vues des résultats obtenus précédemment avec les dérivés du thiophène, nous nous sommes focalisés sur la synthèse d'aldéhydes mono, di et terthiophènes. L'utilisation de chaînes (méthoxyéthoxy)éthyl ou de chaînes grasses présente un double intérêt. En effet, elles permettent la solubilisation d'une part, mais du fait de la polarité qu'elles apportent, la purification des produits mono et di-condensés par colonne chromatographique s'en trouve facilitée.

Le composé **96** a nécessité 3 étapes de synthèse. Le thiophénométhanolate a tout d'abord réagi avec le tosylate **94**,²⁴⁰ pour donner le composé **95** par substitution nucléophile. L'éther ainsi obtenu a ensuite été engagé dans une réaction de formylation de Vilsmeier-Haack pour donner l'aldéhyde correspondant **96** avec un rendement de 46% (Figure 5.35). Ce rendement plus faible qu'escompté s'explique par l'instabilité du produit lors de la purification sur colonne chromatographique sur gel de silice. En effet, du 2-thiophénométhanol a été isolé après colonne alors qu'un suivi de réaction par plaque chromatographie sur couche mince indiquait qu'il avait entièrement été transformé.

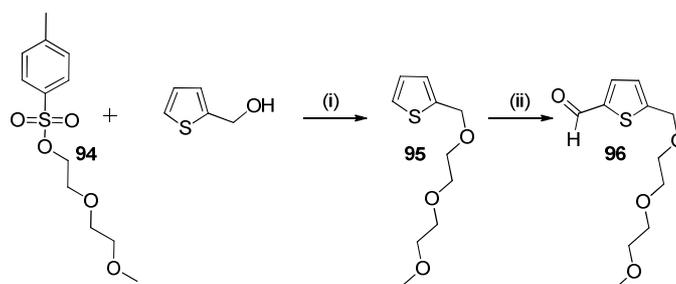


Figure 5.35 : Synthèses des composés **95** et **96**. (i) 2-thiophénométhanol (1 équiv.), NaH (1,4 équiv.), THF, Me(CH₂CH₂O)₂Ts (1 équiv.), 12h, 75% ; (ii) POCl₃ (1,6 équiv.), DMF (2 équiv.), C₂H₄Cl₂, 80°C, 2h, 46%.

L'élaboration du composé **101** a nécessité 4 étapes de synthèse. La première est la même réaction de substitution nucléophile que décrite précédemment. L'étape de iodation a été

²⁴⁰ Lottner, C. ; Bart, K.-C. ; Bernhardt, G. ; Brunner, H. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2079-2089.

réalisée par traitement à l'iode en présence d'oxyde de mercure.²⁴¹ Ce composé **98** a ensuite été mis à réagir avec **99**²⁴² lors d'une réaction de couplage de Stille, dont le catalyseur a été formé *in-situ* à l'aide de dipalladium(0)tris(dibenzylidèneacétone) [Pd₂(dba)₃] et de tris-(4-méthoxyphényl)phosphine. Enfin une réaction de Vilsmeier-Haack dans des conditions classiques nous a permis d'atteindre le composé **101** avec un rendement global de réaction de 23% (Figure 5.36).

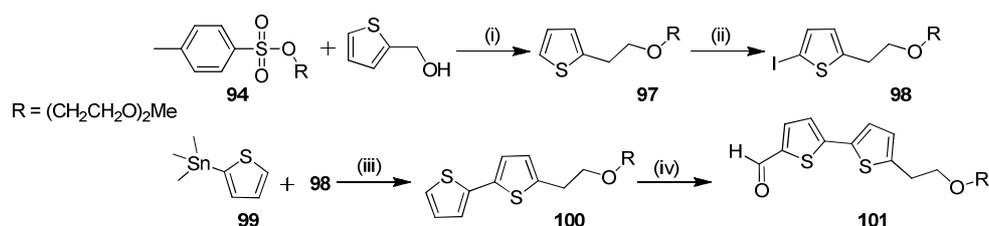


Figure 5.36 : Synthèses des composés **97**, **98**, **100** et **101**. (i) 2-thiophèneéthanol (1 équiv.), NaH (2 équiv.), THF, Me(CH₂CH₂O)₂Ts (1,2 équiv.), 18h, 74% ; (ii) I₂ (1,05 équiv.), HgO (1,05 équiv.), benzène, 0°C puis ta 1h, 87% ; (iii) [Pd₂(dba)₃] 7,5 mol% ; P(o-tolyl)₃ 18 mol%, toluène, 110°C, 24h, 63% ; (iv) POCl₃ (1,6 équiv.), DMF , 60°C, 18h, 56%.

L'aldéhyde aromatique **103** a été obtenu en deux étapes, dont la première consiste en un couplage pallado-catalysé de Suzuki entre le 2-iodothiophène et le 2-(5'-hexyl-2,2'-bithien-5-yl)-4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane, puis d'une réaction de formylation de Vilsmeier-Haack dans des conditions standards (Figure 5.37).

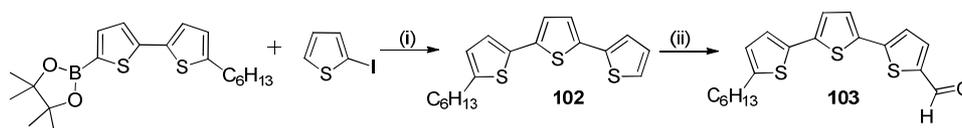


Figure 5.37 : Synthèses des composés **102** et **103**. (i) 2-(5'-hexyl-2,2'-bithien-5-yl)-4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane (1 équiv.), 2-iodothiophène (1,2 équiv), K₂CO₃ (10 équiv.), [Pd(PPh₃)₄] 10 mol%, 110°C, 18h, 73% ; (ii)) POCl₃ (2 équiv.), DMF , 60°C, 18h, 69%.

2.2.2. Synthèses des molécules cibles

Ces trois synthons aldéhydiques mono, di et tris-thiophènes ainsi formés ont par la suite été engagés dans des réactions de condensation de Knoevenagel sur le BODIPY **37** pour conduire aux dérivés mono- et di-alcényles correspondants (Figure 5.38).

²⁴¹ Minnis, W. *Org. Synth.* **1932**, 12, 44.

²⁴² Composé préparé par le Dr Nicolas Leclerc au sein du Laboratoire d'Ingénierie des Polymères pour les Hautes Technologies (LIPHT, Strasbourg) selon la procédure décrite dans la littérature : Rossi, R. ; Carpita, A. ; Ciofalo, M. ; Lippolis, V. *Tetrahedron* **1991**, 47, 8443-8460.

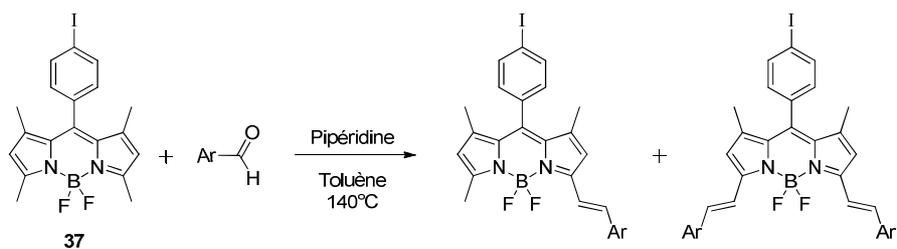


Figure 5.38 : Réaction de condensation de Knoevenagel sur le composé **37**.

Les fluorophores **104**, **105**, **106** et **107** ont été obtenus avec des rendements assez faibles s'expliquant essentiellement par la fragilité des aldéhydes correspondants face aux conditions assez dures que nécessite la condensation de Knoevenagel (Tableau 5.5). La présence de pipéridine ($pK_a = 11,2$), d'une température élevée (140°C) et l'évaporation à sec nécessitent une bonne stabilité des réactifs engagés lors de cette voie de synthèse. Pour chaque condensation, une molécule d'eau est produite. Le fait d'aller à sec permet d'évaporer l'eau formée et de l'exclure du milieu réactionnel. Dans les cas des composés **104** et **105**, la présence de protons acides en positions benzyliques pourraient expliquer les faibles rendements obtenus.

Tableau 5.5 : Conditions réactionnelles pour les condensations de Knoevenagel avec les dérivés thiényles aldéhydiques.

Aldéhyde	Equivalents	Mono-alcényle	Di-alcénynle
96	1,5	104 : 10%	105 : 13%
101	1,5	106 : 18%	107 : 15%
103	2,2	108 : /	109 : /

Le module terthiophène n'a pas pu être introduit sur le BODIPY par cette voie de synthèse. D'après nos observations, il semblerait que l'aldéhyde ne soit pas suffisamment réactif. Pour activer le carbonyle, la réaction a été réalisée en catalyse acide (*p*-TsOH). La réactivité a certes été augmentée mais au détriment de la stabilité des réactifs accélérant la dégradation de ces derniers.

Les composés **104** et **105** ont été conçus pour être utilisés en tant que photo-sensibilisateurs dans des cellules photovoltaïques organiques. C'est pourquoi, afin d'assurer une bonne solubilité et filmabilité des dépôts, la polarité des sondes a été augmentée par ajout de chaînes (méthoxyéthoxy)éthyles. Pour ce faire, l'alcynure de magnésium a été formé dans un premier

temps puis engagé avec les BODIPYs **104** et **105** dans une réaction de Grignard pour substituer les deux atomes de fluor (Figure 5.39).²⁴³

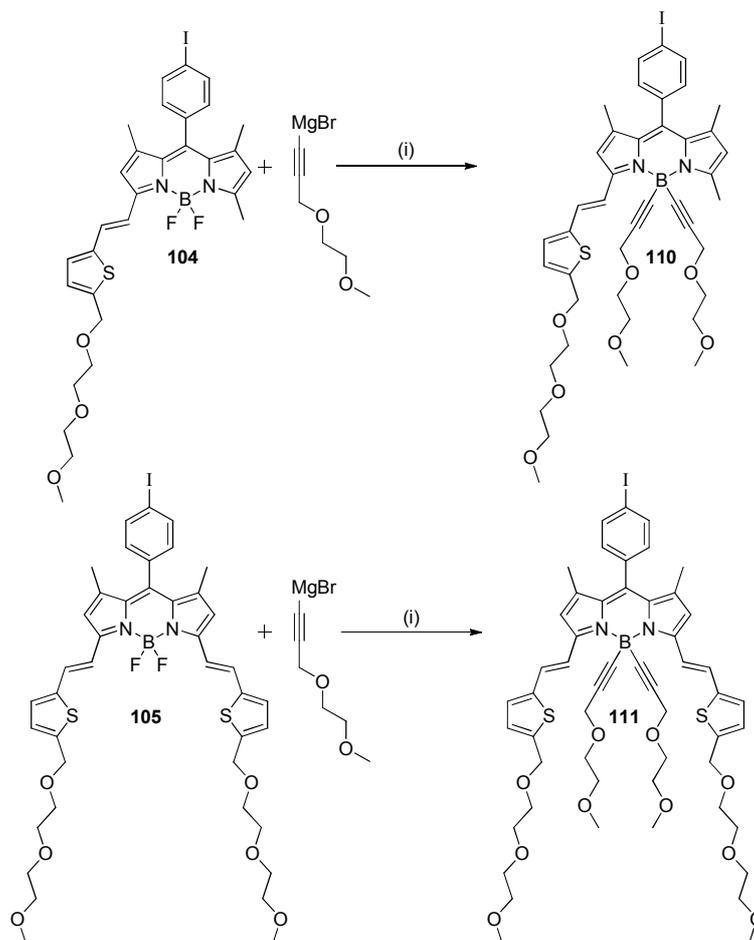


Figure 5.39 : Post-fonctionnalisation du bore par des groupements hydrosolubilisants. (i) 3-(2-méthoxyéthoxy)prop-1-yne (6 équiv.), EtMgBr (5 équiv.), THF, 60°C, 1 nuit, 43% pour **110** et 65% pour **111**.

2.2.3. Propriétés spectroscopiques

Tous ces nouveaux fluorophores ont été étudiés par spectrophotométrie UV-Visible et les spectres d'absorption sont présentés Figure 5.40. L'augmentation de la délocalisation en positions α à l'aide de groupements alcényles a permis de déplacer les maxima d'absorption vers les basses énergies par rapport au composé de référence **37** ($\lambda_{\text{abs}} = 505$ nm). À nouveau ces fluorophores présentent une bande d'absorption intense aux faibles énergies. Celle-ci correspond à la transition S_0-S_1 ($\pi-\pi^*$) centrée sur le noyau indacène à 580 et 660 nm respectivement pour les composés mono et di-condensés portant un groupement thiényl sur

²⁴³ Goze, C. ; Ulrich, G. ; Ziessel, R. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 313-322.

la chaîne latérale et à 615 et 750 nm pour les produits de mono et dicondensation avec un dérivé aldéhydique du bithiophène. Une seconde bande d'absorption aux plus hautes énergies a également été enregistrée et correspond à la transition S_0-S_2 centrée sur le noyau boradiaza-s-indacène. Son intensité reflète l'influence et les contributions apportées par les différents groupements introduits sur la sonde. L'extension du système π entraîne également une augmentation du coefficient d'extinction molaire par rapport au BODIPY de référence (Figure 5.40).

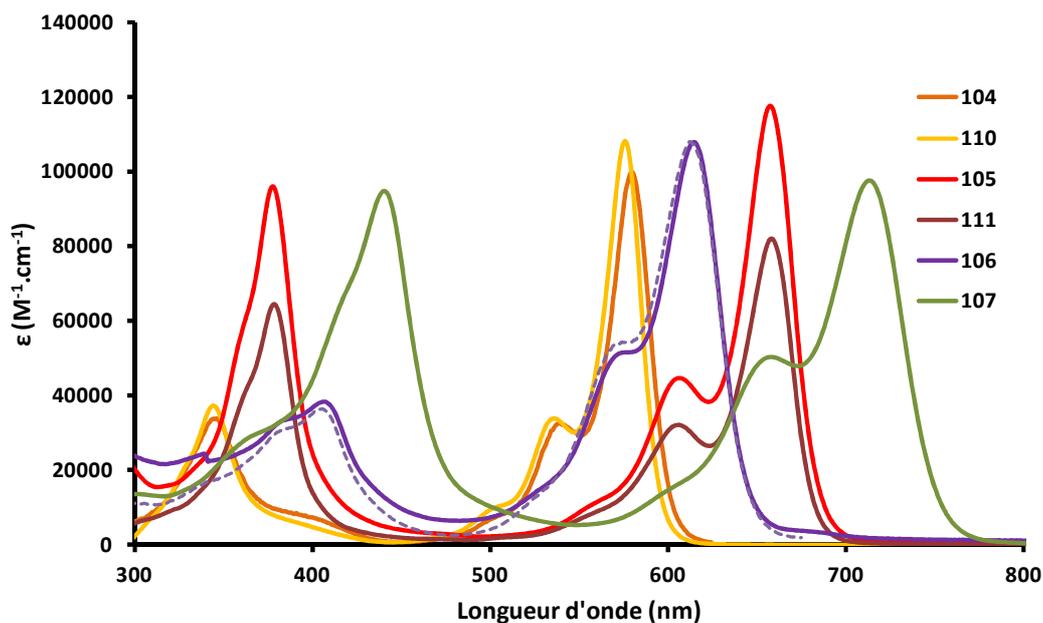


Figure 5.40 : Spectres d'absorption des composés mono et di-condensés à t_a dans CH_2Cl_2 pour **104**, dans $EtOH$ pour **105**, **110**, **111**, dans C_6H_6 pour **106** et toluène pour **107** ($C \sim 10^{-5}$ - $10^{-6}M$).

Bien que non présentés sur les différentes figures par soucis de clarté, les spectres d'excitation se superposent parfaitement aux spectres d'absorption prouvant ainsi que l'espèce responsable de l'émission est la même que celle qui absorbe. Un exemple est donné Figure 5.40 pour le composé **106** (trait en pointillé).

Une étude d'émission de fluorescence a également été menée sur ces différents composés et leurs spectres respectifs sont présentés Figure 5.41. Celle-ci permet de mettre en évidence qu'une large gamme spectrale en émission a pu être atteinte (590-750 nm) et que la luminescence des sondes a pu être déplacée vers le rouge voir le proche IR. Toutes les caractéristiques optiques de ces nouveaux chromophores sont résumées dans le Tableau 5.6. Les temps de vie de l'ordre de la nanoseconde et les faibles déplacements de Stokes enregistrés sont caractéristiques d'émetteurs de type singulet. L'augmentation de la délocalisation (responsable des déplacements bathochromes) favorise les processus de

désexcitation non radiatifs. Toutefois, des rendements quantiques de fluorescence corrects ont été enregistrés. Nous pouvons également constater que la post-fonctionnalisation du bore n'a que peu d'influence sur les propriétés spectroscopiques des fluorophores (molécules **104/110** et **105/111**).

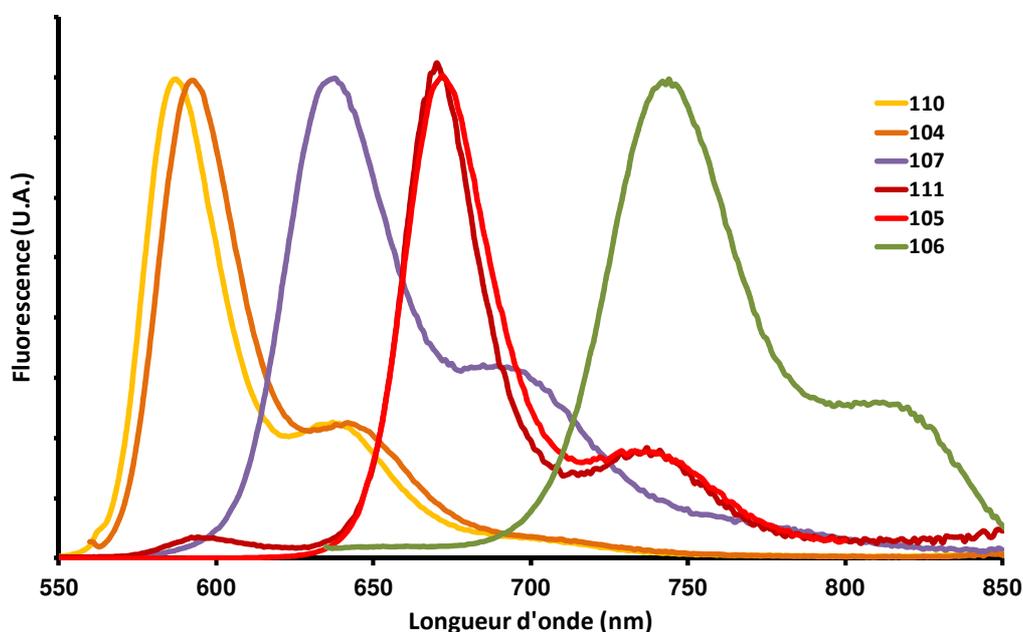


Figure 5.41 : Spectres d'émission des composés mono et di-condensés à ta dans CH_2Cl_2 pour **104**, dans EtOH pour **105**, **110**, **111**, dans C_6H_6 pour **106** et toluène pour **107** ($C \sim 10^{-6}$ - 10^{-7} M).

Tableau 5.6 : Propriétés spectroscopiques des composés **104** à **107**, **110** et **111** à ta dans a) CH_2Cl_2 , b) EtOH, c) benzène, d) THF.

Composés	$\lambda_{\text{abs}}^{\text{e}}$ (nm)	ϵ ($\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)	λ_{exc} (nm)	$\lambda_{\text{em}}^{\text{f}}$ (nm)	$\Phi_{\text{F}}^{\text{g}}$	τ^{h} (ns)	Δ_{S} (cm^{-1})
104 ^{a)}	580	98400	560	593	0,82	6,23	377
105 ^{b)}	657	118000	640	672	0,37	3,41	339
106 ^{c)}	615	107850	540	637	0,42	2,98	561
107 ^{d)}	713	98000	630	749	0,07	0,85	674
110 ^{b)}	576	98000	560	587	0,82	4,70	325
111 ^{b)}	658	79200	640	670	0,37	3,60	271

e) Incertitude de mesure ± 2 nm. f) Incertitude de mesure ± 2 nm. g) Erreur estimée à $\pm 10\%$. h) Incertitude de mesure $\pm 0,5$ ns.

Certaines molécules de part leurs propriétés photo-physiques (absorption étendue, ϵ et Φ_{F} élevés, potentiels rédox accessibles) ont été envisagées comme photo-sensibilisateurs dans des systèmes de conversion d'énergie.

3. Dispositifs de conversion d'énergie : les cellules photovoltaïques

Le marché des cellules photovoltaïques est actuellement dominé à 90% par le silicium. Bien que les matériaux organiques ne soient pas encore aussi compétitifs que leurs homologues inorganiques, l'électronique organique découverte il y a une quarantaine d'années, semble très prometteuse. L'effet photoélectrique (EPE) qui désigne l'ensemble des phénomènes électriques et par extension, la capacité à générer un courant par un matériau sous l'effet de la lumière, a été découvert en 1839 par Antoine Becquerel. Il a fallu attendre l'année 1887 pour que ce phénomène soit compris pour la première fois par Heinrich Rudolph Hertz et enfin 1905 pour qu'une première explication en soit donnée par Albert Einstein. Il existe de nombreux exemples de chromophores employés pour leur capacité à collecter les photons et à les transformer dans des systèmes de conversion d'énergie. Les cellules photovoltaïques organiques s'appuient sur des techniques similaires à celle des diodes électroluminescentes organiques (OLED).⁴⁶

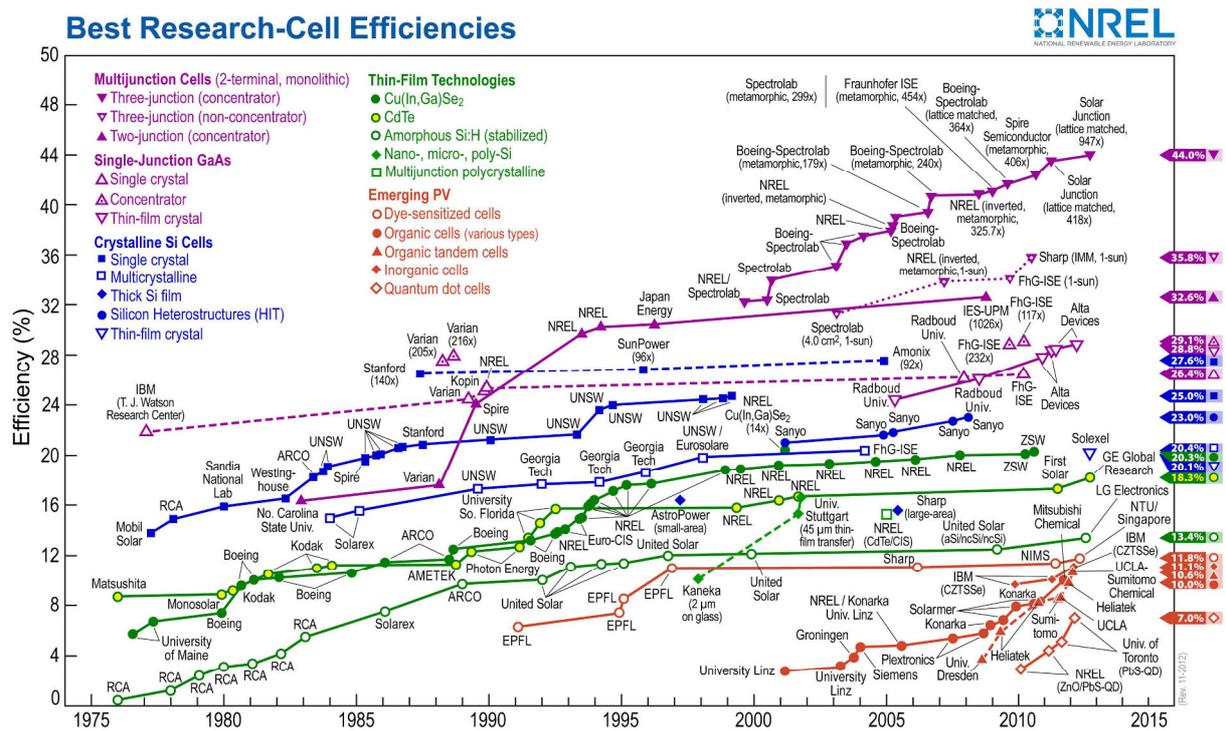


Figure 5.42 : Historique des rendements solaires de 1975 à ce jour (décembre 2012, <http://www.nrel.gov>.)

Mais avant de présenter les systèmes que nous avons mis en place, il faut rappeler quelques principes de base dans le domaine de la conversion d'énergie solaire.

3.1. Rayonnement solaire

Seule une faible partie du rayonnement solaire atteint la surface de la Terre car l'atmosphère absorbe et en diffuse une grande majorité. En effet, certaines molécules présentes dans la couche atmosphérique sont responsables de ce phénomène et vont modifier le spectre du rayonnement solaire. Ainsi l'ozone ou la vapeur d'eau possèdent des bandes d'atténuations respectivement dans l'UV et le visible, ou le visible et l'Infra-Rouge. Afin de prendre en compte toutes ces particularités associées à l'épaisseur de l'atmosphère traversée, la notion de nombre de masse d'air ou masse atmosphérique AMX a été introduite, où X est défini par :

$$X = 1/\cos \theta$$

où θ est l'angle par rapport au zénith.

À la surface de la Terre, l'irradiance qui rend compte de la puissance moyenne de surface rayonnée par le soleil, équivaut à 1367 W.m^{-2} . Le rayonnement solaire global au sol tient compte des rayonnements directs, des rayonnements diffus (nuages) et de l'albédo (réflexion du sol, des étendus d'eau,..). Pour prendre en compte tous ces paramètres, les conditions AM 1,5 ont été prises comme référence. Ces conditions sont satisfaites lorsque le soleil se situe à $48,2^\circ$ par rapport au zénith (Figure 5.43). La puissance incidente du rayonnement solaire est alors estimée à 1000 W.m^{-2} . Par convention cette valeur est prise comme référence en laboratoire pour les simulateurs solaires afin de pouvoir standardiser les mesures de rendements de conversion photovoltaïque et les comparer.

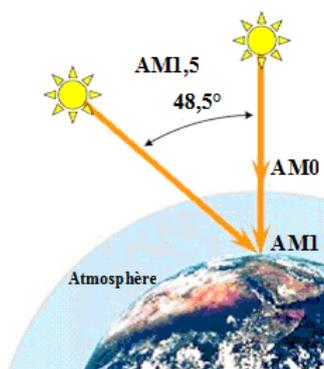


Figure 5.43 : Schéma représentant les conditions AM1,5.

Le spectre d'émission solaire varie en fonction des longueurs d'ondes (Figure 5.44). Ainsi les photons dans le domaine de l'UV, très énergétiques, ne représentent que 7% de la puissance

totale, ceux des domaines du visible et de l'Infra-Rouge représentent respectivement 46 et 47%.

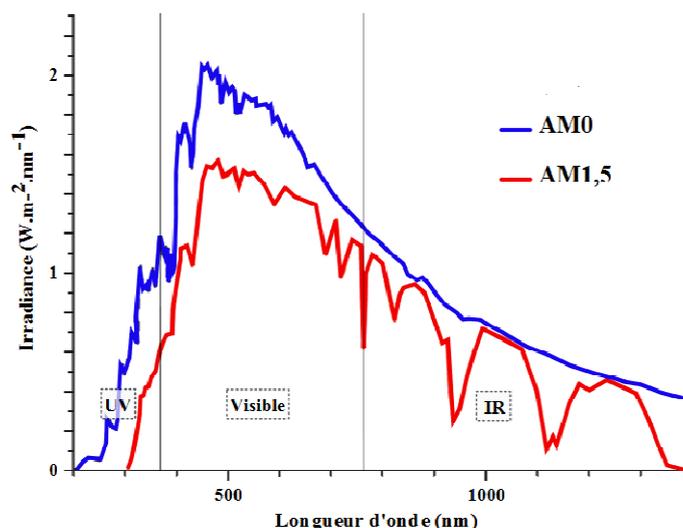


Figure 5.44 : Spectres d'émission solaire aux conditions AM0 et AM1,5.

3.2. Photovoltaïque organique²⁴⁴

Depuis les vingt dernières années, le véritable challenge réside dans le fait de réduire le prix du kilowattheure de manière significative et c'est là que les matériaux organiques ont un véritable rôle à jouer car très compétitif financièrement par rapport aux énergies fossiles, dont les stocks s'épuisent petit à petit. Nombreux sont séduits par leurs prix attractifs mais aussi par une technologie plus propre, moins consommatrice d'énergie pour la fabrication des matériaux, arguments essentiels dans le contexte actuel d'un développement durable. Mais les matériaux organiques présentent néanmoins une durée de vie limitée ($T^{\circ} < 150^{\circ}\text{C}$, photodégradation) et une certaine sensibilité vis-à-vis de l'oxygène singulet et des radicaux ainsi formés. Les matériaux organiques ont d'abord peiné à trouver leur place dans ce domaine plus que concurrentiel du fait de leurs faibles rendements de conversion de la lumière en courant électrique. Une recherche accrue depuis ces dix dernières années a été menée du fait du besoin toujours plus grand d'énergie mais également à cause des progrès réalisés sur les matériaux et notamment le développement de nouveaux types d'hétéro-jonctions. De plus, la nature organique des matériaux permet d'envisager de fabriquer des cellules souples par des techniques d'imprimerie en couches minces.

²⁴⁴ Mishra, A. ; Bäuerle, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 2020-2067.

3.2.1. Principe de fonctionnement d'une cellule photovoltaïque

En 1986, le domaine du photovoltaïque organique connaît un nouvel essor sous l'impulsion des travaux réalisés par Tang²⁴⁵ qui propose d'associer deux composés organiques, l'un jouant le rôle de donneur d'électrons (D) et l'autre celui d'accepteur d'électrons (A). Ces derniers sont disposés en deux couches entre les électrodes (Figure 5.45). Le principe de conversion de l'énergie lumineuse en électricité d'une cellule photovoltaïque organique à deux composants repose essentiellement sur 4 étapes (Figure 5.45).

1. La première consiste en l'absorption de photons par le matériau générant des excitons (paires électrons-trous), correspondant à la transition d'un électron de la HOMO vers la LUMO, créant ainsi une lacune électronique (ou trou) dans l'orbitale de plus basse énergie.
2. Ces excitons vont alors migrer à l'interface D/A où leur dissociation va engendrer la création de charges (positives et négatives). Le fait qu'il y ait séparation de charge nécessite que l'énergie de la paire de polaron soit inférieure à l'énergie de l'exciton. Si des excitons sont générés dans le donneur, un transfert de l'électron du donneur vers l'accepteur sera observé. En revanche, si les excitons sont générés par l'accepteur, un déplacement des trous sera observé depuis l'accepteur vers le donneur.
3. S'en suit un transport des charges libres vers les électrodes : dont l'une est transparente, généralement formée d'oxydes d'indium et d'étain (ITO), et l'autre pouvant être réfléchissante et de nature variée (or, argent, aluminium). L'acheminement des charges se fait par les nanodomains créés dans la couche photo-active par le colorant et l'accepteur d'électron.
4. Finalement les charges générées sont collectées par les électrodes macroscopiques produisant ainsi un courant électrique.

Les contraintes liées à ces matériaux organiques résident souvent dans une faible mobilité des charges et à une faible distance de diffusion des excitons. Des phénomènes de recombinaison rapide (~femtoseconde) permettent d'expliquer les faibles photo-courants induits. Les matériaux utilisés doivent présenter des absorbances élevées pour qu'il y ait recouvrement avec une large plage du spectre solaire dans le visible et le proche IR mais aussi pour réduire l'épaisseur de la couche active. De plus, la longueur de diffusion des paires électron/trous doit être grande et/ou les distances les séparant de l'interface, faibles.

²⁴⁵ Tang, C. W. *Appl. Phys. Lett.* **1986**, 48, 183-185.

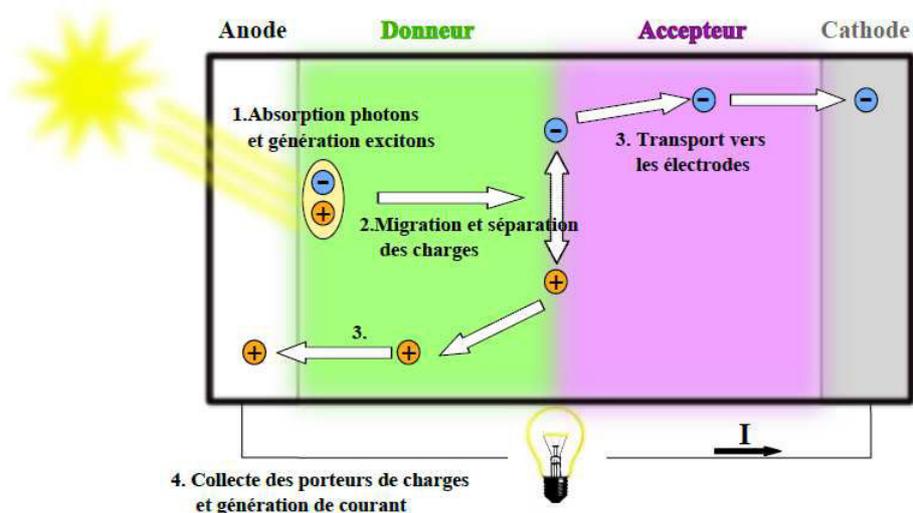


Figure 5.45 : Schéma descriptif du principe de fonctionnement d'une cellule photovoltaïque organique à deux composants.

À la fin des années 90, Heeger²⁴⁶ et Friend²⁴⁷ proposèrent d'associer par mélange, un donneur (dérivé du fullerène) et un accepteur (petite molécule ou un polymère), séparés par une interface D/A nanostructurée. C'est ainsi que les premières cellules solaires à réseaux interpénétrés (BHJ : *Bulk Hétéro Junction*) ont vu le jour. Dans ce type de cellules, le donneur et l'accepteur sont déposés simultanément à l'aide d'une solution homogène entre les deux électrodes. L'anode est constituée généralement d'une fine couche d'oxide d'indium (III) (In_2O_3) et d'étain (IV) (SnO_2) (~110 nm), sur laquelle est déposé un mélange de deux polymères conducteurs que sont le poly(3,4-éthylènedioxythiophène) (PEDOT) et le poly(styrènesulfonate) de sodium (PSS) (Figure 5.46). Cette couche mince de PEDOT/PSS (~40 nm) est transparente au-delà de 350 nm et permet d'augmenter l'efficacité de l'anode et de diminuer la rugosité de la surface. Le dépôt de la couche photo-active, dans notre cas il s'agira d'un dérivé de fullerène portant un méthylène substitué par un phényle et par du butyrate de méthyle (PC_{61}BM), et d'un BODIPY (~100 nm), s'effectue par induction centrifuge (*spin-coating*). S'en suit l'évaporation sous vide de la cathode en aluminium (~120 nm). Un recuit est souvent nécessaire pour structurer la couche active.

²⁴⁶ Yu, G. ; Heeger, A. J. *J. Appl. Phys.* **1995**, 78, 4510-4515.

²⁴⁷ Halls, J. J. M. ; Walsh, C. A. ; Greenham, N. C. ; Marseglia, N. C. ; Friend, R. H. ; Moratti, S. C. ; Holmes, A. B. *Nature* **1995**, 376, 498-500.

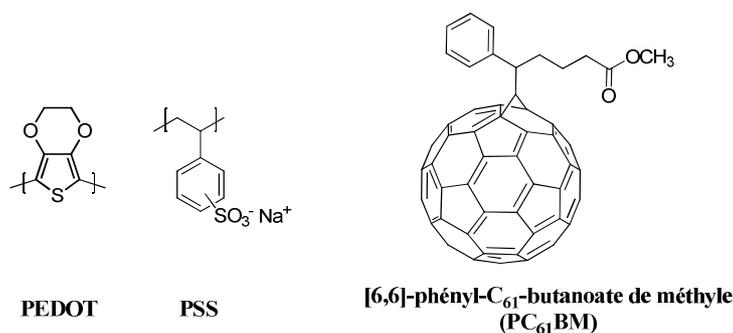


Figure 5.46 : Structures chimiques du PEDOT, du PSS et du PC₆₁BM.

L'intérêt de ces cellules réside dans le fait qu'une hétéronjonction en volume des deux constituants est ainsi formée. Les cellules solaires organiques à réseaux interpénétrés (BHJ-SC)^{244,248} présentent l'avantage d'offrir une grande surface de jonctions D/A : la probabilité de diffusion de l'exciton généré par irradiation lumineuse est ainsi augmentée, tout comme sa dissociation au sein de tout le volume (Figure 5.47).

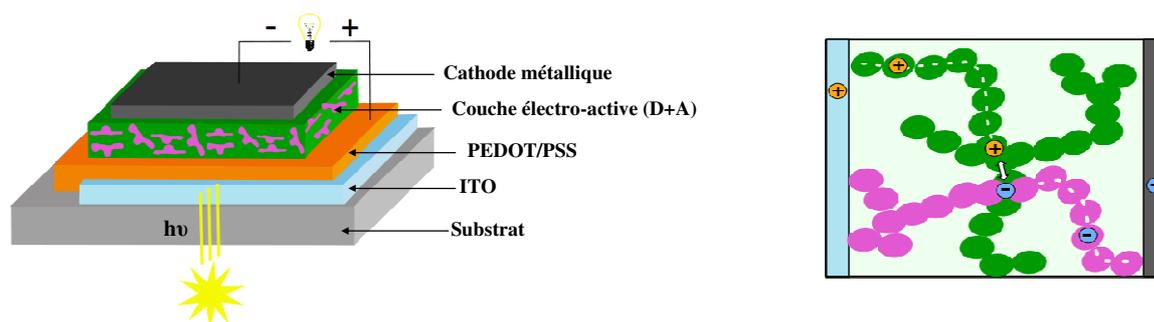


Figure 5.47 : Composition d'une cellule photovoltaïque organique à réseaux interpénétrés (BHJ-SC). À droite, représentation schématique des nanodomains pour le transport des charges respectives.

Un des facteurs limitant des cellules photovoltaïques organiques à réseaux interpénétrés réside dans la faible solubilité de l'accepteur (PC₆₁BM) ne permettant pas d'assurer systématiquement l'homogénéité nécessaire au moment du dépôt de la solution photo-active. Pour en faciliter la solubilisation des modifications de solvants organiques peuvent néanmoins être envisagées pour diminuer la ségrégation de phase et améliorer l'homogénéité du film.

²⁴⁸ (a) Boudreault, P.-L. T. ; Najari, A. ; Leclerc, M. *Chem. Mater.* **2011**, 23, 470-482. (b) Walker, B. ; Kim, C. ; Nguyen, T.-Q. *Chem. Mater.* **2011**, 23, 456-469. (c) Beaujuge, M. P. ; Fréchet, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 20009-20029. (d) Mishra, A. ; Bäuerle, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 2020-2067. (e) Zou, H. ; Yang, L. ; You, W. *Macromolecules* **2012**, 45, 607-632.

3.2.2. Paramètres des cellules photovoltaïques organiques

Quatre paramètres physiques obtenus à partir de la courbe densité de courant/tension, permettent de décrire une cellule photovoltaïque et de rendre compte de son efficacité (Figure 5.48).

- La densité de courant de court circuit J_{sc} est le courant correspondant à une tension nulle. Cette dernière est proportionnelle au rayonnement incident et donne une information sur l'efficacité de la dissociation de l'exciton et la mobilité des porteurs de charge. Elle est également dépendante de la morphologie des films, du recouvrement spectrale des matériaux employés et des phénomènes parasites de recombinaison.
- La tension en circuit ouvert V_{oc} est mesurée pour un courant nul. Dans les cellules photovoltaïques organiques, elle correspond à la différence d'énergie entre la HOMO du donneur et la LUMO de l'accepteur.²⁴⁹
- Le facteur de forme (FF) informe de la qualité de la forme de la caractéristique courant/tension et est défini par l'équation :

$$FF = (J_{max} \times V_{max}) / (J_{sc} \times V_{oc}) = P_{max} / (J_{sc} \times V_{oc})$$

Ce facteur de forme permet de se faire une idée sur l'efficacité des jonctions et par conséquent sur la qualité des transports des couples électrons/trous.

- Le rendement quantique de conversion correspond au rapport des puissances maximales délivrées par le dispositif et par le rayonnement solaire incident (P_{inc}).

$$\eta = P_{max} / P_{inc}$$

Le rendement de conversion énergétique est déterminé à l'aide d'un simulateur solaire, permettant une exposition des cellules à une lumière comparable à celle du soleil (conditions AM1,5). Ce rendement est d'autant plus grand que l'absorption des photons par le polymère ou la petite molécule possède une large gamme spectrale.

Lors d'un transfert de charge à l'interface entre donneur et accepteur, il faut considérer le rendement quantique externe EQE qui tient compte du nombre de porteurs de charges négatives générées par rapport au nombre de photons incidents.

$$EQE = (J_{sc} \times h \times c) / (q \times P_{inc} \times \lambda)$$

²⁴⁹ Zhu, L. ; Tang, H. ; Harima, Y. ; Kunugi, Y. ; Yamashita, K. ; Ohshita, J. ; Kunai, A. *Thin Solid Films*, **2001**, 396, 214-219.

où h est la constante de Planck, c la vitesse de la lumière, q la charge d'un électron et λ la longueur d'onde d'irradiation. L'EQE permet de définir le rendement de la cellule soumise à un balayage de lumières monochromatiques et de reconstituer le spectre de photo-action de la cellule.

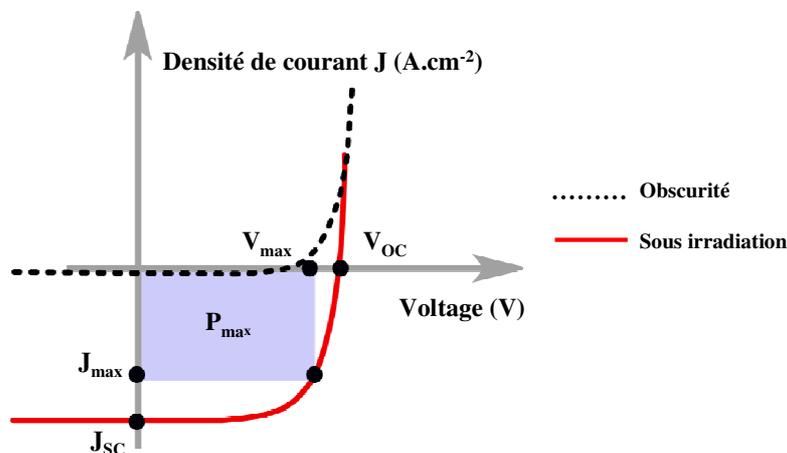


Figure 5.48 : Paramètres caractéristiques d'une cellule photovoltaïque.

3.2.3. Matériaux organiques π -conjugués : les semi-conducteurs

Dans les semi-conducteurs organiques, la dissociation des excitons est rendu difficile du fait de la faible permittivité diélectrique des matériaux organiques, autrement dit les molécules présentent une faible réponse à un champ électrique appliqué. La création de porteurs de charges libres est de ce fait réduite et la probabilité de recombinaison accrue. Il est néanmoins possible d'augmenter la dissociation des paires électrons-trous et donc la génération de porteurs de charges libres en optimisant les barrières énergétiques HOMO/LUMO des donneurs et accepteurs à la jonction (Figure 5.49).

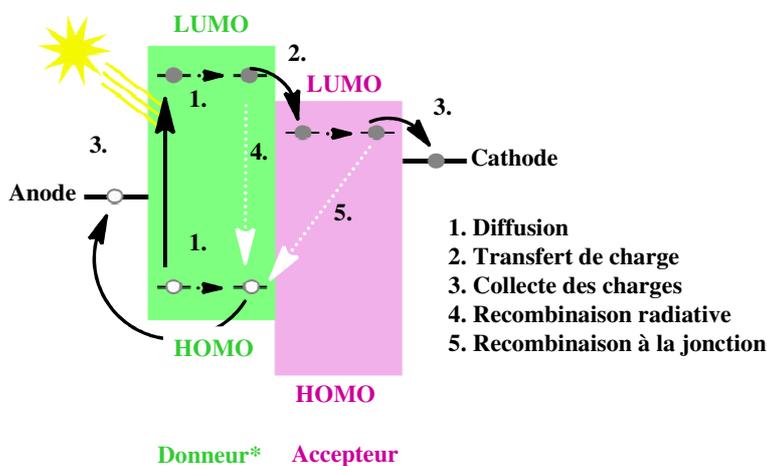


Figure 5.49 : Processus en compétition à l'interface D/A.

La différence d'énergie entre les LUMOs du donneur et de l'accepteur doit être au moins égale à 0,30 eV pour que la dissociation de l'exciton ait lieu et que le transfert de charge soit effectif.²⁵⁰ L'extension de la délocalisation au sein du donneur va avoir des effets directs sur le rapprochement de ses orbitales HOMO et LUMO et permet d'avoir des barrières énergétiques plus faibles. En effet, l'alternance de liaisons simples (σ) et doubles ($\sigma+\pi$) implique une recombinaison linéaire des orbitales atomiques diminuant ainsi le gap électrochimique (ou bande interdite) notée E_g . Cette dernière correspond à l'énergie nécessaire pour générer une paire électron-trou. L'augmentation de la délocalisation va également permettre de rigidifier le système et d'augmenter la polarisabilité de ce dernier.

Dans les systèmes conjugués linéaires utilisés dans le domaine du photovoltaïque, trois types de familles sont représentées : les polymères composés d'un large nombre d'unités identiques liées par liaisons covalentes, les cristaux liquides et les petites molécules. Pour être utilisé comme photo-sensibilisateur dans des cellules photovoltaïques, un fluorophore doit répondre à un cahier des charges bien précis. Outre posséder une bonne absorption entre 500 et 900 nm, il doit également posséder une différence d'énergie notable entre la LUMO du donneur et celle de l'accepteur. La HOMO du donneur doit être suffisamment profonde pour améliorer la tension en circuit ouvert (V_{oc}). Une architecture plane permettant de favoriser une bonne organisation et une mobilité des charges efficaces dans le film sont également nécessaires. Enfin il doit montrer une bonne solubilité pour améliorer ses propriétés à générer des films en association avec le PCBM. Sa synthèse se doit d'être facile et la molécule suffisamment robuste. Le BODIPY apparaît donc comme un candidat de choix pour de telles applications.

Un des facteurs limitants des cellules photovoltaïques réside dans la faible production et mobilité des charges. Un système délocalisé peut être dopé c'est-à-dire augmenter le nombre de porteurs de charges libres (positives ou négatives). Les systèmes polyaromatiques possèdent cette particularité. De part l'alternance de liaison simple et double, il existe deux formes mésomères ayant des propriétés électroniques différentes. Ces dernières permettent d'expliquer le transfert de charges au sein d'une molécule. En effet, la forme aromatique est plus stable par conséquent moins énergétique que la forme quinoléique (Figure 5.50). La différence d'énergie entre ces deux formes correspond alors au gain du système π -conjugué.

Lors de la réaction d'oxydation, l'oxygène va extraire un électron sur la chaîne délocalisée formant ainsi un trou et un électron non apparié. La déformation de la molécule engendrée par la polarisation va permettre une interaction avec la charge (génération de polaron) et la

²⁵⁰ Dennler, G. ; Scharber, M. C. ; Brabec, C. J. *Adv. Mater.* **2009**, *21*, 1323–1338.

création de nouveaux niveaux énergétiques. Il y aura alors augmentation de la HOMO et diminution de la LUMO, réduisant ainsi le gap électrochimique. L'addition ou la soustraction de charge aura des répercussions directes sur la structure électronique du système π -conjugué.

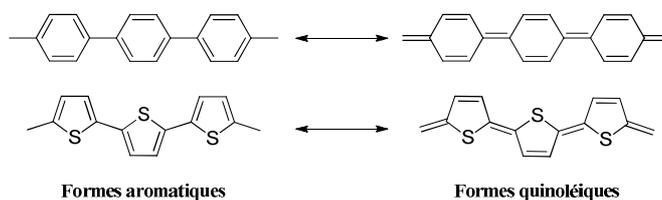


Figure 5.50: Structures de résonance de systèmes polyaromatiques.

Les systèmes polyaromatiques à base de thiophène sont connus pour avoir la capacité à former facilement un radical anion et un radical cation. Cela aura pour conséquence de générer de nouveaux niveaux énergétiques dans la bande interdite : augmentation de la HOMO et diminution de la LUMO. L'absorption de la lumière qui est limitée par la présence de la bande interdite sera donc plus importante. En revanche, l'utilisation de systèmes conjugués présente plusieurs problèmes quant à la reproduction de leur synthèse, à leur purification, à la reproduction des performances des cellules photovoltaïques dans lesquelles ils sont employés mais nécessitent également une analyse fine de la relation entre structure, propriétés et performances.

4. Utilisation des BODIPYs comme photosensibilisateur

Les BODIPYs sont des molécules de choix puisqu'elles remplissent un grand nombre de caractéristiques nécessaires pour leur utilisation en tant que photo-sensibilisateur dans les cellules photovoltaïques organiques. En effet, nous avons vu à maintes reprises dans ce manuscrit que leur synthèse et fonctionnalisation aisées permettent d'atteindre une large gamme spectrale. De plus, ces sondes fluorescentes présentent des coefficients d'extinction molaire et des rendements quantiques élevés. L'insertion de groupements adéquats en permet une bonne solubilisation dans de nombreux solvants organiques et les propriétés filmogènes peuvent aisément être améliorées par insertion de chaînes oligooxyéthylène (PEG) ou alkyles. Pour être utilisés comme photosensibilisateurs dans des cellules photovoltaïques organiques, il est nécessaire de tirer profit des propriétés rédox des BODIPYs.²⁵¹

²⁵¹ Lai, R. Y. ; Bard, A. J. *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 5036-5042.

L'étude par électrochimie permet de déterminer les potentiels d'oxydation et de réduction de la molécule, donnant ainsi accès à la différence énergétique entre les orbitales moléculaires HOMO et LUMO. Une augmentation de la délocalisation au sein du cœur boradiazaindacène engendre une diminution du potentiel d'oxydation rendant le BODIPY donneur d'électron.

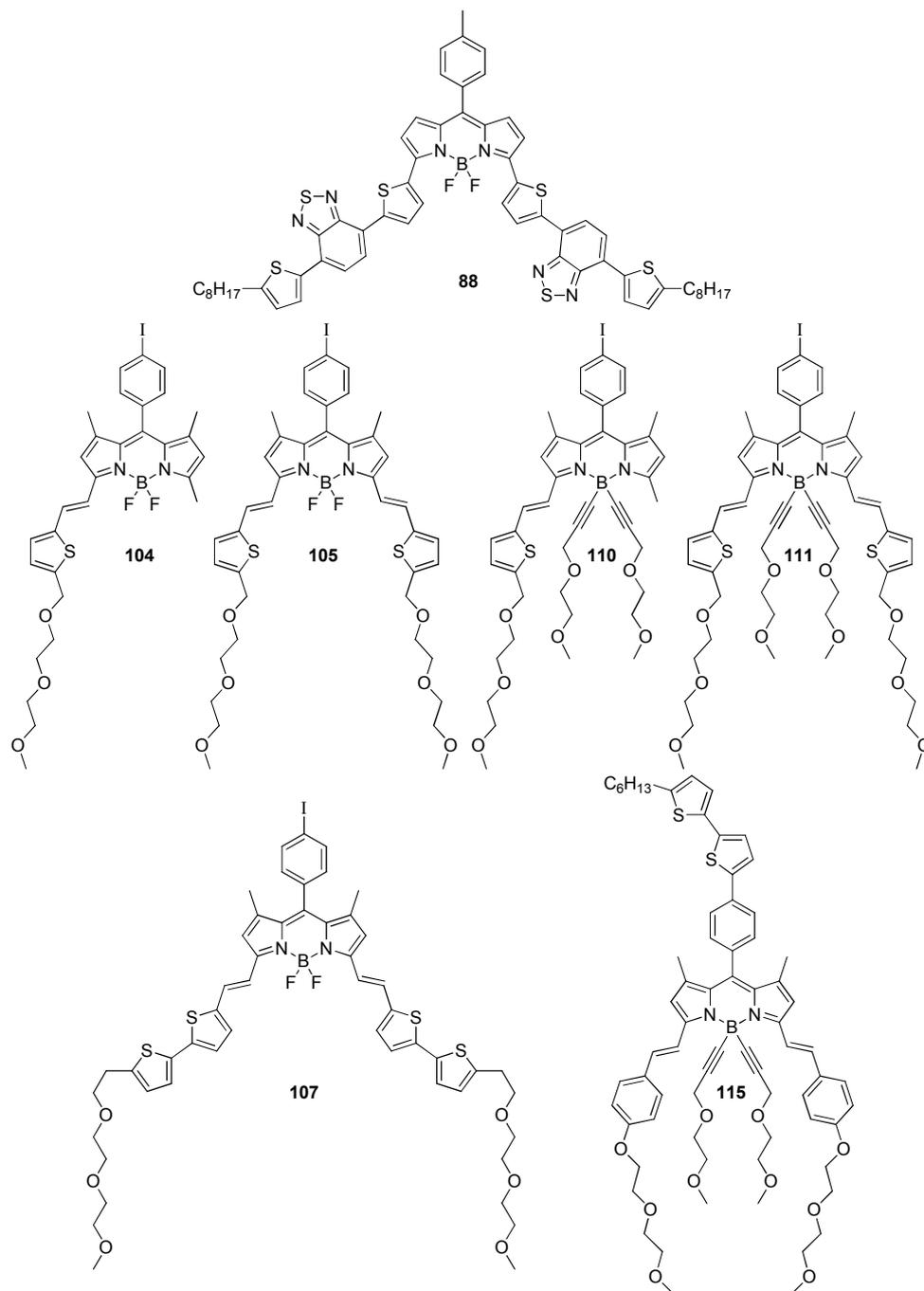


Figure 5.51 : BODIPYs utilisés comme photosensibilisateurs dans des cellules photovoltaïques de type BHJ.

Les structures planes et rigides favorisent la mobilité excitonique qui comme nous l'avons mentionné plus tôt est une condition nécessaire pour augmenter les rendements de conversion

et la mobilité des charges. Dans notre étude, l'insertion de liaisons alcényles pour l'augmentation de la délocalisation et la modulation des propriétés rédox a été privilégiée. Plusieurs molécules présentées précédemment, ont été envisagées en tant que photosensibilisateur dans des cellules photovoltaïques organisées en hétérojonction volumique (BHJ : *Bulk HeteroJunction*) (Figure 5.51). Le composé **115** dont nous verrons la synthèse ultérieurement dans ce chapitre, permet de répondre au cahier des charges imposé par un fluorophore pour être utilisé comme un donneur dans les cellules photovoltaïques organiques BHJ à savoir un système π étendu permettant de moduler à la fois les propriétés photophysiques et électrochimiques, des groupements solubilisants assurant un effet plastifiant dans le but d'obtenir des films homogènes et enfin un groupement donneur d'électron en position méso afin d'augmenter la mobilité des charges au sein du composé.

4.1. Synthèse d'une nouvelle molécule cible

Des BODIPYs styryles issus de notre labo ont déjà été utilisés comme photosensibilisateur dans des cellules photovoltaïques en hétérojonction.²⁵² Le premier exemple est présenté Figure 5.52.

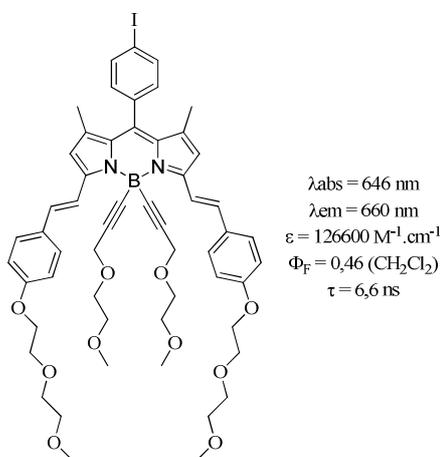


Figure 5.52 : Première utilisation de BODIPY dans des cellules photovoltaïques organiques à réseaux interpénétrés.

Ce dernier a été obtenu par condensation de Knoevenagel du *p*-méthoxydiéthylèneglycolbenzaldéhyde sur le BODIPY **37** dans un mélange pipéridine/toluène. À ce composé a été additionné le magnésien du 2,5-dioxaoct-7-yne dans le

²⁵² Rousseau, T. ; Cravino, A. ; Bura, T. ; Ulrich, Gilles ; Ziessel, R. ; Roncali, J. *Chem. Commun.* **2009**, 1673-1675.

THF à 60°C. La substitution du bore permet à la fois d'augmenter la stabilité du fluorophore mais également sa solubilité. De plus la géométrie tétraédrique du bore associée aux groupements introduits permet d'éviter la formation d'agrégat à l'état solide. Ce composé associé au PCBM (1 : 0,8 w/w) et exposé à une lumière blanche a permis d'obtenir une Voc de 0,753 V, un FF de 44% et un rendement quantique de conversion de 1,34%.

Aux vues des résultats encourageants obtenus sur ce composé et des molécules présentées un peu plus tôt dans ce chapitre, nous nous sommes proposés de synthétiser un chromophore similaire mais en y intégrant un fragment dithiényne polyaromatique afin d'améliorer la mobilité des trous (Figure 5.53).²⁵³

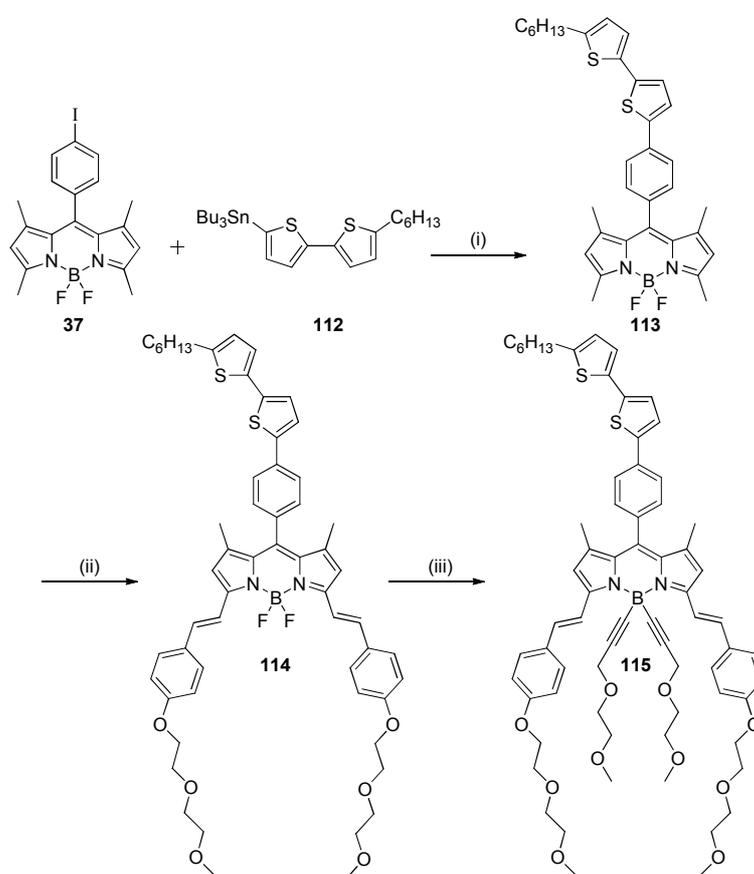


Figure 5.53 : Synthèses des composés **113**, **114** et **115**. (i) **37** (1 équiv.), tributyl(5'-hexyl-[2,2'-bithiophène]-5-yl)stannane (excès), [Pd(PPh₃)₄] 10 mol%, toluène, 110°C, 2h45, 95% ; (ii) 4-(2-(2-méthoxyéthoxy)éthoxy)benzaldéhyde (1,2 + 1,2 équiv.), pipéridine, toluène, 140°C, 61% ; (iii) 3-(2-méthoxyéthoxy)prop-1-yne (6 équiv.), EtMgBr (5 équiv.), THF, 60°C, 1 nuit, 95%.

²⁵³ Sakai, N. ; Mareda, J. ; Vaulthey, E. ; Mable, S. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4225-4237.

Celui-ci a été introduit par un couplage pallado-catalysé de Stille entre le 2-(tributylstannyl)bithiophène (fourni par l'équipe du Dr Jean Roncali, Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire, Angers) et le 8-(4-iodophényl)-1,3,5,7-tétraméthyl-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène **37** à 110°C (Figure 5.53). Du fait de la non coplanarité entre le BODIPY et le phényle en position méso, sous entendant une non conjugaison entre les deux, l'introduction de fragment bithiényle ne devrait pas perturber électroniquement notre système. Le composé **113** ainsi obtenu avec un rendement de 95% a été engagé dans une condensation de Knoevenagel. Après purification sur colonne chromatographique le composé **114** a pu être isolé avec un rendement de 61%. L'analyse par spectrométrie RMN ^1H indique que les protons vinyliques résonnent sous forme de doublet avec une constante de couplage de 16 Hz caractéristique d'une double liaison ayant une configuration E. Une dernière étape de substitution des fluorures sur le bore par un éthyne-Grignard nous a permis d'atteindre le composé **115** (95%).

4.1.1. Étude photophysique

Les spectres d'absorption, d'émission et d'excitation enregistrés dans le toluène à température ambiante sont présentés Figure 5.54.

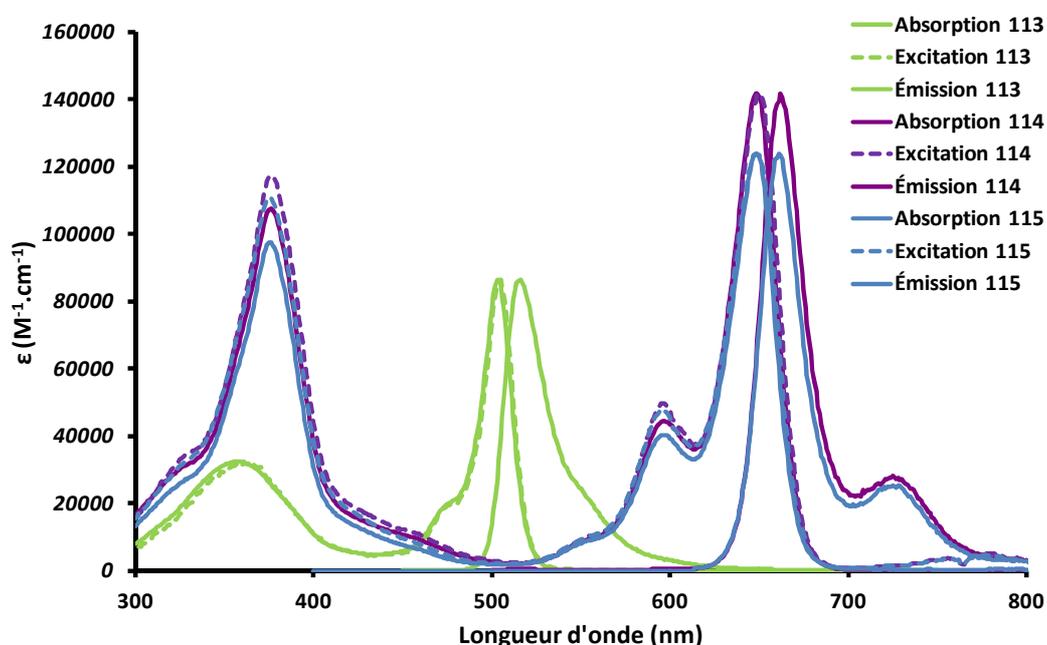


Figure 5.54 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation (en pointillés) des composés **113**, **114** et **115** à température ambiante dans le toluène.

Toutes les sondes présentent des coefficients d'extinction molaire et des rendements quantiques de fluorescence élevés. La bande d'absorption intense à 370 nm est due à la contribution apportée par le fragment introduit en méso. Les spectres d'excitation se superposent parfaitement aux spectres d'absorption ne laissant aucun doute sur l'identité de l'espèce absorbante et émettrice, et prouvant également l'absence d'agrégats. Toutes les propriétés optiques de ces trois molécules sont regroupées dans le Tableau 5.7. Les temps de vie et les faibles déplacements de Stokes enregistrés sont caractéristiques d'émetteurs de type singulet. De plus, nous pouvons constater que la post-fonctionnalisation du bore n'entraîne aucune variation au niveau des propriétés photo-physiques des BODIPYs. Des rendements quantiques de fluorescence élevés ont été enregistrés suggérant qu'une désexcitation de la molécule par voie radiative est privilégiée malgré l'augmentation de délocalisation au sein des chromophores.

Tableau 5.7 : Propriétés spectroscopiques des composés **113**, **114** et **115** à ta dans le toluène.

Composés	$\lambda_{\text{abs}}^{\text{a)}$ (nm)	ϵ ($\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)	λ_{exc} (nm)	$\lambda_{\text{em}}^{\text{b)}$ (nm)	$\tau^{\text{c)}$ (ns)	$\Phi_{\text{F}}^{\text{d)}$	$k_{\text{r}}^{\text{e)}$ (10^8 s^{-1})	$k_{\text{nr}}^{\text{e)}$ (10^8 s^{-1})
113	503	86600	460	515	2,23	0,40	1,8	2,7
114	649	141800	580	662	4,80	0,70	1,5	0,6
115	649	124000	580	661	5,44	0,63	1,2	0,7

a) Mesures effectuées dans le toluène à ta. Incertitude de mesure ± 2 nm b) Incertitude de mesure ± 2 nm. c) Incertitude de mesure $\pm 0,5$ ns. d) La Rhodamine 6G a été utilisée comme référence, $\Phi = 0,78$ dans l'eau,¹³⁴ $\lambda_{\text{ex}} = 488$ nm. Erreur estimée à $\pm 10\%$. e) Les constantes de vitesses de désexcitation radiative (k_{r}) et non radiatives (k_{nr}) sont calculées à partir de l'équation suivante : $k_{\text{r}} = \Phi_{\text{F}} / \tau_{\text{F}}$, $k_{\text{nr}} = (1 - \Phi_{\text{F}}) / \tau_{\text{F}}$, suivant l'hypothèse que l'état excité est formé avec une efficacité de 100%.

4.1.2. Cellules photovoltaïques alliant **115**/PC₆₁BM

La conception et l'étude de cellules photovoltaïques incorporant le composé **115** en tant que donneur ont été réalisées à Angers par l'équipe du Dr Jean Roncali. Le dépôt d'une solution contenant l'accepteur et le donneur dans le chloroforme a été réalisé à l'aide d'une tournette. Les ratios entre donneur et accepteur ont été modulés afin d'optimiser l'efficacité des cellules. Les meilleurs résultats ont été obtenus en incorporant deux fois plus d'accepteur que de donneur et un rendement de conversion de 2,06 a pu être atteint (Tableau 5.8, entrée 5). L'incorporation du fragment dithiényne sur le BODIPY a ainsi nettement permis

d'améliorer les caractéristiques électroniques de la cellule et d'en augmenter le rendement de conversion de manière significative (1,34 à 2,06).²⁵⁴

Tableau 5.8 : Caractéristiques électroniques des cellules photovoltaïques BHJ (ITO/Baytron/115/PC₆₁BM/Al) sous irradiation par un simulateur solaire AM1,5 (90 mW.cm⁻² ; 9 mm²). D = BODIPY, A = PC₆₁BM.

Ratio D/A	A λ = 370 nm	A = 665 nm	J _{sc} (mA.cm ⁻²)	V _{oc} (V)	FF (%)	η (%)
1 : 3	0,42	0,18	2,51	0,80	35	0,80
1 : 3	0,45	0,22	6,51	0,79	35	1,98
1 : 3	0,96	0,38	5,75	0,80	35	1,80
1 : 2	0,33	0,18	4,16	0,75	39	1,35
1 : 2	0,50	0,32	7,09	0,76	34	2,06
1 : 2	0,47	0,28	6,93	0,74	38	2,17
1 : 1	0,32	0,24	3,24	0,75	32	0,86
1 : 1	0,36	0,28	4,40	0,74	36	1,28
1 : 1	0,41	0,33	3,93	0,69	34	1,02

La Figure 5.55 a) présente l'efficacité de conversion des photons incidents (IPCE : *Incident Photon Conversion Efficiency*). Une première bande d'absorption de 45% correspondant à la transition S₀-S₁ centrée sur le BODIPY est enregistrée entre 350-500 nm et une seconde à 36% entre 550 et 730 nm. Une efficacité de conversion de 2,17% a pu être obtenue après optimisation des conditions.

La Figure 5.55 c) présente également la courbe intensité/courant de la cellule photovoltaïque de type BHJ 115/PC₆₁BM (1:2 w/w). Sous illumination solaire simulée AM 1,5 (90 mW.cm⁻²), la cellule possède une Voc de 0,76 V, une densité de courant de 7,09 mA.cm⁻² et un facteur de forme de 0,34 conduisant à un rendement de conversion de 2,06%.

Une étude par voltampérométrie cyclique à balayage linéaire a été effectuée dans le dichlorométhane (C~1,5.10⁻³M) avec du tétrabutylammoniumhexafluorophosphate (nBu₄PF₆, 0,1 M) comme sel de fond et une électrode au calomel saturée en KCl comme référence interne (Figure 5.55 d)). Cette dernière révèle des vagues d'oxydation et de réduction réversibles à un électron correspondant à la génération du radical anion et du radical cation du BODIPY. Les potentiels d'oxydation et de réduction ont été déterminés et leurs valeurs respectives sont de 0,66 et -1,15 V. Le gap électrochimique est quant à lui de 1,70 eV. Les

²⁵⁴ Rousseau, T. ; Cravino, A. ; Ripaud, E. ; Leriche, P. ; Rihn, S. ; De Nicola, A. ; Ziessel R. ; Roncali, J. *Chem. Comm.* **2010**, 46, 5082-5084.

mesures effectuées confirment ce que nous annonçons un peu plus tôt à savoir que le motif dithiénylène en méso n'a que peu d'influence d'un point de vue électronique.

Le gap optique quant à lui est déterminé à partir du spectre d'absorption du film en traçant la tangente de la bande d'absorption aux basses énergies. L'intersection de cette dernière avec l'axe des abscisses permet d'accéder à la longueur d'onde du seuil d'absorption du matériau qui peut alors être reporté dans la formule suivante :

$$E_{\text{opt}} \text{ (eV)} = 1,2419 / \lambda \text{ (\mu m)}$$

Tableau 5.9 : Données électrochimiques du composé **115**.^{a)}

Composé	ΔE_{opt} (eV)	$E_{1/2\text{Ox}}$ (V) (ΔE_p)	$E_{1/2\text{Red}}$ (V) (ΔE_p)	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	ΔE_g (eV)
115	1,81	0,66 (64 mV)	-1,15 (94 mV)	-5,61	-3,80	1,70

^{a)} Les potentiels ont été déterminés par voltampérométrie cyclique dans une solution de CH_2Cl_2 dégazée, contenant 0,1M de TBAPF_6 à une concentration de $1,5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ à ta. Le ferrocène a été utilisé comme référence interne et calibré par rapport à l'électrode saturée au calomel. Erreur estimée à +/- 15 mV.

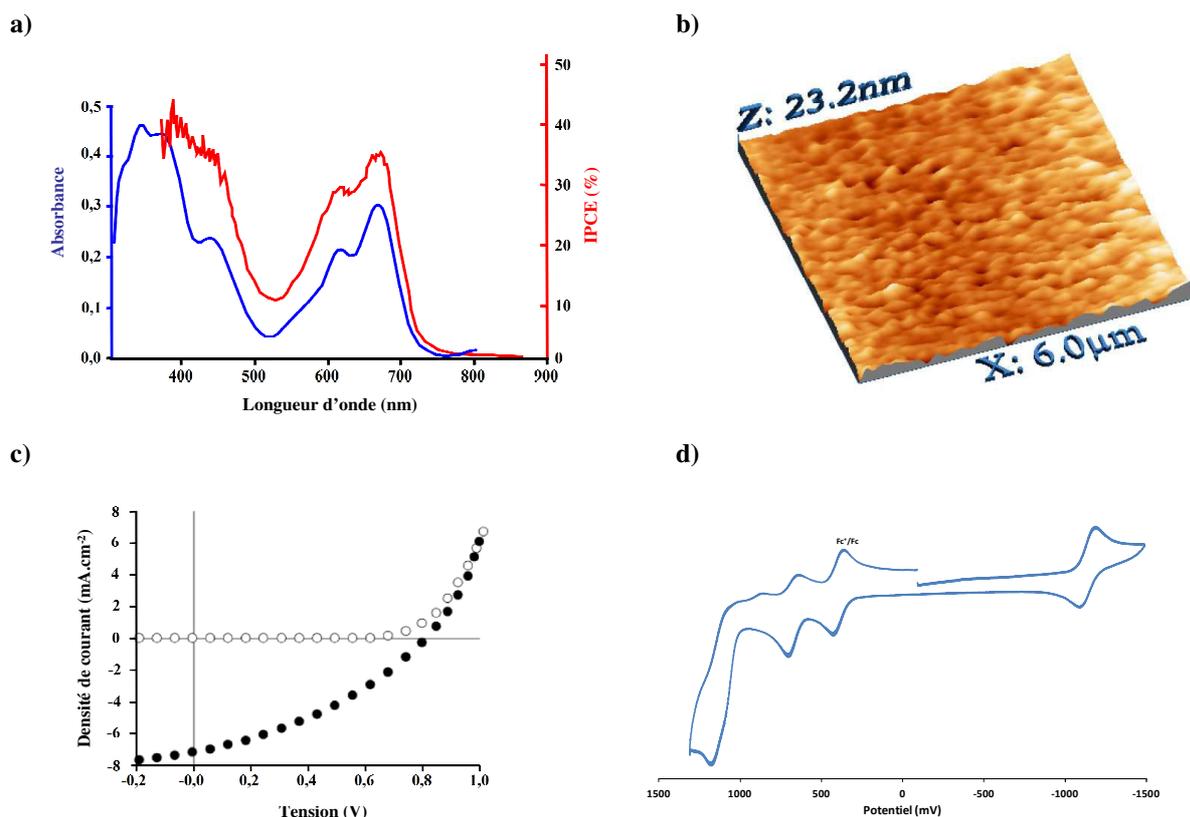


Figure 5.55 : (a) En bleu spectre UV-Visible du film **115**/ PC_{61}BM (1 : 2 w/w) déposé à l'aide d'une solution de CHCl_3 sur support d'ITO prétraité avec du PEDOT-PSS. En rouge spectre d'efficacité quantique ou IPCE (Incident Photon to electron Conversion Efficiency) sous irradiation monochromatique. (b) Image AFM du film. (c) Courbe I/V correspondant à **115**: PC_{61}BM (1 : 2) dans l'obscurité (en blanc) et sous irradiation AM1,5 (90 mW.cm^{-2}) d) Voltampérogramme du composé **115**.

4.2. Cellules photovoltaïques alliant les composés **104**, **105**, **110**, **111** et le PC₆₁BM

La conception et l'étude de ces cellules photovoltaïques ont été réalisées à Angers par l'équipe du Dr Jean Roncali. Les cellules photovoltaïques avec ces quatre composés ont été réalisées à partir de solutions de chloroforme avec un ratio donneur/accepteur (D/A) de 1:2. Cinq gouttes de chacune de ces solutions ont alors été déposées pendant la rotation sur des substrats d'ITO recouverts de 40 nm de PEDOT/PSS.²⁵⁵ Les épaisseurs du film ont pu être modulées en faisant varier la vitesse de rotation de la tournette. Toutes les données caractéristiques des cellules sont regroupées dans le Tableau 5.10.

Tableau 5.10 : Conditions expérimentales de conception de cellules photovoltaïques avec les composés **104**, **105**, **110** et **111** associés au PC₆₁BM sous illumination standard AM1,5 (100 mW.cm⁻², 9 mm²).

Composés	Solvant Concentration (BODIPY/mL)	Paramètres de dépôt Rpm (s)	J _{sc} (mA.cm ⁻²)	V _{oc} (V)	FF (%)	η (%)
104	CHCl ₃ , 4 mg/mL	800 (60)	0,70	0,26	28	0,05
104	CHCl ₃ , 4 mg/mL	1300 (60)	1,42	0,30	27	0,11
104	CHCl ₃ , 4 mg/mL	1500 (60)	1,57	0,28	27	0,12
105	CHCl ₃ , 4 mg/mL	800 (60)	0,28	0,43	21	0,02
105	CHCl ₃ , 4 mg/mL	1300 (60)	0,40	0,38	19	0,03
105	CHCl ₃ , 4 mg/mL	1500 (60)	0,70	0,42	25	0,07
110	CHCl ₃ , 4 mg/mL	800 (60)	3,04	0,64	28	0,55
110	CHCl ₃ , 4 mg/mL	1050 (60)	2,90	0,43	29	0,40
111	CHCl ₃ , 4 mg/mL	800 (60)	2,78	0,64	26	0,46
111	CHCl ₃ , 4 mg/mL	1050 (60)	3,46	0,63	31	0,68

Les rendements de conversions, les valeurs de J_{sc} et de FF des molécules sont très faibles. Ces valeurs légèrement améliorées dans les cas des composés **110** et **111**, qui ne diffèrent des composés **104** et **105** que par la substitution des atomes sur le bore par des fragments acétyléniques.

Une étude par voltampérométrie cyclique à balayage linéaire a été réalisée dans le dichlorométhane à température ambiante (Tableau 5.11). Afin d'obtenir une bonne efficacité de dissociation de l'exciton à l'interface Donneur/Accepteur, une différence d'énergie de 0,30

²⁵⁵ Rousseau, T. thèse, Université d'Angers : « Élaboration et caractérisation de cellules solaires organiques à base de nouvelles classes de matériaux actifs », **2011**.

eV entre les LUMOs du donneur et de l'accepteur ($PC_{61}BM = 4,20$ eV) est requis. Or dans notre cas, les LUMOs des BODIPYs sont relativement basses. Ainsi des différences d'énergies de 0,17 eV, 0,08 eV, 0,30 eV et 0,17 eV ont été enregistrées respectivement pour les composés **104**, **105**, **110** et **111** par rapport à la référence.

Tableau 5.11 : Caractéristiques électrochimiques des composés **104**, **105**, **110** et **111**.^{a)}

Composés	ΔE_{opt} (eV)	$E_{1/2Ox}$ (V) (ΔE_p)	$E_{1/2Red}$ (V) (ΔE_p)	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	ΔE_g (eV)
104	1,84	0,91 (60 mV)	-1,02 (64 mV)	-5,85	-3,92	1,93
105	1,62	0,75 (56 mV)	-0,93 (58 mV)	-5,69	-4,01	1,68
110	1,90	0,84 irr.	-1,15 (58 mV)	-5,78	-3,79	1,99
111	1,63	0,70 irr.	-1,02 (60mV)	-5,64	-3,92	1,72

^{a)} Les potentiels ont été déterminés par voltampérométrie cyclique dans une solution de CH_2Cl_2 dégazée, contenant 0,1M de $TBAPF_6$ a une concentration de $1,5 \cdot 10^{-3} M$ à ta. Le ferrocène a été utilisé comme référence interne et calibré par rapport à l'électrode saturée au calomel. Erreur estimée à +/- 15 mV.

Les courbes intensité/tension des quatre composés sont présentées Figure 5.56.

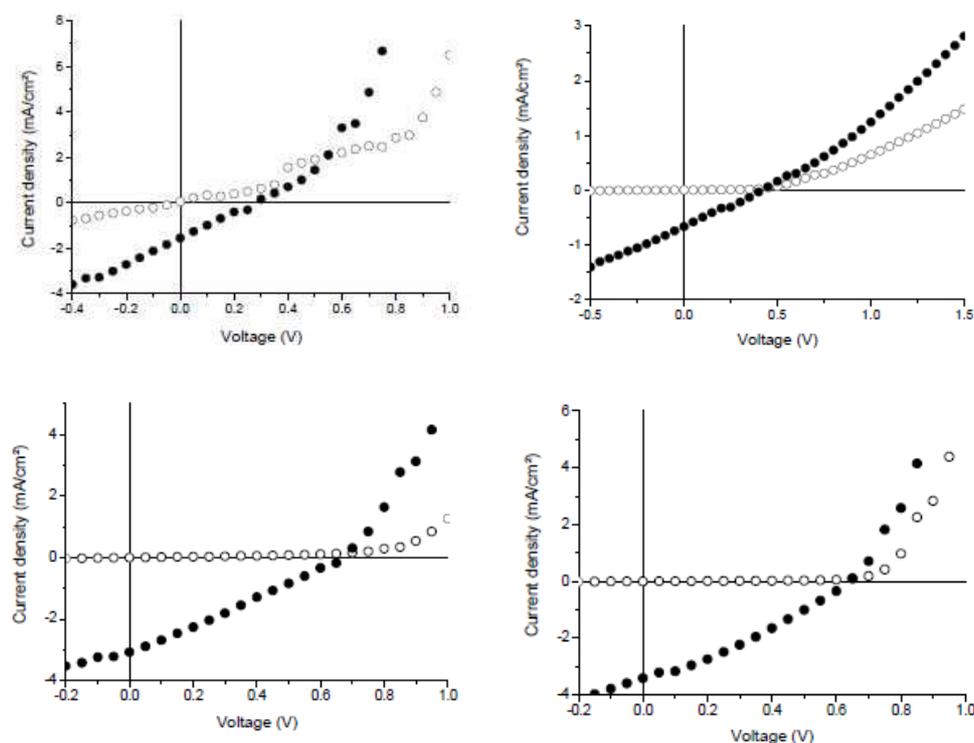


Figure 5.56 : Caractéristiques J-V dans le noir et sous illumination AM1,5 (1000 $mW \cdot cm^{-2}$) des cellules **104**/ $PC_{61}BM$ (haut gauche), **105**/ $PC_{61}BM$ (haut droite), **110**/ $PC_{61}BM$ (bas gauche) et **111**/ $PC_{61}BM$ (bas droite).

En regroupant toutes les données que nous venons d'énoncer, les faibles performances photovoltaïques des cellules pourraient vraisemblablement s'expliquer par des problèmes de transports de charges.

4.3. Cellules photovoltaïques alliant le composé **88** et le PC₆₁BM

La conception des cellules et leur étude ont été réalisées à l'Institut Électronique du Solide et des Systèmes (INESS, Strasbourg) en collaboration avec les Drs Thomas Heiser (INESS), Patrick Lévêque et Nicolas Leclerc (LIPHT, Strasbourg). Les conditions expérimentales pour les cellules photovoltaïques associant le fluorophore **88** et le PC₆₁BM sont mentionnées dans le Tableau 5.12.

Tableau 5.12 : Conditions expérimentales de conception de cellules photovoltaïques avec le composé **88** sous illumination solaire AM1,5 (9 mm²). D = composé **88**, A = PC₆₁BM.

Ratio D/A	Solvant Concentration (BODIPY/mL)	J _{sc} (mA.cm ⁻²)	V _{oc} (V)	FF (%)	η (%)	Recuit
1 : 2	CHCl ₃ , 5 mg/mL	4,06	0,61	28	0,70	/
1 : 2	CHCl ₃ , 5 mg/mL	3,57	0,59	26	0,56	100°C 10 min
1 : 1	CHCl ₃ , 5 mg/mL	2,27	0,43	29	0,28	/
1 : 1	CHCl ₃ , 5 mg/mL	1,37	0,49	25	0,17	100°C 10 min
1 : 0,8	CHCl ₃ , 5 mg/mL	2,04	0,34	28	0,29	/
1 : 0,8	CHCl ₃ , 5 mg/mL	0,82	0,35	26	0,08	100°C 10 min
1 : 0,8	CB 20 mg/mL	1,63	0,27	26	0,12	/
1 : 0,8	CB 20 mg/mL	1,13	0,47	25	0,13	100°C 10 min

Conditions : 2200 rpm avec une accélération de 600 rpm.s⁻¹ pendant 180s puis rotation de 2500 rpm avec une accélération de 600 rpm.s⁻¹ pendant 120 s.

Les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant le chloroforme comme solvant et en incorporant dans la solution deux fois plus d'accepteur que de donneur. Cependant même en faisant varier tous les facteurs (solvant, concentration, température et durée du recuit), des valeurs de J_{sc} et V_{oc} médiocres (Figure 5.57) ainsi qu'un rendement de conversion assez faible de 0,7% a été enregistré.

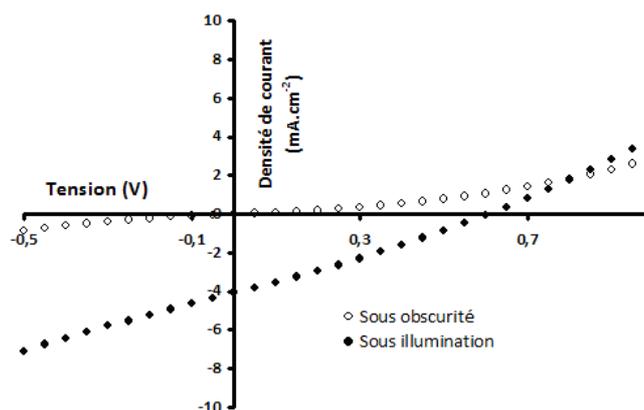


Figure 5.57 : Caractéristiques J-V dans le noir et sous illumination AM1,5 (1000 mW.cm^{-2}) de la cellule 88/PC₆₁BM.

Cette étude menée en fin de thèse n'a pas pu être optimisée par faute de temps et des travaux sont toujours en cours. Aux vues des résultats obtenus, nous avons trouvé plus judicieux d'axer notre étude sur une autre molécule.

4.4. Cellules photovoltaïques alliant le composé **107** et le PC₆₁BM

La conception des cellules et leur étude ont été réalisées à l'Institut Électronique du Solide et des Systèmes (INESS, Strasbourg) en collaboration avec les Drs Thomas Heiser (INESS), Patrick Lévêque et Nicolas Leclerc (LIPHT, Strasbourg). Les conditions expérimentales pour les cellules photovoltaïques associant le composé **107** et le PC₆₁BM sont regroupées dans la Tableau 5.13.

Tableau 5.13 : Conditions expérimentales de conception de cellules photovoltaïques avec le composé **107** associé au PC₆₁BM sous illumination standard AM1,5 (100 mW.cm^{-2} , 9 mm^2).

Ratio D/A	Solvant Concentration (BODIPY/mL)	J _{sc} (mA.cm ⁻²)	V _{oc} (V)	FF (%)	η (%)	Recuit
1 : 1	CHCl ₃ , 5 mg/mL	8,50	0,55	32	1,5	80°C, 20 min
1 : 1	CHCl ₃ /CB 5 mg/mL	6,15	0,48	30	0,9	80°C, 20 min
1 : 0,8	CB 40 mg/mL	5,0	0,51	30	0,8	/
1 : 0,8	CB 40 mg/mL	2,3	0,57	30	0,4	/

Conditions : 2200 rpm avec une accélération de 600 rpm.s^{-1} pendant 180s puis rotation de 2500 rpm avec une accélération de 600 rpm.s^{-1} pendant 120 s.

Les solutions dans le chloroforme ont donné de meilleurs résultats que celles dans le chlorobenzène (CB) et une efficacité de conversion de 1,5% a pu être obtenue. Une étude plus approfondie a été réalisée pour tenter d'expliquer ces résultats. Une analyse spectroscopique UV-Visible du film a été réalisée et est présentée Figure 5.58 a). Les spectres d'absorption du composé **107** en solution et du film (**107**+PC₆₁BM) sont assez similaires. La transition la plus énergétique est principalement due aux groupements alcényles alors que la moins énergétique possédant une structure vibronique bien définie, correspond à la transition S₀-S₁ centrée sur le cœur indacène. Un effet bathochrome de 57 nm est toutefois observé sur le film par rapport au spectre d'absorption en solution.

Une analyse thermique par calorimétrie différentielle à balayage (DSC : *Differential Scanning Calorimetry*) nous indique que la molécule présente une transition de phase endothermique (mp=101,63°C) (Figure 5.58 b)). Aucune variation exothermique n'a été enregistrée signifiant que la molécule n'a pas de capacité à s'organiser et que par conséquent le solide est amorphe. Une étude sur la morphologie des films a été réalisée par Microscopie à Force Atomique (AFM : *Atomic Force Microscopy*) sur un Nanoscope IV (Veeco®). Cette dernière permet de mettre en évidence la topographie d'une surface du film. Un micro-levier flexible vibrant à une fréquence de résonance qui lui est propre va ainsi balayer la surface de l'échantillon point par point avec une certaine amplitude. L'interaction du levier avec l'échantillon va modifier la fréquence de résonance et provoquer une décroissance d'amplitude. Les flexions de la pointe du levier après balayage permettent de topographier de manière précise l'ensemble du film. La Figure 5.58 c) présente le film obtenu par un échantillon comprenant le composé **107** et le PCBM (1:1). Cette dernière semble corroborer les résultats obtenus par DSC et l'image AFM montre bien que le film présente une morphologie amorphe.

Une analyse électrochimique a été réalisée dans le dichlorométhane à température ambiante (1,5 mM dans 0,10 Bu₄NPF₆) (Figure 5.58 d)). Deux vagues d'oxydation réversibles sont visibles dans la partie cathodique. Elles correspondent à la génération des radicaux cation et dication du BODIPY. Dans la partie anodique du voltamogramme ont été enregistrés deux vagues de réduction réversibles attribuées à la génération du radical anion et du diradical anion sur le BODIPY.

Les potentiels d'oxydation et de réduction ainsi que les énergies des orbitales moléculaires HOMO et LUMO ont ainsi pu être déterminées et sont résumés dans le Tableau 5.14.

Tableau 5.14 : Caractéristiques électrochimiques du composé **107**.

Composés	ΔE_{opt}	$E_{1/2\text{Ox}}$ (V)	$E_{1/2\text{Red}}$ (V)	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	ΔE_{g}
107	1,48	0,63 (64 mV) 0,82 (65 mV)	-0,93 (64 mV)	-5,34	-3,84	1,50

Les potentiels ont été déterminés par voltampérométrie cyclique dans une solution de CH_2Cl_2 dégazée, contenant 0,1M de TBAPF6 à une concentration de $1,5 \cdot 10^{-3}\text{M}$ à ta. Le ferrocène a été utilisé comme référence interne vs SCE. Erreur estimée à +/- 15 mV.

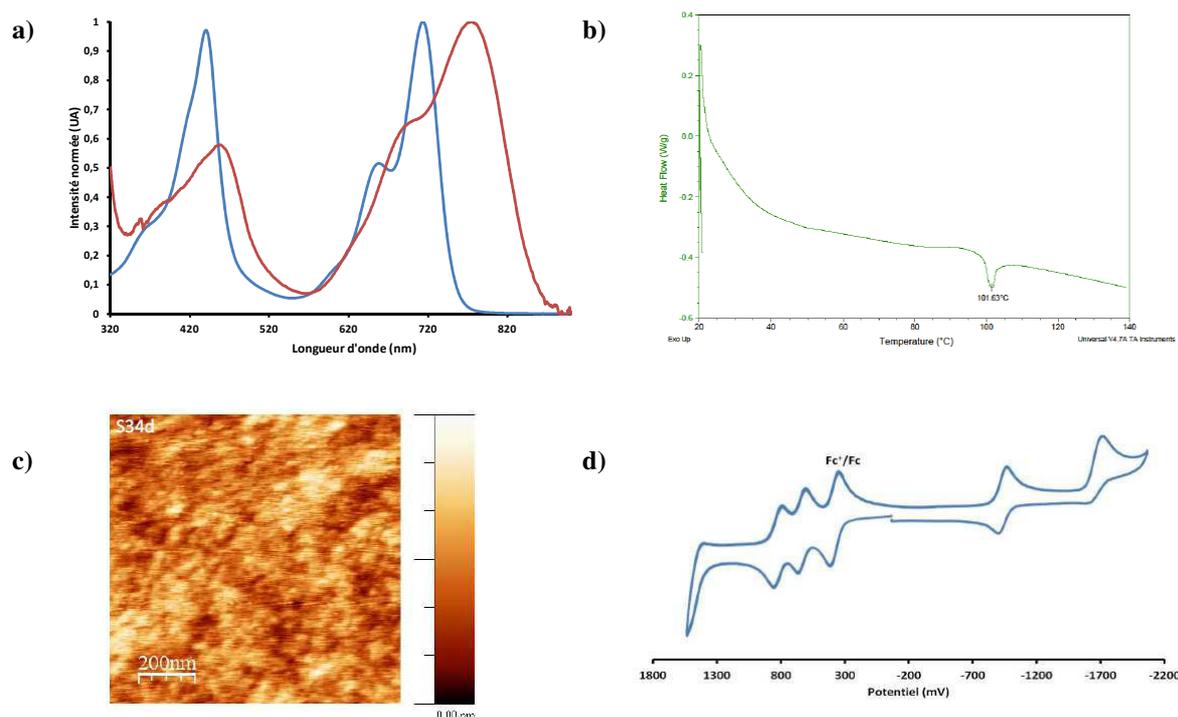


Figure 5.58 : (a) Spectre d'absorption du composé **107** en solution (bleu) et du film (rouge). (b) Thermogramme de calorimétrie différentielle à balayage du composé **107**. (c) Image AFM du film obtenu à partir du mélange **107** et PCBM (1 : 1) après 80°C à 20 min. (d) Voltamogramme cyclique de **107** dans CH_2Cl_2 à ta.²⁵⁶

5. Conclusion et perspectives

Notre objectif dans ce chapitre de thèse quant à la modulation des propriétés optiques des BODIPYs par fonctionnalisation des positions 3 et 5 a été pleinement atteint. Ainsi plusieurs sondes fluorescentes à système π étendu par insertion de groupements aromatiques avec des liaisons simple, double et triple ont pu être obtenues avec dans l'ensemble de bons rendements. Une étude complète de chacun des nouveaux chromophores a été réalisée et nous

²⁵⁶ Bura, T. ; Leclerc, N. ; Fall, S. ; Lévêque, P. ; Heiser, T. ; Retailleau, P. ; Rihn, S. ; Mirloup, A. ; Ziessel, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134 (42), 17404–17407.

a permis une meilleure compréhension des effets apportés par l'extension de la conjugaison dans les positions α . Les groupements thiényls et leurs dérivés de part leurs propriétés intrinsèques semblent être des substituants de choix pour déplacer efficacement les longueurs d'onde d'absorption et d'émissions des sondes. Ainsi une large gamme spectrale a pu être atteinte couvrant une bonne partie du spectre visible et du proche IR. Fort des connaissances acquises lors de notre étude, nous pouvons imaginer la synthèse de fluorophores plus sophistiqués associant une importante délocalisation et un second chromophore plus énergétique comme donneur d'énergie (le pyrène ou le pérylène). L'association des deux permettrait de générer un système tandem hautement délocalisé avec un déplacement de Stokes virtuellement augmenté.

Lors des synthèses abordés dans ce chapitre, des réactions monotopes ont été développées et privilégiées autant qu'il se peut afin d'éviter des dégradations des intermédiaires réactionnels. Une étude méthodologique sur chaque composé (conditions réactionnelles, choix de la plateforme de départ) a permis de surmonter les difficultés rencontrées et d'optimiser les différentes synthèses.

L'augmentation de la délocalisation a essentiellement été axée sur des couplages pallado-catalysés et sur l'utilisation de la réactivité des méthyles par condensation de Knoevenagel mais la substitution nucléophile aromatique sur les composés dihalogénés représentent également une voie forte intéressante qui serait à développer.

Différents BODIPYs ont été utilisés en tant que photo-sensibilisateur dans des systèmes de conversion d'énergie. Ces derniers peuvent être envisagés comme matériaux π donneurs pour une grande variété d'applications (transistors organiques, diodes électroluminescentes organiques (OLED), cellules solaires organiques (OPV)). Des résultats encourageants dans le domaine des cellules photovoltaïques organiques BHJ ont été obtenus. De nombreux points restent cependant à améliorer comme les propriétés électroniques (mobilité des charges) et physico-chimiques (stabilité chimique et thermique, solubilité,...). Nous avons pu constater que l'utilisation de BODIPY comme donneur dans les cellules photovoltaïques en association même à de faibles quantités de PC₆₁BM, ont permis d'obtenir des résultats satisfaisants prouvant ainsi l'efficacité de ces sondes fluorescentes dans de telles applications.

Conclusion Générale

Les travaux réalisés au cours de cette thèse ont porté sur la synthèse, l'étude et l'utilisation de chromophores organiques basés sur les unités o-hydroxyphényl-s-triazine et boradiaza-s-indacène (BODIPY).

Le premier projet de ce travail de thèse a reposé sur l'utilisation d'un photochrome à transfert de proton intramoléculaire à l'état excité. Cette propriété électronique confère à cette molécule des caractéristiques optiques remarquables telles que des déplacements de Stokes élevés ($> 10000 \text{ cm}^{-1}$). Parmi toutes les familles de molécules présentant un processus d'ESIPT, notre choix s'est porté sur l'o-hydroxyphényl-s-triazine. D'une part pour la simplicité des mécanismes photophysiques mis en jeu permettant d'observer une émission unique et une bande d'absorption qui varie peu avec l'environnement, d'autre part parce que ce chromophore présente des rendements quantiques de fluorescence élevés, en solution mais également à l'état solide ainsi qu'une bonne stabilité chimique et photochimique. Une synthèse originale, rapide et efficace a permis d'obtenir deux isomères de l'o-hydroxyphényl-s-triazine avec de bons rendements. L'insertion d'un atome d'iode a par la suite permis une post-fonctionnalisation variée par couplage pallado-catalysés (Heck, Suzuki, Sonogashira) afin d'étendre la conjugaison. Ainsi différents modules aromatiques (thiophène, EDOT, vinyl alkyl) et polyaromatiques (bis-thiophène, pyrène, pérylène) ont pu être greffés sur les plateformes de départ et les propriétés optiques des produits ainsi obtenus, comparées. Les propriétés d'absorption ont pu être modulées entre 320 nm (cas de la plateforme de départ) et 530 nm (insertion de l'unité borodiaza-s-indacène). Il en est de même pour l'émission pour laquelle une gamme spectrale allant de 489 nm jusqu'à 586 nm a pu être atteinte. L'insertion sur l'absorbeur UV d'un second fluorophore tel que le pyrène, le pérylène ou un BODIPY, a permis de générer des dyades, caractérisées par un transfert d'énergie directionnel modulable en fonction de la nature du second fluorophore. Tous les nouveaux fluorophores ont été entièrement caractérisés par analyses spectrométriques RMN (^1H , ^{13}C , ^{11}B), spectroscopiques IR mais également par spectrophotométrie d'absorption et d'émission. Des structures radio-cristallographiques de certains produits ont également pu être obtenues. Ces dernières ont permis de confirmer l'existence d'une liaison hydrogène intramoléculaire forte au sein de l'o-

hydroxyphényl-s-triazine (NN), permettant ainsi de rigidifier la molécule et de participer à sa planarité. Rappelons que la force de cette liaison hydrogène avait déjà été mise en évidence au préalable sur les spectres RMN ^1H de part le déplacement chimique du proton phénolique observé vers 14 ppm. Une étude spectrophotométrique de fluorescence à l'état solide a permis de mettre en évidence des émissions intenses des dérivés NN avec notamment des rendements quantiques de fluorescence élevés ($\Phi_{\text{Fsolide}} = 0,49$ et $0,90$ pour les deux isomères de départ). Des Φ_{Fsolide} élevés ($0,26$ et $0,58$) ont également été mesurés pour les composés à systèmes π étendu présentant notamment un groupement thiophène. Une étude par spectroscopie d'absorption transitoire ultra-rapide (pico à femtoseconde) permettrait une meilleure compréhension des processus photophysiques mis en jeu et ainsi de compléter le travail déjà effectué au sein du laboratoire.

Le second projet de ces travaux de thèse a consisté en l'élaboration et l'étude de fluorophores cagés. Les sondes optiques fondées sur le principe de pro-fluorescence suscitent un grand intérêt notamment dans l'étude du milieu biologique. En effet, la détection de la fluorescence est aisément réalisable par des techniques modernes. De plus, l'imagerie optique de fluorescence présente l'avantage de sa grande sensibilité et de son caractère non invasif. L'élaboration de fluorophores cagés repose sur l'association de deux entités : l'une susceptible d'interagir avec l'analyte ciblé qui va entraîner au moins une modification chimique de la sonde, la seconde d'un chromophore dont les propriétés optiques seront modifiées de part le lien covalent qui l'unit à la première entité (émission de fluorescence faible ou inexistante). Différents groupements labiles ont ainsi été introduits sur des dérivés de BODIPYs et d'o-hydroxyphényl-s-triazine dont la nature est fonction du mode de déprotection utilisé. Ainsi deux approches différentes ont été investies : la première se basant sur une photoactivation, la seconde sur un clivage enzymatique.

Plusieurs sondes fluorescentes photo-activables ont ainsi été synthétisées par introduction d'un fragment 4,5-diméthoxy-2-nitrobenzyle (DMNB) et leur photofragmentation étudiée par spectrophotométrie d'absorption et de fluorescence. Bien que les verrous conceptuels et technologiques aient pu partiellement être surmontés, la fragilité et l'instabilité des sondes pro-fluorescentes, nous ont obligés à changer de stratégie.

Un autre moyen de déclenchement, enzymatique cette fois, a été retenu. De nouvelles sondes présentant un groupement labile autorisant l'interaction avec un bio-analyte (dans notre cas une lipase) ont ainsi été synthétisées afin d'étudier cette nouvelle voie d'activation. L'extinction de fluorescence des dérivés de l'o-hydroxyphényl-s-triazine est facilement

accessible par fonctionnalisation du groupement hydroxyle. Cette stratégie permet en effet de rompre la liaison hydrogène intramoléculaire au sein des composés, empêchant ainsi l'émission de fluorescence depuis la forme Kéto excitée. Des groupements partants de nature variée ont été introduits dans cette position soit par un lien éther soit par un lien carbonate. Une méthodologie quant à la synthèse des ces sondes dormantes a permis leur obtention avec de bons rendements mais également de moduler leur vitesse de photolyse. Des résultats encourageants ont été obtenus sur le composé **50**, formé d'une unité hydroxyphényle-s-triazine fonctionnalisé par un bras auto-immolable permettant d'envisager le greffage de groupement partant d'intérêt biologique (composé **51**). Des études sont toujours en cours sur ce sujet au sein du laboratoire.

Aux vues des résultats obtenus dans les deux premiers chapitres de ce manuscrit, une des perspectives présentant le plus grand potentiel consisterait en l'élaboration de sondes cagées ratiométriques. En effet, les fluorophores cagés ratiométriques suscitent un intérêt grandissant notamment dans les milieux biologiques et l'imagerie médicale car ils permettent d'éviter les problèmes de faux positifs. Les sondes envisagées pourraient être obtenues par l'élaboration d'une tryade reposant sur l'association des unités BODIPY/NN/DMNB. Une irradiation à 370 nm permettrait d'amorcer le départ du groupement photolabile (lié à l'absorbeur UV par fonctionnalisation du groupement OH), restituant ainsi une liaison hydrogène au sein de l'unité hydroxyphényl-s-triazine. Nous avons vu que la force de cette liaison hydrogène contraint les dérivés NN à une géométrie plane. L'association à un second fluorophore de type BODIPY (plan également), permettrait ainsi une augmentation de la délocalisation entre ces deux unités et par conséquent un changement de couleur, accompagné d'un déplacement bathochrome de l'émission de fluorescence.

Le troisième projet a consisté en l'élaboration d'oligomères de BODIPYs. Une méthode originale d'extension de la délocalisation en position α et β par couplage oxydant à l'aide d'un composé iodé hypervalent (PIFA), a permis l'obtention de nombreuses sondes à système π étendu. À notre connaissance, aucune stratégie de synthèse similaire n'a été développée auparavant. La stratégie mise en place pour l'élaboration de ces édifices moléculaires par couplage direct C-C d'unités boradiaza-s-indacène, a permis de s'affranchir d'une pré-fonctionnalisation des BODIPYs de départ et de ce fait, d'éviter une synthèse convergente multi-étapes. Des oligo-BODIPYs à degré de polymérisation multiple ont ainsi pu être obtenus et étudiés par spectrophométrie d'absorption et d'émission mais également par analyse électrochimique. Cette étude approfondie a permis de mettre en évidence une

délocalisation efficace au sein de ces composés. Néanmoins un manque de sélectivité associé à des difficultés quant au contrôle de la réaction de couplage oxydant avec PIFA, ne nous a pas permis d'optimiser les rendements de synthèse. Les rendements modestes peuvent s'expliquer par une faible solubilité des oligo-BODIPYs et par la réactivité des méthyles en positions α . Des analyses approfondies sur le dimère **52** (RMN, mesures photophysiques et électrochimiques, spectrométrie de masse, micro-analyses, HPLC chirale, structure radio-cristallographique) ont permis de mettre en évidence et de confirmer la présence de deux composés qui vraisemblablement sont des énantiomères. Une étude photophysique sur les deux fractions isolées après colonne HPLC chirale, associée à une analyse de dichroïsme circulaire, permettraient de confirmer sans ambiguïté la présence des deux énantiomères. Dans ce troisième volet, nous avons également pu comparer les réactivités des positions α et β vis-à-vis du couplage oxydant. D'après nos résultats, les dimères α - α liés permettent un déplacement bathochrome vers les basses énergies plus importants et l'accès à la région du proche IR. Il faut toutefois garder en mémoire que l'efficacité de la délocalisation est dépendante de l'encombrement stérique des BODIPYs de départ, qui dans certains cas n'autorise pas la planarité des oligomères. Bien qu'une étude approfondie des nouveaux chromophores ait été réalisée au sein du laboratoire, tous les monomères et dimères présentés dans ce chapitre ont été envoyés dans le laboratoire du Pr A. Harriman à Newcastle pour une étude photophysique complémentaire.

Enfin, le dernier projet de cette thèse a consisté en la synthèse et l'étude de BODIPYs à systèmes π étendus par fonctionnalisation des positions 3 et 5. Différentes plateformes de départ ont ainsi permis des post-fonctionnalisations des sondes par insertion de groupements aryles et alkyles (couplages pallado-catalysés) ou vinyliques (condensation de Knoevenagel). Les mesures des propriétés photophysiques des BODIPYs ainsi obtenus ont pu être effectuées et l'influence des groupements introduits comparée.

L'introduction de groupements aromatiques ou polyaromatiques par liaison simple, double ou triple a permis des déplacements bathochromes des longueurs d'onde d'absorption et d'émission. Ainsi une large fenêtre spectrale a pu être atteinte : de 505 à 732 nm en absorption et de 510 à 768 nm en émission.

Certaines molécules présentées dans ce chapitre, de part leur capacité à collecter les photons de manière efficace sur une large fenêtre spectrale et de part leurs potentiels rédox facilement accessibles, ont été envisagées en tant que photo-sensibilisateur dans des systèmes de conversion d'énergie. Les molécules considérées comme les meilleures candidates pour ce

type d'application ont ainsi été incorporées dans des cellules photovoltaïques organiques en tant que donneur d'électrons, en association avec du PCBM jouant le rôle d'accepteur d'électrons. Bien que de nombreux points restent encore à améliorer concernant les propriétés électroniques (mobilité de charges) et physico-chimiques (stabilité chimique et thermique, solubilité,..) des résultats encourageants ont été obtenus et permettent d'envisager de prometteuses perspectives. Certains composés de ce chapitre font d'ailleurs l'objet d'une étude complémentaire au sein du laboratoire.

Références

- [1] Valeur, B. *In Molecular Fluorescence : Principles and Applications* ; Wiley-VCH : Weinheim, **2002**.
- [2] Förster, T. *Discuss. Faraday Soc.* **1959**, 27, 7-17.
- [3] Dexter, D. L. *J. Chem. Phys.* **1953**, 21, 836-850.
- [4] Selvin, P. R. ; Hearst, J. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1994**, 91, 10024-10028.
- [5] Lo, K. K.-W. ; Lee, T. K.-M. ; Zhang, K. Y. *Inorganica Chimica Acta* **2006**, 359, 1845-1854.
- [6] Lavis, L. D. ; Raines, R. T. *Chem. Biol.* **2008**, 3, 142-155.
- [7] (a) Berlman, I. B. “*Handbook of Fluorescence Spectra of Aromatic Molecules*” Academic Press, N.Y. **1971**. (b) Dabestani, R. ; Ivanov, I. N. *Photochem. Photobiol.* **1999**, 70, 10-34. (c) Wu, J. ; Pisula, W. ; Müllen, K. *Chem. Rev.* **2007**, 107,718-747.
- [8] Kuznetsova, N. A. ; Kaliya, O.L. *Russian Chemical Reviews* **1992**, 61, 1243-1267.
- [9] Davidson, R. S. ; Hildenbuch, M. M. *Photochem. Photobiol.* **1990**, 52, 431-438.
- [10] Wang, J. ; Qian, X. ; Cui, J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4308-4311.
- [11] Mizukami, S. ; Nagano, T. ; Urano, Y. ; Odani, A. ; Kikuchi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3920-3925.
- [12] Baeyer, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1871**, 4, 555-558.
- [13] Mao, F. et al. PCT Int. Appl. 9915517 **1999**, Molecular Probes.
- [14] Graber, M. L. ; Dilillo, D. C. ; Friedman, B. L. *Anal. Biochem.* **1986**, 156, 202-212.
- [15] Kamiya, M. ; Kobayashi, H. ; Hama, Y. ; Koyama, Y. ; Bernardo, M. ; Nagano, T. ; Choyke, P.L. ; Urano, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3918-3929.
- [16] Whitaker, J. E. ; Hauglang, R. P. ; Ryan, D. ; Hewitt, P.C. ; Haugland, R. P. ; Predengast, F. G. *Anal. Biochem.* **1992**, 207, 267-279.
- [17] Mishra, A. ; Behera, R. K. ; Behera, P. K. ; Mishra, B. K. ; Behera, G. B. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1973-2011.
- [18] Sanchez-Galvez, A. ; Hunt, P. ; Robb, M. A. ; Olivucci, M. ; Vreven, T. ; Schlegel, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2911-2924.
- [19] Haugland, R. P. *Handbook of Molecular Probes and Research Products*, 10th ed. ; Molecular Probes, Inc. : Eugene, OR, **2005**.
- [20] Treibs, A. ; Kreuzer, F. H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 718, 208-223.

- [21] Ulrich, G. ; Ziesel, R. ; Harriman, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1184-1201.
- [22] Loudet, A. ; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4891-4932.
- [23] Alford, R. ; Simpson, H. M. ; Duberman, J. ; Hill, G. C. ; Ogawa, M. ; Regino, C. ; Kobayashi, H. ; Choyke, P. L. *Journal Mol. Imaging* **2009**, 8, 341-354.
- [24] Zeng, L. ; Miller, E. W. ; Pralle, A. ; Isacoff, E. Y. ; Chang, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10-11.
- [25] Harriman, A. ; Mallon, L. J. ; Goeb, S. ; Ziesel, R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, 9, 5199-5201.
- [26] (a) Tram, K. ; Yan, H. ; Jenkins, H. A. ; Vassiliev, S. ; Bruce, D. *Dyes Pigm.* **2009**, 82, 392-395. (b) Schmitt, A. ; Hinkeldey, B. ; Wild, M. ; Jung, G. *J. Fluoresc.* **2009**, 19, 755-758. (c) Arroyo, I. J. ; Hu, R. ; Merino, G. ; Tang, B. Z. ; Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5719-5722.
- [27] Kang, H. C. ; Haugland, R. P. US 5,433,896, **1995**.
- [28] (a) Ulrich, G. ; Goeb, S. ; De Nicola, A. ; Retailleau, P. ; Ziesel, R. *Synlett* **2007**, 10, 1517-1520. (b) Ulrich, G. ; S. Goeb ; De Nicola, A. ; Retailleau, P. ; Ziesel, R. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4489-4505.
- [29] Wada, M. ; Ito, S. ; Uno, H. ; Murashima, T. ; Ono, N. ; Urano, T. ; Urano, Y. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 6711-6713.
- [30] Hall, M. J. ; McDonnell, S. O. ; Killoran, J. ; O'Shea, D. F. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5571-5578.
- [31] Killoran, J. ; Allen, L. ; Gallagher, J. ; Gallagher, W. ; O'Shea, D. *Chem. Comm.* **2002**, 1862-1863.
- [32] Benstaed, M. ; Mehl, G. H. ; Boyle, R. W. *Tetrahedron* **2011**, 3573-3601.
- [33] Boens, N. ; Leen, V. ; Dehaen, W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1130-1172.
- [34] de Silva, A. P. ; Gunaratne, H. Q. N. ; Gunnlaugsson, T. Huxley, A. J. M. ; Mc Coy, C. P. ; Rademacher, J. T. ; Rice, T. E. *Chem, Rev.* **1997**, 97, 1515-1566.
- [35] Baruah, M. ; Qin, W. ; Vallée, R. A. L. ; Beljonne, D. ; Rohand, T. ; Dehaen, W. ; Boens, N. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4377-4380.
- [36] Shiraishi, Y. ; Maehara, H. ; Sugii, T. ; Wang, D. ; Hirai, T. *Tetrahedron Letters* **2009**, 50, 4293-4296.
- [37] Gabe, Y. ; Urano, Y. ; Kikuchi, K. ; Kojima, H. ; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3357-3367.
- [38] Turfan, B. ; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2857-2859.

- [39] Kollmannsberger, M. ; Gareis, T. ; Heinl, S. ; Breu, J. ; Daub, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1333-1335.
- [40] Baruah, M. ; Qin, W. ; Basaric, N. ; De Borggraeve, W.M. ; Boens, N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4152-4157.
- [41] Qin, W. ; Baruah, M. ; De Borggraeve, W. M. ; Boens, N. *J. Photochem. Photobiol. A* **2006**, *183*, 190-197.
- [42] Ekmekci, Z. ; Yilmaz, M. D. ; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 461-464.
- [43] Sarver, S. A. ; Keithley, R. B. ; Essaka, D. C. ; Tanaka, H. ; Yoshimura, Y. ; Palcic, M. M. ; Hindsgaul, O. ; Dovichi, N. J. *J. Chromatogr. A* **2012**, *1229*, 268-273.
- [44] Zheng, Q. ; Xu, G. ; Prasad, P. N. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5812-5819.
- [45] Boyer, J. H. ; Haag, A.M. ; Sathyamoorthi, G. ; Soong, M. L. ; Thangaraj, K. *Heteroat. Chem.* **1993**, *4*, 39-49.
- [46] Hepp, A. ; Ulrich, G. ; Schmechel, R. ; von Seggern, H. ; Ziessel R. *Synth. Met.* **2004**, *146*, 11-15.
- [47] Rousseau, T. ; Cravino, A. ; Bura, T. ; Ulrich, G. ; Ziessel, R. ; Roncali, J. *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 2298-2300.
- [48] Fritzsche, J. *C. R. Acad. Sci.* **1867**, *69*, 1035-1037.
- [49] Hirshberg, Y. *C. R. Hebd. Acad. Sci.* **1950**, *231*, 903-904.
- [50] Higgins, S. *Chim. Oggi-Chem. Today* **2003**, *21*, 63-67.
- [51] Kawata, S. ; Kawata Y. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1777-1788.
- [52] Irie, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1683-1684.
- [53] Schäfer, L. V. ; Groenhof, G. ; Klingen, A. R. ; Ullmann, G. M. ; Boggio-Pasqua, M. ; Robb, M. A. ; Grubmüller, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 530-536.
- [54] Delaire, J. A. ; Nakatani, K. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1817-1845.
- [55] Dürr, H. ; Bouas-Laurent, H. *Photochromism : Molecules and Systems*, Elsevier, Amsterdam, Revised Edition **2003**.
- [56] Waldeck, D. H. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 415-436.
- [57] Bandara, H. M. D. ; Burdette, S. C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1809-1825.
- [58] (a) Berkovic, G. ; Krongauz, V. ; Weiss, V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1741-1753. (b) Schaudel, B. ; Guermeur, C. ; Sanchez, C. ; Nakatani, K. ; Delaire, J. A. *J. Mater. Chem.* **1997**, *7*, 61-65.
- [59] Irie, M. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2010**, *9*, 1535-1542.
- [60] Ortiz-Sanchez, J. M. ; Gelabert, R. ; Moreno, M. ; Lluch, J. M. ; Anglada, J. M. ; Bofill, J. M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6693-6703.

- [61] Weller, A. *Z. Elektrochem.* **1956**, *60*, 1144-1147.
- [62] Otterstedt, J.-E. A. *J. Chem. Phys.* **1973**, *58*, 5716-5725.
- [63] Sengupta, P. K. ; Kasha, M. *Chem. Phys. Lett.* **1979**, *68*, 382-385.
- [64] Horspool, W. ; Lenci, F. CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology, 2nd Ed., **2003**.
- [65] Iijima, T. ; Momotake, A. ; Shinohara, Y. ; Sato, T. ; Nishimura, Y. ; Arai, T. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 1603-1609.
- [66] Acuna, A. U. ; Toribio, F. ; Amat-Guerri, F. Catalan, J. *J. Photochem. Photobiol. A : Chem.* **1985**, *30*, 339-352.
- [67] Formosinho, S. J. ; Arnaut, L. G. *J. Photochem. Photobiol. A : Chem.* **1992**, *75*, 21-48.
- [68] Arnaut, L. G. ; Formosinho, S. J. *J. Photochem. Photobiol. A : Chem.* **1993**, *75*, 1-20.
- [69] Hadjoudis, E. ; Chatziefthimiou, S. D. ; Mavridis, I. M. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 269-286.
- [70] Nakagaki, R. ; Kobayashi, T. ; Nakamura, J. ; Nagakura, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1977**, *50*, 1909-1912.
- [71] Cohen, M. D. ; Schmidt, G. M. J. ; Flavian, S. *J. Chem. Soc.* **1964**, 2041-2051.
- [72] Fukuda, H. ; Amimoto, K. ; Koyama, H. ; Kawato, T. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1578-1583.
- [73] Cohen, M. D. ; Schmidt, G. M. J. *J. Phys. Chem.* **1962**, *66*, 2442-2446.
- [74] Mitra, S. ; Tamai, N. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, *5*, 4647-4652.
- [75] Ziolk, M. ; Kubici, J. ; Maciejewski, A. ; Naskrcki, R. ; Grabowska, A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, *6*, 4682-4689.
- [76] Rodriguez-Cordoba, W. ; Zugazagoitia, J. S. ; Collado-Fregoso, E. Peon, J. *J. Phys. Chem A* **2007**, *111*, 6241-6247.
- [77] Ortiz-Sanchez, J. M. ; Gelabert, R. ; Moreno, M. ; Lluch, J. M. *J. Chem. Phys.* **2008**, *129*, 214308/1-214308/11.
- [78] Gunduz, S. ; Goren, A. C. ; Ozturk, T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1576-1579.
- [79] Frolov, Y. L. ; Sapozhnikov, Y. M. ; Barev, S. S. ; Pogodaeva, N. N. ; Tyuhakina, N. A. *Izv. Akad. Navk. SSSR* **1974**, *10*, 2364-2367.
- [80] McMorro, D. ; Kasha, M. *J. Phys. Chem.* **1984**, *88*, 2235-2243.
- [81] (a) Klymchenko, A. ; Mely, Y. ; Demchenko, A. ; Duportail, G. *Biochim. Biophys. Acta* **2004**, *1665*, 6-19. (b) Duportail, G. ; Klymchenko, A. ; Mély, Y. ; Demchenko, A. *FEBS Letters* 2001, *508*, 196-200.

- [82] Vasquez, S. R. ; Rodriguez, M. C. R. ; Mosquera, M. ; Rodriguez-Pietro, F. *J. Phys. Chem.* **2007**, *111*, 1814-1826.
- [83] Holler, M. G. ; Campoa, L. F. ; Brandelli, A. ; Stefani, V. *J. Photochem. Photobiol. A* **2002**, *149*, 217-225.
- [84] Potter, C. A. ; Brown, R. G. ; Vollmer, F. ; Rettig, W. *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1994**, *90*, 59-67.
- [85] Stephan, J. S. ; Grellmann, K. H. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 10066-10068.
- [86] Seo, J. ; Kim, S. ; Park, S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, *26*, 1706-1710.
- [87] LeGourriérec, D. ; Kharlanov, V. A. ; Brown, R. G. ; Rettig, W. *J. Photochem. Photobiol. A* **1998**, *117*, 209-216.
- [88] Basaric, N. ; Wan, P. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2006**, *5*, 656-664.
- [89] Bulska, H. *J. Lumin.* **1988**, *39*, 293-299.
- [90] Ortiz-Sanchez, J. M. ; Gelabert, R. ; Moreno, M. ; Lluch, J. M. *ChemPhysChem* **2008**, *9*, 2068-2076.
- [91] Toebe, P. ; Glasbeek, M. *Chem. Phys. Lett.* **2005**, *407*, 487-492.
- [92] Ackermann, L. ; Potukuchi, H. K. ; Kapdi, A. R. ; Schulzke, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3300-3303.
- [93] Kaczmarek, L. ; Zagrodzki, B. ; Kamienski, B. ; Pietrzak, M. ; Schilf, W. ; Les, A. *Journal of Molecular Structure* **2000**, *553*, 61-72.
- [94] Knyazhanskii, M. I. ; Makarova, N. I. ; Olekhnovich, E. P. ; Pichko, V. A. ; Kharlanov, V. A. *Russ. J. Org.* **1996**, *32*, 1059-1065.
- [95] Vollmer, F. ; Rettig, W. *J. Photochem. Photobiol. A : Chem.* **1996**, *95*, 143-155.
- [96] Mooibroek, T. J. ; Gamez, P. *Inorganica Chimica Acta* **2007**, *360*, 381-404.
- [97] Kaiser, D. W. ; Thurston, J. T. ; Dudley, J. R. ; Schaefer, F. C. ; Hechenbleikner, I. ; Holm-Hansen, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2984-2986.
- [98] Huthmacher, K. ; Most, D. « Cyanuric Acid and Cyanuric Chloride» Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry **2005**, Wiley-VCH, Weinheim.
- [99] Weissermel, K. ; Arpe, H.-J. *Chimie Organique Industrielle*, 3^{ème} Edition, DeBoeck Supérieur, **2000**.
- [100] Blotny, G. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 9507-9522.
- [101] Fierz-David, H.E. ; Matter, M. *J. Soc. Dyers Colourists* **1937**, *53*, 424.
- [102] Shizuka, H. ; Kanai, T. ; Morita, T. ; Ohto, Y. ; Matsui, K. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 4021-4030.
- [103] US Patent **1965**, 3,211,698 .

- [104] Ohto, Y. ; Hashida, Y. ; Sekiguchi, S. ; Matsui, K. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1974**, *47*, 1301-1302.
- [105] Shizuka, H. ; Machii, M. ; Higaki, Y. ; Tanaka, M. ; Tanaka, I. *J. Phys. Chem.* **1985**, *89*, 320-326.
- [106] Shizuka, H. ; Matsui, K. ; Okamura, T. ; Tanaka, I. *J. Phys. Chem.* **1975**, *79*, 2731-2734.
- [107] Shizuka, H. ; Matsui, K. ; Hirata, Y. ; Tanaka, I. *J. Phys. Chem.* **1977**, *81*, 2243-2246.
- [108] Shizuka, H. ; Matsui, K. ; Hirata, Y. ; Tanaka, I. *J. Phys. Chem.* **1976**, *80*, 2070-2072.
- [109] Heller, H. J. ; Blattmann, H. R. *Pure Appl. Chem.* **1974**, *36*, 141-161.
- [110] Gasparro, F. P. ; Mitchnick, M. ; Nash, J. F. *Photochem. Photobiol.* **1998**, *68*, 243-256.
- [111] Wu, K.-C. ; Lin, Y.-S. ; Yeh, Y.-S. ; Chen, C.-Y. ; Ahmed, M.O. ; Choua, P.-T. ; Hon, Y.-S. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 11861-11868.
- [112] Wu, Y. ; Peng, X. ; Fan, J. ; Gao, S. ; Tian, M. ; Zhao, J. ; Sun, S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 62-70.
- [113] Lan, M. ; Wu, J. ; Liu, W. ; Zhang, H. ; Zhang, W. ; Zhuang, X. ; Wang, P. *Sens. Actuators, B*, **2011**, *156*, 332-337.
- [114] Chen, W.-H. ; Xing, Y. ; Pang, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1362-1365.
- [115] Zamotaiev, O. M. ; Postupalenko, V.Y. ; Shvadchak, V.V. ; Pivovarenko, V.G. ; Klymchenko, A. S. ; Mély, Y. *Bioconjugate Chem.* **2011**, *22*, 101-107.
- [116] (a) Park, S. ; Kwon, J. E. ; Kim, S. H. ; Seo, J. ; Ching, K. ; Park, S.Y. ; Jang, D. J. ; Medina, B. M. ; Gierschner, J. ; Park, S.Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14043-14049.
(b) Coppo, P. ; Duati, M. ; Kozhevnikov, V.N. ; Hofstraat, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1806-1810
(c) Yang, Y. J. ; Lowry, M. ; Schowalter, C.M. ; Fakayode, S. O. ; Escobedo, J. O. ; Xu, X. Y. ; Zhang, H. T. ; Jensen, T. J. ; Fronczek, ; Warner, I.M. ; Strongin, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14081-14092.
- [117] Gupta et al. US Patent **2002**, US6,348,591 B1, C07D 251/02.
- [118] Keck, J. ; Stüber, G. J. ; Kramer, H. E. A. *Die Angewandte Makromolekulare Chemie* **1997**, *252*, 119-138.
- [119] Diels, O. *Ber.*, **1899**, *32*, 691.
- [120] Thurston, J. T. ; Dudley, J. R. ; Kaiser, D.W. ; Hechenbleikner, I. ; Schaefer, F. C. ; Holm-Hansen, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 7, 2981-2983.
- [121] Giordano, C. ; Villa, M. ; Annunziata, R. *Synthetic Communications*, **1990**, *20*, 383.

- [122] Guo, Q.-S. ; Liu, B. ; Lu, Y.-N. ; Jiang, F.-Y. ; Song, H.-B. ; Li, J.-H. *Tetrahedron : Asymmetry*, **2005**, *16*, 3667-3671.
- [123] Rihn, S. ; Retailleau, P. ; De Nicola, A. ; Ulrich, G. ; Ziessele, R. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8851-8863.
- [124] Bedel, S. ; Ulrich, G. ; Picard, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1697-1700.
- [125] Bura, T. ; Retailleau, P. ; Ulrich, G. ; Ziessele, R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1109-1117.
- [126] Lee, J. W. ; Ha, H.-H. ; Vendrell, M. ; Bork, J. T. ; Chang, Y.-T. *Aust. J. Chem.* **2011**, *64*, 540-544.
- [127] Collis, G. E. ; Burrell, A. K. ; Scott, S. M. ; Officer, D. L. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 8974-8983.
- [128] Shah, M. ; Thangaraj, K. ; Soong, M.-L. ; Wolford, L. T. ; Boyer, J. H. ; Politzer, I. R. ; Pavlopoulos, T. G. *Heteroatom Chem.* **1990**, *1*, 389-399.
- [129] Bonardi, L.; Ulrich, G. ; Ziessele, R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2183-2186.
- [130] Hissler, M. ; Harriman, A. ; Khatyr, A. ; Ziessele, R. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3366-3381.
- [131] Inouye, M. ; Hyodo, Y. ; Nakazumi, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2704-2710.
- [132] Rondeau-Gagné, S. ; Curutchet, C. ; Grenier, F. ; Scholes, G. D. ; Morin J.F. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 4230-4242.
- [133] Mio, M. J. ; Kopel, L. C.; Braun, J. B.; Gadzikwa, T. L.; Hull, K. L.; Brisbois, R. G.; Markworth, C. J.; Grieco, P. A. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3199-3202.
- [134] Olmsted III, J. *J. Phys. Chem.* **1979**, *83*, 2581-2584.
- [135] Lakowicz, J. R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 3th ed. ; Springer: New York, **2006**.
- [136] Szatyłowicz, H. *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, *21*, 897-914.
- [137] Nagaoka, S. ; Hirota, N. ; Sumitani, M. ; Yoshihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4220-4226.
- [138] (a) Kasha, M. *Radiat. Res.* **1963**, *20*, 55-70. (b) McRae, E. G. ; Kasha, M. *J. Chem. Phys.* **1958**, *28*, 721-722. (c) Spano, F. C. *Accounts of Chemical Research* **2009**, *43*, 429-439.
- [139] (a) Harriman, A. ; Izzet, G. ; Ziessele, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10868-10875. (b) Alamiry, M. A. H. ; Hagon, J. P. ; Harriman, A. ; Bura, T. ; Ziessele, R. *Chemical Science* **2012**, *3*, 1041-1048.
- [140] Harriman, A. ; Mallon, L. J., Haefele, A. ; Ulrich, G. ; Ziessele, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13375-13386.

- [141] (a) Ziessel, R. ; Ulrich, G. ; Harriman, A. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 496-501. (b) Ziessel, R. *Compt. Rendus Acad. Sciences Chimie* **2007**, *10*, 622-629.
- [142] (a) Thoresen, L. H. ; Kim, H. ; Welch, M. B. ; Burghart, A. ; Burgess, K. *Synlett* **1998**, 1276-1278. (b) Chen, T. ; Boyer, J. H. ; Trudell, M. L. *Heteroatom Chem.* **1997**, *8*, 31-39. (c) Sathyamoorthi, G. ; Wolford, L. T. ; Haag, A. M. ; Boyer, J. H. *Heteroatom Chem.* **1994**, *5*, 245-249. (d) Burghart, A. ; Kim, H. ; Wech, M. B. ; Thorensen, L. H. ; Reibenspies, J. ; Burgess, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7813-7819.
- [143] Ulrich, G. ; Nastasi, F. ; Retailleau, P. ; Puntoriero, F. ; Ziessel, R. ; Campagna, S. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4381-4392.
- [144] Devadoss, C. ; Bharathi, P. ; Moore, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9635-9644.
- [145] Ellis-Davis, G. C. R., *Nature Methods* **2007**, *4* (8), 619-628.
- [146] Adams, S. R. ; Tsien, R. Y. *Annu. Rev. Physiol.* **1993**, *55*, 755-784.
- [147] Mayer, G. ; Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4900-4921.
- [148] Aujard, I. ; Benbrahim, C. ; Gouget, M. ; Ruel, O. ; Baudin, J.-B. ; Neveu, P. ; Jullien, L. *Chem. Eur. J.* **2006**, 6865-6879.
- [149] Pelliccioli, A. P. ; Wirz, J. *Photobiol. Sci.* **2002**, *1*, 441-458.
- [150] Goeldner, M. ; Given, R. *Dynamic Studies in Biology*, Wiley-VCH, **2005**.
- [151] Kaplan, J. H. ; Forbush, B. III ; Hoffman, J. F. *Biochemistry* **1978**, *17*, 1929-1935.
- [152] Krafft, G. A. ; Sutton, W. R. ; Cummings, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *110*, 301-303.
- [153] Li, W.-H. ; Zheng, G. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2012**, *11*, 460-471.
- [154] Mitchison, T. J. ; Sawin, K. E. ; Theriot, J. A. ; Gee, K. ; Mallavarapu, A. *Methods in Enzymology*, **1998**, *291*, 63-78.
- [155] Pillai, V. N. R. *Synthesis* **1980**, 1-26.
- [156] Barltrop, J. A. ; Plant, P. J. ; Schofield, P. *Chem. Comm.* **1966**, 822-823.
- [157] Kirby, A. J. ; Varvoglis, A. G. *Chem. Comm.* **1967**, 405-406.
- [158] Specht, A. ; Bolze, F. ; Omran, Z. ; Nicoud, J.-F. ; Goeldner, M. *HFSP Journal* **2009**, *3*, 255-264.
- [159] Corrie, J. E. T. ; De Santis, A. ; Katayama, Y. ; Khodakhah, K. ; Messenger, J. B. ; Ogden, D. C. ; Trentham, D. R. *J. Physiol. (Lond.)* **1993**, *465*, 1-8.
- [160] Peng, L. ; Goeldner, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 185-191.
- [161] Wieboldt, R. ; Gee, K. R. ; Niu, L. ; Ramesh, D. ; Carpenter, B. K. ; Hess, G. P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1994**, *91*, 8752-8756.

- [162] Ramesh, D. ; Wieboldt, R. ; Billington, A.P. ; Carpenter, B. K. ; Hess, G. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4599-4605.
- [163] Bochet, C. G. *Tetrahedron* **2000**, *41*, 6341-6346.
- [164] Milburn, T. ; Matsubara, N. ; Billington, A.P. ; Udgaonkar, J. B. ; Walker, J. W. ; Carpenter, B. K. ; Webb, W. W. ; Marque, J. ; Denk, W. ; McCray, J. A. ; Hess, G.P. *Biochemistry* **1989**, *28*, 49-55.
- [165] Walbert, S. ; Pfeiderer, W. ; Steiner, U. E. *Helv. Chim. Acta.* **2001**, *84*, 1601-1611.
- [166] Park, C. ; Givens, R. S. *J. Am. Soc. Chem.* **1997**, *119*, 2453-2463.
- [167] Givens, R. S. ; Heger, D. ; Hellrung, B. ; Kamdzhilov, Y. ; Mac, M. ; Conrad, P. G. ; Cope, E. ; Lee, J. I. ; Mata-Segreda, J. F. ; Schowen, R. L. ; Wirz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3307-3309.
- [168] Givens, R. S. ; Stensrud, K. ; Conrad II, P. G. ; Yousef, A. L. ; Perera, C. ; Senadheera, S. N. ; Heger, D. ; Wirz, J. *Can. J. Chem.* **2011**, *89*, 364-384.
- [169] Furuta, T. ; Iwamura, M. *Methods Enzymol.* **1998**, *291*, 50-63.
- [170] Littler, B. J. ; Miller, M. A. ; Hung, C. H. ; Wagner, R. W. ; O'Shea, D. F. ; Boyle, P. D. ; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1391-1396.
- [171] Gilow, H. M. ; Burton, D. E. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2221-2225.
- [172] Li, L. ; Nguyen, B. ; Burgess, K. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3112-3116.
- [173] Rohand, T. ; Baruah, M. ; Qin, W. ; Boens, N. ; Dehaen, W. *Chem Commun.* **2006**, 266-268.
- [174] Rihn, S. ; Retailleau, P. ; Bugsaliewicz, N. ; De Nicola, A. ; Ziessel, R. *Tet. Lett.* **2009**, *50*, 7008-7013.
- [175] Rohand, T. ; Lycoops, J. ; Smout, S. ; Braeken, E. ; Sliwa, M. ; Van der Auweraer, M. ; Dehaen, W. ; De Borggraeve, W. M. ; Boens, N. *Photochem. Photobilo. Sci.* **2007**, *6*, 1061-1066.
- [176] Tahtaoui, C. ; Thomas, C. ; Rohmer, F. ; Klotz, P. ; Duportail, G. ; Mély, Y. ; Bonnet, D. ; Hibert, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 269-272.
- [177] Wilcox, M. ; Viola, R. W. ; Johnson, K. W. ; Billington, A. P. ; Carpenter, B. K. ; McCray, J. ; Guzikowski, A. P. ; Hess, G. P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1585-1589.
- [178] Katritzky, A. R. ; Xu, Y.-J. ; Vakulenko, A. V. ; Wilcox, A. L. ; Bley, K. R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9100-9104.
- [179] Zarks, A. ; Klivanov, A. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1985**, *82*, 3192-3196.
- [180] Carrea, G. ; Riva, S. , *Organic Synthesis with Enzymes in Non-Aqueous Media*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.

- [181] Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology (NC-IUBMB) : <http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme/>.
- [182] Fickers, P. ; Destain, J. ; Thonart, P. *Biotechnol. Agron. Soc. Environ.* **2008**, *12*, 119-130.
- [183] Alloue, W. A. M. ; Aguedo, M. ; Destain, J. ; Ghalfi, H. ; Blecker, C. ; Wathelet, J.-P. ; Thonart, P. *Biotechnol. Agron. Soc. Environ.* **2008**, *12* (1), 57-68.
- [184] Nelson, D. L. ; Cox, M. M. *Lehninger Principles of Biochemistry*, W.H. Freeman, New York, **2008**.
- [185] Massif, C. Thèse de Doctorat, Université de Rouen « Synthèse de nouveaux fluorophores activables et hydrosolubles pour des applications en imagerie *in-vivo* » 28 Septembre **2012**.
- [186] Kratz, F. ; Muller, I. A. ; Ryppa, C. ; Warnecke, A. *ChemMedChem* **2008**, *3*, 20-53.
- [187] Jaeger, K.-E. ; Reetz, M. T. *Trends in Biotechnology*, **1998**, *16*, 396-403.
- [188] Fabian, J. ; Nakazumi, H. ; Matsuoka, M. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1197-1226.
- [189] Kang, H. C. ; Haugland, R. P. US Patent 5187288, **1993**.
- [190] Sakamoto, N. ; Ikeda, C. ; Yamamura, M. ; Nabeshima, T. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4818-4820.
- [191] Nakamura, M. ; Tahara, H. ; Takahashi, K. ; Nagata, T. ; Uoyama, H. ; Kuzuhara, D. ; Mori, S. ; Okujima, T. ; Yamada, H. ; Uno, H. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6840-6849.
- [192] Whited, M. T. ; Patel, N. M. ; Roberts, S. T. ; Allen, K. ; Djurovich, P. I. ; Bradforth, S. E. ; Thompson, M. E. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 284-286.
- [193] Kee, H. L. ; Kirmaier, C. ; Yu, L. H. ; Thamyongkit, P. ; Youngblood, W. J. ; Calder, M. E. ; Ramos, L. ; Noll, B. C. ; Bocian, D. F. ; Scheidt, W. R. ; Birge, R. R. ; Lindsey J. S. ; Holten, D. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 20433-20443.
- [194] Cakmak, Y. ; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 85-88.
- [195] Sozmen, F. ; Oksal, B. S. ; Bozdemir, O. A. ; Buyukcakir, O. ; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5286-5289.
- [196] Goze, C. ; Ulrich, G. ; Ziessel, R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4445-4448.
- [197] (a) Bröring, M. ; Krüger, R. ; Link, S. ; Kleeberg, C. ; Köhler, S. ; Xie, X. ; Ventura, B. ; Flamigni, L. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2976-2983. (b) Ventura, B. ; Marconi, G. ; Bröring, M. ; Krüger, M. ; Flamigni, L. *New J. Chem.* **2009**, *33*, 428-438. (c) Nepomnyashchii, A. B. ; Bröring, M. ; Ahrens, J. ; Krüger, R. ; Bard, A. J. *J. Phys. Chem.* **2010**, *114*, 14453-14460.

- [198] Hayashi, Y. ; Yamaguchi, S. ; Cha, W. Y. ; Kim, D. ; Shinokubo, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2992-2995.
- [199] Jiao, L. ; Yu, C. ; Li, J. ; Wang, Z. ; Wu, M. ; Hao, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7525-7528.
- [200] Cakmak, Y. ; Kolemen, S. ; Duman, S. ; Dede, Y. ; Dolen, Y. ; Kilic, B. ; Kostereli, Z. ; Yildirim, L. T. ; Guc, D. ; Akkaya, E. U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11937-11941.
- [201] Duman, S. ; Cakmak, Y. ; Kolemen, S. ; Akkaya, E. U. ; Dede, Y. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4516-4527.
- [202] Tsuda, A. ; Furuta, H. ; Osuka, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2549-2552.
- [203] Kim, D. ; Osuka, A. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 735-745.
- [204] (a) Ding, K. ; Wang, Y. ; Zhang, L. ; Wu, Y. ; Matsuura, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1005-1010. (b) Lewtak, J. P. ; Gryko, D. ; Bao, D. ; Sebai, E. ; Vakuliuk, O. ; Scigaj, M. ; Gryko, D. T. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 8178-8181.
- [205] Hassan, J. ; Sevignon, M. ; Gozzi, C. ; Schulz, E. ; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359-1469.
- [206] (a) Tsuda, A. ; Osuka, A. *Science* **2001**, *293*, 79-82. (b) Tsuda, A. ; Osuka, A. *Adv. Mater.* **2002**, *14*, 75-79.
- [207] Ouyang, Q. ; Zhu, Y.-Z. ; Zhang, C.-H. ; Yan, K.-Q. ; Li, Y.-C. ; Zheng, J.-Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5266-5269.
- [208] Nepomnyashchii, A. B. ; Bröring, M. ; Ahrens, J. ; Bard, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8633-8645.
- [209] Nepomnyashchii, A. B. ; Bröring, M. ; Ahrens, J. ; Bard, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19498-19504.
- [210] Gai, L. ; Lu, H. ; Zou, B. ; Lai, G. ; Shen, Z. ; Li, Z. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 8840-8846.
- [211] Zhdankin, V. V. *Special Issue Reviews and Accounts ARKIVOC* **2009**, 1-62.
- [212] Dohi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 135-142.
- [213] Rihn, S. ; Erdem, M. ; De Nicola, A. ; Retailleau, P. ; Ziessele, R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1916-1919.
- [214] Bringmann, G. ; Mortimer, A. J. P. ; Keller, P. A. ; Gresser, M. J. ; Garner, J. ; Breuning, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384-5427.
- [215] Analyse réalisée par Mme Chantal Zedde, Université Paul Sabatier, Toulouse.
- [216] Poirel, A. ; De Nicola, A. ; Retailleau, P. ; Ziessele, R. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7512-7525.

- [217] Rohand, T. ; Qin, W. ; Boens, N. ; Dehaen, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 20, 4658-4663.
- [218] Haughland, R. ; Kang, H. **1988** US Patent US4774339.
- [219] Sonnet, P. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 925-929.
- [220] Leen, V. ; Braeken, E. ; Luckermans, K. ; Jackers, C. ; Van der Auweraer, M. ; Boens, N. ; Dehaen, W. *Chem. Commun.* **2009**, 4515-4517.
- [221] Fron, E. ; Coutino-Gonzalez, E. ; Pandey, L. ; Sliwa, M. ; Van der Auweraer, M. ; De Schryver, F. ; Thomas, J. ; Dong, Z. ; Leen, V. ; Smet, M. ; Dehaen, W. ; Vosch, T. *New. J. Chem.* **2009**, 33, 1490-1496.
- [222] Leen, V. ; Zaragozi Gonzalvo, V. ; Deborggraeve, W. M. ; Boens, N. ; Dehaen, W. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4908-4910.
- [223] Deligeorgiev, T. ; Vasilev, A. ; Kaloyanova, S. ; Vaquero, J. J. *Color Technol.* **2010**, 126, 55-80.
- [224] Rurack, K. ; Kollmannsberger, M. ; Daub, J. *New J. Chem.* **2001**, 25, 289-292.
- [225] Coskun, A. ; Akkaya, E. *Tetrahedron* **2004**, 45, 4947-4949.
- [226] Ulrich, G. ; Ziessel, R. ; Haefele, A. *J. Org. Chem.* **2010**, 77, 4298-4311.
- [227] (a) Miyaura, N. ; Yanagi, T. ; Suzuki, A. *Synthetic Communications* **1981**, 11, 513-519. (b) Buchwald, S. L. ; Fugami, K. ; Hiyama, T. ; Kosugi, M. ; Miura, M. ; Miyaura, N. ; Muci, A.R. ; Nomura, M. ; Shirakawa, E. ; Tamao, K. *Cross-Coupling Reactions : A practical Guide Vol. 219*, Springer, **2002**.
- [228] Leen, V. ; Leemans, T. ; Boens, N. ; Dehaen, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4386-4396.
- [229] Jiao, L. ; Pang, W. ; Zhou, J. ; Wei, Y. ; Mu, X. ; Bai, G. ; Hao, E. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9988-9996.
- [230] Wang, D.-C. ; Wang, H.-P. ; Gao, S. ; Zhang, T.-Y. ; Peng, X.-J. *Acta Crystallographica, Section E: Structure Reports Online* **2007**, E63(5), o2238-o2239.
- [231] Bolognesi, A. ; Di Gianvincenzo, P. ; Giovanella, U. ; Mendichi, R. ; Giacometti Schieron, A. *Eur. Polym. J.* **2008**, 44, 793-800;
- [232] Rihn, S. ; Retailleau, P. ; Bugsaliewicz, N. ; De Nicola, A. ; Ziessel, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 7008-7013.
- [233] Ziessel, R. ; Rihn, S. ; Harriman, A. *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16, 11942-11953.
- [234] Bonnett, R. ; Harriman, A. ; Kozyrev, A. N. *J. Chem. Soc. Faraday Trans* **1992**, 88, 763-780.

- [235] Qin, W. ; Rohand, T. ; Dehaen, W. ; Clifford, J. N. ; Driesen, K. ; Beljonne, D. ; Van Averbeke, B. ; Van der Auweraer, M. ; Boens, N. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 8588-8597.
- [236] Damrauer, N. H. ; Boussie, T. R. ; Devenny, M. ; McClusker, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8253-8268.
- [237] Zhu, W. ; Ma, D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 261-263.
- [238] Pu, S. ; Zhu, S. ; Rao, Y. ; Liu, G. ; Wei, H. *Journal of Molecular Structure*, **2009**, *921*, 89-100.
- [239] Bonardi, L. , thèse Université de Strasbourg : « Méthodologie de fonctionnalisation de Boradiazaindacène » **2007**.
- [240] Lottner, C. ; Bart, K.-C. ; Bernhardt, G. ; Brunner, H. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2079-2089.
- [241] Minnis, W. *Org. Synth.* **1932**, *12*, 44.
- [242] Rossi, R. ; Carpita, A. ; Ciofalo, M. ; Lippolis, V. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8443-8460.
- [243] Goze, C. ; Ulrich, G. ; Ziessel, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 313-322.
- [244] Mishra, A. ; Bäuerle, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2020-2067.
- [245] Tang, C. W. *Appl. Phys. Lett.* **1986**, *48*, 183-185.
- [246] Yu, G. ; Heeger, A. J. *J. Appl. Phys.* **1995**, *78*, 4510-4515.
- [247] Halls, J. J. M. ; Walsh, C. A. ; Greenham, N. C. ; Marseglia, N. C. ; Friend, R. H. ; Moratti, S. C. ; Holmes, A. B. *Nature* **1995**, *376*, 498-500.
- [248] (a) Boudreault, P.-L. T. ; Najari, A. ; Leclerc, M. *Chem. Mater.* **2011**, *23*, 470-482. (b) Walker, B. ; Kim, C. ; Nguyen, T.-Q. *Chem. Mater.* **2011**, *23*, 456-469. (c) Beaujuge, M. P. ; Fréchet, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20009-20029. (c) Mishra, A. ; Bäuerle, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2020-2067. (d) Zou, H. ; Yang, L. ; You, W. *Macromolecules* **2012**, *45*, 607-632.
- [249] Zhu, L. ; Tang, H. ; Harima, Y. ; Kunugi, Y. ; Yamashita, K. ; Ohshita, J. ; Kunai, A. *Thin Solid Films*, **2001**, *396*, 214-219.
- [250] Dennler, G. ; Scharber, M. C. ; Brabec, C. *J. Adv. Mater.* **2009**, *21*, 1323-1338
- [251] Lai, R. Y. ; Bard, A. J. *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 5036-5042.
- [252] Rousseau, T. ; Cravino, A. ; Bura, T. ; Ulrich, Gilles ; Ziessel, R. ; Roncali, J. *Chem. Commun.* **2009**, 1673-1675.
- [253] Sakai, N. ; Mareda, J. ; Vaulthey, E. ; Mable, S. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4225-4237.

- [254] Rousseau, T. ; Cravino, A. ; Ripaud, E. ; Leriche, P. ; Rihn, S. ; De Nicola, A. ; Ziessel R. ; Roncali, J. *Chem. Comm.* **2010**, *46*, 5082-5084.
- [255] Rousseau, T. thèse, Université d'Angers : « Élaboration et caractérisation de cellules solaires organiques à base de nouvelles classes de matériaux actifs », **2011**.
- [256] Bura, T. ; Leclerc, N. ; Fall, S. ; Lévêque, P. ; Heiser, T. ; Retailleau, P. ; Rihn, S. ; Mirloup, A. ; Ziessel, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (42), 17404–17407.
- [257] Coulson, D. R. *Inorg. Synth.* **1972**, *13*, 121-124.
- [258] Inouye, M. ; Hyodo, Y. ; Nakazumi, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2704-2710.
- [259] Molin, D. M. ; Gasparini, G. ; Scrimin, P. ; Rastrelli, F. ; Prins, L. *J. Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 12476-12478.
- [260] Sörgel, S.; Tokunaga, N.; Sasaki, K.; Okamoto, K.; Hayashi, T. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 589-592
- [261] Punita, V. ; Bhatt, A. K. ; Ramachandraiah, G. ; Bedekar, A. V. *Tetrahedron. Lett.* **2003**, *44*, 4085-4088.

Experimental part

General methods

All reactions were performed under a dry atmosphere of argon using standard Schlenk tube techniques. All chemicals were used as received from commercial sources without further purification unless otherwise stated. CH_2Cl_2 was distilled from P_2O_5 under an argon atmosphere. THF was distilled from sodium and benzophenone under an argon atmosphere. Toluene was distilled from sodium under an argon atmosphere. DMF allowed to stand one night on KOH pellets prior being distilled. The 200, 300, 400 (^1H) and 50, 75, 100 MHz (^{13}C) NMR spectra were recorded at room temperature using perdeuterated solvents as internal standards: ‰ (H) in ppm relative to residual protiated solvent; ‰ (C) in ppm relative to the solvent. Mass spectra were measured with a ESI-MS mass spectrometer. Chromatographic purifications were performed using 40-63 μm silica gel. TLC was performed on silica gel plates coated with fluorescent indicator.

Infra-red spectroscopies

FT-IR spectra were recorded using a Perkin-Elmer “spectrum one” equipped with an ATR “diamond” apparatus on thin solid layers.

Luminescence measurements

Electronic absorption and emission spectra were measured under ambient conditions using commercial instruments. Fluorescence spectra were recorded on a HORIBA Jobin-Yvon fluoromax 4P spectrofluorimeter and corrected. A wide variety of excitation wavelengths were used, according to the species under investigation. Luminescence lifetimes were measured on an Edinburgh Instruments spectrofluorimeter, using software with Time-Correlated Single Photon Mode coupled to a Stroboscopic system. The excitation source was

a laser diode (λ 310 nm). No filter was used for the excitation. The instrument response function was determined by using a light-scattering solution (LUDOX).

The following equation was used to determine the relative fluorescence quantum yield (Φ_{cpd}):

$$\Phi_{\text{exp}} = \Phi_{\text{ref}} \frac{F \{1 - \exp(-A_{\text{ref}} \ln 10)\} n^2}{F_{\text{ref}} \{1 - \exp(-A \ln 10)\} n_{\text{ref}}^2}$$

Here, I denote the integral of the corrected emission spectrum, OD is the optical density at the excitation wavelength and n is the refractive index of the medium. The reference fluorescence quantum yields were measured relative to Rhodamine 6G and Cresyl Violet as standards.

Where A is the absorbance (in the range 0.01-0.1 A.U.), F is the area under the emission curve, n is the refractive index of the solvents (at 25 °C) used in measurements, and the subscripts s and x represent standard and unknown, respectively.

Electrochemical measurements

Electrochemical studies employed cyclic voltammetry with a conventional 3-electrode system using BAS CV-50W voltammetric analyser equipped with a platinum microdisk (2 mm²) working electrode and a silver wire counter electrode. Ferrocene was used as an internal standard and was calibrated against a saturated calomel reference electrode solution (SCE) separated from the electrolysis cell by a glass frit presoaked with electrolyte solution. Solutions contained the electroactive substrate in deoxygenated and anhydrous dichloromethane containing doubly crystallized tetra-*n*-butylammonium hexafluorophosphate (0.1 M) as supporting electrolyte.

Differential Scanning Calorimetry

Differential scanning calorimetry analyses were performed on a DSC Q200 apparatus from TA Instruments. The analyses were carried out under nitrogen at a heating rate of 10°C.min⁻¹.

Synthesis

All moisture-sensitive reactions were carried out under dry argon by using Schlenk tube techniques. All reagents were used directly as obtained commercially unless otherwise noted. *o*-cresol, *p*-cresol, cyanuric chloride, *n*-butyllithium solution, dimethylamine solution 40wt. %

in H₂O, sodium hydride 60% dispersion in mineral oil, 2,4-dimethylpyrrole, boron trifluoride etherate, copper(I) iodide, ethynyltrimethylsilane, 3,4-ethylenedioxythiophene, iodine monochloride, thiophene, pyrrole, benzene, triethylamine, MgSO₄, ethyl acetate, THF, 4-iodobenzoyl chloride, petroleum ether, cyclohexane, *n*-pentane, NaOH, propargylic alcohol, acetic acid, K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaHCO₃, ethyl magnesiumbromide, pyrene, DDQ, NBS, NCS, 4,5-dimethoxy-2-nitrobenzyl alcohol, 2-iodothiophene, 2-(5'-Hexyl-2,2'-bithien-5-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane, 1,8-diazabicyclo[4.5.0]undec-7-ene, diisopropylamine, 4-ethynyltoluene, styrene, were purchased from different commercial sources and used without further purification. [Pd(PPh₃)₄],²⁵⁷ [Pd(PPh₃)₂Cl₂],²⁵⁸ 3-ethynylperylene,¹³¹ 1-ethynylpyrene,¹³⁰ compounds **2**²⁵⁹ and **5**,²⁶⁰ were synthesized according to the literature procedures.

General procedure 1 for the synthesis of hydroxyphenyl-1,3,5-triazine-2,4-dimethylamine compounds. To a solution of the MOM-protected toluene derivatives in anhydrous THF was added *n*-BuLi (1.1 eq, 1.6 M solution in hexane) at -78°C under argon. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 2h. The resulting solution was slowly added to a solution of cyanuric chloride (1 eq.) in THF at -78°C. The mixture was then warmed to rt and stirred for another 18h. A 40% aqueous solution of dimethylamine (9 eq.) was added to the mixture and refluxed until TLC analysis showed that all started material had been consumed. After cooling to room temperature, the organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with AcOEt. The combined organic phases were dried over MgSO₄ and the solvents were evaporated. The residue was then submitted to column chromatography separation on silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (5:1) as eluant to give the desired compound in better than 50% yield.

General procedure 2 for the methoxy-methylether deprotection. Compounds **3** or **6** were dissolved in a solution of CH₂Cl₂ (20 mL)/MeOH (20 mL)/EtOH (10 mL) and a solution of 6M HCl was slowly added. The solution was stirred 12h at rt. The mixture was poured into water (50 mL) and was extracted with CH₂Cl₂. The combined CH₂Cl₂ solution was washed

²⁵⁷ Coulson, D. R. *Inorg. Synth.* **1972**, *13*, 121-124.

²⁵⁸ Inouye, M. ; Hyodo, Y. ; Nakazumi, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2704-2710.

²⁵⁹ Molin, D. M. ; Gasparini, G. ; Scrimin, P. ; Rastrelli, F. ; Prins, L. *J. Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 12476-12478.

²⁶⁰ Sörgel, S. ; Tokunaga, N. ; Sasaki, K. ; Okamoto, K. ; Hayashi, T. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 589-592.

with a saturated solution of NaHCO₃ and dried over MgSO₄. The residue was then submitted to column chromatography separation on silica gel.

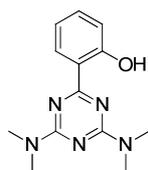
General procedure 3 for the hydroxyphenyl-s-triazine-2,4-dimethylamine iodations. To a solution of hydroxyphenyl-1,3,5-triazine-2,4-dimethylamine (1 eq.) in a 50/50 mixture of DMF/MeOH, was added dropwise a solution of ICl (1.5 eq.) in MeOH (10 mL). The reaction mixture was then stirred at room temperature and the reaction progress was checked by TLC. After a period of time, TLC indicated that all starting material had been consumed. The reaction mixture was then diluted with CH₂Cl₂, washed with water and extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄ and the solvents were evaporated. The crude product was recrystallized from EtOH/nonane to give white crystals.

General procedure 4 for the Suzuki cross-coupling reaction. A Schlenk tube was charged with a solution of appropriate iodo- and aryl- boronic acid or boronate derivatives in toluene. A mineral base (K₂CO₃ or Cs₂CO₃) was also added. The solution was degassed with argon for 30 minutes, then [Pd(PPh₄)₃] was added. The mixture was stirred at 60°C until complete consumption of the starting material (monitored by TLC). The solution was then extracted with toluene, washed with water, dried over MgSO₄ and evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography.

General procedure 5 for the Sonogashira cross-coupling reactions using [Pd(PPh₃)₄]. A Schlenk tube was charged with a solution of appropriate iodo and ethynyl derivatives in a mixture of benzene/triethylamine (5/1). The solution was degassed with argon for 30 minutes, then [Pd(PPh₃)₄] (10 mol%) was added. The mixture was stirred at 60°C, overnight. After cooling, the solution was extracted with CH₂Cl₂, washed with water, dried over MgSO₄ and evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography.

General procedure 6 for the Sonogashira cross-coupling reactions using [Pd(PPh₃)₂Cl₂]. A Schlenk tube was charged with a solution of appropriate iodo, ethynyl derivatives and [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (5 mol%) in a mixture of benzene/triethylamine. The solution was degassed with argon for 30 minutes, then copper iodide (6 mol%) was added. The mixture was stirred at room temperature until the complete consumption of the starting material (monitored by TLC). The solution was extracted with CH₂Cl₂, washed with water, dried over MgSO₄ and evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography.

Compound 1.

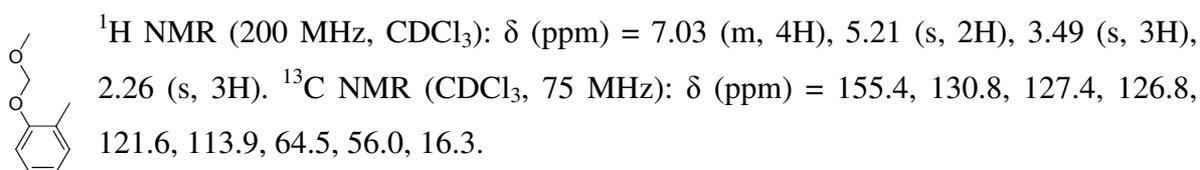


A fine slurry of cyanuric chloride (10 g, 54.2 mmol) in hot acetone (22 mL) was added to a well stirred ice-water solution (22 mL). Dimethylamine (40% in water, 2 eq., 13.7 mL) was added and the reaction mixture was stirred during 1h at 0-5°C. Then 2 more equivalents of dimethylamine were added and the reaction was allowed to warm to room temperature for 1h. The product was filtered, washed with water to afford 2,4-dimethylamino-6-chloro-s-triazine as a white powder (9.20 g, 84%, mp 65-67°C). To a solution of this compound and phenol (1.1 eq., 513 mg, 5.45 mmol) in nitrobenzene (5 mL) at 0-5°C, were added in small portions AlCl₃ (2 eq., 1.32 g, 9.92 mmol) and the mixture was stirred during 1 h at room temperature, then 4h at 110°C. Water (6 mL) was added and the reaction mixture was stirred at 160°C during 4h using a Dean-Starck apparatus. The solution was treated with HCl 5N, extracted with diethyl ether, washed with an aqueous solution of NaHCO₃ and dried over MgSO₄. The organic phase was evaporated under reduced pressure and the product was purified using a column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/dichloromethane (7:3 to 100%) as eluant to give compound **1** as a white powder (165 mg, 13%). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 14.20 (s, 1H), 8.38 (dd, 1H, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 2.0 Hz), 7.36 (td, 1H, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 2.0 Hz), 6.96-6.84 (m, 2H), 3.21 (s, 12 H). ¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ (ppm) = 170.0, 162.0, 149.0, 133.5, 129.4, 118.7, 118.6, 117.7, 36.6.

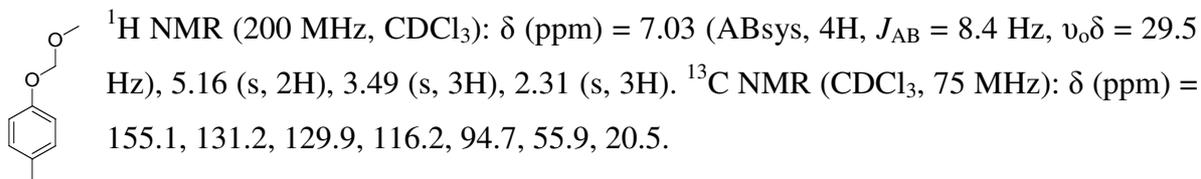
General procedure for protecting phenols

A solution of o-cresol (5 mL, 48.5 mmol) or p-cresol (5 mL, 47.8 mmol) in 5 mL dry DMF was slowly added to a suspension of NaH (2.91 g, 72.7 mmol or 2.87 g, 71.7 mmol respectively, 60% in parafin oil) in 20 mL dry DMF at 0°C. The reaction mixture was stirred for 1h at room temperature followed by dropwise addition of chloromethyl methyl ether (4.42 mL, 58.1 mmol or 57.9 mmol, 4.40 mL). After stirring for additional 24h at room temperature, H₂O was slowly added to quench the reaction and the reaction mixture was extracted with diethyl ether. The organic extract was washed with water and brine, dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure to afforded 7.50 g (100%) of and yellow oil when using o-cresol and 7.27 g (100%) of a white solid when using p-cresol. The crude product was directly used in the next step without further purification.

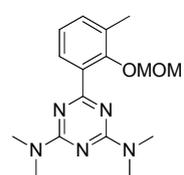
Compound 2.



Compound 5.

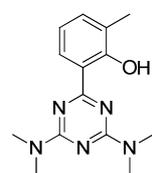


Compound 3.



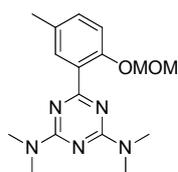
Prepared according to general procedure 1: **2** (4 g, 25.1 mmol), dry THF (150 mL), *n*-Buli (17.3 mL, 1.77 g), cyanuric chloride (4.63 g, 25.1 mmol) in dry THF (80 mL), dimethylamine (28.6 mL, 25.5 g). Column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/ethyl acetate (5:1) as eluant to give compound **3** as a white powder (4.41 g, 55%). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.66 (dd, 1H, 3J = 7.8 Hz, 4J = 1.8 Hz), 7.24 (d, 1H, 3J = 7.8 Hz), 7.06 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.19 (s, 12H), 2.38 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz): δ (ppm) = 171.8, 165.3, 154.7, 143.4, 132.4, 132.0, 129.4, 123.6, 100.5, 57.1, 36.1, 17.1. EI-MS, m/z (%): 317.1 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$: C, 60.55; H, 7.30; N, 22.07. Found: C, 60.44; H, 6.97; N, 21.82.

Compound 4.



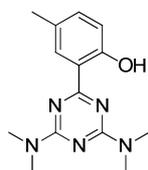
Prepared according to general procedure 2: **3** (1.0 g, 3.15 mmol), HCl 6N (9 mL). Column chromatography on silica gel eluting with CH_2Cl_2 to give compound **4** as a white solid (787.5 mg, 91%). mp 161-162. IR (ATR) ν : 2921 (w), 2865 (w), 1561 (s), 1514 (s), 1407 (s), 1393 (s), 1368 (s), 1209 (m), 816 (s). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 14.43 (s, 1H), 8.25 (dd, 1H, 3J = 7.8 Hz, 4J = 1.5 Hz), 7.24 (d, 1H, 3J = 8.8 Hz), 6.79 (t, 1H, 3J = 7.8 Hz), 3.21 (s, 12H), 2.29 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz): δ (ppm) = 170.1, 163.6, 160.2, 134.0, 126.8, 126.1, 117.8, 117.7, 36.4, 16.0. EI-MS, m/z (%): 274.2 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$: C, 61.52; H, 7.01; N, 25.62. Found: C, 61.27; H, 6.64; N, 25.84.

Compound 6.



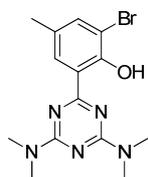
Prepared according to general procedure 1 : **5** (2.5 g, 15.7 mmol), dry THF (125 mL), *n*-Buli (11.0 mL, 1.11 g), cyanuric chloride (2.89 g, 15.7 mmol) in dry THF (50 mL), dimethylamine (17.9 mL, 15.9 g). Column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/ethyl acetate (5:1) as eluant to give compound **6** as a white powder (2.51 g, 50%). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.53 (d, 1H, ³J = 7.8 Hz), 7.11 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.18 (s, 12H), 2.32 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 171.5, 165.4, 153.5, 131.7, 131.4, 131.0, 130.3, 118.2, 96.4, 56.0, 36.2, 20.7. EI-MS, m/z (%): 318.1 (100). Anal. Calcd for C₁₆H₂₃N₅O₂: C, 60.55; H, 7.30; N, 22.07. Found: C, 60.37; H, 7.09; N, 21.79.

Compound 7.



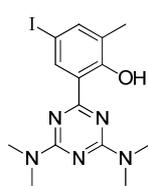
Prepared according to general procedure 2: **6** (4.41 g, 13.89 mmol), HCl 6N (40 mL). Column chromatography on silica gel eluting with CH₂Cl₂ to give compound **7** as a white solid (2.73 g, 72%). mp 162-163. IR (ATR) ν : 2921 (w), 2865 (w), 1561 (s), 1514 (s), 1407 (s), 1393 (s), 1368 (s), 1209 (m), 816 (s). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 14.0 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, ⁴J = 1.9 Hz), 7.16 (dd, 1H, ³J = 8.2 Hz, ⁴J = 1.9 Hz), 6.86 (d, 1H, ³J = 8.3 Hz), 3.20 (s, 12H), 2.32 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ (ppm) = 170.0, 163.7, 159.7, 134.2, 129.0, 127.4, 118.1, 117.4, 36.4, 20.8. EI-MS, m/z (%): 274.2 (100). Anal. Calcd for C₁₄H₁₉N₅O: C, 61.52; H, 7.01; N, 25.62. Found: C, 61.38; H, 6.76; N, 25.35.

Compound 8.



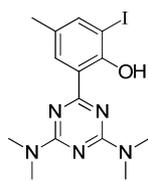
To a solution of **7** (50.0 mg, 0.183 mmol) in a 50/50 mixture of DMF/CH₂Cl₂ was added NBS (35.8 mg, 0.201 mmol). The reaction mixture was stirred 2h at room temperature. The reaction mixture was then diluted with CH₂Cl₂, washed with water and extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄ and the solvents were evaporated. The desire compound was recovered as a white powder (128.9 mg, 100%) and directly used in the next step without further purification. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 14.94 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, ⁴J = 2.0 Hz), 7.46 (d, 1H, ⁴J = 2.0 Hz), 3.21 (s, 12H), 2.31 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 169.0, 163.3, 137.0, 128.5, 128.3, 119.1, 76.6, 36.5, 20.4.

Compound 9.



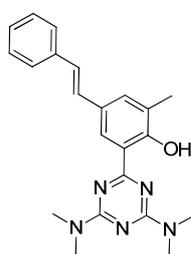
Prepared according to general procedure 3: compound **4** (650.0 mg, 2.38 mmol), ICl (579.1 mg, 3.57 mmol), MeOH (50 mL), DMF (50 mL). The crude product was recrystallized from EtOH/nonane to give compound **9** as yellow powder (856.3 mg, 90%). mp 215-216. IR (ATR) ν : 2916 (w), 2863 (w), 1589 (s), 1557 (s), 1513 (s), 1460 (m), 1434 (m), 1403 (s), 1388 (s), 1357 (m), 1205 (m), 1053 (m), 866 (s), 805 (s). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 14.55 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, $^4J = 2.4$ Hz), 7.50 (d, 1H, $^4J = 2.4$ Hz), 3.20 (s, 12H), 2.23 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz) : δ (ppm) = 168.8, 163.4, 160.1, 141.9, 135.2, 129.1, 119.2, 79.4, 36.5, 16.7. EI-MS, m/z (%): 400.0 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{IN}_5\text{O}$: C, 42.12; H, 4.54; N, 17.54. Found: C, 41.80; H, 4.77; N, 17.49.

Compound 10.



Prepared according to general procedure 3: **7** (600.0 mg, 2.19 mmol), ICl (534.6 mg, 3.29 mmol), MeOH (50 mL), DMF (50 mL). The crude product was recrystallized from EtOH/nonane to give compound **10** as a pale yellow powder (871.4 mg, 99%). mp 211-213. IR (ATR) ν : 2916 (w), 2863 (w), 1600 (m), 1567 (s), 1511 (s), 1450 (m), 1391 (s), 1361 (m), 804 (s), 698 (s). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 15.14 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, $^4J = 2.0$ Hz), 7.67 (d, 1H, $^4J = 2.0$ Hz), 3.20 (s, 12H), 2.29 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz): δ (ppm) = 168.9, 163.4, 158.5, 143.1, 129.6, 129.2, 118.3, 85.7, 36.6, 36.3, 20.2. EI-MS, m/z (%): 400.0 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{IN}_5\text{O}$: C, 42.12; H, 4.54; N, 17.54. Found: C, 41.94; H, 4.28; N, 17.27.

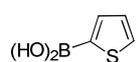
Compound 11.



A Schlenk flask was charged with compound **9** (50.0 mg, 0.125 mmol), styrene (0.250 mmol, 0.029 mL, 2 eq) and K_2CO_3 (26.0 mg, 0.188 mmol, 1.5 eq.) in a mixture of benzene (2 mL) and DMF (6 mL). The solution was degassed with argon for 30 min, then $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (10+10 mol%) was added. The mixture was stirred at 80°C for 11h (monitored by TLC). The solution was extracted with CH_2Cl_2 , washed with water, dried over MgSO_4 and evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/ CH_2Cl_2 (8:2 to 6:4) as eluant to give compound **11** as a white powder (13.0 mg, 28%). mp 180-182. IR (ATR) ν : 3097 (w), 3058 (w), 2922 (m), 2850 (w), 1611 (m), 1563 (s), 1557 (s), 1509 (s), 1434 (m), 1384 (s), 1210 (m), 1056 (m), 810 (s). ^1H NMR (300

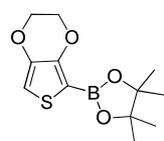
MHz, (CD₃)₂CO): δ (ppm) = 8.43 (d, 1H, ⁴J = 2.2 Hz), 7.61 (d, 1H, ⁴J = 2.2 Hz), 7.57 (d, 2H, ³J = 7.8 Hz), 7.35 (t, 2H, ³J = 7.8 Hz), 7.22 (t, 1H, ³J = 7.8 Hz), 7.22 (d, 1H, ³J = 16.0 Hz), 7.10 (d, 1H, ³J = 16.0 Hz), 3.24 (s, 12H), 2.27 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 160.2, 138.1, 132.1, 131.7, 131.6, 129.1, 129.0, 128.8, 128.7, 128.5, 128.2, 127.1, 126.3, 126.0, 125.8, 36.6, 16.4. EI-MS, m/z (%): 375.2 (100). Anal. Calcd for C₂₂H₂₅N₅O: C, 70.38; H, 6.71; N, 18.65. Found: C, 70.11; H, 6.54; N, 18.47.

Compound 12.¹²⁷



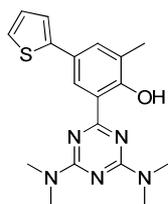
A solution of thiophene (9.93 mL, 10.43 g, 0.124 mol) in dry THF (120 mL) cooled at -78 °C was treated dropwise with *n*-BuLi (100 mL, 1.6 mol/L). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 30 min and then allowed to warm to -20 °C slowly. This 2-thienyllithium was again cooled to -78 °C and transferred by cannula into a solution of triethylborate (28.1 mL, 24.08 g, 0.165 mol) in dry THF (80 mL) at -78 °C. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 1 h before warming to room temperature. The mixture was then treated with 1 M aqueous HCl (200 mL) and the organic layer separated. The aqueous layer was then extracted with dichloromethane (5 × 120 mL), and the combined organic layers were dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure to afford a white solid. Recrystallized of the white solid from water gave thiopheneboronic acid as a pure white solid (10.0 g, 63%): mp 126 °C. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.59 (dd, 2H, ³J = 18.4 Hz, ⁴J = 4.0 Hz), 7.14 (t, 1H, ⁴J = 4.0 Hz), 6.55 (s, 2H). ¹³C NMR (Acetone, 75 MHz): δ (ppm) = 140.7, 136.3, 130.4.

Compound 13.



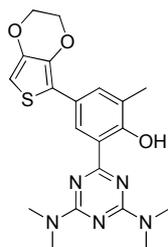
Prepared according to the literature²³¹ A solution of 3,4-ethylenedioxythiophene (1.33 g, 9.36 mmol) in dry THF (25 ml) was cooled to -78 °C under Argon and 7.02 ml of *n*-BuLi solution (1.6 M, 11.2 mmol) was slowly added. The mixture was stirred at 0 °C for 30 min and then recooled to -78°C. At this temperature the reaction was treated with 2-isopropoxy-4,4',5,5'-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (5.34 ml, 26.2 mmol), and the mixture was stirred for one night. The reaction was poured into crushed ice/NH₄Cl and the product was then extracted with Et₂O (3*30 ml). After drying over MgSO₄ the solvent was removed at reduced pressure. The white solid product was used without further purification. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.65 (s, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 1.35 (s, 12H).

Compound 14.



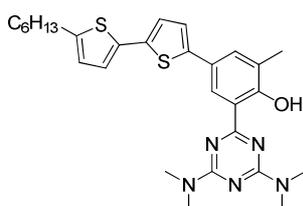
Prepared according to general procedure 4: compound **9** (50.0 mg, 0.125 mmol), 2-thienylboronic acid (0.500 mmol, 64.2 mg, 4 eq) and aqueous K_2CO_3 (86.5 mg, 0.626 mmol, 5 eq.) in toluene (10 mL). Column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/ CH_2Cl_2 (4:6 to 1:9) as eluant to give compound **14** as a yellow powder (13.9 mg, 31%). mp 209-210. IR (ATR) ν : 3097 (w), 3058 (w), 2923 (m), 1613 (m), 1563 (s), 1510 (s), 1434 (m), 1384 (s), 1210 (m), 1054 (m), 807 (m). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 15.0 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, $^4J = 2.4$ Hz), 7.50 (d, 1H, $^4J = 2.4$ Hz), 7.24 (m, 2H), 6.79 (dd, 1H, $^3J = 5.2$ Hz, $^4J = 3.4$ Hz), 3.22 (s, 12H), 2.34 (s, 3H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 169.3, 163.1, 159.9, 144.9, 132.1, 127.8, 126.9, 124.5, 123.4, 121.8, 117.6, 36.5, 16.1. EI-MS, m/z (%): 356.1 (100). Anal. Calcd for $C_{18}H_{21}N_5OS$: C, 60.82; H, 5.95; N, 19.70. Found: C, 60.66; H, 5.77; N, 19.52.

Compound 15.



Prepared according to general procedure 4: compound **9** (100.0 mg, 0.250 mmol), 4,4',5,5'-tetramethyl-1,3,2-dioxaboronic ester of 3,4-ethylenedioxythiophene (0.376 mmol, 100.7 mg, 1.5 eq) and aqueous K_2CO_3 (69.2 mg, 0.500 mmol, 2 eq.) in toluene (10 mL). Column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/ CH_2Cl_2 4:6 to 100% CH_2Cl_2 as eluant to give compound **15** as a yellow powder (28.1 mg, 27%). mp 227-229. IR (ATR) ν : 3097 (w), 3058 (w), 2923 (m), 2857 (w), 1613 (m), 1564 (s), 1511 (s), 1433 (m), 1393 (s), 1054 (m), 807 (m). 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.57 (d, 1H, $^4J = 1.4$ Hz), 7.64 (d, 1H, $^4J = 1.4$ Hz), 6.22 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 3.24 (s, 12H), 2.36 (s, 3H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz): δ (ppm) = 162.6, 159.1, 142.4, 137.3, 132.9, 127.3, 125.0, 123.9, 117.9, 117.5, 96.4, 64.9, 64.7, 36.8, 16.6. EI-MS, m/z (%): 413.1 (100). Anal. Calcd for $C_{20}H_{23}N_5O_3S$: C, 58.09; H, 5.61; N, 16.94. Found: C, 57.74; H, 5.47; N, 16.79.

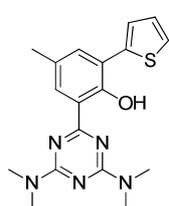
Compound 16.



Prepared according to general procedure 4 : compound **9** (50.0 mg, 0.125 mmol), 5'-hexyl-2,2'-bithiophene-5-boronic acid pinacol ester (0.250 mmol, 94.3 mg, 2 eq) and aqueous K_2CO_3 (86.5 mg, 0.626 mmol, 5 eq.) in toluene (10 mL). Column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/ CH_2Cl_2 8:2 to 5:5 as eluant to give compound **16** as a yellow amorphous powder (26.6 mg, 41%). IR (ATR) ν : 2923 (m), 2855

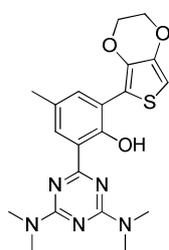
(w), 1611 (m), 1562 (s), 1508 (s), 1434 (m), 1394 (s), 1383 (s), 1209 (m), 1053 (m), 790 (s). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.45 (d, 1H, $^4J = 2.2$ Hz), 7.47 (d, 1H, $^4J = 2.2$ Hz), 7.13 (d, 1H, $^3J = 3.9$ Hz), 7.02 (d, 1H, $^3J = 3.6$ Hz), 6.97 (d, 1H, $^3J = 3.6$ Hz), 6.66 (d, 1H, $^3J = 3.9$ Hz), 3.23 (s, 12H), 2.77 (t, 2H, $^3J = 7.4$ Hz), 2.33 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.28 (m, 6H), 0.87 (t, 3H, $^3J = 6.6$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz): δ (ppm) = 170.0, 163.9, 160.7, 145.7, 143.5, 136.1, 135.4, 131.5, 127.4, 126.5, 125.2, 124.3, 124.2, 123.3, 122.6, 118.3, 36.7, 36.5, 32.1, 32.0, 30.6, 29.2, 23.0, 16.3, 14.3. EI-MS, m/z (%): 521.1 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{OS}_2$: C, 64.46; H, 6.76; N, 13.42. Found: C, 64.22; H, 6.44; N, 13.18.

Compound 17.



Prepared according to general procedure 4: compound **10** (50.0 mg, 0.125 mmol), 2-thienylboronic acid (0.500 mmol, 64.2 mg, 4 eq) and aqueous K_2CO_3 (86.5 mg, 0.626 mmol, 5eq.) in toluene (10 mL). Column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/ CH_2Cl_2 4:6 to 2:8 as eluant to give compound **17** as a yellow powder (21.0 mg, 47%). mp 227-228. IR (ATR) ν : 3097 (w), 3058 (w), 2923 (m), 2857 (w), 1611 (m), 1566 (s), 1506 (s), 1454 (w), 1434 (w), 1401 (s), 1383 (s), 1371 (s), 807 (s), 708 (s). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 14.98 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, $^4J = 2.4$ Hz), 7.62 (dd, 1H, $^3J = 4.1$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz), 7.55 (d, 1H, $^4J = 2.4$ Hz), 7.31 (dd, 1H, $^3J = 5.3$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz), 7.13-7.08 (m, 1H), 3.21 (s, 12H), 2.37 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz): δ (ppm) = 169.8, 163.4, 156.6, 140.0, 132.9, 128.5, 126.9, 125.3, 124.7, 122.6, 118.6, 36.5, 36.4, 20.8. EI-MS, m/z (%): 356.1 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OS}$: C, 60.82; H, 5.95; N, 19.70. Found: C, 60.72; H, 5.62; N, 19.42.

Compound 18.



Prepared according to general procedure 4: compound **10** (100.0 mg, 0.250 mmol), of 4,4',5,5'-tetramethyl-1,3,2-dioxaboronic ester of 3,4-ethylendioxythiophene (0.376 mmol, 100.7 mg, 1.5 eq) and aqueous K_2CO_3 (69.2 mg, 0.500 mmol, 2 eq.) in toluene (8 mL). Column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/ CH_2Cl_2 5:5 to CH_2Cl_2 as eluant to give compound **18** as a yellow powder (26.9 mg, 27%). mp 237-239. IR (ATR) ν : 2923 (m), 2866 (w), 1611 (m), 1566 (s), 1510 (s), 1435 (m), 1403 (s). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 14.90 (s 1H), 8.12 (d, 1H, $^4J = 2.2$ Hz), 7.76 (d, 1H, $^4J = 2.2$ Hz), 6.38 (s, 1H), 4.31-4.23 (m, 4H), 3.29 (s, 12H), 2.36 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 169.9, 163.5, 156.8, 141.2, 138.2, 134.1, 128.1, 126.7, 120.8, 118.1, 113.6, 99.0, 64.8, 64.5, 36.3, 20.9. EI-MS, m/z

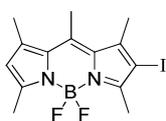
(%): 413.1 (100). Anal. Calcd for C₂₀H₂₃N₅O₃S: C, 58.09; H, 5.61; N, 16.94. Found: C, 57.89; H, 5.32; N, 16.64.

Compound 19: 4,4-difluoro-1,3,5,7,8-pentamethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene.¹²⁸



Bodipy **19** was synthesized according to literature procedures and recovered as orange needles. Yield : 64%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.05 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.52 (s, 6H), 2.41 (s, 6H). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹): 496 (94000), 467 (sh, 23000), 422 (6400), 356 (6200).

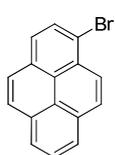
Compound 20: 4,4-difluoro-1,3,5,7,8-pentamethyl-2-iodo-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene



4.

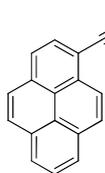
Bodipy **20** was synthesized according to literature procedures¹²⁹ and recovered as orange needles. Yield: 66%. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ (ppm) = 6.12 (s, 1H), 2.60 (s, 6H), 2.53 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.42 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ (ppm) = 156.2, 143.2, 141.3, 140.9, 84.4, 19.6, 17.7, 17.2, 15.9, 14.7. ¹¹B NMR (CDCl₃, 128 MHz) : δ (ppm) = 3.55 (t, ¹J = 32 Hz). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ (nm) (ε, M⁻¹cm⁻¹) = 509 (90000), 478 (sh, 27000), 421 (7000), 367 (9000). IR (KBr, cm⁻¹) : 2963, 2923, 2853, 1782, 1547, 1528, 1482, 1459, 1443, 1401, 1374, 1345, 1304, 1261, 1225, 1196, 1165, 1139, 1126, 1105, 1083, 1063, 1026, 975. FAB⁺-MS m/z (nature of peak, relative intensity): 389.1 ([M⁺H]⁺, 100), 369.1 ([M⁺F]⁺, 15) ; Anal. Calcd for C₁₄H₁₆BF₂IN₂ : C, 43.34; H, 4.16; N, 7.22. Found : C, 43.20; H, 3.92; N, 7.05.

Compound 21 : 1-Bromopyrene.²⁶¹

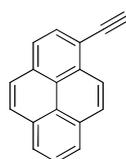


To a solution of pyrene (1.00 g, 4.94 mmol) and hydrobromic acid (936.1 mg, 5.43 mmol, 47% in aq. solution) in methyl alcohol (15 mL) and diethyl ether (15 mL) was slowly added hydrogen peroxide (560.0 mg, 4.94 mmol, 30% in aq. solution) over a period of 15 min at 10°C. The solution was stirred for 20h. The precipitate was filtered and recrystallized in cyclohexane to give 1.14 g (95 %) of **21** as a white solid. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.35 (d, 1H, ³J = 9.2 Hz), 8.34-8.13 (m, 3H), 8.09-7.90 (m, 4H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 130.9, 130.5, 129.9, 129.5, 128.9, 127.6, 127.0, 126.4, 125.8, 125.7, 125.6, 125.4, 123.9, 119.8.

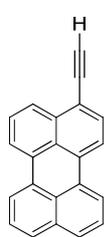
²⁶¹ Punita, V. ; Bhatt, A. K. ; Ramachandraiah, G. ; Bedekar, A. V. *Tetrahedron. Lett.* **2003**, *44*, 4085-4088.

Compound 22 : 3-(Pyren-1-yl)prop-2-yn-1-ol.

To a 30 min argon degassed solution of 1-bromopyrene **21** (807 mg, 2.87 mmol) in *n*-propylamine (40 mL) was added Pd(PPh₃)₄ (198 mg, 0.17 mmol) and prop-2-yn-1-ol (241.4 mg, 4.31 mmol) was then added dropwise and the solution was stirred overnight at 60°C. The solvent was removed by rotary evaporation. The residue was treated with water and extracted with dichloromethane. The organic extracts were washed with water, brine, and dried over magnesium sulfate. The solvent was removed by rotary evaporation. The residue was purified by chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane to give 0.650 g (88%) of **22** as a yellow solid. mp: 88 – 89°C. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.56 (d, 1H, ³J = 9.1 Hz), 8.24-7.99 (m, 8H), 4.75 (s, 2H), 1.56 (s, 1H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 135.9, 134.8, 131.3, 131.6, 130.5, 130.4, 128.5, 128.4, 128.1, 127.1, 126.2, 125.9, 123.2, 121.0, 120.7, 118.9, 94.8, 84.8, 51.6.

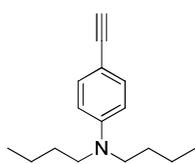
Compound 23 : 1-Ethynylpyrene.¹³⁰

To a solution 3-(pyren-1-yl)prop-2-yn-1-ol (1.050 g, 4.10 mmol) in THF (30 mL) was added MnO₂ (3.56 g, 41.0 mmol) and KOH (1.15 g, 2.05 mmol). The mixture was stirred for 1 h and filtered. The solvent was removed by rotary evaporation. The residue was purified by chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane-petroleum ether (*v/v* 5/95) to give 705 mg (76%) of **23** as a white solid. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.60 (d, 1H, ³J = 9.0 Hz), 8.22-8.04 (m, 8 H), 3.63 (s, 1 H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 132.5, 131.6, 131.1, 131.0, 130.2, 128.6, 128.4, 127.2, 126.6, 126.3, 125.7, 125.3, 124.4, 82.8, 82.6.

Compound 24 : 3-Ethynylperylene.¹³¹

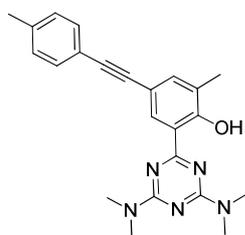
To a solution 3-(perylene-3-yl)prop-2-yn-1-ol (300 mg, 0.98 mmol) in THF (50 mL) was added MnO₂ (852 mg, 9.80 mmol) and KOH (275 mg, 4.90 mmol). The mixture was stirred for 1 h and filtered. The solvent was removed by rotary evaporation. The residue was purified by chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane-petroleum ether (*v/v* 15/85) to give 222 mg (82%) of **24** as a yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.24-8.17 (m, 4H), 8.11 (d, 1H, ³J = 8.0 Hz), 7.72-7.68 (m, 3H), 7.57 (t, 1H, ³J = 8.0 Hz), 7.47 (td, 2H, ³J = 8.0, ⁴J = 1.7 Hz), 3.55 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 134.9, 134.5, 132.3, 131.8, 131.4, 130.8, 130.5, 128.5, 128.4, 128.1, 127.3, 126.6, 125.9, 121.0, 120.7, 119.4, 118.9, 82.8, 82.1.

Compound 25 : *N,N*-Dibutyl-4-ethynylaniline.¹³²



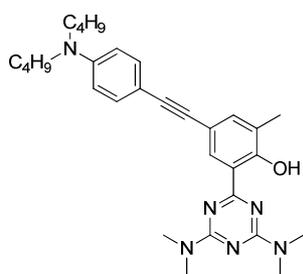
A 25 mL round bottom equipped with a magnetic stir bar was charged with *N,N*-dibutyl-4-((trimethylsilyl)ethynyl)aniline (160.0 mg, 0.530 mmol), KOH (35.7 mg, 0.637 mmol), THF (1.0 mL), MeOH (5.0 mL) and water (1.0 mL). The reaction mixture was stirred for 1h30 at 60°C, diluted with Et₂O, washed with H₂O and brine, and dried over MgSO₄. The solvent were removed under reduced pressure and the crude product was used without further purification (116.9 mg, 96% yield, green oil). ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 6.92 (ABsyst, 4H, *J*_{AB} = 9.0 Hz, *v*₀δ = 157.5 Hz), 3.26 (t, 4H, ³*J* = 7.6 Hz), 2.96 (s, 1H), 1.56-1.28 (m, 8H), 0.95 (t, 6H, ³*J* = 7.3 Hz).

Compound 26.



Prepared according to general procedure 6: compound **9** (50.0 mg, 0.125 mmol), 4-ethynyltoluene (17.5 mg, 0.150 mmol, 2 eq) in a mixture of benzene/triethylamine (5 mL/1 mL), 60°C. Column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/CH₂Cl₂ 8:2 to 5:5 as eluant to give compound **26** as a pale yellow powder (43.7 mg, 90 %). mp 218-219. IR (ATR) *v* : 2924 (w), 2857 (w), 1612 (m), 1563 (s), 1511 (s), 1435 (m), 1390 (s), 1209 (m), 1055 (m), 810 (s). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.41 (d, 1H, ⁴*J* = 2.2 Hz), 7.41 (d, 1H, ⁴*J* = 2.2 Hz), 7.28 (AB sys, 4H, *J*_{AB} = 7.9 Hz, *v*₀δ = 56.1 Hz), 3.23 (s, 12H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ (ppm) = 169.4, 163.4, 160.6, 137.7, 136.8, 131.3, 130.4, 129.0, 126.6, 120.8, 117.8, 112.5, 89.4, 87.2, 36.4, 21.5, 15.9. EI-MS, *m/z* (%): 387.1 (100). Anal. Calcd for C₂₃H₂₅N₅O: C, 71.29; H, 6.50; N, 18.07. Found: C, 70.92; H, 6.32; N, 17.80.

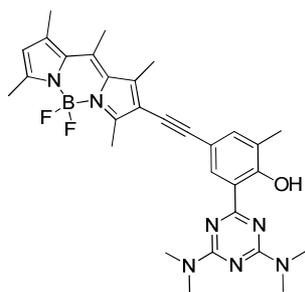
Compound 27.



Prepared according to general procedure 5: compound **9** (60.0 mg, 0.150 mmol), *p*-(dibutylamino)phenylacetylene (41.4 mg, 0.180 mmol, 1.2 eq) in a mixture of benzene/triethylamine (5mL/1mL). Column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/CH₂Cl₂ 7:3 to 3:7 as eluant to give compound **27** as a greenish amorphous powder (78.4 mg, 40 %). IR (ATR) *v* : 2955 (m), 2923 (m), 2854 (m), 1736 (w), 1610 (m), 1562 (s), 1509 (s), 1466 (w), 1435 (m), 1398 (s), 810 (s). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.39 (d, 1H, ⁴*J* = 2.4 Hz), 7.38 (d, 1H, ⁴*J* = 2.4Hz),

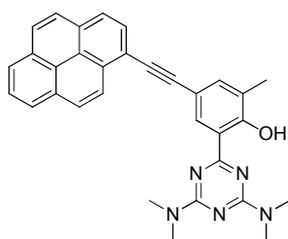
6.96 (AB sys, 4H, $J_{AB} = 5.6$ Hz, $\nu_{\text{O}\delta} = 157.8$ Hz), 3.30-3.12 (m, 4H), 3.16 (s, 12H), 2.28 (s, 3H), 1.56 (m, 4H), 1.39-1.31 (m, 4H), 0.95 (t, 6H, $^3J = 4.8$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 169.8, 163.9, 160.7, 148.3, 136.9, 132.9, 130.2, 127.1, 118.2, 113.6, 111.7, 109.5, 88.6, 87.6, 51.1, 36.7, 36.5, 29.8, 20.7, 16.1, 14.2. EI-MS, m/z (%): 500.2 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}$: C, 71.97; H, 8.05; N, 16.79. Found: C, 72.35; H, 8.41; N, 16.94.

Compound 28.



A Schlenk tube was charged with a solution of **20** (190.0 mg, 0.490 mmol), trimethylsilylacetylene (50.6 mg, 0.515 mmol, 1.05 eq) in a mixture of benzene/diisopropylamine (10 mL/2 mL). The solution was degassed with argon for 30 minutes, then $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (5 mol%, 18.1 mg) and CuI (6 mol%, 5.9 mg) were added. The mixture was stirred at rt for one night (monitored by TLC). Compound **9** (195.4, 0.490 mmol), DBU (895.6 mg, 5.88 mmol, 12 eq) and H_2O 40 mol% were then added and the solution was stirred for an additional 3 days. The solution was then extracted with CH_2Cl_2 , washed with water, dried over MgSO_4 and evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/ CH_2Cl_2 8:2 to 0:10 as eluant to give compound **28** as a purple powder (181.1 mg, 66 %). mp dec above 270°C . IR (ATR) ν : 2923 (w), 2866 (w), 1556 (s), 1510 (s), 1467 (m), 1395 (s), 1199 (s), 1063 (s), 980 (s). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 14.8 (s, 1H), 8.40 (d, 1H, $^4J = 2.0$ Hz), 7.40 (d, 1H, $^4J = 2.0$ Hz), 6.09 (s, 1H), 3.22 (s, 12 H), 2.67 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 169.4, 163.5, 155.3, 155.1, 142.1, 141.6, 104.4, 136.8, 133.5, 133.2, 130.2, 126.8, 126.7, 124.8, 121.9, 117.8, 112.7, 96.4, 79.5, 36.5, 36.3, 17.5, 16.7, 16.0, 15.9, 15.3, 14.6. EI-MS, m/z (%): 557.2 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{BF}_2\text{N}_7\text{O}$: C, 64.64; H, 6.15; N, 17.59. Found: C, 64.52; H, 5.82; N, 17.38.

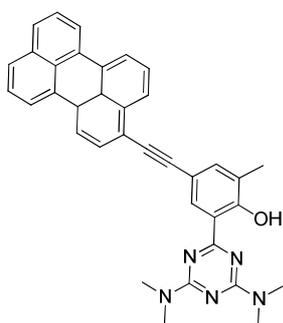
Compound 29.



Prepared according to general procedure 5: compound **9** (50.0 mg, 0.125 mmol), 1-ethynylpyrene (31.2 mg, 0.138 mmol, 1.1 eq) in a mixture of benzene/triethylamine (5 mL/1 mL), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (10 mol%, 15.0 mg) and CuI (12 mol%, 3.0 mg), 60°C . Column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/ CH_2Cl_2 7:3 to 5:5 as eluant to give an orange powder (79.0 mg, 41 %). mp dec. above 250°C . IR (ATR)

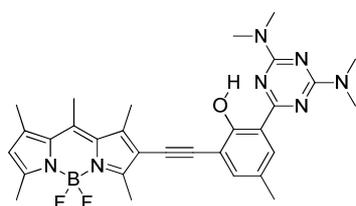
ν : 2920 (w), 1610 (m), 1569 (m), 1513 (s), 1389 (s), 845 (s). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 14.85 (s, 1H), 8.70 (d, 1H, $^3J = 9.3$ Hz), 8.59 (d, 1H, $^4J = 2.2$ Hz), 8.26-8.00 (m, 8H), 7.61 (d, 1H, $^4J = 2.2$ Hz), 3.25-3.19 (m, 12H), 2.33 (s, 3H). ^{13}C NMR (CD_2Cl_2 , 75 MHz): δ (ppm) = 168.8, 162.9, 160.7, 136.3, 131.1, 130.9, 130.7, 130.4, 130.0, 128.9, 127.7, 127.6, 127.4, 126.8, 126.5, 125.8, 125.2, 125.0, 124.1, 123.8, 118.1, 117.5, 111.8, 95.6, 85.7, 35.9, 35.6, 15.3. EI-MS, m/z (%): 497.2 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$: C, 77.24; H, 5.47; N, 14.07. Found: C, 77.04; H, 5.25; N, 13.69.

Compound 30.



Prepared according to general procedure 5: compound **9** (50.0 mg, 0.125 mmol), 1-ethynylperylene (36.3 mg, 0.131 mmol, 1.05 eq) in a mixture of benzene/triethylamine (5 mL/1 mL), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (10 mol%, 14.5 mg), CuI (12 mol%, 3.0 mg), 60°C . Column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/ CH_2Cl_2 9:1 to 4:6 as eluant to give compound **30** as an orange powder (32.6 mg, 48 %). mp dec. above 270°C . IR (ATR) ν : 2922 (w), 1611 (m), 1574 (s), 1507 (s), 1403 (s), 1391 (s), 1382 (s), 809 (s), 761 (s). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 14.91 (s, 1H), 8.53 (d, 1H $^4J = 2.0$ Hz), 8.35 (d, 1H, $^3J = 8.2$ Hz), 8.27-8.14 (m, 4H), 7.78-7.26 (m, 7H), 3.26-3.22 (m, 12H), 2.33 (s, 3H). Due to the low solubility of the compound the carbon NMR spectra has not been determined. EI-MS, m/z (%): 547.2 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}$: C, 78.95; H, 5.34; N, 12.79. Found: C, 78.61; H, 5.12; N, 12.43.

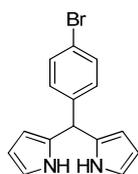
Compound 31.



A Schlenk tube was charged with a solution of **20** (100.0 mg, 0.258 mmol), trimethylsilylacetylene (26.6 mg, 0.271 mmol, 1.05 eq) in a mixture of benzene/diisopropylamine (10 mL/2 mL). The solution was degassed with argon for 30 minutes, then $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (10 mol%, 18.0 mg) and CuI (12 mol%, 5.9 mg) were added. The mixture was stirred at rt for one night (monitored by TLC). **Compound 10** (103.0, 0.258 mmol), DBU (470.8 mg, 3.09 mmol, 12 eq) and H_2O 40%mol were then added and the solution was stirred for an additional 10 days. The solution was then extracted with CH_2Cl_2 , washed with water, dried over MgSO_4 and evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/ CH_2Cl_2 9:1 to CH_2Cl_2 as eluant to give compound **31** as a purple powder (72.1 mg, 50 %). mp dec. above

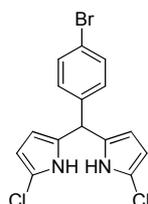
270°C. IR (ATR) ν : 2923 (w), 2867 (w), 1556 (s), 1511 (s), 1479 (m), 1446 (w), 1398 (s), 1195 (s), 1057 (s), 979 (s). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 14.72 (s, 1H), 8.17 (d, 1H, $^4J = 1.9$ Hz), 7.40 (d, 1H, $^4J = 1.9$ Hz), 6.09 (s, 1H), 3.23 (s, 12H), 2.71 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 168.9, 165.7, 155.4, 152.2, 151.6, 151.1, 142.6, 137.0, 140.0, 133.0, 131.9, 130.6, 128.9, 129.4, 126.3, 122.8, 122.1, 105.3, 35.8, 21.05, 17.3, 17.0, 15.4, 14.3, 13.5. HR-MS: Exact mass 557.2880 calc. 557.2886 for $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{BF}_2\text{N}_7\text{O}$.

Compound 32.



Freshly distilled pyrrole (25 eq., 25 mL, 0.360 mol) and bromobenzaldehyde (2.66 g, 0.140 mol) were added to a dry round-bottomed flask and degassed with a stream of argon for 10 min. TFA (0.1 eq., 0.014 mol) was then added and the solution was stirred under argon at room temperature for 5 min. The solution was quenched with 0.1M NaOH. The excess of pyrrole was removed under reduce pressure and the crude product was purified by column chromatography on alumina eluting with petroleum ether/ethyl acetate 9:1 to CH_2Cl_2 as eluant to give compound **32** as a brown oil (2.28 g, 53%). ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.92 (br, s, 2H) ; 7.44 (m, 2H) ; 7.09 (m, 2H) ; 6.70 (m, 2H), 6.17 (m, 2H), 5.89 (s, 2H) ; 5.40 (s, 1H).

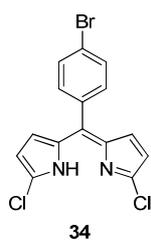
Compound 33.



32 (2.28 g, 7.56 mmol) was dissolved in 80 mL of THF and cooled at -78°C . N-chlorosuccinimide (2.02 g, 15.1 mmol) was added and the mixture swirled for a short time at room temperature. The solution was allowed to stand in a freezer (-10°C) for one night during which the solution became light green. Then 40 mL of water were added and the solution was extracted with CH_2Cl_2 . The organic phase was dried over MgSO_4 and the solvents evaporated. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/ethyl acetate (9:1) as eluant to give compound **33** as a brown oil (2.57 g, 92%). ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.92 (br, s, 2H) ; 7.46 (m, 2H) ; 7.08 (m, 2H) ; 5.96 (m, 2H), 5.79 (m, 2H), 5.36 (s, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 139.9, 132.1, 131.1, 130.1, 121.4, 114.1, 108.8, 106.7, 40.9.

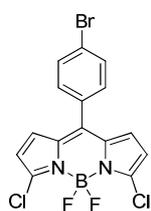
Compound 34.

DDQ (0.515 g, 2.27 mmol) was added to a solution of **33** (0.840 g, 2.27 mmol) in 20 mL of THF. The mixture was stirred at room temperature until the complete consumption of the



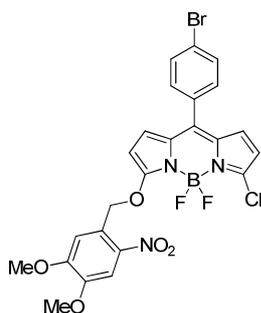
starting material and water was added. The organic extracts were washed with water and the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was purified by chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/MeOH (9.99:0.01) to give 0.560 g (67%) of **34**. ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.45 (ABsys, 4H, $J_{AB} = 8.4$ Hz, $\nu_0\delta = 56.3$ Hz), 6.38 (ABsys, 4H, $J_{AB} = 4.2$ Hz, $\nu_0\delta = 46.0$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 196.0, 142.5, 138.6, 134.7, 132.6, 131.5, 130.1, 124.1, 117.6.

Compound 35.



34 (1.49g, 4.05 mmol) was dissolved in $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ (70 mL). Then triethylamine (3.4 mL, 24.3 mmol) and boron trifluoride diethyletherate (4.1 mL, 32.4 mmol) were added dropwise successively. The mixture was stirred at room temperature until the complete consumption of the starting material and water was added. The organic extracts were washed with water and brine. The solvent was removed by rotary evaporation. The residue was purified by chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/dichloromethane (50:50) to give 745 mg (44%) of **35**. ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.52 (ABsys, 4H, $J_{AB} = 8.5$ Hz, $\nu_0\delta = 62.2$ Hz), 6.38 (ABsys, 4H, $J_{AB} = 4.4$ Hz, $\nu_0\delta = 74.6$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 145.9, 142.7, 133.9, 132.4, 132.2, 131.7, 131.6, 126.0, 119.6. EI-MS, m/z (%): 416.0 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{BBrCl}_2\text{F}_2\text{N}_2$: C, 43.32; H, 1.94; N, 6.74. Found: C, 43.12; H, 1.83; N, 6.50.

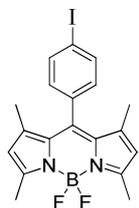
Compound 36.



One equivalent of **35** (0.12 mmol, 50 mg) was dissolved in 10 mL of acetonitrile. To this solution were added 2 equivalents of 4,5-dimethoxy-2-nitrobenzyl alcohol (0.24 mmol, 51.2 mg), followed by 3 equivalents of K_2CO_3 (0.36 mmol, 50.0 mg). The reaction mixture was refluxed for 4 h; the reaction was then quenched by adding water (25 mL). The organic layer was extracted with dichloromethane and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography over silica gel using petroleum ether-dichloromethane (5:5) as eluent to afford 20.7 mg of **36** (41% yield). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.79 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.51 (ABsys, 4H, $J_{AB} = 8.2$ Hz, $\nu_0\delta = 57.7$ Hz), 6.61 (ABsys, 2H, $J_{AB} = 4.7$ Hz, $\nu_0\delta = 135.8$ Hz), 6.64 (ABsys, 2H, $J_{AB} = 4.0$ Hz, $\nu_0\delta = 56.8$ Hz), 5.84 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.98 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 138.6, 137.6, 136.3, 135.7, 134.0,

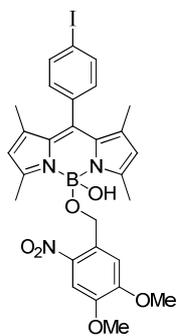
132.7, 125.1, 124.8, 123.5, 123.3, 122.3, 120.9, 90.36, 82.5, 78.2, 77.4, 48.8, 44.3. Not stable enough for EI-MS and elemental analysis.

Compound 37.



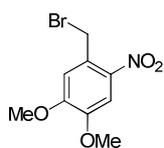
2,4-dimethylpyrrole (2.4 mL, 23 mmol) and 4-iodobenzoyl chloride (2.8 g, 10.5 mmol) were dissolved in anhydrous dichloromethane (70 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 days. Then EtN₃ (8.8 mL, 63 mmol) and BF₃·OEt₂ (10.7 mL, 84 mmol) were added. The stirring was continued over the night. Water and brine were added, the organic layer was extracted with CH₂Cl₂ and dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography over silica gel using petroleum ether/dichloromethane (5:5) as eluent to remove the polar residues, then a more careful flash chromatography using toluene/petroleum ether (2:8) as eluant. The residue was recrystallized in CH₂Cl₂/cyclohexane to give 37 as red crystals (33%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.44 (ABsys, 2H, J_{AB} = 8.3, Hz, ν_oδ = 240.3 Hz), 5.99 (s, 2H), 2.55 (s, 6H), 1.42 (s, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75.4 MHz): δ (ppm) = 156.0, 143.0, 140.2, 138.5, 134.7, 131.3, 130.1, 121.6, 94.9, 14.8. ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.79 (t, ¹J = 32.4 Hz).

Compound 38.



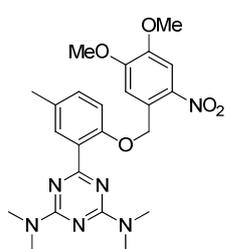
37 (100 mg, 0.222 mmol) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (5 mL) in the presence of aluminum chloride (44.5 mg, 0.333 mmol) under argon. The resulting mixture was refluxed for 5 min prior to addition of 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzyl alcohol (94.6 mg, 0.444 mmol). After 5 min at room temperature, the crude mixture was concentrated under reduced pressure, and compound **38** was isolated by column chromatography on deactivated basic alumina (CH₂Cl₂ (100%) to CH₂Cl₂/MeOH (8:2) to afford a red powder (78.5 mg, 55%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.85 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 5.93 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.54 (s, 6H), 1.42 (s, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 138.6, 137.6, 136.3, 135.7, 134.0, 132.7, 125.1, 124.8, 123.5, 123.3, 122.3, 120.9, 90.36, 82.5, 78.2, 77.4, 48.8, 44.3. Not stable enough EI-MS and elemental analysis.

Compound 39.



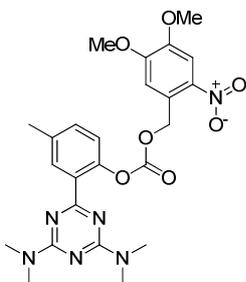
1-(bromomethyl)-4,5-dimethoxy-2-nitrobenzene was synthesized according to the literature.¹⁷⁷ To a chilled solution of (4,5-dimethoxy-2-nitrophenyl)methanol (0.372g, 1.74 mmol) in 50 mL of benzene and 3 drops of pyridine then phosphorus tribromide (0.27g, 0.093 mL, 1 mmol) was added dropwise. After 24 h, 5 mL of water was added and the solution extracted with diethyl ether. The solvent was removed by evaporation and the residue was then submitted to column chromatography filtration on silica gel with CH₂Cl₂ as eluant to give 39 (0.378 g, 79%) as a yellow powder. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.68 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.96 (s, 3H).

Compound 40.



7 (50.0 mg, 0.183 mmol) was added to a suspension of NaH (5.3 mg, 0.219 mmol, 60% in paraffin oil) in dry DMF (2 mL). The reaction mixture was stirred 2h at room temperature before the addition of 1-(bromomethyl)-4,5-dimethoxy-2-nitrobenzene (50.5 mg, 0.183 mmol). The solution was stirred for an additional 48h at room temperature. The reaction mixture was then diluted with CH₂Cl₂, washed with water and extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄ and the solvents were evaporated. The residue was submitted to column chromatography separation on alumina with petroleum ether/CH₂Cl₂ (7:3 to 5:5) as eluant to give a yellow powder (43.2 mg, 86%). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.98 (d, 1H, ⁴J = 2.0 Hz), 7.78 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.5 (m, 1H), 6.99 (d, 1H, ³J = 8.3 Hz), 5.53 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.13 (s, 12H), 2.34 (s, 3H). Not stable enough for ¹³C, EI-MS and elemental analysis.

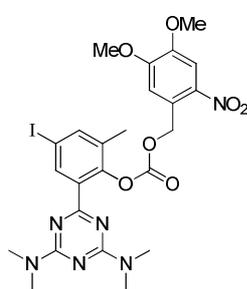
Compound 41.



A schlenk flask was charged with **7** (100.0 mg, 0.366 mmol) in dry CH₂Cl₂ (2.5 mL). The solution was cooled at 0°C, then trichloromethyl chloroformate (0.062 mL, 0.512 mmol, 101.3 mg) and DIEA (0.064 mL, 0.366 mmol) were added. The solution was stirred 30 min at 0°C then an additional 30 min at room temperature. The solvent was evaporated. The crude product was dissolved in dry CH₂Cl₂ (2.5mL) and (4,5-dimethoxy-2-nitrophenyl)methanol (0.366 mmol, 78.0 mg) was added. The solution was stirred at 40°C until the complete consumption of the starting material (monitored by TLC). The solution was

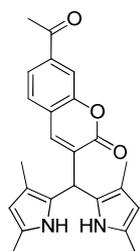
extracted with CH₂Cl₂, washed with water, dried over MgSO₄ and evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/CH₂Cl₂ (4:6 to 100 % CH₂Cl₂) as eluant to give a pale yellow powder (187.6 mg, quantitative yield). ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 7.98 (d, 1H, ⁴J = 2.0 Hz), 7.75 (s, 1H), 7.31 (dd, 1H, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 2.0 Hz), 7.11 (d, 1H, ³J = 8.1 Hz), 7.03 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.12 (s, 12H), 2.44 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 164.8, 152.6, 148.1, 141.2, 138.0, 133.8, 90.2, 68.6, 36.2, 30.6, 18.9, 15.9, 13.7. Not stable enough for EI-MS and elemental analysis.

Compound 42.



A schlenk flask was charged with 9 (200.0mg, 0.500 mmol) in dry CH₂Cl₂ (5mL). The solution was cooled at 0°C, then trichloromethyl chloroformate (0.085 mL, 0.701 mmol, 138.7 mg) and DIEA (0.086 mL, 0.500 mmol) were added. The solution was stirred 1h at 0°C then an additional 1h at room temperature. The solvent was evaporated. The crude product was dissolved in dry CH₂Cl₂ (5mL) and (4,5-dimethoxy-2-nitrophenyl)methanol (0.500 mmol, 106.8 mg) was added. The solution was stirred at 40°C until the complete consumption of the starting material (monitored by TLC). The solution was extracted with CH₂Cl₂, washed with water, dried over MgSO₄ and evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/CH₂Cl₂ (4:6 to 100 % CH₂Cl₂) as eluant to give a salmon powder (293.9 mg, 92%). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.24 (d, 1H, ⁴J = 1.9 Hz), 7.73 (s, 1H), 7.65 (d, 1H, ⁴J = 1.9 Hz), 6.97 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.10 (s, 12H), 2.26 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 164.8, 153.7, 151.7, 148.3, 141.3, 139.4, 138.1, 133.6, 126.5, 109.7, 108.1, 90.4, 76.6, 66.8, 46.4, 36.11, 15.9. EI-MS, m/z (%): 639.1 (30), 475.0 (100), due to instability. Anal. Calcd for C₂₄H₂₇IN₆O₇: C, 45.15; H, 4.26; N, 13.16. Found: C, 44.69; H, 4.04; N, 12.97.

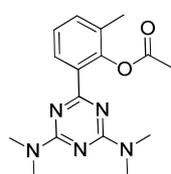
Compound 43.



2,4-dimethylpyrrole (98 μL, 0.95 mmol) and coumarine derivative (0.1 , 0.43 mmol) were dissolved in anhydrous dichloromethane (10 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4h. Water was added, the organic layer was extracted with CH₂Cl₂ and dried over MgSO₄. No purification was

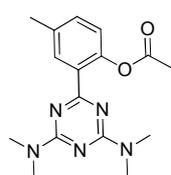
required and 139.4 mg of **43** were obtained (99%). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 8.04 (br, s, 2H), 7.53-7.44 (m, 3H), 7.12-7.02 (m, 2H), 5.68 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 1.68 (s, 6H).

Compound 44.



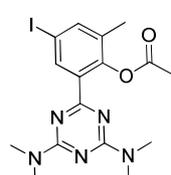
4 (50.0 mg, 0.183 mmol) was dissolved in acetic anhydride (2.6 mL, 27.45 mmol, 150 eq.) and heated at 145°C during 24h. The solvent was evaporated and the crude product was directly used without further purification (100%). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.72 (d, 1H, 3J = 7.8 Hz), 7.37 (d, 1H, 3J = 6.3 Hz), 7.29-7.22 (m, 1H), 3.26-3.21 (m, 12H), 2.26 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) = 134.0, 132.5, 131.3, 129.1, 125.7, 117.8, 36.2, 21.1, 16.4. EI-MS, m/z : 315.1 (100%). Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$: C, 60.94; H, 6.71; N, 22.21. Found: C, 60.74; H, 6.67; N, 21.89.

Compound 45.



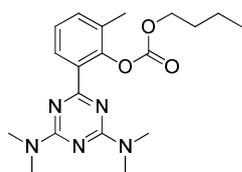
7 (50.0 mg, 0.183 mmol) was dissolved in acetic anhydride (2.6 mL, 27.45 mmol, 150 eq.) and heated at 145°C during 24h. The solvent was evaporated and the crude product was directly used without further purification (95%). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.76 (d, 1H, 4J = 1.9 Hz), 7.22 (dd, 1H, 3J = 8.3 Hz, 4J = 1.9 Hz), 6.96 (d, 1H, 3J = 8.3 Hz), 3.18 (s, 12H), 2.38 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) = 133.1, 130.7, 130.2, 127.9, 122.0, 116.2, 35.0, 28.7, 13.1. EI-MS, m/z : 315.1 (100%). Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$: C, 60.94; H, 6.71; N, 22.21. Found: C, 60.77; H, 6.5; N, 22.04.

Compound 46.



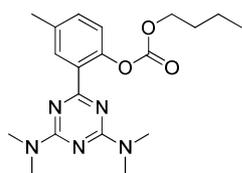
9 (50.0 mg, 0.125 mmol) was dissolved in acetic anhydride (1.78 mL, 18.77 mmol, 150 eq.) and heated at 145°C during 24h. The solvent was evaporated and the crude product was directly used without further purification (quantitative yield). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.05 (d, 1H, 4J = 2.4 Hz), 7.62 (d, 1H, 4J = 2.4 Hz), 3.16 (s, 12H), 2.23 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 169.3, 168.8, 165.3, 151.0, 147.7, 140.8, 137.8, 134.0, 90.2, 36.1, 21.1, 16.1. EI-MS, m/z (%): 441.0 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{IN}_5\text{O}_2$: C, 43.55; H, 4.57; N, 15.87. Found: C, 43.32; H, 4.37; N, 15.62.

Compound 47.



A schlenk flask was charged with **4** (100.0 mg, 0.366 mmol) in dry CH_2Cl_2 (2.5 mL). The solution was cooled at 0°C , then Trichloromethyl chloroformate (0.062 mL, 0.512 mmol, 101.3 mg) and DIEA (0.064 mL, 0.366 mmol) were added. The solution was stirred 30 min at 0°C then an additional 30 min at room temperature. The solvent was evaporated. The crude product was dissolved in dry CH_2Cl_2 (2.5mL), butanol (0.034 mL, 0.366 mmol, 27.1 mg) and TEA (0.051 mL, 0.366 mmol) were added. The solution was stirred at 40°C until the complete consumption of the starting material (monitored by TLC). The solution was extracted with CH_2Cl_2 , washed with water, dried over MgSO_4 and evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/ CH_2Cl_2 (4:6 to 100 % CH_2Cl_2) as eluant to give a colorless oil (120.8 mg, 88 %). ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm)= 7.88, (dd, 1H, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz), 7.31 (dd, 1H, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz), 7.20 (m, 1H), 4.13 (t, 2H, $^3J = 6.7$ Hz), 3.13 (s, 12), 2.25 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 0.92 (t, 3H, $^3J = 7.3$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 170.2, 165.7, 153.3, 148.4, 132.9, 132.0, 131.8, 129.5, 125.9, 68.7, 36.2, 31.0, 19.3, 16.3, 13.9. EI-MS, m/z (%): 373.1 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$: C, 61.11; H, 7.29; N, 18.75. Found: C, 60.90; H, 7.02; N, 18.64.

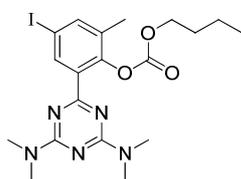
Compound 48.



A schlenk flask was charged with **7** (100.0mg, 0.366 mmol) in dry CH_2Cl_2 (2.5 mL). The solution was cooled at 0°C , then Trichloromethyl chloroformate (0.062 mL, 0.512 mmol, 101.3 mg) and DIEA (0.064 mL, 0.366 mmol) were added. The solution was stirred 30 min at 0°C then an additional 30 min at room temperature. The solvent was evaporated. The crude product was dissolved in dry CH_2Cl_2 (2.5mL), butanol (0.034 mL, 0.366 mmol, 27.1 mg) and TEA (0.051 mL, 0.366 mmol) were added. The solution was stirred at 40°C until the complete consumption of the starting material (monitored by TLC). The solution was extracted with CH_2Cl_2 , washed with water, dried over MgSO_4 and evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/ CH_2Cl_2 (4:6 to 100 % CH_2Cl_2) as eluant to give a white solid (83.3 mg, 61 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.91 (d, 1H, $^4J = 2.1$ Hz), 7.23 (d, 1H, $^4J = 2.1$ Hz), 7.07 (d, 1H, $^3J = 8.4$ Hz), 4.15 (t, 2H, $^3J = 6.6$ Hz), 3.20 (s, 12H), 2.39 (s, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 0.93 (t, $^3J = 7.3$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz): δ (ppm) = 168.4, 164.0, 153.7, 147.6, 135.8, 132.0,

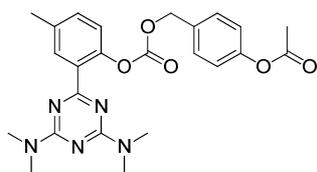
123.3, 122.8, 117.4, 68.5, 36.5, 30.7, 21.0, 19.0, 13.8. EI-MS, m/z (%): 373.1 (100). Anal. Calcd for C₁₉H₂₇N₅O₃: C, 61.11; H, 7.29; N, 18.75. Found: C, 60.87; H, 7.00; N, 18.42.

Compound 49.



A schlenk flask was charged with **9** (100.0mg, 0.250 mmol) in dry CH₂Cl₂ (2.5 mL). The solution was cooled at 0°C, then Trichloromethyl chloroformate (0.042 mL, 0.351 mmol, 69.4 mg) and DIEA (1 eq, 0.043 mL, 0.250 mmol) were added. The solution was stirred 30 min at 0°C then an additional 30 min at room temperature. The solvent was evaporated. The crude product was dissolved in dry CH₂Cl₂ (2.5mL), butanol (0.023 mL, 0.250 mmol, 18.6 mg) and TEA (0.037 mL, 0.250 mmol) were added. The solution was stirred at 40°C until the complete consumption of the starting material (monitored by TLC). The solution was extracted with CH₂Cl₂, washed with water, dried over MgSO₄ and evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/CH₂Cl₂ (4:6 to 100 % CH₂Cl₂) as eluant to give a salmon solid (109.1 mg, 87 %). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.22 (d, 1H, ⁴J = 1.8 Hz), 7.62 (d, 1H, ⁴J = 1.8 Hz), 4.15 (t, 2H, ³J = 6.7 Hz), 3.16 (s, 12H), 2.23 (s, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.4 (m, 2H), 0.92 (t, 3H, ³J = 7.32). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 164.8, 152.6, 148.1, 141.2, 138.0, 133.8, 90.2, 68.6, 36.2, 30.6, 18.9, 15.9, 13.7. EI-MS, m/z (%): 500.0 (100). Anal. Calcd for C₁₉H₂₆IN₅O₃: C, 45.70; H, 5.25; N, 14.03. Found: C, 43.39; H, 4.85; N, 13.69.

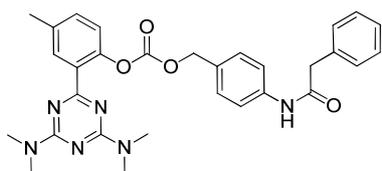
Compound 50.



A schlenk flask was charged with **7** (50.0mg, 0.183 mmol) in dry CH₂Cl₂ (2 mL). The solution was cooled at 0°C, then Trichloromethyl chloroformate (0.031 mL, 0.256 mmol, 50.7 mg) and DIEA (1 eq, 0.031 mL, 0.183 mmol) were added. The solution was stirred 30 min at 0°C then an additional 30 min at room temperature. The solvent was evaporated. The crude product was dissolved in dry CH₂Cl₂ (2 mL), 4-(hydroxymethyl)phenyl acetate (0.026 mL, 0.183 mmol, 30.4 mg) and TEA (0.025 mL, 0.183 mmol) were added. The solution was stirred at 40°C until the complete consumption of the starting material (monitored by TLC). The solution was extracted with CH₂Cl₂, washed with water, dried over MgSO₄ and evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/CH₂Cl₂ (4:6 to 100 % CH₂Cl₂) as eluant to give a white solid (80.3 mg, 94 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.95 (d, 1H, ⁴J = 1.8

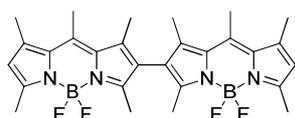
H_z), 7.23 (dd, 1H, ³J = 8.2 Hz, ⁴J = 1.8 Hz), 7.23 (AB_{sys}, 4H, J_{AB} = 8.4 Hz, ν_{oδ} = 92.0 Hz), 7.06 (d, 1H, ⁴J = 1.8 Hz), 5.17 (s, 2H), 3.13 (s, 12H), 2.97 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 169.5, 169.3, 165.2, 153.5, 150.8, 147.6, 135.8, 132.6, 131.9, 131.6, 130.7, 129.7, 129.5, 122.6, 121.7, 121.6, 69.3, 36.0, 21.1, 21.0. EI-MS and elemental analysis are in progress.

Compound 51.



A schlenk flask was charged with **7** (50.0mg, 0.183 mmol) in dry CH₂Cl₂ (2 mL). The solution was cooled at 0°C, then Trichloromethyl chloroformate (0.031 mL, 0.256 mmol, 50.7 mg) and DIEA (1 eq, 0.031 mL, 0.183 mmol) were added. The solution was stirred 30 min at 0°C then an additional 30 min at room temperature. The solvent was evaporated. The crude product was dissolved in dry CH₂Cl₂ (2 mL), N-(4-(hydroxymethyl)phenyl)-2-phenylacetamide (0.026 mL, 0.183 mmol, 44.1 mg) and TEA (0.025 mL, 0.183 mmol) were added. The solution was stirred at 40°C until the complete consumption of the starting material (monitored by TLC). The solution was extracted with CH₂Cl₂, washed with water, dried over MgSO₄ and evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography on alumina eluting with petroleum ether/CH₂Cl₂ (7:3 to 100 % CH₂Cl₂) as eluant to give a white solid (80.3 mg, 61 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.94 (d, 1H, ⁴J = 1.8 Hz), 7.44-7.32 (m, 7H), 7.26 (d, 2H, ³J = 8.4 Hz), 7.20 (dd, 1H, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 1.8 Hz), 7.14-7.12 (m, 1H), 7.02 (d, 1H, ³J = 8.4 Hz), 5.09 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.10 (s, 12H), 2.38 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 169.7, 169.2, 165.4, 153.7, 147.8, 138.0, 136.0, 134.5, 132.1, 131.8, 131.2, 131.0, 129.7, 129.6, 129.5, 128.0, 122.8, 119.8, 69.8, 45.1, 36.2, 21.2. EI-MS and elemental analysis are in progress.

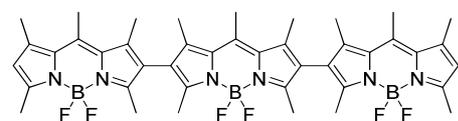
Compound 52.



To a stirred solution of **19** (200 mg, 0.763 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL), PIFA (98.4 mg, 0.229 mmol) and BF₃·OEt₂ (0.060 mL) were quickly added at -78°C. The reaction mixture was then stirred for 30 min and the reaction progress was checked by TLC. Saturated aqueous sodium hydrogen carbonate was added to the mixture. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The organic phase was then dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated to dryness. The crude product was purified by column chromatography on silica-gel eluting with petroleum

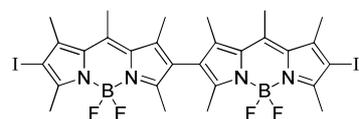
ether/dichloromethane (6:4 to CH₂Cl₂) to give 39.0 mg of **52** (10%) as a red powder. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.10 (s, 2H), 2.65 (s, 6H), 2.55 (s, 6H), 2.45 (s, 6H), 2.35 (s, 6H), 2.21 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 154.4, 153.1, 141.6, 121.7, 17.5, 16.8, 15.6, 14.6, 13.3. ¹¹B NMR (128MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.73 (t, ¹J = 100 Hz). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹): 526 (146000), 359 (8600), 306 (7000). EI-MS, *m/z* (%): 522.2 (100). Anal. Calcd for C₂₈H₃₂B₂F₄N₄: C, 64.40; H, 6.18; N, 10.73. Found: C, 64.34; H, 5.84; N, 10.55.

Compound 53.



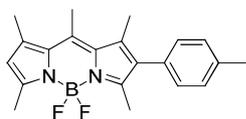
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.10 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.66 (s, 6H), 2.55 (s, 6H), 2.45 (s, 6H), 2.38 (s, 6H), 2.36 (s, 6H), 2.24 (s, 6H), 2.22 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 154.6, 153.8, 153.0, 152.9, 141.7, 141.5, 139.7, 139.1, 139.0, 132.6, 132.1, 125.1, 124.5, 121.7, 17.5, 17.2, 16.8, 15.7, 15.6, 14.6, 13.3, 13.2. ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.76 (t, ¹J = 94 Hz). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹): 554 (176000), 360 (11000), 306 (7800). HRMS Found: 782.2859 calculated 782.2862.

Compound 54.



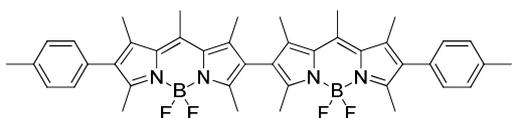
To a stirred solution of **20** (100 mg, 0.258 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL), PIFA (99.8 mg, 0.232 mmol in three portions) and BF₃.OEt₂ (0.020 mL) were quickly added at -78°C. The reaction mixture was then stirred for 30 min and the reaction progress was checked by TLC. Saturated aqueous sodium hydrogen carbonate was added to the mixture. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The organic phase was then dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated to dryness. The crude product was purified by column chromatography on silica-gel eluting with petroleum ether/dichloromethane (7:3 to CH₂Cl₂) to give 30.6 mg of **7** (15%) as a red powder. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.68 (s, 6H), 2.63 (s, 6H), 2.49 (s, 6H), 2.36 (s, 6H), 2.23 (s, 6H). Due to the low solubility of the compound the carbon NMR spectra has not been determined. ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.60 (t, ¹J = 100 Hz). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹): 544 (185000), 378 (9500), 315 (4700). EI-MS, *m/z* (%): 775.0 (30), 774.0 (100), 773.0 (50). Anal. Calcd for C₂₈H₃₀B₂F₄I₂N₄: C, 43.45; H, 3.91; N, 7.24. Found: C, 43.28; H, 3.72; N, 6.89.

Compound 55.



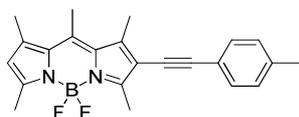
Prepared according general procedure 4. **20** (75.0 mg, 0.193 mmol) in Toluene (10 mL), *p*-tolylboronic acid (0.232 mmol, 31.5 mg), aqueous K_2CO_3 (0.964 mmol, 133.0 mg), $Pd(PPh_3)_4$ (5% mol, 10.4 mg), 110°C, 30 min. Column chromatography packed with flash silica gel, using petroleum ether / CH_2Cl_2 (8:2 to 5:5) as eluant. The pure product was recovered as a orange needles (63.9 mg, 94%) after crystallization from CH_2Cl_2 /EtOH. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.17 (AB sys, 4H, $J_{AB} = 8.4$ Hz, $\nu_o\delta = 27.5$ Hz), 6.08 (s, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.32 (s, 3). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 153.5, 152.5, 141.5, 140.8, 137.1, 136.8, 133.5, 132.3, 131.9, 130.7, 130.2, 129.1, 121.3, 21.3, 17.4 17.1, 15.4, 14.5, 13.2. UV-Vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $M^{-1}\cdot cm^{-1}$) : 509 (68800), 371 (42000). ^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 0.77 (t, $^1J = 102$ Hz). EI-MS, m/z (%): 352.2 (100). Anal. Calcd for $C_{21}H_{23}BF_2N_2$: C, 71.61; H, 6.58; N, 7.95. Found: C, 71.42; H, 6.28; N, 7.72.

Compound 56.



To a stirred solution of **55** (50 mg, 0.142 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL), PIFA (36.6 mg, 0.085 mmol) in two portions and $BF_3\cdot OEt_2$ (0.011 mL) were quickly added at -78°C. The reaction mixture was then stirred for 30 min and the reaction progress was checked by TLC. Saturated aqueous sodium hydrogen carbonate was added to the mixture. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The organic phase was then dried over anhydrous $MgSO_4$ and evaporated to dryness. The crude product was purified by column chromatography on silica-gel eluting with petroleum ether/dichloromethane (7:3 to CH_2Cl_2) to give 27.5 mg of **56** (28%) as a purple solid. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.19 (AB sys, 8H, $J_{AB} = 8.04$ Hz, $\nu_o\delta = 28.5$ Hz); 2.72 (s, 6H), 2.50 (s, 6H), 2.42 (s, 6H), 2.39 (s, 6H), 2.35 (s, 6H), 2.25 (s, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 153.3, 153.1, 141.5, 139.0, 137.7 137.0, 134.0, 132.5, 130.7, 130.3, 129.2, 124.7, 21.3, 17.3, 15.8, 15.6, 13.4. ^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 0.85 (t, $^1J = 100$ Hz). UV-Vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $M^{-1}\cdot cm^{-1}$) : 546 (187000), 384 (12200). EI-MS, m/z (%): 702.3 (100). Anal. Calcd for $C_{42}H_{44}B_2F_4N_4$: C, 71.81; H, 6.31; N, 7.98. Found: C, 71.64; H, 6.12; N, 7.66.

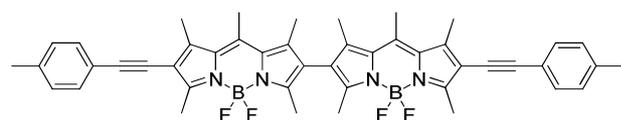
Compound 57.



Synthesized according to literature procedures.¹²⁹ The pure product was recovered as recovered as a red powder. Yield : 82%. Column

chromatography packed with flash silica gel, using petroleum ether/CH₂Cl₂ (8:2 to 5:5) as eluant. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.28 (ABsys, 4H, *J*_{AB} = 8.0 Hz, *v*₀δ = 75.7 Hz), 6.10 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 155.7, 142.5, 141.9, 140.5, 138.3, 131.4, 129.3, 122.3, 120.7, 115.4, 96.0, 81.5, 21.6, 17.6, 16.8, 16.1, 14.7, 13.6 ; ¹¹B NMR (CDCl₃, 128.4 MHz) : δ (ppm) = 3.58 (t, ¹*J* = 31.9 Hz); UV-Vis (CH₂Cl₂) λ (nm) (ε, M⁻¹cm⁻¹) = 526 (72000), 489 (sh, 25000), 391 (11000), 307 (18000), 286 (20000), 252 (21000), 243 (25000), 227 (22000) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 2967, 2922, 2860, 2106, 1908, 1726, 1550, 1527, 1506, 1471, 1445, 1398, 1359, 1314, 1265, 1223, 1199, 1180, 1168, 1106, 1064, 1031, 1010, 991, 981 ; FAB⁺-MS *m/z* (nature of peak, relative intensity) : 376.2 ([M⁺H]⁺, 100), ; Anal. Calcd for C₂₃H₂₃BF₂N₂ : C, 73.42 ; H, 6.16 ; N, 7.45. Found : C, 73.20 ; H, 5.95 ; N, 7.20.

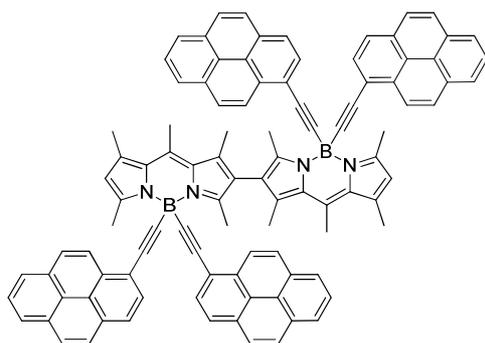
Compound 58.



Prepared according general procedure 5 : **54** (50mg, 0.065 mmol) in a mixture of benzene/NEt₃ (5 mL/3 mL) *p*-tolylacetylene

(0.194 mmol, 0.025 mL), Pd(PPh₃)₄ (5% mol, 4.0 mg), 60°C, 18h. Column chromatography on silica gel, using petroleum ether/CH₂Cl₂ (5:5 to CH₂Cl₂) as eluant. The pure product was recovered as a purple powder (42.5 mg, 88%). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.26 (AB sys, 4H, *J*_{AB} = 21.34 Hz, *v*₀δ = 60.9 Hz), 2.70 (s, 12H), 2.59 (s, 6H), 2.38 (s, 12H), 2.24 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 142.0, 138.4, 131.3, 129.2, 120.6, 96.4, 81.6, 21.7, 17.2, 16.3, 15.9, 13.4, 13.3. ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.77 (t, ¹*J* = 102 Hz). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹) : 569 (207000), 400 (19600), 290 (35600). EI-MS, *m/z* 750.3 (100). Anal. Calcd for C₄₆H₄₄B₂F₄N₄: C, 73.62; H, 5.91; N, 7.47. Found: C, 73.39; H, 5.69; N, 7.24.

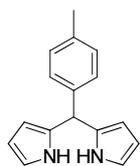
Compound 59.



To a solution of **52** (50 mg, 0.096 mmol) in anhydrous THF (2 mL) was added 1-ethynyl-pyrene magnesium bromide (made from 1-ethynyl-pyrene (130 mg, 0.574 mmol)) and ethyl magnesium bromide (0.479 mL, 1M in). The mixture was heated at 60°C during one night and water was then added. The crude product was

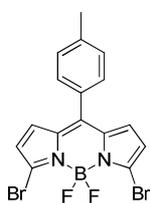
extracted with CH₂Cl₂, the organic layer dried over MgSO₄ and the solvents evaporated. The product was purified using a chromatography column (silica gel, petroleum ether/dichloromethane 9:1 to 5:5). The desired compound was recovered as a red powder (84.8 mg, 66%). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.77 (d, 2H, ³J = 9.1 Hz), 8.64 (d, 2H, ³J = 9.1 Hz), 8.10-7.78 (m, 28H), 7.54-7.51 (m, 4H), 6.30 (s, 2H), 3.22 (s, 6H), 3.21 (s, 6H), 2.75 (s, 6H), 2.51 (s, 6H), 2.48 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 154.6, 153.8, 152.9, 141.7, 141.5, 139.7, 139.0, 132.6, 132.1, 125.1, 124.5, 121.7, 17.5, 17.2, 16.8, 15.7, 15.6, 14.6, 13.3, 13.2. ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -11.93 (s). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹): 526 (147000), 369 (175000), 349 (135000), 285 (147000). EI-MS, *m/z* (%): 1346.4 (100), 1145.3 (50), 944.3 (15). Anal. Calcd for C₁₀₀H₆₈B₂N₄: C, 89.15; H, 5.09; N, 4.16. Found: C, 88.84; H, 4.79; N, 3.82.

Compound 60 : 5-tolyldipyrromethane.



Freshly distilled pyrrole (25 eq., 29.0 mL, 416 mmol) and tolualdehyde (1 eq., 1.96 mL, 16.6 mmol) were added to a dry round-bottomed flask and degassed with a stream of argon for 10 min. TFA (0.1 eq., 0.13 mL, 1.66 mmol) was then added and the solution was stirred under argon at room temperature for 5 min. The solution was quenched with 0.1M NaOH. The excess of pyrrole was removed under reduce pressure, then ethyl acetate was added. The organic phase was washed with water, dried with MgSO₄ and the solvent was removed under vacuum to afford a grey solid (3.52 g, 90%). ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.91 (br, s, 2H) ; 7.12 (s, 4H) ; 6.69 (m, 2H) ; 6.16 (m, 2H), 5.92 (m, 2H), 5.45 (s, 1H) ; 3.34 (s, 3H).

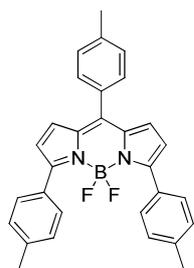
Compound 63.



This compound was prepared in sequence of steps in one pot reaction. **60** (0.500 g, 2.11 mmol) was treated with two equivalents of N-bromosuccinimide (753 mg, 4.23 mmol) in dry THF (50 mL) at -78°C under argon for 2 h. The reaction mixture was warmed to room temperature and DDQ (479 mg, 2.11 mmol) in THF was added dropwise over 10 min. After hydrolysis with water, the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ and the organic phase was dried over MgSO₄. The solvent was removed on rotary evaporator under vacuum and the crude product filtered on a silica gel column chromatography using a mixture of petroleum ether/CH₂Cl₂ (8:2) as solvent. The crude compound was then dissolved in CH₂Cl₂ (50 mL), and triethylamine (1.75 mL, 12.7 mmol) and BF₃.OEt₂ (2.14 mL, 16.9 mmol) were added under argon. The solution was stirred

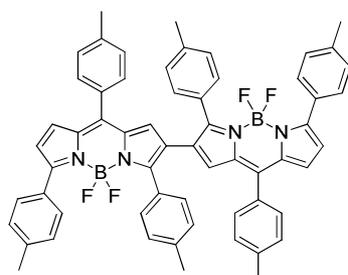
at room temperature for two days. The reaction mixture was washed successively with water then with a saturated solution of NaHCO₃ and the aqueous phase extracted with CH₂Cl₂. The organic layers were combined, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated. The crude compound was subjected to silica gel column chromatography using a mixture of petroleum ether/CH₂Cl₂ (6:4) as solvent to afford the desired compound as green crystals after recrystallization (475.9 mg, 51% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.35 (ABsyst., 4H, J_{AB} = 8.25 Hz, *v*_oδ = 19.5 Hz), 6.81 (d, 2H, ³J = 4.5 Hz), 6.53 (d, 2H, ³J = 4.5 Hz), 2.46 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 141.5, 135.5, 132.3, 131.6, 130.5, 129.6, 129.3, 122.6, 21.5. ¹¹B NMR (CDCl₃, 128 MHz) δ (ppm) = 0.66 (t, ¹J = 86 Hz). ESI-MS, m/z (%): 440.0 (100). Anal. Calcd for C₁₆H₁₁BBr₂F₂N₂: C, 43.69; H, 2.52; N, 6.37. Found: C, 43.47; H, 2.40; N, 6.04.

Compound 64.



Prepared according to general procedure 4 : **63** (200.0 mg, 0.455 mmol) in toluene (15 mL), *p*-tolylboronic acid (0.955 mmol, 129.8 mg), aqueous K₂CO₃ (2.27 mmol, 314.2mg), 110°C, 1h. The product was purified using a chromatography column packed with flash silica gel, using petroleum ether /CH₂Cl₂ (7:3 to 6:4) as eluant. The pure product was recovered as a purple powder (151.6 mg, 72%). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.70 (ABsyst., 8H, J_{AB} = 8.2 Hz, *v*_oδ = 166.7 Hz), 7.41 (ABsyst., 4H, J_{AB} = 8.1 Hz, *v*_oδ = 45.2 Hz), 6.89 (d, 2H, ³J = 4.4 Hz), 6.61 (d, 2H, ³J = 4.4 Hz), 2.48 (s, 3H), 2.39 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 158.7, 143.7, 140.4, 139.6, 136.3, 131.7, 130.6, 129.9, 129.4, 129.4, 129.0, 128.9, 120.6, 21.5. ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1.49 (t, ¹J = 100 Hz). EI, m/z (%): 462.1 (100). Anal. Calcd for C₃₀H₂₅BF₂N₂: C, 77.93; H, 54.45; N, 6.06. Found: C, 77.82; H, 5.26; N, 5.75.

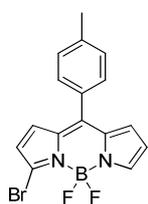
Compound 65.



To a stirred solution of **64** (100.0 mg, 0.216 mmol) in CH₂Cl₂ (8 mL), PIFA (28.0 mg, 0.065 mmol) and BF₃.OEt₂ (0.017 mL) were quickly added at -78°C. The reaction mixture was stirred for 3h at -78°C then 1h at room temperature and the reaction progress was checked by TLC. The solution was deposited on a column chromatography on silica-gel eluting with petroleum ether/dichloromethane (4:6) just to eliminate the reactive salt. The organic phase was

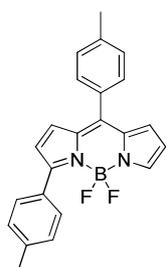
evaporated under vacuum and the crude product was purified by column chromatography on silica-gel eluting with petroleum ether/dichloromethane (7:3) to give the desired compound as a dark blue powder (20.9 mg, 10%). ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm) = 7.98-7.94 (m, 3H), 5.57-7.42 (m, 5H), 6.99-6.80 (m, 16H), 6.64 (t, 2H, $^3J = 3.9$ Hz), 6.37-6.34 (m, 4H), 2.10-1.99 (m, 18H). Due to the low solubility of the compound the carbon NMR spectra has not been determined. ^{11}B NMR (128.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.88 (t, $^1J = 98$ Hz). UV-Vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$): 693 (60600), 498 (33900), 396 (39800). EI-MS, m/z (%): 922.2 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{60}\text{H}_{48}\text{B}_2\text{F}_4\text{N}_4$: C, 78.10; H, 5.24; N, 6.07. Found: C, 77.94; H, 4.78; N, 5.49.

Compound 68.



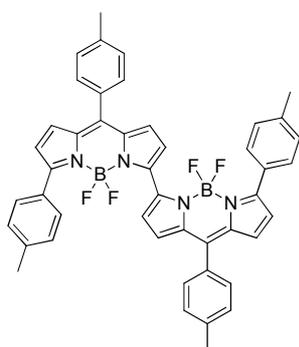
This compound was prepared in sequence of steps in one pot reaction. **60** (1.52 g, 4.23 mmol) was treated with one equivalent of N-bromosuccinimide (753 mg, 4.23 mmol) in dry THF (100 mL) at -78°C under argon for 1 h. The reaction mixture was warmed to room temperature and DDQ (960 mg, 4.23 mmol) in THF was added dropwise over 10 min. After hydrolysis with water, the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 and the organic phase was dried over MgSO_4 . The solvent was removed on rotary evaporator under vacuum. The crude compound was dissolved in CH_2Cl_2 (80 mL), and triethylamine (3.52 mL, 25.3 mmol) and $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (4.18 mL, 33.8 mmol) were added under argon. The solution was stirred at room temperature for one night. The reaction mixture was washed successively with water and a saturated solution of NaHCO_3 and the aqueous phase extracted with CH_2Cl_2 . The organic layers were combined, dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated. The crude compound was subjected to silica gel column chromatography using a mixture of petroleum ether/ CH_2Cl_2 (7:3) as solvent to afford the desired compound as greenish powder (534 mg, 35% yield). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.94 (s, 1H), 7.38 (ABsyst., 4H, $J_{\text{AB}} = 8.06$ Hz, $\nu_0\delta = 20.2$ Hz), 6.89 (m, 2H, Py), 6.54 (m, 2H, Py), 2.47 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 145.7, 144.4, 141.5, 135.7, 134.8, 131.7, 131.6, 131.4, 130.5, 130.3, 129.3, 121.9, 118.9, 21.5. NMR ^{11}B (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) = 0.46 (t, $^1J = 88$ Hz). UV-Vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) = 509 (90000), 478 (sh, 27000), 421 (7000), 367 (9000). EI-MS, m/z (%): 372.1 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BBrF}_2\text{N}_2$: C, 53.23; H, 3.35; N, 7.76. Found: C, 53.58; H, 3.99; N, 7.70.

Compound 69.



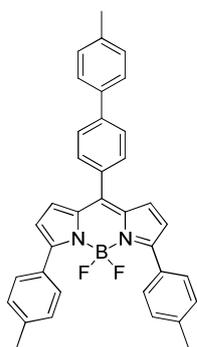
Prepared according to general procedure 4 :. **68** (167.0 mg, 0.462 mmol) in Toluene (10 mL), *p*-tolylboronic acid (0.554 mmol, 75.0 mg), aqueous K₂CO₃ (2.31 mmol, 319.0 mg), 110°C, 15min. The product was purified using a chromatography column packed with flash silica gel, using petroleum ether/CH₂Cl₂ (6:4) as eluant. The pure product was recovered as a purple powder (100.0 mg, 58%). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.79 (m, 1H), 7.57 (AB₂ syst., 4H, J_{AB} = 5.0 Hz, *v*_oδ = 117.3 Hz), 7.38 (AB₂ syst., 4H, J_{AB} = 7.9 Hz, *v*_oδ = 28.1 Hz), 7.79 (d, 1H, ³J = 4.4 Hz), 6.83 (d, 1H, ³J = 4.0 Hz), 6.66 (d, 1H, ³J = 4.4 Hz), 6.50-6.47 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.47 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, (CD₃)₂CO)) δ (ppm) = 161.4, 146.5, 142.5, 141.9, 141.2, 138.0, 134.7, 133.9, 132.1, 131.6, 130.5, 130.4, 130.4, 130.3, 130.1, 129.9, 122.0, 118.8, 21.4. ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 0.86 (t, ¹J = 94 Hz). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹): 531 (59000) ; 370 (16000). EI, m/z (%): 372.1 (100). Anal. Calcd for C₂₃H₁₉BF₂N₂: C, 74.22; H, 5.15; N, 7.53. Found: C, 74.04; H, 4.89; N, 7.84.

Compound 70.



To a stirred solution of **69** (50.0 mg, 0.134 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL), PIFA (19.2 mg, 0.044 mmol) and BF₃.OEt₂ (0.015 mL) were quickly added in three portions at -78°C. The reaction mixture was then stirred for 30 min and the reaction progress was checked by TLC. Saturated aqueous sodium hydrogen carbonate was added to the mixture. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The organic phase was then dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated to dryness. The crude product was purified by column chromatography on silica-gel eluting with petroleum ether/dichloromethane (4:6) to give the desired compound as a green powder (6.0 mg., 6%). ¹H NMR (200 MHz, (CD₃)₂CO)) δ (ppm) = 7.52 (AB syst., 8H, J_{AB} = 8.2 Hz, *v*_oδ = 113.5 Hz), 7.53 (AB. syst., 8H, J_{AB} = 8.1 Hz, *v*_oδ = 29.2 Hz), 7.32 (d, 2H, ³J = 4,4 Hz), 7.07 (d, 2H, ³J = 4,4 Hz), 6.90 (d, 2H, ³J = 4.4 Hz), 6.87 (d, 2H, ³J = 4.4 Hz), 2.47 (s, 6H), 2.35 (s, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, (CD₃)₂CO)) δ (ppm) = 160.7, 146.5, 144.1, 140.9, 140.2, 137.5, 136.5, 132.3, 131.3, 130.8, 129.5, 129.5, 129.1, 128.9, 128.6, 123.4, 122.1, 20.5, 20.4. RMN ¹¹B (128 MHz, CDCl₃) δ = 1.33 (t, ¹J = 100 Hz). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹): 693 (60600), 498 (33900), 396 (39800). EI-MS, m/z (%): 742.3 (100). Anal. Calcd for C₂₃H₁₉BF₂N₂: C, 74.42; H, 4.89; N, 7.55. Found: C, 74.32; H, 4.69; N, 7.27.

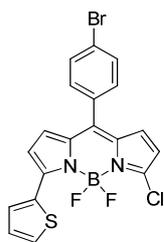
Compound 71.



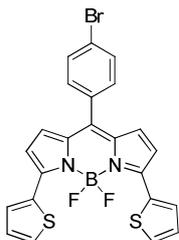
Prepared according to general procedure 4: **35** (50.0 mg, 0.120 mmol) in toluene (10 mL), *p*-tolylboronic acid (0.432 mmol, 58.7 mg), aqueous K₂CO₃ (0.60 mmol, 82.9 mg) 110°C, 15 min. The product was purified using a chromatography column packed with flash silica gel, using petroleum ether/CH₂Cl₂ (6:4) as eluant. The pure product was recovered as a purple powder (35.3 mg, 56%). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.78-7.57 (m, 10H), 7.78 (dd, 6H, ³J = 11.6 Hz, ³J = 8.3 Hz), 6.97 (d, 2H, ³J = 4.3 Hz), 6.65 (d, 2H, ³J = 4.3 Hz), 2.39 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 159.0, 143.4, 143.1, 139.8, 138.1, 137.3, 136.4, 133.3, 131.3, 130.7, 130.1, 129.9, 129.6, 129.2, 127.2, 126.8, 120.9, 21.6, 21.3. RMN ¹¹B (128 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.53 (t, ¹J = 31.7 Hz). EI-MS, m/z (%): 538.2 (100). Anal. Calcd for C₃₆H₂₉BF₂N₂: C, 80.30; H, 5.43; N, 5.20. Found: C, 80.20; H, 5.18; N, 4.97.

Compounds 72 and 73.

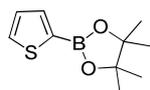
Prepared according to general procedure 4: **35** (50.0 mg, 0.120 mmol) in Toluene (10 mL), **12** (0.432 mmol, 55.3 mg), aqueous K₂CO₃ (0.60 mmol, 82.9 mg), 110°C, 48h. The product was purified using a chromatography column packed with flash silica gel, using petroleum ether/CH₂Cl₂ (5:5) as eluant.



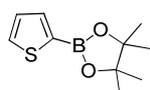
72 : purple solid, 12%. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.20-8.19 (m, 1H), 7.54 (AB syst., 4H, J_{AB} = 6.4 Hz. $\nu_0\delta$ = 51.8 Hz), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.57 (AB syst., 4H, J_{AB} = 2.63 Hz. $\nu_0\delta$ = 61.6 Hz). ¹³C NMR (75 MHz, (CDCl₃) δ (ppm) = 148.2, 139.9, 132.7, 132.6, 132.3, 132.2, 131.8, 131.7, 130.9, 129.5, 128.8. RMN ¹¹B (128 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.15 (t, ¹J = 93.6 Hz). EI-MS, m/z (%): 464.1 (100). Anal. Calcd for C₁₉H₁₁BBrClF₂N₂S: C, 49.23; H, 2.39; N, 6.04. Found: C, 49.02; H, 2.12; N, 5.72.



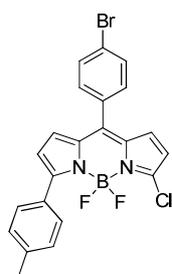
73 : blue solid, 29%. ¹H NMR (200 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 8.15-8.14 (m, 2H), 7.55 (AB syst., 4H, J_{AB} = 6.5 Hz. $\nu_0\delta$ = 48.0 Hz), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.21-7.19 (m, 2H), 6.75 (AB syst., 4H, J_{AB} = 32.9 Hz. $\nu_0\delta$ = 22.9 Hz). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 134.3, 132.1, 131.8, 131.6, 131.3, 129.9, 129.6, 129.3, 124.6, 121.0. RMN ¹¹B (128 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.76 (t, ¹J = 101 Hz). EI-MS, m/z (%): 512.0 (100). Anal. Calcd for C₂₃H₁₄BBrF₂N₂S₂: C, 54.04; H, 2.76; N, 5.48. Found: C, 53.81; H, 2.65; N, 5.25.

Compound 74a : 4,4,5,5-Tetramethyl-2-(2-thienyl)-1,3,2-dioxaborolane.

A solution of thiophene (0.84 g, 0.010 mol) in dry THF (20 mL) cooled at -78 °C was treated dropwise with *n*-BuLi (6.25 mL, 0.010 mol, 1.6 mol/L). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 30 min and then allowed to warm to -20 °C slowly. This 2-thienyllithium was again cooled to -78 °C and transferred by cannula into a solution of triethylborate (90.7 mg, 0.013 mol) in dry THF (80 mL) at -78 °C. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 1 h before warming to room temperature. The mixture was then treated with 1 M aqueous HCl (200 mL) and the organic layer separated. The aqueous layer was then extracted with dichloromethane (5×10 mL), and the combined organic layers were dried (MgSO_4) and concentrated under reduced pressure to afford a white solid. (1.74 g, 83. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.64 (m, 2H), (dd, 1H, $^3J = 3.1$ Hz, $^3J = 2.3$ Hz), 1.35 (s, 12H).

Compound 74b : 4,4,5,5-Tetramethyl-2-(2-thienyl)-1,3,2-dioxaborolane

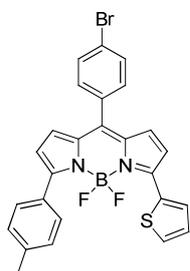
To a solution of 2-iodothiophene (210.0 mg, 1.00 mmol), copper iodine (19.0 mg, 0.01mmol) and sodium hydride (60.0 mg, 1.50 mmol) in dry THF (4 mL) was added pinacolborane (192.0 mg, 1.50 mmol, 0.218 mL) via syringe under argon atmosphere. The resultant mixture was stirred at room temperature until the iodo aryl disappeared monitored by TLC. After the reaction was quenched by adding 10 mL of saturated NH_4Cl , the mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO_4 . The solution was concentrated under *vacuo* and the residue was chromatographed eluting with a mixture of ether petroleum/ethyl acetate (9:1) to give the desired compound as a white solid (182.8 mg, 87%). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.66$ -7.63 (m, 2H), 7.19 (dd, 1H, $^3J = 3.1$ Hz, $^3J = 2.3$ Hz), 1.35 (s, 12H).

Compound 75.

To a carefully degassed solution of **35** (50.0 mg, 0.120 mmol) in Toluene (10 mL), were added *p*-tolylboronic acid (0.120 mmol, 16.3 mg), aqueous K_2CO_3 (0.60 mmol, 82.9 mg) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5% mol, 6.4 mg). After 15 min at 110°C , TLC indicated that all starting material had been consumed. The reaction mixture was diluted with toluene, washed with water and extracted with toluene. The organic layer was dried over MgSO_4 and the solvents were evaporated. The product was purified using a chromatography column packed with flash

silica gel, using petroleum ether / CH₂Cl₂ (4:6) as eluant. The pure product was recovered as a purple powder (32.0 mg, 56%). ¹H NMR (CD₂Cl₂), 200 MHz): δ (ppm) = 7.56 (AB syst., 4H, J_{AB} = 8.2 Hz, *v*₀δ = 104.6 Hz), 7.53 (AB syst., 4H, J_{AB} = 8.3 Hz, *v*₀δ = 50.6 Hz), 6.93 (d, 1H, ³J = 4.3 Hz), 6.76-6.71 (m, 2H), 6.39 (d, 1H, ³J = 4.3 Hz), 2.41 (s, 3H). ¹³C NMR (75.4 MHz, (CD₂Cl₂) δ = 161.6, 142.0, 141.5, 140.6, 136.6, 132.7, 132.2, 131.7, 131.6, 129.4, 129.3, 129.1, 128.8, 128.7, 124.9, 121.8, 121.7, 117.8, 117.7, 21.4. RMN ¹¹B (128.4 MHz, CD₂Cl₂) δ = 4.0 (t, ³J = 30.3 Hz). EI-MS, m/z (%): 472.1 (100). Anal. Calcd for C₂₂H₁₅BBrClF₂N₂S₂: C, 56.04; H, 3.21; N, 5.94. Found: C, 55.84; H, 2.99; N, 5.79.

Compound 77.

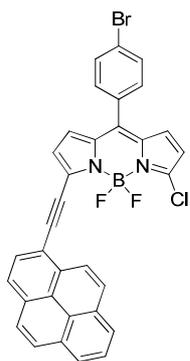


Prepared according to general procedure 5: **75** (32.0 mg, 0.068 mmol) in Toluene (10 mL), **74a** (0.29 mmol, 57.2 mg), aqueous K₂CO₃ (0.339 mmol, 47.0 mg), [Pd(PPh₃)₄] (5% mol, 3.6 mg), 110°C. The product was purified using a chromatography column packed with flash silica gel, using petroleum ether/CH₂Cl₂ (5:5) as eluant. The pure product was recovered as a blue powder (12.0 mg, 34%). ¹H NMR (200 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 7.82-6.67 (m, 15H), 2.41 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm) = 159.1, 140.6, 140.1, 139.9, 134.1, 133.5, 132.1, 131.7, 131.4, 130.3, 130.1, 129.9, 129.7, 129.6, 129.5, 129.3, 128.5, 126.1, 125.7, 124.7, 124.2, 21.7. RMN ¹¹B (128 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm) = 4.61 (t, ¹J = 32.0 Hz). EI-MS, m/z (%): 520.1 (100). Anal. Calcd for C₂₆H₁₈BBrF₂N₂S: C, 60.14; H, 3.49; N, 5.40. Found: C, 59.89; H, 3.13; N, 5.09.

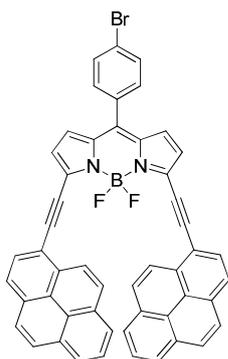
Compounds 78 and 79.

A degassed solution of **35** (100 mg, 0.240 mmol) and ethynylpyrene (54.4 mg, 0.240 mmol) in THF/NEt₃ (10 mL/3 mL) were added [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (10 %, 17 mg) and CuI (12%, 5 mg). After 6h stirring at room temperature, the mixture was washed with water before being extracted with dichloromethane. The organic phase was dried over MgSO₄ and evaporated to dryness. The resulting crude product was purified by column chromatography on alumina eluting with petroleum ether/EtOAc (90/10) to give 4.3 mg (3 %) of **78** as a deep blue solid and 6.9 mg (4 %) of **79** as a deep green solid after recrystallization from a dichloromethane-cyclohexane-methanol mixture.

78. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 8.93 (d, 1H, ³J = 8.8 Hz), 8.32-8.06 (m, 8H), 5.48 (AB syst., 4H, J_{AB} = 8.4 Hz, *v*₀δ = 99.6 Hz), 6.94 (AB syst., 2H, J_{AB} = 4.4 Hz, *v*₀δ = 5.18

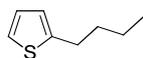


Hz), 6.70 (AB syst., 2H, $J_{AB} = 4.4$ Hz, $\nu_0\delta = 146.3$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 144.8, 141.4, 138.1, 135.9, 134.5, 133.0, 132.7, 132.2, 132.1, 132.0, 131.9, 131.2, 131.1, 130.9, 130.7, 130.2, 129.2, 129.1, 127.2, 126.5, 126.3, 126.1, 125.6, 125.3, 124.7, 124.5, 124.4, 124.0, 119.0, 116.1, 102.7, 88.6$.



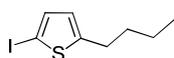
79. ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 8.91 (d, 2H, $^3J = 9.2$ Hz), 8.41 (d, 2H, $^3J = 8.0$ Hz), 8.21-8.17 (m, 6H), 8.11 (d, 2H, $^3J = 9.2$ Hz), 7.79 (t, 2H, $^3J = 7.6$ Hz), 7.65 (AB syst., 4H, $J_{AB} = 8.4$ Hz, $\nu_0\delta = 79.1$ Hz), 7.69 (d, 2H, $^3J = 9.2$ Hz), 7.40 (d, 2H, $^3J = 7.6$ Hz), 7.01 (s, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 139.8, 137.9, 136.9, 133.1, 132.8, 132.6, 132.2, 131.9, 131.1, 130.8, 130.2, 129.7, 129.2, 127.2, 126.3, 126.0, 125.9, 125.5, 125.1, 124.6, 124.5, 124.3, 123.9, 116.3, 103.0, 89.1.

Compound 80.



To a stirred solution of thiophene (13.5 g, 160 mmol) in anhydrous THF (140 mL), *n*-BuLi/hexane (100 mL, 160 mmol, 1.6 mol/L) was added slowly at -78°C . Stirring was continued for 50 min. 14.3 mL of 1-bromobutane (133 mmol) were added to the solution. The reaction mixture was warmed to room temperature, kept stirring for another 16h, and slowly poured into water. The mixture was extracted with ether. The organic layer was dried over MgSO_4 , filtrated, and evaporated. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using petroleum ether as the eluent to give pure product 14.6 g in 78% yield. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.09-7.08 (m, 1H), 6.93-6.89 (m, 1H), 6.78-6.77 (m, 1H), 2.83 (t, 2H, $^3J = 7.7$ Hz), 1.65 (q, 2H, $^3J = 7.7$ Hz), 1.39 (q, 2H, $^3J = 7.2$ Hz), 0.94 (t, 3H, $^3J = 7.2$ Hz). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 145.8, 126.6, 123.9, 123.3, 122.7, 33.91, 29.8, 29.6, 22.2, 13.8.

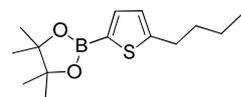
Compound 81.



To a solution of **80** (5 g, 35.6 mmol) in benzene (370 mL) was added in small portions mercuric oxide (8.10 g, 37.3 mmol) and iodine (9.50 g, 37.4 mmol) at 0°C . The mixture was stirred for 4h at room temperature and then filtered through Celite. The filtrate was poured into water and the aqueous layer was extracted with ether. The organic extracts were washed with 5% aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and dried over magnesium sulfate.

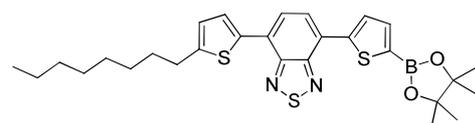
The solvent was removed *in vacuo*, and the residue was chromatographed on silica gel using cyclohexane as the eluent to afford compound **81** (8.38 g, 88%) as a yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.03 (d, 1H, $^3J = 3.3$ Hz), 6.47 (d, 1H, $^3J = 3.8$ Hz), 2.83 (t, 2H, $^3J = 7.7$ Hz), 1.61 (q, 2H, $^3J = 7.5$ Hz), 1.33 (q, 2H, $^3J = 7.1$ Hz), 0.91 (t, 3H, $^3J = 7.2$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 152.3, 136.6, 125.9, 69.4, 33.7, 29.9, 22.2, 13.8.

Compound 82. : 5-(2-Butylthienyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane



To a solution of **81** (2 g, 7.51 mmol), copper iodine (143.1 mg, 0.01 mmol) and sodium hydride (450.0 mg, 11.3 mmol) in dry THF (50 mL) was added pinacolborane (1.92 g, 15.0 mmol, 2.18 mL) via syringe under argon atmosphere. The resultant mixture was stirred at room temperature until the iodo aryl disappeared monitored by TLC. After the reaction was quenched by adding 10 mL of saturated NH_4Cl , the mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO_4 . The solution was concentrated under *vacuo* and the residue was chromatographed eluting first with cyclohexane, then with a mixture of ether petroleum/ethyl acetate (9:1) to give the desired compound as an oil (1.65 g, 83%). $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.46 (d, 1H, $^3J = 3.3$ Hz), 6.86 (d, 1H, $^3J = 3.3$ Hz), 2.86 (t, 2H, $^3J = 7.7$ Hz), 1.65 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.33 (s, 12H), 0.92 (t, 3H, $^3J = 7.3$ Hz).

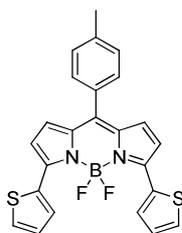
Compound 84.



To a solution of 4-(5-iodothiophen-2-yl)-7-(5-octylthiophen-2-yl)benzo[*c*][1,2,5]thiadiazole (100 mg, 0.19 mmol), copper iodine (3.5 mg, 0.01 mmol) and sodium hydride (11.1 mg, 0.28 mmol) in dry THF (3 mL) was added pinacolborane (0.8 mmol, 35.6 mg, 0.04 mL) via syringe under argon atmosphere. The resultant mixture was stirred at room temperature until the iodo aryl disappeared monitored by TLC. After the reaction was quenched by adding 10 mL of saturated NH_4Cl , the mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO_4 . The solution was concentrated under *vacuo* and the residue was chromatographed eluting with a gradient from ether petroleum/dichloromethane (8:2) to dichloromethane then with a mixture of dichloromethane/ethyl acetate (8:2) to give **84** (61.6 mg, 61%) as a red oil. NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.17 (d, 1H, $^3J = 3.8$ Hz), 7.95 (d, 1H, $^3J = 3.8$ Hz), 7.85 (AB sys, 4H, $J_{AB} = 7.7$ Hz, $\nu_0\delta = 22.0$ Hz), 7.71 (d, 1H, $^3J = 3.8$ Hz), 6.88 (d, 1H, $^3J = 3.8$ Hz), 2.88 (t, 2H, $^3J = 7.5$ Hz), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.38 (s, 12H), 1.33-1.21 (m, 10H), 0.88 (t, 3H, $^3J = 5.7$ Hz).

Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 148.3, 146.2, 138.0, 136.8, 128.5, 127.9, 127.0, 126.6, 125.4, 125.3, 125.1, 84.3, 31.9, 31.7, 30.4, 29.4, 29.3, 29.2, 14.9, 22.7, 14.2. EI-MS, m/z (%): 537.8 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{BN}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 62.44; H, 6.55; N, 5.20. Found: C, 62.65; H, 6.84; N, 5.31.

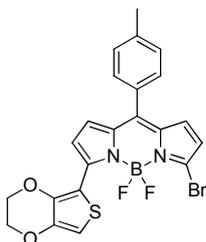
Compound 86.



Prepared according to general procedure 4: **68** (50 mg, 0.14 mmol), **74b** (48.0 mg, 0.23 mmol) in toluene (10 mL), K_2CO_3 (90.2 mg, 0.28 mmol), 110°C , 5h. The crude product was purified by column chromatography (silica gel) using a petroleum ether/ CH_2Cl_2 (6:4) as eluant to give **86** (17.3 mg, 34 %).

NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.21 (d, 2H, $^3J = 4.0$ Hz), 7.50 (m, 2H), 7.37 (AB sys, 4H, $J_{AB} = 4.0$ Hz, $\nu_0\delta = 21.2$ Hz), 7.22-7.18 (m, 2H), 6.81 (m, 4H), 2.46 (s, 3H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 150.0, 141.4, 140.0, 136.7, 134.3, 131.6, 131.2, 131.1, 131.0, 130.5, 130.1, 130.0, 128.9, 128.7, 120.4, 21.4. ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.71 (t, $^1J = 103.2$ Hz).

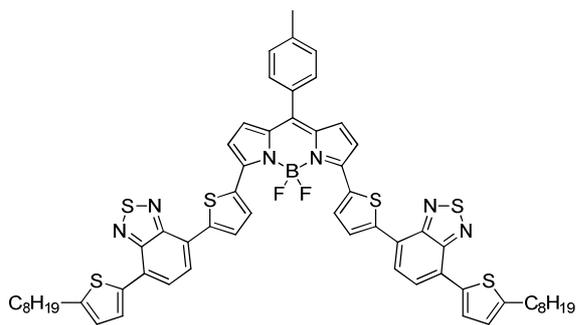
Compound 87.



Prepared according to general procedure 4: **63** (100 mg, 0.23 mmol) and **13** (61.0 mg, 0.23 mmol) in toluene (5 mL) was added $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13.1 mg, 5 mol%) and Cs_2CO_3 (61.0 mg, 0.23 mmol). The mixture was stirred at 60°C for 4h. H_2O was added and the solution was extracted with toluene. The organic layer was dried on MgSO_4 and concentrated under reduced

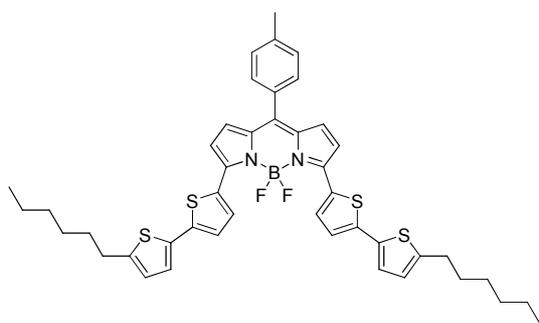
pressure. The crude product was purified by column chromatography (silica gel) using a petroleum ether/ CH_2Cl_2 (7:3 to 2:8) as eluant to give **87** as a blue solid (15.2 mg, 13 %). NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.35$ (AB sys, 4H, $J_{AB} = 7.3$ Hz, $\nu_0\delta = 15.9$ Hz), 6.92 (d, 1H, $^3J = 4.3$ Hz), 6.76 (s, 1H), 6.63-6.61 (m, 1H), 6.34 (d, 1H, $^3J = 4.8$ Hz), 6.32 (s, 1H), 4.39-4.29 (m, 4H), 4.28-4.16 (m, 4H), 2.78 (s, 3H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 153.9, 152.2, 152.1, 151.2, 150.5, 144.5, 141.2, 140.4, 140.2, 136.7, 134.8, 132.1, 130.9, 130.5, 129.0, 127.3, 125.9, 122.8, 120.4, 108.0, 65.3, 64.0, 21.4. ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.06 (t, $^1J = 98.2$ Hz). EI-MS, m/z (%): 500.0 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{BBrF}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 52.73; H, 3.22; N, 5.59. Found: C, 52.40; H, 2.82; N, 5.38.

Compound 88.



To a degassed solution of **63** (98 mg, 0.22 mmol) and **84** (285 mg, 0.54 mmol) in toluene (10 mL) was added Pd(PPh₃)₄ (25 mg, 10 mol%) and K₂CO₃ (123 mg, 0.89 mmol). The mixture was stirred at 60 °C for 4h. H₂O was added and the solution was extracted with toluene. The organic layer was dried on MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (silica gel) using a petroleum ether/ CH₂Cl₂ (6:4) as eluant to give **88** as a greenish solid (130 mg, 53 %). NMR (300 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 8.39 (s, 2H), 8.12-8.13 (m, 2H), 7.84-7.91 (m, 4H), 7.71 (d, 2H, ³J = 7.8 Hz), 7.41 (d, 1H, ³J = 7.8 Hz), 7.30 (d, 2H, ³J = 7.8Hz), 6.90-6.92 (m, 2H), 6.85 (d, 2H, ³J = 3.4 Hz), 6.80 (d, 2H, ³J = 4.3 Hz), 2.87 (s, 4H), 2.47 (s, 3H), 1.70-1.77 (m, 4H), 1.30-1.39 (m, 20H), 0.88-0.90 (m, 6H). ¹³C NMR (50 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 194.3, 179.7, 179.6, 167.0, 163.0, 161.5, 159.1, 157.8, 156.1, 156.0, 155.6, 155.5, 155.4, 154.0, 153.7, 153.1, 153.0, 151.3, 150.9, 148.6, 134.0, 120.8, 100.1, 99.1, 98.8, 98.0, 96.5, 95.3, 86.5, 86.3, 85.9, 48.6. EI-MS, *m/z* (%): 500.0 (100). Anal. Calcd for C₆₀H₆₁BF₂N₆S₆: C, 65.08; H,5.55; N,7.59. Found: C, 64.88; H, 5.35; N, 7.38.

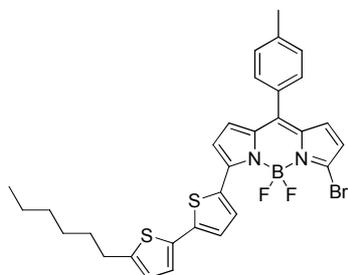
Compound 89.



Prepared according to general procedure 4: **63** (100 mg, 0.23 mmol) and 5'-Hexyl-2,2'-bithiophene-5-boronic acid pinacol ester (257.3 mg, 0.68 mmol) in toluene (5 mL), K₂CO₃ (157.4 mg, 1.14 mmol), 110°C, 16h. The crude product was purified by column chromatography (silica gel) using a petroleum ether/toluene (70:30) as eluant to give **89** (60.2 mg, 34 %). ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆): δ = 8.63 (d, 2H, ³J = 4.2 Hz), 7.95 (AB sys, 4H, *J*_{AB} = 8.0 Hz, *v*₀ δ = 41.7 Hz), 7.03 (d 2H, ³J = 4.2 Hz), 6.96 (d, 2H, ³J = 3.6 Hz), 6.63 (d, 2H, ³J = 4.2Hz), 6.55 (d, 2H, ³J = 4.2 Hz), 6.47(d, 2H, ³J= 3.6Hz), 2.53 (t, 4H, ³J = 7.5 Hz), 2.11 (s, 3H), 1.55-1.46 (m, 4H), 1.25-1.18 (m, 12H), 0.88 (t, 6H, ³J = 7.05 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 149.8, 146.7, 141.9, 139.9, 139.7, 137.6, 134.9, 133.2, 130.1, 132.2, 130.8, 129.7, 129.0, 125.6, 125.5, 124.8, 120.6, 31.8, 30.4, 29.0, 22.9, 21.2, 14.2. ¹¹B NMR (128 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 2.60 (t, ¹J =

76.5 Hz). EI-MS, m/z (%): 778.2 (100). Anal. Calcd for $C_{44}H_{45}BF_2N_2S_4$: C,67.85; H,5.82; N,3.60. Found: C,67.64; H,5.59; N,3.44.

Compound 90.



Prepared according to general procedure 4: **63** (100 mg, 0.23 mmol), 5'-Hexyl-2,2'-bithiophene-5-boronic acid pinacol ester (128.6 mg, 0.34 mmol) in toluene (5 mL), K_2CO_3 (157.5 mg, 1.14 mmol), $110^\circ C$, 16h. The crude product was purified by column chromatography (silica gel) using a petroleum ether/toluene (70:30) as eluant to give **90** (20.0 mg, 14 %). 1H NMR (300 MHz, C_6D_6): δ = 8.60 (d, 1H, $^3J = 4.2$ Hz), 6.96 (d, 1H, $^3J = 4.2$ Hz), 6.89 (d, 1H, $^3J = 3.6$ Hz), 6.88 (AB sys, 4H, $J_{AB} = 8.0$ Hz, $\nu_0\delta = 20.6$ Hz), 6.52 (d, 1H, $^3J = 5.4$ Hz), 6.50 (d, 1H, $^3J = 5.4$ Hz), 6.45 (d, 1H, $^3J = 3.6$ Hz), 6.29 (d, 1H, $^3J = 4.0$ Hz), 6.15 (d, 1H, $^3J = 4.0$ Hz), 2.52 (t, 2H, $^3J = 7.5$ Hz), 2.08 (s, 3H), 1.52-1.48 (m, 2H), 1.25-1.14 (m, 8H), 0.88 (t, 3H, $^3J = 6.8$ Hz). ^{13}C

NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 147.4, 143.9, 141.1, 140.1, 138.0, 135.0, 134.5, 132.3, 131.9, 131.3, 130.7, 129.0, 125.8, 125.7, 125.3, 121.9, 121.1, 31.8, 31.7, 30.4, 29.0, 22.9, 21.2, 14.3. EI-MS, m/z (%): 608.0 (100). Anal. Calcd for $C_{30}H_{28}BBrF_2N_2S_2$: C,59.13; H,4.63; N,4.60. Found: C, 58.90; H,4.38; N, 4.39.

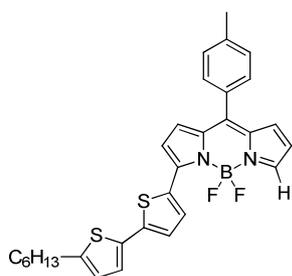
Compound 91.



Prepared according to general procedure 4: **68** (50 mg, 0.14 mmol), 5'-Hexyl-2,2'-bithiophene-5-boronic acid pinacol ester (44.2 mg, 0.34 mmol) in toluene (5 mL), Cs_2CO_3 (90.2 mg, 0.28 mmol), $60^\circ C$, 16h. The crude product was purified by column chromatography (silica gel) using a petroleum ether/toluene (8:2 to 6:4) as eluant to give **91** (24.4 mg, 42 %). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

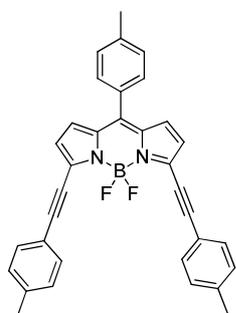
δ (ppm) = 8.10 (d, 1H, $^3J = 4.0$ Hz), 7.79 (s, 1H), 7.38 (AB sys, 4H, $J_{AB} = 8.1$ Hz, $\nu_0\delta = 25.2$ Hz), 6.95-6.90 (m, 2H), 6.81-6.76 (m, 2H), 6.51-6.47 (m, 1H), 2.88 (t, 2H, $^3J = 7.5$ Hz), 2.47 (s, 3H), 1.79-1.65 (m, 2H), 1.48-1.37 (m, 2H), 0.95 (t, 3H, $^3J = 7.3$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 153.0, 152.6, 143.2, 140.6, 140.1, 137.5, 134.0, 133.0, 132.8, 132.7, 131.6, 131.1, 130.6, 129.1, 127.7, 127.0, 125.9, 121.0, 117.2, 33.8, 30.2, 22.3, 21.5, 13.9.

Compound 92.



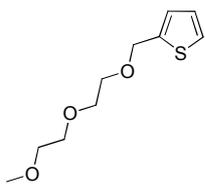
Prepared according to general procedure 4: **68** (100 mg, 0.28 mmol), 5'-Hexyl-2,2'-bithiophene-5-boronic acid pinacol ester (135.5 mg, 0.36 mmol) in toluene (10 mL), Cs₂CO₃ (195.5 mg, 0.05 mmol), 90°C, 16h. The crude product was purified by column chromatography (silica gel) using a petroleum ether/toluene (7:3 to 7:3+10% CH₂Cl₂) as eluant to give **92** (22.1 mg, 15 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.16 (d, 1H, ³J = 4.4 Hz), 7.82 (s, 1H), 7.37 (AB sys, 4H, J_{AB} = 14.2 Hz, ν₀δ = 29.2 Hz), 7.20 (d, 1H, ³J = 4.0 Hz), 7.12 (d, 1H, ³J = 4.0 Hz), 6.89 (AB sys, 2H, J_{AB} = 4.4 Hz, ν₀δ = 22.9 Hz), 6.79 (d, 1H, ³J = 3.7 Hz), 6.72 (d, 1H, ³J = 3.7 Hz), 2.81 (t, 2H, ³J = 7.5 Hz), 2.47 (s, 3H), 1.69-1.66 (m, 2H), 1.33 (m, 6H), 0.86 (t, 3H, ³J = 7.0 Hz). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 147.5, 143.1, 140.7, 140.6, 134.0, 133.6, 133.5, 132.7, 131.6, 131.6, 130.6, 129.2, 128.0, 125.3, 125.2, 124.9, 120.9, 117.5, 31.6, 31.5, 30.4, 28.8, 22.6, 21.5, 14.1. EI-MS, *m/z* (%): 530.1 (100). Anal. Calcd for C₃₀H₂₉BF₂N₂S₂: C, 67.76; H, 5.35; N, 5.28. Found: C, 67.76; H, 5.35; N, 4.92.

Compound 93.



Prepared according to general procedure 6: **63** (50 mg, 0.11 mmol), *p*-tolylacetylene (26.4 mg, 0.23 mmol) in THF/NEt₃ (10 mL/3 mL), rt, 4h30. The resulting crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/CH₂Cl₂ (6:4) to give 41.5 mg (71.3 %) of **93** as a blue solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.41 (AB sys, 8H, J_{AB} = 8.0 Hz, ν₀δ = 79.2 Hz), 7.37 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.0 Hz, ν₀δ = 21.9 Hz), 6.79 (AB sys, 4H, J_{AB} = 4.4 Hz, ν₀δ = 34.4 Hz), 2.47 (s, 3H), 2.41 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 140.9, 137.9, 136.6, 132.3, 131.2, 130.7, 130.2, 129.2, 123.5, 119.4, 103.0, 83.0, 21.8, 21.5. ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.72 (t, ¹J = 86.8 Hz).

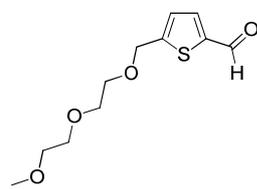
Compound 95.



To a slurry of NaH (60 % in paraffine, 82 mg, 2.04 mmol) in anhydrous THF (5 mL), thienylmethanol (220 μL, 1.75 mmol) was added under argon. The mixture was stirred at room temperature for 45 min. Then the tosylate **94** (400 mg, 1.46 mmol) was added dropwise and the reaction allowed to

stir overnight. The reaction mixture at 0 °C was neutralized by a slow addition of 1 M solution of HCl, washed with H₂O, extracted by ethyl acetate, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (silica gel) using petroleum ether/ethyl acetate (8:2). 235.5 mg (75%) of **95** were obtained as yellow oil. ¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO): δ (ppm) = 7.40 (dd, 1H, ³J = 5.1 Hz, ⁴J = 1.2 Hz), 7.04-7.03 (m, 1H), 6.99-6.97 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.60-3.56 (m, 8H), 3.48-3.45 (m, 2H), 3.29 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, (CD₃)₂CO): δ (ppm) = 141.7, 126.4, 126.1, 125.5, 71.8, 70.3, 70.2, 69.1, 67.1, 57.9. EI-MS, *m/z* (%): 216.0 (100). Anal. Calcd for C₁₀H₁₆O₃S: C, 55.53; H,7.46. Found: C, 55.11; H,7.52.

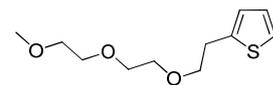
Compound 96.



Into a solution of 2-((2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)methyl)thiophene (110 mg, 0.46 mmol) and DMF (61 mg, 0.83 mmol) in anhydrous dichloroethane (1 mL), POCl₃ (69 μL, 0.74 mmol) was added at 0 °C.

The reaction mixture was maintained under reflux for 5h30. After cooling to room temperature, the mixture was treated with a 1 M solution of sodium acetate and allowed to stir overnight. Then the solution was extracted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (silica gel) using petroleum ether/ethyl acetate (8:2) as eluent to give **96** as colorless liquid (52 mg, 46 %). ¹H NMR (Acetone-d₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9.91 (s, 1H), 7.84 (d, 1H, ³J = 3.7 Hz), 7.21 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.66 (m, 4H), 3.59 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.29 (s, 3H). ¹³C NMR (Acetone-d₆, 75 MHz): δ (ppm) = 183.9, 153.6, 144.4, 137.7, 127.3, 72.7, 71.2, 70.8, 68.5, 58.8. IR: 2871, 2845, 2734, 1662, 1532, 1461. EI-MS, *m/z* (%): 230.2 (100). Anal. Calcd for C₁₁H₁₆O₄S: C, 54.08; H,6.60. Found: C, 54.17; H,6.77.

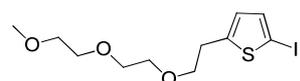
Compound 97.



To a slurry of NaH (60 % in paraffine, 73 mg, 1.82 mmol) in anhydrous THF (5 mL), 2-thiopheneethanol (260 μL, 1.56 mmol) was added under argon. The mixture was stirred at room temperature for 45 min. Then the tosylate **94** (356 mg, 1.30 mmol) was added dropwise and the reaction allowed to stir overnight. The reaction mixture at 0 °C was neutralized by a slow addition of 1 M solution of HCl, washed with H₂O, extracted by ethyl acetate, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (silica gel) using

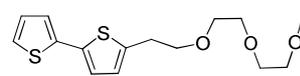
petroleum ether/ethyl acetate (8:2). 228.0 mg (76%) of the desired compound were obtained as yellow oil. ^1H NMR (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ (ppm) = 7.23 (dd, 1H, $^3J = 5.1$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz), 6.93-6.90 (m, 2H), 3.67 (t, 2H, $^3J = 6.6$ Hz), 3.59-3.55 (m, 6H), 3.48-3.45 (m 2H), 3.28 (s, 3H), 3.06 (t, 2H, $^3J = 6.6\text{Hz}$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 142.4, 127.4, 126.0, 125.9, 124.2, 72.7, 72.4, 71.2, 71.1, 71.0, 58.8, 31.0. EI-MS, m/z (%): 230.2 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$: C,57.36; H,7.88. Found: C,57.01; H,7.53.

Compound 98.



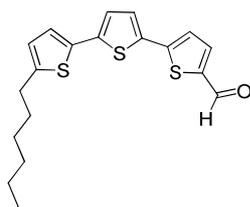
To a solution of 2-(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl)thiophene (2.47g, 10.73 mmol) in benzene (110 mL) was added in small portions mercuric oxide (2.44 g, 11.27 mmol), and iodine (2.86 g, 11.27 mmol) at 0°C . The mixture was stirred for 4h at room temperature and then filtered through Celite. The filtrate was poured into water, and the aqueous layer was extracted with ether. The organic extracts were washed with 5% aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and dried over magnesium sulfate. The solvent was removed *in vacuo*, and the residue was chromatographed on silica gel using a mixture of petroleum ether/ ethyl acetate (6:4) as the eluent to afford compound **98** (3.35 g, 87%) as a yellow oil. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.04 (d, 1H, $^3J = 3.3$ Hz), 6.54 (d, 1H, $^3J = 3.3$ Hz), 3.70-3.63 (m, 10H), 3.57-3.53 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.07 (t, 2H, $^3J = 6.6$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 149.4, 137.5, 128.1, 126.0, 72.7, 71.9, 71.2, 71.1, 71.0, 58.9, 31.5. EI-MS, m/z (%): 356.0 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{IO}_3\text{S}$: C,37.09; H,4.81. Found: C,38.90; H,4.62.

Compound 100.



2-trimethyltinthiophene (1.68mmol), 2-iodo-5-(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl)thiophene (0.9mmol) and tri(o-tolyl)phosphine (0.067 mmol) were dissolved in 5 mL of dry toluene and the solution was degassed with argon. Then, $[\text{Pd}_2\text{dba}_3]$ (0.017 mmol) in catalytic amount was added and the reaction mixture was stirred at 110°C for 24 hours under argon atmosphere. Then, the solution was cooled to room temperature and filtered onto a celite pad. The organic layer was washed three times with water and the crude product was purified by silica-gel column flash chromatography using cyclohexane/ethyl acetate (80/20) as the eluent to afford compound **100** pale yellow oil (yield = 63%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.07 (t, 2H, $^3J = 6.8$ Hz), 3.85 (s, 3H), 3.53-3.57 (m, 2H), 3.63-3.76 (m, 8H), 6.74-6.76 (m, 1H), 6.97-7.01 (m, 2H), 7.09-7.11 (m, 1H), 7.16-7.19 (m, 1H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 30.7,

Compound 103.



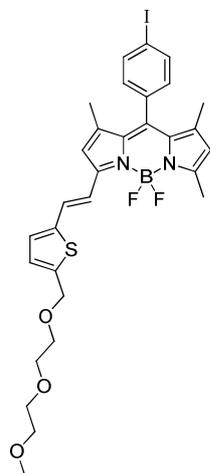
In a Schlenk tube containing anhydrous DMF (3 mL) at 0° was added 1.5 equivalent of POCl₃ (67 μL, 0.60 mmol). The solution was stirred 45 min and then gradually warmed at room temperature over a period of 1h.

102 (100 mg, 0.30 mmol) was added in the mixture and then heated at 60°C during 18h. The solution was poured into ice-water. The pH was adjusted to 7. The reaction mixture was extracted with ethyle acetate. The organic layer was washed three times with water and dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica-gel column chromatography eluting from petroleum ether to a mixture petroleum ether/ethyle acetate (9:1) to afford the desired compound as yellow solid (62.0 mg, 57%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.85 (s, 1H), 7.66 (d, 1H, ³J = 4.2 Hz), 7.25 (d, 1H, ³J = 3.9 Hz), 7.21 (d, 1H, ³J = 3.9 Hz), 7.04 (dd, 1H, ³J = 3.6 Hz, ⁴J = 1.5 Hz), 6.71 (d, 1H, ³J = 3.6 Hz), 2.80 (t, 2H, ³J = 7.5 Hz), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.40-1.28 (m, 6H), 0.89 (t, 3H, ³J = 7.05 Hz). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 182.4, 147.1, 146.8, 141.4, 139.9, 137.4, 133.8, 126.9, 125.1, 124.3, 123.9, 123.8, 31.5, 30.2, 28.7, 22.6, 14.1.

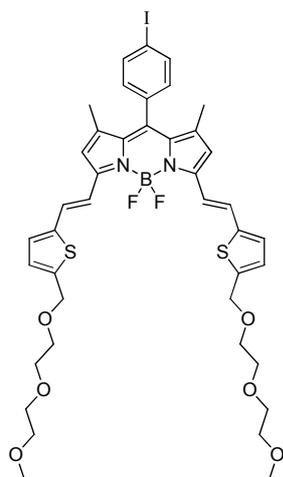
Compounds 104 and 105.

Compounds **96** (200 mg, 0.81 mmol) and **37** (253 mg, 0.55 mmol) were refluxed in a mixture of toluene (15 mL) and piperidine (5 mL). Water formed during the condensation was removed azeotropically by heating in a Dean-Stark apparatus. The concentrated crude product was purified by column chromatography (silica gel) using a gradient of solvent from petroleum ether/ethyl acetate (9:1) to ethyl acetate as eluent to give **104** (36mg, 11 %) and **105** (66 mg, 13 %) and 170 mg of the starting bodypy was recovered.

Compd **104** : ¹H NMR (Acetone-d₆, 300 MHz): δ(ppm) = 8.00 (m, 2H), 7.51 (AB sys, 2H, J_{AB} = 16.0 Hz, ν₀δ = 59.2 Hz), 7.27 (m, 2H), 7.09 (AB sys, 2H, J_{AB} = 3.6 Hz, ν₀δ = 41.5 Hz), 6.81 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.74 (m, 2H), 3.63 (m, 6H), 3.49 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.46 (s, 3H). ¹³C NMR (Acetone-d₆, 75 MHz): δ (ppm) = 156.3, 153.3, 145.2, 143.5, 143.2, 140.0, 139.3, 134.4, 131.5, 130.5, 129.9, 127.9, 122.4, 118.7, 95.4, 72.7, 71.26, 71.16, 70.4, 68.3, 58.8, 15.0, 14.8. ¹¹B NMR (128 MHz, Acetone-d₆): δ (ppm) = 0.85 (t, ¹J = 33.4 Hz). ESI-MS: 676.1 (100). Anal. Calcd for C₃₀H₃₂BF₂IN₂O₃S: C, 53.27; H, 4.77; N, 4.14. Found: C, 52.93; H, 4.40; N,



3.80.



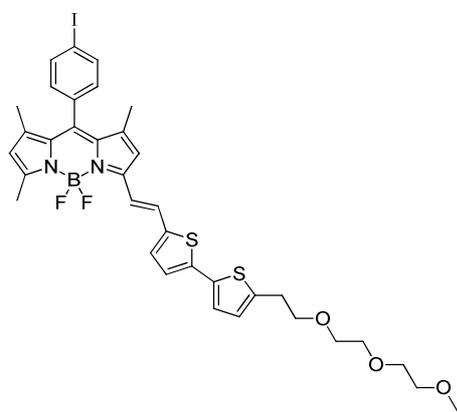
Compd **105** : ^1H NMR (Acetone- d_6 , 300 MHz): δ (ppm) = 7.65 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.1 Hz, $\nu_0\delta$ = 208.9 Hz), 7.54 (AB sys, 4H, J_{AB} = 15.9 Hz, $\nu_0\delta$ = 56.9 Hz), 7.11 (AB sys, 4H, J_{AB} = 3.8 Hz, $\nu_0\delta$ = 43.5 Hz), 6.85 (s, 2H), 4.75 (s, 4H), 3.61 (m, 16 H), 3.30 (s, 6H), 1.50 (s, 6H). ^{13}C NMR (Acetone- d_6 , 75 MHz): δ (ppm) = 145.3, 143.2, 139.3, 135.5, 131.8, 130.6, 129.96, 128.1, 72.7, 71.3, 71.2, 70.3, 68.3, 58.8, 15.0. ^{11}B NMR (128 MHz, Acetone- d_6): δ (ppm) = 1.07 (t, 1J = 33.4 Hz). ESI-MS : 902.1 (100), 883.1 (25), 543.2 (10). Anal. Calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{46}\text{BF}_2\text{IN}_2\text{O}_6\text{S}_2$: C, 54.55; H, 5.14; N, 3.10. Found: C, 53.15; H,

4.97; N, 2.80.

Compounds **106** and **107**.

In a round bottom flask equipped with a Dean stark apparatus, were added **101** (90.0 mg, 0.27 mmol) and **37** (55.0 mg, 0.12 mmol), piperidine (2 mL) and a crystal of pTsoH were in toluene (20mL). The solution was heated at reflux during 12 hours. After cooling to room temperature, the mixture was washed three times with water. The organic phase was dried over MgSO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting crude residue was purified by silica-gel column chromatography eluting with a mixture of CH_2Cl_2 /ethyl acetate (8:2) to afford the desired compounds.

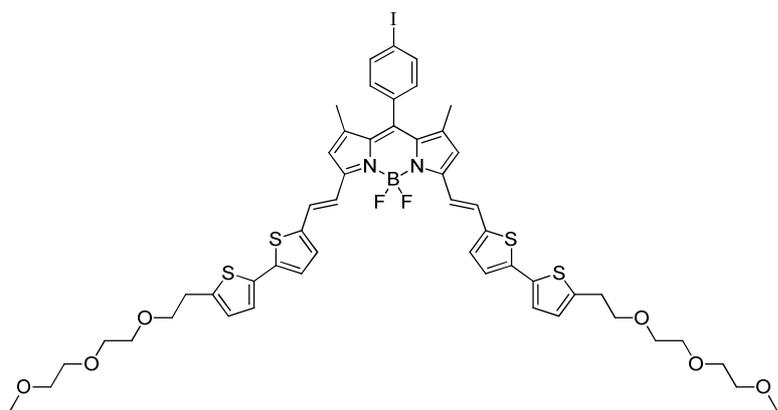
Compd **107** : dark blue solid (25 mg, 18%). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.85 (d,



2H, 3J = 8.4 Hz), 7.23-735 (m, 2H), 6.97-7.19 (m, 4H), 6.74-6.79 (m, 2H), 656 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.65-3.76 (m, 8H), 3.55-3.59 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.11-3.04 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.42 (s, 3H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 155.6, 152.6, 142.4, 142.2, 141.9, 140.8, 140.6, 139.7, 138.4, 138.2, 137.8, 135.7, 135.5, 134.8, 130.3, 129.8, 129.1, 127.8, 126.8, 126.4, 126.0, 124.5, 123.8, 123.5, 123.2, 121.6, 117.9, 97.8,

72.1, 71.8, 70.7, 70.5, 59.1, 30.8, 29.8, 14.8. ESI-MS: 772.1 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{BF}_2\text{IN}_2\text{O}_3\text{S}_2$: C, 54.42; H, 4.70; N, 3.63. Found: C, 54.21; H, 4.48; N, 3.34.

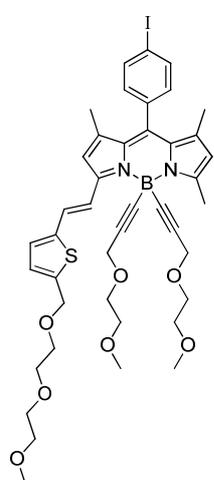
Compd **106** : dark purple powder (140 mg, 15%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) : δ (ppm) =



1.47 (s, 6H), 3.10 (t, 4H, $^3J = 6.7$ Hz), 3.39 (s, 6H), 3.55-3.58 (m, 4H), 3.66-3.69 (m, 12H), 3.75 (t, 4H, $^3J = 6.7$ Hz), 6.60 (s, 2H), 6.80 (d, 2H, $^3J = 3.6$ Hz), 7.05-7.14 (m, 8H), 7.30 (overlapping with solvent d, 2H, $^3J = 16.0$ Hz), 7.45 (d, 2H, $^3J = 16.0$ Hz), 7.85 (d, 2H, $^3J = 8.2$ Hz).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 15.1, 30.9, 59.2, 70.5, 70.7, 71.7, 72.1, 94.8, 118.0, 118.2, 124.1, 124.3, 126.4, 129.0, 129.7, 130.7, 133.6, 134.9, 135.6, 138.3, 139.8, 140.7, 141.5, 141.9, 152.2. EI-MS, m/z (%): 1094.1 ([M], 100). Anal. Calcd for $\text{C}_{51}\text{H}_{54}\text{BF}_2\text{IN}_2\text{O}_6\text{S}_4$ (Mr = 1094.96): C, 55.94; H, 4.97; N, 2.56. Found: C, 55.78; H, 4.62; N, 2.40.

Compound 110.

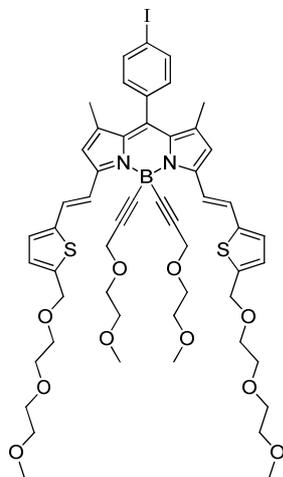


In a Schlenk flask, ethylmagnesium bromide (500 μL , 0.50 mmol) was added to a stirred solution of $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ (66 mg, 0.58 mmol) in anhydrous THF (3 mL). The mixture was stirred at 60 $^\circ\text{C}$ for 2 h. The resulting anion was then transferred via cannula to a solution of **104** (76 mg, 0.08 mmol) in anhydrous THF (3 mL). The solution was stirred at 60 $^\circ\text{C}$ overnight. H_2O was added and the solution was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was dried on MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (silica gel) using a gradient of solvent from ethyl acetate/petroleum ether (90:10) to ethyl acetate/methanol (95:5) to give **110** (30 mg, 43 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 7.80 (AB sys, 4H, $J_{AB} = 16.1$ Hz, $\nu_0\delta = 161.4$ Hz), 7.61 (AB sys, 4H, $J_{AB} = 8.1$ Hz, $\nu_0\delta = 223.3$ Hz), 7.12 (AB sys, 4H, $J_{AB} = 3.6$ Hz, $\nu_0\delta = 40.0$ Hz), 6.83 (s, 2H), 4.77 (s, 4H), 4.12 (s, 4H), 3.65 (m, 16H), 3.50 (m, 4H), 3.40 (m, 10H), 3.17 (s, 6H), 1.47 (s, 6H). ^{13}C NMR (Acetone- d_6 , 75 MHz): δ (ppm) = 152.6, 144.7, 144.0, 141.0, 139.2, 138.0, 135.9, 132.3, 131.9, 129.3, 128.8, 128.2, 120.9, 119.5, 95.3, 93.0, 72.7, 72.3, 71.3, 71.2, 71.0, 70.3, 69.2, 68.4, 59.5, 58.9, 58.7, 15.2. ^{11}B NMR (128 MHz, Acetone- d_6): $\bar{\nu}$

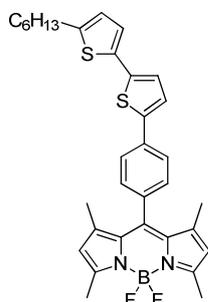
(ppm) = -12.90 (s). ESI-MS: 864.1 (100). Anal. Calcd for C₄₂H₅₀BN₂O₇S: C, 58.34; H, 5.83; N, 3.24. Found: C, 58.69; H, 5.62; N, 2.84.

Compound 111.



In a Schlenk flask, ethylmagnesium bromide (500 μ L, 0.50 mmol) was added to a stirred solution of CH₃OCH₂CH₂OCH₂C \equiv CH (66 mg, 0.58 mmol) in anhydrous THF (3 mL). The mixture was stirred at 60 $^{\circ}$ C for 2 h. The resulting anion was then transferred via cannula to a solution of **105** (76 mg, 0.08 mmol) in anhydrous THF (3 mL). The solution was stirred at 60 $^{\circ}$ C 1h30. H₂O was added and the solution was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried on MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (silica gel) using a gradient of solvent from ethyl acetate to ethyl acetate/methanol (95:5) to give **111** (60 mg, 65 %). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.88 (m, 3H), 7.37 (d, ³J = 15.9 Hz, 2H), 7.10 (d, ³J = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (AB sys, 2H, J_{AB} = 3.6 Hz, $\nu_0\delta$ = 36.1 Hz), 6.67 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.98 (s, 4H), 3.40 (m, 16H), 3.35 (s, 3H), 3.08 (s, 6H), 2.63 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.32 (s, 3H). ¹³C NMR (Acetone-d₆, 75 MHz): δ (ppm) = 156.5, 152.6, 144.6, 144.0, 141.7, 141.2, 140.0, 139.3, 135.8, 131.6, 131.4, 130.8, 129.1, 128.5, 128.0, 122.8, 120.9, 119.2, 95.3, 72.7, 72.4, 71.3, 71.2, 70.3, 69.3, 68.4, 59.6, 58.9, 58.7, 16.5, 15.2, 15.0. ¹¹B NMR (128 MHz, Acetone-d₆): δ (ppm) = -13.14 (s). ESI-MS: 1090.2 (100). Anal. Calcd for C₄₂H₅₀BN₂O₇S: C, 58.35; H, 5.91; N, 2.57. Found: C, 58.32; H, 5.94; N, 2.36.

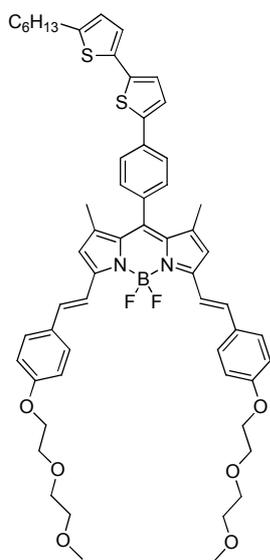
Compound 113.



A Schlenk flask was charged with **37** (417 mg, 0.927 mmol) and an excess of **112** in Toluene (80 mL). The solution was degassed with argon and [Pd(PPh₃)₄] (10 mol%) was then added. The solution was heated at 110 $^{\circ}$ C during 2h30. After cooling to room temperature, the mixture was washed with water before being extracted with toluene. The organic phase was dried over MgSO₄ and evaporated to dryness. The resulting crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with a gradient of petroleum ether/dichloromethane (60/40 to 50/50) to give 504.2 mg (95%) of **113** as an orange solid after recrystallization from a dichloromethane/ethanol mixture. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)! δ

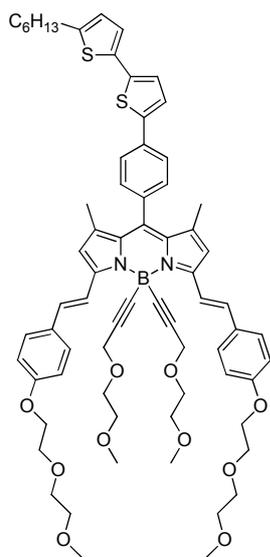
(ppm) = 7.50 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.2 Hz, $\nu_o\delta$ = 130.7 Hz), 7.31 (d, 1H, 3J = 3.9 Hz), 7.10 (d, 1H, 3J = 3.9 Hz), 7.04 (d, 1H, 3J = 3.6 Hz), 6.71 (d, 1H, 3J = 3.6 Hz), 5.99 (s, 2H), 2.81 (t, 2H, 3J = 7.7 Hz), 2.56 (s, 6H), 1.70 (m, 2H), 1.48 (s, 6H), 1.34 (m, 6H), 0.90 (t, 3H, 3J = 7.1 Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 155.6, 145.9, 143.1, 141.1, 138.1, 134.8, 134.5, 133.9, 131.4, 128.7, 125.8, 124.9, 124.3, 123.9, 123.6, 121.3, 31.6, 30.2, 28.8, 22.6, 14.7, 14.6, 14.1. EI-MS, m/z (%): 572.1 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{BF}_2\text{N}_2\text{S}_2$: C, 69.22; H, 6.16; N, 4.89. Found: C, 68.57; H, 5.82; N, 3.72.

Compound 114.



To a solution of **113** (100 mg, 0.175 mmol) in a mixture of Toluene/Piperidine (15/5 mL) was added 4-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)benzaldehyde (47.5 mg, 0.212 mmol). The reaction mixture was stirred at reflux for 3h using a Dean-Starck apparatus. The solution was extracted with dichloromethane, washed with water, dried over MgSO_4 and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting dichloromethane/ethyl acetate (gradient from 100% to 80/20). 105.7 mg (61%) of **114** were obtained as a dark blue powder after recrystallization from a dichloromethane/ethanol mixture. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.62 (d, 2H, 3J = 16.2 Hz), 7.53 (AB sys, 4H, J_{AB} = 6.8 Hz, $\nu_o\delta$ = 117.6 Hz), 7.32 (d, 1H, 3J = 3.6 Hz), 7.26 (AB sys, 4H, J_{AB} = 9.0 Hz, $\nu_o\delta$ = 186.4 Hz), 7.21 (d, 1H, 3J = 16.2 Hz), 7.11 (d, 1H, 3J = 3.9 Hz), 7.04 (d, 1H, 3J = 3.6 Hz), 6.71 (d, 1H, 3J = 3.6 Hz), 6.62 (s, 2H), 4.20 (t, 4H, 3J = 4.9 Hz), 3.89 (t, 4H, 3J = 4.9 Hz), 3.74 (m, 4H), 3.60 (m, 4H), 3.41 (s, 6H), 2.81 (t, 2H, 3J = 7.35 Hz), 1.70 (m, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.35 (m, 6H), 0.91 (t, 3H, 3J = 6.9 Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 159.6, 152.8, 145.9, 141.7, 141.2, 137.6, 135.8, 134.7, 134.3, 133.2, 129.7, 129.3, 129.0, 125.7, 124.9, 124.3, 123.9, 123.6, 117.6, 117.3, 114.9, 71.9, 70.8, 69.7, 67.5, 59.1, 31.6, 30.2, 28.8, 22.6, 14.9, 14.1. EI-MS, m/z (%): 984.2 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{57}\text{H}_{63}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$: C, 69.50; H, 6.45; N, 2.84. Found: C, 69.17; H, 6.22; N, 2.52.

Compound 115.

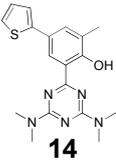
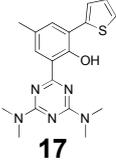


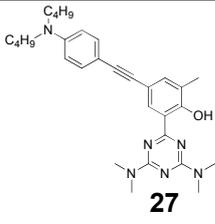
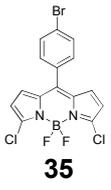
In a Schlenk flask, ethylmagnesiumbromide (507 μL , 0.507 mmol) was added to a solution of 3-(2-methoxyethoxy)prop-1-yne (73 μL , 0.609 mmol) in anhydrous THF (3 mL). The solution was stirred at 60°C for 2h. The resulting anion was then transferred via cannula to a solution of **114** (100 mg, 0.102 mmol) in anhydrous THF. The solution was stirred at 60°C overnight. Water was added, and the solution was extracted with AcOEt. The organic phase was washed with water, dried over Na_2SO_4 and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting AcOEt. 113.6 mg (95%) of **115** were obtained as a dark blue powder after recrystallization from a dichloromethane/ethanol mixture. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ

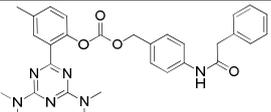
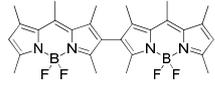
(ppm) = 8.08 (d, 2H, $^3J = 16.2$ Hz), 7.56 (AB sys, 4H, $J_{AB} = 8.1$ Hz, $\nu_o\delta = 111.9$ Hz), 7.34 (d, 1H, $^3J = 3.9$ Hz), 7.28 (AB sys, 8H, $J_{AB} = 8.7$ Hz, $\nu_o\delta = 184.6$ Hz), 7.19 (d, 2H, $^3J = 16.2$ Hz), 7.11 (d, 1H, $^3J = 3.9$ Hz), 7.05 (d, 1H, $^3J = 3.3$ Hz), 6.72 (d, 1H, $^3J = 3.6$ Hz), 6.68 (s, 2H), 4.16 (m, 4H), 4.10 (s, 4H), 3.83 (m, 4H), 3.67 (m, 4H), 3.54 (m, 4H), 3.46 (m, 4H), 3.35 (s, 6H), 3.18 (m, 10H), 2.80 (t, 2H, $^3J = 7.5$ Hz), 1.69 (m, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.35 (m, 6H), 0.89 (t, 3H, $^3J = 6.9$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 160.1, 152.4, 146.4, 141.7, 141.1, 138.6, 138.3, 135.0, 134.9, 134.8, 134.5, 131.8, 130.5, 129.8, 129.2, 126.1, 125.3, 124.7, 124.3, 124.0, 119.3, 1128.2, 115.4, 92.3, 72.3, 71.9, 71.1, 70.0, 69.0, 68.1, 59.5, 59.1, 58.8, 32.0, 31.9, 30.5, 29.1, 23.0, 15.3, 14.2. EI-MS, m/z (%): 1172.3 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{69}\text{H}_{81}\text{BN}_2\text{O}_{10}\text{S}_2$: C,70.63 ; H,6.96; N,2.39. Found: C,70.43 ; H,6.59; N,2.02.

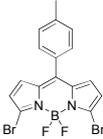
Annexes

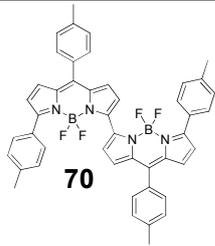
Crystal data and structure refinement

Identification code	 14	 17	
CRYSTAL DATA			
Empirical formula	C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O S	C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O S	
Formula weight	355.46	355.46	
Crystal system	Triclinic	Monoclinic	
Space group	P -1	P 2 ₁ /c	
Unit cell dimensions	<i>a</i> (Å)	8.2289 (9)	9.097 (1)
	<i>b</i> (Å)	10.7101 (10)	17.034 (3)
	<i>c</i> (Å)	10.8712 (11)	12.598 (1)
	α (°)	88.608 (6)	90
	β (°)	77.850 (6)	113.54 (5)
	γ (°)	75.768 (6)	90
Volume (Å ³)	907.51(16)	1789.7 (4)	
Z, Z'	2, 1	4, 1	
Calcd density (Mg/m ³)	1.301	1.319	
Wavelength (Å)	1.54187	0.71070	
Abs. coefficient μ (mm ⁻¹)	1.713	0.197	
<i>F</i> (000)	376	752	
DATA COLLECTION			
Crystal habit and size (mm)	Colourless plate 0.43 x 0.28 x 0.06	Yellow cube 0.54 x 0.48 x 0.44	
Temperature (K)	203(2)	293(2)	
θ range for data collection (°)	4.16 to 62.48	2.72 to 27.54	
Limiting indices	-7 ≤ <i>h</i> ≤ 9	-11 ≤ <i>h</i> ≤ 11	
	-12 ≤ <i>k</i> ≤ 12	-22 ≤ <i>k</i> ≤ 22	
	-12 ≤ <i>l</i> ≤ 12	-16 ≤ <i>l</i> ≤ 16	
Reflect° collected / unique	9445 / 2755	16747 / 4079	
<i>R</i> (int)	0.0615	0.0254	
Completeness to θ_{max} (%)	94.9	98.6	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents		
Max. and min. transmission	FS_ABSOR (Rigaku, 2009)	HKL2000	
	1.000 and 0.581	0.92 and 0.87	
SOLUTION and REFINEMENT			
Solution method	Direct Methods (SHELXS-97)		
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ² (SHELXL-97)		
Data / restraints / parameters	2755 / 58 / 278	4073 / 16 / 272	
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	0.927	1.031	
Final R indices	R1	0.0659	
[<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	wR2	0.1689	
	R1	0.1010	
R indices (all data)	wR2	0.2049	
		0.1605	
Extinction coefficient	-		
Largest diff. peak and hole (e. Å ⁻³)	0.213 and -0.269	0.247 and -0.165	
CCDC deposit number	858811	858810	

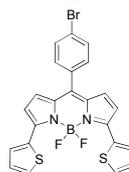
<i>Identification code</i>		 27	 35	
CRYSTAL DATA				
<i>Empirical formula</i>		C ₃₀ H ₄₀ N ₆ O	C ₁₅ H ₈ BBrCl ₂ F ₂ N ₂	
<i>Formula weight</i>		500.68	415.85	
<i>Crystal system</i>		Monoclinic	Monoclinic	
<i>Space group</i>		P 2 ₁ /c	C 2/c	
<i>Unit cell dimensions</i>		<i>a</i> (Å)	18.5414 (13)	15.495 (2)
		<i>b</i> (Å)	11.5716 (2)	12.992 (1)
		<i>c</i> (Å)	18.5632 (13)	15.642 (2)
		<i>α</i> (°)	90	90
		<i>β</i> (°)	134.363 (9)	99.20 (5)
		<i>γ</i> (°)	90	90
<i>Volume</i> (Å ³)		2847.4 (5)	3108.4 (8)	
<i>Z, Z'</i>		4, 1	8	
<i>Calcd density</i> (Mg/m ³)		1.168	1.777	
<i>Wavelength</i> (Å)		1.54187	0.71070	
<i>Abs. coefficient μ</i> (mm ⁻¹)		0.571	0.350	
<i>F(000)</i>		1080	1632	
DATA COLLECTION				
<i>Crystal habit and size</i> (mm)		Dark red block 0.59 x 0.55 x 0.35	Red prism 0.60 x 0.35 x 0.35	
<i>Temperature</i> (K)		193(2)	293 (2)	
<i>θ range for data collection</i> (°)		6.67 to 68.22 -21 ≤ h ≤ 22	2.56 to 25.47 -18 ≤ h ≤ 18	
<i>Limiting indices</i>		-13 ≤ k ≤ 12 -22 ≤ l ≤ 18	-15 ≤ k ≤ 15 -18 ≤ l ≤ 18	
<i>Reflect° collected / unique</i>		28529 / 5185	16647 / 2184	
<i>R(int)</i>		0.0455	0.0467	
<i>Completeness to θ_{max}</i> (%)		99.3	99.2	
<i>Absorption correction</i>		Semi-empirical from equivalents		
<i>Max. and min. transmission</i>		1.000 and 0.765 (FS_ABSOR (Rigaku, 2009))	0.35 and 0.160 (HKL2000)	
SOLUTION and REFINEMENT				
<i>Refinement method</i>		Full-matrix least-squares on <i>F</i> ² (SHELXL-97)		
<i>Data / restraints / parameters</i>		5180 / 0 / 371	2875 / 0 / 208	
<i>Goodness-of-fit on <i>F</i>²</i>		1.171	1.059	
<i>Final R indices</i>		R1	0.0559	
<i>[I > 2σ(I)]</i>		wR2	0.1519	
<i>R indices (all data)</i>		R1	0.0733	
		wR2	0.1653	
<i>Extinction coefficient</i>		0.0015(3)	-	
<i>Largest diff. peak and hole</i> (e. Å ³)		0.287 and -0.161	0.533 and -0.968	
<i>CCDC deposit number</i>		858809	735530	

Identification code			
	51	52	
CRYSTAL DATA			
Empirical formula	C ₃₀ H ₃₂ N ₆ O ₄	C ₂₈ H ₃₂ B ₂ F ₄ N ₄	
Formula weight	540.62	522.20	
Crystal system	Orthorhombic, Aba2	Monoclinic	
Space group	A2-2ac	P2 ₁ /c	
Unit cell dimensions	<i>a</i> (Å)	12.079 (3)	12.5280 (10)
	<i>b</i> (Å)	57.628 (16)	12.7591 (9)
	<i>c</i> (Å)	8.058 (2)	16.6789 (13)
	α (°)	90	90
	β (°)	90	102.161 (7)
	γ (°)	90	90
Volume (Å ³)	5609 (3)	2606.23	
<i>Z</i> , <i>Z'</i>	8	4	
Calcd density (Mg/m ³)	1.280	1.331	
Wavelength (Å)	1.54187	1.54187	
Abs. coefficient μ (mm ⁻¹)	0.709	0.81	
<i>F</i> (000)	2288	1096	
DATA COLLECTION			
Crystal habit and size (mm)	Plate, colourless 0.58 x 0.14 x 0.03	Platelet, red 0.20 x 0.13 x 0.03	
Temperature (K)	193	200	
θ range for data collection (°)	3.07 to 65.16	6.8 to 47.2	
Limiting indices	-14 ≤ <i>h</i> ≤ 13	-8 ≤ <i>h</i> ≤ 11	
	-67 ≤ <i>k</i> ≤ 56	-8 ≤ <i>k</i> ≤ 12	
	-9 ≤ <i>l</i> ≤ 5	-13 ≤ <i>l</i> ≤ 15	
Reflect ^o collected / unique	12258 / 2955	5236 / 1291	
<i>R</i> (int)	0.0657	0.070	
Completeness to θ_{max} (%)	98.6	92.9	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents		
Max. and min. transmission	0.98 and 0.76	1.000 and 0.553	
	FS_ABSOR (Rigaku, 2009)	FS_ABSOR (Rigaku, 2009)	
SOLUTION and REFINEMENT			
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2 (SHELXL-97) ¹²		
Data / restraints / parameters	2557 / 21 / 370	2173 / 0 / 353	
Goodness-of-fit on F^2	1.087	1.096	
Final <i>R</i> indices	R1	0.0582	
[$I > 2\sigma(I)$]	wR2	0.1308	
	R1	0.1073	
<i>R</i> indices (all data)	wR2	0.1823	
		0.2741	
Extinction coefficient	-		
Largest diff. peak and hole (<i>e.</i> Å ³)	0.230 and -0.236	0.604 and -0.283	
CCDC deposit number		796243	

Identification code			
	63	64	
CRYSTAL DATA			
<i>Empirical formula</i>	C ₁₆ H ₁₁ BBr ₂ F ₂ N ₂	C ₃₀ H ₂₅ BF ₂ N ₂	
<i>Formula weight</i>	439.90	462.33	
<i>Crystal system</i>	Monoclinic	Triclinic	
<i>Space group</i>	P 2 ₁ /c	P -1	
<i>Unit cell dimensions</i>	<i>a</i> (Å)	8.678(2)	6.9823(4)
	<i>b</i> (Å)	13.291(3)	11.4090(8)
	<i>c</i> (Å)	15.131(3)	14.5944(10)
	<i>α</i> (°)	90	87.388(6)
	<i>β</i> (°)	109.528(5)	81.642(6)
	<i>γ</i> (°)	90	86.239(6)
<i>Volume</i> (Å ³)	1644.8(6)	1147.02(13)	
<i>Z, Z'</i>	4, 1	2, 1	
<i>Calcd density</i> (Mg/m ³)	1.776	1.339	
<i>Wavelength</i> (Å)	0.71070	1.54187	
<i>Abs. coefficient μ</i> (mm ⁻¹)	4.946	0.714	
<i>F(000)</i>	856	484	
DATA COLLECTION			
<i>Crystal habit and size</i> (mm)	Red block 0.50 x 0.38 x 0.25	Dark brown plate 0.56 x 0.51 x 0.11	
<i>Temperature</i> (K)	293(2)	203(2)	
<i>Diffractometer</i>	Enraf-Nonius FR590 KappaCCD	mm007 HF Rigaku Rotating anode	
<i>θ range for data collection</i> (°)	2.86 to 25.44 -10 ≤ h ≤ 10, -15 ≤ k ≤ 16, -18 ≤ l ≤ 18	6.71 to 58.00 -7 ≤ h ≤ 7 -8 ≤ k ≤ 12, -15 ≤ l ≤ 16	
<i>Limiting indices</i>	-10 ≤ h ≤ 10, -15 ≤ k ≤ 16, -18 ≤ l ≤ 18	-7 ≤ h ≤ 7 -8 ≤ k ≤ 12, -15 ≤ l ≤ 16	
<i>Reflect° collected / unique</i>	14735 / 3026	6469 / 3013	
<i>R(int)</i>	0.0280	0.046	
<i>Completeness to θ_{max}</i> (%)	99.4	94.1	
<i>Absorption correction</i>	Semi-empirical from equivalents		
<i>Max. and min. transmission</i>	0.29 and 0.21 HKL2000	1.000 and 0.813 FS_ABSCOR (Rigaku, 2009)	
SOLUTION and REFINEMENT			
<i>Solution method</i>	Direct methods	Direct methods	
<i>Refinement method</i>	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ² (SHELXL-97) ¹²		
<i>Data / restraints / parameters</i>	3025 / 0 / 209	3013 / 0 / 320	
<i>Goodness-of-fit on <i>F</i>²</i>	1.022	1.144	
<i>Final R indices</i>	R1 0.0334	0.0400	
<i>[I > 2σ(I)]</i>	wR2 0.0697	0.1166	
<i>R indices (all data)</i>	R1 0.0593	0.0497	
	wR2 0.0782	0.1270	
<i>Extinction coefficient</i>	-	0.0118(11)	
<i>Largest diff. peak and hole</i> (e. Å ³)	0.343 and -0.450	0.228 and -0.170	
<i>CCDC deposit number</i>			

Identification code			
	69	70	
CRYSTAL DATA			
Empirical formula	C ₂₃ H ₁₉ BF ₂ N ₂	C ₄₆ H ₃₆ B ₂ F ₄ N ₄ , 0.84 (C ₄ H ₈ O)*	
Formula weight	372.22	802.98	
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic	
Space group	P2 ₁ /c	C 2	
Unit cell dimensions	a (Å)	7.512 (2)	17.702(1)
	b (Å)	24.037 (6)	10.382(1)
	c (Å)	12.496 (3)	14.855(2)
	α (°)	90	90
	β (°)	124.570 (5)	119.38(1)
	γ (°)	90	90
Volume (Å ³)	1857.96	2379.0(5)	
Z, Z'	4, 1	2, 1	
Calcd density (Mg/m ³)	1.331	1.121	
Wavelength (Å)	0.71070	1.54187	
Abs. coefficient μ (mm ⁻¹)	0.092	0.629	
F(000)	776	839	
DATA COLLECTION			
Crystal habit and size (mm)	parallelepiped 0.50 x 0.18 x 0.10	Green small block 0.24 x 0.13 x 0.09	
Temperature (K)	293(2)	193(2)	
Diffractometer	Enraf-Nonius FR590 KappaCCD	mm007 HF Rigaku Rotating anode	
θ range for data collection (°)	3.22 to 25.20 -8 ≤ h ≤ 8, -28 ≤ k ≤ 28, -14 ≤ l ≤ 14	6.84 to 57.50 -19 ≤ h ≤ 18, -11 ≤ k ≤ 9, -14 ≤ l ≤ 16	
Limiting indices			
Reflect° collected / unique	19885 / 3305	10870 / 2975	
R(int)	0.0282	0.1095	
Completeness to θ _{max} (%)	98.7	99.1	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents		
Max. and min. transmission	0.99 and 0.69	1.000 and 0.717	
	HKL2000	FS_ABSOR (Rigaku, 2009)	
SOLUTION and REFINEMENT			
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ² (SHELXL-97)		
Data / restraints / parameters	3295 / 0 / 255	2975 / 1 / 256	
Goodness-of-fit on F ²	1.020	1.058	
Final R indices	R1	0.0765	
[I > 2σ(I)]	wR2	0.1808	
R indices (all data)	R1	0.0787	
	wR2	0.1998	
Extinction coefficient	-	0.0017(5)	
Absolute structure parameter		0.0(3)	
Largest diff. peak and hole (e. Å ³)	0.182 and -0.176	0.324 and -0.298	
		* SQUEEZE (Platon (Spek))	
CCDC deposit number			

<i>Identification code</i>		
CRYSTAL DATA		
<i>Empirical formula</i>		
<i>Formula weight</i>		
<i>Crystal system</i>		
<i>Space group</i>		
	<i>a</i> (Å)	
	<i>b</i> (Å)	
<i>Unit cell dimensions</i>	<i>c</i> (Å)	
	α (°)	
	β (°)	
	γ (°)	
<i>Volume</i> (Å ³)		
<i>Z, Z'</i>		
<i>Calcd density</i> (Mg/m ³)		
<i>Wavelength</i> (Å)		
<i>Abs. coefficient</i> μ (mm ⁻¹)		
<i>F</i> (000)		
DATA COLLECTION		
<i>Crystal habit and size</i> (mm)		
<i>Temperature</i> (K)		
<i>θ range for data collection</i> (°)		
<i>Limiting indices</i>		
<i>Reflect^o collected / unique</i>		
<i>R(int)</i>		
<i>Completeness to θ_{max}</i> (%)		
<i>Absorption correction</i>		
<i>Max. and min. transmission</i>		
SOLUTION and REFINEMENT		
<i>Refinement method</i>		
<i>Data / restraints / parameters</i>		
<i>Goodness-of-fit on F^2</i>		
<i>Final R indices</i>	R1	
<i>[$I > 2\sigma(I)$]</i>	wR2	
<i>R indices (all data)</i>	R1	
	wR2	
<i>Extinction coefficient</i>		
<i>Largest diff. peak and hole</i> (e. Å ³)		
<i>CCDC deposit number</i>		



511.20

Monoclinic

P2₁/c

7.189 (2)

19.817 (4)

14.869 (3)

90

93.369 (5)

90

2117.7 (8)

4

1.603

0.71070

2.170

1024

Dark blue prism

0.50 x 0.29 x 0.07

293 (2)

2.47 to 21.27

-7 ≤ h ≤ 7

-19 ≤ k ≤ 20

-15 ≤ l ≤ 15

17539 / 1789

0.0244

99.5

Semi-empirical from equivalents

0.86 and 0.61

Full-matrix least-squares on F^2 (SHELXL-97)

2350 / 289 / 280

1.067

0.0599

0.1634

0.0797

0.1761

-

0.408 and -0.446

735533

Table des matières

Remerciements	i
Liste des abréviations.....	vi
Liste des figures	viii
Listes des tableaux.....	xviii
Chapitre 1.....	1
Introduction Générale.....	1
1. Principes de la photochimie.....	2
1.1. La luminescence.....	2
1.2. Absorption de lumière UV-Visible : interaction lumière/matière.....	2
1.3. État excité et transitions électroniques	4
1.4. Modes de désexcitations.....	6
1.4.1. Fluorescence.....	6
1.4.2. Phosphorescence	8
1.5. Mécanismes de transfert d'énergie.....	8
1.5.1. Mécanisme de Förster	9
1.5.2. Mécanisme de Dexter.....	10
1.6. Durée de vie et rendement quantique d'une molécule luminescente	11
1.6.1. Durée de vie de l'état excité.....	11
1.6.2. Rendement quantique d'émission de fluorescence	12
2. Les composés luminescents organiques	12
2.1. Quelques exemples.....	14
2.1.1. Les acides aminés.....	14
2.1.2. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP).....	15
2.1.3. Les coumarines.....	16
2.1.4. Les xanthènes	17
2.1.5. Les cyanines	18
2.2. Cas particuliers : les BODIPYS®	19
2.2.1. Voies de synthèse	20
2.2.2. Les BODIPYs et leurs applications'	24

2.2.2.1. Détection	24
2.2.2.2. Marquage biologique.....	26
2.2.2.3. Dispositifs de conversion d'énergie	27
3. Photochromisme	28
3.1. Historique et définition.....	28
3.2. Principales familles de photochromes et leurs réactions.....	30
3.2.1. Isomérisation <i>cis/trans</i>	30
3.2.2. Cyclisation.....	31
3.2.3. Transfert de proton intramoléculaire.....	32
3.3. Photo-commutation	33
4. Objectifs de la thèse.....	34
4.1. Synthèses de dérivés de l'hydroxyphényl-s-triazine	34
4.2. Synthèse de fluorophores cagés	35
4.3. Oligomérisation de BODIPY par couplage oxydant.....	35
4.4. Extension de la délocalisation sur les positions 3 et 5 du BODIPY	36
Chapitre 2.....	37
Synthèse et étude de fluorophores à transfert de proton intramoléculaire	37
1. État de l'art	37
1.1. Le salicylate de méthyle (SM)	37
1.1.1. Voie de synthèse du salicylate de méthyle.....	38
1.1.2. Phénomènes photophysiques du salicylate de méthyle.....	38
1.1.3. Effets des substituants	40
1.2. Photochromes fluorescents par transfert de proton intramoléculaire.....	40
1.2.1. Salicylidène-imines	42
1.2.1.1. Voie de synthèse.....	43
1.2.1.2. Propriétés photophysiques.....	43
1.2.2. Flavonols et dérivés.....	46
1.2.2.1. Voies de synthèse	46
1.2.2.2. Propriétés spectroscopiques	47
1.2.2.3. Effets des substituants	48
1.2.3. 2-(2'-hydroxyphényl)benzazole et ses dérivés.....	48
1.2.3.1. Voie de synthèse.....	49
1.2.3.2. Propriétés spectroscopiques	49
1.2.3.3. Effets des substituants	50

1.2.4. Dérivés de la pyridine	51
1.2.4.1. Voie de synthèse.....	52
1.2.4.2. Propriétés photophysiques.....	52
1.2.4.3. Effets des substituants	54
1.2.5. o-Hydroxyphényl-s-triazine (NN).....	54
1.2.5.1. Composition et propriétés	55
1.2.5.1.1. Triazine.....	55
1.2.5.1.2. La 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine ou chlorure cyanurique.....	56
1.2.5.2. Voie de synthèse.....	58
1.2.5.3. Effets des substituants	59
1.2.5.4. Propriétés photophysiques.....	60
1.3. Applications des fluorophores à ESIPT	62
2. Synthèse et étude des systèmes basés sur l'unité hydroxyphényl-s-triazine	64
2.1. Plateformes de départ	64
2.1.1. o-hydroxyphényle-s-triazines (NN)	64
2.1.2. Halogénéation	67
2.2. Extension de la délocalisation	69
2.2.1. Couplage de Heck	70
2.2.2. Couplage de Suzuki.....	70
2.2.3. Couplage de Sonogashira	72
2.2.4. Structures cristallographiques	75
2.3. Discussion sur les propriétés spectroscopiques.....	78
2.3.1. En solution.....	78
2.3.2. Fluorescence à l'état solide	83
2.3.2.1. Élaboration des pastilles.....	84
2.3.2.2. Propriétés spectroscopiques	84
2.4. Cas particulier de transfert d'énergie	87
2.4.1. Système tandem BODIPY/NN.....	87
2.4.2. Système tandem pyrène/NN.....	88
2.4.3. Système tandem pérylène/NN.....	89
3. Conclusion et Perspectives	90
Chapitre 3.....	93
Synthèse de fluorophores cagés	93
1. Molécules cagées photo-activables”	94

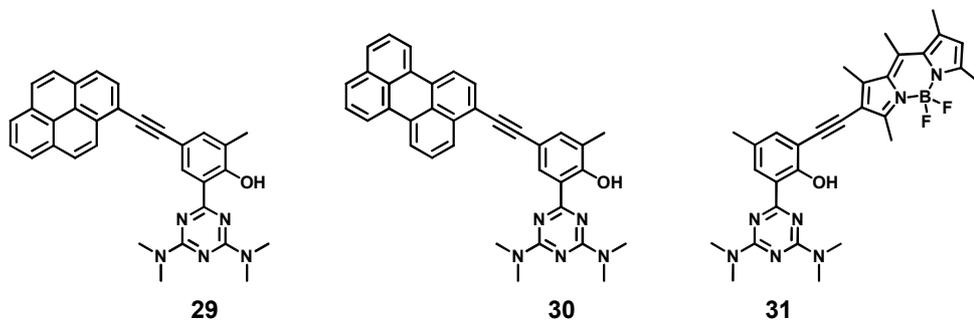
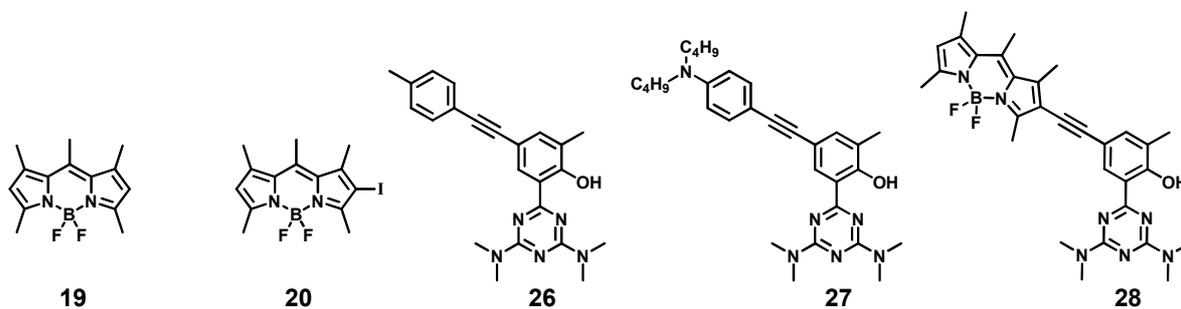
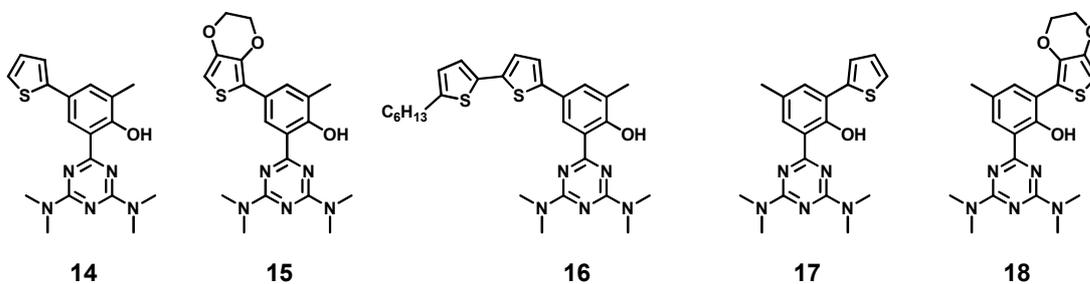
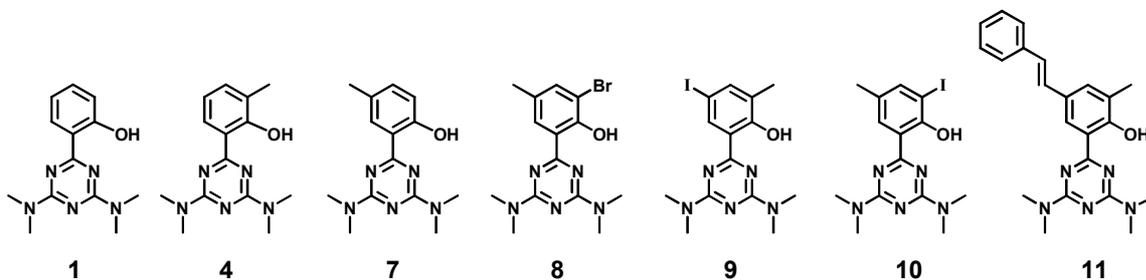
1.1. Photo-activation	94
1.2. Les fluorophores photo-activables	96
1.3. Groupements photo-labiles	97
1.3.1. Les groupements o-nitrobenzyles (o-NB)	97
1.3.2. Les groupements o-nitrophénéthyles	100
1.3.3. Les dérivés p-hydroxyphénacyles (pHP)	100
1.3.4. Les dérivés de la coumarine	101
1.4. Synthèses des molécules cibles durant ce travail de thèse	102
1.4.1. BODIPY photoactivables	102
1.4.1.1. Introduction du groupement photo-labile en position 3	103
1.4.1.2. Introduction du groupement photo-labile sur le bore	107
1.4.2. o-Hydroxyphényl-s-triazine photo-activables	110
1.4.2.1. Synthèse	111
1.4.2.1.1. Lien éther	111
1.4.2.1.2. Lien carbonate	114
2. Molécules cagées activables par voie enzymatique	118
2.1. Les enzymes	118
2.1.1. Les lipases	119
2.2. Synthèse des molécules cibles	121
2.2.1. Synthèse d'une sonde pro-fluorescente à phénol	121
2.2.2. Pro-fluorophores NN possédant un groupement acétyle terminal	122
2.2.3. Pro-fluorophores NN possédant un lien carbonate	123
2.2.4. Pro-fluorophores NN possédant un bras réactif immolable	124
3. Nano-objets fluorescents	127
3.1. Principes de la DLS et rayon hydrodynamique	128
3.2. Préparation des solutions	129
4. Conclusion et perspectives	130
Chapitre 4.....	135
Extension de la délocalisation par couplage oxydant entre unités boradiaza-s-indacènes	135
1. Extension de la délocalisation via un espaceur	136
1.1. Introduction de l'espaceur avant formation du BODIPY	136
1.1.1. Fonctionnalisation de l'intermédiaire dipyrrométhène	136
1.1.2. Condensation de Vielsmeier-Haack	139
1.2. Introduction de l'espaceur après formation du BODIPY	140

1.2.1.	Couplages pallado-catalysés	140
1.2.2.	Substitution nucléophile sur le bore	141
2.	Extension de la délocalisation par lien direct	142
2.1.	Fonctionnalisation de l'intermédiaire dipyrrométhène	142
2.2.	Formation d'oligomères à partir d'un BODIPY	144
2.2.1.	Couplage pallado-catalysé.....	144
2.2.2.	Réaction de Vielsmeier-Haack.....	144
2.2.3.	Couplage oxydant.....	146
3.	Synthèse et étude d'oligomères de BODIPYs	149
3.1.	Synthèse d'oligo-BODIPYs pentaméthyle.....	150
3.1.1.	Synthèse des oligomères	150
3.1.2.	Extension de la délocalisation en position 2 et 6	153
3.1.2.1.	Couplage de Suzuki.....	153
3.1.2.2.	Couplage de Sonogashira	154
3.1.3.	Propriétés photophysiques.....	155
3.1.4.	Propriétés électrochimiques	159
3.1.5.	Chiralité du composé 52	160
3.2.	Couplage oxydant sur les BODIPYs di et tritolyle	162
3.2.1.	Couplage oxydant sur le BODIPY tritolyle	162
3.2.1.1.	Synthèse du monomère	162
3.2.1.2.	Synthèse du dimère	164
3.2.1.3.	Propriétés photophysiques.....	165
3.2.1.4.	Propriétés électrochimiques	167
3.2.2.	Couplage oxydant sur le BODIPY ditolyle.....	168
3.2.2.1.	Synthèse du monomère	168
3.2.2.2.	Synthèse du dimère	170
3.2.2.3.	Propriétés photophysiques.....	171
3.2.2.4.	Propriétés électrochimiques	173
4.	Conclusion et perspectives	175
Chapitre 5.....		177
Fonctionnalisation des positions 3 et 5 du BODIPY.....		177
1.	Stratégies de fonctionnalisation des positions 3 et 5	177
1.1.	Fonctionnalisation du pyrrole précurseur.....	177
1.2.	Substitution nucléophile aromatique (S _N AR)	178

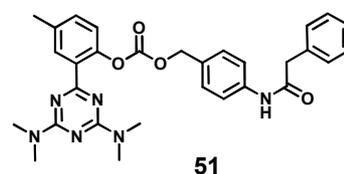
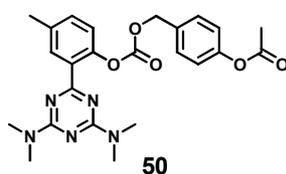
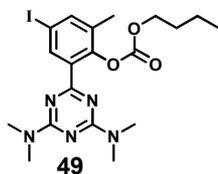
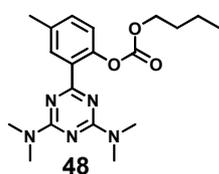
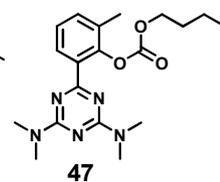
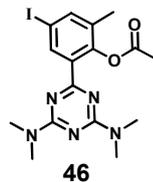
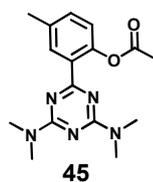
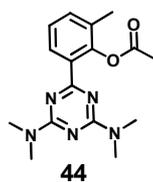
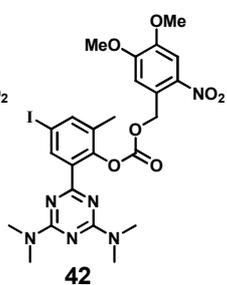
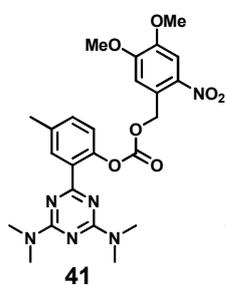
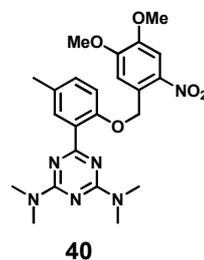
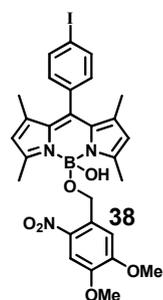
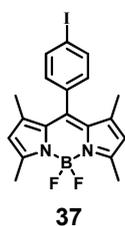
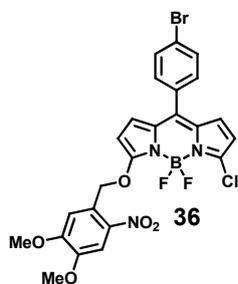
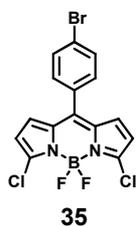
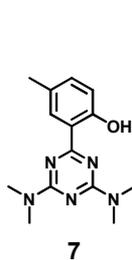
1.3. Couplages	179
1.4. Réactivité des méthyles	180
1.4.1. Acidité des protons	180
1.4.2. Oxydation des carbones	181
2. Déplacement bathochrome et contrôle de l'émission.....	182
2.1. Couplages croisés catalysés au palladium.....	183
2.1.1. Post-fonctionnalisation du composé 35	183
2.1.1.1. Couplage de Suzuki.....	183
2.1.1.1.1. Couplage avec l'acide 4-tolylboronique	184
2.1.1.1.2. Couplage avec l'acide thiénylboronique	185
2.1.1.1.3. Couplage mixte	188
2.1.1.1.4. Propriétés Spectroscopiques.....	189
2.1.1.2. Post-fonctionnalisation par couplage de Sonogashira.....	191
2.1.2. Post-fonctionnalisation du composé 63	195
2.1.2.1. Couplage de Suzuki.....	195
2.1.2.2. Couplage de Sonogashira	198
2.1.2.3. Propriétés spectroscopiques	198
2.2. Condensation de Knoevenagel	201
2.2.1. Préparation des aldéhydes aromatiques.....	202
2.2.2. Synthèses des molécules cibles	203
2.2.3. Propriétés spectroscopiques	205
3. Dispositifs de conversion d'énergie : les cellules photovoltaïques	208
3.1. Rayonnement solaire	209
3.2. Photovoltaïque organique.....	210
3.2.1. Principe de fonctionnement d'une cellule photovoltaïque	211
3.2.2. Paramètres des cellules photovoltaïques organiques	214
3.2.3. Matériaux organiques π -conjugués : les semi-conducteurs.....	215
4. Utilisation des BODIPYs comme photosensibilisateur	217
4.1. Synthèse d'une nouvelle molécule cible	219
4.1.1. Étude photophysique	221
4.1.2. Cellules photovoltaïques alliant 115 /PC ₆₁ BM	222
4.2. Cellules photovoltaïques alliant les composés 104, 105, 110, 111 et le PC ₆₁ BM	225
4.3. Cellules photovoltaïques alliant le composé 88 et le PC ₆₁ BM.....	227
4.4. Cellules photovoltaïques alliant le composé 107 et le PC ₆₁ BM.....	228
5. Conclusion et perspectives	230

Conclusion Générale	233
Références	239
Experimental part	253
Annexes	303

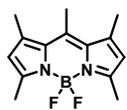
Chapitre 2 : Liste des molécules



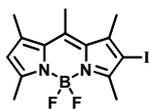
Chapitre 3 : Liste des molécules



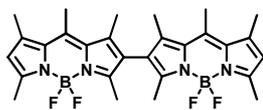
Chapitre 4 : Liste des molécules



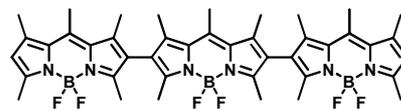
19



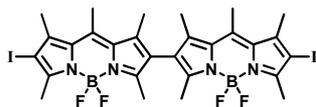
20



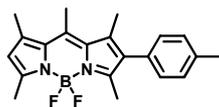
52



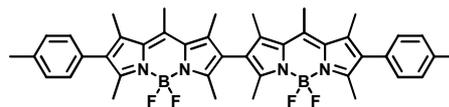
53



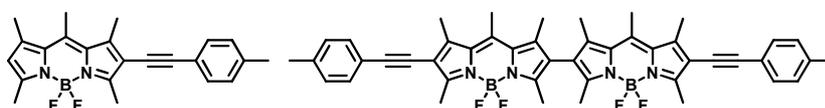
54



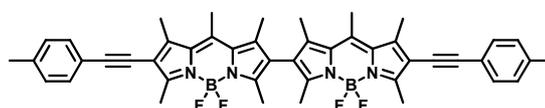
55



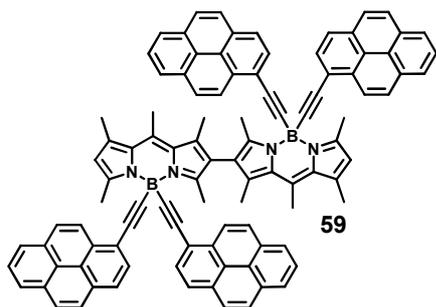
56



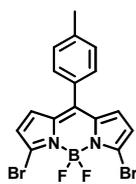
57



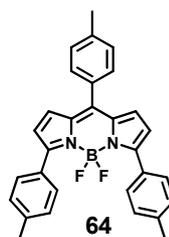
58



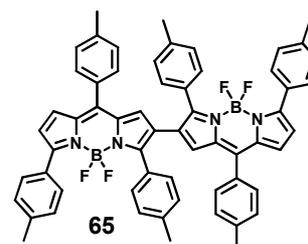
59



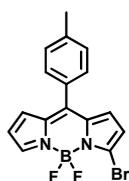
63



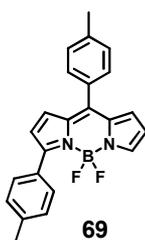
64



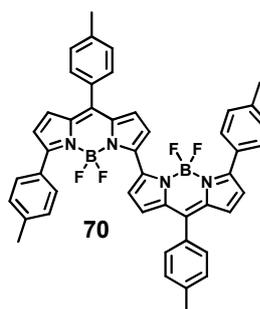
65



68

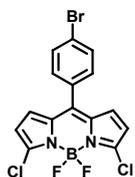


69

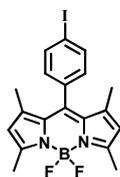


70

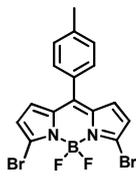
Chapitre 5 : Liste des molécules



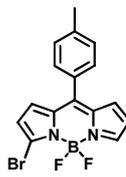
35



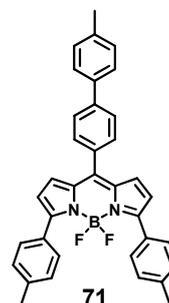
37



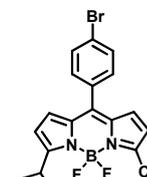
63



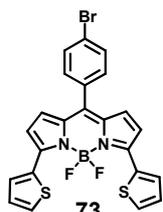
68



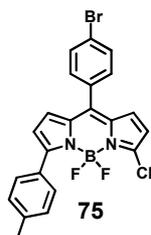
71



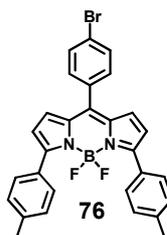
72



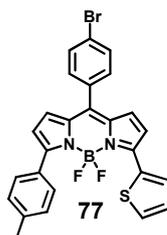
73



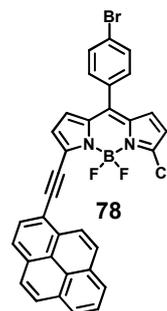
75



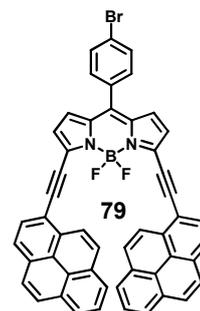
76



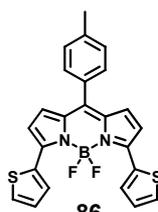
77



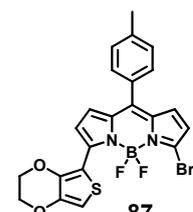
78



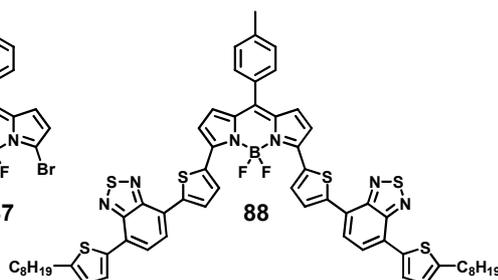
79



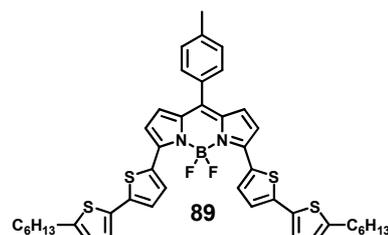
86



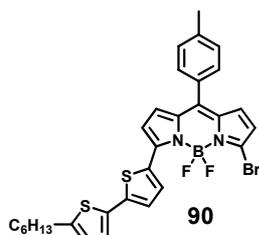
87



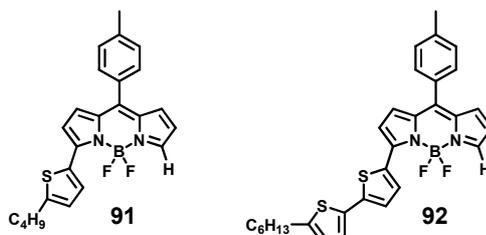
88



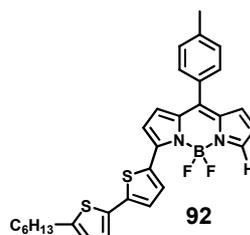
89



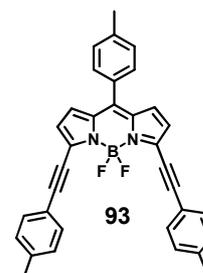
90



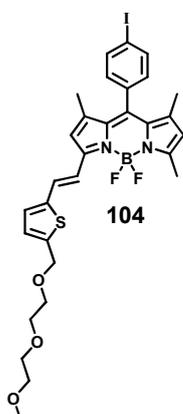
91



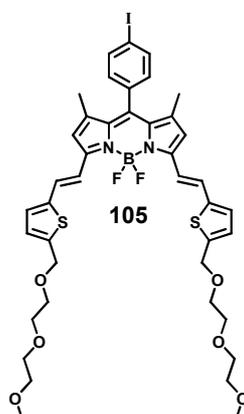
92



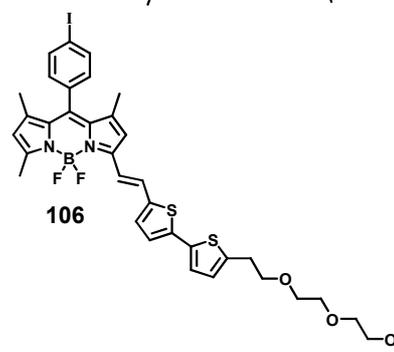
93



104



105



106

