



HAL
open science

Synthèse et étude d'une nouvelle génération de colorants borondipyrrrométhènes (BODIPYs) émettant dans le rouge et le proche infrarouge pour des applications biologiques

Arnaud Poirel

► To cite this version:

Arnaud Poirel. Synthèse et étude d'une nouvelle génération de colorants borondipyrrrométhènes (BODIPYs) émettant dans le rouge et le proche infrarouge pour des applications biologiques. Autre. Université de Strasbourg, 2014. Français. NNT : 2014STRAF002 . tel-01037995

HAL Id: tel-01037995

<https://theses.hal.science/tel-01037995>

Submitted on 23 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.

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
École Doctorale des Sciences Chimiques
École Européenne de Chimie, Polymères et Matériaux de Strasbourg
Institut de Chimie et Procédés pour l'Énergie, l'Environnement et la Santé – UMR 7515
Laboratoire de Chimie Organique et Spectroscopies Avancées



THÈSE

présentée par

M. Arnaud POIREL

soutenue le 28 mars 2014

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

DISCIPLINE : CHIMIE

Synthèse et étude d'une nouvelle génération de colorants borondipyrrométhènes (BODIPYs) émettant dans le rouge et le proche infrarouge pour des applications biologiques

Thèse dirigée par :

Dr Raymond Ziessel

Directeur de Recherche à l'Université de Strasbourg

Rapporteurs :

Pr Engin Umut Akkaya

Professeur à l'Université de Bilkent

Pr Sylvain Jugé

Professeur à l'Université de Bourgogne

Autres membres du jury :

Pr Jean-Marc Weibel

Examinateur interne, Professeur à l'Université de Strasbourg

Pr Ally Aukauloo

Examinateur externe, Professeur à l'Université de Paris Sud

Dr Antoinette De Nicola

Encadrante, Maître de Conférences à l'Université de Strasbourg

*À mes parents,
À ma grand-mère.*

« Cela semble toujours impossible, jusqu'à ce qu'on le fasse »

Nelson Mandela

REMERCIEMENTS

Avant qu'une nouvelle aventure ne démarre, celle du doctorat se termine, ponctuée par ce manuscrit et la soutenance qui s'y rapporte. En plus de la formation scientifique, cette période de ma vie m'a permis d'obtenir une maturité à la fois professionnelle et personnelle qui me prépare au milieu industriel dans lequel j'ai l'intention de faire carrière. Au cours de ces trois ans et quatre mois passés dans le Laboratoire de Chimie Organique et Spectroscopies Avancées situé à l'École de Chimie, Polymères et Matériaux de Strasbourg, j'ai eu la chance de rencontrer de nombreuses personnes qui ont contribué au succès de ma thèse et que je tiens à saluer et à remercier.

En premier lieu, je souhaite exprimer mes remerciements au Docteur Raymond Ziessel qui a eu la responsabilité d'être mon directeur de thèse durant ces années. Son œil de scientifique aguerri et sa grande disponibilité ont été nécessaires pour aiguiller mes travaux de recherche et leur offrir une plus-value permettant leur publication.

Je tiens ensuite à remercier les Professeurs Engin Umut Akkaya, Sylvain Jugé, Jean-Marc Weibel et Ally Aukauloo qui me font l'honneur d'accepter de juger mon travail en participant à mon jury de thèse. Leur regard apporte une validité supplémentaire à mes travaux de recherche.

Je ne saurais continuer ces remerciements sans exprimer ma plus profonde gratitude au Docteur Antoinette De Nicola qui, au quotidien, a encadré mes travaux de thèse. Notre première rencontre a eu lieu lorsque j'étais étudiant, dans les salles de travaux pratiques de la Faculté de Chimie, et savoir qu'elle ferait partie de mon encadrement m'a conforté lors du choix de mon sujet de thèse. Antoinette est avant tout une scientifique et une pédagogue hors pairs. C'est également une personne extrêmement généreuse et gentille tout en étant dotée d'une grande franchise, un atout indispensable à certains moments car le laboratoire reste un environnement professionnel et il est de temps en temps nécessaire de dire ce qu'il ne va pas pour faire avancer l'histoire. Grâce à son approche méthodologique, travailler avec Antoinette

m'a été très formateur et ce fut réellement un immense plaisir. J'espère avoir été à la hauteur de ses espérances et laisser en elle une image positive de mon passage au laboratoire. Mille mercis.

J'adresse également mes remerciements aux Docteurs Gilles Ulrich et Julien Massue et à Alexandra Sutter, membres permanents du laboratoire, pour les nombreuses discussions, scientifiques ou non, qui ont animé ces trois années de thèse. Votre bonne humeur fera partie des moments qui me manqueront. Pendant mon passage au laboratoire, j'ai côtoyé quelques thésards, techniciens, et stagiaires. Certains sont partis : Jean-Hubert, Alexis, Songlin, Delphine, Sandra, Thomas, Mustafa, Denis ; d'autres ont encore un petit bout de chemin à faire : Karima, Alicia, Sébastien, Elsa, Antoine, Quentin, Adela et Mustapha avec un clin d'œil à Maxime que j'ai eu la chance d'encadrer pendant son stage de licence et qui a travaillé sur mon projet. J'accorde une mention spéciale pour Elodie qui a d'abord été une camarade étudiante puis une collègue pendant ma thèse, mais qui est surtout devenue une grande amie durant toutes ces années. C'est une personne de confiance qui a toujours été à mon écoute lorsque j'en avais besoin. Que ce soit lors de moments de doutes ou de fous rires, le courant passe entre nous et même si nos chemins se séparent aujourd'hui nous trouverons toujours un moyen de nous revoir. Au Canada, aux États-Unis ou ailleurs !

Je tiens à remercier les personnes qui, au travers de différentes collaborations et services communs, ont permis la caractérisation et l'étude de mes molécules. Je voudrais particulièrement adresser mes remerciements au Docteur Michel Schmitt pour la RMN, au Professeur Anthony Harriman pour les études photophysiques sur les dimères et au Docteur Pascal Retailleau pour la détermination des structures cristallographiques.

Enfin, je voudrais remercier mes parents pour leur soutien sans faille depuis le début de mes études, tant moral que financier ! Un grand merci aussi à mon frère Guillaume et ma sœur Marie qui ont toujours été présents ainsi qu'à tous les membres de ma famille. Malheureusement, ma fin de thèse s'est également ponctuée par la perte d'un être cher à mes yeux, ma grand-mère. Elle aurait été, sans nul doute, fière des exploits de son petit-fils et n'aurait pas manqué une occasion de me rappeler qu'en toutes circonstances, il est bon de garder les pieds sur terre et de rester fort. L'exemple qu'elle m'a montré depuis mon enfance jusqu'à son dernier soupir ne peut que m'encourager à conserver ma détermination.

SOMMAIRE

Remerciements	7
Sommaire	9
Liste des abréviations	11
Chapitre 1 : Introduction	13
1. La lumière.....	14
2. La fluorescence.....	17
3. Le domaine du rouge et du proche infrarouge.....	35
4. Les objectifs des travaux de recherche.....	57
Chapitre 2 : Halogénéation de BODIPYs en positions 1 et 7	63
1. Introduction : les BODIPYs halogénés.....	63
2. Halogénéation en positions 1 et 7 du 2,3,5,6-tétraméthyl-BODIPY.....	72
3. Halogénéation en positions 1 et 7 du 2,6-diméthyl-3,5-dithiényl-BODIPY.....	85
4. Halogénéation en positions 1 et 7 du 3,5-di(éthylthiényl)-2,6-diméthyl-BODIPY.....	97
5. Conclusion du chapitre.....	105
Chapitre 3 : Extension de la conjugaison électronique par couplage croisé	107
1. Introduction : les BODIPYs étendus.....	107
2. Extension de la conjugaison par couplage croisé sur les positions 1 et 7.....	114
3. Extension de la conjugaison par la formation d'oligothiényl-BODIPYs.....	129
4. Conclusion du chapitre.....	142
Chapitre 4 : Extension de la conjugaison électronique par couplage oxydant : la dimérisation de BODIPYs	145

1. Introduction : les dimères de BODIPYs	146
2 Synthèse de dimères de BODIPYs par couplage oxydant.....	157
3 Augmentation de la solubilité du dimère	173
4 Conclusion du chapitre.....	184
Chapitre 5 : Valorisation du 2,6-diméthyl-3,5-dithiényl-BODIPY	187
1. La solubilisation dans l'eau	188
2. La détection de cystéine	199
3. Le marquage de la BSA	243
4. Conclusion du chapitre.....	249
Conclusion générale	251
Experimental part	255
Références bibliographiques	299
Annexes	310
Table des figures.....	322
Table des tableaux.....	329
Table des matières.....	330
Résumé	336

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Å	Angström	D	Debye
°C	Degré Celsius	DMAP	4-Diméthylaminopyridine
ΔE	Potentiel de demi-vague	DMF	Diméthylformamide
Δ_s	Déplacement de Stokes	DMSO	Diméthylsulfoxyde
ϵ	Coefficient d'absorption molaire	E	Énergie
λ_{abs}	Longueur d'onde d'absorption	EDCI	1-(3-Diméthylaminopropyle)-3-éthylcarbodiimide
λ_{em}	Longueur d'onde d'émission	E_{ox}	Potentiel d'oxydation
λ_{exc}	Longueur d'onde d'excitation	équiv	Équivalent
ν	Fréquence	$E_{\text{réd}}$	Potentiel de réduction
Φ_F	Rendement quantique de fluorescence	Et ₃ N	Triéthylamine
τ	Temps de vie de l'état excité	eV	Électron-volt
A	Absorbance	FeCl ₃	Chlorure de fer (III)
Ar	Aryle	Fc	Ferrocène
BODIPY	4,4-Difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène	h	Heure
BSA	Albumine de sérum bovin	h	Constante de Planck
Bu	Butyle	Hz	Hertz
c	Concentration	HOMO	Orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie
CCM	Chromatographie sur couche mince	I	Intensité
CDCl ₃	Chloroforme deutérié	ICl	Monochlorure d'iode
CH ₂ Cl ₂	Dichlorométhane	ICT	Transfert de charge intramoléculaire
CI	Conversion interne	IR	Infrarouge
CIS	Croisement inter-système	J	Joule
cm	Centimètre	k_r	Constante de vitesse de transition radiative
CuI	Iodure de cuivre (I)		
Cys	Cystéine		
d	Doublet		

k_{nr}	Constante de vitesse de transition non radiative	ppm	Partie par million
l	Litre	q	Quadruplet
M	Mole par litre	RMN	Résonance magnétique nucléaire
min	Minute	s	Singulet
mol	Mole	s	Seconde
LUMO	Orbitale moléculaire vacante de plus basse énergie	S_0	État fondamental
m	Mètre	S_1	État singulet d'ordre 1
MeCN	Acétonitrile	S_EAr	Substitution électrophile aromatique
MeOH	Méthanol	S_NAr	Substitution nucléophile aromatique
mV	Millivolt	t	Triplet
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide	T_1	État triplet d'ordre 1
tBu_4NPF_6	Hexafluorophosphate de tétrabutylammonium	THF	Tétrahydrofurane
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide	TFA	Acide trifluoroacétique
nm	Nanomètre	TMS	Triméthylsilyle
ns	Nanoseconde	u.a.	Unité arbitraire
OLED	Organic Light-Emitting Diode	UV	Ultraviolet
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot	V	Volt
PBS	Tampon phosphate salin	ν_0	Niveau vibrationnel le plus bas de l'état fondamental
Ph	Phényle	ν'_0	Niveau vibrationnel le plus bas du niveau S_1
pH	Potentiel hydrogène		
PIFA	[bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène]		

CHAPITRE 1 :

INTRODUCTION

L'imagerie médicale joue un rôle crucial dans la détection et le traitement de maladies telles que les cancers, la maladie d'Alzheimer, les maladies cardiovasculaires ou le psoriasis. La microscopie de fluorescence et la photothérapie dynamique sont des techniques qui utilisent des molécules fluorescentes menant à un diagnostic précis et à un traitement ciblé afin de réduire au maximum les effets indésirables. De fait, la recherche dans ce domaine présente un intérêt à la fois sociétal, avec la recherche de solutions pour le traitement de maladies répandues mais également économique puisqu'il s'agit d'optimiser au mieux le traitement afin de causer le moins de dommages possibles. L'enjeu du chimiste est de réussir à synthétiser des molécules fluorescentes possédant des propriétés compatibles avec les exigences des milieux biologiques en termes d'hydrosolubilité, de cytotoxicité et de brillance. Dans ce contexte, mes travaux de thèse, financés par une allocation du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche ont porté sur la synthèse et l'étude des propriétés d'une nouvelle génération de fluorophores appelés boradiazaindacènes (ou BODIPYs) émettant dans le rouge et le proche infrarouge pouvant trouver des applications dans le domaine de la biologie.

Dans ce chapitre d'introduction seront présentées certaines notions et définitions permettant une meilleure compréhension des chapitres suivants et qui sont notamment liées à la thématique de la fluorescence. Un accent sera ensuite mis sur une partie spécifique du spectre électromagnétique : le domaine du rouge (de 640 à 780 nm) et le domaine du proche infrarouge (de 780 à 1 300 nm). Enfin, la famille des BODIPYs sera également abordée afin de détailler la structure de cette molécule organique ainsi que ses propriétés et de justifier son utilisation dans le cadre de ce projet de thèse.

1. La lumière

« LUMIÈRE *n.f.* (du latin *lumen, luminis*, lumière). Rayonnement émis par des corps à haute température (incandescence) ou par des substances excitées (luminescence) [...]. La lumière est constituée par des ondes électromagnétiques [...]; on peut aussi la considérer comme un flux de particules énergétiques dénuées de masse, les photons. »

Le Petit Larousse 2006

1.1. Définition

Induisant une modification des champs électriques et magnétiques, la lumière a été définie comme étant une onde électromagnétique vers 1865 par l'écossais J. C. Maxwell (Figure 1.1). La périodicité de cette onde est caractérisée par sa longueur d'onde, notée λ , qui répond à l'équation $\lambda = c/\nu$, où c est la vitesse de la lumière dans le vide en m.s^{-1} et ν la fréquence en Hertz.

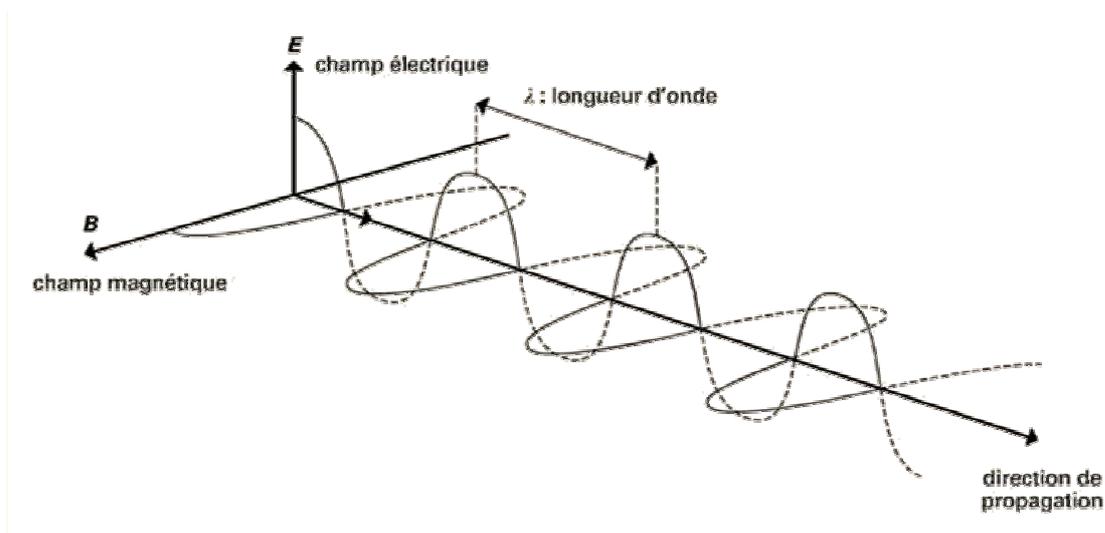


Figure 1.1 : Propagation du champ électromagnétique.¹

En 1926, le chimiste américain Lewis a décrit la lumière comme étant composée de petits grains d'énergie pure, de masse nulle, qui ont été baptisés photons (du grec *phōs*, lumière). La quantité d'énergie transportée par ces photons est proportionnelle à la fréquence de la lumière : $E = h\nu = hc/\lambda$ (où h est la constante de Planck, $h = 6,626 \times 10^{-34}$ J.s).

¹ Martrenchard-Barra, S. Lumière. *Encyclopædia Universalis*, 2012 [CD-ROM] ; Encyclopædia Universalis France SA : France, 2011.

Selon la longueur d'onde, des domaines sont définis sur le spectre électromagnétique (Figure 1.2). Le domaine de la lumière visible s'étend de 400 nm (correspondant au violet) à 780 nm (correspondant au rouge). Dans les basses longueurs d'onde (ce qui est équivalent au domaine des plus hautes énergies), apparaissent successivement les rayons gamma, les rayons X et l'ultraviolet. À l'inverse, dans les hautes longueurs d'onde (autrement dit dans le domaine des basses énergies) se trouvent l'infrarouge, les micro-ondes et les ondes radios.

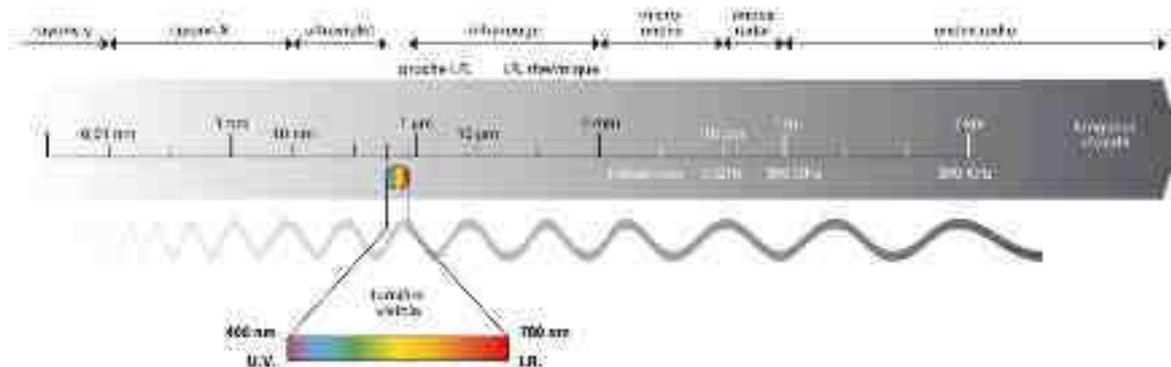


Figure 1.2 : Ondes électromagnétiques.¹

Grâce à l'équation de Lewis et en visualisant le spectre électromagnétique, on peut facilement comprendre qu'un « photon violet » ($\lambda = 400 \text{ nm}$) a une énergie deux fois plus importante qu'un « photon rouge » ($\lambda = 800 \text{ nm}$).

1.2. Les sources de lumière

L'émission de lumière peut provenir de la manifestation de plusieurs types de phénomènes dont les deux principaux sont l'incandescence et la luminescence.

1.1.1. L'incandescence

Lorsque l'on élève la température d'un corps, les atomes ou les molécules qui le constituent s'entrechoquent permettant l'échange d'énergie. Cette énergie peut se dissiper par émission de lumière. Plus le corps est chaud, plus l'émission se déplace vers les faibles longueurs d'onde : les animaux et l'homme émettent donc un rayonnement infrarouge ; les résistances d'un four apparaissent rouges quand elles sont chauffées à $1\,000 \text{ }^\circ\text{C}$; et le soleil quant à lui a une émission de lumière maximale dans le jaune correspondant à la température à la surface de l'étoile, soit $5\,500 \text{ }^\circ\text{C}$.

C'est par ce principe que l'on obtient de la lumière avec une ampoule classique. La lumière blanche est émise par un filament de tungstène porté à très haute température grâce à un courant électrique qui le traverse.

1.1.2. La luminescence

Dans le cas de la luminescence (appelée également « lumière froide »), c'est la nature de l'atome ou de la molécule qui est caractéristique de la lumière émise et non plus la température. Suivant la manière dont l'excitation a été produite, nous distinguons différents types de luminescence dont les principaux sont détaillés ci-dessous :

la photoluminescence : il s'agit d'une émission de lumière suite à une absorption de photons. Nous parlons de fluorescence si l'émission a lieu quelques nanosecondes après l'excitation. Ce phénomène sera étudié en détail dans la partie 2 de ce chapitre. Si au contraire l'émission de lumière intervient plus tard, nous parlons alors de phosphorescence. Cette dernière est utilisée pour marquer certains objets comme les aiguilles et les chiffres d'une montre, afin qu'ils soient lumineux pendant la nuit avec des peintures à base d'aluminate de strontium dopé par de l'euporium (Figure 1.3.a) ;

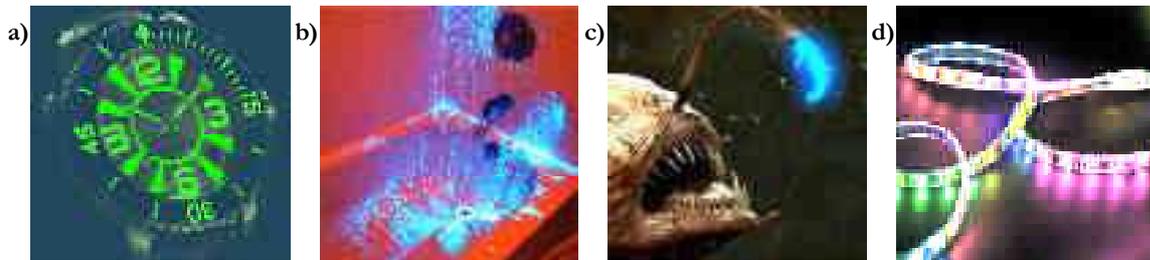


Figure 1.3 : Illustration des types de luminescence : (a) phosphorescence, (b) chimiluminescence, (c) bioluminescence, (d) électroluminescence.

la chimiluminescence : dans ce cas, une molécule est excitée suite à une réaction chimique et se désexcite en émettant de la lumière. Une application de ce phénomène est la révélation des traces de sang sur une scène de crime avec l'utilisation de luminol et d'eau oxygénée, dont la réaction chimiluminescente est catalysée par le fer contenu dans le sang (Figure 1.3.b) ;

la bioluminescence : elle repose sur le même principe que la chimiluminescence mais la réaction chimique se produit au sein d'un organisme vivant. Elle est observée chez les poissons-pêcheurs qui l'utilisent pour attirer leur proie (Figure 1.3.c) ;

l'électroluminescence : l'émission de lumière est produite par l'application d'un champ électrique à certaines substances luminescentes. Ainsi, dans un tube néon, la décharge produit de la lumière ultraviolette qui à son tour provoque la fluorescence du matériau tapissant la paroi du tube. Les diodes électroluminescentes et les panneaux photovoltaïques utilisent également ce phénomène (Figure 1.3.d).

2. La fluorescence

La fluorescence est une émission de lumière sur un temps court (quelques nanosecondes) et stimulée par un photon. Cette caractéristique sera développée tout au long de ce manuscrit grâce à l'étude approfondie de fluorophores. Depuis une vingtaine d'années, la fluorescence a connu une forte ascension dans le domaine de la biologie. En effet, comme la détection de la fluorescence est facile grâce à des capteurs très sensibles, cela en fait un outil de choix pour l'imagerie moléculaire et cellulaire. Dans cette partie consacrée à la fluorescence seront abordés son principe, les techniques permettant de l'étudier ainsi que différents exemples d'application de la fluorescence.

2.1 De l'état excité à l'état fondamental

2.1.1 Les orbitales frontières HOMO et LUMO

Le phénomène d'absorption a pour conséquence de promouvoir un électron dans une orbitale moléculaire vacante et anti-liante de plus haute énergie. Les orbitales moléculaires sont le résultat de la combinaison de deux ou plusieurs orbitales atomiques. Par conséquent, suivant la nature des orbitales atomiques, différents types d'orbitales moléculaires sont définies. La combinaison d'une orbitale atomique *s* avec une orbitale atomique *p* ou de deux orbitales atomiques *p* qui se recouvrent linéairement donne une orbitale moléculaire σ . L'orbitale moléculaire π correspond, quant à elle, au recouvrement latéral de deux ou plusieurs orbitales atomiques *p* (systèmes aromatiques). Enfin, l'orbitale moléculaire *n* correspond aux doublets libres présents sur les hétéroatomes (oxygène, soufre, azote, etc.). À partir de ces orbitales

moléculaires, plusieurs types de transition électronique sont possibles. La molécule de formaldéhyde permet d'en illustrer les principales : $\sigma \rightarrow \sigma^*$, $n \rightarrow \sigma^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$ et $n \rightarrow \pi^*$ (Figure 1.4).

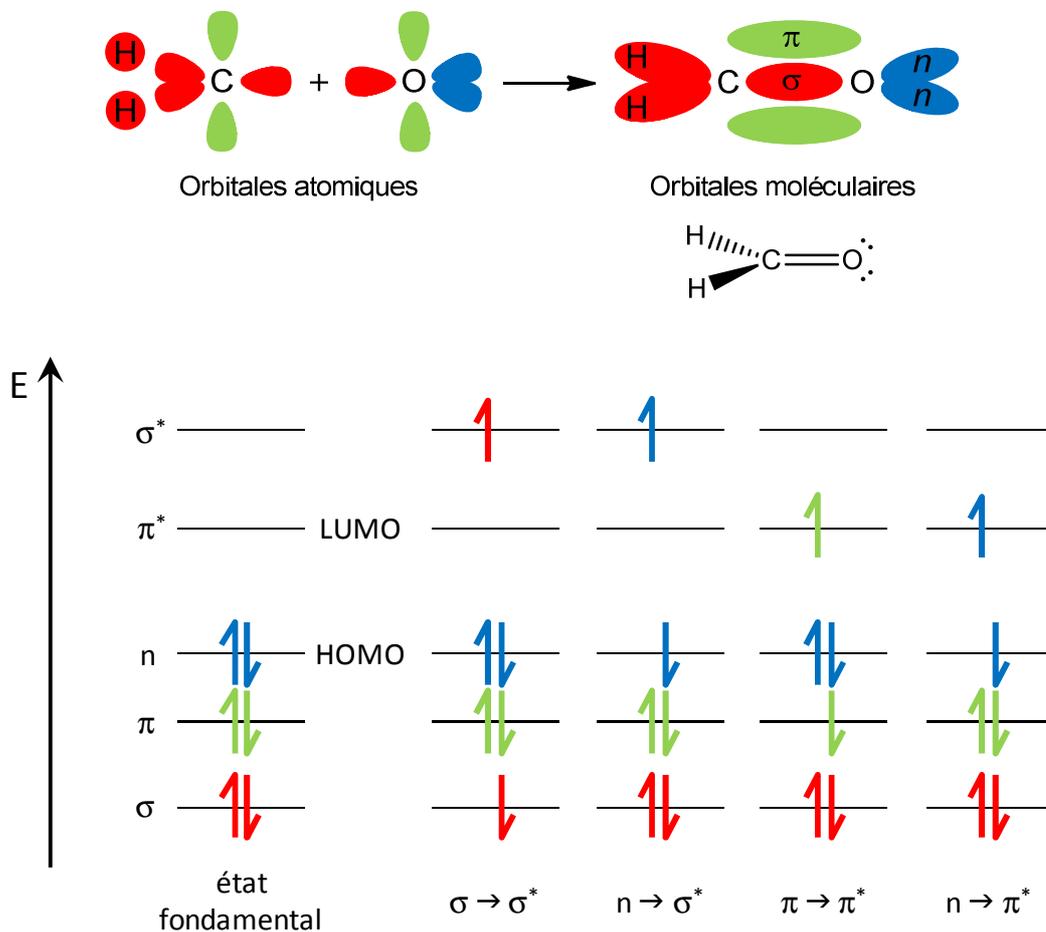


Figure 1.4 : Formation et niveaux énergétiques des orbitales moléculaires du formaldéhyde.²

En spectroscopie d'absorption et d'émission, deux orbitales frontières ont une importance particulière pour la compréhension des phénomènes de transition électronique. L'orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie est appelée HOMO (acronyme anglais pour *Highest Occupied Molecular Orbital*). Si son énergie est élevée, l'électron qui lui est associé sera d'autant plus facile à céder à l'orbitale moléculaire vacante de plus basse énergie, appelée LUMO (acronyme anglais pour *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*). Plus l'énergie de la LUMO sera faible, plus sa capacité à accepter un électron sera grande.

² Valeur, B. *Invitation à la Fluorescence Moléculaire*, 1^{re} Édition, De Boeck, 2008.

2.1.2 Les processus de désactivation

Pour revenir à l'état fondamental, la molécule excitée peut emprunter différents chemins (Figure 1.5).

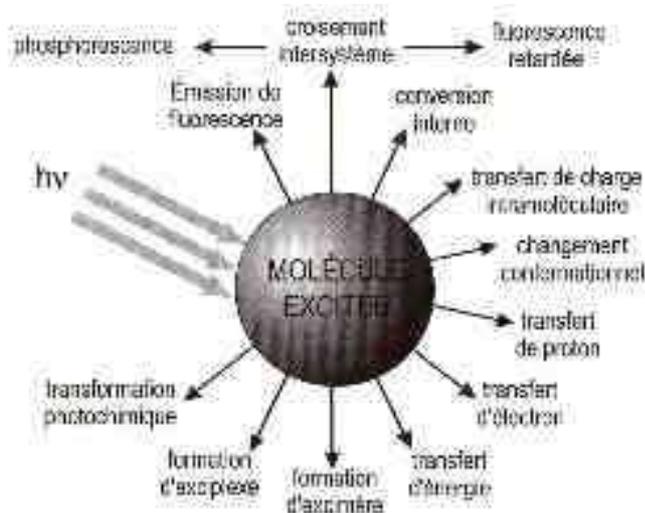


Figure 1.5 : Processus possibles pour la désactivation d'une molécule dans son état excité.²

L'émission de fluorescence est une voie de désexcitation dite radiative (de même que l'émission de phosphorescence) comparée aux autres voies qui n'émettent pas de lumière et qui sont alors dites non radiatives. Ces dernières peuvent entrer en concurrence avec la fluorescence à condition de se produire à une échelle de temps comparable au temps moyen de séjour de la molécule dans l'état excité. Dans ce cas, les propriétés de fluorescence (allure du spectre, rendement quantique, temps de vie) vont être modifiées. Cela peut entraîner une extinction partielle voire totale de la fluorescence.

Parmi les voies de désactivation non radiatives, on peut citer le **transfert de charge intramoléculaire** (ICT acronyme anglais pour *Internal Charge Transfer*). Les modifications du moment dipolaire entre l'état fondamental et l'état excité d'un fluorophore possédant des groupements électrodonneurs (exemples : diméthylamino, méthoxy) reliés à des groupements électroaccepteurs (exemples : aldéhyde, cyano) par un pont π -conjugué peuvent être importantes. Il en résulte un déséquilibre lorsque l'état excité est atteint entre ce moment dipolaire et celui des molécules de la couche de solvation, dans le cas où le solvant est lui-même polaire (Figure 1.6). Pour qu'un nouvel équilibre thermodynamique soit atteint, il est nécessaire que les molécules de solvant s'alignent avec le moment dipolaire du fluorophore.

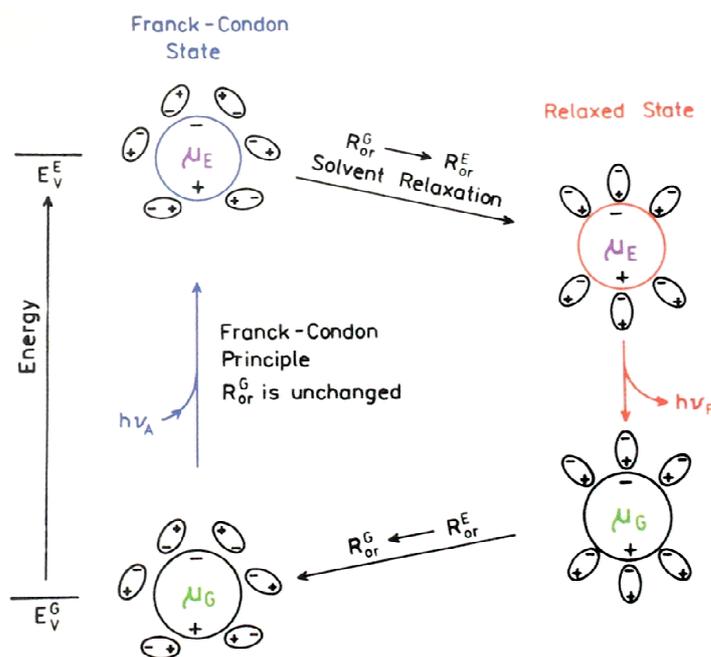


Figure 1.6 : Illustration de la relaxation de solvant autour d'un fluorophore. μ_G et μ_E représentent respectivement le moment dipolaire de l'état fondamental et de l'état excité, R_{OR} représente la réorientation des molécules de solvant, $h\nu_A$ et $h\nu_F$ représentent respectivement l'énergie absorbée et l'énergie émise.³

On constate que le transfert de charge intramoléculaire entraîne une émission de plus basse énergie ($h\nu_F$) et il est intéressant de noter que plus le solvant sera polaire, plus l'effet sur les propriétés de fluorescence sera important.

Deux autres formes de désactivation non radiative peuvent entrer en compétition avec la fluorescence lors du retour des électrons à l'état fondamental par interaction entre deux molécules. La première est la **formation d'excimères**. Elle consiste en la formation d'un dimère à l'état excité (*excited dimer*) par collision de deux molécules chimiquement identiques, l'une excitée (M^*) et l'autre non excitée (M). L'excimère est donc représenté par (MM^*) . La deuxième désactivation est la **formation d'exciplexe**. Dans ce cas, une molécule à caractère donneur excitée ou non (D^* ou D) interagit avec une molécule à caractère accepteur excitée ou non (A^* ou A). La formation de cette entité que l'on appelle exciplexe (*excited complex*) peut être notée $(DA)^*$. Notons qu'il est possible d'obtenir l'émission d'un exciplexe d'une molécule unique ayant une partie donneuse et une partie acceptrice.⁴

³ Lakowics, J. R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 3rd Edition, Springer, 2006.

⁴ Nano, A. ; Ziessel, R. ; Stachel, P. ; Harriman, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13528-13537.

2.1.3 Le diagramme de Perrin-Jablonski

Les processus photophysiques mis en jeu lors de l'absorption et l'émission d'un photon peuvent également être visualisés sur le diagramme de Perrin-Jablonski (Figure 1.7).

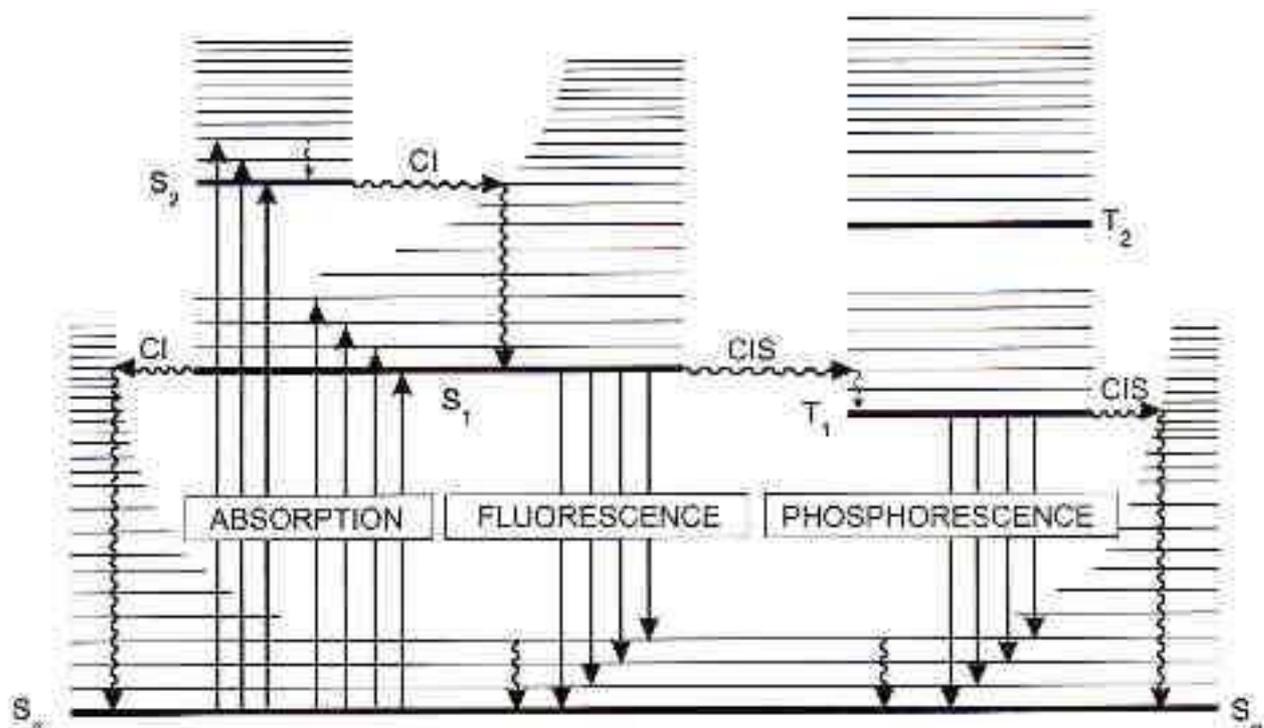


Figure 1.7 : Diagramme de Perrin Jablonski.² S₀ = état fondamental, S_n = état excité singulet d'ordre n, T_n = état triplet d'ordre n, CI = conversion interne, CIS = croisement inter-système,  = relaxation.

Les états électroniques singulets sont notés S₀ (état fondamental), S₁, S₂... et les états triplets T₁, T₂.... Des niveaux vibrationnels sont associés à chaque état électronique. L'absorption d'un photon est très rapide (10⁻¹⁵ s), ce qui permet d'appliquer le principe de Franck-Condon énonçant qu'une transition électronique se produit sans changement des positions des noyaux dans l'entité moléculaire et son environnement. De plus, l'énergie séparant les états vibrationnels au niveau S₀ est la même qu'au niveau S₁.

Après l'absorption de photons, différents processus ont lieu. Une molécule absorbe généralement des photons de différentes énergies, ce qui a pour conséquence d'occuper plusieurs niveaux vibrationnels des niveaux électroniques (principalement S₁ et S₂). La relaxation vers le niveau vibrationnel le plus stable de l'état électronique final (S₁) est appelée **conversion interne** (CI). Ce processus intervient dans des temps de l'ordre de 10⁻¹² s et est généralement terminé avant l'émission de fluorescence qui possède un temps caractéristique de 10⁻⁸ s. L'excès d'énergie est transféré vers les molécules de la couche de solvation.

D'autre part, la différence d'énergie entre les niveaux S_1 et S_0 étant plus importante qu'entre les niveaux S_2 et S_1 , un **croisement inter-système** (CIS) peut entrer en compétition avec l'émission d'un photon (c'est-à-dire avec la fluorescence) grâce à un changement de spin qui permet de peupler l'état triplet T_1 (Figure 1.8). À la différence d'un **état singulet**, où les deux électrons ont un spin opposé ($+1/2$ et $-1/2$) permettant d'avoir une multiplicité de spin égale à 1 ($M = 2S+1 = 1$), l'**état triplet** subit une conversion de spin de telle sorte que le spin de l'électron impliqué dans la transition électronique change. Par conséquent, les deux électrons ont leurs spins parallèles et la multiplicité de spin est égale à 3 ($M = 2S+1 = 3$).

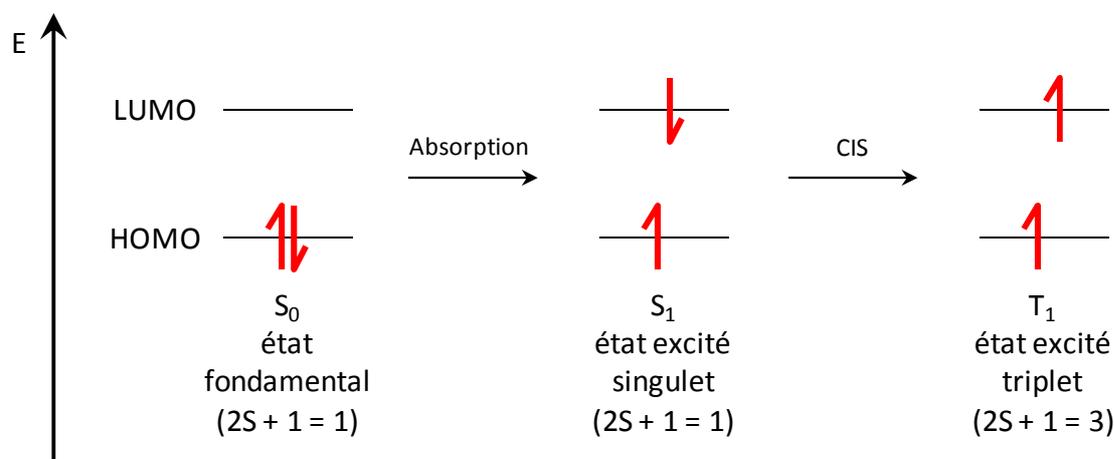


Figure 1.8 : Représentation schématique du phénomène d'absorption et du croisement inter-système.²

La transition de l'état T_1 à l'état fondamental S_0 donne lieu à la phosphorescence. Il s'agit d'une transition interdite. Des molécules contenant des atomes lourds comme le brome, l'iode ou des métaux de transition, facilitent ce CIS et améliorent le rendement quantique de phosphorescence. En contrepartie, le rendement quantique de fluorescence est diminué, voire inexistant.

2.1.4 Les mécanismes de transfert d'énergie

Selon certaines conditions, un transfert d'énergie au niveau des états excités et des états fondamentaux entre un donneur et un accepteur peut avoir lieu. Ce transfert d'énergie peut être intramoléculaire s'il a lieu entre des fragments de la même molécule ou intermoléculaire s'il a lieu entre deux molécules isolées. Des travaux préliminaires ont été effectués par T. H. Förster en 1948⁵ et c'est dans les années cinquante que deux théories ont été décrites.

⁵ Förster, T. H. *Ann. Phys.* **1948**, 2, 55-75.

Le transfert d'énergie ne peut se produire que si le spectre d'émission du donneur recouvre partiellement le spectre d'absorption de l'accepteur, afin qu'il existe une correspondance en énergie entre des transitions vibroniques du donneur et des transitions vibroniques de l'accepteur (Figure 1.9).

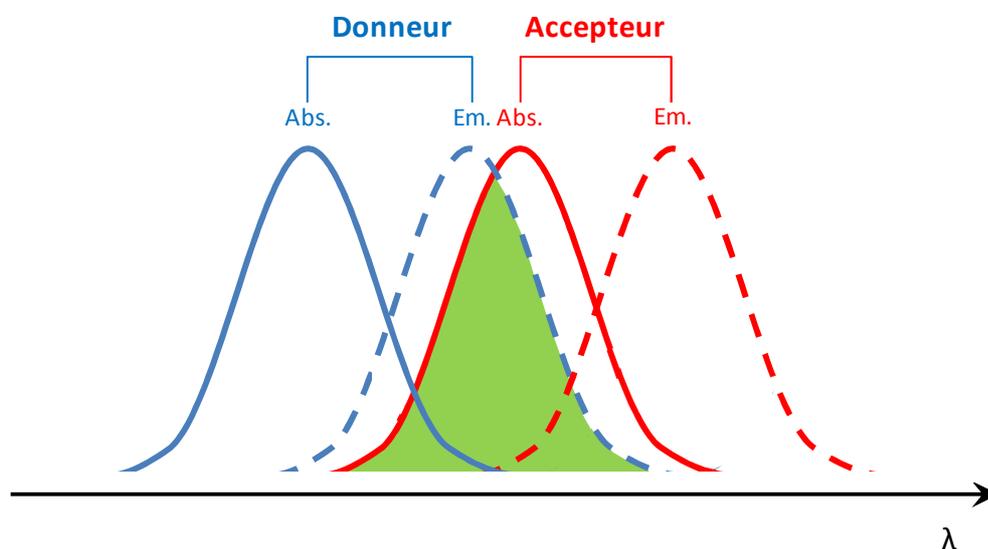


Figure 1.9 : Illustration du recouvrement spectral entre le spectre d'émission du donneur et le spectre d'absorption de l'accepteur.²

Mécanisme de Förster

Le mécanisme de T. H. Förster décrit en 1959,⁶ également appelé mécanisme coulombique ou de résonance, définit un transfert d'énergie par interaction dipôle-dipôle à longues distances (jusqu'à 100 Å)⁷ sans qu'un recouvrement orbitalaire entre le donneur et l'accepteur ne soit nécessaire. Il n'y a donc pas d'échange d'électrons entre les deux entités mises en jeu. Le passage de la molécule à caractère donneur (D) de l'état fondamental à l'état excité (D*) induit une oscillation de son dipôle et crée un champ électrique (Figure 1.10). Cette modification de dipôle va permettre à la molécule à caractère accepteur (A) d'entrer en résonance et d'atteindre un état excité (A*), tandis que (D*) retourne simultanément à l'état fondamental.

⁶ Förster, T. H. *Discuss. Faraday Soc.* **1959**, 27, 7-17.

⁷ Selvin, P. R. ; Hearst, J. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1994**, 91, 10024-10028.

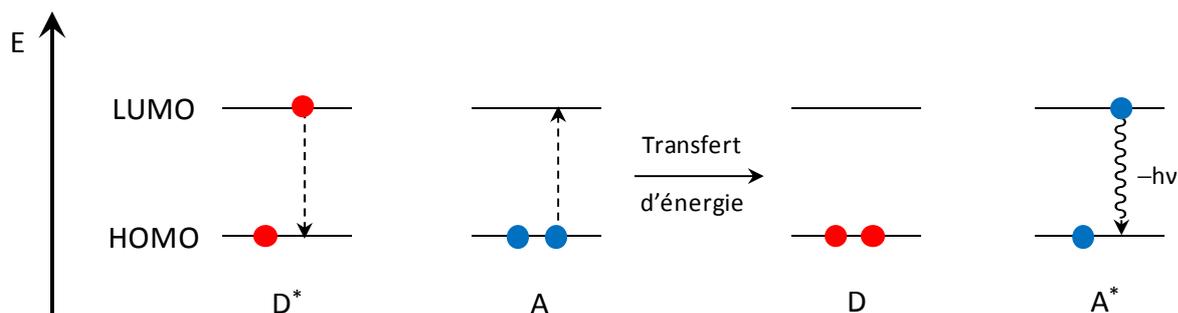


Figure 1.10 : Représentation schématique du mécanisme de Förster.²

Comme illustré sur la Figure 1.9, la bande d'émission de l'accepteur se situe à une énergie plus basse que la bande d'émission du donneur. Ceci s'explique car le retour de l'accepteur à l'état fondamental s'accompagne de l'émission d'un photon de plus basse énergie comparé à l'émission d'un photon du donneur seul, si le transfert d'énergie est total.

La constante de vitesse pour ce mécanisme peut s'écrire de la façon suivante :

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

où κ est le facteur d'orientation des dipôles, J_F correspond au recouvrement spectral entre l'émission de D et l'absorption de A, Φ_F est le rendement quantique de fluorescence de D en l'absence de A, n est l'indice de réfraction du solvant, τ est le temps de vie de l'état excité de D en l'absence de A et R_{DA}^6 est la distance séparant D et A.

Ce mécanisme est dépendant de la valeur $1/R_{DA}^6$, cette dépendance molle permet d'être efficace sur des grandes distances (jusqu'à 100 Å).

Mécanisme de Dexter

La théorie proposée par D. C. Dexter en 1953⁸ est quant à elle basée sur un processus de double échange d'électrons entre un donneur d'énergie (D) et un accepteur (A). À l'inverse du mécanisme de Förster, un bon recouvrement orbitalaire est nécessaire entre les orbitales HOMO et LUMO, ce qui induit une proximité spatiale entre les deux entités. Le transfert d'énergie correspond à l'échange d'un électron de D* vers A* qui est associé à l'échange simultané d'un électron de A vers D (Figure 1.11). Comme dans le mécanisme de Förster, l'émission d'un photon à partir de l'accepteur a lieu dans les basses énergies.

⁸ Dexter, D. L. J. *Chem. Phys.* **1953**, *21*, 836-850.

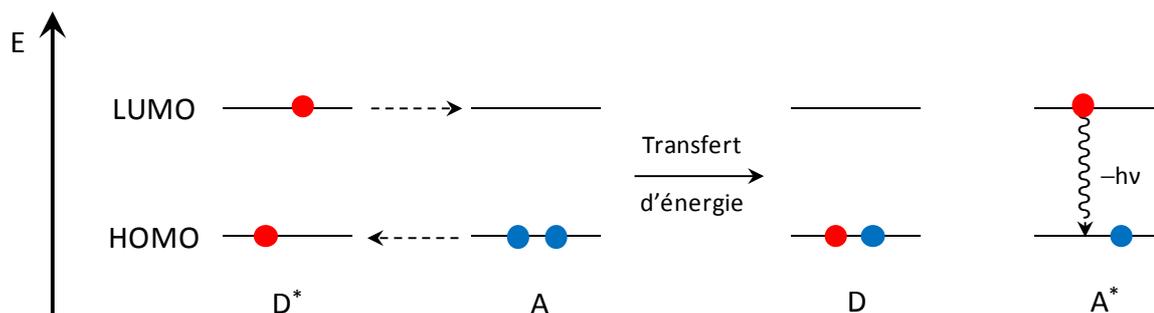


Figure 1.11 : Représentation schématique du mécanisme de Dexter.²

La constante de vitesse de ce mécanisme peut être décrite par :

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

où K est un facteur expérimental, β est un facteur d'atténuation de l'efficacité de transfert et R_{DA} est la distance séparant D de A .

Cette fois-ci, la dépendance à la distance R_{DA} , étant exponentielle, rend ce mécanisme plus efficace sur les courtes distances ($< 10 \text{ \AA}$) ou en présence d'un recouvrement orbitalaire efficace.

2.1.5 Les mécanismes de transfert d'électron

Un transfert d'électron peut avoir lieu entre deux entités électroniquement indépendantes, nous parlons de **transfert d'électron photo-induit** (PET acronyme anglais pour *Photo-induced Electronic Transfer*). Si ce transfert a lieu entre un groupement donneur vers le fluorophore excité on parle de PET réducteur. À l'inverse, si le transfert d'électron se produit du fluorophore excité vers un groupement accepteur on parle de PET oxydant. Le PET a pour conséquence de diminuer, voire d'éteindre, la fluorescence.

2.1.6 Les mécanismes de transfert de proton

Le **transfert de proton intramoléculaire dans l'état excité** (ESIPT acronyme anglais pour *Excited State Intramolecular Proton Transfer*) est un cas particulier de transfert de proton. Il aboutit à une forme tautomère dans l'état excité qui peut, dans certains cas, être émissive et entraîner une modification de la fluorescence.^{9,10}

⁹ Arnaut, L. G. ; Formosinho, S. J. J. *Photochem. Photobiol.*, A **1993**, 75, 1-20.

¹⁰ Formosinho, S. J. ; Arnaut, L. G. J. *Photochem. Photobiol.*, A **1993**, 75, 21-48.

2.2 La spectroscopie d'absorption

2.2.1 La loi de Beer-Lambert

La spectroscopie d'absorption permet d'étudier l'absorption de la lumière par un échantillon à différentes longueurs d'onde. Pour une longueur d'onde donnée, l'efficacité d'absorption est définie par :

$$A(\lambda) = \log \frac{I_{\lambda}^0}{I_{\lambda}}$$

où $A(\lambda)$ est l'absorbance et I_{λ}^0 et I_{λ} sont respectivement les intensités lumineuses des faisceaux incident et transmis.

La loi de Beer-Lambert permet de relier l'absorbance avec des valeurs caractéristiques de la substance absorbante :

$$A(\lambda) = \varepsilon(\lambda) \times \ell \times c$$

où $\varepsilon(\lambda)$ est le coefficient d'absorption molaire exprimé en $\text{l.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$, ℓ la longueur de la cuve en cm et c est la concentration de l'échantillon en mol.l^{-1} . Le coefficient d'absorption molaire exprime l'efficacité avec laquelle une molécule absorbe la lumière dans un solvant donné. C'est une propriété intrinsèque de la molécule. Pour une longueur de cuve donnée, l'absorbance doit donc être proportionnelle à la concentration. Le non-respect de cette proportionnalité peut être expliqué par la formation d'agrégats ou d'impuretés capables d'absorber la lumière.

2.2.2 Le spectre d'absorption

Le résultat des mesures de spectroscopie d'absorption se lit sur un spectre qui résume les valeurs d'absorbance en fonction de la longueur d'onde pour un échantillon donné (Figure 1.12). Le spectre d'absorption correspond à l'enveloppe des transitions à partir de différents niveaux vibrationnels que l'on peut observer sur le diagramme de Jablonski.

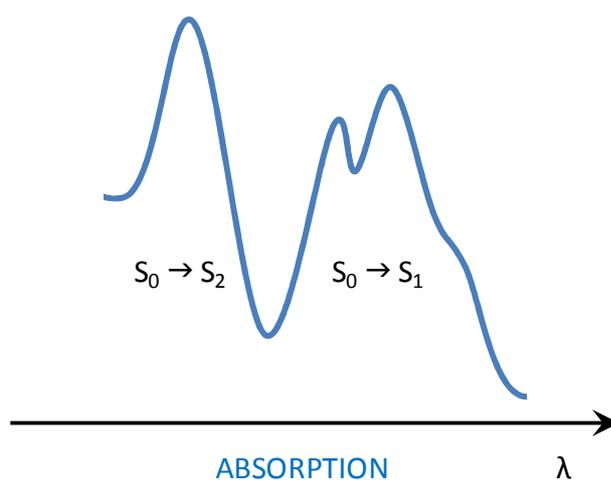


Figure 1.12 : Représentation d'un spectre d'absorption.²

2.3 La spectroscopie de fluorescence

En complément de la spectroscopie d'absorption, la spectroscopie de fluorescence permet de déterminer différentes caractéristiques du fluorophore étudié, comme la longueur d'onde maximale d'émission, le rendement quantique de fluorescence, le temps de vie de l'état excité ou encore le déplacement de Stokes.

2.3.1 Le spectre d'émission de fluorescence

Pour un fluorophore donné, le spectre d'émission de fluorescence représente la distribution des intensités de fluorescence en fonction de la longueur d'onde. Cela rend compte de l'énergie libérée lors de la transition radiative du niveau vibrationnel le plus bas de l'état excité (S_1) vers les différents niveaux vibrationnels de l'état fondamental (S_0) (Figure 1.13).

Il est à noter que le spectre d'émission est généralement indépendant de la longueur d'onde d'excitation. En effet, Vavilov a décrit en 1926 que le rendement quantique de fluorescence était indépendant de la longueur d'onde d'excitation,¹¹ conformément à la loi de Kasha.¹² Lors d'une excitation à des états électroniques et vibrationnels supérieurs, l'excès d'énergie est dissipé (10^{-12} s). Cette relaxation rapide permet d'atteindre le niveau vibrationnel le plus stable de l'état électronique S_1 , à partir duquel l'émission de fluorescence aura lieu. Le spectre d'émission ne dépend donc pas de l'énergie d'excitation et par conséquent de la longueur d'onde d'excitation (sauf pour quelques cas rares de molécules émettant à partir de l'état S_2).

¹¹ Berlman, I. B. *Handbook of fluorescence spectra of aromatic molecules*, 2nd Edition, Academic Press, 1971.

¹² Kasha, M. *Discuss. Faraday Soc.* 1950, 9, 14-19.

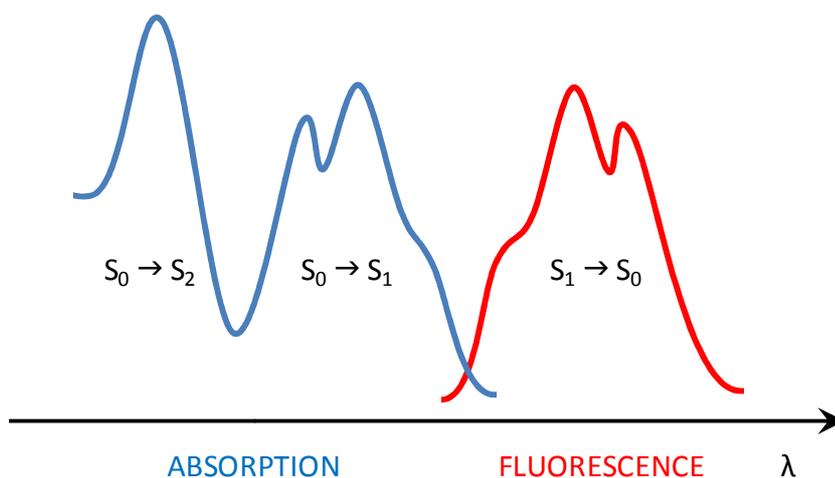


Figure 1.13 : Représentation d'un spectre d'émission de fluorescence accompagné du spectre d'absorption correspondant.²

Il est également intéressant de constater que l'énergie séparant les niveaux vibrationnels à l'état fondamental S_0 est la même qu'à l'état excité S_1 , de telle sorte que le spectre de fluorescence apparaît comme l'image miroir du spectre d'absorption (Figure 1.14). Dans le cas contraire, une réorganisation de la molécule à l'état excité (changement de conformation, formation d'un excimère, formation d'un exciplexe, ESIPT) est à envisager.

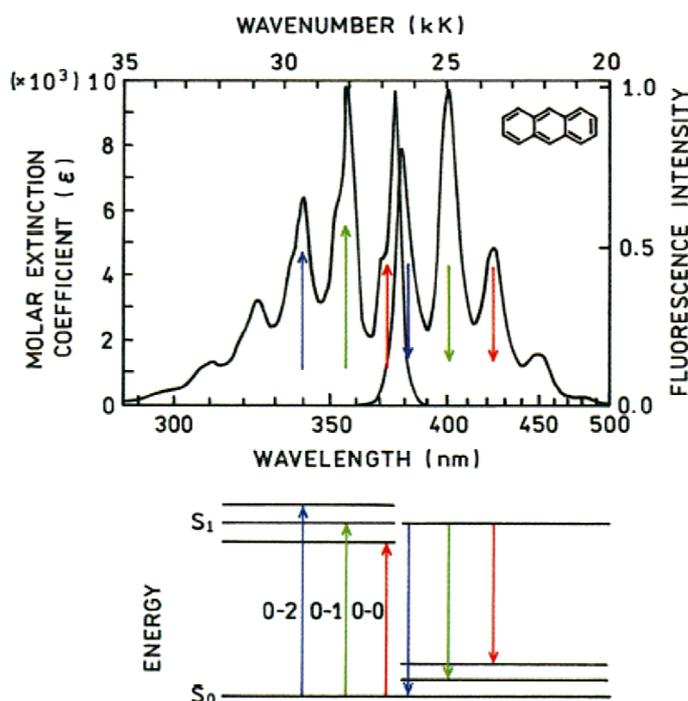


Figure 1.14 : Illustration d'un spectre d'émission qui est l'image miroir de son spectre d'absorption concernant l'anthracène.

Les nombres 0, 1 et 2 se réfèrent aux niveaux vibrationnels.³

2.3.2 Le spectre d'excitation

Le spectre d'excitation représente la variation d'intensité de luminescence observée à une longueur d'onde donnée en fonction de la longueur d'onde d'excitation. L'intensité de la luminescence étant généralement proportionnelle à la quantité de photons absorbés, si ce spectre d'excitation se superpose au spectre d'absorption, cela indique qu'il n'y a qu'une seule espèce présente à l'état fondamental.

2.3.3 Le déplacement de Stokes

Sur le diagramme de Jablonski, nous pouvons constater que l'énergie de l'émission est toujours inférieure à l'énergie de l'absorption. De fait, la fluorescence a lieu à des énergies plus faibles que l'absorption. Ce phénomène a été observé par G. G. Stokes en 1852.¹³ Le déplacement de Stokes, noté Δ_S (cm^{-1}), correspond à l'intervalle entre le maximum d'absorption correspondant à la transition $S_0 \rightarrow S_1$ et le maximum d'émission de la transition $S_1 \rightarrow S_0$ (Figure 1.15).

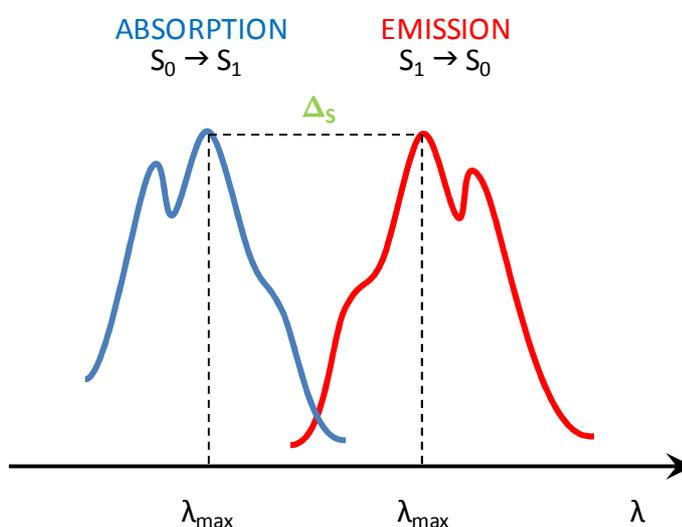


Figure 1.15 : Représentation du déplacement de Stokes.²

Il se détermine grâce à l'équation suivante :

$$\Delta_S = \frac{1}{\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}}} - \frac{1}{\lambda_{\text{em}}^{\text{max}}} = \bar{\nu}_{\text{abs}} - \bar{\nu}_{\text{em}}$$

Il est dû à la perte d'énergie observée pour les fluorophores en solution entre l'excitation et l'émission du fait de la relaxation vers le niveau vibrationnel le plus stable de l'état

¹³ Stokes, G. G. *Phil. Trans. R. Soc. (London)*, **1852**, 142, 463-562.

excité S_1 (ν'_0). De plus, la désexcitation de l'état électronique S_1 a généralement lieu vers les niveaux vibrationnels les plus hauts en énergie de l'état fondamental S_0 , amenant par la suite à une désactivation thermique vers l'état vibrationnel de plus stable (ν_0) (Figure 1.16). Le déplacement de Stokes peut être augmenté par des effets de solvant, la formation de complexes, des transferts d'énergie ou des réactions à l'état excité. Virtuellement, il peut également être augmenté dans un système donneur-accepteur de type *cassette*.¹⁴

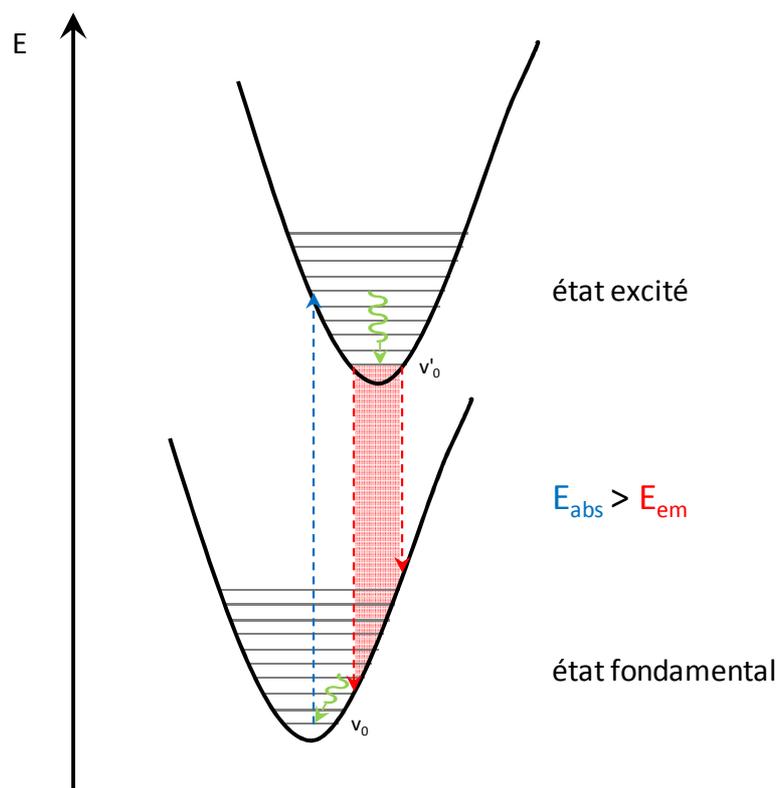


Figure 1.16 : Diagramme d'énergie potentielle montrant le déplacement de Stokes.²

2.3.4 Temps de vie de l'état excité

Le temps de vie τ détermine la fenêtre de temps pendant laquelle le fluorophore peut interagir à l'état excité avec son environnement ou y diffuser (transitions radiatives et non radiatives). Ce temps de vie peut être déterminé expérimentalement par mesure de la décroissance de l'intensité de fluorescence. Elle décrit une courbe mono-exponentielle indépendante de la concentration (à condition qu'une seule espèce soit présente à l'état excité) et répond à l'équation suivante :

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

¹⁴ Burgart, A. ; Thoresen, L. H. ; Chen, J. ; Burgess, K. ; Bergström, F. ; Johansson, L. B. –A. *Chem. Commun.* **2000**, 2203-2204.

où $I_F(t)$ correspond à l'intensité de la fluorescence à l'instant t , I_F^0 est l'intensité de fluorescence initiale et τ est le temps de vie (en s).

Le temps de vie de l'état excité s'exprime en fonction de la constante de vitesse de transition radiative k_r et de la constante de vitesse de transition non radiative k_{nr} selon la relation :

$$\tau = \frac{1}{k_r + k_{nr}}$$

2.3.5 Rendement quantique de fluorescence

Le rendement quantique de fluorescence Φ_F , avec le temps de vie de l'état excité, font partie des caractéristiques les plus importantes d'un fluorophore. Il correspond au rapport entre le nombre de photons émis durant le temps de vie de l'état excité et le nombre de photons initialement absorbés. Il est défini comme suit :

$$\Phi_F = \frac{k_r}{k_r + k_{nr}}$$

Les équations du temps de vie et du rendement quantique permettent de déterminer les constantes de vitesse k_r et k_{nr} :

$$k_r = \frac{\Phi_F}{\tau} \text{ et } k_{nr} = \frac{(1 - \Phi_F)}{\tau}$$

En pratique, le rendement quantique du composé étudié est déterminé par comparaison avec un composé fluorescent de référence. Pour minimiser les erreurs liées aux facteurs de correction du système de détection, il est souhaitable que les deux composés puissent être excités à la même longueur d'onde et que leurs spectres d'émission couvrent le même domaine.

Une autre donnée importante, surtout utilisée dans le domaine de la biologie, est la brillance.¹⁵ Il s'agit du produit entre le coefficient d'absorption molaire ϵ et le rendement quantique de fluorescence Φ_F . La brillance rend compte de l'intensité de la fluorescence. Plus un fluorophore est brillant, plus il est facile de le détecter à de faibles concentrations dans une cellule ou en milieu biologique complexe.

¹⁵ Minta, A. ; Kao, J. P. Y. ; Tsien, R. Y. *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 8171-8178.

2.4 La fluorescence dans la vie quotidienne

L'étude et l'utilisation de la fluorescence dans des domaines complexes tels que la microscopie de fluorescence ou la photothérapie dynamique permettent de faire avancer la science et d'améliorer le traitement de maladies. Néanmoins, la fluorescence occupe également une place dans notre vie quotidienne, comme en témoignent les quelques exemples cités ci-dessous.

2.4.1 *Aequorea Victoria* : une méduse fluorescente

Il est possible de trouver des êtres vivants présentant une fluorescence. Voici un exemple avec la méduse *Aequorea Victoria*. Cette méduse bioluminescente, également appelée *Crystal Jelly* à cause de sa transparence, est présente sur la côte ouest de l'Amérique de Nord et mesure entre 5 et 10 cm de diamètre. Sa bioluminescence est due à la réaction de la protéine *aequorine* avec un ion calcium. La réaction produit une fluorescence bleue à 465 nm (Figure 1.17.a et b). Le photon bleu émis peut alors être absorbé par une autre protéine, la GFP¹⁶ (acronyme anglais pour *Green Fluorescent Protein*) possédant un fluorophore. L'énergie libérée correspond à une fluorescence de couleur verte à 504 nm présente à la base de l'ombrelle (Figure 1.17.c). L'avantage est que la fluorescence verte est plus répulsive que la couleur bleue, cette bioluminescence permet donc à la méduse de se protéger des prédateurs.

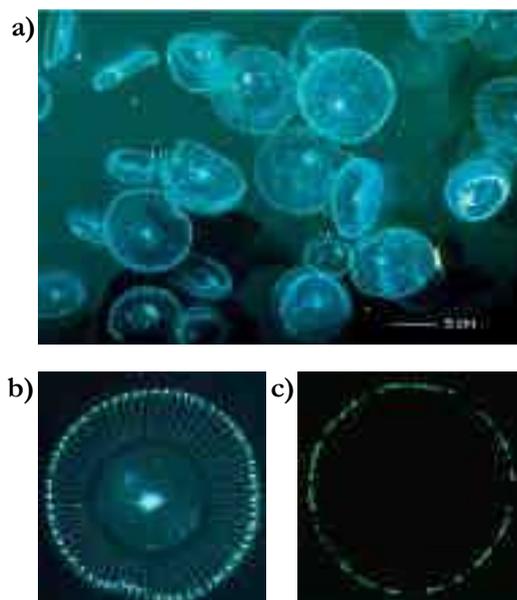


Figure 1.17 : Photos présentant la fluorescence bleue et verte de la méduse *Aequorea Victoria*.

¹⁶ Prendergast, F. ; Mann, K. *Biochemistry*, **1978**, *17*, 3448-3453.

Le découvreur de la protéine verte, Osamu Shimomura a reçu, avec Martin Chalfie et Roger Tsien, le prix Nobel de chimie en 2008 pour ces travaux.¹⁷ La GFP est, par exemple, utilisée en imagerie médicale pour permettre de visualiser l'évolution d'une tumeur.

2.4.2 Les azurants optiques

La lumière blanche perçue par l'œil est une combinaison de toutes les longueurs d'onde du visible (Figure 1.18). Certaines fibres naturelles, comme la cellulose, la laine ou le coton, ont tendance à absorber dans le bleu ce qui leur donne un aspect jaunâtre. Cette couleur jaune est accentuée avec le vieillissement. Afin de rendre ces fibres plus blanches, il est possible d'utiliser un azurant optique. Il s'agit d'une molécule qui absorbe dans l'ultraviolet (entre 300 et 400 nm) et qui émet une fluorescence dans le visible (entre 400 et 500 nm) avec un maximum dans le bleu. L'absorption de la lumière bleue par les fibres peut donc être compensée par l'émission de fluorescence bleue de l'azurant optique.

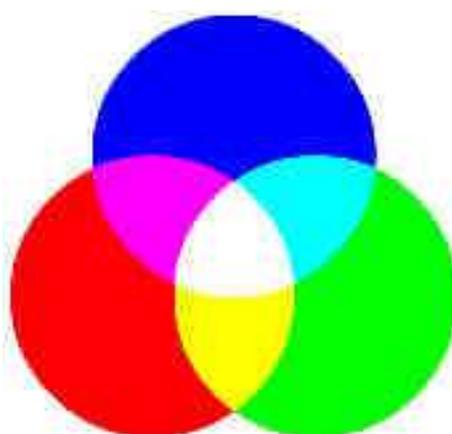


Figure 1.18 : La lumière blanche, synthèse additive de lumières colorées.

Les azurants optiques sont présents dans les détergents, les papiers, les textiles et les plastiques. Ceux utilisés par l'industrie sont d'origine synthétique (Figure 1.19). Ils contiennent des groupements sulfonates ce qui leur permet d'avoir une grande affinité avec les polysaccharides¹⁸ (base de la structure de la cellulose) et une bonne solubilité dans l'eau. Deux des azurants optiques les plus utilisés sont le DSBP et le DAS1 employés dans les détergents (17 000 tonnes/an). Le DAS2 est, quant à lui, une molécule utilisée dans les papiers.

¹⁷ Shimomura, O. *Biol. Bull.* **1995**, *189*, 1-5.

¹⁸ Poiger, T. ; Kari, F. G. ; Giger, W. *Environ. Sci. Technol.* **1996**, *30*, 2220-2226.

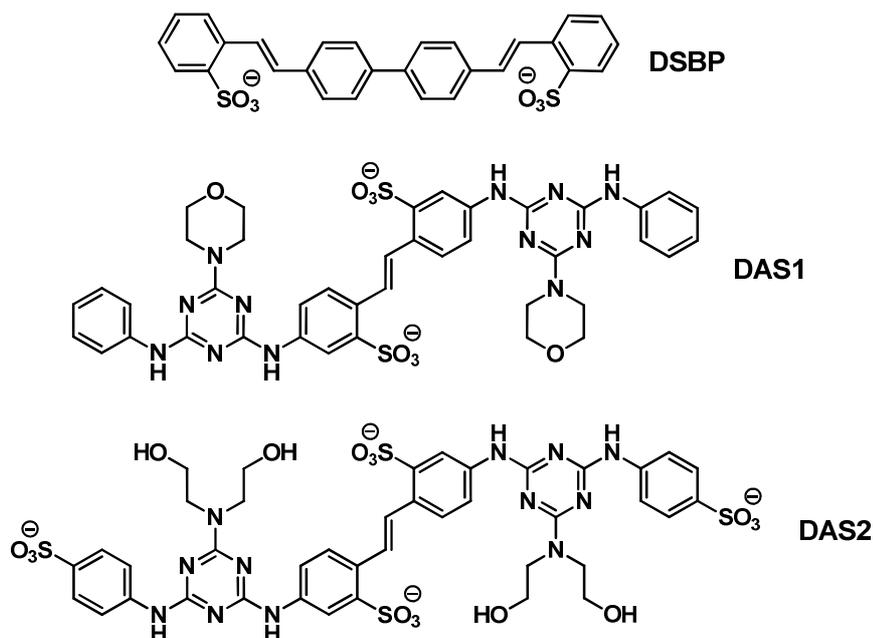


Figure 1.19 : Structures de trois azurants optiques : DSBP (4,4'-bis(2-sulfostyryl)biphényl), DAS1 (4,4'-bis[4-anilino-6-morpholino-1,3,5-triazin-2-yl]amino]stilbène-2,2'-disulfonate) et DAS2 (4,4'-bis[4-(4-sulfoanilino)-6-bis(2-hydroxyéthyl)amino-1,3,5-triazin-2-yl]amino]stilbène-2,2'-disulfonate).¹⁹

2.4.3 Le marquage des billets de banque

Le dernier exemple montrant l'utilisation de la luminescence dans la vie quotidienne est le marquage de sécurité des billets de banque. Ce marquage, indétectable à l'œil nu, est basé sur l'utilisation d'encres contenant, entre autres, des cations de terres rares (Figure 1.20). Lorsque les billets de banque sont exposés sous une lampe à rayons ultraviolets, ils émettent une couleur dépendante de la nature du cation présent sur le billet. Il faut noter que le coefficient d'absorption molaire des ions de terres rares est trop faible pour avoir une émission efficace.²⁰ Il est donc nécessaire d'introduire des ligands organiques chélatants ayant une antenne collectrice de photons et capable de transférer leur énergie à l'ion lanthanide concerné qui va alors réémettre cette lumière.



Figure 1.20 : Quelques exemples de cations métalliques utilisés pour marquer les billets de banque.

¹⁹ Kramer, J. B. ; Canonica, S. ; Hoigné, J. *Environ. Sci. Technol.* **1996**, *30*, 2227-2234.

²⁰ Da Silveira, E. «Colored Marker», *Pesquisa FAPESP*, Edition 161, July **2009**.

Cette forme de marquage des billets de banque est une des manières de distinguer un vrai billet d'un faux billet (Figure 1.21).

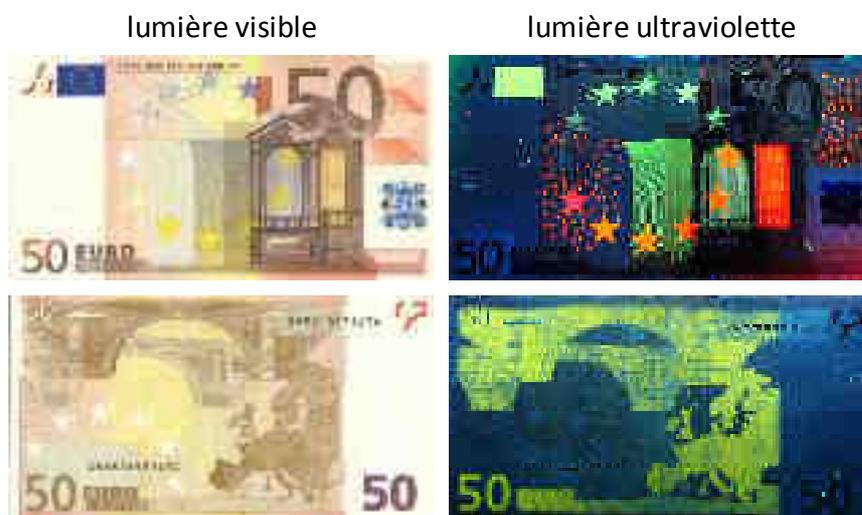


Figure 1.21 : Visualisation du marquage de sécurité sur un billet de 50 Euros.

Il est intéressant de remarquer que le papier utilisé pour imprimer les billets ne contient pas d'azurants optiques. Nous ne voyons donc pas de fluorescence bleue lorsque le billet de banque est analysé avec une lampe à rayons ultraviolets tandis que les contrefaçons sont généralement réalisées avec du papier ordinaire contenant un azurant optique.

3. Le domaine du rouge et du proche infrarouge

Les différents exemples cités ci-dessus ont permis de mettre en évidence différentes couleurs de fluorescence (bleue, verte, etc.). Cependant, l'émission de fluorescence peut avoir lieu du domaine de l'ultraviolet (UV) au domaine de l'infrarouge (IR) (Figure 1.22).

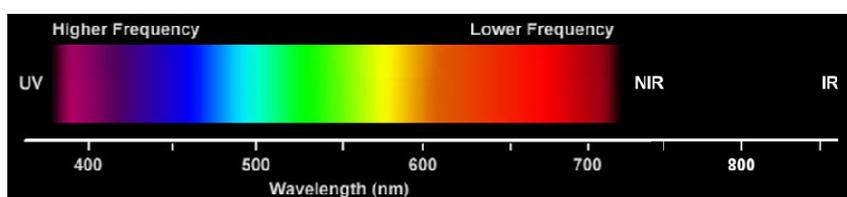


Figure 1.22 : Spectre électromagnétique des domaines de longueur d'onde UV, visible et IR.

Dans cette partie, les motivations pour les domaines du rouge (de 640 à 780 nm) et du proche infrarouge (de 780 à 1 300 nm) seront d'abord présentées, illustrées par des exemples de la littérature. Puis, un accent sera mis sur la présentation d'un fluorophore spécifique, le BODIPY et sur son utilisation dans ces domaines spécifiques de longueur d'onde.

3.1 Intérêts, avantages et problèmes

Lors d'analyses nécessitant la mesure d'une intensité lumineuse, il est important que le rapport signal sur bruit soit élevé et que l'intensité du bruit de fond soit minimale. Dans le domaine du rouge et du proche infrarouge, l'absorption des milieux biologiques est faible. En effet, les absorptions de l'hémoglobine et de l'eau sont minimales entre 650 et 900 nm (Figure 1.23).²¹ De plus, c'est dans cette fenêtre que l'autofluorescence des tissus est faible.²² Ces conditions permettent d'obtenir un bon contraste en imagerie biologique. Un autre atout concerne la diffusion de la lumière qui est moindre comparé au domaine de l'UV-visible,²³ permettant une meilleure pénétration des tissus et de ne plus se limiter à l'imagerie en surface. Comme l'infrarouge est une région située dans les basses énergies, les risques d'endommagement sont réduits.

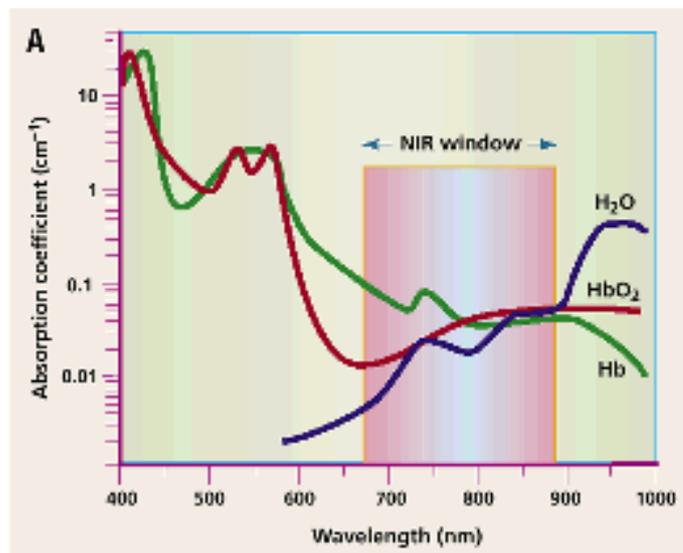


Figure 1.23 : La fenêtre thérapeutique du proche infrarouge.²¹

Grâce à ces propriétés intéressantes, la recherche de techniques et de sondes pour le domaine du rouge et le proche infrarouge s'est considérablement développée et de nombreuses applications ont vu le jour. Le domaine médical en fait partie avec l'imagerie par microscopie de fluorescence, la détection, le marquage et la photothérapie dynamique.^{24,25} D'autres domaines ont également profité de ces avancées comme l'énergie, avec l'exemple des cellules

²¹ Weissleder, R. *Nat. Biotechnol.* **2001**, *19*, 316-317.

²² Descalzo, A. B. ; Xu, H. -J. ; Shen, Z. ; Rurack, K. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **2008**, *1130*, 164-171.

²³ Kiyose, K. ; Kojima, H. ; Nagano, T. *Chem. Asian. J.* **2008**, *3*, 506-515.

²⁴ Qian, G. ; Wang, Z. Y. *Chem. Asian. J.* **2010**, *5*, 1006-1029.

²⁵ Fabian, J. ; Nakazumi, H. ; Matsuoka, M. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1197-1226.

photovoltaïques^{26,27} et les communications comme l'illustrent l'enregistrement optique^{28,29} et les lasers.³⁰

Additionnellement à une émission dans les basses énergies, le fluorophore doit avoir une brillance importante, ce qui sous-entend un coefficient d'absorption molaire et un rendement quantique de fluorescence élevés. C'est une des limites du domaine du rouge et du proche infrarouge puisque le rendement quantique est généralement plus faible que dans la région du visible. En effet, en se situant dans un domaine de plus basses énergies, les phénomènes de désactivation non radiative entrent en compétition avec la fluorescence. Le fluorophore doit également avoir une bonne photostabilité, une solubilité adaptée au milieu dans lequel il est amené à être étudié, avoir une faible toxicité et être facilement fonctionnalisable pour lui conférer les propriétés nécessaires à son utilisation.³¹

3.2 Exemples caractéristiques de fluorophores émettant dans le rouge et le proche infrarouge

Pour répondre aux attentes des différents secteurs, et plus précisément celui de l'imagerie biologique, la conception de fluorophores en accord avec un cahier des charges correspondant à leur utilisation dans le domaine de longueurs d'onde requis est indispensable.³² Plusieurs familles de fluorophores existent et quelques exemples caractéristiques sont présentés ici avec l'application à laquelle ils se rapportent.

3.2.1 Exemple d'une squarine

Les squarines font parties du groupe des colorants à structure zwitterionique. Elles ont été découvertes par Ziegenbein et Sprenger en 1966.³³ La structure générale d'une squarine (partie rouge sur la Figure 1.24) est composée d'un cycle aromatique à quatre chaînons dérivé de l'acide squarique. En plus d'un coefficient d'absorption molaire élevé ($\epsilon > 300\,000\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$), les squarines sont connues pour avoir une fluorescence intense située

²⁶ Imahori, H. ; Umeyama, T. ; Ito, S. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1809-1818.

²⁷ Yum, J. H. ; Baranoff, E. ; Wenger, S. ; Azeeruddin, M. K. ; Grätzel, M. *Energy Environ. Sci.* **2011**, *4*, 842-857.

²⁸ Emmelius, M. ; Pawlowski, G. ; Vollmann, H. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1989**, *28*, 1445-1471.

²⁹ Peng, Z. ; Geise, H. J. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1996**, *105*, 739.

³⁰ Kololuoma, T. ; Oksanen, J. A. I. ; Raerinne, P. ; Rantala, J. T. J. *Mater. Res.* **2001**, *16*, 2186-2188.

³¹ Gregory, P. *Topics In Applied Chemistry: High-Technology Applications of Organic Colorants*, Plenum Press, **1991**, 15-25.

³² Sameiro, M. ; Gonçalves, T. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 190-212.

³³ Sprenger, H. -E. ; Ziegenbein, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1966**, *5*, 893-894.

entre 650 et 700 nm. La fluorescence peut être déplacée vers l'infrarouge (effet bathochrome) par introduction de groupements électrodonneurs ou par extension de la conjugaison électronique entraînant une diminution de l'écart entre les orbitales HOMO et LUMO du fluorophore.

La présence de Ca^{2+} intracellulaire est responsable de l'initiation et de la régulation d'un grand nombre de processus biologiques. L'étude de la fluctuation de la concentration en ions Ca^{2+} *in vivo* peut permettre de comprendre certains mécanismes cellulaires. Pour ce faire, il faut disposer d'un capteur spécifique possédant une grande affinité pour Ca^{2+} et émettant une fluorescence afin de pouvoir le visualiser par microscopie.

Akkaya et Turkyilmaz ont synthétisé une squarine possédant des unités chélatantes sélectives aux ions Ca^{2+} (Figure 1.24).³⁴ Le maximum d'absorption se situe à 698 nm et le maximum d'émission à 733 nm dans une solution aqueuse contenant un tampon MOPS à pH 7,2.

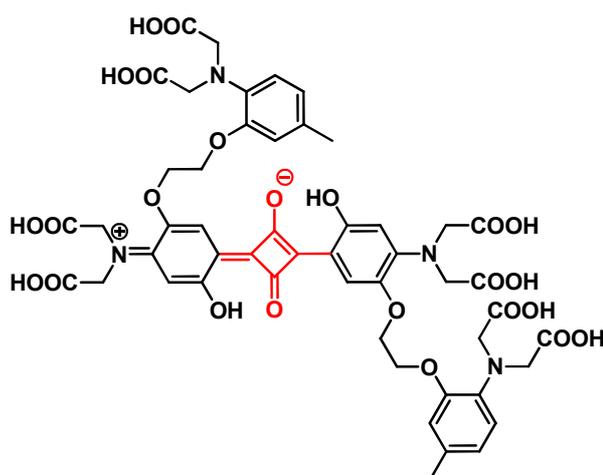


Figure 1.24 : Structure de la squarine synthétisée par Akkaya et Turkyilmaz.

Chaque atome d'azote des groupements aminoalkyles présents dans le chemin de délocalisation de la squarine possède une paire d'électrons libres. Lorsque la molécule est libre, ces deux doublets libres participent à la délocalisation électronique responsable de la fluorescence observée. Sachant que chaque molécule peut chélater deux ions Ca^{2+} , en leur présence, les doublets se retrouvent impliqués dans la chélation entraînant une baisse de l'intensité de fluorescence (Figure 1.25).

³⁴ Akkaya, E. U. ; Turkyilmaz, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4513-4516.

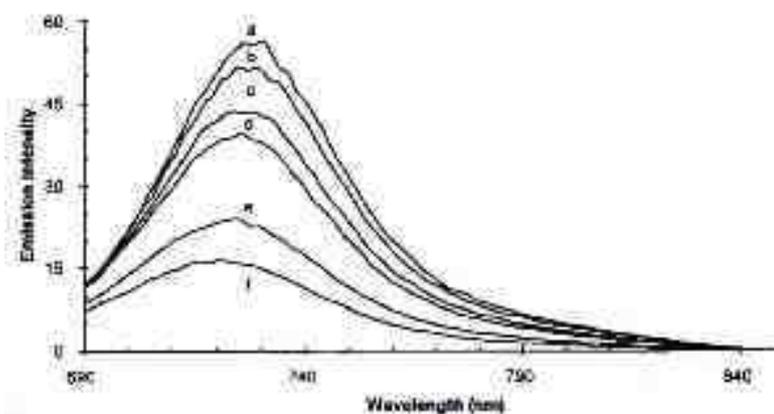


Figure 1.25 : Spectre d'émission du capteur (0.5 μM) en présence de différentes concentrations d'ion Ca^{2+} dans Ca-EGTA et une solution tampon (MOPS) à pH 7.2. (a) 0 μM ; (b) 0.71 μM ; (c) 1.89 μM ; (d) 3.8 μM ; (e) 38.9 μM ; (f) 2 500 μM .
L'excitation a lieu à 670 nm.

Le système obtenu permet de détecter des concentrations en ions Ca^{2+} de l'ordre du micromolaire alors que la présence d'ions Mg^{2+} n'a aucun effet.

3.2.2 Exemple d'une cyanine

Une autre famille de molécules faisant partie du groupe des polyméthines est la famille des cyanines. La structure générale d'une cyanine (en rouge sur la Figure 1.26) est composée de deux atomes d'azote reliés entre eux par une chaîne carbonée π -conjuguée. Chaque atome d'azote fait partie d'un hétérocycle du type pyrrole, imidazole, pyridine, indole, etc. Synthétisées pour la première fois en 1856 par C. H. G. Williams,³⁵ les cyanines trouvent une application dans l'imagerie biomédicale. Un exemple est montré ici avec l'indocyanine verte³⁶ (Figure 1.26) qui est largement utilisée pour l'imagerie *in vivo* en raison de ses propriétés spectrales dans la région du proche infrarouge, notamment son émission à 830 nm. Le rendement quantique de fluorescence est de 8% dans le méthanol. Cette valeur faible s'explique par la flexibilité de la chaîne polyméthinique et montre une limite à l'utilisation des cyanines. Parallèlement, son absorption se situe à 778 nm, ce fluorophore possède donc un déplacement de Stokes relativement important (805 cm^{-1}), ce qui minimise le phénomène d'autofluorescence dû à un recouvrement entre l'absorption et l'émission trop important.

³⁵ Tyutyulkov, N. ; Fabian, J. ; Mehlhorn, A. ; Dietz, F. ; Tadjer, A. *Polymethine Dyes: Structure and Properties*, St. Kliment Ohridski University, **1991**.

³⁶ Achilefu, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9816-9818.

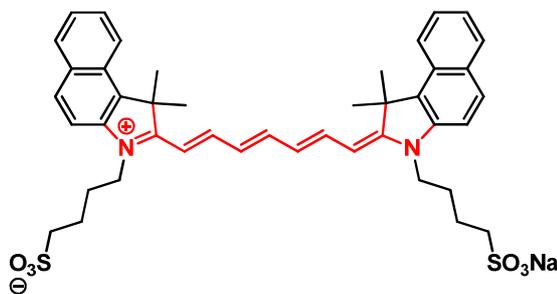


Figure 1.26 : Structure de l'indocyanine verte (ICG acronyme anglais pour *IndoCyanine Green*).

Plusieurs dérivés de l'ICG ont été développés pour faire du marquage de peptides, d'anticorps ou d'autres molécules d'intérêt biologique.³⁷

3.2.3 Exemple d'une fluorescéine

La fluorescéine (Figure 1.27) et de nombreux dérivés sont également des fluorophores employés dans des applications de marquages biologiques.³⁸ Les fluorescéines sont intéressantes car elles possèdent des coefficients d'absorption molaires et des rendements quantiques de fluorescence élevés tout en étant solubles dans l'eau. Toutefois, leur longueur d'onde d'émission ne dépasse généralement pas les 550 nm.

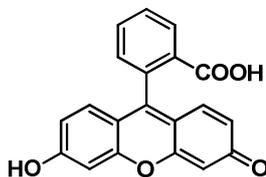


Figure 1.27 : Structure générale de la fluorescéine.

Récemment, Peng *et al.* ont synthétisé une série d'analogues de la fluorescéine qui présentent une fluorescence rouge grâce à l'introduction d'un groupement malononitrile.³⁹ La molécule représentée (Figure 1.28) possède un coefficient d'absorption molaire important de $62\,500\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ avec un rendement quantique de 55% dans le DMSO. La longueur d'onde maximale d'émission se situe à 669 nm.

³⁷ Achilefu, S. *Technol. Cancer Res. Treat.* **2004**, *3*, 393-409.

³⁸ Haugland, R. P. *Handbook of Fluorescent Probes and Research Products*, Molecular Probes, Eugene, OR, **2002**.

³⁹ Xiong, X. ; Song, F. ; Chen, G. ; Sun, W. ; Wang, J. ; Gao, P. ; Zhang, Y. ; Qiao, B. ; Li, W. ; Sun, S. ; Fan, J. ; Peng, X. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6538-6545.

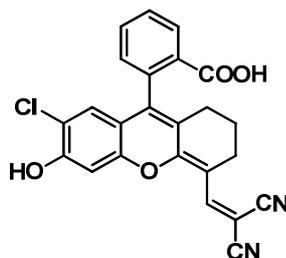


Figure 1.28 : Structure d'un analogue de la fluorescéine émettant dans le rouge.

Cette molécule a été testée pour marquer les cellules HeLa dans le but de l'utiliser comme marqueur cellulaire. Les résultats ont montré que le fluorophore peut traverser la membrane cellulaire mais il ne colore pas de façon efficace les organelles. En modifiant les parties hydroxyle et malononitrile, la molécule est rendue plus liposoluble et peut se localiser spécifiquement dans les mitochondries.³⁹

3.2.4 Exemple d'une rhodamine

Tout comme la fluorescéine, la rhodamine (Figure 1.29) fait partie de la famille des xanthènes. Les rhodamines représentent un groupe de colorants largement employé dans diverses applications comme les lasers à colorants, l'étude de l'eau (détermination de débit, direction d'écoulement, etc.) ainsi que dans de nombreuses applications biologiques.⁴⁰

La structure générale de la rhodamine contient un atome d'oxygène en position 10, comme l'ensemble des molécules de la famille des xanthènes.⁴¹ Cet atome d'oxygène a été remplacé par un atome de silicium par Nagano *et al.* afin de modifier les propriétés optiques (Figure 1.29).⁴²

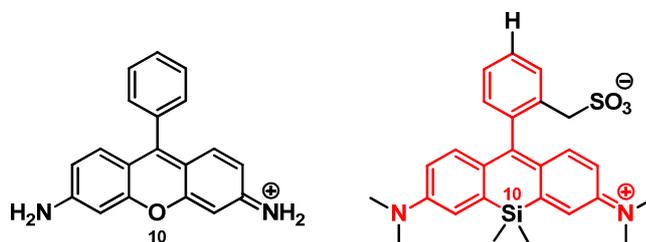


Figure 1.29 : Structure générale de la rhodamine et structure de la Si-Rhodamine SMSiR.

La Si-Rhodamine préparée possède alors des propriétés de fluorescence dans le domaine du rouge avec une absorption à 652 nm et un coefficient d'absorption molaire de

⁴⁰ Beija, M. ; Afonso, C. A. M. ; Martinho, J. M. G. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2410-2433.

⁴¹ Zheng, H. ; Zhan, X. -Q. ; Bian, Q. -N. ; Zhang, X. -J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 429-447.

⁴² Koide, Y. ; Urano, Y. ; Hanaoka, K. ; Terai, T. ; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5680-5682.

12 000 M⁻¹.cm⁻¹. Son émission de fluorescence se situe à 670 nm avec un rendement quantique de fluorescence de 31% dans un tampon phosphate (PBS). En plus des propriétés optiques intéressantes, leur indépendance vis-à-vis du pH permet l'utilisation de cette rhodamine dans des systèmes biologiques. Une bonne résistance au photo-blanchiment et à l'auto-oxydation est également observée alors qu'elle pose souvent problème pour les fluorophores de la famille des rhodamines et des fluorescéines.

3.2.5 Exemple d'une coumarine

Les coumarines constituent une autre famille de colorants. La coumarine de base (en rouge sur la Figure 1.30) est une substance naturelle organique aromatique caractérisée par son odeur de foin fraîchement coupé qui a été extraite de la fève du gaïac de Cayenne, un arbre d'Amérique du Sud par Vogel en 1820.⁴³ C'est en 1868 que le chimiste W. H. Perkin réalise la synthèse de cette molécule.⁴⁴ Quelques années plus tard, la molécule de synthèse fut employée dans la composition de parfums marquant un tournant dans l'histoire de la parfumerie.

Afin de déplacer la longueur d'onde d'émission dans la zone du rouge Sanap et Samant ont choisi d'assembler deux coumarines (Figure 1.30).⁴⁵ L'isomère *trans* obtenu possède les propriétés spectroscopiques suivantes : une absorption maximale à 458 nm et une émission à 613 nm avec un rendement quantique de fluorescence de 48% dans le DMSO. Une coumarine joue le rôle d'accepteur tandis que l'autre joue le rôle de donneur d'électrons. Dans ce système donneur-accepteur (*push-pull*), les électrons π -conjugués sont délocalisés grâce au pont éthylène présent entre les deux coumarines.

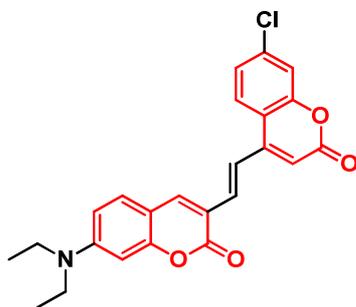


Figure 1.30 : Structure d'une coumarine émettant dans la région du rouge.

⁴³ IARC, «Some Industrial Chemicals», *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Lyon, IARC Press, 2000, 77, 193-225.

⁴⁴ Perkin, W. H. *J. Chem. Soc.* 1868, 21, 53-63.

⁴⁵ Sanap, K. K. ; Samant, S. D. *Tetrahedron Lett.* 2012, 53, 5407-5410.

3.3 Le cas particulier des BODIPYs

Comme dans les exemples présentés précédemment, certaines modifications structurales permettent aux BODIPYs d'émettre une fluorescence dans le rouge et le proche infrarouge (Figure 1.31). De part ses caractéristiques et ses propriétés optiques intéressantes, le BODIPY est au centre des travaux de cette thèse.

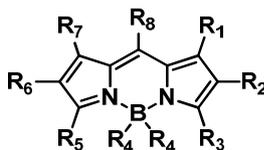


Figure 1.31 : Les différentes positions fonctionnalisables du BODIPY.

3.3.1 Historique

Le premier BODIPY a été synthétisé par les chercheurs allemands A. Treibs et F. -H. Kreuzer en 1968.⁴⁶ Lors de l'acylation du 2,4-diméthylpyrrole par l'acide acétique à reflux en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, ils ont observé la formation d'un produit fluorescent (Figure 1.32). Ce produit s'explique par la condensation du 2,4-diméthylpyrrole avec le produit acétylé formé. Il en résulte la formation d'un dipyrrométhène qui peut être complexé par un groupement BF_2 grâce à la présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

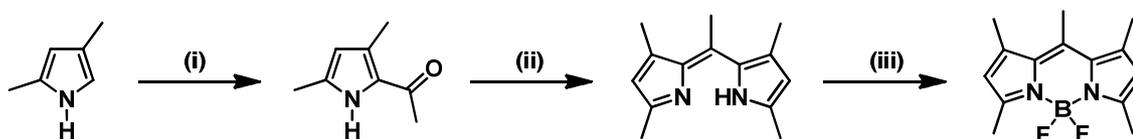


Figure 1.32 : Synthèse du premier BODIPY. (i) Ac_2O , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$; (ii) 2,4-diméthylpyrrole, H^+ ; (iii) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

Il a fallu attendre les années 1980 et des applications en marquage biologique pour que le BODIPY suscite un intérêt auprès de la communauté scientifique.^{47,48} C'est dans ces mêmes années que le nom BODIPY® a été déposé par Molecular Probes (devenue aujourd'hui Invitrogen).⁴⁹ Il correspond à l'abréviation de BOroDIPYrrométhène. Dans le milieu des années 1990, le nombre de publications concernant ce composé s'est intensifié (Figure 1.33).

⁴⁶ Treibs, A. ; Kreuzer, F. -H. *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 718, 208-233.

⁴⁷ Haugland, R. P. ; Kang, H. C. U.S. Patent 4 774 339, **1988**.

⁴⁸ Monsma, F. J. ; Barton, A. C. ; Kang, H. C. ; Brassard, D. L. ; Haugland, R. P. ; Sibley, D. R. *J. Neurochem.* **1989**, 52, 1641-1644.

⁴⁹ Haugland, R. P. *The Handbook. A guide to Fluorescent Probes and Labeling Technologies*, Molecular Probes, 10th Edition, Invitrogen, Carlsbad, CA, **2005**.

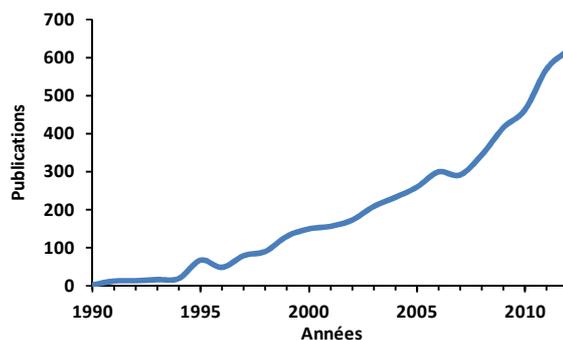


Figure 1.33 : Nombre de publications par an concernant les BODIPYs des années 1990 à aujourd'hui (source : SciFinder).

Depuis, la fonctionnalisation de la « petite sœur de la porphyrine » (*porphyrin's little sister*) a été intensément étudiée et ses propriétés ont été exploitées dans de nombreux domaines allant du colorant laser aux applications biologiques en passant par des systèmes optoélectroniques.^{50,51}

3.3.2 Structure

Le BODIPY peut être considéré comme un dérivé structural de l'indacène avec substitution de l'atome de carbone 4 par un groupement BF_2 tétraédrique coordonné aux atomes d'azote en position 3a et 4a (Figure 1.34). Son nom IUPAC est 4,4'-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène. La numérotation des différentes positions du BODIPY suit la numérotation de l'indacène. Néanmoins, il existe une dénomination des positions dérivée de celle de la porphyrine. La position 8 est donc également appelée position *pseudo-meso*, les positions 1 et 7, les positions 2 et 6 et les positions 3 et 5 sont respectivement nommées positions β' , β et α -pyrroliques.

Il existe formellement des charges présentes sur le corps du BODIPY. Une charge négative sur l'atome de bore et une charge positive qui peut être présente alternativement sur un des deux atomes d'azote, du fait de la présence de deux formes mésomères. Dans un souci de simplicité, ces charges formelles ne seront pas représentées.

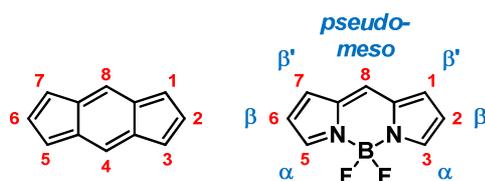


Figure 1.34 : Structure de l'indacène et du BODIPY.

⁵⁰ Ziessel, R. ; Ulrich G. ; Harriman, A. *New. J. Chem.* **2007**, *31*, 496-501.

⁵¹ Boens, N. ; Leen, V. ; Dehaen, W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1130-1172.

Le BODIPY fait partie de la famille des cyanines. Comme les cyanines, il présente un coefficient d'absorption molaire élevé ($\epsilon > 50\,000\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) et une faible dépendance à la polarité du milieu. Néanmoins, les cyanines sont connues pour avoir une photostabilité limitée et un rendement quantique de fluorescence faible, dues à la rotation et à l'isomérisation *cis* et *trans* des doubles liaisons constituant la chaîne polyméthinique, ce qui induit des processus de désactivation non radiatifs. Dans le cas du BODIPY, considéré comme un dérivé monométhine, l'introduction de l'atome de bore rigidifie la structure, ce qui a pour conséquence d'obtenir des rendements quantiques de fluorescence élevés ($\Phi_F > 70\%$) et une photostabilité accrue.²²

3.3.3 Synthèse classique de BODIPYs

Deux voies principales de synthèse ont été décrites dans la littérature pour la formation de BODIPYs. Ces deux voies diffèrent par la nature du réactif mis en jeu lors de la condensation avec les dérivés pyrroliques menant à la formation du dipyrrométhène.^{52,53}

La première voie consiste à préparer le dipyrrométhène par condensation d'un chlorure d'acide (aliphatique ou aromatique) et de deux molécules de pyrrole afin de former un dipyrrométhène sous forme de sel hydrochloré. Ce dipyrrométhène n'est généralement pas isolé. Le F-BODIPY (le F indiquant la présence de deux atomes de fluor sur l'atome de bore) est obtenu après complexation de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ en présence d'une base, typiquement une amine tertiaire telle que la triéthylamine ou la N,N-diisopropyléthylamine (Figure 1.35).^{54,55}

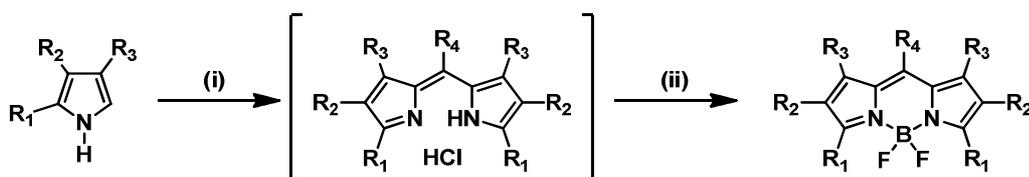


Figure 1.35 : Synthèse d'un BODIPY par condensation d'un chlorure d'acide avec un pyrrole. (i) R_4COCl , CH_2Cl_2 , $40\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h puis éther de pétrole, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 12 h ; (ii) (a) Et_3N ou Pr_2EtN , toluène, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 15 min ; (b) $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, $80\text{ }^\circ\text{C}$, 15 min.

La deuxième voie (Figure 1.36) implique la formation d'un dipyrrométhane par condensation d'un aldéhyde (en général aromatique) avec deux équivalents de pyrrole. Ce

⁵² Ulrich, G. ; Ziessel, R. ; Harriman, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1184-1201.

⁵³ Loudet, A. ; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891-4932.

⁵⁴ 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.

⁵⁵ Boyer, J. H. ; Haag, A. M. ; Sathyanoorathi, G. ; Soong, M. L. ; Thangaraj, K. ; Pavlopoulos, T. G. *Heteroatom. Chem.* **1993**, *4*, 39-49.

dipyrrométhane est ensuite oxydé *in situ* en dipyrrométhène par des agents oxydants comme la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone (DDQ) ou la tétrachloro-*p*-benzoquinone (*p*-chloranil). La complexation de l'atome de bore a lieu dans les mêmes conditions que la première voie.⁵⁶

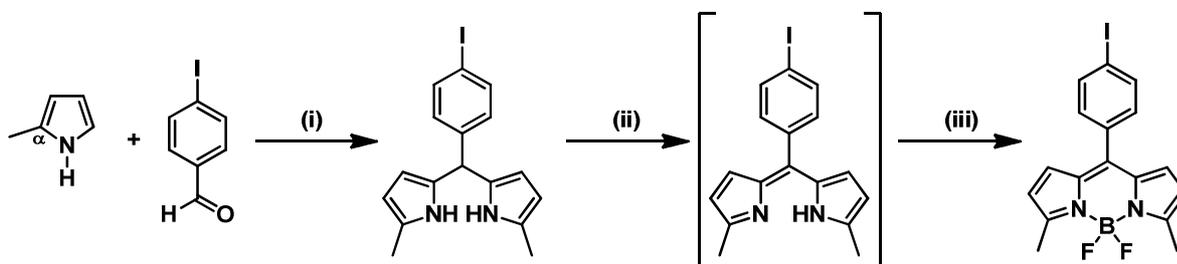


Figure 1.36 : Synthèse d'un BODIPY par condensation d'un aldéhyde avec un pyrrole. (i) TFA (catalytique), CH₂Cl₂, 25 °C, 1,5 h, 95% ; (ii) *p*-chloranil, toluène, 25 °C, 5 min ; (iii) (a) Et₃N ; (b) BF₃.OEt₂, toluène, 25 °C, 1 h, 15%.

Le pyrrole utilisé est en général monosubstitué en position α (position adjacente à l'atome d'azote) afin d'éviter la polymérisation et/ou la formation de porphyrine. L'utilisation de conditions douces permet toutefois d'obtenir des BODIPYs avec les positions 3 et 5 libres comme en témoignent les travaux de Lindsey et Wagner (Figure 1.37).⁵⁶

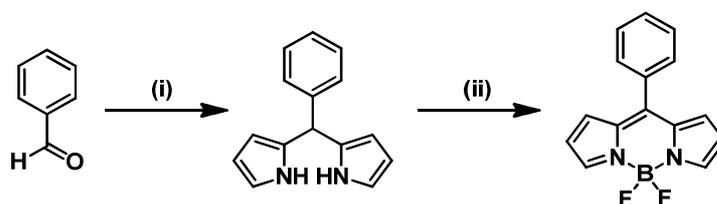


Figure 1.37 : Synthèse d'un BODIPY avec les positions 3 et 5 libres. (i) Excès de pyrrole, acide doux, 25 °C, 45-80% ; (ii) (a) DDQ, toluène, 25 °C, 5 min ; (b) Et₃N ; (c) BF₃.OEt₂, 30 min, 22%.

Dans la majorité des cas, la synthèse classique de BODIPYs ne permet toutefois pas d'obtenir des rendements réactionnels élevés. En effet, les rendements sont généralement compris entre 20 et 35%, ce qui représente une limite lors de la préparation de ces molécules.

3.3.4 Propriétés physico-chimiques

Il est possible de fonctionnaliser le BODIPY grâce à toutes les positions disponibles : les positions 1 à 8 mais également par substitution des atomes de fluor présents sur l'atome de bore. Les substitutions nucléophiles, les attaques électrophiles, les réactions de couplage croisé pallado-catalysé, les condensations de Knoevenagel ou encore les réactions de Liebeskind-Srögl

⁵⁶ Wagner, R. W. ; Lindsey, J. S. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 1373-1380.

font partie des réactions les plus souvent mises en œuvre.⁵³ Cela permet de diversifier les propriétés des BODIPYs, dont les principales sont présentées ci-dessous.

Propriétés spectroscopiques

Les BODIPYs sont caractérisés par des propriétés optiques exceptionnelles. Ces fluorophores présentent des bandes d'absorption intenses (la largeur à mi-hauteur est généralement comprise entre 25 et 35 nm), des coefficients d'absorption molaire élevés (compris entre 40 000 et 110 000 M⁻¹.cm⁻¹), une émission intense qui couvre les domaines allant du vert à l'infrarouge sur le spectre électromagnétique, des rendements quantiques de fluorescence élevés (typiquement de l'ordre de 60 à 90%) et des temps de vie de l'état excité relativement longs (autour de 1 à 10 ns). De plus, du fait d'un coefficient d'absorption molaire et d'un rendement quantique de fluorescence élevés, les BODIPYs sont parmi les molécules organiques les plus brillantes, un atout pour leur utilisation dans les applications biologiques.

La bande d'absorption de plus forte intensité correspond à la transition S₀ → S₁ avec une structure vibrationnelle fine. Une bande moins intense et plus large est attribuée à la transition S₀ → S₂.^{57,58} L'émission de fluorescence intense correspond à une transition S₁ → S₀, image miroir de l'absorption de plus forte intensité. Aucune fluorescence depuis le niveau S₂ n'est observée et le peuplement de l'état T₁ par CIS est généralement inexistant.

Solubilité

Le BODIPY est généralement bien soluble dans les solvants organiques. Les propriétés spectroscopiques présentent l'avantage d'être généralement peu influençables vis-à-vis de la polarité du solvant. Depuis quelques années, certaines équipes s'intéressent à la solubilisation du BODIPY dans l'eau, ce qui permet d'élargir les possibilités d'application de ce fluorophore.^{59,60,61}

⁵⁷ Karolin, J. ; Johansson, L. B. -A. ; Strandberg, L. ; Ny, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7801-7806.

⁵⁸ Burghart, A. ; Kim, H. ; Welch, M. B. ; Thoresen, L. H. ; Reibenspies, J. ; Burgess, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7813-7819.

⁵⁹ Thievierge, C. ; Bandichhor, R. ; Burgess, K. *Org. Lett.* **2007**, *11*, 2135-2138.

⁶⁰ Niu, S. -L. ; Ulrich, G. ; Ziessel, R. ; Kiss, A. ; Renard, P. -Y. ; Romieu, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2049-2052.

⁶¹ Zhu, S. ; Zhang, J. ; Vegesna, G. ; Luo, F. -T. ; Green, S. A. ; Liu, H. *Org. Lett.* **2011**, *3*, 438-441.

Stabilité et toxicité

La grande stabilité du BODIPY à la fois chimique (résistance aux produits chimiques) et photochimique (résistance à la lumière) fait partie de son succès. Cette stabilité est vraie en solution et à l'état solide. Seuls des milieux fortement acides peuvent altérer la structure du BODIPY et entraîner une décomposition. Dans le cas des composés BF₂, des milieux fortement basiques sont responsables de la substitution sur l'atome de bore.

De plus, du fait de leur faible toxicité,⁶² de nombreux BODIPYs sont utilisés pour des applications biologiques comme par exemple l'imagerie cellulaire (marquage ou détection)^{63,64} et la photothérapie dynamique.⁶⁵

Inconvénients et limitations

Dû au faible changement conformationnel entre l'état fondamental et l'état excité, les photons émis par le BODIPY ont une énergie voisine des photons absorbés, ce qui se traduit par un déplacement de Stokes très faible (de l'ordre de 600 cm⁻¹). Cet inconvénient ne permet pas une utilisation optimale des BODIPYs dans des applications comme les lasers à colorants ou la microscopie de fluorescence.⁵² Il est donc souvent nécessaire d'introduire des antennes afin de créer des déplacements de Stokes virtuels plus importants.⁶⁶

Les BODIPYs ont également des propriétés optiques limitées à l'état solide. En effet, le système π -conjugué plan favorise l'agrégation par interactions π - π à l'état solide, ce qui se traduit par une extinction de la fluorescence. Une stratégie pour éviter l'agrégation et obtenir une émission à l'état solide est d'introduire des groupements encombrants.^{67,68,69}

⁶² Verwilt, P. ; David, C. C. ; Leen, V. ; Holkens, J. ; De Witte, P. A. M. ; De Borggraeve, W. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 3204-3207.

⁶³ Didier, P. ; Ulrich, G. ; Mély, Y. ; Ziessel, R. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3639-3642.

⁶⁴ Niu, S. -L. ; Massif, C. ; Ulrich, G. ; Renard, P. -Y. ; Romieu, A. ; Ziessel, R. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7229-7242.

⁶⁵ Alford, R. ; Simpson, H. M. ; Duberman, J. ; Hill, G. C. ; Ogawa, M. ; Regino, C. ; Kobayashi, H. ; Choyke, P. L. *Molecular Imaging*, **2009**, *8*, 341-354.

⁶⁶ Goze, C. ; Ulrich, G. ; Mallon, J. L. ; Allen, B. D. ; Harriman, R. ; Ziessel, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10231-10239.

⁶⁷ Gai, L. ; Lu, H. ; Zou, B. ; Lai, G. ; Shen, Z. ; Li, Z. *RSC Advances*, **2012**, *2*, 8840-8846.

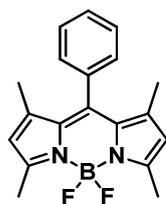
⁶⁸ Ozdemir, T. ; Atilgan, S. ; Kutuk, I. ; Yildirim, L. T. ; Tulek, A. ; Bayindir, M. ; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2105-2107.

⁶⁹ Vu, T. T. ; Dvorko, M. ; Schmidt, E. Y. ; Audibert, J. -F. ; Retailleau, P. ; Trofimov, B. A. ; Pansu, R. B. ; Clavier, G. ; Méallet-Renault, R. *J. Phys. Chem. C*, **2013**, *117*, 5373-5785.

3.3.5 Exemples de BODIPYS émettant dans le rouge et le proche infrarouge

Comme énoncé au début du paragraphe 3.3.4, la fonctionnalisation du BODIPY permet de modifier ses propriétés. Pour déplacer la longueur d'onde d'émission vers les basses énergies, il existe trois façons : (i) par une augmentation de la conjugaison électronique ; (ii) par une augmentation de la coplanarité du système ; (iii) et par échange de l'atome de carbone en position 8 par un atome d'azote. Ces différentes modifications seront expliquées dans ce paragraphe par l'intermédiaire d'exemples de BODIPYs émettant soit dans le rouge soit dans le proche infrarouge. Les domaines dans lesquels s'appliquent ces fluorophores seront également présentés.

Afin de pouvoir comparer l'influence de la fonctionnalisation des BODIPYs, il est préférable de s'intéresser tout d'abord aux propriétés spectroscopiques d'un BODIPY ne comportant pas de groupements favorisant la délocalisation électronique (Figure 1.38).



$\lambda_{\text{abs}} = 497 \text{ nm}$
 $\lambda_{\text{em}} = 505 \text{ nm}$
 $\Phi_{\text{F}} = 60\% (\text{MeCN})$

Figure 1.38 : Structure et propriétés spectroscopiques d'un BODIPY sans fonctionnalisation particulière.

Ce BODIPY préparé par Kollmannsberger *et al.* possède une longueur d'onde d'absorption maximale à 497 nm et une longueur d'onde d'émission à 505 nm dans l'acétonitrile, ce qui correspond à une fluorescence de couleur verte.^{70,71} Son rendement quantique de fluorescence est de 60% dans l'acétonitrile. Ces propriétés sont très peu dépendantes de la polarité du solvant. Le temps de vie de l'état excité mesuré est de 3,2 ns, typique d'un composé BODIPY.

Extension de la conjugaison électronique

Dans un premier temps il est possible d'augmenter la délocalisation électronique en ajoutant des groupements conjugués sur le corps du BODIPY. Cela a pour effet de diminuer le

⁷⁰ Kollmannsberger, M. ; Gareis, T. ; Heintz, S. ; Breu, J. ; Daub, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 1333-1335.

⁷¹ Kollmannsberger, M. ; Rurack, K. ; Resch-Genger, U. ; Daub, J. *J. Phys. Chem. A*, **1998**, *102*, 10211-10220.

gap énergétique entre les orbitales frontières et de déplacer les longueurs d'onde d'absorption et d'émission dans les domaines de plus faible énergie. Pour ce faire, les positions 3 et 5 sont les plus efficaces (Figure 1.39).

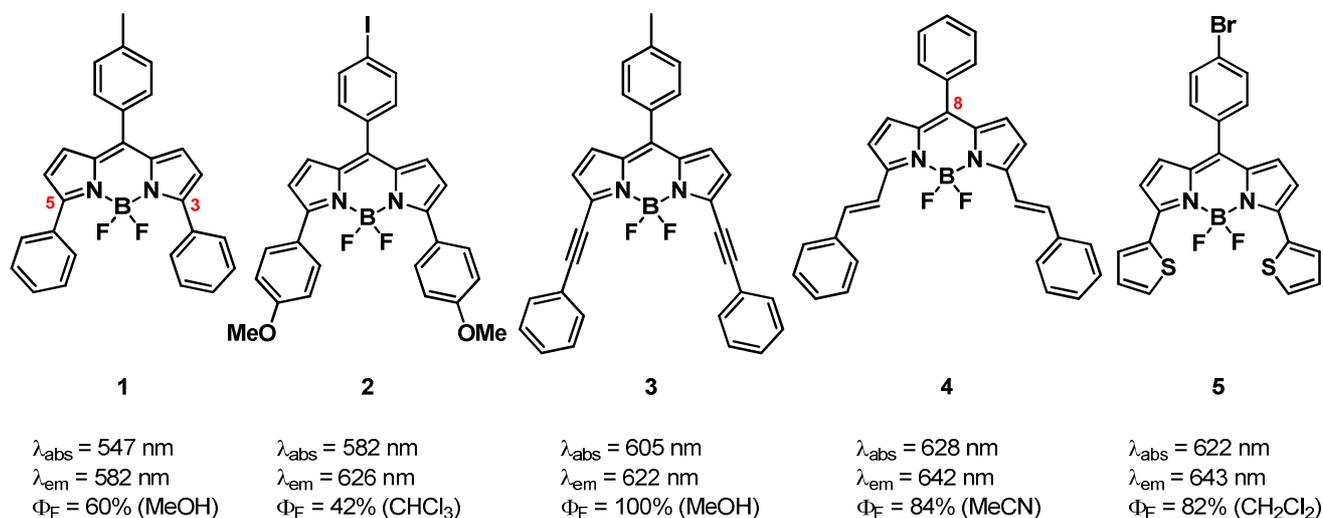


Figure 1.39 : Structures et propriétés spectroscopiques de BODIPYs fonctionnalisés par extension de la conjugaison électronique.

Par exemple, l'ajout de phényles en positions 3 et 5 (composé **1**) permet de déplacer d'environ 70 nm la longueur d'onde d'émission.⁷² Toutefois, cela ne suffit pas pour obtenir un BODIPY émettant dans le rouge. Par contre, l'ajout de substituants donneurs, ici des groupements méthoxy en position *para* des phényles (composé **2**), permet d'augmenter la densité électronique sur le corps du BODIPY et de décaler la longueur d'onde d'émission dans le rouge à 626 nm.⁷³ Le même effet peut être observé par introduction de groupements éthynylphényliques (composé **3**).⁷² Un effet bathochrome de 20 nm supplémentaire est atteint par l'introduction de motifs styryles (composé **4**).⁷⁴ Enfin, il est intéressant de constater que le remplacement des phényles par des unités thiényliques permet de décaler de 60 nm la longueur d'onde d'émission (composé **5**).⁷⁵ En effet, les thiophènes sont connus pour être les aryles offrant le meilleur effet bathochrome par rapport à des phényles ou furanes.

L'introduction d'une diméthylamine en position *para* du groupement phénylique en position 8 sur le composé **4** permet d'utiliser cette molécule en tant que détecteur (Figure 1.40).

⁷² Rohand, T. ; Qin, W. ; Boens, N. ; Dehaen, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4658-4663.

⁷³ Thoresen, L. H. ; Kim, H. ; Welch, M. B. ; Burghart, A. ; Burgess, K. *Synlett*, **1998**, 11, 1276-1278.

⁷⁴ Rurack, K. ; Kollmannserger, M. ; Daub, J. *New J. Chem.* **2001**, 25, 289-292.

⁷⁵ Rihn, S. ; Retailleau, P. ; Bugsaliewicz, N. ; De Nicola, A. ; Ziessel, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 7008-7013.

Daub *et al.* ont montré qu'il était possible d'utiliser ce distyryl-BODIPY en temps que sonde de pH.⁷⁴

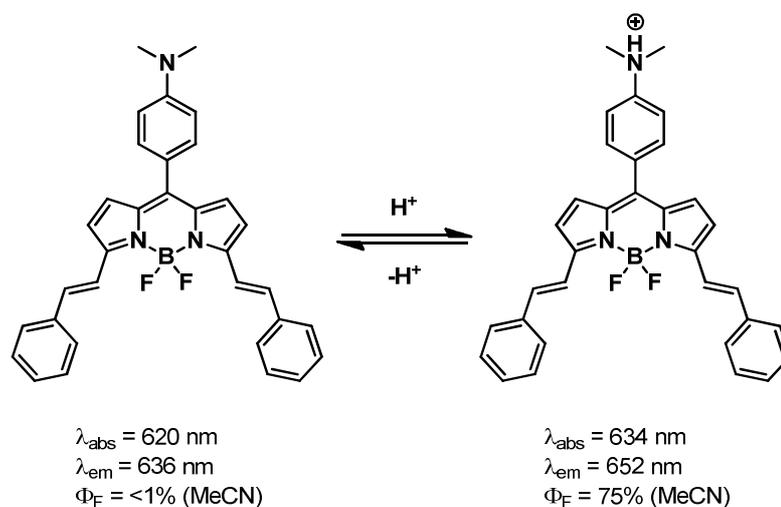


Figure 1.40 : Structure et propriétés spectroscopiques d'un distyryl-BODIPYs sensible au pH.

En milieu polaire, le BODIPY est pratiquement éteint dû à un transfert de charge intramoléculaire à l'état excité. Par contre, en présence de protons, le caractère donneur du groupement diméthylamino est supprimé pour laisser place à un caractère accepteur. Le BODIPY devient alors intensément fluorescent avec un rendement quantique de fluorescence de 75% dans l'acétonitrile tout en ayant une émission dans le rouge. Dans ce cas, nous parlons de système OFF-ON (ou fluorogénique) à cause de la restitution de la fluorescence. Il existe aussi des systèmes ON-OFF (ou fluorolytique) qui fonctionnent suivant le schéma inverse, c'est-à-dire par extinction de la fluorescence. Enfin, certains fluorophores présentant deux bandes d'absorption ou d'émission sensibles à l'environnement peuvent être utilisés comme sondes ratiométriques. Un des avantages de ces sondes serait de déterminer, par exemple, les limites de détection sans connaître les concentrations respectives des espèces en solution.

Une autre application biologique fortement représentée par les BODIPYs est le marquage de matériel biologique comme les protéines ou les peptides et la préparation d'enzymes, d'acide gras ou de phospholipides fluorescents.^{57,76} La branche Molecular Probes de la firme Invitrogen est spécialisée dans le marché des marqueurs fluorescents. Les BODIPYs font partie des marqueurs proposés par l'entreprise. L'exemple ci-dessous est le **BODIPY 650/665** (Figure 1.41).^{77,78} Cette dénomination correspond aux longueurs d'onde d'absorption

⁷⁶ Yee, M. -C. ; Fas, C. C. ; Stohlmeyer, M. M. ; Wandless, T. J. ; Cimprich, K. A. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 29053-29059.

⁷⁷ Brown, D. ; Conrad, R. ; Devroe, E. ; Goldrick, M. ; Keiger, K. ; Labourier, E. ; Moon, I. ; Powers, P. ; Shalton, J. *PCT Int. Appl.* **2005**, WO 2005118806 A2 20051215.

⁷⁸ Hasel, K. W. ; Hilbush, B. S. *PCT Int. Appl.* **2005**, WO 2000026406 A1 2000511.

(650 nm) et d'émission (665 nm). Ce BODIPY est donc un marqueur présentant une fluorescence dans le rouge.

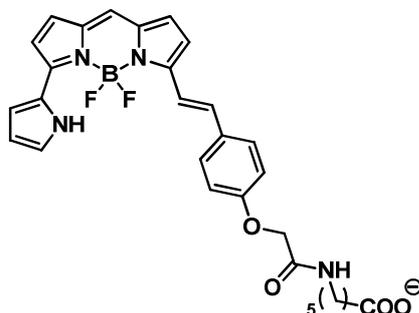


Figure 1.41 : Structure d'un BODIPY utilisé en tant que marqueur de matériel biologique.

Augmentation de la coplanarité

Ensuite, il est possible de déplacer la longueur d'onde d'émission grâce à l'augmentation de la coplanarité des cycles aromatiques latéraux qui va entraîner une meilleure délocalisation des électrons du BODIPY. Il existe trois moyens d'augmenter la coplanarité : (i) par introduction de ponts permettant de mettre des cycles dans le même plan que le corps du BODIPY ; (ii) par fusion de cycles aromatiques sur le corps du BODIPY ; (iii) et par coordination des groupements des positions 3 et 5 sur l'atome de bore.

Un exemple de BODIPY rigidifié par des ponts alkyles a été décrit par Burgess *et al.* (Figure 1.42).⁷⁹ Comparé au composé **1**, l'introduction de ponts alkyles réalisée sur les composés **6** et **7** permet de déplacer la longueur d'onde d'émission d'environ 60 nm dans le rouge. Il est intéressant de constater que la fonctionnalisation des positions 1 et 7 par

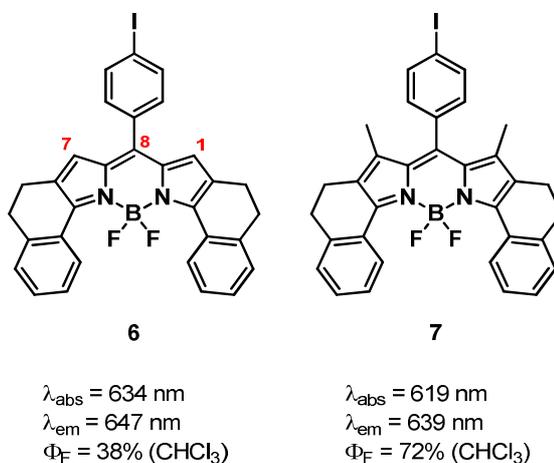


Figure 1.42 : Structures et propriétés spectroscopiques de BODIPYs rigidifiés.

⁷⁹ Chen, J. ; Burghart, A. ; Derecskei-Kovacs, A. ; Burgess, K. J. *Org. Chem.* **2000**, *65*, 2900-2906.

des groupements méthyles limite la rotation du substituant iodophényle en position 8. Cette rotation a pour effet de diminuer le rendement quantique de fluorescence à cause d'un phénomène de désactivation non radiative transmettant l'énergie aux molécules de solvant environnantes sous forme de chaleur. Entre le composé **6** et le composé **7**, le rendement quantique de fluorescence passe donc de 38 à 72% dans le chloroforme.

Grâce au couplage d'une fonction de greffage avec l'atome d'iode en position *para* du phényle, il serait possible d'envisager d'utiliser ce BODIPY pour faire du marquage biologique.

La fusion de cycles aromatiques sur le corps du BODIPY est également un moyen d'augmenter la coplanarité de la molécule. Pour les molécules représentées ci-dessous, la synthèse est différente de celle présentée précédemment et l'introduction des cycles fusionnés a lieu lors de l'étape de formation du dibenzopyrrométhène (Figure 1.43).^{80,81}

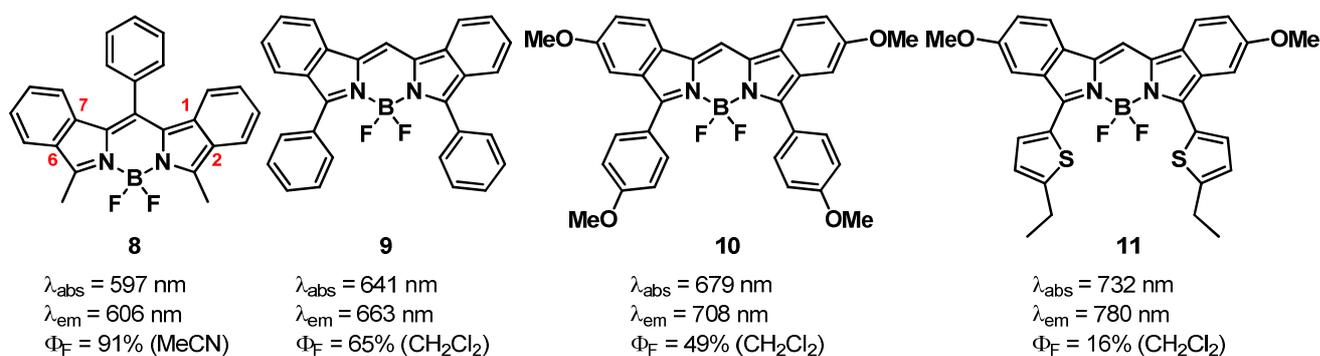


Figure 1.43 : Structures et propriétés spectroscopiques de BODIPYs fonctionnalisés par des isoindoles.

La fonctionnalisation du composé **8** par des isoindoles permet d'atteindre immédiatement le domaine du rouge avec une émission à 606 nm. Cette émission peut encore être décalée grâce à l'introduction de cycles aromatiques en positions 3 et 5 du BODIPY. Ces positions sont connues pour entraîner des déplacements bathochromes plus importants par rapport aux autres positions du BODIPY. Les composés **9**, **10** et **11** voient leurs longueurs d'onde d'émission se déplacer vers les basses énergies par introduction respective de groupements phényles, méthoxyphényles et éthylthiényles. Le composé **11** atteint alors le proche infrarouge.

La formation de thiéno pyrroles est un autre type de fusion qui peut avoir lieu sur les positions 3,5 et 2,6 du BODIPY (Figure 1.44).⁸² Cette molécule n'est pas cytotoxique en

⁸⁰ Shen, Z. ; Röhr, H. ; Rurack, K. ; Uno, H. ; Spieles, M. ; Schulz, B. ; Reck, G. ; Ono N. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4853-4871.

⁸¹ Ulrich, G. ; Goeb, S. ; De Nicola, A. ; Retailleau, P. ; Ziesel, R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4489-4505.

⁸² Yang, Y. ; Guo, Q. ; Che, H. ; Zhou, Z. ; Guo, Z. ; Shen, Z. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3940-3942.

absence de lumière, par contre elle présente une photo-toxicité importante due à la génération d'oxygène singulet en présence d'une lumière rouge. Un travail sur la solubilité dans l'eau et l'augmentation de la sélectivité pour les cellules cancéreuses de ce BODIPY pourrait permettre de l'utiliser comme photosensibilisateur en photothérapie dynamique.

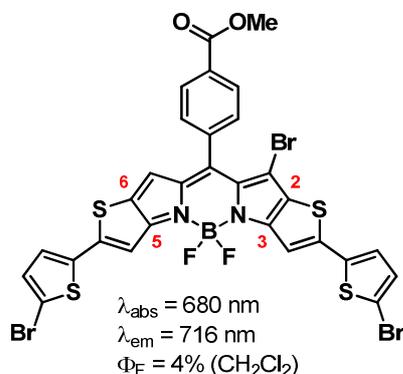


Figure 1.44 : Structure d'un BODIPY potentiellement utilisable en photothérapie dynamique.

Enfin, Burgess *et al.* ont montré qu'il était possible de bloquer la rotation des substituants des positions 3 et 5 grâce à leur coordination sur l'atome de bore (Figure 1.45).⁸³ Ce BODIPY présente un effet bathochrome de 47 nm en absorption et de 24 nm en émission par rapport au BODIPY non coordonné. La rigidification permet également d'augmenter le rendement quantique de fluorescence qui passe de 7 à 41% dans le chloroforme.

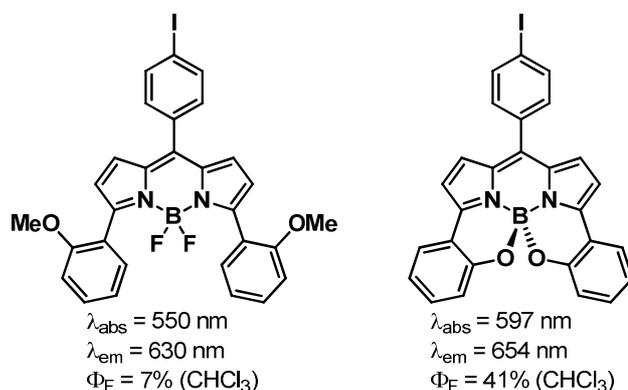


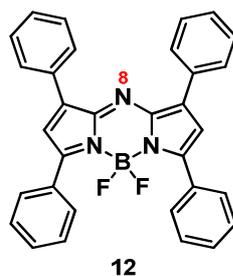
Figure 1.45 : Structure d'un BODIPY rigidifié par coordination sur l'atome de bore.

Aza-BODIPYs

Une dernière voie permettant d'obtenir des BODIPYs avec une longueur d'onde d'émission dans le rouge consiste à changer sa structure en remplaçant l'atome de carbone de la position 8 par un atome d'azote. On parle alors d'aza-BODIPY (Figure 1.46).⁸⁴

⁸³ Kim, H. ; Burghart, A. ; Welch, M. B. ; Reibenspies, J. ; Burgess, K. *Chem. Commun.* **1999**, 1889-1890.

⁸⁴ Killoran, J. ; Allen L. ; Gallagher, J. F. *Chem. Commun.* **2002**, 17, 1862-1863.



$$\lambda_{\text{abs}} = 647 \text{ nm}$$

$$\lambda_{\text{em}} = 669 \text{ nm}$$

$$\Phi_{\text{F}} = 34\% (\text{EtOH})$$

Figure 1.46 : Structure et propriétés spectroscopiques d'un aza-BODIPY.

Par comparaison avec le BODIPY présentant les mêmes substituants phényles en positions 1, 3, 5 et 7, la longueur d'onde d'absorption passe de 564 à 647 nm et la longueur d'onde d'émission de 593 à 669 nm ; ce qui représente un effet bathochrome important. Par contre, entre le BODIPY et l'aza-BODIPY, le rendement quantique de fluorescence diminue et passe de 100 à 34%.⁸⁵

La même molécule avec des groupements pyridyles en positions 1 et 7 a été développée par Akkaya *et al.* (Figure 1.47). Cela permet d'illustrer la détection d'ions par des

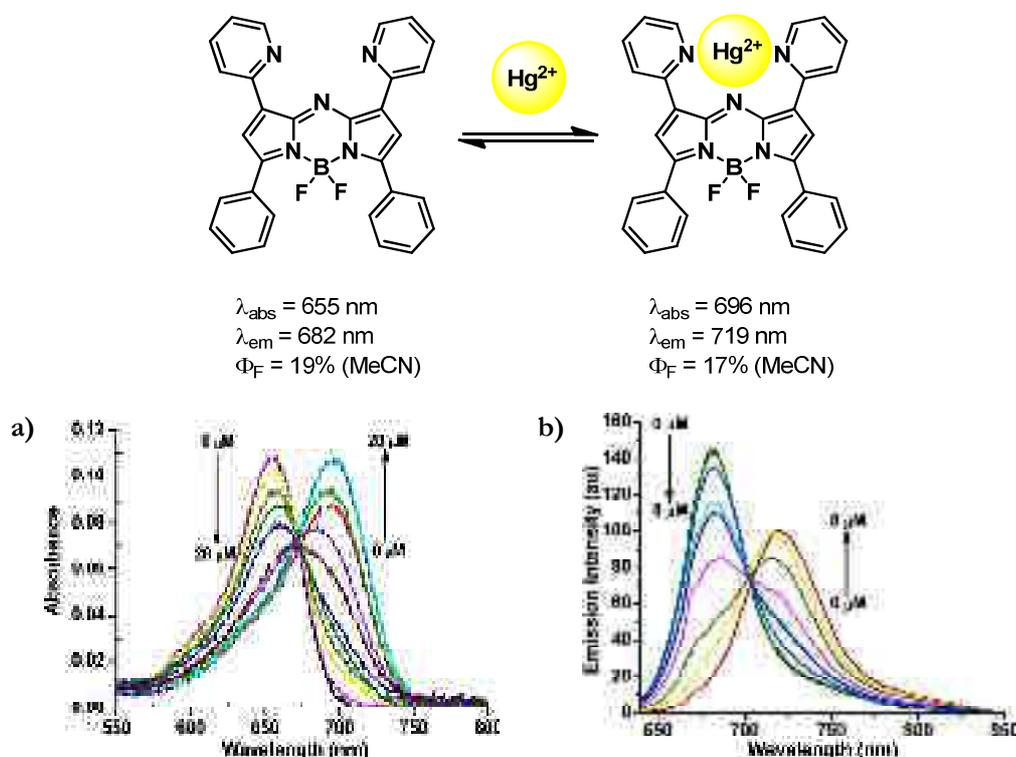


Figure 1.47 : Structures et propriétés spectroscopiques d'un aza-BODIPY détectant les ions Hg^{2+} . Réponse du BODIPY suite à l'augmentation de la concentration en ions Hg^{2+} dans l'acétonitrile : (a) en absorption ; (b) en émission.

⁸⁵ Wu, L. ; Burgess, K. *Chem. Commun.* **2008**, *40*, 4933-4935.

BODIPYs. La poche créée par les trois atomes d'azote permet de coordiner un ion Hg^{2+} . Cette coordination entraîne une modification des propriétés spectroscopiques avec un déplacement bathochrome de 35 nm du maximum d'absorption et de 37 nm du maximum d'émission. Ce BODIPY peut donc être utilisé comme sonde ratiométrique pour la détection d'ions Hg^{2+} .⁸⁶

Enfin, pour avoir un effet plus important sur la longueur d'onde d'émission, il est possible de combiner ces différentes solutions (Figure 1.48). Le composé **13** est un aza-BODIPY fonctionnalisé par des groupements phényles en positions 1 et 7, des groupements aromatiques donneurs en positions 3 et 5 et un pont alkyle permettant la coplanarité du substituant méthoxyphényle avec le corps du BODIPY. De fait, l'émission se situe dans le proche infrarouge à 815 nm avec un rendement quantique de fluorescence de 5% dans le chloroforme.⁸⁷ Le composé **14** est un diisoindol-BODIPY fonctionnalisé en positions 3 et 5 par des groupements aromatiques donneurs qui, associés aux cycles fusionnés, permettent d'atteindre une longueur d'onde d'émission à 827 nm.⁸⁸

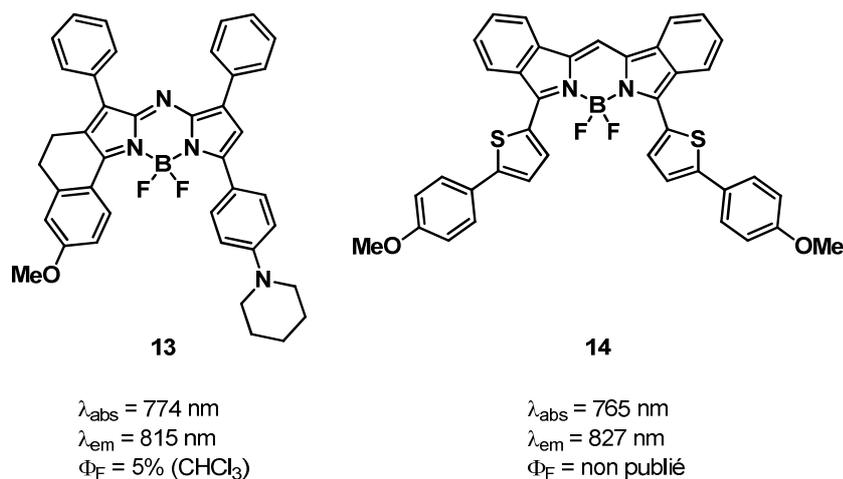


Figure 1.48 : Structures et propriétés spectroscopiques de BODIPYs émettant dans le proche infrarouge.

Les applications présentées au travers de ces différents exemples de BODIPYs émettant dans le rouge ou le proche infrarouge se sont limitées à des applications dans le domaine de la biologie. Néanmoins, ce type de BODIPYs peut également être appliqué dans le domaine de la conversion d'énergie grâce à ses propriétés électrochimiques particulières. En effet, la plupart des BODIPYs peuvent subir des processus d'oxydation et de réduction réversibles à des potentiels accessibles qui sont modulés par les substituants insérés sur la

⁸⁶ Coskun, A. ; Yilmaz, M. D. ; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 607-609.

⁸⁷ Zhao, W. ; Carreira, E. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7254-7263.

⁸⁸ Wu, Y. ; Klaubert, D. H. ; Kang, H. C. ; Zhang, Y. -Z. US Patent 6005113, **1999**.

molécule.⁵² Ce domaine s'illustre, par exemple, avec les diodes électroluminescentes (OLED)⁸⁹ et les cellules photovoltaïques.^{90,91}

La synthèse de molécules émettant dans les basses énergies présente un grand intérêt puisque ces fluorophores sont employés dans des applications diverses (biologiques, optoélectroniques, etc.). Le cahier des charges de ce type de molécules contient des systèmes toujours plus performants et plus sélectifs tout en étant le moins perturbant pour les milieux dans lesquels ces molécules sont utilisées.

4. Les objectifs des travaux de recherche

Le travail de la présente thèse a consisté à synthétiser une nouvelle génération de BODIPYs fonctionnalisés de manière à avoir une émission de fluorescence allant du rouge aux limites de l'infrarouge.

Ces BODIPYs ont été construits autour d'une structure de base commune (Figure 1.49), conçue pour favoriser l'introduction de groupements en positions 1 et 7. Jusqu'à présent, très peu d'équipes se sont intéressées à la fonctionnalisation spécifique de ces positions, favorisant l'introduction de substituants en positions 2 et 6 et en positions 3 et 5. L'étude des positions 1 et 7 a donc permis de tirer des conclusions sur leur réactivité et leur pouvoir délocalisant.



R = méthyle ou thiényle

Figure 1.49 : Structure du motif de base utilisé au cours de ce travail.

L'extension de la conjugaison électronique a été privilégiée. Les positions 1 et 7 ainsi que les positions α des thiophènes ont été plus particulièrement explorées. Ainsi, une gamme de composés ayant une longueur d'onde d'émission jusqu'à 805 nm a été obtenue et un BODIPY fonctionnalisé par des groupements thiényliques (dithiényl-BODIPY) a été valorisé afin de montrer les possibilités d'applications biologiques de ce type de molécules.

⁸⁹ Hepp, A. ; Ulrich, G. ; Schmechel, R. ; von Seggern, H. ; Ziessel, R. *Synth. Met.* **2004**, *146*, 11-15.

⁹⁰ Ooyama, Y. ; Hagiwara, Y. ; Mizumo, T. ; Harima, Y. ; Ohshita, J. *New J. Chem.* **2013**, *37*, 2479-2485.

⁹¹ Bura, T. ; Leclerc, N. ; Fall, S. ; Levêque, P. ; Heiser, T. ; Retailleau, P. ; Rihn, S. ; Mirloup, A. ; Ziessel, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17404-17407.

Ces travaux de recherche ont également permis de synthétiser des BODIPYs en se détournant de la voie classique, grâce à l'utilisation d'orthoesters, pour obtenir de meilleurs rendements de réaction ainsi que d'étudier leurs propriétés spectroscopiques (absorption et fluorescence) et électrochimiques.

4.1 L'extension de la conjugaison électronique

Deux axes ont été privilégiés pour atteindre cet objectif : le couplage croisé, qui nécessite au préalable la synthèse de BODIPYs halogénés, et le couplage direct.

4.1.1 Par couplage croisé

Différents BODIPYs halogénés ont été préparés. La nature des substituants des BODIPYs de départ (groupements méthyliques, thiényliques...) permet de rendre l'halogénéation régiosélective et/ou régiospécifique. À partir de ces BODIPYs halogénés et d'une seconde unité, il est possible d'étendre la conjugaison électronique grâce à l'utilisation de couplages croisés au palladium (Figure 1.50). Trois types de couplages croisés ont été choisis : le couplage de Sonogashira, le couplage de Suzuki et le couplage de Stille. Le choix de la seconde unité s'est porté essentiellement sur des cycles aromatiques, mais également sur l'utilisation d'un second BODIPY permettant de préparer des dimères de BODIPYs.

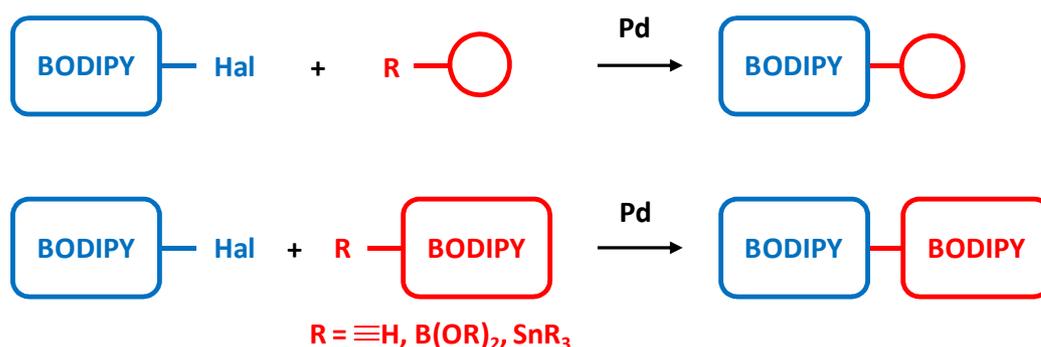


Figure 1.50 : Représentation de l'extension de la conjugaison électronique par couplage croisé.

4.1.2 Par couplage direct entre deux BODIPYs

Dans un souci d'optimisation des rendements de réaction, le couplage direct, qui consiste à relier directement par une liaison carbone-carbone deux molécules sans post-fonctionnalisation, peut être mis en œuvre grâce à l'utilisation d'un agent oxydant à base d'iode hypervalent (PIFA) et en présence d'un acide de Lewis (Figure 1.51). Depuis cinq ans, la

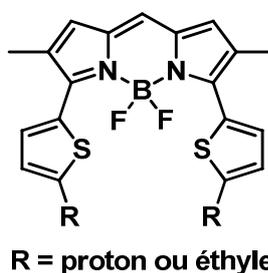
dimérisation de BODIPYs a permis de découvrir de nouvelles propriétés spectroscopiques et électrochimiques dues à l'existence d'un couplage excitonique entre les deux unités du dimère. Des travaux de recherche sur la synthèse de dimères en positions 1 et 7 ont donc été envisagés par cette voie. D'autres dimères connectés sur des positions différentes ont également été préparés. Contrairement au couplage croisé, le couplage oxydant a permis l'obtention de ces dimères en une seule étape.



Figure 1.51 : Représentation de l'extension de la conjugaison électronique par couplage direct.

4.2 La valorisation d'un dithiényl-BODIPY

Durant ces travaux de thèse, une molécule s'est révélée posséder des propriétés photophysiques très intéressantes, une bonne stabilité et une synthèse efficace. Il s'agit d'un dithiényl-BODIPY possédant une émission dans le rouge (Figure 1.52). Du fait de ces caractéristiques, il a été envisagé de valoriser cette molécule suivant trois axes.



R = proton ou éthyle

Figure 1.52 : Structure du dithiényl-BODIPY.

4.2.1 La solubilisation dans l'eau

Relativement peu de fluorophores hydrosolubles émettant une fluorescence rouge sont décrits dans la littérature. De plus, leur stabilité et leurs propriétés photophysiques dans les milieux aqueux sont souvent limitées. Les propriétés remarquables du dithiényl-BODIPY ont permis d'envisager son utilisation dans les milieux biologiques. Pour se faire, le premier axe qui a fait l'objet de travaux de recherche sur cette molécule est l'introduction de groupements solubilisants dans l'eau (Figure 1.53). L'objectif a été de minimiser les étapes de synthèse, nous verrons donc quelle méthode permet d'avoir la solubilisation dans l'eau la plus efficace. La présentation des propriétés spectroscopiques des BODIPYs solubles dans l'eau permettra de montrer en quoi ils se distinguent des exemples de la littérature.

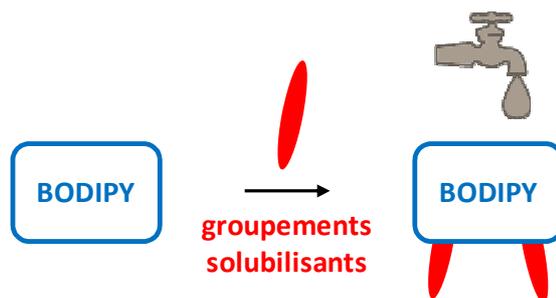


Figure 1.53 : Représentation de la solubilisation du dithiényl-BODIPY dans l'eau.

4.2.2 La détection de cystéine

Une des applications des fluorophores dans le domaine de la biologie est la détection d'analytes. Le deuxième axe qui a été privilégié est la détection d'un acide aminé : la cystéine (Figure 1.54). De part la réactivité du groupement thiol, la cystéine joue plusieurs rôles dans le métabolisme humain comme par exemple la rigidification des protéines grâce à la formation de ponts disulfures. La modification de la concentration en cystéine est un indicateur permettant de diagnostiquer certaines maladies comme les cancers, la maladie d'Alzheimer ou encore le psoriasis. Cela montre l'intérêt de concevoir un fluorophore permettant de détecter cet acide aminé. Cela est rendu possible suite à l'introduction d'une fonction aldéhyde sur le BODIPY provoquant une extinction partielle de la fluorescence. Cet aldéhyde peut alors réagir avec la cystéine menant à la formation d'une thiazolidine et provoquant une modification des propriétés spectroscopiques du fluorophore (effet hypsochrome et augmentation de la fluorescence).

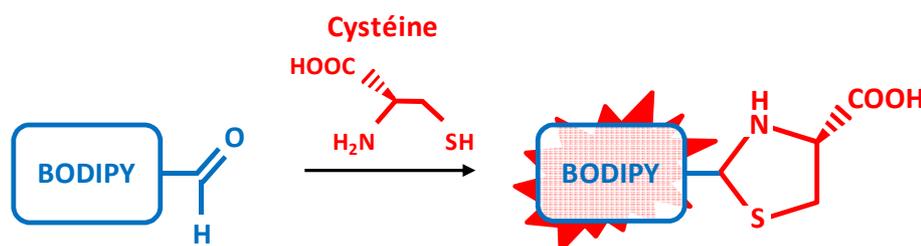


Figure 1.54 : Représentation de la détection de cystéine avec le dithiényl-BODIPY.

4.2.3 Le marquage d'une protéine

L'autre domaine d'application des fluorophores en biologie est la bioconjugaison et le marquage spécifique (Figure 1.55). Le troisième et dernier axe qui a été exploré pour la valorisation de ce dithiényl-BODIPY est donc le marquage d'une protéine modèle : l'albumine de sérum bovin (BSA acronyme anglais pour *Bovine Serum Albumine*). Le greffage sur la protéine

de la sonde fonctionnalisée par un ester activé permet d'induire une fluorescence rouge à la BSA dans le but de faire, par la suite, de l'imagerie par microscopie de fluorescence. Les résultats obtenus permettent de se rendre compte de l'efficacité de ce BODIPY en termes de stabilité et de rendement quantique de fluorescence dans un milieu aqueux polaire (tampon phosphate).

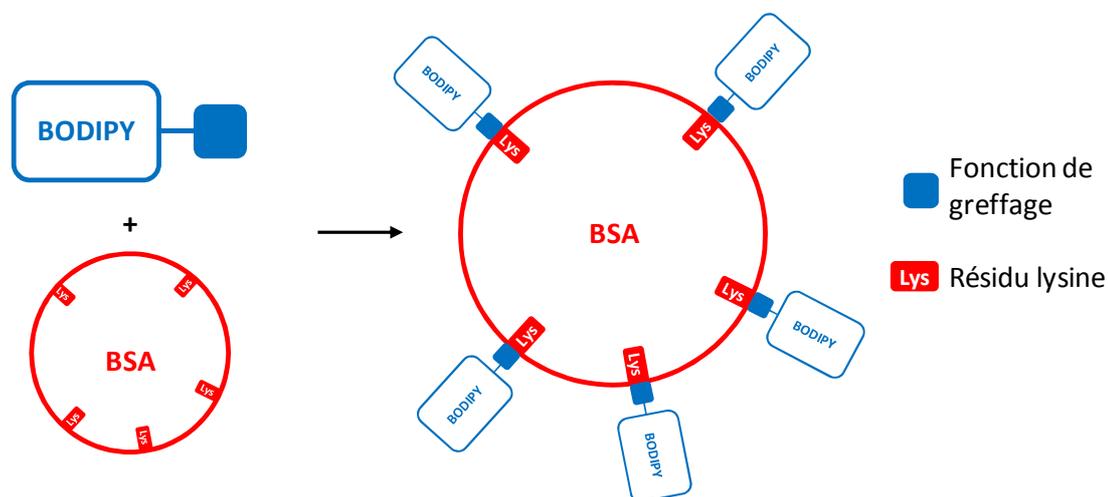


Figure 1.55 : Représentation du marquage de la BSA par le dithiényl-BODIPY.

Les travaux de thèse présentés dans ce mémoire sont divisés en trois parties. La première concerne l'halogénéation des BODIPYs en positions 1 et 7 (chapitre 2) nécessaire à leur fonctionnalisation pour ainsi envisager une extension de la conjugaison électronique. La majorité des molécules obtenues dans cette partie sont utilisées comme briques de départ pour les chapitres suivants. La deuxième partie traite de l'extension de la conjugaison électronique grâce d'une part au couplage des BODIPYs halogénés avec diverses unités aromatiques (chapitre 3) et d'autre part à la dimérisation de BODIPYs (chapitre 4). La troisième et dernière partie est consacrée à la solubilisation dans l'eau d'un dithiényl-BODIPY obtenu lors de ces travaux ainsi qu'à son utilisation dans la détection de cystéine et le marquage de BSA (chapitre 5). À la suite de ces résultats, une conclusion générale aidera à faire le point sur les sujets abordés et à exposer des perspectives permettant d'envisager des extensions à moyen et long termes de ces travaux de recherche.

CHAPITRE 2 :

HALOGÉNATION DE BODIPYS EN POSITIONS 1 ET 7

Nous avons vu dans le chapitre 1 qu'une manière de déplacer la longueur d'onde d'émission des BODIPYs vers les grandes longueurs d'onde est d'étendre la conjugaison électronique grâce à l'introduction de groupements aromatiques riches en électrons délocalisables sur le corps du BODIPY. Afin de greffer ces groupements, diverses réactions de couplages croisés peuvent être réalisées. Il est alors nécessaire de synthétiser des BODIPYs halogénés. Le présent chapitre présente la synthèse ainsi que les propriétés spectroscopiques de BODIPYs halogénés en positions 1 et 7.

1. Introduction : les BODIPYs halogénés

S'il est possible de synthétiser un BODIPY fonctionnalisé à partir de pyrroles substitués par des groupements alkyles ou aryles, la synthèse de pyrroles contenant des groupements plus élaborés se révèle plus difficile, notamment à cause de la stabilité limitée des pyrroles. Il est donc généralement préférable de réaliser l'étape de fonctionnalisation à la suite de la condensation du pyrrole grâce à l'utilisation de BODIPYs halogénés.

Une substitution électrophile aromatique (S_{EAr}) a lieu pour l'introduction de l'halogène. Elle a lieu à deux stades différents de la formation du BODIPY, suivant les positions à halogéner : au niveau du dipyrrométhane pour l'halogénéation des positions 3 et 5 et au niveau du BODIPY pour l'halogénéation des positions 2 et 6 (Figure 2.1).

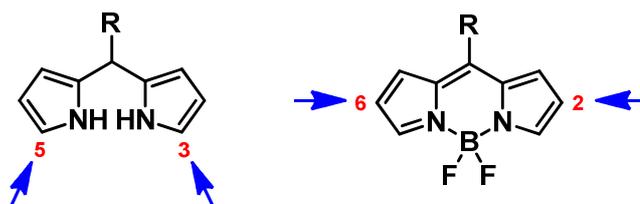


Figure 2.1 : Représentation des stades d'halogénéation en positions 3 et 5 et en positions 2 et 6.

Chloration, bromation et iodation ont été largement étudiées sur les positions 2, 3, 5 et 6 en variant les agents halogénants employés. Toutefois, il est surprenant de constater qu'au début de ces travaux de thèse, aucun article ne traitait de l'halogénéation spécifique des positions 1 et 7 du BODIPY.

1.1. Halogénéation en positions 3 et 5

Les positions 3 et 5 du BODIPY sont connues pour avoir l'effet le plus important sur le déplacement de la longueur d'onde.^{74,92} Ceci justifie l'intérêt porté à l'halogénéation de ces positions afin de réaliser des réactions de couplages. L'introduction directe de différents groupements, dans le but de moduler les propriétés optiques du BODIPY, est donc rendue possible.⁵⁰ La complexation du BODIPY par un groupement BF₂ entraînant une inversion de la polarité, appelée *Umpolung*, la S_EAr permettant l'halogénéation des positions 3 et 5 doit avoir lieu au niveau du dipyrrométhane, sur les positions α des pyrroles.

Chloration

Inspirés par les travaux de Lindsey⁹³ et Burton,⁹⁴ Boens *et al.* ont été les premiers à développer l'halogénéation de BODIPYs en positions 3 et 5 en présentant d'abord l'introduction d'atomes de chlore (Figure 2.2).⁹⁵ Le dipyrrométhane, obtenu à partir de la condensation de pyrrole avec le 4-hydroxybenzaldéhyde,⁹⁶ est chloré exclusivement en position α des pyrroles avec deux équivalents de *N*-chlorosuccinimide (NCS) à -78 °C dans le THF. L'oxydation en dipyrrométhène et la complexation avec un groupement BF₂ permet d'obtenir le BODIPY dichloré en positions 3 et 5.

⁹² Rohand, T. ; Baruah, M. ; Qin, W. ; Boens, N. ; Dehaen, W. *Chem. Commun.* **2006**, *42*, 266-268.

⁹³ 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.

⁹⁴ Gillow, H. M. ; Burton, D. E. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2221-2225.

⁹⁵ Baruah, M. ; Qin, W. ; Basarić, N. ; De Borggraeve, W. M. ; Boens, N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4152-4157.

⁹⁶ Kursunlu, A. N. ; Guler, E. ; Ucan, H. I. ; Boyle, R. W. *Dyes Pigm.* **2012**, *94*, 496-502.

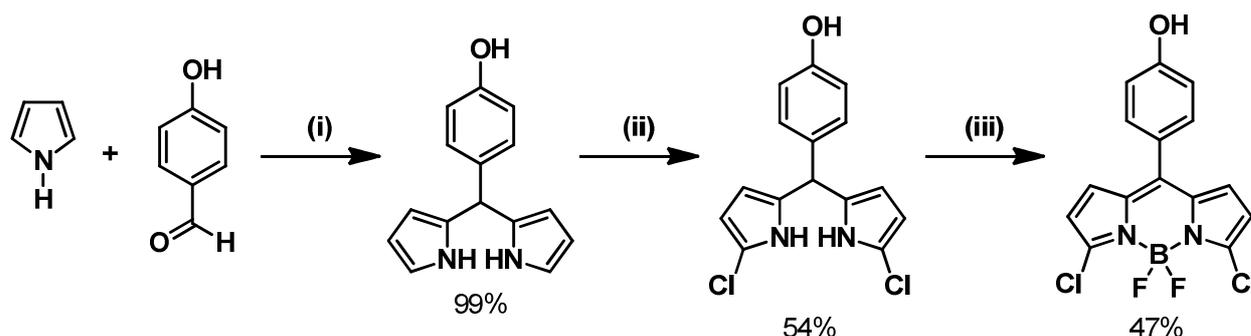


Figure 2.2 : Synthèse d'un BODIPY dichloré. (i) TFA (0,1 équiv), 25 °C, 15 min ; (ii) NCS (2 équiv), THF, -78 °C, 2 h ; (iii) (a) *p*-chloranil (1 équiv), CH₂Cl₂, 25 °C, 1 h ; (b) NEt₃ (10 équiv), BF₃.OEt₂ (15 équiv), toluène, reflux, 2,5 h.

À partir de ce BODIPY dichloré, deux types de réactions peuvent être mis en jeu afin d'introduire des groupements en positions 3 et 5. Tout d'abord, certains couplages croisés pallado-catalysés peuvent être réalisés.⁷² Mais il est également possible d'envisager des réactions de substitution nucléophile aromatique (S_NAr) donnant lieu à des composés symétriques ou asymétriques qu'il aurait été difficile d'obtenir d'une autre manière.⁹⁷ Les BODIPYs dichlorés sont utilisés, par exemple, pour insérer des groupements fonctionnels adaptés à la bioconjugaison.⁹⁸

Bromation

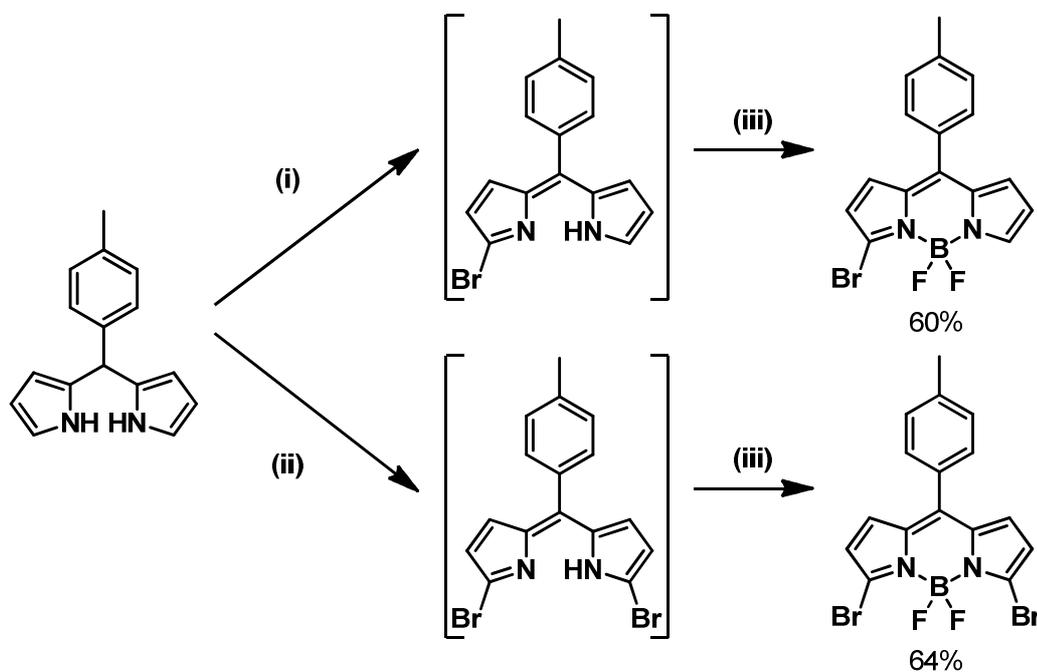


Figure 2.3 : Synthèse de BODIPYs bromés. (i) (a) NBS (1 équiv), THF, -78 °C, 1 h ; (b) DDQ (1 équiv), THF, 25 °C, 10 min ; (ii) NBS (2 équiv), THF, -78 °C, 1 h ; (iii) NEt₃ (35 équiv), BF₃.OEt₂ (50 équiv), CH₂Cl₂, 25 °C, 1 h.

⁹⁷ Baruah, M. ; Qin, W. ; Vallée, R. A. L. ; Beljonne, D. ; Rohand, T. ; Dehaen, W. ; Boens, N. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4377-4380.

⁹⁸ Li, L. ; Nguyen, B. ; Burgess, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3112-3116.

Une synthèse similaire a été mise en œuvre lors de précédents travaux au laboratoire en 2009 pour la synthèse de BODIPYs dibromés en positions 3 et 5 avec l'utilisation de NBS comme agent bromant (Figure 2.3).⁷⁵ En modulant le nombre d'équivalents de NBS, Ravikanth *et al.* ont montré qu'il était possible d'obtenir des BODIPYs monobromés et dibromés.⁹⁹

Comme pour la chloration, seules les positions 3 et 5 sont substituées par des atomes de brome dans ces conditions. Néanmoins, l'équipe de Ravikanth a décrit la synthèse d'un BODIPY hexabromé en position 1, 2, 3, 5, 6 et 7 par augmentation du nombre d'équivalents de NBS (Figure 2.4). Le BODIPY hexabromé obtenu est ensuite couplé à différents acides arylboroniques afin d'obtenir des BODIPYs polyarylés, comme par exemple, l'hexaphényl-BODIPY.¹⁰⁰ La préparation d'un composé similaire par fonctionnalisation en amont du pyrrole aurait, quant à elle, nécessité sept étapes de synthèse au lieu de trois.^{101,102}

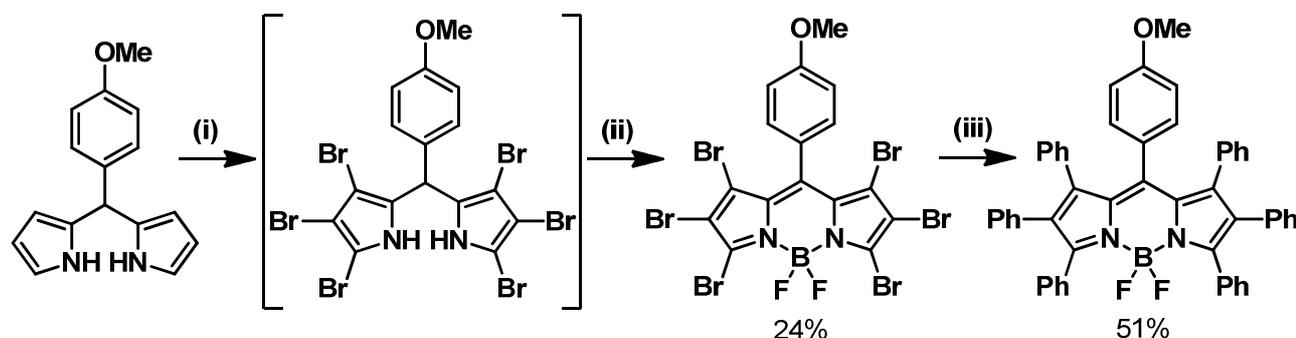


Figure 2.4 : Synthèse d'un BODIPY hexabromé et de sa fonctionnalisation. (i) NBS (10 équiv), THF, 25 °C, 18 h ; (ii) (a) DDQ (0,4 équiv), CH₂Cl₂, 25 °C, 30 min ; (b) NEt₃ (14 équiv), BF₃.OEt₂ (18 équiv), CH₂Cl₂, 25 °C, 30 min ; (iii) PhB(OH)₂ (20 équiv), Na₂CO₃ (19 équiv), [Pd(PPh₃)₄] (10% mol.), H₂O/THF/toluène (1:1:1), 80 °C, 6-10 h.

Iodation

En même temps que la publication de travaux sur l'obtention de BODIPYs bromés en positions 3 et 5, Vicente *et al.* se sont intéressés à l'iodation de BODIPYs dans ces mêmes positions, suivant une voie synthétique particulière faisant intervenir une substitution *ipso* suite à l'introduction de carboxylates en position α du dipyrrométhane. En effet, l'utilisation d'un agent halogénant classique (*N*-iodosuccinimide par exemple), ne permet pas d'ioder sélectivement le

⁹⁹ Rajeswara, M. ; Pavan Kumar, K. V. ; Ravikanth, M. *J. Organomet. Chem.* **2010**, 695, 863-869.

¹⁰⁰ Lakshmi, V. ; Ravikanth, M. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 8466-8471.

¹⁰¹ Jonh, E. A. ; Pollet, P. ; Gelbaum, L. ; Kubanek, J. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 1929-1931.

¹⁰² Wakaliya, A. ; Sugita, N. ; Yamaguchi, S. *Chem. Lett.* **2008**, 37, 1094-1095.

dipyrrométhane. L'iodation a également lieu avant l'étape d'oxydation du dipyrrométhane en dipyrrométhène. Dans ce cas, l'agent iodant utilisé est le diiode (Figure 2.5).¹⁰³

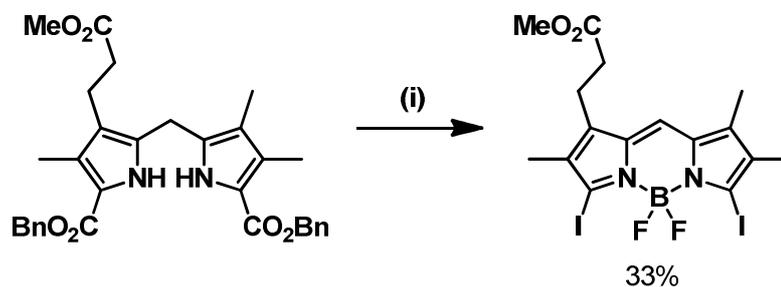


Figure 2.5 : Synthèse d'un BODIPY diiodé. (i) (a) Pd/C, H₂, THF, 25 °C, 6 h ; (b) NaHCO₃, I₂ (1,5 équiv), MeOH/H₂O, 25 °C puis 0 °C, 1,5 h ; (c) DDQ, CH₂Cl₂, 0 °C, 10 min ; (d) NEt₃, BF₃.OEt₂, CH₂Cl₂, 25 °C, 30 min.

Au travers de ces différents exemples d'halogénéation en positions 3 et 5, il est à noter que quel que soit la nature de l'halogène (chlore, brome ou iode), ce dernier doit être introduit avant l'étape de formation du dipyrrométhène. En effet, au stade du dipyrrométhane, ces positions ont la réactivité des positions α d'un pyrrole, permettant une *SEAr* sélective par un agent halogénant.

1.2. Halogénéation en positions 2 et 6

Contrairement aux positions 3 et 5, l'halogénéation des positions 2 et 6 a lieu une fois le dipyrrométhène complexé par BF₂. L'utilisation de différents agents halogénants a été mise au point pour halogéner les positions 2 et 6. Les plus courants sont présentés dans ce paragraphe.

Chloration

En 2012, Ortiz *et al.* décrivent plusieurs manières d'obtenir des BODIPYs chlorés.¹⁰⁴ La plus efficace pour chlorer les positions 2 et 6 est l'utilisation de NCS sur le BODIPY (Figure 2.6). En modulant le nombre d'équivalents, il est possible d'obtenir les produits mono et dichloré. En forçant la réaction par l'ajout d'équivalents supplémentaires, les positions 3 et 5 peuvent également être chlorées à la suite des positions 2 et 6.

¹⁰³ Jiao, L. ; Li, J. ; Zhang, S. ; Wei, C. ; Hao, E. ; Vicente, M. G. H. *New J. Chem.* **2009**, *33*, 1888-1893.

¹⁰⁴ Duran-Sampedro, G. ; Agarrabeitia, A. R. ; Garcia-Moreno, I. ; Costela, A. ; Banuelos, J. ; Arbeloa, T. ; Lopez Arbeloa, I. ; Chiara, J. L. ; Ortiz, M. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6335-6350.

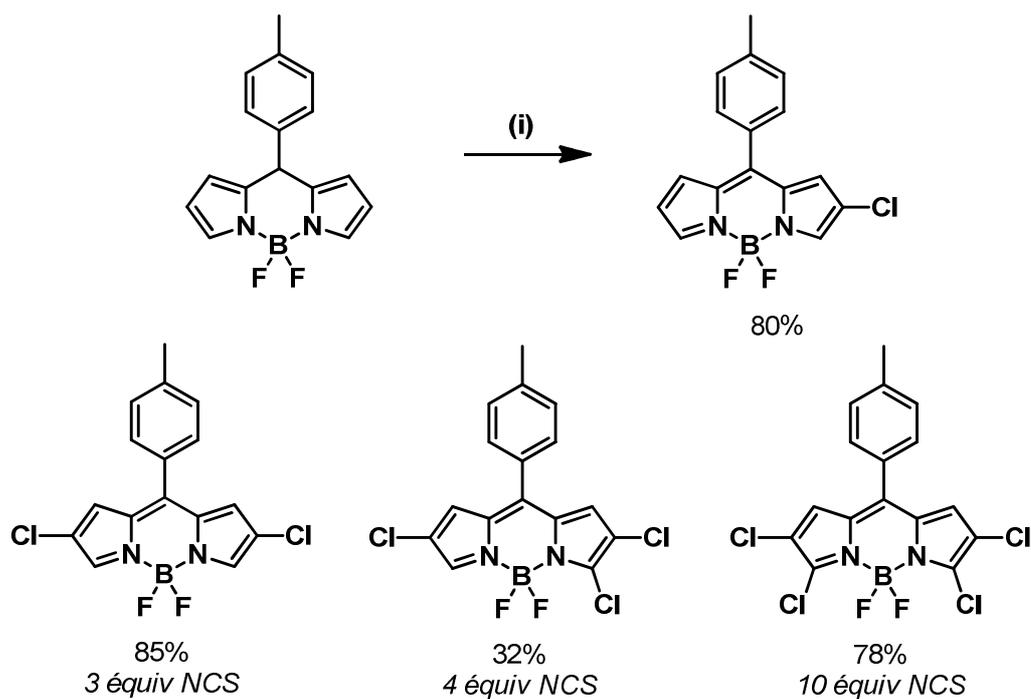


Figure 2.6 : Synthèse de BODIPYs chlorés. (i) NCS (2 équiv), THF, 25 °C, 12 h.

Bromation

La bromation de BODIPYs en positions 2 et 6 a été développée par Boyer *et al.* en 1990,¹⁰⁵ et réutilisée par Hao *et al.* pour polybromer des BODIPYs (Figure 2.7).¹⁰⁶ Il est

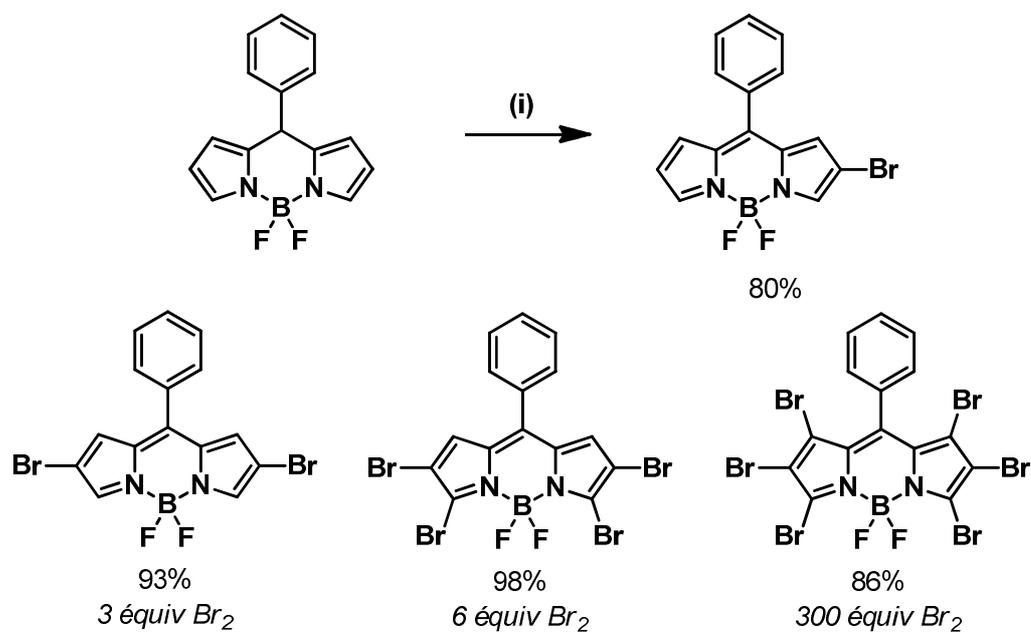


Figure 2.7 : Synthèse de BODIPYs bromés. (i) Br₂ (2 équiv), CH₂Cl₂, 25 °C, 6 h.

¹⁰⁵ Shah, H. ; Thangaraj, K. ; Soong, M. L. ; Wolford, L. T. Boyer, J. H. ; Politzer, I. R. ; Pavlopoulos, T. G. *Heteroatom. Chem.* **1990**, *1*, 389-399.

¹⁰⁶ Jiao, L. ; Pang, W. ; Zhou, J. ; Wei, Y. ; Mu, X. ; Bai, G. ; Hao, E. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9988-9996.

possible de mono, di et polybromer le BODIPY en présence de dibrome. Comme dans le cas de la chloration, les BODIPYs mono et dibromés sont obtenus exclusivement en positions 2 et 6. Afin d'accéder à la bromation des positions 1 et 7, il est nécessaire d'augmenter considérablement le nombre d'équivalents de dibrome (300 équivalents). Les BODIPYs bromés sont obtenus avec d'excellents rendements.

D'autres méthodes ont été développées pour la bromation des positions 2 et 6 du BODIPY en utilisant différents agents bromants comme le NBS et le bromure de cuivre(I).^{107,108,109}

Les BODIPYs bromés obtenus sont des sensibilisateurs potentiels pour la photothérapie dynamique grâce à l'utilisation de l'effet d'atome lourd induit par les atomes de brome. En effet, les halogènes facilitent le CIS, donc le passage d'un état excité singulet à un état triplet permettant la génération d'oxygène singulet qui est cytotoxique pour les cellules.^{110,111,112,113}

Au laboratoire, des travaux publiés en 2008 présentent la monobromation d'un BODIPY substitué par un groupement iodophényle en position 8 (Figure 2.8).¹¹⁴ L'iode étant plus réactif vis-à-vis de certains couplages, il est possible d'envisager une fonctionnalisation sélective de cette molécule.

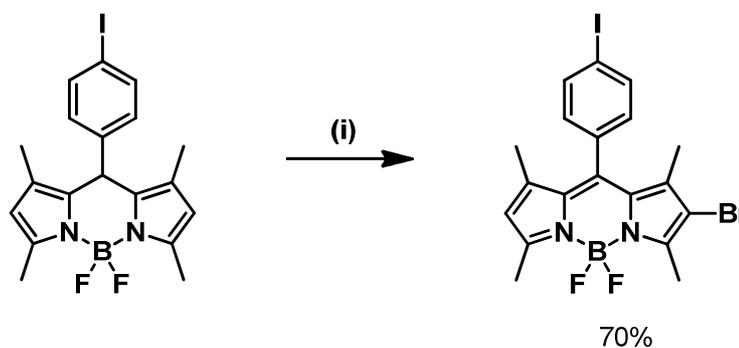


Figure 2.8 : Synthèse de BODIPYs bromés. (i) NBS (1,2 équiv), CH₂Cl₂/DMF, 25 °C, 30 min.

¹⁰⁷ Dost, Z. ; Atilgan, S. ; Akkaya, E. U. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 8484-8488.

¹⁰⁸ Hayashi, Y. ; Yamaguchi, S. ; Cha, W. Y. ; Kim, D. ; Shinokubo, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2992-2995.

¹⁰⁹ Ye, J. -H. ; Wang, G. ; Huang, C. ; Hu, Z. ; Zhang, W. ; Zhang, Y. *Synthesis*, **2012**, *44*, 104-110.

¹¹⁰ Kamkaew, A. ; Lim, S. H. ; Lee, H. B. ; Kiew, L. V. ; Chung, L. Y. ; Burgess, K. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 77-88.

¹¹¹ Atilgan, S. ; Ekmekci, Z. ; Dogan, A. L. ; Guc, D. ; Akkaya, E. U. *Chem. Commun.* **2006**, 4398-4400.

¹¹² Awuah, S. G. ; Polreis, J. ; Biradar, V. ; You, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3884-3887.

¹¹³ Zhang, X. -F. ; Yang, X. J. *Phys. Chem. B*, **2013**, *117*, 5533-5539.

¹¹⁴ Bonardi, L. ; Ulrich, G. ; Ziessel, R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2183-2186.

Iodation

L'obtention de BODIPYs iodés en positions 3 et 5 a été réalisée de deux manières, présentant chacune leurs avantages et leurs inconvénients. Le premier BODIPY iodé a été décrit par Burgess *et al.* en 2003 à partir d'un carboxaldéhyde de pyrrole iodé (Figure 2.9).¹¹⁵ Bien que présentant l'avantage de pouvoir obtenir des BODIPYs dissymétriques par l'utilisation de deux pyrroles différents, la préparation en amont des carboxaldéhydes de pyrrole montre les limites de cette voie de synthèse.

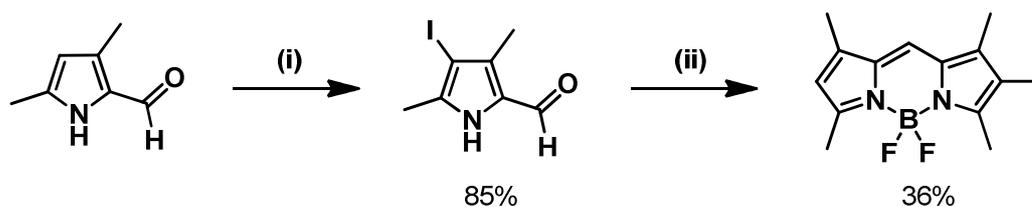


Figure 2.9 : Synthèse d'un BODIPY monoiodé. (i) I₂ (1,1 équiv), K₂CO₃ (1,5 équiv), MeOH, 0 °C, 12 h ; (ii) (a) POCl₃ (1 équiv), 3,5-diméthylpyrrole (1 équiv), *n*-pentane/CH₂Cl₂, 0 °C, 10 min ; (b) NEt₃ (1,4 équiv), BF₃.OEt₂ (2,5 équiv), toluène, 70 °C, 2 h.

Une deuxième méthode consiste à ioder directement le BODIPY (Figure 2.10). Différents agents iodants ont été employés avec des résultats similaires.^{114,116,117,118}

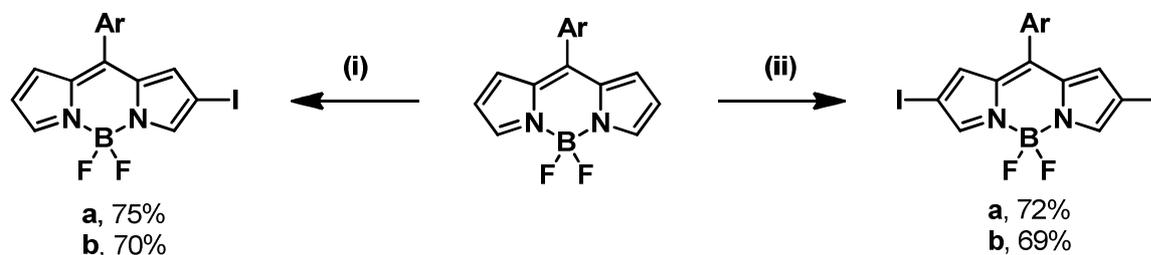


Figure 2.10 : Synthèse de BODIPYs iodés. (i) (a) ICl (1 équiv), CH₂Cl₂/MeOH, 25 °C, 30 min ; ou (b) I₂ (1 équiv), HIO₃ (0,8 équiv), EtOH, 25 °C, 1 h ; (ii) (a) ICl (2,5 équiv), CH₂Cl₂/MeOH, 25 °C, 30 min ; ou (b) I₂ (2,5 équiv), HIO₃ (2 équiv), EtOH, 25 °C, 1 h.

Cependant, l'augmentation du nombre d'équivalents de chlorure d'iode entraîne la formation de produits iodés et/ou chlorés due à la compétition entre l'iodure et le chlorure (Figure 2.11).¹¹⁹

¹¹⁵ Wan, C. -W. ; Burghart, A. ; Chen, J. ; Bergström, F. ; Johansson, L. B. -A. ; Wolford, M. F. ; Kim, T. G. ; Topp, M. R. ; Hochstrasser, R. M. ; Burgess, K. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4430-4441.

¹¹⁶ Ortiz, M. ; Agarrabeita, A. R. ; Duran-Sampedro, G. ; Prieto, J. B. ; Lopez, T. A. ; Massad, W. A. ; Montejano, H. A. ; Garcia, N. A. ; Arbeloa, I. L. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 1153-1162.

¹¹⁷ Zhang, D. ; Wen, Y. ; Xiao, Y. ; Yu, G. ; Liu, Y. ; Qian, X. *Chem. Commun.* **2008**, 4777-4779.

¹¹⁸ Ye, J. -H. ; Hu, Z. ; Wang, Y. ; Zhang, W. ; Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6858-6860.

¹¹⁹ Hubig, S. M. ; Jung, W. ; Kochi, J. K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6233-6244.

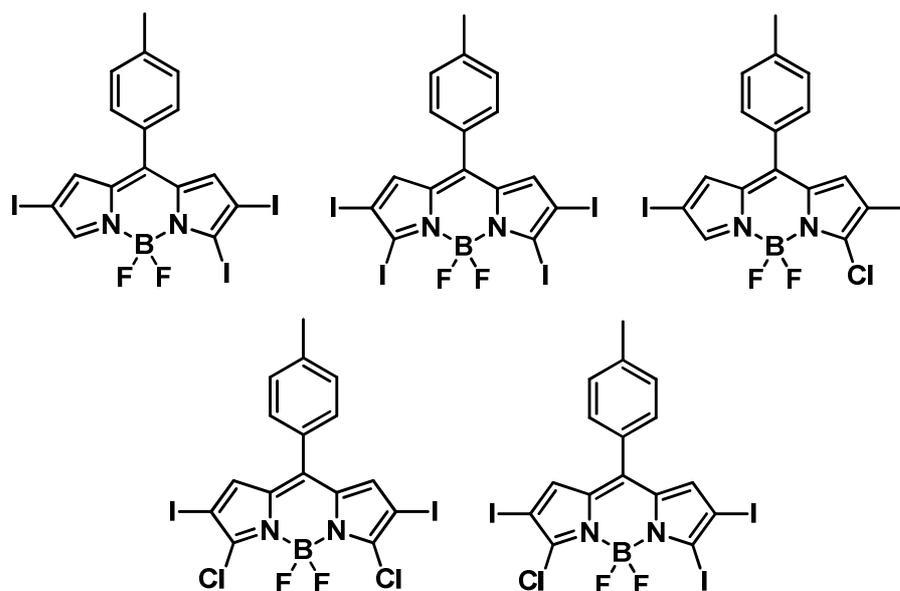


Figure 2.11 : Exemples de BODIPYs polyiodés et chlorés obtenus avec ICl (de 3,5 à 8 équiv).

Au travers de ces différents travaux concernant l'halogénéation des positions 2 et 6, il est important de constater que la nature de l'agent halogénant, le nombre d'équivalents employés, ainsi que les conditions de solvant et de température permettent d'affiner les résultats obtenus. De nombreux BODIPYs halogénés en positions 2 et 6 montrent des intérêts comme photosensibilisateurs en photothérapie dynamique. Ils permettent également l'introduction de divers groupements dans le but, entre autres, de moduler les propriétés optiques de la molécule.

1.3. Intérêt de l'halogénéation en positions 1 et 7

L'halogénéation à la fois des positions 3 et 5 et des positions 2 et 6 a permis de concevoir une multitude de BODIPYs grâce à la richesse des groupements fonctionnels qui ont substitué les halogénures. Les propriétés de la famille des BODIPYs, notamment les propriétés optiques, ont donc pu être modulées, permettant de nouvelles applications pour ces fluorophores.

Sans halogénéation des positions 1 et 7, la synthèse de BODIPYs substitués dans ces positions reste limitée à l'introduction de groupements simples (méthyles, phényles, etc.) à partir de pyrroles. L'halogénéation de ces positions permet d'envisager le couplage de groupements plus spécifiques et, par conséquent, de modifier les propriétés physiques et photophysiques des BODIPYs.

1.4. Molécule cible

Aucun exemple d'halogénéation spécifique des positions 1 et 7 n'est décrit dans la littérature. Il est donc important de concevoir un BODIPY qui le permette (Figure 2.12). Tout d'abord, les positions 1 et 7 sont laissées libres. Comme il est possible d'introduire un halogène sur les positions 2, 3, 5 et 6 du BODIPY, il est nécessaire d'y introduire des groupements pour que ces positions n'entrent pas en compétition avec les positions 1 et 7. Un groupement méthyle a été choisi pour les positions 2 et 6 afin d'avoir un encombrement stérique minimum et un groupement R pour les positions 3 et 5 (méthyle ou thiényle) dans le but de moduler les propriétés optiques du BODIPY. La position 8 n'est pas substituée pour deux raisons : favoriser l'approche des réactifs en positions 1 et 7 avec un encombrement stérique minimal et éviter une baisse du rendement quantique de fluorescence. En effet, comme les positions 1 et 7 sont libres, l'introduction d'un groupement en position 8 (un groupement phénylique par exemple) pourrait provoquer une désactivation non radiative liée à la rotation du substituant. Enfin, des atomes de fluor ont été choisis pour substituer l'atome de bore. Plus tard, ceux-ci pourront être remplacés par d'autres groupements fonctionnels pour donner au BODIPY d'autres propriétés.

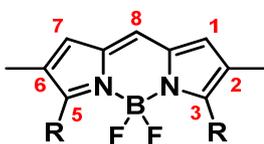


Figure 2.12 : Structure de la molécule cible.

2. Halogénéation en positions 1 et 7 du 2,3,5,6-tétraméthyl-BODIPY

Lorsque ces travaux ont débuté, aucun BODIPY halogéné spécifiquement en positions 1 et/ou 7 n'avait été décrit dans la littérature. Les premiers essais d'halogénéation en positions 1 et 7 ont alors été réalisés sur un BODIPY tétraméthylé (Figure 2.13). Le choix d'utiliser ce BODIPY est dû au fait que sa synthèse est directe et rapide.

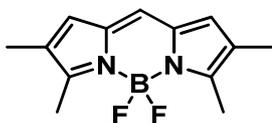


Figure 2.13 : Structure du 4,4'-difluoro-2,3,5,6-tétraméthyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène.

2.1 Synthèse du BODIPY

2.1.1 Synthèse du pyrrole

Dans un premier temps, il a fallu synthétiser le 2,3-diméthyl-1*H*-pyrrole **1** (Figure 2.14). Il a été obtenu par réaction de Trofimov.¹²⁰ Une version *one-pot* a été privilégiée pour la synthèse des pyrroles présentés dans ce manuscrit.¹²¹

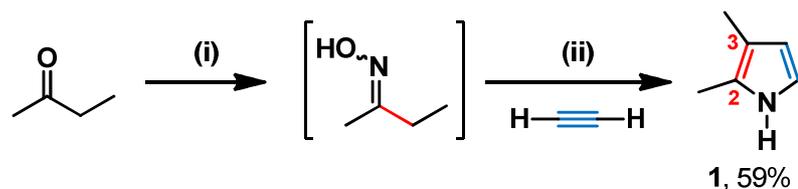


Figure 2.14 : Synthèse du composé **1**. (i) NH_2OH , HCl (1 équiv), NaHCO_3 (1 équiv), DMSO , $25\text{ }^\circ\text{C}$, 18 h ; (ii) $100\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min puis KOH (1,5 équiv), 5 h.

La réaction de Trofimov consiste à synthétiser des pyrroles à partir d'oximes (Figure 2.15). Une base forte (l'hydroxyde de potassium) dans le DMSO permet de déprotonner l'oxime qui est ensuite condensée sur l'acétylène. Deux réarrangements sigmatropiques, [1,3] et [3,3], suivis de l'addition de l'imine sur l'aldéhyde et de l'élimination d'une molécule d'eau mènent à la cyclisation et à l'obtention du pyrrole.¹²²

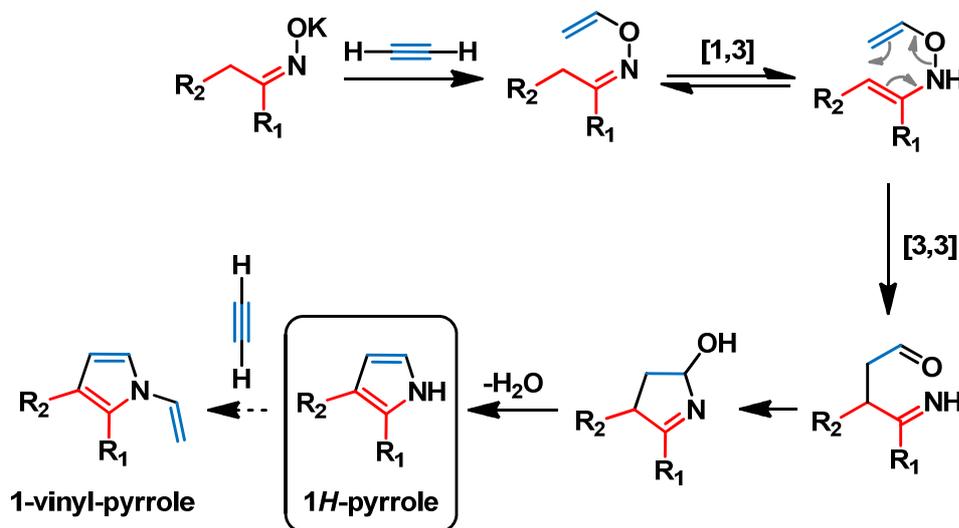


Figure 2.15 : Mécanisme de la réaction de Trofimov.

¹²⁰ Trofimov, B. A. ; Mikhaleva, A. I. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1980**, *10*, 1299-1312.

¹²¹ Schmidt, E. Y. ; Mikhaleva, A. I. ; Vasil'tsov, A. M. ; Zaitsev, A. B. ; Zorina, N. V. *ARKIVOC*, **2005**, *7*, 11-17.

¹²² Meallet-Renault, R. ; Clavier, G. ; Dumas-Verdes, C. ; Badre, S. ; Schmidt, E. Y. ; Mikhaleva, A. I. ; Laprent, C. ; Pansu, R. ; Audebert, P. ; Trofimov, B. A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2008**, *78*, 2247-2256.

Pour la synthèse du 2,3-diméthyl-1*H*-pyrrole **1**, la butanone a été transformée en oxime par l'hydroxylamine hydrochlorée. Le chlorure d'hydrogène libéré a été neutralisé par de l'hydrogénocarbonate de sodium. La condensation de l'oxime avec l'acétylène en milieu basique a permis la cyclisation du pyrrole. Après purification par chromatographie sur une colonne d'alumine, le composé **1** a été obtenu avec un rendement de 59%. Le 1-vinyl-pyrrole correspondant, faisant suite à l'addition d'acétylène sur l'atome d'azote du pyrrole **1** dans le milieu réactionnel, a été également isolé avec un rendement de 10%.

2.1.2 Synthèse du tétraméthyl-BODIPY

Il existe deux méthodes pour obtenir des BODIPYs non substitués en position 8 : l'utilisation de carboxaldéhyde de pyrrole d'une part, et la condensation de pyrroles en présence de formaldéhyde ou d'équivalents synthétiques d'autre part.

Les premiers BODIPYs non substitués en position 8 ont été obtenus par condensation d'un carboxaldéhyde de pyrrole avec un pyrrole. Cette méthode a été décrite par Lugtenburg en 1977.^{123,124} En 2008, Burgess a proposé une nouvelle synthèse dans laquelle seul le carboxaldéhyde de pyrrole est nécessaire pour obtenir le dipyrrométhène.⁸⁶

En 2009, Suzuki *et al.* se sont inspirés des travaux de Breitmaier *et al.* décrivant une méthode permettant d'obtenir des dipyrrométhènes à partir de pyrroles et d'orthoesters pour la synthèse de porphyrinogènes.^{125,126} Cette méthode a été adaptée à la synthèse de BODIPYs non fonctionnalisés en position 8 grâce à l'utilisation de l'orthoformiate d'éthyle (l'orthoester triéthylique de l'acide formique).¹²⁷

Dans le cadre de ces travaux de recherche et en s'inspirant des travaux de Suzuki, le composé **2** a pu être synthétisé (Figure 2.16) par condensation de deux équivalents du pyrrole **1** avec quinze équivalents d'orthoformiate d'éthyle dans le dichlorométhane distillé, favorisée par l'ajout d'acide trifluoroacétique (TFA). Le dipyrrométhène, directement obtenu après 45 minutes, n'a pas été isolé. Après évaporation de l'excès d'orthoformiate d'éthyle, il a d'abord été déprotoné avec de la triéthylamine puis complexé avec du BF₃.OEt₂. Cette voie de synthèse est

¹²³ Van Koeveringe, J. A. ; Lugtenburg, J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1977**, *96*, 55-58.

¹²⁴ Vos de Wael, E. ; Pardoën, J. A. ; Van Koeveringe, J. A. ; Lugtenburg, J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1977**, *96*, 306-308.

¹²⁵ Sepulveda-Boza, S. ; Breitmaier, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 894-896.

¹²⁶ Drews, A. ; Schönemeier, T. ; Seggewies, S. ; Breitmaier, E. *Synthesis*, **1998**, 749-752.

¹²⁷ Sekiya, M. ; Umezawa, K. ; Sato, A. ; Citterio, D. ; Suzuki, K. *Chem. Commun.* **2009**, 3047-3049.

plus rapide et plus efficace que la précédente, avec un rendement global de 41% pour l'obtention du composé **2**.

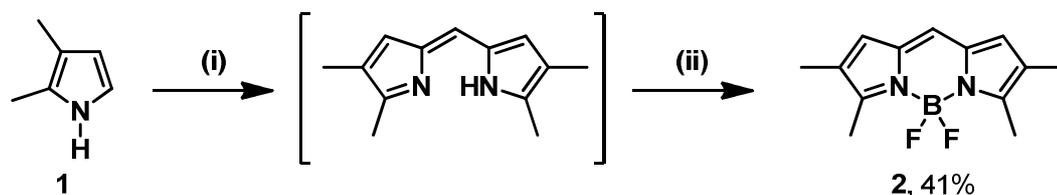


Figure 2.16 : Synthèse du composé **2**. (i) $\text{HC}(\text{OEt})_3$ (15 équiv), TFA (6 équiv), CH_2Cl_2 , 25 °C, 45 min ; (ii) NEt_3 (6 équiv), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (8 équiv), CH_2Cl_2 , 25 °C, 18 h.

Après recristallisation par diffusion d'éthanol dans une solution de BODIPY dans le dichlorométhane, le BODIPY **2** prend la forme de cristaux verts avec des reflets métalliques alors qu'en solution, sa couleur est rose orangé et présente une fluorescence jaune. Ce produit a été entièrement caractérisé par spectroscopies RMN (^1H , ^{13}C , ^{11}B), UV-visible, de fluorescence, infrarouge ; spectrométrie de masse ; micro-analyse et électrochimie. En RMN du proton (Figure 2.17.a), nous distinguons dans la partie aliphatique les signaux correspondants aux méthyles des positions 3 et 5 à 2,02 ppm et des positions 2 et 6 à 2,51 ppm. Le BODIPY étant symétrique, chaque signal intègre pour six protons. Dans la partie aromatique, le signal à 6,65 ppm intégrant pour deux protons est attribué aux protons des positions 1 et 7. Le proton

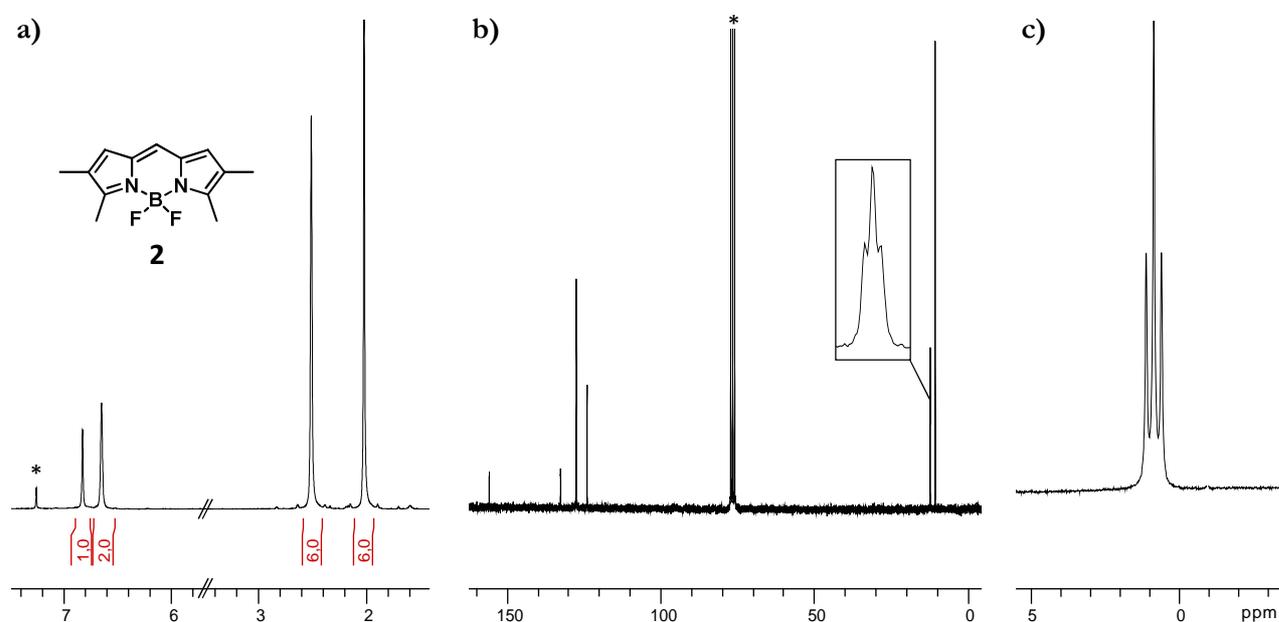


Figure 2.17 : Spectres RMN du composé **2** dans CDCl_3 . (a) RMN ^1H à 200 MHz ; (b) RMN ^{13}C à 50 MHz ; (c) RMN ^{11}B à 128 MHz.

en position 8 se situe à 6,83 ppm. En RMN du carbone 13 (Figure 2.17.b), il est intéressant de constater que le signal des méthyles en positions 3 et 5 se présente sous la forme d'un triplet ($J_{C-F} = 2,3$ Hz) dû au couplage de ces atomes de carbones avec les atomes de fluor présents sur l'atome de bore. Enfin, la RMN du bore 11 (Figure 2.17.c) montre un triplet ($1J = 33,3$ Hz) correspondant au couplage de l'atome de bore présent sur le BODIPY avec les deux atomes de fluor.

2.1.3 Propriétés optiques

L'étude des propriétés photophysiques du composé **2** (Tableau 2.1) va servir de point de comparaison avec les autres BODIPYs synthétisés durant cette thèse et permettra d'évaluer l'influence des différents substituants insérés sur le corps du BODIPY.

Tableau 2.1 : Données optiques pour le composé **2** déterminées à 25 °C. (a) Incertitude de mesure de ± 2 nm ; (b) le crésyl violet a été utilisé comme référence, $\Phi_F = 0,53$ dans le méthanol ($\lambda_{exc} = 546$ nm). Tous les Φ_F sont corrigés en fonction de l'indice de réfraction du milieu, erreur estimée à 10% ; (c) incertitude de mesure de $\pm 0,5$ ns ; (d) constantes de vitesse calculées en utilisant les équations suivantes : $k_r = \Phi_F/\tau_F$ et $k_{nr} = (1-\Phi_F)/\tau_F$ en considérant que tous les électrons de l'état fondamental peuplent l'état excité ; (e) déplacement de Stokes calculé à partir de l'équation : $\Delta_s = (1/\lambda_{abs}) - (1/\lambda_{em})$.

Composés	λ_{abs}^a (nm)	ϵ ($M^{-1}cm^{-1}$)	λ_{em}^a (nm)	Φ_F^b	τ_F^c (ns)	k_r^d ($10^8 s^{-1}$)	k_{nr}^d ($10^8 s^{-1}$)	Δ_s^e (cm^{-1})	Solvants
2	538	66000	545	0,93	11,0	0,8	0,1	240	toluène
	537	76000	544	0,87	11,8	0,7	0,1	240	CH ₂ Cl ₂

Le composé **2** présente une absorption et une émission typiques d'un BODIPY avec un profil et un temps de vie à l'état excité caractéristiques d'un émetteur singulet.^{58,73} Le spectre d'absorption montre une forte transition $S_0 \rightarrow S_1$ à 537 nm qui correspond à une transition $\pi \rightarrow \pi^*$ avec un coefficient d'absorption de $66\,000 M^{-1}cm^{-1}$ dans le dichlorométhane. La bande d'absorption à 359 nm correspond, quant à elle, à une transition $S_0 \rightarrow S_2$ également de nature $\pi \rightarrow \pi^*$. L'émission est l'image miroir de la transition $S_0 \rightarrow S_1$ et le spectre d'excitation recouvre parfaitement le spectre d'absorption, indiquant qu'une seule espèce est émissive. Le déplacement de Stokes est très faible ($240 cm^{-1}$), ce qui signifie une réorganisation conformationnelle minimale entre l'état fondamental et l'état excité. Les mesures ont été effectuées dans deux solvants possédant un moment dipolaire différent, le dichlorométhane ($\mu = 1,55$ D) (Figure 2.18.a) et le toluène ($\mu = 0,43$ D) (Figure 2.18.b). Au vu des données

récoltées, nous en concluons que les propriétés spectroscopiques du composé **2** ne sont pas influencées par la nature du solvant. Dans le toluène, le rendement quantique de fluorescence est de 93% avec un temps de vie de l'état excité de 11 ns.

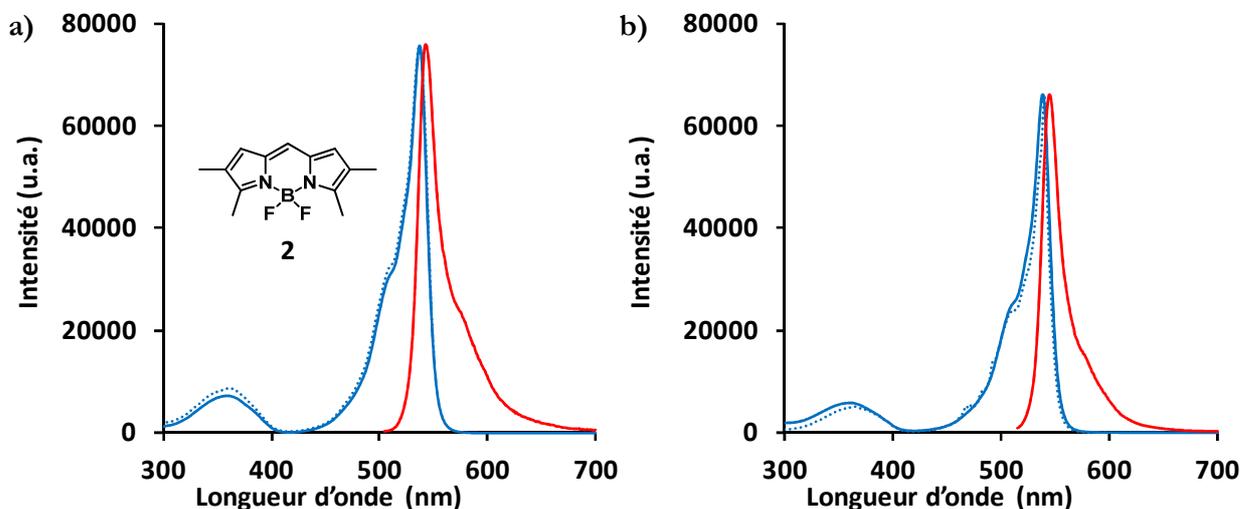


Figure 2.18 : Spectres d'absorption (en bleu), d'émission (en rouge) et d'excitation (en bleu pointillé) pour le composé **2** à 25 °C. (a) Dans CH₂Cl₂ à $\epsilon = 1,83 \times 10^{-5}$ M pour l'absorption, $\epsilon = 1,83 \times 10^{-7}$ M pour l'émission ($\lambda_{\text{exc}} = 500$ nm) et $\epsilon = 1,83 \times 10^{-7}$ M pour l'excitation ($\lambda_{\text{em}} = 543$ nm) ; (b) dans le toluène à $\epsilon = 2,02 \times 10^{-5}$ M pour l'absorption, $\epsilon = 2,02 \times 10^{-7}$ M pour l'émission ($\lambda_{\text{exc}} = 510$ nm) et $\epsilon = 5,05 \times 10^{-8}$ M pour l'excitation ($\lambda_{\text{em}} = 545$ nm).

2.1.4 Propriétés électrochimiques

La voltampérométrie cyclique a permis d'étudier les propriétés électrochimiques du composé **2** et a été effectuée dans le dichlorométhane à température ambiante avec l'hexafluorophosphate de tétrabutylammonium comme sel de fond (fenêtre électrochimique de +1,6 V à -2,2 V) et le couple ferricinium/ferrocène comme référence interne (Figure 2.19). Une vague d'oxydation (ou cathodique) réversible est observée à +1,02 V ($\Delta E = 70$ mV) correspondant à un échange mono-électronique et attribuée à l'oxydation du corps du BODIPY en son radical cation (BOD/BOD^{•+}).¹²⁸ La vague de réduction (ou anodique) à -1,21 V est irréversible, indiquant que le radical anion généré réagit avec une espèce présente dans le milieu ou sur lui-même. Elle correspond à la formation du radical anion du BODIPY (BOD/BOD^{•-}). Les données sont résumées dans le Tableau 2.2.

¹²⁸ Ziessel, R. ; Bonardi, L. ; Retailleau, P. ; Ulrich, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3093-3102.

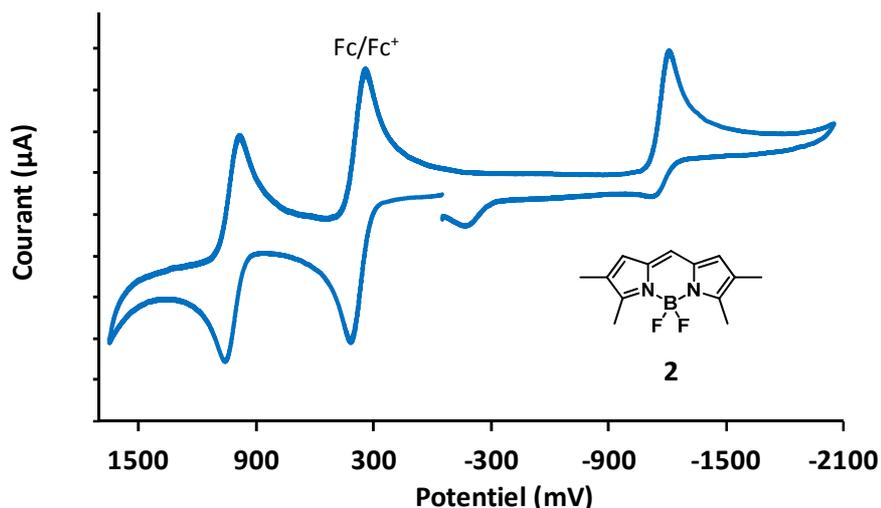


Figure 2.19 : Voltampérogramme du composé **2** dans CH₂Cl₂.

Tableau 2.2 : Données électrochimiques pour le composé **2** déterminées à 25 °C dans CH₂Cl₂.¹²⁹

Composé	E_{ox} V (ΔE , mV)	E_{red} V (ΔE , mV)
2	+1,02 (70)	-1,21 (irréversible)

2.1.5 Structure cristallographique

L'obtention de monocristaux a permis la détermination de la structure cristallographique du BODIPY **2** par diffraction des rayons X (Figure 2.20). Il cristallise dans le groupe d'espace orthorhombique *Pccn* numéro 56. Un axe de symétrie C₂ passe par les atomes C7 et B1. Les douze atomes composants le corps du BODIPY sont presque parfaitement plans avec une déviation maximale de 0,01 Å. Les longueurs des liaisons B–N et B–F sont respectivement 1,544 et 1,388 Å. Les angles entre N–B–N, F–B–F et N–B–F sont respectivement 107,4, 108,5 et 110,2 °. Le caractère double de la liaison C4–N1 (1,358 Å) est prononcé par rapport à la longueur de la liaison C1–N1 (1,390 Å).

¹²⁹ Les potentiels sont déterminés par voltampérométrie cyclique dans une solution dégazée contenant 0,1 M de ^tBu₄NPF₆ avec une concentration de composé de l'ordre de 1 mM avec une vitesse de balayage de 200 mV.s⁻¹. Les potentiels sont donnés par rapport à l'électrode saturée au calomel (SCE) et standardisés par rapport au ferrocène utilisé comme référence interne en admettant que $E_{1/2}(\text{Fc}^+/\text{Fc}) = +0,38$ V ($\Delta E_p = 70$ mV) vs SCE. L'erreur sur les potentiels de demi-vague est de ±15 mV. Lorsque les processus d'oxydoréduction sont irréversibles, les potentiels de pic (anodique ou cathodique) sont notés. En dehors de toute spécification, les processus réversibles d'oxydoréduction résultent d'un processus mono-électronique.

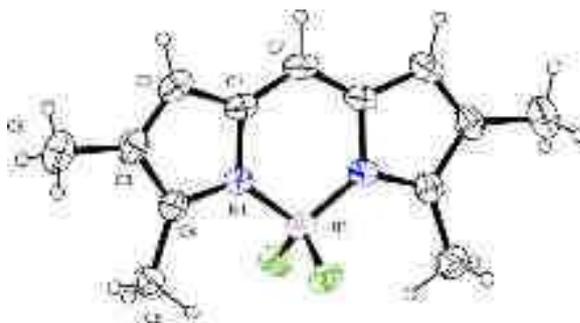


Figure 2.20 : Structure cristallographique du composé 2.

Les molécules du composé **2** sont organisées en couches qui s'empilent suivant l'axe $[0, 0, 1]$. À l'intérieur de chaque couche, toutes les molécules sont alignées parallèlement soit à l'axe $[1, -3, 0]$ ou à l'axe $[1, 3, 0]$. Le groupement pseudo-pyrrole d'un BODIPY fait face à celui d'un second BODIPY positionné le long de l'axe $[0, 1, 0]$ avec une distance de barycentre à barycentre de 3,79 Å (Figure 2.21).

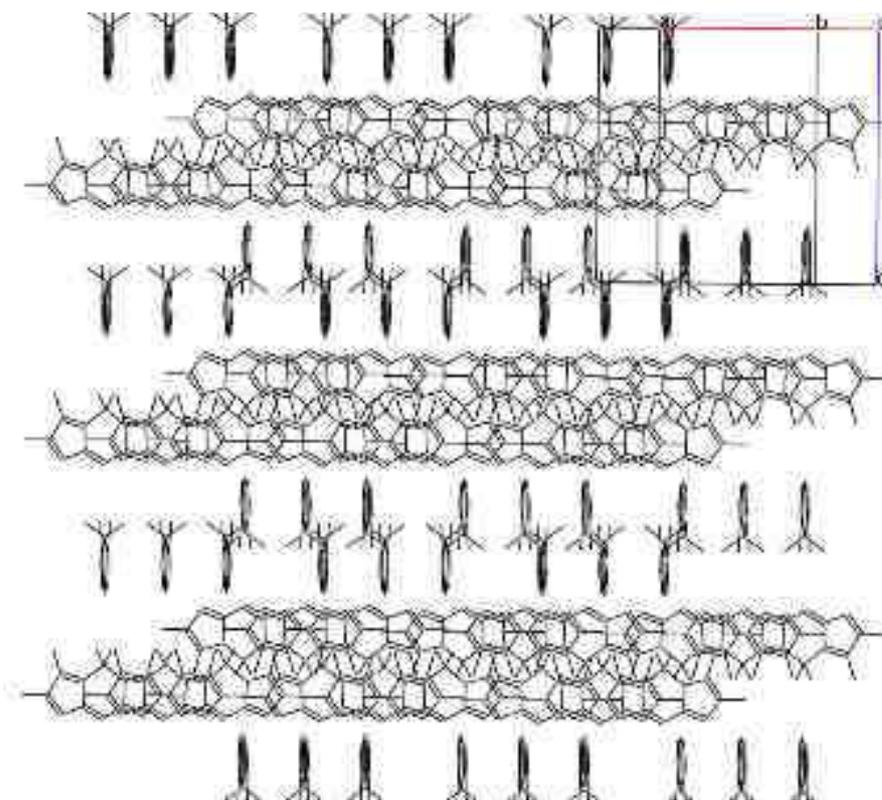


Figure 2.21 : Vue perpendiculaire au plan $[1, 3, 0]$ de l'empilement du composé 2.

2.2 Halogénéation

Le composé **2** obtenu a permis d'envisager l'halogénéation des positions 1 et 7. Deux types d'halogènes, le brome et l'iode, ont été choisis afin de mettre en œuvre la mono et la dihalogénéation du BODIPY dans ces positions.

2.2.1 Bromation

Pour la bromation, l'agent bromant choisi est le NBS (plus facile à mettre en œuvre et moins toxique que le dibrome). Dans un premier temps, le BODIPY monobromé **3** a été obtenu avec un rendement de 52% en faisant réagir le composé **2** avec un équivalent de NBS dans un mélange de dichlorométhane et de DMF (1:1) à 25 °C. Ce mélange de solvants permet à la fois de solubiliser le BODIPY, tout en ayant un moment dipolaire important favorisant la séparation des charges nécessaire pour que l'espèce bromonium soit présente en solution.

L'ajout de 2,2 équivalents de NBS supplémentaires a permis d'isoler le BODIPY dibromé **4** avec un rendement de 20% (Figure 2.22).

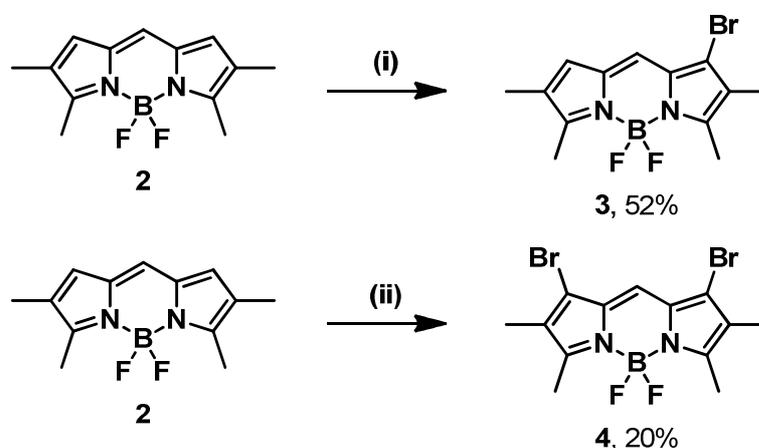


Figure 2.22 : Synthèse des composés **3** et **4**. (i) NBS (1 équiv), CH₂Cl₂/DMF, 25 °C, 3 h ; (ii) NBS (3,2 équiv), CH₂Cl₂/DMF, 25 °C, 2 h.

2.2.2 Iodation

Dans le cas de l'iodation, c'est le monochlorure d'iode (ICl) qui a été privilégié pour synthétiser le BODIPY monoiodé **5** (Figure 2.23). La réaction a été menée dans un mélange de méthanol et de DMF (1:1) à 25 °C (le méthanol servant à solubiliser ICl). 1,1 équivalent d'ICl a été nécessaire pour obtenir **5** avec un rendement de 66% après 45 minutes.

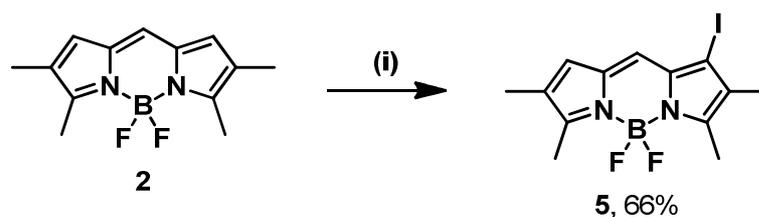


Figure 2.23 : Synthèse du composé **5**. (i) ICl (1,1 équiv), MeOH/DMF, 25 °C, 45 min.

À l'aide du composé **2**, il a été montré qu'il est possible d'halogéner les positions 1 et 7 avec un nombre d'équivalents en agent halogénant et des temps de réaction raisonnables. La position 8 libre peut-être un facteur facilitant l'approche du réactif d'halogénéation lors de la S_{EAr} .

2.2.3 Comparaison de l'efficacité de l'halogénéation avec un substituant en position 8

Pour se rendre compte de l'efficacité des halogénations en positions 1 et 7 sur le BODIPY **2**, il est intéressant de comparer les rendements d'halogénéation obtenus avec un BODIPY substitué en position 8 par un groupement modèle, le *p*-tolyle.

Synthèse du BODIPY **6**

Le dipyrrométhène intermédiaire (Figure 2.24) a été obtenu par réaction de deux équivalents de pyrrole **1** utilisé précédemment avec un équivalent de chlorure de *p*-toluoyle dans le dichlorométhane distillé. La condensation a nécessité dix jours à l'abri de la lumière afin d'éviter la polymérisation du pyrrole. Le dipyrrométhène a ensuite été directement complexé par $BF_3 \cdot OEt_2$ après avoir été déprotonné par réaction de triéthylamine. Le composé **6** a été purifié par colonne chromatographique de silice et recristallisé dans un mélange de dichlorométhane et d'éthanol. Il a été isolé avec un rendement de 13% qui est comparable aux rendements obtenus pour des BODIPYs synthétisés avec cette méthode.

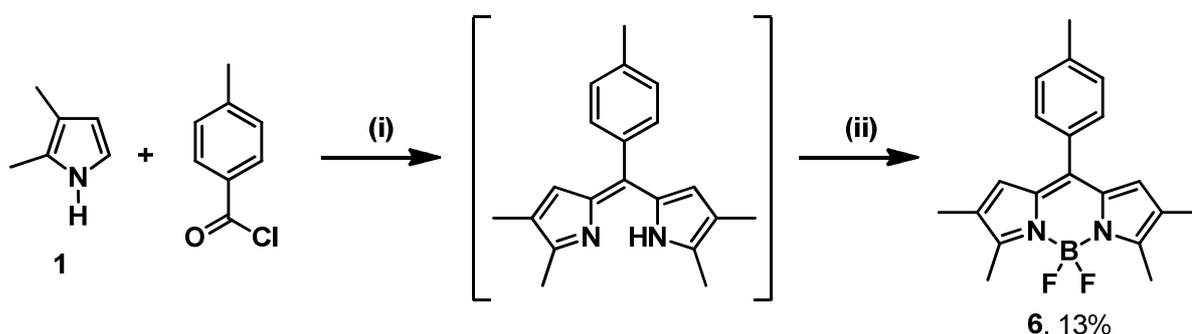


Figure 2.24 : Synthèse du composé **6**. (i) CH_2Cl_2 , 25 °C, 10 jours ; (ii) NEt_3 (6 équiv), $BF_3 \cdot OEt_2$ (8 équiv), 25 °C, 18 h.

Bromation

Les mêmes conditions de réaction ont été utilisées pour effectuer la monobromation du composé **6** (Figure 2.25). Ainsi, avec un équivalent de NBS dans un mélange de dichlorométhane et de DMF à 25 °C, le composé **7** est obtenu avec un rendement de 26%. Il

est intéressant de constater que la présence du *p*-tolyle en position 8 entraîne une gêne stérique pour l'approche du réactif d'halogénéation. Cela permet d'expliquer le rendement de bromation plus faible par rapport au BODIPY **2** et l'absence de BODIPY dibromé.

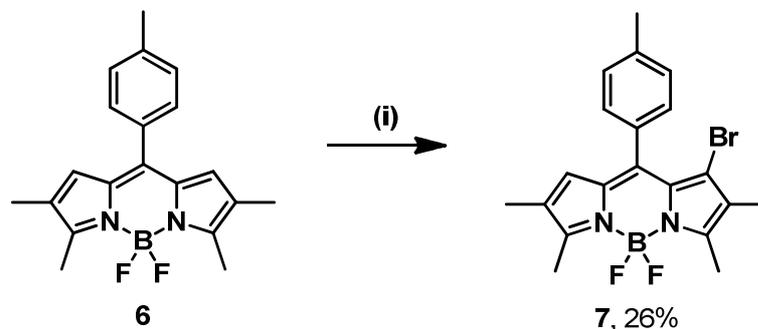


Figure 2.25 : Synthèse du composé **7**. (i) NBS (1 équiv), CH₂Cl₂/DMF, 25 °C, 1,5 h.

Iodation

L'iodation a été réalisée en présence de 1,4 équivalent d'ICl dans un mélange de méthanol et de DMF à 25 °C (Figure 2.26). Le composé monoiodé **8** a été obtenu avec un rendement de 46%. Ce rendement est meilleur que celui de la bromation, mais reste plus faible que de celui de l'iodation sur le composé **2**. L'encombrement stérique dû au groupement *p*-tolylque peut à nouveau expliquer cette différence d'efficacité d'halogénéation. Les conditions utilisées n'ont pas permis d'isoler le composé diiodé.

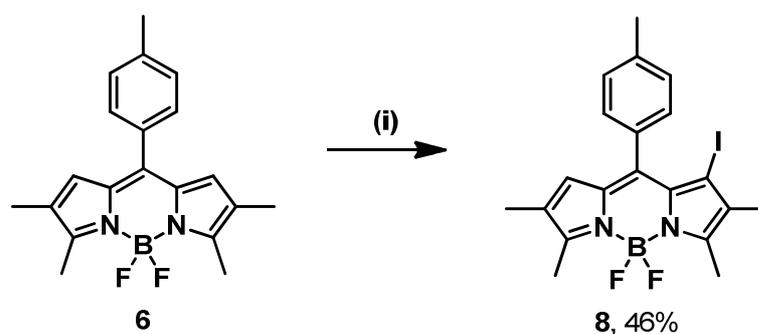


Figure 2.26 : Synthèse du composé **8**. (i) ICl (1,4 équiv), MeOH/DMF, 25 °C, 1 h.

Cette étude a permis de conclure que l'introduction d'un groupement en position 8 entraîne une diminution des rendements d'halogénéation.

2.2.4 Propriétés optiques

L'étude des propriétés photophysiques a permis de voir l'influence des substituants halogène en positions 1 et 7 d'un BODIPY. De plus, grâce à la synthèse du BODIPY **6**,

l'influence de la substitution de la position 8 sur les propriétés optiques peut également être visualisée (Tableau 2.3).

Tableau 2.3 : Données optiques pour les composés **2** à **8** déterminées à 25 °C. (a) Incertitude de mesure de ± 2 nm ; (b) le crésyl violet a été utilisé comme référence, $\Phi_F = 0,53$ dans le méthanol ($\lambda_{exc} = 546$ nm). Tous les Φ_F sont corrigés en fonction de l'indice de réfraction du milieu, erreur estimée à 10% ; (c) incertitude de mesure de $\pm 0,5$ ns ; (d) constantes de vitesse calculées en utilisant les équations suivantes : $k_r = \Phi_F/\tau_F$ et $k_{nr} = (1-\Phi_F)/\tau_F$ en considérant que tous les électrons de l'état fondamental peuplent l'état excité ; (e) déplacement de Stokes calculé à partir de l'équation : $\Delta_s = (1/\lambda_{abs}) - (1/\lambda_{em})$.

Composés	λ_{abs}^a (nm)	ϵ ($M^{-1}cm^{-1}$)	λ_{em}^a (nm)	Φ_F^b	τ_F^c (ns)	k_r^d ($10^8 s^{-1}$)	k_{nr}^d ($10^8 s^{-1}$)	Δ_s^e (cm^{-1})	Solvants
2	537	76000	544	0,87	11,8	0,7	0,1	240	CH ₂ Cl ₂
3	536	88000	542	0,61	7,0	0,9	0,6	210	CH ₂ Cl ₂
4	535	104000	540	0,16	1,4	1,2	6,1	170	CH ₂ Cl ₂
5	539	93000	546	0,10	0,9	1,1	9,7	240	CH ₂ Cl ₂
6	537	74000	553	0,49	6,3	0,8	0,8	540	CH ₂ Cl ₂
7	532	81000	547	0,06	3,0	0,2	3,1	520	CH ₂ Cl ₂
8	536	86000	556	0,01	0,3	0,4	36,4	670	CH ₂ Cl ₂

Au niveau de l'absorption et de l'émission, l'halogénéation des positions 1 et 7 n'a pas d'effet significatif sur les longueurs d'onde qui varient de 4 nm en absorption et de 6 nm en émission. La bromation a un léger effet hypsochrome alors que l'iodation a un léger effet bathochrome (Figure 2.27). Si l'halogénéation n'entraîne pas une modification de l'allure des spectres d'absorption et d'émission, elle a par contre un effet important sur le rendement quantique de fluorescence. Les composés **3**, **4** et **5** possèdent respectivement des rendements quantiques de 61, 16 et 10% dans le dichlorométhane. La présence d'atomes lourds favorise un CIS vers l'état triplet, qui n'émet pas dans ces conditions. Cela explique la diminution du rendement quantique de fluorescence. Dans le cas du composé iodé, l'effet est plus marqué comparé au composé bromé.

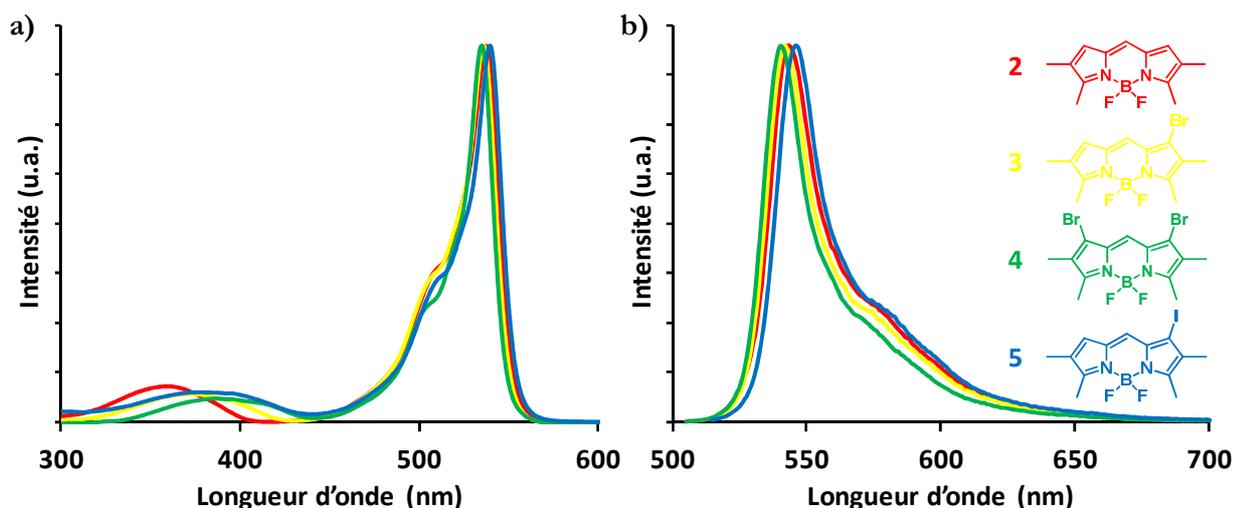


Figure 2.27 : Propriétés optiques des composés **2** (rouge), **3** (jaune), **4** (vert) et **5** (bleu) à 25 °C dans CH₂Cl₂. (a) Spectres d'absorption $\epsilon = 0,80$ à $1,83 \times 10^{-5}$ M ; (b) spectres d'émission $\epsilon = 1,27$ à $12,04 \times 10^{-7}$ M ($\lambda_{\text{exc}} = 500$ à 510 nm).

Comparés aux BODIPYs précédents avec la position 8 libre, les composés **6**, **7** et **8** ont une longueur d'onde d'émission plus élevée (entre 547 et 556 nm) à l'origine d'un déplacement de Stokes plus important compris entre 520 et 670 cm⁻¹ (Figure 2.28). Par contre, l'introduction du groupement *p*-tolylique provoque une diminution importante du rendement quantique de fluorescence due à la rotation de ce groupement qui entraîne une désactivation non radiative au cours de laquelle l'énergie est cédée aux molécules de solvant environnantes.¹³⁰ De fait, le rendement quantique passe de 93 à 49% dans le dichlorométhane pour le BODIPY non halogéné. Les molécules **7** et **8** ont, quant à elles, des rendements quantiques

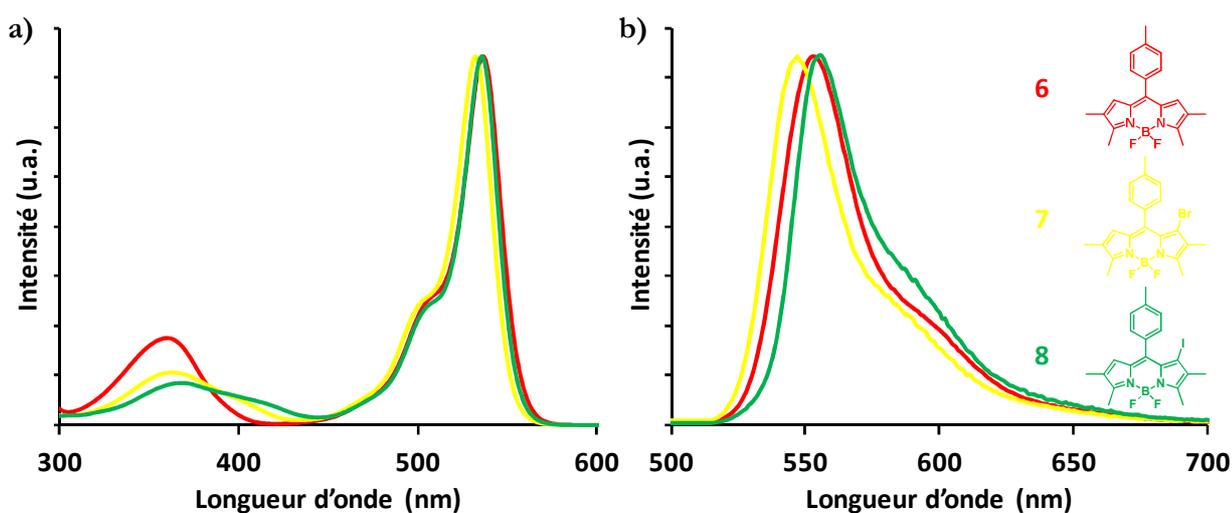


Figure 2.28 : Propriétés optiques des composés **6** (rouge), **7** (jaune) et **8** (vert) à 25 °C dans CH₂Cl₂. (a) Spectres d'absorption $\epsilon = 1,42$ à $1,97 \times 10^{-5}$ M ; (b) spectres d'émission $\epsilon = 0,99$ à $14,20 \times 10^{-6}$ M ($\lambda_{\text{exc}} = 510$ nm).

¹³⁰ Cui, A. ; Peng, X. ; Fan, J. ; Chen, X. ; Wu, Y. ; Guo, B. *J. Photochem. Photobiol. A*, **2007**, *186*, 85-92.

respectifs de 6 et 1% dans le dichlorométhane. De manière générale, la présence d'atomes lourds entraîne une diminution de la constante de vitesse des processus radiatifs (k_r) et une augmentation de la constante de vitesse des processus non radiatifs (k_{nr}).

Les travaux sur l'halogénéation des positions 1 et 7 ont permis de réaliser une synthèse rapide et efficace d'un BODIPY non substitué en position 8 grâce à l'utilisation de l'orthoformiate d'éthyle. Il a été montré que cette position 8 libre conduit à de meilleurs rendements d'halogénéation comparé à des BODIPYs fonctionnalisés dans cette position. De plus, les composés **2**, **3**, **4** et **5** sont caractérisés par des rendements quantiques de fluorescence plus élevés dus aux faibles changements conformationnels pendant les phases d'absorption et d'émission des photons, même si l'halogénéation entraîne une nette diminution de la fluorescence. Cependant, les BODIPYs présentés dans cette partie ont un déplacement de Stokes faible et une longueur d'onde d'émission de l'ordre de 540 nm, correspondant à une fluorescence de couleur jaune. Afin d'augmenter la conjugaison électronique des BODIPYs, la substitution des positions 3 et 5 par des groupements thiényliques a été envisagée, permettant ainsi d'obtenir une émission dans le rouge.

3. Halogénéation en positions 1 et 7 du 2,6-diméthyl-3,5-dithiényl-BODIPY

Pour obtenir un BODIPY émettant une fluorescence rouge, les groupements méthyliques des positions 3 et 5 ont dû être remplacés (Figure 2.29). Comme annoncé en introduction, les aryles offrant le plus grand déplacement bathochrome sont les thiényles, comparés aux phényles, aux furanes ou encore aux pyrroles. De plus, les positions 3 et 5 sont dans le chemin de la délocalisation électronique du BODIPY, c'est donc l'insertion des groupements thiényliques dans ces positions qui entraînera l'effet le plus important sur les propriétés photophysiques de la molécule. Ces groupements peuvent être insérés avec une liaison simple, double ou triple. La liaison simple a été choisie car c'est elle qui présente la plus grande stabilité. Les méthyles en positions 2 et 6 sont laissés en place pour bloquer ces positions vis-à-vis des réactions de substitution tout en ayant un encombrement stérique minimal. Enfin, les positions 1, 7 et 8 sont laissés libres. Cela permet, d'une part, l'halogénéation du BODIPY en positions 1 et 7. D'autre part, il a été montré que dans le cas du composé **6**,

l'introduction d'un groupement en position 8 entraîne une diminution du rendement quantique de fluorescence du BODIPY. Il est donc préférable que cette position 8 reste libre.

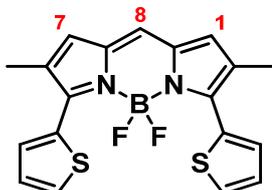


Figure 2.29 : Structure du 4,4'-difluoro-2,6-diméthyl-3,5-di-(thiényl-2-yl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène.

3.1 Synthèse du BODIPY

La même voie de synthèse que celle du BODIPY **2** a été envisagée : condenser l'orthoformiate d'éthyle directement sur le pyrrole. Ainsi, il a fallu synthétiser le thiénylpyrrole dans un premier temps.

3.1.1 Synthèse du pyrrole

Le 3-méthyl-2-(thiën-2-yl)-1*H*-pyrrole **10** a été obtenu par une réaction de Trofimov également (Figure 2.30). Il a été nécessaire de synthétiser la cétone **9**. Elle a été obtenue par réaction de l'anhydride propionique sur le thiophène en présence d'une quantité catalytique de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. La réaction étant exothermique, l'ajout rapide du catalyseur a permis l'auto-entretien de la réaction pendant 30 minutes. Après avoir neutralisé l'acide acétique formé, le composé **9** a été purifié par distillation sous vide avec un rendement de 66%. Lors de l'étape suivante (la réaction de Trofimov), l'hydrogénocarbonate de sodium a été, cette fois-ci, introduit en défaut afin de permettre une activation par des protons de la cétone **9** qui semblait moins réactive que la butanone. Après synthèse de l'intermédiaire oxime, cyclisation avec l'acétylène à 110 °C et purification par colonne chromatographique sur alumine, **10** a été obtenu avec un rendement de 52%.

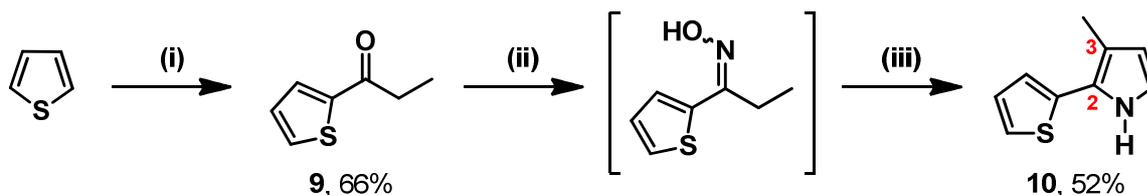


Figure 2.30 : Synthèse du composé **10**. (i) Anhydride propionique (1,16 équiv), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,1 équiv), 90-115 °C, 30 min ; (ii) NH_2OH , HCl (1 équiv), NaHCO_3 (0,95 équiv), DMSO, 25 °C, 18 h ; (iii) acétylène, 110 °C, 30 min puis KOH (1,5 équiv), 5 h.

3.1.2 Synthèse du BODIPY

Le BODIPY **11** est synthétisé par condensation du pyrrole **10** avec l'orthoformiate d'éthyle (Figure 2.31). L'intermédiaire dipyrrométhène qui n'est pas isolé est directement complexé en présence de triéthylamine et de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Une purification par colonne chromatographique sur silice suivie d'une recristallisation dans un mélange de dichlorométhane et d'éthanol permet d'obtenir **11** avec un rendement remarquable de 79%.

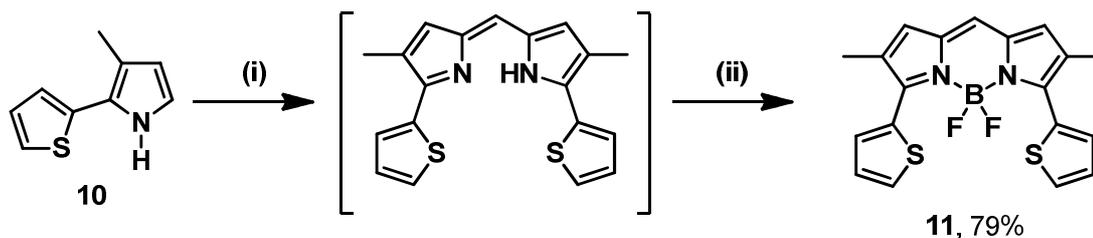


Figure 2.31 : Synthèse du composé **11**. (i) $\text{HC}(\text{OEt})_3$ (15 équiv), TFA (6 équiv), CH_2Cl_2 , 25 °C, 45 min ; (ii) NEt_3 (6 équiv), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (8 équiv), CH_2Cl_2 , 25 °C, 18 h.

Le composé **11** est obtenu sous la forme de cristaux bleu vert avec des reflets métalliques par recristallisation dans un mélange de dichlorométhane et d'éthanol, et a été caractérisé par spectroscopies RMN (^1H , ^{13}C , ^{11}B), UV-visible, de fluorescence, infrarouge ; spectrométrie de masse ; micro-analyse et électrochimie. En solution, sa couleur est bleue avec une fluorescence rouge.

En RMN du proton, nous distinguons nettement les trois signaux correspondant aux groupements thiényliques grâce aux constantes de couplage (Figure 2.32.a). Le proton H_3 se situe à 7,51 ppm. Il est couplé avec une constante de couplage $^3J = 5,2$ Hz au proton H_4 (7,15 ppm) et avec une constante de couplage $^4J = 1,0$ Hz au proton H_5 (7,76 ppm). Ce proton H_5 est lui-même couplé au proton H_4 avec une constante de couplage $^3J = 3,8$ Hz. Le BODIPY étant symétrique, les protons en positions 1 et 7 se visualisent sous la forme d'un singulet intégrant pour deux protons à 6,85 ppm. Le proton en position 8 est, quant à lui, à 7,00 ppm. Enfin, les six protons des groupements méthyliques des positions 2 et 6 forment un singulet à 2,22 ppm.

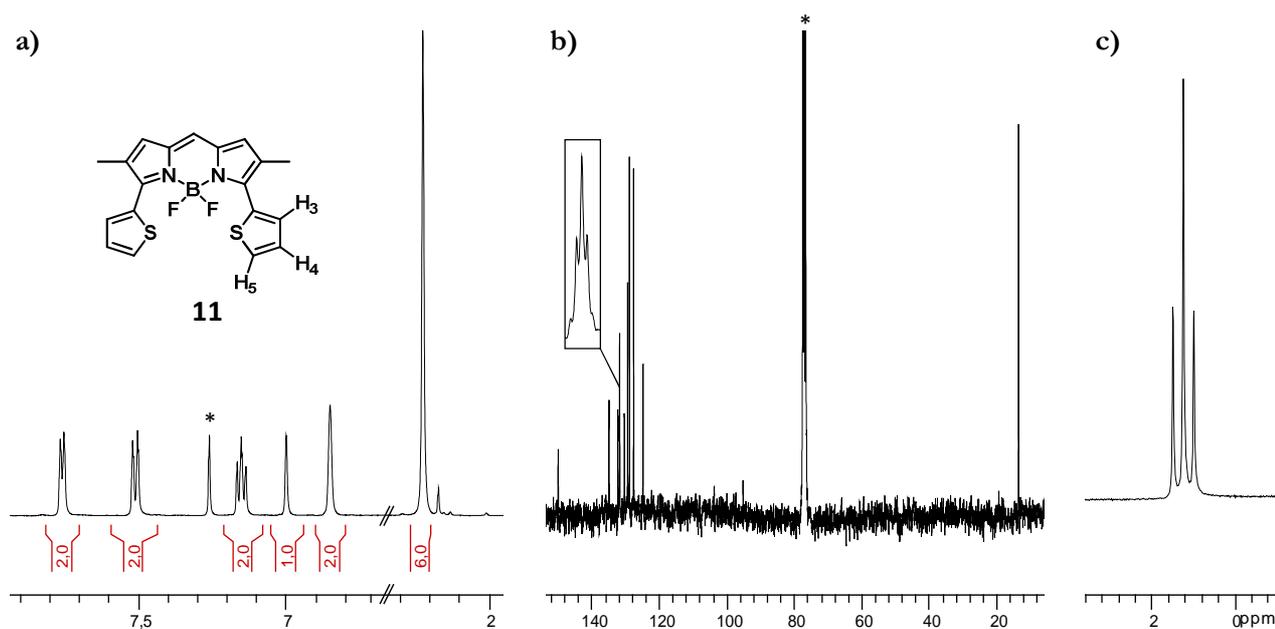


Figure 2.32 : Spectres RMN du composé **11** dans CDCl_3 . (a) RMN ^1H à 300 MHz ; (b) RMN ^{13}C à 75 MHz ; (c) RMN ^{11}B à 128 MHz.

3.1.3 Propriétés optiques

L'influence des groupements thiényliques introduits en position 3 et 5 peut être évaluée par l'étude des propriétés photophysiques du composé **11** (Tableau 2.4).

Tableau 2.4 : Données optiques pour les composés **2** et **11** déterminées à 25 °C. (a) Incertitude de mesure de ± 2 nm ; (b) largeur à mi-hauteur ; (c) le crésyl violet, $\Phi_F = 0,53$ dans le méthanol ($\lambda_{\text{exc}} = 546$ nm) et le tétraméthoxy-BODIPY, $\Phi_F = 0,49$ dans le dichlorométhane ($\lambda_{\text{exc}} = 650$ nm) ont été utilisés comme références. Tous les Φ_F sont corrigés en fonction de l'indice de réfraction du milieu, erreur estimée à 10% ; (d) incertitude de mesure de $\pm 0,5$ ns ; (e) constantes de vitesse calculées en utilisant les équations suivantes : $k_r = \Phi_F/\tau_F$ et $k_{nr} = (1-\Phi_F)/\tau_F$ en considérant que tous les électrons de l'état fondamental peuplent l'état excité ; (f) déplacement de Stokes calculé à partir de l'équation : $\Delta_s = (1/\lambda_{\text{abs}}) - (1/\lambda_{\text{em}})$.

Composés	λ_{abs}^a (nm)	ϵ ($\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	fwhm ^b (cm^{-1})	λ_{em}^a (nm)	Φ_F^b	τ_F^c (ns)	k_r^d (10^8 s^{-1})	k_{nr}^d (10^8 s^{-1})	Δ_s^e (cm^{-1})	Solvants
2	537	76000	900	544	0,87	11,8	0,7	0,1	240	CH_2Cl_2
11	606	58000	1800	649	0,81	9,7	0,8	0,2	1100	toluène
	597	58000	2000	647	0,78	9,2	0,8	0,2	1300	CH_2Cl_2

Comme dans le cas du composé **2**, le BODIPY **11** présente le profil typique d'un BODIPY en absorption et en émission (Figure 2.33). Dans le dichlorométhane, la transition

principale $S_0 \rightarrow S_1$ (de nature $\pi \rightarrow \pi^*$) se situe à 597 nm, ce qui décale le maximum d'absorption de 60 nm (effet bathochrome) par rapport au BODIPY **2**. Ceci est dû à l'augmentation de la conjugaison électronique apportée par les substituants thiényliques en positions 3 et 5.⁷⁵ Le coefficient d'absorption molaire du composé **11** est plus faible d'environ $18\,000\text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ par rapport à **2**. Cette différence peut être expliquée par l'augmentation de la largeur à mi-hauteur due à l'existence du BODIPY sous plusieurs conformations par rotation des groupements thiényliques. Le profil de l'absorption observé est, par conséquent, l'enveloppe des différentes transitions des conformères possédant chacun une énergie propre. La transition $S_0 \rightarrow S_2$ de nature $\pi \rightarrow \pi^*$ peut être observée par une bande d'absorption large à 383 nm avec un coefficient d'absorption molaire de $9\,000\text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ tandis que les deux transitions supplémentaires à 319 et 301 nm sont assignées à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ des substituants thiényliques.

Il est à noter que contrairement à l'absorption, le spectre d'émission reste structuré avec un maximum à 647 nm et un épaulement à 701 nm. Le rendement quantique de fluorescence du BODIPY **11** atteint 78% dans le dichlorométhane et 81% dans le toluène. Cette donnée reste élevée malgré le déplacement important de l'émission dans un domaine de plus faible énergie. D'autre part, le temps de vie de l'état excité est de 9,2 ns dans le dichlorométhane. Cette valeur est en accord avec une émission de type singulet. Ces caractéristiques (rendement quantique et le temps de vie) sont toutes les deux indépendantes de

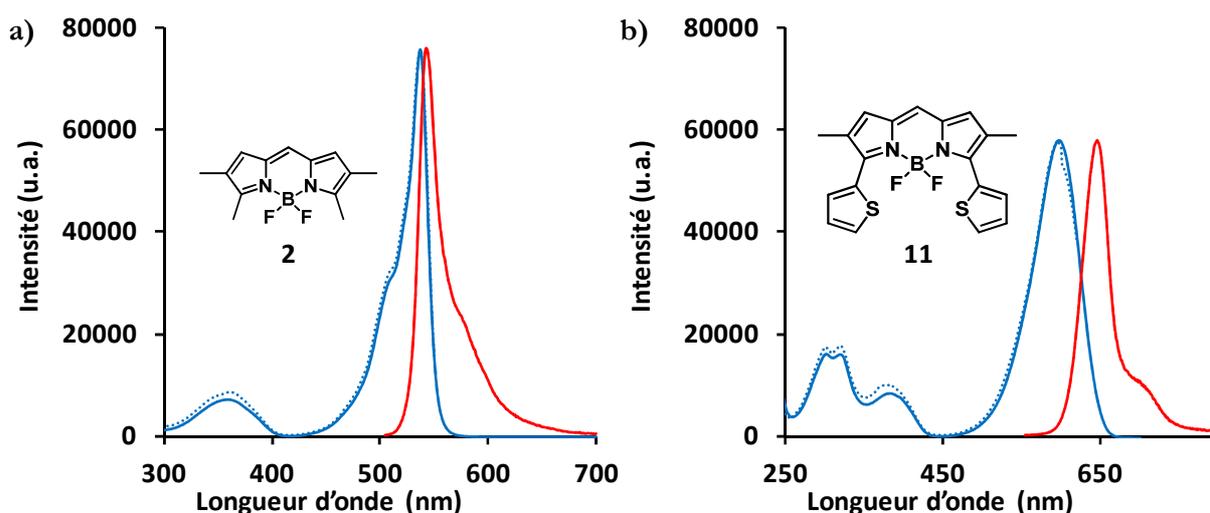


Figure 2.33 : Spectres d'absorption (en bleu), d'émission (en rouge) et d'excitation (en bleu pointillé) à 25 °C dans CH_2Cl_2 . (a) Pour le composé **2** à $c = 1,83 \times 10^{-5}\text{ M}$ pour l'absorption, $c = 1,83 \times 10^{-7}\text{ M}$ pour l'émission ($\lambda_{\text{exc}} = 500\text{ nm}$) et $c = 1,83 \times 10^{-7}\text{ M}$ pour l'excitation ($\lambda_{\text{em}} = 543\text{ nm}$) ; (b) pour le composé **11** à $c = 8,72 \times 10^{-6}\text{ M}$ pour l'absorption, $c = 8,72 \times 10^{-7}\text{ M}$ pour l'émission ($\lambda_{\text{exc}} = 550\text{ nm}$) et $c = 8,72 \times 10^{-7}\text{ M}$ pour l'excitation ($\lambda_{\text{em}} = 647\text{ nm}$).

la longueur d'onde d'excitation. Le recouvrement du spectre d'absorption par le spectre d'excitation et le caractère mono-exponentiel du profil de décroissance de la fluorescence en temps résolu prouvent qu'une seule espèce est émissive dans le milieu.

À nouveau, l'enregistrement des données optiques dans des solvants possédant des moments dipolaires différents ne modifie que légèrement les résultats obtenus. L'introduction de groupements thiényliques en positions 3 et 5 permet d'augmenter le déplacement de Stokes du BODIPY **11** qui atteint $1\,300\text{ cm}^{-1}$ dans le dichlorométhane. Cela traduit un changement conformationnel notable entre le BODIPY à l'état fondamental et le BODIPY à l'état excité et est en accord avec le profil large observé en absorption.

3.1.4 Propriétés électrochimiques

Les propriétés électrochimiques du composé **11** ont été étudiées par voltampérométrie cyclique dans le dichlorométhane à température ambiante avec l'hexafluorophosphate de tétrabutylammonium comme sel de fond et le couple ferricinium/ferrocène comme référence interne (Figure 2.34). Le BODIPY **11** montre une vague d'oxydation réversible à $+0,93\text{ V}$ correspondant à un échange mono-électronique. Le BODIPY est oxydé en radical cation (BOD/BOD^{•+}). La valeur de ce potentiel est plus faible que celle du composé **2** ($+1,02\text{ V}$). La réduction du BODIPY **11** (BOD/BOD^{•-}) est irréversible et a lieu à un potentiel de $-0,90\text{ V}$ (Tableau 2.5). L'introduction de groupements thiényliques permet d'observer une diminution du gap HOMO/LUMO qui se traduit par une émission de plus basse énergie et qui peut être corrélée à une diminution du gap électrochimique. Il est donc plus facile d'oxyder et de réduire un BODIPY substitué en positions 3 et 5 par des thiényles que par des méthyles.

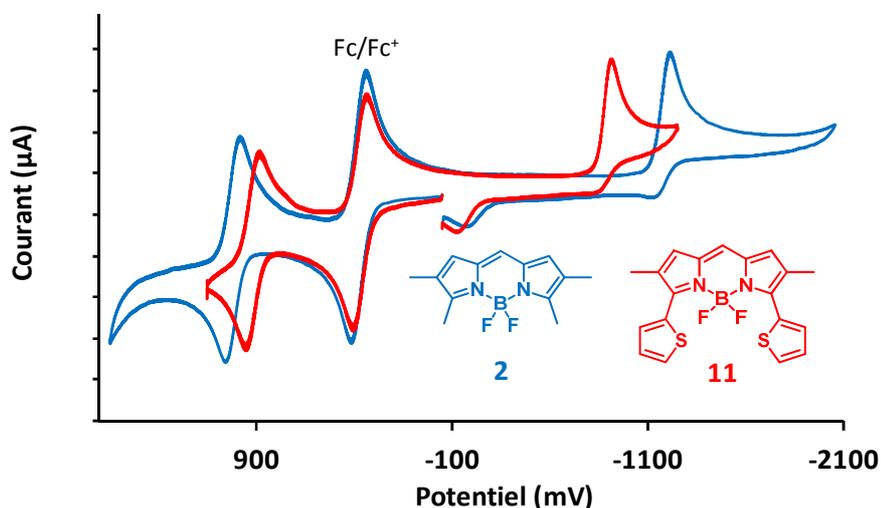


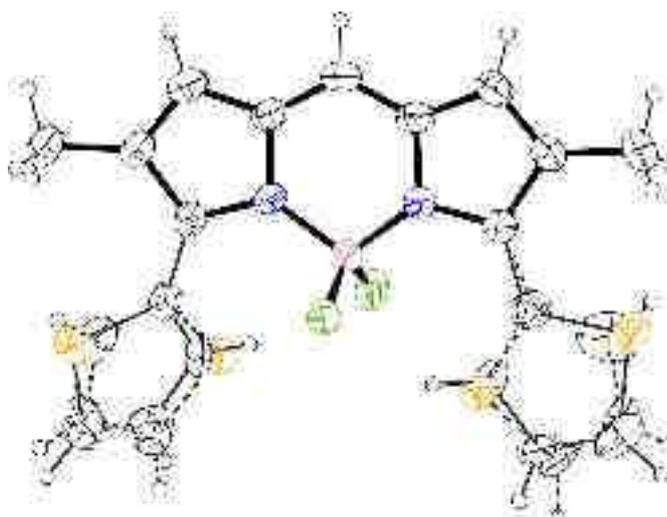
Figure 2.34 : Voltampérométrie des composés **2** et **11** dans CH₂Cl₂.

Tableau 2.5 : Données électrochimiques pour les composés **2** et **11** déterminées à 25 °C dans CH₂Cl₂.¹²⁹

Composés	E_{ox} V (ΔE , mV)	E_{red} V (ΔE , mV)
2	+1,02 (70)	-1,21 (irréversible)
11	+0,93 (70)	-0,90 (irréversible)

3.1.5 Structure cristallographique

Le composé **11** cristallise dans le groupe d'espace orthorhombique non centrosymétrique $Pna2_1$ numéro 33. Les molécules présentent un désordre (retournement) au niveau des groupements thiényliques (Figure 2.35). Les angles dièdres entre ces groupements thiényliques et le corps du BODIPY sont respectivement de 48 et 38°. Le désordre des groupements thiényliques contribue probablement à la légère distorsion du corps du BODIPY avec une déviation globale du plan de 0,06 Å. La longueur moyenne des liaisons B–N et B–F est respectivement de 1,553 et 1,382 Å et la moyenne des angles N–B–N et F–B–F est de 108,8 et 109,9°, tandis que les valeurs de l'angle N–B–F varient entre 107,8 et 111,3°.

**Figure 2.35** : Structure cristallographique du composé **11**.

La substitution des positions 3 et 5 par des groupements thiényliques est conjuguée à l'absence d'interactions π – π entre les molécules qui sont apparemment liées par des liaisons hydrogènes faibles, soit avec les électrons π du BODIPY ($C-H \cdots C_g$), ou avec les atomes de fluor présents sur l'atome de bore ($C-H \cdots F$: 2,356 Å pour la plus courte). Ces liaisons hydrogènes sont représentées par des lignes pointillées cyan (Figure 2.36).

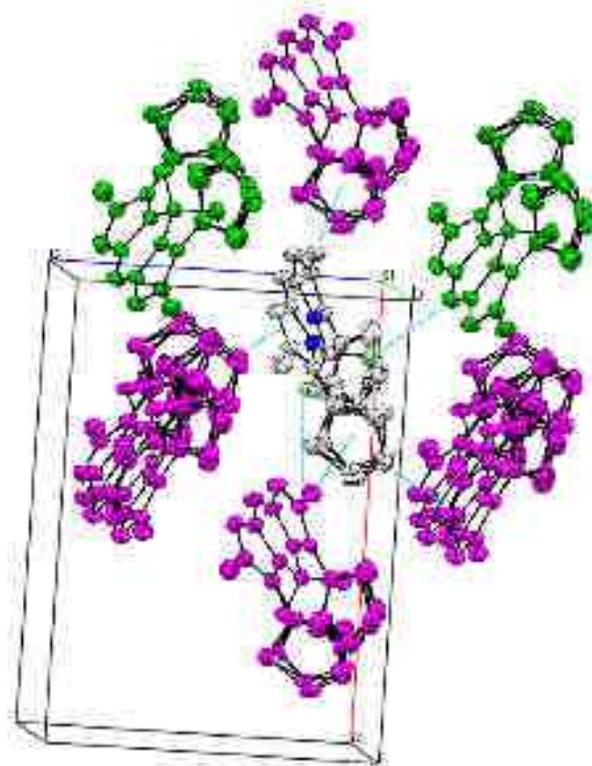


Figure 2.36 : Vue selon l'axe *b* de l'empilement du composé **11**. Les lignes pointillées indiquent les liaisons H non conventionnelles. Code couleur : molécule en position générale (gris), symétrie selon un axe 2_1 (vert), symétrie selon un miroir glissé *c* (magenta).

3.2 Halogénéation

Afin de comparer l'halogénéation en positions 1 et 7 du tétraméthyl-BODIPY **2**, il est intéressant de voir comment se comporte le composé **11** vis-à-vis de la bromation et de l'iodation.

3.2.1 Bromation

Le BODIPY **11** a été mis en réaction avec un équivalent de NBS. Alors que le produit de bromation en positions 1 et 7 du BODIPY était attendu, les composés bromés **12** et **13** dans les positions α des groupements thiényliques ont été isolés (Figure 2.37). Comme ces positions sont également réactives, elles entrent en compétition avec les positions 1 et 7 du BODIPY. Pour obtenir majoritairement le composé monobromé **12** (66%), la réaction a été arrêtée après 40 minutes. Toutefois, 15% de produit dibromé **13** ont été isolés ainsi que 17% de produit de départ **11**. Pour obtenir le BODIPY dibromé, un essai avec deux équivalents de NBS a été réalisé. En plus des produits mono et dibromés, plusieurs isomères de BODIPYs tribromés ont été observés sur chromatographie par couche mince (CCM). Les rapports frontaux très proches

n'ont pas permis d'isoler les différents produits par chromatographie sur colonne de silice. De plus, au vu des nombreux produits de bromation, l'obtention du BODIPY dibromé ne semblait pas efficace en suivant cette voie de synthèse. Une autre manière d'obtenir le produit dibromé plus efficacement a consisté à faire réagir **12** avec un équivalent de NBS à 25 °C pendant une heure. Le composé **13** a été isolé avec un rendement de 82% après une purification par chromatographie sur colonne de silice.

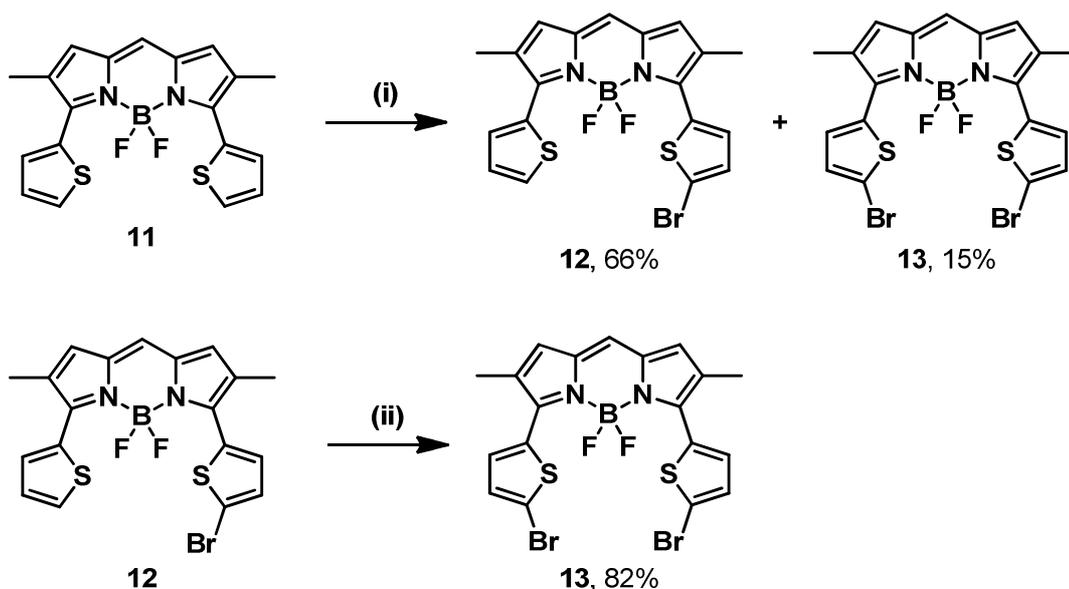


Figure 2.37 : Synthèse des composés **12** et **13**. (i) NBS (1 équiv), CH₂Cl₂/DMF, 25 °C, 40 min ; (ii) NBS (1 équiv), CH₂Cl₂/DMF, 25 °C, 1 h.

Une autre possibilité pour obtenir le BODIPY dibromé aurait été de synthétiser un pyrrole contenant un groupement thiénylique directement bromé en position α . Il a été possible d'obtenir la cétone bromée **14** à partir du composé **9**. Dans ce cas, la bromation a nécessité un chauffage du milieu réactionnel à 80 °C pendant deux heures. La cétone **14** a une réactivité très faible qui peut être expliquée par l'effet mésomère donneur de l'atome de brome. En conséquence, l'oxime est obtenue en quantité minime malgré l'ajout d'une source de protons pour activer le carbonyle. De ce fait, le pyrrole correspondant n'a pas pu être isolé (Figure 2.38). Des traces de ce pyrrole ont seulement été observées par CCM sur alumine du brut réactionnel.

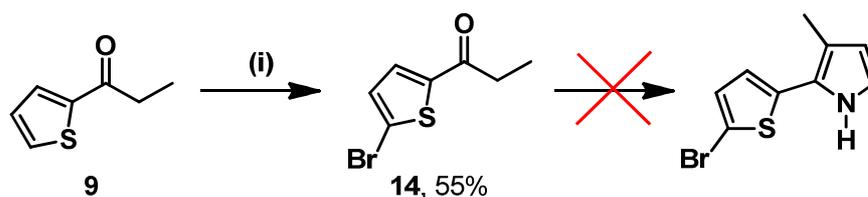


Figure 2.38 : Synthèse du composé **14**. (i) NBS (1 équiv), DMF, 80 °C, 2 h.

3.2.2 Iodation

Suite aux résultats de bromation du BODIPY **11**, des produits d'iodation en position α des groupements thiényliques étaient attendus. Cependant, il est intéressant de constater qu'effectivement le composé **16** est un BODIPY iodé en position α d'un thiényle, mais le produit majoritaire **15** est un BODIPY iodé en position 1 (Figure 2.39). L'iodation est moins efficace que la bromation puisque 3,5 équivalents d'ICl ont été nécessaires pour obtenir **15** et **16** avec des rendements respectifs de 32 et 20%. Seulement 7% de produit de départ ont été récupérés. Une fraction contenant plusieurs produits diiodés dans différentes positions n'a pas pu être purifiée à cause de la polarité très proche des produits.

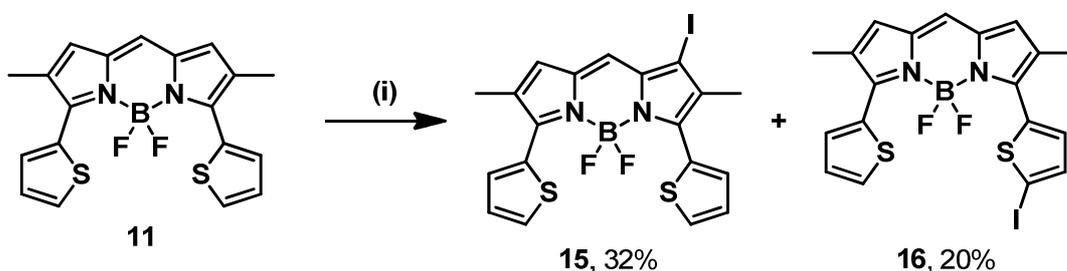


Figure 2.39 : Synthèse des composés **15** et **16**. (i) ICl (3,5 équiv), MeOH/DMF, 25 °C, 3 h.

À l'heure actuelle, il n'est pas possible d'expliquer la régiosélectivité de l'iodation par rapport à la bromation sur le BODIPY **11**. Des calculs de densité électronique des positions 1 et 7 du BODIPY et des positions α des groupements thiényliques pourraient permettre de comprendre la sélectivité vis-à-vis d'un bromure ou d'un iodure.

3.2.3 Propriétés optiques

Les BODIPYs halogénés **12**, **13**, **15** et **16** ont été analysés par spectroscopies d'absorption et de fluorescence dans le dichlorométhane (Tableau 2.6). Les rendements quantiques de fluorescence sont compris entre 70 et 74% pour les BODIPYs halogénés en position α des thiényliques. Ils sont donc très faiblement influencés par la présence d'halogénures. Par contre, le BODIPY **15** iodé en position 1 possède un rendement quantique plus bas de 58%, ce qui montre que l'effet d'atome lourd est plus important lorsque l'halogénure est directement inséré sur le corps du BODIPY. Le même constat concernant les temps de vie à l'état excité est observé puisque la valeur la plus faible correspond au BODIPY **15**. Enfin, ces molécules présentent un déplacement de Stokes typique d'un BODIPY fonctionnalisé par des groupements thiényliques en positions 3 et 5.

Tableau 2.6 : Données optiques pour les composés **11**, **12**, **13**, **15** et **16** déterminées à 25 °C. (a) Incertitude de mesure de ± 2 nm ; (b) largeur à mi-hauteur ; (c) le crésyl violet, $\Phi_F = 0,53$ dans le méthanol ($\lambda_{exc} = 546$ nm) et le tétraméthoxy-BODIPY, $\Phi_F = 0,49$ dans le dichlorométhane ($\lambda_{exc} = 650$ nm) ont été utilisés comme références. Tous les Φ_F sont corrigés en fonction de l'indice de réfraction du milieu, erreur estimée à 10% ; (d) incertitude de mesure de $\pm 0,5$ ns ; (e) constantes de vitesse calculées en utilisant les équations suivantes : $k_r = \Phi_F/\tau_F$ et $k_{nr} = (1-\Phi_F)/\tau_F$ en considérant que tous les électrons de l'état fondamental peuplent l'état excité ; (f) déplacement de Stokes calculé à partir de l'équation : $\Delta_s = (1/\lambda_{abs}) - (1/\lambda_{em})$.

Composés	λ_{abs}^a (nm)	ϵ ($M^{-1}cm^{-1}$)	fwhm ^b (cm^{-1})	λ_{em}^a (nm)	Φ_F^c	τ_F^d (ns)	k_r^e ($10^8 s^{-1}$)	k_{nr}^e ($10^8 s^{-1}$)	Δ_s^f (cm^{-1})	Solvants
11	597	58000	2000	647	0,78	9,2	0,8	0,2	1300	CH ₂ Cl ₂
12	611	57000	1900	657	0,73	9,2	0,8	0,3	1100	toluène
	603	59000	2000	654	0,70	8,6	0,8	0,3	1300	CH ₂ Cl ₂
13	609	60000	2100	663	0,73	7,7	0,9	0,4	1300	CH ₂ Cl ₂
15	599	62000	1900	652	0,58	6,3	0,9	0,7	1400	CH ₂ Cl ₂
16	606	59000	2100	659	0,74	9,2	0,8	0,3	1300	CH ₂ Cl ₂

En absorption et en émission, l'halogénéation, qu'elle ait lieu en position 1 du BODIPY ou en position α des groupements thiényliques, n'a que peu d'influence sur le profil spectroscopique (Figure 2.40).

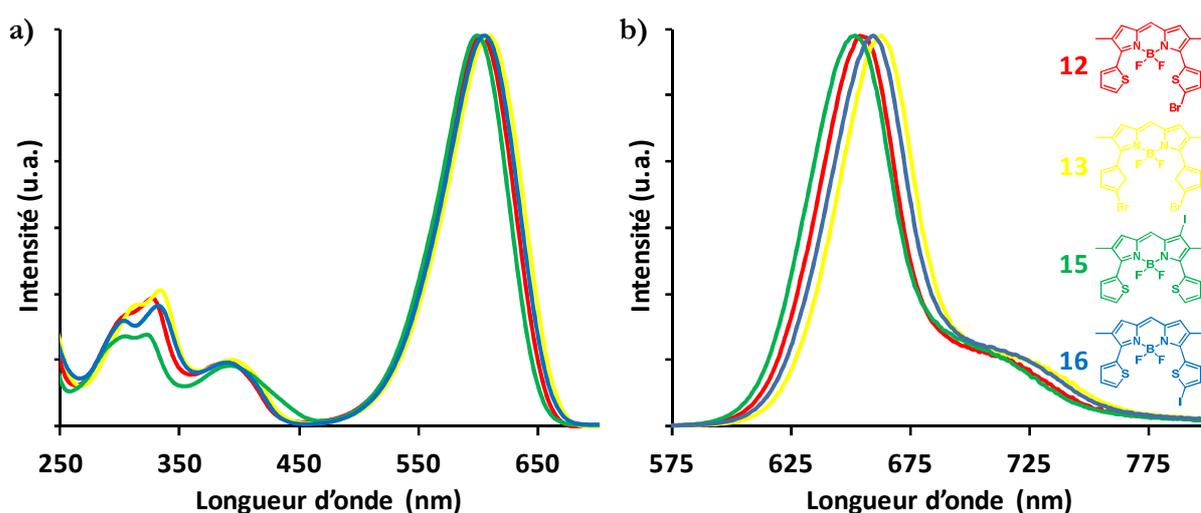


Figure 2.40 : Propriétés spectroscopiques des composés **12** (rouge), **13** (jaune), **15** (vert) et **16** (bleu) à 25 °C dans CH₂Cl₂. (a) Spectres d'absorption $\epsilon = 0,53$ à $1,01 \times 10^{-6}$ M ; (b) spectres d'émission $\epsilon = 1,00$ à $1,25 \times 10^{-6}$ M ($\lambda_{exc} = 550$ à 570 nm).

3.2.4 Propriétés électrochimiques

Comparé au BODIPY **11**, le BODIPY **12** présente le même profil électrochimique avec une oxydation réversible et une réduction irréversible (Figure 2.41). Les valeurs des potentiels sont quasiment identiques avec une différence de ± 2 mV (Tableau 2.7).

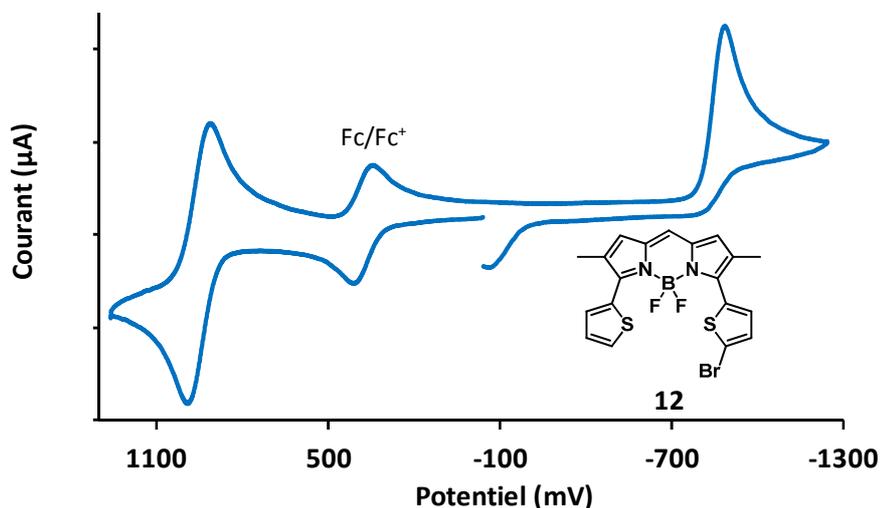


Figure 2.41 : Voltampérométrie du composé **12** dans CH_2Cl_2 .

Tableau 2.7 : Données électrochimiques pour le composé **12** déterminées à 25 °C dans CH_2Cl_2 .¹²⁹

Composé	E_{ox} V (ΔE , mV)	E_{red} V (ΔE , mV)
12	+0,95 (75)	-0,88 (irréversible)

Comme attendu, l'insertion de groupements thiényliques en positions 3 et 5 du BODIPY a permis de modifier les propriétés optiques et d'obtenir une molécule avec une émission de fluorescence dans le rouge. Dans le dichlorométhane, le rendement quantique est élevé avec une valeur de 78%. L'étape de synthèse du composé **11** présente l'avantage d'être rapide et efficace avec un rendement réactionnel de 79%. Toutefois, la présence des groupements thiényliques modifie la réactivité du BODIPY vis-à-vis de l'halogénéation. En effet, la molécule présente deux sites nucléophiles supplémentaires. De façon étonnante, l'iodation ne permet qu'une monohalogenation régiosélective où le produit majoritaire est l'iodure en position 1 (32% et 20% de produit iodé sur le thiényle). Par contre, dans le cas de la bromation, dans les conditions utilisées, celle-ci est régiospécifique en position α des groupements thiényliques.

4. Halogénéation en positions 1 et 7 du 3,5-di(éthylthiényl)-2,6-diméthyl-BODIPY

Afin de favoriser l'halogénéation du BODIPY en positions 1 et 7 tout en conservant les propriétés optiques du composé **11**, une nouvelle structure de thiényl-BODIPY a été envisagée.

4.1 Choix des substituants

Des chaînes éthyliques ont été choisies pour être introduites en positions α des groupements thiényliques dans le but de bloquer lesdites positions (Figure 2.42). Les autres substituants du BODIPY restent inchangés pour ne pas modifier les propriétés observées sur le composé **11**.

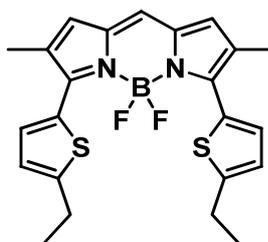


Figure 2.42 : Structure du 3,5-di-(5-éthylthiényl-2-yl)-4,4'-difluoro-2,6-diméthyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène.

4.2 Synthèse du BODIPY

La première étape a été la synthèse d'un nouveau pyrrole. À nouveau, une synthèse de Trofimov a été envisagée.

4.2.1 Synthèse du pyrrole

L'introduction de la chaîne éthylique a été réalisée avant la formation de la cétone (Figure 2.43). Pour ce faire, le thiophène a été déprotoné à l'aide de *n*-butyllithium dans le THF anhydre à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. L'anion formé a réagi ensuite avec le 1-bromoéthane pour former le 2-éthylthiophène **17** avec un rendement de 70%. La cétone correspondante **18** a été obtenue par réaction de l'anhydride propionique en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ avec un rendement de 83%. La formation de l'oxime, suivie de la réaction de Trofimov, a permis d'isoler le pyrrole **19** fonctionnalisé par un groupement 5-éthylthiénylique en position 2 avec un rendement de 38%.

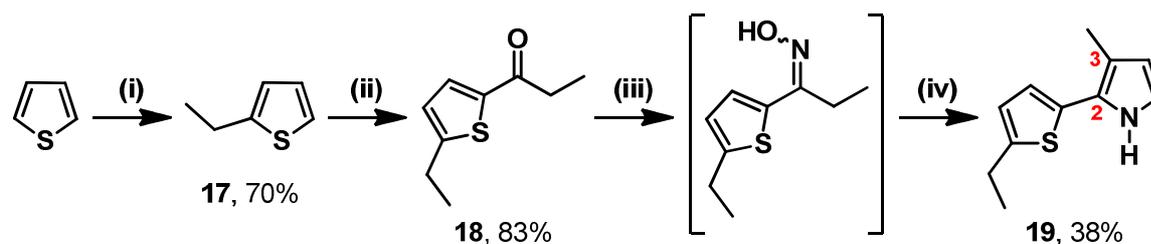


Figure 2.43 : Synthèse du composé **19**. (i) $^t\text{BuLi}$ (1,1 équiv), THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1h puis 1-bromoéthane (1 équiv), THF, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 16 h ; (ii) Anhydride propionique (1,2 équiv), $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (0,1 équiv), $90\text{-}115\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min ; (iii) NH_2OH , HCl (1 équiv), NaHCO_3 (0,95 équiv), DMSO , $25\text{ }^\circ\text{C}$, 18 h ; (iv) acétylène, $110\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min puis KOH (1,5 équiv), 5 h.

4.2.2 Synthèse du BODIPY

Le BODIPY **20** a été synthétisé suivant le même protocole que les BODIPYs **2** et **11** (Figure 2.44). La condensation du pyrrole **19** avec l'orthoformiate d'éthyle en présence d'acide trifluoroacétique a permis l'obtention de l'intermédiaire dipyrrométhène qui a été directement complexé par du $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$. Le composé **20** correspondant a été isolé avec un rendement de 65%.

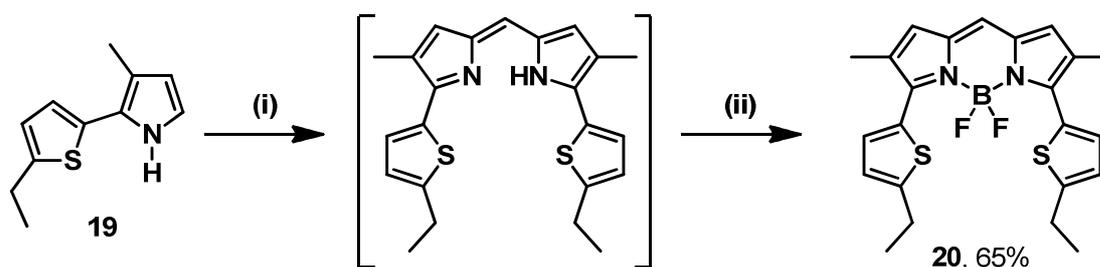


Figure 2.44 : Synthèse du composé **20**. (i) $\text{HC}(\text{OEt})_3$ (15 équiv), TFA (6 équiv), CH_2Cl_2 , $25\text{ }^\circ\text{C}$, 45 min ; (ii) NEt_3 (6 équiv), $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (8 équiv), CH_2Cl_2 , $25\text{ }^\circ\text{C}$, 18 h.

Le BODIPY **20** se présente sous la forme de cristaux bleu nuit avec des reflets métalliques dorés. À nouveau, il a été caractérisé par spectroscopies RMN (^1H , ^{13}C , ^{11}B), UV-visible, de fluorescence, infrarouge ; spectrométrie de masse ; micro-analyse et électrochimie.

L'ajout des chaînes éthyliques modifie la RMN du proton (Figure 2.45). Tout d'abord, les signaux correspondant aux méthylènes et aux méthyles des chaînes éthyliques se situent respectivement à 2,90 (quadruplet) et 1,36 ppm (triplet) avec une constante de couplage $^3J = 7,4\text{ Hz}$. De plus, il ne reste plus que les deux signaux des protons β des groupements thiényliques qui se visualisent sous la forme de deux doublets à 7,66 et 6,86 ppm avec une constante de couplage $^3J = 3,8\text{ Hz}$. Enfin, les déplacements chimiques des protons en positions 1, 7 et 8 ainsi que ceux des groupements méthyliques en positions 2 et 6 sont quasiment similaires à ceux du BODIPY **11**.

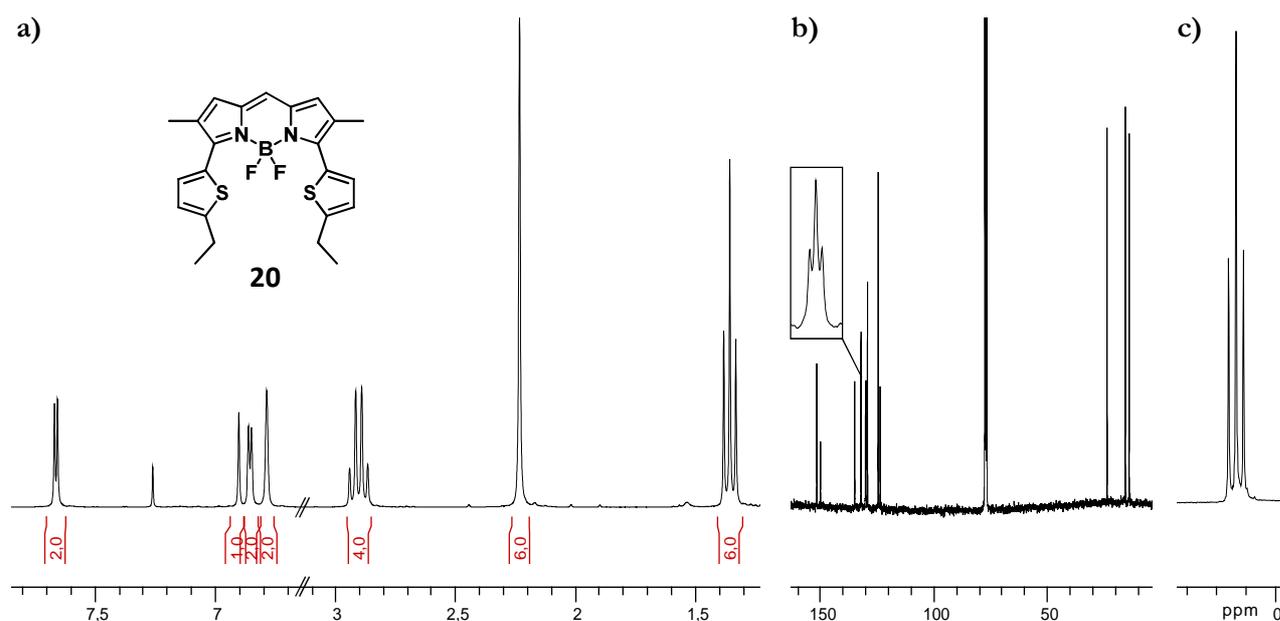


Figure 2.45 : Spectres RMN du composé **20** dans CDCl_3 . (a) RMN ^1H à 300 MHz ; (b) RMN ^{13}C à 75 MHz ; (c) RMN ^{11}B à 128 MHz.

4.2.3 Propriétés optiques

Quant aux propriétés photophysiques dans le dichlorométhane, elles restent caractéristiques d'un BODIPY fonctionnalisé par des groupements thiényliques en positions 3 et 5 avec une bande d'absorption large à 616 nm, correspondant à la transition $S_0 \rightarrow S_1$ (Figure 2.46).

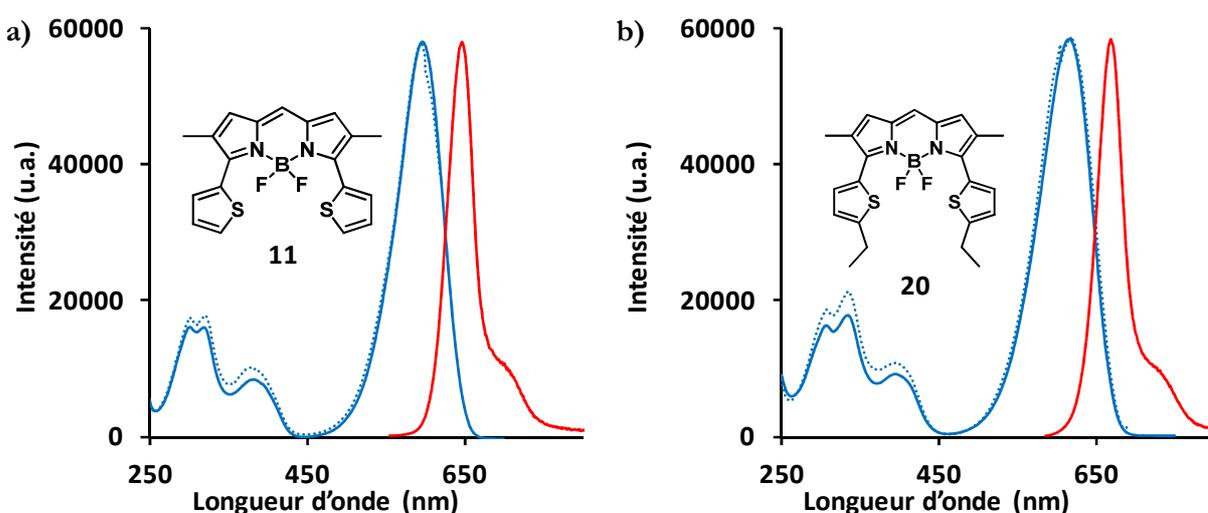


Figure 2.46: Spectres d'absorption (en bleu), d'émission (en rouge) et d'excitation (en bleu pointillé) à 25 °C dans CH_2Cl_2 . (a) Pour le composé **11** à $\epsilon = 8,72 \times 10^{-6}$ M pour l'absorption, $\epsilon = 8,72 \times 10^{-7}$ M pour l'émission ($\lambda_{\text{exc}} = 550$ nm) et $\epsilon = 8,72 \times 10^{-7}$ M pour l'excitation ($\lambda_{\text{em}} = 647$ nm) ; (b) pour le composé **20** à $\epsilon = 1,59 \times 10^{-5}$ M pour l'absorption, $\epsilon = 1,59 \times 10^{-6}$ M pour l'émission ($\lambda_{\text{exc}} = 580$ nm) et $\epsilon = 3,98 \times 10^{-7}$ M pour l'excitation ($\lambda_{\text{em}} = 690$ nm).

Nous distinguons également la bande d'absorption correspondant à la transition $S_0 \rightarrow S_2$ à 395 nm, ainsi que les deux bandes successives à 334 et 307 nm attribuées aux groupements thiényliques. L'émission, contrairement à l'absorption, est structurée avec un maximum à 668 nm.

L'introduction des chaînes éthyliques permet de déplacer les longueurs d'onde d'absorption et d'émission dans le rouge par rapport au BODIPY **11** de 25 et 21 nm respectivement, en conservant le même coefficient d'absorption molaire. Le rendement quantique de fluorescence diminue un peu et atteint 69% dans le dichlorométhane (Tableau 2.8).

Tableau 2.8 : Données optiques pour le composé **20** déterminées à 25 °C. (a) Incertitude de mesure de ± 2 nm ; (b) largeur à mi-hauteur ; (c) le crésyl violet, $\Phi_F = 0,53$ dans le méthanol ($\lambda_{exc} = 546$ nm) et le tétraméthoxy-BODIPY, $\Phi_F = 0,49$ dans le dichlorométhane ($\lambda_{exc} = 650$ nm) ont été utilisés comme références. Tous les Φ_F sont corrigés en fonction de l'indice de réfraction du milieu, erreur estimée à 10% ; (d) incertitude de mesure de $\pm 0,5$ ns ; (e) constantes de vitesse calculées en utilisant les équations suivantes : $k_f = \Phi_F/\tau_F$ et $k_{nr} = (1-\Phi_F)/\tau_F$ en considérant que tous les électrons de l'état fondamental peuplent l'état excité ; (f) déplacement de Stokes calculé à partir de l'équation : $\Delta_s = (1/\lambda_{abs}) - (1/\lambda_{em})$.

Composé	λ_{abs}^a (nm)	ϵ ($M^{-1}cm^{-1}$)	fwhm ^b (cm^{-1})	λ_{em}^a (nm)	Φ_F^c	τ_F^d (ns)	k_f^e ($10^8 s^{-1}$)	k_{nr}^e ($10^8 s^{-1}$)	Δ_s^f (cm^{-1})	Solvant
20	616	58000	2100	668	0,69	10,3	0,7	0,3	1300	CH ₂ Cl ₂

4.2.4 Structure cristallographique

La structure cristallographique du composé **20** a été déterminée et comparée à la structure du composé **11** (Figure 2.47). Le corps du BODIPY dévie à peine du plan avec une valeur de déviation par rapport au plan carré moyen de 0,038 Å. Les deux groupements thiényliques sont inclinés avec presque le même angle (47,2 et 42,7 °) et l'angle d'inclinaison est deux fois plus important comparé à **11**. Ici, les atomes de soufre sont tournés dans la même direction, alors que les groupements éthyliques sont orientés vers l'intérieur.

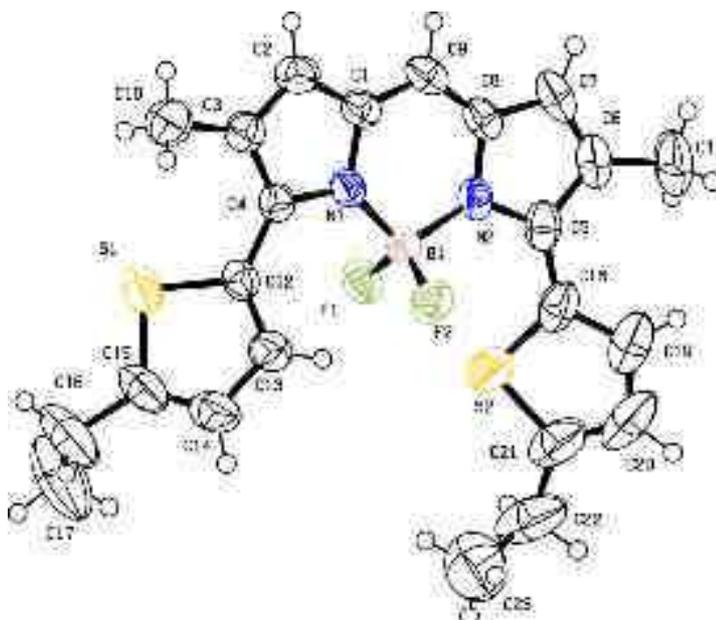


Figure 2.47 : Structure cristallographique du composé 20.

Une autre différence majeure concerne l'empilement dans le cristal. Ici, des interactions π - π (en cyan) sont présentes entre chaque paire de BODIPYs placés tête bêche avec une distance interplanaire de 3,35 Å et une distance de barycentre à barycentre de 3,72 Å. Plus loin, ces dimères se resserrent le long de l'axe [1, 0, 1] à travers des liaisons hydrogène faibles (en magenta) entre d'une part, les atomes de fluor et les protons des carbones sp^2 des thiényles et d'autre part, entre les protons des carbones sp^3 des chaînes éthyliques et les thiényles (Figure 2.48).

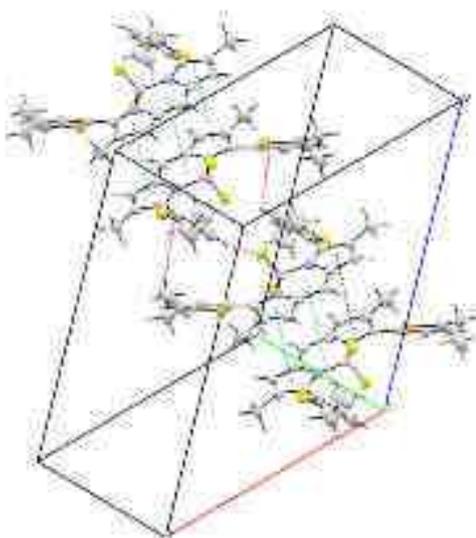


Figure 2.48 : Vue partielle de l'empilement montrant les principales interactions intermoléculaires. Les pointillés cyan illustrent les interactions π - π tandis que les pointillés magenta indiquent les liaisons hydrogènes faibles.

En regardant selon l'axe cristallographique **a**, la structure cristalline affiche une répartition en chevrons guidée par les atomes de fluor (Figure 2.49).

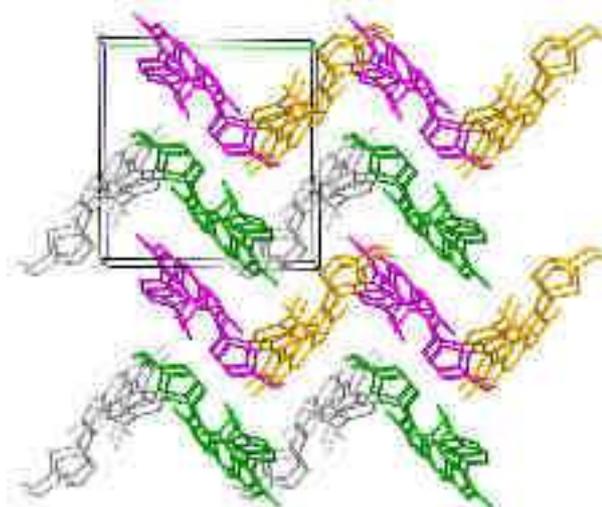


Figure 2.49 : Vue de l'empilement selon l'axe cristallographique **a**. Gris, doré, magenta et vert est un code couleur pour les molécules générées par l'identité, un axe impropre de symétrie d'ordre 2 dans la direction $[0, 1, 0]$ au point $[0, y, \frac{1}{4}]$ avec une réflexion de $[0, \frac{1}{2}, 0]$, un centre d'inversion et un plan miroir glissé perpendiculaire à $[0, 1, 0]$ avec une translation de $[0, 0, \frac{1}{2}]$.

4.3 Halogénéation

Afin de voir si l'introduction des chaînes éthyliques en position α des thiényles permet effectivement de bloquer ces positions face à l'halogénéation, bromation et iodation ont été réalisées.

4.3.1 Bromation

Dans un premier temps, le composé **20** a été bromé classiquement en présence d'un équivalent de NBS (Figure 2.50). L'introduction des chaînes éthyliques a permis d'augmenter la solubilité du BODIPY. La réaction a donc pu être menée dans le DMF pur en évitant l'utilisation de dichlorométhane. Après 40 min, le composé **21** a été purifié et isolé avec un rendement de 80%.

Au laboratoire, des travaux de bromation de diisoindol-BODIPYs ont permis de bromer la position 8, grâce à l'utilisation de tribromure de tétraéthylammonium.^{131,132} Un essai a été réalisé sur le BODIPY **20** pour voir s'il était possible de bromer la position 8 avec ce réactif.

¹³¹ Hablot, D. ; Ulrich, G. ; Ziessel, R. résultats non publiés

¹³² Fournier, M. J. L. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, 2001.

Après 15 minutes, le produit de départ est consommé et le BODIPY **21** a été isolé avec un rendement de 75%. Cela confirme que la position 8 n'est pas réactive vis-à-vis des réactifs d'halogénéation.

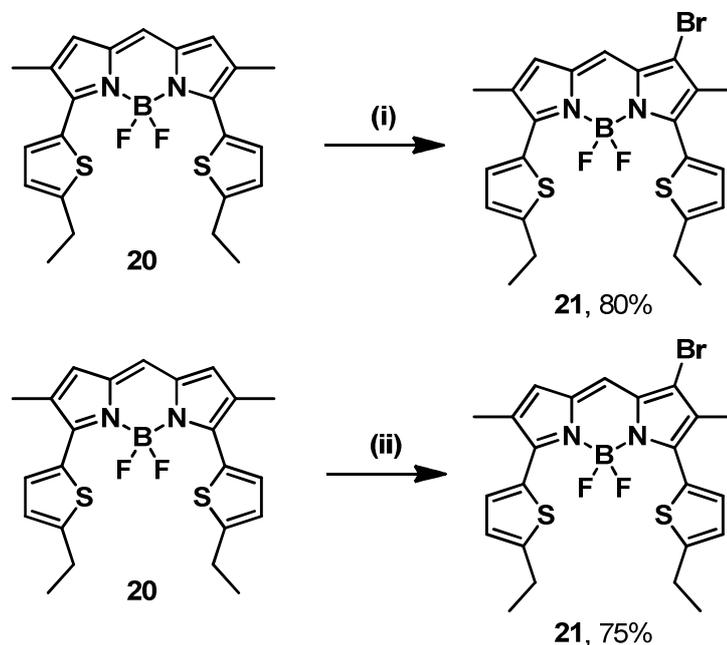


Figure 2.50 : Synthèse du composé **21**. (i) NBS (1 équiv), DMF, 25 °C, 40 min ; (ii) Br₃N(Et)₄ (1 équiv), CHCl₃, 25 °C, 15 min.

4.3.2 Iodation

L'iodation du composé **20** a été réalisée avec 2,2 équivalents d'ICl dans un mélange de méthanol et de DMF (Figure 2.51). Trente minutes ont suffi pour consommer le produit de départ. Le BODIPY **22** monoiodé et le BODIPY **23** diiodé ont été isolés avec des rendements respectifs de 80 et 17%.

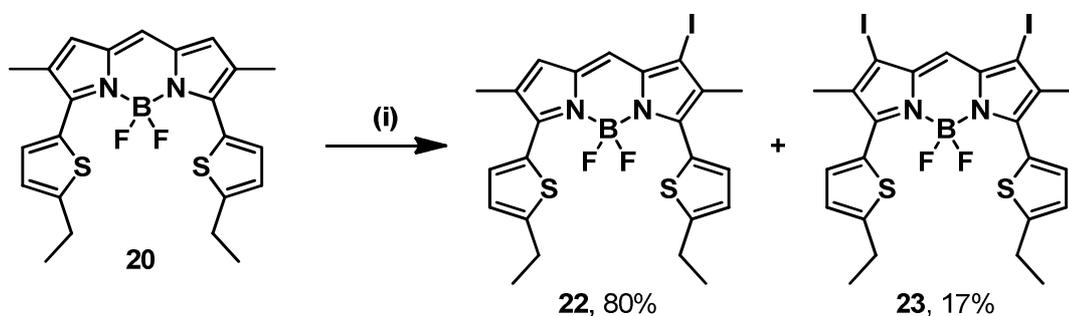


Figure 2.51 : Synthèse des composés **22** et **23**. (i) ICl (2,2 équiv), MeOH/DMF, 25 °C, 30 min.

Grâce à l'introduction des chaînes éthyliques en position α des groupements thiényliques la bromation des positions 1 et 7 est rendue possible et les rendements d'halogénéation (iodation et bromation) sont nettement améliorés.

4.3.3 Propriétés optiques

Les propriétés optiques des composés **22** et **23** ont été déterminées dans le dichlorométhane (Figure 2.52 et Tableau 2.9). La signature spectrale est similaire à celle du BODIPY **20**. L'introduction d'atomes d'iode en positions 1 et 8 du BODIPY ne provoque pas de déplacement significatif des longueurs d'onde d'absorption et d'émission mais induit une baisse des rendements quantiques de fluorescence par rapport à l'analogue non halogéné qui atteignent 59% pour le composé **22** et 24% pour le composé **23** dans le dichlorométhane. Cela qui sous-entend la présence de désactivations non radiatives dues au CIS.

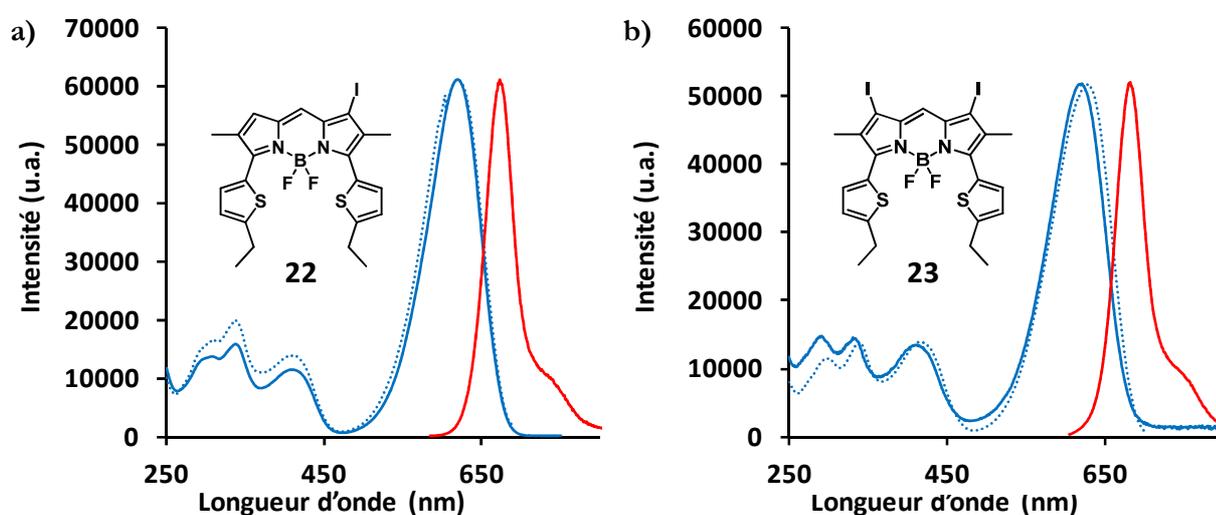


Figure 2.52 : Spectres d'absorption (en bleu), d'émission (en rouge) et d'excitation (en bleu pointillé) à 25 °C dans CH₂Cl₂.

(a) Pour le composé **22** à $\epsilon = 1,21 \times 10^{-5}$ M pour l'absorption, $\epsilon = 1,21 \times 10^{-6}$ M pour l'émission ($\lambda_{exc} = 580$ nm) et $\epsilon = 6,05 \times 10^{-7}$ M pour l'excitation ($\lambda_{em} = 690$ nm) ; (b) pour le composé **23** à $\epsilon = 8,31 \times 10^{-6}$ M pour l'absorption, $\epsilon = 8,31 \times 10^{-6}$ M pour l'émission ($\lambda_{exc} = 600$ nm) et $\epsilon = 2,08 \times 10^{-6}$ M pour l'excitation ($\lambda_{em} = 682$ nm).

Tableau 2.9 : Données optiques pour les composés **22** et **23** déterminées à 25 °C. (a) Incertitude de mesure de ± 2 nm ; (b) largeur à mi-hauteur ; (c) le tétraméthoxy-BODIPY a été utilisé comme référence, $\Phi_F = 0,49$ dans le dichlorométhane ($\lambda_{exc} = 650$ nm). Tous les Φ_F sont corrigés en fonction de l'indice de réfraction du milieu, erreur estimée à 10% ; (d) incertitude de mesure de $\pm 0,5$ ns ; (e) constantes de vitesse calculées en utilisant les équations suivantes : $k_r = \Phi_F/\tau_F$ et $k_{nr} = (1-\Phi_F)/\tau_F$ en considérant que tous les électrons de l'état fondamental peuplent l'état excité ; (f) déplacement de Stokes calculé à partir de l'équation : $\Delta_s = (1/\lambda_{abs}) - (1/\lambda_{em})$.

Composés	λ_{abs}^a (nm)	ϵ (M ⁻¹ cm ⁻¹)	fwhm ^b (cm ⁻¹)	λ_{em}^a (nm)	Φ_F^c	τ_F^d (ns)	k_r^e (10 ⁸ s ⁻¹)	k_{nr}^e (10 ⁸ s ⁻¹)	Δ_s^f (cm ⁻¹)	Solvants
22	619	61000	2100	673	0,59	6,8	0,9	0,6	1300	CH ₂ Cl ₂
23	621	50000	2200	682	0,24	4,9	0,5	1,5	1400	CH ₂ Cl ₂

5. Conclusion du chapitre

Dans ce chapitre, la synthèse de BODIPYs non substitués en positions 1, 7 et 8 avec l'orthoformiate d'éthyle s'est révélée efficace avec en positions 3 et 5 des groupements méthyliques pour la molécule modèle ou des groupements thiényliques permettant un déplacement bathochrome des longueurs d'ondes d'absorption et d'émission des composés. L'étude de ces derniers BODIPYs par spectroscopies d'absorption et de fluorescence a permis de confirmer l'intérêt des groupements thiényliques avec l'obtention d'une fluorescence rouge et un déplacement de Stokes de $1\ 300\ \text{cm}^{-1}$, avec un rendement quantique de fluorescence de 78%.

Il a été montré que l'halogénéation spécifique des positions 1 et 7 est réalisable, même si jusqu'alors elle n'avait pas été décrite dans la littérature. La molécule modèle, le tétraméthyl-BODIPY **2**, permettant la mise au point de la méthode d'halogénéation en positions 1 et 7, a volontairement été choisie avec la position 8 libre afin d'induire un encombrement stérique minimal. Cela s'est avéré efficace, puisque l'introduction d'un groupement *p*-tolyle en position 8 diminue les rendements d'halogénéation.

Dans le cas des thiényl-BODIPYs, l'halogénéation des positions 1 et 7 ainsi que les positions α des groupements thiényliques a été observée. Lorsque ces groupements thiényliques ne sont pas substitués en positions α , la bromation a lieu régiospécifiquement dans ces positions. L'iodation est, quant à elle, régiosélective en position 1 du BODIPY (iodation en position α minoritaire). Au contraire, si les groupements thiényliques sont substitués en positions α , le BODIPY **20** est uniquement halogéné (bromé ou iodé) en positions 1 et 7 avec d'excellents rendements.

Des tendances ont pu être déduites de l'étude des propriétés optiques des BODIPYs présentés dans ce chapitre. De manière générale, en passant du BODIPY non halogéné, au BODIPY bromé et finalement au BODIPY iodé, le rendement quantique de fluorescence ainsi que le temps de vie de l'état excité diminuent. Ceci peut s'expliquer par l'effet d'atome lourd qui favorise le passage d'un état singulet à un état triplet et amène à une autre voie de désexcitation que la fluorescence (k_r diminue et k_{nr} augmente)

Parallèlement à ces travaux, Dehaen *et al.* ont publié un article présentant l'halogénéation des positions 1 et 7 sur des molécules similaires, même si les méthodes de

synthèse des BODIPYs et d'halogénéation sont différentes (Figure 2.53).¹³³ Tout d'abord, le tétraméthyl-BODIPY a été obtenu suite à la condensation d'un carboxaldéhyde de pyrrole en présence de POCl₃ avec un rendement global de 31%, inférieur au rendement de 41% obtenu avec l'orthoformiate d'éthyle. Les propriétés photophysiques indiquées dans cette publication sont identiques à celles qui ont été présentées dans ce chapitre. Ensuite, l'halogénéation n'a pas lieu directement sur le BODIPY mais avant l'étape de condensation, le NCS ou le NBS étant utilisés pour halogéner le carboxaldéhyde de pyrrole.

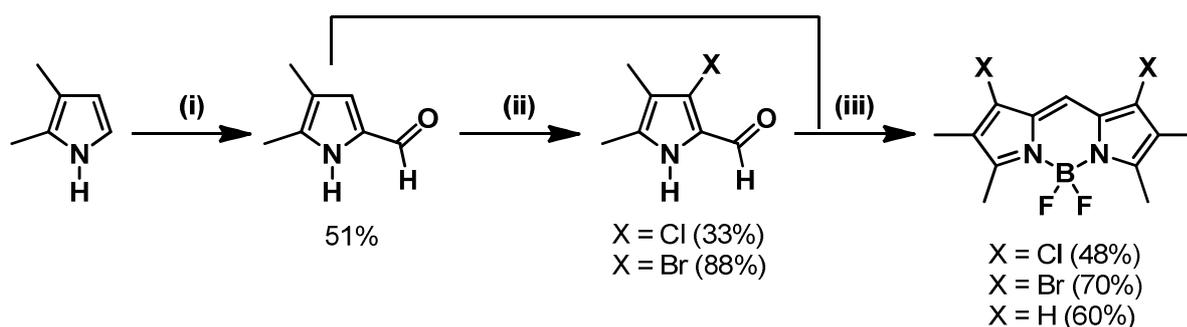


Figure 2.53 : Synthèse de BODIPYs halogénés. (i) DMF (1,5 équiv), POCl₃ (3 équiv), CH₂Cl₂, 25 °C, 16 h ; (ii) NXS (1,15 équiv), CH₂Cl₂/DMF, 0 °C, 30 min ; (iii) (a) POCl₃ (3 équiv), CH₂Cl₂, 25 °C, 16 h ; (b) NEt₃ (10 équiv), BF₃.OEt₂ (11 équiv), CH₂Cl₂, 25 °C, 2 h.

Pour conclure à partir de ces premiers travaux, une synthèse de BODIPYs rapide et efficace en présence d'un orthoester et de trois pyrroles différents a été mise au point et a permis de concurrencer les synthèses jusqu'alors en place. De plus, un ensemble de BODIPYs halogénés a pu être préparé pour envisager le couplage d'autres groupements dans le but de déplacer la longueur d'onde d'émission dans le rouge, voire le proche infrarouge.

¹³³ Leen, V. ; Miscoria, D. ; Yin, S. ; Filarowski, A. ; Ngongo, J. M. ; Van der Auweraer, M. ; Boens, N. ; Dehaen, W. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8168-8176.

CHAPITRE 3 :

EXTENSION DE LA CONJUGAISON

ÉLECTRONIQUE PAR COUPLAGE CROISÉ

L'augmentation de la délocalisation électronique est rendue possible par couplage croisé au palladium de groupements riches en électrons sur des molécules halogénées, entre carbones sp^2 ou entre carbones sp^2 et sp . L'halogénéation des BODIPYs présentée dans le chapitre précédent permet d'envisager ce type de réaction pour déplacer la longueur d'onde d'émission dans le rouge afin d'utiliser à terme ces fluorophores dans des applications biologiques.

Après une brève discussion sur l'extension de la conjugaison électronique sur des BODIPYs fonctionnalisés dans diverses positions, la fonctionnalisation des BODIPYs halogénés en positions 1 et 7 par des couplages croisés catalysés au palladium sera abordée. Une synthèse originale d'oligothiényl-BODIPYs par couplage d'unités thiényles en positions 3 et 5 du dithiényl-BODIPY précédemment obtenu sera également présentée.

1. Introduction : les BODIPYs étendus

L'utilisation de couplages croisés pour la fonctionnalisation des BODIPYs est très courante et des revues récentes détaillent ces approches synthétiques.^{50,51,52,53} Ici, seront abordés les couplages de Sonogashira, Suzuki et Stille permettant d'obtenir des BODIPYs symétriques et asymétriques. La distinction entre l'introduction de groupements en positions 3 et 5 et celle en positions 2 et 6 permettra de mettre en évidence l'influence des positions sur l'extension de la conjugaison électronique et donc sur les propriétés photophysiques des composés présentés.

1.1. Exemples de BODIPYs fonctionnalisés en positions 3 et 5

L'extension de la conjugaison électronique peut s'effectuer par couplage de groupements en positions 3 et 5 de BODIPYs préalablement halogénés. La nature des groupements introduits permet de moduler les propriétés optiques du BODIPY.

Dans la littérature, les propriétés spectroscopiques du 8-*p*-tolyl-BODIPY non substitué en positions 3 et 5 servent de référence (Figure 3.1). Ce BODIPY présente une longueur d'onde d'absorption maximale à 498 nm et une longueur d'onde d'émission maximale à 518 nm, avec un rendement quantique de fluorescence faible de 3% dans l'éthanol dû à la rotation du *p*-tolyle présent en position 8, entraînant une désactivation non radiative par conversion interne.¹³⁰

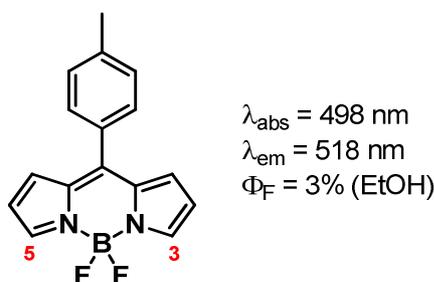


Figure 3.1 : Structure et propriétés spectroscopiques du 8-*p*-tolyl-BODIPY.

Pour connecter directement des dérivés phényles en positions 3 et 5, Dehaen *et al.* ont utilisé les couplages de Stille et Suzuki sur un 3,5-dichloro-BODIPY (Figure 3.2).⁷² Les produits mono et disubstitués par des phényles ont été obtenus avec des rendements respectifs de 63 et 50% par couplage de Stille, alors que le BODIPY disubstitué par des *p*-chlorophényles a été isolé avec un rendement de 68% suite au couplage de l'acide 4-chlorophénylboronique.

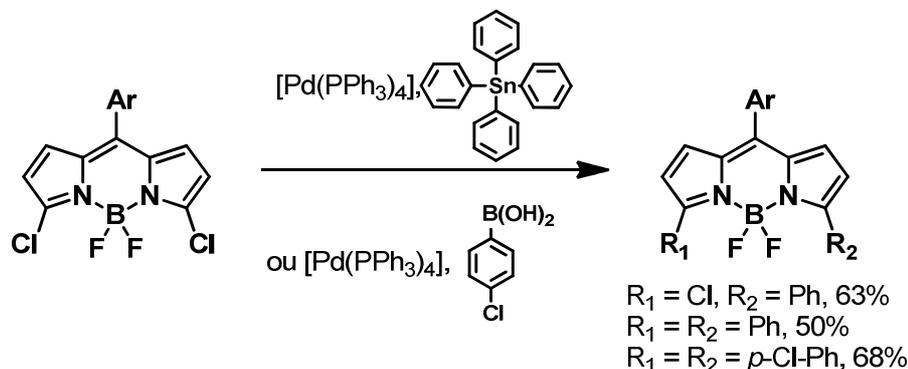


Figure 3.2 : Couplage de dérivés phényles sur un 3,5-dichloro-BODIPY.

Comparé au composé de référence, un effet bathochrome est déjà notable sur le 3,5-dichloro-BODIPY (Figure 3.3). Cet effet est accentué pour le phényl-BODIPY et le diphényl-BODIPY avec un déplacement respectif de la longueur d'onde d'émission de 27 et 49 nm par rapport au composé de référence. Les effets mésomère donneur et inductif attracteur des chlorures introduits en position *para* du phényle modifient peu les propriétés optiques.

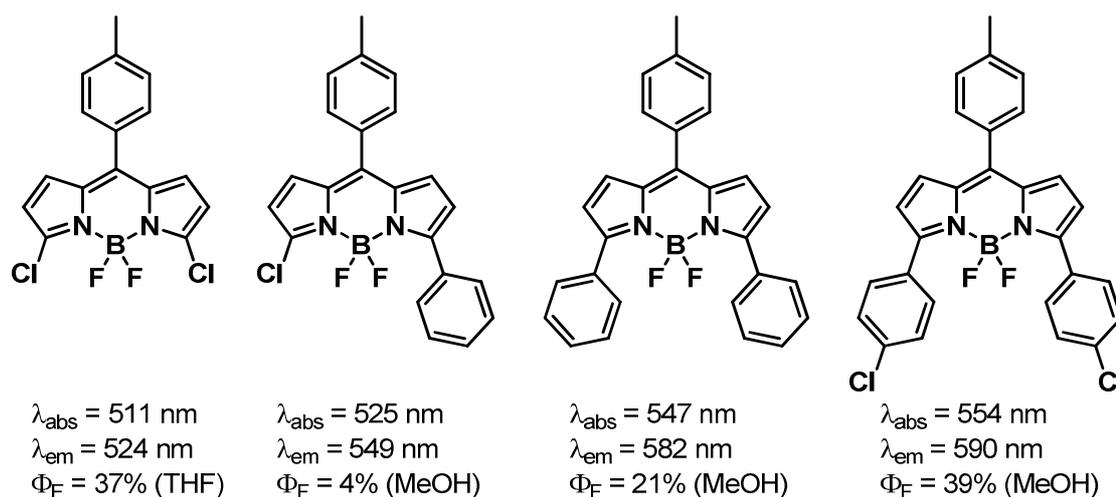


Figure 3.3 : Structures et propriétés spectroscopiques de BODIPYs fonctionnalisés par couplage croisé.

Lopez Arbeloa *et al.* ont également couplé différents phényles sur le 3,5-dichloro-BODIPY. Ils ont montré que la fonctionnalisation en position *para* de ces groupements par des aldéhydes, des diméthoxycarbonylvinyles et des dicyanovinyles permet de déplacer significativement la longueur d'onde d'émission avec des valeurs dépassant les 600 nm et des rendements quantiques de fluorescence compris entre 47 et 62% (Figure 3.4).¹³⁴ Ce déplacement bathochrome de la longueur d'onde d'émission peut s'expliquer par une plus grande délocalisation des électrons π qui entraîne une stabilisation de la LUMO et donc une diminution du gap HOMO-LUMO. Expérimentalement, le rendement quantique de fluorescence de ces composés reste élevé. Il est donc supposé que l'introduction de ces groupements en positions 3 et 5 induit un caractère double à la liaison entre le BODIPY et le *p*-tolyle, ce qui permet de diminuer les possibilités de rotation de ce dernier et d'expliquer l'augmentation des rendements quantiques obtenus.

¹³⁴ Ortiz, M. J. ; Garcia-Moreno, I. ; Agarrabeita, A. R. ; Duran-Sampedro, G. ; Costela, A. ; Sastre, R. ; Lopez Arbeloa, F. ; Banuelos Prieto, J. ; Lopez Arbeloa, I. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 7804-7811.

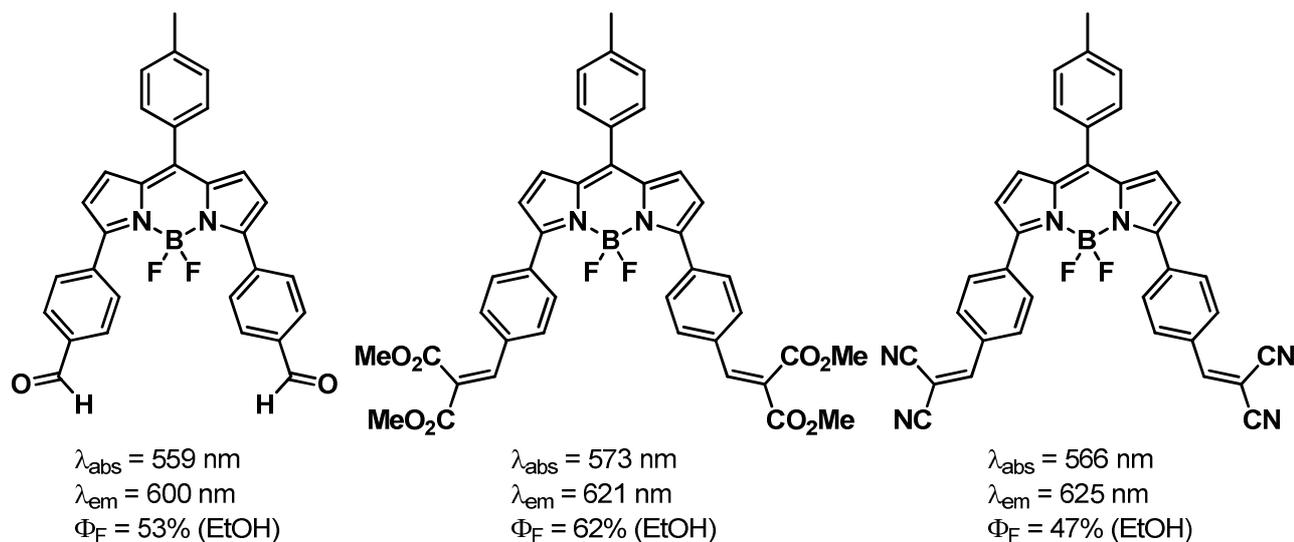


Figure 3.4 : Exemples de BODIPYs fonctionnalisés en position *para* des phényles.

Une autre façon d'étendre la délocalisation est d'introduire des groupements acétyléniques par couplage croisé de Sonogashira. La présence d'une fonction alcyne entre le BODIPY et le phényle engendre un déplacement bathochrome des longueurs d'onde d'absorption et d'émission plus important que lorsque le phényle est directement connecté au corps du BODIPY grâce à une diminution de la contrainte stérique avec le pyrrole (Figure 3.5).⁷² La longueur d'onde d'émission se situe alors à 622 nm avec un rendement quantique de fluorescence de 100% dans le méthanol. Au laboratoire, des unités pyrène-acétylène ont été insérées sur un 3,5-dichloro-BODIPY, permettant d'obtenir une longueur

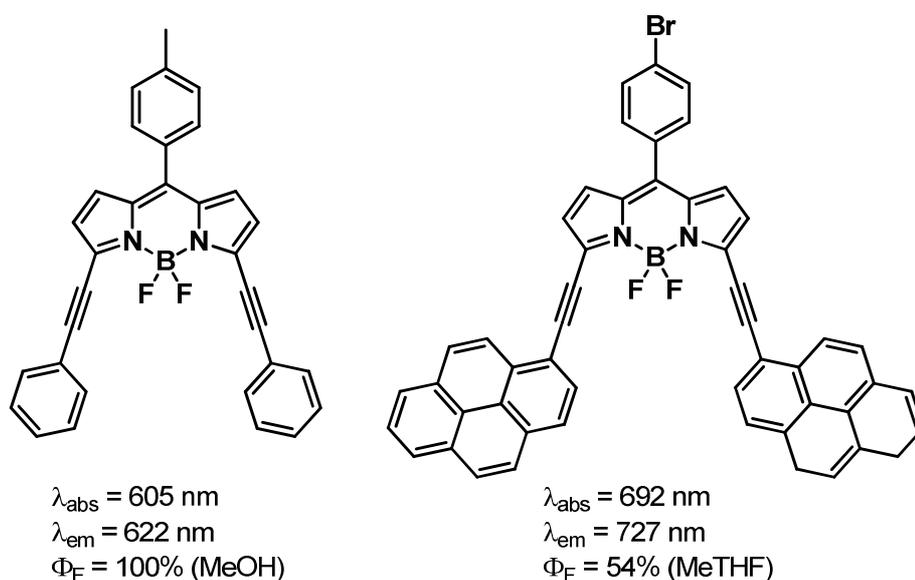


Figure 3.5 : Structures et propriétés spectroscopiques de BODIPYs fonctionnalisés par couplage de Sonogashira.

d'onde d'émission à 727 nm grâce à la forte densité électronique des groupements pyréniques.¹³⁵

L'extension de la conjugaison électronique peut s'effectuer avec d'autres groupements, comme les groupements thiényliques (Figure 3.6).¹³⁶ De précédents travaux au laboratoire ont montré que la réaction de bromure de thiénylmagnésium sur le dichloro-BODIPY entraîne la formation d'un mélange de produits inséparables, d'où l'intérêt d'employer les couplages croisés.⁷⁵ Dans un premier temps, l'utilisation du couplage de Suzuki dans des conditions classiques (acide thiénylboronique, $[Pd(PPh_3)_4]$, K_2CO_3 aqueux, toluène, 110 °C, 60 h) a permis d'isoler le dithiényl-BODIPY **A** avec un rendement de 29%. En optimisant ces conditions (dérivé thiénylboronate, carbonate de césium anhydre, 90 °C, 1,5 h), le rendement a été amélioré pour atteindre 62%.

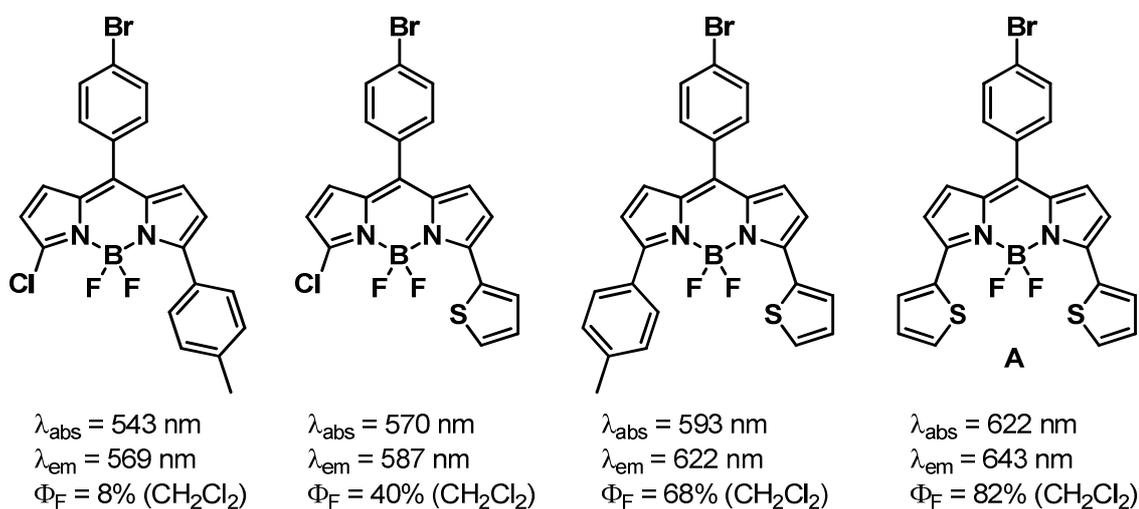


Figure 3.6 : Exemples de BODIPYs fonctionnalisés par couplages croisés de *p*-tolyles et thiényles.

Les molécules représentées ci-dessus permettent de montrer que le groupement thiénylique apporte une densité électronique plus importante au BODIPY. En effet, dans le cas de la monosubstitution, la longueur d'onde d'absorption est décalée de 27 nm et la longueur d'onde d'émission de 18 nm par rapport au *p*-tolyle. Le rendement quantique de fluorescence, quant à lui, est nettement plus élevé, avec une valeur de 40% dans le dichlorométhane. Ces constatations sont amplifiées lors de la disubstitution. Le composé offrant les meilleures propriétés optiques est celui fonctionnalisé par deux groupements thiényliques en positions 3 et 5, avec une longueur d'onde d'émission à 643 nm et un rendement quantique de fluorescence de 82% dans le dichlorométhane.

¹³⁵ Ziessel, R. ; Rihn, S. ; Harriman, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11942-11953.

¹³⁶ Khan, T. K. ; Jana, S. K. ; Rao, M. R. ; Shaikh, M. S. ; Ravikanth, M. *Inorg. Chim. Acta*, **2012**, *383*, 257-266.

Des travaux de recherche sur la position de couplage du groupement thiénylique (α ou β) ont été réalisés par Vicente *et al.* dans le but d'obtenir l'effet bathochrome le plus important (Figure 3.7).¹³⁷ Deux dérivés acétyléniques différents ont été insérés sur un 3,5-diiodo-BODIPY par couplage croisé de Sonogashira avec des rendements de 66 et 67%. Lorsque le groupement thiénylique est conjugué au BODIPY par la position α , il est intéressant de constater que la longueur d'onde d'émission est plus déplacée vers les basses énergies ($\lambda_{em} = 681$ nm) que lorsqu'il est conjugué en position β ($\lambda_{em} = 653$ nm).

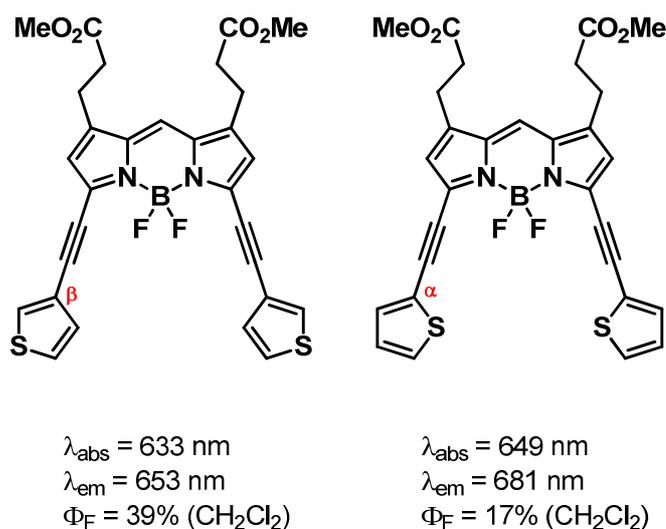


Figure 3.7 : Influence de la position de conjugaison du groupement thiénylique sur les propriétés spectroscopiques.

1.2. Exemples de BODIPYs fonctionnalisés en positions 2 et 6

Pour augmenter la délocalisation en positions 2 et 6, des couplages croisés similaires de type Sonogashira, Suzuki et Stille ont été employés. L'étude des propriétés spectroscopiques des composés ainsi obtenus permet de déterminer sur quelles positions l'influence de l'extension de la conjugaison est la plus prononcée.

Xie *et al.* ont fonctionnalisé les positions 2 et 6 à partir du 2,6-diiodo-BODIPY par couplage croisé de Suzuki dans le but d'obtenir une fluorescence rouge pour la détection de thiols (Figure 3.8).¹³⁸ La présence d'un groupement thiénylique en position 2 permet de décaler la longueur d'onde d'émission de 75 nm par rapport au BODIPY non fonctionnalisé. Le résultat est similaire à l'introduction d'un groupement thiénylique en position 3. Par contre, un

¹³⁷ Jiao, L. ; Yu, C. ; Uppal, T. ; Liu, M. ; Li, Y. ; Zhou, Y. ; Hao, E. ; Hu, X. ; Vicente, M. G. H. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2517-2519.

¹³⁸ Chen, Y. ; Zhao, J. ; Guo, H. ; Xie, L. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2192-2206.

second groupement thiénylique en position 6 n'entraîne pas de modifications importantes de la longueur d'onde d'émission ($\lambda_{em} = 609$ nm). Le remplacement des groupements thiényliques par des groupements phényliques ne modifie pas les propriétés d'absorption, mais entraîne une réduction du déplacement de Stokes ($\lambda_{em} = 556$ nm). Pour obtenir un déplacement bathochrome plus important, il est nécessaire d'augmenter la délocalisation en introduisant un fragment acétylénique entre le BODIPY et le groupement phénylique par couplage de Sonogashira (Figure 3.8).¹¹⁷ Dans ce cas, la coplanarité du système est meilleure et l'émission a lieu à 594 nm avec un rendement quantique de fluorescence de 82% dans le dichlorométhane. Il est à noter que les groupements méthyliques en positions 1, 3, 5, et 7 induisent un encombrement stérique à l'origine d'un angle dièdre entre les groupements aromatiques des positions 2 et 6 et le corps du BODIPY.

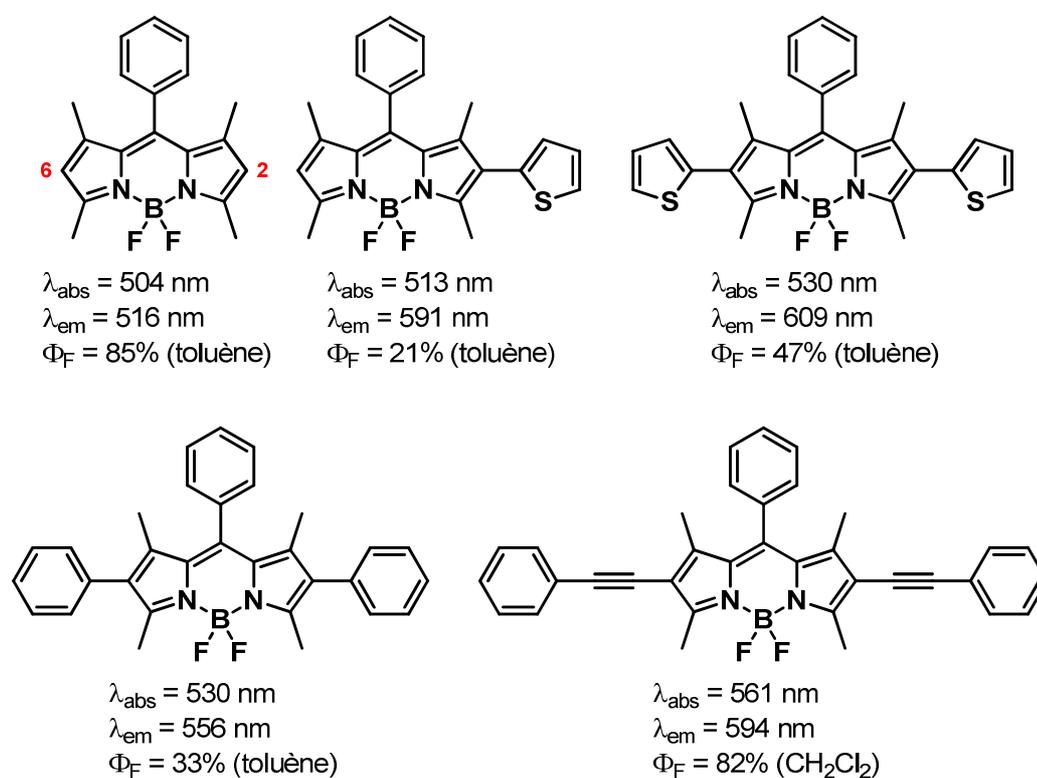


Figure 3.8 : Exemples de BODIPYs fonctionnalisés par couplage croisé en positions 2 et 6.

La longueur d'onde d'émission peut être fortement décalée vers les basses énergies grâce une forte délocalisation. Suite à l'introduction du motif di-*n*-butylaminophénylacétylène par couplage croisé de Sonogashira, la longueur d'onde d'émission atteint 700 nm (Figure 3.9).¹¹⁴ Par contre, l'ICT entre les amines aromatiques et le BODIPY provoque une extinction de la fluorescence. La protonation de ces amines par du chlorure d'hydrogène gazeux est à l'origine d'un déplacement hypsochrome de la longueur d'onde d'émission ($\lambda_{em} = 584$ nm) et d'une forte augmentation du rendement quantique de fluorescence ($\Phi_F = 53\%$). En effet, la

protonation des doublets des amines rend le transfert de charge impossible, ce qui restaure la fluorescence.

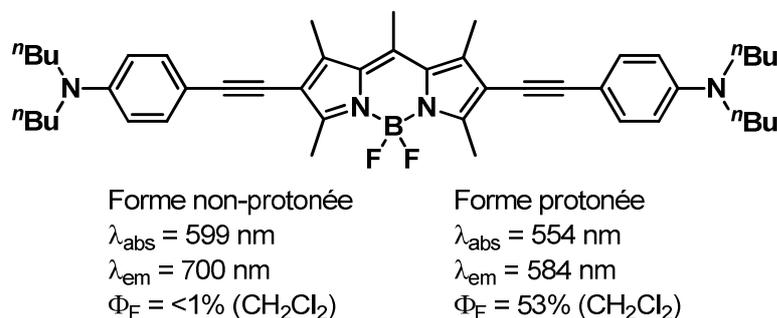


Figure 3.9 : Exemples de BODIPYs fonctionnalisés par couplage de Sonogashira en positions 2 et 6.

D'après les exemples présentés, les positions 3 et 5 semblent être les meilleures candidates pour induire des déplacements bathochromes significatifs et des rendements quantiques de fluorescence plus élevés comparés aux résultats des positions 2 et 6. Cela peut être la conséquence de la présence de groupements encombrants en positions 1, 3, 5 et 7. Dans la partie suivante, l'influence de l'introduction de groupements en positions 1 et 7 va être étudiée.

2. Extension de la conjugaison par couplage croisé sur les positions 1 et 7

Dans le cadre de ces travaux de recherche, deux types de connexions ont été choisies pour étendre la conjugaison électronique entre le BODIPY et un groupement d'intérêt : soit une liaison triple (par l'intermédiaire d'une fonction alcyne), soit une liaison simple (par le biais d'un couplage direct). La fonction alcyne permet d'avoir un système coplanaire alors que le couplage direct engendre un angle dièdre plus ou moins important entre le corps du BODIPY et le groupement introduit. La comparaison des propriétés optiques des deux types de BODIPYs étendus permettra de conclure sur la méthode la plus efficace.

2.1 Extension de la conjugaison par un alcyne

Afin d'introduire un groupement par l'intermédiaire d'une liaison d'hybridation sp , le couplage de Sonogashira, publié pour la première fois en 1975,¹³⁹ a été choisi. Il possède

¹³⁹ Sonogashira, K. ; Tohda, Y. ; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.

l'avantage de pouvoir être réalisé dans des conditions douces (température ambiante, bases organiques comme la triéthylamine) en présence de palladium. L'iodure de cuivre (I) (CuI) peut être employé avec des alcynes moins réactifs afin de former un acétylure de cuivre.

2.1.1 Synthèse des BODIPYs étendus

Tout d'abord, le *p*-tolylacétylène a été couplé sur le composé bromé **3** dans un mélange dégazé de THF et de triéthylamine à 60 °C, en présence de palladium (0) (Figure 3.10). Il est possible de réaliser ce couplage en l'absence de CuI car le *p*-tolylacétylène est suffisamment réactif, moyennant un chauffage du milieu réactionnel. L'absence de CuI permet d'éviter la

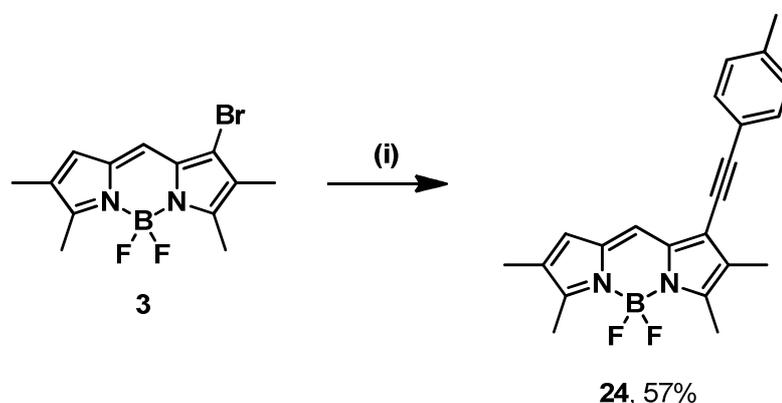


Figure 3.10 : Synthèse du composé **24**. (i) *p*-tolylacétylène (1,5 équiv), [Pd(PPh₃)₄] (5% mol.), THF/Et₃N (5:1), 60 °C, 2,5 h.

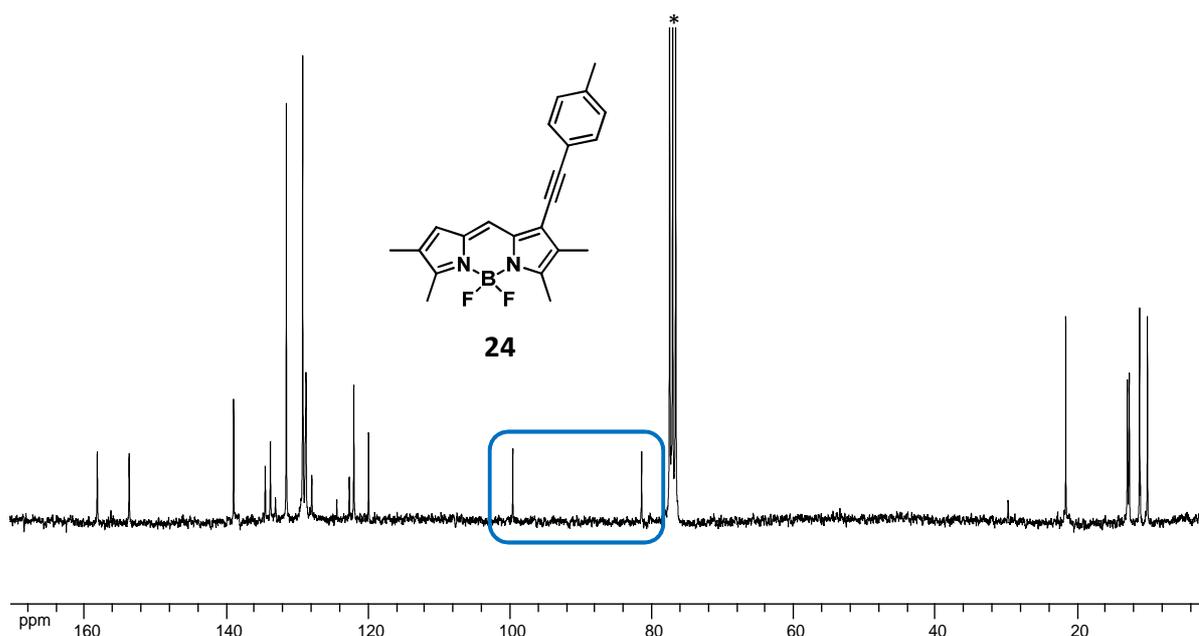


Figure 3.11 : Spectre RMN ¹³C du composé **24** dans CDCl₃ à 200 MHz.

formation d'un produit secondaire diacétylénique par homocouplage (couplage de Glaser-Emmons). Le composé **24** a été isolé avec un rendement de 57%. La fonction alcyne introduite est caractéristique en RMN du carbone 13 avec deux signaux à 99,6 et 81,4 ppm (Figure 3.11).

Ensuite le BODIPY iodé **5** a été traité avec le triméthylsilylacétylène (Figure 3.12). Cette fois-ci, le $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ a été utilisé, la triéthylamine a été remplacée par la diisopropylamine et le chauffage n'a pas été nécessaire (grâce à l'introduction de CuI). Le composé **25**, obtenu avec un rendement de 94%, présente une bande d'absorption à 2148 cm^{-1} en spectroscopie infrarouge caractéristique des alcynes (Figure 3.13). Il a été converti en dérivé

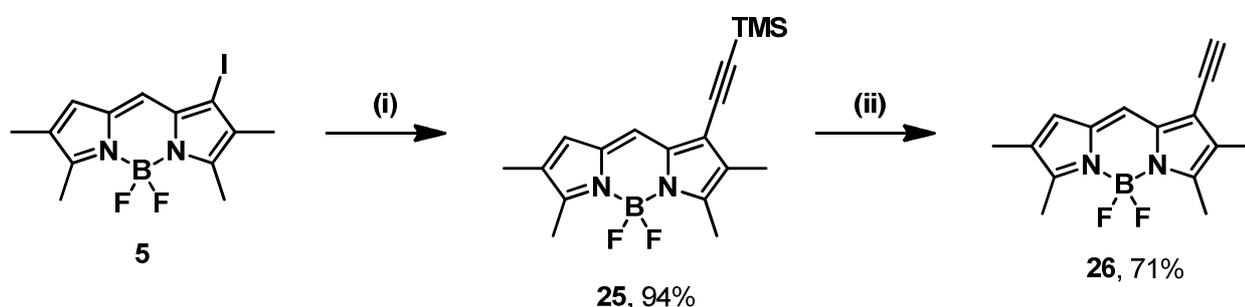


Figure 3.12 : Synthèse des composés **25** et **26**. (i) TMS-acétylène (2 équiv), $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (6% mol.), CuI (6% mol.), THF/diisopropylamine (9:1), $25\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h ; (ii) K_2CO_3 (5 équiv), $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (5:2), $25\text{ }^\circ\text{C}$, 20 min.

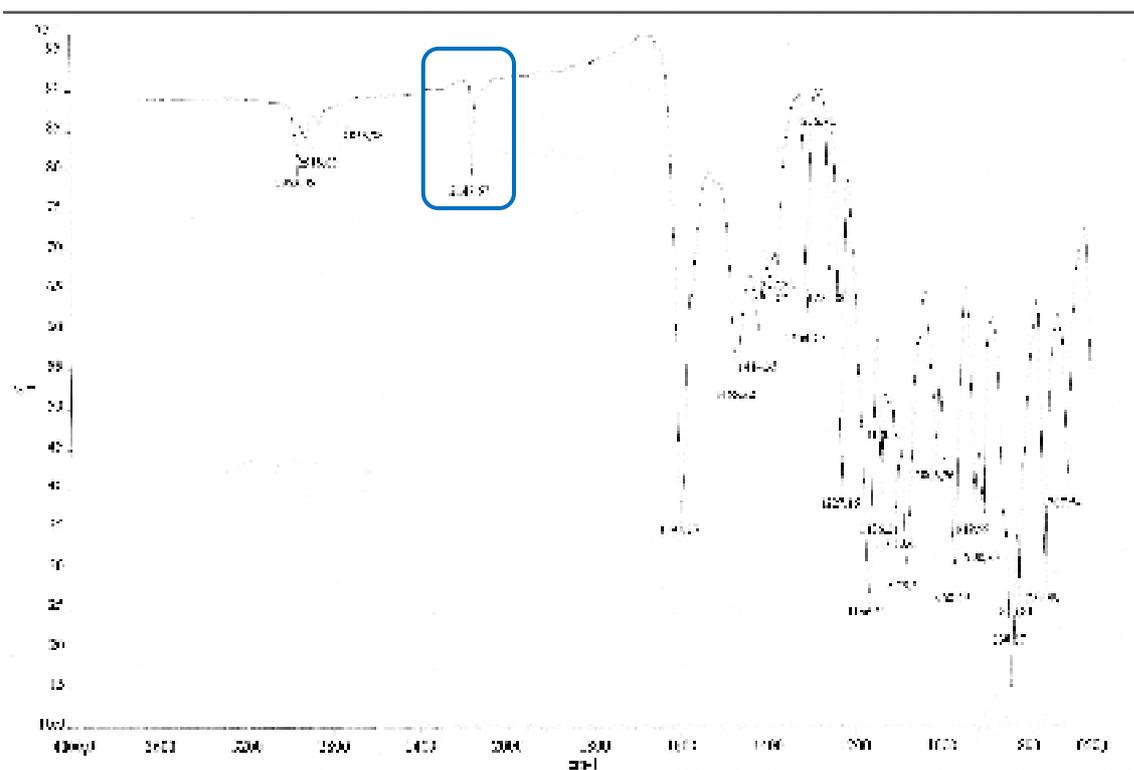


Figure 3.13 : Spectre infrarouge du composé **25**.

acétylénique vrai (composé **26**) par déprotection du groupement triméthylsilane par réaction du carbonate de potassium. En RMN du proton, les neuf protons du groupement triméthylsilane présents à 0,28 ppm disparaissent au profit d'un proton acétylénique à 3,51 ppm. Ce composé peut alors être utilisé pour insérer un autre groupement d'intérêt.

Dans le but d'étendre la conjugaison à un autre BODIPY, le composé **26** a été couplé au composé **5**. Dans un premier temps, le dimère de BODIPYs **27** n'a pas pu être isolé malgré la consommation des produits de départ. Un résidu noir insoluble a été observé. Il semblait possible que l'utilisation de triéthylamine en excès fût à l'origine de la dégradation des BODIPYs dans le milieu réactionnel. Cependant, en introduisant 1,5 équivalent de base et après quatre heures de réaction (correspondant à la consommation du BODIPY **26**), le dimère **27** a été obtenu avec un faible rendement de 9% après purification par chromatographie sur colonne de silice (Figure 3.14).

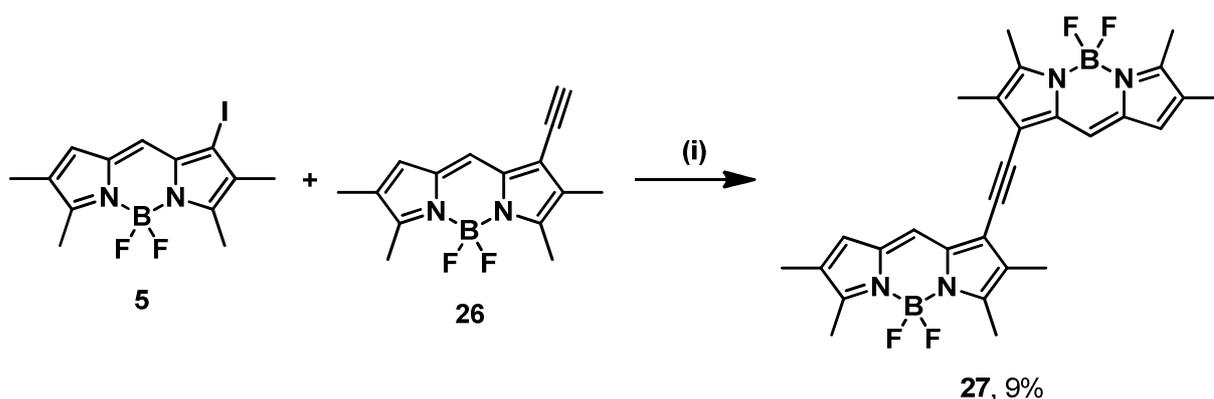


Figure 3.14 : Synthèse du composé **27**. (i) $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (10% mol.), CuI (10% mol.), NEt_3 (1,5 équiv), THF, 25 °C, 4 h.

Le dimère **27** est peu soluble dans les solvants organiques et semble avoir une stabilité limitée. La RMN du proton permet de confirmer l'obtention d'une molécule symétrique avec les signaux des méthyles intégrant pour six protons et les signaux des protons aromatiques intégrant pour deux protons. Ces signaux se distinguent de ceux du composé **2** (Figure 3.15).

Enfin, le triméthylsilylacétylène a été couplé sur le composé **8** afin de voir l'influence du groupement *p*-tolyllyque sur le rendement de couplage (Figure 3.16). L'encombrement stérique de ce groupement semble affecter la réaction puisque l'utilisation de 3 équivalents d'acétylénique et le chauffage du milieu réactionnel à 60 °C pendant 18 heures ont été nécessaires pour obtenir le produit couplé **28** avec un rendement de 54%. La position 8 libre du composé **2** permet donc d'obtenir de meilleurs rendements de couplage en position 1 (94% pour le composé **25**).

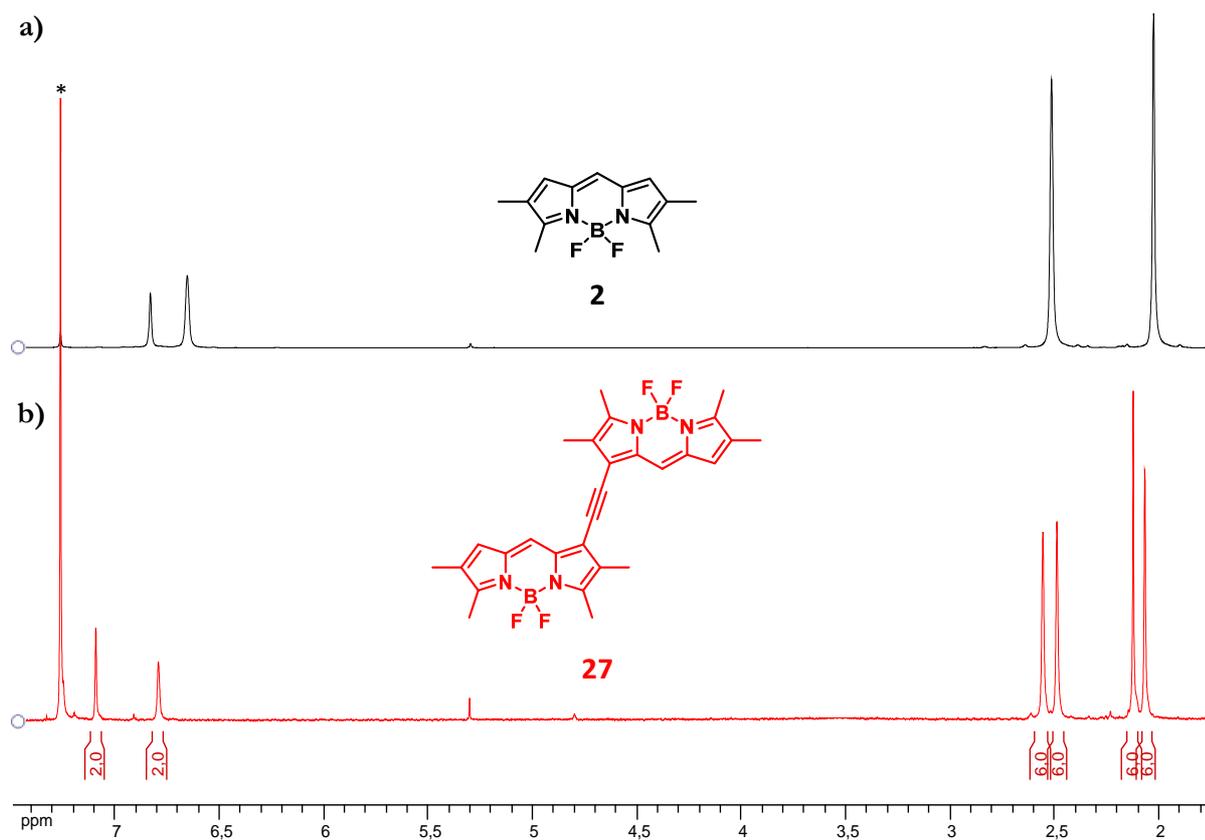


Figure 3.15 : Spectres RMN ^1H dans CDCl_3 à 300 MHz. (a) Monomère **2** ; (b) dimère **27**.

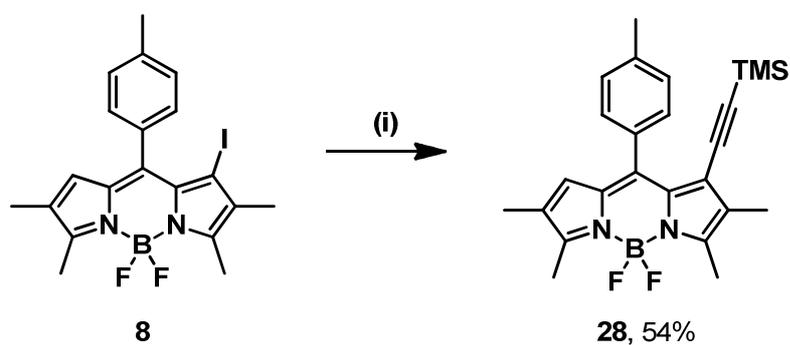


Figure 3.16 : Synthèse du composé **28**. (i) TMS-acétylène (3 équiv), $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (6% mol.), CuI (12% mol.), THF/diisopropylamine (4:1), 60 °C, 18 h.

2.1.2 Propriétés optiques

Les propriétés optiques des BODIPYs étendus par un groupement acétylénique sont présentées dans le Tableau 3.1.

Tableau 3.1 : Données optiques pour les composés **2** et **24** à **27** déterminées à 25 °C. (a) Incertitude de mesure de ± 2 nm ; (b) le crésyl violet a été utilisé comme référence, $\Phi_F = 0,53$ dans le méthanol ($\lambda_{exc} = 546$ nm). Tous les Φ_F sont corrigés en fonction de l'indice de réfraction du milieu, erreur estimée à 10% ; (c) incertitude de mesure de $\pm 0,5$ ns ; (d) constantes de vitesse calculées en utilisant les équations suivantes : $k_r = \Phi_F/\tau_F$ et $k_{nr} = (1 - \Phi_F)/\tau_F$ en considérant que tous les électrons de l'état fondamental peuplent l'état excité ; (e) déplacement de Stokes calculé à partir de l'équation : $\Delta_s = (1/\lambda_{abs}) - (1/\lambda_{em})$.

Composés	λ_{abs}^a (nm)	ϵ ($M^{-1}cm^{-1}$)	λ_{em}^a (nm)	Φ_F^b	τ_F^c (ns)	k_r^d ($10^8 s^{-1}$)	k_{nr}^d ($10^8 s^{-1}$)	Δ_s^e (cm^{-1})	Solvants
2	537	76000	544	0,87	11,8	0,7	0,1	240	CH ₂ Cl ₂
24	555	105000	561	0,28	5,2	0,5	1,4	190	CH ₂ Cl ₂
25	553	97000	559	0,80	10,1	0,8	0,2	190	CH ₂ Cl ₂
26	550	96000	557	0,83	11,1	0,8	0,2	230	CH ₂ Cl ₂
27	543, 574, 592	85000	601	0,05	1,9	0,3	5,0	250	CH ₂ Cl ₂

Par rapport au composé **2**, l'ajout d'une fonction acétylénique ou d'un *p*-tolylacétylène déplace la longueur d'onde d'émission vers les basses énergies, respectivement de 13 et 17 nm.

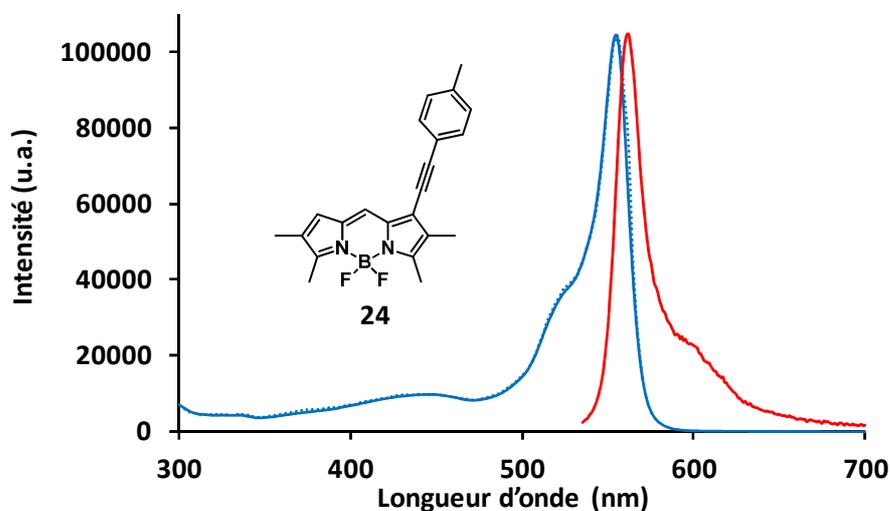


Figure 3.17 : Spectres d'absorption (en bleu), d'émission (en rouge) et d'excitation (en bleu pointillé) pour le composé **24** à 25 °C dans CH₂Cl₂ à $c = 9,52 \times 10^{-6}$ M pour l'absorption, $c = 9,52 \times 10^{-8}$ M pour l'émission ($\lambda_{exc} = 530$ nm) et $c = 9,52 \times 10^{-8}$ M pour l'excitation ($\lambda_{em} = 561$ nm).

Les rendements quantiques de fluorescence sont supérieurs à 80%, mis à part pour le composé **24** où il chute à 28% certainement par désactivation non radiative puisque la constante k_{nr} augmente significativement. Actuellement, ce phénomène n'est pas expliqué. L'allure des spectres d'absorption et d'émission reste inchangée avec un déplacement de Stokes comparable au BODIPY non fonctionnalisé (Figure 3.17). Cependant, il est à noter que l'ajout d'un groupement alcyne en position 1 du BODIPY provoque une augmentation du coefficient d'absorption molaire entre 20 000 et 29 000 $M^{-1}.cm^{-1}$.

Dans le cas du dimère **27**, la bande d'absorption correspondant à la transition $S_0 \rightarrow S_1$ présente une allure large (Figure 3.18). Plusieurs hypothèses peuvent l'expliquer : (i) les différentes bandes d'absorption à 543, 574 et 592 nm représentent les niveaux vibroniques de l'état fondamental ; (ii) elles correspondent à l'existence de plusieurs conformations dues à une rupture de symétrie entre les BODIPYs, les deux maxima à 574 et 592 nm seraient alors attribués à deux conformations limites : une conformation où les densités électroniques du BODIPY communiquent parfaitement (caractère de dimère) et une autre où elles ne communiquent pas (caractère de monomère) ; (iii) la disposition des dipôles des deux BODIPYs sont à l'origine d'un couplage excitonique.¹⁴⁰ La longueur d'onde d'émission du dimère **27** se situe à 601 nm, soit un déplacement bathochrome de 57 nm par rapport au composé **2**. Par contre, le rendement quantique de fluorescence chute à 5% dans le dichlorométhane.

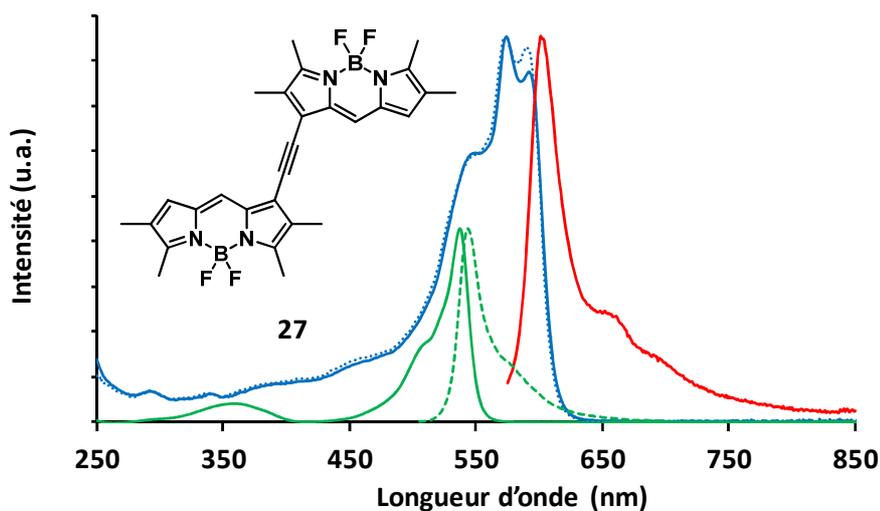


Figure 3.18 : Spectres d'absorption (en bleu), d'émission (en rouge) et d'excitation (en bleu pointillé) pour le composé **27** à 25 °C dans CH_2Cl_2 à $c = 1,03 \times 10^{-5}$ M pour l'absorption, $c = 1,03 \times 10^{-6}$ M pour l'émission ($\lambda_{exc} = 570$ nm) et $c = 1,03 \times 10^{-6}$ M pour l'excitation ($\lambda_{em} = 601$ nm) ; en vert, spectres d'absorption (trait plein) et d'émission (trait pointillé) du composé **2** à 25 °C dans CH_2Cl_2 (échelle 1/2).

¹⁴⁰ Kasha, M. ; Rawls, H. R. ; El-Bayoumi, M .A. *Pure Appl. Chem.* **1965**, *11*, 371-392.

De manière générale, le couplage d'alcynes en position 1 du BODIPY entraîne un déplacement bathochrome limité des longueurs d'onde d'absorption et d'émission qui ne permet pas d'atteindre le rouge avec des fluorophores de départ émettant dans le jaune. Le dimère **27** fait exception avec une émission de fluorescence de couleur rouge orangé.

2.2 Extension de la conjugaison par une liaison simple

Les couplages de Suzuki et de Stille ont été employés pour étendre la conjugaison par une liaison simple en positions 1 et 7.

2.2.1 Couplage sur un tétraméthyl-BODIPY

Afin de comparer l'influence de la nature du lien entre le BODIPY et le groupement délocalisant, un groupement a été introduit sur le tétraméthyl-BODIPY **3** par couplage de Suzuki (décrit pour la première fois en 1979 par Suzuki et Miyaura)¹⁴¹. Le groupement *p*-tolylique a été choisi comme groupement modèle pour être comparé au composé **24** et a été inséré à l'aide de l'acide *p*-tolyboronique en présence de $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ et de carbonate de potassium (Figure 3.19). Le composé **29** a été isolé avec un rendement de 98% et obtenu sous la forme de cristaux métallisés de couleur verte, après une recristallisation dans un mélange de dichlorométhane et d'éthanol.

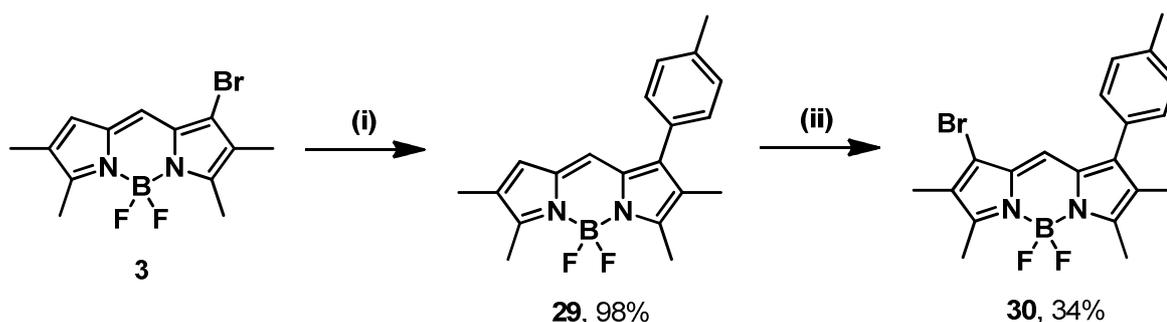


Figure 3.19 : Synthèse des composés **29** et **30**. (i) Acide *p*-tolyboronique (1,2 équiv), K_2CO_3 (5 équiv), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (5% mol.), toluène, 110 °C, 3 h ; (ii) NBS (1 équiv), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (1:1), 25 °C, 4 h.

Il est à noter qu'il a été possible de bromer l'une des positions libres restantes, la position 7 (la position 8 n'étant pas réactive vis-à-vis de l'halogénéation), en présence de NBS. Grâce à cette halogénéation, d'autres substituants (groupement conjugué, fonction de greffage,

¹⁴¹ Miyaura, N. ; Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866-867.

groupement solubilisant...) pourraient être couplés, permettant de moduler les propriétés physicochimiques et optiques du BODIPY.

Le couplage de deux BODIPYs en position 1 par une fonction alcyne (dimère **27**) ne s'est pas révélé efficace en termes de rendement de réaction (9%) (Figure 3.14). L'introduction d'un dérivé boronique a donc été envisagée dans le but de connecter directement deux BODIPYs par couplage de Suzuki. Des esters boroniques ont été ciblés dans les couplages de Suzuki en raison de leur plus grande stabilité comparés aux acides correspondants. Plusieurs essais pour obtenir le boronate-BODIPY **31** ont été réalisés (Figure 3.20). Les conditions décrites par Ma et Zhu ont d'abord été mises en œuvre.¹⁴² Il s'agit de faire réagir le pinacolborane sur un iodure d'aryle en présence d'une quantité catalytique CuI et de 1,5 équivalent d'hydrure de sodium. Lors de l'ajout de ce dernier sur le composé **5** solubilisé dans le THF, la solution s'est décolorée. L'addition d'un hydrure en position 8 ainsi qu'une décomplexation peuvent expliquer cette observation. Ensuite, une alternative catalysée au nickel et décrite par Percec *et al.* a été testée.¹⁴³ Le composé **5** a été mis en présence de [NiCl₂(dppp)], de ligand 1,3-bis(diphénylphosphino)propane (dppp) et de triéthylamine. Le boronate-BODIPY n'a cependant pas pu être isolé malgré la consommation du produit de départ.

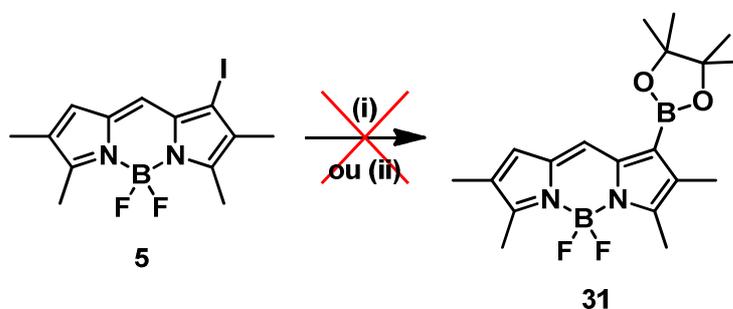


Figure 3.20 : Essais pour obtenir le composé **31**. (i) Pinacolborane (1,5 équiv), CuI (10% mol.), NaH (1,5 équiv), THF, 25 °C ; ou (ii) Pinacolborane (2 équiv), [NiCl₂(dppp)] (10% mol.), dppp (10% mol.), NEt₃ (3 équiv), toluène, 100 °C, 24 h.

Finalement, le composé **31** a été obtenu en utilisant un dimère d'ester boronique, le bis(pinacolato)dibore, le [PdCl₂(dppf)] et le dioxane comme solvant (Figure 3.21). La réaction a nécessité un chauffage à 90 °C. Ces conditions ont été décrites par Suzuki *et al.* et peuvent être utilisées lorsque les conditions classiques du couplage de Suzuki ne permettent pas d'obtenir les produits attendus.¹²⁷ Après 24 h de réaction, le composé **31** a été isolé avec un faible rendement de 16% dû à une dégradation importante avec la formation de produits très polaires.

¹⁴² Zhu, W ; Ma, D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 261-263.

¹⁴³ Rosen, B. M. ; Huang, C. ; Percec, V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2597-2600.

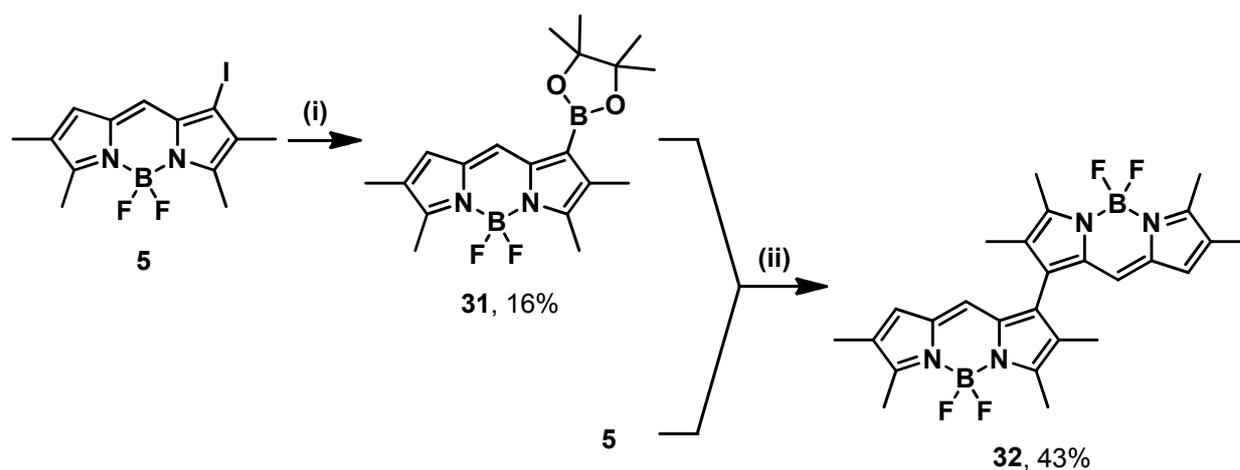


Figure 3.21 : Synthèse des composés **31** et **32**. (i) Bis(pinacolato)dibore (2 équiv), KOAc (1,5 équiv), [PdCl₂(dppf)] (10% mol.), dioxane, 90 °C, 24 h ; (ii) KOAc (1,5 équiv), [PdCl₂(dppf)] (10% mol.), dioxane, 90 °C, 24 h.

Un essai de couplage des BODIPYs **5** et **31** a d'abord été réalisé en présence de [Pd(PPh₃)₄] et de carbonate de potassium dans le toluène à 110 °C. Après 24 heures de réaction, les produits de départ n'étaient pas consommés. Les conditions d'obtention du boronate-BODIPY ont alors été reprises pour cette étape de dimérisation en faisant réagir les

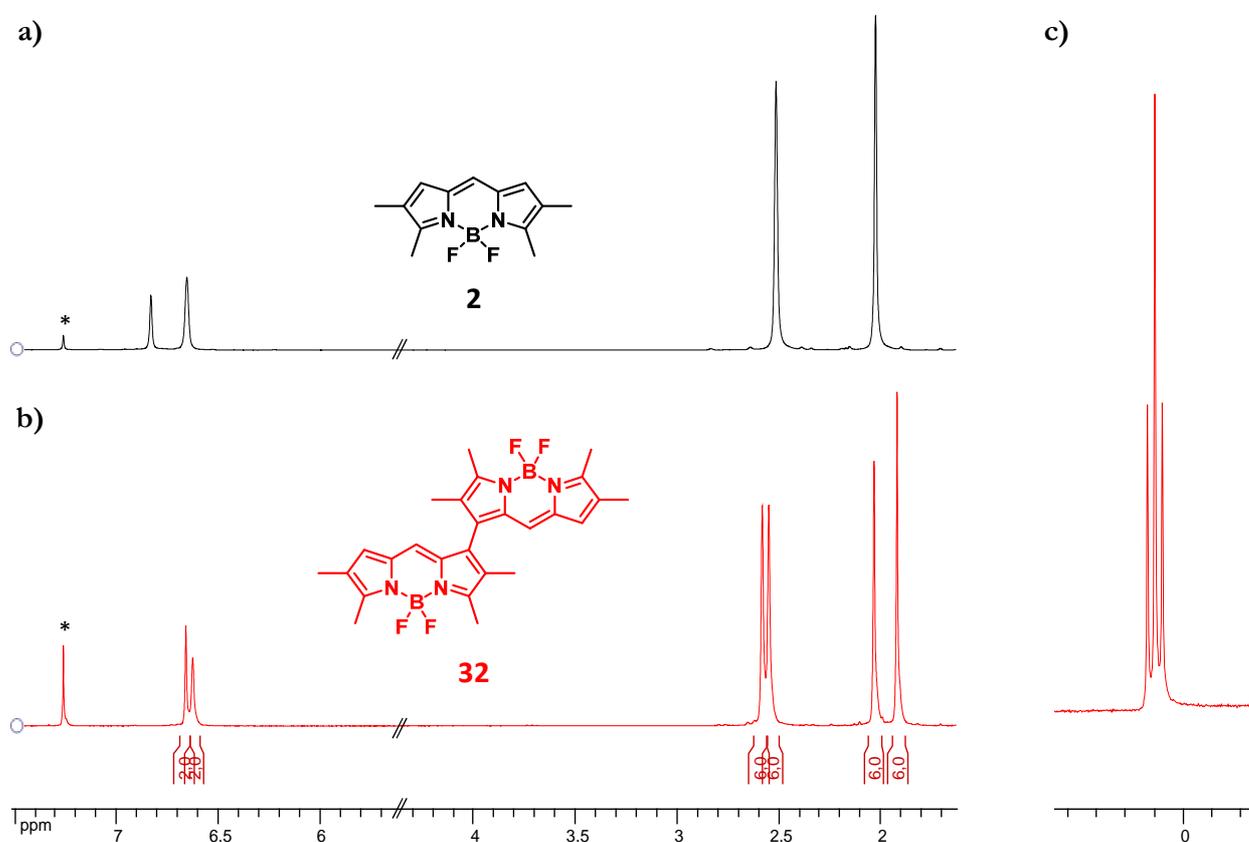


Figure 3.22 : Spectres RMN dans CDCl₃. (a) RMN ¹H du composé **2** à 300 MHz ; (b) RMN ¹H du composé **32** à 300 MHz ; (c) RMN ¹¹B du composé **32** à 128 MHz.

composés **5** et **31** en présence de $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$ et d'acétate de potassium dans le dioxane à 90 °C pendant 24 heures. Le composé **32** a été purifié par chromatographie sur colonne de silice et obtenu sous la forme d'une poudre rouge non cristalline avec un rendement de 43%. La présence de quatre signaux pour les groupements méthyliques en RMN du proton (Figure 3.22.a et b) confirme la dimérisation tandis que la présence d'un seul signal en RMN du bore 11 (Figure 3.22.c) confirme la symétrie du dimère **32**.

2.2.2 Propriétés optiques

Les propriétés optiques des BODIPYs étendus par un couplage direct d'un groupement délocalisant sont rassemblées dans le Tableau 3.2. Elles permettent de comparer les résultats obtenus avec le couplage d'unités acétyléniques.

Tableau 3.2 : Données optiques pour les composés **2** et **29** à **32** déterminées à 25 °C. (a) Incertitude de mesure de ± 2 nm ; (b) le crésyl violet a été utilisé comme référence, $\Phi_F = 0,53$ dans le méthanol ($\lambda_{\text{exc}} = 546$ nm). Tous les Φ_F sont corrigés en fonction de l'indice de réfraction du milieu, erreur estimée à 10% ; (c) incertitude de mesure de $\pm 0,5$ ns ; (d) constantes de vitesse calculées en utilisant les équations suivantes : $k_r = \Phi_F/\tau_F$ et $k_{nr} = (1 - \Phi_F)/\tau_F$ en considérant que tous les électrons de l'état fondamental peuplent l'état excité ; (e) déplacement de Stokes calculé à partir de l'équation : $\Delta_s = (1/\lambda_{\text{abs}}) - (1/\lambda_{\text{em}})$.

Composés	$\lambda_{\text{abs}}^{\text{a}}$ (nm)	ϵ ($\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	$\lambda_{\text{em}}^{\text{a}}$ (nm)	Φ_F^{b}	τ_F^{c} (ns)	k_r^{d} (10^8 s^{-1})	k_{nr}^{d} (10^8 s^{-1})	Δ_s^{e} (cm^{-1})	Solvants
2	538	66000	545	0,93	11,0	0,8	0,1	240	toluène
	537	76000	544	0,87	11,8	0,7	0,1	240	CH_2Cl_2
29	539	84000	547	0,87	7,2	1,2	1,8	270	CH_2Cl_2
30	537	99000	545	0,29	2,5	1,2	2,9	270	CH_2Cl_2
31	552	89000	560	0,85	12,1	0,7	0,1	260	CH_2Cl_2
32	526, 560	69000	593	0,67	5,3	1,3	0,6	1000	toluène
	523, 557	80000	598	0,05	1,9	0,3	4,9	1200	CH_2Cl_2
	533, 559	70000	-	-	-	-	-	-	DMSO

Le profil des spectres d'absorption et d'émission ainsi que le temps de vie de l'état excité des composés **29** à **31** sont caractéristiques des composés BODIPYs. L'introduction d'un *p*-tolyle en position 1 (composé **29**) n'entraîne pas de changements significatifs en termes de

longueurs d'onde d'absorption et d'émission et de rendement quantique de fluorescence (Figure 3.23.a).

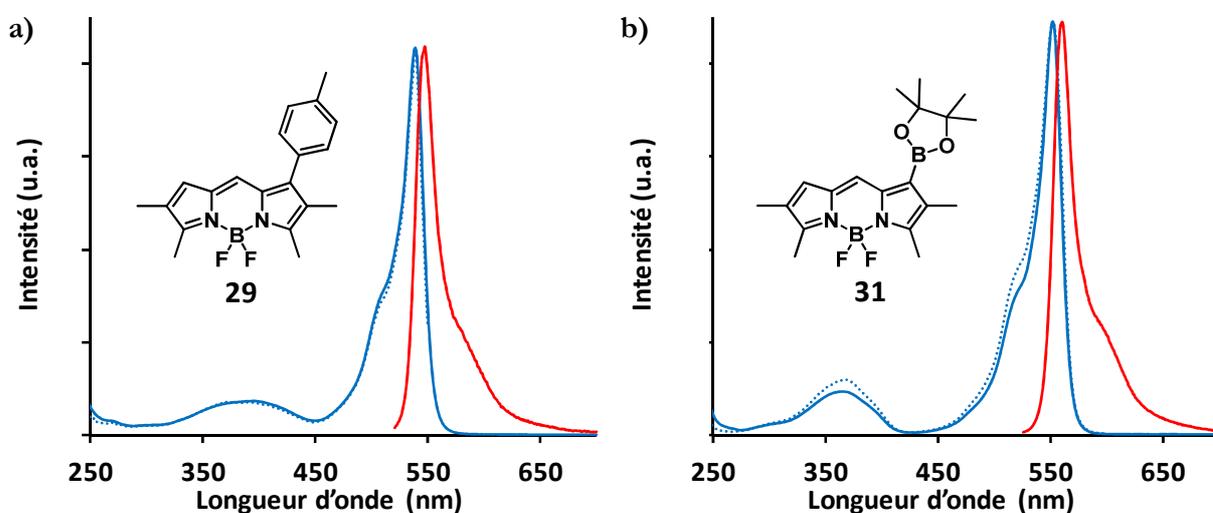


Figure 3.23 : Spectres d'absorption (en bleu), d'émission (en rouge) et d'excitation (en bleu pointillé) à 25 °C dans CH₂Cl₂. (a) Pour le composé **29** à $c = 1,18 \times 10^{-5}$ M pour l'absorption, $c = 2,95 \times 10^{-7}$ M pour l'émission ($\lambda_{\text{exc}} = 515$ nm) et $c = 5,90 \times 10^{-8}$ M pour l'excitation ($\lambda_{\text{em}} = 539$ nm) ; (b) pour le composé **31** à $c = 1,79 \times 10^{-5}$ M pour l'absorption, $c = 1,79 \times 10^{-6}$ M pour l'émission ($\lambda_{\text{exc}} = 520$ nm) et $c = 3,58 \times 10^{-7}$ M pour l'excitation ($\lambda_{\text{em}} = 560$ nm).

Cela sous-entend que pour le composé **29** les électrons π ne communiquent pas (ou peu) avec le nuage électronique du BODIPY. Comme le rendement quantique de fluorescence reste élevé ($\Phi_{\text{F}} = 87\%$ dans le dichlorométhane), il est probable que le cycle soit positionné perpendiculairement au BODIPY. La rotation du *p*-tolyle selon l'axe de la liaison C–C le reliant à la position 1 du BODIPY n'est pas concevable pour deux raisons : l'encombrement stérique du méthyle présent en position 2 ralentit la rotation et s'il devait y avoir rotation, le rendement quantique de fluorescence devrait être affecté, comme lorsqu'un tel groupement est présent en position 8 (sur le 8-*p*-tolyl-BODIPY de la Figure 3.1 par exemple). Pour le composé **30**, les longueurs d'onde d'absorption et d'émission sont également similaires à celles du composé **2**. Toutefois, la présence d'un atome lourd (brome) entraîne une diminution du rendement quantique de fluorescence ($\Phi_{\text{F}} = 29\%$ dans le dichlorométhane) et du temps de vie de l'état excité ($\tau_{\text{F}} = 2,5$ ns). L'introduction d'un ester boronique en position 1 (composé **31**) déplace vers les basses énergies la longueur d'onde d'absorption de 15 nm et la longueur d'onde d'émission de 16 nm. Le rendement quantique est de 85% dans le dichlorométhane (Figure 3.23.b).

Les propriétés optiques du dimère **32** diffèrent des monomères avec un dédoublement à 526 et 560 nm de part et d'autre du maximum d'absorption. Ceci peut s'expliquer par la

présence d'un couplage excitonique entre les deux BODIPYs (Figure 3.24).¹⁴⁰ La bande d'émission se situe à 598 nm, ce qui permet d'avoir un déplacement de Stokes important avec une valeur de 1000 cm^{-1} dans le toluène et de 1200 cm^{-1} dans le dichlorométhane. Contrairement aux profils d'absorption et d'émission, le rendement quantique de fluorescence est fortement dépendant de la polarité du milieu, puisqu'il passe de 67% dans le toluène à 5% dans le dichlorométhane et n'a pas pu être déterminé dans le DMSO. Cette perte d'émission dans les solvants polaires peut être due à un ICT non-émissif entraînant une rupture de la symétrie du chromophore. Ce phénomène a déjà été discuté sur des dimères de BODIPYs connectés en position 8.¹⁴⁴

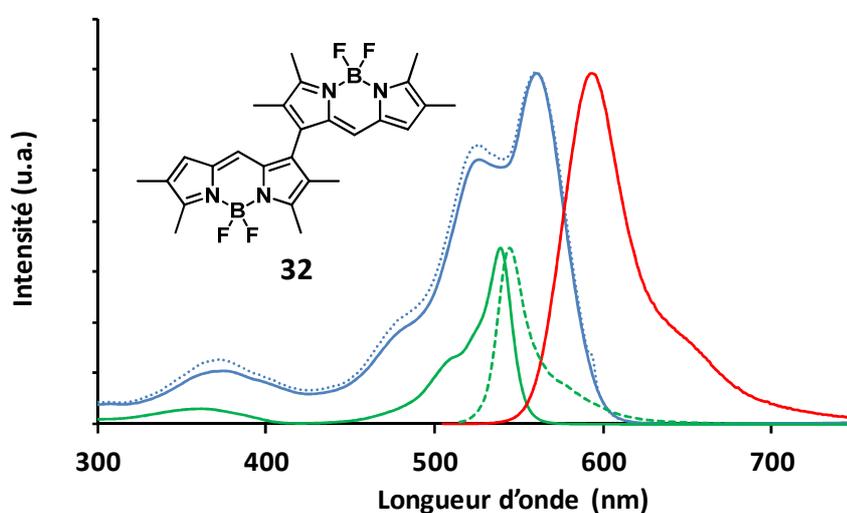


Figure 3.24 : Spectres d'absorption (en bleu), d'émission (en rouge) et d'excitation (en bleu pointillé) pour le composé **32** à 25 °C dans le toluène à $\epsilon = 1,06 \times 10^{-5}$ M pour l'absorption, $\epsilon = 1,06 \times 10^{-6}$ M pour l'émission ($\lambda_{\text{exc}} = 500$ nm) et $\epsilon = 5,30 \times 10^{-7}$ M pour l'excitation ($\lambda_{\text{em}} = 585$ nm) ; en vert, spectres d'absorption (trait plein) et d'émission (trait pointillé) du composé **2** à 25 °C dans le toluène (échelle 1/2).

La comparaison entre le lien acétylénique et le lien direct (Figure 3.25) permet de conclure qu'un déplacement plus important des longueurs d'onde d'absorption et d'émission est observé en présence d'une fonction alcyne. Néanmoins, cette fonction entraîne une rigidification du fluorophore dans le cas du dimère, le déplacement de Stokes est donc moins important (250 cm^{-1} pour le dimère **27** et 1200 cm^{-1} pour le dimère **32** dans le dichlorométhane).

¹⁴⁴ 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.

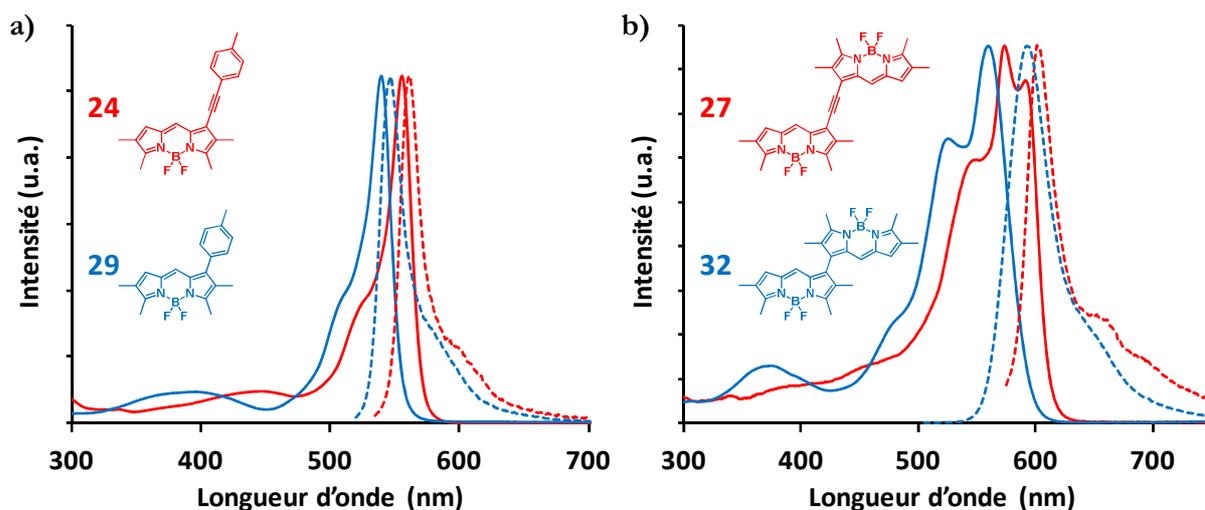


Figure 3.25 : Spectres d'absorption (en trait plein) et d'émission (en trait pointillé) à 25 °C dans CH₂Cl₂. (a) Superposition des composés **24** (en rouge) et **29** (en bleu) ; (b) superposition des composés **27** (en rouge) et **32** (en bleu).

L'insertion de groupements riches en électrons sur le tétraméthyl-BODIPY ne permet pas d'atteindre une émission dans le rouge. En effet, le déplacement bathochrome de la longueur d'onde d'émission le plus important a été obtenu pour le dimère **27** ($\lambda_{em} = 598$ nm). Il a alors été envisagé d'utiliser un BODIPY possédant déjà une émission dans le rouge, comme le composé **15** précédemment décrit.

2.2.3 Couplage sur un dithiényl-BODIPY

Afin d'améliorer les rendements de couplage, le couplage de Stille (mis au point en 1978 par Stille et Milstein)¹⁴⁵ a été utilisé pour l'insertion d'un groupement dithiénylique. Il a d'abord nécessité la synthèse du dérivé organostannique **33** (Figure 3.26).¹⁴⁶ En premier lieu, le 5-hexyl-2,2'-bithiophène est déprotoné avec du *n*-butyllithium. Le chlorure de triméthylétain réagit ensuite avec le lithien formé. Le composé **33** est extrait avec du diéthyléther et obtenu avec un rendement de 98% sans purification supplémentaire. Le couplage de Stille entre **15** et **33** a ensuite été réalisé en présence de [Pd(PPh₃)₄] dans le THF anhydre à 100 °C pour obtenir le composé **34** avec un rendement de 76%.

¹⁴⁵ Milstein, D. ; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636-3638.

¹⁴⁶ Yu, C. -Y. ; Ko, B. -T. ; Ting, C. ; Chen, C. -P. *Sol. Energy Mater. Sol. Cells*, **2009**, *93*, 613-620.

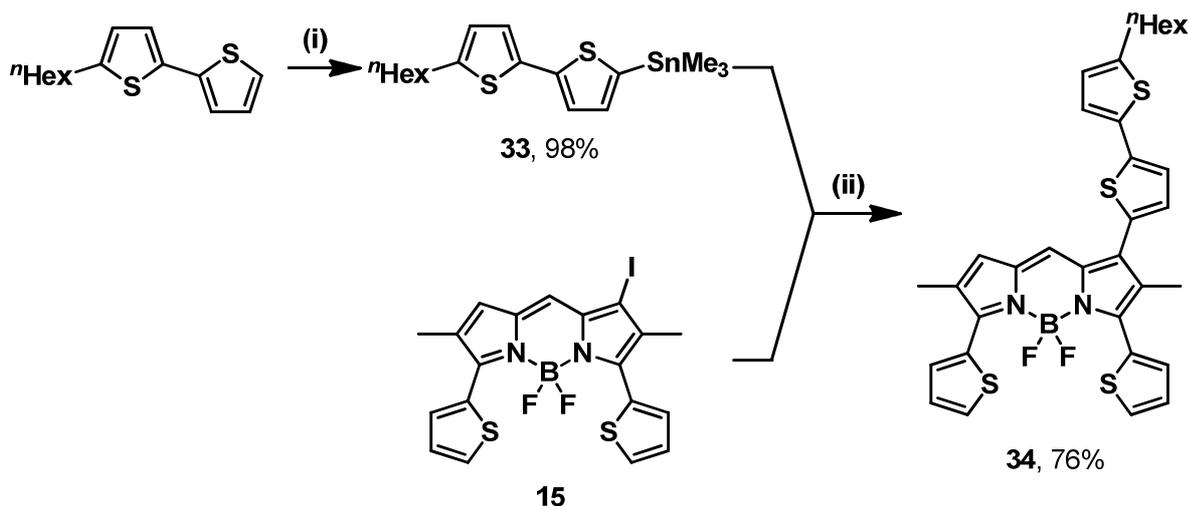


Figure 3.26 : Synthèse des composés **33** et **34**. (i) (a) 5-hexyl-2,2'-bithiophène (1 équivalent), $n\text{BuLi}$ (1,1 équivalent), THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h ; (b) SnMe_3Cl (1,2 équivalent), THF, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 12 h ; (ii) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (10% mol.), THF, $100\text{ }^\circ\text{C}$, 18 h.

2.2.4 Propriétés optiques

Le composé **34** a été étudié en spectroscopies d'absorption et de fluorescence dans le dichlorométhane (Tableau 3.3). La longueur d'onde d'absorption se situe à 613 nm et la longueur d'onde d'émission à 667 nm. Comparées au composé **11**, elles sont déplacées d'une vingtaine de nanomètres vers les basses énergies. Par contre, le rendement quantique de fluorescence chute à 11% dans le dichlorométhane. Cette diminution peut s'expliquer par une désactivation non radiative due à la rotation probable du groupement thiénylique externe et à la flexibilité de la chaîne hexylique.

Tableau 3.3 : Données optiques pour les composés **11** et **34** déterminées à $25\text{ }^\circ\text{C}$. (a) Incertitude de mesure de $\pm 2\text{ nm}$; (b) le tétraméthoxy-BODIPY a été utilisé comme référence, $\Phi_F = 0,49$ dans le dichlorométhane ($\lambda_{\text{exc}} = 650\text{ nm}$). Tous les Φ_F sont corrigés en fonction de l'indice de réfraction du milieu, erreur estimée à 10% ; (c) incertitude de mesure de $\pm 0,5\text{ ns}$; (d) constantes de vitesse calculées en utilisant les équations suivantes : $k_r = \Phi_F/\tau_F$ et $k_{nr} = (1 - \Phi_F)/\tau_F$ en considérant que tous les électrons de l'état fondamental peuplent l'état excité ; (e) déplacement de Stokes calculé à partir de l'équation : $\Delta_s = (1/\lambda_{\text{abs}}) - (1/\lambda_{\text{em}})$.

Composés	λ_{abs}^a (nm)	ϵ ($\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	λ_{em}^a (nm)	Φ_F^b	τ_F^c (ns)	k_r^d (10^8 s^{-1})	k_{nr}^d (10^8 s^{-1})	Δ_s^e (cm^{-1})	Solvants
11	597	58000	647	0,78	9,2	0,8	0,2	1300	CH_2Cl_2
34	613	69000	667	0,11	5,2	0,2	1,7	1300	CH_2Cl_2

La largeur de l'émission peut s'expliquer par l'existence de conformations d'énergies différentes à l'état excité (Figure 3.27.b). Toutefois, la structure vibronique reste visible, comme pour l'émission du BODIPY **11**.

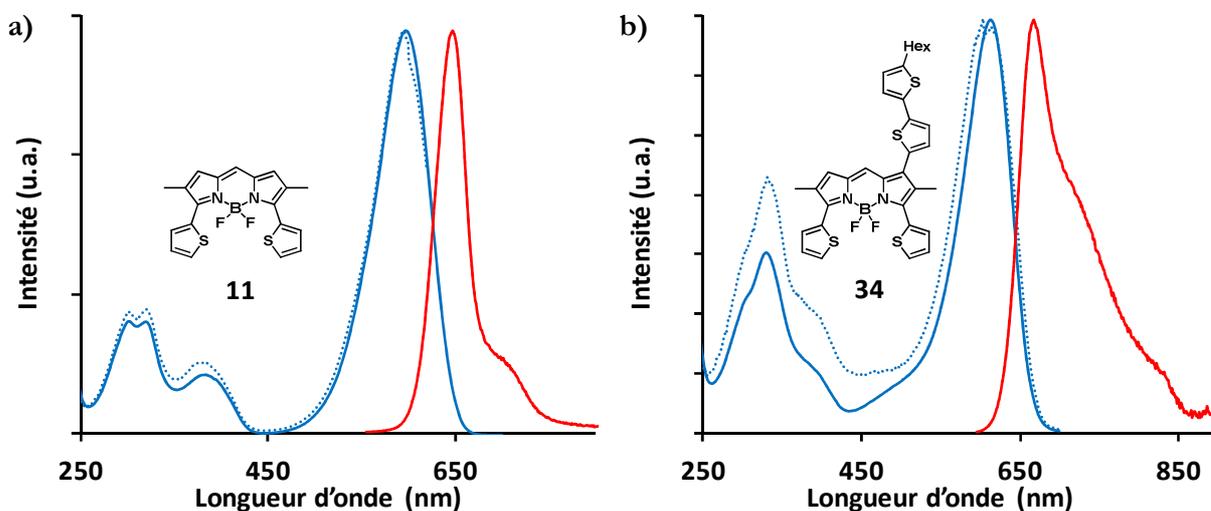


Figure 3.27 : Spectres d'absorption (en bleu), d'émission (en rouge) et d'excitation (en bleu pointillé) à 25 °C dans CH₂Cl₂. (a) Pour le composé **11** à $\epsilon = 8,72 \times 10^{-6}$ M pour l'absorption, $\epsilon = 8,72 \times 10^{-7}$ M pour l'émission ($\lambda_{\text{exc}} = 550$ nm) et $\epsilon = 8,72 \times 10^{-7}$ M pour l'excitation ($\lambda_{\text{em}} = 600$ nm) ; (b) pour le composé **34** à $\epsilon = 7,27 \times 10^{-6}$ M pour l'absorption, $\epsilon = 7,27 \times 10^{-7}$ M pour l'émission ($\lambda_{\text{exc}} = 590$ nm) et $\epsilon = 3,64 \times 10^{-7}$ M pour l'excitation ($\lambda_{\text{em}} = 670$ nm).

En conclusion, l'introduction de groupements riches en électrons par des liens acétylénique ou direct sur les positions 1 et 7 a été possible grâce à l'utilisation de différents couplages croisés pallado-catalysés. Des rendements de synthèse allant jusqu'à 98% ont été obtenus et sont dus au faible encombrement stérique autour des positions 1 et 7 (position 8 libre et méthyles en positions 2 et 6). Toutefois, l'introduction de tels groupements dans ces positions ne provoque pas un effet bathochrome important des propriétés optiques des BODIPYs, mis à part dans le cas des dimères de BODIPYs où le déplacement bathochrome de la longueur d'onde d'émission est compris entre 54 et 57 nm. Il a donc été choisi de fonctionnaliser et d'étudier les propriétés des dithiényl-BODIPYs bromés en positions α développés dans le chapitre 2.

3. Extension de la conjugaison par la formation d'oligothiényl-BODIPYs

Les oligothiophènes sont des composés possédant des propriétés optiques et de transfert de charge qui suscitent un intérêt, plus particulièrement dans le domaine

thérapeutique¹⁴⁷ (molécules actives contenant des thiényles ou oligothiényles) et la science des matériaux.¹⁴⁸ En effet, du fait de leurs excellentes propriétés électroniques,¹⁴⁹ ces composés sont employés dans des applications comme l'imagerie cellulaire, la microscopie de fluorescence, les diodes électroluminescentes (OLEDs, acronyme anglais pour *organic light-emitting diodes*), les lasers ou encore la conversion d'énergie.¹⁵⁰ Capobianco *et al.* ont ainsi conjugué une chaîne d'oligothiophènes fonctionnalisée par un ester activé, l'ester *N*-succinimidyle, avec un oligonucléotide (Figure 3.28).¹⁵¹ Le complexe formé s'est révélé stable chimiquement et photo-chimiquement lors des études d'imagerie cellulaire et de fluorescence.

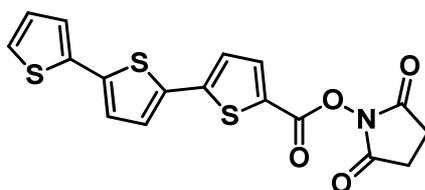


Figure 3.28 : Oligothiophène fonctionnalisé par l'ester *N*-succinimidyle.

Grâce à de telles propriétés, l'insertion de chaînes oligothiényliques sur un BODIPY a donc été envisagée dans le but d'étendre la délocalisation électronique et de conférer de nouvelles propriétés optiques à la sonde fluorescente

3.1 Les thiényl-BODIPYs

Il existe plusieurs thiényl-BODIPYs présents dans la littérature, dont certains ont déjà été présentés dans la partie 1 de ce chapitre. Par contre, au début de ces travaux de recherche, seulement quelques exemples d'oligothiényl-BODIPYs avaient été publiés. Dans la plupart des cas, les chaînes oligothiényliques sont introduites en position 8 du BODIPY.^{152,153,154,155} Dans cette position, la chaîne n'entraîne pas de grandes modifications des propriétés optiques de la molécule et l'intérêt est plutôt porté sur les propriétés électroniques qu'elle amène comme une

¹⁴⁷ Drehesen, G. ; Engel, J. *Sulfur Rep.* **1983**, *3*, 171.

¹⁴⁸ Mishra, A. ; Ma, C. -Q. ; Bäuerle, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1141-1276.

¹⁴⁹ Roncali, J. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 173-205.

¹⁵⁰ Collado, D. ; Casado, J. ; Rodriguez Gonzalez, S. ; Lopez Navarrete, J. T. ; Suau, R. ; Perez-Inestrosa, E. ; Pappenfus, T. M. ; Raposo, M. M. M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 498-507.

¹⁵¹ Barbarella, G. ; Zambianchi, M. ; Sotgiu, G. ; Ventola, A. ; Galeotti, M. ; Gigli, G. ; Cazzato, A. ; Capobianco, M. L. *J. Non-Cryst. Solids*, **2006**, *352*, 2465-2467.

¹⁵² Benniston, A. C. ; Copley, G. ; Harriman, A. ; Rewinska, D. B. ; Harrington, R. W. ; Clegg, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7174-7175.

¹⁵³ Benniston, A. C. ; Copley, G. ; Harriman, A. ; Ryan, R. *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 2601-2608.

¹⁵⁴ Zrig, S. ; Rémy, P. ; Andrioletti, B. ; Rose, E. ; Asselberghs, I. ; Clays, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1563-1566.

¹⁵⁵ Gibbs, J. H. ; Robins, L. T. ; Zhou, Z. ; Bobadova-Parvanova, P. ; Cottam, M. ; McCandless, G. T. ; Fronczek, F. R. ; Vicente, M. G. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 5770-5781.

meilleure mobilité électronique pour des dispositifs de conversion d'énergie.¹⁵⁶ Deux exemples de BODIPYs portant des chaînes oligothiényliques en positions 3 et 5 sont présentés ici (Figure 3.29). Le premier BODIPY provient d'un brevet déposé en 1997 par la firme Molecular Probes. Il s'agit d'un bisindol-BODIPY substitué en positions 3 et 5 avec des unités dithiényliques. La nature du BODIPY ainsi que la présence de chaînes oligothiényliques permettent d'obtenir une longueur d'onde d'émission dans le proche infrarouge à 831 nm.⁸⁸ Le deuxième exemple a été synthétisé au laboratoire en introduisant le dithiényne par une réaction de Knoevenagel.⁹¹ La longueur d'onde d'émission atteint une valeur de 743 nm, avec un rendement quantique de fluorescence de 8% dans le THF.

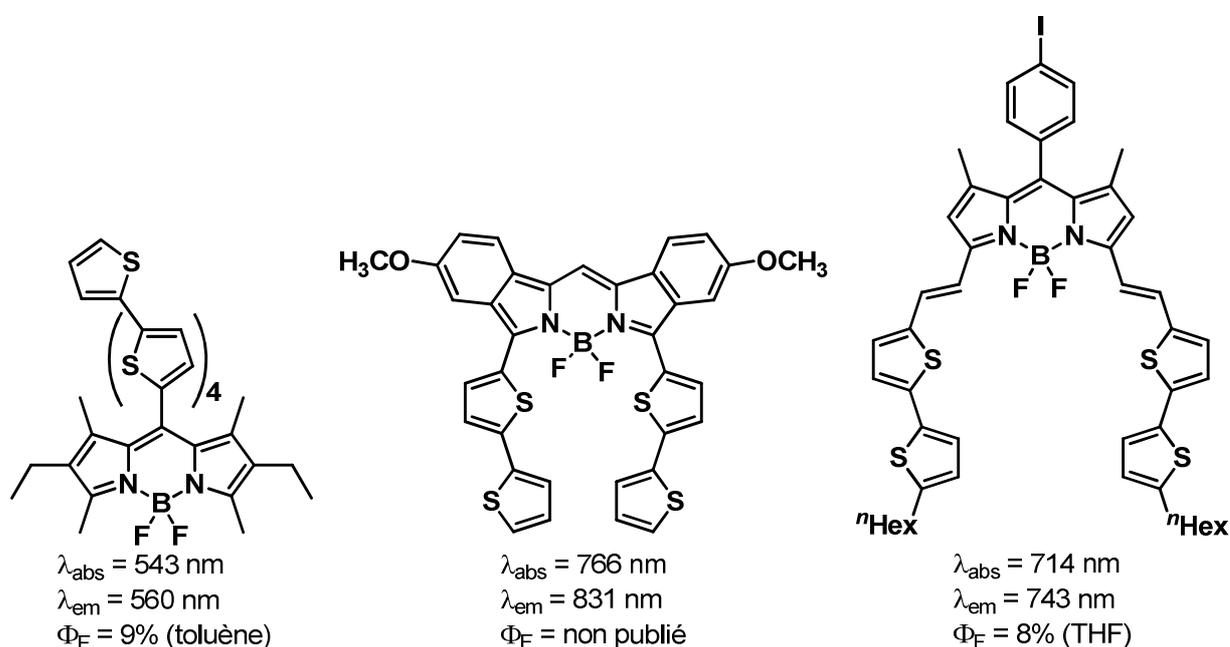


Figure 3.29 : Exemples d'oligothiényl-BODIPYs.

D'après la littérature, il est évident que l'introduction de plusieurs unités thiényliques en positions 3 et 5 d'un BODIPY permet de produire un effet bathochrome plus important qu'avec des phényles ou d'autres aromatiques sur les longueurs d'onde d'absorption et d'émission de la molécule et d'atteindre le domaine du rouge voire du proche infrarouge. De plus, une plus grande stabilité est atteinte avec des liaisons simples entre le corps du BODIPY et les groupements délocalisants.

¹⁵⁶ Rousseau, T. ; Cravino, A. ; Ripaud, E. ; Leriche, P. ; Rihn, S. ; De Nicola, A. ; Ziessel, R. ; Roncali, J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5082-5084.

3.2 Structure des molécules cibles

Lors de l'halogénéation régiosélective du composé **11**, le BODIPY monobromé **12** en position α d'un groupement thiénylique a été obtenu. Cette molécule clé nous permet d'envisager la synthèse de BODIPYs substitués en positions 3 et 5 par des oligothiophènes de longueur contrôlée, **T_mT_n-BOD** (Figure 3.30). Des BODIPYs dissymétriques avec des longueurs de chaînes oligothiényliques différentes sur chaque position ($m \neq n$) ont effectivement été préparés.¹⁵⁷

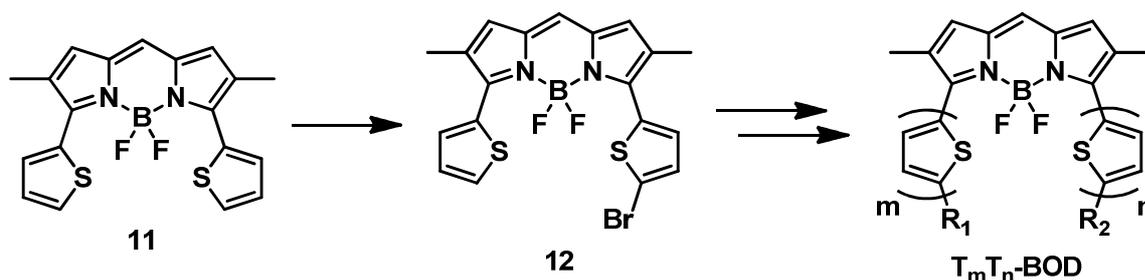


Figure 3.30 : Halogénéation du BODIPY **11** et structure générale des oligothiényl-BODIPYs à partir du composé **12**.

3.3 Couplage des groupements thiényliques sur le BODIPY

L'utilisation de réactions de couplage pallado-catalysé nous a permis de préparer une série d'oligothiényl-BODIPYs **T₁T_n-BOD** (avec $n = 1, 2$ et 3) et **T₂T₃-BOD**.

3.3.1 Synthèse de la série **T₁T_n-BOD**

Une première unité thiénylique a été greffée au composé **12** à l'aide d'un couplage de Suzuki (Figure 3.31). Le dérivé boronate **35** a préalablement été obtenu avec un rendement de 41% en employant la méthode à base de CuI, d'hydrure de sodium et de pinacolborane qui avait été testée pour la synthèse du boronate-BODIPY **31**. Pour éviter l'utilisation d'eau qui, de part sa nucléophilie, peut être une source de dégradation du BODIPY lors du couplage, la base utilisée est le carbonate de césium car elle est soluble dans les solvants organiques. Le composé **36** a été isolé sous la forme de cristaux bleu-métallisé avec un rendement de 80% après recristallisation dans un mélange de dichlorométhane et d'éthanol.

¹⁵⁷ Poirel, A ; De Nicola, A. ; Ziessel, R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5696-5699.

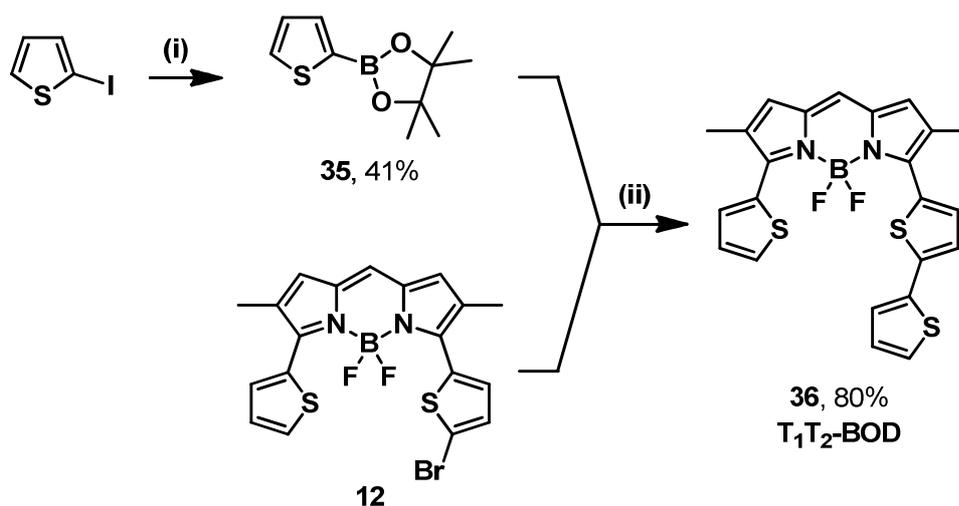


Figure 3.31 : Synthèse des composés **35** et **36**. (i) Pinacolborane (2 équiv), CuI (10% mol.), NaH (1,5 équiv), THF, 25 °C, 1 h ; (ii) [Pd(PPh₃)₄] (10% mol.), Cs₂CO₃ (3 équiv), toluène, 60 °C, 18 h.

Sur le composé **36**, les positions α des thiényles terminaux sont libres. D'après les résultats obtenus lors de la bromation du composé **11**, il était possible de les bromer de façon sélective mais avec la possibilité d'obtenir un mélange de deux BODIPYs monobromés et d'un BODIPY dibromé. Afin de pallier à ce problème, le boronate **39** fonctionnalisé par une chaîne butylique a été synthétisé (Figure 3.32). Son couplage avec le composé **12** permettrait d'obtenir une unité thiénylique bloquée en position terminale et un BODIPY ne présentant qu'un seul thiényle avec la position α disponible pour la bromation. Dans un premier temps, le 2-butylthiophène **37** a été obtenu avec un rendement de 81% suite à la réaction du 1-bromobutane sur le thiophène déprotoné par du *n*-butyllithium. Le composé **37** a ensuite été iodé en position 4 en présence d'oxyde de mercure et de diiode, et le composé **38** a été isolé avec un rendement de 79%. Enfin, le composé **38** a été couplé avec le pinacolborane en présence de CuI et d'hydrure de sodium pour obtenir le composé **39** avec un rendement de 81%.

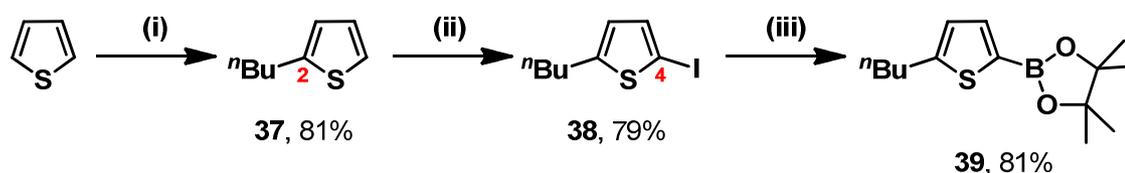


Figure 3.32 : Synthèse des composés **37** à **39**. (i) (a) *n*-BuLi (1,1 équiv), THF, -78 °C, 1 h ; (b) 1-bromobutane (1 équiv), 25 °C, 16 h ; (ii) HgO (1,1 équiv), I₂ (1,1 équiv), toluène, 0 °C, 4 h ; (iii) Pinacolborane (2 équiv), CuI (10% mol.), NaH (1,5 équiv), THF, 25 °C.

Le boronate **39** a été couplé au BODIPY **12** par réaction de Suzuki dans les mêmes conditions que le composé **36** (Figure 3.33). L'oligothiényl-BODIPY **40** a été obtenu avec un rendement de 53%.

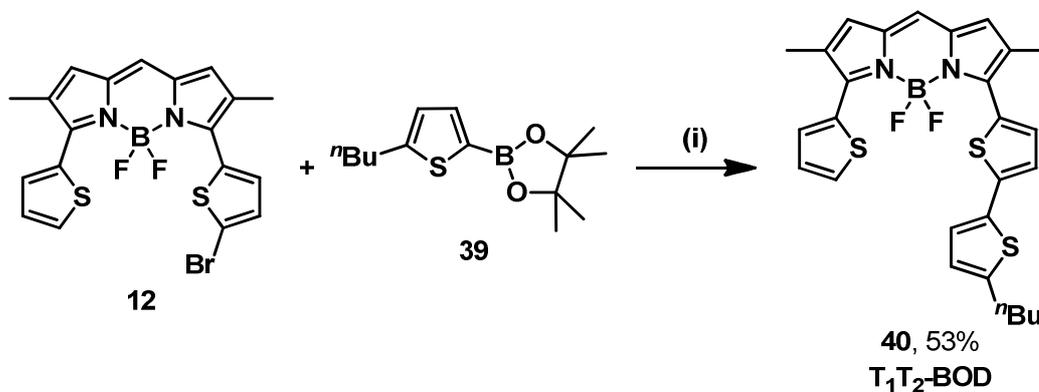


Figure 3.33 : Synthèse du composé **40**. (i) [Pd(PPh₃)₄] (10% mol.), Cs₂CO₃ (3 équiv), toluène, 60 °C, 18 h.

Afin d'allonger une des deux chaînes de deux unités thiényliques, le BODIPY **12** a été couplé au bis-(thiénylhexyl)boronate commercial (Figure 3.34). Le produit **41** a été isolé avec un rendement de 36% : ce faible rendement peut être expliqué par la stabilité limitée du boronate de départ.

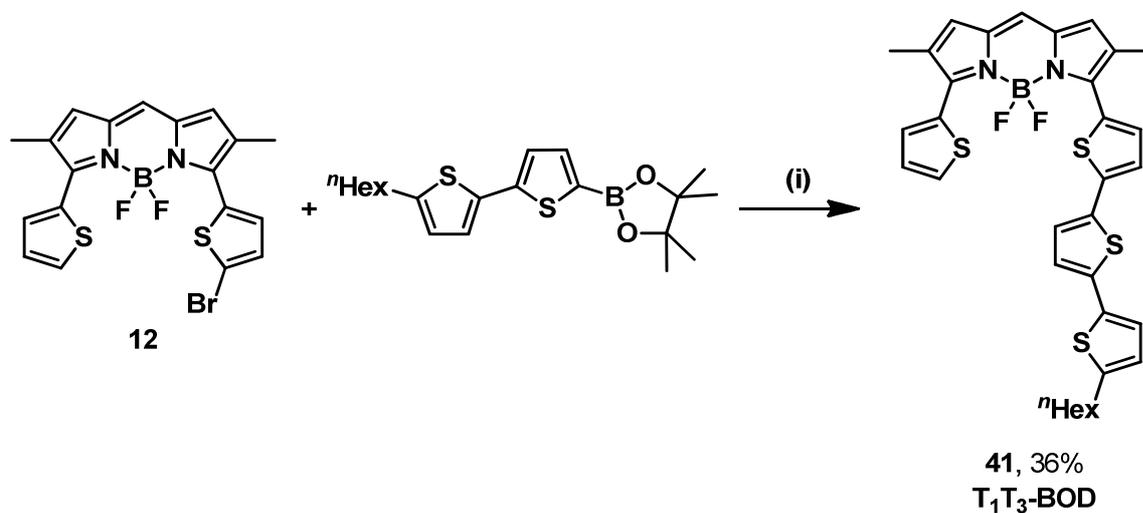


Figure 3.34 : Synthèse du composé **41**. (i) [Pd(PPh₃)₄] (10% mol.), Cs₂CO₃ (3 équiv), toluène, 60 °C, 18 h.

Les oligothiényl-BODIPYs **36**, **40** et **41** ont été purifiés par chromatographie sur colonne de silice dans un mélange de dichlorométhane et d'éther de pétrole. La présence de chaînes butylique et hexylique sur les composés **40** et **41** permet d'augmenter leur solubilité et facilite l'étape de purification.

3.3.2 Synthèse de **T₂T₃-BOD**

L'introduction de la chaîne butylique sur le composé **40** permet également de bloquer la position α du groupement thiénylique et laisse la possibilité de bromer la position α de l'autre groupement thiénylique en présence de NBS (Figure 3.35). Alors que la bromation était régiosélective en position α du composé **11**, ici le produit monobromé **42** a été obtenu en présence d'un équivalent de NBS avec un rendement de 44%, mais le produit dibromé **43** a également été obtenu avec un rendement de 20%, un des deux atomes de brome se retrouvant sur la position 1 du BODIPY. La position de l'atome de brome a pu être confirmée par l'analyse des déplacements chimiques des signaux des méthyles et des thiophènes en RMN du proton.

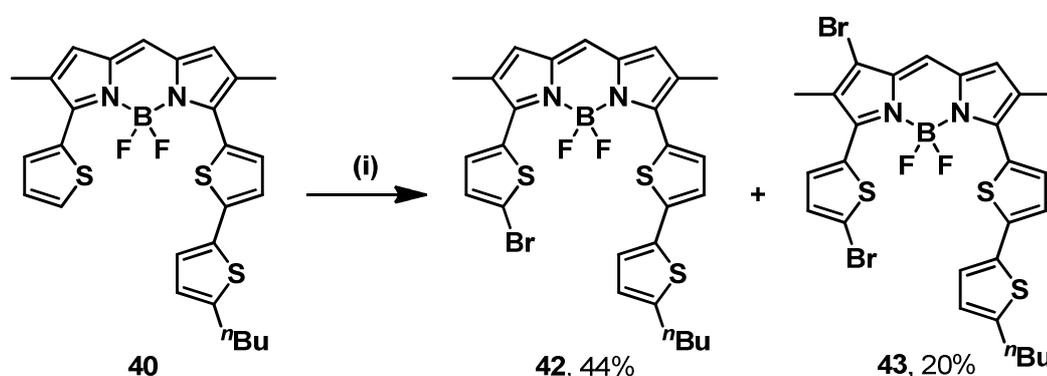


Figure 3.35 : Synthèse des composés **42** et **43**. (i) NBS (1,1 équiv), DMF, 25 °C, 40 min.

À partir du BODIPY bromé **42**, le dérivé stannique **32** a été inséré par couplage de Stille (Figure 3.36). Comparé au dérivé boronate commercial, **32** possède une réactivité et une stabilité plus élevées. Afin d'optimiser le rendement de réaction, 1,1 équivalent de chlorure de lithium a également été introduit.¹⁵⁸ En effet, cet additif permet d'accélérer l'étape de transmétallation pour le couplage entre des dérivés stanniques et des aromatiques bromés. Après une purification par chromatographie sur colonne de silice éluee avec de l'acétate d'éthyle et de l'éther de pétrole, le terthiényldithiényl-BODIPY **44** a été isolé avec un rendement de 61% sous la forme d'une huile de couleur vert foncé qui n'a pas pu être recristallisée.

¹⁵⁸ Fujita, M. ; Oka, H. ; Ogura, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5247-5250.

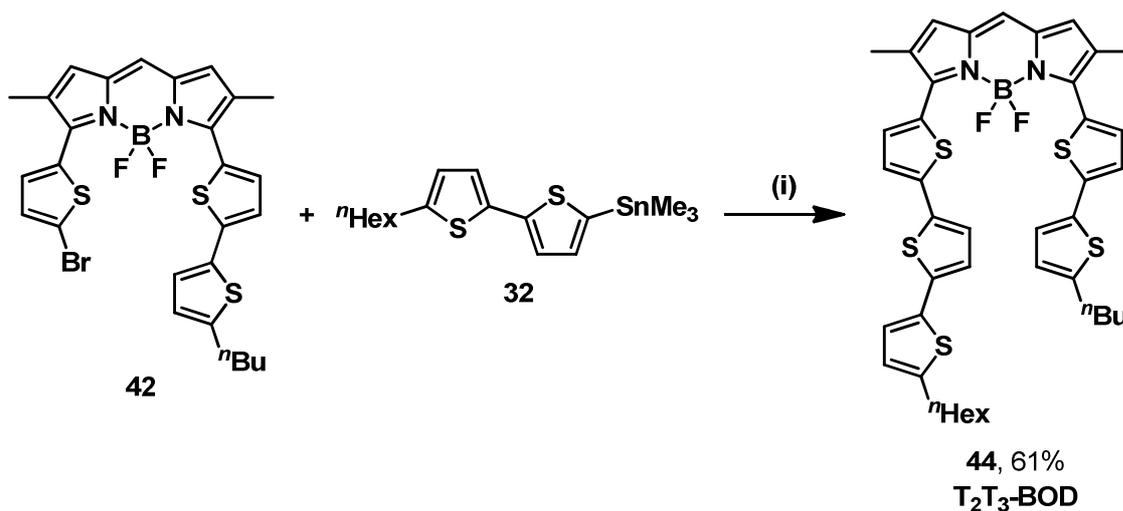


Figure 3.36 : Synthèse du composé **44**. (i) LiCl (1,1 équiv), [Pd(PPh₃)₄] (10% mol.), THF, 70 °C, 18 h.

Malgré la présence de cinq unités thiényliques, les signaux en RMN du proton restent distincts et parfaitement bien définis (Figure 3.37). Une expérience COSY ¹H/¹H permet d'apparier les signaux de chaque thiophène (Figure 3.38) : le doublet à 7,82 ppm couple avec le doublet à 7,16 ppm avec une constante de couplage ³J = 4,1 Hz ; le doublet à 7,80 ppm couple avec le doublet à 7,21 ppm avec une constante de couplage ³J = 3,9 Hz ; le doublet à 7,14 ppm couple avec le doublet à 7,01 ppm avec une constante de couplage ³J = 3,7 Hz ; le doublet à 7,07 ppm couple avec le doublet à 6,70 ppm avec une constante de couplage ³J = 3,7 Hz ; et enfin le doublet à 7,00 ppm couple avec le doublet à 6,69 ppm avec une constante de couplage ³J = 3,5 Hz. Cependant, ces résultats n'ont pas permis de localiser les protons sur la structure moléculaire du BODIPY.

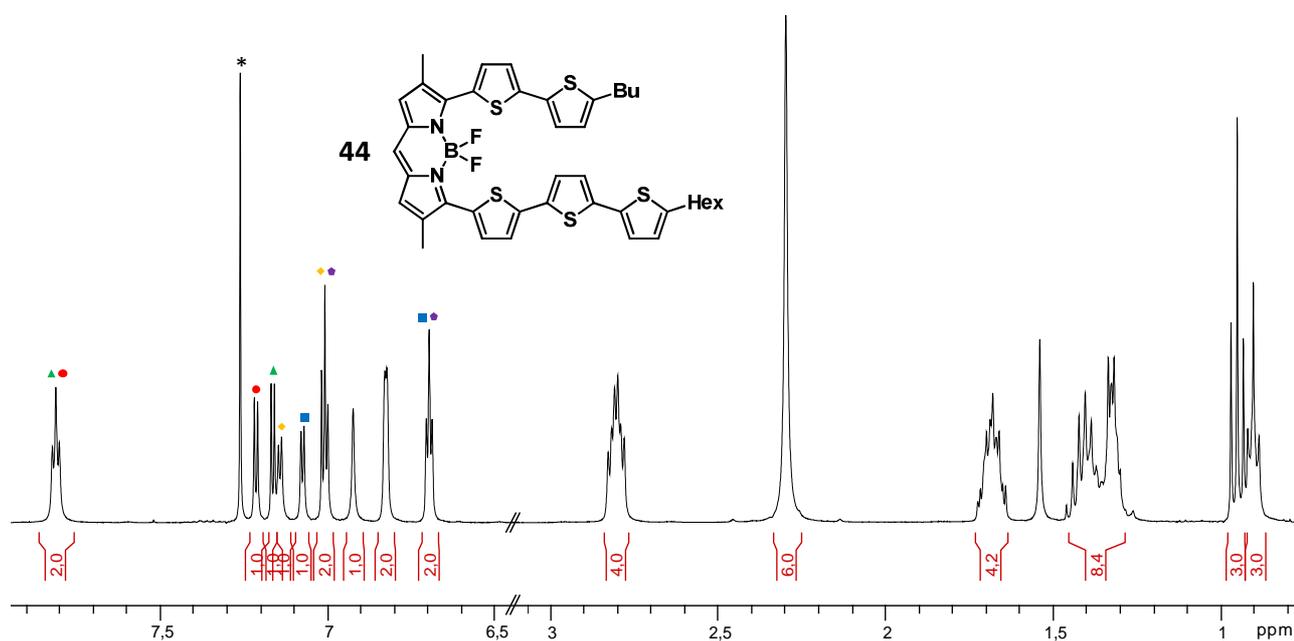


Figure 3.37 : Spectre RMN ¹H du composé **44** dans CDCl₃ à 400 MHz.

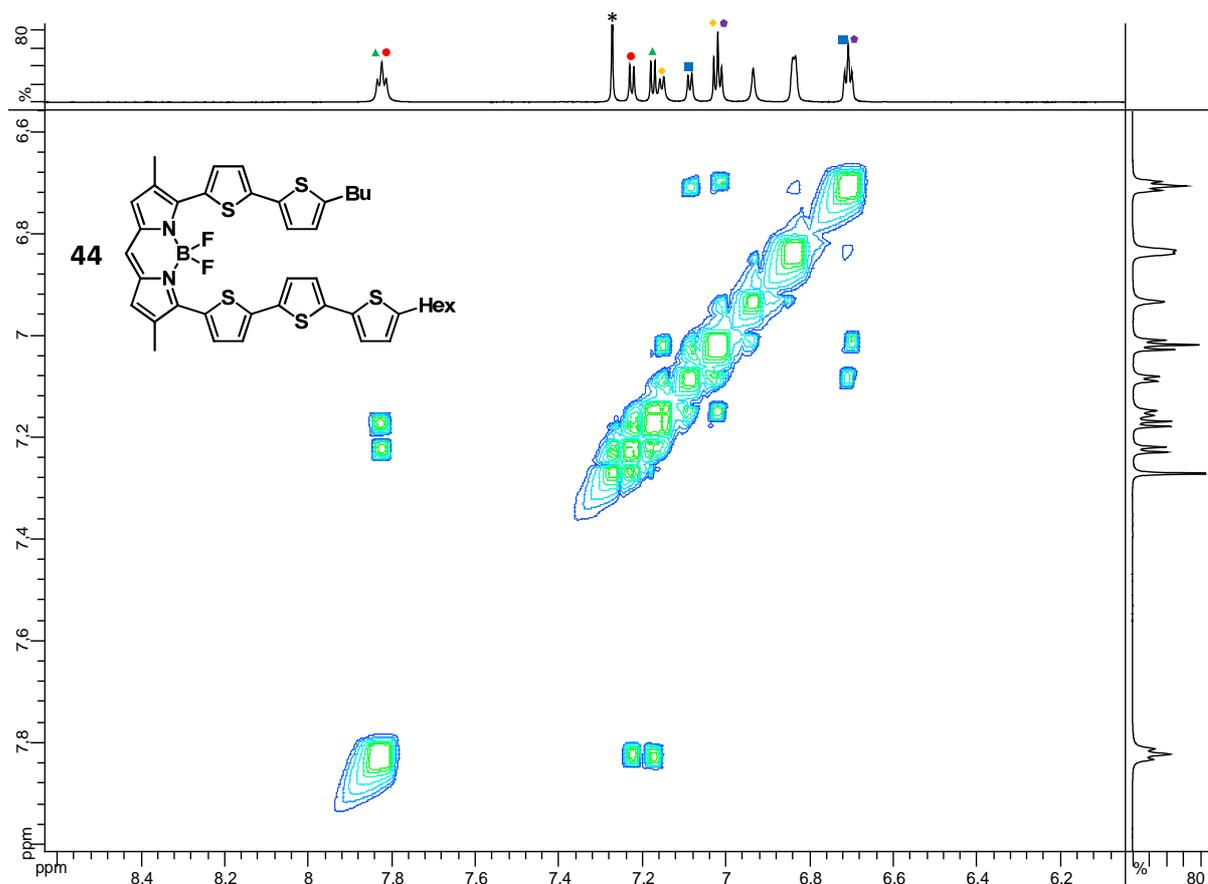


Figure 3.38 : Spectre COSY $^1\text{H}/^1\text{H}$ du composé **44** dans CDCl_3 à 300 MHz (partie aromatique).

3.3.3 Propriétés optiques

Les données optiques des oligothiényl-BODIPYs sont résumées dans le Tableau 3.4 avec le BODIPY **11** en référence.

Tableau 3.4 : Données optiques pour les composés **11**, **36**, **40** à **42** et **44** déterminées à 25 °C. (a) Incertitude de mesure de ± 2 nm ; (b) le tétraméthoxy-BODIPY a été utilisé comme référence, $\Phi_F = 0,49$ dans le dichlorométhane ($\lambda_{\text{exc}} = 650$ nm). Tous les Φ_F sont corrigés en fonction de l'indice de réfraction du milieu, erreur estimée à 10% ; (c) incertitude de mesure de $\pm 0,5$ ns ; (d) constantes de vitesse calculées en utilisant les équations suivantes : $k_r = \Phi_F/\tau_F$ et $k_{nr} = (1 - \Phi_F)/\tau_F$ en considérant que tous les électrons de l'état fondamental peuplent l'état excité ; (e) déplacement de Stokes calculé à partir de l'équation : $\Delta_s = (1/\lambda_{\text{abs}}) - (1/\lambda_{\text{em}})$.

Composés	($T_m T_n$ -BOD)	λ_{abs}^a (nm)	ϵ ($\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	λ_{em}^a (nm)	Φ_F^b	τ_F^c (ns)	k_r^d (10^8 s^{-1})	k_{nr}^d (10^8 s^{-1})	Δ_s^e (cm^{-1})	Solvants
11	($T_1 T_1$ -BOD)	597	58000	647	0,78	9,2	0,8	0,2	1300	CH_2Cl_2
36	($T_1 T_2$ -BOD)	626	57000	690	0,44	6,2	0,7	0,9	1500	CH_2Cl_2

40	(T ₁ T ₂ -BOD)	634	51000	703	0,34	5,5	0,6	1,2	1500	CH ₂ Cl ₂
41	(T ₁ T ₃ -BOD)	642	59000	712	0,31	5,0	0,6	5,4	1500	CH ₂ Cl ₂
42		645	50000	725	0,10	1,7	0,6	1,4	1700	CH ₂ Cl ₂
44	(T ₂ T ₃ -BOD)	687	58000	763	0,29	3,4	0,8	2,1	1500	toluène
		677	53000	769	0,14	2,6	0,5	3,3	1800	CH ₂ Cl ₂
		678	47000	776	0,04	1,1	0,4	8,7	1900	DMSO

Nous observons pour les composés **36** à **44** des longueurs d'onde d'absorption de 626 nm à 687 nm avec des coefficients d'absorption molaire compris entre 47 000 et 59 000 M⁻¹.cm⁻¹. Après excitation de la bande de plus basse énergie, une intense bande d'émission située dans le rouge ou le proche infrarouge est observée à des longueurs d'onde comprises entre 690 et 776 nm avec des rendements quantiques de fluorescence de 44 à 4%. Ces résultats permettent de conclure que l'addition de chaque unité thiénylique décale la longueur d'onde vers les plus basses énergies. Par rapport au BODIPY **11**, la longueur d'onde d'absorption du BODIPY **44** est déplacée de 80 nm et sa longueur d'onde d'émission de 122 nm permettant d'atteindre les limites du proche infrarouge. Les rendements quantiques de fluorescence ont tendance à diminuer lorsque le nombre de thiényles augmentent. Toutefois, ces valeurs restent élevées pour des fluorophores émettant dans cette région du spectre électromagnétique, comme en témoigne le composé **44** avec une émission à 763 nm et un rendement quantique de fluorescence de 29% dans le toluène. Les propriétés spectroscopiques observées dans le dichlorométhane restent intéressantes dans des solvants de polarités différentes comme le diméthylsulfoxyde ou le toluène, avec des légères variations, comme le montrent les résultats obtenus avec le composé **44**. D'autre part, le BODIPY **34**, fonctionnalisé par un groupement dithiénylique en position 1, a une longueur d'onde d'émission à 667 nm. Le BODIPY **41**, comportant le même nombre d'unités thiényliques réparties sur les positions 3 et 5 émet à une longueur d'onde de 725 nm, soit une différence de 58 nm. L'introduction de chaînes oligothiényliques a donc plus d'influence sur les propriétés optiques en positions 3 et 5 qu'en positions 1 et 7. Ces résultats sont en parfait accord avec ceux obtenus précédemment au laboratoire avec des fonctions vinyliques.¹⁵⁹

¹⁵⁹ Bura, T. ; Retailleau, P. ; Ulrich, G. ; Ziessel, R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1109-1117.

Le profil du spectre d'absorption des composés **36** à **44** correspond à celui de dithiényl-BODIPYs. Cependant, à mesure que le nombre d'unités thiényliques présentes en positions 3 et 5 du BODIPY augmente, la largeur à mi-hauteur de la bande d'absorption correspondant à la transition $S_0 \rightarrow S_1$ s'élargie (Figure 3.39). Cela peut être expliqué par l'existence de plusieurs conformations des groupements thiényliques : plus la chaîne oligothiénylique est longue, plus le nombre de conformations est élevé.

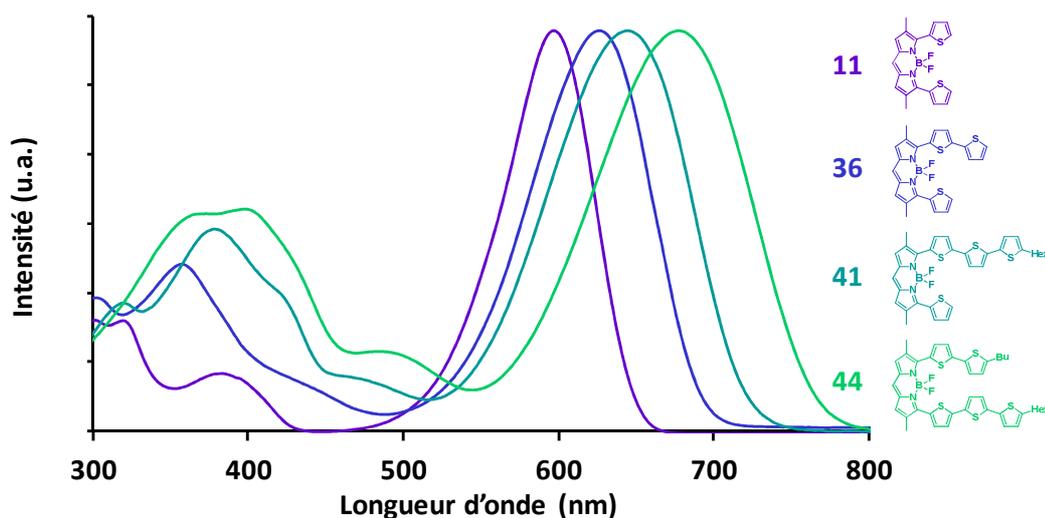


Figure 3.39 : Spectres d'absorption pour les composés **11**, **36**, **41** et **44** à 25 °C dans CH_2Cl_2 à $\epsilon = 8,72 \times 10^{-6}$ M, $1,35 \times 10^{-5}$ M, $4,50 \times 10^{-6}$ M, $6,62 \times 10^{-6}$ M respectivement.

Par ailleurs, l'émission et les temps de vie des oligothiényl-BODIPYs sont typiques d'émetteurs singulets avec des valeurs comprises entre 1,7 et 9,2 ns (Figure 3.40). Comme dans le cas de l'absorption, la bande d'émission correspondant à transition $S_1 \rightarrow S_0$ s'élargit lorsque le nombre d'unités thiényliques augmente.

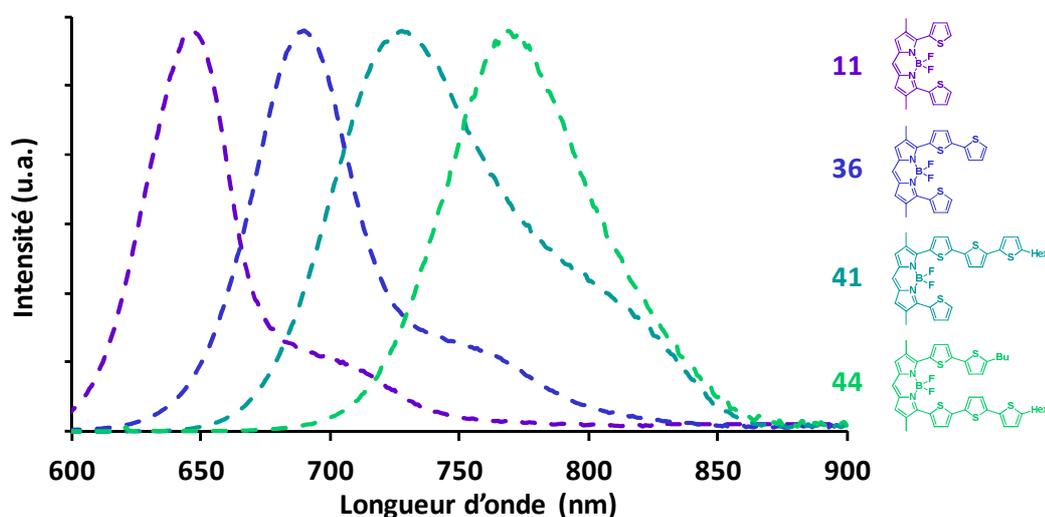


Figure 3.40 : Spectres d'émission pour les composés **11**, **36**, **41** et **44** à 25 °C dans CH_2Cl_2 à $\epsilon = 8,72 \times 10^{-7}$ M ($\lambda_{\text{em}} = 600$ nm), $7,18 \times 10^{-6}$ M ($\lambda_{\text{em}} = 690$ nm), $4,50 \times 10^{-6}$ M ($\lambda_{\text{em}} = 760$ nm), $6,62 \times 10^{-6}$ M ($\lambda_{\text{em}} = 790$ nm) respectivement.

Enfin, le déplacement de Stokes, habituellement faible pour les BODIPYs (valeur moyenne de 300 cm^{-1}), est compris entre $1\ 300$ et $1\ 800\text{ cm}^{-1}$ dans le dichlorométhane. Il est intéressant de noter qu'il varie linéairement en fonction du nombre d'unités thiényliques ajoutées en positions 3 et 5 (Figure 3.41). Cela n'est pas vrai pour l'introduction d'unités thiényliques en position 1.

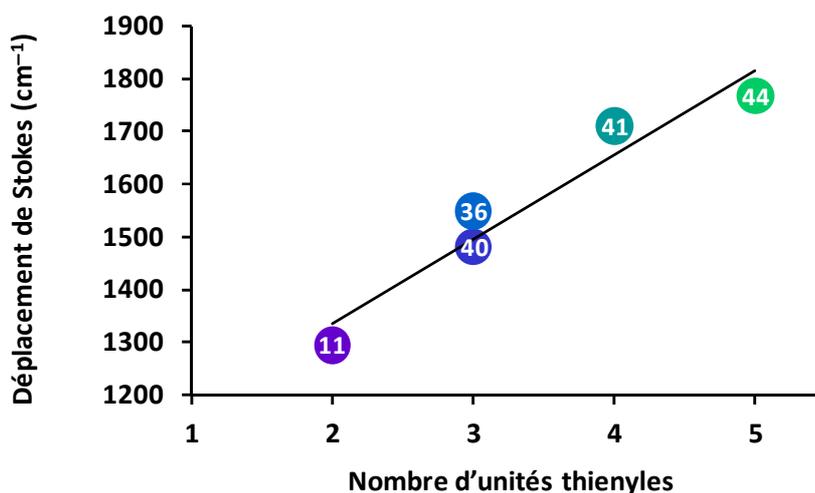


Figure 3.41 : Valeur du déplacement de Stokes en fonction du nombre d'unités thiényliques.

3.3.4 Propriétés électrochimiques

Les propriétés électrochimiques ont été déterminées par voltampérométrie cyclique avec un montage à trois électrodes (électrode de travail en platine, contre-électrode en platine et électrode de référence contenant une solution saturée de calomel). Les expériences ont été réalisées dans le dichlorométhane à température ambiante avec l'hexafluorophosphate de tétrabutylammonium comme sel de fond et le couple ferrocinium/ferrocène comme référence interne et une vitesse de balayage de $200\text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$ (Tableau 3.5).

Tableau 3.5 : Données électrochimiques pour les composés **11**, **36**, **40**, **41** et **44** déterminées à 25 °C dans CH_2Cl_2 .^{129,160}

Composés	E_{ox} V (ΔE , mV)	E_{red} V (ΔE , mV)	HOMO (eV)	LUMO (eV)	E_{Gap} (eV)
11	+0,93 (70)	-0,90 (irréversible)	-5,33	-4,38	0,95
36	+0,83 (70) ; +1,26 (70)	-0,89 (irréversible)	-5,25	-4,41	0,84
40	+0,79 (70) ; +1,15 (70)	-0,90 (irréversible)	-5,20	-4,41	0,79

¹⁶⁰ Les énergies HOMO et LUMO sont calculées à partir des données électrochimiques en assumant que le couple d'oxydoréduction Ferricinium/ferrocène est à $-4,78\text{ eV}$ par rapport au vide. Connely, N. G. ; Geiger, W. E. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 877-910.

41	+0,76 (60) ; +0,97 (60)	-0,90 (irréversible)	-5,19	-4,43	0,76
44	+0,69 (60) ; +0,89 (60)	-0,89 (irréversible)	-5,15	-4,42	0,73

Les oligothiényl-BODIPYs **36**, **40**, **41** et **44** présentent une réduction irréversible, tout comme le composé **11**, correspondant à la formation d'un radical anion sur le BODIPY. La valeur du potentiel (environ $-0,90$ V) ne semble pas dépendante du nombre de groupements thiényliques connectés sur le BODIPY. Dans le cas de l'oxydation, deux vagues réversibles correspondant à deux processus mono-électroniques apparaissent pour les oligothiényl-BODIPYs. Ceci s'explique par la capacité électrodonatrice plus importante des chaînes oligothiényliques comparées à une unité thiénylique (Figure 3.42). La valeur des potentiels

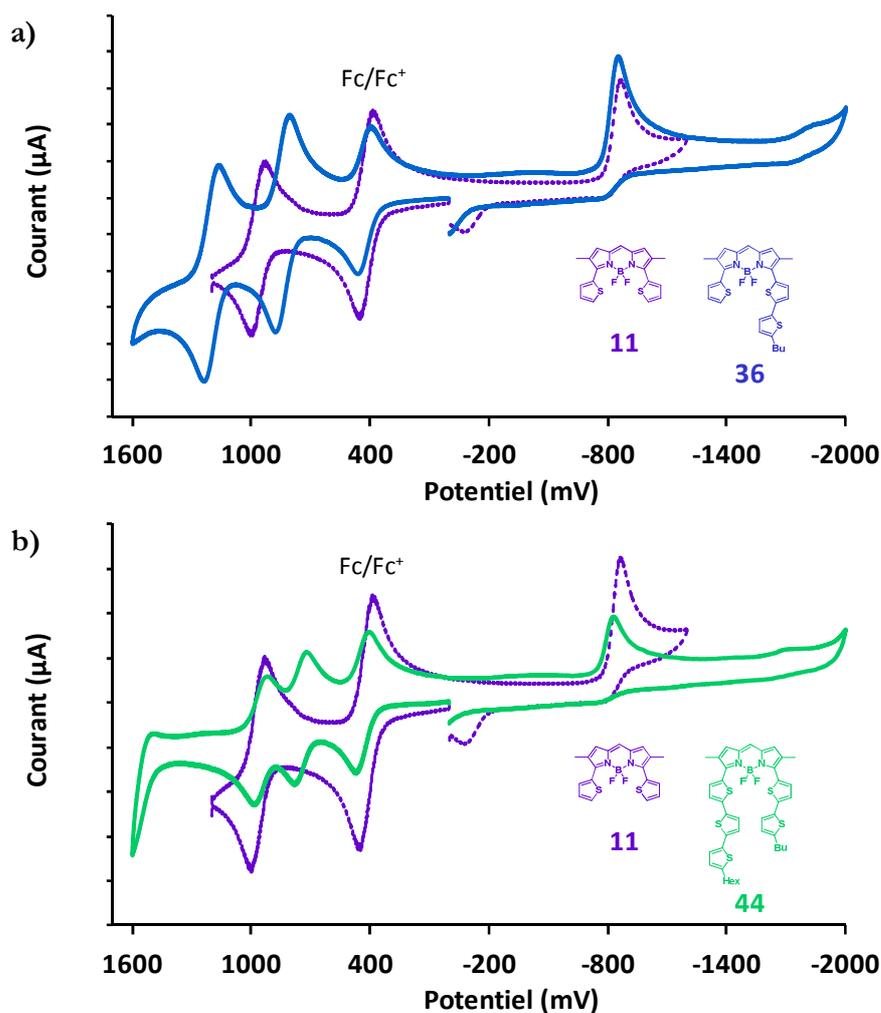


Figure 3.42 : Voltampérogramme dans CH_2Cl_2 . (a) Pour les composés **11** et **36** ; (b) pour les composés **11** et **44**.

dépend du nombre d'unités thiényliques. Ainsi, en passant de **36** à **44**, le potentiel correspondant à la première oxydation est abaissé de 100 mV et le second de 260 mV. De plus, la séparation entre la première et la seconde oxydation diminue, passant de 360 mV pour **36** à 200 mV pour **44**. La première vague est attribuée à l'oxydation des sous-unités oligothiényliques¹⁶¹ et la seconde est due à la formation du radical cation sur le corps du BODIPY.¹²⁸

4. Conclusion du chapitre

Tout au long de ce chapitre, différents groupements ont été insérés sur des BODIPYs halogénés avec deux types de connexions : un couplage direct ou l'insertion d'une fonction alcyne grâce à l'utilisation de couplages croisés catalysés au palladium (Sonogashira, Suzuki et Stille).

Un premier travail a consisté en la fonctionnalisation des positions 1 et 7 pour étendre la conjugaison électronique et déplacer la longueur d'onde d'émission des BODIPYs dans le rouge. L'absence de substituants en position 8 facilite le couplage d'entités aromatiques et permet d'obtenir des rendements de réaction plus élevés. L'insertion de groupements en positions 1 et 7 a permis de déplacer les longueurs d'onde d'absorption jusqu'à 55 nm et les longueurs d'onde d'émission jusqu'à 57 nm vers les basses énergies. Toutefois, l'halogénéation des positions 1 et 7 peut également être mise à profit pour d'autres applications que l'extension de la conjugaison. Parmi les solutions envisageables, nous pouvons citer le couplage de fonctions de greffage pour utiliser le BODIPY comme marqueur, l'ajout de groupements hydrophiles permettant l'utilisation du BODIPY dans les milieux aqueux ou encore la fonctionnalisation du BODIPY avec des fonctions actives pour réaliser des travaux de détection.

La seconde partie des travaux de recherche a permis d'observer un déplacement bathochrome plus important grâce au couplage de différentes unités thiényliques en positions 3 et 5 du BODIPY **11** (3,5-dithiényl-BODIPY). Le déplacement de la longueur d'onde d'émission le plus important atteint 122 nm entre le BODIPY **11** et l'oligothiényl-BODIPY **44** (**T₂T₃-BOD**). Cette famille d'oligothiényl-BODIPYs présente des propriétés optiques intéressantes dans le rouge et le proche infrarouge avec des longueurs d'onde d'émission comprises entre 647

¹⁶¹ Yue, W. ; Zhao, Y. ; Tian, H. ; Sond D. ; Xie, Z. ; Yan, D. ; Geng, Y. ; Wang, F. *Macromolecules*, **2009**, *42*, 6510-6518.

et 769 nm et des rendements quantiques de fluorescence compris entre 78 et 10% dans le dichlorométhane. Comparées à des exemples de fluorophores décrits dans la littérature et émettant dans cette région du spectre électromagnétique, ces valeurs de rendement quantique sont élevées. Le rendement quantique de fluorescence diminue progressivement en fonction du nombre d'unités greffées. C'est pour cette raison qu'un nombre maximum de cinq thiényles a été greffé en positions 3 et 5. L'étude des propriétés électrochimiques a montré que les potentiels d'oxydation peuvent être réduits suite à l'ajout de chaînes oligothiényliques de différentes longueurs sur le BODIPY. En plus de ces propriétés électrochimiques, les énergies des orbitales HOMO et LUMO ont été estimées à partir des valeurs électrochimiques récoltées (Tableau 3.5). Au vu du niveau énergétique de ces orbitales, il pourrait être intéressant d'étudier ces molécules dans le cadre de travaux de recherche dans le domaine du photovoltaïque. Des échantillons des oligothiényl-BODIPYs synthétisés font l'objet d'une collaboration pour des études d'électroluminescence afin de déterminer leur intérêt dans le domaine de la conversion d'énergie.¹⁶²

L'utilisation du couplage croisé a donc permis d'obtenir des BODIPYs étendus dont la synthèse de deux dimères de BODIPYs. Les propriétés spectroscopiques observées pour ces dimères sont prometteuses. Toutefois, il serait intéressant de trouver une autre voie de synthèse permettant d'optimiser les rendements réactionnels obtenus par couplage croisé.

¹⁶² Bard, A. J. et ses collaborateurs.

CHAPITRE 4 :

EXTENSION DE LA CONJUGAISON

ÉLECTRONIQUE PAR COUPLAGE OXYDANT :

LA DIMÉRISATION DE BODIPYS

La fonctionnalisation des BODIPYs par couplage croisé reste l'une des méthodes de choix pour moduler les propriétés de ces fluorophores. Toutefois, la synthèse des synthons de départ, nécessaires aux couplages, constitue une des limites de cette voie. En effet, l'introduction de groupements halogènes, de fonctions alcynes, boronates, ou stanniques entraîne au minimum deux étapes de synthèse supplémentaires avec des rendements fluctuants d'excellents à médiocres et par conséquent une diminution du rendement de synthèse global, surtout lorsque les fonctionnalisations ont lieu sur des molécules élaborées. L'exemple des dimères de BODIPYs développés dans le chapitre 3, obtenus avec de faibles rendements de synthèse, illustre bien ce problème.

L'utilisation du couplage oxydant peut représenter une alternative au couplage croisé. En effet, dans ce cas, la fonctionnalisation préalable des molécules à coupler n'est pas nécessaire ; la réduction du nombre d'étapes pour la formation d'une liaison carbone-carbone entre deux molécules peut alors permettre d'augmenter les rendements réactionnels et d'envisager la synthèse de molécules ayant des propriétés originales.

1. Introduction : les dimères de BODIPYs

Depuis cinq ans, différentes équipes de recherche s'intéressent à la dimérisation des BODIPYs. Les BODIPYs sont des fluorophores présentant des propriétés assez exceptionnelles, leur dimérisation est donc prometteuse et sous-entend la découverte de propriétés nouvelles, notamment dans la région des basses énergies du spectre électromagnétique grâce à l'augmentation de la conjugaison. Celle-ci aura pour conséquence de stabiliser la LUMO et de diminuer le gap HOMO-LUMO. Ces propriétés pourraient permettre l'utilisation de ces dimères dans le domaine biologique mais également dans le domaine de la conversion d'énergie. Avec 50% du spectre solaire qui se situe dans la région infrarouge,¹⁴⁴ des cellules photovoltaïques pourraient être conçues avec des dimères de BODIPYs.

La présence de couplage excitonique permet également d'expliquer certains résultats obtenus avec des dimères de BODIPYs (Figure 4.1).¹⁶³ En accord avec la loi de Kasha,¹⁴⁰ un couplage dipôle-dipôle peut avoir lieu entre les deux chromophores formant le dimère, modifiant les propriétés électroniques de la molécule. L'état excité S_1 du monomère est alors divisé en deux états excités. Il existe deux situations limites se traduisant par deux types d'agrégats : (i) lorsque les chromophores sont face à face, seule la transition de plus haute énergie est permise, entraînant un déplacement hypsochrome des longueurs d'onde d'absorption. Cependant l'émission depuis cet état excité n'est pas radiative (agrégats de type H) ; (ii) au contraire lorsque les chromophores sont en tête à queue, la transition de haute

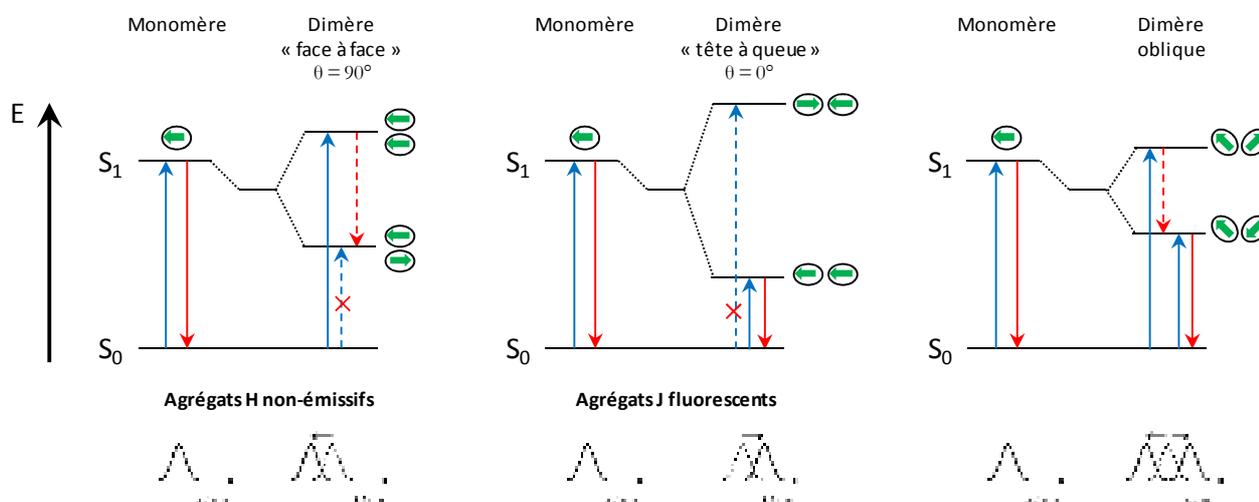


Figure 4.1 : Représentation du couplage excitonique et de son effet sur le spectre d'absorption dans le cas des dimères.

¹⁶³ Wataria, H. ; Adachi, K. *Anal. Bioanal. Chem.* **2009**, 395, 1033-1046.

énergie n'est pas permise et une émission de basse énergie est possible, à l'origine d'un déplacement bathochrome de l'absorption (agrégats de type J). Le couplage excitonique dépend de la distance entre les dipôles et de l'angle θ entre le dipôle et l'axe de la molécule. La situation intermédiaire aux deux situations limites correspond à une orientation oblique des deux dipôles. Dans ce cas, les deux transitions sont permises, entraînant le dédoublement de la bande d'absorption du monomère avec une bande de plus haute énergie et une autre de plus basse énergie. Comme dans le cas des agrégats H, l'émission depuis l'état de plus haute énergie n'est pas radiative et seule l'émission de plus basse énergie est observée en fluorescence.

Actuellement, les colorants comme les cyanines et les polyènes absorbants dans l'infrarouge présentent des problèmes de photostabilité et de solubilité.¹⁶⁴ L'étude des dimères de BODIPYs est un axe permettant de trouver des solutions pour obtenir des molécules plus performantes.

1.1. Les dimères obtenus par synthèse classique

Les premiers dimères de BODIPYs ont été décrits par Bröring *et al.* en 2008.^{165,166,167,168} Ils ont été obtenus en suivant une synthèse linéaire à partir d'un bipyrrrole fonctionnalisé (Figure 4.2). Ces dimères présentent notamment un dédoublement de la bande d'absorption correspondant à la transition $S_0 \rightarrow S_1$ qui peut être expliqué par l'existence d'un couplage excitonique intramoléculaire. Dans le cas du dimère ci-dessous, il présente deux bandes d'absorption à 485 et 554 nm dans le dichlorométhane avec un effet bathochrome observé dû à la dimérisation. Le phénomène d'agrégation intramoléculaire est exclu puisque le spectre d'excitation recouvre parfaitement le spectre d'absorption et que la mesure des propriétés d'absorption à plusieurs concentrations a permis d'observer le même profil spectroscopique. Une seule bande d'émission est observée à 640 nm dans le dichlorométhane avec un déplacement de Stokes de 2400 cm^{-1} . Ce dernier est plus élevé que dans le cas du monomère.

¹⁶⁴ Gregory, P. *High-Technology Applications of Organic Colorants*, Plenum Press, New-York, 1991.

¹⁶⁵ Bröring, M. ; Krüger, R. ; Link, S. ; Kleeberg, C. ; Köhler, S. ; Xie, X. ; Ventura, B. ; Flamigni, L. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2976-2983.

¹⁶⁶ Bröring, M. ; Brégier, F. ; Krüger, R. ; Kleeberg, C. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 5505-5512.

¹⁶⁷ Ventura, B. ; Marconi, G. ; Bröring, M. ; Krüger, R. ; Flamigni, L. *New. J. Chem.* **2009**, *33*, 428-438.

¹⁶⁸ Nepomnyashchii, A. B. ; Bröring, M. ; Ahrens, J. ; Krüger, R. ; Bard, A. J. *J. Phys. Chem. C*, **2010**, *114*, 14453-14460.

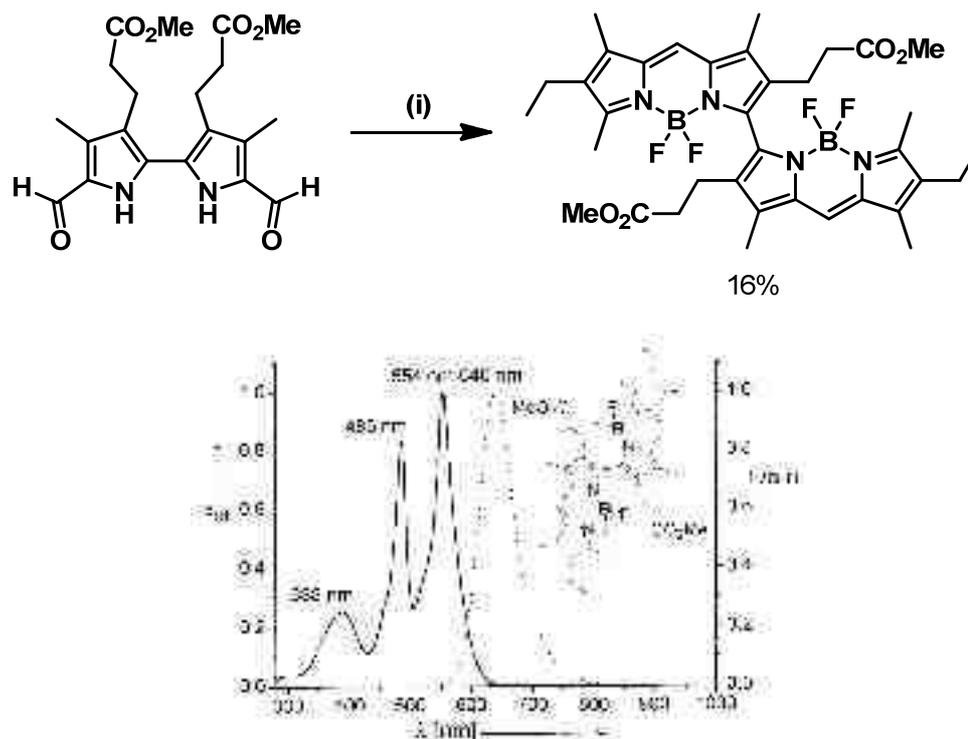


Figure 4.2 : Exemple d'un dimère de BODIPYs obtenu à partir d'un bipyrrrole accompagné de ses propriétés spectroscopiques. (i) (a) 3-Éthyl-2,4-diméthylpyrrole (2,5 équiv), HBr, MeOH, reflux, 1 h, puis HClO₄, NEt₃, MeOH, 25 °C, 1 h ; (b) 2,6-diméthylpyridine, BF₃·OEt₂, THF, 0 °C, 15 min.

En 2011, Shinokubo *et al.* ont synthétisé un dimère de BODIPYs par couplage croisé (Figure 4.3).¹⁰⁸ Après bromation régiosélective de la position 2 en présence de NBS, le boronate est formé *in situ* et permet la synthèse d'un dimère de BODIPYs par couplage de Suzuki avec un rendement de 81%. Le dimère présente une bande d'absorption large à 609 nm, induisant l'existence de plusieurs conformations avec des énergies différentes. La bande d'émission se situe à 655 nm, soit un déplacement bathochrome de 141 nm par rapport au monomère, avec un rendement quantique de fluorescence de 15% dans le dichlorométhane.

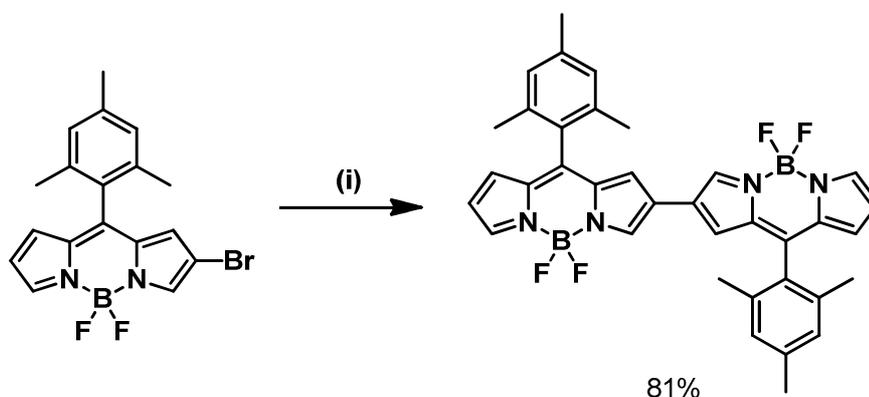


Figure 4.3 : Dimère de BODIPYs obtenu par couplage croisé. (i) Bis(pinacolato)diboron (0,5 équiv), Cs₂CO₃ (2 équiv), [Pd₂(dba)₃·CHCl₃] (1% mol.), X-Phos (1% mol.), dioxane/H₂O (98:2), 25 °C, 48 h.

Une autre méthode pour former des dimères a été décrite par Akkaya *et al.* en utilisant la réaction de Vielsmeier-Haack adaptée à la formylation des BODIPYs (Figure 4.4).^{169,170} Deux dimères ont ainsi été obtenus : un premier lié par les positions 2 et 8 avec un rendement de 20% et un second connecté en position 8 avec un rendement de 16%. Par ailleurs, en plus de la fluorescence, les dimères présentent des rendements quantiques de formation d'oxygène singulet de 51 et 46% dus au peuplement de l'état triplet, ce qui permet d'envisager des applications en photothérapie dynamique. L'encombrement stérique des groupements méthyliques ne permet pas un bon recouvrement orbitalaire entre les deux BODIPYs. De fait, les propriétés d'absorption et d'émission sont proches de celles du monomère. Leur rendement quantique de fluorescence est compris entre 3 et 31% dans le chloroforme.

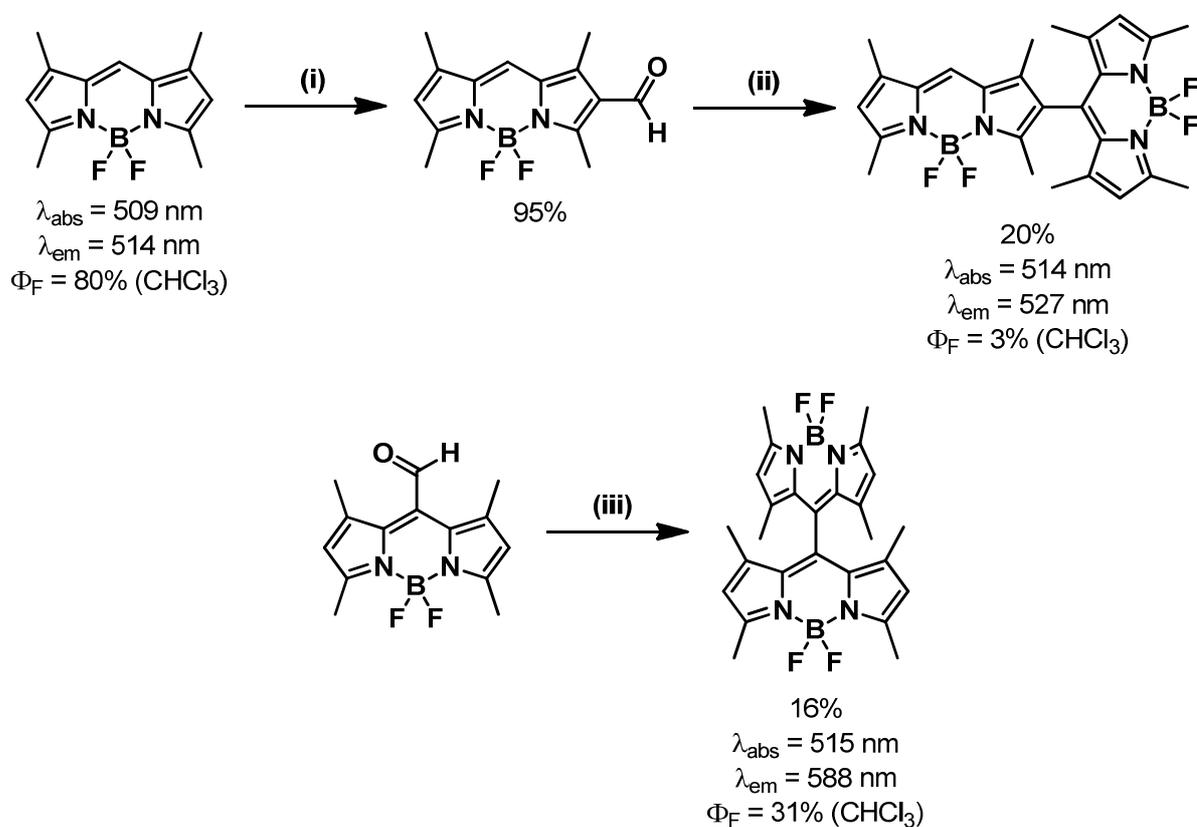


Figure 4.4 : Dimère de BODIPYs obtenu par réaction de Vilsmeier-Haack. (i) POCl_3 (130 équiv), DMF, $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$, 50 °C, 2 h ; (ii) (a) 2,4-diméthylpyrrole (2,2 équiv), TFA, CH_2Cl_2 , 25 °C, 18 h ; (b) *p*-chloranil (1 équiv), NEt_3 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 25 °C, 1 h ; (iii) (a) 2,4-diméthylpyrrole (2 équiv), TFA, CH_2Cl_2 , 25 °C, 18 h ; (b) *p*-chloranil (1 équiv), NEt_3 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 25 °C, 1 h.

Depuis, d'autres équipes ont développé des dimères de BODIPYs sur le même principe avec pour objectif l'utilisation de ces molécules comme photo-sensibilisants pour des

¹⁶⁹ Cakmak, Y. ; Kolemen, S. ; Duman, S. ; Dede, Y. ; Dolen, Y. ; Kilic, B. ; Kostereli, Z. ; Yildirim, L. T. ; Dogan, A. L. ; Guc, D. ; Akkaya, E. U. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 11937-11941.

¹⁷⁰ Duman, S. ; Cakmak, Y. ; Kolemen, S. ; Akkaya, E. U. ; Dede, Y. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4516-4527.

applications de photothérapie dynamique.^{171,172,173} En effet, le peuplement de l'état triplet permet de générer une espèce très réactive d'oxygène, l'oxygène singulet, qui est toxique pour les cellules. Grâce à l'utilisation de photo-sensibilisants pouvant s'accumuler préférentiellement dans certains types de cellules comme les cellules cancéreuses, la génération d'oxygène singulet peut être ciblée, ce qui permet un traitement localisé de la maladie.

Toutefois, il est à noter que l'obtention des dimères présentés dans cette partie résulte d'une synthèse longue nécessitant plusieurs étapes préliminaires, quelle que soit la méthode employée (synthèse de bipyrrroles, synthèse de BODIPYs halogénés ou synthèse de BODIPYs formylés).

1.2. Les dimères obtenus par couplage oxydant

En plus d'être longue, l'obtention de dimères de BODIPYs par synthèse classique trouve ses limites en termes de rendement. Plusieurs équipes se sont donc intéressées à l'optimisation de la synthèse des dimères en optant pour une autre méthode : le couplage oxydant.

1.2.1 Présentation du couplage oxydant¹⁷⁴

Le couplage oxydant entre des groupements aromatiques permet la création de liaisons carbone-carbone grâce à l'activation d'une liaison carbone-hydrogène par un agent oxydant. Le premier exemple de dimérisation par couplage oxydant a été publié en 1868.¹⁷⁵ Il s'agit de la formation de l'acide ellagique, un antioxydant présent dans de nombreux fruits et légumes, qui

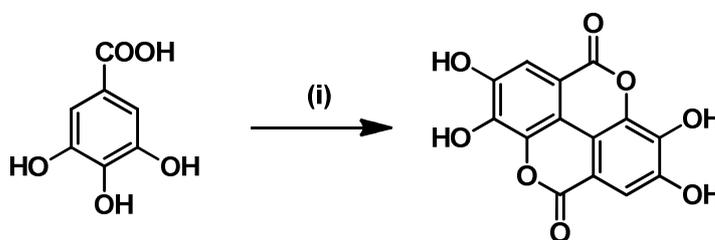


Figure 4.5 : Dimérisation de l'acide gallique. (i) H_3AsO_4 ou Ag_2O .

¹⁷¹ Pang, W. ; Zhang, X. -F. ; Zhou, J. ; Yu, C. ; Hao, E. ; Jiao, L. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 5437-5439.

¹⁷² Zhang, X. -F. ; Yang, X. J. *Phys. Chem. B*, **2013**, 117, 9050-9055.

¹⁷³ Wu, W. ; Cui, X. ; Zhao, J. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 9009-9011.

¹⁷⁴ Grzybowski, M. ; Skonieczny, K. ; Butenschön, H. ; Gryko, D. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 9900-9930.

¹⁷⁵ Löwe, J. *Z. Chemie*, **1868**, 4, 603-604.

est préparé à partir de l'acide gallique (Figure 4.5). Quelques années plus tard, d'autres dérivés aromatiques ont été couplés à l'aide d'agents oxydants, notamment du chlorure de fer(III) (FeCl_3).¹⁷⁶ Aujourd'hui, ces réactions sont connues sous le nom de réactions de Scholl.

1.2.2 Les dimères de BODIPYs obtenus

Les premiers dimères de BODIPYs obtenus par couplage oxydant ont été synthétisés au laboratoire en 2011.¹⁷⁷ Le couplage a lieu en positions 2 et 6 du BODIPY en présence de bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène (PIFA) et de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (Figure 4.6). L'introduction d'un substituant sur une des positions libres du BODIPY a permis d'éviter l'oligomérisation et donc de favoriser la dimérisation. La présence de groupements méthyliques en positions 1 et 3 ne permet pas aux systèmes π des deux BODIPYs d'être coplanaires. Toutefois, un effet bathochrome en absorption et en émission, résultant de la dimérisation, est observable.

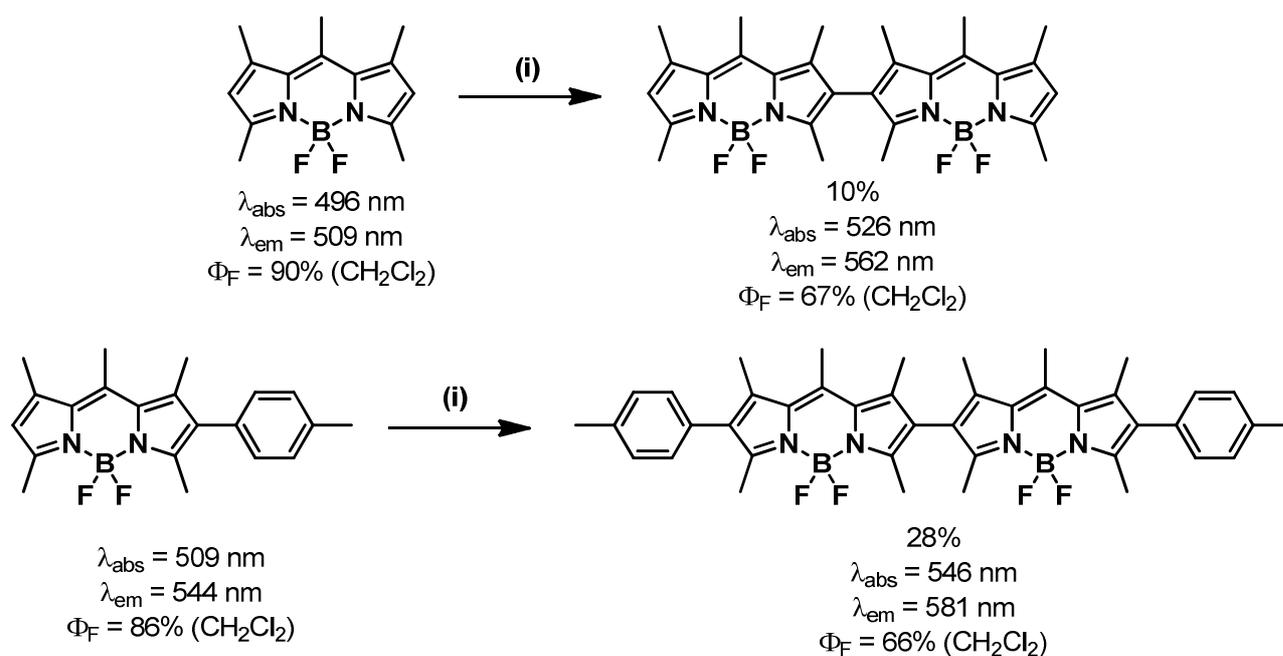


Figure 4.6 : Dimérisation de BODIPYs en positions 2 et 6. (i) PIFA (0,3 équiv), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,6 équiv), CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min.

Parallèlement à ces travaux de recherche, Bröring *et al.* ont décrit la synthèse de dimères de BODIPYs par couplage oxydant à l'aide de FeCl_3 .^{178,179} À la fois, la dimérisation en positions 2 et 6 et la dimérisation en positions 3 et 5 ont été étudiées (Figure 4.7). Dans le cas

¹⁷⁶ Dianin, A. P. *Zh. Russ. Fiz. -Khim. O-va.* **1874**, 183.

¹⁷⁷ Rihn, S. ; Erdem, M. ; De Nicola, A. ; Retailleau, P. ; Ziessel, R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1916-1919.

¹⁷⁸ Nepomnyashchii, A. B. ; Bröring, M. ; Ahrens, J. ; Bard, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8633-8645.

¹⁷⁹ Nepomnyashchii, A. B. ; Bröring, M. ; Ahrens, J. ; Bard, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19498-19504.

des positions 2 et 6, l'absence de substituants a permis d'isoler différents oligomères de BODIPYs. Comme dans le cas du couplage avec PIFA, les longueurs d'onde d'absorption et d'émission sont déplacées vers le rouge et c'est dans le cas de la dimérisation en positions 3 et 5 que l'effet est le plus important. Cela confirme que ce sont les couplages en positions 3 et 5 qui entraînent les effets les plus importants sur les déplacements bathochromes.

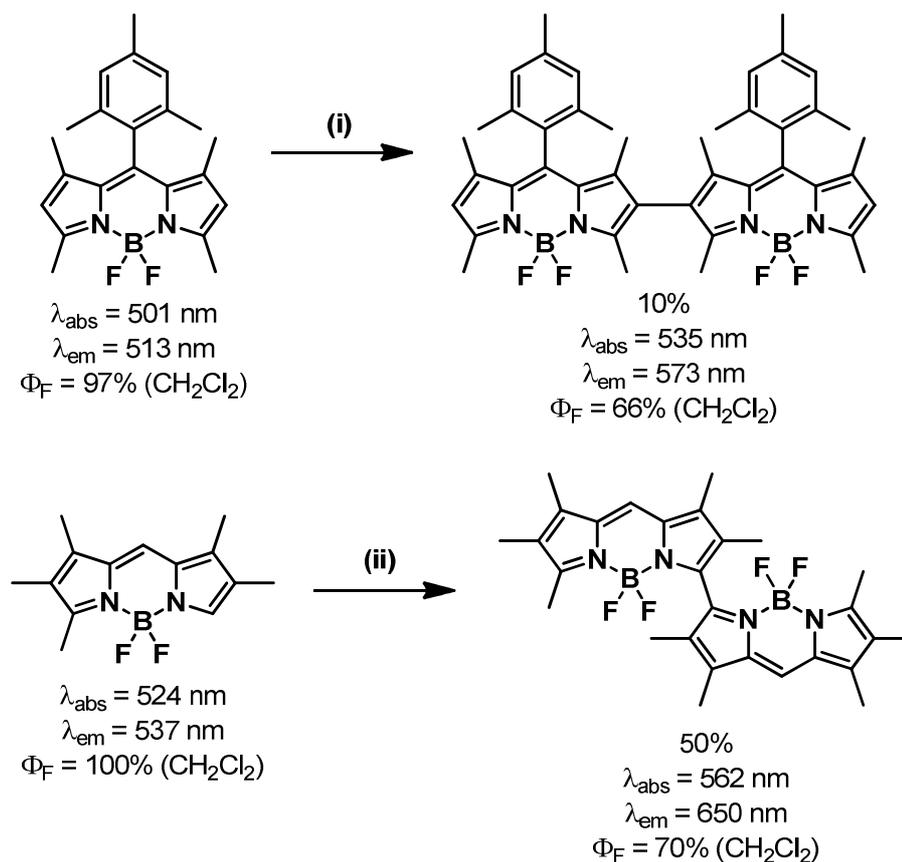


Figure 4.7 : Dimérisation de BODIPYs en positions 2 et 6 et en positions 3 et 5. (i) FeCl₃ (4 équiv), CH₂Cl₂, 25 °C, 25 min ; (ii) FeCl₃ (2 équiv), CH₂Cl₂, 0 °C, 1,5 min.

Il est à noter qu'aucune dimérisation n'a pu être observée à partir de BODIPYs sur lesquels uniquement la position 8 était restée libre. La position 8 n'est pas donc pas réactive vis-à-vis du couplage oxydant.

Alors que des groupements toyles avaient été insérés en positions 2 du BODIPY pour favoriser la dimérisation, Li *et al.* ont introduit des groupements silylés et ont obtenu un dimère de BODIPYs présentant des propriétés de fluorescence en solution avec un rendement quantique de fluorescence de 31% dans le dichlorométhane. Une fluorescence à l'état solide est également observée. Elle peut être expliquée par la présence de groupements encombrants empêchant la formation d'agrégats non fluorescents (type H) au profit d'agrégats fluorescents (type J) (Figure 4.8).⁶⁷ En 2013, Fu *et al.* ont également étudié la diminution des interactions π - π

par introduction de tétraphényléthènes en positions 2 du BODIPY.¹⁸⁰ Les dimères synthétisés par couplage oxydant avec FeCl₃ présentent à nouveau des propriétés spectroscopiques à l'état solide avec une émission à 628 nm et un rendement quantique de 4%. Il est intéressant de noter qu'en solution, le coefficient d'absorption molaire passe de 66 400 M⁻¹.cm⁻¹ pour le monomère à 227 000 M⁻¹.cm⁻¹ pour le dimère. De plus, le rendement quantique de fluorescence est amélioré par la dimérisation et passe de 35% pour le monomère à 56% pour le dimère dans le dichlorométhane.

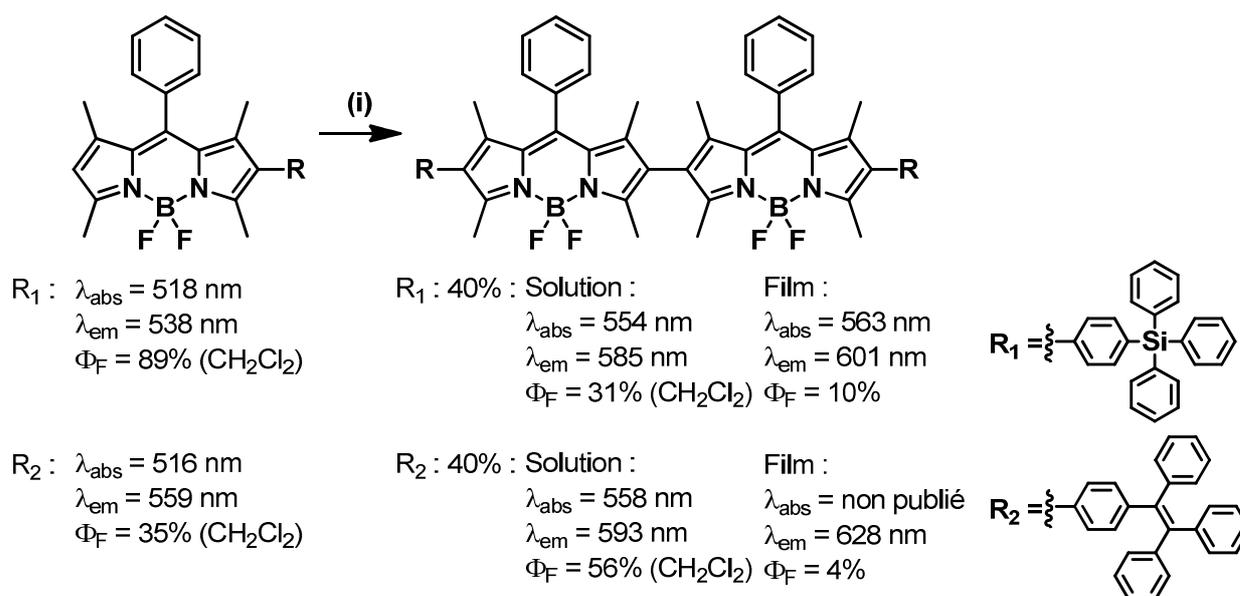


Figure 4.8 : Dimérisation de BODIPYs en positions 2 et 6. (i) (a) FeCl₃ (3,6 équiv), CH₂Cl₂, 25 °C, 20 min ; (b) FeCl₃ (3,5 équiv), CH₂Cl₂, 25 °C, 20 min.

Le dernier exemple de dimérisation par couplage oxydant présenté ici a été publié par Wu *et al.* à partir de BODIPYs fonctionnalisés en position 8 par des groupements anthracènes.¹⁸¹ L'utilisation de FeCl₃ a permis, d'une part, de fusionner l'anthracène avec les positions 1 et 7 du BODIPY et, d'autre part, de dimériser le BODIPY en position 2 (Figure 4.9).

¹⁸⁰ Li, Z. ; Chen, Y. ; Lv, X. ; Fu, W. -F. *New. J. Chem.* **2013**, *37*, 3755-3761.

¹⁸¹ Zeng, L. ; Jiao, C. ; Huang, X. ; Huang, K. -W. ; Chin, W. -S. ; Wu, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6062-6029.

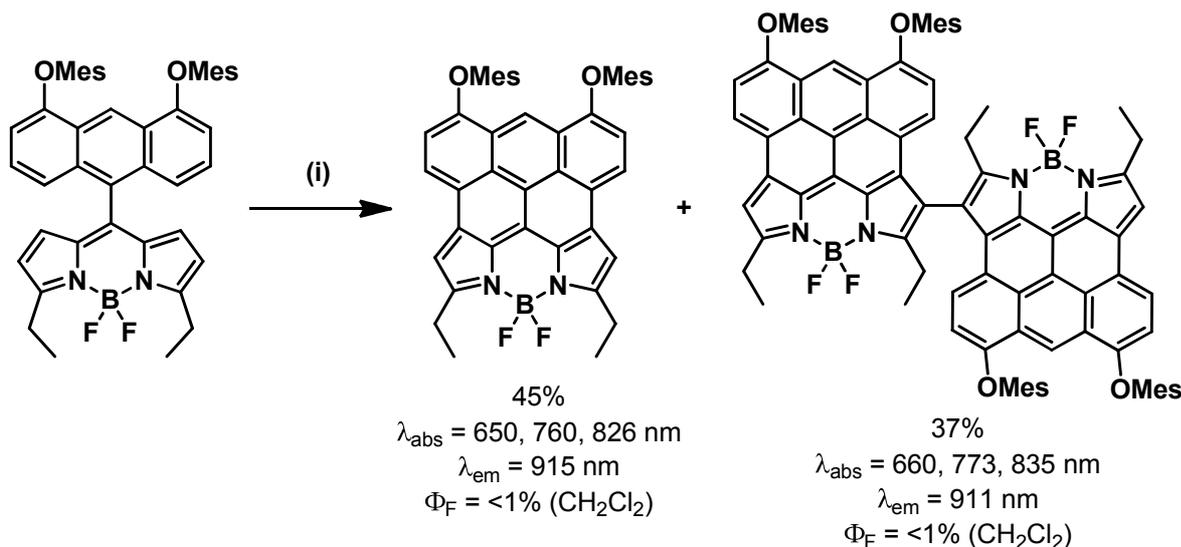


Figure 4.9 : Fusion et dimérisation de BODIPYs. (i) FeCl_3 (4 équiv), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{NO}_2$ (30:1), 25 °C, 5 min.

La présence de groupements électrodonneurs sur l'anthracène est nécessaire pour l'étape de cyclisation intramoléculaire ainsi que pour augmenter la solubilité des produits formés. Dans cet exemple, la dimérisation n'entraîne pas de modification significative des propriétés optiques par rapport au monomère de BODIPY fusionné (Figure 4.10). La fusion de l'anthracène permet d'obtenir une bande d'absorption très large qui couvre environ 450 nm et une émission dans le proche infrarouge.

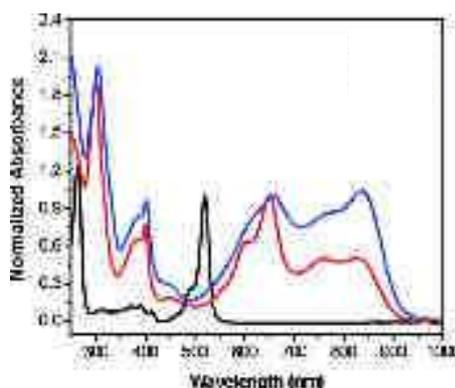


Figure 4.10 : Spectres d'absorption du monomère (noir), du monomère fusionné (rouge) et du dimère (bleu) dans CH_2Cl_2 .

1.2.3 Un agent oxydant : PIFA [bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène]¹⁸²

En 2009, un premier exemple d'utilisation de PIFA sur les porphyrines nous a inspirés. En effet, grâce à cet agent oxydant, Zheng *et al.* ont pu synthétiser un dimère de porphyrines fusionnées (Figure 4.11).¹⁸³

¹⁸² Dohi, T. ; Ito, M. ; Yamaoka, N. ; Morimoto, K. ; Fujioka, H. ; Kita, Y. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 10797-10815.

¹⁸³ Ouyang, Q. ; Zhu, Y. -Z. ; Zhang, C. -H. ; Yan, K. -Q. ; Li, Y. -C. ; Zheng, J. -Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5266-5269.

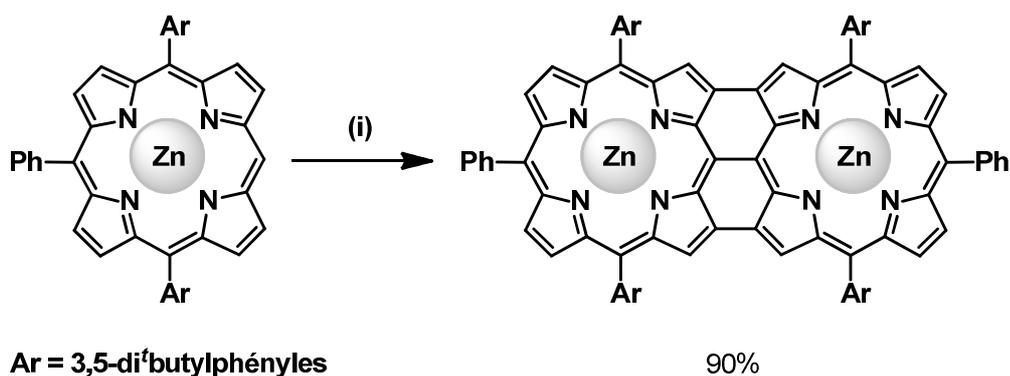


Figure 4.11 : Fusion de porphyrines. (i) PIFA (2,5 équiv), CH₂Cl₂, 25 °C, 2 h.

Parallèlement à ces travaux, Wu *et al.* ont quant à eux montré qu'il était possible de fusionner deux BODIPYs en positions 1, 7 et 8 sur une porphyrine, prouvant ainsi que ces positions sont réactives vis-à-vis d'un couplage oxydant (Figure 4.12).¹⁸⁴

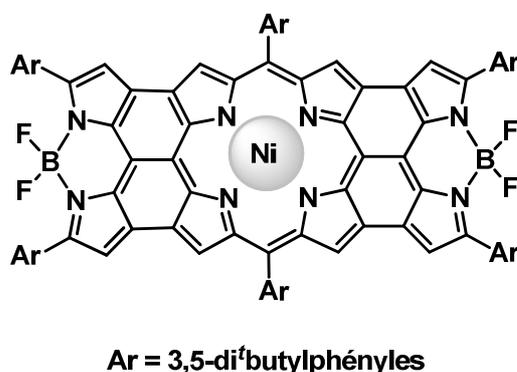


Figure 4.12 : Fusion d'une porphyrine avec deux BODIPYs.

Au laboratoire, les premiers dimères de BODIPYs synthétisés par couplage oxydant ont été obtenus en présence de PIFA (Figure 4.13). Comparé à des agents oxydants à base de métaux lourds, PIFA offre l'avantage de présenter une faible toxicité, une grande stabilité et une manipulation aisée. Les couplages peuvent être réalisés dans des conditions de réactions douces.

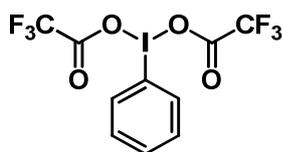


Figure 4.13: Structure du bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène (PIFA).

Les dérivés d'iodes hypervalents sont connus pour réagir selon un mécanisme radicalaire faisant intervenir une oxydation mono-électronique du composé aromatique riche en

¹⁸⁴ Jiao, C. ; Zhu, L. ; Wu, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6610-6614.

électrons (Figure 4.14). Les acides de Lewis tels que $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ sont utilisés pour générer un intermédiaire cationique d'iode (III) plus réactif par décoordination d'un ligand trifluoroacétoxy.¹⁸⁵ Cette étape permet la formation d'une espèce radicalaire électrophile. L'introduction d'un groupement nucléophile sur le radical cation du composé aromatique formé est alors possible, sous réserve que ce dernier soit stable dans le milieu réactionnel.

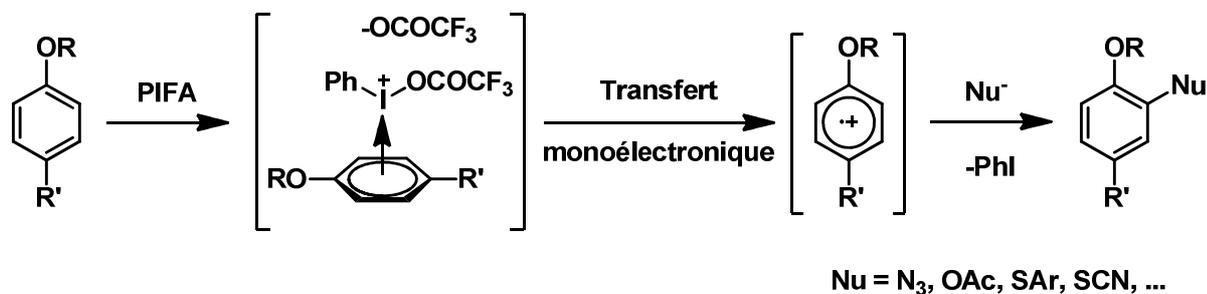


Figure 4.14 : Mécanisme du couplage oxydant entre un composé aromatique et un nucléophile en présence de PIFA.

1.3. Molécule cible

Les études préalables de dimérisation réalisées au laboratoire ont permis d'affiner le choix de la molécule cible et la méthode de synthèse employée. Le but de ces travaux était de synthétiser des dimères de BODIPYs connectés en positions 1 et 7 afin d'envisager la fusion des deux BODIPYs comme cela a été montré avec les porphyrines (Figure 4.15).

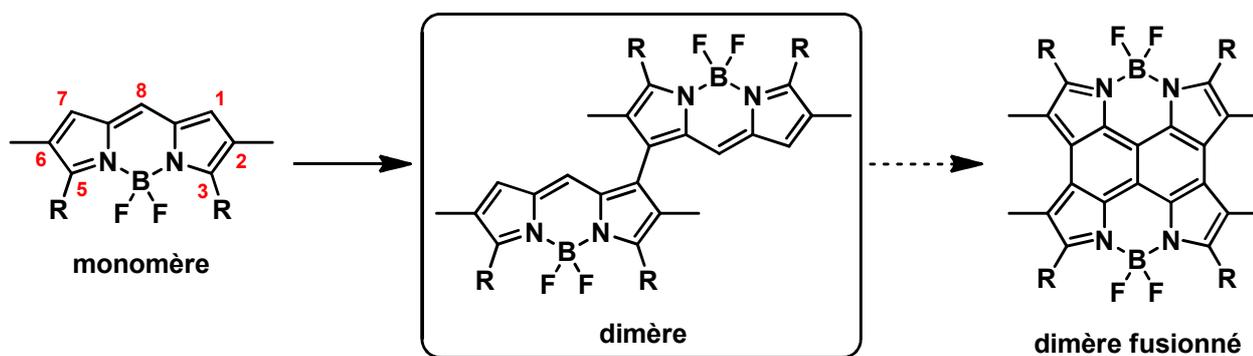


Figure 4.15 : Structure du monomère et du dimère ciblé.

Afin que le dimère puisse atteindre les régions du rouge et du proche infrarouge, les positions 3 et 5 du monomère de départ ont été substituées par différents groupements augmentant sensiblement la conjugaison électronique. Les positions 1 et 7 sont laissées libres pour permettre la dimérisation par couplage oxydant. La position 8 est également libre, d'une part, pour éviter une gêne stérique comme cela a pu être observé dans le cas des halogénations

¹⁸⁵ Dohi, T. ; Ito, M. ; Morimoto, K. ; Iwata, M. ; Kita, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1301-1304.

et, d'autre part, dans l'objectif de fusionner deux BODIPYs entre eux (Figure 4.15). Enfin, la fonctionnalisation des positions 2 et 6 ne doit pas engendrer de gêne stérique défavorisant la dimérisation en positions 1 et 7. Toutefois, ces positions doivent être substituées pour ne pas entrer en compétition avec les autres positions libres. Des groupements méthyliques ont donc été choisis pour remplir ce rôle.

Le PIFA ayant déjà été employé au laboratoire lors des précédentes dimérisations de BODIPYs, c'est ce même agent oxydant qui a été choisi pour la dimérisation de BODIPYs en positions 1 et 7.

2 Synthèse de dimères de BODIPYs par couplage oxydant

Pour les premiers essais de dimérisation par couplage oxydant en positions 1 et 7, les BODIPYs synthétisés et décrits dans les chapitres précédents seront utilisés.

2.1 Dimérisation du 2,3,5,6-tétraméthyl-BODIPY

Les premières synthèses du dimère ont été réalisées sur le composé **2** substitué par des groupements méthyliques en positions 2, 3, 5 et 6.

2.1.1 Synthèse du dimère

Le composé **2** a été mis en présence de PIFA et de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ dans le dichlorométhane à -78°C , puis la température a été remontée à 25°C et le milieu réactionnel a été maintenu sous agitation pendant 18 heures (Figure 4.16). Le dimère **32** a été obtenu avec un rendement de 32%, meilleur que le rendement global obtenu précédemment par couplage croisé (5%). Le dimère **32** a été accompagné d'un composé moins polaire, le dimère **45**, avec un rendement de 13%. Ce dimère est connecté par un pont méthylène entre la position 1 d'un BODIPY et le méthyle en position 3 de l'autre BODIPY. L'oxydation du composé **2** mène vraisemblablement à deux intermédiaires électrophiles : un intermédiaire avec le radical cation sur le corps du BODIPY localisé en position 1 et un autre intermédiaire avec le radical cation localisé sur le méthyle présent en position 3 et semblable à un cation benzylique.¹⁸⁶ Un deuxième BODIPY

¹⁸⁶ Tohma, H. ; Iwata, M. ; Maegawa, T. ; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9241-9244.

jouant le rôle de nucléophile par la position 1, peut donc réagir avec l'un ou l'autre des radicaux cations.

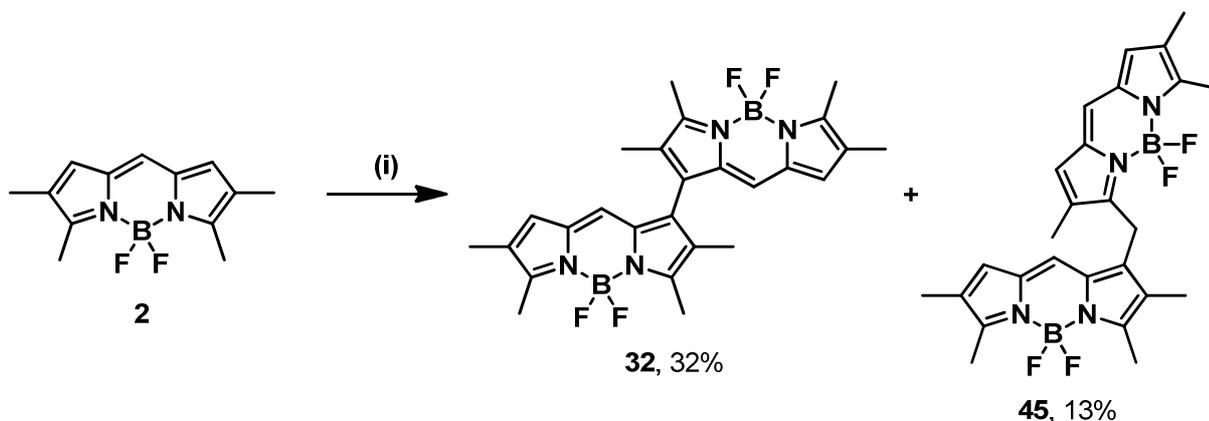


Figure 4.16 : Synthèse des composés **32** et **45**. (i) PIFA (0,5 équiv), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1 équiv), CH_2Cl_2 , -78 à 25 °C, 18 h.

Il est à noter qu'en absence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, seul le dimère **45** a été obtenu avec un rendement de 27%. Le seul radical cation qui semble alors se former est celui localisé sur le méthyle.

Les dimères **32** et **45** ont été caractérisés par spectroscopies RMN (^1H , ^{13}C , ^{11}B), UV-visible, de fluorescence et infrarouge, par spectrométrie de masse, micro-analyse et électrochimie. Les propriétés du dimère directement connecté sont strictement identiques au composé obtenu par couplage croisé, ce qui permet de confirmer l'obtention du dimère **32** par couplage oxydant. Concernant le dimère **45**, nous distinguons en RMN du proton, sept signaux intégrant chacun pour trois protons de 2,54 à 1,70 ppm correspondant aux sept méthyles (Figure 4.17.a). Les protons du pont méthylène se situent à 4,27 ppm et les cinq signaux des protons des positions 1, 7 et 8 sortent entre 6,91 et 6,58 ppm. La RMN du bore 11 montre deux triplets avec une constante de couplage $^1J = 33,9$ Hz, correspondant au couplage de chaque atome de bore avec les atomes de fluor (Figure 4.17.b). L'existence de deux triplets confirme la dissymétrie du dimère **45**.

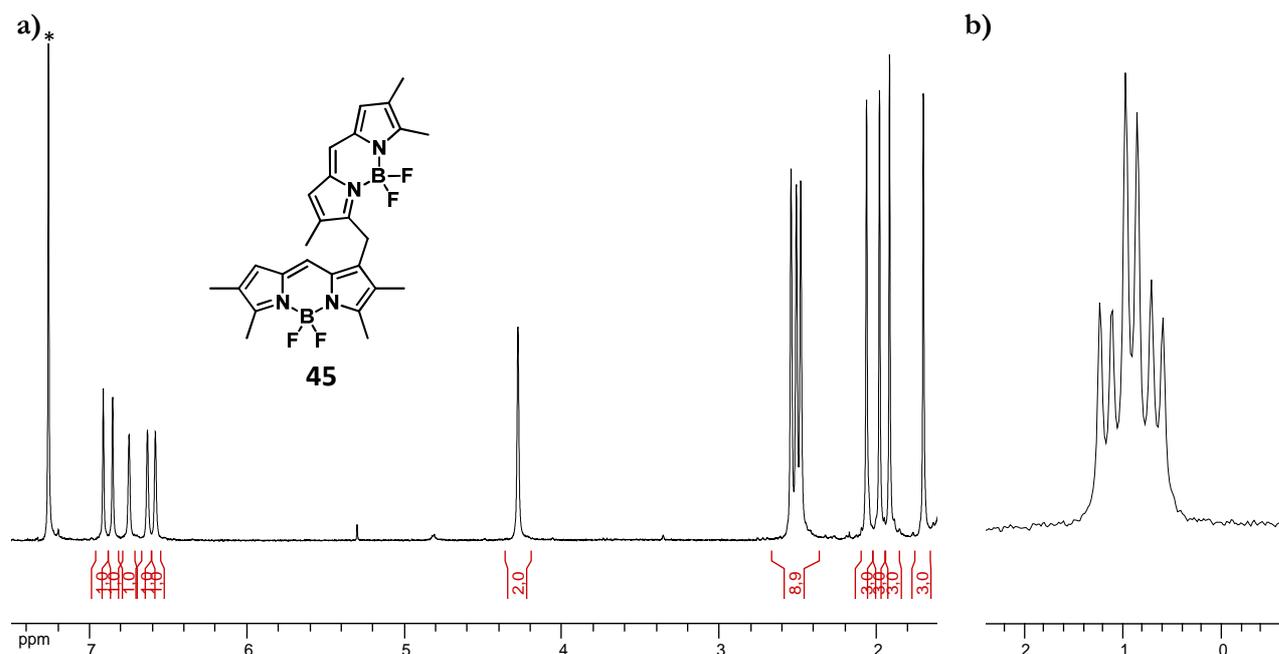


Figure 4.17 : Spectres RMN du composé **45** dans CDCl_3 . (a) RMN ^1H à 300 MHz ; (b) RMN ^{11}B à 128 MHz.

2.1.2 Propriétés optiques

Les propriétés optiques des dimères **32** et **45** ont été déterminées et sont rassemblées dans le Tableau 4.1. Comme le dimère **32**, dont les propriétés photo-physiques ont été

Tableau 4.1 : Données optiques pour les composés **32** et **45** déterminées à 25 °C. (a) Incertitude de mesure de ± 2 nm ; (b) le crésyl violet a été utilisé comme référence, $\Phi_F = 0,53$ dans le méthanol ($\lambda_{\text{exc}} = 546$ nm). Tous les Φ_F sont corrigés en fonction de l'indice de réfraction du milieu, erreur estimée à 10% ; (c) incertitude de mesure de $\pm 0,5$ ns ; (d) constantes de vitesse calculées en utilisant les équations suivantes : $k_r = \Phi_F/\tau_F$ et $k_{nr} = (1-\Phi_F)/\tau_F$ en considérant que tous les électrons de l'état fondamental peuplent l'état excité ; (e) déplacement de Stokes calculé à partir de l'équation : $\Delta_s = (1/\lambda_{\text{abs}}) - (1/\lambda_{\text{em}})$.

Composés	λ_{abs}^a (nm)	ϵ ($\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	λ_{em}^a (nm)	Φ_F^b	τ_F^c (ns)	k_r^d (10^8 s^{-1})	k_{nr}^d (10^8 s^{-1})	Δ_s^e (cm^{-1})	Solvants
32	526, 560	69000	593	0,67	5,3	1,3	0,6	1000	toluène
	523, 557	80000	598	0,05	1,9	0,3	4,9	1200	CH_2Cl_2
	533, 559	70000	-	-	-	-	-	-	DMSO
45	509, 555	144000	563	0,36	4,9	0,7	1,3	260	toluène
	507, 553	139000	562	0,01	0,3	0,3	33,0	290	CH_2Cl_2
	508, 550	136000	561	<0,01	0,1	1,3	124,0	360	DMSO

présentées dans le chapitre précédent, le dimère **45** présente un profil spécifique en spectroscopie d'absorption, avec une séparation de la bande principale correspondant à la transition $S_0 \rightarrow S_1$ en deux bandes d'absorption qui se recouvrent et se situent à 509 et 555 nm dans le toluène. Dans le cas de ce dimère, les deux bandes sont clairement définies, indiquant la présence d'un couplage excitonique entre les deux BODIPYs (Figure 4.18). Le dimère **45** présente une longueur d'onde d'émission à 538 nm, indépendante de la longueur d'onde d'excitation, avec un rendement quantique de fluorescence de 36% dans le toluène et un temps de vie de l'état excité de 4,9 ns.

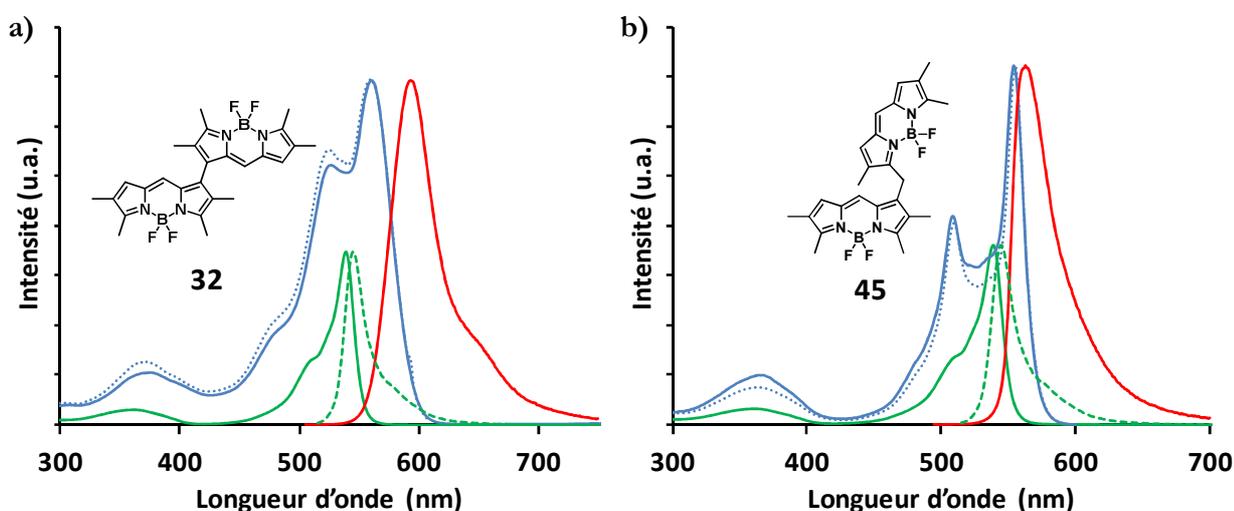


Figure 4.18 : Spectres d'absorption (en bleu), d'émission (en rouge) et d'excitation (en bleu pointillé) à 25 °C dans le toluène. (a) Pour le composé **32** à $c = 1,06 \times 10^{-5}$ M pour l'absorption, $c = 1,06 \times 10^{-6}$ M pour l'émission ($\lambda_{exc} = 500$ nm) et $c = 5,30 \times 10^{-7}$ M pour l'excitation ($\lambda_{em} = 593$ nm) ; (b) pour le composé **45** à $c = 7,96 \times 10^{-6}$ M pour l'absorption, $c = 7,96 \times 10^{-6}$ M pour l'émission ($\lambda_{exc} = 490$ nm) et $c = 7,96 \times 10^{-7}$ M pour l'excitation ($\lambda_{em} = 560$ nm) ; en vert, spectres d'absorption (trait plein) et d'émission (trait pointillé) du composé **2** à 25 °C dans le toluène (échelle 1/2).

Le profil d'absorption du dimère **45** présenté sur la Figure 4.19 montre une faible dépendance de la bande de plus haute énergie à la polarité du solvant. Les rendements quantiques de fluorescence chutent avec l'augmentation de la polarité et passent de 39% dans le toluène à moins de 1% dans le DMSO. Ceci peut s'expliquer par une rupture de symétrie due à un ICT,¹⁴⁴ favorisée par la flexibilité du pont méthylène et qui semble alors être la principale voie de désactivation de l'état excité. Ceci permettrait d'expliquer les faibles rendements de fluorescence obtenus dans les solvants polaires.

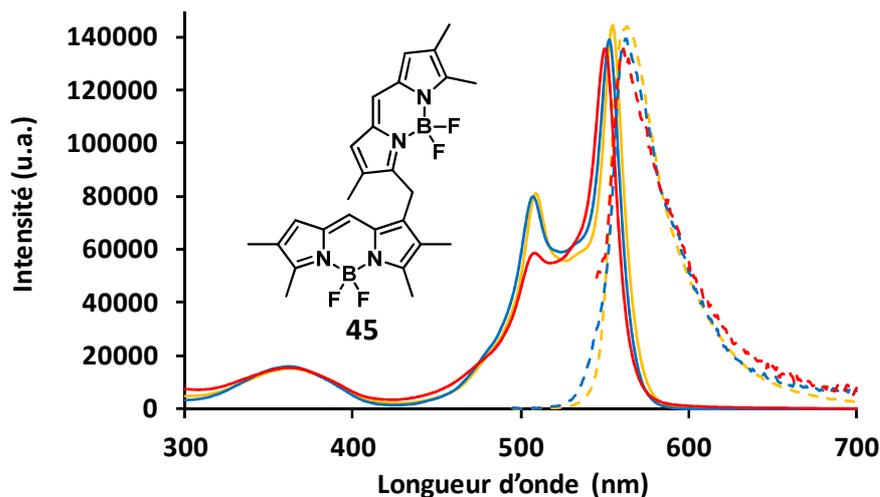


Figure 4.19 : Spectres d'absorption (trait plein) et d'émission (trait pointillé) pour le composé **45** à 25 °C dans le toluène (en jaune), dans CH₂Cl₂ (en bleu) et dans le DMSO (en rouge) à $c = 1.06 \times 10^{-5}$ M, 7.96×10^{-6} M et 8.77×10^{-6} M respectivement pour l'absorption et à $c = 1.06 \times 10^{-6}$ M, 7.96×10^{-6} M et 8.77×10^{-6} M respectivement pour l'émission ($\lambda_{\text{exc}} = 490$ nm).

2.1.3 Propriétés électrochimiques

La voltampérométrie cyclique a permis d'étudier les propriétés électrochimiques des dimères **32** et **45** (Tableau 4.2). Elle a été effectuée dans le dichlorométhane à température ambiante avec l'hexafluorophosphate de tétrabutylammonium comme sel de fond (fenêtre électrochimique de +0,9 V à -2,2 V) et le couple ferricinium/ferrocène comme référence interne.

Tableau 4.2 : Données électrochimiques pour les composés **32** et **45** déterminées à 25 °C dans CH₂Cl₂.¹²⁹

Composés	E_{ox} V (ΔE , mV)	E_{red} V (ΔE , mV)
2	+1,02 (70)	-1,21 (irréversible)
32	+1,06 (60) ; +1,14 (60)	-1,04 (60) ; -1,25 (60)
45	+1,02 (70) ; +1,22 (60)	-1,17 (irréversible) ; -1,35 (70)

Pour le dimère **32**, deux vagues d'oxydation réversibles séparées de 80 mV apparaissent à +1,06 et +1,14 V (Figure 4.20). En réduction, les deux vagues réversibles sont séparées de 210 mV et la première réduction est facilitée de 170 mV par rapport au monomère **2**. L'oxydation d'un BODIPY entraîne une modification des potentiels d'oxydoréduction de l'autre BODIPY au sein du dimère. Ceci est une indication que les deux BODIPYs du dimère

ne sont pas indépendants et qu'une communication électronique existe entre les deux fragments. La meilleure séparation des vagues en réduction peut s'expliquer par une délocalisation plus efficace des charges sur les BODIPYs. Le même phénomène est observé pour le dimère **45** avec l'apparition de deux vagues d'oxydation et de réduction, séparées cette fois de 200 mV et 180 mV respectivement. Dans ce cas, la première réduction à $-1,17$ V, qui n'est facilitée que de 40 mV par rapport au monomère **2**, est irréversible.

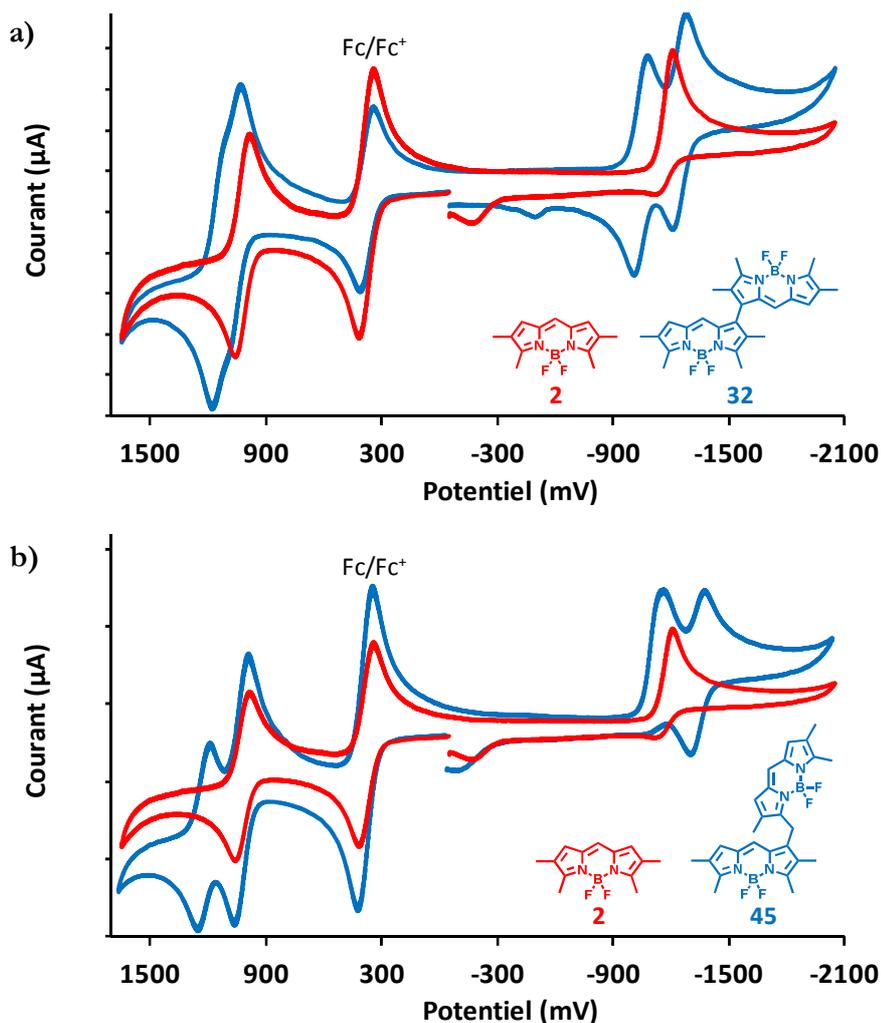


Figure 4.20 : Voltampérométries des composés **2**, **32** et **45** dans CH₂Cl₂.

La réactivité des groupements méthyliques des positions 3 et 5 vis-à-vis de l'agent oxydant a entraîné la formation d'un produit secondaire : un dimère où les BODIPYs sont connectés par un pont méthylène (composé **45**). Pour éviter la formation de ce produit, il a été choisi de remplacer les groupements méthyliques en positions 3 et 5 par des groupements qui ne portent pas de protons de type benzylique favorisant la formation d'un radical cation. Le groupement *t*-butylique présente cet avantage et le pyrrole correspondant peut être préparé par la synthèse de Trofimov (Figure 4.21). Dans un premier temps, la synthèse de la cétone **46** a été

réalisée par réaction du chlorure d'éthylmagnésium sur l'anhydride pivalique. Cette cétone a permis d'obtenir le pyrrole **47** par réaction de Trofimov avec un rendement de 10%. Le dipyrrométhène a ensuite été obtenu par condensation avec l'orthoformiate d'éthyle en 45 minutes. Par contre, la complexation du groupement BF₂ a nécessité un chauffage à 100 °C pendant 2 jours. Le composé **48** a été purifié par chromatographie sur colonne de silice et isolé avec un rendement de 16%.

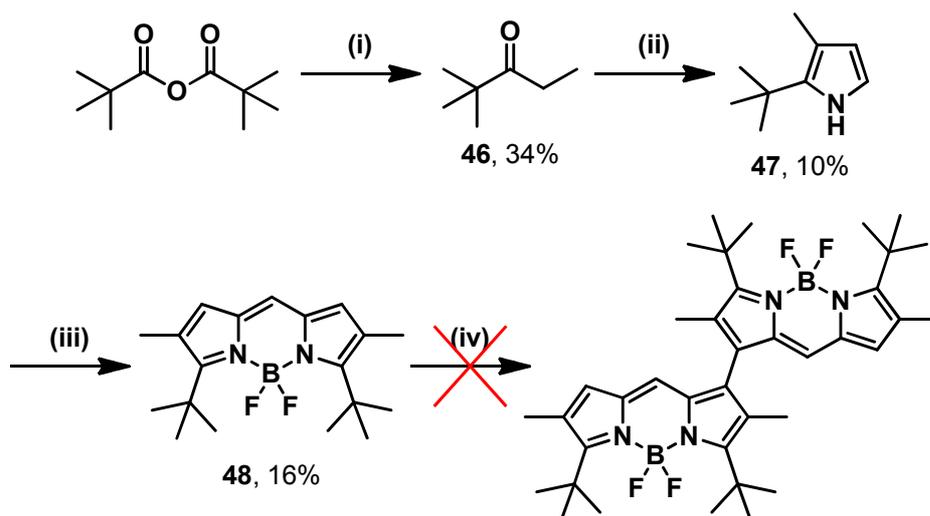


Figure 4.21 : Synthèse des composés **46** à **48**. (i) EtMgCl (0,7 équiv), THF, -40 °C à 25 °C, 18 h ; (ii) (a) NH₂OH, HCl (1 équiv), NaHCO₃ (1 équiv), DMSO, 25 °C, 18 h ; (b) acétylène, 100 °C, 30 min puis KOH (1,5 équiv), 5 h ; (iii) (a) HC(OEt)₃ (15 équiv), TFA (6 équiv), CH₂Cl₂, 25 °C, 45 min ; (b) NEt₃ (6 équiv), BF₃.OEt₂ (8 équiv), C₂H₄Cl₂, 100 °C, 2 jours ; (iv) PIFA (0,3 équiv), BF₃.OEt₂ (0,6 équiv), CH₂Cl₂, -78 à 25 °C, 2 h.

La réaction du BODIPY **48** avec PIFA n'a pas permis d'obtenir le dimère en position 1. Néanmoins, un produit moins polaire que le produit de départ apparaît sur CCM, il s'agit du BODIPY iodé en position 1 (Figure 4.22). En effet, PIFA est également connu pour ses propriétés d'agent halogénant.¹¹⁸ Le composé **49** a été obtenu avec un rendement de 23%.

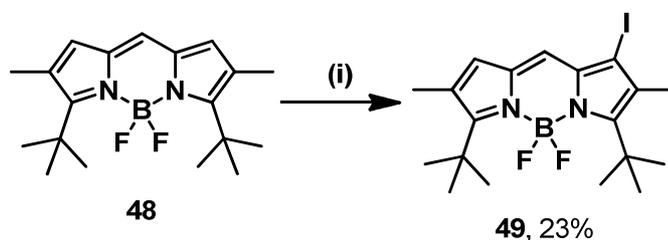


Figure 4.22 : Synthèse du composé **49**. (i) PIFA (0,3 équiv), BF₃.OEt₂ (0,6 équiv), CH₂Cl₂, -78 à 25 °C, 2 h.

En conclusion, l'utilisation du couplage oxydant sur le composé **2** a permis d'obtenir un dimère de BODIPY en position 1 (composé **32**) avec un rendement nettement plus élevé qu'avec le couplage croisé et un dimère où les BODIPYs sont connectés par un pont

méthylène (composé **45**). L'absence de protons pseudo-benzyliques en positions 3 et 5 n'a pas permis d'isoler un dimère connecté en position 1 et le BODIPY **48** a favorisé l'iodation par PIFA en position 1 (composé **49**).

2.2 Dimérisation du 2,6-diméthyl-3,5-dithiényl-BODIPY

Une autre manière d'éviter l'obtention d'un produit secondaire par formation d'un radical cation sur les groupements méthyliques des positions 3 et 5 est d'utiliser les BODIPYs **11** et **12** fonctionnalisés par des groupements thiényliques dans ces positions. Ils présentent l'avantage supplémentaire d'avoir une émission dans le rouge.

2.2.1 Synthèse des dimères

Lorsque le composé **11** réagit avec PIFA en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, un précipité apparaît rapidement et la consommation du produit de départ est complète après 30 minutes (Figure 4.23). Le nombre d'équivalents de PIFA et le mode opératoire ont été optimisés pour obtenir le dimère **50** (Tableau 4.3). La faible solubilité du composé obtenu dans les solvants organiques n'a pas permis de le purifier par chromatographie sur colonne. Différents lavages et une recristallisation lente dans un mélange de THF et d'éthanol ont permis d'isoler et d'identifier le dimère **50** comme seul produit de la réaction sous la forme d'une poudre bleu noir avec un rendement de 78%.

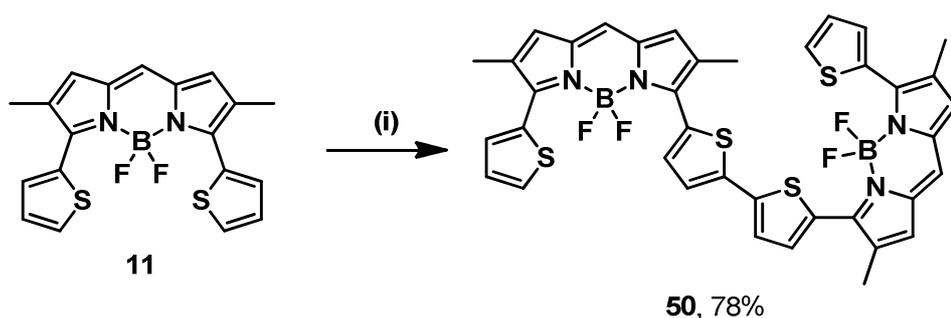


Figure 4.23 : Synthèse du composé **50**. (i) PIFA (0,6 équiv), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1,2 équiv), CH_2Cl_2 , 25 °C, 30 min.

Le même protocole a été employé pour la synthèse du dimère **51** (Tableau 4.3). Les conditions optimales consistent à faire réagir le composé **12** en présence de 0,6 équivalent de PIFA et 1,2 équivalent de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ dans le dichlorométhane à 25 °C pendant 30 minutes (Figure 4.24). Le dimère **51** précipite dans le milieu et est purifié par différents lavages et une

recristallisation dans un mélange de THF et d'éthanol. Le dimère **51** est obtenu sous la forme d'une poudre bleu noir avec un rendement de 89%.

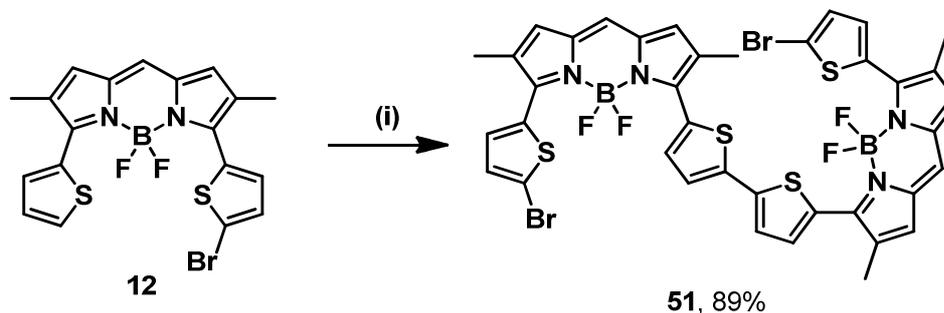


Figure 4.24: Synthèse du composé **51**. (i) PIFA (0,6 équiv), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1,2 équiv), CH_2Cl_2 , 25 °C, 30 min.

Tableau 4.3 : Optimisation des conditions d'obtention des composés **50** et **51**.

Composés	Température (°C)	PIFA (nombre d'équiv)	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (nombre d'équiv)	Temps (h)	Traitement	Purification	Rendement (%)
50	-78 °C à 25 °C	2 × 0,5	2 × 0,5	1,1	NaBH_4	colonne SiO_2	7
	25 °C	0,5 + 0,1	1,2	0,6	-	lavages	43
	25 °C	0,6	1,2	0,5	-	lavages	78
	25 °C	6 × 0,1	1,2	0,5	-	lavages	73
	25 °C	solution de PIFA	1,2	0,5	-	lavages	67
51	25 °C	5 × 0,1	5 × 0,2	1,0	-	lavages	80
	25 °C	0,6	1,2	0,5	-	lavages	89

2.2.2 Étude par spectroscopie RMN

Les dimères **50** et **51** ont été entièrement caractérisés et la position où le couplage a eu lieu a pu être déterminée par une étude RMN 1D et 2D. Dans un premier temps, la nature des signaux en RMN du proton et du bore 11 ont permis de confirmer la symétrie du dimère (Figure 4.25). En effet, pour les groupements méthyliques, uniquement deux signaux à 2,25 et 2,20 ppm sont présents et en RMN du bore 11, la présence d'un triplet unique à 1,12 ppm confirme que les deux BODIPYs ont un environnement identique.

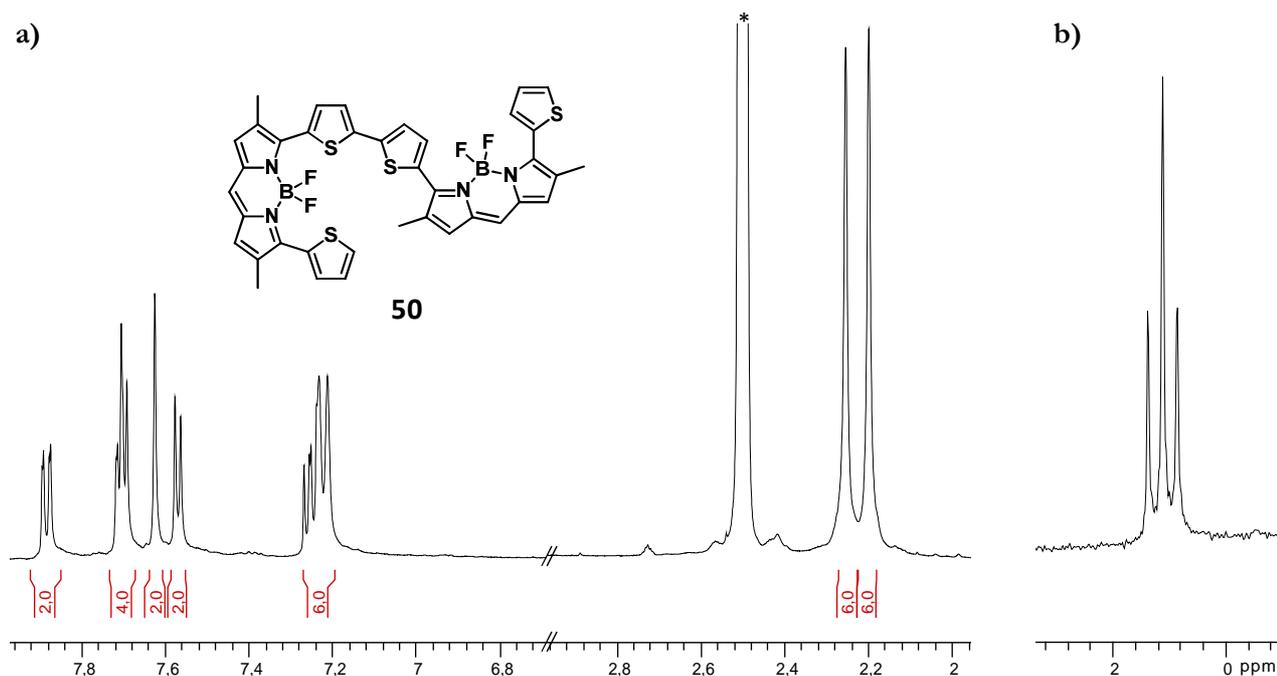


Figure 4.25 : Spectres RMN du composé **50** dans DMSO- d_6 . (a) RMN ^1H à 300 MHz ; (b) RMN ^{11}B à 128 MHz.

Le spectre COSY montre des couplages entre les protons à 7,88, 7,71 et 7,25 ppm, à 7,70 et 7,57 ppm (Annexe A1), à 7,22 et 2,26 et à 7,24 et 2,20 ppm (Annexe A2). L'étude de ces corrélations a permis de conclure qu'aucun substituant n'est présent en positions 1, 7 et 8 et qu'il existe deux types de groupements thiényliques sur la molécule. Certaines corrélations HMBC entre protons et carbones permettent de lever certaines ambiguïtés concernant la position des substituants : entre le proton à 2,20 ppm et le carbone à 149,4 ppm (Annexe A3), le proton à 7,22 ppm et le carbone à 13,3 ppm, le proton à 7,24 ppm et le carbone à 13,2 ppm (Annexe A4), le proton à 7,25 ppm et le carbone à 130,6 ppm, le proton à 7,63 ppm et le carbone à 130,4 ppm et le proton à 7,71 ppm et le carbone à 149,4 ppm (Annexe A5). Les corrélations COSY et HMBC (Figure 4.26) ont permis de définir la structure du dimère **50** avec

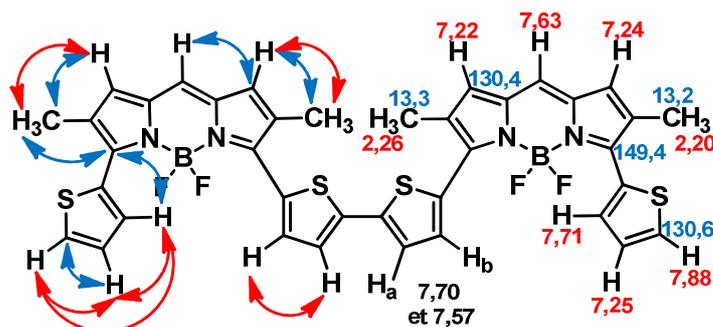


Figure 4.26 : Corrélations COSY (trait rouge) et HMBC (trait bleu) pour le composé **50** et déplacements chimiques en ppm.

une liaison en position α des thiényles. Tous les signaux ont été attribués, excepté pour les protons H_a et H_b (7,70 et 7,57 ppm). La même analyse sur le dimère **51** a également permis de confirmer la formation d'un dimère de BODIPYs connecté par un groupement dithiényle.

2.2.3 Propriétés optiques

Les propriétés optiques des dimères **50** et **51** ont été mesurées à 25 °C dans différents solvants (Tableau 4.4).

Tableau 4.4 : Données optiques pour les composés **11**, **12**, **50** et **51** déterminées à 25 °C. (a) Incertitude de mesure de ± 2 nm ; (b) le crésyl violet, $\Phi_F = 0,53$ dans le méthanol ($\lambda_{exc} = 546$ nm) et le tétraméthoxy-BODIPY, $\Phi_F = 0,49$ dans le dichlorométhane ($\lambda_{exc} = 650$ nm) ont été utilisés comme références. Tous les Φ_F sont corrigés en fonction de l'indice de réfraction du milieu, erreur estimée à 10% ; (c) incertitude de mesure de $\pm 0,5$ ns ; (d) constantes de vitesse calculées en utilisant les équations suivantes : $k_r = \Phi_F/\tau_F$ et $k_{nr} = (1-\Phi_F)/\tau_F$ en considérant que tous les électrons de l'état fondamental peuplent l'état excité ; (e) déplacement de Stokes calculé à partir de l'équation : $\Delta_s = (1/\lambda_{abs}) - (1/\lambda_{em})$.

Composés	λ_{abs}^a (nm)	ϵ (M ⁻¹ cm ⁻¹)	λ_{em}^a (nm)	Φ_F^b	τ_F^c (ns)	k_r^d (10 ⁸ s ⁻¹)	k_{nr}^d (10 ⁸ s ⁻¹)	Δ_s^e (cm ⁻¹)	Solvants
11	606	58000	649	0,81	9,7	0,8	0,2	1100	toluène
	597	58000	647	0,78	9,2	0,8	0,2	1300	CH ₂ Cl ₂
12	611	57000	657	0,73	9,2	0,8	0,3	1100	toluène
	603	59000	654	0,70	8,6	0,8	0,3	1300	CH ₂ Cl ₂
50	600, 687	41000	796	0,01	1,1	0,1	8,9	2000	toluène
	597, 678	54000	790	<0,01	-	-	-	2100	CH ₂ Cl ₂
	594, 672	36000	-	-	-	-	-	-	DMSO
51	607, 701	58000	805	0,06	1,1	0,6	8,9	1800	toluène
	600, 683	60000	801	0,03	0,7	0,4	14,6	2200	CH ₂ Cl ₂
	598, 682	52000	-	-	-	-	-	-	DMSO

Pour les dimères **50** et **51**, la bande principale d'absorption de la transition $S_0 \rightarrow S_1$ présente deux maxima probablement dus à un couplage excitonique entre les deux BODIPYs qui se situent respectivement à 600 et 687 nm et à 607 et 701 nm dans le toluène (Figure 4.27). La bande de plus haute énergie se situe sensiblement au même niveau que la bande

d'absorption de la transition $S_0 \rightarrow S_1$ du monomère. Le couplage excitonique est probablement à l'origine de la bande d'absorption située à 465 nm pour le dimère **50** et à 471 nm pour le dimère **51** alors que la bande d'absorption présente respectivement à 363 nm et 366 nm est attribuée à la transition $S_0 \rightarrow S_2$. Pour le composé **50**, la longueur d'onde d'émission se situe à 796 nm et la fluorescence est quasiment éteinte avec un rendement quantique de fluorescence de 1% dans le toluène qui peut être expliqué par un ICT dû à une rupture de symétrie. Le temps de vie de l'état excité est plus court pour le dimère (1,1 ns) que pour le monomère (9,7 ns). Le spectre d'excitation recouvre le spectre d'absorption, ce qui permet de confirmer

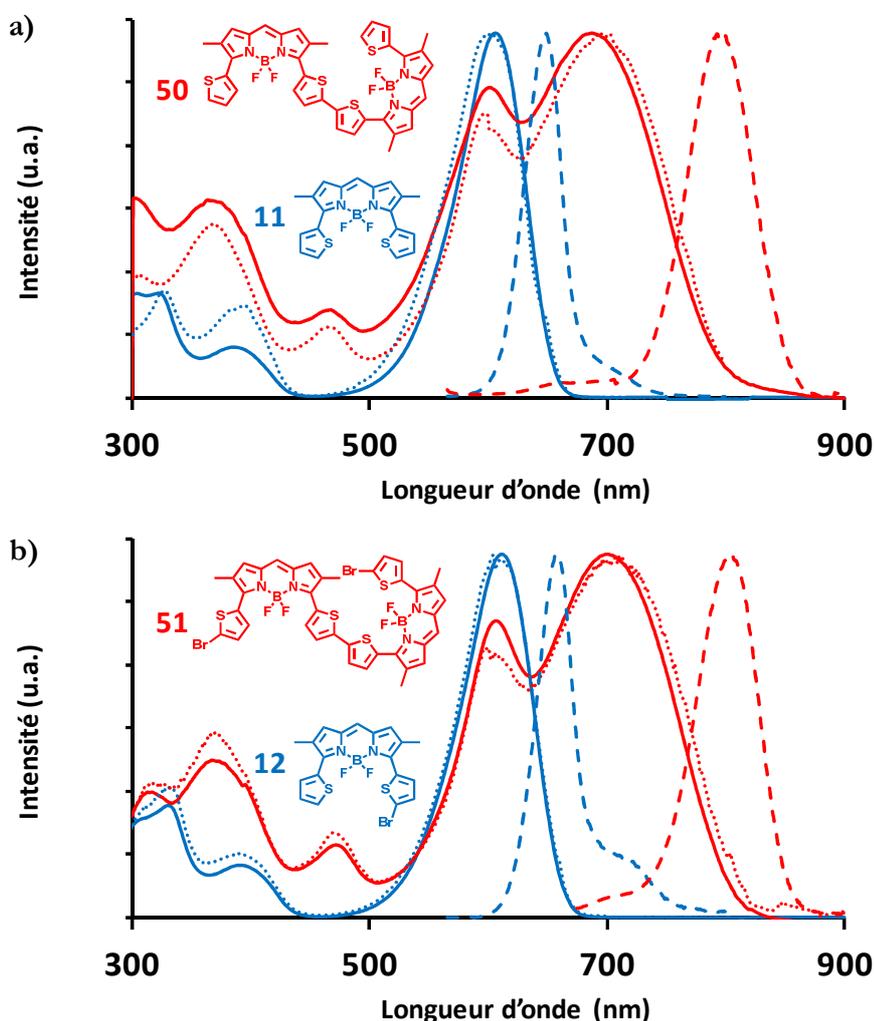


Figure 4.27 : Spectres d'absorption (trait plein), d'émission (tiret) et d'excitation (trait pointillé) à 25 °C dans le toluène. (a) Pour le composé **11** (en bleu) à $c = 1,16 \times 10^{-5}$ M pour l'absorption, $c = 1,16 \times 10^{-6}$ M pour l'émission ($\lambda_{\text{exc}} = 560$ nm) et $c = 5,80 \times 10^{-7}$ M pour l'excitation ($\lambda_{\text{em}} = 649$ nm) et pour le composé **50** (en rouge) à $c = 2,15 \times 10^{-5}$ M pour l'absorption, $c = 2,15 \times 10^{-5}$ M pour l'émission ($\lambda_{\text{exc}} = 560$ nm) et $c = 2,15 \times 10^{-6}$ M pour l'excitation ($\lambda_{\text{em}} = 793$ nm) ; (b) pour le composé **12** (en bleu) à $c = 9,61 \times 10^{-6}$ M pour l'absorption, $c = 9,61 \times 10^{-7}$ M pour l'émission ($\lambda_{\text{exc}} = 560$ nm) et $c = 9,61 \times 10^{-7}$ M pour l'excitation ($\lambda_{\text{em}} = 660$ nm) et pour le composé **51** (en rouge) à $c = 5,19 \times 10^{-6}$ M pour l'absorption, $c = 2,60 \times 10^{-6}$ M pour l'émission ($\lambda_{\text{exc}} = 570$ nm) et $c = 2,60 \times 10^{-6}$ M pour l'excitation ($\lambda_{\text{em}} = 805$ nm).

l'absence d'agrégation. La longueur d'onde d'émission du composé **51** se situe à 805 nm avec un rendement quantique de fluorescence de 6% dans le toluène et un temps de vie de l'état excité de 1,1 ns. La dimérisation de BODIPYs en position α des thiényles a permis de déplacer d'environ 150 nm la longueur d'onde d'émission, ce qui permet d'atteindre le domaine du proche infrarouge avec des déplacements de Stokes importants compris entre 1 800 et 2 200 cm^{-1} et une absorption élevée entre 550 et 750 nm.

Suite à la publication des travaux sur les dimères de BODIPYs,¹⁸⁷ Jacquemin *et al.* ont réalisé une étude théorique afin de comprendre l'allure des spectres d'absorption et d'émission du dimère **51**.¹⁸⁸ Les résultats obtenus par TD-DFT (acronyme anglais pour *Time-Dependant Density Functional Theory*) permettent de mettre en évidence deux états excités présentant des densités électroniques différentes (Figure 4.28). Le premier état excité (Figure 4.28.a) traduit un système hautement délocalisé avec une connexion entre les deux BODIPYs alors que le second état excité (Figure 4.28.b) correspond typiquement à la transition électronique d'un BODIPY unique. Cette observation concorde avec les résultats expérimentaux puisque la longueur d'onde d'absorption maximale du second état excité correspond aux valeurs obtenues pour le monomère mais ne sont pas en accord avec l'hypothèse d'un couplage excitonique.

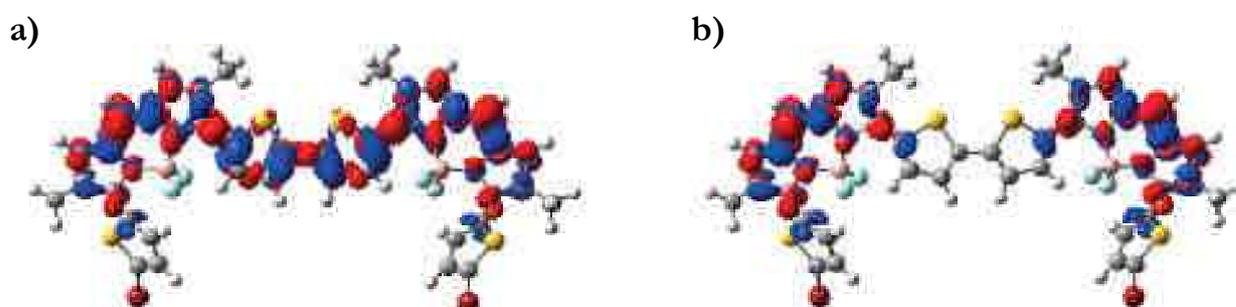


Figure 4.28 : Différence de densité électronique entre l'état fondamental et l'état excité pour le composé **51**. (a) Premier état excité ; (b) second état excité. Les zones rouges (bleues) indiquent une augmentation (diminution) de la densité lors de la transition électronique.

2.2.4 Propriétés électrochimiques

L'étude par voltamétrie cyclique des propriétés électrochimiques des dimères **50** et **51** a été réalisée dans le dichlorométhane à 25 °C en utilisant l'hexafluorophosphate de tétrabutylammonium comme sel de fond et le couple ferricinium/ferrocène comme référence interne (Tableau 4.5).

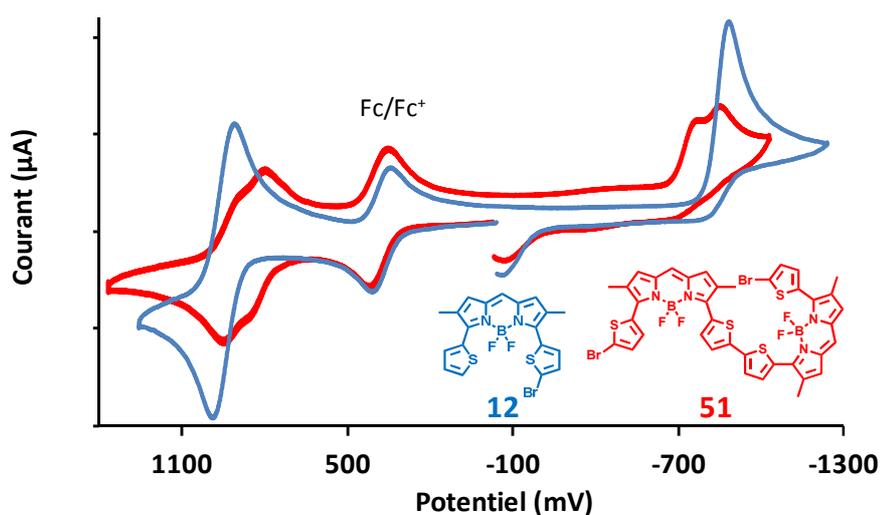
¹⁸⁷ Poirel, A. ; De Nicola, A. ; Retaillieu, P. ; Ziessel, R. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7512-7525.

¹⁸⁸ Chibani, S. ; Le Guennic, B. ; Charaf-Eddin, A. ; Laurent, A. D. ; Jacquemin, D. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1959-1963.

Tableau 4.5 : Données électrochimiques pour les composés **11**, **12**, **50** et **51** déterminées à 25 °C dans CH₂Cl₂.¹²⁹

Composés	E_{ox} V (ΔE , mV)	E_{red} V (ΔE , mV)
11	+0,93 (70)	-0,90 (irréversible)
12	+0,95 (75)	-0,88 (irréversible)
50	+0,62 (irréversible) ; +0,80 (40), +0,95 (70)	-0,58 (irréversible) ; -0,83 (irréversible)
51	+0,82 (50) ; +0,91 (60)	-0,78 (irréversible) ; -0,86 (irréversible)

Comme pour les dimères du tétraméthyl-BODIPY, l'oxydation et la réduction des dimères du dithiényl-BODIPY présentent deux vagues dues à une interaction entre les deux fragments (Figure 4.29). Le dimère **51** présente deux vagues d'oxydation réversibles très proches à +0,82 et +0,91 V montrant que l'oxydation du premier BODIPY a une influence sur l'oxydation du second BODIPY. En réduction, le même phénomène est observé avec une première vague à -0,78 V et une seconde à -0,86 V. La séparation des vagues est moins prononcée que pour les précédents dimères avec un écart de 90 mV en oxydation et de 80 mV en réduction. Ceci est expliqué par l'interaction électronique plus faible entre les deux BODIPYs du fait de la nature et la taille du pont dithiénylique comparé à un couplage direct ou un pont méthylène. La présence de formes éclipsées entre les sous-unités thiényliques est moins favorable à une communication électronique efficace.

**Figure 4.29** : Voltampérométrie des composés **12** et **51** dans CH₂Cl₂.

2.2.5 Structure cristallographique

Seuls des monocristaux ont été obtenus pour le dimère **51** sur lequel les interactions π - π intermoléculaires sont sensiblement réduites par la présence des atomes de brome ; la liaison C-C permettant la formation du dimère entre les deux groupements thiényliques a une longueur de 1,45 Å (Figure 4.30). Le groupement dithiénylique ainsi que les deux corps des BODIPYs sont coplanaires et les atomes de soufre se font face avec une distance de 3,09 Å. Le dimère **51** cristallise dans le groupe d'espace monoclinique $C 2/c$ (n° 15), avec un axe cristallographique de rotation double qui coupe la liaison C-C en deux. Les groupements bromothiényliques sont tournés en dehors du plan du dimère avec un angle dièdre approximatif de 60°.

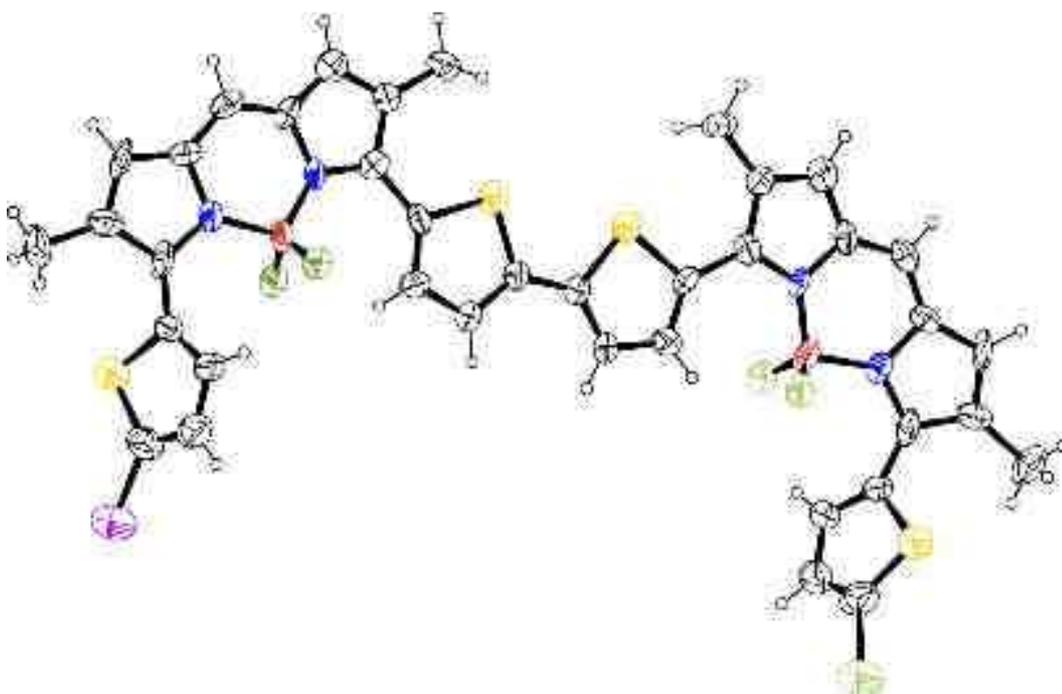


Figure 4.30 : Structure cristallographique du composé **51**.

Les molécules sont alignées sur des feuillets parallèles au plan $[2, 0, 1]$ avec une distance interplanaire d'environ 4 Å due aux interactions π - π (Figure 4.31). À l'intérieur des feuillets, les molécules sont régulièrement alignées selon un axe cristallographique de rotation double. La cavité créée par les substituants thiényliques externes laisse de la place pour des molécules de solvant disposées en chaîne dans un cylindre le long de l'axe c (Figure 4.32).

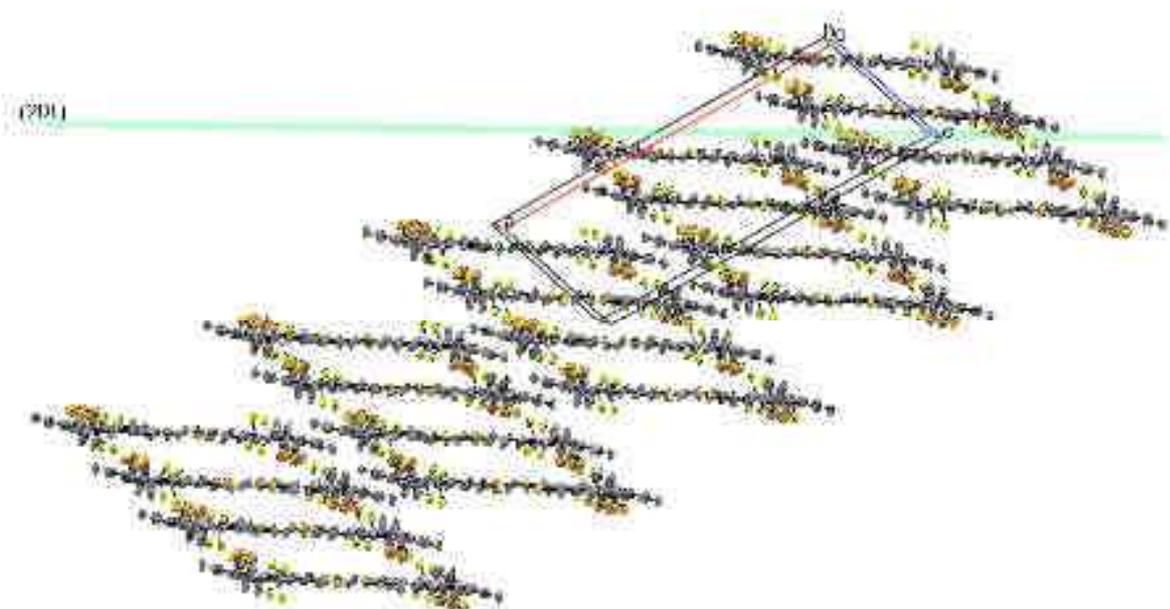


Figure 4.31 : Vue selon l'axe cristallographique b de l'empilement au sein du cristal du composé **51**.

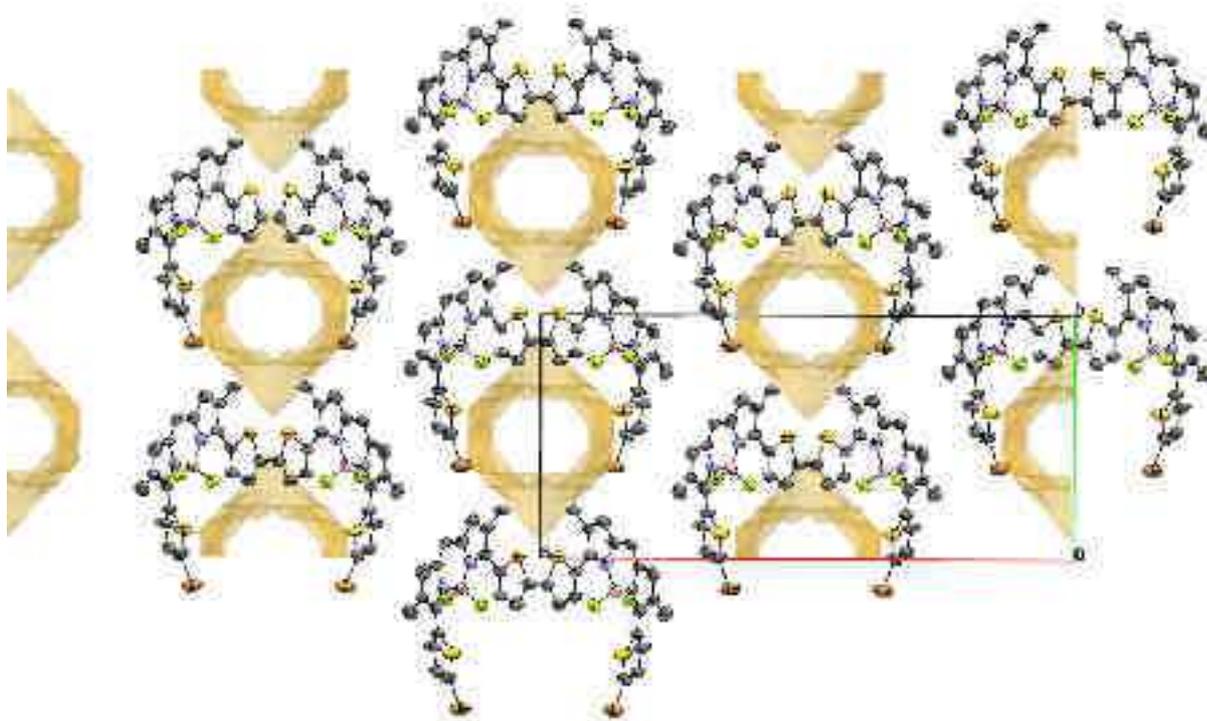


Figure 4.32 : Vue d'un plan 2D de l'empilement du cristal du composé **51**. Les cavités formées par les molécules de solvant sont disposées le long de l'axe cristallographique c et représentées en doré.

En conclusion, le couplage oxydant réalisé sur les composés **11** et **12** a permis d'obtenir deux dimères de BODIPYs couplés entre eux par un pont dithiénylique. La réactivité de la position α des groupements thiényliques vis-à-vis de l'agent oxydant PIFA est entrée en compétition avec celle des positions 1 et 7 du BODIPY, menant régiospécifiquement à un seul type de dimère. Ce résultat est en adéquation avec les résultats précédemment obtenus. En effet, la bromation du composé **11** a lieu régiospécifiquement en position α des groupements thiényliques (Figure 2.40), il était donc logique que la dimérisation du composé **11** (et donc du composé **12**) se fasse au niveau des groupements thiényliques. Les dimères obtenus présentent des propriétés d'émission dans le proche infrarouge mais la coplanarité du système dimérique induit une solubilité limitée dans les solvants organiques.

3 Augmentation de la solubilité du dimère

Afin d'obtenir des dimères de BODIPYs présentant une meilleure solubilité dans les solvants organiques, deux stratégies ont été envisagées : (i) l'introduction de groupements solubilisants au niveau du monomère ; (ii) ou au niveau du dimère.

3.1 Introduction de groupements solubilisants au niveau du monomère

Il est possible d'augmenter la solubilité du dithiényl-BODIPY en introduisant des chaînes aliphatiques sur la molécule. Dans l'optique de bloquer les positions 2 et 6 avec le groupement le moins encombrant possible, le groupement méthylique est maintenu dans ces positions. Par conséquent, l'introduction de ces chaînes carbonées ne peut se faire qu'au niveau des thiophènes. Deux voies sont alors explorées : (i) l'introduction de groupements aromatiques préalablement fonctionnalisés par des chaînes carbonées sur le bromothiényl-BODIPY **12** ; (ii) l'introduction de chaînes alkyles directement sur les groupements thiényliques, ce qui implique la synthèse de nouveaux thiényl-pyrroles.

3.1.1 Introduction d'un groupement pyrogallate sur le composé **12**

L'introduction de ce groupement se fait par un couplage de Suzuki. En effet, le 5-bromo-1,2,3-tris(dodecyloxy)benzène, disponible au laboratoire, a pu être fonctionnalisé par un boronate en présence de pinacolborane et d'un catalyseur au Nickel (Figure 4.33). La réaction

du composé **12** en présence de $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ et de Cs_2CO_3 a permis d'obtenir le composé **53** sous la forme d'un solide bleu-vert très soluble dans les solvants organiques avec un rendement de 68%. Le monomère **53** a ensuite été mis en présence de PIFA et de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ dans le dichlorométhane à -78°C . Le produit de départ a été rapidement consommé (30 minutes), mais aucun produit n'a été isolé. Contrairement aux dimères **50** et **51** comme attendu, la forte solubilité apportée par le pyrogallate ne permet pas au dimère de précipiter dans le milieu. La réaction semble vraisemblablement continuer et mener à la formation de différents oligomères non identifiés. Malheureusement, l'arrêt de la réaction par un agent réducteur, le tétrahydruroborate de sodium, a pour effet de dégrader les produits formés.

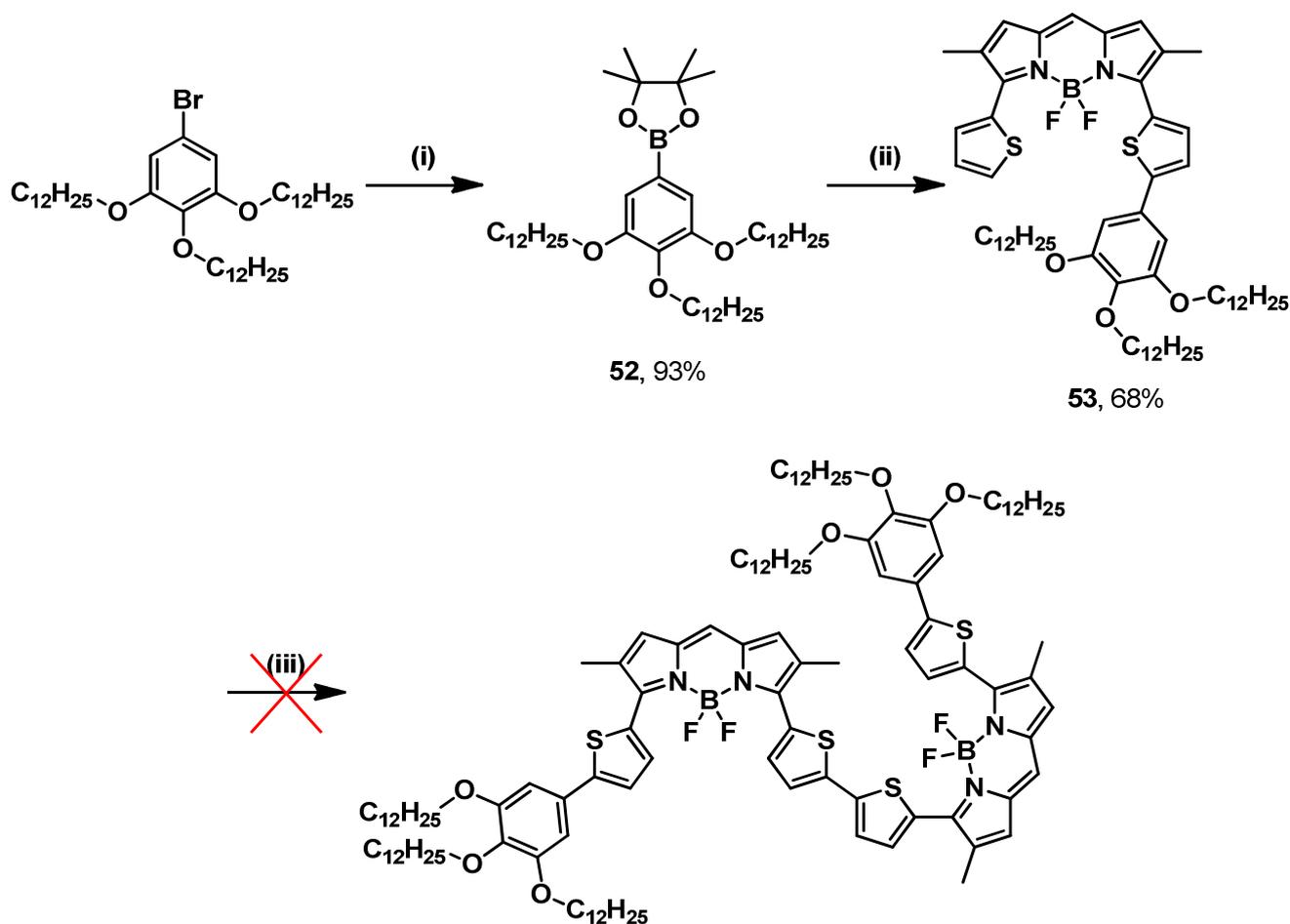


Figure 4.33: Synthèse des composés **52** et **53**. (i) Pinacolborane (2 équiv), $[\text{NiCl}_2(\text{dppp})]$ (10% mol.), dppp (10% mol.), NEt_3 (3 équiv), toluène, 100°C , 24 h ; (ii) **12** (1 équiv), Cs_2CO_3 (3 équiv), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (10% mol.), toluène, 60°C , 18 h ; (iii) PIFA (1,5 équiv), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (3 équiv), CH_2Cl_2 , -78°C , 30 min.

3.1.2 Synthèse de nouveaux pyrroles contenant des chaînes alkyles

L'exemple du pyrogallate a montré que l'introduction d'un groupement fortement solubilisant semble mener à la formation de produits polaires non caractérisés. L'introduction

de chaînes butyques en position α des groupements thiényliques a été la première solution envisagée pour obtenir des dimères de BODIPYs avec une augmentation modérée de la solubilité par rapport aux dimères **50** et **51** et un blocage des positions α des thiényles.

Pour obtenir le BODIPY **56**, la cétone **54** correspondante a d'abord été synthétisée par réaction de l'anhydride propionique en présence d'une quantité catalytique de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ et obtenue avec un rendement de 82% (Figure 4.34). Le pyrrole **55** a été préparé selon un mode opératoire similaire à l'obtention des pyrroles présentés précédemment dans ce manuscrit, c'est-à-dire par une réaction de Trofimov. Cette fois, l'étape de formation de l'oxime a nécessité un chauffage à 55 °C. Le composé **55** a été isolé avec un rendement de 30%. La réaction du dérivé pyrrole **55** avec l'orthoformiate d'éthyle a conduit au dipyrrométhène intermédiaire et a ensuite été déprotonné par la triéthylamine et mis à réagir avec $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ pour donner le BODIPY **56**. Dans ce cas, un chauffage à reflux du dichlorométhane a été nécessaire pour consommer entièrement le dipyrrométhène. Le BODIPY **56** a été purifié par chromatographie sur colonne de silice et obtenu avec un très faible rendement de 8%. Le composé **56** a été recristallisé dans un mélange de THF et d'éthanol et obtenu sous la forme d'aiguilles roses avec des reflets métalliques. La consommation du monomère **56** en présence de PIFA et de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ n'est

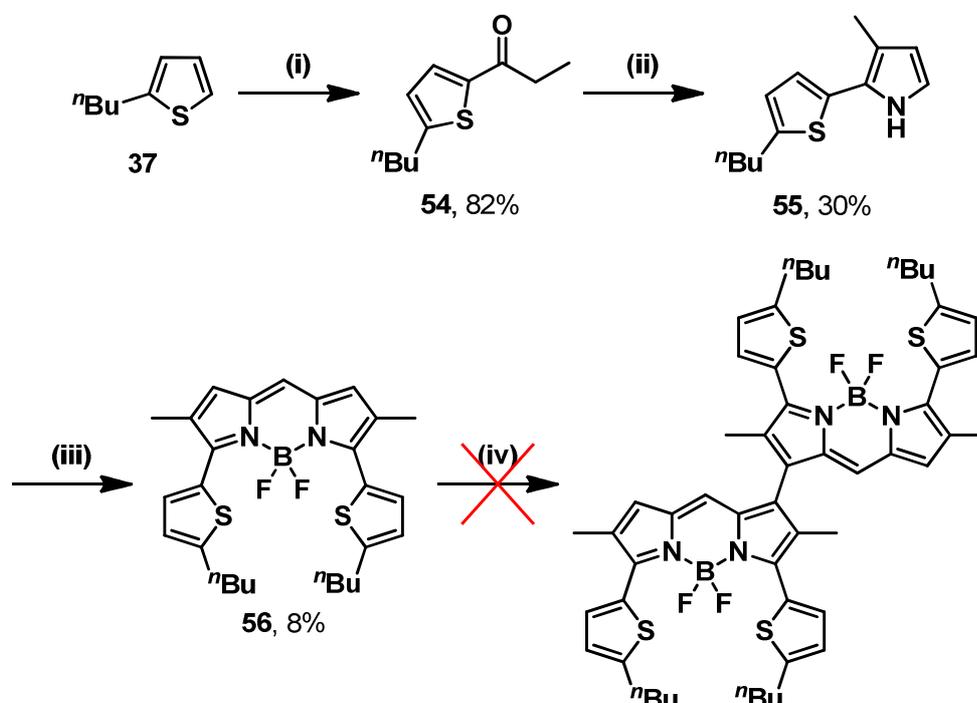


Figure 4.34 : Synthèse des composés **54** à **56**. (i) Anhydride propionique (1,2 équiv), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,1 équiv), 90-115 °C, 30 min ; (ii) (a) NH_2OH , HCl (1 équiv), NaHCO_3 (1 équiv), DMSO, 55 °C, 18 h ; (b) acétylène, 110 °C, 30 min puis KOH (1,5 équiv), 4,5 h ; (iii) (a) $\text{HC}(\text{OEt})_3$ (15 équiv), TFA (6 équiv), CH_2Cl_2 , 25 °C, 45 min ; (b) NEt_3 (6 équiv), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (8 équiv), CH_2Cl_2 , reflux, 6 h ; (iv) PIFA (0,6 équiv), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,6 équiv), CH_2Cl_2 , -78 à 25 °C, 2 h.

pas observée à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ et nécessite l'augmentation de la température à $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Contrairement à la synthèse du dimère **45**, la présence de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ est nécessaire à l'activation de PIFA, mais cela entraîne la décomplexation du BODIPY **56**. La faible stabilité du monomère **56** dans le milieu réactionnel n'a donc pas permis d'obtenir le dimère correspondant.

Le choix d'un autre BODIPY fonctionnalisé par des chaînes butyriques en position β des groupements thiényliques a été envisagé (ce qui permet de comparer sa stabilité avec celle du BODIPY alkylé en position α du thiényle) (Figure 4.35). Les chaînes sont introduites à partir du 3,4-dibutylthiophène synthétisé au laboratoire. La cétone **57**, nécessaire à l'obtention de l'oxime, a été isolée avec un rendement de 84%. L'introduction seule du catalyseur n'a pas suffi et un chauffage du milieu réactionnel a été nécessaire pour maintenir une température de $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 30 minutes afin de consommer entièrement le thiophène de départ. L'oxime, qui a également nécessité un chauffage à $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant une nuit pour être formée à partir de la cétone **57**, a été cyclisée en pyrrole **58** avec un rendement de 22%. Il a été condensé avec l'orthoformiate d'éthyle pour former le dipyrrométhène correspondant qui a réagi avec $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ à $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans le toluène pour donner le BODIPY **59** avec un rendement de 80%. Tout comme le composé **56**, le BODIPY **59** présente une stabilité limitée en présence d'acide, il a donc été purifié par chromatographie sur colonne d'alumine. Le BODIPY **59** a été isolé avec un très bon rendement, nettement supérieur au rendement obtenu pour le BODIPY **56**

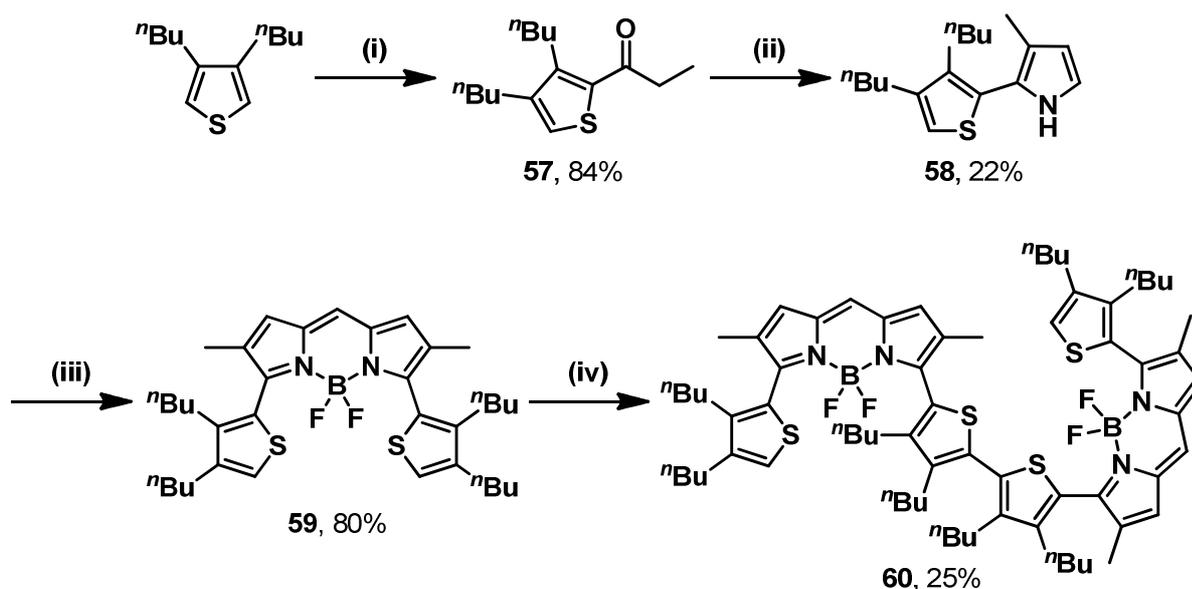


Figure 4.35 : Synthèse des composés **57** à **60**. (i) Anhydride propionique (1,2 équiv), $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (0,1 équiv), $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 min ; (ii) (a) NH_2OH , HCl (1 équiv), NaHCO_3 (0,95 équiv), DMSO, $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, 18 h ; (b) acétylène, $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 min puis KOH (1,5 équiv), 5 h ; (iii) (a) $\text{HC}(\text{OEt})_3$ (15 équiv), TFA (6 équiv), CH_2Cl_2 , $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, 45 min ; (b) NEt_3 (6 équiv), $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (8 équiv), toluène, $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, 18 h ; (iv) PIFA (0,6 équiv), $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (0,5 équiv), CH_2Cl_2 , -78 à $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, 40 min.

fonctionnalisé par des chaînes butyriques en position α . Il se présente sous la forme d'une huile rouge très visqueuse qui a été recristallisée dans un mélange de diéthyléther et d'acétonitrile.

Pour obtenir le dimère correspondant, le monomère **59** a été mis à réagir avec PIFA en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ à -78°C . L'élévation de la température et les ajouts successifs de PIFA et de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ont permis de consommer le produit de départ. La réaction a été arrêtée par l'ajout d'un réducteur (NaBH_4) dans le milieu réactionnel. Le produit formé a été filtré sur Celite, recristallisé dans un mélange de THF et de méthanol et obtenu avec un rendement de 25%. Les protons aromatiques du composé **60** sont clairement identifiés sur le spectre de RMN du proton, ce qui permet de confirmer la formation d'une liaison C–C en position α des groupements thiényliques. Par contre, dans la région des protons aliphatiques, l'attribution précise et exacte des protons n'a pas été possible. L'obtention du composé **60** a donc été confirmée par une analyse de masse et une micro-analyse.

3.2 Introduction de groupements solubilisants au niveau du dimère

L'introduction de groupements solubilisants au niveau du monomère peut être une voie favorisant l'oligomérisation au détriment de la dimérisation. En effet, la précipitation des dimères **50** et **51** lors de l'étape de couplage a permis de les obtenir avec d'excellents rendements, respectivement de 78 et 89%. Il est donc certainement plus judicieux d'introduire des groupements solubilisants après l'étape de dimérisation. Deux voies sont à nouveau envisagées : (i) la substitution des fluorures présents sur l'atome de bore par des groupements solubilisants, (ii) et la fonctionnalisation du dimère bromé **51** par couplage pallado-catalysé.

3.2.1 Introduction de groupements polyéthylène-glycols

La première solution a consisté à introduire les groupements solubilisants sur l'atome de bore. La réaction de substitution des fluorures se fait par un réactif de Grignard et il a été établi que l'introduction d'un carbone sp augmente la force de la liaison B–C.¹⁸⁹ Donc, l'organomagnésien de la 3-(2-méthoxyéthoxy)prop-1-yne a été réalisé en présence de bromure d'éthylmagnésium (Figure 4.36). Le Grignard a ensuite été additionné avec le dimère **50** solubilisé dans le THF. Le produit obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de

¹⁸⁹ Rousseau, T. ; Cravino, A. ; Bura, T. ; Ulrich, G. ; Ziessel, R. ; Roncali, J. *Chem. Commun.* **2009**, 1673-1675.

silice avec un rendement de 9%. La présence de ces groupements solubilisants sur la molécule n'a pas permis d'obtenir un spectre clair en RMN du proton. Des signaux très larges ont été obtenus et peuvent être expliqués par l'agrégation du dimère en solution. Toutefois, l'analyse de la masse et la micro-analyse permettent de confirmer l'obtention du dimère **61**.

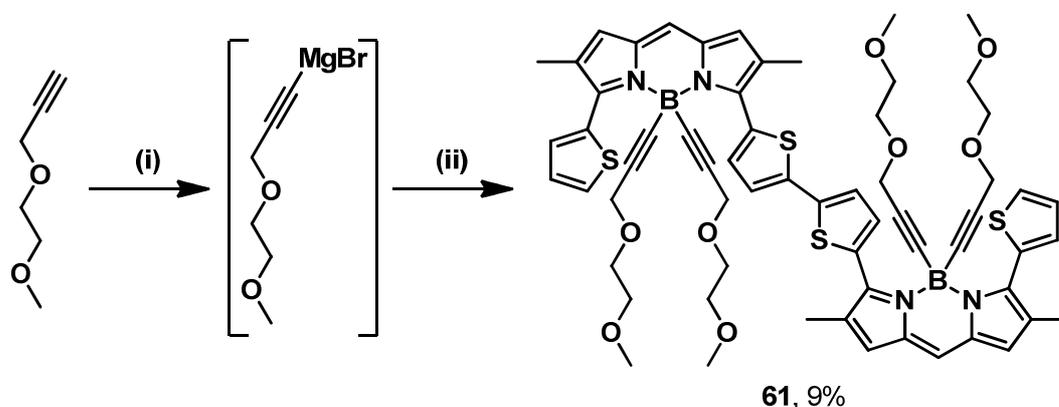


Figure 4.36 : Synthèse du composé **61**. (i) (a) EtMgBr (3,1 équiv), THF, 60 °C, 2 h ; (b) **46** (1 équiv), THF, 60 °C, 18 h.

3.2.2 Introduction de groupements *n*-butylthiényles

À partir du dimère dibromé **51**, il est possible de coupler des unités solubilisantes (Figure 4.37). Par couplage de Suzuki, le composé **39** (2-thiényl-4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolane) a été introduit en position α des groupements thiényliques externes. Le dimère **62** a été purifié par chromatographie sur colonne de silice éluée avec un mélange d'éther de pétrole et de dichlorométhane (4:6) et recristallisé dans un mélange de dichlorométhane et d'éthanol. Il a été isolé sous la forme d'une poudre vert foncé avec un rendement de 97%. La présence des chaînes butyliques a permis d'augmenter la solubilité du dimère **62** permettant de le caractériser entièrement (spectroscopies RMN (^1H , ^{13}C , ^{11}B), spectroscopies UV-visible, de fluorescence, de masse ; micro-analyse et structure cristallographique).

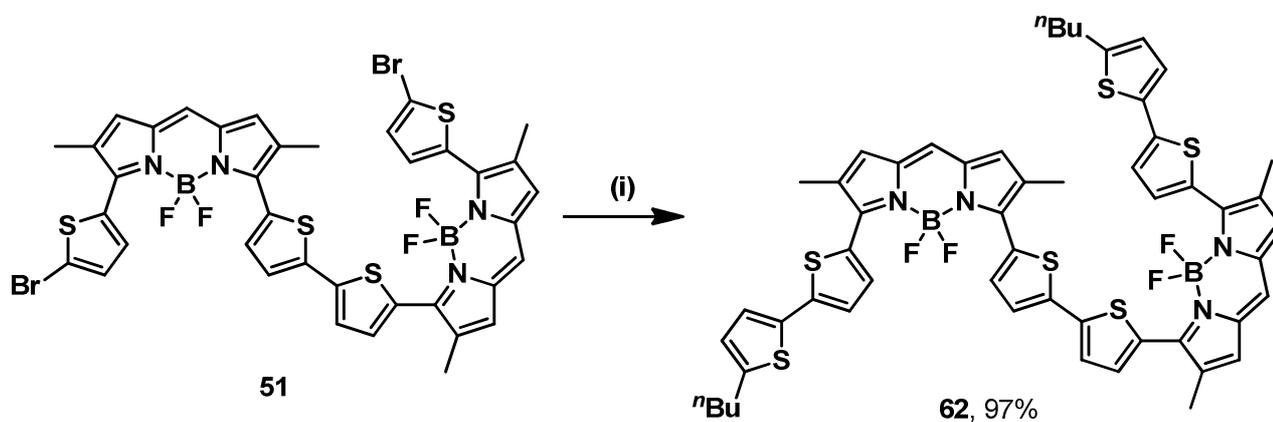


Figure 4.37 : Synthèse du composé **62**. (i) **39** (2,5 équiv), Cs_2CO_3 (3 équiv), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (10% mol.), toluène, 60 °C, 3 h.

Grâce à la solubilité apportée, un spectre en RMN du proton a été obtenu dans le chloroforme deutérié (Figure 4.38). Le signal des protons des positions 1 et 7 se situe à 7,83 ppm sous la forme d'un singulet. Cela s'explique par la présence d'un groupement dithiénylique en positions 3 et 5 du BODIPY, l'environnement des positions 1 et 7 est donc très similaire. Les protons des positions 8 forment un singulet intégrant pour deux protons à 6,93 ppm. Les autres signaux de la partie aromatique du spectre correspondent aux signaux des protons thiényliques. Le signal des méthyles des positions 2 et 6 se présente sous la forme d'un singulet intégrant pour douze protons. Enfin, les chaînes butyliques sont caractérisées par quatre signaux : un triplet à 2,80 ppm avec une constante de couplage $^3J = 7,3$ Hz, deux multiplets à 1,67 et 1,36 ppm et un triplet à 0,94 ppm avec une constante de couplage $^3J = 7,3$ Hz.

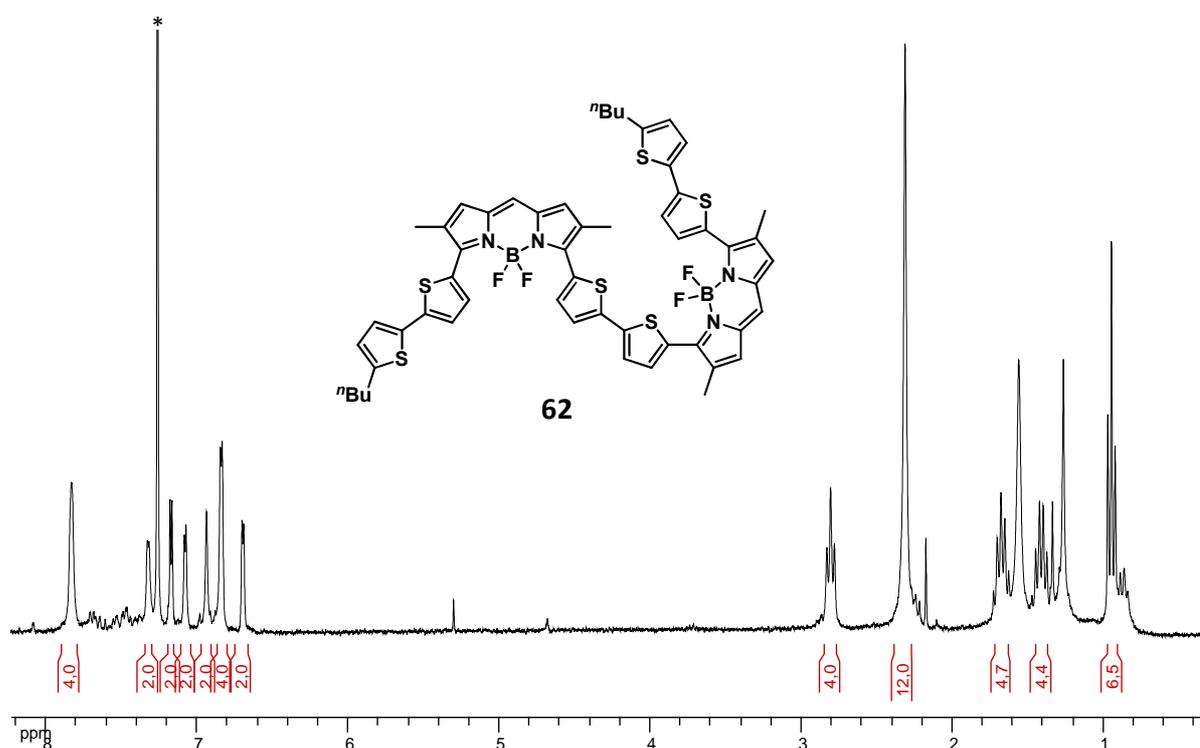


Figure 4.38 : Spectre RMN ¹H du composé **62** dans CDCl₃ à 300 MHz.

La structure cristallographique du composé **62** a été déterminée par diffraction des rayons X (Figure 4.39). Ce dimère cristallise dans le groupe d'espace P 2₁/c. Les groupements thiényliques du dimère sont en *trans* sauf pour un ensemble dithiénylique où la forme *cis* cohabite avec la forme *trans* mais de façon minoritaire. Les thiényles internes ont une rotation l'un par rapport à l'autre de 33° alors qu'ils sont quasiment alignés en position latérale (3,7 et 9°). Le dimère admet un pseudo centre d'inversion avec une forme générale en Z incurvé le

long de l'axe cristallographique a . Un BODIPY apparaît légèrement concave en comparaison avec l'autre avec un rmsd de 0,115 Å contre 0,067 Å. L'atome de bore reste néanmoins, dans les deux cas, dans le plan moyen.

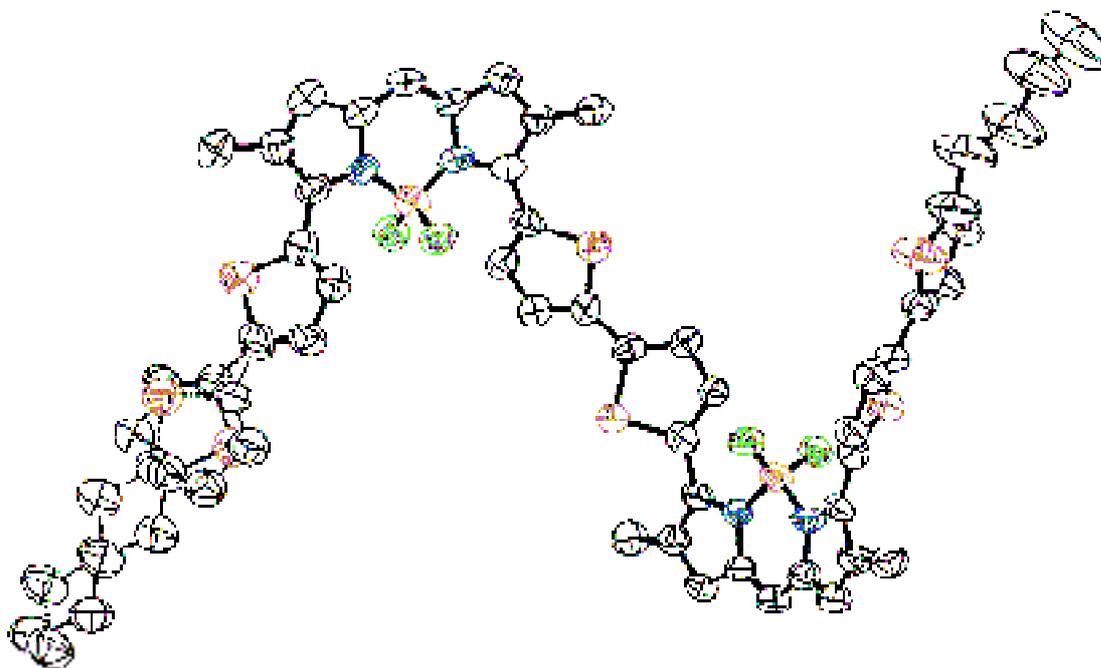


Figure 4.39 : Structure cristallographique du composé 62.

L'organisation des molécules se fait en feuillets dans le plan ac , les BODIPYs se chevauchent dans la direction b avec des interactions faibles $C_{sp^2 \text{ meso}} \cdots F$ de 2,56 Å de distance (Figure 4.40). Les chaînes aliphatiques sont en contact les unes avec les autres au sein du feuillet. La courbure la plus prononcée pour l'un des deux BODIPYs s'explique par l'atome de soufre du thiényle de la molécule voisine en $[x, \frac{1}{2}-y, -\frac{1}{2}+z]$ pointant vers lui (distance de 4,2 Å environ). Des interactions de type $\pi-\pi$ stacking entre thiényles voisins $[x, y, z]$ et $[1-x, -y, 2-z]$

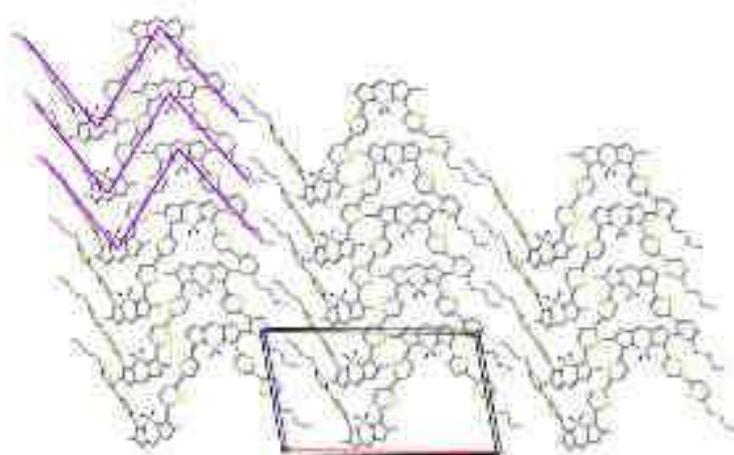


Figure 4.40 : Structure supramoléculaire en projection le long de l'axe cristallographique c .

(distance entre centres de gravité de 3,8 Å) sont les seules observées dans l'empilement cristallin de la molécule (Figure 4.41). Il existe également des interactions C–H (thiényles)⋯C (pyrrole en $[1-x, 1/2+y, 5/2-z]$) de distance 3,0 Å.

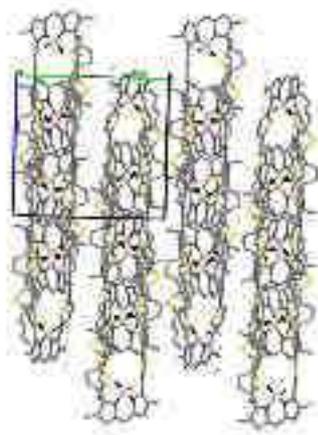


Figure 4.41 : Structure supramoléculaire en projection le long de l'axe cristallographique *a*.

3.3 Propriétés optiques

Les propriétés optiques des composés **53**, **56**, **59** et **62** ont été déterminées dans le dichlorométhane à 25 °C (Tableau 4.6). Pour les monomères **53**, **56** et **59**, les longueurs d'onde d'absorption sont comprises entre 560 et 627 nm avec des coefficients d'absorption molaire entre 34 000 et 61 000 M⁻¹.cm⁻¹. Concernant le composé **53**, une bande d'absorption

Tableau 4.6 : Données optiques pour les composés **53**, **56**, **59** et **62** déterminées à 25 °C. (a) Incertitude de mesure de ± 2 nm ; (b) le crésyl violet, $\Phi_F = 0,53$ dans le méthanol ($\lambda_{exc} = 546$ nm) et le tétraméthoxy-BODIPY, $\Phi_F = 0,49$ dans le dichlorométhane ($\lambda_{exc} = 650$ nm) ont été utilisés comme références. Tous les Φ_F sont corrigés en fonction de l'indice de réfraction du milieu, erreur estimée à 10% ; (c) incertitude de mesure de $\pm 0,5$ ns ; (d) constantes de vitesse calculées en utilisant les équations suivantes : $k_r = \Phi_F/\tau_F$ et $k_{nr} = (1-\Phi_F)/\tau_F$ en considérant que tous les électrons de l'état fondamental peuplent l'état excité ; (e) déplacement de Stokes calculé à partir de l'équation : $\Delta_s = (1/\lambda_{abs}) - (1/\lambda_{em})$.

Composés	λ_{abs}^a (nm)	ϵ (M ⁻¹ cm ⁻¹)	λ_{em}^a (nm)	Φ_F^b	τ_F^c (ns)	k_r^d (10 ⁸ s ⁻¹)	k_{nr}^d (10 ⁸ s ⁻¹)	Δ_s^e (cm ⁻¹)	Solvants
53	627	59000	692	0,41	4,2	1,0	1,4	1500	CH ₂ Cl ₂
56	619	61000	670	0,66	9,5	0,7	0,4	1200	CH ₂ Cl ₂
59	560	34000	606	0,58	7,3	0,8	0,6	1400	CH ₂ Cl ₂
62	631, 707	69000	834	<0,01	0,3	-	-	2200	CH ₂ Cl ₂

correspondant au pyrogallate apparaît à 232 nm (Figure 4.42.a). Les longueurs d'onde d'émission sont comprises entre 606 et 692 nm avec des rendements quantiques allant de 41 à 66% dans le dichlorométhane. L'ajout de groupements solubilisants en position α des groupements thiényliques (pyrogallate ou chaîne butylique) induit un déplacement bathochrome des longueurs d'onde d'absorption et d'émission alors que l'introduction de chaînes butyliques en position β des groupements thiényliques (composé **59**) provoque l'effet inverse, avec un déplacement hypsochrome de ces longueurs d'onde. De plus, le coefficient d'absorption molaire du composé **59** est quasiment divisé par deux.

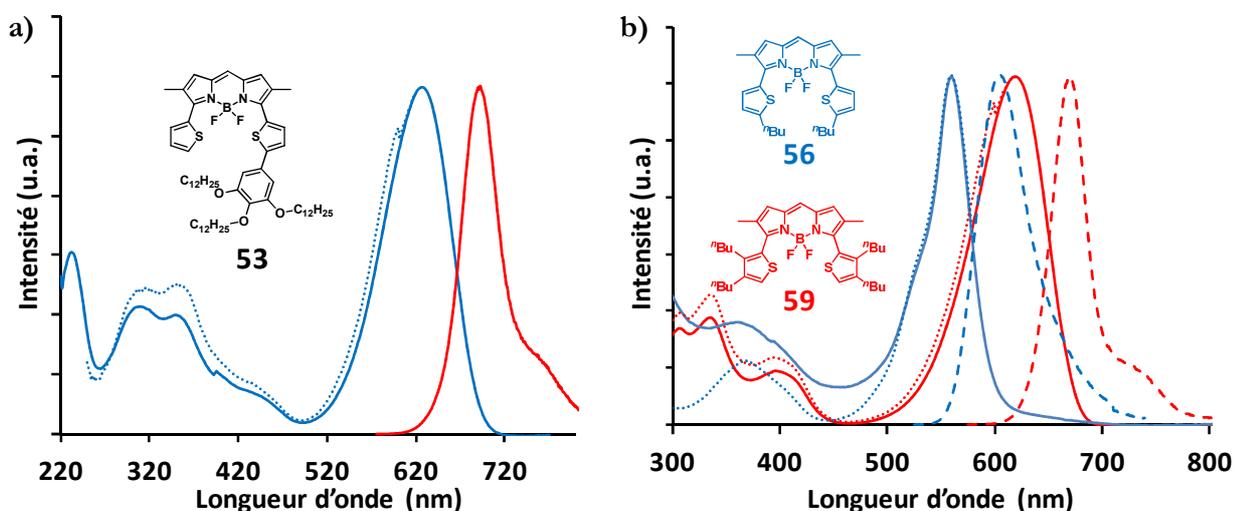


Figure 4.42 : Spectres d'absorption (en bleu), d'émission (en rouge) et d'excitation (en bleu pointillé) à 25 °C dans CH₂Cl₂. (a) Pour le composé **53** à $\epsilon = 3,70 \times 10^{-5}$ M pour l'absorption, $\epsilon = 3,70 \times 10^{-6}$ M pour l'émission ($\lambda_{\text{exc}} = 570$ nm) et $\epsilon = 3,70 \times 10^{-6}$ M pour l'excitation ($\lambda_{\text{em}} = 692$ nm) ; (b) pour le composé **56** (en bleu) à $\epsilon = 8,46 \times 10^{-6}$ M pour l'absorption, $\epsilon = 1,69 \times 10^{-6}$ M pour l'émission ($\lambda_{\text{exc}} = 570$ nm) et $\epsilon = 1,69 \times 10^{-6}$ M pour l'excitation ($\lambda_{\text{em}} = 670$ nm) et pour le composé **59** (en rouge) à $\epsilon = 4,02 \times 10^{-6}$ M pour l'absorption, $\epsilon = 2,01 \times 10^{-6}$ M pour l'émission ($\lambda_{\text{exc}} = 520$ nm) et $\epsilon = 2,01 \times 10^{-6}$ M pour l'excitation ($\lambda_{\text{em}} = 606$ nm).

Le dimère **62** présente un profil spécifique en absorption avec l'apparition de deux bandes à 631 et 707 nm correspondant à la transition $S_0 \rightarrow S_1$ avec un coefficient d'absorption molaire de $69\,000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ comme cela a été observé sur les dimères **50** et **51** (Figure 4.43). L'émission de ce dimère se situe dans le proche infrarouge avec une valeur de 834 nm, soit environ 30 nm de plus que pour les dimères **50** et **51**. Cela s'explique par l'augmentation de la délocalisation due à l'introduction de deux groupements thiényliques supplémentaires. Le rendement quantique de fluorescence est inférieur à 1% dans le dichlorométhane, cela sous-entend l'existence de désactivations non radiatives de l'état excité probablement dus à la rotation des unités thiényliques. La flexibilité du dimère **62** permet un réarrangement

conformationnel entre l'état fondamental et l'état excité qui explique l'existence d'un déplacement de Stokes important de $2\,200\text{ cm}^{-1}$.

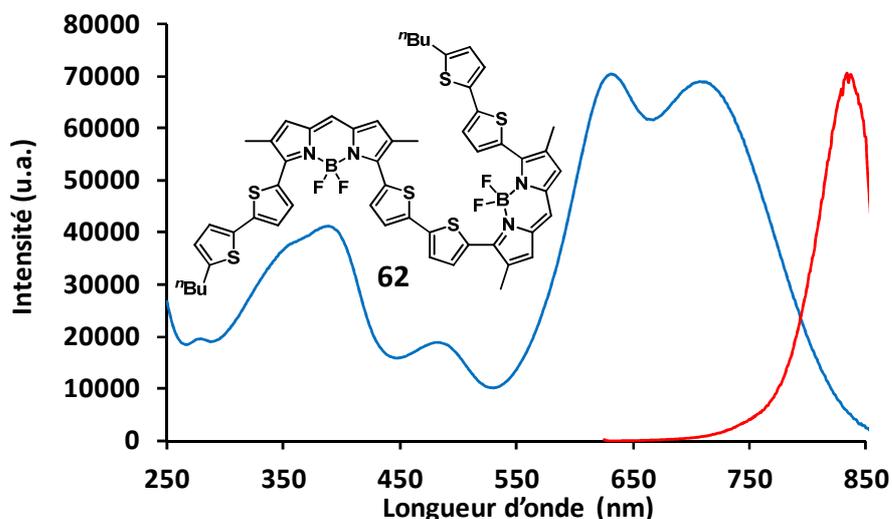


Figure 4.43 : Spectres d'absorption (en bleu) et d'émission (en rouge) pour le composé **62** à $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans CH_2Cl_2 à $c = 2,16 \times 10^{-5}\text{ M}$ pour l'absorption et $c = 2,16 \times 10^{-5}\text{ M}$ pour l'émission ($\lambda_{\text{exc}} = 620\text{ nm}$).

3.4 Propriétés électrochimiques

Une étude par voltamétrie cyclique dans le dichlorométhane avec un système à trois électrodes (électrode de travail en platine, contre-électrode en argent et électrode de référence contenant une solution saturée de calomel) a été réalisée sur le composé **53** (Tableau 4.7).

Tableau 4.7 : Données électrochimiques pour les composés **12** et **53** déterminées à $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans CH_2Cl_2 .¹²⁹

Composés	$E_{\text{ox}}\text{ V } (\Delta E, \text{ mV})$	$E_{\text{red}}\text{ V } (\Delta E, \text{ mV})$
12	+0,95 (75)	-0,88 (irréversible)
53	+0,82 (70), +1,07 (70)	-0,93 (irréversible)

Une vague de réduction irréversible est enregistrée pour le composé **53** à $-0,93\text{ V}$ (Figure 4.44). La valeur du potentiel ne semble pas être affectée par la présence du pyrogallate puisqu'elle est sensiblement identique à la valeur du potentiel de réduction du composé **12**. La différence s'observe en oxydation où, dans le cas du BODIPY **53**, deux vagues d'oxydation réversibles successives apparaissent à 0,82 et $+1,07\text{ V}$. La première vague est attribuée à l'oxydation mono-électronique du pyrogallate alors que la seconde vague correspond à la

formation du radical cation sur le BODIPY. L'introduction d'un groupement pyrogallate sur le dithiényl-BODIPY permet d'abaisser le potentiel d'oxydation de 130 mV.

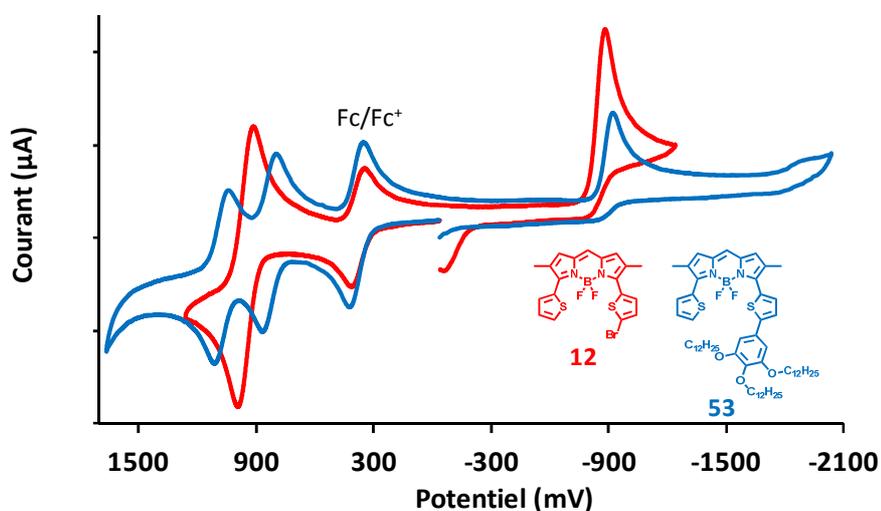


Figure 4.44 : Voltampérogrammes des composés **12** et **53** dans CH₂Cl₂.

4 Conclusion du chapitre

Grâce à l'utilisation du couplage oxydant, plusieurs dimères de BODIPYs ont été obtenus avec des rendements plus élevés que par le biais de la synthèse classique. L'utilisation d'un agent oxydant à base d'iode hypervalent (PIFA) a permis de réaliser la réaction de couplage à l'air. Dans le cas du tétraméthyl-BODIPY **2**, l'agent oxydant a permis la formation de deux dimères, le composé **32** où une liaison C–C a été formée en position 1 et le composé **45** où une liaison C–C a été formée entre la position 1 d'un monomère et le méthyle en position 3 de l'autre monomère, avec des rendements respectifs de 32 et 13%. Le dimère **32**, où les deux BODIPYs sont liés directement, présente un déplacement bathochrome plus important que le dimère **45**, connecté par un pont méthylène. Par rapport au monomère, la longueur d'onde est respectivement déplacée de 64 et 18 nm. Dans le cas des dithiényl-BODIPYs, deux dimères ont été obtenus à partir du composé **11** et du dérivé bromé **12**. La faible solubilité des dimères a engendré leur précipitation dans le milieu réactionnel, évitant ainsi une éventuelle oligomérisation. Les dimères **50** et **51**, résultant du couplage en position α des groupements thiényliques, ont été isolés avec des rendements respectifs de 78 et 89%. La présence des groupements thiényliques permet aux dimères d'émettre une fluorescence dans le proche infrarouge avec des rendements quantiques de fluorescence de 1 et 6% dans le toluène. Une émission depuis l'état triplet pourrait expliquer ces faibles rendements quantiques. Grâce au

peuplement de cet état triplet, une application en photothérapie dynamique pourrait être envisagée suite à la génération d'oxygène singulet.

Il est à noter que dans tous les cas, les dimères semblent présenter un couplage excitonique entre les deux BODIPYs qui se traduit par le dédoublement de la bande d'absorption correspondant à la transition $S_0 \rightarrow S_1$. Une étude approfondie des propriétés photo-physiques est en cours et permettra de mieux expliquer les phénomènes observés avec ces dimères de BODIPYs.¹⁹⁰

Dans le cas du dimère **32** de tétraméthyl-BODIPY directement connecté en position 1, la fusion des positions 1, 7 et 8 n'a pas été observée (Figure 4.15). Une manière d'y parvenir pourrait consister à synthétiser un dimère de BODIPYs directement lié en position 8 par une synthèse classique¹⁶⁹ et d'utiliser le couplage oxydant pour fusionner les positions 1 et 7, comme cela a été présenté avec les porphyrines en introduction.

¹⁹⁰ Harriman, A. et ses collaborateurs.

CHAPITRE 5 :

VALORISATION DU 2,6-DIMÉTHYL-3,5-DITHIÉNYL-BODIPY

Au travers de ces travaux de recherche, le 2,6-diméthyl-3,5-dithiényl-BODIPY (Figure 5.1) s'est révélé être un BODIPY intéressant de par sa facilité d'obtention à partir du thiophène (quatre étapes) et l'efficacité de sa synthèse (27% de rendement global à partir du thiophène dont 79% de rendement pour la formation du BODIPY).

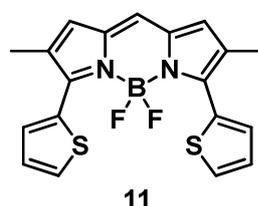


Figure 5.1 : Structure du 3,5-dithiényl-BODIPY **11** précédemment obtenu.

De plus, ce BODIPY possède un rendement quantique de 78% dans le rouge ($\lambda_{em} = 647$ nm) dans le dichlorométhane et des potentiels d'oxydation et de réduction facilités par la présence de groupements riches en électrons : les thiényles. Cette molécule a déjà permis la synthèse d'une famille d'oligothiényl-BODIPYs (chapitre 3) et la synthèse de dimères de BODIPYs (chapitre 4). Dans ce dernier chapitre, il a été choisi de valoriser ce composé **11** à travers trois axes permettant d'envisager son utilisation dans des applications biologiques : la solubilisation du BODIPY dans l'eau, la détection de cystéine et le marquage d'une protéine modèle.

1. La solubilisation dans l'eau

Relativement peu de BODIPYs sont à la fois solubles dans l'eau et émissifs dans le rouge puisque pour atteindre ces émissions de basse énergie, il est nécessaire d'ajouter des systèmes π -conjugués insaturés ou aromatiques. Le but est donc de fonctionnaliser le BODIPY **11** avec des groupements hydrophiles afin de permettre son utilisation en milieu biologique.

1.1. Introduction : les BODIPYs solubles dans l'eau

Il existe plusieurs stratégies pour rendre un BODIPY soluble dans les milieux aqueux comme l'eau ou les solutions tampons. Différents groupements, chargés ou neutres, ont été décrits dans la littérature avec l'objectif de favoriser une bonne solubilité dans l'eau tout en limitant l'agrégation des molécules en milieu polaire.

1.1.1. Groupements carboxyliques et carboxylates

Ce sont des groupements qui peuvent apporter une solubilité dans l'eau. De plus, ils peuvent ensuite être activés sous forme d'esters par des groupements succinimidyles permettant le marquage de protéines. Burgess *et al.* ont introduit des acides carboxyliques par couplage de Heck en positions 2 et 6 pour former des BODIPYs mono et disubstitués (Figure 5.2).⁵⁹ Le couplage d'un acide α,β -insaturé en position 2 a permis d'obtenir un BODIPY dont les propriétés optiques ont été mesurées dans l'éthanol avec une longueur d'onde d'émission à 570

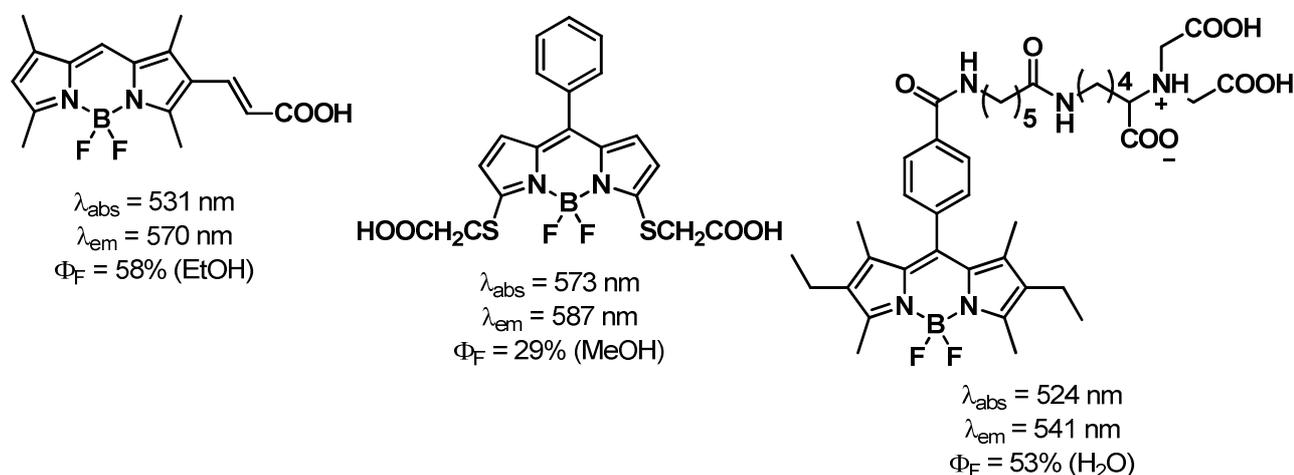


Figure 5.2 : Exemples de BODIPYs fonctionnalisés par des groupements carboxylates.

nm et un rendement quantique de fluorescence de 58%. Bane et Dilek ont décrit le traitement d'un BODIPY dichloré en positions 3 et 5 par l'acide mercaptoacétique.¹⁹¹ La présence d'acides carboxyliques apporte une solubilité en milieu aqueux (pH neutre) sans modifier les propriétés optiques du BODIPY de départ ($\lambda_{em} = 587$ nm et $\Phi_F = 29\%$ dans le méthanol). Baati *et al.* ont développé une méthode à partir de l'acide nitrilotriacétique pour obtenir un BODIPY soluble dans l'eau tout en permettant le marquage spécifique de protéines portant des histidines.¹⁹² Ce BODIPY présente une émission à 541 nm et un rendement quantique de fluorescence de 53% dans l'eau (pH neutre).

1.1.2. Groupements sulfonates

En s'inspirant des travaux préliminaires de Boyer *et al.*,⁵⁴ Burgess *et al.* ont décrit des conditions de réaction et de purification optimisées permettant l'obtention de BODIPYs fonctionnalisés par des sulfonates en positions 2 et 6 (Figure 5.3).¹⁹³ Ces BODIPYs présentent une bonne solubilité dans l'eau. Ils absorbent dans la région du bleu et émettent vers 510 nm avec des rendements quantiques de fluorescence allant jusqu'à 49% dans l'eau. Au laboratoire, une nouvelle méthode a été développée permettant la synthèse de BODIPYs zwitterioniques en

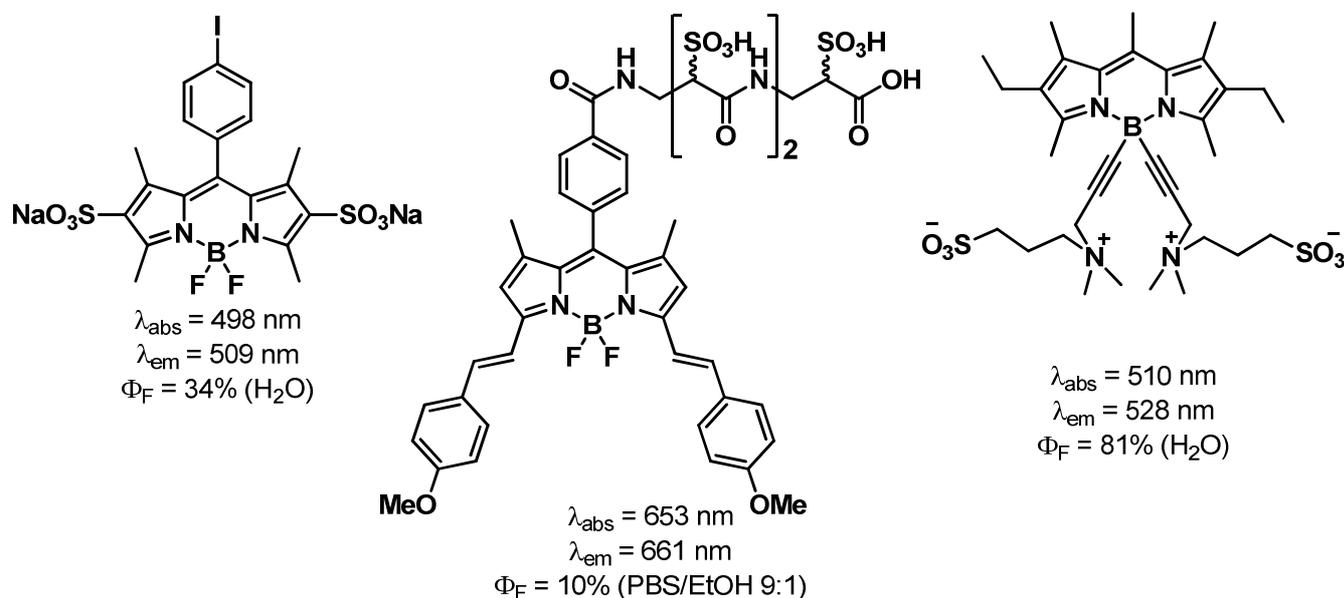


Figure 5.3 : Exemples de BODIPYs fonctionnalisés par des groupements sulfonates.

¹⁹¹ Dilek, O. ; Bane, S. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6911-6913.

¹⁹² Brellier, M. ; Duportail, G. ; Baati, R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1269-1272.

¹⁹³ Li, L. ; Han, B. ; Nguyen, B. ; Burgess, K. J. *Org. Chem.* **2008**, *73*, 1963-1970.

les fonctionnalisant par des sulfobetaines.^{60,194} L'efficacité de solubilisation de ces groupements suffit à avoir une solubilisation totale du BODIPY dans l'eau. Les amines présentes sur le corps du BODIPY ont été alkylées avec la 1,3-propanesultone pour former deux sulfobetaines qui provoquent la précipitation du BODIPY. Ce BODIPY présente une fluorescence à 528 nm avec un rendement quantique de 81% dans l'eau. En collaboration avec l'équipe de P. Y. Renard, l'introduction d'un tripeptide d' α -sulfo- β -alanine en position 8 d'un distyryl-BODIPY nous a permis d'obtenir une molécule émettant dans le rouge et soluble dans l'eau avec un rendement quantique de fluorescence de 10% (dans un tampon phosphate à pH = 7,3 contenant 10% d'éthanol).

1.1.3. Groupements neutres

En 2008, Akkaya *et al.* ont synthétisé un BODIPY émettant dans le rouge et soluble dans l'eau grâce à l'introduction en positions 3 et 8 d'un dérivé d'acide gallique fonctionnalisé par des triéthylèneglycols (Figure 5.4).¹⁹⁵ La molécule obtenue permet la détection d'ions Zn^{2+} en milieu aqueux. La fluorescence du complexe de Zinc (II) est intense dans le rouge, tandis que l'intensité du BODIPY non coordonné est plus faible et difficilement visible à l'œil nu

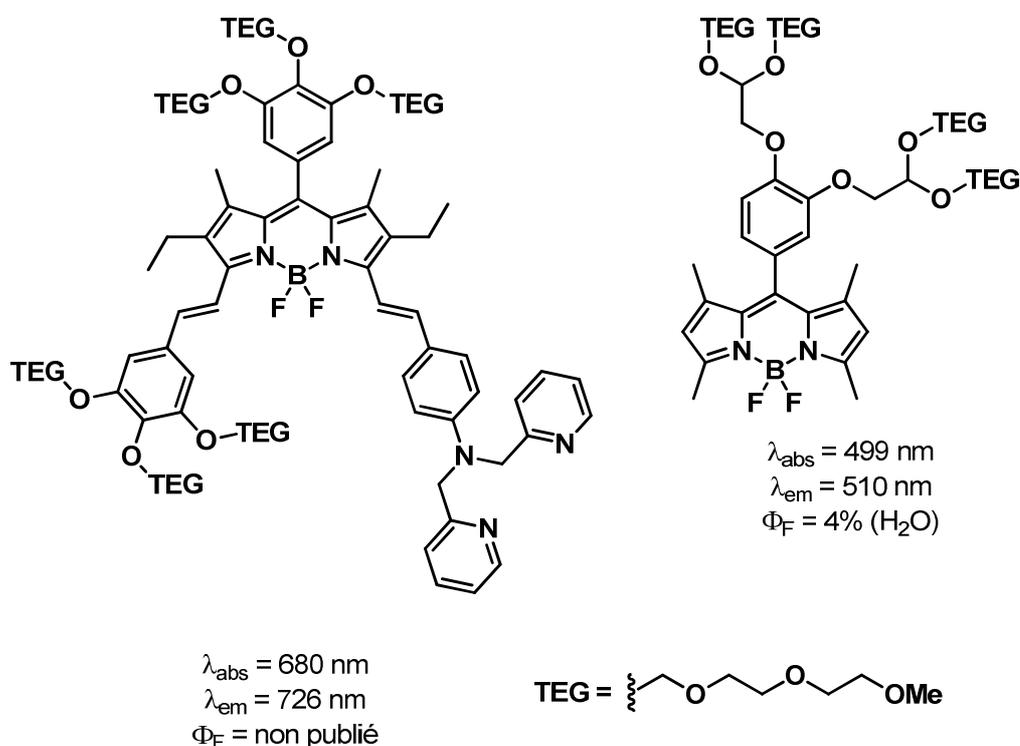


Figure 5.4 : Exemples de BODIPYs fonctionnalisés par des dérivés de triéthylèneglycol.

¹⁹⁴ Niu, S. L. ; Ulrich, G. ; Retailleau, P. ; Harrowfield, J. ; Ziessel, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3840-3844.

¹⁹⁵ Atilgan, S. ; Ozdemir, T. ; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4065-4067.

puisque la fluorescence se situe à des plus basses énergies (726 nm). Liu *et al.* se sont inspirés de ces travaux pour synthétiser des BODIPYs solubles dans l'eau présentant un groupement ramifié de triéthylèneglycols et émettant vers 510 nm.^{61,196,197,198}

1.1.4. Autres groupements

D'autres groupements ont également été introduits sur les BODIPYs dans le but de les rendre solubles dans l'eau, comme des phosphates,¹⁹⁹ des α -galactosylcéramides,²⁰⁰ des nucléotides²⁰¹ et des *N,N*-bis(2-hydroxyéthyl)amines.¹⁰³ La littérature fait aussi état de l'association de plusieurs groupements hydrophiles pour obtenir des BODIPYs solubles dans l'eau.²⁰² Au laboratoire, l'association de sulfobetaines, de chaînes polyéthylèneglycol et d' α -sulfo- β -alanine a permis de concevoir un BODIPY soluble dans l'eau, avec une émission dans le rouge et un rendement quantique de fluorescence de 22% dans un milieu tamponné (pH = 7,5) (Figure 5.5).²⁰³ Grâce à la présence d'un acide carboxylique, une bioconjugaison peut être envisagée.

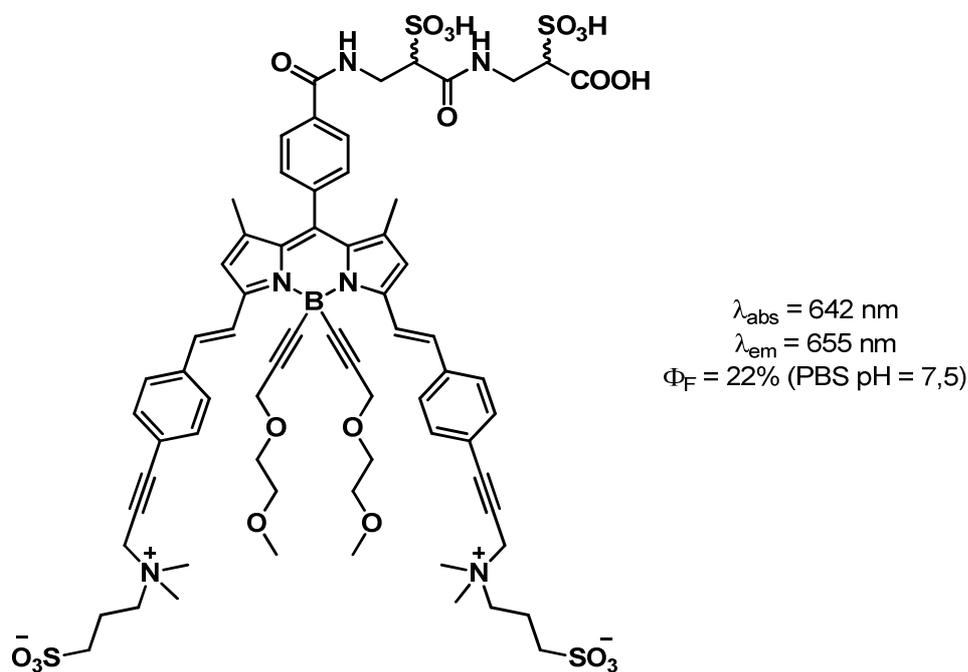


Figure 5.5 : Exemple d'un BODIPY fonctionnalisé par plusieurs groupements hydrophiles.

¹⁹⁶ Zhu, S. ; Dorh, N. ; Zhang, J. ; Vegesna, G. ; Li, H. ; Luo, F. -T. ; Tiwari, A. ; Liu, H. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 2781-2790.

¹⁹⁷ Vegesna, G. K. ; Sripathi, S. R. ; Zhang, J. ; Zhu, S. ; He, W. ; Luo, F. -T. ; Jahng, W. J. ; Frost, M. ; Liu, H. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2013**, *5*, 4107-4112.

¹⁹⁸ Zhu, S. ; Zhang, J. ; Janjanam, J. ; Vegesna, G. ; Luo, F. -T. ; Tiwari, A. ; Liu, H. *J. Mater. Chem. B*, **2013**, *1*, 1722-1728.

¹⁹⁹ Bura, T. ; Ziessel, R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3072-3073.

²⁰⁰ Vo-Hoang, Y. ; Micouin, L. ; Ronet, C. ; Gachelin, G. ; Bonin, M. *Chem. Bio. Chem.* **2003**, *4*, 27-33.

²⁰¹ Giessler, K. ; Griesser, H. ; Göhringer, D. ; Sabirov, T. ; Richert, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3611-3620.

²⁰² Romieu, A. ; Massif, C. ; Rihn, S. ; Ulrich, G. ; Ziessel, R. ; Renard, P. -Y. *New J. Chem.* **2013**, *37*, 1016-1027.

²⁰³ Niu, S. L. ; Massif, C. ; Ulrich, G. ; Ziessel, R. ; Renard, P. -Y. Romieu, A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 66-69.

Ces exemples montrent qu'il est possible d'obtenir des BODIPYs solubles dans l'eau grâce à l'introduction de groupements spécifiques chargés ou neutres (carboxylates, sulfonates, polyéthylèneglycols). Des rendements quantiques de fluorescence élevés (jusqu'à 81% dans l'eau) sont généralement observés pour les fluorophores les moins conjugués émettant entre 500 et 540 nm. La synthèse de BODIPYs solubles dans l'eau et émettant dans le rouge a été moins explorée, ce qui peut s'expliquer par une synthèse plus fastidieuse et une purification difficile. Les rendements quantiques de fluorescence pour ces molécules ne dépassent pas les 50% dans l'eau.²⁰³

Dans le but de développer des BODIPYs émettant dans le rouge et solubles dans l'eau, il a été choisi d'introduire un ou des groupements triméthylammoniums sur le BODIPY **11**. En plus d'offrir une bonne solubilité dans l'eau, ces groupements sont appropriés à des applications *in cellulo* car ils présentent une bonne perméabilité membranaire.^{204,205} Deux stratégies ont été envisagées : (i) la fonctionnalisation en position α des groupements thiényliques ; (ii) ou l'introduction des ammoniums sur l'atome de bore.

1.2. Introduction de groupements hydrophiles en position α des thiényles

Dans un premier temps, la stratégie employée pour introduire ces groupements est l'utilisation d'un couplage croisé pallado-catalysé. Le couplage de Sonogashira entre le composé monobromé **12** et la diméthylaminopropyne a été efficace et a permis d'isoler le composé **63**

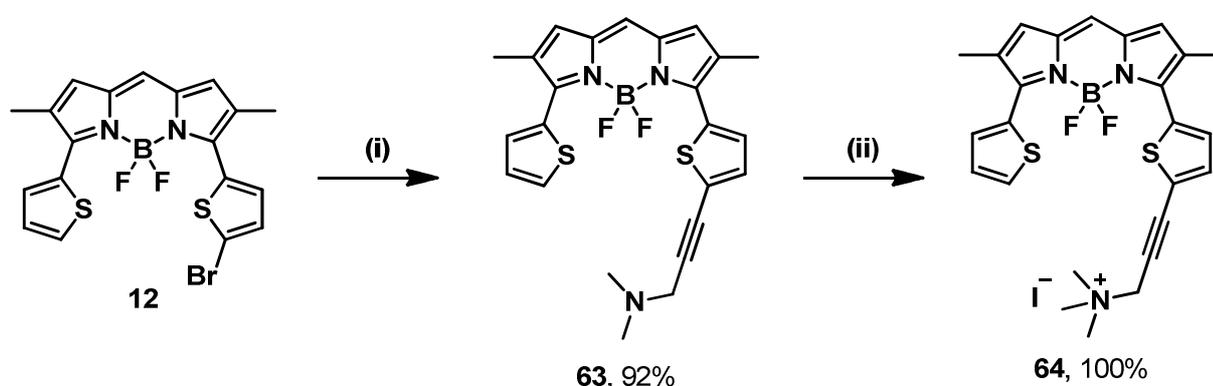


Figure 5.6 : Synthèse des composés **63** et **64**. (i) 1-(*N,N*-diméthylamino)prop-2-yne (1,5 équiv), [PdCl₂(PPh₃)₂] (10% mol.), CuI (10% mol.), NEt₃ (1,5 équiv), THF, 25 °C, 18 h ; (ii) CH₃I (20 équiv), THF, 25 °C, 2 h.

²⁰⁴ Li, Z. ; Lin, T. -P. ; Liu, S. ; Huang, C. -W. ; Hudnall, T. W. ; Gabbai, F. P. ; Contia, P. S. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9324-9326.

²⁰⁵ Zhang, S. ; Wu, T. ; Fan, J. ; Li, Z. ; Jiang, N. ; Wang, J. ; Dou, B. ; Sun, S. ; Song, F. ; Peng, X. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 555-558.

avec un rendement de 92% (Figure 5.6). En présence d'iodométhane, la fonction amine est quaternisée quantitativement en ammonium. Le composé **64** purifié par différents lavages avec de l'éther diéthylique est isolé sous la forme d'une poudre bleu-noir partiellement soluble dans l'eau.

Il est à noter que lorsque la base (triéthylamine) est ajoutée en large excès lors du couplage de Sonogashira, l'insertion de la diméthylaminopropyne en position 8 accompagnée d'une décomplexation du groupement BF₂ est observée et mène au dipyrrométhène. Cette observation a aussi été vérifiée avec le composé **11** (Figure 5.7). Le dipyrrométhène **65**, isolé et purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un rendement de 83%, a été complexé dans des conditions classiques permettant de retrouver le produit de départ accompagné d'une dégradation importante.

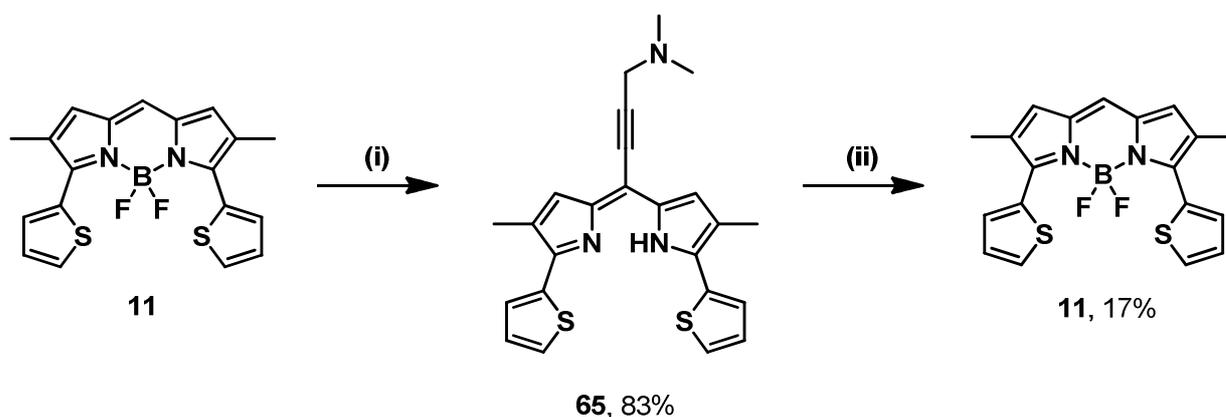


Figure 5.7 : Synthèse des composés **65** et **11**. (i) 1-(*N,N*-diméthylamino)prop-2-yne (1 équiv), [PdCl₂(PPh₃)₂] (10% mol.), CuI (10% mol.), THF/NEt₃ 4:1, 25 °C, 18 h ; (ii) NEt₃ (6 équiv), BF₃.OEt₂ (8 équiv), CH₂Cl₂, 40 °C, 18 h.

Afin d'améliorer la solubilité dans l'eau du composé **64**, un deuxième groupement triméthylammonium a été introduit. En utilisant les conditions standards de réaction (1,5 équivalent de triéthylamine),²⁰⁶ le couplage du dérivé dibromé **13** avec la diméthylaminopropyne a conduit au composé **66** avec un bon rendement de 63% (Figure 5.8). Il présente une faible stabilité et doit donc être immédiatement quaternisé à l'aide d'iodométhane après isolement. Le composé **67**, obtenu quantitativement, est stable et présente une bonne hydrosolubilité.

²⁰⁶ Sonogashira, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 46-49.

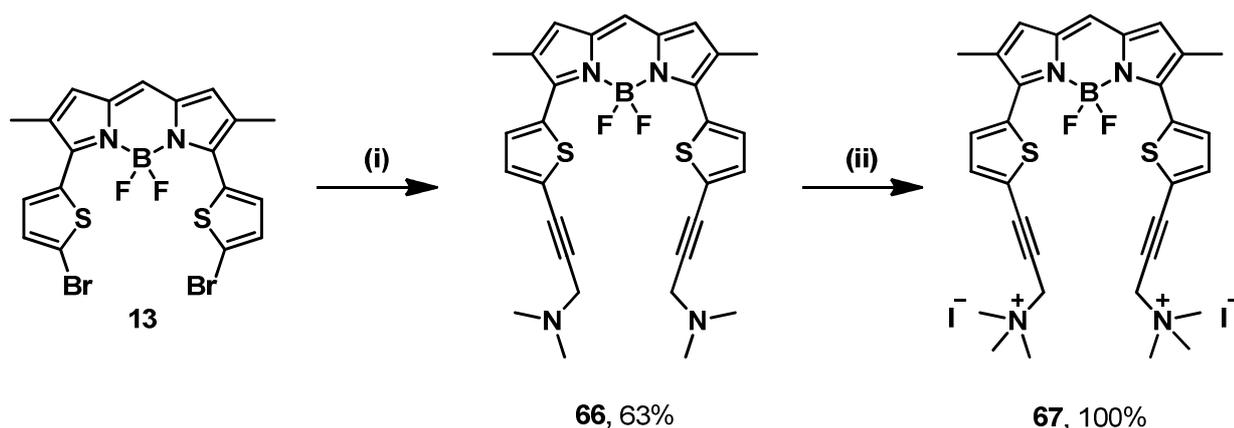


Figure 5.8 : Synthèse des composés **66** et **67**. (i) 1-(*N,N*-diméthylamino)prop-2-yne (2,5 équiv), $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (10% mol.), CuI (10% mol.), NEt_3 (3 équiv), THF, 60 °C, 18 h ; (ii) CH_3I (20 équiv), THF, 25 °C, 2 h.

1.3. Introduction de groupements hydrophiles sur l'atome de bore

La deuxième approche pour solubiliser le dithiényl-BODIPY dans l'eau consiste à substituer les deux atomes de fluor présents sur l'atome de bore par des triméthylammoniums. Dans un premier temps, le réactif de Grignard est obtenu par échange entre le bromure d'éthylmagnésium et la *N,N*-(diméthylamino)prop-2-yne (Figure 5.9). Afin d'éviter la déprotonation en position α des groupements thiényliques dans de telles conditions basiques, le BODIPY **20** fonctionnalisé par des éthyles en position α a été choisi. L'organomagnésien réagit avec le composé **20** pour former le composé **68** avec un rendement de 76%.

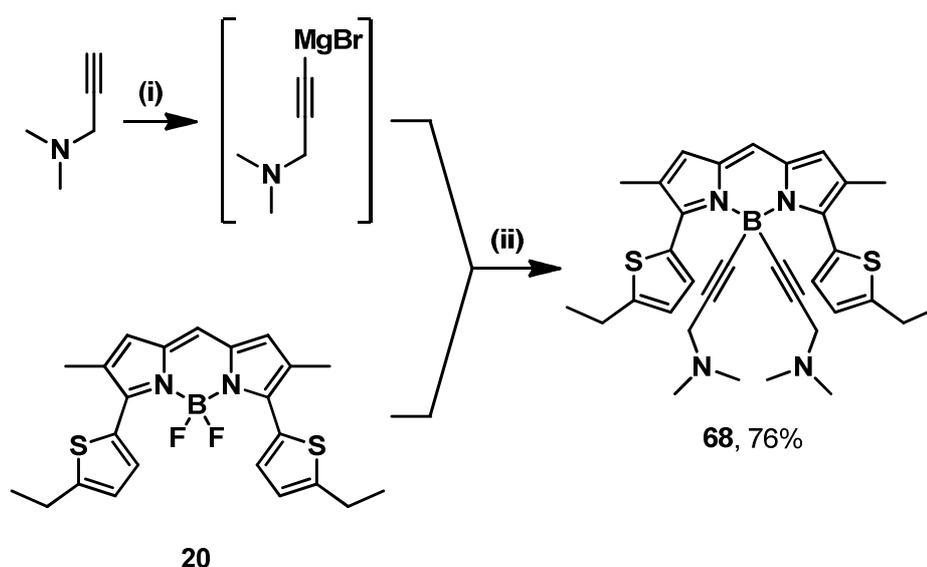


Figure 5.9 : Synthèse du composé **68**. (i) EtMgBr (3,5 équiv), 1-(*N,N*-diméthylamino)prop-2-yne (5 équiv), THF, 60 °C, 18 h ; (ii) THF, 60 °C, 15 min.

Un excès d'iodométhane permet l'obtention quantitative du dérivé **69** (Figure 5.10). Malheureusement, ce composé présente une solubilité limitée dans l'eau. Le remplacement des iodures par des nitrates est connu pour augmenter l'hydrosolubilité. Le composé **70** a été obtenu par échange des iodures par des nitrates en présence de nitrate d'argent dans le méthanol. Toutefois, l'élimination des sels d'argent requiert de nombreux lavages et filtrations. Une autre manière consiste à purifier le composé **69** sur une colonne échangeuse d'ions (résine anionique DOWEX 1×8-100) préalablement conditionnée avec du nitrate de potassium. Dans les deux cas, l'échange est quantitatif.

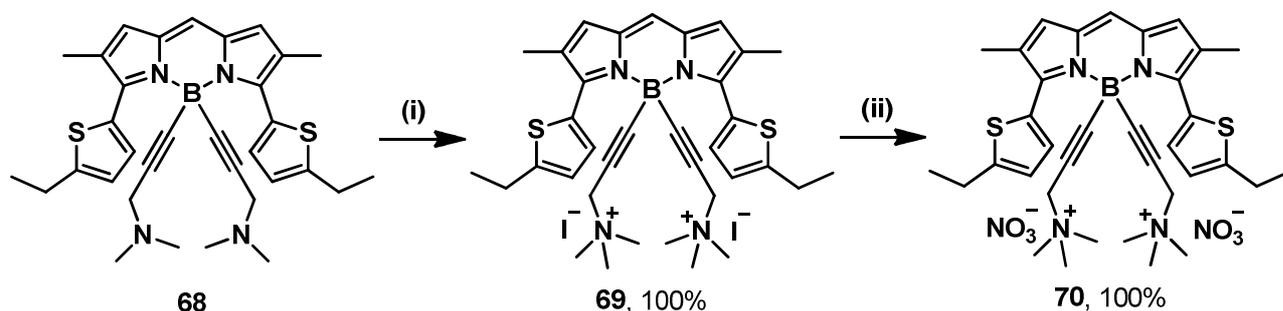


Figure 5.10 : Synthèse des composés **69** et **70**. (i) CH_3I (20 équiv), THF, 25 °C, 2 h ; (ii) AgNO_3 (1,5 équiv), MeOH, 25 °C, 1 h ou DOWEX 1×8-100.

1.4. Propriétés optiques

Les propriétés photophysiques des BODIPYs solubles dans l'eau (**64**, **67**, **69** et **70**) et de leurs précurseurs (**63**, **66**, **68**) sont présentées dans le tableau 5.1. Tous les composés étudiés présentent une absorption large et intense, centrée autour de 600 nm et attribuée à la transition $S_0 \rightarrow S_1$ de type $\pi \rightarrow \pi^*$ avec des coefficients d'absorption molaire compris entre 27 000 et 71 000 $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. La largeur à mi-hauteur de cette bande ($> 2\,100\text{ cm}^{-1}$) est largement supérieure à la largeur à mi-hauteur dans le cas du tétraméthyl-BODIPY **2** (900 cm^{-1}). Elle peut s'expliquer par la présence des groupements thiényliques qui entraînent l'existence de conformations dues à la flexibilité de ces groupements avec des énergies différentes à l'état fondamental. La deuxième bande d'absorption autour de 400 nm correspond à la transition $S_0 \rightarrow S_2$. La transition $\pi \rightarrow \pi^*$ des groupements thiényliques est intense et apparaît autour de 350 nm. Après excitation dans la bande d'absorption de plus basse énergie, tous les BODIPYs montrent une fluorescence intense rouge vers 650 nm qui est indépendante de la longueur d'onde d'excitation. Contrairement à l'absorption, la bande d'émission est structurée. L'épaule présente dans les basses énergies est attribuée à la relaxation vibronique induite par la rotation des groupements thiényliques. Les rendements quantiques de fluorescence sont

compris entre 22 et 76%. Le rendement quantique de fluorescence atteint 60% dans l'eau (pH neutre) pour le composé **70**. Les spectres d'excitation recouvrent parfaitement les spectres d'absorption, ce qui permet d'exclure la présence d'agrégats lorsque les mesures sont effectuées dans l'eau ou en milieu tamponné (pH = 7,4). Les temps de vie sont de l'ordre de la nanoseconde, en accord avec des émetteurs singulets. Les bandes d'absorption et d'émission ainsi que les propriétés spectroscopiques sont légèrement dépendantes de la polarité du solvant mais excluent la présence d'un transfert de charge prononcé.

Tableau 5.1 : Données optiques pour les composés **63**, **64**, **66** à **70** déterminées à 25 °C. (a) Incertitude de mesure de ± 2 nm ; (b) le crésyl violet, $\Phi_F = 0,53$ dans le méthanol ($\lambda_{exc} = 546$ nm) et le tétraméthoxy-BODIPY, $\Phi_F = 0,49$ dans le dichlorométhane ($\lambda_{exc} = 650$ nm) ont été utilisés comme références. Tous les Φ_F sont corrigés en fonction de l'indice de réfraction du milieu, erreur estimée à 10% ; (c) incertitude de mesure de $\pm 0,5$ ns ; (d) constantes de vitesse calculées en utilisant les équations suivantes : $k_r = \Phi_F/\tau_F$ et $k_{nr} = (1-\Phi_F)/\tau_F$ en considérant que tous les électrons de l'état fondamental peuplent l'état excité ; (e) déplacement de Stokes calculé à partir de l'équation : $\Delta_s = (1/\lambda_{abs}) - (1/\lambda_{em})$.

Composés	λ_{abs}^a (nm)	ϵ ($M^{-1}cm^{-1}$)	λ_{em}^a (nm)	Φ_F^b	τ_F^c (ns)	k_r^d ($10^8 s^{-1}$)	k_{nr}^d ($10^8 s^{-1}$)	Δ_s^e (cm^{-1})	Solvants
11	606	58000	649	0,81	9,7	0,8	0,2	1100	toluène
	597	58000	647	0,78	9,2	0,8	0,2	1300	CH ₂ Cl ₂
63	621	71000	671	0,58	-	-	-	1200	toluène
	613	70000	669	0,61	7,7	1,0	0,3	1400	CH ₂ Cl ₂
	614	68000	669	0,75	-	-	-	1300	DMSO
64	598	49000	656	0,60	-	-	-	1500	EtOH
	595	39000	658	0,51	4,8	1,1	1,0	1600	H ₂ O
	608	52000	663	0,76	6,5	1,2	0,3	1400	DMSO
66	637	46000	694	0,34	-	-	-	1300	toluène
	628	46000	690	0,58	6,4	0,9	0,7	1400	CH ₂ Cl ₂
	627	46000	688	0,44	-	-	-	1400	DMSO
67	618	32000	673	0,41	-	-	-	1300	EtOH
	607	27000	675	0,27	4,2	0,6	1,8	1700	H ₂ O
	618	30000	673	0,22	5,7	0,4	1,4	1300	DMSO
20	616	58000	668	0,69	10,3	0,7	0,3	1300	CH ₂ Cl ₂

68	601	38000	653	0,44	-	-	-	1300	toluène
	597	38000	652	0,37	7,2	0,5	0,9	1400	CH ₂ Cl ₂
	599	38000	652	0,47	-	-	-	1400	DMSO
69	592	39000	646	0,58	-	-	-	1400	EtOH
	591	38000	646	0,34	6,0	0,6	1,1	1400	H ₂ O
	596	40000	654	0,55	6,8	0,8	0,7	1500	DMSO
70	595	35000	646	0,68	7,5	0,9	0,4	1300	EtOH
	589	32000	644	0,60	5,9	1,0	0,7	1400	H ₂ O
	596	32000	653	0,69	5,8	1,2	0,5	1500	DMSO

L'introduction de groupements hydrophiles en position α des thiényles entraîne un déplacement bathochrome des longueurs d'onde d'absorption et d'émission par rapport au composé de référence **11** (Figure 5.11). L'ajout d'un groupement (composé **63**) permet de déplacer le maximum d'absorption de 16 nm et celui d'émission de 22 nm. Le coefficient d'absorption molaire est supérieur à celui du composé **11**, avec une valeur de $77\,000\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, alors que le rendement quantique de fluorescence diminue et atteint 61% dans le dichlorométhane. Avec deux groupements diméthylaminopropyne (composé **66**), les maxima

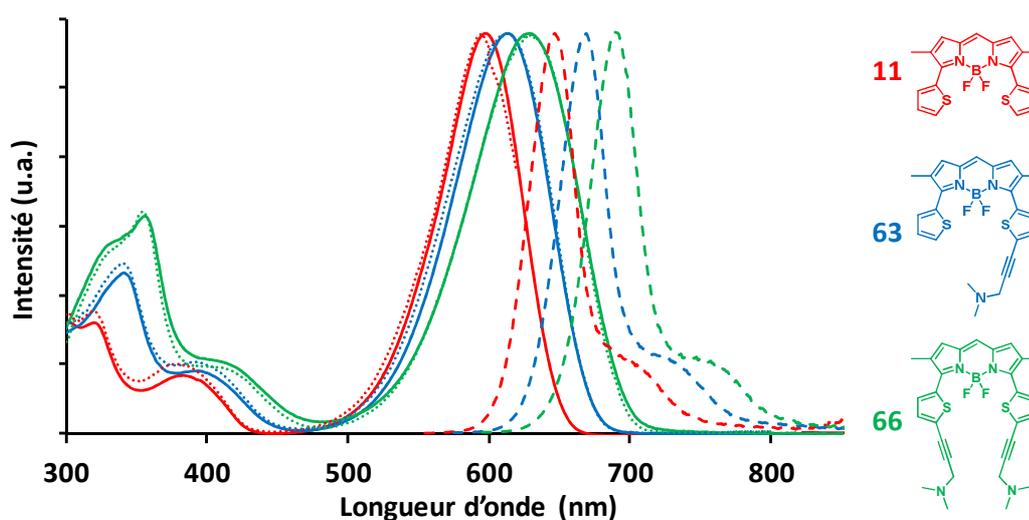


Figure 5.11 : Spectres d'absorption (trait plein), d'émission (tirets) et d'excitation (trait pointillé) pour les composés **11** (en rouge), **63** (en bleu) et **66** (en vert) à 25 °C dans CH₂Cl₂ à $c = 1$ à 10×10^{-5} M pour l'absorption, $c = 1$ à 10×10^{-7} M pour l'émission ($\lambda_{\text{exc}} = 570$ à 590 nm) et $c = 1$ à 10×10^{-7} M pour l'excitation ($\lambda_{\text{em}} = 669$ à 690 nm).

d'absorption et d'émission sont déplacés respectivement de 31 et 43 nm vers les basses énergies. Dans ce cas, le coefficient d'absorption molaire diminue ($46\ 000\ \text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$). Le même phénomène est observé pour le rendement quantique de fluorescence (58% dans le dichlorométhane), ce qui est en accord avec l'augmentation de la constante de vitesse des transitions non radiatives (k_{nr}).

L'introduction des groupements hydrophiles sur l'atome de bore provoque un déplacement hypsochrome par rapport au composé **22** (Figure 5.12). Cet effet peut être expliqué par une diminution de la coplanarité entre les thiényles et le corps du BODIPY à cause de la présence des diméthylaminopropynes. La quaternisation des amines n'entraîne pas de modifications significatives des longueurs d'onde d'absorption et d'émission qui se situent respectivement vers 600 et 650 nm. Le rendement quantique de fluorescence varie, quant à lui, de 47 à 69% dans le DMSO.

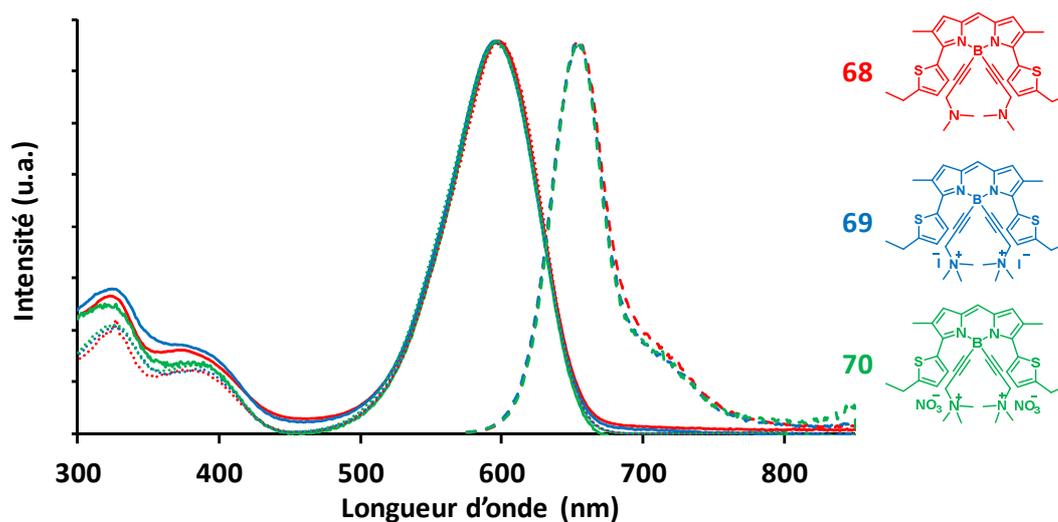


Figure 5.12 : Spectres d'absorption (trait plein), d'émission (tirets) et d'excitation (trait pointillé) pour les composés **68** (en rouge), **69** (en bleu) et **70** (en vert) à 25 °C dans le DMSO à $c = 6$ à 11×10^{-6} M pour l'absorption, $c = 6$ à 11×10^{-7} M pour l'émission ($\lambda_{exc} = 570$ nm) et $c = 6$ à 11×10^{-7} M pour l'excitation ($\lambda_{em} = 654$ nm).

Enfin, les propriétés photophysiques des composés **67** et **70** ont été mesurées dans l'eau (pH neutre) (Figure 5.13). Le composé **67** présente une absorption correspondant à la transition $S_0 \rightarrow S_1$ à 607 nm et une émission dans le rouge à 675 nm avec un rendement quantique de fluorescence de 27% dans l'eau. Il est à noter que le coefficient d'absorption molaire diminue fortement dans l'eau, avec une valeur de $27\ 000\ \text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. Par ailleurs, le composé **70** semble être le BODIPY le plus adapté pour des études en milieu aqueux puisqu'il présente les meilleurs résultats avec une longueur d'onde d'absorption à 589 nm, un coefficient

d'absorption molaire de $32\,000\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, une longueur d'onde d'émission dans le rouge à 644 nm et un rendement quantique de fluorescence élevé de 60% dans l'eau.

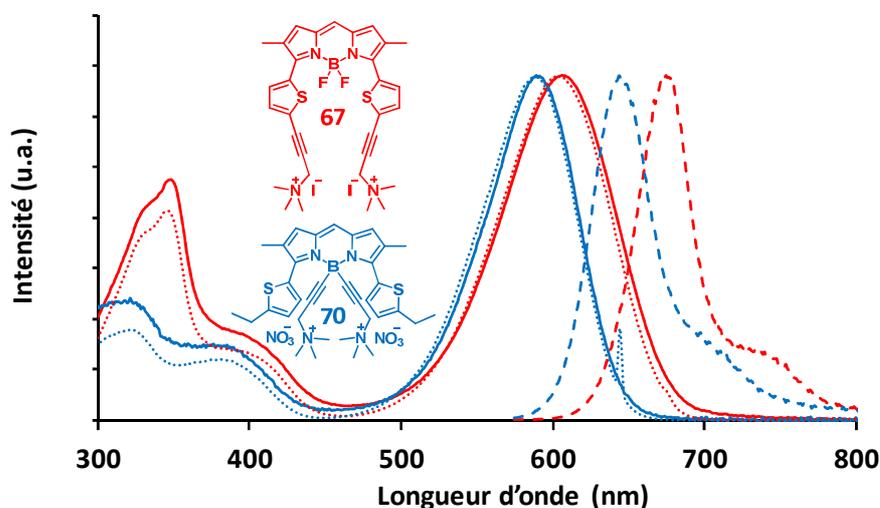


Figure 5.13 : Spectres d'absorption (trait plein), d'émission (tirets) et d'excitation (trait pointillé) pour les composés **67** (en rouge) et **70** (en bleu) à 25 °C dans H₂O à $c = 6 \text{ à } 10 \times 10^{-6}\text{ M}$ pour l'absorption, $c = 6 \text{ à } 10 \times 10^{-7}\text{ M}$ pour l'émission ($\lambda_{\text{exc}} = 570\text{ nm}$) et $c = 6 \text{ à } 10 \times 10^{-7}\text{ M}$ pour l'excitation ($\lambda_{\text{em}} = 644 \text{ à } 675\text{ nm}$).

L'introduction d'ammoniums quaternaires sur le thiényl-BODIPY permet d'obtenir différents composés dicationiques : le composé **64** est obtenu avec un rendement global de 92% à partir du composé **12** et le composé **70** est obtenu avec un rendement global de 76% à partir du composé **20**. Ces fluorophores présentent une bonne solubilité dans l'eau, avec une émission intense dans le rouge ($\lambda_{\text{em}} = 675\text{ nm}$, $\Phi_{\text{F}} = 27\%$ pour le composé **67** et $\lambda_{\text{em}} = 644\text{ nm}$, $\Phi_{\text{F}} = 60\%$ pour le composé **70**). Ces résultats sont les meilleurs obtenus pour des BODIPYs solubles dans l'eau et émettant dans ce domaine de longueurs d'onde.²⁰⁷

2. La détection de cystéine

Nous avons vu dans la première partie qu'il était possible de solubiliser dans l'eau un dérivé de dithiényl-BODIPY tout en maintenant une émission située dans le rouge (autour de 650 nm) avec de bons rendements quantiques de fluorescence (autour de 60%). Nous nous proposons de mettre à profit cette hydrosolubilité pour la détection de cystéine dans des conditions physiologiques.

²⁰⁷ Poirel, A. ; Retailleau, P. ; De Nicola, A. ; Ziessel, R. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1252-1257.

2.1. Introduction

2.1.1 Intérêts de la détection de cet acide aminé²⁰⁸

La cystéine est un acide aminé naturel fonctionnalisé par un groupement thiol (Figure 5.14) présent dans la plupart des protéines et qui est notamment responsable de la formation des ponts disulfure, à l'origine de la structure tertiaire des protéines. De plus, la molécule de cystéine intervient dans deux biosynthèses essentielles : celle de la mélanine, pigment naturel de la peau et des cheveux, et celle du coenzyme A, cofacteur qui joue un rôle important dans de nombreux cycles métaboliques. La cystéine est structurellement proche d'un autre acide aminé, l'homocystéine et d'un tripeptide soufré, le glutathion ; ces trois biomolécules jouent un rôle essentiel au niveau cellulaire dans la régulation des systèmes biologiques.²⁰⁹ Le dérèglement des concentrations cellulaires de ces thiols est le signe de nombreuses maladies comme la dégénérescence des leucocytes, le psoriasis, les maladies du foie, les cancers et la transmission du VIH.²¹⁰ Le glutathion, tripeptide composé de glutamine, cystéine et glycine, est un important anti-oxydant. Il existe sous deux formes : la forme oxydée (GSSG) et la forme réduite (GSH). Il joue le rôle de tampon oxydoréducteur en étant la principale défense intracellulaire contre le stress oxydant et permet, entre autres, de détoxifier les cellules de nombreux composés électrophiles et des peroxydes. Le maintien d'un rapport GSH:GSSG intracellulaire est donc vital pour l'organisme.²¹¹

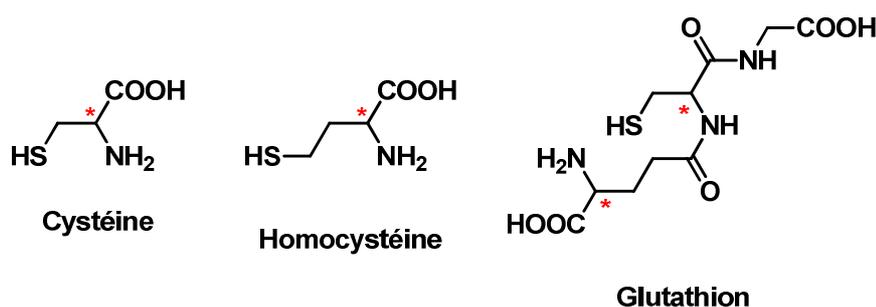


Figure 5.14 : Structure de la cystéine, de l'homocystéine et du glutathion. Ces trois molécules présentent un ou plusieurs centres de chiralité.

La cystéine, quant à elle, peut facilement s'oxyder en cystine (dimère de cystéine). Cette oxydation est réversible, mais d'autres formes d'oxydation en acides sulfonique ou sulfurique

²⁰⁸ Chen, X. ; Zhou, Y. ; Peng, X. ; Yoon, J. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2120-2135.

²⁰⁹ Townsend, D. M. ; Tew, K. D. ; Tapiero, H. *Biomed. Pharmacother.* **2003**, *57*, 145-155.

²¹⁰ Herzenberg, L. A. ; De Rosa, S. C. ; Dubs, J. G. ; Roederer, M. ; Anderson, M. T. ; Ela, S. W. ; Deresinski, S. C. ; Herzenberg, L. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1997**, *94*, 1967-1972.

²¹¹ Tew, K. D. ; Townsend, D. M. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2011**, *15*, 156-161.

sont irréversibles et sont la conséquence d'un stress oxydant.²¹² La déficience en cystéine est à l'origine de problèmes de croissance chez l'enfant, de la dépigmentation des cheveux, d'œdèmes, de léthargie, de dommages au foie, de la perte de muscle et de graisse et de lésions cutanées.²¹³

Il apparaît donc très important de pouvoir détecter ces biomolécules soufrées dans des conditions physiologiques afin de diagnostiquer les maladies qui s'y rapportent à un stade précoce. De nombreuses techniques ont déjà été employées telles que la chromatographie liquide haute performance (HPLC), l'électrophorèse et la spectrométrie de masse.²⁰⁸ Toutefois, la détection optique reste la plus appropriée et plus spécifiquement, la fluorescence qui présente de nombreux avantages : la simplicité de mise en œuvre, la sensibilité de la détection (jusqu'à 10^{-7} M) et la possibilité de réaliser des mesures *in vivo*. Pour détecter ces biomolécules, les sondes utilisent le caractère nucléophile des thiols et leur capacité à se coordonner aux ions métalliques. Différentes sondes appliquées à la détection de la cystéine ont été décrites dans la littérature.

2.1.2 Les dispositifs développés

Des sondes colorimétriques et fluorescentes ont été décrites par réaction du groupement thiol de la cystéine au travers d'additions de Michael, de ruptures de sulfonamides et d'esters de sulfonate, de cyclisations avec des aldéhydes, et d'autres réactions faisant intervenir des complexes métalliques ou encore des nanoparticules. La détection de cystéine s'effectue alors par une modification des propriétés optiques des colorants (absorption et/ou émission).

Une première méthode consiste à détecter la cystéine par réaction d'addition 1,4 de Michael du groupement thiol sur une sonde porteuse d'une cétone α,β -insaturée. Par exemple, Zhou *et al.* utilisent une coumarine fonctionnalisée et soluble dans l'eau comme sonde moléculaire (Figure 5.15).²¹⁴ Ce dérivé présente une absorption maximale à 475 nm mais n'est pas fluorescent du fait d'un fort ICT entre le groupement diéthylamino et le motif pyridinium. L'addition de cystéine sur la cétone α,β -insaturée rompt la conjugaison entre ces deux groupements et la fluorescence de la coumarine ($\lambda_{em} = 500$ nm) est alors restaurée (Figure 5.15.b). L'addition de cystéine provoque également un déplacement hypsochrome de la

²¹² Izquierdo-Alvarez, A. ; Martinez-Ruiz, A. J. *Prot.* **2011**, *75*, 329-338.

²¹³ Shahrokhian, S. *Anal. Chem.* **2001**, *73*, 5972-5978.

²¹⁴ Zhou, X. ; Jin, X. ; Sun, G. ; Wu, X. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7817-7824.

longueur d'onde d'absorption de 475 à 452 nm (Figure 5.15.c). L'étude compétitive en présence de plusieurs analytes, notamment l'homocystéine et le glutathion, a permis de conclure que cette sonde est spécifique à la cystéine dans un tampon phosphate à pH = 7,4 (Figure 5.15.d). Ceci peut être expliqué par une réactivité plus importante de la cystéine vis-à-vis d'autres acides aminés.²¹⁵

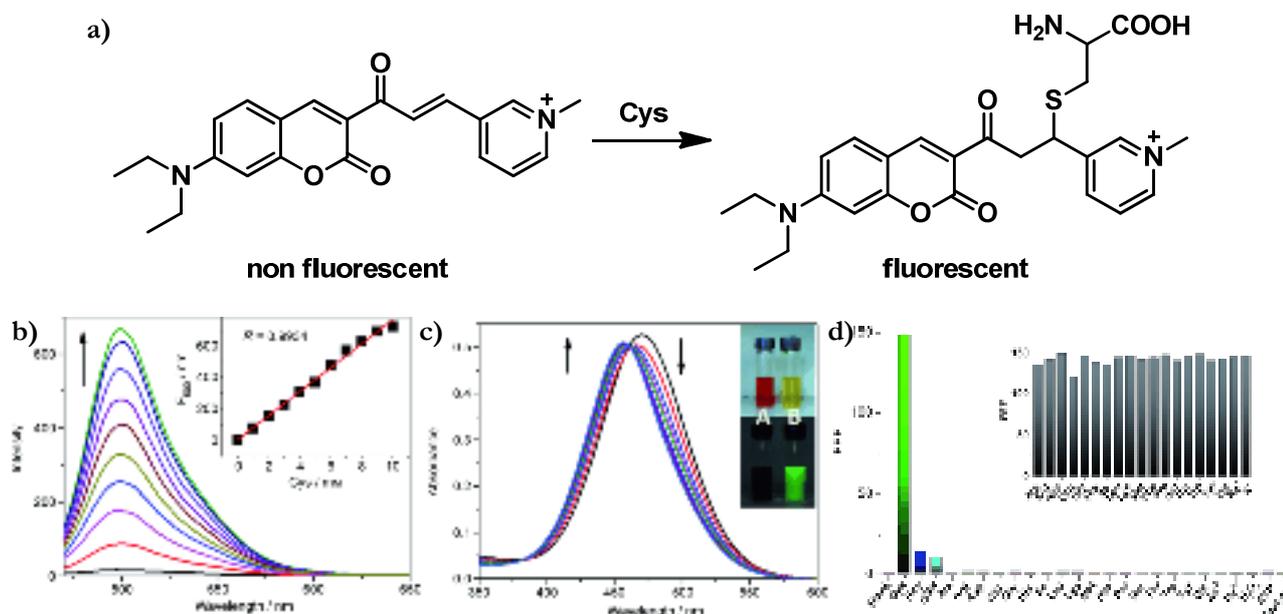


Figure 5.15 : Détection de cystéine à l'aide d'une coumarine. (a) Structure de la sonde et du bioconjugué ; (b) spectre de fluorescence ; (c) spectre d'absorption ; (d) étude de sélectivité.

L'addition de Michael peut également avoir lieu sur : (i) un acrylate inséré sur une fluorescéine,²¹⁶ une cyanine²¹⁷ ou un benzothiazole,²¹⁸ (ii) un maléimide,^{219,220} (iii) ou sur des dérivés plus spécifiques comme une squarine²²¹ ou un croconium.²²²

Un autre type de réaction décrit dans la littérature est la rupture d'un sulfonate ou d'un sulfonamide en présence de cystéine. Zhao *et al.* ont présenté un dérivé de pyrène fonctionnalisé par des groupements 2,4-dinitrobenzylsulfoniques connectés au fluorophore par des alcynes (Figure 5.16).²²³ Des calculs théoriques ont permis de concevoir la structure moléculaire du fluorophore et d'anticiper une extinction de la fluorescence induit par un

²¹⁵ Lin, W. ; Yuan, L. ; Cao, Z. ; Feng, Y. ; Long, L. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5096-5103.

²¹⁶ Wang, H. ; Zhou, G. ; Gai, H. ; Chen, X. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8341-8343.

²¹⁷ Guo, Z. ; Nam, S. W. ; Park, S. ; Yoon, J. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2760-2765.

²¹⁸ Yang, X. ; Guo, Y. ; Strongin, R. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 10690-10693.

²¹⁹ Langmuir, M. E. ; Yang, J. -R. ; Moussa, A. M. ; Laura, R. ; Le Compte, K. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3989-3992.

²²⁰ Huang, K. ; Bulik, I. W. ; Marti, A. A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11760-11762.

²²¹ Ros-Lis, J. V. ; García, B. ; Jimenez, D. ; Martinez-Manez, R. ; Sancenon, F. ; Soto, J. ; Gonzalvo, F. ; Valdecabres, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4064-4065.

²²² Zhang, X. ; Li, C. ; Cheng, X. ; Wang, X. ; Zhang, B. *Sens. Actuators, B*, **2008**, *129*, 152-157.

²²³ Ji, S. ; Yang, J. ; Yang, Q. ; Liu, S. ; Chen, M. ; Zhao, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4855-4865.

transfert de charge entre le dérivé pyrénique électro-donneur et les unités dinitrobenzylsulfoniques électro-acceptrices. La fluorescence est restaurée par rupture des liaisons des unités acceptrices en présence de cystéine dans un mélange méthanol/eau 4:1 avec l'apparition d'une forte bande d'émission centrée autour de 560 nm.

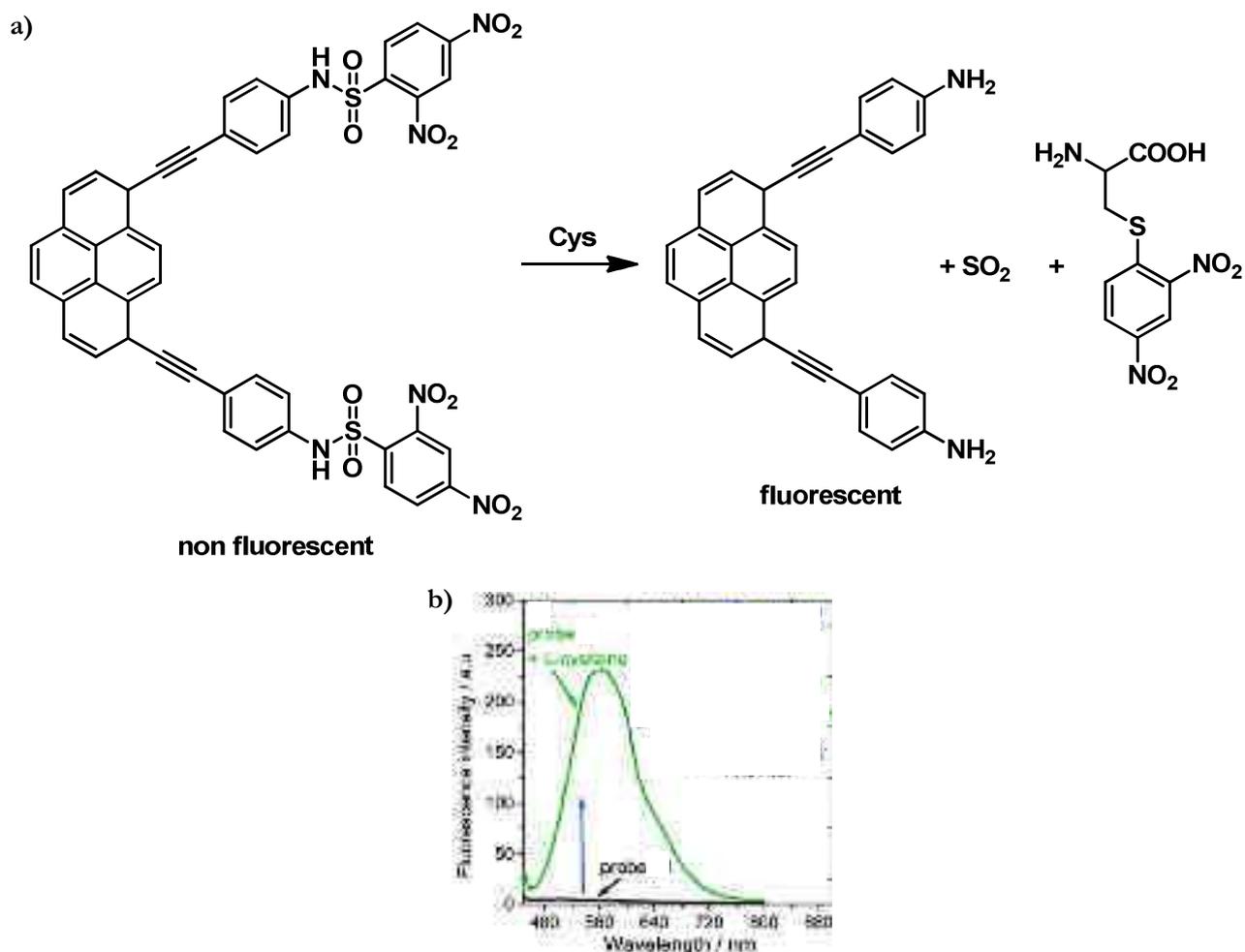


Figure 5.16 : Détection de cystéine à l'aide d'un pyrène. (a) Structure de la sonde et du bioconjugué ; (b) spectre de fluorescence (méthanol/H₂O 4:1).

D'autres exemples analogues faisant intervenir des fluorophores comme des rhodamines,²²⁴ des fluorescéines,²²⁵ des coumarines²²⁶ et des complexes d'iridium²²⁷ ont également été publiés.

Une troisième méthode couramment utilisée pour concevoir des sondes moléculaires permettant de détecter la cystéine consiste en l'insertion d'une ou de plusieurs fonctions

²²⁴ Shibata, A. ; Furukawa, K. ; Abe, H. ; Tsuneda, S. ; Ito, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2246-2249.

²²⁵ Maeda, H. ; Matsuno, H. ; Ushida, M. ; Katayama, K. ; Saeki, K. ; Itoh, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2922-2925.

²²⁶ Wei, M. ; Yin, P. ; Shen, Y. ; Zhang, L. ; Deng, J. ; Xue, S. ; Li, H. ; Guo, B. ; Zhang, Y. ; Yao, S. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4640-4642.

²²⁷ Tang, Y. ; Yang, H. -R. ; Sun, H. -S. ; Liu, S. -J. ; Wang, J. -X. ; Zhao, Q. ; Liu, X. -M. ; Xu, W. -J. ; Li, S. -B. ; Huang, W. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1311-1319.

aldéhydes sur des fluorophores. En effet, les groupements *N*-terminaux des cystéines réagissent avec les fonctions aldéhydes pour former des cycles thiazolidines.²²⁸ Cette réaction a été utilisée pour marquer des peptides et des protéines.²²⁹ Par exemple, Strongin *et al.* ont décrit une fluorescéine fonctionnalisée par deux fonctions aldéhydes permettant de détecter la présence de cystéine ou d'homocystéine par colorimétrie (la couleur vire du jaune à l'orange et la longueur d'onde d'absorption passe de 480 à 505 nm) (Figure 5.17.a, b et c).²³⁰ Cette addition s'accompagne d'une extinction de la fluorescence (Figure 5.17.d). Des études compétitives en présence d'autres thiols, acides aminés ou amines ont permis de confirmer la sélectivité de cette sonde vis-à-vis de la cystéine et de l'homocystéine. En revanche, ce fluorophore ne permet pas de discriminer la cystéine et l'homocystéine du fait de la rapidité de formation des cycles à 5 ou 6 chaînons.

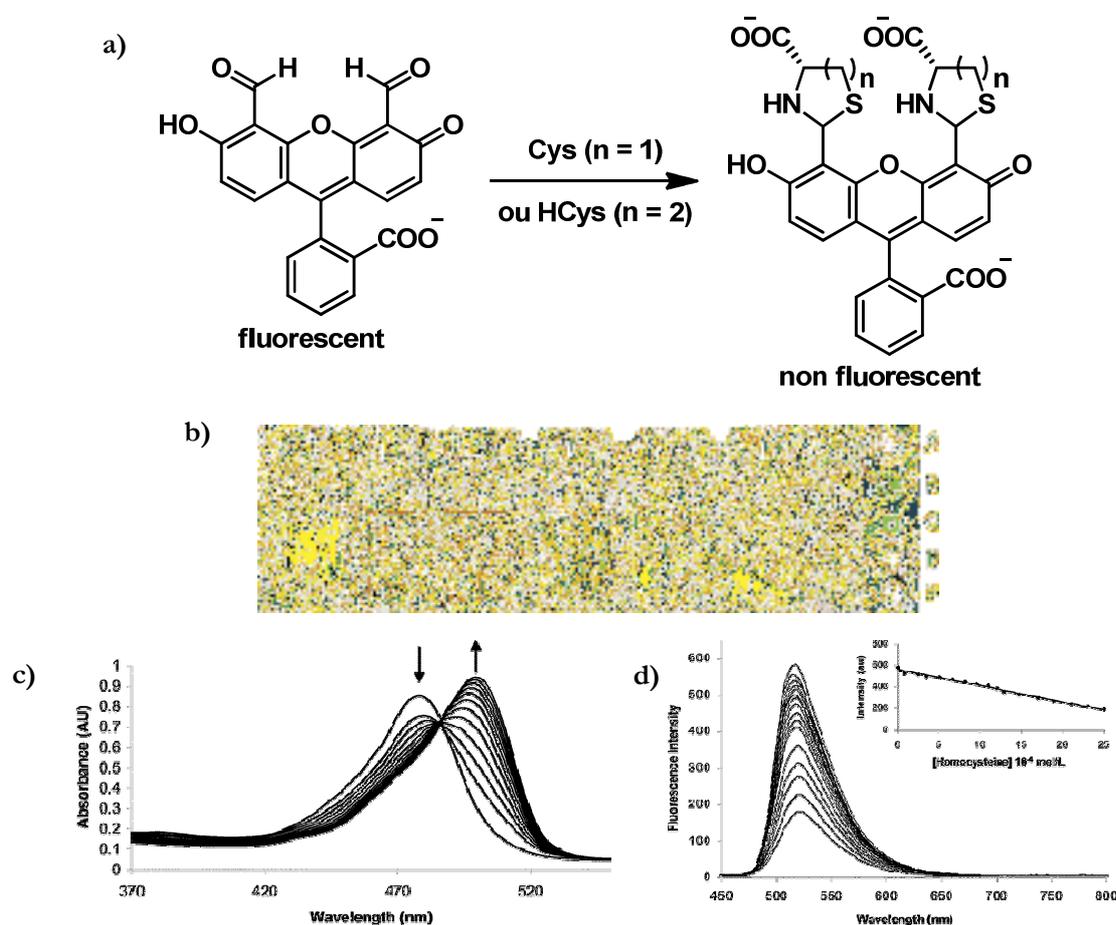


Figure 5.17 : Détection de cystéine à l'aide d'une fluorescéine. (a) Structure de la sonde et du bioconjugué ; (b) changements colorimétriques de la fluorescéine avec différents analytes (1 000 équivalents) dans l'eau (pH = 9,5) : A, pas d'analyte ; B, L-cystéine ; C, L-homocystéine ; D, sérum d'albumine bovine ; E, glycine ; F, *n*-propylamine avec les dépôts respectifs en lumière visible et UV ; (c) spectre d'absorption ; (d) spectre de fluorescence.

²²⁸ Huang, T. -C. ; Huang, L. -Z. ; Ho, C. -T. *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 224-227.

²²⁹ Tolbert, T. J. ; Wong, C. -H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2171-2174.

²³⁰ Rusin, O. ; Saint Luce, N. N. ; Agbaria, R. A. ; Escobedo, J. O. ; Jiang, S. ; Warner, I. M. ; Dawan, F. B. ; Lian, K. ; Strongin, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 438-439.

D'autres exemples de détection de cystéine avec des sondes fonctionnalisées par des aldéhydes ont été publiés dans la littérature utilisant divers fluorophores comme les cyanines,²³¹ les anthracènes,²³² les tétraphényléthylènes²³³ ou les carbazoles.²³⁴

En plus des trois principales méthodes de détection présentées ci-dessus, d'autres méthodes permettant de détecter la cystéine ont également été mises au point, parmi lesquelles nous pouvons citer la rupture de liaisons sélénium-azote,²³⁵ l'interaction avec des complexes métalliques d'iridium²³⁶ ou l'interaction avec des nanoparticules d'argent.²³⁷

Récemment, des BODIPYs ont été utilisés pour la détection de cystéine. Le premier exemple présenté ici a été décrit par Akkaya *et al.* avec un BODIPY hydrosoluble grâce à l'introduction de chaînes polyéthylène glycoliques et fonctionnalisé par un groupement nitroéthylène en position 2 (Figure 5.18.a).²³⁸ La présence du groupement nitro induit un ICT qui a pour conséquence d'éteindre la fluorescence. La sonde est solubilisée dans un mélange 8:2 d'acétonitrile et d'un tampon phosphate (pH = 7,2) et 400 équivalents de cystéine sont ajoutés. L'addition de la cystéine sur la double liaison pauvre en électron par réaction de Michael rompt l'ICT et permet de restaurer une fluorescence à 515 nm. Parallèlement à ces travaux, Xie *et al.*

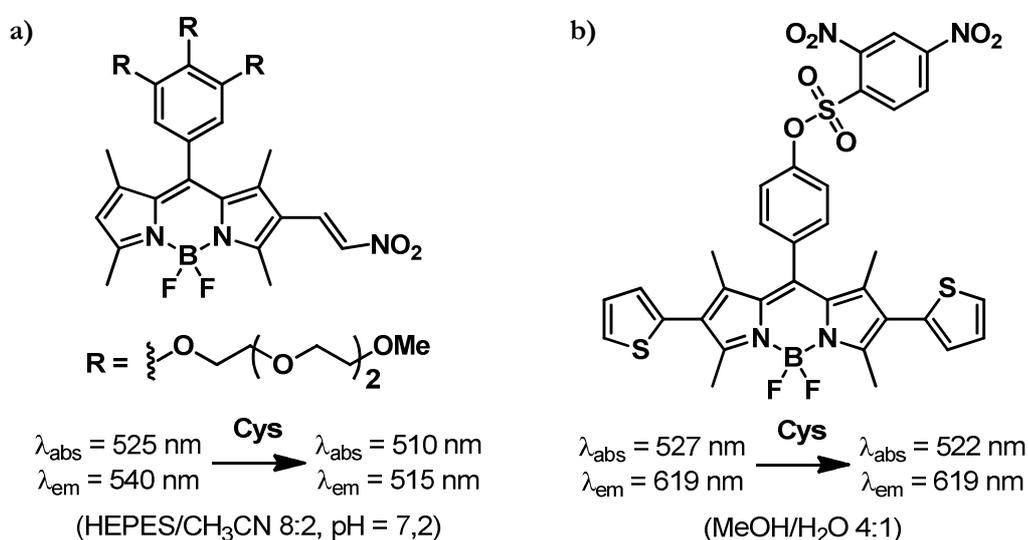


Figure 5.18 : Exemples de BODIPYs utilisés pour la détection de cystéine.

²³¹ Kong, F. ; Liu, R. ; Chi, R. ; Wang, X. ; Xu, K. ; Tang, B. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 9176-9178.

²³² Acharya, J. R. ; Zhang, H. ; Li, X. ; Nesterov, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 880-881.

²³³ Mei, J. ; Wang, Y. ; Tong, J. ; Wang, J. ; Qin, A. ; Sun, J. Z. ; Tang, B. Z. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 613-620.

²³⁴ Yang, Z. ; Zhao, N. ; Sun, Y. ; Miao, F. ; Liu, Y. ; Liu, X. ; Zhang, Y. ; Ai, W. ; Song, G. ; Shen, X. ; Yu, X. ; Sun, J. ; Wong, W. -Y. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 3442-3444.

²³⁵ Wang, R. ; Chen, L. ; Liu, P. ; Zhang, Q. ; Wang, Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 11343-11349.

²³⁶ Leung, K. -H. ; He, H. -Z. ; Ma, V. P. -Y. ; Chan, D. S. -H. ; Leung, C. -H. ; Ma, D. -L. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 771-773.

²³⁷ Athilakshmi, J. ; Mohan, M. ; Chand, D. K. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 427-430.

²³⁸ Isik, M. ; Ozdemir, T. ; Turan, I. S. ; Kolemen, S. ; Akaya, E. U. *Org. Lett.* **2013**, 15, 216-219.

ont développé une sonde à partir d'un 2,6-dithiényl-BODIPY présentant un déplacement de Stokes important (Figure 5.18.b).²³⁹ L'introduction d'un groupement dinitrobenzylsulfonate en position 8 a permis la détection de biothiols dans un mélange 1:4 d'eau et de méthanol. En absence de cystéine, le fluorophore est éteint à cause d'un fort ICT entre le sulfonate et le BODIPY. L'ajout de 200 équivalents de cystéine provoque la rupture de la liaison S–O et le rétablissement de la fluorescence à 619 nm. D'autres BODIPYs fonctionnalisés par des groupements dinitrobenzylsulfonates pour la détection de cystéine ont été décrits dans la littérature.^{240,241,242,243}

L'exemple décrit par Ravikanth *et al.* utilise l'addition 1,4 de Michael sur des groupements de type acroléine introduits en positions 3 et 5 du BODIPY (l'insertion d'aldéhydes en positions 3 et 5 ne permet pas d'isoler de cycles thiazolidines suffisamment stables pour une étude spectroscopique) (Figure 5.19.a).²⁴⁴ L'addition de cystéine ou d'homocystéine (de 0 à 35 équivalents, dans un mélange 9:1 de tampon phosphate à pH = 7,4 et d'acétonitrile) entraîne une modification des propriétés optiques du BODIPY avec un effet hypsochrome des longueurs d'ondes d'absorption et d'émission. La présence d'autres biomolécules, y compris le glutathion, n'a pas entraîné de changement significatif des propriétés optiques. Enfin, des expériences en microscopie de fluorescence ont permis de démontrer la bonne perméabilité membranaire du BODIPY et la possibilité de réaliser une détection

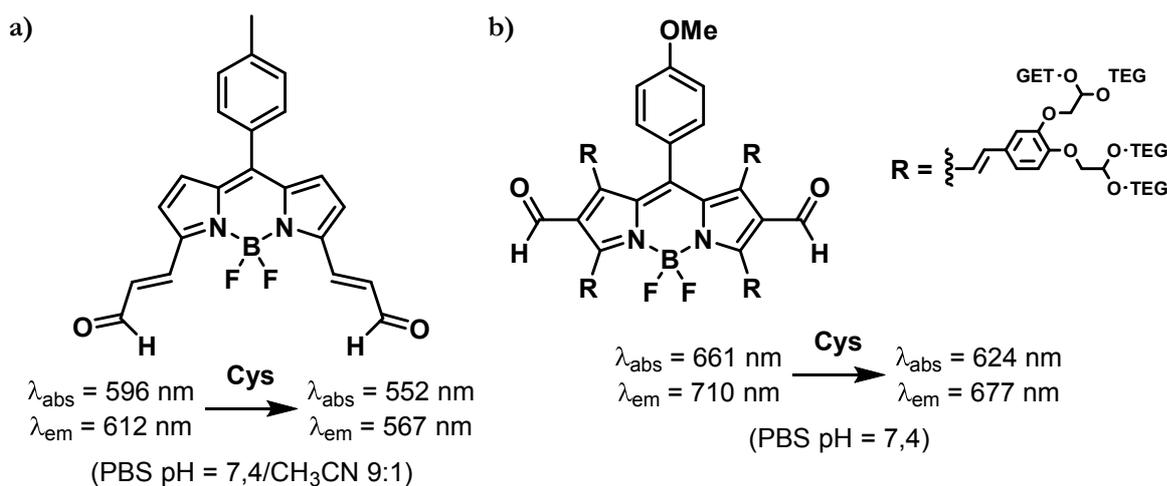


Figure 5.19 : Exemples de BODIPYs utilisés pour la détection de cystéine.

²³⁹ Chen, Y. ; Zhao, J. ; Guo, H. ; Xie, L. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2192-2206.

²⁴⁰ Lu, J. ; Sun, C. ; Chen, W. ; Ma, H. ; Shi, W. ; Li, X. *Talanta*, **2011**, *83*, 1050-1056.

²⁴¹ Shao, J. ; Guo, H. ; Ji, S. ; Zhao, J. *Biosens. Bioelectron.* **2011**, *26*, 3012-3017.

²⁴² Jiang, X. -D. ; Zhang, J. ; Shao, X. ; Zhao, W. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1966-1968.

²⁴³ Shao, J. ; Sun, H. ; Guo, H. ; Ji, S. ; Zhao, J. ; Wu, W. ; Yuan, X. ; Zhang, C. ; James, T. D. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1049-1061.

²⁴⁴ Madhu, S. ; Gonnade, R. ; Ravikanth, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5056-5060.

intracellulaire de la cystéine. En 2012, un système a été développé par Liu *et al.* à partir d'un diformyl-BODIPY solubilisé dans l'eau grâce à l'introduction de chaînes polyéthylène glycoliques en positions 1,3,5 et 7 (Figure 5.19.b).²⁴⁵ En l'absence de cystéine, ce BODIPY présente une intensité de fluorescence très faible du fait de la présence des deux formyls. En revanche, en présence d'un large excès de cystéine (500 équivalents), l'intensité de fluorescence est multipliée par 60. La formation du cycle thiazolidine entraîne un léger effet bathochrome sur les longueurs d'onde d'absorption et d'émission. Nous pouvons noter que cette réponse est sélective vis-à-vis d'autres acides aminés.

D'autres méthodes ont été mises en œuvre pour la détection de cystéine à l'aide de BODIPYs. Ainsi, Yang *et al.* ont développé un BODIPY fonctionnalisé par un groupement nitrothiophénol en position 3, permettant la détection de cystéine par augmentation de l'intensité de fluorescence en discriminant l'homocystéine et le glutathion grâce à la cinétique de la réaction.²⁴⁶ Churchill *et al.* ont publié la synthèse d'un BODIPY complexé à un atome de cuivre divalent et permettant la détection de la cystéine grâce à la forte affinité du cuivre (II) pour les thiols.²⁴⁷ La présence de cuivre (II) entraîne une extinction de la fluorescence du BODIPY qui est restaurée en présence de cystéine. La reconnaissance est sélective à la cystéine vis-à-vis d'autres thiols comme l'homocystéine ou le glutathion. Parallèlement, Shao *et al.* ont conçu une sonde similaire faisant intervenir le cuivre (II) mais qui ne permet pas de discriminer la cystéine de l'homocystéine.²⁴⁸

La diversité des exemples de colorants fonctionnalisés pour détecter sélectivement la cystéine montre l'importance de sa détection.^{249,250}

2.1.3 Molécule cible

La majorité des systèmes présentés pour la détection de cystéine sont des fluorophores qui n'émettent pas dans la fenêtre thérapeutique (de 650 à 900 nm). Afin de développer une sonde pour la détection de cystéine qui fluoresce dans cette gamme de longueurs d'onde, le

²⁴⁵ Zhu, S. ; Zhang, J. ; Vegesna, G. ; Tiwari, A. ; Luo, F. -T. ; Zeller, M. ; Luck, R. ; Li, H. ; Green, S. ; Liu, H. *RSC Advances*, **2012**, *2*, 404-407.

²⁴⁶ Niu, L. -Y. ; Guan, Y. -S. ; Chen, Y. -Z. ; Wu, L. -Z. ; Tung, C. -H. ; Yang, Q. -Z. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1294-1296.

²⁴⁷ Tsay, O. G. ; Lee, K. M. ; Churchill, D. G. *New J. Chem.* **2012**, *36*, 1949-1952.

²⁴⁸ Li, Q. ; Guo, Y. ; Shao, S. *Sens. Actuators B*, **2012**, *171*, 872-877.

²⁴⁹ Chen, X. ; Pradhan, T. ; Wang, F. ; Kim, J. S. ; Yoon, J. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1910-1956.

²⁵⁰ Zhou, Y. ; Yoon, J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 52-67.

choix s'est porté sur le 2,6-diméthyl-3,5-dithiényl-BODIPY que nous nous proposons de fonctionnaliser en position 1 par une fonction aldéhyde. (Figure 5.20).

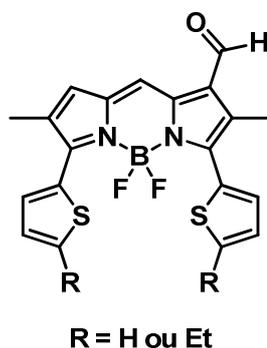


Figure 5.20 : Structure de la sonde moléculaire choisie pour notre étude.

Par ailleurs, il a été montré dans la première partie de ce chapitre que le 3,5-dithiényl-BODIPY peut être solubilisé dans les milieux aqueux, tout en préservant ses propriétés optiques.

2.2. Introduction d'une fonction aldéhyde pour la détection de cystéine

L'insertion d'une fonction aldéhyde sur le corps du BODIPY permet d'envisager de multiples applications : la détection d'acides aminés soufrés comme la cystéine et l'homocystéine, mais aussi la possibilité d'introduire d'autres fonctions comme des acides carboxyliques, des cyanos, des nitros, des oximes, etc. qui peuvent s'avérer intéressantes par exemple pour envisager une bioconjugaison.²⁵¹

2.2.1. Formylation du dithiényl-BODIPY

Nos premiers essais de formylation ont été inspirés par des travaux de formylation des BODIPYs en position 2 et 6 par Hao *et al.*²⁵² et ont été réalisés sur le composé **11** (Figure 5.21). Le réactif de Vilsmeier a d'abord été formé en présence d'un excès de POCl₃ et de DMF anhydre. Il est alors ajouté au BODIPY **11** dans le 1,2-dichloroéthane et le milieu réactionnel est chauffé à 50 °C pendant 18 heures. Après hydrolyse en milieu basique, deux aldéhydes ont été isolés par chromatographie sur colonne de silice : le produit majoritaire (65%) est le composé **71** qui correspond à la formylation en position α du groupement thiénylique ; le

²⁵¹ Zhu, S. ; Bi, J. ; Vegesna, G. ; Zhang, J. ; Luo, F. -T. ; Valenzano, L. ; Liu, H. *RSC Advances*, **2013**, *3*, 4793-4800.

²⁵² Jiao, L. ; Yu, C. ; Li, J. ; Wang, Z. ; Wu, M. ; Hao, E. J. *Org. Chem.* **2009**, *74*, 7525-7528.

produit minoritaire (9%) est le composé **72** qui correspond à la formylation en position 1. Des résultats similaires avaient été obtenus lors des réactions d'halogénéation. La bonne réactivité du groupement thiénylique permet d'expliquer la régiosélectivité de la réaction.

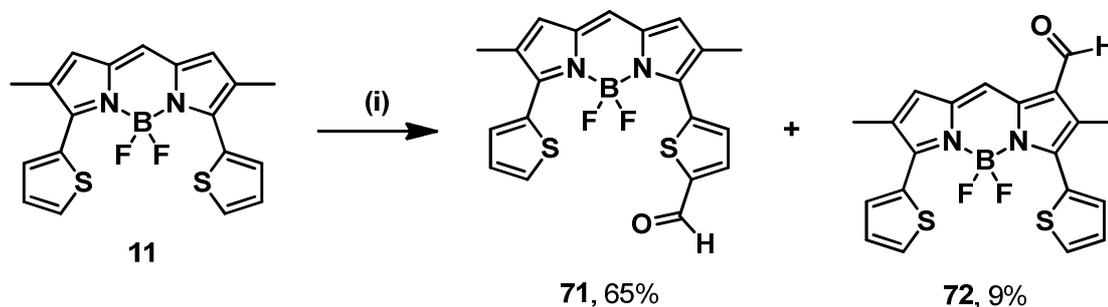


Figure 5.21 : Synthèse des composés **71** et **72**. (i) POCl₃ (130 équiv), DMF, C₂H₄Cl₂, 50 °C, 18 h.

Pour formyler sélectivement en position 1 du BODIPY, il est possible d'utiliser le composé **20** où la position α des groupements thiényliques a été bloquée par des éthyles (Figure 5.22). Dans les mêmes conditions que précédemment (POCl₃, DMF dans le 1,2-dichloroéthane), le composé **73** a été isolé avec un rendement de 85% sous la forme d'aiguilles avec des reflets métalliques verts après recristallisation. Ce rendement a été obtenu en présence d'un large excès de POCl₃ (130 équivalents). En effet, avec dix équivalents, le composé **73** n'a été isolé qu'avec un rendement de 56%.

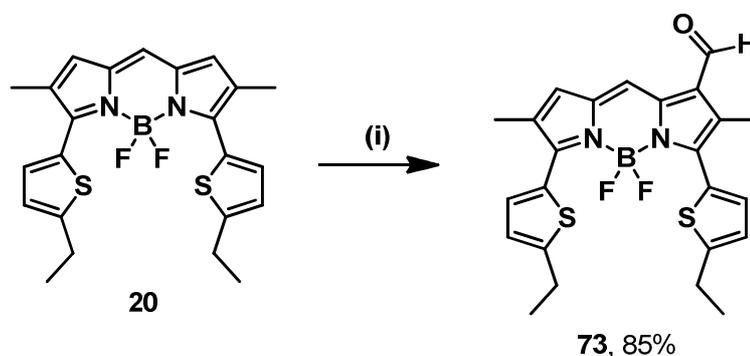


Figure 5.22 : Synthèse du composé **73**. (i) POCl₃ (130 équiv), DMF, C₂H₄Cl₂, 50 °C, 18 h.

2.2.2. Autres exemples de formylation

Afin de compléter l'étude sur la position 1, la formylation a été réalisée sur les tétraméthyl-BODIPYs **2** et **6** (Figure 5.23). La formylation du composé **2** permet d'isoler l'aldéhyde **74** avec un faible rendement de 8%.

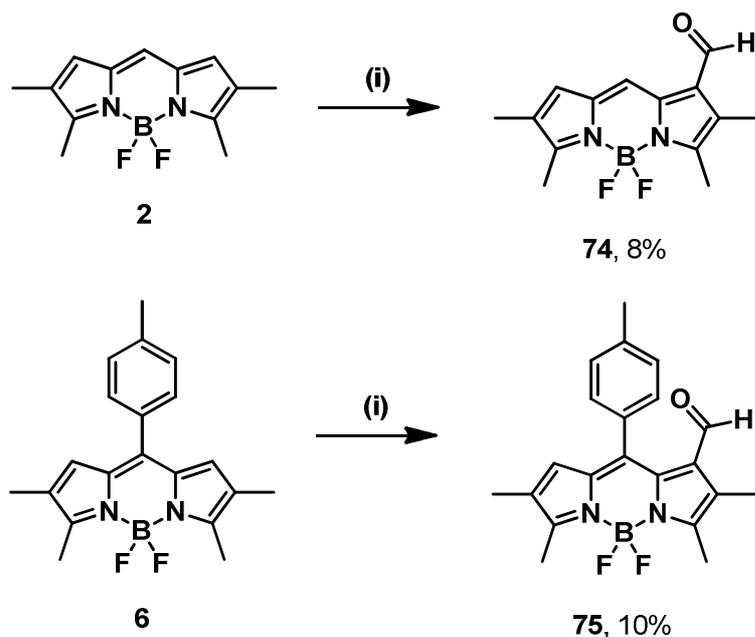


Figure 5.23 : Synthèse des composés **74** et **75**. (i) POCl_3 (130 équiv), DMF, $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$, 50 °C, 2 h.

La formylation du composé **6** a permis d'isoler le BODIPY **75** avec un rendement de 10% sous la forme de cristaux métalliques verts. Nous pouvons noter que si le temps de réaction est augmenté jusqu'à 18 heures, le BODIPY n'est isolé qu'avec un rendement de 5%, accompagné d'une dégradation importante.

2.2.3. Propriétés optiques

Les formyl-BODIPYs **71** à **74** ont été étudiés par spectroscopies d'absorption UV-visible et de fluorescence à 25 °C dans différents solvants (Tableau 5.2). Leur absorption est caractérisée par une bande principale comprise entre 572 et 651 nm avec des coefficients d'absorption molaire allant de 19 000 à 58 000 $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ et attribuée à la transition $S_0 \rightarrow S_1$. Ils présentent une bande d'émission intense entre 583 et 719 nm avec des rendements quantiques de fluorescence entre 10 et 78%. L'introduction d'un aldéhyde en position 1 provoque des changements des propriétés spectroscopiques plus marqués que lorsqu'il est introduit en position α des thiényles (Figure 5.24). En effet les propriétés optiques du composé **71** sont similaires à celles du composé **11** avec un faible déplacement bathochrome des longueurs d'onde d'absorption ($\lambda_{\text{abs}} = 604$ nm) et d'émission ($\lambda_{\text{em}} = 663$ nm) et un rendement quantique de fluorescence de 63% dans le dichlorométhane. Cependant, la polarité du solvant influence fortement le rendement quantique puisqu'il passe de 67% dans le toluène à 10% dans le DMSO. Il est à noter que le rendement quantique de fluorescence du tétraméthyl-BODIPY

formylé **74** reste élevé (78% dans le dichlorométhane) comparé aux analogues **72** et **73** qui possèdent une émission plus basse en énergie.

Tableau 5.2 : Données optiques pour les composés **2**, **11**, **20**, **71** à **74** déterminées à 25 °C. (a) Incertitude de mesure de ± 2 nm ; (b) le crésyl violet, $\Phi_F = 0,53$ dans le méthanol ($\lambda_{exc} = 546$ nm) et le tétraméthoxy-BODIPY, $\Phi_F = 0,49$ dans le dichlorométhane ($\lambda_{exc} = 650$ nm) ont été utilisés comme références. Tous les Φ_F sont corrigés en fonction de l'indice de réfraction du milieu, erreur estimée à 10% ; (c) incertitude de mesure de $\pm 0,5$ ns ; (d) constantes de vitesse calculées en utilisant les équations suivantes : $k_r = \Phi_F/\tau_F$ et $k_{nr} = (1-\Phi_F)/\tau_F$ en considérant que tous les électrons de l'état fondamental peuplent l'état excité ; (e) déplacement de Stokes calculé à partir de l'équation : $\Delta_s = (1/\lambda_{abs}) - (1/\lambda_{em})$.

Composés	λ_{abs}^a (nm)	ϵ ($M^{-1}cm^{-1}$)	λ_{em}^a (nm)	Φ_F^b	τ_F^c (ns)	k_r^d ($10^8 s^{-1}$)	k_{nr}^d ($10^8 s^{-1}$)	Δ_s^e (cm^{-1})	Solvants
11	597	58000	647	0,78	9,2	0,8	0,2	1300	CH ₂ Cl ₂
71	612	54000	666	0,67	-	-	-	1300	toluène
	604	51000	663	0,63	-	-	-	1500	CH ₂ Cl ₂
	600	52000	656	0,55	-	-	-	1400	EtOH
	604	29000	664	0,10	-	-	-	1500	DMSO
72	624	49000	690	0,38	7,8	0,5	0,8	1500	CH ₂ Cl ₂
20	616	58000	668	0,69	10,3	0,7	0,3	1300	CH ₂ Cl ₂
73	651	54000	717	0,26	-	-	-	1400	toluène
	643	50000	719	0,22	-	-	-	1600	CH ₂ Cl ₂
	636	50000	716	0,16	-	-	-	1800	EtOH
	639	19000	718	0,34	-	-	-	1700	DMSO
2	537	76000	544	0,87	11,8	0,7	0,1	240	CH ₂ Cl ₂
74	572	50000	583	0,78	9,7	0,8	0,2	300	CH ₂ Cl ₂

Le formyl-BODIPY **73** présente une longueur d'onde d'absorption à 643 nm dans le dichlorométhane, soit un déplacement bathochrome de 27 nm par rapport au composé **20** (Figure 5.24). La longueur d'onde d'émission est, quant à elle, déplacée de 51 nm. Le déplacement de Stokes est donc plus important et atteint $1\ 600\ cm^{-1}$. La présence de la fonction aldéhyde est responsable d'une diminution du rendement quantique de fluorescence

par rapport au composé **20**, probablement due à une transition $n \rightarrow \pi^*$ (22% pour le composé **73** contre 69% pour le composé **20** dans le dichlorométhane).

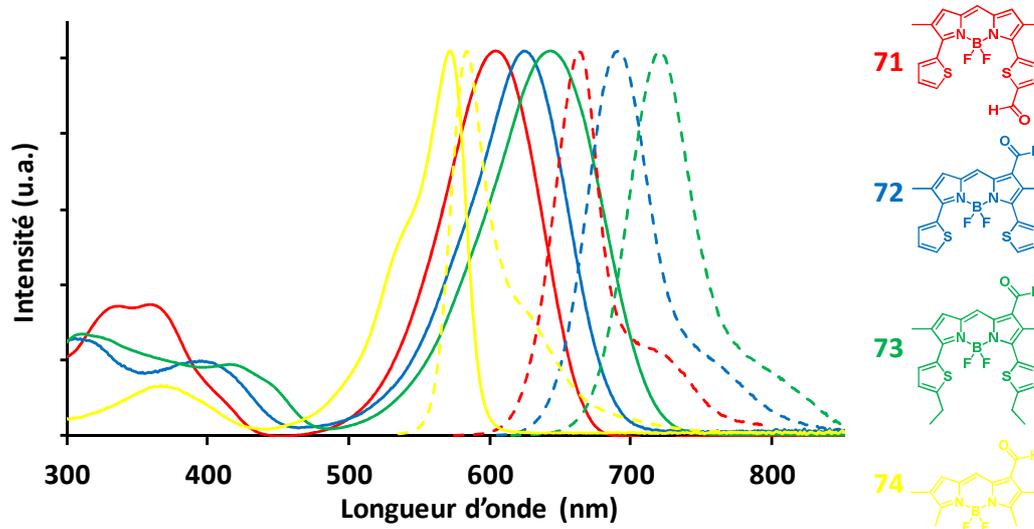


Figure 5.24 : Spectres d'absorption (trait plein) et d'émission (trait pointillé) à 25 °C dans CH₂Cl₂ pour les composés **71** (rouge), **72** (bleu), **73** (vert) et **74** (jaune) à $\epsilon = 1,45$ à $1,76 \times 10^{-5}$ M pour l'absorption et $\epsilon = 1,45$ à $1,76 \times 10^{-6}$ M pour l'émission ($\lambda_{\text{exc}} = 530$ à 610 nm).

2.3. Mise au point de la détection de cystéine

L'introduction d'une fonction aldéhyde en position 1 du BODIPY apporte une extension de la conjugaison électronique à l'origine du déplacement bathochrome des longueurs d'onde d'absorption et d'émission. L'addition de cystéine devrait mener à la formation d'un cycle thiazolidine (Figure 5.25) et par conséquent provoquer un effet hypsochrome sur les longueurs d'onde d'absorption et d'émission, conjugué à une augmentation de l'intensité de fluorescence (due à la disparition de la transition $n \rightarrow \pi^*$ de la fonction aldéhyde). Le système devrait être ratiométrique pour la détection de cystéine.

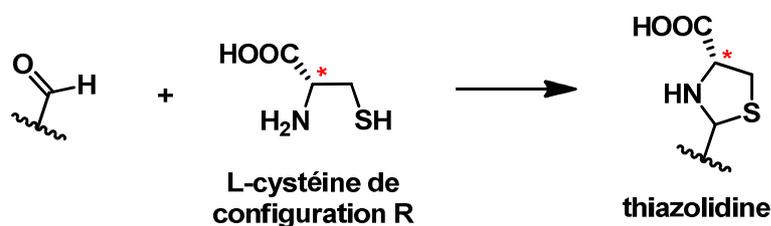


Figure 5.25 : Réaction d'addition de la L-cystéine sur un aldéhyde menant à un cycle thiazolidine.

Afin d'éviter la formation d'un trop grand nombre de diastéréomères, la L-cystéine commerciale a été choisie.

2.3.1. Premiers essais

Les premiers essais ont nécessité une mise au point des conditions de solvant. En effet, pour que la réaction se déroule en milieu homogène, il a fallu composer avec la nature purement organique du BODIPY **73** et le fait que la L-cystéine est uniquement soluble dans l'eau. Le solvant choisi a été l'éthanol. La faible solubilité du composé **73** dans l'éthanol conduit à travailler en milieu très dilué (30 mg d'aldéhyde pour 350 mL d'éthanol). La L-cystéine (1 équivalent) a été ajoutée en solution dans un minimum d'eau. La consommation du BODIPY **73** a nécessité l'agitation du milieu réactionnel à 40 °C pendant 18 heures (Figure 5.26). La purification a été réalisée par chromatographie sur colonne d'alumine. Deux fractions ont été isolées. La fraction la moins polaire contient un seul composé, **76**, résultant de l'acétalisation de l'aldéhyde avec le solvant. La fraction **77**, la plus polaire, est constituée de deux composés inséparables sur colonne.

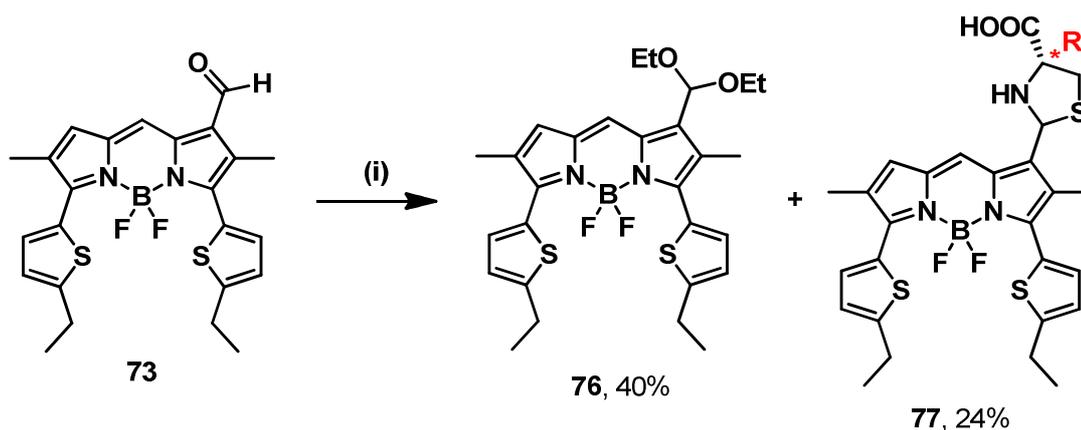


Figure 5.26 : Synthèse des composés **76** et **77**. (i) L-cystéine (1 équiv), EtOH, 40 °C, 18 h.

Sa RMN du proton dans le DMSO- d_6 permet d'observer l'obtention de deux BODIPYs fonctionnalisés par un cycle thiazolidine qui semblent être deux diastéréomères (Figure 5.27). Les signaux des protons H_a , H_c , H_7 et H_8 sont clairement dédoublés ainsi que les signaux des méthyles des positions 2 et 6 avec quatre signaux à 2,22, 2,21, 2,17 et 2,10 ppm au lieu de deux. Les signaux des thiényles (H_{Th}) intègrent pour 4 protons et sont plus ou moins dédoublés selon leur position par rapport aux centres stéréogènes. Les signaux correspondant aux protons H_b ne sont pas clairement définis car ils se superposent au signal de l'eau présente dans le DMSO- d_6 . Enfin les signaux des chaînes éthyliques sont identiques au produit de départ et ne semblent pas affectés par la présence des centres stéréogènes. D'après la valeur des intégrales des signaux de H_a , H_c et H_8 , un mélange 50/50 de deux diastéréomères est obtenu. Le premier centre stéréogène de la L-cystéine est fixé (R) et, lors de la cyclisation, un second

centre stéréogène est généré, menant à deux diastéréomères possibles : RS et RR. Par contre, la modélisation de la molécule fait apparaître que la rotation du cycle thiazolidine le long de la liaison C–C le reliant au BODIPY est bloquée par les atomes d’azote et de soufre. Cela induit la présence d’atropoisomères avec un troisième élément de chiralité, un axe de chiralité passant par la liaison C–C entre la thiazolidine et le BODIPY. Quatre diastéréomères peuvent donc se former : RSaS, RSaR, RRaS et RRaR. Or, seulement deux diastéréomères sont observés sur le spectre de RMN du proton. L’utilisation de la L-cystéine pure peut expliquer une induction asymétrique menant préférentiellement à ces deux diastéréomères.

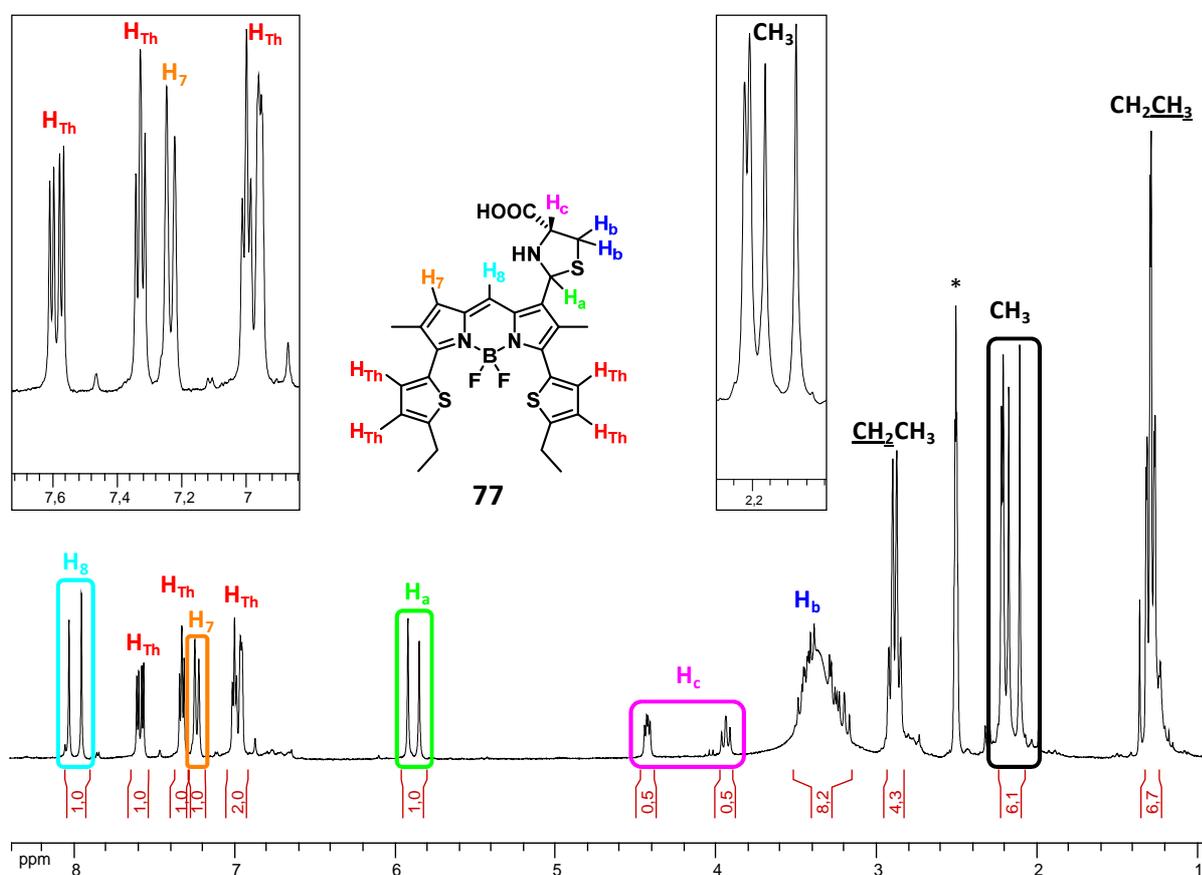


Figure 5.27 : Spectre RMN ¹H du composé 77 dans DMSO-d₆.

En parallèle, des essais de détection de cystéine dans le DMSO ont été réalisés. En effet, le BODIPY 73 présente une meilleure solubilité dans ce solvant que dans l’éthanol mais l’ajout de cystéine dissoute toujours dans un minimum d’eau a entraîné une décoloration de la solution qui s’explique par une rupture de la conjugaison électronique du BODIPY. Dans le paragraphe 1.2 de ce chapitre, nous avons observé l’addition de 1-(N,N-diméthylamino)prop-2-yne en position 8. Dans le cas présent, l’addition de L-cystéine due à la nucléophilie du thiol et

à l'augmentation de la polarité du milieu pourrait constituer une hypothèse justifiant cette observation. Par conséquent, l'éthanol a été le solvant de choix pour les essais de détection de L-cystéine avec le composé **73**.

2.3.2. Introduction d'un tampon phosphate

Afin d'éviter la formation de l'acétal **76**, la réaction de formation de la thiazolidine a ensuite été réalisée en milieu tamponné. Le tampon utilisé est une solution à 0,01 M de PBS à $\text{pH} = 7,4$.²⁵³ Une étude avec différentes proportions d'éthanol et de PBS a permis de déterminer la quantité nécessaire de PBS pour empêcher la formation de l'acétal. Au-delà de 20% de PBS dans l'éthanol, l'ajout de L-cystéine entraîne une décoloration partielle du milieu due à l'augmentation de la polarité du milieu. En dessous de 8% de PBS, le milieu n'est plus assez tamponné et de l'acétal, observé sur CCM, se forme. Avec un rapport d'éthanol/PBS 9:1, il n'y a pas de formation d'acétal et aucune décoloration du milieu. L'utilisation de dix équivalents de L-cystéine en milieu tamponné pendant 18 heures a été nécessaire pour consommer le formyl-BODIPY **73** et a conduit au mélange de deux diastéréomères **77** avec un rendement de 55% (Figure 5.28). Sa purification par recristallisation n'a pas permis de les séparer.

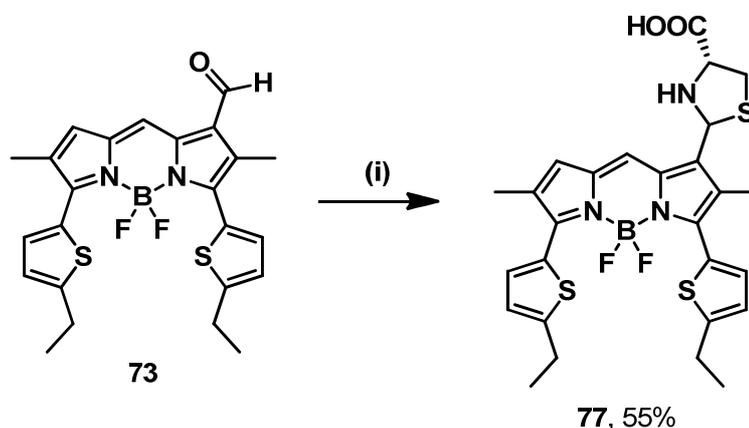


Figure 5.28 : Synthèse du composé **77**. (i) L-cystéine (10 équiv), EtOH/PBS $\text{pH} = 7,4$ (9:1), 40 °C, 18 h.

De plus, comme l'addition de la L-cystéine sur l'aldéhyde est réversible, la thiazolidine formée présente une stabilité limitée en solution. Par conséquent, quelle que soit la méthode de purification utilisée, la présence du BODIPY **73** est observé.

²⁵³ Solution saline d'hydrogénophosphate de sodium et de dihydrogénophosphate de potassium dans l'eau ajustée à un pH de 7,4 avec une solution d'acide chlorhydrique.

2.3.3. Isolement de la thiazolidine formée

Afin d'isoler et de séparer les deux diastéréomères, il faut empêcher l'ouverture du cycle thiazolidine. Ceci est possible en protégeant le groupement NH par un éthylcarbamate. La formation de la thiazolidine à partir du composé **73** suivie de la protection du groupement NH ont été réalisées *one-pot*. Les conditions de réaction ont été optimisées (Tableau 5.3).

Tableau 5.3 : Optimisation des conditions d'obtention des composés **78** et **79**.

Entrée	Cystéine (nombre d'équiv)	Solvant	Traitement avant protection	ClCO ₂ Et (nombre d'équiv)	NEt ₃ (nombre d'équiv)	Traitement après protection	Rend. global (%)
1	1	EtOH/PBS 9:1	lavage CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	2,6	2	non	5
2	5	EtOH/PBS 9:1	non	7	6	non	20
3	1	EtOH/NEt ₃	non	2,6	2	non	-
4	10	EtOH/PBS 9:1	lavage AcOEt/H ₂ O	2,6	2	acidification à pH = 3 puis lavage AcOEt/H ₂ O	41
5	15	EtOH/PBS 9:1	lavage AcOEt/H ₂ O	2,6	2	non	51
6	15	EtOH/PBS 9:1	lavage AcOEt/H ₂ O	2+2+2	0	non	78
7	15	EtOH/PBS 9:1	lavage AcOEt/H ₂ O	6	0	non	83

Les meilleures conditions (entrée 7) sont obtenues avec l'utilisation de 15 équivalents de L-cystéine. Après évaporation du milieu réactionnel et lavage à l'eau de la thiazolidine intermédiaire, permettant d'éliminer les sels de phosphate, la protection a été effectuée dans le THF anhydre en présence de six équivalents de chloroformiate d'éthyle. Après 1 h, le milieu réactionnel a été évaporé. Sa purification sur une colonne de silice a permis d'isoler deux fractions **78** et **79** avec des rendements respectifs de 63 et 20% (rapport de 76:24).

Malgré la présence d'une tâche unique sur CCM pour chacune des fractions, l'étude RMN du proton montre la présence d'un seul diastéréomère pour le produit majoritaire **78** et la présence de deux stéréomères pour **79** (même micro-analyse, masse et signature spectrale). En effet, pour ce dernier, les signaux en RMN du proton sont soit dédoublés, soit larges (Figure 5.29). Cependant, l'étude de la RMN (proton et COSY) permet l'attribution de tous les protons. Le changement le plus significatif est celui du proton H₈ dont le signal se situe à 8,34 ppm pour le composé **78** et à 6,98 ppm pour le mélange **79**. Pour le composé **78**, les signaux des protons H_a et H_c se situent respectivement à 6,02 et 4,78 ppm alors que pour le mélange **79**, ces signaux sont dédoublés et se situent à 6,21/6,12 et 5,03/4,95 ppm. Enfin, la présence du groupement protecteur éthylcarbamate est confirmée dans les deux cas avec l'apparition d'un triplet mal défini intégrant pour trois protons (1,01 pour **78** et 0,91 ppm pour **79**) et d'un quadruplet intégrant pour deux protons (3,98 pour **78** et 3,95 ppm pour **79**).

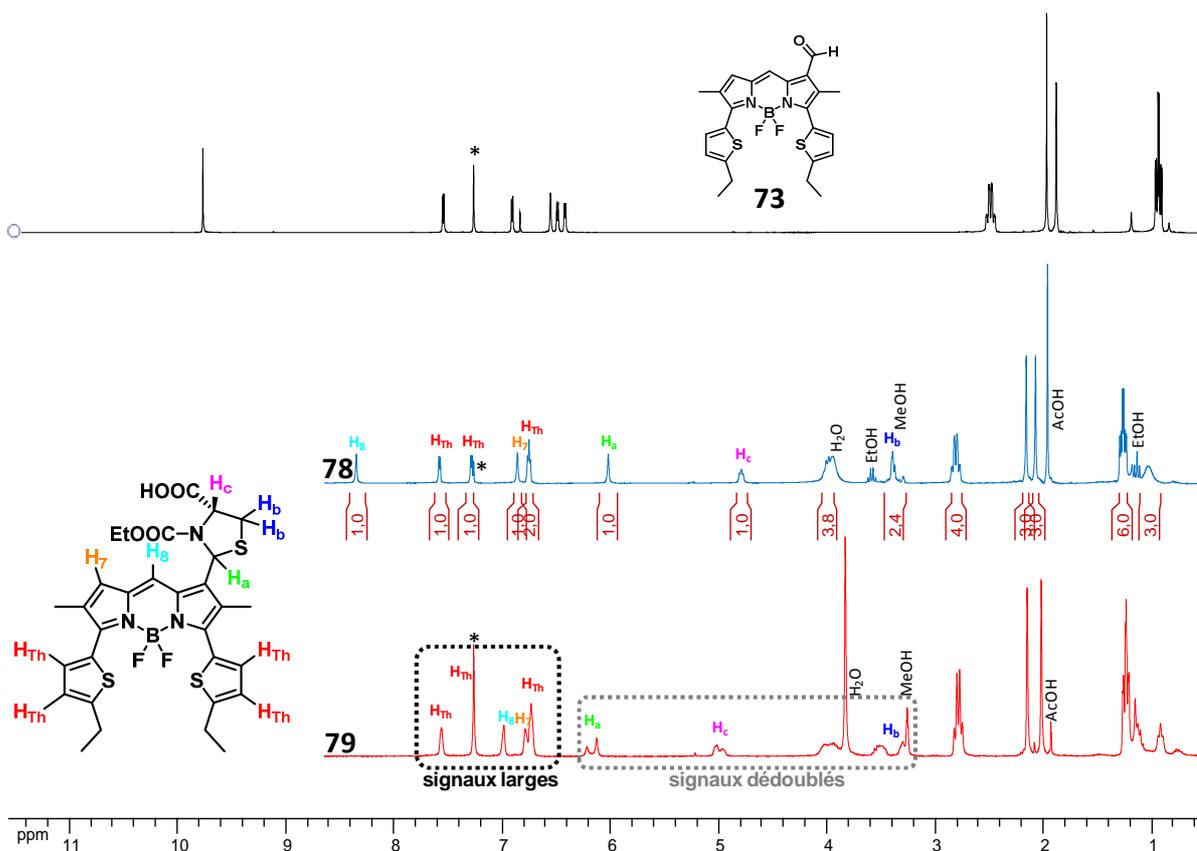


Figure 5.29 : Spectres RMN ¹H des composés **73** dans CDCl₃ et **78** et **79** dans CDCl₃/MeOD 9:1 (*) à 300 MHz.

Il est intéressant de constater que la réaction est diastérosélective car la proportion de diastéréomères est différente de celle observée pour le mélange **77** de composés non protégés ;

un rapport 50:50 était alors observé. La valeur du rendement global indique que les rendements de formation de la thiazolidine et de protection sont quasiment quantitatifs, ce qui permet d'exclure la possibilité qu'un diastéréomère n'ait pas été protégé. Pour expliquer le rapport 74:26 entre les deux fractions **78** et **79**, il faut considérer un équilibre entre ces molécules passant par un intermédiaire imine²²⁸ et une cinétique de réaction de protection différente entre les deux BODIPYs **77**.

La stéréochimie du diastéréomère **78** a pu être déterminée grâce à l'analyse de la RMN NOESY (Figure 5.30).

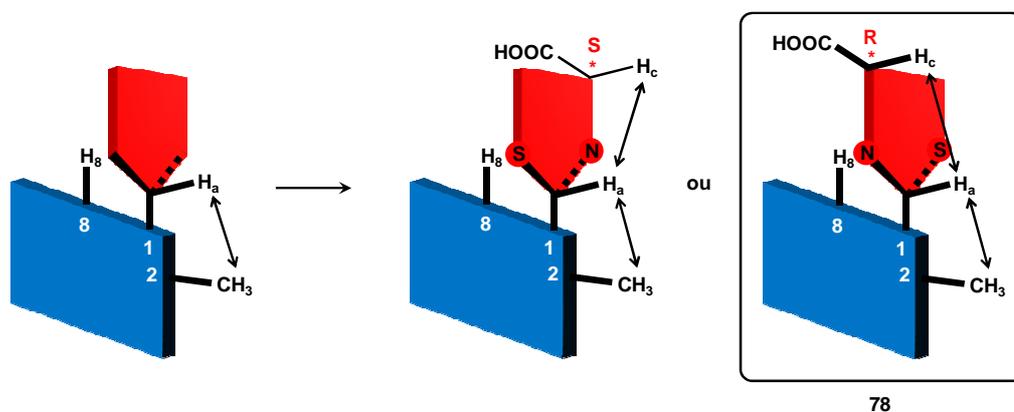


Figure 5.30 : Détermination de la stéréochimie du diastéréomère **78** par étude des corrélations en RMN NOESY.

Dans un premier temps, la corrélation entre le proton H_a et les protons du méthyle de la position 2 et l'absence de corrélation entre le proton H_a et le proton H_8 permet de déterminer l'orientation du cycle thiazolidine. Dans un second temps, la présence d'une corrélation entre les protons H_a et H_c détermine que ces deux protons se trouvent du même côté du cycle. Cela est confirmé par l'absence d'une corrélation H_c-H_8 . Deux configurations peuvent alors être envisagées. Cependant, comme la configuration du carbone stéréogène fonctionnalisé par l'acide carboxylique est fixée par la L-cystéine de configuration R, un seul diastéréomère peut être dessiné avec une stéréochimie RRaS (Figure 5.31).

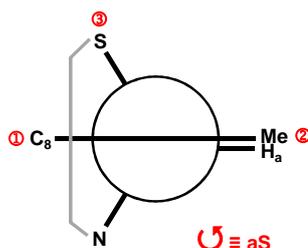


Figure 5.31 : Détermination de la stéréochimie de l'axe de chiralité du composé **78** avec une projection pseudo-Newton.

De plus, la corrélation du proton H_a avec le méthyle en position 2 permet de confirmer l'orientation de l'imine avant la formation du cycle thiazolidine de telle sorte que le doublet de l'atome d'azote est en interaction avec le proton H_8 (Figure 5.32). Avant l'addition de la L-cystéine, l'aldéhyde serait donc coplanaire au BODIPY avec l'existence d'une liaison hydrogène entre l'oxygène et le proton H_8 . En partant de cette hypothèse, la formation du diastéréomère **77** qui conduit au BODIPY **78** provient de l'attaque du thiol à l'arrière de l'imine.

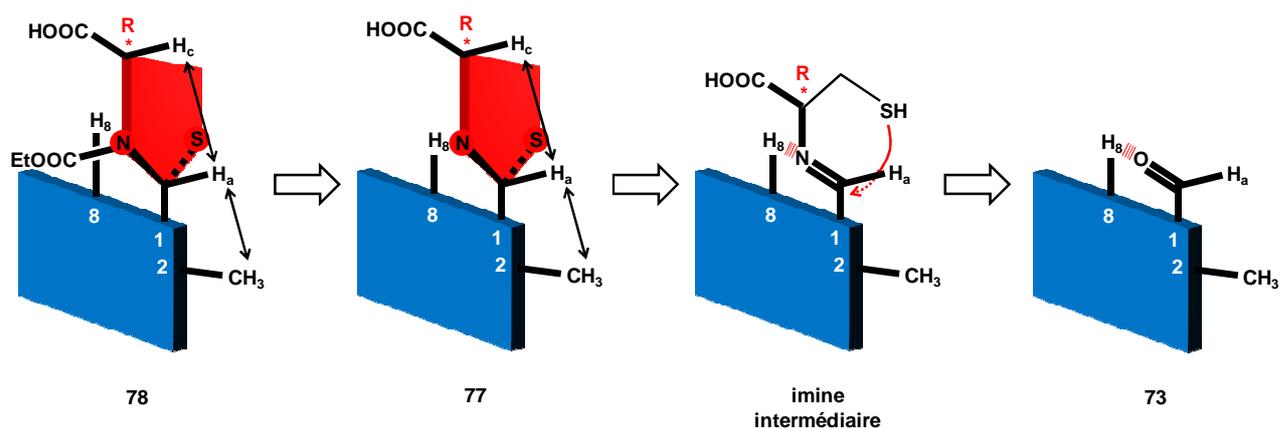


Figure 5.32 : Hypothèses du mécanisme de formation du diastéréomère **78**.

Si l'attaque du thiol devait se faire à l'avant de l'imine (Figure 5.33), toujours avec la présence de cet axe de chiralité, nous ne devrions pas observer de corrélation NOESY entre les protons H_a et H_c . Or, cette corrélation est toujours observée pour le composé **78**.

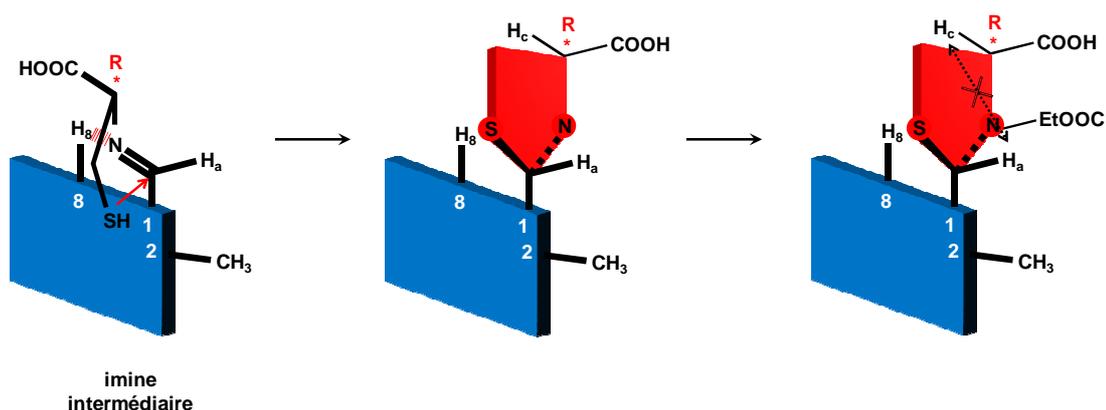


Figure 5.33 : Visualisation de l'attaque du thiol à l'avant de l'imine.

Concernant le mélange **79**, la juxtaposition des différentes corrélations NOESY ne permet pas de déterminer de stéréochimie. Nous pouvons supposer que lors de l'ouverture du cycle thiazolidine, un intermédiaire iminium peut se former grâce à la présence de protons dans

le milieu. La formation d'une liaison hydrogène avec le proton H₈ n'est donc plus envisageable et d'autres isomères peuvent alors se former.

Les propriétés spectroscopiques du composé **78** et de la fraction **79** ont été mesurées à 25 °C dans le dichlorométhane et l'éthanol (Tableau 5.4). En comparaison avec le composé **73**, les BODIPYs **78** et **79** fonctionnalisés par des thiazolidines présentent des bandes d'absorption centrées vers les plus hautes énergies (612 et 617 nm respectivement pour les composés **78** et **79** dans le dichlorométhane) (Figure 5.34). La bande d'émission suit la même tendance avec un déplacement hypsochrome prononcé par rapport au BODIPY **73** (669 et 672 nm respectivement pour les composés **78** et **79** dans le dichlorométhane). Grâce à l'introduction de la thiazolidine, la fluorescence est sensiblement augmentée et les rendements quantiques sont respectivement de 96 et 63% pour les composés **78** et **79** dans l'éthanol. Les temps de vie de l'état excité sont en accord avec une émission de type singulet.

Tableau 5.4 : Données optiques pour les composés **73**, **78** et **79** déterminées à 25 °C. (a) Incertitude de mesure de ± 2 nm ; (b) le crésyl violet, $\Phi_F = 0,53$ dans le méthanol ($\lambda_{exc} = 546$ nm) et le tétraméthoxy-BODIPY, $\Phi_F = 0,49$ dans le dichlorométhane ($\lambda_{exc} = 650$ nm) ont été utilisés comme références. Tous les Φ_F sont corrigés en fonction de l'indice de réfraction du milieu, erreur estimée à 10% ; (c) incertitude de mesure de $\pm 0,5$ ns ; (d) constantes de vitesse calculées en utilisant les équations suivantes : $k_r = \Phi_F/\tau_F$ et $k_{nr} = (1-\Phi_F)/\tau_F$ en considérant que tous les électrons de l'état fondamental peuplent l'état excité ; (e) déplacement de Stokes calculé à partir de l'équation : $\Delta_s = (1/\lambda_{abs}) - (1/\lambda_{em})$.

Composés	λ_{abs}^a (nm)	ϵ (M ⁻¹ cm ⁻¹)	λ_{em}^a (nm)	Φ_F^b	τ_F^c (ns)	k_r^d (10 ⁸ s ⁻¹)	k_{nr}^d (10 ⁸ s ⁻¹)	Δ_s^e (cm ⁻¹)	Solvants
73	643	50000	719	0,22	-	-	-	1600	CH ₂ Cl ₂
	636	50000	716	0,16	-	-	-	1800	EtOH
78	612	45000	669	0,62	7,9	0,8	0,5	1400	CH ₂ Cl ₂
	596	49000	650	0,96	-	-	-	1400	EtOH
79	617	50000	672	0,49	7,1	0,7	0,7	1300	CH ₂ Cl ₂
	614	54000	661	0,63	-	-	-	1200	EtOH

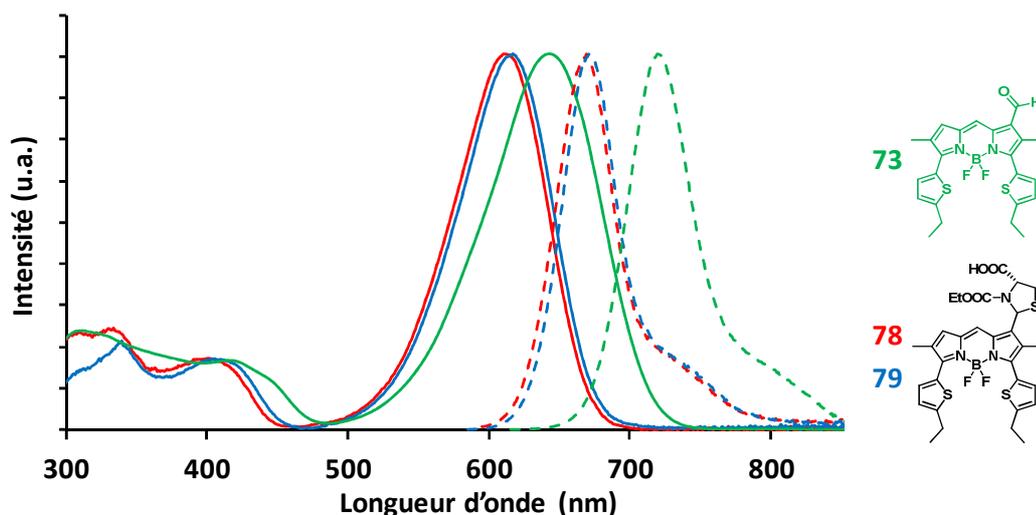


Figure 5.34 : Spectres d'absorption (trait plein) et d'émission (trait pointillé) à 25 °C dans CH_2Cl_2 pour les composés **73** (vert), **78** (rouge) et **79** (bleu) à $\epsilon = 0,61$ à $1,45 \times 10^{-5}$ M pour l'absorption et $\epsilon = 0,61$ à $1,45 \times 10^{-6}$ M pour l'émission ($\lambda_{\text{exc}} = 580$ à 610 nm).

L'isolement et la caractérisation du composé **78** et du mélange **79** en spectroscopies RMN, UV-visible et de fluorescence permettent de suivre la réaction entre la L-cystéine et le BODIPY **73**.

2.3.4. Détection de cystéine dans un mélange éthanol/PBS

Une étude cinétique de la détection de L-cystéine a ainsi été réalisée par RMN du proton (Figure 5.35). Le composé **73** a été solubilisé dans un mélange 9:1 d'éthanol- d_6 et de PBS (pH = 7,4) préparé avec du D_2O . Cette solution a été introduite dans un tube RMN et un spectre témoin ($t = -1$) a été enregistré. Dix équivalents de L-cystéine ont ensuite été ajoutés ($t = 0$) et la réaction a été suivie pendant 24 heures à 40 °C. Il est possible de suivre l'évolution de la formation de la thiazolidine avec quelques signaux caractéristiques. En premier lieu, le signal du proton de l'aldéhyde à 10,23 ppm disparaît progressivement, même si un signal résiduel est toujours présent au bout de 24 heures. Les signaux des thiényles à 7,96, 7,24, 6,99 et 6,84 ppm et ceux des protons H_7 et H_8 respectivement à 7,31 et 7,86 ppm disparaissent également. À l'inverse, des signaux caractéristiques de la thiazolidine apparaissent. Après deux heures de réaction, les deux signaux du proton H_a présents à 6,02 et 5,75 ppm commencent à émerger. Il en est de même pour les signaux des protons thiényliques à 7,67, 7,32, 6,87 et 6,84 ppm et pour les protons H_7 et H_8 qui résonnent respectivement à 7,14 et 7,81 ppm. Il est à noter qu'un produit secondaire (qui n'a pas pu être déterminé) se forme en faible quantité et se distingue par

six signaux dans la région aromatique du spectre : trois singulets à 9,98, 7,92 et 7,07 ppm, deux doublets à 7,63 et 6,93 ppm et un triplet à 6,73 ppm.

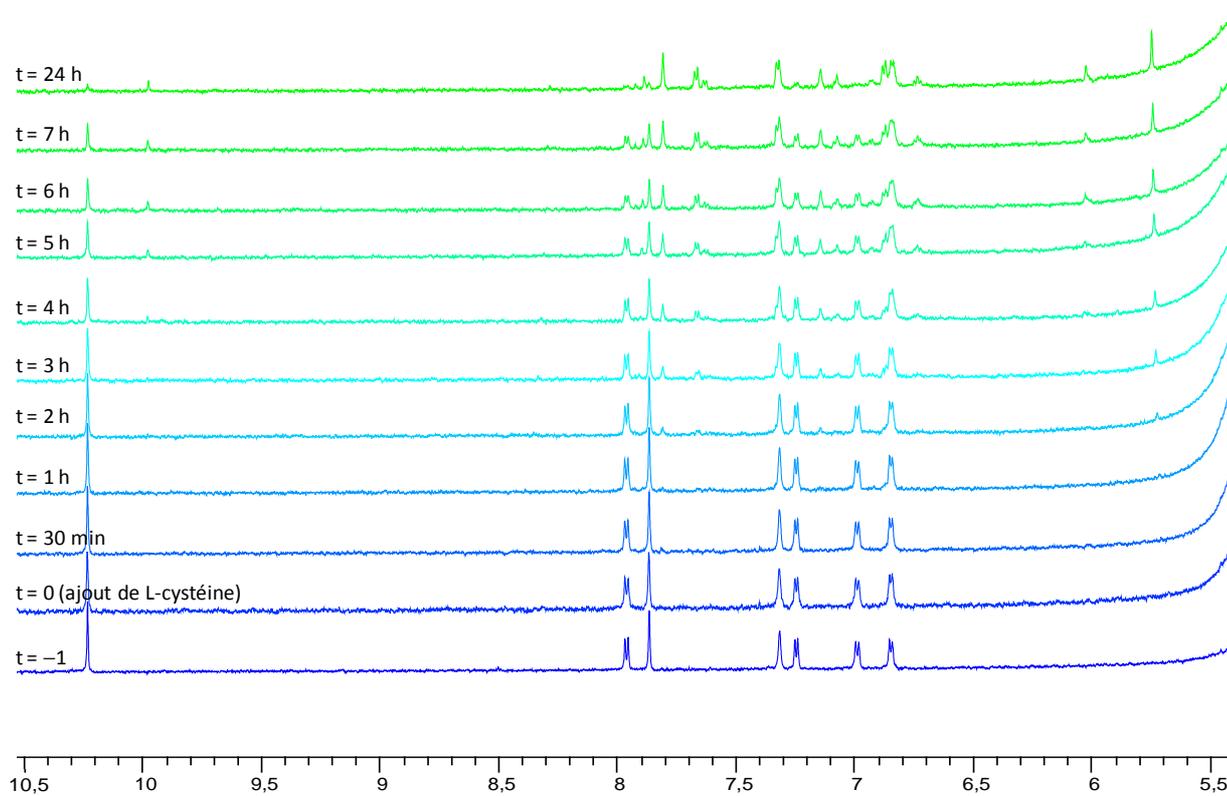


Figure 5.35 : Étude cinétique de la détection de L-cystéine (10 équivalents) du composé **73** par RMN ^1H dans éthanol- d_6 /PBS pH = 7,4 (D_2O) 9:1 à 300 MHz.

La détection de cystéine a également été étudiée par spectroscopies UV-visible et de fluorescence. Des essais préalables ont permis de déterminer que la quantité optimale de L-cystéine se situe à cent équivalents afin de réaliser l'étude cinétique sur une plage de 8 heures. Pour la détection par spectroscopie UV-visible, une solution du composé **73** dans un mélange 9:1 d'éthanol et de PBS à pH = 7,4 à une concentration de $1,07 \times 10^{-5}$ M a été préparée (Figure 5.36). Un premier spectre a été enregistré avant l'ajout de L-cystéine. Il présente une bande intense d'absorption à 631 nm, correspondant au composé **73**. Cent équivalents de L-cystéine sont ensuite ajoutés à la solution et un spectre a été enregistré toutes les heures. Afin d'augmenter la cinétique de la réaction, le milieu réactionnel a été chauffé à 40 °C et nous avons constaté que l'équilibre réactionnel a été obtenu après 8 heures. Un déplacement hypsochrome et hyperchrome de la bande principale correspondant à la transition $S_0 \rightarrow S_1$ est observé et un point isobestique apparaît à 628 nm. Le même type de déplacement est observé pour la bande

d'absorption correspondant à la transition $S_0 \rightarrow S_2$. Enfin, la formation de la thiazolidine induit un léger effet hyperchrome sur les bandes d'absorption des groupements thiényliques.

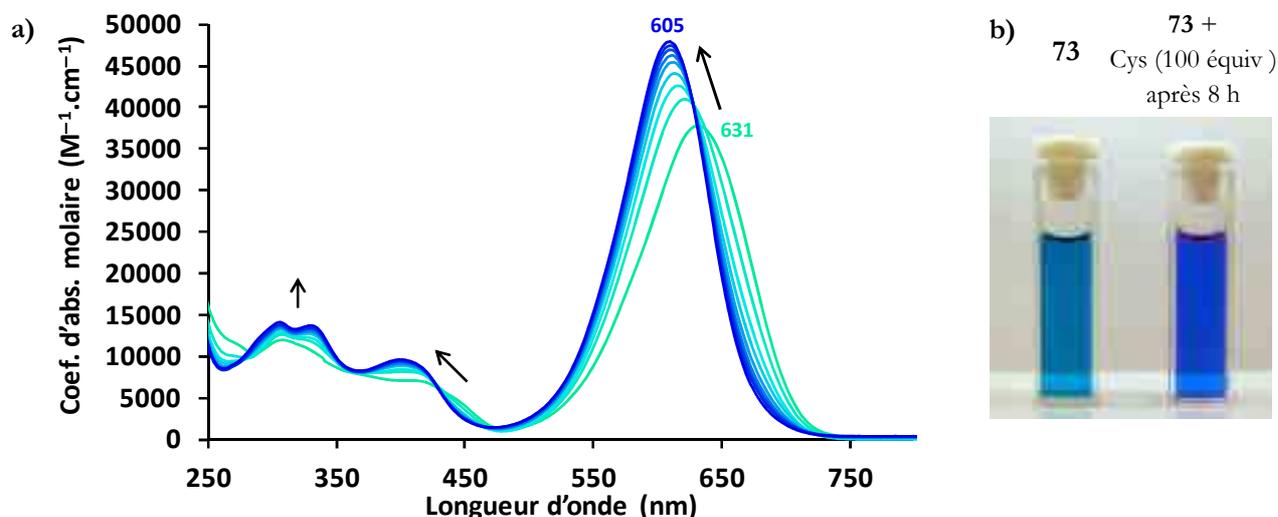


Figure 5.36 : Détection de cystéine dans un mélange 9:1 d'éthanol et de PBS à pH = 7,4 à 40 °C. (a) Évolution des spectres UV-visible du BODIPY **73** en fonction du temps ; (b) photographies de cuvettes avec le BODIPY **73** avant et après ajout de L-cystéine.

À partir d'une solution du composé **73** à la même concentration ($1,07 \times 10^{-5}$ M), la détection de L-cystéine a également été étudiée par spectroscopie de fluorescence (Figure 5.37). À 40 °C, un spectre a été enregistré toutes les 30 minutes pendant 8 heures jusqu'à atteindre l'équilibre de la réaction. Afin de mesurer l'évolution de la fluorescence en s'affranchissant des modifications des propriétés d'absorption du milieu, la longueur d'onde d'excitation a été fixée

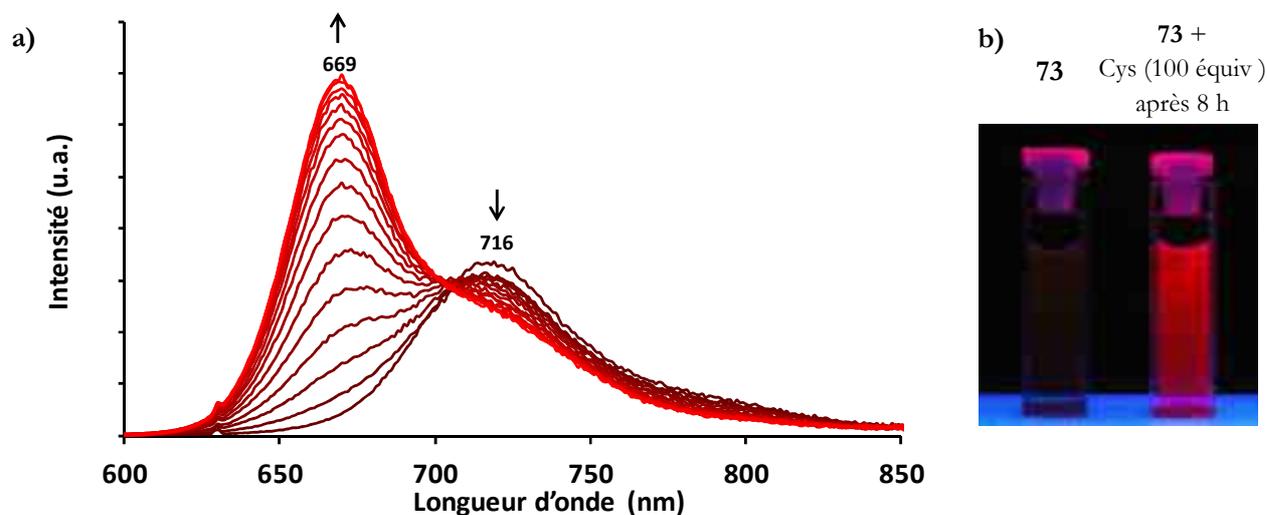


Figure 5.37 : Détection de cystéine dans un mélange 9:1 d'éthanol et de PBS à pH = 7,4 à 40 °C. (a) Évolution des spectres d'émission du BODIPY **73** en fonction du temps ; (b) photographies de cuvettes avec le BODIPY **73** avant et après ajout de L-cystéine.

au point isobestique observé en spectroscopie UV-visible (628 nm). Au fur et à mesure de la réaction, l'émission du composé **73** à 716 nm diminue et une bande émission de forte intensité correspondant à la formation de la thiazolidine se forme à 669 nm avec l'apparition d'un point isobestique à 704 nm. Cette augmentation de l'intensité est en accord avec le rendement quantique de fluorescence mesuré pour les diastéréomères protégés **78** et **79** de 96 et 63% par rapport au rendement quantique de 16% du formyl-BODIPY **73** dans l'éthanol. Le phénomène est observable à l'œil nu car une forte lumière rouge apparaît (Figure 5.36.b).

Afin de confirmer que les changements spectroscopiques sont dus à la formation de la thiazolidine, un témoin et un blanc ont été réalisés. Le témoin est une solution du composé **73** dans un mélange d'éthanol et de PBS chauffée à 40 °C pendant 8 heures. Aucune variation du spectre n'a été observée. Le blanc consiste à remplacer la L-cystéine par la Boc-Alanine, un acide aminé protégé, qui ne peut pas réagir avec l'aldéhyde pour confirmer que l'acétal ne peut pas se former. Les spectres enregistrés pendant 8 heures sont identiques et permettent d'exclure la formation d'acétal.

La réaction du formyl-BODIPY **73** avec un excès de L-cystéine a donc permis de former et d'isoler le cycle thiazolidine résultant. La formation de la thiazolidine a pu être suivie par RMN, puis l'utilisation de la spectroscopie UV-visible et de fluorescence a permis de détecter la présence de L-cystéine dans un mélange d'éthanol et de PBS.

2.4. Solubilisation de la sonde dans l'eau

La détection de cystéine est possible en utilisant le formyl-BODIPY **73** dans un mélange 9:1 d'éthanol et de PBS. Toutefois, pour une application biologique, la solubilisation dans l'eau de ce système peut s'avérer nécessaire. Les deux voies d'hydrosolubilisation étudiées dans la partie 1 de ce chapitre ont été mises en œuvre.

2.4.1. Introduction des groupements hydrophiles en position α des thiényles

La synthèse d'une sonde fluorescente solubilisée par des ammonium quaternaires en position α des groupements thiényliques a été envisagée (Figure 5.38). La formylation du composé **66** a été réalisée par une réaction de Vilsmeier-Haack adaptée en présence d'un excès de réactif de Vilsmeier préparé à partir de POCl₃ et de DMF. La faible stabilité du composé **66** due à la présence des diméthylaminopropynes permet d'expliquer le rendement de 9% obtenu

pour le composé **80**. Les amines ont ensuite été quaternisées quantitativement avec le triflate de méthyle et le composé **81** a pu être isolé et caractérisé.

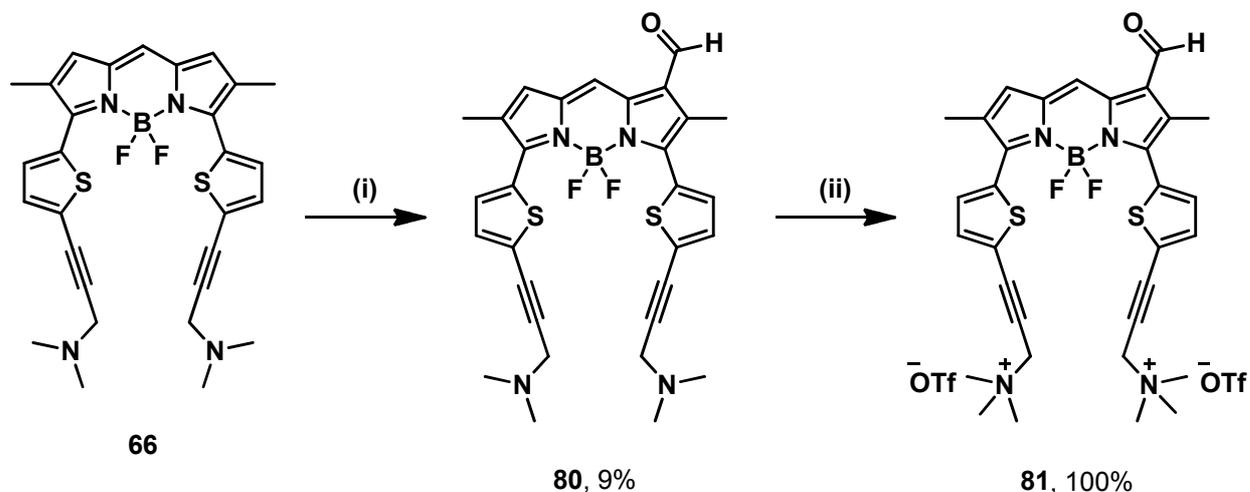


Figure 5.38 : Synthèse des composés **80** et **81**. (i) (a) POCl₃ (130 équiv), DMF, C₂H₄Cl₂, 50 °C, 18 h ; (b) NaHCO₃, 25 °C, 2 h ; (ii) Triflate de méthyle (20 équiv), CH₂Cl₂, 25 °C, 2 h.

Toutefois, cette sonde se dégrade rapidement en solution aqueuse, ce qui ne permet pas de l'utiliser pour la détection de cystéine. La solubilisation par l'introduction de groupements sur l'atome de bore a donc été entreprise.

2.4.2. Introduction des groupements hydrophiles sur l'atome de bore

La formylation du composé **68** a permis d'obtenir le composé **82** avec un rendement de 44% après une purification par chromatographie sur colonne de silice (Figure 5.39). La solubilisation du BODIPY s'est déroulée en deux temps, sans isoler le sel intermédiaire, avec d'abord la quaternisation des amines en présence d'iodométhane suivie d'un échange d'anions

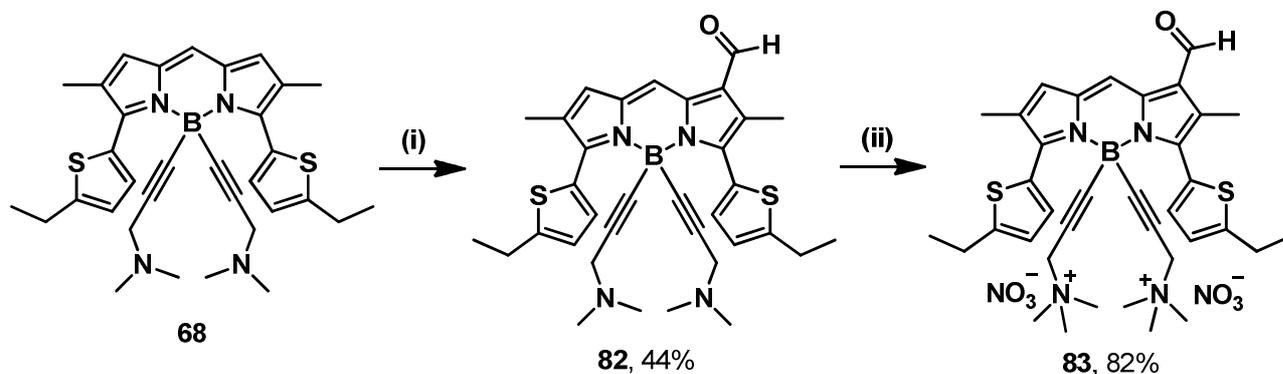


Figure 5.39 : Synthèse des composés **82** et **83**. (i) (a) POCl₃ (130 équiv), DMF, C₂H₄Cl₂, 50 °C, 18 h ; (b) NaHCO₃, 25 °C, 2 h ; (ii) (a) CH₃I (20 équiv), THF, 25 °C, 2 h ; (b) AgNO₃ (1,5 équiv), MeOH, 25 °C, 1 h.

par le nitrate d'argent. Le composé **83** a été obtenu avec un rendement de 82% et présente une bonne solubilité et une bonne stabilité dans l'eau.

Malheureusement, comme cela a été observé avec le BODIPY **73**, la forte polarité de l'eau provoque une décoloration partielle du milieu lors de l'ajout de cystéine, ce qui traduit une rupture de la conjugaison électronique du BODIPY **83**. La détection de la cystéine dans ces conditions n'est donc pas envisageable.

2.4.3. Synthèse d'une sonde avec la position 8 bloquée

La position 8 du BODIPY posant des problèmes de réactivité vis-à-vis de nucléophiles comme la cystéine en milieu polaire, il a été décidé de bloquer cette position pour augmenter la stabilité des colorants correspondants en milieu aqueux. L'encombrement stérique en position 8 peut diminuer les rendements de formylation, c'est la raison pour laquelle un groupement méthyle a d'abord été choisi (Figure 5.40). Afin de valider ce choix, un premier essai a été réalisé avec le 2,3-diméthyl-1*H*-pyrrole. Cette fois, ce n'est pas l'orthoformiate d'éthyle qui est employé pour l'étape de condensation, mais un orthoester, le triéthylorthoacétate. Ce réactif a été utilisé pour la synthèse de 8-méthyl-BODIPYs par Kovtun *et al.* en 2009.²⁵⁴ La condensation du pyrrole **1** avec 15 équivalents de triéthylorthoacétate a été réalisée en présence de 6 équivalents d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane à 25 °C. La complexation du dipyrrométhène a permis d'obtenir le BODIPY **84** avec un rendement de 43%. Il s'agit du meilleur rendement obtenu pour ce 2,3,5,6,8-pentaméthyl-BODIPY précédemment publié avec un rendement de synthèse de 19%.¹³³

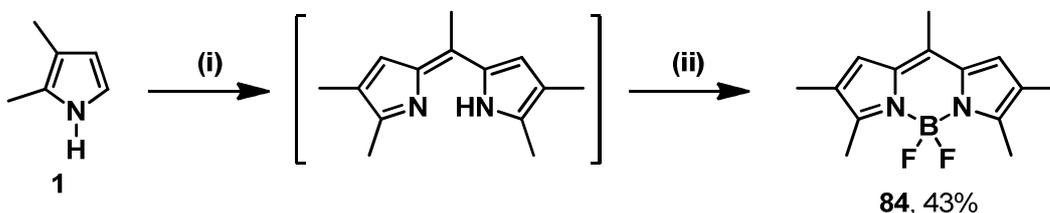


Figure 5.40 : Synthèse du composé **84**. (i) MeC(OEt)₃ (15 équiv), TFA (6 équiv), CH₂Cl₂, 25 °C, 1,5 h ; (ii) NEt₃ (6 équiv), BF₃·OEt₂ (8 équiv), CH₂Cl₂, 25 °C, 18 h.

Le BODIPY **84** a ensuite été formylé par réaction du réactif de Vilsmeier sur la position 1 suivie d'une hydrolyse en milieu faiblement basique (Figure 5.41). Le rendement de 10% obtenu pour le composé **85** est comparable au rendement observé pour les tétraméthyl-

²⁵⁴ Yakubovskiy, V. P. ; Shandura, M. P. ; Kovtun, Y. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3237-3243.

BODIPYs **74** et **75** et confirme que la formylation en position 1 est possible avec un méthyle en position 8.

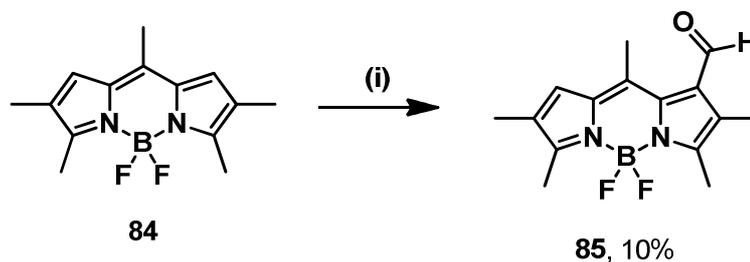


Figure 5.41 : Synthèse du composé **85**. (i) (a) POCl_3 (130 équiv), DMF, $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$, 50°C , 2 h ; (b) NaHCO_3 , 25°C , 2 h.

La formylation étant réalisable sur le composé **84**, la synthèse d'un dithiényl-BODIPY fonctionnalisé par un méthyle en position 8 a été entreprise (Figure 5.42). De la même manière que pour la sonde **73**, la position α des groupements thiényliques a été bloquée par des éthyles afin de bloquer une position compétitive pour la formylation. Le pyrrole **19** a été condensé avec le triéthylorthoacétate. Le dipyrrométhène correspondant a été obtenu en présence d'un seul équivalent d'orthoester pour deux équivalents de pyrrole et a nécessité 18 heures de réaction. La complexation en présence de triéthylamine et de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ a permis d'isoler le composé **86** avec un excellent rendement de 72% sous la forme de cristaux dorés dont la structure cristallographique a pu être déterminée (Figure 5.43).

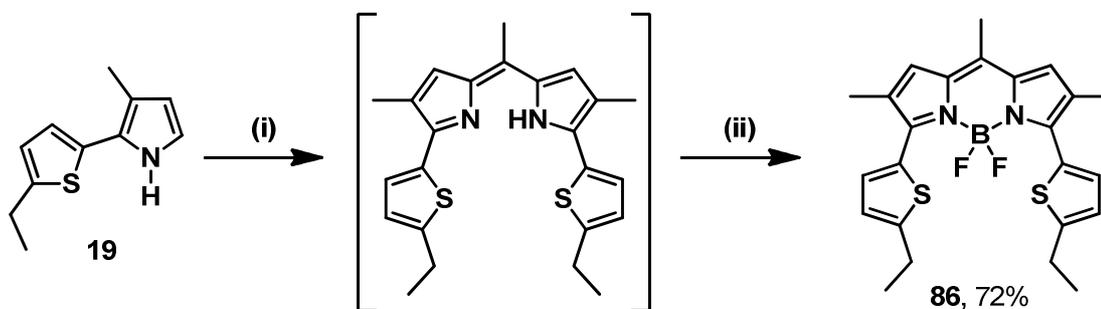


Figure 5.42 : Synthèse du composé **86**. (i) $\text{MeC}(\text{OEt})_3$ (1 équiv), TFA (1 équiv), CH_2Cl_2 , 25°C , 18 h ; (ii) NEt_3 (6 équiv), $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (8 équiv), CH_2Cl_2 , 25°C , 3 h.

Le BODIPY **86** cristallise dans le groupe d'espace $P 2_1/c$ avec deux molécules indépendantes dans l'unité asymétrique. La plateforme F-BODIPY est trisubstituée par un groupement méthyle en positions 2, 6 et 8 et bisubstituée par un groupement thiénylique en positions 3 et 5. Un des groupements thiényliques est désordonné et occupe deux positions différentes dans la maille cristallographique. Le BODIPY est quasiment plan avec un rms de $0,0630 \text{ \AA}$ (B1 étant l'atome le plus en dehors du plan avec une déviation maximale de $0,129 \text{ \AA}$). Les thiényles forment un angle dièdre de $33,04$ et $46,23^\circ$ avec le plan du BODIPY.

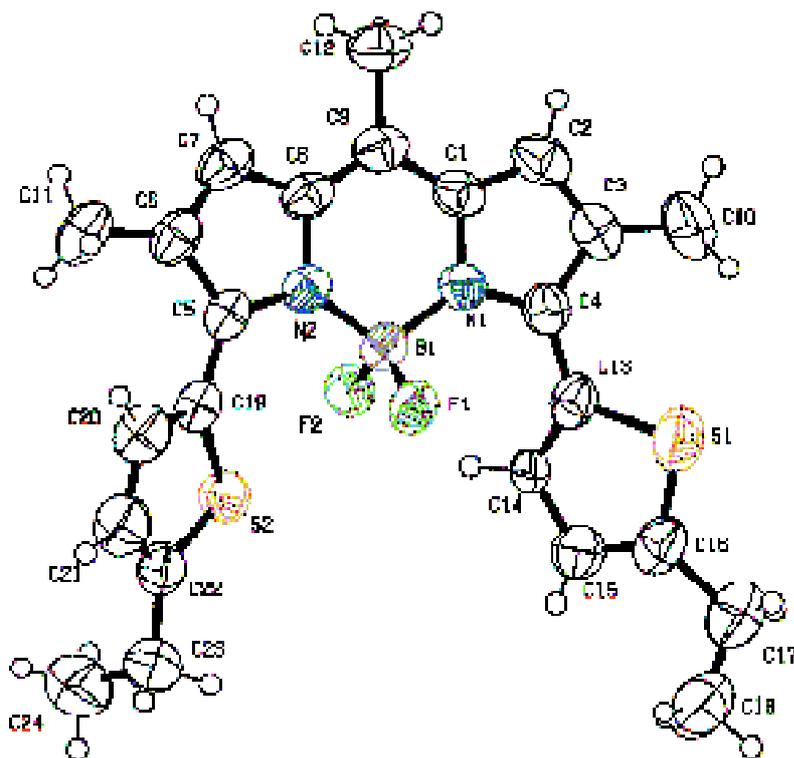


Figure 5.43 : Structure cristallographique du composé 86.

Les molécules **86** s'empilent les unes sur les autres suivant l'axe cristallographique *c* via des interactions π - π décalées (pyrrole-pyrrole) (Figure 5.44). La distance entre les plans est d'environ 3,5 Å. Les BODIPYs sont orientés dans la direction de l'axe cristallographique *a* en $z=0$ et $1/2$ et les thiényles forment un maillage perpendiculaire aux rangées de BODIPYs. Des liaisons hydrogènes faibles entre les protons des thiényles [1, 1, 1] et les électrons π des thiényles $[-1, 1/2, -1/2]$ d'une part et les protons des thiényles et les atomes de fluor d'autre part contribuent à la cohésion générale des molécules dans le cristal.

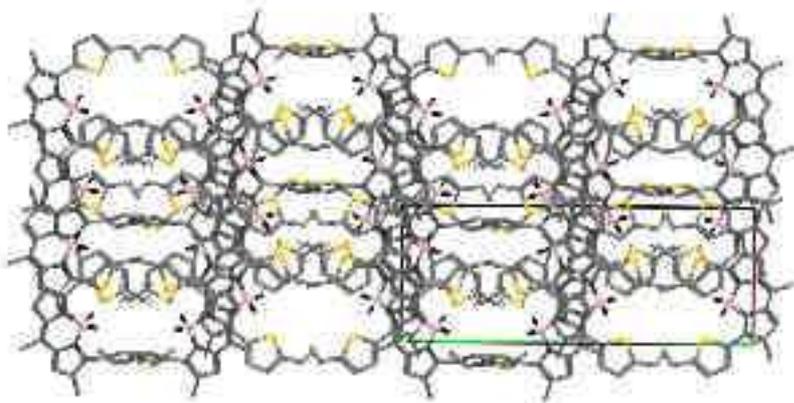


Figure 5.44 : Structure supramoléculaire du composé 86 en projection le long de l'axe cristallographique *b*.

Malheureusement, la présence d'un groupement méthylique en position 8 du BODIPY **86** ne permet pas de formyler la position 1 (Figure 5.45). Kovtun *et al.* ont en effet observé la

disubstitution de ce méthyle par le réactif de Vilsmeier sur un BODIPY étendu en positions 3 et 5, rendant la formylation de la position 1 inefficace par cette méthode.²⁵⁴

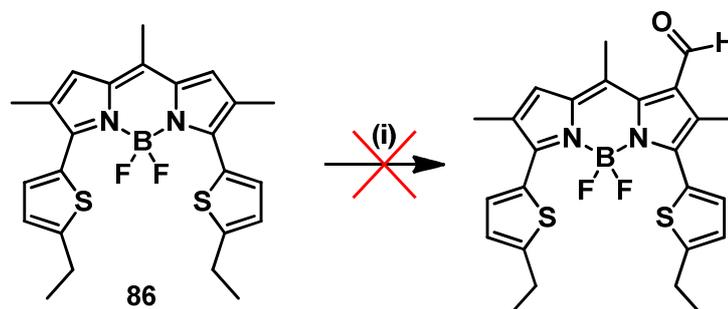


Figure 5.45 : Formylation du composé **86**. (i) (a) POCl_3 (130 équiv), DMF, $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$, $50\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h ; (b) NaHCO_3 , $25\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h.

Afin de vérifier que la réactivité de la position 1 n'est pas affectée par la présence d'un groupement méthyle en position 8, la bromation du composé **86** a été réalisée en présence de NBS dans le DMF à $25\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 40 minutes (Figure 5.46). Le composé **87** obtenu est alors purifié par chromatographie sur colonne de silice (83%). La présence du méthyle en position 8 ne semble pas influencer la bromation puisqu'un rendement similaire avait été obtenu pour le composé analogue libre en position 8 (**21**).

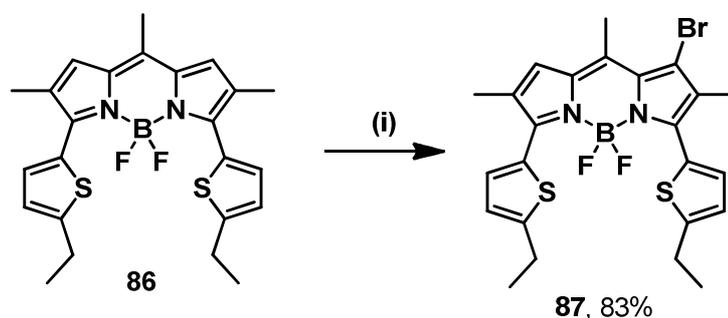


Figure 5.46 : Synthèse du composé **87**. (i) NBS (1 équiv), DMF, $25\text{ }^\circ\text{C}$, 40 min.

Afin d'éviter la réaction du groupement en position 8 avec le réactif de Vilsmeier, l'insertion d'un groupement phényle a été envisagée (Figure 5.47). Le triéthylortho-benzoate commercial a été condensé stœchiométriquement avec le pyrrole **19** pour mener au dipyrrométhène qui a ensuite réagi avec $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ pour donner le BODIPY **88**. Celui-ci a été obtenu sous la forme de cristaux dorés avec un rendement de 45% et sa structure cristallographique a été résolue (Figure 5.48).

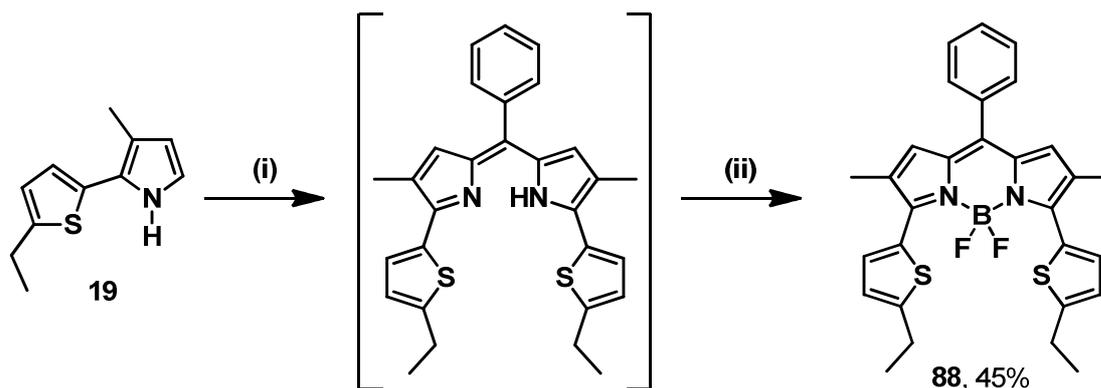


Figure 5.47 : Synthèse du composé **88**. (i) $\text{PhC}(\text{OEt})_3$ (1 équiv), TFA (1 équiv), CH_2Cl_2 , 25 °C, 18 h ; (ii) NEt_3 (6 équiv), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (8 équiv), CH_2Cl_2 , 25 °C, 3 h.

Le BODIPY **88** cristallise dans le groupe d'espace $C 2/c$ avec un axe de symétrie $C2$ passant par l'axe B1–C5–C14. La différence par rapport au composé **86** est la substitution du méthyle en position 8 par un phényle qui fait un angle dièdre de $55,6^\circ$ avec le corps du BODIPY. Le BODIPY est encore davantage plan avec un rmsd de $0,022 \text{ \AA}$ (la déviation maximale par rapport au plan moyen tenue par l'atome de bore est à peine plus du double, soit $0,05 \text{ \AA}$). Les thiényles sont inclinés avec des angles dièdres de 50° et les atomes de soufre pointent de part et d'autre du plan moyen du BODIPY. Les éthyles font un angle dièdre de $52,7^\circ$ avec les thiényles.

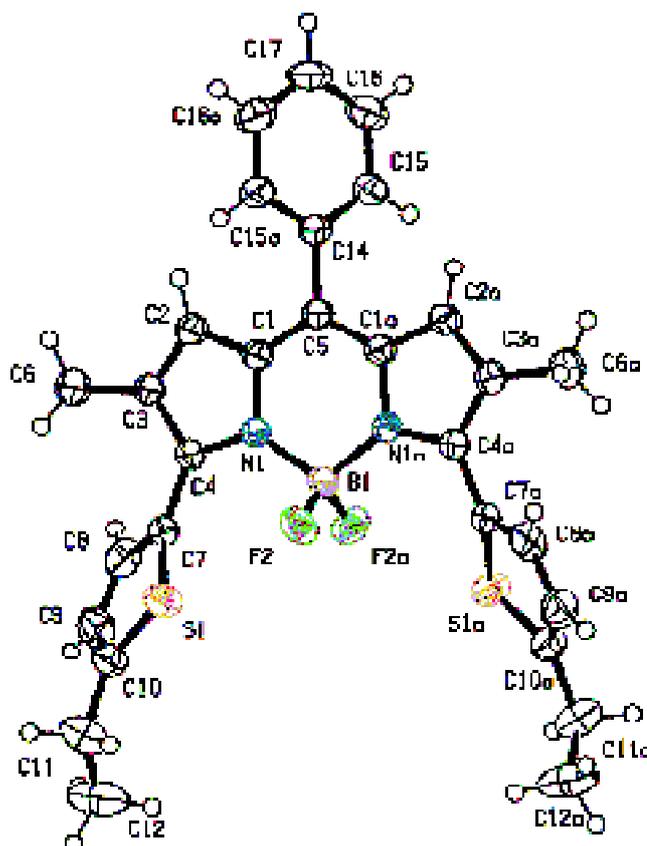


Figure 5.48 : Structure cristallographique du composé **88**.

Les molécules sont organisées dans le plan [1, 0, 1] avec une distance interplanaire de 4.16 Å, sans interaction π - π remarquable (Figure 5.49). Les groupements phényles orientés selon l'axe cristallographique b s'insèrent entre les deux thiényles de la molécule voisine dans cette direction, calés par des interactions hydrogènes faibles et non-conventionnelles de type C-H \cdots S avec les thiényles de part et d'autre en positions $[+1/2, -1/2, 0]$ et $[-1/2, -1/2, 0]$. D'autres interactions similaires de type C-H \cdots F maintiennent les molécules en position générale et en positions $[-1, 1, 0]$ et $[0, -1, 1/2]$.

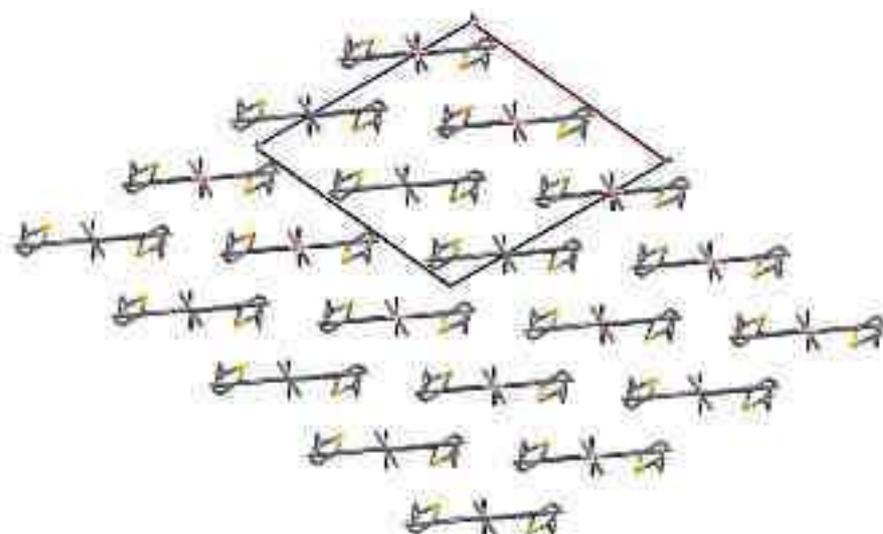


Figure 5.49 : Structure supramoléculaire du composé **88** en projection de long de l'axe cristallographique b .

L'insertion du groupement phényle en position 8 modifie la réactivité du BODIPY vis-à-vis du réactif de Vilsmeier (Figure 5.50). Deux produits ont été isolés : le composé **89** formylé en position 1 avec un rendement de 22% et le composé **90**, formylé en position β (position 4 confirmée par RMN) des groupements thiényliques avec un rendement de 45%. Ce résultat peut s'expliquer par la compétition entre la position 1 rendue moins disponible par la présence d'un groupement encombrant et la position β du thiényle.

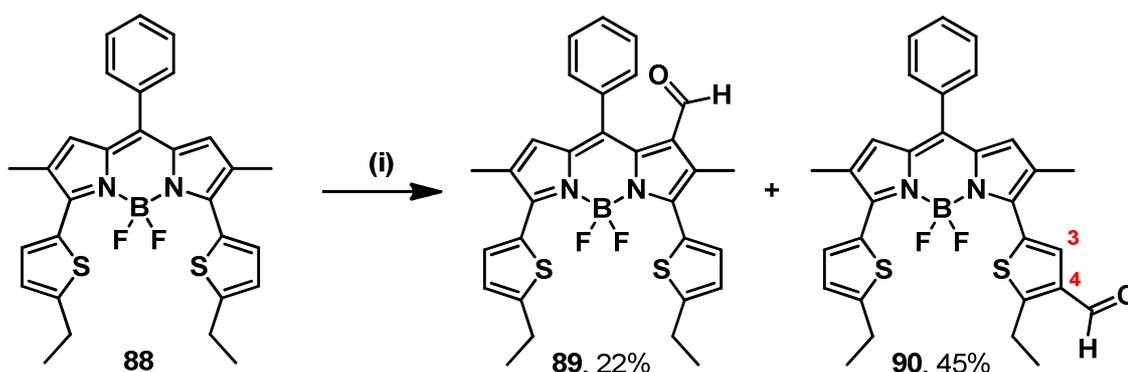


Figure 5.50 : Synthèse des composés **89** et **90**. (i) (a) POCl_3 (130 équiv), DMF, $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$, 50 °C, 18 h ; (b) NaHCO_3 , 25 °C, 2 h.

Au vu des résultats de formylation, l'halogénéation du composé **88** devrait mener à deux produits. Pourtant, il est intéressant de remarquer que l'iodation de ce même BODIPY est favorisée en position 1 en présence de 3,3 équivalents d'ICl (Figure 5.51). Après 4 heures de réaction, seul le composé **91** a été isolé avec un rendement de 46%.

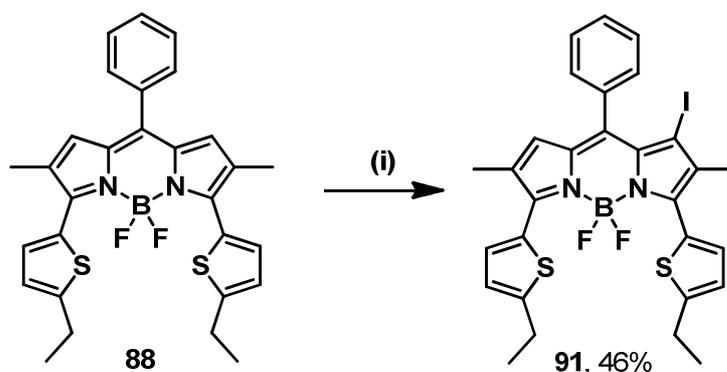


Figure 5.51 : Synthèse du composé **91**. (i) ICl (3,3 équiv), MeOH/DMF, 25 °C, 4 h.

2.4.4. Propriétés optiques des nouvelles sondes

L'étude par spectroscopies UV-visible et de fluorescence a permis de déterminer les propriétés optiques de ces nouveaux composés (Tableau 5.5).

Tableau 5.5 : Données optiques pour les composés **2**, **20**, **84**, **86**, **88** à **91** déterminées à 25 °C. (a) Incertitude de mesure de ± 2 nm ; (b) le crésyl violet, $\Phi_F = 0,53$ dans le méthanol ($\lambda_{exc} = 546$ nm) et le tétraméthoxy-BODIPY, $\Phi_F = 0,49$ dans le dichlorométhane ($\lambda_{exc} = 650$ nm) ont été utilisés comme références. Tous les Φ_F sont corrigés en fonction de l'indice de réfraction du milieu, erreur estimée à 10% ; (c) incertitude de mesure de $\pm 0,5$ ns ; (d) constantes de vitesse calculées en utilisant les équations suivantes : $k_f = \Phi_F/\tau_F$ et $k_{nr} = (1-\Phi_F)/\tau_F$ en considérant que tous les électrons de l'état fondamental peuplent l'état excité ; (e) déplacement de Stokes calculé à partir de l'équation : $\Delta_s = (1/\lambda_{abs}) - (1/\lambda_{em})$.

Composés	λ_{abs}^a (nm)	ϵ ($M^{-1}cm^{-1}$)	λ_{em}^a (nm)	Φ_F^b	τ_F^c (ns)	k_f^d ($10^8 s^{-1}$)	k_{nr}^d ($10^8 s^{-1}$)	Δ_s^e (cm^{-1})	Solvants
2	537	76000	544	0,87	11,8	0,7	0,1	240	CH ₂ Cl ₂
84	532	83000	538	0,99	13,0	0,7	0,7	200	CH ₂ Cl ₂
20	616	58000	668	0,69	10,3	0,7	0,3	1300	CH ₂ Cl ₂
86	601	52000	659	0,68	9,6	0,7	0,3	1500	CH ₂ Cl ₂
88	616	54000	670	0,62	8,4	0,7	0,5	1300	CH ₂ Cl ₂
89	636	50000	710	0,36	4,6	0,8	1,4	1600	CH ₂ Cl ₂
	632	52000	703	0,32	-	-	-	1600	EtOH

90	595	53000	646	0,38	3,5	1,1	1,8	1300	CH ₂ Cl ₂
91	611	57000	669	0,16	1,5	1,1	5,5	1400	CH ₂ Cl ₂

Les BODIPYs substitués en position 8 présentent des profils d'absorption et d'émission similaires à leurs analogues libres dans cette position. La présence d'un groupement en position 8 entraîne un léger effet hypsochrome des bandes d'absorption et d'émission. Les coefficients d'absorption molaire restent dans le même ordre de grandeur et le rendement quantique de fluorescence passe de 87 à 99% entre le composé **2** et **84** et de 69 à 67% entre le composé **20** et **86** dans le dichlorométhane. Les temps de vie de l'état excité sont en accord avec une émission depuis un état singulet. Le composé **88** fonctionnalisé par un groupement phénylique en position 8 présente sensiblement les mêmes propriétés spectroscopiques que le composé **20**. Le phényle en position 8 n'entraîne pas de diminution du rendement quantique de fluorescence due à une désactivation non radiative par rotation du substituant. La position de l'aldéhyde sur les composés **89** et **90** a une influence sur les propriétés spectroscopiques (Figure 5.52). En position 1, l'aldéhyde provoque un déplacement bathochrome de 20 nm de la bande d'absorption correspondant à la transition $S_0 \rightarrow S_1$ alors qu'un effet hypsochrome de

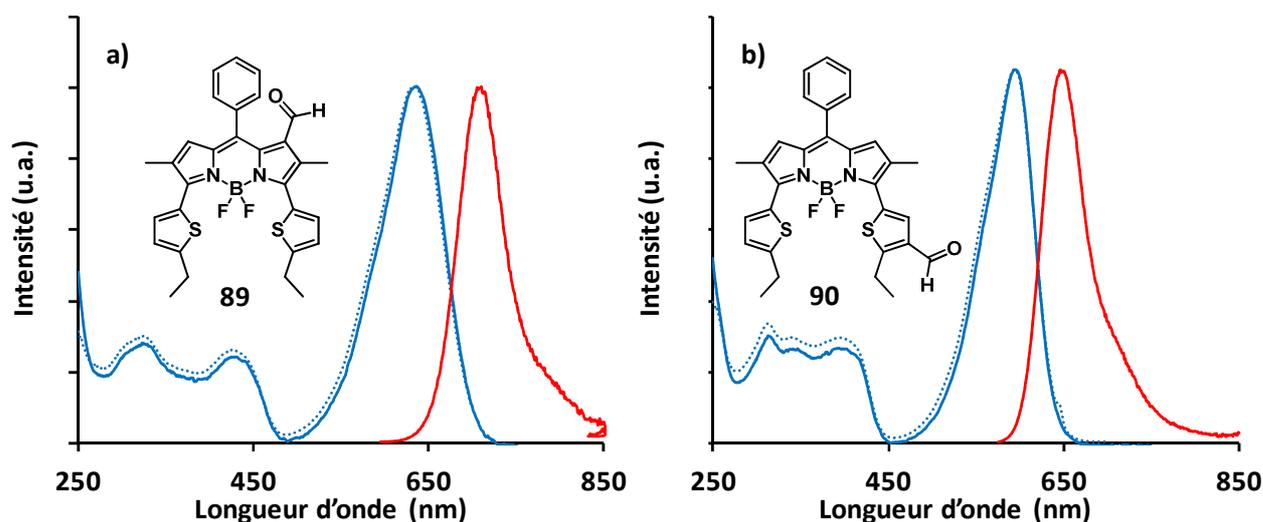


Figure 5.52 : Spectres d'absorption (en bleu), d'émission (en rouge) et d'excitation (en bleu pointillé) à 25 °C dans CH₂Cl₂. (a) Pour le composé **89** à $c = 1,07 \times 10^{-5}$ M pour l'absorption, $c = 1,07 \times 10^{-6}$ M pour l'émission ($\lambda_{exc} = 590$ nm) et $c = 5,35 \times 10^{-7}$ M pour l'excitation ($\lambda_{em} = 710$ nm) ; (b) Pour le composé **90** à $c = 1,05 \times 10^{-5}$ M pour l'absorption, $c = 1,05 \times 10^{-6}$ M pour l'émission ($\lambda_{exc} = 570$ nm) et $c = 5,25 \times 10^{-7}$ M pour l'excitation ($\lambda_{em} = 646$ nm).

21 nm pour cette même bande est observé lorsque l'aldéhyde est inséré en position β du groupement thiénylique. Le même constat est fait pour les bandes d'émission : déplacements bathochrome de 40 nm pour le composé **89** et hypsochrome de 24 nm pour le composé **90** dans le dichlorométhane. Les rendements quantiques de fluorescence sont compris entre 32 et 38%. Il est intéressant de noter que le déplacement de Stokes augmente dans le cas du composé **89** et atteint $1\,600\text{ cm}^{-1}$, traduisant une meilleure séparation des bandes d'absorption et d'émission. Enfin le BODIPY iodé **91** est caractérisé par une diminution de son rendement quantique de fluorescence à 16% dans le dichlorométhane due à l'effet d'atome lourd qui favorise un CIS vers l'état triplet.

De par ses propriétés optiques, le composé **89** semble être un bon candidat pour détecter la cystéine par la formation du cycle thiazolidine.

2.4.5. Isolement de la thiazolidine

Afin de montrer qu'il est possible de former la thiazolidine par réaction de la L-cystéine sur le formyl-BODIPY **89**, un essai a été réalisé en milieu organique (Figure 5.53). Le BODIPY **89** a été solubilisé dans un mélange 9:1 de THF et de PBS à pH = 7,4. La meilleure solubilité du composé **89** dans le THF par rapport à l'éthanol a permis d'augmenter la concentration du milieu par un facteur de dix par rapport aux précédentes études avec le BODIPY **73**. Après réaction avec 15 équivalents de L-cystéine pendant 20 heures à 40 °C, suivie par la protection de l'amine secondaire par un excès de chloroformiate d'éthyle, le composé **92** a été isolé avec un rendement de 40%. À l'issue de l'étape de protection du cycle thiazolidine, un seul diastéréomère présentant les signaux caractéristiques de la formation de la thiazolidine en RMN du proton a été isolé (Figure 5.54). Le changement le plus significatif concerne le signal du

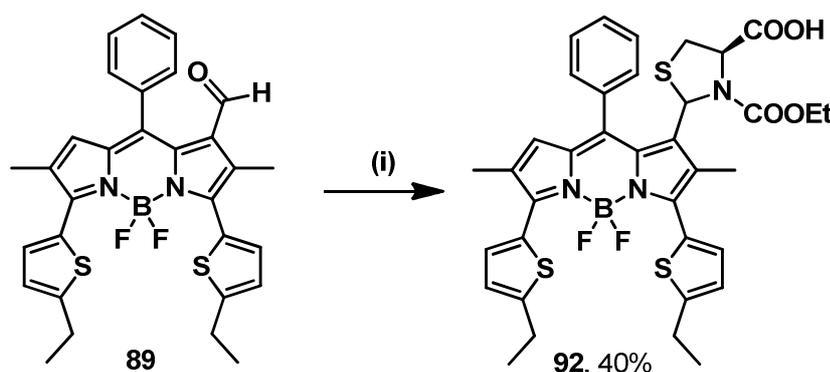


Figure 5.53 : Synthèse du composé **92**. (i) (a) L-cystéine (15 équiv), THF/PBS pH = 7,4 (9:1), 40 °C, 20 h ;
(b) chloroformiate d'éthyle (6 équiv), THF, 25 °C, 1 h.

proton H_a qui résonne à 4,77 ppm alors qu'il se situait à 6,02 ppm pour le composé **78**. Un spectre RMN du brut réactionnel avant la protection de la thiazolidine a permis de confirmer la présence d'un seul diastéréomère. L'absence de proton en position 8 par la présence du phényle ne permet pas la formation d'une liaison hydrogène avec l'aldéhyde et l'imine intermédiaire. C'est donc certainement l'encombrement stérique qui régit la formation du cycle thiazolidine.

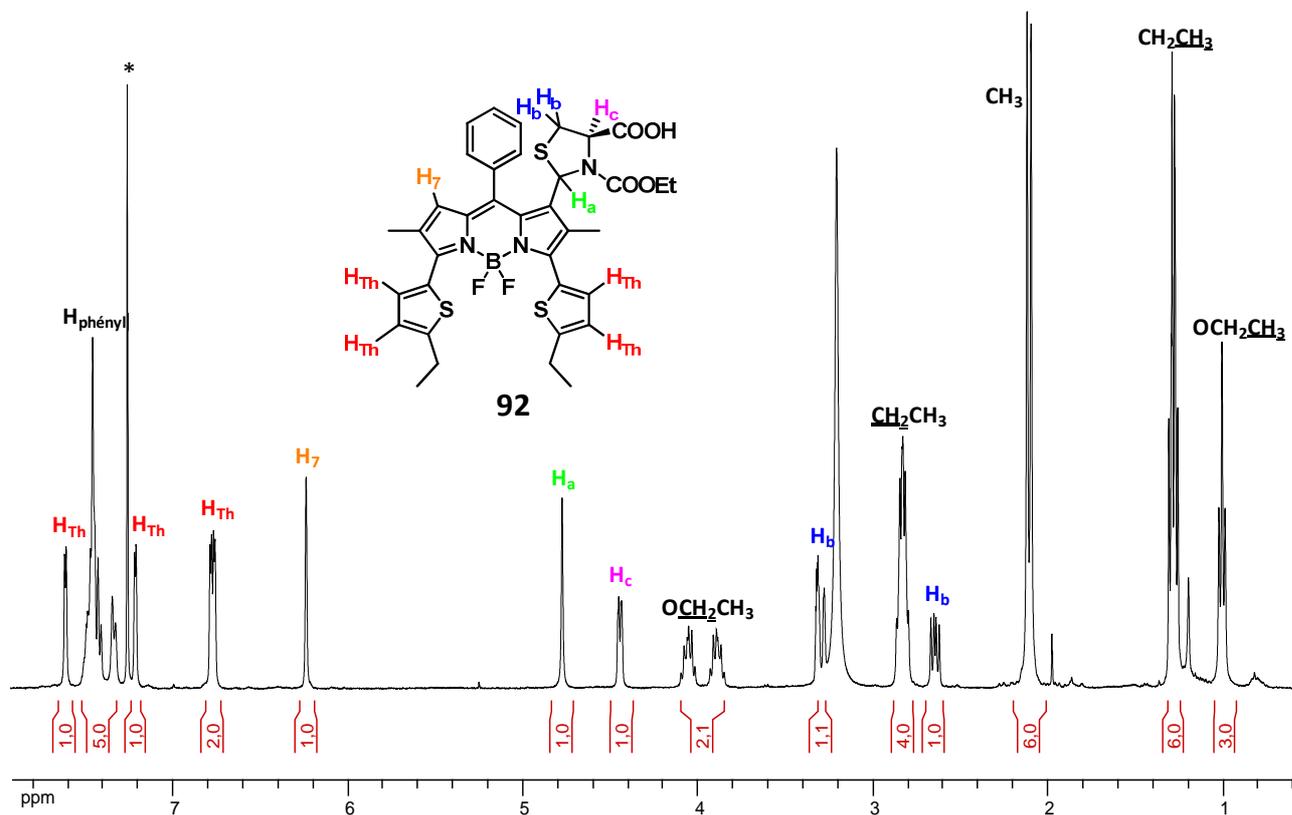


Figure 5.54 : Spectre RMN ^1H du composé **92** dans CDCl_3 à 400 MHz.

Les propriétés spectroscopiques du composé **92** ont été étudiées dans différents solvants à 25 °C (Tableau 5.6 et Figure 5.55). Un effet hypsochrome en absorption et en émission est observé par rapport au formyl-BODIPY **89**, ce qui est en accord avec les résultats observés lors des études réalisées sur le BODIPY **73**. Ce déplacement des longueurs d'onde permettra d'envisager une détection ratiométrique de la cystéine. Le rendement quantique de fluorescence est plus faible que pour les précédents BODIPYs car il n'atteint que 30% dans l'éthanol contre respectivement 96 et 63% pour les composés **78** et **79**.

Tableau 5.6 : Données optiques pour les composés **89** et **92** déterminées à 25 °C. (a) Incertitude de mesure de ± 2 nm ; (b) le tétraméthoxy-BODIPY a été utilisé comme référence, $\Phi_F = 0,49$ dans le dichlorométhane ($\lambda_{exc} = 650$ nm). Tous les Φ_F sont corrigés en fonction de l'indice de réfraction du milieu, erreur estimée à 10% ; (c) incertitude de mesure de $\pm 0,5$ ns ; (d) constantes de vitesse calculées en utilisant les équations suivantes : $k_r = \Phi_F/\tau_F$ et $k_{nr} = (1 - \Phi_F)/\tau_F$ en considérant que tous les électrons de l'état fondamental peuplent l'état excité ; (e) déplacement de Stokes calculé à partir de l'équation : $\Delta_s = (1/\lambda_{abs}) - (1/\lambda_{em})$.

Composés	λ_{abs}^a (nm)	ϵ ($M^{-1}cm^{-1}$)	λ_{em}^a (nm)	Φ_F^b	τ_F^c (ns)	k_r^d ($10^8 s^{-1}$)	k_{nr}^d ($10^8 s^{-1}$)	Δ_s^e (cm^{-1})	Solvants
89	636	50000	710	0,36	4,6	0,8	1,4	1600	CH ₂ Cl ₂
	632	52000	703	0,32	-	-	-	1600	EtOH
92	615	47000	672	0,19	4,3	0,4	1,9	1400	CH ₂ Cl ₂
	610	48000	665	0,30	-	-	-	1400	EtOH
	616	45000	673	0,22	-	-	-	1400	DMSO

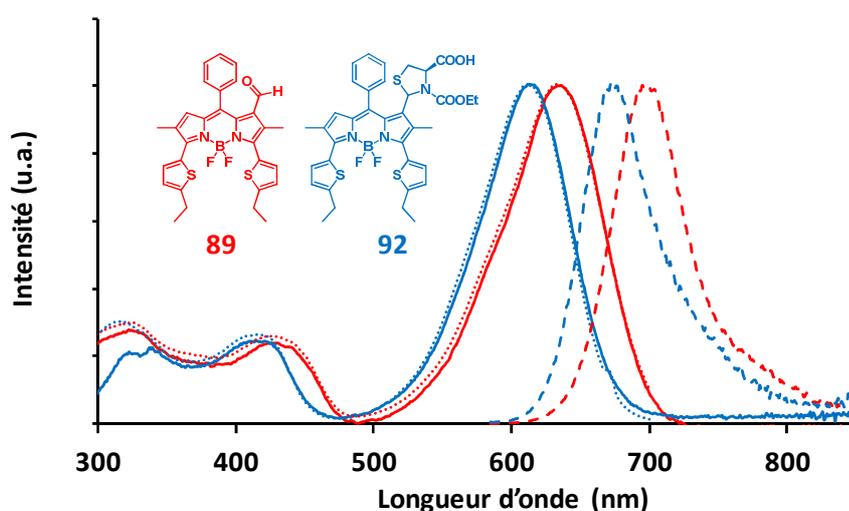


Figure 5.55 : Spectres d'absorption (trait plein), d'émission (tirets) et d'excitation (trait pointillé) à 25 °C dans CH₂Cl₂. (a) Pour le composé **89** (en rouge) à $c = 1,07 \times 10^{-5}$ M pour l'absorption, $c = 1,07 \times 10^{-6}$ M pour l'émission ($\lambda_{exc} = 590$ nm) et $c = 5,35 \times 10^{-7}$ M pour l'excitation ($\lambda_{em} = 710$ nm) ; (b) pour le composé **92** (en bleu) à $c = 6,95 \times 10^{-6}$ M pour l'absorption, $c = 6,95 \times 10^{-7}$ M pour l'émission ($\lambda_{exc} = 580$ nm) et $c = 6,95 \times 10^{-7}$ M pour l'excitation ($\lambda_{em} = 672$ nm).

2.4.6. Étude de la détection de cystéine avec la sonde **89**

Une étude de détection de cystéine a été réalisée dans un solvant polaire, le DMSO, avec le BODIPY **89**. Aucune décoloration du milieu n'a été observée. Le suivi par RMN du proton de la formation du cycle thiazolidine dans le DMSO-d₆ a permis de confirmer l'absence de formation d'acétal. En spectroscopie UV-visible, l'ajout de cent équivalents de L-cystéine

dans une solution du composé **89** à une concentration de $4,59 \times 10^{-5}$ M provoque un déplacement hypsochrome de la bande d'absorption principale qui passe de 633 à 612 nm conjugué à un effet hyperchrome (Figure 5.56). Après 8 heures à 40 °C, le spectre d'absorption obtenu correspond à la présence de thiazolidine dans la solution de DMSO. Nous observons la présence d'un point isobestique pour ce système ratiométrique à 631 nm.

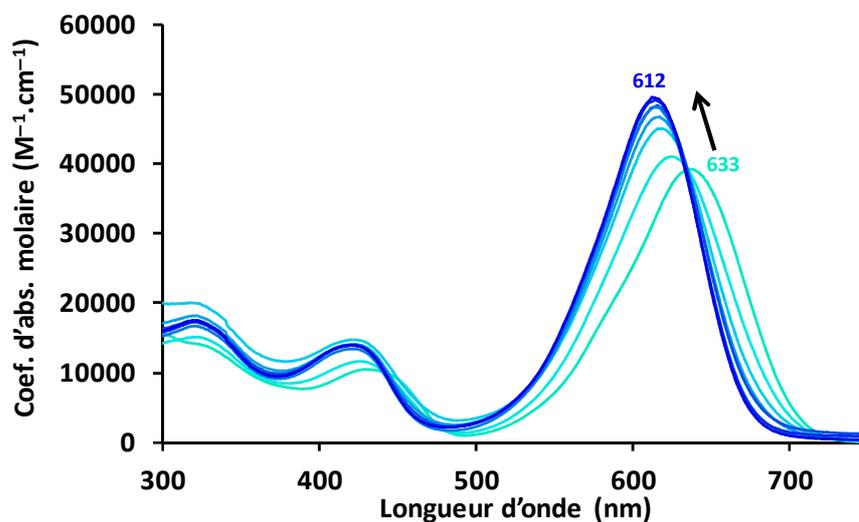


Figure 5.56 : Détection de cystéine avec le composé **89** par spectroscopie UV-visible dans le DMSO à 40 °C.

La détection de cystéine par spectroscopie de fluorescence montre une diminution progressive de l'intensité d'émission sur une durée de 8 heures à 40 °C (Figure 5.57). La présence de la thiazolidine et du groupement phénylique peuvent être à l'origine d'une désactivation non radiative responsable d'une diminution relative de la fluorescence. Un déplacement hypsochrome de la bande d'émission de 718 à 676 nm soit 42 nm est également

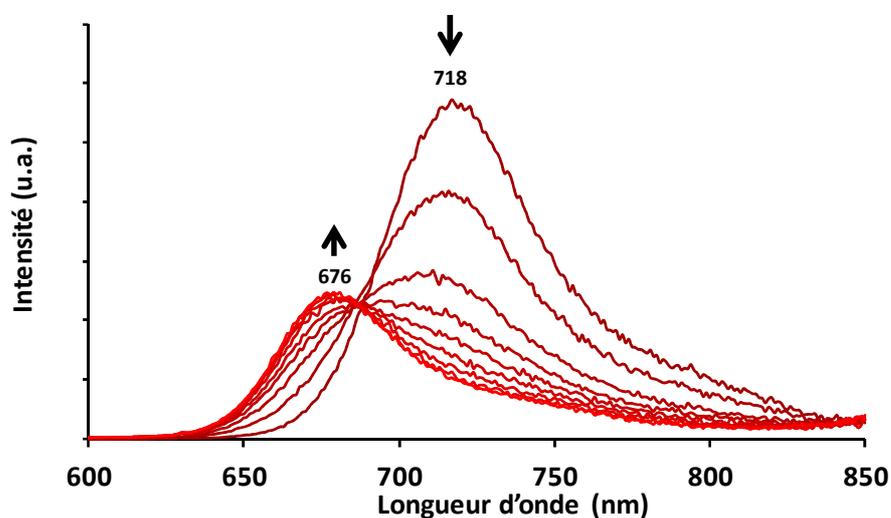


Figure 5.57 : Détection de cystéine avec le composé **89** par spectroscopie de fluorescence dans le DMSO à 40 °C.

observée. D'après les longueurs d'onde d'émission maximales mesurées pour les composés **89** et **92** (Tableau 5.6), ce déplacement correspond bien à la transformation de l'aldéhyde en thiazolidine. Nous observons la présence d'un point isobestique pour ce système ratiométrique à 685 nm.

2.4.7. Introduction des groupements hydrophiles sur l'atome de bore

Nous avons précédemment montré que le formyl-BODIPY **89** pouvait détecter la présence de L-cystéine par formation d'un cycle thiazolidine dans un mélange 9:1 de THF et de PBS. Pour pouvoir amener cette détection dans l'eau, l'introduction de diméthylaminopropynes sur l'atome de bore a d'abord été envisagée pour le composé **86**. Cette réaction s'effectue en synthétisant dans un premier temps le réactif de Grignard de la 1-(*N,N*-diméthylamino)prop-2-yne. Le composé **93** est isolé avec un rendement de 56% (Figure 5.58).

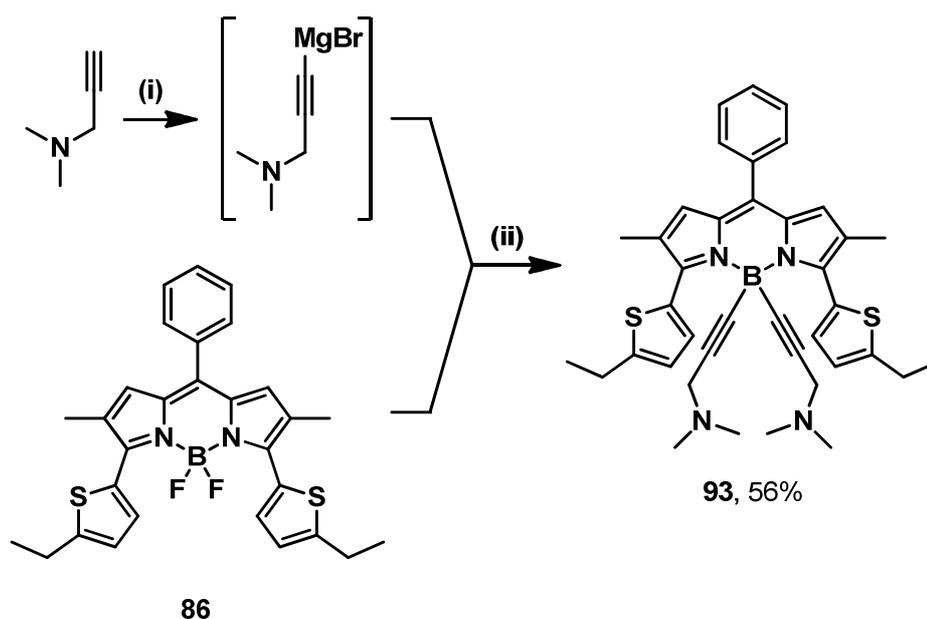


Figure 5.58 : Synthèse du composé **93**. (i) EtMgBr (3,5 équiv), 1-(*N,N*-diméthylamino)prop-2-yne (5 équiv), THF, 60 °C, 18 h ; (ii) **86** (1 équiv), THF, 60 °C, 5 h.

Comme précédemment, la fonction de détection est introduite par une réaction de Vilsmeier-Haack adaptée à la formylation de BODIPYs (Figure 5.59). Seul le composé **94** est obtenu avec un rendement de 16% et grâce à l'encombrement stérique produit par les diméthylaminopropynes, aucun aldéhyde en position β du thiényne n'a été observé. Le rendement de réaction reste néanmoins modeste, du fait de la présence du phényle et des diméthylaminopropynes en position 8. La quaternisation des amines par l'iodométhane suivie de l'échange des ions iodures par des ions nitrates sur une colonne échangeuse d'ions permet

d'obtenir le composé **95** avec un rendement de 98% sous la forme d'une poudre bleu-noir totalement soluble dans l'eau.

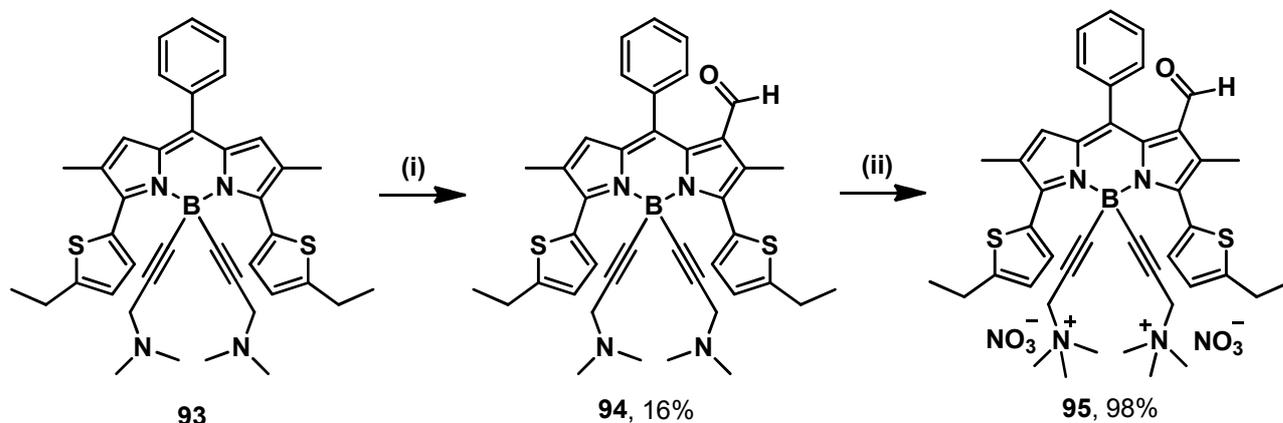


Figure 5.59 : Synthèse des composés **94** et **95**. (i) (a) POCl_3 (130 équiv), DMF, $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$, 50°C , 18 h ; (b) NaHCO_3 , 25°C , 2 h ; (ii) (a) CH_3I (20 équiv), THF, 25°C , 2 h ; (b) DOWEX 1×8-100.

Le spectre RMN proton du composé **95** présente un singulet caractéristique de la fonction aldéhyde à 8,65 ppm (Figure 5.60.a). Les signaux des protons thiényliques résonnent sous la forme de quatre doublets à 8,04 et 7,19 ppm avec une constante de couplage de 3,7 Hz et à 7,43 et 7,02 ppm avec une constante de couplage de 3,5 Hz. Les cinq protons du phényle se présentent sous la forme d'un multiplet à 7,69 ppm. Les CH_2 des groupements

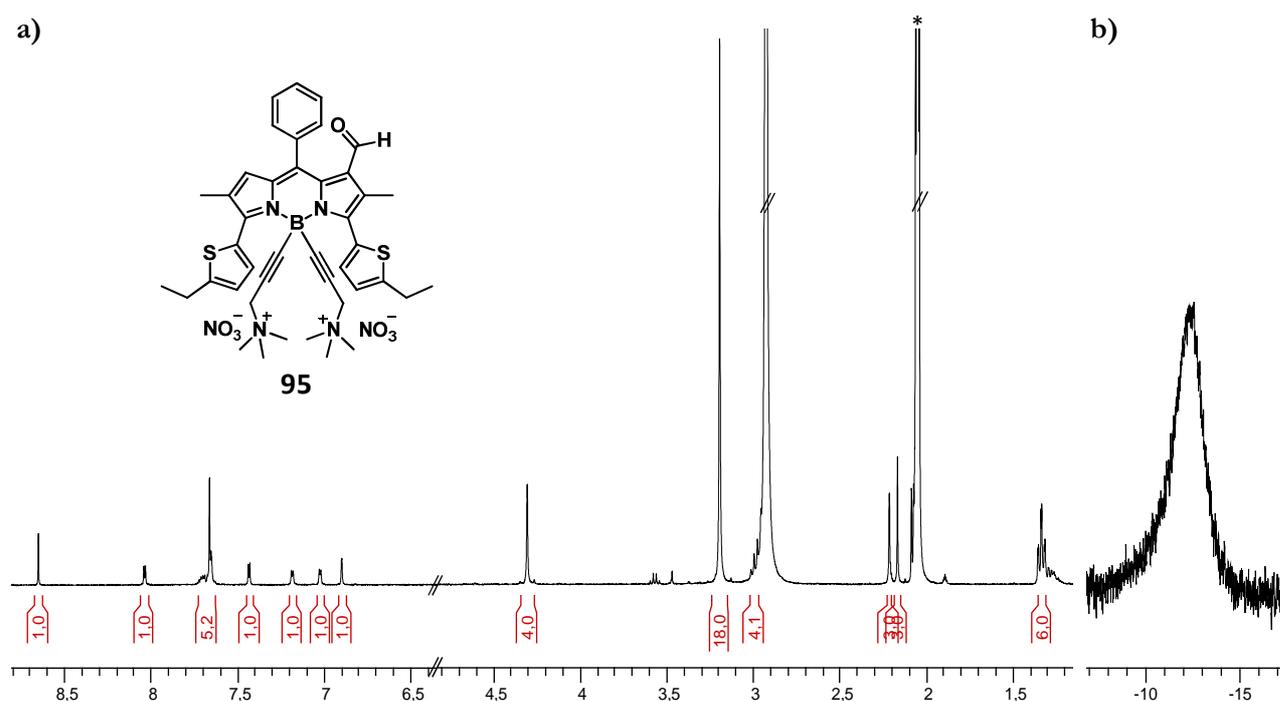


Figure 5.60 : Spectres RMN du composé **95** dans l'acétone- d_6 . (a) RMN ^1H à 400 MHz ; (b) RMN ^{11}B à 128 MHz.

hydrophiles forment un singulet intégrant pour quatre protons à 4,31 ppm, les CH₂ des éthyles se trouvent partiellement sous le signal de l'eau. Enfin, les CH₃ des ammoniums intègrent pour 18 protons à 3,20 ppm et ceux des éthyles forment un triplet dédoublé à 1,34 ppm avec une constante de couplage de 7,4 Hz. Le spectre en RMN du bore 11 du composé **95** se présente sous la forme d'un singulet large à -12,39 ppm (Figure 5.60.b).

Les propriétés photophysiques du BODIPY **95** ont été mesurées dans l'eau à 25 °C (Tableau 5.7). Le profil d'absorption est caractérisé par une bande intense et large à 613 nm correspondant à la transition S₀ → S₁ de type π → π* avec un coefficient d'absorption molaire de 20 000 M⁻¹.cm⁻¹ (Figure 5.61). Deux bandes moins intenses sont observées à 316 et 399 nm et correspondent respectivement à la transition π → π* des groupements thiényliques et à la transition S₀ → S₂ du BODIPY. L'excitation dans la bande d'absorption à 613 nm entraîne l'apparition d'une bande d'émission centrée autour de 695 nm et attribuée à la transition S₁ → S₀ avec un rendement quantique de fluorescence de 4% dans l'eau. Le temps de vie de l'état excité est conforme à celui d'un émetteur singulet et le déplacement de Stokes atteint 1 900 cm⁻¹.

Tableau 5.7 : Données optiques pour le composé **95** déterminées à 25 °C. (a) Incertitude de mesure de ±2 nm ; (b) le tétraméthoxy-BODIPY a été utilisé comme référence, Φ_F = 0,49 dans le dichlorométhane (λ_{exc} = 650 nm). Tous les Φ_F sont corrigés en fonction de l'indice de réfraction du milieu, erreur estimée à 10% ; (c) incertitude de mesure de ±0,5 ns ; (d) constantes de vitesse calculées en utilisant les équations suivantes : k_r = Φ_F/τ_F et k_{nr} = (1 - Φ_F)/τ_F en considérant que tous les électrons de l'état fondamental peuplent l'état excité ; (e) déplacement de Stokes calculé à partir de l'équation : Δ_s = (1/λ_{abs}) - (1/λ_{em}).

Composé	λ _{abs} ^a (nm)	ε (M ⁻¹ .cm ⁻¹)	λ _{em} ^a (nm)	Φ _F ^b	τ _F ^c (ns)	k _r ^d (10 ⁸ s ⁻¹)	k _{nr} ^d (10 ⁸ s ⁻¹)	Δ _s ^e (cm ⁻¹)	Solvant
95	613	20000	695	0,04	1,5	0,38	6,4	1900	H ₂ O

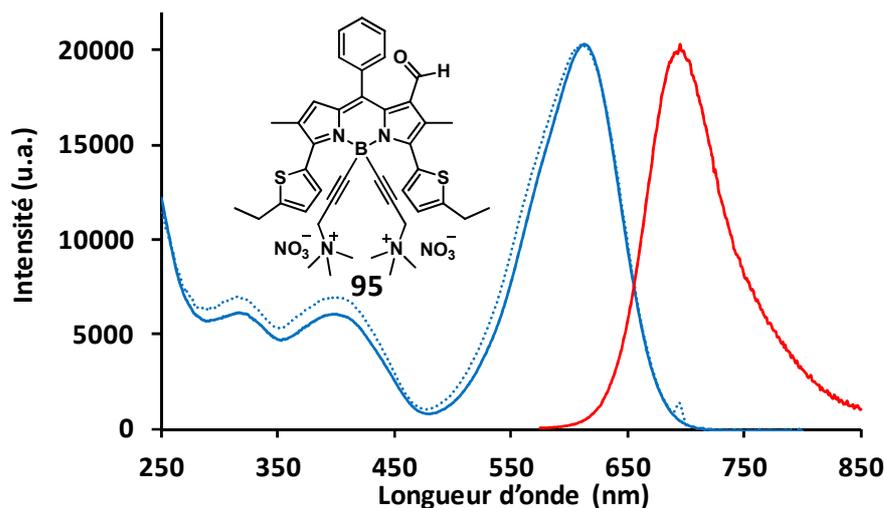


Figure 5.61 : Spectres d'absorption (en bleu), d'émission (en rouge) et d'excitation (en bleu pointillé) pour le composé **95** à 25 °C dans H₂O à $\epsilon = 3,58 \times 10^{-5}$ M pour l'absorption, $\epsilon = 3,58 \times 10^{-6}$ M pour l'émission ($\lambda_{\text{exc}} = 570$ nm) et $\epsilon = 3,58 \times 10^{-7}$ M pour l'excitation ($\lambda_{\text{em}} = 695$ nm).

2.4.8. Détection de cystéine dans l'eau

Une étude spectroscopique a ensuite été réalisée pour mettre en évidence la détection de cystéine par le BODIPY **95** en milieu aqueux. Le composé **95** est dissous dans un mélange 9:1 d'eau et de PBS à pH = 7,4 chauffé à 40 °C, puis cent équivalents de L-cystéine sont ajoutés. L'évolution des courbes UV-visible est représentée sur la Figure 5.62 où un spectre a été enregistré toutes les heures pendant 8 heures. Un déplacement hypsochrome de 25 nm est observé pour la bande d'absorption qui passe de 610 à 585 nm ainsi que l'apparition d'une nouvelle bande d'absorption à 503 nm.

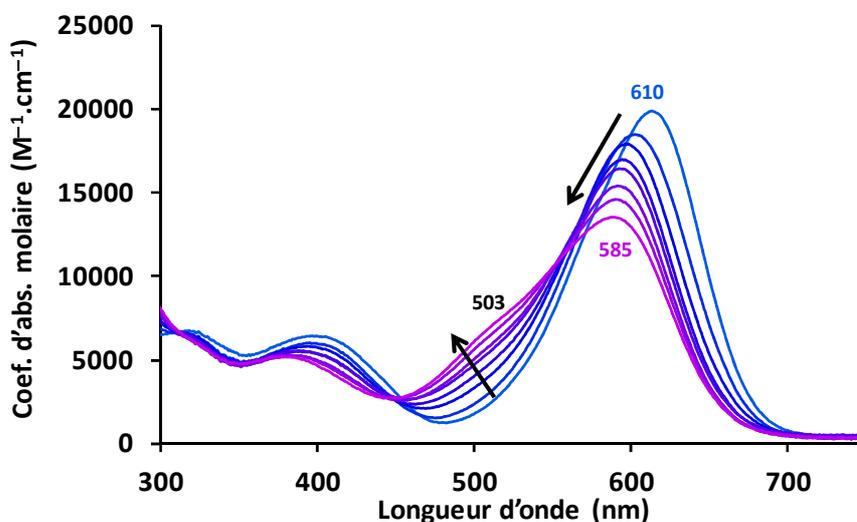


Figure 5.62 : Détection de cystéine avec le composé **95** par spectroscopie UV-visible dans un mélange 9:1 d'eau et de PBS à pH = 7,4 à 40 °C.

Une étude en spectroscopie de fluorescence a aussi été réalisée. Après ajout de cent équivalents de L-cystéine, un spectre de fluorescence est enregistré toutes les heures (Figure 5.63). Nous observons que l'intensité augmente pendant 2 heures (courbes en pointillés) avec un effet hypsochrome de 27 nm. Ensuite, l'intensité de la bande à 661 nm diminue progressivement (courbes en trait plein), ce qui permet de supposer que le produit formé disparaît au fur et à mesure de la réaction (dégradation).

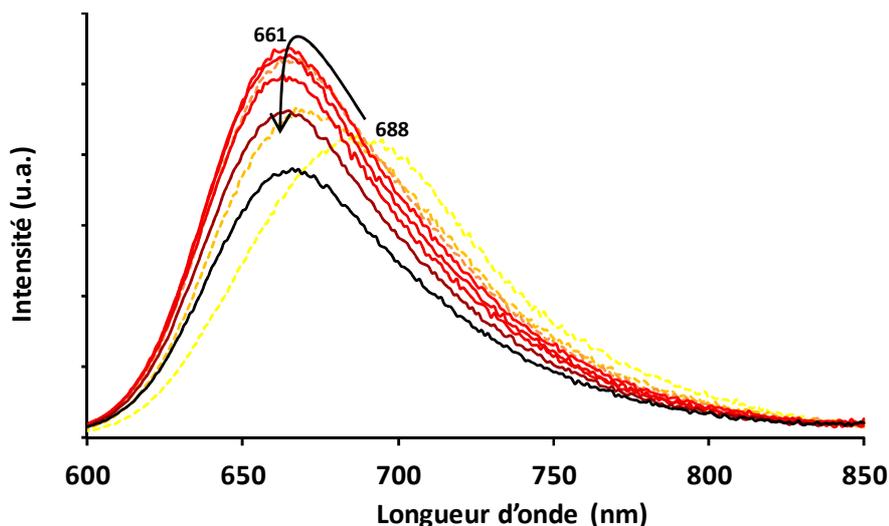


Figure 5.63 : Détection de cystéine avec le composé **95** par spectroscopie de fluorescence dans un mélange 9:1 d'eau et de PBS à pH = 7,4 à 40 °C. Les courbes en pointillés correspondent à l'augmentation de l'intensité (de jaune à orange) et les courbes en trait plein à sa diminution (de rouge à noir).

En conclusion, l'introduction d'un groupement formyle en position 1 du BODIPY a permis la formation d'un cycle thiazolidine par réaction avec la L-cystéine. Lorsque la position 8 du BODIPY est libre (composé **73**), un diastéréomère pur (**78**) et un mélange de deux autres diastéréomères (**79**) sont observés puis isolés suite à la protection de la thiazolidine par le chloroformiate d'éthyle. La détection de L-cystéine a pu avoir lieu dans un mélange 9:1 d'éthanol et de PBS et a été caractérisée par spectroscopie UV-visible et de fluorescence. Par contre, l'augmentation de la polarité du solvant (par exemple suite à l'ajout d'une quantité d'eau) entraîne une décoloration partielle du milieu, faisant penser que le thiol de la cystéine interagit avec la position 8 libre du BODIPY. Un suivi cinétique de la réaction en RMN du proton a été possible dans un mélange d'éthanol- d_6 et de PBS préparé dans le D_2O . L'introduction d'un groupement phénylique en position 8 puis la formylation en position 1 (composé **89**) a permis de stabiliser le BODIPY correspondant dans les milieux polaires tel que le DMSO. Après réaction avec la L-cystéine, un seul diastéréomère de la thiazolidine a été isolé. Ce phénomène peut s'expliquer par l'encombrement stérique présent en position 8. Enfin, la

fonctionnalisation de l'atome de bore par deux ammonium quaternaires a permis d'isoler le BODIPY **95**, soluble dans l'eau. Des essais préliminaires de détection de cystéine dans un mélange 9:1 d'eau et de PBS ont montré une modification des propriétés optiques aussi bien en absorption qu'en émission. Il semble, par contre, que la thiazolidine formée *in situ* ne soit pas stable dans le temps car une nouvelle bande d'absorption apparaît conjuguée à une diminution progressive de l'intensité de luminescence.

3. Le marquage de la BSA

Une autre application intéressante des fluorophores organiques est le marquage de biomolécules (bioconjugaison), comme des protéines, des anticorps, ou des oligonucléotides. Après divers travaux de bioconjugaison au laboratoire^{64,255,256} et au vu des propriétés photophysiques obtenues pour certains dithiényl-BODIPYs développés au cours de ce travail, nous avons envisagé de modifier chimiquement le corps du colorant BODIPY afin de pouvoir le greffer de façon covalente sur une protéine modèle. L'albumine de sérum bovine (BSA, acronyme anglais pour *Bovine Serum Albumine*) a été choisie et nous nous proposons de démontrer l'efficacité du greffage d'un BODIPY fonctionnalisé en termes de rendement de synthèse et de propriétés optiques en milieu physiologique. La BSA comporte 59 résidus lysine qui peuvent potentiellement réagir avec un ester hydroxysuccinimique.^{257,258}

3.1. Synthèse du BODIPY

Le BODIPY monobromé **12** a été choisi pour introduire le bras portant une fonction de greffage, l'ester hydroxysuccinimique (Figure 5.64). Un couplage de Sonogashira a permis d'introduire l'acide 6-heptynoïque en position α du thiényl. Le composé **96** a été isolé avec un rendement de 65%. La réaction du *N*-hydroxysuccinimide avec cet acide en présence de DMAP et d'EDCI a permis d'obtenir l'ester activé **97** avec un rendement de 98%. La bonne stabilité de ce composé a permis de le purifier par chromatographie sur colonne de silice.

²⁵⁵ Ulrich, G. ; Goze, C. ; Guardigli, M. ; Roda, A. ; Ziessel, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3694-3698.

²⁵⁶ Frath, D. ; Azizi, S. ; Ulrich, G. ; Ziessel, R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4774-4777.

²⁵⁷ Goodno, C. C. ; Swaisgoo, H. E. ; Catignani, G. L. *Anal. Biochem.* **1981**, *115*, 203-211.

²⁵⁸ Hermanson, G.T. *Bioconjugate Techniques*, Academic Press, San Diego, **1996**.

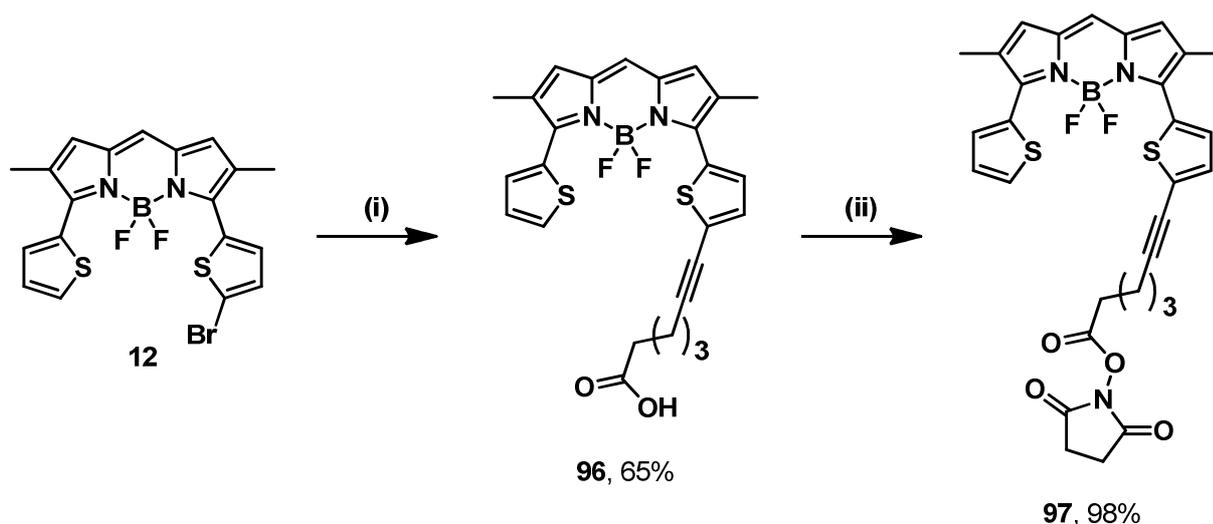


Figure 5.64 : Synthèse des composés **96** et **97**. (i) Acide 6-heptynoïque (1,2 équiv), $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (10% mol.), CuI (10% mol.), NEt_3 (3 équiv), THF, 50 °C, 18 h ; (ii) *N*-hydroxysuccinimide (2 équiv), EDCI (2 équiv), DMAP (2 équiv), CH_2Cl_2 , 25 °C, 3 h.

Le BODIPY a notamment été caractérisé en spectroscopie infrarouge (ATR, film) où les bandes caractéristiques des liaisons C=O de l'ester et de l'amide ont pu être observées à 1733 et 1782 cm^{-1} respectivement. Les propriétés photophysiques du composé **97** ont été mesurées dans différents solvants à 25 °C (Tableau 5.8). Le composé **97** présente une bande d'absorption centrée entre 610 et 624 nm et une bande d'émission centrée entre 667 et 672 nm.

Tableau 5.8 : Données spectroscopiques pour le composé **97** déterminées à 25 °C. (a) Incertitude de mesure de ± 2 nm ; (b) le tétraméthoxy-BODIPY a été utilisé comme référence, $\Phi_F = 0,49$ dans le dichlorométhane ($\lambda_{\text{exc}} = 650$ nm). Tous les Φ_F sont corrigés en fonction de l'indice de réfraction du milieu, erreur estimée à 10% ; (c) incertitude de mesure de $\pm 0,5$ ns ; (d) constantes de vitesse calculées en utilisant les équations suivantes : $k_r = \Phi_F/\tau_F$ et $k_{nr} = (1 - \Phi_F)/\tau_F$ en considérant que tous les électrons de l'état fondamental peuplent l'état excité ; (e) déplacement de Stokes calculé à partir de l'équation : $\Delta_s = (1/\lambda_{\text{abs}}) - (1/\lambda_{\text{em}})$.

Composé	λ_{abs}^a (nm)	ϵ ($\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	λ_{em}^a (nm)	Φ_F^b	τ_F^c (ns)	k_r^d (10^8 s^{-1})	k_{nr}^d (10^8 s^{-1})	Δ_s^e (cm^{-1})	Solvants
97	624	37000	672	0,66	-	-	-	1100	toluène
	618	35000	671	0,77	-	-	-	1300	CH_2Cl_2
	617	29000	671	0,72	-	-	-	1300	DMSO
	613	28000	667	0,56	7,5	0,7	0,6	1300	DMF
	611	18000	669	0,60	-	-	-	1400	DMF anhydre

Le coefficient d'absorption molaire varie de $37\,000\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ dans le toluène à $18\,000\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ dans le DMF anhydre. Il est intéressant de constater une différence de $10\,000\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ pour le coefficient d'absorption molaire selon que le DMF soit anhydre ou non distillé.

3.2. Résultats du marquage

La BSA commerciale a été utilisée comme protéine modèle afin de montrer l'efficacité du marquage de protéine par le composé **97** et d'étudier les propriétés spectroscopiques du conjugué BSA-BODIPYs dans les conditions physiologiques. Un nombre croissant d'équivalents de BODIPY **97** préalablement solubilisés dans une solution de DMF anhydre ont été ajoutés à une solution de BSA dans le PBS à $\text{pH} = 7,4$, puis un spectre d'absorption a été enregistré. À une augmentation du nombre d'équivalents de BODIPY **97** correspond une augmentation de l'absorbance du conjugué BSA-BODIPYs. Le nombre de molécules de BODIPYs **97** greffés sur la molécule de BSA peut ainsi être déterminé, ainsi qu'un coefficient d'absorption molaire moyen (Figure 5.65).

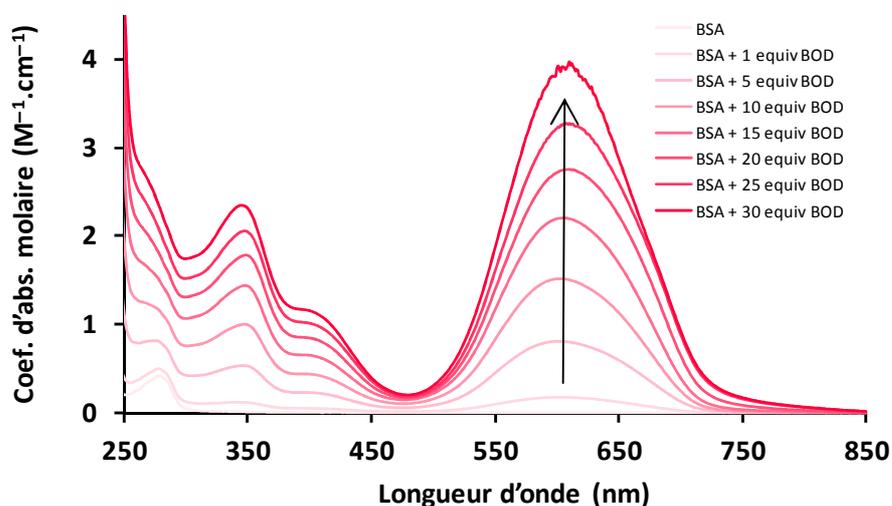


Figure 5.65 : Évolution des spectres UV-visibles après ajout d'équivalents de BODIPY **97** à une solution de BSA (PBS, $\text{pH} = 7,4$, 25 °C).

La concentration en BODIPYs ainsi que l'absorbance à 602 nm (A_{602}) du conjugué BSA-BODIPYs permettent de calculer un coefficient d'absorption molaire pour chaque solution (Tableau 5.9), en admettant comme approximation que le spectre d'absorption observé est une combinaison linéaire de l'absorption de la BSA ($\lambda_{\text{abs}} = 278\text{ nm}$) et du BODIPY **97** ($\lambda_{\text{abs}} = 602\text{ nm}$)

Tableau 5.9 : Calcul du coefficient d'absorption molaire moyen pour le conjugué BSA-BODIPYs dans les conditions du titrage de la Figure 5.62.

$$\varepsilon = \frac{A_{602}}{\ell c}$$

Nombre d'équivalents	A_{602}	ℓ (cm)	c (mol.L ⁻¹)	ε (M ⁻¹ .cm ⁻¹)
1	0,1728	1	$9,79 \times 10^{-6}$	17651
5	0,8064	1	$4,67 \times 10^{-5}$	17268
10	1,5191	1	$8,85 \times 10^{-5}$	17165
15	2,2068	1	$1,26 \times 10^{-4}$	17514
20	2,7458	1	$1,60 \times 10^{-4}$	17161
25	3,2368	1	$1,91 \times 10^{-4}$	16947

Le coefficient d'absorption molaire déterminé expérimentalement à 602 nm pour chaque solution est compris entre 16 947 et 17 651 M⁻¹.cm⁻¹. Nous déterminons la valeur moyenne comme étant de 17 300 M⁻¹.cm⁻¹. Afin d'évaluer l'efficacité du greffage du BODIPY **97** sur la BSA, cinq équivalents solubilisés dans le DMF anhydre ont été ajoutés à une solution aqueuse de BSA avec 4% d'hydrogénocarbonate de sodium (Figure 5.66).

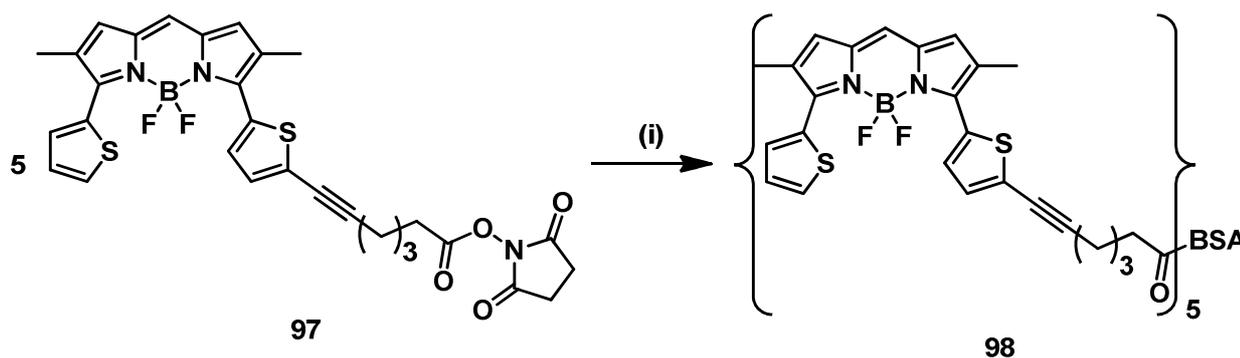


Figure 5.66 : Bioconjugaison de cinq équivalents du composé **97** sur la BSA (**98**). (i) (a) BSA (1 équiv), solution aqueuse à 4% de NaHCO₃, 25 °C, 2 h ; (b) Sephadex G25 éluée avec PBS à pH = 7,4.

Après 2 heures d'agitation, le milieu réactionnel est purifié sur une colonne Sephadex G25 éluée avec du PBS pH 7,4. Trois fractions correspondant à la formation du conjugué **98** ont été récoltées et analysées par spectroscopie UV-visible. À partir du coefficient d'absorption molaire moyen précédemment déterminé, la quantité de BODIPYs greffés sur la BSA (notée

n_x) peut être estimée et comparée à la quantité de BSA introduite (notée n_0), en supposant que la totalité de la BSA soit récoltée après purification (Tableau 5.10).

Tableau 5.10 : Calcul du nombre de BODIPYs greffés sur la BSA avec cinq équivalents du composé **97**.

$$n = \epsilon V = \frac{A_{602}}{\epsilon \ell} V$$

Fraction	A_{602}	V (L)	n_x (mol)
1	0,2068	$1,20 \times 10^{-3}$	$1,43 \times 10^{-7}$
2	0,0562	$1,35 \times 10^{-3}$	+ $4,39 \times 10^{-8}$
3	0,0282	$2,45 \times 10^{-3}$	+ $3,99 \times 10^{-8}$
			= $2,27 \times 10^{-7}$

Le nombre d'équivalents de BODIPYs introduits sur la BSA correspond au rapport n_x/n_0 . La quantité initiale de BSA est $n_0 = 4,95 \times 10^{-8}$ mol, ce qui signifie que la BSA est marquée par environ cinq équivalents de BODIPYs (exactement 4,58). Le rendement du marquage de la BSA avec cinq équivalents de BODIPY **97** est donc de 92%. Les spectres d'absorption et d'excitation se recouvrent parfaitement, ce qui exclut la formation d'agrégats et

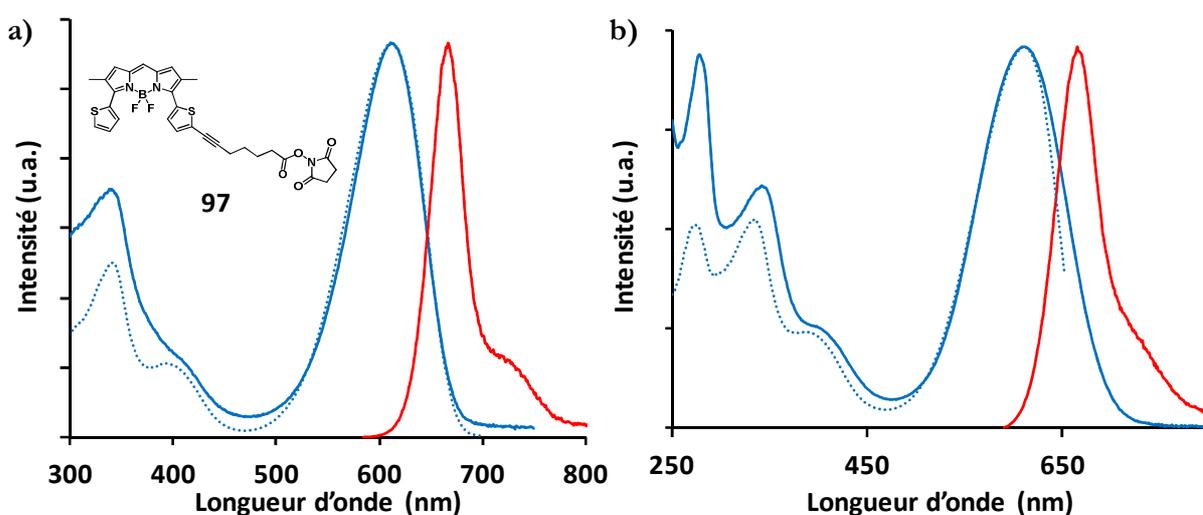


Figure 5.67 : Spectres d'absorption (en bleu), d'émission (en rouge) et d'excitation (en bleu pointillé). (a) Pour le composé **97** à 25 °C dans le DMF à $\epsilon = 1,26 \times 10^{-5}$ M pour l'absorption, $\epsilon = 1,26 \times 10^{-6}$ M pour l'émission ($\lambda_{exc} = 580$ nm) et $\epsilon = 4,20 \times 10^{-7}$ M pour l'excitation ($\lambda_{em} = 666$ nm) ; (b) pour la BSA marquée par cinq équivalents de BODIPY **97** après purification sur une colonne Sephadex G25, à 25 °C dans PBS à pH = 7,4.

est le signe que l'environnement de la BSA ne perturbe pas significativement les propriétés optiques du BODIPY (Figure 5.67). Les solutions UV-visible ont ensuite été diluées par 100 pour les analyser en spectroscopie de fluorescence. Une bande d'émission intense est observée à 667 nm avec un rendement quantique de fluorescence du conjugué **98** de 54% dans le PBS, valeur qui est comparable au rendement quantique de 56% observé pour le BODIPY **97** dans le DMF (Tableau 5.8). Ce rendement quantique ne diminue que de 6% lorsqu'il est mesuré deux jours plus tard, ce qui montre la bonne stabilité du conjugué **98**.

Un excès (120 équivalents) du composé **97** a ensuite été utilisé pour déterminer le nombre maximal de BODIPY qu'il est possible de conjuguer sur la BSA (Figure 5.68). Le même mode opératoire que précédemment a été mis en œuvre.

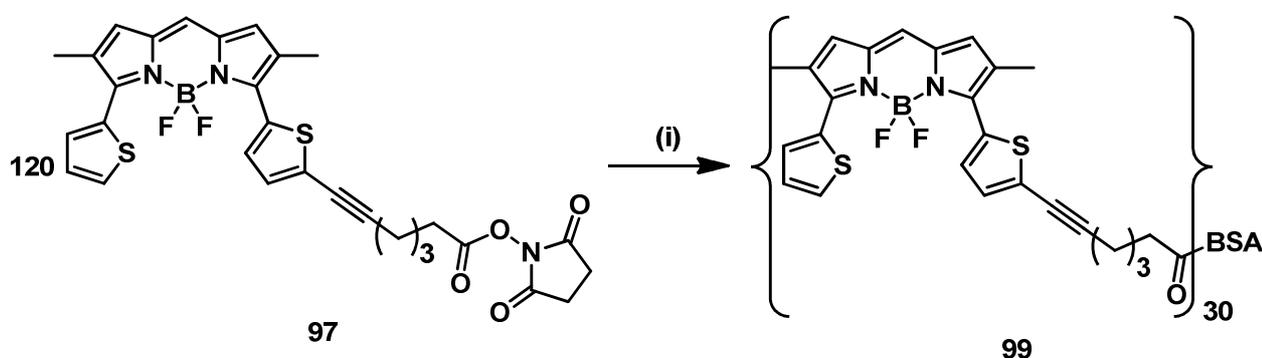


Figure 5.68 : Bioconjugaison d'un excès du composé **97** sur la BSA (**99**). (i) (a) BSA (1 équiv), solution aqueuse à 4% de NaHCO_3 , 25 °C, 2 h ; (b) Sephadex G25 éluée avec PBS à pH = 7,4.

Les quatre fractions récoltées ont ensuite été analysées par spectroscopie UV-visible. À partir de l'absorbance, le nombre de moles de BODIPYs greffés sur la BSA (n_x) peut être déterminé pour chaque fraction (Tableau 5.11).

Tableau 5.11 : Calcul du nombre de BODIPYs greffés sur la BSA avec 120 équivalents du composé **97**.

Fraction	A_{602}	V (L)	n_x (mol)
1	0,3823	$0,75 \times 10^{-3}$	$1,66 \times 10^{-7}$
2	1,1418	$0,25 \times 10^{-3}$	+ $1,65 \times 10^{-8}$
3	1,1781	$0,50 \times 10^{-3}$	+ $3,40 \times 10^{-8}$
4	0,5146	$0,75 \times 10^{-3}$	+ $2,23 \times 10^{-8}$
			= $8,94 \times 10^{-7}$

La quantité initiale de BSA étant de $3,03 \times 10^{-8}$ mol, le rapport n_x/n_0 permet de conclure que, dans ces conditions, trente sondes BODIPYs au maximum peuvent être conjugués à la BSA. Dans ce cas, le spectre d'absorption présente un élargissement marqué du côté des basses énergies caractéristique de la formation d'agrégats,¹⁴⁰ notamment dans les basses énergies, avec une largeur à mi-hauteur supérieure à $3\,600\text{ cm}^{-1}$ (Figure 5.69). De fait, le spectre d'excitation ne recouvre pas parfaitement le spectre d'absorption, surtout du côté des basses énergies, ce qui est le signe de la formation d'agrégats. Dans ces conditions, le rendement quantique de fluorescence chute à 8% dans le PBS.

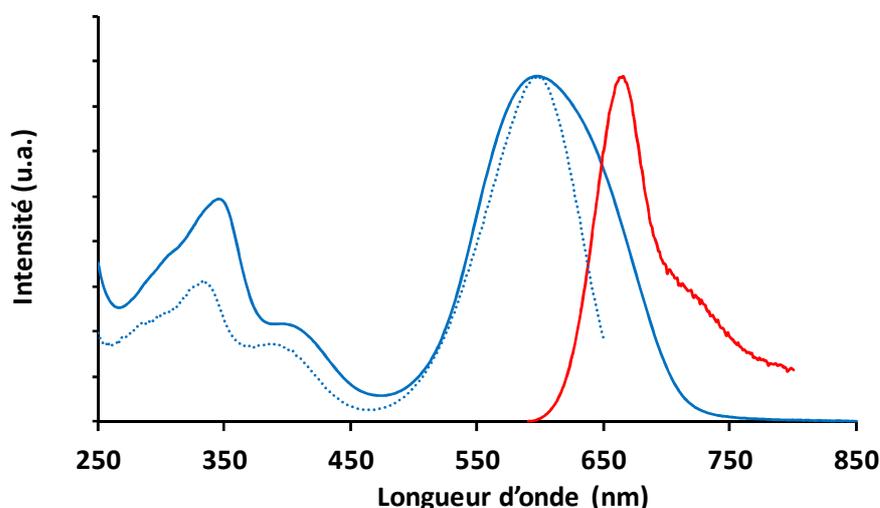


Figure 5.69 : Spectres d'absorption (en bleu), d'émission (en rouge) et d'excitation (en bleu pointillé) pour la BSA marquée par trente équivalents de BODIPY 97 après purification sur une colonne Sephadex G25, à 25 °C dans PBS à pH = 7,4.

Le marquage de la BSA a été réalisé avec le dithiényl-BODIPY **97** fonctionnalisé par un ester hydroxysuccinimique. Un coefficient d'absorption molaire moyen de $17\,300\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ a été déterminé. Le rendement de greffage du BODIPY sur la BSA est quasiment quantitatif (92%) et un maximum de trente BODIPYs a pu être introduit sur la BSA.

4. Conclusion du chapitre

Ce chapitre a permis de montrer différentes voies de valorisation des dithiényl-BODIPYs développés précédemment. Cette valorisation s'est effectuée dans trois directions. La première a cherché à développer des voies de solubilisation des fluorophores dans les milieux aqueux grâce à l'insertion de groupements triméthylammoniums. Deux voies ont été explorées et c'est finalement l'insertion des groupements hydrophiles sur l'atome de bore qui a permis d'observer les meilleurs résultats en termes de solubilisation dans l'eau et de rendement

de réaction. Le composé **70**, constitué de deux ammoniums greffés sur l'atome de bore, présente une absorption intense à 589 nm avec un coefficient d'absorption molaire de $32\ 000\ \text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ et une émission à 644 nm avec un rendement quantique de fluorescence de 60% dans l'eau et une brillance de 19 200. Le rendement quantique de fluorescence mesuré fait partie des meilleurs résultats observés pour des BODIPYs émettant dans le rouge et dans l'eau.

Le deuxième axe de valorisation a été la détection de la cystéine par la formylation de la position 1. Un premier système (composé **73**) a démontré que la cystéine pouvait être détectée en milieu organique (éthanol/PBS) et nous avons pu isoler un diastéréomère de thiazolidine (composé **78**) et un mélange de deux autres diastéréomères (**79**). Il a aussi été montré l'importance d'effectuer la détection en milieu tamponné afin d'éviter la formation d'acétal. Malheureusement, la cystéine interagit avec la sonde en position 8, provoquant une décoloration du système. L'introduction d'un phényle en position 8 du BODIPY **89** a permis de pallier au problème et la détection de cystéine a pu être réalisée dans le DMSO. La présence de ce groupement encombrant a également mené à la formation d'un seul diastéréomère de thiazolidine. Enfin la solubilisation de cette sonde dans l'eau a été réalisée (composé **95**) et a permis d'observer des changements de propriétés d'absorption et de fluorescence lors de l'ajout de cystéine dans une solution tamponnée.

Le dernier axe de valorisation du dithiényl-BODIPY a consisté à greffer le BODIPY **97**, comportant un bras flexible terminé par un ester activé sur une protéine modèle, la BSA. Le rendement de greffage obtenu est de 92% pour cinq équivalents de BODIPYs et il a été montré qu'il est possible de greffer trente BODIPYs au maximum sur la BSA. Cela a permis, d'une part, de solubiliser le BODIPY dans l'eau sans insertion préalable de groupements hydrophiles et, d'autre part, a démontré la possibilité de le greffer sur une biomolécule. Un rendement quantique de fluorescence de 54% dans le PBS a été mesuré et la stabilité du conjugué **98** vérifiée par spectroscopie de fluorescence. Ces résultats de marquage montrent le potentiel de ces fluorophores pour des applications biologiques comme l'imagerie biomédicale. Même si des BODIPYs similaires fonctionnalisés par des fonctions de greffage ou conjugués à la BSA sont actuellement commercialisés par Invitrogen, la facilité de synthèse et les propriétés optiques des dithiényl-BODIPYs développés au cours de ces travaux permettent certainement d'entrer en concurrence avec les molécules développées par cette firme.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Les travaux de recherche réalisés durant la présente thèse ont porté sur la synthèse et l'étude de nouveaux boradiazaindacènes (BODIPYs) émettant essentiellement dans la région du rouge et du proche infrarouge. Afin d'atteindre ces longueurs d'onde, plusieurs stratégies d'extension de la conjugaison ont été mises en œuvre. Les BODIPYs obtenus ont alors pu être utilisés dans des applications biologiques.

Une première partie a consisté à synthétiser, fonctionnaliser et étudier des BODIPYs non substitués en positions 1, 7 et 8. En effet, peu de travaux concernant l'étude de ces positions étaient présents dans la littérature et il paraissait intéressant d'explorer l'extension de la conjugaison électronique spécifiquement dans cette direction. Dix nouveaux BODIPYs ont été synthétisés en validant une méthode à base d'orthoesters et de pyrroles (obtenus par une synthèse de Trofimov). Contrairement à la synthèse classique de BODIPYs faisant intervenir une condensation entre un aldéhyde (ou un chlorure d'acyle) et un pyrrole, l'utilisation d'orthoesters permet une synthèse efficace : rendements élevés, temps de réaction rapides, purification aisée du produit final et faible coût de synthèse. Parmi les BODIPYs obtenus, l'utilisation de thiényl-pyrroles a permis de synthétiser plusieurs dérivés de 3,5-dithiényl-BODIPYs. Il s'agit des seuls BODIPYs portant deux groupements thiényliques directement liés par une liaison carbone-carbone en positions 3 et 5. En plus d'une synthèse efficace, ces BODIPYs sont caractérisés par des propriétés photo-physiques dans le rouge, une augmentation du déplacement de Stokes grâce à la libre rotation des groupements thiényliques, des rendements quantiques de fluorescence ainsi qu'une stabilité à l'état solide et en solution élevés.

Afin d'augmenter la conjugaison électronique, l'halogénéation de ces BODIPYs a été entreprise. Lorsque les positions libres sont les positions 1, 7 et 8, l'insertion d'halogénures (bromure ou iodure) est réalisée efficacement en positions 1 et 7 (la position 8 n'est pas

halogénée). Suivant le nombre d'équivalents, les produits mono et dihalogénés ont été isolés. L'absence d'un substituant en position 8 favorise une meilleure approche des réactifs et explique les bons rendements de synthèse obtenus. Dans le cas du 3,5-dithiényl-BODIPY, deux sites réactifs sont présents : les positions 1 et 7 du BODIPY et les positions α des thiényles. Suivant la nature de l'halogénure, le résultat de l'halogénéation est différent. Dans le cas de l'iodation, les deux sites sont substitués, avec une régiosélectivité sur la position 1 du BODIPY. Par contre, la bromation du 3,5-dithiényl-BODIPY est régiospécifique en position α des groupements thiényliques. Cette régiospécificité est un résultat clé qui a permis d'orienter la suite des travaux de recherche.

Une première stratégie d'extension de la conjugaison électronique des BODIPYs a été réalisée par couplage croisé pallado-catalysé à partir des molécules halogénés obtenues. En positions 1 et 7, l'introduction de groupements aryles ou alkyles est efficace mais l'effet sur les propriétés optiques est limité. Cependant, grâce à la régiospécificité de la bromation, une méthode originale d'insertion de groupements conjugués a été mise en œuvre avec la synthèse d'une famille d'oligothiényl-BODIPYs. La stratégie employée permet d'ajuster la longueur de la chaîne oligothiénylique à volonté. Les composés obtenus ont des propriétés électrochimiques et optiques intéressantes, avec un abaissement des potentiels d'oxydation et de réduction dû à la présence d'oligothiophènes, et un déplacement bathochrome des longueurs d'onde d'absorption et d'émission du rouge vers le proche infrarouge, tout en conservant des rendements quantiques de fluorescence élevés pour cette région du spectre électromagnétique.

Une deuxième stratégie d'extension de conjugaison envisagée a été la dimérisation de BODIPYs. L'efficacité du couplage oxydant a montré l'avantage de son utilisation par rapport au couplage croisé pallado-catalysé notamment dû à l'absence de fonctionnalisation préalable du BODIPY. Le composé d'iode hypervalent PIFA a été employé pour l'étape de couplage, ce qui a permis d'isoler sept dimères de BODIPYs avec, dans certains cas, des rendements de synthèse quasi-quantitatifs. L'étude des propriétés électrochimiques montrent une délocalisation électronique efficace sur l'ensemble du dimère qui est confirmée par les propriétés photophysiques. L'existence de plusieurs conformations ainsi qu'un couplage excitonique ont pu être observés. L'émission de fluorescence ayant lieu depuis l'état excité de plus basse énergie, le domaine du proche infrarouge a pu être atteint.

Les perspectives éventuelles concernant cette première partie consisteraient à réaliser une étude théorique permettant d'expliquer la régiosélectivité et la régiospécificité de

l'halogénéation du BODIPY lorsque plusieurs sites peuvent réagir. Concernant les oligothiényl-BODIPYs, les résultats des études d'électrochimoluminescence réalisées par le Professeur Allen J. Bard sont en cours et pourraient ouvrir la voie à l'utilisation de ces fluorophores dans le domaine de la conversion d'énergie (OLEDs, cellules photovoltaïques...). Enfin, l'étude approfondie des propriétés photo-physiques des dimères de BODIPYs réalisée par le Professeur Anthony Harriman permettra de mieux comprendre les phénomènes observés. De plus, la synthèse d'un dimère de BODIPYs directement lié en position 8 et fusionné dans un second temps en positions 1 et 7 pourrait permettre d'étudier l'extension de la conjugaison dans ces positions et les propriétés physiques et photo-physiques qu'elle induit.

La seconde partie de la thèse a été consacrée à l'utilisation du 3,5-dithiényl-BODIPY dans des applications biologiques. Le premier travail a consisté à solubiliser le fluorophore dans les milieux aqueux. Pour ce faire, des groupements hydrophiles ont été insérés de deux manières : par couplage croisé sur les positions α des groupements thiényliques ou par substitution des fluorures présents sur l'atome de bore. Il en résulte des BODIPYs solubles dans l'eau obtenus avec des rendements de synthèse élevés. Il faut souligner qu'en milieu aqueux, les BODIPYs conservent des propriétés optiques remarquables, avec une émission intense dans le rouge et des rendements quantiques de fluorescence élevés allant jusqu'à 60% dans l'eau.

L'élaboration d'une sonde portant une fonction aldéhyde a ensuite permis de détecter et d'étudier son interaction avec la L-cystéine. La mise au point du système a été réalisée dans un mélange d'éthanol et de tampon phosphate. Un système ratiométrique a alors été mis en évidence avec un déplacement hypsochrome des longueurs d'onde d'absorption et un déplacement hypsochrome conjugué à un effet hyperchrome en émission lors de l'ajout de L-cystéine dans une solution de BODIPY formylé. Dans un second temps, la solubilisation de cette sonde dans l'eau a permis de réaliser la détection en milieu aqueux.

Enfin, le 3,5-dithiényl-BODIPY a pu être valorisé dans une application de marquage biologique. L'introduction d'une fonction de reconnaissance de type hydroxysuccinimide en position α d'un groupement thiénylique a permis le greffage du fluorophore sur une protéine modèle, la BSA. Il en résulte un greffage quasi-quantitatif et la possibilité de bioconjuguer au maximum trente BODIPYs sur la protéine. Il est à noter que le recours à l'introduction de groupements hydrophiles n'est pas nécessaire car la BSA suffit à solubiliser le bioconjugué en

milieu aqueux. Le résultat majeur de ce marquage est la conservation des propriétés optiques du BODIPY lorsqu'il est conjugué à la BSA, avec une émission à 667 nm et un rendement quantique de fluorescence de 54% dans un tampon phosphate.

À partir des résultats obtenus dans cette deuxième partie, il serait tout d'abord intéressant, dans le cas de la détection de la L-cystéine, de tester la spécificité de la L-cystéine vis-à-vis d'autres acides aminés et d'affiner la détection dans l'eau pour avoir un système ratiométrique précis en évitant la dégradation de la sonde dans le temps. Dans le cas du marquage biologique, une étude sur la cytotoxicité et l'internalisation dans des cellules pourraient permettre de savoir si le 3,5-dithiényl-BODIPY peut être utilisé en tant que fluorophore dans des applications *in vivo*. Au vu du potentiel observé lors du marquage de la BSA, ce BODIPY pourrait marquer une molécule active permettant de faire de l'imagerie par fluorescence d'un traitement localisé d'une infection par exemple.

Pour conclure, ces travaux de thèse réalisés sur le BODIPY offrent une grande richesse de résultats qui reflètent le potentiel de cette famille de fluorophores : (i) une nouvelle méthode de synthèse à base d'orthoesters a été validée, permettant d'améliorer considérablement les rendements de synthèse ; (ii) comme cela a déjà été présenté dans la littérature, de nombreux types de réactions ont été mis en œuvre sur les différents BODIPYs obtenus : substitutions électrophiles aromatiques, substitutions nucléophiles, couplages croisés pallado-catalysés, couplages oxydants, réactions d'organomagnésiens... ; (iii) enfin, certaines propriétés du fluorophore ont été améliorées avec une diminution des potentiels d'oxydoréduction grâce à l'introduction de différents substituants sur le BODIPY et des déplacements bathochromes importants conjugués à des rendements quantiques de fluorescence élevés en milieux organique et aqueux.

EXPERIMENTAL PART

General methods

Nuclear magnetic resonance spectroscopy

^1H and ^{13}C spectra were recorded at rt on a Bruker AC 200 MHz, a Bruker Avance 300 and 400 MHz spectrometers using perdeuterated solvents as internal standards. Chemical shifts of ^1H and ^{13}C spectra are given in ppm relative to residual protonated solvent and relative to the solvent respectively. ^{11}B spectra were recorded at rt on a Bruker Avance 400 MHz spectrometer using B in borosilicate glass as reference.

Infrared spectroscopy

FT-IR spectra were recorded using a Perkin-Elmer *spectrum one* equipped with an ATR *diamond* apparatus on thin solid layer.

UV-visible spectroscopy

UV-visible spectra were recorded using a Shimadzu UV-3600 dual-beam grating spectrophotometer with a 1 cm quartz cell.

Electrochemical measurements

Electrochemical studies employed cyclic voltammetry with a conventional 3-electrode system using a voltammetric analyser equipped with a platinum micro disk (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 (SSCE) separated from the electrolysis cell by a glass frit presoaked with electrolyte solution. Solutions contained the

electroactive substrate in deoxygenated and anhydrous CH_2Cl_2 containing doubly crystallized tetra-*n*-butylammonium hexafluorophosphate (0.1 M) as supporting electrolyte. The electrochemical cell was flushed with anhydrous nitrogen gas.

Luminescence measurements

Steady-state emission and excitation spectra were recorded on a Horiba Jobin-Yvon fluoromax 4P spectrofluorometer. All fluorescence spectra were corrected. The fluorescence quantum yield (Φ_{cmp}) was calculated from equation 1:

$$\Phi_{cmp} = \Phi_{ref} \frac{I}{I_{ref}} \frac{OD_{ref}}{OD} \frac{n^2}{n_{ref}^2} \quad (1)$$

Here, I denotes 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 systems used were rhodamine 6G ($\Phi_{em} = 0.78$ in H_2O) and cresyl violet ($\Phi_{em} = 0.53$ in CH_3OH).²⁵⁹

Luminescence lifetimes were measured on an Edinburgh Instruments spectrofluorometer equipped with a R928 photomultiplier and a PicoQuant PDL 800-D pulsed diode connected to a GwInstect GFG-8015G delay generator. No filter was used for the excitation. Emission wavelengths were selected by a monochromator. Lifetimes were deconvoluted with FS-900 software using a light-scattering solution (LUDOX) for instrument response.

Materials and reagents

Chromatographic purification was conducted using standardized silica gel 60 (0.063-0.200 mm) or deactivated aluminium oxide (Act. III). Thin layer chromatography (TLC) was performed on silica gel plates coated with fluorescent indicator. All mixtures of solvents are given in v/v ratio.

Anhydrous solvents were obtained by distillation: anhydrous CH_2Cl_2 and $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ over P_2O_5 , anhydrous THF over sodium and benzophenone, anhydrous toluene over sodium and DMF over aluminium oxide under reduced pressure.

Acetone, Al_2O_3 , 1,3-bis(diphenylphosphino)propane, bis(pinacolato)diboron, [bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzene (PIFA), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 1-bromoethane, 2-butanone, *n*-butyllithium, cesium carbonate, CH_2Cl_2 , copper (I) iodide, cyclohexane, diisopropylamine, 3-dimethylamino-2-propyne, dioxane, DMF, DMSO, EtOH, Et_2O , ethyl acetate, ethylmagnesium bromide, ethylmagnesium chloride, ethyltrimethylsilane, 1,1'-ferrocenediyl-bis(diphenylphosphine), 5-hexyl-2,2'-bithiophene-5-boronic acid pinacol ester, hydroxylamine

²⁵⁹ Olmsted, J. III. *J. Phys. Chem.* **1979**, *83*, 2581-2584.

hydrochloride, iodine monochloride, 2-iodothiophene, K₂CO₃, KOH, magnesium, MeOH, MgSO₄, NaBH₄, NaCl, NaHCO₃, NaOH, Na₂S₂O₃, NH₄Cl, [NiCl₂(dppp)], palladium (II) chloride, pentane, petroleum ether, pinacolborane, pivalic anhydride, POCl₃, potassium acetate, propionic acid, sodium hydride, THF, thiophene, toluene, *p*-tolylacetylene, *p*-tolylboronic acid, *p*-toluoyl chloride, triethyl orthoformate, trifluoroacetic acid were purchased from commercial sources and used without further purification.

1-Bromobutane,²⁶⁰ 5-bromo-1,2,3-(dodecyloxy)benzene,²⁶¹ *N*-bromosuccinimide,²⁶² 3,4-dibutylthiophene,²⁶³ [PdCl₂(dppf)],²⁶⁴ [PdCl₂(PPh₃)₂],²⁶⁵ [Pd(PPh₃)₄],²⁶⁶ polyethylene glycol,²⁶⁷ triethylamine,²⁶⁰ thiophene²⁶⁰ were obtained according the respective references.

Protocols

Chapter 2



2,3-Dimethyl-1*H*-pyrrole¹²¹ (1). To a solution of hydroxylamine hydrochloride (1.92 g, 27.7 mmol, 1 equiv) in DMSO (55 mL) were added NaHCO₃ (2.33 g, 27.7 mmol, 1 equiv) and 2-butanone (2.5 mL, 27.7 mmol, 1 equiv). The mixture was allowed to stand overnight at rt. Then the mixture was heated to 100 °C and acetylene was fed upon stirring for 30 min. After addition of potassium hydroxide (2.33 g, 41.6 mmol, 1.5 equiv), acetylene feeding was continued at the same temperature for 5 h at a rate of ≈ 15 cm³.min⁻¹. Then the mixture was cooled down, diluted with water and extracted with Et₂O (5 × 100 mL). The extracts were washed with water and dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (Al₂O₃, petroleum ether/Et₂O 75:25). The compound **1** was obtained as a brown oil in 59% yield (1.57 g): ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.72 (brs, 1H), 6.59 (t, *J*_{H1H4H5} = 2.7 Hz, 1H), 6.00 (t, *J*_{H1H4H5} = 2.7 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 123.6, 114.8, 114.1, 110.0, 10.9, 10.8.

²⁶⁰ Distilled over KOH at atmospheric pressure.

²⁶¹ Yasuda, T. ; Shimizu, T. ; Liu, F. ; Ungar, G. ; Kato, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13437-13444.

²⁶² Recrystallized from hot water.

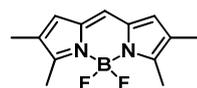
²⁶³ Tamao, K. ; Sumitani, K. ; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374-4376.

²⁶⁴ (a) Housecroft, C. E. ; Owen, S. M. ; Raithby, P. R. ; Shaykh, B. A. M. *Organometallics* **1990**, *9*, 1617-1623; (b) Four, P. ; Guibe, F. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4439-4445.

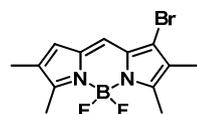
²⁶⁵ Dangles, O. ; Guibe, F. ; Balavoine, G. ; Lavielle, S. ; Marquet, A. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4984-4993.

²⁶⁶ Coulson, D. R. ; Satek, L. C. ; Grim, S. O. *Inorg. Synth.* **1972**, *13*, 121-124.

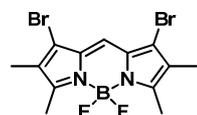
²⁶⁷ Dinges, J. ; Albert, D. H. ; Arnold, L. D. ; Ashworth, K. L. ; Akritopoulou-Zanze, I. ; Bousquet, P. F. ; Bouska, J. J. ; Cunha, G. A. ; Davidsen, S. K. ; Diaz, G. J. ; Djuric, S. W. ; Gasiiecki, A. F. ; Gintant, G. A. ; Gracias, V. J. ; Harris, C. M. ; Houseman, K. A. ; Hutchins, C. W. ; Johnson, E. F. ; Li, H. ; Marcotte, P. A. ; Martin, R. L. ; Michaelides, M. R. ; Nyein, M. ; Sowin, T. J. ; Su, Z. ; Tapang, P. H. ; Xia, Z. ; Zhang, H. Q. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2011-2029.



4,4'-Difluoro-2,3,5,6-tetramethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (2). To a solution of **1** (800 mg, 8.4 mmol, 2 equiv) in dry CH₂Cl₂ (100 mL) were successively added triethyl orthoformate (10.5 mL, 63.1 mmol, 15 equiv) and trifluoroacetic acid (1.9 mL, 25.2 mmol, 6 equiv). The mixture was stirred at rt for 45 min, concentrated and the excess of triethyl orthoformate was removed under vacuum. The residue was resolubilized in dry CH₂Cl₂ (40 mL) and triethylamine (3.5 mL, 25.2 mmol, 6 equiv) was added. After 10 min of stirring, BF₃·OEt₂ (4.2 mL, 33.6 mmol, 8 equiv) was added. The solution was stirred at rt overnight, then poured into a saturated solution of NaHCO₃ and stirred further for 1 h (2 × 50 mL). The reaction mixture was washed with water, with brine and dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/CH₂Cl₂ 60:40). The compound **2** was recrystallized from CH₂Cl₂/EtOH and obtained as green metallic crystals in 41% yield (429 mg): mp: 230-232 °C; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 6.83 (s, 1H), 6.65 (s, 2H), 2.51 (s, 6H), 2.02 (s, 6H); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 156.3, 133.0, 127.9, 124.4, 30.9, 12.7 (t, J_{C-F} = 2.3 Hz), 11.0; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 0.85 (t, ¹J = 33.3 Hz); UV-vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹cm⁻¹): 537 (77000), 510 (32000), 359 (8000), 232 (15000); IR (ν, cm⁻¹): 3076, 2926, 2864, 1612, 1596, 1462, 1409, 1367; EI-MS *m/z* (nature of the peak, relative intensity): 248.0 ([M]⁺, 100), 229.0 ([M-F]⁺, 30); Anal. Calcd for C₁₃H₁₅BF₂N₂: C, 62.94; H, 6.09; N, 11.29. Found: C, 62.64; H, 5.85; N, 10.96.

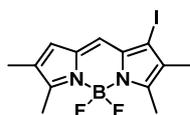


1-Bromo-4,4'-difluoro-2,3,5,6-tetramethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (3). To a solution of **2** (100 mg, 0.40 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂/DMF (30 mL, 1:1) was added *N*-bromosuccinimide (71 mg, 0.40 mmol, 1 equiv) at rt. The reaction was monitored by TLC. After 3 h the reaction mixture was abundantly washed with water, extracted with CH₂Cl₂ and dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/AcOEt 90:10). The compound **3** was recrystallized from CH₂Cl₂/EtOH and obtained as green metallic crystals in 52% yield (68 mg): ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 6.97 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 158.8, 153.3, 133.7, 131.1, 129.4, 129.0, 126.3, 122.4, 118.6, 13.0, 12.9, 11.1, 10.1; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 0.77 (t, ¹J = 33.3 Hz); UV-vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹cm⁻¹): 536 (84000), 507 (33000), 371 (7000), 233 (13000); IR (ν, cm⁻¹): 2981, 2920, 2851, 1591, 1563, 1467, 1411, 1371, 1347; EI-MS *m/z* (nature of the peak, relative intensity): 328.0 ([M, ⁸¹Br]⁺, 100), 326.0 ([M, ⁷⁹Br]⁺, 96), 247.0 ([M-⁷⁹Br]⁺, 20); Anal. Calcd for C₁₃H₁₄BBrF₂N₂: C, 47.75; H, 4.32; N, 8.57. Found: C, 47.61; H, 4.09; N, 8.19.



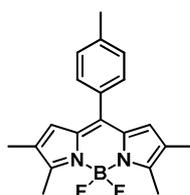
1,7-Dibromo-4,4'-difluoro-2,3,5,6-tetramethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (4). To a solution of **2** (25 mg, 0.10 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂/DMF (4 mL, 1:1) was added *N*-bromosuccinimide (57 mg, 0.32 mmol, 3.2 equiv) at rt. The reaction was monitored by TLC. After 2 h the reaction mixture was abundantly washed with water, extracted with CH₂Cl₂ and dried over MgSO₄. The solvent was removed under

vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/CH₂Cl₂ 40:60). The compound **4** was recrystallized from CH₂Cl₂/EtOH and obtained as green metallic crystals in 20% yield (8 mg): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.12 (s, 1H), 2.52 (s, 6H), 2.02 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 155.9, 131.9, 127.8, 120.9, 120.3, 13.3, 10.3; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 0.69 (t, ¹J = 32.1 Hz); UV-vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹cm⁻¹): 535 (101000), 506 (32000), 386 (7000), 233 (12000); IR (ν, cm⁻¹): 3058, 2917, 2851, 1603, 1575, 1469, 1408, 1388, 1370, 1345, 1292; EI-MS *m/z* (nature of the peak, relative intensity): 407.9 ([M, ⁸¹Br⁸¹Br]⁺, 50), 405.9 ([M, ⁷⁹Br⁸¹Br]⁺, 100), 403.9 ([M, ⁷⁹Br⁷⁹Br]⁺, 50); Anal. Calcd for C₁₃H₁₃BBBr₂F₂N₂: C, 38.47; H, 3.23, N, 6.90. Found: C, 38.42; H, 3.12; N, 6.77.



4,4'-Difluoro-1-iodo-2,3,5,6-tetramethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene

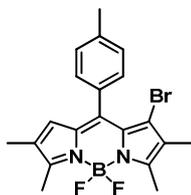
(5). To a solution of **2** (100 mg, 0.40 mmol, 1 equiv) in MeOH/DMF (20 mL, 1:1) was added dropwise a solution of ICl (71 mg, 0.44 mmol, 1.1 equiv) in MeOH (5 mL) at rt. The reaction was monitored by TLC inspection. After 45 min the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with a saturated solution of Na₂S₂O₃, abundantly with water and extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/CH₂Cl₂ 60:40). The compound **5** was recrystallized from CH₂Cl₂/EtOH and obtained as green metallic crystals in 66% yield (99 mg): mp: 196-198 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 6.90 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 158.9, 153.4, 134.2, 134.0, 131.1, 129.5, 129.1, 124.4, 92.4, 13.2, 12.9, 12.7, 11.2; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 0.79 (t, ¹J = 32.9 Hz); UV-vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹cm⁻¹): 539 (93000), 512 (36000), 376 (8000), 231 (19000); IR (ν, cm⁻¹): 2918, 2851, 1591, 1464, 1406, 1371, 1340; EI-MS *m/z* (nature of the peak, relative intensity): 374.0 ([M]⁺, 100), 247.0 ([M-I]⁺, 30); Anal. Calcd for C₁₃H₁₄BF₂IN₂: C, 41.75; H, 3.77; N, 7.49. Found: C, 41.62; H, 3.37; N, 7.31.



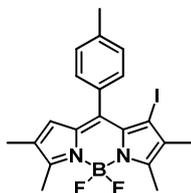
4,4'-Difluoro-2,3,5,6-tetramethyl-8-(*p*-tolyl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene

(6). To a solution of **1** (5.20 g, 54.7 mmol, 2.2 equiv) in dry CH₂Cl₂ (320 mL) was added *p*-toluoyl chloride (3.84 g, 24.8 mmol, 1 equiv). The mixture was stirred at rt for 10 days. Then triethylamine (20.8 mL, 149.0 mmol, 6 equiv) and BF₃.OEt₂ (24.5 mL, 199.0 mmol, 8 equiv) were added. The solution was stirred at rt overnight, then poured into a saturated solution of NaHCO₃ and stirred further for 1 h (2 × 200 mL). The reaction mixture was washed with water, with brine and dried over MgSO₄. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/CH₂Cl₂ 60:40). The compound **6** was recrystallized from CH₂Cl₂/EtOH and obtained as green metallic crystals in 13% yield (1.11 g): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.36 (d, ³J = 8.1 Hz, 2H), 7.26 (d, ³J = 8.1 Hz, 2H), 6.48 (s, 2H), 2.55 (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 1.99 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 155.3, 140.4, 139.8, 132.8, 131.7, 130.3, 128.8, 128.4, 127.6, 21.4, 12.6, 11.1; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 0.85 (t, ¹J = 31.8 Hz); UV-vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹cm⁻¹): 537 (74000), 360 (18000), 285 (5000); IR (ν, cm⁻¹): 2923, 2863,

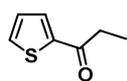
1574, 1557, 1465, 1435, 1373, 1348; EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 338.1 ($[M]^+$, 100), 319.1 ($[M-F]^+$, 15); Anal. Calcd for $C_{20}H_{21}BF_2N_2$: C, 71.03; H, 6.26; N, 8.28. Found: C, 70.77; H, 5.98; N, 8.01.



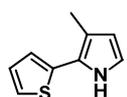
1-Bromo-4,4'-difluoro-2,3,5,6-tetramethyl-8-(*p*-tolyl)-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indacene (7). To a solution of **6** (100 mg, 0.30 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2/DMF (20 mL, 1:1) was added *N*-bromosuccinimide (52 mg, 0.30 mmol, 1 equiv) at rt. The reaction was monitored by TLC inspection. After 1.5 h the reaction mixture was abundantly washed with water, extracted with CH_2Cl_2 and dried over $MgSO_4$. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/ CH_2Cl_2 60:40). The compound **7** was recrystallized from $CH_2Cl_2/EtOH$ and obtained as green metallic crystals in 26% yield (32 mg): 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ = 7.27 (d, 3J = 8.1 Hz, 2H), 7.22 (d, 3J = 8.1 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.98 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ = 157.5, 152.9, 140.5, 139.0, 134.9, 130.2, 129.6, 128.7, 128.6, 128.03, 127.97, 118.8, 21.4, 13.1, 12.8, 11.0, 10.5; ^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ = 0.74 (t, 1J = 31.8 Hz); UV-vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $M^{-1}cm^{-1}$): 532 (80000), 362 (11000); IR (ν , cm^{-1}): 2922, 1569, 1541, 1469, 1416, 1366, 1348; EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 418.0 ($[M, ^{81}Br]^+$, 95), 416 ($[M, ^{79}Br]^+$, 100), 399.0 ($[M, ^{81}Br-F]^+$, 30), 397.0 ($[M, ^{79}Br-F]^+$, 30); Anal. Calcd for $C_{20}H_{20}BBrF_2N_2$: C, 57.59; H, 4.83; N, 6.72. Found: C, 57.42; H, 4.62; N, 6.52.



4,4'-Difluoro-1-iodo-2,3,5,6-tetramethyl-8-(*p*-tolyl)-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indacene (8). To a solution of **6** (100 mg, 0.30 mmol, 1 equiv) in $MeOH/DMF$ (20 mL, 1:1) was added dropwise a solution of ICl (67 mg, 0.41 mmol, 1.4 equiv) in $MeOH$ (2 mL) at rt. The reaction was monitored by TLC inspection. After 30 min the reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 , washed with a saturated solution of $Na_2S_2O_3$, abundantly with water and extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was dried over $MgSO_4$. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/ CH_2Cl_2 60:40). The compound **8** was recrystallized from $CH_2Cl_2/EtOH$ and obtained as green metallic crystals in 46% yield (64 mg): 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ = 7.27 (d, 3J = 8.2 Hz, 2H), 7.17 (d, 3J = 8.2 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.95 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ = 157.5, 153.0, 140.9, 139.2, 135.2, 133.1, 130.2, 130.0, 129.7, 129.6, 128.9, 128.7, 91.1, 21.5, 13.8, 13.2, 12.8, 11.0; ^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ = 0.75 (t, 1J = 33.9 Hz); UV-vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $M^{-1}cm^{-1}$): 536 (86000), 369 (10000); IR (ν , cm^{-1}): 3014, 2963, 2920, 2855, 1648, 1616, 1568, 1538, 1469, 1414, 1367, 1341; EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 464.0 ($[M]^+$, 100), 445.0 ($[M-F]^+$, 15); Anal. Calcd for $C_{20}H_{20}BF_2IN_2$: C, 51.76; H, 4.34; N, 6.04. Found: C, 51.58; H, 4.22; N, 5.64.



1-(Thien-2-yl)propan-1-one²⁶⁸ (9). To a mixture of propionic anhydride (37.2 mL, 290 mmol, 1.16 equiv) and thiophene (20.0 mL, 250 mmol, 1 equiv) in a two-necked flask equipped with a reflux condenser was added $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (3.1 mL, 25 mmol, 0.1 equiv) at rt. The temperature rose rapidly to 90–115 °C upon the addition of the catalyst. After 30 min the mixture had cooled to rt and water was added. The reaction mixture was extracted with Et_2O . The combined extracts were washed with a saturated solution of NaHCO_3 and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under vacuum. The residue was distilled under vacuum (110 °C at 22 mmHg). The compound **9** was obtained as a colorless oil in 66% yield (23.10 g): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 7.70 (dd, 3J = 3.8 Hz, 4J = 1.1 Hz, 1H), 7.61 (dd, 3J = 5.0 Hz, 4J = 1.1 Hz, 1H), 7.12 (dd, 3J = 5.0 Hz, 3J = 3.8 Hz, 1H), 2.94 (q, 3J = 7.4 Hz, 2H), 1.23 (t, 3J = 7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 193.8, 144.2, 133.1, 131.5, 128.0, 32.6, 8.5.



3-Methyl-2-(thien-2-yl)-1H-pyrrole²⁶⁹ (10). To a solution of hydroxylamine hydrochloride (2.97 g, 42.8 mmol, 1 equiv) in DMSO (70 mL) were added NaHCO_3 (3.37 g, 40.1 mmol, 0.95 equiv) and **9** (5.3 mL, 42.8 mmol, 1 equiv). The mixture was allowed to stand overnight at rt. Then the mixture was heated to 110 °C and acetylene was fed upon stirring for 30 min. After addition of potassium hydroxide (3.60 g, 64.2 mmol, 1.5 equiv), acetylene feeding was continued at the same temperature for 5 h at a rate of $\approx 15 \text{ cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$. Then the mixture was cooled down, diluted with water and extracted with Et_2O ($5 \times 100 \text{ mL}$). The extracts were washed with water and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (Al_2O_3 , petroleum ether/ Et_2O 80:20). The compound **10** was obtained as a brown oil in 52% yield (3.63 g): ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 8.14 (brs, 1H), 7.21 (dd, 3J = 5.1 Hz, 4J = 1.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, 3J = 5.1 Hz, 3J = 3.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, 3J = 3.5 Hz, 4J = 1.3 Hz, 1H), 6.73 (t, J_{H1H4H5} = 2.7 Hz, 1H), 6.13 (t, J_{H1H4H5} = 2.7 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 141.6, 135.9, 127.4, 122.8, 121.8, 117.4, 116.9, 112.0, 12.4.



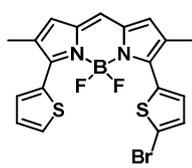
4,4'-Difluoro-2,6-dimethyl-3,5-di(thien-2-yl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (11). To a solution of **10** (1.72 g, 10.5 mmol, 2 equiv) in dry CH_2Cl_2 (80 mL) were successively added triethyl orthoformate (13.1 mL, 79.0 mmol, 15 equiv) and trifluoroacetic acid (2.4 mL, 31.6 mmol, 6 equiv). The mixture was stirred at rt for 45 min, concentrated and the excess of triethyl orthoformate was removed under vacuum. The residue was resolubilized in dry CH_2Cl_2 (80 mL) and triethylamine (4.4 mL, 31.6 mmol, 6 equiv) was added. After 10 min of stirring, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (5.2 mL, 42.1 mmol, 8 equiv) was added. The solution was stirred at rt overnight, then poured into a saturated solution of NaHCO_3 and stirred further for 1 h ($2 \times 100 \text{ mL}$). The reaction mixture was washed with water, with brine and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under vacuum. The residue

²⁶⁸ Farrar, M. W. ; Levine, R. J. *Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 3695-3698.

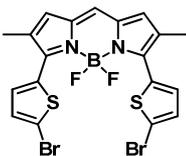
²⁶⁹ Korostova, S. E. ; Nesterenko, R. N. ; Mikhaleva, A. I. ; Polvnikova, R. I. ; Golovanova, N. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, 25, 749-754.

was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/CH₂Cl₂ 60:40). The compound **11** was recrystallized from CH₂Cl₂/EtOH and obtained as blue metallic crystals in 79% yield (1.59 g): mp: 203-206 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.76 (dd, ³J = 3.8 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 2H), 7.51 (dd, ³J = 5.2 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 2H), 7.15 (dd, ³J = 3.8 Hz, ³J = 5.2 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 2.22 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 150.0, 134.9, 132.3, 131.8 (t, *J*_{C-F} = 5.8 Hz), 130.4, 129.4, 128.8, 127.6, 124.8, 13.5; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 1.24 (t, ¹J = 32.9 Hz); UV-vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹cm⁻¹): 597 (60000), 383 (9000), 319 (17000), 301 (17000), 232 (19000); IR (ν, cm⁻¹): 3099, 3068, 2916, 2856, 1601, 1515, 1451, 1435, 1397, 1345, 1278; EI-MS *m/z* (nature of the peak, relative intensity): 384.0 ([M]⁺, 100); Anal. Calcd for C₁₉H₁₅BF₂N₂S₂: C, 59.39; H, 3.93; N, 7.29. Found: C, 59.21; H, 3.77; N, 7.02.

3-(5-Bromothien-2-yl)-4,4'-difluoro-2,6-dimethyl-5-(thien-2-yl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (12) and **3,5-Di(5-bromothien-2-yl)-4,4'-difluoro-2,6-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (13)**. To a solution of **11** (500 mg, 1.30 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂/DMF (100 mL, 1:1) was added *N*-bromosuccinimide (231 mg, 1.30 mmol, 1 equiv) at rt. The reaction was monitored by TLC inspection. After 40 min the reaction mixture was abundantly washed with water, extracted with CH₂Cl₂ and dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/CH₂Cl₂ 70:30 to 60:40).

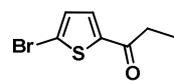


The compound **12** was recrystallized from CH₂Cl₂/EtOH and obtained as blue metallic crystals in 66% yield (399 mg): mp: 186-187 °C; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.80 (dd, ³J = 3.8 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, ³J = 5.1 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, 1H), 7.45 (d, ³J = 4.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, ³J = 5.1 Hz, ³J = 3.8 Hz, 1H), 7.10 (d, ³J = 4.0 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 150.9, 147.6, 135.2, 134.7, 134.0, 132.0 (t, *J*_{C-F} = 6.3 Hz), 131.7 (t, *J*_{C-F} = 5.5 Hz), 130.9, 130.8, 130.5, 130.0, 129.9, 129.2, 129.0, 127.7, 125.0, 116.1, 13.6, 13.3; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 1.18 (t, ¹J = 32.9 Hz); UV-vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹cm⁻¹): 603 (59000), 395 (10000), 327 (20000), 304 (17000), 233 (21000); IR (ν, cm⁻¹): 3094, 2957, 2920, 2851, 1599, 1515, 1452, 1432, 1410, 1394, 1339; EI-MS *m/z* (nature of the peak, relative intensity): 463.9 ([M, ⁸¹Br]⁺, 95), 461.9 ([M, ⁷⁹Br]⁺, 100), 383.1 ([M-⁷⁹Br]⁺, 35); Anal. Calcd for C₁₉H₁₄BBBrF₂N₂S₂: C, 49.27; H, 3.05; N, 6.05. Found: C, 48.88; H, 2.72; N, 5.82.



The compound **13** was recrystallized from CH₂Cl₂/EtOH and obtained as blue metallic crystals in 82% yield (98 mg): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.48 (d, ³J = 4.0 Hz, 2H), 7.12 (d, ³J = 4.0 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.86 (s, 2H), 2.21 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂, ppm): δ = 149.1, 135.7, 134.4, 132.6 (t, *J*_{C-F} = 5.2 Hz), 131.3, 130.4, 126.2, 117.0, 13.6; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 1.12 (t, ¹J = 33.9 Hz); UV-vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹cm⁻¹): 609 (60000), 395 (10000), 334 (21000), 313 (19000), 234 (21000); IR (ν, cm⁻¹): 3122, 3104, 2967, 2950, 2918, 2851, 1607, 1538, 1455,

1411, 1394, 1380, 1311; EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 543.9 ($[M, ^{81}\text{Br}^{81}\text{Br}]^+$, 95), 541.9 ($[M, ^{79}\text{Br}^{81}\text{Br}]^+$, 100), 539.9 ($[M, ^{79}\text{Br}^{79}\text{Br}]^+$, 50); Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{BBr}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{S}_2$: C, 42.10; H, 2.42; N, 5.17. Found: C, 41.84; H, 2.18; N, 4.92.



1-(5-Bromothiophen-2-yl)propan-1-one²⁷⁰ (14). To a solution of **9** (2.00 g, 14.3 mmol, 1 equiv) in DMF (10 mL) was added *N*-bromosuccinimide (2.79 g, 15.7 mmol, 1.1 equiv) at 80 °C. After 2 h the reaction mixture was cooled down, diluted with CH_2Cl_2 (100 mL), abundantly washed with water and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/ CH_2Cl_2 50:50). The compound **14** was obtained as a colorless oil in 55% yield (1.72 g): ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 7.43 (d, 3J = 4.0 Hz, 1H), 7.08 (d, 3J = 4.0 Hz, 1H), 2.86 (q, 3J = 7.3 Hz, 2H), 1.21 (t, 3J = 7.3 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 192.7, 145.6, 131.6, 131.1, 122.1, 32.0, 8.4.

4,4'-Difluoro-1-iodo-2,6-dimethyl-3,5-di(thien-2-yl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (15) and 4,4'-Difluoro-3-(5-iodothiophen-2-yl)-2,6-dimethyl-5-(thien-2-yl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (16). To a solution of **11** (200 mg, 0.52 mmol, 1 equiv) in DMF (30 mL) was added dropwise a solution of ICl (295 mg, 1.82 mmol, 3.5 equiv) in MeOH (5 mL) at rt. The reaction was monitored by TLC inspection. After 3 h the reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 , washed with a saturated solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, abundantly with water and extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was dried over MgSO_4 . The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/ CH_2Cl_2 70:30).

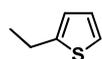


The compound **15** was recrystallized from $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ and obtained as blue-green metallic crystals in 32% yield (86 mg): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 7.83 (dd, 3J = 3.8 Hz, 4J = 1.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, 3J = 3.8 Hz, 4J = 1.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, 3J = 5.1 Hz, 4J = 1.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, 3J = 5.1 Hz, 4J = 1.0 Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 152.1, 147.6, 135.9, 133.4, 132.5 (t, $J_{\text{C-F}}$ = 6.0 Hz), 131.9, 131.7 (t, $J_{\text{C-F}}$ = 8.2 Hz), 130.8, 129.7, 128.8, 127.8, 127.4, 125.0, 94.0, 15.0, 13.8; ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 1.18 (t, 1J = 33.9 Hz); UV-vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 599 (63000), 393 (10000), 322 (15000), 304 (14000); IR (ν , cm^{-1}): 3077, 3050, 2916, 2851, 1587, 1558, 1520, 1501, 1449, 1425, 1395, 1344; EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 510.0 ($[M]^+$, 100), 491.1 ($[M-\text{F}]^+$, 15); Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{BF}_2\text{IN}_2\text{S}_2$: C, 44.73; H, 2.77; N, 5.49. Found: C, 44.62; H, 2.64; N, 5.37.

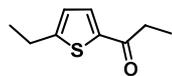


The compound **16** was recrystallized from $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ and obtained as blue-green metallic crystals in 20% yield (52 mg): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 7.79 (dd, 3J = 3.8 Hz, 4J = 0.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, 3J = 5.1 Hz, 4J = 1.0 Hz, 1H), 7.37 (d, 3J = 4.0 Hz, 1H), 7.27 (d, 3J = 4.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, 3J = 3.8 Hz,

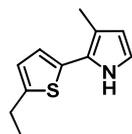
$^3J = 5.1$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 150.9, 147.6, 138.5, 137.5, 135.2, 134.7, 135.9$ (t, $J_{\text{C-F}} = 5.5$ Hz), 132.0 (t, $J_{\text{C-F}} = 5.8$ Hz), 130.9, 130.8, 130.0, 129.9, 129.2, 129.0, 127.7, 125.0, 13.6, 13.3; ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 1.18$ (t, $^1J = 31.8$ Hz); UV-vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 606 (60000), 390 (10000), 332 (18000), 304 (16000); IR (ν , cm^{-1}): 3092, 2921, 1600, 1517, 1452, 1432, 1409, 1394; EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 510.0 ($[\text{M}]^+$, 100), 491.1 ($[\text{M-F}]^+$, 25); Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{BF}_2\text{IN}_2\text{S}_2$: C, 44.73; H, 2.77; N, 5.49. Found: C, 44.52; H, 2.51; N, 5.17.



2-Ethylthiophene²⁷¹ (17). To a stirred solution of thiophene (12.8 mL, 160 mol, 1.1 equiv) in dry THF (135 mL), *n*-butyllithium (100 mL, 160 mmol, 1.1 equiv, 1.6 M in hexanes) was added slowly at -78 °C. Stirring was continued for 1 h, then 1-bromoethane (10.8 mL, 145 mmol, 1 equiv) was added to the solution. The reaction mixture was warmed to rt, kept stirring for another 16 h, and slowly poured into water. The mixture was extracted with Et_2O . The organic layer was dried over MgSO_4 . The solvent was removed under vacuum. The compound **17** was obtained as a colorless oil in 70% yield (12.6 g): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 7.11$ (dd, $^3J = 5.1$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $^3J = 3.5$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, 1H), 6.80 (d, $^3J = 3.5$ Hz, 1H), 2.87 (q, $^3J = 7.6$ Hz, 2H), 1.33 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 147.4, 126.6, 123.2, 122.6, 23.3, 16.0$.

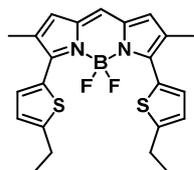


1-(5-Ethylthien-2-yl)propan-1-one²⁶⁸ (18). To a mixture of propionic anhydride (34.7 mL, 271 mmol, 1.2 equiv) and **17** (26.2 g, 233 mmol, 1 equiv) in a two-necked flask equipped with a reflux condenser was added $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.9 mL, 23 mmol, 0.1 equiv) at rt. The temperature rose rapidly to 90-115 °C upon the addition of the catalyst. After 30 min the mixture had cooled to rt and water was added. The reaction mixture was extracted with Et_2O . The combined extracts were washed with a saturated solution of NaHCO_3 and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under vacuum. The residue was distilled under vacuum (110 °C at 22 mmHg). The compound **18** was obtained as a colorless oil in 83% yield (32.5 g): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 7.54$ (d, $^3J = 3.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $^3J = 3.8$ Hz, 1H), 2.87 (q, $^3J = 7.4$ Hz, 2H), 2.86 (q, $^3J = 7.6$ Hz, 2H), 1.33 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 3H), 1.22 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 193.7, 156.7, 141.4, 131.9, 124.8, 32.1, 24.0, 15.6, 8.7$.



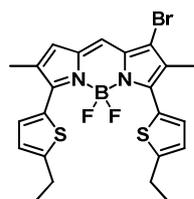
2-(5-Ethylthien-2-yl)-3-methyl-1H-pyrrole (19). To a solution of hydroxylamine hydrochloride (2.97 g, 42.8 mmol, 1 equiv) in DMSO (100 mL) were added NaHCO_3 (3.42 g, 40.7 mmol, 0.95 equiv) and **18** (7.20 g, 42.8 mmol, 1 equiv). The mixture was allowed to stand overnight at rt. Then the mixture was heated to 110 °C, and acetylene was fed upon stirring for 30 min. After addition of potassium hydroxide (3.60 g, 64.2 mmol, 1.5 equiv), acetylene feeding was continued at the same temperature for 5 h

at a rate of $\approx 15 \text{ cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$. Then the mixture was cooled down, diluted with water and extracted with Et_2O . The extracts were washed with water and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (Al_2O_3 , petroleum ether/ Et_2O 90:10). The compound **19** was obtained as a brown oil in 38% yield (3.10 g): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 8.05$ (brs, 1H), 6.80 (d, $^3J = 3.5$ Hz, 1H), 6.73 (d, $^3J = 3.5$ Hz, 1H), 6.70 (t, $J_{\text{H1H4H5}} = 2.8$ Hz, 1H), 6.11 (t, $J_{\text{H1H4H5}} = 2.8$ Hz, 1H), 2.85 (q, $^3J = 7.6$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.33 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 145.2, 133.3, 123.6, 123.3, 121.7, 117.0, 116.4, 111.9, 23.4, 15.9, 12.4$. This compound is quite unstable even in the freezer and has been used right after.



3,5-Di(5-ethylthien-2-yl)-4,4'-difluoro-2,6-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (20). To a solution of **19** (4.59 g, 24.0 mmol, 2 equiv) in dry CH_2Cl_2 (180 mL) were successively added triethyl orthoformate (30.0 mL, 180.0 mmol, 15 equiv) and trifluoroacetic acid (5.5 mL, 72.0 mmol, 6 equiv). The mixture

was stirred at rt for 45 min, concentrated and the excess of triethyl orthoformate was removed under vacuum. The residue was resolubilized in dry CH_2Cl_2 (180 mL) and triethylamine (10.0 mL, 72.0 mmol, 6 equiv) was added. After 10 min of stirring $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (11.8 mL, 96.0 mmol, 8 equiv) was added. The solution was stirred at rt overnight, then poured into a saturated solution of NaHCO_3 and stirred further for 1 h (2×100 mL). The reaction mixture was washed with water, with brine and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/ CH_2Cl_2 60:40). The compound **20** was recrystallized from $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ and obtained as green metallic crystals in 65% (3.42 g): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 7.66$ (d, $^3J = 3.8$ Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.86 (d, $^3J = 3.8$ Hz, 2H), 6.79 (s, 2H), 2.90 (q, $^3J = 7.4$ Hz, 4H), 2.23 (s, 6H), 1.36 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 151.5, 149.8, 134.8, 132.0$ (t, $J_{\text{C-F}} = 6.0$ Hz), 129.99, 129.98, 129.8, 129.1, 124.4, 123.6, 23.5, 15.5, 13.8; ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 1.33$ (t, $^1J = 33.9$ Hz); UV-vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 616 (58000), 395 (9000), 334 (18000), 307 (16000); IR (ν , cm^{-1}): 3074, 2964, 2922, 2850, 1602, 1549, 1523, 1474, 1453, 1400, 1350; EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 440.0 ($[\text{M}]^+$, 100), 421.1 ($[\text{M}-\text{F}]^+$, 15); Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{BF}_2\text{N}_2\text{S}_2$: C, 62.73; H, 5.26; N, 6.36. Found: C, 62.62; H, 4.92; N, 6.12.

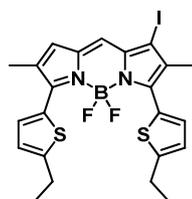


8-Bromo-4,4'-difluoro-2,6-dimethyl-3,5-di(5-ethylthien-2-yl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (21). To a solution of **20** (50 mg, 0.11 mmol, 1 equiv) in DMF (10 mL) was added *N*-bromosuccinimide (20 mg, 0.11 mmol, 1 equiv) at rt. The reaction was monitored by TLC inspection. After 40 min the reaction was abundantly washed with water, extracted with CH_2Cl_2 and dried over

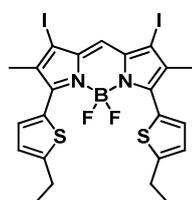
MgSO_4 . The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/ CH_2Cl_2 70:30 then 60:40) and recrystallized from $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$. The compound **21** was obtained as green metallic crystals in 80% yield (47 mg); or to a solution of **20** (13 mg, 0.03 mmol, 1 equiv) in CHCl_3 (3 mL) was added tribromide

tetraethylammonium (11 mg, 0.03 mmol, 1 equiv). The solution was stirred at rt overnight, washed with water, extracted with CH₂Cl₂ and dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/CH₂Cl₂ 40:60). The compound **21** was recrystallized from CH₂Cl₂/EtOH and obtained as green metallic crystals in 75% yield (43 mg): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.75 (d, ³J = 3.8 Hz, 1H), 7.55 (d, ³J = 3.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.87 (m, 3H), 2.90 (q, ³J = 7.5 Hz, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.36 (t, ³J = 7.5 Hz, 3H), 1.35 (t, ³J = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 152.6, 151.8, 151.5, 147.3, 135.4, 132.8 (t, *J*_{C-F} = 6.2 Hz), 131.9 (t, *J*_{C-F} = 5.5 Hz), 131.2, 130.4, 129.5, 129.2, 128.2, 124.7, 124.2, 121.6, 119.4, 23.52, 23.47, 15.4, 14.0, 12.5; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 1.24 (t, ¹J = 32.3 Hz); EI-MS *m/z* (nature of the peak, relative intensity): 520.0 ([M, ⁸¹Br]⁺, 100), 518 ([M, ⁷⁹Br]⁺, 100), 439.1 ([M-Br]⁺, 30); Anal. Calcd for C₂₃H₂₂BBrF₂N₂S₂: C, 53.20; H, 4.27; N, 5.39. Found: C, 53.04; H, 4.02; N, 5.10.

3,5-Di(5-ethylthien-2-yl)-4,4'-difluoro-1-iodo-2,6-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (22) and **3,5-Di(5-ethylthien-2-yl)-4,4'-difluoro-1,8-diiodo-2,6-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (23)**. To a solution of **20** (50 mg, 0.11 mmol, 1 equiv) in MeOH/DMF (12 mL, 1:1) was added dropwise a solution of ICl (41 mg, 0.25 mmol, 2.2 equiv) in MeOH (1 mL) at rt. The reaction was monitored by TLC inspection. After 30 min the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with a saturated solution of Na₂S₂O₃, abundantly with water and extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/CH₂Cl₂ 60:40).



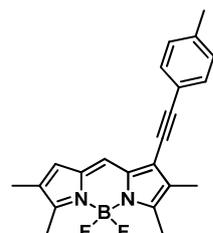
The compound **22** was recrystallized from CH₂Cl₂/EtOH and obtained as blue metallic crystals in 80% yield (50 mg): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.74 (d, ³J = 4.0 Hz, 1H), 7.50 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.86 (m, 2H), 2.90 (q, ³J = 7.6 Hz, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.36 (t, ³J = 7.6 Hz, 3H), 1.35 (t, ³J = 7.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 152.7, 152.0, 151.4, 147.5, 135.8, 135.7, 132.9 (t, *J*_{C-F} = 6.6 Hz), 131.9 (t, *J*_{C-F} = 4.9 Hz), 131.3, 130.6, 129.5, 124.8, 124.2, 123.7, 93.4, 23.6, 23.5, 15.4, 15.3, 14.1; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 1.28 (t, ¹J = 31.8 Hz); UV-vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹cm⁻¹): 619 (61000), 409 (10000), 338 (16000), 308 (14000); IR (ν, cm⁻¹): 3066, 2964, 2926, 2871, 1590, 1549, 1506, 1467, 1396, 1338; EI-MS *m/z* (nature of the peak, relative intensity): 566.0 ([M]⁺, 100), 547.0 ([M-F]⁺, 20); Anal. Calcd for C₂₃H₂₂BF₂IN₂S₂: C, 48.78; H, 3.92; N, 4.95. Found: C, 48.68; H, 3.58; N, 4.82.



The compound **23** was recrystallized from CH₂Cl₂/EtOH and obtained as blue metallic crystals in 17% yield (14 mg): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.57 (d, ³J = 3.8 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.85 (d, ³J = 3.8 Hz, 2H), 2.89 (q, ³J = 7.4 Hz, 4H), 2.25 (s, 6H), 1.35 (t, ³J = 7.4 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 152.4, 149.6, 136.7, 134.3, 132.6 (t, *J*_{C-F} = 5.8 Hz), 128.8, 124.5, 124.4, 95.7, 23.5, 15.6, 15.4; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 1.23 (t, ¹J = 31.8 Hz); UV-

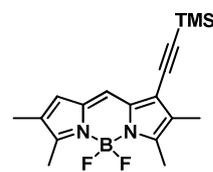
vis (CH₂Cl₂) λ nm (ϵ , M⁻¹cm⁻¹): 621 (52000), 418 (13000), 338 (14000), 298 (14000); IR (ν , cm⁻¹): 2964, 2919, 2851, 1585, 1463; EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 692.0 ([M]⁺, 100), 673.0 ([M-F]⁺, 20); Anal. Calcd for C₂₃H₂₁BF₂I₂N₂S₂: C, 39.91; H, 3.06; N, 4.05. Found: C, 39.77; H, 2.69; N, 3.82.

Chapter 3



4,4'-Difluoro-2,3,5,6-tetramethyl-1-(*p*-tolylethynyl)-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indacene (24). **3** (59 mg, 0.18 mmol, 1 equiv) and *p*-tolylacetylene (0.3 mL, 0.27 mmol, 1.5 equiv) were dissolved in THF/triethylamine (12 mL, 5:1) in a Schlenk flask and degassed for 30 min. Then [Pd(PPh₃)₄] (10 mg, 0.009 mmol, 0.05 equiv) was added and the solution was stirred at 60 °C. The reaction was monitored by TLC inspection. After 2.5 h the reaction mixture was extracted

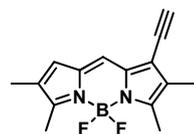
with CH₂Cl₂, washed with water and dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/CH₂Cl₂ 70:30). The compound **24** was recrystallized from CH₂Cl₂/EtOH and obtained as green metallic crystals in 57% yield (37 mg): ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.45 (d, ³*J* = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (d, ³*J* = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 158.2, 153.7, 138.9, 134.5, 133.8, 133.0, 131.5, 129.2, 128.7, 124.4, 122.6, 122.0, 119.9, 99.6, 81.4, 21.6, 12.9, 12.6, 11.1, 10.0; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 0.80 (t, ¹*J* = 32.9 Hz); UV-vis (CH₂Cl₂) λ nm (ϵ , M⁻¹cm⁻¹): 555 (103000), 525 (36000), 446 (10000), 239 (21000); IR (ν , cm⁻¹): 3028, 2919, 2856, 2114, 2076, 1600, 1472, 1416, 1398, 1368, 1313; EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 362.1 ([M]⁺, 100); Anal. Calcd for C₂₂H₂₁BF₂N₂: C, 72.95; H, 5.84; N, 7.73. Found: C, 72.82; H, 5.61; N, 7.62.



4,4'-Difluoro-2,3,5,6-tetramethyl-1-trimethylsilylethynyl-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indacene (25). To a solution of **5** (100 mg, 0.27 mmol, 1 equiv) in a mixture of THF (15 mL) and diisopropylamine (2.4 mL) were added [PdCl₂(PPh₃)₂] (11 mg, 0.016 mmol, 0.06 equiv) and CuI (3 mg, 0.016 mmol,

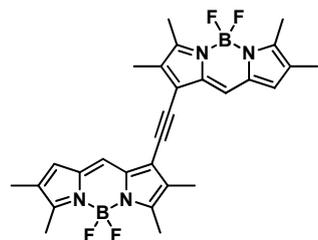
0.06 equiv). The solution was degassed for 30 min. Ethynyltrimethylsilane (53 mg, 0.53 mmol, 2 equiv) was then added. The solution was stirred at rt and monitored by TLC. After 1 h the solvent was removed under vacuum. The residue was treated with water, extracted with CH₂Cl₂ and dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/CH₂Cl₂ 60:40). The compound **25** was recrystallized from CH₂Cl₂/EtOH and obtained as green metallic crystals in 94% yield (87 mg): mp: 202-205 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.01 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 0.28 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 158.8, 153.3, 134.6, 133.9, 129.6, 129.5, 129.4, 129.0, 122.0, 104.9, 97.1, 12.9, 12.5, 11.2, 10.0,

0.1; ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 0.74$ (t, $^1J = 33.9$ Hz); UV-vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 553 (97000), 523 (35000), 404 (8000), 223 (19000); IR (ν , cm^{-1}): 2953, 2919, 2856, 2148, 1597, 1465, 1414, 1392; EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 344.1 ($[\text{M}]^+$, 100), 325.1 ($[\text{M}-\text{F}]^+$, 20); Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BF}_2\text{N}_2\text{Si}$: C, 62.80; H, 6.73; N, 8.14. Found: C, 62.72; H, 6.59; N, 8.09.



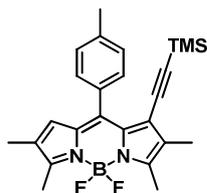
4,4'-Difluoro-1-ethynyl-2,3,5,6-tetramethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene

(26). To a solution of **25** (50 mg, 0.15 mmol, 1 equiv) in THF (10 mL) was added a solution of K_2CO_3 (104 mg, 0.75 mmol, 5 equiv) in water (5 mL) and MeOH (2 mL) at rt. After 20 min the solvent was removed under vacuum. The residue was treated with water and extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with water, with brine and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/ CH_2Cl_2 60:40). The compound **26** was recrystallized from $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ and obtained as green metallic crystals in 71% yield (29 mg): mp: 192-193 °C; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 7.04$ (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.51 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 159.5$, 152.8, 134.6, 134.0, 129.8, 129.7, 129.3, 122.1, 120.4, 86.2, 76.2, 13.0, 12.5, 11.2, 9.9; ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 0.74$ (t, $^1J = 31.8$ Hz); UV-vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 550 (96000), 522 (37000), 395 (8000), 223 (21000); IR (ν , cm^{-1}): 3266, 3058, 2925, 2857, 1608, 1560, 1502, 1465, 1416, 1387; EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 272.1 ($[\text{M}]^+$, 100); Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BF}_2\text{N}_2$: C, 66.21; H, 5.56; N, 10.30. Found: C, 66.04; H, 5.29; N, 10.19.



1,1'-Di[4,4'-difluoro-2,3,5,6-tetramethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen-5-yl]-1,2'-acetylene

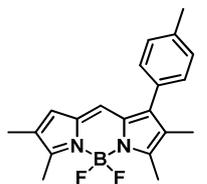
(27). To a degassed solution of **5** (50 mg, 0.13 mmol, 1 equiv) and **26** (36 mg, 0.13 mmol, 1 equiv) in THF (10 mL) and triethylamine (20 mg, 0.20 mmol, 1.5 equiv) were added $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (9 mg, 0.013 mmol, 0.1 equiv) and CuI (3 mg, 0.013 mmol, 0.1 equiv). The solution was stirred at rt. The reaction was monitored by TLC inspection. After 4 h the solvent was removed under vacuum. The residue was extracted with CH_2Cl_2 and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/ CH_2Cl_2 50:50). The compound **27** was recrystallized from $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ and obtained as green metallic crystals in 9% yield (6 mg): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 7.09$ (s, 2H), 6.79 (s, 2H), 2.55 (s, 6H), 2.49 (s, 6H), 2.12 (s, 6H), 2.07 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 160.7$, 152.3, 135.5, 134.6, 130.5, 130.3, 129.6, 121.8, 119.7, 82.8, 13.1, 12.5, 11.2, 10.2; ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 0.67$ (t, $^1J = 32.7$ Hz); UV-vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 592 (78000), 574 (85000); EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 518.1 ($[\text{M}]^+$, 100); Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{B}_2\text{F}_4\text{N}_4$: C, 64.90; H, 5.45; N, 10.81. Found: C, 65.04; H, 5.44; N, 10.99.



4,4'-Difluoro-2,3,5,6-tetramethyl-8-(*p*-tolyl)-1-trimethylsilylethynyl-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indacene (28). To a solution of **8** (57 mg, 0.12 mmol,

1 equiv) in a mixture of THF/diisopropylamine (15 mL, 4:1) were added [PdCl₂(PPh₃)₂] (5 mg, 0.01 mmol, 0.06 equiv) and CuI (3 mg, 0.01 mmol, 0.12 equiv). The solution was degassed for 30 min. Ethynyltrimethylsilane

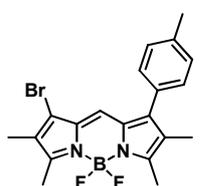
(36 mg, 0.37 mmol, 3 equiv) was then added. The solution was stirred at 60 °C and monitored by TLC. After 18 h the residue was treated with water and extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/CH₂Cl₂ 60:40). The compound **28** was recrystallized from CH₂Cl₂/EtOH and obtained as gold metallic needles in 54% yield (37 mg): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.27 (d, ³J = 8.1 Hz, 2H), 7.21 (d, ³J = 8.1 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), -0.01 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 157.4, 152.8, 139.9, 139.1, 134.7, 132.1, 131.7, 130.7, 130.0, 129.6, 128.8, 128.5, 122.3, 106.9, 97.7, 21.5, 12.8, 12.6, 11.0, 9.9, -0.3; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 0.74 (t, ¹J = 31.8 Hz); EI-MS *m/z* (nature of the peak, relative intensity): 434.1 ([M]⁺, 100), 415.1 ([M-F]⁺, 30); Anal. Calcd for C₂₅H₂₉BF₂N₂Si: C, 69.12; H, 6.73; N, 6.45. Found: C, 68.84; H, 6.54; N, 6.17.



4,4'-Difluoro-2,3,5,6-tetramethyl-1-(*p*-tolyl)-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indacene (29). **3** (50 mg, 0.15 mmol, 1 equiv), K₂CO₃ (104 mg, 0.75 mmol,

5 equiv) and *p*-tolylboronic acid (25 mg, 0.18 mmol, 1.2 equiv) was dissolved in toluene (10 mL) in a Schlenk flask and degassed for 45 min. Then [Pd(PPh₃)₄]

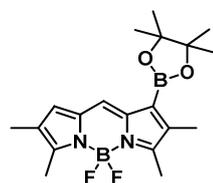
(8.7 mg, 0.0075 mmol, 0.05 equiv) was added and the solution was heated to 110 °C. The reaction was monitored by TLC inspection. After 3 h the reaction was stopped by addition of water (30 mL), extracted with toluene and dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/CH₂Cl₂ 60:40). The compound **29** was recrystallized from CH₂Cl₂/EtOH and obtained as green metallic crystals in 98% yield (49 mg): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.25 (dd, ³J = 8.1 Hz, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.03 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 155.7, 155.4, 142.1, 137.8, 133.2, 132.5, 130.1, 129.6, 129.3, 127.9, 127.7, 124.6, 124.2, 21.2, 12.9, 12.6, 11.0, 9.6; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 1.01 (t, ¹J = 32.9 Hz); UV-vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹cm⁻¹): 539 (83000), 510 (31000), 395 (7000), 231 (21000); IR (ν, cm⁻¹): 3033, 2967, 2921, 2857, 1596, 1534, 1478, 1466, 1413, 1401, 1375, 1308, 1278; EI-MS *m/z* (nature of the peak, relative intensity): 338.1 ([M]⁺, 100); Anal. Calcd for C₂₀H₂₁BF₂N₂: C, 71.03; H, 6.26; N, 8.28. Found: C, 70.73; H, 6.04; N, 8.04.



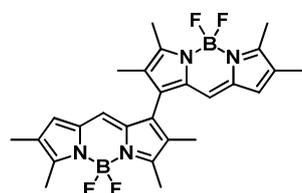
1-Bromo-4,4'-difluoro-2,3,5,6-tetramethyl-1-(*p*-tolyl)-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indacene (30). To a solution of **29** (39 mg, 0.12 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂/DMF (20 mL, 1:1) was added *N*-bromosuccinimide (21 mg,

0.12 mmol, 1 equiv) at rt. The reaction was monitored by TLC inspection. After 4 h the reaction mixture was abundantly washed with water, extracted

with CH₂Cl₂ and dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/CH₂Cl₂ 60:40). The compound **30** was recrystallized from CH₂Cl₂/EtOH and obtained as green metallic crystals in 34% yield (17 mg): ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.32 (d, ³J = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (d, ³J = 8.2 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.01 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 158.3, 152.6, 143.3, 138.3, 133.3, 131.4, 129.7, 129.6, 129.5, 126.2, 125.9, 122.3, 118.4, 21.3, 13.2, 13.0, 10.2, 9.7; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 0.91 (t, ¹J = 32.9 Hz); UV-vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹cm⁻¹): 537 (98000), 392 (8000); IR (ν, cm⁻¹): 3018, 2972, 2918, 2858, 1588, 1543, 1464, 1412, 1399, 1374; EI-MS *m/z* (nature of the peak, relative intensity): 418.1 ([M, ⁸¹Br]⁺, 97), 416.1 ([M, ⁷⁹Br]⁺, 100), 337.2 ([M-⁷⁹Br]⁺, 15); Anal. Calcd for C₂₀H₂₀BBBrF₂N₂: C, 57.59; H, 4.83; N, 6.72. Found: C, 57.35; H, 4.50; N, 6.54.



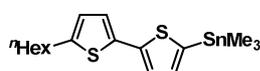
4,4'-Difluoro-2,3,5,6-tetramethyl-1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (31). **5** (50 mg, 0.13 mmol, 1 equiv), bis(pinacolato)diboron (66 mg, 0.26 mmol, 2 equiv), potassium acetate (20 mg, 0.20 mmol, 1.5 equiv) and [PdCl₂(dppf)] (10 mg, 0.013 mmol, 0.1 equiv) were dissolved in dioxane (5 mL) and heated at 90 °C for 24 h. The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with water, extracted with CH₂Cl₂ and dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/CH₂Cl₂ 60:40). The compound **31** was recrystallized from CH₂Cl₂/EtOH and obtained as green metallic crystals in 16% yield (8 mg): mp: 231-234 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.46 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.33 (s, 12H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 157.3, 154.8, 138.3, 136.0, 134.0, 128.8, 128.43, 128.41, 126.0, 83.2, 24.9, 12.8, 12.3, 11.2, 11.1; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 0.87 (t, ¹J = 31.8 Hz); UV-vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹cm⁻¹): 552 (89000), 365 (9000), 233 (12000); IR (ν, cm⁻¹): 2980, 2922, 2856, 1600, 1521, 1461, 1406; EI-MS *m/z* (nature of the peak, relative intensity): 374.1 ([M]⁺, 100); Anal. Calcd for C₁₉H₂₆B₂F₂N₂O₂: C, 61.01; H, 7.01; N, 7.49. Found: C, 60.77; H, 6.89; N, 7.22.



1,1'-Di(4,4'-difluoro-2,3,5,6-tetramethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene) (31). **Suzuki coupling procedure:** **5** (25 mg, 0.07 mmol, 1 equiv), potassium acetate (10 mg, 0.10 mmol, 1.5 equiv), **31** (25 mg, 0.07 mmol, 1 equiv) and [PdCl₂(dppf)] (5 mg, 0.007 mmol, 0.1 equiv) were dissolved in dioxane (5 mL) in a Schlenk flask and heated at 90 °C

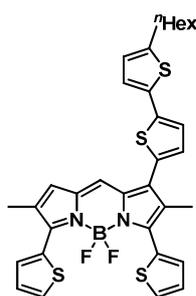
for 24 h. The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with water, and extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/CH₂Cl₂ 60:40).. The compound **32** was recrystallized from CH₂Cl₂/cyclohexane and obtained as a red powder in 43% yield (15 mg). **Oxidative coupling procedure:** **2** (200 mg, 0.80 mmol, 1 equiv) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (20 mL) in a Schlenk flask. The solution was cooled to -78 °C and PIFA (172 mg, 0.40 mmol, 0.5 equiv), then BF₃·OEt₂ (0.1 mL, 0.80 mmol, 1 equiv) were added.

The solution was allowed to rise at rt during the night. After 18 h the mixture was poured into water and extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/CH₂Cl₂ 60:40 to 40:60). The compound **32** was recrystallized from CH₂Cl₂/EtOH and obtained as a red powder in 32% yield (63 mg): mp: >260 °C dec.; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 6.66 (s, 2H), 6.62 (s, 2H), 2.58 (s, 6H), 2.55 (s, 6H), 2.03 (s, 6H), 1.92 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 157.6, 155.0, 133.7, 132.9, 132.5, 128.8, 128.6, 126.5, 124.0, 12.8, 12.8, 11.1, 10.1; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 0.97 (t, ¹J = 33.9 Hz); UV-vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹cm⁻¹): 557 (80000), 523 (57000), 371 (12000); IR (ν, cm⁻¹): 2926, 2863, 1590, 1555, 1463, 1406; EI-MS *m/z* (nature of the peak, relative intensity): 494.1 ([M]⁺, 100), 456.1 ([M-2F]⁺, 10); Anal. Calcd for C₂₆H₂₈B₂F₄N₄: C, 63.20; H, 5.71; N, 11.34. Found: C, 62.84; H, 5.54; N, 11.09.



5-Hexyl-5'-trimethylstannyl-2,2'-bithiophene¹⁴⁶ (**33**). *n*-Butyllithium (0.55 mL, 0.88 mmol, 1.1 equiv, 1.6 M in hexanes) was added dropwise to

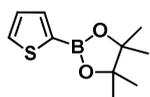
a solution of 5-hexyl-2,2'-bithiophene (0.19 mL, 0.80 mmol, 1 equiv) in dry THF (1 mL) at -78 °C and the reaction mixture was stirred for 1 h. Then trimethyltin chloride (0.96 mL, 0.96 mmol, 1.2 equiv, 1.0 M in THF) was added. The reaction mixture was stirred at rt for 12 h. A saturated solution of Na₂CO₃ was added and then the aqueous layer was extracted with Et₂O. The organic layer was dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The crude product was directly use for the next step without further purification. The compound **33** was obtained as a green oil: ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.20 (d, ³J = 3.4 Hz, 1H), 7.06 (d, ³J = 3.4 Hz, 1H), 6.96 (d, ³J = 3.5 Hz, 1H), 6.66 (d, ³J = 3.5 Hz, 1H), 2.79 (t, ³J = 7.6 Hz, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.33 (m, 6H), 0.89 (t, ³J = 6.4 Hz, 3H), 0.38 (s, 9H).



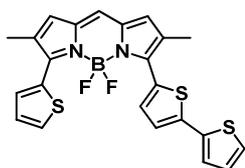
4,4'-Difluoro-1-(5'-hexyl-2,2'-bithien-5-yl)-2,6-dimethyl-3,5-di(thien-2-yl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (**34**). In a Schlenk flask **15** (82 mg, 0.16 mmol, 1 equiv) was dissolved in THF (15 mL) and degassed for 30 min. Then [Pd(PPh₃)₄] (18 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv) and **33** (200 mg, 0.48 mmol, 3 equiv) were added and the solution was heated to 100 °C. The reaction was monitored by TLC inspection. After 18 h the reaction was quenched with water, extracted with CH₂Cl₂ and dried over MgSO₄. The solvent was removed

under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/CH₂Cl₂ 70:30). The compound **34** was recrystallized from AcOEt/pentane and obtained as blue metallic crystals in 76% (77 mg): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.82 (dd, ³J = 3.8 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, ³J = 3.8 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, ³J = 3.8 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.18 (d, ³J = 3.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, ³J = 3.8 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 2H), 7.07 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H), 7.05 (d, ³J = 3.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.73 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H), 2.82 (t, ³J = 7.6 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.71 (m, 2H), 1.35 (m, 6H), 0.91 (t, ³J = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 150.1, 149.2, 146.3, 140.3, 135.4, 134.7, 134.0, 133.9, 132.2, 132.02, 131.98, 131.92, 131.6 (t, *J*_{C-F} = 4.1 Hz), 130.6, 130.0, 129.2, 129.1, 128.7, 127.7,

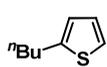
127.4, 126.6, 125.0, 124.5, 123.9, 123.7, 31.5, 30.2, 28.7, 22.6, 14.1, 13.7, 12.1; ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 1.28$ (t, $^1J = 31.8$ Hz); UV-vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 613 (70000), 330 (31000); IR (ν , cm^{-1}): 3071, 2951, 2925, 2855, 1595, 1533, 1506, 1494, 1456, 1396; EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 632.1 ($[\text{M}]^+$, 100), 613.1 ($[\text{M}-\text{F}]^+$, 15); Anal. Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{BF}_2\text{N}_2\text{S}_4$: C, 62.65; H, 4.94; N, 4.43. Found: C, 62.39; H, 4.75; N, 4.24.



4,4,5,5-Tetramethyl-2-thienyl-1,3,2-dioxaborolane¹⁴² (**35**). To a solution of 2-iodothiophene (200 mg, 0.95 mmol, 1 equiv), CuI (18 mg, 0.095 mmol, 0.1 equiv) and NaH (57 mg, 1.43 mmol, 1.5 equiv, 60% dispersion in mineral oil) in THF (5 mL) was added pinacolborane (0.21 mL, 1.43 mmol, 1.5 equiv) via syringe under argon atmosphere. The resultant mixture was stirred at rt until 2-iodothiophene disappeared. After 1 h the reaction was quenched by adding a saturated solution of NH_4Cl and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/AcOEt 90:10). The compound **35** was obtained as a colorless oil in 41% yield (82 mg): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 7.65$ (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 1.35 (s, 12H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 137.1$, 132.3, 128.2, 84.1, 24.8.

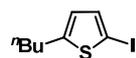


3-(2,2'-dithien-5-yl)-4,4'-difluoro-2,6-dimethyl-5-(thien-2-yl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (**36**). **11** (50 mg, 0.11 mmol, 1 equiv), cesium carbonate (108 mg, 0.33 mmol, 3 equiv) and **35** (25 mg, 0.12 mmol, 1.1 equiv) were dissolved in toluene (6 mL) in a Schlenk flask and degassed for 30 min. Then $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (13 mg, 0.011 mmol, 0.1 equiv) was added and the solution was heated to 60 °C. The reaction was monitored by TLC inspection. After 18 h the reaction was quenched with water, extracted with CH_2Cl_2 and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/ CH_2Cl_2 70:30 to 60:40). The compound **36** was recrystallized from $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ and obtained as blue metallic crystals in 80% yield (41 mg): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 7.77$ (m, 2H), 7.52 (dd, $^3J = 5.1$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.21 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $^3J = 3.8$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $^3J = 4.0$ Hz, $^3J = 4.8$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 149.8$, 141.0, 140.4, 136.9, 135.2, 134.9, 134.9, 133.0, 132.3, 131.7 (t, $J_{\text{C-F}} = 6.9$ Hz), 131.2, 130.9 (t, $J_{\text{C-F}} = 5.8$ Hz), 130.4, 129.6, 129.2, 128.8, 128.0, 127.6, 125.2, 124.9, 124.4, 124.2, 13.9, 13.5; ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 1.32$ (t, $^1J = 33.9$ Hz); UV-vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 626 (57000), 357 (23000), 302 (18000), 223 (24000); IR (ν , cm^{-1}): 3110, 3070, 2952, 2918, 1592, 1529, 1500, 1443, 1398; EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 466.0 ($[\text{M}]^+$, 100); Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{BF}_2\text{N}_2\text{S}_3$: C, 59.23; H, 3.67; N, 6.01. Found: C, 58.98; H, 3.51; N, 5.64.

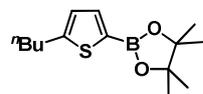


2-Butylthiophene²⁷¹ (**37**). To a solution of thiophene (4.8 mL, 59.4 mol, 1.1 equiv) in dry THF (50 mL), *n*-butyllithium (37.1 mL, 59.4 mmol, 1.1 equiv, 1.6 M in hexanes) was slowly added at -78 °C. After 1 h 1-bromobutane (5.7 mL, 53.5 mmol, 1 equiv) was

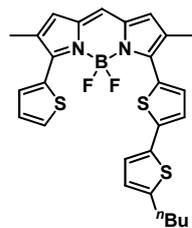
added. The reaction mixture was warmed to rt, stirred for 16 h, and slowly poured into water. The reaction mixture was extracted with Et₂O and dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether). The compound **37** was obtained as a colorless oil in 81% yield (6.1 g): ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.11 (dd, ³J = 5.1 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, ³J = 3.5 Hz, ³J = 5.1 Hz, 1H), 6.79 (dd, ³J = 3.5 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1H), 2.84 (t, ³J = 7.4 Hz, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 0.95 (t, ³J = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 145.8, 126.6, 123.9, 122.7, 33.9, 29.6, 22.2, 13.8.



2-butyl-5-iodothiophene (38). To a solution of **37** (6.10 g, 43.2 mmol, 1 equiv) in THF (400 mL) was added in small portions mercuric oxide (10.31 g, 47.6 mmol, 1.1 equiv) and iodine (12.13 g, 47.6 mmol, 1.1 equiv) at 0 °C. The mixture was stirred for 4 h at rt and filtered through Celite. The filtrate was poured into water and extracted with Et₂O. The organic extracts were washed with an aqueous solution of Na₂S₂O₃ and dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether). The compound **38** was obtained as a yellow oil in 79% yield (9.13 g): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.04 (d, ³J = 3.4 Hz, 1H), 6.47 (d, ³J = 3.4 Hz, 1H), 2.80 (t, ³J = 7.3 Hz, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 0.93 (t, ³J = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 152.1, 136.5, 125.8, 69.3, 33.6, 29.9, 22.1, 13.7.

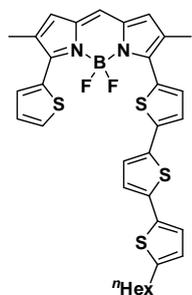


5-butylthien-2-yl-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (39). To a solution of **38** (4.12 g, 15.0 mmol, 1 equiv), CuI (286 mg, 1.5 mmol, 0.1 equiv) and NaH (866 mg, 22.5 mmol, 1.5 equiv, 60% dispersion in mineral oil) in THF (80 mL) was added pinacolborane (4.4 mL, 30.0 mmol, 2 equiv). The mixture was stirred at rt until **38** disappeared. After 1 h the reaction was quenched by adding a saturated solution of NH₄Cl and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/AcOEt 100:0 to 90:10). The compound **39** was obtained as an orange oil in 81% yield (3.19 g): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.47 (d, ³J = 3.4 Hz, 1H), 6.86 (d, ³J = 3.4 Hz, 1H), 2.86 (t, ³J = 7.5 Hz, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.33 (s, 12H), 0.92 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 153.7, 137.3, 125.8, 83.9, 33.8, 29.8, 24.7, 22.1, 13.8.



3-(5'-Butyl-2,2'-bithien-5-yl)-4,4'-difluoro-2,6-dimethyl-5-(thien-2-yl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (40). **11** (50 mg, 0.11 mmol, 1 equiv), cesium carbonate (108 mg, 0.33 mmol, 3 equiv) and **39** (32 mg, 0.12 mmol, 1.1 equiv) were dissolved in toluene (6 mL) in a Schlenk flask and degassed for 30 min. Then [Pd(PPh₃)₄] (13 mg, 0.011 mmol, 0.1 equiv) was added and the solution was heated to 60 °C. The reaction was monitored by TLC inspection. After 18 h the reaction was quenched with water, extracted with CH₂Cl₂ and dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum

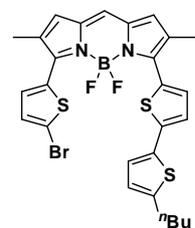
ether/CH₂Cl₂ 70:30 to 60:40). The compound **40** was recrystallized from THF/MeOH and obtained as a blue metallic powder in 53% yield (30 mg): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.81 (d, ³J = 4.0 Hz, 1H), 7.77 (d, ³J = 3.8 Hz, 1H), 7.52 (d, ³J = 5.1 Hz, 1H), 7.17 (dd, ³J = 3.8 Hz, ³J = 5.1 Hz, 1H), 7.14 (d, ³J = 4.0 Hz, 1H), 7.07 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.70 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H), 2.81 (t, ³J = 7.6 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 0.95 (t, ³J = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 149.6, 149.2, 146.5, 141.8, 135.3, 134.8, 134.2, 133.2 (t, *J*_{C-F} = 7.1 Hz), 132.4, 131.6 (t, *J*_{C-F} = 5.8 Hz), 130.5, 130.1, 129.8, 128.9, 128.7, 127.6, 125.0, 124.2, 123.9, 33.6, 29.9, 22.1, 14.0, 13.8, 13.4; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 1.33 (t, ¹J = 33.9 Hz); UV-vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹cm⁻¹): 634 (51000), 363 (19000), 305 (16000); IR (ν, cm⁻¹): 3069, 2953, 2922, 2855, 1594, 1520, 1436, 1397; EI-MS *m/z* (nature of the peak, relative intensity): 522.1 ([M]⁺, 100), 503.1 ([M-F]⁺, 20); Anal. Calcd for C₂₇H₂₅BF₂N₂S₃: C, 62.06; H, 4.82; N, 5.36. Found: C, 61.80; H, 4.64; N, 5.11.



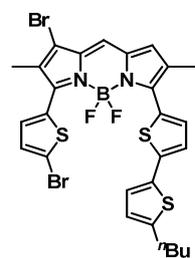
4,4'-Difluoro-3-(5''-hexyl-2,2',5',2''-trithien-5-yl)-2,6-dimethyl-5-(thien-2-yl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (41). **11** (100 mg, 0.22 mmol, 1 equiv), cesium carbonate (211 mg, 0.65 mmol, 3 equiv) and 5-hexyl-2,2'-bithiophene-5-boronic acid pinacol ester (122 mg, 0.32 mmol, 1.5 equiv) were dissolved in toluene (12 mL) in a Schlenk flask and degassed for 30 min. Then [Pd(PPh₃)₄] (25 mg, 0.022 mmol, 0.1 equiv) was added and the solution was heated to 60 °C. The reaction was monitored by TLC inspection. After 18 h the reaction was quenched with water, extracted with CH₂Cl₂ and dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/CH₂Cl₂ 60:40). The compound **41** was recrystallized from AcOEt/pentane and obtained as red metallic crystals in 36% yield (50 mg): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.81 (d, ³J = 4.0 Hz, 1H), 7.78 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H), 7.52 (d, ³J = 5.0 Hz, 1H), 7.19 (d, ³J = 3.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, ³J = 3.6 Hz, ³J = 5.0 Hz, 1H), 7.13 (d, ³J = 4.0 Hz, 1H), 7.01 (d, ³J = 3.8 Hz, 1H), 7.00 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.69 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H), 2.80 (t, ³J = 7.4 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.35 (m, 6H), 0.91 (t, ³J = 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 149.6, 149.1, 145.9, 140.9, 137.8, 135.3, 134.9, 134.8, 134.3, 133.2 (t, *J*_{C-F} = 7.1 Hz), 132.4, 131.7 (t, *J*_{C-F} = 5.2 Hz), 131.1, 130.5, 130.3, 129.7, 129.0, 128.8, 127.6, 125.1, 124.9, 124.3, 124.0, 123.7, 123.6, 31.5, 30.2, 28.7, 22.6, 14.1, 14.0, 13.5; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 1.35 (t, ¹J = 31.8 Hz); UV-vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹cm⁻¹): 645 (50000), 378 (25000), 319 (16000); IR (ν, cm⁻¹): 3061, 3028, 2954, 2924, 2854, 1657, 1597, 1527, 1515, 1493, 1470, 1446, 1429, 1398; EI-MS *m/z* (nature of the peak, relative intensity): 632.1 ([M]⁺, 100), 613.1 ([M-F]⁺, 30); Anal. Calcd for C₃₃H₃₁BF₂N₂S₄: C, 62.65; H, 4.94; N, 4.43. Found: C, 62.29; H, 4.57; N, 4.09.

3-(5-Bromothien-2-yl)-5-(5'-butyl-2,2'-bithien-5-yl)-4,4'-difluoro-2,6-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (42) and **1-Bromo-5-(5-bromothien-2-yl)-3-(5'-butyl-2,2'-bithien-5-yl)-4,4'-difluoro-2,6-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (43).** To a solution of **40**

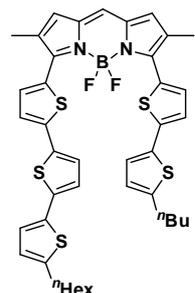
(48 mg, 0.09 mmol, 1 equiv) in DMF (10 mL) was added *N*-bromosuccinimide (18 mg, 0.10 mmol, 1.1 equiv) at rt. The reaction was monitored by TLC inspection. After 40 min the reaction mixture was abundantly washed with water, extracted with CH₂Cl₂ and dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/CH₂Cl₂ 70:30).



The compound **42** was recrystallized from AcOEt/pentane and obtained as a blue metallic powder in 44% yield (24 mg): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.84 (d, ³J = 4.0 Hz, 1H), 7.45 (d, ³J = 4.0 Hz, 1H), 7.16 (d, ³J = 4.0 Hz, 1H), 7.11 (d, ³J = 4.0 Hz, 1H), 7.08 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.71 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H), 2.81 (t, ³J = 7.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 0.95 (t, ³J = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 150.6, 146.9, 146.7, 142.3, 135.7, 134.6, 134.2, 134.1, 133.6 (t, *J*_{C-F} = 6.9 Hz), 131.6 (t, *J*_{C-F} = 4.9 Hz), 131.13, 131.08, 130.5, 130.4, 130.3, 129.7, 128.4, 125.1, 124.4, 124.0, 115.9, 33.6, 29.9, 22.1, 14.1, 13.8, 13.2; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 1.22 (t, ¹J = 31.8 Hz); UV-vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹cm⁻¹): 642 (59000), 444 (7000), 365 (23000), 318 (20000); IR (ν, cm⁻¹): 3070, 2948, 2924, 2868, 1595, 1525, 1488, 1462, 1437, 1400, 1351; EI-MS *m/z* (nature of the peak, relative intensity): 602.0 ([M, ⁸¹Br]⁺, 97), 600.0 ([M, ⁷⁹Br]⁺, 100); HRMS (EI) Calcd for C₂₇H₂₄BBBrF₂N₂S₃ 600.0330 [M, ⁷⁹Br]⁺ and 602.0335 [M, ⁸¹Br]⁺, measured 600.0346 [M, ⁷⁹Br]⁺ and 602.0326 [M, ⁸¹Br]⁺.



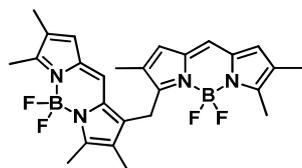
The compound **43** was recrystallized from AcOEt/pentane and obtained as a blue metallic powder in 20% yield (12 mg): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.92 (d, ³J = 4.1 Hz, 1H), 7.35 (d, ³J = 4.0 Hz, 1H), 7.17 (d, ³J = 4.1 Hz, 1H), 7.10 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.71 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H), 2.81 (t, ³J = 7.4 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.66 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 0.95 (t, ³J = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 152.4, 147.2, 144.5, 143.3, 136.4, 135.8, 134.5 (t, *J*_{C-F} = 7.1 Hz), 133.9, 133.5, 132.8, 132.3, 131.7 (t, *J*_{C-F} = 4.4 Hz), 131.5, 130.4, 129.9, 128.1, 125.2, 124.7, 124.2, 121.7, 116.0, 33.6, 29.9, 22.1, 14.4, 13.8, 12.1; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 1.28 (t, ¹J = 33.9 Hz); EI-MS *m/z* (nature of the peak, relative intensity): 678.0 ([M]⁺, 100), 659.0 ([M-F]⁺, 25); Anal. Calcd for C₂₇H₂₃BBBr₂F₂N₂S₃: C, 47.67; H, 3.41; N, 4.12. Found: C, 47.42; H, 3.18; N, 3.82.



3-(5'-Butyl-2,2'-bithien-5-yl)-4,4'-difluoro-5-(5''-hexyl-2,2',5',2''-trithien-5-yl)-2,6-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indacene (44). In a Schlenk flask **42** (38 mg, 0.07 mmol, 1 equiv) and LiCl (3 mg, 0.08 mmol, 1.1 equiv) were dissolved in THF (10 mL) and degassed for 30 min. Then [Pd(PPh₃)₄] (8 mg, 0.007 mmol, 0.1 equiv) and **33** (60 mg, 0.15 mmol, 2 equiv) were added and the solution was heated to 70 °C. The reaction was monitored by TLC inspection. After 18 h the reaction was quenched with water, extracted with CH₂Cl₂ and dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by

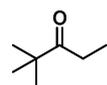
column chromatography (SiO₂, petroleum ether/AcOEt 90:10). The compound **44** was recrystallized from AcOEt/pentane and obtained as a dark-green oil in 61% yield (33 mg): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.81 (dd, ³J = 4.1 Hz, ³J = 3.9 Hz, 2H), 7.21 (d, ³J = 3.9 Hz, 1H), 7.16 (d, ³J = 4.1 Hz, 1H), 7.14 (d, ³J = 3.7 Hz, 1H), 7.07 (d, ³J = 3.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, ³J = 3.7 Hz, ³J = 3.5 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.70 (dd, ³J = 3.7 Hz, ³J = 3.5 Hz, 2H), 2.80 (m, 4H), 2.30 (s, 6H), 1.68 (m, 4H), 1.37 (m, 8H), 0.95 (t, ³J = 7.6 Hz, 3H), 0.90 (t, ³J = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 149.3, 148.5, 146.5, 145.9, 141.8, 140.7, 137.7, 135.4, 135.2, 134.9, 134.4, 134.2, 133.2, 133.1, 133.0, 131.3, 130.6, 130.3, 129.5, 129.2, 125.0, 124.9, 124.3, 124.2, 123.9, 123.7, 123.6, 123.1, 33.6, 31.6, 30.2, 29.9, 28.7, 22.6, 22.1, 14.1, 14.04, 13.96, 13.8; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 1.45 (t, ¹J = 31.8 Hz); UV-vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹cm⁻¹): 677 (54000), 485 (11000), 398 (30000); IR (ν, cm⁻¹): 3063, 2953, 2925, 2854, 1595, 1526, 1440, 1398, 1354; EI-MS *m/z* (nature of the peak, relative intensity): 770.1 ([M]⁺, 100), 751.1 ([M-F]⁺, 35); HRMS (EI) Calcd for C₄₁H₄₁BF₂N₂S₅ 770.1929 [M]⁺, measured 770.1934 [M]⁺.

Chapter 4

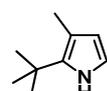


4,4'-Difluoro-5-(4,4'-difluoro-2,3,5,6-tetramethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen-1-yl)methyl-2,3,6-trimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (45). **2** (200 mg, 0.80 mmol, 1 equiv) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (20 mL) in a Schlenk flask. PIFA (172 mg, 0.40 mmol, 0.5 equiv) was added and the mixture was stirred at rt. The reaction was monitored by TLC.

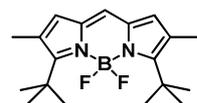
When the consumption of **2** was stabilized (1 h), NaBH₄ (14 mg, 0.40 mmol, 0.5 equiv) was added. After 15 min the reaction mixture was poured into water, extracted with CH₂Cl₂ and dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/CH₂Cl₂ 60:40 to 40:60). The compound **45** was recrystallized from CH₂Cl₂/EtOH and obtained as a red powder in 27% yield (52 mg): mp: >260 °C dec.; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 6.91 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.70 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 158.3, 155.9, 155.2, 154.5, 136.6, 133.6, 132.8, 132.7, 132.3, 129.2, 128.8, 128.7, 128.2, 128.0, 127.4, 126.2, 125.1, 122.6, 24.1, 12.88, 12.86, 12.6, 11.4, 11.1, 11.0, 9.0; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 0.97 (t, ¹J = 33.9 Hz), 0.85 (t, ¹J = 33.9 Hz); UV-vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹cm⁻¹): 553 (143000), 507 (82000), 362 (16000); IR (ν, cm⁻¹): 2924, 2856, 1602, 1464, 1410, 1377; EI-MS *m/z* (nature of the peak, relative intensity): 494.1 ([M]⁺, 100), 456.1 ([M-2F]⁺, 10); Anal. Calcd for C₂₆H₂₈B₂F₄N₄: C, 63.20; H, 5.71; N, 11.34. Found: C, 62.82; H, 5.54; N, 11.24.



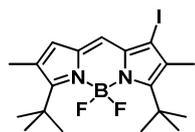
2,2-Dimethylpentan-3-one²⁷² (**46**). Ethylmagnesium chloride (39.6 mL, 0.08 mol, 1 equiv, 2.0 M in THF) was slowly added in 1 h to a solution of pivalic anhydride (24.0 mL, 0.12 mol, 1.5 equiv) in THF (100 mL) at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ with intensive stirring under argon. The reaction mixture was warmed to rt and stirred overnight. Ice was added to quench the reaction and was stirred at rt overnight. The mixture was extracted with Et_2O , washed with water, with a saturated solution of NH_4Cl , with water and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under vacuum. The residue was distilled at atmospheric pressure ($65\text{--}70\text{ }^{\circ}\text{C}$ at 760 mmHg). The compound **46** was obtained as a colorless oil in 34% yield (3.11 g): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 2.45$ (q, $^3J = 7.3$ Hz, 2H), 1.07 (s, 9H), 0.96 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 216.4, 43.9, 29.4, 26.4, 8.0$.



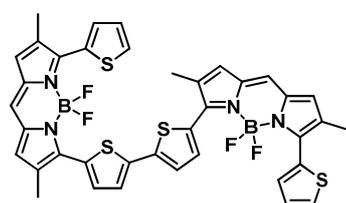
2-Tert-butyl-3-methyl-1H-pyrrole (**47**). To a solution of hydroxylamine hydrochloride (1.83 g, 26.4 mmol, 1 equiv) in DMSO (45 mL) were added NaHCO_3 (2.11 g, 25.1 mmol, 0.95 equiv) and **46** (3.02 g, 26.4 mmol, 1 equiv). The mixture was allowed to stand overnight at rt. Then the mixture was heated to $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, and acetylene was fed upon stirring for 30 min. After addition of potassium hydroxide (2.23 g, 39.7 mmol, 1.5 equiv), acetylene feeding was continued at the same temperature for 5 h at a rate of $\approx 15\text{ cm}^3\cdot\text{min}^{-1}$. Then the mixture was cooled down, diluted with water and extracted with Et_2O (5×100 mL). The extracts were washed with water and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (Al_2O_3 , petroleum ether/ Et_2O 90:10). The compound **47** was obtained as a colorless oil in 10% yield (352 mg): ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 7.89$ (brs, 1H), 6.52 (brs, 1H), 5.98 (brs, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.35 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 113.2, 112.1, 29.9, 26.5$.



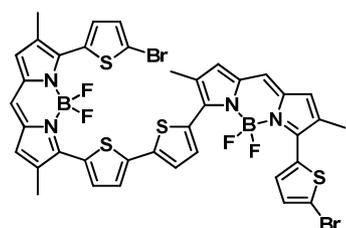
3,5-Di(tert-butyl)-4,4'-difluoro-2,6-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (**48**). To a solution of **47** (352 mg, 2.6 mmol, 2 equiv) in dry CH_2Cl_2 (30 mL) were successively added triethyl orthoformate (6.4 mL, 38.5 mmol, 15 equiv) and trifluoroacetic acid (1.2 mL, 15.4 mmol, 6 equiv). The mixture was stirred at rt for 45 min, concentrated and the excess of triethyl orthoformate was removed under vacuum. The residue was resolubilized in dry $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ (30 mL) and triethylamine (2.2 mL, 15.4 mmol, 6 equiv) was added. After 10 min of stirring $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (2.5 mL, 20.5 mmol, 8 equiv) was added. The solution was stirred at $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ for one week, then poured into a saturated solution of NaHCO_3 and stirred further for 1 h (2×100 mL). The reaction mixture was washed with water, dried over MgSO_4 . The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/ CH_2Cl_2 80:20). The compound **48** was obtained as a brown oil in 16% yield (69 mg): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 6.80$ (s, 1H), 6.68 (s, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.59 (s, 18H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 167.2, 132.8, 132.1, 129.0, 124.8, 37.0, 31.2$ (t, $J_{\text{C-F}} = 4.9$ Hz), 17.5; ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 1.73$ (t, $^1J = 36.0$ Hz).



3,5-Di(*tert*-butyl)-4,4'-difluoro-1-iodo-2,6-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indacene (49). **48** (50 mg, 0.15 mmol, 1 equiv) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (10 mL) in a Schlenk flask. The solution was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and PIFA (20 mg, 0.05 mmol, 0.3 equiv) and BF₃.OEt₂ (6 mg, 0.05 mmol, 0.3 equiv) were added. Then the cooling bath was removed and the mixture was stirred at rt for 1.5 h. Then NaBH₄ (3 mg, 0.08 mmol, 0.5 equiv) was added. After 15 min the reaction mixture was poured into water, extracted with CH₂Cl₂ and dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/CH₂Cl₂ 80:20). The compound **49** was obtained as a red metallic crystals in 23% yield (16 mg): ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.00 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 2.32 (3H), 2.28 (3H), 1.63 (s, 18H).

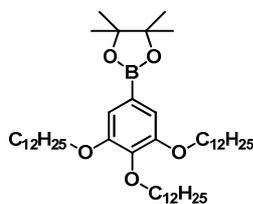


5,5'-Di[4,4'-difluoro-2,6-dimethyl-3-(thien-2-yl)-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indacene-5-yl]-2,2'-bithiophene (50). To a solution of **11** (50 mg, 0.14 mmol, 1 equiv) in dry CH₂Cl₂ (10 mL) in a Schlenk flask, PIFA (36 mg, 0.08 mmol, 0.6 equiv) and BF₃.OEt₂ (24 mg, 0.17 mmol, 1.2 equiv) were added. The reaction mixture was stirred at rt for 30 min, then diluted with petroleum ether (10 mL) and centrifugated. The solid was washed with petroleum ether (10 mL), water (10 mL), EtOH (10 mL), Et₂O (5 mL), pentane (5 mL). The compound **50** was recrystallized from THF/EtOH and obtained as a blue metallic powder in 78% yield (42 mg): mp: $>260\text{ }^{\circ}\text{C}$ dec.; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ = 7.88 (dd, ³*J* = 5.0 Hz, ⁴*J* = 1.0 Hz, 2H), 7.71 (dd, ³*J* = 3.6 Hz, ⁴*J* = 1.0 Hz, 2H), 7.70 (d, ³*J* = 4.1 Hz, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.56 (d, ³*J* = 4.1 Hz, 2H), 7.25 (dd, ³*J* = 5.0 Hz, ³*J* = 3.6 Hz, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.21 (s, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.20 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ = 149.5, 147.0, 139.1, 134.9, 134.7, 133.0 (t, *J*_{C-F} = 4.9 Hz), 131.8 (t, *J*_{C-F} = 4.9 Hz), 131.6, 131.5, 130.7, 130.6, 130.4, 130.3, 130.0, 127.7, 126.2, 125.6, 13.3, 13.2; ¹¹B NMR (128 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ = 1.12 (t, ¹*J* = 33.9 Hz); UV-vis (CH₂Cl₂) λ nm (ϵ , M⁻¹cm⁻¹): 679 (55000), 597 (53000), 458 (10000), 368 (24000), 305 (20000); IR (ν , cm⁻¹): 3112, 3053, 2962, 2922, 2865, 1591, 1521, 1501, 1435, 1394; EI-MS *m/z* (nature of the peak, relative intensity): 766.1 ([M]⁺, 100); Anal. Calcd for C₃₈H₂₈B₂F₄N₄S₄: C, 59.54; H, 3.68; N, 7.31. Found: C, 59.37; H, 3.44; N, 7.08.



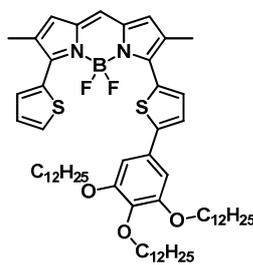
5,5'-Di[4,4'-difluoro-2,6-dimethyl-3-(5-bromothien-2-yl)-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indacene-5-yl]-2,2'-bithiophene (51). To a solution of **12** (100 mg, 0.22 mmol, 1 equiv) in dry CH₂Cl₂ (10 mL) in a Schlenk flask, PIFA (56 mg, 0.13 mmol, 0.6 equiv) and BF₃.OEt₂ (37 mg, 0.26 mmol, 1.2 equiv) were added. The reaction mixture was stirred at rt for 30 min, then diluted with petroleum ether (10 mL) and centrifugated. The solid was washed with CH₂Cl₂/petroleum ether (15 mL, 5:10), water (10 mL), EtOH (10 mL), Et₂O (5 mL), pentane (5 mL). The compound **51** was recrystallized from THF/EtOH and obtained as a blue metallic crystals in 89% yield (90 mg): mp: 283-285 $^{\circ}\text{C}$; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ = 7.76 (d, ³*J* = 4.1 Hz, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.63

(d, $^3J = 4.1$ Hz, 2H), 7.46 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 2H), 7.38 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.22 (s, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.17 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , ppm): $\delta = 148.2, 146.8, 139.5, 135.2, 134.7, 133.4$ (t, $J_{\text{C-F}} = 5.1$ Hz), 133.3, 132.3 (t, $J_{\text{C-F}} = 3.5$ Hz), 131.5, 131.2, 131.0, 130.6, 130.2, 130.1, 126.5, 126.0, 115.8, 13.4, 12.9; ^{11}B NMR (128 MHz, DMSO- d_6 , ppm): $\delta = 1.05$ (t, $^1J = 33.9$ Hz); UV-vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 683 (59000), 600 (53000), 459 (14000), 369 (33000); IR (ν , cm^{-1}): 3075, 2966, 2922, 2856, 1594, 1529, 1502, 1453, 1435, 1393; EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 926.0 ($[\text{M}, ^{81}\text{Br}^{81}\text{Br}]^+$, 70), 925 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 75), 924 ($[\text{M}, ^{79}\text{Br}^{81}\text{Br}]^+$, 100), 845.0 ($[\text{M}-^{79}\text{Br}]^+$, 40); Anal. Calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{26}\text{B}_2\text{Br}_2\text{F}_4\text{N}_4\text{S}_4$: C, 49.38; H, 2.84; N, 6.06. Found: C, 49.28; H, 2.54; N, 5.73.



4,4,5,5-Tetramethyl-2-[(3,4,5-tridodecyloxy)phenyl]-1,3,2-dioxaborolane²⁷³ (**52**). In a Schlenk flask 5-bromo-1,2,3-

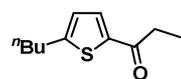
tridodecyloxybenzene (300 mg, 0.42 mmol, 1 equiv), $[\text{NiCl}_2(\text{dppp})]$ (23 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv) and 1,3-bis-(diphenylphosphino)-propane (17 mg, 0.04 mmol, 0.1 equiv) were added in toluene (1.5 mL) and Et_3N (0.2 mL, 1.26 mmol, 3 equiv). To the suspension was added pinacolborane (0.1 mL, 0.84 mmol, 2 equiv) at rt. The reaction mixture was refluxed at 100 °C for 24 h. The reaction was quenched with a slow addition of a saturated solution of NH_4Cl , diluted with ethyl acetate and washed with a saturated solution of NH_4Cl . The aqueous layers were extracted with ethyl acetate and CH_2Cl_2 . The organic layers were combined and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/ CH_2Cl_2 50:50). The compound **52** was obtained as a white powder in 93% yield (296 mg): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 7.00$ (s, 2H), 3.99 (m, 6H), 1.75 (m, 6H), 1.47 (m, 6H), 1.33 (s, 12H), 1.27 (m, 48H), 0.88 (t, $^3J = 6.9$ Hz, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 152.9, 141.1, 112.8, 83.7, 73.3, 69.1, 31.94, 31.93, 30.4, 29.74, 29.73, 29.70, 29.66, 29.6, 29.5, 29.43, 29.38, 26.1, 24.8, 22.7, 14.1$.



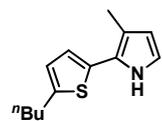
4,4'-Difluoro-2,6-dimethyl-5-(thien-2-yl)-3-{[5-(3,4,5-tridodecyloxy)phen-1-yl]thien-2-yl}-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (**53**). **12** (31 mg, 0.07 mmol, 1 equiv), cesium carbonate (65 mg, 0.20 mmol, 3 equiv) and **52** (50 mg, 0.07 mmol, 1 equiv) were dissolved in toluene (4 mL) in a Schlenk flask and degassed for 30 min. Then $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (8 mg, 0.007 mmol, 0.1 equiv) was added and the solution was

heated to 60 °C. The reaction was monitored by TLC inspection. After 18 h the reaction was stopped by addition of water, extracted with CH_2Cl_2 and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/ CH_2Cl_2 70:30 to 60:40). The compound **53** was obtained as blue-green solid in 68% yield (48 mg): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 7.85$ (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H), 7.77 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $^3J = 5.0$ Hz, 1H), 7.26 (d, $^3J = 3.8$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $^3J = 5.0$ Hz, $^3J = 3.8$ Hz, 1H),

6.95 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.81 (s, 2H), 4.01 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.77 (m, 6H), 1.50 (m, 6H), 1.28 (m, 48H), 0.89 (t, $^3J = 6.8$ Hz, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 153.4, 149.7, 149.3, 148.4, 138.7, 135.2, 134.8, 133.2, 132.4, 131.6, 131.2, 130.4, 130.1, 129.7, 129.1, 129.0, 128.7, 127.5, 124.1, 123.8, 105.5, 73.5, 69.3, 31.92, 31.91, 30.3, 29.74, 29.73, 29.69, 29.64, 29.61, 29.42, 29.38, 29.36, 26.1, 22.7, 14.1, 13.9, 13.4$; ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 1.33$ (t, $^1J = 31.8$ Hz); UV-vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 627 (59000), 349 (20000), 308 (22000), 232 (30000); IR (ν , cm^{-1}): 2918, 2851, 1603, 1548, 1524, 1455, 1395; EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 1012.4 ($[\text{M}]^+$, 100); Anal. Calcd for $\text{C}_{61}\text{H}_{91}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$: C, 72.30; H, 9.05; N, 2.76. Found: C, 72.12; H, 8.84; N, 2.42.



1-(5-Butylthien-2-yl)propan-1-one (54). To a mixture of propionic anhydride (6.4 mL, 49.6 mmol, 1.16 equiv) and **37** (6.00 g, 42.8 mmol, 1 equiv) in a two-necked flask equipped with a reflux condenser was added $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.5 mL, 4.3 mmol, 0.1 equiv) at rt. The temperature of the reaction mixture rose rapidly to 90–115 °C upon the addition of the catalyst. After 30 min the mixture had cooled to rt and water was added. The reaction mixture was extracted with Et_2O . The combined extracts were washed with a saturated solution of NaHCO_3 and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/ CH_2Cl_2 100:0 to 50:50). The compound **54** was obtained as a colorless oil in 82% yield (6.92 g): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 7.53$ (d, $^3J = 3.8$ Hz, 1H), 6.79 (d, $^3J = 3.8$ Hz, 1H), 2.86 (q, $^3J = 7.3$ Hz, 2H), 2.83 (q, $^3J = 7.6$ Hz, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.21 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3H), 0.93 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 193.6, 155.3, 141.5, 131.9, 125.4, 33.4, 32.1, 30.3, 22.1, 13.7, 8.7$; IR (ν , cm^{-1}): 2958, 2934, 2873, 1659, 1533, 1455, 1417; EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 196.1 ($[\text{M}]^+$, 100); Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{OS}$: C, 67.30; H, 8.22. Found: C, 67.54; H, 8.42.

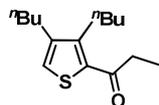


2-(5-Butylthien-2-yl)-3-methyl-1H-pyrrole (55). To a solution of hydroxylamine hydrochloride (2.36 g, 34.0 mmol, 1 equiv) in DMSO (70 mL) were added NaHCO_3 (2.86 g, 34.0 mmol, 1 equiv) and **54** (6.67 g, 34.0 mmol, 1 equiv). The mixture was allowed to stand overnight at 55 °C. Then the mixture was heated to 110 °C and acetylene was fed upon stirring for 30 min. After addition of potassium hydroxide (2.86 g, 51.0 mmol, 1.5 equiv), acetylene feeding was continued at the same temperature for 4.5 h at a rate of $\approx 15 \text{ cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$. Then the mixture was cooled down, diluted with water and extracted with Et_2O . The extracts were washed with water and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (Al_2O_3 , petroleum ether). The compound **55** was obtained as a yellow oil in 30% yield (2.21 g): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 8.04$ (brs, 1H), 6.79 (d, $^3J = 3.5$ Hz, 1H), 6.71 (d, $^3J = 3.5$ Hz, 1H), 6.69 (t, $J_{\text{H1H4H5}} = 2.8$ Hz, 1H), 6.10 (t, $J_{\text{H1H4H5}} = 2.8$ Hz, 1H), 2.81 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.95 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 143.6, 133.3, 124.3, 123.3, 121.6, 116.9, 116.3, 111.9, 33.8, 29.7, 22.2, 13.8, 12.4$. This compound was quite unstable even in the freezer and has been used right after.



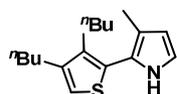
3,5-Di(5-butylthien-2-yl)-4,4'-difluoro-2,6-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (56).

To a solution of **55** (2.05 g, 9.4 mmol, 2 equiv) in dry CH₂Cl₂ (100 mL) were successively added triethyl orthoformate (11.7 mL, 70.2 mmol, 15 equiv) and trifluoroacetic acid (2.2 mL, 28.1 mmol, 6 equiv). The mixture was stirred at rt for 45 min, concentrated and the excess of triethyl orthoformate was removed under vacuum. The residue was resolubilized in dry CH₂Cl₂ (40 mL) and triethylamine (3.9 mL, 28.1 mmol, 6 equiv) was added. After 10 min of stirring, BF₃·OEt₂ (4.6 mL, 37.4 mmol, 8 equiv) was added. The solution was refluxed for 6 h, then poured into a saturated solution of NaHCO₃ and stirred further for 1 h (2 × 80 mL). The reaction mixture was washed with water, with brine and dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/CH₂Cl₂ 70:30). The compound **56** was recrystallized from THF/EtOH and obtained as pink metallic needles in 8% yield (174 mg): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.66 (d, ³J = 3.8 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.83 (d, ³J = 3.8 Hz, 2H), 6.79 (s, 2H), 2.86 (t, ³J = 7.6 Hz, 4H), 2.24 (s, 6H), 1.71 (m, 4H), 1.45 (m, 4H), 0.95 (t, ³J = 7.3 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 150.1, 149.1, 134.8, 132.0 (t, J_{C-F} = 6.3 Hz), 130.00, 129.95, 129.1, 125.1, 123.4, 33.5, 30.0, 22.4, 13.84, 13.81; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 1.35 (t, ¹J = 32.9 Hz); UV-vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹cm⁻¹): 619 (61000), 396 (10000), 336 (19000), 307 (17000), 232 (20000); IR (ν, cm⁻¹): 3082, 2954, 2926, 2871, 2855, 1594, 1552, 1493, 1465, 1453, 1427, 1399, 1337, 1317; EI-MS *m/z* (nature of the peak, relative intensity): 496.2 ([M]⁺, 100); Anal. Calcd for C₂₇H₃₁BF₂N₂S₂: C, 65.32; H, 6.29; N, 5.64. Found: C, 65.07; H, 5.89; N, 5.38.



1-(3,4-Dibutylthien-2-yl)propan-1-one (57).

To a mixture of propionic anhydride (0.8 mL, 5.9 mmol, 1.16 equiv) and 3,4-dibutylthiophene (1.00 g, 5.1 mmol, 1 equiv) in a two-necked flask equipped with a reflux condenser was added BF₃·OEt₂ (0.1 mL, 0.5 mmol, 0.1 equiv) at rt. The temperature of the reaction mixture rose rapidly upon the addition of the catalyst. Heating at 100 °C was continued for 30 min. After cooling to rt, the reaction mixture was extracted with Et₂O. The combined extracts were washed with a saturated solution of NaHCO₃ and dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/CH₂Cl₂ 100:0 to 85:15). The compound **57** was obtained as a colorless oil in 84% yield (1.08 g): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.07 (s, 1H), 2.89 (m, 4H), 2.54 (t, ³J = 7.3 Hz, 2H), 1.44 (m, 8H), 1.20 (t, ³J = 7.3 Hz, 3H), 0.96 (t, ³J = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 194.3, 149.3, 144.8, 135.3, 124.9, 34.9, 32.3, 32.0, 28.3, 28.1, 23.1, 22.6, 14.0, 8.6; IR (ν, cm⁻¹): 2957, 2931, 2872, 2860, 1667, 1531, 1459, 1425, 1393, 1378; EI-MS *m/z* (nature of the peak, relative intensity): 252.1 ([M]⁺, 100); Anal. Calcd for C₁₅H₂₄OS: C, 71.37; H, 9.58. Found: C, 71.64; H, 9.71.



2-(3,4-Dibutylthien-2-yl)-3-methyl-1H-pyrrole (58).

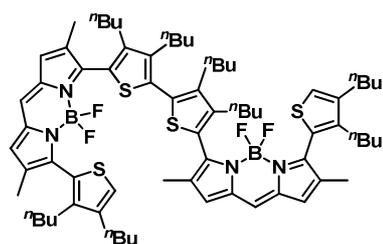
To a solution of hydroxylamine hydrochloride (290 mg, 4.2 mmol, 1 equiv) in DMSO (20 mL) were added NaHCO₃ (340 mg, 4.0 mmol, 0.95 equiv) and **57** (1.05 g, 4.2 mmol,

1 equiv). The mixture was allowed to stand overnight at 100 °C. Then acetylene was fed upon stirring for 30 min. After addition of potassium hydroxide (350 mg, 6.3 mmol, 1.5 equiv), acetylene feeding was continued at the same temperature for 5 h at a rate of $\approx 15 \text{ cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$. Then the mixture was cooled down, diluted with water and extracted with Et₂O. The extracts were washed with water and dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (Al₂O₃, petroleum ether). The compound **58** was obtained as a yellow oil in 22% yield (259 mg): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): $\delta = 7.91$ (brs, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.75 (t, ³J = 2.6 Hz, 1H), 6.12 (t, ³J = 2.6 Hz, 1H), 2.52 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 1.41 (m, 8H), 0.98 (t, $J_{\text{H1H4H5}} = 7.3 \text{ Hz}$, 3H), 0.82 (t, $J_{\text{H1H4H5}} = 7.3 \text{ Hz}$, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): $\delta = 142.5, 140.4, 129.1, 119.7, 118.4, 117.3, 115.9, 110.6, 32.6, 31.9, 29.0, 27.3, 22.7, 22.7, 14.0, 13.8, 11.7$. This compound was quite unstable even in the freezer and has been used right after.



3,5-Di(3,4-dibutylthien-2-yl)-4,4'-difluoro-2,6-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (59). To a solution of **58** (247 mg, 0.9 mmol, 2 equiv) in dry CH₂Cl₂ (10 mL) were successively added triethyl orthoformate (1.1 mL, 6.7 mmol, 15 equiv) and trifluoroacetic acid (0.2 mL, 2.7 mmol, 6 equiv). The mixture was stirred at rt for 45 min. The reaction medium was concentrated and the excess of triethyl orthoformate was removed under vacuum. The residue was resolubilized in dry toluene (10 mL) and triethylamine (0.4 mL, 2.7 mmol, 6 equiv) was added. After 10 min of stirring, BF₃·OEt₂ (0.4 mL, 3.6 mmol, 8 equiv) was added. The solution was stirred at 80 °C overnight, then poured into a saturated solution of NaHCO₃ and stirred further for 1 h (2 × 20 mL). The reaction mixture was washed with water, with brine and dried over MgSO₄.

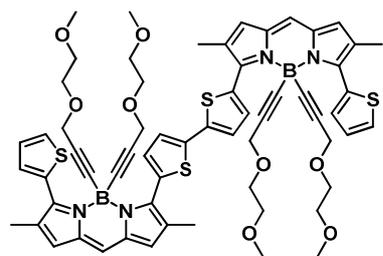
The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (Al₂O₃, CH₂Cl₂). The compound **59** was recrystallized from Et₂O/CH₃CN and obtained as a red oil in 80% yield (218 mg): mp: 260-263 °C; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): $\delta = 7.09$ (s, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.86 (s, 2H), 2.50 (t, ³J = 7.7 Hz, 8H), 1.87 (s, 6H), 1.40 (m, 16H), 0.95 (t, ³J = 7.1 Hz, 6H), 0.80 (t, ³J = 6.9 Hz, 6H); ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃, ppm): $\delta = 0.54$ (t, ¹J = 31.3 Hz); UV-vis (CH₂Cl₂) $\lambda \text{ nm}$ (ϵ , M⁻¹cm⁻¹): 560 (34000), 524 (14000), 359 (11000), 277 (19000), 224 (41000); IR (ν , cm⁻¹): 2955, 2925, 2858, 1599, 1490, 1457, 1390; EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 608.6 ([M]⁺, 100); Anal. Calcd for C₃₅H₄₇BF₂N₂S₂: C, 69.06; H, 7.78; N, 4.60. Found: C, 69.32; H, 8.04; N, 4.82.



5,5'-Di[3-di(3,4-dibutylthien-2-yl)-4,4'-difluoro-2,6-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene-5-yl]-2,2'-bithiophene (60). To a solution at -78 °C of **59** (51 mg, 0.08 mmol, 1 equiv) in dry CH₂Cl₂ (5 mL) in a Schlenk flask was added PIFA (11 mg, 0.03 mmol, 0.3 equiv). The reaction mixture was warmed at rt and stirred for 20 min. BF₃·OEt₂ (0.03 mL, 0.03 mmol, 0.3 equiv) was added.

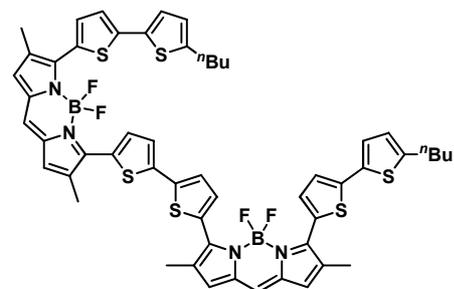
After 15 min PIFA (11 mg, 0.03 mmol, 0.3 equiv) and BF₃·OEt₂ (0.02 mL, 0.02 mmol, 0.15 equiv) were added. After 25 min NaBH₄ (1.6 mg, 0.04 mmol, 0.5 equiv) was

added. After 30 min the reaction mixture was washed with a saturated solution of NaHCO_3 , poured into water extracted with Et_2O and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under vacuum. The residue was filtered by a Celite column (petroleum ether, Et_2O and EtOH). The compound **60** was recrystallized from THF/MeOH and obtained as a purple grease in 25% (13 mg): EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 1214.4 ($[\text{M}]^+$, 95), 1195.4 ($[\text{M}-\text{F}]^+$, 30), 1176.12 ($[\text{M}-2\text{F}]^+$, 10); Anal. Calcd for $\text{C}_{70}\text{H}_{92}\text{B}_2\text{F}_4\text{N}_4\text{S}_4$: C, 69.18; H, 7.63; N, 4.61. Found: C, 69.39; H, 7.89; N, 4.84.



5,5'-Di[2,6-dimethyl-4,4'-bis-(2,5-dioxaoct-7-ynyl)-3-di(thien-2-yl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen-5-yl]-2,2'-bithiophene (61). Ethylmagnesium bromide (800 μL , 0.80 mmol, 3.1 equiv, 1.0 M in THF) and polyethylene glycol (131 μL , 1.06 mmol, 4.1 equiv) were dissolved in dry THF (2 mL) in a Schlenk flask. The solution was heated to 60 $^\circ\text{C}$ for 2 h and

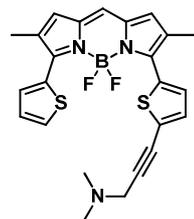
cooled to rt. The Grignard reagent was added in a solution of **11** (200 mg, 0.26 mmol, 1 equiv) in THF (3 mL) *via* a cannula. The solution is stirred at 60 $^\circ\text{C}$ overnight. Then the reaction mixture was hydrolyzed with water, washed with a saturated solution of NH_4Cl , extracted with CH_2Cl_2 and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 99:1 to 80:20). The compound **61** was obtained as a blue solid in 9% (13 mg): EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 1143.0 ($[\text{M}]^+$, 100), 1029.3 ($[\text{M}-\text{PEG}]^+$, 30), 916.2 ($[\text{M}-2\text{PEG}]^+$, 15); Anal. Calcd for $\text{C}_{62}\text{H}_{64}\text{B}_2\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_4$: C, 65.15; H, 5.64; N, 4.90. Found: C, 64.82; H, 5.30; N, 4.72.



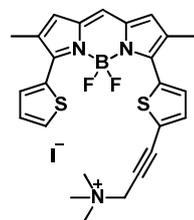
5,5'-Di[4,4'-difluoro-2,6-dimethyl-3-(5'-butyl-2,2'-bithien-5-yl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen-5-yl]-2,2'-bithiophene (62). **51** (30 mg, 0.03 mmol, 1 equiv), Cs_2CO_3 (32 mg, 0.10 mmol, 3 equiv) and **39** (22 mg, 0.08 mmol, 2.5 equiv) was dissolved in toluene (10 mL) in a Schlenk flask and degassed for 30 min. Then $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (4 mg, 0.003 mmol, 0.1 equiv) was added and the solution was

heated to 60 $^\circ\text{C}$. The reaction was monitored by TLC inspection. After 3 h the reaction was stopped by addition of water. The organic layer was extracted by CH_2Cl_2 and dried over MgSO_4 . The residual solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/ CH_2Cl_2 60:40 to 40:60). The compound **62** was recrystallized from $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ and obtained as green metallic crystals in 97% yield (33 mg): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 7.83 (brs, 4H), 7.32 (d, 3J = 3.6 Hz, 2H), 7.17 (d, 3J = 3.9 Hz, 2H), 7.08 (d, 3J = 3.4 Hz, 2H), 6.93 (s, 2H), 6.84 (d, 3J = 3.7 Hz, 4H), 6.69 (d, 3J = 3.6 Hz, 2H), 2.80 (t, 3J = 7.3 Hz, 4H), 2.31 (s, 12H), 1.67 (m, 4H), 1.39 (m, 4H), 0.94 (t, 3J = 7.3 Hz, 6H); ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 1.38 (t, 1J = 32.7 Hz); EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 1041.1 ($[\text{M}-\text{H}]^+$, 100), 1004.1 ($[\text{M}-2\text{F}]^+$, 30).

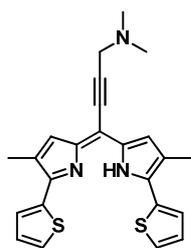
Chapter 5



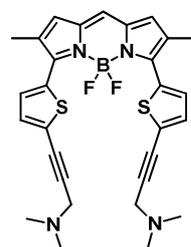
4,4'-Difluoro-2,6-dimethyl-3-[2-(1-dimethylamino-2-propyn)thien-5-yl]-5-thien-2-yl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (63). To a degassed solution of **12** (50 mg, 0.11 mmol, 1 equiv) in THF (5 mL) were added triethylamine (0.02 mL, 0.16 mmol, 1.5 equiv), $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (8 mg, 0.011 mmol, 0.1 equiv), CuI (2 mg, 0.011 mmol, 0.1 equiv) and 3-dimethylamino-1-propyne (13 mg, 0.16 mmol, 1.5 equiv). The reaction was monitored by TLC inspection. After 18 h at rt the solvent was removed under vacuum. The residue was extracted with CH_2Cl_2 , dried over MgSO_4 and concentrated. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5, 0.1% of NEt_3). The compound **63** was recrystallized with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ and obtained as blue metallic solid in 92% yield (46 mg): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 7.79 (dd, 3J = 3.8 Hz, 4J = 1.2 Hz, 1H), 7.64 (d, 3J = 4.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, 3J = 5.1 Hz, 4J = 1.2 Hz, 1H), 7.20 (d, 3J = 4.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, 3J = 3.8 Hz, 3J = 5.1 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.21 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 150.5, 148.1, 135.1, 134.8, 133.3, 132.4, 132.1, 131.9 (t, $J_{\text{C-F}}$ = 5.8 Hz), 131.4 (t, $J_{\text{C-F}}$ = 6.3 Hz), 130.7, 130.2, 129.7, 129.3, 129.1, 127.7, 126.3, 124.7, 91.1, 78.4, 48.8, 44.2, 13.5; ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 1.19 (t, 1J = 31.9 Hz); UV-vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 613 (70000), 395 (11000), 342 (28000); EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 465.1 ($[\text{M}]^+$, 100), 446.1 ($[\text{M}-\text{F}]^+$, 25).



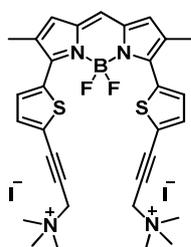
Iodide 3-[2-(1-trimethylammonium-2-propyn)thien-5-yl]-4,4'-difluoro-2,6-dimethyl-5-thienyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (64). To a solution of **63** (35 mg, 0.08 mmol, 1 equiv) in dry THF (5 mL) was added iodomethane (213 mg, 1.50 mmol, 20 equiv) at rt. The reaction was monitored by TLC inspection. After 2 h, the mixture was centrifugated. The solid was washed with Et_2O and dried under vacuum. The compound **64** was obtained as a blue-dark powder in 100% yield (45 mg): ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , ppm): δ = 7.93 (dd, 3J = 5.0 Hz, 4J = 1.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, 3J = 3.8 Hz, 4J = 1.1 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (d, 3J = 3.9 Hz, 1H), 7.57 (d, 3J = 3.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.26 (dd, 3J = 5.0 Hz, 3J = 3.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.20 (s, 9H), 2.19 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6 , ppm): δ = 150.9, 145.4, 135.3, 135.0, 134.9, 134.4, 132.2, 131.7, 131.3, 131.2, 131.1, 130.98, 130.96, 129.8, 127.8, 127.1, 122.5, 84.1, 83.0, 56.0, 52.2, 13.2, 12.8; ^{11}B NMR (128 MHz, DMSO-d_6 , ppm): δ = 0.99 (t, 1J = 33.1 Hz); UV-vis (DMSO) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 608 (52000), 340 (27000); ESI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 480.1 ($[\text{M}]^+$, 100); Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{BF}_2\text{IN}_3\text{S}_2^+$: C, 49.44; H, 4.15; N, 6.92. Found: C, 49.24; H, 3.92; N, 6.79.



β,β' -Dimethyl-*meso*-(1-dimethylamino-2-propyn)- α,α' -di(thien-2-yl)-dipyrrromethene (65). To a degassed solution of **11** (50 mg, 0.13 mmol, 1 equiv) in THF/ NEt_3 (10 mL, 4:1) were added $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (9 mg, 0.013 mmol, 0.1 equiv), CuI (2 mg, 0.013 mmol, 0.1 equiv) and 3-dimethylamino-1-propyne (10 mg, 0.13 mmol, 1 equiv). The reaction was monitored by TLC inspection. After 18 h at rt the solvent was removed under vacuum. The residue was extracted with CH_2Cl_2 , dried over MgSO_4 and concentrated. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5). The compound **65** was obtained as purple solid in 83% yield (45 mg): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 7.16$ (dd, $^3J = 5.1$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 2H), 7.02 (dd, $^3J = 5.1$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, 2H), 6.94 (dd, $^3J = 3.6$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 2H), 5.95 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.17 (s, 6H).

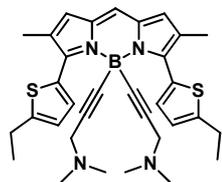


4,4'-Difluoro-2,6-dimethyl-3,5-di[2-(1-dimethylamino-2-propyn)thien-5-yl]-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (66). To a degassed solution of **13** (261 mg, 0.48 mmol, 1 equiv) in THF (35 mL) and triethylamine (0.20 mL, 1.44 mmol, 3 equiv) were added $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$ (35 mg, 0.048 mmol, 0.1 equiv), CuI (9 mg, 0.048 mmol, 0.1 equiv) and 3-dimethylamino-1-propyne (100 mg, 1.20 mmol, 2.5 equiv). The solution was stirred at 60 °C. The reaction was monitored by TLC inspection. After 18 h the solvent was removed under vacuum. The residue was extracted with CH_2Cl_2 , dried over MgSO_4 and concentrated. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10, 0.1% of NEt_3). The compound **66** was obtained as a blue-green solid in 63% yield (165 mg): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 7.65$ (d, $^3J = 4.1$ Hz, 2H), 7.21 (d, $^3J = 4.1$ Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 3.52 (s, 4H), 2.37 (s, 12H), 2.22 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 148.83$, 135.17, 133.09, 132.44, 131.68 (t, $J_{\text{C-H}} = 6.0$ Hz), 130.66, 129.62, 126.65, 124.58, 91.34, 78.43, 48.79, 44.20, 13.59; $^{11}\text{B NMR}$ (128 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 1.19$ (t, $^1J = 32.7$ Hz); UV-vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 629 (45000), 356 (25000); EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 546.1 ($[\text{M}]^+$, 100); Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{BF}_2\text{N}_4\text{S}_2$: C, 63.73; H, 5.35; N, 10.25. Found: C, 63.52; H, 5.17; N, 10.02.



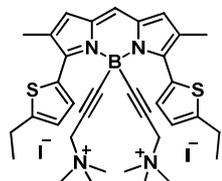
Diiodide 4,4'-difluoro-2,6-dimethyl-3,5-di[2-(1-trimethylammonium-2-propyn)thien-5-yl]-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (67). To a solution of **66** (13 mg, 0.02 mmol, 1 equiv) in dry THF (2 mL) was added iodomethane (68 mg, 0.48 mmol, 20 equiv) at rt. The reaction was monitored by TLC inspection. After 2 h, the mixture was centrifugated. The solid was washed with Et_2O and dried under vacuum. The compound **67** was obtained as a blue-dark powder in 100% yield (20 mg): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , ppm): $\delta = 7.78$ (s, 1H), 7.65 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 2H), 7.62 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 2H), 7.30 (s, 2H), 4.71 (s, 4H), 3.20 (s, 18H), 2.19 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6 , ppm): $\delta = 147.5$, 135.1, 134.5, 131.9, 131.2, 130.8, 128.0, 123.1, 84.5, 73.0, 55.9, 52.2, 12.9; $^{11}\text{B NMR}$ (128 MHz, DMSO-d_6 , ppm): $\delta = 0.91$ (t, $^1J = 33.5$ Hz); UV-vis (DMSO) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 618 (30000), 354 (23000), ESI-MS m/z (nature of the

peak, relative intensity): 703.1 ($[M]^+$, 100); Anal. Calcd for $C_{31}H_{35}BF_2I_2N_4S_2$: C, 44.84; H, 4.25; N, 6.75. Found: C, 44.59; H, 4.04; N, 6.48.



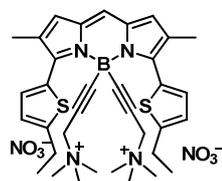
4,4'-Di(1-dimethylamino-2-propyn)-2,6-dimethyl-3,5-di(5-ethylthien-2-yl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (68).

Ethylmagnesium bromide (1.77 mL, 1.59 mmol, 3.5 equiv, 0.9 M in THF) and 3-dimethylamino-1-propyne (245 μ L, 2.27 mmol, 5 equiv) were introduced in dry THF (4 mL) in a Schlenk flask. The solution was heated to 60 °C overnight. The solution was then cooled to rt. The Grignard reagent was added *via* a cannula on a solution of **20** (200 mg, 0.45 mmol, 1 equiv) in THF (10 mL). The solution is stirred at 60 °C for 15 min. Then the reaction mixture was hydrolyzed with water, washed with a saturated solution of NH_4Cl , extracted with CH_2Cl_2 and dried over $MgSO_4$. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH$ 90:10, 0.1% of NEt_3). The compound **68** was obtained as blue metallic grease in 76% yield (195 mg): 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ = 7.93 (d, 3J = 3.6 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.81 (d, 3J = 3.6 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 2.98 (s, 4H), 2.85 (q, 3J = 7.5 Hz, 4H), 2.16 (s, 6H), 2.05 (s, 12H), 1.32 (t, 3J = 7.5 Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ = 149.9, 149.5, 133.0, 132.7, 130.6, 130.0, 127.3, 124.8, 123.5, 91.5, 48.8, 43.9, 23.3, 15.6, 13.4; ^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ = -12.02; UV-vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $M^{-1}cm^{-1}$): 597 (38000), 378 (7000), 325 (11000); EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 566.1 ($[M]^+$, 100); Anal. Calcd for $C_{33}H_{39}BN_4S_2$: C, 69.95; H, 6.94; N, 9.89. Found: C, 69.71; H, 6.59; N, 9.77.



Diiodide 4,4'-di(1-trimethylammonium-2-propyn)-2,6-dimethyl-3,5-di(5-ethylthien-2-yl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (69).

To a solution of **68** (50 mg, 0.09 mmol, 1 equiv) in dry THF (5 mL) was added iodomethane (110 μ L, 1.76 mmol, 20 equiv) at rt. The reaction was monitored by TLC inspection. After 2 h, the mixture was centrifugated and washed with Et_2O . The solid was dried under vacuum. The compound **69** was obtained as a dark blue powder in 100% yield (75 mg): 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$, ppm): δ = 7.71 (s, 1H), 7.61 (d, 3J = 3.7 Hz, 2H), 7.22 (s, 2H), 6.99 (d, 3J = 3.7 Hz, 2H), 4.01 (s, 4H), 2.89 (q, 3J = 7.5 Hz, 4H), 2.84 (s, 18H), 2.13 (s, 6H), 1.30 (t, 3J = 7.5 Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $DMSO-d_6$, ppm): δ = 151.0, 148.7, 132.8, 132.2, 130.3, 129.3, 129.1, 127.0, 124.3, 85.3, 56.1, 51.5, 22.7, 15.4, 13.0; ^{11}B NMR (128 MHz, $DMSO-d_6$, ppm): δ = 4.93; UV-vis ($DMSO$) λ nm (ϵ , $M^{-1}cm^{-1}$): 596 (40000), 324 (15000); ESI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 723.2 ($[M+I]^+$, 100); Anal. Calcd for $C_{35}H_{45}BI_2N_4S_2$: C, 49.43; H, 5.33; N, 6.59. Found: C, 49.24; H, 4.98; N, 6.36.



Dinitrate 4,4'-di(1-trimethylammonium-2-propyn)-2,6-dimethyl-3,5-di(5-ethylthien-2-yl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (70).

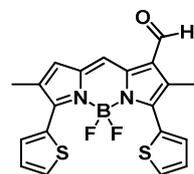
69 (50 mg, 0.06 mmol, 1 equiv) was eluted on a Janssen Chimica Dowex 1 \times 8-100 ion-exchange resin conditioned with NO_3^- ions ($H_2O/acetone$ 90:10). The compound **70** was obtained as a blue powder in 100% yield (42 mg): 1H NMR (300 MHz,

DMSO- d_6 , ppm): δ = 7.70 (s, 1H), 7.61 (d, 3J = 3.7 Hz, 2H), 7.22 (s, 2H), 6.99 (d, 3J = 3.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 4H), 2.89 (q, 3J = 7.5 Hz, 4H), 2.84 (s, 18H), 2.13 (s, 6H), 1.30 (t, 3J = 7.5 Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ = 151.1, 148.8, 132.8, 132.3, 130.4, 129.3, 129.2, 127.0, 124.3, 85.3, 56.1, 51.5, 22.7, 15.4, 13.0; UV-vis (DMSO) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 596 (27000), 376 (6000), 302 (9000); EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 658.2 ($[\text{M}+\text{NO}_3]^+$, 100).

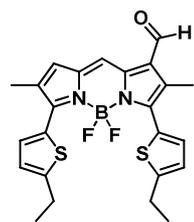
4,4'-Difluoro-3-(5-formylthien-2-yl)-2,6-dimethyl-5-(thien-2-yl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (71) and 1-Formyl-4,4'-difluoro-2,6-dimethyl-3,5-di(thien-2-yl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (72). Under argon a solution of POCl_3 (3.2 mL) in DMF (3.2 mL) was stirred at 0 °C for 5 min then at rt for 30 min. **11** (100 mg, 0.26 mmol, 1 equiv) in $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ (40 mL) was added and the reaction mixture was stirred at 50 °C overnight. The reaction mixture was cooled down and poured into a cold saturated solution of NaHCO_3 (140 mL). The resulting mixture was stirred for further 1 h and the organic layer was washed with water and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/ CH_2Cl_2 40:60).



The compound **71** was recrystallized from $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ and obtained as green metallic needles in 65% yield (70 mg): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 9.93 (s, 1H), 7.86 (dd, 3J = 3.8 Hz, 4J = 1.2 Hz, 1H), 7.82 (d, 3J = 4.1 Hz, 1H), 7.76 (d, 3J = 4.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, 3J = 5.1 Hz, 4J = 1.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, 3J = 3.8 Hz, 3J = 5.1 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 183.0, 153.1, 145.6, 144.5, 142.0, 136.3, 136.1, 134.7, 132.7, 132.01, 132.00, 131.8, 131.7, 131.2, 130.0, 128.5, 127.9, 125.5, 13.8, 13.3; ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 1.22 (t, 1J = 31.8 Hz); UV-vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 604 (51000), 359 (17000), 337 (17000); IR (ν , cm^{-1}): 3101, 3089, 2947, 2916, 2796, 1669, 1604, 1522, 1488, 1445, 1411, 1395, 1376; EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 412.0 ($[\text{M}]^+$, 100); Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{BF}_2\text{N}_2\text{OS}_2$: C, 58.26; H, 3.67; N, 6.79. Found: C, 58.04; H, 3.38; N, 6.51.



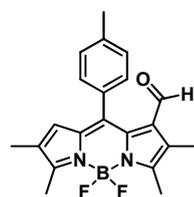
The compound **72** was recrystallized from $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ and obtained as green metallic needles in 9% yield (10 mg): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 10.23 (s, 1H), 8.01 (dd, 3J = 4.0 Hz, 4J = 1.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.64 (dd, 3J = 5.0 Hz, 4J = 1.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, 3J = 5.1 Hz, 4J = 1.2 Hz, 1H), 7.48 (d, 3J = 3.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, 3J = 4.0 Hz, 3J = 5.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, 3J = 3.6 Hz, 3J = 5.1 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 186.7, 156.6, 144.3, 138.7, 134.3 (t, $J_{\text{C-H}}$ = 7.1 Hz), 134.12, 134.09, 133.4, 131.84, 131.76, 131.3, 131.2, 131.1 (t, $J_{\text{C-H}}$ = 4.4 Hz), 129.5, 128.4, 128.3, 127.3, 124.7, 14.3, 10.2; ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 1.13 (t, 1J = 31.8 Hz); UV-vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 624 (49000), 396 (10000), 306 (12000); IR (ν , cm^{-1}): 3118, 3071, 2962, 2915, 2859, 1664, 1611, 1514, 1426, 1396; EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 412.0 ($[\text{M}]^+$, 100), 393.1 ($[\text{M}-\text{F}]^+$, 15); Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{BF}_2\text{N}_2\text{OS}_2$: C, 58.26; H, 3.67; N, 6.79. Found: C, 58.12; H, 3.51; N, 6.57.



3,5-Di(5-ethylthien-2-yl)-1-formyl-4,4'-difluoro-2,6-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (73). Under argon a solution of POCl₃ (11 mL) in DMF (11 mL) was stirred at 0 °C for 5 min then at rt for 30 min. **20** (400 mg, 0.91 mmol, 1 equiv) in C₂H₄Cl₂ (80 mL) was added and the reaction mixture was stirred at 50 °C overnight. The reaction mixture was cooled down and poured into a cold saturated solution of NaHCO₃ (70 mL). The resulting mixture was stirred for further 1 h and the organic layer was washed with water and dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/CH₂Cl₂ 40:60). The compound **73** was recrystallized from CH₂Cl₂/EtOH and obtained as blue metallic crystals in 85% yield (362 mg): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 10.19 (s, 1H), 7.97 (d, ³J = 4.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.33 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.91 (d, ³J = 4.0 Hz, 1H), 6.84 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H), 2.92 (q, ³J = 7.4 Hz, 2H), 2.91 (q, ³J = 7.4 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.36 (t, ³J = 7.4 Hz, 3H), 1.35 (t, ³J = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 186.6, 156.4, 155.6, 150.5, 144.1, 138.7, 135.2 (t, J_{C-H} = 7.7 Hz), 134.0, 133.4, 133.3, 131.2, 131.0 (t, J_{C-H} = 3.6 Hz), 129.0, 128.9, 128.7, 125.6, 123.8, 123.0, 23.6, 23.4, 15.43, 15.37, 14.7, 10.4; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 1.23 (t, ¹J = 31.8 Hz); UV-vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹cm⁻¹): 643 (50000), 415 (9000), 312 (13000); IR (ν, cm⁻¹): 3075, 2965, 2928, 2740, 1667, 1609, 1562, 1530, 1488, 1463, 1452, 1427, 1395; EI-MS *m/z* (nature of the peak, relative intensity): 468.1 ([M]⁺, 100), 449.1 ([M-F]⁺, 100); Anal. Calcd for C₂₄H₂₃BF₂N₂OS₂: C, 61.54; H, 4.95; N, 5.98. Found: C, 61.37; H, 4.61; N, 5.61.

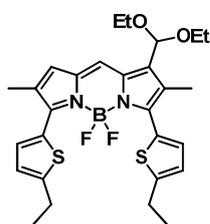


1-Formyl-4,4'-difluoro-2,3,5,6-tetramethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (74). Under argon a solution of POCl₃ (2.4 mL) in dry DMF (2.4 mL) was stirred at 0 °C for 5 min then at rt for 30 min. **2** (50 mg, 0.20 mmol, 1 equiv) in C₂H₄Cl₂ (20 mL) was added and the reaction mixture was stirred at 50 °C 2 h. The reaction mixture was cooled down and poured into a cold saturated solution of NaHCO₃ (70 mL). The resulting mixture was stirred for further 30 min and the organic layer was washed with water and dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/CH₂Cl₂ 40:60). The compound **74** was recrystallized from CH₂Cl₂/EtOH and obtained as gold metallic crystals in 8% yield (4 mg): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 10.15 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 186.7, 164.5, 150.0, 136.9, 132.4, 131.9, 131.3, 129.6, 128.9, 124.6, 13.4, 11.8, 11.3, 9.0; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 0.75 (t, ¹J = 31.8 Hz); UV-vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹cm⁻¹): 572 (50000), 367 (6000).



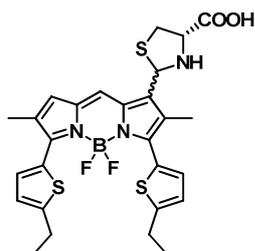
1-Formyl-4,4'-difluoro-8-(*p*-tolyl)-2,3,5,6-tetramethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (75). Under argon a solution of POCl₃ (1.8 mL) in DMF (1.8 mL) was stirred at 0 °C for 5 min then at rt for 30 min. **6** (50 mg, 0.15 mmol, 1 equiv) in C₂H₄Cl₂ (20 mL) was added and the reaction mixture was stirred at 50 °C for 2 h. The reaction mixture was cooled down and poured into a cold

saturated solution of NaHCO₃ (70 mL). The resulting mixture was stirred for further 30 min and the organic layer was washed with water and dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/CH₂Cl₂ 60:40). The compound **75** was recrystallized from CH₂Cl₂/EtOH and obtained as green metallic crystals in 10% yield (5 mg): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 8.72 (s, 1H), 7.31 (d, ³J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (s, ³J = 8.4 Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.00 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 188.4, 162.3, 151.2, 140.6, 140.0, 135.8, 133.4, 132.8, 131.8, 131.2, 131.0, 129.8, 129.2, 129.0, 21.4, 13.2, 11.9, 11.2, 10.8; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 0.70 (t, ¹J = 33.9 Hz); EI-MS *m/z* (nature of the peak, relative intensity): 366.1 ([M]⁺, 100), 347.1 ([M-F]⁺, 25); Anal. Calcd for C₂₁H₂₁BF₂N₂O: C, 68.87; H, 5.78; N, 7.65. Found: C, 68.69; H, 5.47; N, 7.52.



1-Diethoxymethyl-4,4'-difluoro-2,6-dimethyl-3,5-di(5-ethylthien-2-yl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (76). In a solution of **73** (30 mg, 0.06 mmol, 1 equiv) in EtOH (350 mL) was added L-cysteine (8 mg, 0.06 mmol, 1 equiv). The solution was stirred at 40 °C overnight. The solvent was removed under vacuum. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ and washed with water. The

organic layer was collected and dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (Al₂O₃, petroleum ether/CH₂Cl₂ 60:40). The compound **76** was obtained as a green metallic solid in 40% yield (13 mg): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ = 7.69 (d, ³J = 3.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.43 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H), 6.84 (m, 3H), 5.66 (s, 1H), 3.64 (m, 4H), 2.89 (q, ³J = 7.4 Hz, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.35 (t, ³J = 7.4 Hz, 3H), 1.34 (t, ³J = 7.4 Hz, 3H), 1.26 (t, ³J = 7.0 Hz, 6H).

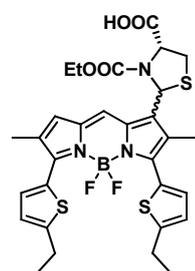


4,4'-Difluoro-1-[(4R)-4-carboxythiazolidin-2-yl]-2,6-dimethyl-3,5-di(5-ethylthien-2-yl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (77). In a solution of **73** (30 mg, 0.06 mmol, 1 equiv) in EtOH/PBS pH 7.4 (390 mL, 9:1) was added L-cysteine (78 mg, 0.64 mmol, 10 equiv). The solution was stirred at 40 °C for 20 h. The solvent was removed under vacuum. The residue was dissolved in AcOEt (30 mL) and washed with water. The organic layer was

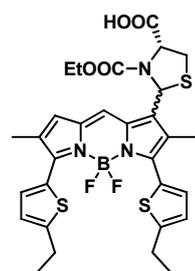
collected and dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by crystallization from THF/pentane. The compound **77** was obtained as a blue dark powder in 55% yield (20 mg): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): (mixture of two diastereoisomers) δ = 8.03 (s, 0.5H), 7.95 (s, 0.5H), 7.60 (d, ⁴J = 3.8 Hz, 0.5H), 7.57 (d, ⁴J = 3.8 Hz, 0.5H), 7.33 (t, ⁴J = 4.6 Hz, 1H), 7.25 (s, 0.5H), 7.22 (s, 0.5H), 7.00 (t, ⁴J = 4.0 Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 5.92 (s, 0.5H), 5.85 (s, 0.5H), 4.42 (m, 0.5H), 3.93 (m, 0.5H), 3.32 (m, 2H), 2.88 (q, ³J = 7.4 Hz, 4H), 2.22 (s, 1.5H), 2.21 (s, 1.5H), 2.17 (s, 1.5H), 2.10 (s, 1.5H), 1.29 (t, ³J = 7.4 Hz, 3H), 1.28 (t, ³J = 7.4 Hz, 3H).

4,4'-Difluoro-1-[(4R)-4-carboxy-3-(ethoxycarbonyl)-thiazolidin-2-yl]-2,6-dimethyl-3,5-di(5-ethylthien-2-yl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (78 and 79). In a solution of **73**

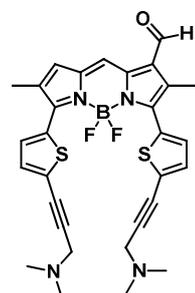
(30 mg, 0.06 mmol, 1 equiv) in EtOH/PBS pH 7.4 (390 mL, 9:1) was added L-cysteine (116 mg, 0.96 mmol, 15 equiv). The solution was stirred at 40 °C for 20 h. The solvent was removed under vacuum. The residue was dissolved in AcOEt (30 mL) and washed with water. The organic layer was collected and dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The residue was dissolved in dry THF (10 mL). To this mixture was added dropwise ethyl chloroformate (37 μL, 0.38 mmol, 6 equiv). The solution was stirred at rt for 1 h and the solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂ to CH₂Cl₂/EtOH 100:0 to 70:30, 0.1% of AcOH). Two diastereoisomers were isolated in 83% yield (34 mg).



The compound **78** was obtained in 63% (25 mg): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 8.34 (s, 1H), 7.57 (d, ⁴J = 3.6 Hz, 1H), 7.28 (d, ⁴J = 3.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.75 (t, ⁴J = 4.1 Hz, 2H), 6.02 (s, 1H), 4.78 (t, ³J = 4.5 Hz, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.80 (q, ³J = 7.5 Hz, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.26 (t, ³J = 7.5 Hz, 3H), 1.25 (t, ³J = 7.5 Hz, 3H), 1.02 (m, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 174.0, 172.2, 155.3, 151.8, 150.6, 147.1, 135.8, 135.0, 132.1 (t, J_{C-F} = 5.7 Hz), 131.6, 131.1, 130.6, 130.1, 129.6, 129.1, 127.2, 125.1, 124.4, 123.7, 62.4, 57.6, 33.2, 23.3, 20.5, 17.7, 15.2, 13.9, 13.6, 10.6; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 1.15 (t, ¹J = 31.9 Hz); UV-vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹cm⁻¹): 610 (45000), 403 (9000), 334 (12000); EI-MS *m/z* (nature of the peak, relative intensity): 643.1 ([M]⁺, 100); Anal. Calcd for C₃₀H₃₂BF₂N₃O₄S₃: C, 55.99; H, 5.01; N, 6.53. Found: C, 55.64; H, 4.89; N, 6.32.

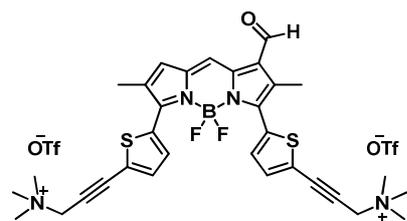


The compound **79** was obtained in 22% (9 mg): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.55 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.73 (m, 2H), 6.17 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.77 (q, ³J = 7.5 Hz, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.23 (t, ³J = 7.5 Hz, 3H), 1.22 (t, ³J = 7.5 Hz, 3H), 0.91 (t, ³J = 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 173.4, 173.2, 155.0, 152.3, 151.1, 148.6, 139.2, 135.0, 132.5, 131.9, 131.6, 130.7, 130.4, 129.6, 129.0, 126.0, 124.6, 123.9, 121.1, 62.5, 57.3, 32.4, 23.5, 23.4, 15.40, 15.37, 14.0, 13.9, 11.0; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 1.15 (t, ¹J = 31.9 Hz); UV-vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹cm⁻¹): 617 (50000), 404 (9000), 340 (12000); EI-MS *m/z* (nature of the peak, relative intensity): 643.1 ([M]⁺, 100); Anal. Calcd for C₃₀H₃₂BF₂N₃O₄S₃: C, 55.99; H, 5.01; N, 6.53. Found: C, 55.84; H, 4.84; N, 6.41.



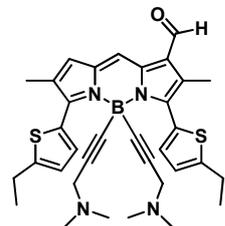
4,4'-Difluoro-2,6-dimethyl-3,5-di[2-(dimethylamino-2-propyn)thien-5-yl]-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (80). Under argon a solution of POCl₃ (3.7 mL) in DMF (3.7 mL) was stirred at 0 °C for 5 min then at rt for 30 min. **66** (165 mg, 0.30 mmol, 1 equiv) in C₂H₄Cl₂ (50 mL) was added and the reaction mixture was stirred at 50 °C overnight. The reaction mixture was

cooled down and poured into a cold saturated solution of NaHCO₃ (140 mL). The resulting mixture was stirred for further 1 h and the organic layer was washed with water and dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 90:10, 0.1% of NEt₃). The compound **80** was obtained as a dark-blue solid in 9% yield (16 mg): ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 10.08 (s, 1H), 7.94 (dd, ³J = 4.0 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.59 (s, 6H), 2.55 (s, 6H), 2.48 (s, 6H).

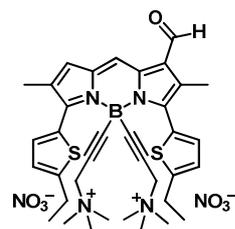


Ditriflate 1-formyl-3,5-di[2-(1-trimethylammonium-2-propyn)thien-5-yl]-4,4'-difluoro-2,6-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (81). To a solution of **80** (16 mg, 0.03 mmol, 1 equiv) in dry THF (2 mL) was added methyl trifluoromethanesulfonate (63 μL, 0.56 mmol, 20 equiv) at rt.

The reaction was monitored by TLC inspection. After 2 h, the mixture was centrifugated. The solid was washed with Et₂O and dried under vacuum. The compound **81** was obtained as a blue dark powder in 100% yield (25 mg): ¹H NMR (300 MHz, Acetone-d₆, ppm): δ = 9.92 (s, 1H), 7.84 (d, ³J = 4.0 Hz, 1H), 7.77 (d, ³J = 4.0 Hz, 1H), 7.69 (d, ³J = 4.0 Hz, 1H), 7.53 (d, ³J = 4.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.27 (s, 9H), 3.25 (s, 9H), 2.28 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).



4,4'-Di(1-dimethylamino-2-propyn)-1-formyl-2,6-dimethyl-3,5-di(5-ethylthien-2-yl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (82). Under argon a solution of POCl₃ (4.2 mL) in DMF (4.2 mL) was stirred at 0 °C for 5 min then at rt for 30 min. **68** (195 mg, 0.34 mmol, 1 equiv) in C₂H₄Cl₂ (30 mL) was added and the reaction mixture was stirred at 50 °C overnight. The reaction mixture was cooled down and poured into a cold saturated solution of NaHCO₃ (150 mL). The resulting mixture was stirred for further 1 h and the organic layer was washed with water and dried over MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 90:10, 0.1% of NEt₃). The compound **82** was obtained as a blue solid in 44% yield (91 mg): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 10.20 (s, 1H), 8.30 (d, ³J = 3.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.88 (d, ³J = 3.8 Hz, 1H), 6.79 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H), 3.01 (s, 4H), 2.86 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.07 (s, 12H), 1.33 (t, ³J = 7.4 Hz, 6H).

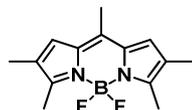


Dinitrate 1-formyl-4,4'-di(1-trimethylammonium-2-propyn)-2,6-dimethyl-3,5-di(5-ethylthien-2-yl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (83).

To a solution of **82** (60 mg, 0.07 mmol, 1 equiv) in anhydrous MeOH (10 mL) was added AgNO₃ (17 mg, 0.10 mmol, 1.5 equiv) at rt. After 1 h, excess of KNO₃ (50 mg) was added and the mixture was filtered over celite.

The resulting solution was centrifugated to avoid any silver colloid. The solvent was reduced to 1 mL and Et₂O was added resulting in the precipitation of the nitrate salt. The compound **83**

was obtained as a dark blue powder in 82% yield (43 mg): ^1H NMR (300 MHz, MeOD, ppm): δ = 10.27 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97 (d, 3J = 3.8 Hz, 1H), 7.36 (d, 3J = 3.6 Hz, 1H), 7.08 (d, 3J = 3.8 Hz, 1H), 6.95 (d, 3J = 3.6 Hz, 1H), 6.78 (brs, 1H), 4.02 (s, 4H), 3.49 (q, 3J = 6.9 Hz, 4H), 2.94 (s, 18H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.18 (t, 3J = 6.9 Hz, 6H).



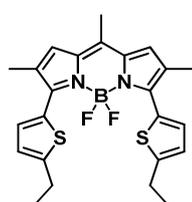
4,4'-Difluoro-1,2,3,5,6-pentamethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (84).

Under argon **1** (2.0 mL, 19.9 mmol, 2 equiv) was dissolved in 140 mL of CH_2Cl_2 and the solution was degassed for 10 min. Triethyl orthoacetate (27.4 mL, 149.5 mmol, 15 equiv) and trifluoroacetic acid (4.6 mL, 59.7 mmol, 6 equiv) were successively added. The solution was stirred at room temperature for 1.5 h. The reaction medium was concentrated and the excess of triethyl orthoacetate was removed under vacuum. The residue was resolubilized in 140 mL CH_2Cl_2 under argon, triethylamine (8.3 mL, 59.7 mmol, 6 equiv) was added. The yellow solution was stirred for 10 min and $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (9.8 mL, 79.6 mmol, 8 equiv) was added. The pink solution was stirred at rt overnight, then poured into a saturated solution of NaHCO_3 (2×100 mL) and stirred further for 2 h. The organic layer was washed with water, with brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/ CH_2Cl_2 60:40). The compound **84** was recrystallized from $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ and obtained as green metallic crystals in 43% yield (1.12 g): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 6.83 (s, 2H), 2.50 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.04 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 154.6, 137.4, 133.2, 127.0, 125.1, 15.0, 12.5, 11.1; ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 0.68 (t, 1J = 32.7 Hz); UV-vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 532 (83000), 352 (7000); EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 262.1 ($[\text{M}]^+$, 100), 243.1 ($[\text{M}-\text{F}]^+$, 15); Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BF}_2\text{N}_2$: C, 64.15; H, 6.54; N, 10.69. Found: C, 63.88; H, 6.30; N, 10.57.



4,4'-Difluoro-1-formyl-2,3,5,6,8-pentamethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (85).

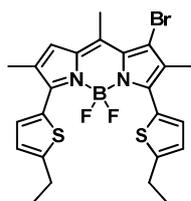
Under argon a solution of POCl_3 (4.6 mL) in dry DMF (4.6 mL) was stirred at 0°C for 5 min then at rt for 30 min. **84** (100 mg, 0.38 mmol, 1 equiv) in $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ (40 mL) was added and the reaction mixture was stirred at 50°C 2 h. The reaction mixture was cooled down and poured into a cold saturated solution of NaHCO_3 (70 mL). The resulting mixture was stirred for further 30 min and the organic layer was washed with water and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , CH_2Cl_2). The compound **85** was recrystallized from $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ and obtained as green metallic crystals in 10% yield (11 mg): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 10.49 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).



3,5-Di(5-ethylthien-2-yl)-4,4'-difluoro-2,6,8-trimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (86).

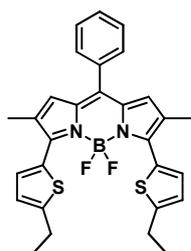
To a solution of **10** (2.00 g, 10.5 mmol, 2 equiv) in dry CH_2Cl_2 (50 mL) were successively added triethyl orthoacetate (0.96 mL, 5.2 mmol, 1 equiv) and trifluoroacetic acid (0.40 mL, 5.2 mmol, 1 equiv). The

mixture was stirred at rt overnight, concentrated and the excess of thiethyl orthoacetate was removed under vacuum. The residue was resolubilized in dry CH₂Cl₂ (50 mL) and triethylamine (4.4 mL, 31.3 mmol, 6 equiv) was added. After 10 min of stirring, BF₃·OEt₂ (5.2 mL, 41.8 mmol, 8 equiv) was added. The solution was stirred at rt for 3 h, then poured into a saturated solution of NaHCO₃ and stirred further for 1 h (2 × 100 mL). The organic layer was washed with water, with brine and dried over MgSO₄. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/CH₂Cl₂ 70:30). The compound **86** was recrystallized from CH₂Cl₂/EtOH and obtained as gold metallic crystals in 72% yield (1.67 g): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.56 (d, ³J = 3.8 Hz, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.83 (d, ³J = 3.8 Hz, 2H), 2.89 (q, ³J = 7.5 Hz, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.22 (s, 6H), 1.35 (t, ³J = 7.5 Hz, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 150.9, 148.8, 136.9, 134.7, 131.5 (t, J_{C-F} = 5.9 Hz), 129.8, 129.2, 126.3, 124.2, 23.5, 15.4, 13.6; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 1.03 (t, ¹J = 32.3 Hz); UV-vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹cm⁻¹): 601 (52000), 397 (10000), 331 (16000); EI-MS *m/z* (nature of the peak, relative intensity): 454.0 ([M]⁺, 100), 435.0 ([M-F]⁺, 30); Anal. Calcd for C₂₄H₂₅BF₂N₂S₂: C, 63.44; H, 5.55; N, 6.16. Found: C, 63.29; H, 5.27; N, 5.82.



1-Bromo-3,5-di(5-ethylthien-2-yl)-4,4'-difluoro-2,6,8-trimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (87). To a solution of **86** (50 mg, 0.11 mmol, 1 equiv) in DMF (10 mL) was added *N*-bromosuccinimide (20 mg, 0.11 mmol, 1 equiv) at rt. The reaction was monitored by TLC inspection. After 40 min the reaction was abundantly washed with water, extracted with CH₂Cl₂ and dried over

MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/CH₂Cl₂ 70:30). The compound **87** was obtained as green metallic crystals in 83% yield (49 mg): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.64 (d, ³J = 3.8 Hz, 1H), 7.33 (d, ³J = 3.7 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.84 (d, ³J = 3.8 Hz, 1H), 6.82 (d, ³J = 3.7 Hz, 1H), 2.89 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.36 (t, ³J = 7.5 Hz, 3H), 1.34 (t, ³J = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 151.9, 150.9, 150.6, 145.4, 138.8, 135.8, 132.3 (t, J_{C-F} = 6.6 Hz), 131.3 (t, J_{C-F} = 4.0 Hz), 130.3, 129.7, 129.4, 129.3, 129.0, 128.5, 124.5, 123.7, 117.3, 23.5, 23.4, 17.6, 15.4, 13.9, 12.4; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 0.82 (t, ¹J = 31.5 Hz); EI-MS *m/z* (nature of the peak, relative intensity): 534.0 ([M, ⁸¹Br]⁺, 100), 532.0 ([M, ⁷⁹Br]⁺, 100); Anal. Calcd for C₂₄H₂₄BBBrF₂N₂S₂: C, 54.05; H, 4.54; N, 5.25. Found: C, 53.84; H, 4.38; N, 5.04.

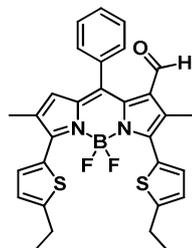


4,4'-Difluoro-3,5-di(5-ethylthienyl)-2,6-dimethyl-8-phenyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (88). To a solution of **10** (1.61 g, 8.4 mmol, 2 equiv) in dry CH₂Cl₂ (60 mL) were successively added triethyl orthobenzoate (0.95 mL, 4.2 mmol, 1 equiv) and trifluoroacetic acid (0.32 mL, 4.2 mmol, 1 equiv). The mixture was stirred at rt overnight. Then triethylamine (3.5 mL, 25.2 mmol, 6 equiv) was added. After 10 min of stirring, BF₃·OEt₂ (4.2 mL, 33.7 mmol, 8 equiv) was added. The solution was stirred at rt for 3 h, then poured into a saturated solution

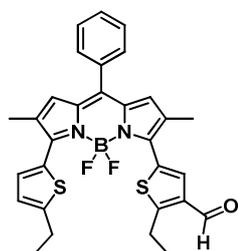
of NaHCO₃ and stirred further for 1 h (2 × 100 mL). The organic layer was washed with water,

with brine and dried over MgSO_4 . The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/ CH_2Cl_2 60:40). The compound **88** was recrystallized from $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ and obtained as gold metallic crystals in 45% yield (979 mg): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 7.64 (d, 3J = 3.7 Hz, 2H), 7.52 (m, 5H), 6.86 (d, 3J = 3.7 Hz, 2H), 6.59 (s, 2H), 2.91 (q, 3J = 7.5 Hz, 4H), 2.19 (s, 6H), 1.36 (t, 3J = 7.5 Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 151.3, 149.5, 139.4, 134.8, 134.5, 131.9 (t, $J_{\text{C-F}}$ = 5.8 Hz), 130.5, 129.9, 129.6, 128.1, 124.3, 23.5, 15.5, 13.6; ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 1.23 (t, 1J = 31.9 Hz); UV-vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 616 (54000), 417 (14000), 324 (22000); IR (ν , cm^{-1}): 2967, 2925, 2873, 1576, 1553, 1471, 1405; EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 516.2 ($[\text{M}]^+$, 100); Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{BF}_2\text{N}_2\text{S}_2$: C, 67.44; H, 5.27; N, 5.42. Found: C, 67.18; H, 5.01; N, 5.11.

4,4'-Difluoro-1-formyl-2,6-dimethyl-3,5-di(5-ethylthien-2-yl)-8-phenyl-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indacene (89) and **4,4'-Difluoro-2,6-dimethyl-3-[5-ethyl-4-formylthien-2-yl]-5-(5-ethylthien-2-yl)-8-phenyl-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indacene (90)**. Under argon a solution of POCl_3 (2.4 mL) in DMF (2.4 mL) was stirred at 0 °C for 5 min then at rt for 30 min. **88** (100 mg, 0.19 mmol, 1 equiv) in $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ (10 mL) was added and the reaction mixture was stirred at 50 °C overnight. The reaction mixture was cooled down and poured into a cold saturated solution of NaHCO_3 (100 mL). The resulting mixture was stirred for further 1 h and the organic layer was washed with water and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/ CH_2Cl_2 50:50).

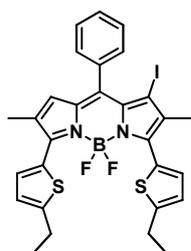


The compound **89** was recrystallized from $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ and obtained as red metallic needles in 22% (23 mg): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 8.71 (s, 1H), 7.93 (d, 3J = 3.9 Hz, 1H), 7.54 (m, 5H), 7.28 (d, 3J = 3.5 Hz, 1H), 6.91 (d, 3J = 3.9 Hz, 1H), 6.85 (d, 3J = 3.5 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 2.91 (q, 3J = 7.5 Hz, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.37 (t, 3J = 7.5 Hz, 3H), 1.36 (t, 3J = 7.5 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 188.0, 155.4, 154.9, 150.6, 145.4, 138.2, 137.7, 135.2, 134.8 (t, $J_{\text{C-F}}$ = 7.3 Hz), 134.6, 133.1, 132.9, 132.3, 131.6, 131.2, 130.2, 130.0, 129.0, 128.7, 128.6, 125.5, 123.6, 23.6, 23.5, 15.43, 15.39, 14.5, 12.3; ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 1.06 (t, 1J = 31.1 Hz); UV-vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 636 (51000), 427 (13000), 323 (15000); IR (ν , cm^{-1}): 2963, 2925, 2873, 1659, 1546, 1496, 1451, 1322; EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 544.1 ($[\text{M}]^+$, 100); Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{BF}_2\text{N}_2\text{OS}_2$: C, 66.18; H, 5.00; N, 5.14. Found: C, 65.83; H, 4.72; N, 4.98.



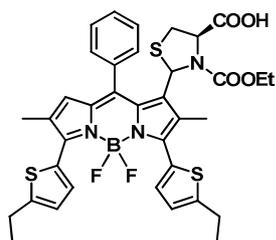
The compound **90** was recrystallized from $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ and obtained as green metallic crystals in 45% (47 mg): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 9.57 (s, 1H), 7.76 (d, 3J = 3.9 Hz, 1H), 7.55 (m, 5H), 7.26 (s, 1H), 6.86 (d, 3J = 3.9 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 2.88 (q, 3J = 7.5 Hz, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.37 (t, 3J = 7.5 Hz, 3H), 1.34 (t, 3J = 7.5 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 185.8, 153.7, 153.3, 149.8, 141.7,

141.6, 140.92, 140.86, 135.8, 134.4, 134.3, 133.6 (t, $J_{C-F} = 7.0$ Hz), 132.3, 131.9, 130.4, 130.2, 130.0, 129.0, 128.3, 126.4, 125.0, 120.91, 23.53, 23.30, 15.39, 14.93, 14.12, 11.47; ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 0.94$ (t, $^1J = 31.5$ Hz); UV-vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 595 (53000), 394 (14000), 314 (15000); IR (ν , cm^{-1}): 2963, 2930, 2869, 2850, 1678, 1543, 1476, 1402, 1371; EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 544.1 ($[\text{M}]^+$, 100); Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{BF}_2\text{N}_2\text{OS}_2$: C, 66.18; H, 5.00; N, 5.14. Found: C, 66.04; H, 4.85; N, 5.17.



3,5-Di(5-ethylthien-2-yl)-4,4'-difluoro-1-iodo-2,6-dimethyl-8-phenyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (91).

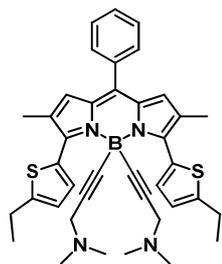
To a solution of **88** (100 mg, 0.19 mmol, 1 equiv) in DMF (15 mL) was added dropwise a solution of ICl (105 mg, 0.63 mmol, 3.3 equiv) in MeOH at rt. The reaction was monitored by TLC inspection. After 4 h the reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 , washed with a saturated solution of sodium thiosulfate, abundantly with water and extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was dried over MgSO_4 . The residual solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/ CH_2Cl_2 70:30). The compound **91** was recrystallized with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ and obtained as gold metallic crystals in 46% yield (57 mg): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 7.74$ (d, $^4J = 3.9$ Hz, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.36 (m, 3H), 6.85 (dd, $^4J = 4.6$ Hz, $^4J = 3.9$ Hz, 2H), 6.42 (s, 1H), 2.90 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.37 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 3H), 1.35 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 152.5$, 151.7, 150.9, 147.2, 139.9, 136.9, 135.2, 133.4, 132.8 (t, $J_{C-F} = 7.0$ Hz), 131.5, 131.4, 131.1, 130.7, 130.6, 129.5, 129.3, 129.1, 128.4, 124.8, 123.8, 91.2, 23.53, 23.46, 15.8, 15.4, 13.9; ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 1.07$ (t, $^1J = 31.9$ Hz); UV-vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 611 (58000), 421 (15000), 296 (15000); EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 642.0 ($[\text{M}]^+$, 100); Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{BF}_2\text{IN}_2\text{S}_2$: C, 54.22; H, 4.08; N, 4.36. Found: C, 53.94; H, 3.78; N, 4.01.



3,5-Di(5-ethylthien-2-yl)-4,4'-difluoro-2,6-dimethyl-8-phenyl-1-[(4R)-4-carboxy-3-(ethoxycarbonyl)thiazolidin-2-yl]-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (92).

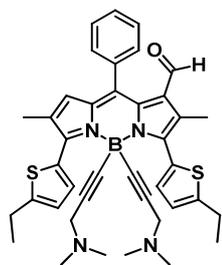
In a solution of **89** (19 mg, 0.04 mmol, 1 equiv) in THF/PBS pH 7.4 (20 mL, 9:1) was added L-cysteine (63 mg, 0.52 mmol, 15 equiv). The solution was stirred at 40 °C for 20 h. The solvent was removed under vacuum. The residue was dissolved in AcOEt (20 mL) and washed with water. The organic layer was collected and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under vacuum. The residue was dissolved in dry THF (10 mL). To this mixture was added dropwise ethyl chloroformate (20 μL , 0.21 mmol, 6 equiv). The solution was stirred at rt for 1 h and the solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 100:0 to 90:10, 0.1% of AcOH). The compound **92** was obtained as a blue metallic solid in 40% yield (10 mg): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 7.62$ (d, $^3J = 3.8$ Hz, 1H), 7.41 (m, 5H), 7.21 (d, $^3J = 3.7$ Hz, 1H), 6.78 (d, $^3J = 3.8$ Hz, 1H), 6.76 (d, $^3J = 3.7$ Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.83 (m, 4H), 2.64 (dd, $^3J = 7.1$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.09 (s, 3H),

1.28 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3H), 1.27 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3H), 1.00 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 170.9, 159.8, 152.1, 150.7, 150.6, 149.6, 138.8, 136.3, 135.6, 134.5, 132.4$ (t, $J_{\text{C-F}} = 7.0$ Hz), 131.3, 131.2, 130.8, 130.3, 130.2, 129.4, 129.2, 128.9, 128.7, 128.2, 127.9, 124.5, 123.5, 63.8, 62.5, 60.3, 32.0, 23.34, 23.28, 15.3, 14.0, 13.6, 11.2; ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 0.95$ (t, $^1J = 31.5$ Hz); UV-vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 615 (48000), 415 (12000), 340 (11000); EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 719.1 ($[\text{M}]^+$, 100); Anal. Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_3$: C, 60.08; H, 5.04; N, 5.84. Found: C, 59.82; H, 4.70, N, 5.72.



4,4'-Di(1-dimethylamino-2-propyn)-2,6-dimethyl-3,5-di(5-ethylthien-2-yl)-8-phenyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (93).

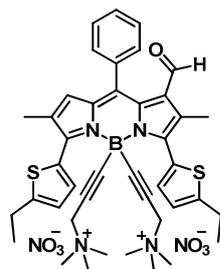
Ethylmagnesium bromide (0.75 mL, 0.68 mmol, 3.5 equiv, 0.9 M in THF) was added in a solution of 3-dimethylamino-1-propyne (104 μL , 0.97 mmol, 5 equiv) in dry THF (2 mL) in a Schlenk flask. The solution was heated to 60 $^\circ\text{C}$ overnight. The solution was then cooled to rt. The Grignard reagent was added to a solution of **88** (100 mg, 0.19 mmol, 1 equiv) in THF (5 mL) *via* a cannula. The solution was stirred at 60 $^\circ\text{C}$ for 5 h. Then the reaction mixture was hydrolyzed with water, washed with a saturated solution of NH_4Cl and extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was dried over MgSO_4 , and solvents were removed by rotary evaporation. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10, 0.1% of NEt_3). The compound **93** was obtained as a blue dark solid in 56% yield (68 mg): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 7.89$ (d, $^3J = 3.6$ Hz, 2H), 7.50 (m, 5H), 6.81 (d, $^3J = 3.9$ Hz, 2H), 6.56 (s, 2H), 3.03 (s, 4H), 2.85 (q, $^3J = 7.5$ Hz, 4H), 2.10 (s, 6H), 2.08 (s, 12H), 1.33 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 149.8, 149.3, 140.2, 135.2, 132.9, 132.4, 130.8, 130.3, 130.0, 129.3, 127.9, 127.7, 123.5, 91.3, 48.8, 43.8, 23.3, 15.6, 13.3$; ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = -12.4$ (brs); UV-vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 597 (45000), 391 (11000), 321 (21000); IR (ν , cm^{-1}): 2965, 2930, 2760, 1652, 1576, 1549, 1471, 1402, 1341; EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 642.2 ($[\text{M}]^+$, 100); Anal. Calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{BN}_4\text{S}_2$: C, 72.88; H, 6.74; N, 8.72. Found: C, 72.62; H, 6.55; N, 8.62.



3,5-Di(5-ethylthien-2-yl)-1-formyl-4,4'-di(1-dimethylamino-2-propyn)-2,6-dimethyl-8-phenyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (94).

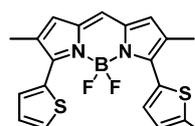
Under argon a solution of POCl_3 (1.3 mL) in DMF (1.3 mL) was stirred at 0 $^\circ\text{C}$ for 5 min then at rt for 30 min. **93** (70 mg, 0.11 mmol, 1 equiv) in $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ (10 mL) was added and the reaction mixture was stirred at 50 $^\circ\text{C}$ overnight. The reaction mixture was cooled down and poured into a cold saturated solution of NaHCO_3 (50 mL). The resulting mixture was stirred for further 1 h and the organic layer was washed with water and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5, 0.1% of NEt_3). The compound **94** was obtained as a blue solid in 16% (12 mg): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 8.67$ (s, 1H), 8.24 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H), 7.51 (m, 6H), 6.88 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H), 6.80

(d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.07 (s, 4H), 2.87 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.12 (s, 12H), 1.34 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H), 1.33 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 188.1, 154.6, 152.7, 149.8, 145.7, 139.3, 136.2, 135.6, 135.2, 133.2, 133.1, 132.5, 131.8, 131.7, 130.9, 130.3, 130.1, 129.9, 129.6, 128.6, 124.3, 123.2, 91.4, 48.8, 43.7, 23.5, 23.4, 15.61, 15.55, 14.18, 12.36$; ^{11}B NMR (128 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = -12.25$; EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 670.2 ($[\text{M}]^+$, 100); Anal. Calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{43}\text{BN}_4\text{OS}_2$: C, 71.63; H, 6.46; N, 8.35. Found: C, 71.42; H, 6.21; N, 8.04.



Dinitrate 1-formyl-4,4'-di(1-trimethylammonium-2-propyn)-2,6-dimethyl-3,5-di(5-ethylthien-2-yl)-8-phenyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (95). To a solution of **94** (14 mg, 0.02 mmol, 1 equiv) in dry THF (2 mL) was added iodomethane (26 μL , 0.42 mmol, 20 equiv) at rt. The reaction was monitored by TLC inspection. After 2 h, the mixture was centrifuged. The solid was washed with THF, with Et_2O and dried under

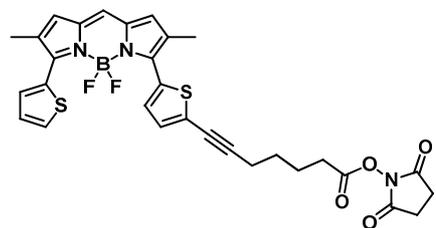
vacuum. The residue was eluted on a Janssen Chimica Dowex $1 \times 8-100$ ion-exchange resin conditioned with NO_3^- ions (ethanol/ H_2O 90:10). The compound **95** was obtained as a blue dark powder in 98% yield (17 mg): ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6 , ppm): $\delta = 8.65$ (s, 1H), 8.04 (d, $^3J = 3.7$ Hz, 1H), 7.69 (m, 5H), 7.43 (d, $^3J = 3.5$ Hz, 1H), 7.19 (d, $^3J = 3.7$ Hz, 1H), 7.02 (d, $^3J = 3.5$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.31 (s, 4H), 3.20 (s, 18H), 2.96 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.34 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3H), 1.33 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, Acetone- d_6 , ppm): $\delta = 188.0, 156.2, 155.5, 151.2, 146.1, 141.2, 136.8, 135.42, 135.35, 133.5, 133.0, 132.7, 132.5, 131.3, 130.68, 130.65, 129.8, 129.58, 129.56, 129.3, 126.2, 125.0, 86.4, 57.9, 53.1, 23.7, 23.6, 16.0, 15.8, 13.8, 12.1$; ^{11}B NMR (128 MHz, Acetone- d_6 , ppm): $\delta = -12.39$; UV-vis (H_2O) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 613 (20000), 399 (6000), 316 (6000).



3-[2-(6-heptynoic acid)thien-5-yl]-4,4'-difluoro-2,6-dimethyl-5-(thien-2-yl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (96).

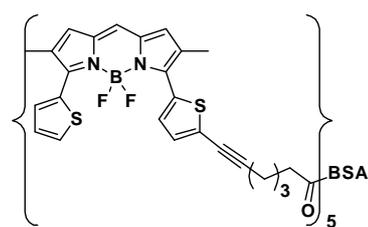
To a degassed solution of **12** (100 mg, 0.22 mmol, 1 equiv) in THF (15 mL) and triethylamine (0.09 mL, 0.65 mmol, 3 equiv) were added $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (16 mg, 0.022 mmol, 0.1 equiv), CuI (4 mg, 0.022 mmol, 0.1 equiv) and 6-heptynoic acid (33 μL , 0.26 mmol, 1.2 equiv). The solution was stirred at 50 $^\circ\text{C}$. The reaction was monitored by TLC inspection. After 18 h the solvent was removed under vacuum. The residue was extracted with CH_2Cl_2 and dried over MgSO_4 . The residual solvent was removed. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5, 0.1% of AcOH). The compound **96** was obtained as a blue metallic solid in 65% yield (73 mg): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 7.79$ (dd, $^3J = 3.7$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H), 7.64 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $^3J = 5.0$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $^3J = 3.7$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 2.46 (m, 4H), 2.20 (s, 6H), 1.81 (m, 2H), 1.67 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 179.3, 150.1, 148.4, 135.0, 134.9, 132.6, 132.2, 131.8$ (t, $J_{\text{C-F}} = 5.5$ Hz), 131.7, 131.5 (t, $J_{\text{C-F}} = 6.3$ Hz), 130.4, 130.2, 129.5, 129.5, 128.9, 127.6, 127.3, 124.6, 96.3, 74.2, 29.6, 27.8, 23.9, 19.5, 13.6, 13.5; ^{11}B NMR (128 MHz,

CDCl₃, ppm): δ = 1.21 (t, 1J = 32.7 Hz); IR (v, cm⁻¹): 3109, 3076, 2925, 2864, 1704, 1595, 1520, 1454, 1396; EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 508.1 ([M]⁺, 100), 464.1 ([M-CO₂]⁺, 20); Anal. Calcd for C₂₆H₂₃BF₂N₂O₂S₂ + 1H₂O: C, 59.32; H, 4.79; N, 5.32. Found: C, 59.18; H, 4.42; N, 5.05.



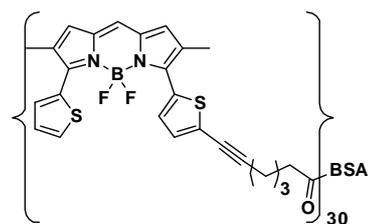
4,4'-Difluoro-2,6-dimethyl-3-(thien-2-yl)-5-[thien-2-yl-5-(6-heptynoic acid succinimidyl ester)]-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (97).

96 (47 mg, 0.09 mmol, 1 equiv) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (20 mL) and DMAP (23 mg, 0.18 mmol, 2 equiv), EDCI (35 mg, 0.18 mmol, 2 equiv) and *N*-hydroxysuccinimide (21 mg, 0.18 mmol, 2 equiv) were added and the solution was stirred for 3 h. The solvent was removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 100:0 to 95:5, 0.1% of AcOH). The compound **97** was obtained as a blue metallic powder in 98% yield (55 mg): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.77 (d, 3J = 3.9 Hz, 1H), 7.62 (d, 3J = 4.0 Hz, 1H), 7.53 (d, 3J = 4.9 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.14 (d, 3J = 4.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 2.83 (s, 4H), 2.68 (t, 3J = 7.3 Hz, 2H), 2.52 (t, 3J = 6.9 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.93 (m, 2H), 1.74 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 169.1, 168.3, 150.3, 148.5, 135.1, 134.9, 132.6, 132.2, 131.9 (t, J_{C-F} = 6.2 Hz), 131.8, 131.6 (t, J_{C-F} = 5.9 Hz), 130.6, 130.4, 129.5, 129.4, 129.0, 127.7, 127.3, 124.5, 95.9, 74.4, 30.5, 27.4, 25.6, 23.7, 19.4, 13.6, 13.5; ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 1.21 (t, 1J = 32.3 Hz); UV-vis (CH₂Cl₂) λ nm (ϵ , M⁻¹cm⁻¹): 618 (35000), 396 (5000), 343 (13000); IR (v, cm⁻¹): 3104, 3081, 2921, 2856, 1810, 1782, 1733, 1596, 1454, 1401; EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity): 605.0 ([M]⁺, 30), 508.0 ([M - succinimide]⁺, 100); Anal. Calcd for C₃₀H₂₆BF₂N₃O₄S₂: C, 59.51; H, 4.33; N, 6.94. Found: C, 59.21; H, 4.02; N, 6.72.



BSA labeling with 5 equivalents of 97 (98). A solution of **97** in dry DMF (0.15 mg in 0.5 mL) was added to a solution of BSA (3.27 mg in 0.5 mL) in 4% aqueous NaHCO₃ and stirred for 2 h at rt. The resulting mixture was purified on a Sephadex G25 column eluted with PBS pH = 7.4. The obtained solution was analyzed by

UV-visible spectroscopy using 1 mm quartz cells. Fluorescence was measured on a solution diluted by 100.



BSA labeling with an excess of 97 (99). A solution of **97** in DMF (2.2 mg in 2.2 mL) was added to a solution of BSA (2.0 mg in 1 mL) in 4% aqueous NaHCO₃ and stirred for 3 h at rt. The resulting mixture was purified on a Sephadex G25 column eluted with PBS pH = 7.4. The obtained solution was analyzed by UV-

visible spectroscopy using 1 mm quartz cells. Fluorescence was measured on a solution diluted by 100.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Martrenchard-Barra, S. Lumière. *Encyclopædia Universalis*, 2012 [CD-ROM] ; Encyclopædia Universalis France SA : France, **2011**.
- [2] Valeur, B. *Invitation à la Fluorescence Moléculaire*, 1^{re} Édition, De Boeck, **2008**.
- [3] Lakowics, J. R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 3rd Edition, Springer, **2006**.
- [4] Nano, A. ; Ziessel, R. ; Stachelek, P. ; Harriman, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13528-13537.
- [5] Förster, T. H. *Ann. Phys.* **1948**, *2*, 55-75.
- [6] Förster, T. H. *Discuss. Faraday Soc.* **1959**, *27*, 7-17.
- [7] Selvin, P. R. ; Hearst, J. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1994**, *91*, 10024-10028.
- [8] Dexter, D. L. *J. Chem. Phys.* **1953**, *21*, 836-850.
- [9] Arnaut, L. G. ; Formosinho, S. J. *J. Photochem. Photobiol., A* **1993**, *75*, 1-20.
- [10] Formosinho, S. J. ; Arnaut, L. G. *J. Photochem. Photobiol., A* **1993**, *75*, 21-48.
- [11] Berlman, I. B. *Handbook of fluorescence spectra of aromatic molecules*, 2nd Edition, Academic Press, **1971**.
- [12] Kasha, M. *Discuss. Faraday Soc.* **1950**, *9*, 14-19.
- [13] Stokes, G. G. *Phil. Trans. R. Soc. (London)*, **1852**, *142*, 463-562.
- [14] Burgart, A. ; Thoresen, L. H. ; Chen, J. ; Burgess, K. ; Bergström, F. ; Johansson, L. B. –A. *Chem. Commun.* **2000**, 2203-2204.
- [15] Minta, A. ; Kao, J. P. Y. ; Tsien, R. Y. *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 8171-8178.
- [16] Prendergast, F. ; Mann, K. *Biochemistry*, **1978**, *17*, 3448-3453.
- [17] Shimomura, O. *Biol. Bull.* **1995**, *189*, 1-5.
- [18] Poiger, T. ; Kari, F. G. ; Giger, W. *Environ. Sci. Technol.* **1996**, *30*, 2220-2226.
- [19] Kramer, J. B. ; Canonica, S. ; Hoigné, J. *Environ. Sci. Technol.* **1996**, *30*, 2227-2234.
- [20] Da Silveira, E. «Colored Marker», *Pesquisa FAPESP*, Edition 161, July **2009**.
- [21] Weissleder, R. *Nat. Biotechnol.* **2001**, *19*, 316-317.
- [22] Descalzo, A. B. ; Xu, H. -J. ; Shen, Z. ; Rurack, K. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **2008**, *1130*, 164-171.
- [23] Kiyose, K. ; Kojima, H. ; Nagano, T. *Chem. Asian. J.* **2008**, *3*, 506-515.
- [24] Qian, G. ; Wang, Z. Y. *Chem. Asian. J.* **2010**, *5*, 1006-1029.
- [25] Fabian, J. ; Nakazumi, H. ; Matsuoka, M. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1197-1226.
- [26] Imahori, H. ; Umeyama, T. ; Ito, S. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1809-1818.

- [27] Yum, J. H. ; Baranoff, E. ; Wenger, S. ; Azeeruddin, M. K. ; Grätzel, M. *Energy Environ. Sci.* **2011**, *4*, 842-857.
- [28] Emmelius, M. ; Pawlowski, G. ; Vollmann, H. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1989**, *28*, 1445-1471.
- [29] Peng, Z. ; Geise, H. J. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1996**, *105*, 739.
- [30] Kololuoma, T. ; Oksanen, J. A. I. ; Raerinne, P. ; Rantala, J. T. *J. Mater. Res.* **2001**, *16*, 2186-2188.
- [31] Gregory, P. *Topics In Applied Chemistry: High-Technology Applications of Organic Colorants*, Plenum Press, **1991**, 15-25.
- [32] Sameiro, M. ; Gonçalves, T. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 190-212.
- [33] Sprenger, H. -E. ; Ziegenbein, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1966**, *5*, 893-894.
- [34] Akkaya, E. U. ; Turkyilmaz, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4513-4516.
- [35] Tyutyulkov, N. ; Fabian, J. ; Mehlhorn, A. ; Dietz, F. ; Tadjer, A. *Polymethine Dyes: Structure and Properties*, St. Kliment Ohridski University, **1991**.
- [36] Achilefu, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9816-9818.
- [37] Achilefu, S. *Technol. Cancer Res. Treat.* **2004**, *3*, 393-409.
- [38] Haugland, R. P. *Handbook of Fluorescent Probes and Research Products*, Molecular Probes, Eugene, OR, **2002**.
- [39] Xiong, X. ; Song, F. ; Chen, G. ; Sun, W. ; Wang, J. ; Gao, P. ; Zhang, Y. ; Qiao, B. ; Li, W. ; Sun, S. ; Fan, J. ; Peng, X. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6538-6545.
- [40] Beija, M. ; Afonso, C. A. M. ; Martinho, J. M. G. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2410-2433.
- [41] Zheng, H. ; Zhan, X. -Q. ; Bian, Q. -N. ; Zhang, X. -J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 429-447.
- [42] Koide, Y. ; Urano, Y. ; Hanaoka, K. ; Terai, T. ; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5680-5682.
- [43] IARC, «Some Industrial Chemicals», *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Lyon, IARC Press, **2000**, *77*, 193-225.
- [44] Perkin, W. H. J. *Chem. Soc.* **1868**, *21*, 53-63.
- [45] Sanap, K. K. ; Samant, S. D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5407-5410.
- [46] Treibs, A. ; Kreuzer, F. -H. *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *718*, 208-233.
- [47] Haugland, R. P. ; Kang, H. C. U.S. Patent 4 774 339, **1988**.
- [48] Monsma, F. J. ; Barton, A. C. ; Kang, H. C. ; Brassard, D. L. ; Haugland, R. P. ; Sibley, D. R. *J. Neurochem.* **1989**, *52*, 1641-1644.
- [49] Haugland, R. P. *The Handbook. A guide to Fluorescent Probes and Labeling Technologies*, Molecular Probes, 10th Edition, Invitrogen, Carlsbad, CA, **2005**.
- [50] Ziessel, R. ; Ulrich G. ; Harriman, A. *New. J. Chem.* **2007**, *31*, 496-501.
- [51] Boens, N. ; Leen, V. ; Dehaen, W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1130-1172.
- [52] Ulrich, G. ; Ziessel, R. ; Harriman, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1184-1201.
- [53] Loudet, A. ; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891-4932.
- [54] Shah, M. ; Thangaraj, K. ; Soong, M. -L. ; Welford, L. T. ; Boyer, J. H. ; Politzer, I. R. ; Pavlopoulos, T. G. *Heteroatom. Chem.* **1990**, *1*, 389-399.

- [55] Boyer, J. H. ; Haag, A. M. ; Sathyanoorathi, G. ; Soong, M. L. ; Thangaraj, K. ; Pavlopoulos, T. G. *Heteroatom. Chem.* **1993**, *4*, 39-49.
- [56] Wagner, R. W. ; Lindsey, J. S. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 1373-1380.
- [57] Karolin, J. ; Johansson, L. B. -A. ; Strandberg, L. ; Ny, T. J. *Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7801-7806.
- [58] Burghart, A. ; Kim, H. ; Welch, M. B. ; Thoresen, L. H. ; Reibenspies, J. ; Burgess, K. J. *Org. Chem.* **1999**, *64*, 7813-7819.
- [59] Thievierge, C. ; Bandichhor, R. ; Burgess, K. *Org. Lett.* **2007**, *11*, 2135-2138.
- [60] Niu, S. -L. ; Ulrich, G. ; Ziessel, R. ; Kiss, A. ; Renard, P. -Y. ; Romieu, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2049-2052.
- [61] Zhu, S. ; Zhang, J. ; Vegesna, G. ; Luo, F. -T. ; Green, S. A. ; Liu, H. *Org. Lett.* **2011**, *3*, 438-441.
- [62] Verwilt, P. ; David, C. C. ; Leen, V. ; Holkens, J. ; De Witte, P. A. M. ; De Borggraeve, W. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 3204-3207.
- [63] Didier, P. ; Ulrich, G. ; Mély, Y. ; Ziessel, R. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3639-3642.
- [64] Niu, S. -L. ; Massif, C. ; Ulrich, G. ; Renard, P. -Y. ; Romieu, A. ; Ziessel, R. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7229-7242.
- [65] Alford, R. ; Simpson, H. M. ; Duberman, J. ; Hill, G. C. ; Ogawa, M. ; Regino, C. ; Kobayashi, H. ; Choyke, P. L. *Molecular Imaging*, **2009**, *8*, 341-354.
- [66] Goze, C. ; Ulrich, G. ; Mallon, J. L. ; Allen, B. D. ; Harriman, R. ; Ziessel, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10231-10239.
- [67] Gai, L. ; Lu, H. ; Zou, B. ; Lai, G. ; Shen, Z. ; Li, Z. *RSC Advances*, **2012**, *2*, 8840-8846.
- [68] Ozdemir, T. ; Atilgan, S. ; Kutuk, I. ; Yildirim, L. T. ; Tulek, A. ; Bayindir, M. ; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2105-2107.
- [69] Vu, T. T. ; Dvorko, M. ; Schmidt, E. Y. ; Audibert, J. -F. ; Retailleau, P. ; Trofimov, B. A. ; Pansu, R. B. ; Clavier, G. ; Méallet-Renault, R. *J. Phys. Chem. C*, **2013**, *117*, 5373-5785.
- [70] Kollmannsberger, M. ; Gareis, T. ; Heintl, S. ; Breu, J. ; Daub, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 1333-1335.
- [71] Kollmannsberger, M. ; Rurack, K. ; Resch-Genger, U. ; Daub, J. *J. Phys. Chem. A*, **1998**, *102*, 10211-10220.
- [72] Rohand, T. ; Qin, W. ; Boens, N. ; Dehaen, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4658-4663.
- [73] Thoresen, L. H. ; Kim, H. ; Welch, M. B. ; Burghart, A. ; Burgess, K. *Synlett*, **1998**, *11*, 1276-1278.
- [74] Rurack, K. ; Kollmannsberger, M. ; Daub, J. *New J. Chem.* **2001**, *25*, 289-292.
- [75] Rihn, S. ; Retailleau, P. ; Bugsaliewicz, N. ; De Nicola, A. ; Ziessel, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7008-7013.
- [76] Yee, M. -C. ; Fas, C. C. ; Stohlmeyer, M. M. ; Wandless, T. J. ; Cimprich, K. A. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 29053-29059.
- [77] Brown, D. ; Conrad, R. ; Devroe, E. ; Goldrick, M. ; Keiger, K. ; Labourier, E. ; Moon, I. ; Powers, P. ; Shalton, J. *PCT Int. Appl.* **2005**, WO 2005118806 A2 20051215.

- [78] Hasel, K. W. ; Hilbush, B. S. PCT Int. Appl. **2005**, WO 2000026406 A1 2000511.
- [79] Chen, J. ; Burghart, A. ; Derecskei-Kovacs, A. ; Burgess, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2900-2906.
- [80] Shen, Z. ; Röhr, H. ; Rurack, K. ; Uno, H. ; Spieles, M. ; Schulz, B. ; Reck, G. ; Ono N. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4853-4871.
- [81] Ulrich, G. ; Goeb, S. ; De Nicola, A. ; Retailleau, P. ; Ziesel, R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4489-4505.
- [82] Yang, Y. ; Guo, Q. ; Che, H. ; Zhou, Z. ; Guo, Z. ; Shen, Z. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3940-3942.
- [83] Kim, H. ; Burghart, A. ; Welch, M. B. ; Reibenspies, J. ; Burgess, K. *Chem. Commun.* **1999**, 1889-1890.
- [84] Killoran, J. ; Allen L. ; Gallagher, J. F. *Chem. Commun.* **2002**, *17*, 1862-1863.
- [85] Wu, L. ; Burgess, K. *Chem. Commun.* **2008**, *40*, 4933-4935.
- [86] Coskun, A. ; Yilmaz, M. D. ; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 607-609.
- [87] Zhao, W. ; Carreira, E. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7254-7263.
- [88] Wu, Y. ; Klaubert, D. H. ; Kang, H. C. ; Zhang, Y. -Z. US Patent 6005113, **1999**.
- [89] Hepp, A. ; Ulrich, G. ; Schmechel, R. ; von Seggern, H. ; Ziesel, R. *Synth. Met.* **2004**, *146*, 11-15.
- [90] Ooyama, Y. ; Hagiwara, Y. ; Mizumo, T. ; Harima, Y. ; Ohshita, J. *New J. Chem.* **2013**, *37*, 2479-2485.
- [91] Bura, T. ; Leclerc, N. ; Fall, S. ; Levêque, P. ; Heiser, T. ; Retailleau, P. ; Rihn, S. ; Mirloup, A. ; Ziesel, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17404-17407.
- [92] Rohand, T. ; Baruah, M. ; Qin, W. ; Boens, N. ; Dehaen, W. *Chem. Commun.* **2006**, *42*, 266-268.
- [93] 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.
- [94] Gillow, H. M. ; Burton, D. E. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2221-2225.
- [95] Baruah, M. ; Qin, W. ; Basarié, N. ; De Borggraeve, W. M. ; Boens, N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4152-4157.
- [96] Kursunlu, A. N. ; Guler, E. ; Ucan, H. I. ; Boyle, R. W. *Dyes Pigm.* **2012**, *94*, 496-502.
- [97] Baruah, M. ; Qin, W. ; Vallée, R. A. L. ; Beljonne, D. ; Rohand, T. ; Dehaen, W. ; Boens, N. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4377-4380.
- [98] Li, L. ; Nguyen, B. ; Burgess, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3112-3116.
- [99] Rajeswara, M. ; Pavan Kumar, K. V. ; Ravikanth, M. *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 863-869.
- [100] Lakshmi, V. ; Ravikanth, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8466-8471.
- [101] Jonh, E. A. ; Pollet, P. ; Gelbaum, L. ; Kubanek, J. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1929-1931.
- [102] Wakaliya, A. ; Sugita, N. ; Yamaguchi, S. *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 1094-1095.
- [103] Jiao, L. ; Li, J. ; Zhang, S. ; Wei, C. ; Hao, E. ; Vicente, M. G. H. *New J. Chem.* **2009**, *33*, 1888-1893.

- [104] Duran-Sampedro, G. ; Agarrabeitia, A. R. ; Garcia-Moreno, I. ; Costela, A. ; Banuelos, J. ; Arbeloa, T. ; Lopez Arbeloa, I. ; Chiara, J. L. ; Ortiz, M. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6335-6350.
- [105] Shah, H. ; Thangaraj, K. ; Soong, M. L. ; Wolford, L. T. Boyer, J. H. ; Politzer, I. R. ; Pavlopoulos, T. G. *Heteroatom. Chem.* **1990**, *1*, 389-399.
- [106] Jiao, L. ; Pang, W. ; Zhou, J. ; Wei, Y. ; Mu, X. ; Bai, G. ; Hao, E. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9988-9996.
- [107] Dost, Z. ; Atilgan, S. ; Akkaya, E. U. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 8484-8488.
- [108] Hayashi, Y. ; Yamaguchi, S. ; Cha, W. Y. ; Kim, D. ; Shinokubo, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2992-2995.
- [109] Ye, J. -H. ; Wang, G. ; Huang, C. ; Hu, Z. ; Zhang, W. ; Zhang, Y. *Synthesis*, **2012**, *44*, 104-110.
- [110] Kamkaew, A. ; Lim, S. H. ; Lee, H. B. ; Kiew, L. V. ; Chung, L. Y. ; Burgess, K. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 77-88.
- [111] Atilgan, S. ; Ekmekci, Z. ; Dogan, A. L. ; Guc, D. ; Akkaya, E. U. *Chem. Commun.* **2006**, 4398-4400.
- [112] Awuah, S. G. ; Polreis, J. ; Biradar, V. ; You, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3884-3887.
- [113] Zhang, X. -F. ; Yang, X. *J. Phys. Chem. B*, **2013**, *117*, 5533-5539.
- [114] Bonardi, L. ; Ulrich, G. ; Ziessele, R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2183-2186.
- [115] Wan, C. -W. ; Burghart, A. ; Chen, J. ; Bergström, F. ; Johansson, L. B. -A. ; Wolford, M. F. ; Kim, T. G. ; Topp, M. R. ; Hochstrasser, R. M. ; Burgess, K. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4430-4441.
- [116] Ortiz, M. ; Agarrabeitia, A. R. ; Duran-Sampedro, G. ; Prieto, J. B. ; Lopez, T. A. ; Massad, W. A. ; Montejano, H. A. ; Garcia, N. A. ; Arbeloa, I. L. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 1153-1162.
- [117] Zhang, D. ; Wen, Y. ; Xiao, Y. ; Yu, G. ; Liu, Y. ; Qian, X. *Chem. Commun.* **2008**, 4777-4779.
- [118] Ye, J. -H. ; Hu, Z. ; Wang, Y. ; Zhang, W. ; Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6858-6860.
- [119] Hubig, S. M. ; Jung, W. ; Kochi, J. K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6233-6244.
- [120] Trofimov, B. A. ; Mikhaleva, A. I. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1980**, *10*, 1299-1312.
- [121] Schmidt, E. Y. ; Mikhaleva, A. I. ; Vasil'tsov, A. M. ; Zaitsev, A. B. ; Zorina, N. V. *ARKIVOC*, **2005**, *7*, 11-17.
- [122] Meallet-Renault, R. ; Clavier, G. ; Dumas-Verdes, C. ; Badre, S. ; Schmidt, E. Y. ; Mikhaleva, A. I. ; Laprent, C. ; Pansu, R. ; Audebert, P. ; Trofimov, B. A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2008**, *78*, 2247-2256.
- [123] Van Koeveringe, J. A. ; Lugtenburg, J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1977**, *96*, 55-58.
- [124] Vos de Wael, E. ; Pardoën, J. A. ; Van Koeveringe, J. A. ; Lugtenburg, J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1977**, *96*, 306-308.
- [125] Sepulveda-Boza, S. ; Breitmaier, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 894-896.
- [126] Drews, A. ; Schönemeier, T. ; Seggewies, S. ; Breitmaier, E. *Synthesis*, **1998**, 749-752.

- [127] Sekiya, M. ; Umezawa, K. ; Sato, A. ; Citterio, D. ; Suzuki, K. *Chem. Commun.* **2009**, 3047-3049.
- [128] Ziessel, R. ; Bonardi, L. ; Retailleau, P. ; Ulrich, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3093-3102.
- [130] Cui, A. ; Peng, X. ; Fan, J. ; Chen, X. ; Wu, Y. ; Guo, B. *J. Photochem. Photobiol. A*, **2007**, *186*, 85-92.
- [132] Fournier, M. J. L. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, **2001**.
- [133] Leen, V. ; Miscoria, D. ; Yin, S. ; Filarowski, A. ; Ngongo, J. M. ; Van der Auweraer, M. ; Boens, N. ; Dehaen, W. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8168-8176.
- [134] Ortiz, M. J. ; Garcia-Moreno, I. ; Agarrabeita, A. R. ; Duran-Sampedro, G. ; Costela, A. ; Sastre, R. ; Lopez Arbeloa, F. ; Banuelos Prieto, J. ; Lopez Arbeloa, I. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 7804-7811.
- [135] Ziessel, R. ; Rihn, S. ; Harriman, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11942-11953.
- [136] Khan, T. K. ; Jana, S. K. ; Rao, M. R. ; Shaikh, M. S. ; Ravikanth, M. *Inorg. Chim. Acta*, **2012**, *383*, 257-266.
- [137] Jiao, L. ; Yu, C. ; Uppal, T. ; Liu, M. ; Li, Y. ; Zhou, Y. ; Hao, E. ; Hu, X. ; Vicente, M. G. H. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2517-2519.
- [138] Chen, Y. ; Zhao, J. ; Guo, H. ; Xie, L. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2192-2206.
- [139] Sonogashira, K. ; Tohda, Y. ; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.
- [140] Kasha, M. ; Rawls, H. R. ; El-Bayoumi, M. A. *Pure Appl. Chem.* **1965**, *11*, 371-392.
- [141] Miyaura, N. ; Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866-867.
- [142] Zhu, W. ; Ma, D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 261-263.
- [143] Rosen, B. M. ; Huang, C. ; Percec, V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2597-2600.
- [144] 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.
- [145] Milstein, D. ; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636-3638.
- [146] Yu, C. -Y. ; Ko, B. -T. ; Ting, C. ; Chen, C. -P. *Sol. Energy Mater. Sol. Cells*, **2009**, *93*, 613-620.
- [147] Drehesen, G. ; Engel, J. *Sulfur Rep.* **1983**, *3*, 171.
- [148] Mishra, A. ; Ma, C. -Q. ; Bäuerle, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1141-1276.
- [149] Roncali, J. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 173-205.
- [150] Collado, D. ; Casado, J. ; Rodriguez Gonzalez, S. ; Lopez Navarrete, J. T. ; Suau, R. ; Perez-Inestrosa, E. ; Pappenfus, T. M. ; Raposo, M. M. M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 498-507.
- [151] Barbarella, G. ; Zambianchi, M. ; Sotgiu, G. ; Ventola, A. ; Galeotti, M. ; Gigli, G. ; Cazzato, A. ; Capobianco, M. L. *J. Non-Cryst. Solids*, **2006**, *352*, 2465-2467.
- [152] Benniston, A. C. ; Copley, G. ; Harriman, A. ; Rewinska, D. B. ; Harrington, R. W. ; Clegg, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7174-7175.
- [153] Benniston, A. C. ; Copley, G. ; Harriman, A. ; Ryan, R. *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 2601-2608.
- [154] Zrig, S. ; Rémy, P. ; Andrioletti, B. ; Rose, E. ; Asselberghs, I. ; Clays, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1563-1566.

- [155] Gibbs, J. H. ; Robins, L. T. ; Zhou, Z. ; Bobadova-Parvanova, P. ; Cottam, M. ; McCandless, G. T. ; Fronczek, F. R. ; Vicente, M. G. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 5770-5781.
- [156] Rousseau, T. ; Cravino, A. ; Ripaud, E. ; Leriche, P. ; Rihn, S. ; De Nicola, A. ; Ziessel, R. ; Roncali, J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5082-5084.
- [157] Poirel, A. ; De Nicola, A. ; Ziessel, R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5696-5699.
- [158] Fujita, M. ; Oka, H. ; Ogura, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5247-5250.
- [159] Bura, T. ; Retailleau, P. ; Ulrich, G. ; Ziessel, R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1109-1117.
- [160] Connely, N. G. ; Geiger, W. E. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 877-910.
- [161] Yue, W. ; Zhao, Y. ; Tian, H. ; Sond D. ; Xie, Z. ; Yan, D. ; Geng, Y. ; Wang, F. *Macromolecules*, **2009**, *42*, 6510-6518.
- [163] Wataria, H. ; Adachi, K. *Anal. Bioanal. Chem.* **2009**, *395*, 1033-1046.
- [164] Gregory, P. *High-Technology Applications of Organic Colorants*, Plenum Press, New-York, **1991**.
- [165] Bröring, M. ; Krüger, R. ; Link, S. ; Kleeberg, C. ; Köhler, S. ; Xie, X. ; Ventura, B. ; Flamigni, L. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2976-2983.
- [166] Bröring, M. ; Brégier, F. ; Krüger, R. ; Kleeberg, C. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 5505-5512.
- [167] Ventura, B. ; Marconi, G. ; Bröring, M. ; Krüger, R. ; Flamigni, L. *New. J. Chem.* **2009**, *33*, 428-438.
- [168] Nepomnyashchii, A. B. ; Bröring, M. ; Ahrens, J. ; Krüger, R. ; Bard, A. J. *J. Phys. Chem. C*, **2010**, *114*, 14453-14460.
- [169] Cakmak, Y. ; Kolemen, S. ; Duman, S. ; Dede, Y. ; Dolen, Y. ; Kilic, B. ; Kostereli, Z. ; Yildirim, L. T. ; Dogan, A. L. ; Guc, D. ; Akkaya, E. U. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 11937-11941.
- [170] Duman, S. ; Cakmak, Y. ; Kolemen, S. ; Akkaya, E. U. ; Dede, Y. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4516-4527.
- [171] Pang, W. ; Zhang, X. -F. ; Zhou, J. ; Yu, C. ; Hao, E. ; Jiao, L. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5437-5439.
- [172] Zhang, X. -F. ; Yang, X. *J. Phys. Chem. B*, **2013**, *117*, 9050-9055.
- [173] Wu, W. ; Cui, X. ; Zhao, J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9009-9011.
- [174] Grzybowski, M. ; Skonieczny, K. ; Butenschön, H. ; Gryko, D. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 9900-9930.
- [175] Löwe, J. *Z. Chemie*, **1868**, *4*, 603-604.
- [176] Dianin, A. P. *Zh. Russ. Fiz. -Khim. O-va.* **1874**, 183.
- [177] Rihn, S. ; Erdem, M. ; De Nicola, A. ; Retailleau, P. ; Ziessel, R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1916-1919.
- [178] Nepomnyashchii, A. B. ; Bröring, M. ; Ahrens, J. ; Bard, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8633-8645.
- [179] Nepomnyashchii, A. B. ; Bröring, M. ; Ahrens, J. ; Bard, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19498-19504.
- [180] Li, Z. ; Chen, Y. ; Lv, X. ; Fu, W. -F. *New. J. Chem.* **2013**, *37*, 3755-3761.

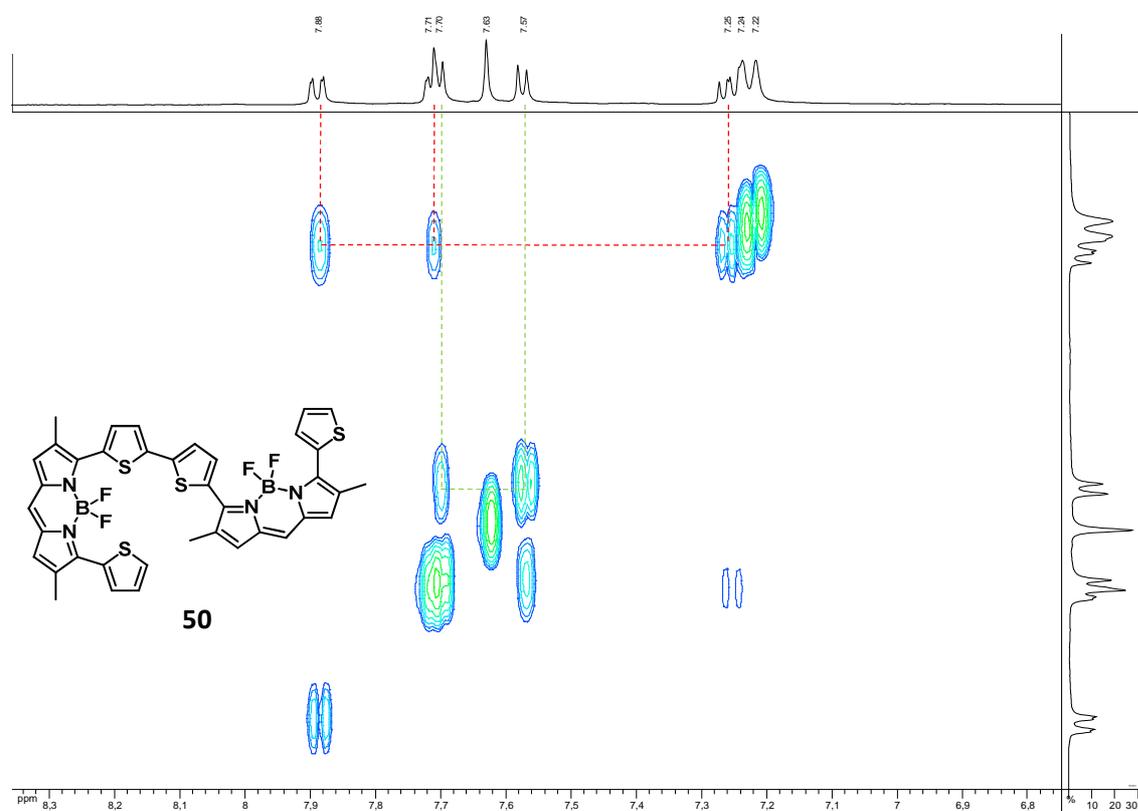
- [181] Zeng, L. ; Jiao, C. ; Huang, X. ; Huang, K. -W. ; Chin, W. -S. ; Wu, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6062-6029.
- [182] Dohi, T. ; Ito, M. ; Yamaoka, N. ; Morimoto, K. ; Fujioka, H. ; Kita, Y. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 10797-10815.
- [183] Ouyang, Q. ; Zhu, Y. -Z. ; Zhang, C. -H. ; Yan, K. -Q. ; Li, Y. -C. ; Zheng, J. -Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5266-5269.
- [184] Jiao, C. ; Zhu, L. ; Wu, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6610-6614.
- [185] Dohi, T. ; Ito, M. ; Morimoto, K. ; Iwata, M. ; Kita, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1301-1304.
- [186] Tohma, H. ; Iwata, M. ; Maegawa, T. ; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9241-9244.
- [187] Poirel, A. ; De Nicola, A. ; Retailleau, P. ; Ziessel, R. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7512-7525.
- [188] Chibani, S. ; Le Guennic, B. ; Charaf-Eddin, A. ; Laurent, A. D. ; Jacquemin, D. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1959-1963.
- [189] Rousseau, T. ; Cravino, A. ; Bura, T. ; Ulrich, G. ; Ziessel, R. ; Roncali, J. *Chem. Commun.* **2009**, 1673-1675.
- [191] Dilek, O. ; Bane, S. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6911-6913.
- [192] Brellier, M. ; Duportail, G. ; Baati, R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1269-1272.
- [193] Li, L. ; Han, B. ; Nguyen, B. ; Burgess, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1963-1970.
- [194] Niu, S. L. ; Ulrich, G. ; Retailleau, P. ; Harrowfield, J. ; Ziessel, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3840-3844.
- [195] Atilgan, S. ; Ozdemir, T. ; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4065-4067.
- [196] Zhu, S. ; Dorh, N. ; Zhang, J. ; Vegesna, G. ; Li, H. ; Luo, F. -T. ; Tiwari, A. ; Liu, H. J. *Mater. Chem.* **2012**, *22*, 2781-2790.
- [197] Vegesna, G. K. ; Sripathi, S. R. ; Zhang, J. ; Zhu, S. ; He, W. ; Luo, F. -T. ; Jahng, W. J. ; Frost, M. ; Liu, H. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2013**, *5*, 4107-4112.
- [198] Zhu, S. ; Zhang, J. ; Janjanam, J. ; Vegesna, G. ; Luo, F. -T. ; Tiwari, A. ; Liu, H. J. *Mater. Chem. B*, **2013**, *1*, 1722-1728.
- [199] Bura, T. ; Ziessel, R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3072-3073.
- [200] Vo-Hoang, Y. ; Micouin, L. ; Ronet, C. ; Gachelin, G. ; Bonin, M. *Chem. Bio. Chem.* **2003**, *4*, 27-33.
- [201] Giessler, K. ; Griesser, H. ; Göhringer, D. ; Sabirov, T. ; Richert, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3611-3620.
- [202] Romieu, A. ; Massif, C. ; Rihn, S. ; Ulrich, G. ; Ziessel, R. ; Renard, P. -Y. *New J. Chem.* **2013**, *37*, 1016-1027.
- [203] Niu, S. L. ; Massif, C. ; Ulrich, G. ; Ziessel, R. ; Renard, P. -Y. Romieu, A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 66-69.
- [204] Li, Z. ; Lin, T. -P. ; Liu, S. ; Huang, C. -W. ; Hudnall, T. W. ; Gabbai, F. P. ; Contia, P. S. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9324-9326.
- [205] Zhang, S. ; Wu, T. ; Fan, J. ; Li, Z. ; Jiang, N. ; Wang, J. ; Dou, B. ; Sun, S. ; Song, F. ; Peng, X. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 555-558.

- [206] Sonogashira, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46-49.
- [207] Poirel, A. ; Retailleau, P. ; De Nicola, A. ; Ziessel, R. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1252-1257.
- [208] Chen, X. ; Zhou, Y. ; Peng, X. ; Yoon, J. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2120-2135.
- [209] Townsend, D. M. ; Tew, K. D. ; Tapiero, H. *Biomed. Pharmacother.* **2003**, *57*, 145-155.
- [210] Herzenberg, L. A. ; De Rosa, S. C. ; Dubs, J. G. ; Roederer, M. ; Anderson, M. T. ; Ela, S. W. ; Deresinski, S. C. ; Herzenberg, L. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1997**, *94*, 1967-1972.
- [211] Tew, K. D. ; Townsend, D. M. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2011**, *15*, 156-161.
- [212] Izquierdo-Alvarez, A. ; Martinez-Ruiz, A. J. *Prot.* **2011**, *75*, 329-338.
- [213] Shahrokhian, S. *Anal. Chem.* **2001**, *73*, 5972-5978.
- [214] Zhou, X. ; Jin, X. ; Sun, G. ; Wu, X. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7817-7824.
- [215] Lin, W. ; Yuan, L. ; Cao, Z. ; Feng, Y. ; Long, L. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5096-5103.
- [216] Wang, H. ; Zhou, G. ; Gai, H. ; Chen, X. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8341-8343.
- [217] Guo, Z. ; Nam, S. W. ; Park, S. ; Yoon, J. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2760-2765.
- [218] Yang, X. ; Guo, Y. ; Strongin, R. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 10690-10693.
- [219] Langmuir, M. E. ; Yang, J. -R. ; Moussa, A. M. ; Laura, R. ; Le Compte, K. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3989-3992.
- [220] Huang, K. ; Bulik, I. W. ; Marti, A. A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11760-11762.
- [221] Ros-Lis, J. V. ; García, B. ; Jimenez, D. ; Martinez-Manez, R. ; Sancenon, F. ; Soto, J. ; Gonzalvo, F. ; Valdecabres, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4064-4065.
- [222] Zhang, X. ; Li, C. ; Cheng, X. ; Wang, X. ; Zhang, B. *Sens. Actuators, B*, **2008**, *129*, 152-157.
- [223] Ji, S. ; Yang, J. ; Yang, Q. ; Liu, S. ; Chen, M. ; Zhao, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4855-4865.
- [224] Shibata, A. ; Furukawa, K. ; Abe, H. ; Tsuneda, S. ; Ito, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2246-2249.
- [225] Maeda, H. ; Matsuno, H. ; Ushida, M. ; Katayama, K. ; Saeki, K. ; Itoh, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2922-2925.
- [226] Wei, M. ; Yin, P. ; Shen, Y. ; Zhang, L. ; Deng, J. ; Xue, S. ; Li, H. ; Guo, B. ; Zhang, Y. ; Yao, S. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4640-4642.
- [227] Tang, Y. ; Yang, H. -R. ; Sun, H. -S. ; Liu, S. -J. ; Wang, J. -X. ; Zhao, Q. ; Liu, X. -M. ; Xu, W. -J. ; Li, S. -B. ; Huang, W. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1311-1319.
- [228] Huang, T. -C. ; Huang, L. -Z. ; Ho, C. -T. *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 224-227.
- [229] Tolbert, T. J. ; Wong, C. -H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2171-2174.
- [230] Rusin, O. ; Saint Luce, N. N. ; Agbaria, R. A. ; Escobedo, J. O. ; Jiang, S. ; Warner, I. M. ; Dawan, F. B. ; Lian, K. ; Strongin, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 438-439.
- [231] Kong, F. ; Liu, R. ; Chi, R. ; Wang, X. ; Xu, K. ; Tang, B. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9176-9178.
- [232] Acharya, J. R. ; Zhang, H. ; Li, X. ; Nesterov, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 880-881.
- [233] Mei, J. ; Wang, Y. ; Tong, J. ; Wang, J. ; Qin, A. ; Sun, J. Z. ; Tang, B. Z. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 613-620.

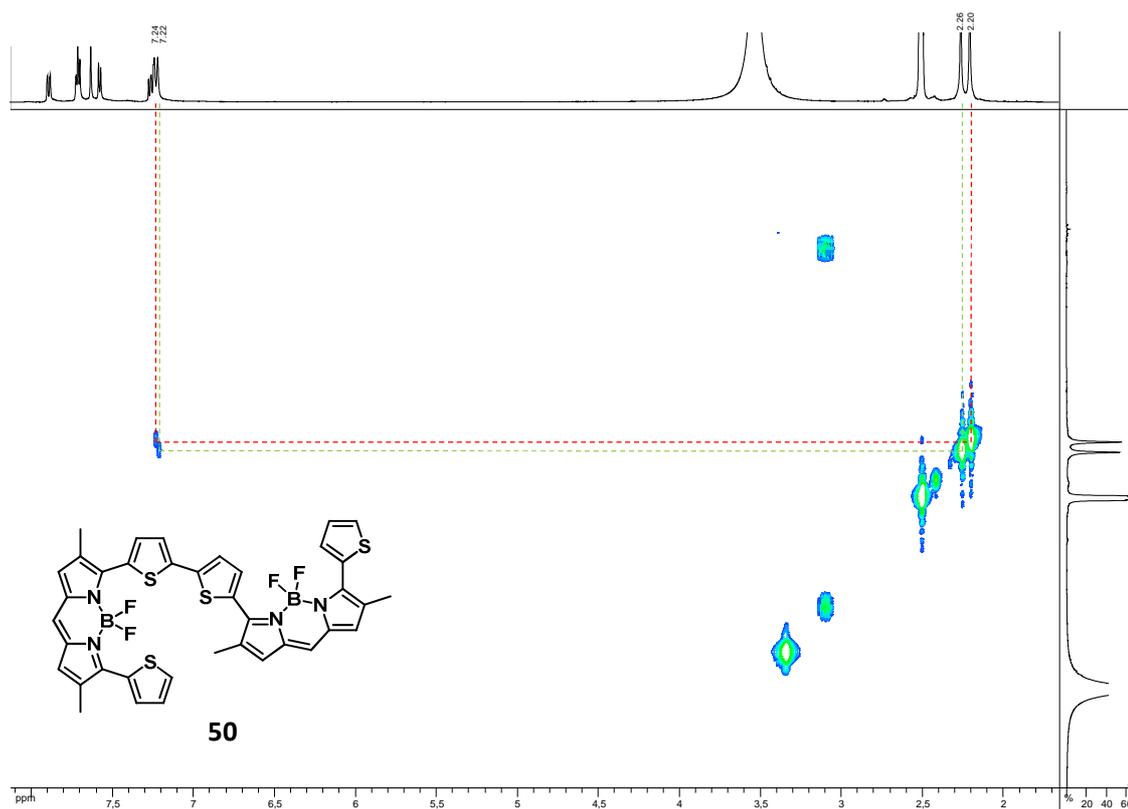
- [234] Yang, Z. ; Zhao, N. ; Sun, Y. ; Miao, F. ; Liu, Y. ; Liu, X. ; Zhang, Y. ; Ai, W. ; Song, G. ; Shen, X. ; Yu, X. ; Sun, J. ; Wong, W. -Y. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 3442-3444.
- [235] Wang, R. ; Chen, L. ; Liu, P. ; Zhang, Q. ; Wang, Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 11343-11349.
- [236] Leung, K. -H. ; He, H. -Z. ; Ma, V. P. -Y. ; Chan, D. S. -H. ; Leung, C. -H. ; Ma, D. -L. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 771-773.
- [237] Athilakshmi, J. ; Mohan, M. ; Chand, D. K. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 427-430.
- [238] Isik, M. ; Ozdemir, T. ; Turan, I. S. ; Kolemen, S. ; Akaya, E. U. *Org. Lett.* **2013**, 15, 216-219.
- [239] Chen, Y. ; Zhao, J. ; Guo, H. ; Xie, L. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 2192-2206.
- [240] Lu, J. ; Sun, C. ; Chen, W. ; Ma, H. ; Shi, W. ; Li, X. *Talanta*, **2011**, 83, 1050-1056.
- [241] Shao, J. ; Guo, H. ; Ji, S. ; Zhao, J. *Biosens. Bioelectron.* **2011**, 26, 3012-3017.
- [242] Jiang, X. -D. ; Zhang, J. ; Shao, X. ; Zhao, W. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 1966-1968.
- [243] Shao, J. ; Sun, H. ; Guo, H. ; Ji, S. ; Zhao, J. ; Wu, W. ; Yuan, X. ; Zhang, C. ; James, T. D. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 1049-1061.
- [244] Madhu, S. ; Gonnade, R. ; Ravikanth, M. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 5056-5060.
- [245] Zhu, S. ; Zhang, J. ; Vegesna, G. ; Tiwari, A. ; Luo, F. -T. ; Zeller, M. ; Luck, R. ; Li, H. ; Green, S. ; Liu, H. *RSC Advances*, **2012**, 2, 404-407.
- [246] Niu, L. -Y. ; Guan, Y. -S. ; Chen, Y. -Z. ; Wu, L. -Z. ; Tung, C. -H. ; Yang, Q. -Z. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 1294-1296.
- [247] Tsay, O. G. ; Lee, K. M. ; Churchill, D. G. *New J. Chem.* **2012**, 36, 1949-1952.
- [248] Li, Q. ; Guo, Y. ; Shao, S. *Sens. Actuators B*, **2012**, 171, 872-877.
- [249] Chen, X. ; Pradhan, T. ; Wang, F. ; Kim, J. S. ; Yoon, J. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 1910-1956.
- [250] Zhou, Y. ; Yoon, J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 52-67.
- [251] Zhu, S. ; Bi, J. ; Vegesna, G. ; Zhang, J. ; Luo, F. -T. ; Valenzano, L. ; Liu, H. *RSC Advances*, **2013**, 3, 4793-4800.
- [252] Jiao, L. ; Yu, C. ; Li, J. ; Wang, Z. ; Wu, M. ; Hao, E. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7525-7528.
- [254] Yakubovskiy, V. P. ; Shandura, M. P. ; Kovtun, Y. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3237-3243.
- [255] Ulrich, G. ; Goze, C. ; Guardigli, M. ; Roda, A. ; Ziessel, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 3694-3698.
- [256] Frath, D. ; Azizi, S. ; Ulrich, G. ; Ziessel, R. *Org. Lett.* **2012**, 14, 4774-4777.
- [257] Goodno, C. C. ; Swaisgoo, H. E. ; Catignani, G. L. *Anal. Biochem.* **1981**, 115, 203-211.
- [258] Hermanson, G. T. *Bioconjugate Techniques*, Academic Press, San Diego, **1996**.
- [259] Olmsted, J. III. *J. Phys. Chem.* **1979**, 83, 2581-2584.
- [261] Yasuda, T. ; Shimizu, T. ; Liu, F. ; Ungar, G. ; Kato, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 13437-13444.
- [263] Tamao, K. ; Sumitani, K. ; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374-4376.
- [264] (a) Housecroft, C. E. ; Owen, S. M. ; Raithby, P. R. ; Shaykh, B. A. M. *Organometallics* **1990**, 9, 1617-1623; (b) Four, P. ; Guibe, F. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4439-4445.
- [265] Dangles, O. ; Guibe, F. ; Balavoine, G. ; Lavielle, S. ; Marquet, A. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4984-4993.

-
- [266] Coulson, D. R. ; Satek, L. C. ; Grim, S. O. *Inorg. Synth.* **1972**, *13*, 121-124.
- [267] Dinges, J. ; Albert, D. H. ; Arnold, L. D. ; Ashworth, K. L. ; Akritopoulou-Zanze, I. ; Bousquet, P. F. ; Bouska, J. J. ; Cunha, G. A. ; Davidsen, S. K. ; Diaz, G. J. ; Djuric, S. W. ; Gasiiecki, A. F. ; Gintant, G. A. ; Gracias, V. J. ; Harris, C. M. ; Houseman, K. A. ; Hutchins, C. W. ; Johnson, E. F. ; Li, H. ; Marcotte, P. A. ; Martin, R. L. ; Michaelides, M. R. ; Nyein, M. ; Sowin, T. J. ; Su, Z. ; Tapang, P. H. ; Xia, Z. ; Zhang, H. Q. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2011-2029.
- [268] Farrar, M. W. ; Levine, R. J. *Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3695-3698.
- [269] Korostova, S. E. ; Nesterenko, R. N. ; Mikhaleva, A. I. ; Polvnikova, R. I. ; Golovanova, N. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, *25*, 749-754.
- [270] Hsu, D. -T. ; Lin, C. -H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9180-9187.
- [271] Pu, S. ; Zhu, S. ; Rao, Y. ; Liu, G. ; Wei, H. *J. Mol. Struct.* **2009**, *921*, 89-100.
- [272] Makarov, T. N. ; Bagryanskaya, E. G. ; Paul, H. *Appl. Magn. Reson.* **2004**, *26*, 197-211.
- [273] Rosen, B. M. ; Huang, C. ; Percec, V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2597-2600.

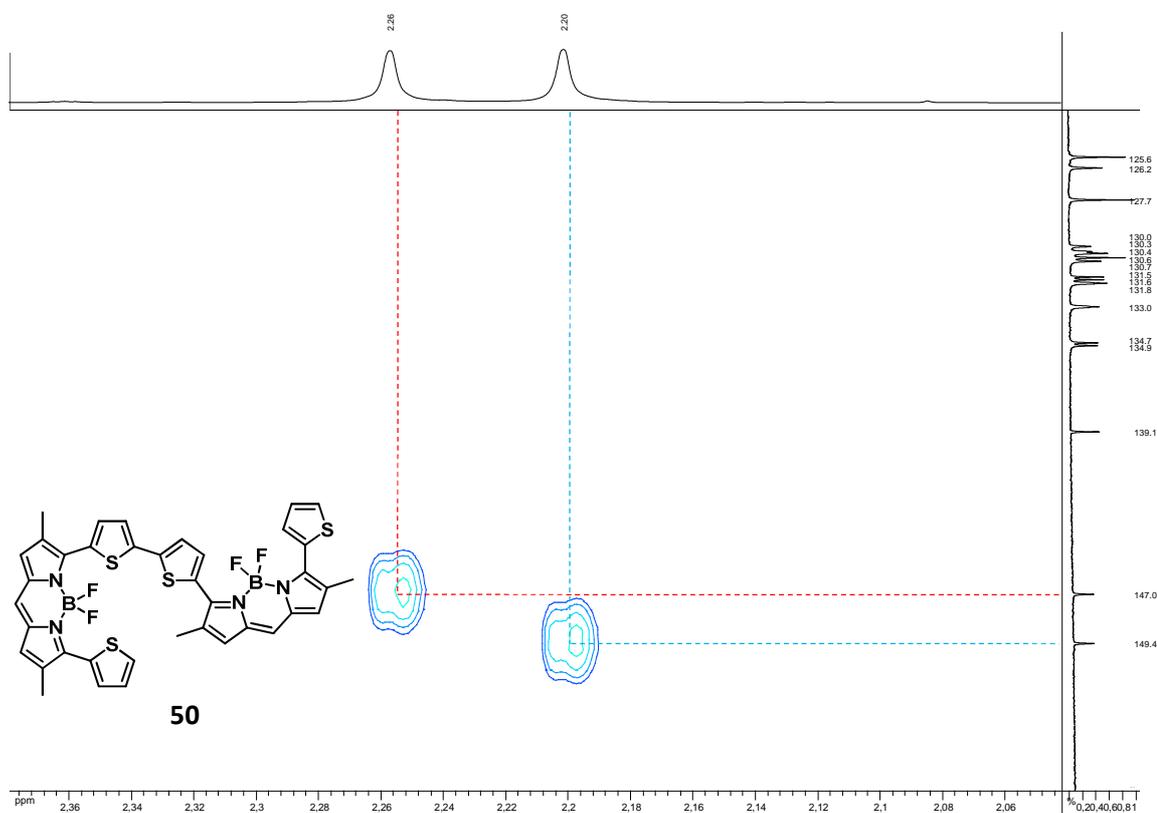
ANNEXES



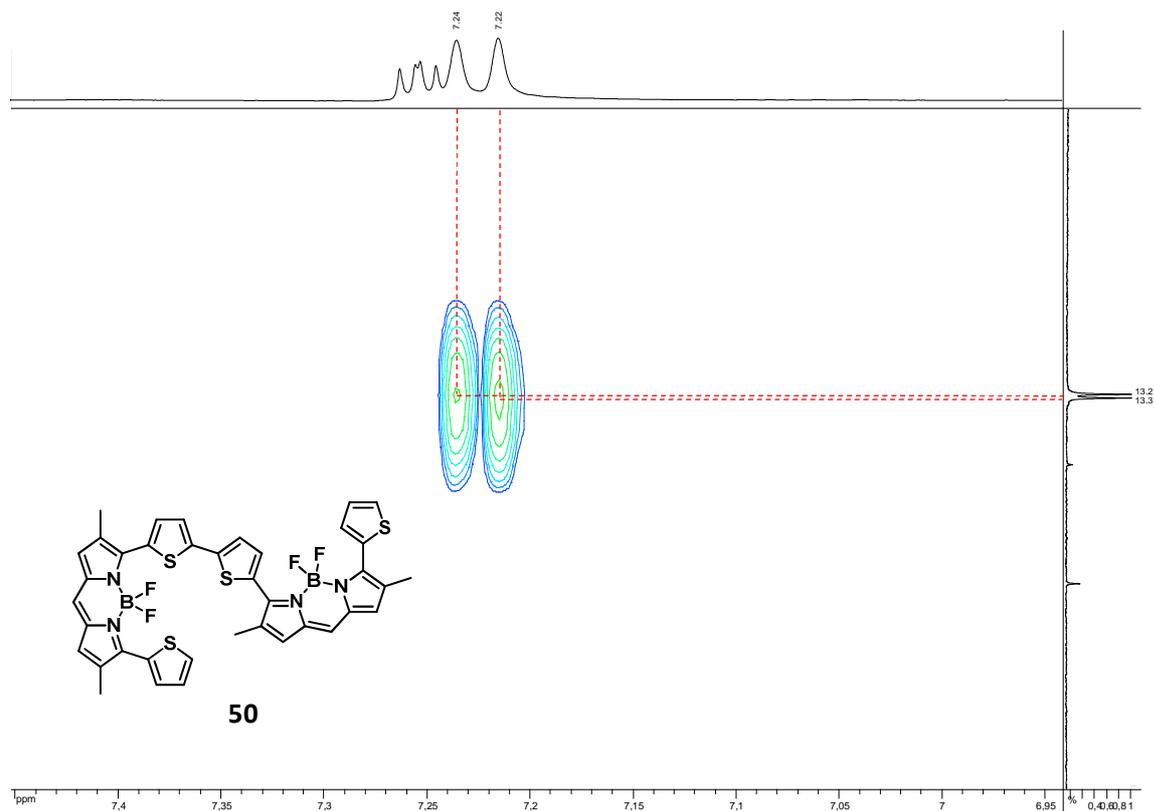
Annexe A1 : Spectre COSY $^1\text{H}/^1\text{H}$ du composé **50** dans DMSO-d_6 (400 MHz) montrant les couplages entre protons aromatiques.



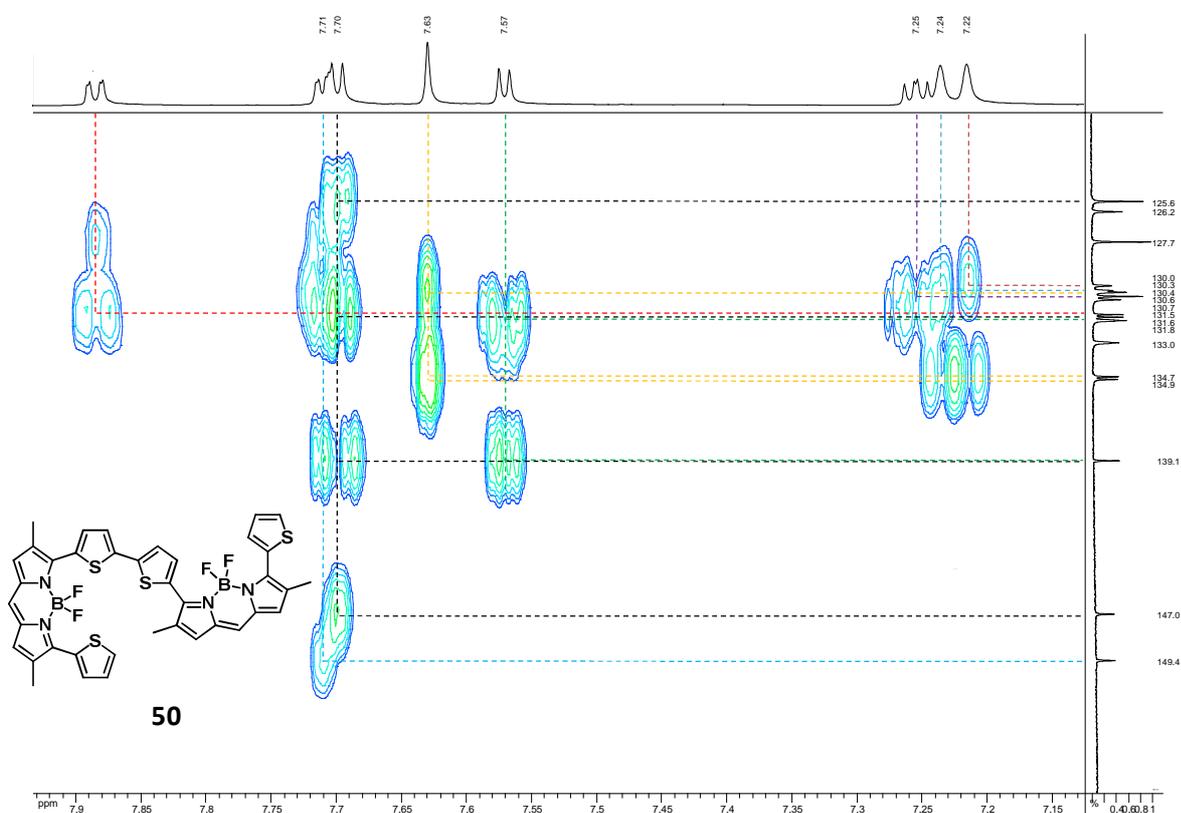
Annexe A2 : Spectre COSY $^1\text{H}/^1\text{H}$ du composé **50** dans DMSO-d_6 (400 MHz) montrant les couplages entre les protons aromatiques et les protons méthyliques.



Annexe A3 : Spectre HMBC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ du composé **50** dans DMSO-d_6 (500 MHz) montrant les couplages entre les protons méthyliques et les carbones des positions 3 et 5.

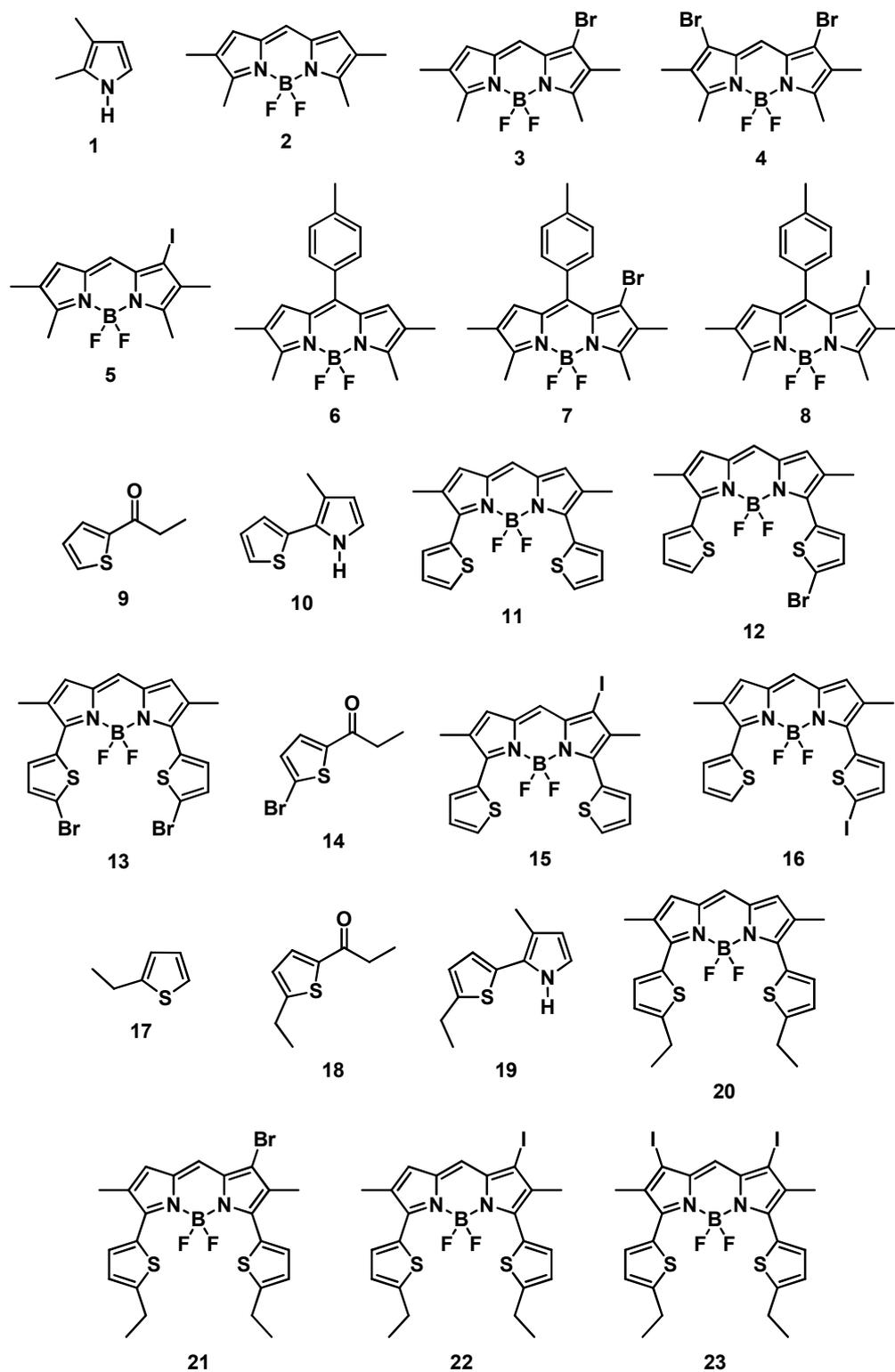


Annexe A4 : Spectres HMBC ¹H/¹³C du composé **50** dans DMSO-d₆ (500 MHz) montrant les couplages entre les protons des positions 1 et 7 et les carbones des méthyles.

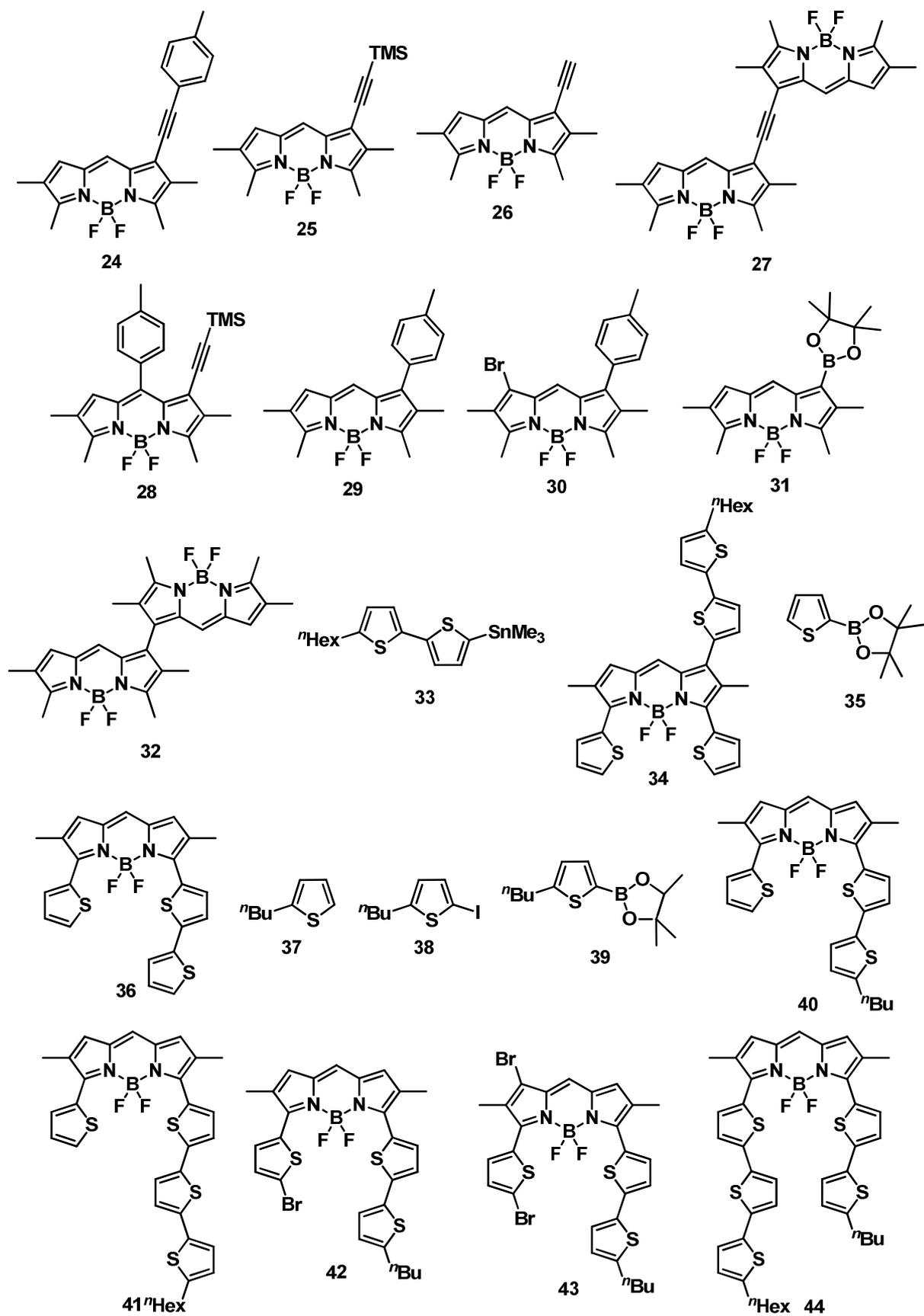


Annexe A5 : Spectres HMBC ¹H/¹³C du composé **50** dans DMSO-d₆ (500 MHz) montrant les couplages entre les protons et les carbones aromatiques.

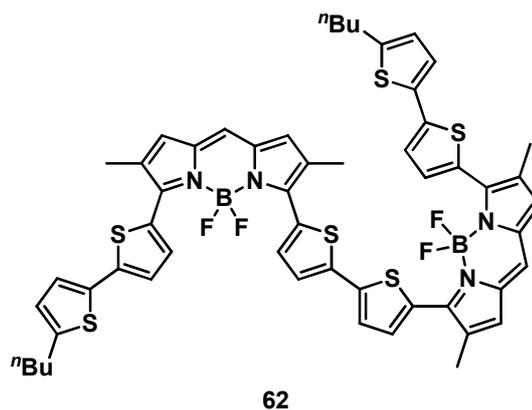
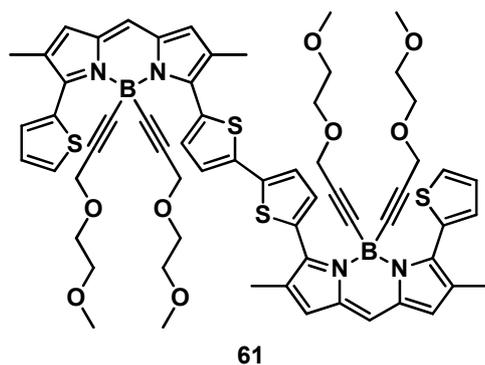
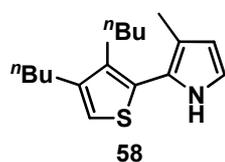
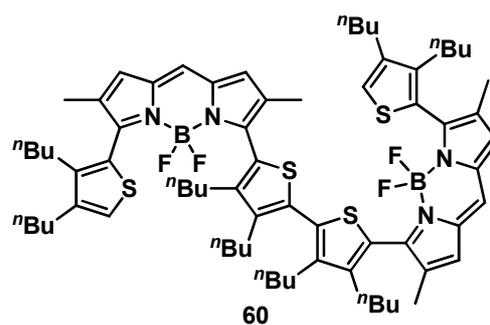
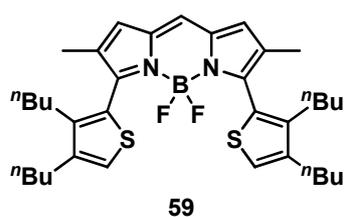
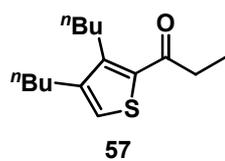
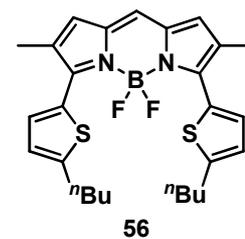
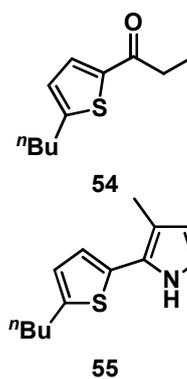
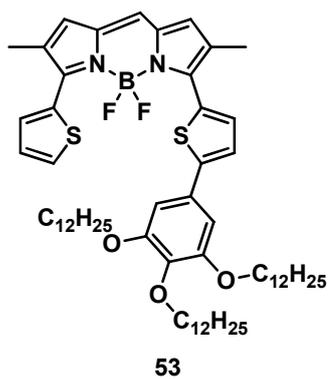
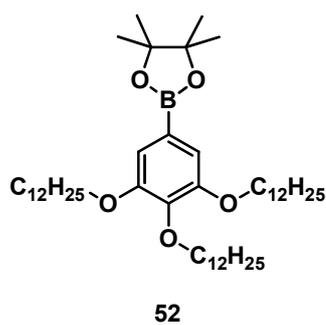
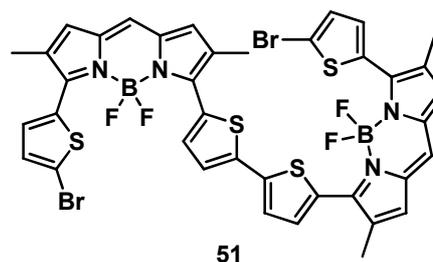
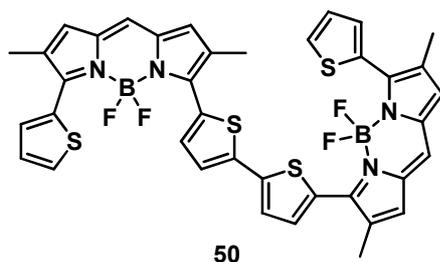
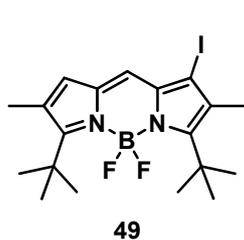
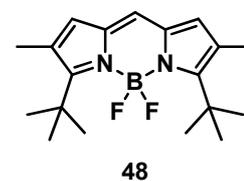
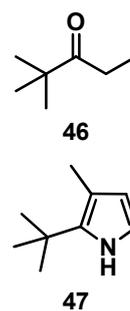
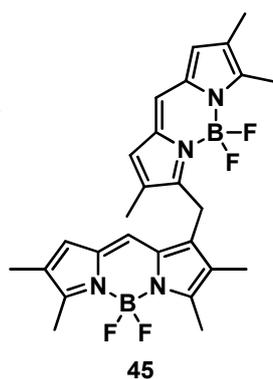
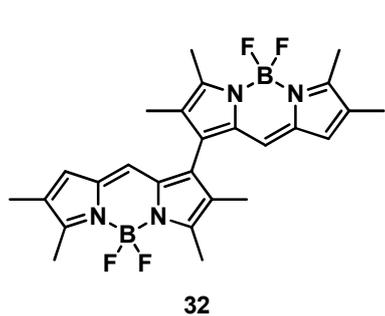
Liste des molécules du chapitre 2



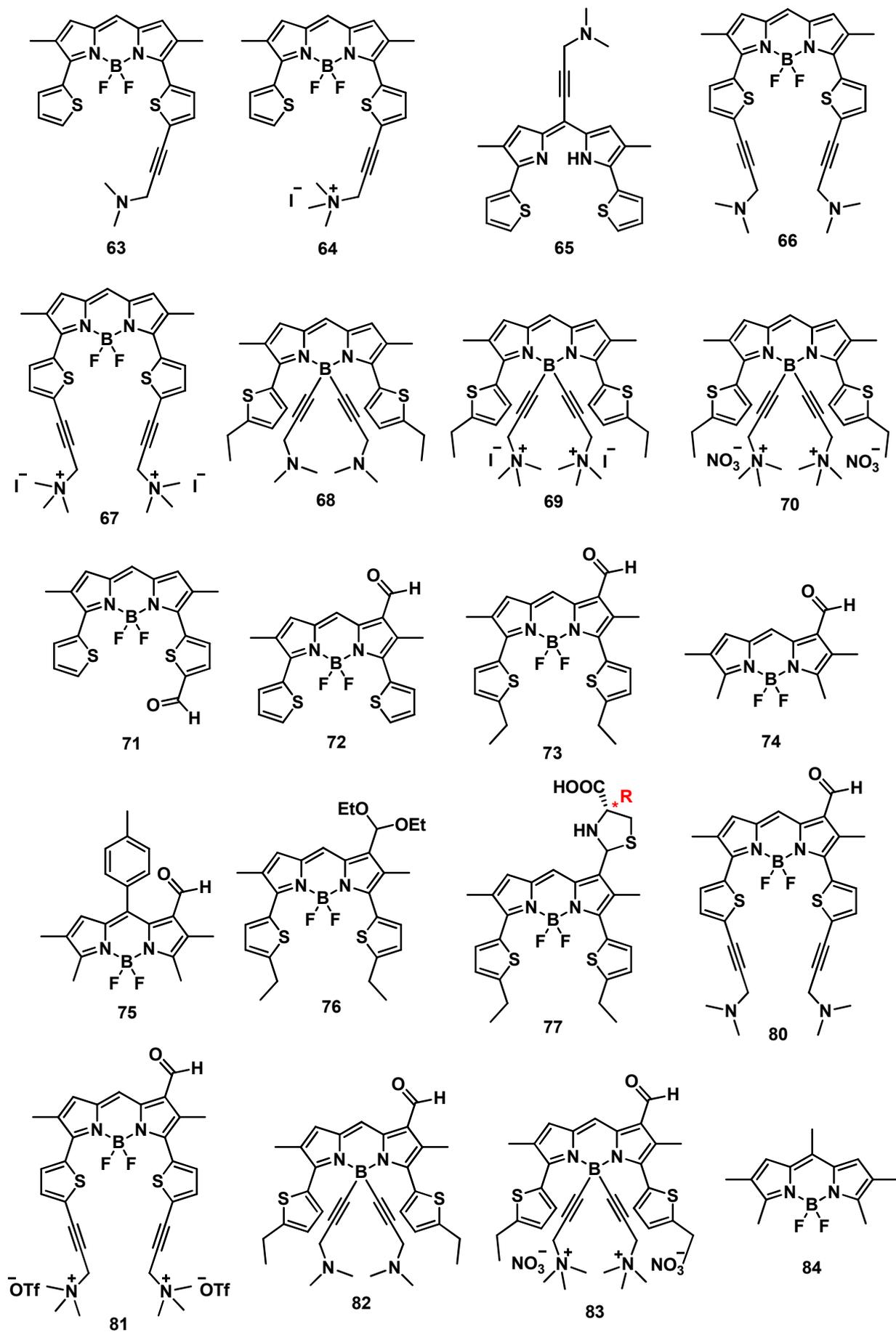
Liste des molécules du chapitre 3



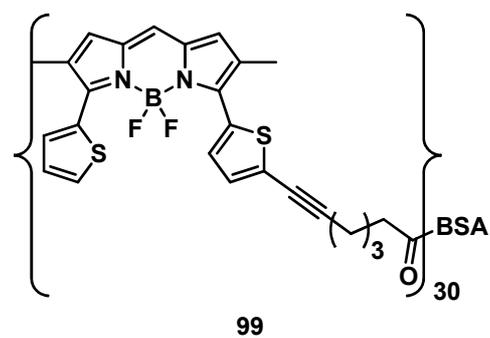
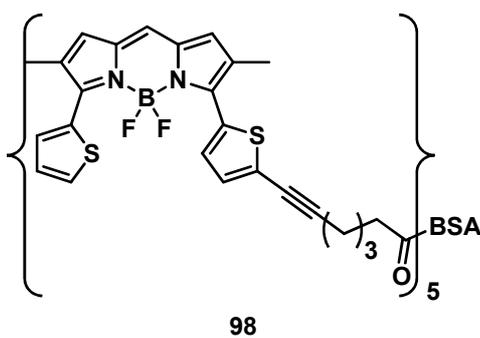
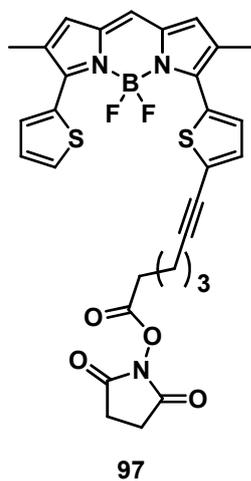
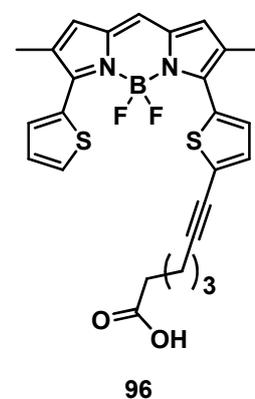
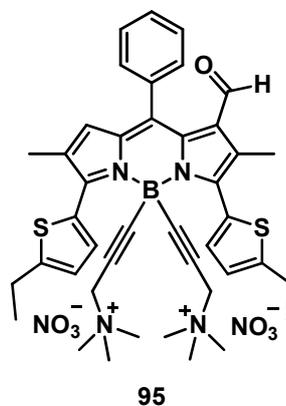
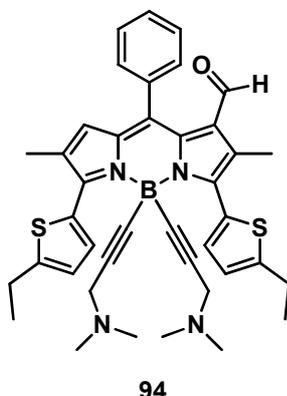
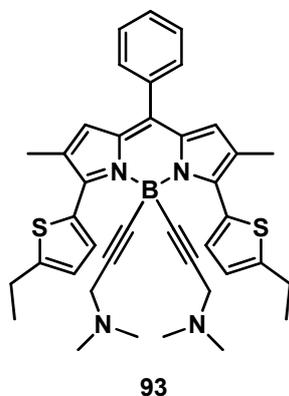
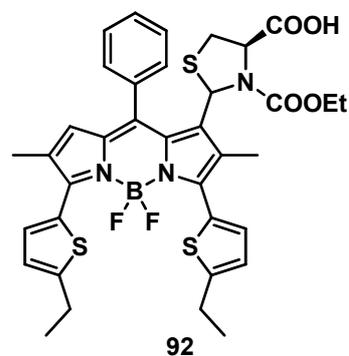
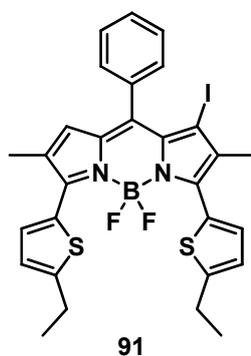
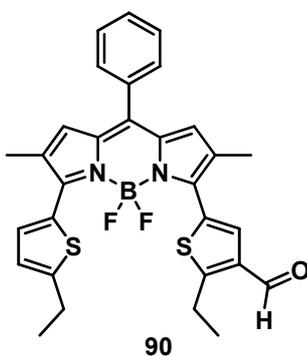
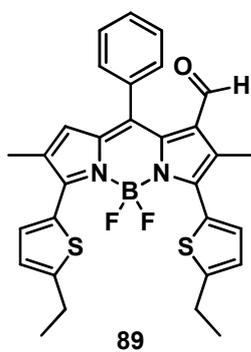
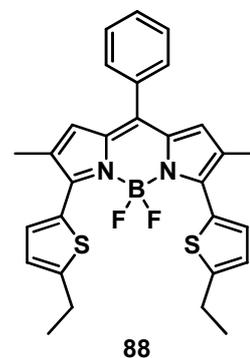
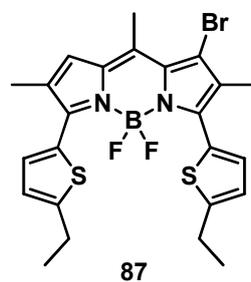
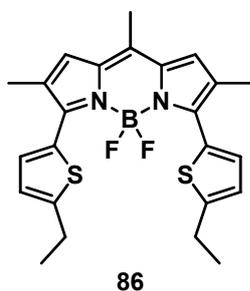
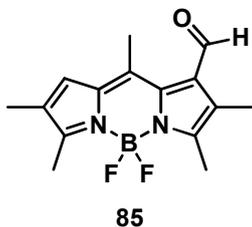
Liste des molécules du chapitre 4



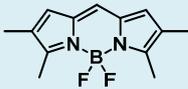
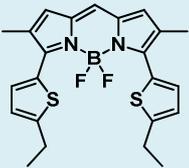
Liste des molécules du chapitre 5

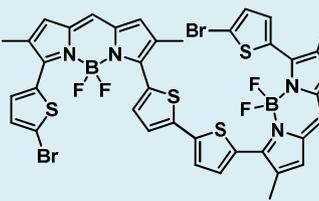
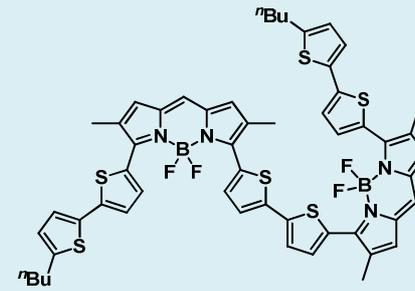


Liste des molécules du chapitre 5 (suite)



Données cristallographiques

Composés	2	11	20
			
Formule brute	C ₁₃ H ₁₅ BF ₂ N ₂	C ₁₉ H ₁₅ BF ₂ N ₂ S ₂	C ₂₃ H ₂₃ BF ₂ N ₂ S ₂
Masse molaire (g.mol ⁻¹)	248,08	384,26	440,36
Numéro de dépôt CCDC	871970	871971	953434
Groupe d'espace	Pccn	Pna2 ₁	P2 ₁ /c
Système cristallin	orthorhombic	orthorhombic	monoclinic
Diffractomètre	Rapid II mm007HF-CMF optics	Enraf-Nonius FR590 KAPPACCD	
Longueur d'onde d'irradiation (Å)	1,54187	0,71070	0,7170
Température d'enregistrement (°K)	293(2)	293(2)	293(2)
Maille élémentaire			
<i>a</i> (Å)	14,048(5)	15,100(2)	12,992(3)
<i>b</i> (Å)	6,393(6)	10,896(1)	12,723(3)
<i>c</i> (Å)	14,113(3)	10,787(1)	15,985(4)
β (°)	90	90	125,725(5)
Volume (Å ³)	1267,5(13)	1774,8(3)	2145,1(9)
Z, Z'	4, 1/2	4, 1	4, 1
Densité calculée (g.cm ⁻³)	1,300	1,438	1,364
Coefficient d'absorption (mm ⁻¹)	0,809	0,325	0,278
F (000)	520	792	920
Couleur et aspect	rouge foncé et brillant	rouge foncé en feuillets	bleu foncé
Taille du cristal (mm)	0,58×0,55×0,48	0,26×0,22×0,08	0,40×0,2×0,16
Limites de résolution (°)	6,27 à 68,17	3,28 à 23,19	2,51 à 25,44
Indices de Miller	-16 ≤ h ≤ 16 -4 ≤ k ≤ 7 -8 ≤ l ≤ 16	-16 ≤ h ≤ 16 -12 ≤ k ≤ 12 -11 ≤ l ≤ 11	-15 ≤ h ≤ 15 -14 ≤ k ≤ 15 -19 ≤ l ≤ 19
Nombre de réflexions mesurées/ uniques	3674/1136	12047/2391	15521/3953
R (int)	0,0412	0,0229	0,0248
Complétude à θ _{max} (%)	97,9	99,6	99,5
Correction d'absorption	semi-empirical from equivalents Scalepack (HKL 2000)		
Transmission min et max	1,000 et 0,696	0,97 et 0,87	0,85 et 0,96
Méthode de résolution	direct methods (SHELXS-97)		
Méthode d'affinement	full-matrix least-squares on F ² (SHELXL-2012)		
Données/restr./paramètres	1136/0/86	2391/65/318	3947/92/275
« Goodness of fit on F ² »	1,068	1,058	1,049
Facteurs d'accord [I < 2σ(I)]			
R1	0,0464	0,0362	0,0637
wR2	0,1294	0,0793	0,1604
Facteurs d'accord (toutes les données)			
R1	0,0615	0,0538	0,0925
wR2	0,1525	0,0885	0,1812
Coefficient d'extinction	0,027(2)	0,0136(18)	-
Résiduel max/ min (e.Å ⁻³)	0,162 et -0,226	0,119 et -0,130	0,704 et -0,757

Composés	51	62
		
Formule brute	C ₄₀ H ₃₀ B ₂ Br ₂ F ₄ N ₄ S ₄ , 0,5(C ₄ H ₈ O)	C ₅₄ H ₄₈ B ₂ F ₄ N ₄ S ₆
Masse molaire (g.mol ⁻¹)	960,36	1042,94
Numéro de dépôt CCDC	871972	-
Groupe d'espace	C2/c	P2 ₁ /c
Système cristallin	monoclinic	monoclinic
Diffractomètre	Rapid II mm007HF-CMF optics	
Longueur d'onde d'irradiation (Å)	1,54187	1,54187
Température d'enregistrement (°K)	203(2)	293(2)
Maille élémentaire a (Å)	29,821(3)	24,3837(17)
b (Å)	13,0253(12)	14,9593(7)
c (Å)	11,3123(10)	14,1336(6)
β (°)	108,200(8)	100,845(7)
Volume (Å ³)	4174,2(7)	5063,3(5)
Z, Z'	4, 1/2	4, 1
Densité calculée (g.cm ⁻³)	1,528	1,368
Coefficient d'absorption (mm ⁻¹)	4,793	2,960
F (000)	1928	2168
Couleur et aspect	rouge foncé	prime jaune foncé
Taille du cristal (mm)	0,42×0,17×0,08	0,2×0,2×0,2
Limites de résolution (°)	6,80 à 47,49	6,559 à 58,927
Indices de Miller	-28 ≤ h ≤ 23 -8 ≤ k ≤ 12 -10 ≤ l ≤ 10	-27 ≤ h ≤ 27 -16 ≤ k ≤ 10 -15 ≤ l ≤ 15
Nombre de réflexions mesurées/ uniques	6269/1902	41404/7227
R (int)	0,0572	0,1142
Complétude à θ _{max} (%)	99,3	-
Correction d'absorption	semi-empirical from equivalents Scalepack (HKL 2000)	
Transmission min et max	1,000 et 0,565	-
Méthode de résolution	direct methods (SHELXS-97)	
Méthode d'affinement	full-matrix least-squares on F ² (SHELXL-2012)	
Données/restr./paramètres	1902/0/246	7227/442/714
« Goodness of fit on F ² »	1,192	0,982
Facteurs d'accord [I < 2σ(I)]	R1	0,0893
	wR2	0,2570
Facteurs d'accord (toutes les données)	R1	0,1234
	wR2	0,3144
Coefficient d'extinction	-	-
Résiduel max/ min (e.Å ⁻³)	0,597 et -0,633	0,291 et -0,335

Composés	86	88
Formule brute	C ₂₄ H ₂₅ BF ₂ N ₂ S ₂	C ₂₉ H ₂₇ BF ₂ N ₂ S ₂
Masse molaire (g.mol ⁻¹)	454,39	516,45
Numéro de dépôt CCDC	-	-
Groupe d'espace	P2 ₁ /c	C2/c
Système cristallin	monoclinic	monoclinic
Diffractomètre	Enraf-Nonius FR590 KAPPACCD	
Longueur d'onde d'irradiation (Å)	0,71073	0,71073
Température d'enregistrement (°K)	293(2)	293(2)
Maille élémentaire		
<i>a</i> (Å)	9,314(1)	14,985(1)
<i>b</i> (Å)	23,750(3)	11,689(2)
<i>c</i> (Å)	20,247(3)	15,586(2)
β (°)	92,529(2)	114,292(3)
Volume (Å ³)	4474,4(10)	2488,3(6)
Z, Z'	8,2	4,1
Densité calculée (g.cm ⁻³)	1,349	1,379
Coefficient d'absorption (mm ⁻¹)	0,269	0,251
F (000)	1904	1080
Couleur et aspect	jaune foncé en feuillet	prisme jaune foncé
Taille du cristal (mm)	0,60×0,40×0,06	0,52×0,32×0,22
Limites de résolution (°)	1,32 à 25,84	2,36 à 26,04
Indices de Miller	-11 ≤ h ≤ 11 -18 ≤ k ≤ 18 -14 ≤ l ≤ 12	-18 ≤ h ≤ 18 -14 ≤ k ≤ 12 -19 ≤ l ≤ 19
Nombre de réflexions mesurées/ uniques	31818/8325	11738/2423
R (int)	0,0372	0,0178
Complétude à θ _{max} (%)	98,2	98,2
Correction d'absorption	semi-empirical from equivalents Scalepack (HKL 2000)	
Transmission min et max	0,98 et 0,92	0,95 et 0,91
Méthode de résolution	direct methods (SHELXS-97)	
Méthode d'affinement	full-matrix least-squares on F ² (SHELXL-2012)	
Données/restr./paramètres	8313/164/634	2415/0/167
« Goodness of fit on F ² »	1,033	1,067
Facteurs d'accord [I < 2σ(I)]		
R1	0,0579	0,0575
wR2	0,1387	0,1637
Facteurs d'accord (toutes les données)		
R1	0,0904	0,0655
wR2	0,1623	0,1715
Coefficient d'extinction	-	-
Résiduel max/ min (e.Å ⁻³)	0,315 et -0,393	0,577 et -0,407

Liste des publications

“Synthesis of Water-soluble Red-emitting Thienyl-BODIPYs and BSA labeling”, Poirel, A. ; Retailleau, P. ; De Nicola, A. ; Ziessel, R. *Chemistry: A European Journal*, **2014**, *20*, 1252-1257 (Première de couverture).

“Unusual fluorescent Boron (III) Iminocoumarins (Boricos)”, Frath, D. ; Poirel, A. ; Ulrich, G. ; De Nicola, A. ; Ziessel, R. *Chemical Communications*, **2013**, *49*, 4908-4910.

“Oligothiényl-BODIPYs: Red and Near Infrared Emitters”, Poirel, A. ; De Nicola, A. ; Ziessel, R. ; *Organic Letters*, **2012**, *14*, 5696-5699.

“Oxidative Coupling of 1,7,8-Unsubstituted BODIPYs: Synthesis and Electrochemical and Spectroscopic Properties”, Poirel, A. ; De Nicola, A. ; Retailleau, P. ; Ziessel, R. *Journal of the Organic Chemistry*, **2012**, *77*, 7512-7525.

Communications orales

“Synthèse et étude d’une nouvelle génération de BODIPYs émettant dans le rouge et le proche infrarouge”, *Séminaires Jeunes Chercheurs*, 24 juin 2013, Strasbourg, France.

“Synthesis and Studies of a New Generation of Red and Near Infrared BODIPY Dyes Emitters”, *96th Canadian Chemistry Conference and Exhibition*, 26-30 mai 2013, Québec, Canada.

TABLE DES FIGURES

Figure 1.1 : Propagation du champ électromagnétique.....	14
Figure 1.2 : Ondes électromagnétiques.....	15
Figure 1.3 : Illustration des types de luminescence.....	16
Figure 1.4 : Formation et niveaux énergétiques des orbitales moléculaires du formaldéhyde... 18	
Figure 1.5 : Processus possibles pour la désactivation d'une molécule dans son état excité.	19
Figure 1.6 : Illustration de la relaxation de solvant autour d'un fluorophore..	20
Figure 1.7 : Diagramme de Perrin Jablonski.....	21
Figure 1.8 : Représentation schématique du phénomène d'absorption et du CIS.	22
Figure 1.9 : Illustration du recouvrement spectral.....	23
Figure 1.10 : Représentation schématique du mécanisme de Förster.....	24
Figure 1.11 : Représentation schématique du mécanisme de Dexter.	25
Figure 1.12 : Représentation d'un spectre d'absorption.....	27
Figure 1.13 : Représentation d'un spectre d'émission de fluorescence.	28
Figure 1.14 : Illustration de l'image miroir.....	28
Figure 1.15 : Représentation du déplacement de Stokes.....	29
Figure 1.16 : Diagramme d'énergie potentielle montrant le déplacement de Stokes.....	30
Figure 1.17 : Photos présentant la fluorescence bleue et verte de la méduse <i>Aequorea Victoria</i> . 32	
Figure 1.18 : La lumière blanche, synthèse additive de lumières colorées.	33
Figure 1.19 : Structures de trois azurants optiques.	34
Figure 1.20 : Quelques exemples de cations métalliques.	34
Figure 1.21 : Visualisation du marquage de sécurité sur un billet de 50 Euros.....	35
Figure 1.22 : Spectre électromagnétique des domaines de longueur d'onde UV, visible et IR. 35	
Figure 1.23 : La fenêtre thérapeutique du proche infrarouge.....	36
Figure 1.24 : Structure de la squarine synthétisée par Akkaya et Turkyilmaz.	38
Figure 1.25 : Spectre d'émission du capteur.	39
Figure 1.26 : Structure de l'indocyanine verte.	40
Figure 1.27 : Structure générale de la fluorescéine.....	40
Figure 1.28 : Structure d'un analogue de la fluorescéine émettant dans le rouge.....	41
Figure 1.29 : Structure générale de la rhodamine et structure de la Si-Rhodamine SMSiR.....	41
Figure 1.30 : Structure d'une coumarine émettant dans la région du rouge.....	42
Figure 1.31 : Les différentes positions fonctionnalisables du BODIPY.....	43

Figure 1.32 : Synthèse du premier BODIPY.	43
Figure 1.33 : Nombre de publications par an concernant les BODIPYs.	44
Figure 1.34 : Structure de l'indacène et du BODIPY.	44
Figure 1.35 : Synthèse d'un BODIPY par condensation d'un chlorure d'acide.	45
Figure 1.36 : Synthèse d'un BODIPY par condensation d'un aldéhyde avec un pyrrole.	46
Figure 1.37 : Synthèse d'un BODIPY avec les positions 3 et 5 libres.	46
Figure 1.38 : Structure et propriétés spectroscopiques d'un BODIPY.	49
Figure 1.39 : Structures et propriétés spectroscopiques de BODIPYs fonctionnalisés.	50
Figure 1.40 : Structure et propriétés spectroscopiques d'un distyryl-BODIPYs.	51
Figure 1.41 : Structure d'un BODIPY utilisé en tant que marqueur de matériel biologique.	52
Figure 1.42 : Structures et propriétés spectroscopiques de BODIPYs rigidifiés.	52
Figure 1.43 : Structures et propriétés spectroscopiques d'isoindol-BODIPYs.	53
Figure 1.44 : Structure d'un BODIPY potentiellement utilisable en PDT.	54
Figure 1.45 : Structure d'un BODIPY rigidifié par coordination sur l'atome de bore.	54
Figure 1.46 : Structure et propriétés spectroscopiques d'un aza-BODIPY.	55
Figure 1.47 : Structures et propriétés spectroscopiques d'un aza-BODIPY.	55
Figure 1.48 : Structures et propriétés spectroscopiques de BODIPYs émettant dans le PIR ...	56
Figure 1.49 : Structure du motif de base utilisé au cours de ce travail.	57
Figure 1.50 : Représentation de l'extension de la conjugaison élec. par couplage croisé.	58
Figure 1.51 : Représentation de l'extension de la conjugaison élec. par couplage direct.	59
Figure 1.52 : Structure du dithiényl-BODIPY.	59
Figure 1.53 : Représentation de la solubilisation du dithiényl-BODIPY dans l'eau.	60
Figure 1.54 : Représentation de la détection de cystéine avec le dithiényl-BODIPY.	60
Figure 1.55 : Représentation du marquage de la BSA par le dithiényl-BODIPY.	61
Figure 2.1 : Représentation des stades d'halogénéation en positions 3 et 5 et en 2 et 6.	64
Figure 2.2 : Synthèse d'un BODIPY dichloré.	65
Figure 2.3 : Synthèse de BODIPYs bromés.	65
Figure 2.4 : Synthèse d'un BODIPY hexabromé et de sa fonctionnalisation.	66
Figure 2.5 : Synthèse d'un BODIPY diiodé.	67
Figure 2.6 : Synthèse de BODIPYs chlorés.	68
Figure 2.7 : Synthèse de BODIPYs bromés.	68
Figure 2.8 : Synthèse de BODIPYs bromés.	69
Figure 2.9 : Synthèse d'un BODIPY monoiodé.	70
Figure 2.10 : Synthèse de BODIPYs iodés.	70
Figure 2.11 : Exemples de BODIPYs polyiodés et chlorés obtenus avec ICl.	71
Figure 2.12 : Structure de la molécule cible.	72
Figure 2.13 : Structure du 4,4'-difluoro-2,3,5,6-tétraméthyl-4-bora-3a,4a-diaza- <i>s</i> -indacène.	72
Figure 2.14 : Synthèse du composé 1.	73
Figure 2.15 : Mécanisme de la réaction de Trofimov.	73
Figure 2.16 : Synthèse du composé 2.	75

Figure 2.17 : Spectres RMN du composé 2 dans CDCl ₃ (*).	75
Figure 2.18 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation pour le composé 2 .	77
Figure 2.19 : Voltampérogramme du composé 2 dans CH ₂ Cl ₂ .	78
Figure 2.20 : Structure cristallographique du composé 2 .	79
Figure 2.21 : Vue perpendiculaire au plan [1, 3, 0] de l'empilement du composé 2 .	79
Figure 2.22 : Synthèse des composés 3 et 4 .	80
Figure 2.23 : Synthèse du composé 5 .	80
Figure 2.24 : Synthèse du composé 6 .	81
Figure 2.25 : Synthèse du composé 7 .	82
Figure 2.26 : Synthèse du composé 8 .	82
Figure 2.27 : Propriétés optiques des composés 2 , 3 , 4 et 5 .	84
Figure 2.28 : Propriétés optiques des composés 6 , 7 et 8 .	84
Figure 2.29 : Structure du composé 2 .	86
Figure 2.30 : Synthèse du composé 10 .	86
Figure 2.31 : Synthèse du composé 11 .	87
Figure 2.32 : Spectres RMN du composé 11 dans CDCl ₃ (*).	88
Figure 2.33 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation pour les composés 2 et 11 .	89
Figure 2.34 : Voltampérogramme des composés 2 et 11 dans CH ₂ Cl ₂ .	90
Figure 2.35 : Structure cristallographique du composé 11 .	91
Figure 2.36 : Vue selon l'axe b de l'empilement du composé 11 .	92
Figure 2.37 : Synthèse des composés 12 et 13 .	93
Figure 2.38 : Synthèse du composé 14 .	93
Figure 2.39 : Synthèse des composés 15 et 16 .	94
Figure 2.40 : Propriétés spectroscopiques des composés 12 , 13 , 15 et 16 .	95
Figure 2.41 : Voltampérogramme du composé 12 dans CH ₂ Cl ₂ .	96
Figure 2.42 : Structure du composé 11 .	97
Figure 2.43 : Synthèse du composé 19 .	98
Figure 2.44 : Synthèse du composé 20 .	98
Figure 2.45 : Spectres RMN du composé 20 dans CDCl ₃ (*).	99
Figure 2.46 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation pour les composés 11 et 20 .	99
Figure 2.47 : Structure cristallographique du composé 20 .	101
Figure 2.48 : Vue partielle de l'empilement.	101
Figure 2.49 : Vue de l'empilement selon l'axe cristallographique a .	102
Figure 2.50 : Synthèse du composé 21 .	103
Figure 2.51 : Synthèse des composés 22 et 23 .	103
Figure 2.52 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation pour les composés 22 et 23 .	104
Figure 2.53 : Synthèse de BODIPYs halogénés.	106
Figure 3.1 : Structure et propriétés spectroscopiques du 8- <i>p</i> -tolyl-BODIPY.	108
Figure 3.2 : Couplage de dérivés phényles sur un 3,5-dichloro-BODIPY.	108
Figure 3.3 : Structures et propriétés de BODIPYs fonctionnalisés par couplage croisé.	109

Figure 3.4 : Exemples de BODIPYs fonctionnalisés en position <i>para</i> des phényles.....	110
Figure 3.5 : Structures et propriétés de BODIPYs fonctionnalisés par couplage de Sonogashira.....	110
Figure 3.6 : Exemples de BODIPYs fonctionnalisés par couplages croisés de <i>p</i> -tolyles et thiényles.....	111
Figure 3.7 : Influence de la position de conjugaison du groupement thiénylique.....	112
Figure 3.8 : Exemples de BODIPYs fonctionnalisés par couplage croisé en positions 2 et 6.....	113
Figure 3.9 : Exemples de BODIPYs fonctionnalisés par couplage de Sonogashira en positions 2 et 6.....	114
Figure 3.10 : Synthèse du composé 24	115
Figure 3.11 : Spectre RMN ¹³ C du composé 24 dans CDCl ₃ (*) à 200 MHz.....	115
Figure 3.12 : Synthèse des composés 25 et 26	116
Figure 3.13 : Spectre infrarouge du composé 25	116
Figure 3.14 : Synthèse du composé 27	117
Figure 3.15 : Spectres RMN ¹ H dans CDCl ₃ (*) à 300 MHz des composés 2 et 27	118
Figure 3.16 : Synthèse du composé 28	118
Figure 3.17 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation pour le composé 24	119
Figure 3.18 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation pour le composé 27	120
Figure 3.19 : Synthèse des composés 29 et 30	121
Figure 3.20 : Essais pour obtenir le composé 31	122
Figure 3.21 : Synthèse des composés 31 et 32	123
Figure 3.22 : Spectres RMN dans CDCl ₃ (*) des composés 2 et 32	123
Figure 3.23 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation pour le composés 29 et 31	125
Figure 3.24 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation pour le composé 32	126
Figure 3.25 : Spectres d'absorption et d'émission pour les composés 24 , 27 , 29 et 32	127
Figure 3.26 : Synthèse des composés 33 et 34	128
Figure 3.27 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation pour les composés 11 et 34	129
Figure 3.28 : Oligothiophène fonctionnalisé par l'ester <i>N</i> -succinimidyle.....	130
Figure 3.29 : Exemples d'oligothiényl-BODIPYs.....	131
Figure 3.30 : Structure générale des oligothiényl-BODIPYs à partir du composé 12	132
Figure 3.31 : Synthèse des composés 35 et 36	133
Figure 3.32 : Synthèse des composés 37 à 39	133
Figure 3.33 : Synthèse du composé 40	134
Figure 3.34 : Synthèse du composé 41	134
Figure 3.35 : Synthèse des composés 42 et 43	135
Figure 3.36 : Synthèse du composé 44	136
Figure 3.37 : Spectre RMN ¹ H du composé 44 dans CDCl ₃ (*) à 400 MHz.....	136
Figure 3.38 : Spectre COSY ¹ H/ ¹ H du composé 44 dans CDCl ₃ (*) à 300 MHz.....	137
Figure 3.39 : Spectres d'absorption pour les composés 11 , 36 , 41 et 44	139
Figure 3.40 : Spectres d'émission pour les composés 11 , 36 , 41 et 44	139

Figure 3.41 : Valeur du déplacement de Stokes en fonction du nombre d'unités.....	140
Figure 3.42 : Voltampérogramme pour les composés 11 , 36 et 44	141
Figure 4.1 : Représentation du couplage excitonique et de son effet.....	146
Figure 4.2 : Exemple d'un dimère de BODIPYs obtenu à partir d'un bipyrrrole.....	148
Figure 4.3 : Dimère de BODIPYs obtenu par couplage croisé.....	148
Figure 4.4 : Dimère de BODIPYs obtenu par réaction de Vilsmeier-Haack.....	149
Figure 4.5 : Dimérisation de l'acide gallique.....	150
Figure 4.6 : Dimérisation de BODIPYs en positions 2 et 6.....	151
Figure 4.7 : Dimérisation de BODIPYs en positions 2 et 6 et en positions 3 et 5.....	152
Figure 4.8 : Dimérisation de BODIPYs en positions 2 et 6.....	153
Figure 4.9 : Fusion et dimérisation de BODIPYs.....	154
Figure 4.10 : Spectres d'absorption du monomère, du monomère fusionné et du dimère.....	154
Figure 4.11 : Fusion de porphyrines.....	155
Figure 4.12 : Fusion d'une porphyrine avec deux BODIPYs.....	155
Figure 4.13: Structure du bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène (PIFA).....	155
Figure 4.14 : Mécanisme du couplage oxydant.....	156
Figure 4.15 : Structure du monomère et du dimère ciblé.....	156
Figure 4.16 : Synthèse des composés 32 et 45	158
Figure 4.17 : Spectres RMN du composé 45 dans CDCl ₃ (*).....	159
Figure 4.18 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation pour les composés 32 et 45 ...	160
Figure 4.19 : Spectres d'absorption et d'émission pour le composé 45	161
Figure 4.20 : Voltampérogrammes des composés 2 , 32 et 45	162
Figure 4.21 : Synthèse des composés 46 à 48	163
Figure 4.22 : Synthèse du composé 49	163
Figure 4.23 : Synthèse du composé 50	164
Figure 4.24: Synthèse du composé 51	165
Figure 4.25 : Spectres RMN du composé 50 dans DMSO-d ₆ (*).....	166
Figure 4.26 : Corrélations COSY et HMBC pour le composé 50	166
Figure 4.27 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation pour 11 , 12 , 50 et 51	168
Figure 4.28 : Différence de densité électronique entre l'état fondamental et l'état excité pour le composé 51	169
Figure 4.29 : Voltampérogrammes des composés 12 et 51	170
Figure 4.30 : Structure cristallographique du composé 51	171
Figure 4.31 : Vue selon l'axe cristallographique b du composé 51	172
Figure 4.32 : Vue d'un plan 2D de l'empilement du cristal du composé 51	172
Figure 4.33: Synthèse des composés 52 et 53	174
Figure 4.34 : Synthèse des composés 54 à 56	175
Figure 4.35 : Synthèse des composés 57 à 60	176
Figure 4.36 : Synthèse du composé 61	178
Figure 4.37 : Synthèse du composé 62	178

Figure 4.38 : Spectre RMN ^1H du composé 62 dans CDCl_3 (*) à 300 MHz.....	179
Figure 4.39 : Structure cristallographique du composé 62	180
Figure 4.40 : Structure supramoléculaire en projection le long de l'axe cristallographique c	180
Figure 4.41 : Structure supramoléculaire en projection le long de l'axe cristallographique a	181
Figure 4.42 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation pour 53 , 56 et 59	182
Figure 4.43 : Spectres d'absorption et d'émission pour le composé 62	183
Figure 4.44 : Voltampérogrammes des composés 12 et 53	184
Figure 5.1 : Structure du 3,5-dithiényl-BODIPY 11 précédemment obtenu.	187
Figure 5.2 : Exemples de BODIPYs fonctionnalisés par des groupements carboxylates.....	188
Figure 5.3 : Exemples de BODIPYs fonctionnalisés par des groupements sulfonates.	189
Figure 5.4 : Exemples de BODIPYs fonctionnalisés par des dérivés de triéthylèneglycol.	190
Figure 5.5 : Exemples de BODIPYs fonctionnalisés par des groupements hydrophiles.....	191
Figure 5.6 : Synthèse des composés 63 et 64	192
Figure 5.7 : Synthèse des composés 65 et 11	193
Figure 5.8 : Synthèse des composés 66 et 67	194
Figure 5.9 : Synthèse du composé 68	194
Figure 5.10 : Synthèse des composés 69 et 70	195
Figure 5.11 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation pour 11 , 63 et 66	197
Figure 5.12 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation pour 68 , 69 et 70	198
Figure 5.13 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation pour 67 et 70	199
Figure 5.14 : Structure de la cystéine, de l'homocystéine et du glutathion.	200
Figure 5.15 : Détection de cystéine à l'aide d'une coumarine.....	202
Figure 5.16 : Détection de cystéine à l'aide d'un pyrène.	203
Figure 5.17 : Détection de cystéine à l'aide d'une fluorescéine.	204
Figure 5.18 : Exemples de BODIPYs utilisés pour la détection de cystéine.....	205
Figure 5.19 : Exemples de BODIPYs utilisés pour la détection de cystéine.....	206
Figure 5.20 : Structure de la sonde moléculaire choisie pour notre étude.....	208
Figure 5.21 : Synthèse des composés 71 et 72	209
Figure 5.22 : Synthèse du composé 73	209
Figure 5.23 : Synthèse des composés 74 et 75	210
Figure 5.24 : Spectres d'absorption et d'émission pour les composés 71 , 72 , 73 et 74	212
Figure 5.25 : Réaction d'addition de la L-cystéine sur un aldéhyde.	212
Figure 5.26 : Synthèse des composés 76 et 77	213
Figure 5.27 : Spectre RMN ^1H du composé 77 dans DMSO-d_6 (*).	214
Figure 5.28 : Synthèse du composé 77	215
Figure 5.29 : Spectres RMN ^1H des composés 73 , 78 et 79 dans $\text{CDCl}_3/\text{MeOD}$ 9:1.....	217
Figure 5.30 : Détermination de la stéréochimie du diastéréomère 78	218
Figure 5.31 : Détermination de la stéréochimie de l'axe de chiralité du composé 78	218
Figure 5.32 : Hypothèses du mécanisme de formation du diastéréomère 78	219
Figure 5.33 : Visualisation de l'attaque du thiol à l'avant de l'imine.....	219

Figure 5.34 : Spectres d'absorption et d'émission pour les composés 73 , 78 et 79	221
Figure 5.35 : Étude cinétique de la détection de L-cystéine du composé 73	222
Figure 5.36 : Détection de cystéine dans un mélange 9:1 d'éthanol et de PBS à pH = 7,4.	223
Figure 5.37 : Détection de cystéine dans un mélange 9:1 d'éthanol et de PBS à pH = 7,4.	223
Figure 5.38 : Synthèse des composés 80 et 81	225
Figure 5.39 : Synthèse des composés 82 et 83	225
Figure 5.40 : Synthèse du composé 84	226
Figure 5.41 : Synthèse du composé 85	227
Figure 5.42 : Synthèse du composé 86	227
Figure 5.43 : Structure cristallographique du composé 86	228
Figure 5.44 : Structure du composé 86 en projection le long de l'axe cristallographique b	228
Figure 5.45 : Formylation du composé 86	229
Figure 5.46 : Synthèse du composé 87	229
Figure 5.47 : Synthèse du composé 88	230
Figure 5.48 : Structure cristallographique du composé 88	230
Figure 5.49 : Structure du composé 88 en projection de long de l'axe cristallographique b . ..	231
Figure 5.50 : Synthèse des composés 89 et 90	231
Figure 5.51 : Synthèse du composé 91	232
Figure 5.52 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation pour les composés 89 et 90 . .	233
Figure 5.53 : Synthèse du composé 92	234
Figure 5.54 : Spectre RMN ¹ H du composé 92 dans CDCl ₃ (*) à 400 MHz.	235
Figure 5.55 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation pour les composés 89 et 92	236
Figure 5.56 : Détection de cystéine avec le composé 89 par spectroscopie UV-visible.	237
Figure 5.57 : Détection de cystéine avec le composé 89 par spectroscopie de fluorescence. .	237
Figure 5.58 : Synthèse du composé 93	238
Figure 5.59 : Synthèse des composés 94 et 95	239
Figure 5.60 : Spectres RMN du composé 95 dans l'acétone-d ₆ (*).	239
Figure 5.61 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation pour le composé 95	241
Figure 5.62 : Détection de cystéine avec le composé 95 par spectroscopie UV-visible.	241
Figure 5.63 : Détection de cystéine avec le composé 95 par spectroscopie de fluorescence. .	242
Figure 5.64 : Synthèse des composés 96 et 97	244
Figure 5.65 : Evolution des spectres UV-visibles après ajout d'équivalent de BODIPY 97 à une solution de BSA (PBS, pH = 7,4, 25 °C).	245
Figure 5.66 : Bioconjugaison de 5 équivalents du composé 97 sur la BSA (98).	246
Figure 5.67 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation pour la BSA marquée par cinq équivalents de BODIPY 97	247
Figure 5.68 : Bioconjugaison d'un excès du composé 97 sur la BSA (99).	248
Figure 5.69 : Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation pour la BSA marquée par trente équivalents de BODIPY 97	249

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 2.1 : Données optiques pour le composé 2	76
Tableau 2.2 : Données électrochimiques pour le composé 2	78
Tableau 2.3 : Données optiques pour les composés 2 à 8	83
Tableau 2.4 : Données optiques pour les composés 2 et 11	88
Tableau 2.5 : Données électrochimiques pour les composés 2 et 11	91
Tableau 2.6 : Données optiques pour les composés 11 , 12 , 13 , 15 et 16	95
Tableau 2.7 : Données électrochimiques pour le composé 12	96
Tableau 2.8 : Données optiques pour le composé 20	100
Tableau 2.9 : Données optiques pour les composés 22 et 23	104
Tableau 3.1 : Données optiques pour les composés 2 et 24 à 27	119
Tableau 3.2 : Données optiques pour les composés 2 et 29 à 32	124
Tableau 3.3 : Données optiques pour les composés 11 et 34	128
Tableau 3.4 : Données optiques pour les composés 11 , 36 , 40 à 42 et 44	137
Tableau 3.5 : Données électrochimiques pour les composés 11 , 36 , 40 , 41 et 44	140
Tableau 4.1 : Données optiques pour les composés 32 et 45	159
Tableau 4.2 : Données électrochimiques pour les composés 32 et 45	161
Tableau 4.3 : Optimisation des conditions d'obtention des composés 50 et 51	165
Tableau 4.4 : Données optiques pour les composés 11 , 12 , 50 et 51	167
Tableau 4.5 : Données électrochimiques pour les composés 11 , 12 , 50 et 51	170
Tableau 4.6 : Données optiques pour les composés 53 , 56 , 59 et 62	181
Tableau 4.7 : Données électrochimiques pour les composés 12 et 53	183
Tableau 5.1 : Données optiques pour les composés 63 , 64 , 66 à 70	196
Tableau 5.2 : Données optiques pour les composés 2 , 11 , 20 , 71 à 74	211
Tableau 5.3 : Optimisation des conditions d'obtention des composés 78 et 79	216
Tableau 5.4 : Données optiques pour les composés 73 , 78 et 79	220
Tableau 5.5 : Données optiques pour les composés 2 , 20 , 84 , 86 , 88 à 91	232
Tableau 5.6 : Données optiques pour les composés 89 et 92	236
Tableau 5.7 : Données optiques pour le composé 95	240
Tableau 5.8 : Données spectroscopiques pour le composé 97	244
Tableau 5.9 : Calcul du coefficient d'absorption molaire moyen.....	246
Tableau 5.10 : Calcul du nombre de BODIPYs greffés sur la BSA avec 5 équivalents.....	247
Tableau 5.11 : Calcul du nombre de BODIPYs greffés sur la BSA avec 120 équivalents.....	248

TABLE DES MATIÈRES

Remerciements	7
Sommaire	9
Liste des abréviations	11
Chapitre 1 :	13
Introduction	13
1. La lumière.....	14
1.1. Définition.....	14
1.2. Les sources de lumière.....	15
1.1.1. L'incandescence	15
1.1.2. La luminescence	16
2. La fluorescence.....	17
2.1 De l'état excité à l'état fondamental.....	17
2.1.1 Les orbitales frontières HOMO et LUMO.....	17
2.1.2 Les processus de désactivation.....	19
2.1.3 Le diagramme de Perrin-Jablonski	21
2.1.4 Les mécanismes de transfert d'énergie.....	22
Mécanisme de Förster.....	23
Mécanisme de Dexter	24
2.1.5 Les mécanismes de transfert d'électron.....	25
2.1.6 Les mécanismes de transfert de proton.....	25
2.2 La spectroscopie d'absorption.....	26
2.2.1 La loi de Beer-Lambert	26
2.2.2 Le spectre d'absorption.....	26
2.3 La spectroscopie de fluorescence.....	27
2.3.1 Le spectre d'émission de fluorescence.....	27
2.3.2 Le spectre d'excitation.....	29
2.3.3 Le déplacement de Stokes.....	29
2.3.4 Temps de vie de l'état excité.....	30
2.3.5 Rendement quantique de fluorescence	31

2.4	La fluorescence dans la vie quotidienne	32
2.4.1	<i>Aequorea Victoria</i> : une méduse fluorescente	32
2.4.2	Les azurants optiques	33
2.4.3	Le marquage des billets de banque	34
3.	Le domaine du rouge et du proche infrarouge.....	35
3.1	Intérêts, avantages et problèmes.....	36
3.2	Exemples caractéristiques de fluorophores émettant dans le rouge et le proche infrarouge	37
3.2.1	Exemple d'une squarine	37
3.2.2	Exemple d'une cyanine.....	39
3.2.3	Exemple d'une fluorescéine.....	40
3.2.4	Exemple d'une rhodamine.....	41
3.2.5	Exemple d'une coumarine	42
3.3	Le cas particulier des BODIPYs.....	43
3.3.1	Historique.....	43
3.3.2	Structure	44
3.3.3	Synthèse classique de BODIPYs	45
3.3.4	Propriétés physico-chimiques.....	46
	Propriétés spectroscopiques.....	47
	Solubilité	47
	Stabilité et toxicité	48
	Inconvénients et limitations	48
3.3.5	Exemples de BODIPYS émettant dans le rouge et le proche infrarouge.....	49
	Extension de la conjugaison électronique	49
	Augmentation de la coplanarité	52
	Aza-BODIPYs.....	54
4.	Les objectifs des travaux de recherche	57
4.1	L'extension de la conjugaison électronique.....	58
4.1.1	Par couplage croisé	58
4.1.2	Par couplage direct entre deux BODIPYs	58
4.2	La valorisation d'un dithiényl-BODIPY.....	59
4.2.1	La solubilisation dans l'eau	59
4.2.2	La détection de cystéine	60
4.2.3	Le marquage d'une protéine	60
	Chapitre 2 :	63
	Halogénéation de BODIPYs en positions 1 et 7	63
1.	Introduction : les BODIPYs halogénés	63

1.1.	Halogénéation en positions 3 et 5.....	64
	Chloration.....	64
	Bromation.....	65
	Iodation	66
1.2.	Halogénéation en positions 2 et 6.....	67
	Chloration.....	67
	Bromation.....	68
	Iodation	70
1.3.	Intérêt de l'halogénéation en positions 1 et 7.....	71
1.4.	Molécule cible	72
2.	Halogénéation en positions 1 et 7 du 2,3,5,6-tétraméthyl-BODIPY	72
2.1	Synthèse du BODIPY.....	73
2.1.1	Synthèse du pyrrole	73
2.1.2	Synthèse du tétraméthyl-BODIPY	74
2.1.3	Propriétés optiques	76
2.1.4	Propriétés électrochimiques	77
2.1.5	Structure cristallographique.....	78
2.2	Halogénéation.....	79
2.2.1	Bromation	80
2.2.2	Iodation	80
2.2.3	Comparaison de l'efficacité de l'halogénéation avec un substituant en 8	81
2.2.4	Propriétés optiques.....	82
3.	Halogénéation en positions 1 et 7 du 2,6-diméthyl-3,5-dithiényl-BODIPY.....	85
3.1	Synthèse du BODIPY.....	86
3.1.1	Synthèse du pyrrole	86
3.1.2	Synthèse du BODIPY	87
3.1.3	Propriétés optiques	88
3.1.4	Propriétés électrochimiques	90
3.1.5	Structure cristallographique.....	91
3.2	Halogénéation.....	92
3.2.1	Bromation	92
3.2.2	Iodation	94
3.2.3	Propriétés optiques	94
3.2.4	Propriétés électrochimiques	96
4.	Halogénéation en positions 1 et 7 du 3,5-di(éthylthiényl)-2,6-diméthyl-BODIPY.....	97
4.1	Choix des substituants	97
4.2	Synthèse du BODIPY.....	97

4.2.1	Synthèse du pyrrole.....	97
4.2.2	Synthèse du BODIPY.....	98
4.2.3	Propriétés optiques.....	99
4.2.4	Structure cristallographique.....	100
4.3	Halogénéation.....	102
4.3.1	Bromation.....	102
4.3.2	Iodation.....	103
4.3.3	Propriétés optiques.....	104
5.	Conclusion du chapitre.....	105
Chapitre 3 :		107
Extension de la conjugaison électronique par couplage croisé		107
1.	Introduction : les BODIPYs étendus.....	107
1.1.	Exemples de BODIPYs fonctionnalisés en positions 3 et 5.....	108
1.2.	Exemples de BODIPYs fonctionnalisés en positions 2 et 6.....	112
2.	Extension de la conjugaison par couplage croisé sur les positions 1 et 7.....	114
2.1	Extension de la conjugaison par un alcyne.....	114
2.1.1	Synthèse des BODIPYs étendus.....	115
2.1.2	Propriétés optiques.....	119
2.2	Extension de la conjugaison par une liaison simple.....	121
2.2.1	Couplage sur un tétraméthyl-BODIPY.....	121
2.2.2	Propriétés optiques.....	124
2.2.3	Couplage sur un dithiényl-BODIPY.....	127
2.2.4	Propriétés optiques.....	128
3.	Extension de la conjugaison par la formation d'oligothiényl-BODIPYs.....	129
3.1	Les thiényl-BODIPYs.....	130
3.2	Structure des molécules cibles.....	132
3.3	Couplage des groupements thiényliques sur le BODIPY.....	132
3.3.1	Synthèse de la série T ₁ T _n -BOD.....	132
3.3.2	Synthèse de T ₂ T ₃ -BOD.....	135
3.3.3	Propriétés optiques.....	137
3.3.4	Propriétés électrochimiques.....	140
4.	Conclusion du chapitre.....	142
Chapitre 4 :		145
Extension de la conjugaison électronique par couplage oxydant : la dimérisation de BODIPYs.....		145
1.	Introduction : les dimères de BODIPYs.....	146
1.1.	Les dimères obtenus par synthèse classique.....	147

1.2.	Les dimères obtenus par couplage oxydant	150
1.2.1	Présentation du couplage oxydant.....	150
1.2.2	Les dimères de BODIPYs obtenus	151
1.2.3	Un agent oxydant : PIFA [bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène].....	154
1.3.	Molécule cible	156
2	Synthèse de dimères de BODIPYs par couplage oxydant.....	157
2.1	Dimérisation du 2,3,5,6-tétraméthyl-BODIPY	157
2.1.1	Synthèse du dimère.....	157
2.1.2	Propriétés optiques	159
2.1.3	Propriétés électrochimiques	161
2.2	Dimérisation du 2,6-diméthyl-3,5-dithiényl-BODIPY	164
2.2.1	Synthèse des dimères.....	164
2.2.2	Étude par spectroscopie RMN	165
2.2.3	Propriétés optiques	167
2.2.4	Propriétés électrochimiques	169
2.2.5	Structure cristallographique.....	171
3	Augmentation de la solubilité du dimère	173
3.1	Introduction de groupements solubilisants au niveau du monomère.....	173
3.1.1	Introduction du pyrogallate sur le composé 12.....	173
3.1.2	Synthèse de nouveaux pyrroles contenant des chaînes alkyles.....	174
3.2	Introduction de groupements solubilisants au niveau du dimère.....	177
3.2.1	Introduction de groupements polyéthylène-glycols.....	177
3.2.2	Introduction de groupements <i>n</i> -butylthiényliques	178
3.3	Propriétés optiques.....	181
3.4	Propriétés électrochimiques.....	183
4	Conclusion du chapitre.....	184
	Chapitre 5 :.....	187
	Valorisation du 2,6-diméthyl-3,5-dithiényl-BODIPY	187
1.	La solubilisation dans l'eau	188
1.1.	Introduction : les BODIPYs solubles dans l'eau	188
1.1.1.	Groupements carboxyliques et carboxylates.....	188
1.1.2.	Groupements sulfonates.....	189
1.1.3.	Groupements neutres.....	190
1.1.4.	Autres groupements	191
1.2.	Introduction de groupements hydrophiles en position α des thiényles.....	192
1.3.	Introduction de groupements hydrophiles sur l'atome de bore.....	194
1.4.	Propriétés optiques.....	195

2. La détection de cystéine.....	199
2.1. Introduction	200
2.1.1 Intérêts de la détection de cet acide aminé	200
2.1.2 Les dispositifs développés	201
2.1.3 Molécule cible	207
2.2. Introduction d'une fonction aldéhyde pour la détection de cystéine	208
2.2.1. Formylation du dithiényl-BODIPY.....	208
2.2.2. Autres exemples de formylations.....	209
2.2.3. Propriétés optiques	210
2.3. Mise au point de la détection de cystéine	212
2.3.1. Premiers essais.....	213
2.3.2. Introduction d'un tampon PBS.....	215
2.3.3. Isolement de la thiazolidine formée	216
2.3.4. Détection de cystéine dans éthanol/PBS.....	221
2.4. Solubilisation de la sonde dans l'eau	224
2.4.1. Introduction des groupements hydrophiles en position α des thiényles	224
2.4.2. Introduction des groupements hydrophiles sur l'atome de bore.....	225
2.4.3. Synthèse d'une sonde avec la position 8 bloquée	226
2.4.4. Propriétés optiques des nouvelles sondes.....	232
2.4.5. Isolement de la thiazolidine	234
2.4.6. Études de la détection de cystéine avec la sonde 89	236
2.4.7. Introduction des groupements hydrophiles sur l'atome de bore.....	238
2.4.8. Détection de cystéine dans l'eau	241
3. Le marquage de la BSA.....	243
3.1. Synthèse du BODIPY.....	243
3.2. Résultats du marquage	245
4. Conclusion du chapitre.....	249
Conclusion générale	251
Experimental part.....	255
Références bibliographiques.....	299
Annexes	310
Table des figures	322
Table des tableaux	329
Table des matières	330
Résumé	336

**ARNAUD POIREL**

**SYNTHÈSE ET ÉTUDE D'UNE NOUVELLE GÉNÉRATION DE
COLORANTS BORONDIPYRROMÉTHÈNES (BODIPYS)
ÉMETTANT DANS LE ROUGE ET LE PROCHE INFRAROUGE
POUR DES APPLICATIONS BIOLOGIQUES.**

Résumé

Au cours de ces travaux de thèse, la synthèse de BODIPYs émettant dans le rouge et le proche infrarouge a été réalisée. Un premier travail d'extension de la conjugaison électronique (soit par introduction de groupements aromatiques sur le corps du BODIPY, soit par dimérisation) a permis d'atteindre les basses énergies du spectre électromagnétique. La validation d'une méthode de synthèse de BODIPYs à l'aide d'orthoesters a permis une mise en œuvre aisée et une nette amélioration de leurs rendements. Parmi les fluorophores obtenus, les dithiényl-BODIPYs émettant dans la fenêtre thérapeutique (650-900 nm) présentent des propriétés optiques et électrochimiques intéressantes. Ils ont été utilisés pour des applications dans le domaine biologique. Après leur solubilisation dans les milieux aqueux par introduction de groupements ammoniums, la détection d'un acide aminé, la cystéine, a pu être réalisée par spectroscopies d'absorption et de fluorescence mettant en évidence un système ratiométrique. De plus, le marquage d'une protéine modèle, le sérum d'albumine bovine, permet d'envisager l'utilisation de ce type de BODIPYs pour l'imagerie biologique grâce à un rendement quantique de fluorescence élevé en milieu physiologique.

Mots-clés : BODIPY, émetteur rouge et proche infrarouge, dimère, soluble dans l'eau, marquage, détection, cystéine.

Abstract

During this thesis the synthesis of red and near-infrared emitting BODIPYs was realized. First, the electronic conjugation was extended by introducing aromatic groups on the BODIPY core or by dimerization in order to achieve these low energies of the electromagnetic spectrum. The validation of a synthetic method of BODIPYs with orthoester allowed to have an efficient synthesis with a clear enhancement of the reaction yield. Among the obtained dyes dithienyl-BODIPYs which display an emission in the therapeutic window (650-900 nm) present interesting optical and electrochemical properties. They have been used for applications in the biological field. After their water-solubilization with ammonium groups the detection of an amino-acid (the cysteine) was achieved with a ratiometric system observed in absorption and fluorescence spectroscopies. Moreover the labelling of a model protein, the bovin serum albumine, allows to consider the use of this type of BODIPYs in biological imaging because of a red emission and a high quantum yield in physiologic medium.

Keywords : BODIPY, red and near-infrared emitter, dimer, water-soluble, labelling, detection, cysteine.