



HAL
open science

Synthèse et valorisation de ligands dipyrrométhène bis-triazole

Charles Guérin

► **To cite this version:**

Charles Guérin. Synthèse et valorisation de ligands dipyrrométhène bis-triazole. Chimie analytique. Université de Lyon, 2016. Français. NNT : 2016LYSE1254 . tel-01426079

HAL Id: tel-01426079

<https://theses.hal.science/tel-01426079>

Submitted on 4 Jan 2017

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.



N°d'ordre NNT : 2016LYSE1254

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON

opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale N° 206
Chimie, Procédés, Environnement

Spécialité de doctorat : Chimie

Discipline : Chimie organique

Soutenue publiquement le 24/11/2016, par :

Charles Guérin

Synthèse et valorisation de ligands dipyrrométhène bis-triazole

Devant le jury composé de :

Andraud, Chantal	Directrice de Recherche CNRS, ENS Lyon	Examinatrice
Baudron, Stéphane	Chargé de Recherche CNRS, Univ. Strasbourg	Rapporteur
Siri, Olivier	Directeur de Recherche CNRS, Univ. Marseille	Rapporteur
Py, Sandrine	Chargée de Recherche CNRS, Univ. Grenoble	Examinatrice
Andrioletti, Bruno	Professeur, Univ. Lyon 1	Directeur de thèse
Gérard, Ludivine	Chargée de Recherche CNRS, Univ. Lyon 1	Co-directrice de thèse

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

Président du Conseil Académique

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil Formation et Vie Universitaire

Vice-président de la Commission Recherche

Directrice Générale des Services

M. le Professeur Frédéric FLEURY

M. le Professeur Hamda BEN HADID

M. le Professeur Didier REVEL

M. le Professeur Philippe CHEVALIER

M. Fabrice VALLÉE

Mme Dominique MARCHAND

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Directeur : M. le Professeur G. RODE

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Faculté d'Odontologie

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Directeur : M. X. PERROT

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : Mme la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Directeur : M. F. DE MARCHI

Département Biologie

Directeur : M. le Professeur F. THEVENARD

Département Chimie Biochimie

Directeur : Mme C. FELIX

Département GEP

Directeur : M. Hassan HAMMOURI

Département Informatique

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Département Mathématiques

Directeur : M. le Professeur G. TOMANOV

Département Mécanique

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Département Physique

Directeur : M. le Professeur J-C PLENET

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Directeur : M. Y. VANPOULLE

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Polytech Lyon

Directeur : M. le Professeur E. PERRIN

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Directeur : M. G. PIGNAULT

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Directeur : M. le Professeur C. VITON

Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education

Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. N. LEBOISNE

Remerciements

On apprend tellement au cours d'une thèse, tant scientifiquement que personnellement ! Pour ces trois années passées à Lyon, je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué à ce que ma thèse puisse aboutir, tout en se déroulant dans les meilleures conditions.

J'aimerais d'abord remercier M. Bruno Andrioletti, directeur de thèse et Mme Ludivine Jean-Gérard, co-encadrante pour m'avoir accueilli au sein du groupe CASYEN et pour la confiance que vous m'avez accordée. Je vous remercie particulièrement pour vos conseils et la liberté que vous m'avez laissée sur le choix des grandes orientations de cette thèse.

J'aimerais remercier la présidente du Jury Mme Chantal Andraud, les rapporteurs MM. Stéphane Baudron et Olivier Siri ainsi que Mme Sandrine Py d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'évaluer mon travail.

Une partie des résultats présentés dans cette thèse sont issus d'un travail d'équipe et je tiens naturellement à saluer toutes les personnes qui y ont collaboré. Je remercie M. Guillaume Pilet pour les nombreux essais et les réussites à l'obtention de clichés de diffraction des rayons X. Un grand merci MM. Olivier Maury et Simon Pascal pour les analyses fluorimétriques et leurs excellents conseils. Merci également à M. Guillaume Octobre pour les tests de marquage fluorescent des cellules, qui nous ont donnés beaucoup de fil à retordre ! Enfin, je remercie chaleureusement MM. Christophe Bucher et Lhoussain Khrouz pour les analyses électrochimiques et RPE respectivement. Merci Christophe pour le temps que tu m'as accordé et toute la pédagogie dont tu as fait preuve.

Je n'oublie pas les centres communs de l'ICBMS : RMN et spectrométrie de masse. Merci à vous pour l'aide que vous m'avez apporté dans les analyses et l'élucidations de structures.

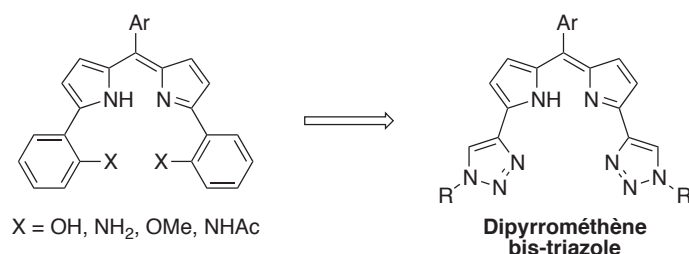
Je remercie le Ministère de l'Education Nationale, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche pour le financement de ma thèse et du monitorat auprès des étudiants de licence. A ce sujet, je tiens particulièrement à remercier tous les maîtres de conférence avec qui j'ai travaillé en TD ou en TP de chimie. Je remercie en premier lieu Catherine, Eric et David pour cette excellente expérience de l'enseignement avec vous.

Plus personnellement, durant ces trois années, j'ai eu la chance d'être très bien entouré au quotidien entre le bureau en haut et le labo en bas ! Merci à tous les anciens du CASYEN et au feu groupe COSMO pour avoir autant ambiancé le premier étage ! Dédicace spéciale à Marine, coloc' de labo parfaite pendant 1 an ! Un merci tout particulier à la team actuelle qui a réveillé Curien : Yoann le chevelu, Nico le chauve, Victor (promis, pas de surnom capillaire) et ma Chantal co-instigatrice du QGCR dans la JOIE ! Mention spéciale à Alexis, sudiste survivant de l'hécatombe du premier étage, et toujours présent pendant ces trois ans !

Enfin, je remercie infiniment tous mes amis et ma famille pour leur soutien. Les nantaises Alix et Elsa ainsi que tous les ingénieur(e)s de Rennes ! Merci pour tous les week-ends et les vacances avec vous aux quatre coins de la France. Finalement, vous étiez toujours présents grâce aux longues discussions du soir avec Caroline, la parfaite Mylène ou le fulgurant Jordan pour ne citer que vous !

Introduction générale

L'utilisation de procédés catalytiques en préférence aux procédés stœchiométriques est citée parmi les douze règles de la chimie verte édictées par Anastas et Warner en 1998.¹ Aujourd'hui, 90% des produits chimiques commerciaux possèdent au moins une étape catalytique dans leur synthèse.² Dans ce cadre, un large pan de la catalyse en chimie organique est représenté par la chimie des métaux de transition et de leurs métallocomplexes. Ainsi, la conception de nouveaux ligands est un aspect essentiel pour le développement de nouveaux complexes pour des applications en catalyse. Analogues structuraux des porphyrines et des Salens, des ligands de type dipyrrométhène bis-aniline et bis-phénol ont été étudiés dans notre groupe,³ notamment sous forme de complexes pour la catalyse d'oxydation.⁴ Etant donné la faible activité de ces catalyseurs, l'objet de cette thèse est de développer une nouvelle famille à structure proche : les dipyrrométhènes bis-triazole.



Une première partie de la thèse est consacrée à la synthèse de cette nouvelle famille. Plusieurs approches ont été envisagées dans le but de diversifier les structures du dipyrrométhène formé, par la variation du substituant R notamment.

La suite du travail est consacrée aux différentes utilisations des dipyrrométhènes bis-triazole. Ainsi, un ligand de cette famille, ainsi que ses dérivés mono-triazolium et bis-triazolium ont été étudiés en reconnaissance d'anions. Les cations triazolium ont également été valorisés pour la synthèse de complexes carbéniques. Le ligand a également été étudié pour ses propriétés de complexation. Ainsi, des complexes de coordination ont été synthétisés puis caractérisés, notamment par électrochimie. Enfin, le complexe difluoroboryle du dipyrrométhène a été réalisé pour préparer le BODIPY® correspondant. Des dérivés fluorescents liposolubles et hydrosolubles ont ainsi été synthétisés et les propriétés optiques de ces fluorophores mesurées. Ces BODIPYs® bis-triazole ont été testés pour le marquage fluorescent de cellules HeLa.

¹ P.T. Anastas, J.C. Warner, *Green chemistry: theory and practice*, Oxford University Press, **1998**.

² Q.-L. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5352.

³ L. Copey, L. Jean-Gérard, E. Framery, G. Pilet, B. Andrioletti, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4759.

⁴ S. El Ghachtouli, K. Wójcik, L. Copey, F. Szydło, E. Framery, C. Goux-Henry, L. Billon, M.-F. Charlot, R. Guillot, B. Andrioletti, A. Aukauloo, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 9090.

Table des matières

Chapitre 1. Etude bibliographique sur les dipyrrométhènes et leurs utilisations	3
1. Structure, propriétés et accès aux dipyrrométhènes	3
1.1. Généralités sur les dipyrrométhènes	3
1.2. Synthèse des dipyrrométhènes	4
1.3. Voies d'utilisation des dipyrrométhènes	7
2. Les DPM comme intermédiaires de synthèse	8
2.1. Bis-dipyrrométhènes et corroles	8
2.2. Porphyrines	10
3. Les complexes du bore : les BODIPYs	12
3.1. Structure et synthèse des BODIPYs	12
3.2. Fluorescence	14
3.3. Utilisations des BODIPYs	41
4. Métallocomplexes des dipyrrométhènes	52
4.1. Synthèse des complexes	52
4.2. Géométrie des complexes	55
4.3. Utilisations des complexes de dipyrrométhènes	57
Chapitre 2. Synthèse des dipyrrométhènes pyrrole-triazole	67
1. Synthèse et propriétés des triazoles	67
1.1. Généralités de structure et de synthèse	67
1.2. Les triazoles comme ligands	68
2. Analyse rétrosynthétique	71
3. Synthèse du DPM-bis-alcyne	71
3.1. Condensation d'un pyrrolyl-alcyne	71
3.2. Alcynylation du dipyrrométhane	74
4. Synthèse de la demi-brique	77
4.1. Analyse rétrosynthétique de l'accès à la demi-brique	77
4.2. Accès à l'alcyne vrai protégé	78
4.3. Vers l'accès à la demi-brique	79
4.4. Synthèse des dipyrrométhènes bis-triazole	82

Chapitre 3. Valorisation des dipyrrométhènes synthétisés	88
1. Reconnaissance d'anions.....	88
1.1. L'état de l'art de la reconnaissance d'anions par les DPM et les triazoles	88
1.2. Synthèse des ligands pour la reconnaissance d'anions	90
1.3. Méthodologie de calcul	92
1.4. Tests de reconnaissance d'anions	95
2. Synthèse de métallocomplexes	99
2.1. Complexes carbéniques.....	99
2.2. Complexes des dipyrrométhènes.....	110
3. Oxydation vanado-catalysée de dérivés furaniques.....	132
3.1. Etude bibliographique	132
3.1. Etudes préliminaires.....	138
3.2. Tests d'oxydation vanado-catalysée de dérivés furaniques par H ₂ O ₂	139
4. Synthèse et étude des BODIPYs bis-triazole.....	152
4.1. Etat de l'art des BODIPYs triazoles	153
4.2. Synthèse et propriétés optiques des BODIPYs bis-triazole	155
4.3. Valorisation des BODIPYs bis-triazole en marquage cellulaire	163
Conclusion.....	168
Perspectives	170
Annexes à la reconnaissance d'anions	172
Table des abréviations.....	177
Table des références bibliographiques.....	179

Chapitre 1. Etude bibliographique sur les dipyrrométhènes et leurs utilisations

1. Structure, propriétés et accès aux dipyrrométhènes

1.1. Généralités sur les dipyrrométhènes

Les dipyrrométhènes (aussi appelés *dipyrrens* en anglais, abrégés DPMs) ont été synthétisés pour la première fois par Hans Fischer en 1937.⁵ Ils sont composés de deux pyrroles liés par un pont méthène, autorisant la conjugaison électronique entre les deux hétérocycles. La numérotation systématique (IUPAC) **1** rappelée sur la Figure 1 est peu employée pour décrire les différentes positions des DPMs. La nomenclature usuelle **2** est préférée, utilisant les termes de positions α ou β -pyrroliques ainsi que de position *méso* située sur le pont méthène, dit aussi « méthine ».

Les DPMs peuvent être considérés comme des demi-porphyrines, dont la structure la plus simple est la porphine **3**. La nécessité de développer la synthèse de porphyrines peu ou pas symétriques a augmenté l'attrait des scientifiques pour les DPMs, notamment grâce à leur capacité à cristalliser, facilitant considérablement les étapes de purification.⁶

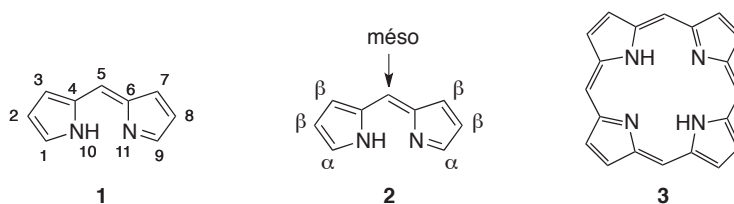


Figure 1. Nomenclature IUPAC et usuelle des dipyrrométhènes, et comparaison avec la porphine

Le dipyrrométhène **1** totalement non-substitué présente une très grande instabilité. Il se dégrade en solution à des températures supérieures à -40°C .⁷ L'absence de substitution le rend très vulnérable aux attaques électrophiles et nucléophiles.⁶ Le développement de techniques synthétiques permettant de substituer les positions α , β et *méso* ont permis d'accéder à des DPMs stables et isolables.

⁵ H. Fischer, H. Orth, *Die Chemie des Pyrrols*, Akademische Verlag. **1937**, vol. 1.

⁶ T.E. Wood, A. Thompson, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1831.

⁷ M.L. Metzker, WO Patent WO/2003/066812, **2003**.

1.2. Synthèse des dipyrrométhènes

De manière générale, les dipyrrométhènes sont synthétisés par condensation de deux dérivés pyrroliques sur un dérivé carbonylé, formant le pont *méso* pendant la réaction. Les différentes voies d'accès aux DPMs ont été résumées par Brückner *et al.*⁸

Les DPMs symétriques peuvent être obtenus (Schéma 1) par condensation de deux équivalents d'un pyrrole **4** sur un halogénure d'acide permettant d'accéder à un dipyrrométhène symétrique *méso*-substitué **5**, protonné à cause des conditions acides. Dans ce cas, le pyrrole doit posséder une de ses deux positions α libre pour permettre l'attaque nucléophile sur le dérivé carbonylé.

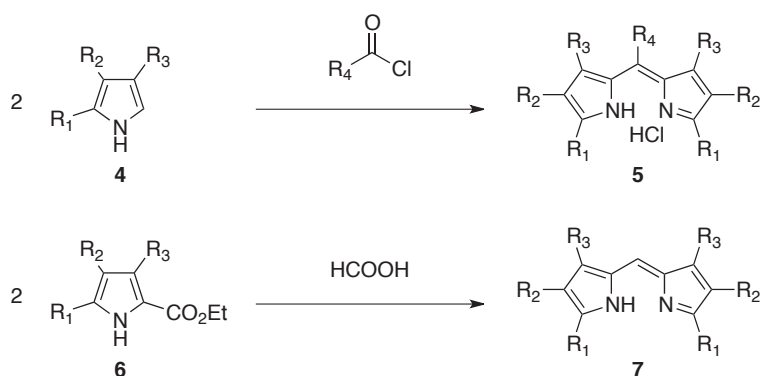


Schéma 1. Synthèse d'un DPM symétrique

La libération de la position α peut aussi se faire *in situ* par décarboxylation d'un pyrrolyl-ester **6** par l'acide formique.⁸ Il joue également le rôle de synthon carbonyle donnant accès au DPM symétrique **7** non-substitué en position *méso*.

L'accès aux DPMs dissymétriques (Schéma 2) nécessite la pré-fonctionnalisation d'un pyrrole par un groupement carbonylé. La présence d'un aldéhyde **8** en position α permet après attaque d'un autre pyrrole par catalyse acide d'obtenir le dipyrrométhène dissymétrique **9** non-substitué en position *méso*. Dans le cas d'une pré-fonctionnalisation par une cétone **10**, la condensation avec le pyrrole est activée par POCl₃ pour conduire au DPM dissymétrique *méso* substitué **11**.⁹

⁸ C. Brückner, V. Karunaratne, S.J. Rettig, D. Dolphin, *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 2182.

⁹ C. Yu, L. Jiao, X. Tan, J. Wang, Y. Xu, Y. Wu, G. Yang, Z. Wang, E. Hao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7688.

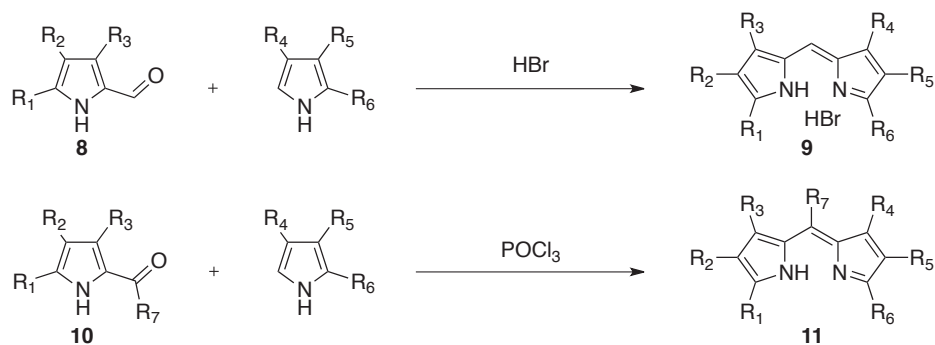


Schéma 2. Synthèse des DPM dissymétriques

Dans les cas présentés ci-dessus, la condensation conduit directement à la formation du dipyrrométhène (forme oxydée), dans lequel les deux pyrroles sont conjugués. La condensation peut également donner un intermédiaire non-conjugué, appelé dipyrrométhane. Ils ont pour caractéristique d'avoir au moins un atome d'hydrogène en position *méso*. Lindsey *et coll.* ont particulièrement travaillé à la synthèse de ces intermédiaires, précurseurs de porphyrines.¹⁰ La condensation du pyrrole sur des dérivés du benzaldéhyde (Schéma 3) permet d'obtenir des dipyrrométhanes symétriques **12** par catalyse acide à l'indium en grandes quantités (>10 grammes).¹¹

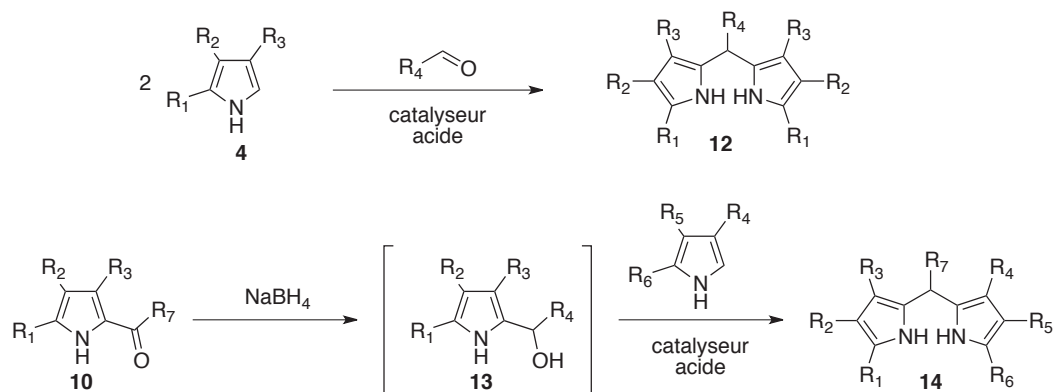


Schéma 3. Synthèse de dipyrrométhanes

Les dipyrrométhanes dissymétriques sont obtenus à partir d'un 2-acylpyrrole **10** réduit *in situ* en alcool **13**, sur lequel se condense un deuxième pyrrole en catalyse acide.¹⁰ Ces dipyrrométhanes peuvent être les cibles recherchées, ou bien des intermédiaires de synthèse de DPM. En effet, le dipyrrométhane **14** peut être oxydé en DPM **11**. A l'origine, cette réaction a été réalisée avec FeCl₂.⁵ Toutefois, le chlorure ferreux nécessite un substrat hexasubstitué. Les dérivés quinoniques sont généralement utilisés pour leur meilleure tolérance fonctionnelle (Schéma 4). L'oxydant le plus

¹⁰ C.-H. Lee, J.S. Lindsey, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 11427.

¹¹ J.K. Laha, S. Dhanalekshmi, M. Taniguchi, A. Ambroise, J.S. Lindsey, *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, *7*, 799.

efficace est la DDQ, alors que le *p*-chloranile (oxydant moins puissant) peut être préféré pour sa réactivité plus douce.⁶

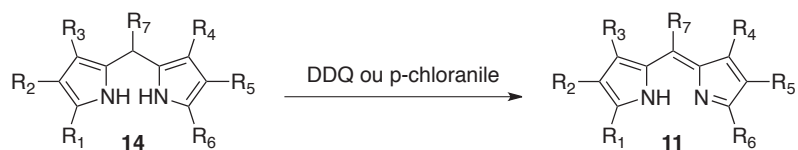


Schéma 4. Oxydation d'un dipyrrométhane en DPM

On dénombre plus de 190 000 molécules référencées dans la littérature contenant le motif dipyrrométhène **1** dans leur structure.¹² Ceci démontre le très large champ d'application des DPM, et des molécules qui contiennent ce motif : porphyrines, complexes, BODIPYs®, etc.

¹² Source : SciFinder, 30 Juillet 2016.

1.3. Voies d'utilisation des dipyrrométhènes

Les DPMs peuvent être utilisés directement comme ligands pour la synthèse de complexes de coordination, comme décrit sur la partie droite du Schéma 5.

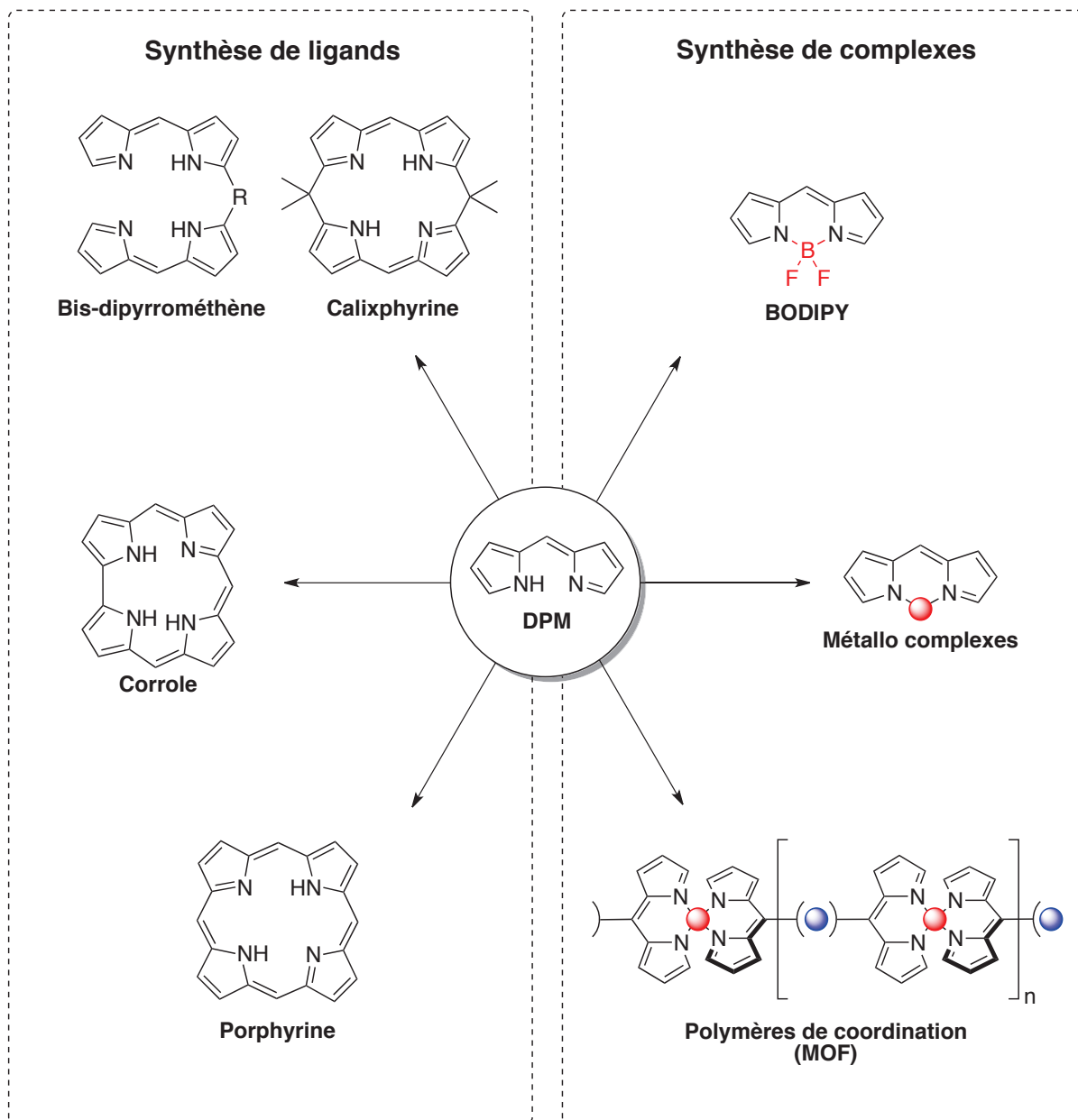


Schéma 5. Principales utilisations des DPM vers la synthèse de ligands ou de complexes

Les BODIPYs® (Boron DIPYrrromethenes) représentent une des voies d'application principales des DPM. Un BODIPY (le ® sera omis par la suite)¹³ est caractérisé par la complexation d'un atome de bore par les azotes d'un DPM. Le complexe obtenu porte généralement un groupement difluoroboryle BF₂. Ces composés présentent des propriétés optiques uniques, particulièrement de

¹³ « BODIPY® » déposé par Invitrogen.

fluorescence.¹⁴ A l'instar du bore, un très grand nombre de métaux peuvent être complexés aux DPMs pour fournir les métallo complexes correspondants.⁶ Ceux-ci possèdent notamment des applications en catalyse¹⁵ ou en luminescence.¹⁶ La complexation peut être réalisée à partir d'un DPM pré-fonctionnalisé ayant plusieurs sites de coordination. Ce type de ligand permet d'accéder à des polymères de coordination,¹⁷ et potentiellement des MOF (Metal-Organic Frameworks).¹⁸ Toute cette partie concernant les complexes des DPMs et leurs applications sera développée dans un second temps.

Une première partie plus brève sera consacrée à décrire l'utilisation des DPMs comme intermédiaires à la synthèse d'autres ligands, notamment macrocycliques décrits sur le bloc gauche du Schéma 5.

2. Les DPM comme intermédiaires de synthèse

2.1. Bis-dipyrrométhènes et corroles

Les corroles sont des ligands tétrapyrroliques aromatiques possédant 4 unités pyrroliques et 3 atomes de carbone *méso*. Ces ligands sont rencontrés dans la nature, fréquemment sous forme de complexe de cobalt, telle que la vitamine B₁₂.¹⁹

Les dipyrrométhènes, et plus particulièrement les bis-dipyrrométhènes, peuvent être utilisés comme précurseurs à la synthèse de ligands macrocycliques, tels que les corroles ou les porphyrines.^{6,20} Les bis-DPMs et les corroles seront développés dans un premier temps, et les porphyrines dans le prochain paragraphe.

Les bis-DPMs sont des molécules où deux dipyrrométhènes sont liés. Ils peuvent être liés par les positions α ou β , avec des espaceurs R₁ ou directement.⁶ Dans un premier temps, nous considérerons les bis-DPMs sans espaceurs **16a**, liés par les positions α,α' (bipyrroles).

Ils sont obtenus à partir de deux DPM identiques complexés autour d'un métal, généralement le nickel (Schéma 6).^{17,21,22} Cette technique permet la création du pont α,α' entre les deux DPM par

¹⁴ A. Loudet, K. Burgess, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891.

¹⁵ E.T. Hennessy, T.A. Betley, *Science*, **2013**, *340*, 591.

¹⁶ S. Baudron, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 7498.

¹⁷ Q. Miao, J.-Y. Shin, B.O. Patrick, D. Dolphin, *Chem. Commun.* **2009**, 2541.

¹⁸ R. Sakamoto, T. Iwashima, M. Tsuchiya, R. Toyoda, R. Matsuoka, J.F. Kögel, S. Kusaka, K. Hoshiko, T. Yagi, T. Hagayama, H. Nishihara, *J. Mater. Chem. A*, **2015**, *3*, 15357.

¹⁹ M. Giedyk, K. Goliszewska, D. Gryko, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3391.

²⁰ M. Bröring, F. Brégier, R. Krüger, C. Kleeberg, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 5505.

²¹ H. Ruffin, S.A. Baudron, D. Salazar-Mendoza, M.W. Hosseini, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2449.

²² H.S. Gill, I. Finger, I. Bozidarević, F. Szydło, M.J. Scott, *New J. Chem.* **2005**, *29*, 68.

l'oxydation à la DDQ. Le nickel est ensuite décomplexé par traitement aqueux acide pour donner le bis-DPM **22**.

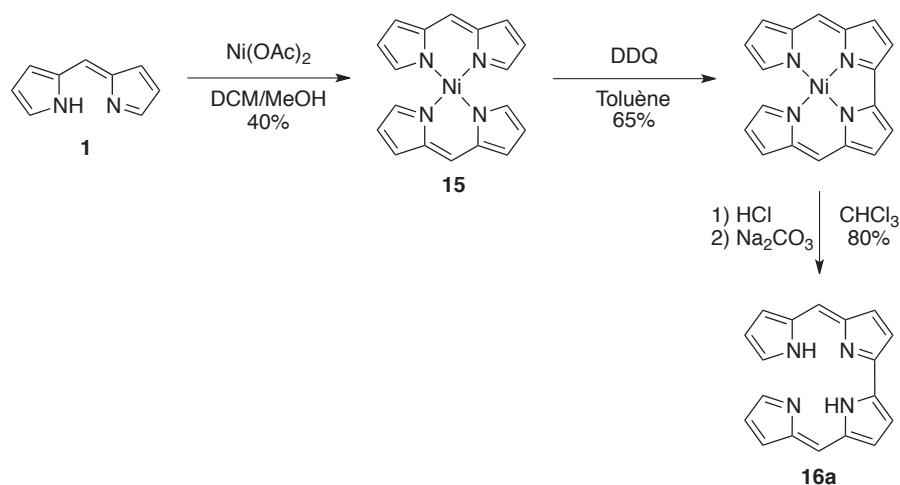


Schéma 6. Synthèse d'un bis-DPM sans pont méso

En 2012, Ito *et al.* ont synthétisé le premier norcorrole entièrement caractérisé.²³ Obtenu sous forme de complexe de nickel, ce macrocycle à 16 électrons est antiaromatique. Il est cependant sensible à l'oxydation et peut former à l'air l'oxacorrole. (Schéma 7)

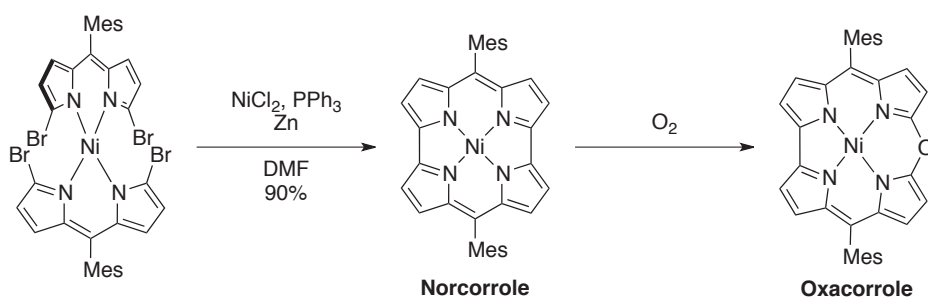


Schéma 7. Synthèse du norcorrole

Le bis-dipyrrométhène ponté **16b** est synthétisé à partir du dipyrrométhane dans les conditions de condensation décrites auparavant (Schéma 2). La réaction réalisée en milieu acide donne le composé **16b** sous forme de sel dihydrobromique (Schéma 8).²⁴

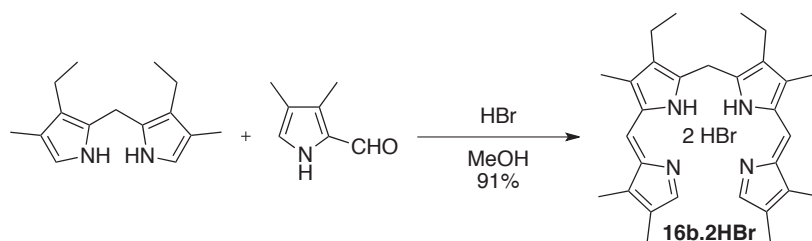


Schéma 8. Synthèse d'un bis-DPM ponté CH₂

²³ T. Ito, Y. Hayashi, S. Shimizu, J.-Y. Shin, N. Kobayashi, H. Shinokubo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8542.

²⁴ E.A. Kolodina, T.V. Lubimova, S.A. Syrbu, A.S. Semeikin, *Macroheterocycles*, **2009**, *2*, 33.

Le plus généralement, l'accès aux corroles se fait à partir d'un intermédiaire tétrapyrrolique **17** possédant les trois ponts *méso* insaturés. Ce tétrapyrrole cyclise en conditions oxydantes pour donner le corrole **18** correspondant (Schéma 9).²⁵

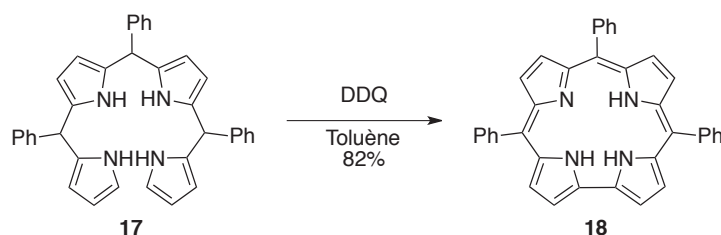


Schéma 9. Synthèse usuelle des corroles

Ainsi, les bis-DPMs permettent l'accès à des ligands macrocycliques tels que les corroles ou les porphyrines, mais ils possèdent également des applications en chimie de coordination, pour la synthèse de MOF notamment, développée ultérieurement.

2.2. Porphyrines

Les porphyrines sont des ligands tétrapyrroliques aromatiques composés de quatre unités pyrroliques liées par quatre ponts méthènes. Ainsi que pour les dipyrrométhènes, Fischer a été pionnier dans la synthèse des porphyrines.²⁶ Les premières synthèses furent décrites à partir de dipyrrométhènes α -bromés réagissant avec des DPM α -méthylés à très haute température (> 220°C).²⁷ Cette méthode permet d'obtenir **19** et **20** avec une symétrie réduite (Schéma 10). Aussi, les positions *méso* ne sont pas substituées par cette méthode.²⁸

²⁵ G. Aydin, B. Temelli, C. Unaleroglu, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 7583.

²⁶ H. Fischer, K. Zeile, *Ann. Chem.* **1929**, 468, 98.

²⁷ H. Fischer, H. Orth, *Die Chemie des Pyrrols*, Akademische Verlag. **1937**, vol. II, part i.

²⁸ J.B. Paine, C.K. Chang, D. Dolphin, *Heterocycles*, **1977**, 7, 831.

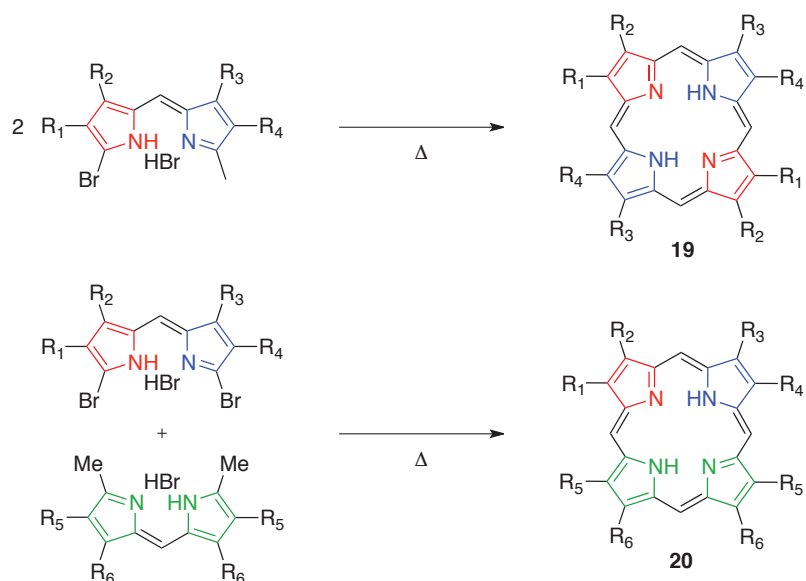


Schéma 10. Porphyrines à symétrie réduite par méthode de Fischer

Johnson et Kay²⁹ ont montré que les bis-DPM peuvent également cycliser par oxydation avec l'acétate de cuivre à chaud pour former une porphyrine (Schéma 11). Cette méthode ne permet pas non plus d'obtenir des porphyrines *méso*-substituées.

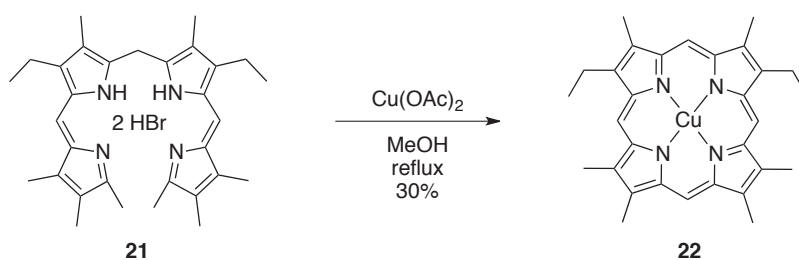


Schéma 11. Cyclisation oxydative d'un bis-DPM par $\text{Cu}(\text{OAc})_2$

Rothemund³⁰ décrit en premier la synthèse de porphyrines *méso* substituées à partir de pyrrole et d'aldéhydes. Sa méthode fut ensuite améliorée par Adler *et al.*,³¹ (Schéma 12) et reste la technique de référence pour l'obtention de la tétraphénylporphyrine (TPP).³²

²⁹ A.W. Johnson, I.T. Kay, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 2418.

³⁰ P. Rothemund, *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 57, 2010.

³¹ A.D. Adler, F.R. Longo, J.D. Finarelli, J. Goldmacher, J. Assour, L. Korasakoff, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 476.

³² K.M. Smith, *New J. Chem.* **2016**, 40, 5644.

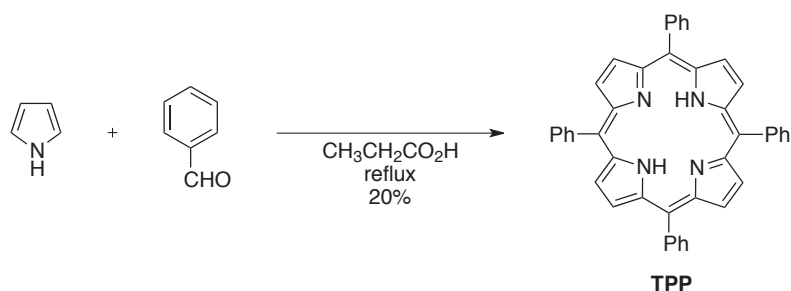


Schéma 12. Synthèse de la TPP par la méthode d'Adler

De manière générale, les porphyrines *méso*-substituées ne sont pas synthétisées à partir des dipyrrométhènes, mais des dipyrrométhanés. Cette chimie très vaste a permis la synthèse de toutes les combinaisons de porphyrines *méso*-substituées, portant jusqu'à 4 aryles différents.³³

3. Les complexes du bore : les BODIPYs

3.1. Structure et synthèse des BODIPYs

Les complexes du bore des DPMs sont appelés BODIPYs. La majorité des BODIPYs décrits dans la littérature sont les complexes BF_2 ,¹⁴ le premier ayant été décrit par Treibs et Kreuzer en 1968.³⁴ Les BODIPYs sont formellement des zwitterions à charges contigües, N^+ et B^- . Cependant, ils sont généralement écrits sous forme neutre (Figure 2) pour simplifier le dessin. A l'image des DPMs, la nomenclature usuelle α , β et *méso* est préférée. Toutefois, les positions β ont parfois besoin d'être discriminées, auquel cas on parle des positions 1, 2, 6 et 7.

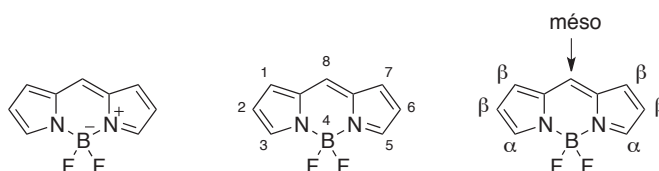


Figure 2. Structure et nomenclature d'un BODIPY

La synthèse classique des BODIPYs se fait à partir des DPM (cas 1), par traitement avec un excès de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ avec une base azotée (triéthylamine, base de Hünig, DBU)^{35,36} dans le dichlorométhane (Schéma 13).³⁷ La synthèse des BODIPYs peut également se faire en one-pot à partir d'un dérivé

³³ J.S. Lindsey, in *The Porphyrin Handbook*, ed. K.M. Kadish, K.M. Smith, R. Guilard, Academic Press, New York, **2000**, vol. 1, 46-118.

³⁴ A. Treibs, F.H. Kreuzer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 718, 208.

³⁵ B.R. Groves, S.M. Crawford, T. Lundrigan, C.F. Matta, S. Sowlati-Hashjin, A. Thompson, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 816.

³⁶ L. Wu, K. Burgess, *Chem. Commun.* **2008**, 4933.

³⁷ S.M. Crawford, A. Thompson, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1424.

pyrrolique (cas 2).³⁸ Le DPM est alors généré *in situ* par condensation de deux dérivés pyrroliques en catalyse acide, puis les réactifs pour la formation du BODIPY sont ajoutés pour fournir le produit souhaité. Le DPM peut également être généré *in situ* par condensation promue par POCl₃ (cas 3).³⁶

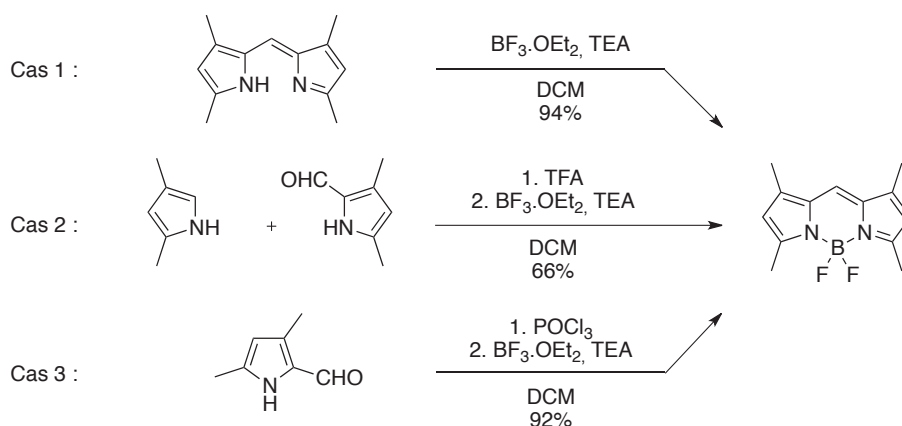


Schéma 13. Synthèse usuelle d'un BODIPY

Bien que le premier BODIPY fût synthétisé en 1968, le BODIPY le plus simple, non substitué (Figure 2), le fut pour la première fois en 2009 par Jung *et coll.*³⁹ La difficulté pour la synthèse de ce BODIPY repose sur l'instabilité du DPM correspondant discutée précédemment (Paragraphe 1.1).

Les BODIPYs sont largement exploités pour leurs propriétés optiques. En effet, ces composés sont fluorescents (Figure 3) généralement avec de très hauts rendements quantiques.³⁶ De plus, ils présentent une grande stabilité chimique (polarité du solvant, pH). Grâce à ces propriétés physico-chimiques remarquables, les BODIPYs possèdent de nombreuses applications dans le marquage, la détection ou la photocatalyse qui seront détaillées par la suite.



Figure 3. Peptides marqués par différents BODIPY en solution dans le méthanol, sous lumière UV.⁴⁰

La fluorescence des BODIPYs (couleur, rendement quantique) est fonction de la structure du ligand et de la nature du solvant.⁴¹ Un pan de la chimie des BODIPYs repose sur le choix des substituants, la technique d'introduction de ces groupes fonctionnels, ainsi que leur position (α , β , *méso*, B-) pour obtenir le fluorophore aux propriétés optiques désirées. L'autre pan repose sur le design global du

³⁸ A.M. Huynh, J. Menges, M. Vester, T. Dier, V. Huch, D.A. Volmer, G. Jung, *ChemPhysChem*, **2016**, *17*, 433.

³⁹ A. Schmitt, B. Hinkeldey, M. Wild, G. Jung, *J. Fluoresc.* **2009**, *19*, 755.

⁴⁰ http://www.chinapeptides.com/technology_t4, consulté le 18/05/2016.

⁴¹ W. Zhao, E.M. Carreira, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7254.

fluorophore, ou l'ajout de groupes fonctionnels supplémentaires pour apporter au BODIPY sa fonction, et qu'il soit un outil de marquage, de détection ou un photocatalyseur.^{36,42,43}

3.2. Fluorescence

La fluorescence est un type de luminescence. Elle correspond à l'émission de lumière d'une substance immédiatement après qu'elle ait absorbé un rayonnement électromagnétique. Ce phénomène est observé dans la nature, que ce soit chez des animaux,⁴⁴ des végétaux⁴⁵ ou des minéraux.⁴⁶ Ainsi, la fluorescence peut provenir de matériaux inorganiques tels que la calcite,⁴⁷ ou de molécules organiques aromatiques naturelles comme la quinine.⁴⁸ Bien que ce phénomène ait été observé depuis plusieurs siècles, le terme « fluorescence » ne sera défini par Stokes qu'en 1852 à ce qui était appelé naguère « la réflexion dispersive ».⁴⁹

3.2.1. Théorie de la fluorescence

3.2.1.1. Introduction aux interactions lumière-matière

Tous les principes sur lesquels repose la fluorescence ont été résumés par Lakowicz.⁵⁰ Etant donné nos domaines d'applications, nous considérerons par la suite la fluorescence des molécules organiques.

Sans lumière, les électrons de la molécule se situent dans l'état fondamental S_0 , distribués entre les différents états vibrationnels selon la loi de Boltzmann. A température ambiante, l'énergie thermique n'est pas suffisante pour peupler de manière significative les états vibrationnels excités.⁵⁰

Pour observer la fluorescence, un électron doit être excité dans l'état S_1 ou dans un état supérieur par absorption d'un photon.

Pour une molécule sans groupement fonctionnel tel qu'un alcane, un rayonnement de longueur d'onde inférieure à 160 nm est nécessaire pour exciter un électron, ce qui est très énergétique, supérieur même à l'énergie de dissociation d'une liaison C-C. Les rayons nécessaires à l'excitation sont ionisants ; c'est pourquoi les alcanes n'absorbent pas de lumière et sont incolores. En revanche,

⁴² N. Boens, V. Leen, W. Dehaen, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1130.

⁴³ T. Kowada, H. Maeda, K. Kikuchi, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 4953.

⁴⁴ J.S. Sparks, R.C. Schelly, X.L. Smith, M.P. Davis, D. Tchernov, V.A. Pieribone, D.F. Gruber, *PLoS ONE*, **2014**, *9*, e83259.

⁴⁵ M.N. Ravishankara, N. Shrivastava, H. Padh, M. Rajani, *Planta Medica*, **2001**, *67*, 294.

⁴⁶ H.J. Rose, I. Adler, F.J. Flanagan, *Appl. Spectrosc.* **1963**, *17*, 81.

⁴⁷ S. Bhagavantam, P.G. Puranik, *Nature*, **1952**, *169*, 37.

⁴⁸ J.E. O'Reilly, *J. Chem. Educ.* **1975**, *52*, 610.

⁴⁹ G.G. Stokes, *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* **1852**, *142*, 463.

⁵⁰ J.R. Lakowicz, *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 2^e éd., 1999.

les électrons π des doubles et triples liaisons sont moins fortement liés et peuvent être excités par des photons de plus basse énergie, mais encore dans le domaine de l'ultra-violet.

La succession de liaisons π séparées de liaisons σ (molécule conjuguée) permet l'excitation par un photon de lumière visible. C'est pour cette raison que les fluorophores organiques sont des molécules possédant plusieurs liaisons π conjuguées, ou sont aromatiques (Figure 4).

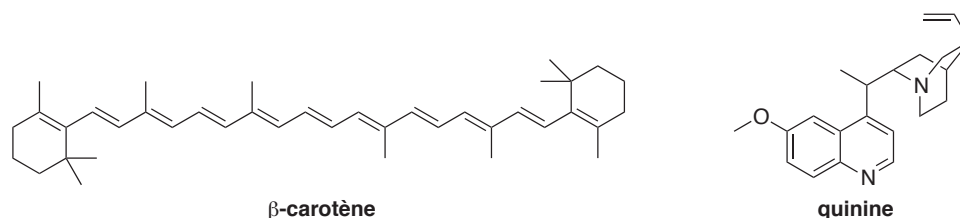


Figure 4. Molécules naturelles fluorescentes, à liaisons π conjuguées

3.2.1.2. Diagramme de Jabłoński

Soumise à un rayonnement électromagnétique, une molécule peut donc présenter des électrons excités. Le diagramme de Jabłoński (Figure 5) est souvent utilisé pour décrire les événements probables faisant suite à cette excitation.⁵¹

Lorsque la molécule absorbe un ou plusieurs photons, nous observons le passage d'un électron de l'état fondamental S_0 à un état excité S_1 ou supérieur (S_2 , etc.) : il s'agit du processus d'absorption. Selon le nombre et le niveau d'énergie des états excités S_n , on obtiendra n bandes d'absorption en spectroscopie UV-visible. Ainsi la transition $S_0 \rightarrow S_2$ (en bleu) donnera une bande d'absorption de plus haute énergie (λ_{abs} plus basse) que la transition $S_0 \rightarrow S_1$ (en vert).

Après absorption, l'électron excité cherchera à regagner l'état fondamental en perdant de l'énergie. Dans l'immense majorité des molécules, le retour de l'électron vers S_0 se fera par relaxation non-radiative, qui n'émettra donc pas de lumière (flèches pointillées oranges Figure 5).

⁵¹ A. Jabłoński, *Nature*, **1933**, 131, 839.

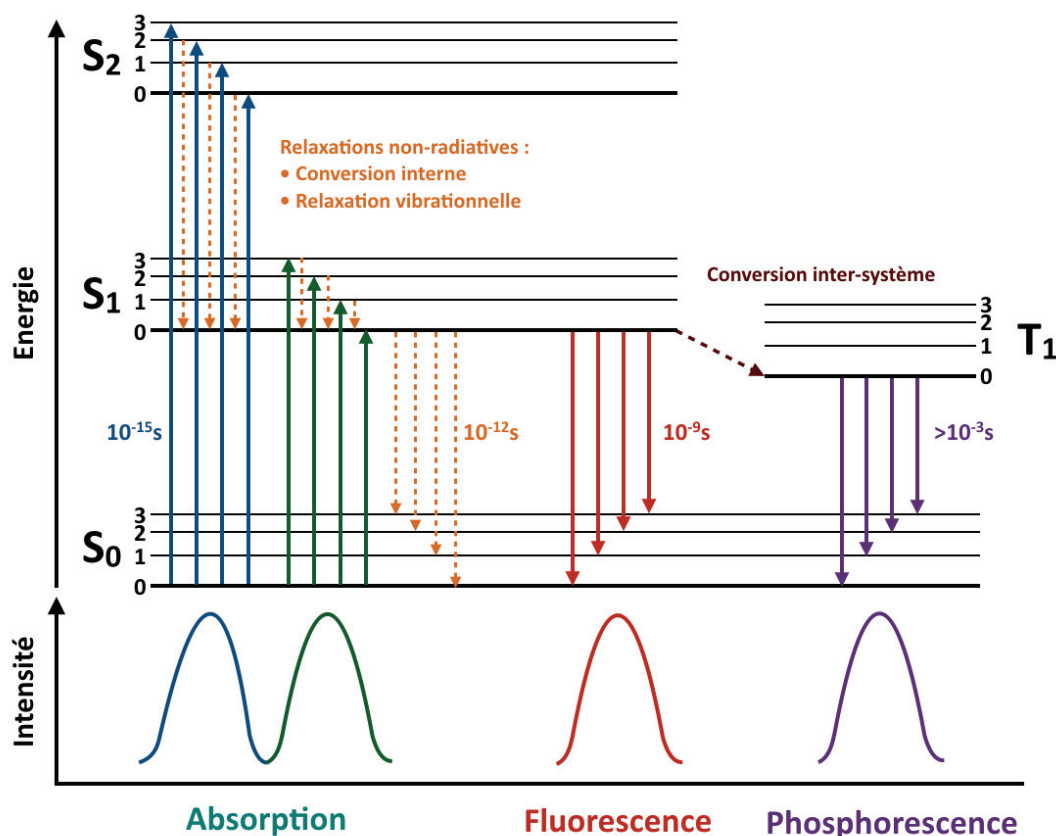


Figure 5. Diagramme de Jablonski

Dans le cas des molécules fluorescentes telles que les BODIPYs, la désexcitation peut se faire par émission d'un photon. Selon la Loi de Kasha, la transition radiative sera toujours du type $S_{1,0} \rightarrow S_{0,x}$.⁵² Ainsi, après excitation de l'état fondamental dans les états $S_{1,x}$ et $S_{2,x}$, les électrons devront redescendre par le palier de l'état $S_{1,0}$ avant émission d'un photon. Cette perte d'énergie peut se faire par conversion interne ($S_n \rightarrow S_1$) ou par relaxation vibrationnelle ($S_{1,x} \rightarrow S_{1,0}$). L'énergie perdue par ces transitions non-radiatives fait que l'énergie d'absorption est toujours supérieure à l'énergie d'émission. Cela a pour conséquence l'apparition d'un décalage bathochrome (vers le rouge) entre la bande d'absorption et la bande d'émission appelé déplacement de Stokes (Figure 6) en spectroscopie UV-visible.

Lorsque qu'un électron se situe en $S_{1,0}$, il peut ne pas rejoindre directement l'état fondamental pour générer la fluorescence, mais gagner l'état triplet T_1 par conversion inter-système (flèche pointillée marron Figure 5). Etant donné l'état de spin différent des niveaux singulet et triplet, les transitions $S_1 \rightarrow T_1$ et $T_1 \rightarrow S_0$ ne sont pas permises par la règle de sélection. Toutefois, elles peuvent avoir lieu par couplage spin-orbite.

⁵² M. Kasha, *Discuss. Faraday Soc.* **1950**, 9, 14.

Les temps de désexcitation radiatif sont très courts en fluorescence, de l'ordre de la nanoseconde car la loi de conservation de l'état de spin $\Delta S = 0$ est respectée. En revanche, la phosphorescence repose sur des transitions de spin non-permises $\Delta S \neq 0$. Ainsi les durées d'émission sont plus élevées de plusieurs ordres de grandeur.

3.2.2. Analyses fluorimétriques

Les propriétés de fluorescence des molécules sont caractérisées par plusieurs paramètres physiques :

- Le spectre d'absorption, et la longueur d'onde d'absorption maximale λ_{\max}
- Le spectre d'émission, et la longueur d'onde d'émission maximale λ_{em}
- Le spectre d'excitation, et la longueur d'onde d'excitation maximale λ_{ex}
- Le coefficient d'extinction molaire ϵ
- Le rendement quantique Φ
- La brillance, traduisant l'intensité de fluorescence. Brillance = $\epsilon \cdot \Phi$
- Le temps de demi-vie τ
- Les constantes de désexcitation radiative k_R et non-radiative k_{NR}

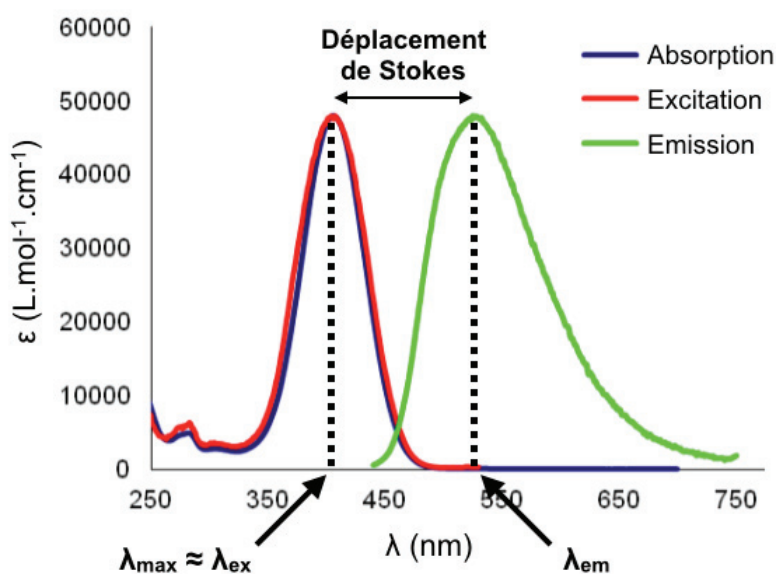


Figure 6. Exemple de spectres obtenus en fluorimétrie et illustration du déplacement de Stokes⁵³

Tous ces paramètres sont dépendants du solvant (nature et pH) dans lequel ils sont mesurés ; on parle de solvatochromisme.³⁶

⁵³ D. Frath, S. Azizi, G. Ulrich, R. Ziessel, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4774.

La spectroscopie UV-visible permet d'obtenir rapidement λ_{\max} (Figure 6) ainsi que le coefficient d'extinction molaire déterminé par la loi de Beer-Lambert :

$$A = \epsilon.l.c \quad \text{avec}$$

A : absorbance ou densité optique (sans unité)
 ϵ : coefficient d'extinction molaire ($\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)
 l : largeur de la cuve d'analyse (cm)
 c : concentration en analyte (mol.L^{-1})

Le spectre d'émission est obtenu avec un fluorimètre par acquisition du spectre de lumière émise pour une longueur d'onde d'excitation donnée, généralement proche de λ_{\max} . Inversement, le spectre d'excitation est enregistré par acquisition de l'intensité de la lumière émise à une longueur d'onde donnée (généralement λ_{em}), et ce pour différentes longueurs d'onde d'excitation. Les spectres d'absorption et d'excitations sont très souvent identiques dans la mesure où la bande d'absorption majoritaire est généralement $S_0 \rightarrow S_1$ et le spectre d'émission représente la bande $S_1 \rightarrow S_0$.

Pour mesurer le temps de demi-vie d'un fluorophore, le composé est soumis à une brève impulsion lumineuse, de l'ordre de la picoseconde. La lumière émise par fluorescence est ensuite collectée et la courbe $I = f(t)$ est tracée. Elle suit une loi d'exponentielle décroissante (Figure 7).

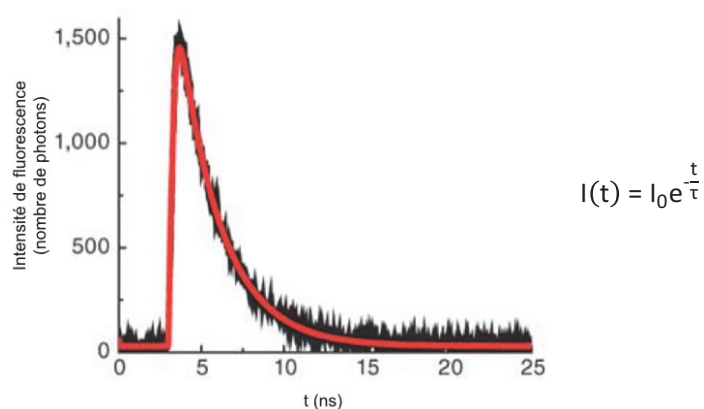


Figure 7. Mesure de la fluorescence d'un échantillon après une impulsion lumineuse⁵⁴

On peut ensuite déterminer graphiquement le temps de demi-vie, car $t = \tau$ lorsque $I = \frac{1}{e} I_0$.

Enfin, le rendement quantique est défini comme le nombre de photons émis par nombre de photons absorbés. Il traduit donc la capacité de la substance à réémettre la lumière qu'elle a absorbée. Un étalon externe est généralement utilisé pour réaliser cette mesure.⁵⁵ Cet étalon est une molécule fluorescente dont le rendement quantique est connu. Le fluorophore étudié et la référence sont

⁵⁴ T.A. Laurence, B.A. Chromy, Nat. Methods, 2010, 7, 338.

⁵⁵ J.C. Er, M.K. Tang, C.G. Chia, H. Liew, M. Vendrell, Y.T. Chang, Chem. Sci. 2013, 4, 2168.

excités à une longueur d'onde commune, et on relève l'aire de la bande d'émission traduisant la quantité de lumière émise par les fluorophores. On relève également l'absorbance des composés à cette longueur d'onde. Cette opération est reproduite en variant les concentrations pour plus de précision, et on obtient le rendement quantique du produit par l'équation suivante :

$$\Phi_{\text{prod}} = \Phi_{\text{ref}} \left(\frac{F_{\text{prod}}}{F_{\text{ref}}} \right) \left(\frac{\text{Abs}_{\text{ref}}}{\text{Abs}_{\text{prod}}} \right) \left(\frac{\eta_{\text{prod}}}{\eta_{\text{ref}}} \right)^2 \text{ avec}$$

F : l'aire de la bande d'émission du fluorophore

Abs : l'absorbance à la longueur d'onde d'excitation

η : l'indice de réfraction des solvants

Les constantes de désexcitation radiative k_R et non-radiative k_{NR} sont calculées à partir du rendement quantique et du temps de demi-vie. Ainsi, $k_R = \frac{\Phi}{\tau}$ et $k_{NR} = \frac{1 - \Phi}{\tau}$

Ces constantes (en s^{-1}) permettent d'établir la vitesse des désexcitations d'un fluorophore à produire de la lumière (k_R) ou à perdre de l'énergie sans émission de lumière (k_{NR}).

3.2.3. Relations structure et propriétés optiques des BODIPY

Comme expliqué précédemment, la couleur d'un fluorophore sera régie par la différence d'énergie entre le niveau S_1 (que l'on peut considérer comme la LUMO dans le cas d'une molécule non-excité) et l'état fondamental S_0 , considéré comme la HOMO (Figure 8).

La couleur de chaque flèche représente la couleur absorbée ou émise par un fluorophore. Ainsi, on observe qu'un gap énergétique plus faible entre la HOMO et la LUMO engendre un déplacement vers le rouge de l'émission du BODIPY.

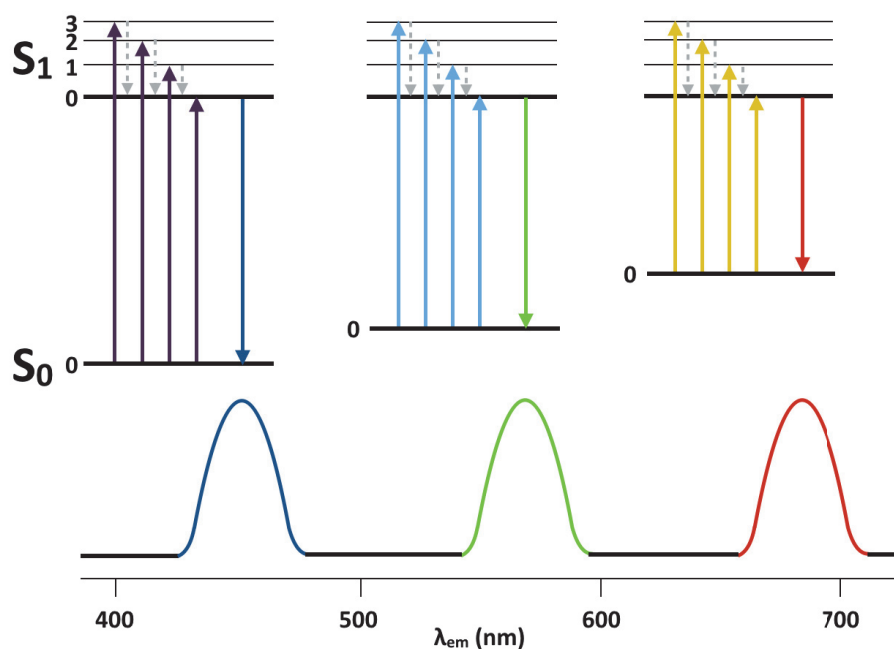


Figure 8. Relation entre gap énergétique et couleur émise

Trois possibilités se présentent pour permettre un déplacement de l'émission vers le rouge :

- Monter le niveau énergétique de la HOMO, permis notamment par un enrichissement électronique du BODIPY, comme représenté Figure 8.
- Diminuer le niveau énergétique de la LUMO. Par analogie, ceci est obtenu par appauvrissement électronique du fluorophore.
- Faire ces deux opérations à la fois, ce qui revient à créer des molécules de type « push-pull » par des ajouts de substituants donneurs et attracteurs sur la molécule.

Afin d'obtenir le BODIPY avec les propriétés optiques souhaitées (λ_{abs} , λ_{em} , Φ), le fluorophore est construit avec des substituants sur une ou plusieurs positions du squelette.⁵⁶ Sans pouvoir donner des règles absolues sur l'influence optique des substitutions, des grandes tendances se dégagent pour rationaliser les effets hypsochrome, bathochrome ou sur le rendement quantique des substituants et de leur position.⁵⁷

3.2.3.1. Modification et substitution de la position *méso*

Lorsqu'elle est substituée, la position *méso* du BODIPY est généralement occupée par un cycle aromatique ou un groupe méthyle.⁴² Ceci s'explique par la facilité d'accès aux DPM correspondants

⁵⁶ G. Ulrich, R. Ziessel, A. Harriman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1184.

⁵⁷ J. Bañuelos, *Chem. Rec.* **2016**, *16*, 335.

(Chapitre 1.1.1). De plus, la position *méso*-aromatique est sensible à l'oxydation lorsqu'elle est libre ($C_{\text{meso-H}}$).¹⁴ L'ajout d'un substituant, typiquement un aryle, permet de supprimer ce site d'attaque.

Ces cycles benzéniques ont un effet assez faible sur λ_{em} , dû à la non-coplanarité de l'aromatique en position *méso* et du BODIPY (Figure 9).^{14,58,59,60,61}

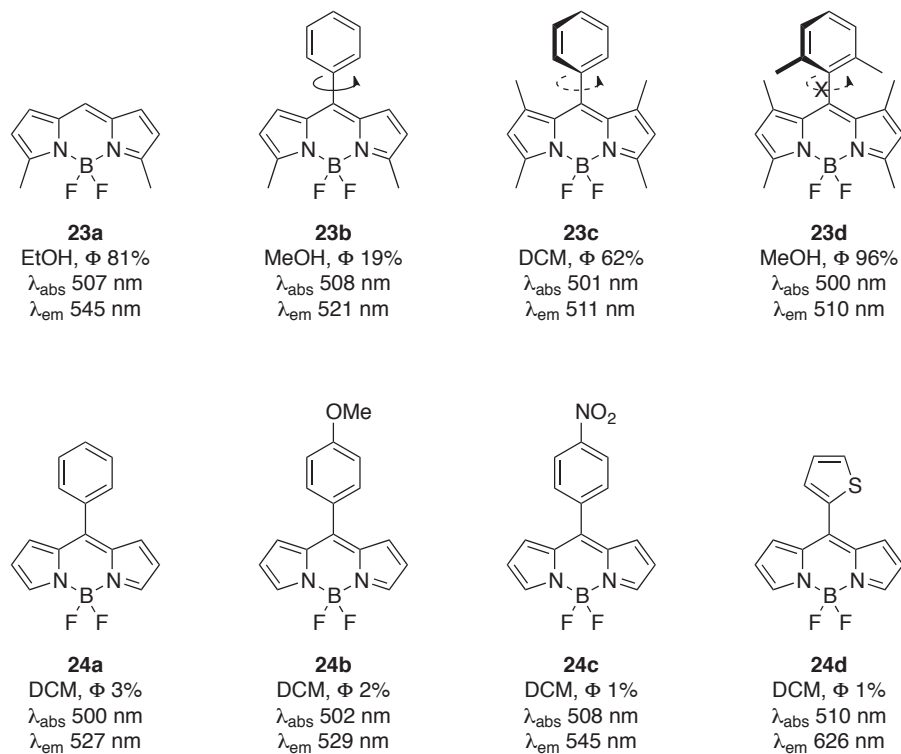


Figure 9. Comparaison des propriétés optiques des BODIPY *méso*-aryliques

En effet, on observe un angle dièdre entre le BODIPY et le *méso*-phényle d'environ 50° pour **23b**, limitant fortement la conjugaison. Par ajout de substituants 1,7-diméthyle sur le BODIPY **23c** ou 2,6-diméthyle sur le phényle **23d**, l'angle dièdre observé approche 90°.^{62,63} Dans ces conditions, il n'y a pas de recouvrement, et donc pas de conjugaison entre le BODIPY et le *méso*-phényle.

Les légères différences de λ_{abs} , λ_{em} et Φ sur **24a**, **24b** et **24c** prouvent que malgré des densités électroniques du *méso*-aromatique très différentes, l'effet sur les propriétés optiques est faible.⁶⁴ En revanche, le *méso*-thiophényle **24d**, coplanaire du BODIPY, possède un très fort effet sur la longueur d'onde d'émission du BODIPY.

⁵⁸ E. Vos de Wael, J.A. Pardoën, J.A. von Koeveringe, J. Lugtenburg, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1977**, 96, 306.

⁵⁹ W. Qin, M. Baruah, M. Van der Auweraer, F.C. De Schryver, N. Boens, *J. Phys. Chem. A*, **2005**, 109, 7371.

⁶⁰ H. Wang, M. Graça H. Vicente, F.R. Fronczek, K.M. Smith, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 5064.

⁶¹ H. Sunahara, Y. Urano, H. Kojima, T. Nagano, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5597.

⁶² Y. Hiruta, H. Koiso, H. Ozawa, H. Sato, K. Hamada, S. Yabushita, D. Citterio, K. Suzuki, *Org. Lett.* **2015**, 17, 3022.

⁶³ P. Gautam, B. Dhokale, S.M. Mobin, R. Misra, *RSC Adv.* **2012**, 2, 12105.

⁶⁴ C. Yu, L. Jiao, H. Yin, J. Zhou, W. Pang, Y. Wu, Z. Wang, G. Yang, E. Hao, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5460.

L'introduction du phényle en *méso* peut présenter un effet néfaste sur le rendement quantique avec une chute drastique de Φ de 81% à 19% entre **23a** et **23b** dû à la rotation autour de la liaison BODIPY-Ph. Cette libre rotation engendre des pertes d'énergie par relaxations non-radiatives. Par ajout de substituants, la rotation est freinée **23c**, voire bloquée pour **23d**. Dans ces cas de liberté restreinte de conformation, le rendement quantique retrouve alors des valeurs élevées.

Ainsi, le déplacement de λ_{em} ne peut pas être obtenu par ajout d'un phényle, suivi de modification des substituants de cet aromatique. Toutefois, un choix judicieux des substituants *méso*-aromatiques peut conduire à des BODIPYs adaptés au marquage et à la détection, propriétés qui seront développées par la suite.⁴²

L'introduction de fonctionnalité en position *méso* peut nécessiter d'autres outils méthodologiques spécifiques. Les 8-halogéno-BODIPYs^{60,65} et les 8-thiométhyl-BODIPYs⁶⁶ sont les deux outils majeurs pour l'introduction de groupements fonctionnels en cette position (Schéma 14).

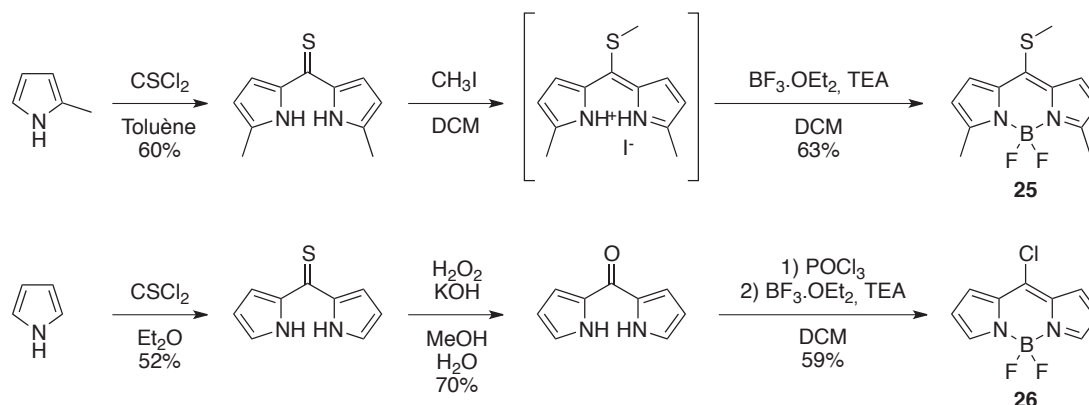


Schéma 14. Synthèse de BODIPYs préfonctionnalisés en position *méso*

Le thio-BODIPY **25** a été obtenu par condensation d'un pyrrole α -libre sur le thiophosgène, puis méthylation du soufre et formation du BODIPY. La synthèse de **26** reprend la même première étape où la thione est oxydée en cétone suivie d'une réaction de chloration au POCl_3 puis formation du BODIPY. Les premières étapes de cette synthèse ont pu être réalisées sur de très grosse quantité de produits (plusieurs dizaines de grammes).⁶⁵

Le thio-BODIPY **25** peut être engagé dans des réactions de substitution nucléophile aromatique⁶⁷ alors que **25** et **26** sont efficaces en couplages pallado-catalysés. Ces deux pré-fonctionnalisations permettent donc l'introduction d'une large variété de substituants en position *méso*.

⁶⁵ M.J. Plater, S. Aiken, G. Bourhill, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2405.

⁶⁶ T.V. Goud, A. Tutar, J.-F. Biellmann, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 5084.

⁶⁷ J.O. Flores-Rizo, I. Esnal, C.A. Osorio-Martínez, C.F.A. Gómez-Durán, J. Bañuelos, I. López Arbeloa, K.H. Pannell, A.J. Metta-Magaña, E. Peña-Cabrera, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5867.

Ainsi, l'introduction d'un alcène⁶⁸ ou d'un alcyne^{69,70} en position *méso* est possible, autorisant l'extension de la conjugaison du BODIPY (Figure 10).

L'augmentation du nombre d'électrons π conjugués engendre un réel effet bathochrome par le déplacement de la longueur d'onde d'émission entre **24a** et **27**. Ce déplacement est clairement visible entre l'aryle directement relié **24a** et **27**. Toutefois, l'augmentation de la conjugaison par le biphenyle **28** ou la para-diphénylaniline **29** fait chuter le rendement quantique pour les raisons indiquées précédemment (nombreuses rotations autour des liaisons σ possibles). L'exemple **29** présente également la caractéristique d'être un groupement donneur mésomère très puissant. Ceci occasionne un transfert de charge intramoléculaire prouvé par calculs DFT qui empêche toute fluorescence.⁷⁰

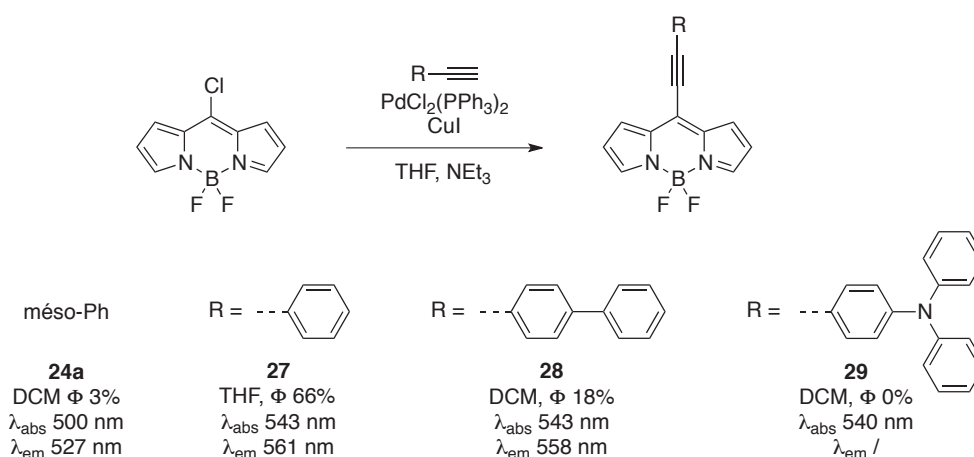


Figure 10. Influence de la *méso*-conjugaison sur les propriétés optiques

L'introduction de groupements fortement électro-donneurs peut se faire par liaison directe sur la position *méso*. Ainsi, Bañuelos *et al.* ont développé des dérivés du type 8-amino-BODIPY.⁷¹ Cette famille de BODIPY s'est avérée être très efficace dans l'émission bleue, développant des applications dans le domaine des lasers, ou des marquages membranaires.⁷²

Synthétisé à partir du *méso*-thioéther par S_NAr, le 8-diméthylamino-BODIPY **30** fluoresce à une longueur d'onde très basse (λ_{em} = 445 nm dans AcOEt), ce qui est très inhabituel pour un BODIPY. Le

⁶⁸ I.J. Arroyo, R. Hu, B.Z. Tang, F.I. López, E. Peña-Cabrera, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 7244.

⁶⁹ V. Leen, P. Yuan, L. Wang, N. Boens, W. Dehaen, *Org. Lett.* **2012**, 14, 6150.

⁷⁰ R. Misra, B. Dhokale, T. Jadhav, S.M. Robin, *Dalton Trans.* **2014**, 43, 4854.

⁷¹ J. Bañuelos, V. Martín, C.F.A. Gómez-Durán, I.J. Arroyo Córdoba, E. Peña-Cabrera, I. García-Moreno, Á. Costela, M.E. Pérez-Ojeda, T. Arbeloa, Í. López Arbeloa, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 7261.

⁷² M. Bacalum, L. Wang, S. Boodts, P. Yuan, V. Leen, N. Smisdom, E. Fron, S. Knippenberg, G. Fabre, P. Trouillas, D. Beljonne, W. Dehaen, N. Boens, M. Ameloot, *Langmuir*, **2016**, 32, 3495.

gap HOMO-LUMO a pu être fortement augmenté grâce à une puissante déstabilisation de la LUMO. Cela peut se voir sur les deux formes mésomères **30a** et **30b** (Schéma 15).

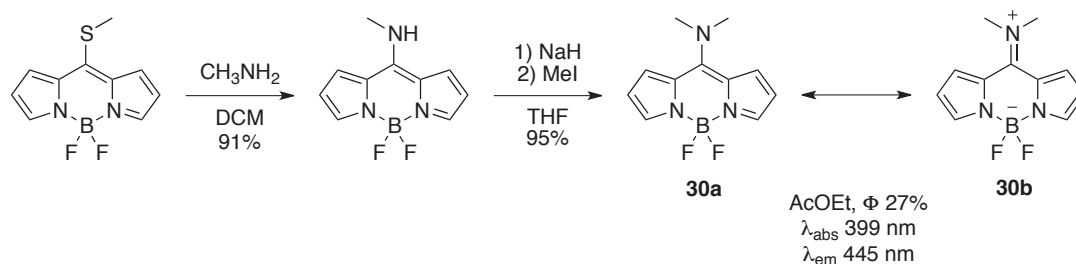


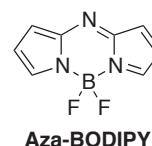
Schéma 15. Le 8-diméthylamino-BODIPY et sa principale forme mésomère

La forme mésomère **30b** est majoritaire à l'état non-excité. La délocalisation des électrons entre les deux noyaux pyrroliques n'est alors plus permise par rapport à **30a**. La conjugaison étant réduite sur les deux pyrroles séparément, l'énergie d'excitation est augmentée occasionnant le déplacement hypsochrome (vers le bleu).⁷³

Des résultats comparables ont été obtenus avec les 8-alkoxy-BODIPYs.^{60,67} Possédant un fort pouvoir donneur, ils possèdent un shift hypsochrome de plus de 50 nm ($\lambda_{\text{em}} \approx 450 \text{ nm}$) par rapport au BODIPY nu, mais cela reste moins efficace que les 8-aminoBODIPYs présentant un shift vers le bleu d'environ 100 nm.



Enfin, les aza-BODIPYs peuvent être considérés comme une classe de BODIPY à position *méso* modifiée. Dans ce cas, le pont entre les deux pyrroles est assuré par un atome d'azote.¹⁴ Ces structures présentent des déplacements bathochromes très importants, et peuvent atteindre des fluorescences dans l'infra-rouge.⁷⁴ A l'instar des aza-dipyrrrométhènes, ces composés ne seront pas développés dans cette thèse.



3.2.3.2. Effets des substitutions en position α et β

La position α est décrite comme celle ayant le plus d'influence sur les propriétés optiques du BODIPY.^{14,57} La première substitution d'un BODIPY non-fonctionnalisé est très généralement réalisée sur la position α .

Verbelen *et al.* ont développé une méthodologie d' α -arylation des BODIPYs par voie radicalaire (Schéma 16).⁷⁵ Le sel de diazonium apporte le groupement aryle qui est réduit par le ferrocène en

⁷³ C.F.A. Gómez-Durán, I. García-Moreno, Á. Costela, V. Martín, R. Sastre, J. Bañuelos, F. López Arbeloa, Í. López Arbeloa, E. Peña-Cabrera, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 5103.

⁷⁴ Y. Ge, D.F. O'Shea, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 3846.

⁷⁵ B. Verbelen, S. Boodts, J. Hofkens, N. Boens, W. Dehaen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 4612.

radical aryle, puis celui-ci s'ajoute sélectivement en position α . Un screening important a été réalisé par cette méthode. Les propriétés optiques d'une partie d'entre eux sont résumées Tableau 1.

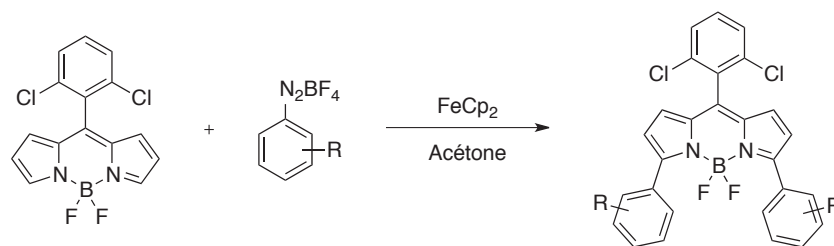


Schéma 16. Synthèse de BODIPYs α -arylés par catalyse radicalaire

L'étude a été réalisée avec le *méso*-2,6-dichlorophényle. On peut le considérer comme un substituant idéal pour maximiser le rendement quantique grâce au blocage de la rotation du *méso*-aryle.




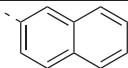
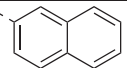
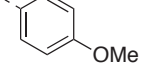
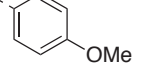




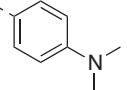
31	R₁	R₂	Solvant	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	Φ (%)
a	H	H	Toluène	515	530	84
b	H		Toluène	545	565	90
c			Toluène	573	605	90
d			Toluène	594	632	56
e			Toluène	603	637	95
f			Toluène	536	575	3
g			MeOH	532	/	/
h			Toluène	619	665	16
i	H		MeOH	608	/	/
j			MeOH + HClO ₄	535	554	54

Tableau 1. Effet de la substitution des BODIPYs en position α sur les propriétés optiques

Considérant la position α , premièrement, l'extension de la conjugaison par ajout d'un phényle **31b** permet un shift bathochrome de 35 nm pour $\lambda_{\text{em}} = 565$ nm. Un déplacement vers le rouge similaire est obtenu par ajout d'un deuxième phényle (**31c**, $\lambda_{\text{em}} = 605$ nm). L'extension de la conjugaison est encore augmentée par les substituants 2-naphtyles **31d**, permettant une émission portée à 632 nm. Ceci prouve que l'introduction de substituants π -conjugués engendre un déplacement bathochrome de l'émission.

Un groupement électro-donneur (GED) tel que le *p*-anisyle **31e** ou la *p*-diméthylaniline **31h** permet d'atteindre respectivement une émission à 637 nm et 665 nm dans le toluène. On notera que ces deux dérivés présentent une conjugaison moins étendue que le groupement naphthyle. On en déduit l'effet bathochrome puissant des substituants donneurs.

A contrario, des groupements électro-attracteurs (GEA) tels que le 2-nitrophényle **31f** ou l'anilinium **31j** ont un effet hypochrome puissant, de 40 nm et 51 nm respectivement par rapport à **31c**. Ceci s'associe avec une diminution importante du rendement quantique.

De forts groupements attracteurs peuvent favoriser le transfert de charge intramoléculaire. Ce même effet peut également être constaté sur les groupements fortement électro-donneurs. Cela occasionne de très fortes absorptions (ϵ élevé), mais une fluorescence qui peut être totalement annihilée par des relaxations par conversion interne.

Les transferts de charge intramoléculaires sont favorisés dans les solvants polaires, car ils permettent de stabiliser les charges formées. Ainsi la faible fluorescence de **31f** ou **31h** peut être totalement « quenchée » en réalisant la mesure dans le méthanol à la place du toluène.

L'analyse des données spectroscopiques de ces BODIPYs α -arylés permet de dégager les conclusions suivantes pour la rationalisation de l'effet structure/propriétés optiques :

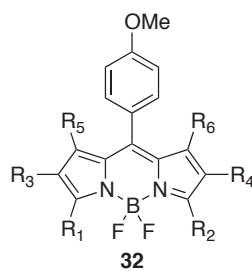
- L'extension de l'aromaticité engendre un effet bathochrome.
- L'introduction de GED engendre un effet bathochrome puissant.
- Les GEA engendrent l'effet inverse des GED sur le shift d'émission, avec diminution de Φ .
- Les GED ou GEA trop puissants sont à éviter.

Afin de maximiser l'extension de l'aromaticité, des BODIPYs polyarylés **32** ont été synthétisés. Ils ont été synthétisés par couplage de Suzuki à partir du dérivé bromé correspondant.⁷⁶ Leurs propriétés optiques sont résumées dans le Tableau 2.

On observe que l'augmentation du nombre de groupements phényle liés au BODIPY permet de décaler l'émission vers le rouge, jusqu'à un maximum de $\lambda_{em} = 614$ nm pour quatre groupements phényle. L'ajout de groupements aryle supplémentaires, jusqu'au BODIPY « perarylé » **32g** engendre un shift hypochrome de 10 nm par rapport au maximum. Ravikanth *et coll.* ont attribué ce décalage vers le bleu pour **32f** et **32g** à la gêne stérique des phényles entre eux. Ceci engendre un angle dièdre des phényles avec le BODIPY ne permettant pas la conjugaison, à l'instar du *méso*-aromatique développé précédemment. Même l'introduction de groupements donneurs, tels que les dérivés 4-

⁷⁶ V. Lakshmi, M. Ravikanth, *Dyes Pigm.* **2013**, 96, 665.

phénoxyphényle, peuvent produire un effet hypsochrome lorsque ceux-ci ne sont pas conjugués pour cause d'encombrement stérique.⁷⁷ Cela démontre l'importance de la conformation de la molécule pour permettre la conjugaison des substituants avec le cœur du fluorophore.



32	R₁	R₂	R₃	R₄	R₅	R₆	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	Φ (%)
a	H	H	H	H	H	H	498	512	3
b	Ph	H	H	H	H	H	526	548	3
c	Ph	Ph	H	H	H	H	552	585	27
d	Ph	Ph	Ph	H	H	H	566	600	36
e	Ph	Ph	Ph	Ph	H	H	580	614	39
f	Ph	Ph	Ph	Ph	Ph	H	574	609	4
g	Ph	Ph	Ph	Ph	Ph	Ph	570	604	22

Tableau 2. Propriétés optiques des BODIPY polyarylés, mesurées dans le THF

Afin de permettre une meilleure planéité, tout en conjuguant plusieurs aromatiques au fluorophore, l'introduction d'espaces entre les aromatiques et le BODIPY peut éviter les problèmes de gêne stérique. Les espaces doivent permettre la conjugaison des électrons π entre les substituants et le noyau fluorophore. C'est pourquoi les alcènes⁷⁹ et alcynes⁸⁰ sont généralement employés dans ce but (Figure 11).

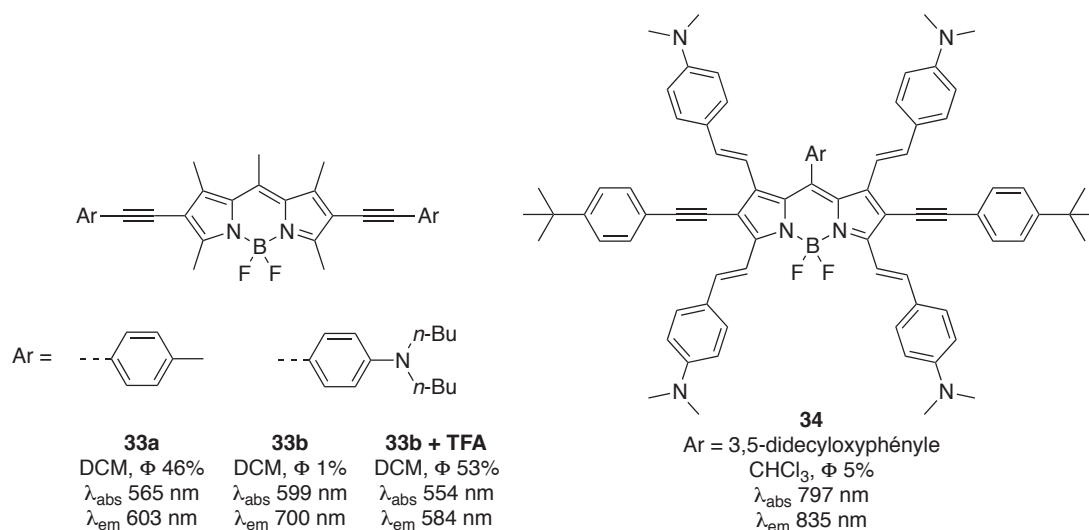


Figure 11. BODIPYs avec extension de conjugaison par ponts alcènes ou alcynes

⁷⁷ V. Lakshmi, M. Ravikanth, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 44327.

⁷⁹ O. Buyukcakil, O.A. Bozdemir, S. Kolemen, S. Erbas, E.U. Akkaya, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4644.

⁸⁰ L. Bonardi, G. Ulrich, R. Ziessel, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2183.

Le BODIPY **33a**, enrichi par les groupements β -phénylacétylène, présente les mêmes caractéristiques que les BODIPYs α -arylés dans la mesure où l'enrichissement électronique engendre un effet bathochrome. **33b** renforce l'effet bathochrome par le substituant 4-dibutylamino très électrodonneur, mais « quenche » pratiquement totalement la fluorescence. L'appauvrissement électronique après protonation des amines décale l'émission vers le bleu.

Ainsi, toutes les règles édictées après les observations sur la position α s'appliqueraient également en β . En associant les propriétés des groupements donneurs et la planéité obtenue grâce aux espaceurs, **34** a été conçu. Ce BODIPY présente une longueur d'onde d'émission très élevée, ici dans l'infrarouge, grâce à six groupements aryles donneurs et conjugués au fluorophore. Néanmoins, le rendement quantique est faible par la grande mobilité des substituants.

L'utilisation de cycles aromatiques autres que les benzéniques peut permettre d'éviter l'emploi d'espaceurs. Ainsi, les aromatiques à 5 chaînons (pyrrole ou thiophène par exemple) de plus petite taille, sont très employés comme substituants aux BODIPYs. De plus, ils sont d'excellents donneurs d'électrons au fluorophore pour un shift bathochrome.

Synthétisé à partir du dérivé bromé par S_NAr , le BODIPY **35** substitué sur les deux positions α par un pyrrole permet d'étendre l'aromaticité sur l'enchaînement des quatre pyrroles.⁸¹ De plus, le groupement 2-pyrrolyle est un substituant donneur en électrons au fluorophore permettant à **35** un déplacement bathochrome de 172 nm par rapport au BODIPY non substitué **24a** (Schéma 17).

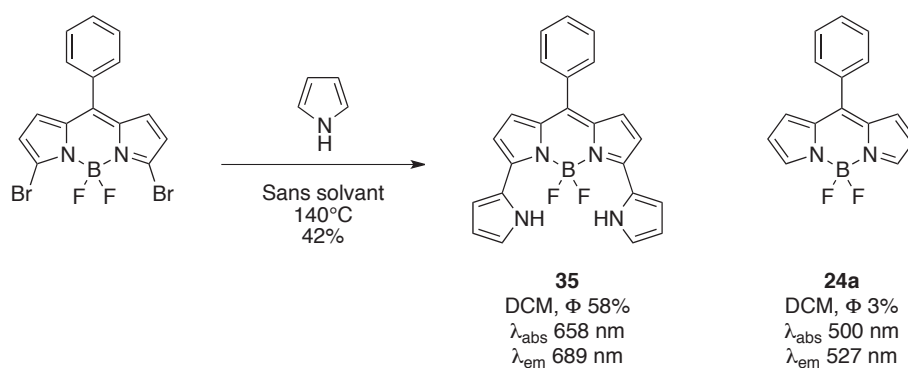


Schéma 17. Synthèse de BODIPY α -pyrrolique

Jiang *et al.* ont cristallisé le BODIPY **36** de structure très proche à **35** pour observer sa conformation à l'état solide (Figure 12). Celui-ci présente deux liaisons hydrogène intramoléculaires entre les N-H du pyrrole et les atomes de fluor du BODIPY. Ces liaisons permettent de fixer la conformation de la molécule et ralentir, voire éviter la rotation des pyrroles pour maximiser le rendement quantique.

⁸¹ T. Jiang, P. Zhang, C. Yu, J. Yin, L. Jiao, E. Dai, J. Wang, Y. Wei, X. Mu, E. Hao, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1952.

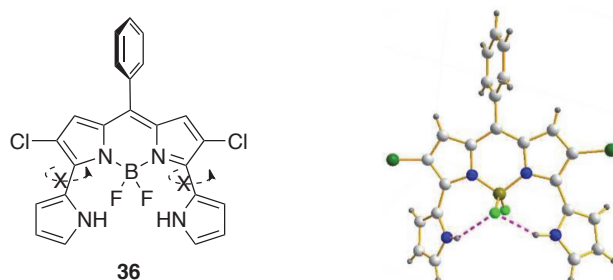
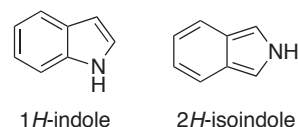


Figure 12. Cliché de **38** obtenu par diffraction des rayons X

Pour permettre l'extension de l'aromaticité tout en gardant une conformation rigide, le remplacement des substituants phényles sur les β -pyrroliques par une structure de type isoindole a été proposée.⁸²



L'exemple décrit ci-dessous (Schéma 18) synthétisé par Shen *et al.* présente la méthode générale d'accès aux « Boron Diindomethene ».⁸³ L'isoindole n'est pas un hétérocycle stable, c'est pourquoi il doit être formé *in situ* lorsque qu'il est disubstitué en α de l'azote. La technique proposée par Wada en 2001 est d'utiliser **37**, un adduit de Diels-Alder de l'isoindole avec de l'éthylène.⁸² Celui-ci est stable, manipulable et fonctionnalisable. **37** est un pyrrole substitué par des alkyles en β , et réagit comme tel. Ainsi, celui-ci est condensé sur le benzaldéhyde pour donner le dipyrrométhane, oxydé par la DDQ en dipyrrométhène, complexé par BF_2 pour donner le BODIPY **38**. Par chauffage sous vide, la rétro Diels-Alder génère le dérivé isoindolique **39** pur.

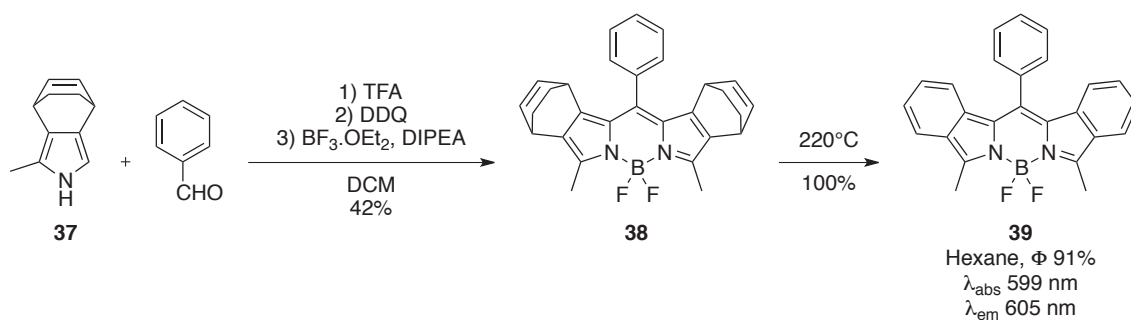


Schéma 18. Synthèse d'un BODIPY de type bis-isoindole

La formation de l'isoindole a un double effet physico-chimique sur **39**. Le déplacement vers le rouge est assuré grâce à l'extension de l'aromaticité, et les positions β qui peuvent être sensibles chimiquement sont ainsi protégées.

⁸² M. Wada, S. Ito, H. Uno, T. Murashima, N. Ono, T. Urano, Y. Urano, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6711.

⁸³ Z. Shen, H. Röhr, K. Rurack, H. Uno, M. Spieles, B. Schulz, G. Reck, N. Ono, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 4853.

La protection des positions sensibles du BODIPY peut également être réalisée par des atomes de chlore.⁸⁴ En effet, les halogènes ne sont pas que des outils pour la post-fonctionnalisation, ils peuvent être des substituants de choix dans de nombreuses applications tels que les lasers ou la phosphorescence.⁸⁵

Les BODIPYs halogénés peuvent être obtenus selon trois techniques :⁸⁴

- L'halogénéation du BODIPY non-substitué.
- L'halogénéation du dipyrrométhane intermédiaire.
- L'halogénéation de précurseurs pyrroliques.

L'halogénéation du BODIPY ou du dipyrrométhane est une technique complémentaire dans la mesure où la régiosélectivité de la réaction est différente pour ces deux substrats. Le dipyrrométhane, réagissant tel un pyrrole, sera halogéné par le N-halogénosuccinimide en position α (Schéma 19) pour générer le dipyrrométhane bromé **40**, ensuite transformé en BODIPY **41**.⁸⁶ Cette position étant la plus riche en électrons, la S_EAr s'y fera préférentiellement.

En revanche, la dichloration des BODIPYs se fera préférentiellement en position β (positions 2 et 6), pour donner le dichloré **42** avec un haut rendement.⁸⁴ Le fait expérimental a été corroboré par des calculs de densité de charge prouvant la plus grande nucléophilie de ces positions, aspect qui sera développé paragraphe suivant.

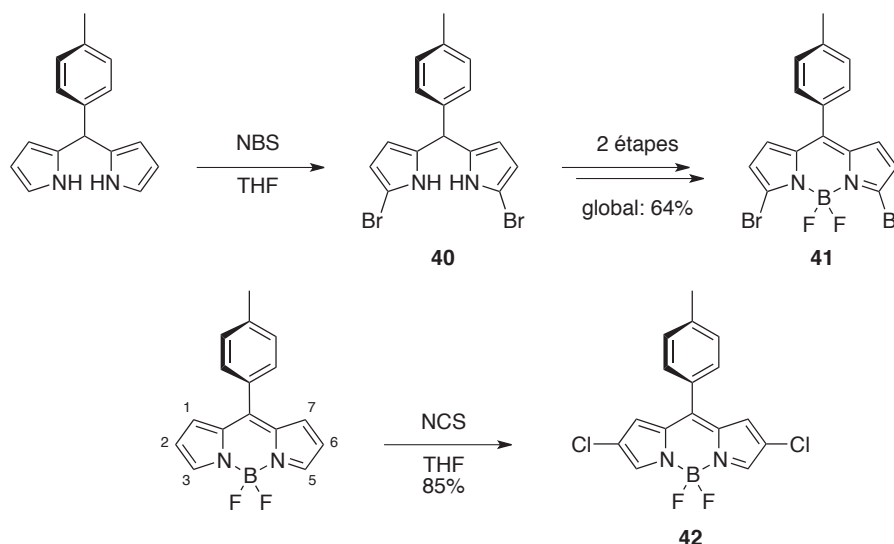


Schéma 19. α et β halogénéation des BODIPYs

⁸⁴ G. Duran-Sampedro, A.R. Agarrabeitia, I. Garcia-Moreno, A. Costela, J. Bañuelos, T. Arbeloa, I. López Arbeloa, J.L. Chiara, M.J. Ortiz, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6335.

⁸⁵ J. Zhao, K. Xu, W. Yang, Z. Wang, F. Zhong, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 8904.

⁸⁶ M.R. Rao, S.M. Mobin, M. Ravikanth, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 1728.

La polychloration des BODIPYs est possible en ajustant la stœchiométrie en NBS employée dans la réaction. Ainsi, tous les BODIPYs, du monochloré à l'hexachloré, ont été obtenus en suivant l'ordre de régiosélectivité décrit Figure 13.⁸⁴

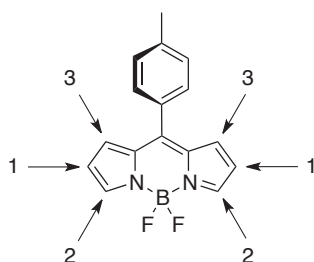


Figure 13. Ordre de polyhalogénéation des BODIPYs

La substitution préalable des autres positions permet la meilleure sélectivité de l'halogénéation. C'est ainsi qu'ont été obtenus les BODIPYs **44** à **46** (Schéma 20). Bien que les paramètres optiques de **44** n'aient pas été mesurés dans le même solvant, on peut constater que les halogènes induisent peu de différence sur λ_{abs} et λ_{em} . En revanche, le rendement quantique est fortement affecté par l'augmentation de la taille de l'halogène.

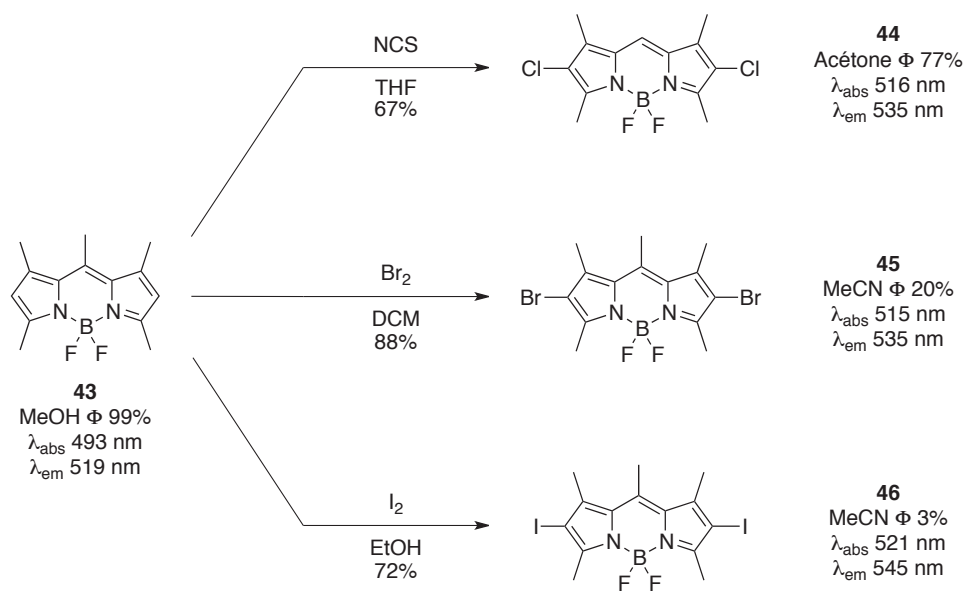


Schéma 20. Chloration, bromation et iodation d'un BODIPY

L'introduction de brome ou d'iode sur un BODIPY a pour effet d'augmenter la conversion inter-système vers l'état triplet T_1 .⁸⁵ C'est pourquoi la fluorescence de ces composés est plus faible que celle des analogues non halogénés. En revanche, ils présentent des propriétés de phosphorescence ayant des applications en catalyse qui seront développées par la suite.

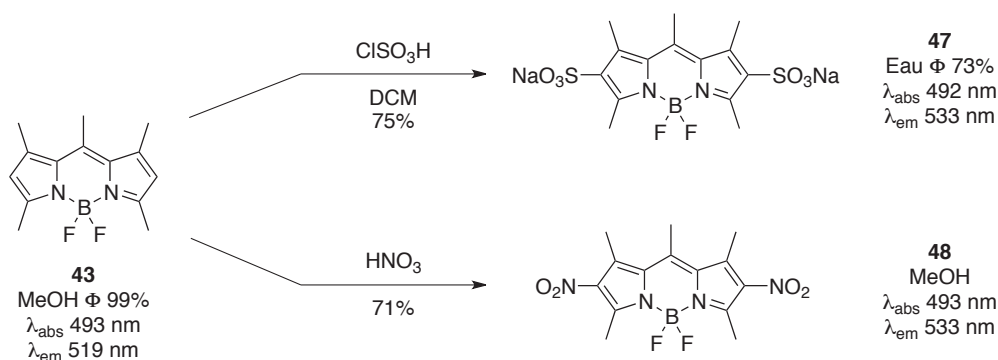


Schéma 21. Autres β -fonctionnalisations de BODIPY

43 constitue un produit de départ adapté aux fonctionnalisations réalisées en conditions dures. Ainsi, les deux positions β libres sont sulfonées dans l'acide chlorosulfonique ou nitrées dans l'acide nitrique (Schéma 21).⁸⁷ La sulfonation est notamment employée pour l'hydrosolubilisation du BODIPY, les propriétés optiques de **47** ont été mesurées dans l'eau. Bien que le groupement sulfonyle soit électro attracteur, on observe un léger déplacement bathochrome après bis-sulfonation. Le même déplacement est rencontré après bis-nitration, mais **48** s'avère être hautement instable.

Ces résultats amèneraient à introduire le paramètre de position du substituant électro attracteur pour en déduire un effet sur les propriétés optiques.

3.2.3.3. Substitution en positions α et β : comparaison

L'étude de l'effet des GEA a été regardée avec des groupements fonctionnels différents, sur des positions différentes. Il est important de regarder l'effet d'un même GEA sur deux positions différentes pour mieux conclure sur leurs effets. Par exemple, le groupement formyle a été introduit sur les positions α et β d'un BODIPY ne possédant aucun autre groupe fonctionnel (Figure 14).⁶⁴

L' α -formyl-BODIPY **49** présente un déplacement bathochrome de 15 nm par rapport à **24a** alors que pour **50**, la β -formylation engendre un léger déplacement hypsochrome de 6 nm (Figure 14). La régioisomérisation est donc un facteur important à prendre en compte pour comprendre les propriétés optiques des BODIPYs substitués par des GEA.

⁸⁷ M. Shah, K. Thangaraj, M.-L. Soong, L.T. Wolford, J.H. Boyer, I.R. Politzer, T.G. Pavlopoulos, *Heteroatom. Chem.* **1990**, *1*, 389.

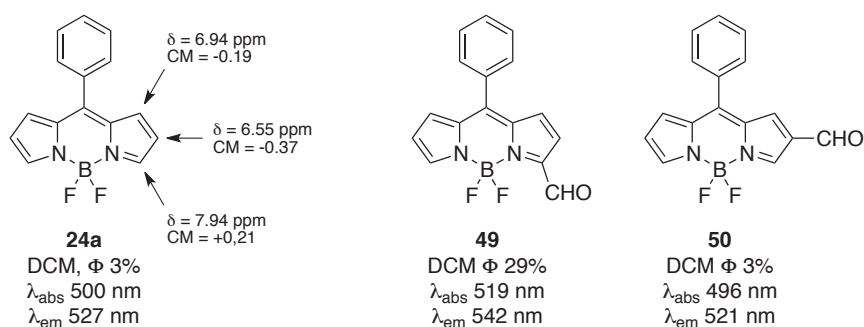


Figure 14. Comparaison de BODIPYs α ou β formylés

Les auteurs ont réalisé des calculs théoriques pour déterminer les charges de Mulliken (CM) sur les positions α et β du BODIPY **24a**, et les ont mis en regard des déplacements chimiques RMN des protons dans le CDCl_3 . On observe que les positions β sont électroniquement riches, avec des protons blindés et des CM négatives. On peut discriminer les deux positions β , notamment les positions 2 et 6 particulièrement riches en électrons (CM = -0,37). Ceci est en accord avec la réactivité de type $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ sur ces positions. Cela traduit une HOMO fortement localisée en cette position. L'introduction d'un GEA tel que le formyle aura pour effet de stabiliser la HOMO, augmenter le gap énergétique HOMO-LUMO et déplacer l'émission vers le bleu.

En revanche, la position α est plutôt pauvre en électrons avec un déplacement chimique RMN pour le proton α -pyrrolique particulièrement déblindé et une CM positive. Là également, ces observations sont corroborées par la réactivité de type $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$, traduisant une LUMO essentiellement localisée sur cette position. L'introduction d'un GEA en α stabilise la LUMO, réduit le gap énergétique et engendre l'effet bathochrome.

Bien que les substituants électrodonneurs engendrent toujours un effet bathochrome, on observe une différence d'efficacité selon la position sur laquelle le substituant est greffé. Ici, le GED est le groupement phénylacétylène localisé respectivement sur les positions α et β (Figure 15).⁸⁸

L'émission du BODIPY β -substitué **52** est légèrement plus décalée vers le rouge que le BODIPY α -substitué **51**. Etant donné la prédominance de la HOMO sur la position β rappelée précédemment, ces résultats montrent la plus grande efficacité à enrichir un BODIPY par la position β que par la position α .

⁸⁸ V. Leen, T. Leemans, N. Boens, W. Dehaen, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4386.

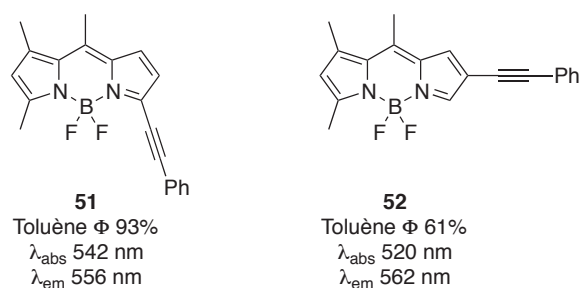


Figure 15. Comparaison de BODIPYs α ou β enrichis

Bien que la position β permette de maximiser le déplacement vers le rouge, la différence observée entre les deux positions est très ténue. La position α reste la plus utilisée pour substituer le BODIPY. La réactivité de type S_NAr permet l'introduction de nucléophiles riches en électrons pour déplacer l'émission vers le rouge. La position β est généralement substituée dans un deuxième temps. Le Tableau 3 résume l'effet de la substitution et de la position sur le déplacement de l'émission.

	Position α	Position β
Groupe électro-donneur	++ bathochrome	+++ bathochrome
Groupe électro-attracteur	+ bathochrome	+ hypsochrome

Tableau 3. Résumé des déplacements de λ_{em} en fonction de la position et de l'effet électronique du substituant

3.2.3.4. Substitution du bore

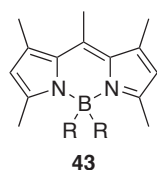
Ziessel a été pionnier dans la fonctionnalisation du bore des BODIPYs.⁸⁹ La substitution des atomes de fluor est généralement réalisée par les Grignard ou les lithiens pour la formation de liaison B-C. Le Tableau 4 résume les propriétés optiques de BODIPYs boro-disubstitués obtenus à partir de **43**.^{80,90,91,92} Ces organométalliques sont suffisamment nucléophiles, ainsi que le TMS-CN pour déplacer les atomes de fluor (**43b** à **43g**). L'introduction d'alcoolates, tel que le méthanolate **43h**, se fait selon le même principe d'action de l'anion sur la liaison B-F. En revanche, les carboxylates **43i** à **43k** ne sont pas suffisamment nucléophiles pour réaliser la substitution. Dans ce cas, la réaction est réalisée en milieu acide par $AlCl_3$ ou $TMSCl$ qui génère *in situ* HCl. Ces réactions vont générer la liaison B-Cl, beaucoup plus fragile, qui pourra être substituée par les dérivés carboxyliques correspondants.

⁸⁹ G. Ulrich, C. Goze, M. Guardigli, A. Roda, R. Ziessel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3694.

⁹⁰ G. Ulrich, C. Goze, S. Goeb, P. Retailleau, R. Ziessel, *New J. Chem.* **2006**, *30*, 982.

⁹¹ G. Durán-Sampedro, A.R. Agarrabeitia, L. Cerdán, M.E. Pérez-Ojeda, A. Costela, I. García-Moreno, I. Esnal, J. Bañuelos, I. López-Arbelo, M.J. Ortiz, *Adv. Funct. Mater.* **2013**, *23*, 4195.

⁹² G. Durán-Sampedro, I. Esnal, A.R. Agarrabeitia, J. Bañuelos Prieto, L. Cerdán, I. García-Moreno, A. Costela, I. López-Arbelo, M.J. Ortiz, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2646.



43	Réactif	R	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	Φ (%)
a		F	516	531	84
b			508	538	45
c			510	531	70
d	1) TMS—C≡C—Li 2) NaOH		513	531	86
e	TMS—C≡C—Li		513	531	86
f	TMS—C≡N		515	531	88
g			512	550	51
h			517	535	73
i	1) AlCl ₃ 2)		520	534	83
j	TMSCl 		520	537	85
k	TMSCl 		521	536	93

Tableau 4. Effets des substituants du bore sur les propriétés optiques de **43bis**

Les dix substitutions du bore présentées Tableau 4 montrent une très faible influence sur les longueurs d'onde d'absorption ou d'émission des BODIPYs, malgré des propriétés électroniques très différentes (GEA ou GED). Ceci est dû à la non-participation du bore dans la délocalisation électronique du fluorophore.⁵⁷

En revanche, on observe des différences de rendement quantique relativement importantes selon les substituants. Ceci est à mettre en parallèle avec les substitutions α , β ou *méso* du fluorophore, qui lorsqu'elles permettent la mobilité, font chuter le rendement quantique par vibration ou rotation.¹⁴ Dans le cas de la substitution du bore, les substitutions alkyles, vinyles, phényles ou alcoxyles sont néfastes pour le rendement quantique Φ par une trop grande mobilité augmentant la relaxation par conversion interne. En revanche, les dérivés alcynes ou carboxylates permettent de conserver un rendement quantique proche de la référence **43a**, voire de le dépasser largement pour le trifluoroacétate **43k**.

Les alcynes sont largement employés pour la B-substitution de par leur facilité de synthèse et leur plus grande stabilité chimique que les esters.¹⁴ La substitution du bore permet de multiplier les positions de substitution autour du fluorophore. De plus, la géométrie du bore au cœur du BODIPY

est tétragonale. Ainsi, les substituants greffés sur le bore sortent du plan et peuvent permettre d'éviter le π -stacking, cause directe de la suppression de la fluorescence.⁵⁰

La substitution du bore est utilisée notamment pour connecter une deuxième molécule fluorescente,¹⁴ comme dans l'exemple suivant représentant un BODIPY **53** substitué sur le bore par deux pyrényl-acétylène (Figure 16).⁸⁹

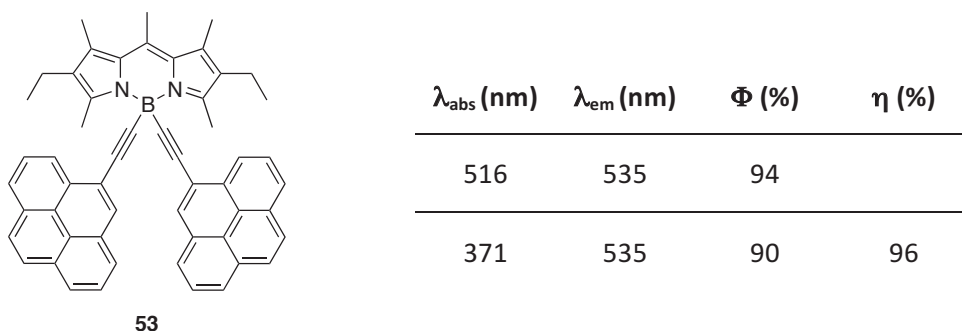


Figure 16. Propriétés optiques (dans le DCM) de **53** contenant deux fluorophores : BODIPY et pyrène

Le BODIPY et le pyrène sont des molécules fluorescentes. Reliées sur une même molécule pour n'en former plus qu'une, ces deux fluorophores peuvent interagir entre eux selon le modèle général du transfert d'énergie entre molécules fluorescentes décrit Figure 17.⁵⁰

Soit une molécule A qui absorbe à faible longueur d'onde puis fluoresce à une longueur plus élevée $\lambda_{\text{em,A}}$ et une molécule B qui absorbe à une longueur d'onde $\lambda_{\text{abs,B}}$ et fluoresce à une longueur plus élevée également. Lorsque $\lambda_{\text{em,A}} \approx \lambda_{\text{abs,B}}$, un transfert d'énergie entre les deux fluorophores est possible. Ainsi, grâce à ce transfert d'énergie, il est possible d'atteindre des déplacements de Stokes apparents très élevés. Il est toutefois nécessaire de faire coïncider $\lambda_{\text{em,A}}$ et $\lambda_{\text{abs,B}}$ au maximum pour maximiser l'efficacité du transfert d'énergie, noté η .

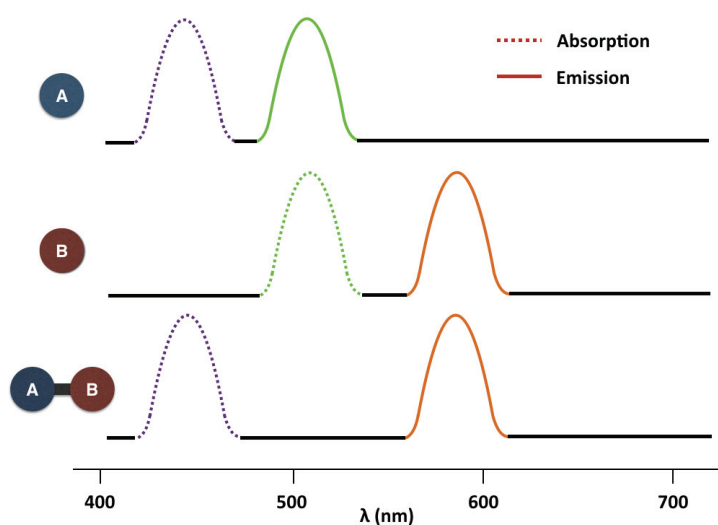


Figure 17. Schéma général du transfert d'énergie entre molécules fluorescentes

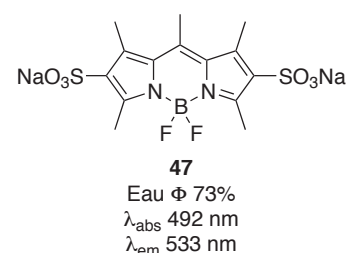
Le BODIPY **53** présente deux bandes d'absorption, l'une à 371 nm pour les pyrènes et l'autre à 516 nm pour le BODIPY. Or, une seule bande d'émission est observée, celle du BODIPY à 535 nm. Ainsi, l'émission du pyrène se fait dans la bande d'absorption du BODIPY. Le rapport des rendements quantiques selon la longueur d'onde d'émission donne une excellente efficacité de transfert énergétique η de 96%.

Le bore peut également être utilisé pour l'introduction de groupements hydrosolubilisants, développés ci-après.

3.2.4. Hydrosolubilisation des BODIPYs

Les BODIPYs sont des molécules organiques très peu solubles, voire insolubles dans l'eau. Sans fonctionnalisation spécifique, cette mauvaise solubilité engendre des phénomènes d'agrégation et une extinction de la fluorescence due à la forte augmentation locale de la concentration en fluorophores.⁹³

Des techniques d'hydrosolubilisation ont été inventées pour y remédier, par introduction de fonctions chimiques hydrophiles, ioniques ou non, sur le BODIPY.⁹⁴ Le premier BODIPY hydrosoluble a été synthétisé par Worries *et al.*; il s'agit de l'exemple **47** décrit précédemment.⁹⁵ Obtenu après sulfonation, ce BODIPY présente un très haut rendement quantique avec une excellente hydrosolubilité.



Bien que les sulfonates soient très efficaces, ces groupements possèdent deux inconvénients majeurs. Les conditions d'introduction du sulfonate sont dures : traitement à l'acide chlorosulfonique. De plus, ces groupements sont introduits par S_EAr , donc en position 2 et 6.⁹⁶ Ces deux caractéristiques limitent les structures de BODIPYs pouvant « accueillir » le groupement SO_3 sur le fluorophore.

L'introduction de groupements hydrosolubilisants sur d'autres positions, dans des conditions plus douces, est préférable. Une technique satisfaisante réside dans l'ouverture d'une sultone par une amine tertiaire pour former un zwitterion appelé sulfobétaine, très hydrophile.

⁹³ S. Choi, J. Bouffard, Y. Kim, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 751.

⁹⁴ G. Fan, L. Yang, Z. Chen, *Front. Chem. Sci. Eng.* **2014**, *8*, 405.

⁹⁵ H.J. Worries, J.H. Koek, G. Lodder, J. Lugtenburg, R. Fokkens, O. Driessen, G.R. Mohn, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1985**, *104*, 288.

⁹⁶ L. Li, J. Han, B. Nguyen, K. Burgess, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1963.

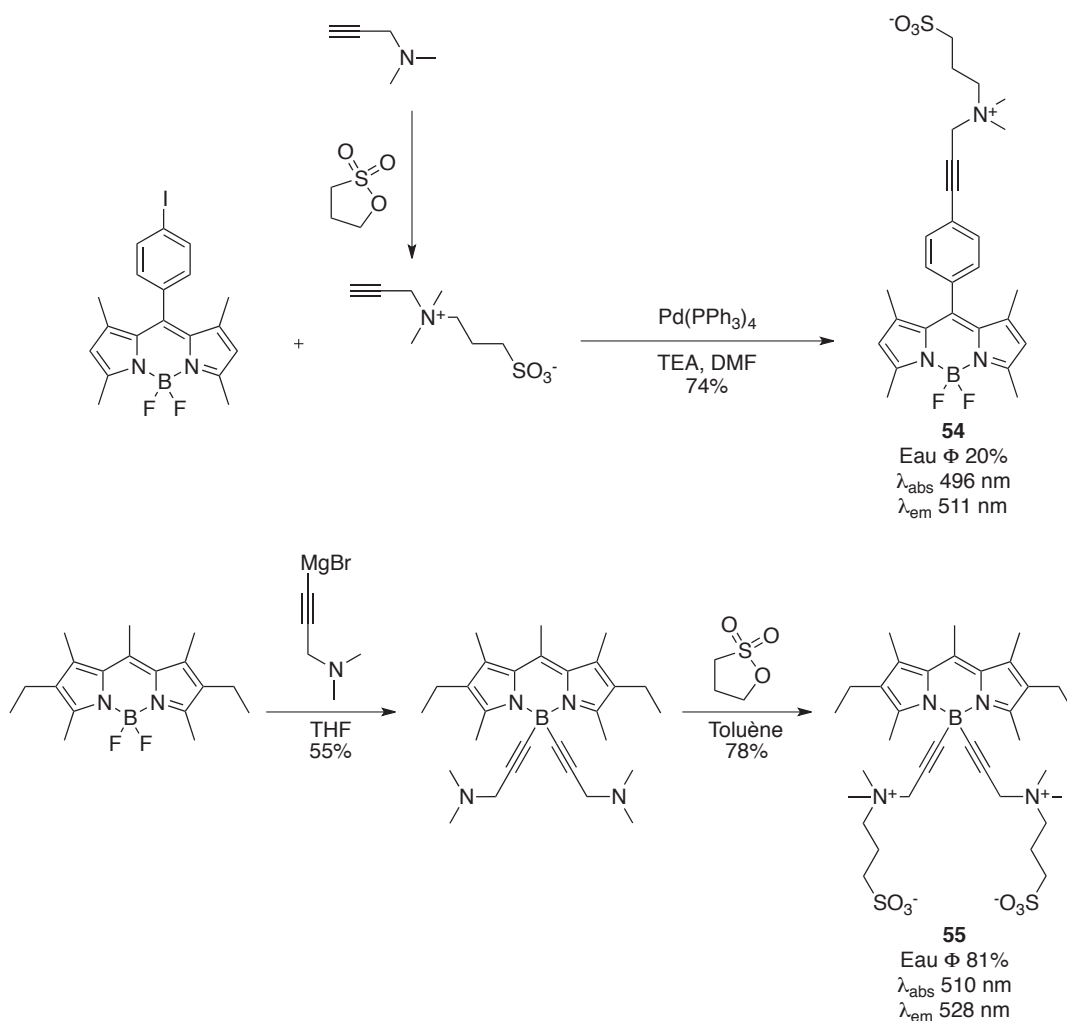


Schéma 22. Synthèse de BODIPYs hydrosolubilisés par sulfobétaïnes

La stratégie consiste à choisir les positions sur lesquelles la sulfobétaïne sera greffée (Schéma 22) après quoi deux voies synthétiques sont possibles :

- Formation préalable de la sulfobétaïne par action de la propanesultone sur la N,N-diméthylpropargylamine, puis couplage de Sonogashira sur le BODIPY. On obtient **54** avec un bon rendement global de 74%. Toutefois, le rendement quantique est fortement diminué par le caractère amphiphile de la molécule, engendrant la formation d'agrégats dans l'eau.
- Insertion préalable de la N,N-diméthylpropargylamine, ici sous forme de Grignard pour substituer les atomes de fluor du BODIPY. La sulfobétaïne **55** est ensuite générée par action de la propanesultone.

Le rendement quantique de **55**, fortement amélioré par rapport à **54** montre que la substitution du bore est une excellente stratégie pour l'hydrosolubilisation notamment parce que cet atome offre la possibilité de pouvoir introduire deux sulfobétaïnes sans affecter les propriétés optiques. Le bore

étant central et tétragonal, les sulfobétaïnes encerclent au mieux le fluorophore pour en réduire l'agrégation dans l'eau.⁹⁴

A l'image de **54** rendu hydrosoluble par ajout de la sulfobétaïne, l'introduction de sulfonates peut être réalisée par greffage d'un oligopeptide préalablement sulfonyle (Schéma 23).⁹⁷ Le couplage peptidique permet la formation du BODIPY **56**, présentant un bon rendement quantique de 62% dans un tampon biologique. Ziessel *et coll.* mettent en avant le peptide comme outil d'hydrosolubilisation dans ce cas, et comme espaceur si l'acide terminal est engagé dans un couplage avec une protéine. La même stratégie a été employée par Brellier *et al.* avec un oligopeptide modifié, substitué par plusieurs carboxylates.⁹⁸

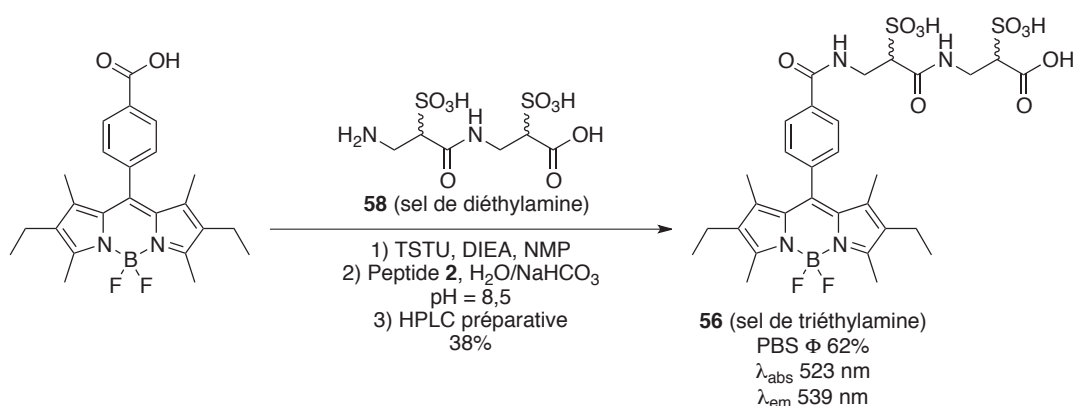


Schéma 23. Couplage d'un BODIPY et d'un oligopeptide sulfonyle

L'introduction de groupements hydrophiles autour du BODIPY évite le comportement amphiphile de la molécule. C'est donc la meilleure méthode pour supprimer les phénomènes d'agrégation. Ziessel *et coll.* ont introduit le groupement diéthylphosphonate par S_N2 sur les naphthols (Schéma 24). Après déprotonation à la soude, les monoéthylphosphonates et le carboxylate assurent une bonne solubilisation du BODIPY **57** dans l'eau, avec un rendement quantique acceptable.

⁹⁷ S.-L. Niu, G. Ulrich, R. Ziessel, A. Kiss, P.-Y. Renard, A. Romieu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2049.

⁹⁸ M. Brellier, G. Duportail, R. Baati, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1269.

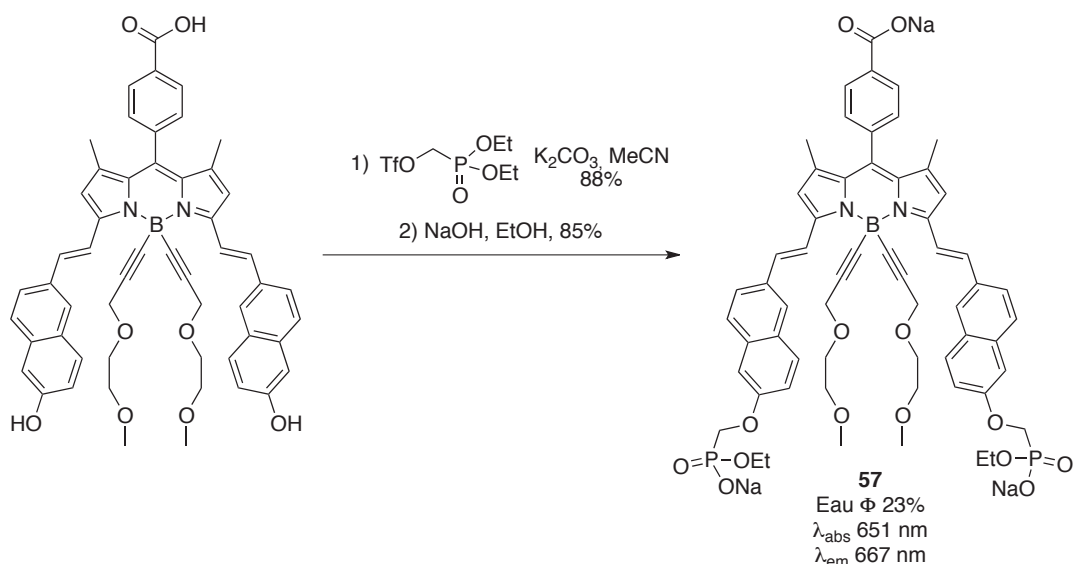


Schéma 24. Hydrosolubilisation par phosphonation

L'hydrosolubilisation est aidée également par l'introduction de dérivés méthyléthylèneglycol sur le bore. En effet, les chaînes polyéthylèneglycol (PEG) permettent d'hydrosolubiliser les BODIPYs. Cependant, leur caractère non-ionique les rend moins efficaces que les groupements ioniques développés précédemment. Les BODIPYs peuvent être hydrosolubles lorsque plusieurs chaînes PEG sont introduites autour de la molécule (Figure 18).⁹⁹

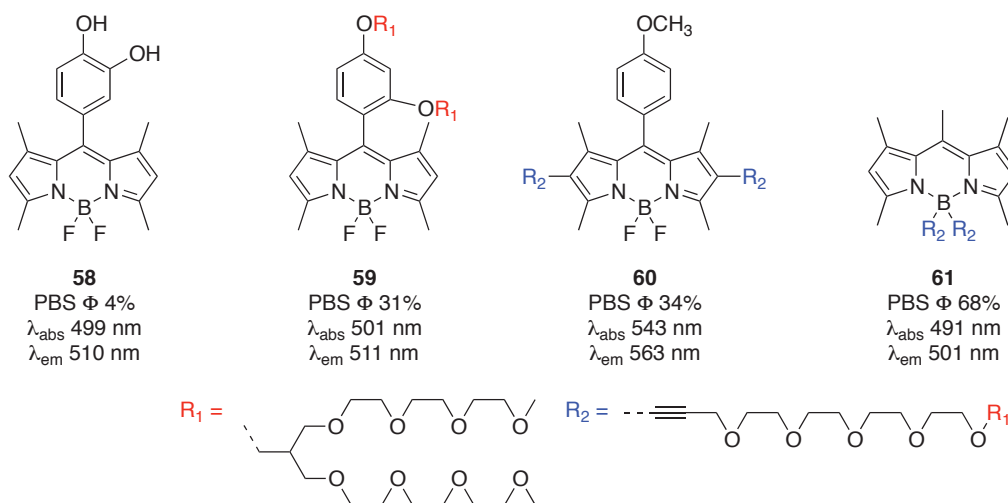


Figure 18. Comparaison de BODIPY-PEG

Le BODIPY **58** présente un très faible rendement quantique à cause de l'agrégation, le groupement catéchol étant insuffisant à l'hydrosolubilisation. Les exemples suivants montrent que le rendement quantique est amélioré lorsque les PEGs sont disposés à proximité du fluorophore. Les PEGs branchés sur la position *méso*-aromatique **59** sont moins efficaces qu'en position β **60**, eux-mêmes

⁹⁹ S. Zhu, J. Zhang, G. Vegesna, F.-T. Luo, S.A. Green, H. Liu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 438.

largement moins efficaces qu'en substitution du bore **61**. Toutefois, la structure même des PEGs de type peigne pose des difficultés de synthèse et de purification.

Grâce aux techniques de synthèse développées précédemment, les propriétés physico-chimiques (solubilité) et optiques des BODIPYs peuvent être obtenues à dessein. Ceci leur permet d'avoir un très large spectre d'applications.

3.3. Utilisations des BODIPYs

3.3.1. Détection d'espèces chimiques

3.3.1.1. Principes généraux

Un détecteur d'espèces chimiques est une molécule capable de transformer une information chimique telle que la présence ou la concentration d'un analyte, en un signal exploitable et quantifiable. Dans le cas des BODIPYs détecteurs (sondes fluorescentes, ou sondes), la détection d'une espèce chimique doit avoir un effet sur les propriétés optiques du fluorophore.

Ainsi, les sondes fluorescentes sont généralement composées de 2 parties distinctes :

- Le détecteur, composé d'une ou plusieurs fonctions chimiques capables de reconnaître sélectivement l'analyte.
- Le BODIPY, transmettant l'information détectée par l'antenne, et fonctionnalisé pour obtenir les propriétés optiques désirées (couleur, intensité)

Boens, Leen et Dehaen⁴² ont résumé les caractéristiques générales que doit présenter une sonde idéale. Ainsi, lors de la reconnaissance de l'analyte par le détecteur, la sonde doit avoir :

- Une grande sélectivité pour un seul analyte.
- Une grande robustesse envers les réactifs et la lumière.
- Une forte réponse fluorescente (ϵ et Φ élevés).
- Une augmentation de la réponse fluorescente plutôt qu'un « quench ».
- Une fluorescence proportionnelle à la concentration en analyte.
- Un échange rapide pour répondre aux variations.
- Un décalage de l'absorption et/ou de l'émission.

Lorsque le détecteur est utilisé dans le milieu biologique, le cahier des charges s'alourdit. Il doit avoir en plus :

- Une très forte fluorescence, pour avoir une réponse suffisante avec une quantité minimale de BODIPY et une faible irradiation.
- Une faible toxicité *in vivo*.
- Une bonne perméabilité membranaire (logP adapté, taille du BODIPY minimal).
- Emission de couleur rouge ou infra-rouge.

Ce dernier point soulève la problématique de la couleur pour l'utilisation en milieu biologique. En effet, les fluorophores employés dans l'imagerie *in vivo* doivent pouvoir émettre une lumière qui ne sera pas absorbée par le milieu biologique. L'hémoglobine sous forme oxy ou désoxy est composée d'une porphyrine de fer ayant une absorption très importante dans le visible. On qualifie de fenêtre biologique la bande de longueurs d'onde allant de 650 nm environ jusqu'à 900 nm, où la lumière peut traverser les tissus humains (Figure 19).⁴³

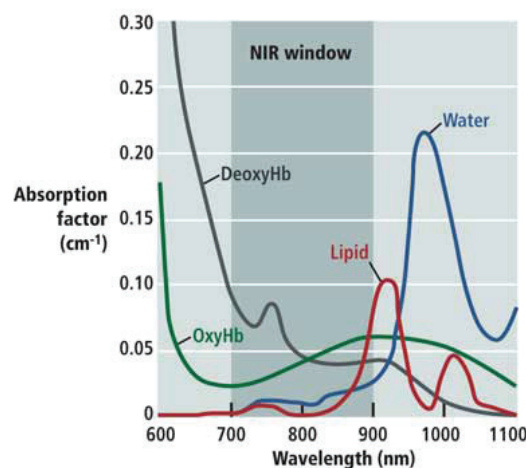


Figure 19. Représentation de la fenêtre optique du proche infra-rouge chez l'Homme avec les spectres d'absorption de l'oxyhémoglobuline (OxyHb), de la désoxyhémoglobuline (DeoxyHb), des lipides et de l'eau.¹⁰⁰

Ainsi, le challenge des BODIPYs utilisés en milieu biologique est de déplacer l'émission vers le proche infra-rouge pour profiter de cette fenêtre de visibilité tout en gardant des fluorophores respectant les règles de bio-compatibilité.

¹⁰⁰ <http://www.vision-systems.com>, article « Infrared cameras enhance diagnostic medical imaging », 1^{er} novembre 2012, consulté le 24 mai 2015.

3.3.1.2. Reconnaissance de l'analyte

Boens *et al.* ont décrit les grands principes que doivent suivre les détecteurs fluorescents.⁴² La détection peut se faire selon les deux voies générales présentées Schéma 25.

Le détecteur peut être conjugué au BODIPY (cas 1) auquel cas, l'action de l'analyte influera directement sur la densité électronique du BODIPY, et donc sur ses propriétés optiques. Ou bien, le détecteur est éloigné et non-conjugué au BODIPY (cas 2). Dans ce cas, l'action de l'analyte sera indirecte.

Dans les deux cas, la reconnaissance de l'analyte peut se faire par formation d'un complexe hôte/invité entre le détecteur et l'analyte, ou par réaction chimique – réversible ou irréversible – de l'analyte sur le site réactif qui sera modifié.

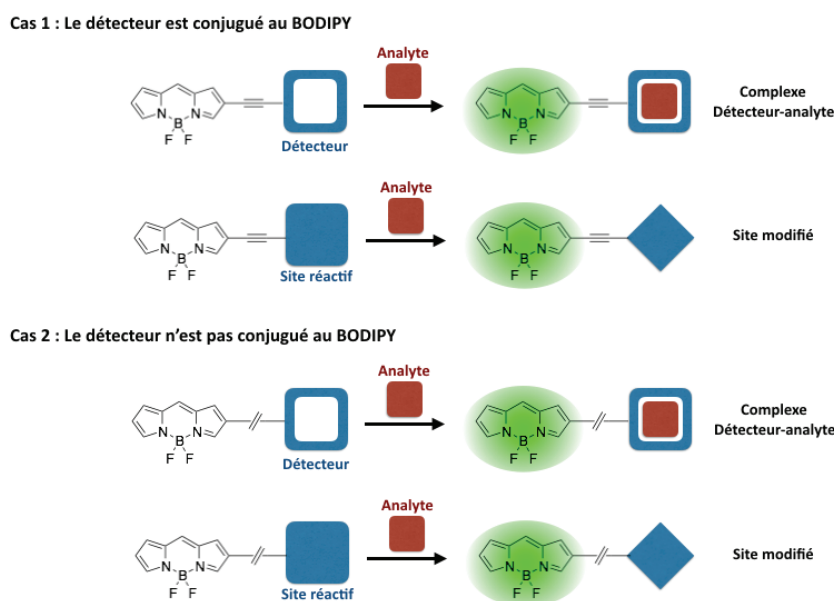


Schéma 25. Cas généraux du principe de détection d'un analyte par un BODIPY détecteur

Des exemples de sondes fonctionnant selon le cas 1 ont été présentés dans ce qui précède : **31j** et **33b**, paragraphe 3.2.3.2. Ces sondes possèdent un groupement dialkylaniline conjugué au BODIPY. Lorsque ces sondes sont en contact d'un acide, les amines sont protonnées, appauvrissant électriquement le BODIPY qui subira un déplacement hypsochrome. Ainsi, ces BODIPYs peuvent être considérées comme des sondes à pH. De manière générale, les sondes dans lesquelles le BODIPY et le détecteur sont conjugués montreront une évolution de λ_{abs} , λ_{em} et Φ après détection de l'analyte.

Le cas 2 explicite les sondes fluorescentes pouvant fonctionner sans conjugaison entre le détecteur et le fluorophore. Par exemple, le BODIPY **62** représenté Schéma 26 est composé de deux parties

distinctes : le fluorophore et le groupement *méso*-aromatique, chacun ayant ses propres HOMO et LUMO.¹⁰¹ Ces deux parties ne sont pas conjuguées, car les substitutions 1,7-diméthyles empêchent toute conjugaison avec un angle dièdre proche de 90°. Or, **62** n'est pas fluorescent alors qu'après chélation du Pb^{2+} par l'éther couronne, **63** est fluorescent avec un haut rendement quantique.

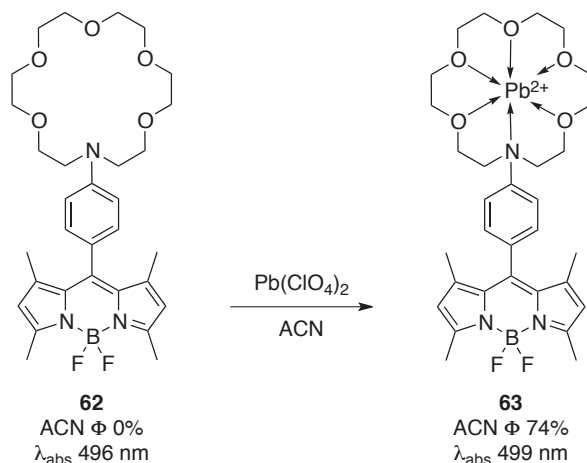


Schéma 26. Sonde à Pb^{2+} avec forte augmentation du rendement quantique

Lorsque l'éther couronne est libre, la forte densité électronique du ligand non-chélaté enrichit la HOMO du récepteur. Celle-ci peut devenir plus haute en énergie que la HOMO du BODIPY (Sonde OFF, Schéma 27).

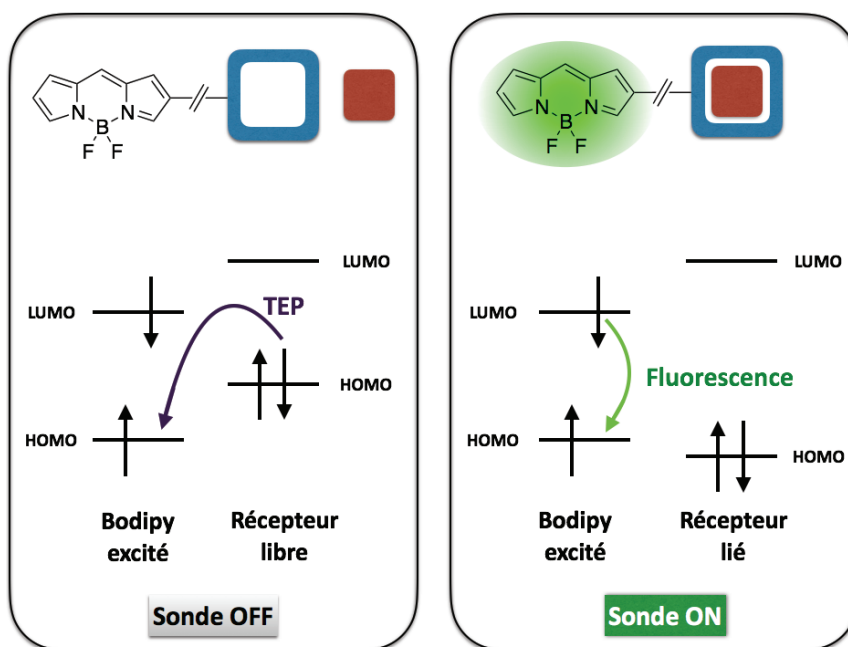


Schéma 27. Principe du transfert d'électrons photo-induit réducteur appliqué aux sondes BODIPY

¹⁰¹ H.W. Mbatia, D.P. Kennedy, C.E. Camire, C.D. Incarvito, S.C. Burdette, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 5069.

Lors de l'absorption d'un photon par le fluorophore, un électron de la HOMO est envoyé dans la LUMO. Mais au lieu de suivre le processus de fluorescence, la désexcitation pourra se faire par transfert d'un électron depuis la HOMO du récepteur. Ce phénomène est appelé transfert d'électron photo-induit (TEP) et n'émet pas de lumière. C'est pourquoi le BODIPY **62** ne fluoresce pas. Comme un électron supplémentaire est apporté au fluorophore, on parle de TEP réducteur dans ce cas.

Après chélation du Pb^{2+} , le récepteur est maintenant appauvri en électrons, et sa HOMO sera stabilisée, jusqu'à passer sous l'énergie de la HOMO du BODIPY (Sonde ON, Schéma 27). Le TEP n'est plus possible, et la fluorescence est rétablie.

Ce mécanisme peut fonctionner en sens inverse, avec une sonde ON lorsque le détecteur est libre, et une sonde OFF lorsqu'il est occupé.⁴² Toutefois, le principe généralement souhaité est d'avoir une sonde qui s'allume lorsqu'elle détecte son analyte.

Le TEP repose sur une perturbation électronique du récepteur et non du BODIPY, c'est pourquoi ces sondes sont des systèmes ON/OFF agissant sur Φ , mais qui n'engendrent pas de modification de λ_{abs} et λ_{em} .

La formation des complexes hôte/invité est généralement décrite par la constante apparente d'association K_D relative à la formation de complexes de coordination. Les sondes fonctionnant sur une réaction entre le détecteur et l'analyte sont généralement caractérisées par un seuil de détection de l'analyte.

3.3.1.3. Exemples de BODIPYs employés comme sondes fluorescentes

Six exemples sont présentés pour montrer la diversité d'emploi des BODIPYs en tant que sondes fluorescentes (Figure 20). La reconnaissance des métaux est un défi car les ligands doivent être conçus pour idéalement être sélectifs d'un seul métal. Dans l'exemple suivant, le TEP est mis en jeu dans la détection des ions Ni^{2+} par le diacide **64** et Hg^{2+} par le triamido triol **65**.^{102,103} A l'état de ligands libres, la fluorescence des deux BODIPYs est totalement « quenchée ». Après complexation avec leur métal de prédilection, la fluorescence est rétablie. De plus, aucun shift de l'absorption ni de l'émission n'est observé, ce qui prouve que l'approche des métaux n'intervient pas sur la densité électronique du BODIPY lui-même.

Les quatre exemples suivants sont des sondes réactives et irréversibles. **66**, **67** et **68** sont conjuguées, alors que **69** est non-conjuguée.

¹⁰² S.C. Dodani, Q. He, C.J. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18020.

¹⁰³ J. Wang, X. Qian, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3721.

avec l'amide, s'éliminera pour donner l'anisole NH₂.¹⁰⁶ Cette sonde a la particularité de fonctionner en mode ON/OFF, car le BODIPY perd quasiment toute fluorescence après élimination du sélénioxyde.

Enfin, la sonde **69** est sélective du monoxyde d'azote NO grâce à son groupement méso *o*-phénylène diamine.¹⁰⁷ Par TEP, la sonde libre n'est pas fluorescente. Après réaction avec NO, le benzotriazole est formé et bloque le transfert électronique vers le BODIPY. Cette sonde est remarquable par son seuil de détection de l'oxyde nitrique particulièrement bas.

Les BODIPYs présentent donc un large spectre de détection de molécules, d'ions et de gaz. Ce pouvoir de détection peut être appliqué *in vivo* avec un pouvoir de reconnaissance ou de marquage.

3.3.2. Les BODIPYs utilisés comme marqueurs cellulaires

Grâce aux propriétés optiques et d'inertie, les BODIPYs ont rapidement trouvé des applications dans le milieu biologique. Ils doivent cependant respecter le cahier des charges de molécules à applications biologique telles que la faible toxicité ou la bonne perméabilité membranaire.

Le vocable « marqueur cellulaire » désigne les fluorophores capables de marquer les cellules en pénétrant à l'intérieur et en se localisant sélectivement ou non dans un site de la cellule. On peut également parler également de marquage cellulaire lorsque des protéines sont marquées pour être ensuite suivie à l'intérieur de la cellule.⁴²

3.3.2.1. Le marquage des cellules

Le marquage des cellules consiste à incuber les cellules dans une solution de marqueur fluorescent capable de pénétrer à travers la membrane cellulaire ou se s'y fixer, en un temps court (quelques minutes) sans affecter la vie de la cellule.⁴² Il se dégage deux problématiques majeures dans le design des BODIPYs dédiés à cet effet : la capacité à traverser les membranes et la cytotoxicité.

La cytotoxicité d'un composé est difficile à prévoir, là où sa capacité à pénétrer dans la cellule est plus facilement rationalisable autour de deux valeurs : le logD et la masse moléculaire.¹⁰⁸ Le logD est une valeur affinée du logP tenant compte du pH du milieu considéré, valeur importante pour les applications biologiques.

¹⁰⁶ B. Wang, F. Yu, P. Li, X. Sun, K. Han, *Dyes Pigm.* **2013**, *96*, 383.

¹⁰⁷ Y. Gabe, Y. Urano, K. Kikuchi, H. Kojima, T. Nagano, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3357.

¹⁰⁸ T.W. Johnson, K.R. Dress, M. Edwards, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5560.

Un logD trop bas aura une mauvaise perméabilité alors qu'un logD trop haut sera difficilement soluble. Ceci indique l'importance de la balance lipophile/hydrophile d'une molécule.¹⁰⁹ Des groupements ioniques permettant l'hydrosolubilisation sont souvent défavorables à la perméabilité, mais sont nécessaires à l'hydrosolubilisation, au moins à l'intérieur de la cellule pour éviter les agrégats. L'utilisation de pro-marqueurs à l'image de pro-drogues permet de générer dans la cellule une fonction ionique, via hydrolyse d'un ester par les estérases par exemple.⁴²

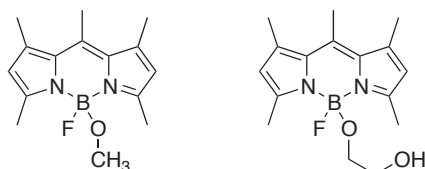


Figure 21. Monoalcoxy-BODIPY hydrosolubles, marqueurs cellulaires efficaces

Les monoalcoxy-BODIPYs (Figure 21) présentent une hydrosolubilité suffisante pour le marquage, ainsi qu'une excellente capacité de pénétration cellulaire.¹¹⁰ De plus, les PEGs sont des substituants efficaces pour le marquage cellulaire, notamment de cellules cancéreuses.^{109,111}

L'intérêt du marquage cellulaire est de pouvoir marquer sélectivement des sites spécifiques de la cellule (cytosol, mitochondries, réticulum endoplasmique rugueux (REG), etc.).

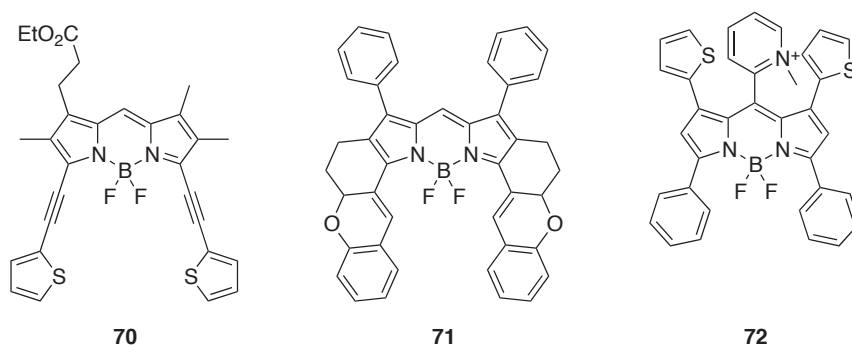


Figure 22. Exemples de marqueurs spécifiques

Les exemples présentés dans la Figure 22 sont des marqueurs cellulaires spécifiques. Le BODIPY **70** est hydrolysé en carboxylate dans la cellule et marque sélectivement le réticulum.¹¹² Le BODIPY **71** est très lipophile, sans fonction hydrosolubilisante, il se répand uniquement dans le cytosol en formant des spots ponctuels, que l'on peut considérer comme des agrégats dus à la mauvaise

¹⁰⁹ Y. Ni, L. Zeng, N.-Y. Kang, K.-W. Huang, L. Wang, Z. Zeng, Y.-T. Chang, J. Wu, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2301.

¹¹⁰ A.M. Courtis, S.A. Santos, Y. Guan, J.A. Hendricks, B. Ghosh, D.M. Szantai-Kis, S.A. Reis, J.V. Shah, R. Mazitschek, *Bioconjugate Chem.* **2014**, *25*, 1043.

¹¹¹ S. Zhu, J. Zhang, J. Janjanam, J. Bi, G. Vegesna, A. Tiwari, F.-T. Luo, J. Wei, H. Liu, *Anal. Chim. Acta.* **2013**, *758*, 138.

¹¹² L. Jiao, C. Yu, T. Uppal, M. Liu, Y. Li, Y. Zhou, E. Hao, X. Hu, M.G.H. Vicente, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2517.

solubilité.¹¹³ Enfin, le cation **72** est très affiné pour les mitochondries, organelles chargées négativement.¹¹⁴

3.3.2.2. Le marquage des protéines

Plusieurs approches sont possibles pour réaliser le marquage de protéines, dont deux sont explicitées Schéma 28. Dans le premier cas, le ligand est lié de manière covalente à un marqueur fluorescent, puis celui-ci reconnaît le site spécifique de sa protéine (ou enzyme). Ainsi la protéine est marquée pour mettre de déterminer sa localisation dans la cellule par exemple.⁴²

Cas 1 : Ligand fluorescent



Cas 2 : Protéine marquée par greffage

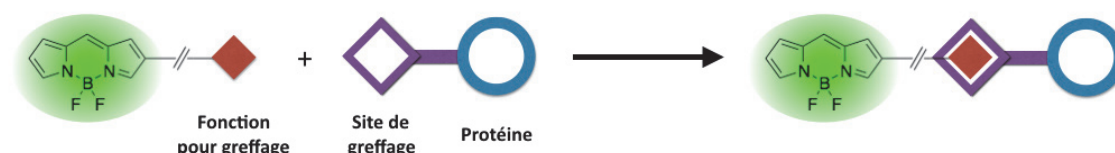


Schéma 28. Procédure des marquages des protéines

Cette technique a été appliquée au Dasatinib, molécule anticancéreuse agissant sur une tyrosine kinase (Figure 23).¹¹⁵ La fixation du BODIPY sur le Dasatinib n'est pas sans conséquence sur son affinité sur la kinase : IC_{50} (**73**) $\approx 10 \times IC_{50}$ (Dasatinib). Cependant, le marquage de la kinase reste tout de même possible dans ces conditions.

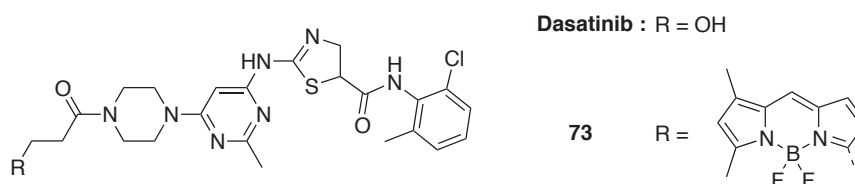


Figure 23. Structure du Dasatinib et du marqueur fluorescent

Lorsqu'il s'agit de tracer une protéine ou de détecter sa présence, on peut utiliser la réactivité des groupes fonctionnels des chaînes latérales des acides aminés qui la compose pour fixer de manière covalente un marqueur fluorescent. Il est toutefois difficile de reconnaître sélectivement une

¹¹³ X.-D. Jiang, R. Gao, Y. Yue, G.-T. Sun, W. Zhao, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6861.

¹¹⁴ N. Jiang, J. Fan, T. Liu, J. Cao, B. Qiao, J. Wang, P. Gao, X. Peng, *Chem. Commun*, **2013**, *49*, 10620.

¹¹⁵ M.L. Vetter, Z. Zhang, S. Liu, J. Wang, H. Cho, J. Zhang, W. Zhang, N.S. Gray, P.L. Yang, *ChemBioChem*, **2014**, *15*, 1317.

protéine d'une autre, toutes étant composés de 20 acides aminés différents. La stratégie est alors de fixer un petit peptide sur la protéine qui jouera le rôle de site de greffage spécifique pour le marqueur fluorescent (cas 2, Schéma 28). L'exemple développé dans le Schéma 29 utilise cette méthode. Le marqueur dispose de deux accepteurs de Michael réactifs avec les nucléophiles alors que le site de greffage lié à la protéine est constitué de deux cystéines (nucléophiles réagissant en 1,4) et deux arginines (acides de Brønsted activant les carbonyles).¹¹⁶ L'addition de Michael donne un adduit bis-thioéther reliant de manière covalente la protéine au marqueur fluorescent par l'intermédiaire du site de greffage.

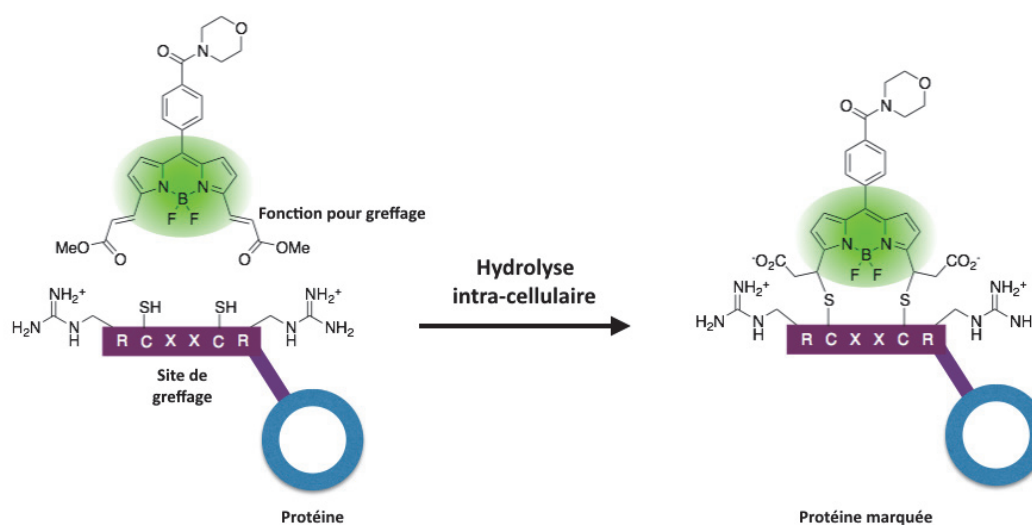


Schéma 29. Marquage fluorescent d'une protéine dotée d'un site de greffage spécifique

Une troisième technique est également utilisée pour repérer les BODIPYs possédant une activité de marquage. Il s'agit de la technique de criblage systématique, qui, à l'image de toutes les molécules stockées dans les chimiothèques, sont testées pour déterminer si elles peuvent marquer sélectivement ou non des organelles ou des protéines de la cellule.

La technique a été employée par Lee *et al.* qui étaient à la recherche de BODIPYs capables de détecter et marquer le glucagon dans les cellules.¹¹⁷ 160 exemples ont été synthétisés par autant d'aldéhydes différents condensés sur un α -méthyl-BODIPY par réaction de Knoevenagel (Schéma 30).

¹¹⁶ J.-J. Lee, S.-C. Lee, D. Zhai, Y.-H. Ahn, H.Y. Yeo, Y.L. Tan, T.-T. Chang, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4508.

¹¹⁷ J.-S. Lee, N.-Y. Kang, Y. K. Kim, A. Samanta, S. Feng, H.K. Kim, M. Vendrell, J.H. Park, Y.-T. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10077.

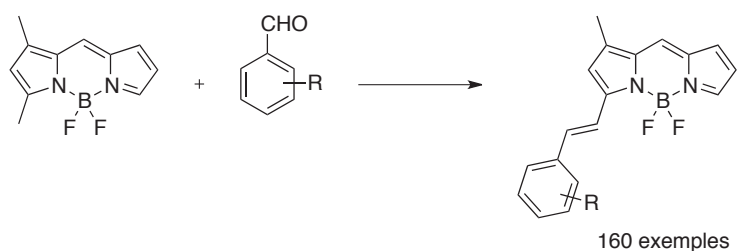


Schéma 30. Synthèse d'une banque de BODIPYs pour le marquage cellulaire

Grâce à cette méthode, les auteurs ont pu déterminer qu'un seul BODIPY (R = 3-OH) est capable de marquer les cellules cibles.

3.3.3. Les BODIPYs en photocatalyse

Pour devenir des composés actifs en photocatalyse, les BODIPYs doivent perdre leurs propriétés de fluorescence au profit de la phosphorescence.⁸⁵ En effet, la réactivité des photocatalyseurs tient à la présence d'électrons excités dans l'état triplet T_1 (Figure 5. Diagramme de Jabłoński). Ces électrons sont capables de réagir avec d'autres molécules pour en modifier l'état de spin, par transfert énergétique triplet-triplet (TETT) par exemple. Ce transfert d'énergie est mis en œuvre dans la formation d'oxygène singulet (1O_2) à partir d'oxygène dans son état stable (3O_2) (Figure 24).

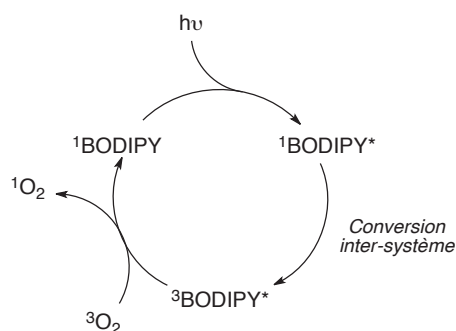
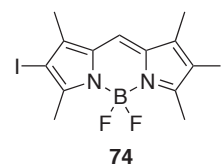


Figure 24. Formation de l'oxygène singulet photocatalysée par un BODIPY

Le BODIPY est d'abord excité par un photon pour effectuer le transfert $S_0 \rightarrow S_1$. Par conversion intersystème, l'électron est transféré dans un état triplet où il pourra réagir avec 3O_2 pour donner l'oxygène singulet alors que le BODIPY regagne son état initial. Cette boucle photocatalytique est largement exploitée pour la production d'oxygène singulet pour la photothérapie dynamique notamment.⁸⁵

Comme décrit précédemment, les BODIPYs adaptés à cet usage sont de mauvais fluorophores, encourageant la conversion intersystème. A ce titre, les BODIPYs halogénés sont d'excellents candidats, tel que **74**, utilisé en photosensibilisation de cellules HeLa.¹¹⁸



L'oxygène singlet étant un oxydant de choix, les photocatalyseurs sont utilisés en synthèse organique, par exemple en couplage oxydatif d'amines (Schéma 31).¹¹⁹

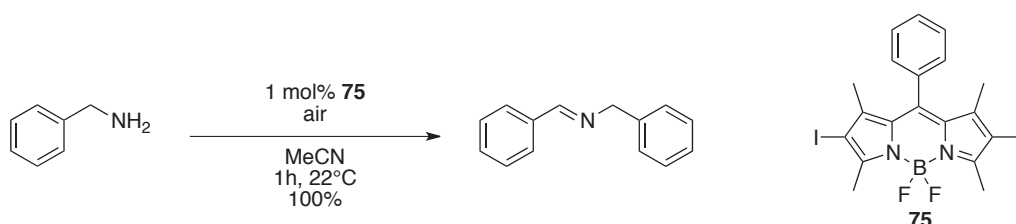


Schéma 31. Couplage oxydatif d'amines par $^1\text{O}_2$ généré par photocatalyse

Les photocatalyseurs à base de BODIPYs possèdent de nombreuses autres valorisations grâce à leur activité redox pour la formation de liaisons C-C¹²⁰ ou la production d'hydrogène¹²¹ notamment.

4. Métallocomplexes des dipyrrométhènes

4.1. Synthèse des complexes

Les complexes de dipyrrométhènes ont été obtenus au départ comme sous-produits de la synthèse des porphyrines décrite par Rothemund.³⁰ Un sel de zinc était utilisé comme acide de Lewis pour catalyser la réaction. Depuis, de très nombreux exemples de métallocomplexes de DPM ont été rapportés dans la littérature, en particulier avec les métaux de transition et les semi-métaux.⁶ Les complexes homoleptiques sont les plus faciles à synthétiser. Ils sont généralement obtenus en faisant réagir l'acétate métallique et le DPM dans le méthanol. Ce solvant est généralement employé dans la mesure où les complexes sont souvent insolubles dans le méthanol et peuvent ainsi être récupérés par cristallisation.

¹¹⁸ T. Yogo, Y. Urano, Y. Ishitsuka, F. Maniwa, T. Nagano, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12162.

¹¹⁹ L. Huang, J. Zhao, S. Guo, C. Zhang, J. Ma, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5627.

¹²⁰ L. Huang, J. Zhao, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 23377.

¹²¹ J. Bartelmess, A.J. Francis, K.A. El Roz, F.N. Castellano, W.W. Weare, R.D. Sommer, *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 4527.

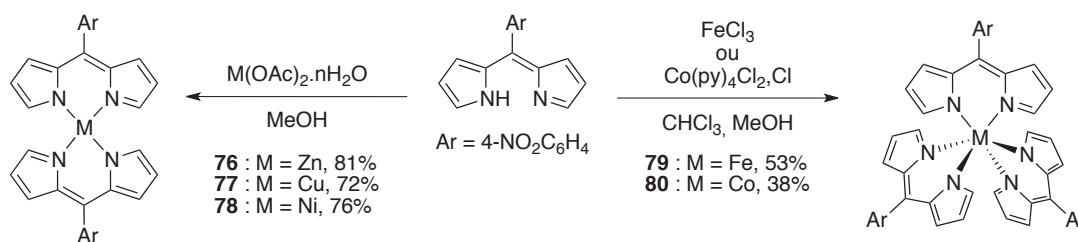


Schéma 32. Synthèse de complexes homoleptiques

Les complexes homoleptiques de DPM (Schéma 32) peuvent être de type ML_2 (**76**, **77** et **78**)¹²² ou ML_3 (**79** et **80**)¹²², M désignant le métal, et L chacun des ligands. Ainsi, L peut désigner un ligand à un ou deux électrons, monodentate ou polydentate. Les complexes ML_2 les plus souvent rencontrés sont ceux du zinc, du cuivre ou du nickel. Un complexe ML_2 du nickel était déjà présenté Schéma 6 pour la synthèse des bis-DPM. Les complexes **76**, **77** et **78** sont synthétisés selon la même méthode et obtenus avec de hauts rendements. En plus de leur disponibilité, les acétates métalliques présentent l'intérêt d'apporter un contre-anion basique dans le milieu capable de piéger le proton du DPM dégagé lors de la complexation. Le complexe ML_2 est ici représenté sans précision de sa conformation. La géométrie des complexes sera discutée par la suite.

L'emploi de métaux de degré III peut permettre de générer les complexes ML_3 . Ainsi, les complexes du fer (III) et du cobalt (III) ont pu être obtenus. Ici, **79** et **80** sont représentés dans l'espace, les ML_3 homoleptiques des DPM étant de symétrie octaédrique.

Les complexes hétéroleptiques des DPM peuvent être synthétisés en réalisant la complexation avec deux ligands différents L_1 et L_2 . Toutefois, cette approche nécessite de séparer les complexes homoleptiques ML_1L_1 et ML_2L_2 du complexe hétéroleptique désiré ML_1L_2 . C'est la raison pour laquelle cette méthode donne des rendements relativement faibles. Elle reste cependant très rapide à mettre en œuvre. Toyoda *et al.* ont utilisé cette méthode pour la synthèse de trois complexes hétéroleptiques **83**, **84** et **85**, de trois métaux différents (Schéma 33).¹²³

¹²² C. Brückner, Y. Zhang, S.J. Rettig, D. Dolphin, *Inorg. Chem. Acta.* **1997**, 263, 279.

¹²³ R. Toyoda, M. Tsuchiya, R. Sakamoto, R. Matsuoka, K.-H. Wu, Y. Hattori, H. Nishihara, *Dalton Trans.* **2015**, 44, 15103.

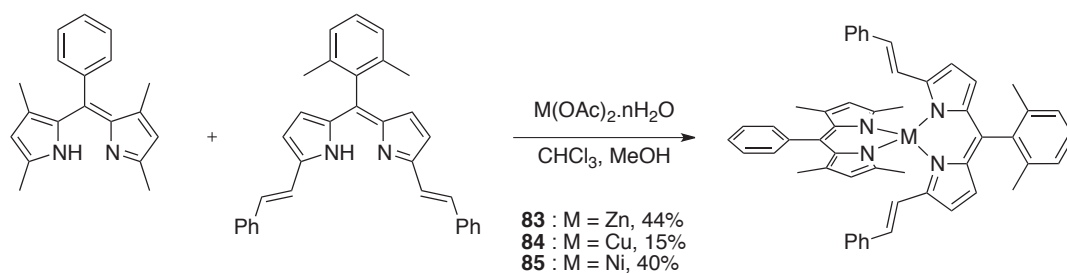


Schéma 33. Synthèse d'un complexe hétéroleptique ML_2 par mélange de DPMs

Lorsqu'un des deux ligands n'est pas un DPM, il est crucial de bien choisir le ligand de la source de métal employée au départ. L'exemple présenté Schéma 34 montre que le ligand acac ne permet pas d'obtenir le complexe mixte **81** $Cu(DPM)(acac)$. En revanche, l'hexafluoroacétylacétonate (hfac) stabilise le complexe hétéroleptique pour obtenir **82**.¹²⁴

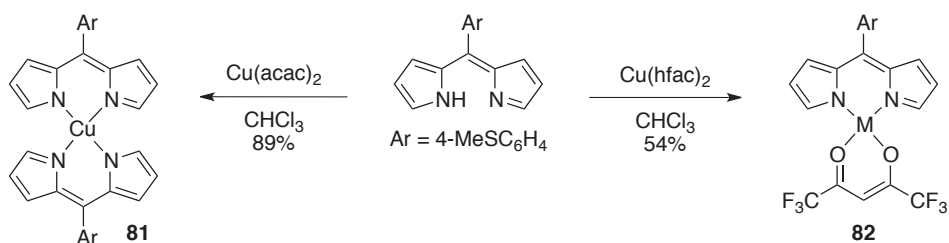


Schéma 34. Effet de la source de métal employé sur la structure du complexe final

La labilité des ligands du sel de départ est aussi essentielle pour l'obtention de complexes hétéroleptiques ML_3 . Ainsi, dans le cas présenté Schéma 35, un DPM substitue uniquement les atomes de chlore du $[Ru(bipy)_2Cl_2]$ pour obtenir **86** après traitement basique.¹²⁵

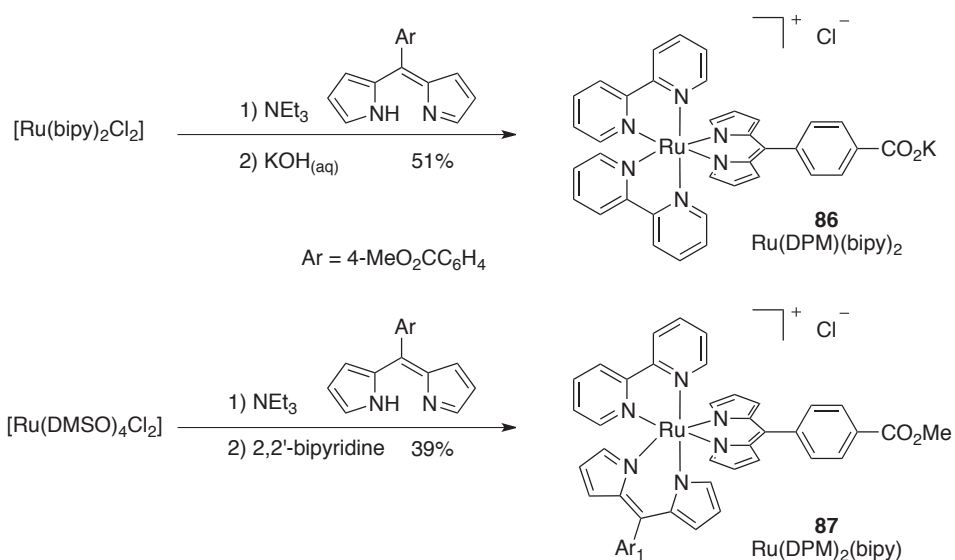


Schéma 35. Complexes hétéroleptiques ML_3

¹²⁴ L. Do, S.R. Halper, S.M. Cohen, *Chem. Commun.* **2004**, 2662.

¹²⁵ S.J. Smalley, M.R. Waterland, S.G. Telfer, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 13.

En revanche, deux DPMs sont capables de substituer les chlores et deux molécules de DMSO du $[\text{Ru}(\text{DMSO})_4\text{Cl}_2]$ pour donner **87**.

Dans cette partie, les complexes ML_2 sont représentés sans information sur la configuration. Cependant, celle-ci est régie par plusieurs facteurs, tels que la théorie du champ cristallin ou la répulsion stérique.

4.2. Géométrie des complexes

La théorie du champ cristallin permet de calculer l'énergie de stabilisation générée par l'approche de ligands autour d'un métal. Cette énergie est dépendante du nombre d'électrons d présents sur sa couche externe (d^n) ainsi que la direction d'approche des ligands vers le métal. La géométrie privilégiée par le métal correspond au mode de coordination permettant d'acquérir l'énergie de stabilisation maximale. Ainsi, on peut lier d^n et géométrie privilégiée.

Cependant, un métal à un degré d'oxydation donné peut présenter plusieurs types de coordination selon la nature des ligands employés. L'influence électronique du ligand (champ fort ou faible), ainsi que son encombrement stérique sont des paramètres à prendre en compte en plus de la coordination préférée du métal central. Ainsi, il est compliqué d'édicter une règle absolue des modes de coordination. Néanmoins, le Tableau 5 résume les coordinations fréquemment rencontrées des métaux complexés par des DPM.

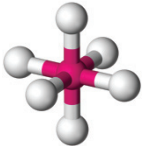
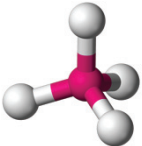
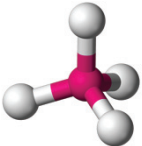
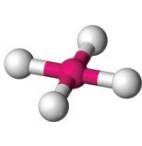
Configuration électronique	Exemples	Coordination fréquemment rencontrée		
		Octaédrique	Tétraédrique	Plan carré
d^5	Fe^{III}			
d^6	Co^{III}			
d^7	Co^{II}			
d^8	$\text{Ni}^{\text{II}}, \text{Pd}^{\text{II}}$			
d^9	Cu^{II}			
d^{10}	$\text{Zn}^{\text{II}}, \text{Cd}^{\text{II}}$			

Tableau 5. Coordination privilégiée des métaux en fonction de leur configuration électronique

Les métaux d^5 et d^6 peuvent conduire à des complexes de type $M(\text{DPM})_3$ grâce à leur préférence pour la coordination octaédrique. En revanche, les métaux possédant davantage d'électrons d forment généralement des complexes $M(\text{DPM})_2$.

Les complexes tétraédriques sont rencontrés dans le cas de métaux d^7 (cas rares) ou de métaux à couche pleine d^{10} . Dans ce cas, il n'y a pas de stabilisation par le champ de ligand, et la géométrie tétraédrique permet le minimum de répulsion stérique.

Enfin, la géométrie plan-carré permet la meilleure stabilisation des complexes de métaux d^8 et d^9 , eux aussi fréquemment rencontrés dans les complexes de DPM.

En plus de ces trois géométries usuelles, on peut rencontrer des complexes de DPM présentant d'autres coordinations, telle que la pyramide à base carrée.

La configuration idéale des complexes de DPMs peut être contrariée par des problèmes de gêne stérique. Le cas le plus courant repose sur l'interaction de substituants en position α pyrrolique (Figure 25). Le complexe **81** présenté auparavant possède un angle dièdre entre les deux plans des DPMs de $39,8^\circ$.¹²⁴ Or, l'ion Cu^{2+} est d^9 et adopte préférentiellement une coordination plan carré. Ceci s'explique par la gêne stérique entre les positions α imagées ici par les boules grises. Ainsi, dans le cas d'un complexe $M(\text{DPM})_2$ où M adopte la configuration plan-carré, on observera une déviation du complexe par rapport à la planéité.

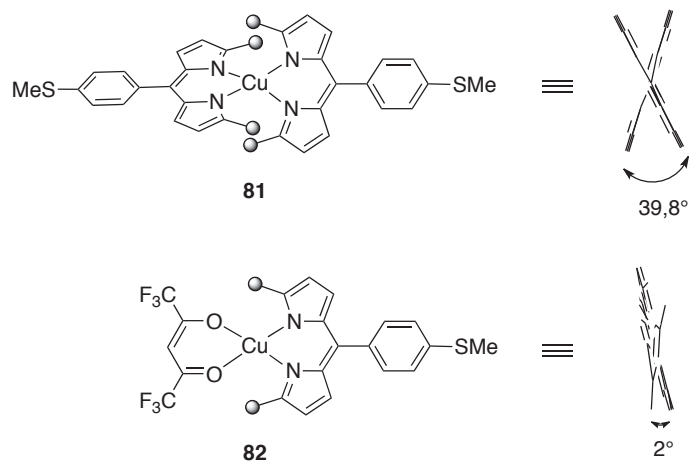


Figure 25. Complexe $(\text{DPM})_2\text{Cu}$ et son angle de distorsion

En revanche, lorsque l'on passe au complexe hétéroleptique **82**, les répulsions en α sont supprimées et le complexe adopte une configuration plan-carrée autour de Cu^{2+} , avec un angle dièdre très faible de 2° .

4.3. Utilisations des complexes de dipyrrométhènes

Les métallocomplexes des dipyrrométhènes sont valorisés dans de nombreux domaines tels que la reconnaissance d'ions, la luminescence ou la catalyse.^{6,14,15} De plus, la formation de complexes de coordination peut mener à des MOF (Metal Organic Frameworks) possédant notamment des applications de stockage.

4.3.1. Les complexes pour la reconnaissance d'ions

A l'instar des BODIPYs, les métallocomplexes des DPMs peuvent être employés pour la détection d'ions, notamment de cations métalliques dans les exemples présentés Figure 26. Ces complexes aluminium-dipyrrométhène, aussi appelés ALDIPY, sont efficaces dans la reconnaissance des alcalino-terreux.¹²⁶ Cependant, on relève une faible sélectivité du ligand qui peut chélater tous les métaux de cette famille avec d'excellentes constantes d'affinité. On peut noter que la version macrocyclique **84** est plus efficace que le ligand ouvert **83** pour l'ensemble des métaux. Les deux complexes **83** et **84** sont fluorescents, et le rendement quantique Φ évolue peu après complexation. C'est pourquoi la détection des métaux est réalisée ici en observant le déplacement de l'absorbance en spectroscopie UV-visible.

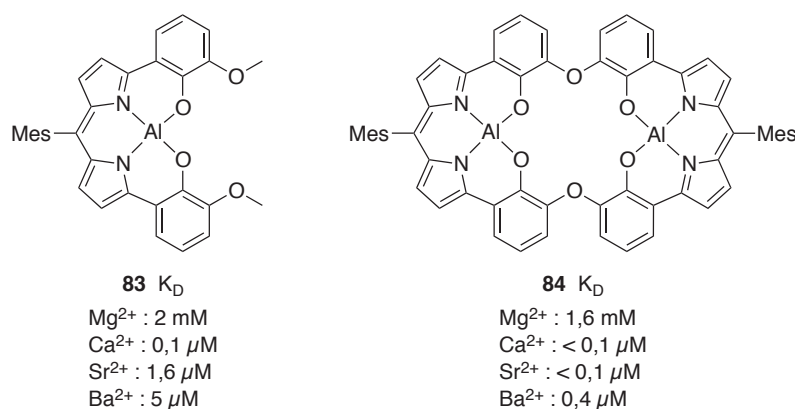


Figure 26. Métallocomplexes détecteurs d'alcalino-terreux

La reconnaissance d'ions peut aussi être réalisée par la métallation du DPM. C'est ainsi que **85** et **86** ont été conçus pour être sélectifs des cations Mg²⁺ et Zn²⁺ respectivement (Figure 27). Le macrocycle **85** voit son intensité de fluorescence multipliée par 10 après complexation, bien que Φ reste très faible.¹²⁷

¹²⁶ M. Saikawa, M. Daicho, T. Nakamura, J. Uchida, M. Yamamura, T. Nabeshima, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 4014.

¹²⁷ M. Ishida, Y. Naruta, F. Tani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 91.

Le DPM **86** est, lui, un détecteur sélectif des ions Zn^{2+} , qui forment un complexe ML_2 fluorescent.¹²⁸ **86** est remarquable de par sa sélectivité pour le cation zinc.

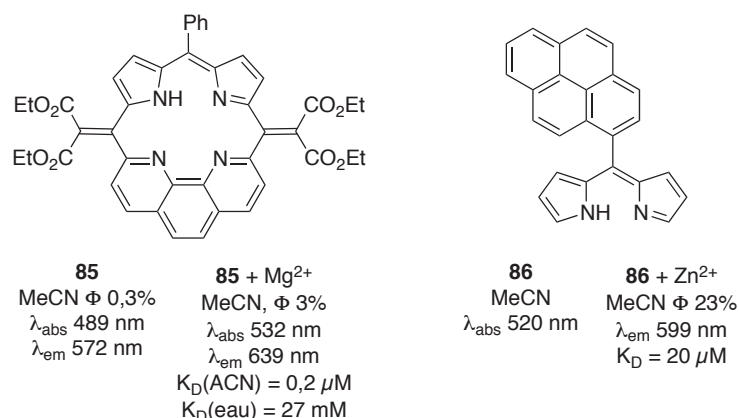


Figure 27. DPM pour la reconnaissance de cations métalliques par complexation

Précédemment, les BODIPYs ont été présentés pour leurs propriétés de fluorescence. Dans cette partie, des complexes métalliques (Mg^{2+} , Zn^{2+}) des DPMs se sont également avérés fluorescents. Ainsi, la luminescence des métallocomplexes de DPM a été largement étudiée.¹²⁹

4.3.2. Complexes luminescents des DPM

Les DPMs peuvent complexer quasiment tous les métaux, et un grand nombre d'entre eux génèrent des complexes fluorescents. S. Baudron a résumé les propriétés optiques de complexes de nombreux métaux : Zn^{II} , Ga^{III} , In^{III} , Rh^{III} , Sn^{II} , Sn^{IV} , Cu^I , Re^I , Pt^{II} , Pd^{II} , Cd^{II} , Ir^{III} , Ca^{II} , Al^{III} , Mg^{II} .¹²⁹ Le zinc est le métal le plus employé grâce à sa forte affinité pour les DPMs pour former des complexes ML_2 .

Les complexes luminescents peuvent être de type ML , ML_2 ou ML_3 , centro-symétriques ou non. Bien que leur structure soit comparable à celle des BODIPYs, ces métallocomplexes atteignent rarement les propriétés optiques des complexes du bore, notamment en termes de rendement quantique.¹²⁹

Les propriétés de fluorescence des complexes métalliques suivent des règles proches de celles données pour la conception des BODIPYs. Ainsi, les exemples décrits dans la Figure 28 montrent deux tendances déjà observées auparavant.

Le complexe ML_2 *méso*-phényle **87** présente une très faible fluorescence, qui est fortement augmentée par la substitution *méso*-mésityle **88**.¹³⁰ L'effet de libre rotation est encore plus délétère

¹²⁸ Y. Mei, C.J. Frederickson, L.J. Giblin, H.H. Weiss, Y. Medvedeva, P.A. Bentley, *Chem. Commun.* **2011**, 7107.

¹²⁹ S.A. Baudron, *Dalton Trans.* **2013**, 42, 7498.

¹³⁰ I.V. Sazanovich, C. Kirmaier, E. Hindin, L. Yu, D.F. Bocian, J.S. Lindsey, D. Holten, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2664.

pour les complexes de DPM que pour les BODIPYs. Ainsi, la substitution du *méso*-aromatique et/ou des positions 1 et 9 est un point crucial pour observer une augmentation du rendement quantique. De plus, l'enrichissement électronique provoque un déplacement bathochrome, comme celui observé entre **88** et **89** ou **90** avec l'ajout de substituants β -tolylacétylènes.¹³¹ Cette quadruple substitution de **89** engendre un déplacement vers le rouge de l'émission de 80 nm.

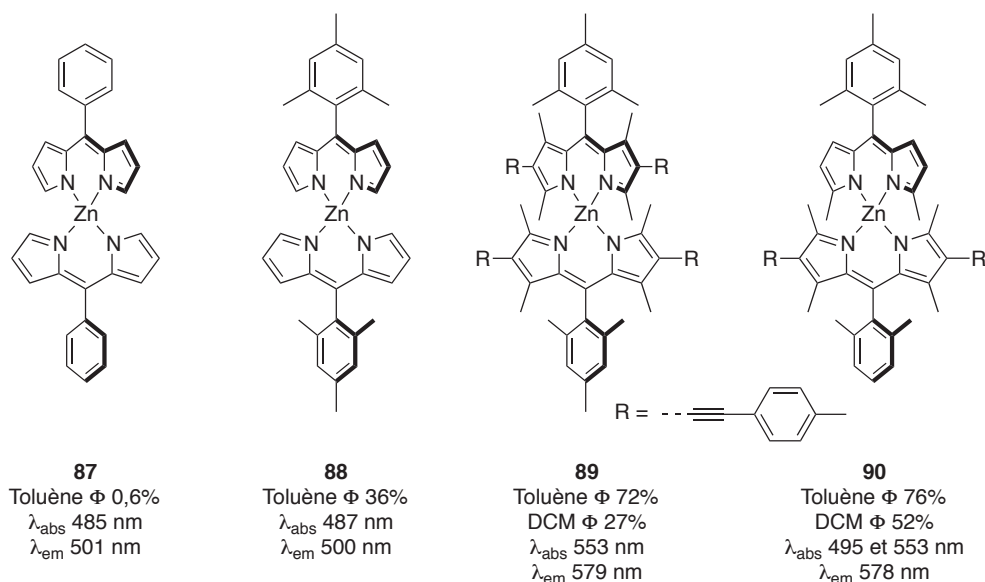


Figure 28. Complexes ML_2 symétriques fluorescents

Il faut néanmoins noter la forte chute du rendement quantique en solvant plus polaire (DCM) pour le ML_2 homoleptique **89** ($\Phi = 27\%$), et la chute plus faible pour le complexe hétéroleptique **90** ($\Phi = 52\%$). Les complexes hétéroleptiques présentent en effet des avantages en termes d'intensité de fluorescence que n'ont pas les complexes homoleptiques.¹³² La base de ce meilleur rendement quantique est expliquée Figure 29.

Dans un complexe homoleptique, les niveaux énergétiques des HOMO et LUMO des deux ligands sont quasiment identiques. Lorsqu'un électron est excité après absorption d'un photon, au lieu de redescendre dans la HOMO provoquant la fluorescence, il peut être transféré dans la LUMO de l'autre ligand par un mécanisme de transfert non-radiatif LUMO \rightarrow LUMO. Aussi, la case vacante laissée après excitation peut être comblée par transfert HOMO \rightarrow HOMO non-radiatif également. Les niveaux d'énergie des ligands très proches autorisent ces transferts électroniques (flèches vertes).

On note que ces transferts entre les ligands engendrent la formation de radicaux-anions et de radicaux-cations. Ces espèces sont mieux stabilisées dans les solvants polaires, c'est pourquoi

¹³¹ S. Kusaka, R. Sakamoto, Y. Kitagawa, M. Okumura, H. Nishihara, *Chem. Asian J.* **2012**, 7, 907.

¹³² R. Sakamoto, T. Iwashima, M. Tsuchiya, R. Toyoda, R. Matsuoka, J.F. Kögel, S. Kusaka, K. Hoshiko, T. Yagi, T. Nagayama, H. Nishihara, *J. Mater. Chem. A*, **2015**, 3, 15357.

l'équilibre est tiré vers la formation de ces espèces à charges déplacées. Ceci explique le faible rendement quantique des complexes homoleptiques dans les solvants polaires.

Dans le cas d'un complexe hétéroleptique, les niveaux énergétiques des ligands sont différents. L'excitation se produit majoritairement sur le ligand ayant le plus faible gap HOMO-LUMO. Après excitation, les transitions HOMO → HOMO et LUMO → LUMO sont défavorisées (flèches rouges) grâce aux différences d'énergies des orbitales moléculaires de chaque ligand. La formation des charges étant défavorisée, le rendement quantique de fluorescence est meilleur.

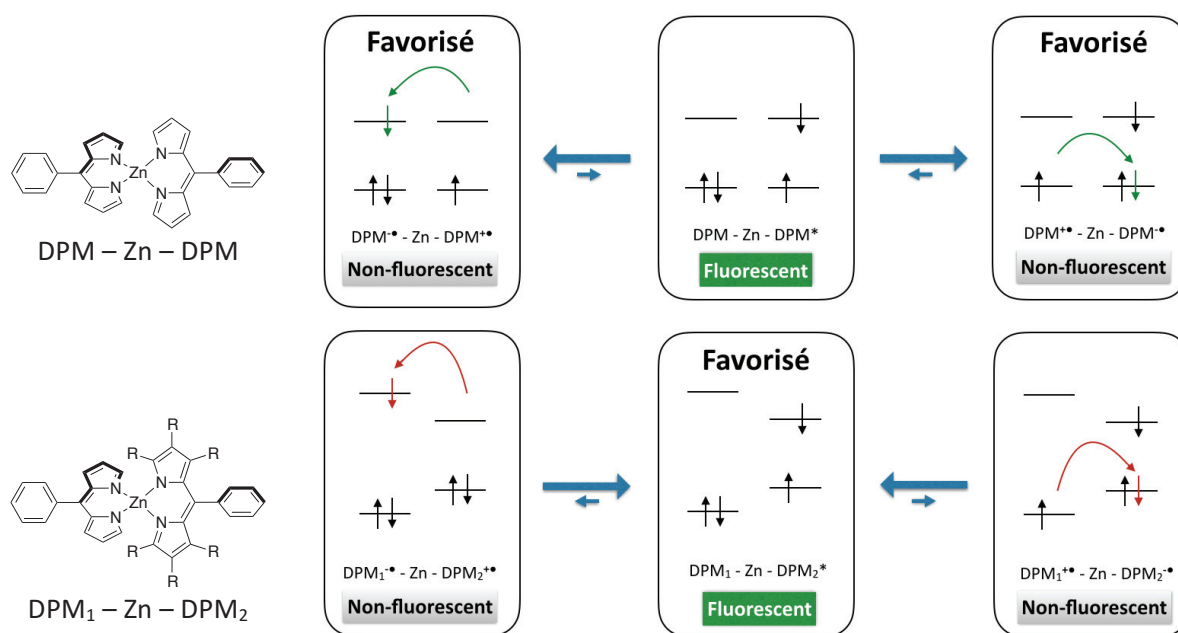


Figure 29. Illustration de l'équilibre des charges séparées pour un complexe ML_2 homoleptique et hétéroleptique de zinc

La littérature est riche de nombreux exemples de complexes luminescents en solution, notamment de complexes ML_2 homoleptiques ou hétéroleptiques comme ceux, représentés Figure 28. Cependant, des complexes présentant d'autres types de coordination ont montré des propriétés de fluorescence (Figure 30), tel que le métallocomplexe de l'indium **91**. Le complexe homoleptique présente un faible rendement quantique, alors que des dérivés hétéroleptiques ont permis d'atteindre $\Phi \approx 40\%$.¹³³

Le complexe ML de l'étain est lui aussi fluorescent, bien qu'il souffre de son instabilité en solution.¹³⁴

Enfin, des polymères de coordination utilisant notamment le monomère **93** et des sels de cadmium (II) ont permis d'accéder à des solides luminescents.¹³⁵ La bifonctionnalité du monomère peut être

¹³³ S. Kusaka, R. Sakamoto, H. Nishihara, *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 3275.

¹³⁴ J. Kobayashi, T. Kushida, T. Kawashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10836.

¹³⁵ A. Béziau, S.A. Baudron, A. Guenet, M.W. Hosseini, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3215.

assurée par des substituants nitrile ou imidazole sur le *méso*-aromatique à la place de la pyridine. Avec **93**, le cadmium adopte une géométrie octaédrique avec deux DPMs et deux pyridines. Ainsi, des DPMs bifonctionnalisés sont aussi adaptés pour la synthèse de polymères de coordination.

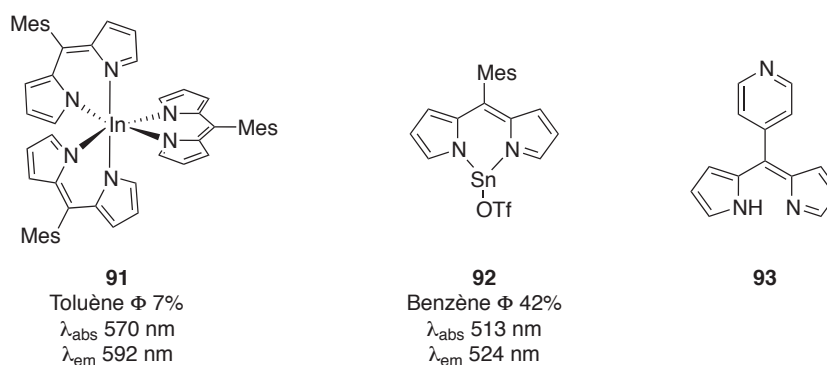


Figure 30. Autres exemples de complexes ou de ligands pour la luminescence

4.3.3. Polymères de coordination et MOF

Les termes de polymère de coordination et de MOF (Metal-Organic Frameworks) désignent des complexes de coordination et nécessitent d'être définis clairement. IUPAC précise en 2013 les définitions dans le domaine.¹³⁶ Un polymère de coordination est un composé de coordination avec des entités de coordination répétées dans 1, 2 ou 3 dimensions. De même, un MOF est défini comme un réseau de coordination avec des ligands organiques contenant des cavités. Toutefois, la confusion entre les deux termes perdure, l'un pouvant désigner l'autre selon les sources dans la littérature.

Les polymères de coordination sont souvent rencontrés après complexation d'une molécule possédant plusieurs sites de coordination potentiels. C'est le cas de **94** qui contient le ligand DPM et la quinoline en position *méso*.¹³⁷ Après complexation avec $\text{Cu}(\text{acac})_2$, un ligand acétylacétonate est déplacé par le DPM, puis la quinoline joue le rôle de ligand proximal formant une pyramide à base carrée sur le cuivre, et ainsi le polymère de coordination 1D (Schéma 36).

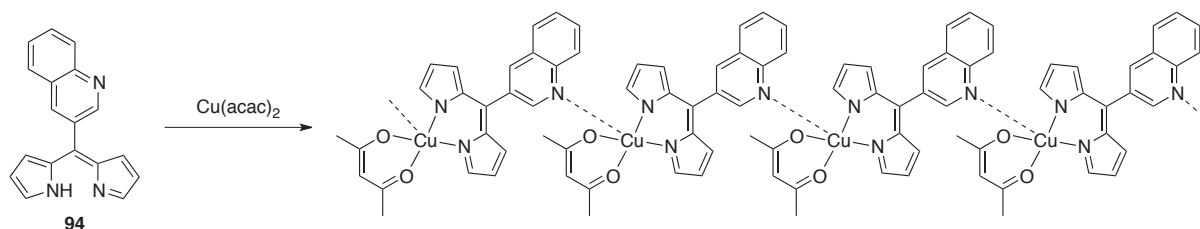


Schéma 36. Formation du polymère de coordination 1D avec le ligand acac

¹³⁶ S.R. Batten, N.R. Champness, X.-M. Chen, J. Garcia-Martinez, S. Kitagawa, L. Öhrström, M. O'Keeffe, M.P. Suh, J. Reedijk, *Pure Appl. Chem.* **2013**, *85*, 1715.

¹³⁷ S.R. Halper, S.M. Cohen, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 4139.

Bien que le ligand acac soit spectateur dans la formation du polymère de coordination, son rôle sur la géométrie de l'enchaînement est important. Halper et Cohen ont montré qu'en utilisant l'hexafluoroacétyl acétonate, la répulsion des atomes de fluor engendre une alternance des monomères (Schéma 37). De plus, l'emploi de la 4-quinoline à la place de la 3-quinoline entraîne la formation de macrocycles de coordination avec 6 unités de [Cu(hfac)(**94**)] répétées.

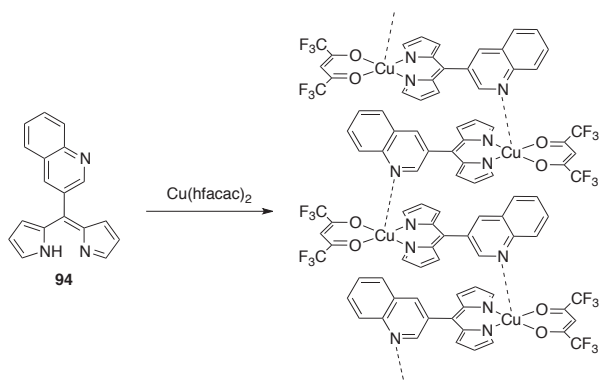


Schéma 37. Formation du polymère de coordination 1D avec le ligand hfac

Cette influence très importante de la régio-isométrie des ligands a également été démontrée par Maeda *et al.* avec l'emploi d'espaces à géométrie différente entre deux DPM.¹³⁸ Ainsi, l'emploi de l'espaceur linéaire **95a** (Schéma 38) engendre la formation d'un précipité alors que les trois autres forment des colloïdes de formes surprenantes. Un polymère de coordination en forme de cloche pour **95b** dans un mélange THF/eau, un enchaînement de sphères pour **95c** et de balles de golf (sphères trouées) pour **95d**. Les formes obtenues sont également dépendantes du solvant dans lesquelles elles sont obtenues, **95b** pouvant être obtenu sous forme de sphère dans un solvant sec.

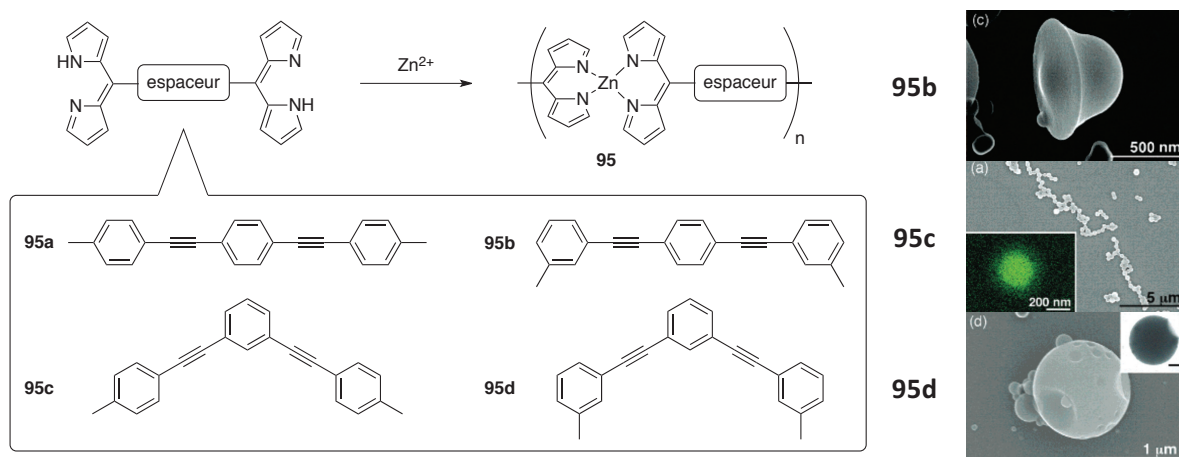


Schéma 38. Effet des espaces sur l'aspect microscopique des polymères de coordination

¹³⁸ H. Maeda, M. Hasegawa, T. Hashimoto, T. Kakimoto, S. Nishio, T. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10024.

Les polymères de coordination possédant des cavités sont appelés MOF. Ils possèdent des applications entre-autres dans le stockage ou la séparation de gaz, la luminescence, le *drug delivery*, la détection ou encore la catalyse.¹³⁹ Sans développer toutes les applications des MOFs, quelques exemples contenant le motif DPM sont présentés ci-après.

Béziau *et al.* ont décrit des MOFs construits à partir du DPM **93**, qui s'assemble sur deux métaux différents (Figure 31).¹⁴⁰ Deux DPMs complexent sélectivement Zn^{2+} , Cu^{2+} ou Pd^{2+} , puis quatre pyridines s'arrangent en plan carré autour du Cd^{2+} . Le zinc adopte une coordination tétraédrique, le cuivre est en plan carré déformé et le palladium en plan carré strict, occasionnant la déformation du DPM. Le cadmium est, quant à lui, de géométrie octaédrique, avec les deux atomes de chlore en position apicale. La maille élémentaire représentée Figure 31 est carrée pour $M = Zn$ ou Cu . En revanche, le MOF est déformé avec le palladium à cause de la distorsion du DPM lui-même.

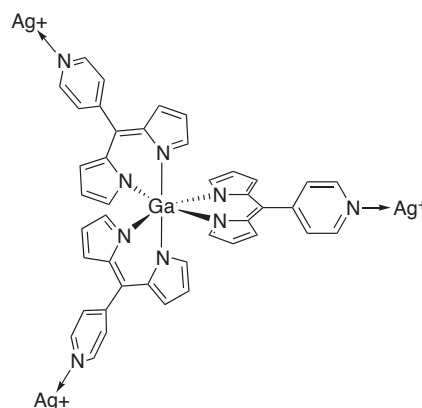
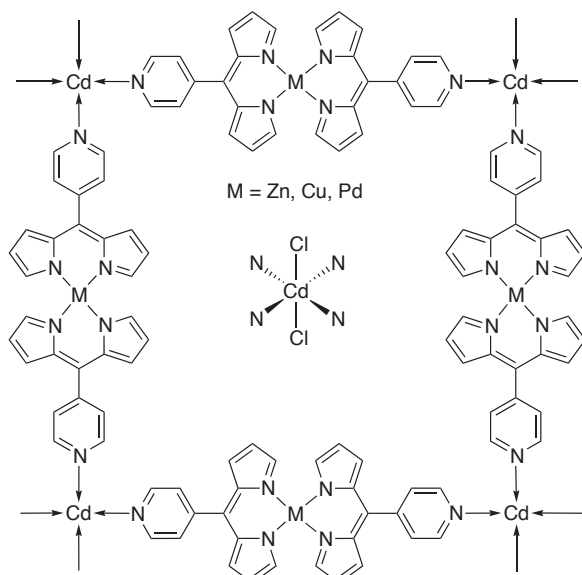


Figure 31. MOF 2D $[M(\mathbf{93})_2]CdCl_2$ et coordination du cadmium

Figure 32. $ML_3 Ga(\mathbf{93})_3$ formant un MOF 3D avec Ag^+

Des MOFs en 3D ont également été décrits, à partir d'un complexe ML_3 permettant la propagation du réseau dans l'espace. Cohen *et coll.* ont utilisé le Fe^{III} , In^{III} , Ga^{III} ou le Co^{III} pour la formation du ML_3 , et Ag^+ pour relier les ML_3 entre eux par complexation de trois pyridines autour de chaque ion argent (Figure 32).^{141,142} Le DPM **93** est à nouveau utilisé pour former le ML_3 autour du Ga^{III} dans cet exemple. Les auteurs soulignent l'importance de la source d'argent pour la formation du MOF. $AgOTf$ et $AgBF_4$ forment le réseau 3D alors que $AgPF_6$ et $AgSbF_6$ forment un réseau 2D en nid d'abeille.

Ces exemples montrent la difficulté d'anticiper la géométrie des MOFs.

¹³⁹ C. Wang, D. Liu, W. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13222.

¹⁴⁰ A. Béziau, S.A. Baudron, A. Fluck, M.W. Hosseini, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 14439.

¹⁴¹ S.R. Halper, L. Do, J.R. Stork, S.M. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15255.

¹⁴² J.R. Stork, V.S. Thoi, S.M. Cohen, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 11213.

4.3.4. Complexes pour la catalyse

Les complexes de DPM ont trouvé des applications en catalyse, notamment dans l'activation de liaisons C-H, dans la polymérisation ou en oxydation.

L'activation de liaisons C-H est un domaine en plein essor dans lequel des complexes DPM-Fe^{II} ont montré des activités étonnantes. Betley *et coll.* ont particulièrement étudié ce domaine après découverte de la réaction intramoléculaire présentée Schéma 39.¹⁴³

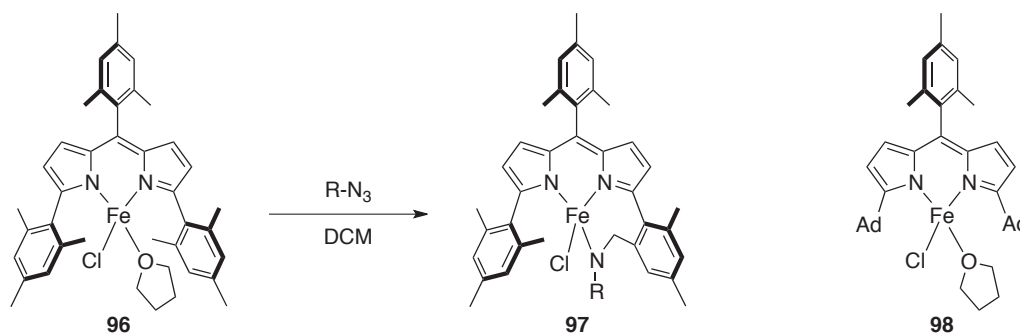


Schéma 39. Amination intramoléculaire du complexe de Fe^{II} et complexe **98**

L'azoture réagit sur le métallocomplexe **96** pour donner une espèce intermédiaire fer-imido (Fe=N) hautement réactive qui permet l'insertion dans la liaison C-H benzylique donnant **97**. Afin d'éviter cette réaction intramoléculaire, le complexe **98** avec les groupements adamantyle a été conçu. Celui-ci forme l'intermédiaire fer-imido qui réagit avec le toluène utilisé comme solvant.¹⁴⁴ Cette haute réactivité a été mise à profit pour réaliser la réaction avec l'azoture et l'insertion C-H en intramoléculaire. Une série d'azidobutanes a été synthétisée pour être cyclisée par **98** en présence de Boc₂O pour donner les N-Boc-pyrrolidines (Schéma 40).¹⁴⁵ L'emploi de Boc₂O permet d'augmenter le TON (*Turn Over Number*), car l'amine non-protégée reste chélatée au fer.

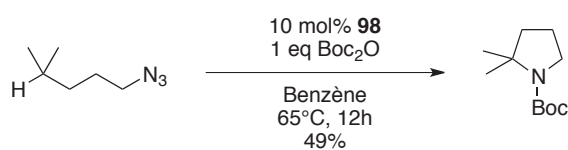


Schéma 40. Synthèse de pyrrolidines à partir d'azidobutanes

D'autres catalyseurs à base de DPM ont été synthétisés, notamment les α,α' -diphénolDPM (dipyrrométhène diphénol, ou DPPH₃). Ces ligands ont une structure inspirée des SALEN et des porphyrines (Figure 33). Ainsi, en conjuguant les propriétés de chacune de ces grandes familles de ligands, les DPPH₃ se sont avérés catalyseurs de polymérisation ou d'oxydation.^{4,146,147}

¹⁴³ E.R. King, T.A. Betley, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 2361.

¹⁴⁴ E.R. King, E.T. Hennessy, T.A. Betley, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4917.

¹⁴⁵ E.T. Hennessy, T.A. Betley, *Science*, **2013**, *340*, 591.

¹⁴⁶ K. Nakano, K. Kobayashi, K. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10720.

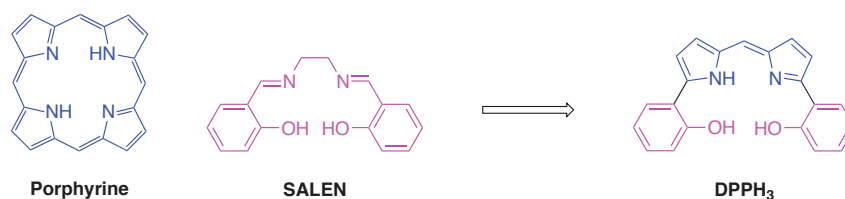


Figure 33. Filiation entre porphyrines, SALEN et DPPH₃

Ces ligands trianioniques LX₃ permettent de stabiliser des métaux à haut degré d'oxydation, tels que le Ti^{IV}, Zr^{IV}, Ge^{IV} et Sn^{IV} dans l'exemple suivant. Ces métaux oxydés et très oxophiles peuvent activer les époxydes pour catalyser la carbonatation et/ou la copolymérisation (Schéma 41).

Nozaki *et coll.* ont étudié les propriétés catalytiques des complexes **99**.^{146,147} Ceux-ci ont été synthétisés avec ou sans les groupements *t*Bu, avec 4 métaux différents. Le complexe de germanium s'est avéré plus efficace que les autres métaux pour réaliser cette transformation à partir de l'oxyde de propylène.

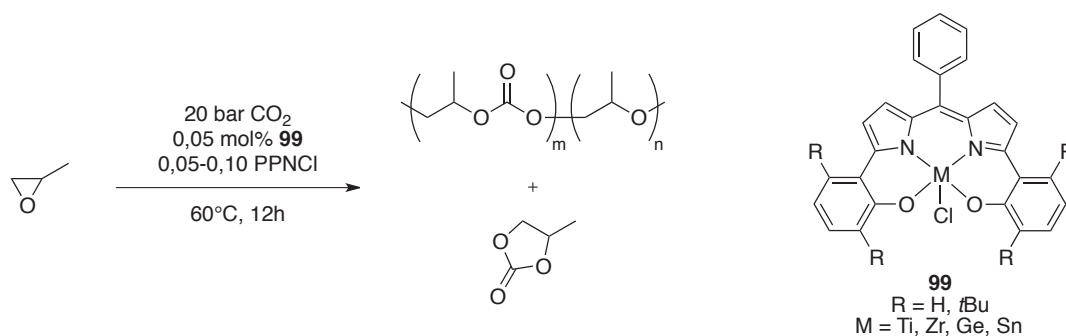
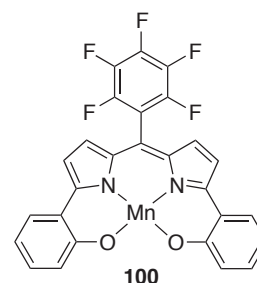


Schéma 41. Carbonatation et polymérisation de l'oxyde de propylène catalysée par **99**

Toutefois, la copolymérisation souffre d'un faible rendement lorsque la sélectivité pour le polymère est maximale. En revanche, la formation du méthylcarbonate se fait avec un haut rendement et une excellente sélectivité par augmentation de la température. De plus, l'emploi d'une quantité catalytique de PPNCI (chlorure de bis(triphénylphosphine)iminium) est indispensable. Cette source d'ion chlorure est nécessaire pour l'ouverture nucléophile de l'époxyde, étape de départ de la boucle catalytique.

Enfin, ces mêmes DPPH₃ ont été synthétisés par notre groupe pour en étudier l'effet catalytique en réaction d'époxydation. Le complexe **100** a été testé sur le cyclooctène avec PhIO comme oxydant. Le catalyseur s'est avéré avoir une faible activité.



¹⁴⁷ T. Ohkawara, K. Suzuki, K. Nakano, S. Mori, K. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10728.

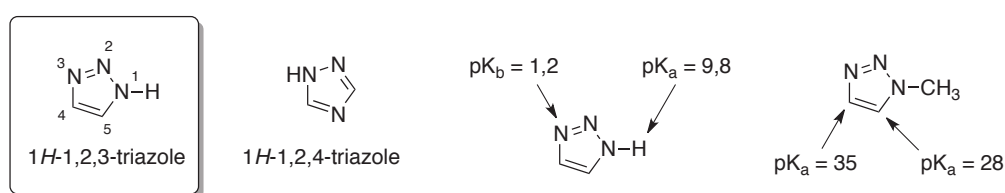
Dans l'optique d'améliorer les performances en catalyse, nous nous sommes inspirés de **100** sur lequel il a été proposé de remplacer les groupements phénol par des triazoles. Une nouvelle famille de ligand dipyrrométhène bis-triazole (DPT) a ainsi été synthétisée, puis valorisée en reconnaissance d'anions, en complexes de coordination, en catalyseurs d'oxydation et en BODIPYs.

Chapitre 2. Synthèse des dipyrrométhènes pyrrole-triazole

1. Synthèse et propriétés des triazoles

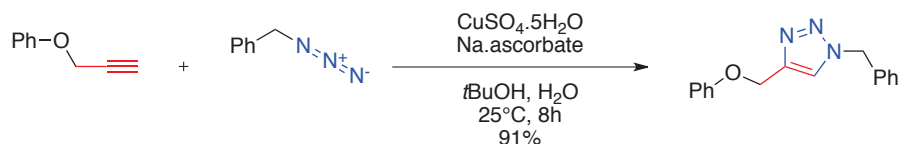
1.1. Généralités de structure et de synthèse

Les triazoles sont des cycles aromatiques à cinq chaînons comportant deux atomes de carbone et trois atomes d'azote. Cet hétérocycle comporte plusieurs isomères (position des azotes) et tautomères (position des protons). Les deux isomères du triazole sont le 1,2,3-triazole et le 1,2,4-triazole représentés Figure 34.



Dans cette thèse, nous ne parlerons que de l'isomère encadré 1,2,3-triazole. Sous sa forme tautomère 1H-1,2,3-triazole, cet hétérocycle est amphotère avec protonation en N3 ($pK_b = 1,2$) et déprotonation en N1 ($pK_a = 9,8$). Le comportement acide/base du triazole s'exerce par les atomes d'azote, ainsi que par les atomes de carbone, qui portent des protons relativement acides en C4, et surtout en C5 sur le 1-méthyltriazole ($pK_a = 28$).¹⁴⁸

L'intérêt du motif triazole réside entre autre dans sa facilité d'accès, grâce à la cycloaddition 1,3-dipolaire azoture-alcyne de Huisgen, catalysée au cuivre (Schéma 42).¹⁴⁹ Cette réaction est simple à mettre en œuvre, offre généralement de hauts rendements, et présente une grande tolérance fonctionnelle. Ses atouts en font la réaction la plus utilisée dans le concept de « Click chemistry » énoncé par Sharpless.¹⁵⁰ Cette cycloaddition d'ailleurs est couramment appelée réaction *Click*.



¹⁴⁸ B. Schulze, U.S. Schubert, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2522.

¹⁴⁹ V.V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin, K.B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.

¹⁵⁰ H.C. Kolb, M.G. Finn, K.B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.

Cette réaction avait été décrite par Huisgen sans le cuivre, à chaud.¹⁵¹ Des mélanges de régioisomères (triazole 1,4 et triazole 1,5) étaient alors obtenus. La catalyse au cuivre a permis la régiospécificité de la réaction, donnant les triazoles 1,4 disubstitués. L'exemple Schéma 43 présente un dendrimère où la Click est réalisée sur 9 azotures donnant un nonatriazole hydrosolubilisé grâce aux PEGs, le tout avec un excellent rendement.¹⁵² Cet exemple montre le très fort potentiel de cette réaction, applicable sur une large variété de substrat.

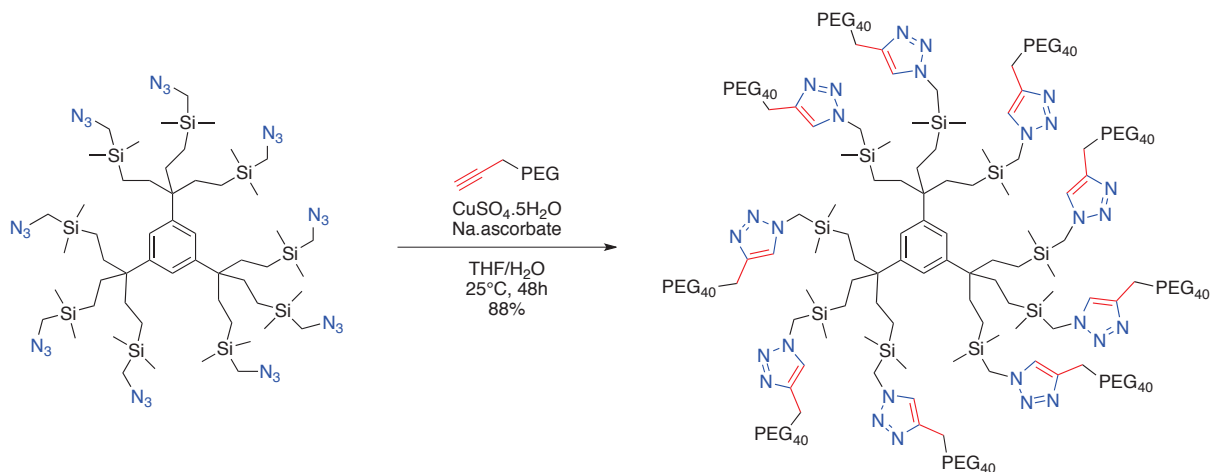


Schéma 43. Réaction de click sur dendrimère, à haut rendement

1.2. Les triazoles comme ligands

Selon leur structure, les triazoles peuvent être des ligands X donneurs d'un électron par liaison σ avec le métal ou des ligands L donneurs de deux électrons π (Figure 35). Dans ces deux modes de coordination, on peut distinguer deux régioisomères : la coordination sur N1 ou N2 par le ligand X et la coordination sur N2 ou N3 pour le ligand L.

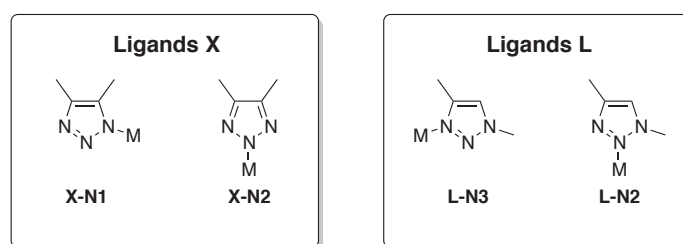


Figure 35. Modes de coordination des azotes du triazole sur un métal

La coordination des ligands X est mise en évidence dans l'exemple représenté Schéma 44.¹⁵³ Le complexe **101** réagit par son azoture sur l'alcyne activé par cycloaddition pour donner le triazole **102**. Celui-ci est coordonné selon une coordination de type X-N1 au manganèse, mais ce complexe n'est pas

¹⁵¹ R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, 2, 565.

¹⁵² N. Li, M. Echeverría, S. Moya, J. Ruiz, D. Astruc, *Inorg. Chem.* **2014**, 53, 6954.

¹⁵³ G.Q. Li, M. Orchin, *J. Organomet. Chem.* **1997**, 535, 43.

isolable. L'isomérisation en **103** est spontanée, avec un triazole X-N2. Ceci est dû à une gêne stérique entre l'ester et la phosphine (DEPE) et à une meilleure stabilisation de la charge négative sur N2.

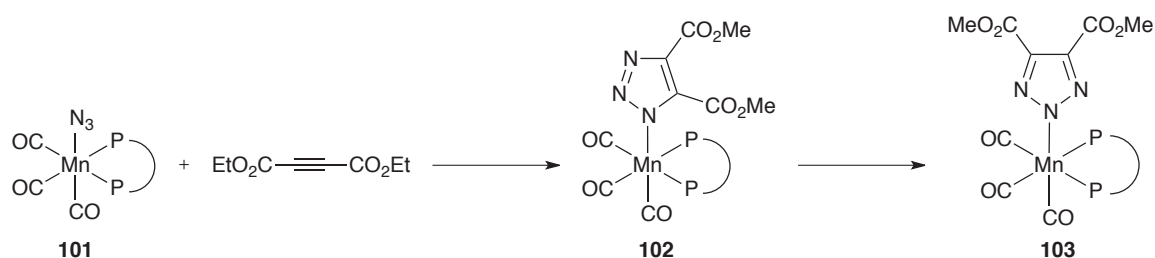


Schéma 44. Isomérisation du triazole N1 vers N2

La coordination sur N1 est rencontrée dans le cas de contraintes de coordination, souvent occasionnées par un noyau pyridinique, comme représenté Figure 36. Dans le cas de **104**, la coordination de la pyridine sur le ruthénium force les triazoles à se lier en X-N1, les azotes N2 étant inaccessibles pour ce ligand tridentate.¹⁵⁴

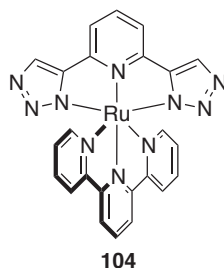


Figure 36. Complexe bis(X-N1) du ruthénium

Les modes de coordination L-N2 et L-N3 des triazoles ont également été étudiés (Schéma 45). Kelpin *et al.* ont synthétisé des ligands pyridine-triazole permettant sélectivement des coordinations L-N2, L-N3 ou les deux.¹⁵⁵ Ainsi, la position de la pyridine dans **105a** ne permet pas à N3 de coordiner le métal. Le complexe ML₂ ligandé par les N2 est alors obtenu. En revanche, seul N3 peut participer à la coordination du métal avec la pyridine dans **105b**. C'est pourquoi, le ML₂ obtenu après ajout du palladium fait intervenir N3. La compétition entre les deux sites est proposée par **105c**, reprenant les deux structures **105a** et **105b**, avec deux sites de coordination disponibles. Dans ce cas, le site avec l'azote N3 est occupé. Cette position est la plus riche en électrons, pouvant faire la liaison π la plus forte avec le métal.

¹⁵⁴ S. Sinn, B. Schulze, C. Friebe, D.G. Brown, M. Jäger, J. Kübel, B. Dietzek, C.P. Berlinguette, U.S. Schubert, *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 1637.

¹⁵⁵ K.J. Kilpin, E.L. Gavey, C.J. McAdam, C.B. Anderson, S.J. Lind, C.C. Keep, K.C. Gordon, J.D. Crowley, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 6334.

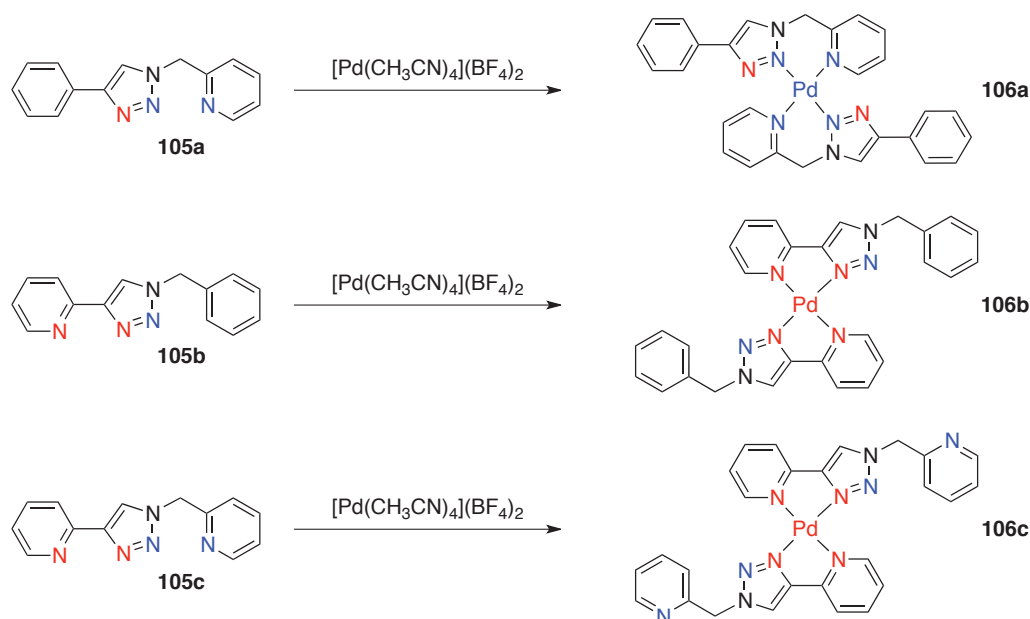


Schéma 45. Etude de formation de complexes pyridine-triazole-palladium par compétition de ligands

Afin de mettre en perspective la force de la liaison L-N3 \rightarrow métal, un autre test de compétition de ligand a été réalisé avec des ligands (Schéma 46).¹⁵⁶ Un complexe de platine cationique portant le ligand L₁ (1-benzyl-4-phényl-1H-1,2,3-triazole) est utilisé en référence. Ensuite, différents ligands L₂ sont proposés à ce complexe pour observer l'échange entre L₁ et L₂. Etant donné le caractère cationique du complexe, celui-ci sera très affiné pour les ligands donneurs. Ainsi, l'équilibre indique directement la force de donation des électrons π des azotes N3.

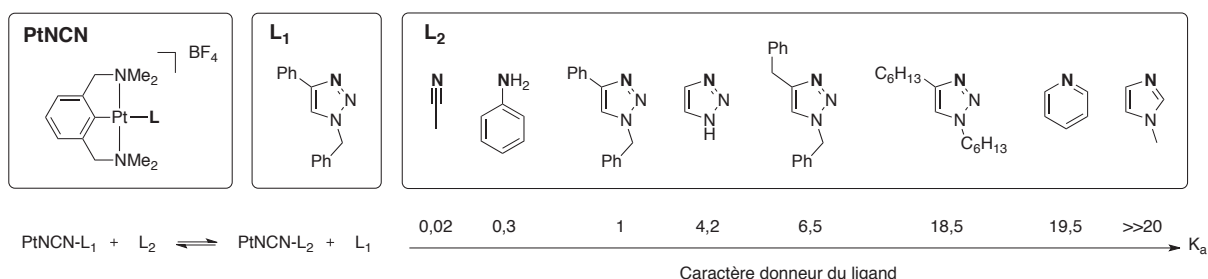


Schéma 46. Compétitivité de ligands face à un ligand triazolique sur un complexe cationique

L'acétonitrile et l'aniline sont les moins bons donneurs, alors que le dibenzyltriazole est beaucoup plus efficace. Le dihexyltriazole présente une affinité proche de celle de la pyridine (20 fois supérieure au ligand de référence), montrant l'effet bénéfique de groupements inductifs donneurs. Ainsi, les alkyltriazoles semblent être des ligands de choix, comparables en terme de force de donation à la pyridine. Les DPMs avec les alkyltriazoles seront les plus étudiés dans cette thèse.

¹⁵⁶ B.M.J.M. Suijkerbuijk, B.N.H. Aerts, H.P. Dijkstra, M. Lutz, A.L. Spek, G. van Koten, R.J.M. Klein Gebbink, *Dalton Trans.* **2007**, 1273.

2. Analyse rétrosynthétique

La structure cible dipyrrométhène bis-triazole (DPT) est représentée dans l'encadré Schéma 47. Nous pouvons envisager deux déconnexions principales pour accéder à **107** :

- La déconnexion des triazoles, formés par réaction Click sur le dialcyne **109b**.
- La déconnexion du pont *méso* du dipyrrométhène, formé par condensation de la demi-brique **110** sur un aldéhyde.

La dialcyne **109b** présente l'intérêt d'apporter une divergence en dernière étape, avec une diversité de groupements R par modification de l'azoture. Cette voie de synthèse a d'abord été envisagée. **109b** peut être construit à partir de **109a** par α -alcynylation ou en partant de **108a** par condensation sur un aldéhyde.

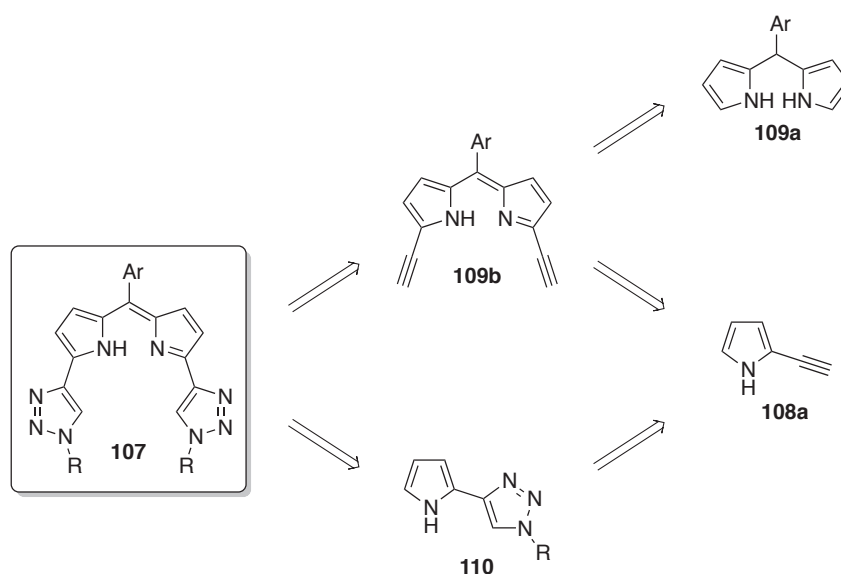


Schéma 47. Schéma rétrosynthétique général

Etant donné l'instabilité de l'alcyne **108a** sujet à la polymérisation spontanée,¹⁵⁷ un dérivé N-protégé ou alcyne-protégé est à envisager.

3. Synthèse du DPM-bis-alcyne

3.1. Condensation d'un pyrrolyl-alcyne

L'accès à **109b** a d'abord été envisagé *via* l'alcyne **108a**. L'instabilité de celui-ci nécessite d'utiliser un analogue synthétisable stable. Deux analogues **108b** et **108c** sont possibles (Figure 37). Toutefois, l'étape de synthèse suivante est la condensation de cet éthynylpyrrole protégé sur un aldéhyde

¹⁵⁷ C. Wentrup, H.-W. Winter, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 609.

suivie d'une oxydation pour former le dipyrrométhène. Cette étape requiert un pyrrole N-H. Ainsi, seul l'analogue **108c** alcyne-protégé est envisageable.

La protection de l'alcyne par un groupement silylé semble très adaptée, ceux-ci étant faciles à déprotéger par traitement au TBAF ou basique, en conditions douces.¹⁵⁸

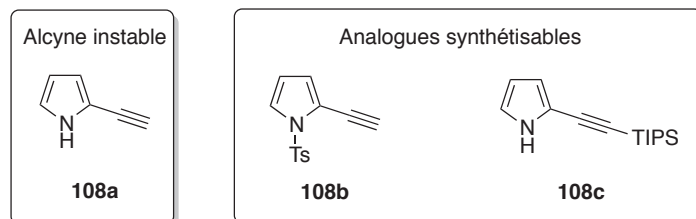


Figure 37. Analogues de l'alcyne **108a**.

L' α -éthynylation des pyrroles a été décrite par Waser *et coll.* en 2009 sur les pyrroles et les indoles.¹⁵⁹ La méthode utilise un réactif à l'iode hypervalent (TIPS-éthynylbenziodoxolone ou TIPS-EBX) donneur du groupement TIPS-éthynyle. Ce dernier peut être synthétisé en deux étapes (Schéma 48) avec de hauts rendements.

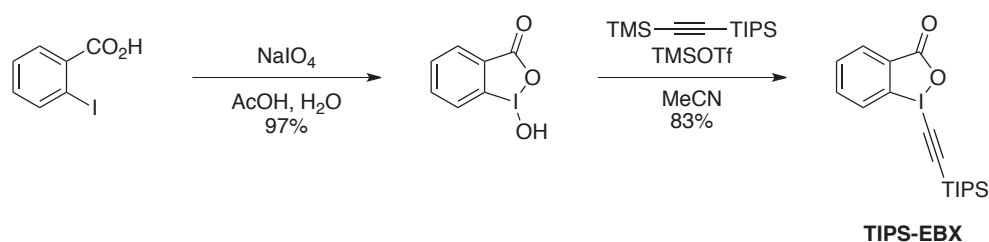


Schéma 48. Synthèse du TIPS-EBX

Par catalyse à l'or (I), le TIPS-EBX permet un transfert du groupement TIPS-éthynyle sur les hétérocycles. Une méthode modifiée en 2012 par ajout de pyridine permet d'augmenter la sélectivité de l'alcynylation sur la position α par rapport β .¹⁶⁰ Nous avons employé cette méthode modifiée, avec un excès de pyrrole évitant la bis-alcynylation, et obtenu le TIPS-éthynylpyrrole **108c** avec un bon rendement de 81% (Schéma 49).

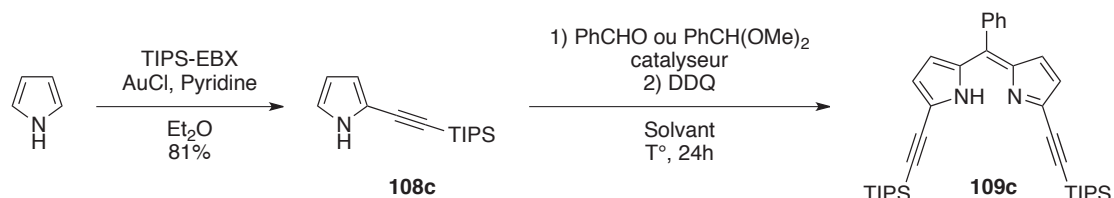


Schéma 49. Ethynylation du pyrrole

¹⁵⁸ P.G.M. Wuts, T.W. Greene, *Greene's protective groups in organic synthesis*, Wiley-Interscience, 2007.

¹⁵⁹ J.P. Brand, J. Charpentier, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9346.

¹⁶⁰ J.P. Brand, C. Chevalley, R. Scopelliti, J. Waser, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5655.

L'alcyne **108c** a ensuite été engagé dans la réaction de condensation sur le benzaldéhyde en catalyse acide pour obtenir, après oxydation, **109c**. Une partie des tests réalisés sont présentés dans le Tableau 6. Les observations ont été réalisées par suivi CCM de l'avancement après 24h. On peut observer que la méthode de condensation classique par ajout d'un aldéhyde et d'un acide de Lewis (entrée a) ou de Brønsted (entrée b) engendre la formation immédiate de polymères. Ces composés noirs, à $R_f = 0$ avec tous les éluants, sont présents dans tous les tests réalisés.

Il est donc nécessaire de réaliser la réaction dans des conditions plus douces, et ne pas employer de catalyseur, ou le cas échéant, en employer de moins puissants. Pour compenser la plus faible activation de l'aldéhyde dans ces nouvelles conditions, le diméthylacétal du benzaldéhyde a été employé pour sa meilleure réactivité. Tous les essais réalisés sans solvant, avec chauffage, avec ou sans catalyseur(s) plus doux (entrées f et g) ont montré une faible voire très faible conversion de l'alcyne.

On peut donc supposer que le TIPS a un effet délétère dans la réaction de condensation. De plus, lorsque celui-ci est retiré par le TBAF, il engendre la polymérisation immédiate à l'instar des entrées a et b. Ainsi, nous n'avons pas trouvé de conditions dans lesquelles la condensation puisse être réalisée sans dégradation de l'alcyne de départ **108c**.

Entrée	Réactif	Catalyseur	Solvant	T°	Observation CCM
a	PhCHO	BF ₃ .OEt ₂	DCM	TA	Polymérisation
b	PhCHO	TFA	DCM	TA	Polymérisation
c	PhCH(OMe) ₂	/	DCM	TA	Très faible conversion
d	PhCH(OMe) ₂	/	DCM	30°C	Très faible conversion
e	PhCH(OMe) ₂	/	Sans	TA	Pas de conversion
f	PhCH(OMe) ₂	5 mol% PPTS	DCM	TA	Très faible conversion
g	PhCH(OMe) ₂	10 mol% InCl ₃	DCM	TA	Très faible conversion
h	PhCH(OMe) ₂	1 eq TBAF	DCM	TA	Polymérisation

Tableau 6. Essais de condensation de **114** sur le benzaldéhyde ou son équivalent diméthylacétal

3.2. Alcynylation du dipyrrométhane

Etant donné l'échec de la condensation du pyrrolyl-alcyne **108c**, la condensation suivie de l'alcynylation a été envisagée (Schéma 50). Pour α -fonctionnaliser les motifs DPM par une attaque nucléophile du pyrrole, il est nécessaire de travailler sur le motif dipyrrométhane (Chapitre 1.3.2.3.3). En effet, les DPMs et les BODIPYs présentent une position α appauvrie. Ainsi, la synthèse du dipyrrométhane **109a** a d'abord été réalisée. Ensuite, le DPM **109e** peut être obtenu par alcynylation directe de **109a** suivie de l'oxydation à la DDQ *in situ*. L'autre méthode proposée dans la littérature consiste à bromer le dipyrrométhane **109a** pour donner **109d** après oxydation, suivi d'un couplage de Sonogashira avec le TMS-acétylène donnant **109e**.¹⁶¹

La bromation des dipyrrométhanes est réputée difficile, car elle donne des mélanges d'adduits bromés (α , $\alpha\alpha$, $\alpha\alpha\beta$ etc.) difficiles à séparer par chromatographie (voie 1). Or ces premières étapes de synthèse nécessitent d'être réalisées en grosse quantité. C'est pourquoi, nous avons choisi la méthode en une étape d'éthynylation (voie 2) selon la méthode de Waser transformant **109a** en **109e**, jusqu'alors réalisée sur le pyrrole avec un bon rendement.

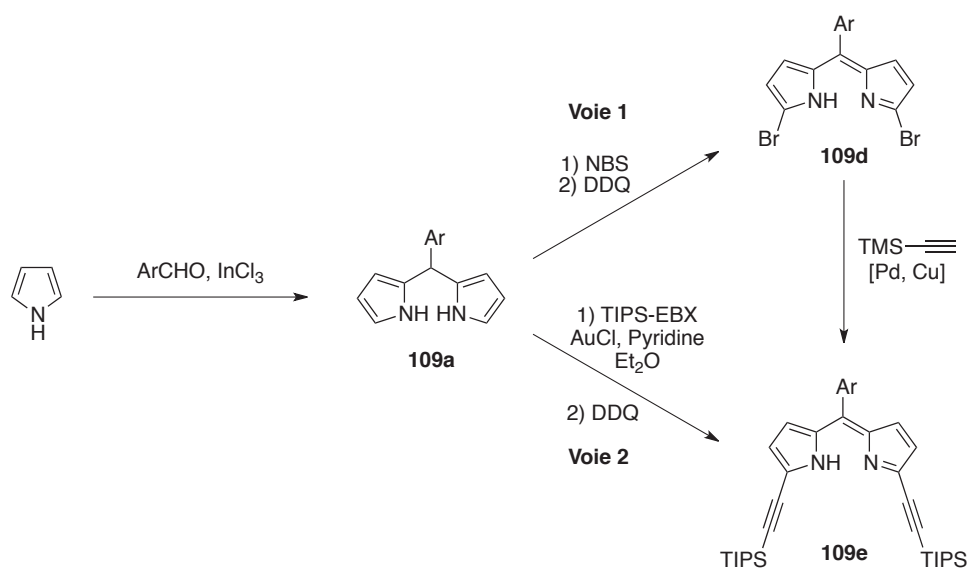


Schéma 50. Accès au DPM-bisalcyne **109a** via le dipyrrométhane

Dans un premier temps, le dipyrrométhane **109a** est synthétisé selon la méthode de Lindsey (Schéma 51).¹⁶² Un très large excès de pyrrole et une catalyse au chlorure d'indium (III) permet de synthétiser **109a** à l'échelle de plusieurs grammes sans purification par chromatographie.

¹⁶¹ M. Rajeswara, S.M. Mobin, M. Ravikanth, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 1728.

¹⁶² J.K. Laha, S. Dhanalekshmi, M. Taniguchi, A. Ambroise, J.S. Lindsey, *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, *7*, 799.

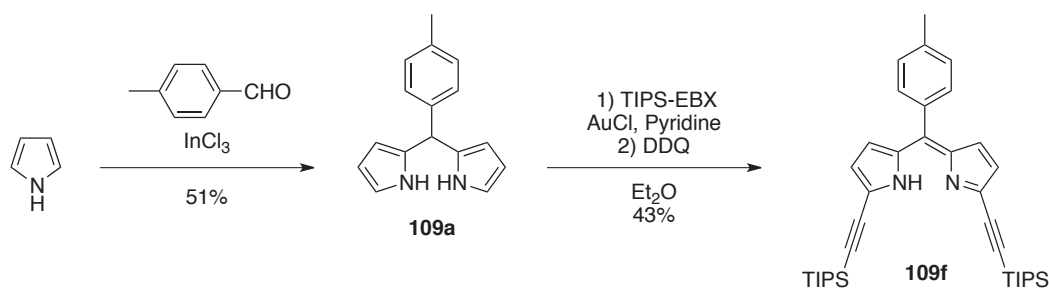


Schéma 51. Synthèse du DPM-bisalcyne **109f**

Les conditions d'alcynylation optimisées du pyrrole ont été utilisées dans un premier temps sur **109a**, avec doublement des quantités d'AuCl et de pyridine en raison de la double alcynylation à réaliser (Tableau 7, entrée a). Ces conditions ont mené à une faible conversion de **109a** après 24h avec un grand nombre d'impuretés. La méthode originale d'alcynylation sans pyridine a mis en évidence une conversion totale avec une quantité d'impuretés limitée, avec 5 ou 10 mol% de catalyseur. Une quantité catalytique de pyridine a montré à nouveau l'effet néfaste de ce ligand sur la réaction. La réaction a finalement été réalisée selon les conditions b lors de la montée en échelle, donnant **109f** avec un rendement isolé de 43%. Ce rendement est affaibli notamment à cause de la dégradation du dipyrrométhène sur silice, générant des impuretés moins polaires au fil de l'élution. Ainsi, il est difficile de l'obtenir pur.

Entrée	TIPS-EBX	AuCl	Pyridine	Observation CCM
a	2,2 éq.	10 mol%	2,2 éq.	Faible conversion de 109a Nombreuses impuretés
b	2,2 éq.	10 mol%	/	Conversion totale
c	2,0 éq.	5 mol%	/	Conversion totale
d	2,0 éq.	5 mol%	5 mol%	Conversion totale Nombreuses impuretés

Tableau 7. Optimisation des conditions d'alcynylation du dipyrrométhane **109a**

Le problème d'instabilité de **109f**, au moins sur la silice, peut être résolu en synthétisant le BODIPY correspondant, le reste BF₂ pouvant être considéré comme un groupement protecteur du DPM. De plus, Ravikanth *et coll.* décrivent la déprotection de l'alcyne sur le BODIPY **109g** et non sur le DPM **109f**.¹⁶¹ Ainsi, pour l'étape de déprotection, nous avons travaillé sur deux substrats (Schéma 52).

Le DPM **109f** est converti en complexe de bore correspondant selon les conditions usuelles de synthèse de BODIPY.³⁶ Le rendement est relativement faible à cause de la difficulté de séparation des impuretés lors de la purification.

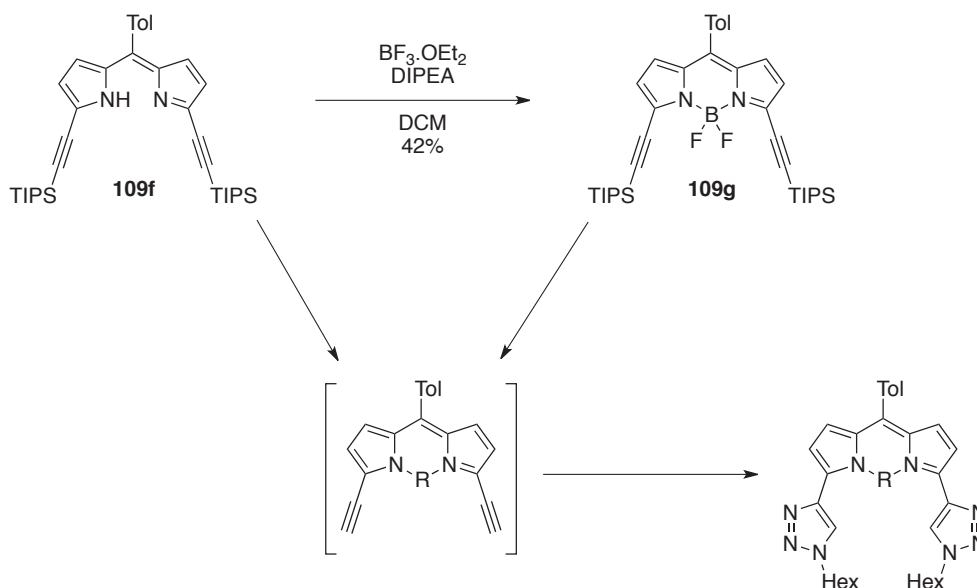


Schéma 52. Accès au DPM ou BODIPY-bisalcyne et réaction de « Click » *in situ*

Les tests de désilylation sont présentés dans le Tableau 8. Les observations ont été faites après suivi CCM. **109f** et **109g** se sont avérés très réactifs avec le TBAF (entrées a, b, c et h) avec disparition totale du produit de départ et formation d'une grande quantité de produit de dégradation (composé noir, $R_f = 0$). La diminution de la température n'a pas permis d'améliorer les résultats. Le bis-alcyne n'est observé que lorsque la conversion est incomplète avec 2,4 éq. de TBAF (entrée c). Ainsi, le dialcyne vrai semble instable sous forme DPM ou BODIPY. C'est pourquoi, nous avons essayé de réaliser la *Click in situ* par ajout préalable de CuI ou de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ et d'ascorbate de sodium (entrées d, e, f et i) comme décrit par Zhang *et al.*¹⁶³ Malheureusement, nous n'avons pas réussi à reproduire ces conditions qui ont également engendré la dégradation du produit de départ sans formation d'alcyne vrai ni de produit de *Click*.

Etant donné les difficultés de synthèse et de purification pour accéder jusqu'aux dialcynes protégés **109f** ou **109g**, ainsi que l'absence de résultats favorables lors des essais de déprotection et de *Click*, nous avons abandonné cette voie de synthèse au profit de la demi-brique **110** (Schéma 47).

¹⁶³ Y. Zhang, Y.-G. Gao, Y.-D. Shi, L.-Q. Tan, J.S. Yue, Z.-L. Lu, *Chin. Chem. Lett.* **2015**, 26, 894.

Entrée	Substrat	Source F ⁻	Autres réactifs	Solvant	Temp	Observation
a	109f	4 éq. TBAF	/	THF	TA	Dégradation totale
b	109f	2,2 éq. TBAF.3H ₂ O	/	THF/Eau	-78°→TA	Pas de conversion
c	109f	2,4 éq. TBAF.3H ₂ O	/	DCM	-78°→TA	Dégradation remontée T° Conversion incomplète
d	109f	2,4 éq. TBAF.3H ₂ O	40 mol% CuI 3,5 eq HexN ₃	DCM	-78°→TA	Dégradation totale
e	109f	1 éq. TBAF.3H ₂ O	40 mol% CuI 3,5 eq HexN ₃	DCM	-78°→TA	Dégradation totale
f	109f	1 éq. TBAF.3H ₂ O	5 mol% [Cu] 3,5 eq HexN ₃	DCM MeOH	-78°→TA	Dégradation totale
g	109f	1 éq. NaF	1,1 éq. 15-C-5	DCM	-78°→TA	Pas de conversion
h	109g	2,4 éq. TBAF.3H ₂ O	/	DCM	-78°→TA	Dégradation totale
i	109g	2,4 éq. TBAF.3H ₂ O	40 mol% CuI 3,5 éq. HexN ₃	DCM	-78°→TA	Dégradation totale

[Cu] : CuSO₄.5H₂O, Na.ascorbate

Tableau 8. Recherche de conditions de déprotection et/ou de Click

4. Synthèse de la demi-brique

4.1. Analyse rétrosynthétique de l'accès à la demi-brique

La demi-brique **110** représentée Schéma 47 provient du 2-éthynylpyrrole. Or, il a été dit précédemment que ce composé n'est pas stable, d'où l'utilisation de l'alcyne protégé par un groupement TIPS. Dans ce cas, il s'agit de protéger l'azote du pyrrole avant de réaliser la *Click* (Schéma 53). Le groupement protecteur est ensuite clivé pour restaurer la fonction NH, nécessaire pour la réaction de condensation pour former le DPM.

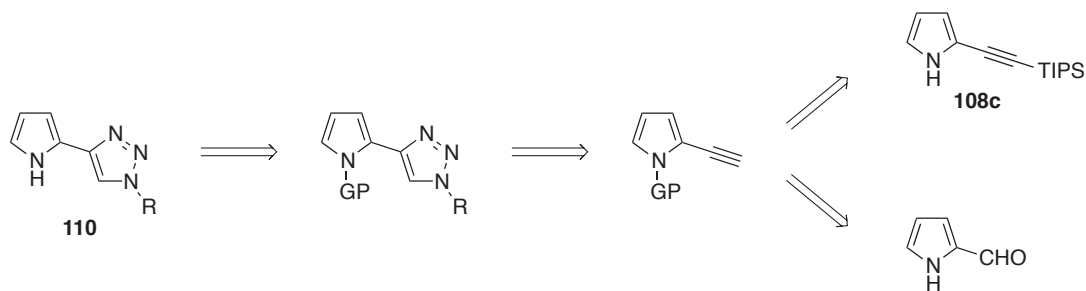


Schéma 53. Voie rétrosynthétique pour l'accès à la demi-brique **110**

La tosylation de **108c** suivie de la coupure du groupement TIPS a permis d'obtenir le N-tosyl-éthynylpyrrole avec un rendement modeste de 56%. Etant donné le rendement global sur ces trois premières étapes de synthèse, couplé au prix très élevé du TIPS-EBX et du catalyseur pour l'éthynylation (AuCl), nous avons préféré orienter la synthèse à partir du 2-carboxypyrrole commercial.

La transformation de l'aldéhyde en alcyne peut être réalisée par homologation de Seyferth-Gilbert ou par réaction de Corey-Fuchs.

4.2. Accès à l'alcyne vrai protégé

4.2.1. Accès par réaction de Corey-Fuchs

La synthèse du N-tosyl-éthynylpyrrole **108b** a été décrite par Tietze *et coll.* en 1996 en trois étapes.¹⁶⁴ Nous avons reproduit cette méthode et obtenu les rendements présentés Schéma 54.

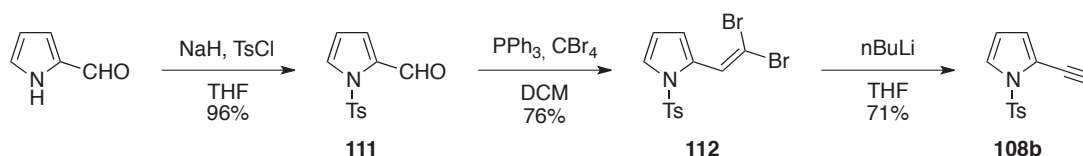


Schéma 54. Synthèse de **108b**

La tosylation du 2-carboxypyrrole s'effectue avec un haut rendement, avec une excellente pureté. Le produit **111** ne nécessite pas d'être purifié, et peut être utilisé directement pour l'oléfination de Corey-Fuchs. L'alcène dibromé **112** est, lui, obtenu cristallin après purification avec un bon rendement. La réaction d'élimination est quant à elle, plus problématique.

De fortes variations de rendements (+/- 20-30%) ont été observées selon les synthèses, 71% étant le meilleur rendement obtenu. Ces variations ont été rencontrées sans modification des réactifs, de la stoechiométrie, de la température ou de la concentration.

Après de multiples essais, les variations ont été attribuées à la dilution du milieu réactionnel qui précède le « quench » par le chlorure d'ammonium aqueux. Ainsi un meilleur rendement est obtenu lorsque l'on augmente la dilution. De plus, l'ajout rapide de la solution aqueuse est préférable à un ajout lent. L'influence de ces deux paramètres est difficilement rationalisable, et ces deux conclusions ne reposent que sur l'observation expérimentale.

Etant donné le rendement global de 54% des deux étapes (oléfination, élimination) ainsi que les problèmes de reproductibilité des résultats, nous avons voulu tester la méthode d'oléfination de Seyferth-Gilbert, en une étape.

¹⁶⁴ L.F. Tietze, G. Ketschau, K. Heitmann, *Synthesis*, **1996**, 7, 851.

4.2.2. Accès par l'oléfination de Seyferth-Gilbert

La synthèse du réactif de Seyferth-Gilbert a été réalisée selon la méthode de Beletskaya *et coll.*¹⁶⁵ Le précurseur acylé souvent employé (réactif de Bestmann-Ohira, représenté Schéma 55) n'est pas utilisable dans ce cas, car il nécessite l'emploi de MeONa qui réagirait avec le N-tosyl pyrrole.

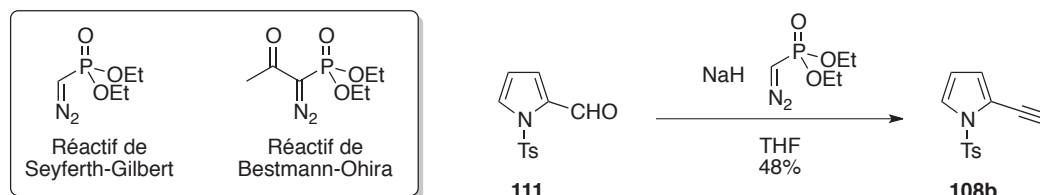


Schéma 55. Synthèse de l'alcyne **108b** par la méthode de Bestmann

Cette méthode est remarquable par la très faible quantité d'impuretés générées. La réaction est réalisée à -78°C , suivie d'une remontée en température. On a pu observer que la conversion stagne à environ 50% en dessous de -40°C , même si le milieu réactionnel est laissé à réagir pendant des heures. Lorsque la température monte au-dessus de -40°C , le reste d'aldéhyde non-réagi est dégradé en produits à $R_f = 0$. Plusieurs essais ont été réalisés pour tenter d'augmenter la conversion de l'aldéhyde sans provoquer sa dégradation, en vain. Le meilleur rendement obtenu est de 62% sur 1 mmol avec les conditions optimisées de palier de température. Ces conditions ont été reproduites pour une réaction sur grosse quantité (114 mmol). Dans ce cas, un rendement de 48% a été obtenu. Au vu de ces résultats, la synthèse de l'alcyne vrai a été ensuite réalisée par la méthode de Tietze.¹⁶⁴

4.3. Vers l'accès à la demi-brique

Pour la réaction de *Click*, nous avons choisi une méthode décrite par Shao *et al.* utilisant l'acide benzoïque comme cocatalyseur en plus des sels habituels $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ et ascorbate de sodium.¹⁶⁶ Les auteurs présentent d'excellents rendements sans limitation de substrat : alcynes enrichis et appauvris, azotures aliphatiques et aromatiques. En effet, les tests préalables de *Click* dans des conditions plus classiques (sans acide benzoïque) ont montré une faible conversion de l'alcyne après 16h de réaction.

La méthode de Shao *et al.* s'est avérée être excellente sur **108b** car tous les triazoles visés ont été obtenus avec de très hauts rendements (Tableau 9). Les triazoles **120 (a, b, d, e)** ont été obtenus avec une charge catalytique de 1 mol% de cuivre et 10 mol% d'acide benzoïque en seulement en 30 min pour les azotures aliphatiques. Les azotures aromatiques **120f** et **120g** nécessitent de doubler la

¹⁶⁵ M.D. Kosobokov, I.D. Titanyuk, I.P. Beletskaya, *Mendeleev Commun.* **2011**, 21, 142.

¹⁶⁶ C. Shao, X. Wang, J. Xu, J. Zhao, Q. Zhang, Y. Hu, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7002.

charge catalytique, mais les rendements restent excellents. Enfin, le dérivé encombré tertbutyle **120c** a nécessité le chauffage du milieu réactionnel.

	R	120 Rendement (%)	110 Rendement (%)
a		99	92
b		99	90
c		97	85
d		97	91
e		99	87
f		92	81
g		91	95

Tableau 9. Exemplification de la réaction de Click puis désosylation

Globalement, cette méthode de *Click* est très satisfaisante. Les rendements annoncés sont inchangés lorsque ces réactions *Click* sont réalisées sur plusieurs grammes. Une limitation majeure de cette réaction provient de l'emploi des azotures. Ceux-ci ne peuvent être synthétisés et isolés purs sans risque d'explosion que lorsqu'ils sont comportent plus d'atomes de carbone que d'atomes d'azote, et que $\frac{N_C + N_O}{N_N} \geq 3$.¹⁶⁷ Ainsi, les azotures courts, tel que l'azoture de méthyle, sont trop dangereux pour être employés. Par souci de sécurité, nous avons choisi de travailler avec l'azoture d'hexyle principalement. Bien que composé de moins d'atomes de carbone, l'azoture de cyclopentyle et l'azoture de tertbutyle ont également été préparés, selon des procédures déjà décrites.¹⁶⁸ Ces deux dérivés apportent une plus grande rigidité à la structure.

¹⁶⁷ S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188.

¹⁶⁸ J.C. Bottaro, P.E. Penwell, R.J. Schmitt, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1465.

La détosylation de dérivés pyrroliques a déjà été étudiée dans notre groupe. L'emploi des conditions usuelles de déprotection (MeOH, K₂CO₃) engendre la formation d'adduits méthylés sur le pyrrole. Les mêmes observations interviennent avec l'isopropanol. Pour y remédier, nous nous sommes inspirés des conditions développées par Liu *et al.* pour la déprotection des N-tosyl-azaindoles.¹⁶⁹ Les auteurs ont réalisé la détosylation avec la soude ou la potasse dans un mélange THF-eau avec un catalyseur de transfert de phase. Le bromure de cetyltriméthylammonium donne les meilleurs résultats dans un temps de 10h.

Cet ammonium quaternaire a d'abord été essayé sur notre substrat. La déprotection est totale après quelques heures, mais le sel engendre la formation d'émulsions difficiles à casser lors du traitement. Seule l'acidification permet de retirer correctement le sel, mais le triazole présente un risque de protonation en milieu acide par son pK_b ≈ 2 et ainsi la perte de **110** dans les phases aqueuses.

C'est pourquoi, un catalyseur moins efficace a été employé par la suite, le bromure de tétrabutylammonium. La réaction est totale en 24h, et le sel facilement éliminé. De plus, les pyrroles-triazoles **110** sont obtenus avec les rendements indiqués Tableau 9 avec une pureté > 98% (pur en RMN) sans purifications supplémentaires.

Tous les composés **110** sont des solides, dont **110f** et **110g** qui présentent des problèmes de solubilité. **110f** a d'ailleurs été obtenu directement par filtration en fin de réaction, ce composé ayant cristallisé pendant la détosylation. Il est insoluble dans la plupart des solvants. Seule une très faible solubilité a été observée dans le DMSO. La structure du composé et les interactions intermoléculaires ont été obtenues par diffraction des rayons X de monocristaux (Figure 38).

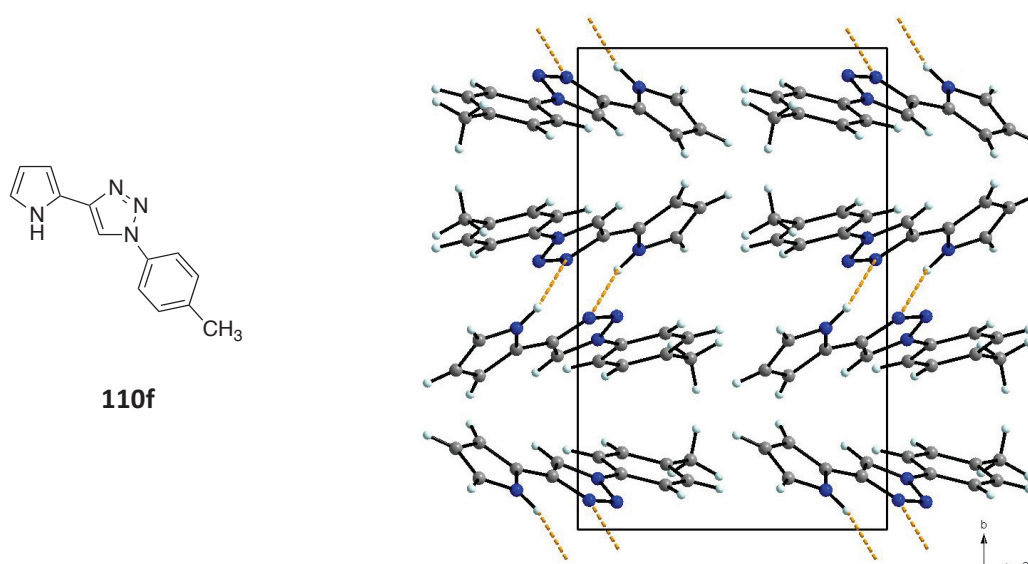


Figure 38. Structure de **110f** obtenu par DRX sur cristal

¹⁶⁹ Y. Liu, L. Shen, M. Prashad, J. Tibbatts, O. Repič, T.J. Blacklock, *Org. Proc. Res. Dev.* **2008**, *12*, 778.

Le cliché de diffraction permet de mettre en évidence la structure plane de la molécule, due à la conjugaison entre les trois cycles pyrrole – triazole – benzène (groupe spacial $P2_1/c$). De plus, des liaisons hydrogène pyrrole-NH – triazole ($d_{N-H} = 2,11 \text{ \AA}$) assurent la cohésion des molécules deux par deux. Aussi, les dimères formés sont plans. Cette structure en feuillets peut expliquer la très faible solubilité.

110a a également été obtenu sous forme de monocristaux en fin de réaction, ayant permis d'obtenir un cliché par diffraction des rayons X présenté Figure 39 (groupe spacial $P2_1/c$). Ce composé ne pose en revanche aucun problème de solubilité.

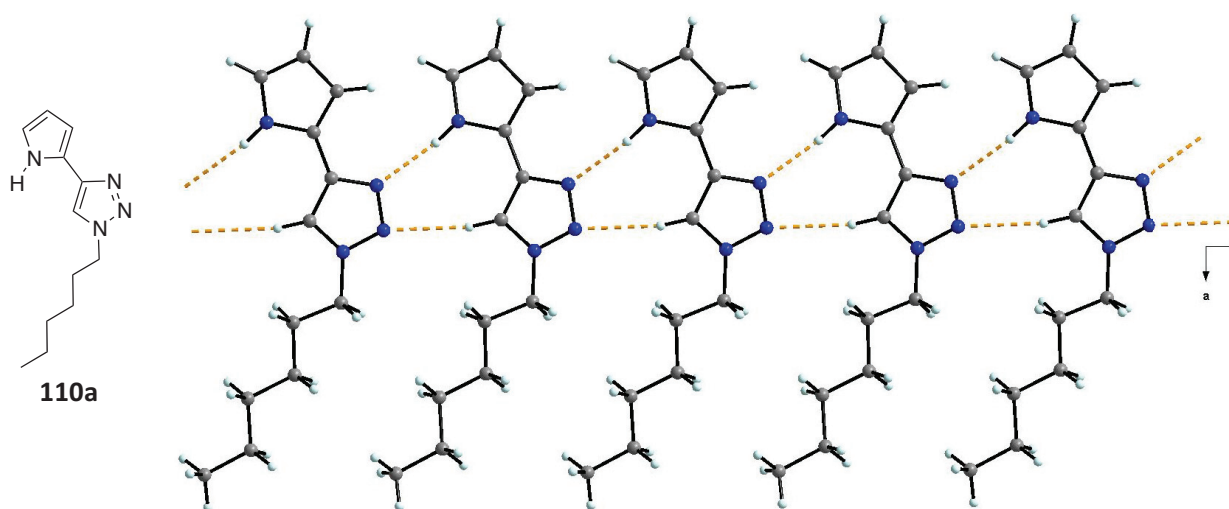


Figure 39. Structure de **110a** obtenu par DRX sur cristal

On peut observer un enchaînement de liaisons hydrogène entre les molécules, différent de l'enchaînement observé avec la demi-brique **110f**. On retrouve néanmoins la liaison pyrrole-NH – triazole déjà présente dans **110f**. La cohésion de la maille est également assurée par la liaison triazole-CH – triazole qui permet la formation d'oligomères par liaison H, et non pas de dimères comme dans **110f**. Ceci prouve également le caractère acide du proton triazolique, donneur de liaison hydrogène. Cette caractéristique sera utilisée par la suite pour les propriétés de reconnaissance d'anions. Aussi, l'espacement régulier des chaînes hexyles indiquent l'établissement de liaisons de type Van der Waals entre elles peuvent expliquer la conformation de **110a** à l'état cristallin.

4.4. Synthèse des dipyrrométhènes bis-triazole

Les dipyrrométhènes sont synthétisés selon la méthode de Lindsey par condensation de la demi-brique **110** sur un aldéhyde aromatique en catalyse acide ($BF_3 \cdot OEt_2$) formant le dipyrrométhane, qui est ensuite oxydé *in situ* en DPM par la DDQ (Tableau 10).¹⁰ Des tests préliminaires au *p*-chloranil ont montré que l'oxydation était partielle, c'est pourquoi nous avons choisi la DDQ qui est plus puissante. Après purification, ces composés sont obtenus sous forme de solides rouges. Les meilleurs

rendements sont obtenus pour les chaînes hexyles **107a** et 5-hexényles **107b**. La chaîne hexényle permet d'apporter un alcène sur la chaîne d'intérêt pour la post-fonctionnalisation. Enfin, les aliphatiques encombrés **107c** et **107d** voient leur rendement chuter, et leur solubilité amoindrie. Quant au dérivé benzylique **107e**, il a été condensé sur le 3,5-diterbutylbenzaldéhyde avec un rendement très modeste. Ce DPT a été synthétisé dans la perspective de réaliser l'hydrogénolyse des fonctions benzyles pour générer les triazoles N-H. L'aldéhyde encombré a été imaginé pour éviter au maximum des problèmes de π -stacking. Cette propriété n'a pas été approfondie dans le cadre de cette thèse.



107	R	Ar	Rendement (%)
a		Ph	68
b		Ph	69
c		Ph	40
d		Ph	29
e			19
f		Ph	/
g		Ph	/

Tableau 10. Synthèse des DPT

Nous avons voulu exemplifier la synthèse à des groupements aryles-triazoles. Malheureusement, les aryles DPT **107f** et **107g** n'ont pas pu être obtenus. Ces deux composés ont subi une importante dégradation lors de l'oxydation, et font preuve d'une très mauvaise solubilité à l'image des demi-briques **110f** et **110g**. C'est pourquoi, nous avons décidé de privilégier la valorisation des DPT aliphatiques.

Le DPT **107a** a été obtenu cristallisé, ce qui nous a permis de déterminer sa structure à l'état solide (Figure 40) (groupe spatial C2/c). Contrairement à la conformation représentée Tableau 10, le DPT

n'oriente pas les deux liaisons C-H triazoliques vers l'intérieur de la molécule. A l'état solide, seule une liaison C-H pointe vers l'intérieur, alors que l'autre pointe vers l'extérieur. Ceci permet l'établissement d'une liaison hydrogène intramoléculaire C-H – N entre les deux triazoles. Cette liaison hydrogène intramoléculaire était présente sur la demi-brique correspondante (**110a**, Figure 39). Une deuxième liaison hydrogène intervient au niveau du DPM (N-H – N). La conjugaison entre le DPM et les triazoles est permise grâce à la parfaite coplanéité des quatre cycles, comme on peut le voir Figure 40. En revanche, le phényle méso-aromatique présente un angle dièdre de 50° avec le reste de la molécule. A l'image des DPM, cet angle est caractéristique des BODIPYS® possédant cette structure, à savoir substitué uniquement en position α et possédant un phényle méso-aromatique non substitué (cf. Chapitre 1.3.2.3.1).

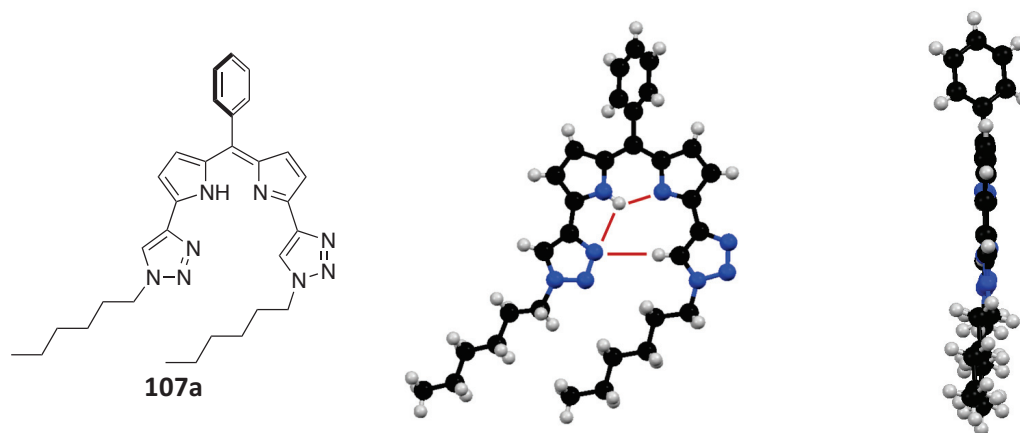


Figure 40. Structure de **107a** obtenue par DRX sur cristal

De plus, nous avons caractérisé ce ligand par électrochimie et spectroélectrochimie. Les mesures ont été réalisées dans l'acétonitrile et le dichlorométhane en présence de TBAPF₆ en électrolyte support. Le couple ferrocène/ferrocénium (Fc/Fc⁺) a été utilisé en tant que référence interne. Les principales caractéristiques électrochimiques de **107a** sont rassemblées dans le Tableau 11.

Composé	Solvant	Potentiels de réduction (V)		Potentiels d'oxydation (V)	
		E _{red,2}	E _{red,1}	E _{ox,1}	E _{ox,2}
107a	MeCN	-2,40	-1,62	0,55	1,04
	DCM		-1,42	0,52	1,15

Tableau 11. Potentiels de pic d'oxydation et de réduction de **107a** (1 mM) enregistrés en BAG dans l'acétonitrile et le dichlorométhane (électrolyte : 0,1 M TBAP) par voltampérométrie cyclique avec électrode de travail en carbone vitreux ($\varnothing = 3$ mm), E vs Fc/Fc⁺, $\nu = 100$ mV/s.

L'acétonitrile est un solvant de choix grâce à sa large fenêtre électrochimique (de -3 V à 2 V). Une première réduction du ligand est observée à E_p = -1,62 V suivie d'une deuxième réduction du ligand à E_p = -2,40 V (Tableau 11). Deux oxydations ont également été observées dans l'acétonitrile à E_p = 0,55 V et E_p = 1,04 V. Le passage dans le dichlorométhane engendre un décalage des potentiels allant

jusqu'à $\Delta E_{\max} = 200$ mV pour la première réduction par rapport à l'acétonitrile. La deuxième réduction n'est observée que dans l'acétonitrile. Seule la première réduction apparaît réversible à l'échelle de temps de la voltammétrie cyclique, tous les autres processus sont irréversibles.

La courbe de voltammétrie enregistrée sur électrode tournante montre que le nombre d'électron échangé à la première réduction et à la première oxydation est identique (voltamogramme en noir, Figure 41). La réversibilité de la première réduction suggère un processus à un électron. Ainsi, les espèces générées à la première réduction et à la première oxydation sont respectivement le radical anion $\mathbf{107a}^{\bullet-}$ et le radical cation $\mathbf{107a}^{\bullet+}$.

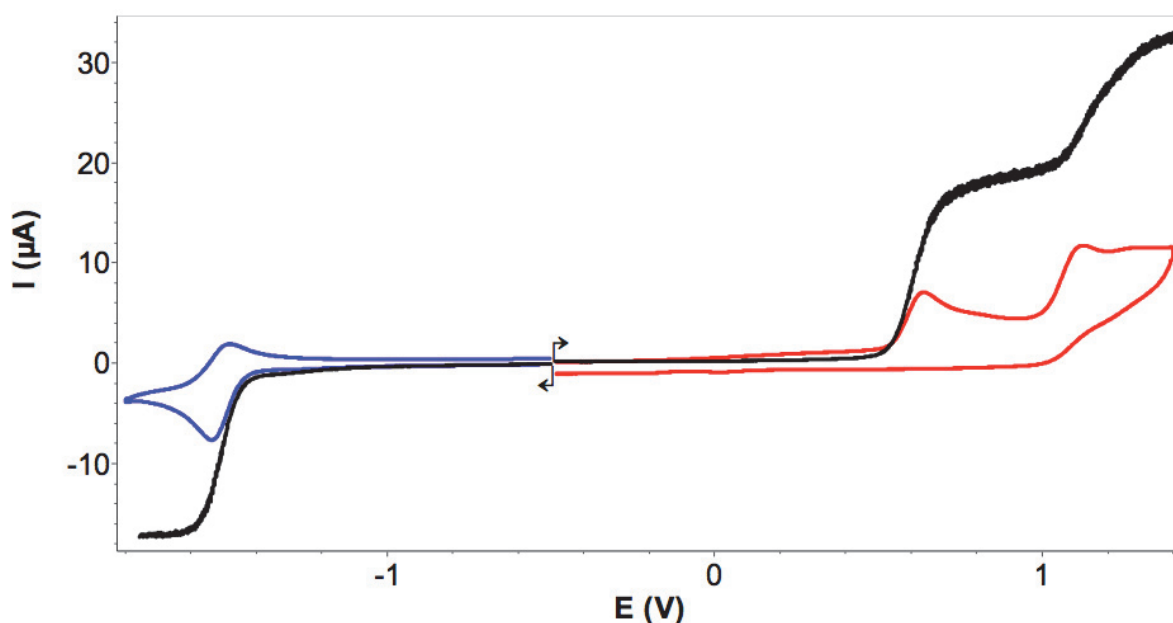


Figure 41. Voltamogrammes de $\mathbf{107a}$ enregistrés en BAG dans l'acétonitrile (1 mM), 0,1 M TBAP a) sur électrode de travail en carbone vitreux ($\varnothing = 3$ mm), $v = 100$ mV/s ; b) sur électrode à disque tournant de carbone $v = 10$ mV/s, 500 tours/min. E vs Ag/Ag^+ (10^{-2} M)

De plus, nous avons réalisé une étude spectroélectrochimique sur $\mathbf{107a}$. Nous avons voulu déterminer la signature spectroscopique des espèces oxydée et réduite à un électron ($\mathbf{107a}^{\bullet-}$ et $\mathbf{107a}^{\bullet+}$). La technique consiste à mesurer à échelle de temps rapprochée le spectre d'absorption de $\mathbf{107a}$ soumis à une électrolyse sur électrode de platine. Nous obtenons ainsi une série de spectres d'absorption à un potentiel donné (Figure 42). Lors de l'électrolyse de $\mathbf{107a}$ réalisée à $E_{\text{app}} = -1,62$ V, on observe la disparition progressive de la bande à $\lambda_{\text{abs}} = 500$ nm au profit de l'apparition de la bande à $\lambda_{\text{max}} = 540$ nm, et qui correspond à la formation du radical anion $\mathbf{107a}^{\bullet-}$. De même, lors de l'électrolyse réalisée à $E_{\text{app}} = 0,55$ V, la consommation de $\mathbf{107a}$ entraîne la disparition de la bande à 500 nm au profit de l'apparition de la bande à $\lambda_{\text{max}} = 560$ nm correspondant à la formation de $\mathbf{107a}^{\bullet-}$. En oxydation comme en réduction, nous pouvons observer plusieurs points isobestiques, caractéristiques d'équilibres simples entre $\mathbf{107a}$ et les formes $\mathbf{107a}^{\bullet-}$ ou $\mathbf{107a}^{\bullet+}$.

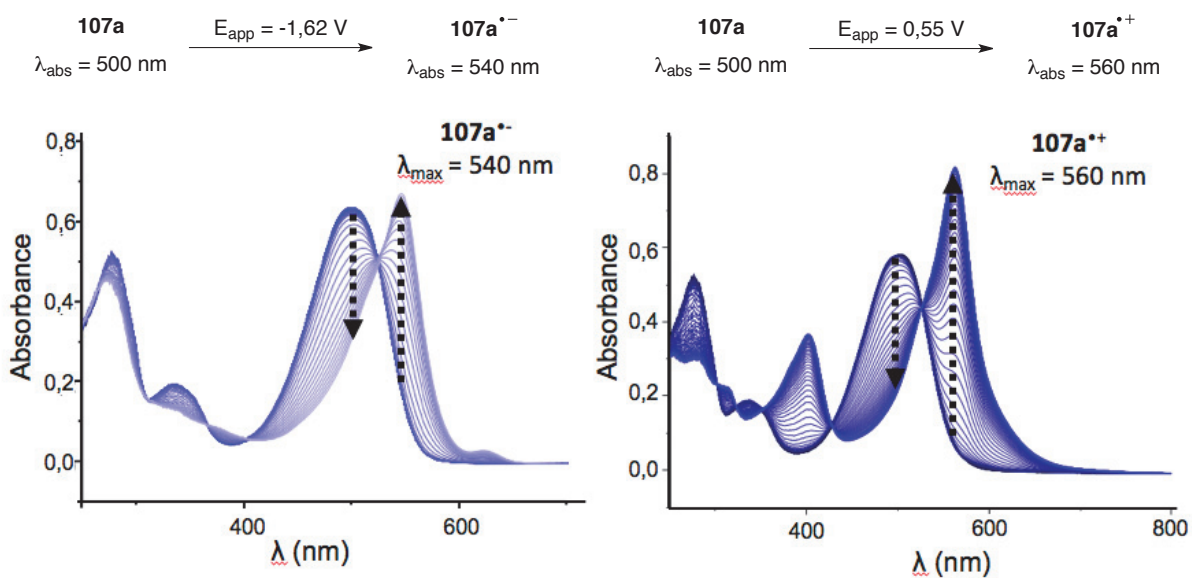


Figure 42. Spectres UV-visibles de **107a** enregistrés en BAG dans l'acétonitrile (1 mM), 0,1 M TBAP par électrolyse sur électrode de platine aux potentiels appliqués E_{app}

Chapitre 3. Valorisation des dipyrrométhènes synthétisés

1. Reconnaissance d'anions

1.1. L'état de l'art de la reconnaissance d'anions par les DPM et les triazoles

La reconnaissance d'anions par les BODIPYs et par les complexes des DPMs a été présentée précédemment. Nous ferons ici un aperçu de l'utilisation des DPMs en reconnaissance d'anions. Nous avons préalablement montré dans le groupe les capacités de reconnaissance d'anions des DPPH₃.³

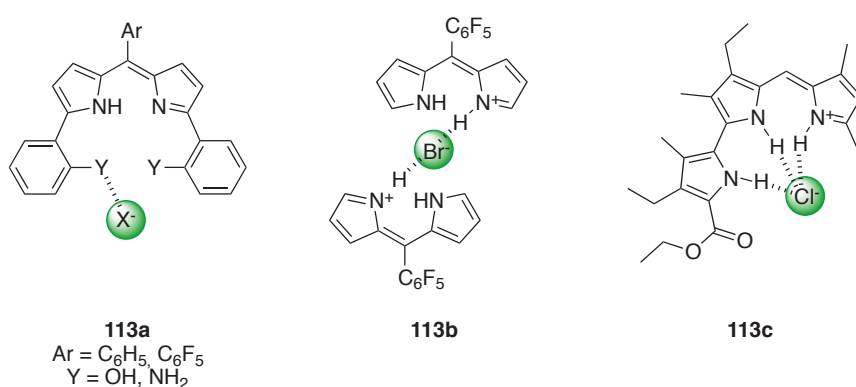


Figure 43. Dipyrrométhènes récepteurs d'anions

En effet, le dipyrrométhène **113a** représenté Figure 43 a montré des capacités à reconnaître Cl⁻, Br⁻, HSO₄⁻ et NO₃⁻. La cocrystallisation de **113a** (Ar = C₆H₅, Y = OH) avec le TBACl a montré que les phénols sont engagés dans des liaisons hydrogène avec l'anion, alors que l'hydrogène du DPM ne l'est pas.³ De même, en solution, le déplacement chimique du NH du DPM n'est pas affecté par l'ajout croissant d'anions au cours de la titration. En effet, la partie dipyrrométhène du ligand n'est active en reconnaissance d'anions que sous forme protonnée¹⁷¹, comme **113b** et **113c** (Figure 43).

Le DPM **113b**, obtenu par protonation avec HBr, montre l'implication de l'hydrogène acide dans la liaison avec l'halogène.¹⁷² La structure obtenue par diffraction des rayons X sur monocristal révèle deux DPMs chargés positivement en interaction avec un ion bromure. Par ailleurs, Sessler *et coll.* ont montré que le pyrrolo-dipyrrométhène protonné **113c** engage trois liaisons hydrogène pour « reconnaître » l'ion chlorure.¹⁷³

¹⁷¹ P.A. Gale, W. Dehaen, *Anion Recognition in Supramolecular Chemistry*, Springer, **2010**.

¹⁷² J.-Y. Shin, D. Dolphin, B.O. Patrick, *Cryst. Growth Des.* **2004**, *4*, 659.

¹⁷³ J.L. Sessler, L.R. Eller, W.-S. Cho, S. Nicolaou, A. Aguilar, J.T. Lee, V.M. Lynch, D.J. Magda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5989.

Ainsi, l'état de l'art indique que le dipyrrométhène sous forme neutre risque de ne pas être participatif en reconnaissance d'anions. Seuls la protonation ou l'ajout d'autres substituants peuvent permettre cette application.

En cela, les triazoles sont des groupements réputés dans la reconnaissance d'anions.¹⁷⁴ Sous forme neutre ou protonnée, ceux-ci peuvent se coordiner à de nombreux anions grâce à la fonction C-H acide. De la revue exhaustive de Schulze et Schubert,¹⁷⁴ nous pouvons dégager deux tendances générales pour concevoir le ligand triazolique le plus affiné pour les anions :

- Les ligands à conformation restreinte sont plus efficaces que les ligands mobiles,
- Les triazoliums sont plus efficaces que leurs équivalents triazoles neutres.

Ainsi, l'exemple Schéma 56 montre l'effet crucial du blocage conformationnel.¹⁷⁵ Le bis-triazole **114a** permet une libre rotation autour des liaisons C_{Ph}-C_{trz}. En revanche, **114b** est bloqué par l'établissement de liaisons hydrogène entre les N3 des triazoles et les phénols. **114b** possède la conformation idéale pour l'accueil de l'ion chlorure. Grâce à cette préorganisation du ligand, la coordination de Cl⁻ est favorisée, et la constante d'affinité très fortement augmentée (x 47).

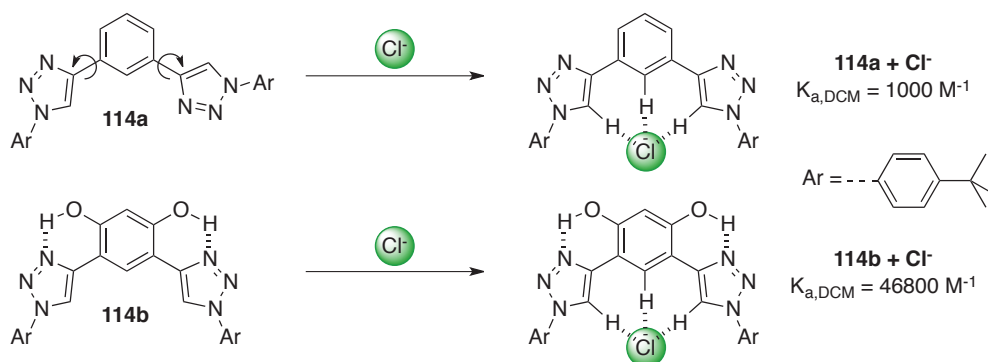


Schéma 56. Effet du blocage conformationnel sur l'affinité avec l'ion chlorure

L'acidité du proton est un facteur majeur pour que le ligand soit efficace en reconnaissance d'anions (Figure 44). Ainsi **115a**, bien que présentant quatre triazoles avec une configuration idéale où les quatre liaisons C-H pointent vers le centre du macrocycle, est un ligand peu efficace.¹⁷⁶ En revanche, le même macrocycle avec les triazoles méthylés **115b** est beaucoup plus efficace. La méthylation appauvrit la densité électronique du triazole, augmente l'acidité du proton triazolique, et ainsi son affinité pour les anions. Grâce à cette transformation chimique, la constante d'affinité du ligand pour le chlorure est augmentée de cinq ordres de grandeur.

¹⁷⁴ B. Schulze, U.S. Schubert, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2522.

¹⁷⁵ S. Lee, Y. Hua, H. Park, A.H. Flood, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2100.

¹⁷⁶ N.G. White, S. Carvalho, V. Félix, P.D. Beer, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6951.

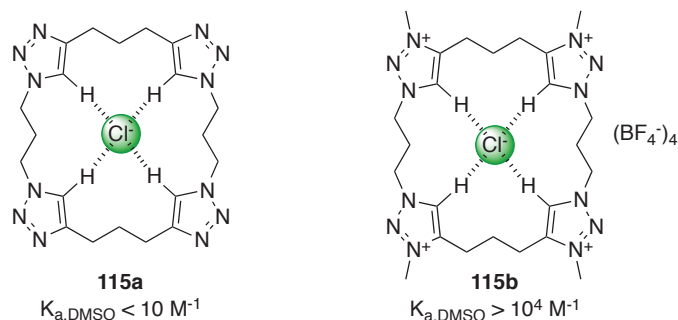


Figure 44. Effet de la quaternarisation des triazoles sur l'affinité avec l'ion chlorure

1.2. Synthèse des ligands pour la reconnaissance d'anions

Le DPT **107a** constitue notre ligand de base pour l'étude sur la reconnaissance d'anions. Conformément à l'état de l'art, nous avons souhaité modifier **107a** pour créer des ligands qui seraient plus affins des anions. Plutôt que de travailler sur des triazoles protonnés, pour lesquels le proton serait très acide, nous avons préféré alkyler les triazoles. Les produits de monométhylation **116b** et de bisméthylation **117b** représentés Figure 45 sont les sels que l'on souhaite synthétiser. Le contre-ion se doit d'être non participatif à la reconnaissance de l'anion, c'est pourquoi nous avons choisi l'anion tétrafluoroborate BF_4^- .

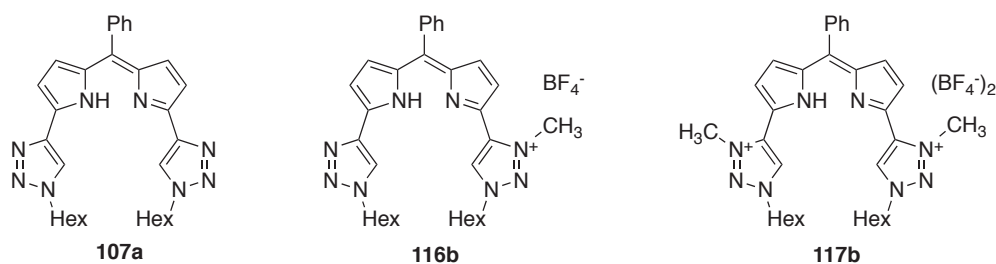


Figure 45. Ligands cibles pour la reconnaissance d'anions

La bibliographie recense quatre agents de méthylation principaux :

- L'iodométhane, CH_3I
- Le triflate de méthyle, $\text{CH}_3\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ou MeOTf
- Le sulfate de diméthyle, $\text{CH}_3\text{OSO}_3\text{CH}_3$
- Le tétrafluoroborate de triméthylxonium, $(\text{CH}_3)_3\text{OBF}_4$ ou sel de Meerwein

Le sel de Meerwein permet d'obtenir directement le sel de BF_4^- du ligand après méthylation. Ce réactif est le plus puissant des réactifs de méthylation. L'emploi d'un équivalent de sel de Meerwein pour obtenir **116b** a été un échec malgré de multiples tentatives. Un mélange de **107a**, **116b** et **117b** a été observé dans tous les cas. Or, ces trois produits ne sont pas facilement séparables. Les sels **116b** et **117b** sont sensibles à l'eau et ne peuvent donc pas être lavés. De plus, les sels de BF_4^- sont particulièrement solubles dans les solvants organiques, ne permettant pas de les séparer par

différence de solubilité avec **107a**. Nous avons donc décidé de travailler directement avec un excès d'agent méthylant pour obtenir **117b** dans un premier temps.

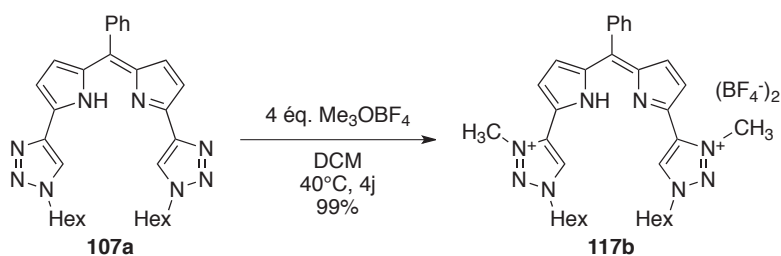
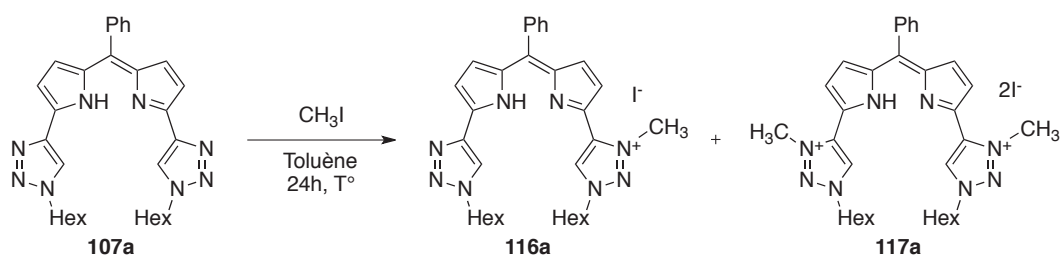


Schéma 57. Synthèse du sel bis-triazolium **117b**

L'optimisation de la synthèse de **117b** a été réalisée par suivi RMN de la réaction dans le CD_2Cl_2 . La quantité de sel de Meerwein (2, 3 et 4 équivalents), la durée (1j, 2j et 4j) et la température (TA et $40^\circ C$) ont été étudiées. Un excès de sel (4 équivalents) est donc nécessaire sans quoi la conversion en **117b** n'est pas totale. Il est néanmoins nécessaire de détruire l'excès de réactif en fin de réaction, avec une très faible quantité d'eau dans l'acétonitrile pour ne pas dégrader le bis triazolium. Au final, **117b** a été obtenu à l'échelle de la centaine de milligrammes avec un rendement de 99% (Schéma 57) avec les conditions les plus « dures ».

L'accès au produit monométhylé nécessite l'emploi d'un réactif plus doux. MeOTf a été testé dans un premier temps, mais il se pose à nouveau le problème de séparation des produits formés. L'iodométhane, moins réactif, a finalement été employé, en très large excès. Le chauffage est nécessaire pour la réaction. Nous avons pu contrôler la sélectivité vers la monoalkylation par la température.



Température ($^\circ C$)	Conversions RMN 1H		
	107a	116a	117
60	47	53	0
65	17	83	0
70	3	92	5
80	1	92	8

Tableau 12. Conversions RMN observées lors de l'optimisation des conditions de mono-méthylation

L'intérêt de la méthylation par CH₃I, comparée aux autres réactifs, réside dans l'effet du contre-anion sur les propriétés de solubilité. **116a** possède I⁻ en contre ion, réduisant fortement la solubilité par rapport à BF₄⁻. Ainsi, il est possible de séparer **107a** de **116a**, le ligand de départ étant soluble dans le toluène alors que le sel **116a** y est totalement insoluble. En revanche, il n'est pas possible de séparer **116a** de **117a**. Ainsi, la conversion en **116a** doit être maximale, sans formation de **117a**.

C'est pourquoi la température de 65°C a été retenue pour réaliser la réaction (Tableau 12). A cette température, la conversion en **116a** est maximale (83%) et le produit est isolé avec un rendement de 81% après élimination de **107a** résiduel au toluène. Le contre-anion iodure doit ensuite être remplacé par BF₄⁻ (Schéma 58). La métathèse d'anion est réalisée par AgBF₄. Un contrôle par spectrométrie de masse permet de s'assurer de l'absence d'ion iodure après la réaction.

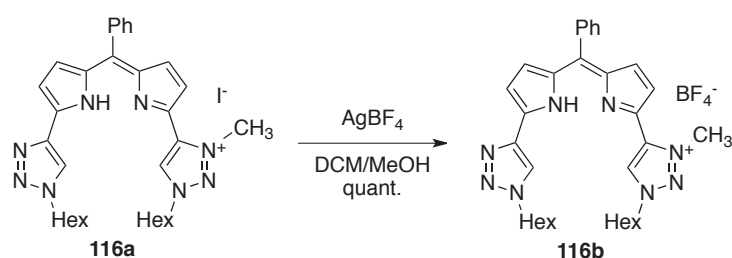


Schéma 58. Métathèse d'anion de **116a**

1.3. Méthodologie de calcul

Pour caractériser les interactions entre les ligands et les anions, le calcul de la constante d'association des complexes est nécessaire.^{177,178} Pour cela, une titration est réalisée par ajout d'une quantité croissante d'anions sur une solution de ligand. Cette titration doit faire évoluer un paramètre physique mesurable du système (RMN, fluorescence, absorption). L'évolution de ce paramètre physique donne des informations sur l'affinité de l'anion et du ligand.

Dans le cas des ligands **107a**, **116b** et **117b**, le suivi se fait par RMN. L'approche de l'anion des protons acides du ligand (protons C-H triazoliques) engendre une modification du déplacement chimique. La méthodologie de calcul présentée ici va permettre de relier le déplacement chimique à la constante d'association.

On considère un modèle de stœchiométrie (1:1) entre le ligand (host, H) et l'anion (guest, G). On peut écrire l'équilibre suivant :



La constante apparente d'affinité K' est alors définie comme suit. On omettra les crochets pour plus de clarté :

¹⁷⁷ P. Thodarson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1305.

¹⁷⁸ K. Hirose, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2001**, 39, 193.

$$K' = \frac{[HG]}{[H].[G]} = \frac{HG}{H.G}$$

On nommera H_0 et G_0 les concentrations à l'état initial du ligand et de l'anion respectivement. Selon la loi de conservation de la matière :

$$H_0 = H + HG \quad \text{et} \quad G_0 = G + HG$$

Ces deux équations sont injectées dans la formule de la constante d'équilibre K' pour ne l'exprimer qu'en fonction de HG . On obtient :

$$K' = \frac{HG}{(H_0 - HG)(G_0 - HG)}$$

En développant cette équation, on obtient une équation du second degré en fonction de HG . Le discriminant Δ est également calculé :

$$HG^2 - HG \left(\frac{1}{K} + H_0 + G_0 \right) + H_0 \cdot G_0 = 0 \quad \text{avec} \quad \Delta = \left(\frac{1}{K} + H_0 + G_0 \right)^2 - 4 \cdot H_0 \cdot G_0$$

Les deux solutions de cette équation sont donc :

$$HG = \frac{1}{2} \left[\left(\frac{1}{K} + H_0 + G_0 \right) + \sqrt{\left(\frac{1}{K} + H_0 + G_0 \right)^2 - 4 \cdot H_0 \cdot G_0} \right] \quad (\text{équation 1})$$

$$HG = \frac{1}{2} \left[\left(\frac{1}{K} + H_0 + G_0 \right) - \sqrt{\left(\frac{1}{K} + H_0 + G_0 \right)^2 - 4 \cdot H_0 \cdot G_0} \right] \quad (\text{équation 2})$$

Afin de déterminer la bonne solution – l'addition ou la soustraction de la racine – on peut regarder le cas d'un très large excès d'anions. Ainsi, si G_0 tend vers l'infini, l'équation 1 tend vers l'infini. Or, la concentration en complexe dans ce cas ne peut pas dépasser G_0 . Ainsi, seule l'équation 2 est envisageable.

Cette équation permet donc de relier la concentration effective en complexe HG aux concentrations de départ connues et de la constante apparente d'équilibre K' .

Le but est de déterminer la concentration en complexe HG pour ensuite remonter à K' . C'est à ce moment que la technique d'analyse durant la titration intervient. Un paramètre physique évolue lors de la titration, en l'occurrence le déplacement chimique en RMN.

Le déplacement chimique observé correspond à la moyenne des déplacements chimiques du ligand δ_H et du complexe δ_{HG} pondéré par leur fraction molaire $\frac{H}{H_0}$ et $\frac{HG}{H_0}$ respectivement. On en déduit l'équation suivante :

$$\delta = \frac{H}{H_0} \delta_H + \frac{HG}{H_0} \delta_{HG} = \frac{H_0 - HG}{H_0} \delta_H + \frac{HG}{H_0} \delta_{HG} = \delta_H + \frac{HG}{H_0} (\delta_{HG} - \delta_H)$$

Lors de la titration, la quantité croissante d'anion ajouté fait tendre vers la présence exclusive de complexe HG , et donc le déplacement chimique vers δ_{HG} . La variation maximale du déplacement chimique maximale est alors notée $\Delta\delta_{\max} = \delta_{HG} - \delta_H$. Cette valeur est injectée dans l'équation précédente, ce qui donne $\delta = \delta_H + \frac{HG}{H_0} \Delta\delta_{\max}$.

De la même manière que pour la variation de déplacement maximal, la variation de déplacement théorique s'exprime par $\Delta\delta_{th} = \delta - \delta_H$. En combinant avec l'équation précédente, on obtient :

$$\Delta\delta_{th} = \frac{HG}{H_0} \Delta\delta_{max} \quad (\text{équation 3})$$

Ce lien entre déplacement chimique et concentration peut être injecté à l'équation 2 pour supprimer l'inconnue HG :

$$\Delta\delta_{th} = \frac{\Delta\delta_{max}}{2H_0} \left[\left(\frac{1}{K'} + H_0 + G_0 \right) - \sqrt{\left(\frac{1}{K'} + H_0 + G_0 \right)^2 - 4 \cdot H_0 \cdot G_0} \right] \quad (\text{équation 4})$$

Cette équation permet de calculer le déplacement chimique théorique $\Delta\delta_{th}$ en fonction des concentrations initiales en ligand et en anion. Cette courbe de déplacement chimique théorique pourra être comparée avec la courbe obtenue expérimentalement $\Delta\delta_{mes}$ par la titration. Pour faire correspondre les deux courbes au mieux, les valeurs exactes $\Delta\delta_{max}$ et K' seront variées dans une méthode de régression non-linéaire. Pour réduire au maximum l'écart entre les deux courbes, on utilise la méthode des moindres carrés, *i.e.* minimiser le terme ε suivant : $\varepsilon^2 = (\Delta\delta_{th} - \Delta\delta_{mes})^2$.

Ce modèle mathématique repose sur un postulat de départ, la stœchiométrie (1:1) entre le ligand et l'anion. Un rapport (2:1) engendrerait un modèle mathématique beaucoup plus compliqué. Il est donc nécessaire avant tout de vérifier la stœchiométrie d'association du ligand et de l'anion.

Le *Job plot* (ou méthode des variations continues) est une technique très employée permettant de déterminer cette stœchiométrie.¹⁷⁹ Pour déterminer les coefficients stœchiométriques m et n du complexe H_mG_n , la technique repose sur une règle simple. En gardant la concentration totale du ligand et de l'anion fixe ($H_0 + G_0 = \text{constante}$), la concentration en complexe H_mG_n formé est maximale lorsque $\frac{H}{G} = \frac{m}{n}$. Le *Job plot* est donc le tracé de la concentration en complexe H_mG_n en fonction de la fraction molaire en anion $x(m) = \frac{m}{m+n}$. La concentration en complexe pourra être obtenue par l'équation 5.

$$\Delta\delta_{th} = \frac{HG}{H_0} \Delta\delta_{max} \quad (\text{équation 5})$$

$$\Delta\delta = \frac{HG}{H_0} (\delta_{max} - \delta_H) \quad \text{en considérant le déplacement chimique théorique comme fidèle à la pratique : } \Delta\delta_{th} = \Delta\delta$$

$$HG = \frac{\Delta\delta \cdot H_0}{(\delta_{max} - \delta_H)}$$

¹⁷⁹ P. Job, *Ann. Chim.* **1928**, 9, 113.

Toutefois, celle-ci n'est qu'une valeur approchée pour les complexes (1:1). Elle constitue une approximation pour les complexes (2:1). Si la courbe maximise à $x(m) = 0,5$ alors la stœchiométrie est (1:1). Les stœchiométries (2:1) ou (1:2) sont alors caractérisées par des maxima à 0,33 et 0,66 respectivement.

1.4. Tests de reconnaissance d'anions

Dans un premier temps, nous avons choisi de réaliser la titration des trois ligands avec le TBACl dans un solvant deutéré peu dissociant, le CDCl_3 . Le dipyrrométhène neutre **107a** n'a pas présenté d'affinité pour les ions chlorure (aucun $\Delta\delta$ en RMN ^1H). Cette observation est en accord avec la bibliographie. C'est pourquoi nous sommes passés aux sels de triazolium connus pour présenter une meilleure affinité vis-à-vis des anions. Ainsi, l'ajout progressif de la solution de TBACl sur la solution de **116b** a permis d'obtenir le profil de spectres RMN suivant (Figure 46).

On observe un très fort déblindage du proton C-H du triazolium en rouge. Ce proton est certainement celui qui est le plus engagé dans la liaison hydrogène avec l'ion chlorure. En revanche, le proton C-H triazolique en vert semble très peu affecté par l'ajout de TBACl. On pourrait supposer que celui-ci ne participe pas à la reconnaissance de l'ion Cl^- . D'autres protons semblent être impactés légèrement par la concentration croissante en anions : il s'agit du proton β -pyrrolique marqué en bleu et du premier CH_2 de la chaîne hexyle du triazolium.

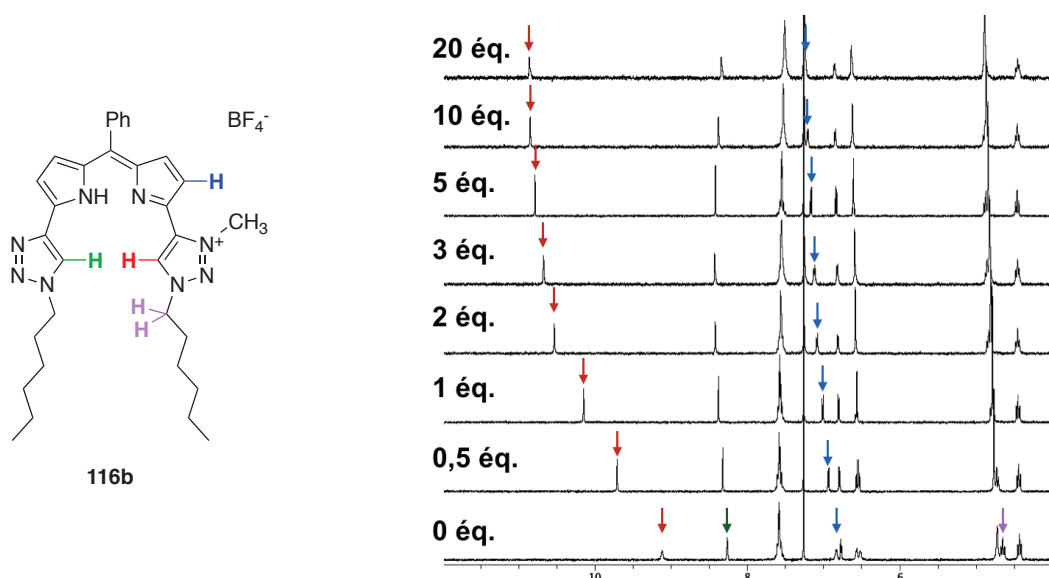


Figure 46. Influence de l'ajout de n équivalents de TBACl sur le déplacement chimique des protons de **116b**

La même titration a été réalisée avec **117b** donnant le profil RMN suivant (Figure 47). On observe de nouveau un fort déblindage des protons C-H du triazolium. En revanche, les autres positions semblent peu affectées par l'ajout de l'anion.

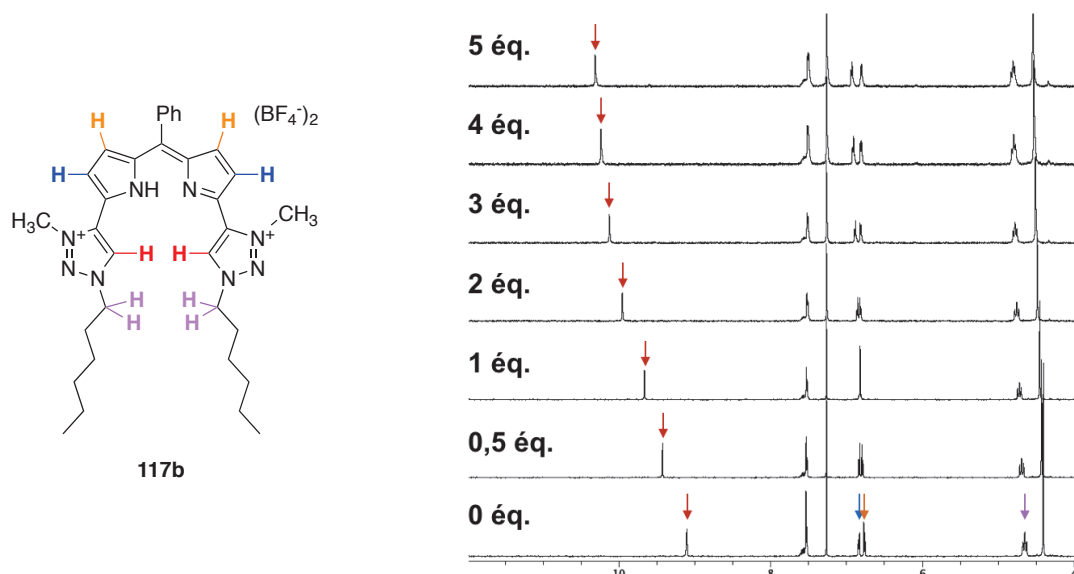


Figure 47. Influence de l'ajout de TBACl sur le déplacement chimique des protons de **117b**

A partir de ces données RMN, le graphe représentant $\Delta\delta = f(n_{\text{eq, TBACl}})$ a pu être tracé (points rouges, Figure 48). Ensuite, nous avons essayé de faire correspondre ces points expérimentaux au graphe théorique $\Delta\delta_{\text{th}} = f(n_{\text{eq, TBACl}})$ obtenu par l'équation 4 (courbe en rouge, Figure 48). La régression non-linéaire donne ensuite les valeurs de $\Delta\delta_{\text{max}}$ et K' .

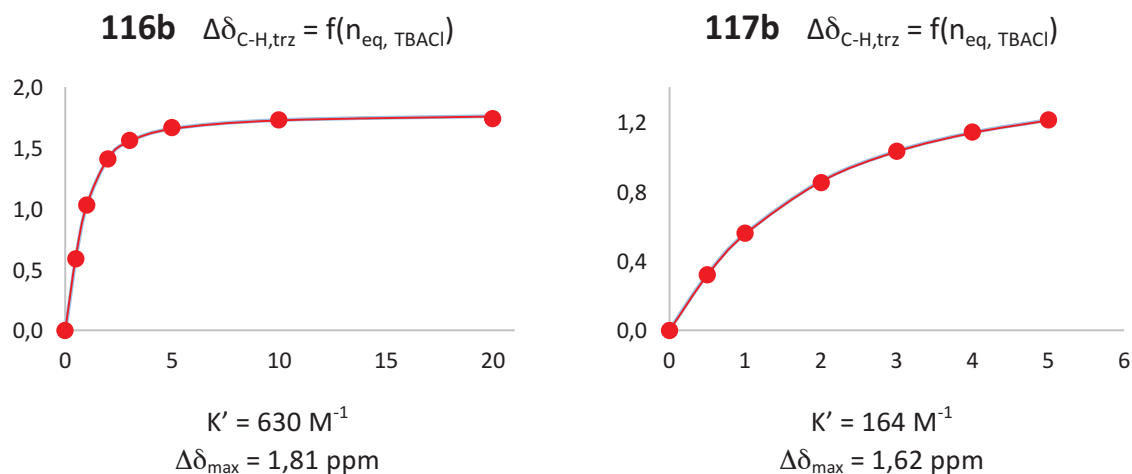


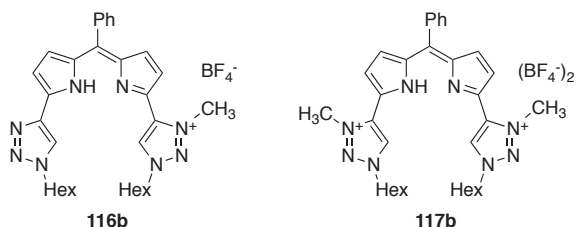
Figure 48. Evolution du déplacement chimique des protons triazoliques en fonction de l'ajout d'anion

Cette opération a été reproduite avec les deux ligands **116b** et **117b**, avec plusieurs anions différents dans le CDCl_3 . Les halogènes ont été testés, ainsi que les anions polyatomiques nitrate, perchlorate, bisulfate, biphosphate et acétate. Par ailleurs, l'anion chlorure a été testé dans le DMSO pour étudier l'effet du solvant. Toutes les valeurs de K' sont consignées dans le Tableau 13.

L'ion chlorure fait partie des ions les plus affins pour le ligand **116b**, à égalité avec le bromure ($K' > 600$). Viennent ensuite l'iode et le nitrate avec une constante K' légèrement plus faible ($K' \approx 450$).

Les K' obtenus avec **116b** sont tous 4 à 5 fois plus élevés que ceux obtenus avec **117b**. Cette différence notable sera discutée par la suite.

On relève également que les deux ligands présentent une grande instabilité face aux anions acides (HSO_4^- et H_2PO_4^-) ainsi qu'aux anions basiques (F^- et acétate). Les deux ligands sont alors dégradés en espèces de structure inconnue.



Anion X^- Source : TBAX	Solvant	$K' \text{ (M}^{-1}\text{)}$	$K' \text{ (M}^{-1}\text{)}$
F^-	CDCl_3	Dégradation	Dégradation
Cl^-	CDCl_3	630	164
Cl^-	DMSO-d_6	n.d.	42
Br^-	CDCl_3	652	129
I^-	CDCl_3	460	98
NO_3^-	CDCl_3	444	148
ClO_4^-	CDCl_3	<10	<10
HSO_4^-	CDCl_3	Dégradation	Dégradation
H_2PO_4^-	CDCl_3	Dégradation	Dégradation
CH_3COO^-	CDCl_3	Dégradation	Dégradation

Tableau 13. Valeurs de K' pour les ligands triazolium **116b** et **117b** avec les anions X^-

Afin de confirmer la stœchiométrie (1:1) ligand/anion, les *Job plots* ont été réalisés avec les deux ligands sur les anions chlorure et nitrate. Les quatre *Job plots* sont centrés à environ 0,55. Ceci indique la formation largement majoritaire de complexes de type (1:1) ligand:anion, avec la présence probable et minoritaire de complexes (1:2).

Les affinités, quatre à cinq fois moindre avec **117b** par rapport à **116b**, sont en désaccord avec les données de la littérature démontrant l'effet bénéfique sur K' des triazoliums par rapport aux triazoles. Ceci nous a mené à réaliser des analyses complémentaires sur **116b** et **117b**.

Nous avons suspecté que l'anion tétrafluoroborate pouvait déjà être lié au C-H du triazolium des deux structures étudiées dans le solvant d'étude (CDCl_3). Pour répondre à cette question, nous avons réalisé une analyse HOESY ^1H - ^{19}F de **116b** et **117b**. Cette analyse permet de détecter la proximité spatiale entre les noyaux hydrogène et fluor. Elle est généralement utilisée pour déterminer la

conformation d'une molécule. Dans notre cas, l'analyse a mis en évidence l'existence d'interactions entre le dipyrrométhène monométhylé ou bisméthylé avec l'anion BF_4^- . En effet, on observe deux taches de corrélation pour **116b** entre les protons triazoliques et les atomes de fluor de l'ion BF_4^- (Figure 49).

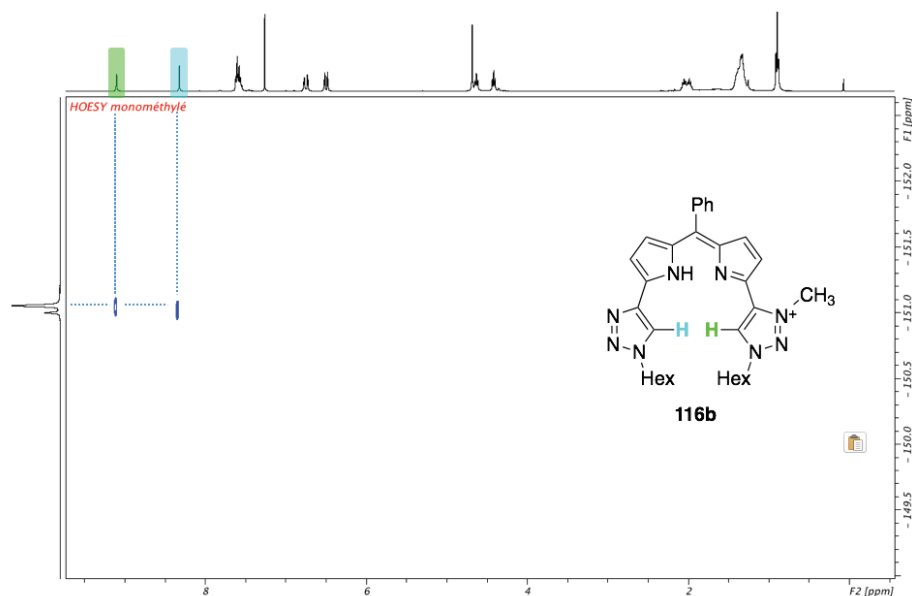


Figure 49. Spectre HOESY ^1H - ^{19}F de **116b** dans CDCl_3

De même, deux taches de corrélation sont relevées pour **117b** : l'ion BF_4^- corrèle avec les protons triazoliques et avec les méthyles des triazoles (Figure 50).

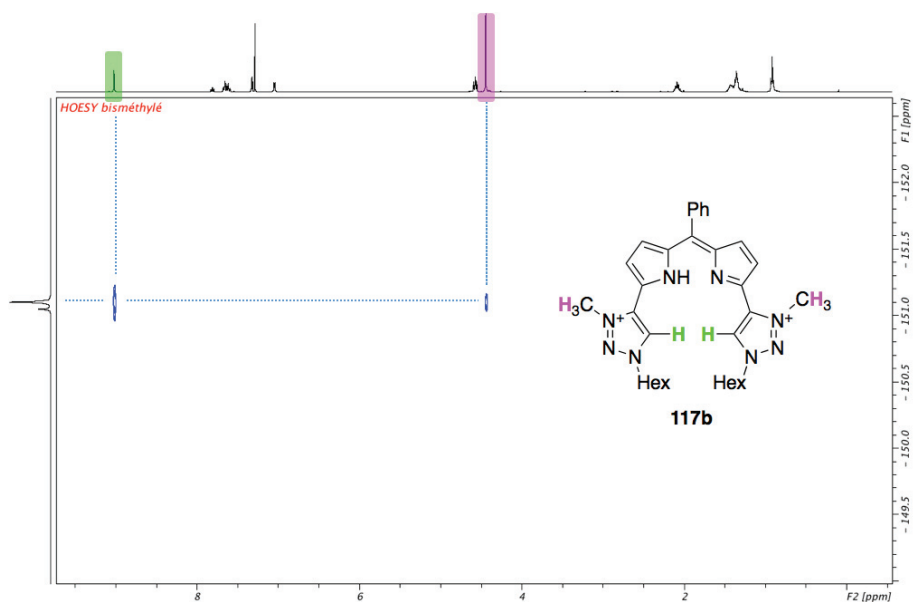


Figure 50. Spectre HOESY ^1H - ^{19}F de **117b** dans CDCl_3

Afin de déterminer si cette proximité entre les protons acides et l'anion BF_4^- peut se traduire par une liaison, nous avons réalisé l'analyse HETCOSY ^1H - ^{19}F . Alors que l'HOESY indiquait une proximité spatiale, l'HETCOSY indique un couplage à travers une liaison chimique.

Il s'est avéré que les taches de corrélation observées en HOESY (Figure 49 et Figure 50) ont toutes été retrouvées en HETCOSY. Cela indique donc une association particulièrement forte entre les protons en couleur (Figure 49 et Figure 50) et l'anion BF_4^- . A partir des données obtenues en RMN par HOESY et HETCOSY, un schéma possible de coordination est proposé pour **116b** et **117b** Figure 51.

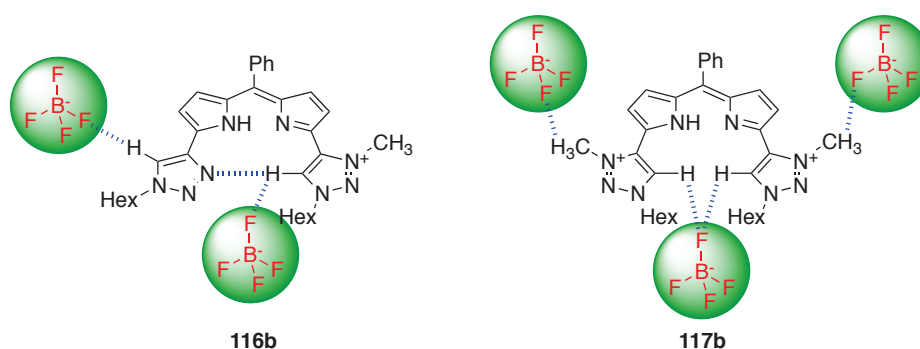


Figure 51. Proposition de schéma de coordination de **116b** et **117b**

La reconnaissance de l'anion tétrafluoroborate est intéressante, car peu courante.^{180,181} Cet anion est réputé pour être labile, or il est maintenant démontré que BF_4^- est coordonné aux dipyrrométhènes bis-triazole monométhylé et bisméthylé.

Ainsi, toutes les constantes d'affinité relevées dans le Tableau 13 sont impactées négativement par la compétitivité avec l'ion BF_4^- , préalablement reconnu par les protons acides. Des études sont en cours pour remplacer l'anion BF_4^- par un autre anion, non-coordinant.

Les courbes de titration et les *Job Plots* sont présentés en annexe, page 172.

2. Synthèse de métallocomplexes

2.1. Complexes carbéniques

2.1.1. Rappels bibliographiques

Un carbène est une molécule contenant un atome de carbone neutre divalent (acide de Lewis) avec deux électrons non-liants (base de Lewis). A partir de cette fonction chimique $:\text{CH}_2$, des ligands ont été conçus pour la catalyse organométallique, notamment les imidazolylidènes aussi appelés NHC (N-

¹⁸⁰ T. Nabeshima, T. Saiki, J. Iwabuchi, S. Akine, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5507.

¹⁸¹ J. Burt, W. Grantham, W. Levason, M.E. Light, G. Reid, *Polyhedron*, **2015**, *85*, 530.

heterocyclic carbene).¹⁸² Les NHC ont la propriété d'être des ligands fortement σ -donneur, π -donneur et π -accepteur. Dans cette partie, nous nous intéresserons aux carbènes mésoioniques (MIC en anglais) des 1,2,3-triazoles : les triazolylidènes (Figure 52).

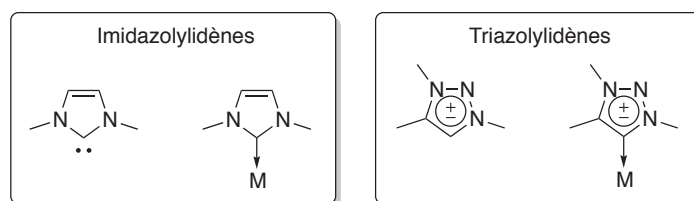


Figure 52. Structure des imidazolylidènes et triazolylidènes

La première synthèse d'un complexe de triazolylidène a été réalisée par Albrecht *et al.* en 2008.¹⁸³ Depuis, un grand nombre d'articles et de revues ont été consacrés à ces nouveaux composés. La méthode générale de synthèse des MICs est représentée Schéma 59. Une première étape de N3 alkylation du triazole doit être réalisée. Les sels de triazolium **116** et **117** synthétisés précédemment seront donc réemployés ici.

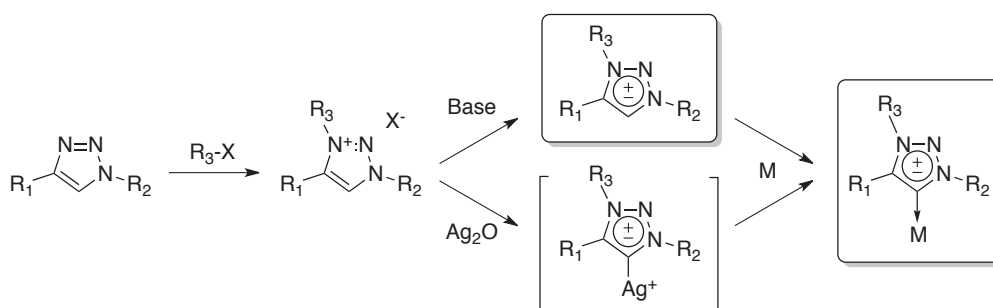


Schéma 59. Accès aux triazolylidènes libres et complexés

Ainsi, la première étape consiste à alkyler la position nucléophile N3 du triazole. Pour former le carbène, il faut déprotonner l'hydrogène acide de la liaison C-H du triazolium. Par action d'une base, le carbène libre est généré. Toutefois, celui-ci présente une certaine instabilité, dépendante, avant tout, de la nature des substituants en positions N1 et N3.¹⁸⁴ Ainsi, si R₂ et R₃ sont des groupements aryles, notamment ortho-substitués, alors le carbène libre est stable. En revanche, si N1 ou N3 est substitué par un alkyle, la stabilité du carbène libre est limitée dans le temps. Avec R₂ = R₃ = alkyles, le carbène libre est très instable et se dégrade rapidement.

Pour remédier aux problèmes de stabilité des carbènes libres, il est très efficace de les complexer à un métal. Ainsi, le carbène libre généré peut être traité par un métal M pour former le métallocarbène de meilleure stabilité. Dans le cas des dialkyles triazoles (R₂ = R₃ = alkyles), l'instabilité du carbène libre oblige à générer le métallocarbène de manière concertée avec la

¹⁸² H.D. Velazquez, F. Verpoort, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 7032.

¹⁸³ P. Mathew, A. Neels, M. Albrecht, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13534.

¹⁸⁴ J.M. Aizpurua, M. Sagartzazu-Aizpurua, Z. Monasterio, *Top. Heterocycl. Chem.* **2015**, 40, 211.

déprotonation. L'emploi d'oxyde d'argent (I) Ag_2O est très répandu pour la synthèse d'un carbène d'argent intermédiaire.¹⁸⁵ Celui-ci n'est ni purifié, ni isolé, mais engagé directement dans une réaction de transmétallation avec le métal M pour former le métallocarbène désiré. L'intérêt de l'oxyde d'argent Ag_2O réside dans la basicité de l'ion oxyde qui peut déprotonner le triazolium, alors que les ions Ag^+ sont disponibles pour former le carbène.

Les carbènes sont des ligands fortement σ -donneurs, π -donneurs et π -accepteurs.¹⁸² De par ces propriétés, ils se lient très fortement aux métaux. Les études réalisées sur le caractère donneur d'électrons ont montré que les carbènes sont plus donneurs que la phosphine basique $\text{P}(\text{tBu})_3$.¹⁸⁶

Les triazolylidènes sont employés en catalyse, associés à de nombreux métaux de transition (Figure 53). Ainsi, les MICs de palladium peuvent être employés dans des réactions pallado-catalysées pour avantageusement remplacer les complexes phosphorés de palladium (phosphines). Les MICs permettent en général de diminuer la charge catalytique par rapport au métal complexé aux phosphines.

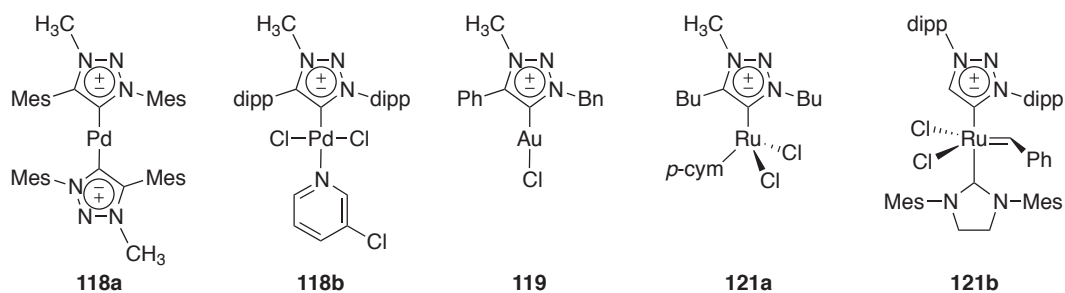


Figure 53. Exemples de complexes carbéniques triazolylidènes employés en catalyse

Ainsi, le MIC de palladium **118a** est employé notamment pour les couplages de Suzuki-Miyaura, de Heck ou de Sonogashira.¹⁸⁴ Le carbène **118b** fait partie de la famille des PEPPSI (Pyridine-Enhanced Precatalyst Preparation, Stabilization and Initiation). **118b** n'est pas actif en couplage en tant que tel, mais il a été conçu pour que le motif 3-chloropyridine se décoordine lors du chauffage. Ainsi, un complexe sous-coordiné actif (14 électrons) est généré. Albrecht *et al.* ont aussi prouvé la formation de colloïdes de palladium métallique actifs en catalyse.¹⁸⁷ Ces colloïdes sont particulièrement actifs lorsqu'ils sont de petite taille (≈ 2 nm) et sont générés à faible charge catalytique. Les auteurs ont ainsi démontré l'effet néfaste que peut avoir une augmentation de la charge catalytique dans certaines réactions.

¹⁸⁵ K.F. Donnelly, A. Petronilho, M. Albrecht, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 1145.

¹⁸⁶ D.G. Gusev, *Organometallics*, **2009**, 28, 6458.

¹⁸⁷ D. Canseco-Gonzalez, A. Gniewek, M. Szulmanowicz, H. Müller-Bunz, A.M. Trzeciak, M. Albrecht, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 6055.

Le carbène d'or **119** est, lui, utilisé pour la cyclisation des énynes, et aussi dans la formation de colloïdes d'or actifs dans la formation d'oxazole à partir d'aldéhydes et d'isonitriles par exemple.¹⁸⁸

121a est actif dans de nombreuses réactions, notamment pour l'abstraction d'hydrogène. Cette propriété permet des applications pour l'oxydation d'alcools, l'homocouplage d'amines en imines ou la synthèse d'amides à partir d'alcools et d'amines.¹⁸⁴ Enfin, le biscarbène de ruthénium **121b** a été conçu par Grubbs *et coll.* pour la métathèse d'oléfines.¹⁸⁹ Bien qu'actif sous la forme représentée **121b**, après protonation du N2 du triazolylidène avec un acide fort, le MIC se décoordine pour former un carbène sous-coordiné encore plus actif

2.1.2. Synthèse de dipyrrométhènes-carbènes

Nous avons travaillé sur les deux ligands triazolium synthétisés précédemment, l'iodure de monotriazolium **116a** et le bistriazolium-(BF₄)₂ **117b**. Comme les substituants en N1 et N3 du triazolium sont des groupements alkyle, nous avons choisi de synthétiser le carbène de palladium qui est capable de stabiliser ce genre de triazolylidène. Pour cela, nous sommes passés par le carbène d'argent intermédiaire.

Dans un premier temps, nous avons travaillé sur le monotriazolium **116a**.

2.1.2.1. Synthèse de complexes mono-carbéniques

L'idée était de convertir totalement **116a** en **123** par action de Ag₂O, de filtrer les sels, puis de transmétaller **123** avec un sel de palladium (Schéma 60).

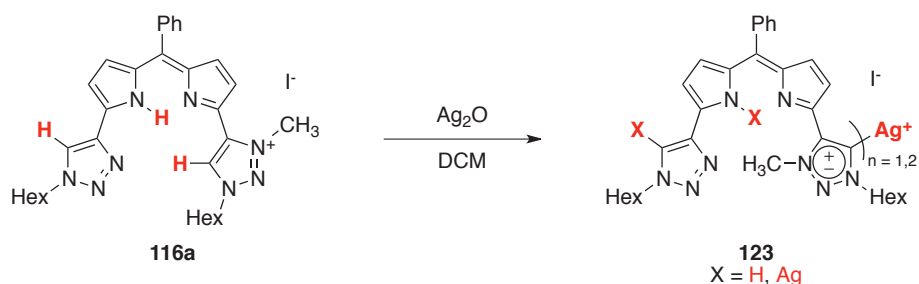


Schéma 60. Synthèse du carbène d'argent intermédiaire **123**

L'équation ci-dessus (Schéma 60) montre l'importance de la stœchiométrie en oxyde d'argent. En effet, avec un équivalent d'oxyde d'argent, la formation du carbène **123** est attendue. En revanche, il est décrit dans la littérature que les pyrroles peuvent être déprotonnés par Ag₂O pour former le

¹⁸⁸ D. Canseco-Gonzalez, A. Petronilho, H. Mueller-Bunz, K. Ohmatsu, T. Ooi, M. Albrecht, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13193.

¹⁸⁹ B.K. Keitz, J. Bouffard, G. Bertrand, R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8498.

pyrrolate d'argent.¹⁹⁰ Par extension, la déprotonation du C-H acide du triazole peut aussi être envisagée. De plus, la littérature révèle un très grand nombre de complexes où deux triazolyldènes se coordinent linéairement avec un ion Ag^+ .^{184,185} C'est pourquoi nous pouvons envisager la formation d'espèces dimériques, et polymétalliques avec $\text{X} = \text{Ag}$.

Il est ainsi nécessaire de tester la quantité minimale d'argent nécessaire à la consommation totale de **116a** (Figure 54). L'optimisation a été réalisée par quatre réactions avec quatre quantités d'oxyde d'argent différentes. Après 24h, le milieu réactionnel est filtré, concentré, puis une analyse par RMN ^1H est réalisée dans le DMSO-d_6 .

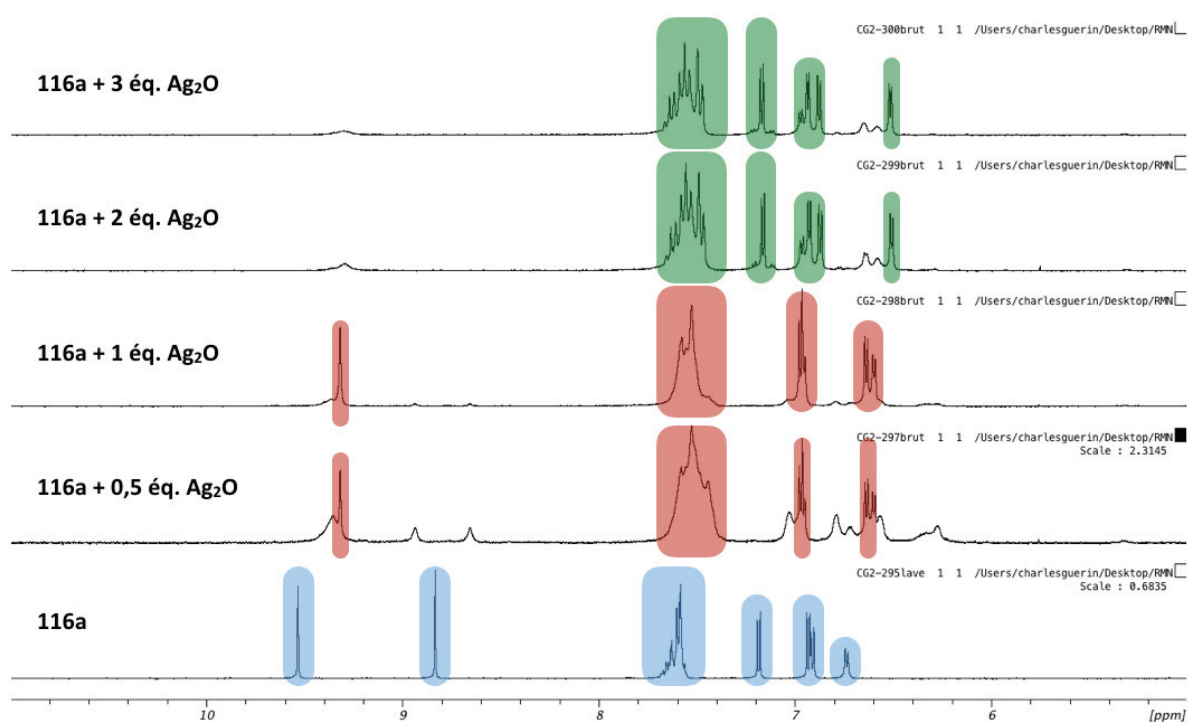


Figure 54. Effet de la quantité de Ag_2O sur la conversion de **116a**

Nous observons que dès 0,5 équivalent de Ag_2O , **116a** est entièrement consommé. En revanche, deux espèces semblent en mélange. L'ajout d'un équivalent de Ag_2O permet d'obtenir une espèce relativement propre (surlignée en rouge, Figure 49). Un excès de Ag_2O (deux ou trois équivalents) engendre la formation d'une troisième espèce (surlignée en vert) qui ne comporte plus de proton triazolique. Ainsi, Ag_2O serait capable de déprotonner le C-H du triazole pour former un triazolure d'argent.

Ces analyses par spectroscopie RMN posent la question du nombre d'atome d'argent par ligand, venus remplacer les protons acides. Afin de répondre à cette question, les échantillons ont été analysés par spectrométrie de masse.

¹⁹⁰ J. Cai, X. Yang, K. Arumugam, C.W. Bielawski, J.L. Sessler, *Organometallics*, **2011**, *30*, 5033.

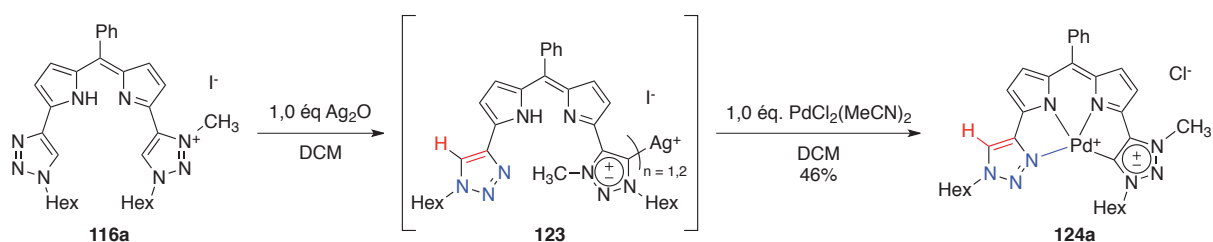
L'échantillon obtenu avec un équivalent de Ag_2O présente un pic intense et caractéristique de **116a**. Or la RMN en confirme la conversion totale dès 0,5 équivalent. Le complexe **123** serait donc instable dans les conditions d'analyse. L'analyse MS-MS a pu prouver la grande fragilité de **123**, pour lequel l'argent se décoordine du ligand lors de l'analyse. On observe également l'espèce dimérique AgL_2 ($m/z = 1181$, $n = 2$ Schéma 60). Ce complexe dimérique est également instable d'après l'analyse MS-MS.

Etant donné que la RMN ne permet pas de discriminer un complexe AgL d'un AgL_2 et l'instabilité de ces complexes en masse, nous ne pouvons pas conclure quant à la structure précise de l'intermédiaire, les deux types de complexes pouvant être en mélange.

Le spectrogramme de masse de la réaction avec deux équivalents de Ag_2O présente le même profil. Toutefois, on note l'apparition de complexes polymétalliques de type $[\text{AgL}_2 + n\text{Ag}^+]$ avec $1 \leq n \leq 4$. Ces composés peuvent être des traces de **123** pour lequel le DPM et/ou le triazole sont déprotonnés ($X = \text{Ag}$, Schéma 60).

Au vu de la pureté des intermédiaires **123**, nous avons décidé de réaliser la transmétallation sur les réactions menées avec un et deux équivalent(s) de Ag_2O . Pour cela, nous avons choisi un sel de palladium (II) possédant des ligands labiles qui ne sont pas susceptibles de rentrer en compétition avec le carbène. Le chlorure de palladium (II) bis-acétonitrile $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ a ainsi été choisi (Schéma 61).

Conditions a



Conditions b :

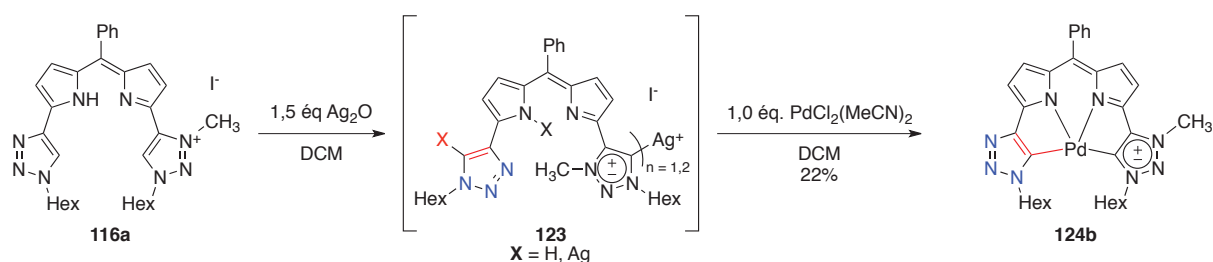


Schéma 61. Synthèse du mono-carbène de palladium **124**

La métallation de **116a** avec un équivalent d'oxyde d'argent a fourni l'intermédiaire **123**, qui, après transmétallation, a donné le carbène de palladium **124a**. La structure de **124a** est déterminée par RMN (Schéma 61). Le proton triazolique en rouge est visible à 8,45 ppm, suggérant un mode de coordination N₃C autour du palladium. Dans ce cas, la neutralité de **124a** est assurée par la présence d'un ion chlorure Cl⁻. Toutefois, la RMN laisse une inconnue sur l'existence ou non de la liaison Pd-Cl. Il est intéressant de se pencher sur l'existence de cette liaison Pd-Cl, car le complexe prendrait alors une coordination de type pyramide à base carrée. Cette géométrie autour de palladium est rare, et décrite dans quelques cas seulement.^{191,192,193,194}

Afin de répondre à cette question, des essais de cristallisation de **124a** ont été réalisés. Ceux-ci n'ont pas permis d'obtenir des cristaux de qualité suffisante pour réaliser un cliché de diffraction des rayons X. De plus, le pic [**124a-Cl**]⁺ est observé en HRMS (la liaison Pd-Cl est cassée facilement lorsqu'elle existe lors de l'ionisation). Ainsi, ce pic [**124a-Cl**]⁺ ne permet de conclure ni sur la présence, ni sur l'absence de cette liaison.

Dans les conditions **b**, 1,5 équivalent d'oxyde d'argent est employé au lieu des 2 équivalents précédemment mis en jeu. Après transmétallation avec le sel de palladium, le carbène plan carré **124b** est obtenu. Les spectres RMN de **124a** et **124b** sont comparés (Figure 55). Ils se différencient avant tout par la présence du proton triazolique à 8,45 ppm pour **124a**, alors que celui-ci est absent dans **124b**. Des différences sont aussi relevées sur le reste du spectre, tels que les signaux correspondant au premier CH₂ de la chaîne hexyle, ainsi que le méthyle du triazolylidène qui sont blindés dans **124b** par rapport à **124a**. Les protons β-pyrroliques et du phényle méso-aromatique évoluent peu.

¹⁹¹ R. Garronne, A.M. Romano, R. Santi, R. Millini, *Organometallics*, **1998**, *17*, 4519.

¹⁹² J. Ye, W. Chen, D. Wang, *Dalton Trans.* **2008**, 4015.

¹⁹³ M. Juribasić, I. Halasz, D. Babić, D. Cinčić, J. Plavec, M. Ćurić, *Organometallics*, **2014**, *33*, 1227.

¹⁹⁴ Y.-C. Chang, W.-C. Chang, C.-Y. Hu, F.-E. Hong, *Organometallics*, **2014**, *33*, 3523.

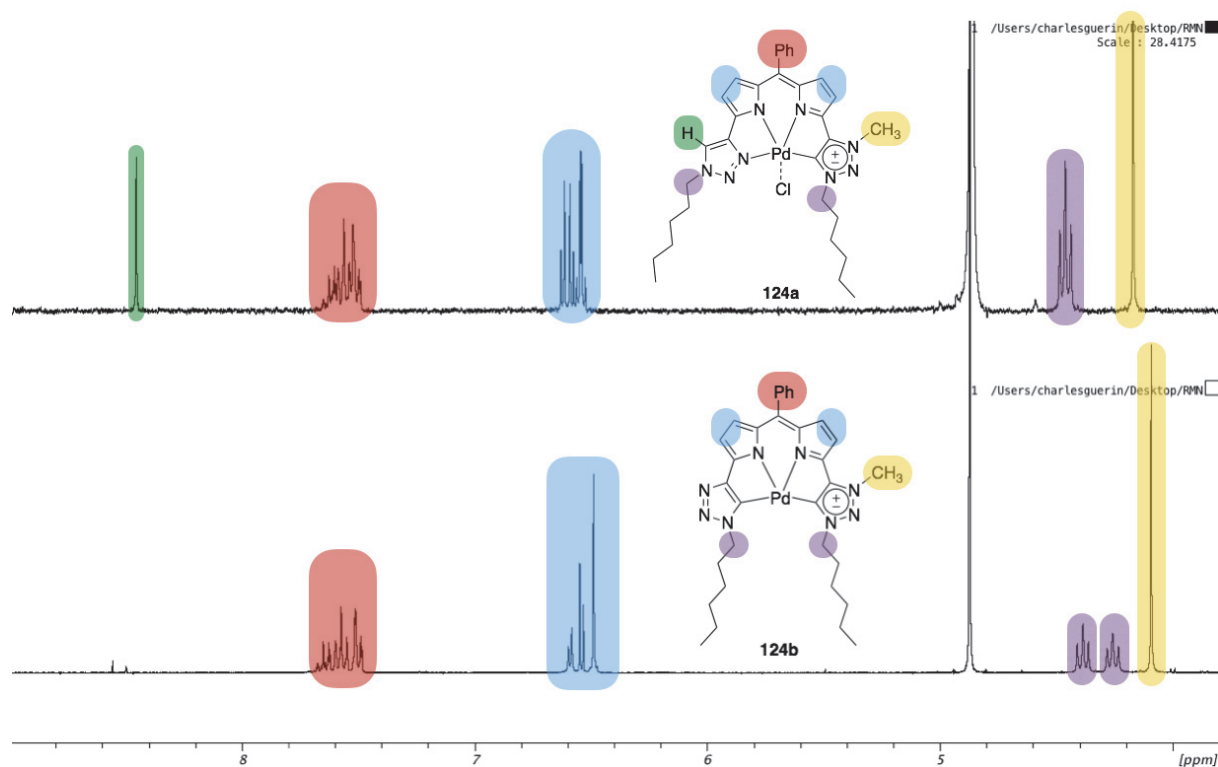


Figure 55. Comparaison des spectres RMN ^1H de **124a** et **124b** dans CD_3OD

L'analyse par spectrométrie de masse de **124b** donne un pic $[\text{124b}+\text{H}]^+$. Ce signal $[\text{124b}+\text{H}]^+$ corrobore la structure **124b**. En effet, l'ionisation du complexe par ajout d'un proton suggère un complexe neutre sans liaison Pd-Cl. Pour valider cette structure, **124b** a été cristallisé mais n'a pas permis d'obtenir de cristaux de bonne qualité pour réaliser un cliché par diffraction des rayons X.

Formellement, le complexe **124b** est le produit de **124a** après insertion du palladium dans la liaison C-H du triazole, puis élimination de HCl. Ce départ de HCl pourrait être promu par action d'une base pour la déprotonation du triazole, et/ou par rupture de la liaison Pd-Cl (si elle existe) par l'ion Ag^+ , très halophile. Comme **124b** a été obtenu avec un excès de Ag_2O , la transformation directe de **124a** en **124b** a été testée par un ajout de Ag_2O à **124a** (Schéma 62). Directement réalisée en solvant deutéré, la transformation de **124a** en **124b** a pu être observée par RMN ^1H .

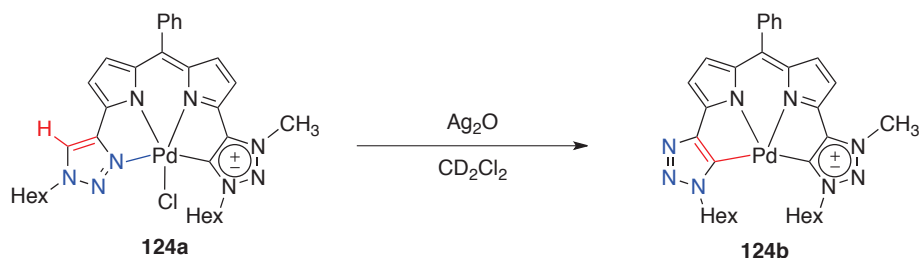


Schéma 62. Conversion de **124a** en **124b** par action de Ag_2O

Nous avons voulu envisager l'application de ces ligands à d'autres métaux, tels que le Cu^{I} ou le Ru^{II} . Malheureusement, nous n'avons pas pu obtenir les complexes de ces métaux après transmétallation.

C'est pourquoi, nous sommes passés à la synthèse des dérivés bis-carbéniques.

2.1.2.2. Synthèse des dérivés bis-carbéniques

La méthodologie de synthèse du complexe bis-carbénique d'argent **125** est bien évidemment inspirée de la méthode mise au point pour le monocarbène **123**. Encore une fois, plusieurs biscarbènes d'argent sont envisageables, l'espèce désirée étant le complexe biscarbénique intramoléculaire. Toutefois, la présence de deux carbènes par ligand autorise la formation de polymères de coordination non-désirés.

Afin d'anticiper la possibilité de formation d'un complexe biscarbénique intramoléculaire, nous avons voulu estimer la taille de la cavité du ligand pour évaluer la faisabilité des complexes d'argent et de palladium. Pour cela, nous disposons du cliché de DRX du DPM nu **107a**. La cavité du DPM ici représentée par les deux atomes d'azote du DPM, le N3 d'un triazole et le C1 de l'autre triazole forment un trapèze légèrement déformé à cause de la dissymétrie du ligand (Figure 56). Etant donné la symétrie des triazoles, on peut faire l'approximation que ce trapèze N₃C serait de taille très proche dans les autres cas de coordinations N₄ ou N₂C₂ en conservant la planéité.

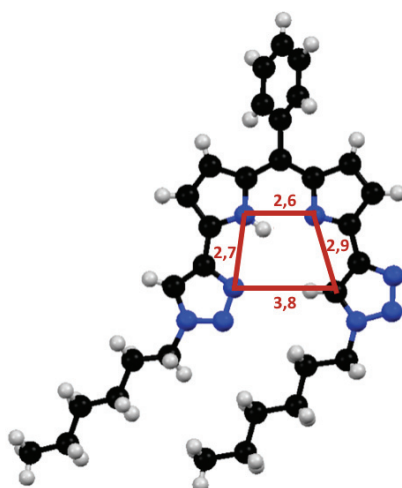


Figure 56. Taille de la la cavité du DPM **107a**. Distances exprimées en Å

Dans le cas du bis-carbène **125**, l'argent se placerait linéairement entre les deux atomes de carbone des triazolylidènes. La distance C-Ag disponible serait proche de 1,9 Å. Sessler *et coll.* ont pu stabiliser et cristalliser un triazolylidène d'argent avec une distance C-Ag de 2,07 Å.¹⁹⁵ Ces deux mesures sont en accord avec la bonne stabilité du bis-carbène d'argent **125**.

Keske *et al.* ont synthétisé et cristallisé des bis-triazolylidènes de palladium, avec une distance C-Pd de 2,02 Å.¹⁹⁶ Cette distance est également permise dans le cas de notre ligand.

¹⁹⁵ J. Cai, X. Yang, K. Arumugam, C.W. Bielawski, J.L. Sessler, *Organometallics*, **2011**, 30, 5033.

¹⁹⁶ E.C. Keske, O.V. Zenkina, R. Wang, C.M. Crudden, *Organometallics*, **2012**, 31, 6215.

Ainsi, la taille estimée de la cavité du ligand permet la formation des complexes biscarbéniques d'argent et de palladium. La méthode employée pour obtenir **123** a été reproduite (Schéma 63).

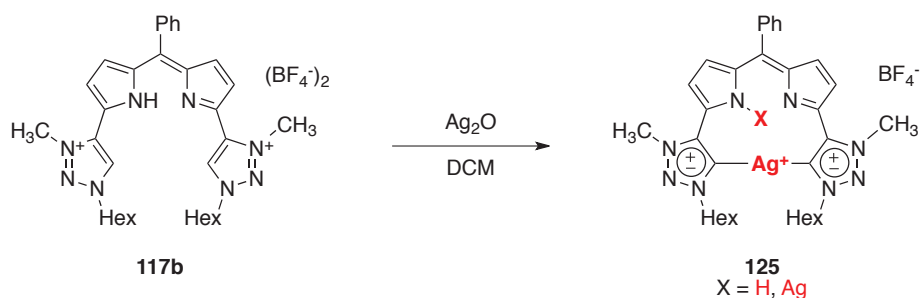


Schéma 63. Synthèse du bis-carbène d'argent **125**

Les spectres RMN (Figure 57) montrent l'effet de la quantité d' Ag_2O mise en réaction avec **117b**. La RMN est à nouveau très pratique pour suivre cette réaction, car on peut facilement mettre en évidence la formation du bis-carbène par disparition des protons triazolium. On observe la présence de plusieurs composés avec 1,5 équivalent d'oxyde d'argent. L'utilisation de 4 équivalents d' Ag_2O permet de voir que le produit désiré **125** est largement majoritaire, mais toujours en mélange avec un autre composé. En revanche, l'emploi de six équivalents de Ag_2O donne un spectre RMN très propre, où se distinguent notamment les trois multiplets du phényle *méso*-aromatique, les deux doublets β -pyrroliques caractéristiques d'un DPM symétrique et le singulet des restes méthyle du triazolium.

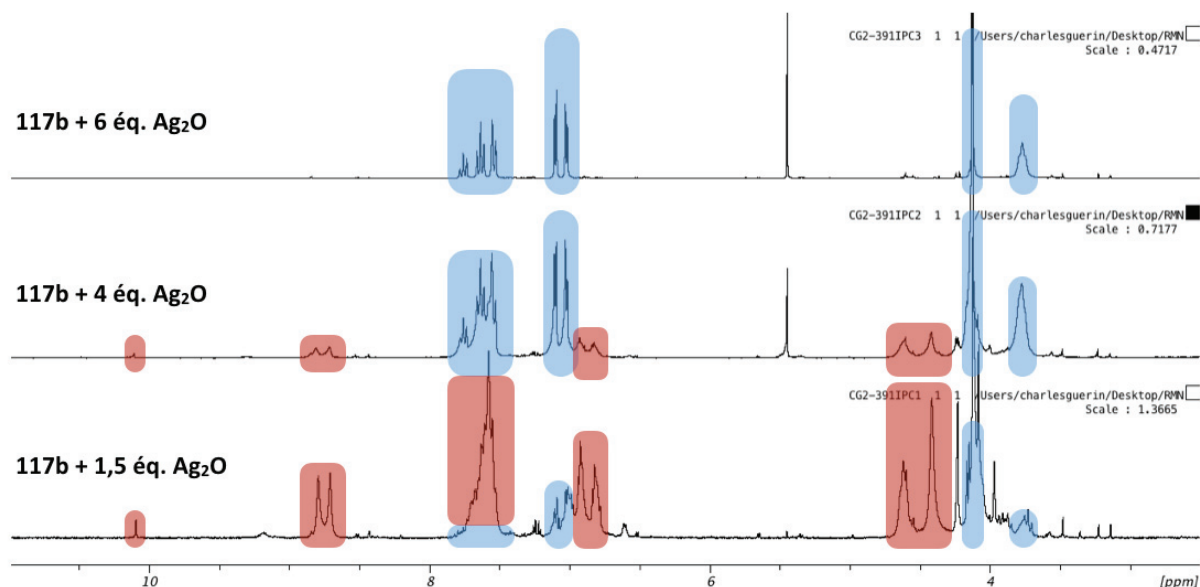


Figure 57. Influence de la stœchiométrie en Ag_2O pour la formation du bis-carbène

L'échantillon du bis-carbène généré par six équivalents de Ag_2O a été analysé par spectrométrie de masse (Figure 58). Contrairement au monocarbène **123**, le bis-carbène d'argent **125** semble stable dans les conditions d'ionisation. Le spectrogramme révèle un pic à $m/z = 657$, sans fragment majeur.

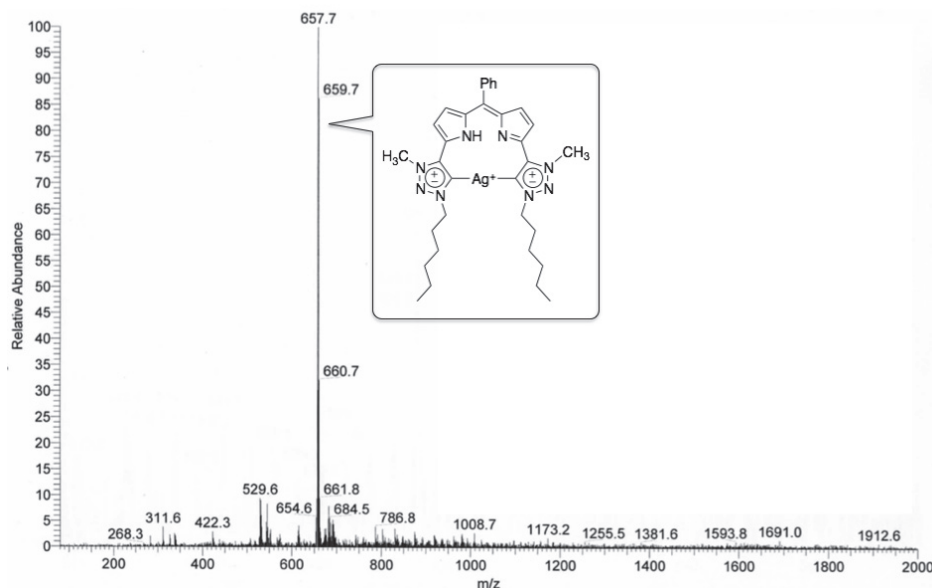


Figure 58. Spectre de masse de **117b** traité par 6 équivalents d' Ag_2O

La masse correspond au complexe **125** avec $\text{X} = \text{H}$. La complexation linéaire et intramolécule de l'argent par deux triazolylidènes semble favorable à la stabilité de cet intermédiaire.

La transmétallation (Schéma 64) a ensuite été réalisée avec un équivalent de $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$. Avec un bis-carbène, le risque d'obtenir des polymères de coordination est plus élevé, le palladium pouvant ponter deux ligands plutôt que de s'insérer dans le ligand. Effectivement, un grand nombre de composés qu'il n'a pas été possible de séparer par colonne chromatographique est généré. Des fractions en mélange ont montré en spectrométrie de masse la présence du complexe attendu [PdL] **126**, avec un dimère de type $[\text{Pd}_3\text{L}_2]$ et d'autres complexes non-caractérisés.

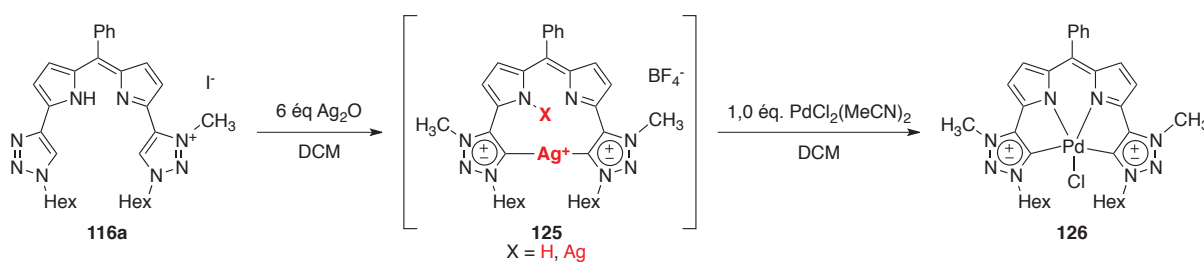


Schéma 64. Synthèse du bis-carbène de palladium **126**

L'augmentation de la quantité de palladium a eu un effet très délétère. Aucun produit n'a migré durant la chromatographie. Ceci est probablement dû à la formation de polymères de coordination, produits cinétique de la réaction. Le chauffage (acétonitrile, 80°C , 3 jours) n'a pas permis de déplacer l'équilibre vers la formation de complexes discrets. Malheureusement, l'utilisation d'un défaut de palladium n'a pas permis non plus d'améliorer la sélectivité de la complexation.

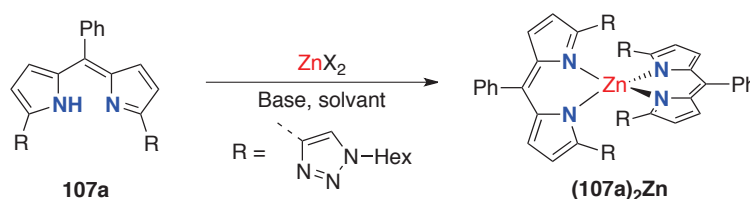
2.2. Complexes des dipyrrométhènes

Les dipyrrométhènes sont très majoritairement utilisés sous forme de complexes, notamment de complexes métalliques ou métalloïdiques.⁶ Ces métallocomplexes possèdent de nombreuses applications présentées dans le premier chapitre. L'état de l'art montre qu'un très grand nombre de métaux peuvent être complexés par les DPMs (Chapitre 1.4). Ainsi, nous avons voulu évaluer les propriétés de coordination de notre ligand en testant la complexation de plusieurs métaux, dans différents degrés d'oxydation.

2.2.1. Synthèse des métallocomplexes

Etant donné l'abondance de complexes DPM de zinc (II) décrits dans la littérature, nous avons souhaité dans un premier temps réaliser la complexation du ligand avec ce métal. L'emploi d'acétates métalliques est souvent pratique pour réaliser ce type de complexation grâce à la déprotonation concertée du DPM par un acétate lors de la complexation par le métal.

Afin de suivre au mieux la complexation des métaux, le suivi des réactions a été réalisé à la fois par spectrométrie de masse et par spectroscopie UV-visible. La stœchiométrie du sel métallique et le solvant sont deux paramètres majeurs. La stœchiométrie est à adapter à chaque réaction en fonction de la nature du type de complexe attendu (ML ou ML₂). Quant au solvant, pour assurer une bonne dissolution du ligand et du sel métallique à température ambiante, le mélange toluène-éthanol (3:1) s'est avéré efficace. En fin de réaction, l'acide acétique, seul sous-produit de la réaction, est éliminé par évaporation. Les réactions de complexation du zinc sont présentées dans le Tableau 14.



Sel métallique	Nb Equivalent métal	Base	Solvant	Masse	λ_{abs} (nm)
Zn(OAc) ₂ ·2H ₂ O	1,00	/	Toluène/EtOH	[ML ₂ H] ⁺ [ML] ⁺ [LH] ⁺	543 ^a
Zn(OAc) ₂ ·2H ₂ O	0,50	/	Toluène/EtOH	[ML ₂ H] ⁺ [ML] ⁺ [LH] ⁺	543 ^a
ZnCl ₂	1,0	1,5 éq. TEA	MeCN	[ML ₂ H] ⁺ [ML] ⁺ [LH] ⁺	546 ^b

^a DCM, ^b MeCN.

Tableau 14. Synthèse des complexes de zinc

La réaction a d'abord été menée avec un équivalent de sel de zinc à température ambiante pendant 16 heures. Le profil UV montre une disparition totale de la bande d'absorption du ligand ($\lambda_{\text{abs}} = 500$ nm) et l'apparition d'une bande d'absorption plus fine à 543 nm avec un épaulement à 515 nm (Figure 59).

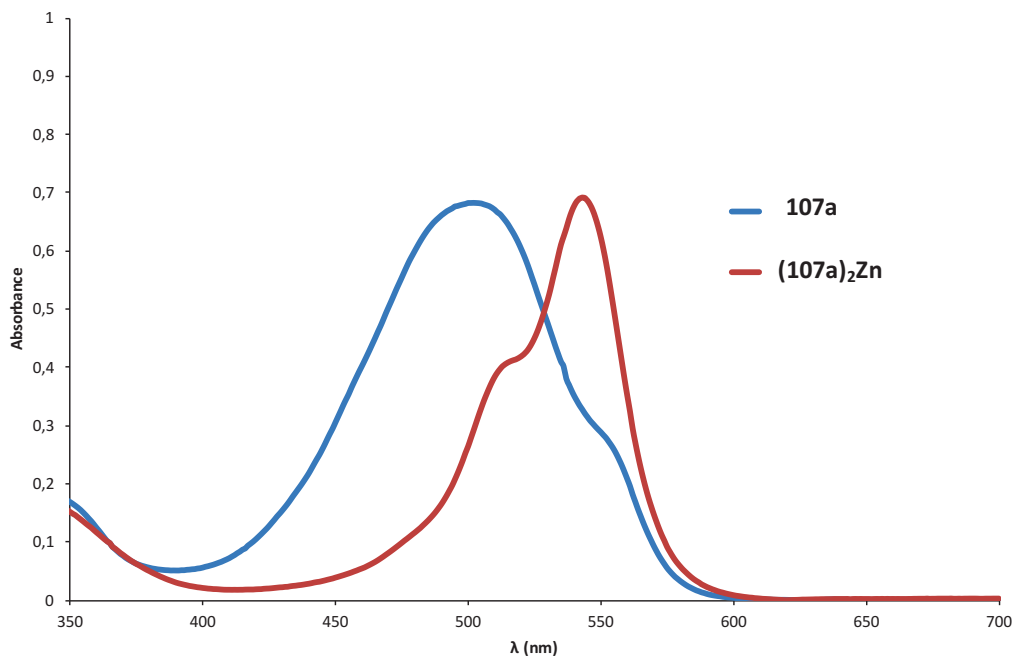


Figure 59. Spectres UV-visibles du ligand **107a** et du complexe dimérique **(107a)₂Zn** dans le DCM

La forme de la bande d'absorption est typique des complexes dimériques de zinc ML_2 .¹⁸ En revanche, les analyses par spectrométrie de masse ont montré un mélange de composés, avec des pics correspondant aux complexes ML_2 et ML ainsi que du ligand libre L . Nous pouvons évoquer une instabilité du complexe lors de l'ionisation pendant l'analyse de masse. Néanmoins, l'analyse par spectroscopie UV-visible ainsi que la CCM confirment bien la formation du complexe **(107a)₂Zn** et l'absence de ligand libre **107a**.

Pour confirmer la formation du complexe dimérique ML_2 , nous avons réalisé la réaction avec un demi-équivalent de sel de zinc. Cette réaction présente les mêmes caractéristiques que celle réalisée avec un équivalent de métal, en particulier la consommation totale du ligand de départ observée en spectroscopie UV-visible. Cela prouve une structure de type ML_2 . Ce complexe a pu être cristallisé par diffusion lente de pentane dans une solution concentrée de complexe dans le chloroforme. Des cristaux de taille centimétrique ont été obtenus, de qualité suffisante pour obtenir un cliché de diffraction des rayons X.

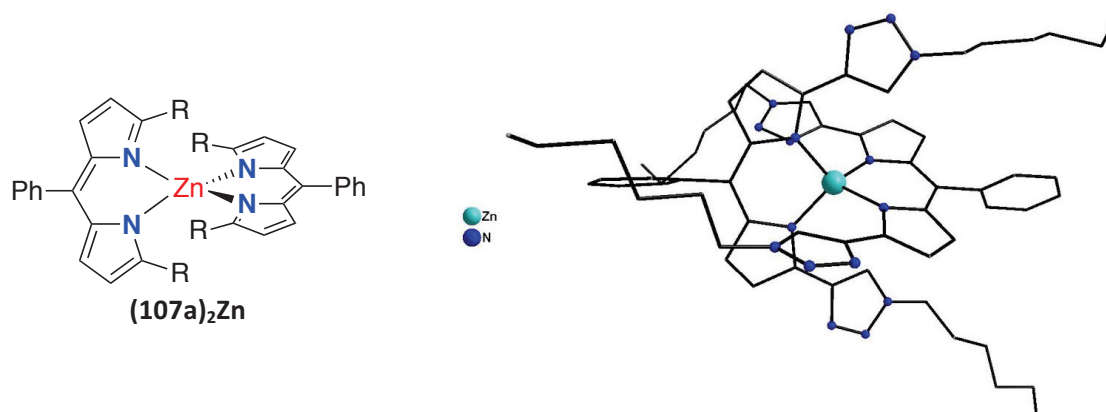


Figure 60. Structure de **(107a)₂Zn** obtenue par DRX sur cristal

La structure à l'état solide (Figure 60) révèle un complexe tétraédrique ML_2 où les triazoles portés en α des DPM ne participent pas à la complexation du zinc.

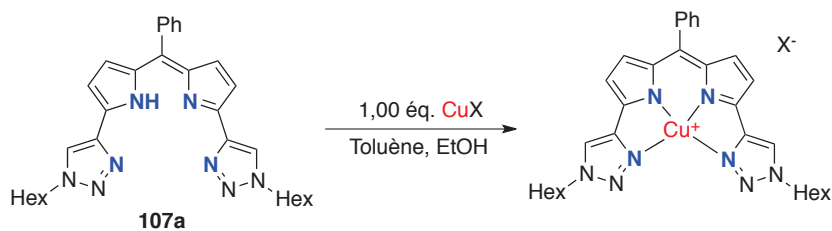
Ensuite, la réaction de métallation avec $ZnCl_2$ a été réalisée dans les conditions décrites récemment par Aukauloo *et coll.*¹⁹⁷ Dans ces conditions, l'auteur décrit l'obtention d'un complexe pyramide à base carrée avec un bis- α -pyridyle DPM. Nous avons reproduit ces conditions à l'identique, mais nous n'avons pas observé la même coordination que Aukauloo *et al.* En effet, les analyses par spectrométrie de masse et UV-visible sont pratiquement identiques à celles obtenues précédemment. Cela laisse à penser que le complexe ML_2 a également été obtenu dans ces conditions modifiées.

Des analyses électrochimiques ont été réalisées pour obtenir la signature d'un complexe ML_2 par rapport au ligand **107a**. Elles seront présentées dans le paragraphe suivant.

Nous avons ensuite souhaité synthétiser le complexe de cuivre (II) du dipyrrométhène bis-triazole **107a**. La planéité et la taille de la cavité en font un excellent candidat pour les métaux adoptant traditionnellement la géométrie plan-carré. Ainsi, les métaux de configuration électronique d^8 et d^9 (tel que Cu^{II}) sont susceptibles de former ce type de complexes.

La réaction a d'abord été réalisée avec $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (Tableau 15). Après plusieurs essais, nous avons démontré que l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de métal permet la conversion totale du ligand. Les analyses par spectrométrie de masse et UV-visible corroborent la formation d'un complexe cationique **107aCuOAc**. Nous avons ensuite voulu réaliser la complexation avec le cuivre (I) avec notre ligand de type L_3X dans le but d'obtenir un complexe neutre. De configuration d^{10} , cet élément est isoélectronique avec le Zn^{II} utilisé précédemment.

¹⁹⁷ C. Duclouset, P. Jouin, E. Paredes, R. Guillot, M. Sircoglou, M. Orio, W. Leibl, A. Aukauloo, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, 5405.



Sel métallique	Additif après traitement	Solvant	Masse	λ_{abs} MeOH (nm)
Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	/	Toluène/EtOH	[ML] ⁺	563
CuPF ₆ (MeCN) ₄	/	Toluène/EtOH	[ML] ⁺	594
CuPF ₆ (MeCN) ₄	/	Toluène ^a /EtOH ^a	[ML] ⁺	593
Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	4 éq. NaBPh ₄	Toluène/EtOH	/	595

^a Solvants anhydres

Tableau 15. Synthèse des complexes de cuivre

Afin d'obtenir le complexe ML neutre, nous avons employé un équivalent de CuPF₆(MeCN)₄, sel commercial de cuivre (I) possédant des ligands L et X labiles. Ce sel de Cu^I a permis d'observer une conversion totale du ligand en un complexe présentant une bande d'absorption à $\lambda_{\text{abs}} = 594$ nm (Figure 61). Cette bande présente un épaulement vers 555 nm. Ce type de bande d'absorption avait déjà été observé sur le complexe de zinc (**107a**)₂Zn.

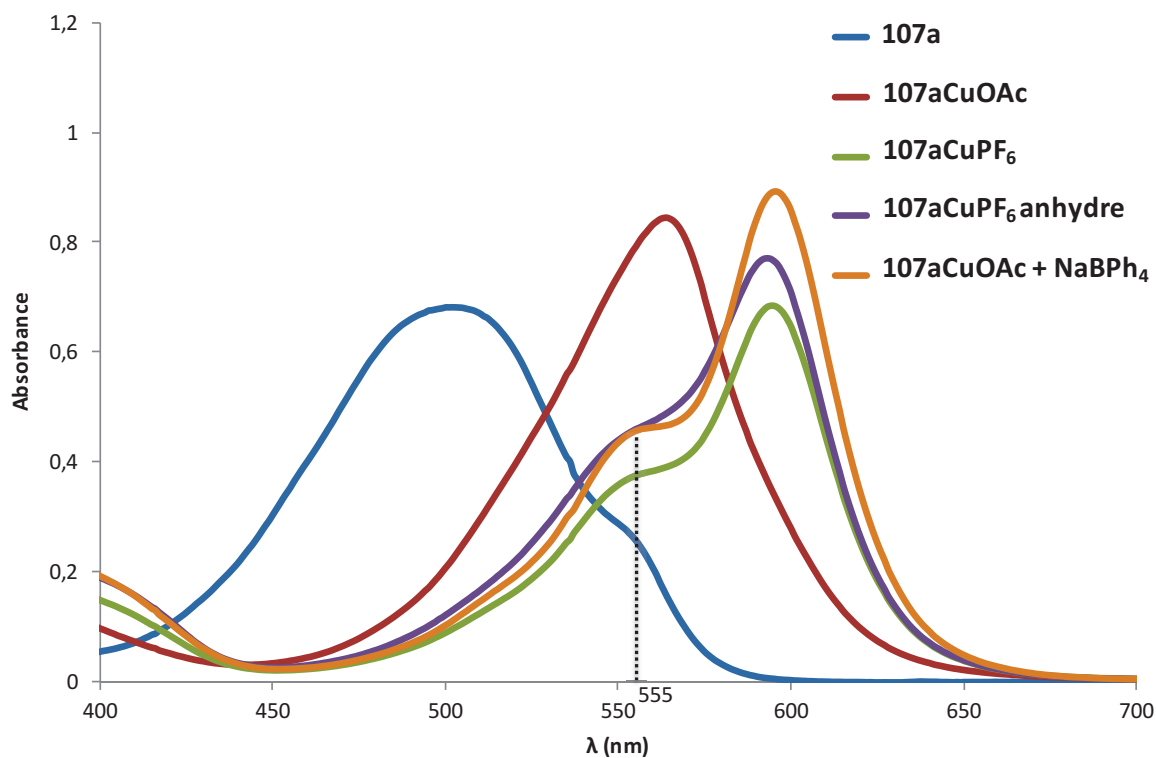


Figure 61. Spectres UV-visible (MeOH) des complexes de cuivre obtenus vs **107a** (DCM)

Nous pouvons ainsi constater que la signature UV du complexe obtenu avec les deux sources de cuivre est différente. Etant donné la réactivité du cuivre (I) avec l'oxygène, nous avons voulu réaliser la réaction dans les conditions anhydres et sous argon. L'échantillon prélevé pour la mesure de l'absorbance a donné le même spectre que dans les conditions standards. Néanmoins, nous ne sommes pas équipés pour réaliser une mesure de l'absorbance sans aucune exposition à l'oxygène, c'est pourquoi cette analyse est soumise à caution.

Nous faisons l'hypothèse que le sel de cuivre (I) donne le complexe de cuivre (II). En effet, la coordination préférentielle plan-carré du cuivre (II) est largement plus adaptée au ligand que la coordination tétraédrique du cuivre (I). Ainsi, le Cu^{I} est oxydé par des traces d'oxygène ($E^{\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}} = +1,23 \text{ V}$ pour générer le Cu^{II} ($E^{\text{O}_{\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+}} = +0,16 \text{ V}$). De plus, la RMN du complexe **107aCuPF₆** est très mal résolue, caractéristique d'un complexe paramagnétique, et donc de cuivre (II). La différence entre les spectres d'absorbance serait donc due aux contre anions acétate et hexafluorophosphate de chacun des complexes **107aCuOAc** et **107aCuPF₆**.

L'ion acétate pouvant être coordinant, nous avons voulu réaliser une métathèse d'anion en ajoutant quatre équivalents de NaBPh_4 à **107aCuOAc** pour obtenir **107aCuBPh₄**. Le tétrafluoroborate et l'hexafluorophosphate sont tous deux des anions peu coordinaants. Après l'ajout de NaBPh_4 , le changement de couleur est immédiat, avec un passage de $\lambda_{\text{abs}} = 563 \text{ nm}$ à $\lambda_{\text{abs}} = 595 \text{ nm}$. Le complexe **107aCuBPh₄** obtenu présente une bande d'absorption identique à celle du complexe **107aCuPF₆**. Ceci démontre que **107aCuBPh₄** et **107aCuPF₆** sont des complexes cationiques de cuivre (II), BPh_4^- et PF_6^- étant respectivement dissociés du centre métallique. En revanche, l'acétate du complexe **107aCuOAc** est lié au cuivre dans le solvant d'étude (le méthanol).

Des études complémentaires en électrochimie et en RPE ont été réalisées pour confirmer le degré d'oxydation du cuivre et seront présentées dans le paragraphe suivant.

Les métaux de configuration électronique d^8 (Ni^{II} , Pd^{II}) ont ensuite été employés pour la préparation des complexes correspondants.

Dans un premier temps, le complexe de nickel a été synthétisé avec $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

Les analyses de spectrométrie de masse ont montré la consommation totale du produit de départ avec un équivalent de sel métallique par la présence d'un seul pic correspondant au complexe **[107aNi]⁺** attendu (Tableau 16). De même, les analyses UV visibles mettent en évidence la disparition totale de la bande large à $\lambda_{\text{abs}} = 500 \text{ nm}$. Elles montrent également un profil différent selon les solvants (Figure 62).



Sel métallique	Masse	$\lambda_{\text{abs}}(\text{nm})$	
		MeOH	DCM
$\text{Ni(OAc)}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	$[\text{ML}]^+$	560	650

Tableau 16. Synthèse du complexe de nickel

Un premier spectre d'absorption a été enregistré dans le dichlorométhane (Figure 62). Il présente une bande d'absorption intense ($\epsilon = 50\,700 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) à 650 nm. Ensuite, le ratio DCM/MeOH a été modifié, à concentration et température constante. Alors que la bande à 650 nm diminue d'intensité, une deuxième bande à 560 nm apparaît. Ceci pourrait suggérer un équilibre entre deux complexes dépendant de la fraction volumique en méthanol.

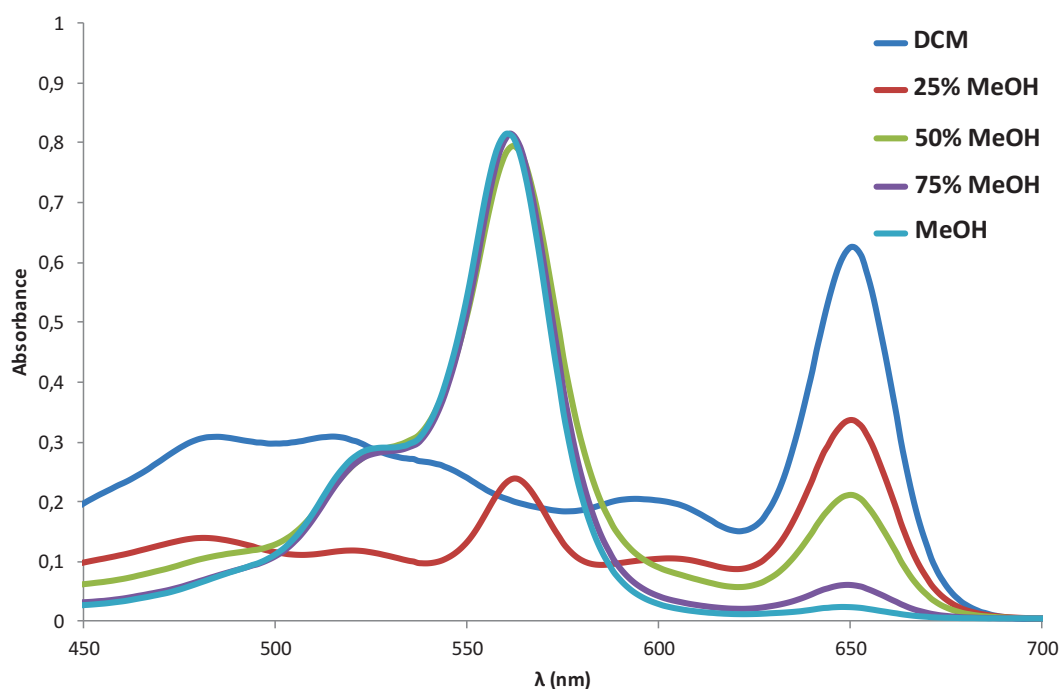


Figure 62. Spectres d'absorption de **107aNiOAc** dans différentes fractions volumiques de DCM et MeOH

Les spectres d'absorption ont également été enregistrés dans d'autres solvants tels que le DMSO, le DMF, la pyridine ou l'acétonitrile (Figure 63).

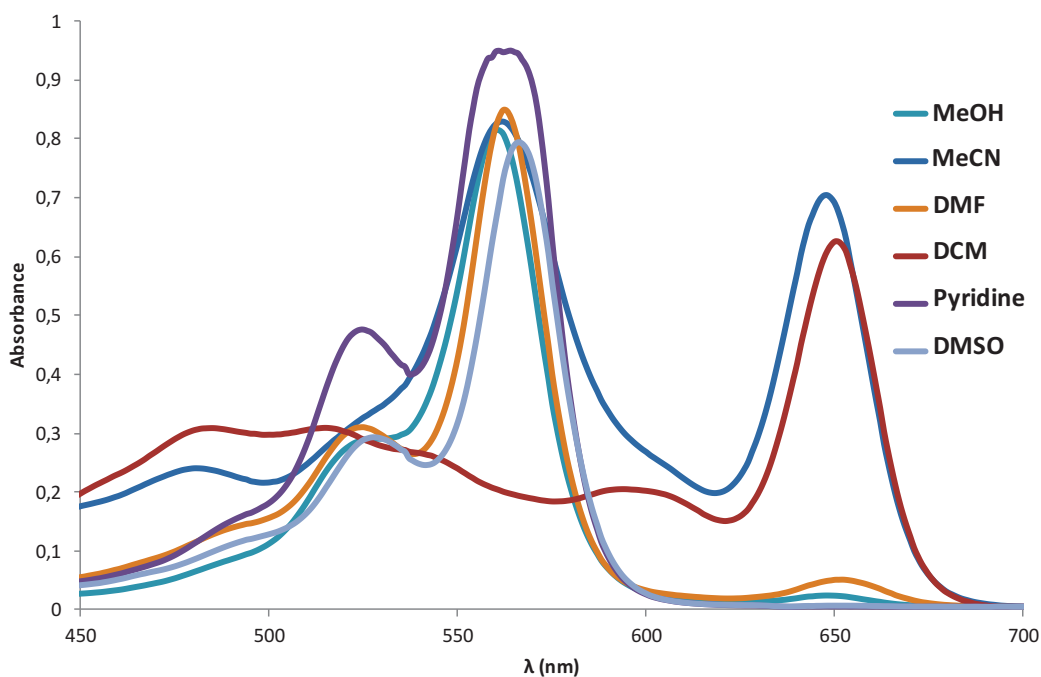


Figure 63. Spectres d'absorption de **107aNiOAc** en solvants purs

Les spectres obtenus dans ces solvants présentent les deux mêmes bandes que celles observées dans les mélanges DCM/MeOH, aux mêmes longueurs d'ondes 560 nm et 650 nm. Cela suggère un changement du mode de coordination du métal selon la nature du solvant, mais sans influence directe du solvant sur le métal (les solvants coordinants ne déplacent pas l'absorption).

On émet l'hypothèse d'un équilibre entre le complexe neutre **107aNi-OAc** favorisé dans les solvants peu polaires et le complexe cationique **107aNi⁺,AcO⁻** formé dans les solvants très polaires (Schéma 65).

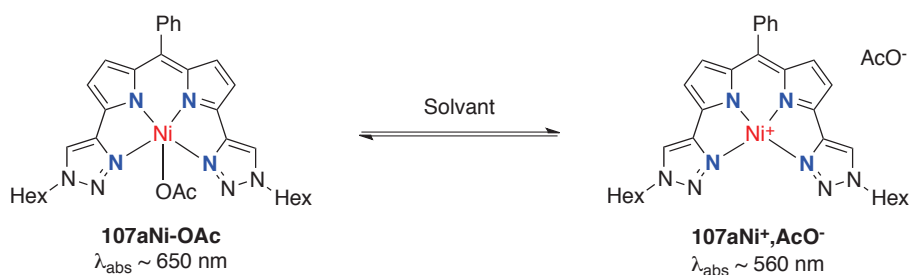


Schéma 65. Équilibre entre **107aNi-OAc** et **107aNi⁺,AcO⁻**

Afin de confirmer cette hypothèse, l'échange de l'anion acétate par un triflate (très faiblement coordinant) a été réalisé par une colonne échangeuse d'ions selon la méthode décrite par Dinarès *et al.*¹⁹⁸ Par cette méthode, **107aNiOTf** a été obtenu, et son spectre d'absorption UV-visible enregistré dans le DCM et le MeOH pour comparaison avec **107aNiOAc** (Figure 64).

¹⁹⁸ I. Dinarès, N. Mesquida, A. Ibáñez, E. Alcalde, *Arkivok*, **2014**, 2, 85.

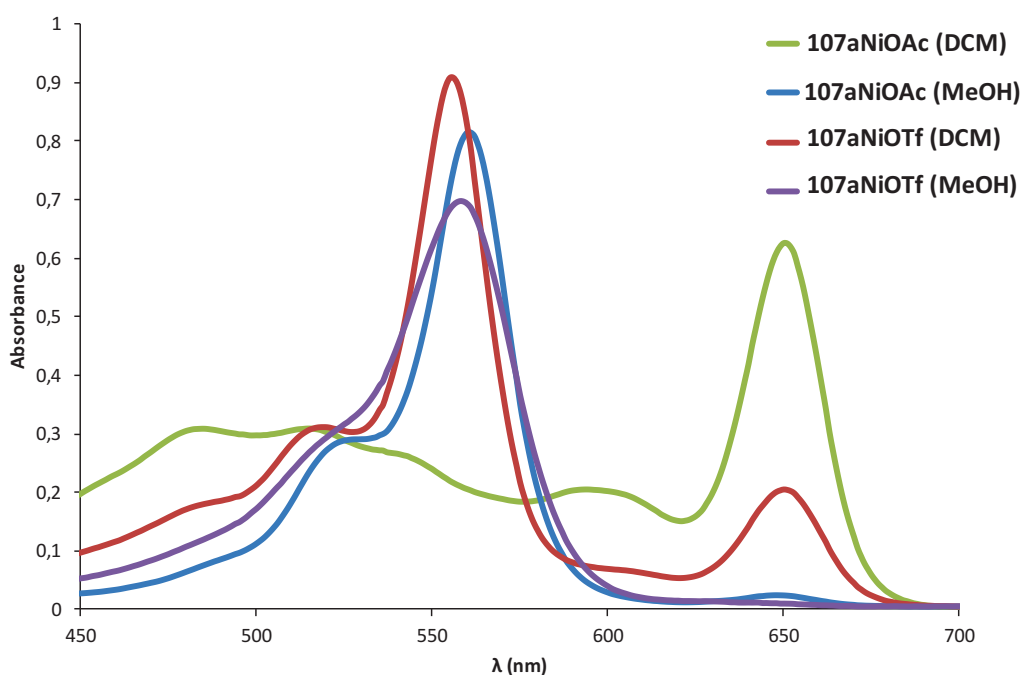
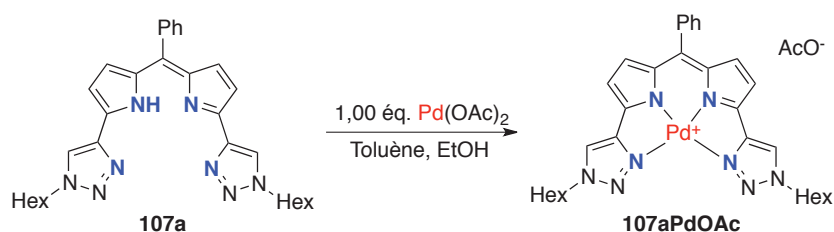


Figure 64. Spectres d'absorptions de **107aNiOAc** et **107aNiOTf** dans le DCM et le MeOH

L'échange de l'acétate par le triflate a un effet notable sur le spectre d'absorption UV-visible dans le dichlorométhane. **107aNiOAc** ne possède pas de bande d'absorption autour de 550 nm dans le DCM, alors que cette bande apparaît pour **107aNiOTf**. Cela suggère que le triflate, ligand plus labile que l'acétate, est dissocié du nickel dans le DCM. Enfin, le méthanol permet la dissociation totale de **107aNiOTf**, avec la disparition de la bande à 650 nm.

L'étude de **107aNiOTf** prouve que les deux bandes observées autour de 560 nm et 650 nm sont attribuables à l'équilibre de formation et de dissociation de la liaison Ni-OAc dans le complexe **107aNiOAc**. Cet équilibre est déplacé vers les formes **107aNi-OAc** ou **107aNi⁺,AcO⁻** selon la nature de solvant, notamment sa polarité.

La complexation a également été réalisée avec un autre métal de configuration électronique d⁸, le palladium (II). Pour cela, nous avons à nouveau choisi l'acétate métallique Pd(OAc)₂ comme source de Pd^{II} (Tableau 17).

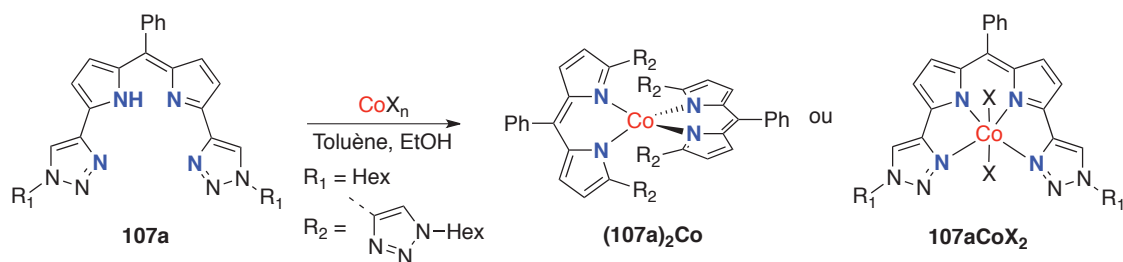


Sel métallique	Masse	λ_{abs} MeOH (nm)
Pd(OAc) ₂	[ML] ⁺	618

Tableau 17. Synthèse du complexe de palladium

L'emploi d'un équivalent de sel a été suffisant pour induire la disparition totale de la bande d'absorption du ligand en spectroscopie UV-visible, et l'apparition d'une bande fine et intense ($\lambda_{\text{abs}} = 618 \text{ nm}$, $\epsilon = 52\,900 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$). Une deuxième bande moins intense ($\lambda_{\text{abs}} = 575 \text{ nm}$, $\epsilon = 12\,100 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) apparaît également. Cette différence de longueur d'onde $\Delta\lambda = 40 \text{ nm}$ est comparable à celle observée pour les complexes de zinc, de cuivre ou de nickel. Ce complexe présente une intense couleur bleu-vert qui le distingue des autres métallocomplexes. De plus, la couleur de ce complexe est indépendante du solvant dans lequel il est solubilisé.

Nous avons ensuite testé la complexation des sels de cobalt (II) et (III) afin d'obtenir des métallocomplexes de métaux d⁷ et d⁶ respectivement (Tableau 18).



Sel métallique	Equivalent métal	Masse	λ_{abs} MeOH (nm)
Co(OAc) ₂ ·4H ₂ O	1,00	[ML] ⁺ [ML ₂] ⁺	549
Co(OAc) ₂ ·4H ₂ O	0,50	[ML] ⁺ [ML ₂] ⁺	547
Co(acac) ₃	1,00	/	500
[Co(NH ₃) ₅ Cl]Cl ₂	1,00	/	500

Tableau 18. Synthèse du complexe de cobalt

Le complexe de cobalt (II) est attendu avec une géométrie tétraédrique, et donc une coordination comparable à celle du complexe de zinc.¹⁷ C'est pourquoi la réaction a été réalisée avec un équivalent, puis un demi-équivalent d'acétate de cobalt. Dans les deux cas, nous observons la disparition de la bande d'absorption du DPM **107a** et l'apparition d'une bande large vers 548 nm (Figure 65).

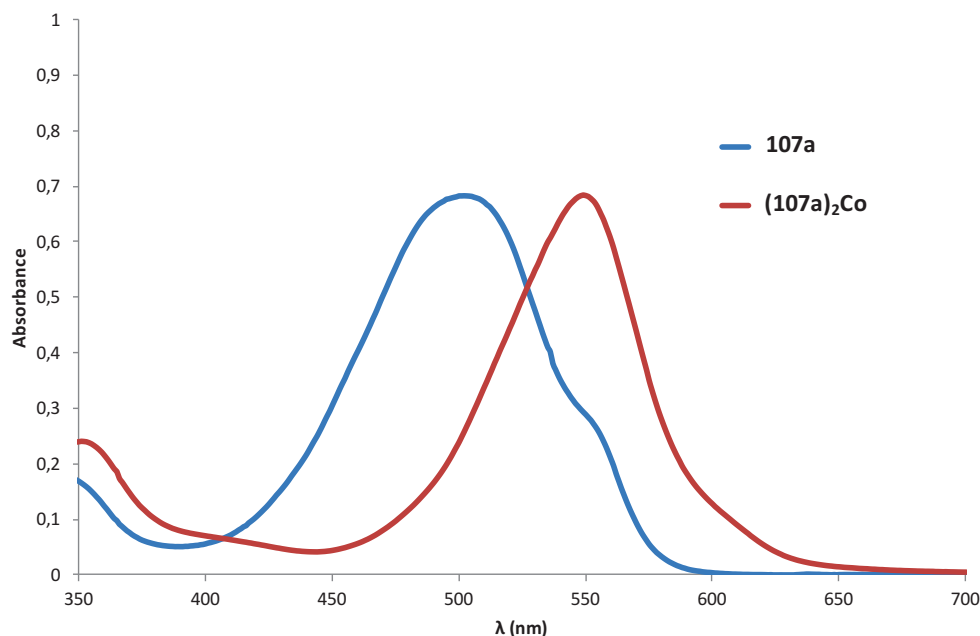


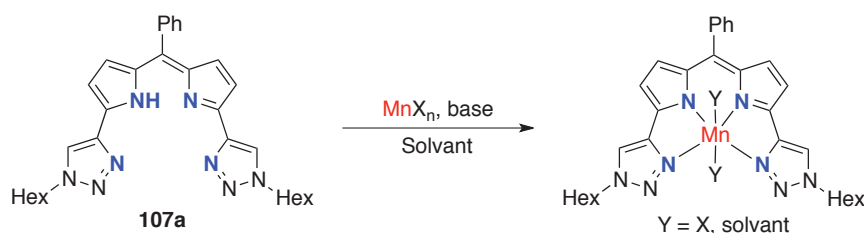
Figure 65. Spectre d'absorption de **(107a)₂Co** dans le MeOH

La spectrométrie de masse confirme la formation d'un dimère de type ML_2 . A l'instar du dimère de zinc **(107a)₂Zn**, la fragilité du dimère de cobalt en spectrométrie de masse peut expliquer la présence du pic de masse $[107aCo]^+$. Malheureusement, pour l'heure, ce complexe n'a pu être obtenu sous forme de mono-cristaux exploitables en diffraction des rayons X.

La spectroscopie RMN 1H a révélé un grand nombre de signaux suggérant la présence de plusieurs espèces. Des protons sont affectés par le paramagnétisme du métal, avec des signaux larges entre 31 et 50 ppm. Cependant, de nombreux protons dans la zone où résonnent les protons β -pyrroliques (vers 6 ppm) présentent des signaux fins et parfaitement résolus. Ces pics fins sont incompatibles avec la présence d'un métal paramagnétique à l'intérieur du ligand. Par ailleurs, ils ne correspondent pas au déplacement chimique du ligand décomplexé **107a**. Ainsi, nous avons envisagé l'oxydation à l'air du Co^{II} en Co^{III} . C'est pourquoi nous avons voulu synthétiser directement les complexes de cobalt (III).

Deux sources métalliques ont été utilisées : $Co(acac)_3$ et $[Co(NH_3)_5Cl]Cl_2$. Malheureusement, ces deux sels métalliques n'ont pas permis de réaliser la complexation, le ligand libre étant recouvert en fin de réaction. Ni l'ajout de solvants protiques (MeOH, H_2O), ni le chauffage à reflux n'ont permis d'obtenir de traces de complexes.

Suite à l'emploi de métaux à nombre d'électrons élevés, des métaux plus pauvres en électrons ont été testés. La synthèse d'un complexe de manganèse est détaillée Tableau 19.



Sel métallique	Equivalent métal	Base	Solvant	Masse	λ_{abs} (nm)
Mn(OAc) ₂	1,00	/	Toluène/EtOH	[LH] ⁺	500 ^a
Mn(OAc) ₃ .2H ₂ O	0,50	/	Toluène/EtOH	[LH] ⁺	500 ^a
MnBr ₂	2,0	1 éq. nBuLi	THF	[LH] ⁺	500 ^b
Mn(OTf) ₂	1,00	1 éq. AcONa	Toluène/EtOH	[LH] ⁺ [ML] ⁺	564 ^c 550 ^d

^a Toluène/EtOH, ^b THF, ^c MeOH, ^d MeCN.

Tableau 19. Synthèse du complexe de manganèse

Pour obtenir le complexe de manganèse, nous avons d'abord mené la réaction avec les acétates de manganèse (II) et (III). Aucune complexation n'a pu être mise en évidence avec ces sources métalliques, comme l'attestent les spectres obtenus en spectroscopie UV-visible et en spectrométrie de masse. Pour permettre la complexation, il est donc nécessaire d'employer un ligand activé (déprotonation du dipyrrométhène) ou d'utiliser une source de cation métallique dissocié de son anion.

Disposant du MnBr₂ nous avons utilisé la technique de complexation du DPM de Betley.^{143,144,145} Le dipyrrométhène est déprotonné par le *n*-BuLi avant d'être transmétallé par le sel métallique.

Cette méthode n'a pas été efficace avec le bromure de manganèse (II). Le triflate de manganèse (II) a ensuite été employé pour sa capacité à dissocier le cation métallique de l'anion, et ainsi faciliter la complexation. Dans les conditions de métallation classiques (1 éq. Mn(OTf)₂ et AcONa dans toluène/EtOH), le changement de couleur est immédiat après l'ajout du sel métallique. Le spectre UV-visible du complexe obtenu a été enregistré dans le méthanol et l'acétonitrile (Figure 66).

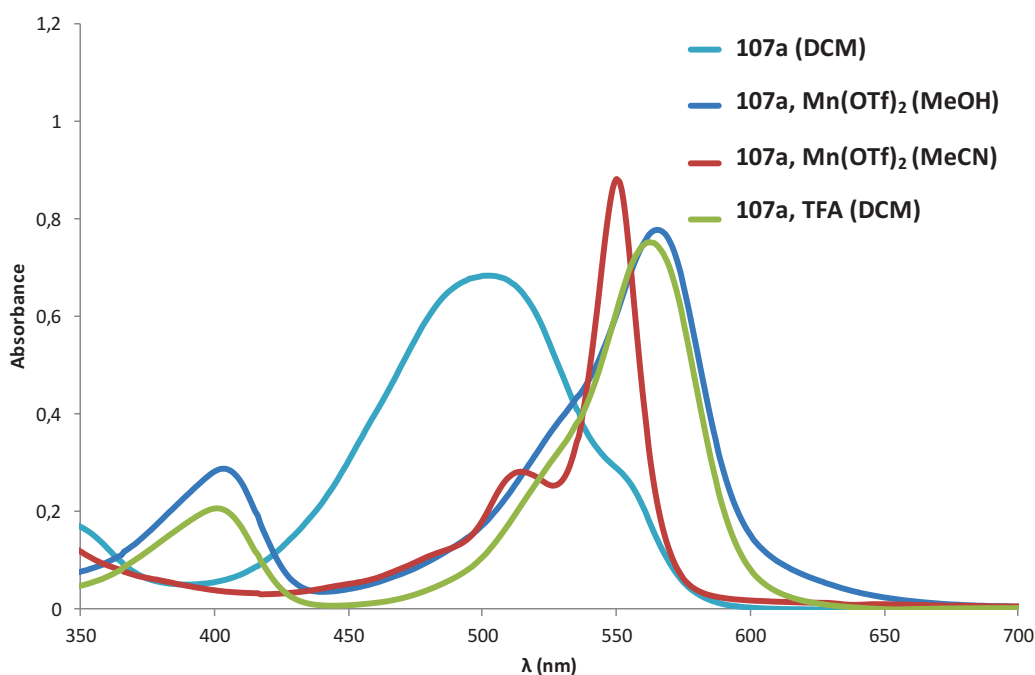
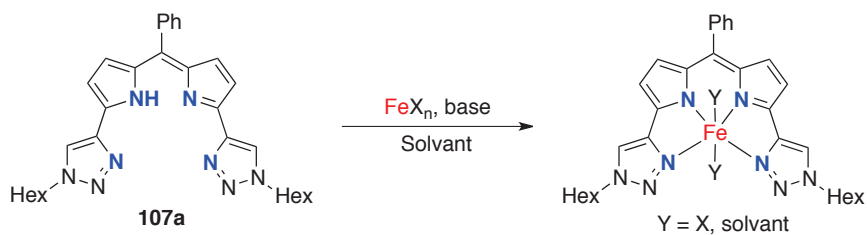


Figure 66. Spectres d'absorption du complexe de manganèse

Le complexe **107aMnOTf** présente deux spectres d'absorption très différents dans le méthanol ou l'acétonitrile. Le spectre dans l'acétonitrile (en rouge, Figure 66) est typique d'un complexe avec une bande d'absorption intense à $\lambda_{\text{abs}} = 551 \text{ nm}$, $\epsilon = 57\,200 \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. Une deuxième bande plus faible en intensité avec un décalage $\Delta\lambda = 37 \text{ nm}$ est observée à $\lambda_{\text{abs}} = 514 \text{ nm}$, $\epsilon = 18\,300 \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. En revanche, le spectre d'absorption dans le méthanol (en bleu) est très différent, avec une absorption à 565 nm et surtout l'apparition d'une bande d'absorption à 403 nm. Après investigations, le spectre d'absorption de **107aMnOTf** dans le méthanol (en vert) s'avère être quasiment identique à celui du ligand **107a** protonné par le TFA dans le dichlorométhane, noté **107aH⁺**. Un acide de Brønsted est donc généré lors de la solubilisation de **107aMnOTf** dans le méthanol. Le complexe **107aMn⁺** étant chargé positivement (le triflate est très labile), le manganèse est alors un puissant acide de Lewis. Celui-ci pourrait alors réagir avec le méthanol pour former des traces d'acide triflique capables de protonner **107aMn⁺**. Cela entraînerait alors la décomplexation du manganèse et l'observation de **107aH⁺** en spectroscopie UV-visible.

Suite au test avec le manganèse, la complexation du fer a été étudiée. Les résultats sont consignés Tableau 20.



Sel métallique	Equivalent métal	Base	Solvant	Masse	λ_{abs} (nm)
FeBr ₂	4,0	1 éq. nBuLi	THF	[LH] ⁺ [ML] ⁺	564 ^a
Fe(OTf) ₃	1,00	1 éq. AcONa	Toluène/EtOH	[LH] ⁺ [ML] ⁺	565 ^b 565 ^c
Fe(OTf) ₃	1,00	1 éq. nBuLi	THF	[LH] ⁺ [ML] ⁺	570 ^d

^a DCM, ^b MeOH, ^c MeCN, ^d THF.

Tableau 20. Essais de métallation de **107a** par des sels de fer

Les essais préliminaires de métallation par nBuLi puis FeBr₂ ont montré qu'un excès de sel métallique (4 éq.) est nécessaire pour obtenir une conversion totale de **107a**. Le composé obtenu présente une bande d'absorption à 564 nm dans le dichlorométhane. L'excès de FeBr₂ doit néanmoins être éliminé en fin de réaction.

Ce spectre d'absorption du produit de métallation de **107a** par FeBr₂ (en bleu foncé, Figure 67) est très similaire à celui du ligand protonné **107aH⁺** (en violet). Les deux bandes d'absorption à 401 nm et 563 nm sont retrouvées dans ce produit de métallation.

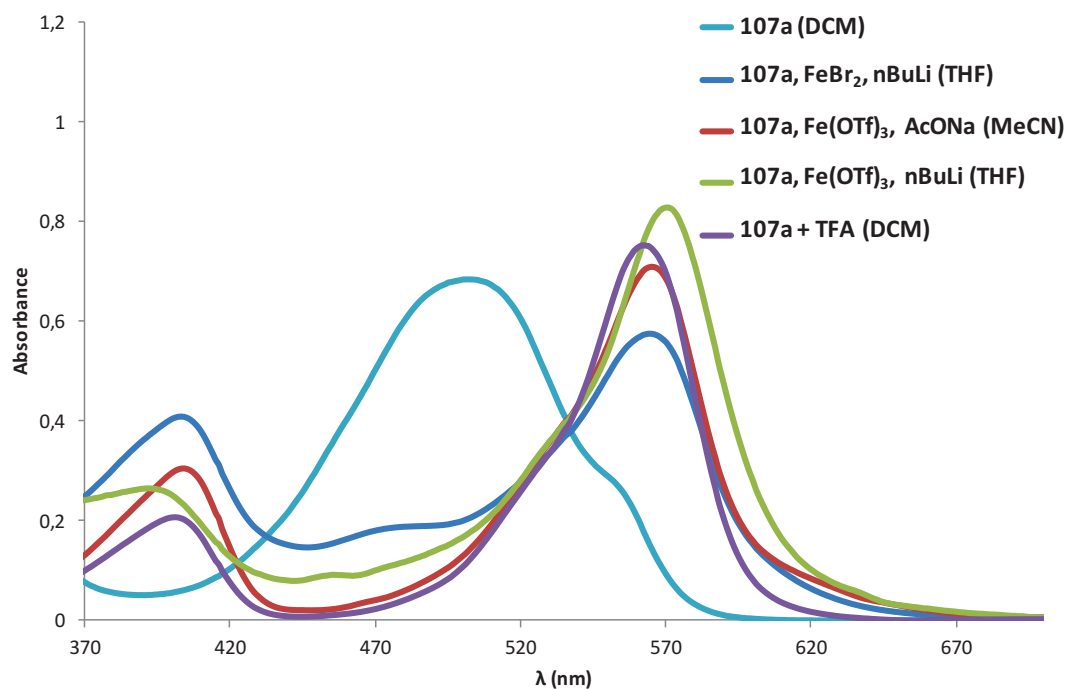
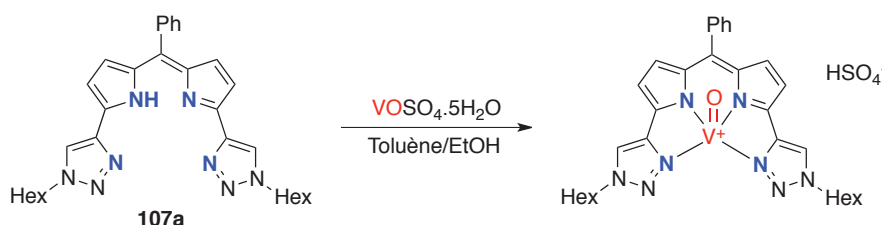


Figure 67. Spectres d'absorption des composés obtenus après essai de métallation de **107a** par des sels de fer

Suite à l'échec de la métallation par FeBr_2 , une stratégie analogue à celle employée avec le manganèse a été testée, via l'utilisation du triflate de fer $\text{Fe}(\text{OTf})_3$. Les conditions utilisées précédemment ont été reprises (1 éq. $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ et AcONa dans toluène/ EtOH). Le produit obtenu a été analysé par spectroscopie UV-visible dans le méthanol et l'acétonitrile. Ces deux solvants ont donné le même spectre d'absorption (en rouge dans MeCN), spectre identique à celui de $\mathbf{107aH}^+$.

Afin d'éviter la formation de $\mathbf{107aH}^+$, le ligand a été préalablement déprotonné par $n\text{BuLi}$ suivi de la métallation par $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ dans le THF. Le spectre d'absorption de la solution a été enregistré (en vert). Les deux bandes d'absorption sont décalées de quelques nanomètres ($\lambda_{\text{abs}} = 393 \text{ nm}$ et $\lambda_{\text{abs}} = 570 \text{ nm}$). Malgré ce décalage, la bande d'absorption autour de 400 nm semble caractéristique de $\mathbf{107aH}^+$ et n'est rencontrée dans aucun autre complexe formé. Cela suggère que tous les essais de métallation au fer ont été un échec, et conduisent à la formation de $\mathbf{107aH}^+$. Des analyses électrochimiques ont été réalisées pour confirmer la nature des produits formés, les résultats sont présentés dans le paragraphe suivant.

Pour une potentielle application en catalyse d'oxydation, la complexation du vanadium a été testée. Un sel à haut degré d'oxydation portant le cation vanadyl VO^{2+} a été choisi (Tableau 21). Le contre-anion sulfate s'est imposé pour ses propriétés basiques et peut alors aider à la formation du complexe. L'emploi d'un équivalent de $\text{VO}(\text{SO}_4)_2$ a conduit à la disparition totale de la bande d'absorption de $\mathbf{107a}$.



Sel métallique	Masse	$\lambda_{\text{abs}}(\text{nm})$	
		MeOH	DMF
$\text{VO}(\text{SO}_4)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	$[\text{LH}]^+$ $[\text{LVO}]^+$	562 ^a	520 569

Tableau 21. Essai de métallation de $\mathbf{107a}$ par le sulfate de vanadyle

Le spectre d'absorption du produit formé présente deux bandes d'absorption à 395 nm et 562 nm (Figure 68). Cette observation suggère la formation de $\mathbf{107aH}^+$ lors de la complexation. Néanmoins, l'analyse par spectrométrie de masse montre un pic de masse correspondant à $\mathbf{107aVO}^+$. L'analyse électrochimique de ce composé (présentée dans le paragraphe suivant) a été réalisée pour déterminer la nature de l'espèce formée.

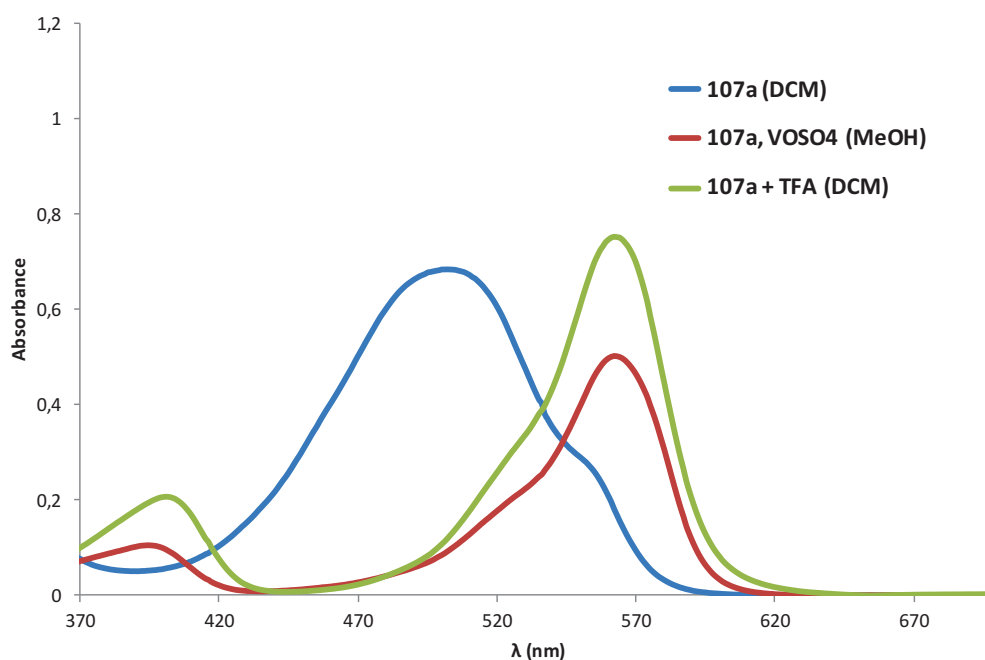


Figure 68. Spectre d'absorption obtenu après métallation de **107a** par $\text{VOSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

Le bilan de ces réactions de métallation montre que les métaux possédant un nombre d'électrons $d \geq 7$ (Co^{II} , Ni^{II} , Pd^{II} , Cu^{II} , Zn^{II}) ont permis d'obtenir les métallocomplexes correspondants. En revanche, les métaux possédant moins de 7 électrons d génèrent des complexes plus instables (tel que le complexe de Mn^{II} qui se dégrade en $\mathbf{107aH}^+$ en solvant protique). Dans le cas du Fe^{II} , Fe^{III} ou V^{IV} , les complexes correspondant ne sont pas obtenus, le ligand protonné $\mathbf{107aH}^+$ étant le produit final.

Cette observation nous amène à tenter d'expliquer la source d'acide de Brønsted dans les réactions de complexations. Les sources métalliques employées sont des acides de Lewis, qui, en présence d'eau ou de solvants protiques, pourraient générer des acides de Brønsted. Dans la littérature, il est décrit que l'acidité du cation vanadyl VO^{2+} , peut faire descendre le pH à une valeur inférieure à 1 en solution aqueuse.¹⁹⁹ De plus, certains triflates métalliques (argent, lanthanide) peuvent générer de l'acide triflique en présence de solvant protiques.^{200,201} Toutefois, le triflate de fer(III), largement utilisé comme catalyseur acide de Lewis, est décrit par Feng *et al.* comme étant stable dans l'eau et peut être recyclé en fin de réaction (contraire à nos observations).²⁰² Ainsi, le sel de vanadium serait capable de générer un milieu acide capable de protonner le ligand, alors que les autres sels ne le

¹⁹⁹ J. Krakowiak, D. Lundberg, I. Persson, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 9598.

²⁰⁰ T.T. Dang, F. Boeck, L. Hintermann, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9353.

²⁰¹ A. Dzudza, T.J. Marks, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3403.

²⁰² C.-L. Feng, N.-N. Chu, S.-G. Zhang, J. Cai, J.-Q. Chen, H.-Y. Hu, M. Ji, *Chem. Papers*, **2014**, *68*, 1097.

pourraient pas. Ceci est en désaccord avec nos observations UV-visibles où tous les produits de métallation par le fer, le manganèse ou le vanadium ont conduit à la protonation du ligand.

Afin d'obtenir plus d'information quant à ces observations, nous avons étudié ces composés par électrochimie. Cette technique peut apporter des réponses quant à la nature du ligand (**107a** ou **107aH⁺**) et à la présence éventuelle d'un métallocomplexe.

2.2.1. Analyses électrochimiques

Les analyses électrochimiques et spectroélectrochimiques ont été réalisées en collaboration avec le Dr. Christophe Bucher de l'ENS-Lyon. Les mesures ont été réalisées en solvant organique, sous atmosphère inerte (azote ou argon), en présence de TBAPF₆ (0,1 M) en électrolyte support. Le couple ferrocène/ferrocénium (Fc/Fc⁺) a été utilisé en tant que référence interne. Les potentiels mesurés sont présentés dans le Tableau 22.

Composé	Solvant	Potentiels de réduction (V)			Potentiels d'oxydation (V)	
		E _{red,3}	E _{red,2}	E _{red,1}	E _{ox,1}	E _{ox,2}
107a	MeCN		-2,40	-1,62	0,55	1,04
	DCM			-1,42	0,52	
(107a)₂Zn	DMF	-2,62	-1,72 ^a	-1,50 ^a	0,65	0,97
107aCuOAc	MeCN	-2,02	-1,73	-0,61	0,87	
107aCuPF₆	MeCN	-2,07	-1,71	-0,68	0,79	
107a + TFA	DCM			-0,98	1,14	
107a + Fe(OTf)₃ + AcONa	MeCN		-1,56	-0,88	1,06	
107a + Fe(OTf)₃ + nBuLi	DCM			-0,95	1,06	
Fe(OTf) ₃	MeCN			-0,86		
107a + Mn(OTf)₂ + AcONa	MeCN		-1,60	-1,49 ^b	1,05	1,29
107a + VOSO₄.nH₂O	DMF		-1,64	-0,92	0,66	0,89
VOSO ₄ .nH ₂ O	MeOH			-1,47		

^a Vague réversible, E_{1/2} mesurés. ^b Epaulement du pic.

Tableau 22. Potentiels de pic d'oxydation et de réduction des produits de métallations de **107a** (1 mM) enregistrée en BAG en solvants organiques (électrolyte : 0,1 M TBAP) par voltampérométrie cyclique avec électrode de travail en carbone vitreux (∅ = 3 mm), E vs Fc/Fc⁺, v = 100 mV/s.

Le ligand **107a** a d'abord été étudié (Tableau 11, Chapitre 2.4.4). Ensuite, le complexe dimérique de zinc (**107a**)₂Zn a été analysé. Les voltamogrammes cycliques obtenus sont présentés Figure 69.

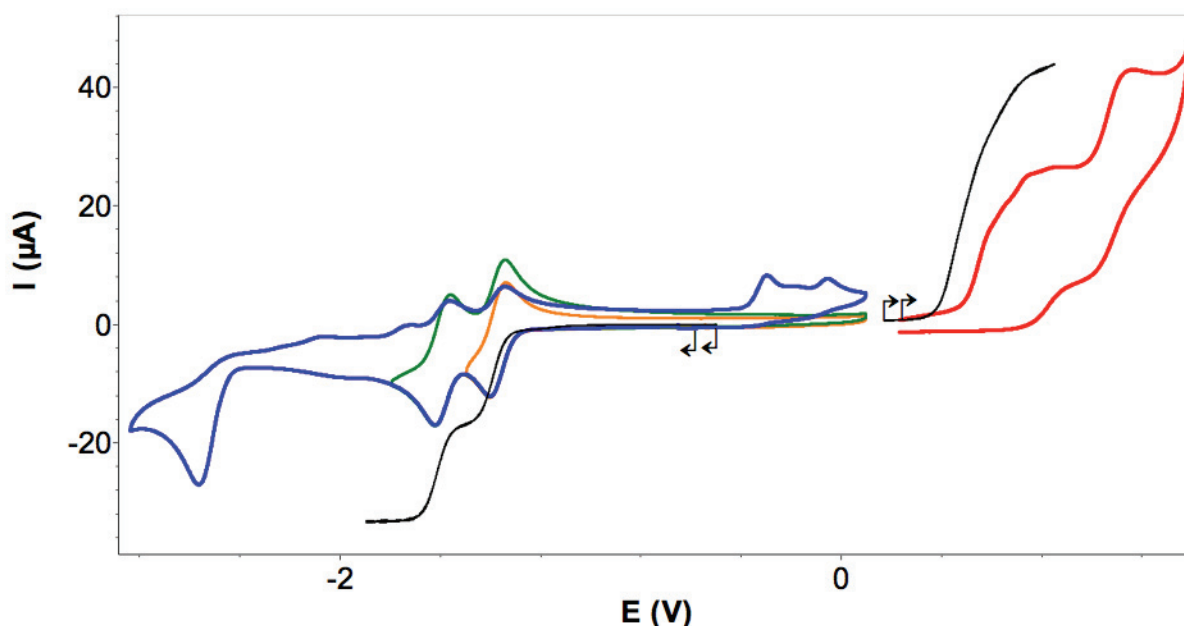


Figure 69. Voltamogrammes cycliques de (**107a**)₂Zn enregistrés en BAG dans le DMF (1 mM), 0,1 M TBAP
a) sur électrode de travail en carbone vitreux ($\varnothing = 3$ mm), $v = 100$ mV/s
b) sur électrode à disque tournant de carbone $v = 10$ mV/s, 500 tours/min.
E vs Ag/Ag⁺ (10^{-2} M)

On observe deux vagues de réduction réversibles (à $100 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$) successives à $E_{1/2} = -1,50$ V et $E_{1/2} = -1,72$ V (voltamogrammes cycliques orange et vert Figure 69). Ces potentiels sont proches du potentiel du pic de réduction du ligand libre. Le zinc n'étant pas électroactif dans cette gamme de potentiel, ces deux vagues réversibles sont attribuées à la réduction des deux ligands complexés au zinc. L'observation de deux vagues successives révèle la communication des deux ligands à travers le centre métallique puisque la réduction du premier ligand influence le deuxième, lié au même métal. Le voltamogramme enregistré sur électrode à disque tournant, à un balayage lent de $10 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$, démontre que chacun des processus réversibles de réduction met en jeu un électron par ligand (voltamogramme noir). La réduction observée à potentiel très bas ($E_p = -2,62$ V) est irréversible et génère des espèces qui sont réoxydées entre $-0,5$ V et 0 V (retour en oxydation du voltamogramme cyclique bleu).

Dans le domaine anodique, les processus observés sont irréversibles à l'échelle de temps de la voltampérométrie cyclique. La vague d'oxydation large observée à $E_p = 0,65$ V, qui engage vraisemblablement deux électrons, est attribuable à l'oxydation des deux ligands de (**107a**)₂Zn. Ce potentiel est proche de la valeur du potentiel d'oxydation du ligand ($E_p = 0,55$ V), et est légèrement plus élevé par l'effet appauvrissant du cation Zn^{2+} sur le ligand. Enfin, une deuxième vague d'oxydation irréversible est observée à $E_p = 0,97$ V, potentiel très proche de celui observé du ligand à $1,04$ V.

Cette comparaison entre **107a** et le complexe **(107a)₂Zn** montre que les potentiels d'oxydation et de réduction du ligand libre et du ligand complexé au zinc sont très proches. De plus, l'électrochimie confirme que le dimère **(107a)₂Zn** est conservé en solution.

Le complexe de cuivre (II) **107aCuOAc** a ensuite été analysé par électrochimie.

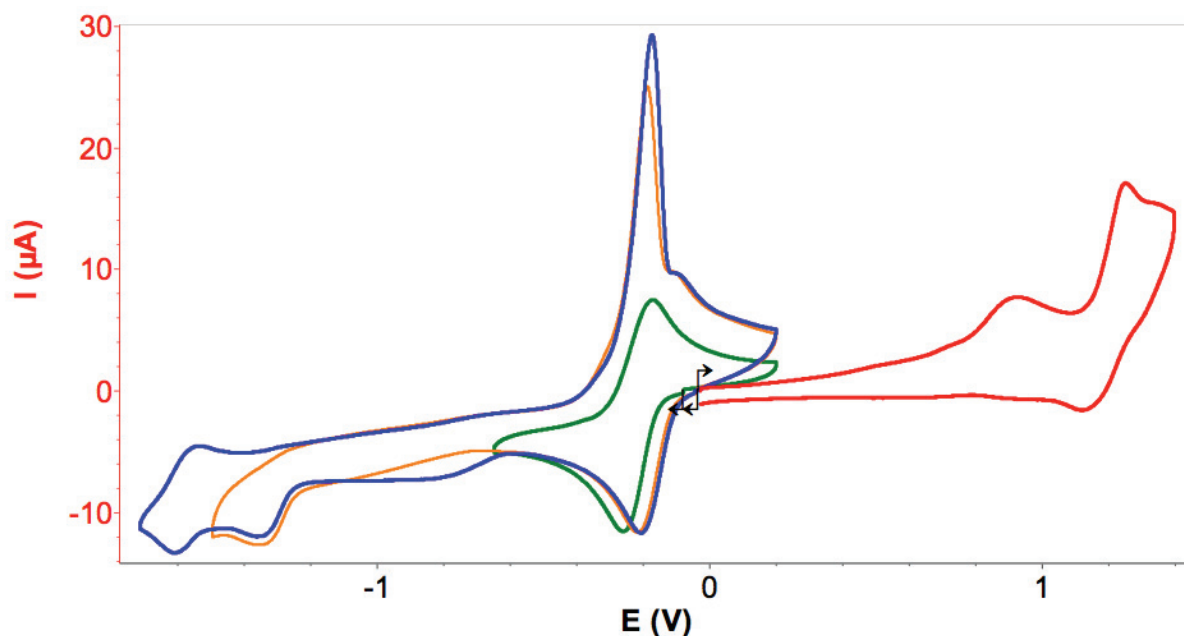


Figure 70. Voltampérogrammes cycliques de **107aCuOAc** (1 mM) enregistrée en BAG dans l'acétonitrile (0,1 M TBAP), électrode de travail en carbone vitreux ($\phi = 3$ mm), E vs Ag/Ag⁺ (10^{-2} M), $v = 100$ mV/s.

Par comparaison avec les potentiels de réduction de **107a** et de **(107a)₂Zn**, la vague de réduction à $E_p = -0,61$ V (en vert Figure 70) est attribuée à la réduction du centre métallique Cu^{II} → Cu^I dans le complexe. Le voltamogramme cyclique enregistré entre 0,2 V et -0,6 V montre que le système semble réversible à cette vitesse de balayage. Une deuxième vague de réduction irréversible est observée à $E_p = -1,73$ V. Le retour en oxydation du voltamogramme cyclique (en orange) génère un pic de redissolution anodique important vers -0,2 V. Cela indique que la réduction à $E_p = -1,73$ V est attribuable à la formation de cuivre métallique. Néanmoins, le courant de pic de réduction à $E_p = -1,73$ V est faible comparé au courant anodique de redissolution. L'évolution de l'espèce générée à la première réduction **107aCu^I** apporter une réponse à cette observation (Schéma 66). Selon une première voie, le complexe est ensuite réduit en **107aCu^I** puis **107aCu⁰**, et enfin **[107aCu⁰]^{•-}**. Selon cette voie, rien ne justifie un important courant anodique de redissolution du Cu⁰.

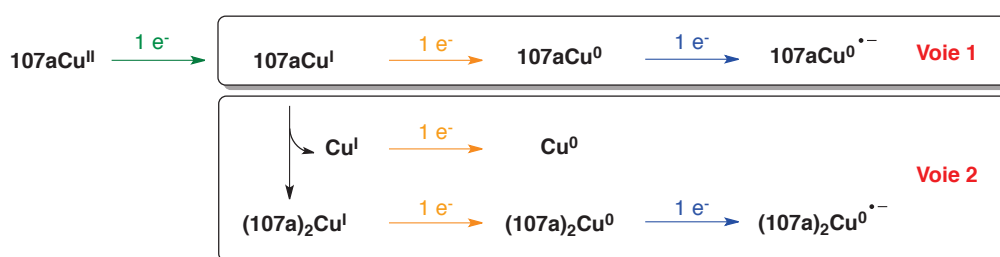


Schéma 66. Evolutions possibles du complexe de cuivre **107aCuOAc** lors des trois réductions électrochimiques

Dans la deuxième voie présentée, le complexe **107aCu^I** évolue vers la formation d'un dimère de type **(107a)₂Cu^I**, où le Cu^I – isoélectronique du Zn^{II} – adopterait une configuration tétraédrique. Cela engendrerait l'élimination d'un demi-équivalent de Cu^I dans la solution, réduit directement en cuivre métallique sur l'électrode à E_p = -1,62 V. Ainsi, cette deuxième voie apporte une explication au fort courant anodique observé à -0,6 V. Toutefois, une étude supplémentaire est nécessaire pour confirmer l'hypothèse de la formation de l'espèce dimérique **(107a)₂Cu^I**.

Enfin, le pic d'oxydation de **107aCuOAc** est observé à E_p = 0,87 V. Cette valeur relativement élevée comparée au potentiel observé d'oxydation de **107a** (E_p = 0,55 V) est à nouveau explicable par l'appauvrissement engendré par le cuivre (II) sur le ligand.

Dans le but de confirmer le degré d'oxydation du complexe formé à partir de CuPF₆(MeCN)₄, les données électrochimiques de **107aCuOAc** sont ensuite comparées à celles de **107aCuPF₆**.

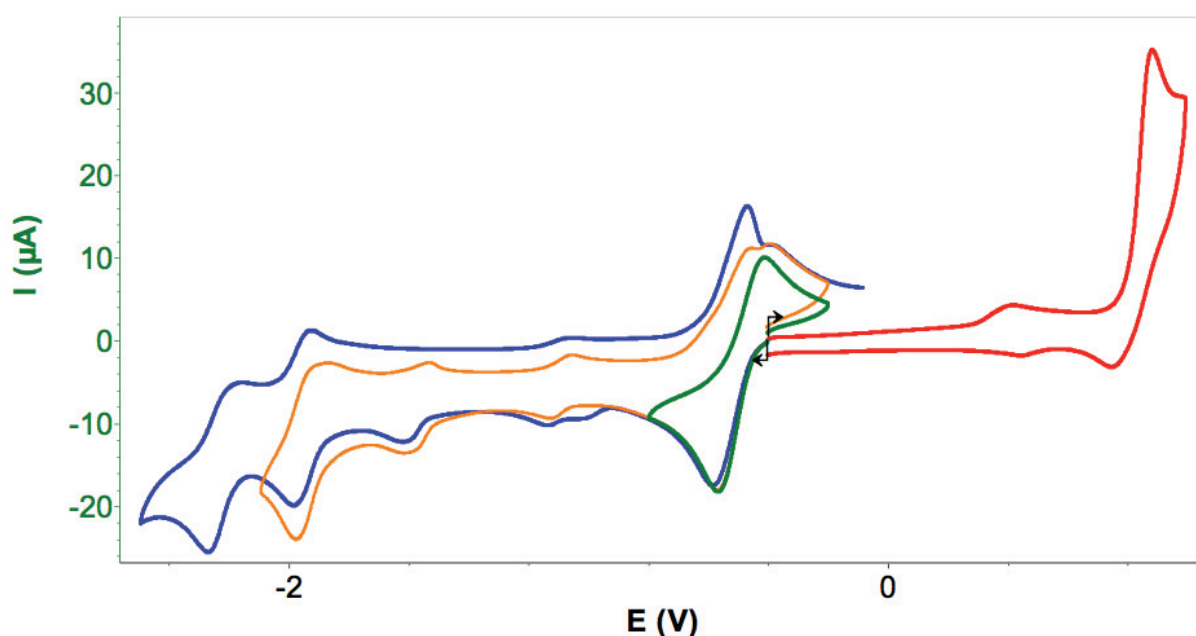


Figure 71. Voltampérogrammes cycliques de **107aCuPF₆** (1 mM) enregistrée en BAG dans l'acétonitrile (0,1 M TBAP), électrode de travail en carbone vitreux (Ø = 3 mm), E vs Ag/Ag⁺ (10⁻² M), v = 100 mV/s.

Sans détailler toutes les vagues de réduction observées pour **107aCuPF₆** dans l'acétonitrile, la vague de réduction visiblement réversible (en vert, Figure 71) présente un potentiel de pic E_p = - 0,68 V. Cette valeur de potentiel, ainsi que les autres potentiels d'oxydation et de réduction de **107aCuPF₆** (Tableau 22), est très proche de celle obtenue avec **107aCuOAc**. Cela confirme que **107aCuPF₆** est un complexe de Cu^{II}.

Le complexe de manganèse **107aMnOTf** a également été étudié dans l'acétonitrile (Figure 72), solvant dans lequel il s'est avéré stable en spectroscopie UV-visible.

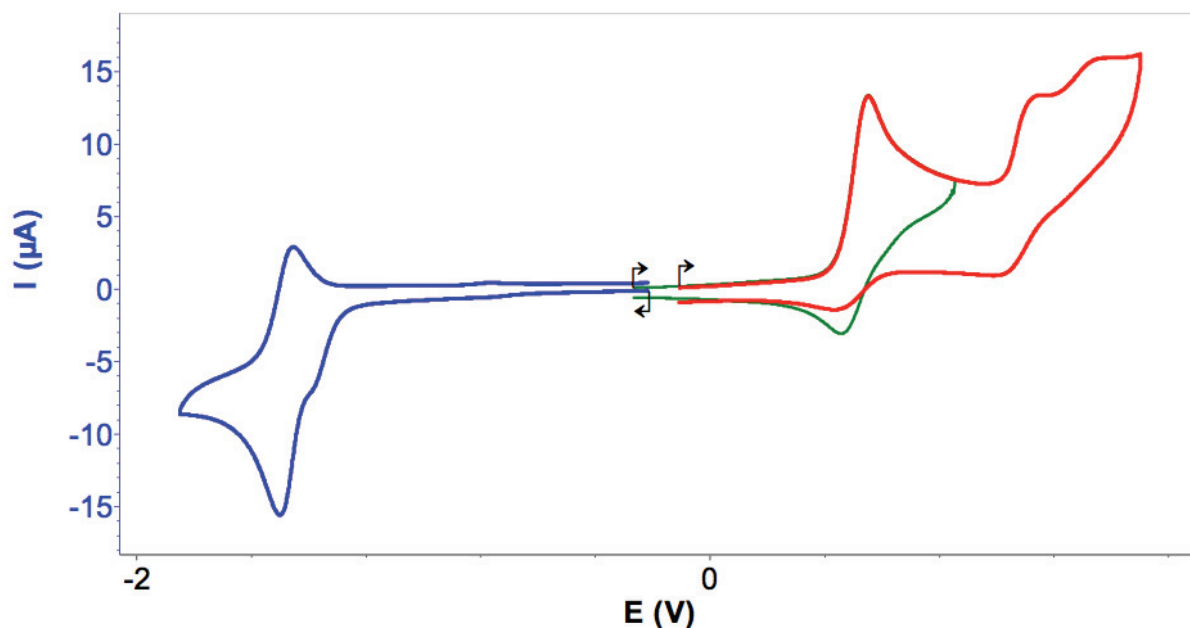


Figure 72. Voltampérogrammes cycliques de **107aMnOTf** (1 mM) enregistrée en BAG dans l'acétonitrile (0,1 M TBAP), électrode de travail en carbone vitreux ($\varnothing = 3$ mm), E vs Ag/Ag⁺ (10^{-2} M), $\nu = 100$ mV/s.

La première vague de réduction intervient à un potentiel assez bas $E_p = -1,60$ V. Considérant la proximité de ce potentiel avec le potentiel de réduction de **107a** ou **(107a)₂Zn**, cette vague de réduction est centrée sur le ligand. Ce pic de réduction est épaulé à $E_p = -1,49$ V. Sans pouvoir le prouver avec certitude, cette deuxième réduction est attribuable à la réduction du centre métallique complexé au ligand. En effet, les pics d'oxydation irréversibles à $E_p = 1,05$ V et $E_p = 1,29$ V sont décalés de plus de 500 mV par rapport à **107a**, confirmant la présence du métal, appauvrissant fortement la densité électronique du ligand.

Les produits de métallation au fer et au vanadium ont également été analysés en électrochimie. Afin de valider l'hypothèse de la protonation du ligand dans ces deux cas, nous avons réalisé l'électrochimie d'une solution de **107a** à laquelle nous avons ajouté une quantité croissante et connue de TFA. Quatre voltamogrammes sont représentés Figure 73 avec quatre quantités de TFA (0 éq, 1 éq, 2 éq et 3 éq).

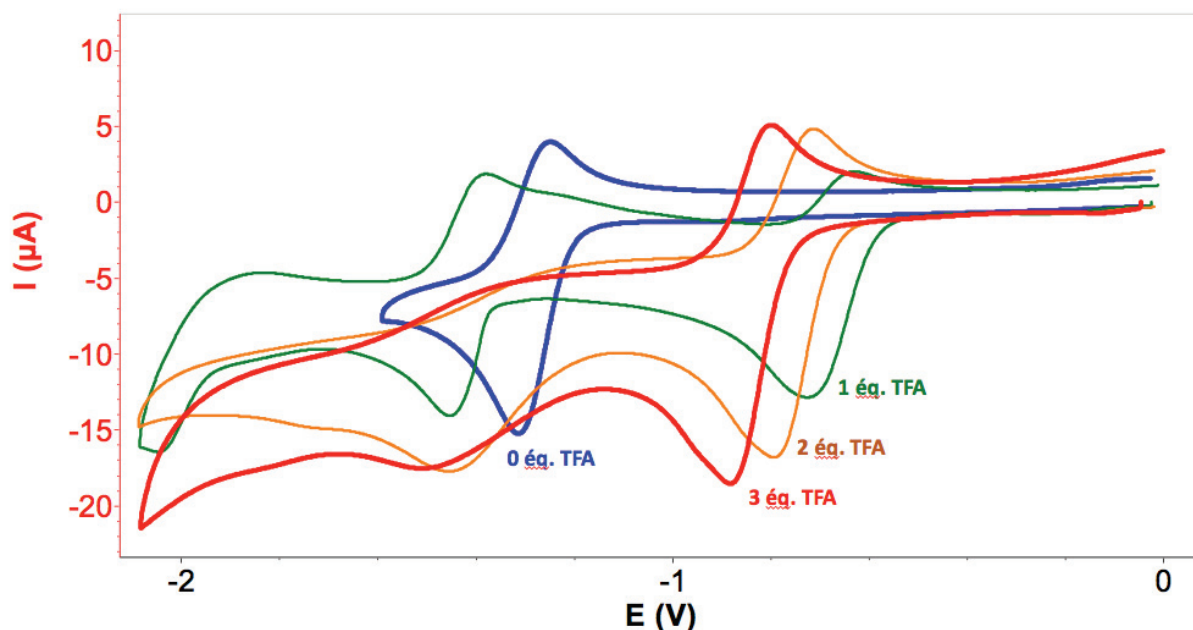


Figure 73. Voltampérommes cycliques de **107a** (1 mM) avec addition progressive de TFA enregistrée en BAG dans le dichlorométhane (0,1 M TBAP), électrode de travail en carbone vitreux ($\varnothing = 3$ mm), E vs Ag/Ag^+ (10^{-2} M), $\nu = 100$ mV/s.

Lors de l'addition progressive de TFA, le pic de réduction de **107a** à $E_p = -1,42$ V (CV en bleu, Figure 73) disparaît au profit de l'apparition d'une vague de réduction autour de $E_p = -0,8$ V. En oxydation, l'observation est similaire avec la disparition du pic à $E_p = 0,55$ V et l'apparition d'un pic à $E_p = 1,14$ V. Les produits de métallation par le triflate de fer $Fe(OTf)_3$ et le sulfate de vanadyle $VOSO_4$ ont ensuite été analysés.

Les deux conditions testées avec $Fe(OTf)_3$ (AcONa ou *n*-BuLi comme base) présentent un profil électrochimique similaire. Les premiers pics de réduction ($E_p = -0,88$ V et $E_p = -0,95$ V) sont comparables à la valeur de la réduction de $107aH^+$ à $-0,98$ V. De même, les pics d'oxydation à $E_p = 1,06$ V sont proches du potentiel d'oxydation de $107aH^+$ à $E_p = 1,14$ V. Ainsi, les résultats obtenus en électrochimie corroborent la formation du ligand protonné lors des tentatives de métallations avec $Fe(OTf)_3$. De plus, la RPE a confirmé l'absence de fer (III).

Enfin, le produit de réaction de **107a** avec $VOSO_4 \cdot xH_2O$ a également été analysé par électrochimie. Ce composé est soluble dans le DMF et le méthanol. Le spectre UV-visible obtenu dans le méthanol (Figure 68) suggérait la formation de $107aH^+$. Lors de la dissolution d'un échantillon de ce composé dans le DMF anhydre dans la boîte à gants, la spectroscopie UV-visible a révélé deux bandes distinctes, que l'on peut associer à la présence simultanée de **107a** et $107aH^+$. Ce même échantillon a été analysé par électrochimie et a révélé la présence d'un mélange où le premier pic de réduction à $E_p = -0,92$ V est attribuable à $107aH^+$ alors que le deuxième pic à $-1,64$ V est attribuable à **107a**. Les deux pics d'oxydation sont, en revanche, plus compliqués à attribuer. Le DMF peut agir comme solvant très faiblement basique, capable d'échanger le proton très acide de $107aH^+$, pour former un

mélange de **107a** et **107aH⁺** observés en spectroscopie UV-visible en électrochimie. Le complexe de vanadium n'est donc pas formé : le ligand protonné **107aH⁺** est obtenu.

2.2.2. Bilan de synthèse et analyses de métallocomplexes

Le Tableau 23 résume les conclusions qui ont pu être faites à partir des différentes analyses (RMN, UV-visible, spectrométrie de masse, électrochimie, RPE et DRX sur cristal) sur la formation des métallocomplexes de **107a**.

Métaux	Bilan
V ^{IV}	Le complexe 107aVOSO₄ n'est pas formé. Le ligand est protonné en 107aH⁺ (UV-vis, électrochimie). La spectrométrie de masse détecte une espèce de masse [107aVO] ⁺ .
Mn ^{II} , Mn ^{III}	Le complexe 107aMnOTf est formé (UV-vis, Masse, électrochimie, RPE, RMN). 107aMnOTf réagit dans le méthanol pour donner 107aH⁺ . Le complexe n'a pas donné de cristaux exploitables.
Fe ^{II} , Fe ^{III}	Les complexes 107aFeBr et 107aFe(OTf)₂ ne sont pas formés. Le ligand est protonné en 107aH⁺ (UV-vis, électrochimie, RMN).
Co ^{II} , Co ^{III}	Le complexe (107a) ₂ Co semble formé (UV-vis, Masse, RMN). L'instabilité du complexe ne nous a pas permis de l'isoler. Le complexe n'a pas donné de cristaux exploitables.
Ni ^{II}	Le complexe 107aNiOAc est formé (UV-vis, Masse, RMN). L'anion acétate est lié ou non au nickel selon la nature du solvant.
Cu ^I , Cu ^{II}	Le complexe 107aCuOAc est formé (UV-vis, Masse, électrochimie, RPE). Le complexe 107aCuPF₆ est un complexe de Cu ^{II} . La structure du complexe n'est pas déterminée. Le complexe n'a pas donné de cristaux exploitables.
Zn ^{II}	Le complexe (107a) ₂ Zn est formé (UV-vis, DRX sur cristaux, électrochimie).
Pd ^{II}	Le complexe 107aPdOAc est formé (UV-vis, Masse, RMN). La structure du complexe n'est pas déterminée. Le complexe n'a pas donné de cristaux exploitables.

Tableau 23. Tableau bilan des réactions de métallations de **107a**

Les complexes de manganèse, nickel, cuivre et palladium ont été formés mais n'ont pas donné de cristaux de qualité suffisante pour réaliser la mesure de diffraction des rayons X sur mono-cristaux. Les chaînes hexyle sont défavorables à la formation de monocristaux de par leur grande mobilité. Afin de réduire le mouvement de ces substituants, le dipyrrométhène bis-cyclopentyle **107d** a été synthétisé. Les complexes **107dMnOTf**, **107dNiOAc** et **107dPdOAc** ont été synthétisés à partir de ce nouveau DPM. Malheureusement, les différentes techniques de cristallisation (évaporation lente,

diffusion lente de pentane etc.) n'ont pas permis d'obtenir de cristaux de meilleure qualité que ceux obtenus avec **107a**.

3. Oxydation vanado-catalysée de dérivés furaniques

3.1. Etude bibliographique

Le 5-hydroxyméthylfurfural ou 5-HMF est une molécule biosourcée présentant un intérêt croissant depuis une dizaine d'années, au point d'avoir été classée dans le Top 10 des molécules plateformes biosourcées par le département américain de l'énergie.²⁰³ Obtenu par déshydratation du glucose ou du fructose en catalyse acide, le dérivé furanique possède un très large champ d'application dans la synthèse de polymères, de biocarburants ou d'autres molécules hautement fonctionnalisées.²⁰⁴ L'accès aux polymères se fait notamment par l'acide furanedicarboxylique (FDCA), le diformylfuran (DFF) ou l'anhydride maléique (MA) représentés Figure 74. Ces trois composés sont obtenus par oxydation du 5-HMF. Les procédés permettant cette transformation sont généralement basés sur l'oxydation aérobie du 5-HMF par un catalyseur métallique.²⁰⁵

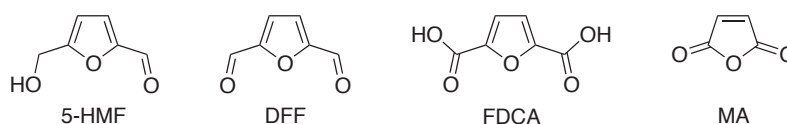


Figure 74. Structure du 5-HMF et de ses dérivés oxydés

La littérature décrit l'utilisation de sels et de complexes de vanadium pour la synthèse du DFF et du MA à partir du 5-HMF. Une première partie y sera consacrée. La deuxième partie sera consacrée à l'oxydation de dérivés furaniques par des catalyseurs au vanadium en présence de H₂O₂.

3.1.1. Oxydation du 5-HMF en DFF ou MA

L'oxydation du 5-HMF en DFF correspond formellement à l'oxydation sélective de l'alcool en aldéhyde. Les oxydations vanado-catalysées sont réalisées sous atmosphère d'oxygène et à chaud (Tableau 24).

Cette transformation est décrite par des sels de vanadium tel que VOPO₄. Ce sel hautement oxydé V^V permet la conversion du HMF en DFF avec une excellente sélectivité (97%) en employant 1 atm d'air comme oxydant dans la méthylisobutylcétone.²⁰⁶

²⁰³ J.J. Bozell, G.R. Peterson, *Green Chem.* **2010**, *12*, 539.

²⁰⁴ J.N. Chheda, G.W. Huber, J.A. Dumesic, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7164.

²⁰⁵ R.-J. van Putten, J.C. van der Waal, E. de Jong, C.B. Rasrendra, H.J. Heeres, J.G. de Vries, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 1499.

²⁰⁶ C. Carlini, P. Patrono, A.M. Raspoli Galletti, G. Sbrana, V. Zima, *Appl. Catal. A Gen.* **2005**, *289*, 197.



Catalyseur	Oxydant	Température (°C)	Conversion 5-HMF	Sélectivité (Rendement) DFF
VOPO ₄ ·2H ₂ O	1 bar air	150	84	97
Cu(NO ₃) ₂ , VOSO ₄	1 bar O ₂	80	99	99 (96)
VO(acac) ₂ supporté	1 bar O ₂	110	99	86
V ₂ O ₅ /C	3 bar O ₂	100	95	96

Tableau 24. Exemples de conditions réactionnelles pour l'oxydation du 5-HMF en DFF

L'emploi de 2 mol% de sulfate de vanadyle couplé à 2 mol% nitrate de cuivre (II) permet la formation *in situ* d'espèces V^V hautement réactives, capables d'oxyder le HMF en DFF à conversion et sélectivité totales.²⁰⁷ Par ailleurs, VO(acac)₂ supporté sur polyaniline a permis une conversion totale du HMF avec une sélectivité de 86% en DFF, le reste étant le produit de suroxydation (FDCA).²⁰⁸ Xu et Zhang ont montré les possibilités de multiples recyclages de ce catalyseur sans perte d'activité. Enfin, 10 mol% d'oxyde de vanadium V₂O₅ permet de convertir 95% de HMF en DFF avec une excellente sélectivité de 96% dans la méthylisobutylcétone à une pression plus élevée, ici 3 bar.²⁰⁹ Le catalyseur a de nouveau pu être recyclé plusieurs fois sans modification de l'activité catalytique.



Catalyseur	Oxydant	Température (°C)	Conversion 5-HMF	Sélectivité (Rendement) MA
VO(acac) ₂	10 bar O ₂	90	99	52
V ₂ O ₅	5 bar O ₂	100	100	(79)
H ₅ PV ₂ Mo ₁₀ O ₄₀	10 bar O ₂	100	100	(64)

Tableau 25. Exemples de conditions réactionnelles pour l'oxydation du 5-HMF en MA

L'oxydation du 5-HMF en anhydride maléique (MA) par les catalyseurs au vanadium nécessite des conditions plus dures que pour l'obtention du DFF, notamment une pression plus élevée en oxygène

²⁰⁷ J. Ma, Z. Du, J. Xu, Q. Chu, Y. Pang, *ChemSusChem*, **2011**, 4, 51.

²⁰⁸ F. Xu, Z. Zhang, *ChemCatChem*, **2015**, 7, 1470.

²⁰⁹ C.A. Antonyraj, B. Kim, Y. Kim, S. Shin, K.-Y. Lee, I. Kim, J.-K. Cho, *Catal. Comm.* **2014**, 57, 64.

(Tableau 25). Ainsi, le VO(acac)₂ supporté utilisé précédemment par Xu et Zhang pour produire le DFF, peut aussi conduire au MA. Dans les conditions décrites par Du *et al.*, le MA est obtenu avec 5 mol% de VO(acac)₂ sous 10 bar d'oxygène dans l'acétonitrile, avec un rendement de 52% en 4h.²¹⁰ Les auteurs proposent le passage par une lactone intermédiaire issue de la coupure oxydante de la liaison C-C de l'alcool primaire du 5-HMF (Schéma 67). La formation de la lactone serait alors accompagnée de la formation d'acide formique en quantité équimolaire. Dans un deuxième temps, l'aldéhyde serait oxydé et décarboxylé avec formation de MA et de CO₂.

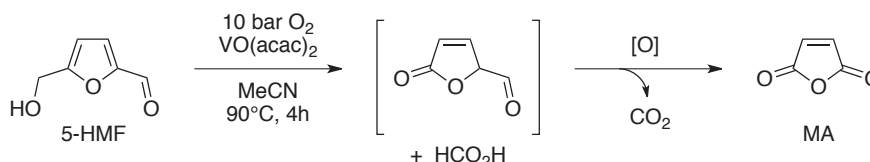


Schéma 67. Voie de synthèse proposée pour l'accès au MA depuis le 5-HMF

Le MA peut être obtenu avec d'autres sources de vanadium. Ainsi, 2,5 mol% de V₂O₅ peuvent donner le MA sous 5 bar d'oxygène à 100°C dans l'acide acétique avec un rendement de 79% en 4h.²¹¹ Enfin, les polyacides hétérométalliques contenant du vanadium ont également prouvé leur activité. Dans un mélange d'acétonitrile et d'acide acétique, 1 mol% de H₅PV₂Mo₁₀O₄₀ à 100°C sous 10 bar d'oxygène a produit un mélange d'anhydride maléique et d'acide maléique avec un rendement total de 64%.²¹² Ces polyacides hétérométalliques ont été utilisés sur le furfural. Yin *et coll.* ont proposé alors un mécanisme radicalaire par transfert d'atome d'hydrogène (Schéma 68).²¹³ L'abstraction d'un radical hydrogène de l'aldéhyde du furfural engendre la décarbonylation. Le cation furanyle serait alors piégé par l'eau pour former la furanone, oxydée à son tour pour former la 4-hydroxyfuranone. Cette lactone donne le MA après une dernière oxydation.

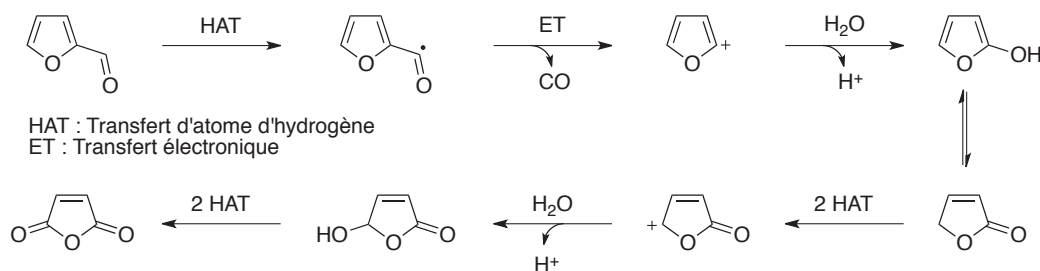


Schéma 68. Mécanisme proposé par Yin et coll. pour la formation du MA à partir de furfural par catalyse avec les acides hétérométalliques

Les conditions pour accéder au MA peuvent nécessiter les mêmes catalyseurs que ceux utilisés pour la synthèse du DFF, mais dans des conditions plus dures, avec notamment une pression en oxygène

²¹⁰ Z. Du, J. Ma, F. Wang, J. Liu, J. Xu, *Green Chem.* **2011**, *13*, 554.

²¹¹ X. Li, Y. Zhang, *Green Chem.* **2016**, *18*, 643.

²¹² J. Lan, J. Lin, Z. Chen, G. Yin, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 2035.

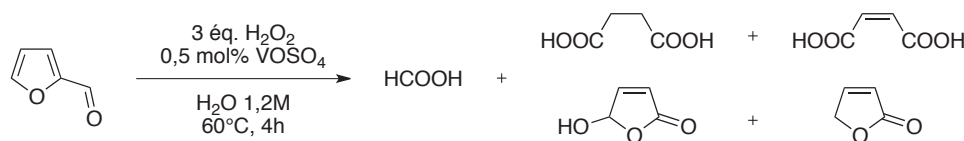
²¹³ J. Lan, Z. Chen, J. Lin, G. Yin, *Green Chem.* **2014**, *16*, 4351.

plus élevée. Néanmoins, le DFF ne doit pas être vu comme un intermédiaire « moins oxydé » que le MA. Yin *et coll.* ont prouvé que le MA ne peut pas être obtenu à partir du DFF dans les conditions réactionnelles testées.²¹² DFF et MA sont donc deux produits d'oxydation obtenus par deux voies réactionnelles distinctes.

Ces publications reflètent l'intérêt croissant pour la valorisation du HMF par catalyse oxydative. Toutes les méthodes présentées ici reflètent l'état de l'art, à savoir l'utilisation de l'air ou de l'oxygène comme oxydant, parfois sous pression. Désirant travailler dans ces conditions douces (faible chauffage, pression atmosphérique), l'emploi d'un oxydant plus fort que l'oxygène peut s'avérer nécessaire, tel que le peroxyde d'hydrogène : ($E^0_{\text{H}_2\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}} = + 1,73 \text{ V}$). Pour rappel, ($E^0_{\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}} = + 1,23 \text{ V}$). L'oxydation du HMF par H_2O_2 avec un catalyseur au vanadium n'est pas décrite. En revanche, l'oxydation d'autres dérivés furaniques dans ces conditions a été étudiée.

3.1.2. Oxydation vanado-catalysée des dérivés furaniques par H_2O_2

Badovskaya et Poskonin ont largement étudié l'oxydation des dérivés furaniques, notamment le furfural par H_2O_2 et VOSO_4 .²¹⁴ Les résultats de la réaction sont reportés Tableau 26. Cette réaction génère plusieurs produits d'oxydation, notamment des acides carboxyliques (formique, succinique et maléique). La furanone et la 4-hydroxyfuranone sont aussi produites. Certains de ces produits ont été présentés précédemment comme des intermédiaires ou des sous-produits de la synthèse du MA. Les auteurs ont d'abord mené la réaction sans contrôle du pH. La valeur initiale du pH était alors de 4, correspondant à l'acidité du sulfate de vanadyle. En fin de réaction, le pH mesuré était de 1,5 dû aux acides organiques et à l'acidité du sulfate de vanadium, générant l'ion HSO_4^- en solution aqueuse.¹⁹⁹



Produits d'oxydation (rendement)

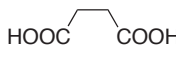
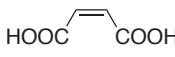
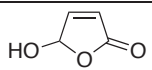
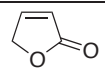
pH				
4-6	10	8	40	8
0-3	6	26	55	7

Tableau 26. Produits d'oxydation du furfural par $\text{H}_2\text{O}_2/\text{VOSO}_4$.

²¹⁴ L.A. Badovskaya, V.V. Poskonin, R.I. Ponomarenko, *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *84*, 1133.

Afin de déterminer l'effet du pH sur la réaction, le milieu réactionnel a été tamponné. En milieu légèrement acide ($4 < \text{pH} < 6$), la 4-hydroxyfuranone est obtenue majoritairement (40% de rendement), suivie par la furanone et les acides succinique et maléique obtenus avec des rendements de 10% environ. Lorsque le pH est abaissé entre 0 et 3, ce qui correspond au pH de la réaction lorsqu'elle n'est pas tamponnée, le rendement en 4-hydroxyfuranone croît légèrement (de 40% à 55%) alors que la quantité d'acide maléique formé a plus que triplé (de 8% à 26%). Or, l'acide maléique est produit de suroxydation de la 4-hydroxyfuranone. Ainsi, l'acidité présente un effet bénéfique sur l'oxydation.

Poskonin et Badovskaya ont décrit en 1991 l'oxydation de composés furaniques par H_2O_2 en présence de catalyseurs au vanadium.²¹⁵ Dans cette publication, les auteurs proposent la formation de radicaux initiés par le couple $\text{H}_2\text{O}_2/[\text{V}]$ capables de réagir sur les furaniques, tel que le furfural. Le mécanisme développé dans le Schéma 69 met en jeu la formation d'acide formique.

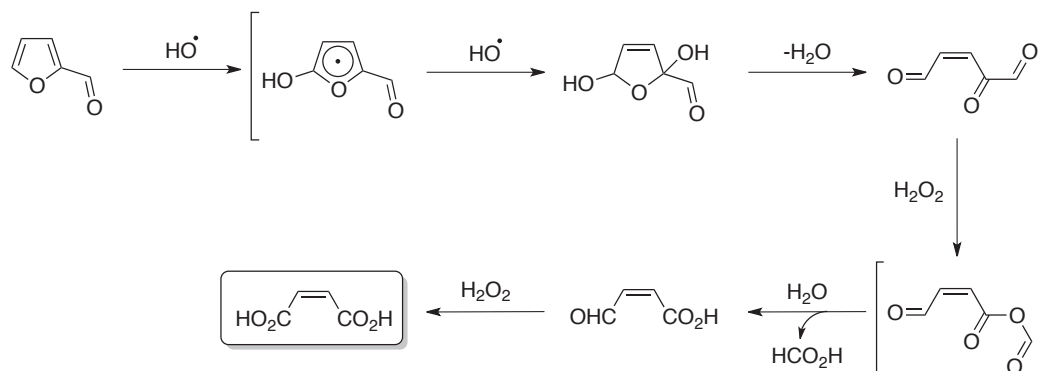


Schéma 69. Mécanisme d'oxydation du furfural en acide maléique avec production d'acide formique

Ce mécanisme requiert la présence de radicaux hydroxyle dans le milieu réactionnel. La formation de radicaux à partir du peroxyde d'hydrogène en présence de vanadium a été décrite,²¹⁶ notamment pour l'oxydation d'alcane.²¹⁷ La production de radicaux oxygénés se fait selon les équations Schéma 70.

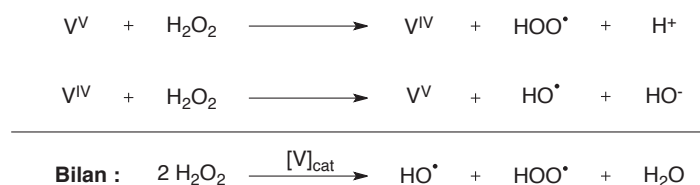


Schéma 70. Mécanisme de formation des radicaux oxygénés à partir de H_2O_2 en présence de vanadium

²¹⁵ V.V. Poskonin, L.A. Badovskaya, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1991**, 27, 1177.

²¹⁶ V.V. Poskonin, L.A. Badovskaya, L.V. Povarova, R.I. Ponomarenko, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, 35, 1143.

²¹⁷ L.S. Shul'pina, M.V. Kirillova, A.J.L. Pombeiro, G.B. Shul'pin, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 2424.

La boucle catalytique V^{IV}/V^V permet la formation de radicaux hydroxyle et hydroperoxyde à partir de H_2O_2 . Les radicaux oxygénés ne sont pas les seules espèces formées par le couple $H_2O_2/[V]$. En milieu acide et en présence de O_2 , le V^{IV} peut être rapidement oxydé en V^V et produire de l'oxygène singulet 1O_2 . En effet, le peroxyde d'hydrogène en présence de $VO(acac)_2$ dans l'acide acétique produit de l'oxygène singulet.²¹⁸ Le vanadium s'avère être un métal particulièrement efficace dans la transformation de H_2O_2 en 1O_2 .²¹⁹

L'oxygène singulet est une forme particulièrement réactive de l'oxygène, dont la réactivité avec les dérivés furaniques est largement décrite. La molécule de dioxygène s'additionne sur le motif furane par une cycloaddition [4+2] formant un ozonide intermédiaire pouvant être attaqué par un nucléophile, ici l'eau. Cette réaction est décrite sur le 5-HMF pour former la 5-H²MF avec le bleu de méthylène dans le rôle de photoactivateur permettant la conversion de $^3O_2 \rightarrow ^1O_2$ (Schéma 71).²²⁰

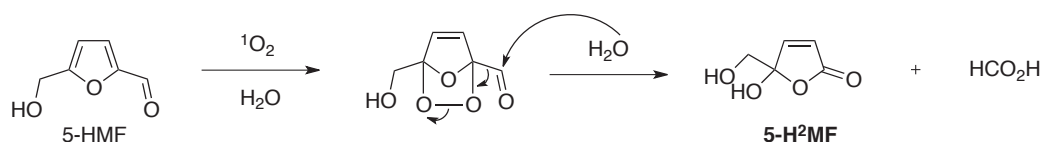


Schéma 71. Synthèse de la furanone du 5-HMF par l'oxygène singulet

Cette réaction est décrite sur les dérivés furaniques pour former les furanones correspondantes. La synthèse des furanones par cette méthode produit également l'acide formique.

En bilan, l'oxydation du 5-HMF peut conduire à deux produits issus de deux voies différentes : le DFF et le MA. Le DFF est obtenu par l'utilisation d'oxygène en conditions douces alors que le MA requiert des conditions plus dures avec O_2 . Un mécanisme par voie radicalaire (acides hétérométalliques) a été mis en évidence produisant le MA à partir du furfural avec O_2 . Ce mécanisme est transposable à l'oxydation du 5-HMF par ce même catalyseur. Les radicaux oxygénés sont également mis en œuvre dans l'oxydation des dérivés furaniques par H_2O_2 et VO_4 . Bien que l'oxydation vanado-catalysée du 5-HMF par H_2O_2 ne soit pas décrite, un mécanisme radicalaire peut déjà être postulé. Toutefois, l'intervention de l'oxygène singulet n'est pas à exclure dans la formation de la 5-H²MF, potentiellement intermédiaire à la synthèse du MA.

²¹⁸ A.E. Gekhman, N.I. Moiseeva, V.V. Minin, G.M. Larin, Y.K. Kovalev, Y.A. Ustynyuk, V.A. Rosniatovskii, E.N. Timokhina, K.V. Bozhenko, I.I. Moiseev, *Kinet. Kat.* **2003**, *44*, 40.

²¹⁹ J.M. Aubry, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5844.

²²⁰ T.S.A. Heugebaert, C.V. Stevens, C.O. Kappe, *ChemSusChem*, **2015**, *8*, 1648.

3.1. Etudes préliminaires

Même si les résultats obtenus tardivement par électrochimie montrent que la formation d'un complexe **107a**VOSO₄ est improbable, malgré la mise en évidence d'un adduit [**107a**VO]⁺ en spectrométrie de masse, nous avons voulu étudier si l'association **107a**+VOSO₄ pouvait présenter un intérêt.

Afin de démontrer le potentiel catalytique de **107a**+VOSO₄, un exemple décrit dans la littérature avec VO(acac)₂ a été reproduit. Ainsi, Talukdar *et al.* ont décrit l'oxydation du paranitrobenzaldéhyde en acide paranitrobenzoïque selon les conditions décrites Schéma 72.²²¹

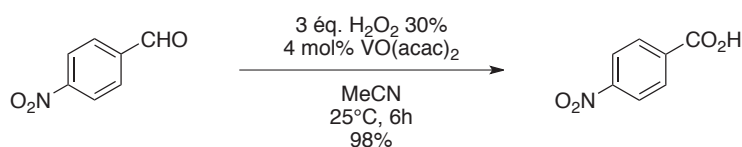


Schéma 72. Oxydation vanado-catalysée du paranitrobenzaldéhyde par le peroxyde d'hydrogène

Ces conditions ont été reproduites avec **107a**+VOSO₄ à la place de VO(acac)₂. Le bilan est reporté Figure 75. Le carré rouge désigne le résultat obtenu par Talukdar *et al.* Nous observons que **107a**+VOSO₄ est au moins aussi efficace que VO(acac)₂. La même charge catalytique (4 mol%) permet la conversion totale de l'aldéhyde en acide après 2h, alors que les auteurs l'ont décrite en 6h. L'abaissement de la charge catalytique à 1 mol% puis 0,1 mol% ralentit la cinétique de la réaction, mais la conversion totale en acide est néanmoins atteinte après 18h et 41h respectivement.

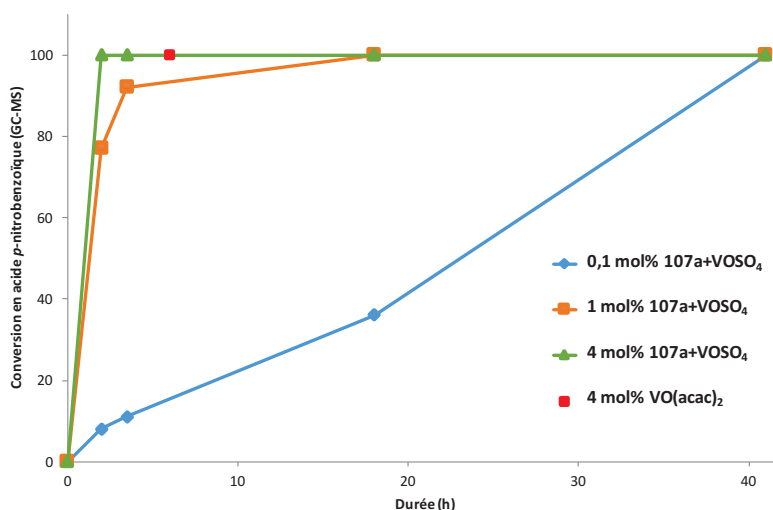


Figure 75. Quantité d'acide p-nitrobenzoïque formée au cours du temps en fonction de la nature et de la charge catalytique

²²¹ D. Talukdar, K. Sharma, S.K. Bharadwaj, A.J. Thakur, *Synlett*, **2013**, 24, 963.

Suite à ces résultats encourageants, nous avons souhaité changer de substrat, au profit d'une molécule présentant un intérêt croissant : le 5-HMF. Cette molécule, ainsi que différents dérivés furaniques ont été étudiés en oxydation.

3.2. Tests d'oxydation vanado-catalysée de dérivés furaniques par H₂O₂

La littérature indique la formation de nombreux produits, notamment des acides carboxyliques dont l'acide formique particulièrement volatile. Afin de permettre la quantification des produits, une méthode de suivi par RMN a été choisie. Les réactions ont été réalisées en solvant deutéré avec un étalon interne, la diméthylsulfone (DMSO₂). Ce composé oxydé présente l'avantage d'être inerte vis-à-vis de l'oxydation dans les conditions réactionnelles testées. De plus, la diméthylsulfone apparaît sous forme d'un singulet à 2,97 ppm en RMN du proton, une zone ne perturbant pas l'observation des produits.

3.2.1. Blancs et optimisation des conditions

Dans un premier temps, les tests à « blanc » ont été réalisés sur le 5-HMF et les dérivés furaniques étudiés. Nous avons souhaité travailler avec quatre molécules de structure proche de celle du 5-HMF, pour tenter de comprendre la réactivité des groupements carbonyle et hydroxyméthyle du 5-HMF.

Les conditions utilisées pour réaliser ces « blancs » sont celles employées lors des études cinétiques qui seront présentées par la suite. Le bilan des « blancs » réactionnels des cinq différents substrats furaniques est présenté Tableau 27.

Substrat	5-HMF	Furfural	5-méthylfurfural	Furfurol	5-méthylfurfurol
Substrat recouvré (%)	80	70	84	99	72
Adduit hydroxyhydroperoxyde (%)	14	30	12	0	0
Total (%)	94	100	96	99	72

Tableau 27. Quantité de produits mis en évidence par RMN ¹H après réactions à blanc pendant 5h à 25°C

Lorsque les dérivés furaniques possèdent un aldéhyde (dérivés du furfural), H_2O_2 réagit sans catalyseur pour conduire à un équilibre entre les formes aldéhyde et hydroxy-hydroperoxyde. Cet équilibre, représenté Schéma 73, est la première étape du mécanisme décrit par Badovskaya à plusieurs reprises.^{214,222}

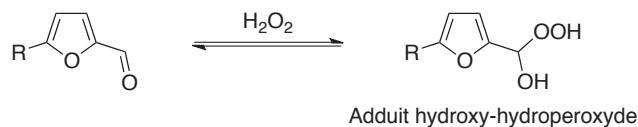


Schéma 73. Équilibre entre les formes aldéhyde et hydroxy-hydroperoxyde d'un dérivé du furfural en présence de H_2O_2

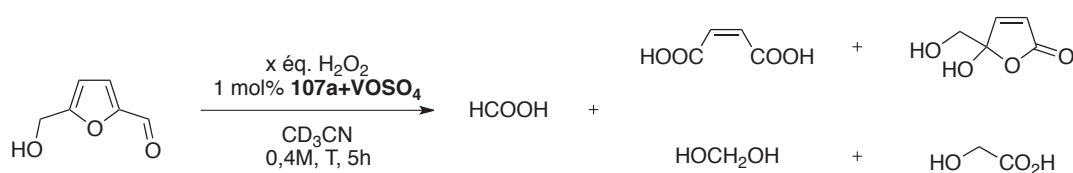
Cette réaction est autocatalysée par l'acidité du peroxyde d'hydrogène. Néanmoins, elle ne peut pas être considérée comme un blanc réactif, cette acétalisation n'étant pas une oxydation. Ainsi, la somme du substrat recouvert et de l'adduit hydroxy-hydroperoxyde est considérée comme la quantité de produit de départ non-réagi (non oxydé). Dans ces conditions, le 5-méthylfurfurool est réactif sans catalyseur alors que les autres furaniques sont pratiquement intégralement recouverts. Ainsi, le 5-méthylfurfurool n'a pas été considéré pour la suite de l'étude.

L'activité catalytique de **107a+VOSO₄** a ensuite été testée. Le but était de trouver les conditions dans lesquelles le 5-HMF est entièrement converti. Considérant les oxydations vanado-catalysées décrites dans la littérature, nous avons fixé la charge catalytique à 1 mol% et la durée de réaction à 5h. Les paramètres variables sont la quantité de peroxyde d'hydrogène (3, 5 et 10 équivalents) et la température (25°C et 50°C). Les réactions ont été menées sur 0,4 mmol de 5-HMF. Les résultats sont reportés dans le Tableau 28.

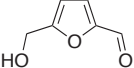
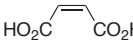
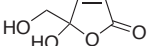
Conformément aux résultats décrits dans la littérature, l'oxydation par le couple H_2O_2 /**107a+VOSO₄** procède vers la formation de l'acide maléique et non du DFF. Cinq produits sont observés en RMN ¹H : l'acide formique, l'acide maléique, la 5-H²MF, l'hydrate de formaldéhyde et l'acide glycolique.

Les réactions menées avec 3 ou 5 équivalents de H_2O_2 ne permettent pas d'observer la conversion totale du 5-HMF, à 25°C comme à 50°C. La température ne semble pas avoir d'effet sur la conversion du 5-HMF.

²²² L.A. Badovskaya, V.M. Latashko, V.V. Poskonin, E.P. Grunskaya, Z.I. Tyukhteneva, S.G. Rudakova, S.A. Pestunova, A.V. Sarkisyan, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, 38, 1040.



Rendements molaires RMN ¹H (%)

T°	H ₂ O ₂		HCO ₂ H			HOCH ₂ OH	HO-CH ₂ -CO ₂ H
	3 éq.	19	91	12	23	0	0
25°C	5 éq.	4	127	21	30	6	n.d.
	10 éq.	0	169	19	24	9	16
50°C	3 éq.	18	97	12	16	0	n.d.
	5 éq.	3	142	24	19	0	n.d.
	10 éq.	0	211	37	10	0	n.d.

Valeurs obtenues par RMN ¹H avec DMSO₂ en étalon interne. n.d. : non-déterminé, pic superposé à H₂O.

Tableau 28. Optimisation des conditions d'oxydation du 5-HMF catalysée par **107a+VOSO₄**.

En revanche, les quantités d'acides formés sont largement augmentées (+20% d'acide formique, +95% d'acide maléique) lorsque la température est augmentée de 25°C à 50°C. La température pourrait donc avoir un rôle dans l'accélération de l'oxydation des composés intermédiaires (5-H²MF, hydrate de formaldéhyde) vers la formation des acides formique et maléique.

Dans le même temps, la quantité de 5-H²MF est plus faible à chaud (≈ 15%) qu'à température ambiante (≈ 25%). De plus, l'abondance en cette furanone est maximale pour une quantité moyenne de H₂O₂ (5 éq.) et chute avec un plus large excès de peroxyde d'hydrogène. Ces deux observations laissent présumer que la 5-H²MF est un intermédiaire à la synthèse d'acide maléique.

De même, l'hydrate de formaldéhyde est observé à 25°C et pas à 50°C. Ce composé pourrait être un intermédiaire de synthèse. Celui-ci n'est pas décrit par Badovskaya.

Le signal de l'acide glycolique chevauche celui du H₂O dans de nombreux cas, ne permettant pas de commenter l'évolution de sa quantité dans le milieu réactionnel.

Un équivalent d'acide maléique (C₄) est attendu après oxydation d'un équivalent de 5-HMF (C₆). Cette transformation implique l'élimination de deux molécules mono-carbonées oxydées telles que CO, CO₂ ou HCO₂H. La quantité d'acide maléique reste faible (< 40%), alors que le rendement en acide formique peut dépasser 200% molaire.

Afin d'apporter une valeur ajoutée à cette étude, nous avons voulu mieux comprendre la formation des produits d'oxydation, notamment l'abondance en acide formique ou l'ordre d'apparition des produits. Pour cela, des suivis cinétiques ont été réalisés sur le 5-HMF et d'autres substrats furaniques.

3.2.2. Suivi cinétique de l'oxydation des substrats furaniques

Les conditions suivantes ont été retenues : 10 éq. H₂O₂, 1 mol% **107a**+VOSO₄, 0,4 M dans CD₃CN à 25°C. Les conditions à 25°C permettent d'observer une conversion totale en 5h, phase pendant laquelle les analyses RMN seront rapprochées. La réaction sera ensuite laissée réagir jusqu'à 24h, puis analysée.

Les mêmes conditions ont été appliquées au 5-HMF, au furfural, au 5-méthylfurfural et au furfurol.

3.2.2.1. Oxydation du 5-HMF

Le suivi cinétique de l'oxydation du 5-HMF a d'abord été réalisé (Figure 76). L'ordonnée est exprimée en rendement molaire.

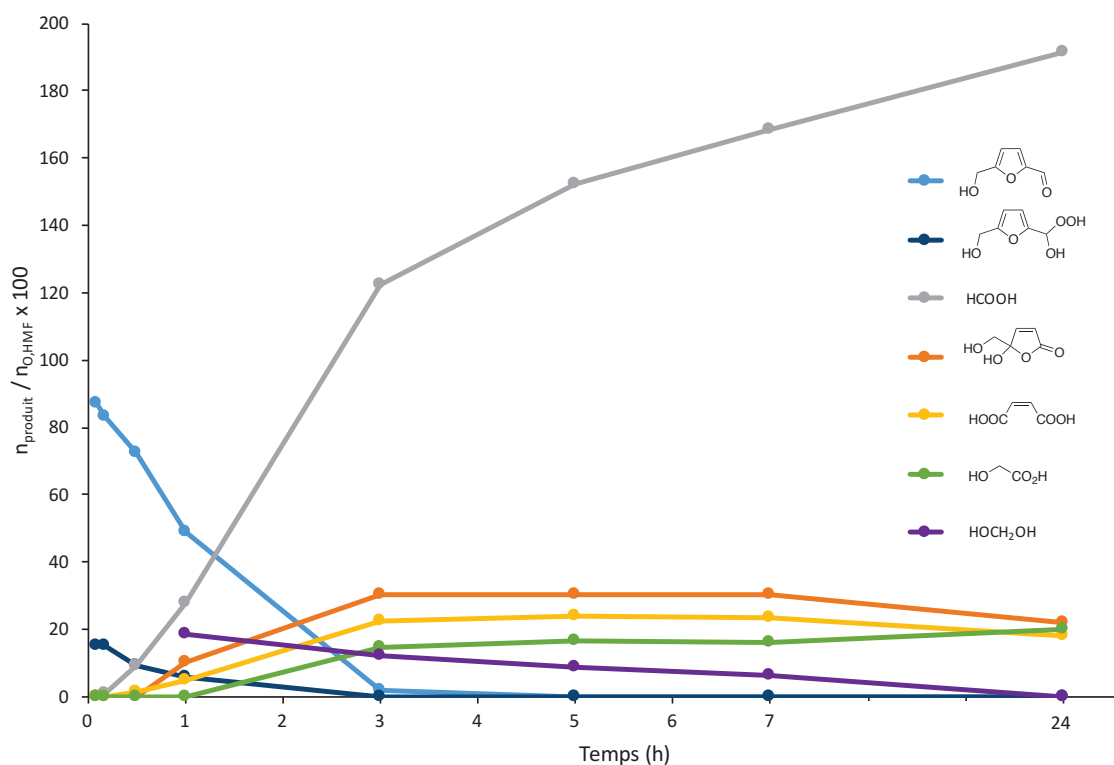


Figure 76. Suivi cinétique de l'oxydation du 5-HMF

A l'état initial, le 5-HMF est en équilibre avec l'adduit hydroxy-hydroperoxyde. Dès les premières minutes, des traces d'acide formique sont détectées en RMN. Il s'agit du premier produit de réaction formé. L'acide maléique se forme dans la foulée. Il est détecté à partir de t = 30 min. Plusieurs intermédiaires réactionnels dont la structure n'a pas pu être déterminée sont présents en faible

quantité (< 5%) entre 30 min et 1h de réaction. L'apparition de la 5-H²MF intervient au bout d'une heure. C'est également après 1h de réaction que le formaldéhyde est détecté sous forme d'hydrate. Il est probablement présent avant, mais masqué par le pic large de H₂O. Au cours du temps, le pic de H₂O se blinde et permet de laisser apparaître le pic d'hydrate de formaldéhyde.

Après 3h de réaction, le 5-HMF est pratiquement entièrement consommé (98%) alors que la quantité de produits ne cesse de croître, notamment l'acide formique dont la quantité passe de 28% à 128%. Or, pendant cette période, les quantités de 5-H²MF et d'acide maléique sont pratiquement constantes. D'après les mécanismes décrits dans la littérature, l'acide formique ne peut être issu que du 5-HMF (entièrement consommé) ou de la 5-H²MF. Le formaldéhyde est le seul composé qui voit sa quantité diminuer entre 3h et 7h, passant de 12% à 7%. Toutefois, l'intégration du signal de l'hydrate de formaldéhyde est à mettre sous caution car celui-ci se présente toujours sous la forme d'un épaulement du signal de l'eau.

Le point réalisé après 24h est riche d'enseignement. Par rapport à 7h de réaction, il indique une diminution de la quantité d'acide maléique de 6% et de la 5-H²MF de 8%. Pendant ce temps, la quantité d'acide formique a cru de 24%. Ce point confirme la tendance observée lors de l'optimisation, à savoir le statut d'intermédiaire de la 5-H²MF. Cela montre également que l'acide maléique peut à son tour être oxydé. Enfin, cela explique la présence d'acide glycolique, produit d'oxydation de l'acide maléique.

L'apparition immédiate d'acide formique, suivie de l'acide maléique et de l'apparition tardive de la 5-H²MF doit être traduite sur le mécanisme réactionnel. La grande quantité d'acide formique générée et la mise en évidence d'hydrate de formaldéhyde sont à intégrer dans la proposition de mécanisme Schéma 74. Celle-ci s'inspire et complète les travaux de Poskonin et Badovskaya présentés Schéma 69.²¹⁵

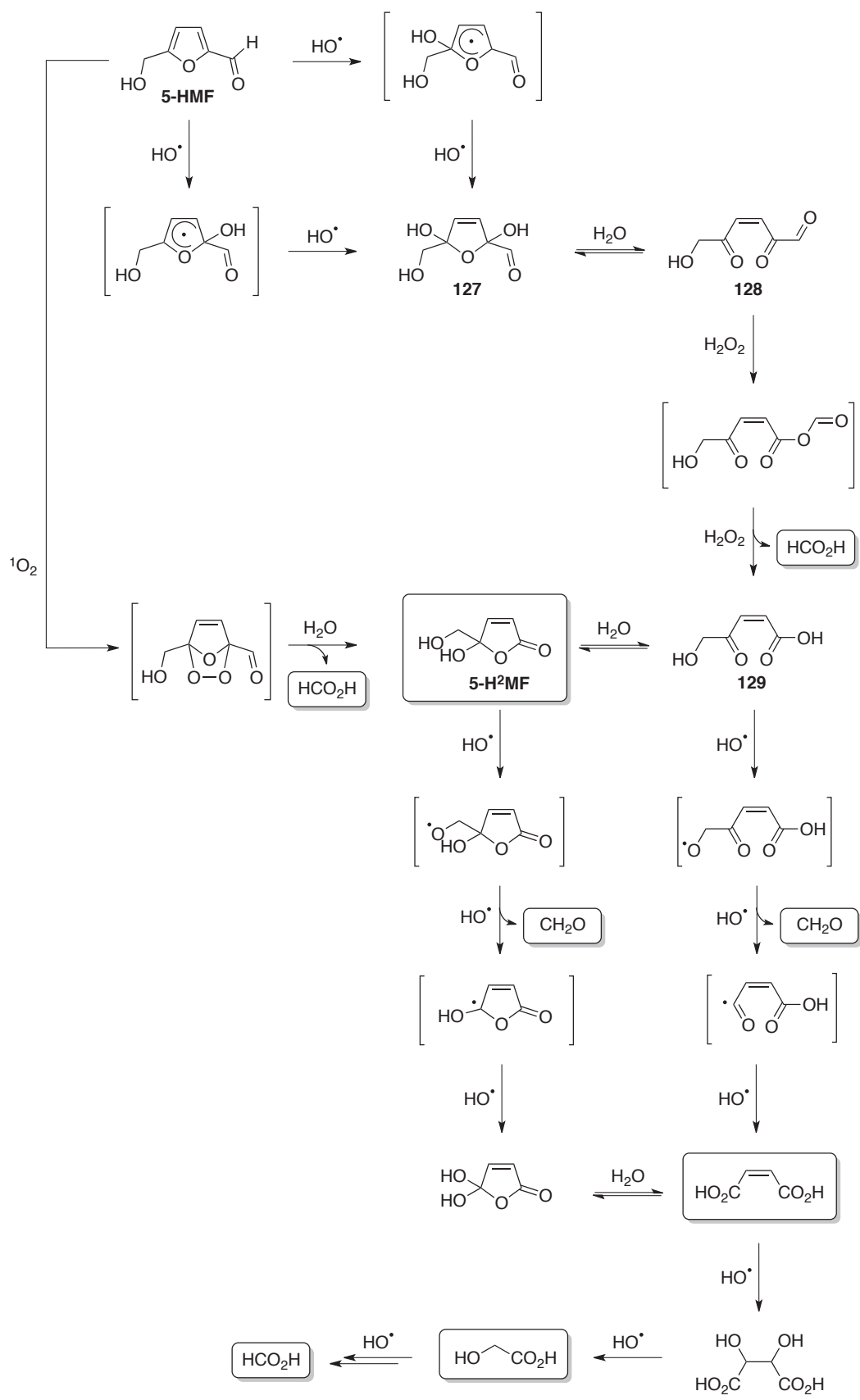


Schéma 74. Mécanismes proposés pour la formation de la 5-H²MF, de l'acide maléique et de l'acide formique à partir de 5-HMF

Les premières étapes voient l'addition du radical hydroxyle menant au bis-hémicétal **127** qui s'hydrate pour donner la dicétone **128**. Celle-ci subit une oxydation de Baeyer-Villiger donnant un anhydride intermédiaire qui est hydrolysé pour donner le céto-acide **129** en libérant l'acide formique.²¹⁴ Le céto-acide **129** est en équilibre avec sa forme cyclisée, la 5-H²MF. Ces deux composés en équilibre peuvent subir l'attaque de HO[•] arrachant l'hydrogène de l'alcool primaire. L'oxo-radical formé peut éliminer le formaldéhyde. Celui-ci est observé en RMN sous forme d'hydrate et est susceptible de s'oxyder en acide formique. L'action finale de radicaux oxygénés aboutit à la formation de l'acide maléique.

Enfin, l'acide maléique peut lui-même être attaqué par les radicaux hydroxyles pour former l'acide glycolique dont la présence a également été détectée en RMN. Celui-ci peut suivre une cascade de réactions avec les radicaux hydroxyle, non détaillées ici, menant notamment à la formation d'acide formique.

Enfin, la formation de l'ozonide par réaction du 5-HMF avec l'oxygène singulet est à envisager. Après réaction avec l'eau, la 5-H²MF est formée avec dégagement d'acide formique.²²⁰

Afin de pouvoir apporter des éléments confirmant ce mécanisme, un suivi cinétique a été réalisé sur trois autres dérivés furaniques. Ces suivis ont été réalisés dans le but de comprendre le comportement intrinsèque de chaque groupement fonctionnel du 5-HMF : carbonyle et hydroxyméthyle.

3.2.2.2. Oxydation du furfural

L'oxydation du furfural présente un profil cinétique comparable à celui du 5-HMF (Figure 77). L'étude du milieu réactionnel révèle un équilibre entre la forme aldéhyde et hydroxy-hydroperoxyde du furfural. La formation d'acide formique est très rapide, alors qu'apparaissent ensuite l'acide maléique et la furanone, ici la 5-hydroxyfuranone. Celle-ci peut être le produit de la réaction du furfural avec les radicaux HO[•] ou avec ¹O₂. Elle n'apporte pas d'information particulière sur son mécanisme de formation.

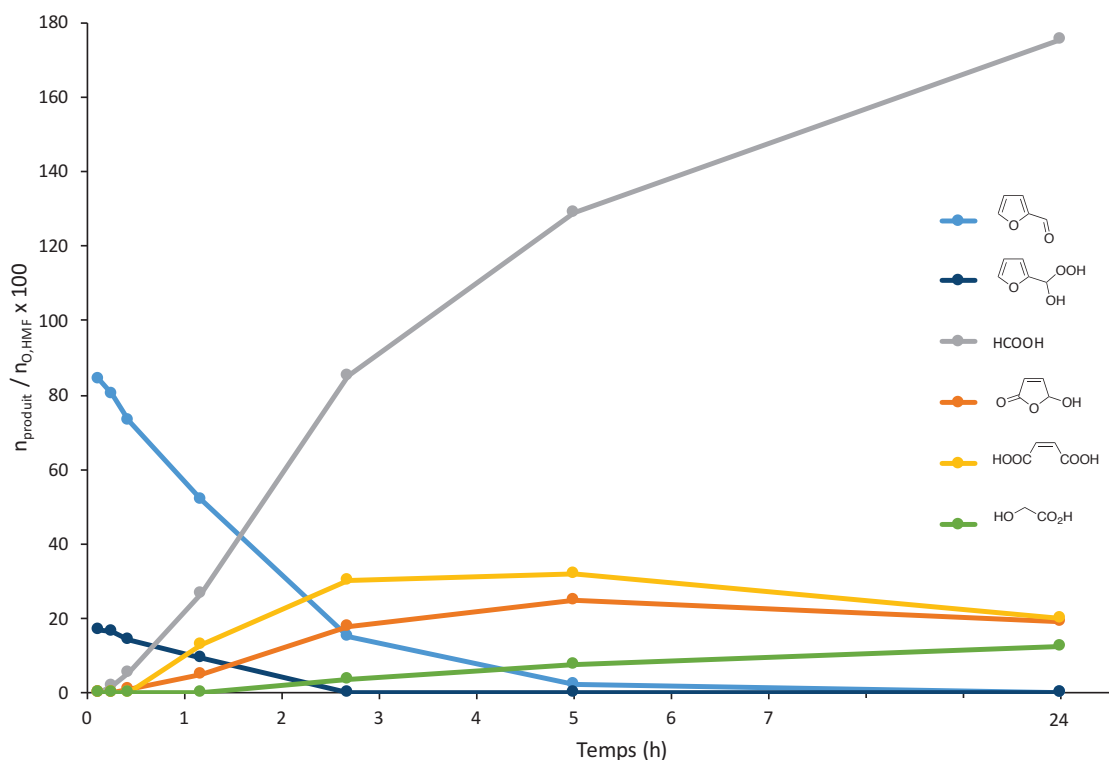


Figure 77. Suivi cinétique de l'oxydation du furfural

En fin de réaction, la quantité d'acide formique est à nouveau très importante (175%), alors que la 5-hydroxyfuranone ou l'acide maléique sont consommés entre 5h et 24h, observation déjà réalisée sur le 5-HMF. En revanche, le formaldéhyde n'a pas été détecté avec ce substrat. L'absence de substituant hydroxyméthyle sur le furfural par rapport au 5-HMF suggérerait que la source de formaldéhyde provient de la coupure de la liaison C-C du substituant hydroxyméthyle du 5-HMF. Pour simuler la position 5 bloquée du 5-HMF, tout en gardant une molécule monofonctionnelle, la cinétique a été réalisée sur le 5-méthylfurfural.

3.2.2.3. Oxydation du 5-méthylfurfural

Contrairement au 5-HMF et au furfural, le 5-méthylfurfural ne forme pas d'adduit hydroxyhydroperoxyde avec H_2O_2 (Figure 78). L'effet inductif donneur du méthyle peut être avancé comme hypothèse de la plus faible électrophilie de l'aldéhyde. En revanche, la quantité d'acide formique produite est comparable aux quantités produites avec les deux substrats testés précédemment. La présence de l'acide maléique prouve que le substituant méthyle a été oxydé pour être éliminé. L'attaque de radicaux oxygénés est envisageable pour ce type de réactivité.

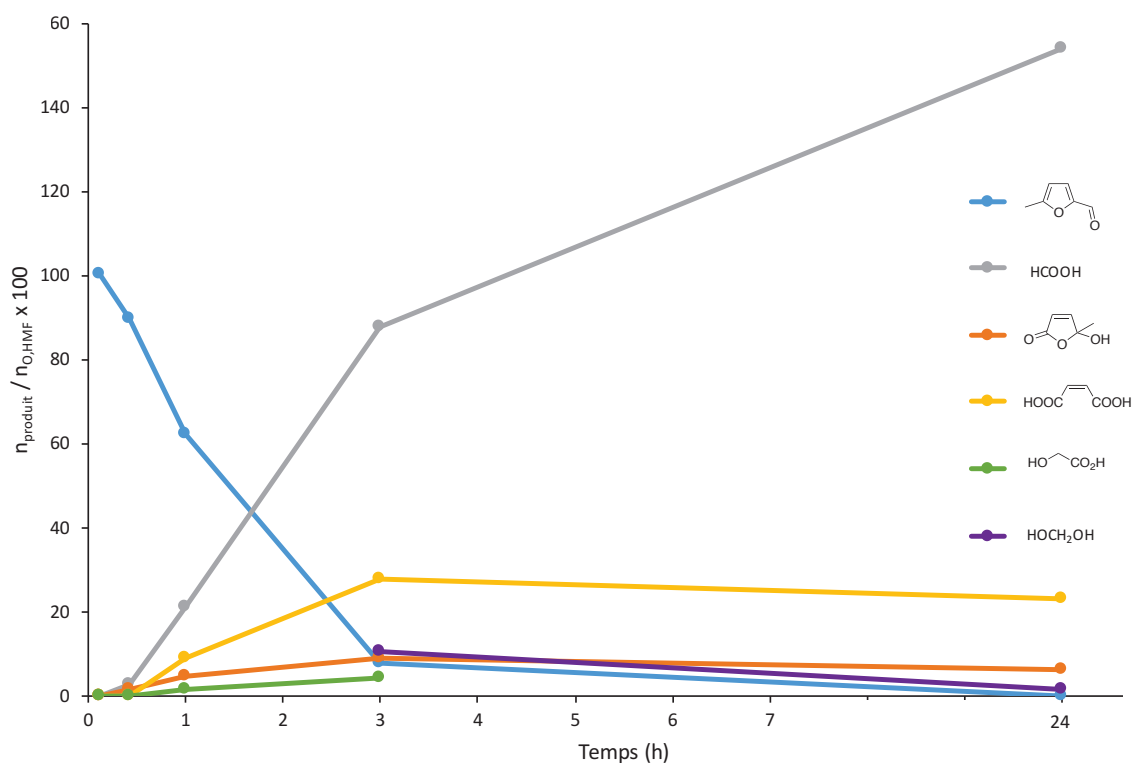


Figure 78. Suivi cinétique de l'oxydation du 5-méthylfurfural

Si l'on considère le mécanisme proposé dans le Schéma 74 transposé au 5-méthylfurfural, trois voies d'attaques des radicaux oxygénés sont envisageables et sous développées Schéma 75. La voie 1 passe par l'abstraction de l'hydrogène de l'aldéhyde, conduisant après décarbonylation à la 5-hydroxy-5-méthylfuranone observée dans le milieu réactionnel. L'abstraction d'un hydrogène du méthyle (voie 2) engendre la formation de 5-HMF, qui, lui, n'est pas observé au cours de la réaction. La troisième voie reprend le mécanisme présenté Schéma 74, conduisant à la formation de la 5-hydroxy-5-méthylfuranone. Ainsi, les voies 1 et 3 mènent à la formation de la furanone observée dans le milieu réactionnel. La 5-hydroxy-5-méthylfuranone peut s'écrire en équilibre entre la forme fermée (furanone) ou ouverte (céto-acide). L'attaque de HO^\bullet sur le méthyle de la furanone générerait un radical primaire en α d'un alcool. Ceci est hautement improbable. En revanche, dans la forme ouverte, le radical énoyle est envisageable. Après piégeage par HO^\bullet , le céto-acide **129** est généré, précurseur de la formation d'acide maléique. Ainsi, l'oxydation du 5-méthylfurfural montre que l'accès à l'acide maléique nécessite l'ouverture du cycle furanique.

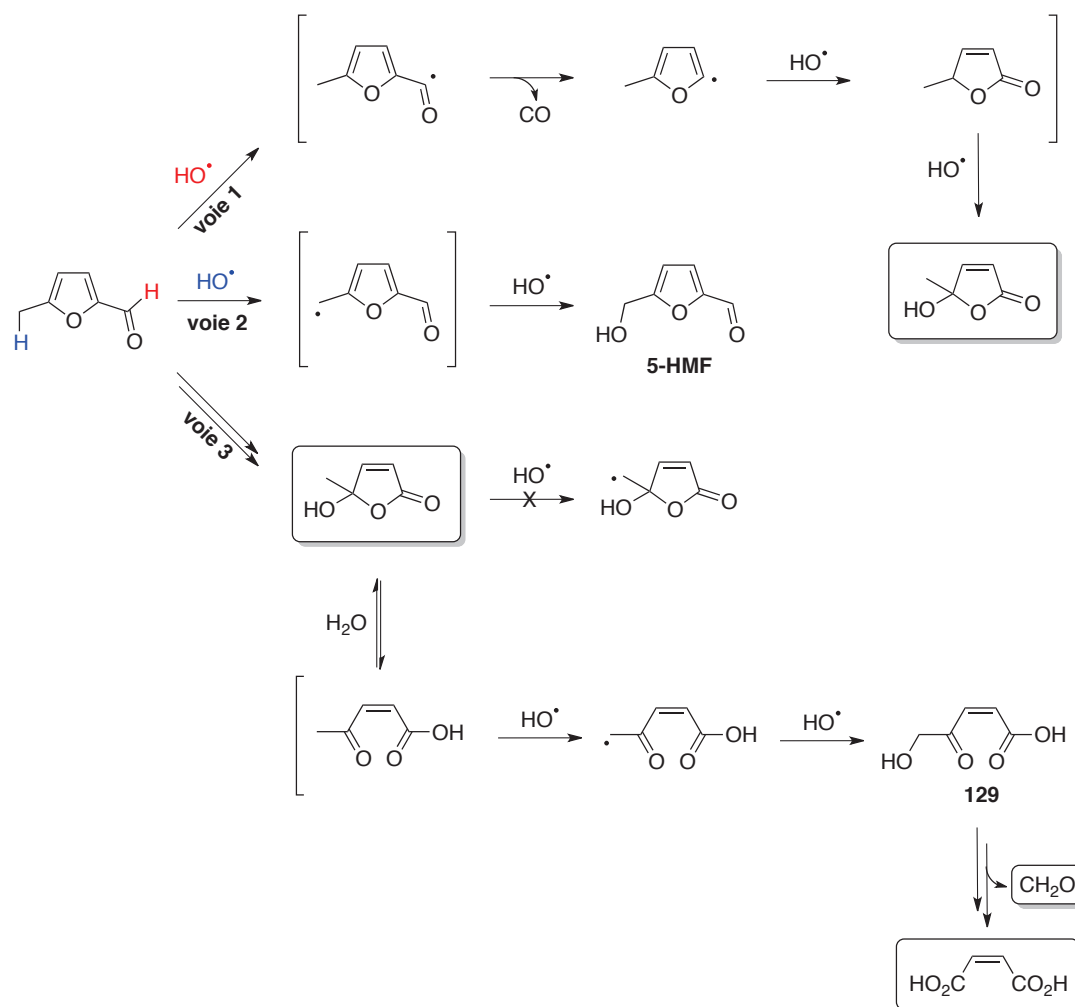


Schéma 75. Voies d'oxydation du méthyle du 5-méthylfurfural

Le formaldéhyde détecté à hauteur de 10% après 3h de réaction (quantité similaire générée par le 5-HMF au même moment) est caractéristique de l'oxydation du méthyle en hydroxyméthyle. Sa formation peut être expliquée par l'oxydation du méthyle en hydroxyméthyle. Sa formation peut être expliquée par l'oxydation de **129** en acide maléique (détaillée précédemment sur le mécanisme Schéma 74) qui génère du formaldéhyde. L'absence de formaldéhyde dans l'oxydation du furfural prouve la nécessité du substituant CH₂OH pour générer l'hydrate dans le milieu réactionnel.

Enfin, un substrat modélisant ce substituant hydroxyméthyle a été étudié.

3.2.2.4. Oxydation du furfurool

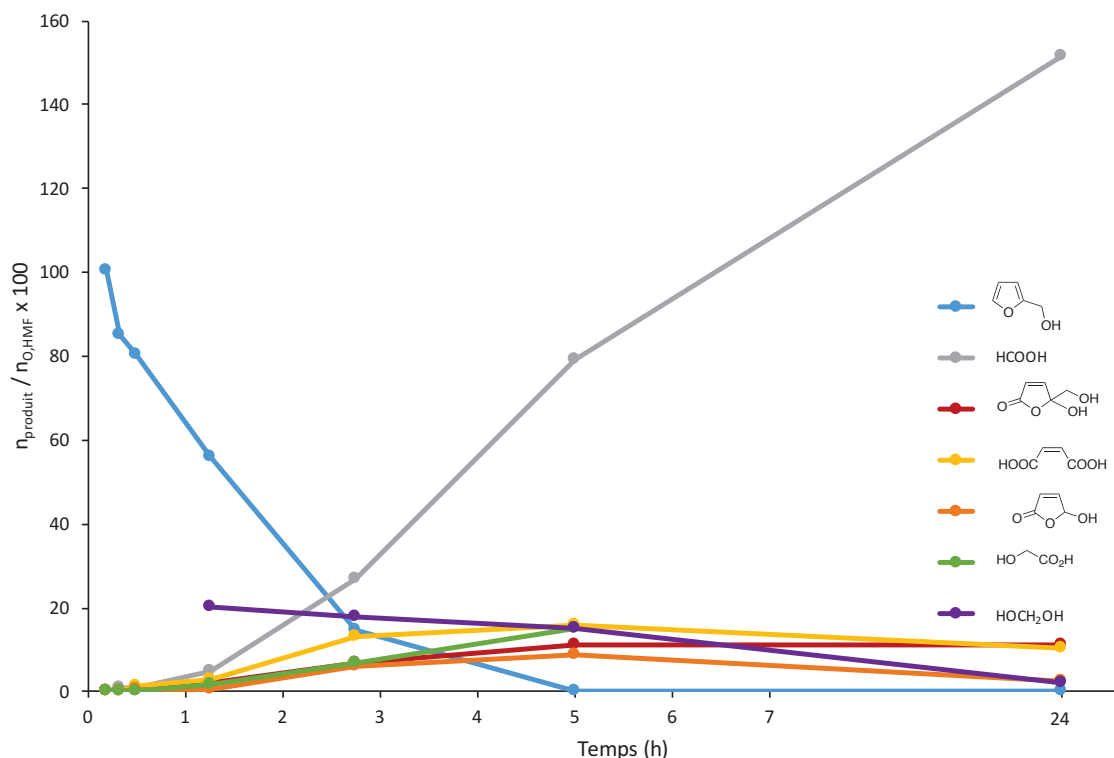


Figure 79. Suivi cinétique de l'oxydation du furfurool

L'oxydation du furfurool présente une différence notable avec l'oxydation des autres composés. La formation de l'acide formique est en effet plus lente (Figure 79). Après 3h de réaction, l'abondance en acide formique est de 28%, alors que le furfural et 5-méthylfurfural génèrent environ 85% d'acide formique, et plus de 120% pour le 5-HMF. Ainsi, l'absence de fonction aldéhyde ralentit la formation de HCO₂H. Toutefois, la quantité finale formée après 24h (151%) est proche des valeurs observées avec les autres substrats furaniques.

Le formaldéhyde est présent dans cette réaction, conformément aux hypothèses formulées précédemment sur son mécanisme de formation : le substituant hydroxyméthyle génère CH₂O. La quantité de formaldéhyde observée au cours du temps est comparable à celle observée pour le 5-HMF.

Contrairement aux autres substrats furaniques, le furfurool forme deux lactones intermédiaires observables : la 5-hydroxyfuranone et la 5-H²MF. La formation des deux furanones est explicable par le mécanisme présenté Schéma 76. Celui-ci reprend les deux premières étapes d'addition radicalaire de HO[•] sur le furfurool. L'intermédiaire **130** peut être attaqué par des radicaux oxygénés pour arracher l'hydrogène marqué en bleu. Le radical cation formé est stabilisé par délocalisation, puis est attaqué par HO[•] pour former l'hydrate du 5-H²MF. L'intermédiaire **130** peut également être attaqué

sur l'alcool primaire et former un radical alcoyle précurseur à l'élimination de formaldéhyde. Le radical formé est à nouveau piégé par HO[•] pour former l'hydrate de la 5-hydroxyfuranone.

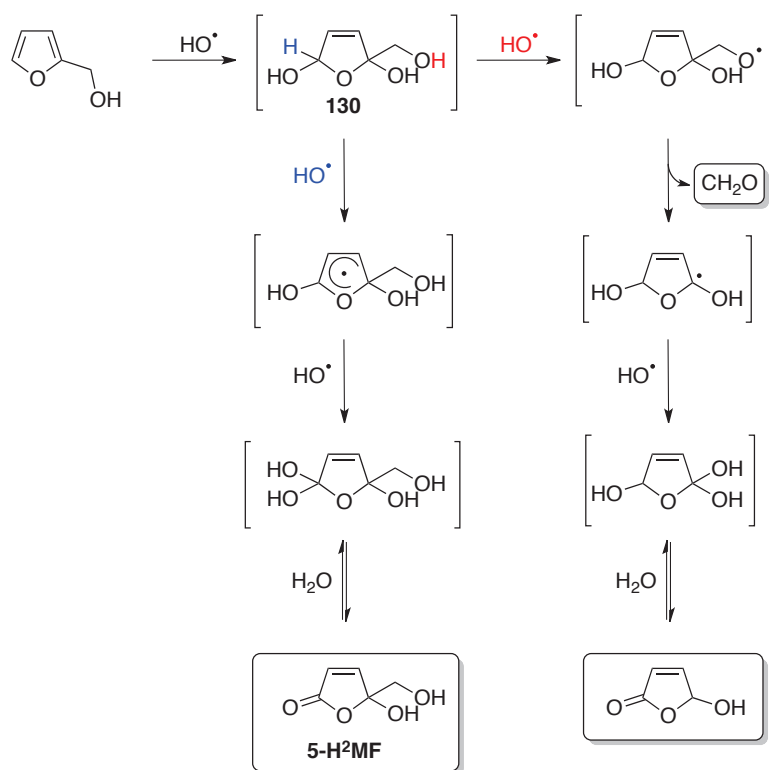


Schéma 76. Mécanisme de formation de la 5-hydroxyfuranone et de la 5-H²MF à partir du furfural

3.2.2.5. Bilan des suivis cinétiques

Les suivis cinétiques ont mis en évidence la formation très rapide d'acide formique, qui atteint pour tous les substrats une quantité très élevée en fin de réaction (entre 150% et 190% de la quantité de substrat de départ). L'acide formique est produit par la rupture de la chaîne hydroxyméthyle (généralement intermédiairement l'hydrate de formaldéhyde). Les substrats dérivés du furfural génèrent plus rapidement l'acide formique que le furfural, suggérant que la coupure du carbonyle génère l'acide formique. Ceci est proposé dans le mécanisme via la réaction de Baeyer-Villiger.

La formation d'acide formique s'accompagne de la production d'acide maléique et de furanones intermédiaires, dont la structure dépend du substrat.

La formation des furanones peut être expliquée par le mécanisme Schéma 74, ou Schéma 76 dans le cas du furfural. Toutefois, l'action de l'oxygène singulet sur les substrats formerait également ces mêmes furanones. Ainsi, il est impossible de conclure sur l'intervention ou non de ¹O₂ dans l'oxydation des dérivés furaniques.


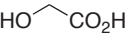
Le formaldéhyde a été mis en évidence comme produit de dégradation des furanes possédant le substituant hydroxyméthyle ou méthyle. Ceci confirme la partie du mécanisme proposant l'élimination de CH₂O à partir du substituant hydroxyméthyle.

Enfin, l'acide glycolique a été mis en évidence comme produit de suroxydation de l'acide maléique. En effet, l'acide maléique et les furanones peuvent être considérées comme des intermédiaires, l'acide formique étant le produit d'oxydation ultime, dont la quantité formée a toujours été observée croissante.

Afin de vérifier cette hypothèse, des tests complémentaires ont été réalisés dans des conditions plus poussées afin d'essayer de convertir totalement les furanones et l'acide maléique en acide formique.

3.2.3. Oxydations en conditions poussées

Pour forcer l'avancement de la réaction, la quantité de peroxyde d'hydrogène a été doublée à 20 équivalents d'une part, et la charge catalytique augmentée à 4 mol% d'autre part. Cela permet aussi de cerner la source du manque d'avancement avec 10 équivalents de H₂O₂ et 1 mol% de catalyseur. Les résultats obtenus par RMN ¹H après 24h de réaction sont consignés Tableau 29. Les conditions 1 mol% **107a**+VOSO₄ et 10 équivalents H₂O₂ sont rappelées pour comparaison. Tous les tests ont montré une conversion totale du substrat.

Substrat	Charge catalytique 107a +VOSO ₄	Quantité H ₂ O ₂	HCO ₂ H	Furanone		
5-HMF	1 mol%	10 éq.	192	22	20	20
	4 mol%	10 éq.	179	25	24	n.d.
	1 mol%	20 éq.	219	8	10	18
Furfural	1 mol%	10 éq.	175	20	19	13
	4 mol%	10 éq.	183	13	11	n.d.
	1 mol%	20 éq.	202	7	20	12
5-méthyl Furfural	1 mol%	10 éq.	154	23	6	n.d.
	4 mol%	10 éq.	178	8	6	n.d.
	1 mol%	20 éq.	191	7	4	22
Furfurol	1 mol%	10 éq.	151	14*	11	n.d.
	4 mol%	10 éq.	135	18*	8	n.d.
	1 mol%	20 éq.	144	12*	2	19

n.d. : non-déterminé, pic superposé à H₂O. * Mélange de 5-hydroxyfuranone et 5-H²MF

Tableau 29. Oxydation des substrats furaniques en conditions poussées

Le 5-HMF, le furfural et le 5-méthylfurfural présentent un comportement similaire face aux conditions plus poussées. L'augmentation de la charge catalytique à 4 mol% influe relativement peu sur l'abondance des produits d'oxydation. En revanche, le doublement de la quantité de H₂O₂ à 20

équivalents permet de réduire significativement la quantité de furanone, en moyenne divisée par trois par rapport aux réactions menées avec 10 équivalents.

La quantité d'acide maléique baisse également ou stagne. Ceci est expliqué par l'oxydation des furanones qui produisent de l'acide maléique. Il est difficile de commenter l'évolution de la quantité d'acide glycolique en raison de la superposition de son signal avec H₂O en RMN ¹H.

Enfin, l'oxydation du furfurol montre une quantité d'acide formique relativement constante (entre 135% et 151%) selon les conditions employées. En revanche, la consommation de l'acide maléique est pratiquement totale avec 20 équivalents de H₂O₂ montrant l'effet bénéfique de l'augmentation de la quantité de peroxyde d'hydrogène pour oxyder les intermédiaires.

En conclusion, les radicaux oxygénés générés par H₂O₂ avec un catalyseur de vanadium réagissent sur les substrats furaniques pour produire de nombreux intermédiaires, tels que l'acide maléique et des furanones. Ces produits d'oxydation réagissent avec l'excès de radicaux oxygénés pour tendre à la dégradation totale et à la production d'espèces oxydées ultimes, telles que l'acide formique, CO ou CO₂. Le peroxyde d'hydrogène aqueux couplé à un sel de vanadium n'est pas un bon réactif pour l'oxydation des furaniques, les produits de réactions n'étant pas valorisables.

Enfin, les résultats en catalyse ont confirmé l'absence de complexe dans le composé **107a+VOSO₄**. Celui-ci a présenté une activité catalytique par le sulfate de vanadyle libre.

Sans transition, un autre type de complexe de dipyrrométhène bis-triazole a ensuite été étudié dans le cadre de cette thèse, le BODIPY.

4. Synthèse et étude des BODIPYs bis-triazole

La synthèse d'une nouvelle famille de dipyrrométhènes bis-triazole nous a conduit à préparer les complexes difluoroboryle correspondants. Comme décrit dans le Chapitre 1.3, les BODIPYs possèdent de nombreuses applications par leur propriété de fluorescence. C'est dans ce cadre qu'une famille de BODIPYs bis-triazole a été synthétisée, caractérisée par la mesure de leurs propriétés optiques et appliquée au marquage fluorescent de cellules.

Dans un premier temps, un état de l'art sur les BODIPYs possédant un ou deux triazoles branchés sur le squelette DPM est présenté.

4.1. Etat de l'art des BODIPYs triazoles

Dans cette partie, nous traiterons des BODIPYs décrits dans la littérature possédant un triazole directement branché au cœur DPM. En effet, de nombreux exemples utilisent le triazole comme outil de liaison pour relier le DPM à une autre molécule, sans conjugaison entre les deux parties.^{223,224}

L'intérêt ici est de mettre en perspective la structure BODIPY bis-triazole à celles décrites dans la littérature. Pour cela, nous nous limiterons aux triazoles reliés aux positions α .

On distingue deux familles de composés : les C-C ou les C-N BODIPY-triazole (Figure 80).

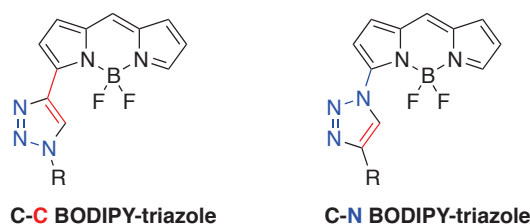


Figure 80. Modes de liaison C-C et C-N des BODIPYs-triazole

La famille des C-N BODIPYs-triazole présente un avantage synthétique notable. Le groupement azoture peut être introduit par S_NAr selon la méthode présentée Chapitre 1.3.2.3.2. L' α -azido-BODIPY formé est stable, et peut être engagé dans une réaction de *Click*. C'est par cette méthode que les trois BODIPYs présentés Figure 81 ont été synthétisés.

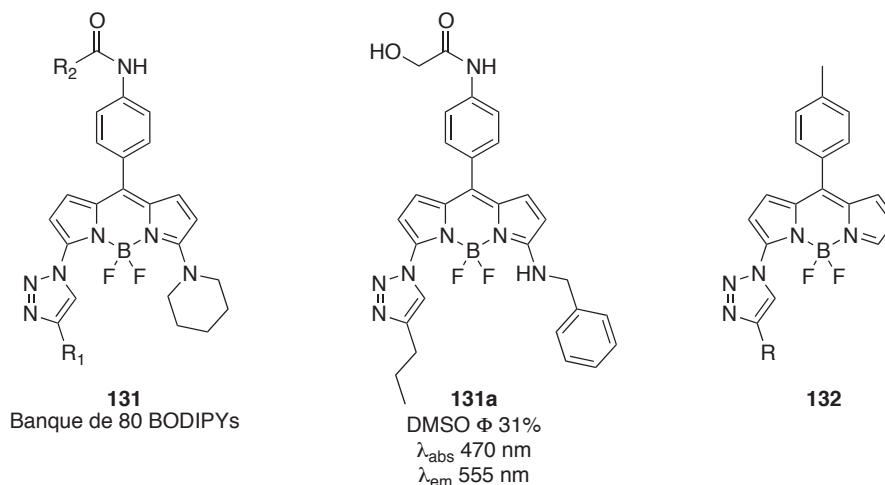


Figure 81. Exemples de C-N BODIPY-triazole

Chang *et coll.* ont synthétisé une banque de 80 BODIPYs différents **131**, composés de 40 substituants R_1 , alors que R_2 se décline en deux types d'acétamides.²²⁵ Par une technique d'immobilisation sur résine, l'introduction de l'azoture, de la pipéridine et du groupement R_1 a pu se faire par trois

²²³ H.R.A. Golf, A.M. Oltmanns, D.H. Trieu, H.-U. Reissig, A. Wiehe, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4224.

²²⁴ N.W. Smith, A. Alonso, C.M. Brown, S.V. Dzyuba, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2012**, 391, 1455.

²²⁵ J.-C. Er, M.K. Tang, C.G. Chia, H. Liew, M. Vendrell, Y.-T. Chang, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 2168.

réactions successives sans purification, suivies du décrochage du support polymérique. Cette famille de BODIPYs présente un déplacement de Stokes important (jusqu'à 140 nm), particulièrement avec les substituants R_1 donneurs. Néanmoins, la fluorescence des BODIPYs méso-aniline libres est totalement « quenchée » par transfert d'électron photo-induit. C'est pourquoi les auteurs ont réalisé l'acétamidation (par R_2CO) de cette position. Après « screening » des différentes positions (α , α' et acétamide), le dérivé **131a** s'est avéré efficace pour le marquage fluorescent des neurones vivants.²²⁶

Talukdar *et coll.* ont aussi préparé une banque de C-N BODIPYs-triazole portant des substituants lipophiles (R = aromatique, hétéroaromatique, sucre, cholestérol). Ces composés ont été testés comme marqueurs fluorescents de cellules HeLa.²²⁷

Les C-C BODIPYs-triazole Figure 82 sont peu décrits dans la littérature. Généralement monosubstitués en α , **133** et **134** ont également été synthétisés avec le groupement triazolique en position β . **133** a été conçu comme détecteur de réactions de *Click*.²²⁸ L'alcyne correspondant et l'adduit *Click* **133** présentent des propriétés optiques très différentes, **133** ayant un shift bathochrome de 60 nm par rapport à l'alcyne vrai correspondant.

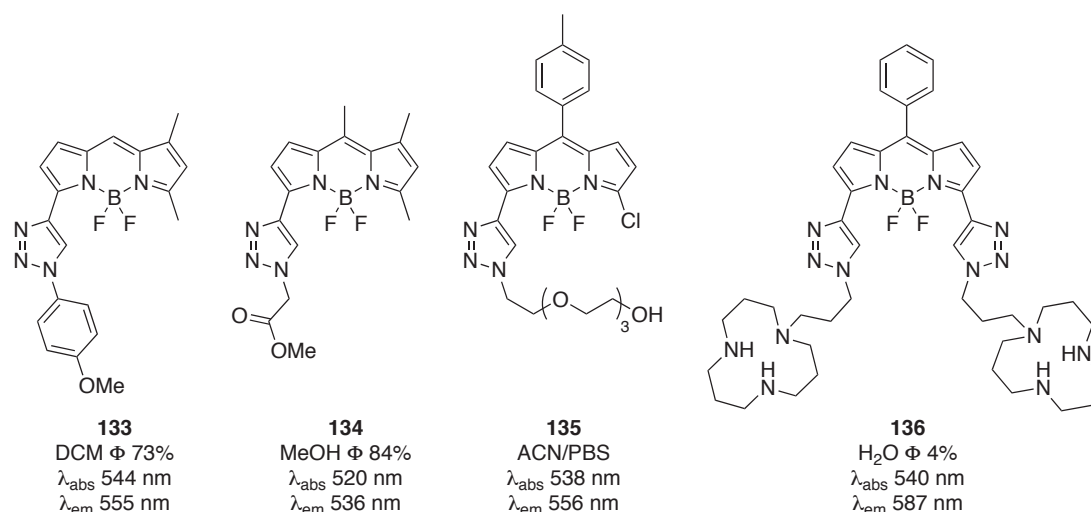


Figure 82. Exemples de C-C BODIPYs-triazole

Dans la continuité de l'étude de l'effet donneur des alcynes en position α et β discutée Figure 15, Dehaen *et coll.* ont réalisé une réaction *Click* sur les alcynes vrais pour fournir **134**.⁸⁸ Yang *et coll.* ont développé le BODIPY chloré **135** afin d'obtenir un détecteur sélectif du glutathion.²²⁹ L'attaque du thiol est irréversible par S_NAr sur la position α -halogénée et s'accompagne d'une augmentation de l'intensité de fluorescence proportionnelle à la concentration en glutathion. Les réactions sont

²²⁶ J.-C. Er, C. Leong, C.-L. Teoh, Q. Yuan, P. Merchant, M. Dunn, D. Sulzer, D. Sames, A. Bhingé, D. Kim, S.-M. Kim, M.-H. Yoon, L.W. Stanton, S.-H. Je, S.-W. Yun, Y.-T. Chang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2442.

²²⁷ D.P. Chauhan, T. Saha, M. Lahiri, P. Talukdar, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 244.

²²⁸ M. Wirtz, A. Grüter, P. Rebmann, T. Dier, D.A. Volmer, V. Huch, G. Jung, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12694.

²²⁹ L.-Y. Niu, Y.-S. Guan, L.-Z. Wu, C.-H. Tung, Q.-Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18928.

réalisées dans le PBS (*Phosphate Buffered Saline*) avec 5% d'acétonitrile, le dérivé **135** voit son hydrosolubilité augmentée grâce à la chaîne triéthylène glycol.

Enfin, Zhang *et al.* ont décrit la synthèse du BODIPY bis-triazole **136** détecteur d'ions Cu^{II} .¹⁶³ Par transfert d'électrons photo-induit, la chélation du cuivre (II) à l'aza-éther couronne entraîne une chute de la fluorescence de 4% à 0,4%. La synthèse de ce BODIPY a été discutée précédemment (Chapitre 2.3.2), réalisée à partir du dialcyne vrai.

Ainsi, l'état de l'art est davantage développé en direction des C-N BODIPYs-triazole, dû à la facilité d'accès synthétique. Néanmoins, quelques exemples de C-C BODIPYs-monotriazole sont décrits, et un C-C BODIPY bis-triazole. C'est dans ce contexte que nous avons travaillé sur la famille des C-C BODIPYs bis-triazole, liposolubles et hydrosolubles.

4.2. Synthèse et propriétés optiques des BODIPYs bis-triazole

4.2.1. Synthèse de BODIPYs liposolubles

Dans un premier temps, nous avons réalisé la synthèse des BODIPYs lipophiles. Les DPT bis-hexyle **107a** et bis-hexényle **107b** ont été traités par $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ avec la base de Hünig dans le dichlorométhane (Schéma 77), conditions classiques de formation du BODIPY.^{35,36}

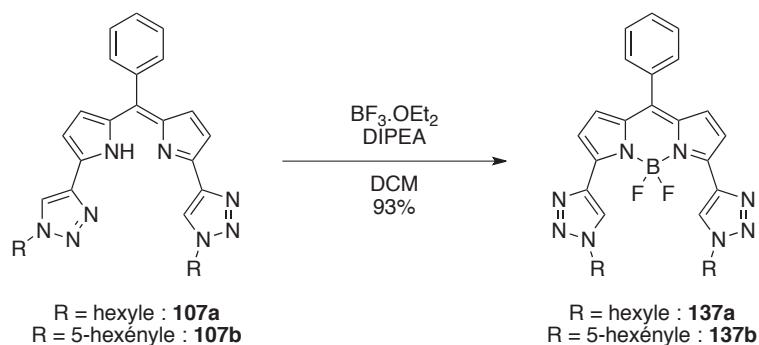


Schéma 77. Synthèse des BODIPYs bis-triazole lipophiles

Les deux DPT ont donné les BODIPYs correspondants avec le même excellent rendement de 93%. **137a** et **137b** présentent une fluorescence très intense dans le dichlorométhane, dans lequel ils sont très solubles. Les propriétés optiques des deux BODIPYs formés ont été mesurées à l'ENS de Lyon en collaboration avec les Dr. Olivier Maury et Simon Pascal et sont reportées dans le Tableau 30.

BODIPY	Solvant	λ_{\max} (nm)	λ_{em} (nm)	ϵ (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)	Φ^a (%)	τ^b (ns)	k_R (10 ⁶ s ⁻¹)	k_{NR} (10 ⁶ s ⁻¹)
137a	DCM	583	598	67 000	> 95	6,9	138	7,2
137b	DCM	583	596	83 900	> 95	6,5	146	7,7

^aEtalon interne : crésyl violet ($\Phi = 0,55$ dans MeOH). ^bExcitation NanoLED à 490 nm

Tableau 30. Propriétés optiques des BODIPYs **137a** et **137b**

Les deux fluorophores ont été étudiés dans le dichlorométhane et présentent des propriétés optiques très proches. En effet, l'introduction d'un alcène terminal sur la chaîne hexyle n'a pas d'influence sur le fluorophore. L'émission maximale proche de 600 nm correspond à l'émission de la couleur rouge. Le faible déplacement de Stokes (≈ 15 nm), ainsi que la finesse des bandes d'absorption et d'émission, sont une caractéristique générale des BODIPYs. On relève également un excellent rendement quantique, évalué à 100%, mais considéré comme supérieur à 95% dû à la marge d'erreur expérimentale.

Les excellentes propriétés optiques de **137a** et **137b**, notamment en termes de rendement quantique, peuvent être expliquées par l'analyse conformationnelle du BODIPY à l'état solide ainsi qu'à l'état liquide. **137a** a été obtenu sous forme de monocristaux centimétriques, de qualité suffisante pour être analysés par diffraction des rayons X (Figure 83).

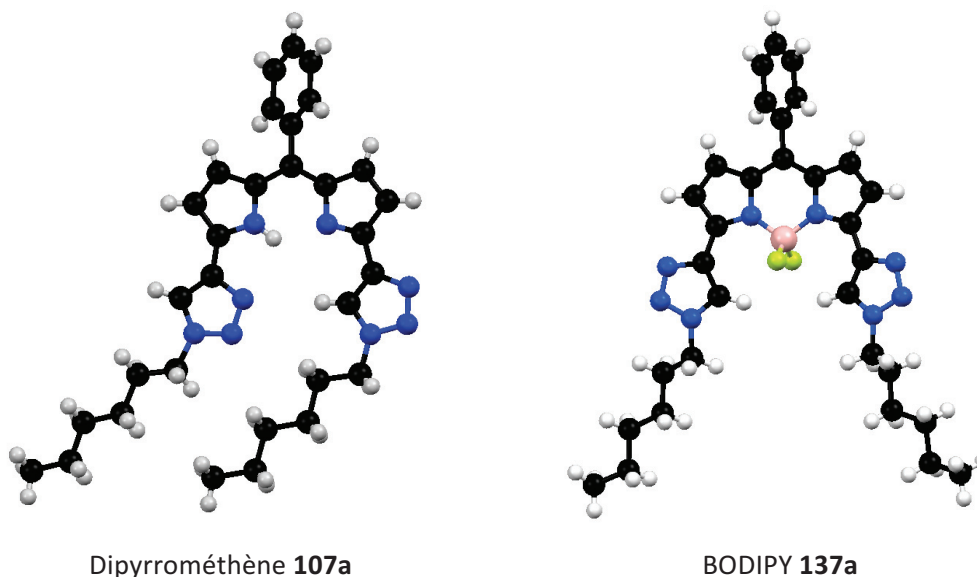


Figure 83. Structure de **107a** et **137a** obtenu par diffraction des rayons X.

A l'image du DPT **107a**, le BODIPY **137a** présente une structure dipyrrométhène bis-triazole pratiquement plane, autorisant la conjugaison électronique sur les quatre cycles. En effet, les deux angles de torsion entre le DPM et les triazoles sont inférieurs à 10°. De même, le substituant méso-phényle forme un angle dièdre de 51° avec le reste du DPM, là où **107a** présente un angle dièdre de 50°. En revanche, on note une différence majeure dans la conformation des triazoles.

Le DPM **107a** présente une conformation plane bloquée par la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire C-H-N. En revanche, **137a** pointe les deux liaisons C-H triazoliques vers le centre du BODIPY. Cela suggère l'établissement d'une nouvelle liaison hydrogène, de type C-H-F. Les distances mesurées entre le proton triazolique et les atomes de fluor du BODIPY sont comprises entre 2,4 Å et 2,6 Å. Cette distance est compatible avec l'établissement d'une liaison hydrogène.²³⁰

L'observation faite à l'état solide est corroborée par l'analyse par spectroscopie RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **137a** en solution. En effet, l'atome de carbone portant le proton triazolique apparaît sous la forme d'un triplet avec une constante de 11,3 Hz (Figure 84). Cette constante est attribuable à un couplage à travers l'espace entre l'atome de carbone et les deux atomes de fluor du BODIPY.²³¹ Burgess *et coll.* ont montré que ce type de couplage peut atteindre une constante maximale de 11,4 Hz dans le cas d'une molécule pour laquelle la conformation est bloquée par annulation. Ce type de couplage a aussi été décrit, notamment sur des α -thiénylBODIPYs avec un couplage allant jusqu'à 7,3 Hz.²³²

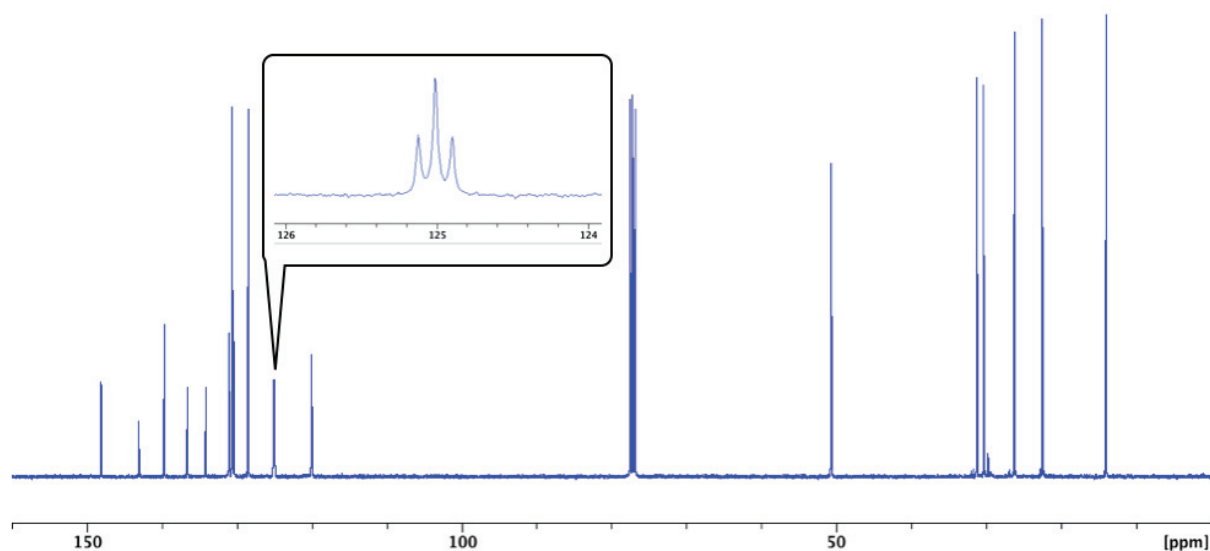


Figure 84. Spectre RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **137a** dans CDCl_3

La présence de ce triplet prouve une très grande proximité du C-H triazolique et les atomes de fluor du BODIPY. Ainsi, la liaison hydrogène observée à l'état solide par DRX sur cristal est également présente en solution dans le chloroforme. Nous pouvons donc conclure à une conformation bloquée du BODIPY **137a** à l'état solide, comme dans le chloroforme, grâce de puissantes liaisons hydrogène intramoléculaires.

Le blocage de la conformation a une très grande influence sur le rendement quantique du BODIPY. En effet, comme discuté précédemment pour la position méso Chapitre 1.3.2.3.1, le blocage

²³⁰ E. Espinosa, E. Molins, C. Lecomte, *Chem. Phys. Lett.* **1998**, 285, 170.

²³¹ J. Chen, J. Reibenspies, A. Derecskei-Kovacs, K. Burgess, *Chem. Commun.* **1999**, 2501.

²³² Q. Bellier, F. Dalier, E. Jeanneau, O. Maury, C. Andraud, *New J. Chem.* **2012**, 36, 768.

conformationnel d'un fluorophore limite la perte d'énergie via des désexcitations non-radiatives dues notamment aux rotations. Dans notre cas, la rotation n'est pas permise. Cela explique probablement la valeur du rendement quantique particulièrement élevée et de la constante de désexcitation non-radiative k_{NR} particulièrement basse à environ $7,5 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$.

Compte tenu de ces résultats encourageants, la synthèse de BODIPYs bis-triazole a été étendue vers des molécules hydrosolubles.

4.2.2. Synthèse de BODIPYs hydrophiles

Le choix de la chaîne hexényle s'est fait dans le but de post-fonctionnaliser **137b**. Dans un premier temps, l'hydrosolubilisation a été testée par des groupements non-ioniques tels que des sucres.

La stratégie a consisté à transformer l'alcène terminal en époxyde, puis à ouvrir celui-ci par la glucosamine afin d'obtenir un BODIPY poly-hydroxylé (Schéma 78).

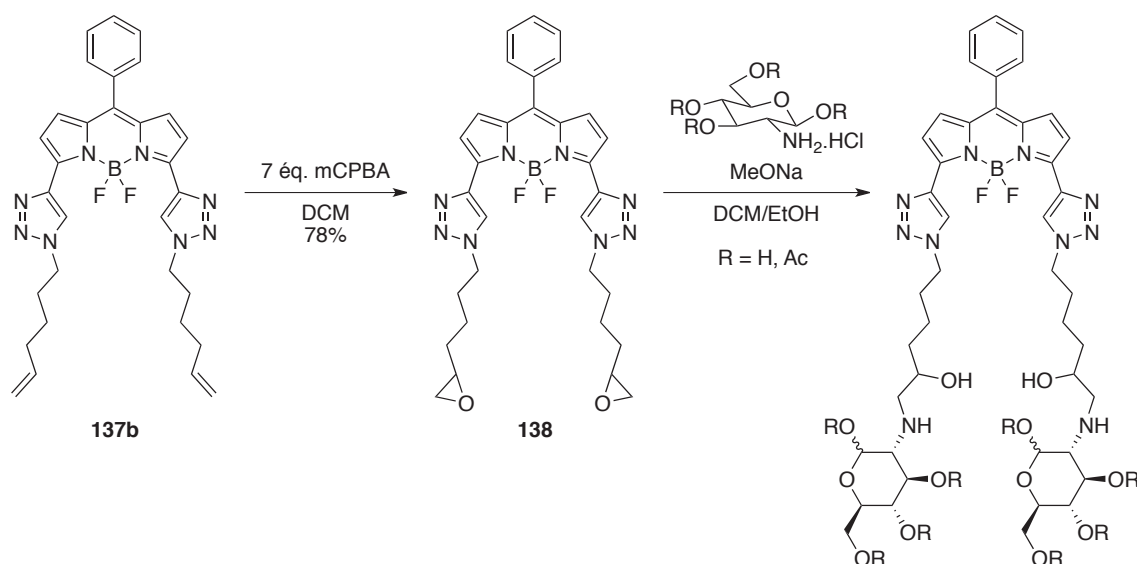


Schéma 78. Bis-époxydation et ouverture par dérivés de la glucosamine

Le bis-époxyde a été obtenu avec un rendement de 78% dans des conditions classiques d'époxydation par mCPBA dans le dichlorométhane. Toutefois, il est nécessaire de réaliser la réaction avec un large excès de peracide pour obtenir la meilleure conversion en bis-époxyde. Différentes conditions d'ouverture par la glucosamine ont été testées (Tableau 31).

Sucre	Sucre (éq.)	Base (éq.)	Additif	Température (°C)	Observations
(HO) ₄ GlcNH ₂ .HCl	5	4	/	40→60	Très faible conversion après 5 jours
(HO) ₄ GlcNH ₂ .HCl	5	4	3,5 éq. LiBr	60	Aucune réaction
(AcO) ₄ GlcNH ₂ .HCl	5	4	/	60	Aucune réaction

Tableau 31. Recherche des conditions d'ouverture de l'époxyde **138** par un dérivé de la glucosamine

Dans un premier temps, **138** a été mis en réaction avec le chlorhydrate de glucosamine. Le sucre est additionné en large excès, accompagné de méthanolate de sodium comme base générant la glucosamine neutre dans le milieu. Le dichlorométhane est nécessaire à la solubilisation de **138**, alors que l'éthanol permet la dissolution de la glucosamine. La réaction a d'abord été lancée à 40°C sans résultat, puis à 60°C avec une très faible conversion de **138**, même après plusieurs jours. Le suivi de la réaction se fait en CCM. Afin d'activer l'époxyde sans protonner l'amine ou les triazoles, les acides de Brønsted n'ont pas été utilisés. En revanche, le bromure de lithium a été testé comme additif, à nouveau sans succès. La formation de liaisons hydrogène intramoléculaires dans la glucosamine est soupçonnée de diminuer la nucléophilie de l'amine. C'est pourquoi la glucosamine O-acétylée a été utilisée. Dans les mêmes conditions que précédemment, aucune réaction n'a été observée.

Suite à cet échec, une autre voie de synthèse a été employée. La tétra-O-acétylglucosamine a été acylée par le chlorure d'acryloyle.²³³ L'acrylamide formé possède un alcène activé, bon candidat pour la métathèse d'oléfine. Un large excès de sucre (20 équivalents) a été employé pour réaliser la métathèse croisée avec **139**, catalysée par le catalyseur de Grubbs II, conformément à la méthode employée par Astruc *et coll.* (Schéma 79).²³⁴

²³³ S. Masuko, S. Bera, D.E. Green, M. Weïwer, J. Liu, P.L. DeAngelis, R.J. Lindardt, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1449.

²³⁴ C. Ornelas, D. Méry, J.-C. Blais, E. Cloutet, J. Ruiz, D. Astruc, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7399.

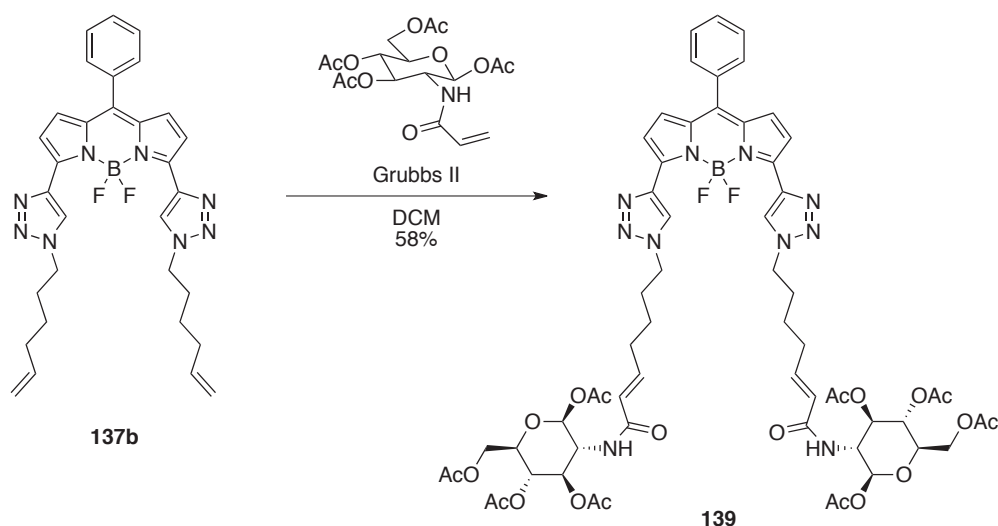


Schéma 79. Méthathèse croisée du dérivé acylé de la glucosamine avec **137b**

Le BODIPY **139** a été obtenu avec un rendement de 58%. Toutefois, **139** n'est pas hydrosoluble. Les groupements protecteurs acétyles doivent être retirés par une méthode douce. Plusieurs essais ont été réalisés avec la lithine ou dans les conditions de Zemplen (MeONa dans MeOH). Lors de tous ces essais, l'anion fluorure (observé par RMN ^{19}F) est présent dans le milieu réactionnel. Ceci signale l'attaque nucléophile des réactifs de désacétylation (HO^- ou CH_3O^-) sur l'atome de bore, éliminant F^- dans la solution. Les différents essais n'ont pas permis de trouver des conditions permettant la déprotection des alcools sans dégradation du complexe BF_2 du BODIPY.

Compte tenu des difficultés pour introduire les sucres sur le BODIPY et/ou les déprotéger, la solubilisation par des groupements ioniques a été choisie. La littérature fait état de nombreux groupements ioniques hydrosolubilisants, tels que les bétaines, les sulfonates, les phosphonates etc. présentés Chapitre 1.3.2.4. Nous avons voulu utiliser un groupement solubilisant, qui, d'après la littérature, ne semble pas avoir été utilisé sur les BODIPYs : le groupement sulfate ROSO_3^- .

Pour réaliser cette réaction, les alcènes terminaux de **137b** doivent être transformés en alcools, en l'occurrence en diol par dihydroxylation (Schéma 80).²³⁵ Le tétraol **140** est obtenu avec un rendement acceptable de 67%. Enfin, **140** est sulfaté par action de SO_3 sur les alcools. Pour maîtriser la quantité de SO_3 apportée dans le milieu, le complexe solide triéthylamine – SO_3 ($\text{TEA} \cdot \text{SO}_3$) a été employé.²³⁶

²³⁵ G.A. Molander, R. Figueroa, *Org. Lett.* **2006**, 8, 75.

²³⁶ E.-A. Raiber, J.A. Wilkinson, F. Manetti, M. Botta, J. Deakin, J. Gallagher, M. Lyon, S.W. Ducki, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 6321.

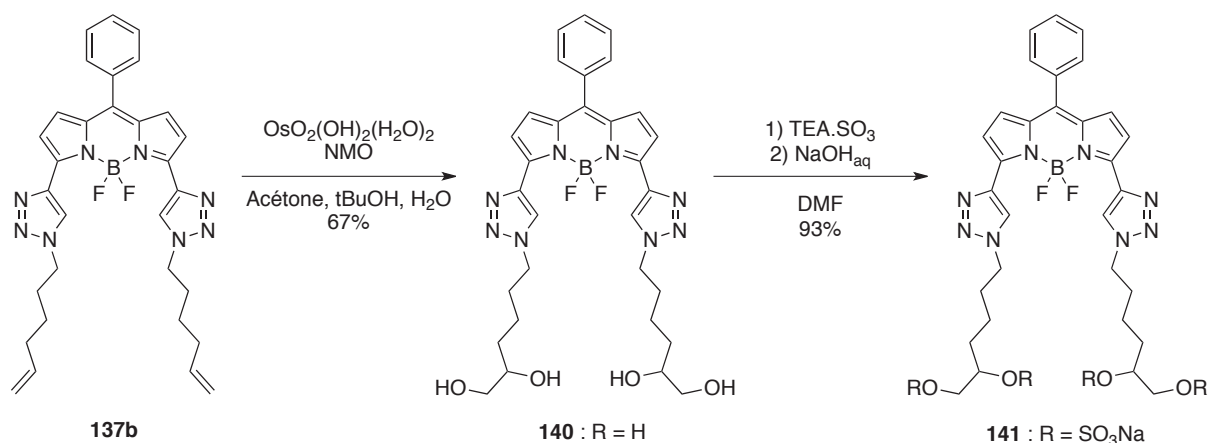


Schéma 80. Synthèse du BODIPY tétrasulfaté via dihydroxylation

Un très large excès de TEA.SO₃ est nécessaire pour réaliser la sulfatation totale de **140**. Ensuite, le sulfate de triéthylammonium est transformé en sulfate de sodium par action d'une solution de soude à 0,1 N. La soude détruit d'excès de TEA.SO₃ sans attaquer le BODIPY, générant le sulfate de sodium Na₂SO₄ et la triéthylamine éliminable par évaporation à sec. Le sulfate **141** pur est obtenu après purification par dialyse.

Le tube de dialyse est constitué d'une membrane polymère poreuse aux molécules selon leur taille. En l'occurrence, le tube est annoncé par le fabricant avec une limite de perméabilité aux composés de masse entre 100 et 500 Da. Dans notre cas, les sels inorganiques (NaOH et Na₂SO₄) ont une masse inférieure à 100 Da alors que **141** a une masse molaire supérieure à 1000 g.mol⁻¹. Ainsi, les sels inorganiques franchissent la membrane, alors que **141** demeure à l'intérieur du tube.

Cette méthode a été efficace et a permis d'obtenir **141** avec un excellent rendement de 93%.

Les propriétés optiques du tétraol **140** et du tétrasulfate **141** sont reportées Tableau 32.

BODIPY	Solvant	λ_{max} (nm)	λ_{em} (nm)	ϵ (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)	Φ^a (%)	τ^b (ns)	k_R (10 ⁶ s ⁻¹)	k_{NR} (10 ⁶ s ⁻¹)
140	MeOH	575	590	72 700	86	6,8	126	20,6
	MeOH	576	595	64 000	93	7,8	119	8,9
141	H ₂ O	569	590	61 000	81	6,9	117	27,5
	DMF	586	606	/	/	8,1	/	/
	DMSO	586	604	/	/	6,8	/	/

^aEtalon interne : crésyl violet ($\Phi = 0,55$ dans MeOH). ^bExcitation NanoLED à 490 nm.

Tableau 32. Propriétés optiques des BODIPYs **140** et **141**

Le tétraol **140** n'est pas soluble dans l'eau. Ainsi ses propriétés optiques ont été mesurées dans le méthanol. Les propriétés optiques de **140** sont proches de celles de **137b**, avec un léger décalage hypsochrome de l'absorption et de l'émission de 8 nm et 5 nm respectivement pouvant être dû aux

effets de solvatochromie. Une faible chute du rendement quantique est à noter. Celle-ci peut être expliquée par une augmentation des désexcitations non-radiatives dont la constante k_{NR} a triplé par rapport à **137b** alors que k_R est stable. Le solvant protique réduit la force des liaisons hydrogène intramoléculaires, le méthanol pouvant rentrer en jeu dans la formation de liaisons H avec les triazoles.

Le BODIPY tétrasulfaté **141** est soluble dans l'eau (solubilité > 0,1 M), la RMN a été réalisée dans D₂O. Les propriétés optiques de **141** ont été mesurées dans plusieurs solvants afin de constater les effets de solvatochromie. Ainsi, l'émission maximale varie d'environ 10 nm selon la nature du solvant dans lequel **141** est dissous. L'eau est le solvant pour lequel la longueur d'onde d'émission est la plus basse avec $\lambda_{em} = 590$ nm. En terme de rendement quantique, Φ est très élevé dans le méthanol (93%) avec une faible constante k_{NR} . En revanche, l'hydrosolubilisation engendre une légère perte de rendement quantique ($\Phi = 81\%$) par augmentation des désexcitations non-radiatives. Ainsi, l'eau est un solvant favorisant les désexcitations non-radiatives, avec plus de puissance que le méthanol.

Fan *et al.* ont résumé les principales techniques d'hydrosolubilisation, s'appuyant sur de nombreux exemples de la littérature.⁹⁴ Il existerait assez peu de BODIPYs hydrosolubles présentant une émission proche de 600 nm dans l'eau. La majorité des BODIPYs développés par Ziessel sont substitués de bétaines, groupement hydrosolubilisant le plus efficace. Ils émettent à partir de 650 nm avec un rendement quantique ne dépassant pas 60%.^{94,237,238,239} Néanmoins, deux exemples de BODIPY α -fonctionnalisés, émettant proche de 600 nm sont décrits par Meltola *et al.* (Figure 85).²⁴⁰ Ils sont hydrosolubilisés par une chaîne peptidique sulfonée. **142** et **143** présentent respectivement un rendement quantique de 18% et 41% dans l'eau.

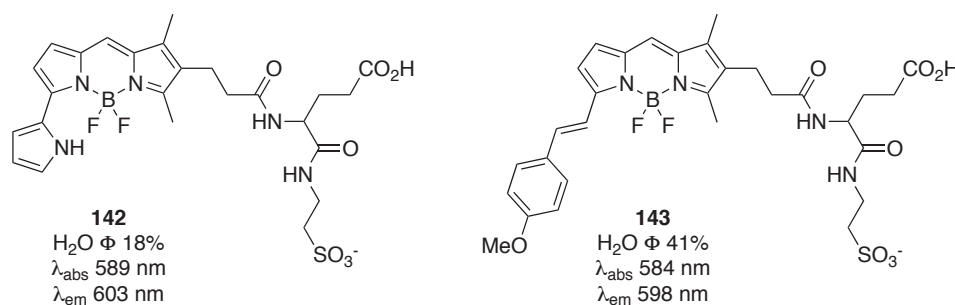


Figure 85. Exemples de BODIPYs hydrosolubles à émission proche de 600 nm dans l'eau

²³⁷ A. Poirel, P. Retailleau, A. De Nicola, R. Ziessel, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1252.

²³⁸ S. Niu, C. Massif, G. Ulrich, P.-Y. Renard, A. Romieu, R. Ziessel, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7229.

²³⁹ T. Bura, R. Ziessel, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3072.

²⁴⁰ N.J. Meltola, R. Wahlroos, A.E. Soini, *J. Fluoresc.* **2004**, *14*, 635.

Ainsi, notre BODIPY **141** est compétitif par son rendement quantique élevé dans l'eau dans cette gamme de longueur d'onde d'émission.

En bilan, plusieurs fluorophores ont été synthétisés. Les BODIPYs liposolubles **137a**, **137b**, **139** et **140** ont été synthétisés, alors qu'un BODIPY hydrosoluble **141** a été obtenu par tétrasulfatation. L'analyse des propriétés optiques de ces BODIPYs a montré une émission autour de 600 nm avec d'excellents rendements quantiques, y compris dans l'eau. Trois de ces composés ont été étudiés comme potentiels marqueurs cellulaires.

4.3. Valorisation des BODIPYs bis-triazole en marquage cellulaire

4.3.1. Méthodes employées

Pour réaliser le marquage fluorescent, les conditions utilisées par Talukdar *et coll.* ont été reprises.²²⁷ L'auteur réalise le marquage de cellules HeLa (cellules cancéreuses du col de l'utérus) par différents BODIPYs. Pour surmonter les problèmes de solubilité des fluorophores hydrophobes, 0,1% de DMSO est employé pour solubiliser le BODIPY.

Les tests de perméabilité ont été réalisés en collaboration avec Dr. Guillaume Octobre de l'équipe GEMBAS (ICBMS) de l'Université de Lyon 1. Ils se déroulent en deux étapes.

Dans un premier temps, les tests de perméabilité sont réalisés. Les cellules HeLa sont incubées avec différentes concentrations de fluorophore pendant 15 min à 37°C. Pour introduire les BODIPYs hydrophobes dans le milieu de culture (DMEM), ceux-ci sont dissous dans le DMSO. Une concentration en DMSO dans le DMEM de 1% est appliquée pour ne pas affecter la paroi cellulaire. Après 15 min, le milieu de culture est éliminé, les cellules lavées deux fois par le DMEM puis observées sous microscope à épifluorescence.

Afin de localiser un marquage plus précisément dans la cellule, des marqueurs spécifiques peuvent être employés. Par exemple, le DAPI (4',6-diamino-2-phénylindole) permet de marquer par sa fluorescence bleue le noyau des cellules par intercalation dans l'ADN.²²⁷

Dans un deuxième temps, la cytotoxicité du BODIPY testé doit être déterminée. La DL₅₀ est la valeur qui permet de caractériser la toxicité des composés pour la cellule. Pour cela, une concentration croissante de BODIPY est mise à incuber avec les cellules pendant 1 h. Ensuite, il s'agit de déterminer le nombre de cellules vivantes et le nombre de cellules mortes. Un marqueur fluorescent spécifique des cellules vivantes est employé. La calcéine, non-fluorescente, est mise à incuber 10 min avec les cellules. Les cellules vivantes possèdent une activité enzymatique importante, notamment des estérases, qui vont transformer la calcéine non-fluorescente en un dérivé de la fluorescéine très

fluorescent. Ainsi, les cellules vivantes seront révélées par leur intense fluorescence. Les cellules mortes, quant à elles, restent éteintes. Un fluorimètre est ensuite utilisé pour mesurer la quantité de lumière émise par les échantillons, traduisant l'abondance de cellules vivantes.

Pour déduire la valeur de la DL_{50} , les puits d'analyses représentés Schéma 81 sont réalisés.

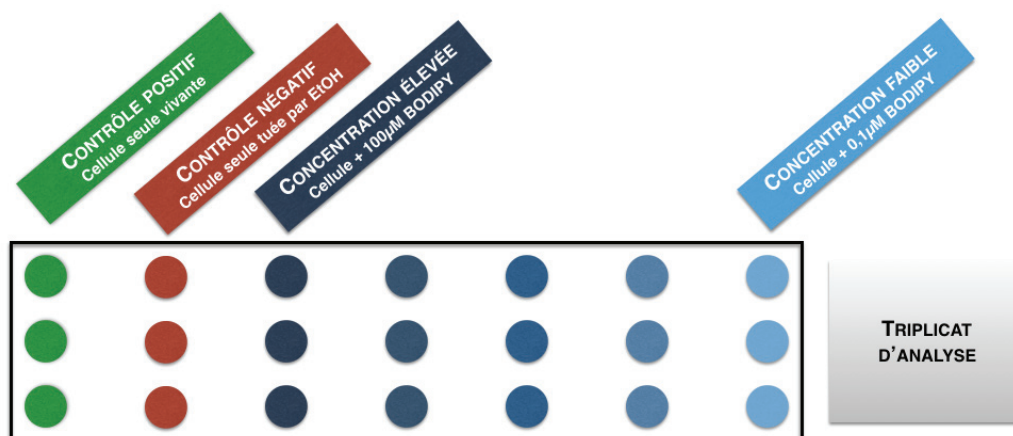


Schéma 81. Méthode de détermination de la DL_{50}

Un contrôle positif ne contenant pas de BODIPY va permettre de donner la référence de l'intensité de fluorescence de cellules non-marquées. Le contrôle négatif, représentant les cellules mortes, permet de soustraire l'auto-fluorescence des cellules. Enfin, différentes concentrations de BODIPY sont introduites dans les puits. Toutes les mesures sont répétées trois fois, le triplicat d'analyse permet de réduire l'incertitude. Après une heure, la calcéine est introduite dans tous les puits. La mesure d'intensité de fluorescence de chaque puits peut alors être réalisée.

4.3.2. Résultats des tests de perméabilité et de cytotoxicité

Afin de réduire les problèmes de reproductibilité, les tests de perméabilité membranaire ont été répétés plusieurs fois. Chaque substrat a été testé sur 5 à 6 concentrations différentes. Les concentrations élevées génèrent un bruit de fond important, même après deux rinçages du puits par le DMEM (*Dulbecco's Modified Eagle Medium*). Les photos prises par la caméra du microscope à épifluorescence, et présentées Figure 86 sont celles pour lesquelles le meilleur rapport qualitatif de netteté du marquage sur concentration a été obtenu.

Les BODIPYs **137a** et **137b**, à structure très proches, présentent des propriétés de marquage cellulaire identiques. Avec une concentration en fluorophore de 50 μM , les cellules sont clairement marquées par ces deux BODIPYs lipophiles. Le noyau est clairement distingué en noir sous microscopie à fluorescence, alors que le reste de cellule est marqué en rouge. Le marquage peut alors être qualifié de cytoplasmique diffus, il est similaire à celui observé par Talukdar *et coll.* après incubation d'un BODIPY lipophile : **132**, R = 3-chlorophényle, Figure 81.²²⁷

Les cellules HeLa sont également perméables au BODIPY hydrophile **141**. Ce tétrasulfate nécessite une concentration mille fois supérieure à **137** pour obtenir une qualité de marquage comparable. Ceci peut s'expliquer par la très grande hydrosolubilité de ce composé traduisant un logP très bas. Ceci est défavorable à la diffusion passive à travers la bicouche phospholipidique des membranes cellulaires.

Bien qu'il soit hydrosoluble, **141** ne se répand pas dans le cytosol. Le noyau n'est pas pénétré, mais la membrane nucléaire semble marquée. Sans pouvoir préciser davantage la localisation, le marquage est qualifiable de périnucléaire.

La perméabilité des cellules Hela à **139** (BODIPY produit de métathèse avec la glucosamine acétylée) a également été testée. Bien qu'un marquage soit observé pour une concentration proche de 1 mmol.L⁻¹, la quasi totalité des cellules ont été décrochées du puits lors des deux lavages avec le DMEM après incubation du BODIPY. C'est pourquoi les clichés de marquage de **139** ne sont pas présentés Figure 86.

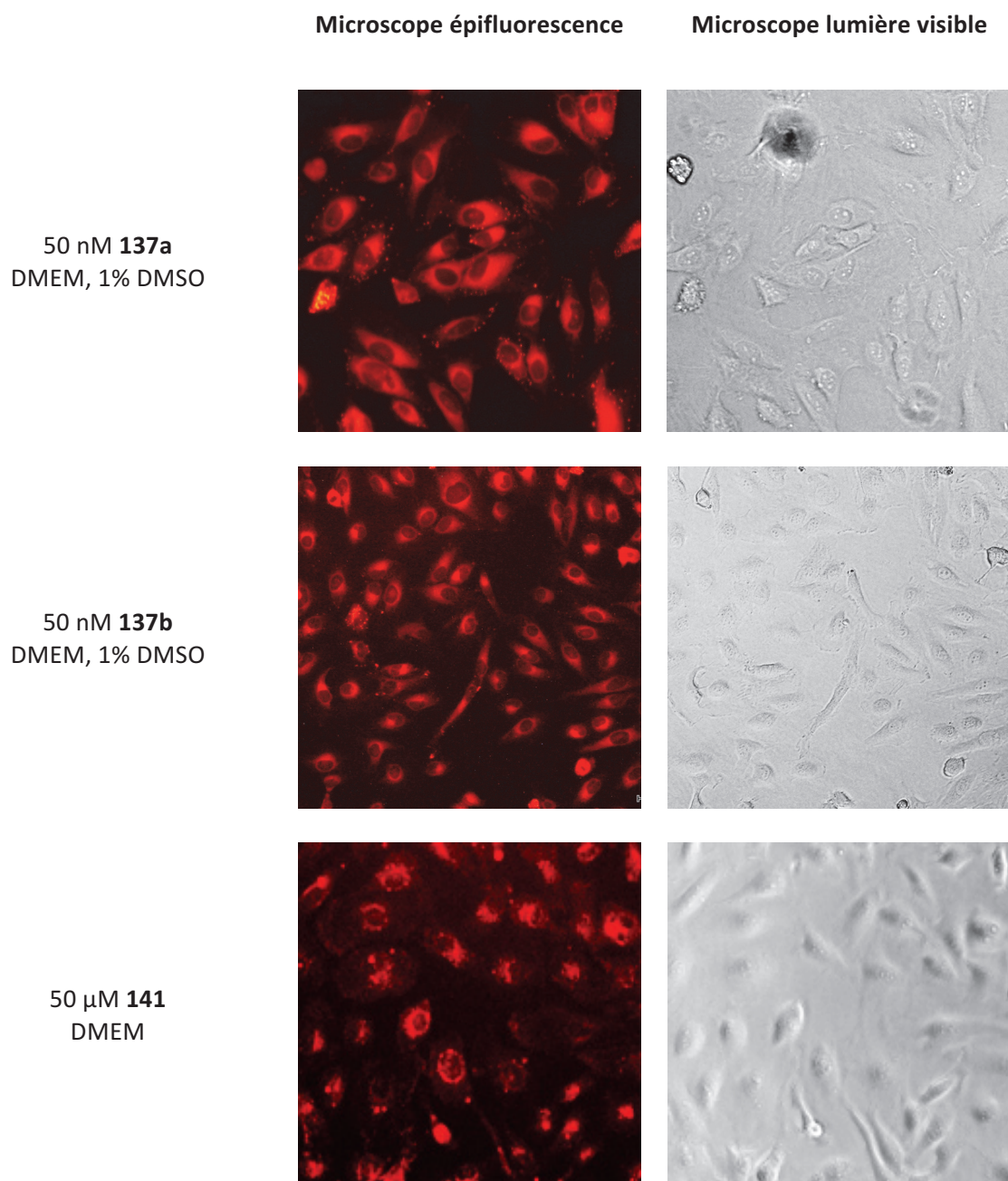


Figure 86. Clichés de marquage fluorescent de cellules HeLa par **137a**, **137b** et **141** observés au microscope

La cytotoxicité des BODIPYs a ensuite été déterminée. Le comportement identique de **137a** et **137b** nous a amené à réaliser le test de cytotoxicité sur **137a** uniquement. **139** n'a pas été soumis à l'étude suite au décrochage des cellules lors du test de perméabilité. Les résultats sont présentés Figure 87. Le BODIPY lipophile **137a** présente une cytotoxicité qui évolue linéairement selon le logarithme de la concentration. La DL_{50} est atteinte à une concentration de 126 μM, soit trois ordres de grandeur supérieure à 50 nM, la concentration utilisée pour le marquage cellulaire.

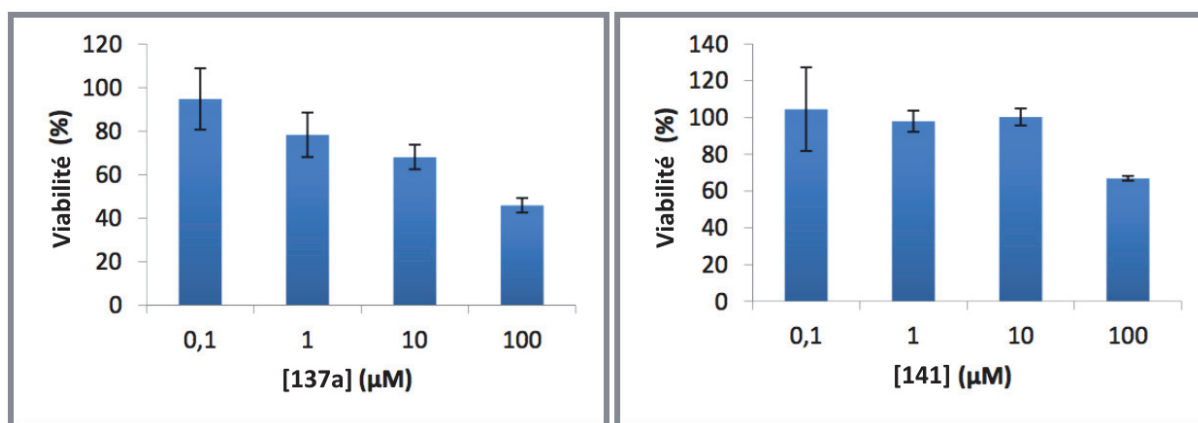


Figure 87. Résultats des tests de cytotoxicité de **137a** et **141** sur les cellules HeLa

La viabilité des cellules exposées au BODIPY tétrasulfate **141** ne suit pas une décroissance linéaire avec le logarithme de la concentration, contrairement à **137a**. Le coefficient de corrélation reliant les concentrations de **141** est faible ($R^2 < 0,7$). Nous ne pouvons pas déduire de modèle mathématique satisfaisant pour décrire la cytotoxicité de **141**. Par conséquent, il n'est pas possible de déduire une valeur fiable de la DL_{50} de **141** à partir de ces résultats. Néanmoins, le marquage réalisé à 50 μM semble en dessous de la concentration tuant 50% des cellules.

En conclusion, la famille de BODIPYs bis-triazole synthétisée a montré des propriétés optiques permettant des applications de marquage cellulaire. Grâce au blocage conformationnel des triazoles par liaison hydrogène intramoléculaire, le rendement quantique est pratiquement quantitatif pour les dérivés lipophiles, et très élevé (> 80%) pour le BODIPY tétrasulfate dans l'eau. Les tests de perméabilité membranaires ont montré une capacité de marquage cellulaire dès 50 μM pour le BODIPY lipophile **137a** avec une faible cytotoxicité. Le BODIPY hydrosoluble **141** marque les cellules, mais à une concentration mille fois plus élevée, avec les risques de cytotoxicité associés. Dans ce cadre, l'hydrosolubilisation par les sucres eût été une bonne alternative pour rester dans une gamme de logP favorable à la perméabilité membranaire. Toutefois, les essais de synthèse ont été infructueux pour obtenir une structure de type BODIPY-sucré déprotégé.

Ce projet reste à l'étude à l'intérieur du groupe, avec pour but de déplacer l'émission vers le rouge.

Conclusion

Au cours de cette thèse, une nouvelle famille de dipyrrométhène bis-triazole a été synthétisée. Un travail d'optimisation de la voie de synthèse a d'abord été réalisé. Malgré les efforts pour tenter de raccourcir le nombre d'étape menant au dipyrrométhène, seule la voie passant par la demi-brique suivie de la condensation a permis d'aboutir au DPT. Cette synthèse optimisée est réalisée en six étapes avec un rendement global de 33%.

Le dipyrrométhène formé a trouvé plusieurs applications dans différentes voies, notamment la reconnaissance d'anions. Bien que le ligand neutre n'ait pas présenté d'affinité pour les anions, la mono-méthylation et la bis-méthylation des triazoles ont en revanche permis d'obtenir des constantes d'affinités de l'ordre de 600. L'affinité entre les DPT méthylés et l'ion tétrafluoroborate suggère que les constantes obtenues sont issues d'une compétition entre les anions. La métathèse de BF_4^- par un autre anion non-coordinant (ClO_4^- , TfO^-) pourrait permettre d'augmenter ces constantes.

Par ailleurs, le DPT a trouvé des applications en tant que ligand pour la formation de complexes. Plusieurs modes de coordination ont été mis en évidence. Le DPT neutre a montré une coordination de type N_4 grâce aux deux atomes d'azotes du dipyrrométhène et aux deux atomes N_3 des triazoles. La coordination N_3C et N_2C_2 a aussi été rencontrée à partir du précurseur carbénique.

Deux monocarbènes de palladium ont été synthétisés via le carbène d'argent. Les deux complexes formés n'ont malheureusement pas pu être cristallisés pour confirmer leur structure. Ainsi, le complexe de coordination N_3C présente une incertitude quant à la présence ou non de la liaison Pd-Cl. Ce complexe N_3C génère le complexe N_2C_2 par excès d'oxyde d'argent.

Le DPT, ligand N_4 , a également été employé pour la formation de complexes de métaux de coordination. Le complexe dimérique ML_2 du zinc (II) est le seul à avoir pu être cristallisé pour en confirmer la structure. Les autres complexes ont été étudiés par RMN, par spectroscopie UV-visible, spectrométrie de masse, électrochimie et RPE. La spectroscopie UV-visible et l'électrochimie ont pu confirmer l'absence de complexation avec V^{IV} , Fe^{II} et Fe^{III} . Elles ont aussi mis en avant l'instabilité du complexe de Mn^{II} dans les solvants protiques. L'électrochimie a permis de confirmer le degré d'oxydation +2 des complexes de cuivre formés à partir de Cu^{I} ou Cu^{II} . Enfin, la spectroscopie UV-visible a montré la formation des complexes de Ni^{II} ou de Pd^{II} .

Une étude de l'oxydation vanado-catalysée du 5-HMF a été réalisée. L'action de H_2O_2 couplée au sel de vanadium a mis en évidence la consommation totale du 5-HMF, la formation d'intermédiaires tels que l'acide maléique, le formaldéhyde ou la 5- H^2MF . Le produit final d'oxydation du 5-HMF, avec un large excès de peroxyde d'hydrogène, est l'acide formique. L'étude a été complétée par l'oxydation

de trois autres composés furaniques (furfural, 5-méthylfurfural et furfurol). Ces autres substrats ont pu apporter des informations étayant le mécanisme proposé préalablement, notamment sur la formation de formaldéhyde à partir de la branche hydroxyméthyle, et de la formation immédiate d'acide formique à partir de l'aldéhyde des dérivés du furfural.

Enfin, des BODIPYs bis-triazole ont été synthétisés à partir du DPT. Ceux-ci ont montré des propriétés optiques intéressantes pour le marquage cellulaire avec une émission à la frontière du rouge. Ces fluorophores possèdent un rendement quantique élevé en solvant organique. La post-fonctionnalisation a permis de synthétiser un BODIPY hydrosoluble tétra-sulfaté. Ce fluorophore a également montré un rendement quantique particulièrement élevé dans l'eau de 81%, avec une émission à 590 nm. D'autres tentatives d'hydrosolubilisation par greffage de sucres sur le BODIPY ont échoué.

Les dérivés lipophiles et hydrophiles ont été testés comme marqueurs fluorescents de cellules HeLa. Le BODIPY lipophile, avec les chaînes hexyles, s'est avéré efficace à une concentration de 50 nM dans le milieu de culture avec un marquage cytoplasmique. Le dérivé hydrophile tétrasulfaté nécessite une concentration de 50 μ M pour réaliser un marquage péri-nucléaire. Les tests de viabilité des cellules n'ont pas montré de cytotoxicité des fluorophores aux concentrations de l'étude.

Perspectives

La synthèse des nouveaux ligands dipyrrométhène bis-triazole a présenté des limitations sur la diversité de la substitution du triazole. Une nouvelle famille de ligands, aux propriétés de coordination très différentes, serait obtenue en supprimant les substituants N1 des triazoles. Le mode de coordination LX_3 de **145** représenté Figure 88 ouvre le champ à la complexation de métaux à haut degré d'oxydation, et ainsi à la catalyse d'oxydation.

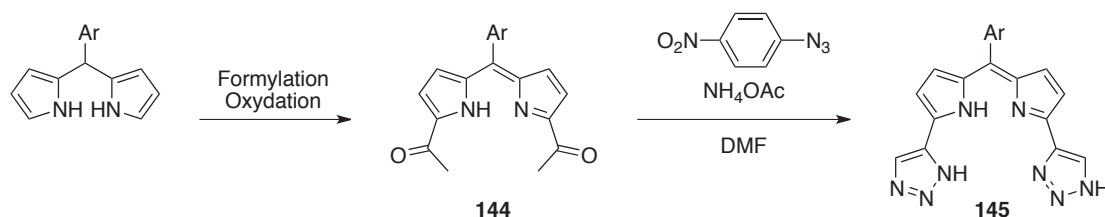


Figure 88. Proposition de synthèse du dipyrrométhène bis-triazole non-substitué **145**

La synthèse pourrait être réalisée à partir d'un dipyrrométhane subissant deux transformations largement décrites dans la littérature : une bis- α -formylation puis une oxydation pour obtenir **144**. La formation des triazoles N-H de **145** à partir de **144** pourrait être réalisée à partir de la méthode décrite en 2016 par Dehaen *et coll.* faisant réagir un dérivé acétylé avec l'azoture de *p*-nitrophényle et l'acétate d'ammonium dans le DMF à chaud.²⁴¹

Cette nouvelle famille de composé pourrait permettre la formation de polymères de coordination par les nombreux sites de ligandage (dipyrrométhène, sites N et NH des triazoles). L'accès à des structures de type MOF est possible par fonctionnalisation de la position méso (Ar = 4-cyanophényle ou 4-pyridinyle par exemple). Les multiples sites de coordination seraient un atout, en même temps qu'une difficulté pour la maîtrise de la régiosélectivité de la coordination de métaux sur **144**.

Les dérivés mono-triazolium et bis-triazolium employés en reconnaissance d'anions ont mis en évidence une forte liaison avec l'anion tétrafluoroborate d'après l'analyse RMN. La constance d'affinité de BF_4^- doit donc être établie par rapport à un anion non-coordinant du cation afin d'éviter la compétition entre les anions. Pour cela, la métathèse d'anion des dérivés mono-triazolium et bis-triazolium doit être réalisée avec différents anions non-coordinants tels que le triflate, le perchlorate ou les fluoroaryleborates.

Les dipyrrométhènes bis-triazole synthétisés au cours de cette thèse ont montré leurs propriétés de coordination des métaux à nombre d'électrons d élevés. Toutefois, les complexes de Ni^{II} , Cu^{II} ou Zn^{II}

²⁴¹ J. Thomas, S. Jana, S. Liekens, W. Dehaen, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 9236.

ne présentent pas d'application directe en catalyse. Le challenge consiste à stabiliser des métaux dans un degré d'oxydation dans lequel ils seraient actifs en catalyse. Ainsi, la stabilisation du Pd⁰ passe par la synthèse d'un ligand de type L ou L₂, chélatant fortement le palladium pour éviter la décoordination du métal. Dans ce cadre, les mono-carbènes, et surtout les bis-carbènes de palladium, sont d'excellents candidats pour des applications potentielles en catalyse. Le Pd⁰ est alors pris dans un complexe de type pince par deux carbènes méso-ioniques (complexe **145**, Figure 89) évitant la décoordination. Ce type de complexe pince est applicable à d'autres métaux de transition (Fe, Ru, Ir etc.).

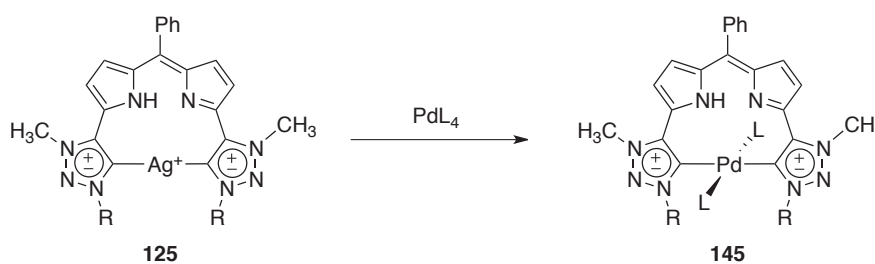
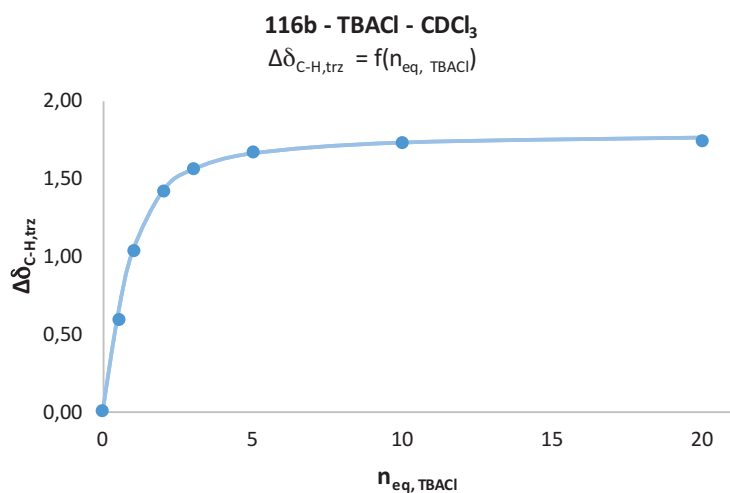


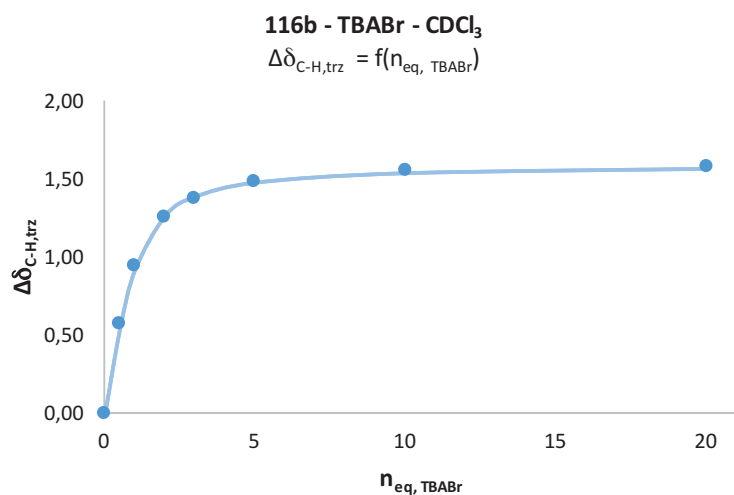
Figure 89. Exemple de complexe bis-carbénique de palladium

Enfin, les BODIPYs ont révélé d'excellentes propriétés pour le marquage cellulaire : rendement quantique élevé, perméabilité membranaire à des concentrations nanomolaires, faible cytotoxicité. Néanmoins, la longueur d'onde d'émission ($\lambda_{em} \approx 600$ nm) est trop basse pour des applications in vivo. Le déplacement de l'émission vers le rouge est pour cela nécessaire. Pour maximiser le rendement quantique, les atomes d'hydrogène triazoliques et atomes de fluor ne doivent pas être modifiés afin de conserver la liaison hydrogène maintenant la conformation bloquée. La fonctionnalisation des positions β par des groupements électrodonneurs permettrait le déplacement bathochrome désiré. Ce projet est actuellement à l'étude dans le groupe en collaboration avec une entreprise.

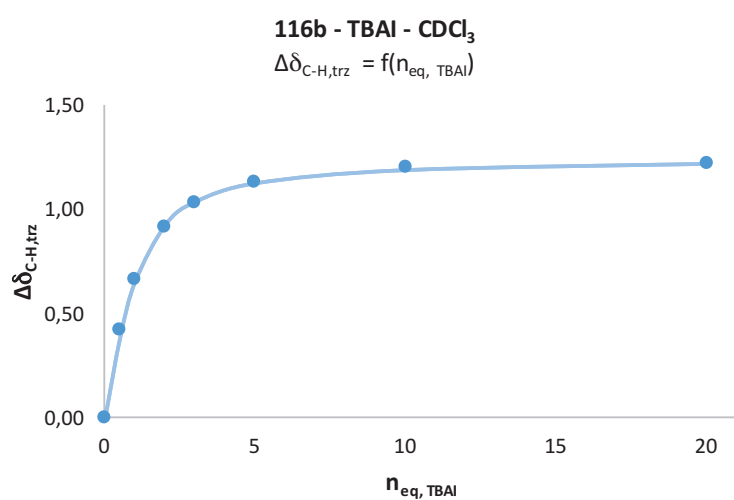
Annexes à la reconnaissance d'anions



Titration curve of **116b** with TBACl in CDCl₃ obtained by ¹H NMR (300 MHz)



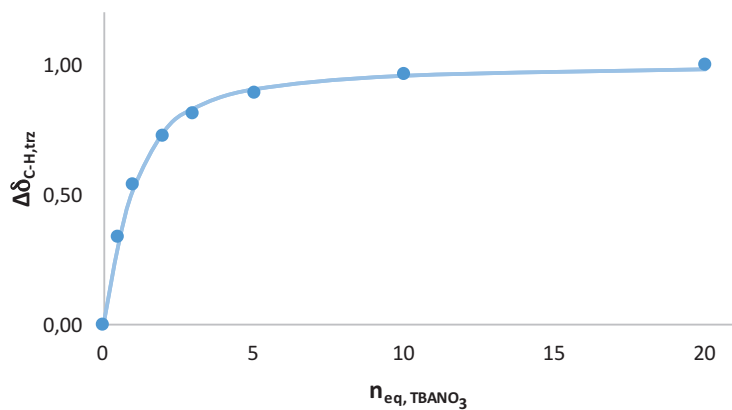
Titration curve of **116b** with TBABr in CDCl₃ obtained by ¹H NMR (300 MHz)



Titration curve of **116b** with TBAI in CDCl₃ obtained by ¹H NMR (300 MHz)

116b - TBANO₃ - CDCl₃

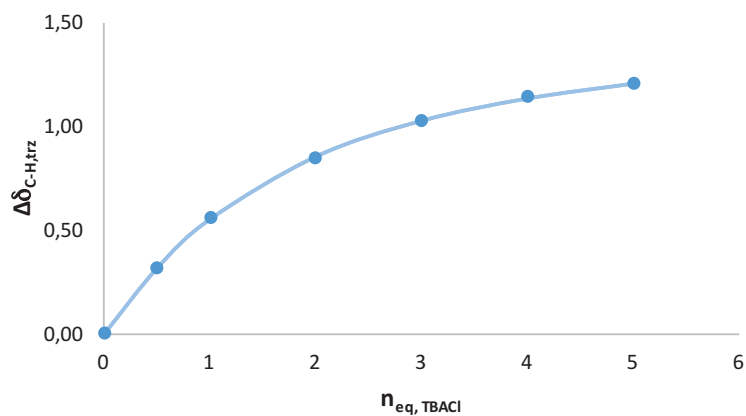
$$\Delta\delta_{\text{C-H, trz}} = f(n_{\text{eq, TBANO}_3})$$



Titration curve of **116b** with TBANO₃ in CDCl₃ obtained by ¹H NMR (300 MHz)

117b - TBACl - CDCl₃

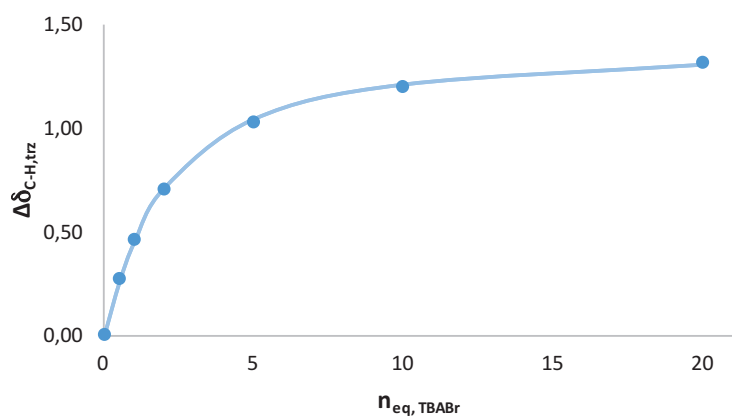
$$\Delta\delta_{\text{C-H, trz}} = f(n_{\text{eq, TBACl}})$$



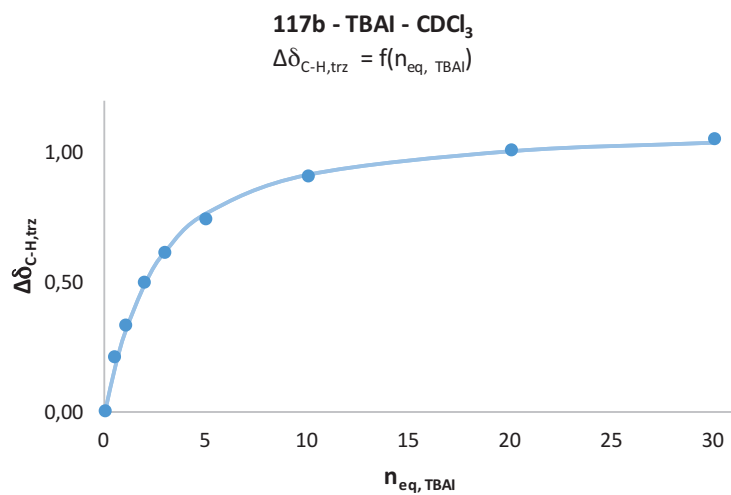
Titration curve of **117b** with TBACl in CDCl₃ obtained by ¹H NMR (300 MHz)

117b - TBABr - CDCl₃

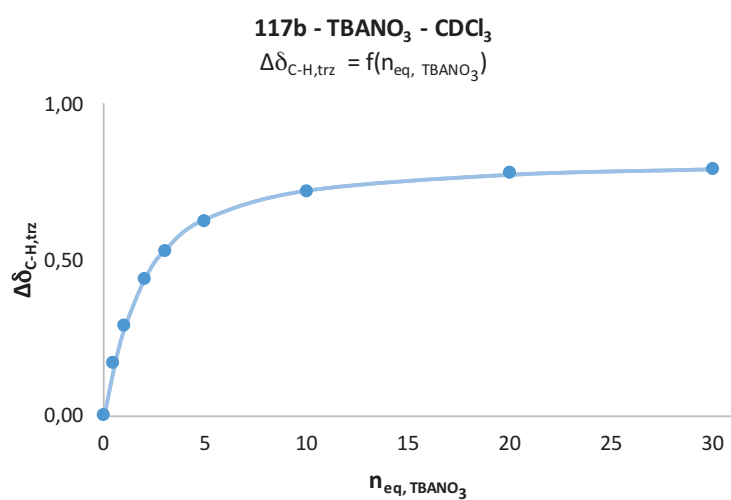
$$\Delta\delta_{\text{C-H, trz}} = f(n_{\text{eq, TBABr}})$$



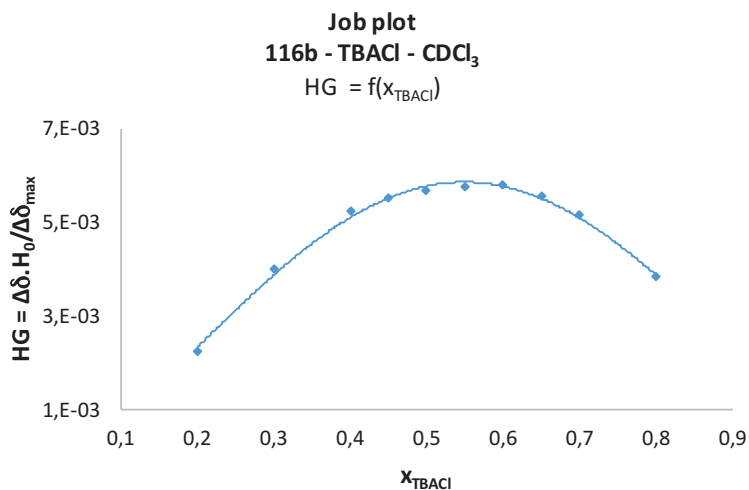
Titration curve of **117b** with TBABr in CDCl₃ obtained by ¹H NMR (300 MHz)



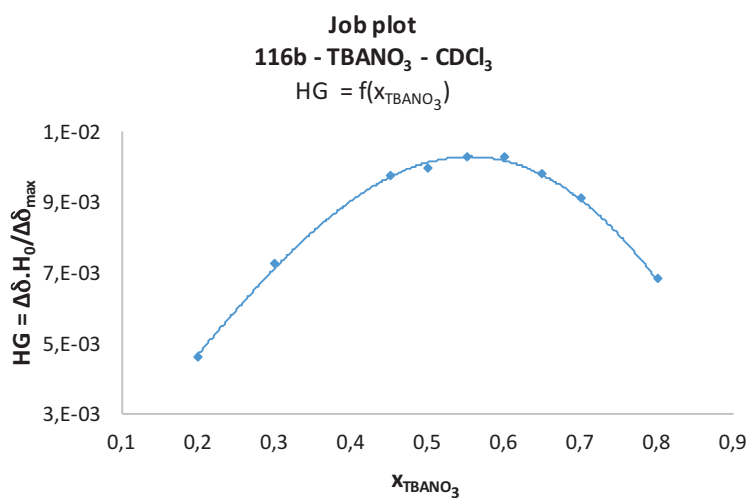
Titration curve of **117b** with TBAI in CDCl₃ obtained by ¹H NMR (300 MHz)



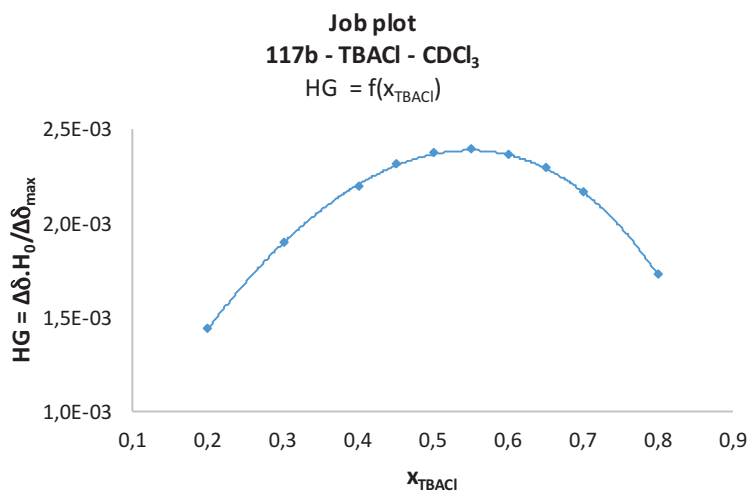
Titration curve of **117b** with TBANO₃ in CDCl₃ obtained by ¹H NMR (300 MHz)



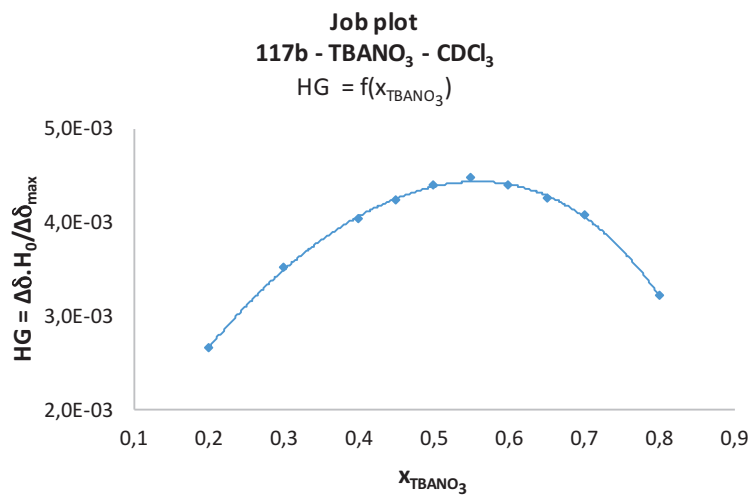
Job Plot of 116b with TBACl in CDCl₃ obtained by RMN ¹H (300 MHz)



Job Plot of 116b with TBANO₃ in CDCl₃ obtained by RMN ¹H (300 MHz)



Job Plot of 117b with TBACl in CDCl₃ obtained by RMN ¹H (300 MHz)



Job Plot of 117b with TBANO₃
in CDCl₃ obtained by
RMN ¹H
(300 MHz)

Table des abréviations

5-HMF	5-Hydroxyméthylfurfural
Abs	absorbance
Ac	acétyle
acac	acétylacétonate
ALDIPY	<i>Aluminium Dipyrrromethene</i>
BAG	boîte à gants
bipy	2-2'-bipyridine
BODIPY	<i>Boron Dipyrrromethene</i>
CM	charge de Mülliken
DAPI	4',6-diamidino-2-phénylindole
DBU	1,8-diazabicycloundec-7-ène
DCM	dichlorométhane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DEPE	1,2-bis(diéthylphosphino)éthane
DFF	2,5-diformylfurane
DIPEA ou DIEA	N,N-diisopropyléthylamine
DMEM	<i>Dulbecco's Modified Eagle Medium</i>
DMF	N,N-diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
DMSO ₂	diméthylsulfone
DPM	dipyrrrométhène
FDCA	acide 2,5-furanedicarboxylique
GEA	groupe électroattracteur
GED	groupe électrodonneur
HETCOSY ou HETCORR	<i>Heteronuclear Correlation Spectroscopy</i>
hfac	hexafluoroacétylacétonate
HOESY	<i>Heteronuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HRMS	<i>High-Resolution Mass Spectrometry</i>
logD	coefficient de distribution
LUMO	<i>Lowest Occupied Molecular Orbital</i>
MA	anhydride maléique

Me	méthyle
MeCN	acétonitrile
MOF	<i>Metal Organic Framework</i>
NBS	N-bromosuccinimide
NCS	N-chlorosuccinimide
NHC	<i>N-Heterocyclic Carbene</i>
NMO	N-méthylmorpholine-N-oxyde
NMP	N-méthylpyrrolidinone
PBS	<i>Phosphate Buffered Saline</i>
PEG	polyéthylène glycol
PEPPSI	<i>Pyridine-Enhanced Precatalyst Preparation Stabilization and Initiation</i>
Ph	phényle
PPNCl	chlorure de bis(triphénylphosphine)iminium
py	pyridine
REG	réticulum endoplasmique rugueux
RMN	résonance magnétique nucléaire
S _E Ar	substitution électrophile aromatique
S _N Ar	substitution nucléophile aromatique
TBA	tétrabutylammonium
TEA	triéthylamine
TEP	transfert d'électron photoinduit
TETT	transfert énergétique triplet triplet
Tf	trifluorométhanesulfonyle
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TIPS	triisopropylsilyle
TMS	triméthylsilyle
TPP	tétraphénylporphyrine
TSTU	N,N,N',N'-Tetramethyl-O-(N-succinimidyl)uronium tetrafluoroborate
UV-vis	UV-visible

Table des références bibliographiques

- ¹ P.T. Anastas, J.C. Warner, *Green chemistry: theory and practice*, Oxford University Press, **1998**.
- ² Q.-L. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5352.
- ³ L. Copey, L. Jean-Gérard, E. Framery, G. Pilet, B. Andrioletti, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4759.
- ⁴ S. El Ghachtouli, K. Wójcik, L. Copey, F. Szydło, E. Framery, C. Goux-Henry, L. Billon, M.-F. Charlot, R. Guillot, B. Andrioletti, A. Aukauloo, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 9090.
- ⁵ H. Fischer, H. Orth, *Die Chemie des Pyrrols*, Akademische Verlag. **1937**, vol. 1.
- ⁶ T.E. Wood, A. Thompson, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1831.
- ⁷ M.L. Metzker, WO Patent WO/2003/066812, **2003**.
- ⁸ C. Brückner, V. Karunaratne, S.J. Rettig, D. Dolphin, *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 2182.
- ⁹ C. Yu, L. Jiao, X. Tan, J. Wang, Y. Xu, Y. Wu, G. Yang, Z. Wang, E. Hao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7688.
- ¹⁰ C.-H. Lee, J.S. Lindsey, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 11427.
- ¹¹ J.K. Laha, S. Dhanalekshmi, M. Taniguchi, A. Ambroise, J.S. Lindsey, *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, *7*, 799.
- ¹² Source : SciFinder, 30 Juillet 2016.
- ¹³ « BODIPY® » déposé par Invitrogen.
- ¹⁴ A. Loudet, K. Burgess, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891.
- ¹⁵ E.T. Hennessy, T.A. Betley, *Science*, **2013**, *340*, 591.
- ¹⁶ S. Baudron, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 7498.
- ¹⁷ Q. Miao, J.-Y. Shin, B.O. Patrick, D. Dolphin, *Chem. Commun.* **2009**, 2541.
- ¹⁸ R. Sakamoto, T. Iwashima, M. Tsuchiya, R. Toyoda, R. Matsuoka, J.F. Kögel, S. Kusaka, K. Hoshiko, T. Yagi, T. Hagayama, H. Nishihara, *J. Mater. Chem. A*, **2015**, *3*, 15357.
- ¹⁹ M. Giedyk, K. Goliszevska, D. Gryko, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3391.
- ²⁰ M. Bröring, F. Brégier, R. Krüger, C. Kleeberg, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 5505.
- ²¹ H. Ruffin, S.A. Baudron, D. Salazar-Mendoza, M.W. Hosseini, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2449.
- ²² H.S. Gill, I. Finger, I. Bozidarević, F. Szydło, M.J. Scott, *New J. Chem.* **2005**, *29*, 68.
- ²³ T. Ito, Y. Hayashi, S. Shimizu, J.-Y. Shin, N. Kobayashi, H. Shinokubo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8542.
- ²⁴ E.A. Kolodina, T.V. Lubimova, S.A. Syrbu, A.S. Semeikin, *Macroheterocycles*, **2009**, *2*, 33.
- ²⁵ G. Aydin, B. Temelli, C. Unaleroglu, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 7583.
- ²⁶ H. Fischer, K. Zeile, *Ann. Chem.* **1929**, 468, 98.
- ²⁷ H. Fischer, H. Orth, *Die Chemie des Pyrrols*, Akademische Verlag. **1937**, vol. II, part i.

- ²⁸ J.B. Paine, C.K. Chang, D. Dolphin, *Heterocycles*, **1977**, *7*, 831.
- ²⁹ A.W. Johnson, I.T. Kay, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 2418.
- ³⁰ P. Rothmund, *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 2010.
- ³¹ A.D. Adler, F.R. Longo, J.D. Finarelli, J. Goldmacher, J. Assour, L. Korasakoff, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 476.
- ³² K.M. Smith, *New J. Chem.* **2016**, *40*, 5644.
- ³³ J.S. Lindsey, in *The Porphyrin Handbook*, ed. K.M. Kadish, K.M. Smith, R. Guilard, Academic Press, New York, **2000**, vol. 1, 46-118.
- ³⁴ A. Treibs, F.H. Kreuzer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *718*, 208.
- ³⁵ B.R. Groves, S.M. Crawford, T. Lundrigan, C.F. Matta, S. Sowlati-Hashjin, A. Thompson, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 816.
- ³⁶ L. Wu, K. Burgess, *Chem. Commun.* **2008**, 4933.
- ³⁷ S.M. Crawford, A. Thompson, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1424.
- ³⁸ A.M. Huynh, J. Menges, M. Vester, T. Dier, V. Huch, D.A. Volmer, G. Jung, *ChemPhysChem*, **2016**, *17*, 433.
- ³⁹ A. Schmitt, B. Hinkeldey, M. Wild, G. Jung, *J. Fluoresc.* **2009**, *19*, 755.
- ⁴⁰ http://www.chinapeptides.com/technology_t4, consulté le 18/05/2016.
- ⁴¹ W. Zhao, E.M. Carreira, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7254.
- ⁴² N. Boens, V. Leen, W. Dehaen, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1130.
- ⁴³ T. Kowada, H. Maeda, K. Kikuchi, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 4953.
- ⁴⁴ J.S. Sparks, R.C. Schelly, X.L. Smith, M.P. Davis, D. Tchernov, V.A. Pieribone, D.F. Gruber, *PLoS ONE*, **2014**, *9*, e83259.
- ⁴⁵ M.N. Ravishankara, N. Shrivastava, H. Padh, M. Rajani, *Planta Medica*, **2001**, *67*, 294.
- ⁴⁶ H.J. Rose, I. Adler, F.J. Flanagan, *Appl. Spectrosc.* **1963**, *17*, 81.
- ⁴⁷ S. Bhagavantam, P.G. Puranik, *Nature*, **1952**, *169*, 37.
- ⁴⁸ J.E. O'Reilly, *J. Chem. Educ.* **1975**, *52*, 610.
- ⁴⁹ G.G. Stokes, *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* **1852**, *142*, 463.
- ⁵⁰ J.R. Lakowicz, *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 2^e éd., 1999.
- ⁵¹ A. Jabłoński, *Nature*, **1933**, *131*, 839.
- ⁵² M. Kasha, *Discuss. Faraday Soc.* **1950**, *9*, 14.
- ⁵³ D. Frath, S. Azizi, G. Ulrich, R. Ziessel, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4774.
- ⁵⁴ T.A. Laurence, B.A. Chromy, *Nat. Methods*, 2010, *7*, 338.

- ⁵⁵ J.C. Er, M.K. Tang, C.G. Chia, H. Liew, M. Vendrell, Y.T. Chang, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2168.
- ⁵⁶ G. Ulrich, R. Ziessel, A. Harriman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1184.
- ⁵⁷ J. Bañuelos, *Chem. Rec.* **2016**, *16*, 335.
- ⁵⁸ E. Vos de Wael, J.A. Pardoën, J.A. von Koeveringe, J. Lugtenburg, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1977**, *96*, 306.
- ⁵⁹ W. Qin, M. Baruah, M. Van der Auweraer, F.C. De Schryver, N. Boens, *J. Phys. Chem. A.* **2005**, *109*, 7371.
- ⁶⁰ H. Wang, M. Graça H. Vincente, F.R. Fronczek, K.M. Smith, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 5064.
- ⁶¹ H. Sunahara, Y. Urano, H. Kojima, T. Nagano, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5597.
- ⁶² Y. Hiruta, H. Koiso, H. Ozawa, H. Sato, K. Hamada, S. Yabushita, D. Citterio, K. Suzuki, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3022.
- ⁶³ P. Gautam, B. Dhokale, S.M. Mobin, R. Misra, *RSC Adv.* **2012**, *2*, 12105.
- ⁶⁴ C. Yu, L. Jiao, H. Yin, J. Zhou, W. Pang, Y. Wu, Z. Wang, G. Yang, E. Hao, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5460.
- ⁶⁵ M.J. Plater, S. Aiken, G. Bourhill, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2405.
- ⁶⁶ T.V. Goud, A. Tutar, J.-F. Biellmann, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 5084.
- ⁶⁷ J.O. Flores-Rizo, I. Esnal, C.A. Osorio-Martínez, C.F.A. Gómez-Durán, J. Bañuelos, I. López Arbeloa, K.H. Pannell, A.J. Metta-Magaña, E. Peña-Cabrera, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5867.
- ⁶⁸ I.J. Arroyo, R. Hu, B.Z. Tang, F.I. López, E. Peña-Cabrera, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 7244.
- ⁶⁹ V. Leen, P. Yuan, L. Wang, N. Boens, W. Dehaen, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6150.
- ⁷⁰ R. Misra, B. Dhokale, T. Jadhav, S.M. Robin, *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 4854.
- ⁷¹ J. Bañuelos, V. Martín, C.F.A. Gómez-Durán, I.J. Arroyo Córdoba, E. Peña-Cabrera, I. García-Moreno, Á. Costela, M.E. Pérez-Ojeda, T. Arbeloa, Í. López Arbeloa, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7261.
- ⁷² M. Bacalum, L. Wang, S. Boodts, P. Yuan, V. Leen, N. Smisdom, E. Fron, S. Knippenberg, G. Fabre, P. Trouillas, D. Beljonne, W. Dehaen, N. Boens, M. Ameloot, *Langmuir*, **2016**, *32*, 3495.
- ⁷³ C.F.A. Gómez-Durán, I. García-Moreno, Á. Costela, V. Martín, R. Sastre, J. Bañuelos, F. López Arbeloa, Í. López Arbeloa, E. Peña-Cabrera, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5103.
- ⁷⁴ Y. Ge, D.F. O'Shea, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 3846.
- ⁷⁵ B. Verbelen, S. Boodts, J. Hofkens, N. Boens, W. Dehaen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4612.
- ⁷⁶ V. Lakshmi, M. Ravikanth, *Dyes Pigm.* **2013**, *96*, 665.
- ⁷⁷ V. Lakshmi, M. Ravikanth, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 44327.
- ⁷⁹ O. Buyukcikir, O.A. Bozdemir, S. Kolemen, S. Erbas, E.U. Akkaya, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4644.
- ⁸⁰ L. Bonardi, G. Ulrich, R. Ziessel, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2183.
- ⁸¹ T. Jiang, P. Zhang, C. Yu, J. Yin, L. Jiao, E. Dai, J. Wang, Y. Wei, X. Mu, E. Hao, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1952.

- ⁸² M. Wada, S. Ito, H. Uno, T. Murashima, N. Ono, T. Urano, Y. Urano, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6711.
- ⁸³ Z. Shen, H. Röhr, K. Rurack, H. Uno, M. Spieles, B. Schulz, G. Reck, N. Ono, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4853.
- ⁸⁴ G. Duran-Sampedro, A.R. Agarrabeitia, I. Garcia-Moreno, A. Costela, J. Bañuelos, T. Arbeloa, I. López Arbeloa, J.L. Chiara, M.J. Ortiz, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6335.
- ⁸⁵ J. Zhao, K. Xu, W. Yang, Z. Wang, F. Zhong, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 8904.
- ⁸⁶ M.R. Rao, S.M. Mobin, M. Ravikanth, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 1728.
- ⁸⁷ M. Shah, K. Thangaraj, M.-L. Soong, L.T. Wolford, J.H. Boyer, I.R. Politzer, T.G. Pavlopoulos, *Heteroatom. Chem.* **1990**, *1*, 389.
- ⁸⁸ V. Leen, T. Leemans, N. Boens, W. Dehaen, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4386.
- ⁸⁹ G. Ulrich, C. Goze, M. Guardigli, A. Roda, R. Ziessel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3694.
- ⁹⁰ G. Ulrich, C. Goze, S. Goeb, P. Retailleau, R. Ziessel, *New J. Chem.* **2006**, *30*, 982.
- ⁹¹ G. Durán-Sampedro, A.R. Agarrabeitia, L. Cerdán, M.E. Pérez-Ojeda, A. Costela, I. García- Moreno, I. Esnal, J. Bañuelos, I. López-Arbeloa, M.J. Ortiz, *Adv. Funct. Mater.* **2013**, *23*, 4195.
- ⁹² G. Durán-Sampedro, I. Esnal, A.R. Agarrabeitia, J. Bañuelos Prieto, L. Cerdán, I. García- Moreno, A. Costela, I. López-Arbeloa, M.J. Ortiz, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2646.
- ⁹³ S. Choi, J. Bouffard, Y. Kim, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 751.
- ⁹⁴ G. Fan, L. Yang, Z. Chen, *Front. Chem. Sci. Eng.* **2014**, *8*, 405.
- ⁹⁵ H.J. Worries, J.H. Koek, G. Lodder, J. Lugtenburg, R. Fokkens, O. Driessen, G.R. Mohn, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1985**, *104*, 288.
- ⁹⁶ L. Li, J. Han, B. Nguyen, K. Burgess, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1963.
- ⁹⁷ S.-L. Niu, G. Ulrich, R. Ziessel, A. Kiss, P.-Y. Renard, A. Romieu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2049.
- ⁹⁸ M. Brellier, G. Duportail, R. Baati, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1269.
- ⁹⁹ S. Zhu, J. Zhang, G. Vegesna, F.-T. Luo, S.A. Green, H. Liu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 438.
- ¹⁰⁰ <http://www.vision-systems.com>, article « Infrared cameras enhance diagnostic medical imaging », 1^{er} novembre 2012, consulté le 24 mai 2015.
- ¹⁰¹ H.W. Mbatia, D.P. Kennedy, C.E. Camire, C.D. Incarvito, S.C. Burdette, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 5069.
- ¹⁰² S.C. Dodani, Q. He, C.J. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18020.
- ¹⁰³ J. Wang, X. Qian, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3721.
- ¹⁰⁴ J. Shao, H. Guo, S. Ji, J. Zhao, *Biosens. Bioelectron.* **2011**, *26*, 3012.
- ¹⁰⁵ M. Üçüncü, E. Karakus, M. Emrullahoglu, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 8247.
- ¹⁰⁶ B. Wang, F. Yu, P. Li, X. Sun, K. Han, *Dyes Pigm.* **2013**, *96*, 383.

- ¹⁰⁷ Y. Gabe, Y. Urano, K. Kikuchi, H. Kojima, T. Nagano, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3357.
- ¹⁰⁸ T.W. Johnson, K.R. Dress, M. Edwards, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5560.
- ¹⁰⁹ Y. Ni, L. Zeng, N.-Y. Kang, K.-W. Huang, L. Wang, Z. Zeng, Y.-T. Chang, J. Wu, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2301.
- ¹¹⁰ A.M. Courtis, S.A. Santos, Y. Guan, J.A. Hendricks, B. Ghosh, D.M. Szantai-Kis, S.A. Reis, J.V. Shah, R. Mazitschek, *Bioconjugate Chem.* **2014**, *25*, 1043.
- ¹¹¹ S. Zhu, J. Zhang, J. Janjanam, J. Bi, G. Vegesna, A. Tiwari, F.-T. Luo, J. Wei, H. Liu, *Anal. Chim. Acta.* **2013**, *758*, 138.
- ¹¹² L. Jiao, C. Yu, T. Uppal, M. Liu, Y. Li, Y. Zhou, E. Hao, X. Hu, M.G.H. Vicente, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2517.
- ¹¹³ X.-D. Jiang, R. Gao, Y. Yue, G.-T. Sun, W. Zhao, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6861.
- ¹¹⁴ N. Jiang, J. Fan, T. Liu, J. Cao, B. Qiao, J. Wang, P. Gao, X. Peng, *Chem. Commun*, **2013**, *49*, 10620.
- ¹¹⁵ M.L. Vetter, Z. Zhang, S. Liu, J. Wang, H. Cho, J. Zhang, W. Zhang, N.S. Gray, P.L. Yang, *ChemBioChem*, **2014**, *15*, 1317.
- ¹¹⁶ J.-J. Lee, S.-C. Lee, D. Zhai, Y.-H. Ahn, H.Y. Yeo, Y.L. Tan, T.-T. Chang, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4508.
- ¹¹⁷ J.-S. Lee, N.-Y. Kang, Y. K. Kim, A. Samanta, S. Feng, H.K. Kim, M. Vendrell, J.H. Park, Y.-T. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10077.
- ¹¹⁸ T. Yogo, Y. Urano, Y. Ishitsuka, F. Maniwa, T. Nagano, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12162.
- ¹¹⁹ L. Huang, J. Zhao, S. Guo, C. Zhang, J. Ma, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5627.
- ¹²⁰ L. Huang, J. Zhao, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 23377.
- ¹²¹ J. Bartelmess, A.J. Francis, K.A. El Roz, F.N. Castellano, W.W. Weare, R.D. Sommer, *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 4527.
- ¹²² C. Brückner, Y. Zhang, S.J. Rettig, D. Dolphin, *Inorg. Chem. Acta.* **1997**, *263*, 279.
- ¹²³ R. Toyoda, M. Tsuchiya, R. Sakamoto, R. Matsuoka, K.-H. Wu, Y. Hattori, H. Nishihara, *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 15103.
- ¹²⁴ L. Do, S.R. Halper, S.M. Cohen, *Chem. Commun.* **2004**, 2662.
- ¹²⁵ S.J. Smalley, M.R. Waterland, S.G. Telfer, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 13.
- ¹²⁶ M. Saikawa, M. Daicho, T. Nakamura, J. Uchida, M. Yamamura, T. Nabeshima, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 4014.
- ¹²⁷ M. Ishida, Y. Naruta, F. Tani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 91.
- ¹²⁸ Y. Mei, C.J. Frederickson, L.J. Giblin, H.H. Weiss, Y. Medvedeva, P.A. Bentley, *Chem. Commun.* **2011**, 7107.
- ¹²⁹ S.A. Baudron, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 7498.
- ¹³⁰ I.V. Sazanovich, C. Kirmaier, E. Hindin, L. Yu, D.F. Bocian, J.S. Lindsey, D. Holten, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2664.

- 131 S. Kusaka, R. Sakamoto, Y. Kitagawa, M. Okumura, H. Nishihara, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 907.
- 132 R. Sakamoto, T. Iwashima, M. Tsuchiya, R. Toyoda, R. Matsuoka, J.F. Kögel, S. Kusaka, K. Hoshiko, T. Yagi, T. Nagayama, H. Nishihara, *J. Mater. Chem. A*, **2015**, *3*, 15357.
- 133 S. Kusaka, R. Sakamoto, H. Nishihara, *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 3275.
- 134 J. Kobayashi, T. Kushida, T. Kawashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10836.
- 135 A. Béziau, S.A. Baudron, A. Guenet, M.W. Hosseini, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3215.
- 136 S.R. Batten, N.R. Champness, X.-M. Chen, J. Garcia-Martinez, S. Kitagawa, L. Öhrström, M. O’Keefe, M.P. Suh, J. Reedijk, *Pure Appl. Chem.* **2013**, *85*, 1715.
- 137 S.R. Halper, S.M. Cohen, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 4139.
- 138 H. Maeda, M. Hasegawa, T. Hashimoto, T. Kakimoto, S. Nishio, T. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10024.
- 139 C. Wang, D. Liu, W. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13222.
- 140 A. Béziau, S.A. Baudron, A. Fluck, M.W. Hosseini, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 14439.
- 141 S.R. Halper, L. Do, J.R. Stork, S.M. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15255.
- 142 J.R. Stork, V.S. Thoi, S.M. Cohen, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 11213.
- 143 E.R. King, T.A. Betley, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 2361.
- 144 E.R. King, E.T. Hennessy, T.A. Betley, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4917.
- 145 E.T. Hennessy, T.A. Betley, *Science*, **2013**, *340*, 591.
- 146 K. Nakano, K. Kobayashi, K. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10720.
- 147 T. Ohkawara, K. Suzuki, K. Nakano, S. Mori, K. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10728.
- 148 B. Schulze, U.S. Schubert, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2522.
- 149 V.V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin, K.B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
- 150 H.C. Kolb, M.G. Finn, K.B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
- 151 R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 565.
- 152 N. Li, M. Echeverría, S. Moya, J. Ruiz, D. Astruc, *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 6954.
- 153 G.Q. Li, M. Orchin, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *535*, 43.
- 154 S. Sinn, B. Schulze, C. Friebe, D.G. Brown, M. Jäger, J. Kübel, B. Dietzek, C.P. Berlinguette, U.S. Schubert, *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 1637.
- 155 K.J. Kilpin, E.L. Gavey, C.J. McAdam, C.B. Anderson, S.J. Lind, C.C. Keep, K.C. Gordon, J.D. Crowley, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 6334.
- 156 B.M.J.M. Suijkerbuijk, B.N.H. Aerts, H.P. Dijkstra, M. Lutz, A.L. Spek, G. van Koten, R.J.M. Klein Gebbink, *Dalton Trans.* **2007**, 1273.
- 157 C. Wentrup, H.-W. Winter, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 609.

- 158 P.G.M. Wuts, T.W. Greene, *Greene's protective groups in organic synthesis*, Wiley- Interscience, 2007.
- 159 J.P. Brand, J. Charpentier, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9346.
- 160 J.P. Brand, C. Chevalley, R. Scopelliti, J. Waser, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5655.
- 161 M. Rajeswara, S.M. Mobin, M. Ravikanth, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 1728.
- 162 J.K. Laha, S. Dhanalekshmi, M. Taniguchi, A. Ambroise, J.S. Lindsey, *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, *7*, 799.
- 163 Y. Zhang, Y.-G. Gao, Y.-D. Shi, L.-Q. Tan, J.S. Yue, Z.-L. Lu, *Chin. Chem. Lett.* **2015**, *26*, 894.
- 164 L.F. Tietze, G. Ketschau, K. Heitmann, *Synthesis*, **1996**, *7*, 851.
- 165 M.D. Kosobokov, I.D. Titanyuk, I.P. Beletskaya, *Mendeleev Commun.* **2011**, *21*, 142.
- 166 C. Shao, X. Wang, J. Xu, J. Zhao, Q. Zhang, Y. Hu, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7002.
- 167 S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188.
- 168 J.C. Bottaro, P.E. Penwell, R.J. Schmitt, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1465.
- 169 Y. Liu, L. Shen, M. Prashad, J. Tibbatts, O. Repič, T.J. Blacklock, *Org. Proc. Res. Dev.* **2008**, *12*, 778.
- 171 P.A. Gale, W. Dehaen, *Anion Recognition in Supramolecular Chemistry*, Springer, **2010**.
- 172 J.-Y. Shin, D. Dolphin, B.O. Patrick, *Cryst. Growth Des.* **2004**, *4*, 659.
- 173 J.L. Sessler, L.R. Eller, W.-S. Cho, S. Nicolaou, A. Aguilar, J.T. Lee, V.M. Lynch, D.J. Magda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5989.
- 174 B. Schulze, U.S. Schubert, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2522.
- 175 S. Lee, Y. Hua, H. Park, A.H. Flood, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2100.
- 176 N.G. White, S. Carvalho, V. Félix, P.D. Beer, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6951.
- 177 P. Thodarson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1305.
- 178 K. Hirose, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2001**, *39*, 193.
- 179 P. Job, *Ann. Chim.* **1928**, *9*, 113.
- 180 T. Nabeshima, T. Saiki, J. Iwabuchi, S. Akine, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5507.
- 181 J. Burt, W. Grantham, W. Levason, M.E. Light, G. Reid, *Polyhedron*, **2015**, *85*, 530.
- 182 H.D. Velazquez, F. Verpoort, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7032.
- 183 P. Mathew, A. Neels, M. Albrecht, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13534.
- 184 J.M. Aizpurua, M. Sagartzazu-Aizpurua, Z. Monasterio, *Top. Heterocycl. Chem.* **2015**, *40*, 211.
- 185 K.F. Donnelly, A. Petronilho, M. Albrecht, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1145.
- 186 D.G. Gusev, *Organometallics*, **2009**, *28*, 6458.
- 187 D. Canseco-Gonzalez, A. Gniewek, M. Szulmanowicz, H. Müller-Bunz, A.M. Trzeciak, M. Albrecht, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6055.

- 188 D. Canseco-Gonzalez, A. Petronilho, H. Mueller-Bunz, K. Ohmatsu, T. Ooi, M. Albrecht, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13193.
- 189 B.K. Keitz, J. Bouffard, G. Bertrand, R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8498.
- 190 J. Cai, X. Yang, K. Arumugam, C.W. Bielawski, J.L. Sessler, *Organometallics*, **2011**, *30*, 5033.
- 191 R. Garronne, A.M. Romano, R. Santi, R. Millini, *Organometallics*, **1998**, *17*, 4519.
- 192 J. Ye, W. Chen, D. Wang, *Dalton Trans.* **2008**, 4015.
- 193 M. Juribasić, I. Halasz, D. Babić, D. Cinčić, J. Plavec, M. Ćurić, *Organometallics*, **2014**, *33*, 1227.
- 194 Y.-C. Chang, W.-C. Chang, C.-Y. Hu, F.-E. Hong, *Organometallics*, **2014**, *33*, 3523.
- 195 J. Cai, X. Yang, K. Arumugam, C.W. Bielawski, J.L. Sessler, *Organometallics*, **2011**, *30*, 5033.
- 196 E.C. Keske, O.V. Zenkina, R. Wang, C.M. Crudden, *Organometallics*, **2012**, *31*, 6215.
- 197 C. Ducloiset, P. Jouin, E. Paredes, R. Guillot, M. Sircoglou, M. Orio, W. Leibl, A. Aukauloo, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, 5405.
- 198 I. Dinarès, N. Mesquida, A. Ibáñez, E. Alcalde, *Arkivok*, **2014**, *2*, 85.
- 199 J. Krakowiak, D. Lundberg, I. Persson, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 9598.
- 200 T.T. Dang, F. Boeck, L. Hintermann, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9353.
- 201 A. Dzudza, T.J. Marks, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3403.
- 202 C.-L. Feng, N.-N. Chu, S.-G. Zhang, J. Cai, J.-Q. Chen, H.-Y. Hu, M. Ji, *Chem. Papers*, **2014**, *68*, 1097.
- 203 J.J. Bozell, G.R. Peterson, *Green Chem.* **2010**, *12*, 539.
- 204 J.N. Chheda, G.W. Huber, J.A. Dumesic, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7164.
- 205 R.-J. van Putten, J.C. van der Waal, E. de Jong, C.B. Rasrendra, H.J. Heeres, J.G. de Vries, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 1499.
- 206 C. Carlini, P. Patrono, A.M. Raspoli Galletti, G. Sbrana, V. Zima, *Appl. Catal. A Gen.* **2005**, *289*, 197.
- 207 J. Ma, Z. Du, J. Xu, Q. Chu, Y. Pang, *ChemSusChem*, **2011**, *4*, 51.
- 208 F. Xu, Z. Zhang, *ChemCatChem*, **2015**, *7*, 1470.
- 209 C.A. Antonyraj, B. Kim, Y. Kim, S. Shin, K.-Y. Lee, I. Kim, J.-K. Cho, *Catal. Comm.* **2014**, *57*, 64.
- 210 Z. Du, J. Ma, F. Wang, J. Liu, J. Xu, *Green Chem.* **2011**, *13*, 554.
- 211 X. Li, Y. Zhang, *Green Chem.* **2016**, *18*, 643.
- 212 J. Lan, J. Lin, Z. Chen, G. Yin, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 2035.
- 213 J. Lan, Z. Chen, J. Lin, G. Yin, *Green Chem.* **2014**, *16*, 4351.
- 214 L.A. Badovskaya, V.V. Poskonin, R.I. Ponomarenko, *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *84*, 1133.
- 215 V.V. Poskonin, L.A. Badovskaya, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1991**, *27*, 1177.
- 216 V.V. Poskonin, L.A. Badovskaya, L.V. Povarova, R.I. Ponomarenko, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, *35*, 1143.

- 217 L.S. Shul'pina, M.V. Kirillova, A.J.L. Pombeiro, G.B. Shul'pin, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 2424.
- 218 A.E. Gekhman, N.I. Moiseeva, V.V. Minin, G.M. Larin, Y.K. Kovalev, Y.A. Ustynyuk, V.A. Rosniatovskii, E.N. Timokhina, K.V. Bozhenko, I.I. Moiseev, *Kinet. Kat.* **2003**, *44*, 40.
- 219 J.M. Aubry, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5844.
- 220 T.S.A. Heugebaert, C.V. Stevens, C.O. Kappe, *ChemSusChem*, **2015**, *8*, 1648.
- 221 D. Talukdar, K. Sharma, S.K. Bharadwaj, A.J. Thakur, *Synlett*, **2013**, *24*, 963.
- 222 L.A. Badovskaya, V.M. Latashko, V.V. Poskonin, E.P. Grunskaya, Z.I. Tyukhteneva, S.G. Rudakova, S.A. Pestunova, A.V. Sarkisyan, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, *38*, 1040.
- 223 H.R.A. Golf, A.M. Oltmanns, D.H. Trieu, H.-U. Reissig, A. Wiehe, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4224.
- 224 N.W. Smith, A. Alonso, C.M. Brown, S.V. Dzyuba, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2012**, *391*, 1455.
- 225 J.-C. Er, M.K. Tang, C.G. Chia, H. Liew, M. Vendrell, Y.-T. Chang, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2168.
- 226 J.-C. Er, C. Leong, C.-L. Teoh, Q. Yuan, P. Merchant, M. Dunn, D. Sulzer, D. Sames, A. Bhingé, D. Kim, S.-M. Kim, M.-H. Yoon, L.W. Stanton, S.-H. Je, S.-W. Yun, Y.-T. Chang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2442.
- 227 D.P. Chauhan, T. Saha, M. Lahiri, P. Talukdar, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 244.
- 228 M. Wirtz, A. Grüter, P. Rebmann, T. Dier, D.A. Volmer, V. Huch, G. Jung, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12694.
- 229 L.-Y. Niu, Y.-S. Guan, L.-Z. Wu, C.-H. Tung, Q.-Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18928.
- 230 E. Espinosa, E. Molins, C. Lecomte, *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *285*, 170.
- 231 J. Chen, J. Reibenspies, A. Derecskei-Kovacs, K. Burgess, *Chem. Commun.* **1999**, 2501.
- 232 Q. Bellier, F. Dalier, E. Jeanneau, O. Maury, C. Andraud, *New J. Chem.* **2012**, *36*, 768.
- 233 S. Masuko, S. Bera, D.E. Green, M. Weïwer, J. Liu, P.L. DeAngelis, R.J. Lindardt, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1449.
- 234 C. Ornelas, D. Méry, J.-C. Blais, E. Cloutet, J. Ruiz, D. Astruc, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7399.
- 235 G.A. Molander, R. Figueroa, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 75.
- 236 E.-A. Raiber, J.A. Wilkinson, F. Manetti, M. Botta, J. Deakin, J. Gallagher, M. Lyon, S.W. Ducki, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6321.
- 237 A. Poirel, P. Retailleau, A. De Nicola, R. Ziessel, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1252.
- 238 S. Niu, C. Massif, G. Ulrich, P.-Y. Renard, A. Romieu, R. Ziessel, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7229.
- 239 T. Bura, R. Ziessel, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3072.
- 240 N.J. Meltola, R. Wahlroos, A.E. Soini, *J. Fluoresc.* **2004**, *14*, 635.
- 241 J. Thomas, S. Jana, S. Liekens, W. Dehaen, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 9236.
- 242 S. Nicolai, J. Waser, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6324.

- ²⁴³ J.K. Laha, S. Dhanalekshmi, M. Taniguchi, A. Ambroise, J.S. Lindsey, *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, *7*, 799.
- ²⁴⁴ J. Sinha, R. Sahoo, A. Kumar, *Macromolecules*, **2009**, *42*, 2015.
- ²⁴⁵ J. M. Lobez, T. M. Swager, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 95.
- ²⁴⁶ S.G. Alvarez, M.T. Alvarez, *Synthesis*, **1997**, 413.
- ²⁴⁷ F. Alonso, Y. Moglie, G. Radivoy, M. Yus, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1875.
- ²⁴⁸ L. Gjonaj, G. Roelfes, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6059.
- ²⁴⁹ S. Paek, C. Baik, M.-S. Kang, H. Kang, J. Ko, *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 821.
- ²⁵⁰ J.C. Bottaro, P.E. Penwell, R.J. Schmitt, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1465.
- ²⁵¹ S. Masuko, S. Bera, D.E. Green, M. Weïwer, J. Liu, P.L. DeAngelis, R.J. Linhardt, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1449.

Partie expérimentale

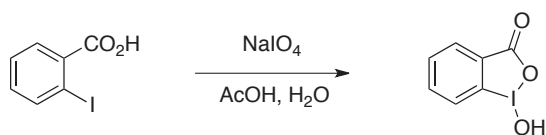
^1H NMR spectra were recorded on a Bruker AV 300 MHz, Bruker AV 400 MHz or Bruker AV 500 MHz spectrometer with reference to residual undeuterated solvent signal. ^{13}C NMR spectra were recorded at 75, 100 or 125 MHz. ^{19}F NMR spectra were obtained by a 160 MHz spectrometer relative to CFCl_3 . The following abbreviations were used to explain multiplicities: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad). The high resolution mass spectra were recorded in a positive and negative ion mode on a hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometer (MicroTOFQ-II, Bruker Daltonics, Bremen) with an Electrospray Ionization (ESI) ion source. The gas flow of spray gas is 0.6 bar and the capillary voltage is +/-4,5kV. The solutions are infused at 180 $\mu\text{L}/\text{h}$. The mass range of the analysis is 50-1000m/z and the calibration was done with sodium formate. GC/MS analyses were performed on a Shimadzu QP2010 GC/MS apparatus, with injection on a DB-5ms column lined with a mass (EI 0.7 kV) detection system. Melting points (mp) were measured on a BUCHI B-540 and are uncorrected. Optical rotations were determined using Bellingham & Stanley ADP220 Digital Polarimeter. Microwave-assisted experiments were conducted in a Biotage Initiator Microwave device, the temperature being controlled by an infrared (IR) sensor.

All reactions were performed under an argon atmosphere in a sealed reaction vial. Reactions were monitored by analytical thin layer chromatography (TLC) using commercial sheets precoated (0.2 mm layer thickness) with silica gel 60F254 (Macherey-Nagel). Product purification by flash column chromatography was performed using Macherey-Nagel Silica Gel (40-63 μm).

Anhydrous solvents were purchased from Sigma Aldrich or Carlo Erba. Other solvents were obtained from commercial sources and used as received. Benzaldehyde, triethylamine and pyrrole were distilled before use.

Preparation of Waser's ethynylation reagent

Preparation of 1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-one



2-Iodobenzoic acid (100 g, 403 mmol, 1.0 eq) and NaIO₄ (90.6 g, 1.05 eq) were suspended in a mixture of acetic acid (180 mL) and water (420 mL). The mixture was vigorously stirred and refluxed for 4 h. The reaction mixture was then diluted with cold water (2.3 L) and allowed to cool to room temperature.

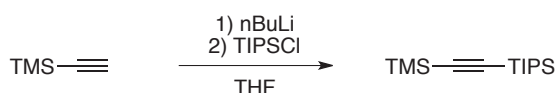
After 1 h, the crude solid was collected by filtration, washed with cold water (3 x 250 mL) and acetone (3 x 250 mL) and dried under vacuum to afford the desired iodolactone (103.0 g, 97% yield) as a white solid.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.69 (dt, ³*J* = 7.3 Hz, ⁴*J* = 1.0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.80-7.87 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.91-7.98 (m, 1H, CH_{Ar}), 8.01 (dt, ³*J* = 7.5 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1H, CH_{Ar}).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 120.5 (C_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 130.5 (CH_{Ar}), 131.2 (CH_{Ar}), 131.5 (C_{Ar}), 134.6 (CH_{Ar}), 168.0 (C=O).

Spectroscopic data were in agreement with previous literature report.²⁴²

Preparation of triisopropyl((trimethylsilyl)ethynyl)silane



Ethynyltrimethylsilane (35.0 g, 356 mmol, 1.00 eq) was diluted in anhydrous THF (560 mL) and cooled down to -78°C. *n*-Butyllithium (2.5 M in hexanes, 140 mL, 0.98 eq) was added dropwise over a period of 45 min. The mixture was then allowed to warm to 0°C, kept at 0°C for 5 min and cooled again to -78°C. Chlorotriisopropylsilane (68.6 g, 1.00 eq) was added dropwise over a period of 15 min, and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight.

The reaction was quenched by addition of a saturated solution of ammonium chloride (750 mL), which was extracted by Et₂O (2 x 700 mL). The organic layer was washed with water and brine, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum to obtain a yellowish oil.

The residue was distilled under vacuum (68°C, 1.3 mbar) to obtain the pure alkyne (69.1 g, 76% yield) as a colorless liquid.

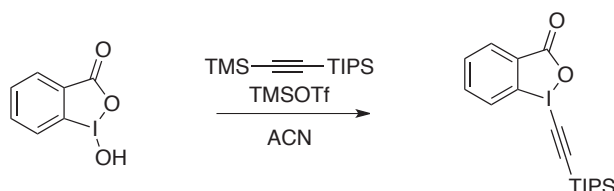
²⁴² S. Nicolai, J. Waser, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6324.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.18$ (s, 9H, 3 x $\text{CH}_{3,\text{TMS}}$), 1.07 (m, 21H, 6 x $\text{CH}_{3,\text{TIPS}}$ + 3 x CH_{TIPS}).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.20$ (3 x $\text{CH}_{3,\text{TMS}}$), 11.3 (3 x CH_{TIPS}), 18.7 (6 x $\text{CH}_{3,\text{TIPS}}$), 110.3 (C_{TMS}), 116.3 (C_{TIPS}).

Spectroscopic data were in agreement with previous literature report.²⁴²

Preparation of 1-[(Triisopropylsilyl)ethynyl]-1,2-benziodoxol-3(1H)-one (TIPS-EBX)



2-Iodosylbenzoic acid (62.8 g, 238 mmol, 1.0 eq) was dissolved in anhydrous acetonitrile (1450 mL). Trimethylsilyltriflate (47.7 mL, 1.1 eq) was added dropwise over a period of 20 min in a cold bath (0°C), and the resulting mixture was then stirred for 30 min. The previously prepared triisopropyl((trimethylsilyl)ethynyl)silane (67.0 g, 1.1 eq) was then added over a period of 5 min, followed, after 15 min of stirring, by the addition of pyridine (20.2 mL, 1.1 eq).

The resulting mixture was stirred for 10 min. The solvent was then removed under reduced pressure and the yellow crude oil was dissolved in DCM (600 mL). The organic layer was washed with aqueous HCl 1N (600 mL). The acid layer was extracted with DCM and the organic layers were combined, washed with saturated aqueous NaHCO_3 , dried over MgSO_4 and concentrated to dryness to obtain a pale yellow solid.

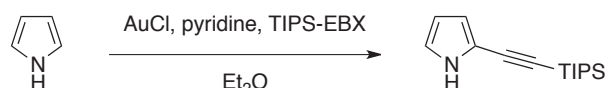
The crude solid was recrystallized in MeCN (260 mL), washed with MeCN to obtain the desired iodosylalkyne (TIPS-EBX) (87.4 g, 83% yield) a white crystallized solid that was stored at 4°C .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.10$ (m, 21H, 6 x $\text{CH}_{3,\text{TIPS}}$ + 3 x CH_{TIPS}), 7.65-7.75 (m, 2H, 2 x CH_{Ar}), 8.22-8.38 (m, 2H, 2 x CH_{Ar}).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.2$ (3 x CH_{TIPS}), 18.5 (6 x $\text{CH}_{3,\text{TIPS}}$), 64.7 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 113.9 ($\text{TIPSC}\equiv\text{C}$), 115.7 (C_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 131.4 (CH_{Ar}), 131.6 (C_{Ar}), 132.3 (CH_{Ar}), 134.6 (CH_{Ar}), 166.7 ($\text{C}=\text{O}$).

Spectroscopic data were in agreement with previous literature report.²⁴²

Preparation of 2-((triisopropylsilyl)ethynyl)-1H-pyrrole (108c)



AuCl (11.6 mg, 5 mol%) was added to a stirring solution of pyridine (97 μL , 1.2 eq), TIPS-EBX (428 mg, 1.0 eq) and freshly distilled pyrrole (200 mg, 3.0 eq) in Et_2O (20 mL) under air. The reaction was stirred at room temperature for 15 h.

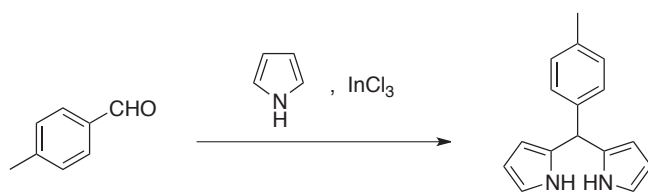
The mixture was diluted by addition of Et₂O (100 mL) and the organic layer was washed twice with 0.1 M NaOH (80 mL). The aqueous layers were combined and extracted with Et₂O (100 mL). The organic layers were combined, washed with saturated NaHCO₃ (100 mL), brine (100 mL), dried with MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude oil was purified by silica gel column chromatography (95:5) cyclohexane/Et₂O to afford the desired ethynylpyrrole (200 mg, 81%) as an air and light sensitive orange oil. The compound was stored at 4°C in darkness.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.03-1.29 (m, 21H, 6 x CH_{3,TIPS} + 3 x CH_{TIPS}), 6.19 (ddd, ³J = 3.6 Hz, ³J = 2.6 Hz, ⁴J = 2.6 Hz, 1H, CH_{pyr}), 6.52 (ddd, ³J = 3.6 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, CH_{pyr}), 6.74 (ddd, ³J = 2.7 Hz, ⁴J = 2.7 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, CH_{pyr}), 8.36 (bs, 1H, NH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 11.4 (3 x CH_{TIPS}), 18.8 (6 x CH_{3,TIPS}), 91.9 (TIPSC≡C), 99.1 (C≡CC_{pyr}), 109.2 (CH_{pyr}), 113.5 (C_{pyr}), 115.4 (CH_{pyr}), 119.2 (CH_{pyr}).

Spectroscopic data were in agreement with previous literature report.¹⁵⁹

Preparation of 2,2'-(*p*-tolylmethylene)bis(1H-pyrrole) (109a)



A solution of freshly distilled pyrrole (230 mL, 100 eq) and *p*-tolualdehyde (33.1 mmol, 1.0 eq) was prepared and degassed by argon bubbling for 20 min. InCl₃ (73 mg, 10 mol%) was poured into the solution, and the suspension was left under stirring for 1h30. The reaction was quenched by addition of smashed NaOH (3,97 g, 3.0 eq) to the suspension.

The solid was filtered off on Celite[®], and the filtrate was concentrated under dryness. The distillate (pure pyrrole) can be recycled for further manipulation. The remaining pyrrole was evaporated off by azeotropic distillation with hexane to afford a brownish solid. The crude was recrystallized twice in (4:1) EtOH/water (40 mL) and dried under vacuum to afford the desired dipyrromethane (3,98 g, 51%) as a beige powder.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.34 (s, 3H, CH₃), 5.44 (s, 1H, CH_{meso}), 5.90-5.94 (m, 1H, 2 x CH_{pyr}), 6.15 (ddd, ³J = 3.2 Hz, ⁴J = 2.7 Hz, ⁴J = 2.7 Hz, 2H, 2 x CH_{pyr}), 6.69 (ddd, ³J = 2.6 Hz, ⁴J = 2.6 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 2H, 2 x CH_{pyr}), 7.06-7.16 (m, 4H, 4 x CH_{Ar}), 7.92 (bs, 2H, 2 x NH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.1 (CH₃), 43.6 (CH_{meso}), 107.2 (2 x CH_{pyr}), 108.4 (2 x CH_{pyr}), 117.2 (2 x CH_{pyr}), 128.4 (2 x CH_{Ph}), 129.4 (2 x CH_{Ph}), 132.8 (2 x C_{pyr}), 136.6 (C_{Ar}), 139.2 (CCH₃).

Spectroscopic data were in agreement with previous literature report.²⁴³

Preparation of (Z)-2-(p-tolyl(5-((triisopropylsilyl)ethynyl)-2H-pyrrol-2-ylidene)methyl)-5-((triisopropylsilyl)ethynyl)-1H-pyrrole (109f)



AuCl (20.8 mg, 10 mol%) was added to a stirring solution of TIPS-EBX (770 mg, 2.0 eq) and dipyrromethane (238 mg, 1.0 eq) in Et₂O (40 mL). The reaction was stirred at room temperature overnight. DDQ (236 mg, 1.15 eq) was then poured into the mixture and stirred for four additional hours.

The organic layer was washed with aqueous saturated NaHCO₃ (2 x 50 mL), water (50 mL) and brine (50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated to dryness. The residue was purified by silica gel column chromatography (9:1) petroleum ether/toluene to afford the desired dipyrromethene (254 mg, 43% yield) as a red powder.

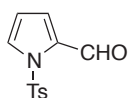
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.19 (m, 42H, 12 x CH_{3,TIPS} + 6 x CH_{TIPS}), 2.45 (s, 3H, CH₃), 6.55 (d, ³J = 4.2 Hz, 2H, 2 x CH_{pyr}), 6.60 (d, ³J = 4.2 Hz, 2H, 2 x CH_{pyr}), 7.22-7.30 (m, 2H, 2 x CH_{Ar}), 7.32-7.40 (m, 2H, 2 x CH_{Ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 11.4 (3 x CH_{TIPS}), 18.8 (6 x CH_{3,TIPS}), 21.5 (CH₃), 98.5 (TIPSC≡CC_{pyr}), 101.5 (TIPSC≡CC_{pyr}), 122.8 (2 x CH_{pyr}), 128.5 (2 x CH_{Ar}), 129.2 (2 x CH_{pyr}), 131.0 (2 x CH_{Ar}), 134.1 (CCH₃), 137.4 (C_{pyr}), 139.4 (C_{Ar}), 140.8 (C_{meso}), 142.0 (C_{pyr}).

HR-MS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd. for C₃₈H₅₅N₂Si₂: 595.3898; found: 595.3882.

mp (Buchi): 117°C.

Preparation of 1-tosyl-1H-pyrrole-2-carbaldehyde (111)



Pyrrole-2-carboxaldehyde (10.0 g, 105 mmol, 1.00 eq) was added portionwise to a stirred suspension of sodium hydride (5.30 g, 60% dispersion in oil washed three times with pentane, 1.25 eq) in 300 mL anhydrous THF under inert atmosphere. After 15 min of stirring at room temperature, a solution of tosyl chloride (22.5 g, 116 mmol, 1.10 eq) in 100 mL

²⁴³ J.K. Laha, S. Dhanalekshmi, M. Taniguchi, A. Ambroise, J.S. Lindsey, *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, *7*, 799.

THF was added, and the resulting purple mixture was stirred overnight. Water (100 mL) was added to dissolve the precipitate. Then the mixture was extracted twice with dichloromethane (500 mL + 100 mL). The organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃, NH₄Cl and brine (400 mL of each), dried over Na₂SO₄, and concentrated under vacuum to afford the tosylated compound as a brownish solid (23.4 g, 89%). The product is pure enough to be used for the next step (> 96% ¹H NMR).

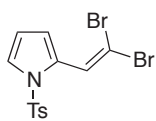
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.49 (s, 3H, CH₃), 6.38 (dd, ³J = 3.4 Hz, ³J = 3.4 Hz, 1H, CH_{pyr}), 7.13 (dd, ³J = 3.7 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1H, CH_{pyr}), 7.30 (d, ³J = 8.1 Hz, 2H, 2 x CH_{tos}), 7.60 (dd, ³J = 3.1 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1H, CH_{pyr}), 7.78 (d, ³J = 8.3 Hz, 2H, 2 x CH_{tos}), 9.95 (s, 1H, CH_{ald}).

¹³C NMR (75.3 MHz, CDCl₃): δ = 21.7 (CH_{3,tos}), 112.5 (CH_{pyr}), 124.6 (CH_{pyr}), 127.5 (2 x CH_{tos}), 129.5 (CH_{pyr}), 130.2 (2 x CH_{tos}), 133.5 (C_{pyr}), 135.2 (C_{tos}), 146.0 (C_{tos}), 179.0 (CH_{ald}).

HR-MS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd. for C₁₂H₁₂NO₂S: 250.0538; found: 250.0534.

Spectroscopic data were in agreement with previous literature report.¹⁶⁴

Preparation of 2-(2,2-dibromovinyl)-1-tosyl-1H-pyrrole (112)



A solution of CBr₄ (58.5 g, 176 mmol, 2.0 eq) in anhydrous CH₂Cl₂ (220 mL) was cooled down to 0°C and treated with PPh₃ (92.5 g, 353 mmol, 4.0 eq) in anhydrous CH₂Cl₂ (220 mL). The orange resulting mixture was stirred for 30 min at 0°C, then cooled down to -78°C. 1-Tosyl-1H-pyrrole-2-carbaldehyde (22.0 g, 88.2 mmol, 1.0 eq) in anhydrous CH₂Cl₂ (220 mL) was added dropwise. After stirring for 10 min at -78°C, the mixture was allowed to warm up over a period of 15 min and was then stirred for 1 h at 0°C. Triphenylphosphine oxide and black impurities precipitated by addition of Et₂O (2 L) were filtered off over a Celite[®] plug and rinsed thoroughly with Et₂O (~200 mL). The clear yellow solution was washed with water (2 L), saturated aqueous NaHCO₃, NH₄Cl, NaCl (1 L of each), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford ~68 g of a crude grey solid.

Column chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc 7:3) afforded an orange solid which was triturated in a small amount of Et₂O and filtered off. The dibromoalkene compound was obtained as a crystallized white-off solid (27.1 g, 76%).

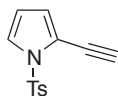
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.41 (s, 3H, CH₃), 6.30 (dd, ³J = 3.4 Hz, ³J = 3.4 Hz, 1H, CH_{pyr}), 6.88 (ddd, ³J = 3.6 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, ⁴J = 0.9 Hz, 1H, CH_{pyr}), 7.31 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H, 2 x CH_{tos}), 7.38 (dd, ³J = 3.3 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1H, CH_{pyr}), 7.66 (d, ³J = 8.4 Hz, 2H, 2 x CH_{tos}), 7.87 (s, 1H, CH_{ene}).

¹³C NMR (75.3 MHz, CDCl₃): δ = 21.8 (CH_{3,tos}), 90.5 (CBr₂), 112.4 (CH_{pyr}), 117.1 (CH_{pyr}), 123.8 (CH_{pyr}), 126.4, 127.1 (2 x CH_{tos}), 129.4 (CH_{ene}), 130.2 (2 x CH_{tos}), 135.6 (C_{tos}), 145.6 (C_{tos}).

HR-MS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd. for C₁₃H₁₂BrNO₂S: 405.8935; found: 405.8924.

Spectroscopic data were in agreement with previous literature report.¹⁶⁴

Preparation of 2-ethynyl-1-tosyl-1H-pyrrole (119c)



A solution of 2-(2,2-dibromovinyl)-1-tosyl-1H-pyrrole (5.06 g, 12.5 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (55 mL) was cooled down to -78°C . *n*BuLi (18.8 mL, 1.46M in hexane, 27.5 mmol, 2.20 eq) was then added dropwise over 25 min. The resulting solution was stirred for 90 min at -78°C . The reaction was quenched by a quick addition of saturated aqueous NH_4Cl solution (30 mL). The mixture was then allowed to warm to room temperature. The organic layer was washed with saturated aqueous NH_4Cl , water and brine (120 mL each), dried over Na_2SO_4 and evaporated. Column chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc 95:5) yielded the alkyne (1.96 g, 64%, 96% purity ^1H NMR) as a yellow solid.

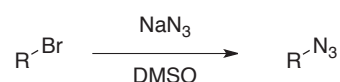
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.41 (s, 3H, CH_3), 3.43 (s, 1H, CH_{yne}), 6.20 (dd, 3J = 3.4 Hz, 3J = 3.4 Hz, 1H, CH_{pyr}), 6.58 (dd, 3J = 3.5 Hz, 4J = 1.6 Hz, 1H, CH_{pyr}), 7.27-7.39 (m, 3H, CH_{pyr} , 2 x CH_{tos}), 7.86 (d, 3J = 8.3 Hz, 2H, 2 x CH_{tos}).

^{13}C NMR (75.3 MHz, CDCl_3): δ = 21.8 (CH_3), 74.0 (CH_{yne}), 83.4 (C_{yne}), 111.7 (CH_{pyr}), 114.4 (C_{pyr}), 122.6 (CH_{pyr}), 123.8 (CH_{pyr}), 128.0 (2 x CH_{tos}), 130.0 (2 x CH_{tos}), 135.4 (C_{tos}), 145.6 (C_{tos}).

HR-MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{S}$: 246.0589; found: 246.0584.

Spectroscopic data were in agreement with previous literature report.¹⁶⁴

General procedure for alkyl azide synthesis



Sodium azide (1.1 eq) was dissolved in DMSO (2.2 mL/mmol alkyl bromide). 1-Alkylbromide (1.0 eq) was then added to the mixture and stirred overnight at room temperature.

Water (2 mL/mL DMSO) was added and the mixture was extracted twice with Et_2O . The organic layer was dried over Na_2SO_4 and Et_2O was carefully distilled-off under vacuum to afford 1-azidoalkane.

Characterization of 1-azidohexane

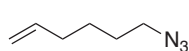
 60.5 mmol starting material, yellowish oil, 91% yield.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.89 (t, 3J = 7.0 Hz, 3H, CH_3), 1.22-1.43 (m, 6H, 3 x CH_2), 1.52-1.68 (m, 2H, CH_2), 3.24 (t, 3J = 7.0 Hz, 2H, CH_2N_3).

^{13}C NMR (75.3 MHz, CDCl_3): δ = 14.0 (CH_3), 22.6 (CH_2), 26.5 (CH_2), 28.9 (CH_2), 31.4 (CH_2), 51.6 (CH_2N_3).

Spectroscopic data were in agreement with previous literature report.²⁴⁴

Characterization of 6-azidohex-1-ene



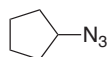
30.7 mmol starting material, yellowish oil, 82% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.42-1.52 (m, 2H, CH₂), 1.57-1.66 (m, 2H, CH₂), 2.04-2.12 (m, 2H, CH₂), 3.27 (t, ³J = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 4.95-5.05 (m, 2H, 2 x CH_{ene}), 5.79 (ddt, ^EJ = 17.0 Hz, ^ZJ = 10.1 Hz, ³J = 6.6 Hz, 1H, CH_{ene}).

¹³C NMR (75.3 MHz, CDCl₃): δ = 26.0 (CH₃), 28.4 (CH₂), 33.3 (CH₂), 51.5 (CH₂), 115.1 (CH_{2,ene}), 138.3 (CH_{ene}).

Spectroscopic data were in agreement with previous literature report.²⁴⁵

Characterization of azidocyclopentane



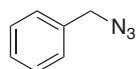
134 mmol starting material, colorless oil, 85% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.52-1.90 (m, 8H, 4 x CH₂), 3.88-3.98 (m, 1H, CHN₃).

¹³C NMR (75.3 MHz, CDCl₃): δ = 23.6 (2 x CH₂), 32.2 (2 x CH₂), 63.1 (CHN₃).

Spectroscopic data were in agreement with previous literature report.²⁴⁶

Characterization of (azidomethyl)benzene



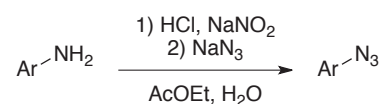
59 mmol starting material, colorless oil, 98% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.35 (s, 2H, CH₂), 7.32-7.45 (m, 5H, 5 x CH_{ph}).

¹³C NMR (75.3 MHz, CDCl₃): δ = 54.8 (CH₂), 128.2 (CH_{ph}), 128.3 (2 x CH_{ph}), 128.9 (2 x CH_{ph}), 128.3 (C_{ph}).

Spectroscopic data were in agreement with previous literature report.²⁴⁷

General procedure for aryl azide synthesis



The aniline (1.0 eq) was dissolved in AcOEt (2 mL/mmol aniline) and cooled in an ice bath. After addition of 37% HCl (0.4 mL/mmol aniline), the obtained suspension was stirred until the precipitate dissolved. NaNO₂ (1.2 eq) was thus slowly added, and the resulting suspension was stirred until full

²⁴⁴ J. Sinha, R. Sahoo, A. Kumar, *Macromolecules*, **2009**, *42*, 2015.

²⁴⁵ J. M. Lobez, T. M. Swager, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 95.

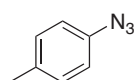
²⁴⁶ S.G. Alvarez, M.T. Alvarez, *Synthesis*, **1997**, 413.

²⁴⁷ F. Alonso, Y. Moglie, G. Radivoy, M. Yus, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1875.

dissolution of the newly formed precipitate. NaN_3 (1.2 eq) was thus added, and the mixture was allowed to warm to room temperature for 2h.

The organic layer was washed twice with water, saturated aqueous NaHCO_3 and brine (2 mL/mmol aniline of each solution) to obtain the desired aryl azide.

Characterization of 1-azido-4-methylbenzene



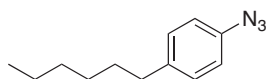
40 mmol starting material, brownish oil, 84%.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.35 (s, 3H, CH_3), 6.91-6.98 (m, 2H, 2 x CH_{Ph}), 7.13-7.21 (m, 2H, 2 x CH_{Ph}).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.3 MHz, CDCl_3): δ = 20.9 (CH_3), 118.9 (2 x CH_{Ph}), 130.4 (2 x CH_{Ph}), 134.7 (C_{Ph}), 137.3 (C_{Ph}).

Spectroscopic data were in agreement with previous literature report.²⁴⁸

Characterization of 1-azido-4-hexylbenzene



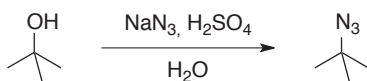
24.4 mmol starting material, yellowish oil, 99%.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.85-0.96 (s, 3H, CH_3), 1.25-1.42 (m, 6H, 3 x CH_2), 1.54-1.68 (m, 2H, CH_2), 2.60 (t, 3J = 7.5 Hz, 2H, CH_2Ar), 6.93-6.99 (m, 2H, 2 x CH_{Ph}), 7.14-7.20 (m, 2H, 2 x CH_{Ph}).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.3 MHz, CDCl_3): δ = 14.2 (CH_3), 22.7 (CH_2), 29.0 (CH_2), 31.6 (CH_2), 31.8 (CH_2), 35.4 (CH_2), 119.0 (CH_{Ph}), 129.9 (2 x CH_{Ph}), 137.4 (C_{Ph}), 139.9 (C_{Ph}).

Spectroscopic data were in agreement with previous literature report.²⁴⁹

Preparation of 2-azido-2-methylpropane



A solution of H_2SO_4 (35 g) in water (35 mL) was prepared and cooled down to 0°C . NaN_3 (4.5 g, 69 mmol, 1.1 eq) was then carefully added under stirring. *t*-BuOH (5.8 mL, 63 mmol, 1.0 eq) was then added dropwise to the mixture at 0°C and stirred for 15 min. The resulting solution was then allowed to stand at room temperature for 24 h, stirred for 5 min, and allowed to stand for an additional 16 h. The top phase which contained the expected *t*-butyl azide was collected in a separatory funnel, washed with 2N NaOH (3 mL) and dried over Na_2SO_4 . The desired azide was obtained as a colorless oil (2.23 g, 36%) and stored at 4°C .

²⁴⁸ L. Gjonaj, G. Roelfes, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6059.

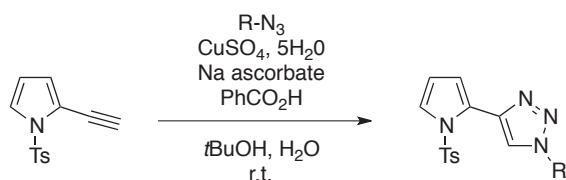
²⁴⁹ S. Paek, C. Baik, M.-S. Kang, H. Kang, J. Ko, *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 821.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.28$ (s, 9H, 3 x CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 27.4$ (3 x CH_3), 60.0 (CN_3).

Spectroscopic data were in agreement with previous literature report.²⁵⁰

General procedure for alkyl triazoles synthesis



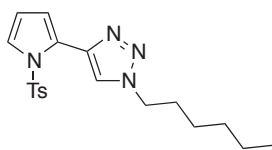
Products were obtained using the following reported procedure.¹⁶⁶

To a solution of $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (1.0 mol%), sodium ascorbate (2.0 mol%), and benzoic acid (10 mol%) in $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:2 v/v, 1 mL/mmol alkyne) was added a mixture of alkyne (1.0 eq) and alkyl azide (1.1 eq) at room temperature. The mixture was stirred vigorously for 30 min, until completion of the reaction followed by TLC (cyclohexane/EtOAc 8:2).

CH_2Cl_2 was then added to dissolve the crude product. The organic layer was washed 3 times with H_2O , brine and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Removal of the solvent yielded a residue, which was purified by a short chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc 8:2).

²⁵⁰ J.C. Bottaro, P.E. Penwell, R.J. Schmitt, *Synth. Commun.* **1997**, 27, 1465.

Characterization of 1-hexyl-4-(1-tosyl-1H-pyrrol-2-yl)-1H-1,2,3-triazole (120a)



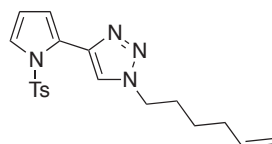
12.2 mmol starting material, yellowish oil, 99% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.85-0.92 (m, 3H, CH₃), 1.23-1.41 (m, 6H, 3 x CH₂), 1.88-1.99 (m, 2H, CH₂), 2.31 (s, 3H, CH_{3,tos}), 4.39 (t, ³J = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 6.34 (dd, ³J = 3.3 Hz, ³J = 3.3 Hz, 1H, CH_{pyr}), 6.63 (dd, ³J = 3.3 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1H, CH_{pyr}), 7.10-7.17 (m, 2H, 2 x CH_{tos}), 7.35-7.40 (m, 2H, 2 x CH_{tos}), 7.42 (dd, ³J = 3.2 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1H, CH_{pyr}), 7.90 (s, 1H, CH_{trz}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.0 (CH₃), 21.6 (CH_{3,tos}), 22.5 (CH₂), 26.2 (CH₂), 30.4 (CH₂), 31.2 (CH₂), 50.5 (CH₂), 112.6 (CH_{pyr}), 117.2 (CH_{pyr}), 124.1 (CH_{pyr}), 124.6 (CH_{trz}), 125.4 (C_{pyr}), 126.9 (2 x CH_{tos}), 129.9 (2 x CH_{tos}), 135.4 (C_{tos}), 138.3 (C_{trz}), 145.2 (C_{tos}).

HR-MS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd. for C₁₉H₂₅N₄O₂S: 373.1693; found: 373.1696.

Characterization of 1-(hex-5-en-1-yl)-4-(1-tosyl-1H-pyrrol-2-yl)-1H-1,2,3-triazole (120b)



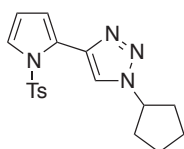
5.19 mmol starting material, yellowish oil, 99% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.47 (tt, ³J = 7.6 Hz, ³J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 1.97 (tt, ³J = 7.4 Hz, ³J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 2.13 (dtt, ³J = 7.3 Hz, ³J = 7.3 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 2H, CH₂), 2.33 (s, 3H, CH_{3,tos}), 4.41 (t, ³J = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 4.96-5.09 (m, 2H, 2 x CH_{ene}), 5.79 (ddt, ^EJ = 17.3 Hz, ^ZJ = 10.1 Hz, ³J = 6.8 Hz, 1H, CH_{ene}), 6.35 (dd, ³J = 3.4 Hz, ³J = 3.4 Hz, 1H, CH_{pyr}), 6.64 (dd, ³J = 3.4 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1H, CH_{pyr}), 7.12-7.19 (m, 2H, 2 x CH_{tos}), 7.34-7.41 (m, 2H, 2 x CH_{tos}), 7.43 (dd, ³J = 3.3 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1H, CH_{pyr}), 7.91 (s, 1H, CH_{trz}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.5 (CH_{3,tos}), 25.5 (CH₂), 29.7 (CH₂), 33.0 (CH₂), 50.1 (CH₂), 112.5 (CH_{pyr}), 115.3 (CH_{2,ene}), 117.1 (CH_{pyr}), 124.0 (CH_{pyr}), 124.5 (CH_{trz}), 125.2 (C_{pyr}), 126.8 (2 x CH_{tos}), 129.8 (2 x CH_{tos}), 135.3 (C_{tos}), 137.7 (CH_{ene}), 138.2 (C_{trz}), 145.1 (C_{tos}).

HR-MS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd. for C₁₉H₂₃N₄O₂S: 371.1536; found: 371.1546.

Characterization of 1-cyclopentyl-4-(1-tosyl-1H-pyrrol-2-yl)-1H-1,2,3-triazole (120d)



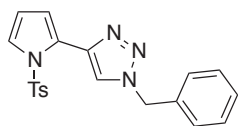
2.04 mmol starting material, yellowish oil, 97% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.68-2.14 (m, 6H, 3 x CH₂), 2.20-2.35 (m, 5H, CH_{3,tos} + CH₂), 4.95 (tt, ³J = 7.4 Hz, ³J = 6.2 Hz, 1H, CH_{Ctrz}), 6.32 (dd, ³J = 3.4 Hz, ³J = 3.4 Hz, 1H, CH_{pyr}), 6.58 (dd, ³J = 3.4 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1H, CH_{pyr}), 7.08-7.15 (m, 2H, 2 x CH_{tos}), 7.32-7.38 (m, 2H, 2 x CH_{tos}), 7.40 (dd, ³J = 3.3 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1H, CH_{pyr}), 7.87 (s, 1H, CH_{trz}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.6 (CH_{3,tos}), 24.0 (2 x CH₂), 33.4 (2 x CH₂), 61.9 (CHC_{trz}), 112.4 (CH_{pyr}), 117.0 (CH_{pyr}), 122.7 (CH_{pyr}), 124.4 (CH_{trz}), 125.4 (C_{pyr}), 126.9 (2 x CH_{tos}), 129.8 (2 x CH_{tos}), 135.3 (C_{tos}), 138.0 (C_{trz}), 145.1 (C_{tos}).

HR-MS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd. for C₁₈H₂₁N₄O₂S: 357.1380; found: 357.1379.

Characterization of 1-benzyl-4-(1-tosyl-1H-pyrrol-2-yl)-1H-1,2,3-triazole (120e)



4.08 mmol starting material, yellowish oil, 99% yield

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.28 (s, 3H, CH_{3,tos}), 5.55 (s, 2H, PhCH₂), 6.33 (dd, ³J = 3.4 Hz, ³J = 3.4 Hz, 1H, CH_{pyr}), 6.63 (dd, ³J = 3.4 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1H, CH_{pyr}), 7.00-7.07 (m, 2H, 2 x CH_{tos}), 7.23-7.30 (m, 2H, 2 x CH_{tos}), 7.30-7.41 (m, 5H, 5 x CH_{Ph}) 7.43 (dd, ³J = 3.4 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1H, CH_{pyr}), 7.88 (s, 1H, CH_{trz}).

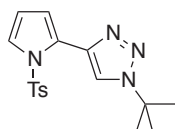
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.6 (CH_{3,tos}), 54.2 (CH_{2,Ph}), 112.4 (CH_{pyr}), 117.1 (CH_{pyr}), 124.0 (CH_{pyr}), 124.6 (CH_{trz}), 125.0 (C_{pyr}), 126.8 (2 x CH_{tos}), 128.1 (2 x CH_{Ph}), 128.8 (CH_{Ph}), 129.1 (2 x CH_{Ph}), 129.8 (2 x CH_{tos}), 134.8 (C_{Ph}), 135.1 (C_{tos}), 138.6 (C_{trz}), 145.1 (C_{tos}).

HR-MS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd. for C₂₀H₁₉N₄O₂S: 379.1223; found: 379.1221.

Modified procedure for the preparation of 1-(tert-butyl)-4-(1-tosyl-1H-pyrrol-2-yl)-1H-1,2,3-triazole (120c)

In a sealed tube was poured a solution of CuSO₄·5H₂O (24 mg, 6.5 mol%), sodium ascorbate (80 mg, 25 mol%), and benzoic acid (27 mg, 12 mol%) in THF (4 mL) and H₂O (4 mL). Alkyne (450 mg, 1.84 mmol, 1.0 eq) and *tert*-butyl azide (256 mg, 1.4 eq) were then added to the mixture. The tube was sealed and heated at 100°C for 3h.

The mixture was then cooled down and CH₂Cl₂ (30 mL) was added to dissolve the crude product. The organic layer was washed 3 times with H₂O, brine and dried over anhydrous Na₂SO₄ (20 mL of each). Removal of the solvent yielded a residue, which was purified by a short chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc 8:2) to give the desired triazole (616 mg, 97% yield) as a yellowish oil.

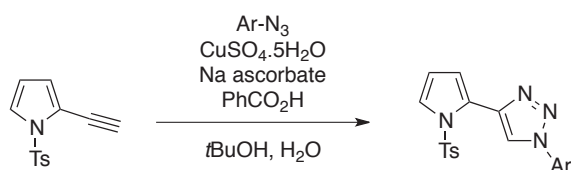


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.70 (s, 9H, 3 x CH_{3,tBu}), 2.30 (s, 3H, CH_{3,tos}), 6.33 (dd, ³J = 3.3 Hz, ³J = 3.3 Hz, 1H, CH_{pyr}), 6.59 (dd, ³J = 3.3 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1H, CH_{pyr}), 7.09-7.16 (m, 2H, 2 x CH_{tos}), 7.33-7.39 (m, 2H, 2 x CH_{tos}), 7.42 (dd, ³J = 3.3 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1H, CH_{pyr}), 7.94 (s, 1H, CH_{trz}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.6 (CH_{3,tos}), 30.1 (3 x CH_{3,tBu}), 59.5 (C_{tBu}), 112.3 (CH_{pyr}), 117.0 (CH_{pyr}), 121.7 (CH_{pyr}), 124.4 (CH_{trz}), 125.5 (C_{pyr}), 127.0 (2 x CH_{tos}), 129.8 (2 x CH_{tos}), 135.4 (C_{tos}), 137.6 (C_{trz}), 145.1 (C_{tos}).

HR-MS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd. for C₁₇H₂₁N₄O₂S: 345.1380; found: 345.1375.

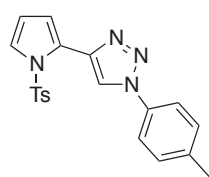
General procedure for aryl triazoles synthesis



To a solution of CuSO₄·5H₂O (2.0 mol%), sodium ascorbate (4.0 mol%), and benzoic acid (30 mol%) in *t*-BuOH/H₂O (1:2 v/v, 1 mL/mmol alkyne) was added a mixture of alkyne (1.0 eq) and alkyl azide (1.1 eq) at room temperature. The mixture was stirred vigorously for 30 min, until completion of the reaction followed by TLC (cyclohexane/EtOAc 8:2).

CH₂Cl₂ was then added to dissolve the crude product. The organic layer was washed 3 times with H₂O, brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. Removal of the solvent yielded a residue, which was purified by a short chromatography (silica gel, cyclohexane/EtOAc 9:1).

Characterization of 1-(*p*-tolyl)-4-(1-tosyl-1H-pyrrol-2-yl)-1H-1,2,3-triazole (120f)



2.54 mmol starting material, white solid, 92% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.31 (s, 3H, CH_{3,tos}), 2.42 (s, 3H, CH_{3,tol}), 6.38 (dd, ³J = 3.4 Hz, ³J = 3.4 Hz, 1H, CH_{pyr}), 6.72 (dd, ³J = 3.4 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1H, CH_{pyr}), 7.12-7.20 (m, 2H, 2 x CH_{tos}), 7.30-7.37 (m, 2H, 2 x CH_{tos}), 7.41-7.49 (m, 3H, CH_{pyr} + 2 x

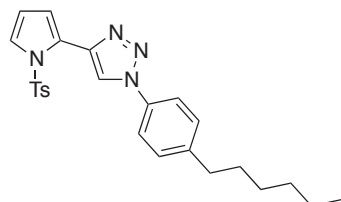
CH_{tol}), 7.63-7.70 (m, 2H, 2 x CH_{tol}), 8.31 (s, 1H, CH_{trz}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.2 (CH_{3,tol}), 21.7 (CH_{3,tos}), 112.7 (CH_{pyr}), 117.5 (CH_{pyr}), 120.4 (2 x CH_{tol}), 122.0 (CH_{pyr}), 124.8 (CH_{trz}), 124.9 (C_{pyr}), 127.0 (2 x CH_{tos}), 129.9 (2 x CH_{tos}), 130.3 (2 x CH_{tol}), 134.7 (C_{tol}), 135.4 (C_{tos}), 138.9 (C_{trz}), 139.1 (C_{tol}) 145.3 (C_{tos}).

HR-MS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd. for C₂₀H₁₉N₄O₂S: 379.1223; found: 379.1226.

mp (Buchi): 146°C.

Characterization of 1-(4-hexylphenyl)-4-(1-tosyl-1H-pyrrol-2-yl)-1H-1,2,3-triazole (120g)



1.84 mmol starting material, white solid, 91% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.82-0.96 (m, 3H, CH₃), 1.23-1.43 (m, 6H, 3 x CH₂), 1.57-1.73 (m, 2H, CH₂), 2.32 (s, 3H, CH_{3,tos}), 2.69 (t, ³J = 7.6 Hz, 2H, CH₂Ph), 6.38 (dd, ³J = 3.3 Hz, ³J = 3.3 Hz, 1H, CH_{pyr}), 6.72

(dd, ³J = 3.3 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1H, CH_{pyr}), 7.12-7.20 (m, 2H, 2 x CH_{tos}), 7.30-7.37 (m, 2H, 2 x CH_{tos}), 7.41-7.49 (m, 3H, CH_{pyr} + 2 x CH_{tol}), 7.64-7.73 (m, 2H, 2 x CH_{tol}), 8.33 (s, 1H, CH_{trz}).

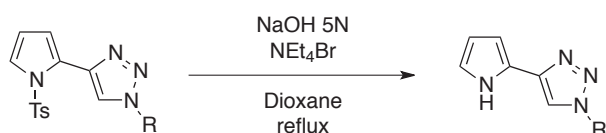
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.2 (CH₃), 21.7 (CH_{3,tos}), 22.7 (CH₂), 28.9 (CH₂), 31.4 (CH₂), 31.7 (CH₂), 35.6 (CH₂), 112.7 (CH_{pyr}), 117.5 (CH_{pyr}), 120.5 (2 x CH_{tol}), 122.0 (CH_{pyr}), 124.9 (CH_{trz}), 124.9 (C_{pyr}), 127.0

(2 x CH_{tos}), 129.8 (2 x CH_{tos}), 129.9 (2 x CH_{tol}), 134.8 (C_{tol}), 135.4 (C_{tos}), 138.9 (C_{trz}), 144.1 (C_{tol}) 145.3 (C_{tos}).

HR-MS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd. for C₂₅H₂₉N₄O₂S: 449.2006; found: 449.1985.

mp (Buchi): 99°C.

General procedure for pyrrole detosylation

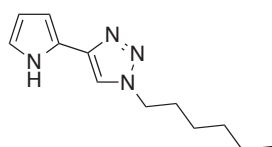


Products were obtained using the following reported procedure.¹⁶⁹

To a solution of tosylated pyrrole derivative (1.0 eq) in 1,4-dioxane (4 mL/mmol of starting material) were added NaOH 5N (36 eq) and tetrabutylammonium bromide (5 mol%). The biphasic solution was heated under reflux for 24 hours with vigorous stirring.

After completion of the reaction, the mixture was diluted by addition of Et₂O and water. The organic layer was collected, washed twice with aqueous NaHCO₃, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The oily residue was precipitated by addition of pentane and the suspension was concentrated to dryness to afford the N-H pyrrole compound as a white solid which was used in the next step without further purification.

Characterization of 1-hexyl-4-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-1,2,3-triazole (110a)



4.15 mmol starting material, white-off solid, 92% yield.

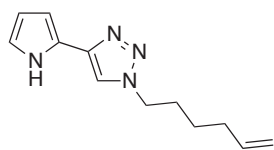
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.82-0.94 (m, 3H, CH₃), 1.24-1.40 (m, 6H, 3 x CH₂), 1.87-1.98 (tt, ³J = 7.3 Hz, ³J = 7.3 Hz, 2H, CH₂), 4.35 (t, ³J = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 6.26 (ddd, ³J = 3.6 Hz, ³J = 2.7 Hz, ⁴J = 2.7 Hz, 1H, CH_{pyr}), 6.39 (ddd, ³J = 3.6 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1H, CH_{pyr}), 6.90 (ddd, ³J = 2.7 Hz, ³J = 2.7 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, CH_{pyr}), 7.59 (s, 1H, CH_{trz}), 9.88 (bs, 1H, NH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.1 (CH₃), 22.5 (CH₂), 26.2 (CH₂), 30.3 (CH₂), 31.3 (CH₂), 50.6 (CH₂), 105.8 (CH_{pyr}), 109.4 (CH_{pyr}), 117.9 (CH_{pyr}), 118.8 (CH_{trz}), 122.8 (C_{pyr}), 141.9 (C_{trz}).

HR-MS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd. for C₁₂H₁₉N₄: 219.1604; found: 219.1599.

mp : 97°C.

Characterization of 1-(hex-5-en-1-yl)-4-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-1,2,3-triazole (110b)



4.75 mmol starting material, white-off solid, 90% yield.

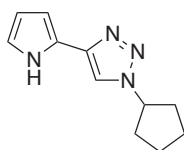
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 (tt, ³J = 7.6 Hz, ³J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 1.94 (tt, ³J = 7.4 Hz, ³J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 2.10 (dtt, ³J = 7.3 Hz, ³J = 7.3 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 2H, CH₂), 4.36 (t, ³J = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 4.98 (ddt, ²J = 10.1 Hz, ²J = 2.0 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1H, CH_{ene}), 5.02 (ddt, ⁵J = 17.1 Hz, ²J = 2.0 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1H, CH_{ene}), 5.76 (ddt, ⁵J = 17.1 Hz, ²J = 10.3 Hz, ³J = 6.7 Hz, 1H, CH_{ene}), 6.26 (ddd, ³J = 3.4 Hz, ³J = 2.7 Hz, ⁴J = 2.7 Hz, 1H, CH_{pyr}), 6.39 (ddd, ³J = 3.5 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1H, CH_{pyr}), 6.90 (ddd, ³J = 2.7 Hz, ³J = 2.7 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1H, CH_{pyr}), 7.59 (s, 1H, CH_{trz}), 9.92 (bs, 1H, NH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.7 (CH₂), 29.7 (CH₂), 33.1 (CH₂), 50.3 (CH₂), 105.8 (CH_{pyr}), 109.4 (CH_{pyr}), 115.4 (CH_{2,ene}), 117.8 (CH_{pyr}), 118.8 (CH_{trz}), 122.8 (C_{pyr}), 137.8 (CH_{ene}), 142.0 (C_{trz}).

HR-MS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd. for C₁₂H₁₇N₄: 217.1448; found: 217.1456.

mp : 96°C.

Characterization of 1-cyclopentyl-4-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-1,2,3-triazole (110d)



1.93 mmol starting material, white-off solid, 91% yield.

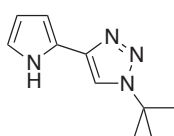
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.69-2.36 (m, 8H, 4 x CH₂), 4.95 (tt, ³J = 7.4 Hz, ³J = 6.2 Hz, 1H, CH_{trz}), 6.32 (ddd, ³J = 3.5 Hz, ³J = 2.7 Hz, ⁴J = 2.7 Hz, 1H, CH_{pyr}), 6.58 (ddd, ³J = 3.6 Hz, ⁴J = 2.6 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, CH_{pyr}), 7.40 (ddd, ³J = 2.7 Hz, ⁴J = 2.7 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, CH_{pyr}), 7.60 (s, 1H, CH_{trz}), 9.71 (bs, 1H, NH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 24.2 (2 x CH₂), 33.5 (2 x CH₂), 62.0 (CH_{trz}), 105.6 (CH_{pyr}), 109.4 (CH_{pyr}), 116.5 (CH_{pyr}), 118.6 (CH_{trz}), 123.0 (C_{pyr}), 141.8 (C_{trz}).

HR-MS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd. for C₁₁H₁₅N₄: 203.1291; found: 203.1292.

mp (Buchi): 184°C.

Characterization of 1-(tert-butyl)-4-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-1,2,3-triazole (110c)



1.79 mmol starting material, white-off solid, 89% yield.

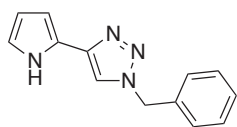
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.70 (s, 9H, 3 x CH_{3,tBu}), 2.21-2.36 (m, 5H, CH_{3,tos} + CH₂), 4.95 (tt, ³J = 7.4 Hz, ³J = 6.2 Hz, 1H, CH_{trz}), 6.26 (ddd, ³J = 3.5 Hz, ³J = 2.7 Hz, ⁴J = 2.7 Hz, 1H, CH_{pyr}), 6.38 (ddd, ³J = 3.6 Hz, ⁴J = 2.6 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, CH_{pyr}), 6.88 (ddd, ³J = 2.7 Hz, ⁴J = 2.7 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, CH_{pyr}), 7.67 (s, 1H, CH_{trz}), 9.60 (bs, 1H, NH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 30.1 (3 x CH_{3,tBu}), 59.5 (C_{tBu}), 105.5 (CH_{pyr}), 109.4 (CH_{pyr}), 115.3 (CH_{pyr}), 118.5 (CH_{trz}), 123.2 (C_{pyr}), 141.3 (C_{trz}).

HR-MS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd. for C₁₀H₁₅N₄: 191.1291; found: 191.1288.

mp (Buchi): 188°C.

Characterization of 1-benzyl-4-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-1,2,3-triazole (110e)



4.31 mmol starting material, white solid, 87% yield.

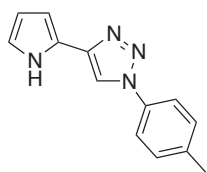
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 5.62 (s, 2H, PhCH₂), 6.11 (ddd, ³J = 3.4 Hz, ³J = 2.5 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, 1H, CH_{pyr}), 6.43 (ddd, ³J = 3.4 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, CH_{pyr}), 6.81 (ddd, ³J = 2.6 Hz, ⁴J = 2.6 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, CH_{pyr}), 7.29-7.42 (m, 5H, 5 x CH_{Ph}), 8.20 (s, 1H, CH_{trz}), 11.4 (bs, 1H, NH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 52.9 (CH_{2,Ph}), 105.8 (CH_{pyr}), 108.6 (CH_{pyr}), 118.7 (CH_{pyr}), 119.1 (CH_{trz}), 122.6 (C_{pyr}), 127.9 (2 x CH_{Ph}), 128.2 (CH_{Ph}), 128.8 (2 x CH_{Ph}), 136.1 (C_{Ph}), 141.8 (C_{trz}).

HR-MS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd. for C₁₃H₁₃N₄: 225.1135; found: 225.1140.

mp (Buchi): 174°C.

Characterization of 4-(1H-pyrrol-2-yl)-1-(p-tolyl)-1H-1,2,3-triazole (110f)



2.20 mmol starting material, white solid, 81% yield.

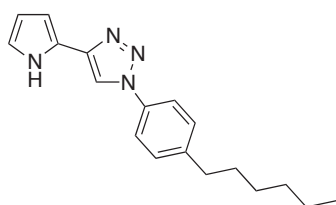
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.38 (s, 3H, CH₃), 6.14 (ddd, ³J = 3.3 Hz, ³J = 2.5 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, 1H, CH_{pyr}), 6.47 (ddd, ³J = 3.5 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, CH_{pyr}), 6.85 (ddd, ³J = 2.6 Hz, ⁴J = 2.6 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, CH_{pyr}), 7.38-7.43 (m, 2H, 2 x CH_{Ph}), 7.75-7.81 (m, 5H, 5 x CH_{Ph}), 8.81 (s, 1H, CH_{trz}).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 20.6 (CH₃), 106.2 (CH_{pyr}), 108.7 (CH_{pyr}), 117.0 (CH_{pyr}), 119.0 (CH_{trz}), 119.8 (2 x CH_{Ph}), 122.0 (C_{pyr}), 130.3 (2 x CH_{Ph}), 134.4 (C_{Ph}), 138.2 (C_{Ph}), 142.3 (C_{trz}).

HR-MS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd. for C₁₃H₁₃N₄: 225.1135; found: 225.1141.

mp (Buchi): 209°C.

Characterization of 1-(4-hexylphenyl)-4-(1H-pyrrol-2-yl)-1H-1,2,3-triazole (110g)



1.48 mmol starting material, white solid, 95% yield.

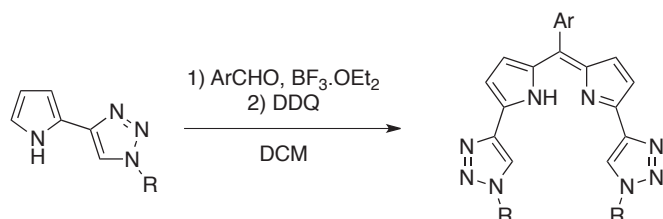
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.80-0.90 (m, 3H, CH₃), 1.19-1.38 (m, 6H, 3 x CH₂), 1.53-1.67 (m, 2H, CH₂), 2.65 (t, ³J = 7.5 Hz, 2H, CH₂C_{trz}), 6.13 (ddd, ³J = 3.3 Hz, ³J = 2.4 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, CH_{pyr}), 6.47 (ddd, ³J = 3.4 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1H, CH_{pyr}), 6.84 (ddd, ³J = 2.5 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1H, CH_{pyr}), 7.38-7.46 (m, 2H, 2 x CH_{Ph}), 7.76-7.83 (m, 5H, 2 x CH_{Ph}), 8.80 (s, 1H, CH_{trz}), 11.44 (bs, 1H, NH)

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 14.0 (CH_3), 22.1 (CH_2), 28.3 (CH_2), 30.8 (CH_2), 31.1 (CH_2), 34.6 (CH_2), 106.2 (CH_{pyr}), 108.7 (CH_{pyr}), 117.0 (CH_{pyr}), 119.0 (CH_{trz}), 119.9 (2 x CH_{Ph}), 122.0 (C_{pyr}), 129.6 (2 x CH_{Ph}), 134.6 (C_{tol}), 142.3 (C_{trz}), 143.1 (C_{tol}).

HR-MS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_4$: 295.1917; found: 295.1909.

mp (Buchi): 164°C.

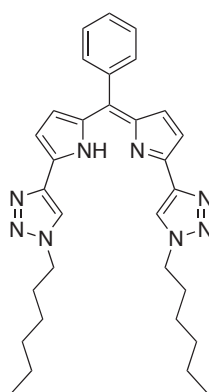
General procedure for dipyrromethene synthesis



Pyrrole-triazole compound (2.0 eq) was dissolved in anhydrous DCM (13 mL/mmol of starting material). Arly aldehyde (1.1 eq) and few drops of $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ were added, and the flask was capped and stirred for 24 hours. The reaction was monitored by TLC. After full consumption of the starting material, DDQ (1.2 eq) was poured into the mixture, which turned dark immediately and stirred for 2 hours. The dark purple slurry was diluted by additional DCM, and washed 3 times with saturated aqueous NaHCO_3 . The organic layer was then washed with water, brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated to dryness.

Crude product was purified by silica gel column chromatography using EtOAc/cyclohexane (40:60) as eluent to afford the pure dipyrromethene.

Characterization of (Z)-1-hexyl-4-(2-((5-(1-hexyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1H-pyrrol-2-yl)(phenyl)methylene)-2H-pyrrol-5-yl)-1H-1,2,3-triazole (107a)



1.16 mmol starting material, red powder, 63% yield.

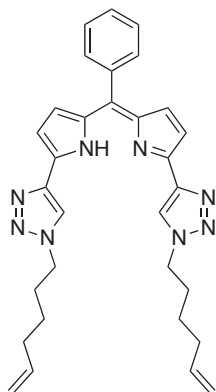
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.83-0.94 (m, 6H, 2 x CH_3), 1.23-1.43 (m, 12H, 6 x CH_2), 1.93-2.04 (m, 4H, 2 x CH_2), 4.44 (t, 3J = 7.2 Hz, 4H, 2 x CH_2), 6.67 (d, 3J = 4.2 Hz, 2H, 2 x CH_{pyr}), 6.85 (d, 3J = 4.2 Hz, 2H, 2 x CH_{pyr}), 7.41-7.57 (m, 5H, 5 x CH_{Ph}), 8.09 (s, 2H, 2 x CH_{trz}).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 14.1 (2 x CH_3), 22.6 (2 x CH_2), 26.3 (2 x CH_2), 30.4 (2 x CH_2), 31.3 (2 x CH_2), 50.7 (2 x CH_2), 116.1 (2 x CH_{pyr}), 121.5 (2 x CH_{trz}), 127.8 (2 x CH_{Ph}), 129.0 (CH_{Ph}), 129.5 (2 x CH_{pyr}), 131.0 (2 x CH_{Ph}), 137.3 (C_{Ph}), 139.6 (C_{meso}), 141.7 (2 x C_{pyr}), 142.8 (2 x C_{trz}), 146.0 (2 x C_{pyr}).

HR-MS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_8$: 523.3292; found: 523.3279.

mp : 159°C.

Characterization of (Z)-1-(hex-5-en-1-yl)-4-(2-((5-(1-(hex-5-en-1-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1H-pyrrol-2-yl) (phenyl)methylene)-2H-pyrrol-5-yl)-1H-1,2,3-triazole (107b)



3.24 mmol starting material, red powder, 69% yield.

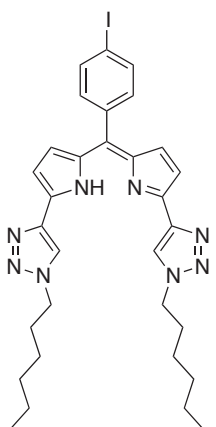
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.49 (tt, ³J = 7.6 Hz, ³J = 7.6 Hz, 4H, 2 x CH₂), 2.01 (tt, ³J = 7.5 Hz, ³J = 7.3 Hz, 4H, 2 x CH₂), 2.13 (dtt, ³J = 7.2 Hz, ³J = 7.2 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 4H, 2 x CH₂), 4.46 (t, ³J = 7.2 Hz, 4H, 2 x CH₂), 4.97 (ddt, ²J = 10.2 Hz, ²J = 1.9 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 2H, 2 x CH_{ene}), 5.03 (ddd, ⁵J = 17.1 Hz, ²J = 1.9 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 2H, 2 x CH_{ene}), 5.77 (ddt, ⁵J = 17.1 Hz, ²J = 10.3 Hz, ³J = 6.7 Hz, 2H, 2 x CH_{ene}), 6.67 (d, ³J = 4.2 Hz, 2H, 2 x CH_{pyr}), 6.85 (d, ³J = 4.2 Hz, 2H, 2 x CH_{pyr}), 7.42-7.57 (m, 5H, 5 x CH_{Ph}), 8.10 (s, 2H, 2 x CH_{trz}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.8 (2 x CH₂), 29.8 (2 x CH₂), 33.1 (2 x CH₂), 50.5 (2 x CH₂), 115.5 (2 x CH_{2,ene}), 116.1 (2 x CH_{pyr}), 121.5 (2 x CH_{trz}), 127.8 (2 x CH_{Ph}), 129.0 (CH_{Ph}), 129.6 (2 x CH_{pyr}), 131.0 (2 x C_{Ph}), 137.2 (C_{Ph}), 137.9 (2 x CH_{ene}), 139.7 (C_{meso}), 141.8 (2 x C_{pyr}), 142.9 (2 x C_{trz}), 146.0 (2 x C_{pyr}).

HR-MS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd. for C₃₁H₃₅N₈: 519.2979; found: 519.2957.

mp : 179°C.

Characterization of (Z)-1-hexyl-4-(2-((5-(1-hexyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1H-pyrrol-2-yl)(4-iodophenyl) methylene)-2H-pyrrol-5-yl)-1H-1,2,3-triazole



0.917 mmol starting material, red powder, 71% yield.

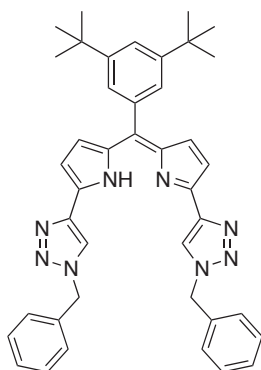
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.84-0.92 (m, 6H, 2 x CH₃), 1.22-1.44 (m, 12H, 6 x CH₂), 1.91-2.05 (m, 4H, 2 x CH₂), 4.44 (t, ³J = 7.3 Hz, 4H, 2 x CH₂), 6.62 (d, ³J = 4.3 Hz, 2H, 2 x CH_{pyr}), 6.85 (d, ³J = 4.3 Hz, 2H, 2 x CH_{pyr}), 7.24-7.29 (m, 2H, 2 x CH_{Ph}), 7.77-7.81 (m, 2H, 2 x CH_{Ph}), 8.10 (s, 2H, 2 x CH_{trz}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.1 (2 x CH₃), 22.5 (2 x CH₂), 26.3 (2 x CH₂), 30.4 (2 x CH₂), 31.3 (2 x CH₂), 50.7 (2 x CH₂), 95.2 (C-I), 116.3 (2 x CH_{pyr}), 121.6 (2 x CH_{trz}), 129.2 (2 x CH_{pyr}), 132.7 (2 x CH_{Ph}), 136.8 (C_{Ph}), 137.0 (2 x CH_{Ph}), 138.0 (C_{meso}), 141.4 (2 x C_{pyr}), 142.6 (2 x C_{trz}), 146.3 (2 x C_{pyr}).

HR-MS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd. for C₃₁H₃₈I_N₈: 649.2259; found: 649.2237.

mp (Buchi): 225°C.

Characterization of (Z)-1-benzyl-4-(2-((5-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1H-pyrrol-2-yl)(3,5-di-tert-butylphenyl)methylene)-2H-pyrrol-5-yl)-1H-1,2,3-triazole (107e)



3.35 mmol starting material, red powder, 19% yield.

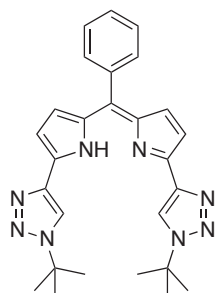
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.37 (s, 18H, 6 x CH₃), 5.63 (s, 4H, 2 x CH₂Ph), 6.71 (d, ³J = 4.2 Hz, 2H, 2 x CH_{pyr}), 6.82 (d, ³J = 4.2 Hz, 2H, 2 x CH_{pyr}), 7.32-7.44 (m, 12H, 10 x CH_{Ph} + 2 x CH_{Ar}), 7.51 (t, ⁴J = 1.8 Hz, 1H, CH_{Ar}) 8.07 (s, 2H, 2 x CH_{trz}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 31.6 (6 x CH₃), 35.0 (2 x C_{tBu}), 54.4 (2 x CH_{2,Ph}), 115.9 (2 x CH_{pyr}), 121.7 (2 x CH_{pyr}), 122.9, 125.7, 128.2, 128.9, 129.3, 129.7, 134.8, 136.3, 141.5, 141.9, 143.4, 145.5, 150.1.

HR-MS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd. for C₄₁H₄₃N₈: 647.3605; found: 647.3585.

mp (Buchi): not determined (degradation at 250°C)

Characterization of (Z)-1-(tert-butyl)-4-(2-((5-(1-(tert-butyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1H-pyrrol-2-yl)(phenyl)methylene)-2H-pyrrol-5-yl)-1H-1,2,3-triazole (107c)



1.45 mmol starting material, red powder, 40% yield.

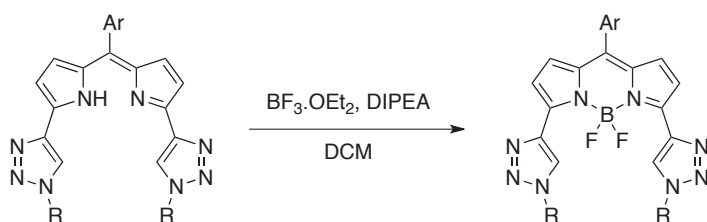
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.76 (s, 18H, 6 x CH₃), 6.67 (d, ³J = 4.2 Hz, 2H, 2 x CH_{pyr}), 6.84 (d, ³J = 4.2 Hz, 2H, 2 x CH_{pyr}), 7.40-7.58 (m, 5H, 5 x CH_{Ph}), 8.25 (s, 2H, 2 x CH_{trz}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 30.1 (6 x CH₃), 59.8 (2 x C_{tBu}), 115.8 (2 x CH_{pyr}), 119.2 (2 x CH_{trz}), 127.8 (2 x CH_{Ph}), 129.0 (CH_{Ph}), 129.5 (2 x CH_{pyr}), 131.0 (2 x C_{Ph}), 137.2 (C_{Ph}), 139.6 (C_{meso}), 141.5 (2 x C_{pyr}), 142.2 (2 x C_{trz}), 146.1 (2 x C_{pyr}).

HR-MS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd. for C₂₇H₃₁N₈: 467.2666; found: 467.2651.

mp (Buchi): 186°C.

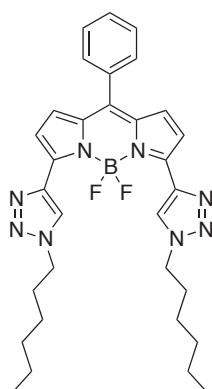
General procedure for BODIPY synthesis



Dipyrromethene was dissolved in dry DCM (30 mL/mmol dipyrromethene) and anhydrous DIPEA (6.0 eq). BF₃·OEt₂ (9.0 eq) was added dropwise and the mixture was stirred under inert atmosphere at room temperature for 2 h.

The fluorescent mixture was diluted by additional DCM, and neutralized by saturated aqueous NaHCO₃. Neutralization was repeated twice. The organic layer was then collected, dried over Na₂SO₄ and concentrated to dryness. The crude was purified by silica gel column chromatography with EtOAc/cyclohexane (4:6) as eluent.

Characterization of 5,5-difluoro-3,7-bis(1-hexyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-10-phenyl-5H-4λ4,5λ4-dipyrrolo [1,2-c:2',1'-f][1,3,2] diazaborinin-4-ium-5-uide (137a)



0.191 mmol starting material, deep purple powder, 93% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.78-0.97 (m, 6H, 2 x CH₃), 1.14-1.49 (m, 12H, 6 x CH₂), 1.99 (tt, ³J = 7.2 Hz, ³J = 7.2 Hz, 4H, 2 x CH₂), 4.44 (t, ³J = 7.3 Hz, 4H, 2 x CH₂), 6.90 (d, ³J = 4.4 Hz, 2H, 2 x CH_{pyr}), 7.35 (d, ³J = 4.4 Hz, 2H, 2 x CH_{pyr}), 7.47-7.60 (m, 5H, 5 x CH_{Ph}), 8.51 (s, 2H, 2 x CH_{trz}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.0 (2 x CH₃), 22.5 (2 x CH₂), 26.2 (2 x CH₂), 30.3 (2 x CH₂), 31.2 (2 x CH₂), 50.7 (2 x CH₂), 120.0 (2 x CH_{pyr}), 125.0 (t, ^{C-F}J = 11.5 Hz, 2 x CH_{trz}), 128.4 (2 x CH_{Ph}), 130.4 (CH_{Ph}), 130.6 (2 x CH_{Ph}), 131.0 (2 x CH_{pyr}), 134.1

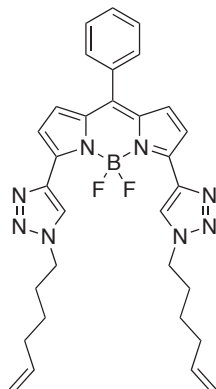
(C_{Ph}), 136.6 (2 x C_{pyr}), 139.6 (2 x C_{trz}), 143.0 (C_{meso}), 148.1 (2 x C_{pyr}).

¹⁹F NMR (160 MHz, CDCl₃): δ = -144.2 (q, ¹J = 33.6 Hz).

HR-MS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd. for C₃₁H₃₈BF₂N₈: 571.3280; found: 571.3296.

mp : 156°C.

Characterization of 5,5-difluoro-3,7-bis(1-(hex-5-en-1-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-10-phenyl-5H-dipyrrolo [1,2-c:2',1'-f][1,3,2] diazaborinin-4-ium-5-uide (137b)



0.171 mmol starting material, deep purple powder, 93% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.52 (tt, ³J = 7.6 Hz, ³J = 7.6 Hz, 4H, 2 x CH₂), 2.03 (tt, ³J = 7.5 Hz, ³J = 7.5 Hz, 4H, 2 x CH₂), 2.14 (dtt, ³J = 7.1 Hz, ³J = 7.1 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 4H, 2 x CH₂), 4.47 (t, ³J = 7.2 Hz, 4H, 2 x CH₂), 4.99 (ddt, ²J = 10.2 Hz, ²J = 1.9 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 2H, 2 x CH_{ene}), 5.04 (ddd, ^EJ = 17.1 Hz, ²J = 1.9 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 2H, 2 x CH_{ene}), 5.79 (ddt, ^EJ = 17.1 Hz, ²J = 10.3 Hz, ³J = 6.7 Hz, 2H, 2 x CH_{ene}), 6.92 (d, ³J = 4.4 Hz, 2H, 2 x CH_{pyr}), 7.37 (d, ³J = 4.4 Hz, 2H, 2 x CH_{pyr}), 7.50-7.60 (m, 5H, 5 x CH_{Ph}), 8.50 (s, 2H, 2 x CH_{trz}).

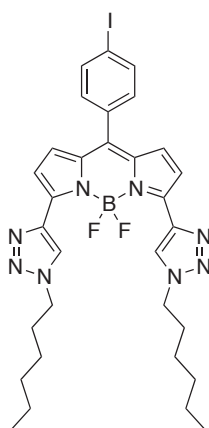
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.8 (2 x CH₂), 29.8 (2 x CH₂), 33.1 (2 x CH₂), 50.5 (2 x CH₂), 115.5 (2 x CH_{2,ene}), 120.1 (2 x CH_{pyr}), 125.0 (t, ^{C-F}J = 11.3 Hz, 2 x CH_{trz}), 128.5 (2 x CH_{Ph}), 130.4 (CH_{Ph}), 130.7 (2 x CH_{Ph}), 131.1 (2 x CH_{pyr}), 134.1 (C_{Ph}), 136.6 (2 x C_{pyr}), 137.8 (2 x CH_{ene}), 139.7 (2 x C_{trz}), 143.2 (C_{meso}), 148.1 (2 x C_{pyr}).

¹⁹F NMR (160 MHz, CDCl₃): δ = -144.2 (q, ¹J = 33.6 Hz).

HR-MS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd. for C₃₁H₃₄BF₂N₈: 567.2962; found: 567.2974.

mp : 142°C.

Characterization of 5,5-difluoro-3,7-bis(1-hexyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-10-(4-iodophenyl)-5H-dipyrrolo [1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uide



0.325 mmol starting material, deep purple powder, 88% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.85-0.95 (m, 6H, 2 x CH₃), 1.14-1.49 (m, 12H, 6 x CH₂), 1.94-2.07 (m, 4H, 2 x CH₂), 4.46 (t, ³J = 7.3 Hz, 4H, 2 x CH₂), 6.89 (d, ³J = 4.5 Hz, 2H, 2 x CH_{pyr}), 7.27-7.33 (m, 2H, 2 x CH_{Ar}), 7.38 (d, ³J = 4.4 Hz, 2H, 2 x CH_{pyr}), 7.85-7.92 (m, 2H, 2 x CH_{Ar}), 8.50 (s, 2H, 2 x CH_{trz}).

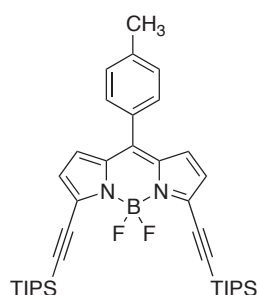
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.1 (2 x CH₃), 22.5 (2 x CH₂), 26.3 (2 x CH₂), 30.4 (2 x CH₂), 31.3 (2 x CH₂), 50.7 (2 x CH₂), 96.9 (CH_{Ph}), 120.3 (2 x CH_{pyr}), 125.1 (t, ^{C-F}J = 11.5 Hz, 2 x CH_{trz}), 130.7 (2 x CH_{pyr}), 132.1 (2 x CH_{Ph}), 133.6 (C_{Ph}), 136.2 (2 x C_{pyr}), 137.7 (2 x CH_{Ph}), 139.5 (2 x C_{trz}), 141.5 (C_{meso}), 148.4 (2 x C_{pyr}).

¹⁹F NMR (160 MHz, CDCl₃): δ = -144.3 (q, ¹J = 33.7 Hz).

HR-MS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd. for C₃₁H₃₇BF₂IN₈: 697.2242; found: 697.2241.

mp (Buchi): 196°C.

Characterization of 5,5-difluoro-10-(*p*-tolyl)-3,7-bis((triisopropylsilyl)ethynyl)-5H-dipyrrolo [1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uide (109g)



0.427 mmol starting material, deep purple powder, 81% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.19 (m, 42H, 12 x CH_{3,TIPS} + 6 x CH_{TIPS}), 2.45 (s, 3H, CH₃), 6.55 (d, ³J = 4.2 Hz, 2H, 2 x CH_{pyr}), 6.60 (d, ³J = 4.2 Hz, 2H, 2 x CH_{pyr}), 7.22-7.30 (m, 2H, 2 x CH_{Ar}), 7.32-7.40 (m, 2H, 2 x CH_{Ar}).

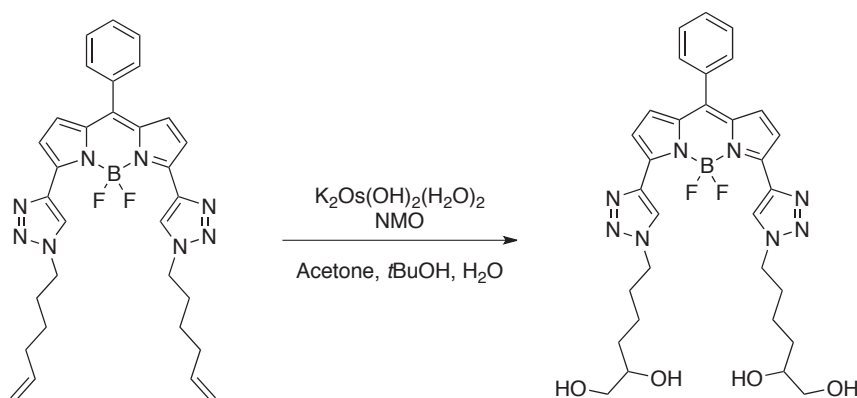
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.5 (3 x CH_{TIPS}), 18.8 (6 x CH_{3,TIPS}), 21.6 (CH₃), 98.8 (TIPSC≡C), 107.3 (C≡CC_{pyr}), 124.4 (CH_{pyr}), 129.2 (CH_{Ar}), 130.2 (CH_{pyr}), 130.7 (CH_{Ar}), 131.2 (C_{Ph}), 136.3 (2 x C_{pyr}), 137.9 (2 x C_{pyr}), 141.1 (C_{meso}), 143.3 (2 x C_{pyr}).

¹⁹F NMR (160 MHz, CDCl₃): δ = -146.3 (q, ¹J = 27.5 Hz).

HR-MS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd. for C₃₇H₅₁BF₂N₂Si₂: 628.3652; found: 628.3648.

mp (Buchi): 163°C.

Preparation of 3,7-bis(1-(5,6-dihydroxyhexyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-5,5-difluoro-10-phenyl-5H-dipyrrolo [1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2] diazaborinin-4-ium-5-uide (140)



Alkenyl-BODIPY (380 mg, 671 μmol, 1.0 eq) was dissolved in a mixture of acetone (13 mL), *t*BuOH (720 μL) and water (720 μL). To the solution was added K₂Os(OH)₄O₂ (2.5 mg, 1.0 mol%) and N-methylmorpholine-N-oxide (275 mg, 3.5 eq). The solution was stirred overnight at room temperature.

After full consumption of the starting material, the solvents were removed under reduced pressure and the solid was dissolved in DCM and the minimal amount of MeOH to ensure full dissolution. The organic layer was washed by aqueous Na₂S₂O₃, dried over MgSO₄ and concentrated to dryness.

The crude was purified by silica gel chromatography (9:1) DCM/MeOH followed by recrystallization in IPA/cyclohexane to get the tetra-alcohol BODIPY as a crystallized gold solid (287 mg, 67%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.25-4.0 (m, 4H, 2 x CH₂), 1.41-1.57 (m, 4H, 2 x CH₂), 1.87-2.01 (m, 4H, 2 x CH₂), 3.25 (ddd, ²J = 10.6 Hz, ³J = 5.6 Hz, ³J = 5.6 Hz, 2H, 2 x CH_{OH}), 3.28 (ddd, ²J = 10.6 Hz, ³J = 5.6 Hz, ³J = 5.6 Hz, 2H, 2 x CH_{OH}), 3.37-3.45 (m, 2H, 2 x CH_{OH}), 4.41 (d, ³J = 5.0 Hz, 2H, 2 x OH), 4.45 (t, ³J = 5.6 Hz, 2H, 2 x OH), 4.57 (t, ³J = 7.1 Hz, 4H, 2 x CH₂), 7.00 (d, ³J = 4.5 Hz, 2H, 2 x CH_{pyr}), 7.31 (d, ³J = 4.5 Hz, 2H, 2 x CH_{pyr}), 7.60-7.70 (m, 5H, 5 x CH_{Ph}), 8.82 (s, 2H, 2 x CH_{trz}).

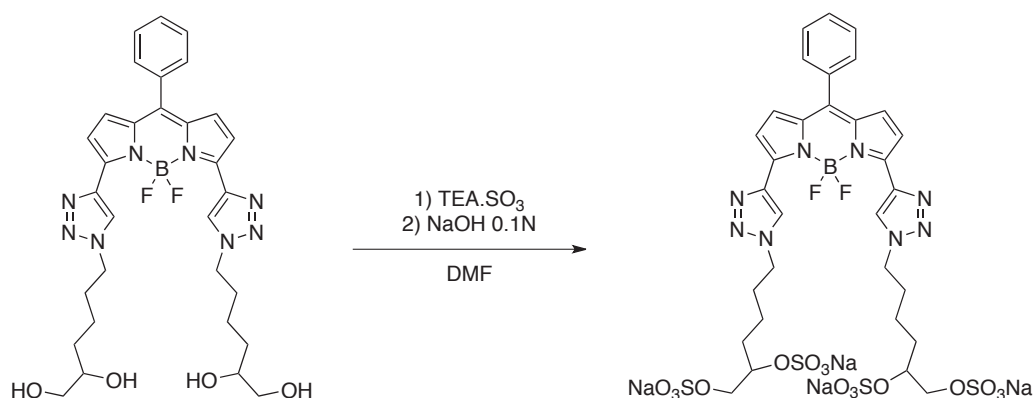
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 22.2 (2 x CH₂), 30.0 (2 x CH₂), 32.7 (2 x CH₂), 49.9 (2 x CH₂), 65.9 (2 x CH_{2,OH}), 70.9 (2 x CH_{OH}), 119.4 (2 x CH_{pyr}), 126.0 (t, J = 11.4 Hz, 2 x CH_{trz}), 128.6 (2 x CH_{Ph}), 130.5 (CH_{Ph}), 130.6 (2 x CH_{Ph}), 131.1 (2 x CH_{pyr}), 133.2 (C_{Ph}), 135.4 (2 x C_{pyr}), 138.0 (2 x C_{trz}), 142.6 (C_{meso}), 147.5 (2 x C_{pyr}).

¹⁹F NMR (160 MHz, DMSO-d₆): δ = -143.5 (q, ¹J = 33.2 Hz).

HR-MS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd. for C₃₁H₃₈BF₂N₈O₄: 635.3072; found: 635.3085.

mp : 144°C.

Preparation of Sodium 3,7-bis(1-(5,6-bis(sulfonatooxy)hexyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-5,5-difluoro-10-phenyl-5H-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uide (141)



The tetra-alcohol BODIPY (50.3 mg, 79.3 μmol, 1.0 eq) was dissolved in anhydrous DMF (5 mL) under argon atmosphere. TEA.SO₃ (215 mg, 15 eq) was then poured to the solution and stirred at room temperature overnight.

The mixture was then cooled down to 0°C in an ice bath, diluted with 100 mL pure water and treated by a slow addition of NaOH 0.1 N (23.8 mL, 30 eq). The resulting mixture was then concentrated to dryness under vacuum. 100 mL of pure water was added to dissolve the solid and the solution was concentrated again. This operation was repeated at least 4 times, until DMF and TEA were fully evaporated.

The dark purple solid was then purified by dialysis to remove salts. The solid was dissolved in a minimal amount of pure water (~ 3 mL) and poured into a dialysis tube Float-A-Lyzer G2 0.1-0.5 kD. Dialysis was performed in a 500 mL pure water stirred in a beaker. The water was changed after 3, 6

and 24 hours. The solution contained into the tube was then collected, evaporated to dryness to get the sulfated BODIPY (77 mg, 93%) as a dark solid.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ = 1.32-1.50 (m, 4H, 2 x CH₂), 1.59-1.88 (m, 8H, 4 x CH₂), 4.12 (dd, ²J = 10.8 Hz, ³J = 4.0 Hz, 2H, 2 x CH_{ONa}), 4.23 (dd, ²J = 10.8 Hz, ³J = 4.0 Hz, 2H, 2 x CH_{ONa}), 4.38 (t, ³J = 7.1 Hz, 4H, 2 x CH₂), 4.48-4.58 (m, 2H, 2 x CH_{ONa}), 6.53 (d, ³J = 4.4 Hz, 2H, 2 x CH_{pyr}), 6.79 (d, ³J = 4.4 Hz, 2H, 2 x CH_{pyr}), 7.31 (d, ³J = 7.4 Hz, 2H, 2 x CH_{Ph}), 7.60 (t, ³J = 7.4 Hz, 2H, 2 x CH_{Ph}), 7.70 (t, ³J = 7.4 Hz, 1H, CH_{Ph}), 8.42 (s, 2H, 2 x CH_{trz}).

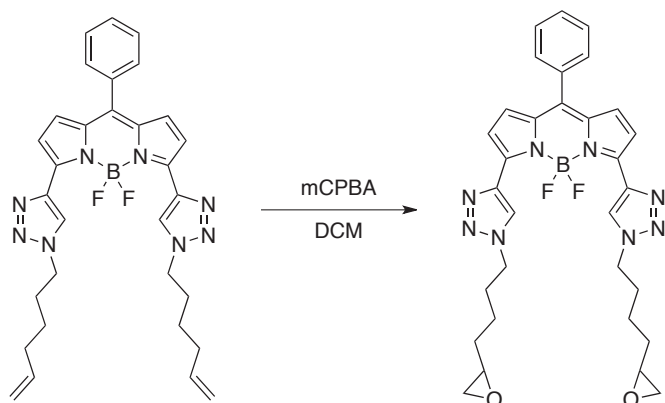
¹³C NMR (100 MHz, D₂O): 21.4 (2 x CH₂), 29.4 (2 x CH₂), 29.9 (2 x CH₂), 50.3 (2 x CH₂), 68.8 (2 x CH_{2,OH}), 77.3 (2 x CH_{OH}), 118.8 (2 x CH_{pyr}), 125.9 (m, J = 9.5 Hz, 2 x CH_{trz}), 128.5 (2 x CH_{Ph}), 130.4 (CH_{Ph}), 130.6 (2 x CH_{Ph}), 130.9 (2 x CH_{pyr}), 133.4 (C_{Ph}), 136.5 (2 x C_{pyr}), 138.6 (2 x C_{trz}), 143.8 (C_{meso}), 145.7 (2 x C_{pyr}).

¹⁹F NMR (160 MHz, D₂O): δ = -143.3 (m).

HR-MS (ESI): [M-Na]⁻ calcd. for C₃₁H₃₃BF₂N₈Na₃O₁₆S₄: 1019.0657; found: 1019.0675.

mp : >250°C. Not determined.

Preparation of 5,5-difluoro-3,7-bis(1-(4-(oxiran-2-yl)butyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-10-phenyl-5H-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uide



The alkene BODIPY derivative (30,7 mg, 54 μmol, 1 eq) and mCPBA (65 mg, 7 eq) were dissolved in dichloromethane (2 mL). After 16h stirring, the reaction was quenched by addition of saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL). The aqueous layer was extracted twice with DCM (2 x 20 mL). The organic layers were combined, dried and evaporated to dryness.

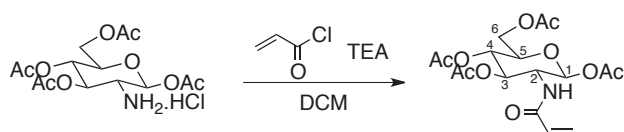
The crude was purified over silica gel chromatography EtOAc/cyclohexane (70:30) as eluant to get the desired bis-epoxide (25 mg, 78%) as a deep purple solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.46-1.81 (m, 8H, 4 x CH₃), 2.00-2.17 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.47 (dd, ²J = 5.1 Hz, ³J = 2.7 Hz, 2H, 2 x CH), 2.73 (dd, ²J = 5.1 Hz, ³J = 4.3 Hz, 2H, 2 x CH), 2.88-2.94 (m, 2H, 2 x CH), 4.50 (t, ³J = 7.0 Hz, 4H, 2 x CH₂), 6.91 (d, ³J = 4.2 Hz, 2H, 2 x CH_{pyr}), 7.36 (d, ³J = 4.2 Hz, 2H, 2 x CH_{pyr}), 7.48-7.60 (m, 5H, 5 x CH_{Ph}), 8.52 (s, 2H, 2 x CH_{trz}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 23.2 (2 x CH₂), 30.0 (2 x CH₂), 31.8 (2 x CH₂), 46.9 (2 x CH₂), 50.4 (2 x CH₂), 52.1 (2 x CH), 120.0 (2 x CH_{pyr}), 125.2 (t, ^{C-F}J = 11.3 Hz, 2 x CH_{trz}), 128.5 (2 x CH_{Ph}), 130.4 (CH_{Ph}), 130.6 (2 x CH_{Ph}), 131.1 (2 x CH_{pyr}), 134.1 (C_{Ph}), 136.6 (2 x C_{pyr}), 139.7 (2 x C_{trz}), 143.2 (C_{meso}), 148.0 (2 x C_{pyr}).

HR-MS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd. for C₃₁H₃₄BF₂N₈O₂: 599.2860; found: 599.2865.

Preparation of 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-acrylamido-2-deoxy-β-D-glucopyranose hydrochloride



Triethylamine (1.31 mL, 2.0 eq) was added to a stirred solution of 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-2-amino-2-deoxy-β-D-glucopyranose hydrochloride (1.80 g, 4.69 mmol, 1.0 eq). The solution was cooled to 0°C, and acryloyl chloride (450 μL, 1.2 eq) was added dropwise. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature.

The solution was concentrated in vacuo and purified on silica gel chromatography (ethyl acetate as eluent) to afford the desired compound as a colorless oil (1.57 g, 83%)

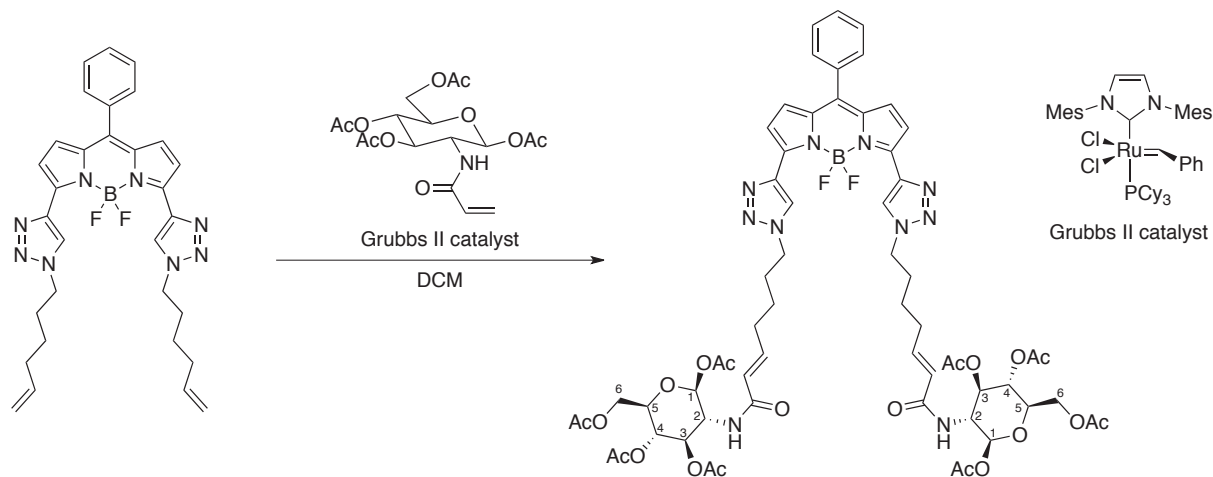
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.01 (s, 3H, CH₃C=O), 2.04 (s, 3H, CH₃C=O), 2.08 (s, 6H, 2 x CH₃C=O), 3.84 (ddd, ³J = 9.4 Hz, ³J = 4.6 Hz, ³J = 2.2 Hz, 1H, C₅H), 4.13 (dd, ²J = 12.4 Hz, ³J = 2.1 Hz, 1H, C₆H), 4.27 (dd, ²J = 12.5 Hz, ³J = 4.7 Hz, 1H, C₆H), 4.42 (dd, ³J = 9.6 Hz, ³J = 9.4 Hz, 1H, C₂H), 5.14 (dd, ³J = 9.4 Hz, ³J = 9.4 Hz, 1H, C₃H or C₄H), 5.22 (dd, ³J = 9.4 Hz, ³J = 9.4 Hz, 1H, C₃H or C₄H), 5.66 (dd, ²J = 10.2 Hz, ²J = 1.0 Hz, 1H, CH_{ene}), 5.72 (d, ³J = 8.9 Hz, 1H, C₁H), 5.91-6.07 (m, 2H, CH_{ene} + NH), 6.24 (dd, ^EJ = 17.0 Hz, ²J = 1.0 Hz, 1H, CH_{ene}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 20.7 (CH₃C=O), 20.8 (CH₃C=O), 20.9 (CH₃C=O), 21.0 (CH₃C=O), 52.9 (C₂), 61.8 (C₆), 68.0 (C₅), 72.7 (C₃ or C₄), 73.1 (C₃ or C₄), 92.7 (C₁), 127.7 (CH_{2,ene}), 130.3 (CH_{ene}), 165.6 (C_{amide}), 169.4 (CH₃C=O), 169.7 (CH₃C=O), 170.8 (CH₃C=O), 171.5 (CH₃C=O).

Spectroscopic data were in agreement with previous literature report.²⁵¹

²⁵¹ S. Masuko, S. Bera, D.E. Green, M. Weïwer, J. Liu, P.L. DeAngelis, R.J. Linhardt, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1449.

Preparation of 5,5-difluoro-3,7-bis(1-((E)-7-oxo-7-(((2S,3R,4R,5S,6R)-2,4,5-triacetoxy-6-(acetoxymethyl) tetrahydro-2H-pyran-3-yl)amino)hept-5-en-1-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-10-phenyl-5H-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uide (139)



Hexenyl-BODIPY (60 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq), the acryloyl glucosamine derivative (855 mg, 20 eq) and Grubbs II catalyst (4.5 mg, 5 mol %) were dissolved in DCM (4 mL). The mixture was heated under reflux for 24 h then purified on silica gel chromatography with (2:1:1) DCM/EtOAc/MeCN as eluent to afford the desired compound (81 mg, 58%) as a dark solid.

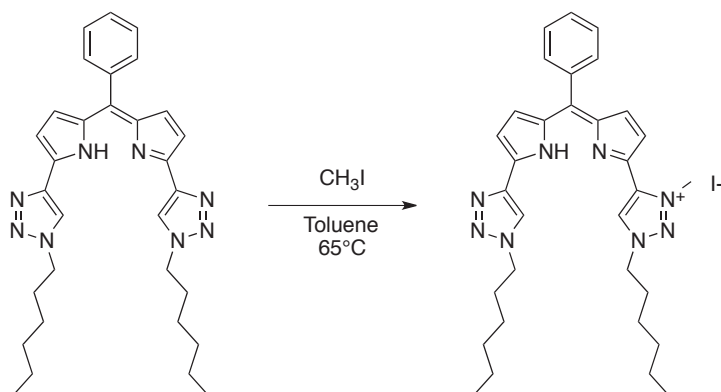
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 1.50-1.59 (m, 4H, 2 x CH_2), 1.95-2.05 (m, 22H, 6 x $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ + 2 x CH_2), 2.18-2.26 (m, 4H, 2 x CH_2), 3.83 (ddd, 3J = 9.8 Hz, 3J = 4.7 Hz, 3J = 2.2 Hz, 1H, C_5H), 4.08 (dd, 2J = 12.4 Hz, 3J = 2.1 Hz, 1H, C_6H), 4.19-4.27 (m, 4H, C_6H + C_2H), 4.47 (t, 3J = 7.0 Hz, 4H, 2 x CH_2), 5.07 (dd, 3J = 9.8 Hz, 3J = 9.8 Hz, 2H, 2 x C_3H or 2 x C_4H), 5.22 (dd, 3J = 9.8 Hz, 3J = 9.8 Hz, 2H, 2 x C_3H or 2 x C_4H), 5.70 (d, EJ = 15.4 Hz, 2H, 2 x CH_{ene}), 5.74 (d, 3J = 8.8 Hz, 1H, C_1H), 6.05 (d, 3J = 9.5 Hz, 2H, 2 x NH), 6.76 (dt, EJ = 15.3 Hz, 3J = 6.7 Hz, 2H, 2 x CH_{ene}), 6.94 (dd, 3J = 4.3 Hz, 2H, 2 x CH_{pyr}), 7.33 (dd, 3J = 4.3 Hz, 2H, 2 x CH_{pyr}), 7.51-7.62 (m, 5H, 5 x CH_{Ph}), 8.53 (s, 2H, 2 x CH_{trz}).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): 20.8 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 20.9 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 20.9 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 21.1 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 25.4, 30.1, 31.6, 50.7, 53.3 (C_2), 62.2 (C_6), 68.4 (C_5), 72.9 (C_3 or C_4), 73.2 (C_3 or C_4), 92.8 (C_1), 120.1 (CH_{pyr}), 124.0 (CH_{pyr}), 125.4 (t, $^{\text{CF}}J$ = 11.0 Hz, CH_{pyr}), 128.8 (4 x CH_{Ph}), 130.7 (2 x CH_{Ph}), 131.0 (4 x CH_{Ph}), 131.4 (2 x CH_{ene}), 134.3 (C_{Ph}), 136.9 (2 x C_{pyr}), 139.8 (2 x C_{trz}), 143.8 (C_{meso}), 144.7 (4 x CH_{ene}), 148.2 (2 x C_{pyr}), 165.9 (C_{amide}), 169.6 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 169.7 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 170.8 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 171.2 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$).

$^{19}\text{F NMR}$ (160 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2\text{-d}_6$): δ = -144.3 (q, 1J = 32.6 Hz).

HR-MS (ESI): $[\text{M}+2\text{Na}]^{2+}$ calcd. for $\text{C}_{61}\text{H}_{71}\text{BF}_2\text{N}_{10}\text{Na}_2\text{O}_{20}$: 679.2351; found: 679.2355.

Preparation of (Z)-1-hexyl-4-(2-((5-(1-hexyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1H-pyrrol-2-yl)(phenyl)methylene)-2H-pyrrol-5-yl)-3-methyl-1H-1,2,3-triazol-3-ium iodide (116a)



Dipyrromethene (118 mg, 0.225 mmol) was dissolved in toluene (3 mL) and methyl iodide (3 mL) in a sealed-tube. The tube was capped and heated at 65°C for 24 hours. The mixture was then evaporated to dryness to get a dark solid. The remaining starting material was removed by trituration in toluene (5 mL) followed by filtration on fritted glass. The trituration/filtration cycle was repeated twice. The filtrate was evaporated to obtain pure starting material which was recycled.

The solid on the fritted glass was collected by dissolution in acetonitrile, then evaporated to dryness to obtain the desired mono-triazolium (121 mg, 81% yield) as a dark solid.

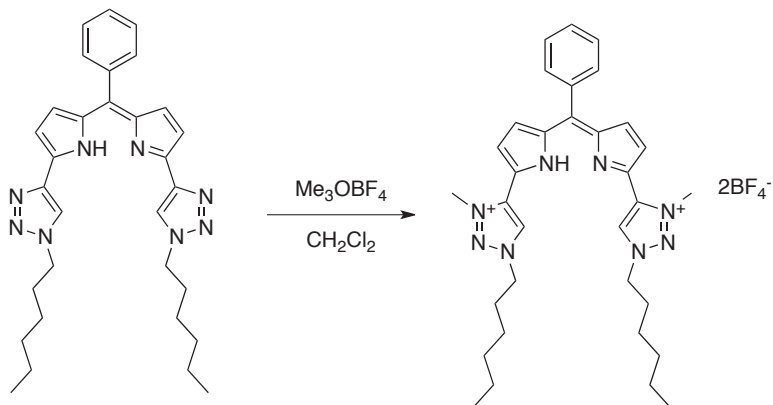
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.79-0.94 (m, 6H, 2 x CH₃), 1.21-1.43 (m, 12H, 6 x CH₂), 1.83-1.94 (m, 2H, CH₂), 1.94-2.05 (m, 2H, CH₂), 4.47 (t, ³J = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 4.67 (t, ³J = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 4.83 (s, 3H, CH_{3,trz}), 6.72 (d, ³J = 4.0 Hz, 1H, CH_{pyr}), 6.90 (d, ³J = 4.0 Hz, 1H, CH_{pyr}), 6.92 (d, ³J = 4.0 Hz, 1H, CH_{pyr}), 7.18 (d, ³J = 4.0 Hz, 1H, CH_{pyr}), 7.54-7.68 (m, 5H, 5 x CH_{Ph}), 8.83 (s, 1H, CH_{trz}), 9.55 (s, 1H, CH_{trz}), 13.31 (bs, 1H, NH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 13.9 (2 x CH₃), 21.9 (CH₂), 21.9 (CH₂), 25.1 (CH₂), 25.5 (CH₂), 28.4 (CH₂), 29.5 (CH₂), 30.6 (CH₂), 30.6 (CH₂), 41.4 (CH_{3,trz}), 49.9 (CH₂), 53.4 (CH₂), 112.9 (CH_{pyr}), 122.1 (CH_{pyr}), 123.8 (CH_{trz}), 128.2 (2 x CH_{Ph}), 128.8 (CH_{pyr}), 129.5 (CH_{trz}), 130.1 (CH_{Ph}), 130.8 (2 x CH_{Ph}), 133.6 (C_{pyr}), 134.4 (CH_{pyr}), 135.8 (C_{Ph}), 136.9 (C_{trz}), 138.4 (C_{pyr}), 138.6 (C_{trz}), 144.8 (C_{meso}), 141.1 (C_{pyr}). 1 carbon missing.

HR-MS (ESI⁺): [M]⁺ calcd. for C₃₂H₄₁N₈: 537.3449; found: 537.3426.

mp (Buchi): 219°C.

Preparation of (Z)-1-hexyl-4-(2-((5-(1-hexyl-3-methyl-1H-1,2,3-triazol-3-ium-4-yl)-1H-pyrrol-2-yl)(phenyl)methylene)-2H-pyrrol-5-yl)-3-methyl-1H-1,2,3-triazol-3-ium bistetrafluoroborate (117b)



Dipyrromethene (102 mg, 0.195 mmol, 1.0 eq) was dissolved in anhydrous dichloromethane (5 mL) and trimethyloxonium tetrafluoroborate (115 mg, 4 eq) was then added to the solution. The tube was capped and heated at 40°C for 4 days. The solution was dissolved by addition of acetonitrile (5 mL) and quenched by addition of a solution of saturated aqueous NaHCO₃ (500 µL) under vigorous stirring.

The mixture was then evaporated to dryness and dissolved in DCM. The solid was filtered off and the filtrate concentrated to obtain the desired bis-triazolium salt (136 mg, 99% yield) as a red solid.

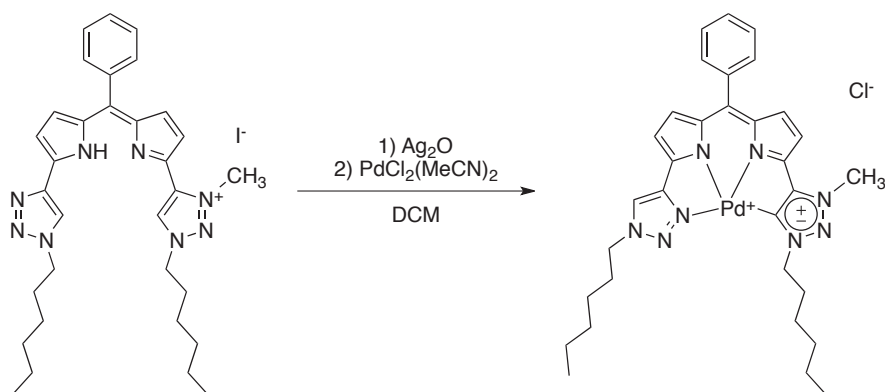
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.82-0.98 (m, 6H, 2 x CH₃), 1.23-1.47 (m, 12H, 6 x CH₂), 1.88-2.10 (m, 4H, 2 x CH₂), 4.56 (s, 6H, 2 x CH_{3,trz}), 4.71 (t, ³J = 6.9 Hz, 4H, 2 x CH₂), 7.01 (d, ³J = 4.4 Hz, 2H, 2 x CH_{pyr}), 7.27 (d, ³J = 4.3 Hz, 2H, 2 x CH_{pyr}), 7.55-7.75 (m, 5H, 5 x CH_{Ph}), 9.46 (s, 2H, 2 x CH_{trz}), 12.53 (bs, 1H, NH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 13.9 (2 x CH₃), 21.9 (2 x CH₂), 25.1 (2 x CH₂), 28.5 (2 x CH₂), 30.6 (2 x CH₂), 40.2 (2 x CH_{3,trz}), 53.5 (2 x CH₂), 120.7 (2 x CH_{pyr}), 128.5 (2 x CH_{Ph}), 129.5 (2 x CH_{trz}), 130.9 (CH_{Ph}), 131.2 (2 x CH_{pyr}), 131.6 (2 x CH_{Ph}), 135.8 (2 x C_{trz}), 136.0 (C_{Ph} or C_{meso}), 138.4 (2 x C_{pyr}), 142.4 (2 x C_{pyr}), 145.7 (C_{Ph} or C_{meso}).

HR-MS (ESI⁺): [M]²⁺ calcd. for C₃₃H₄₄N₈: 276.1839; found: 276.1848.

mp (Buchi): 155°C.

Preparation of mono-carbene (124a)



Monotriazolium salt (200 mg, 0.301 mmol, 1.0 eq) was dissolved in anhydrous dichloromethane (8 mL) and silver (I) oxide (69,8 mg, 1,00 eq) was then added to the solution. The tube was capped, protected from light and stirred for 16h at 40°C. The suspension was filtered through celite, and the solid washed with DCM (4 mL). $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ (77,9 mg, 1,00 eq) was then added to the red solution. The tube capped again, and stirred for 24h at 40°C under darkness.

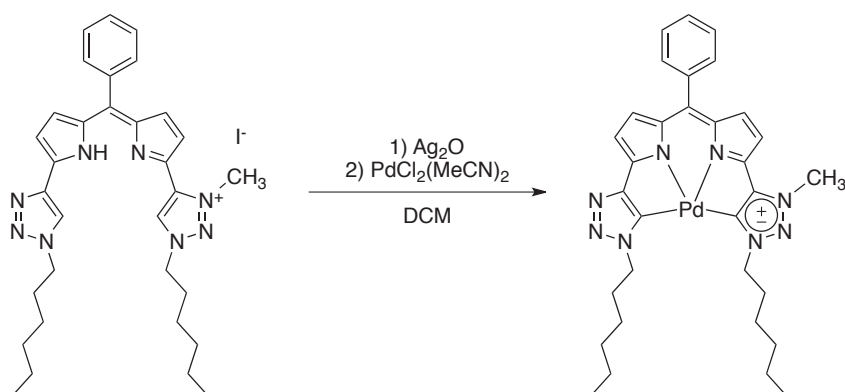
The green suspension was filtered through celite to get a clear solution which was then purified by silica gel column chromatography (95:5) DCM/MeOH to afford the desired carbene complex (94 mg, 46%)

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): δ = 0.81-0.91 (m, 6H, 2 x CH_3), 1.21-1.39 (m, 12H, 6 x CH_2), 1.80-1.98 (m, 4H, 2 x CH_2), 4.23 (t, 3J = 7.2 Hz, 2H, CH_2), 4.31 (s, 3H, $\text{CH}_{3,\text{trz}}$), 4.45 (t, 3J = 7.2 Hz, 2H, CH_2), 6.42 (d, 3J = 4.2 Hz, 1H, CH_{pyr}), 6.52 (d, 3J = 4.2 Hz, 1H, CH_{pyr}), 6.60 (d, 3J = 4.4 Hz, 1H, CH_{pyr}), 6.64 (d, 3J = 4.4 Hz, 1H, CH_{pyr}), 7.45-7.54 (m, 4H, 4 x CH_{Ph}), 7.56-7.60 (m, 1H, CH_{Ph}), 9.44 (s, 1H, CH_{trz}).

^{13}C NMR (125 MHz, CD_2Cl_2): δ = 14.1 (2 x CH_3), 22.8 (CH_2), 22.9 (CH_2), 26.4 (CH_2), 26.6 (CH_2), 30.1 (CH_2), 30.3 (CH_2), 31.1 (CH_2), 31.6 (CH_2), 38.9 ($\text{CH}_{3,\text{trz}}$), 53.0 (CH_2), 54.1 (CH_2), 114.1 (CH_{pyr}), 117.4 (CH_{pyr}), 126.2 (CH_{trz}), 128.6 (2 x CH_{Ph}), 130.9 (3 x CH_{Ph}), 132.7 (CH_{pyr}), 135.4 (CH_{pyr}), 135.6 (C_{Ph}), 136.4 (C_{pyr}), 136.5 (C_{pyr}), 146.6 (C_{trz}), 146.7 (C_{trz}), 148.4 (C_{pyr}), 148.6 (C_{meso}), 152.9 (C_{pyr}), 156.8 ($\text{C}_{\text{carbene}}$).

HR-MS (ESI⁺): $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ calcd. for $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_8\text{Pd}$: 641.2339; found: 641.2335.

Preparation of mono-carbene (124b)



Monotriazolium salt (47 mg, 0.071 mmol, 1.0 eq) was dissolved in anhydrous dichloromethane (2 mL) and silver (I) oxide (25 mg, 1,5 eq) was then added to the solution. The tube was capped, protected from light and stirred for 16h at 40°C. The suspension was filtered through celite, and the solid washed with DCM (2 mL). The solution was evaporated to dryness and redissolved in anhydrous DCM (1,5 mL). PdCl₂(MeCN)₂ (17,5 mg, 1,0 eq) was then added to the red solution. The tube capped again, and stirred for 24h at 40°C under darkness.

The green suspension was filtered through celite to get a clear solution which was then purified by neutral alumina preparative TLC (95:5) DCM/MeOH to afford the desired carbene complex (10 mg, 22%)

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ = 0.81-0.91 (m, 6H, 2 x CH₃), 1.21-1.41 (m, 12H, 6 x CH₂), 1.83-1.95 (m, 4H, 2 x CH₂), 4.09 (s, 3H, CH_{3,trz}), 4.20 (t, ³J = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 4.33 (t, ³J = 7.3 Hz, 2H, CH₂), 6.24 (d, ³J = 4.2 Hz, 1H, CH_{pyr}), 6.32 (d, ³J = 4.2 Hz, 1H, CH_{pyr}), 6.50 (d, ³J = 4.2 Hz, 1H, CH_{pyr}), 6.54 (d, ³J = 4.2 Hz, 1H, CH_{pyr}), 7.39-7.56 (m, 5H, 5 x CH_{Ph}).

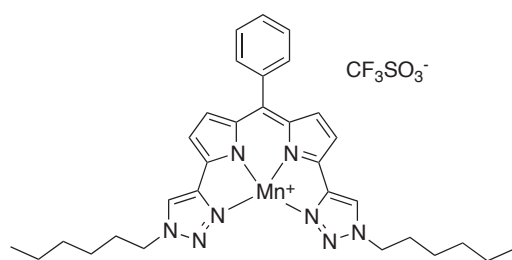
¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂): δ = 14.1 (CH₃), 14.2 (CH₃), 22.9 (CH₂), 23.0 (CH₂), 26.7 (CH₂), 30.1 (CH₂), 31.1 (CH₂), 31.5 (CH₂), 31.7 (CH₂), 31.8 (CH₂), 38.0 (CH_{3,trz}), 53.9 (CH₂), 55.2 (CH₂), 111.5 (CH_{pyr}), 117.9 (CH_{pyr}) 128.3 (2 x CH_{Ph}), 129.3 (CH_{pyr}), 130.1 (CH_{Ph}), 130.8 (2 x CH_{Ph}), 136.1 (C_{pyr}), 136.1 (C_{Ph}), 136.2 (CH_{pyr}), 137.1 (C_{pyr}), 144.9 (C_{pyr}), 144.7 (C_{trz}), 145.1 (C_{meso}), 153.6 (C_{trz}), 156.7 (C_{carbene}), 160.1 (C_{pyr}).

HR-MS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd. for C₃₂H₃₉N₈Pd: 641.2339; found: 641.2315.

General procedure for dipyrromethene complexes synthesis

Dipyrromethene (1.00 eq) was dissolved in a mixture of toluene and ethanol (3:1 ratio, 20 mL/mmol dipyrromethene). The metal salt and the eventual additive were then added to the solution and let overnight over stirring at room temperature. The mixture was then evaporated to dryness to get the desired complex.

Characterization of manganese complexes



107aMnOTf

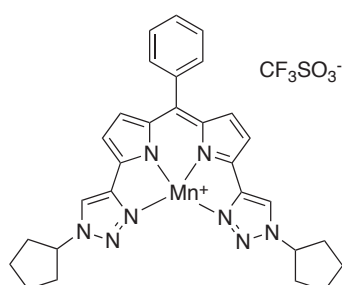
0,192 mmol starting material, 1.00 eq Mn(OTf)₂, 1.0 eq AcONa

HR-MS (ESI⁺): [M-OTf]⁺ calcd. for C₃₁H₃₇N₈Mn:

576.2615; found: 576.2499.

mp : 280 °C.

λ_{max} (MeCN) = 551 nm, ϵ = 57 200 M⁻¹.cm⁻¹



107dMnOTf

0,192 mmol starting material, 1.00 eq Mn(OTf)₂, 1.0 eq AcONa

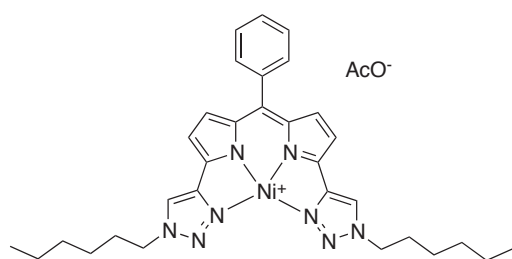
HR-MS (ESI⁺): [M-OTf]⁺ calcd. for C₂₉H₂₉N₈Mn:

544.1890; found: 544.1879.

mp : 280°C.

λ_{max} (MeCN) = 553 nm, ϵ = 60 600 M⁻¹.cm⁻¹

Characterization of nickel complexes



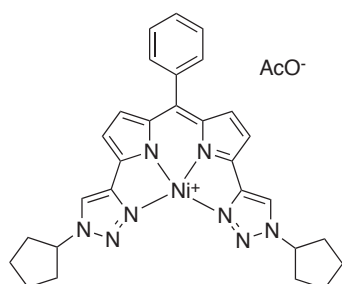
107aNiOAc

0,192 mmol starting material, 1.00 eq Ni(OAc)₂.4H₂O.

HR-MS (ESI⁺): [M-OAc]⁺ calcd. for C₃₁H₃₇N₈Ni: 579.2489;
found: 579.2486.

mp : 240°C.

λ_{max} (MeOH) = 561 nm, ϵ = 50 800 M⁻¹.cm⁻¹



107dNiOAc

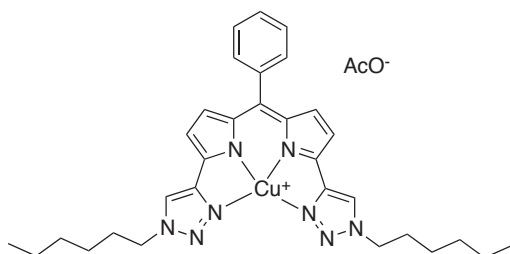
0,192 mmol starting material, 1.00 eq Ni(OAc)₂.4H₂O.

HR-MS (ESI⁺): [M-OAc]⁺ calcd. for C₂₉H₂₉N₈Ni: 547.1863;
found: 547.1862.

mp : 265°C.

λ_{max} (MeOH) = 562 nm, ϵ = 53 500 M⁻¹.cm⁻¹

Characterization of copper complexes



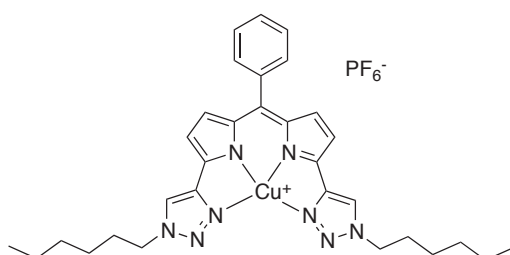
107aCuOAc

0,192 mmol starting material, 1.00 eq Cu(OAc)₂·H₂O.

HR-MS (ESI⁺): [M-OAc]⁺ calcd. for C₃₁H₃₇N₈Cu: 584.2432; found: 584.2426.

mp : 168°C.

λ_{max} (MeOH) = 561 nm, ϵ = 50 800 M⁻¹·cm⁻¹



107aCuPF₆

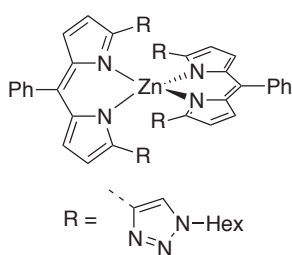
0,192 mmol starting material, 1.00 eq CuPF₆(MeCN)₄.

HR-MS (ESI⁺): [M-PF₆]⁺ calcd. for C₃₁H₃₇N₈Cu: 584.2432; found: 584.2420.

mp : degradation.

λ_{max} (MeOH) = 593 nm

Characterization of zinc complex (107a)₂Zn



0.383 mmol starting material, 0.500 eq Zn(OAc)₂·2H₂O.

The complex was crystallized by slow diffusion of pentane in chloroform.

Red needles were obtained. 209 mg, 99% yield.

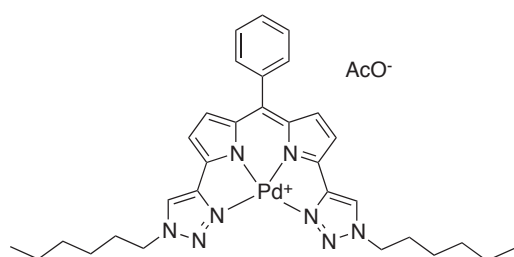
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.79-0.82 (m, 6H, 2 x CH₃), 1.07-1.24 (m, 12H, 6 x CH₂), 1.57-1.68 (m, 4H, 2 x CH₂), 4.03 (t, ³J = 7.2 Hz, 4H, 2 x CH₂), 6.79 (d, ³J = 4.2 Hz, 2H, 2 x CH_{pyr}), 7.03 (d, ³J = 4.2 Hz, 2H, 2 x CH_{pyr}), 7.08 (s, 2H, 2 x CH_{trz}), 7.48-7.63 (m, 5H, 5 x CH_{Ph}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.0 (2 x CH₃), 22.5 (2 x CH₂), 26.2 (2 x CH₂), 30.3 (2 x CH₂), 31.1 (2 x CH₂), 50.4 (2 x CH₂), 118.8 (2 x CH_{pyr}), 121.5 (2 x CH_{trz}), 127.7 (2 x CH_{Ph}), 129.6 (CH_{Ph}), 131.7 (2 x CH_{pyr}), 134.4 (2 x C_{Ph}), 139.6 (C_{Ph}), 141.1 (C_{meso}), 142.4 (2 x C_{pyr}), 146.1 (2 x C_{trz}), 152.7 (2 x C_{pyr}).

HR-MS (ESI⁺): [M+H]⁺ calcd. for C₆₂H₇₅N₁₆Zn: 1107.5647; found: 1107.5603.

mp : 168°C.

Characterization of palladium complexes



107aPdOAc

0,192 mmol starting material, 1.00 eq Pd(OAc)₂.

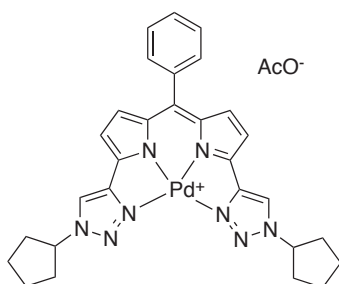
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.91-1.01 (m, 6H, 2 x CH₃), 1.26-1.42 (m, 12H, 6 x CH₂), 1.62-1.77 (m, 4H, 2 x CH₂), 1.92 (s, 3H, CH₃CO₂⁻), 4.14 (t, ³J = 7.5 Hz, 4H, 2 x CH₂), 6.21 (d, ³J = 4.4 Hz, 2H, 2 x CH_{pyr}), 6.25 (d, ³J = 4.4 Hz, 2H, 2 x CH_{pyr}), 7.64-7.78 (m, 5H, 5 x CH_{Ph}), 8.19 (s, 2H, 2 x CH_{trz}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.4 (2 x CH₃), 23.6 (2 x CH₂), 27.2 (2 x CH₂), 30.4 (2 x CH₂), 32.4 (2 x CH₂), 53.3 (2 x CH₂), 116.0, 124.7, 129.1, 132.2, 132.5, 133.6, 135.1, 135.8, 145.9, 146.0, 149.3, 149.6.

HR-MS (ESI⁺): [M-OAc]⁺ calcd. for C₃₁H₃₇N₈Pd: 627.2171; found: 627.2177.

mp : 277°C.

λ_{max} (MeOH) = 618 nm, ε = 52 900 M⁻¹.cm⁻¹



107dPdOAc

0,192 mmol starting material, 1.00 eq Pd(OAc)₂.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.46-2.06 (m, 19H, 8 x CH₂ + CH₃CO₂⁻), 4.57-4.71 (m, 2H, 2 x CH), 5.72-5.98 (m, 4H, 4 x CH_{pyr}), 7.61-7.81 (m, 5H, 5 x CH_{Ph}), 8.10 (s, 2H, 2 x CH_{trz}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): very low resolution of C_{sp2}

HR-MS (ESI⁺): [M-OAc]⁺ calcd. for C₂₉H₂₉N₈Pd: 595.1545; found: 595.1550.

mp : 289°C.

λ_{max} (MeOH) = 618 nm, ε = 50 500 M⁻¹.cm⁻¹

General procedures for binding studies

¹H NMR titration experiments

The ligand solution (5 mM in CDCl₃) was titrated in the NMR tube with a solution of the respective tetrabutylammonium salt (125 mM in CDCl₃). Aliquots of the tetrabutylammonium solution were added (from 10 μL to 200 μL). The binding constants were calculated from the changes in chemical shifts of ligand protons. Nonlinear curve fitting was carried out with Excel. The binding constants K'

and the asymptotic change in chemical shift $\Delta\delta_{\max}$ were chosen as the free parameters for fitting. The following equation was used to fit experimental data in the case of 1:1 complex:

$$\Delta\delta_{\text{th}} = \frac{\Delta\delta_{\max}}{2H_0} \left[\left(\frac{1}{K} + H_0 + G_0 \right) - \sqrt{\left(\frac{1}{K} + H_0 + G_0 \right)^2 - 4 \cdot H_0 \cdot G_0} \right]$$

¹H NMR Job plot experiments

NMR tube solutions were prepared by varying the ratio (ligand : anion) with a total constant concentration (20 mM) in CDCl₃. 10 points were usually obtained from 10 different solutions with 10 different ratio (ligand : anion) from (4:1) to (1:4).

General procedure for furan derivatives oxidation

In a microwave tube equipped with a magnetical stirrer was dissolved furan derivative (0,4 mmol) in CD₃CN (1 mL). Internal standard (dimethylsulfone, 37.6 mg, 1.0 eq), catalyst (**107a**+VOSO₄) and hydrogen peroxide (H₂O₂, 35% v/v) when then added to the solution. The microwave tube was capped with a septum and stirred at the desired temperature. Overpressure was evacuated by a needle every ten minutes. The reaction is followed by ¹H NMR.

Résumé

Analogues structuraux des porphyrines et des Salens, des ligands de type dipyrrométhène bis-phénol ont été étudiés dans notre groupe, notamment sous forme de complexes pour la catalyse d'oxydation. L'activité catalytique de ces complexes étant faible, il a été proposé de remplacer les phénols par des triazoles. L'objet de cette thèse était d'étudier et de valoriser une nouvelle famille de ligands dipyrrométhène bis-triazole.

Plusieurs voies de synthèse ont d'abord été étudiées et optimisées pour accéder à ces nouveaux ligands. Nous nous sommes attachés ensuite à valoriser ces nouveaux ligands selon plusieurs axes.

Un de ces ligands a été testé en reconnaissance d'anions, ainsi que les dérivés monotriazolium et bis-triazolium. Les triazoliums ont également permis l'accès à des métallocomplexes carbéniques, qui ont été étudiés.

Par ailleurs, les métallocomplexes des dipyrrométhène bis-triazole ont été préparés et caractérisés, y compris par électrochimie. Des essais d'utilisation en oxydation ont été entrepris.

Enfin, la synthèse de BODIPYs® liposolubles et hydrosolubles a été réalisée. Les propriétés optiques ont été mesurées puis ces dérivés fluorescents ont été testés pour le marquage fluorescent de cellules HeLa.

Mots clés : Dipyrrométhène, catalyse, métallocomplexes, BODIPY, fluorescence, reconnaissance d'anions.

Abstract

Known as structural analogues of porphyrins and Salens, dipyrromethene bis-phenol-type ligands have been studied in our group, especially as complexes for oxidation catalysis. Due to the poor catalytic activity of these complexes, it has been proposed to replace the phenol moieties with triazoles. The purpose of this thesis was to study and develop a new family of dipyrromethene bis-triazole ligands.

Several synthetic routes were first investigated and optimized to reach these new ligands. We then have endeavoured to add value to these new ligands along several lines.

The ligand has been tested in anion recognition, as well as monotriazolium and bis-triazolium derivatives. The triazoliums also allowed access to carbene metal complexes that were studied.

Furthermore, dipyrromethene bis-triazole metal complexes were prepared and characterized, notably by electrochemistry. Oxidation catalysis tests were undertaken.

Finally, the synthesis of liposoluble and hydrosoluble BODIPYs® was performed. Their optical properties were measured and these fluorescent derivatives were tested for the fluorescent labeling of HeLa cells.

Key-words : Dipyrin, catalysis, metal complexes, BODIPY, fluorescence, anion recognition