



HAL
open science

**Contribution à la chimie des cinnamates
ortho-fonctionnalisés : Exploitation comme (1)
précurseurs synthétiques d'hétérocycles, (2) antennes
photoactivables de complexes d'ions lanthanides
luminescents**

Slim Chaabouni

► **To cite this version:**

Slim Chaabouni. Contribution à la chimie des cinnamates ortho-fonctionnalisés : Exploitation comme (1) précurseurs synthétiques d'hétérocycles, (2) antennes photoactivables de complexes d'ions lanthanides luminescents. Chimie organique. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2017. Français. NNT : 2017TOU30104 . tel-01903111

HAL Id: tel-01903111

<https://theses.hal.science/tel-01903111>

Submitted on 24 Oct 2018

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.



THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

Cotutelle internationale avec la Faculté des Sciences de SFAX, TUNISIE

Présentée et soutenue par :

Slim CHAABOUNI

le lundi 3 juillet 2017

Titre :

Contribution à la chimie des cinnamates ortho-fonctionnalisés -
Exploitation comme (1) précurseurs synthétiques d'hétérocycles, (2)
antennes photoactivables de complexes d'ions lanthanides luminescents.

École doctorale et discipline ou spécialité :

ED SDM : Chimie, Biologie, Santé - CO 042

Unité de recherche :

LSPCMIB - UMR CNRS 5068

Directeur/trice(s) de Thèse :

Mr. Stefan CHASSAING

Mme. Souhir ABID

Jury :

Mr. Mohamed Lofti EFRIT, Professeur, Université de Tunis El Manar	Président
Mr. Patrick PALE, Professeur, Université de Strasbourg	Rapporteur
Mr. Hichem BEN JANNET, Professeur, Faculté des Sciences de Monastir	Rapporteur
Mme. Nancy de VIGUERIE, Professeur, UT3 Paul Sabatier	Examineur
Mr. Stefan CHASSAING, MCF, UT3 Paul Sabatier	Directeur de thèse
Mme. Souhir ABID, Professeur, Faculté des Sciences de Sfax	Co-directeur de thèse

A la mémoire de mes grands parents,

A la mémoire de ma tante Raoudha,

A mes parents, ma soeur et toute ma famille,

A tous mes amis et tous ceux qui me sont chers.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé dans le cadre d'une collaboration établie entre le Laboratoire de Chimie appliquée : Hétérocycles, Corps gras, Polymères (HCGP) de la Faculté des sciences de l'Université de Sfax et le Laboratoire de Synthèse et Physicochimie de Molécules d'Intérêt Biologique (LSPCMIB) de l'Université Paul Sabatier - Toulouse III. La partie pratique de ce travail a été conduite au sein de l'Institut des Technologies Avancées en sciences du Vivant (ITAV) de Toulouse.

Je tiens tout d'abord à exprimer mes plus vifs remerciements à Monsieur Stefan Chassaing pour m'avoir proposé ce sujet et suivi pas à pas les différentes étapes de sa réalisation, en me prodiguant sans cesse des conseils stimulants. Il m'a fait bénéficier tout au long de ce travail de ses grandes compétences scientifiques, de sa rigueur intellectuelle, et de son dynamisme incessant. J'ai pris un grand plaisir à travailler sous sa direction au sein de son équipe de Recherche.

Je tiens aussi à exprimer toute ma gratitude à Madame le Professeur Souhir El Gharbi Abid pour m'avoir accepté dans son équipe de Recherche. Quand j'étais étudiant, grâce à ses qualités pédagogiques et ses compétences scientifiques, elle m'a appris et fait aimer la chimie organique. Chercheur sous sa direction, elle a su diriger mes travaux avec beaucoup de tact et d'intérêt. Elle n'a ménagé ni ses commentaires, toujours judicieux et rigoureux, ni ses encouragements, et ses conseils, tout en me donnant la possibilité de trouver par moi-même mon cheminement personnel.

De même, je suis très reconnaissant à Madame Chantal Galaup, Maître de Conférences au laboratoire SPCMIB pour avoir codirigé mes travaux de Recherche. Sa compétence dans le domaine de la fluorescence, sa rigueur scientifique et sa clairvoyance m'ont beaucoup appris. Ils ont été les moteurs de mon travail sur l'étude des propriétés photophysiques des sondes fluorescentes élaborées.

Je suis très honoré de la présence dans mon jury de thèse de Monsieur Mohamed Lotfi Efrit Professeur à l'Université de Tunis – El Manar. Je tiens à le remercier vivement pour avoir accepté d'examiner ce travail et de présider le jury de cette Thèse.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à Monsieur Hichem Ben Jannet Professeur à la Faculté des Sciences de Monastir et Monsieur Patrick Pale, Professeur à l'Université de Strasbourg pour avoir accepté d'être les rapporteurs de cette Thèse.

De même je tiens à exprimer toute ma gratitude à Madame Nancy de Viguerie Professeur à l'Université Paul Sabatier - Toulouse III pour l'honneur qu'elle me fait en acceptant de participer au jury de Thèse et de juger ce travail.

Monsieur le Professeur Michel Baltas ancien Directeur du Laboratoire SPCMIB et Monsieur Rachid El Gharbi ancien Professeur à la Faculté des Sciences de Sfax sont les initiateurs de cette fructueuse collaboration entre les deux laboratoires de Recherche et ont porté un grand intérêt à ce travail. Qu'ils soient assurés de ma profonde reconnaissance et de tout l'estime que j'éprouve pour eux.

Monsieur Houcine Ammar, l'actuel Directeur du Laboratoire de Chimie Appliquée, a continué à encourager et à soutenir la recherche menée dans le cadre de collaborations avec des laboratoires Européens. Je tiens à le féliciter et à le remercier pour cette démarche qui ne peut que faire évoluer le niveau de la Recherche scientifique Tunisienne.

Je dois ma formation scientifique à mes Professeurs du département de Chimie de la Faculté des Sciences de Sfax. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma plus profonde gratitude.

Ces travaux de recherche n'ont pu être menés à bien sans l'aide matérielle de plusieurs organismes de Recherche Tunisiens et Français. Je tiens à exprimer toute ma gratitude à tous ceux qui ont contribué au financement de mes travaux de Recherche. Je dois mentionner en particulier que j'ai bénéficié de subventions pour effectuer des stages qui m'ont été accordées par le Laboratoire de Chimie appliquée, de la Faculté des Sciences de l'Université de Sfax et le Laboratoire SPCMIB, de bourses d'alternances de la part du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique Tunisien, et d'une bourse d'excellence EIFFEL d'une année de la part du Gouvernement Français.

J'exprime toute ma reconnaissance à toute l'équipe de Recherche SOMo de l'Institut des Technologies avancées en Sciences du Vivant (ITAV) où j'ai réalisé ces travaux de Recherche. Plus particulièrement, je tiens à remercier Dr Alison François, Dr Nathalie Pinkerton, Dr Sébastien Deslandes, Florent Simonet et Thibault Dargent pour leur implication dans ce projet de Recherche. Ils m'ont beaucoup aidé à m'intégrer rapidement dans l'équipe et à réaliser mes objectifs. Je tiens aussi à remercier plusieurs autres personnes de l'ITAV dont l'aide est loin d'être négligeable... Je remercie spécialement Rémy Tournon, Mathieu Danel, Fernanda Rodriguez, Céline Damez, ...

Mes remerciements s'adressent également à tous les chercheurs du Laboratoire de Chimie appliquée de la faculté des Sciences de Sfax pour la sympathie qu'ils m'ont témoignée, leurs encouragements et toute l'aide qu'ils m'ont apportée lors de la réalisation de ce travail.

Par des mots simples je m'adresse à mes parents et à ma sœur Emna, pour leur dire combien je suis touché par le soutien surtout moral et les encouragements qu'ils m'ont apportés... cela m'a permis, malgré mon éloignement des miens, de me lever motivé, le cœur léger et l'esprit tranquille depuis le début de ma thèse. Très humblement, je voudrais vous dire merci.

Je ne saurais terminer ces remerciements sans remercier toutes les personnes formidables que j'ai rencontrées au cours de mon séjour à Toulouse... Je dois citer en particulier : Esteban, Edu, Susi, Dani, Florian, Toumi, Vicente, Luis, Clara, Victor, Sara, Ghiz, Ruth, Diego, Adri, ...

SOMMAIRE

<i>Abréviations et formules</i>	1
<i>Avant-propos</i>	4
CHAPITRE I - INTRODUCTION GENERALE	6
I. GENERALITES SUR LE MOTIF CINNAMIQUE	8
I.1. ABONDANCE NATURELLE	8
I.2. METHODES DE PREPARATION	12
I.3. CAS PARTICULIER DES CINNAMATES <i>ORTHO</i>-SUBSTITUES	14
II. EXPLOITATION DES CINNAMATES <i>ortho</i>-FONCTIONNALISES POUR LA FORMATION DE SQUELETTES HETEROCYCLIQUES D'INTERÊT	17
II.1. VERS DES BENZOHETEROCYCLES A 5 CHAINONS	18
II.1.1. Benzofuranes	18
II.1.2. Indoles	23
II.1.3. Indazoles	29
II.2. VERS DES BENZOHETEROCYCLES A 6 CHAINONS	30
II.2.1. Coumarines	31
<i>II.2.1.1. Approche photochimique</i>	31
<i>II.2.1.2. Approches thermique et catalytique</i>	37
II.2.2. Quinolones	39
II.2.3. Quinoléines	42
II.2.4. Benzohétérocycles à 6 chaînons avec plusieurs hétéroatomes	47
III. PRESENTATION DES OBJECTIFS DE CE TRAVAIL	50
CHAPITRE II - EXPLOITATION DE CINNAMATES <i>ortho</i>-FONCTIONNALISES POUR LA SYNTHÈSE D'HETEROCYCLES D'INTERET	52

I. METHODE POUR LA SYNTHESE DE COUMARINES ET DE QUINOLONES 3-TRIFLUOROMETHYLEES A PARTIR DE SQUELETTES <i>ortho</i>-HYDROXY- ET <i>ortho</i>-AMINOCINNAMIQUES	52
I.1. INTRODUCTION	53
I.1.1. Trifluorométhylation : pourquoi et comment ?	53
I.1.2. Cas des coumarines trifluorométhylées	58
I.2. RESULTATS & DISCUSSION	62
I.2.1. Evaluation de la réaction de trifluorométhylation	63
<i>I.2.1.1. Synthèse du précurseur cinnamique modèle</i>	63
<i>I.2.1.2. Synthèse de l'agent trifluorométhylant</i>	64
<i>I.2.1.3. Evaluation de la réaction et optimisation des conditions opératoires</i>	64
I.2.2. Etude du champ d'applications	66
<i>I.2.2.1. Synthèse des précurseurs cinnamiques</i>	67
<i>I.2.2.2. Champ d'application</i>	68
I.2.3. Evaluation d'une version "one-pot"	71
I.2.4. Etude mécanistique	73
<i>I.2.4.1. Ordre des évènements de la réaction de trifluorométhylation</i>	74
<i>I.2.4.2. Nature radicalaire du mécanisme</i>	75
II. PHOTOCHEMIE DE SQUELETTES <i>ortho</i>-AZIDOCINNAMIQUES POUR LA CONSTRUCTION D'HETEROCYCLES AZOTES	77
II.1. INTRODUCTION	77
II.2. RESULTATS & DISCUSSION	83
II.2.1. Photoconversion de squelettes <i>ortho</i> -azidocinnamiques en indoles	83
<i>II.2.1.1. Synthèse du précurseur <i>ortho</i>-azidocinnamique modèle</i>	83
<i>II.2.1.2. Evaluation de la réaction et optimisation des conditions opératoires</i>	84
<i>II.2.1.3. Etude du champ d'applications</i>	86
<i>II.2.1.4. Mécanisme de la photoconversion en indole</i>	90
II.2.2. Photoconversion de squelettes <i>ortho</i> -azidocinnamiques en d'autres hétérocycles azotés	90

<i>II.2.2.1. Effet du solvant sur l'orientation de la photocyclisation</i>	91
<i>II.2.2.2. Etude du champ d'application</i>	92
III. CONCLUSION	94
CHAPITRE III - CONCEPTION ET PHOTOACTIVATION DE SONDES LUMINESCENTES LANTHANIDIQUES (Eu, Tb) A MOTIF CINNAMIQUE <i>ortho</i>-SUBSTITUE	95
I. IMAGERIE BIOLOGIQUE	97
I.1. INTRODUCTION	97
I.2. SONDES FLUORESCENTES POUR UNE APPLICATION EN IMAGERIE BIOLOGIQUE	98
I.2.1. La fluorescence moléculaire	98
I.2.2. Paramètres photophysiques de la fluorescence	100
<i>I.2.2.1. Spectres d'absorption, d'excitation et d'émission</i>	100
<i>I.2.2.2. Grandeurs photophysiques</i>	101
I.2.3. Les sondes fluorescentes	102
<i>I.2.3.1. Fluorophores organiques</i>	103
<i>I.2.3.2. Fluorophores organolanthanidiques</i>	106
<i>I.2.3.2.1. Propriétés spectroscopiques des lanthanides</i>	107
<i>I.2.3.2.2. Effet d'antenne (A.TE.E)</i>	108
<i>I.2.3.2.3. Technique de la fluorescence en temps résolu</i>	111
<i>I.2.3.2.4. Exemples de sondes organolanthanidiques</i>	112
<i>I.2.3.3. Comparaison des propriétés photophysiques des fluorophores</i>	115
I.2.4. Sondes fluorescentes organiques photoactivables	116
<i>I.2.4.1. Photoactivation de la fluorescence</i>	116
<i>I.2.4.2. Groupements photolabiles protecteurs</i>	119
<i>I.2.4.3. Exemples de sondes fluorescentes photoactivables</i>	120
I.2.5. Sondes fluorescentes organolanthanidiques photoactivables	122
I.3. PRESENTATION DU PROJET	123
II. SONDES LANTHANIDIQUES A MOTIF CINNAMIQUE <i>ortho</i>-SUBSTITUE: VERS UN PREMIER MODELE DE SONDES PHOTOACTIVABLES	125

II.1. STRATEGIES DE SYNTHÈSE : SONDES PHOTOACTIVABLES LN1-CINN1-4 ET SONDES PHOTOACTIVÉES LN1-<i>COU</i>1-3, LN1-<i>QUI</i>1 (LN = EU, TB, LA) CORRESPONDANTES	125
II.2. SYNTHÈSE DES MOTIFS CINNAMIQUES <i>ortho</i>-SUBSTITUÉS ET DES ANTENNES COUMARINES/<i>QUINOLONE</i> CORRESPONDANTES – FONCTIONNALISATION PAR LE GROUPEMENT PROPARGYLE	128
II.2.1. Motifs cinnamiques <i>ortho</i>-substitués Cinn1-4	129
II.2.2. Motifs coumarines Cou1-3 et quinolone Qui1	131
II.2.3. Récapitulatif des cinnamates, coumarines et quinolone synthétisés	132
II.3. SYNTHÈSE DE COMPLEXES LANTHANIDIQUES LN1 (LN = EU, TB, LA), DÉRIVÉS DU DO3A – FONCTIONNALISATION PAR UN BRAS AZOTURE	133
II.4. PRÉPARATION ET CARACTÉRISATION DES PREMIERS MODÈLES DE SONDES PHOTOACTIVABLES LN1-CINN1-4 ET PHOTOACTIVÉES LN1-<i>COU</i>1-3 (LN = EU, LA) / LN1-<i>QUI</i>1 (LN = TB, LA)	137
II.4.1. Rappels sur la réaction CuAAC	137
II.4.2. Réaction CuAAC entre Ln1 et Cinn1-4	139
II.4.3. Réaction CuAAC entre Ln1 et Cou1-3/<i>Qui</i>1	141
II.5. PHOTOCYCLISATION DES SONDES LANTHANIDIQUES A MOTIFS CINNAMIQUES <i>ORTHO</i>-SUBSTITUÉS LN1-CINN1-4 EN SOLUTION AQUEUSE A PH PHYSIOLOGIQUE ET EN RÉGIME MONOPHOTONIQUE	143
II.6. CONCLUSION	148
III. PROPRIÉTÉS PHOTOPHYSIQUES DES PREMIERS MODÈLES DE SONDES LUMINESCENTES LANTHANIDIQUES A MOTIF CINNAMIQUE <i>ORTHO</i>-SUBSTITUÉ: ÉTUDE DES SONDES "PHOTOACTIVÉES VS PHOTOACTIVABLES"	149
III.1. PROPRIÉTÉS D'ABSORPTION	149
III.2. LUMINESCENCE CENTRÉE SUR LE LIGAND	151
III.2.1. Propriétés de fluorescence des sondes photoactivées	151
III.2.2. Propriétés de fluorescence des sondes photoactivables	152
III.3. LUMINESCENCE CENTRÉE SUR L'ION LN³⁺	153
III.4. QUANTIFICATION DES PROCESSUS DE DESACTIVATION DES SONDES PHOTOACTIVÉES	156
III.5. QUANTIFICATION DU PROCESSUS A.TE.E	161

III.6. CONCLUSION.	164
IV. OPTIMISATION DE LA SONDE PHOTOACTIVABLE Eu1-Cinn1	164
IV.1. PREPARATION ET CARACTERISATION DE SONDES PHOTOACTIVABLES Ln2-Cinn1' ET PHOTOACTIVEES Ln2-Cou1' ET Ln2-Cou1a (Ln = Eu, La)	165
IV.1.1. Synthèse des complexes lanthanidiques DO3A fonctionnalisés par un bras propargyle Ln2 (Ln = Eu, La)	166
IV.1.2. Synthèse des motifs Cinn1', Cou1' et Cou1a	167
IV.1.3. Réaction CuAAC: sondes photoactivables Ln2-Cinn1' et photoactivées Ln2-Cou1a et Ln2-Cou1' (Ln = Eu, La)	168
IV.1.4. Etude de la photocyclisation de la sonde Eu2-Cinn1'	170
IV.2. PROPRIETES PHOTOPHYSIQUES DES SONDES OPTIMISEES EU2-COU1A ET EU2-COU1' COMPAREES A EU1-COU1	172
IV.2.1. Propriétés d'absorption et de fluorescence	172
IV.2.2. Propriétés de luminescence	174
V. CONCLUSION	175
CONCLUSION GENERALE & PERSPECTIVES	176
<i>Bibliographie</i>	179
PARTIE EXPERIMENTALE	198

Abréviations et formules

Les abréviations et notations particulières utilisées dans ce manuscrit sont explicitées ci-dessous :

4CI	4-coumarate-CoA ligase
Acetone-d₆	acétone deutéré
AcOH	acide acétique
ADDP	1,1'-(azodicarbonyl)dipipéridine
AgTFA	trifluoroacétate d'argent
AIBN	azobisisobutyronitrile
Ar	aryle
A.T.E.E	absorption-transfert d'énergie-émission
BHT	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylphénol
Bim(Py)₂	2-(2-pyridyl)benzimidazole
Boc	<i>N</i> -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)
C3H	<i>p</i> -coumarate 3-hydroxylase
C4H	cinnamate 4-hydroxylase
calcd	calculated
CAS	chemical abstracts service (number)
cat.	catalyseur
CCM/TLC	chromatographie sur couche mince / thin layer chromatography
CCoA-OMT	cafféoyl-CoA <i>o</i> -méthyltransférase
CCR	cinnamoyl-CoA réductase
CIS	croisement inter-système
COMT	acide cafféique <i>O</i> -méthyltransférase
CuAAC	Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition
d	doublet (RMN)
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DCE	1,2-dichloroéthane
DCI	desorption chemical ionisation
DEPT	distortionless enhancement by polarization transfer
DMA	diméthylamine
DMAP	4-(diméthylamino)pyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
DMSO-d₆	diméthylsulfoxyde deutéré
DO	densité optique
éq.	équivalent(s)
ESI	electrospray ionization
F5H	ferrulate 5-hydroxylase
FVP	flash vacuum pyrolysis
GFP	green fluorescent protein
GPP	groupement photolabile protecteur
hν	excitation monophotonique
HCT	hydroxycinnamoyl transférase
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HOBt	hydroxybenzotriazole

HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrometry
IR	infrarouge/infrared
J	constante de couplage exprimée en Hertz
LRMS	low resolution mass spectrometry
m	multiplet (RMN)
MOM-Cl	chlorure de méthoxyméthyle
m_p	melting point
MS	mass spectrometry
MW	molecular weight
NB	nitrobenzyle
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NMP	<i>N</i> -méthylpyrrolidone
Nuc	nucléophile
<i>o</i>-/<i>m</i>-/<i>p</i>-	<i>ortho</i> -/ <i>meta</i> -/ <i>para</i> -
PAL	phénylalanine ammonia-lyase
PAL	photoaffinity labeling
PBS	phosphate buffered saline
PE	éther de pétrole
PIFA	(ditrifluoroacétoxyiodo)benzène
<i>p</i>TsOH	acide <i>para</i> -toluènesulfonique
q	quadruplet (RMN)
R_f	rapport frontal
RMN/NMR	résonance magnétique nucléaire/nuclear magnetic resonance
Ru(bpy)₃Cl₂	chlorure de tris(bipyridine)ruthénium(II)
s	singulet (RMN)
S	surface du pic d'émission
SET	single electron transfer
std	standard
t	triplet (RMN)
T3P	anhydride propylphosphonique
TA / RT	température ambiante / room temperature
TBAB	bromure de tétrabutylammonium
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBHP	hydroperoxyde de <i>tert</i> -butyle
TCICA	acide trichloroisocyanurique
td	triplet dédoublé (RMN)
TEMPO	(2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyl
T.E	transfert d'énergie
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TMSCF₃	trifluorométhyltriméthylsilane
TMSN₃	azoture de triméthylsilyle
TIPSCI	chlorure de triisopropylsilyle
t_R	temps de rétention
u.a	unité arbitraire
UV/Vis	ultra-violet / visible
δ	déplacement chimique
Δ	chauffage
ε	coefficient d'extinction molaire
η	indice de réfraction
τ	durée de vie d'émission

ν_{\max}	fréquence maximale d'absorption en infrarouge
λ_{abs}	longueur d'onde maximale d'absorption
λ_{ex}	longueur d'onde maximale d'excitation
λ_{em}	longueur d'onde maximale d'émission
ΔE	efficacité du transfert d'énergie
$\Delta \bar{\nu}$	déplacement de Stokes
Φ_F	rendement quantique de fluorescence
Φ_{LLn}	rendement quantique de luminescence
μW	micro-ondes

Les unités couramment utilisées sont listées ci-dessous :

$^{\circ}\text{C}$	température en degrés Celsius
\AA	Angström
cm, mm, nm	centimètre, millimètre, nanomètre
g, mg	gramme, milligramme
h, min	heure(s)/hour(s), minute(s)
Hz, MHz	hertz, Mégahertz
L, mL, μL	litre, millilitre, microlitre
M, mM, μM	molaire (concentration en mole par litre), millimolaire, micromolaire
mol%	pourcentage molaire
mol, mmol	mole, millimole
ppm	partie par million
s, ms, ns	seconde, milliseconde, nanoseconde

Avant-propos

Ce manuscrit est le résultat de mes travaux de recherche réalisés au sein de l'équipe de recherche 'Synthèse Organique et diversité moléculaire' (SOMo) dirigée par le Dr Stefan CHASSAING et localisée à l'Institut des Technologies Avancées en sciences du Vivant (ITAV, Université de TOULOUSE – CNRS UMR 3505), en collaboration avec le Laboratoire de Synthèse et PhysicoChimie de Molécules d'Intérêt Biologique (LSPCMIB, Université de TOULOUSE – CNRS UMR 5068) et le Laboratoire de Chimie Appliquée (Faculté des Sciences – Université de SFAX). Cette thèse a été effectuée dans le cadre d'une cotutelle entre l'Université de TOULOUSE et l'Université de SFAX et a ainsi été co-encadrée par le Pr Souhir ABID pour l'Université de SFAX et par les Drs Chantal GALAUP et Stefan CHASSAING pour l'Université de TOULOUSE. Le projet de recherche développé traite de l'exploitation de cinnamates *ortho*-fonctionnalisés comme i) précurseurs synthétiques d'hétérocycles d'intérêt, et ii) antennes photoactivables de complexes d'ions lanthanides luminescents.

Ce manuscrit de thèse comporte quatre parties :

- la première partie de ce mémoire est une introduction générale, incluant quelques généralités sur le motif cinnamique, un état de l'art sur l'exploitation des squelettes cinnamiques *ortho*-fonctionnalisés pour la synthèse d'hétérocycles, et finalement les objectifs de mes travaux,
- les deuxième et troisième parties sont consacrées à la description des résultats obtenus au cours de ma thèse. La deuxième partie traite du développement de deux nouvelles méthodes de synthèse basées sur la réactivité de deux squelettes cinnamiques particuliers, à savoir les squelettes *ortho*-hydroxy- et *ortho*-azido-cinnamiques. Quant à la troisième partie, elle est dédiée aux résultats obtenus dans le cadre de la conception et la synthèse de nouvelles sondes photoactivables luminescentes à base d'ions lanthanides, où le squelette cinnamique joue ici le rôle d'antenne photoactivable.
- la quatrième et dernière partie est la partie expérimentale, regroupant l'ensemble des modes opératoires et données expérimentales propres aux composés synthétisés au cours de mes travaux.

Ce travail a fait l'objet de:

Publications

S. Chaabouni, F. Simonet, A. François, S. Abid, C. Galaup, S. Chassaing, '3-Trifluoromethylated Coumarins and Carbostyrils by Radical Trifluoromethylation of *ortho*-Functionalized Cinnamic Esters', *Eur. J. Org. Chem.*, 2017, 271-277.

S. Chaabouni, N. M. Pinkerton, S. Abid, C. Galaup, S. Chassaing, 'Photochemistry of *ortho*-azidocinnamates – Solvent-Dependent Synthesis of Indoles and Quinolines', *manuscrit en préparation*

S. Chaabouni, A. François, S. Deslandes, S. Abid, C. Galaup, S. Chassaing, 'Photoactivatable Luminescent Lanthanide Complexes using an *ortho*-Cinnamoyl Residue as Light-Triggerable Antenna – 1. Proof of Concept', *manuscrit en préparation*

A. François, S. Chaabouni, S. Abid, C. Galaup, S. Chassaing, 'Photoactivatable Luminescent Lanthanide Complexes using an *ortho*-Cinnamoyl Residue as Light-Triggerable Antenna – 2. Optimization Studies', *manuscrit en préparation*

S. Chassaing, S. Chaabouni, N. M. Pinkerton, S. Abid, C. Galaup, '*ortho*-Functionalized Cinnamates – Relevant Building Blocks for Heterocyclic Synthesis', *revue en préparation*

Communications orales

S. Chaabouni, A. François, V. Lobjois, S. Abid, C. Galaup, S. Chassaing, 'En route to novel cinnamic-based turn-on fluorescent tools', 6^{èmes} journées de Chimie Organique, Hammamet (Tunisie), 12 septembre 2014.

S. Chaabouni, A. François, V. Lobjois, S. Abid, C. Galaup, S. Chassaing, 'Novel photoactivatable luminescent Ln(III) complexes – Synthesis and proof of principle', 8^{ème} Conférence Internationale de Chimie Toulouse-Kiev, Toulouse (France), 1-3 juin 2015.

Communications par affiches

S. Deslandes, O. Paurelle-Gallas, T. Dargent, S. Chaabouni, C. Galaup, V. Lobjois, S. Chassaing, 'Cinnamic-based Turn-ON Fluorescent Tools using Two-Photon Excitation', 27^{ème} journée Chimie Biologie-Santé, Toulouse (France), 15 avril 2013, *prix du meilleur poster*.

S. Chaabouni, A. François, S. Deslandes, V. Lobjois, S. Abid, C. Galaup, S. Chassaing, 'Europium(III)-complexes bearing an *o*-hydroxycinnamyl residue as a novel class of photoactivatable luminescent probes', 21^{èmes} Journées IRPF de Chimie, Castres (France), 26 Septembre 2014.

S. Chaabouni, A. François, S. Deslandes, V. Lobjois, S. Abid, C. Galaup, S. Chassaing, 'Lanthanide(III)-complexes bearing an *o*-hydroxycinnamyl residue as a novel class of photoactivatable luminescent probes', 18^{èmes} Journées Nationales de Chimie, Monastir (Tunisie), 21-23 décembre 2014, *prix du meilleur poster*.

F. Simonet, S. Chaabouni, A. François, S. Chassaing, 'Rapid preparation of trifluoromethylated coumarins and aza-coumarins from cinnamic derivatives', 29^{ème} Journée Chimie-Biologie-Santé, Toulouse (France), 10 Avril 2015.

**CHAPITRE I –
INTRODUCTION GENERALE**

L'acide cinnamique de formule semi-développée $C_6H_5CH=COOH$ et ses dérivés caractérisés par la présence du squelette cinnamoyle C_6-C_3 , ont fait l'objet d'un nombre considérable de travaux de recherche eu égard à leurs propriétés physicochimiques, photophysiques, thérapeutiques, à leurs activités biologiques, ainsi qu'à leur rôle de précurseurs d'un grand nombre de composés phénoliques.

Rappelons tout d'abord que l'acide cinnamique existe sous deux formes diastéréoisomériques *trans*- et *cis*- (E et Z en nomenclature IUPAC) comme indiqué sur la **Figure 1**. A noter que ces deux formes (E) et (Z) peuvent être en équilibre suivant les conditions appliquées.

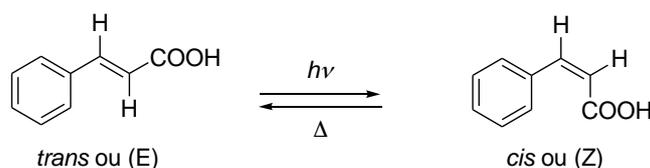


Figure 1: Isomères (E) et (Z) de l'acide cinnamique.

D'un point de vue biosynthétique, l'isomère (E) est synthétisé dans les plantes par l'action de la Phénylalanine Ammonia-Lyase (PAL) sur la phénylalanine (**Schéma 1**).

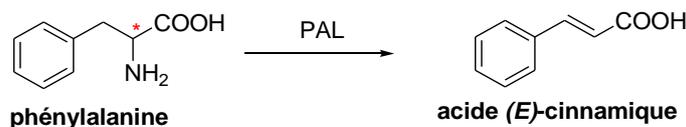


Schéma 1: Biosynthèse de l'acide (E)-cinnamique dans les plantes.

D'un point de vue biologique, un large spectre d'activités a été jusqu'à présent rapporté dans la littérature pour les dérivés cinnamiques,¹ parmi lesquelles on peut citer notamment leur potentiel antimicrobien,^{2,3} antituberculeux,⁴ anticancéreux,⁵ antipaludique,⁶ antifongique⁷ et antiathérogène.⁸

De plus, les diverses possibilités de substitutions réalisables sur le squelette cinnamique aussi bien au niveau du noyau aromatique que sur la double-liaison ou le groupement carbonyle, ont permis de préparer un grand nombre d'analogues présentant d'autres activités biologiques spécifiques ou bien pouvant servir comme précurseurs importants pour la synthèse de composés plus complexes comme des alcaloïdes, des acides aminés, des

¹ Kroon, P. A. *et al. J. Sci. Food Agric.* **1999**, *79*, 355.

² Guzman, J. D. *Molecules* **2014**, *19*, 19292.

³ Sova, M. *Mini Rev. Med. Chem.* **2012**, *12*, 749.

⁴ De, P. *et al. InTechPublishing: Rijeka, Croatia*, **2012**, 337.

⁵ De, P. *et al. Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 1672.

⁶ Wiesner, J. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 423.

⁷ Tawata, S. *et al. Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1996**, *60*, 909.

⁸ Lapeyre, C. *et al. J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 8115.

indoles, des benzofuranes, des quinoléines, des coumarines, des stilbènes... Ces composés ont été aussi exploités pour leurs propriétés photophysiques dans divers domaines tels que l'optoélectronique, les dispositifs de stockage de l'énergie, les interrupteurs moléculaires⁹⁻¹¹ ainsi que pour la préparation de parfums et d'écrans solaires incorporés dans les produits cosmétiques.¹²⁻¹⁴

Avant de présenter les objectifs détaillés des travaux réalisés dans le cadre de ma thèse, ce manuscrit démarre par une mise au point bibliographique traitant i) de l'abondance naturelle des dérivés cinnamiques en général, ii) de leurs méthodes classiques de préparation, et iii) du profil de réactivité chimique des dérivés cinnamiques *ortho*-substitués par un groupement fonctionnel réactif et de leur exploitation en synthèse organique.

I. GENERALITES SUR LE MOTIF CINNAMIQUE

I.1. ABONDANCE NATURELLE

Le squelette cinnamoyle C₆-C₃ a été identifié dans de nombreux produits naturels issus du règne végétal. Dans plusieurs cas, l'effet thérapeutique associé à certaines plantes utilisées en médecine traditionnelle a d'ailleurs été attribué à des dérivés cinnamiques. C'est le cas notamment des feuilles d'artichaut et de romarin, dont les vertus antioxydantes sont dues respectivement à la présence d'acide chlorogénique¹⁵ et d'acide rosmarinique¹⁶ (**Figure 2**).

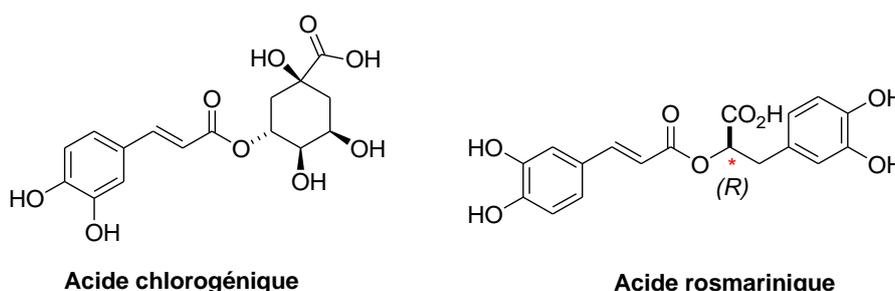


Figure 2: Structures de deux dérivés cinnamiques usuels, l'acide chlorogénique et l'acide rosmarinique.

⁹ Zhang, Y. D. *et al. J. Mater. Chem.* **2002**, *12*, 1703.

¹⁰ Lendlein, A. *et al. Nature* **2005**, *434*, 879.

¹¹ Zuniga, C. A. *et al. Chem Mater.* **2011**, *23*, 658.

¹² Promkatkaew, M. *et al. Photochem. Photobiol. Sci.* **2014**, *13*, 583.

¹³ Serpone, N. *et al. Inorg. Chim. Acta.* **2007**, *360*, 794.

¹⁴ Huong, S. P. *et al. J. Photochem. Photobiol. A* **2007**, *186*, 65.

¹⁵ Mulinacci, N. *et al. J. Pharm. Biomed. Anal.* **2004**, *34*, 349.

¹⁶ Petersen, M. ; Simmonds M. S. J. *Phytochemistry* **2003**, *62*, 121.

D'un point de vue structurel, le nombre important de produits naturels décrits jusqu'à présent témoigne d'une diversité structurale exceptionnelle existant autour du squelette cinnamoyle C₆-C₃, allant d'architectures simples comme l'acide cinnamique jusqu'à des architectures beaucoup plus complexes.

Le premier niveau de variation à l'origine de cette diversité concerne le degré d'hydroxylation du résidu aryle C₆ du squelette C₆-C₃. En effet, l'acide cinnamique est un intermédiaire clé de la voie des phénylpropanoïdes et son métabolisme implique notamment des processus d'hydroxylation *via* l'action d'hydroxylases, conduisant à la formation de composés phénoliques simples comme l'acide *para*-coumarique¹⁷ et l'acide caféique (Schéma 2).

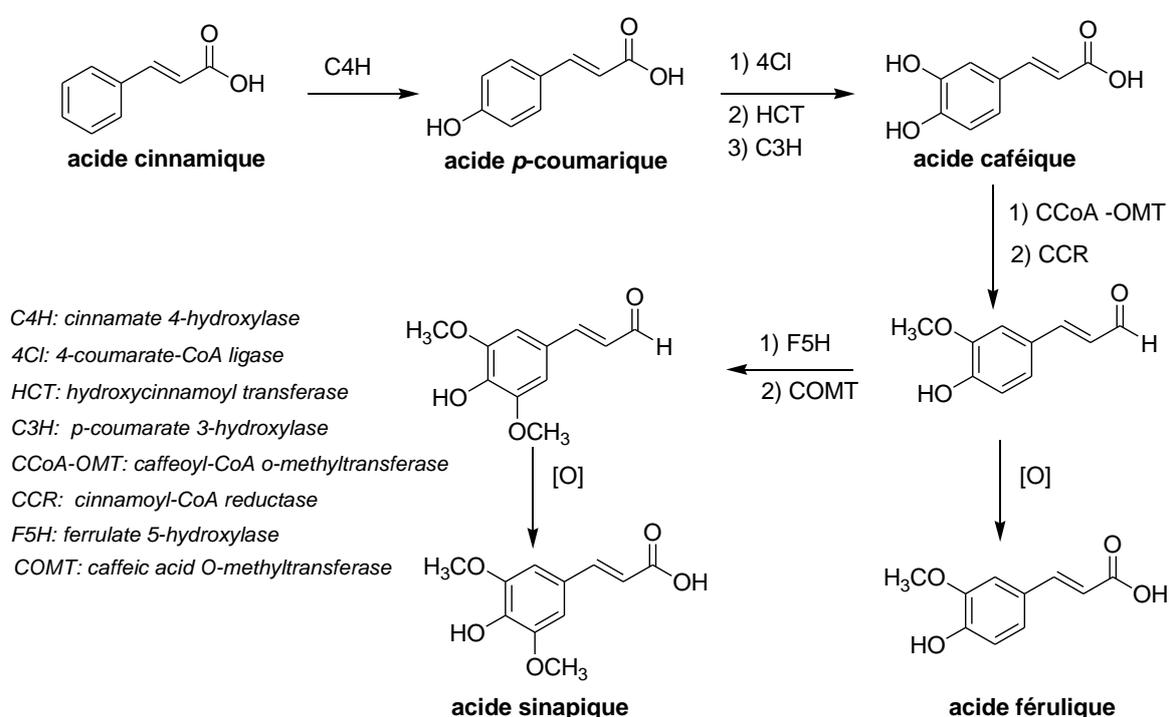


Schéma 2: Dérivés cinnamiques simples issus du métabolisme de l'acide cinnamique *via* la voie des phénylpropanoïdes dans les plantes.

La diversification ultérieure *via* des processus de méthylation catalysés par des O-méthyltransférases permet d'expliquer la formation de l'acide férulique à partir de l'acide caféique, voire celle de l'acide sinapique. Ces quatre dérivés cinnamiques naturels sont très répandus dans le règne végétal et sont largement reconnus pour leur potentiel antioxydant imprimé par les fonctions phénoliques à disposition.^{1,18}

¹⁷ Petersen, M. *Planta* **2003**, 217, 96.

¹⁸ Chung, M. J. *et al. Aquat. Toxicol.* **2006**, 80, 321.

De plus, ces quatre dérivés phénoliques naturels, ainsi que l'acide cinnamique, jouent souvent le rôle de blocs de départ pour la construction d'édifices moléculaires plus complexes *via* d'autres outils de diversification. Tout d'abord, la diversification de ces dérivés cinnamiques par estérification est fréquemment rencontrée et utilisée par la nature. Dans le cas de l'acide cinnamique simple, la **Leptophylline A**, qui est un ester de cinnamoyle, a été isolée à partir d'extraits glycosidiques d'une variété de pétunias d'Amérique du Nord appelée *Ipomoea leptophylla* (**Figure 3**).¹ Il s'agit d'un glycoside de résine porteur d'un résidu (*E*)-cinnamoyle ancré sur une unité rhamnose. Des essais *in vitro* ont montré que ce composé présentait une activité antituberculeuse très marquée, alors que l'analogue non cinnamoylé ne présente aucune activité.¹⁹ De même, le résidu caféoylé est présent dans un grand nombre de produits naturels. C'est notamment le cas de l'acide chlorogénique et de l'acide rosmarinique précédemment cités (**Figure 2**) ou encore l'acide chicorique²⁰ et l'acide 3,5-di-O-caféoylquinique,²¹ deux diesters appartenant à la famille des tannins (**Figure 3**).²²⁻²⁴ Enfin, deux derniers produits naturels ont été choisis afin d'illustrer le haut niveau de complexité pouvant être atteint par estérification (**Figure 3, anthocyanes a et b**). Ces deux exemples sont des pigments naturels faisant partie de la famille des anthocyanes: l'**anthocyane a** est un pigment bleu présentant jusqu'à quatre fragments acyles de type *para*-coumaroylé,²⁵ alors que l'**anthocyane b** est diacylée à la fois par un fragment *para*-coumaroylé et féruloyle.²⁶

La réduction est un autre outil de diversification particulièrement important. Pour illustration, il est établi que les acides *para*-coumarique, férulique et sinapique sont respectivement convertis en trois alcools représentés sur la **Figure 4** *via* une série de réductions enzymatiques assistées par des déshydrogénases. Ces trois alcools, à savoir l'alcool coumarylique, coniférylique et sinapylique, appartiennent à la famille des monolignols et sont des produits naturels particulièrement importants car ils constituent les précurseurs biosynthétiques monomériques de la lignine, le polymère d'origine végétale le plus abondant de la biomasse après la cellulose (**Figure 4**).²⁷ La lignine résulte donc d'un autre mode de complication impliquant des dérivés cinnamiques, à savoir l'oligomérisation. A noter toutefois

¹⁹ Barnes, C. C. *et al. J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 1457.

²⁰ Lamidey, A. M. *et al. Helv. Chim. Acta.* **2002**, 85, 2328.

²¹ Iwai, K. *et al. J. Agric. Food Chem.* **2004**, 52, 4893.

²² Quideau, S. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 586.

²³ Okuda, T. *et al. Press, London* **1991**, 129.

²⁴ Okuda, T. *et al. New York* **1992**, 539.

²⁵ Bloor, S. J. *Phytochemistry* **2001**, 58, 923.

²⁶ Gonzalez, E. *et al. Phytochemistry* **2001**, 58, 1257.

²⁷ Vanholme, R. *et al. Plant Physiol.* **2010**, 153, 895.

que ces trois monolignols ont également été décrits dans la littérature en tant que molécules bioactives servant à la préparation de plusieurs ingrédients pharmaceutiques.²⁸

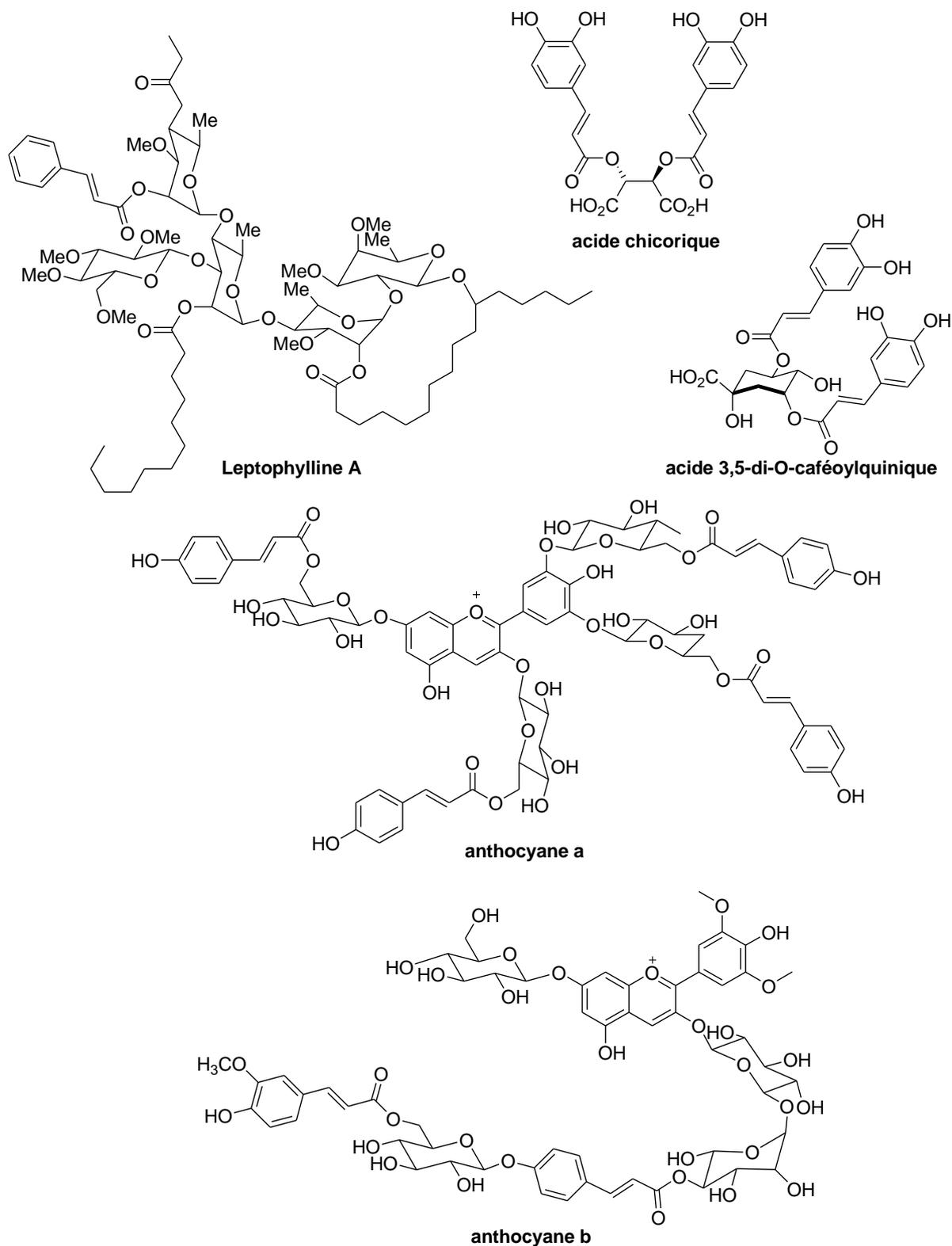
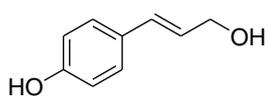
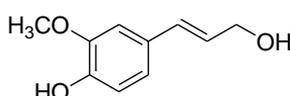


Figure 3: Exemples de produits naturels contenant un résidu cinnamoyle, para-coumaroyle, caféoyle et/ou féruloyle.

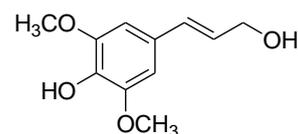
²⁸ Sharma, P. J. Chem. Pharm. Res. 2011, 3, 403.



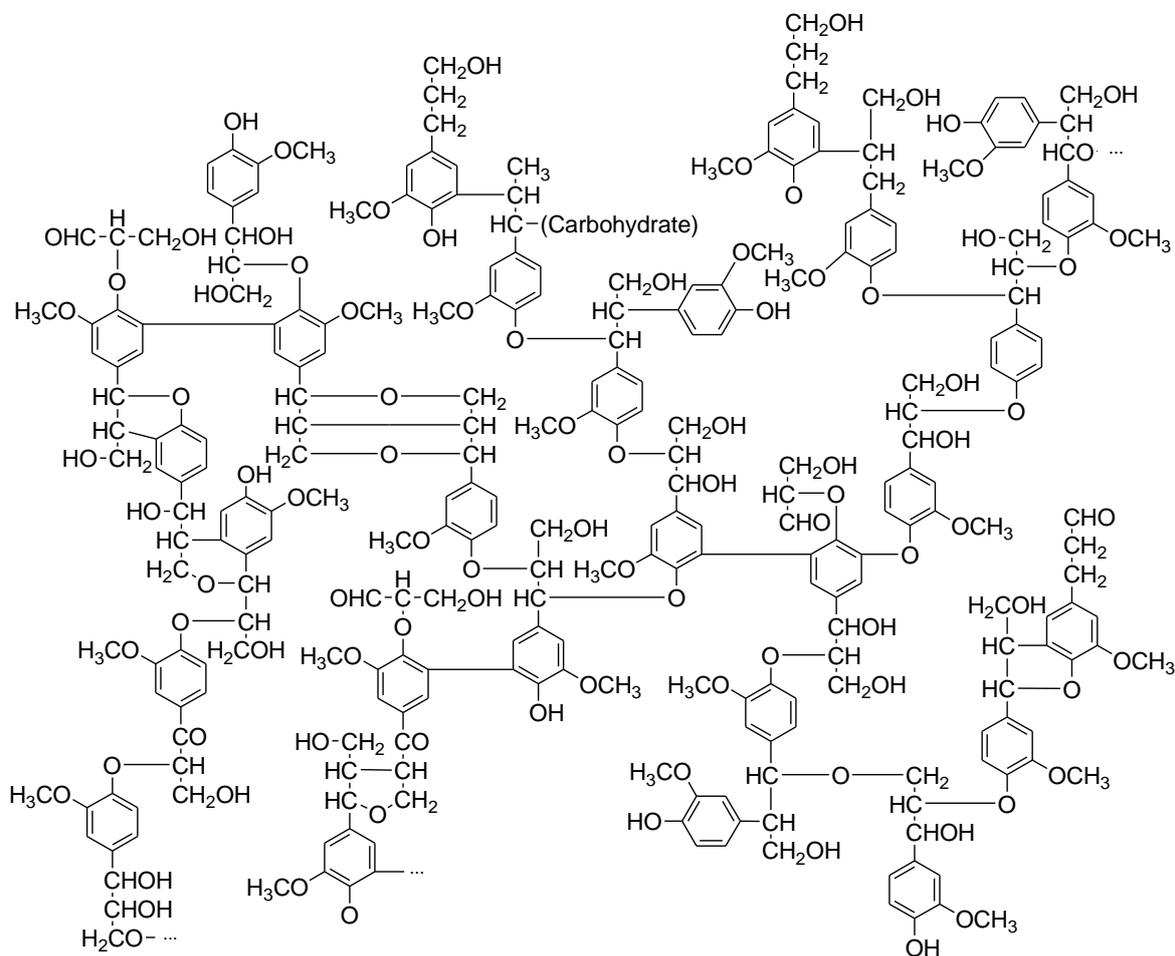
alcool coumarylique



alcool coniférylique



alcool sinapylique



structure générique de la lignine

Figure 4: Précurseurs biosynthétiques de la lignine dérivés d'acides cinnamiques.

I.2. METHODES DE PREPARATION

Plusieurs méthodes de préparation ont été explorées et développées pour l'obtention d'acides cinnamiques ou de leurs dérivés.

Les méthodes les plus utilisées pour la synthèse de squelettes cinnamoyles C₆-C₃ reposent sur quatre réactions classiques de chimie organique (**Schéma 3**).²⁹ Le point commun de ces quatre réactions est d'utiliser des benzaldéhydes comme précurseurs, la différence étant la nature de l'espèce nucléophile mise en jeu. Chacune de ces réactions, à savoir les réactions de Wittig,³⁰⁻³² de Perkin,^{28,33} de Claisen-Schmidt^{34,35} et de Knoevenagel,^{36,37} ont été

²⁹ Clayden, J. *et al.* Chimie Organique, Ed: De Boeck (2ème Edition), 2013, France.

appliquées à plusieurs reprises pour la préparation stéréosélective de dérivés d'acides (*E*)-cinnamiques. Toujours à partir de benzaldéhydes, Chiriac *et al.* ont mis au point une méthode originale et moins commune de préparation d'acides cinnamiques par réaction entre un benzaldéhyde et un acide carboxylique aliphatique en présence de borohydrure de sodium.³⁸

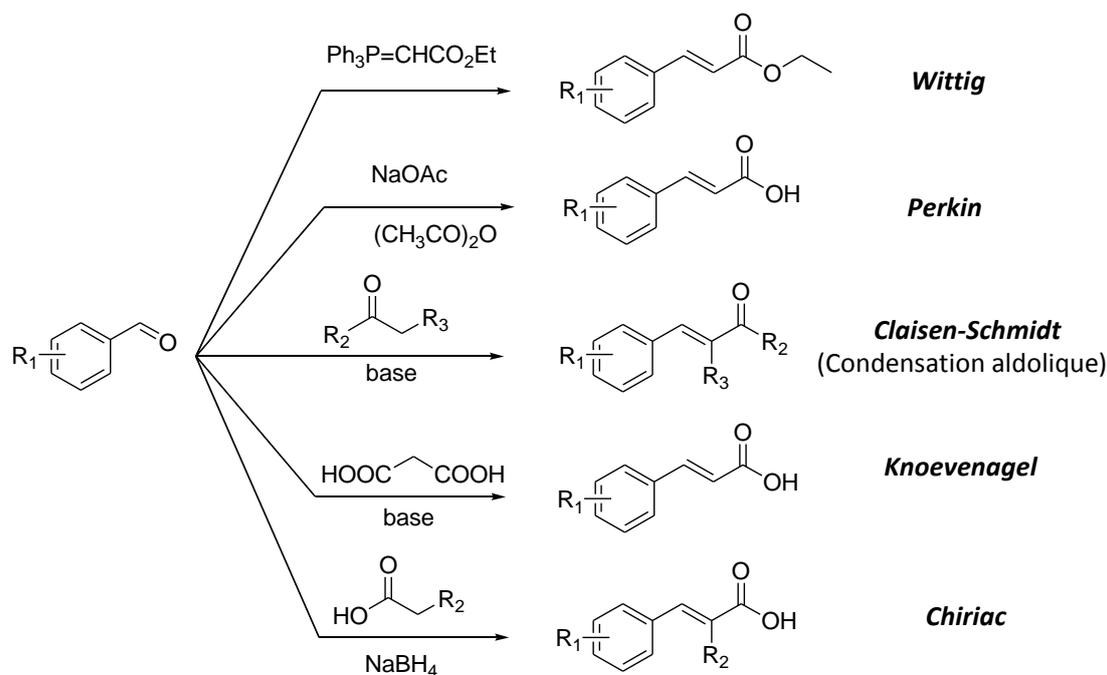


Schéma 3: Méthodes de préparation de dérivés cinnamiques à partir d'aldéhydes.

Diverses méthodes alternatives n'impliquant pas des benzaldéhydes comme précurseurs sont également à mentionner. Tout d'abord, l'hydrolyse du 1,1,1,3-tétrachloro-3-phénylpropane reste une des principales méthodes de production industrielle de l'acide cinnamique (**Schéma 4**). Les conditions classiques de cette hydrolyse consiste à travailler en milieu sulfurique en présence de $ZnSO_4$ ou de $Fe_2(SO_4)_3$ comme catalyseurs.^{28,39} A noter que plus récemment, une version a été évaluée avec succès en présence de liquides ioniques, plus précisément des hydrogénosulfates d'ammonium quaternaire, jouant à la fois le rôle de catalyseur acide et de solvant.⁴⁰

³⁰ Turner, A. D. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1274.

³¹ Gagey, N. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9986.

³² J. Speed, T. *et al.* *J. Chem. Educ.* **2004**, *81*, 1355.

³³ Dippy, J. F. J.; Evans, R. M. *J. Org. Chem.* **1950**, *15*, 451.

³⁴ Augustine, J. K. *et al.* *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3503.

³⁵ Hideshi, O. *et al.* EP0909751 A1, **1997**.

³⁶ Mobinikhaledi, A. *et al.* *Metal-Organic and nano Metal Chemistry* **2008**, *38*, 428.

³⁷ Kolb, K. E. *et al.* *J. Chem. Educ.* **1990**, *67*, A304.

³⁸ Chiriac, C. I. *et al.* *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3579-3580.

³⁹ Hajek, M. *et al.* *US Patent* 4806681A, **1989**.

⁴⁰ Weng, J. *et al.* *Green Chem.* **2006**, *8*, 96.



Schéma 4: Préparation de l'acide cinnamique à l'échelle industrielle.^{28,39}

Diverses méthodes faisant appel à des réactions catalysées par des métaux de transition ont également été rapportées. D'une part, la réaction de Mizoroki-Heck catalysée par des complexes à base de palladium et impliquant un halogénure d'aryle et un dérivé acrylique comme partenaires de couplage a été évaluée (**Schéma 5a**).^{41,42} Différents catalyseurs au palladium se sont montrés efficaces, dont notamment le palladium sur charbon,⁴³ le chlorure de palladium⁴⁴ ou encore des nanoparticules de palladium.^{45,46} Des dérivés cinnamiques ont également été préparés par une variante de Heck où le partenaire halogéné est remplacé par un acide arylboronique.⁴⁷ D'autre part, des méthodes de carboxylation^{48,49} et d'alkoxycarbonylation⁵⁰ de styrènes ont été développées, la plupart de ces méthodes reposant sur l'emploi de catalyseurs à base de nickel et de palladium (**Schéma 5b**). Très récemment, des versions biocatalytiques de carboxylation de styrènes *para*-hydroxylés ont également été élaborées.^{51,52}

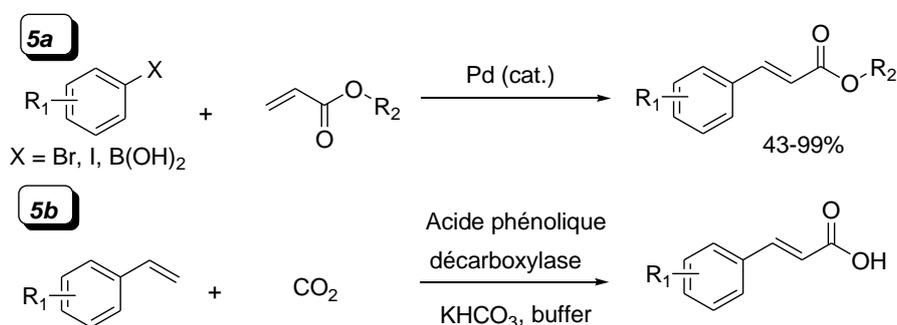


Schéma 5: Préparation de dérivés cinnamiques via des réactions catalysées par des métaux de transition et des enzymes.^{41,42}

I.3. CAS PARTICULIER DES CINNAMATES *ORTHO*-SUBSTITUES

⁴¹ Heck, R. F. *et al. J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320.

⁴² Oestreich, M. *The Mizoroki-reaction.* **2009**, Wiley.

⁴³ Ambulgekar, V. *et al. Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2483.

⁴⁴ Zhang, Z. *et al. J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4339.

⁴⁵ Zhang, Z. *et al. J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7485.

⁴⁶ Ohtaka, A. *et al. Molecules* **2011**, 16, 9067.

⁴⁷ Sun, P. *et al. Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 4512.

⁴⁸ Hoberg, H. *et al. J. Org. Met. Chem.* **1986**, 307, C38.

⁴⁹ Hugué, N. *et al. Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 20, 16858.

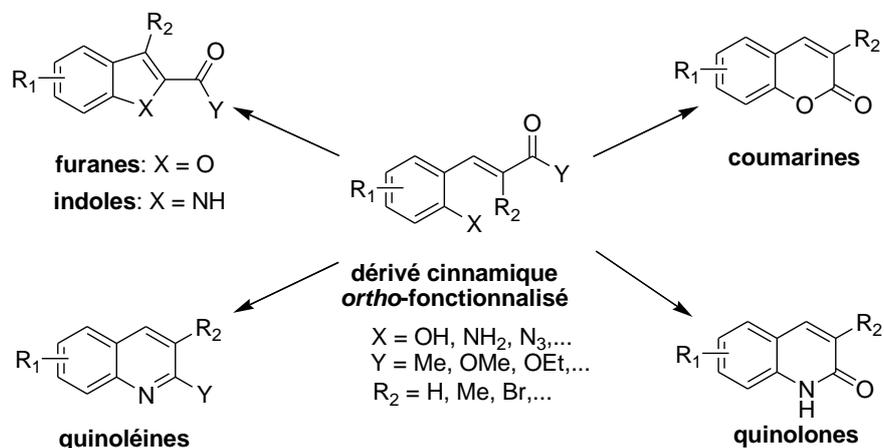
⁵⁰ Bianchini, C. *et al. J. Mol. Catal. A.* **2004**, 224, 35.

⁵¹ Wuensch, C. *et al. Org. Lett.* **2012**, 14, 1974.

⁵² Wuensch, C. *et al. Adv. Synth. Cat.* **2015**, 357, 1909.

Les squelettes cinnamiques *ortho*-substitués par un groupe fonctionnel réactif constituent une sous-classe particulière de dérivés cinnamiques car ils ont fait l'objet de nombreux travaux en raison de leur aptitude à se cycliser pour donner divers types d'hétérocycles d'intérêt biologique, et plus précisément d'intérêt thérapeutique voire diagnostique. Par exemple, suivant la nature du groupe fonctionnel et/ou les conditions opératoires, leur cyclisation peut conduire à la formation d'hétérocycles fluorescents tels que les coumarines,^{30,31,53-55} et les quinolones^{56,57} (**Schéma 6**). Le haut potentiel en synthèse de tels squelettes acycliques, ainsi que les éventuelles applications thérapeutiques et/ou diagnostiques des produits cycliques générés, seront détaillées dans la section II suivante, le cas des coumarines étant plus particulièrement abordé dans la section II.2.1.

En terme d'abondance, très peu de produits naturels porteurs d'un squelette cinnamique *ortho*-fonctionnalisé sont actuellement décrits dans la littérature. La seule exception concerne le squelette cinnamique *ortho*-hydroxylé, ou *ortho*-coumarique, et ses analogues O-glycosylés en cette position. L'origine biosynthétique de l'acide *ortho*-coumarique dans les plantes a été décrite dans la littérature et en accord avec celle de l'acide *para*-coumarique discutée précédemment, à la différence que l'acide *para*-coumarique est largement plus abondant naturellement que le régiosiomère *ortho* (**Schéma 7**). A titre d'exemple, la présence des isomères *trans* et *cis* du β -O-glucoside de l'acide *ortho*-coumarique a été rapportée dans le mélilot, une plante dont les fleurs sont utilisées en infusion.⁵⁸



**Schéma 6: Exemples de produits issus de la cyclisation de dérivés cinnamiques
ortho-fonctionnalisés.**

⁵³ Turner, A. D. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 24.

⁵⁴ Gagey, N. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2467.

⁵⁵ Gagey, N. et al. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2341.

⁵⁶ Li, H. et al. *J. Photochem. Photobiol.* **2005**, 169, 289.

⁵⁷ Horaguchi, T. et al. *J. Heterocyclic. Chem.* **2002**, 39, 61.

⁵⁸ Gorz, H. J. et al. *Phytochemistry* **1967**, 6, 1313.

A noter que les fleurs du mélilot sont également reconnues pour leurs vertus veinotoniques grâce aux dérivés coumariniques et aux flavonoïdes qu'elles renferment. De plus, il a été établi que lors des traitements de la plante (macération, congélation, séchage,...), l'isomère *cis* évolue vers la coumarine *via* une étape d'hydrolyse du lien glycosidique suivie de la cyclisation spontanée de l'isomère *cis* de l'acide *ortho*-cinnamique. Ce dernier résultat est le reflet de la voie biosynthétique des coumarines en général, dont les précurseurs biosynthétiques sont justement des acides *ortho*-coumariques diversement substitués.

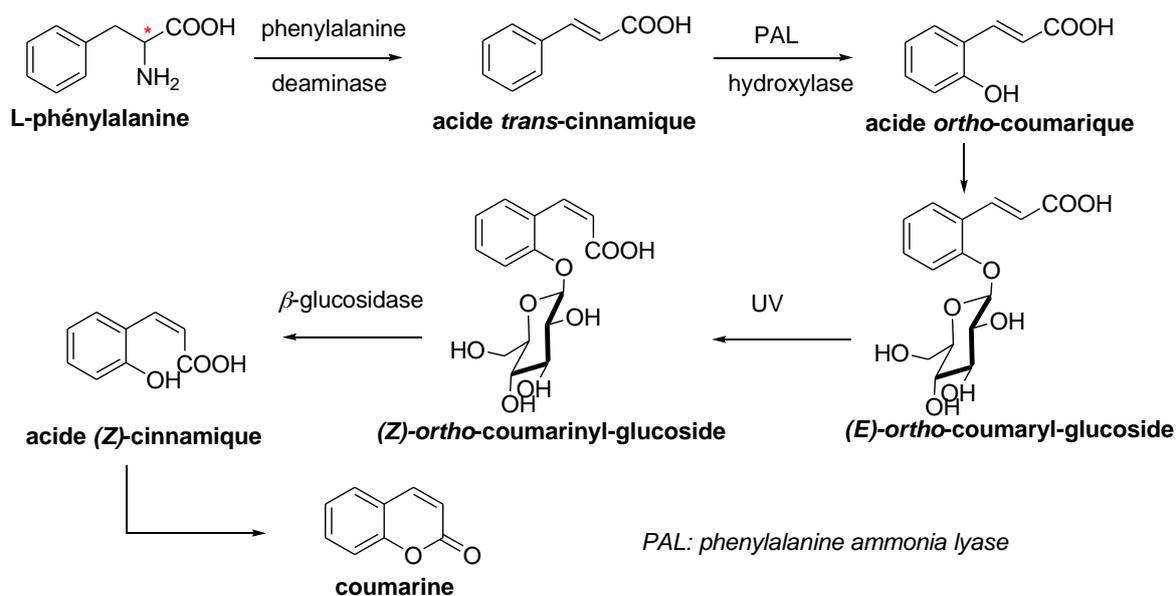


Schéma 7: Voie biosynthétique proposée pour la formation de l'acide (Z)-β-D-glucosyl-ortho-hydroxycinnamique dans le mélilot.

De manière similaire, la présence de l'acide 2-hydroxy-4-méthoxy-(*E*)-cinnamique a été rapportée dans l'estragon (*Artemisia dracunculus*).⁵⁹ Les auteurs ont prouvé que ce composé constitue l'intermédiaire-clé de la biosynthèse des acides (*E*)- et (*Z*)-2-glucosyloxy-4-méthoxycinnamiques, l'isomère *cis* étant le précurseur direct de la 7-méthoxycoumarine (communément appelée herniarine).

Le potentiel biologique de dérivés de l'acide *ortho*-coumarique a été évalué à plusieurs reprises. Pour illustration, plusieurs études ont été consacrées à la comparaison de l'efficacité d'inhibition de croissance des bactéries et du pouvoir de sélectivité des acides *ortho*-, *para*- et *mé*ta-coumariques. Les résultats d'une étude de Guzman *et al.* ont mis en évidence que l'acide *ortho*-coumarique est le plus efficace et le plus sélectif des trois régioisomères vis-à-vis de *Mycobacterium tuberculosis* (H₃₇Rv).⁶⁰ En effet, il présente la

⁵⁹ Hofer, O. *et al. Monatsh. Chem.* **1986**, *117*, 1219.

⁶⁰ Guzman, J. D. *et al. Med. Chem. Commun.* **2014**, *5*, 47.

concentration inhibitrice minimale (MIC) la plus faible, à savoir 122 μM contre 244 μM pour l'isomère *para* et 366 μM pour le *méta*. De même, il présente l'indice de sélectivité le plus élevé (SI = 37.4, contre 18.7 pour le *para* et 14.5 pour le *méta*). Des essais analogues ont été conduits sur *Mycobacterium bovis* et ont abouti aux mêmes résultats.

D'un point de vue synthétique, les squelettes cinnamiques *ortho*-hydroxylés, et *ortho*-fonctionnalisés plus généralement (**Schéma 6** avec X = OH, NH₂, NO₂, N₃, Br ...), sont facilement accessibles *via* les réactions de Wittig²⁶⁻³¹ ou Knoevenagel⁶¹⁻⁶⁴ à partir des aldéhydes correspondants (**Schéma 8**).

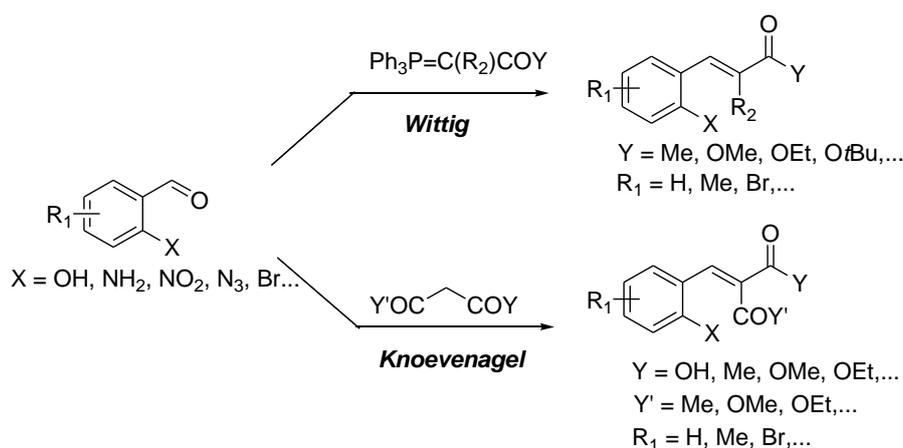


Schéma 8: Méthodes classiques de préparation de dérivés cinnamiques *ortho*-fonctionnalisés.

A la lumière de ces données, on peut avancer que les squelettes de type cinnamates *ortho*-fonctionnalisés présentent diverses activités biologiques mais offrent également l'opportunité de synthétiser plusieurs types de nouveaux composés susceptibles d'être exploités dans des domaines aussi variés que le diagnostic, la thérapeutique, l'optique électronique ...

II. EXPLOITATION DES CINNAMATES *ortho*-FONCTIONNALISÉS POUR LA FORMATION DE SQUELETTES HÉTÉROCYCLIQUES D'INTÉRÊT

Dans cette partie et comme annoncé précédemment, nous allons mettre en avant l'importance des squelettes de type cinnamates *ortho*-fonctionnalisés comme précurseurs

⁶¹ Gairns, R. S. *et al. J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1986**, 501.

⁶² Zhao, F. F. *et al. Synlett* **2012**, 23, 2850.

⁶³ Hutt, M. P. *et al. J. Heterocyclic Chem.* **1984**, 21, 349.

⁶⁴ Jung, J. C. *et al. J. Heterocyclic Chem.* **2001**, 38, 61.

d'hétérocycles d'intérêt. Nous avons ainsi choisi de présenter l'état de l'art concernant les méthodes de synthèse d'hétérocycles employant un cinnamate *ortho*-fonctionnalisé en tant que précurseur acyclique. Pour des raisons de clarté, les méthodes ont été classées selon la taille de l'hétérocycle formé, puis sous-classées selon la nature de l'hétérocycle (oxygéné, azoté puis polyhétéroatomique). Chacune des sous-familles a été illustrée par des exemples mettant en relief la diversité des cinnamates de départ impliqués et des méthodes de synthèse mises en œuvre.

II.1. VERS DES BENZOHETEROCYCLES A 5 CHAINONS

Dans cette première partie sont traitées trois familles d'hétérocycles à cinq chaînons, à savoir les benzofuranes, les indoles et les indazoles (**Figure 5**).

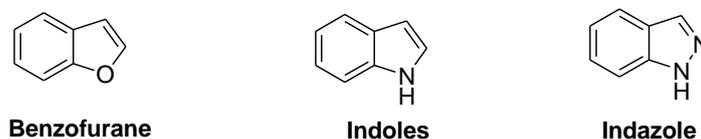


Figure 5: Squelettes génériques des benzofuranes, indoles et indazoles.

II.1.1. Benzofuranes

Les benzofuranes sont des hétérocycles rencontrés dans de nombreux produits naturels et présentant un large panel d'activités biologiques et d'applications diverses.⁶⁵⁻⁶⁸ Dans ce contexte, ce squelette hétérocyclique a été l'objet du développement d'un nombre impressionnant de méthodes de synthèse.⁶⁹⁻⁷¹ Parmi l'ensemble de ces méthodes, certaines font justement appel à l'exploitation de cinnamates *ortho*-fonctionnalisés comme précurseurs acycliques, et plus précisément des cinnamates *ortho*-hydroxylés, *ortho*-alkoxylés et *ortho*-acyloxylés.

Shaikh *et al.* ont développé une voie de synthèse qui permet de préparer en plusieurs étapes le squelette benzofurane à partir d'un éthylcinnamate *ortho*-hydroxylé (**Schéma 9**).⁷² Dans un premier temps, le groupement hydroxyle du précurseur cinnamique est protégé sous forme d'un éther silylé de type triisopropylsilyle dans des conditions classiques. L'intermédiaire ainsi protégé est alors transformé de manière hautement régiosélective en

⁶⁵ Iversen, L. *et al. Eur. J. Pharmacol.* **2012**, *700*, 147.

⁶⁶ Radadiya, A.; Shah, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 356.

⁶⁷ Love, B. E. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 377.

⁶⁸ Dawood, K. M. *Expert Opin. Ther. Targets* **2013**, *23*, 1133.

⁶⁹ Blanc, A. *et al. Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9184.

⁷⁰ Miyabe, H. *Molecules* **2015**, *20*, 12558.

⁷¹ Abu-Hashem, *et al. Synth. Comm.* **2014**, *44*, 2285.

⁷² Shaikh, A. K. *et al. RSC Adv.* **2015**, *5*, 14892.

bromohydrine par action du *N*-bromosuccinimide dans l'eau, puis acétylé en présence d'anhydride acétique comme agent acétylant et de DMAP comme catalyseur. Ce dernier intermédiaire acyclique acétylé et silylé est finalement engagé dans l'étape-clé de cyclisation amorcée par simple action du fluorure de tétrabutylammonium et conduisant au squelette benzofurane 2-carboxylé *via* une séquence de réactions en cascade impliquant notamment un intermédiaire carbanionique stabilisé par mésomérie.

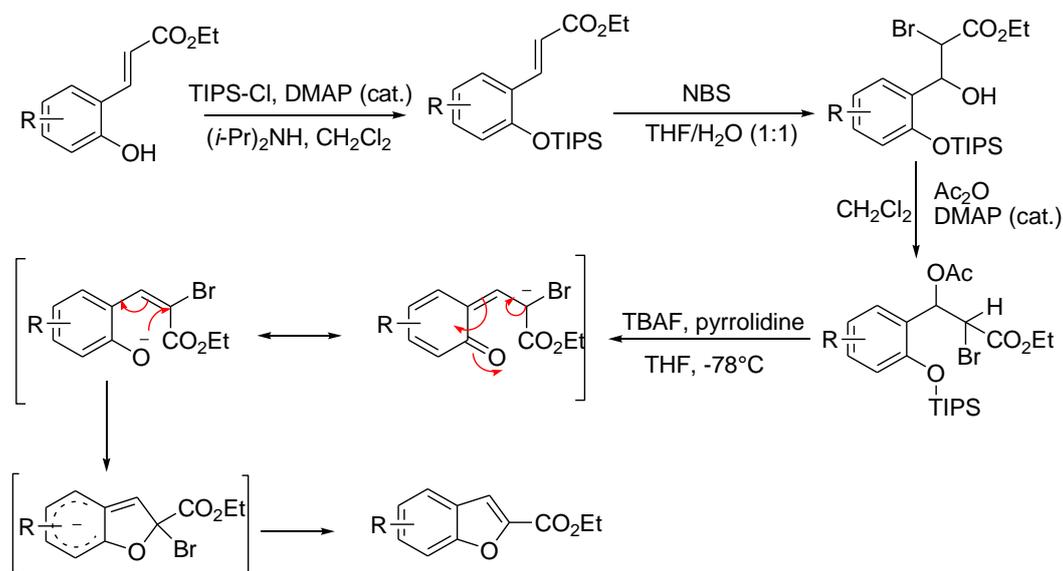
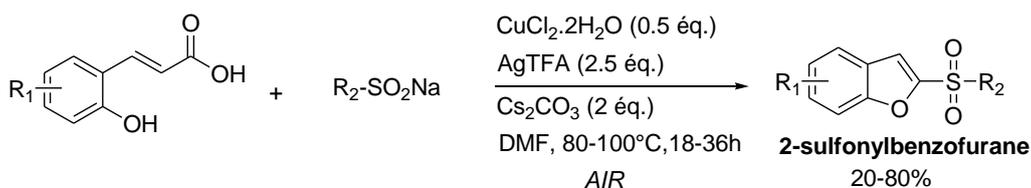


Schéma 9: Synthèse de benzofuranes 2-carboxylés à partir de cinnamates ortho-hydroxylés.⁷²

Toujours à partir de cinnamates *ortho*-hydroxylés, une méthode permettant la synthèse de benzofuranes 2-sulfonylés a été élaborée par Li *et al.* (**Schéma 10**).⁷³ La méthode consiste à faire réagir à l'air un acide (*E*)-2-hydroxycinnamique avec du sulfinate de sodium en présence de 2 équivalents de carbonate de césium, de 2.5 équivalents de trifluoroacétate d'argent et de 0.5 équivalent de chlorure cuivrique. Des études mécanistiques ont été menées par les auteurs et leur ont permis de proposer le mécanisme représenté sur le **Schéma 10**. L'acide *ortho*-hydroxycinnamique de départ subit une proto-décarboxylation assistée par Ag^I pour donner le 2-vinylphénol comme intermédiaire-clé. En parallèle, le sulfinate de sodium est oxydé par Ag^I en cation sulfonyle, espèce hautement électrophile qui réagit alors avec le 2-vinylphénol en présence d'une base pour conduire à une sulfone α,β -insaturée. La vinylsulfone acyclique ainsi formée est finalement convertie en un motif 2-sulfonylbenzofurane *via* une étape de cyclisation oxydante assistée par l'ion cuivrique. A noter que l'ion cuivrique est régénéré progressivement par oxydation à l'air de l'ion cuivreux formé, justifiant ainsi l'emploi d'une quantité "catalytique" d'ion cuivrique.

⁷³ Li, H. S. *et al.* *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 509.



Mécanisme proposé

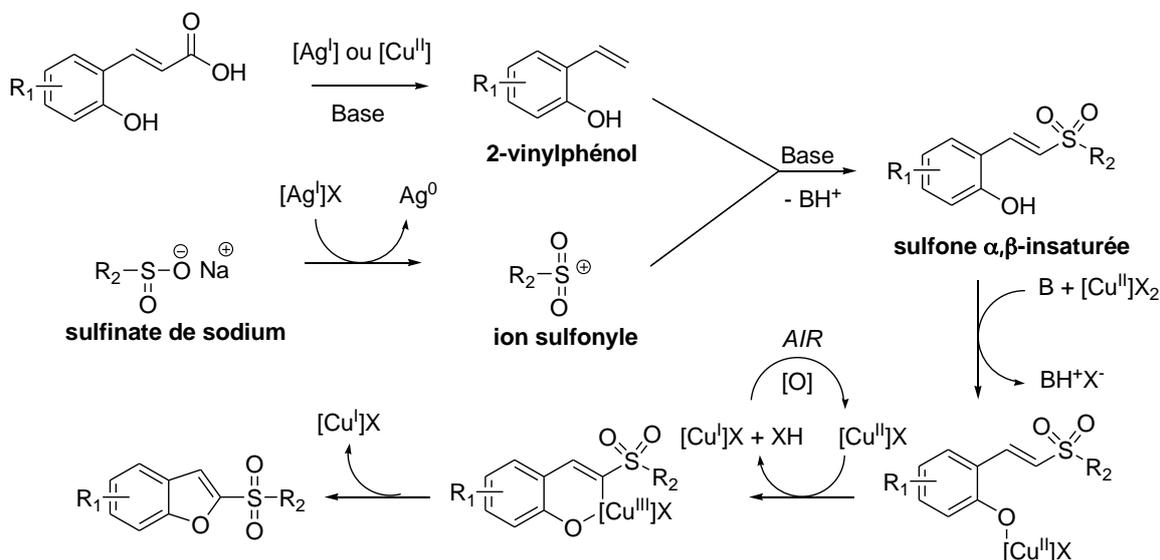


Schéma 10: Synthèse de benzofuranes 2-sulfonylés à partir de cinnamates ortho-hydroxylés: conditions réactionnelles et mécanisme proposé.⁷³

Koelsch *et al.* ont exploité la réactivité du squelette *ortho*-hydroxycinnamique *O*-alkylé par un groupement $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ pour accéder à des benzofuranes 2-carboxylés (**Schéma 11**).^{74,75} Par simple traitement par du méthanoate de sodium, ce type de précurseur s'est montré capable de cycliser en dihydrobenzofurane 2,3-disubstituée *via* une addition de Michaël intramoléculaire. La nature du substituant R_2 s'est alors avérée cruciale concernant la réactivité du dihydrobenzofurane ainsi formé. Alors que le dihydrobenzofurane est stable lorsque $\text{R}_2 = \text{H}$, celui avec $\text{R}_2 = \text{Ph}$ est capable d'évoluer par simple chauffage vers le squelette benzofurane *via* une réaction rétro-Michaël. Il fournit dans ces conditions le phénylacétate de méthyle comme produit secondaire de la réaction.

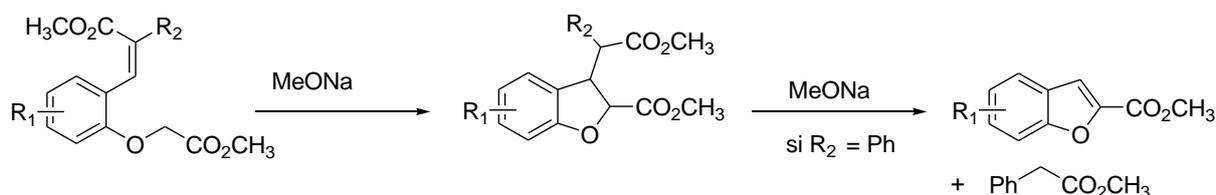


Schéma 11: Synthèse de benzofuranes 2-carboxylés à partir de cinnamates ortho-alkoxylés *via* une réaction de Michaël intramoléculaire.⁷⁵

⁷⁴ Koelsch, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 569.

⁷⁵ Koelsch, C. F. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 2208.

Selon une approche similaire reposant également sur une étape-clé d'addition de Michaël intramoléculaire, des systèmes hétérocycliques plus complexes de type benzofuopyridines ont pu être récemment préparés (**Schéma 12**).⁷⁶⁻⁷⁸ Ces composés ont d'ailleurs été décrits dans la littérature pour leur potentiel anticancéreux et antituberculeux.⁷⁹ Alors que Duan *et al.*⁷⁶ ont développé une méthode à partir de précurseurs cinnamiques acycliques préalablement préparés, Hu *et al.*⁷⁷ (et Rao *et al.* en parallèle)⁷⁸ ont élaboré une version one-pot 3-composés au cours de laquelle le précurseur cinnamoyle acyclique requis est généré *in situ*.

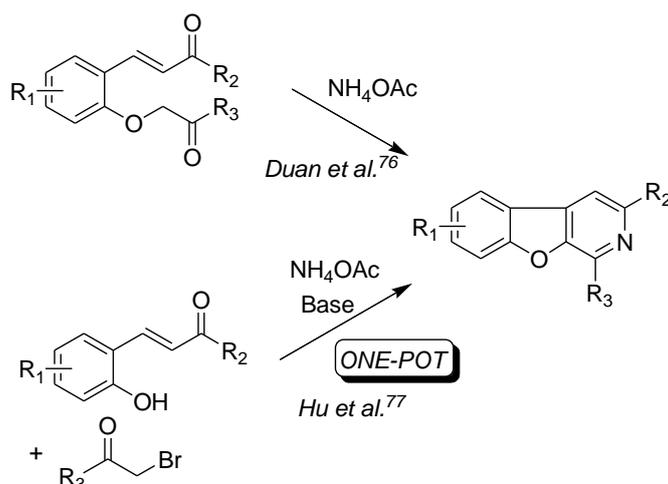


Schéma 12: Synthèse de benzofuopyridines selon Duan *et al.*⁷⁶ et version one-pot selon Hu *et al.*⁷⁷

En partant de dérivés *ortho*-hydroxycinnamiques *O*-acylés, Lee *et al.* ont pu exploiter la réaction de Wittig pour la préparation de benzofuranes substitués (**Schéma 13**).⁸⁰ De manière similaire aux versions précédentes, la réaction démarre par une addition de Michaël, cette fois-ci intermoléculaire, impliquant dans ce cas la tributylphosphine comme nucléophile externe. L'énolate ainsi formé est directement piégé par *O*-acylation à l'aide du chlorure d'acyle présent dans le milieu, et le sel de phosphonium correspondant est alors déprotoné pour fournir *in situ* un ylure de phosphonium qui est l'intermédiaire-clé de cette réaction en cascade. En effet, celui-ci est finalement converti en benzofurane *via* une réaction de Wittig intramoléculaire. Le caractère hautement sélectif de ce processus de Wittig intramoléculaire est à souligner car seule la formation du benzofurane a été observée, le furane trisubstitué également accessible n'ayant jamais été détecté.

⁷⁶ Duan, Y. *et al.* *Chin. J. Chem.* **2014**, *32*, 1103.

⁷⁷ Hu, J. *et al.* *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4885.

⁷⁸ Rao, Y. *et al.* *Green Chem.* **2014**, *16*, 2213.

⁷⁹ Brachwitz, K. *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 411.

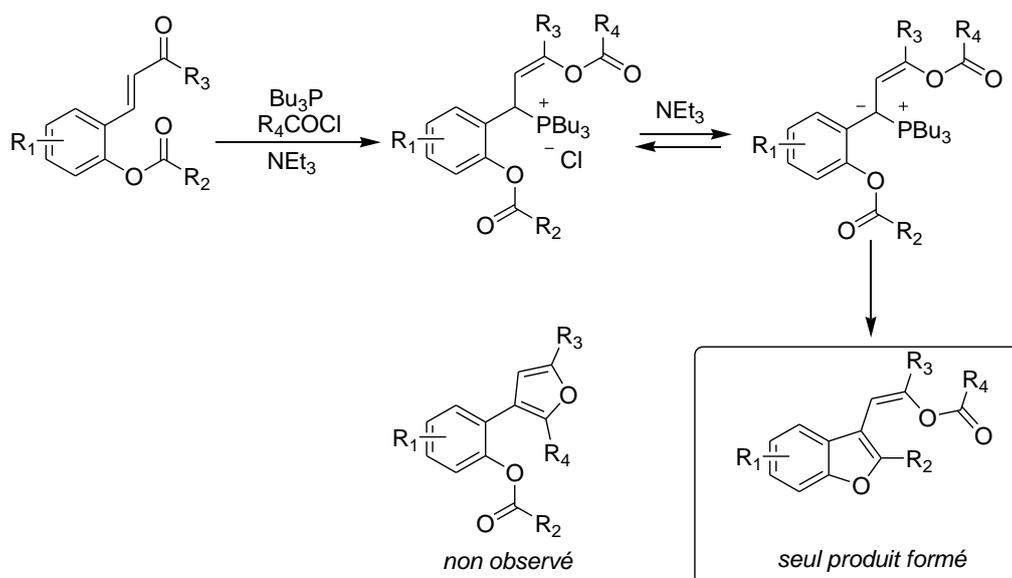


Schéma 13: Synthèse de benzofuranes 2,3-disubstitués à partir de cinnamates ortho-acyloxylés via une réaction de Wittig intramoléculaire.⁸⁰

Enfin, la construction efficace du squelette benzofurane a également été rapportée par pyrolyse sous vide ("Flash Vacuum Pyrolysis" ou FVP) d'*ortho*-allyloxycinnamates d'alkyles (**Schéma 14**).⁸¹ D'un point de vue mécanistique, cette réaction de cyclisation intramoléculaire se déroule de manière radicalaire où le substituant allyle joue le rôle de groupement partant et permet ainsi l'initiation de la réaction.

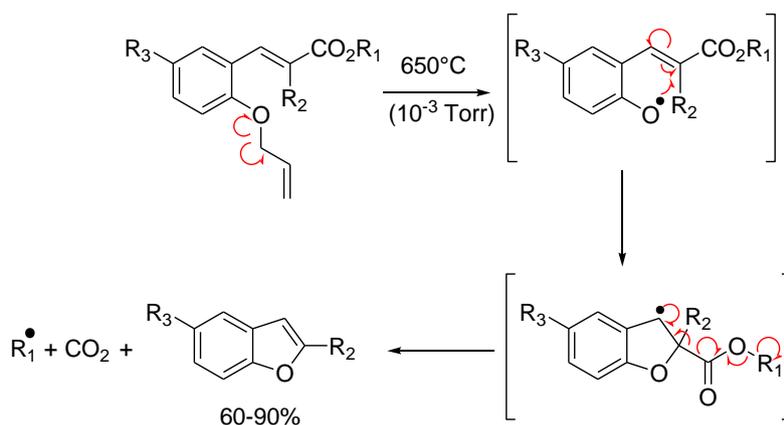


Schéma 14: Synthèse de benzofuranes par 'Flash Vacuum Pyrolysis' d'*ortho*-allyloxycinnamates d'alkyles.⁸¹

⁸⁰ Lee, Y.T. *et al. Chem. Commun.* **2012**, 48, 8135.

⁸¹ Black, M. *et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1997**, 2483.

II.1.2. Indoles

Tout comme les benzofuranes, les indoles constituent une famille importante de composés hétérocycliques dont le squelette caractéristique est rencontré dans un grand nombre de produits naturels et de molécules biologiquement actives. Le squelette indole est d'ailleurs l'analogue azoté du squelette benzofurane où l'atome d'oxygène du cycle furanique est remplacé par un atome d'azote. La première synthèse d'indoles substitués a été effectuée par Fischer et Jourdan dès 1883,^{82,83} et depuis, ce noyau hétéroaromatique bicyclique a été l'objet d'un grand nombre d'approches synthétiques.^{84,85} Parmi ces multiples approches, plusieurs font appel à des dérivés cinnamiques comme précurseurs acycliques, et plus particulièrement des cinnamates *ortho*-substitués par un atome d'halogène ou par des groupements amino, azoture et isonitrile. A noter que certaines méthodes développées pour la construction du squelette benzofurane ont été étendues à la préparation du squelette indole par cyclisation de dérivés cinnamiques porteur d'un atome d'azote en position *ortho* à la place d'un atome d'oxygène. C'est le cas de la méthode précédemment décrite dans la section II.1.1 (**Schéma 13**) reposant sur une réaction de Wittig intramoléculaire comme étape-clé.⁸⁰ Opatz *et al.* ont exploité avec succès la réaction de Strecker pour la construction du squelette indole à partir de cinnamates *ortho*-aminés (**Schéma 15**).⁸⁶

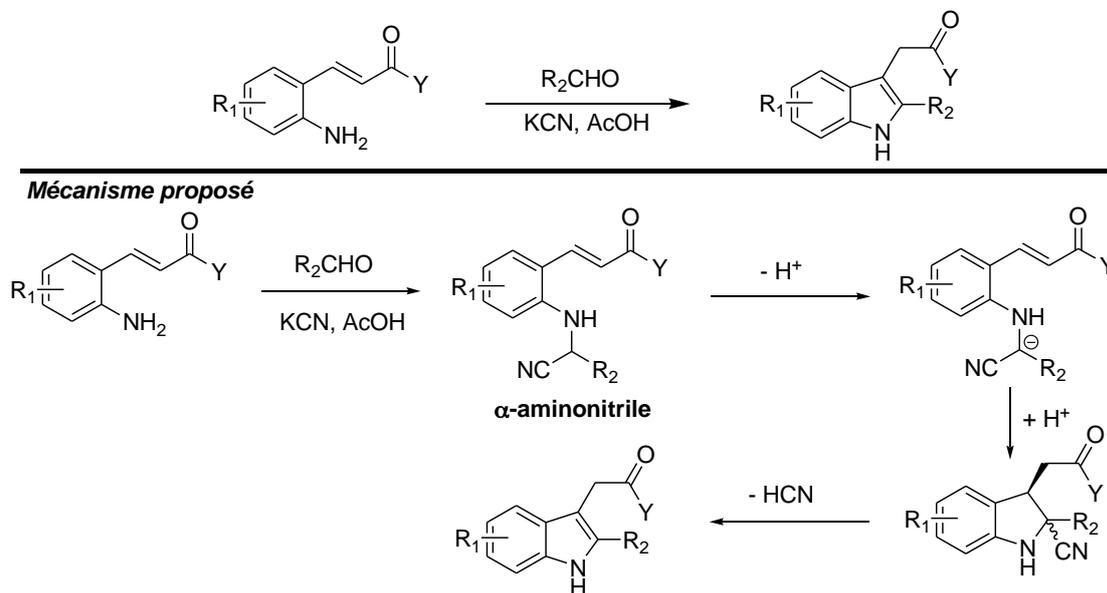


Schéma 15: Synthèse d'indoles à partir de cinnamates *ortho*-aminés via un α -aminonitrile comme intermédiaire-clé: conditions réactionnelles et mécanisme proposé.⁸⁶

⁸² Fischer, E. *et al. Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2241.

⁸³ Fischer, E. *et al. Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 559.

⁸⁴ Gribble, G. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1045.

⁸⁵ Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875.

⁸⁶ Opatz, T.; Ferenc, D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4473.

Des précurseurs de type cinnamates *ortho*-aminés ont également été exploités pour la synthèse en deux étapes de squelettes indoles 2-acylés (**Schéma 16**).⁸⁷ La première étape consiste en la *N*-sulfonylation du groupement amino du cinnamate dans des conditions standard. Lors de la seconde étape, le cinnamate *N*-sulfonylé est alors mis en réaction avec un agent alkylant en présence de carbonate de potassium, générant ainsi un intermédiaire cyclique de type indoline *via* une addition de Michaël intramoléculaire. Le brut réactionnel est finalement traité par du carbonate de césium pour fournir le squelette indole souhaité.

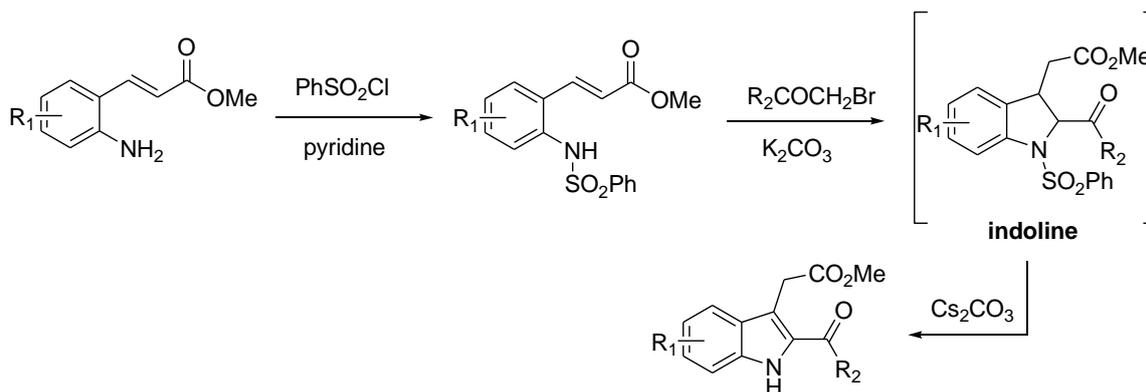


Schéma 16: Synthèse d'indoles 2-acylés à partir de cinnamates *ortho*-aminés via une indoline comme intermédiaire-clé.⁸⁷

Différents systèmes catalytiques à base de métaux de transition ont également permis la construction du squelette indole à partir de cinnamates *ortho*-aminés. D'une part, le catalyseur [Fe(F₂₀TPP)Cl] a permis à Liu *et al.* de développer une méthode efficace de construction d'indoles *via* une réaction de C-H amination intramoléculaire (**Schéma 17**).⁸⁸ Dans ce cas, la méthode exige l'emploi de PhI(OAc)₂ comme oxydant et de tamis moléculaire pour piéger toute trace d'humidité. Les auteurs ont rapporté des effets électroniques sur la cyclisation, à savoir que la cyclisation est plus efficace lorsque le noyau aromatique porte des substituants attracteurs (F, Cl, Br) plutôt que donneurs (OMe). Avec le même système catalytique, Liu *et al.* ont publié en parallèle une méthode analogue en utilisant cette fois des précurseurs de type *ortho*-azidocinnamates (**Schéma 17**).⁸⁹

⁸⁷ Nakao, K. *et al. Tetrahedron* **2003**, *44*, 7269.

⁸⁸ Liu, Y. *et al. Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 100.

⁸⁹ Liu, Y. *et al. Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6926.

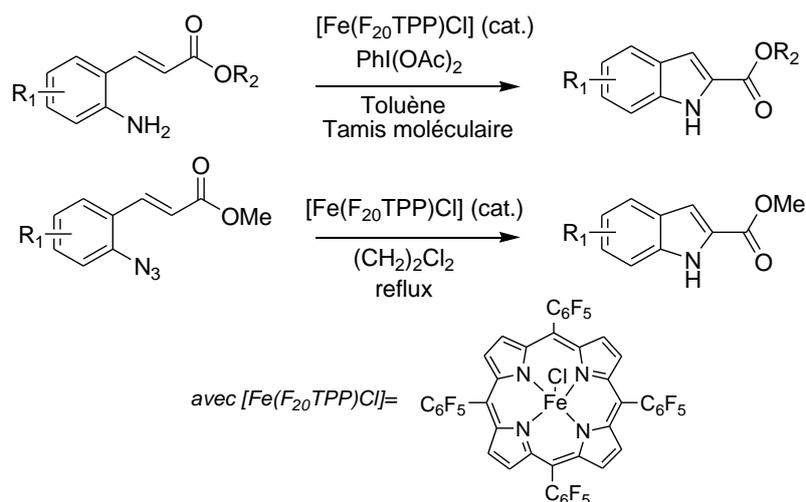


Schéma 17: Synthèse d'indoles 2-acylés à partir de cinnamates ortho-aminés et ortho-azidés par catalyse au Fe(III).^{88,89}

Une autre approche catalytique, cette fois-ci par le Cu(I), a été élaborée par Xiao *et al.*⁹⁰ A partir d'*ortho*-aminocinnamates bromés en position 2, une série d'indoles a ainsi été obtenue par amination intramoléculaire catalysée par l'iodure cuivreux en présence de DABCO. Cette réaction s'apparente à un couplage de Buchwald/Hartwig intramoléculaire dont le cycle catalytique proposé par les auteurs est résumé sur le **Schéma 18**.

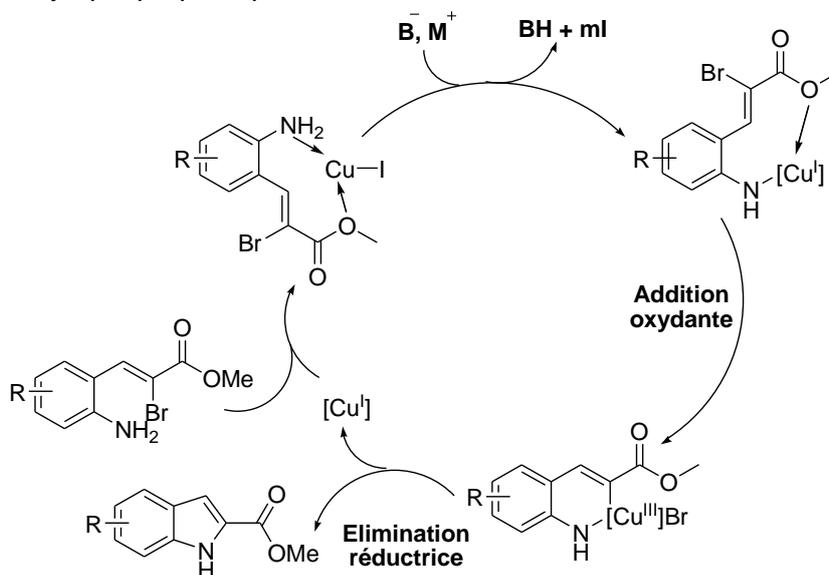


Schéma 18: Synthèse d'indoles 2-acylés à partir de cinnamates ortho-aminés par catalyse au Cu(I).⁹⁰

Dans le cas particulier des dérivés cinnamiques *ortho*-substitués par un groupement azoture, c'est surtout la voie photochimique qui a été exploitée pour conduire à des indoles. A titre d'exemple, Gairns *et al.* ont proposé un mécanisme réactionnel permettant de rendre

⁹⁰ Xiao, X. *et al. Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 2056.

compte de la formation photo-induite d'indoles à partir d'*ortho*-azidocinnamates (**Schéma 19**).⁶¹ Ce mécanisme implique tout d'abord le départ d'une molécule de diazote sous l'effet de l'irradiation pour donner un nitrène très réactif suivi d'une cyclisation, puis migration du substituant Y et enfin une tautomérisation assurant l'aromaticité de l'indole. Cette étude a d'ailleurs permis aux auteurs de classer certains substituants Y selon leur aptitude à la migration: SR > H > RCO > CO₂Et (avec > : 'migre plus facilement que').

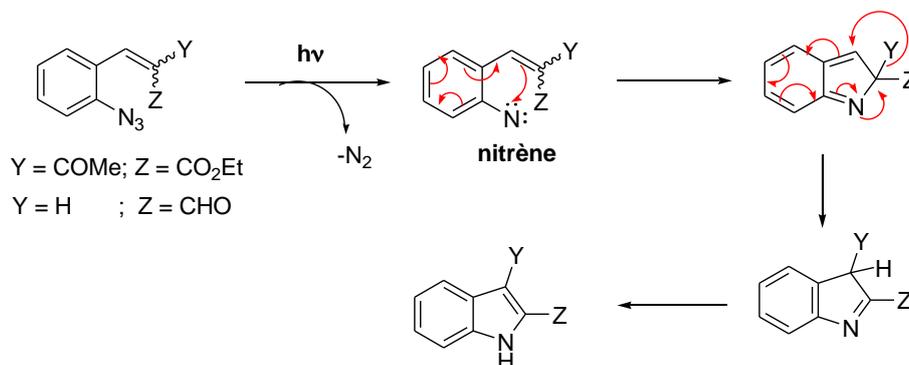
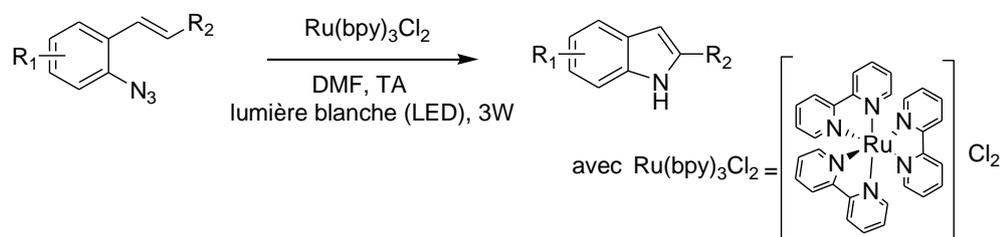


Schéma 19: Synthèse d'indoles à partir d'*ortho*-azidocinnamates par voie photochimique.⁶¹

Dans le même ordre d'idée, Xia *et al.* ont développé une méthode de synthèse d'indoles en irradiant des dérivés styryl-azides avec un rayonnement visible en présence de complexes de ruthénium comme photocatalyseur (**Schéma 20**).⁹¹



Mécanisme proposé:

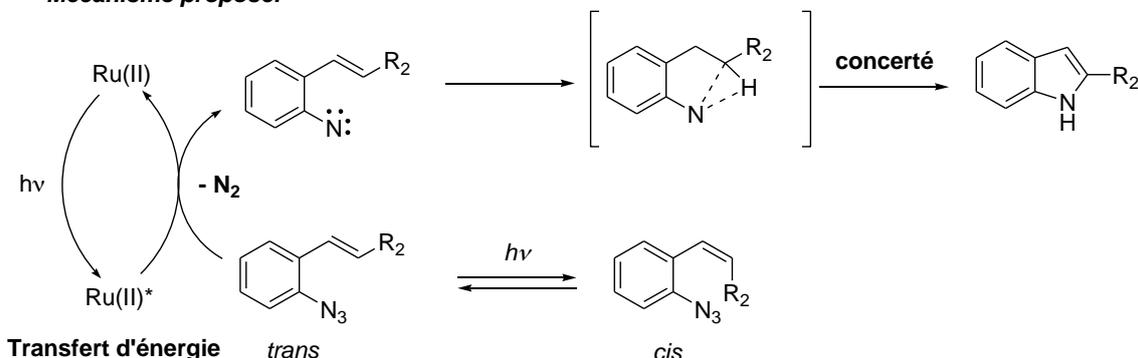


Schéma 20: Synthèse d'indoles à partir d'*ortho*-azidocinnamates par voie photochimique.⁹¹

⁹¹ Xia, X. D. *et al.* *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 2807.

Dans le cas particulier où $R_2 = \text{COPh}$, le réactif de départ mis en œuvre par les auteurs est un dérivé *ortho*-azidocinnamique qui donne l'indole correspondant selon le mécanisme décrit ci-dessous. Il s'agit d'une photocyclisation intramoléculaire qui peut s'effectuer à température ambiante et même avec le rayonnement solaire sans perte d'efficacité. La stéréochimie de la double-liaison joue un rôle essentiel car l'isomère *cis* ne permet pas la formation du squelette indole souhaité, sans doute pour des raisons stériques défavorisant l'étape-clé d'insertion du nitrène. Le squelette indole a également pu être construit à partir d'*ortho*-azidocinnamates en milieu superacide (**Schéma 21**).⁹² Le traitement de précurseurs *ortho*-azidocinnamates par l'acide triflique ou l'acide trifluoroacétique entraîne la protonation du groupe azoture qui, après élimination de diazote, conduit à la formation d'un intermédiaire-clé hautement réactif de type nitrénium, le cation nitrénium évoluant finalement vers le motif indole par cyclisation intramoléculaire.

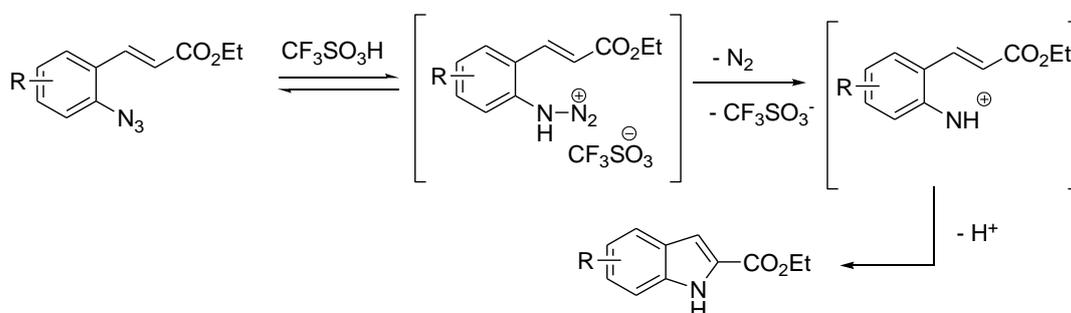


Schéma 21: Synthèse d'indoles à partir d'*ortho*-azidocinnamates en conditions superacides.⁹²

Des méthodes de construction d'indoles, impliquant des cinnamates autres que des *ortho*-amino- et *ortho*-azido-cinnamates, ont également été rapportées dans la littérature. Une procédure simple a ainsi été développée par Goriya *et al.* pour la préparation d'indoles à partir d'*ortho*-bromocinnamates (**Schéma 22**).⁹³ Cette méthode consiste en une séquence "one-pot" impliquant trois réactions successives: i) une substitution nucléophile aromatique catalysée par l'iodure cuivreux permettant l'échange du Br en groupe azido, ii) conversion du groupe azido en nitrénoïde de cuivre, et enfin iii) cyclisation *via* une étape de C-H amination intramoléculaire.

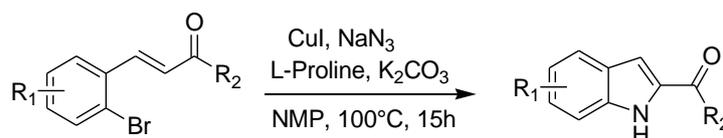


Schéma 22: Synthèse d'indoles 2-acylés à partir d'*ortho*-bromocinnamates par catalyse au Cu(I).⁹³

⁹² De Carvalho, M. *et al.* *J. Brazil. Chem. Soc.* **1999**, *10*, 415.

⁹³ Goriya, Y. *et al.* *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7790.

Deux exemples impliquant des cinnamates *ortho*-substitués par un groupement isonitrile ont également été rapportés. Le premier exemple a été rapporté par Zhang *et al.*⁹⁴ qui ont fait appel à un réactif trifluorométhylant à base d'iode hypervalent appelé "réactif de Togni"⁹⁵ pour obtenir des indoles trifluorométhylés en position 2 (**Schéma 23**). Cette réaction fait appel à un mécanisme radicalaire et suivant les conditions opératoires, deux types d'indoles 2-trifluorométhylés ont été obtenus, à savoir des squelettes indoles porteurs d'un ou deux groupes trifluorométhyles.

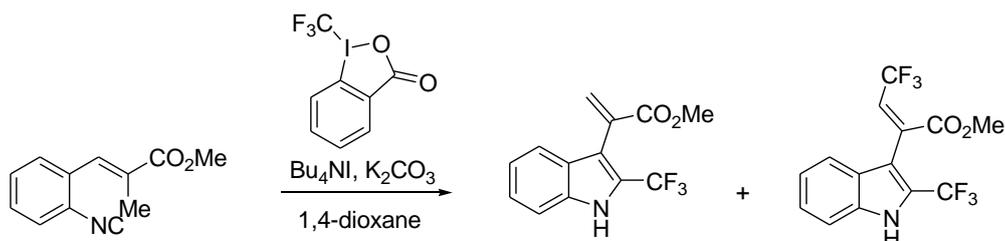


Schéma 23: Synthèse d'indoles 2-trifluorométhylés à partir de cinnamates *ortho*-substitués par un groupement isonitrile.⁹⁴

Dans le second exemple, une approche radicalaire similaire a été adoptée par Gim *et al.* pour synthétiser des acides alkoxyindoles-3-acétiques pouvant servir à la préparation de ligands PPAR γ/δ (Peroxisome Proliferators-Activated Receptors) qui jouent le rôle d'agonistes pour 3 types de récepteurs nucléaires : PPAR $\alpha\gamma\delta$ (**Schéma 24**).⁹⁶

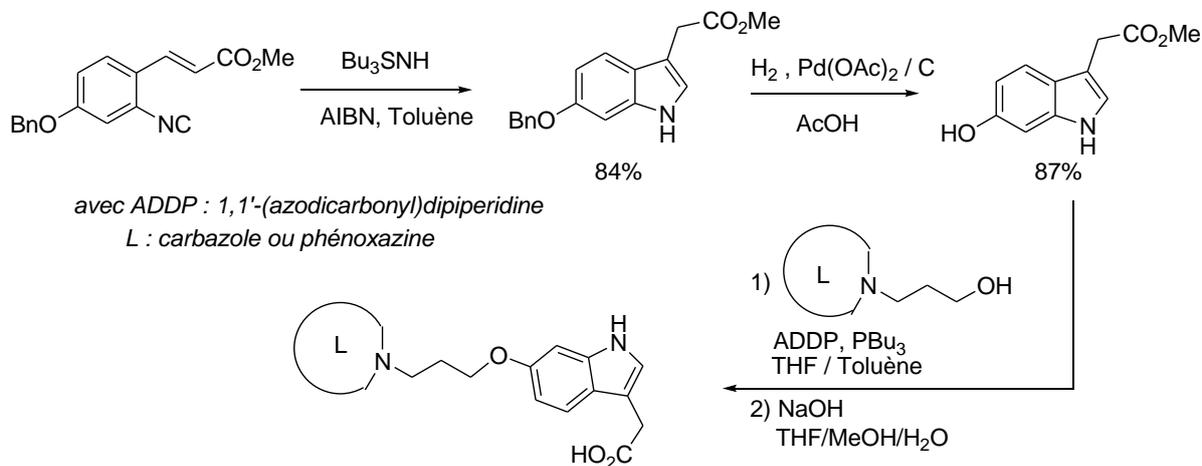


Schéma 24: Synthèse d'indoles à partir de cinnamates *ortho*-substitués par un groupement isonitrile.⁹⁶

La synthèse en trois étapes d'un ligand est résumée sur le même schéma. Le squelette indole est préparé lors de la première étape à partir d'un dérivé cinnamique *ortho*-substitué par un groupement isonitrile en le traitant par l'hydru de tributylétain en présence d'AIBN.

⁹⁴ Zhang, B.; Studer, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1216.

⁹⁵ Matoušek, V. *et al. J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6763.

⁹⁶ Gim, H. J. *et al. Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 513.

Après déprotection de la fonction phénol lors de la deuxième étape, l'indole est ensuite équipé d'une unité carbazole ou phénoxazine *via* une réaction de Mitsunobu puis finalement fournir le ligand désiré après hydrolyse basique.

II.1.3. Indazoles

Les indazoles constituent une famille d'hétérocycles aromatiques comprenant dans leurs structures deux atomes d'azote. Comme les familles précédemment traitées (benzofurane et indole), ces squelettes présentent également un intérêt du fait de leurs activités biologiques marquées telles que leurs propriétés anti-VIH,⁹⁷ anticancéreuses⁹⁸ et antimicrobiennes.⁹⁹ La synthèse d'indazoles par cyclisation de dérivés cinnamiques *ortho*-fonctionnalisés a néanmoins été très peu décrite dans la littérature jusqu'à présent.

En 1957, Ainsworth *et al.* ont tenté de préparer un indazole analogue à la 5-hydroxytryptamine (ou sérotonine) en vue d'améliorer ses propriétés pharmacologiques (Figure 6).^{100,101}

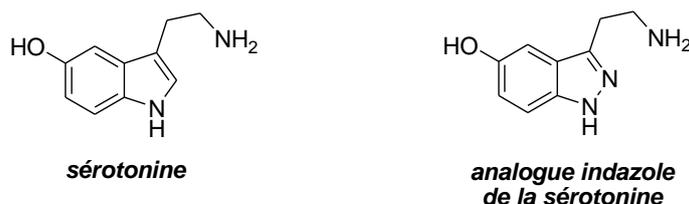


Figure 6: Structure de la sérotonine et de son analogue de type indazole.

Le **Schéma 25** décrit la voie de synthèse mise au point par les auteurs utilisant un *ortho*-aminocinnamate comme précurseur et impliquant comme étape-clé la cyclisation d'un intermédiaire de type *ortho*-iminocinnamate.¹⁰⁰ Les tests pharmacologiques conduits sur l'indazole formé ont montré que le profil pharmacologique de la sérotonine n'est malheureusement pas amélioré en passant à cet analogue azoté.

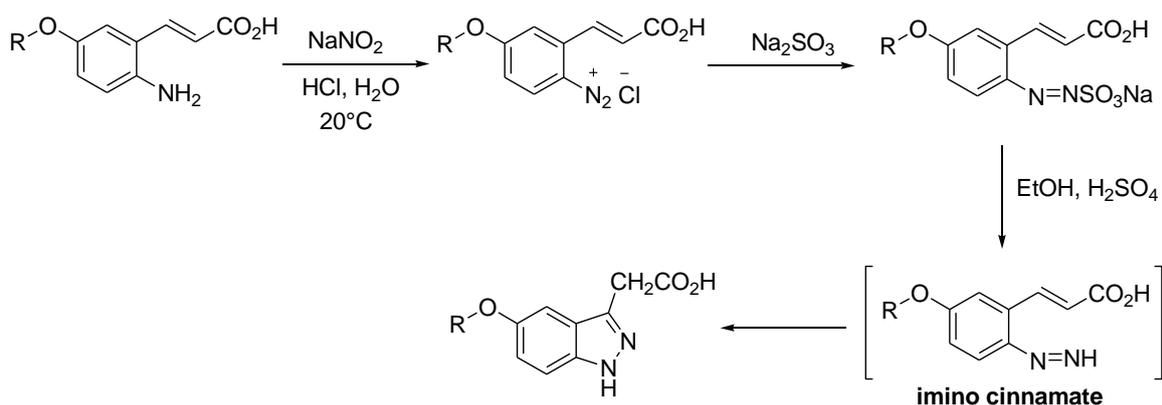
⁹⁷ Rodgers, J. D. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2919.

⁹⁸ Yakaiah, T. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 3445.

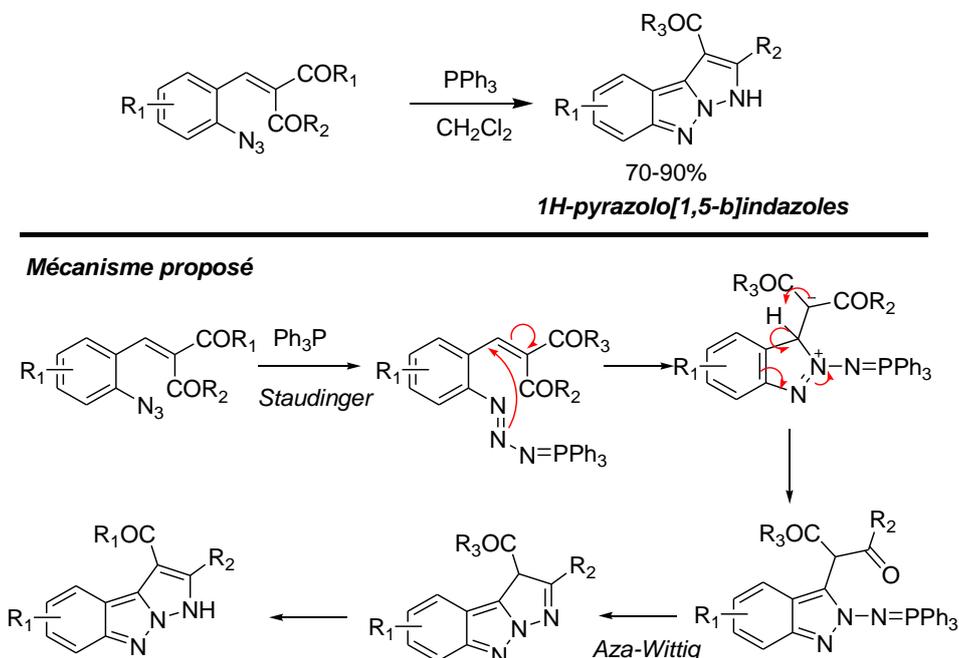
⁹⁹ Minu, M. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 2960.

¹⁰⁰ Ainsworth, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 5245.

¹⁰¹ Ainsworth, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 967.



Plus récemment, d'autres auteurs ont exploité les réactions de Staudinger et d'aza-Wittig pour synthétiser des indazoles à partir d'ortho-azidocinnamates (**Schéma 26**).^{62,102}



II.2. VERS DES BENZOHÉTÉROCYCLES A 6 CHAINONS

Plusieurs familles de benzohétérocycles à six chaînons ont été synthétisées par cyclisation de cinnamates *ortho*-fonctionnalisés. La nature du cycle formé dépend essentiellement du substituant en position *ortho* du dérivé cinnamique et des conditions opératoires mises en jeu (utilisation de catalyseurs, chauffage, irradiation...). Les produits hétérocycliques formés peuvent comprendre dans leurs systèmes cycliques un seul

¹⁰² Molina, P. et al. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7599.

hétéroatome tels que les coumarines, les 2-quinolones et les quinoléines ou plusieurs hétéroatomes tels que les quinazolines et les benzothiazines (**Figure 7**).

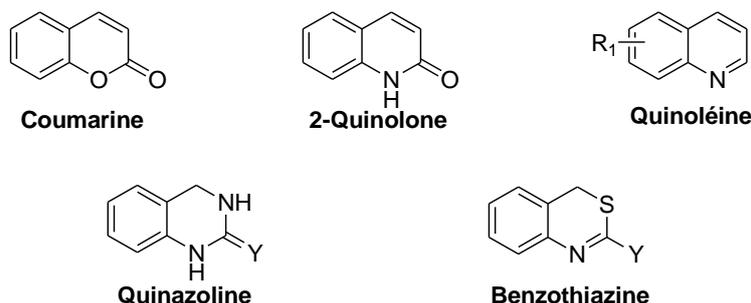


Figure 7: Squelettes coumarine, 2-quinolone, quinoléine, sels de quinazoline et benzothiazine.

II.2.1. Coumarines

Le squelette coumarine a été identifié dans un grand nombre de substances naturelles du monde végétal.⁵⁸ Les coumarines ont été largement étudiées eu égard à leurs activités anticancéreuses^{103,104} et anti-VIH^{105,106} ainsi qu'à leurs propriétés photophysiques.^{107,108} D'un point de vue synthétique, le squelette coumarine a été construit *via* différentes approches – photochimique, thermique et chimique – impliquant la cyclisation de précurseurs *ortho*-hydroxycinnamates, l'approche photochimique étant de loin la plus utilisée.

II.2.1.1. Approche photochimique

Divers travaux ont été consacrés à l'étude mécanistique et cinétique de la photocyclisation d'*ortho*-hydroxycinnamates en fonction du pH, du solvant, de la nature et de la position des substituants aussi bien sur le noyau aromatique que sur la chaîne latérale, ... (**Schéma 27**). D'un point de vue mécanistique, la construction photo-assistée du squelette coumarine se déroule en deux temps : i) un évènement photochimique consistant à la photoisomérisation (E) (Z) de la double-liaison C=C suivi, ii) d'un évènement purement chimique correspondant à une réaction de lactonisation.^{31,109,110}

¹⁰³ Hecht, S. S. *et al. Cancer Lett.* **1999**, 137, 123.

¹⁰⁴ Wang, C. J. *et al. Cancer Lett.* **2002**, 183, 163.

¹⁰⁵ Kucherenko, A. *et al. Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5475.

¹⁰⁶ Palmer, C. J.; Josephs, J. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 3135.

¹⁰⁷ Andres, J.; Chauvin, A. S. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, 15, 15981.

¹⁰⁸ Zhao, Y. R. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4653.

¹⁰⁹ Cho, S. Y. *et al. Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4769.

¹¹⁰ Duan, X. Y. *et al. Photochem. Photobiol. Sci.* **2012**, 11, 593.

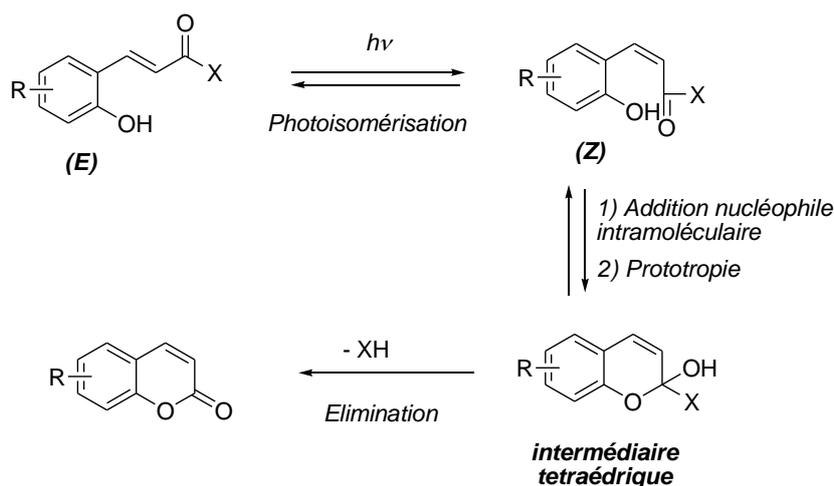


Schéma 27: Mécanisme de photoconversion d'un ortho-hydroxycinnamate en coumarine.

D'après plusieurs auteurs, la lactonisation coumarinique s'effectue *via* la formation d'un intermédiaire tétraédrique (**Schéma 27**).¹¹¹⁻¹¹³ Sur la base d'études cinétiques réalisées par spectrophotométrie, il a été établi que plusieurs facteurs ont une influence sur la formation de cet intermédiaire:

- Effet du pH: Hershfield *et al.* ont étudié par spectrophotométrie la cinétique de la réaction de lactonisation de divers acides *ortho*-hydroxycinnamiques en fonction du pH (0-7) et ont pu mettre en évidence la formation, selon le pH, de trois types d'intermédiaires tétraédriques (T^+ , T^0 et T^-) qui imposent la vitesse de la réaction de cyclisation (**Schéma 28**).¹¹²

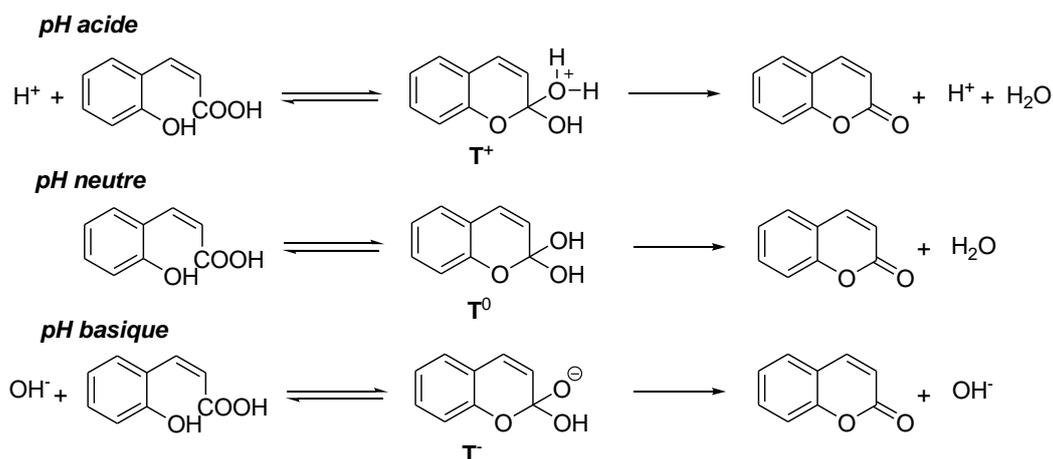


Schéma 28: Effet du pH sur la nature des intermédiaires tétraédriques impliqués dans l'étape de lactonisation.¹¹²

¹¹¹ Hershfield, R.; Schmir, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7359.

¹¹² Hershfield, R.; Schmir, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8032.

¹¹³ McClelland, R. A. *et al. Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 2260.

- Effet du motif de substitution: Gagey *et al.* ont synthétisé une série de treize *ortho*-hydroxycinnamates qui diffèrent entre eux par leur motif de substitution au niveau du cycle aromatique et de la double-liaison.³¹ Des relations structure-propriété ont été établies concernant leur cinétique de photocyclisation, leur stabilité thermique et leur solubilité dans l'eau pour des applications biologiques.

Dans ce contexte, les *ortho*-hydroxycinnamates suscitent depuis une quinzaine d'années un grand intérêt dans la communauté scientifique du fait du nombre important d'applications de leur potentiel photocyclisable dans des domaines variés, allant de la chimie à la biologie en passant par l'imagerie optique. Dans la suite de cette section, nous allons illustrer cet engouement par divers exemples représentatifs :

- Applications comme groupe protecteur photolabile: l'utilisation de la lumière comme mode de déprotection présente plusieurs avantages évidents par rapport à des conditions chimiques classiques de déprotection mettant généralement en jeu des catalyseurs acides, des oxydants, des réducteurs...¹¹⁴ Dans ce cadre, le résidu *ortho*-hydroxycinnamoyle a été développé comme groupe protecteur photolabile de diverses fonctions, et particulièrement les alcools et les amines. Wang *et al.* ont décrit la version amine en protégeant cette fonction sous forme d'*ortho*-hydroxycinnamide, l'étape de déprotection étant réalisée par simple irradiation à 365 nm (**Schéma 29**).^{115,116}

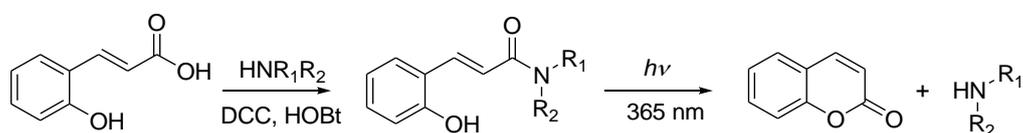


Schéma 29: Le résidu *ortho*-hydroxycinnamoyle comme groupe protecteur photolabile d'amines.^{115,116}

Plus récemment, Duan *et al.* ont développé deux résidus *ortho*-hydroxycinnamoyles comme groupes protecteurs photolabiles et hydrosolubles d'alcools pour pouvoir fixer puis libérer par photoexcitation des substances biochimiques comportant une fonction alcool telles que les sucres, enzymes, précurseurs lipidiques,... (**Schéma 30**).¹¹⁰ Les deux groupes protecteurs ont été évalués avec l'éthanol comme alcool modèle et se sont avérés particulièrement efficaces en milieu aqueux, la libération de l'alcool étant quantitative et rapide par simple irradiation à 350 nm.

¹¹⁴ Klàn, P. *et al. Chem. Rev.* **2013**, 113, 119.

¹¹⁵ Wang, B. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 945.

¹¹⁶ Wang, B.; Zheng, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45, 715.

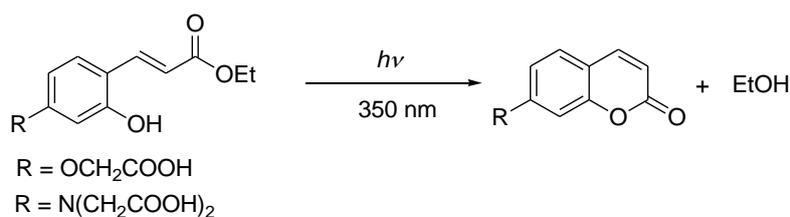


Schéma 30: Deux résidus ortho-hydroxycinnamoyles comme groupes protecteurs photolabiles et hydrosolubles d'alcools.¹¹⁰

- Applications en imagerie par fluorescence: la photoactivation d'*ortho*-hydroxycinnamates, initialement non ou faiblement fluorescents (état OFF), en coumarines, reconnues pour leurs propriétés de fluorescence (état ON), est un outil chimique particulièrement attrayant, exploitable notamment en imagerie par fluorescence. Cette propriété d'interrupteur moléculaire a ainsi été utilisée à de nombreuses reprises. A titre d'exemple, Cho *et al.* ont préparé par 'spin coating' divers films à base de poly(méthylmétacrylate) et d'*ortho*-hydroxycinnamates, puis ont examiné leur comportement photochimique. La photoactivation des films ainsi formés s'est déroulée avec succès, conduisant à un état de fluorescence ON qui a été confirmé par imagerie de fluorescence (**Figure 8**).¹⁰⁹

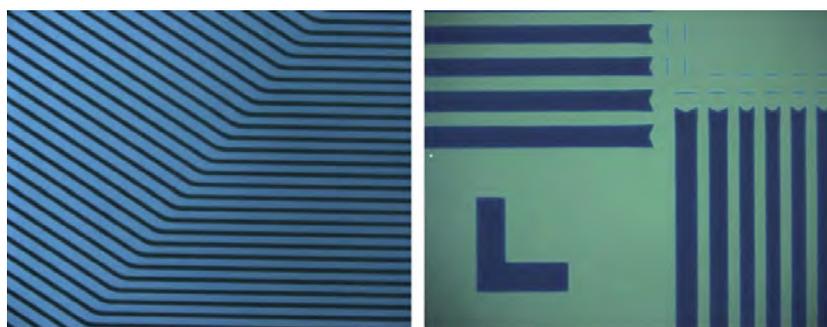


Figure 8: Imagerie de fluorescence après photoactivation de films chargés en ortho-hydroxycinnamates.¹⁰⁹

Pour aller plus loin et afin d'exploiter les *ortho*-hydroxycinnamates pour l'imagerie biologique, l'équipe de Jullien a évalué le potentiel photoactivable d'une série d'*ortho*-hydroxycinnamates sous régime biphotonique,¹¹⁷ qui est un régime beaucoup plus adapté aux échantillons biologiques que le régime monophotonique, notamment en termes de toxicité et profondeur de pénétration.^{31,54,55} En effet, du fait des longueurs d'onde élevées associées à ce type d'excitation, la microscopie biphotonique de fluorescence est une technique d'imagerie permettant l'étude d'échantillons biologiques en profondeur sans les perturber ni les dégrader.^{118,119} L'ensemble des résultats obtenus a clairement démontré l'efficacité des *ortho*-hydroxycinnamates quant à leur potentiel photoactivable sous régime biphotonique et

¹¹⁷ Furuta, T. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, 96, 1193.

donc quant à leur potentiel pour l'imagerie biologique.^{31,54,55} Pour illustration, le 3,5-dibromo-2,4-dihydroxycinnamate d'éthyle, un *ortho*-hydroxycinnamate aux profils photophysique et biologique prometteurs, a été photoactivé avec succès dans un embryon de poisson zèbre en régime biphotonique (**Schéma 31**).⁵⁴ L'absorption de la lumière entraîne le décaage de la molécule d'éthanol dans la cellule ciblée et la concentration de l'éthanol libéré mesurée par l'intensité de fluorescence émise par la coumarine générée.

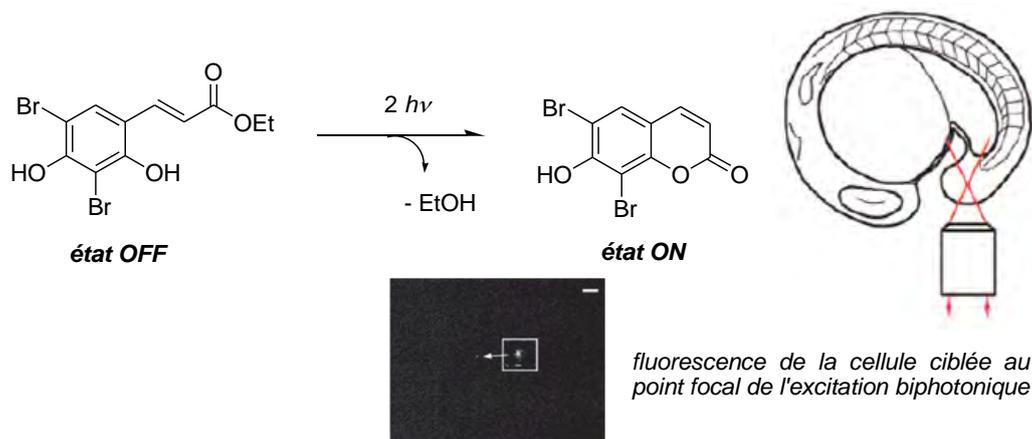


Schéma 31: Photoactivation *in vivo* d'un *ortho*-hydroxycinnamate en régime biphotonique.⁵⁴

- Applications en pharmacologie: si une molécule d'intérêt biologique est acylée par un résidu acyle de type *ortho*-hydroxycinnamoyle, la photoactivation d'un tel hybride permet de libérer simultanément et de manière contrôlée la molécule d'intérêt mais aussi une coumarine fluorescente témoignant ainsi de l'efficacité de la libération. Ce type d'outil de délivrance de molécules bioactives est particulièrement attrayant et a été exploité à plusieurs reprises. L'équipe de Porter a été pionnière dans cette approche en l'appliquant avec succès à certaines enzymes.^{30,53,120-126} Dans le cas de la thrombine qui est une enzyme jouant un rôle-clé dans les processus de coagulation, ils ont ainsi montré que l'activité de cette enzyme est i) inhibée lorsqu'elle est acylée par un résidu *ortho*-hydroxycinnamoyle, puis ii) restaurée par simple photoactivation (**Schéma 32**).¹²³ Ceci leur a permis de déclencher à volonté des réactions de coagulation du plasma aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*.

¹¹⁸ Zipfel, W. R. *et al. Nat. Biotechnol.* **2003**, 21, 1369.

¹¹⁹ Pawlicki, M. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3244.

¹²⁰ Porter, N. A.; Bruhn, J. D. *Photochem. Photobiol.* **1990**, 51, 37.

¹²¹ Porter, N. A. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7716.

¹²² Porter, N. A. *et al. J. Photochem. Photobiol.* **1997**, 38, 61.

¹²³ Koenigs, P. M. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9371.

¹²⁴ Thuring, J. W. *et al. Biochemistry* **2002**, 41, 2002.

¹²⁵ Porter, N. A.; Bruhn, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7616.

¹²⁶ Stoddard, B. L. *et al. Biochemistry* **1990**, 29, 8042.

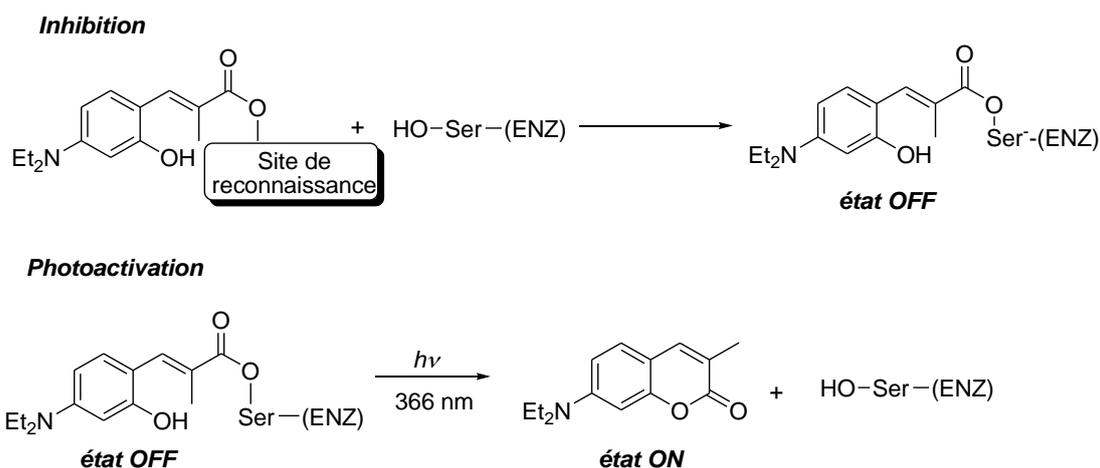


Schéma 32: Inhibition et photoactivation d'une enzyme au moyen d'un ortho-hydroxycinnamate.¹²³

Toujours dans le contexte pharmacologique, les *ortho*-hydroxycinnamates ont récemment été exploités comme espaceur photoactivable d'outils chimiques destinés à retenir par affinité des protéines cibles (**Schéma 33**).^{127,128}

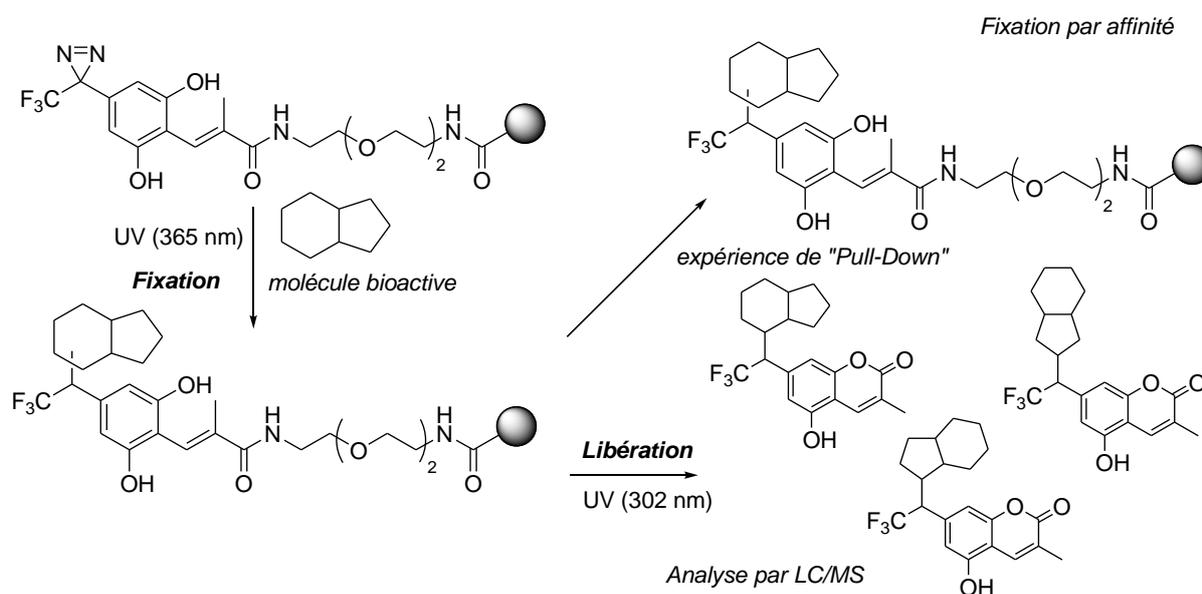


Schéma 33: Exploitation du caractère photoactivable du motif ortho-hydroxycinnamoyle pour la purification/identification de protéines cibles.¹²⁷

Ces outils ont été développés soit pour purifier une protéine d'intérêt, soit pour étudier la relation structure-fonction entre un ligand d'affinité et une protéine ou bien encore pour réaliser des expériences de "Pull-Down" permettant d'identifier des protéines cibles pour une

¹²⁷ Suzuki, T. *et al. Bioconj. Chem.* **2015**, *26*, 389.

¹²⁸ Tomohiro, T. *et al. Bioconj. Chem.* **2011**, *22*, 315.

molécule donnée. Suzuki *et al.* ont préparé des supports d'affinité à base d'*ortho*-hydroxycinnamates liés à un motif diazirine permettant l'immobilisation de petites molécules bioactives par irradiation à 365 nm, le décrochage du support solide étant réalisé de manière hautement sélective par photoactivation du résidu *ortho*-hydroxycinnamoyle par irradiation à 365 nm.¹²⁷

II.2.1.2. Approches thermique et catalytique

Des approches autres que photochimiques ont été décrites dans la littérature pour construire le squelette coumarine à partir d'*ortho*-hydroxycinnamates. Parmi celles-ci, des méthodes cyclisantes thermique¹²⁹⁻¹³³ et catalytique¹³⁴⁻¹³⁶ sont rapportées dans la littérature.

- *Approche thermique*

Audisio *et al.* ont développé une méthode efficace pour la synthèse de coumarines 3-bromées *via* une réaction one-pot 3-composés impliquant un ylure de phosphonium, du *N*-bromosuccinimide et un salicylaldéhyde (**Schéma 34**).¹²⁴ Après bromation de l'ylure de phosphonium, le réactif de Wittig bromé ainsi généré *in situ* est alors mis en réaction avec le salicylaldéhyde et chauffé à 80°C dans le diphenyl éther. L'*ortho*-hydroxycinnamate de méthyle bromé intermédiaire n'est pas isolé mais chauffé à reflux pour finalement fournir le squelette coumarine désiré avec des rendements tout à fait acceptables. Les auteurs ont également étendu la méthode à la préparation de coumarines 3-chlorées et 3-iodées mais avec des performances beaucoup moins intéressantes.

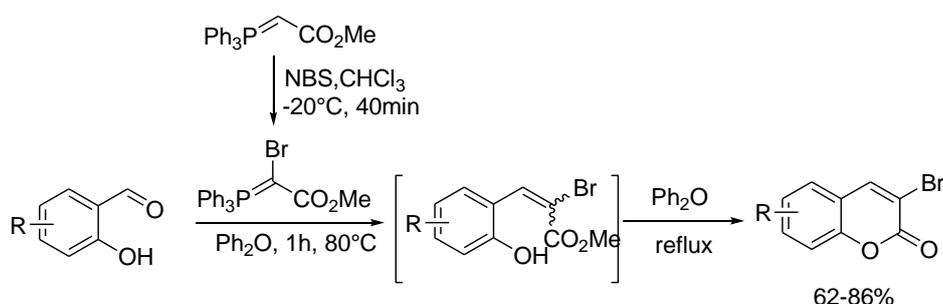


Schéma 34: Synthèse de coumarines 3-bromées à partir d'*ortho*-hydroxycinnamates par voie thermique.¹²⁴

¹²⁹ Audisio, D. *et al. Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1046.

¹³⁰ Cartwright G. A.; McNab, H. *J. Chem. Research (S)* **1997**, 296.

¹³¹ Coudert, G. *J. Heterocyclic. Chem.* **1989**, 26, 193.

¹³² Guillaumet, G. *Eur. J. Med. Chem.* **1990**, 25, 45.

¹³³ Zubia, E. *et al. Tetrahedron* **1992**, 48, 4239.

¹³⁴ Barancelli, D. A. *et al. Org. Lett.* **2012**, 14, 6036.

¹³⁵ Battistuzzi, G. *et al. Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 308.

¹³⁶ Yang, Y. *et al. Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 3809.

Cartwright *et al.* ont montré qu'il est possible de préparer de manière efficace le squelette coumarine *via* FVP d'*ortho*-hydroxycinnamates.¹³⁰ Les auteurs ont d'ailleurs proposé un mécanisme pour cette réaction qui est résumé sur le **Schéma 35**. De façon similaire, Guillaumet *et al.* ont chauffé à 240°C sous argon une série d'*ortho*-hydroxycinnamates dans un appareil de sublimation.^{131,132} Selon cette procédure, les coumarines correspondantes ont été obtenues après recristallisation avec d'excellents rendements.

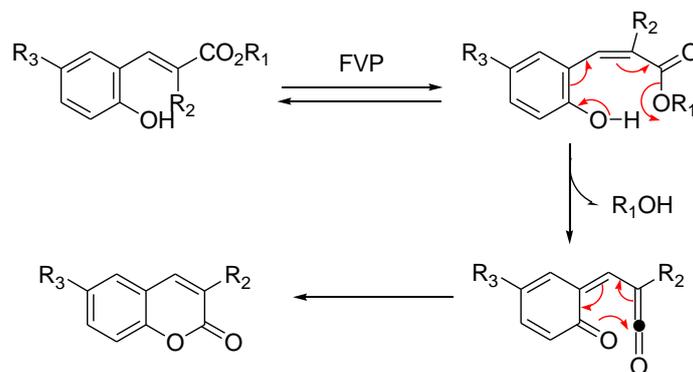


Schéma 35: Synthèse de coumarines à partir d'*ortho*-hydroxycinnamates par FVP.¹³⁰

- *Approche catalytique*

Les 4-arylcoumarines connus sous le nom de "néoflavones" constituent une classe intéressante de produits naturels à potentiel thérapeutique et de ce fait, ce motif a été l'objet de diverses approches synthétiques.^{137,138} La construction du squelette 4-arylcoumarine a également été réalisée à partir d'*ortho*-hydroxycinnamates *via* des méthodes pallado-catalysées.

D'une part, Baranchelli *et al.* ont mis au point une méthode simple de formation de 4-arylcoumarines *via* l'arylation de type Heck-Matsuda d'*ortho*-hydroxycinnamates (**Schéma 36a**).¹³⁴

Dans des conditions simples impliquant le diacétate de palladium comme catalyseur, un sel d'aryldiazonium comme agent arylant et le carbonate de calcium comme base, toute une série de 4-arylcoumarines a été obtenue de manière efficace. D'autre part, Yang *et al.* ont rapporté une méthode analogue en présence de sels de diaryliodonium à la place de sels d'aryldiazonium (**Schéma 36b**).¹³⁶

¹³⁷ Alberico, D.; Scott, M. E. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174.

¹³⁸ Hassan, J. *et al. Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.

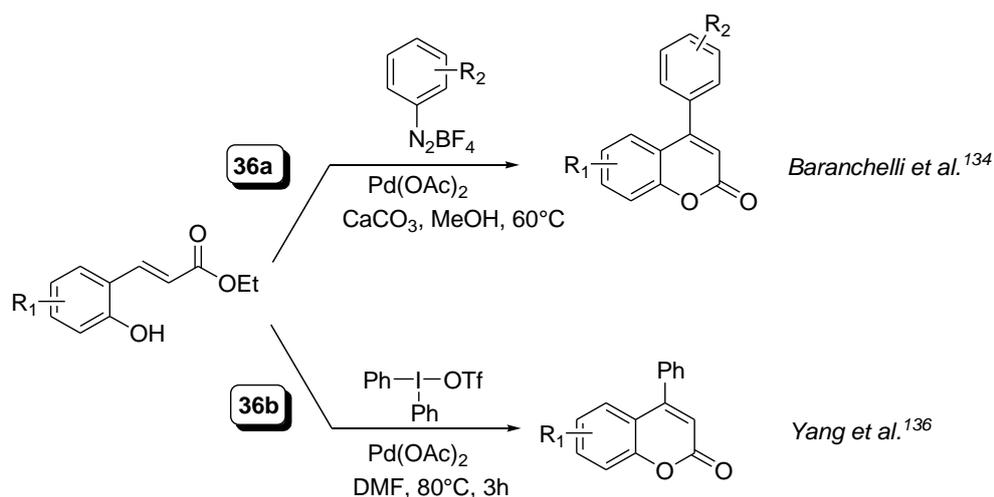


Schéma 36: Synthèse de 4-arylcoumarines à partir d'ortho-hydroxycinnamates par catalyse au palladium.^{134,136}

II.2.2. 2-Quinolones

Le squelette 2-quinolone (**Figure 7**) a également été largement rapporté dans la littérature en raison de son abondance naturelle dans des produits bioactifs.¹³⁹⁻¹⁴¹ De par leur réactivité chimique remarquable, les 2-quinolones sont également des intermédiaires de synthèse très intéressants pour la préparation d'autres composés importants, comme par exemple les 2-chloro-¹⁴² et 2-triflyl-quinoléines.¹⁴³ En effet, les 2-chloro- et 2-triflylquinoléines peuvent servir à la préparation d'un grand nombre d'autres dérivés de la quinoléine, notamment *via* leur utilisation comme partenaires de couplage catalysé par des métaux de transition. D'un point de vue structurel, les 2-quinolones s'apparentent aux coumarines, à la différence qu'elles sont engagées dans un équilibre tautomère (**Schéma 37**).

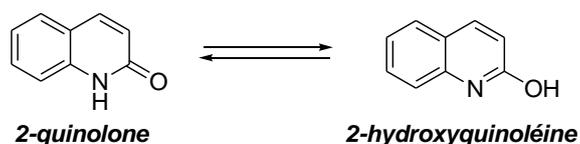


Schéma 37: Equilibre tautomère des 2-quinolones.

D'un point de vue synthétique, deux types de cinnamates *ortho*-fonctionnalisés ont été exploités pour la construction du squelette 2-quinolone, à savoir des *ortho*-nitro- et des *ortho*-amino-cinnamates (**Schéma 38**).

¹³⁹ Freeman, G. A. et al. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5923.

¹⁴⁰ Venet, M.; End, D. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 1095.

¹⁴¹ Li, Q. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2033.

¹⁴² Anzini, M. et al. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 1809.

¹⁴³ Cacchi, S. et al. *Synlett* **1997**, 1400.

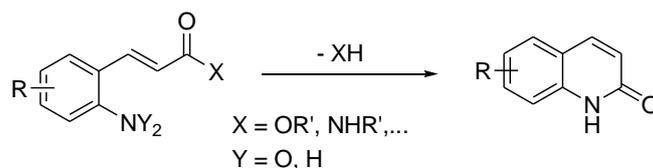
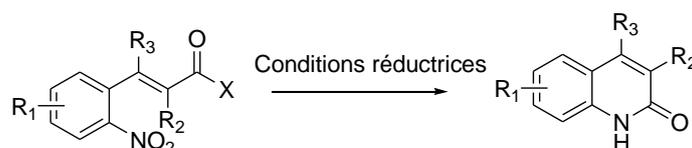


Schéma 38: Synthèse de 2-quinolones à partir d'ortho-nitro- et d'ortho-amino-cinnamates.

Le **Tableau 1** résume tout d'abord diverses conditions opératoires et les rendements obtenus pour quelques exemples de transformations d'ortho-nitrocinnamates en 2-quinolones, selon une approche réductrice cyclisante (**Tableau 1**).



Entrée	X	R ₁	R ₂	R ₃	Conditions réductrices	Rdt (%)	Réf
1	OEt	H	CO ₂ Et	H	H ₂ /Ni de Raney	63	63
2	OMe	H	H	H	CO/ Ru ₃ (CO) ₁₂	39	144
3	OMe	H	H	H	CO/ Rh ₆ (CO) ₁₆	24	144
4	OEt	H	CO ₂ Et	OH	NaBH ₄ / Pd-C	70	64,145
5	OEt	4,5-F	CO ₂ Et	OH	NaBH ₄ / Pd-C	72	64,145
6	OEt	H	CO ₂ Et	H	AcOH/Fe	66	146
7	OEt	4-Cl	CO ₂ Et	H	AcOH/Fe	68	147

Tableau 1: Synthèse de 2-quinolones à partir d'ortho-nitrocinnamates par réduction cyclisante.^{63,64,144-147}

L'examen des valeurs des rendements obtenus avec divers substituants aussi bien sur le noyau aromatique que sur la double liaison permet de remarquer que:

- les meilleurs rendements sont obtenus en utilisant le mélange NaBH₄ / Pd-C comme réducteur (entrées 4 et 5, **Tableau 1**),
- le substituant R₁ fixé sur le noyau aromatique a une influence peu significative sur le rendement de la réaction (entrée 4 vs 5 et entrée 6 vs 7, **Tableau 1**),

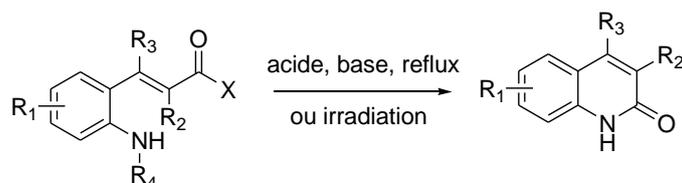
¹⁴⁴ Crotti, C. et al. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1986**, 10, 784.

¹⁴⁵ Jung, J. C. et al. *J. Heterocyclic Chem.* **2003**, 40, 617.

¹⁴⁶ Shi, J. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 1187.

¹⁴⁷ Yoshikawa, K. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 8221.

De même, les *ortho*-aminocinnamates sont capables de se cycliser en 2-quinolones aussi bien par chauffage à reflux en milieu acide, basique ou neutre que par irradiation. Quelques exemples tirés de la littérature sont présentés dans le **Tableau 2**. D'après ce tableau, il est aisé de remarquer que les rendements obtenus sont élevés dans quasi tous les cas. La réaction est même quantitative lorsqu'elle est conduite dans un mélange HCl, THF/H₂O à reflux (entrée 7, **Tableau 2**). La seule exception est observée lorsque le substituant R₁ est un tétrazole (entrée 1, **Tableau 2**).



Entrée	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Conditions opératoires	Rdt(%)	Réf
1	OEt		H	H	H	HCl (5M), 1h, Δ	21	148
2	OMe	3-OMe	H	H	CO <i>t</i> -Bu	HCl (3M), 48h, Δ	87	149
3	OMe	3,6-OMe	H	H	CO <i>t</i> -Bu	HCl (3M), 48h, Δ	85	149
4	OEt	H	H	CF ₃	Boc	HCl (5M), Δ	73	150
5	OEt	5-CF ₃	H	CF ₃	Boc	HCl (5M), Δ	74	150
6	OEt	6-OMe	H	CF ₃	Boc	HCl (5M), Δ	69	150
7	OMe	4-CF ₃	H	H	H	HCl, THF/H ₂ O, Δ	quant.	151
8	OEt	H	CN	OH	COMe	NaOEt, EtOH, 5h, Δ	91	152
9	OEt	H	CO ₂ Et	OH	COMe	NaOEt, EtOH, 5h, Δ	58	152
10	OEt	H	SO ₂ Me	OH	COMe	Na ₂ CO ₃ , NaOH, 2h, TA	80	152
11	OMe	5-Br	H	H	H	Ethylène glycol, 200°C	88	153
12	OEt	H	H	H	H	hv, CH ₃ CN/AcOH, 1h	79	57

Tableau 2: Synthèse de 2-quinolones à partir d'*ortho*-aminocinnamates par réduction cyclisante.^{57,148-153}

Les acides *ortho*-aminocinnamiques ont aussi été utilisés par Li *et al.* comme groupements photolabiles protecteurs pour les fonctions amines ou alcools.⁵⁶ Le **Schéma 39**

¹⁴⁸ Alabaster, C. T. *et al.* *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 575.

¹⁴⁹ Fourquez, J. M. *et al.* *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, 32, 1165.

¹⁵⁰ Leroux, F. *et al.* *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 14, 3147.

¹⁵¹ Knight, R. L. *et al.* *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 18, 629.

¹⁵² Detsi, A. *et al.* *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2909.

¹⁵³ Huang, S. *et al.* *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 16, 5907.

illustre le processus d'une protection / déprotection d'une fonction amine. Dans ce cas les auteurs commencent par former un ester succinimidique qui réagit avec l'amine à protéger pour donner un amide (étape de protection). L'amine peut être régénérée par photoexcitation à 366 nm. Cette déprotection passe par une étape de photoisomérisation (*E-Z*) avant de libérer l'amine d'intérêt et la quinolone résultante.

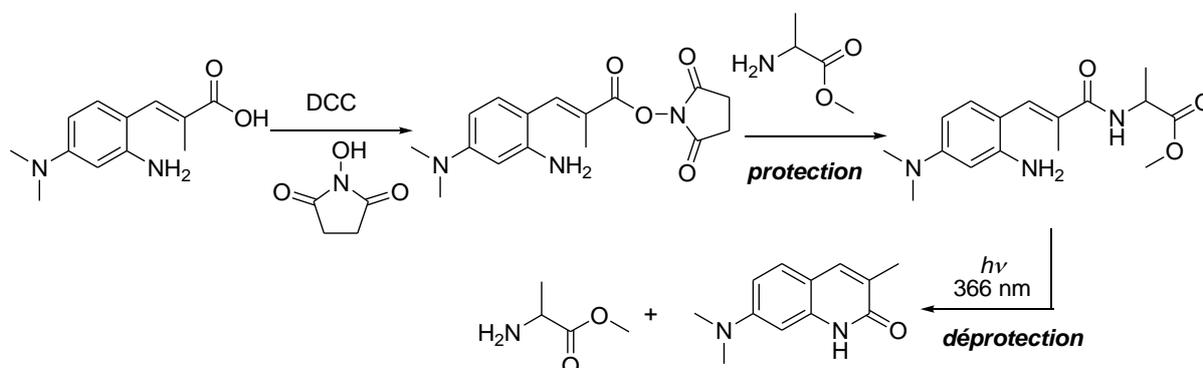


Schéma 39: Synthèse de 2-quinolones à partir d'ortho-aminocinnamates par voie photochimique.⁵⁶

Le squelette quinolone, et plus particulièrement le squelette 4-aryl-2-quinolone, a également été construit à partir d'ortho-bromocinnamides *via* une méthode pallado-catalysée impliquant une cascade réactionnelle (**Schéma 40**).^{154,155} Cette méthode consiste en une cascade de deux étapes, à savoir i) une réaction d'arylation *via* un couplage de Heck intermoléculaire, suivie ii) d'une cyclisation *via* un couplage de Buchwald/Hartwig intramoléculaire.¹⁵⁶

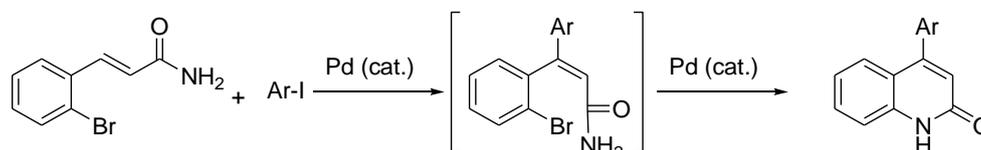


Schéma 40: Synthèse de 4-aryl-2-quinolones à partir d'ortho-bromocinnamides.^{154,155}

II.2.3 Quinoléines

Le squelette quinoléine (**Figure 7**) représente une structure privilégiée en chimie médicinale¹⁵⁷ et est omniprésent dans des produits naturels ou des analogues biologiquement actifs.¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ Ce squelette a été par exemple isolé dans des spores de champignons de bois américains et identifié surtout pour ses propriétés antiparasitaires

¹⁵⁴ Battistuzzi, G. *et al. Adv. Synth. Cat.* **2007**, 349, 297.

¹⁵⁵ Gupta, S. *et al. RSC Adv.* **2014**, 4, 41148.

¹⁵⁶ Guram, A. S. *et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1348.

¹⁵⁷ Amii, H. *et al. Org. Lett.* **2001**, 3, 1109.

¹⁵⁸ Michaël, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, 19, 742.

¹⁵⁹ Baston, E. *et al. Eur. J. Med. Chem.* **2000**, 35, 931.

¹⁶⁰ Upadhayaya, R. S. *et al. J. Bioorg Med Chem* **2009**, 17, 2830.

(vermifuges), les quinoléines naturelles isolées inhibant la croissance des microorganismes *Cytophaga Johnsonae*.¹⁶¹ Dans ce contexte, le squelette quinoléine a suscité un intérêt dans la communauté des chimistes organiciens de synthèse.^{155,162-167} Parmi les nombreuses méthodes de synthèse à disposition, certaines font justement appel à des précurseurs cinnamates, et plus particulièrement à des *ortho*-nitro-, *ortho*-azido et *ortho*-amino-cinnamates (**Schéma 41**). Contrairement aux 2-quinolones, la formation des quinoléines nécessite que le substituant X ne soit pas un groupe partant.

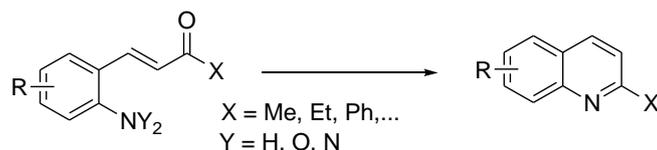


Schéma 41: Synthèse de quinoléines à partir de cinnamates ortho-fonctionnalisés.

Les méthodes reposant sur une étape de photocyclisation sont peu nombreuses. D'une part, Horaguchi *et al.* ont rapporté une méthode à partir de divers *ortho*-nitrocinnamates qu'ils réduisent en *ortho*-aminocinnamates, dont la photocyclisation conduit au squelette quinoléine ou des 2-quinolones suivant la nature du substituant R (**Schéma 42**).⁵⁷ A noter que la photocyclisation a été réalisée avec succès à $\lambda > 300$ nm dans divers solvants et est accélérée par l'ajout de pyridine ou d'acide acétique.

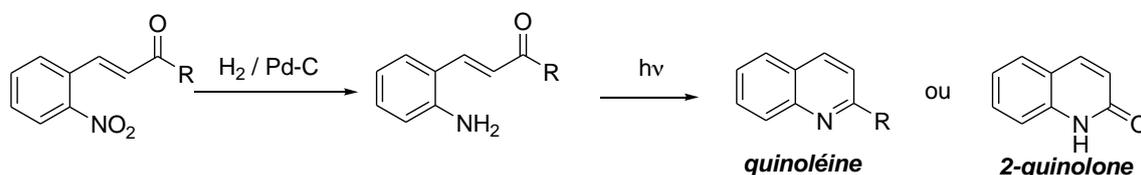


Schéma 42: Synthèse de quinoléines et/ou de 2-quinolones à partir d'*ortho*-nitrocinnamates via une séquence réduction/photocyclisation.⁵⁷

D'autre part, Foster *et al.* ont développé une approche similaire impliquant également une séquence réduction/photocyclisation mais à partir d'*ortho*-azidocinnamates comme précurseurs (**Schéma 43**).¹⁶³

¹⁶¹ Pfister, J. R. *J. Nat. Prod.* **1988**, 51, 969.

¹⁶² Hsiao, Y. *et al. Org. Lett.* **2001**, 3, 1101.

¹⁶³ Foster, S. A. *et al. Chem. Commun.* **1973**, 29.

¹⁶⁴ Batista, V. F. *et al. ACS Sustain. Chem. Eng.* **2016**, 4, 4064.

¹⁶⁵ Khusnutdinov, R. I. *et al. J. Organomet. Chem.* **2014**, 768, 75.

¹⁶⁶ Prajapati, S. M. *et al. RSC Adv.* **2014**, 4, 24463.

¹⁶⁷ Kouznetsov, V. V. *et al. Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 141.

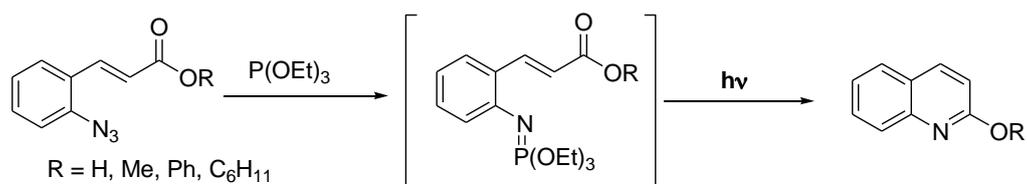


Schéma 43: Synthèse de quinoléines à partir d'ortho-azidocinnamates via une séquence réduction/photocyclisation.¹⁶³

L'ensemble des méthodes présentées reposent également sur une séquence réduction/cyclisation, à la différence que l'étape de cyclisation n'est pas photochimique. Ces méthodes font appel à divers types d'agents réducteurs destinés à transformer des précurseurs cinnamoylés en quinoléines, généralement sous l'effet de la chaleur. Les exemples suivants illustrent justement la diversité des agents réducteurs utilisés pour obtenir des quinoléines :

- Okuma *et al.* ont exploité le pouvoir réducteur de l'étain métallique pour réduire une série de dérivés nitrés porteurs d'un résidu cinnamoylé et les cycliser en quinoléines.¹⁶⁸ Il faut souligner que la nature des intermédiaires impliqués est dépendante de la nature du mélange réducteur employé (**Schéma 44**). Le mélange Sn/NH₄Cl implique en effet un intermédiaire cyclique *N*-oxyde de quinoléine alors que le système Sn/HCl, qui est un meilleur réducteur, fait intervenir un intermédiaire acyclique où le groupement amino est totalement réduit en fonction amine avant cyclisation.

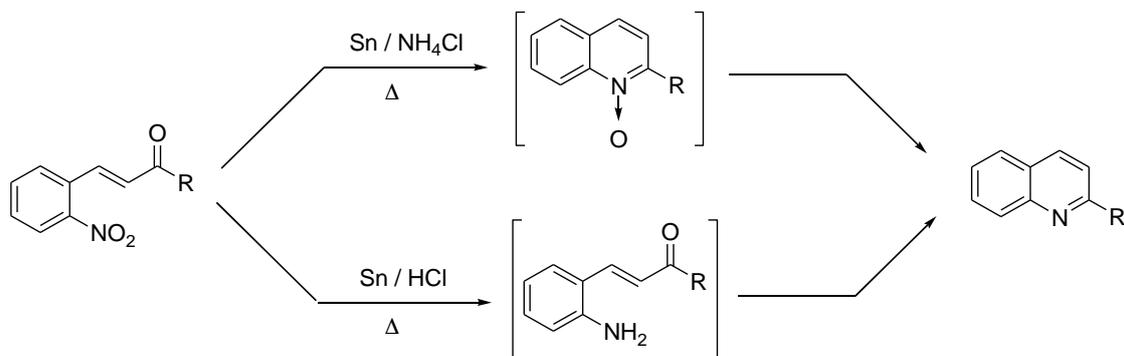


Schéma 44: Synthèse de quinoléines via une séquence réduction/cyclisation assistée par l'étain métallique.¹⁶⁸

- Barrosa *et al.* ont adopté une démarche similaire pour préparer des 2-arylquinoléines en utilisant comme réducteur un système à base d'ion stanneux à la place d'étain métallique (**Schéma 45**).¹⁶⁹

¹⁶⁸ Okuma, K. *et al.* *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, *47*, 1372.

¹⁶⁹ Barrosa A. I. R. N. A.; Silva, A. M. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5893.



Schéma 45: Synthèse de 2-arylquinoléines via une séquence réduction/cyclisation assistée par l'ion stanneux.¹⁶⁹

- Shi *et al.* ont quant à eux évalué avec succès le potentiel du zinc métallique en présence de chlorure de titane, permettant la formation de 2-arylquinoléines à partir de dérivés nitrés (**Schéma 46**).¹⁷⁰

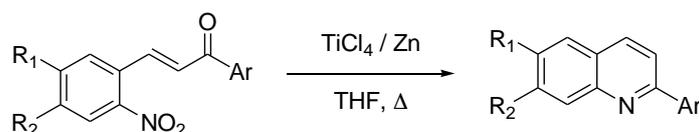


Schéma 46: Synthèse de 2-arylquinoléines via une séquence réduction/cyclisation assistée par le zinc métallique en présence de tétrachlorure de titane.¹⁷⁰

- Zhou *et al.* ont préparé des quinoléines en étudiant la réduction d'*ortho*-nitrocinnamates portant un groupement nitrile au niveau de la double-liaison au moyen de SmI₂ comme réducteur (**Schéma 47**).¹⁷¹ Cette méthode est efficace mais présente l'inconvénient de nécessiter l'utilisation d'un large excès de sel de samarium.

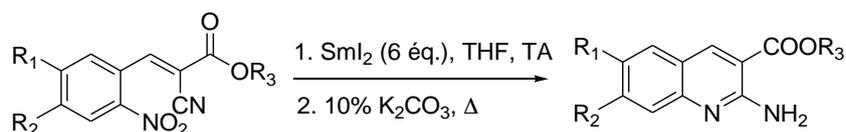


Schéma 47: Synthèse de 2-aminoquinoléines à partir d'*ortho*-nitrocinnamates par l'iodure de samarium.¹⁷¹

- Umeda *et al.* ont montré que la réduction de dérivés nitrés à base cinnamoyl conduit aux quinoléines en utilisant H₂S ou H₂Se comme agent réducteur généré *in situ* par réaction entre du monoxyde de carbone, de l'eau et une quantité catalytique de soufre ou stœchiométrique de sélénium (**Schéma 48**).¹⁷² En absence d'eau, les mêmes conditions conduisent à l'indole correspondant *via* la formation d'un intermédiaire nitrène hautement réactif.

¹⁷⁰ Shi, D. *et al.* *J. Chem. Res. (S)* **2003**, 342.

¹⁷¹ Zhou, L.; Zhang, Y. *J. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2899.

¹⁷² Umeda, R. *et al.* *Heteroatom Chem.* **2014**, 25, 698.

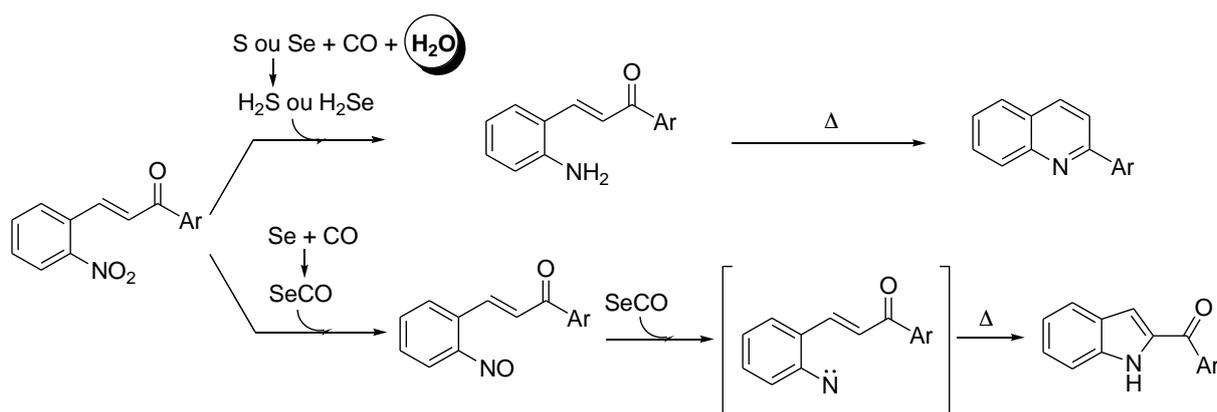


Schéma 48: Synthèse de 2-arylquinoléines et de 2-acylindoles via une séquence réduction/cyclisation assistée par le sélénium élémentaire.¹⁷²

- Des conditions biocatalytiques performantes ont été décrites par Baik *et al.* (**Schéma 49**).¹⁷³ Les conditions mises au point reposent sur l'utilisation de levures en présence de soude et les auteurs ont montré que le rendement de la cyclisation est fortement influencé par la concentration en soude, la durée de la réaction et la nature des substituants du noyau aromatique. D'un point de vue mécanistique, cette réaction biocatalysée implique la formation d'un intermédiaire cyclique de type quinoléine *N*-oxyde.

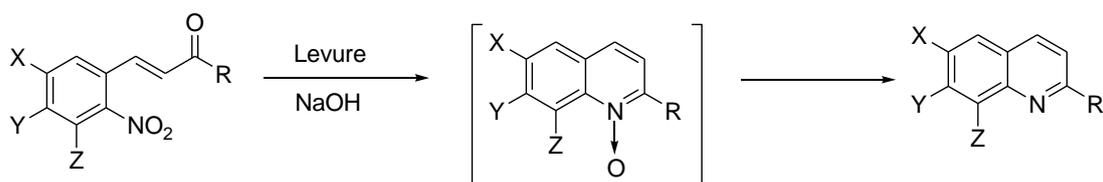


Schéma 49: Synthèse de quinoléines par voie biocatalytique.¹⁷³

- Maejima *et al.* ont élaboré une méthode one-pot à partir de dérivés bromés impliquant une étape supplémentaire préliminaire qui est un échange entre l'atome de brome et un groupe azoture *via* une réaction de type Ullmann assistée par le cuivre (**Schéma 50**).¹⁷⁴ Le groupe azoture de l'intermédiaire ainsi formé est alors réduit en groupe amino qui cyclise finalement de manière thermique pour former la quinoléine souhaitée.

¹⁷³ Baik, W. *et al.* *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4579.

¹⁷⁴ Maejima, T. *et al.* *Tetrahedron* **2012**, 68, 1712.

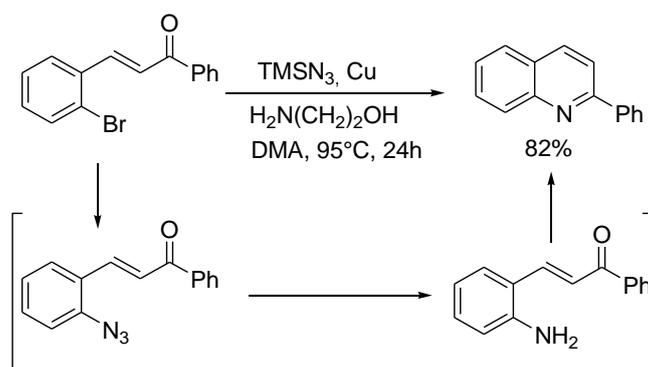


Schéma 50: Synthèse one-pot de 2-arylquinoléines à partir de dérivés bromés.¹⁷⁴

Enfin, la construction du squelette quinoléine a été décrite en s'appuyant sur la chimie des iminophosphoranes formés *via* la réaction d'*ortho*-azidocinnamates avec la triphénylphosphine (**Schéma 51**). Suivant la nature du substituant X (cyano,¹⁷⁵ sulfonyle¹⁷⁶ ou nitro¹⁷⁵), la réaction a permis la formation efficace de diverses quinoléines fonctionnalisées.

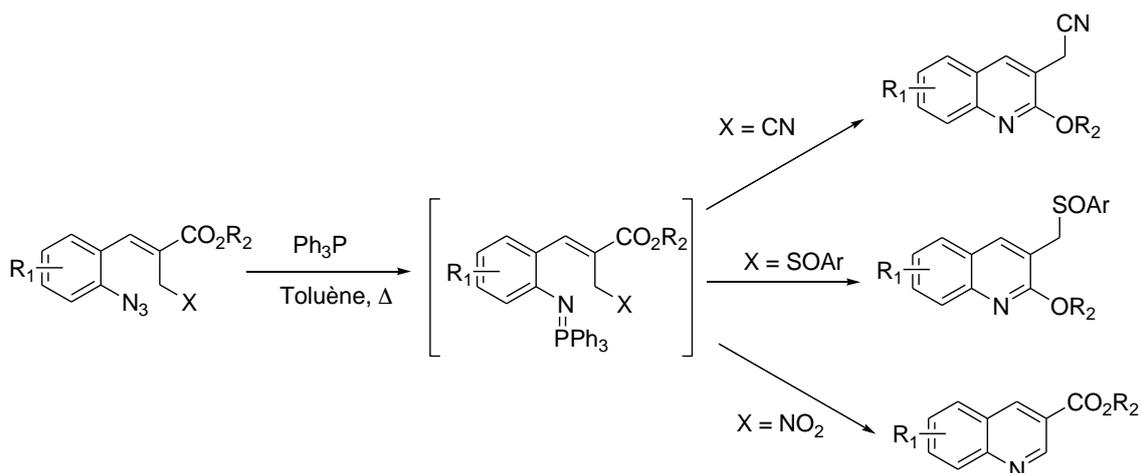


Schéma 51: Synthèse de quinoléines à partir d'*ortho*-azidocinnamates via l'exploitation de la réactivité d'imino-phosphoranes.^{175,176}

II.2.4. Benzohétérocycles à 6 chaînons avec plusieurs hétéroatomes

La cyclisation de cinnamates *ortho*-fonctionnalisés a également été exploitée pour la construction de deux types d'hétérocycles comprenant plus qu'un hétéroatome, à savoir les quinazolines et les benzothiazines. Ces deux squelettes hétérocycliques existent d'ailleurs sous deux formes tautomériques (**Figure 9**).

¹⁷⁵ Kim, H. J. *et al. J. Heterocyclic Chem.* **2011**, *48*, 965.

¹⁷⁶ Han, E. G. *et al. Tetrahedron* **2009**, *65*, 9616.

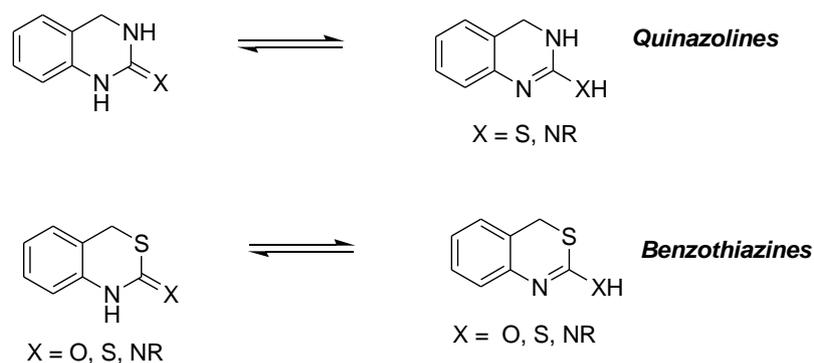


Figure 9: Equilibres tautomères des quinazolines et des benzothiazines.

Les quinazolines constituent une classe importante de benzohétérocycles, pouvant servir notamment d'intermédiaires pour la préparation de diverses molécules biologiquement actives.¹⁷⁷⁻¹⁷⁹

Les *ortho*-aminocinnamates ont été exploités à diverses reprises pour la construction du squelette quinazoline (**Schéma 52**).^{180,181} En effet, la condensation entre un *ortho*-aminocinnamate et un isothiocyanate conduit à la formation de quinazolines *via* un mécanisme impliquant deux réactions d'addition successives, à savoir l'addition de l'amine sur l'isothiocyanate suivie d'une addition de Michaël intramoléculaire. A noter que cette réaction a été récemment améliorée par Saunthwal *et al.* qui ont développé une version 'on-water' sans catalyseur, ce qui est particulièrement attrayant dans le contexte de la 'chimie verte'.¹⁸² De manière similaire, des quinazolines analogues ont aussi été obtenues par condensation entre un *ortho*-aminocinnamate et un isocyanate (**Schéma 52**).^{181,182}

¹⁷⁷ Gawad, N. M. A. *et al. Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 6058.

¹⁷⁸ Abdou, I. M.; Al-Neyadi, S. S. *Heterocyclic Commun.* **2015**, *21*, 115.

¹⁷⁹ Ugale, V. G.; Bari, S. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *80*, 447.

¹⁸⁰ Molina, P. *et al. Synthesis*, **1998**, 283.

¹⁸¹ Xin, Z. *et al. Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1147.

¹⁸² Saunthwal, R. K. *et al. Green Chem.* **2015**, *17*, 1434.

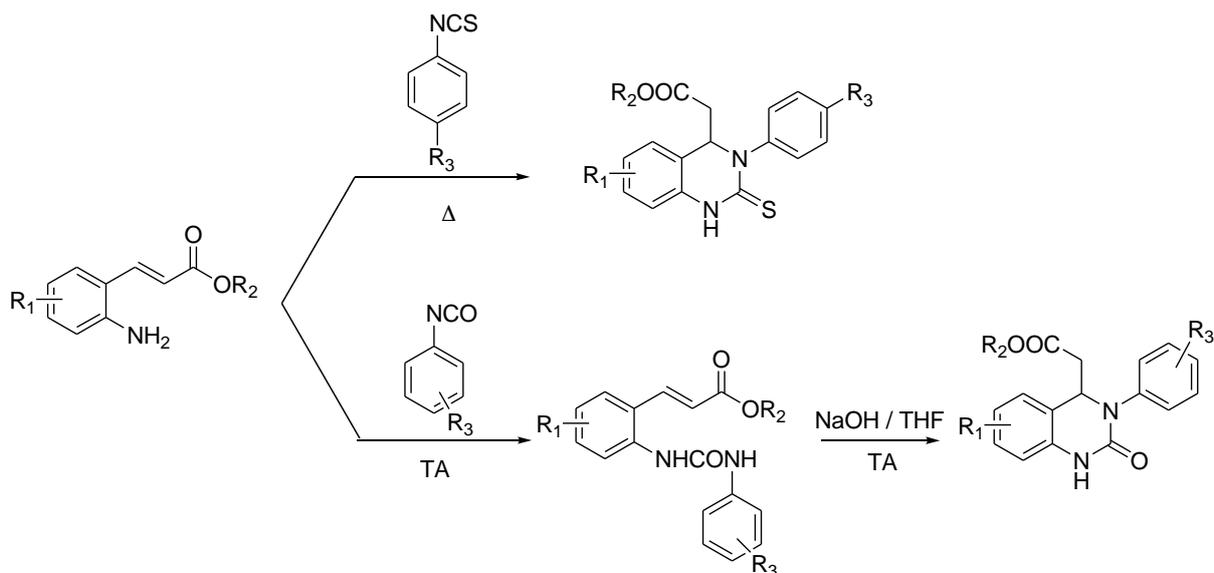


Schéma 52: Synthèse de quinazolines à partir d'ortho-aminocinnamates.^{181,182}

La chimie des cinnamates substitués en *ortho* par un groupement iminophosphorane a également été exploitée pour la synthèse de quinazolines (**Schéma 53**).¹⁸³

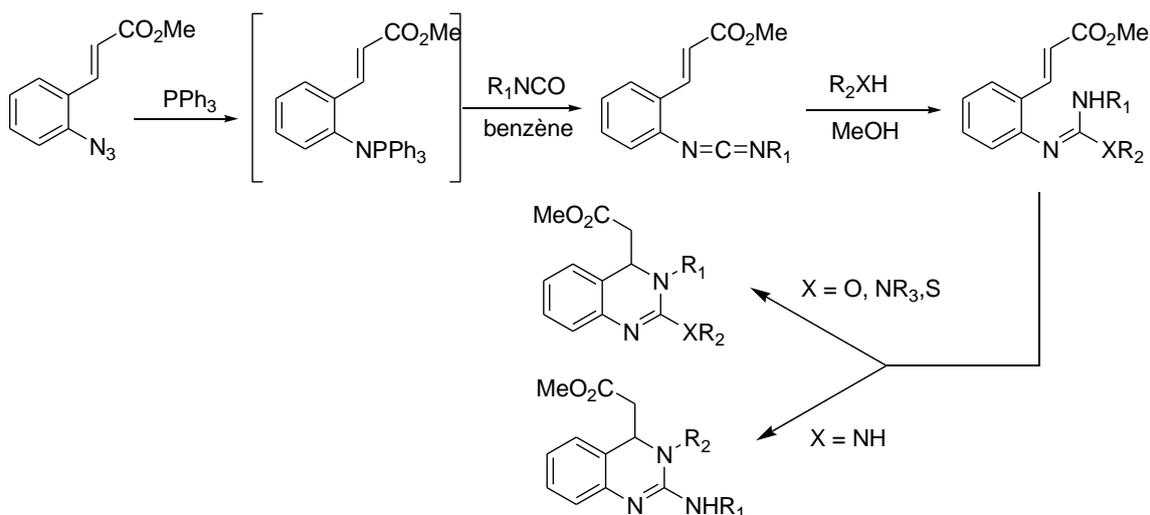


Schéma 53: Synthèse de quinazolines à partir d'ortho-azidocinnamates.¹⁸³

Ces derniers, générés *in situ* par action de la triphénylphosphine sur un *ortho*-azidocinnamate, réagissent avec les isocyanates *via* une réaction de type aza-Wittig pour donner des cinnamates fonctionnalisés par une fonction diimide. Leur simple chauffage au reflux de méthanol en présence d'un nucléophile R_2XH conduit à la formation de quinazolines *via* une réaction d'addition de Michaël intramoléculaire.

Quant aux benzothiazines, Hari *et al.* ont élaboré une méthode sur support solide impliquant la condensation d'un *ortho*-aminocinnamate avec un isothiocyanate (**Schéma**

¹⁸³ Saito, T. *et al. Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 209.

54a).¹⁸⁴ De même, Huang *et al.* ont décrit la construction du squelette benzothiazine selon le même type de condensation, cette fois-ci sans solvant et en présence de chlorure d'ytterbium comme catalyseur (**Schéma 54b**).¹⁸⁵ Il faut souligner que ces résultats sont surprenants compte tenu des travaux de Xin¹⁸¹ et Molina¹⁸⁶ qui ont obtenu plutôt des quinazolines en réalisant ce type de condensation dans des conditions homogènes (**Schéma 52**).

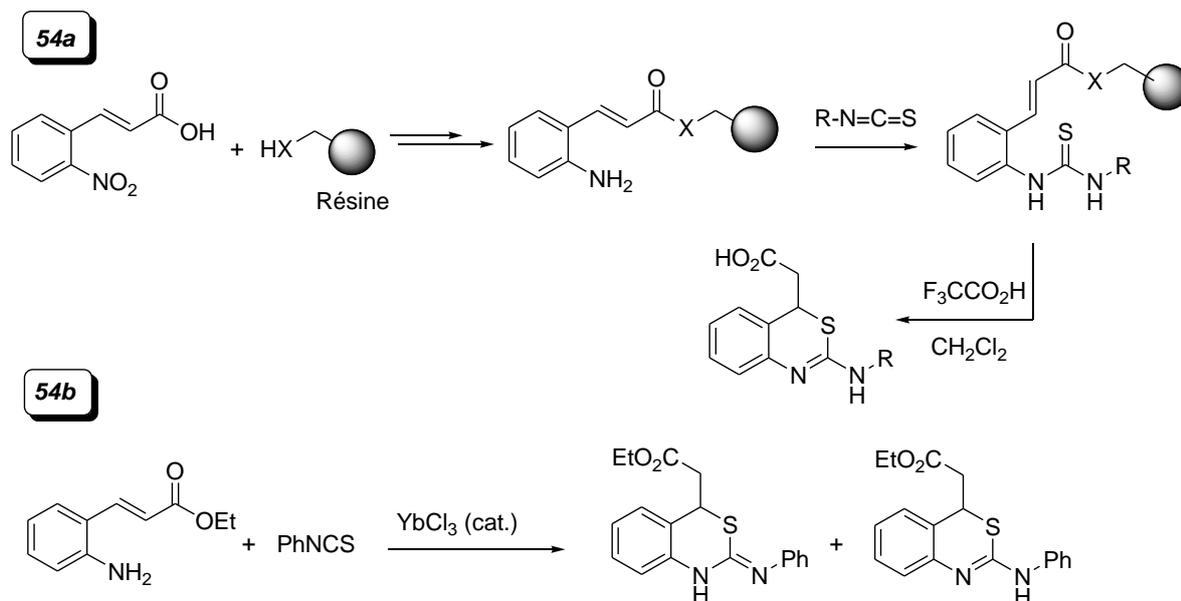


Schéma 54: Synthèse de benzothiazines à partir d'ortho-aminocinnamates: version sur support solide (schéma 54a)¹⁸⁴ et version catalytique sans solvant (schéma 54b).¹⁸⁵

III. PRESENTATION DES OBJECTIFS DE CE TRAVAIL

Cette mise au point bibliographique sur les dérivés cinnamiques en général et les cinnamates *ortho*-fonctionnalisés en particulier permet de justifier l'intérêt croissant porté à ces composés.

Dans ce contexte particulièrement favorable, ma thèse avait pour objectif principal d'apporter une contribution à cette chimie riche et variée propre aux cinnamates *ortho*-fonctionnalisés.

Le premier objectif de mon travail a porté sur le développement de nouvelles méthodes de synthèse hétérocyclique employant des cinnamates *ortho*-fonctionnalisés

¹⁸⁴ Hari, A.; Miller, B. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3667.

¹⁸⁵ Huang, J. *et al. Chin. Sci. Bull.* **2013**, *58*, 717.

¹⁸⁶ Tarraga, A. *et al. Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4895.

comme précurseurs. Une méthode de synthèse de coumarines 3-trifluorométhylées a été envisagée à partir d'*ortho*-hydroxycinnamates, alors que les *ortho*-azidocinnamates ont été proposés comme précurseurs prometteurs pour la synthèse d'indoles et de quinoléines (**Schéma 55**). Les résultats obtenus sont présentés dans la seconde partie de ce manuscrit.

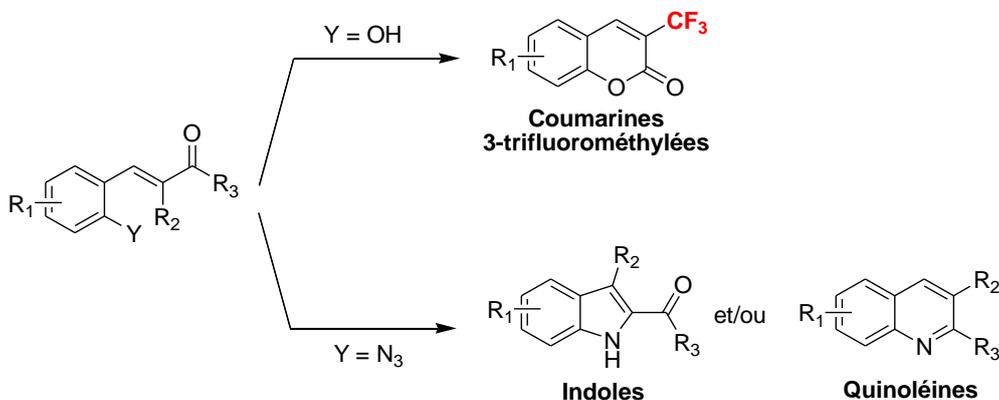


Schéma 55

Le second objectif de mon travail a concerné la conception, la synthèse et l'évaluation photophysique/photochimique de nouvelles sondes photoactivables luminescentes à base d'ions lanthanides. Dans ce cas, le motif cinnamique est installé sur un complexe de lanthanide non luminescent et est destiné à jouer le rôle d'antenne photoactivable (**Schéma 56**). L'ensemble des résultats relatifs à cet objectif sont présentés dans la troisième partie de ce mémoire.

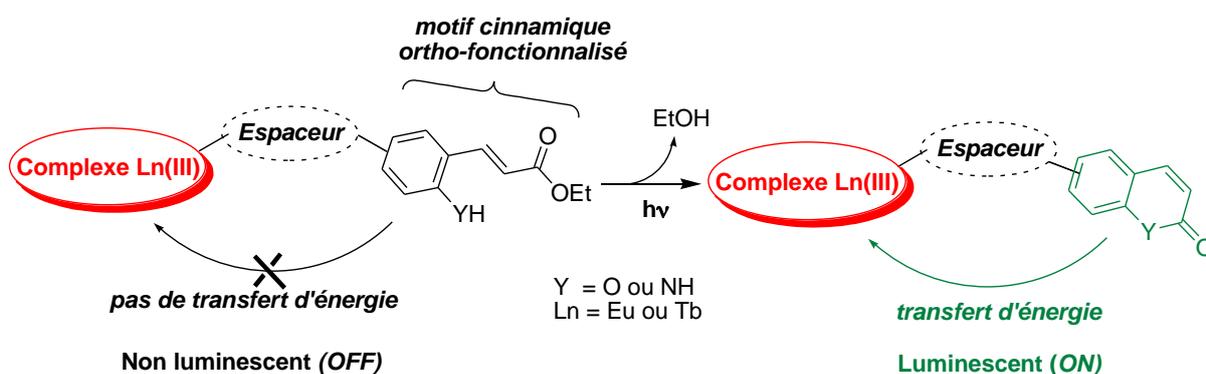


Schéma 56

**CHAPITRE II – EXPLOITATION DE
CINNAMATES *ortho*-FONCTIONNALISES POUR
LA SYNTHÈSE D'HÉTÉROCYCLES D'INTÉRÊT**

Ce premier chapitre concerne la mise au point de méthodes de synthèse de divers hétérocycles à partir de dérivés cinnamiques *ortho*-fonctionnalisés facilement obtenus par des réactions de Wittig ou de Knoevenagel (**Schéma 7**, Introduction Générale). Plus précisément, nous avons cherché à exploiter la réactivité (**Schéma 57**):

- de dérivés *ortho*-hydroxy et *ortho*-aminocinnamiques en vue d'obtenir, après trifluorométhylation cyclisante, respectivement des coumarines et des quinolones trifluorométhylées,
- de dérivés *ortho*-azidocinnamiques en vue d'obtenir, *via* leur photoactivation, des indoles et/ou des quinoléines.

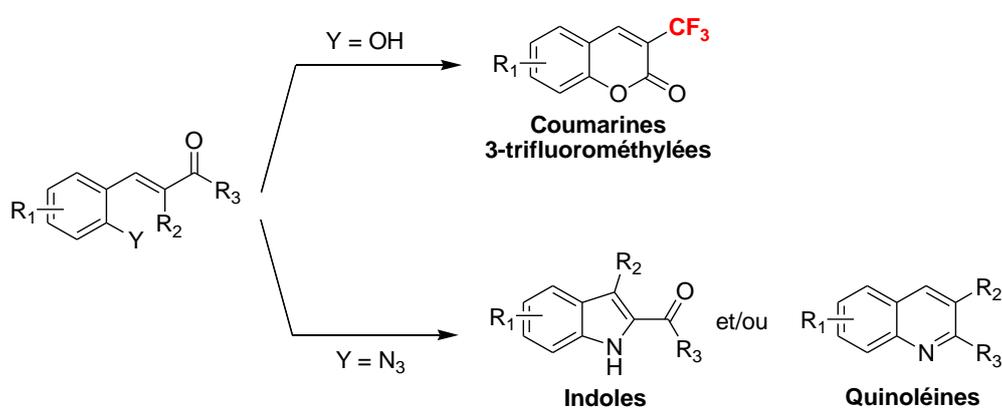


Schéma 57

Les résultats obtenus sont rapportés dans les deux parties constituant ce chapitre.

I. METHODE POUR LA SYNTHÈSE DE COUMARINES ET DE QUINOLONES 3-TRIFLUOROMÉTHYLÉES À PARTIR DE SQUELETTES *ortho*-HYDROXY- ET *ortho*-AMINOCINNAMIQUES

I.1. INTRODUCTION

I.1.1. Trifluorométhylation : pourquoi et comment ?

Un nombre considérable et exponentiel de méthodes d'incorporation de fluor dans les composés organiques a été rapporté dans la littérature durant cette dernière décennie, ceci afin de satisfaire une demande de plus en plus importante dans des domaines aussi variés

que l'agrochimie, la chimie médicinale et les sciences des matériaux.^{187,188} Il est communément admis que la présence d'un ou plusieurs atome(s) de fluor ou d'un groupement fluoré conduit généralement à une nette amélioration des propriétés chimiques, physiques et biologiques de la molécule non fluorée correspondante.^{189,190} Le fluor étant l'élément chimique le plus électronégatif, l'introduction d'atomes de fluor dans une molécule organique a pour premier effet de modifier l'environnement électronique de la structure concernée, sans modifier significativement son environnement stérique en raison de la petite taille de l'atome de fluor.¹⁹¹ De plus, de nombreuses études ont montré que la présence de fluor a également pour effet d'accentuer la lipophilie de la molécule non fluorée native, cet effet étant largement exploité en chimie médicinale.¹⁹² En effet, cette lipophilie accrue permet de faciliter la pénétration transmembranaire d'analogues fluorés d'agents thérapeutiques, de favoriser leur transfert vers le récepteur, et donc d'améliorer l'effet biologique souhaité.¹⁹³ Dans ce contexte favorable, il n'est pas étonnant qu'autour de 20% des médicaments actuellement sur le marché contiennent au moins un atome de fluor, ce nombre dépassant les 30% dans le secteur agrochimique. Parmi les molécules phares actuellement sur le marché, nous pouvons citer le Lipitor commercialisé par Pfizer, le Prevacid commercialisé par TPA Pharmaceuticals et le Fluticasone de GlaxoSmithKline, ces trois composés fluorés faisant partie du 'top ten' des médicaments les plus vendus (**Figure 10**).

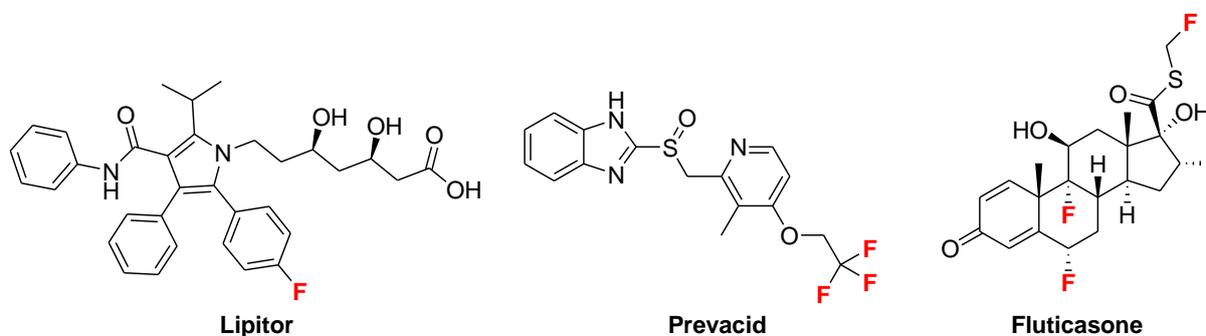


Figure 10: Structures du Lipitor, Prevacid et Fluticasone.

Parmi l'ensemble des groupements fluorés, le groupement trifluorométhyle CF_3 tient actuellement une place particulièrement importante compte tenu du nombre impressionnant et toujours croissant de composés trifluorométhylés développés et des méthodes de

¹⁸⁷ Pursor, S. *et al. Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320.

¹⁸⁸ Müller, K. *et al. Science* **2007**, 317, 1881.

¹⁸⁹ Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, Wiley, Hoboken, **2008**.

¹⁹⁰ Hiyama, T. *Organofluorine Compounds – Chemistry and Applications*, Springer, Berlin, **2000**.

¹⁹¹ Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 4359.

¹⁹² Ojima, I. *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*; Wiley-Blackwell: Chichester, U.K., **2009**.

¹⁹³ Okamura, N. *et al. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2010**, 37, 934.

trifluorométhylation décrites dans la littérature.^{194,195} Différentes sources font d'ailleurs état qu'autour de 15% des médicaments récemment approuvés sont équipés du groupement CF₃. De plus, diverses études ont permis d'établir une relation de cause à effet entre la biodisponibilité d'un groupement CF₃ dans une molécule bioactive et l'amélioration de son activité, sa lipophilie, et sa stabilité métabolique. Pour illustration, la Méfloquine, l'Efavirenz et le Prozac sont respectivement commercialisés en tant qu'antipaludique, antiviral et antidépresseur (**Figure 11**).

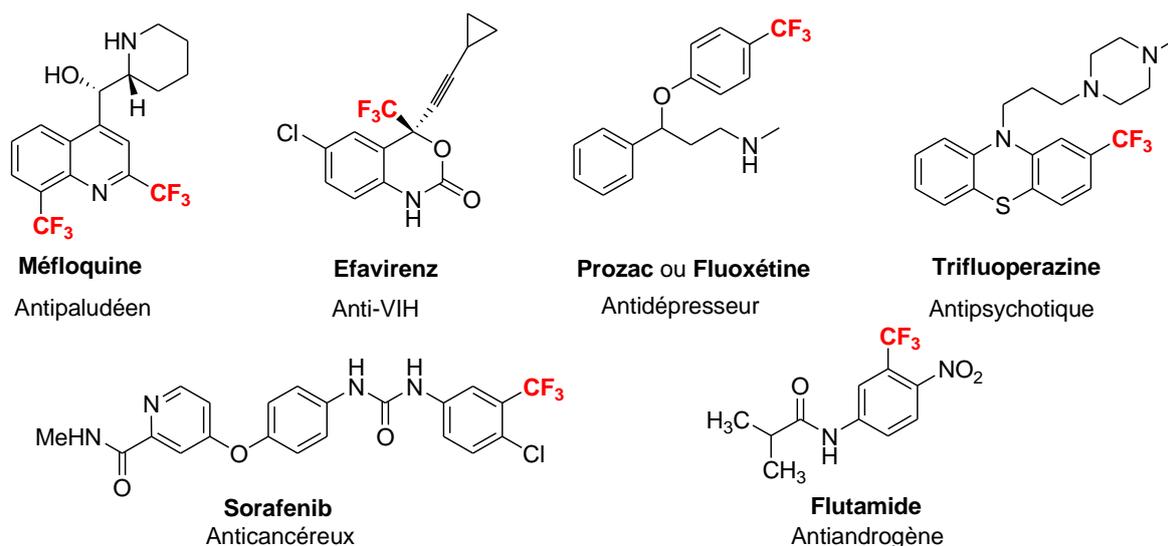


Figure 11: Exemples de molécules trifluorométhylées bioactives.

L'exemple du CF₃-Ac-Docétaxel, analogue trifluorométhylé du Docétaxel et du Paclitaxel, est également significatif, l'activité antitumorale de cet analogue étant largement supérieure à celle de ses congénères non fluorés (**Figure 12**).¹⁹⁶⁻¹⁹⁸ C'est à partir du milieu des années 80 qu'un réel engouement est apparu autour du groupement trifluorométhyle à tel point que ce groupement est actuellement le groupement fluoré le plus populaire. Comme mentionné précédemment, cette popularité est illustrée par le nombre impressionnant et toujours croissant de composés trifluorométhylés (**Figure 11**) mais aussi de méthodes et de réactifs de trifluorométhylation.^{199,200}

¹⁹⁴ Zhou, Y. *et al. Chem. Rev.* **2016**, 116, 422.

¹⁹⁵ Wang, J. *et al. Chem. Rev.* **2014**, 114, 2432.

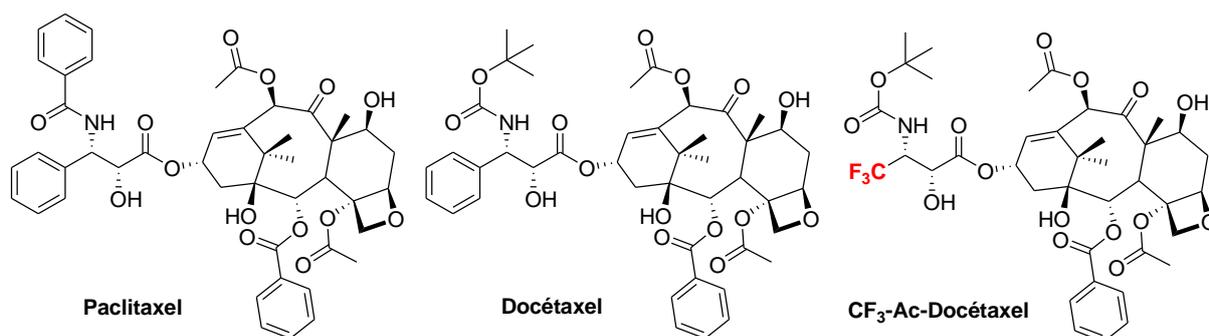
¹⁹⁶ Abdouabdellah, A. *et al. Synlett* **1996**, 399.

¹⁹⁷ Van Henegouwen, W. G. B. *et al. J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8862.

¹⁹⁸ Ojima, I. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 133.

¹⁹⁹ Barrata-Vallejo, S. *et al. Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 16806.

²⁰⁰ Macé, Y. *et al. Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2479.



	A-121 (Ovaires)	HT-29 (Colon)	MCRF-7-R (Sein)
Paclitaxel (Taxol R)	6.3	3.6	300
Docétaxel (Taxotère R)	1.2	1.2	235
CF ₃ -Ac-Docétaxel	0.3	0.4	17

IC₅₀: concentration qui inhibe 50% de la croissance des lignées cellulaires humaines.

Figure 12: Paclitaxel, Docétaxel et l'analogue fluoré CF₃-Ac-Docétaxel: structures et cytotoxicité.

Parmi les réactifs trifluorométhylants historiques les plus employés, on peut citer le trifluorométhyl(triméthyl) silane ou réactif de Ruppert-Prakash (Me₃Si-CF₃),²⁰¹ le fluoroforme (CF₃H),²⁰² l'iodure de trifluorométhyle (CF₃I),²⁰³ la trifluoroacétophénone (CF₃COPh),²⁰⁴ le trifluoroacétate de sodium (CF₃CO₂Na),²⁰⁵ le trifluorométhanesulfinate de sodium ou réactif de Langlois (NaSO₂CF₃)²⁰⁶ et les sels de trifluorométhylsulfonium ou réactifs d'Umemoto^{207,208} (**Figure 13**). Beaucoup plus récemment, l'équipe de Togni a développé deux réactifs à base d'iode hypervalent particulièrement performants, communément appelés réactifs de Togni (I) et (II) (**Figure 13**).²⁰⁹⁻²¹¹ Le haut niveau de performance des réactifs de Togni est reflété par leur exceptionnel champ d'applications, ces réactifs étant parmi les plus populaires actuellement à disposition.^{212,213} L'ensemble de ces réactifs sont généralement employés seuls ou en présence d'un métal de transition et en termes de réactivité, certains d'entre eux sont des réactifs électrophiles sources du cation CF₃⁺ (CF₃I, réactifs d'Umemoto...), alors que d'autres sont sources de l'anion CF₃⁻ (Me₃Si-CF₃, CF₃H, CF₃CO₂Na, ...) ou encore du radical CF₃ (NaSO₂CF₃...).

²⁰¹ Prakash, G. K. S. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 393.

²⁰² Rusell, J.; Roques, N. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13771.

²⁰³ Kitazume, T.; Ishikawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5186.

²⁰⁴ Jablonski, L. *et al. Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1055.

²⁰⁵ Chang, Y.; Cai, C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3161.

²⁰⁶ Langlois, B. R. *et al. Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7525.

²⁰⁷ Umemoto, T.; Ishihara, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3579.

²⁰⁸ Umemoto, T.; Ishihara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2156.

²⁰⁹ Eisenberg, P. *et al. Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2579.

²¹⁰ Kieltch, I. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 754.

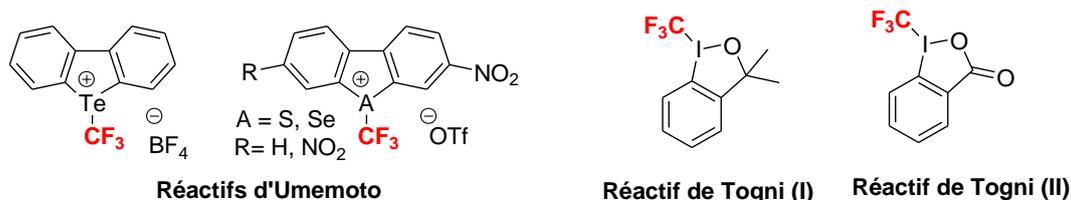


Figure 13: Réactifs trifluorométhylants d'Umemoto^{207,208} et de Togni²⁰⁹⁻²¹¹.

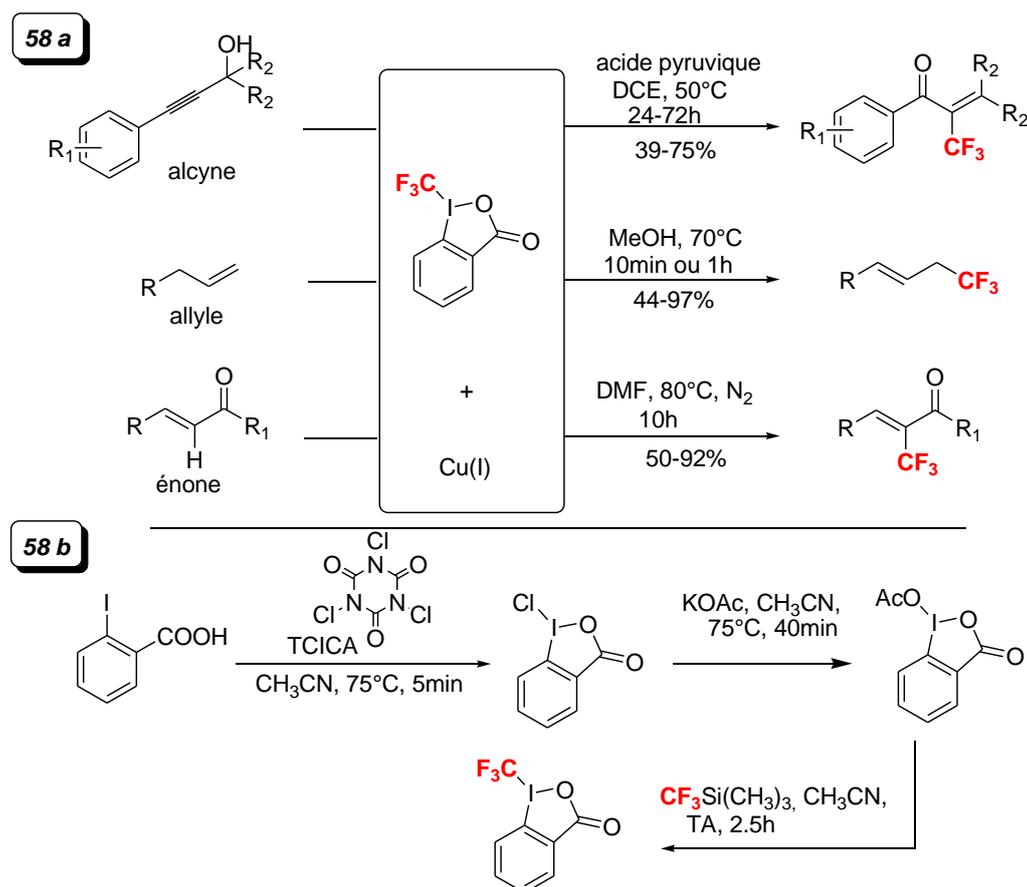


Schéma 58: Réactif de Togni (II) - exemples d'applications catalysées à l'ion cuivreux (Schéma 58a)²¹⁴⁻²¹⁶ et méthode de préparation (Schéma 58b)⁹⁵.

Dans le cas des réactifs de Togni, les mécanismes de trifluorométhylation impliqués sont ioniques ou radicalaires suivant les conditions réactionnelles appliquées.^{212,213} A l'heure actuelle, ces réactifs sont le plus souvent employés en présence d'une quantité catalytique d'ion cuivreux, ces conditions ayant déjà permis la trifluorométhylation d'une grande variété de substrats *via* un mécanisme radicalaire. Le **Schéma 58a** résume d'ailleurs quelques

²¹¹ Eisenberg, P. *et al. Chem. Commun.* **2008**, 1575.

²¹² Charpentier, J. *et al. Chem. Rev.* **2015**, 115, 650.

²¹³ Ling, L. *et al. ACS catalysis* **2015**, 5, 2458.

exemples représentatifs de trifluorométhylation Cu(I)-catalysées conduites sur divers substrats carbonés (alcynes,²¹⁴ allyles,²¹⁵ énones,²¹⁶ ...) à l'aide du réactif de Togni (II).

A noter que, bien que les deux réactifs de Togni soient commerciaux, le réactif de Togni (II) est largement plus employé que le réactif de Togni (I), du fait de son coût plus bas mais aussi de sa facilité de préparation. La synthèse du réactif (II) se fait selon les conditions opératoires représentées sur le **Schéma 58b** que nous utilisons en routine dans l'équipe.⁹⁵ Cette méthode consiste en trois étapes, à savoir : i) la formation rapide d'un intermédiaire chloré à base d'iode hypervalent par action de l'acide trichloroisocyanurique (TCICA) sur l'acide 2-iodobenzoïque, ii) la substitution de l'atome de chlore par un groupement acétate par action de l'acétate de potassium sur l'intermédiaire chloré dans l'acétonitrile à 75°C, iii) l'accès au réactif de Togni (II) désiré *via* la substitution du groupement acétate par un groupement trifluorométhyle réalisée en présence de trifluorométhyl(triméthyl)silane (TMSCF₃).

I.1.2. Cas des coumarines trifluorométhylées

Comme souligné dans la partie précédente, le développement d'analogues trifluorométhylés a été réalisé pour de nombreuses classes de composés organiques d'intérêts variés. C'est le cas notamment des coumarines qui constituent une classe de composés organiques d'intérêts thérapeutique et diagnostique bien établis (cf. section II.2.1, page 31). En particulier, la synthèse de coumarines 4-trifluorométhylées est largement rapportée dans la littérature et bien maîtrisée.²¹⁷⁻²²⁰ La méthode de choix repose sur la condensation de Pechmann impliquant la réaction entre un phénol et un β-cétoester en présence d'un acide de Lewis comme catalyseur.²²¹ A titre d'exemple, le **Schéma 59** illustre le cas de la synthèse d'une coumarine 4-trifluorométhylée en utilisant le chlorure d'indium comme acide de Lewis.²¹⁷

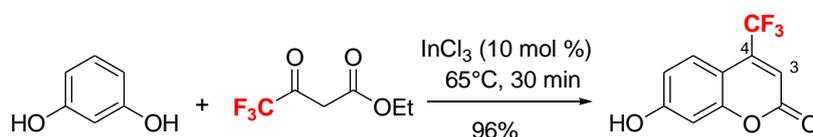


Schéma 59: Synthèse d'une coumarine 4-trifluorométhylée via une condensation de Pechmann.²¹⁷

²¹⁴ Xiong, Y. P. *et al. Org. Lett.* **2014**, 16, 1000.

²¹⁵ Wang, X. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 16410.

²¹⁶ Fang, Z. *et al. Org. Lett.* **2014**, 16, 1522.

²¹⁷ Bose, D. S. *et al. Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9195.

²¹⁸ Nishiwaki, T.; Kikukawa, H. *J. Heterocyclic Chem.* **1994**, 31, 889.

Au contraire, leurs régioisomères trifluorométhylés en position 3 ont été jusqu'à présent beaucoup moins étudiés, autant d'un point de vue synthétique qu'en termes d'applications. Nous avons relevé quelques exemples récents décrivant la préparation de ces dérivés trifluorométhylés de coumarines. Le **Schéma 60** récapitule les méthodes décrites dans la littérature de leurs synthèses par trifluorométhylation de squelettes coumariniques (**Schéma 60a**)^{216,222-225} ou bien par cyclisation trifluorométhylante de composés acycliques (**Schéma 60b**).^{226,227}

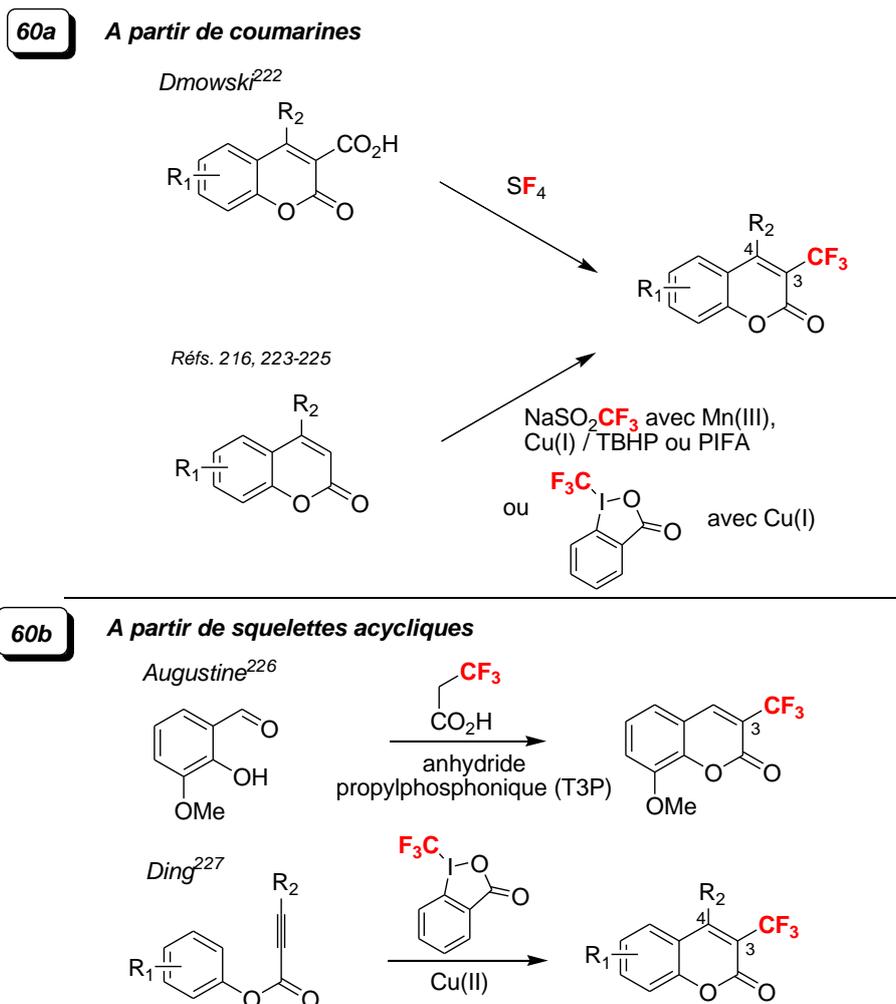


Schéma 60: Méthodes de préparation de coumarines 3-trifluorométhylées.

A titre d'exemples, le groupe de Zou propose une méthode partant du motif coumarine déjà formé, en utilisant le réactif de Langlois comme agent trifluorométhylant en présence d'une quantité catalytique de Mn(III).²²³ A température ambiante, cette méthode a permis la

²¹⁹ Dmowski, W.; Piasecka-Maciejewska, K. *Org. Prep. Proced. Int.* **2002**, 34, 514.

²²⁰ Cao, X. H. *et al. Chem. Commun.* **2014**, 50, 3359.

²²¹ Zhang, X. *et al. Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 10917.

²²² Sakamoto, R. *et al. Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 6417.

²²³ Augustine, J. K. *et al. Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4422.

²²⁴ Li, Y. *et al. Org. Lett.* **2014**, 16, 4240.

formation de coumarines différemment substituées avec des rendements allant de 44 à 70%. Cependant, cette méthode nécessite un temps de réaction de 24 heures et une grande quantité d'agent trifluorométhylant (3 équivalents). Le mécanisme de la réaction radicalaire proposé est résumé sur le **Schéma 61**: le radical $\text{CF}_3\cdot$, généré à partir du réactif de Langlois s'additionne sélectivement en position 3 de la coumarine pour former le radical **A**. Ce dernier s'oxyde par action de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ pour conduire au carbocation **B**, qui après déprotonation donne la coumarine 3-trifluorométhylée.

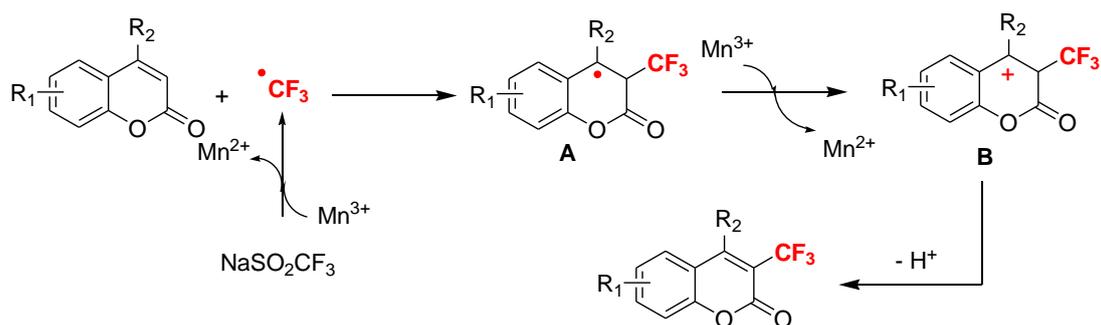


Schéma 61: Mécanisme proposé pour la trifluorométhylation directe de coumarines à l'aide du réactif de Langlois.²²³

De manière similaire, Zhang *et al.* ont utilisé le réactif de Langlois en présence de TBHP pour la préparation d'une série de coumarines 3-trifluorométhylées.²²⁴ Cette étude a montré que l'utilisation de $\text{Cu}(\text{I})$ dans le DMSO en tant que catalyseur est plus efficace que $\text{Cu}(\text{II})$ avec des rendements pouvant atteindre 71%. Ces auteurs ont également proposé un mécanisme radicalaire pour cette réaction.

Le réactif de Togni (II) a été aussi utilisé en tant qu'agent trifluorométhylant efficace de squelettes coumariniques.^{216,225} Ainsi, Fang *et al.* ont réussi à trifluorométhyler une coumarine bioactive, l'hymécromone, à l'aide de ce réactif en réalisant la réaction dans le DMF en présence de 10 mol% de $\text{Cu}(\text{I})$ pour obtenir, au bout de 23h, l'hymécromone trifluorométhylée avec un rendement de 83% (**Schéma 62**).²¹⁶

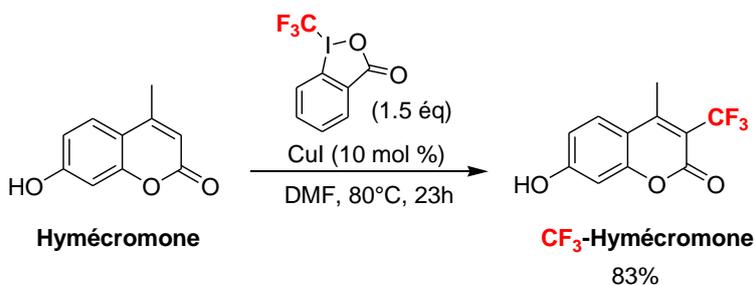


Schéma 62: Trifluorométhylation de l'hymécromone au moyen du réactif de Togni(II).²¹⁶

D'autres études ont montré que les coumarines 3-trifluorométhylées peuvent être synthétisées à partir de squelettes acycliques. C'est le cas des travaux de recherche développés par Augustine *et al.* qui ont élaboré une synthèse one-pot efficace de coumarines *via* la condensation de Perkin catalysée par de l'anhydride propylphosphonique (T3P) (**Schéma 63**). Les auteurs ont pu confirmer que le mécanisme de la réaction est ionique faisant intervenir T3P en deux étapes. Un premier équivalent de ce réactif est impliqué dans la génération de l'ester **A**, et l'ajout d'un deuxième équivalent provoque ensuite une réaction de cyclo-élimination conduisant à la coumarine recherchée.²²⁶

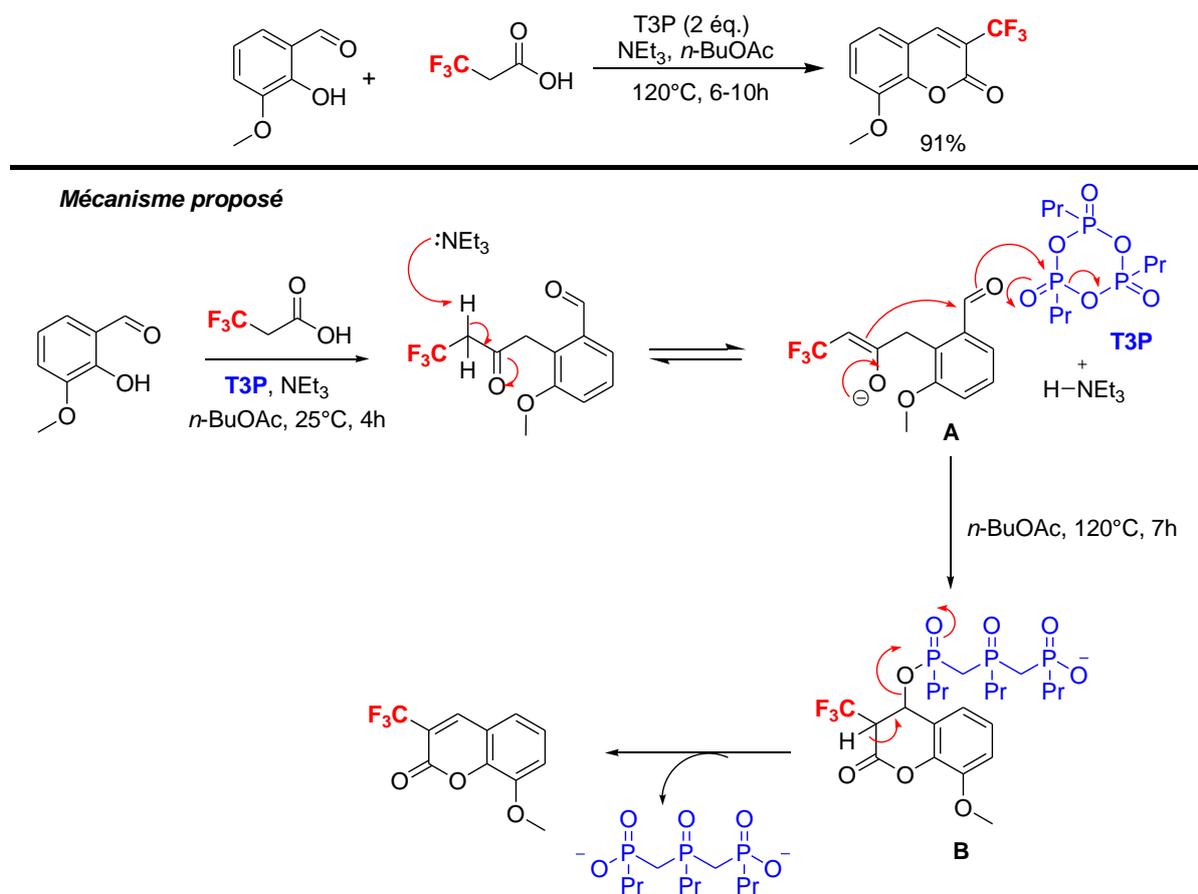


Schéma 63: Synthèse d'une coumarine 3-trifluorométhylée selon Augustine *et al.*²²⁶

L'équipe de Ding a élaboré une méthode de synthèse de telles coumarines par cyclisation de propynoates d'aryles 3-substitués par des groupements spécifiques (phényle, cyclopropane), avec des rendements de 26 à 70%.²²⁷ Cette synthèse utilise le réactif de Togni (II) comme agent trifluorométhylant en présence d'une quantité catalytique d'ion cuivrique et de carbonate de potassium comme base. Une étude sur l'influence des substituants R_1 et R_2 sur le rendement de la réaction a montré que les substrats contenant des groupements R_2 donneurs ($R_2 = C_6H_4o\text{-OMe}$, $C_6H_4p\text{-OMe}$) montrent une meilleure réactivité que ceux contenant des groupements électroattracteurs ($R_2 = C_6H_4p\text{-F}$, $C_6H_4p\text{-Cl}$). De même, les

substrats ayant des groupements R_1 en différentes positions montrent des réactivités variables, suggérant l'influence d'effets stériques sur la réaction de trifluorométhylation. Le mécanisme proposé pour cette réaction est radicalaire (**Schéma 64**). Dans un premier temps, il y a génération du radical CF_3 à partir du réactif de Togni (II) provoquée par l'oxydation du catalyseur ($Cu^{2+} \rightarrow Cu^{3+}$). Ce radical est facilement piégé par le propionate d'aryle pour conduire sélectivement au radical **A**. Dans un deuxième temps, **A** va conduire au cation cyclohexadiényle **D** en suivant l'une des deux voies 1 ou 2. Selon la voie 1, l'intermédiaire **A** subit une addition radicalaire générant le radical cyclohexadiényle **B**, qui s'oxyde par action de Cu^{3+} pour conduire à **D**. Selon la voie 2, le radical **A** subit un processus SET suivi d'une réaction de Friedel-Crafts pour donner le cation **D**. La déprotonation de ce dernier permet d'obtenir la coumarine 3-trifluorométhylée.

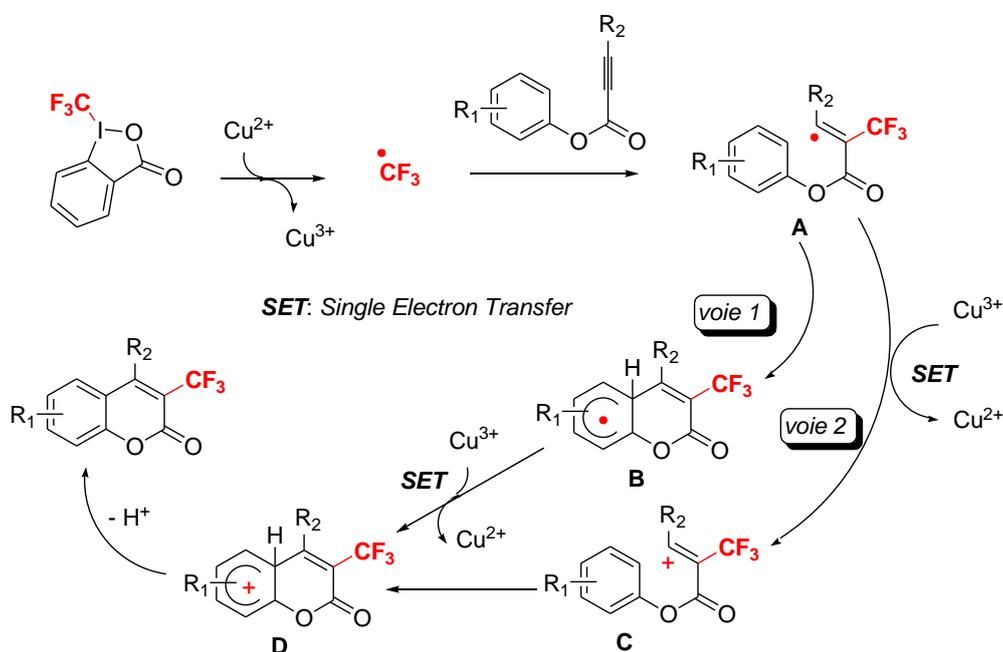


Schéma 64: Mécanisme radicalaire proposé pour la trifluorométhylation de propionates d'aryle.²²⁷

I.2. RESULTATS & DISCUSSION

A la lumière de ces données bibliographiques, nous avons envisagé une approche alternative à partir d'un autre type de précurseurs acycliques, à savoir des cinnamates *ortho*-fonctionnalisés. Cette nouvelle méthode repose sur la trifluorométhylation directe d'*ortho*-hydroxycinnamates en vue de construire le squelette coumarine 3-trifluorométhylé par 'trifluorométhylation cyclisante' (**Schéma 65**).

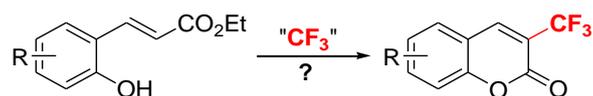


Schéma 65: Méthode alternative envisagée pour la synthèse de coumarines 3-trifluorométhylées: trifluorométhylation directe de cinnamates ortho-hydroxylés.

Ce travail méthodologique a été conduit en trois temps:

- évaluation et optimisation des conditions réactionnelles de la réaction de trifluorométhylation à l'aide d'un substrat *ortho*-hydroxycinnamate modèle et du réactif de Togni (II) comme agent trifluorométhylant,
- étude du champ d'application de la méthode en faisant varier le motif de substitution des substrats cinnamates,
- étude et proposition d'un mécanisme pour la réaction de trifluorométhylation mise au point.

*A noter que ce travail a été réalisé avec l'aide de Florent SIMONET lors de son stage de M2 et Alison FRANCOIS lors de son stage post-doctoral dans l'équipe de Stefan CHASSAING. De plus, ce travail vient d'être accepté pour publication dans European Journal of Organic Chemistry, l'article étant inséré comme annexes à la fin de ce manuscrit.*²²⁵

I.2.1. Evaluation de la réaction de trifluorométhylation

I.2.1.1. Synthèse du précurseur cinnamique modèle

Afin d'étudier la faisabilité de l'approche envisagée, nous avons choisi comme substrat modèle le 2-hydroxy-4-méthoxycinnamate d'éthyle (**1a**) qui se prépare facilement en deux étapes à partir du salicylaldéhyde (**Schéma 66**). La première étape consiste en la mono-*O*-alkylation régiosélective du groupement OH en position 4 par un groupement méthyle. La réaction se fait au moyen de l'iodure de méthyle, dans l'acétone, sous atmosphère inerte en présence de carbonate de potassium comme base et en chauffant à 50°C pendant cinq heures. L'aldéhyde mono-méthoxylé (**1**) ainsi préparé est isolé après purification par chromatographie sur colonne de silice avec un rendement de 60%. La seconde étape consiste en une réaction stéréosélective de Wittig conduisant au diastéréoisomère E du dérivé *ortho*-hydroxycinnamique (**1a**). La réaction de Wittig se fait dans le toluène, à l'abri de la lumière et à température ambiante, en présence d'un yluire de phosphonium stable et commercial, l'(éthoxycarbonylméthylène)triphénylphosphorane.^{31,54} Le cinnamate modèle souhaité a été isolé avec un excellent rendement de 90%.

²²⁵ Chaabouni, S. *et al. Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 271.

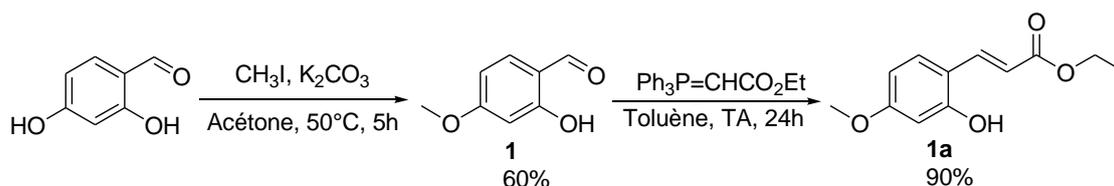


Schéma 66: Synthèse du substrat cinnamate modèle 1a.

I.2.1.2. Synthèse de l'agent trifluorométhylant

L'agent trifluorométhylant sélectionné pour réaliser cette réaction est le réactif de Togni (II), dont la pertinence a été mentionnée dans la section I.1.1, page 56. Comme mentionné précédemment également, ce réactif présente l'avantage de se préparer facilement à l'échelle du gramme selon diverse méthodes. La méthode que nous utilisons dans l'équipe est résumée sur le **Schéma 58b** de la section I.1.1 (page 56) et permet d'accéder rapidement en trois étapes rapides au réactif de Togni (II) avec un rendement global moyen de 40-50%.

I.2.1.3. Evaluation de la réaction et optimisation des conditions opératoires

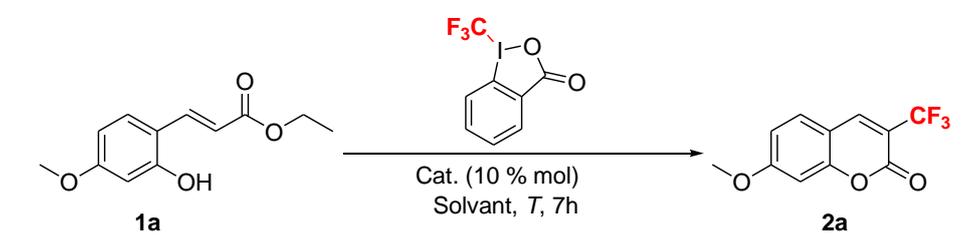
Le potentiel de la trifluorométhylation a été évalué en faisant réagir le précurseur cinnamique modèle **1a** et le réactif de Togni dans des conditions classiques de trifluorométhylation, à savoir 1.5 équivalent de réactif de Togni, en présence de 0.1 équivalent d'iodure cuivreux dans le DMF à 80°C (entrée 1, **Tableau 3**).^{216,225,227} Dans ces conditions, la 3-trifluorométhyl-7-méthoxycoumarine **2a** souhaitée a été obtenue avec un excellent rendement de 75%. La présence du groupement CF₃ sur la coumarine a été confirmée par spectroscopie RMN ¹⁹F qui montre un pic intense à -65.6 ppm.

Les essais d'optimisation des conditions opératoires de la réaction de trifluorométhylation ont alors concerné dans un premier temps, la nature du solvant utilisé (entrées 1-4, **Tableau 3**). Bien que l'acétonitrile et le dichlorométhane permettent la réaction avec des rendements acceptables, la performance de la trifluorométhylation reste meilleure dans le DMF (entrées 2 et 3 vs entrée 1, **Tableau 3**). Dans un solvant protique polaire comme l'éthanol (entrée 4, **Tableau 3**), la trifluorométhylation est possible mais avec une vitesse faible, la conversion étant largement incomplète au bout de sept heures de réaction.

Dans un deuxième temps, nous avons cherché à étudier l'influence de la température sur la réaction de trifluorométhylation. En opérant à 60°C (entrée 5, **Tableau 3**), le rendement global chute à 39% après sept heures de réaction. En conduisant la réaction à 100°C (entrée 6, **Tableau 3**), on obtient dans ce cas un mélange complexe de produits dans

lequel la coumarine 3-trifluorométhylée **2a** est minoritaire. Une expérience de contrôle réalisée en parallèle – sans le substrat mais uniquement avec le réactif de Togni (II) et l'iodure cuivreux à 100°C dans le DMF – a mis en avant la dégradation de l'agent trifluorométhylant, ceci étant sans doute à l'origine du mélange complexe obtenu à cette température en présence du substrat cinnamique.

Nous avons aussi cherché à optimiser le nombre d'équivalents de l'agent trifluorométhylant. En réduisant la quantité de réactif de Togni à 1.3 équivalent, on a constaté une diminution significative du rendement qui passe à 55% (entrée 7, **Tableau 3**). En opérant avec 2 équivalents, nous n'avons constaté aucune amélioration de la performance (entrée 8, **Tableau 3**).



Entrée	Solvant	Cat.	T (°C)	Rdt (%) ^[a]
1	DMF	CuI	80	75 (70 ^[b])
2	CH ₃ CN	CuI	80	55
3	CH ₂ Cl ₂	CuI	80	67
4	EtOH	CuI	80	29 ^[c]
5	DMF	CuI	60	39 ^[c]
6	DMF	CuI	100	.[c,d]
7 ^[e]	DMF	CuI	80	55
8 ^[f]	DMF	CuI	80	72
9	DMF	-	80	29
10	DMF	CuBr	80	70
11	DMF	CuCl	80	68
12	DMF	Cu ₂ O	80	48 ^[c]
13	DMF	Cu ^I -USY	80	56 ^[c]

[a] Rendements des produits isolés à l'état pur; [b] Réactions conduites avec le réactif de Togni(II) commercial; [c] Conversion incomplète; [d] Mélange complexe de produits; [e] Réactions conduites avec 1.3 éq de réactif de Togni(II); [f] Réactions conduites avec 2.0 éq de réactif de Togni.

Tableau 3: Optimisation des conditions opératoires de la réaction de trifluorométhylation.

Les derniers essais d'optimisation ont concerné la nature du catalyseur cuivreux utilisé (entrées 9-13, **Tableau 3**). Un premier essai sans catalyseur a montré que le rendement de la réaction ne dépasse pas 30% (entrée 9, **Tableau 3**). Ce résultat est quelque peu surprenant car il suggère que, bien que largement moins performante, la réaction est tout de même faisable en l'absence d'une source d'ion cuivreux. D'autres essais ont alors été conduits en milieu homogène en présence de différentes sources d'ions cuivreux, le bromure, le chlorure et l'oxyde cuivreux (entrées 10-12, **Tableau 3**). Même si l'iodure cuivreux reste le plus efficace, nous avons constaté avec satisfaction que tous ces sels permettent d'obtenir la coumarine 3-trifluorométhylée **2a** avec des rendements acceptables. Par ailleurs, nous avons cherché à mettre à profit l'expérience de notre équipe dans le domaine de la catalyse en milieu hétérogène au moyen de zéolithes métallées, et plus particulièrement de zéolithes dopées avec l'ion cuivreux.²²⁶ Nous avons ainsi évalué la Cu^I-USY, matériau zéolithique efficace pour un grand nombre de transformations,²³⁰⁻²³³ pour catalyser la réaction de trifluorométhylation. Dans ces conditions hétérogènes, le produit trifluorométhylé a été obtenu avec un rendement prometteur de 56% (entrée 13, **Tableau 3**).

Au vu de l'ensemble des résultats obtenus, les meilleures conditions opératoires ont été retenues pour la suite de l'étude méthodologique, à savoir le traitement d'un équivalent du substrat cinnamique par 1.5 équivalent de réactif de Togni (II) en présence d'une quantité catalytique d'iodure cuivreux dans le DMF à 80°C (entrée 1, **Tableau 3**).

I.2.2. Etude du champ d'application

Afin d'étudier le champ d'application de la méthode, nous avons préparé un certain nombre de précurseurs cinnamiques présentant divers profils stériques et électroniques. Pour ce faire, la diversification du motif de substitution du substrat cinnamique a été réalisée à différentes positions du squelette: i) sur le cycle aromatique avec des substituants R₁ ayant des effets électroniques variés, ii) au niveau de la fonction ester en faisant varier le groupement partant R₂, et iii) en position *ortho* en considérant un groupement hydroxyle et amino (**Schéma 67**).

²²⁶ Berthomieu, D.; Delahay, G. *Catal. Rev.* **2006**, *48*, 269.

²²⁷ Chassaing, S. *et al. Org. Lett.* **2007**, *9*, 883.

²²⁸ Chassaing, S. *et al. Synthesis* **2010**, 1157.

²²⁹ Magné, V. *et al. Org. Lett.* **2015**, *17*, 4494.

²³⁰ Chassaing, S. *et al. Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 923.

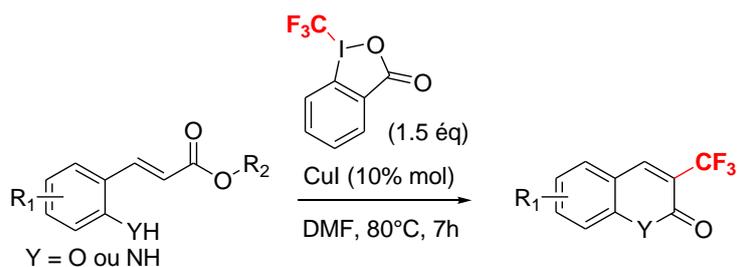


Schéma 67: Substrats engagés dans l'étude de champ d'application de la méthode.

1.2.2.1. Synthèse des précurseurs cinnamiques

- *Précurseurs ortho-hydroxycinnamates*

Une série de onze précurseurs de type *ortho*-hydroxycinnamates ont été synthétisés en une étape *via* une réaction de Wittig à partir d'aldéhydes commerciaux portant différents substituants R₁ (**Schéma 68**). L'utilisation de différents ylures de phosphonium a permis de faire varier la nature du groupement partant R₂ au niveau de la fonction ester (R₂ = Et, Me, *t*-Bu). Dans ces conditions faciles à mettre en oeuvre, nous avons ainsi obtenu l'ensemble des substrats souhaités avec des rendements variant entre 40 et 90%.

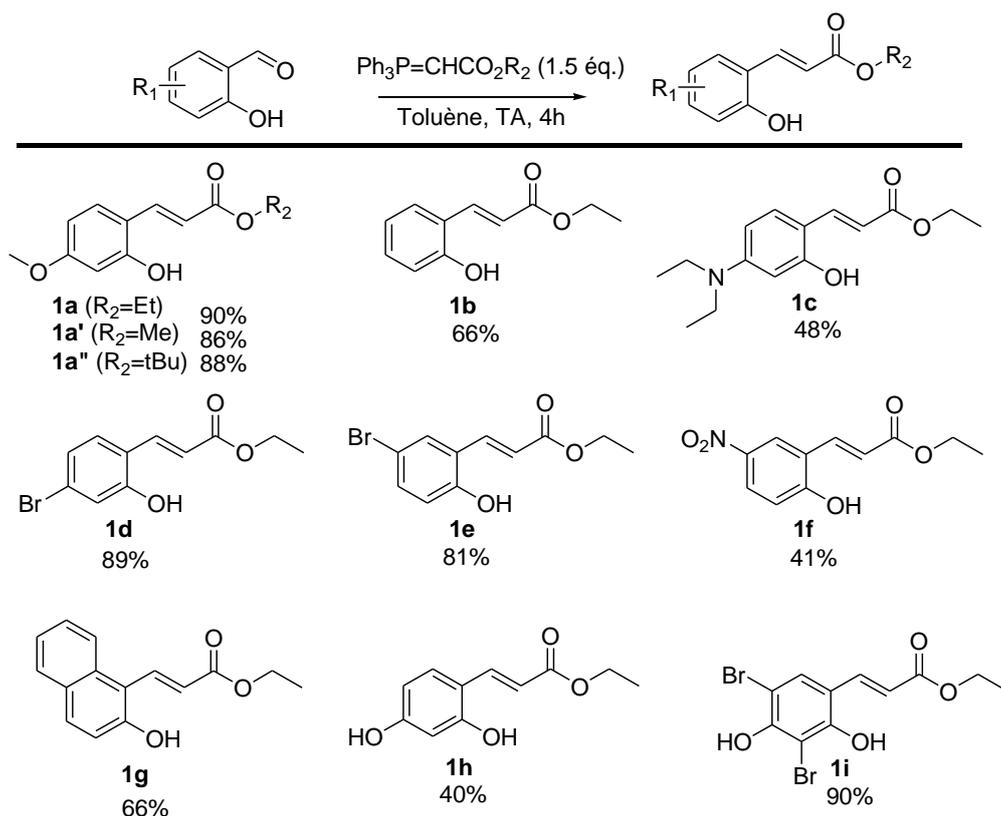


Schéma 68: Synthèse d'une série de précurseurs ortho-hydroxycinnamates.

- *Précurseurs ortho-aminocinnamates*

Contrairement à leurs homologues *ortho*-hydroxylés dont la préparation est facilitée par la disponibilité commerciale de nombreux salicylaldéhydes, rares sont les benzaldéhydes *ortho*-aminés disponibles sur le marché. Dans ce cas, les substrats *ortho*-aminocinnamates souhaités sont préparés *via* une séquence de deux étapes à partir de 2-nitrobenzaldéhydes commerciaux: i) une réaction de Wittig dans les mêmes conditions réactionnelles que celles utilisées précédemment; ii) une étape de réduction du groupement nitro en amine au moyen de chlorure stanneux dans l'éthanol et à température ambiante (**Schéma 69**). Suivant cette séquence, trois *ortho*-aminocinnamates ont ainsi été préparés (**4a**, **4b** et **4c**). A noter que les rendements relatifs à la première étape de Wittig sont excellents dépassant les 90% alors que l'étape de réduction s'est avérée plus capricieuse, les rendements variant entre 47 et 62%.

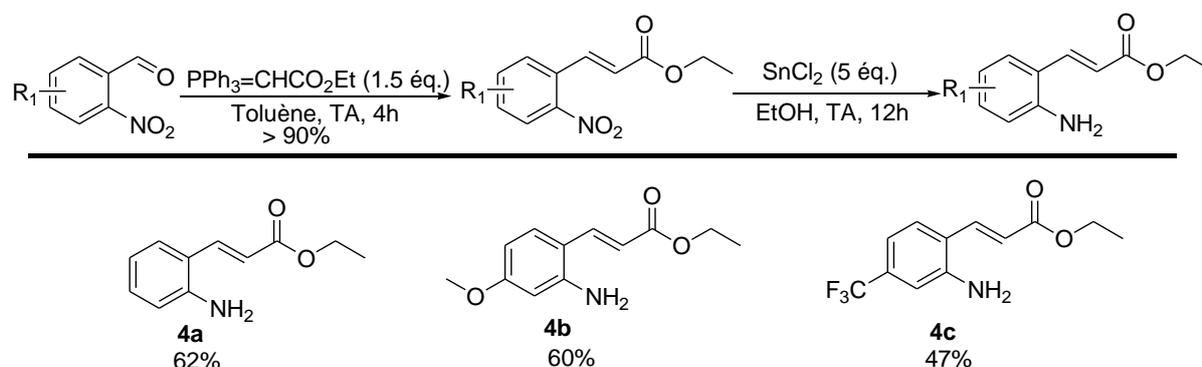


Schéma 69: Synthèse de précurseurs ortho-aminocinnamates.

1.2.2.2. Champ d'application

Les conditions de trifluorométhylation optimisées précédemment ont été appliquées à l'ensemble des quatorze précurseurs cinnamiques à disposition (**Tableau 4**).

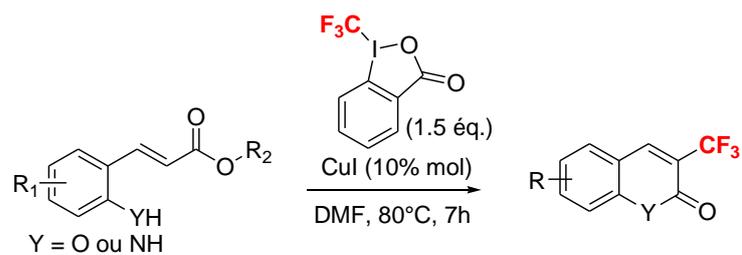
Nous avons commencé par étudier l'influence du substituant R_2 sur l'efficacité de la réaction de trifluorométhylation. Pour ce faire, nous avons comparé les rendements de trois réactions conduites avec les substituants $R_2 = \text{Et}$, Me et $t\text{-Bu}$ (entrées 2 et 3 vs entrée 1, **Tableau 4**). Les résultats obtenus montrent une chute importante du rendement (49%) dans le cas du groupement encombrant t -butyle. Le rendement obtenu avec $R_2 = \text{Me}$ est moins élevé que celui avec $R_2 = \text{Et}$. En conséquence, nous avons décidé de conserver le groupement éthyle au niveau de la fonction ester pour la suite de cette étude.

Nous avons ensuite entrepris l'étude de l'influence du substituant R_1 sur les performances de la réaction de trifluorométhylation. A cette fin, nous avons soumis les

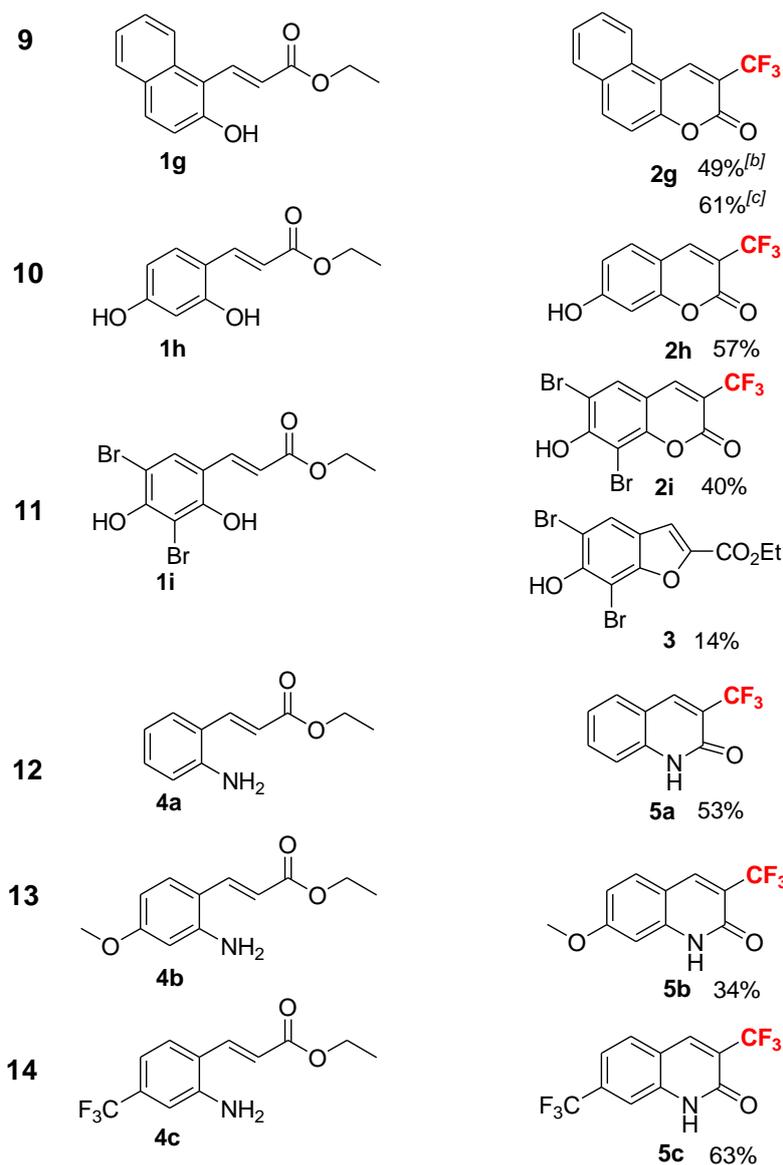
différents cinnamates *ortho*-hydroxylés préparés aux conditions de trifluorométhylation (entrées 4-11, **Tableau 4**). Les résultats obtenus montrent clairement l'influence d'effets électroniques sur la performance de la réaction. En effet, plus l'effet donneur est important meilleur est le rendement de la réaction; le meilleur rendement (83%) ayant été obtenu avec $R_1 = \text{NEt}_2$ (entrées 4 vs 1 vs 5, **Tableau 4**). Cette affirmation est confirmée par les résultats obtenus avec des groupements électro-attracteurs, les rendements obtenus étant plus modestes dans ces cas (entrées 6-8, **Tableau 4**).

Par ailleurs, l'analyse des bruts réactionnels obtenus avec les régioisomères bromés (**1e** et **1d**) a révélé une conversion toujours incomplète au bout de sept heures de réaction. Afin d'améliorer l'efficacité de la réaction, nous avons décidé de modifier la procédure en ajoutant 0.1 équivalent de CuI et 0.5 équivalent de réactif de Togni après les premières sept heures de réaction puis prolonger le temps de réaction jusqu'à vingt-quatre heures. Ceci nous a permis d'améliorer les rendements de manière significative, passant respectivement de 49 à 69% et de 59 à 77% (entrées 6 et 7, **Tableau 4**). La même démarche a été entreprise pour la trifluorométhylation des dérivés **1f** et **1g** et a permis d'isoler les coumarines correspondantes **2f** et **2g** avec des rendements acceptables (entrées 8 et 9, **Tableau 4**). De plus, le substrat cinnamique **1i**, dibromé et dihydroxylé, a conduit non seulement à la formation de la coumarine 3-trifluorométhylée attendue **2i** avec 40% de rendement, mais aussi au benzofurane **3** comme sous-produit avec 14% de rendement (entrée 9, **Tableau 4**).

Pour clôturer cette étude, nous avons procédé à des essais de trifluorométhylation des *ortho*-aminocinnamates **4a**, **4b** et **4c**. Dans ce cas aussi, toutes les réactions ont permis d'obtenir les quinolones 3-trifluorométhylées **5a** et **5b** et **5c** avec des rendements acceptables (entrées 12-14, **Tableau 4**). Cependant, les effets électroniques observés sont inverses à ceux observés avec leurs homologues *ortho*-hydroxylés, car dans cette série, plus l'effet attracteur est important, meilleur est le rendement de la réaction.



Entrée	Précurseur	Produit et rendement ^[a]
1	 1a	 2a 75%
2	 1a'	 2a 56%
3	 1a''	 2a 49%
4	 1b	 2b 69%
5	 1c	 2c 83%
6	 1d	 2d 59% ^[b] 77% ^[c]
7	 1e	 2e 49% ^[b] 69% ^[c]
8	 1f	 2f 49% ^[c]



[a] Rendements des produits isolés à l'état pur ; [b] Conversion incomplète ; [c] Temps de réaction prolongé jusqu'à 24h, avec addition de CuI (10 mol%) et de réactif de Togni(II) (0.5 éq.) après 7h de réaction

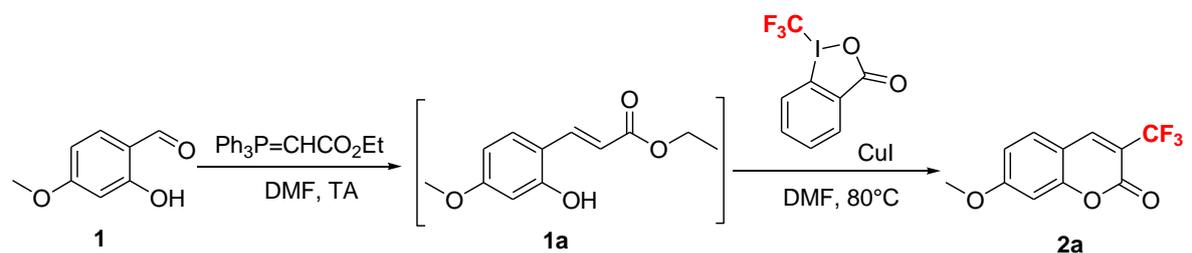
Tableau 4: Etude du champ d'application.

I.2.3. Evaluation d'une version "one-pot"

Pour aller plus loin, nous avons souhaité évaluer le potentiel d'une version "one-pot" directement à partir des salicylaldéhydes correspondants. La version "one-pot" envisagée consiste en une approche séquentielle des deux étapes précédemment décrites, à savoir: i) la réaction de Wittig avec l'ylure de phosphonium, suivie sans isolement de ii) la réaction de trifluorométhylation au moyen du réactif de Togni. Cette démarche a été entreprise en vue de s'affranchir de l'étape de purification de l'intermédiaire *ortho*-hydroxycinnamate et d'améliorer éventuellement le rendement global des deux réactions séparées. D'un point de vue

pratique, la procédure consiste à réaliser l'étape de Wittig dans le DMF (le même solvant que celui de la deuxième étape) à l'abri de la lumière et à température ambiante. Dès la disparition totale du réactif de départ (contrôle par CCM), on ajoute le réactif de Togni, le catalyseur et on chauffe à 80°C.

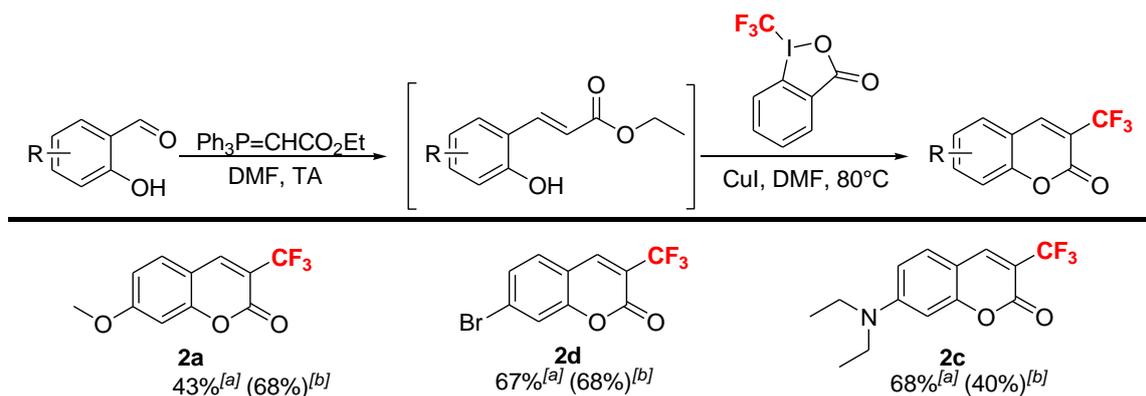
Le premier test a été réalisé sur l'aldéhyde modèle **1** (R = OCH₃) en utilisant les conditions normales de chaque étape à savoir 1.5 équivalents d'ylure de phosphonium, 1.5 équivalents de réactif de Togni et 0.1 équivalent d'iodure cuivreux (entrée 1, **Tableau 5**). Ce test préliminaire a permis de valider la viabilité d'une version 'one-pot' même si le rendement global obtenu dans ces conditions n'est que de 35%. Des essais conduits en réduisant la quantité d'ylure n'ont pas permis d'améliorer le rendement global de la réaction de trifluorométhylation, ce résultat révélant que l'ylure en excès n'exerce pas d'effet délétère sur le réactif de Togni (entrée 2, **Tableau 5**). Nous avons finalement doublé le nombre d'équivalents de réactif de Togni et d'iodure cuivreux (entrée 3, **Tableau 5**). Dans ce cas, le rendement global a effectivement été amélioré, dépassant les 43%, même si le rendement reste inférieur au rendement global obtenu lorsque la réaction est conduite en deux étapes séparées.



Entrée	Ylure (éq)	Togni (éq)	CuI (% mol)	Rdt (%)
1	1.5	1.5	10	35
2	1.05	1.5	10	31
3	1.05	2	20	43

Tableau 5: Evaluation d'une approche "one-pot".

Toutefois, ces conditions "one-pot" ont été appliquées avec plus de succès à deux autres substrats, à savoir le 4(*N,N*)-diéthylamino- et le 4-bromosalicylaldehydes (**Schéma 70**). Les résultats obtenus montrent que le rendement de la réaction "one-pot" conduisant au composé **2d** (68%) est similaire au rendement global des réactions séparées (environ 67%), alors que **2c** a été obtenu avec un meilleur rendement (68% vs 40%).



[a] Rendements global des réactions séparées ; [b] Rendements des réactions "one-pot"

Schéma 70: Synthèse 'one-pot' de diverses 3-trifluorométhylcoumarines.

I.2.4. Etude mécanistique

Le dernier objectif de ce travail a consisté à étudier le mécanisme réactionnel de la réaction de trifluorométhylation élaborée. En se basant sur les données de la littérature,^{216,223,227} on peut penser que le mécanisme réactionnel est radicalaire. Il fait intervenir une étape de trifluorométhylation accompagnée d'une lactonisation conduisant à l'hétérocycle coumarinique.

Pour vérifier un tel mécanisme, nous avons réalisé deux études sur le dérivé cinnamique modèle **1a**. Dans la première, nous avons cherché à déterminer l'ordre des événements de la réaction. Deux voies permettant la formation de la coumarine **2a** peuvent être envisagées (**Schéma 71**): la voie A selon laquelle la lactonisation du cinnamate en coumarine précède l'étape de trifluorométhylation ou inversement, la voie B selon laquelle l'étape de trifluorométhylation est suivie de la lactonisation.

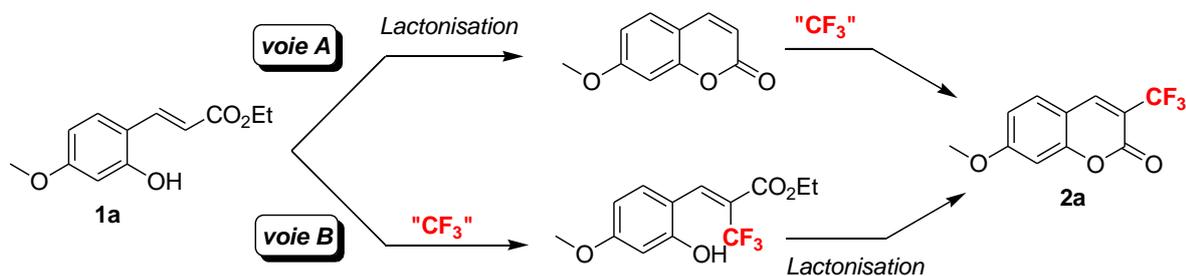


Schéma 71: Voies possibles de formation de la coumarine 3-trifluorométhylée.

Dans la deuxième étude, nous avons fait appel à des piègeurs de radicaux dans le but de confirmer le mécanisme radicalaire de la réaction de trifluorométhylation au moyen du réactif de Togni (II).

I.2.4.1. Ordre des événements de la réaction de trifluorométhylation

Afin de déterminer l'ordre des événements, nous avons réalisé deux expériences de contrôle (**Schéma 72**). La première expérience (**72a**) a consisté à évaluer la stabilité du squelette cinnamique vis-à-vis de sa cyclisation en coumarine dans les conditions de trifluorométhylation mises au point. Sans le réactif de Togni et après sept heures de chauffage à 80°C dans le DMF en présence d'iodure cuivreux, seules des traces de 7-méthoxycoumarine ont été détectées, révélant la stabilité du motif cinnamique dans les conditions thermiques appliquées.

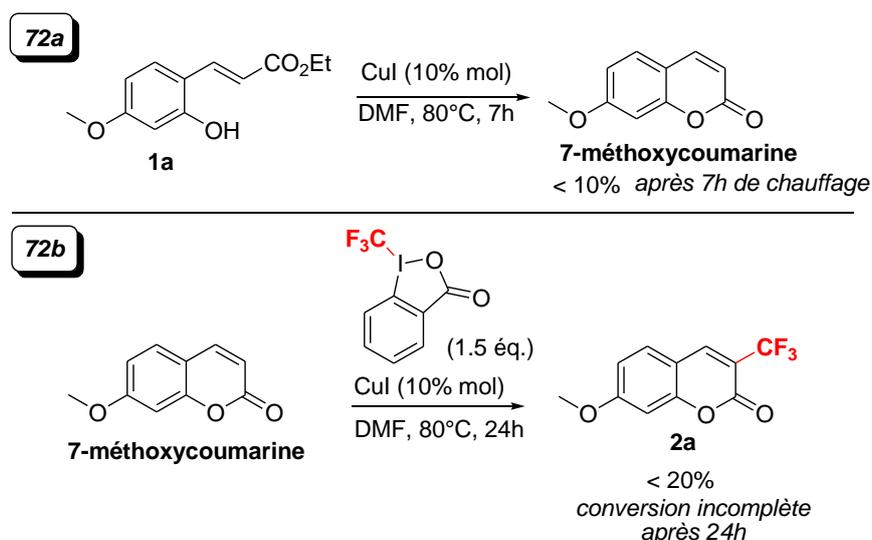


Schéma 72: Expériences de contrôle menées pour déterminer l'ordre des événements de la réaction de trifluorométhylation.

Une deuxième expérience (**72b**) a été menée en vue de vérifier si la trifluorométhylation directe de la 7-méthoxycoumarine est possible dans nos conditions de trifluorométhylation. Les résultats montrent que nos conditions sont peu adaptées à la trifluorométhylation directe du squelette coumarine, le taux de conversion ne dépassant pas 20% même après vingt-quatre heures de réaction (vs conversion complète au bout de sept heures de réaction à partir du cinnamate).

Les résultats ainsi obtenus nous permettent de conclure que la **voie B** est privilégiée dans ces conditions, c'est-à-dire que la trifluorométhylation du cinnamate **1a** précède l'étape de lactonisation en coumarine **2a** (**Schéma 71**).

1.2.4.2. Nature radicalaire du mécanisme

Afin de rendre compte du mécanisme radicalaire de la réaction de trifluorométhylation, nous avons fait appel à deux piègeurs de radicaux, à savoir le radical (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyde (TEMPO) et le 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylphénol (BHT).

Deux premiers tests ont été réalisés parallèlement en faisant réagir le réactif de Togni (II) et l'iodure cuivreux dans le DMF à 80°C soit avec le TEMPO soit avec le BHT sans placer le cinnamate modèle (**Schéma 73**).

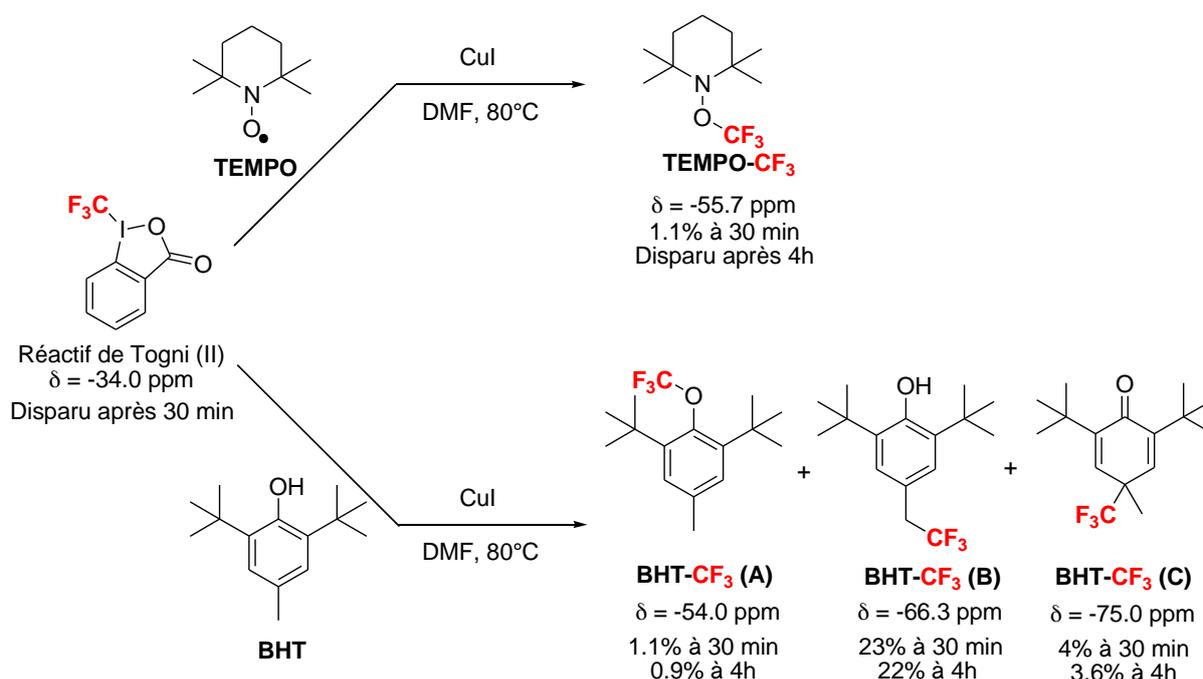


Schéma 73: Adduits trifluorométhylés obtenus à partir du TEMPO et du BHT.

L'analyse des deux réactions par RMN ¹⁹F permet de formuler les remarques suivantes :

- Dans les deux cas, nous avons observé une disparition totale du pic relatif au réactif de Togni ($\delta = -34$ ppm) après 30 min de réaction.
- La réaction avec le TEMPO a engendré la formation d'un seul adduit trifluorométhylé: TEMPO-CF₃ ($\delta = -57$ ppm) qui disparaît au bout de 4h de réaction.
- La réaction avec le BHT a montré la formation de trois adduits trifluorométhylés ($\delta = -54, -66$ et -75 ppm) en différentes proportions qui restent présents dans la solution après 4h de réaction.

Deux autres tests ont été effectués parallèlement entre le réactif de Togni et les piègeurs de radicaux, mais cette fois-ci en présence du cinnamate **1a**. Dans les deux cas, la formation de la coumarine 3-trifluorométhylée **2a** a été drastiquement inhibée (**Schéma 74**).

En effet, l'analyse des résultats de l'expérience menée en présence de TEMPO a révélé la formation de **2a** avec un rendement inférieur à 2% ainsi que l'adduit TEMPO-CF₃ au bout de 4h de réaction. De même, la réaction effectuée en présence de BHT a montré la formation des trois adduits trifluorométhylés ainsi que la formation de seulement 11% de la coumarine **2a**. Ces expériences prouvent l'intervention d'espèces radicalaires et en particulier du radical CF₃ dans le mécanisme de la réaction.

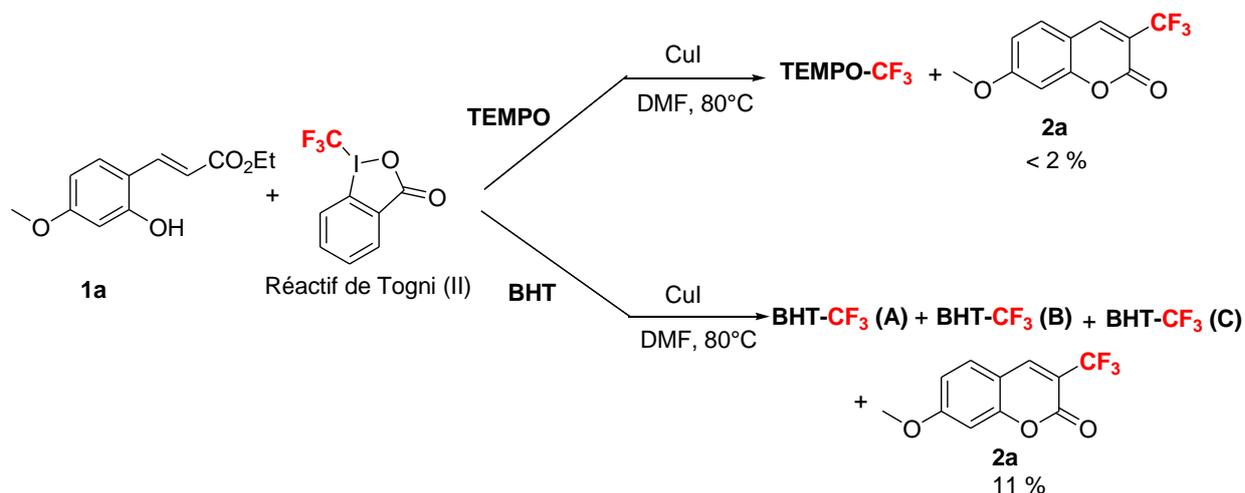
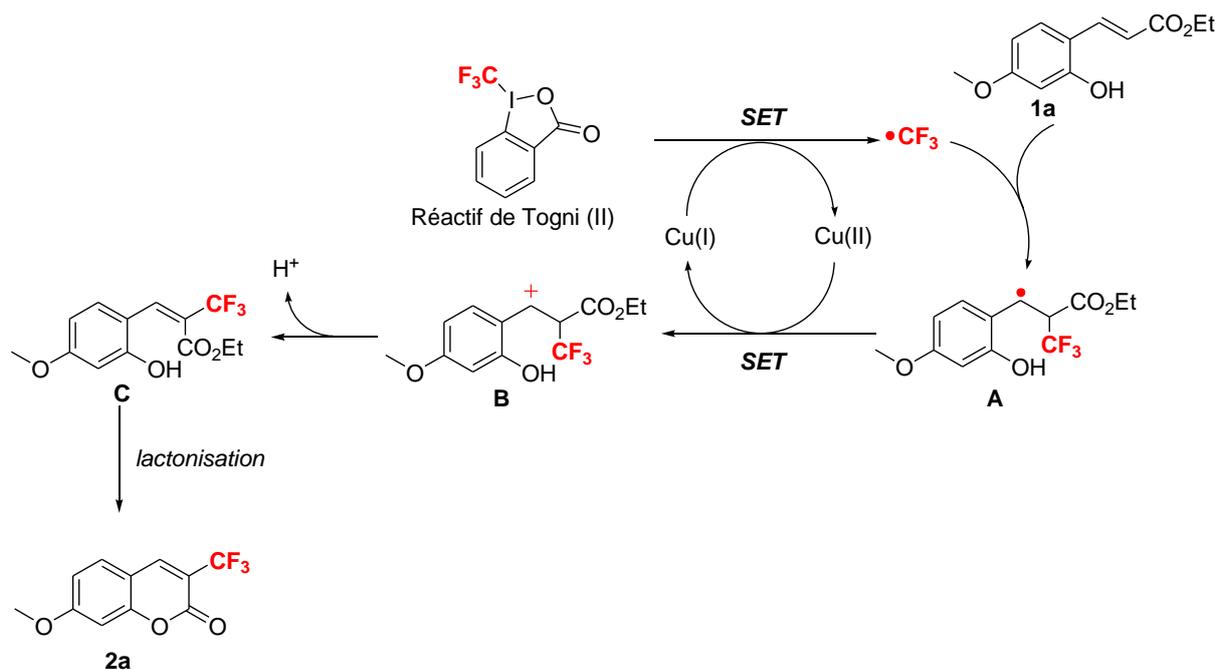


Schéma 74: Trifluorométhylation en présence de TEMPO et de BHT.

Ces résultats sont en accord avec les données bibliographiques,^{214,215,227,231} et le **Schéma 75** résume les différentes étapes du mécanisme que nous proposons. Le radical CF₃[•], généré à partir du réactif de Togni (II) *via* un processus de transfert à un électron (SET), s'additionne régiosélectivement en position α du carbonyle pour former le radical benzylique **A** stable. Ce dernier s'oxyde par action de Cu(II) pour conduire au carbocation **B** avec la régénération concomitante du catalyseur Cu(I). La déprotonation de **B** donne alors le dérivé cinnamique trifluorométhylé **C** ayant une configuration (*E*), qui se lactonise instantanément pour former la coumarine 3-trifluorométhylée **2a**.

²³¹ Stanek, K. *et al.* *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7678.



II. PHOTOCHEMIE DE SQUELETTES *ortho*-AZIDOCINNAMIQUES POUR LA CONSTRUCTION D'HETEROCYCLES AZOTES

II.1. INTRODUCTION

Dans cette partie du travail, nous nous sommes intéressés à l'étude du potentiel des squelettes *ortho*-azidocinnamiques (**Figure 14**) pour la construction photoinduite de divers hétérocycles azotés d'intérêt tels que les indoles, les quinoléines, les quinolones, etc...

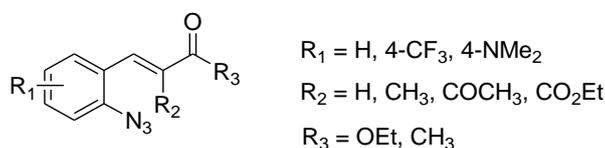


Figure 14: Structure générique des squelettes *ortho*-azidocinnamiques étudiés.

Cette partie se positionne dans le contexte de la photochimie des azotures organiques dont la haute réactivité est largement documentée dans la littérature. Dans le cas particulier des squelettes *ortho*-azidocinnamiques, nous avons déjà rapporté précédemment, lors de la mise au point bibliographique de ce manuscrit, d'exemples illustrant leur photoconversion en indoles (**Schémas 19 et 20**, page 26).^{61,91} Dans le cas plus général impliquant des azotures d'aryles, il a été établi que leur photoexcitation provoque l'élimination d'une molécule de

diazote conduisant à la formation d'arylnitrènes et d'autres intermédiaires²³⁵⁻²³⁸ très réactifs présentant des durées de vie extrêmement courtes, de l'ordre de la femtoseconde. Ces études ont été rendues possibles grâce aux récents développements de diverses techniques spectroscopiques 'ultrarapides', notamment celle d'absorption transitoire femtoseconde.

L'exemple de l'azoture de phényle est maintenant présenté pour illustrer le profil de réactivité photochimique des azotures organiques, et plus particulièrement celui des azotures d'aryles (**Schéma 76**).

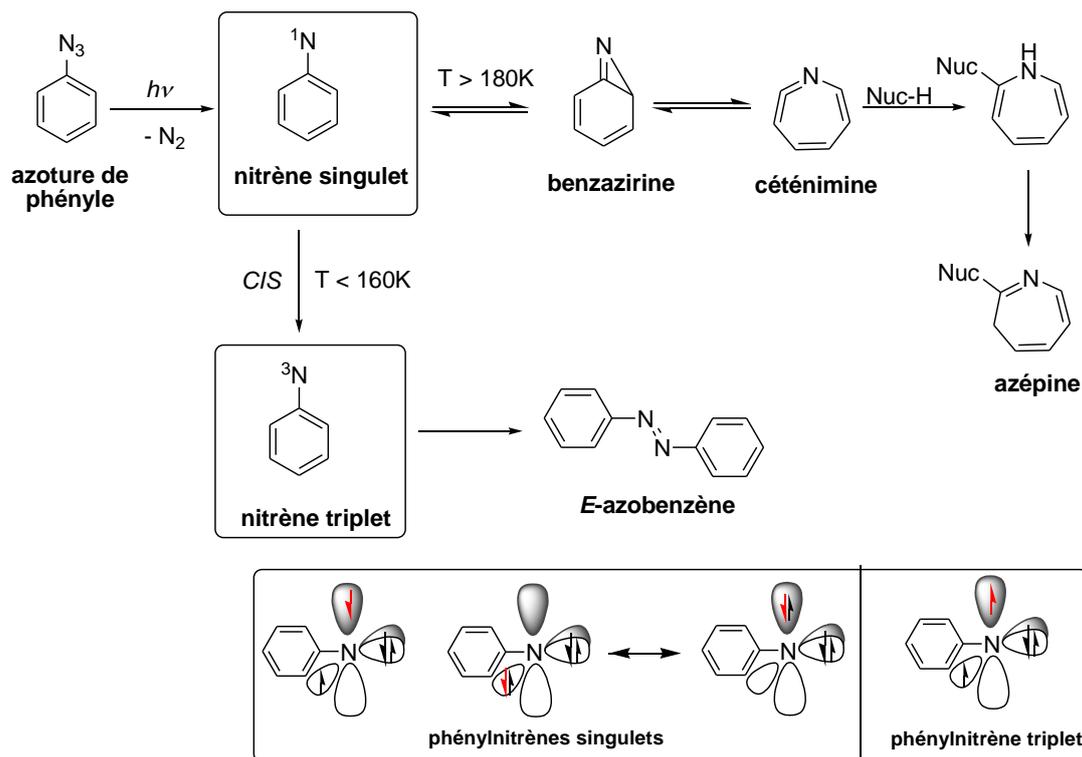


Schéma 76: Photochimie de l'azoture de phényle.

L'irradiation par un rayonnement UV de l'azoture de phényle en solution, à température ambiante, provoque l'élimination d'une molécule de diazote conduisant à la formation du phénylnitrène où l'atome azote est à l'état singulet. Une fois formé, le phénylnitrène, intermédiaire hautement réactif, va évoluer vers d'autres espèces, essentiellement en fonction des conditions de température appliquées. Pour des températures supérieures à 180 K, le phénylnitrène va être engagé dans une succession d'équilibres d'isomérisation impliquant donc le nitrene mais aussi la benzazirine et la céténimine.^{235,239,240} Cette dernière peut être finalement piégée par un nucléophile externe, tel qu'une amine, pour former une azépine.²⁴¹

²³² Gristan, N. P.; Platz, M. S. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3844.

²³³ Burdzinski et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13402.

A plus basse température, le phénylnitrène natif à l'état singulet subit un croisement inter-système vers son état triplet, le nitrène ainsi formé étant capable de se dimériser pour fournir le *E*-azobenzène.²³⁵

A noter qu'en milieu acide fort, la photochimie des azotures d'aryle conduit à un autre type d'intermédiaires très réactif, à savoir les ion arylnitronium présentant différentes formes limites (**Schéma 77**). La basicité élevée des arylnitroniums ($pK_a > 12.4$) est à l'origine de leur formation tout d'abord à l'état singulet puis à l'état triplet *via* un croisement inter-système.²³⁹ Ce type d'intermédiaires a été largement étudié dans la littérature, notamment concernant leurs durées de vie et leurs réactivités vis-à-vis de diverses espèces nucléophiles.²⁴³⁻²⁴⁶ Certaines études ont d'ailleurs montré que, suivant leur motif de substitution, la protonation d'arylnitrènes peut également avoir lieu en absence d'acide fort. Par exemple, la substitution par des groupements donneurs en position *para* de l'atome d'azote accentue la basicité des arylnitroniums qui deviennent aisément protonables en présence d'eau ou d'alcool.

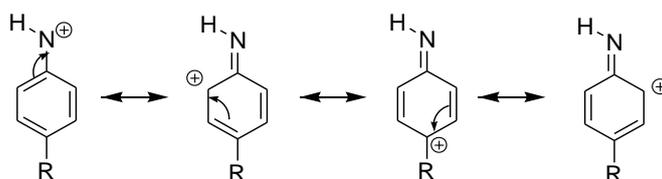


Schéma 77: Intermédiaires du type arylnitronium - structure et formes limites.

Dans ce contexte, de nombreux travaux ont été consacrés au comportement chimique et photochimique d'intermédiaires de type arylnitroniums et arylnitroniums. L'importance de la nature des substituants présents sur le noyau aromatique a ainsi été clairement établie et leur réactivité a été exploitée pour la synthèse de divers squelettes hétérocycliques azotés, comme les squelettes indole,^{61,91} quinoléine,^{244, 245} benzisoxazole,²⁴⁶ azépine²⁵⁰⁻²⁵⁴ (**Figure 15**). A noter que la formation de composés non hétérocycliques,

²³⁴ Kuhn et al. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9023.

²³⁵ Borden et al. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 765.

²³⁶ Gritsan, N. P.; Platz, M. S. *Adv. Phys. Org. Chem.* **2001**, 36, 255.

²³⁷ Schrock, A. K.; Schuster, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5228.

²³⁸ DeGraff, B. A. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7491.

²³⁹ McClelland, R. A. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4794.

²⁴⁰ Anderson, G. B.; Falvey, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9870.

²⁴¹ Davidse, P. A. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4513.

²⁴² Wang, J. et al. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7581.

²⁴³ Wang, J. et al. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3973.

²⁴⁴ Yakushijin, K. et al. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30, 140.

²⁴⁵ Foster, S. A. et al. *Chem. Commun.* **1973**, 2, 29.

²⁴⁶ Nakayama, H. et al. *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, 27, 2775.

essentiellement des amines libres,²⁵⁵⁻²⁵⁸ des imines,²⁵¹ et des composés nitroso,²⁵⁹ a également été rapportée dans la littérature.

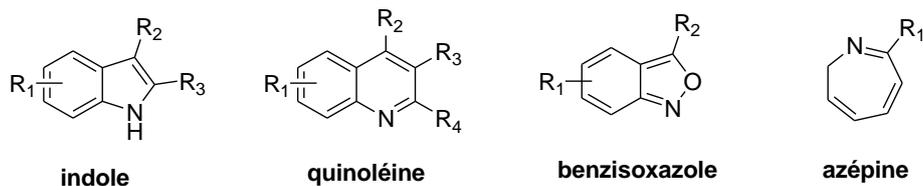


Figure 15: Exemples de squelettes hétérocycliques azotés obtenus à partir d'azotures d'aryle.

Parmi les applications les plus importantes de la photochimie des azotures d'aryle, on peut citer le marquage par photoaffinité (Photoaffinity labeling ou PAL) de biopolymères.^{257,258} Le marquage PAL est une technique biochimique mise en œuvre pour l'identification de récepteurs biologiques complexes et l'étude d'interactions entre biomolécules d'intérêt, comme les interactions ADN-protéine ou protéine-protéine.²⁵⁹ Le **Schéma 78** illustre le principe de marquage de protéines par photoactivation d'un azoture d'aryle particulier non fluorescent utilisé comme agent PAL. La photoactivation de cet azoture équipé du motif 4-nitro-1,2,3-benzoxadiazole provoque le départ d'une molécule de diazote qui s'accompagne de la formation d'une liaison covalente entre le nitrène ainsi généré et la protéine. Cette réaction est rendue possible car le nitrène est très réactif, mais avec un temps de vie élevé (2s). Suite à ce marquage photoinduit, la protéine devient alors fluorescente et peut être ainsi suivie par spectroscopie de fluorescence. Ces aspects de fluorescence seront d'ailleurs repris avec plus de détails dans le chapitre III.

²⁴⁷ Takeuchi, H.; Koyama, K. *Chem. Commun.* **1981**, 202.

²⁴⁸ Carra, C. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5552.

²⁴⁹ Voskresenska, V. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 11535.

²⁵⁰ Purvis, R. *et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1978**, 191.

²⁵¹ Takeuchi, H.; Koyama, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1982**, 1269.

²⁵² Warrier, M. *et al. Photochem. Photobiol. Sci.* **2004**, 3, 859.

²⁵³ Lord, S. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9204.

²⁵⁴ Bucher, G. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6883.

²⁵⁵ Chen, Y. *et al. Nat. Chem.* **2011**, 3, 146.

²⁵⁶ Popova *et al. Photochem. Photobiol.* **2010**, 100, 19.

²⁵⁷ Scott, A. P. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6069.

²⁵⁸ Weber, P. J. A.; Beck-Sickinger, A. G. *J. Peptide Res.* **1997**, 49, 375.

²⁵⁹ Lord, S. J. *et al. J. Phys. Chem. B.* **2010**, 114, 14157.

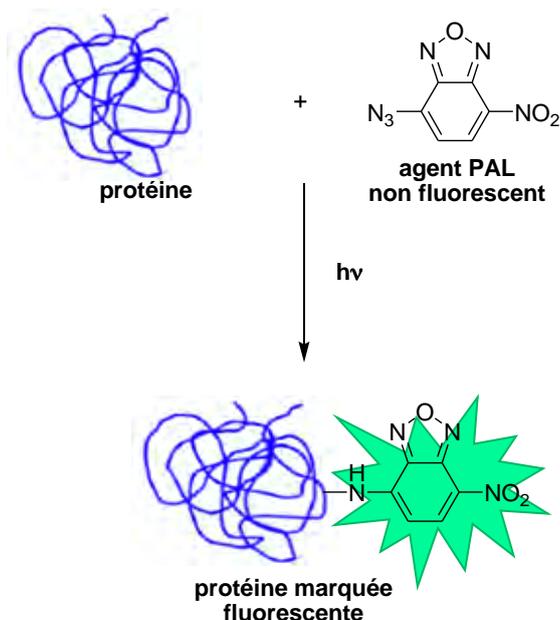


Schéma 78: Principe d'utilisation des azotures d'aryle comme agents PAL.²⁶²

Afin de nous rapprocher un peu plus des squelettes *ortho*-azidocinnamates dont le comportement photochimique sera étudié et présenté dans la partie suivante, nous avons identifié plusieurs travaux dont les résultats vont nous servir justement par la suite. Outre les deux exemples mentionnés dans l'introduction générale de ce manuscrit relatifs à la photocyclisation d'*ortho*-azidocinnamates conduisant à des indoles (**Schémas 19 et 20**, page 26),^{61,91} d'autres squelettes analogues porteurs d'un groupement azido réactif ont été exploités pour la synthèse d'hétérocycles azotés tels que des indoles et des quinoléines.

Tout d'abord, Shi *et al.* ont évalué le potentiel de cyclisation de 3-(2-azidobenzylidène)-lactames en indolo[3,2-*c*]quinolin-6-ones par voie thermique et photochimique (**Schéma 79**).²⁶⁰

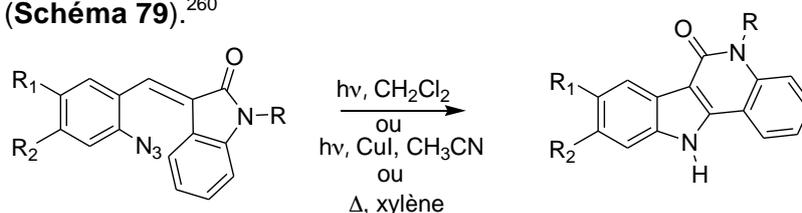


Schéma 79: Synthèse d'indolo[3,2-*c*]quinolin-6-ones à partir d'azotures d'aryle selon Shi *et al.*²⁶³

Les résultats de cette étude ont montré que: i) la cyclisation est plus efficace par voie photochimique que par voie thermique (*i.e.*, au reflux du xylène), ii) la photocyclisation est largement accélérée en présence d'iodure cuivreux comme catalyseur qui a pour rôle

²⁶⁰ Shi *et al.* *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3973.

d'assister la décomposition du groupement azido, et iii) le motif de substitution du résidu aryle porteur du groupement azido a peu d'influence sur l'efficacité de la cyclisation, les substituants électrodonneurs apparaissant toutefois légèrement meilleurs que les substituants électroattracteurs.

Plusieurs méthodes catalytiques efficaces, utilisant notamment des catalyseurs à base de rhodium et de ruthénium, ont également été rapportées pour la formation d'indoles à partir d'azotures de biaryle. D'une part, Liu *et al.* ont fait appel à la catalyse au rhodium pour construire des squelettes indoliques 2,3-disubstitués (**Schéma 80**).²⁶⁴ Les auteurs ont montré que l'efficacité de la cyclisation est tributaire du choix du catalyseur et du solvant, d'excellents rendements supérieurs à 95% ayant été obtenus dans les conditions optimales mises au point. A noter ici que la transformation implique non seulement une étape de cyclisation mais également une étape de migration, la tendance à la migration étant largement en faveur du résidu aryle au dépens du résidu alkyle. Cette étude a également montré que la nature et la position des substituants fixés sur le noyau aromatique porteur du groupement azido n'ont pas une influence significative sur le rendement et la sélectivité de la réaction.

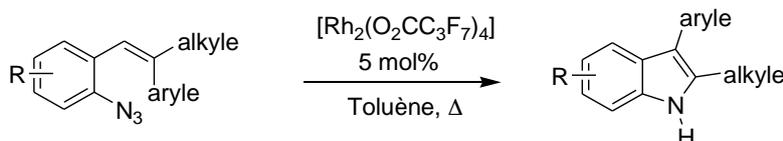
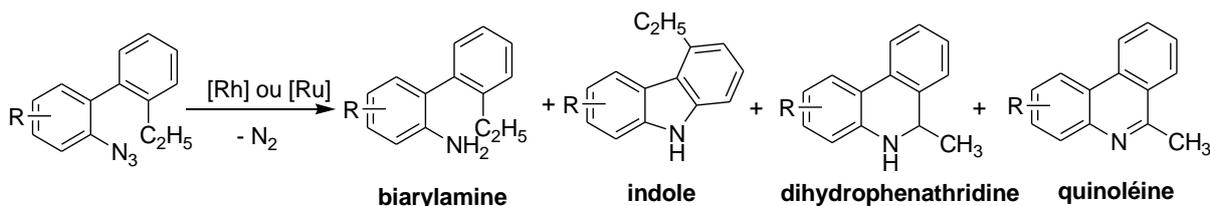


Schéma 80: Synthèse d'indoles 2,3-disubstitués à partir d'azotures d'aryle par catalyse au rhodium.²⁶⁴

D'autre part, Intriéri *et al.* ont montré que divers types d'hétérocycles azotés peuvent être préparés par cyclisation de dérivés 2-azido-biaryles en présence d'un catalyseur à base de rhodium ou de ruthénium (**Schéma 81**).²⁶² Les auteurs ont montré que la réaction peut être orientée vers la formation de l'un des hétérocycles en jouant sur la nature et le pourcentage du catalyseur, la température et/ou la durée de la réaction. Dans tous les cas, la réaction de cyclisation est accélérée par une irradiation au moyen d'une lampe halogène (visible).



²⁶¹ Sun, K. *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1702.

²⁶² Intriéri, D. *et al.* *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10487.

Schéma 81: Synthèse modulable de divers hétérocycles azotés par catalyse au rhodium ou au ruthénium.²⁶⁵

Suite à ces résultats, une version one-pot catalysée par l'ion cuivreux a été développée à partir d'un halogénure d'aryle comme substrat.²⁶³ Cette séquence one-pot implique la formation initiale de l'azoture suivie de l'étape proprement dite de cyclisation vers le squelette indole. La même approche a été récemment adaptée à la préparation à souhait d'indoles ou de quinoléines suivant les conditions opératoires appliquées (**Schéma 82**).⁹³

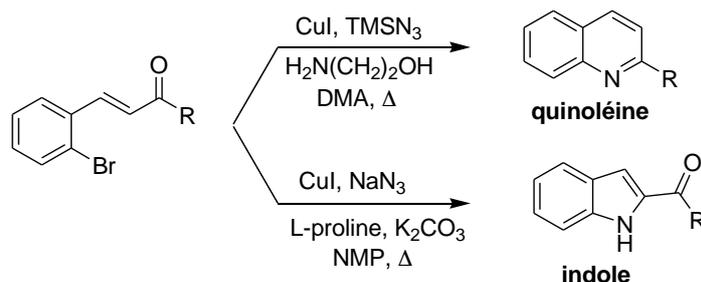


Schéma 82: Synthèse one-pot d'indoles ou de quinoléines à partir d'ortho-bromocinnamates.⁹³

A la lumière de ces données bibliographiques, et compte tenu du fait que nous nous intéressons à l'exploitation des dérivés cinnamiques, nous avons évalué le potentiel photochimique d'*ortho*-azidocinnamates en vue d'obtenir divers hétérocycles azotés d'intérêt (**Schéma 83**).

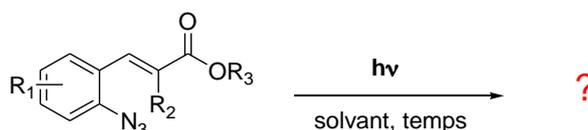


Schéma 83

II.2. RESULTATS & DISCUSSION

II.2.1. Photoconversion de squelettes *ortho*-azidocinnamiques en indoles

II.2.1.1. Synthèse du substrat *ortho*-azidocinnamique modèle

L'*ortho*-azidocinnamate **7a** a été choisi comme substrat modèle pour cette étude et sa synthèse a été réalisée en deux étapes selon le **Schéma 84**. La première étape est une substitution nucléophile aromatique au cours de laquelle le groupement NO₂ du 2-nitrobenzaldéhyde est substitué par l'anion azoture. La réaction se fait à température ambiante dans le HMPA au moyen de l'azoture de sodium selon le mode opératoire décrit

²⁶³ Goriya, Y.; Ramana, C. V. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 6376.

par Stokes *et al.*²⁶⁴ Le 2-azidobenzaldéhyde **6a** intermédiaire a été isolé avec un rendement de 65% après purification par chromatographie sur colonne de silice. La deuxième étape conduisant au produit **7a** est une réaction de Wittig réalisée à l'abri de la lumière en présence d'un ylure de phosphonium dans l'éthanol pendant une heure à température ambiante. Contrairement aux salicylaldehydes discutés précédemment, la réaction de Wittig est dans ce cas non stéréosélective. L'*ortho*-azidocinnamate **7a** désiré a ainsi été obtenu avec un rendement de 99% sous forme d'un mélange (*E/Z* : 75/25) que nous n'avons pas réussi à séparer par chromatographie. Ceci ne constitue toutefois pas un problème dans le cadre de cette étude car la stéréochimie de la double-liaison n'est pas un facteur déterminant ici.

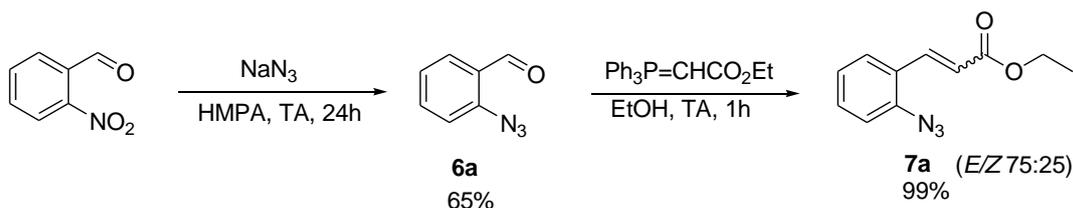


Schéma 84: Synthèse du substrat *ortho*-azidocinnamique modèle **7a.**

II.2.1.2. Evaluation de la réaction et optimisation des conditions opératoires

Un premier essai de photoexcitation du substrat **7a** modèle a été réalisé à une longueur d'onde de 365 nm, dans l'acétonitrile comme solvant (**Schéma 85**). Le suivi CCM a permis d'observer la conversion complète de **7a** après une heure et demie d'irradiation et l'analyse RMN ¹H du brut réactionnel a permis d'identifier l'indole **8a** comme produit majoritaire (entrée 1, **Tableau 6**). D'autres sous-produits de photo-dégradation non aromatiques ont également été détectés mais non identifiés (larges signaux vers 1 ppm et 4 ppm sur les spectres RMN¹H).

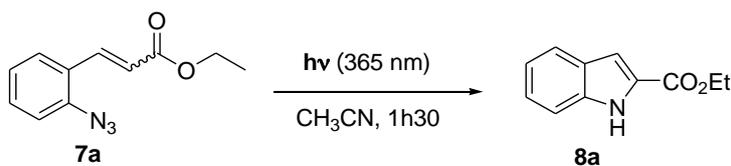


Schéma 85: Essai préliminaire de photocyclisation de **7a en indole **8a**.**

A la suite de ce résultat préliminaire prometteur, nous avons fait varier différents paramètres (longueur d'onde d'excitation, concentration, temps, solvant) afin d'optimiser les conditions de formation du squelette indole. Le **Tableau 6** regroupe toutes les données relatives à cette phase d'optimisation. Le calcul du rendement a été effectué *via* l'analyse RMN ¹H du brut réactionnel en présence de mésitylène comme référence interne.

²⁶⁴ Stokes *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 4702.

Entrée	Solvant	C (mM)	λ (nm)	Temps (h)	Rdt (%)^[a]
1	CH ₃ CN	3.22	365	1.5	54
2	CH ₃ CN	3.22	315	1.5	68
3	CH ₃ CN	3.22	385	3	49
4	CH ₃ CN	3.22	420	3	52
5	CH ₃ CN	6.45	315	1.5	42
6	CH ₃ CN	1.61	315	1.5	56
7	CH ₂ Cl ₂	3.22	315	1.5	62
8	AcOEt	3.22	315	1.5	59
9	C ₆ H ₁₂	3.22	315	1.5	58
10	THF	3.22	315	1.5	52
11	EtOH	3.22	315	1.5	29

[a] rendement de photoconversion déterminé par RMN ¹H en utilisant le mésitylène (référence interne)

Tableau 6: Optimisation des conditions opératoires de la photoconversion de 7a en indole 8a.

L'analyse du **Tableau 6** permet de formuler les remarques suivantes :

- Le meilleur rendement obtenu est de 68% en travaillant dans l'acétonitrile à une concentration de 3.22 mM, et en fixant la longueur d'onde à 315 nm (entrée 2, **Tableau 6**).
- La longueur d'onde d'irradiation joue un rôle important sur la photocyclisation (entrées 1-4, **Tableau 6**). Alors que le meilleur rendement a été obtenu avec une longueur d'onde de 315 nm (entrée 2, **Tableau 4**), il apparaît que l'application de longueurs d'onde plus élevées (365, 385 et 420 nm) défavorise le processus de photocyclisation souhaité (entrées 1,3,4, **Tableau 6**). De plus, dans le cas des longueurs d'onde de 385 nm et 420 nm, le temps d'irradiation a du être doublé afin d'observer une conversion complète.
- L'effet de la concentration en substrat a également été évaluée et s'est avérée importante pour l'efficacité de la transformation (entrées 2, 5 et 6, **Tableau 6**). En effet, la concentration en substrat de 3.22 M s'est avérée la plus efficace parmi les trois concentrations évaluées et a ainsi été retenue pour la suite de l'étude.

- La nature du solvant a peu d'effet sur la réaction (entrée 2 vs 7-10, **Tableau 6**). Dans une étude récente similaire impliquant un autre type d'azotures d'aryle, Li *et al.* ont également observé que le solvant exerce peu d'effet sur la photocyclisation de leur azotures en indoles, excepté dans le cas où intervient un problème de solubilité des réactifs.²⁶⁵ Cependant, il est à noter que nous avons observé une importante chute de rendement en travaillant dans l'éthanol (entrée 11, **Tableau 6**). Bien que la conversion soit complète, cette chute de rendement s'explique par la formation d'autres produits hétérocycliques qui seront discutés plus tard dans la partie II.2.

II.2.1.3. Etude du champ d'application

Dans le cadre de ce travail et afin d'élargir le champ d'application de la méthode, divers précurseurs *ortho*-azidocinnamates présentant des motifs de substitutions variés ont été synthétisés en vue d'étudier leur aptitude à la photocyclisation en différents indoles (**Schéma 86**). Pour cela, nous avons fait varier le motif de substitution à différents niveaux: i) sur le cycle aromatique avec des substituants R₁ ayant des effets électroniques donneurs ou attracteurs, et ii) au niveau de la double liaison en faisant varier les groupements R₂ et R₃.

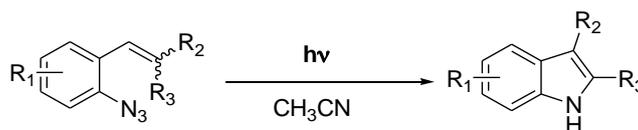


Schéma 86: Vers la formation de différents indoles par photoexcitation d'*ortho*-azidocinnamates substitués.

Une série de onze *ortho*-azidocinnamates diversement substitués a ainsi été préparée au cours de ce travail. Leurs synthèses se font à partir de 2-nitrobenzaldéhydes commerciaux en deux étapes : la substitution de leur groupement nitro par un groupement azido suivie d'une réaction de Wittig ou de Knoevenagel permettant de faire varier les substituants R₂ et R₃ (**Schémas 87** et **88**).

- Synthèse d'*ortho*-azidocinnamates via une réaction de Wittig

Le **Schéma 87** regroupe les cinq *ortho*-azidocinnamates substitués obtenus *via* une réaction de Wittig, c'est-à-dire dans les mêmes conditions opératoires que celles utilisées pour la préparation du substrat modèle **7a**. L'emploi de divers ylures de phosphonium commerciaux nous a permis de fixer avec de bons rendements différents groupements sur la chaîne latérale du squelette *ortho*-azidocinnamique (**Schéma 87**). On peut souligner que les précurseurs **7b** et **7c** ont été obtenus de manière hautement diastéréosélective.

²⁶⁵ Li *et al.* *Synlett* **2013**, 24, 73.

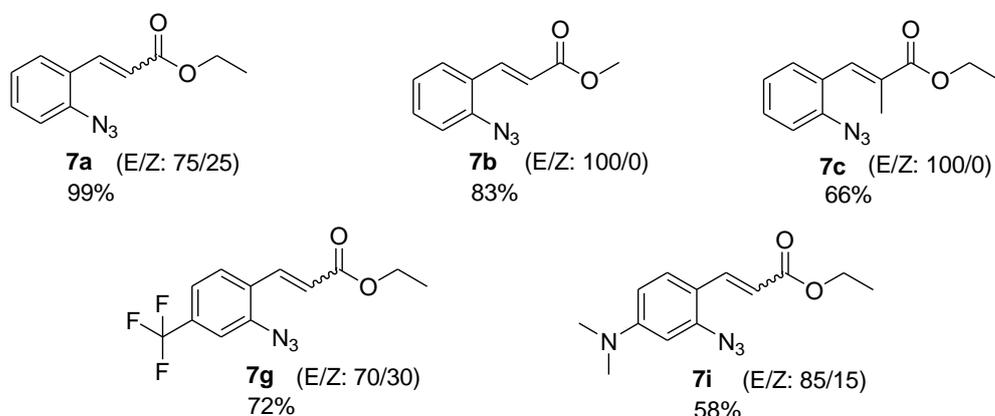
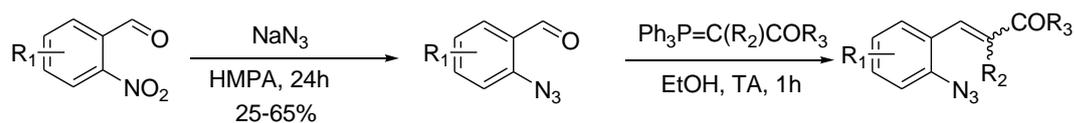


Schéma 87: Synthèse d'ortho-azidocinnamates via une réaction de Wittig.

- Synthèse d'ortho-azidocinnamates via une réaction de Knoevenagel

La réaction de Knoevenagel a été utilisée comme second outil de diversification des squelettes *ortho*-azidocinnamiques. La réaction a été effectuée entre les intermédiaires 2-azidobenzaldéhydes et trois dérivés possédant un méthylène actif ($\text{R}_2\text{CO-CH}_2\text{-COR}_3$) en présence de pipéridine et d'acide acétique à 0°C pendant deux heures. Selon ces conditions, une série de six *ortho*-azidocinnamates supplémentaires a été obtenue avec des rendements variant entre 40 et 93% (**Schéma 88**).

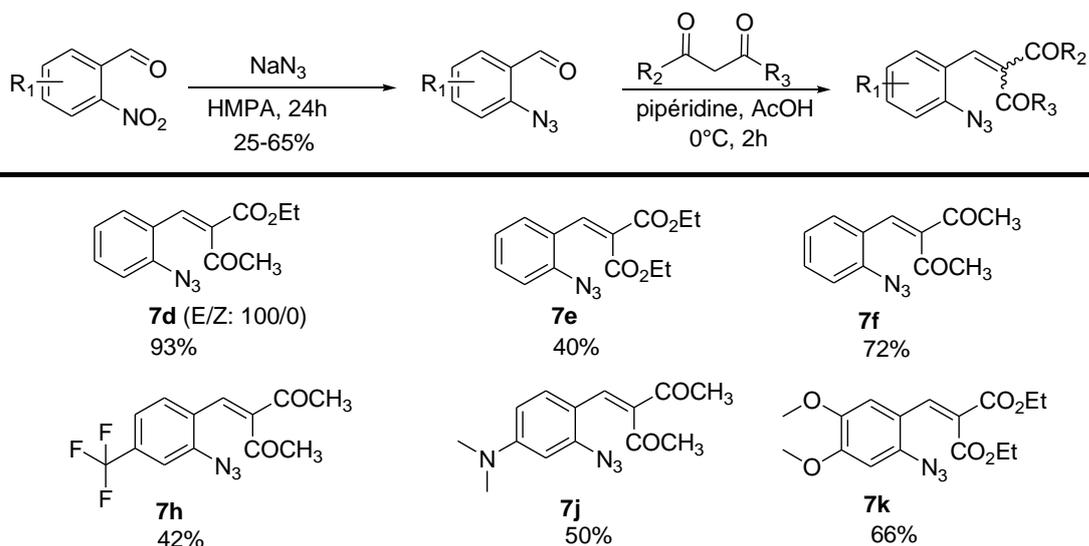
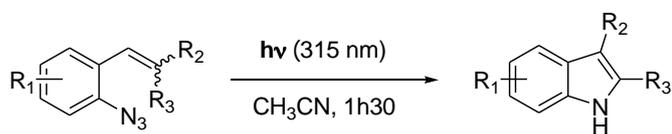


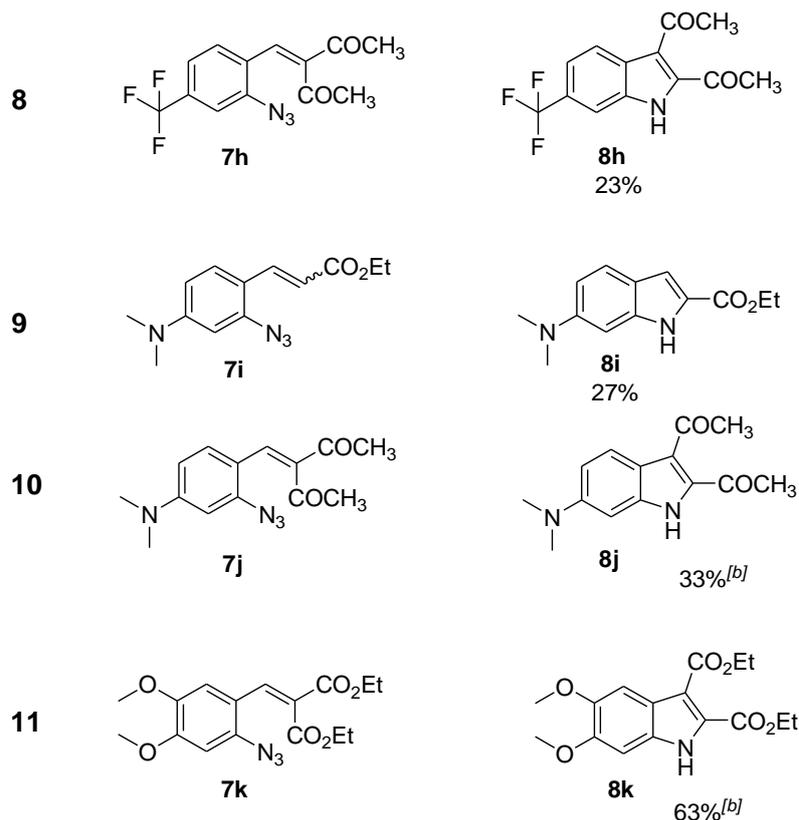
Schéma 88: Synthèse d'ortho-azidocinnamates via une réaction de Knoevenagel.

- Photoconversion des *ortho*-azidocinnamates **7a-7k** en indoles substitués

L'ensemble des *ortho*-azidocinnamates a alors été soumis à nos conditions de photocyclisation en indoles. Dans tous les cas, nous avons réussi à isoler les indoles substitués avec des rendements qui varient entre 23 et 68% (**Tableau 7**).



Entrée	Précurseurs	Produits et rendements (%) ^[a]
1	 7a	 8a 68% 100% ^[b]
2	 7b	 8b 29%
3	 7c	 8c 62%
4	 7d	 8d 43%
5	 7e	 8e 44%
6	 7f	 8f 46%
7	 7g	 8g 61% 63% ^[b]



[a] rendement de photoconversion déterminé par RMN 1H par comparaison au mésitylène ; [b] source d'irradiation: lampe W

Tableau 7: Vers le squelette indole - étude du champ d'application.

L'examen des résultats obtenus montre que quelle que soit la nature électronique du substituant R₁ présent sur le noyau aromatique (attracteur ou donneur), les rendements des réactions de photocyclisation sont inférieurs à ceux des réactifs correspondants non substitués (entrées 1-5 vs 6-11, **Tableau 7**). La tendance est beaucoup plus marquée dans le cas de groupements électro-donneurs (entrée 9 vs 1, **Tableau 7**) qu'avec les groupements électro-attracteurs (entrée 7 vs entrée 1, **Tableau 7**).

Quant à l'influence des substituants R₂ et R₃ fixés sur la double liaison de la chaîne latérale, il est aisé de remarquer que plus R₂ a une aptitude à la migration élevée plus les rendements de la photocyclisation sont importants (entrée 1 vs 4, 5, **Tableau 7**). Rappelons que le classement par ordre décroissant de l'aptitude à la migration des substituants présenté par Gairns *et al.* est : SR > H > RCO > CO₂Et (cf. paragraphe II.1.2, page 26).⁶¹ On peut enfin noter que moins R₃ est volumineux, plus la photocyclisation est efficace (entrées 1, 3 vs entrées 4-6, **Tableau 7**). Je tiens à préciser que suite à mes travaux, certains substrats ont été irradiés à l'aide d'une autre source lumineuse, à savoir une lampe halogène à la place de l'appareil LUMOS (entrées 1, 7, 10 et 11, **Tableau 7**). Alors que ce mode d'irradiation a permis d'augmenter de manière significative le rendement de formation de **8a** (entrée 1,

Tableau 7), une efficacité comparable a été observée dans le cas de **7g** (entrée 7, **Tableau 7**). Enfin, les composés **8j**, **8k** ont été obtenus selon ce mode d'irradiation.

II.2.1.4. Mécanisme de la photoconversion en indole

D'après les résultats obtenus, on peut proposer pour la photocyclisation d'*ortho*-azidocinnamates en indoles un mécanisme analogue à celui proposé par Gairns *et al.* (**Schéma 89**).⁶¹ Dans un premier temps, le départ photoinduit d'une molécule de diazote conduit à la formation d'un intermédiaire hautement réactif de type nitrène. Cet intermédiaire nitrène est capable de se cycliser en un intermédiaire non aromatique qui se réaromatise *via* la migration du substituant le plus labile en position 2, l'indole étant finalement formé par simple tautomérisation.

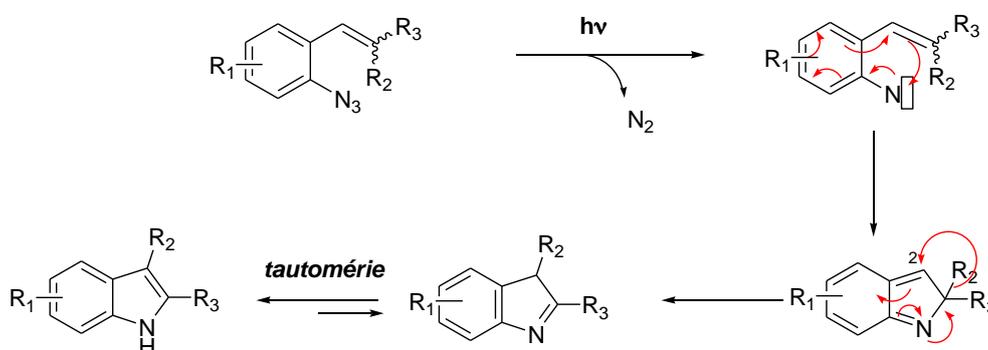


Schéma 89: Mécanisme proposé pour la photocyclisation d'*ortho*-azidocinnamates en indoles.

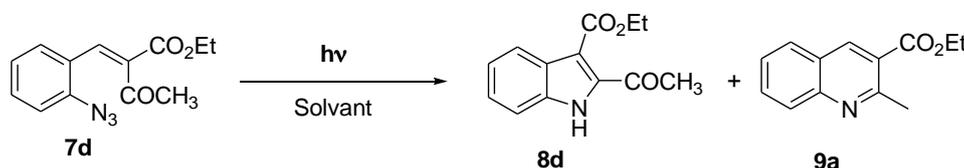
II.2.2. Photoconversion des squelettes *ortho*-azidocinnamiques en d'autres hétérocycles azotés

Comme mentionné précédemment, la tentative de photocyclisation du précurseur **7a** dans l'éthanol (entrée 11, **Tableau 6**) a conduit à une chute significative du rendement en indole mais a surtout révélé la formation de produits secondaires. Ceci laisse supposer que le chemin réactionnel est perturbé en milieu protique et peut être éventuellement orienté vers d'autres produits uniquement en jouant sur la nature du solvant, et plus particulièrement sur son caractère protique. Par exemple, il a été rapporté à plusieurs reprises que l'emploi d'un solvant protique favorise la photoconversion d'un groupement azido en fonction amine.²⁵²

Nous avons ainsi cherché à exploiter ce résultat afin d'orienter la photocyclisation vers la formation d'autres hétérocycles d'intérêt.

II.2.2.1. Effet du solvant sur l'orientation de la photocyclisation

L'*ortho*-azidocinnamate **7d** a été choisi comme substrat modèle pour conduire des essais de photocyclisation dans divers milieux protiques. Les différentes expériences effectuées nous ont permis d'identifier et d'isoler, en plus de l'indole **8d**, la quinoléine **9a** avec des proportions qui varient en fonction du solvant utilisé (**Tableau 8**). Notons que des mélanges similaires d'indoles et de quinoléines ont également été obtenus *via* des méthodes catalysées par des métaux de transition à partir de précurseurs acycliques porteurs d'un groupement azido.^{93,265} Par contre, dans ce cas, il a été montré que c'est la nature du catalyseur et la charge catalytique qui jouent un rôle déterminant sur l'orientation de la cyclisation.



Entrée	Solvant	8d:9a	Rdt (%) ^[a]
1	CH ₃ CN	100:0	43
2	EtOH	66:33	60
3	H ₂ O	63:37	35
4	H ₂ O/EtOH (1:2)	59:41	40
5	H ₂ O/EtOH (1:1)	49:51	63
6	H ₂ O/EtOH (2:1)	45:55	58
7	H ₂ O/EtOH (4:1)	33:67	40
8	H ₂ O/AcOH (1:1)	29:71	39
9	H ₂ O/AcOH (1:2)	18:82	33

[a] rendement de photoconversion déterminé par RMN ¹H par comparaison au mésitylène

Tableau 8: Orientation de la photocyclisation en jouant sur la nature du solvant.

Le **Tableau 8** regroupe toutes les expériences effectuées, les ratios indole **8d**: quinoléine **9a** dans le mélange ainsi que les rendements globaux des réactions déterminés par analyse RMN ¹H du brut réactionnel en présence de mésitylène comme référence interne.

L'analyse des résultats rapportés dans le **Tableau 8** permet de tirer les conclusions suivantes:

- En milieu non protique (CH₃CN), il se forme uniquement l'indole **8d** (entrée 1, **Tableau 8**).
- En milieu protique (EtOH, H₂O ou H₂O/EtOH), il se forme toujours un mélange d'indole **8d** et de quinoléine **9a**. La proportion de quinoléine est d'autant plus importante que le mélange H₂O/EtOH est riche en eau (entrées 4-7, **Tableau 8**).
- En milieu acide (H₂O/AcOH), il se forme un mélange de **7d** et **9a** avec une forte proportion en quinoléine (entrées 8 et 9, **Tableau 8**).

La formation de la quinoléine, est dans ce cas favorisée en milieu protique. Le **Schéma 90** présente une proposition d'un mécanisme compatible avec un tel processus de formation de quinoléine. La photoactivation provoque le départ du diazote et la formation d'un nitrène. Ce dernier se transforme en amine en présence d'une molécule d'eau. Il s'en suit une addition nucléophile intra-moléculaire conduisant à la formation d'un cycle à 6 qui après prototropie et déshydratation, se transforme en quinoléine. Ce mécanisme est inspiré de celui proposé par Maejima *et al.* impliquant la formation d'un dérivé *ortho*-aminocinnamique à partir d'un dérivé *ortho*-bromocinnamique avant de conduire à une quinoléine.¹⁷⁴ L'*ortho*-aminocinnamate est obtenu *via* la génération d'un intermédiaire azidocinnamate par action du TMSN₃, en présence d'un sel de cuivre sur le réactif bromé.

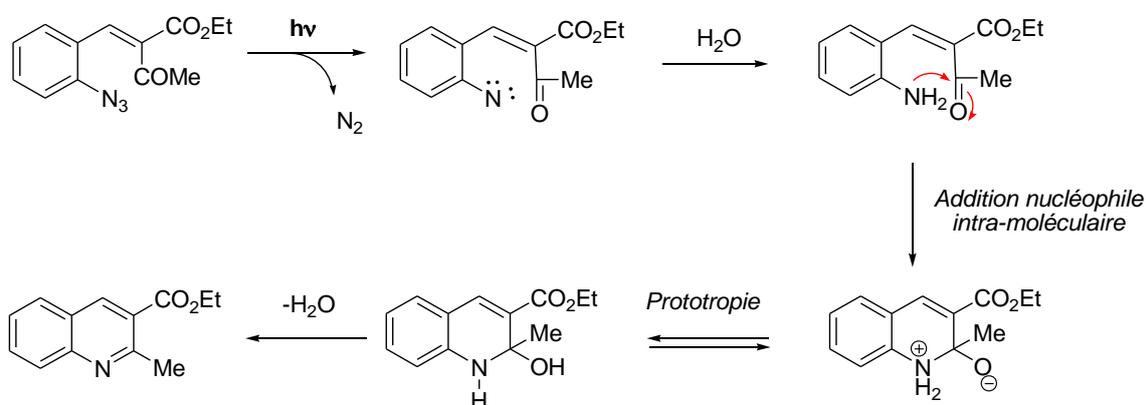


Schéma 90: Mécanisme proposé pour la photocyclisation d'*ortho*-azidocinnamates en quinoléines.

II.2.2.2. Etude du champ d'application

La plupart des *ortho*-azidocinnamates **7** préparés précédemment (**Schémas 86** et **87**), ont été irradiés dans différents solvants protiques afin d'examiner leur comportement photochimique. De nombreux essais ont été effectués et dans plusieurs cas, nous avons réussi à orienter la photocyclisation vers la formation des quinoléines/quinolones correspondantes avec de bons rendements. Le **Tableau 9** regroupe certains résultats obtenus et précise la nature des solvants ayant permis d'orienter au mieux vers le motif quinoléine/quinolone.

<i>Entrée</i>	<i>Précurseurs</i>	<i>Solvant</i>	<i>Produits & Proportions</i>	<i>Rendement global</i>
1	 7e	H ₂ O/EtOH (1:1)	 8e 70% 9c 30%	51%
2	 7f	H ₂ O	 8f 29% 9b 71%	56%
3	 7h	H ₂ O/EtOH (1:1)	 9d 100%	56%
4	 7j	H ₂ O/EtOH (1:1)	 9e 100%	57%
5	 7k	H ₂ O/EtOH (1:1)	 8k 83% 9f 17%	78%

Tableau 9: Etude du champ d'applications.

Outre l'effet du solvant sur la sélectivité de la réaction, nous avons remarqué que :

- Les rendements globaux des réactions sont relativement élevés (entre 50 et 78%).
- Les composés dont la double liaison est substituée par des groupements CO₂Et (**7e** et **7k**) donne des mélanges indoles/quinoléines riches en indoles (entrées 1 et 5, **Tableau 9**) et inversement pour les composés dont la double liaison est substituée par des groupements COCH₃ (entrées 2-4, **Tableau 9**).
- Dans le cas où le cycle aromatique est substitué par un groupement électro-attracteur CF₃ (entrée 3, **Tableau 9**) ou électro-donneur N(CH₃)₂ (entrée 4, **Tableau 9**), la photocyclisation est orientée exclusivement vers la formation de la quinoléine.

III. CONCLUSION

Au cours de cette première partie, nous avons développé deux méthodes de synthèse hétérocyclique exploitant la réactivité de squelettes cinnamiques *ortho*-substitués par diverses fonctions réactives.

D'une part, nous avons réussi à mettre au point une méthode de synthèse permettant la construction régiosélective de coumarines et de quinolones 3-trifluorométhylées à partir d'*ortho*-hydroxy- et *ortho*-aminocinnamates, respectivement. Une étude mécanistique a également été conduite et a permis de mettre en évidence la nature radicalaire de la réaction de trifluorométhylation élaborée. Nous avons enfin montré qu'une approche "one-pot" de cette réaction est possible en partant de salicylaldéhydes commerciaux.

D'autre part, nous avons évalué le potentiel synthétique d'*ortho*-azidocinnamates pour la construction photoinduite d'indoles et de quinoléines. La photoexcitation de ces dérivés engendre le départ d'une molécule de diazote et la formation d'un intermédiaire nitrène très réactif qui peut conduire à divers types de *N*-hétérocycles. Nous avons surtout montré que si le solvant est aprotique l'intermédiaire conduit à la formation exclusive de l'indole. Par contre, si le solvant est protique, l'intermédiaire se transforme en une fonction amine avant de conduire à la quinoléine.

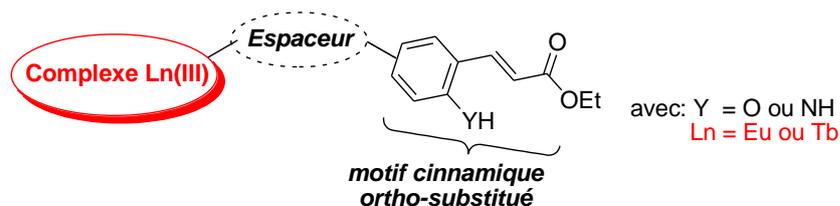
**CHAPITRE III – CONCEPTION ET
PHOTOACTIVATION DE SONDES
LUMINESCENTES LANTHANIDIQUES (Eu, Tb)
A MOTIF CINNAMIQUE *ortho*-SUBSTITUE**

La compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaires et des mécanismes de régulation, responsables du fonctionnement normal ou pathologique des organismes vivants, nécessite la localisation et la quantification des assemblages et interactions entre molécules d'intérêt, comme les protéines, acides nucléiques, lipides, ions ...

Parmi les outils analytiques utilisés dans l'exploration du domaine du vivant, la fluorescence occupe une place de choix chez les biologistes. Cette technique a trouvé ses premières applications dans la bioanalyse. Elle a ensuite trouvé un vaste champ d'applications dans le domaine de l'imagerie optique des milieux biologiques grâce au développement et la mise en œuvre de marqueurs fluorescents de plus en plus performants. La mise en œuvre de cette technique nécessite l'utilisation de sondes fluorescentes, sensibles et spécifiques, permettant une imagerie de fluorescence en profondeur, contrôlée tant spatialement que temporellement.

Les sondes fluorescentes actuelles ne répondent pas totalement aux besoins des biologistes. Elles présentent en effet plusieurs problèmes d'ordre technique qui empêchent leur développement pour l'étude de la dynamique du vivant, à un rythme aussi rapide que celui réalisé dans le domaine de la bioanalyse. Parmi les problèmes principaux posés par ces sondes, on peut citer : leur faible résistance au photoblanchiment et une incompatibilité entre leurs domaines spectraux d'excitation/d'émission et le milieu biologique étudié *in cellulo* ou *in vivo*. L'imagerie de fluorescence en milieu cellulaire nécessite par exemple l'utilisation de rayonnements d'excitation supérieurs à 320 nm afin de minimiser l'autofluorescence du milieu biologique et les dommages irréversibles à la cellule. Et dans le cas d'une imagerie plus en profondeur *in cellulo* voire *in vivo*, des longueurs d'onde d'excitation monophotonique supérieures à 650 nm combinées à une émission dans le domaine 700 - 900 nm sont adaptées à la fenêtre optique du vivant où des problèmes de pénétration du rayonnement et de diffusion compliquent notablement la mesure de fluorescence.

Le futur des sondes fluorescentes pour l'imagerie optique est très certainement lié au développement de nouvelles structures plus adaptées aux milieux biologiques. Pour répondre à ces besoins, nous nous sommes intéressés à la conception, la synthèse, et l'étude des propriétés photophysiques de nouvelles sondes fluorescentes. Les sondes envisagées présentent une structure modulaire constituée d'un chromophore à base d'un motif cinnamate *ortho*-substitué, lié à un complexe de lanthanide *via* un espaceur:



La particularité de ces sondes réside dans le fait qu'elles présentent un état OFF (non fluorescent) et un état ON (fluorescent) par photoactivation associé à une longue durée de vie d'émission de luminescence. Les objectifs de ce travail seront détaillés à la fin du paragraphe suivant.

I. IMAGERIE BIOLOGIQUE

I.1. INTRODUCTION

Le principe de fonctionnement de l'imagerie de fluorescence est basé sur l'émission de fluorescence de fluorophores en réponse à une excitation lumineuse. Si le fluorophore présente une certaine affinité pour une cible d'intérêt, la collecte des photons émis permet de visualiser l'entourage de la cible par microscopie. Si par exemple le fluorophore est fixé préalablement, d'une manière spécifique à une protéine d'intérêt, la mesure de la fluorescence permet une visualisation et un contrôle spatio-temporel de la dynamique de cette protéine dans son environnement.

Les techniques d'imagerie utilisant des sondes fluorescentes doivent leur succès à leurs sensibilité et spécificité très élevées, et surtout à la possibilité de fournir des informations spatiales et temporelles sur divers systèmes dynamiques.

Par ailleurs, des recherches visant l'amélioration de ces techniques ont été focalisées sur des essais d'excitation biphotonique, utilisant des longueurs d'onde typiquement deux fois plus grandes que celles utilisées en régime monophotonique. Ces techniques, moins nocives pour le milieu biologique, sont à l'origine de la mise au point des microscopes biphotoniques qui ouvrent de nouvelles voies vers la compréhension de plus en plus fine au sein d'échantillons biologiques.

Bien qu'elle ait pris une place prépondérante en biologie, en raison surtout de sa haute résolution, l'imagerie de fluorescence a toutefois ses limites lorsqu'elle est utilisée pour l'exploration du vivant en profondeur. Ceci est dû essentiellement aux phénomènes d'absorption et de diffusion des rayonnements par le milieu tissulaire. Il faut aussi mentionner que le développement de sondes fluorescentes est toutefois freiné par de multiples obstacles

technologiques liés à l'architecture des sondes, à la conception des systèmes de ciblage et de détection voire au couplage des diverses modalités.

I.2. SONDES FLUORESCENTES POUR UNE APPLICATION EN IMAGERIE BIOLOGIQUE

I.2.1. La fluorescence moléculaire

La luminescence correspond à l'émission par une molécule de lumière UV, Visible ou IR suite à son excitation par différents moyens d'origine chimique (chimiluminescence), thermique (thermoluminescence), électrique (électroluminescence) ou photonique (photoluminescence). La fluorescence et la phosphorescence représentent deux aspects de la photoluminescence.

La fluorescence caractérise les composés qui, après absorption de photons, subissent une désexcitation radiative pour revenir à l'état fondamental en émettant des photons de longueurs d'onde supérieures à celles absorbées. Le principe de la fluorescence est simple à décrire, mais dans la réalité ce phénomène est en général complexe. Dans tous les cas, après excitation de la molécule, certains processus tels que des transferts d'énergie, d'électrons ou de protons, peuvent aussi concurrencer la désactivation radiative de l'état excité. Les fluorophores émettent donc un rayonnement avec des caractéristiques photophysiques (rendement quantique, durée de vie d'émission de fluorescence...) propres à leur structure mais aussi à leur environnement. La phosphorescence représente un cas illustratif des processus de désactivation entrant en compétition avec le phénomène de fluorescence comme nous allons le voir plus en détail ci-dessous.

Rappelons qu'une molécule peut passer de l'état fondamental à un état électronique excité en absorbant un photon d'énergie appropriée. D'après les règles de sélection, si l'un des deux électrons de spins opposés d'une orbitale moléculaire est promu dans une orbitale d'énergie plus élevée, son spin reste inchangé de telle sorte que le nombre quantique total de spin S ($S = \sum s_i$, avec $s_i = +1/2$ ou $-1/2$) reste égal à zéro, les multiplicités des états fondamental et excité ($M = 2S+1$) étant égales à 1. Ces états sont appelés états singulets notés S_0 pour l'état fondamental et S_1, S_2, \dots pour les divers états excités. Il arrive dans certaines conditions qu'une molécule dans un état singulet subisse une conversion avec un changement de l'orientation du spin de l'électron impliqué conduisant à une multiplicité égale

à 3. L'état correspondant dit triplet, a une énergie inférieure à celle de l'état singulet d'après la règle de Hund¹ comme illustré sur la **Figure 16**.²⁶⁶

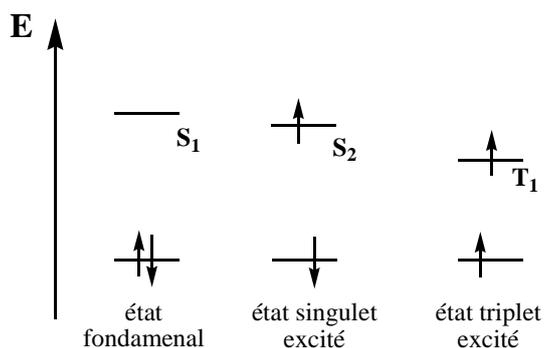


Figure 16: Distinction entre états singulet et triplet.²⁶⁹

Ces données permettent d'interpréter aisément le phénomène de fluorescence moléculaire au moyen du diagramme de Perrin-Jablonski (**Figure 17**). Sur ce diagramme sont visualisés les états électroniques singulets (S₀, S₁ et S₂), et l'état triplet T₁ ainsi que des états vibrationnels associés à chaque état électronique de la molécule.

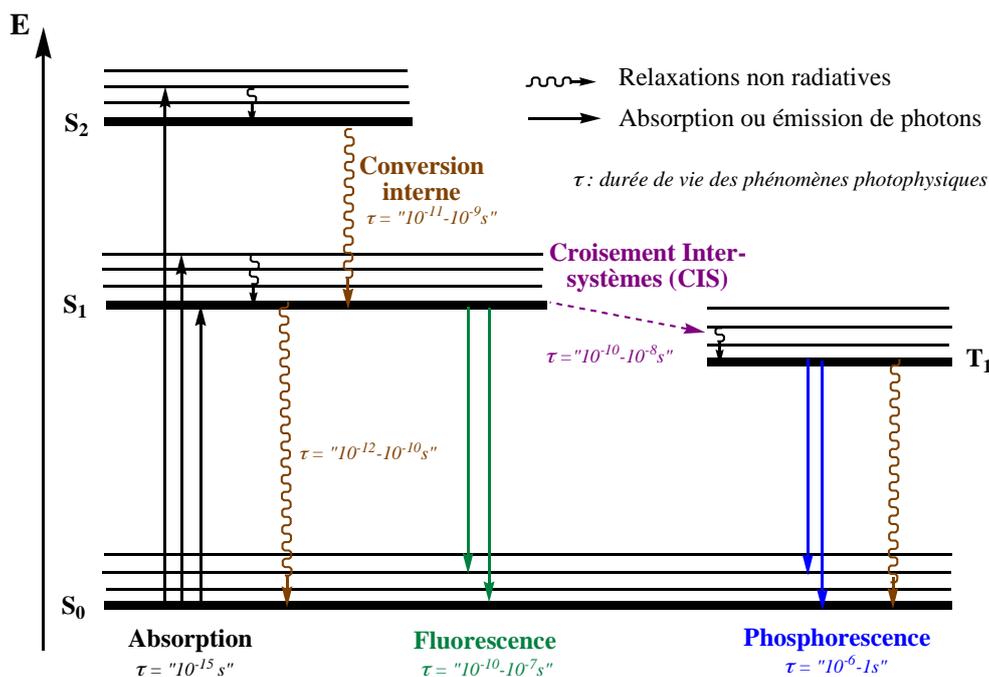


Figure 17: Diagramme de Perrin-Jablonski.²⁶⁹

Considérons le cas de l'absorption d'un photon par une molécule la portant dans l'un des états vibrationnels de S₂. Le processus de désexcitation commence dans ces conditions par une relaxation vibrationnelle (non radiative) conduisant la molécule au plus bas niveau de S₂. Il s'en suit une conversion interne (transition non radiative entre deux états électroniques de même multiplicité de spin) amenant la molécule au niveau vibrationnel zéro de l'état

²⁶⁶ Valeur, B. Invitation à la fluorescence moléculaire, 2004, Belgique. Ed.: De Boeck & Larquier.

excité S_1 . La désactivation radiative de cet état vers tous les niveaux vibrationnels de l'état S_0 correspond au phénomène appelé fluorescence. La durée de vie d'émission de fluorescence est de l'ordre de la picoseconde voire nanoseconde.

Cette voie de désexcitation permet de formuler les remarques suivantes:

- les longueurs d'onde du spectre de fluorescence sont plus longues que celles du spectre d'absorption en raison de la perte d'énergie par relaxation vibrationnelle,
- quel que soit le niveau d'énergie atteint par l'électron suite à l'absorption de photons, l'émission de fluorescence se produit toujours à partir du niveau vibrationnel le plus bas de S_1 . En conséquence les longueurs d'onde de la fluorescence ne dépendent pas de la longueur d'onde d'excitation,
- le phénomène de fluorescence est concurrencé par une désexcitation non radiative par conversion interne de S_1 à S_0 .

Une autre voie de désexcitation à partir des niveaux vibrationnels de S_1 est possible mais en principe « interdite ». C'est la voie de désexcitation conduisant au phénomène de phosphorescence : la molécule excitée dans l'état S_1 , passe dans le niveau vibrationnel isoénergétique de l'état triplet T_1 (passage désigné par croisement intersystème et correspondant à une inversion de spin) avant de subir une relaxation vibrationnelle la conduisant au plus bas niveau vibrationnel de T_1 . Il s'en suit un retour à l'état fondamental (de T_1 à S_0) par une émission radiative dite de phosphorescence. Il est à remarquer que : i) en solution, à cause des chocs avec les molécules du solvant, la désexcitation non radiative de T_1 à S_0 , l'emporte sur la désexcitation par phosphorescence, ii) la durée de vie de l'état triplet peut être suffisamment longue pour que le phénomène de phosphorescence dure même au-delà d'une heure.

I.2.2. Paramètres photophysiques de la fluorescence

I.2.2.1. Spectres d'absorption, d'excitation et d'émission

Les fluorophores se distinguent par leurs spectres d'absorption, d'excitation et d'émission de fluorescence définis ainsi:

- spectre d'absorption : ce spectre est obtenu en enregistrant l'absorbance du fluorophore en fonction des longueurs d'onde situées dans le domaine UV-Vis. Il représente un histogramme des énergies absorbées par la molécule à l'état fondamental,

- spectre d'excitation : ce spectre est obtenu en fixant la longueur d'onde d'émission de fluorescence λ_{em} , et en faisant un balayage des longueurs d'onde à l'aide du monochromateur d'excitation,
- spectre d'émission de fluorescence : ce spectre est obtenu en fixant la longueur d'onde d'excitation à l'aide du monochromateur placé à l'excitation et de préférence à une valeur correspondant au maximum d'absorbance, et en faisant un balayage en longueurs d'onde avec le monochromateur d'émission.

1.2.2.2. Grandeurs photophysiques

Les performances des fluorophores sont évaluées par la mesure de différentes grandeurs photophysiques telles que : le rendement quantique, la durée de vie d'émission, le déplacement de Stokes, l'intensité de fluorescence, la brillance, et la résistance au photoblanchiment. On peut définir ces grandeurs de la manière suivante:

- rendement quantique de fluorescence (Φ_f): c'est la fraction de molécules excitées qui retournent à l'état fondamental S_0 avec émission de fluorescence, c'est-à-dire :

$$\Phi_f = \frac{\text{n. photons émis}}{\text{n. photons absorbés}}$$

- durée de vie d'émission (τ) : c'est la durée de vie moyenne pendant laquelle la molécule reste à l'état excité avant de retourner à l'état fondamental,
- brillance (B): elle exprime pour un fluorophore ses performances à la fois en termes d'absorption et rendement quantique pour une longueur d'onde d'excitation. Elle est calculée par le produit $B(\lambda) = \varepsilon(\lambda) \cdot \Phi_f$ avec $\varepsilon(\lambda)$: coefficient d'extinction molaire. Ce paramètre est utilisé pour comparer différents fluorophores en terme d'intensité de fluorescence,
- déplacement de Stokes ($\Delta\bar{\nu}$): c'est l'écart entre les inverses des longueurs d'onde relatives aux maxima des bandes d'émission de fluorescence et d'absorption d'un fluorophore. Plus cet écart est important, plus il est facile de détecter une espèce par fluorescence car elle est moins sensible au phénomène de self-quenching ou d'autoinhibition,
- photoblanchiment: c'est la destruction irréversible du fluorophore suite à son excitation en présence de dioxygène, et cela se traduit par une diminution drastique de l'intensité de fluorescence.

-

I.2.3. Les sondes fluorescentes

Les molécules fluorescentes, sont largement utilisées en tant que sondes pour étudier divers systèmes physicochimiques, biochimiques, ou biologiques. Quatre classes de fluorophores mettant à profit différentes formes de perturbations photophysiques ont été élaborées et exploitées. Il s'agit des fluorophores :

- organiques : ce sont des molécules organiques polyaromatiques comportant un certain nombre d'hétéroatomes. Elles possèdent en général un fort coefficient d'extinction molaire ϵ , un rendement quantique élevé en solvant organique et une gamme de longueurs d'onde de fluorescence très étendues allant de 400 à 900 nm. Certains fluorophores organiques ont déjà été présentés dans le chapitre bibliographique de ce mémoire, comme les coumarines, les indoles, les quinoléines, les quinolones (section II, Introduction générale),
- organométalliques : le développement de la chimie de coordination a permis de synthétiser différents types de complexes de lanthanides et d'éléments de transition ayant des propriétés de fluorescence très marquées. Ces complexes, formés par l'association d'un chromophore organique et d'un ion métallique, désignés par fluorophores organométalliques, n'ont cessé depuis lors d'être développés pour leur application dans le domaine de la bioanalyse et de l'imagerie de fluorescence,
- protéiques : la découverte d'une protéine bioluminescente par Shimomura *et al.* extraite à partir d'une méduse du pacifique (*Aequorea Victoria*) et désignée par GFP (Green Fluorescent Protein) a révolutionné le domaine de la biologie cellulaire.²⁶⁷ Cet exploit a été récompensé par l'attribution du prix Nobel de Chimie 2008 à Osamu Shimomura, Martin Chalfie et Roger Y. Tsien pour leurs travaux sur le développement de telles protéines.²⁶⁸ L'intérêt de ces GFP réside dans leur application pour l'imagerie *in vivo* des cellules vivantes et des tissus. Le développement de nouvelles protéines fluorescentes²⁶⁹ avec des caractéristiques photophysiques améliorées a permis de couvrir la quasi-totalité du spectre visible offrant la possibilité de les utiliser comme outils pour la visualisation des structures des milieux vivants et des processus dynamiques qui s'y déroulent,

²⁶⁷ Shimomura O. *et al.* *J. Cell. Comp. Physiol.* **1962**, 59, 223.

²⁶⁸ "The Nobel Prize in Chemistry **2008**". Nobelprize.org. Nobel Media AB **2014**.

²⁶⁹ Chudakov, D. M. *et al.* *Physiol. Rev.* **2010**, 90, 1103.

- inorganiques : il s'agit de nanocristaux de semi-conducteurs appelés encore Quantum Dots²⁷⁰ présentant des propriétés électroniques et optiques (fluorescence) particulières qui varient en fonction de la taille de la particule (propriétés optiques ajustables par le contrôle de leur diamètre entre 2 - 10 nm). Ils posent cependant des problèmes de toxicité (nanotoxicité) qui peuvent limiter leur application en imagerie médicale. Parmi les avantages de ces nanocristaux, on peut citer : leur coefficient d'absorption très élevé jusqu'à $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, leur stabilité photochimique et leur rendement de fluorescence élevé (jusqu'à 80%). Les inconvénients sont : leur durée de vie multiexponentielle et leur problème de « blinking » ou clignotement (extinction intermittente de la fluorescence) pouvant gêner les mesures en imagerie. Par souci de concision, nous ne développerons dans la suite de ce paragraphe que les fluorophores de petites tailles du type organique et organolanthanidique.

1.2.3.1. Fluorophores organiques

Cette famille de fluorophores est la plus décrite dans la littérature. Elle a fait l'objet d'études exhaustives visant la diversification de leurs structures, la détermination de leurs domaines de stabilité, l'établissement de leurs propriétés photophysiques et photochimiques et surtout leurs applications dans le domaine de la biologie pour l'exploration du milieu vivant. Selon leurs modes de mise en œuvre et exploitation, on peut distinguer deux catégories de sondes fluorescentes organiques. La première concerne les sondes possédant des groupements fonctionnels leur permettant de se lier d'une façon covalente à une molécule d'intérêt.²⁷¹ Elles sont surtout utilisées comme marqueurs pour les biomolécules telles que les protéines, les lipides, et les acides nucléiques. La seconde catégorie de sondes désignées par fluorophores non covalents correspond à des fluorophores qui s'associent d'une façon non covalente à leurs cibles et dont les propriétés de fluorescence sont sensibles à une propriété particulière du micro-environnement où elles se trouvent. D'où l'existence sur le marché de sondes fluorescentes de polarité,²⁷² de viscosité,²⁶⁹ de pH,²⁶⁹ et d'ions²⁶⁹ ...

Concernant les sondes utilisées comme marqueurs de biomolécules, celles mises au point et commercialisées²⁷⁴ sont constituées d'un fluorophore sur lequel est attaché un groupement fonctionnel capable de réagir le plus souvent avec des fonctions amines ou thiols portés par les biomolécules. Le marquage consiste dans ces conditions en une

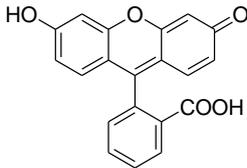
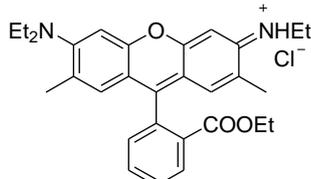
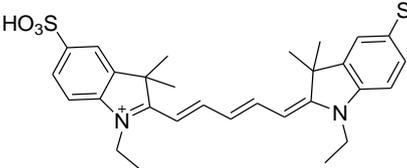
²⁷⁰ Resch-Genger, U. *et al. Nature* **2008**, 5,763.

²⁷¹ The Molecular Probes Handbook: A guide to fluorescent probes and labeling technologies. Chapter 1: Fluorophores and their Amine-reactive derivatives, Thermo Fisher Scientific, 11th Edition (**2010**), 11-96.

²⁷² Weber, G. *Adv. Protein. Chem.* **1953**, 8, 415.

réaction chimique entre le fluorophore et la biomolécule conduisant à l'établissement d'une liaison covalente du type amide, sulfonamide, ou thiourée.

Ces fluorophores organiques ont été classés par famille sur la base de leurs structures et de leurs caractéristiques physicochimiques et photophysiques. Les recherches dans ce domaine ont connu un bel essor qu'on trouve actuellement sur le marché des kits tout prêts comprenant tout le nécessaire pour réaliser dans des conditions optimales des essais de marquage de biomolécules telles que des protéines et des acides nucléiques. Le **Tableau 10** indique quelques exemples de différentes familles de fluorophores organiques connues ainsi que certaines de leurs propriétés photophysiques (λ_{ex} , $\lambda_{ém}$, ϵ , Φ_F). Il s'agit de dérivés de la fluorescéine, de la rhodamine, d'Alexa-Fluor, de cyanines, et de Bodipys.

Entrée	Fluorophores	Structure	Solvant	Paramètres photophysiques	Réf
1	Fluorescéine		H ₂ O pH = 9.5	$\lambda_{ex} = 491 \text{ nm}$ $\lambda_{ém} = 516 \text{ nm}$ $\epsilon = 77000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ $\Phi_F = 0.93$	273 274 275
2	Rhodamine 6G		EtOH	$\lambda_{ex} = 530 \text{ nm}$ $\lambda_{ém} = 553 \text{ nm}$ $\epsilon = 110000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ $\Phi_F = 0.94$	276
3	Cyanine Cy5		Tampon PBS	$\lambda_{ex} = 650 \text{ nm}$ $\lambda_{ém} = 670 \text{ nm}$ $\epsilon = 250000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ $\Phi_F = 0.23$	277

²⁷³ Lakowicz J. R. Principles of fluorescence spectroscopy, 3rd ed. Springer, New York, **2006**.

²⁷⁴ Haugland R. P. *et al.* The handbook: a guide for fluorescent probes and labeling technologies Vol 10th Ed. Molecular Probes; Eugene OR, **2005**.

²⁷⁵ Lee, L. G. *et al.* *Cytometry* **1989**, 10, 151.

²⁷⁶ Mialocq, J. C. *et al.* *J. Photochem. Photobiol.* **1991**, 56, 323.

²⁷⁷ Mujumdar, R. B. *et al.* *Bioconj. Chem.* **1993**, 4, 105.

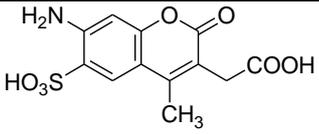
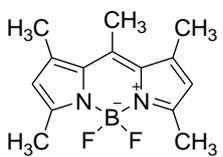
4	Alexa-Fluor 350		MeOH	$\lambda_{ex} = 350 \text{ nm}$ $\lambda_{ém} = 434 \text{ nm}$ $\epsilon = 20000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ $\Phi_F = 0.55$	278 279
5	BODIPY 493/503		EtOH	$\lambda_{ex} = 493 \text{ nm}$ $\lambda_{ém} = 519 \text{ nm}$ $\epsilon = 79000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ $\Phi_F \sim 1$	280 281

Tableau 10: Exemples de fluorophores commerciaux - structures et propriétés photophysiques.

Les fluorophores de la famille des Alexa-Fluor sont aussi utilisés comme des marqueurs pour la microscopie de fluorescence et la biologie cellulaire. Les spectres d'excitation et d'émission de cette famille couvrent les domaines du visible et proche IR. En particulier, l'Alexa-Fluor 350 est un dérivé sulfoné de coumarine (entrée 4, **Tableau 10**) ayant une brillance élevée (environ $11000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)²⁸² et un large déplacement de Stokes. Les différentes possibilités de substitution et de fonctionnalisation du noyau coumarinique, permettent d'améliorer les propriétés photophysiques, la solubilité et la sensibilité au pH de ces fluorophores. Récemment, des dérivés coumariniques ayant de très larges déplacements de Stokes ont été décrits dans la littérature²⁸³ et commercialisés²⁸⁴ par la société Dyomics sous le nom de "Mega Stokes" (**Figure 18**). Ils absorbent à environ 500-520 nm et émettent à 590-670 nm.

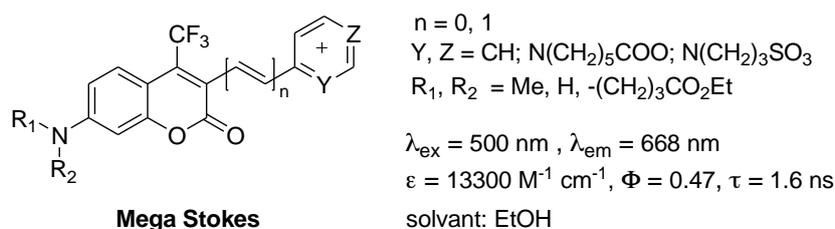


Figure 18: Coumarines " Mega Stokes" - structure et propriétés photophysiques.²⁸⁶

Les fluorophores de la famille BODIPY (entrée 5, **Tableau 10**) émettent dans la gamme des longueurs d'onde 510-800 nm et possèdent des coefficients d'extinction molaires très élevés ($\epsilon > 50000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$). Ils sont stables, peu sensibles à la polarité du solvant et au

²⁷⁸ Leung, W. Y. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 2229.

²⁷⁹ Panchuk-Voloshina, N. *et al. J. Histochem. Cytochem.* **1999**, 47, 1179.

²⁸⁰ Ulrich, G. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1184.

²⁸¹ Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4891.

²⁸² Sun, W. C. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 3107.

²⁸³ Schill, H. *et al. Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 16556.

²⁸⁴ Hell, S. W. *et al. US20160047798*, **2014**.

pH et présentent des pics de fluorescence très fins. Les propriétés photophysiques et photochimiques remarquables de ces fluorophores justifient leurs diverses applications comme marqueurs de biomolécule,^{288,289} sondes pour l'imagerie cellulaire,^{290,291} capteurs chimiques^{289,292} et fluorophores excitables en régime biphotonique.²⁹³ Parmi les inconvénients présentés par cette série BODIPY, on doit mentionner leurs faibles déplacements de Stokes.

On doit enfin signaler que seulement deux fluorophores organiques bénéficient actuellement d'une autorisation de mise sur le marché pour un usage diagnostique en clinique humaine à savoir la fluoescéine (entrée 1, **Tableau 10**) et l'ICG (IndoCyanine Green) qui est une cyanine fonctionnalisée par des groupements alkylsulfones (**Figure 19**).^{289,290}

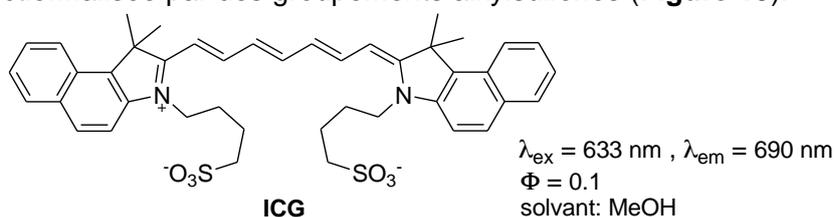
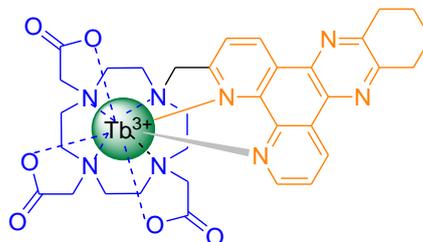


Figure 19: l'IndoCyanine Green - structure et propriétés photophysiques.^{294,295}

Bien que certains fluorophores organiques aient pu être appliqués pour la bioimagerie de fluorescence, leur application dans ce domaine reste limitée en raison de plusieurs inconvénients tels que leurs faibles déplacements de Stokes, leurs courtes durées de vie d'émission (de l'ordre de la ns) et leur sensibilité au phénomène de photoblanchiment.

1.2.3.2. Fluorophores organolanthanidiques

Sur le plan structural, les fluorophores lanthanidiques sont formés par l'association d'un chromophore organique et d'un ion Ln^{3+} . Généralement, il s'agit de complexes de grande stabilité formés par l'encapsulation d'un ion lanthanidique luminescent (Eu^{3+} ou Tb^{3+}) dans la cavité tridimensionnelle d'un ligand porteur de fonctions complexantes du type carboxylates, hétérocycles azotés et amines tertiaires aliphatiques comme illustré ci-dessous.²⁹¹



²⁸⁵ Peng, X. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1500.

²⁸⁶ Zheng, Q. *et al.* *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 5812.

²⁸⁷ Bozdemir, O. A. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 8029.

²⁸⁸ Zheng, Q. *et al.* *Chem. Phys. Lett.* **2009**, 475, 250.

²⁸⁹ Giraudeau, C. *et al.* *Curr. Med. Chem.* **2014**, 21, 1871.

²⁹⁰ Philip, R. *et al.* *J. Photochem. Photobiol.* **1996**, 96, 137.

²⁹¹ Bünzli J. C. G. *J. Lumin.* **2016**, 170, 866.

Les complexes de lanthanides sont considérés comme performants par rapport aux fluorophores organiques aussi bien pour la bioanalyse que pour la bioimagerie eu égard à certaines de leurs propriétés photophysiques et photochimiques.²⁹² Le paragraphe suivant est consacré à un bref rappel de notions théoriques relatives aux propriétés spectroscopiques des complexes lanthanidiques.

1.2.3.2.1. Propriétés spectroscopiques des lanthanides

A l'exception du La(III) qui possède une couche 4f vide et du Lu(III) qui possède une couche 4f saturée, tous les ions lanthanidiques possèdent des propriétés singulières de luminescence. Pourtant, les transitions f-f sont théoriquement interdites par les règles de sélection (règle de Laporte et règle du spin), mais le couplage des états électroniques avec les états vibrationnels atténuent cette interdiction. Il en résulte un coefficient d'extinction molaire ϵ faible et une durée de vie de luminescence relativement longue (de la microseconde à la milliseconde) par rapport aux fluorophores organiques. De plus, les orbitales 4f sont blindées par les couches externes $5s^2$ et $5p^6$ qui les protègent des perturbations extérieures telles que l'effet du champ cristallin. Ceci se traduit par de très faibles variations des longueurs d'onde d'émission du lanthanide en fonction de la nature du ligand, et par des absorptions et émissions pratiquement monochromatiques.

Le diagramme partiel représentant les énergies de transitions électroniques que peuvent subir les lanthanides est indiqué sur la **Figure 20**.²⁹³ Il montre que la luminescence recouvre une large gamme spectrale allant de l'UV-Vis au proche IR. En particulier, les ions Tb^{3+} et Eu^{3+} émettent dans le visible à 550 nm (vert) et 620 nm (rouge), respectivement. Du fait de leur plus longue durée de vie d'émission (de l'ordre de la milliseconde), ce sont les ions les plus utilisés pour l'élaboration de sondes fluorescentes destinées à l'analyse dans le domaine biomédical. Des ions émettant dans l'IR comme Yb(III) ($\lambda_{em} = 980$ nm) ou Nd(III) ($\lambda_{em} = 1065$ nm) ou encore Er(III) ($\lambda_{em} = 1509$ nm) (durées de vie d'émission de l'ordre de la microseconde) suscitent l'intérêt des chercheurs car leurs applications comme sondes fluorescentes permet de s'affranchir des problèmes d'absorption du milieu biologique.

²⁹² Bünzli, J. C. G.; Eliseeva, S. V. *Photophysics of Lanthanoid Coordination Compounds*, in: V. W.-W. Yam (Ed.), *Comprehensive Inorganic Chemistry II*, vol. 8, Elsevier B. V., Amsterdam, **2013**, 339.

²⁹³ Bünzli, J. C.; Piquet, C. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 1048.

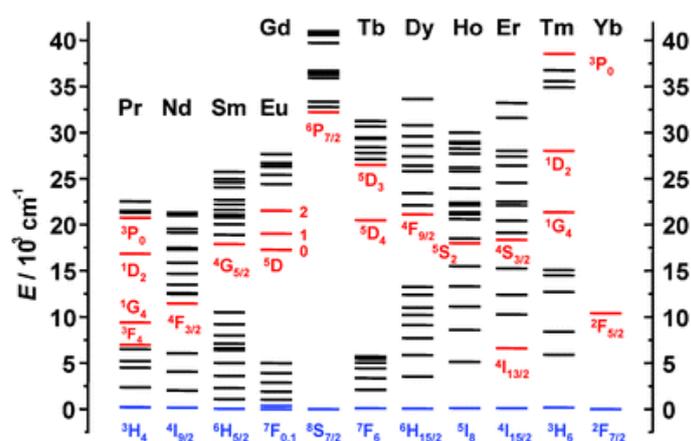


Figure 20: Diagramme partiel d'énergies pour les ions Ln^{3+} .²⁹⁸

A cause de leur faible ϵ , les lanthanides présentent l'inconvénient d'exiger des radiations très énergétiques (UV) pour leur excitation pouvant causer une dégradation du milieu biologique. Pour pallier cet inconvénient, les ions Ln^{3+} sont complexés par des ligands comportant des chromophores pour conduire à des sondes améliorées ayant les propriétés d'absorption du chromophore (ϵ élevé) et celles d'émission de l'ion lanthanidique (longue durée de vie et émission sous forme de bandes très fines monochromatiques). Cette séparation des fonctions absorption et émission va conduire à un déplacement dit de pseudo-Stokes élevé. La capacité d'un chromophore à exalter les propriétés de luminescence des ions Ln^{3+} peut s'expliquer en considérant son rôle d'antenne photosensibilisatrice au sein de la sonde organolanthanidique. Ce phénomène désigné aussi par effet d'antenne ou A.T.E.E. (Absorption-Transfert d'Énergie-Emission) est expliqué dans le paragraphe suivant.

1.2.3.2.2. Effet d'antenne (A.T.E.E)

L'effet d'antenne peut être aisément expliqué en faisant appel encore une fois au diagramme de Jablonski (**Figure 21**).

Le chromophore, suite à son excitation (**A**) peut subir un croisement inter-système l'amenant à son état excité triplet T_1 . Cette inversion de spin est dans ce cas favorisée par la présence d'un atome lourd Ln^{3+} .²⁹⁴ A partir de cet état, un transfert d'énergie (**TE**) peut se produire vers les états excités de l'ion Ln^{3+} , ce qui conduit à la désactivation radiative des états émissifs de l'ion lanthanide désignée par luminescence (**L**). Un tel processus n'a lieu que si le niveau d'énergie de l'état triplet du chromophore est bien adapté. En effet, une trop faible différence d'énergie ΔE entre l'état T_1 du chromophore et l'état émissif du lanthanide

²⁹⁴ Tobita, S. et al. *J. Phys. Chem.* **1985**, *89*, 5649.

conduit à un transfert en retour vers T_1 . De même, un état émissif trop énergétique comme celui de Gd(III) ne peut être atteint par les chromophores organiques usuels.

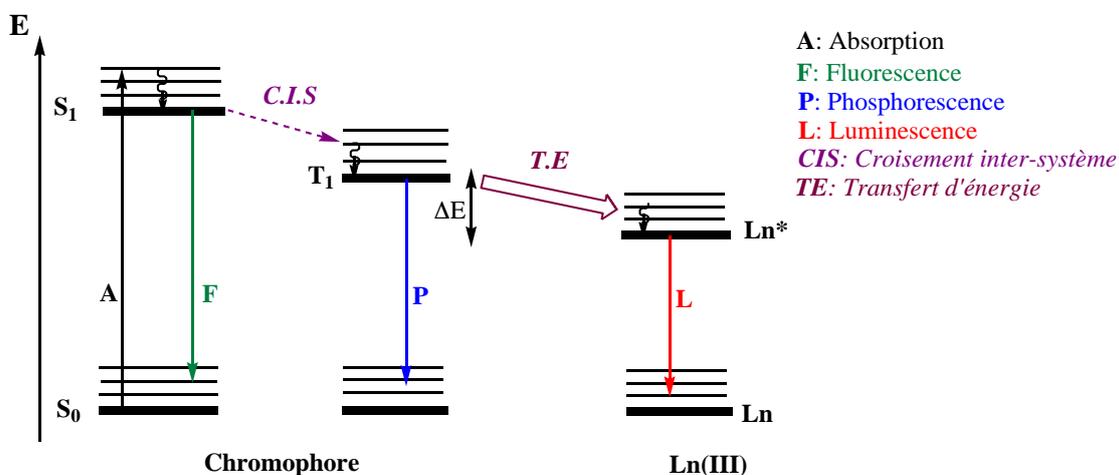


Figure 21: Diagramme de Jablonski illustrant la sensibilisation des ions Ln^{3+} par un chromophore.²⁹⁸

Il est à noter qu'à cette suite de processus correspond une importante différence d'énergie entre l'absorption des photons par l'antenne et la luminescence du lanthanide. Ceci se traduit par un important déplacement de pseudo-Stokes.

Deux mécanismes ont été proposés par Dexter²⁹⁵ et Förster²⁹⁶ pour expliquer le phénomène de transfert d'énergie de l'état triplet du chromophore vers les états excités du lanthanide (**Figure 22**).

- Mécanisme de Dexter:³⁰⁰ ce mécanisme est basé sur un échange électronique entre le chromophore (donneur) et l'ion Ln^{3+} (accepteur). Suite à l'excitation du chromophore et conversion inter-système vers son état triplet, un électron est transféré sur un des états excités de Ln^{3+} , et simultanément un électron de plus haute énergie de l'ion Ln^{3+} est déplacé vers le chromophore. L'efficacité du mécanisme nécessite le contact entre les orbitales moléculaires du donneur et de l'accepteur. Elle est donc d'autant plus élevée que la distance R entre le chromophore et Ln^{3+} est faible (proportionnelle à e^{-R}).

- Mécanisme de Förster:³⁰¹ ce mécanisme est basé sur un transfert d'énergie par interaction dipôle-dipôle opérant à plus grande distance et proportionnelle à R^{-6} . L'efficacité d'un tel processus dépend à la fois de l'orientation du dipôle de l'antenne vis-à-vis de celui du lanthanide et du recouvrement entre le spectre d'émission du ligand et le spectre d'absorption du métal.

²⁹⁵ Dexter, D. L. *J. Chem. Phys.* **1953**, *21*, 836.

²⁹⁶ Förster, T. H. *Discussion Faraday Soc.* **1959**, *27*, 7.

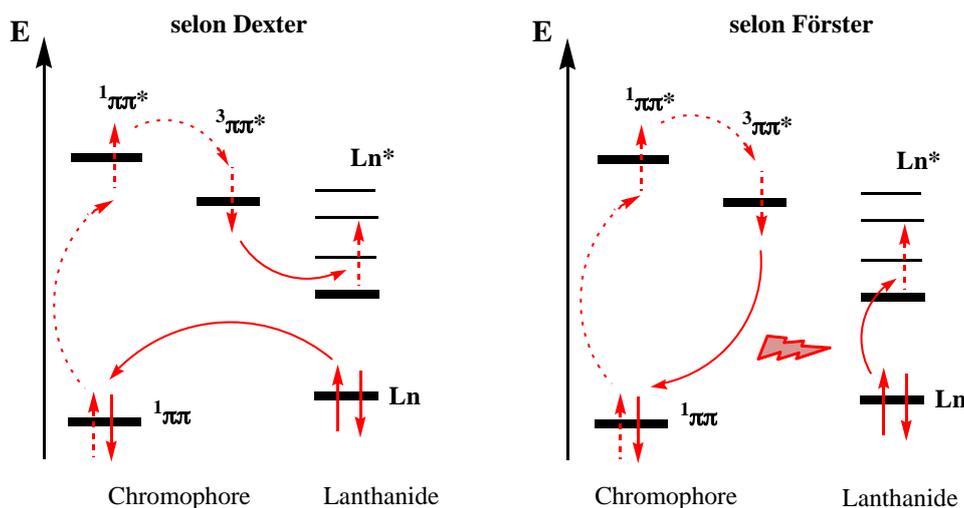


Figure 22: Mécanismes du transfert d'énergie (TE) du chromophore à Ln^{3+} .^{300,301}

Plus récemment a été proposé un mécanisme de transfert d'énergie faisant intervenir l'état ILCT^{302,303} (Intra Ligand Charge Transfer). Il serait opérant dans le cas des chromophores Push-Pull c'est-à-dire présentant des groupes électro-donneur et électro-attracteur conjugués, liés par exemple par l'intermédiaire de double-liaisons conjuguées. De telles molécules peuvent présenter une géométrie dipolaire et être le siège d'un phénomène de transfert de charge du groupement donneur vers le groupement attracteur à l'état excité. Il en résulte un processus d'effet d'antenne particulier, ne faisant pas intervenir l'état triplet du ligand. Ce processus impliquant un état désigné par ILCT peut être décrit brièvement de la manière suivante en se basant sur le diagramme énergétique de la **Figure 23**. L'excitation de telles molécules s'accompagne d'un transfert de charge, entre les groupements donneur/accepteur d'électrons (en raison de leur forte polarisation), d'autant plus marqué que l'effet du groupement donneur est élevé ($\text{OR} < \text{SR} < \text{NR}_2$) et/ou l'effet du groupement accepteur est élevé ($\text{COOR} < \text{SO}_2\text{R} < \text{NO}_2$) et/ou la longueur de la chaîne conjuguée les reliant est grande. L'état ILCT résultant, conduit, suite à une réorganisation de la structure dipolaire excitée à un nouvel état désigné par ILCT "relaxé" de plus faible énergie. Cette énergie dépend de la nature des groupements donneur et attracteur, de la température et de la viscosité du solvant et de la polarité du solvant. Il s'en suit un transfert d'énergie de l'état ILCT relaxé vers l'ion Ln^{3+} et un phénomène de luminescence si la différence d'énergie est favorable.

²⁹⁷ D'Aléo, A. *et al. Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 10269.

²⁹⁸ D'Aléo, A. *et al. Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 1604.

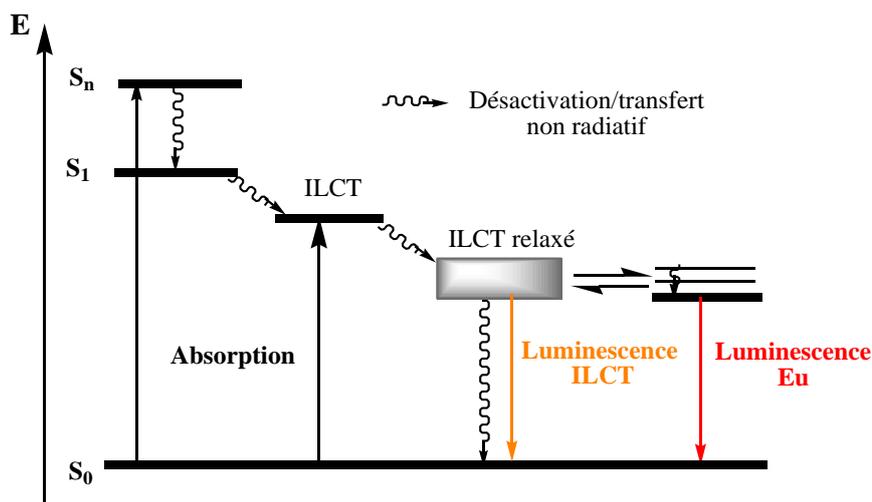


Figure 23: Sensibilisation d'un ion Ln^{3+} via un état ILCT.³⁰²

1.2.3.2.3. Technique de la fluorescence en temps résolu

Comme il a été mentionné, les fluorophores organolanthanidiques présentent des durées de vie d'émission relativement élevées par rapport aux fluorophores organiques dont on peut tirer profit par des mesures de fluorescence en temps résolu. Cette technique permet de s'affranchir de l'autofluorescence des milieux biologiques lors des mesures de la fluorescence. Le principe de cette technique est illustré par la **Figure 24**.²⁹⁸ Après excitation de l'échantillon, la décroissance de la fluorescence des bio-fluorophores (fluorophores endogènes du milieu biologique) à courte durée de vie d'émission (ns) décroît beaucoup plus rapidement que celle des sondes lanthanidiques à longue durée de vie d'émission (ms). En respectant un délai t_d avant l'analyse du signal lumineux, celui dû à l'autofluorescence du milieu disparaît et ne va subsister que celui dû au marqueur lanthanidique. Ainsi seul le signal émis par la sonde est pris en considération pendant un temps de détection t_g . Ce cycle de mesure peut être répété n fois afin d'augmenter la sensibilité du signal mesuré.

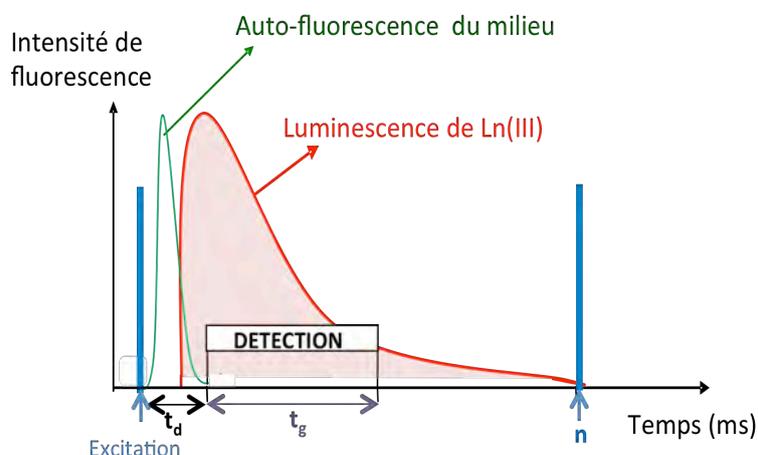


Figure 24: Principe des mesures de fluorescence en temps résolu.²⁹⁸

1.2.3.2.4. Exemples de sondes organolanthanidiques

On peut distinguer dans les sondes organolanthanidiques deux types de structures. Dans le premier, l'ion Ln^{3+} est lié directement à un chromophore organique, la luminescence est déclenchée directement par excitation photonique. Le deuxième type de structure plus complexe, qualifiée de photosensible, offre surtout la possibilité de pouvoir déclencher ou supprimer à volonté les propriétés de fluorescence de telles sondes.

Quelques exemples de sondes organolanthanidiques commercialisées sont donnés sur la **Figure 25**.²⁹⁹ Le complexe **Eu(TBP)** est parmi les premiers à avoir été développé et utilisé dans le domaine de la bioanalyse (société Cisbio Bioassays). Cette structure a été conçue par Lehn *et al.* de manière à complexer l'ion Eu^{3+} par un cryptate constitué de trois unités bipyridines lui assurant une grande stabilité et une photosensibilisation efficace.³⁰⁰ La deuxième structure **TMTEu** acyclique élaborée sur la base d'un échafaudage *ter*-pyridine a fait l'objet d'un brevet Suisse par la compagnie Eastman Kodak.³⁰¹ Le complexe a été appliqué pour la détection de très faibles concentrations de protéines et d'ADN.³⁰² La troisième structure est relative à un complexe de terbium(III) obtenu à partir d'un macrocycle constitué de quatre unités 2-hydroxyisophtalimide jouant le rôle de chromophores.³⁰³ Ce complexe hautement luminescent est aussi commercialisé par la société Cisbio Bioassays sous le nom de **Lumi4-Tb** et actuellement utilisé pour de nombreuses applications analytiques. Le dernier exemple appartient à une famille de sondes cellulaires présentant une brillance très élevée désignée par **EuroTracker**³⁰⁴ et développée par Parker. Leurs complexes de Eu^{3+} sont issus d'une famille de ligands macrocycliques dérivés du triazacyclonane et de groupements chromophores pyridine et complexants du type picolinate et phosphinate.

²⁹⁹ Sy, M. *et al. Chem. Commun.* **2016**, 52, 5080.

³⁰⁰ Alpha, B. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, 26, 266.

³⁰¹ Toner, J. L. *US 4837169*, **1989**.

³⁰² Saha, A. K. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11032.

³⁰³ Xu, J. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 19900.

³⁰⁴ Walton, J. W. *et al. Chem. Commun.* **2013**, 49, 1600.

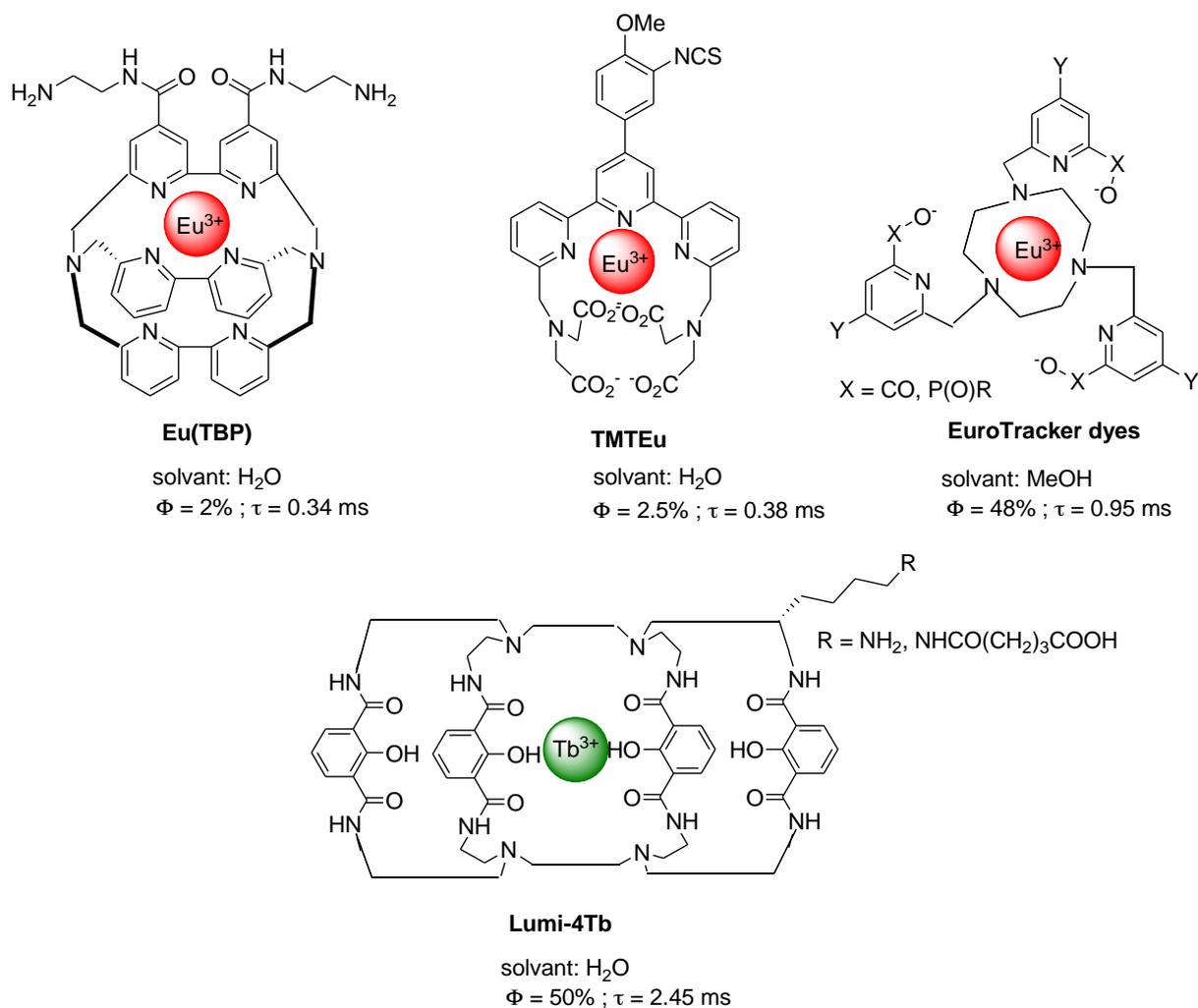


Figure 25: Exemples de sondes fluorescentes organolanthanidiques commerciales.³⁰⁴

D'autres sondes organolanthanidiques comprenant dans leurs structures des chromophores coumariniques et quinolones ont été décrites dans la littérature. Nous avons porté un intérêt particulier à ce type de sondes car elles portent une antenne similaire à celles que nous avons conçues et étudiées dans le cadre de ce travail. Quelques exemples de ces sondes sont représentés sur la **Figure 26**.³¹⁰⁻³¹³

³⁰⁵ Parker, D.; Williams, J. A. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1996**, 1581.

³⁰⁶ Brunet, E. *et al. Tetrahedron* **2001**, 57, 3105.

³⁰⁷ Xiao, M.; Selvin, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7067.

³⁰⁸ Féau, C. *et al. Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 5259.

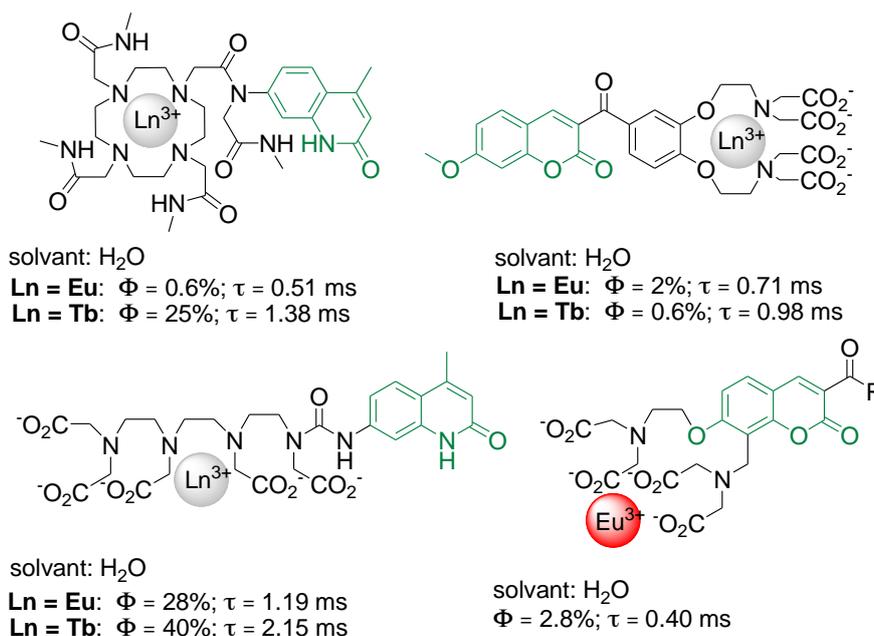


Figure 26: Exemples de sondes organolanthanidiques sensibilisées par des coumarines et des quinolones.³¹⁰⁻³¹³

L'analyse des données bibliographiques relatives à ces structures montre que l'antenne peut photosensibiliser les ions Eu^{3+} et Tb^{3+} à distance, c'est-à-dire sans participation à leurs sphères de coordination. De plus, les durées de vies d'émission de ces complexes sont dans l'ensemble relativement élevées, c'est-à-dire de l'ordre de la ms. Les valeurs des rendements quantiques de luminescence montrent encore que les chromophores coumarines permettent de sensibiliser modérément les ions Eu^{3+} alors que les chromophores du type quinolones sensibilisent de manière efficace l'ion Tb^{3+} en raison d'une meilleure adéquation entre les niveaux énergétiques de l'état triplet du chromophore et celui de l'état émissif du lanthanide. Ceci permet de conclure que dans une stratégie de synthèse de différentes sondes organolanthanidiques ayant un effet d'antenne efficace, il y a intérêt à concevoir des structures qui associent soit la coumarine aux ions Eu^{3+} , soit la quinolone aux ions Tb^{3+} .

Des sondes organolanthanidiques à motif coumarine plus complexes ont été développées par l'équipe de Borbas.³¹⁴⁻³¹⁸ En particulier, cette équipe a développé une nouvelle classe de sondes lanthanidiques qu'elle a qualifiée de photosensibles permettant la quantification d'analytes responsables de déclenchement du phénomène de luminescence. Dans l'exemple suivant, la sonde est conçue de telle sorte que l'analyte (β -Galactosidase),

³⁰⁹ Pershagen, E. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9832.

³¹⁰ Szijjártó, C. *et al. Dalton Trans.* **2012**, *41*, 7660.

³¹¹ Szijjártó, C. *et al. Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3099.

³¹² Pershagen, E.; Borbas, K. E. *Coord. Chem. Rev.* **2014**, *273-274*, 30.

³¹³ Andres, J.; Borbas, K. E. *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 8174.

provoque le détachement d'un groupement labile (un sucre) fixé judicieusement sur un motif cinnamique, et la cyclisation de ce dernier en coumarine fluorescente (**Schéma 91**).³¹⁸ La mesure de la luminescence permet ainsi de quantifier l'enzyme responsable de l'émission.

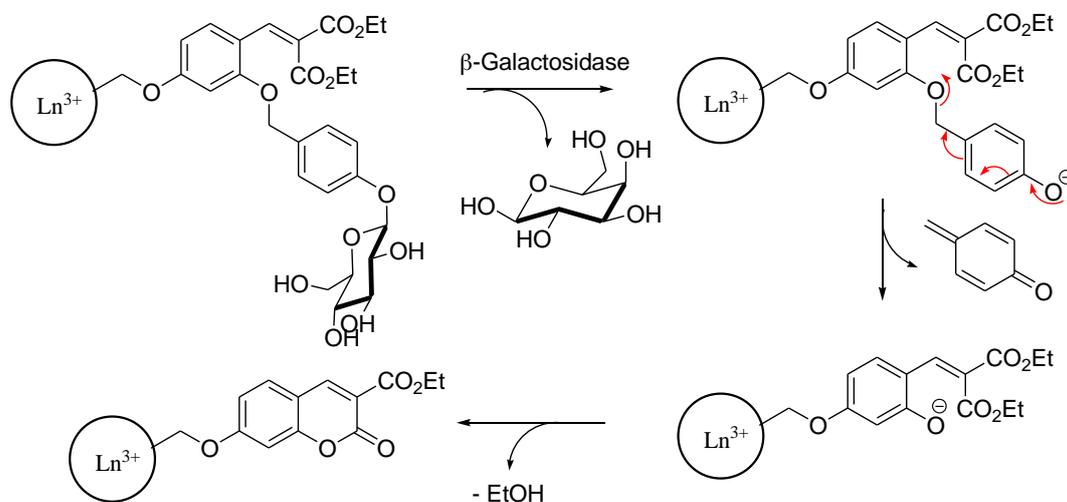


Schéma 91: Structure d'une sonde lumineuse à motif coumarine pour le contrôle d'une activité enzymatique.³¹⁸

La coumarine générée va jouer le rôle d'une antenne photosensibilisatrice de l'ion lanthanide, et la mesure de la luminescence peut permettre la détection et la quantification de la β -Galactosidase et de son activité enzymatique dans les cellules vivantes.

1.2.3.3. Comparaison des propriétés photophysiques des fluorophores

Les performances photophysiques des sondes organolanthanidiques présentent certains avantages par rapport aux fluorophores organiques. Les plus remarquables sont leur longue durée de vie de luminescence et leur résistance au photoblanchiment, car après excitation, le transfert d'énergie du ligand vers l'ion métallique est assez rapide pour éviter la dégradation chimique du ligand. En raison de leurs temps d'émission relativement longs, il a été possible de les appliquer en immunocytochimie et immunohistochimie, avec une imagerie par microscopie de luminescence en temps résolu (Time Resolved Luminescence Microscopy). Dans le cas de l'imagerie *in vivo*, les sondes lanthanidiques présentent encore la particularité d'absorber et d'émettre dans le proche IR ce qui constitue un avantage en raison de la meilleure transparence du tissu biologique dans ce domaine spectral. Cependant, leur développement dans le domaine de la bioimagerie a été beaucoup moins rapide que dans celui de la bioanalyse en raison du coût élevé des instruments de mesure.²⁹⁶ On doit aussi mentionner le cas de l'utilisation des nanoparticules à luminescence persistante dopées aux ions lanthanides (PLNPs). L'une des premières sondes de ce type constituée de nanoparticules de Y_2O_3 dopées aux ions Er(III) a permis d'obtenir des images

convaincantes d'organes de souris suite à des excitations à 980 nm et émission à 1550 nm.³¹⁴ Le **Tableau 11** résume les valeurs moyennes de certains paramètres photophysiques de fluorophores organiques (Org), de Quantum Dots (QDts), de fluorophores organo-lanthanidiques (LnC) et de PLNPs.

Paramètres	Org	QDts	LnC	PLNPs
Photophysiques	~	~	+	+
ϵ ($M^{-1}.cm^{-1}$)	10^4-10^6	10^5	10^4-10^5	10^2-10^3
Φ_f	0.5-1	0.1-0.8	0.1-0.8	
τ	ns	10 ns	μs -ms	s-h
Photoblanchiment	élevé	peu	peu	non
Bioconjugaison	+	~	+	~
Toxicité	~	-	~	~

- : effet négatif, ~ : effet neutre, + : effet positif

Tableau 11: Comparaison des propriétés de différents types de sondes fluorescentes.²⁹⁶

I.2.4. Sondes fluorescentes organiques photoactivables

Différentes techniques de microscopie basées sur le concept de photoactivation de sondes fluorescentes ont été développées pour l'exploration d'échantillons biologiques, telles que les microscopies PALM (Photo-Activated Light Microscopy)³¹⁵ et STORM (Stochastic Optical Reconstruction Microscopy).³¹⁶ Les performances de ces techniques dépendent étroitement des conditions de mise en œuvre de la photoactivation des fluorophores. Avant de présenter quelques exemples de sondes fluorescentes photoactivables illustrant l'exploitation du phénomène de photoactivation, nous allons rappeler le principe de la fluorescence photoactivable ainsi que le rôle joué par les groupements photolabiles protecteurs (GPP) lors de la mise en œuvre des techniques d'imagerie par fluorescence.

.I.2.4.1. Photoactivation de la fluorescence

Une molécule est dite photoactivable si, étant initialement inactive, elle peut absorber une certaine quantité d'énergie sous forme de photons la conduisant à un état excité à partir duquel elle retrouve son activité. Cette dernière peut se manifester sous forme d'émission de photons, de réactions chimiques, de processus d'isomérisation, ...

³¹⁴ Soga, K. *et al. Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 2673.

³¹⁵ Betzig, E. *et al. Science* **2006**, 313, 1642.

³¹⁶ Rust, M. J. *et al. Nat. Methods* **2006**, 3, 793.

- Photoactivation mono- et bi-photonique

Dans le cas de la fluorescence photoactivable, les propriétés de fluorescence du fluorophore qui ont été provisoirement masquées (fluorophore cagé) réapparaissent suite à une excitation par voie monophotonique ou biphotonique (voire multiphotonique), comme indiqué sur la **Figure 27**.³¹⁷

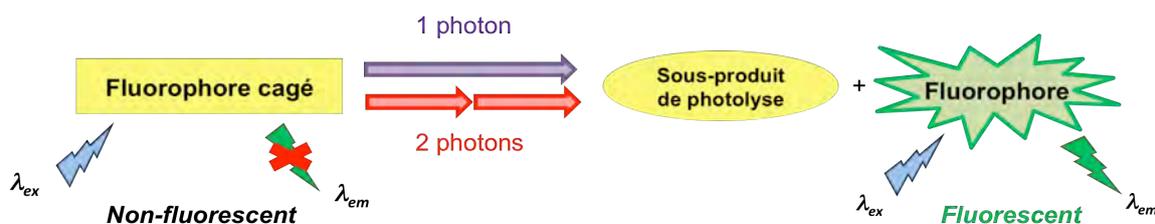


Figure 27: Concept de la fluorescence photoactivable.³²²

Rappelons que la photoactivation biphotonique d'un fluorophore est caractérisée par l'absorption quasi simultanée de deux photons d'excitation d'une longueur d'onde proche de deux fois celle de l'excitation optimale à un photon. Pour ce faire, on utilise comme source d'irradiation un laser pulsé et on concentre le maximum de l'énergie d'excitation en un point de l'échantillon en centrant ce dernier au point focal du montage d'illumination. De cette manière, seul ce point émet de la fluorescence alors qu'en régime monophotonique, l'ensemble du trajet du faisceau traversant l'échantillon est fluorescent.

- Processus de désactivation

La désactivation préalable de la fluorescence, étape nécessaire avant l'exploitation des propriétés de fluorescence du fluorophore par photoactivation, peut s'effectuer soit, d'une manière directe par "protection chimique" temporaire de la fonction responsable de la fluorescence du fluorophore, soit d'une manière indirecte *via* un phénomène de transfert d'électron photoinduit (PET) ou bien un transfert d'énergie de résonance de Förster (FRET).^{322,318}

- désactivation directe : la fluorescence de la sonde est masquée initialement par la fixation, *via* une liaison covalente, d'un groupement photolabile protecteur (GPP); l'absorption de photons par cette sonde non (ou faiblement) fluorescente dans sa forme initiale (état *OFF*), provoque l'excitation puis la déprotection du GPP, restituant les propriétés de fluorescence (état *ON*) de la sonde (**Figure 28**). Dans la suite du

³¹⁷ Puliti, D. *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 1023.

³¹⁸ da Silva *et al. Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1515.

texte, l'étape de déprotection photo-induite est désignée par "décageage" du fluorophore.

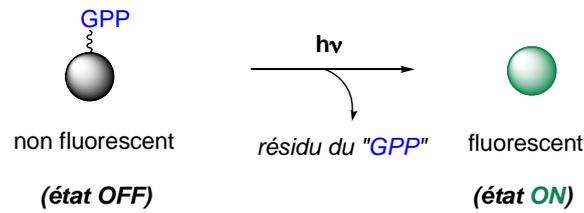


Figure 28: Fluorophore cagé photoactivable.

- désactivation par un processus de transfert d'électron photoinduit (PET): il s'agit d'un transfert d'électron qui a lieu soit du fluorophore à l'état excité, vers une orbitale libre d'un groupement accepteur (PET donneur en référence au fluorophore), soit d'un groupement donneur vers le fluorophore excité (PET accepteur). La **Figure 29** permet d'illustrer ces deux cas de désactivation du fluorophore par PET. Dans les deux cas, la possibilité d'un retour de l'électron de l'état S_1 vers S_0 du fluorophore est éliminée d'où la désactivation de la fluorescence.

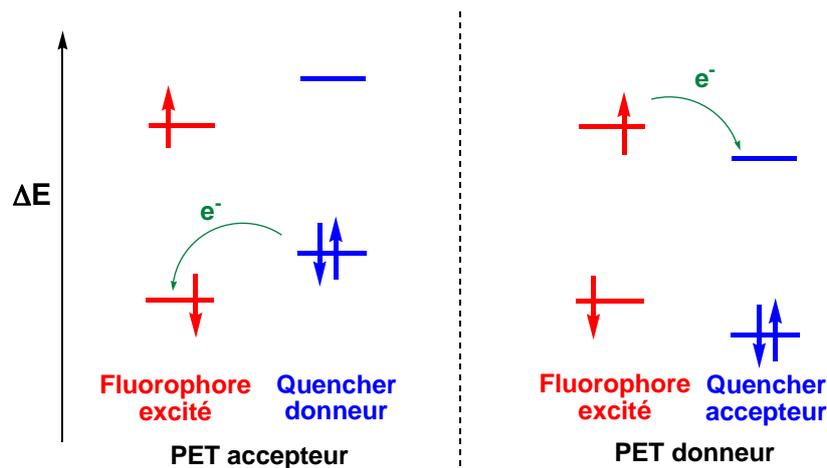


Figure 29: Concept du transfert d'électron photoinduit (PET).³²³

- quenching par FRET : dans ce cas le fluorophore est préalablement fixé à un quencher par l'intermédiaire d'un GPP. La fluorescence est empêchée par un phénomène de transfert d'énergie du fluorophore excité servant de donneur, vers un accepteur (le quencher). Ceci est envisageable si le spectre d'absorption du quencher recouvre au moins partiellement le spectre d'émission du fluorophore. Ce transfert d'énergie est à l'origine de la perte des propriétés de fluorescence du fluorophore. La fluorescence peut être restaurée par élimination de l'ensemble GPP-quencher (**Figure 30**).³²²

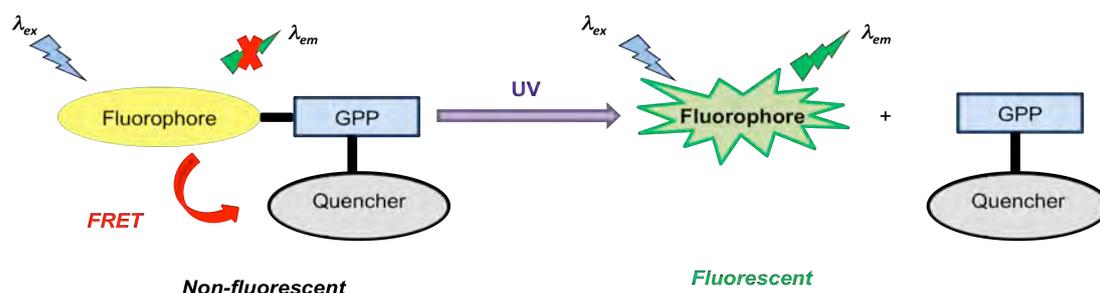


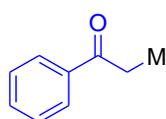
Figure 30: Quenching de la fluorescence par le processus FRET.³²²

1.2.4.2. Les groupements photolabiles protecteurs

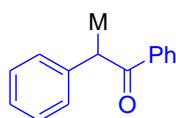
Nous avons montré que l'exploitation des sondes fluorescentes implique l'association préalable du fluorophore à un GPP en vue de désactiver la fluorescence (création d'un état OFF). Par définition, les groupements photolabiles sont des résidus organiques susceptibles de subir des modifications de structure sous l'influence d'énergie lumineuse. Ces GPP sont exploités pour libérer par photolyse des molécules qui leur ont été préalablement attachées par une liaison covalente. Ils sont surtout appliqués en synthèse organique pour protéger un groupement fonctionnel (alcool, amine, acide carboxylique,...), ou bien pour inhiber provisoirement une activité biologique ou bien encore pour masquer une activité de fluorescence.

Plusieurs types de GPP ont été décrits dans la littérature.^{114,319} Quelques exemples sont indiqués sur la **Figure 31**. Ce sont toutefois les dérivés *ortho*-nitrobenzyles (*o*-NB) qui ont été les plus utilisés.

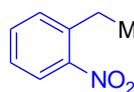
M = molécule protégée



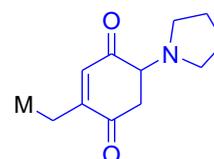
phénylacyles



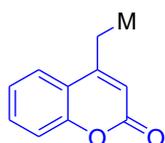
benzoïnes



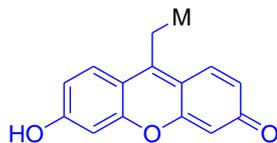
ortho-nitrobenzyles



2-pyrrolidino-1,4-benzoquinones



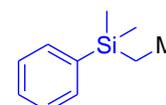
coumarin-4-ylméthyles



xanthènes



ortho-hydroxycinnamiques



sisyles

Figure 31: Exemples de groupements photolabiles protecteurs.^{114,324}

³¹⁹ Bochet, C. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 125.

1.2.4.3. Exemples de sondes fluorescentes photoactivables

Plusieurs types de sondes fluorescentes photoactivables ont été décrits dans la littérature. Les premières structures concernent des fluorophores organiques photoactivables équipés de groupements *o*-NB comme GPP dont plusieurs sont commercialisés. La **Figure 32** indique quelques fluorophores photoactivables dérivés de la fluorescéine,^{322,325} la rhodamine,³²⁶ la résorufine,³²⁷ l'acridinone³²⁸ et des coumarines.³²⁹⁻³³³

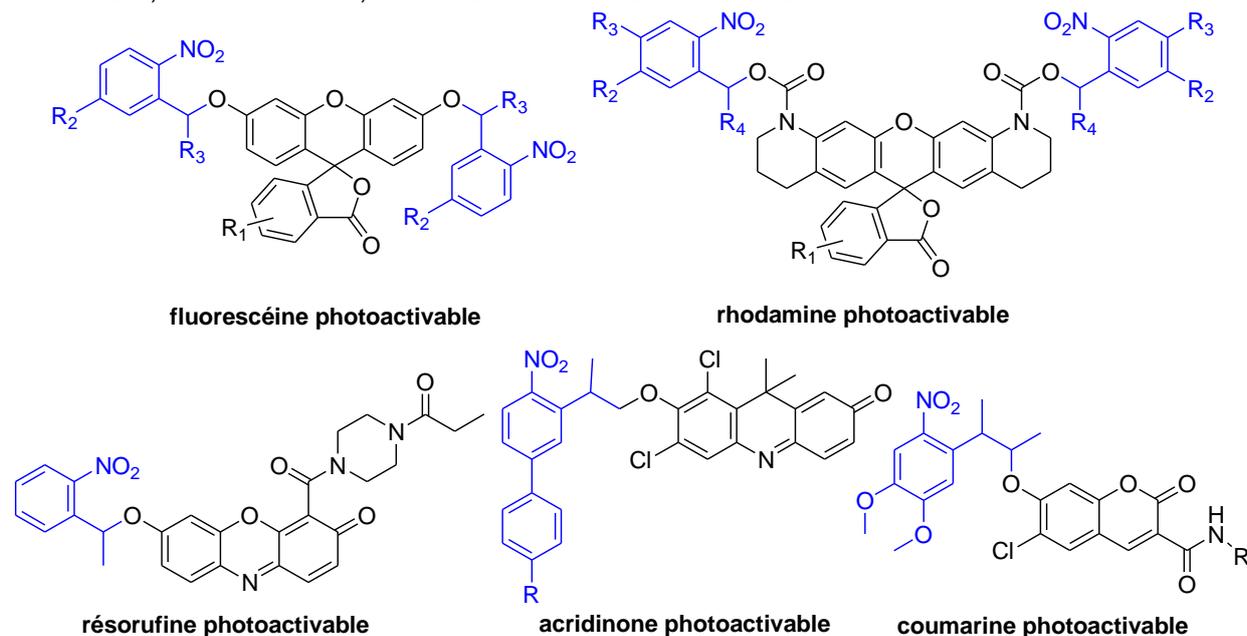


Figure 32: Exemples de fluorophores organiques photoactivables.

A titre d'exemple, Zhao *et al.* ont synthétisé plusieurs types de coumarines cagées par des groupements éthyl-(1-(2-nitrophényl)) (NPE), dont le décageage s'accompagne d'une forte augmentation de la fluorescence (200 fois par rapport à la coumarine cagée), avec libération de la coumarine et de 2-nitrosoacétophénone (**Schéma 92**).³²⁹ La coumarine cagée a été appliquée à l'imagerie par fluorescence de cellules de mammifères. Les auteurs ont fait remarquer que, d'une part, la stabilité enzymatique de la fonction amide fixée sur la coumarine est accrue par la présence du groupement encombrant 1,4-*cis*

³²⁰ Krafft, G. A. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 301.

³²¹ Ottl, J. *et al.* *Bioconj. Chem.* **1998**, *9*, 143.

³²² Mitchison, T. J. *et al.* *Methods Enzymol.* **1998**, *291*, 63.

³²³ Warther, D. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2585.

³²⁴ Zhao, Y. R. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4653.

³²⁵ Orange, C. *et al.* *Chem. Commun.* **2008**, 1217.

³²⁶ Zheng, G. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10616.

³²⁷ Li, W. H. *et al.* *Photochem. Photobiol. Sci.* **2012**, *11*, 460.

³²⁸ Díaz, E. J. C. *et al.* *Org. Lett.* **2015**, *17*, 102.

diaminocyclohexane *N,N*-diacétate, et que, d'autre part, l'incorporation des groupements diaminoacétates augmenterait le pouvoir de rétention de la sonde sur les cellules. Cette rétention est provoquée par l'hydrolyse enzymatique des fonctions diaminoacétates par des estérases. Les essais d'excitation répétée de la sonde fixée sur des cellules de mammifères lors de son application pour l'imagerie par fluorescence, ont montré que la sonde affiche une sensibilité à la photolyse du GPP élevée et présente un signal de fluorescence après décaageage à la fois stable et intense.

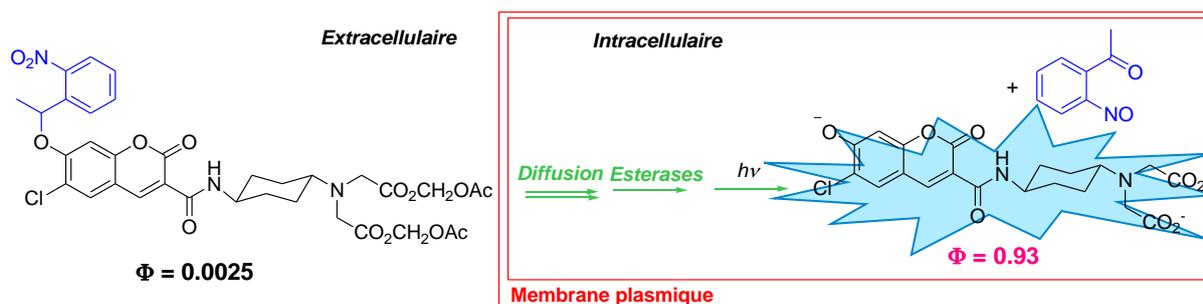


Schéma 92: Mode d'action de coumarines cagées dans une membrane plasmique.³²⁹

Zheng *et al.* ont développé un nouveau fluorophore cagé comportant dans sa structure une coumarine (protégée par un GPP de type NPE) liée à une calcéine via un espaceur du type *trans*-1,4-diaminocyclohexyle (**Schéma 93**).³³³ Suite à la photolyse du GPP, l'énergie photonique absorbée par la coumarine (410 nm) est transférée à la calcéine qui va pouvoir émettre une fluorescence à 520 nm.

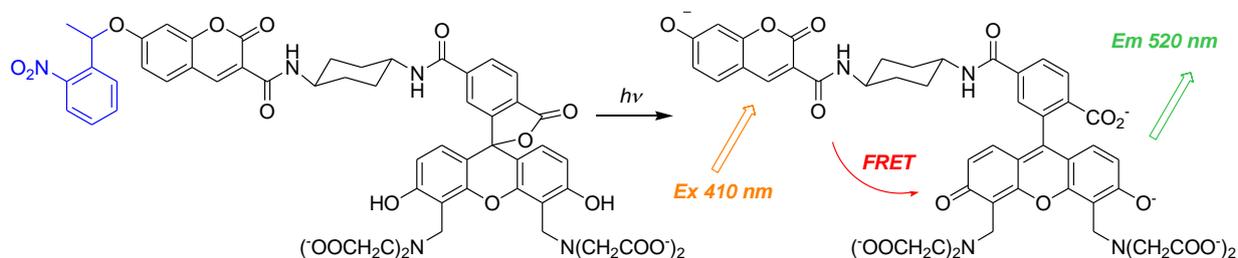


Schéma 93: Photoactivation d'une molécule à deux fluorophores.³³³

D'autres exemples de photoactivation de fluorophores cagés impliquant un autre type de GPP ont été décrits dans la littérature.^{262,329} A titre d'exemple, le **Schéma 93** correspond à une cyanine sur laquelle a été fixé un groupement photolabile de type azoture. La molécule de départ est non fluorescente (état *OFF*) et sa photoexcitation libère du diazote pour donner une cyanine aminée fluorescente.²⁶²

³²⁹ Kolmalov, K. *et al.* *Photochem. Photobiol. Sci.* **2012**, 11, 522.

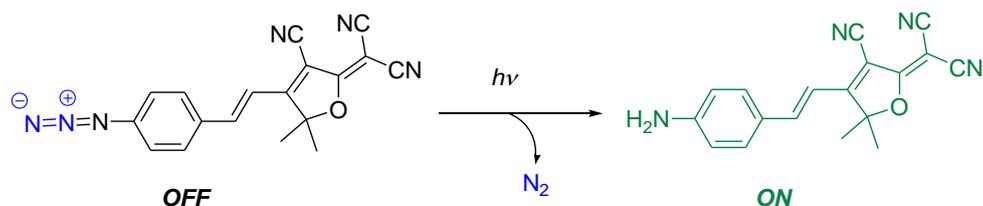


Schéma 94: Photoactivation d'une cyanine équipée d'un groupement azote.²⁶²

Enfin, la littérature décrit quelques rares sondes ayant la particularité de libérer par photoactivation simultanément le fluorophore et une molécule bioactive pouvant être un médicament.³³⁵ Le **Schéma 95** illustre le cas d'une sonde constituée d'un dérivé coumarinique lié à une forme non bioactive d'un nucléotide cyclique. La photoactivation libère le nucléotide bioactif dans la cellule et l'alcool coumarinique, cet alcool très fluorescent permettant de quantifier le nombre de molécules bioactives libérées.

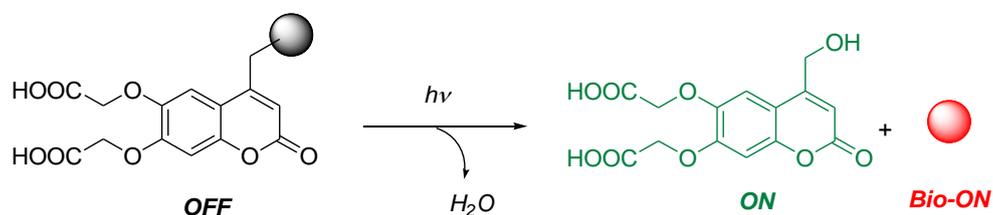


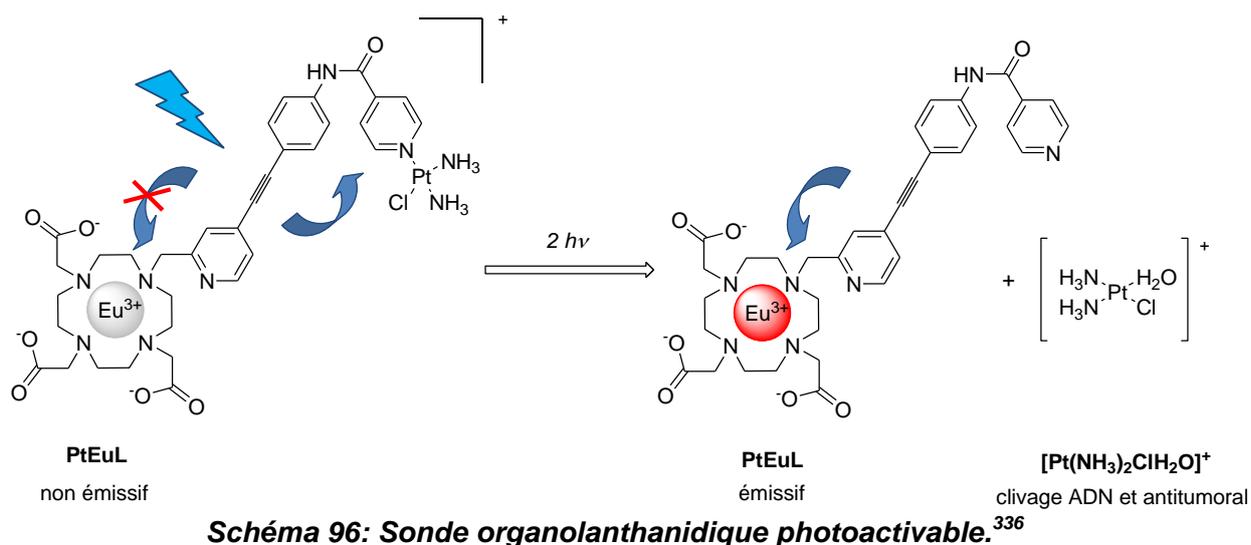
Schéma 95: Photoactivation d'une sonde libérant à la fois un fluorophore et une molécule bioactive.³³⁵

1.2.5. Sondes fluorescentes organolanthanidiques photoactivables

A notre connaissance, la littérature ne mentionne qu'un seul exemple d'une sonde organolanthanidique photoactivable, conçue et développée par Li et *al.* (**Schéma 96**).³³¹ La sonde désignée par **PtEuL** est constituée d'un complexe d'euprium lié par l'intermédiaire d'un chromophore conjugué au cisplatine. Cette sonde est destinée à libérer *in vitro* le cisplatine par photoactivation à deux photons et d'effectuer un contrôle spatiotemporel de la diffusion du cisplatine (alkylant de l'ADN inhibant la réplication des cellules cancéreuses).

³³⁰ Hagen, V. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3625.

³³¹ Li, H. et al. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 14022.



L'ion europium n'est pas émissif au départ, car l'énergie d'excitation absorbée par l'antenne est utilisée principalement pour la photolibération du cisplatine. Une fois ce dernier libéré, on assiste à un transfert d'énergie de l'antenne vers l'ion europium engendrant une émission avec un rendement quantique de luminescence estimé à $\Phi = 11\%$. En définitive, la sonde **PtEuL** est photoactivable, servant à la fois comme outil véhiculeur de médicament et comme rapporteur de fluorescence pouvant être exploité pour l'analyse ou l'imagerie.

I.3. PRESENTATION DU PROJET

A la lumière de toutes ces données relatives aux sondes fluorescentes destinées à l'exploration du vivant, on peut conclure que le développement de nouveaux fluorophores plus performants, reste un sujet d'actualité. Malgré toutes les améliorations apportées, on peut remarquer que des sondes fluorescentes organolanthanidiques photoactivables n'ont pas encore été assez développées pour être réellement appliquées pour l'imagerie biologique. Pourtant, compte tenu de ce qui précède, il est légitime de penser que de telles sondes seraient capables d'apporter des solutions adéquates aux nombreux problèmes rencontrés par les praticiens de l'imagerie de fluorescence eu égard aux avantages qui les distinguent des sondes fluorescentes organiques classiques.

C'est dans ce contexte que s'inscrivent les travaux de recherche présentés dans la suite du manuscrit. Ils portent plus précisément sur la conception et la photoactivation de nouvelles sondes luminescentes organolanthanidiques (Eu, Tb) à motifs cinnamiques *ortho*-substitués. Les sondes recherchées sont conçues de telle sorte qu'un résidu *ortho*-hydroxy ou *ortho*-aminocinnamique soit lié *via* un espaceur à un complexe de lanthanide. La photoactivation du résidu cinnamique devrait engendrer sa cyclisation en coumarine ou en quinolone

pouvant ainsi jouer le rôle d'antennes photosensibilisatrices des ions Eu^{3+} et Tb^{3+} (Schéma 97).

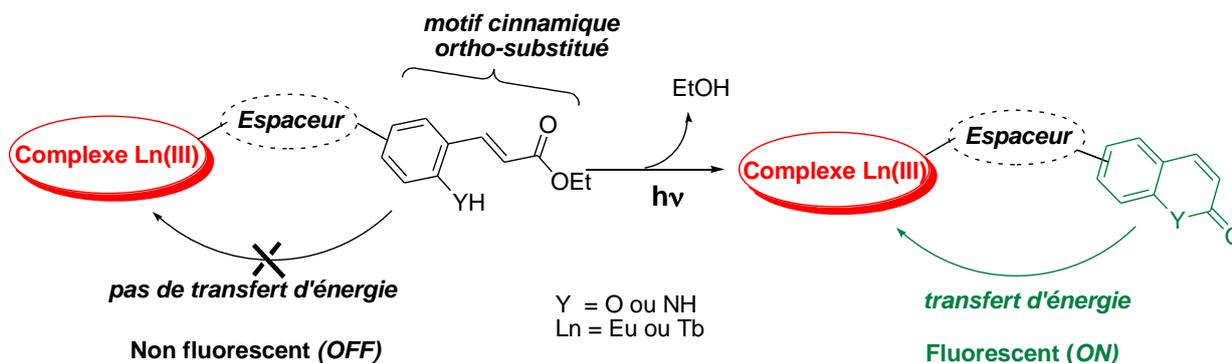


Schéma 97: Sonde fluorescente photoactivable d'un complexe de lanthanide: principe.

Une telle démarche permettrait de confectionner des sondes lanthanidiques luminescentes (Eu, Tb) présentant plusieurs avantages recherchés tels que:

- émission dans le rouge - proche IR entre 500 - 900 nm (fenêtre spectrale compatible avec une imagerie de fluorescence *in vivo* ou *in cellulo*),
- aptitude à être excitées en régime biphotonique voire multiphotonique,
- raies d'émission assez fines pour être spécifiques,
- déplacements de Stokes importants pour faciliter le filtrage entre la lumière incidente diffusée à la longueur d'onde d'excitation (diffusion Rayleigh) et la lumière émise mesurée,
- durées de vie d'émission de luminescence de l'ordre de la ms (discrimination temporelle du signal spécifique par une mesure en temps résolu),
- faible sensibilité au phénomène de photoblanchiment.

Des détails seront fournis sur les structures des différentes sondes envisagées et sur le choix de leurs composants dans la partie "Stratégie de synthèse" du paragraphe suivant.

Il est à noter aussi que cette étude sur les sondes fluorescentes par photoactivation, en vue de leur application *in vivo* pour l'imagerie cellulaire et la pharmacologie, s'inscrit dans le cadre du projet de recherche CiTrON-Fluo financé par l'ANR et coordonné par Stéfan Chassaing.³³²

³³² Chassaing *et al.* Projet CitrON-Fluo, Programme JCJC Ed. 2013, ANR.

II. SONDES LANTHANIDIQUES A MOTIFS CINNAMIQUES *ortho*-SUBSTITUES: VERS UN PREMIER MODELE DE SONDES PHOTOACTIVABLES

II.1. STRATEGIES DE SYNTHÈSE : SONDES PHOTOACTIVABLES LN1-CINN1-4 ET SONDES PHOTOACTIVÉES LN1-COU1-3, LN1-QUI1 (LN = EU, TB, LA) CORRESPONDANTES

Afin de réaliser la synthèse de différentes sondes lanthanidiques photoactivables (**Ln1-Cinn**) nous avons adopté la rétrosynthèse représentée sur le **Schéma 98**. Nous avons envisagé de préparer dans une première étape, séparément la plateforme cinnamique (**Cinn**) et les complexes de lanthanides (**Ln1**) pour les associer, dans une seconde étape, au moyen d'une réaction "click" à savoir la version catalysée par l'ion cuivreux de la cycloaddition de Huisgen.

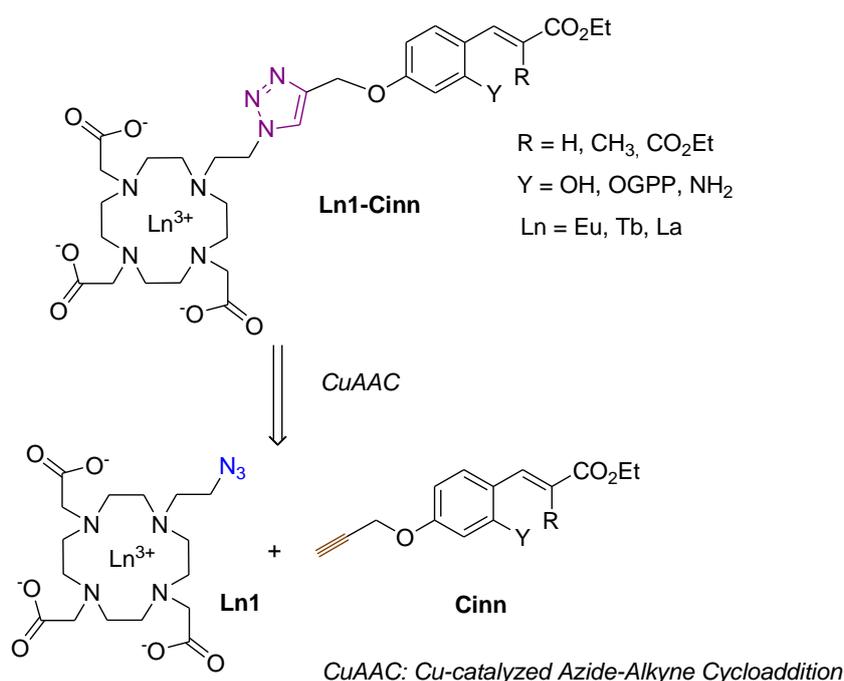


Schéma 98: Rétrosynthèse des premiers modèles de sondes photoactivables envisagés.

L'assemblage des deux motifs **Ln1** et **Cinn** est ainsi envisagé *via* une réaction "click" entre le bras propargyle porté par les dérivés cinnamiques et le groupement azoture disponible sur les complexes de lanthanides pour aboutir à un triazole comme espaceur. Une

telle démarche permet un accès flexible à une grande diversité de sondes lanthanidiques modulaires et de structures complexes.

Remarque:

Il est à noter que pour la réaction CuAAC, nous avons choisi, dans une première approche, d'équiper le complexe de lanthanide du groupement azido et non pas d'un bras propargyle bien que cette autre possibilité soit décrite dans la littérature.³³³ En effet, cette première approche implique la synthèse de dérivés cinnamiques fonctionnalisés par un bras propargyle plus facilement accessibles que ceux munis d'un bras azido.

- Choix de la plateforme DO3A complexante de l'ion Ln

La **Figure 33** représente le complexe de lanthanide portant le bras N₃ que nous cherchons à synthétiser. Le ligand choisi est l'acide 1,4,7,10-tétraazacyclododécane-*N-N'-N''*-triacétique (DO3A). Ce complexe a été synthétisé pour la première fois en 2012 par l'équipe de Borbas.^{315,316}

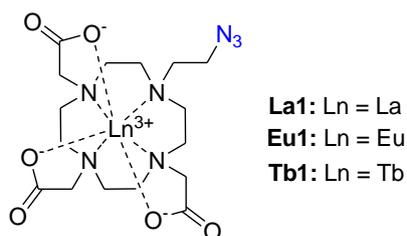


Figure 33: Structure des complexes de lanthanides préparées.

La structure macrocyclique et polyaminocarboxylique du ligand DO3A est connue pour conférer une excellente stabilité cinétique et thermodynamique aux complexes lanthanidiques correspondants.^{298,314} De plus, le nombre de sites potentiels de complexation (3 bras CH₂COOH + 4 azotes endocycliques) sature suffisamment la sphère de coordination des ions Ln³⁺ pour éviter un quenching important de la luminescence de l'ion Ln dû aux oscillateurs O-H (molécules d'eau du milieu aqueux biologique). Enfin, les fonctions aminocarboxyliques apportent une certaine solubilité des complexes en milieu aqueux.

- Premiers modèles de sondes lanthanidiques photoactivables

Différents types de sondes lanthanidiques photoactivables désignées par **Ln1-Cinn1**, **Ln1-Cinn2**, **Ln1-Cinn3** et **Ln1-Cinn4** ont été préparés (**Schéma 98** et **99**). Leur photoexcitation permettrait générer après cyclisation des chromophores coumarines (**Ln1-**

³³³ Jaurequi, M. *et al. Dalton Trans.* **2009**, 6283.

Cou1, **Ln1-Cou2** et **Ln1-Cou3**) et quinolone (**Ln1-Qui1**) adaptés respectivement à la photosensibilisation de la luminescence des ions Eu^{3+} et Tb^{3+} comme vu précédemment (cf. paragraphe **I.2.3.2.4**, page 111). Six modèles ont été conçus à partir de motifs cinnamiques *ortho*-oxygenés (**Cinn1**, **Cinn2** et **Cinn3**) associés à des complexes de La^{3+} et de Eu^{3+} (**Schéma 99**). Le choix du groupement méthyle dans **Cinn2** ($\text{R} = \text{CH}_3$) a été adopté afin d'observer l'influence d'effets stériques sur la vitesse du processus de photocyclisation par rapport à son homologue **Cinn1** ($\text{R} = \text{H}$). Le groupement CO_2Et (**Cinn3**) a été choisi dans le but d'étudier l'influence d'effets électroniques sur le processus A.TE.E après photocyclisation. Dans ce cas une étape de protection du dérivé cinnamique **Cinn3** ($\text{R} = \text{CO}_2\text{Et}$) par un groupement photolabile protecteur (GPP) est envisagée afin d'éviter sa cyclisation immédiate en **Cou3**.

Deux autres modèles seront préparés à partir d'un dérivé *ortho*-aminocinnamique (**Cinn4**) fixé sur des complexes de La^{3+} et de Tb^{3+} (**Schéma 100**).

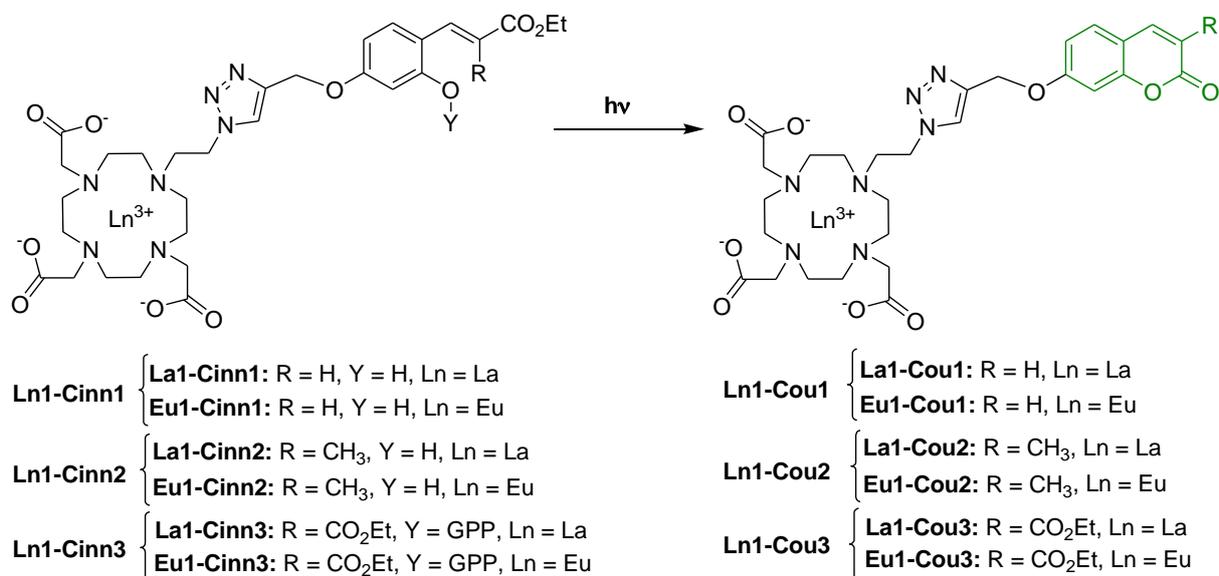


Schéma 99: Sondes photoactivables à motifs cinnamiques *ortho*-oxygenés.

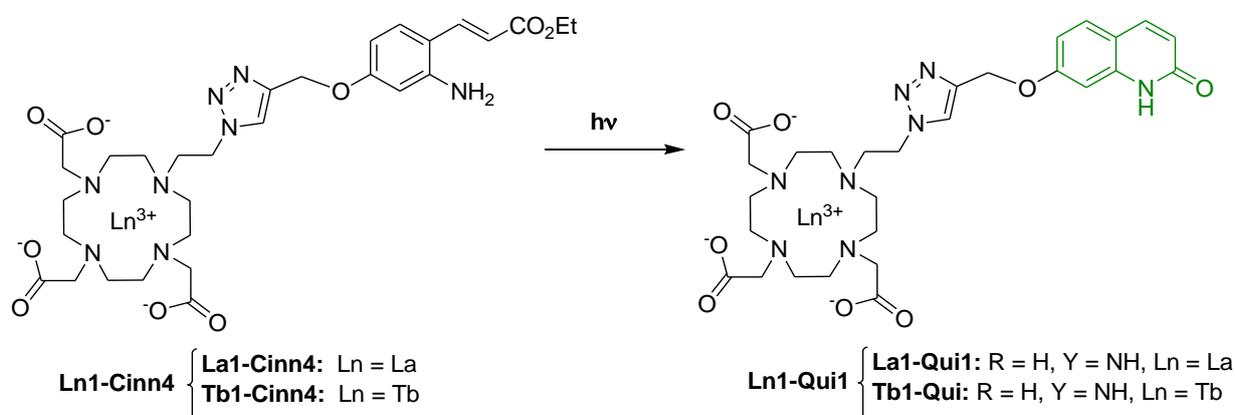


Schéma 100: Sondes photoactivables à motifs *ortho*-aminocinnamiques.

Remarques :

- Les synthèses de toutes ces structures présentent des parties communes aussi bien au niveau de la plateforme DO3A portant le bras N₃ qu'au niveau des motifs cinnamiques propargylés,

- Bien qu'elles ne soient pas luminescentes, les sondes dérivées de l'ion Lanthane (**La1-Cinn1**, **La1-Cinn2**, **La1-Cinn3** et **La1-Cinn4**) ont été incluses dans cette étude afin de servir de contrôles, notamment pour des études par RMN. En effet, contrairement aux ions europium (III) et terbium (III), l'ion lanthane (III) n'est pas paramagnétique et les sondes correspondantes peuvent donc être analysées par RMN.³³⁴

- Dans un but analytique, seront également préparées de manière similaire, les formes photoactivées à savoir **Ln1-Cou1**, **Ln1-Cou2**, **Ln1-Cou3** et **Ln1-Qui1** (**Schéma 101**). Ceci nous permettra non seulement d'évaluer et suivre la photoactivation de nos objets, mais aussi d'évaluer les performances photophysiques de ces objets luminescents.

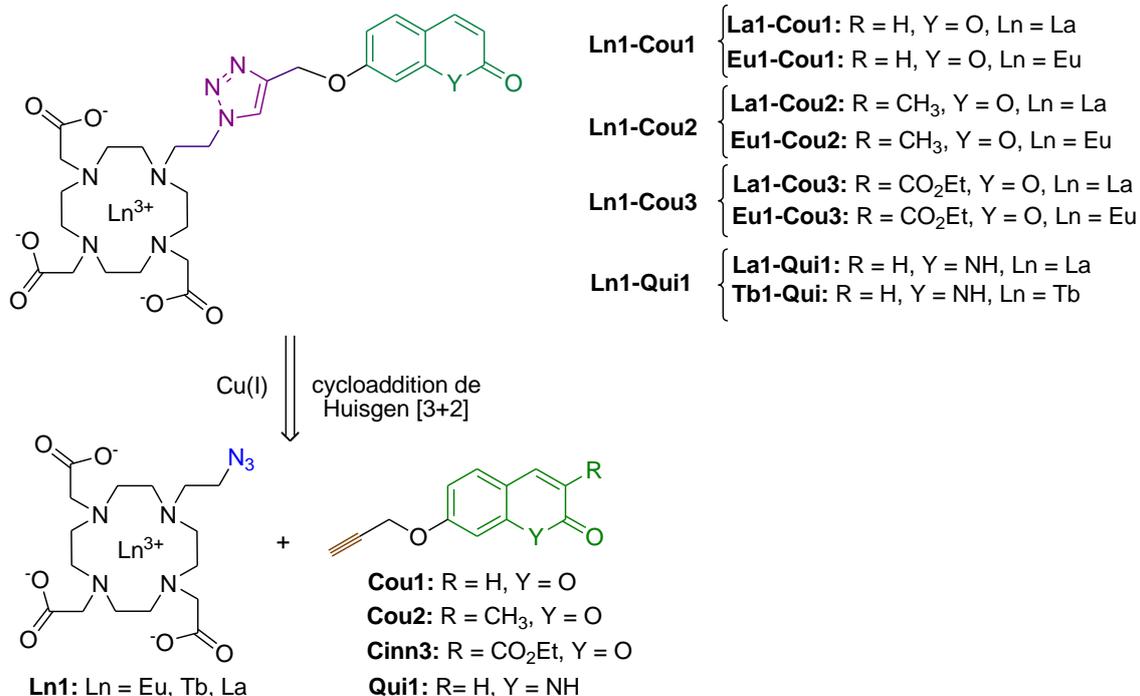


Schéma 101: Rétrosynthèse des sondes photoactivées.

II.2. SYNTHÈSE DES MOTIFS CINNAMIQES *ortho*-SUBSTITUÉS ET DES ANTENNES COUMARINES / QUINOLONE CORRESPONDANTES – FONCTIONNALISATION PAR LE GROUPEMENT PROPARGYLE

³³⁴ Piguet, C.; Geraldes, C. F. G. C. In Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths, Gschneidner Jr K. A., Bünzli J. C. G., Pecharsky V. K., eds., Elsevier Science, Amsterdam, **2003**, 33, 353-463.

Conformément à notre stratégie de synthèse, nous présentons dans ce paragraphe les synthèses des dérivés cinnamiques propargylés **Cinn1-4** et de leurs formes cyclisées correspondantes **Cou1-3** et **Qui1**.

II.2.1. Motifs cinnamiques *ortho*-substitués **Cinn1-4**

- Synthèse de *Cinn1* et *Cinn2*

La synthèse des *ortho*-hydroxycinnamates **Cinn1** (R = H) et **Cinn2** (R = CH₃) portant la fonction propargyle se fait en deux étapes (**Schéma 102**). La première étape consiste en une *O*-alkylation régiosélective en position 4 du salicylaldéhyde par un groupement propargyle. La réaction s'effectue par action du bromure de propargyle, dans l'acétone, sous atmosphère inerte en utilisant le carbonate de potassium comme base et en chauffant à 45°C pendant 5h. L'aldéhyde monopropargylé (**10**) ainsi préparé est isolé après purification par chromatographie sur colonne de silice avec un rendement de 59%. La seconde étape consiste en une réaction diastéréosélective de Wittig qui a lieu dans le toluène et à température ambiante en présence d'un ylure de phosphonium stabilisé.³¹ Les dérivés cinnamiques **Cinn1** et **Cinn2** ont été purifiés par chromatographie sur colonne et isolés avec des rendements de 94 et 81%, respectivement.

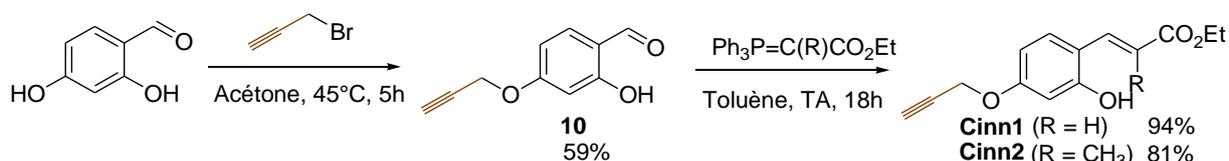


Schéma 102: Synthèse des *ortho*-hydroxycinnamates **Cinn1 et **Cinn2**.**

- Synthèse de *Cinn3*

Pour réaliser la synthèse de **Cinn3** (R = CO₂Et), une étape de protection du groupement hydroxyle par un groupement photolabile protecteur (GPP) est nécessaire afin d'éviter la cyclisation immédiate de la forme ouverte en coumarine. Dans le cadre de ce travail, un GPP du type *ortho*-nitrobenzyle a été fixé sur le groupement hydroxyle (**Figure 34**).

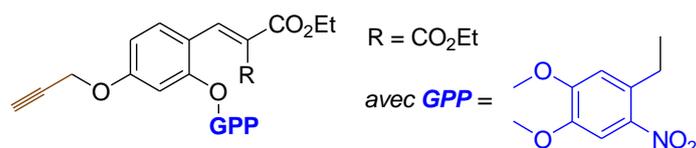


Figure 34: Structure de **Cinn3.**

La fixation du GPP a été réalisée au moyen de l'agent alkylant le 1-bromométhyl-4,5-diméthoxy-2-nitro-benzène **11a** (**Schéma 103**). La synthèse de ce dérivé bromé est réalisée

en 2 étapes à partir de l'aldéhyde correspondant. La première étape, consiste en une réduction de l'aldéhyde en alcool (**11**) au moyen du bromohydrure de sodium dans le méthanol. La deuxième étape, est une substitution du groupe hydroxyle par un atome de Br en utilisant un mélange équimolaire de CBr₄ et PPh₃ dans le dichlorométhane à température ambiante selon la réaction d'Appel.³³⁵

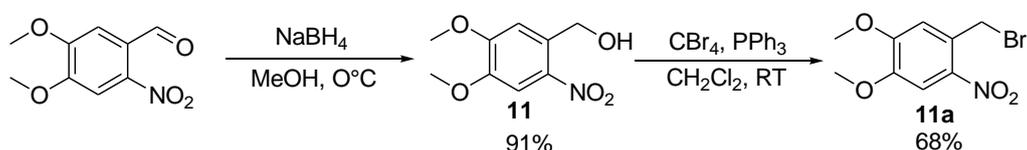


Schéma 103: Synthèse de l'agent alkylant 11a.

On utilise l'agent alkylant **11a** ainsi préparé pour protéger le groupe *ortho*-hydroxyle de l'aldéhyde propargylé **10**. On réalise ensuite une réaction de Knoevenagel pour obtenir le dérivé cinnamique protégé (**Cinn3**). Cette réaction s'effectue au moyen du malonate de diéthyle en présence d'acide acétique et de pipéridine au reflux du toluène (**Schéma 104**).

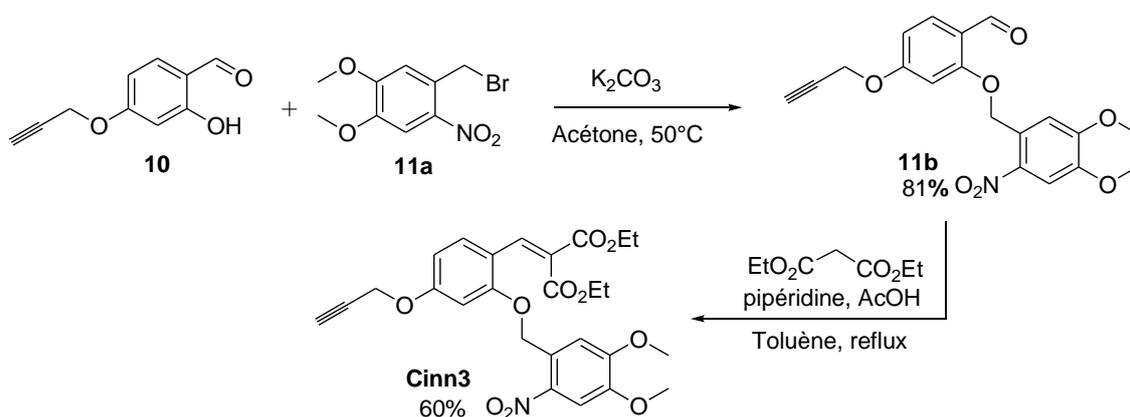


Schéma 104: Synthèse du cinnamate Cinn3.

- Synthèse de Cinn4

La préparation de l'*ortho*-aminocinnamate **Cinn4** a nécessité plusieurs étapes de synthèse comme l'indique le **Schéma 105**. Le point de départ consiste en une protection du groupement hydroxyle du réactif 4-hydroxy-2-nitrotoluène commercial au moyen du MOM-Cl. La molécule protégée est ensuite transformée en énamine puis oxydée avec du NaIO₄ selon le mode opératoire décrit par Li *et al.*⁵⁶ pour conduire à l'aldéhyde **12a**. Ce dernier est isolé après purification par chromatographie sur colonne de silice avec un rendement de 40%. L'étape suivante consiste en une réaction de Wittig au moyen d'un ylure de phosphonium suivie d'une déprotection de la fonction phénolique. Cette déprotection a lieu en présence d'acide *para*-toluènesulfonique à 80°C dans l'éthanol. Le bras propargyle est ensuite fixé sur

³³⁵ Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801.

la fonction phénolique *via* une réaction de substitution nucléophile au moyen du bromure de propargyle, fournissant le produit **12d** avec un rendement de 89%. L'étape finale de cette synthèse consiste en une réduction chimiosélective du groupe nitro en amine en utilisant du chlorure stanneux comme réducteur dans l'éthanol.

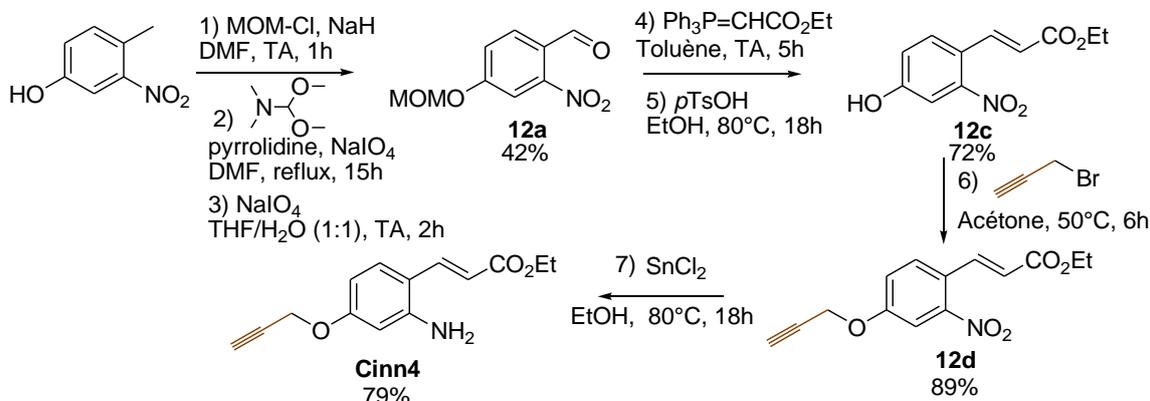


Schéma 105: Synthèse du cinnamate Cinn4.

II.2.2. Motifs coumarines Cou1-3 et quinolone Qui1

- Synthèse de Cou1 et Qui1

La synthèse des motifs cycliques **Cou1** et **Qui1** s'effectue par une réaction de propargylation respectivement de la 7-hydroxycoumarine et la 7-hydroxyquinolone toutes deux commerciales (**Schéma 106**). Les produits ont été isolés après purification sur colonne de silice avec un rendement de 75% pour **Cou1** et 39% pour **Qui1**.

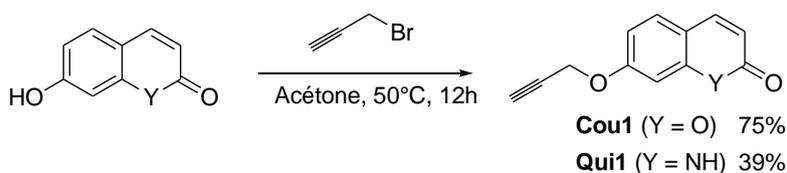


Schéma 106: Synthèse de Cou1 et de Qui1.

- Synthèse de Cou2

La coumarine méthylée en position 3 **Cou2** a été obtenue par photocyclisation, en irradiant le précurseur cinnamique **Cinn2** à 365 nm pendant 1h (**Schéma 107**). Le produit désiré a été isolé après purification par chromatographie sur colonne de silice avec un rendement de 89%.

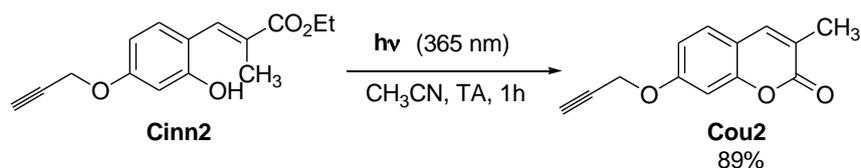


Schéma 107: Photoconversion de Cinn2 en coumarine méthylée Cou2.

- Synthèse de Cou3

La coumarine 3-substituée par une fonction CO₂Et (**Cou3**) a été synthétisée *via* une condensation de Pechmann entre le 4-hydroxysalicylaldéhyde et le malonate de diéthyle (**Schéma 108**). Cette réaction est suivie d'une alkylation par le bromure de propargyle pour fournir finalement **Cou3**.

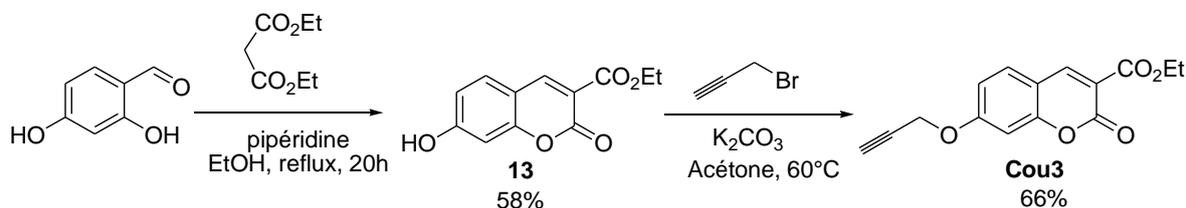


Schéma 108: Synthèse de la coumarine Cou3.

II.2.3. Récapitulatif des cinnamates, coumarines et quinolone synthétisés

Les rendements globaux des différentes formes cinnamiques ainsi que les motifs coumarines et quinolone ainsi synthétisés sont rapportés sur le **Schéma 109**.

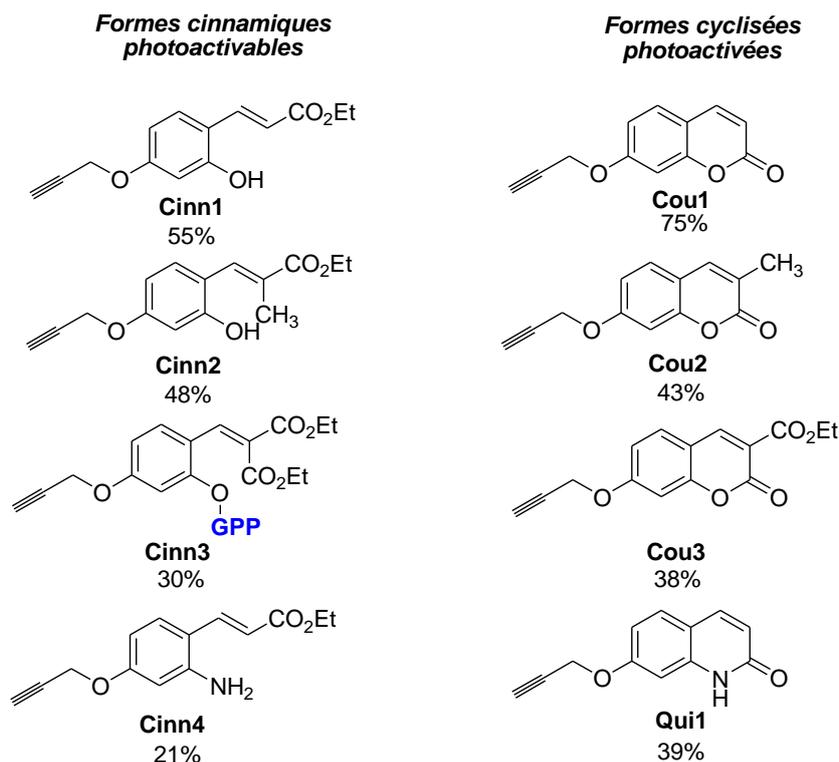


Schéma 109

II.3. SYNTHÈSE DE COMPLEXES LANTHANIDIQUES LN1 (LN = EU, TB, LA), DERIVÉS DU DO3A– FONCTIONNALISATION PAR UN BRAS AZOTURE

Nous rappelons la structure des complexes de lanthanide visés **La1**, **Eu1** et **Tb1** sur la **Figure 33** (page 123). Le ligand organique choisi est dérivé du 1,4,7,10-tétraazacyclododécane, composé commercial communément appelé cyclène. Il s'agit d'un macrocycle à 12 chaînons comprenant quatre atomes d'azote intracyclique espacés entre eux par un groupement éthylénique.

La synthèse de ce type de complexes a fait l'objet de nombreux travaux de recherche mettant en jeu des conditions opératoires hautement sélectives, et des méthodes de purification particulières. Les auteurs utilisent généralement le cyclène comme réactif de départ et effectuent la réaction en quatre étapes (**Schémas 110-112**). Alors que les deux premières permettent la synthèse d'un DO3A*t*-Bu dissymétrique, la troisième étape consiste en une déprotection des fonctions carboxylates et la dernière étape concerne la complexation du ligand avec l'ion lanthanide:

- Première et deuxième étapes (**Schéma 110**): pour la formation du DO3A*t*-Bu dissymétrique, deux voies A et B ont été rapportées dans la littérature. D'une part, certains auteurs^{314,341-343} débutent la synthèse par une monoalkylation sélective du cyclène par un bras fonctionnel (azoture, propargyle, amide,...) (**Schéma 110**, voie A). Cette étape est conduite dans des conditions douces à température ambiante, sans utilisation de base pour donner, après purification par chromatographie, le produit monoalkylé. La réaction de trialkylation s'effectue ensuite dans des conditions opératoires plus sévères (chauffage à 70°C en présence de Na₂CO₃ comme base) avec le bromoacétate de *tert*-butyle comme agent alkylant. D'autre part, certains auteurs^{315,338,344-346} préconisent la stratégie inverse (**Schéma 110**, voie B) en débutant par la trialkylation sélective du cyclène afin d'introduire les bras CH₂CO₂*t*-Bu. Pour ce faire ils conduisent la réaction à température ambiante en utilisant une base faible telle que l'hydrogénocarbonate de sodium. La sélectivité de cette réaction (l'alkylation ne touche que trois atomes d'azote sur quatre) s'expliquerait par la protonation au cours de cette étape de la 4^{ème} amine, qui précipite dans le milieu réactionnel. Le quatrième bras fonctionnel est ensuite introduit au reflux d'acétonitrile en utilisant le carbonate de potassium comme base.

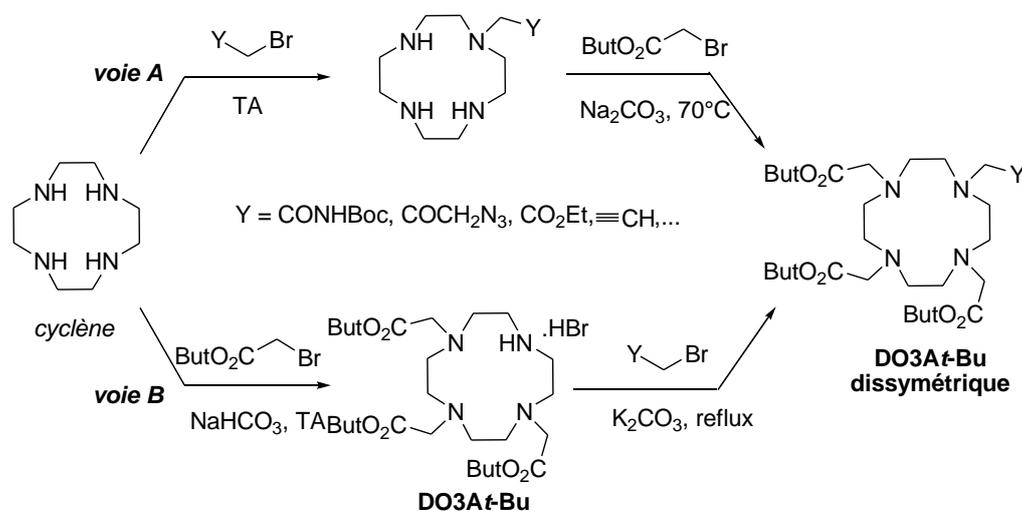


Schéma 110: Deux voies de synthèse du DO3A*t*-Bu dissymétrique à partir du cyclène.

- Troisième étape (**Schéma 111**): la déprotection des fonctions carboxylates est réalisée par hydrolyse acide dans un mélange CH₂Cl₂/TFA à température ambiante.^{314,338,341-344} La purification du triacide nécessite plusieurs étapes successives de solubilisation, évaporation, précipitation, mettant en œuvre plusieurs solvants (CH₂Cl₂, Et₂O).

³³⁶ Joao, P. *et al. Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5804.

³³⁷ Laakso, J. *et al. Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 10366.

³³⁸ Molloy, J. K. *et al. Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 314.

³³⁹ Dadabhoy, A. *et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans.2* **2002**, 348.

³⁴⁰ Regueiro-Figueroa, M. *et al. Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 4212.

³⁴¹ Djanashvili, K. *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 1123.

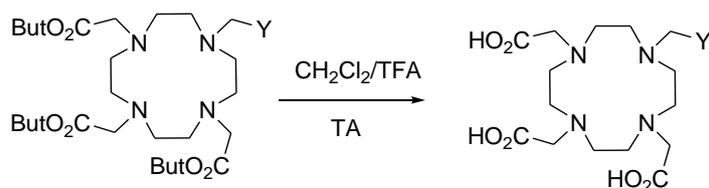


Schéma 111: Déprotection des fonctions carboxylates.

Quatrième étape (**Schéma 112**): complexation des ions lanthanides. L'étape ultime de cette synthèse consiste en une complexation des ions Ln^{3+} par le ligand déprotégé. Plusieurs protocoles sont décrits dans la littérature mettant en jeu des conditions opératoires et des techniques de purification différentes en vue d'obtenir des complexes purs. Des chlorures ou des triflates de lanthanides sont utilisés pour la préparation des complexes recherchés. La complexation avec les chlorures de lanthanides est réalisée dans le méthanol^{313,342} ou en milieu aqueux à pH égal à 5-7 et en chauffant à 60-80°C.^{314,341-345} En présence de triflates de lanthanides, la réaction de complexation est réalisée dans l'isopropanol ou l'acétonitrile comme solvant et la triéthylamine comme base tout en chauffant le milieu réactionnel à 70 °C.^{342,345} Concernant la purification des produits, elle est réalisée soit par HPLC préparative, soit par précipitation dans l'éther diéthylique.

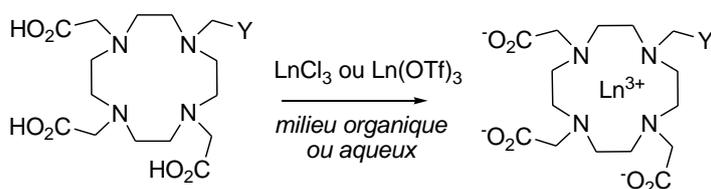


Schéma 112: Complexation des ions Ln^{3+} .

Compte tenu de toutes ces données bibliographiques et de l'expérience acquise au laboratoire dans la préparation de DO3A-*t*-Bu dissymétrique³⁴² selon la voie B du **Schéma 110**, nous avons adopté la démarche décrite sur le **Schéma 113** afin de préparer nos complexes de lanthanides. Cette synthèse débute par une trialkylation sélective du cyclène commercial au moyen du bromoacétate de *tert*-butyle. La réaction est effectuée dans l'acétonitrile, en présence d'hydrogénocarbonate de sodium comme base, à température ambiante selon le mode opératoire décrit par l'équipe de Sammes.³⁴⁴ Le produit obtenu (**DO3A-*t*-Bu**) est ensuite isolé par recristallisation dans le toluène avec un rendement de 53%. La fixation du bras 1-azido-2-bromoéthane sur l'amine restée libre se fait en présence de carbonate de potassium comme base et en chauffant à 45 °C pendant 72h. Elle conduit ainsi au ligand macrocyclique **15** portant le bras azoture, isolé avec un rendement de 96%.

³⁴² François, A. Thèse de Doctorat de l'Université de Toulouse III, France. 2014.

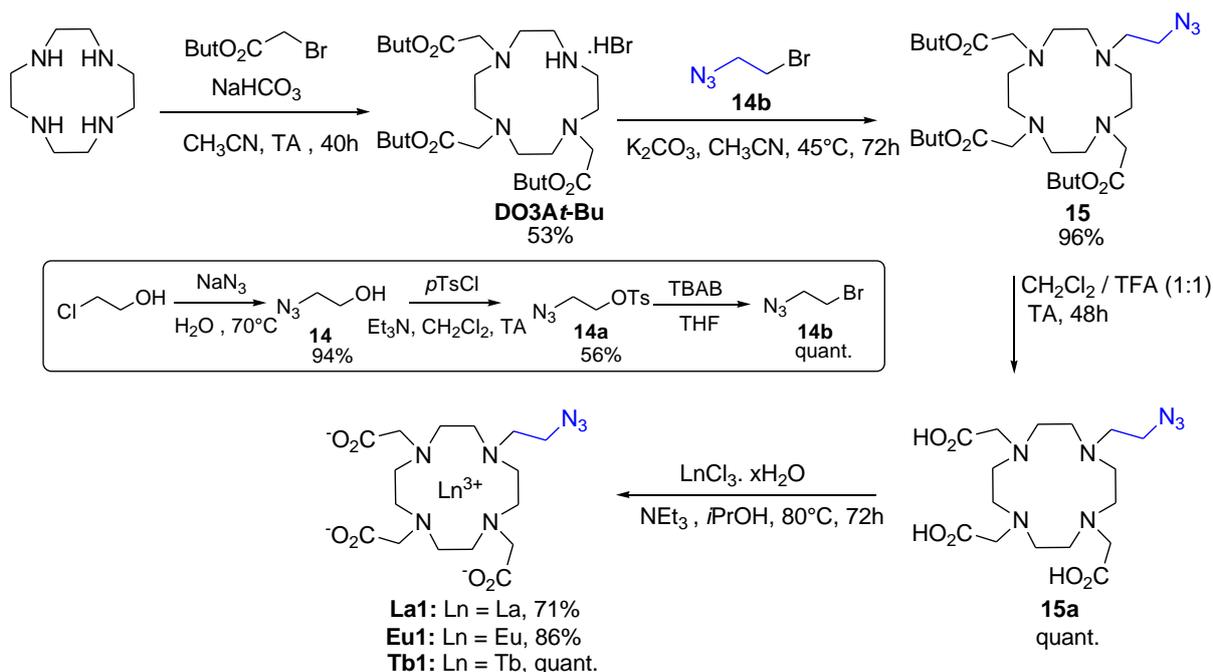


Schéma 113: Préparation des complexes de lanthanides Ln1.

Remarque :

Le bras 1-azido-2-bromoéthane (**14b**) est préparé en trois étapes comme indiqué sur le **Schéma 113**. Dans la première étape, le produit de départ, le 2-chloroéthanol, subit une réaction de substitution par l'azoture de sodium en respectant les conditions opératoires décrites par Dong *et al.*³⁴³ Les deux autres étapes concernent une réaction de tosylation³¹⁶ suivie d'une substitution permettant l'introduction de l'atome de brome.³⁴⁴

La déprotection des fonctions carboxylates est réalisée par hydrolyse acide dans un mélange TFA/dichlorométhane (1:1) pendant 48h. Plusieurs étapes de solubilisation/évaporation sont nécessaires avec différents solvants (CH₂Cl₂, Et₂O, MeOH,...) jusqu'à précipitation du triacide **3c**. La dernière étape consiste en la complexation proprement dite des ions lanthane (III), europium (III) et terbium (III). Les réactions sont réalisées selon le mode opératoire décrit par Regueiro-Figueroa *et al.*³⁴⁵ mettant en jeu le ligand déprotégé **15a** et un chlorure de lanthanide LnCl₃ dans l'isopropanol en présence de triéthylamine et en chauffant à 80°C pendant 72h. Le contrôle des réactions a été effectué par spectrométrie de masse jusqu'à la disparition totale du pic m/z = 416 [M+H]⁺ relatif au ligand libre **15a**. Les complexes ont été finalement purifiés par précipitation dans le chloroforme, le seul solvant permettant d'éviter la contamination des produits par le chlorure de triéthylammonium. Il est à noter que des essais de complexation utilisant comme solvant

³⁴³ Dong, Y. *et al. Green Chem.* **2008**, *10*, 990.

³⁴⁴ Pearson, W. H.; Fang, W. K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7158.

le méthanol ont conduit à l'estérification du triacide. Ceci a été confirmé par spectrométrie de masse avec l'apparition de pics majoritaires à $m/z = 431 [M+CH_3+H]^+$, $446 [M+2CH_3+H]^+$ et parfois des pics à $461 [M+3CH_3+H]^+$ caractéristiques respectivement des espèces mono, di et triestérifiées.

II.4. PREPARATION ET CARACTERISATION DES PREMIERS MODELES DE SONDES PHOTOACTIVABLES LN1-CINN1-4 ET PHOTOACTIVEES LN1-COU1-3 (LN = EU, LA), LN1-QUI1 (LN = TB, LA)

L'étape finale de l'élaboration des sondes photoactivables consiste à installer chacun des dérivés cinnamiques **Cinn1-4** portant les fonctions propargyles sur les complexes de lanthanides **Ln1** par la réaction CuAAC (**Schéma 97**).

II.4.1. Rappels sur la réaction CuAAC

Introduite par Sharpless en 2001,³⁴⁵ la "chimie-click" consiste à lier deux molécules, comme on ferme un bouton pression. Pour ce faire, les réactifs d'intérêt sont munis chacun d'un motif particulier qui leur serviront pour s'emboîter les uns aux autres et donner le produit désiré. Pour qu'une réaction mérite le label "click", elle doit obéir à plusieurs critères tels que : l'utilisation de conditions opératoires douces, des traitements simples de purification, des rendements de conversion élevés, et surtout l'obtention de produits diversifiés ayant des structures modulaires c'est-à-dire formées par des blocks attachés les uns aux autres.³⁴⁶

La cycloaddition de Huisgen [3+2] entre un azoture et un alcyne catalysée par du Cu(I) rapportée en parallèle par les groupes de Sharpless³⁴⁷ et Meldal,³⁴⁸ figure parmi les réactions de chimie click les plus exploitées. Cette réaction désignée par CuAAC (Cu(I)-catalyzed Alkyne-Azide Cycloaddition) est illustrée sur le **Schéma 114**.

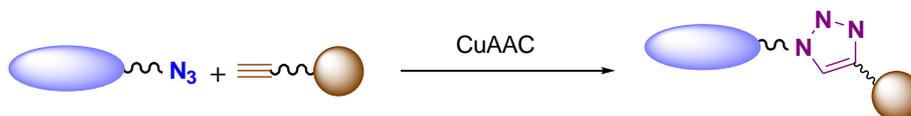


Schéma 114: La CuAAC comme prototype de réaction "click".

Le mécanisme de la CuAAC a été difficilement établi dans le passé en raison de la difficulté d'identifier voire d'isoler les intermédiaires réactionnels correspondants.^{350,349} Très

³⁴⁵ Kolb, H. C. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.

³⁴⁶ Worrell, B. T. *et al. Science* **2013**, *340*, 457.

³⁴⁷ Rostovtsev, V. V. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.

³⁴⁸ Tornøe, C. W. *et al. J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.

³⁴⁹ Wu, P. *et al. Aldrichimica Acta.* **2007**, *40*, 7.

récemment, Jin *et al.*³⁵⁰ ont confirmé l'idée déjà formulée par l'équipe de Fokin^{351,351} que le catalyseur peut agir sous une forme faisant intervenir deux atomes de Cu à la fois (dinucléaire). L'étude cinétique de Jin *et al.* a plutôt montré que le catalyseur cuivreux intervient dans le mécanisme réactionnel par ses deux formes mono- et di-nucléaire comme illustré par le **Schéma 115**. La forme mononucléaire intervient dans un mécanisme réactionnel lent, alors que la forme dinucléaire intervient dans un mécanisme plus rapide. La réaction correspondante est donc cinétiquement favorisée.

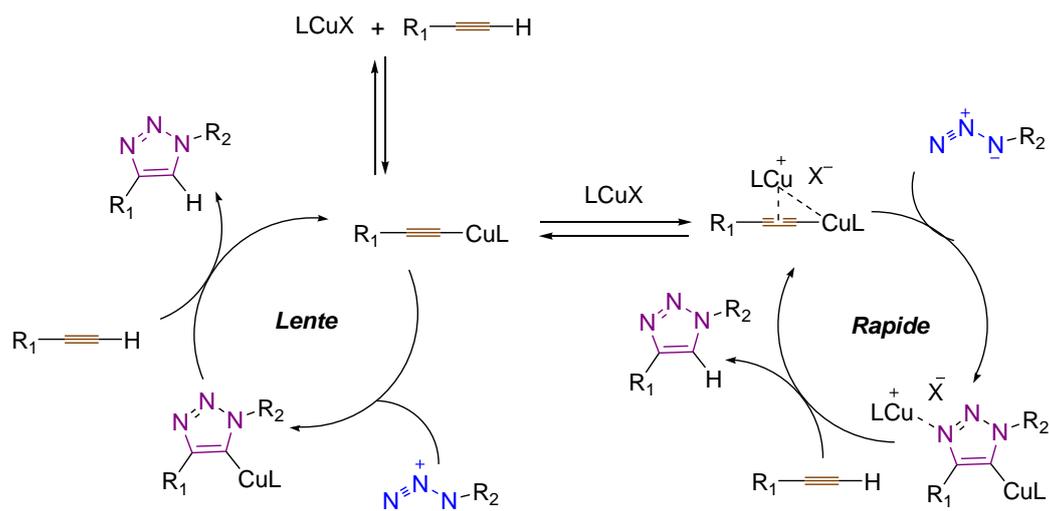


Schéma 115: Mécanisme réactionnel proposé de la CuAAC.

Plusieurs remarques peuvent être formulées :

- contrairement à la cycloaddition sans catalyseur, conduisant à un mélange de régio-isomères, l'utilisation d'ions cuivreux conduit à un seul isomère³⁵⁴ comme indiqué sur le **Schéma 116**,
- le rendement de la cycloaddition est tributaire des conditions opératoires choisies. Il dépend entre autres de la structure des deux réactifs, de la température, de la nature du catalyseur à base de Cu(I), du solvant,...^{315,352}
- le catalyseur peut être introduit sous forme de Cu(II), mais en présence d'ascorbate de sodium comme réducteur.³⁴²

³⁵⁰ Jin, L. *et al. Sci. Adv.* **2015**, 1, 1.

³⁵¹ Rodionov, V. O. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2210.

³⁵² Parker, D. *et al. Chem. Rev.* **2002**, 102, 1977.

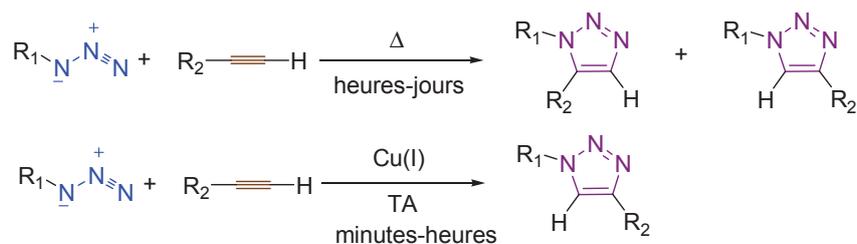


Schéma 116: Régiosélectivité de la cycloaddition de Huisgen version thermique vs version CuAAC.

II.4.2. Réaction CuAAC entre Ln1 et Cinn1-4

La synthèse des sondes photoactivables a été réalisée *via* une réaction CuAAC selon les conditions opératoires décrites sur le **Schéma 117**. Les réactions entre les dérivés **Ln1** et **Cinn1-4** ont été effectuées en utilisant une quantité catalytique d'iodure cuivreux dans un mélange acétonitrile/diisopropylamine (4:1) selon le mode opératoire décrit par l'équipe de Borbas.³¹⁵ Sous activation micro-ondes, nos réactions CuAAC ont été parachevées au bout de deux heures, la conversion ayant été suivie par CCM. Après réaction, les produits ont été purifiés par chromatographie sur colonne de silice en utilisant un éluant très polaire acétonitrile/eau (7:3). Ils ont été isolés par lyophilisation sous forme de poudres hygroscopiques avec des rendements de l'ordre de 50%.

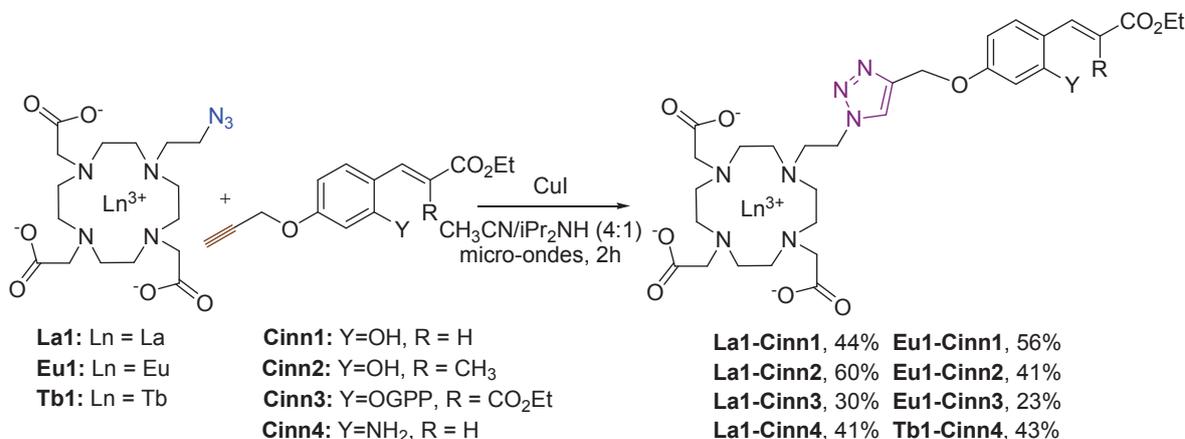


Schéma 117: Préparation des sondes photoactivables.

Il est à noter que nous avons tenté d'effectuer ces réactions de cycloaddition au moyen de CuSO₄ en milieu aqueux en présence d'ascorbate de sodium en chauffant à 80°C, comme cela a été décrit par Molloy *et al.*³⁴³ Dans ce cas, nous avons observé une réaction de *trans*-métallation, c'est-à-dire l'échange partiel de l'ion lanthanidique au sein du macrocyle DO3A par l'ion cuivrique. Toujours dans le même ordre d'idée, nous avons, lors d'essais préliminaires, tenté d'effectuer la CuAAC entre les dérivés cinnamiques et le ligand DO3A libre (non complexé à l'ion lanthanide). Dans ce cas aussi, la réaction n'a pas eu lieu car le

ligand DO3A complexe les ions cuivriques issus de CuI ce qui a pour effet ici d'inhiber son activité catalytique (**Schéma 118**).

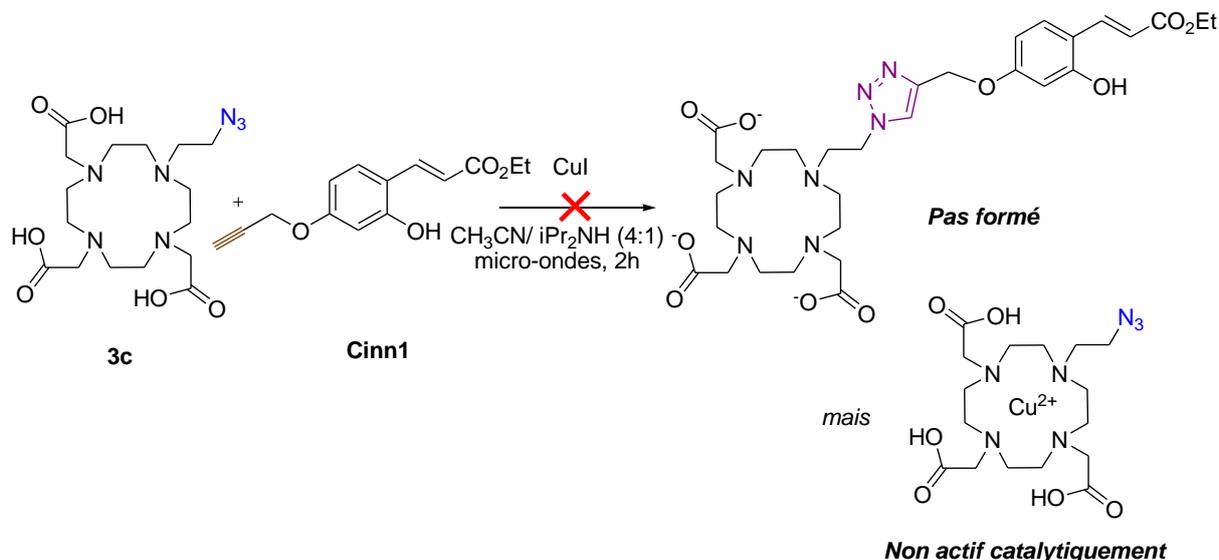


Schéma 118: Tentative de CuAAC entre le ligand DO3A libre et le dérivé cinnamique.

L'analyse des produits obtenus a été conduite par LC/MS, RMN ^1H (dans le cas des sondes au lanthane), spectrométrie de masse et IR. A titre d'exemple, l'analyse LC/MS du produit **Eu1-Cinn1** réalisée sur une colonne C_{18} avec un gradient d'élution impliquant le mélange $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ montre un pic à $t_R = 3.30$ min (**Figure 35**). La pureté du produit a été estimée à plus de 98% et la spectrométrie de masse confirme le profil isotopique spécifique de l'euprium.

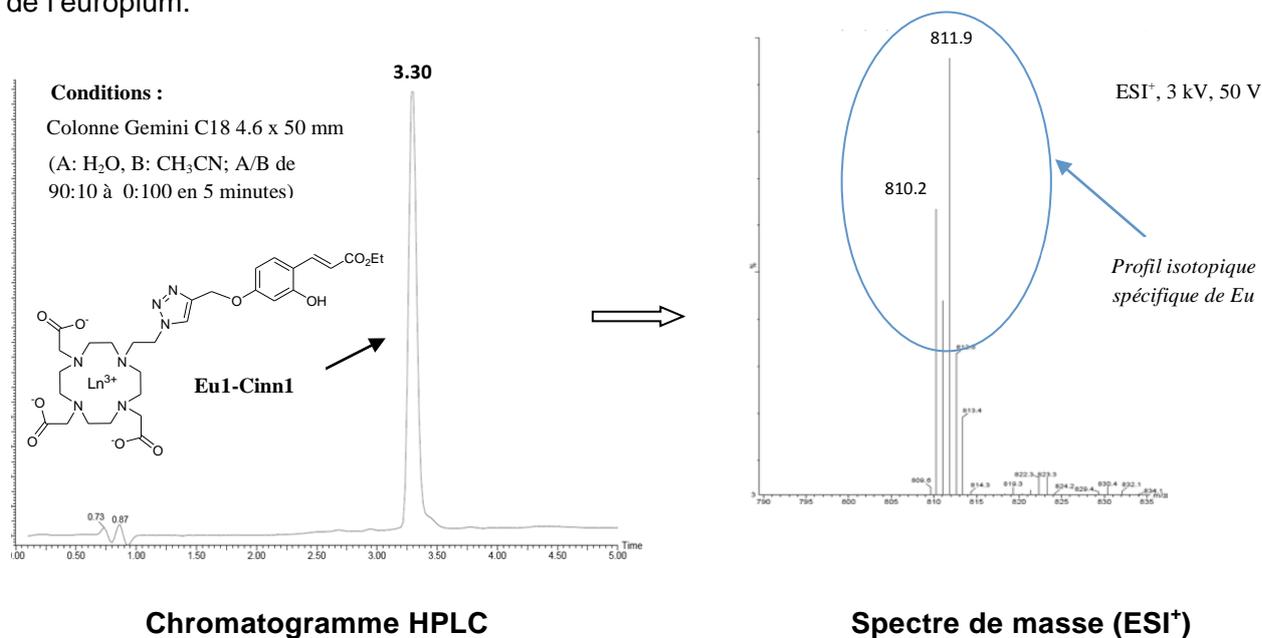


Figure 35: Profils LC/MS de la sonde Eu1-Cinn1.

Ces résultats sont confirmés par analyse RMN ^1H des produits **La1-Cinn1-4**.

Pour illustration, la **Figure 36** représente le spectre RMN ^1H du produit **La1-Cinn1**. Sur ce spectre, on retrouve le cinnamate d'éthyle avec notamment un triplet à 1.43 ppm et un quadruplet à 4.08 ppm relatifs à l'ester diéthylique. A noter aussi que la constante de couplage 3J relative à l'alcène E est maintenue à 16 Hz. De plus, on observe l'apparition d'un singulet déblindé à 8.09 ppm relatif à l'hydrogène du lien triazole.

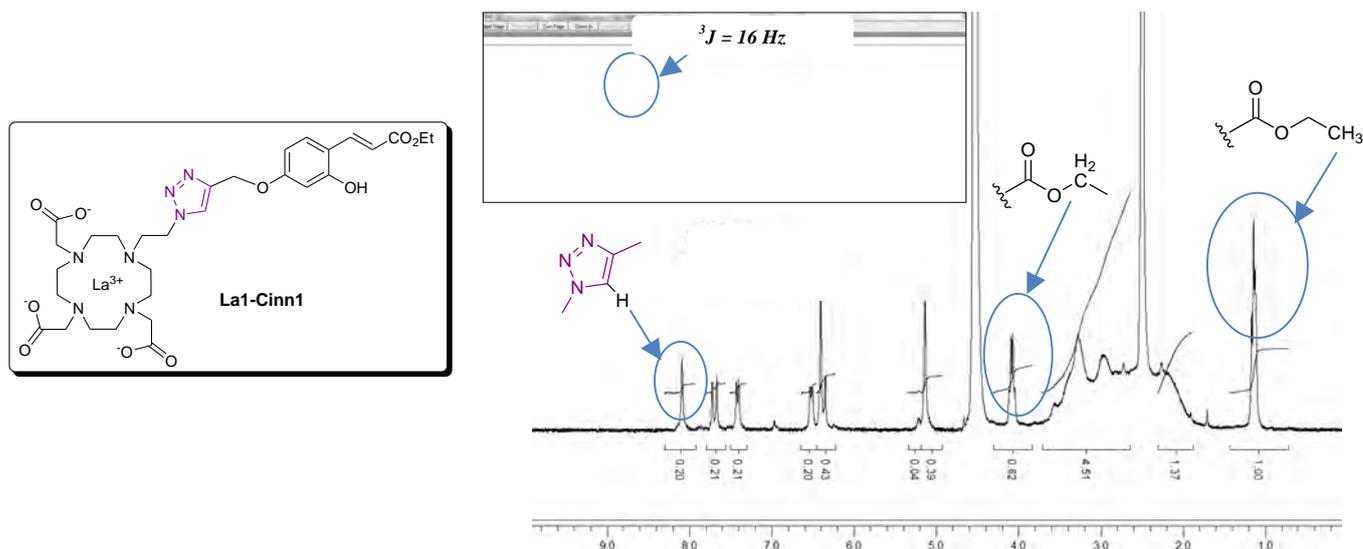


Figure 36: Spectre RMN ^1H de **La1-Cinn1** réalisé à 300 MHz dans le DMSO-d_6 .

II.4.3. Réaction CuAAC entre **Ln1** et **Cou1-3**, **Qui1**

De manière similaire et à des fins analytiques, nous avons également synthétisé les sondes associant les complexes lanthanidiques **Ln1** aux formes cyclisées propargylées (**Cou1-3** et **Qui1**) dans les mêmes conditions réactionnelles que précédemment (**Schéma 119**).

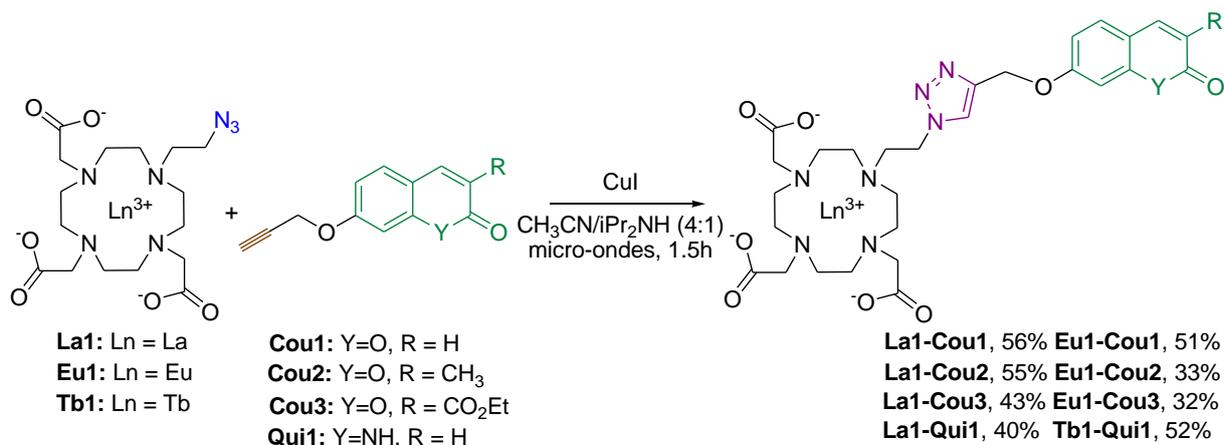


Schéma 119: Synthèse des sondes photoactivées **Ln1-Cou1-3** et **Ln1-Qui1**.

La pureté des produits finaux a été également contrôlée par LC/MS dans les mêmes conditions que celles utilisées pour les sondes **Ln1-Cinn1-4**. A titre d'exemple, la **Figure 37**

représente le profil LC/MS de la sonde **Eu1-Cou1**, le pic chromatographique de cette sonde apparaît à un temps de rétention de 2.93 min avec une pureté de 98%.

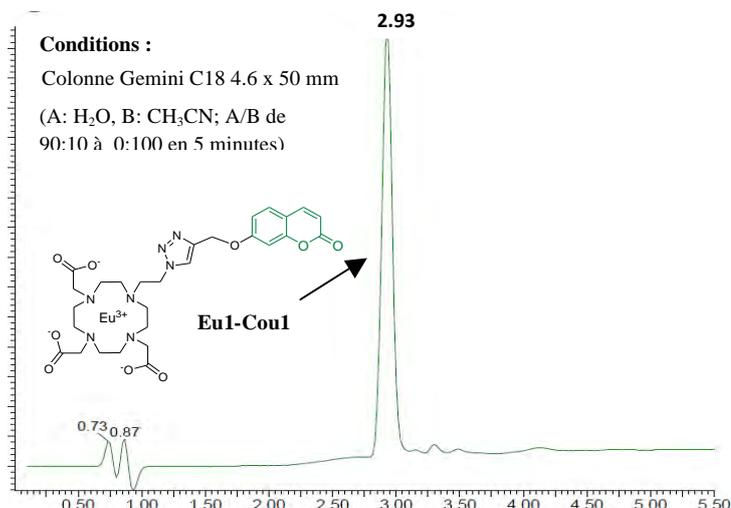


Figure 37: Chromatogramme de la sonde Eu1-Cou1.

Le spectre RMN ^1H du produit **La1-Cou1** montre la disparition des signaux relatifs aux esters éthyliques. La constante de couplage 3J relative à l'alcène de la coumarine est égale dans ce cas à 9 Hz (**Figure 38**).

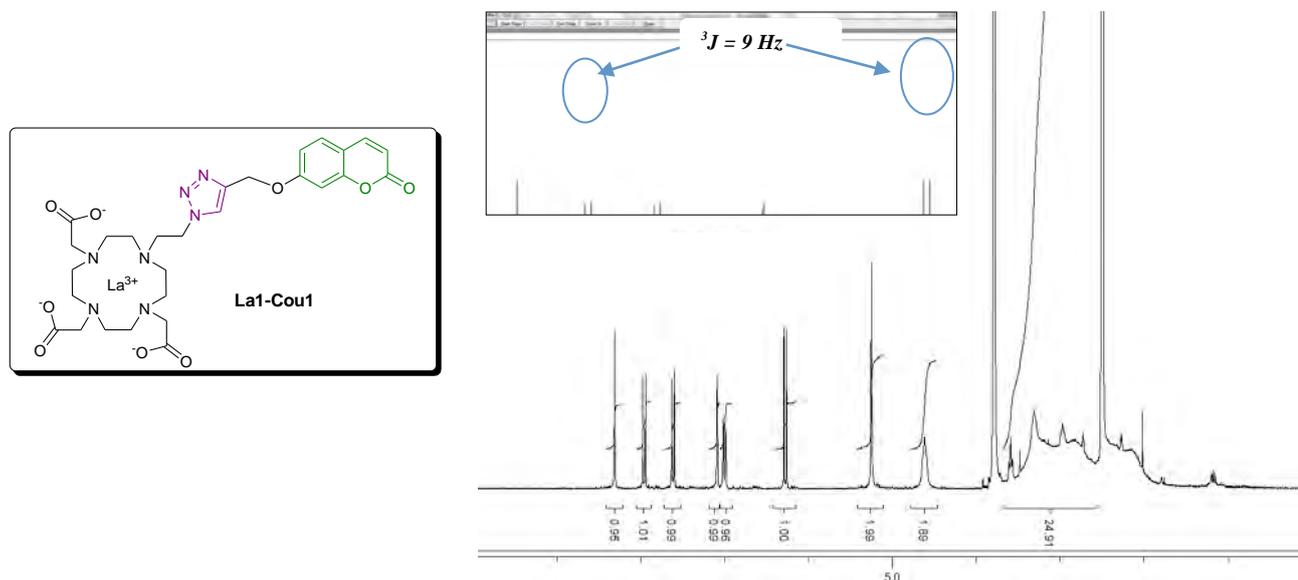


Figure 38: Spectre RMN ^1H de la sonde La1-Cou1 réalisé à 300 MHz dans le DMSO- d_6 .

Remarque :

Il est à noter que la sonde **Eu1-Cou3** a été synthétisée et caractérisée dans le même temps que nous par l'équipe de Borbas³⁵³ en utilisant des conditions opératoires différentes des nôtres. En effet, les auteurs ont réalisé la réaction CuAAC entre **Eu1** et **Cou3** dans un mélange DMSO/H₂O en présence du ligand Bim(Py)₂, du cuivre(II) comme catalyseur avec

³⁵³ Pershagen, E.; Borbas, K. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1787.

de l'ascorbate de sodium comme réducteur, à température ambiante pendant 48 heures. Le produit recherché a été isolé avec un rendement de 58%. Ces conditions exigeant un temps de réaction très élevé sont valables pour la synthèse des sondes coumariniques mais sont incompatibles à la synthèse des sondes cinnamiques. Une longue durée de réaction pourrait en effet provoquer leur cyclisation. Dans ce travail, l'utilisation des micro-ondes a permis d'accomplir les réactions en un temps relativement court (2 heures).

Nous avons ensuite entrepris l'évaluation de l'aptitude des différentes sondes lanthanidiques synthétisées à jouer le rôle d'outils fluorescents par photoactivation. Nous avons surtout cherché à valider le concept OFF/ON pour chacune d'entre elles en étudiant, d'une part, la photocyclisation des sondes cinnamiques en sondes coumariniques grâce à des suivis HPLC et RMN, et d'autre part, leurs propriétés photophysiques en évaluant en particulier leurs rendements quantiques et leurs durées de vie d'émission.

II.5 PHOTOCYCLISATION DES SONDES LANTHANIDIQUES A MOTIFS CINNAMIQUES ORTHO-SUBSTITUES Ln1-CINN1-4 EN SOLUTION AQUEUSE A PH PHYSIOLOGIQUE ET EN REGIME MONOPHOTONIQUE

Les tests de photocyclisation ont été réalisés en excitant les sondes photoactivables élaborées avec une lumière monochromatique de longueur d'onde 365 nm dans un mélange acétonitrile/Tampon Tris à pH = 7 afin de se placer dans des conditions proches du milieu physiologique. Il est à remarquer que la longueur d'onde utilisée (365 nm) ne correspond pas à un maximum dans le spectre d'absorbance des sondes photoactivables (320 nm), mais a été choisie pour éviter une dégradation éventuelle dans un contexte biologique. Les réactions de photocyclisation désirées sont illustrées sur le **Schéma 120**.

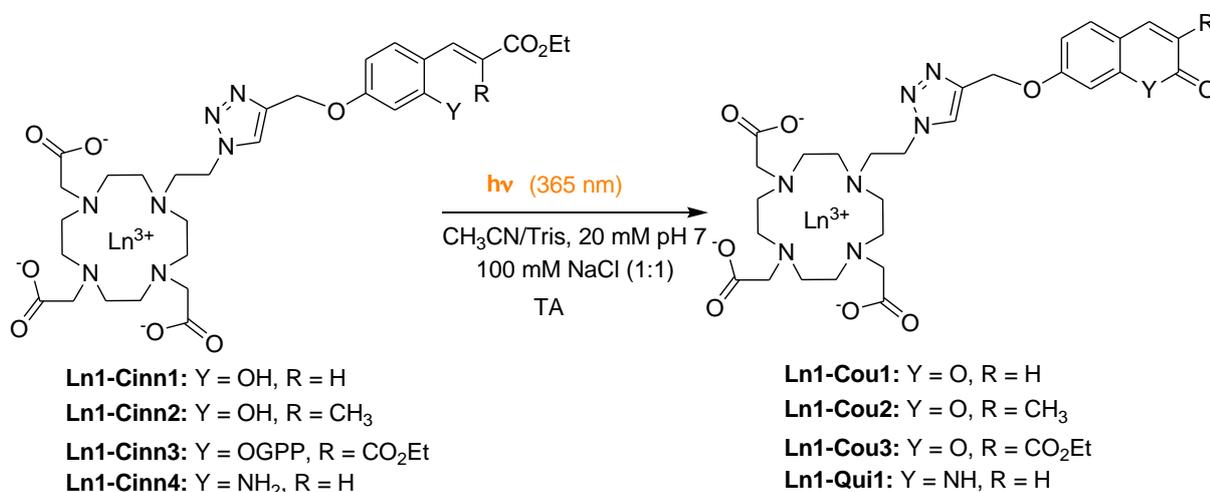


Schéma 120: Photocyclisation à 365 nm des sondes Ln1-Cinn1-4.

Le suivi des tests de photocyclisation a été effectué par LC/MS et par RMN ^1H (dans le cas des sondes au lanthane). Le **Tableau 12** regroupe les résultats obtenus.

Sondes	t_R départ [min]	t_R final [min]	Conversion	Durée d'irradiation [min]
Ln1-Cinn1	3.43	2.92	Complète	60
Ln1-Cinn2	3.53	3.18	Complète	15
Ln1-Cinn3	4.13	3.65	Incomplète	420
Ln1-Cinn4	3.30	2.88	Complète	90

Tableau 12: Résultats des tests de photocyclisation.

L'ensemble des résultats analytiques obtenus permet de formuler les remarques suivantes:

- l'analyse par HPLC montre que la photocyclisation de la sonde **Eu1-Cinn1** est totale au bout d'une heure, sans la formation de produits de photodégradation comme l'attestent les chromatogrammes HPLC de la **Figure 39**. Le contrôle par RMN ^1H de la sonde **La1-Cinn1** a montré la disparition effective des signaux relatifs à l'ester diéthylique. De plus, la constante de couplage 3J des protons de la double-liaison C=C est bien modifiée: la valeur de 16 Hz spécifique à la configuration E de l'oléfine de départ passe à 9 Hz ce qui est en accord avec la formation du motif coumarine.

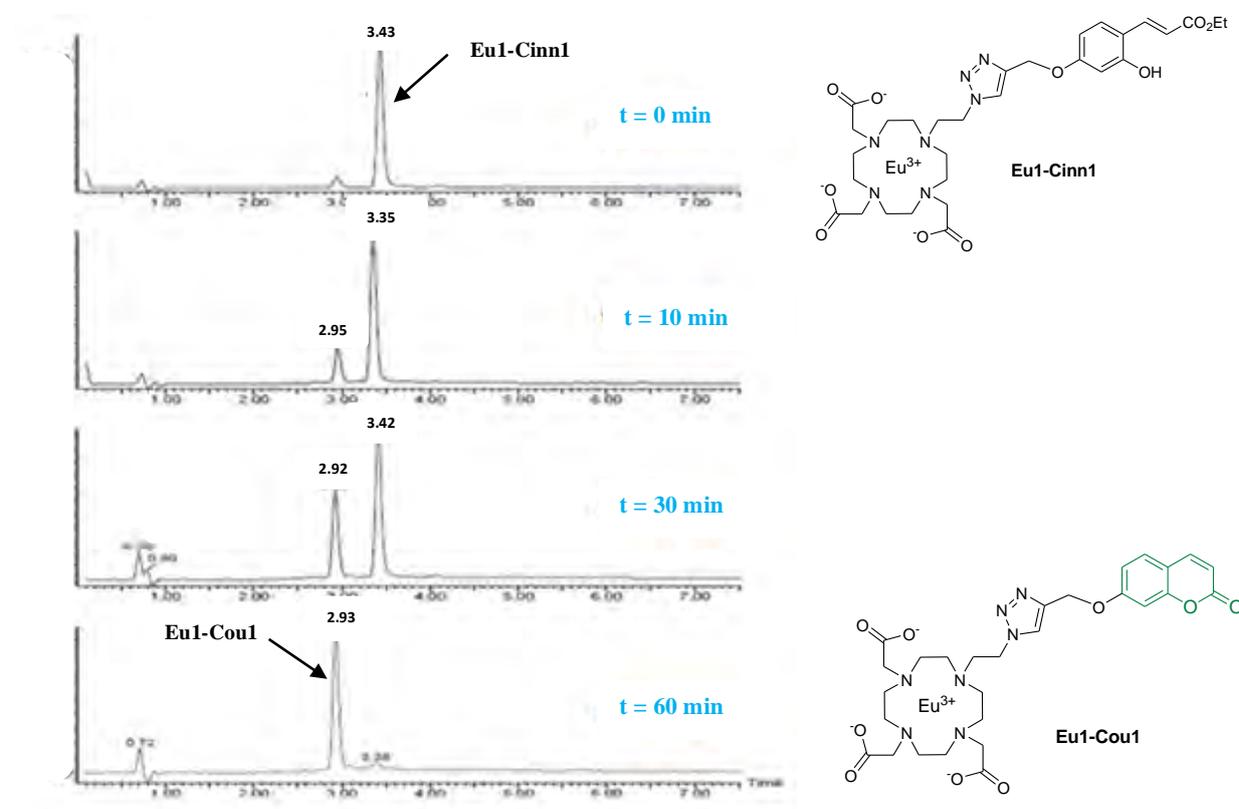


Figure 39: Suivi par HPLC de la photoconversion de Eu1-Cinn1 en Eu1-Cou1.

- la **Figure 40** représente l'évolution du profil LC/MS relative à la photocyclisation de la sonde **Eu1-Cinn2** au cours du temps.

L'examen de ces chromatogrammes permet d'affirmer que la photocyclisation est totale au bout de quinze minutes soit au bout d'une durée quatre fois plus courte que la sonde non substituée **Eu1-Cinn1**. Ce résultat est justifié par la présence du groupement méthyle qui accélère par effet stérique la vitesse de la photocyclisation comme cela a été rapporté précédemment par l'équipe de Jullien.³¹

Le suivi par RMN ¹H de la photocyclisation de la sonde **La1-Cinn2** (non paramagnétique) montre la disparition progressive des signaux relatifs à l'ester diéthylique confirmant ainsi l'obtention de la forme fermée **La1-Cou2**. Ce résultat est finalement confirmé par l'analyse du spectre de masse du produit formé qui présente un pic pseudomoléculaire diminué de 46 g.mol⁻¹ par rapport au réactif de départ, ce qui correspond à la disparition d'une molécule d'éthanol.

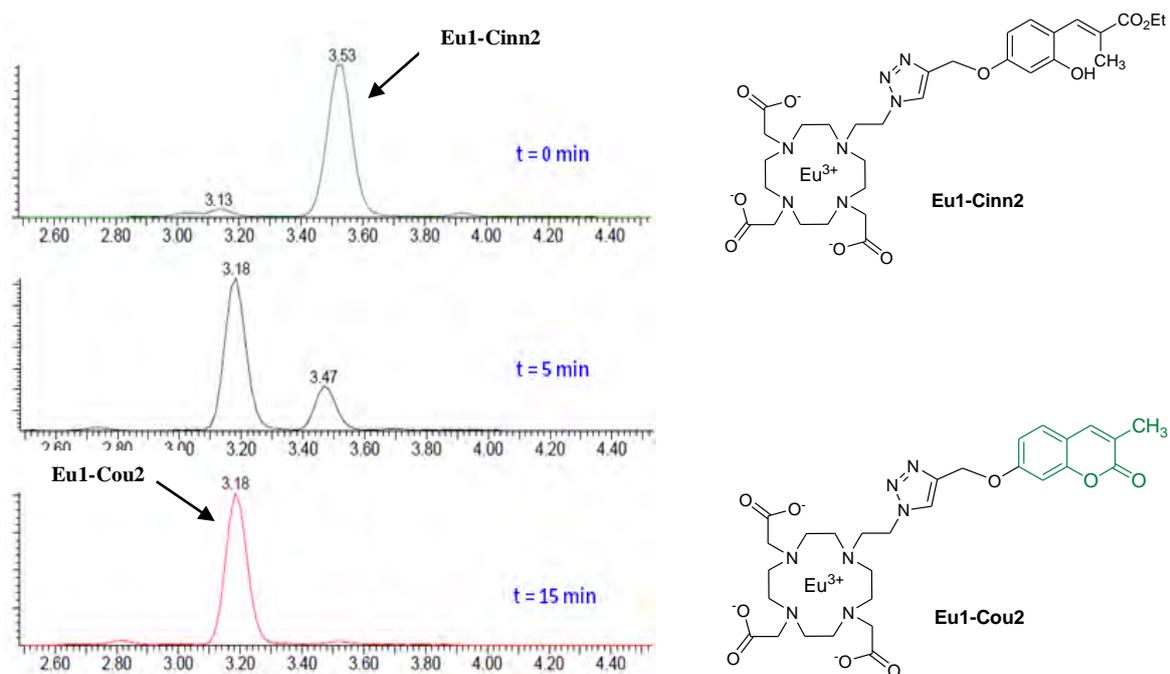


Figure 40: Suivi par HPLC de la photoconversion de Eu1-Cinn2 en Eu1-Cou2.

Il est à noter qu'une irradiation prolongée de cette sonde en milieu aqueux provoque dans ce cas la formation d'un produit de photodégradation traduite par l'apparition d'un pic secondaire sur le chromatogramme et des signaux de faibles intensités sur le spectre RMN ¹H.

- les essais de photocyclisation des sondes protégées **Ln1-Cinn3** n'ont pas abouti (**Schéma 121**). En effet, l'irradiation à 365 nm de ces structures n'a pas permis la photolyse complète

du GPP même après sept heures d'exposition. Ce résultat se traduit sur le chromatogramme (**Schéma 121**) non seulement par la persistance du pic relatif au réactif de départ ($t_R = 4.13$) mais aussi par l'apparition d'un photoproduit ($t_R = 3.93$) autre que la coumarine attendue ($t_R = 3.65$) largement majoritaire.

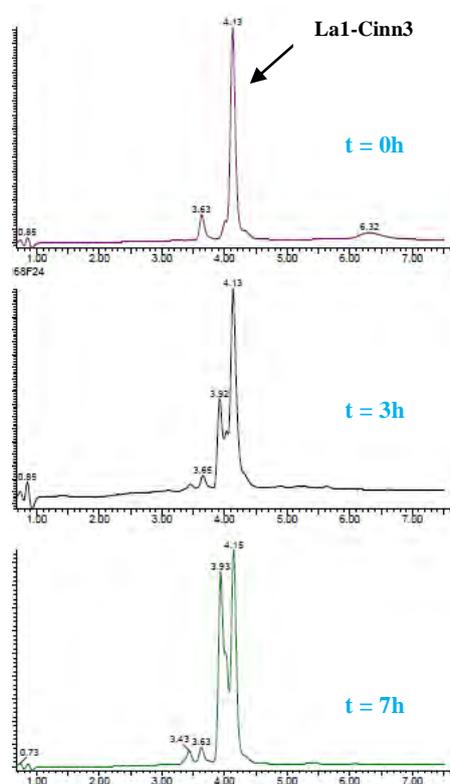
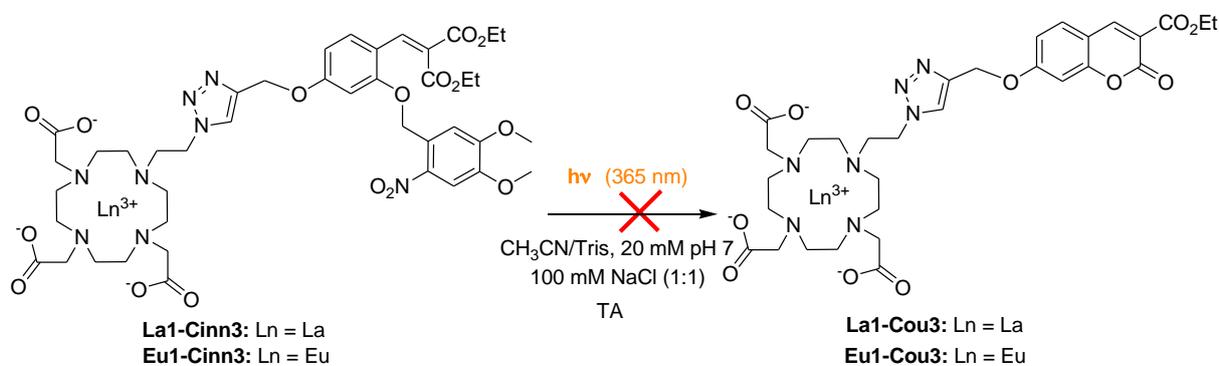


Schéma 121: Tentatives de photocyclisation des sondes Ln1-Cinn3 à 365 nm.

L'analyse par RMN et par spectrométrie de masse nous permet de proposer que le photoproduit formé est un produit d'oxydation du réactif de départ **La1-Cinn2** au niveau du groupement CH₂ benzylique comme indiqué sur la **Figure 41**.

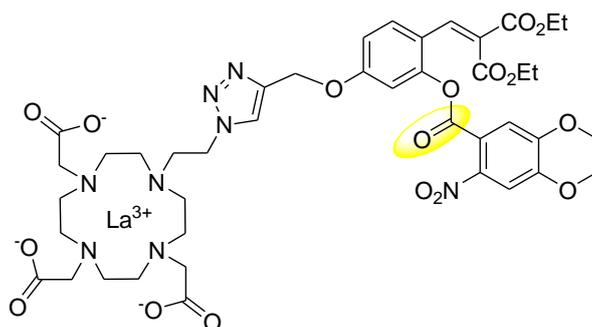


Figure 41: Proposition de structure pour le sous-produit formé lors de l'essai de photocyclisation de La1-Cinn3.

L'ensemble de ces données relatives aux sondes protégées **Ln1-Cinn3** permet de déduire que le concept OFF/ON n'est pas valide pour ces sondes.

- la **Figure 42** représente l'évolution au cours du temps des chromatogrammes de la sonde **Tb1-Cinn4** lors de sa photoconversion à 365 nm. L'examen des chromatogrammes HPLC obtenus montre que la photoconversion de **Tb1-Cinn4** est achevée au bout d'une heure et demie, soit avec un temps de réaction plus lent que celui observé dans le cas de la lactonisation de l'analogue *ortho*-hydroxylé (**Eu1-Cinn1**).

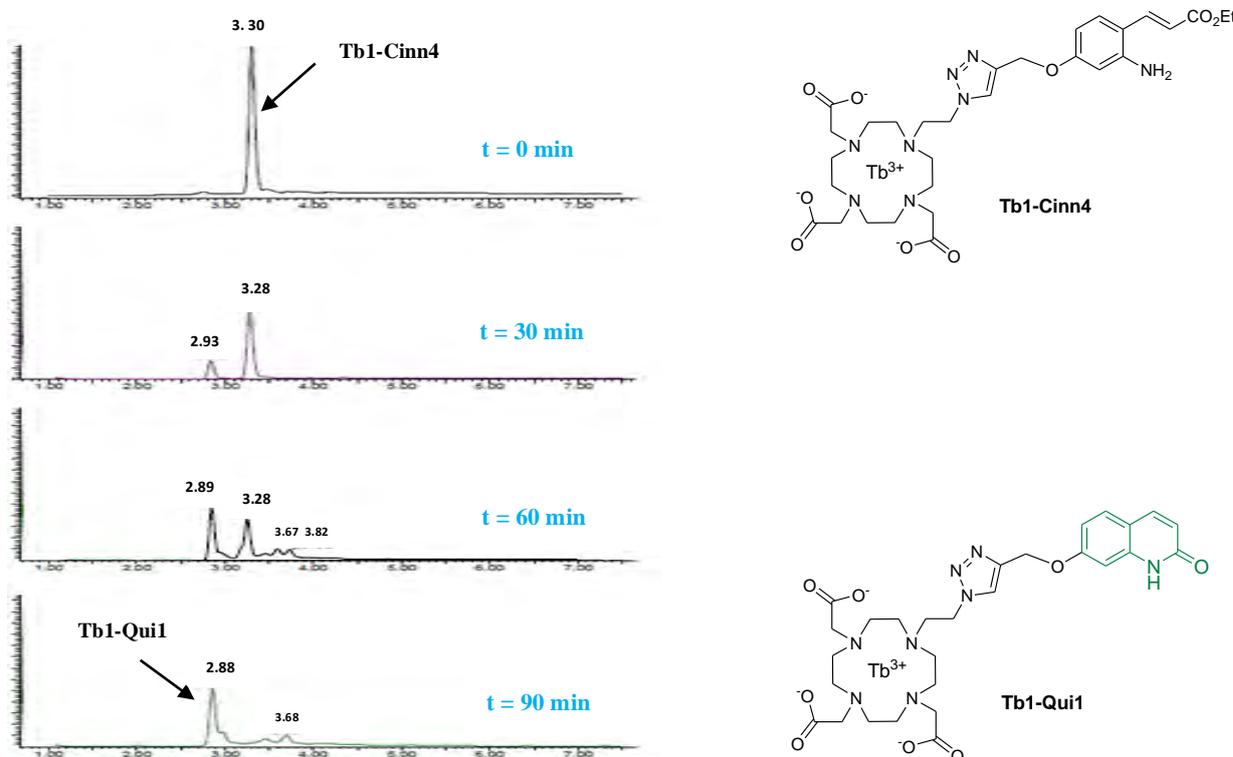
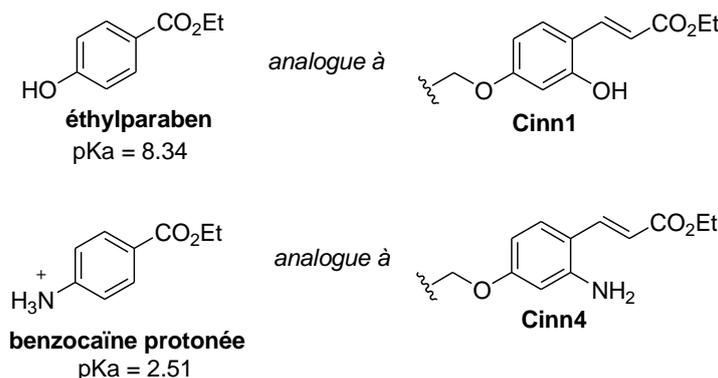


Figure 42: Suivi par HPLC de la photoconversion de Tb1-Cinn4 en Tb1-Qui1.

Cette différence peut s'expliquer en considérant les états d'ionisation des groupements *ortho*-hydroxy (OH/O^-) de **Eu1-Cinn1** et *ortho*-amino ($\text{NH}_3^+/\text{NH}_2$) de **Tb1-Cinn4** dans le milieu

aqueux utilisé (CH₃CN/Tris, 20 mM pH 7, 100 mM NaCl (1:1)). Les valeurs exactes des pKa de ces groupements n'ont pas été mesurées mais on peut se baser par exemple sur ceux de l'éthylparabène (pKa = 8.34)³⁵⁴ et de la benzocaïne protonée (pKa = 2.51)³⁵⁵ représentés sur la **Figure 43**. Ces valeurs montrent qu'à un pH 7, le caractère acide faible du groupement *ortho*-hydroxy de **Eu1-Cinn1** permet d'envisager la présence d'une proportion non négligeable de **Eu1-Cinn1** sous une forme ionisée (ion phénolate) ce qui favoriserait bien sûr l'attaque nucléophile lors de l'étape de lactonisation.



L'analyse par RMN ¹H réalisée pour la sonde **La1-Cinn4** confirme la formation d'éthanol au cours de la photoconversion ainsi que la modification de la constante de couplage ³J égale à 9 Hz caractéristique du motif quinolone formé.

II.6. CONCLUSION

A ce stade du travail, on est en mesure de tirer les conclusions suivantes :

- des sondes organo-lanthanidiques constituées par un dérivé cinnamique comme groupement chromophore lié à un complexe de lanthanide *via* un espaceur du type triazole ont été préparées aisément en mettant en œuvre une réaction CuAAC rapide (2h) grâce à l'utilisation de micro-ondes. Notre stratégie a conduit à l'élaboration de sondes modulaires pouvant se prêter à des essais d'optimisations,
- les tests de photocyclisations conduits sur les sondes cinnamiques préparées ont été suivis par LC/MS et RMN ¹H. Les résultats montrent que les trois sondes **Eu1-Cinn1**, **Eu1-Cinn2** et **Tb1-Cinn4** sont bien photoactivables et totalement photoconverties après des temps d'irradiation de soixante, quinze et quatre-vingt-dix minutes,

³⁵⁴ The Danish Environmental Protection Agency Strandgade 29 1401 Copenhagen K, **2013**, Denmark. Survey of parabens Eds: Dorthe Nørgaard Andersen and Poul Bo Larsen DHI.

³⁵⁵ Perrin D.D. Dissociation constants of organic bases in aqueous solution. IUPAC Chem Data Ser, Butterworth, **1965**, London.

respectivement. Dans le cas des sondes **Eu1-Cinn1** et **Eu1-Cinn2**, l'analyse chromatographique révèle par ailleurs une excellente spécificité de photoconversion. Au vu de ces résultats, la sonde **Eu1-Cinn1** semble la plus adaptée à des essais d'optimisation,

- les essais de photocyclisation n'ont pas abouti dans le cas des sondes protégées **Ln1-Cinn3** par le groupement alkylant 1-bromométhyl-4,5-diméthoxy-2-nitrobenzène.
- il reste à mettre en évidence la validité du concept OFF/ON par une évaluation des propriétés photophysiques des formes photoactivables et photoactivées correspondantes. C'est ce qui est développé dans le paragraphe suivant.

III. PROPRIETES PHOTOPHYSIQUES DES PREMIERS MODELES DE SONDES LUMINESCENTES LANTHANIDIQUES A MOTIFS CINNAMIQUES ORTHO-SUBSTITUES: ETUDE DES SONDES "PHOTOACTIVEES VS PHOTOACTIVABLES"

Au cours de ce travail, nous avons entrepris une étude exhaustive des propriétés photophysiques de toutes les sondes synthétisées. Nous rapportons dans le paragraphe suivant les résultats obtenus relatifs à leurs propriétés d'absorption, de fluorescence, de phosphorescence et de luminescence. Cette étude devrait permettre la mise en évidence d'un transfert d'énergie entre l'antenne et les complexes de lanthanides et de confirmer la validité du concept OFF/ON de nos sondes.

III.1 PROPRIETES D'ABSORPTION

Les spectres d'absorption de toutes les sondes élaborées ont été enregistrés en utilisant des échantillons préparés à partir d'une solution stock DMSO/tampon Tris 50 mM à pH 7.4 (1:4), à température ambiante et avec des concentrations de 100 μ M. A titre d'exemple, la **Figure 44** représente les spectres d'absorption des sondes **Eu1-Cinn2** / **Eu1-Cou2**.

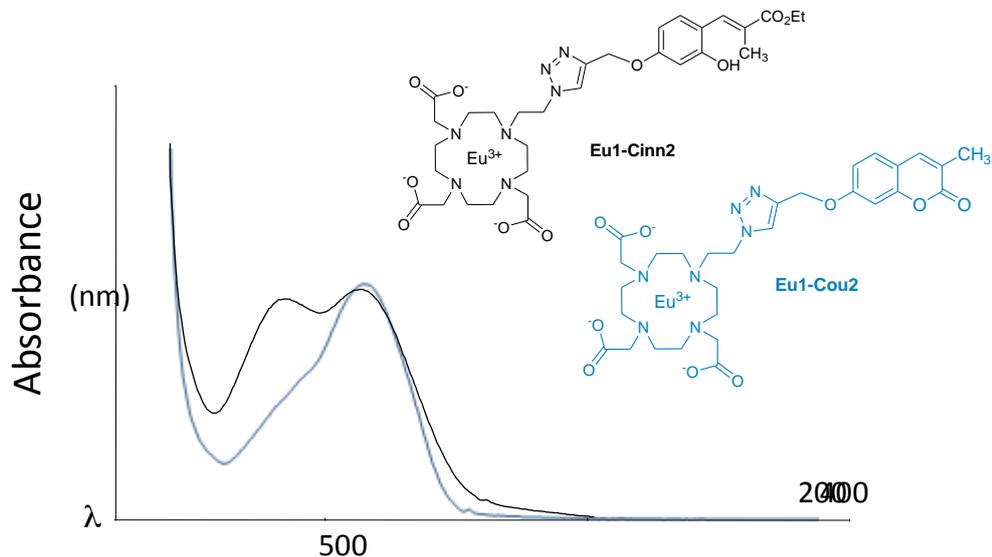


Figure 44: Spectres d'absorption des sondes Eu1-Cinn2 / Eu1-Cou2.

Dans le **Tableau 13** sont rassemblés les maxima pour les longueurs d'onde d'absorption avec les coefficients d'extinction molaires ϵ correspondants à l'ensemble des sondes élaborées.

Sondes photoactivables	λ_{abs} [nm] (ϵ [$M^{-1} \cdot cm^{-1}$])	Sondes photoactivées	λ_{abs} [nm] (ϵ [$M^{-1} \cdot cm^{-1}$])
Eu1-Cinn1	293 (8200), 327 (8700)	Eu1-Cou1	321 (7250)
Eu1-Cinn2	285 (5850), 314 (6100)	Eu1-Cou2	319 (5850)
Eu1-Cinn3	299 (1900)*, 334 (2000)*	Eu1-Cou3	347 (3750)
Tb1-Cinn4	297 (5000), 323 (4500)	Tb1-Qui1	323 (6150), 337 (5100)

* Présence de sels probables d'où ϵ sous estimés

Tableau 13: Propriétés d'absorption des sondes élaborées dans un mélange DMSO/tampon Tris (100 mM, pH 7.4, 20°C).

L'examen de l'ensemble des données spectroscopiques permet de formuler les remarques suivantes :

- toutes les sondes synthétisées aussi bien photoactivables (cinnamiques) que photoactivées (coumariniques et quinolone) présentent des bandes d'absorption situées entre 300 et 350 nm. On peut remarquer une modification de l'allure de ces bandes quand on passe aux formes photoactivées. Malgré le soin pris pour la réalisation de cette étude, notamment une manipulation à l'abri de la lumière, nous observons la présence de bandes d'absorption spécifiques des formes photoactivées dans les spectres UV des formes photoactivables.

- sur les spectres des sondes photoactivées, on observe un déplacement bathochrome quand on passe des sondes avec R = H (**Eu1-Cou1**) ou CH₃ (**Eu1-Cou2**) à la sonde avec R

= CO₂Et (**Eu1-Cou3**). Ce résultat se justifie par l'augmentation de la conjugaison du groupement électroattracteur CO₂Et.

- le spectre d'absorption de la sonde **Tb1-Qui1** présente une bande à 337 nm caractéristique du motif quinolone en accord avec la littérature.³¹⁴ De même, la sonde **Eu1-Cou3** présente une bande intense à 347 nm, ce qui est en accord avec les données photophysiques rapportées par l'équipe de Borbas.³⁵⁸

- les caractéristiques d'absorption de ces sondes dans la zone 300-350 nm sont compatibles avec l'utilisation d'une source d'excitation du type laser à N₂ (337 nm) ou lampe à mercure (365 nm) en vue d'application en imagerie biologique.

III.2. LUMINESCENCE CENTREE SUR LE LIGAND

Les propriétés de fluorescence sont déterminées à partir de l'enregistrement des spectres d'excitation et d'émission des sondes photoactivées issues d'une solution stock tampon Tris 50 mM à pH 7.4, à température ambiante et avec des concentrations qui varient entre 0.5 et 5 µM.

III.2.1. Propriétés de fluorescence des sondes photoactivées

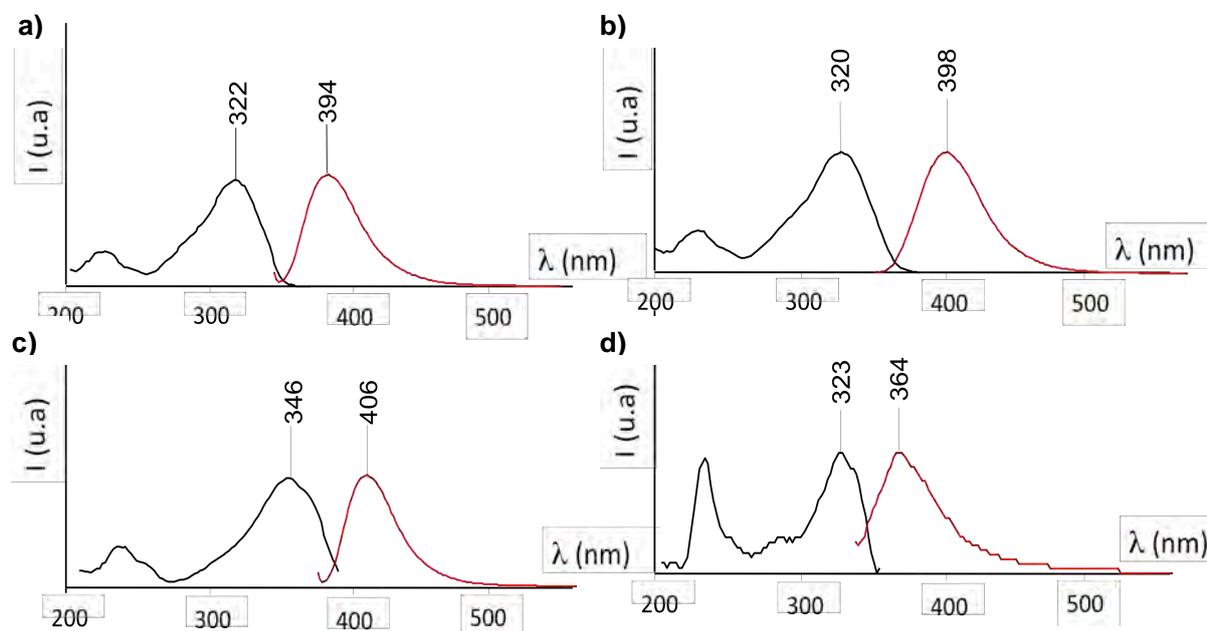


Figure 45: Spectres d'excitation et d'émission de fluorescence des sondes : a) Eu1-Cou1 à 0.5 µM ; b) Eu1-Cou2 à 0.5 µM ; c) Eu1-Cou3 à 0.5 µM ; d) Tb1-Qui1 à 5 µM.

La **Figure 45** représente les spectres d'excitation et d'émission de fluorescence des sondes **Eu1-Cou1**, **Eu1-Cou2**, **Eu1-Cou3** et **Tb1-Qui1**. Les spectres

d'émission de fluorescence ont été enregistrés à température ambiante en fixant une λ_{ex} à une valeur correspondant au maximum d'absorption.

Ces spectres ont été exploités pour déterminer les valeurs de λ_{ex} , λ_{em} , $\Delta\bar{\nu}$ et Φ_F indiquées sur le **Tableau 14**.

Sondes	λ_{ex} [nm]	λ_{em} [nm]	$\Delta\bar{\nu}$ [cm ⁻¹] ^[a]	Φ_F [%] ^[b]
Eu1-Cou1	322	394	5772	17.2
Eu1-Cou2	320	398	6124	33.3
Eu1-Cou3	346	406	4271	38
Tb1-Qui1	323	364	3335	7.0

[a] $\Delta\bar{\nu}$: déplacement de Stokes estimé par l'équation $1/\lambda_{\text{ex}} - 1/\lambda_{\text{em}}$; [b] Φ_F : rendement quantique de fluorescence estimé par comparaison au sulfate de quinine ($\Phi = 54.6\%$).

Tableau 14: Propriétés de fluorescence des sondes photoactivées.

L'examen de ces données permet de formuler les remarques suivantes:

- les bandes de fluorescence des sondes photoactivées sont larges et centrées autour de 400 nm pour les motifs coumariniques et de 362 nm pour le motif quinolone,
- le déplacement de Stokes $\Delta\bar{\nu}$ estimé par l'écart énergétique entre les longueurs d'onde d'émission et d'absorption est jugé large comparé aux fluorophores organiques ce qui est conforme à des fluorophores dont la structure est du type "Push-Pull",
- les rendements quantiques de fluorescence Φ_F ont été déterminés par comparaison de la surface de la bande d'émission à celle d'une solution de densité optique connue de sulfate de quinine $\Phi = 54.6\%$ utilisé comme standard (cf. Partie expérimentale).

Comme attendu, les Φ_F des sondes coumariniques dépendent des substituants présents sur le noyau coumarine. Ils augmentent avec la nature de R dans le sens H > CH₃ > CO₂Et. Le rendement quantique de fluorescence de la sonde quinolone **Tb1-Qui1** est plus faible que celui des sondes coumariniques. Ce résultat est conforme avec les données de la littérature.³⁵⁶

III.2.2. Propriétés de fluorescence des sondes photoactivables

Les sondes cinnamiques présentent des intensités de fluorescence très faibles voire nulles que nous avons attribuées à la fluorescence résiduelle des motifs

³⁵⁶ Fabian, W. M. et al. *J. Mol. Struct.* **1999**, 477, 209.

coumarines/quinolone présents en faibles proportions dans nos échantillons **Eu1-Cinn1**, **Eu1-Cinn2** et **Tb1-Cinn4**. Ceci est justifié par la facilité avec laquelle les dérivés cinnamiques se cyclisent sous l'effet de différents facteurs (rayonnement d'excitation mais aussi lumière du jour et chaleur). Leurs paramètres de fluorescence mesurés à partir de leurs spectres d'excitation-émission sont indiqués dans le **Tableau 15**.

Sondes	λ_{ex} [nm]	λ_{em} [nm]	Φ_F [%]
Eu1-Cinn1	327	394	1.0
Eu1-Cinn2	317	399	3.4
Eu1-Cinn3	-	-	-
Tb1-Cinn4	323	362	1.9

Tableau 15: Propriétés de fluorescence des sondes photoactivables.

D'après ces données, on remarque que les longueurs d'onde d'excitation et d'émission sont analogues à celles des sondes coumariniques (**Tableau 14**). On note l'absence de fluorescence de **Eu1-Cinn3** cohérente compte tenu du fait que sa fonction hydroxyle est protégée par un GPP.

En conclusion, on peut affirmer, qu'à l'état non cyclisé, les sondes cinnamiques sont dans un état OFF en mode fluorescence.

III.3. LUMINESCENCE CENTREE SUR L'ION LN³⁺

Les spectres d'émission de luminescence des sondes élaborées ont été enregistrés en temps résolu c'est-à-dire en fixant un temps de délai t_d de 0.1 ms et un temps d'acquisition t_g (1 ms) pour pouvoir s'affranchir des bandes de fluorescence des ligands (cf. section **I.2.3.2.3**, page 109). Les spectres d'excitation ont été obtenus en fixant la longueur d'onde d'émission de luminescence à son intensité maximale et en enregistrant les intensités des longueurs d'onde d'excitation correspondantes dans un tampon Tris 50 mM à pH 7.4, à température ambiante et avec des concentrations de 100 μ M..

A titre d'exemples, les spectres d'excitation et d'émission de luminescence des complexes **Eu1-Cinn1/Cou1** et **Tb1-Cinn4/Qui1** sont représentés sur la **Figure 46**.

L'examen de la **Figure 46** montre que le spectre d'émission de la sonde **Eu1-Cou1** présente 3 bandes fines intenses à 590, 616 et 698 nm correspondant aux transitions $^5D_0 \rightarrow ^7F_1$, $^5D_0 \rightarrow ^7F_2$ et $^5D_0 \rightarrow ^7F_4$, respectivement caractéristiques de l'ion Eu^{3+} . Le spectre d'émission de la sonde **Tb1-Qui1** montre 4 bandes fines situées à 490 nm ($^5D_4 \rightarrow ^7F_6$), 545 nm ($^5D_4 \rightarrow ^7F_5$), 585 nm ($^5D_4 \rightarrow ^7F_4$) et 621 nm ($^5D_4 \rightarrow ^7F_3$) caractéristiques de l'ion Tb^{3+} .

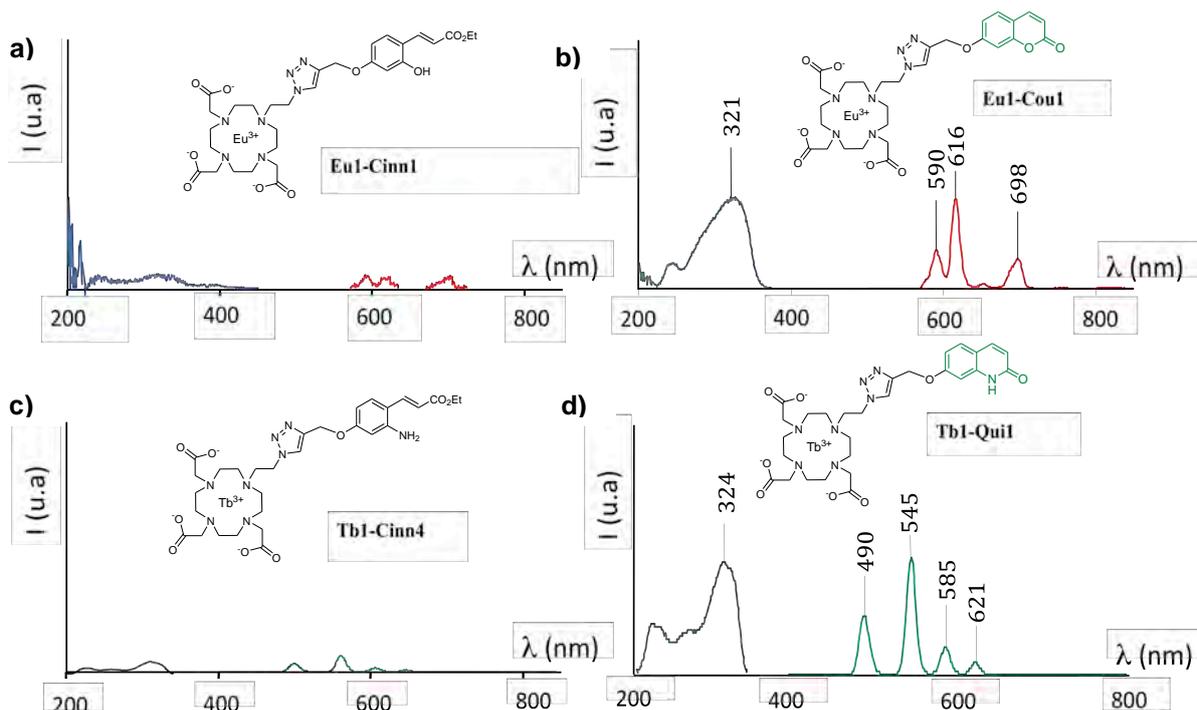


Figure 46: Spectres d'excitation et d'émission des sondes: a) Eu1-Cinn1 à 100 μM ; b) Eu1-Cou1 à 100 μM ; c) Tb1-Cinn4 à 15 μM ; d) Tb1-Quil à 15 μM .

Les spectres d'excitation des sondes photoactivées montrent des profils comparables aux spectres d'absorption des chromophores à l'état isolé. Ceci prouve que l'énergie d'excitation est absorbée par les chromophores qui la transfèrent ensuite aux ions Eu^{3+} et Tb^{3+} via le processus A.TE.E (Figure 21).

Les paramètres photophysiques λ_{ex} , λ_{em} , $\tau_{\text{ir}}^{\text{TA}}$, et Φ_{LLn} mesurés à partir de ces spectres sont résumés dans le **Tableau 16**. Les durées de vie de luminescence $\tau_{\text{ir}}^{\text{TA}}$ des sondes photoactivées ont été enregistrées à température ambiante.

Les sondes à base d'euporium présentent toutes des durées de vie d'émission de l'ordre de 0.5 ms alors que celle à base de terbium présente une durée de vie d'émission deux fois plus longue de 1.16 ms.

Les rendements quantiques de luminescence Φ_{LLn} ont été déterminés par comparaison à des standards : le complexe $\text{Ru}(\text{bipy})_3\text{Cl}_2$ ($\Phi = 4,0\%$ dans l'eau aérée)³⁵⁷ pour les complexes Eu^{3+} et le sulfate de quinine ($\Phi = 54,6\%$ dans H_2SO_4) pour le complexe de Tb^{3+} (cf. Partie expérimentale). D'après les valeurs indiquées dans le **Tableau 16**, le rendement quantique de luminescence de la sonde **Eu1-Cou1** égal à 0.21% est favorablement modifié par la présence des substituants $\text{R} = \text{CH}_3$ (**Eu1-Cou2**) et $\text{R} = \text{CO}_2\text{Et}$

³⁵⁷ Ishida, H. *et al. Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 2449.

(Eu1-Cou3) avec une valeur deux fois plus importante (0.42-0.44%). Cette différence peut être attribuée à un meilleur transfert d'énergie dans le cas des motifs coumariniques substitués. D'autre part, l'association quinolone-Tb (sonde **Tb1-Qui1**) conduit à une sonde lumineuse plus efficace que les sondes Eu puisque le rendement quantique de cette sonde est estimé autour de 1%.

Comme en mode fluorescence (cf. paragraphe **III.2**, page 149), on mesure de très faibles signaux à l'excitation et à l'émission pour les sondes cinnamiques, analogues en longueurs d'onde à celles des sondes photoactivées. Les faibles valeurs de Φ_{LLn} mesurées sont attribués à la présence de faibles pourcentages des formes coumariniques / quinolone présentes dans les échantillons et qui sont responsables de cette luminescence résiduelle. Ces résultats permettent d'affirmer que les sondes **Eu1-Cinn1-4** sont aussi dans un état OFF en mode fluorescence résolue dans le temps.

Sondes	λ_{ex} [nm]	λ_{em} [nm]	τ_{rt} [ms] ^[a]	Φ_{LLn} [%] ^[b]
Eu1-Cinn1	321	616	-	0.01
Eu1-Cou1	321	616	0.46	0.21
Eu1-Cinn2	317	616	-	0.04
Eu1-Cou2	320	616	0.46	0.42
Eu1-Cinn3	-	-	-	-
Eu1-Cou3	346	616	0.5	0.44
Tb1-Cinn4	324	545	-	0.04
Tb1-Qui1	324	545	1.16	1.02

[a] τ_{rt} : durée de vie de luminescence à température ambiante ; [b] Φ_{LLn} : rendement quantique de luminescence par comparaison à un standard.

Tableau 16: Propriétés de luminescence des sondes (Eu, Tb) élaborées.

On peut donc conclure que le concept OFF/ON est validé. Cependant, les rendements quantiques de luminescence des sondes photoactivées sont jugés faibles bien que comparables à certains mentionnés dans la littérature pour des sondes analogues.^{316,318} Un examen plus approfondi des différents processus de désactivation de ces sondes devrait nous permettre d'explicitier ces différents résultats. C'est ce que nous allons maintenant détailler dans le paragraphe suivant.

III.4. QUANTIFICATION DES PROCESSUS DE DESACTIVATION DES SONDES PHOTOACTIVEES

La durée de vie de luminescence τ d'un complexe de lanthanide correspond au temps moyen durant lequel il reste à l'état excité avant de revenir à l'état fondamental par des processus radiatifs ou non radiatifs. D'après la littérature,³⁶³ les processus de désactivation non radiatifs des complexes lanthanidiques sont influencés principalement par la température et par la présence de vibrateurs O-H présents dans la première sphère de coordination de l'ion lanthanide.

Afin de mettre en évidence ces phénomènes de désactivation, nous avons mesuré les durées de vie d'émission des sondes photoactivées dans un tampon Tris deutéré (τ_D), à température ambiante et à 77K. Les résultats obtenus, comparés aux durées de vie d'émission des sondes photoactivées dans un tampon Tris non deutéré (τ_H) à température ambiante, sont rassemblés dans le **Tableau 17**.

Sondes	τ_H^{TA} [ms]	τ_D^{TA} [ms]	τ_D^{77K} [ms]
Eu1-Cou1	0.46	1.89	2.54
Eu1-Cou2	0.46	1.74	1.84
Eu1-Cou3	0.50	1.65	2.25
Tb1-Qui1	1.16	2.34	3.75

Tableau 17: Durées de vie de luminescence des sondes photoactivées dans le tampon Tris deutéré et non deutéré (50 mM, pH 7.4), à TA et à 77K.

L'examen du **Tableau 17** permet de formuler les remarques suivantes :

- la comparaison des durées de vie de luminescence τ_H^{TA} et τ_D^{TA} permet de mettre en évidence la désactivation non radiative attribuée aux vibrateurs O-H. Une augmentation importante de la durée de vie d'émission en milieu deutéré est constatée dans tous les cas. Ce phénomène étant plus prononcé avec les ions Eu^{3+} . En effet, les vibrateurs O-H sont d'une part, plus actifs que les vibrateurs O-D sur les processus de désactivation non radiatifs de l'état émissif 5D_0 (Eu) ou 5D_4 (Tb) et d'autre part, l'état émissif de l'ion Eu^{3+} , de par sa position énergétique, est plus sensible à la présence de ces vibrateurs,^{359,360}

³⁵⁸ Bunzli, J. C.; Eliseeva, S. V. Lanthanide Luminescence: Photophysical, Analytical and Biological Aspects, Springer Series on Fluorescences, Ed. by Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2010**, 1-45.

³⁵⁹ Parker, D.; Williams, J. A. G. *Dalton Trans.* **1996**, 3613.

- la comparaison des durées de vie d'émission mesurées en milieu deutéré à température ambiante τ_D^{TA} et à basse température τ_D^{77K} permet de mettre en évidence la présence d'une désactivation non radiative dépendante de la température tout en s'affranchissant de celle dépendante des vibrateurs O-H. On assiste également dans ces conditions, mais dans une moindre mesure que pour les vibrateurs O-H, à une augmentation de la durée de vie d'émission dans le milieu deutéré et à 77K.

A partir de ces valeurs, il est possible d'estimer de manière quantitative la constante de vitesse associée à chacun de ces processus de désactivation radiatifs et non radiatifs et aussi de déterminer le nombre de molécules d'eau présentes dans la première sphère de coordination de l'ion Ln^{3+} .

Le nombre de molécules d'eau coordonnées aux ions Ln^{3+} , désigné par le paramètre q , est estimé en appliquant les équations (I) et (II) établies par Parker³⁶¹ basées sur les durées de vie d'émission τ_H et τ_D et respectivement pour des complexes d'ions Eu^{3+} et Tb^{3+} avec une incertitude de +/- 0.1 molécule d'eau.

$$q(Eu) = 1.2 \left(\frac{1}{\tau_H^{TA}} - \frac{1}{\tau_D^{TA}} - 0.25 \right) \quad \text{(I)}$$

$$q(Tb) = 5 \left(\frac{1}{\tau_H^{TA}} - \frac{1}{\tau_D^{TA}} - 0.06 \right) \quad \text{(II)}$$

(τ en s)

Par ailleurs, les constantes de vitesse des processus non radiatifs $k_{nr}(T)$ dépendant de la température et $k_{nr}(OH)$ dues aux oscillateurs O-H s'expriment en fonction des durées de vie d'émission selon les équations (III) et (IV).³⁶²

$$k_{nr}(OH) = \frac{1}{\tau_H^{TA}} - \frac{1}{\tau_D^{TA}} \quad \text{(III)}$$

$$k_{nr}(T) = \frac{1}{\tau_H^{TA}} - \frac{1}{\tau_D^{77K}} \quad \text{(IV)}$$

(τ en s)

La constante de vitesse du processus radiatif k_r est déterminée à partir de l'équation (V):³⁶⁷

$$k_r = \frac{1}{\tau_D^{77K}} \quad \text{(V)} \quad (\tau \text{ en s})$$

Les valeurs calculées des nombres de molécules d'eau coordonnées et des constantes de vitesse des processus non radiatifs sont indiquées dans le **Tableau 18**.

³⁶⁰ Faulkner, S. *et al. Appl. Spectrosc. Rev.* **2005**, 40, 1.

³⁶¹ Beeby, A. *et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 493.

³⁶² Sabbatini, N. *et al. Coord. Chem. Rev.* **1993**, 123, 201.

Sondes	$k_{nr}(T)$ [s^{-1}]	$k_{nr}(OH)$ [s^{-1}]	k_r [s^{-1}]	q (+/- 0.1)
Eu1-Cou1	135	1645	393	1.67
Eu1-Cou2	31	1600	543	1.62
Eu1-Cou3	162	1394	444	1.37
Tb1-Qui1	161	435	266	1.87

Tableau 18: Valeurs des constantes de vitesse $k_{nr}(T)$, $k_{nr}(OH)$ et nombre de molécules d'eau coordonnées q .

Pour les différentes sondes élaborées, le **Tableau 18** permet de mettre en évidence que la désactivation non radiative est largement dominée par les processus liés aux vibrateurs O-H [$k_{nr}(OH) \gg k_{nr}(T)$]. Les valeurs de $k_{nr}(OH)$ sont 3 à 4 fois plus élevées pour les complexes d'euprimum que pour le complexe de terbium. En effet, l'état émissif de l'ion Tb^{3+} est moins sensible à la désactivation non radiative *via* les vibrateurs O-H. Seul le complexe **Eu1-Cou2** présente une valeur $k_{nr}(T) < 50 s^{-1}$ donc négligeable dans la désactivation de l'état excité de l'ion Ln^{3+} . Dans le cas des complexes **Eu1-Cou1**, **Eu1-Cou3** et **Tb1-Qui1**, on ne peut pas exclure un phénomène activé thermiquement pouvant se produire à partir de l'état émissif de l'ion Eu^{3+} ou Tb^{3+} tel qu'un transfert d'énergie en retour.

Quant aux valeurs q calculées, les résultats concordent avec la présence de 1.5 à 2 molécules d'eau coordonnées à l'ion Ln^{3+} . En considérant un nombre de coordination de 9 pour l'ion Ln^{3+} et sa complexation par les trois fonctions carboxylates et les quatre atomes d'azote intracycliques, ces résultats suggèrent donc la non-participation du noyau triazole dans la coordination de l'ion (**Figure 47**).

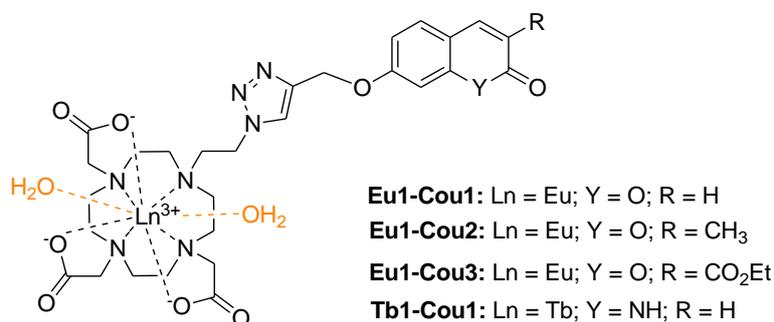


Figure 47: Participation schématique des motifs complexants et des molécules d'eau à la coordination de l'ion Ln dans le cas de nos sondes.

Remarque :

A ce stade du travail, il est intéressant de comparer l'ensemble des résultats photophysiques obtenus à ceux rapportés par l'équipe de Borbas.^{318,358} Rappelons que cette équipe a fait la synthèse de deux complexes lanthanidiques de structures analogues à celles que nous avons obtenues (**Figure 48**).

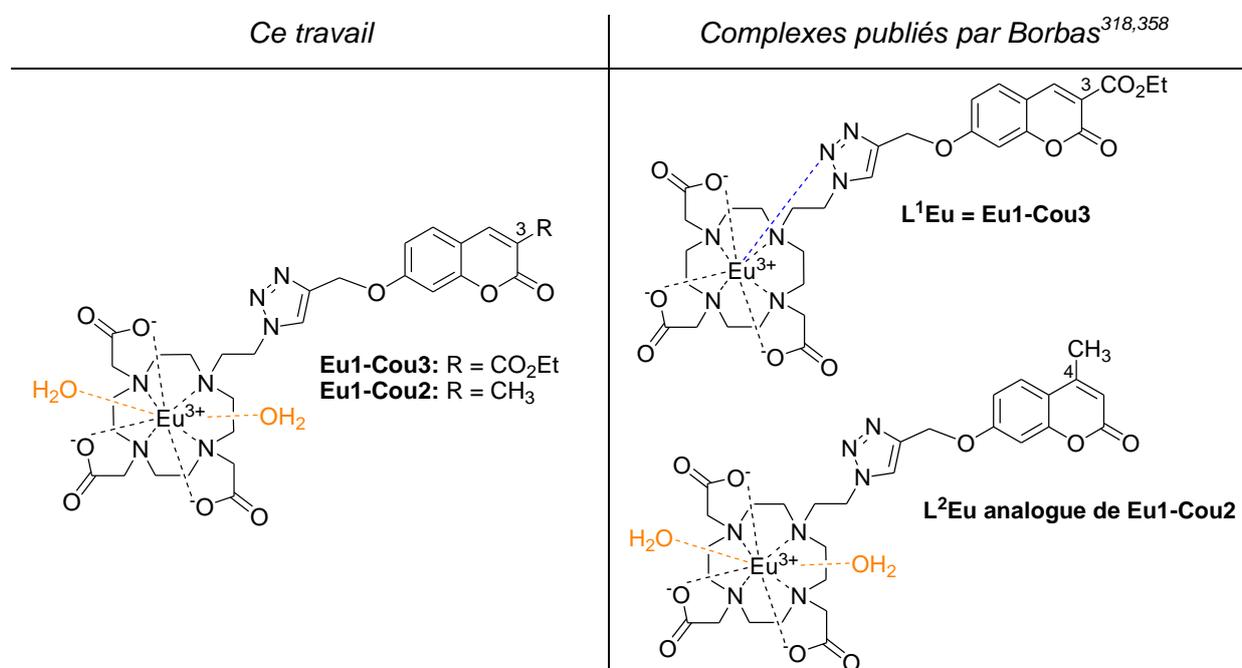


Figure 48: Sondes coumariniques synthétisées vs sondes analogues de Borbas^{318,358}

Le premier complexe **L¹Eu** décrit par Borbas a une structure qui diffère de celle de **Eu1-Cou3** par le nombre de molécules d'eau coordonnées à Eu^{3+} .³⁵⁸ L'étude comparée des paramètres photophysiques relatives à ces structures est rapportée dans le **Tableau 19**.

Entrée	Complexe	Φ_F [%]	Φ_{LLn} [%]	τ_H^{TA} [ms]	τ_D^{TA} [ms]	q (+/- 0.1)
1	Eu1-Cou3 - Tris	38	0.44 ^[a]	0.50	1.65	1.37
2	Eu1-Cou3 - Hepes	nd	nd	0.48	1.75	1.51
3	L ¹ Eu - Hepes ^[c]	37	1.08 ^[b]	1.23	3.50	0.33

Tris = Tampon Tris 50 mM pH 7.4 ; **Hepes** = Tampon Hepes 100 mM pH 7

Standards utilisés : [a] $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ ($\Phi = 4\%$ dans l'eau aérée) ; [b] $\text{Cs}_3\text{Eu}(\text{DPA})_3$ ($\Phi = 24\%$ dans H_2O) ; [c] à partir d'une solution mère de complexe L^1Eu dans le DMSO.

Tableau 19: Etude comparée des paramètres photophysiques de Eu1-Cou3 vs L¹Eu.³⁵⁸

L'analyse des données du **Tableau 19** permet de formuler les remarques suivantes:

- les valeurs des rendements quantiques de fluorescence Φ_F centrée sur le ligand sont comparables (entrée 1 vs 3, **Tableau 19**),

- les propriétés de luminescence centrée sur l'ion Eu^{3+} (Φ_{LLn} , τ_{H} et τ_{D}) rapportées par l'équipe de Borbas sont bien supérieures aux nôtres (entrée 1 vs 3, **Tableau 19**). Ce résultat est plutôt surprenant, il implique une participation du noyau triazole dans la coordination de l'ion Eu^{3+} résultant de l'absence de molécules d'eau coordonnées au complexe L^1Eu ($q = 0.33$). Nous avons tenté de reproduire les résultats de Borbas en travaillant dans le même tampon (Hepes). Mais nous n'avons obtenu qu'une confirmation de nos résultats (entrée 2, **Tableau 19**). Compte tenu de l'ensemble des données disponibles, nous avons pensé que la divergence de nos résultats pourrait être due d'une part, à l'utilisation d'un standard différent ($\text{Cs}_3\text{Eu}(\text{DPA})_3$) pour la mesure du rendement quantique et d'autre part, à l'utilisation excessive par les auteurs de DMSO comme solvant. En effet, il est établi que les solvants oxygénés DMSO sont susceptibles de se lier à l'ion lanthanide "en lieu et place" des molécules d'eau".³⁶³

Concernant le deuxième complexe L^2Eu décrit très récemment par Borbas,³¹⁸ il a une structure analogue à **Eu1-Cou2**. La seule différence réside dans la position du substituant méthyle sur la coumarine : il est en position 4 dans L^2Eu , et 3 dans ce travail. L'étude comparée des paramètres photophysiques relative à ces structures est rapportée dans le **Tableau 20**. On peut remarquer que les caractéristiques photophysiques de luminescence centrées sur l'ion Eu^{3+} sont cette fois-ci en tout point comparables. D'une part, nous observons des durées de vies d'émission τ_{H} (0.46 vs 0.45 ms) et τ_{D} (1.74 vs 1.80 ms) ayant des valeurs similaires dans 2 tampons et conduisent ainsi à un nombre similaire de molécules d'eau coordonnées ($q \sim 2$). D'autre part, les rendements quantiques, mesurés par rapport à deux standards différents, présentent également des valeurs comparables.

Complexes	Φ_{F} [%]	Φ_{LLn} [%]	$\tau_{\text{H}}^{\text{TA}}$ [ms]	$\tau_{\text{D}}^{\text{TA}}$ [ms]	q (+/- 0.1)
Eu1-Cou2 - Tris	33.3	0.42 ^[a]	0.46	1.74	1.62
L²Eu - Hepes	18.7	0.57 ^[b]	0.45	1.80	1.7

Tris = Tampon Tris 50 mM pH 7.4 ; **Hepes** = Tampon Hepes 100 mM pH 7

Standards utilisés: [a] $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ ($\Phi = 4\%$ dans l'eau aérée) ; [b] Sulfate de quinine ($\Phi = 54.3\%$ H_2SO_4 1 N).

Tableau 20: Etude comparée des paramètres photophysiques de Eu1-Cou2 vs L²Eu.

³⁶³ Dissanayake, P. *et al.* *ACS Catal.* **2011**, *1*, 1203.

III.5. QUANTIFICATION DU PROCESSUS A.TE.E

La **Figure 49** illustre les différents phénomènes énergétiques impliqués dans le processus A.TE.E intervenant dans les complexes lanthanidiques.

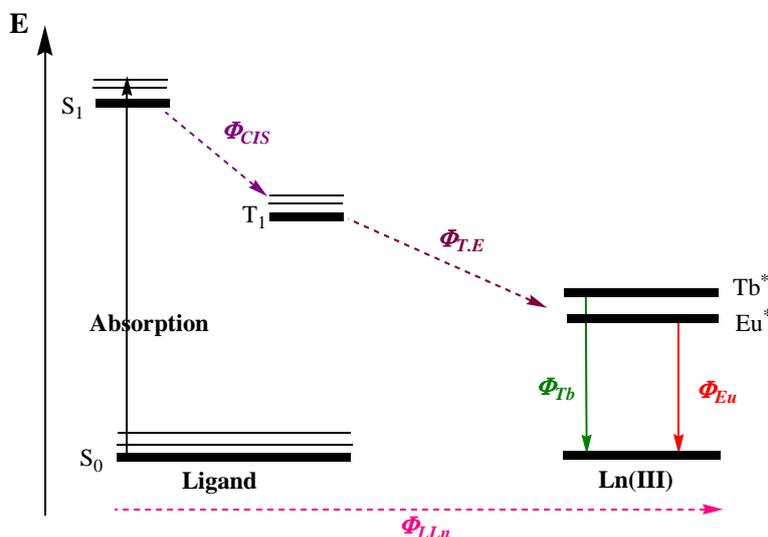


Figure 49: Phénomènes énergétiques impliqués dans le processus A.TE.E

Le rendement quantique global d'un complexe de lanthanide désigné par Φ_{LLn} est le produit **(VI)** des efficacités des différents processus intervenant dans le processus A.TE.E: la conversion inter-système Φ_{CIS} , le transfert d'énergie état triplet-état émissif Φ_{TE} et le processus de luminescence à partir de l'état émissif de l'ion Φ_{Ln} :

$$\Phi_{LLn} = \Phi_{CIS} \cdot \Phi_{TE} \cdot \Phi_{Ln} \quad \text{(VI)}$$

Ce rendement quantique global a été estimé pour toutes les sondes élaborées d'une manière indirecte par comparaison avec deux standards (cf. paragraphe III.3, page 149). Les rendements quantiques Φ_{Ln} de luminescence des ions Eu^{3+} et Tb^{3+} peuvent être calculés à partir de l'équation **(VII)** établie par Sabbatini *et al.*³⁶⁷

$$\Phi_{Ln} = \frac{\tau_H^{TA}}{\tau_D^{77K}} \quad \text{(VII)}$$

Ces deux équations permettent d'accéder au produit $\Phi_{CIS} \Phi_{TE}$ comme indiqué dans le **Tableau 21**.

Sondes	Φ_{LLn} [%]	Φ_{Ln} [%]	$\Phi_{CIS} \Phi_{TE}$ [%]
Eu1-Cou1	0.21	18	0.011
Eu1-Cou2	0.42	25	0.017
Eu1-Cou3	0.44	22	0.02
Tb1-Qui1	1.02	31	0.033

Tableau 21: Rendements quantiques globaux Φ_{LLn} , d'émission intrinsèques du lanthanide Φ_{Ln} et efficacité du produit $\Phi_{CIS} \Phi_{TE}$.

Le processus d'émission de luminescence intrinsèque de l'ion Ln Φ_{Ln} s'effectue avec des efficacités comparables comprises entre 18% et 31% pour l'ensemble des sondes. Comme nous l'avons vu précédemment, la désactivation radiative de l'ion Ln³⁺ au sein de ces sondes est principalement affectée par le processus de désactivation non radiative lié aux vibreurs O-H des molécules d'eau résiduelle présentes dans la première sphère de coordination de l'ion.

On constate toutefois que le processus A.TE.E des sondes est principalement affecté par l'étape de transfert d'énergie chromophore-métal, représentée ici par le produit des rendements quantiques $\Phi_{CIS} \Phi_{TE}$, qui s'effectue avec des efficacités comprises entre 0.011-0.033%. Ce résultat peut être dû soit à un mauvais appariement énergétique entre l'état triplet du chromophore et l'état excité de l'ion lanthanidique, soit à une distance trop longue entre le chromophore et l'ion lanthanidique empêchant un bon transfert d'énergie.

Pour évaluer la compatibilité énergétique entre l'état triplet du chromophore et l'état excité de l'ion lanthanidique, nous avons estimé la différence d'énergie ΔE entre ces deux états : $\Delta E [\text{cm}^{-1}] = E(^3\pi\pi^*) - E(\text{Ln}^*)$ (VIII).

La valeur ΔE permet de se prononcer sur l'efficacité du transfert d'énergie. En effet, une étude exhaustive réalisée par Latva *et al.*³⁶⁴ sur des ions Tb³⁺ et Eu³⁺ chélatés par 41 différents types de ligands, a montré que le facteur le plus important conditionnant l'obtention d'un transfert d'énergie efficace est cette différence d'énergie ΔE . Les auteurs aboutissent à la conclusion que dans le cas du terbium, lorsque ΔE est inférieure à 1850 cm⁻¹, le rendement quantique de luminescence est faible en raison d'un transfert d'énergie en retour de l'état excité du Tb³⁺ vers l'état triplet du ligand. Li *et al.*³³⁶ situent la valeur optimale de ΔE aux alentours de 2900 cm⁻¹ dans le cas de l'ion Europium.

³⁶⁴ Latva, M. *et al.* *J. Lumin.* **1997**, 75, 149.

Les valeurs de $E(^3\pi\pi^*)$ sont estimées en considérant les paramètres de phosphorescence des sondes homologues à base d'ion lanthane(III) (**La1-Cou1**, **La1-Cou2**, **La1-Cou3** et **La1-Qui1**) car dans ce cas, il y a absence du phénomène de transfert d'énergie (le lanthane ne disposant pas d'état émissif). Pour ce faire, les spectres de phosphorescence ont été enregistrés à 77K en temps résolu. L'émission de phosphorescence a lieu grâce à un croisement inter-système favorisé par la présence de l'atome lourd La. Sur la **Figure 50** sont représentés les spectres d'émission de phosphorescence obtenus dans le cas des sondes **La1-Cou1** et **La1-Qui1**. A noter que dans le cas des sondes **La1-Cou2** et **La1-Cou3**, nous n'avons malheureusement pas réussi à obtenir des spectres de phosphorescence exploitables à 77K.

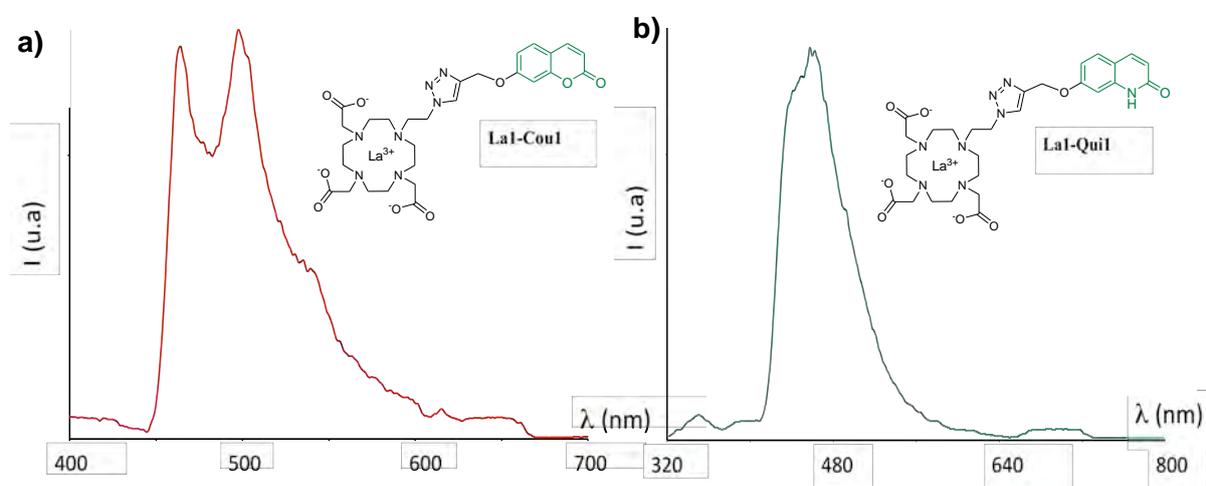


Figure 50: Spectres d'émission de phosphorescence à 77K de: a) La1-Cou1 ; b) La1-Qui1.

Les niveaux énergétiques des états triplets excités $E(^3\pi\pi^*)$ de la coumarine et de la quinolone sont estimés à partir de la bande d'émission ou de l'épaule de plus courte longueur d'onde de phosphorescence.

Les niveaux énergétiques $E(Ln^*)$ des états excités des ions Eu^{3+} et Tb^{3+} sont connus et se situent à 17000 cm^{-1} et 20400 cm^{-1} , respectivement.²⁹⁸

A la lumière de ces données, nous avons pu estimer les valeurs des écarts énergétiques ΔE pour les deux complexes **Eu1-Cou1** et **Tb1-Qui1** (**Tableau 22**). Les écarts obtenus, supérieurs à la valeur limite 1850 cm^{-1} suggérée dans la littérature³⁶⁷ laissent supposer que le faible transfert d'énergie (A.T.E.E) observé n'est pas dû à un mauvais appariement entre les niveaux d'énergie de l'état triplet du chromophore et l'état excité du lanthanide. On doit dans ces conditions envisager l'autre hypothèse, à savoir une distance excessive entre le

chromophore et l'ion Ln^{3+} induisant une faible efficacité dans le transfert d'énergie chromophore-Ln.

Sondes	$E(^3\pi\pi^*) [cm^{-1}]$	$E(\text{Ln}^*) [cm^{-1}]$	$\Delta E [cm^{-1}]$
Eu1-Cou1	21800	17000	4800
Tb1-Qui1	22700	20400	2300

Tableau 22: Valeurs des niveaux d'énergie des états excités $^1\pi\pi^*$, $^3\pi\pi^*$, énergie de résonance de Ln^{3+} et ΔE .

III.6. CONCLUSION

La détermination des paramètres photophysiques des sondes élaborées a montré que les durées de vie d'émission de luminescence sont longues ce qui permet d'envisager leur exploitation en tant que sondes photoactivables pour l'imagerie biologique. Cependant, les rendements quantiques de luminescence sont jugés faibles bien que comparables à ceux mentionnés dans la littérature pour des sondes analogues.^{314,318}

L'évaluation des niveaux d'énergie des états excités triplet $^3\pi\pi^*$ du chromophore a montré que la différence énergétique de ces niveaux est compatible avec un bon transfert d'énergie. Par conséquent, les faibles valeurs estimées des rendements quantiques peuvent être dues, i) à une trop longue distance entre le chromophore et l'ion lanthanidique et/ou, ii) à la présence de molécules d'eau dans la sphère de coordination du métal.

Compte tenu de ces résultats, nous avons envisagé de procéder à des essais d'optimisations de la sonde **Eu1-Cinn1** car celle-ci répond, comme on l'a vu précédemment, favorablement aux tests de photocyclisation.

IV. OPTIMISATION DE LA SONDE PHOTOACTIVABLE Eu1-Cinn1

En vue d'améliorer les performances photophysiques de la forme photoactivée de **Eu1-Cinn1**, nous avons procédé aux modifications structurales suivantes :

- nous avons cherché à raccourcir le bras liant l'espaceur au complexe, en vue d'impliquer un azote du triazole dans la coordination de l'ion Eu^{3+} . Ceci pourrait améliorer

l'efficacité du processus d'émission de l'ion Ln^{3+} en réduisant le nombre de molécules d'eau susceptibles de se coordiner à l'ion (**Schéma 122**),

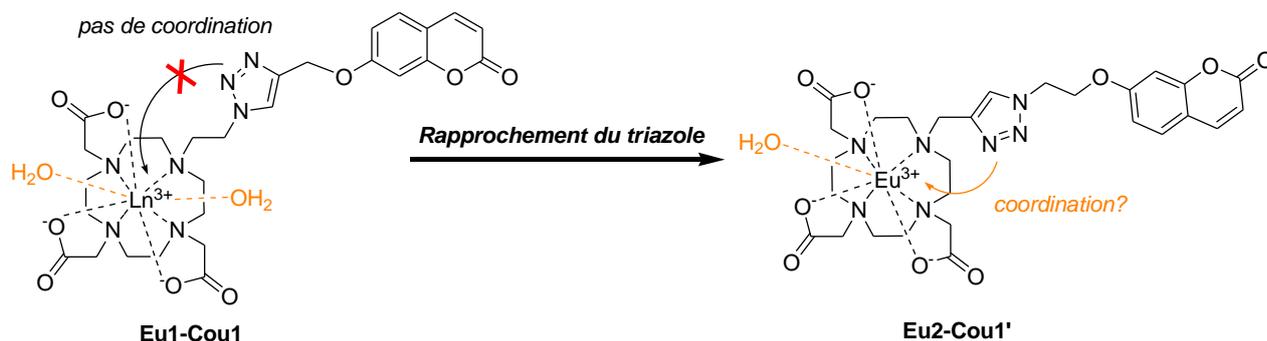


Schéma 122: Modification structurale adoptée pour impliquer le motif triazole dans la coordination de l'ion Ln^{3+} .

- nous avons envisagé également une modification structurale permettant un rapprochement de l'antenne par rapport au complexe afin d'obtenir un transfert d'énergie plus efficace (**Schéma 123**).

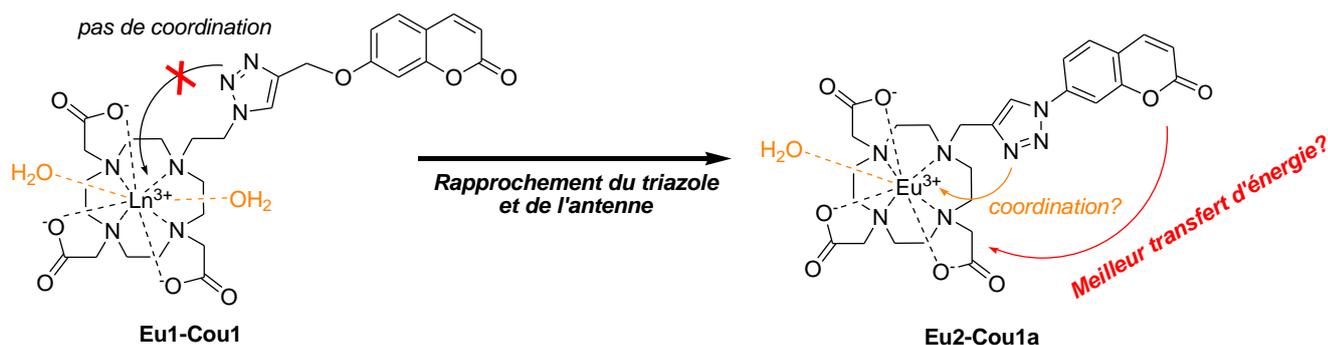


Schéma 123: Raccourcissement de la distance antenne-complexe.

IV.1. PREPARATION ET CARACTERISATION DE SONDAS PHOTOACTIVABLES $\text{Ln}2\text{-Cinn}1'$ ET PHOTOACTIVES $\text{Ln}2\text{-Cou}1'$ ET $\text{Ln}2\text{-Cou}1\text{a}$ ($\text{Ln} = \text{Eu}, \text{La}$)

Afin d'impliquer un des atomes d'azote du triazole dans la coordination de l'ion Ln^{3+} , nous avons envisagé la synthèse d'une part, de complexes lanthanidiques fonctionnalisés par un bras propargyle **Ln2** ($\text{Ln} = \text{Eu}, \text{La}$), et d'autre part d'un motif coumarine substitué par un bras azoture **Cou1'** (**Schéma 124a**). Un motif coumarine directement substitué par une fonction azoture **Cou1a** a été également envisagé afin de procéder à la modification structurale permettant le rapprochement de l'antenne du complexe lanthanidique (**Schéma 124b**). L'assemblage de ces différentes entités nous a conduit à l'élaboration des deux nouvelles sondes lanthanidiques **Ln2-Cou1'** et **Ln2-Cou1a**.

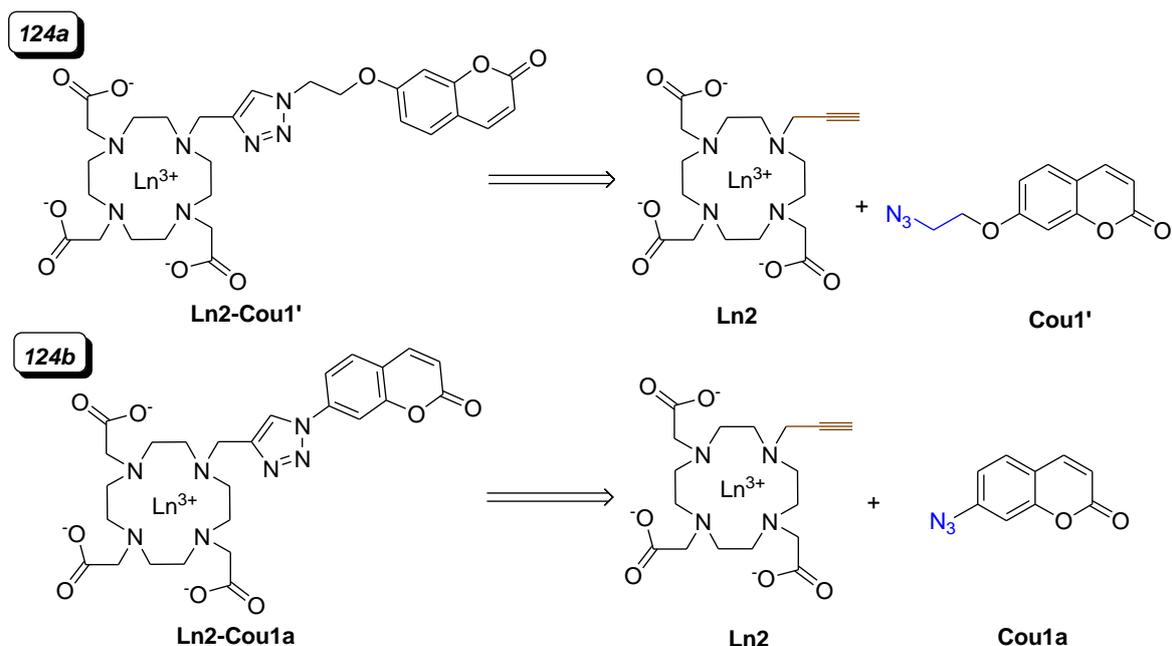


Schéma 124: Rétrosynthèse des sondes Ln2-Cou1' et Ln2-Cou1a, (Ln = Eu, La).

IV.1.1. Synthèse des complexes lanthanidiques DO3A fonctionnalisés par un bras propargyle Ln2 (Ln = Eu, La)

Comme point de départ, on introduit le bras propargyle sur l'amine libre du ligand **DO3A-t-Bu** (**3a**) synthétisé précédemment. Cette première étape de *N*-propargylation a été réalisée dans l'acétonitrile en présence de bromure de propargyle comme agent alkylant et de carbonate de potassium comme base de réaction (**Schéma 125**). Le produit **16** souhaité a été isolé avec un rendement de 68%. La déprotection des fonctions carboxylates dans un mélange dichlorométhane / TFA (1:1) a conduit ensuite au triacide (**16a**) de manière quantitative. L'étape finale conduisant aux complexes propargylés (**La2** et **Eu2**) est conduite comme précédemment en utilisant des chlorures de lanthanide (La, Eu) dans l'isopropanol. Notons que cette méthode de préparation de complexes de lanthanide propargylés a été décrite pour la première fois par l'équipe de Faulkner.³³⁴

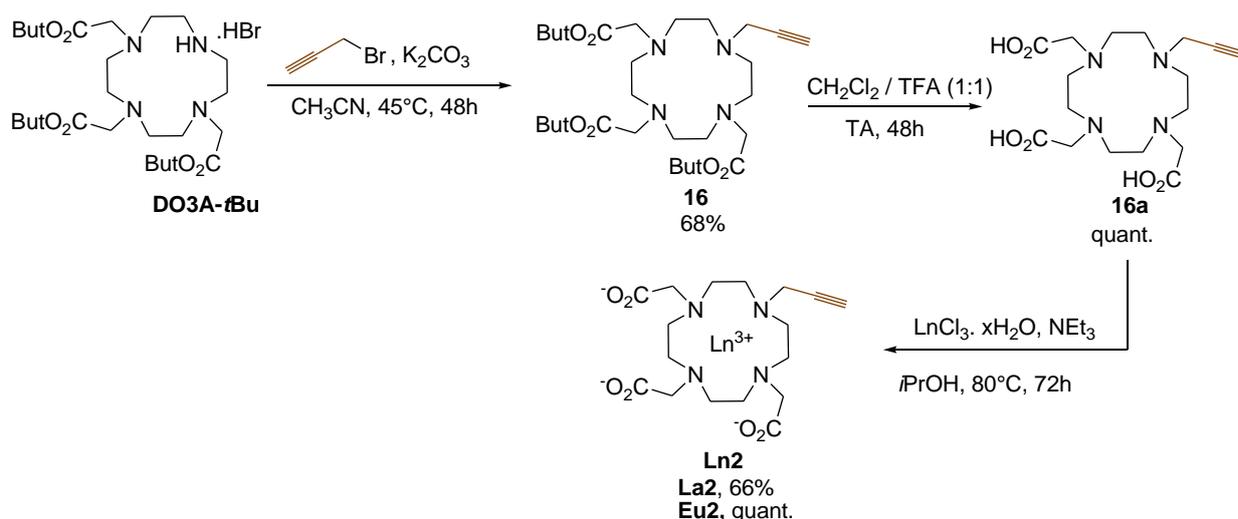


Schéma 125: Synthèse des complexes de lanthanides Ln2 portant la fonction propargyle.

IV.1.2. Synthèse des motifs Cinn1', Cou1' et Cou1a

- Synthèse de Cinn1' et de Cou1'

La préparation du motif **Cinn1'** est réalisée en 2 étapes selon le **Schéma 126**. La mono-*O*-alkylation du salicylaldéhyde par le 1-azido-2-bromoéthane permet tout d'abord d'isoler le dérivé **1a'** après purification par chromatographie sur colonne de silice avec un rendement de 28%. **Cinn1'** est finalement préparé *via* une réaction de Wittig impliquant **17** et un ylure de phosphonium stabilisé, pour fournir **Cinn1'** avec un excellent rendement de 94%.

Remarque: Le faible rendement (28%) de la mono-*O*-alkylation est dû à la formation du sous-produit relatif à l'alkylation des groupes hydroxyles du salicylaldéhyde.

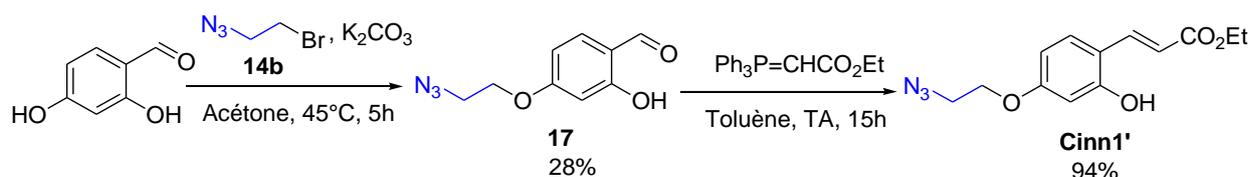


Schéma 126: Préparation du dérivé cinnamique avec le bras azide Cinn1'.

Par ailleurs, la synthèse de la coumarine correspondante **Cou1'** a également été réalisée par une réaction d'alkylation similaire entre le 1-azido-2-bromoéthane et la 7-hydroxycoumarine (**Schéma 127**). Le produit attendu a été obtenu après purification par chromatographie sur colonne de silice avec un rendement de 55%.

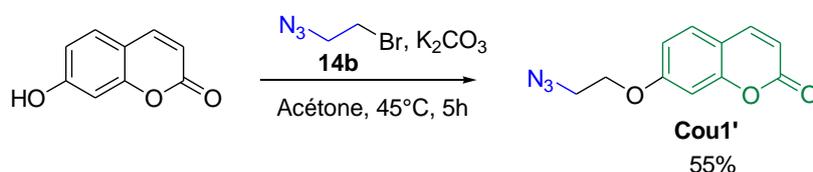


Schéma 127: Synthèse de la coumarine Cou1' à partir de la 7-hydroxycoumarine.

- Synthèse de Cou1a

En ce qui concerne la préparation de la 7-azidocoumarine **Cou1a**, elle s'est déroulée en trois étapes (**Schéma 128**).³⁶⁵ La séquence démarre par la O-alkylation de la 7-hydroxycoumarine à l'aide du 2-bromopropanamide **18** conduisant à la formation de l'amide intermédiaire **19**, qui est alors converti en 7-aminocoumarine **19a** via un réarrangement de Smiles.³⁶⁶ **19a** est finalement converti en **Cou1a** via une séquence de deux étapes consistant en une diazotation suivie d'une réaction de substitution nucléophile aromatique de type Sandmeyer.³⁶⁷

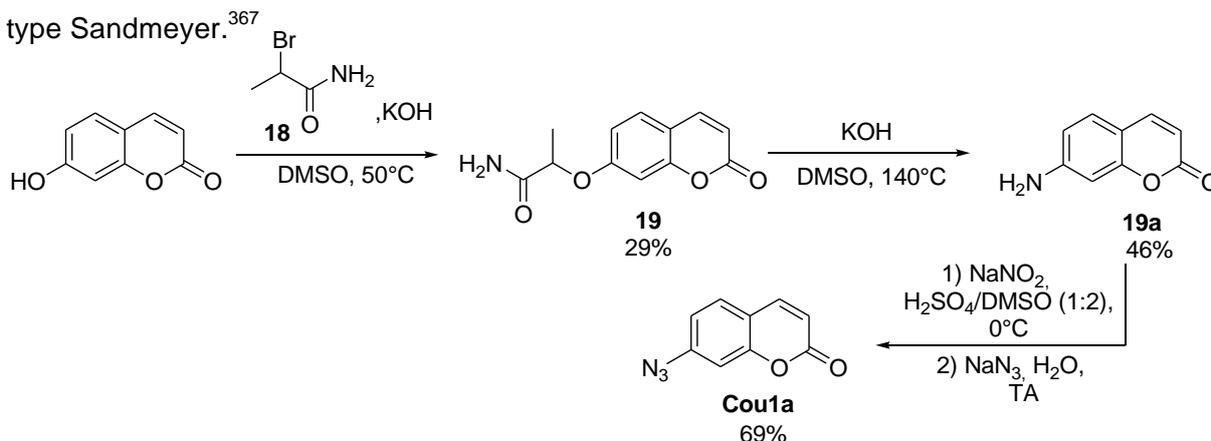


Schéma 128: Synthèse de la 7-azidocoumarine Cou1a.

IV.1.3. Réaction CuAAC: sondes photoactivables Ln2-Cinn1' et photoactivées Ln2-Cou1a et Ln2-Cou1' (Ln = Eu, La)

La synthèse des sondes **Ln2-Cinn1'** et **Ln2-Cou1'** a été réalisée en appliquant les conditions de CuAAC utilisées auparavant (**Schéma 129**). Les formes cinnamiques sont isolées après purification par chromatographie sur colonne de silice avec un rendement de 36% pour **La2-Cinn1'** et de 63% pour **Eu2-Cinn1'**. Les sondes coumariniques ont été obtenues avec des rendements plus faibles: 19% pour **La2-Cou1'** et 27% pour **Eu2-Cou1'**. Ces faibles rendements sont dus à leur polarité élevée rendant leur purification par chromatographie plus difficile.

³⁶⁵ Yu, J. *et al. Synlett* **2013**, 24, 1448.

³⁶⁶ Truce, W. E. *et al. Org. React.* **1970**, 18.

³⁶⁷ Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2942.

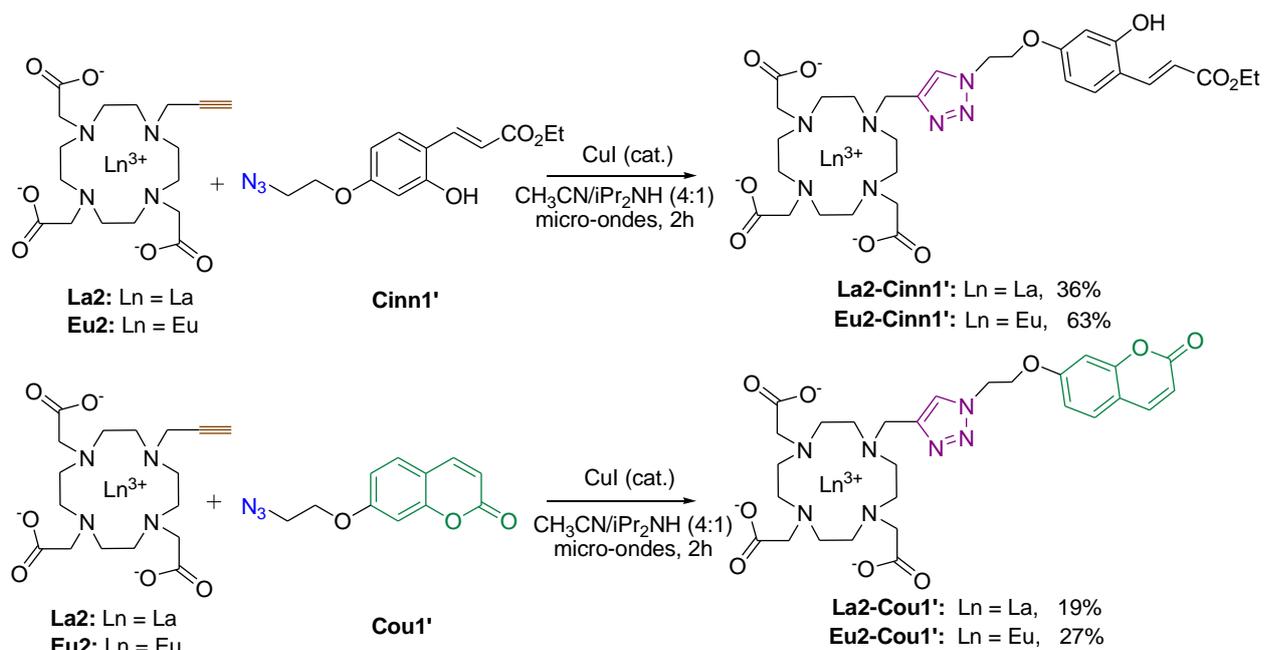


Schéma 129: Synthèse des sondes Ln2-Cinn1' et Ln2-Cou1'.

Pour clôturer l'optimisation de la structure de la sonde, nous avons aussi associé *via* une cycloaddition CuAAC la coumarine **Cou1a** au complexe de lanthanide propargylé **Ln2** (**Schéma 130**).

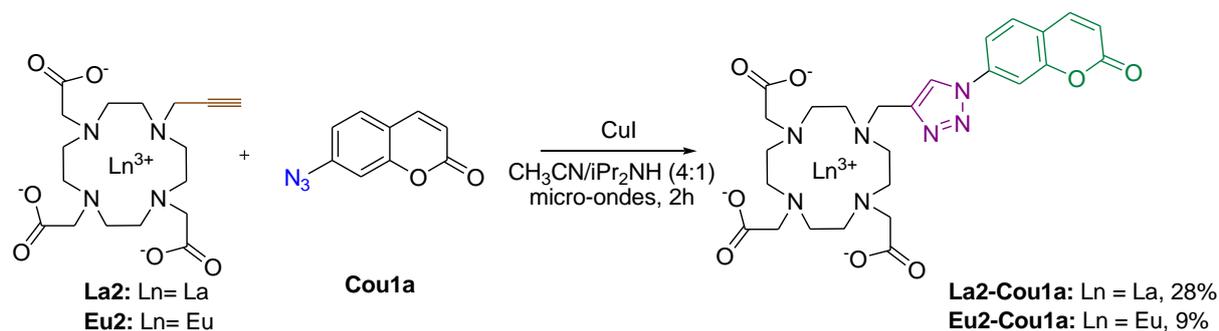


Schéma 130: Préparation de la sonde avec l'antenne et l'espaceur rapprochés du complexe.

La structure de la sonde **La2-Cou1a** a été confirmée par RMN ^1H (**Figure 51**). En effet, son spectre, comparé à celui de la sonde **La1-Cou1** (**Figure 33**) montre l'absence des pics à 4.76 et 4.46 ppm attribuables aux atomes d'hydrogène du groupement méthylène situés entre l'antenne et le noyau triazole.

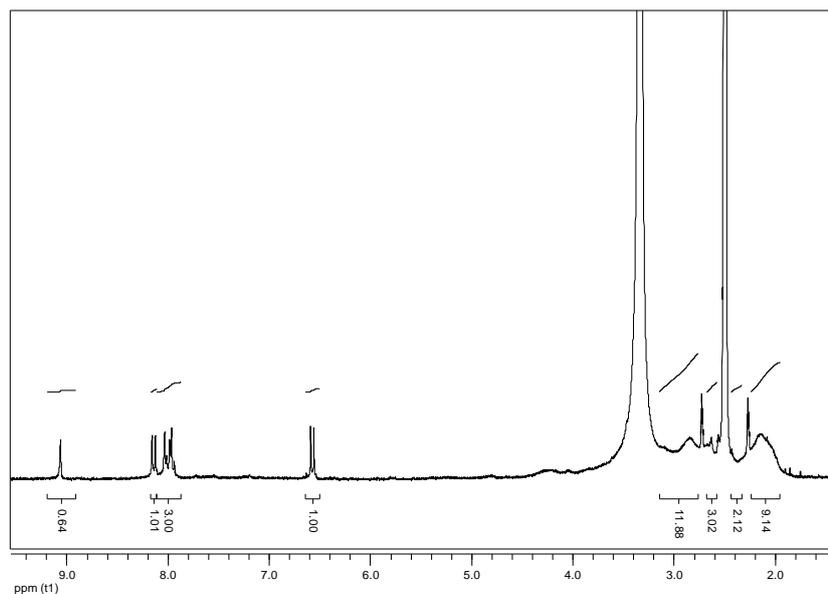
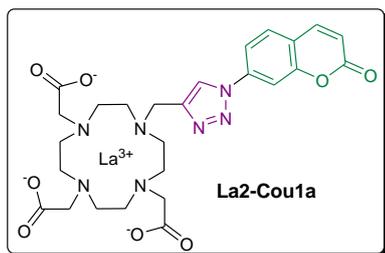


Figure 51: Spectre RMN ^1H de La2-Cou1a réalisé à 300 MHz dans le DMSO- d_6 .

Les essais de validation du concept OFF/ON pour toutes les sondes optimisées ont été réalisés, à la fois par un suivi analytique (HPLC et RMN ^1H) de la photocyclisation des formes cinnamiques, et par des mesures photophysiques.

IV.1.4. Etude de la photocyclisation de la sonde Eu2-Cinn1'

Comme pour les premières sondes synthétisées, nous avons réalisé l'étude de la photoconversion de la sonde **Ln2-Cinn1'** (Ln = Eu, La) par un suivi HPLC en irradiant à 365 nm des solutions de complexes d'euprium et de lanthane (**Schéma 131**).

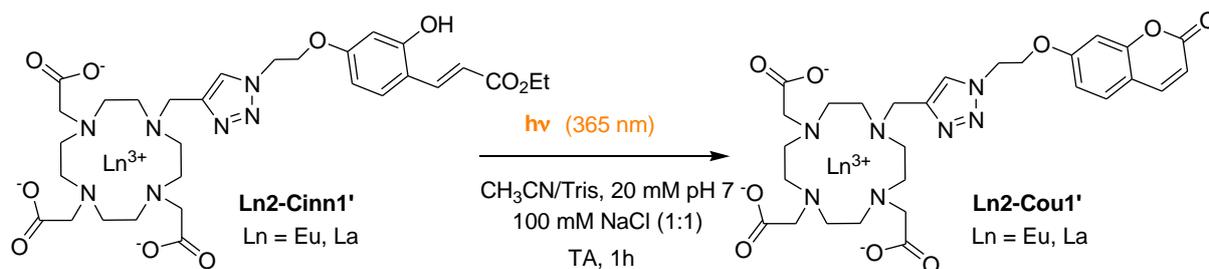


Schéma 131: Photoconversion des sondes Ln2-Cinn1' à 365 nm.

Le suivi de cette photoconversion de la sonde **Eu2-Cinn1'** à 365 nm par HPLC a donné lieu aux chromatogrammes représentés sur la **Figure 52**.

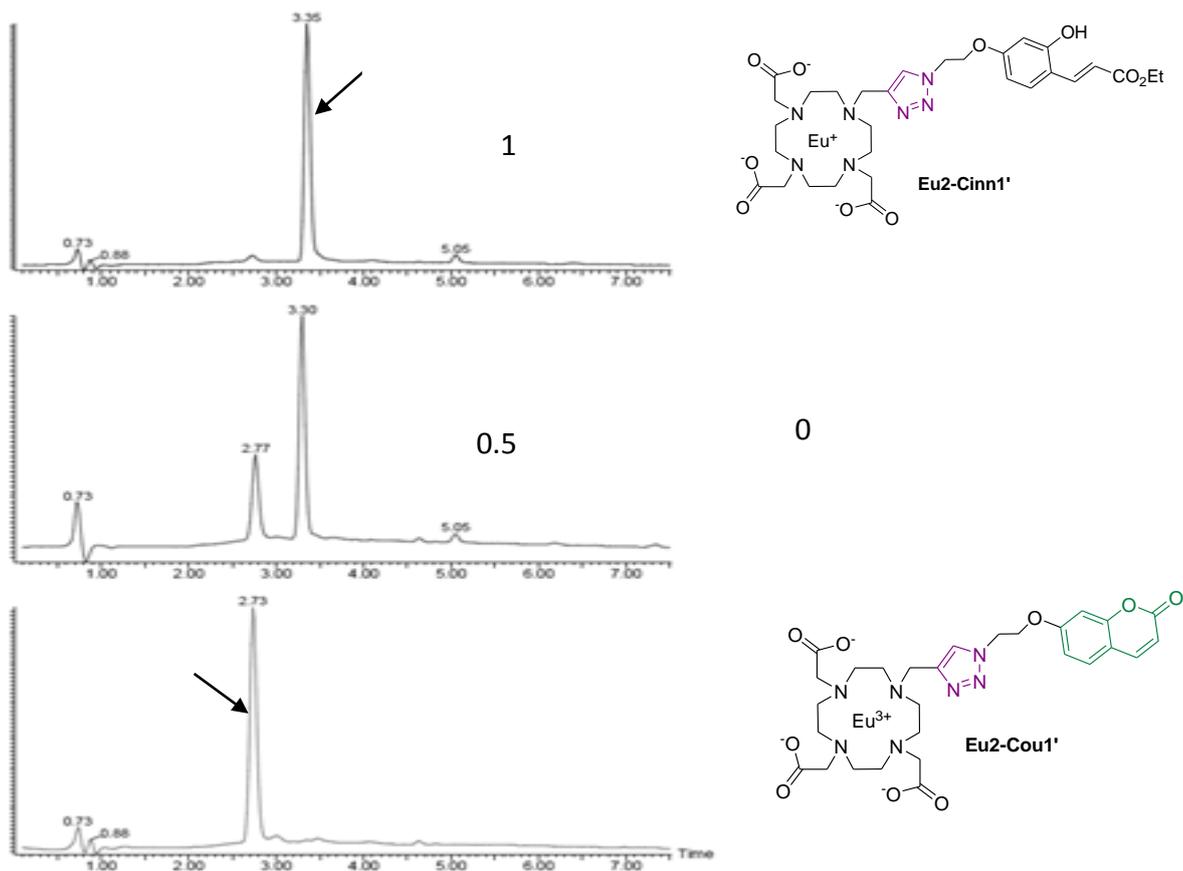


Figure 52: Suivi HPLC de la photocyclisation de la sonde *Eu2-Cinn1'*

L'examen des chromatogrammes obtenus montre que dans ce cas, la photoconversion est achevée en un temps comparable à celui de la sonde initiale **Eu1-Cinn1** (une heure) sans formation de produit secondaire. On peut aussi remarquer que les temps de rétention des sondes avec un triazole rapproché **Ln2-Cou1'** sont comparables à ceux des sondes initiales **Ln1-Cou1** (3.43 et 2.93 vs 3.35 et 2.73 min).

L'analyse par RMN ^1H de la sonde **La2-Cou1'** confirme la cyclisation du motif cinnamique par la disparition des signaux relatifs à l'ester diéthylique ainsi que par l'apparition du signal relatif au motif coumarinique.

IV.2. PROPRIETES PHOTOPHYSIQUES DES SONDES OPTIMISEES EU2-COU1A ET EU2-COU1' COMPAREES A EU1-COU1

Des mesures photophysiques ont été entreprises sur les sondes modifiées en vue, d'une part, de confirmer l'état OFF de la sonde photoactivable (**Eu2-Cinn1'**), et d'autre part, de comparer les performances photophysiques des sondes photoactivées correspondantes (**Eu2-Cou1'** et **Eu2-Cou1a**) à celles de la sonde initiale **Eu1-Cou1**. La **Figure 53** regroupe toutes les structures étudiées.

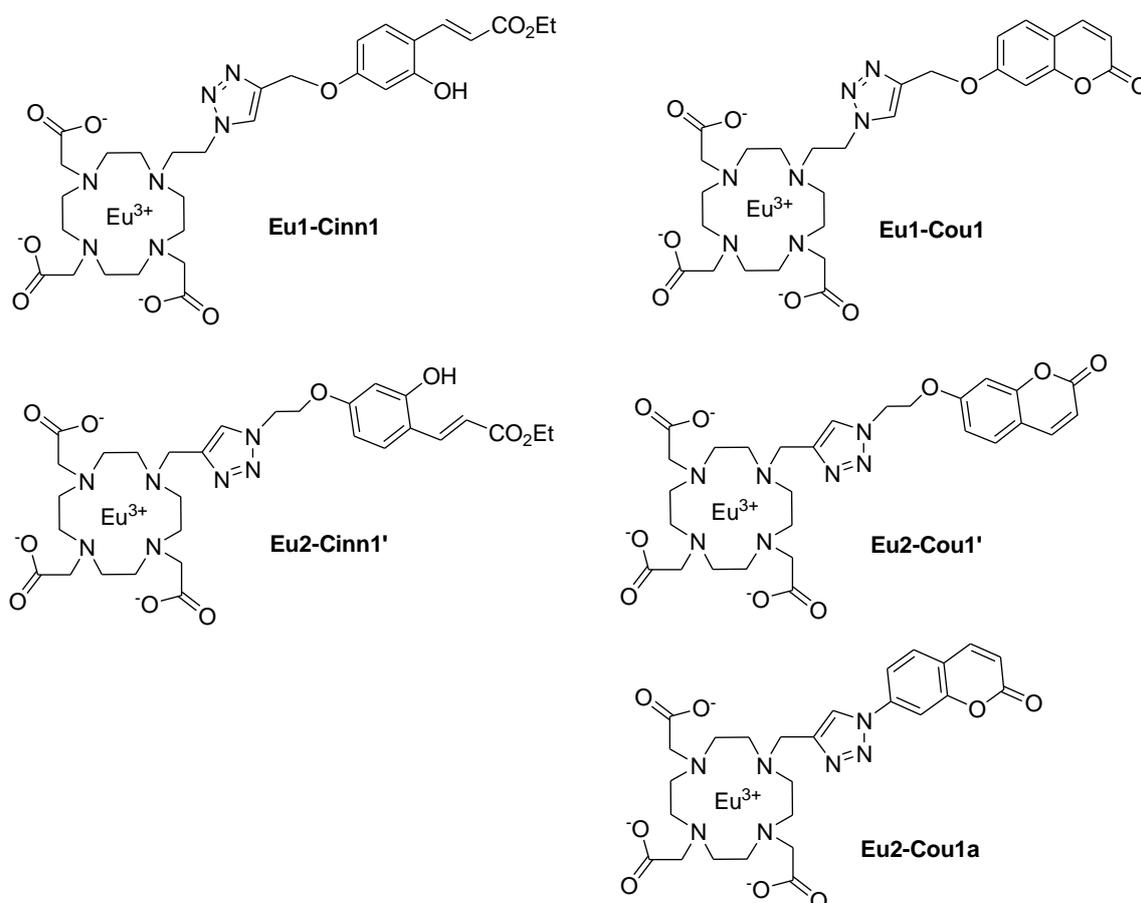


Figure 53: Structures des sondes initiales Eu1-Cinn1/Cou1 et modifiées Eu2-Cinn1'/Cou1' et Eu2-Cou1a.

IV.2.1. Propriétés d'absorption et de fluorescence

Le **Tableau 23** regroupe les propriétés d'absorption et de fluorescence des sondes initiales et modifiées.

Sondes	$\lambda_{abs} [nm] (\epsilon [M^{-1} \cdot cm^{-1}])$	$\lambda_{ex} [nm]$	$\lambda_{em} [nm]$	$\Phi_F [\%]$
Eu1-Cinn1	293 (8200), 327 (8700)	327	394	1.0
Eu1-Cou1	321 (7250)	321	394	17.2
Eu2-Cinn1'	293 (11000), 326 (12000)	326	400	0.5
Eu2-Cou1'	321 (4200)	321	392	8.9
Eu2-Cou1a	287 (9850), 318 (7750)	318	386	0.2

Tableau 23: Propriétés d'absorption et de fluorescence des sondes initiales et modifiées dans un mélange DMSO / tampon Tris (50 mM, pH 7.4, 20°C).

L'examen des données du **Tableau 23** permet de formuler les remarques suivantes :

- le raccourcissement de la distance entre l'antenne et le complexe ne modifie pas d'une façon significative les domaines des longueurs d'onde d'absorption et d'émission des nouvelles sondes élaborées.
- la sonde photoactivable modifiée **Eu2-Cinn1'** émet une fluorescence résiduelle, comme dans le cas de la sonde initiale **Eu1-Cinn1**. Le faible taux d'émission est aussi attribuable à la présence d'un faible pourcentage de forme photoactivée dans l'échantillon.
- les rendements quantiques de fluorescence des deux sondes coumariniques modifiées **Eu2-Cou1'** et **Eu2-Cou1a** sont moins élevés que celui de la sonde initiale **Eu1-Cou1**. Dans le cas de **Eu2-Cou1'** où la structure de l'antenne n'a pas été modifiée, on peut supposer que la diminution de fluorescence du motif coumarine (Φ_F passe de 17.2 à 8.9%) est probablement due à un meilleur transfert d'énergie vers l'ion Eu^{3+} . On peut également supposer la participation du noyau triazole à la coordination de l'ion Ln^{3+} induisant une géométrie favorable à un rapprochement de l'antenne coumarine et du complexe à base d'euporium.
- la sonde **Eu2-Cou1a** n'émet quasiment aucune fluorescence avec un Φ_F de 0.2%. Dans ce cas-là, il est probable que la perturbation électronique induite par l'introduction du noyau triazole dans la conjugaison du motif coumarine est responsable de cette diminution drastique au profit de la luminescence de l'ion Eu^{3+} comme on va le décrire dans le paragraphe suivant.

IV.2.2. Propriétés de luminescence

Les paramètres photophysiques des sondes coumariniques initiale **Eu1-Cou1** et optimisées **Eu2-Cou1'** et **Eu2-Cou1a** mesurés en temps résolu sont regroupés dans le **Tableau 24**.

Sondes	Φ_{LLn} [%]	τ_H^{TA} [ms]	τ_D^{TA} [ms]	q (+/- 0.1)
Eu1-Cou1	0.21	0.46	1.89	1.69
Eu2-Cou1'	0.34	0.66	2.22	0.82
Eu2-Cou1a	1.1	0.60	1.93	0.92

Tableau 24: Valeurs des durées de vie d'émission et nombre de molécules d'eau coordinées.

Les durées de vie d'émission τ_H^{TA} et τ_D^{TA} des sondes modifiées sont augmentées par rapport à celles de **Eu1-Cou1** et conduisent à une estimation pour q proche d'une seule molécule d'eau coordonnée à l'ion Eu^{3+} . Ce résultat est bien en accord avec notre hypothèse, à savoir la participation du noyau triazole dans la coordination de l'ion pour les structures **Eu2-Cou1'** et **Eu2-Cou1a** (Schéma 132).



Schéma 132: Coordination de l'azote de l'espaceur et diminution du nombre de molécules d'eau.

Le processus de désactivation non radiatif lié aux vibreurs O-H est atténué ce qui participe à l'amélioration du rendement quantique Φ_{LLn} mesuré dans le cas de ces deux nouvelles sondes. De plus, nous observons que l'amélioration de Φ_{LLn} est plus marquée dans le cas de **Eu2-Cou1a** (cinq fois plus important) ce qui suggère que le rapprochement antenne-complexe assure un meilleur transfert d'énergie dans le processus A.TE.E.

V. CONCLUSION

Au terme de cette étude consacrée à l'élaboration de sondes fluorescentes photoactivables, et à l'étude des paramètres qui conditionnent leurs performances photophysiques, on peut tirer les conclusions suivantes :

- des sondes *ortho*-hydroxy- et *ortho*-aminocinnamates, fluorescentes par photoactivation ont été conçues de façon modulaire et préparées par chimie click. La stratégie de synthèse adoptée a offert aux sondes élaborées un grand potentiel d'optimisation,
- des mesures de fluorescence et de phosphorescence centrée sur le ligand, ainsi que des mesures de luminescence centrée sur l'ion Eu^{3+} ou Tb^{3+} au sein de ces sondes, ont permis d'examiner dans le détail leurs paramètres photophysiques,
- bien que respectant le concept OFF/ON exigé pour des applications en bioimagerie de fluorescence, les sondes initialement préparées souffrent d'un inconvénient majeur, à savoir de faibles rendements quantiques,
- des modifications structurales ont alors été apportées aux sondes coumariniques en vue d'améliorer leurs propriétés photophysiques à savoir: i) la diminution de la distance entre l'espaceur et le complexe de lanthanide, cette démarche ayant permis l'établissement d'une coordination entre le noyau triazole et l'ion lanthanide afin d'induire une diminution du nombre de molécules d'eau coordonnées et ainsi d'améliorer la luminescence de l'ion Ln, et ii) l'introduction du noyau triazole directement en position 6 du motif coumarine a permis un rapprochement de l'antenne du complexe tout en conservant l'effet bénéfique de la participation du noyau triazole à la coordination de l'ion Ln^{3+} . Cette démarche a permis d'améliorer le transfert d'énergie de la coumarine vers l'ion métallique et d'augmenter le rendement quantique de luminescence par un facteur de cinq. Ces modifications structurales ont bien conduit à des sondes plus performantes laissant envisager leur application dans le domaine de l'imagerie biologique.

CONCLUSION GENERALE
&
PERSPECTIVES

Ce travail de thèse visant la conception, la mise en œuvre et l'exploitation de dérivés cinnamiques *ortho*-substitués est constitué de deux parties faisant l'objet de:

- la mise au point d'une méthodologie de synthèse de différents dérivés cinnamiques *ortho*-substitués et leur conversion en divers hétérocycles d'intérêt tels que coumarines, indoles, quinoléines et quinolones.
- la conception, la synthèse et la photoactivation de sondes luminescentes lanthanidiques à motif cinnamique *ortho*-substitué destinées à l'exploration par fluorescence du milieu biologique.

Tous les dérivés cinnamiques mis en œuvre dans le cadre de ce travail ont été préparés à partir de benzaldéhydes commerciaux en mettant en œuvre la réaction de Wittig ou de Knoevenagel. Les produits obtenus ont été caractérisés par RMN ¹H, RMN ¹³C, spectrométrie de masse, LC/MS, IR, et par leurs points de fusion.

Dans la première partie de ce travail, des essais de trifluorométhylation par voie catalytique, réalisés sur les dérivés cinnamiques préparés, ont provoqué leur cyclisation directe pour conduire à neuf coumarines et trois quinolones 3-trifluorométhylées. L'étude du mécanisme de la réaction de trifluorométhylation a permis de montrer qu'il est radicalaire.

Dans le même esprit, des essais de photocyclisation de dérivés *ortho*-azidocinnamiques ont permis d'obtenir des indoles et des quinoléines. Nous avons montré que dans un solvant aprotique il se forme un intermédiaire du type nitrène dont la photocyclisation conduit exclusivement à des indoles. Par contre en milieu protique, il se forme un intermédiaire du type nitrénium qui favorise la formation de quinoléine.

Dans la deuxième partie, consacrée essentiellement à l'exploitation des propriétés photophysiques des dérivés cinnamiques *ortho*-substitués, nous avons conçu et élaboré des sondes lanthanidiques à base de dérivés cinnamiques présentant la propriété d'être luminescentes par photoactivation. La structure de ces sondes est modulaire, constituée d'un complexe de lanthanide (Eu et Tb) assemblé par chimie click au dérivé cinnamique (antenne) par l'intermédiaire d'un espaceur du type triazole. Une étude exhaustive des paramètres photophysiques des sondes préparées a permis de valider le concept OFF/ON, mais a mis en évidence leurs faibles rendements quantiques de luminescence. En conséquence, nous avons procédé à des essais d'optimisations qui se sont finalement concrétisés par, d'une part, la réduction de la distance entre l'antenne et le complexe, et d'autre part, par l'implication du noyau triazole dans la sphère de coordination de l'ion lanthanidique. Les conséquences immédiates des modifications structurales apportées ont été illustrées par l'amélioration du transfert d'énergie de l'antenne vers l'ion lanthanidique et

la réduction du nombre de molécules d'eau coordinées. Concrètement, cette procédure a permis surtout d'augmenter le rendement quantique de luminescence.

Comme prolongement à ce travail, il serait intéressant de poursuivre les essais d'optimisation des sondes élaborées afin d'améliorer leurs propriétés photophysiques, plus particulièrement leurs rendements quantiques. Cet objectif pourrait être atteint en essayant de réduire davantage le nombre de molécules d'eau qui s'impliquent dans la sphère de coordination du complexe. Pour y arriver on doit surtout chercher à satisfaire la coordinence 9 de l'ion lanthanidique en greffant d'autres ligands du type bidentates capables d'établir des liaisons multiples avec l'ion. Des essais ont déjà été lancés en utilisant un ligand du type picolinate. Les résultats déjà obtenus sont très satisfaisants. Des essais d'optimisation des autres propriétés photophysiques des sondes élaborées pourraient être aussi envisagés en considérant des substitutions plus adéquates aussi bien sur le noyau aromatique que sur la double liaison de l'antenne.

Par ailleurs, on ne doit pas perdre de vue que ces sondes sont destinées à être exploitées pour l'imagerie biologique. Jusqu'à présent nous n'avons pas encore conduit des essais destinés à évaluer leur aptitude à reconnaître une protéine d'intérêt dans une cellule, et pour cause, elles ne sont pas encore équipées d'un motif de reconnaissance. Il serait donc impératif de chercher à greffer sur le complexe des groupements fonctionnels capables de se lier d'une manière covalente à la cible d'intérêt et d'évaluer ensuite les performances du marquage par exemple par réaction de la sonde avec un lysat cellulaire contenant une protéine connue.

Enfin, il serait particulièrement très intéressant, dans la perspective de l'exploitation de ces sondes photoactivables dans l'exploration du milieu biologique, de mener des essais d'excitation à deux photons afin de diviser par deux l'énergie d'excitation utilisée en régime monophotonique. Ceci permettrait de réduire les risques d'endommagement des tissus vivants et d'améliorer les propriétés de photoactivation de la florescence.

Bibliographie

- ¹ Kroon, P. A.; Williamson, G. Hydroxycinnamates in plants and food: current and future perspectives. *J. Sci. Food Agric.* **1999**, *79*, 355-361.
- ² Sova, M. Antioxidant and antimicrobial activities of cinnamic acid derivatives. *Mini Rev. Med. Chem.* **2012**, *12*, 749-767.
- ³ Guzman, J. D. Natural cinnamic acids, synthetic derivatives and hybrids with antimicrobial activity. *Molecules* **2014**, *19*, 19292-19349.
- ⁴ De, P.; Veau, D.; Bedos-Belval, F.; Chassaing, S.; Baltas, M. Cinnamic derivatives in tuberculosis. In understanding tuberculosis - new approaches to fighting against drug resistance; Cardona, P. J. (Ed.). *InTech Publishing: Rijeka, Croatia* **2012**, Chapter 15, 337-363.
- ⁵ De, P.; Baltas, M.; Bedos-Belval, F. Cinnamic acid derivatives as anticancer agents-a review. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 1672-1703.
- ⁶ Wiesner, J.; Mitsch, A.; Wißner, P.; Jomaa, H.; Schlitzer, M. Structure-activity relationships of novel anti-malarial agents. Part 2: cinnamic acid derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 423-424.
- ⁷ Tawata, S.; Taira, S.; Kobamoto, N.; Zhu, J.; Ishihara, M.; Toyama, S. Synthesis and antifungal activity of cinnamic acid esters. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1996**, *60*, 909-910.
- ⁸ Lapeyre, C.; Delomenède, M.; Bedos-Belval, F.; Duran, H.; Nègre-Salvayre, A.; Baltas, M. Design, synthesis, and evaluation of pharmacological properties of cinnamic derivatives as antiatherogenic agents. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 8115-8124.
- ⁹ Zhang, Y. D.; Hreha, R. D.; Jabbour, G. E.; Kippelen, B.; Peyghambarian N.; Marder, S. R. Photo-crosslinkable polymers as hole-transport materials for organic light-emit polymers as hole-transport materials for organic light-emitting diodes. *J. Mater. Chem.* **2002**, *12*, 1703-1708.
- ¹⁰ Lendlein, A.; Jiang, H.; Junger O.; Langer, R. Light induced shape-memory polymers. *Nature* **2005**, *434*, 879-882.
- ¹¹ Zuniga, C. A.; Barlow, S.; Marder S. R. Approaches to solution-processed multilayer organic light-emitting diodes based on cross-linking. *Chem. Mater.* **2011**, *23*, 658-681.
- ¹² Promkatkaew, M.; Suramitr, S.; Karpkird, T.; Wanichwecharungruang, S.; Ehara, M.; Hannongbua, S. Photophysical properties and photochemistry of substituted cinnamates and cinnamic acids for UVB blocking: effect of hydroxy, nitro, and fluoro substitutions at *ortho*, *meta*, and *para* positions. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2014**, *13*, 583-594.
- ¹³ Serpone, N.; Dondi, D.; Albini, A. Inorganic and organic UV filters: Their role and efficacy in sunscreens and suncare products. *Inorg. Chim. Acta.* **2007**, *360*, 794-802.
- ¹⁴ Huong, S. P.; Andrieu, V.; Reynier, J. P.; Rocher, E.; Fourneron, J. D. The photoisomerization of the sunscreen ethylhexyl *p*-methoxy cinnamate and its influence on the sun protection factor. *J. Photochem. Photobiol. A* **2007**, *186*, 65-70.
- ¹⁵ Mulinacci, N.; Prucher, D.; Peruzzi, M.; Romani, A.; Pinelli, P.; Giaccherini, C.; Vincieri, F. F. Commercial and laboratory extracts from artichoke leaves: estimation of caffeoyl esters and flavonoidic compounds content. *Pharm. Biomed. Anal.* **2004**, *34*, 349-357.
- ¹⁶ Petersen, M. ; Simmonds M. S. J. Molecules of interest – rosmarinic acid. *Phytochemistry* **2003**, *62*, 121-125.
- ¹⁷ Petersen, M. Cinnamic acid 4-hydroxylase from cell cultures of the hornwort *Anthoceros agrestis*. *Planta* **2003**, *217* (1), 96-101
- ¹⁸ Chung, M. J.; Walker, P. A.; Hogstrand, C. Dietary phenolic antioxydants, caffeic acid and Trolox, protect rainbow trout grill cells from nitric oxide-induced apoptosis. *Aquat. Toxicol.* **2006**, *80*, 321-328.
- ¹⁹ Barnes, C. C.; Smalley, M. K.; Manfredi, K. P.; Kindscher, K.; Loring, H.; Sheele, D. M. Characterization of an anti-tuberculosis resin glycoside from the prairie medicinal plant *Ipomoea leptophylla*. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66* (11), 1457-1462.

- ²⁰ Lamidey, A. M.; Fernon, L.; Pouységu, L.; Delattre, C.; Pardon, P.; Quideau, S. A convenient synthesis of the Echinacea-derived immunostimulator and HIV-1 integrase inhibitor (—)-(2*R*,3*R*)-chicoric acid. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 2328-2334.
- ²¹ Iwai, K.; Kishimoto, N.; Kakino, Y.; Mochida, K.; Fujita, T. *In vitro* antioxidative effects and Tyrosinase inhibitory activities of seven hydroxycinnamoyl derivatives in green coffee beans. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*, 4893-4898.
- ²² Quideau, S.; Deffieux, D.; Douat-Casassus, C.; Pouységu, L. Plant polyphenols: chemical properties, biological activities, and synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 586-621.
- ²³ Okuda, T.; Yoshida, T.; Hatano, T. In economic and medicinal plant research, Vol. 5, plants and traditional medicine (Eds.: H. S. Wagner, N. R. Farnsworth), Academic. Press London **1991**, 129-164.
- ²⁴ Okuda, T.; Yoshida, T.; Hatano, T. In plant polyphenols-synthesis properties, significance (Eds.: R. W. Hemingway, P. E. Laks), Plenum. New York **1992**, 539-569.
- ²⁵ Bloor, S. J. Deep blue anthocyanins from blue Dianella Berries. *Phytochemistry* **2001**, *58*, 923-927.
- ²⁶ Gonzalez, E.; Fougerousse, A.; Bouillard, R. Two diacylated malvidin glycosides from *Petunia hybrida* flowers. *Phytochemistry* **2001**, *58*, 1257-1262.
- ²⁷ Vanholme, R.; Demedts, B.; Morreel, K.; Ralph, J.; Boerjan, W. Lignin biosynthesis and structure. *Plant Physiol.* **2010**, *153*, 895-905.
- ²⁸ Sharma, P. Cinnamic acid derivatives: a new chapter of various pharmacological activities. *J. Chem. Pharm. Res.* **2011**, *3* (2), 403-423.
- ²⁹ Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. Wothers. *Chimie organique*, Ed: De Boeck, S. (2ème Edition), **2013**, France.
- ³⁰ Turner, A. D.; Pizzo, S. V.; Rozakis, G. W.; Porter, N. A. Photochemical activation of acylated α -thrombin. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1274-1275.
- ³¹ Gagey, N.; Neveu, P.; Benbrahim, C.; Goetz, B.; Aujard, I.; Baudin, J. B.; Jullien, L. Two-photon uncaging with fluorescence reporting: evaluation of the *o*-hydroxycinnamic platform. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9986-9998.
- ³² J. Speed, T.; McIntyre, J. P.; Thamattoor, D. M. Wittig reaction using a stabilized phosphorus ylid. An efficient and stereoselective synthesis of ethyl *trans*-cinnamate. *J. Chem. Educ.* **2004**, *81* (9), 1355-1356.
- ³³ Dippy, J. F. J.; Evans, R. M. The nature of the catalyst in the Perkin condensation. *J. Org. Chem.* **1950**, *15* (3), 451-456.
- ³⁴ Augustine, J. K.; Boodappa, C.; Venkatachaliah, S.; Mariappan, A. TiCl₄-mediated olefination of aldehydes with acetic acid and alkyl acetates: a stereoselective approach to (*E*)- α,β -unsaturated carboxylic acids and esters. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3503-3506.
- ³⁵ Hideshi, O.; Yoshihisa, T.; Shigeru, M. A process for the preparation of cinnamic acid esters. EP 0909751 A1, **1997**.
- ³⁶ Mobinikhaledi, A.; Foroughifar, N.; Fathinejad, J. H. Microwave-assisted synthesis of cinnamic acid derivatives in the presence of PPE and under solvent-free condition. *Metal-Organic and nano Metal Chemistry* **2008**, *38*, 428-430.
- ³⁷ Kolb, K. E.; Field, K. W.; Schatz, P. F. A one-step synthesis of cinnamic acids using malonic acid: The Verley-Doebner modification of the Knoevenagel condensation. *J. Chem. Educ.* **1990**, *67* (12), A304.
- ³⁸ Chiriac, C. I.; Tanasa, F.; Onciu, M. A new direct synthesis of cinnamic acids from aromatic aldehydes and aliphatic carboxylic acids in the presence of sodium borohydride. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3579-3580.
- ³⁹ Hajek, M.; Silhavy, P. Process for producing cinnamic acid from 1,1,1,3-tetrachloro-3-phenylpropane. *US Patent* 4806681A, **1989**.
- ⁴⁰ Weng, J.; Congmin, W.; Li, H.; Wang, Y. Novel quaternary ammonium ionic liquids and their use as dual solvent-catalysts in the hydrolytic reaction. *Green Chem.* **2006**, *8*, 96-99.
- ⁴¹ Heck, R. F.; Nolley, Jr. J. P. *Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides*. *J. Org. Chem.* **1972**, *37* (14), 2320-2322.
- ⁴² Oestreich, M. *The Mizoroki-Reaction*. **2009**, Wiley.

- ⁴³ Ambulgekar, V.; Bhanage, B. M.; Samant S. D. Low temperature recyclable catalyst for Heck reactions using ultrasound. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2483-2485.
- ⁴⁴ Zhang, Z.; Zha, Z.; Gan, C.; Pan, C.; Zhou, Y.; Wang, Z.; Zhou, M. Catalysis and regioselectivity of the aqueous Heck reaction by Pd(0) nanoparticles under ultrasonic irradiation. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4339-4342.
- ⁴⁵ Zhang, Z.; Wang, Z. Diatomite-supported Pd nanoparticles : an efficient catalyst for Heck and Suzuki reactions. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7485-7487.
- ⁴⁶ Ohtaka, A.; Yamaguchi, T.; Teratani, T.; Shimomura, O.; Nomura, R. Linear polystyrene-stabilized PdO nanoparticle-catalyzed Mizoroki-Heck reactions in water. *Molecules* **2011**, *16*, 9067-9076.
- ⁴⁷ Sun, P.; Zhu, Y.; Yang, H.; Yan, H.; Lu, L.; Zhang, X.; Mao, J. The ligand and base-free Pd-catalyzed oxidative Heck reaction of arylboronic acids and olefins. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4512-4515.
- ⁴⁸ Hoberg, H.; Peres, Y.; Milchereit, A. C->C verknüpfung von alkenen mit CO₂ an nickel(0); herstellung von zimtsäure aus styrol. *J. Org. Met. Chem.* **1986**, *307* (2), C38-C40.
- ⁴⁹ Huguet, N.; Jevtovikj, I.; Gordillo, A.; Lejkowski, M. L.; Lindner, R.; Bru, M.; Khalimon, A. Y.; Rominger, F.; Schunk, S. A.; Hofmann, P.; Limbach, M. Nickel-catalysed direct carboxylation of olefins with CO₂: one-pot synthesis of α,β -unsaturated carboxylic acid salts. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *20* (51), 16858-16862.
- ⁵⁰ Bianchini, C.; Meli, A.; Oberhauser, W.; Parisel, S.; Gusev, O. V.; Kalsin, A. M.; Vologdin, N. V.; Dolgushin, F. M. Methoxycarbonylation of styrene to methyl arylpropanoates catalyzed by palladium (II) precursors with 1,1'-bis(diphenylphosphino)metallocenes. *J. Mol. Catal. A.* **2004**, *224*, 35-49.
- ⁵¹ Wuensch, C.; Glueck, S. M.; Gross, J.; Koszelewski, D.; Shober, M.; Faber, K. Regioselective enzymatic carboxylation of phenols and hydroxystyrene derivatives. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1974-1977.
- ⁵² Wuensch, C.; Pavkov-Keller, T.; Steinkellner, G.; Gross, J.; Fuschs, M.; Hromic, A.; Lyskowski, A.; Fauland, K.; Gruber, K.; Glueck, S. M.; Faber, K. Regioselective enzymatic β -carboxylation of *para*-hydroxy-styrene derivatives catalyzed by phenolic acid decarboxylases. *Adv. Synth. Cat.* **2015**, *357*, 1909-1918.
- ⁵³ Turner, A. D.; Pizzo, S. V.; Rozakis, G. W.; Porter, N. A. Photoreactivation of irreversibly inhibited serine proteinases. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 244-255.
- ⁵⁴ Gagey, N.; Neveu, P.; Jullien, L. Two-photon uncaging with the efficient 3,5-dibromo-2,4-dihydroxycinnamic caging group. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2467-2469.
- ⁵⁵ Gagey, N.; Emond, M.; Neveu, P.; Benbrahim, C.; Goetz, B.; Aujard, I.; Baudin, J. B.; Jullien, L. Alcohol uncaging with fluorescence reporting: evaluation of *o*-acetoxyphenyl methyloxazolone precursors. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2341-2344.
- ⁵⁶ Li, H.; Yang, J.; Porter, N. A. Preparation and photochemistry of *o*-aminocinnamates. *J. Photochem. Photobiol.* **2005**, *169*, 289-297.
- ⁵⁷ Horaguchi, T.; Hosokawa, N. Photocyclization reactions. Part 8 [1]. Synthesis of 2-quinolone, quinoline and coumarin derivatives using *trans-cis* isomerization by photoreaction. *J. Heterocyclic. Chem.* **2002**, *39*, 61-67.
- ⁵⁸ Gorz, H. J.; Haskins, F. A.; Kleinhofs, A. *trans-o*-hydroxycinnamic acid glucosylation in cell-free extracts of *Melilotus alba*. *Phytochemistry* **1967**, *6*, 1313-1318.
- ⁵⁹ Hofer, O.; Szabo, G.; Greger, H. 2-hydroxy-4-methoxy-*trans*-cinnamic acid as a precursor of Herniarin in *Artemisia dracunculus*. *Monatsh. Chem.* **1986**, *117*, 1219-1222.
- ⁶⁰ Guzman, J. D.; Mortazavi, P. N.; Munshi, T.; Evangelopoulos, D.; McHugh, T. D.; Gibbons, S.; Malkinson, J.; Bhakta, S. 2-hydroxy-substituted cinnamic acids and acetanilides are selective growth inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis*. *Med. Chem. Commun.* **2014**, *5*, 47-50.
- ⁶¹ Gairns, R. S.; Moody, C. J.; Rees, C. Photochemical conversion of 3-azido-2-vinylthiophenes into thienopyrroles and of 2-azidostyrenes into indoles. High migratory aptitude of sulphur substituents. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1986**, 501-506.

- ⁶² Zhao, F. F.; Yan, Y. M.; Zhang, R.; Ding, M. W. Efficient one-pot synthesis of 1*H*-pyrazolo[1,5-*b*]indazoles by a domino Staudinger–aza-Wittig cyclization. *Synlett* **2012**, *23*, 2850-2852.
- ⁶³ Hutt, M. P.; MacKellar, F. A. Identification of quinoline nitration products by NOE. *J. Heterocyclic Chem.* **1984**, *21* (2), 349-352.
- ⁶⁴ Jung, J. C.; Jung, Y. J.; Park, O. S. Synthesis of 4-hydroxyquinolin-2(1*H*)-one analogues and 2-substituted quinolone derivatives. *J. Heterocyclic Chem.* **2001**, *38* (1), 61-67.
- ⁶⁵ Iversen, L.; Gibbons, S.; Treble, R.; Setola, V.; Huang, X. P.; Roth, B. L. Neurochemical profiles of some novel psychoactive substances. *Eur. J. Pharmacol.* **2012**, *700*, 147-151.
- ⁶⁶ Radadiya, A.; Shah, A. Bioactive benzofuran derivatives: an insight on lead developments, radioligands and advances of the last decade. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 356-376.
- ⁶⁷ Love, B. E. Isolation and synthesis of polyoxygenated dibenzofurans possessing biological activity. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 377-387.
- ⁶⁸ Dawood, K. M. Benzofuran derivatives: a patent review. *Expert Opin. Ther. Targets* **2013**, *23*, 1133.
- ⁶⁹ Blanc, A.; Bénétteau, V.; Weibel, J.-M.; Pale, P. Silver & gold-catalyzed routes to furans and benzofurans. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9184-9205.
- ⁷⁰ Miyabe, H. Synthesis of oxygen heterocycles *via* aromatic C-O bond formation using arynes. *Molecules* **2015**, *20*, 12558-12575.
- ⁷¹ Abu-Hashem, A. A.; Hussein, H. A. R.; Aly, A. S.; Gouda, M. A. Synthesis of benzofuran derivatives *via* different methods. *Synth. Comm.* **2014**, *44*, 2285-2312.
- ⁷² Shaikh, A. K.; Varvounis, G. One-pot cascade synthesis of 2,3-disubstituted 2,3-dihydrobenzofurans *via ortho*-quinone methide intermediates generated *in situ*. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 14892-14896.
- ⁷³ Li, H. S.; Liu, G. Copper/silver-mediated cascade reactions for the construction of 2-sulfonylbenzo[*b*]furans from *trans*-2-hydroxycinnamic acids and sodium sulfonates. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 509-516.
- ⁷⁴ Koelsch, C. F. Experiments on the synthesis of compounds related to morphine. I. The internal Michael reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67* (4), 569-574.
- ⁷⁵ Koelsch, C. F.; Stephens Jr, C. R. The internal Michael reaction. 11. Formation of arylated coumarans, of ani, a dihydrothionaphthene and a hydrocarbostyryl. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 2208-2212.
- ⁷⁶ Duan, Y.; Wang, Y.; Li, D. A Facile approach for synthesis of benzofuro[2,3-*c*]pyridines *via* intramolecular cascade annulations. *Chin. J. Chem.* **2014**, *32*, 1103-1106.
- ⁷⁷ Hu, J.; Deng, Z.; Zhang, X.; Zhang, F.; Zheng, H. Synthesis of benzofuro[2,3-*c*]pyridines *via* a one-pot three-component reaction. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4885-4889.
- ⁷⁸ Rao, Y.; Li, Z.; Yin, G. Clean and efficient assembly of functionalized benzofuro[2,3-*c*]pyridines *via* metal-free one-pot domino reactions. *Green Chem.* **2014**, *16*, 2213-2218.
- ⁷⁹ Brachwitz, K.; Hilgeroth, A. Synthesis and first biological evaluation of 1-aza-9-oxafluorenes as novel lead structures for the development of small-sized cytostatics. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 411-413.
- ⁸⁰ Lee, Y. T.; Jang, Y. J.; Syu, S. E.; Chou, S. C.; Lee, C. J.; Lin, W. Preparation of functional benzofurans and indoles *via* chemoselective intramolecular Wittig reactions. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8135-8137.
- ⁸¹ Black, M.; Cadogan, J. I. G.; McNab, H.; MacPherson, A. D.; Roddam, V. P.; Smith, C.; Swenson, H. R. Synthesis of fused furans by gas-phase pyrolysis of 2-allyloxyarylpropenoic esters. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2483-2493.
- ⁸² Fischer, E.; Jourdan, F. Ueber die hydrazine der brenztraubensäure. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16* (2), 2241-2245.
- ⁸³ Fischer, E.; Hess, O. Synthese von indolderivaten. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17* (1), 559-568.
- ⁸⁴ Gribble, G. W. Recent developments in indole ring synthesis—methodology and applications. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1045-1075.
- ⁸⁵ Humphrey, G. R.; Kueth, J. T. Practical methodologies for the synthesis of indoles. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875-2911.

- ⁸⁶ Opatz, T.; Ferenc, D. Preparation of indoles from α -aminonitriles: a short synthesis of FGIN-1-27. *Org. Lett.* **2006**, *8* (20), 4473-4475.
- ⁸⁷ Nakao, K.; Murata, Y.; Koike, H.; Uchida, C.; Kawamura, K.; Mihara, S.; Hayashi, S.; Stevens, R. W. Synthesis of 2-acylindole-3-acetic acids: a novel base-mediated indole synthesis. *Tetrahedron* **2003**, *44*, 7269-7271.
- ⁸⁸ Liu, Y.; Chen, G. Q.; Tse, C. W.; Guan, X.; Xu, Z. J.; Huang, J. S.; Che, C. M. [Fe(F₂₀TPP)Cl]-catalyzed amination with arylamines and {[Fe(F₂₀TPP)(NAr)](PhI=NAr)}⁺ intermediate assessed by high-resolution ESI-MS and DFT calculations. *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 100-105.
- ⁸⁹ Liu, Y.; Wei, J.; Che, C. M. [Fe(F₂₀TPP)Cl] catalyzed intramolecular C–N bond formation for alkaloid synthesis using aryl azides as nitrogen source. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6926-6928.
- ⁹⁰ Xiao, X.; Chen, T. Q.; Ren, J.; Chen, W. D.; Zeng, B. B. CuI-catalyzed intramolecular cyclization of 3-(2-aminophenyl)-2-bromoacrylate: synthesis of 2-carboxyindoles. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (13), 2056-2060.
- ⁹¹ Xia, X. D.; Xuan, J.; Wang, Q.; Lu, L. Q.; Chen, J. R.; Xiao, W. J. Synthesis of 2-substituted indoles through visible light-induced photocatalytic cyclizations of styryl azides. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2807-2812.
- ⁹² De Carvalho, M.; Sorriha, A. E. P. M.; Rodrigues, J. A. R. Reaction of aromatic azides with strong acids: formation of fused nitrogen heterocycles and arylamines. *J. Brazil. Chem. Soc.* **1999**, *10* (5), 415-420.
- ⁹³ Goriya, Y.; Ramana, C. V. 2-aryloindoles from o bromochalcones via Cu(I)-catalyzed S_NAr with an azide and intramolecular nitrene C–H insertion. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7790-7792.
- ⁹⁴ Zhang, B.; Studer, A. 2-trifluoromethylated indoles *via* radical trifluoromethylation of isonitriles. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1216-1219.
- ⁹⁵ Matoušek, V.; Pietrasiak, E.; Schwenk, R.; Togni, A. One-pot synthesis of hypervalent iodine reagents for electrophilic trifluoromethylation. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6763-6768.
- ⁹⁶ Gim, H. J.; Li, H.; Lee, E.; Ryu, J. H.; Jeon, R. Design and synthesis of alkoxyindolyl-3-acetic acid analogs as peroxisome proliferator-activated receptor- γ/δ agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 513-517.
- ⁹⁷ Rodgers, J. D.; Johnson, B. L.; Wang, H.; Greenberg, R. A.; Erickson Viitanen, S.; Klabe, R. M.; Cordova, B. C.; Rayner, M. M.; Lam, G. N.; Chang, C.-H. Potent cyclic urea HIV protease inhibitors with benzofused heterocycles as P2/P2' groups. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2919-2924.
- ⁹⁸ Yakaiah, T.; Lingaiah, B. P. V.; Narsaiah, B.; Shireesha, B.; Kumar, B. A.; Gururaj, S.; Parthasarathy, T.; Sridhar, B. Synthesis and structure–activity relationships of novel pyrimido[1,2-b]indazoles as potential anticancer agents against A-549 cell lines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3445-3453.
- ⁹⁹ Minu, M.; Thangadurai, A.; Wakode, S. R.; Agrawal, S. S.; Narasimhan, B. Synthesis, antimicrobial activity and QSAR studies of new 2,3-disubstituted-3,3a,4,5,6,7-hexahydro-2H-indazoles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2960-2964.
- ¹⁰⁰ Ainsworth, C. The indazole analog of serotonin. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5245-5247.
- ¹⁰¹ Ainsworth, C. Reinvestigation of the Fisher indazole synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 967-970.
- ¹⁰² Molina, P.; Conesa, C.; Alías, A.; Arques, A.; Velasco, M. Preparation and synthetic applications of iminophosphoranes derived from o-substituted arylazides: preparation of pyrazolo[1,2-b]indazole, 4H-3,1-benzoxazine and quinoline derivatives. Crystal structure of 2-[2-(4-methoxybenzoylamino)phenyl]-4-methylquinoline. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7599-7612.
- ¹⁰³ Hecht, S. S.; Kenney, P. M.; Wang, M. Y.; Trushin, N.; Agarwal, S.; Rao, A. V.; Upadhyaya, P. Evaluation of butylated hydroxyanisole, myo-inositol, curcumin, esculetin, resveratrol and lycopene as inhibitors of benzo[a]pyrene plus 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumorigenesis in A/J mice. *Cancer Lett.* **1999**, *137*, 123-130.
- ¹⁰⁴ Wang, C. J.; Hsieh, Y. J.; Chu, C. Y.; Lin, Y. L.; Tseng, T. H. Inhibition of cell cycle progression in human leukemia HL-60 cells by esculetin. *Cancer Lett.* **2002**, *183*, 163-168.

- ¹⁰⁵ Kucherenko, A.; Flavin, M. T.; Boulanger, W. A.; Khilevich, A.; Shone, R. L.; Rizzo, J. D.; Sheinkman, A. K.; Xu, Z. Q. Novel approach for synthesis of (\pm)-calanolide A and its anti-HIV activity. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (31), 5475-5478.
- ¹⁰⁶ Palmer, C. J.; Josephs, J. L. Synthesis of the *Calophyllum* coumarins, Part 2. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 3135-3152.
- ¹⁰⁷ Andres, J.; Chauvin, A. S. Energy transfer in coumarin-sensitised lanthanide luminescence: investigation of the nature of the sensitiser and its distance to the lanthanide ion. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15*, 15981-15994.
- ¹⁰⁸ Zhao, Y. R.; Zheng, Q.; Dakin, K.; Xu, K.; Martinez, M. L.; Li, W. H. New caged coumarin fluorophores with extraordinary uncaging cross sections suitable for biological imaging applications. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4653-4663.
- ¹⁰⁹ Cho, S. Y.; Song, Y. K.; Kim, J. G.; Oh, S. Y.; Chung, C. M. Photoconversion of *o*-hydroxycinnamates to coumarins and its application to fluorescence imaging. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4769-4772.
- ¹¹⁰ Duan, X. Y.; Zhai, B. C.; Song, Q. H. Water-soluble *o*-hydroxycinnamate as an efficient photoremovable protecting group of alcohols with fluorescence reporting. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2012**, *11*, 593-598.
- ¹¹¹ Hershfield, R.; Schmir, G. L. The lactonization of ring-substituted coumarinic acids. Structural effects on the partitioning of tetrahedral intermediates in esterification. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7359-7368.
- ¹¹² Hershfield, R.; Schmir, G. L. Lactonization of coumarinic acids. Kinetic evidence for three species of the tetrahedral intermediate. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8032-8040.
- ¹¹³ McClelland, R. A.; Somani, R.; Kresg, J. The hydrolysis of coumarin diethyl acetal and the lactonization of coumarinic acid ethyl ester. The partitioning of tetrahedral intermediates generated from independent sources. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 2260-2267.
- ¹¹⁴ Klàn, P.; Šolomek, T.; Bochet, C. G.; Blanc, A.; Givens, R.; Rubina, M.; Popik, V.; Kostikov, A.; Wirz, J. Photoremovable protecting groups in chemistry and biology: reaction mechanisms and efficacy. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 119-191.
- ¹¹⁵ Wang, B.; Zhang, H.; Wang, W. Chemical Feasibility studies of a potential coumarin-based prodrug system. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 945-950.
- ¹¹⁶ Wang, B.; Zheng, A. A photo-sensitive protecting group for amines based on coumarin chemistry. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 715-718.
- ¹¹⁷ Furuta, T.; Wang, S. S.; Dantzker, J. L.; Dore, T. M.; Bybee, W. J.; Callaway, E. M.; Denk, W.; Tsien, R. Y. Brominated 7-hydroxycoumarin-4-ylmethyls: photolabile protecting groups with biologically useful cross-sections for two photon photolysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 1193-1200.
- ¹¹⁸ Zipfel, W. R.; Williams, R. M.; Webb, W. W. Nonlinear magic: multiphoton microscopy in the biosciences. *Nat. Biotechnol.* **2003**, *21*, 1369-1377.
- ¹¹⁹ Pawlicki, M.; Collins, H. A.; Denning, R. G.; Anderson, H. L. Two-photon absorption and the design of two-photon dyes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (18), 3244-3266.
- ¹²⁰ Porter, N. A.; Bruhn, J. D. Photocoagulation of human plasma: acyl serine proteinase photochemistry. *Photochem. Photobiol.* **1990**, *51*, 37-43.
- ¹²¹ Porter, N. A.; Thuring, J. W.; Li, H. Selective inhibition, separation, and purification of serine proteases: a strategy based on a photoremovable inhibitor. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7716-7717.
- ¹²² Porter, N. A.; Bush, K. A.; Kinter, K. S. Photo-reversible binding of thrombin to avidin by means of a photolabile inhibitor. *J. Photochem. Photobiol.* **1997**, *38*, 61-69.
- ¹²³ Koenigs, P. M.; Faustf, B. C.; Porter, N. A. Photochemistry of enzyme-bound cinnamoyl derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9371-9379.
- ¹²⁴ Thuring, J. W.; Li, H.; Porter, N. A. Comparative study of the active site caging of serine proteases: thrombin and factor Xa. *Biochemistry* **2002**, *41*, 2002-2013.
- ¹²⁵ Porter, N. A.; Bruhnke, J. D. Acyl thrombin photochemistry: kinetics for deacylation of enzyme cinnamate geometric isomers. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7616-7618.
- ¹²⁶ Stoddard, B. L.; Bruhnke, J.; Koenigs, P.; Porter, N. A.; Ringe, D.; Petsko, G. A. Photolysis and deacylation of inhibited chymotrypsin. *Biochemistry* **1990**, *29*, 8042-805.

- ¹²⁷ Suzuki, T.; Okamura, T.; Tomohiro, T.; Iwabuchi, Y.; Kanoh, N. Third generation photo-cross-linked small-molecule affinity matrix: a photoactivatable and photocleavable system enabling quantitative analysis of the photo-cross-linked small molecules and their target purification. *Bioconj. Chem.* **2015**, *26*, 389–395.
- ¹²⁸ Tomohiro, T.; Kato, K.; Masuda, S.; Kishi, H.; Hatanaka, Y. Photochemical construction of coumarin fluorophore on affinity-anchored protein. *Bioconj. Chem.* **2011**, *22* (3), 315-318.
- ¹²⁹ Audisio, D.; Messaoudi, S.; Brion, J. D.; Alami, M. A simple synthesis of functionalized 3-bromocoumarins by a one-pot three-component reaction. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1046-1051.
- ¹³⁰ Cartwright A. G.; McNab, H. Synthesis of coumarins by flash vacuum pyrolysis of 3-(2-hydroxyaryl)propenoic esters. *J. Chem. Research (S)* **1997**, 296-297.
- ¹³¹ Coudert, G. Synthèse de dioxinocoumarines angulaires. *J. Heterocyclic. Chem.* **1989**, *26*, 193-197.
- ¹³² Guillaumet, G.; Hretani, M.; Coudert, G.; Averbeck, D.; Averbeck, S. Synthèse et propriétés biologiques photoinduites de dioxinocoumarines linéaires. *Eur. J. Med. Chem.* **1990**, *25*, 45-51.
- ¹³³ Zubia, E.; Rodriguez Luis, F.; Massanet, G. M.; Collado, I. G. An efficient synthesis of furanocoumarins. *Tetrahedron* **1992**, *48* (20), 4239-4246.
- ¹³⁴ Barancelli, D. A.; Salles Jr, A. G.; Taylor, J. G.; D. Correia, C. R. Coumarins from free *ortho*-hydroxy cinnamates by Heck-Matsuda arylations: a scalable total synthesis of (*R*)-tolterodine. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6036-6039.
- ¹³⁵ Battistuzzi, G.; Cacchi, S.; De Salve, I.; Fabrizi, G.; Parisi, L. M. Synthesis of coumarins in a molten *n*-Bu₄NOAc/*n*-Bu₄NBr mixture through a domino Heck reaction / cyclization process. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 308-312.
- ¹³⁶ Yang, Y.; Han, J.; Wu, X.; Xu, S. Wang, L. Synthesis of 4-aryl coumarins via palladium-catalyzed arylation/cyclization of *ortho*-hydroxycinnamates with diaryliodonium salts. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3809-3812.
- ¹³⁷ Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens M. Aryl-aryl bond formation by transition-metal-catalyzed direct arylation. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (1), 174-238.
- ¹³⁸ Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire M. Aryl-aryl bond formation one century after the discovery of the Ullmann reaction. *Chem. Rev.* **2002**, *102* (5), 1359-1470.
- ¹³⁹ Freeman, G. A.; Andrews, C. W.; Hopkins, A. L.; Lowell, G. S.; Schaller, L. T.; Cowan, J. R.; Gonzales, S. S.; Koszalka, G. W.; Hazen, R. J.; Boone, L. R.; Rob, G.; Ferris, R. G.; Creech, K. L.; Roberts, G. B.; Short, S. A.; Weaver, K.; David, J.; Reynolds, D. J.; Milton, J.; Ren, J.; Stuart, D. I.; Stammers, D. K.; Chan, J. H. Design of non-nucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase with improved drug resistance properties. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5923-5936.
- ¹⁴⁰ Venet, M.; End, D. Angibaud, P. Farnesyl protein transferase inhibitor ZARNESTRA R115777 - history of a discovery. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 1095-1102.
- ¹⁴¹ Li, Q.; Woods, K. W.; Wang, W.; Lin, N. H.; Claiborne, A.; Gu, W. Z.; Cohen, J.; Stoll, V. S.; Hutchins, C.; Frost, D.; Rosenberg, S. H.; Sham, H. L. Design, synthesis, and activity of achiral analogs of 2-quinolones and indoles as non-thiol farnesyltransferase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2033-2039.
- ¹⁴² Anzini, M.; Cappelli, A.; Vomero, S. Synthesis of 6-(4-methyl-1-piperazinyl)-7*H*-indeno[2,1-*c*]-quinoline derivatives as potential 5-HT receptor ligands. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 1809-1812.
- ¹⁴³ Cacchi, S.; Carangio, A.; Fabrizi, G.; Moro, L.; Pace, P. A. Convenient synthesis of nitrogen-containing heterocycles bearing amino substituents from heteroaryl triflates. *Synlett* **1997**, 1400-1402.
- ¹⁴⁴ Crotti, C.; Cenini, S.; Rindone, B.; Tollari, S.; Demartin, F. Deoxygenation reactions of *ortho*-nitrostyrenes with carbon monoxide catalysed by metal carbonyls: a new route to indoles. *Chem. Commun.* **1986**, *10*, 784-786.
- ¹⁴⁵ Jung, J. C.; Oh, S.; Kim, W. K.; Park, W. K.; Kong, J. Y.; Park, O. S. Synthesis and biological properties of 4-substituted quinolin-2(1*H*)-one analogues. *J. Heterocyclic Chem.* **2003**, *40* (4), 617-623.

- ¹⁴⁶ Shi, J.; Xiao, Z.; Ihnat, M. A.; Kamat, C.; Pandit, B.; Hu, Z.; Li, P. K. Structure–activity relationships studies of the anti-angiogenic activities of linomide. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13* (6), 1187-1189.
- ¹⁴⁷ Yoshikawa, K.; Kobayashi, S.; Nakamoto, Y.; Haginoya, N.; Komoriya, S.; Yoshino, T.; Nagata, T.; Mochizuki, A.; Watanabe, K.; Suzuki, M.; Kanno, H.; Ohta, T. Design, synthesis, and SAR of *cis*-1,2-diaminocyclohexane derivatives as potent factor Xa inhibitors. Part II: exploration of 6–6 fused rings as alternative S1 moieties. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17* (24), 8221-8233.
- ¹⁴⁸ Alabaster, C. T.; Bell, A. S.; Campbell, S. F.; Ellis, P.; Henderson, C. G.; Morris, D. S.; Roberts, D. A.; Ruddock, K. S.; Samuels, G. M. R.; Stefaniak, M. H. 2-(1*H*)-quinolinones with cardiac stimulant activity. 2. Synthesis and biological activities of 6-(*N*-linked, five-membered heteroaryl) derivatives. *J. Med. Chem.* **1989**, *32* (3), 575-585.
- ¹⁴⁹ Fourquez, J. M.; Godard, A.; Marsais, F.; Quéguinier, G. Regioselectivity of the metalation of polymethoxylated pivaloyl-aminobenzenes. Synthesis of methoxy-2(1*H*)-quinolones precursors of 2-substituted-5,8-quinolinediones. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32* (4), 1165-1170.
- ¹⁵⁰ Leroux, F.; Lefebvre, O.; Schlosser, M. The “Off-shore” construction of optionally substituted 4-trifluoromethyl-2-quinolinones. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *14*, 3147-3151.
- ¹⁵¹ Knight, R. L.; Allen, D. R.; Birch, H. L.; Chapman, G. A.; Galvin, F. C.; Jopling, L. A.; Lock, C. J.; Meissner, J. W. G.; Owen, D. A.; Raphy, G.; Watson, R. J.; Williams, S. C. Development of CXCR3 antagonists. Part 4: Discovery of 2-amino-(4-tropinyl)quinolines. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *18* (2), 629-633.
- ¹⁵² Detsi, A.; Bardakos, V.; Markopoulos, J.; Igglessi-Markopoulou, O. Reactions of 2-methyl-3,1-benzoxazin-4-one with active methylene compounds: a new route to 3-substituted 4-hydroxyquinolin-2(1*H*)-ones. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2909-2913.
- ¹⁵³ Huang, S.; Garbaccio, R. M.; Fraley, M. E.; Steen, J.; Kreatsoulas, C.; Hartman, G.; Stirdivant, S.; Drakas, B.; Rickert, K.; Walsh, E.; Hamilton, K.; Buser, C. A.; Hardwick, J.; Mao, X.; Abrams, M.; Beck, S.; Tao, W.; Lobell, R.; Sepp-Lorenzino, L.; Yan, Y.; Ikuta, M.; Murphy, J. Z.; Sardana, V.; Munshi, S.; Kuo, L.; Reilly, M.; Mahan, E. Development of 6-substituted indolylquinolinones as potent chek 1 kinase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *16* (22), 5907-5912.
- ¹⁵⁴ Battistuzzi, G.; Bernini, R.; Cacchi, S.; De Salve, I.; Fabrizi, G. 4-aryl-2-quinolones through a pseudo-domino Heck / Buchwald–Hartwig reaction in a molten tetrabutylammonium acetate/ tetrabutylammonium bromide mixture. *Adv_Synth. Cat.* **2007**, *349*, 297-302.
- ¹⁵⁵ Gupta, S.; Ganguly, B.; Das, S. A straight forward synthesis of 4-aryl substituted 2-quinolones via Heck reaction. *RSC Advances* **2014**, *4* (77), 41148-41151.
- ¹⁵⁶ Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. A Simple catalytic method for the conversion of aryl bromides to arylamines. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1348-1350.
- ¹⁵⁷ Amii, H.; Kishikawa, Y.; Uneyama, K. Rh(I)-catalyzed coupling cyclization of *N*-aryl trifluoroacetimidoyl chlorides with alkynes: one-pot synthesis of fluorinated quinolines. *Org. Lett.* **2001**, *3* (8), 1109-1112.
- ¹⁵⁸ Michaël, J. P. Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 742-760.
- ¹⁵⁹ Baston, E.; Paluszczak, A.; Hartmann, R. W. 6-substituted 1*H*-quinolin-2-ones and 2-methoxy-quinolines: synthesis and evaluation as inhibitors of steroid 5alpha reductases types 1 and 2. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 931-940.
- ¹⁶⁰ Upadhyaya, R. S.; Vandavasi, J. K.; Vasireddy, N. R.; Sharma, V.; Dixit, S. S.; Chattopadhyaya, J. Design, synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies of novel quinoline derivatives against *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Bioorg Med Chem.* **2009**, *17*, 2830-2841.
- ¹⁶¹ Pfister, J. R. Isolation and bioactivity of 2-aminoquinoline from *Leucopaxillus albissimus*. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51* (5), 969-970.

- ¹⁶² Hsiao, Y.; Rivera, N. R.; Yasuda, N.; Hughes, D. L.; Reider, P. J. Highly regioselective friedländer reaction. *Org. Lett.* **2001**, 3 (8), 1101-1103.
- ¹⁶³ Foster, S. A.; Leyshon, L. J.; Saunders, D. G. Reductive cyclisation of 2-azidocinnamates to 2-substituted quinolines. *Chem. Commun.* **1973**, 29-30.
- ¹⁶⁴ Batista, V. F.; Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S. Synthesis of quinolines. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, 4 (8), 4064-4078.
- ¹⁶⁵ Khusnutdinov, R. I.; Bayguzina, A. R.; Dzhemilev, U. M. Metal complex catalysis in the synthesis of quinolines. *J. Organomet. Chem.* **2014**, 768, 75-114.
- ¹⁶⁶ Prajapati, S. M.; Patel, K. D.; Vekariya, R. H.; Panchal, S. N.; Patel, H. D. Recent advances in the synthesis of quinolines: a review. *RSC Adv.* **2014**, 4, 24463-24476.
- ¹⁶⁷ Kouznetsov, V. V.; Mendez, L. Y. V.; Gomez, C. M. M. Recent progress in the synthesis of quinolines. *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 141-161.
- ¹⁶⁸ Okuma, K.; Seto, J. I.; Nagahora, N.; Shioji, K. Chemoselective synthesis of quinoline *N*-oxides from 3-(2-nitrophenyl)-3-hydroxypropanones. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, 47 (6), 1372-1378.
- ¹⁶⁹ Barrosa A. I. R. N. A.; Silva, A. M. S. One-pot synthesis of 2-(2-hydroxyaryl)quinolines: reductive coupling reactions of 2-hydroxy-2-nitrochalcones. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5893-5896.
- ¹⁷⁰ Shi, D.; Rong, L.; Wang, J.; Zhuang, Q.; Wang, X.; Tu, S.; Hu, H. A novel reductive cyclisation of *o*-nitrochalcones promoted by low-valent titanium: an access to 2-arylquinolines and 5,6-dihydrobenz[*c*]acridines. *J. Chem. Res. (S)* **2003**, 342-343.
- ¹⁷¹ Zhou, L.; Zhang, Y. Samarium(II) iodide induced reductive coupling of nitriles with nitro compounds. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2899-2902.
- ¹⁷² Umeda, R.; Kouno, H.; Kitagawa, T.; Okamoto, T.; Kawashima, K.; Mashino, T.; Nishiyama, Y. Selective synthesis of quinolines and indoles: sulfur-assisted or selenium-catalyzed reaction of β -(2-Nitrophenyl)- α,β -unsaturated ketones with carbon monoxide. *Heteroatom Chem.* **2014**, 25 (6), 698-703.
- ¹⁷³ Baik, W.; Kim, D. I.; Lee, H. J.; Chung, W. J.; Kim, B. H.; Lee, S. W. Baker's yeast reduction of nitroarenes in NaOH media 5. Reductive cyclization of *o*-nitrocinnamaldehydes. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38 (26), 4579-4580.
- ¹⁷⁴ Maejima, T.; Shimoda, Y.; Nozaki, K.; Mori, S.; Sawama, Y.; Monguchi, Y.; Sajiki, H. One-pot aromatic amination based on carbon-nitrogen coupling reaction between aryl halides and azido compounds. *Tetrahedron* **2012**, 68, 1712-1722.
- ¹⁷⁵ Kim, H. J.; Jeong, E. M.; Lee, K. J. Using Morita–Baylis–Hillman acetates of 2-azidobenzaldehydes for the synthesis of 2-alkoxy-3-cyanomethylquinolines and alkyl quinoline-3-carboxylates. *J. Heterocyclic Chem.* **2011**, 48 (4), 965-972.
- ¹⁷⁶ Han, E. G.; Kim, H. J.; Lee, K. J. Quinolines from Morita–Baylis–Hillman acetates of 2-azidobenzaldehydes. *Tetrahedron* **2009**, 65, 9616-9625.
- ¹⁷⁷ Gawad, N. M. A.; Georgey, H. H.; Youssef, R. M.; El-Sayed, N. A. Synthesis and antitumor activity of some 2, 3-disubstituted quinazolin-4(3*H*)-ones and 4, 6-disubstituted- 1, 2, 3, 4-tetrahydroquinazolin-2*H*-ones. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 6058-6067.
- ¹⁷⁸ Abdou, I. M.; Al-Neyadi, S. S. Synthesis of quinazolines and quinazolinones *via* palladium mediated approach. *Heterocyclic Commun.* **2015**, 21, 115-132.
- ¹⁷⁹ Ugale, V. G.; Bari, S. B. Quinazolines: new horizons in anticonvulsant therapy. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 80, 447-501.
- ¹⁸⁰ Molina, P.; Aller, E.; Lorenzo, A. Tetrabutylammonium fluoride promoted intramolecular nucleophilic attack of a carbodiimide group on an α,β -unsaturated ester group. *Synthesis* **1998**, 283-287.
- ¹⁸¹ Xin, Z.; Pei, Z.; Geldem, T. V.; Jirousek, M. A practical and efficient intramolecular Michael addition of ureas to α,β -unsaturated esters. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1147-1150.
- ¹⁸² Saunthwal, R. K.; Patel, M.; Tiwari, R. K.; Parang, K.; Verma, A. K. On water: catalyst-free chemoselective synthesis of highly functionalized tetrahydroquinazolines from 2-aminophenylacrylate. *Green Chem.* **2015**, 17, 1434-1441.

- ¹⁸³ Saito, T.; Tsuda, K.; Saito, Y. A facile and efficient carbodiimide-mediated synthesis of dihydroquinazolines *via* a tandem nucleophilic addition-intramolecular hetero conjugate addition annulation strategy. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 209-212.
- ¹⁸⁴ Hari, A.; Miller, B. L. Rapid and efficient synthesis of 2-amino-4*H*-benzothiazines. *Org. Lett.* **2000**, *2* (23), 3667-3670.
- ¹⁸⁵ Tarraga, A.; Molina, P.; Lopez, J. L. Intramolecular heteroconjugate addition of heterocumulenes to α,β -unsaturated carbonyl compounds promoted by the CS₂/TBAF system. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4895-4899.
- ¹⁸⁶ Huang, J.; Yu, Y.; Hua, L.; Yao, Z.; Xu, F.; Shen, Q. Tandem addition-cyclization reaction catalyzed by ytterbium chloride: an efficient one-step synthesis of 2-amino-4*H*-3,1-benzothiazine. *Chin. Sci. Bull.* **2013**, *58* (7), 717-723.
- ¹⁸⁷ Pursor, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. Fluorine in medicinal chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320-330.
- ¹⁸⁸ Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. Fluorine in pharmaceuticals: looking beyond intuition. *Science* **2007**, *317*, 1881-1886.
- ¹⁸⁹ Bégué, J-P.; Bonnet-Delpon, D. Bioorganic and medicinal chemistry of fluorine, Wiley, Hoboken, **2008**.
- ¹⁹⁰ Hiyama, T. Organo fluorine compounds – chemistry and applications, Springer, Berlin, **2000**.
- ¹⁹¹ Hagmann, W. K. The many roles for fluorine in medicinal chemistry. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359-4369.
- ¹⁹² Ojima, I. Fluorine in medicinal chemistry and chemical biology; Wiley-Blackwell: Chichester, U.K., **2009**.
- ¹⁹³ Okamura, N.; Shiga, Y.; Furumoto, S.; Tashiro, M.; Tsuboi, Y.; Furukawa, K.; Yanai, K.; Iwata, R.; Arai, H.; Kudo, Y.; Itoyama, Y.; Doh-ura, K. *In vivo* detection of prion amyloid plaques using [(11)C]BF-227 PET. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2010**, *37*, 934-941.
- ¹⁹⁴ Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Acena, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. Next generation of fluorine-containing pharmaceuticals, compounds currently in phase II–III clinical trials of major pharmaceutical companies: new structural trends and therapeutic areas. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (2), 422-518.
- ¹⁹⁵ Wang, J.; Sanchez-Rosello, M.; Acena, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. Fluorine in pharmaceutical industry: fluorine-containing drugs introduced to the market in the last decade (2001-2011). *Chem. Rev.* **2014**, *114* (4), 2432-2506.
- ¹⁹⁶ Abouabdellah, A.; Bégué, J-P.; Bonnet-Delphon, D. First synthesis of methyl *syn*-CF₃-isoserinate. *Synlett* **1996**, 399-400.
- ¹⁹⁷ Van Henegouwen, W. G. B.; Hiemstra, H. Studies toward the total synthesis of the oxindole alkaloid: an efficient allene-terminated N-acyliminium ion cyclization. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8862-8867.
- ¹⁹⁸ Ojima, I.; Slater, J. C.; Pera, P.; Veith, J. M.; Abouabdellah, A.; Bégué, J-P.; Benacki, R. J. Synthesis and biological activity of novel 3'-trifluoromethyl taxoids. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7* (2), 133-138.
- ¹⁹⁹ Barata-Vallejo, S.; Lantano, B.; Postigo, A. Recent advances in trifluoromethylation reactions with electrophilic trifluoromethylating reagents. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16806-16829.
- ²⁰⁰ Macé, Y.; Magnier, E. The new age of electrophilic perfluoroalkylation reactions. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2479-2494.
- ²⁰¹ Prakash, G. K. S.; Krishnamurti, R.; Olah, G. A. Synthetic methods and reactions. 141. Fluoride-induced trifluoromethylation of carbonyl compounds with trifluoromethyltrimethylsilane (TMS-CF₃). A trifluoromethide equivalent. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 393-395.
- ²⁰² Rusell, J.; Roques, N. Effective nucleophilic trifluoromethylation with fluoroform and common base. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13771-13782.
- ²⁰³ Kitazume, T.; Ishikawa, N. Ultrasound-promoted selective perfluoroalkylation on the desired position of organic molecules. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5186-5191.

- ²⁰⁴ Jablonski, L.; Billard, T.; Langlois, B. R. Trifluoroacetophenone as nucleophilic trifluoromethylating reagent. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1055-1057.
- ²⁰⁵ Chang, Y.; Cai, C. Sodium trifluoroacetate: an efficient precursor for the trifluoromethylation of aldehydes. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3161-3164.
- ²⁰⁶ Langlois, B. R.; Laurent, E.; Roidot, N. Trifluoromethylation of aromatic compounds with sodium trifluoromethanesulfinate under oxidative conditions. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7525-7528.
- ²⁰⁷ Umemoto, T.; Ishihara, S. Power-variable trifluoromethylating agents, (trifluoromethyl)dibenzothio- and-selenophenium salt system. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3579-3582.
- ²⁰⁸ Umemoto, T.; Ishihara, S. Power-variable trifluoromethylating agents. S-, and Te-trifluoromethylated dibenzothio- seleno-and-tellurophenium salt system. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (6), 2156-2164.
- ²⁰⁹ Eisenberg, P.; Gischig, S.; Togni, A. Novel 10-I-3 hypervalent iodine- based compounds for electrophilic trifluoromethylation. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2579-2586.
- ²¹⁰ Kieltsch, I.; Eisenberg, P.; Togni, A. Mild electrophilic trifluoromethylation of carbon - and sulfur-centered nucleophiles by hypervalent iodine (III)-CF₃ reagent. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 754-757.
- ²¹¹ Eisenberg, P.; Kieltsch, I.; Armanino, M.; Togni, A. Mild electrophilic trifluoromethylation of secondary and primary aryl- and alkylphosphines using iodine(III)-CF₃ reagent. *Chem. Commun.* **2008**, 1575-1577.
- ²¹² Charpentier, J.; Fruh, N.; Togni, A. Electrophilic trifluoromethylation by use of hypervalent iodine reagents. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 650-682.
- ²¹³ Ling, L.; Liu, K.; Li, X.; Li, Y. General reaction mode of hypervalent iodine trifluoromethylation reagent: a density functional theory study. *ACS Catalysis* **2015**, *5*, 2458-2468.
- ²¹⁴ Xiong, Y. P.; Wu, M. Y.; Zhang, X. Y.; Ma, C. L.; Huang, L.; Zhao, L. J.; Tan, B.; Liu, X. Y. Direct access to α -trifluoromethyl enones *via* efficient copper-catalyzed trifluoromethylation of Meyer-Schuster rearrangement. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1000-1003.
- ²¹⁵ Wang, X.; Ye, Y.; Zhang, S.; Feng, J.; Xu, Y.; Zhang, Y.; Wang, J. Copper-catalyzed C(sp³)-C(sp³) bond formation using a hypervalent iodine reagent: an efficient allylic trifluoromethylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16410-16413.
- ²¹⁶ Fang, Z.; Ning, Y.; Mi, P.; Liao, P.; Bi, X. Catalytic C-H α -trifluoromethylation of α,β -unsaturated carbonyl compounds. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1522-1525.
- ²¹⁷ Bose, D. S.; Rudradas, A. P.; Babu, M.H. The indium(III) chloride-catalyzed von Pechmann reaction: a simple and effective procedure for the synthesis of 4-substituted coumarins. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9195-9197.
- ²¹⁸ Nishiwaki, T.; Kikukawa, H. 3-oxo-4,4,4-trifluorobutyronitriles as building blocks of trifluoromethyl substituted heterocycles. Heterocyclization to 3-aryl-4-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-2-ones under Hoesch reaction conditions. *J. Heterocyclic Chem.* **1994**, *31*, 889-892.
- ²¹⁹ Bissel, E. R.; Larson, D. K.; Croudace, M. Some 7-substituted-4-(trifluoromethyl)coumarins. *Chem. Eng. Data* **1981**, *26*, 348-350.
- ²²⁰ Bissel, E. R.; Mitchell, A. R.; Smith, R. E. Synthesis and chemistry of 7-amino-4-(trifluoromethyl)coumarin and its amino acid and peptide derivatives. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2283-2287.
- ²²¹ Zambare, A. S.; Khan, F. A. K.; Zambare, S. P.; Shinde, S. D.; Sangshatti, J. N. Recent advances in the synthesis of coumarin derivatives *via* Pechmann condensation. *Curr. Org. Chem.* **2016**, *20*, 798-828.
- ²²² Dmowski, W.; Piasecka-Maciejewska, K. Preparation of 3-(trifluoromethyl)coumarins. *Org. Prep. Proced. Int.* **2002**, *34*, 514-517.

- ²²³ Cao, X. H.; Pan, X.; Zhou, P. J.; Zou, J. P.; Asekun, O. T. Manganese(III)-mediated direct C_{sp2}-H radical trifluoromethylation of coumarins with sodium trifluoromethanesulfinate. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3359-3362.
- ²²⁴ Zhang, X.; Huang, P.; Li, Y.; Duan, C. A mild and fast continuous-flow trifluoromethylation of coumarins with the CF₃ radical derived from CF₃SO₂ and TBHP. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 10917-10922.
- ²²⁵ Sakamoto, R.; Kashiwagi, H.; Selvakumar, S.; Moteki, S. A.; Maruoka, K. Efficient generation of perfluoroalkyl radicals from sodium perfluoroalkanesulfonates and a hypervalent iodine(III) reagent: mild, metal-free synthesis of perfluoroalkylated organic molecules. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6417-6421.
- ²²⁶ Augustine, J. K.; Bombrun, A.; Ramappa, B.; Boodappa, C. An efficient one-pot synthesis of coumarins mediated by propylphosphonic anhydride (T3P) *via* the Perkin condensation. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4422-4425.
- ²²⁷ Li, Y.; Lu, Y.; Qiu, G.; Ding, Q. Copper-catalyzed direct trifluoromethylation of propiolates: construction of trifluoromethylated coumarins. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4240-4243.
- ²²⁸ Chaabouni, S.; Simonet, F.; François, A.; Abid, S.; Galaup, C.; Chassaing, S. 3-trifluoromethylated coumarins and carbostyrils *via* radical trifluoromethylation of *ortho*-functionalized cinnamic esters. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017* (2), 271-277.
- ²²⁹ Berthomieu, D.; Delahay, G. Recent advances in Cu^{III}: experiments and modeling. *Catal. Rev.* **2006**, *48*, 269-313.
- ²³⁰ Chassaing, S.; Kumarraja, M.; Sido, A. S. S.; Pale, P.; Sommer, J. Click chemistry in Cu^I-zeolites: the Huisgen [3 + 2]-cycloaddition. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 883-886.
- ²³¹ Chassaing, S.; Alix, A.; Olmos, A.; Keller, M.; Sommer, J.; Pale, P. Copper(I)-zeolites as new heterogeneous and green catalysts for organic synthesis. *Synthesis* **2010**, 1557-1567.
- ²³² Magné, V.; Garnier, T.; Danel, M.; Pale, P.; Chassaing, S. Cu^I-USY as a ligand-free and recyclable catalytic system for the Ullmann-type diaryl ether synthesis. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4494-4497.
- ²³³ Chassaing, S.; Bénétiau, V.; Pale, P. When CuAAC 'click chemistry' goes heterogeneous. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 923-957.
- ²³⁴ Stanek, K.; Koller, R.; Togni, A. Reactivity of a 10-I-3 Hypervalent iodine trifluoromethylation reagent with phenols. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7678-7685.
- ²³⁵ Gristan, N. P.; Platz, M. S. Kinetics, spectroscopy, and computational chemistry of aryl nitrenes. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3844-3867.
- ²³⁶ Burdzinski, G.; Hackett, J. C.; Wang, J.; Gustafson, T. L.; Hadad, C. M.; Platz, M. S. Early events in the photochemistry of aryl azides from femtosecond UV/Vis spectroscopy and quantum chemical calculations. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13402-13411.
- ²³⁷ Kuhn, A.; Vosswinkel, M.; Wentrup, C. Carbene and nitrene rearrangements: a theoretical study of cyclic allenes and carbenes, carbodiimides, and azirines. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9023-9030.
- ²³⁸ Borden, W. T.; Gristan, N. P.; Haddad, C. M.; Karney, W. L.; Kemnitz, C. R.; Platz, M. S. The interplay of theory and experiment in the study of phenyl nitrene. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 765-771.
- ²³⁹ Gristan, N. P.; Platz, M. S. Kinetics and spectroscopy of substituted phenyl nitrenes. *Adv. Phys. Org. Chem.* **2001**, *36*, 255-304.
- ²⁴⁰ Schrock, A. K.; Schuster, G. B. Photochemistry of phenyl azide: chemical properties of the transient intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5228-5234.
- ²⁴¹ DeGraff, B. A.; Gillepsie, D. W.; Sundberg, R. J. Phenyl nitrene. Flash photolytic investigation of the reaction with secondary amines. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7491-7496.
- ²⁴² McClelland, R. A.; Kahley, M. J.; Davidse, P. A.; Hadzialic, G. Acide-base properties of aryl nitrenium ions. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4794-4803.
- ²⁴³ Anderson, G. B.; Falvey, D. E. Photogenerated aryl nitrenium ions: absorption spectra and absolute rate constants for tert-butyl(4-halo-2-acetylphenyl)nitrenium ions measured by time-resolved laser spectroscopy. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9870-9871.

- ²⁴⁴ Davidse, P. A.; Kahley, M. J.; McClelland, R. A.; Novak, M. Flash photolysis observation and lifetimes of 2-fluorenyl- and 4-biphenylacetyl nitrenium ions in aqueous solution. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4513-4514.
- ²⁴⁵ Wang, J.; Kubicki, J.; Burdzinski, G.; Hackett, J. C.; Gustafson, T. L.; Hadad, C. M.; Platz, M. S. Early events in the photochemistry of 2-naphthyl azide from femtosecond UV/Vis spectroscopy and quantum chemical calculations: direct observation of a very short lived singlet nitrene. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7581-7586.
- ²⁴⁶ Wang, J.; Kubicki, J.; Platz, M. S. An ultrafast study of phenyl azide: the direct observation of phenylnitrenium ion. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3973-3976.
- ²⁴⁷ Yakushijin, K.; Tsuruta, T.; Furukawa, H. Intramolecular ring formation of phenyl azide and furan moieties. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 140-151.
- ²⁴⁸ Nakayama, H.; Nozawa, M.; Kanaoka, Y. Photoaffinity labeling. II. Photolysis of amido derivatives of nitrophenylazides. *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27* (11), 2775-2780.
- ²⁴⁹ Foster, S. A.; Leyshon, J.; Saunders, D. G. Reductive cyclisation of 2-azidocinnamates to 2-substituted quinolines. *Chem. Commun.* **1973**, *2*, 29-30.
- ²⁵⁰ Takeuchi, H.; Koyama, K. Photolysis and thermolysis of phenylazide in acetic acid. *Chem. Commun.* **1981**, 202-204.
- ²⁵¹ Carra, C.; Bally, T.; Albini, A. Role of conformation and electronic structure in the chemistry of ground and excited state of *o*-pyrazoylphenylnitrenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5552-5562.
- ²⁵² Voskresenska, V.; Wilson, R. M.; Panov, M.; Tarnovsky, A. N.; Krause, J. A.; Vyas, S.; Winter, A. H.; Hadad, C. M. Photoaffinity labeling *via* nitrenium ion chemistry: protonation of the nitrene derived from 4-amino-3-nitrophenyl azide to afford reactive nitrenium ion pairs. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11535-11547.
- ²⁵³ Purvis, R.; Smalley, R. K.; Strachan, W. A.; Suschitzky, H. The photolysis of *o*-azidobenzoic acid derivatives: a practicable synthesis of 2-alkoxy-3-alkoxycarbonyl-3*H*-azepines. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 191-195.
- ²⁵⁴ Takeuchi, H.; Koyama, K. Photolysis and thermolysis of phenylazide in acetic acid. Trapping of 1-aza-cyclohepta-1,2,4,6-tetraene and nucleophilic aromatic substitution. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 1269-1273.
- ²⁵⁵ Warriar, M.; Lo, M. K. F.; Monbouquette, H.; Garcia-Garibay, M. Photocatalytic reduction of aromatic azides to amines using CdS and CdSe nanoparticles. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2004**, *3*, 859-863.
- ²⁵⁶ Lord, S.; Conley, N. R.; Li, H. D.; Samuel, R.; Liu, N.; Twieg, R. J.; Moerner, W. E. A photoactivatable Push-Pull fluorophore for single-molecule imaging in live cells. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9204-9205.
- ²⁵⁷ Bucher, G.; Tonshoff, C.; Nicolaidis, A. Photochemistry of an azido-functionalized cryptand: controlling the reactivity of an extremely long-lived singlet aryl nitrene by complexation to alkali cations. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6883-6892.
- ²⁵⁸ Chen, Y.; Kamlet, A. S.; Steinman, J. B.; Liu, D. R. A biomolecule-compatible visible-light-induced azide reduction from a DNA-encoded reaction-discovery system. *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 146-153.
- ²⁵⁹ Popova, T. V.; Reinbolt, J.; Ehresmann, B.; Shakirov, M. M.; Serebriakova, M. V.; Gerassimova, Y. V.; Knorre, D. G.; Godovikova, T. S. Why do *p*-nitro-substituted aryl azides provide unintended dark reactions with proteins. *Photochem. Photobiol. B* **2010**, *100*, 19-29.
- ²⁶⁰ Scott, A. P.; Platz, M. S.; Radom, L. Singlet-triplet splittings and barriers to Wolff rearrangement for carbonyl carbenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6069-6076.
- ²⁶¹ Weber, P. J. A.; Beck-Sickinger, A. G. Comparison of the photochemical behaviour of four different photoactivatable probes. *J. Peptide Res.* **1997**, *49*, 375-383.
- ²⁶² Lord, S. J.; Lee, H. D.; Samuel, R.; Weber, R.; Liu, N.; Conley, N. R.; Thompson, M. A.; Twieg, R. J.; Moerner, W. E. Azido Push-Pull fluorogens photoactivate to produce bright fluorescent labels. *J. Phys. Chem. B.* **2010**, *114*, 14157-14167.
- ²⁶³ Shi, Z.; Ren, Y.; Li, B.; Lu, S.; Zhang, W. CuI-catalysed photochemical or thermal reactions of 3-(2-azidobenzylidene)-lactams. Application to the synthesis of fused indoles. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3973-3975.

- ²⁶⁴ Sun, K.; Liu, S.; Bec, P. M.; Driver, T. G. Rhodium-catalyzed synthesis of 2,3-disubstituted indoles from b,b-disubstituted styryl azides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1702-1706.
- ²⁶⁵ Intrieri, D.; Mariani, M.; Caselli, A.; Ragaini, F.; Gallo, E. [Ru(TPP)CO]-catalysed intramolecular benzylic C-H bond amination, affording phenanthridine and dihydrophenanthridine derivatives. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10487-10490.
- ²⁶⁶ Goriya, Y.; Ramana, C. V. Synthesis of pseudo-indoxyl derivatives via sequential Cu-catalyzed S_NAr and Smalley cyclisation. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6376-6378.
- ²⁶⁷ Stokes B. J.; Liu, S.; Driver, T. G. Rh₂(II)-Catalyzed nitro-group migration reactions: selective synthesis of 3-nitroindoles from β-nitro styryl azides. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4702-4705.
- ²⁶⁸ Li, Z.; Wang, W.; Zhang, X.; Hu, C.; Zhang, W. One-pot synthesis of indolo[2,3-c]quinolin-6-ones by sequential photocyclizations of 3-(2-azidophenyl)-N-phenylacrylamides. *Synlett* **2013**, *24*, 73-78.
- ²⁶⁹ Valeur, B. Invitation à la fluorescence moléculaire, **2004**, Belgique. Ed.: De Boeck & Larcier.
- ²⁷⁰ Shimomura, O.; Johnson, F. H.; Saiga, Y. Extraction, purification and properties of Aequorin, a bioluminescent protein from the Luminos Hydromedusan Aequorea. *J. Cell. Comp. Physiol.* **1962**, *59*, 223-239.
- ²⁷¹ "The nobel prize in chemistry 2008". *Nobelprize.org*. Nobel media A B **2014**. <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2008/>
- ²⁷² Chudakov, D. M.; Matz, M. V.; Lukyanov, S.; Lukyanov, K. A. Fluorescent proteins and their applications in imaging living cells and tissues. *Physiol. Rev.* **2010**, *90*, 1103-1163.
- ²⁷³ Resch-Genger, U.; Grabolle, M.; Cavaliere-Jaricot, S.; Nitschke, R.; Nann, T. Quantum dots versus organic dyes as fluorescent labels. *Nature* **2008**, *5*, 763-775.
- ²⁷⁴ The molecular probes handbook: a guide to fluorescent probes and labeling technologies. Chapter 1: Fluorophores and their amine-reactive derivatives, Thermo Fisher Scientific, 11th Ed. (**2010**), 11-96.
- ²⁷⁵ Weber, G. Rotational brownian motions and polarization of the fluorescence of solutions. *Adv. Protein. Chem.* **1953**, *8*, 415-459.
- ²⁷⁶ Lakowicz, J. R. Principles of fluorescence spectroscopy, 3rd edition. Springer, New York, **2006**.
- ²⁷⁷ Haugland, R. P.; Spence, M. T. Z.; Johnson, I. D.; Basey, A. The handbook: a guide for fluorescent probes and labeling technologies Vol 10th Ed. *Molecular Probes*, Eugene OR, **2005**.
- ²⁷⁸ Lee, L. G.; Berry, G. M.; Chen, C. H. Vita blue: a new 633-nm excitable fluorescent dye for cell analysis. *Cytometry* **1989**, *10*, 151-164.
- ²⁷⁹ Mialocq, J. C.; Hébert, P.; Armand, X.; Bonneau, R.; Morand, J. P. Photophysical and photochemical properties of rhodamine 6G in alcoholic and aqueous sodium dodecylsulfate micellar solutions. *J. Photochem. Photobiol.* **1991**, *56*, 323-328.
- ²⁸⁰ Mujumdar, R. B.; Ernst, I. A.; Mujumdar, S. R.; Lewis, C. J.; Waggoner, A. S. Cyanine dye labeling reagents: sulfoindocyanine succinimidyl esters. *Bioconj. Chem.* **1993**, *4*, 105-111.
- ²⁸¹ Leung, W. Y.; Trobridge, P. A.; Haugland, R. P.; Mao, F. 7-amino-4-methyl-6-sulfocoumarin-3-acetic acid: a novel blue fluorescent dye for protein labeling. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2229-2232.
- ²⁸² Panchuk-Voloshina, N.; Haugland, R. P.; Bishop-Stewart, J.; Bhalgat, M. K.; Millard, P. J.; Mao, F.; Leung, W. Y. Alexa dyes, a series of new fluorescent dyes that yield exceptionally bright, photostable conjugates. *J. Histochem. Cytochem.* **1999**, *47*, 1179-1188.
- ²⁸³ Ulrich, G.; Zissel, R.; Harriman, A. The chemistry of fluorescent bodipy dyes: versatility unsurpassed. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (7), 1184-1201.
- ²⁸⁴ Loudet, A.; Burgess, K. BODIPY dyes and their derivatives: synthesis and spectroscopic properties. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891-4932.
- ²⁸⁵ Sun, W. C.; Gee, K. R.; Haugland, R. P. Synthesis of novel fluorinated coumarins: excellent UV-light excitable fluorescent dyes. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 3107-3110.

- ²⁸⁶ Schill, H.; Nizamov, S.; Bottanelli, F.; Bierwagen, J.; Belov, V. N.; Hell, S. W. 4-trifluoromethyl-substituted coumarins with large Stokes shifts: synthesis, bioconjugates, and their use in super-resolution fluorescence microscopy. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16556-16565.
- ²⁸⁷ Hell, S. W.; Nizamov, S.; Donnert, G.; Kolmakov, K.; Schill, H.; Kastrup, L.; Wurm C. A.; Belov, V. N.; Bueckers, J.; Willig K. Fluorescent dyes with phosphorylated hydroxymethyl groups and their use in light microscopy and imaging techniques. *US20160047798*, **2014**.
- ²⁸⁸ Gonçalves, M. T. S. Fluorescent labeling of biomolecules with organic probes. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 190-212.
- ²⁸⁹ Rostron, J. P.; Ulrich, G.; Retailleau, P.; Harriman, A.; Ziessel, R. Engineering of an electronically decoupled difluoroindacene-pyrene dyad possessing high affinity for DNA. *New J. Chem.* **2005**, *29*, 1241-1244.
- ²⁹⁰ Peng, X.; Du, J.; Fan, J.; Wang, J.; Wu, Y.; Zhao, J.; Sun, S.; Xu, T. A selective fluorescent sensor for imaging Cd²⁺ in living cells. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1500-1501.
- ²⁹¹ Zheng, Q.; Xu, G.; Prasad, P. Conformationally restricted dipyrromethene boron difluoride (BODIPY) dyes: highly fluorescent, multicolored probes for cellular imaging. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5812-5819.
- ²⁹² Bozdemir, O. A.; Guliyev, R.; Buyukcakir, O.; Selcuk, S.; Kolemen, S.; Gulseren, G.; Nalbantoglu, T.; Boyaci, H.; Akkaya, E. U. Selective manipulation of ICT and PET processes in styryl-BODIPY derivatives: applications in molecular logic and fluorescence sensing of metal ions. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (23), 8029-8036.
- ²⁹³ Zheng, Q.; He, G. S.; Prasad, P. N. A novel near IR two-photon absorbing chromophore: optical limiting and stabilization performances at an optical communications wavelength. *Chem. Phys. Lett.* **2009**, *475*, 250-255.
- ²⁹⁴ Giraudeau, C.; Moussaron, A.; Stallivieri, A.; Mordon, S.; Frochot, F. Indocyanine green: photosensitizer or chromophore? Still a debate. *Curr. Med. Chem.* **2014**, *21* (16), 1871-1897.
- ²⁹⁵ Philip, R.; Penzkofer, A.; Bäuml, W.; Szeimies, R. M.; Abels, C. Absorption and fluorescence spectroscopic investigation of indocyanine green. *J. Photochem. Photobiol.* **1996**, *96*, 137-148.
- ²⁹⁶ Bünzli J. C. G. Lanthanide light for biology and medical diagnosis. *J. Lumin.* **2016**, *170*, 866-878.
- ²⁹⁷ Bünzli, J. C. G.; Eliseeva, S. V. Photophysics of lanthanoid coordination compounds, in: V. W.-W. Yam (Ed.), *Comprehensive inorganic chemistry II*, vol. 8, Elsevier B. V., Amsterdam, **2013**, 339.
- ²⁹⁸ Bünzli, J. C.; Piquet, C. Taking advantage of luminescent lanthanide ions. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 1048-1077.
- ²⁹⁹ Tobita, S.; Arakawa, M.; Tanaka, I. The paramagnetic metal effect on the ligand localized S₁ .apprx. .fwdarw. T₁ intersystem crossing in the rare-earth-metal complexes with methyl salicylate. *J. Phys. Chem.* **1985**, *89*, 5649-5654.
- ³⁰⁰ Dexter, D. L. A theory of sensitized luminescence in solids. *J. Chem. Phys.* **1953**, *21*, 836-850.
- ³⁰¹ Förster, T. H. 10th spiess memorial lecture. Transfer mechanisms of electronic excitation. *Discussion Faraday Soc.* **1959**, *27*, 7-17.
- ³⁰² D'Aléo, A.; Picot, A.; Baldeck, P. L.; Andraud, C.; Maury, O. Design of dipicolinic acid ligands for the two-photon sensitized luminescence of europium complexes with optimized cross-sections. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 10269-10279.
- ³⁰³ D'Aléo, A.; Pointillart, F.; Ouahab, L.; Andraud, C.; Maury, O. Charge transfer excited states sensitization of lanthanide emitting from the visible to the near-infra-red. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 1604-1620.
- ³⁰⁴ Sy, M.; Nonat, A.; Hildebrandt, M.; Charbonnière, L. J. Lanthanide-based luminescence biolabelling. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 5080-5095.
- ³⁰⁵ Alpha, B.; Lehn, J. M.; Mathis, G. Energy transfer luminescence of europium(III) and terbium(III) cryptates of macrobicyclic polypyridine ligands. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 266-267.
- ³⁰⁶ Toner, J. L. Polypyridine fluorescent labels for immunoassay. *US 4837169*, **1989**.

- ³⁰⁷ Saha, A. K.; Kross, K.; Kloszewski, E. D.; Upson, D. A.; Toner, J. L.; Snow, R. A.; Black, C. D. V.; Desai, V. C. Time-resolved fluorescence of a new europium-chelate complex: demonstration of highly sensitive detection of protein and DNA samples. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11032-1033.
- ³⁰⁸ Xu, J.; Corneillie, T. M.; Moore, E. G.; Law, G. L.; Butlin, N. G.; Raymond, K. N. Octadentate cages of Tb(III) 2-hydroxyisophthalamides: a new standard for luminescent lanthanide labels. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19900-19910.
- ³⁰⁹ Walton, J. W.; Bourdolle, A.; Butler, S. J.; Soulie, M.; Delbianco, M.; McMahon, B. K.; Pal, R.; Puschmann, H.; Zwieter, J. M.; Lamarque, L.; Maury, O.; Andraud, C.; Parker, D. Very bright europium complexes that stain cellular mitochondria. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1600-1602.
- ³¹⁰ Parker, D.; Williams, J. A. G. Modest effectiveness of carbostyryl24 as a sensitising chromophore in europium and terbium amide complexes based on 1,4,7,10-tetraazacyclododecane. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1996**, 1581-1586.
- ³¹¹ Brunet, E.; Alonso, M. T.; Juanes, O.; Velasco, O.; Rodriguez-Ubis, J. C. Novel polyaminocarboxylate chelates derived from 3-aryl coumarins. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3105-3115.
- ³¹² Xiao, M.; Selvin, P. R. Quantum yields of luminescent lanthanide chelates and far-red dyes measured by resonance energy transfer. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7067-7073.
- ³¹³ Féau, C.; Klein, E.; Dosche, C.; Kerth, P.; Lebeau, L. Synthesis and characterization of coumarin-based europium complexes and luminescence measurements in aqueous media. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 5259-5270.
- ³¹⁴ Pershagen, E.; Nordholm, J.; Borbas, K. E. Luminescent lanthanide complexes with analyte-triggered antenna formation. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9832-9835.
- ³¹⁵ Szijjártó, C.; Pershagen, E.; Borbas, K. E. Functionalisation of lanthanide complexes via microwave-enhanced Cu(I)-catalysed azide-alkyne cycloaddition. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 7660-7669.
- ³¹⁶ Szijjártó, C.; Pershagen, E.; Ilchenko, N. O.; Borbas, K. E. A versatile long-wavelength-absorbing scaffold for Eu-based responsive probes. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3099-3109.
- ³¹⁷ Pershagen, E.; Borbas, K. E. Designing reactivity-based responsive lanthanide probes for multicolor detection in biological systems. *Coord. Chem. Rev.* **2014**, *273-274*, 30-46.
- ³¹⁸ Andres, J.; Borbas, K. E. Expanding the versatility of dipicolinate-based luminescent lanthanide complexes: a fast method of antenna testing. *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 8174-8176.
- ³¹⁹ Soga, K.; Tokuzen, K.; Tsuji, K.; Yamano, T.; Hyodo, H.; Kishimoto, H. NIR bioimaging: development of liposome-encapsulated, rare-earth-doped Y₂O₃ nanoparticles as fluorescent probes. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, *2010* (18), 2673-2677.
- ³²⁰ Betzig, E.; Patterson, G. H.; Sougrat, R.; Lindwasser, O. W.; Olenych, S.; Bonifacino, J. S.; Davidson, M. W.; Lippincott-Schwartz, J.; Hess, H. F. Imaging intracellular fluorescent proteins at nanometer resolution. *Science* **2006**, *313*, 1642-1645.
- ³²¹ Rust, M. J.; Bates, M.; Zhuang, X. Stochastic optical reconstruction microscopy (STORM) provides sub-diffraction-limit-image resolution. *Nat. Methods* **2006**, *3*, 793-795.
- ³²² Puliti, D.; Warther, D.; Orange, C.; Specht, A.; Goeldner, M. Small photoactivatable molecules for controlled fluorescence activation in living cells. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 1023-1029.
- ³²³ Da Silva, A. P.; Gunaratne, H. Q. N.; Gunnlaugsson, T.; Huxley, A. J. M.; McCoy, C. P.; Rademacher, J. T.; Rice, T. E. Signaling recognition events with fluorescent sensors and switches. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1515-1566.
- ³²⁴ Bochet, C. G. Bochet. Photolabile protecting groups and linkers. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 125-142.
- ³²⁵ Krafft, G. A.; Sutton, W. R.; Cymmings, R. T. Photoactivatable fluorophores. 3. Synthesis and photoactivation of fluorogenic difunctionalized fluoresceins. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 301-303.
- ³²⁶ Ottl, J.; Gabriel, D.; Marriott, G. Preparation and photoactivation of caged fluorophores and caged proteins using a new class of heterobifunctional, photocleavable cross-linking reagents. *Bioconj. Chem.* **1998**, *9* (2), 143-151.

- ³²⁷ Mitchison, T. J.; Sawin, K. E.; Theriot, J. A.; Gee, K.; Mallavarapu, A. Caged fluorescent probes. *Methods Enzymol.* **1998**, *291*, 63-78.
- ³²⁸ Warther, D.; Bolze, F.; Léonard, J.; Gug, S.; Specht, A.; Puliti, D.; Sun, X. H.; Kessler, P.; Lutz, Y.; Vonesch, J. L.; Winsor, B.; Nicoud, J. F.; Goeldner, M. Live-cell one- and two-photon emitting acridinone fluorophore. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (8), 2585-2590.
- ³²⁹ Zhao, Y. R.; Zheng, Q.; Dakin, K.; Xu, K.; Martinez, M. L.; Li, W. H. New caged coumarin fluorophores with extraordinary uncaging cross sections suitable for biological imaging applications. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (14), 4653-4663.
- ³³⁰ Orange, C.; Specht, A.; Puliti, D.; Sakr, E.; Furuta, T.; Winsor, B.; Goeldner, M. Synthesis and photochemical properties of a light-activated fluorophore to label His-tagged proteins. *Chem. Commun.* **2008**, 1217-1219.
- ³³¹ Zheng, G.; Guo, Y. M.; Li, W. H. Photoactivatable and water soluble FRET dyes with high uncaging cross section. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (35), 10616-10617.
- ³³² Li, W. H.; Zheng, G. Photoactivatable fluorophores and techniques for biological imaging. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2012**, *11*, 460-471.
- ³³³ Díaz, E. J. C.; Picard, S.; Chevasson, V.; Daniel, J.; Hugues, V.; Mongin, O.; Genin, E.; Desce, M. B. Cooperative dyads for two-photon uncaging. *Org. Lett.* **2015**, *17* (1), 102-105.
- ³³⁴ Kolmakov, K.; Wurm, C.; Sednev, M. V.; Bossi, M. L.; Belov, V. N.; Hell, S. W. Masked red-emitting carbopyronine dyes with photosensitive 2-diazo-1-indanone caging group. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2012**, *11*, 522-532.
- ³³⁵ Hagen, V.; Priv-Doz, S. F.; Doz, J. B.; Lorenz, D.; Wiesner, B.; Kaupp, U. B. Fluorescence spectroscopic quantification of the release of cyclic nucleotides from photocleavable [bis(carboxymethoxy)coumarin-4-yl]methyl esters inside cells. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3625-3628.
- ³³⁶ Li, H.; Lan, R.; Chan, C. F.; Jiang, L.; Dai, L.; Kwong, D. W. J.; Lam, M. H. W.; Wong, K. L. Real-time *in situ* monitoring *via* europium emission of the photo-release of antitumor cisplatin from a Eu-Pt complex. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 14022-14025.
- ³³⁷ Chassaing, S.; Lobjois, V.; Lorenzo, C.; Galaup, C. Projet CitrON-Fluo, Programme JCJC Ed. **2013**, ANR.
- ³³⁸ Jaurequi, M.; Perry, W. S.; Allain, C.; Vidler, L. R.; Willis, M. C.; Kenwright, A. M.; Snaith, J. S.; Stasiuk, G. J.; Lowe, M. P.; Faulkner, S. Changing the local coordination environment in mono- and bi-nuclear lanthanide complexes through "click" chemistry. *Dalton Trans.* **2009**, 6283-6285.
- ³³⁹ Piguet, C.; Geraldes, C. F. G. C. In handbook on the physics and chemistry of rare earths, Gschneidner Jr K. A.; Bünzli J. C. G.; Pecharsky V. K.; Eds., Elsevier Science, Amsterdam, **2003**, *33*, 353-463.
- ³⁴⁰ Appel, R. Tertiary phosphane/tetrachloromethane, a versatile reagent for chlorination, dehydration, and P-N linkage. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14* (12), 801-811.
- ³⁴¹ Joao, P.; Carlos, A.; Geraldes, F. G. C.; Martins, J. A.; Merbach, A. E.; Prata, M. I. M.; Santos, A. C.; De Lima, J. J. P.; Toth, E. Lanthanide(III) complexes of DOTA-glycoconjugates: a potential new class of lectin-mediated medical imaging agents. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5804-5816.
- ³⁴² Laakso, J.; Rosser, G. A.; Szíjjarto, C.; Beeby, A.; Borbas, K. E. Synthesis of chlorin-sensitized near infrared-emitting lanthanide complexes. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 10366-10374.
- ³⁴³ Molloy, J. K.; Kotova, O.; Peacock, R. D.; Gunnlaugsson, T. Synthesis of luminescent homo-dinuclear cationic lanthanide cyclen complexes bearing amide pendant arms through the use of copper catalysed (1,3-Huisgen, CuAAC) click chemistry. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 314-322.
- ³⁴⁴ Dadabhoy, A.; Faulkner, S.; Sammes, P. G. Long wavelength sensitizers for europium(III) luminescence based on acridone derivatives. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 348-357.
- ³⁴⁵ Regueiro-Figueroa, M.; Djanashvili, K.; Esteban-Gomez, D.; Chauvin, T.; Toth, E.; de Blas, A.; Rodriguez-Blas, T.; Platas-Iglesias, C. Molecular recognition of sialic acid by lanthanide(III) complexes through cooperative two-site binding *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 4212-4223.

- ³⁴⁶ Djanashvili, K.; ten Hagen, T. L. M.; Blangé, R.; Schipper, D.; Peters, J. A.; Koning, G. A. Development of a liposomal delivery system for temperature-triggered release of a tumor targeting agent, Ln(III)-DOTA-phenylboronate. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 1123-1130.
- ³⁴⁷ Alison François. Elaboration de complexes hétérobinucléaires par approche chimie-click pour une application en imagerie bimodale. Thèse de Doctorat de l'Université de Toulouse III, France. **2014**
- ³⁴⁸ Dong, Y.; Liang, X.; Yuan, H.; Qi, S.; Chen, F.; Wang, D.; Dong, Y. Potential green fungicide: 16-oxo-1-oxa-4-azoniacyclohexadecan-4-ium tetrafluoroborate. *Green Chem.* **2008**, *10*, 990-994.
- ³⁴⁹ Pearson, W. H.; Fang, W. K. Synthesis of benzo-fused 1-azabicyclo[m.n.0]alkanes via the Schmidt reaction: a formal synthesis of gephyrotoxin. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (21), 7158-7174.
- ³⁵⁰ Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Click Chemistry: Diverse chemical function from a few good reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40* (11), 2004-2021.
- ³⁵¹ Worrell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. Direct evidence of a dinuclear copper intermediate in Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloadditions. *Science* **2013**, *340*, 457-460.
- ³⁵² Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (14), 2596-2599.
- ³⁵³ Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M.. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (9), 3057-3064.
- ³⁵⁴ Wu, P.; Fokin, V. V. Catalytic azide-alkyne cycloaddition: reactivity and applications. *Aldrichimica Acta.* **2007**, *40*, 7-17.
- ³⁵⁵ Jin, L.; Tolentino, D. R.; Melaimi, M.; Bertrand, G. Isolation of bis(copper) key intermediates in Cu-catalyzed azide-alkyne "click reaction". *Sci. Adv.* **2015**, *1*, 1-5.
- ³⁵⁶ Rodionov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. Mechanism of the ligand-free CuI-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210-2215.
- ³⁵⁷ Parker, D.; Dickins, R. S.; Puschmann, H.; Crossland, C.; Howard, J. A. K. Being excited by lanthanide coordination complexes: aqua species, chirality, excited-state chemistry, and exchange dynamics. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1977-2010.
- ³⁵⁸ Pershagen, E.; Borbas, K. E. Multiplex detection of enzymatic activity with responsive lanthanide-based luminescent probes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1787-1790.
- ³⁵⁹ The Danish Environmental Protection Agency Strandgade 29 1401 Copenhagen K, **2013**, Denmark. Survey of parabens Eds: Dorthe Nørgaard Andersen and Poul Bo Larsen DHI.
- ³⁶⁰ Perrin D.D. Dissociation constants of organic bases in aqueous solution. IUPAC Chem Data Ser, Butterworth, **1965**, London.
- ³⁶¹ Fabian, W. M. F.; Niederreiter, K. S.; Uray, G.; Stadlbauer, W. Substituent effects on absorption and fluorescence spectra of carbostyrils. *J. Mol. Struct.* **1999**, *477*, 209-220.
- ³⁶² Ishida, H.; Tobita, S.; Hasegawa, Y.; Katoh, R.; Nozaki, K. Recent advances in instrumentation for absolute emission quantum yield measurements. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 2449-2458.
- ³⁶³ Bünzli, J. C.; Eliseeva, S. V. Lanthanide luminescence: photophysical, analytical and biological aspects, Springer series on fluorescences, Ed. by Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2010**, 1-45.
- ³⁶⁴ Parker, D.; Williams, J. A. G. Getting excited about lanthanide complexation chemistry. *Dalton Trans.* **1996**, 3613-3628.
- ³⁶⁵ Faulkner, S.; Pope, S. J. A.; Burton-Pye, B. P. Lanthanide complexes for luminescence imaging applications. *Appl. Spectrosc. Rev.* **2005**, *40*, 1-31.

- ³⁶⁶ Beeby, A.; Clarkson, I. M.; Dickins, R. S.; Faulkner, S.; Parker, D.; Royle, L.; De Sousa, A. S.; William, J. A. G.; Woods, M. Non-radiative deactivation of the excited states of europium, terbium and ytterbium complexes by proximate energy-matched OH, NH and CH oscillators: an improved luminescence method for establishing solution hydration states. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 493-503.
- ³⁶⁷ Sabbatini, N.; Guardigli, M.; Lehn, J. M. Luminescent lanthanide complexes as photochemical supramolecular devices. *Coord. Chem. Rev.* **1993**, *123*, 201-228.
- ³⁶⁸ Dissanayake, P.; Mei, Y.; Allen, M. J. Luminescence-decay as an easy-to-use tool for the study of lanthanide-containing catalysts in aqueous solutions. *ACS Catal.* **2011**, *1* (10), 1203-1212.
- ³⁶⁹ Latva, M.; Takalo, H.; Mikkala, V. M.; Matachescu, C.; Rodriguez-Ubis, J. C.; Kankare, J. Correlation between the lowest triplet state energy level of the ligand and lanthanide(III) luminescence quantum yield. *J. Lumin.* **1997**, *75*, 149-169.
- ³⁷⁰ Yu, J.; Wang, Y.; Zhang, P.; Wu, J. Direct amination of phenols under metal-free conditions. *Synlett* **2013**, *24*, 1448-1454.
- ³⁷¹ Truce, W. E.; Kreider, E. M.; Brand, W. W. The Smiles and related rearrangements of aromatic systems. *Org. React.* **1970**, *18*.
- ³⁷² Kochi, J. K. The mechanism of the Sandmeyer and Meerwein reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79* (11), 2942-2948.

PARTIE EXPERIMENTALE

General informations

All starting materials were commercial and were used as received, unless otherwise stated. The reactions were monitored by thin-layer chromatography carried out on silica plates (silica gel 60 F₂₅₄, Merck) using UV-light for visualization. Column chromatographies were performed on silica gel 60 (0.040-0.063 mm, Merck) using mixtures of ethyl acetate (or diethyl ether) and cyclohexane as eluents. – Evaporation of solvents were conducted under reduced pressure at temperatures less than 30°C unless otherwise noted.

Infrared spectroscopy (IR)

IR spectra were obtained from the 'Service Commun de Spectroscopie Infrarouge et Raman' of the Plateforme Technique, Institut de Chimie de Toulouse. Values are reported in cm⁻¹.

Nuclear Magnetic Resonance (NMR)

¹H-NMR: Proton NMR spectra were recorded in the indicated deuterated solvent on a Bruker Avance II 300 MHz spectrometer. Chemical shifts (δ) are expressed in parts per million relative to the residual solvent used as internal standard (CDCl₃: δ 7.26 ppm; Acetone-d₆: δ 2.05 ppm; MeOD: δ 3.31 ppm; DMSO-d₆: δ 2.50 ppm; CD₃CN: δ 1.94 ppm). Coupling constants (J) are given in Hertz (Hz). Splitting patterns are abbreviated as follows: s (singlet), bs (broad singlet), d (doublet), dd (double doublet), t (triplet), q (quadruplet), p (pentuplet), m (multiplet).

¹³C-NMR: Carbon NMR spectra were recorded in the indicated solvent on a Bruker Avance II 300 MHz (at 75 MHz). Carbon multiplicities were determined by DEPT135 experiments. Chemical shifts (δ) are expressed in parts per million (ppm) relative to the residual solvent used as internal standard (CDCl₃: δ 77.0 ppm; Acetone-d₆: δ 29.84 ppm; MeOD: δ 49.00 ppm; DMSO-d₆: δ 39.52 ppm; CD₃CN: δ 1.32 ppm).

Mass Spectrometry (MS)

Electron Spray Ionization (**ESI**), Desorption Chemical Ionization (**DCI**) and Atmospheric-Pressure Chemical Ionization (**APCI**) low/high-resolution mass spectra were obtained from the 'Service Commun de Spectroscopie de Masse' of the Plateforme Technique, Institut de Chimie de Toulouse.

Chromatographic systems

- HPLC - MS - Waters system (Sample Manager 2767, Binary Gradient Module 2545, System Fluidics Organizer, Photodiode Array Detector 2996, Mass Detector 3100), with a Phenomenex Gemini-NX C18 (5 μ m 4.6x50 mm) column and a specific pre-column (Eluents: A = water, B = CH₃CN; Gradient from A:B 90:10 to 0:100 in five minutes, 1 mL/min; UV-Detection between 280 and 400 nm; Mass-detection between 100 and 900 uma); - UPLC: Waters Acquity system with an Acquity BEH C18 (1.7 μ m 2.1 x 100 mm) column (Gradient from A:B 90:10 to 50:50 in 1.8 minute, 0.6 mL/min; UV-Detection between 280 and 500 nm).

Melting point (m_p)

Melting points of recrystallized solids and amorphous powders were measured with a Stuart SMP30 apparatus in open capillary tubes and are uncorrected.

UV-Visible absorption

UV-Vis absorption measurements were performed on a Hewlett Packard 8453 and a Cary 300 Bio temperature-controlled spectrometers, at 293 K, in the indicated solvent. Beer-Lambert law was checked for each compound with at least three different concentrations and molar absorption coefficients were estimated from the slope of the resulting curves $A=f(\text{concentration})$.

Fluorescence and time-resolved luminescence emission

Fluorescence and luminescence spectra were carried out at room temperature on a Cary Eclipse spectrofluorimeter, with a Xenon flash lamp source and a Hamamatsu R928 photomultiplier tube. Spectra were corrected for both the excitation light source variation and the emission spectral response. At 77 K, the measurements were performed on a Perkin-Elmer LS50B with accessory L225 0136 and liquid nitrogen. All samples were prepared with an absorbance around 0.001-0.005 at the excitation wavelength in order to prevent the inner-filter effect.

The relative quantum yield of the complexes was determined by the method described by Haas and Stein (*Haas, Stein, Journal of Physical Chemistry, 1971, 75, 3668-3677*), using as standard quinine sulphate in 1M sulphuric acid ($\Phi = 54.6\%$) for fluorescence and for time-resolved luminescence of Tb³⁺ complexes, and [Ru(bpy)₃]²⁺ in aerated water ($\Phi = 4.0\%$) for time-resolved luminescence of Eu³⁺ complexes :

$$\Phi_{LLn} = \Phi_{std} \cdot \frac{DO_{std} \cdot S_{LLn} \cdot \eta_{LLn}^2}{DO_{LLn} \cdot S_{std} \cdot \eta_{std}^2}$$

with Φ_{std} : fluorescence quantum yield of the standard ; DO_{std} : standard absorbance ; DO_{LLn} : complex absorbance ; S_{std} : area of the standard emission band; S_{LLn} : area of the complex emission band ; η : refractive index of samples.

Luminescence lifetimes emission were obtained by monitoring the intensity decay right after excitation at the absorption maximum. The curves were then fitted following an equation $I(t) = I(0) \exp(-t/\tau)$ by using a curve-fitting programme. The use of at least three τ values with a correlation coefficient higher than 0.999 was necessary to get a satisfying average τ .

Hydration states were determined according to the methods developed by Parker and Beeby (*Beeby et al. Journal of Chemical Society, Perkin Transactions 2, 1999, 493-504*), and Horrocks (*Supkowski, Horrocks, Inorganica Chimica Acta, 2002, 340, 44-48*).

The singlet and triplet states positions of the Eu^{3+} complexes were measured with the corresponding non-emissive La(III) complexes. The energetic values of the singlet states were obtained by overlapping absorption and fluorescence spectra in Tris buffer at 293 K, reading the energetic value at the junction of the curves. The triplet state positions were measured at 77 K, with solutions using methanol/ethanol (4:1) as solvent, its energy levels were estimated from the shortest-wavelength band of the phosphorescence spectrum.

Photocyclization

The irradiations were performed with a Lumos 43 monochromatic source, at 365 nm. Two protocols have been developed, depending on the analytical technics used to monitor the photocyclization.

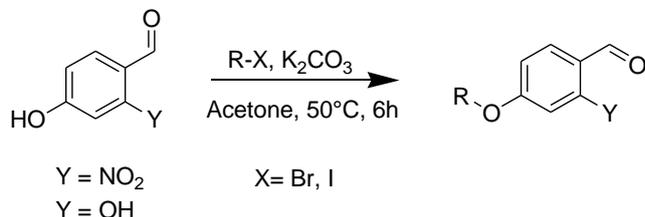
In the case of ^1H NMR monitoring, the solutions of cinnamic derivatives were prepared in deuterated Tris buffer (50 mM, pD 7.4) and CD_3CN in a 1-to-1 proportion (1.7 mM). The deuterated buffer was obtained from the hydrogenated one, lyophilized once, suspended in D_2O , re-lyophilized and re-suspended in D_2O . 800 μL of these solutions were placed in a quartz NMR tube, in the NMR tube adaptator of the Lumos 43. Every 10 minutes of irradiation at 365 nm, the tube was removed and a ^1H NMR analysis was performed. The conversion of the cinnamic derivative into the corresponding coumarin/quinolin was estimated from the integration of the characteristic signals.

In the case of HPLC monitoring, the solutions were prepared in Tris buffer/CH₃CN 1:1 (1.7 mM). 2 mL of these solutions were placed in a Hellma Suprasil® cuvette (pathlength 10 mm), directly in the Lumos 43. Every 10 minutes of continuous irradiation at 365 nm, 50 µL of the solutions were taken off: after addition of DMSO (5 µL) and filtration on microfilter (0.2 µm), the samples were injected in HPLC, with conditions described above. The conversion of the cinnamic derivative into the corresponding coumarin/quinolin was estimated by following the evolution of the coumarin peak area over time.

General procedures

Procedure A - O-alkylation of phenolic functions

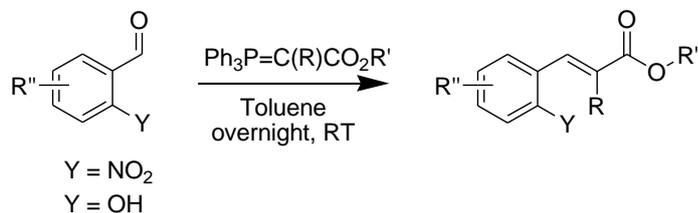
General reaction:



Protocol: In a microwave reactor, benzaldehyde (1 eq) was dissolved in acetone and potassium carbonate (1.5 eq) was added. The reactor was sealed and the corresponding alkyl halide (1.5 eq) was added dropwise through the Teflon septum. The mixture was then heated at 50 °C and after complete conversion, as revealed by TLC, acetone was evaporated and CH₂Cl₂ was added. The organic layer was then washed with water, saturated NH₄Cl and brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The mixture was purified on column chromatography (cyclohexane / EtOAc 90:10 to 80:20) to give the desired product.

Procedure B - Wittig reaction

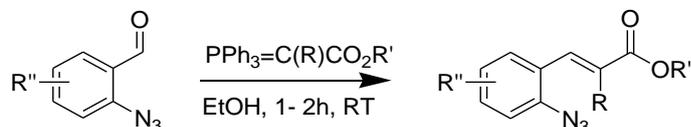
General reaction:



Protocol: In a dry flask under argon were successively added the ylide – ie, the required alkyl (triphenylphosphoranylidene)acetate – (1.5 equiv.), the aldehyde (1.0 equiv.) and toluene as solvent (ca. 50 mL per g of aldehyde). After stirring overnight at room temperature, the reaction mixture was evaporated to dryness and the resulting crude materials was purified by column chromatography, eluting with an appropriate cyclohexane/EtOAc mixture, to give the desired cinnamic ester in pure form.

Procedure C - Wittig reaction

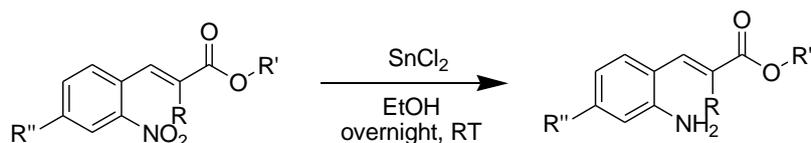
General reaction:



Protocol: In a dry flask under argon were successively added the ylide – ie, the required alkyl (triphenylphosphoranylidene)acetate – (1.5 equiv.), the aldehyde (1.0 equiv.) and EtOH as solvent (ca. 20 mL per g of aldehyde). After stirring for 1 - 2h at room temperature, the reaction mixture was evaporated to dryness and the resulting crude materials was purified by column chromatography, eluting with an appropriate cyclohexane/EtOAc mixture, to give the desired cinnamic ester in pure form.

Procedure D - Reduction of nitro groups

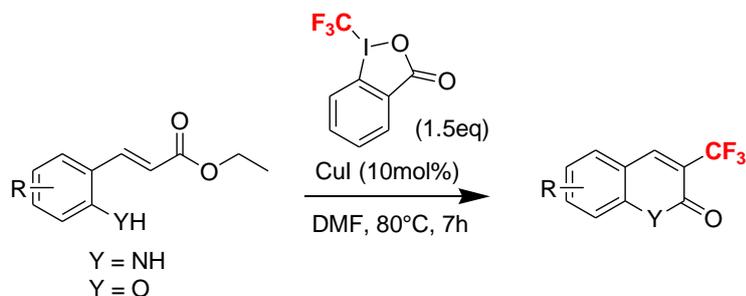
General reaction:



Protocol: To a solution of 2-nitrocinnamate (1 eq) in Ethanol was added SnCl_2 (5 eq). After stirring overnight at room temperature, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the organic layer was diluted with EtOAc, then was washed with water and brine, filtered and evaporated. The resulting crude was purified by column chromatography, eluting with PE / EtOAc (1:9) to furnish the desired product.

Procedure E - Trifluoromethylation reaction

General reaction:

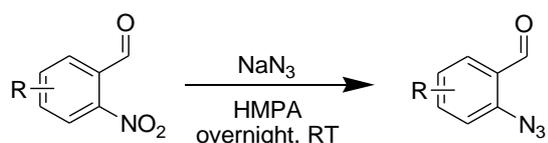


Protocol: In a microwave reactor under argon were successively *ortho*-substituted cinnamate ester (0.25 mmol, 1 eq), copper(I) iodide (5 mg, 0.025 mmol, 10 mol%), dry DMF as solvent

(1 mL) and Togni reagent II (121 mg, 0.38 mmol, 1.5 eq). After stirring in the dark at 80°C for 7h, the resulting mixture was diluted with 20 mL of Et₂O and the resulting organic phase was washed with aqueous 1M NaHCO₃ (3 x 10 mL), brine (2 x 10 mL), dried over MgSO₄ and evaporated. Purification of the crude by column chromatography, eluting with an appropriate cyclohexane/EtOAc or cyclohexane/Et₂O mixture, afforded the desired trifluoromethylated product in pure form.

Procedure F - Aromatic nucleophilic substitution from nitro to azido group

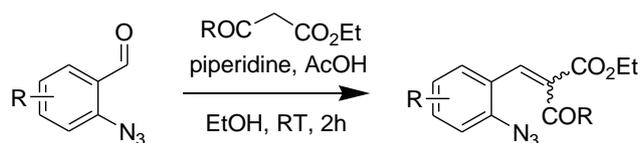
General reaction:



Protocol: To a dry scintillation vial were added 2-nitrobenzaldehyde (1 eq), sodium azide (2 eq) and HMPA (3 mL/mmol). The resulting mixture was stirred overnight at room temperature and then, diluted with Et₂O (12 mL/mmol) and washed with cold water. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and filtered. The filtrate was concentrated and purified by column chromatography, eluting with cyclohexane/EtOAc (95:5) to furnish the desired product.

Procedure G - Knoevenagel reaction

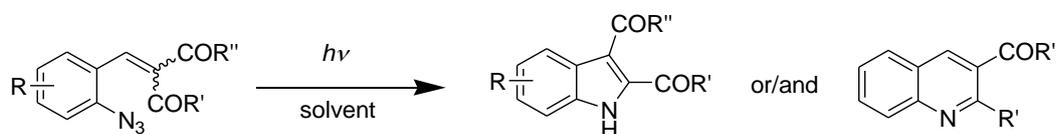
General reaction:



Protocol: To a mixture of piperidine (1 eq) and AcOH (1 eq) in Ethanol (5 mL/mmol) were added at 0°C 2-azidobenzaldehyde (1 eq) and diethylmalonate (1.3 eq). After stirring in the dark for 2h at room temperature, the solvent was evaporated under vacuum and the residue was crystallized with Et₂O to give the desired product.

Procedure H - Photochemistry of azidocinnamates

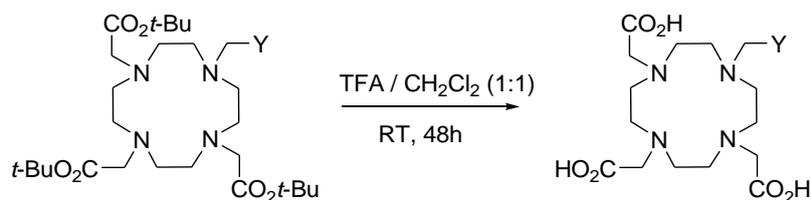
General reaction:



Protocol: A solution of azidocinnamate (1 eq) in an adequate solvent (3.226 mmol/mL) was irradiated by a Lumos Lamp for 1h30 or a Tungsten lamp for 6h with stirring. The solvent was then evaporated under vacuum and filtered or purified by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:5 to 90:10) to give the desired products.

Procedure I - cleavage of *t*-Butyl esters of DO3A derivatives

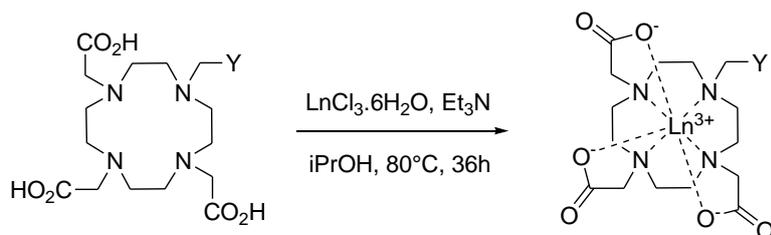
General reaction:



Protocol: To a solution of the 1,4,7-tris-(tert-butoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane derivative (0.6 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) cooled down to 5°C on an ice-water bath, was slowly added TFA (10 mL). The conversion was monitored by mass spectrometry and the reaction was stirred as long as starting material or partial cleavage of *t*-Bu groups was observed. Finally, the solvent was evaporated and the residual TFA was co-evaporated several times with CH_2Cl_2 and eventually with diethyl ether, giving the desired products a light white, hygroscopic powder.

Procedure J - Lanthanide(III) complexation

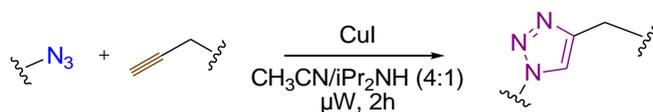
General reaction:



Protocol: In a sealed tube, (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triyl)triacetic acid derivative (0.3 mmol) and lanthanide(III) chloride $\text{LnCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ($\text{Ln} = \text{La}, \text{Eu}$; 0.33 mmol) were suspended in isopropanol (20 mL) and triethylamine (435 μL , 3 mmol). The mixture was then heated at 80°C for 36 h, with a vigorous stirring. After cooling, the solvent was evaporated and the residue was washed once with chloroform for 5h. The supernatant was removed and the precipitate was washed again with chloroform three times. The supernatant was removed again and the precipitate was dried under vacuum, giving the desired product as a white solid.

Procedure K - CuAAC reaction

General reaction:

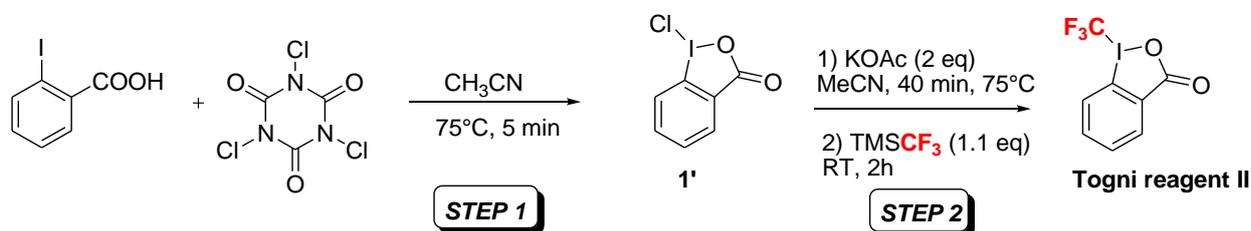


Protocol: In a microwave reactor, complexes **Ln1** or **Ln2** (Ln = La or Eu, 0.1 mmol) and CuI (0.005 mmol) were suspended under argon in freshly distilled CH₃CN and iPr₂NH in a 4 to 1 proportion (0.05 M) to the resulting mixture was added the corresponding cinnamic derivative **Cinn1-4** or its coumarine equivalent **Cou1-3, Qui1** (0.1 mmol). The mixture was then heated at 100°C for 90 min (coumarine derivatives) or 120 min (cinnamic derivatives) under microwaves irradiation (30-50 W). After cooling, the solvents were evaporated under vacuum and the solid residue was washed with Et₂O (3 x 3 mL), EtOAc (3 x 3 mL) and one last time with Et₂O. The residue was then purified by chromatography on a small pad of silica gel, eluting with CH₃CN/H₂O 100:0 to 40:60, generally giving pale green solids for coumarine derivatives and pale yellow solid for cinnamic derivatives. Their purity was determined by HPLC (Gemini C18 5 μm, 50x4.6 mm, CH₃CN/H₂O, 90:10 to 0:100 in 5 min).

Synthesis

1-Trifluoromethyl-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one (Togni reagent II)

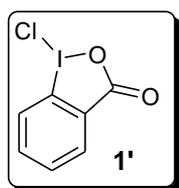
Reaction:



STEP 1: Synthesis of 1-Chloro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one (1')

N° CAS: 59457-26-0

In a dry, 50 mL round-bottomed flask, were successively added under argon solid 2-iodobenzoic acid (2 g, 8.06 mmol, 1.0 equiv.) and dry acetonitrile as solvent (15 mL). The resulting mixture was heated at 75°C and a solution of trichloroisocyanuric acid (708 mg, 2.74 mmol, 1.02 Cl^+ equiv.) in 3 mL of dry acetonitrile was added dropwise within 5 min under vigorous stirring. After stirring for an additional 5 min at 75°C , the mixture was filtered over an oven-heated, sintered-glass funnel with a Celite pad (5 mm thick) and the filter cake was further rinsed with hot acetonitrile (2 mL, renew if necessary). The combined filtrates were evaporated to near-dryness, giving a slightly yellow powder that was filtered and washed with a small amount of cold acetonitrile over a sintered-glass funnel. The mother liquor from filtration was evaporated and washed, giving a second crop of yellow powder. The so-obtained crops were combined and dried under vacuum for at least 2 hours, to furnish **1'** in pure form as a light yellow solid (1.26 g).



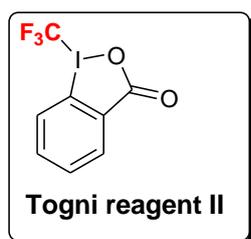
Yield: 55%. – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.28-8.20 (m, 2H), 8.00 (ddd, 1H, $^3J = 8.7$ Hz, $^3J = 7.2$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz), 7.78 (td, 1H, $^3J = 7.4$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz).

STEP 2: Synthesis of 1-Trifluoromethyl-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one: (Togni reagent II)

N° CAS: 887144-94-7

Potassium acetate (876 mg, 8.92 mmol, 2.0 equiv.) was heated at 75°C under vacuum and after 5 min stirring, the solid was then cooled down to room temperature under argon. To the flask was successively **1'** (1.26 g, 4.46 mmol, 1.0 equiv.) and 13 mL of dry acetonitrile under a countercurrent flow of argon. After stirring the light yellow suspension for 40 min at 75°C , the resulting off-white mixture was cooled down to room temperature and trifluoromethyl(trimethyl)silane (725 μL , 4.91 mmol, 1.1 equiv.) was added in one portion,

under a countercurrent flow of argon. After stirring for 2h at room temperature, 4.5 mL of dry acetonitrile were added and the suspension was quickly heated to 75°C, and then filtered while hot over a Celite pad (5 mm thick). The pad was washed with additional hot acetonitrile (5-6 mL). The filtrate was concentrated to approximately 7 mL end volume and after 4h in the freezer, the white crystals were filtered over sintered-glass funnel and washed with cold acetonitrile (2-4 mL). The mother liquor from filtration was concentrated and crystallized overnight, giving a second crop of white crystals. The so-obtained crops were combined and dried under vacuum for at least 2 hours, to furnish **1** in pure form as a white solid (1.25 g).

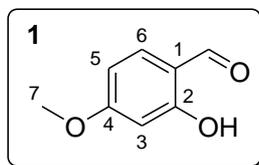


Yield: 88%. – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.48-8.45 (m, 1H), 7.86-7.78 (m, 3H). – $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = -33.9.

2-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyde (**1**)

N° CAS: 673-22-3

According to the general procedure A for O-alkylation (page 198), the expected product **1** (556 mg) was obtained in pure form as a white solid from 2,4-dihydroxybenzaldehyde (1 g, 7.2 mmol, 1 eq).

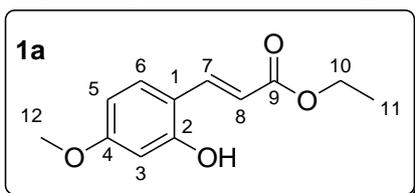


Yield: 50%. – R_f = 0.50 (PE / EtOAc 80:20). – IR (neat): 3025, 2840, 1660, 1635, 1220, 1195 cm^{-1} . – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 11.49 (s, 1H, CHO), 9.72 (s, 1H, OH), 7.43 (d, 1H, $^3J_{5-4}$ = 8.7 Hz, H₆), 6.5 (dd, 1H, $^4J_{5-3}$ = 2.4 Hz, $^3J_{6-5}$ = 8.7 Hz, H₅), 6.43 (d, 1H, $^4J_{5-3}$ = 2.3 Hz, H₃), 3.86 (s, 3H, H₇). – $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 194.4, 166.8, 164.5, 135.3, 115.2, 108.4, 100.6, 55.7. – DCIMS m/z (%) 153 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (100), 167 [$\text{M}+\text{NH}_4$]⁺ (27). – m_p : 41-44°C.

(E)-ethyl 3-(2-hydroxy-4-methoxyphenyl)acrylate (**1a**)

N° CAS: 240113-82-0

According to the general procedure B for Wittig reaction (page 198), the expected product **1a** (654 mg) was obtained in pure form as a white solid from 2-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde **1** (500 mg, 3.29 mmol, 1 eq).



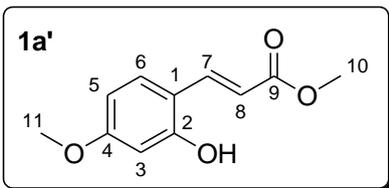
Yield: 90%. – R_f = 0.50 (PE / EtOAc 70:30). – IR (neat): 3330, 2960, 1670, 1605, 1255 cm^{-1} . – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 9.13 (s, 1H, OH), 7.93 (d, 1H, $^3J_{7-8}$ = 16.2 Hz, H₇), 7.53 (d, 1H, $^3J_{6-5}$ = 8.4 Hz, H₆), 6.53-6.48 (m, 2H, H₃₊₅), 6.47 (d, $^3J_{8-7}$ = 16.2 Hz, H₈), 4.18 (q, 2H, $^3J_{10-11}$ = 7.1 Hz, H₁₀), 3.78 (s, 3H, H₁₂), 1.28 (t, 3H, $^3J_{11-10}$ = 7.2 Hz, H₁₁). – $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 167.9, 163.5,

158.8, 140.6, 131.0, 115.9, 115.5, 107.1, 102.2, 60.3, 55.6, 14.7. – **DCIMS** m/z (%) 223 $[M+H]^+$ (100), 240 $[M+NH_4]^+$ (15). – m_p : 124-127°C.

(E)-methyl 3-(2-hydroxy-4-methoxyphenyl)acrylate (1a')

N° CAS: 103987-12-8

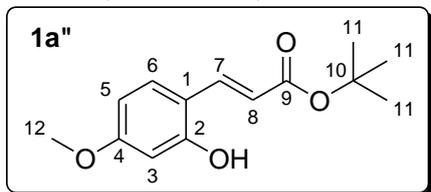
According to the general procedure B for Wittig reaction (page 198), the expected product **1a'** (118 mg) was obtained in pure form as a white solid from 2-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde **1** (100 mg, 0.66 mmol, 1 eq).



Yield: 86%. – R_f = 0.35 (PE / EtOAc 70:30). – **IR** (neat): 3310, 2950, 2845, 1680, 1255 cm^{-1} . – **1H NMR** (300 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 9.15 (s, 1H, OH), 7.93 (d, 1H, $^3J_{7-8}$ = 16.2 Hz, H₇), 7.54 (d, 1H, $^3J_{6-5}$ = 8.5 Hz, H₆), 6.53-6.49 (m, 2H, H₃₊₅), 6.48 (d, 1H, $^3J_{8-7}$ = 16.2 Hz, H₈), 3.79 (s, 3H, H₁₁), 3.71 (s, 3H, H₁₀). – **^{13}C NMR** (75 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 168.3, 163.6, 158.8, 140.8, 131.0, 115.5, 107.2, 102.2, 55.6, 51.4. – **DCIMS** m/z (%) 209 $[M+H]^+$ (100), 226 $[M+NH_4]^+$ (25). – m_p : 141-143°C.

(E)-tert-butyl 3-(2-hydroxy-4-methoxyphenyl)acrylate (1a'')

According to the general procedure B for Wittig reaction (page 198), the expected product **1a''** (146 mg) was obtained in pure form as a white solid from 2-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde **1** (100 mg, 0.66 mmol, 1 eq).

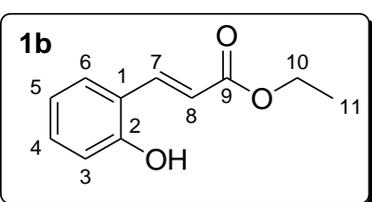


Yield: 88%. – R_f = 0.50 (PE / EtOAc 70:30). – **IR** (neat): 3315, 3015, 2980, 2935, 1670, 1615 cm^{-1} . – **1H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.93 (d, 1H, $^3J_{7-8}$ = 16.2 Hz, H₇), 7.60 (bs, 1H, OH), 7.37 (d, 1H, $^3J_{6-5}$ = 8.7 Hz, H₆), 6.49 (d, 1H, $^3J_{8-7}$ = 16.2 Hz, H₈), 6.46 (dd, 1H, $^4J_{5-3}$ = 2.4 Hz, $^3J_{6-5}$ = 8.4 Hz, H₅), 6.41 (d, 1H, $^4J_{5-3}$ = 2.4 Hz, H₃), 3.79 (s, 3H, H₁₂), 1.55 (s, 9H, H₁₁). – **^{13}C NMR** (75 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 167.5, 163.4, 158.7, 139.8, 131.0, 118.0, 115.8, 107.2, 102.3, 79.9, 55.7, 28.5. – **DCIMS** m/z (%) 251 $[M+H]^+$ (100). – **HRMS (DCIMS)** m/z calcd for $C_{14}H_{19}O_4$ 251.1283, found 251.1287 $[M+H]^+$. – m_p : 127-129°C.

(E)-ethyl 3-(2-hydroxyphenyl)acrylate (1b)

N° CAS: 17041-46-2

According to the general procedure B for Wittig reaction (page 198), the expected product **1b** (1.040 g) was obtained in pure form as a white solid 2-hydroxybenzaldehyde (500 mg, 4.1



mmol, 1 eq).

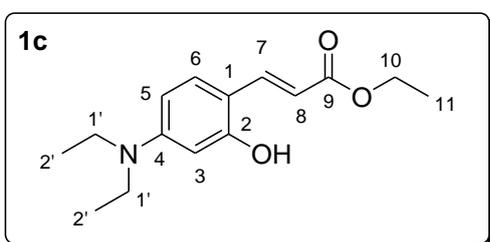
Yield: 66%. – R_f = 0.20 (PE / EtOAc 90:10). – **IR** (neat): 3375, 1675 cm^{-1} . – **1H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.03 (d, 1H, $^3J_{7-8}$ = 16.1 Hz, H₇), 7.47 (dd, 1H, $^4J_{6-4}$ = 1.3 Hz, $^3J_{6-5}$ = 7.8 Hz,

H₆), 7.24 (td, 1H, ⁴J₅₋₃ = 0.8 Hz, ³J₆₋₅ = 7.8 Hz, H₅), 6.90 (td, 1H, ³J₄₋₃ = 8.4 Hz, ⁴J₅₋₃ = 0.8 Hz, H₃), 6.85 (dd, 1H, ³J₄₋₃ = 8.1 Hz, ⁴J₆₋₄ = 0.8 Hz, H₄), 6.63 (d, 1H, ³J₈₋₇ = 16.2 Hz, H₈), 6.38 (s, 1H, OH), 4.29 (q, 2H, ³J₁₀₋₁₁ = 7.1 Hz, H₁₀), 1.35 (t, 3H, ³J₁₁₋₁₀ = 7.2 Hz, H₁₁). – ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 168.9, 155.8, 141.1, 131.5, 129.2, 121.6, 120.4, 118.0, 116.4, 60.8, 14.2. – DCIMS m/z (%) 193 [M+H]⁺ (100), 210 [M+NH₄]⁺ (90). – m_p: 81-84°C.

(E)-ethyl 3-(4-(diethylamino)-2-hydroxyphenyl)acrylate (1c)

N° CAS: 911365-92-9

According to the general procedure B for Wittig reaction (page 198), the expected product **1c** (125 mg) was obtained in pure form as a yellow solid from 4-*N,N*-diethylamino-2-hydroxybenzaldehyde (193 mg, 1.0 mmol, 1 eq).



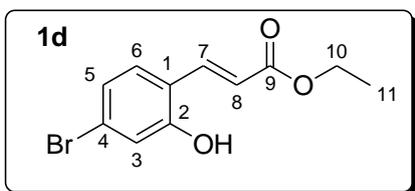
Yield: 48%. – R_f = 0.20 (CH₂Cl₂). – IR (neat) 3170, 2970, 1660, 1580 cm⁻¹. – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.87 (d, 1H, ³J₇₋₈ = 16.0 Hz, H₇), 7.32 (d, 1H, ³J₆₋₅ = 8.8 Hz, H₆), 6.32 (d, 1H, ³J₈₋₇ = 16.0 Hz, H₈), 6.26 (dd, 1H, ³J₅₋₈ = 8.8 Hz, ⁴J₅₋₃ = 2.4 Hz, H₅),

6.03 (d, 1H, ⁴J₅₋₃ = 2.4 Hz, H₃), 5.43 (s, 1H, OH), 4.24 (q, 2H, ³J₁₀₋₁₁ = 7.2 Hz, H₁₀), 3.35 (q, 4H, ³J_{1'-2'} = 7.0 Hz, H_{1'}), 1.32 (t, 3H, ³J₁₁₋₁₀ = 7.2 Hz, H₁₁), 1.18 (t, 6H, ³J_{2'-1'} = 7.0 Hz, H_{2'}). – ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 169.2, 157.3, 150.6, 140.9, 130.7, 111.8, 109.6, 104.9, 98.1, 60.1, 44.5, 14.4, 12.6. – ESIMS m/z (%) 264 [M+H]⁺ (100). – m_p: 157-160°C.

(E)-ethyl 3-(2-hydroxy-4-bromophenyl)acrylate (1d)

N° CAS: 1206171-00-7

According to the general procedure B for Wittig reaction (page 198), the expected product **1d** (182 mg) was obtained in pure form as a white solid from 4-bromo-2-hydroxybenzaldehyde (150 mg, 0.75 mmol, 1 eq).



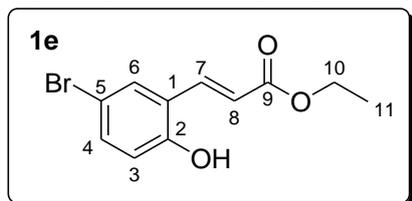
Yield: 89%. – R_f = 0.35 (PE / EtOAc 85:15). – IR (neat): 3340, 2985, 1685, 1625, 1190 cm⁻¹. – ¹H NMR (300 MHz, Acetone-d₆) δ (ppm) = 9.65 (bs, 1H, OH), 7.90 (d, 1H, ³J₇₋₈ = 16.2 Hz, H₇), 7.57 (d, 1H, ³J₆₋₅ = 8.4 Hz, H₆), 7.17 (d, 1H,

⁴J₃₋₅ = 2.1 Hz, H₃), 7.08 (dd, 1H, ⁴J₃₋₅ = 1.8 Hz, ³J₆₋₅ = 8.4 Hz, H₅), 6.63 (d, 1H, ³J₈₋₇ = 16.2 Hz, H₈), 4.19 (q, 2H, ³J₁₀₋₁₁ = 7.2 Hz, H₁₀), 1.36 (t, 3H, ³J₁₁₋₁₀ = 7.2 Hz, H₁₁). – ¹³C NMR (75 MHz, Acetone-d₆) δ (ppm) = 167.3, 157.9, 139.4, 131.1, 124.9, 123.9, 121.8, 119.81, 119.80, 60.7, 14.6. – DCIMS m/z (%) 225 (30), 227 (30), 271 [M(⁷⁹Br)+H]⁺ (100). – m_p: 130-133°C.

(E)-ethyl 3-(5-bromo-2-hydroxyphenyl)acrylate (1e)

N° CAS: 515877-70-0

According to the general procedure B for Wittig reaction (page 198), the expected product **1e** (271 mg) was obtained in pure form as a yellowish solid from 5-bromo-2-hydroxybenzaldehyde (250 mg, 1.24 mmol, 1 eq).

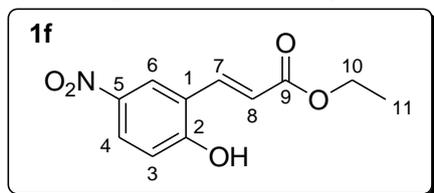


Yield: 81%. – R_f = 0.40 (PE / EtOAc 70:30). – **IR** (neat): 3350, 2985, 1685, 1625 cm^{-1} . – **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 9.44 (bs, 1H, OH), 7.90 (d, 1H, $^3J_{7-8}$ = 15.9 Hz, H₇), 7.77 (d, 1H, $^3J_{6-4}$ = 2.7 Hz, H₆), 7.38 (dd, 1H, $^4J_{4-6}$ = 2.4 Hz, $^3J_{4-3}$ = 8.7 Hz, H₄), 6.95 (d, 1H, $^3J_{3-4}$ = 8.7 Hz, H₃), 6.66 (d, 1H, $^3J_{8-7}$ = 16.2 Hz, H₈), 4.21 (q, 1H, $^3J_{10-11}$ = 7.2 Hz, H₁₀), 1.29 (t, 1H, $^3J_{11-10}$ = 7.2 Hz, H₁₁). – **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 167.2, 156.4, 139.0, 134.6, 131.8, 124.5, 120.3, 118.9, 112.3, 60.7, 14.6. – **APCIMS** m/z (%) 201 (40), 203 (40), 225 (80), 227 (80), 229 (40), 231 (40), 243 (15), 245 (15), 271 [$\text{M}^{79}\text{Br}+\text{H}$]⁺ (100), 273 [$\text{M}^{81}\text{Br}+\text{H}$]⁺ (100). – m_p : 114-118°C.

(E)-ethyl 3-(2-hydroxy-5-nitrophenyl)acrylate (1f)

N° CAS: 153136-77-7

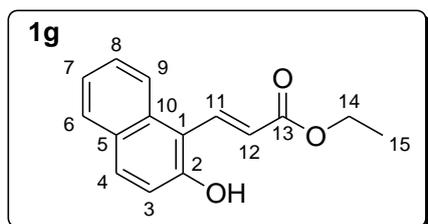
According to the general procedure B for Wittig reaction (page 198), the expected product **1f** (146 mg) was obtained in pure form as a yellowish solid from 2-hydroxy-5-nitrobenzaldehyde (250 mg, 1.5 mmol, 1 eq).



Yield: 41%. – R_f = 0.15 (PE / EtOAc 80:20). – **IR** (neat): 3190, 2295, 1675, 1615, 1520 cm^{-1} . – **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 10.54 (bs, 1H, OH), 8.49 (d, 1H, $^4J_{6-4}$ = 2.7 Hz, H₆), 8.14 (dd, 1H, $^4J_{4-6}$ = 2.7 Hz, $^3J_{4-3}$ = 9.0 Hz, H₄), 7.92 (d, 1H, $^3J_{7-8}$ = 16.2 Hz, H₇), 7.16 (d, 1H, $^3J_{3-4}$ = 9.0 Hz, H₃), 6.79 (d, 1H, $^3J_{8-7}$ = 16.2 Hz, H₈), 4.23 (q, 1H, $^3J_{10-11}$ = 7.1 Hz, H₁₀), 1.30 (t, 1H, $^3J_{11-10}$ = 7.1 Hz, H₁₁). – **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 167.0, 162.4, 141.9, 138.3, 127.3, 125.6, 122.92, 122.87, 117.3, 60.9, 14.6. – **DCIMS** m/z (%) 236 [$\text{M}-\text{H}$]⁻ (100). – m_p : 170-175°C.

(E)-ethyl 3-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)acrylate (1g)

N° CAS: 56679-96-0



According to the general procedure B for Wittig reaction (page 198), the expected product **1g** (231 mg) was obtained in pure form as a white solid from 2-hydroxy-1-naphthaldehyde (250 mg, 1.45 mmol, 1 eq).

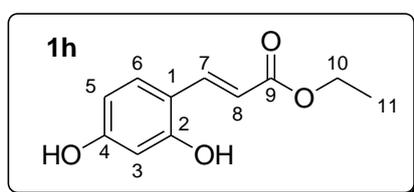
Yield: 66%. – R_f = 0.25 (PE / EtOAc 70:30). – **IR** (neat):

3320, 3080, 2990, 2945, 2900, 1675, 1610 cm^{-1} . – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 9.54 (s, 1H, OH), 8.40 (d, 1H, $^3J_{11-12}$ = 16.1 Hz, H_{11}), 8.17 (d, 1H, $^3J_{3-4}$ = 8.6 Hz, H_3), 7.84 (d, 1H, $^3J_{3-4}$ = 8.6 Hz, H_4), 7.56 (dd, 1H, $^3J_{6-7}$ = 8.4 Hz, $^4J_{6-8}$ = 1.2 Hz, H_6), 7.37 (dd, 1H, $^3J_{9-8}$ = 7.9 Hz, $^4J_{9-7}$ = 0.9 Hz, H_9), 7.30 (d, 1H, $^3J_{3-4}$ = 8.9 Hz, H_3), 6.94 (d, 1H, $^3J_{12-11}$ = 16.1 Hz, H_{12}), 4.26 (q, 1H, $^3J_{14-15}$ = 7.1 Hz, H_{14}), 1.32 (t, 1H, $^3J_{15-14}$ = 7.1 Hz, H_{15}). – $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 168.1, 156.3, 137.8, 134.0, 132.5, 129.7, 129.6, 128.2, 124.2, 123.22, 123.15, 119.0, 114.0, 60.6, 14.7. – **APCIMS** m/z (%) 197 (100), 243 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (55). – m_p : 141-144°C.

(E)-ethyl 3-(2,4-dihydroxyphenyl)acrylate (1h)

N° CAS: 1355324-82-1

According to the general procedure B for Wittig reaction (page 198), the expected product **1h** (303 mg) was obtained in pure form as a white solid from 2,4-dihydroxybenzaldehyde (500 mg, 3.62 mmol, 1 eq).

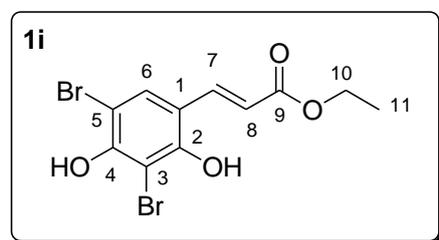


Yield: 40%. – R_f = 0.15 (PE / EtOAc 70:30). – **IR** (neat): 3335, 2995, 1670, 1605, 1255 cm^{-1} . – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 8.92 (s, 2H, OH), 7.91 (d, 1H, $^3J_{7-8}$ = 16.1 Hz, H_7), 7.44 (d, 1H, $^3J_{6-5}$ = 8.4 Hz, H_6), 7.37 (dd, 1H, $^4J_{5-3}$ = 2.3 Hz, $^3J_{5-6}$ = 8.4 Hz, H_5), 6.47 (d, 1H, $^4J_{5-3}$ = 2.3 Hz, H_3), 6.43 (d, 1H, $^3J_{7-8}$ = 16.1 Hz, H_8), 4.16 (q, 2H, $^3J_{10-11}$ = 7.2 Hz, H_{10}), 1.26 (t, 3H, $^3J_{11-10}$ = 7.2 Hz, H_{11}). – $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 168.0, 161.5, 159.0, 140.9, 131.2, 115.1, 114.5, 108.9, 60.2, 14.7. – **DCIMS** m/z (%) 209 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 226 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ (40). – m_p : 163-167°C.

(E)-ethyl 3-(3,5-dibromo-2,4-dihydroxyphenyl)acrylate (1i)

N° CAS: 949585-65-3

According to the general procedure B for Wittig reaction (page 198), the expected product **1i** (164 mg) was obtained in pure form as a white solid from 3,5-dibromo-2,4-dihydroxybenzaldehyde (150 mg, 0.5 mmol, 1 eq).

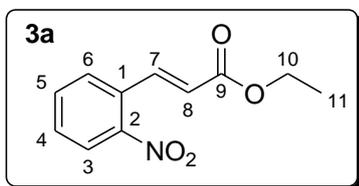


Yield: 90%. – R_f = 0.30 (CH_2Cl_2). – **IR** (neat): 3495, 2290, 1700, 1630, 1320, 1185 cm^{-1} . – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 8.94 (s, 1H, OH), 8.68 (s, 1H, OH), 7.89 (d, 1H, $^3J_{7-8}$ = 16.0 Hz, H_7), 7.87 (s, 1H, H_6), 6.55 (d, 1H, $^3J_{8-7}$ = 16.0 Hz, H_8), 4.20 (q, 2H, $^3J_{10-11}$ = 7.2 Hz, H_{10}), 1.31 (t, 3H, $^3J_{11-10}$ = 7.2 Hz, H_{11}). – $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 167.2, 154.2, 153.7, 138.7, 131.5, 118.71, 117.8, 102.0, 101.8, 60.6, 14.6. – **DCIMS** m/z (%) 385 $[\text{M}(^{79}\text{Br}_2)+\text{H}]^+$ (65), 387 $[\text{M}(^{79}\text{Br}-^{81}\text{Br})+\text{H}]^+$ (100), 389 $[\text{M}(^{81}\text{Br}_2)+\text{H}]^+$ (50). – m_p : 121-123°C.

(E)-ethyl-3-(2-nitrophenyl)acrylate (3a)

N° CAS: 24393-59-7

According to the general procedure B for Wittig reaction (page 198), the expected product **3a** (439 mg) was obtained as a *E/Z* (91:9) mixture of isomers in pure form as a yellow solid from 2-nitrobenzaldehyde (300 mg, 1.98 mmol, 1 eq).

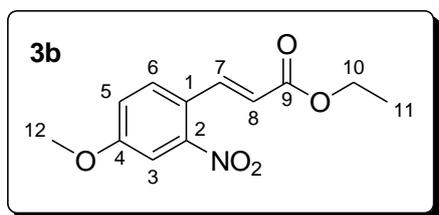


Yield: 99%. – R_f = 0.40 (PE / EtOAc 90:10). – **IR** (neat): 3055, 1710, 1640 cm^{-1} . – **$^1\text{H NMR}$** of *E* form (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.11 (d, 1H, $^3J_{7-8}$ = 15.8 Hz, H_7), 8.04 (dd, 1H, $^3J_{6-5}$ = 7.8 Hz, $^4J_{6-4}$ = 0.6 Hz, H_6), 7.66-7.51 (m, 3H, H_{3+4+5}), 6.36 (d, 1H, $^3J_{7-8}$ = 15.8 Hz, H_8), 4.29 (q, 2H, $^3J_{10-11}$ = 7.2 Hz, H_{10}), 1.35 (t, 3H, $^3J_{11-10}$ = 7.2 Hz, H_{11}). – **$^{13}\text{C NMR}$** of *E* form (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 165.7, 148.3, 139.8, 133.5, 130.6, 130.2, 129.1, 124.8, 123.3, 60.9, 14.2. – **DCIMS** m/z (%) 222 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (10), 239 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ (100). – m_p : 43-46°C.

(E)-ethyl 3-(2-nitro-4-methoxyphenyl)acrylate (3b)

N° CAS: 105905-82-6

According to the general procedure A for *O*-alkylation (page 198), the expected product **3b** (62 mg) was obtained as a *E/Z* (95:5) mixture of isomers in pure form as a an oily yellow solid from ethyl (*E*)-3-(4-hydroxy-2-nitrophenyl)acrylate (66 mg, 0.28 mmol, 1 eq).

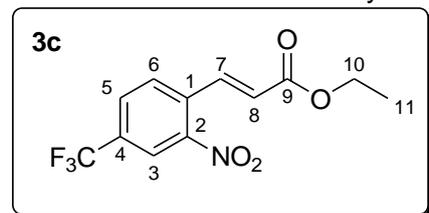


Yield: 88%. – R_f = 0.35 (PE / EtOAc 85:15). – **IR** (neat): 2980, 1700, 1610, 1250 cm^{-1} . – **$^1\text{H NMR}$** of *E* form (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.03 (d, 1H, $^3J_{7-8}$ = 15.7 Hz, H_7), 7.58 (d, 1H, $^3J_{6-5}$ = 8.7 Hz, H_6), 7.50 (d, 1H, $^4J_{5-3}$ = 2.6 Hz, H_3), 7.16 (dd, 1H, $^4J_{5-3}$ = 2.6 Hz, $^3J_{5-6}$ = 8.6 Hz, H_5), 6.30 (d, 1H, $^3J_{7-8}$ = 15.7 Hz, H_8), 4.27 (q, 2H, $^3J_{10-11}$ = 7.1 Hz, H_{10}), 3.91 (s, 3H, H_{12}), 1.34 (t, 3H, $^3J_{11-10}$ = 7.2 Hz, H_{11}). – **$^{13}\text{C NMR}$** of *E* form (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 166.1, 160.8, 149.3, 139.2, 129.9, 122.5, 121.5, 120.0, 109.4, 60.8, 56.0, 14.3. – **DCIMS** m/z (%) 252 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (40), 206 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$ (100).

(E)-ethyl 3-(2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylate (3c)

N° CAS: 675202-06-9

According to the general procedure B for Wittig reaction (page 198), the expected product **3c** (324 mg) was obtained as a *E/Z* (90:10) mixture of isomers in pure form as a yellow solid from 2-nitro-4-trifluoromethylbenzaldehyde (250 mg, 1.25 mmol, 1 eq).



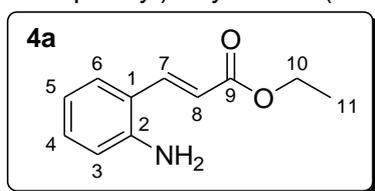
Yield: 99%. – R_f = 0.40 (PE / EtOAc 90:10). – **IR** (neat): 3095, 2985, 1710, 1535 cm^{-1} . – **$^1\text{H NMR}$** of *E* form (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.32 (d, 1H, $^4J_{5-3}$ = 0.7 Hz, H_3), 8.11 (d, 1H, $^3J_{7-8}$ = 15.8 Hz, H_7), 7.92-7.88 (m, 1H, H_5), 7.77 (d,

1H, $^3J_{6-5} = 8.2$ Hz, H₆), 6.42 (d, 1H, $^3J_{7-8} = 15.8$ Hz, H₈), 4.31 (q, 2H, $^3J_{10-11} = 7.2$ Hz, H₁₀), 1.36 (t, 3H, $^3J_{11-10} = 7.2$ Hz, H₁₁). – ^{13}C NMR of *E* form (75 MHz, (CDCl₃) δ (ppm) = 165.2, 148.0, 138.3, 134.1, 132.4 (q, $^2J = 33$ Hz), 130.2, 129.9 (q, $^3J = 3.6$ Hz), 125.4, 122.6 (q, $^1J = 276$ Hz), 122.3 (q, $^3J = 3.8$ Hz), 61.1, 14.2. – **DCIMS** *m/z* (%) 289 [M+H]⁺ (100), 259 [M-CF]⁺ (60). – **m_p**: 33-36°C.

(*E*)-ethyl-3-(2-aminophenyl)acrylate (4a)

N° CAS: 58106-56-2

According to the general procedure D for reduction of nitro groups (page 199), the expected product **4a** (27 mg) was obtained in pure form as a yellow oily residue from (*E*)-ethyl 3-(2-nitrophenyl)acrylate **3a** (50 mg, 0.22 mmol, 1 eq).



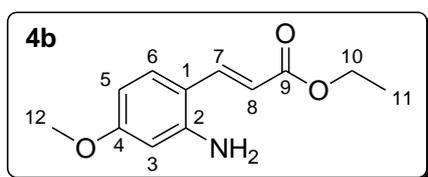
Yield: 62%. – **R_f** = 0.25 (PE / EtOAc 80:20). – **IR** (neat): 3460, 3360, 1690, 1610 cm⁻¹. – ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.82 (d, 1H, $^3J_{7-8} = 15.8$ Hz, H₇), 7.38 (dd, 1H, $^4J_{6-4} = 1.5$ Hz, $^3J_{6-5} = 7.8$ Hz, H₆), 7.19 (td, 1H, $^3J_{5-4} = 8.0$ Hz, $^4J_{4-3} = 0.8$ Hz,

H₄), 6.77 (td, 1H, $^3J_{5-4} = 7.3$ Hz, $^4J_{5-6} = 0.8$ Hz, H₅), 6.70 (dd, 1H, $^3J_{3-4} = 8.0$ Hz, $^4J_{5-3} = 0.9$ Hz, H₃), 6.35 (d, 1H, $^3J_{8-7} = 15.8$ Hz, H₈), 4.26 (q, 2H, $^3J_{10-11} = 7.1$ Hz, H₁₀), 3.96 (bs, 2H, NH₂), 1.34 (t, 3H, $^3J_{11-10} = 7.2$ Hz, H₁₁). – ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 167.2, 145.5, 140.0, 131.2, 128.1, 119.9, 118.9, 118.1, 116.7, 60.4, 14.3. – **ESIMS** *m/z* (%) 192 [M+H]⁺ (100), 209 [M+NH₄]⁺ (50).

(*E*)-ethyl 3-(2-amino-4-methoxyphenyl)acrylate (4b)

N° CAS: 100390-81-6

According to the general procedure D for reduction of nitro groups (page 199), the expected product **4b** (31 mg) was obtained in pure form as a yellow oily solid from (*E*)-ethyl 3-(2-nitro-4-methoxyphenyl)acrylate **3b** (57 mg, 0.22 mmol, 1 eq).

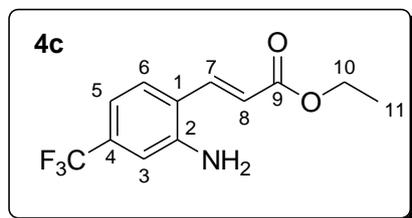


Yield: 60%. – **R_f** = 0.35 (PE / EtOAc 80:20). – **IR** (neat): 3477, 3390, 2925, 1690, 1645 cm⁻¹. – ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.75 (d, 1H, $^3J_{7-8} = 15.7$ Hz, H₇), 7.33 (d, 1H, $^3J_{6-5} = 8.7$ Hz, H₆), 6.35 (dd, 1H, $^4J_{5-3} = 2.4$ Hz, $^3J_{5-6} =$

8.7 Hz, H₅), 6.23 (d, 1H, $^3J_{7-8} = 15.7$ Hz, H₈), 6.20 (d, 1H, $^4J_{5-3} = 2.4$ Hz, H₃), 4.25 (q, 2H, $^3J_{10-11} = 7.1$ Hz, H₁₀), 4.02 (bs, 2H, NH₂), 3.78 (s, 3H, H₁₂), 1.32 (t, 3H, $^3J_{11-10} = 7.2$ Hz, H₁₁). – ^{13}C NMR (75 MHz, (CDCl₃) δ (ppm) = 167.6, 162.4, 147.3, 139.7, 129.7, 115.2, 113.1, 105.8, 101.0, 60.2, 55.2, 14.4. – **ESIMS** *m/z* (%) 222 [M+H]⁺ (35), 240 [M-C₂H₅O]⁺ (100).

(E)-ethyl 3-(2-amino-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylate (**4c**)

According to the general procedure D for reduction of nitro groups (page 199), the expected product **4c** (67 mg) was obtained in pure form as a yellow oily solid from (E)-ethyl 3-(2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylate **3c** (150 mg, 0.54 mmol, 1 eq).

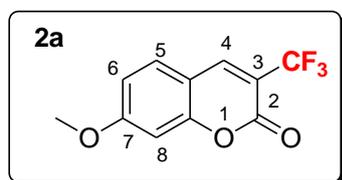


Yield: 47%. – R_f = 0.20 (PE / EtOAc 90:10). – **IR** (neat): 3390, 2995, 1700, 1440 cm^{-1} . – **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 7.90 (d, 1H, $^3J_{7-8}$ = 15.8 Hz, H₇), 7.68 (d, 1H, $^3J_{5-6}$ = 8.1 Hz, H₆), 7.15 (d, 1H, $^4J_{5-3}$ = 0.8 Hz, H₃), 6.93 (dd, 1H, $^3J_{6-5}$ = 8.1 Hz, $^4J_{5-3}$ = 0.8 Hz, H₅), 6.49 (d, 1H, $^3J_{7-8}$ = 15.8 Hz, H₈), 5.61 (bs, 2H, NH₂), 4.24 (q, 2H, $^3J_{10-11}$ = 7.2 Hz, H₁₀), 1.31 (t, 3H, $^3J_{11-10}$ = 7.2 Hz, H₁₁). – **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 166.2, 147.9, 138.8, 132.0 (q, 2J = 33 Hz), 128.4, 121.9, 119.4, 124.4 (q, 1J = 276 Hz), 113.0 (q, 3J = 3.8 Hz), 112.7 (q, 3J = 3.9 Hz), 60.0, 13.8. – **ESIMS** m/z (%) 260 [M-H]⁻ (95), 214 [M-C₂H₅O]⁻ (100). – **HRMS (ESIMS)** m/z calcd for C₁₂H₁₃NO₂F₃ 260.0904, found 260.0898 [M+H]⁺. – **m_p**: 74-77°C.

7-Methoxy-3-(trifluoromethyl)-2H-chromen-2-one (**2a**)

N° CAS: 139386-27-9

According to the general procedure E for trifluoromethylation (page 199), the expected product **2a** (47 mg) was obtained in pure form as a yellowish solid from (E)-ethyl-3-(2-hydroxyphenyl)acrylate **1a** (57.7 mg, 0.26 mmol, 1 eq).

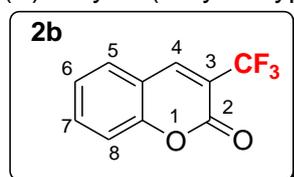


Yield: 75%. – R_f = 0.55 (PE / EtOAc 70:30). – **IR** (neat): 2990, 2861, 1740, 1610, 1125 cm^{-1} . – **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.07 (s, 1H, H₄), 7.49 (d, 1H, $^3J_{6-5}$ = 8.8 Hz, H₅), 6.85 (dd, 1H, $^4J_{8-6}$ = 2.5 Hz, $^3J_{6-5}$ = 8.8 Hz, H₆), 6.85 (d, 1H, $^4J_{8-6}$ = 2.5 Hz, H₈), 3.91 (s, 3H, CH₃). – **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 165.0, 156.8, 156.4, 143.2 (q, 3J = 4.8 Hz), 130.5, 121.7 (q, 1J = 271 Hz), 113.9, 113.8 (q, 2J = 33 Hz), 110.4, 100.7, 56.0. – **$^{19}\text{F NMR}$** (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = -65.6. – **DCIMS** m/z (%) 245 [M+H]⁺ (15), 262 [M+NH₄]⁺ (100). – **m_p**: 111-113°C.

3-(Trifluoromethyl)-2H-chromen-2-one (**2b**)

N° CAS: 497959-34-9

According to the general procedure E for trifluoromethylation (page 199), the expected product **2b** (41 mg) was obtained in pure form as a yellowish solid from (E)-ethyl-3-(2-hydroxyphenyl)acrylate **1b** (53 mg, 0.26mmol, 1 eq).

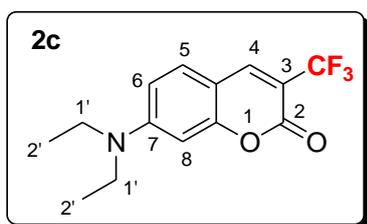


Yield: 69%. – R_f = 0.35 (PE / EtOAc 80:20). – **IR** (neat): 3065, 2915, 1730, 1125 cm^{-1} . – **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 8.61 (s, 1H, H₄), 7.92 (dd, 1H, $^3J_{6-5}$ = 7.7 Hz, $^4J_{7-5}$ = 1.5 Hz, H₅), 7.80 (td,

1H, $^3J_{7-6} = 7.7$ Hz, $^4J_{7-5} = 1.6$ Hz, H₇), 7.47 (td, 1H, $^3J_{7-6} = 7.6$ Hz, $^4J_{6-5} = 1.1$ Hz, H₆), 7.45 (bd, 1H, $^3J_{7-8} = 7.6$ Hz, H₈). – $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, Acetone-*d*₆) δ (ppm) = 156.3, 155.6, 145.3 (q, $^3J = 4.8$ Hz), 135.4, 131.1, 126.0, 122.8 (q, $^1J = 270$ Hz), 118.1, 117.6 (q, $^2J = 29$ Hz), 117.3. – $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, Acetone-*d*₆) δ (ppm) = -66.63. – **DCIMS** *m/z* (%) 214 [M+H]⁺ (10), 232 [M+NH₄]⁺ (100). – **m_p**: 116-118°C.

7-(Diethylamino)-3-(trifluoromethyl)-2H-chromen-2-one (2c)

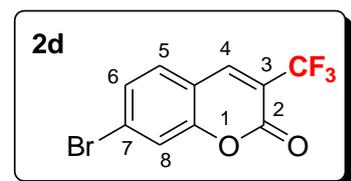
According to the general procedure E for trifluoromethylation (page 199), the expected product **2c** (29 mg) was obtained in pure as a yellowish solid from (*E*)-ethyl 3-(4-(diethylamino)-2-hydroxyphenyl)acrylate **1c** (33 mg, 0.12 mmol 1 eq).



Yield: 83%. – **R_f** = 0.55 (CH₂Cl₂). – **IR** (neat): 2980, 1735, 1605, 1520, 1230, 1130 cm⁻¹. – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Acetone-*d*₆) δ (ppm) = 8.24 (s, 1H, H₄), 7.58 (d, 1H, $^3J_{6-5} = 9.1$ Hz, H₅), 6.81 (dd, 1H, $^4J_{8-6} = 2.5$ Hz, $^3J_{6-5} = 9.1$ Hz, H₆), 6.55 (d, 1H, $^4J_{8-6} = 2.4$ Hz, H₈), 3.44 (q, 4H, $^3J_{1'-2'} = 7.1$ Hz, H_{1'}), 1.23 (t, 6H, $^3J_{2'-1'} = 7.1$ Hz, H_{2'}). – $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, Acetone-*d*₆) δ (ppm) = 158.7, 157.5, 153.8, 144.6 (q, $^3J = 4.5$ Hz), 132.1, 123.9 (q, $^1J = 271$ Hz), 110.6, 108.7 (q, $^2J = 32$ Hz), 106.9, 97.3, 45.4, 12.6. – $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, Acetone-*d*₆) δ (ppm) = -65.0. – **DCIMS** *m/z* (%) 286 [M+H]⁺ (100). – **HRMS (DCIMS)** calcd for C₁₄H₁₅F₃NO₂ 286.1055, found 286.1057 [M+H]⁺. – **m_p**: 52-55°C.

7-Bromo-3-(trifluoromethyl)-2H-chromen-2-one (2d)

According to the general procedure E for trifluoromethylation (page 199), the expected product **2d** (42 mg) was obtained in pure as a white solid from (*E*)-ethyl 3-(2-hydroxy-4-bromophenyl)acrylate **1d** (50 mg, 0.18 mmol, 1 eq).

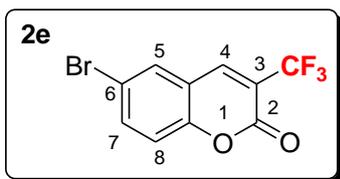


Yield: 77%. – **R_f** = 0.45 (PE / EtOAc 80:20). – **IR** (neat): 3440, 3065, 17520, 1600, 1140 cm⁻¹. – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.12 (s, 1H, H₄), 7.57 (d, 1H, $^4J_{8-6} = 1.6$ Hz, H₈), 7.54-7.47 (m, 2H, H₆₊₅). – $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 155.1, 154.7, 142.6 (q, $^3J = 4.8$ Hz), 130.3, 128.8, 121.2 (q, $^1J = 272$ Hz), 120.3, 117.8 (q, $^2J = 33$ Hz), 115.7. – $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -66.2. – **DCIMS** *m/z* (%) 267 (55), 292 [M(⁷⁹Br)+H]⁺ (100), 294 [M(⁸¹Br)+H]⁺ (100). – **HRMS (DCIMS)** *m/z* calcd for C₁₀H₅O₂BrF₃ 292.9423, found 292.9425 [M+H]⁺. – **m_p**: 90-93°C.

6-Bromo-3-(trifluoromethyl)-2H-chromen-2-one (2e)

N° CAS: 1562426-73-6

According to the general procedure E for trifluoromethylation (page 199), the expected product **2e** (37 mg) was obtained in pure form as a yellowish solid from (*E*)-ethyl 3-(5-bromo-2-hydroxyphenyl)acrylate **1e** (70.5 mg, 0.26 mmol, 1 eq).

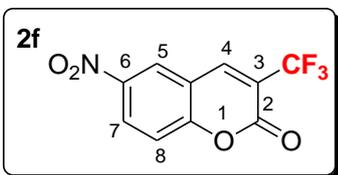


Yield: 67%. – R_f = 0.75 (PE / EtOAc 70:30). – **IR** (neat): 3065, 1740, 1715, 1635 cm^{-1} . – **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.09 (s, 1H, H_4), 7.77 (m, 2H, H_{5+7}), 7.30-7.27 (m, 1H, H_8). – **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 155.1, 153.4, 142.0 (q, $^3J = 4.3$ Hz), 137.1, 131.6, 124.6 (q, $^1J = 271$ Hz), 119.2, 118.7, 118.0 (q, $^2J = 30$ Hz). – **$^{19}\text{F NMR}$** (282 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = -66.9. – **DCIMS** m/z (%) 292 [$\text{M}^{(79}\text{Br})+\text{H}$] $^+$ (100), 294 [$\text{M}^{(81}\text{Br})+\text{H}$] $^+$ (100). – m_p : 156-159°C.

6-Nitro-3-(trifluoromethyl)-2H-chromen-2-one (2f)

N° CAS: 500552-10-3

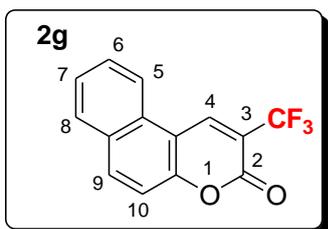
According to the general procedure E for trifluoromethylation (page 199), the expected product **2f** (33 mg) was obtained in pure form as a yellowish solid from (*E*)-ethyl 3-(2-hydroxy-5-nitrophenyl)acrylate **1f** (62 mg, 0.26 mmol, 1 eq).



Yield: 49%. – R_f = 0.65 (PE / EtOAc 80:20). – **IR** (neat): 3080, 1745, 1620 cm^{-1} . – **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 8.88 (d, 1H, $^4J_{7-5} = 2.8$ Hz, H_5), 8.83 (s, 1H, H_4), 8.60 (dd, 1H, $^4J_{7-5} = 2.8$ Hz, $^3J_{8-7} = 9.1$ Hz, H_7), 7.70 (d, 1H, $^3J_{8-7} = 9.1$ Hz, H_8). – **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 159.1, 155.4, 145.3, 142.0 (q, $^3J = 3.6$ Hz), 129.6, 126.8, 122.4 (q, $^1J = 271$ Hz), 119.4 (q, $^2J = 33$ Hz), 118.9, 118.5. – **DCIMS** m/z (%) 259 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$ (100). – m_p : 156-159 °C.

2-(Trifluoromethyl)-3H-benzof[*f*]chromen-3-one (2g)

According to the general procedure E for trifluoromethylation (page 199), the expected product **2g** (42 mg) was obtained in pure form as a yellowish solid from (*E*)-ethyl 3-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)acrylate **1g** (63.5 mg, 0.26 mmol, 1 eq).

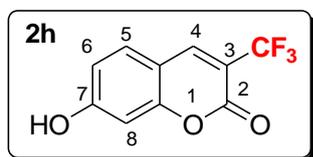


Yield: 61%. – R_f = 0.35 (PE / EtOAc 90:10). – **IR** (neat): 3070, 1730, 1575 cm^{-1} . – **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.88 (s, 1H, H_4), 8.24 (d, 1H, $^3J = 8.3$ Hz), 8.12 (d, 1H, $^3J = 9.0$ Hz), 7.95 (d, 1H, $^3J = 8.1$ Hz), 7.77 (td, 1H, $^3J = 8.3$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz), 7.64 (td, 1H, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz), 7.49 (d, 1H, $^3J = 9.0$ Hz). – **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 156.0, 155.2, 138.8 (q, $^3J = 5.1$ Hz), 136.0, 130.3, 129.4, 129.3, 129.2, 126.8, 121.6 (q, $^1J = 274$ Hz), 121.1, 116.6, 116.2 (q, $^2J = 35$ Hz), 111.2. – **$^{19}\text{F NMR}$** (282 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = -66.20. – **DCIMS** m/z (%) 265 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (55). – **HRMS (DCIMS)** m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{O}_2\text{F}_3$ 265.0476, found 265.0463 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. – m_p : 157-160°C.

7-Hydroxy-3-(trifluoromethyl)-2H-chromen-2-one (2h)

N° CAS: 277309-48-5

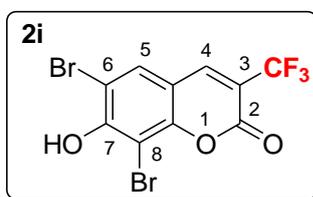
According to the general procedure E for trifluoromethylation (page 199), the expected product **2h** (35 mg) was obtained in pure form as a yellowish solid from (*E*)-ethyl 3-(2,4-dihydroxyphenyl)acrylate **1h** (55 mg, 0.26 mmol, 1 eq).



Yield: 57%. – R_f = 0.25 (PE / EtOAc 70:30). – **IR** (neat): 3275, 3095, 1720, 1620 cm^{-1} . – **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 10.09 (s, 1H, OH), 8.47 (s, 1H, H_4), 7.77 (d, 1H, $^3J_{6-5}$ = 8.6 Hz, H_5), 6.98 (dd, 1H, $^4J_{8-6}$ = 2.4 Hz, $^3J_{6-5}$ = 8.5 Hz, H_6), 6.85 (d, 1H, $^4J_{8-6}$ = 2.4 Hz, H_8). – **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 165.5, 158.9, 157.8, 146.2 (q, 3J = 5.0 Hz), 133.7, 124.3 (q, 1J = 270 Hz), 115.9, 114.0 (q, 2J = 33 Hz), 111.9, 104.2. – **$^{19}\text{F NMR}$** (282 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = -66.0. – **APCIMS** m/z (%) 231 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (80), 211 (100). – m_p : 167-170°C.

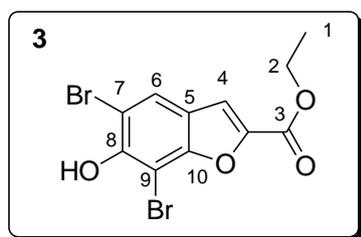
6,8-Dibromo-7-hydroxy-3-(trifluoromethyl)-2H-chromen-2-one (2i)

According to the general procedure E for trifluoromethylation (page 199), the expected product **2i** (21 mg) was obtained in pure form as a yellowish solid from (*E*)-ethyl-3-(2-hydroxyphenyl)acrylate **1i** (50 mg, 0.13 mmol, 1 eq).



Yield: 40%. – R_f = 0.15 (PE / EtOAc 30:70). – **IR** (neat): 3340, 2925, 2855, 1735, 1635, 1230 cm^{-1} . – **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 8.51 (s, 1H, H_4), 8.16 (s, 1H, H_5). – **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 157.4, 155.8, 153.6, 144.3 (q, 3J = 4.8 Hz), 133.3, 122.8 (q, 1J = 271 Hz), 114.7 (q, 2J = 34 Hz), 112.9, 107.9, 99.2. – **$^{19}\text{F NMR}$** (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = -66.2. – **ESIMS** m/z (%) 385 $[\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{H}]^+$ (50), 387 $[\text{M}(^{79}\text{Br}-^{81}\text{Br})+\text{H}]^+$ (100), 389 $[\text{M}(^{81}\text{Br}_2)+\text{H}]^+$ (50). – **HRMS (ESIMS)** m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_2\text{O}_3\text{Br}_2\text{F}_3$ 384.8313, found 384.8323 $[\text{M}+\text{H}]^+$. – m_p : 152-155°C.

Ethyl 5,7-dibromo-6-hydroxybenzofuran-2-carboxylate (3)

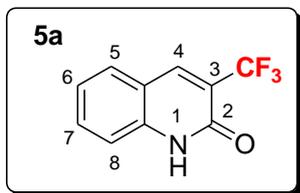


Yield: 14%. – R_f = 0.30 (PE / EtOAc 30:70). – **IR** (neat): 3360, 1695, 1295, 1260, 1170 cm^{-1} . – **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 8.01 (s, 1H, H_4), 7.66 (s, 1H, H_6), 4.40 (q, 2H, $^3J_{2-1}$ = 7.2 Hz, H_2), 1.38 (t, 3H, $^3J_{2-1}$ = 7.2 Hz, H_1). – **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 158.3, 153.1, 149.3, 146.5, 124.3, 121.6, 113.5, 107.1, 92.4, 61.7, 14.3. – **DCIMS** m/z (%) 363 $[\text{M}(^{79}\text{Br}_2)+\text{H}]^+$ (50), 365 $[\text{M}(^{79}\text{Br}-^{81}\text{Br})+\text{H}]^+$ (100), 367 $[\text{M}(^{81}\text{Br}_2)+\text{H}]^+$ (50). – **HRMS (DCIMS)** m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{Br}_2\text{H}_9\text{O}_4$ 362.8868, found 362.8867 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3-(Trifluoromethyl)quinolin-2(1H)-one (5a)

N° CAS: 25199-83-1

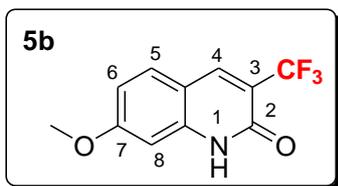
According to the general procedure E for trifluoromethylation (page 199), the expected product **5a** (23 mg) was obtained in pure form as a white solid from (*E*)-ethyl-3-(2-aminophenyl)acrylate **4a** (40mg, 0.21mmol, 1 eq).



Yield: 53%. – R_f = 0.20 (PE / EtOAc 80:20). – **IR** (neat): 3340, 2755, 1720, 1625 cm^{-1} . – **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 11.14 (bs, 1H, NH), 8.44 (s, 1H, H₄), 7.87 (dd, 1H, $^4J_{7-5}$ = 0.9 Hz, $^3J_{6-5}$ = 8.0 Hz, H₅), 7.69 (td, 1H, $^3J_{6-5}$ = 7.5 Hz, $^4J_{8-6}$ = 1.4 Hz, H₆), 7.48 (bd, 1H, $^3J_{8-7}$ = 8.3 Hz, H₈), 7.31 (td, 1H, $^3J_{8-7}$ = 7.5 Hz, $^4J_{7-5}$ = 1.0 Hz, H₇). – **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 158.4, 141.3 (q, 3J = 5.6 Hz), 141.2, 133.7, 130.6, 123.7 (q, 1J = 272 Hz), 123.6, 121.9 (q, 2J = 30 Hz), 118.2, 116.1. – **$^{19}\text{F NMR}$** (282 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = -66.1. – **DCIMS** m/z (%) 214 [M+H]⁺ (100). – m_p : 192-195°C.

7-Methoxy-3-(trifluoromethyl)quinolin-2(1H)-one (5b)

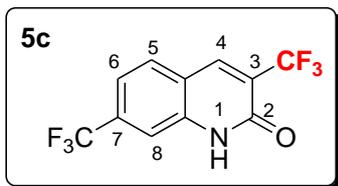
According to the general procedure E for trifluoromethylation (page 199), the expected product **5b** (5 mg) was obtained in pure form as a white solid from (*E*)-ethyl-3-(2-hydroxyphenyl)acrylate **4b** (14 mg, 0.063 mmol, 1 eq).



Yield: 34%. – R_f = 0.20 (PE / EtOAc 70:30). – **IR** (neat): 344, 2925, 1675, 1625, 1120 cm^{-1} . – **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 10.94 (bs, 1H, NH), 8.33 (s, 1H, H₄), 7.77 (d, 1H, $^3J_{6-5}$ = 8.8 Hz, H₅), 6.97 (d, 1H, $^4J_{8-6}$ = 2.4 Hz, H₈), 6.91 (dd, 1H, $^4J_{8-6}$ = 2.4 Hz, $^3J_{6-5}$ = 8.8 Hz, H₆), 3.92 (s, 3H, CH₃). – **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 164.7, 158.7, 143.3, 141.0 (q, 3J = 5.2 Hz), 132.1, 120.5 (q, 1J = 265 Hz), 118.5 (q, 2J = 31 Hz), 112.9, 112.3, 98.6, 56.1. – **$^{19}\text{F NMR}$** (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -65.5. – **ESIMS** m/z (%) 244 [M+H]⁺ (60), 266 [M+Na]⁺ (70). – **HRMS (ESIMS)** m/z calcd for C₁₁H₉NO₂F₃ 244.0585, found 244.0585 [M+H]⁺. – m_p : 196-199°C.

3,7-bis(Trifluoromethyl)quinolin-2(1H)-one (5c)

According to the general procedure E for trifluoromethylation (page 199), the expected product **5c** (21 mg) was obtained in pure form as a yellowish solid from (*E*)-ethyl 3-(2-amino-4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylate **4c** (31 mg, 0.12 mmol, 1 eq).



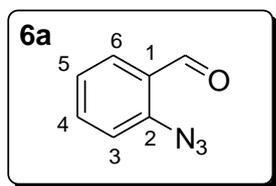
Yield: 63%. – R_f = 0.25 (PE / EtOAc 90:10). – **IR** (neat): 3305, 2920, 1685, 1575, 1325 cm^{-1} . – **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 11.32 (bs, 1H, NH), 8.57 (s, 1H, H₄), 8.13 (d, 1H, $^3J_{6-5}$ = 8.2 Hz, H₅), 7.81 (d, 1H, $^4J_{8-6}$ = 1.5 Hz, H₈), 7.60 (dd, 1H, $^4J_{8-6}$ = 1.2 Hz, $^3J_{6-5}$ = 8.2 Hz, H₆). – **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 158.1, 141.0, 140.7 (q,

$^3J = 5.2$ Hz), 139.6, 134.1 (q, $^2J = 33$ Hz), 132.1, 124.6 (q, $^1J = 272$ Hz), 124.3 (q, $^2J = 32$ Hz), 123.3 (q, $^1J = 272$ Hz), 119.5 (q, $^3J = 3.4$ Hz), 113.2 (q, $^3J = 4.2$ Hz). – **^{19}F NMR** (282 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = -63.7, -66.5. – **ESIMS** m/z (%) 282 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (40), 214 $[\text{M}-\text{CF}_3]^+$ (100). – **HRMS (ESIMS)** m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{NOF}_6$ 282.0356, found 282.0354 $[\text{M}+\text{H}]^+$. – **m_p** : 231-234°C.

2-Azidobenzaldehyde (6a)

N° CAS: 16714-25-3

According to the general procedure F for substitution from nitro to azido groups (page 200), the expected product **6a** (409 mg) was obtained in pure form as a yellow solid from 2-nitrobenzaldehyde (640 mg, 4.23 mmol, 1 eq).

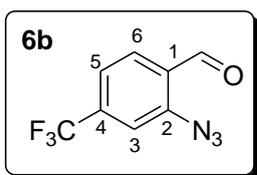


Yield 65%. – **R_f** = 0.58 (PE / EtOAc 95:5). – **IR** (neat): 2122, 2095, 1685 cm^{-1} . – **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 10.34 (s, 1H, CHO), 7.88 (dd, 1H, $^4J_{6-4} = 1.7$ Hz, $^3J_{6-5} = 7.2$ Hz, H_6), 7.62 (td, 1H, $^4J_{6-4} = 1.7$ Hz, $^3J_{4-5} = 7.8$ Hz, H_4), 7.28-7.20 (m, 2H, H_{3+5}). – **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 188.5, 142.8, 135.3, 128.9, 126.9, 124.8, 119.0. – **DCIMS** m/z (%) 120 $[\text{M}-\text{N}_2+\text{H}]^+$ (100). – **m_p** : 31- 34°C.

2-Azido-4-trifluoromethylbenzaldehyde (6b)

N° CAS: 1204508-23-5

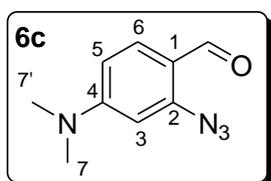
According to the general procedure F for substitution from nitro to azido groups (page 200), the expected product **6b** (122 mg) was obtained in pure form as a yellow solid from 2-nitro-4-trifluoromethylbenzaldehyde (219 mg, 1 mmol, 1 eq).



Yield 56%. – **R_f** = 0.61 (PE / EtOAc 90:10). – **IR** (neat): 3432, 2875, 1690, 1498 cm^{-1} . – **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 10.39 (s, 1H, CHO), 8.02 (d, 1H, $^3J_{6-5} = 7.9$ Hz, H_6), 7.50-7.46 (m, 2H, H_{3+5}). – **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 187.5, 143.4, 136.6 (q, $^2J = 33$ Hz), 129.7, 128.8, 122.8 (q, $^1J = 273$ Hz), 121.5 (q, $^3J = 3.7$ Hz), 116.2 (q, $^3J = 3.7$ Hz). – **APCI** m/z (%) 202 $[\text{M}-\text{N}+\text{H}]^+$ (70), 188 $[\text{M}-\text{N}_2+\text{H}]^+$ (100), 174 $[\text{M}-\text{N}_3+\text{H}]^+$ (30). – **m_p** : 71-74°C.

2-Azido-4-dimethylaminobenzaldehyde (6c)

According to the general procedure F for substitution from nitro to azido groups (page 200), the expected product **6c** (51 mg) was obtained in pure form as a yellow solid from 4-dimethylamino-2-nitrobenzaldehyde (194 mg, 1 mmol, 1 eq).



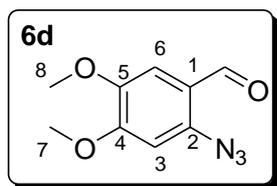
Yield 26%. – **R_f** = 0.42 (PE / EtOAc 80:20). – **IR** (neat): 3439, 2848, 2125, 1668, 1600 cm^{-1} . – **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 10.05 (s, 1H, CHO), 7.75 (d, 1H, $^3J_{6-5} = 8.9$ Hz, H_6), 6.48 (dd, 1H, $^3J_{6-5} = 8.9$

Hz, $^4J_{5-3} = 2.3$ Hz, H₅), 6.27 (d, 1H, $^4J_{5-3} = 2.3$ Hz, H₃), 3.10 (s, 6H, H₇₊₇). – ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 186.5, 154.8, 144.7, 130.6, 116.5, 108.5, 99.3, 40.0. – ESIMS m/z (%) 163 [M-N₂+H]⁺ (100), 191 (20) [M+H]⁺. – HRMS (ESIMS) m/z calcd for C₉H₁₁N₄O 191.0936, found 191.0933 [M+H]⁺. – m_p : 91-94°C.

2-Azido-4,5-dimethoxy-benzaldehyde (6d)

N° CAS: 58522-74-0

According to the general procedure F for substitution from nitro to azido groups (page 200), the expected product **6d** (112 mg) was obtained in pure form as a yellow solid from 4,5-dimethoxy-2-nitrobenzaldehyde (444 mg, 2.11 mmol, 1 eq).

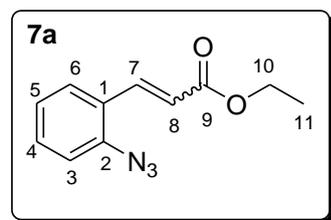


Yield 25%. – $R_f = 0.5$ (PE / EtOAc 80:20). – IR (neat): 3433, 2118, 1667, 1600, 1443 cm⁻¹. – ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.21 (s, 1H, CHO), 7.35 (s, 1H, H₆), 6.66 (s, 1H, H₃), 3.99 (s, 3H, H₇), 3.90 (s, 3H, H₈). – ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 186.8, 155.2, 146.8, 137.6, 120.1, 109.0, 101.0, 56.3, 56.1. – DCIMS m/z (%) 208 [M+H]⁺ (100), 225 [M+NH₄]⁺ (30). – m_p : 111-114°C.

3-(2-Azido-phenyl)-acrylic acid ethyl ester (7a)

N° CAS: 1422541-80-7

According to the general procedure C for Wittig reaction (page 199), the expected product **7a** (215 mg) was obtained as a *E/Z* (75:25) mixture of isomers in pure form as a yellow oil from 2-azidobenzaldehyde **6a** (147 mg, 1 mmol, 1 eq).

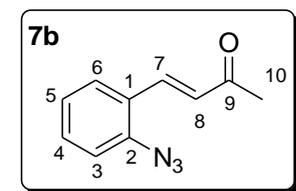


Yield 99%. – $R_f = 0.62$ (PE / EtOAc 90:10). – IR (neat): 2980, 2872, 2124, 1712, 1484 cm⁻¹. – ^1H NMR of *E* form (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.90 (d, 1H, $^3J_{8-7} = 16.2$ Hz, H₇), 7.56 (dd, 1H, $^3J_{6-5} = 7.8$ Hz, $^4J_{6-4} = 1.5$ Hz, H₆), 7.41 (td, 1H, $^4J_{6-4} = 1.5$ Hz, $^3J_{4-5} = 7.8$ Hz, H₄), 7.21-7.11 (m, 2H, H₃₊₅), 6.47 (d, 1H, $^3J_{8-7} = 16.2$ Hz, H₈), 4.26 (q, 2H, $^3J_{11-10} = 7.2$ Hz, H₁₀), 1.34 (t, 3H, $^3J_{11-10} = 7.2$ Hz, H₁₁). – ^{13}C NMR of *E* form (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 166.7, 139.0, 138.6, 131.1, 128.0, 125.9, 124.8, 119.8, 118.7, 60.4, 14.23. – APCIMS m/z (%) 218 [M+H]⁺ (90), 235 [M+NH₄]⁺ (100).

4-(2-Azido-phenyl)-but-3-en-2-one (7b)

N° CAS: 1255952-14-7

According to the general procedure C for Wittig reaction (page 199), the expected product **7b** (85 mg) was obtained in pure form as a yellow solid from 2-azidobenzaldehyde **6a** (80 mg, 0.54 mmol, 1 eq).

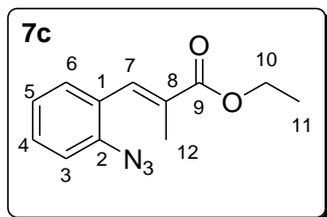


Yield 83%. – $R_f = 0.29$ (PE / EtOAc 90:10). – IR (neat): 3438, 2924, 2122, 1667 cm⁻¹. – ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.77 (d, 1H,

$^3J_{8-7} = 16.5$ Hz, H_7), 7.60 (dd, 1H, $^4J_{6-4} = 1.5$ Hz, $^3J_{6-5} = 7.8$ Hz, H_6), 7.43 (td, 1H, $^4J_{6-4} = 1.5$ Hz, $^3J_{4-5} = 7.8$ Hz, H_4), 7.22-7.13 (m, 2H, H_{3+5}), 6.70 (d, 1H, $^3J_{8-7} = 16.5$ Hz, H_8), 2.39 (s, 3H, H_{10}). – $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 198.5, 139.2, 137.5, 131.4, 128.5, 127.7, 125.9, 124.9, 118.7, 27.1. – **APCIMS** m/z (%) 188 $[\text{M-N}+\text{H}]^+$ (40), 160 $[\text{M-N}_3+\text{H}]^+$ (100). – m_p : 106-109°C.

(E) 3-(2-azido-phenyl)-2-methyl-acrylic acid ethyl ester (7c)

According to the general procedure C for Wittig reaction (page 199), the expected product **7c** (83 mg) was obtained in pure form as a yellow oil from 2-azidobenzaldehyde **6a** (80 mg, 0.54 mmol, 1 eq).



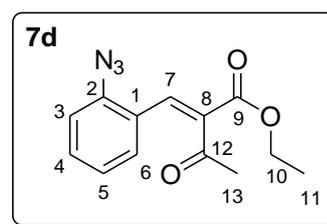
Yield 66%. – $R_f = 0.53$ (PE / EtOAc 90:10). – **IR** (neat): 2982, 2093, 1708, 1483 cm^{-1} . – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.68 (d, 1H, $^4J_{12-7} = 0.7$ Hz, H_7), 7.39-7.29 (m, 2H, H_{4+6}), 7.18-7.12 (m, 2H, H_{3+5}), 4.27 (q, 2H, $^3J_{11-10} = 7.2$ Hz, H_{10}), 2.00 (d, 3H, $^4J_{12-7} = 0.7$ Hz, H_{12}), 1.35 (t, 3H, $^3J_{11-10} = 7.2$ Hz, H_{11}). – $^{13}\text{C NMR}$ (75

MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 168.1, 138.7, 134.0, 130.4, 130.1, 129.5, 127.5, 124.3, 118.3, 60.9, 14.2, 14.0. – **APCIMS** m/z (%) 204 $[\text{M-N}_2+\text{H}]^+$ (100), 190 $[\text{M-N}_3+\text{H}]^+$ (30). – **HRMS (DCIMS)** m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ 231.1008, found 231.1016 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(2-Azido-benzylidene)-3-oxo-butyric acid ethyl ester (7d)

N° CAS: 132416-76-3

According to the general procedure G for Knoevenagel reaction (page 200), the expected product **7d** (278 mg) was obtained in pure form as a yellow solid from 2-azidobenzaldehyde **6a** (157 mg, 1.06 mmol, 1 eq).



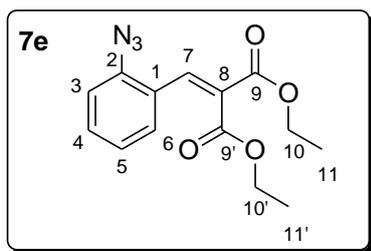
Yield: 93%. – $R_f = 0.45$ (PE / EtOAc 90:10). – **IR** (neat): 2986, 2102, 1663, 1617, 1479 cm^{-1} . – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.79 (s, 1H, H_7), 7.46-7.41 (m, 2H, H_{4+6}), 7.21 (d, 1H, $^3J_{4-3} = 7.7$ Hz, H_3), 7.11 (td, 1H, $^4J_{5-3} = 1.5$ Hz, $^3J_{4-5} = 7.8$ Hz, H_5), 4.26 (q, 2H, $^3J_{11-10} = 7.1$ Hz, H_{10}), 2.44 (s, 3H, H_{13}), 1.21 (t, 3H,

$^3J_{11-10} = 7.1$ Hz, H_{11}). – $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 194.7, 167.2, 139.4, 136.3, 135.7, 131.6, 129.1, 124.8, 124.6, 118.4, 61.5, 26.5, 13.7. – **ESIMS** m/z (%) 282 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100). – m_p : 72-75°C.

2-(2-Azido-benzylidene)-malonic acid diethyl ester (7e)

N° CAS: 132416-65-0

According to the general procedure G for Knoevenagel reaction (page 200), the expected product **7e** (154 mg) was obtained in pure form as a yellow solid from 2-azidobenzaldehyde **6a** (200 mg, 1.36 mmol, 1 eq).

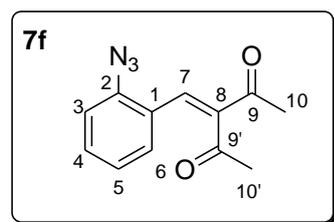


7e Yield 40%. – $R_f = 0.53$ (PE / EtOAc 90:10). – IR (neat): 2129, 2091, 1730, 1689 cm^{-1} . – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.93 (s, 1H, H₇), 7.45-7.39 (m, 2H, H₄₊₆), 7.20 (dd, 1H, $^3J_{3-4} = 8.6$ Hz, $^4J_{5-3} = 0.7$ Hz, H₃), 7.10 (td, 1H, $^3J_{5-6} = 8.1$ Hz, $^4J_{3-5} = 0.7$ Hz, H₅), 4.34-4.22 (m, 4H, H_{10+10'}), 1.34 (t, 3H, $^3J_{11-10} = 7.1$ Hz, H₁₁), 1.22 (t, 3H, $^3J_{11'-10'} = 7.1$ Hz, H_{11'}). – $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 166.1, 163.8, 139.4, 137.3, 131.4, 129.1, 127.7, 124.9, 124.6, 118.4, 61.6, 61.5, 14.0, 13.8. – ESIMS m/z (%) 312 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (80), 216 $[\text{M}-\text{N}_2-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}+\text{H}]^+$ (50), 262 $[\text{M}-\text{N}_2+\text{H}]^+$ (15), 290 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (20). – m_p : 51- 54°C.

3-(2-Azidobenzylidene)pentane-2,4-dione (7f)

N° CAS: 132416-75-2

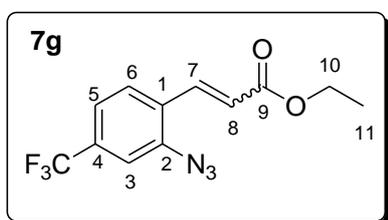
According to the general procedure G for Knoevenagel reaction (page 200), the expected product **7f** (55 mg) was obtained in pure form as a yellow solid from 2-azidobenzaldehyde **6a** (49 mg, 0.33 mmol, 1 eq).



7f Yield: 72%. – $R_f = 0.3$ (PE / EtOAc 90:10). – IR (neat): 3433, 2129, 1701, 1610, 1245 cm^{-1} . – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.70 (s, 1H, H₇), 7.45 (td, 1H, $^4J_{4-5} = 1.5$ Hz, $^3J_{3-4} = 8.7$ Hz, H₄), 7.32-7.21 (m, 2H, H₃₊₆), 7.10 (td, 1H, $^4J_{3-5} = 0.6$ Hz, $^3J_{4-5} = 8.7$ Hz, H₅), 2.44 (s, 3H, H₁₀), 2.22 (s, 3H, H_{10'}). – $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 204.8, 196.5, 143.5, 139.3, 134.7, 131.7, 129.9, 125.0, 124.5, 118.5, 31.5, 26.5. – ESIMS m/z (%) 247 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ (100). – m_p : 70-73°C.

3-(2-Azido-4-trifluoromethyl-phenyl)-acrylic acid ethyl ester (7g)

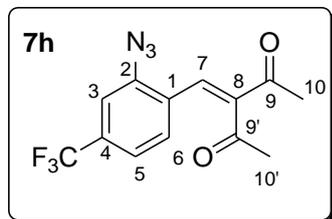
According to the general procedure C for Wittig reaction (page 199), the expected product **7g** (48 mg) was obtained as a *E/Z* (70:30) mixture of isomers in pure form as a yellow oil from 2-azido-4-trifluoromethylbenzaldehyde **6b** (50 mg, 0.23 mmol, 1 eq).



7g Yield: 72%. – $R_f = 0.62$ (PE / EtOAc 90:10). – IR (neat): 2984, 2139, 1716, 1420 cm^{-1} . – $^1\text{H NMR}$ of *E* form (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.87 (d, 1H, $^3J_{8-7} = 16.1$ Hz, H₇), 7.65 (d, 1H, $^3J_{6-5} = 8.2$ Hz, H₆), 7.40-7.37 (m, 2H, H₃₊₅), 6.53 (d, 1H, $^3J_{8-7} = 16.1$ Hz, H₈), 4.27 (q, 2H, $^3J_{11-10} = 7.2$ Hz, H₁₀), 1.34 (t, 3H, $^3J_{11-10} = 7.2$ Hz, H₁₁). – $^{13}\text{C NMR}$ of *E* form (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 166.2, 139.7, 137.3, 132.9 ($^2J = 32$ Hz), 131.3, 128.6, 123.3, 122.3, 121.5 ($^1J = 3.7$ Hz), 115.6 ($^1J = 3.7$ Hz), 60.4, 14.24. – ESIMS m/z (%) 286 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (30), 266 $[\text{M}-\text{F}+\text{H}]^+$ (100), 240 $[\text{M}-\text{N}_2-\text{F}+\text{H}]^+$ (30), 214 $[\text{M}-\text{N}-\text{F}_3+\text{H}]^+$ (40), 186 $[\text{M}-\text{N}_3-\text{F}_3+\text{H}]^+$ (100). – HRMS (ESIMS) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}_3$ 286.0803, found 286.0805 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3-(2-Azido-4-(trifluoromethyl)benzylidene)pentane-2,4-dione (7h)

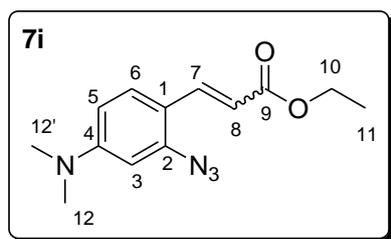
According to the general procedure G for Knoevenagel reaction (page 200), the expected product **7h** (29 mg) was obtained in pure form as a yellow solid from 2-azido-4-trifluoromethylbenzaldehyde **6b** (49 mg, 0.23 mmol, 1 eq).



Yield: 42%. – $R_f = 0.6$ (cyclohexane / EtOAc 70:30). – **IR** (neat): 3414, 2129, 1718, 1666 1381 cm^{-1} . – **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.61 (s, 1H, H_7), 7.44-7.34 (m, 3H, H_{3+5+6}), 2.46 (s, 3H, H_{10}), 2.23 (s, 3H, $\text{H}_{10'}$). – **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 203.9, 196.3, 145.1, 139.9, 133.5 ($^2J = 3.4$ Hz), 133.2, 130.6, 128.0, 124.8 (q, $^1J = 273$ Hz), 121.5 (q, $^3J = 3.7$ Hz), 115.4 (q, $^3J = 3.7$ Hz), 31.6, 26.5. – **DCIMS** m/z (%) 270 [$\text{M}-\text{N}_2+\text{H}$] $^+$ (100), 298 [$\text{M}-\text{N}_2+\text{C}_2\text{H}_4+\text{H}$] $^+$ (40). – m_p : 52-55°C.

3-(2-Azido-4-dimethylamino-phenyl)-acrylic acid ethyl ester (7i)

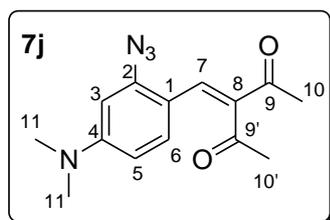
According to the general procedure C for Wittig reaction (page 199), the expected product **7i** (16 mg) was obtained as a *E/Z* (85:15) mixture of isomers in pure form as a yellow solid from 2-azido-4-dimethylaminobenzaldehyde **6c** (20 mg, 0.1 mmol, 1 eq).



Yield: 58%. – $R_f = 0.38$ (PE / EtOAc 80:20). – **IR** (neat): 3431, 2921, 2103, 1711 cm^{-1} . – **$^1\text{H NMR}$** of *E* form (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.84 (d, 1H, $^3J_{8-7} = 16.0$ Hz, H_7), 7.65 (d, 1H, $^3J_{6-5} = 8.1$ Hz, H_6), 6.47 (dd, 1H, $^3J_{6-5} = 8.1$ Hz, $^4J_{5-3} = 2.5$ Hz, H_5), 6.31 (d, 1H, $^4J_{5-3} = 2.5$ Hz, H_3), 6.28 (d, 1H, $^3J_{8-7} = 16.0$ Hz, H_8), 4.24 (q, 2H, $^3J_{11-10} = 7.2$ Hz, H_{10}), 3.03 (s, 6H, $\text{H}_{12+12'}$), 1.32 (t, 3H, $^3J_{11-10} = 7.2$ Hz, H_{11}). – **$^{13}\text{C NMR}$** of *E* form (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 167.7, 152.3, 140.4, 139.1, 129.1, 114.2, 114.0, 109.1, 100.4, 60.0, 40.0, 14.3. – **ESIMS** m/z (%) 261 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100), 233 [$\text{M}-\text{N}_2+\text{H}$] $^+$ (50), 217 [$\text{M}-\text{N}_3+\text{H}$] $^+$ (50). – **HRMS (ESIMS)** m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2$ 261.1352, found 261.1350 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. – m_p : 85-88°C.

3-(2-Azido-4-(dimethylamino)benzylidene)pentane-2,4-dione (7j)

According to the general procedure G for Knoevenagel reaction (page 200), the expected product **7j** (29 mg) was obtained in pure form as a yellow solid from 2-azido-4-dimethylaminobenzaldehyde **6c** (40 mg, 0.21 mmol, 1 eq).

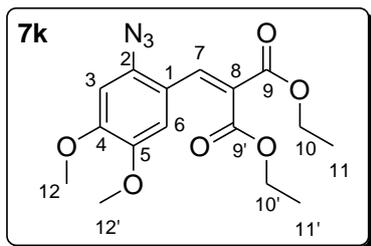


Yield: 50%. – $R_f = 0.15$ (cyclohexane / EtOAc 80:20) – **IR** (neat): 3434, 2105, 1708, 1583, 1292 cm^{-1} . – **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.72 (s, 1H, H_7), 7.21 (d, $^3J_{6-5} = 8.9$ Hz, 1H, H_6), 6.40 (dd, 1H, $^3J_{6-5} = 8.9$ Hz, $^4J_{5-3} = 2.5$ Hz, H_5), 6.34 (d, $^4J_{5-3} = 2.5$ Hz, 1H, H_3), 3.06 (s, 6H, $\text{H}_{11+11'}$), 2.40 (s, 3H, H_{10}), 2.30 (s, 3H, $\text{H}_{10'}$). – **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 206.7, 196.6, 152.7, 141.4, 138.4, 134.9, 131.0,

111.9, 108.9, 100.2, 39.9, 31.6, 26.2. – **DCIMS** m/z (%) 272 $[M+H]^+$ (10), 257 $[M-CH_3+H]^+$ (10), 245 $[M-N_2+H]^+$ (45), 229 $[M-N_2-CH_3]^+$ (100). – **HRMS (DCIMS)** m/z calcd for $C_{14}H_{16}N_4O_2$ 272.1273, found 272.1277 $[M+H]^+$. – **m_p**: 105-108°C.

2-(2-Azido-4,5-dimethoxy-benzylidene)-malonic acid diethyl ester (7k)

According to the general procedure G for Knoevenagel reaction (page 200), the expected product **7k** (105 mg) was obtained in pure form as a yellow solid from 2-Azido-4,5-dimethoxy-benzaldehyde **6d** (95 mg, 0.45 mmol, 1 eq).

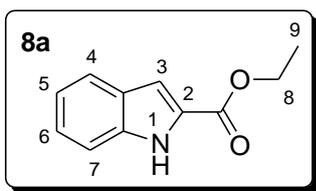


Yield 66%. – **R_f** = 0.34 (cyclohexane / Et₂O 65:35). – **IR** (neat): 2118, 1713, 1617 cm^{-1} . – **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.92 (s, 1H, H₇), 7.01 (s, 1H, H₆), 6.64 (s, 1H, H₃), 4.33-4.26 (m, 4H, H_{10+10'}), 3.94 (s, 3H, H₁₂), 3.81 (s, 3H, H_{12'}), 1.35-1.26 (m, 6H, H_{11+11'}). – **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 167.0, 164.1, 152.1, 146.2, 136.2, 133.3, 124.9, 116.5, 110.9, 101.48, 61.55, 61.46, 57.0, 56.1, 14.1, 13.9. – **ESIMS** m/z (%) 372 $[M+Na]^+$ (100). – **HRMS (ESIMS)** m/z calcd for $C_{16}H_{19}N_3O_6Na$ 372.1172, found 372.1165 $[M+Na]^+$. – **m_p**: 91-95°C.

1H-Indole-2-carboxylic acid ethyl ester (8a)

N° CAS 3770-50-1

According to the general procedure H for photochemistry of azidocinnamates (page 201), the expected product **8a** was obtained in pure form as a white solid from the irradiation of 3-(2-Azido-phenyl)-acrylic acid ethyl ester **7a** (5 mg, 0.023 mmol, 1 eq) by the Lumos Lamp in CH₃CN.

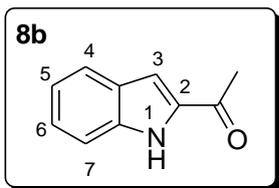


Yield: 68%. – **R_f** = 0.44 (cyclohexane / EtOAc 90:10). – **IR** (neat): 3309, 2972, 2477, 1693, 1527 cm^{-1} . – **¹H NMR** (300 MHz, Acetone-d₆) δ (ppm) = 10.90 (bs, 1H, NH), 7.68 (d, ³J₅₋₄ = 8.1 Hz, H₄), 7.53 (dd, 1H, ³J₆₋₅ = 8.1 Hz, ⁴J₆₋₄ = 0.9 Hz, H₆), 7.31-7.25 (m, 1H, H₅), 7.19 (d, ⁴J₄₋₂ = 2.2 Hz, H₂), 7.13-7.07 (m, 1H, H₇), 4.35 (q, 2H, ³J₉₋₈ = 7.2 Hz, H₈), 1.36 (t, 3H, ³J₉₋₈ = 7.2 Hz, H₉). – **¹³C NMR** (75 MHz, Acetone-d₆) δ (ppm) = 163.2, 139.4, 129.7, 129.3, 126.6, 124.0, 122.2, 114.2, 109.6, 62.2, 15.6. – **DCIMS** m/z (%) 190 $[M+H]^+$ (100), 207 $[M+NH_4]^+$ (60), 224 $[M+N_2H_7]^+$ (10). – **m_p**: 116-119°C.

1H-Indole-2-carboxylic acid methyl ester (8b)

N° CAS 1202-04-6

According to the general procedure H for photochemistry of azidocinnamates (page 201), the expected product **8b** was obtained in pure form as a white solid from the irradiation of 4-(2-Azido-phenyl)-but-3-en-2-one **7b** (5 mg, 0.024 mmol, 1 eq) by the Lumos Lamp in CH₃CN.

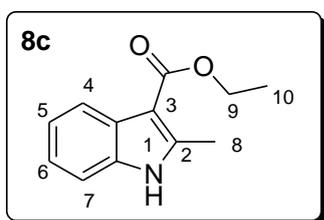


Yield: 29%. – R_f = 0.28 (cyclohexane / EtOAc 85:15). – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 9.04 (bs, 1H, NH), 7.71 (dd, 1H, $^4J_{6-4}$ = 1 Hz, $^3J_{5-4}$ = 7.1 Hz, H_4), 7.43-7.32 (m, 2H, H_{3+6}), 7.21-7.13 (m, 2H, H_{5+7}), 2.60 (s, 3H, CH_3). – **DCIMS** m/z (%) 160 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 177 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ (35). – m_p : 146-149°C.

2-Methyl-1H-indole-3-carboxylic acid ethyl ester (8c)

N° CAS 5385-47-3

According to the general procedure H for photochemistry of azidocinnamates (page 201), the expected product **8c** was obtained in pure form as a yellow solid from the irradiation of 4-(2-Azido-phenyl)-but-3-en-2-one **7c** (5 mg, 0.021 mmol, 1 eq) by the Lumos Lamp in CH_3CN .



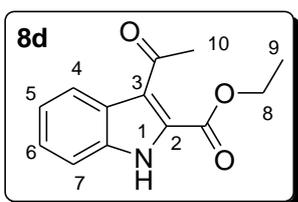
Yield: 62%. – R_f = 0.35 (cyclohexane / EtOAc 90:10) – **IR** (neat): 3302, 2865, 1659, 1457 cm^{-1} . – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.66 (bs, 1H, NH), 8.17-8.15 (m, 1H, H_4), 7.35-7.24 (m, 3H, H_{5+6+7}), 4.45 (q, 2H, $^3J_{10-9}$ = 7.1 Hz, H_9), 2.77 (s, 3H, H_8), 1.49 (t, 3H, $^3J_{10-9}$ = 7.1 Hz, H_{10}). – $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) =

165.2, 144.0, 134.5, 127.1, 122.2, 121.6, 121.2, 110.5, 104.4, 59.5, 14.5, 14.1. – **DCIMS** m/z (%) 204 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 221 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ (50). – m_p : 115-118°C.

3-Acetyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester (8d)

N° CAS 77060-10-4

According to the general procedure H for photochemistry of azidocinnamates (page 201), the expected product **8d** was obtained in pure form as a yellow solid from the irradiation of 2-(2-Azido-benzylidene)-3-oxo-butyric acid ethyl ester **7d** (5 mg, 0.019 mmol, 1 eq) by the Lumos Lamp in CH_3CN .



Yield: 43%. – R_f = 0.38 (cyclohexane / EtOAc 90:10). – **IR** (neat): 3223, 2931, 1723, 1633, 1446 cm^{-1} . – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 9.46 (bs, 1H, NH), 8.10 (d, $^3J_{5-4}$ = 8.4 Hz, H_4), 7.48-7.27 (m, 3H, H_{5+6+7}), 4.50 (q, 2H, $^3J_{9-8}$ = 7.2 Hz, H_8), 2.79 (s, 3H, H_{10}), 1.47 (t, 3H, $^3J_{9-8}$ = 7.2 Hz, H_9). – $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 198.1, 160.7, 134.8, 126.6,

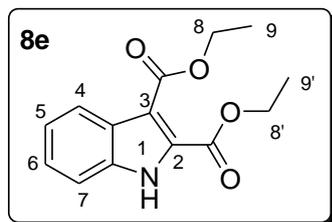
126.3, 126.1, 122.8, 122.7, 121.6, 111.6, 61.9, 31.8, 14.1. – **DCIMS** m/z (%) 232 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). – m_p : 91-94°C.

Diethyl 1H-indole-2,3-dicarboxylate (8e)

N° CAS 77060-10-4

According to the general procedure H for photochemistry of azidocinnamates (page 201), the expected product **8e** was obtained in pure form as a yellow solid from the irradiation of 2-(2-

Azido-benzylidene)-malonic acid diethyl ester **7e** (5 mg, 0.017 mmol, 1 eq) by the Lumos Lamp in CH₃CN.



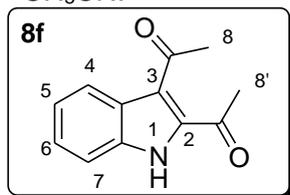
Yield: 44%. – R_f = 0.38 (cyclohexane / EtOAc 90:10). – **IR** (neat): 3308, 2959, 1733, 1700, 1536 cm⁻¹. – **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.28 (bs, 1H, NH), 8.05 (d, ³*J*₅₋₄ = 8.2 Hz, H₄), 7.44-7.23 (m, 3H, H₅₊₆₊₇), 4.49-4.41 (m, 4H, H_{8+8'}), 1.47-1.40 (m, 6H, H_{9+9'}). – **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 164.2, 160.9,

134.7, 128.1, 126.8, 125.7, 122.6, 122.4, 112.1, 111.8, 61.8, 60.7, 14.3, 14.1. – **DCIMS** *m/z* (%) 262 [M+H]⁺ (100).

2,3-Diacetyl-1H-indole (**8f**)

N° CAS 34016-32-5

According to the general procedure H for photochemistry of azidocinnamates (page 201), the expected product **8f** was obtained in pure form as a yellow solid from the irradiation of 3-(2-azidobenzylidene)pentane-2,4-dione **7f** (5 mg, 0.022 mmol, 1 eq) by the Lumos Lamp in CH₃CN.

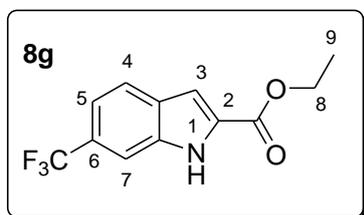


Yield: 46%. – R_f = 0.23 (cyclohexane / EtOAc 80:20). – **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.54 (bs, 1H, NH), 7.88 (dd, ³*J*₅₋₄ = 8.3 Hz, ⁴*J*₆₋₄ = 0.9 Hz, H₄), 7.49-7.27 (m, 3H, H₅₊₆₊₇), 2.81 (s, 3H, H₈), 2.69 (s, 3H, H_{8'}). – **DCIMS** *m/z* (%) 202 [M+H]⁺ (100). – m_p : 123-126°C.

6-Trifluoromethyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester (**8g**)

N° CAS 327-21-9

According to the general procedure H for photochemistry of azidocinnamates (page 201), the expected product **8g** was obtained in pure form as a yellow oil from the irradiation of 3-(2-Azido-4-trifluoromethyl-phenyl)-acrylic acid ethyl ester **7g** (5 mg, 0.017 mmol, 1 eq) by the Lumos Lamp in CH₃CN.



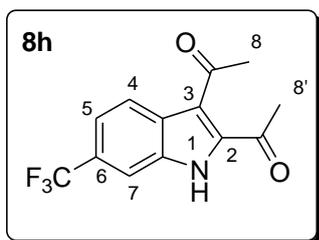
Yield: 63%. – R_f = 0.45 (cyclohexane / EtOAc 90:10). – **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.15 (bs, 1H, NH), 7.78 (d, 1H, ³*J*₅₋₄ = 8.4 Hz, H₅), 7.73 (s, 1H, H₃), 7.38 (dd, 1H, ⁴*J*₇₋₅ = 1.1 Hz, ³*J*₅₋₄ = 8.4 Hz, H₅), 7.27 (d, 1H, ⁴*J*₇₋₅ = 1.1 Hz, H₇), 4.43 (q, 2H, ³*J*₉₋₈ = 7.1 Hz, H₈), 1.43 (t, 3H, ³*J*₉₋₈ = 7.1 Hz, H₉). – **DCIMS**

m/z (%) 257 [M+H]⁺ (100), 274 [M+NH₄]⁺ (30). – m_p : 139-142°C.

6-Trifluoromethyl-2,3-diacetyl-1H-indole (**8h**)

According to the general procedure H for photochemistry of azidocinnamates (page 201), the expected product **8h** was obtained in pure form as a yellow solid from the irradiation of 3-(2-

azido-4-(trifluoromethyl)benzylidene)pentane-2,4-dione **7h** (5 mg, 0.017 mmol, 1 eq) by the Lumos Lamp in CH₃CN.

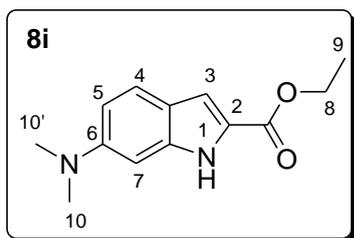


Yield: 23%. – **R_f** = 0.17 (cyclohexane / EtOAc 80:20). – **IR** (neat): 3311, 2921, 1689, 1653, 1504 cm⁻¹. – **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.68 (bs, 1H, NH), 8.00 (dd, 1H, ³J₅₋₄ = 7.9 Hz, ⁵J₇₋₄ = 0.6 Hz, H₄), 7.78 (m, 1H, H₇), 7.52 (dd, 1H, ⁴J₇₋₅ = 1.5 Hz, ³J₅₋₄ = 7.9 Hz, H₅), 2.81 (s, 3H, H₈), 2.71 (s, 3H, H₈). – **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 196.4, 192.5, 136.6, 133.6, 128.1 (²J = 23 Hz), 127.9, 125.6 (¹J = 271 Hz), 122.8, 120.7, 119.1 (³J = 3.4 Hz), 110.3 (³J = 4.5 Hz), 32.0, 29.2. – **DCIMS** *m/z* (%) 270 [M+H]⁺ (100). – **HRMS (DCIMS)** *m/z* calcd for C₁₃H₁₁NO₂F₃ 270.0742, found 270.0737 [M+H]⁺. – **m_p**: 121-124°C.

6-Dimethylamino-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester (**8i**)

N° CAS 107417-17-4

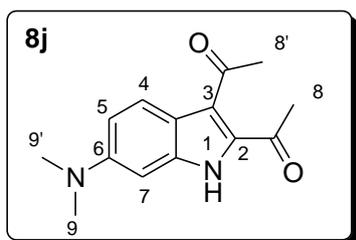
According to the general procedure H for photochemistry of azidocinnamates (page 201), the expected product **8i** was obtained in pure form as a yellow solid from the irradiation of 3-(2-Azido-4-dimethylamino-phenyl)-acrylic acid ethyl ester **7i** (5 mg, 0.019 mmol, 1 eq) by the Lumos Lamp in CH₃CN.



Yield: 27%. – **R_f** = 0.49 (cyclohexane / EtOAc 70:30). – **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.57 (bs, 1H, NH), 7.50 (d, 1H, ³J₅₋₄ = 8.9 Hz, H₄), 7.12-7.11 (m, 1H, H₇), 6.89 (dd, 1H, ⁴J₇₋₅ = 2.2 Hz, ³J₅₋₄ = 8.9 Hz, H₅), 6.60 (s, 1H, H₃), 4.37 (q, 2H, ³J₉₋₈ = 7.1 Hz, H₈), 3.00 (s, 6H, H_{10+10'}), 1.39 (t, 3H, ³J₉₋₈ = 7.1 Hz, H₉). – **DCIMS** *m/z* (%) 233 [M+H]⁺ (100). – **m_p**: 131-134°C.

2,3-Diacetyl-6-dimethylamino-1H-indole (**8j**)

According to the general procedure H for photochemistry of azidocinnamates (page 201), the expected product **8j** was obtained in pure form as an orange solid from the irradiation of 3-(2-azido-4-(dimethylamino)benzylidene)pentane-2,4-dione **7j** (5 mg, 0.018 mmol, 1 eq) by the Lumos Lamp in CH₃CN.

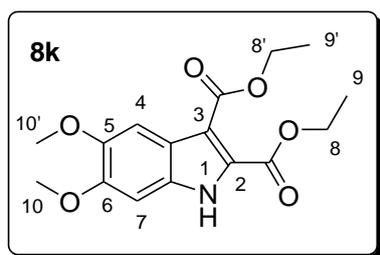


Yield: 33%. – **R_f** = 0.4 (cyclohexane / EtOAc 70:30). – **IR** (neat): 3322, 2921, 1670, 1622, 1311 cm⁻¹. – **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.28 (bs, 1H, NH), 7.65 (d, 1H, ³J₅₋₄ = 9.2 Hz, H₄), 6.87 (dd, 1H, ⁴J₇₋₅ = 2.3 Hz, ³J₅₋₄ = 9.2 Hz, H₅), 6.53 (d, 1H, ⁴J₇₋₅ = 2.3 Hz, H₇), 3.02 (s, 6H, H₉₊₉), 2.76 (s, 3H, H₈),

2.62 (s, 3H, H₈). – ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 197.8, 191.3, 150.0, 137.3, 132.4, 122.5, 122.0, 117.9, 112.1, 92.4, 40.8, 32.1, 28.7. – DCIMS *m/z* (%) 245 [M+H]⁺ (100). – HRMS (DCIMS) *m/z* calcd for C₁₄H₁₇N₂O₂ 245.1290, found 245.1289 [M+H]⁺. – *m*_p: 176-179°C.

5,6-Dimethoxy-1H-indole-2,3-dicarboxylic acid diethyl ester (8k)

According to the general procedure H for photochemistry of azidocinnamates (page 201), the expected product **8k** was obtained in pure form as a yellow solid from the irradiation of 2-(2-Azido-4,5-dimethoxy-benzylidene)-malonic acid diethyl ester **7k** (5 mg, 0.013 mmol, 1 eq) by the Lumos Lamp in CH₃CN.

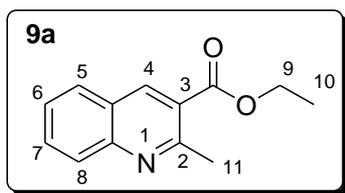


Yield: 63%. – *R*_f = 0.24 (cyclohexane / EtOAc 70:30). – IR (neat): 3296, 2932, 1722, 1664, 1516 cm⁻¹. – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (*ppm*) = 9.49 (bs, 1H, NH), 7.45 (s, 1H, H₄), 6.83 (s, 1H, H₇), 4.42 (m, 4H, H_{8+8'}), 3.93 (s, 3H, H_{10'}), 3.88 (s, 3H, H₁₀), 1.43 (t, 3H, ³*J*_{9'-8'} = 7.1 Hz, H₉), 1.39 (t, 3H, ³*J*₉₋₈ = 7.1 Hz, H₉). – ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (*ppm*) = 164.5, 160.9, 150.1, 147.2, 129.8, 126.1, 120.6, 111.7, 102.3, 93.4, 61.4, 60.5, 56.0, 55.9, 14.3, 14.2. – DCIMS *m/z* (%) 322 [M+H]⁺ (70), 276 [M-C₂H₅O]⁺ (100). – HRMS (DCIMS) *m/z* calcd for C₁₆H₂₀NO₆ 322.1291, found 322.1301 [M+H]⁺. – *m*_p: 125-128°C.

Ethyl 2-methylquinoline-3-carboxylate (9a)

N^o CAS 15785-08-7

According to the general procedure H for photochemistry of azidocinnamates (page 201), the expected product **9a** was obtained in pure form as a yellow oil from the irradiation of 2-(2-Azido-benzylidene)-3-oxo-butyric acid ethyl ester **7d** (30 mg, 0.116 mmol, 1 eq) by the Tungsten Lamp in H₂O / EtOH (1:1).



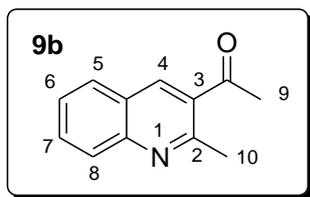
Yield: 27%. – *R*_f = 0.41 (cyclohexane / EtOAc 90:10). – IR (neat): 2915, 2126, 1730, 1472 cm⁻¹. – ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (*ppm*) = 8.75 (s, 1H, H₄), 8.08 (d, ³*J*₈₋₇ = 8.0 Hz, H₈), 7.89-7.75 (m, 2H, H₇₊₅), 7.55-7.52 (m, 1H, H₆), 4.43 (q, 2H, ³*J*₁₀₋₉ = 7.2 Hz, H₉), 3.00 (s, 3H, H₁₁), 1.45 (t, 3H, ³*J*₁₀₋₉ = 7.2 Hz, H₁₀). – ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (*ppm*) = 206.9, 166.4, 158.4, 140.1, 131.8, 128.4, 128.3, 126.6, 125.7, 123.9, 61.4, 30.9, 14.3. – DCIMS *m/z* (%) 216 [M+H]⁺ (100).

1-(2-Methylquinolin-3-yl)ethanone (9b)

N^o CAS 14208-35-6

According to the general procedure H for photochemistry of azidocinnamates (page 201), the expected product **9b** was obtained in pure form as a yellow solid from the irradiation of 2-(2-

Azido-benzylidene)-malonic acid diethyl ester **7f** (30 mg, 0.131 mmol, 1 eq) by the Tungsten Lamp in H₂O / EtOH (1:1).



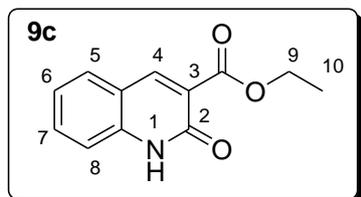
Yield: 40%. – **R_f** = 0.1 (cyclohexane / EtOAc 80:20). – **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.49 (s, 1H, H₄), 8.05 (d, ³J₈₋₇ = 8.4 Hz, H₈), 7.88-7.77 (m, 2H, H₇₊₅), 7.59-7.54 (m, 1H, H₆), 2.92 (s, 3H, H₉), 2.72 (s, 3H, H₁₀). – **DCIMS** *m/z* (%) 186 [M+H]⁺ (100). – **m_p**:

62-65°C.

Ethyl 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylate (**9c**)

N° CAS 85870-47-9

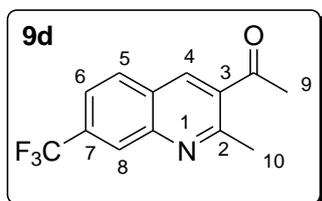
According to the general procedure H for photochemistry of azidocinnamates (page 201), the expected product **9c** was obtained in pure form as a brown solid from the irradiation of 2-(2-Azido-benzylidene)-malonic acid diethyl ester **7e** (30 mg, 0.103 mmol, 1 eq) by the Tungsten Lamp in H₂O / EtOH (1:1).



Yield: 15%. – **R_f** = 0.23 (PE / EtOAc 50:50). – **IR** (neat): 3154, 2918, 2850, 1727, 1640, 1206 cm⁻¹. – **¹H NMR** (300 MHz, Acetone-d₆) δ (ppm) = 11.39 (bs, 1H, NH), 8.44 (s, 1H, H₄), 7.80 (dd, 1H, ⁴J₈₋₆ = 1.4 Hz, ³J₈₋₇ = 8.4 Hz, H₈), 7.65-7.60 (m, 1H, H₆), 7.45 (d, 1H, ³J₈₋₇ = 8.4 Hz, H₇), 7.28-7.22 (m, 1H, H₅), 4.31 (q, 2H, ³J₁₀₋₉ = 7.1 Hz, H₉), 1.33 (t, 3H, ³J₁₀₋₉ = 7.1 Hz, H₁₀). – **DCIMS** *m/z* (%) 218 [M+H]⁺ (100). – **m_p**: 171-174°C.

1-(2-Methyl-7-(trifluoromethyl)quinolin-3-yl)ethanone (**9d**)

According to the general procedure H for photochemistry of azidocinnamates (page 201), the expected product **9d** was obtained in pure form as a yellow solid from the irradiation of 3-(2-azido-4-(trifluoromethyl)benzylidene)pentane-2,4-dione **7h** (30 mg, 0.101 mmol, 1 eq) by the Tungsten Lamp in H₂O / EtOH (1:1).

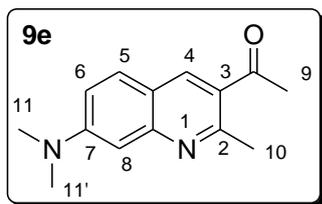


Yield: 56%. – **R_f** = 0.26 (cyclohexane / EtOAc 80:20). – **IR** (neat): 2928, 1689, 1601, 1325, 1285 cm⁻¹. – **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.49 (s, 1H, H₄), 8.34 (bs, 1H, H₈), 7.99 (d, 1H, ³J₆₋₅ = 8.5 Hz, H₅), 7.72 (dd, 1H, ³J₆₋₅ = 8.5 Hz, ³J₈₋₆ = 1.7 Hz, H₆), 2.92 (s, 3H, H₉), 2.73 (s, 3H, H₁₀). – **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) 199.7, 159.0, 147.2, 137.2, 132.9, 132.8 (²J = 33 Hz), 129.4, 127.1, 126.4 (³J = 4.4 Hz), 122.3 (³J = 3.1 Hz), 125.5 (¹J = 272 Hz), 29.3, 25.5. – **DCIMS** *m/z* (%) 254 [M+H]⁺ (100). – **HRMS (DCIMS)** *m/z* calcd for C₁₃H₁₁NOF₃ 254.0793, found 254.0798 [M+H]⁺. – **m_p**: 67-70°C.

1-(7-(Dimethylamino)-2-methylquinolin-3-yl)ethanone (**9e**)

According to the general procedure H for photochemistry of azidocinnamates (page 201), the expected product **9e** was obtained in pure form as a red-orange solid from the irradiation of

3-(2-azido-4-(dimethylamino)benzylidene)pentane-2,4-dione **7j** (30 mg, 0.110 mmol, 1 eq) by the Tungsten Lamp in H₂O / EtOH (1:1).

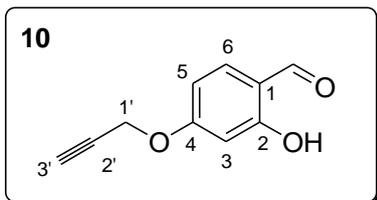


Yield: 28%. – **R_f** = 0.23 (cyclohexane / EtOAc 70:30). – **IR** (neat): 2925, 1666, 1616, 1511, 1422 cm⁻¹. – **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.35 (s, 1H, H₄), 8.66 (d, ³J₆₋₅ = 9.1 Hz, H₅), 7.12 (dd, 1H, ³J₆₋₅ = 9.1 Hz, ⁴J₈₋₆ = 2.6 Hz, H₆), 7.05 (d, ⁴J₈₋₆ = 2.6 Hz, H₈), 3.14 (s, 6H, H_{11+11'}), 2.88 (s, 3H, H₉), 2.65 (s, 3H, H₁₀). – **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) 198.9, 158.8, 152.8, 150.2, 138.7, 129.3, 126.4, 117.6, 115.6, 105.6, 40.3, 28.7, 26.2. – **DCIMS** *m/z* (%) 229 [M+H]⁺ (100). – **HRMS (DCIMS)** *m/z* calcd for C₁₄H₁₇N₂O 229.1341, found 229.1347 [M+H]⁺. – **m_p**: 118-121°C.

2-Hydroxy-4-(prop-2-yn-1-yloxy)benzaldehyde (**10**)

N° CAS: 67268-34-6

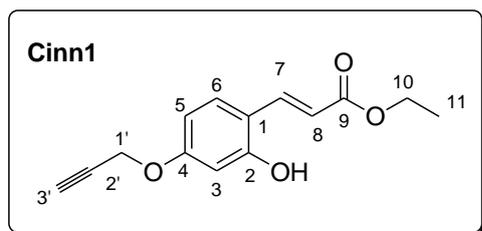
According to the general procedure A for O-alkylation (page 198), the expected product **10** (1.47 g) was obtained in pure form as a white solid from 2,4-dihydroxybenzaldehyde (2 g, 14.5 mmol, 1 eq).



Yield: 58%. – **R_f** = 0.67 (PE / EtOAc 80:20). – **IR** (neat): 3459, 3241, 1639, 1224, 1124 cm⁻¹. – **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 11.4 (s, 1H, OH), 9.72 (s, 1H, CHO), 7.45 (d, 1H, ³J₆₋₅ = 8.7 Hz, H₆), 6.59 (dd, 1H, ³J₆₋₅ = 8.7 Hz, ⁴J₅₋₃ = 2.4 Hz, H₅), 6.51 (d, 1H, ⁴J₅₋₃ = 2.4 Hz, H₃), 4.73 (d, 2H, ⁴J_{1'-3'} = 2.4 Hz, H_{1'}), 2.58 (t, 1H, ⁴J_{3'-1'} = 2.4 Hz, H₃). – **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 194.5, 164.4, 164.2, 135.3, 115.6, 108.6, 101.8, 77.2, 76.5, 56.0. – **ESIMS** *m/z* (%) 177 [M+H]⁺ (100). – **m_p**: 81-84°C.

(E)-ethyl 3-(2-hydroxy-4-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl)acrylate (**Cinn1**)

According to the general procedure B for Wittig reaction (page 198), the expected product **Cinn1** (330 mg) was obtained in pure form as a white solid from **10** (400 mg, 2.27 mmol, 1 eq).

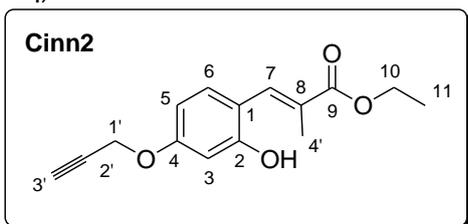


Yield: 88%. – **R_f** = 0.15 (PE / EtOAc 80:20). – **IR** (neat) 3330, 2125, 1685 cm⁻¹. – **¹H NMR** (300 MHz, Acetone-d₆) δ (ppm) = 9.30 (s, 1H, OH), 7.92 (d, 1H, ³J₇₋₈ = 16.1 Hz, H₇), 7.57 (d, 1H, ³J₆₋₅ = 8.3 Hz, H₆), 6.58 (m, 2H, H₅₊₃), 6.50 (d, 1H, ³J₈₋₇ = 16.1 Hz, H₈), 4.79 (d, 2H, ⁴J_{1'-3'} = 2.4 Hz, H_{1'}), 4.18 (q, 2H, ³J₁₀₋₁₁ = 7.1 Hz, H₁₀), 3.13 (t, 1H, ⁴J_{3'-1'} = 2.4 Hz, H₃), 1.27 (t, 3H, ³J₁₁₋₁₀ = 7.1 Hz, H₁₁). – **¹³C NMR** (75 MHz, Acetone-d₆) δ (ppm) = 168.4,

162.4, 159.7, 141.4, 132.0, 117.5, 117.2, 108.8, 104.2, 80.4, 78.3, 61.4, 57.3, 15.7. – **ESIMS** m/z (%) 269 $[M+Na]^+$ (100). – **HRMS (ESIMS)** m/z calcd for $C_{14}H_{14}O_4Na$ 269.0796, found 269.0790 $[M+Na]^+$. – m_p : 152-155°C.

(E)-ethyl-3-(2-hydroxy-4-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl)-2-methylacrylate (Cinn2)

According to the general procedure B for Wittig reaction (page 198), the expected product **Cinn2** (180 mg) was obtained in pure form as a white solid from **10** (150 mg, 0.85 mmol, 1 eq).

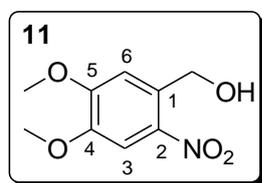


Yield: 81%. – R_f = 0.10 (PE / EtOAc 90:10). – **IR** (neat): 3402, 2924, 2114, 1674, 1435 cm^{-1} . – **1H NMR** (300 MHz, CD_3CN) δ (ppm) = 7.7 (m, 1H, H_7), 7.28 (d, 1H, $^3J_{6-5}$ = 8.3 Hz, H_6), 6.54 (m, 2H, H_{5+3}), 4.71 (d, 2H, $^4J_{1'-3'} = 2.4$ Hz, $H_{1'}$), 4.20 (q, 2H, $^3J_{10-11} = 7.1$ Hz, H_{10}), 2.83 (t, 1H, $^4J_{3'-1'} = 2.4$ Hz, $H_{3'}$), 2.00 (d, 3H, $^4J_{7-4'} = 1.5$ Hz, $H_{4'}$), 1.28 (t, 3H, $^3J_{11-10} = 7.1$ Hz, H_{11}). – **^{13}C NMR** (75 MHz, CD_3CN) δ (ppm) = 169.3, 159.9, 157.3, 134.2, 131.9, 127.6, 118.2, 117.4, 107.0, 102.9, 79.4, 76.8, 61.4, 56.4, 14.5, 14.4. – **DCIMS** m/z (%) 261 $[M+H]^+$ (80), 215 $[M-C_2H_5O]^+$ (100), 289 $[M+K]^+$ (20). – **HRMS (DCIMS)** m/z calcd for $C_{15}H_{17}O_4$ 261.1117, found 261.1127 $[M+H]^+$. – m_p : 81-85°C.

(4,5-Dimethoxy-2-nitrophenyl)methanol (11)

N° CAS: 1016-58-6

Sodium borohydride (538 mg, 14.21 mmol, 3 eq) was added in small portions to an ice-cold solution of aldehyde (1 g, 4.73 mmol, 1 eq) in dry methanol (40 mL). After 4h stirring at 0 °C, the solvent was evaporated, and EtOAc (20 mL) was added to the obtained residue. The organic layer was washed with saturated NH_4Cl (1 x 15mL), water (2 x 15mL), and brine (1 x 15mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated. Purification of the yellow solid residue by column chromatography, eluting with PE / EtOAc (70:30), furnished the expected product as a yellow solid (916 mg).



Yield: 91%. – R_f = 0.33 (PE / EtOAc 50:50). – **1H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.70 (s, 1H, H_3), 7.18 (s, 1H, H_6), 4.95 (s, 2H, CH_2), 4.00 (s, 3H, CH_3), 3.96 (s, 3H, CH_3). – **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 153.8, 147.9, 139.6, 132.2, 110.1, 108.1, 62.7, 56.4, 56.3. –

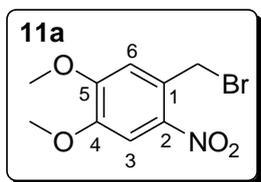
DCIMS m/z (%) 214 $[M+H]^+$ (25), 196 $[M-OH]^+$ (100). – m_p : 146-149°C.

1-(Bromomethyl)-4,5-dimethoxy-2-nitrobenzene (11a)

N° CAS: 53413-67-5

In the dark, CBr_4 (1650 mg, 4.97 mmol, 1.4 eq) was added to a solution of the alcohol **11** (650 mg, 3.55 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (40 mL). The solution was cooled to 0°C, before

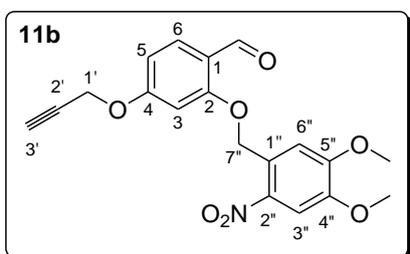
introducing solid triphenylphosphine (1305 mg, 4.97 mmol, 1.4 eq). After 1h stirring in the dark, the cooling bath was removed and the mixture was stirred overnight at room temperature. The solvent was evaporated, and the residue was purified by column chromatography using PE / EtOAc (80:20) to furnish the expected product a yellow solid (570 mg).



Yield: 68%. – R_f = 0.57 (PE / EtOAc 80:20). – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.67 (s, 1H, H₃), 6.94 (s, 1H, H₆), 4.87 (s, 2H, CH₂), 3.99 (s, 3H, CH₃), 3.96 (s, 3H, CH₃). – $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 153.1, 148.4, 140.2, 127.3, 113.6, 108.5, 56.5, 56.4, 30.0. – **DCIMS** m/z (%) 276 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (75), 196 $[\text{M}-\text{Br}]^+$ (100). – m_p : 127-130°C.

2-((4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzyl)oxy)-4-propargyloxybenzaldehyde (**11b**)

To a solution of **10** (202 mg, 1.14 mmol, 1 eq) in acetone (20 mL) was added K_2CO_3 (237 mg, 1.72 mmol, 1.5 eq). After 10 min stirring, bromide **11a** (316 mg, 1.14 mmol, 1 eq) was then added and the mixture was heated to 50°C. The resulting mixture was concentrated under reduced pressure and diluted with CH_2Cl_2 (25 mL) and the so-obtained organic phase was washed with saturated NH_4Cl (1 x 25mL), water (2 x 25mL), brine (1 x 25mL), dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated. Purification of the resulting solid residue by column chromatography, eluting with CH_2Cl_2 / PE (30:70) furnished a yellow solid which was recrystallized in Et_2O to afford the expected product **11b** as a yellow powder (344 mg).

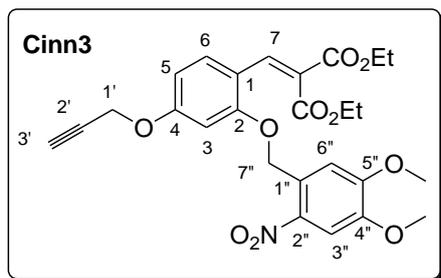


Yield: 81%. – R_f = 0.28 (PE / EtOAc 80:20). – **IR** (neat): 3254, 2127, 1683 cm^{-1} . – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 10.29 (s, 1H, CHO), 7.82 (m, 2H, H_{6+6''}), 7.71 (s, 1H, H_{3''}), 6.72 (m, 2H, H₃₊₅), 5.57 (s, 2H, H_{7''}), 4.77 (d, 2H, $^4J_{1'-3'}$ = 2.4 Hz, H_{1'}), 4.07 (s, 3H, CH₃), 3.98 (s, 3H, CH₃), 2.58 (t, 1H, $^4J_{3'-1'}$ = 2.4 Hz, H_{3'}). – $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 188.7, 163.8, 160.9, 154.3, 147.9, 138.6, 133.8, 128.3, 128.2, 119.8, 109.6, 107.0, 102.4, 100.5, 77.3, 67.5, 56.7, 56.3, 56.1. – **DCIMS** m/z (%) 372 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). – **HRMS (DCIMS)** m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_7$ 372.1083 found 372.1092 $[\text{M}+\text{H}]^+$. – m_p : 179-182°C.

Diethyl 2-(2-((4,5-dimethoxy-2-nitrobenzyl)oxy)-4-(prop-2-yn-1-yloxy) benzylidene) malonate (**Cinn3**)

To a stirred solution of **1b** (250 mg, 0.67 mmol, 1 eq) and diethyl malonate (108 mg, 0.67 mmol, 1 eq) in anhydrous Toluene (40 mL) were added AcOH (40 mg, 0.67 mmol, 1 eq) and 3 drops of piperidine. The reaction mixture was refluxed overnight until TLC indicated totally consumption of the aldehyde, and cooled to RT. Evaporation of the solvent and purification of the oily residue by column chromatography, eluting with CH_2Cl_2 / PE (9:1) furnished a solid

which was recrystallized in Et₂O to afford 210 mg of the expected product **Cinn3** as a yellow solid.

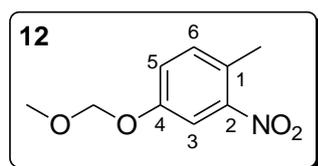


Yield: 60%. – **R_f** = 0.48 (PE / EtOAc 80:20). – **IR** (neat): 3290, 2121, 1721, 1606 cm⁻¹. – **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.22 (s, 1H, H₇), 7.97 (s, 1H, H_{3''}), 7.42-7.45 (m, 2H, H_{6+6''}), 6.67 (d, 1H, ⁴J₃₋₅ = 2.3 Hz, H₃), 6.59 (dd, ⁴J₅₋₃ = 2.3 Hz, ³J₅₋₆ = 8.6 Hz, H₅), 5.52 (s, 2H, H_{7''}), 4.71 (d, 2H, ⁴J_{1'-3'} = 2.4 Hz, H_{1'}), 4.31 (q, 2H, ³J = 7.1 Hz,

CH₂), 4.27 (q, 2H, ³J = 7.1 Hz, CH₂), 4.03 (s, 3H, CH₃), 3.98 (s, 3H, CH₃), 2.54 (t, 1H, ⁴J_{3'-1'} = 2.4 Hz, H_{3'}), 1.31 (t, 3H, ³J = 7.1 Hz, CH₃), 1.28 (t, 3H, ³J = 7.1 Hz, CH₃). – **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 167.0, 164.3, 160.9, 157.8, 157.2, 147.8, 138.5, 136.9, 130.2, 128.5, 124.5, 116.0, 108.9, 107.9, 106.8, 100.5, 77.6, 76.2, 67.2, 61.5, 61.4, 56.6, 56.3, 56.0, 14.1, 13.9. – **ESIMS** *m/z* (%) 514 [M+H]⁺ (100). – **HRMS (ESIMS)** *m/z* calcd for C₂₆H₂₈NO₁₀ 514.1713, found 514.1716 [M+H]⁺. – **m_p**: 132-135°C.

4-(Methoxymethoxy)-1-methyl-2-nitrobenzene (**12**)

To a solution of 4-hydroxy-2-nitrotoluene (200 mg, 1.3 mmol, 1 eq) in DMF (18 mL) were added NaH 60% in mineral oil (78 mg, 1.96 mmol, 1.5 eq), and MOM-Cl (158 mg, 1.96 mmol, 1.5 eq) at 0°C under argon atmosphere. After 1h stirring at room temperature. Et₂O (150 mL) was added to the reaction medium and the organic layer was washed with saturated NH₄Cl (1 x 75 mL), water (4 x 75mL), and brine (1 x 75 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to give the desired product **12** as yellow oily solid (240 mg).



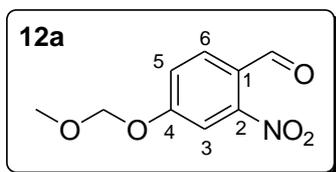
Yield: 93%. – **R_f** = 0.54 (PE / EtOAc 90:10). – **IR** (neat): 2932, 1530, 1348, 1241 cm⁻¹. – **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.66 (d, 1H, ⁴J₃₋₅ = 2.5 Hz, H₃), 7.23 (d, 1H, ³J₆₋₅ = 8.6 Hz, H₆), 7.17 (dd, 1H, ⁴J₅₋₃ = 2.5 Hz, ³J₅₋₆ = 8.6 Hz, H₅), 5.19 (s, 2H, CH₂), 3.48

(s, 3H, OCH₃), 2.52 (s, 3H, CH₃). – **¹³C NMR** (75 MHz, (CDCl₃) δ (ppm) = 155.6, 149.4, 126.5, 121.4, 112.2, 102.4, 94.6, 56.1, 19.6. – **DCIMS** *m/z* (%) 198 [M+H]⁺ (100). – **HRMS (DCIMS)** *m/z* calcd for C₉H₁₂NO₄ 198.0766, found 198.0770 [M+H]⁺.

4-(Methoxymethoxy)-2-nitrobenzaldehyde (**12a**)

A solution of **12** (200 mg, 1.01 mmol, 1 eq), *N*-dimethoxymethyl-*N,N*-dimethylamine (339 mg, 2.8 mmol, 2.8 eq), and pyrrolidine (3 drops) in DMF (10 mL) was refluxed overnight under argon before removing the solvent under reduced pressure. The dark red residue obtained was then redissolved in THF/H₂O (1:1) (30 mL) and a NaIO₄ (642 mg, 3 mmol, 3 eq) was added and stirred at room temperature for 2h. Then the insoluble salts were removed by filtration and THF was evaporated. The yellow resulting aqueous phase was extracted with

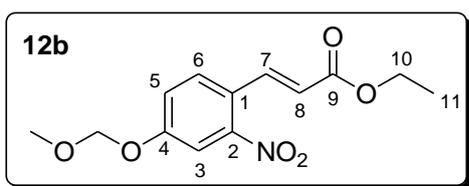
EtOAc (3 x 30 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. Purification by column chromatography eluting with (PE / EtOAc 95:5) furnished the desired aldehyde **12a** as an orange solid (85 mg).



Yield: 45%. – **R_f** = 0.51 (PE / EtOAc 80:20). – **IR** (neat): 2959, 1695, 1536, 1239 cm⁻¹. – **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.30 (s, 1H, CHO), 7.97 (d, 1H, ³J₆₋₅ = 8.5 Hz, H₆), 7.68 (d, 1H, ⁴J₃₋₅ = 2.4 Hz, H₃), 7.37 (dd, 1H, ⁴J₅₋₃ = 2.4 Hz, ³J₅₋₆ = 8.5 Hz, H₅), 5.03 (s, 2H, CH₂), 3.50 (s, 3H, CH₃). – **¹³C NMR** (75 MHz, (CDCl₃) δ (ppm) = 186.9, 161.2, 151.3, 131.3, 124.1, 120.7, 111.7, 94.5, 56.6. – **DCIMS** *m/z* (%) 212 [M+H]⁺ (100). – **HRMS (DCIMS)** *m/z* calcd for C₉H₁₀NO₅ 212.0568, found 212.0570 [M+H]⁺. – **m_p**: 32-35°C.

Ethyl (E)-3-(4-(methoxymethoxy)-2-nitrophenyl)acrylate (**12b**)

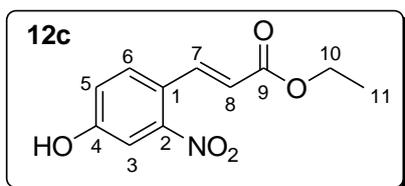
According to the general procedure B for Wittig reaction (page 198), the expected product **12b** (112 mg) was obtained in pure form as a yellow solid from **12a** (225 mg, 0.64 mmol, 1 eq).



Yield: 80%. – **R_f** = 0.39 (PE / EtOAc 80:20). – **IR** (neat): 2993, 1711, 1641, 1247 cm⁻¹. – **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.02 (d, 1H, ³J₇₋₈ = 15.6 Hz, H₇), 7.66 (d, 1H, ⁴J₃₋₅ = 2.5 Hz, H₃), 7.57 (d, 1H, ³J₆₋₅ = 8.7 Hz, H₆), 7.29 (dd, 1H, ⁴J₅₋₃ = 2.5 Hz, ³J₅₋₆ = 8.7 Hz, H₅), 6.30 (d, 1H, ³J₇₋₈ = 16.1 Hz, H₈), 5.24 (s, 2H, CH₂), 4.27 (q, 2H, ³J₁₀₋₁₁ = 7.1 Hz, H₁₀), 3.49 (s, 3H, OCH₃), 1.33 (t, 3H, ³J₁₁₋₁₀ = 7.2 Hz, H₁₁). – **¹³C NMR** (75 MHz, (CDCl₃) δ (ppm) = 165.9, 158.3, 149.2, 139.1, 129.9, 123.4, 121.7, 121.2, 112.1, 94.4, 60.7, 56.4, 14.2. – **DCIMS** *m/z* (%) 282 [M+H]⁺ (20), 236 [M-C₂H₅O]⁺ (100). – **HRMS (DCIMS)** *m/z* calcd for C₁₃H₁₆NO₆ 282.0992 found 282.0978 [M+H]⁺. – **m_p**: 41-44°C.

Ethyl (E)-3-(4-hydroxy-2-nitrophenyl)acrylate (**12c**)

A mixture of **12b** (400 mg, 1.42 mmol, 1 eq) and *para*-toluenesulfonic acid (49 mg, 0.28 mmol, 0.2 eq) in anhydrous EtOH (25 mL) was heated at 80°C overnight. After complete conversion, monitored by TLC, the solvent was removed under reduced pressure. Purification of the crud material by column chromatography on silica gel with PE / EtOAc (90:10), afford **12c** as yellow powder (304 mg).

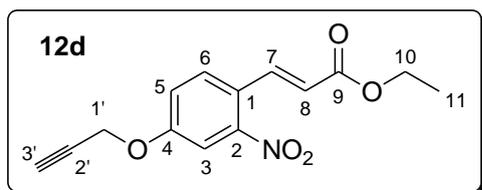


Yield: 90%. – **R_f** = 0.28 (PE / EtOAc 80:20). – **IR** (neat): 3297, 2925, 1685, 1195 cm⁻¹. – **¹H NMR** (300 MHz, Acetone-d₆) δ (ppm) = 7.92 (d, 1H, ³J₇₋₈ = 15.8 Hz, H₇), 7.83 (d, 1H, ³J₅₋₄ = 8.5 Hz, H₅), 7.45 (d, 1H, ⁴J₄₋₂ = 2.6 Hz, H₂), 7.23 (dd, 1H, ⁴J₄₋₂ = 2.6 Hz, ³J₄₋₅ = 8.5 Hz, H₄), 6.43 (d, 1H, ³J₇₋₈ = 15.8 Hz, H₈), 4.21 (q, 2H,

$^3J_{10-11} = 7.1$ Hz, H₁₀), 1.28 (t, 3H, $^3J_{11-10} = 7.2$ Hz, H₁₁). – **¹³C NMR** (75 MHz, Acetone-d₆) δ (ppm) = 167.6, 161.3, 151.9, 140.6, 132.1, 122.6, 122.3, 122.2, 112.8, 62.0, 15.5. – **DCIMS** m/z (%) 238 [M+H]⁺ (20), 192 [M-C₂H₅O]⁺ (100). – **HRMS (DCIMS)** m/z calcd for C₁₁H₁₂NO₅ 238.0715 found 238.0721 [M+H]⁺. – **m_p**: 129-132°C.

Ethyl (E)-3-(2-nitro-4-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl)acrylate (12d)

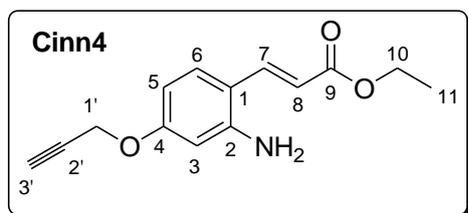
According to the general procedure A for O-alkylation (page 198), the expected product **12d** (556 mg) was obtained in pure form as a white solid from **12c** (260 mg, 1.09 mmol, 1 eq).



Yield: 89%. – **R_f** = 0.5 (PE / EtOAc 80:20). – **IR** (neat): 3297, 2129, 1713 cm⁻¹. – **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.03 (d, 1H, $^3J_{8-7} = 15.6$ Hz, H₇), 7.62 (s, 1H, H₃), 7.60 (d, 1H, $^3J_{6-5} = 6.4$ Hz, H₆), 7.24 (m, 1H, H₅), 6.30 (d, 1H, $^3J_{8-7} = 15.6$ Hz, H₈), 4.79 (d, 2H, $^4J_{1'-3'} = 2.4$ Hz, H_{1'}), 4.27 (q, 2H, $^3J_{11-10} = 7.2$ Hz, H₁₀), 2.26 (t, 1H, $^4J_{3'-1'} = 2.4$ Hz, H_{3'}), 1.33 (t, 3H, $^3J_{11-10} = 7.2$ Hz, H₁₁). – **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 165.9, 158.5, 149.1, 139.1, 129.9, 123.3, 121.8, 120.5, 110.7, 76.8, 60.7, 56.3, 14.2. – **DCIMS** m/z (%) 276 [M+H]⁺ (100). – **HRMS (DCIMS)** m/z calcd for C₁₄H₁₄NO₅ 276.0872 found 276.0878 [M+H]⁺. – **m_p**: 79-82°C.

3-(2-Amino-4-propargyloxy-phenyl)-acrylic acid ethyl ester (Cinn4)

According to the general procedure D for reduction of nitro groups (page 199), the expected product **Cinn4** (75 mg) was obtained in pure form as a yellow solid from **12d** (120mg, 0.43 mmol, 1 eq).

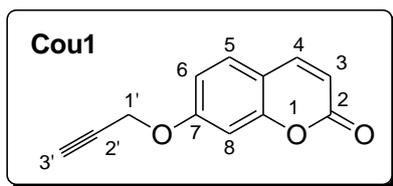


Yield: 79%. – **R_f** = 0.36 (PE / EtOAc 80:20). – **IR** (neat): 3228, 2116, 1690 cm⁻¹. – **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.75 (d, 1H, $^3J_{8-7} = 15.6$ Hz, H₇), 7.33 (d, 1H, $^3J_{6-5} = 8.7$ Hz, H₆), 6.41 (dd, 1H, $^4J_{5-3} = 2.3$ Hz, $^3J_{5-6} = 8.6$ Hz, H₅), 6.28 (d, 1H, $^4J_{3-5} = 2.3$ Hz, H₃), 6.24 (d, 1H, $^3J_{8-7} = 15.6$ Hz, H₈), 4.66 (d, 2H, $^4J_{1'-3'} = 2.4$ Hz, H_{1'}), 4.25 (q, 2H, $^3J_{11-10} = 7.2$ Hz, H₁₀), 2.53 (t, 1H, $^4J_{3'-1'} = 2.4$ Hz, H_{3'}), 1.30 (t, 3H, $^3J_{11-10} = 7.2$ Hz, H₁₁). – **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 167.5, 160.1, 147.1, 139.4, 129.6, 115.7, 113.8, 106.2, 102.8, 78.2, 75.5, 60.2, 55.5, 14.3. – **DCIMS** m/z (%) 246 [M+H]⁺ (65), 200 [M-C₂H₅O]⁺ (100). – **HRMS (DCIMS)** m/z calcd for C₁₄H₁₆NO₃ 246.1130 found 246.1127 [M+H]⁺. – **m_p**: 90-93°C.

7-(Prop-2-yn-1-yloxy)-2H-chromen-2-one (Cou1)

N° CAS: 67268-42-2

According to the general procedure A for O-alkylation (page 198), the expected product **Cou1** (466 mg) was obtained in pure form as a white solid from 7-hydroxycoumarin (500 mg, 3.08 mmol, 1 eq).

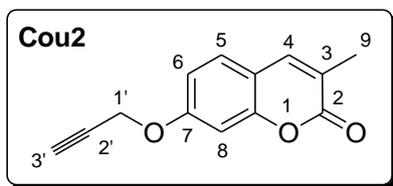


Yield: 75%. – $R_f = 0.31$ (PE / EtOAc 80:20). – **IR** (neat): 3425, 3276, 2120, 1722, 1616 cm^{-1} . – **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 7.92 (d, 1H, $^3J_{4-3} = 9.6$ Hz, H₄), 7.62 (d, 1H, $^3J_{5-6} = 9.3$ Hz, H₅), 6.99 (m, 2H, H₈₊₆), 6.25 (d, 1H, $^3J_{3-4} = 9.6$ Hz, H₃), 4.94 (d, 2H, $^4J_{1'-3'} = 2.4$ Hz, H_{1'}), 3.18 (t, 1H, $^4J_{3'-1'} = 2.4$ Hz, H_{3'}). – **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 162.5, 161.7, 157.6, 145.4, 131.1, 115.1, 115.0, 114.5, 103.6, 79.8, 78.8, 57.8. – **DCIMS** m/z (%) 201.2 [M+H]⁺ (100). – **m_p**: 117-120°C.

3-Methyl-7-(prop-2-yn-1-yloxy)-2H-chromen-2-one (Cou2)

N° CAS: 67268-53-5

A solution of **Cinn3** (50 mg, 0.19 mmol, 1 eq) in CH₃CN (20 mL) was irradiated overnight with the tungsten lamp. Evaporation of the solvent gave a pale yellow solid purified by chromatography on silica gel (PE / EtOAc 80:20) to obtain the desired compound as a white solid (37 mg).

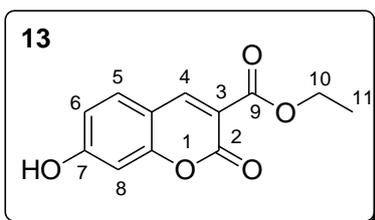


Yield: 89%. – $R_f = 0.43$ (CH₂Cl₂). – **IR** (neat): 3405, 2891, 2108, 1681, 1605 cm^{-1} . – **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 7.68 (t, 1H, $^4J_{4-3} = 1.4$ Hz, H₄), 7.50 (d, 1H, $^3J_{5-6} = 9.1$ Hz, H₅), 6.9 (m, 2H, H₆₊₈), 4.91 (d, 2H, $^4J_{1'-3'} = 2.4$ Hz, H_{1'}), 3.15 (t, 1H, $^4J_{3'-1'} = 2.4$ Hz, H_{3'}), 2.09 (d, 3H, $^4J_{9-4} = 1.4$ Hz, CH₃). – **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 163.1, 161.5, 156.5, 140.9, 130.1, 124.1, 115.6, 114.4, 103.3, 80.0, 78.7, 57.8, 17.9. – **DCIMS** m/z (%) 215 [M+H]⁺ (100). – **m_p**: 135-138°C.

Ethyl 7-hydroxy-2-oxo-2H-chromene-3-carboxylate (13)

N° CAS: 6093-71-6

To a stirred solution of 2,4-dihydroxybenzaldehyde (3.0 g, 22 mmol, 1 eq) and diethyl malonate (4.2 g, 26 mmol, 1.1 eq) in anhydrous EtOH (30 mL) was added piperidine (370 mg, 4.3 mmol, 0.2 eq). After refluxing for 20 h, the reaction mixture was cooled in an ice bath and a precipitate was then formed. The resulting precipitate was collected and washed with cold EtOH to afford after crystallization the expected coumarine **13** as a yellow solid (2.9 g).

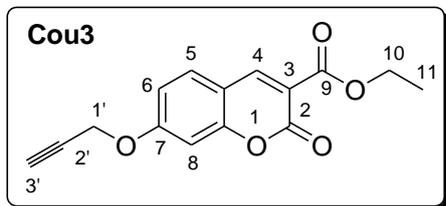


Yield: 58%. – $R_f = 0.4$ (PE / EtOAc 60:40). – **IR** (neat): 3538, 1726, 1677 cm^{-1} . – **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 8.58 (s, 1H, H₄), 7.71 (d, 1H, $^3J_{5-6} = 8.6$ Hz, H₅), 6.85 (dd, 1H, $^4J_{6-8} = 1.9$ Hz, $^3J_{6-5} = 8.6$ Hz, H₆), 6.76 (d, 1H, $^4J_{8-6} = 1.9$ Hz, H₈), 4.29 (q, 2H, $^3J_{10-11} = 7.1$ Hz, H₁₀), 1.32 (t, 3H, $^3J_{11-10} = 7.1$ Hz, H₁₁). – **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 165.2, 164.6, 159.2, 157.8, 150.3, 133.3, 115.3, 115.1, 112.6, 103.6, 62.3, 15.2. – **DCIMS** m/z (%) 235 [M+H]⁺ (100). – **m_p**: 168-171°C.

Ethyl 2-oxo-7-(prop-2-yn-1-yloxy)-2H-chromene-3-carboxylate (Cou3)

N° CAS: 67268-51-3

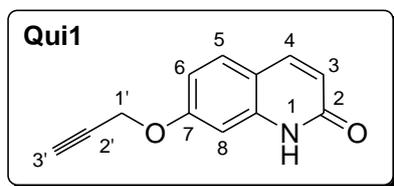
According to the general procedure A for O-alkylation (page 198), the expected product **Cou3** (383 mg) was obtained in pure form as a yellow solid from **13** (500 mg, 2.10 mmol, 1 eq).



Yield: 66%. - $R_f = 0.48$ (PE / EtOAc 70:30). - **IR** (neat): 3224, 2119, 1737, 1688 cm^{-1} . - **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 8.62 (s, 1H, H₄), 7.81 (d, 1H, $^3J_{5-6} = 8.6$ Hz, H₅), 7.05 (dd, 1H, $^4J_{6-8} = 2.4$ Hz, $^3J_{6-5} = 8.6$ Hz, H₆), 7.01 (d, 1H, $^4J_{8-6} = 2.4$ Hz, H₈), 5.00 (d, 2H, $^4J_{1'-3'} = 2.4$ Hz, H_{1'}), 4.31 (q, 2H, $^3J_{10-11} = 7.1$ Hz, H₁₀), 3.21 (t, 1H, $^4J_{3'-1'} = 2.4$ Hz, H_{3'}), 1.33 (t, 3H, $^3J_{11-10} = 7.1$ Hz, H₁₁). - **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 164.7, 159.1, 157.9, 150.2, 134.1, 133.2, 126.2, 115.4, 115.1, 103.1, 79.6, 79.1, 62.7, 58.1, 15.5. - **DCIMS** m/z (%) 273 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). - m_p : 147-150°C.

7-(Prop-2-yn-1-yloxy)quinolin-2(1H)-one (Qui1)

According to the general procedure A for O-alkylation (page 198), the expected product **Qui1** (147 mg) was obtained in pure form as a white solid from 7-hydroxy-1H-quinolin-2-one (300 mg, 1.86 mmol, 1 eq).

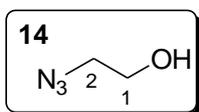


Yield: 39%. - $R_f = 0.28$ (PE / EtOAc 35:65). - **IR** (neat): 3385, 3167, 2824, 2112, 1663 cm^{-1} . - **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 11.6 (s, 1H, NH), 7.81 (d, 1H, $^3J_{4-3} = 9.4$ Hz, H₄), 7.58 (d, 1H, $^3J_{5-6} = 8.6$ Hz, H₅), 6.84 (m, 2H, H₆₊₈), 6.31 (d, 1H, $^3J_{3-4} = 9.4$ Hz, H₃), 4.85 (d, 2H, $^4J_{1'-3'} = 2.4$ Hz, H_{1'}), 3.64 (t, 1H, $^4J_{3'-1'} = 2.4$ Hz, H_{3'}). - **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 162.1, 158.8, 157.6, 140.3, 139.8, 129.2, 118.9, 113.7, 110.6, 99.4, 78.6, 55.6. - **DCIMS** m/z (%) 200 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). - **HRMS (DCIMS)** m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NO}_2$ 200.0719, found 200.0712 $[\text{M}+\text{H}]^+$. - m_p : 249-252°C.

2-Azidoethanol (14)

N° CAS: 125557-91-7

2-Chloroethanol (3.04 g, 37.75 mmol, 1 eq) was added rapidly to a solution of sodium azide (2.54 g, 39.13 mmol, 1.03 eq) in 10 mL of water at room temperature. The reaction mixture was stirred at 70 °C for 72 h. The resulting solution was cooled to room temperature and extracted with CHCl_3 (5 x 25 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated to give the desired product as a colorless oil (3.1 g).



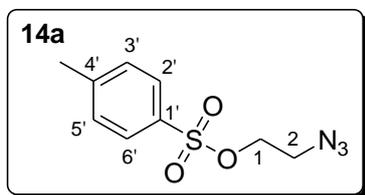
Yield: 94%. - $R_f = 0.55$ (CH_2Cl_2). - **IR** (neat): 3347, 2948, 2102 cm^{-1} . - **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.78 (dd, 2H, $^3J = 10.1$ Hz, $^3J = 5.3$ Hz, H₁), 3.45 (m, 2H, H₂) 1.90 (t, 1H, $J = 5.7$ Hz, OH). - **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz,

CDCl_3) δ (ppm) = 61.3, 53.4. – **ESIMS** m/z (%) 154 $[\text{2M}+\text{H}]^+$ (100).

2-Azidoethyl 4-methylbenzenesulfonate (**14a**)

N° CAS: 113738-22-0

2-Azidoethanol **14** (2.0 g, 13.3 mmol, 1 eq) and Et_3N (3.3 mL, 20.0 mmol, 1.5 eq) were dissolved in anhydrous CH_2Cl_2 (15 mL) under inert atmosphere. The solution was cooled in an ice-water bath and a solution of *p*-TsCl (2.28 g, 13.3 mmol, 1 eq) in CH_2Cl_2 (7 mL) was rapidly added. After stirring overnight at room temperature, the reaction mixture was diluted with HCl 1M (20 mL). The phases were separated, and the aqueous layer was extracted once with CH_2Cl_2 . The combined organic layer was washed with 1M NaHCO_3 , and dried over MgSO_4 . Evaporation of the solvent afforded the expected product **14a** as yellow oil that was used without further purification (2.65 g).

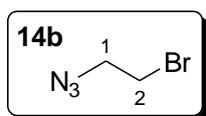


Yield: 86%. – R_f = 0.37 (CH_2Cl_2 / PE 60:40). – **IR** (neat): 2114, 1364, 1178 cm^{-1} . – **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.82 (m, 2H, $\text{H}_{2'+6'}$), 7.37 (m, 2H, $\text{H}_{3'+5'}$), 4.16 (m, 2H, H_1), 3.48 (m, 2H, H_2), 2.46 (m, 3H, CH_3). – **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 145.2, 132.3, 129.9, 127.8, 68.1, 49.4, 21.5. – **DCIMS** m/z (%) 259 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ (100).

1-Azido-2-bromoethane (**14b**)

N° CAS: 19263-22-0

2-azidoethyl 4-methylbenzenesulfonate **14a** (300 mg, 1.24 mmol, 1 eq) in THF (3.5 mL) was treated with TBAB (1.2 g, 3.72 mmol, 3 eq) at room temperature overnight. Pentane (10 mL) was then added and the mixture was washed with water (2x5 mL) and brine (1 x 5 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated to give the desired product **14b** as a yellow oil (100 mg).



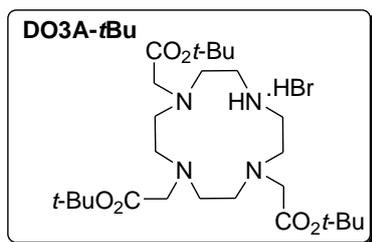
Yield: quant. – **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.67 (t, 2H, $^3J_{2-1} = 6.3$ Hz, H_2), 3.48 (t, 2H, $^3J_{1-2} = 6.3$ Hz, H_1). – **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 52.3, 29.6.

1,4,7-tris-(*tert*-Butoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane hydrobromide (**DO3A-tBu**)

N° CAS: 122555-91-3

In a 100 mL-round bottomed flask under argon, a suspension of 1,4,7,10-tetraazacyclododecane (2 g, 11.6 mmol, 1 eq) and NaHCO_3 (3.2 g, 38.4 mmol, 3.3 eq) in dried CH_3CN (70 mL) was cooled down to 5°C with an ice-water bath. *Tert*-butylbromoacetate (5.60 mL, 38.4 mmol, 3.3 eq) was slowly added for about 40 min at 5°C. The mixture was vigorously stirred for 40 hours at room temperature, then filtered and

evaporated. The pale brown residue was recrystallized in toluene, filtered, washed with cold toluene and dried under vacuum, giving the expected **DO3A-tBu** as a white powder (3.24 g).

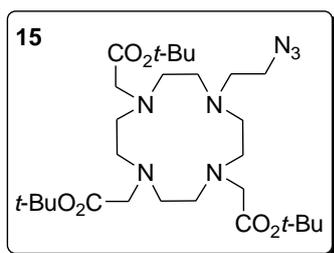


Yield: 53%. – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, MeOD) δ (ppm) = 3.42 (s, 4H), 3.36 (s, 2H), 3.15 (t, 4H, $^3J = 5.4$ Hz), 1.48 (s, 18H, CH₃), 1.49 (s, 9H, CH₃), 2.98 (t, 4H, $^3J = 5.4$ Hz), 2.78-2.81 (m, 4H), 2.67-2.70 (m, 4H). – $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, MeOD) δ (ppm) = 172.6, 172.4, 82.8, 82.6, 57.7, 55.2, 54.7, 51.8, 50.5, 47.1,

28.5. – **ESIMS** m/z (%) 515 [M+H]⁺ (100), 537 [M+Na]⁺ (13).

1,4,7-tris-(tert-Butoxycarbonylmethyl)-10-(2-azidoethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane (15)

To a solution of **DO3A-tBu** (606 mg, 1.02 mmol, 1 eq) in dried CH₃CN (12 mL) was added K₂CO₃ (421 mg, 3.05 mmol, 3 eq), then 1-azido-2-bromoethane **14b** (303 mg, 2.03 mmol, 2 eq) dropwise. The reaction mixture was heated at 45°C and stirred for 72 h. The solvent was then evaporated and the pale brown residue was purified by column chromatography to give the desired product **15** as a yellow oil (566 mg).

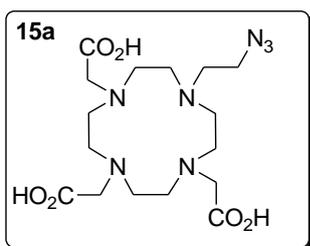


Yield: 96%. – **IR** (neat): 2975, 2106, 1727, 1369, 1159 cm⁻¹. – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = residual traces of ammonium formate at 8.36 ppm, 3.67 (t, 2H, $^3J = 5.4$ Hz, CH₂N₃), 3.44 (s, 4H, CH₂CO), 3.39 (s, 2H, CH₂CO), 3.17 (m, 6H), 3.04 (m, 4H), 2.88 (m, 4H), 2.81 (m, 4H), 1.37 (s, 18H, CH₃), 1.36 (s, 9H, CH₃).

– $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 169.7, 169.1, 82.1, 81.9, 55.9, 55.7, 52.5, 51.4, 51.0, 49.7, 46.7, 27.9, 27.8, residual traces of ammonium formate at 165.2. – **ESIMS** m/z (%) 416 [M+H-3*t*-Bu]⁺ (5), 472 [M+H-2*t*-Bu]⁺ (12), 528 [M+H-*t*-Bu]⁺ (9), 585 [M+H]⁺ (100), 607 [M+Na]⁺ (10).

(10-(2-Azidoethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triyl)triacetic acid (15a)

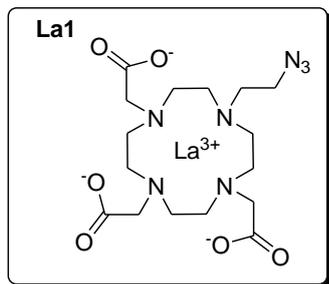
According to the general procedure I for the cleavage of *t*-Butyl esters (page 201), the expected product **15a** (874 mg) was obtained as a white hygroscopic solid from **15** (700 mg, 1.2 mmol, 1 eq).



Yield: quant. – **IR** (neat): 2976, 2128, 1727, 1671, 1196 cm⁻¹. – $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D₂O) δ (ppm) = 4.03 (bs, 2H), 3.14 (bs, 8H), 3.84 (bt, 2H), 3.65 (bs, 4H), 3.40 (bs, 10H). – $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, D₂O) δ (ppm) = 173.3, 54.5, 54.4, 53.2, 51.9, 51.1, 51.0, 50.2, 48.6, residual traces of TFA at 163 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 35$ Hz) and 116 (q, $^1J_{\text{C-F}} =$

290 Hz). – **ESIMS** m/z (%) 416 [M+H]⁺ (100).

Lanthanum(III) (10-(2-azidoethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triyl)triacetate (La1)

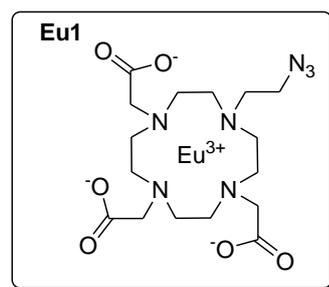


According to the general procedure J for Ln^{3+} complexation (page 201), the expected product **La1** (190 mg) was obtained as a white solid from **15a** (200 mg, 0.48 mmol, 1 eq).

Yield: 71%. – **IR** (neat): 3438, 2980, 2678, 2497, 2096, 1675, 1607, 1594 cm^{-1} . – **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 3.66-1.91 (m, 26H), signal of 0.2 eq triethylammonium salt at 1.19 ppm (t, 1.7 H, $^3J = 7.3$ Hz). – **ESIMS** m/z (%) 552 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

Europium(III) (10-(2-azidoethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triyl)triacetate (Eu1)

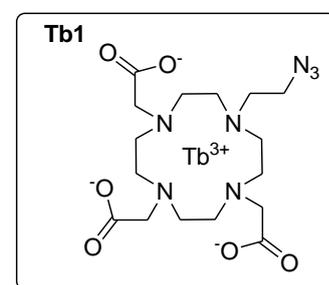
According to the general procedure J for Ln^{3+} complexation (page 201), the expected product



Eu1 (304 mg) was obtained as a white solid from **15a** (250 mg, 0.6 mmol, 1 eq).

Yield: 86%. – **IR** (neat): 3425, 2938, 2600, 2494, 2100, 1604 cm^{-1} . – **ESIMS** m/z (%) 564.1 (88), 566.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). – **HRMS (ESIMS)** m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{27}^{151}\text{EuN}_7\text{O}_6$ 564.1221, found 564.1236 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Terbium(III) (10-(2-azidoethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triyl)triacetate (Tb1)

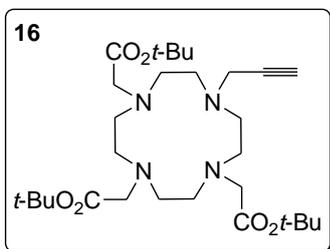


According to the general procedure J for Ln^{3+} complexation (page 201), the expected product **Tb1** (367 mg) was obtained as a white solid from **15a** (250 mg, 0.6 mmol, 1 eq).

Yield: quant. – **IR** (neat): 3388, 2854, 2096, 1565, 1393 cm^{-1} . – **ESIMS** m/z (%) 572 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 594 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (40).

1,4,7-Tris-(tert-butoxycarbonylmethyl)-10-(prop-2-ynyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane (16)

To a solution of **DO3A-tBu** (595 mg, 1 mmol, 1 eq) in dried CH₃CN (12 mL) was added K₂CO₃ (414 mg, 3 mmol, 3 eq), then propargyl bromide (295 mg, 2 mmol, 2 eq) dropwise.

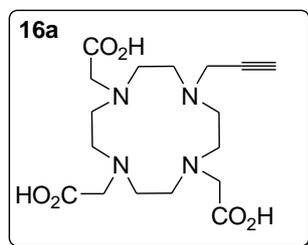


The reaction mixture was heated at 45°C and stirred for 72 h. The solvent was then evaporated and the pale brown residue was purified by column chromatography to give the desired product **16** as a brown oil (520 mg).

Yield: 68%. – **R_f** = 0.28 (PE / EtOAc 80:20). – **IR** (neat): 2975, 1670, 1218 cm⁻¹. – **¹H NMR** (300 MHz, MeOD) δ (ppm) = 3.48 (s, 2H, CH₂), 3.26-2.41 (m, 21H), 2.65 (t, 1H, ⁴J = 2.4 Hz, HCC), 1.56 (s, 9H, CH₃), 1.53 (s, 18H, CH₃). – **¹³C NMR** (75 MHz, MeOD) δ (ppm) = 174.9, 174.6, 83.5, 83.3, 82.9, 82.8, 79.5, 74.8, 57.7, 57.5, 56.9, 56.7, 51.7, 43.7, 28.5, 28.4. – **ESIMS** *m/z* (%) 385 [M+H-3*t*-Bu]⁺ (13), 441 [M+H-2*t*-Bu]⁺ (42), 497 [M+H-*t*-Bu]⁺ (50), 553 [M+H]⁺ (100), 575 [M+Na]⁺ (22).

(10-(Prop-2-ynyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triyl)triacetic acid (16a)

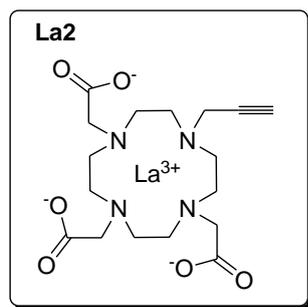
According to the general procedure I for the cleavage of *t*-Butyl esters (page 201), the expected product **16a** (443 mg) was obtained as a white hygroscopic solid from **16** (200 mg, 0.36 mmol, 1 eq).



Yield: quant. – **IR** (neat): 3350, 2962, 2358, 2340, 1652, 1558, 1256 cm⁻¹. – **¹H NMR** (300 MHz, D₂O) δ (ppm) = 4.13-2.75 (m, 25H). – **¹³C NMR** (75 MHz, D₂O) δ (ppm) = 174.4, 168.8, 78.5, 74.0, 54.8, 54.3, 53.7, 53.0, 51.9, 50.4, 49.3, 49.1, 47.6, 44.0, 42.2, residual traces of TFA at 163 (q, ²J_{C-F} = 35 Hz) and 116 (q, ¹J_{C-F} = 290 Hz). – **ESIMS** *m/z* (%) 385 [M+H]⁺ (48), 423 [M+K]⁺ (100), 461 [M-H+2K]⁺ (35).

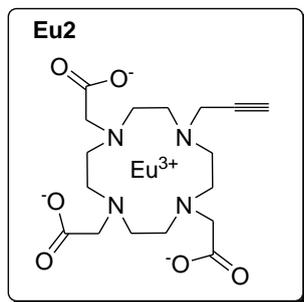
Lanthanum(III) (10-(prop-2-ynyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triyl)triacetate (La2)

According to the general procedure J for Ln³⁺ complexation (page 201), the expected product **La2** (124 mg) was obtained as a white solid from **16a** (139 mg, 0.36 mmol, 1 eq).



Yield: 66%. – **IR** (neat): 3430, 2974, 2860, 1629 cm⁻¹. – **¹H NMR** (300 MHz, D₂O) δ (ppm) = 3.95-3.03 (m, 25H), signal of 1.2 eq triethylammonium salt at 1.28 ppm (t, 11H, ³J = 7.3 Hz) and 3.20 ppm (q, 7 H, ³J = 7.3 Hz). – **ESIMS** *m/z* (%) 521 [M+H]⁺ (70), 543 [M+Na]⁺ (100), 622 [M+Et₃NH]⁺ (22). – **HRMS (ESIMS)** *m/z* calcd for C₁₇H₂₆LaN₄O₆ 521.0916, found 521.0916 [M+H]⁺.

Europium(III) 2,2',2''-(10-(prop-2-ynyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane -1,4,7-triyl)triacetate (Eu2)

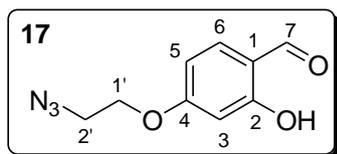


According to the general procedure J for Ln³⁺ complexation (page 201), the expected product **Eu2** (173 mg) was obtained as a white solid from **16a** (120 mg, 0.31 mmol, 1 eq).

Yield: quant. – **IR** (neat): 3425, 2940, 2600, 2494, 1614 cm⁻¹. – **ESIMS** *m/z* (%) 533 (83), 535 [M+H]⁺ (100). – **HRMS (ESIMS)** *m/z* calcd for C₁₇H₂₆¹⁵¹EuN₄O₆ 533.1051, found 533.1051 [M+H]⁺.

4-(2-Azidoethoxy)-2-hydroxybenzaldehyde (17)

According to the general procedure A for O-alkylation (page 198), the expected product **17** (105 mg) was obtained in pure form as a white solid from 2,4-dihydroxybenzaldehyde (250 mg, 1.81 mmol, 1 eq) and 1-azido-2-bromoethane **14b** (336 mg, 2.26 mmol, 1.5 eq).

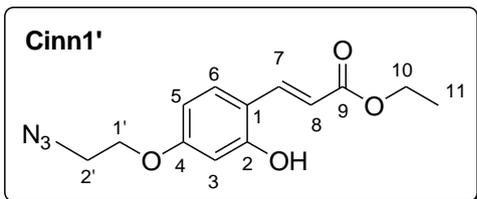


Yield: 27%. – **R_f** = 0.67 (CH₂Cl₂). – **IR** (neat): 3421, 2116, 1631, 1190 cm⁻¹. – **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 11.47 (s, 1H, OH), 9.74 (s, 1H, CHO), 7.46 (d, 1H, ³J₆₋₅ = 8.7 Hz, H₆), 6.58 (dd, 1H, ³J₅₋₆ = 8.7 Hz, ⁴J₅₋₃ = 2.4 Hz, H₅), 6.44 (d, 1H, ⁴J₃₋₅ = 2.4 Hz,

H₃), 4.19 (m, 2H, H_{1'}), 3.64 (t, 2H, ³J_{2'-1'} = 4.9 Hz, H_{2'}). – **¹³C NMR** (75 MHz, Acetone-d₆) δ (ppm) = 194.4, 165.1, 164.3, 135.3, 115.5, 108.5, 101.2, 67.2, 49.7. – **DCIMS** *m/z* (%) 208 [M+H]⁺ (100). – **HRMS (DCIMS)** *m/z* calcd for C₉H₁₀N₃O₃ 208.0722, found 208.0717 [M+H]⁺. – **m_p**: 58-61°C.

(E)-ethyl 3-(4-(2-azidoethoxy)-2-hydroxyphenyl)acrylate (Cinn1')

According to the general procedure B for Wittig reaction (page 198), the expected product **Cinn1'** (134 mg) was obtained in pure form as a white solid from **17** (223 mg, 0.64 mmol, 1 eq).



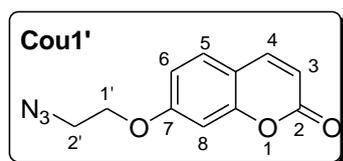
Yield: 94%. – **R_f** = 0.15 (PE / EtOAc 80:20). – **IR** (neat): 3298, 2935, 2110, 1678, 1612 cm⁻¹. – **¹H NMR** (300 MHz, Acetone-d₆) δ (ppm) = 9.19 (s, 1H, OH), 7.92 (d, 1H, ³J₇₋₈ = 16.0 Hz, H₇), 7.56 (d, 1H, ³J₆₋₅ = 9.6 Hz, H₆), 6.55 (m, 2H, H₅₊₃), 6.48 (d, 1H, ³J₈₋₇ = 16.0 Hz, H₈), 4.22 (t, 2H, ³J_{1'-2'} = 5.1 Hz, H_{1'}), 4.20 (q, 2H, ³J₁₀₋₁₁ = 7.1 Hz, H₁₀), 3.66 (t, 2H, ³J_{2'-1'} = 5.1 Hz, H_{2'}), 1.27 (t, 3H, ³J₁₁₋₁₀ = 7.1 Hz, H₁₁). – **¹³C NMR** (75 MHz, Acetone-d₆) δ (ppm) = 168.8, 163.1, 159.7, 141.4, 132.1, 117.3, 117.1, 108.4, 104.0, 68.9,

61.3, 51.7, 15.7. – **DCIMS** m/z (%) 278 $[M+H]^+$ (100). – **HRMS (DCIMS)** m/z calcd for $C_{13}H_{16}N_3O_4$ 278.1154, found 278.1150 $[M+H]^+$. – **m_p**: 96-99°C.

7-(2-Azidoethoxy)-2H-chromen-2-one (Cou1')

N° CAS: 845754-29-2

According to the general procedure A for O-alkylation (page 198), the expected product **Cou1'** (83 mg) was obtained in pure form as a white solid from 7-hydroxycoumarin (104 mg, 0.64 mmol, 1 eq) and 1-azido-2-bromoethane **14b** (100 mg, 0.96 mmol, 1 eq).

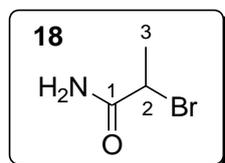


Yield: 55%. – **R_f** = 0.34 (PE / EtOAc 80:20). – **IR** (neat): 3390, 2912, 2110, 1709, 1605 cm^{-1} . – **¹H NMR** (300 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 7.90 (d, 1H, $^3J_{4-3}$ = 9.5 Hz, H₄), 7.61 (d, 1H, $^3J_{5-6}$ = 9.4 Hz, H₅), 6.95 (m, 2H, H₆₊₈), 6.24 (d, 1H, $^3J_{3-4}$ = 9.6 Hz, H₃), 4.36 (t, 2H, $^3J_{1'-2'}$ = 4.7 Hz, H_{1'}), 3.74 (t, 2H, $^3J_{2'-1'}$ = 4.7 Hz, H_{2'}). – **¹³C NMR** (75 MHz, Acetone- d_6) δ (ppm) = 163.4, 161.8, 157.8, 145.4, 131.2, 114.9, 114.8, 114.4, 103.1, 69.5, 51.7. – **DCIMS** m/z (%) 232 $[M+H]^+$ (100). – **m_p**: 99-102°C.

2-Bromo-propanamide (18)

N° CAS: 5875-25-2

2-Bromopropanoyl chloride (3.5 g, 20.8 mmol) was slowly added dropwise to a cold solution of aqueous NH_4OH (12 mL) and stirred for 2h. The resulting white precipitate is collected by filtration to give the expected product **18** as a white crystalline powder.

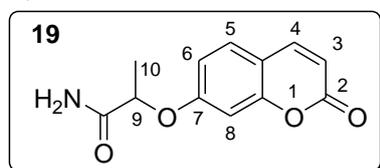


Yield: 62%. – **IR** (neat): 3333, 3154, 1664, 1415 cm^{-1} . – **¹H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.01 (br, 2 H), 4.40 (q, 1H, $^3J_{3-2}$ = 7.2 Hz, H₂), 1.89 (d, 3H, $^3J_{3-2}$ = 7.2 Hz, H₃). – **¹³C NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 172.2, 43.8, 22.9 – **m_p**: 79-82°C.

2-((2-Oxo-2H-chromen-7-yl)oxy)propanamide (19)

N° CAS 876568-02-4

To a solution of 7-hydroxycoumarin (500 mg, 3.08 mmol, 1 eq) and KOH (237 mg, 3.39 mmol, 1.01 eq) in DMSO (5 mL) was added 2-propanamide **18** (472 mg, 3.08 mmol, 1 eq). After stirring overnight at 50°C, 20 mL of EtOAc were then added and the organic layer was washed several times with 1M $NaHCO_3$, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated under reduced pressure. Purification of the crude materials by column chromatography (cyclohexane / EtOAc 50:50) gave the expected product (211 mg).



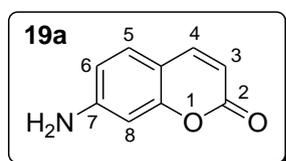
Yield: 29%. – **R_f** = 0.3 (PE / EtOAc 20:80). – **IR** (neat): 3349, 3182, 2927, 1689, 1678, 1611 cm^{-1} . – **¹H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.64 (d, 1H, $^3J_{4-3}$ = 9.5 Hz, H₄), 7.41 (d, 1H,

$^3J_{5-6} = 9.3$ Hz, H₅), 6.88-6.84 (m, 2H, H₆₊₈), 6.33 (bs, 1H, NH), 6.28 (d, 1H, $^3J_{3-4} = 9.5$ Hz, H₃), 5.69 (bs, 1H, NH), 4.74 (q, 1H, $^3J_{9-10} = 6.8$ Hz, H₉), 1.63 (d, 3H, $^3J_{10-9} = 6.8$ Hz, H₁₀). – ^{13}C NMR (75 MHz, Acetone-d₆) δ (ppm) = 162.5, 161.8, 157.7, 145.7, 145.4, 131.3, 115.1, 114.7, 113.9, 104.2, 76.7, 19.8. – APCI m/z (%) 234 [M+H]⁺ (100). – m_p : 188-190°C.

7-Amino-2H-chromen-2-one (19a)

N° CAS 19063-57-1

A solution of **19** (200 mg, 0.85 mmol, 1 eq) and KOH (66 mg, 0.94 mmol, 1.1 eq) in DMSO (3 mL) was heated at 140 °C and after 18 h stirring were added 20 mL of CH₂Cl₂. The organic layer was washed several times with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. Purification of the crude by column chromatography (cyclohexane / EtOAc 40:60) gave the expected product **19a** in pure forms as a white solid (63 mg).

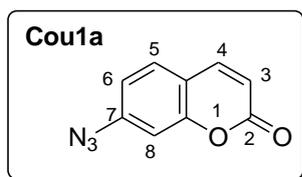


Yield: 46%. – $R_f = 0.66$ (PE / EtOAc 20:80). – IR (neat): 3427, 3349, 3239, 1689, 1600 cm⁻¹. – ^1H NMR (300 MHz, Acetone-d₆) δ (ppm) = 7.72 (d, 1H, $^3J_{4-3} = 9.4$ Hz, H₄), 7.31 (d, 1H, $^3J_{5-6} = 8.4$ Hz, H₅), 6.64 (dd, 1H, $^4J_{6-8} = 2.1$ Hz, $^3J_{6-5} = 8.4$ Hz, H₆), 6.52 (d, 1H, $^4J_{8-6} = 2.0$ Hz, H₈), 5.96 (d, 1H, $^3J_{3-4} = 9.4$ Hz, H₃), 5.62 (bs, 2H, NH₂). – ^{13}C NMR (75 MHz, Acetone-d₆) δ (ppm) = 162.6, 158.6, 154.7, 145.9, 131.1, 118.3, 113.3, 111.0, 101.2. – APCI m/z (%) 162 [M+H]⁺ (100). – m_p : 201-204°C.

7-Azido-2H-chromen-2-one (Cou1a)

N° CAS 172849-89-7

7-aminocoumarin **19a** (120 mg, 0.74 mmol, 1 eq) was dissolved in DMSO/H₂SO₄ (2:1, 3 mL). The mixture was kept at 0 °C while a solution of sodium nitrite (51.5 mg, 0.96 mmol, 1.3 eq) in ice cold water (300 μ L) was added dropwise. Then a solution of sodium azide (48.5 mg, 0.96 mmol) in H₂O (1 mL) was added dropwise and the reaction was allowed to continue for 24 h. After quenching with saturated NH₄Cl, the resulting aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). The organic layer was washed with water (3 x 30 mL) and brine (2 x 30 mL), then dried over MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. Purification of the crude by column chromatography (cyclohexane/EtOAc 80:20) gave the desired product **Cou1a** as a white solid (96 mg).

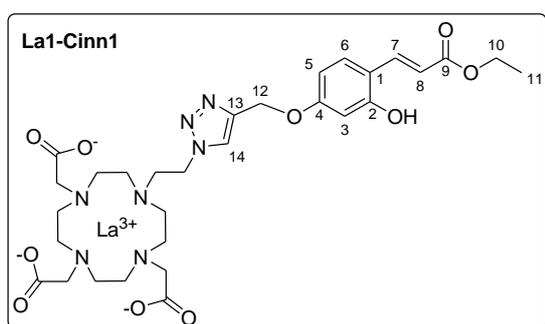


Yield: 69%. – $R_f = 0.43$ (PE / EtOAc 80:20). – IR (neat): 3434, 2974, 2135, 2115, 1725, 1614 cm⁻¹. – ^1H NMR (300 MHz, Acetone-d₆) δ (ppm) = 7.96 (d, 1H, $^3J_{4-3} = 9.5$ Hz, H₄), 7.71 (d, 1H, $^3J_{5-6} = 8.3$ Hz, H₅), 7.07 (dd, 1H, $^4J_{6-8} = 2.2$ Hz, $^3J_{6-5} = 8.3$ Hz, H₆), 7.04 (d, 1H, $^4J_{8-6}$

= 2.2 Hz, H₈), 6.35 (d, 1H, ³J₃₋₄ = 9.5 Hz, H₃). – ¹³C NMR (75 MHz, Acetone-d₆) δ (ppm) = 161.3, 157.1, 145.7, 145.0, 131.7, 118.1, 117.3, 117.0, 108.5. – APCIMS m/z (%) 188 [M+H]⁺ (34). – m_p: 122-126°C.

La1-Cinn1

According to the general procedure K for CuAAC reaction (page 202), the expected product **La1-Cinn1** (20 mg) was obtained in pure form as a yellow hygroscopic solid from **La1** (30 mg, 0.054 mmol, 1 eq) and **Cinn1** (14.73 mg, 0.06 mmol, 1.1 eq).

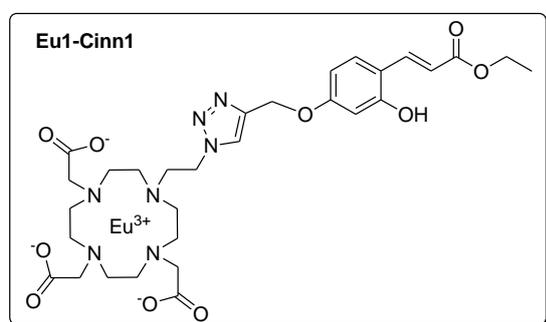


Yield: 44%. – R_f = 0.32 (CH₃CN / H₂O 70:30). – t_R = 3.38 min. – IR (neat): 2119, 1679, 1610, 1438, 1405 cm⁻¹. – ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ (ppm) = 8.09 (s, 1H, H₁₄), 7.70 (d, 1H, ³J₇₋₈ = 16.2 Hz, H₇), 7.41 (d, 1H, ³J₆₋₅ = 8.4 Hz, H₆), 6.52 (d, 1H, ³J₆₋₅ = 8.4 Hz, H₅), 6.38 (m, 2H, H₈₊₃), 5.14 (s, 2H, H₁₂), 4.07 (q, 2H, ³J₁₀₋₁₁ = 6.9

Hz, H₁₀), 3.73-1.84 (m, 24H), 1.14 (t, 3H, ³J₁₁₋₁₀ = 6.9 Hz, H₁₁). – ESIMS m/z (%) 798 [M+H]⁺ (100). – HRMS (ESIMS) m/z calcd for C₃₀H₄₁LaN₇O₁₀ 798.1978, found 798.1993 [M+H]⁺. – UV absorption in Tris buffer λ_{max} = 327 nm (ε = 7600 M⁻¹.cm⁻¹). – Fluorescence λ_{em} = 394, 512 nm (Tris, λ_{ex} = 327 nm, Φ_F = 2%).

Eu1-Cinn1

According to the general procedure K for CuAAC reaction (page 202), the expected product **Eu1-Cinn1** (25 mg) was obtained in pure form as a yellow hygroscopic solid from **Eu1** (30 mg, 0.053 mmol, 1 eq) and **Cinn1** (14.4 mg, 0.058 mmol, 1.1 eq).

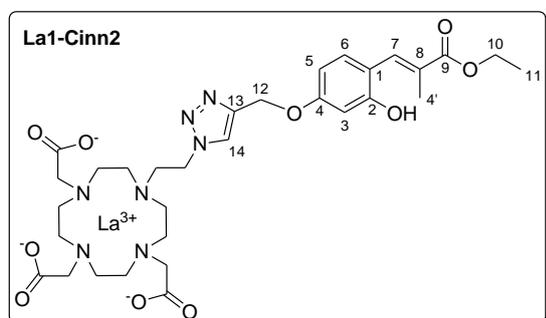


Yield: 56%. – R_f = 0.32 (CH₃CN / H₂O 70:30). – t_R = 3.43 min. – IR (neat): 2090, 1608, 1384 cm⁻¹. – ESIMS m/z (%) 810 (90), 812 [M+H]⁺ (100). – HRMS (ESIMS) m/z calcd for C₃₀H₄₁¹⁵¹EuN₇O₁₀ 810.2113, found 810.2130 [M+H]⁺. – UV absorption in Tris buffer λ_{max} = 327 nm (ε = 8700 M⁻¹.cm⁻¹). – Fluorescence λ_{em} = 392 nm

(Tris, λ_{ex} = 327 nm, Φ_F = 1%). – Time-resolved luminescence λ_{em} = 590, 616, 698 nm (Tris, λ_{ex} = 327 nm, Φ_{LLn} = 0.01%).

La1-Cinn2

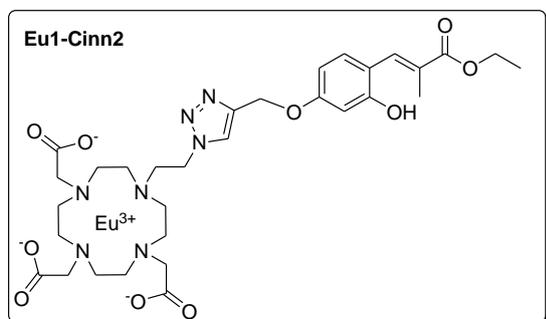
According to the general procedure K for CuAAC reaction (page 202), the expected product **La1-Cinn2** (27 mg) was obtained in pure form as a yellow hygroscopic solid from **La1** (30 mg, 0.054 mmol, 1 eq) and **Cinn2** (15.57 mg, 0.06 mmol, 1.1 eq).



Yield: 60%. – **R_f** = 0.35 (CH₃CN / H₂O 70:30). – **t_R** = 3.50 min. – **IR** (neat): 3438, 2845, 1666, 1382, 1132 cm⁻¹. – **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 8.30 (s, 1H, H₁₄), 7.73 (s, 1H, H₇), 7.27 (d, 1H, ³J₆₋₅ = 8.5 Hz, H₆), 6.57-6.52 (m, 2H, H₃₊₅), 5.12 (s, 2H, H_{4'}), 3.32-1.84 (m, 27H), 4.17 (q, 2H, ³J₁₀₋₁₁ = 6.9 Hz, H₁₀), 1.25 (t, 3H, ³J₁₁₋₁₀ = 6.9 Hz, H₁₁). – **ESIMS** *m/z* (%) 812 [M+H]⁺ (100). – **HRMS (ESIMS)** *m/z* calcd for C₃₁H₄₃LaN₇O₁₀ 812.2135, found 812.2145 [M+H]⁺. – **UV absorption** in Tris buffer λ_{max} = 313 nm (ϵ = 6900 M⁻¹.cm⁻¹). – **Fluorescence** λ_{em} = 400 nm (Tris, λ_{ex} = 313 nm, Φ_{F} = 3%).

Eu1-Cinn2

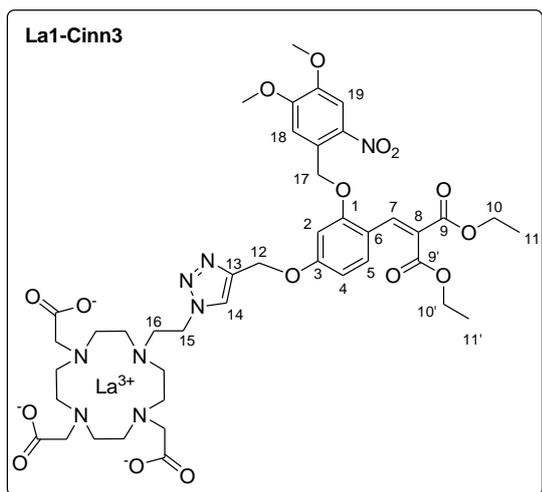
According to the general procedure K for CuAAC reaction (page 202), the expected product **Eu1-Cinn2** (18 mg) was obtained in pure form as a yellow hygroscopic solid from **Eu1** (30 mg, 0.053 mmol, 1 eq) and **Cinn2** (15.21 mg, 0.058 mmol, 1.1 eq).



Yield: 41%. – **R_f** = 0.35 (CH₃CN / H₂O 70:30). **t_R** = 3.48 min. – **IR** (neat): 3459, 2868, 1597, 1431 cm⁻¹. – **ESIMS** *m/z* (%) 825 [M+H]⁺ (100). – **HRMS (ESIMS)** *m/z* calcd for C₃₁H₄₃EuN₇O₁₀ 824.2270, found 824.2275 [M+H]⁺. – **UV absorption** in Tris buffer λ_{max} = 314 nm (ϵ = 6100 M⁻¹.cm⁻¹). – **Fluorescence** λ_{em} = 399 nm (Tris, λ_{ex} = 317 nm, Φ_{F} = 5%). – **Time-resolved luminescence** λ_{em} = 590, 616, 698 nm (Tris, λ_{ex} = 317 nm, Φ_{LLn} = 0.04%).

La1-Cinn3

According to the general procedure K for CuAAC reaction (page 202), the expected product **La1-Cinn3** (30 mg) was obtained in pure form as a yellow hygroscopic solid from **La1** (50 mg, 0.09 mmol, 1 eq) and **Cinn3** (51 mg, 0.1 mmol, 1.1 eq).

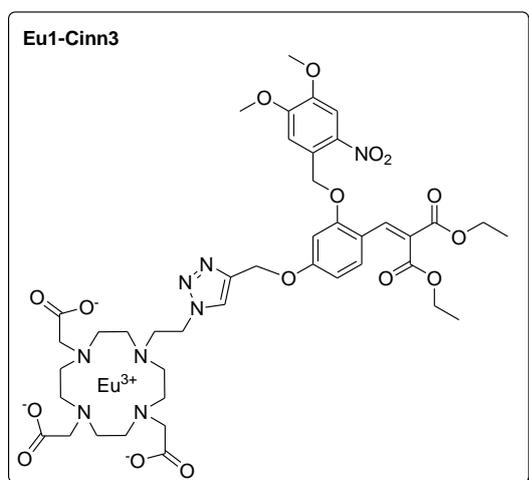


Yield: 30%. – $R_f = 0.57$ (CH₃CN / H₂O 70:30). – $t_R = 4.08$ min. – **IR** (neat): 3376, 2845, 1655, 1596, 1131 cm⁻¹. – **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 8.32 (s, 1H, H₁₄), 7.93 (s, 1H, H₇), 7.74 (s, 1H, H₁₉), 7.37 (s, 1H, H₁₈), 7.31 (d, 1H, ³J₅₋₄ = 8.8 Hz, H₅), 6.89 (d, 1H, ⁴J₄₋₂ = 2.1 Hz, H₂), 6.79 (dd, 1H, ⁴J₄₋₂ = 2.1 Hz, ³J₅₋₄ = 8.8 Hz, H₄), 5.52 (s, 2H, H₁₇), 5.24 (s, 2H, H₁₂), 4.67 (m, 2H, H₁₅), 4.25 (q, 4H, H₁₀), 4.20 (q, 4H, H_{10'}), 3.91 (s, 1H, OCH₃), 3.89 (s, 1H, OCH₃), 3.32-1.98 (m, 24H),

1.21 (t, 3H, ³J₁₁₋₁₀ = 6.9 Hz, H₁₁), 1.20 (t, 3H, ³J_{11'-10'} = 6.9 Hz, H_{11'}). – **ESIMS** m/z (%) 1065 [M+H]⁺ (100). – **HRMS (ESIMS)** m/z calcd for C₄₂H₅₄LaN₈O₁₆ 1065.2721, found 1065.2748 [M+H]⁺. – **UV absorption** in Tris buffer $\lambda_{max} = 336$ nm ($\epsilon = 4400$ M⁻¹.cm⁻¹).

Eu1-Cinn3

According to the general procedure K for CuAAC reaction (page 202), the expected product **Eu1-Cinn3** (23 mg) was obtained in pure form as a yellow hygroscopic solid from **Eu1** (50

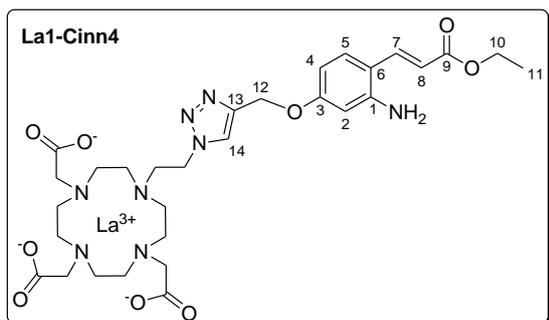


mg, 0.088 mmol, 1 eq) and **Cinn3** (50 mg, 0.097 mmol, 1.1 eq).

Yield: 23%. – $R_f = 0.17$ (CH₃CN / H₂O 70:30). – $t_R = 4.13$ min. – **IR** (neat): 3371, 2931, 1657, 1594, 1277 cm⁻¹. – **ESIMS** m/z (%) 1078 [M+H]⁺ (100). – **HRMS (ESIMS)** m/z calcd for C₄₂H₅₄EuN₈O₁₆ 1077.2856, found 1077.2882 [M+H]⁺. – **UV absorption** in Tris buffer $\lambda_{max} = 334$ nm ($\epsilon = 2000$ M⁻¹.cm⁻¹).

La1-Cinn4

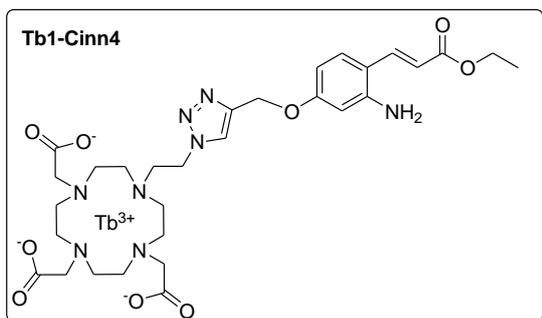
According to the general procedure K for CuAAC reaction (page 202), the expected product **La1-Cinn4** (16 mg) was obtained in pure form as a yellow hygroscopic solid from **La1** (26 mg, 0.047 mmol, 1 eq) and **Cinn4** (12.7 mg, 0.052 mmol, 1.1 eq).



Yield: 41%. – $R_f = 0.27$ (CH₃CN / H₂O 70:30). $t_R = 3.27$ min. – **IR** (neat): 3382, 2853, 1597, 1432, 1313 cm⁻¹. – **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 8.27 (s, 1H, H₁₄), 7.79 (d, 1H, ³J₇₋₈ = 16.1 Hz, H₇), 7.35 (d, 1H, ³J₅₋₄ = 8.5 Hz, H₅), 6.37 (d, 1H, H₄), 6.20 (m, 2H, H₈₊₂), 1.23 (t, 3H, ³J₁₁₋₁₀ = 6.9 Hz, H₁₁), 5.71 (br, 2H, NH₂), 5.07 (s, 2H, H₁₂), 4.13 (q, 2H, ³J₁₀₋₁₁ = 6.9 Hz, H₁₀), 3.73-1.84 (m, 24H). – **ESIMS** m/z (%) 797 [M+H]⁺ (100). – **HRMS (ESIMS)** m/z calcd for C₃₀H₄₂LaN₈O₉ 797.2138, found 797.2147 [M+H]⁺. – **UV absorption** in Tris buffer $\lambda_{max} = 323$ nm ($\epsilon = 2000$ M⁻¹.cm⁻¹). – **Fluorescence** $\lambda_{em} = 366$, 500 nm (Tris, $\lambda_{ex} = 322$ nm, $\Phi_F = 2\%$).

Tb1-Cinn4

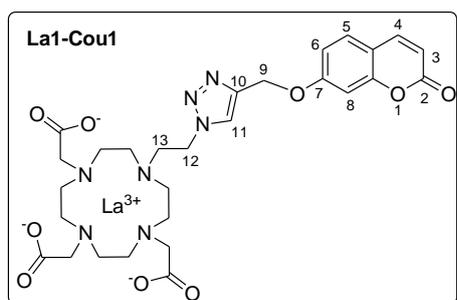
According to the general procedure K for CuAAC reaction (page 202), the expected product **Tb1-Cinn4** (13 mg) was obtained in pure form as a yellow hygroscopic solid from **Tb1** (20 mg, 0.035 mmol, 1 eq) and **Cinn4** (9.34 mg, 0.038 mmol, 1.1 eq).



Yield: 43%. – $R_f = 0.27$ (CH₃CN / H₂O 70:30). – $t_R = 3.30$ min. – **IR** (neat): 3391, 2900, 1671, 1599, 1204 cm⁻¹. – **ESIMS** m/z (%) 817 [M+H]⁺ (100). – **HRMS (ESIMS)** m/z calcd for C₃₀H₄₂TbN₈O₉ 817.2328, found 817.2343 [M+H]⁺. – **UV absorption** in Tris buffer $\lambda_{max} = 323$ nm ($\epsilon = 4500$ M⁻¹.cm⁻¹). – **Fluorescence** $\lambda_{em} = 362$, 506 nm (Tris, $\lambda_{ex} = 322$ nm, $\Phi_F = 2\%$). – **Time-resolved luminescence** $\lambda_{em} = 489$, 544, 585 nm (Tris, $\lambda_{ex} = 322$ nm, $\Phi_{LL1} = 0.05\%$).

La1-Cou1

According to the general procedure K for CuAAC reaction (page 202), the expected product **La1-Cou1** (17 mg) was obtained in pure form as a yellow hygroscopic solid from **La1** (30 mg, 0.054 mmol, 1 eq) and **Cou1** (12 mg, 0.059 mmol, 1.1 eq).

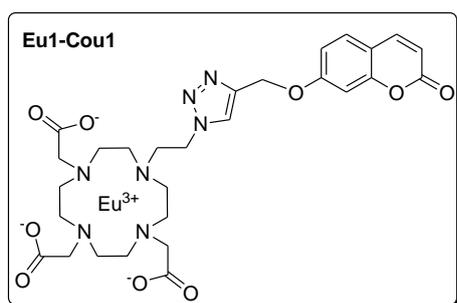


Yield: 40%. – $R_f = 0.17$ (CH₃CN / H₂O 70:30). – $t_R = 2.92$ min. – **IR** (neat): 2127, 1723, 1713, 1606, 1584, 1403, 1383, 1131, 1086 cm⁻¹. – **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ (ppm) = 8.31 (s, 1H, H₁₁), 7.96 (d, 1H, ³J₄₋₃ = 9.5 Hz, H₄), 7.61 (d, 1H, ³J₅₋₆ = 8.7 Hz, H₅), 7.09 (d, 1H, ⁴J₈₋₆ = 2.4 Hz, H₈), 7.00 (dd, 1H, ³J₆₋₅ = 8.7 Hz, ⁴J₆₋₈ = 2.4 Hz, H₆), 6.28 (d, 1H, ³J₃₋₄ = 9.5 Hz, H₃), 5.25 (s, 2H, H₉), 4.62 (t, 2H, ³J₁₂₋₁₃ = 6

Hz, H₁₂), 3.59 (t, 2H, ³J₁₃₋₁₂ = 6 Hz, H₁₃), 1.85-3.55 (m, 22H). – **ESIMS** *m/z* (%) 752 [M+H]⁺ (100). – **HRMS (ESIMS)** *m/z* calcd for C₂₈H₃₅LaN₇O₉ 752.1560, found 752.1576 [M+H]⁺. – **UV absorption** in Tris buffer λ_{max} = 322 nm (ε = 7100 M⁻¹.cm⁻¹). – **Fluorescence** λ_{em} = 394 nm (Tris, λ_{ex} = 322 nm, Φ_F = 16%).

Eu1-Cou1

According to the general procedure K for CuAAC reaction (page 202), the expected product **Eu1-Cou1** (21 mg) was obtained in pure form as a yellow hygroscopic solid from **Eu1** (30 mg, 0.053 mmol, 1 eq) and **Cou1** (11.7 mg, 0.058 mmol, 1.1 eq).

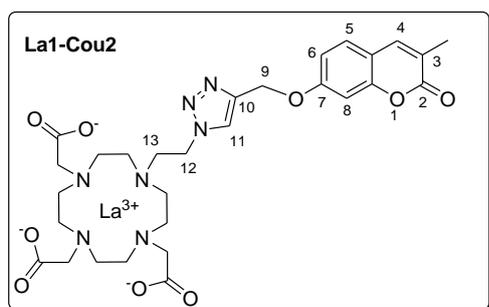


Yield: 51%. – **R_f** = 0.17 (CH₃CN / H₂O 70:30). – **t_R** = 2.88 min. – **IR** (neat): 2096, 1708, 1607, 1584, 1442, 1395, 1085 cm⁻¹. – **ESIMS** *m/z* (%) 764 (90), 766 [M+H]⁺ (100). – **HRMS (ESIMS)** *m/z* calcd for C₂₈H₃₅¹⁵¹EuN₇O₉ 764.1695, found 764.1711 [M+H]⁺. – **UV absorption** in Tris buffer λ_{max} = 321 nm (ε = 7250

M⁻¹.cm⁻¹). – **Fluorescence** λ_{em} = 392 nm (Tris, λ_{ex} = 321 nm, Φ_F = 17%). – **Time-resolved luminescence** λ_{em} = 590, 616, 698 nm (Tris, λ_{ex} = 321 nm, Φ_{LLn} = 0.21%, τ = 0.46 ms).

La1-Cou2

According to the general procedure K for CuAAC reaction (page 202), the expected product **La1-Cou2** (23.5 mg) was obtained in pure form as a yellow hygroscopic solid from **La1** (30 mg, 0.054 mmol, 1 eq) and **Cou2** (13 mg, 0.06 mmol, 1.1 eq).

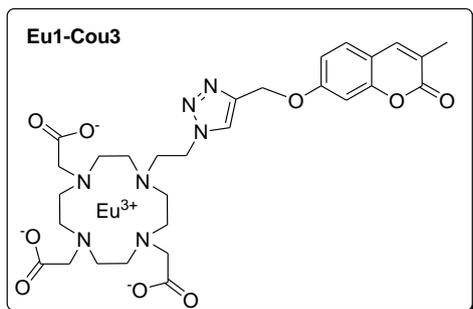


Yield: 55%. – **R_f** = 0.22 (CH₃CN / H₂O 70:30). – **t_R** = 3.17 min. – **IR** (neat): 3410, 2839, 1610, 1384, 1163 cm⁻¹. – **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 8.33 (s, 1H, H₁₁), 7.81 (s, 1H, H₄), 7.54 (d, 1H, ³J₅₋₄ = 8.7 Hz, H₅), 7.12 (d, 1H, ⁴J₈₋₆ = 1.8 Hz, H₈), 7.00 (dd, 1H, ³J₆₋₅ = 8.7 Hz, ⁴J₆₋₈ = 1.8 Hz, H₆), 5.26 (s, 2H, H₉),

4.64 (m, 2H, H₁₂), 3.33-2.10 (m, 24H), 2.06 (s, 3H, CH₃). – **ESIMS** *m/z* (%) 766 [M+H]⁺ (100). – **HRMS (ESIMS)** *m/z* calcd for C₂₉H₃₇LaN₇O₉ 766.1716, found 766.1723 [M+H]⁺. – **UV absorption** in Tris buffer λ_{max} = 320 nm (ε = 6200 M⁻¹.cm⁻¹). – **Fluorescence** λ_{em} = 394 nm (Tris, λ_{ex} = 322 nm, Φ_F = 39%).

Eu1-Cou2

According to the general procedure K for CuAAC reaction (page 202), the expected product **Eu1-Cou2** (13.5 mg) was obtained in pure form as a yellow hygroscopic solid from **Eu1** (30 mg, 0.053 mmol, 1 eq) and **Cou2** (12.52 mg, 0.058 mmol, 1.1 eq).

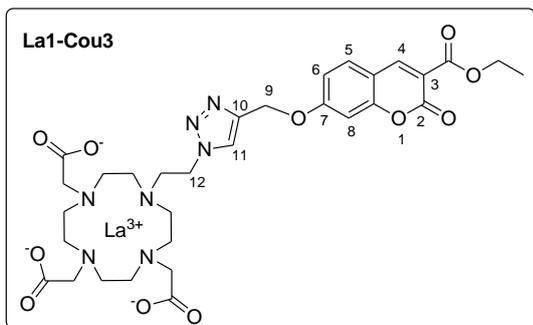


Yield: 33%. – $R_f = 0.22$ (CH₃CN / H₂O 70:30). – $t_R = 3.15$ min. – **IR** (neat): 3405, 2870, 1668, 1610, 1396, cm⁻¹. – **ESIMS** m/z (%) 778 (70), 780 [M+H]⁺ (100). – **HRMS (ESIMS)** calcd for C₂₉H₃₇EuN₇O₉ 778.1851, found 778.1867 [M+H]⁺. – **UV absorption** in Tris buffer $\lambda_{max} = 319$ nm ($\epsilon = 5850$ M⁻¹.cm⁻¹). – **Fluorescence**

$\lambda_{em} = 398$ nm (Tris, $\lambda_{ex} = 320$ nm, $\Phi_F = 33\%$). – **Time-resolved luminescence** $\lambda_{em} = 591, 615, 699$ nm (Tris, $\lambda_{ex} = 320$ nm, $\Phi_{LLn} = 0.41\%$, $\tau = 0.46$ ms).

La1-Cou3

According to the general procedure K for CuAAC reaction (page 202), the expected product **La1-Cou3** (20 mg) was obtained in pure form as a yellow hygroscopic solid from **La1** (30 mg, 0.054 mmol, 1 eq) and **Cou3** (16.29 mg, 0.059 mmol, 1.1 eq).

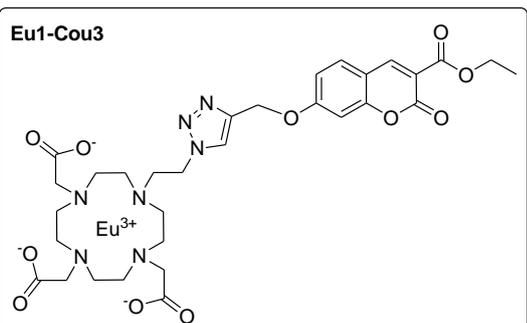


Yield: 43%. – $R_f = 0.17$ (CH₃CN / H₂O 70:30). $t_R = 3.20$ min. – **IR** (neat): 3399, 1694, 1595, 1378 cm⁻¹. – **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 8.73 (s, 1H, H₄), 8.35 (s, 1H, H₁₁), 7.85 (d, 1H, ³J₅₋₆ = 8.7 Hz, H₅), 7.20 (d, 1H, ⁴J₈₋₆ = 2.2 Hz, H₈), 7.08 (dd, 1H, ³J₆₋₅ = 8.7 Hz, ⁴J₆₋₈ = 2.2 Hz, H₆), 5.33 (s, 2H, H₉), 4.64 (m, 2H, H₁₂), 4.27 (q, 2H, ³J = 7.1 Hz,

CH₂), 3.30-2.10 (m, 24H), 1.30 (t, 3H, ³J = 7.1 Hz, CH₃). – **ESIMS** m/z (%) 824 [M+H]⁺ (100). – **HRMS (ESIMS)** m/z calcd for C₃₁H₃₉LaN₇O₁₁ 824.1771, found 824.1789 [M+H]⁺. – **UV absorption** in Tris buffer $\lambda_{max} = 347$ nm ($\epsilon = 4950$ M⁻¹.cm⁻¹). – **Fluorescence** $\lambda_{em} = 406$ nm (Tris, $\lambda_{ex} = 346$ nm, $\Phi_F = 40\%$).

Eu1-Cou3

According to the general procedure K for CuAAC reaction (page 202), the expected product **Eu1-Cou3** (14 mg) was obtained in pure form as a yellow hygroscopic solid from **Eu1** ((30 mg, 0.051 mmol, 1 eq) and **Cou3** (15.42 mg, 0.056 mmol, 1.1 eq).

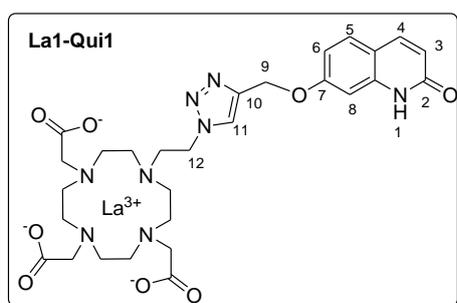


Yield: 32%. – $R_f = 0.22$ (CH₃CN / H₂O 70:30). – $t_R = 3.18$ min. – **IR** (neat): 3401, 2847, 1679, 1608, 1285 cm⁻¹. – **ESIMS** m/z (%) 836 [M+H]⁺ (100). – **HRMS (ESIMS)** calcd for C₃₁H₃₉EuN₇O₁₁ 836.1906, found 836.1926 [M+H]⁺. – **UV absorption** in Tris buffer $\lambda_{max} = 347$ nm ($\epsilon = 3750$ M⁻¹.cm⁻¹). –

Fluorescence $\lambda_{em} = 406$ nm (Tris, $\lambda_{ex} = 346$ nm, $\Phi_F = 38\%$). – **Time-resolved luminescence** $\lambda_{em} = 592, 615, 696$ nm (Tris, $\lambda_{ex} = 346$ nm, $\Phi_{LLn} = 0.44\%$, $\tau = 0.50$ ms).

La1-Qui1

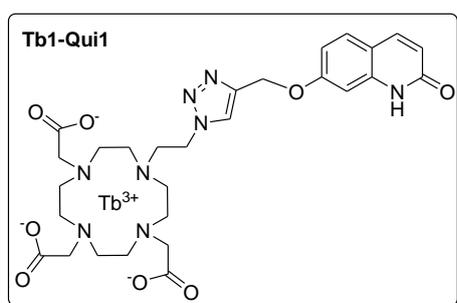
According to the general procedure K for CuAAC reaction (page 202), the expected product **La1-Qui1** (27 mg) was obtained in pure form as a yellow hygroscopic solid from **La1** (50 mg, 0.09 mmol, 1 eq) and **Qui1** (18 mg, 0.09 mmol, 1 eq).



Yield: 40%. – $R_f = 0.17$ (CH₃CN / H₂O 50:50). $t_R = 2.92$ min. – **IR** (neat): 3415, 2851, 1643, 1600, 1411, 1202 cm⁻¹. – **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 11.65 (s, 1H, NH), 8.32 (s, 1H, H₁₁), 7.80 (d, 1H, ³J₄₋₃ = 9.5 Hz, H₄), 7.56 (d, 1H, ³J₅₋₆ = 8.6 Hz, H₅), 6.92-6.85 (m, 2H, H₆₊₈), 6.30 (d, 1H, ³J₃₋₄ = 9.5 Hz, H₃), 5.21 (s, 2H, H₉), 4.64 (m, 2H, H₁₂), 3.32-1.90 (m, 24H). – **ESIMS** m/z (%) 751 [M+H]⁺ (100). – **HRMS (ESIMS)** m/z calcd for C₂₈H₃₆N₈O₈La 751,1720 found 751.1726 [M+H]⁺. – **UV absorption** in Tris buffer $\lambda_{max} = 323$ nm ($\epsilon = 3600$ M⁻¹.cm⁻¹). – **Fluorescence** $\lambda_{em} = 364$ nm (Tris, $\lambda_{ex} = 322$ nm, $\Phi_F = 7\%$).

Tb1-Qui1

According to the general procedure K for CuAAC reaction (page 202), the expected product **Tb1-Qui1** (17.5 mg) was obtained in pure form as a green hygroscopic solid from **Tb1** (25 mg, 0.043 mmol, 1 eq) and **Qui1** (8.71 mg, 0.043 mmol, 1 eq).

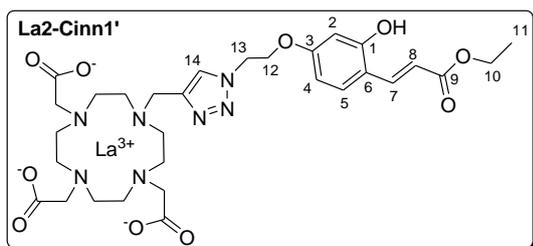


Yield: 52%. – $R_f = 0.17$ (CH₃CN / H₂O 50:50). – $t_R = 2.90$ min. – **IR** (neat): 3145, 2870, 1643, 1602, 1409, 1200 cm⁻¹. – **ESIMS** m/z (%) 771 (100) [M+H]⁺. – **HRMS (ESIMS)** m/z calcd for C₂₈H₃₆N₈O₈Tb 771,1910 found 771.1932 [M+H]⁺. – **UV absorption** in Tris buffer $\lambda_{max} = 323$ nm ($\epsilon = 6150$ M⁻¹.cm⁻¹). – **Fluorescence** λ_{em}

= 362 nm (Tris, $\lambda_{ex} = 322$ nm, $\Phi_F = 7\%$). – **Time-resolved luminescence** $\lambda_{em} = 489, 544, 585$ nm (Tris, $\lambda_{ex} = 322$ nm, $\Phi_{LLn} = 1.03\%$, $\tau = 1.16$ ms).

La2-Cinn1'

According to the general procedure K for CuAAC reaction (page 202), the expected product **La2-Cinn1'** (11 mg) was obtained in pure form as a yellow hygroscopic solid from **La2** (20 mg, 0.038 mmol, 1 eq) and **Cinn1'** (10.65 mg, 0.038 mmol, 1 eq).



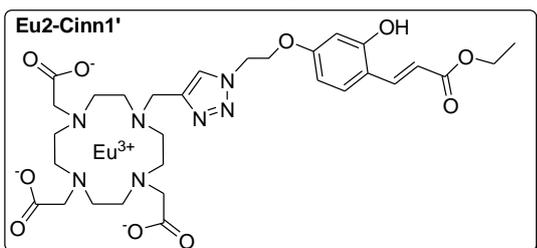
Yield: 36%. – **R_f** = 0.35 (CH₃CN / H₂O 70:30). –

t_R = 3.28 min. – **IR** (neat): 3395, 2985, 2115, 1609, 1403 cm⁻¹. – **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ (ppm) = 8.05 (s, 1H, H₁₄), 7.68 (d, 1H, ³J₇₋₈ = 17.0 Hz, H₇), 7.41 (d, 1H, ³J₅₋₄ = 8.7 Hz,

H₅), 6.38 (m, 2H, H₈₊₄), 6.29 (d, 1H, ⁴J₂₋₄ = 2.4 Hz, H₂), 4.71 (bs, 2H, H₁₂), 4.36 (bs, 2H, H₁₃), 4.09 (q, 2H, ³J₁₀₋₁₁ = 6.9 Hz, H₁₀), 4.01-1.83 (m, 24H), 1.17 (t, 3H, ³J₁₁₋₁₀ = 6.9 Hz). – **ESIMS** *m/z* (%) 798 [M+H]⁺ (100). – **HRMS (ESIMS)** *m/z* calcd for C₃₀H₄₁LaN₇O₁₀ 798.1978, found 798.2002 [M+H]⁺. – **UV absorption** in Tris buffer λ_{max} = 327 nm (ϵ = 2500 M⁻¹.cm⁻¹). – **Fluorescence** λ_{em} = 392 nm (Tris, λ_{ex} = 327 nm, Φ_{F} = 3%).

Eu2-Cinn1'

According to the general procedure K for CuAAC reaction (page 202), the expected product **Eu2-Cinn1'** (43 mg) was obtained in pure form as a yellow hygroscopic solid from **Eu2** (45 mg, 0.084 mmol, 1 eq) and **Cinn1'** (23.3 mg, 0.084 mmol, 1 eq).

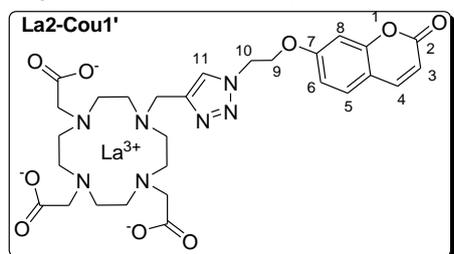


Yield: 63%. – **R_f** = 0.35 (CH₃CN / H₂O 70:30). – **t_R** = 2.68 min. – **IR** (neat): 3426, 2988, 2118, 1659, 1605, 1391 cm⁻¹. – **ESIMS** *m/z* (%) 764 (85), 766 [M+H]⁺ (100). – **HRMS (ESIMS)** *m/z* calcd for C₂₈H₃₅LaN₇O₉ 764.1695, found 764.1714 [M+H]⁺.

– **UV absorption** in Tris buffer λ_{max} = 326 nm (Tris, ϵ = 12000 M⁻¹.cm⁻¹). – **Fluorescence** λ_{em} = 392 nm (Tris, λ_{ex} = 326 nm, Φ_{F} = 8.3%). – **Time-resolved luminescence** λ_{em} = 590, 616, 698 nm (Tris, λ_{ex} = 327 nm, Φ_{LLn} = 0.01%).

La2-Cou1'

According to the general procedure K for CuAAC reaction (page 202), the expected product **La2-Cou1'** (10 mg) was obtained in pure form as a yellow hygroscopic solid from **La2** (36 mg, 0.069 mmol, 1 eq) and **Cou1'** (16 mg, 0.069 mmol, 1 eq).

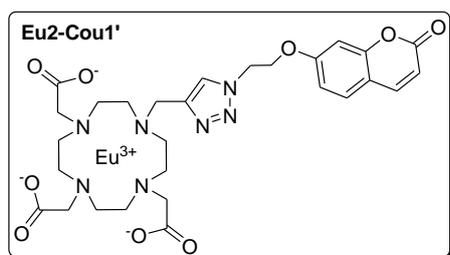


Yield: 19%. – **R_f** = 0.20 (CH₃CN / H₂O 70:30). – **t_R** = 2.73 min. – **IR** (neat): 3397, 2982, 2117, 1663, 1607, 1386 cm⁻¹. – **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ (ppm) = 8.26 (s, 1H, H₁₁), 8.05 (d, 1H, ³J₄₋₃ = 9.0 Hz, H₄), 7.68 (d, 1H, ³J₅₋₆ = 10 Hz, H₅), 7.05 (m, 2H, H₆₊₈), 6.42 (d, 1H, ³J₃₋₄ = 9.0 Hz, H₃), 4.76 (bs, 2H, H₉), 4.46 (bs, 2H, H₁₀), 3.70-1.93 (m, 24H). – **ESIMS** *m/z* (%) 752 [M+H]⁺ (75), 774 [M+Na]⁺ (100), 790 [M+K]⁺ (90). – **HRMS (ESIMS)** *m/z* calcd for

$C_{28}H_{35}LaN_7O_9$ 752.1560, found 752.1568 $[M+H]^+$. – **UV absorption** in Tris buffer $\lambda_{max} = 320$ nm (Tris, $\epsilon = 2450 M^{-1}.cm^{-1}$). – **Fluorescence** $\lambda_{em} = 394$ nm (Tris, $\lambda_{ex} = 320$ nm, $\Phi_F = 8.5\%$).

Eu2-Cou1'

According to the general procedure K for CuAAC reaction (page 202), the expected product **Eu2-Cou1'** (7.5 mg) was obtained in pure form as a yellow hygroscopic solid from **Eu2** (20 mg, 0.037 mmol, 1 eq) and **Cou1'** (8.6 mg, 0.037 mmol, 1 eq).

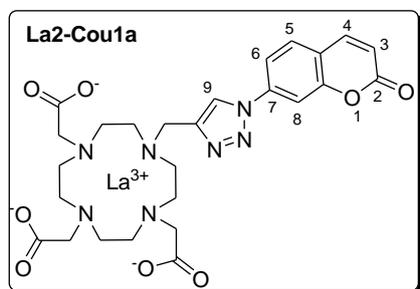


Yield: 27%. – $R_f = 0.20$ (CH_3CN / H_2O 70:30). – $t_R = 2.68$ min. – **IR** (neat): 3426, 2988, 2118, 1659, 1605, 1391 cm^{-1} . – **ESIMS** m/z (%) 764 (85), 766 $[M+H]^+$ (100). – **HRMS (ESIMS)** m/z calcd for $C_{28}H_{35}LaN_7O_9$ 764.1695, found 764.1714 $[M+H]^+$. – **UV absorption** in Tris buffer $\lambda_{max} = 321$ nm (Tris, $\epsilon = 3950 M^{-1}.cm^{-1}$). – **Fluorescence**

$\lambda_{em} = 392$ nm (Tris, $\lambda_{ex} = 321$ nm, $\Phi_F = 8.3\%$). – **Time-resolved luminescence** $\lambda_{em} = 590$, 616, 698 nm (Tris, $\lambda_{ex} = 321$ nm, $\Phi_{LLn} = 0.34\%$, $\tau = 0.67$ ms).

La2-Cou1a

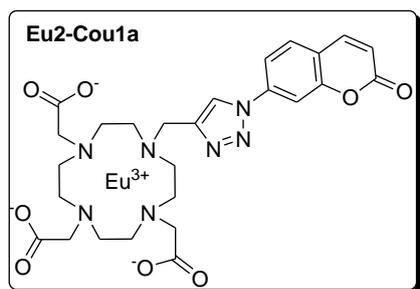
According to the general procedure K for CuAAC reaction (page 202), the expected product **La2-Cou1a** (19 mg) was obtained in pure form as a yellow hygroscopic solid from **La2** (45 mg, 0.086 mmol, 1 eq) and **Cou1a** (19.5 mg, 0.1 mmol, 1.2 eq).



Yield: 28%. – $R_f = 0.28$ (CH_3CN / H_2O 60:40). $t_R = 1.4$ min. – **IR** (neat): 2984, 1734, 1590, 1085 cm^{-1} . – **¹H NMR** (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) = 9.06 (s, 1H, H₉), 8.14 (d, 1H, $^3J_{4-3} = 9.6$ Hz, H₄), 8.03-7.94 (m, 3H, H₅₊₆₊₈), 6.57 (d, 1H, $^3J_{3-4} = 9.6$ Hz, H₃), 2.85-1.96 (m, 24H). – **ESIMS** m/z (%) 708 $[M+H]^+$ (100). – **HRMS (ESIMS)** m/z calcd for

$C_{26}H_{31}LaN_7O_8$ 708.1298, found 708.1302 $[M+H]^+$. – **UV absorption** in Tris buffer $\lambda_{max} = 287$, 316 nm (Tris, $\epsilon = 7000, 5500 M^{-1}.cm^{-1}$). – **Fluorescence** $\lambda_{em} = 398, 446$ nm (Tris, $\lambda_{ex} = 287, 316$ nm, $\Phi_F = 0.9\%$).

Eu2-Cou1a



According to the general procedure K for CuAAC reaction (page 202), the expected product **Eu2-Cou1a** (4 mg) was obtained in pure form as a yellow hygroscopic solid from **Eu2** (30 mg, 0.056 mmol, 1 eq) and **Cou1a** (11.6 mg, 0.062 mmol, 1.1 eq).

Yield: 9%. – $R_f = 0.28$ (CH_3CN / H_2O 60:40). – $t_R = 1.4$

min. – **IR** (neat): 3405, 2985, 2871, 1736, 1612, 1398 cm^{-1} . – **ESIMS** m/z (%) 722 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). – **HRMS (ESIMS)** m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{EuN}_7\text{O}_8$ 722.1433, found 722.1447 $[\text{M}+\text{H}]^+$. – **UV absorption** in Tris buffer $\lambda_{\text{max}} = 287$ nm (Tris, $\epsilon = 9850 \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$). – **Fluorescence** $\lambda_{\text{em}} = 384$ nm (Tris, $\lambda_{\text{ex}} = 287$ nm, $\Phi_{\text{F}} = 0.2\%$). – **Time-resolved luminescence** $\lambda_{\text{em}} = 592, 616, 698$ nm (Tris, $\lambda_{\text{ex}} = 318$ nm, $\Phi_{\text{LLn}} = 1.1\%$, $\tau = 0.60$ ms).

RESUME

La chimie des cinnamates *ortho*-fonctionnalisés est particulièrement riche et variée, comme en témoigne le nombre important de méthodologies de synthèse reposant sur leur utilisation comme substrats précurseurs d'hétérocycles d'intérêt biologique. En effet, suivant la nature du groupe fonctionnel et les conditions opératoires, des substrats à base cinnamique ont déjà été exploités avec succès pour la construction d'un large panel de squelettes hétérocycliques, allant de systèmes cycliques à cinq chaînons (benzofurane, indole, ...) à des cycles à six chaînons (coumarine, quinolin(on)e, ...).

Dans ce contexte, ma thèse avait pour objectif principal d'apporter une contribution à cette chimie propre aux cinnamates *ortho*-fonctionnalisés.

Le premier objectif de mon travail a porté sur le développement de nouvelles méthodes de synthèse hétérocyclique employant des cinnamates *ortho*-fonctionnalisés comme précurseurs. D'une part, une méthode de synthèse de coumarines et de quinolones 3-trifluorométhylées a été mise au point à partir de d'*ortho*-hydroxy- et d'*ortho*-aminocinnamates. Une étude mécanistique a également été conduite et a permis de mettre évidence la nature radicalaire de la réaction de trifluorométhylation concernée. D'autre part, nous avons évalué avec succès le potentiel synthétique d'*ortho*-azidocinnamates pour la construction photoinduite d'indoles et de quinoléines.

Le second objectif de mon travail a concerné la conception, la synthèse et l'évaluation photophysique/photochimique de nouvelles sondes photoactivables luminescentes à base d'ions lanthanides. Dans ce cas, le motif cinnamique a été installé sur un complexe de lanthanide non luminescent afin de jouer le rôle d'antenne photoactivable. Après une première étude ayant permis de prouver le concept, toute une série de composés a été préparée afin d'établir des relations structures-propriétés, relations qui nous ont finalement permis d'optimiser la performance de cette nouvelle classe de sondes luminescentes photoactivables.

Mots-clé – cinnamates, coumarines, indoles, lanthanide, photoactivation, luminescence.