



HAL
open science

Synthèse et caractérisation de nouveaux dérivés de phénalénone pour des applications environnementales et antimicrobiennes

Jérémy Godard

► **To cite this version:**

Jérémy Godard. Synthèse et caractérisation de nouveaux dérivés de phénalénone pour des applications environnementales et antimicrobiennes. Chimie organique. Université de Limoges, 2020. Français. NNT : 2020LIMO0077 . tel-03482469

HAL Id: tel-03482469

<https://theses.hal.science/tel-03482469v1>

Submitted on 16 Dec 2021

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

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

Université de Limoges

École Doctorale Gay Lussac - Sciences pour l'Environnement (ED 523)
Laboratoire PEIRENE

Thèse pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université de Limoges
Chimie organique

Présentée et soutenue par
Jérémy GODARD

Le 15 décembre 2020

**Synthèse et caractérisation de nouveaux dérivés de phénalénone
pour des applications environnementales et antimicrobiennes**

Thèse dirigée par Pr. Vincent SOL et Dr. Frédérique BRÉGIER

JURY :

Président du jury

M. **Vincent Chaleix**, Professeur,
Laboratoire PEIRENE EA 7500, *Université de Limoges*

Rapporteurs

M. **Gilles Lemercier**, Professeur,
ICMR, UMR CNRS 7312, *Université de Reims Champagne-Ardenne*

M. **Sébastien Richeter**, MC-HDR,
Institut Charles Gerhardt, *Université de Montpellier*

Examineurs

Mme. **Véronique Rosilio**, Professeur,
CNRS, Institut Galien Paris-Saclay, *Université Paris-Saclay*

Mme. **Frédérique Brégier**, MC,
Laboratoire PEIRENE EA 7500, *Université de Limoges*

M. **Vincent Sol**, Professeur,
Laboratoire PEIRENE EA 7500, *Université de Limoges*



« Les chimistes sont une étrange classe de mortels, animés d'une folle pulsion de rechercher leur plaisir dans les fumées et les vapeurs, la suie et les flammes, les poisons et la pauvreté [...] pourtant malgré tous ces malheurs, ma vie est si agréable que je mourrais si je devais échanger ma place avec le roi de Perse. »

❖ Johann Joachim Becher, *Physica Subterranea* (1667)



Remerciements

A **Vincent S.** et **Frédérique**, mes admirables encadrants de thèse,

A **Dorothee**, **Michèle**, **Thierry**, **Sylvie** et **Christelle**, les techniciens et gestionnaires du laboratoire toujours prêts à m'aider lorsque j'en ai eu besoin,

A **Vincent C.**, **Nicolas**, **Stéphanie**, **Robert** et **Rachida**, les enseignants-chercheurs qui m'ont fait adorer la chimie organique, dans toute sa beauté et sa rigueur,

A **Véronica**, **Soukaina**, **Zineb**, **Abdechakour**, **Florent**, **Guillaume**, **Dáire**, **Mark-Arthur** et **Nidia**, ces doctorants et anciens doctorants qui ont été des soutiens inestimables ou des modèles pour mon travail,

A **Tan**, **Karine** et **Cornelia**, qui m'ont initié à la microbiologie,

A **Michel** et **Maya**, avec qui j'ai été dépaysé dans ce monde de la chimie de l'eau,

A **Yves**, dont les analyses RMN toujours parfaites m'ont été absolument vitales,

A l'ensemble de mes stagiaires avec qui j'ai pris un immense plaisir à partager ma passion,

Et bien sûr à **Marlène**, à ma famille et à tous mes amis,

Pour votre gentillesse, votre bonne humeur, votre aide précieuse et votre expérience,

Merci.

J'adresse par ailleurs des remerciements tout particuliers à **Michel Guilloton** pour ses précieuses relectures d'article, dont la maîtrise de la langue anglaise et la précision scientifique ont été d'un immense secours, ainsi qu'à **Cyril Colas** pour les analyses HRMS toujours parfaites.

Enfin, je remercie chaleureusement **Véronique Rosilio** et **David Chapron**, pour leur accueil à l'Institut Galien, où j'ai découvert avec grand plaisir tout un pan de la chimie supramoléculaire.



Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>





Table des matières

Introduction	1
Chapitre I. Bibliographie	2
I.1. Les photosensibilisateurs : définition et généralités	2
I.1.1. Mode d'action d'un PS	2
I.1.2. Grandes familles de PS	4
I.1.2.1. Photosensibilisateurs tétrapyrroliques	4
I.1.2.1.1. Porphyrines et analogues.....	4
I.1.2.1.2. BODIPY.....	6
I.1.2.1.3. Phtalocyanines	6
I.1.2.2. Nanofformes du carbone	7
I.1.2.3. Complexes organométalliques (complexes de Ru)	7
I.1.2.4. Composés inorganiques	8
I.1.2.5. Hétérocycles aromatiques	8
I.1.2.6. Cétones et lactones aromatiques	9
I.1.3. Exemples d'utilisations des photosensibilisateurs	10
I.1.3.1. Photothérapie dynamique (PDT) des cancers et autres maladies liées à la dégénérescence cellulaire	10
I.1.3.2. PDT antimicrobienne	12
I.1.3.3. Désinfections de surfaces.....	13
I.1.3.4. Phototraitement des eaux.....	13
I.2. La Phénalénone	14
I.2.1. Structure, propriétés	14
I.2.2. Historique et occurrences	15
I.2.3. Voies de synthèse.....	18
I.2.4. Fonctionnalisation	19
I.2.4.1. Les halogénophénalénones.....	19
I.2.4.2. Les hydroxyphénalénones et dérivés	20
I.2.4.3. Les arylphénalénones.....	20
I.2.4.4. Les acylphénalénones et dérivés	21
I.2.4.5. Les nitrophénalénones et les aminophénalénones.....	22
I.2.4.6. Les alkylphénalénones	23
I.2.4.7. Les phénalénones soufrées et azoturées.....	24
I.2.4.8. Bilan des fonctionnalisations	24
I.2.5. Rendements en oxygène singulet des dérivés de phénalénone	26
I.2.6. Principales utilisations de la PN et de ses dérivés	28
I.2.6.1. Applications biologiques	28
I.2.6.2. Photodégradation de polluants	31
I.2.6.3. Autres	32
I.3. Conclusion et objectif	35
Chapitre II. Synthèse et fonctionnalisation de la PN	37
II.1. Introduction	37
II.2. Synthèse de la PN.....	37
II.2.1. Méthode A	37
II.2.2. Méthode B	38
II.2.3. Méthode C	39
II.3. Fonctionnalisation du cycle	41
II.3.1. Chlorométhylation : synthèse et mécanisme réactionnel	41
II.3.1.1. Caractérisation de la PNCl	41
II.3.1.2. Etude de l'intermédiaire réactionnel.....	45
II.3.1.3. Amélioration de la réaction	47
II.3.2. Bromométhylation de la phénalénone.....	48
II.4. Fonctionnalisations secondaires	50

II.4.1. Réactions de substitution nucléophile.....	50
II.4.1.1. Synthèse du dérivé azoturé PNN ₃	50
II.4.1.2. Synthèse des dérivés cyanurés : nitrile et thiocyanate.....	51
II.4.1.3. Synthèse du dérivé hydroxylé PNOH.....	53
II.4.1.4. Synthèse d'un dérivé sulfonaté PNS.....	56
II.4.1.5. Synthèse de dérivés propargylés.....	57
II.4.1.6. Synthèse d'un dérivé thiolé.....	59
II.4.1.7. Caractérisation des dérivés de PN obtenus par substitution nucléophile.....	62
II.4.2. Réactions de Click.....	63
II.4.2.1. Synthèse d'une amine.....	64
II.4.2.2. Synthèse d'un acide.....	68
II.4.2.3. Caractérisation des dérivés de PN obtenus par réaction de CuAAC.....	71
II.5. Caractérisations physico-chimiques des PN fonctionnalisées.....	75
II.5.1. UV.....	75
II.5.2. Fluorescence.....	76
II.5.3. Oxygène singulet.....	76
II.6. Publication.....	77
Chapitre III. Fonctionnalisation de matériaux par la phénalénone.....	79
III.1. Introduction.....	79
III.2. Greffage sur des matériaux lignocellulosiques.....	81
III.2.1. Introduction, stratégie de synthèse.....	81
III.2.2. Greffage sur du bois et du papier.....	82
III.2.2.1. Synthèse de la PN maléimide.....	82
III.2.2.2. Caractérisation des dérivés de PN couplés au maléimide.....	84
III.2.2.3. Fonctionnalisation du bois et du papier par le trialkoxysilane.....	97
III.2.2.4. Greffage de la PNMal-B sur le bois.....	98
III.2.3. Essais préliminaires d'activité antifongique du bois.....	100
III.3. Greffage sur des matériaux siliceux (verre et sable).....	101
III.3.1. Introduction.....	101
III.3.2. Fonctionnalisation du verre et du sable.....	103
III.3.3. Greffage de la PN sur le support.....	105
III.3.3.1. Greffage.....	105
III.3.3.2. Caractérisation du sable greffé.....	107
III.3.4. Essais préliminaires de photodépollution du tébuconazole.....	111
Chapitre IV. Elaboration de dérivés de phénalénone couplée à des acides gras pour l'élaboration de micelles ou de vésicules.....	113
IV.1. Introduction.....	113
IV.2. Synthèse des différentes PN à chaîne grasse.....	114
IV.2.1. Synthèse des PN monocaténares.....	114
IV.2.2. Synthèse d'une PN bicaténaire.....	117
IV.2.3. Caractérisation des dérivés de PN couplés à l'acide stéarique.....	122
IV.3. Tests de formation de monocouches lipidiques.....	123
IV.3.1. Rappels théoriques.....	123
IV.3.2. Tests de formation des monocouches avec PNC ₁₈ -A, B, C et F.....	129
IV.3.2.1. Pression de surface et module de compressibilité.....	130
IV.3.2.2. Analyse des films de Langmuir par BAM.....	132
IV.3.2.3. Analyse des films de Langmuir-Blodgett par AFM.....	121
IV.4. Essai de formation de monocouches mixtes et de nanoobjets.....	123
Chapitre V. Application de différentes phénalénones couplées à des sels de triazolium pour des activités antibactériennes.....	124
V.1. Introduction.....	124
V.2. Synthèse des sels de triazolium.....	126
V.2.1. Synthèse des précurseurs triazolés.....	126
V.2.1.1. Synthèse d'un dérivé de PN couplé à l'adamantane (PNAda-A).....	126

V.2.1.2. Synthèse d'un dérivé de PN couplé à un benzyle (PNBn-A).....	127
V.2.1.3. Synthèse de dérivés glycosylés (PNMan et PNGlc-A).....	128
V.2.1.4. Synthèse d'une bis-phénalénone (bisPN-A).....	132
V.2.2. Synthèse des sels de triazolium.....	133
V.2.2.1. Sels dérivés de PNBOC-A.....	134
V.2.2.2. Sels dérivés de PNAda-A.....	136
V.2.2.3. Sels dérivés de PNGlc-A et PNGlc-B.....	137
V.2.2.4. Sels dérivés de bisPN-A et de PNBn-A.....	140
V.2.2.5. Autres sels.....	141
V.2.3. Caractérisations des dérivés de PN couplés à des sels de triazolium.....	142
V.3. Tests biologiques.....	145
V.3.1. Tests préliminaires.....	145
V.3.2. Détermination des Concentration Minimales Inhibitrices (CMI).....	147
V.4. Publication.....	150
Conclusion.....	152
Chapitre VI. Matériel et méthodes.....	154
VI.1. Matériel.....	154
VI.1.1. Réactifs et solvants.....	154
VI.1.2. Méthodes de purification.....	155
VI.1.2.1. Chromatographie sur couche mince analytiques (CCM).....	155
VI.1.2.2. Chromatographie sur couche mince préparatives.....	155
VI.1.2.3. Chromatographie sur colonne de gel de silice.....	156
VI.1.3. Analyses.....	156
VI.1.3.1. Point de fusion.....	156
VI.1.3.2. Spectroscopie RMN.....	156
VI.1.3.3. Spectroscopie UV-vis.....	156
VI.1.3.4. Spectroscopie de fluorescence - détermination des rendements de production d'oxygène singulet.....	157
VI.1.3.4.1. Détection de la fluorescence des PN et de la phosphorescence de l'oxygène singulet....	157
VI.1.3.4.2. Mise en évidence de la production d'oxygène singulet par le test à l'ergostérol.....	157
VI.1.3.5. Spectroscopie Infrarouge (IR).....	158
VI.1.3.6. Spectrométrie de masse de basse résolution (MALDI).....	158
VI.1.3.7. Spectrométrie de masse de haute résolution (HRMS-ESI).....	158
VI.1.3.8. Diffusion dynamique de la lumière (DLS) et potentiel zéta (potentiel ζ).....	158
VI.2. Synthèses.....	160
VI.2.1. Synthèse et fonctionnalisation de la PN.....	161
VI.2.2. Synthèse des phénalénones portant un maléimide.....	186
VI.2.3. Synthèse des phénalénones portant une chaîne grasse.....	188
VI.2.4. Synthèse des sels de triazolium et de leurs précurseurs.....	196
VI.3. Fonctionnalisation et greffage des supports.....	218
VI.3.1. Fonctionnalisation et greffage du bois et du papier.....	218
VI.3.2. Fonctionnalisation et greffage du verre et du sable.....	218
VI.3.2.1. Activation du verre et du sable.....	218
VI.3.2.2. Silanisation du verre et du sable.....	218
VI.3.2.3. Greffage de la PN sur le sable.....	219
VI.4. Tests de formation des monocouches.....	220
VI.4.1.1. Pression de surface.....	220
VI.4.1.2. Microscopie à l'angle de Brewster (BAM).....	220
VI.4.1.3. Microscopie à force atomique (AFM).....	220
VI.5. Tests biologiques.....	221
VI.5.1. Souches bactériennes et conditions de culture.....	221
VI.5.2. Concentrations minimales inhibitrices (CMI).....	221
Références bibliographiques.....	223
Annexes.....	242

Table des illustrations

Figure 1. Diagramme de Perrin-Jablonski simplifié. SC = Séparation de charges, DE = Donneur d'électron, CIS = Conversion intersystème, S = Substrat oxygéné (généralement O ₂).....	2
Figure 2. Structure générale des porphyrines.....	5
Figure 3. Structure de composés tétrapyrroliques naturels	5
Figure 4. Structure générale des BODIPY	6
Figure 5. Structure générale des phtalocyanines	6
Figure 6. Exemples de nanoformes du carbone	7
Figure 7. Exemples de complexes organométalliques	8
Figure 8. Exemples d'hétérocycles aromatiques	9
Figure 9. Exemples de cétones et lactones aromatiques naturelles.....	10
Figure 10. Exemples de cétones aromatiques synthétiques.....	10
Figure 11. Visualisation de la pénétration des différentes longueurs d'onde dans les tissus, ici la peau	11
Figure 12. Numérotation des positions du phénalène (gauche) et de la PN (milieu) et répartition des charges partielles (droite).....	14
Figure 13. Spectre UV-visible de la phénalénone.....	15
Figure 14. Première synthèse de la phénalénone par oxydation du pyrène	15
Figure 15. Exemples de phénalénones naturelles.....	16
Figure 16. Schéma simplifié de la biosynthèse des phénalénones végétales	17
Figure 17. Schéma simplifié de la biosynthèse des phénalénones fongiques.....	17
Figure 18. Différentes voies de synthèse de la PN à partir de naphthalène portant ou non un substituant.....	18
Figure 19. Exemples de synthèse d'halogénophénalénones.....	19
Figure 20. Synthèse des 2- et 9-hydroxyphénalénones et de la 9-méthoxyphénalénone	20
Figure 21. Réaction de Grignard sur la PN.....	21
Figure 22. Exemples de phénalénones portant un carbonyle/un nitrile	21
Figure 23. Amination de la PN par substitution d'un brome en position 2	22
Figure 24. Chlorométhylation de la PN.....	23
Figure 25. Différentes sulfonations de la phénalénone.....	24
Figure 26. Photocyclisation des 9-phénylphénalénones.....	26
Figure 27. Exemples de PN antibactériennes.....	29
Figure 28. Exemple de PN antifongique	29
Figure 29. Exemples de PN antileishmaniennes	30
Figure 30. Exemples de PN anticancéreuses.....	31
Figure 31. Exemples de phénalénones fluorescentes	33
Figure 32. 9-Hydroxyphénalénone chélatée à un métal, et forme de résonance de son radical	33
Figure 33. Synthèses décrites et objectifs de la thèse.....	36
Figure 34. Synthèse de la PN (méthode A)	37
Figure 35. Mécanisme de formation de la PN (méthode A).....	38
Figure 36. Synthèse de la PN (méthode B)	38
Figure 37. Mécanisme de formation de la PN (méthode B).....	38
Figure 38. Essais d'activation par micro-onde (les rendements correspondent aux quantités de PN isolées)	39
Figure 39. Synthèse de la PN (méthode C).....	39
Figure 40. Mécanisme de formation de la PN (méthode C).....	40

Figure 41. Chlorométhylation de la PN.....	41
Figure 42. Spectres RMN ¹ H et ¹³ C de la PNCl dans le CDCl ₃	42
Figure 43. Spectre RMN 2D COSY de la PNCl (CDCl ₃) et ses deux groupes de proton (vert et rouge)	43
Figure 44. Spectre RMN 2D HSQC de la PNCl (CDCl ₃).....	43
Figure 45. Spectre RMN 2D HMBC de la PNCl (CDCl ₃).....	44
Figure 46. A) Spectre HRMS général, B) Massifs isotopiques de l'ion moléculaire, C) Mécanismes supposés de fragmentation.....	45
Figure 47. Synthèse de l'intermédiaire réactionnel PNOAc	46
Figure 48. Mécanisme réactionnel de la chlorométhylation de la PN	47
Figure 49. Réaction secondaire de la chlorométhylation	47
Figure 50. Chlorométhylation de la PN en présence de NaCl	48
Figure 51. Bromométhylation de la PN.....	49
Figure 52. Comparaison des RMN ¹ H de la PNCl (bleu) et de la PNBr (rouge) dans CDCl ₃	49
Figure 53. Résumé des voies de synthèses des composés décrits dans le chapitre II.4.1	50
Figure 54. Synthèse de la phénalénone azoturée (PNN ₃).....	51
Figure 55. Synthèse de la PNCN.....	51
Figure 56. Synthèse de la PNSCN	52
Figure 57. Synthèse de la PNOEt.....	53
Figure 58. Synthèse de la PNOMe	53
Figure 59. Synthèse de la PNOH	54
Figure 60. Mécanisme réactionnel de la déméthylation de la PNOMe par BBr ₃	54
Figure 61. Hydrolyse de l'intermédiaire organoborane	55
Figure 62. Synthèse de la PNCHO	55
Figure 63. Cycle catalytique de l'oxydation de la PNOH en PNCHO par le mélange TEMPO/KCl/FeNO ₃	56
Figure 64. Synthèse de la PNS	57
Figure 65. Synthèse de la PNPA	57
Figure 66. Synthèse de la PNP	58
Figure 67. Mécanisme réactionnel de la catalyse par transfert de phase.....	59
Figure 68. Synthèse de la PNSPN	60
Figure 69. Synthèse de la PNSAc	60
Figure 70. Synthèse de la PNSH.....	61
Figure 71. Cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen (en haut) et CuAAC (en bas).....	63
Figure 72. Résumé des voies de synthèse des composés décrits dans le chapitre II.4.2	64
Figure 73. Synthèse de la PNBoc-A	65
Figure 74. Cycle catalytique de la CuAAC en milieu organique.....	66
Figure 75. Synthèse de la PNNH ₂ -A.....	66
Figure 76. Synthèse de la PNNH ₂ -B.....	67
Figure 77. Equation-bilan de la synthèse de la PNNH ₂ -C.....	68
Figure 78. Synthèse de la PNCOOH-B	68
Figure 79. Synthèse de la PNCOOH-A	69
Figure 80. Synthèse de la PNCOOMe.....	69
Figure 81. Synthèse de la PNCOOH-B	70
Figure 82. Mécanisme possible de dégradation de la PNCOOMe par la soude.....	70

Figure 83. Spectres UV-vis de 15 dérivés de phénalénone comparés à la PN	75
Figure 84. Temps de vie et rendement quantique de la fluorescence de 15 dérivés de PN dans CHCl ₃	76
Figure 85. Temps de vie et rendement quantique en oxygène singulet de 15 dérivés de PN dans CHCl ₃	77
Figure 86. Structures générales d'organosilanes.....	79
Figure 87. Résumé des voies de synthèse des composés décrits dans le chapitre III.2	82
Figure 88. Synthèse de la PNMal-A	83
Figure 89. Synthèse de la PNMal-B	83
Figure 90. Hydrolyse du silane en milieu aqueux acide.....	97
Figure 91. Condensation des oligomères de silane à la surface du bois	97
Figure 92. Réaction d'addition thiol-ène entre la PNMal et le bois/papier.....	98
Figure 93. Aspect du bois et du papier avant et après greffage de la PNMal.....	98
Figure 94. Spectres DRUV du papier thiolé et du papier-PN, et spectre UV de la PN dans l'éthanol	99
Figure 95. Spectres infrarouges du papier thiolé et du papier-PN.....	100
Figure 96. Schéma d'un réacteur en lit fluidisé pour la photodépollution de l'eau	102
Figure 97. Synthèse du N ₃ PTMS.....	104
Figure 98. Synthèse du PPTES.....	104
Figure 99. Fonctionnalisation du sable par les différents trialkoxysilanes	105
Figure 100. Condensation des alcoxysilanes en milieu anhydre	105
Figure 101. Réactions de couplage entre les supports siliceux et les dérivés de phénalénone	106
Figure 102. Spectres UV de la PN libre, du sable azoturé, du sable greffé avec la PN et de la PNP adsorbée sur le sable azoturé	108
Figure 103. Analyses DLS des surnageants issus de l'agitation de 4 échantillons de sable (brut, activé, azoturé, ou greffé avec la PN) à 3 pH différents (acide, neutre, basique)	109
Figure 104. Potentiel de surface des nanoparticules issues de l'agitation des 4 échantillons de sable aux 3 pH étudiés.....	110
Figure 105. Structure du tébuconazole.....	111
Figure 106. Représentation schématique du réacteur utilisé pour la photodégradation du tébuconazole.....	111
Figure 107. Résumé des voies de synthèse des composés décrits dans le chapitre IV.....	114
Figure 108. Synthèse de la PNC ₁₈ -A et de son sous-produit lors du couplage peptidique avec la PNNH ₂ -A.....	114
Figure 109. Synthèse de la PNC ₁₈ -A à partir de la PNNH ₂ -B.....	116
Figure 110. Synthèses de la PNC ₁₈ -B et de la PNC ₁₈ -C.....	116
Figure 111. Protection du glycérol en solketal	117
Figure 112. Equation-bilan de la synthèse de la PNSol.....	118
Figure 113. Synthèse de la PNGly	119
Figure 114. Synthèse de la PNC ₁₈ -D.....	119
Figure 115. Synthèse de la PNC ₁₈ -F	120
Figure 116. Mécanisme réactionnel de la réaction de Mitsunobu.....	121
Figure 117. Arrangement supramoléculaire en fonction de la structure du composé	123
Figure 118. Schéma du comportement d'un liquide mouillant sur une lame de Wilhelmy	124
Figure 119. A) Organisation en monocouche de molécules amphiphiles par réduction de la surface disponible, et B) Exemple d'un isotherme de compression	125
Figure 120. A) Comportement d'un rayon polarisé dans le plan d'incidence à l'angle de Brewster (en rouge) ou à un autre angle (en bleu), et B) Observation du changement de comportement du rayon incident avec un changement d'indice de réfraction.....	126
Figure 121. Schéma de la formation d'un film de Langmuir-Blodgett à la surface de lame de mica.....	128

Figure 122. Structure des PNC ₁₈ étudiées	129
Figure 123. Isothermes de compression des PNC ₁₈ étudiées	130
Figure 124. Modules de compressibilité des PNC ₁₈ étudiées.....	131
Figure 125. Visualisation par BAM des moments-clés des isothermes de compression	133
Figure 126. Visualisation par AFM des films de Langmuir-Blodgett à 15 et/ou 30 mN.m ⁻¹ des PNC ₁₈ étudiées..	122
Figure 127. Structure des triazoles.....	124
Figure 128. Schéma général de la synthèse des sels de triazolium	125
Figure 129. Résumé des voies de synthèses des composés décrits dans le chapitre V	126
Figure 130. Synthèse de la PNAda-A.....	127
Figure 131. Synthèse de la PNBn-A.....	127
Figure 132. Equation-bilan de la synthèse du mannose propargylé	128
Figure 133. Equation-bilan de la synthèse de la PNMan.....	129
Figure 134. Equation-bilan de la synthèse de la PNGlc-A.....	129
Figure 135. Configuration des oses d'après les constantes de couplages obtenues en RMN ¹ H	131
Figure 136. Equation-bilan de la synthèse de la PNGlc-B.....	131
Figure 137. Mécanisme réactionnel de la désacétylation de la PNGlc-A d'après Meier <i>et al.</i> ²⁹³	132
Figure 138. Synthèse de la bisPN-A en milieu organique	132
Figure 139. Synthèse de la bisPN-A en milieu aqueux.....	133
Figure 140. Synthèse générale des sels de triazolium	134
Figure 141. Synthèse de la PNBOC-B et de la PNBOC-C et leur déprotection pour former PNNH ₂ -D et PNNH ₂ -E	135
Figure 142. Synthèse de la PNAda-B et de la PNAda-C	136
Figure 143. Synthèse de la PNGlc-C et de la PNGlc-D.....	137
Figure 144. Déprotection de la PNGlc-C par méthanolyse	137
Figure 145. Désacétylation de la PNGlc-C par le méthanolate de sodium	138
Figure 146. Mécanisme possible de la N-désalkylation de la PNGlc-C en présence de méthanolate de sodium	139
Figure 147. Synthèse de la PNGlc-E et de la PNGlc-F	139
Figure 148. Comparaison du signal RMN ¹ H du proton du triazolium avant et après stockage durant 2 mois dans le D ₂ O.....	140
Figure 149. Synthèse de la bisPN-B et de la trisPN	140
Figure 150. Méthylation de la PNCOOMe	141
Figure 151. Synthèse de la PNC ₁₈ -E	141
Figure 152. Déplacements chimiques moyens dans CDCl ₃ des protons et carbonés des A) triazoles et B) sels de triazolium étudiés.....	143
Figure 153. Aspect des boîtes 96 puits en milieu liquide après 24 h à l'obscurité ou à la lumière, 10 composés testés sur <i>S. aureus</i> et <i>E. coli</i>	146
Figure A154. Spectre RMN ¹ H de la PN dans CDCl ₃	243
Figure A155. Spectre RMN ¹³ C de la PN dans CDCl ₃	243
Figure A156. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PN	244
Figure A157. Spectre RMN ¹ H de la PNCl dans CDCl ₃	245
Figure A158. Spectre RMN ¹³ C de la PNCl dans CDCl ₃	245
Figure A159. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNCl.....	246
Figure A160. Spectre RMN ¹ H de la PNOAc dans CDCl ₃	247
Figure A161. Spectre RMN ¹³ C de la PNOAc dans CDCl ₃	247

Figure A162. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNOAc	248
Figure A163. Spectre RMN ¹ H de la PNBr dans CDCl ₃	249
Figure A164. Spectre RMN ¹³ C de la PNBr dans CDCl ₃	249
Figure A165. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNBr	250
Figure A166. Spectre RMN ¹ H de la PNN ₃ dans CDCl ₃	251
Figure A167. Spectre RMN ¹³ C de la PNN ₃ dans CDCl ₃	251
Figure A168. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNN ₃	252
Figure A169. Spectre RMN ¹ H de la PNCN dans CDCl ₃	253
Figure A170. Spectre RMN ¹³ C de la PNCN dans CDCl ₃	253
Figure A171. Spectre RMN ¹ H de la PNSCN dans CDCl ₃	254
Figure A172. Spectre RMN ¹³ C de la PSCN dans CDCl ₃	254
Figure A173. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNSCN	255
Figure A174. Spectre RMN ¹ H de la PNOEt dans Acétone-d ₆	256
Figure A175. Spectre RMN ¹³ C de la PNOEt dans Acétone-d ₆	256
Figure A176. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNOEt.....	257
Figure A177. Spectre RMN ¹ H de la PNOMe dans CDCl ₃	258
Figure A178. Spectre RMN ¹³ C de la PNOMe dans CDCl ₃	258
Figure A179. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNOMe	259
Figure A180. Spectre RMN ¹ H de la PNOH dans CDCl ₃	260
Figure A181. Spectre RMN ¹³ C de la PNOH dans CDCl ₃	260
Figure A182. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNOH.....	261
Figure A183. Spectre RMN ¹ H de la PNCHO dans CDCl ₃	262
Figure A184. Spectre RMN ¹³ C de la PNCHO dans CDCl ₃	262
Figure A185. Spectre RMN ¹ H de la PNS dans CD ₃ OD.....	263
Figure A186. Spectre RMN ¹³ C de la PNS dans CD ₃ OD.....	263
Figure A187. Spectre HRMS (ESI ⁻) de la PNS	264
Figure A188. Spectre RMN ¹ H de la PNPA dans DMSO-d ₆	265
Figure A189. Spectre RMN ¹³ C de la PNPA dans DMSO-d ₆	265
Figure A190. Spectre RMN ¹ H de la PNP dans CDCl ₃	266
Figure A191. Spectre RMN ¹³ C de la PNP dans CDCl ₃	266
Figure A192. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNP.....	267
Figure A193. Spectre RMN ¹ H de la PNSPN dans CDCl ₃	268
Figure A194. Spectre RMN ¹³ C de la PNSPN dans CDCl ₃	268
Figure A195. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNSPN.....	269
Figure A196. Spectre RMN ¹ H de la PNSAc dans CDCl ₃	270
Figure A197. Spectre RMN ¹³ C de la PNSAc dans CDCl ₃	270
Figure A198. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNSAc	271
Figure A199. Spectre RMN ¹ H de la PNSH dans CDCl ₃	272
Figure A200. Spectre RMN ¹³ C de la PNSH dans CDCl ₃	272
Figure A201. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNSH.....	273
Figure A202. Spectre RMN ¹ H de la PNBOC-A dans CDCl ₃	274
Figure A203. Spectre RMN ¹³ C de la PNBOC-A dans CDCl ₃	274
Figure A204. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNBOC-A.....	275

Figure A205. Spectre RMN ^1H de la PNNH ₂ -A dans D ₂ O.....	276
Figure A206. Spectre RMN ^{13}C de la PNNH ₂ -A dans D ₂ O	276
Figure A207. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNNH ₂ -A.....	277
Figure A208. Spectre RMN ^1H de la PNNH ₂ -B dans D ₂ O.....	278
Figure A209. Spectre RMN ^{13}C de la PNNH ₂ -B dans D ₂ O	278
Figure A210. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNNH ₂ -B.....	279
Figure A211. Spectre RMN ^1H de la PNNH ₂ -C dans CD ₃ OD	280
Figure A212. Spectre RMN ^{13}C de la PNNH ₂ -C dans CD ₃ OD.....	280
Figure A213. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNNH ₂ -C.....	281
Figure A214. Spectre RMN ^1H de la PNCOOH-A dans DMSO-d ₆	282
Figure A215. Spectre RMN ^{13}C de la PNCOOH-A dans DMSO-d ₆	282
Figure A216. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNCOOH-A.....	283
Figure A217. Spectre RMN ^1H de la PNCOOMe dans CDCl ₃	284
Figure A218. Spectre RMN ^{13}C de la PNCOOMe dans CDCl ₃	284
Figure A219. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNCOOMe.....	285
Figure A220. Spectre RMN ^1H de la PNCOOH-B dans DMSO-d ₆	286
Figure A221. Spectre RMN ^{13}C de la PNCOOH-B dans DMSO-d ₆	286
Figure A222. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNCOOH-B.....	287
Figure A223. Spectre RMN ^1H de la PNMAl-A dans CDCl ₃	288
Figure A224. Spectre RMN ^{13}C de la PNMAl-A dans CDCl ₃	288
Figure A225. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNMAl-A.....	289
Figure A226. Spectre RMN ^1H de la PNMAl-B dans CDCl ₃	290
Figure A227. Spectre RMN ^{13}C de la PNMAl-B dans CDCl ₃	290
Figure A228. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNMAl-B.....	291
Figure A229. Spectre RMN ^1H de la PNC ₁₈ -A dans CDCl ₃	292
Figure A230. Spectre RMN ^{13}C de la PNC ₁₈ -A dans CDCl ₃	292
Figure A231. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNC ₁₈ -A	293
Figure A232. Spectre RMN ^1H de la PNC ₁₈ -B dans CDCl ₃	294
Figure A233. Spectre RMN ^{13}C de la PNC ₁₈ -B dans CDCl ₃	294
Figure A234. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNC ₁₈ -B	295
Figure A235. Spectre RMN ^1H de la PNC ₁₈ -C dans CDCl ₃	296
Figure A236. Spectre RMN ^{13}C de la PNC ₁₈ -C dans CDCl ₃	296
Figure A237. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNC ₁₈ -C	297
Figure A238. Spectre RMN ^1H de la PNSol dans CDCl ₃	298
Figure A239. Spectre RMN ^{13}C de la PNSol dans CDCl ₃	298
Figure A240. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNSol	299
Figure A241. Spectre RMN ^1H de la PNGly dans CDCl ₃	300
Figure A242. Spectre RMN ^{13}C de la PNGly dans CDCl ₃	300
Figure A243. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNGly	301
Figure A244. Spectre RMN ^1H de la PNC ₁₈ -D dans CDCl ₃	302
Figure A245. Spectre RMN ^{13}C de la PNC ₁₈ -D dans CDCl ₃	302
Figure A246. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNC ₁₈ -D.....	303
Figure A247. Spectre RMN ^1H de la PNC ₁₈ -F dans CDCl ₃	304

Figure A248. Spectre RMN ^{13}C de la PNC ₁₈ -F dans CDCl_3	304
Figure A249. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNC ₁₈ -F	305
Figure A250. Spectre RMN ^1H de la PNBC-B dans CDCl_3	306
Figure A251. Spectre RMN ^{13}C de la PNBC-B dans CDCl_3	306
Figure A252. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNBC-B	307
Figure A253. Spectre RMN ^1H de la PNBC-C dans CDCl_3	308
Figure A254. Spectre RMN ^{13}C de la PNBC-C dans CDCl_3	308
Figure A255. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNBC-C	309
Figure A256. Spectre RMN ^1H de la PNNH ₂ -D dans DMSO-d_6	310
Figure A257. Spectre RMN ^{13}C de la PNNH ₂ -D dans DMSO-d_6	310
Figure A258. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNNH ₂ -D dans DMSO-d_6	311
Figure A259. Spectre RMN ^1H de la PNNH ₂ -E dans D_2O	312
Figure A260. Spectre RMN ^{13}C de la PNNH ₂ -E dans D_2O	312
Figure A261. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNNH ₂ -E	313
Figure A262. Spectre RMN ^1H de la PNAda-A dans CDCl_3	314
Figure A263. Spectre RMN ^{13}C de la PNAda-A dans CDCl_3	314
Figure A264. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNAda-A	315
Figure A265. Spectre RMN ^1H de la PNAda-B dans CDCl_3	316
Figure A266. Spectre RMN ^{13}C de la PNAda-B dans CDCl_3	316
Figure A267. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNAda-B	317
Figure A268. Spectre RMN ^1H de la PNAda-C dans CDCl_3	318
Figure A269. Spectre RMN ^{13}C de la PNAda-C dans CDCl_3	318
Figure A270. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNAda-C	319
Figure A271. Spectre RMN ^1H de la PNBn-A dans CDCl_3	320
Figure A272. Spectre RMN ^{13}C de la PNBn-A dans CDCl_3	320
Figure A273. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNBn-A	321
Figure A274. Spectre RMN ^1H de la PNBn-B dans CDCl_3	322
Figure A275. Spectre RMN ^{13}C de la PNBn-B dans CDCl_3	322
Figure A276. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNBn-B	323
Figure A277. Spectre RMN ^1H de la PNBn-C dans CDCl_3	324
Figure A278. Spectre RMN ^{13}C de la PNBn-C dans CDCl_3	324
Figure A279. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNBn-C	325
Figure A280. Spectre RMN ^1H de la PNGlc-A dans Acétone- d_6	326
Figure A281. Spectre RMN ^{13}C de la PNGlc-A dans Acétone- d_6	326
Figure A282. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNGlc-A	327
Figure A283. Spectre RMN ^1H de la PNGlc-B dans CD_3OD	328
Figure A284. Spectre RMN ^{13}C de la PNGlc-B dans CD_3OD	328
Figure A285. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNGlc-B	329
Figure A286. Spectre RMN ^1H de la PNGlc-C dans CDCl_3	330
Figure A287. Spectre RMN ^{13}C de la PNGlc-C dans CDCl_3	330
Figure A288. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNGlc-C	331
Figure A289. Spectre RMN ^1H de la PNGlc-D dans CDCl_3	332
Figure A290. Spectre RMN ^{13}C de la PNGlc-D dans CDCl_3	332

Figure A291. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNGlc-D.....	333
Figure A292. Spectre RMN ¹ H de la PNGlc-E dans D ₂ O.....	334
Figure A293. Spectre RMN ¹³ C de la PNGlc-E dans D ₂ O.....	334
Figure A294. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNGlc-E.....	335
Figure A295. Spectre RMN ¹ H de la PNGlc-F (contaminée par PNGlc-B) dans DMSO-d ₆	336
Figure A296. Spectre RMN ¹³ C de la PNGlc-F (*contaminée par PNGlc-B) dans DMSO-d ₆	336
Figure A297. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNGlc-F.....	337
Figure A298. Spectre RMN ¹ H de la PNMan-α dans acétone-d ₆	338
Figure A299. Spectre RMN ¹³ C de la PNMan-α dans acétone-d ₆	338
Figure A300. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNMan-α.....	339
Figure A301. Spectre RMN ¹ H de la PNMan-β dans acétone-d ₆	340
Figure A302. Spectre RMN ¹³ C de la PNMan-β dans acétone-d ₆	340
Figure A303. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNMan-β.....	341
Figure A304. Spectre RMN ¹ H de la bisPN-A dans CDCl ₃	342
Figure A305. Spectre RMN ¹³ C de la bisPN-A dans CDCl ₃	342
Figure A306. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la bisPN-A.....	343
Figure A307. Spectre RMN ¹ H de la bisPN-B dans CDCl ₃	344
Figure A308. Spectre RMN ¹³ C de la bisPN-B dans CDCl ₃	344
Figure A309. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la bisPN-B.....	345
Figure A310. Spectre RMN ¹ H de la trisPN dans CDCl ₃	346
Figure A311. Spectre RMN ¹³ C de la trisPN dans CDCl ₃	346
Figure A312. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la trisPN.....	347
Figure A313. Spectre RMN ¹ H de la PNC ₁₈ -E dans CDCl ₃	348
Figure A314. Spectre HRMS (ESI ⁺) de la PNC ₁₈ -E.....	348
Figure A315. Spectres d'émission et temps de vie de la fluorescence.....	349
Figure A316. Spectre de phosphorescence et temps de vie de l'oxygène singulet.....	349

Table des tableaux

Tableau 1. Résumé des références de synthèse de chaque fonction pour chaque position. R = Alkyl, R ₁ et R ₂ = Alkyl ou H	25
Tableau 2. Récapitulatif des rendements en oxygène singulet retrouvés dans la littérature, déterminé par phosphorescence de l'oxygène singulet à 1270 nm	27
Tableau 3. Comparaison des différentes méthodes de synthèse de la PN	40
Tableau 4. Tableau récapitulatif des déplacements chimiques des protons et carbones de la PNCl (CDCl ₃).....	44
Tableau 5. Déplacements chimiques observés en RMN ¹ H et ions monoisotopiques obtenus en HRMS pour la PNCl et ses précurseurs.....	46
Tableau 6. Récapitulatif des différentes analyses structurales des dérivés de PN obtenus par substitution nucléophile et de leurs précurseurs.....	62
Tableau 7. Récapitulatif des différentes analyses structurales des dérivés de PN obtenus par chimie click et de leurs précurseurs.....	71
Tableau 8. Récapitulatif des différentes analyses structurales des dérivés de PN couplées au maléimide et de leurs précurseurs.....	84
Tableau 9. Photographies du verre et du sable supportant la phénalénone.....	106
Tableau 10. Estimation de la quantité de PN à la surface du sable.....	107
Tableau 11. Récapitulatif des différentes analyses structurales des dérivés de PN couplées à l'acide stéarique et de leurs précurseurs.....	122
Tableau 12. Comparaison des déplacements chimiques et des constantes de couplage des protons permettant de différencier les isomères.....	130
Tableau 13. Récapitulatif des différentes analyses structurales des dérivés de PN couplés aux sels de triazolium et de leurs précurseurs.....	144
Tableau 14. Concentrations minimales inhibitrices obtenues avec les 16 dérivés de phénalénones et la référence (SAPYR) sur 6 souches bactériennes (E.c. 1: <i>Escherichia coli</i> CIP54.8T, E.c. 2: <i>Escherichia coli</i> CIP53.126, S.a.: <i>Staphylococcus aureus</i> CIP76.25, S.e.: <i>Staphylococcus epidermidis</i> CIP109.562, B.c.: <i>Bacillus cereus</i> CH, P.a.: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> CIP76.110) à l'obscurité (O) et à la lumière (L).....	148
Tableau 15. Liste des réactifs utilisés.....	154
Tableau 16. Liste des solvants utilisés	155

Table des abréviations

A

ACN : Acétonitrile
AcOH : Acide acétique
AlCl₃ : Chlorure d'aluminium
AMH : Acide 6-maléimidohexanoïque
Ar. : Argon (= atmosphère inerte)

B

BBr₃ : Tribromure de bore
BOC : tert-Butoxycarbonyle

C

CCM : Chromatographie sur Couche Mince
CHCl₃ : Chloroforme
CH₂Cl₂ : Dichlorométhane
CH₃I : Iodure de méthyle
CMI : Concentration Minimale Inhibitrice
CO₂ : Dioxyde de carbone
CuAAC : Copper(I)-catalyzed Azide-Alkyne
Cycloaddition
CuI : Iodure de cuivre
CuSO₄.5H₂O : Sulfate de cuivre pentahydraté

D

DCC : Dicyclohexylcarbodiimide
DCU : Dicyclohexylurée
DIAD : Diisopropyl azodicarboxylate
DIPEA : Diisopropyléthylamine
DMF : Diméthylformamide

E

éq. : équivalent(s)
ESI : ElectroSpray Ionization (Ionisation par électronébuliseur)
Et₃N : Triéthylamine
EtOH : Éthanol

F

Fe(NO₃)₃ : Nitrate de fer

H

H₂O : Eau
H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène
H₂SO₄ : Acide sulfurique
H₃PO₄ : Acide phosphorique
HCl : Acide chlorhydrique
HBr : Acide bromhydrique

HRMS : High Resolution Mass Spectrometry
(Spectrométrie de masse haute résolution)

K

K₂CO₃ : Carbonate de potassium
KCl : Chlorure de potassium
KOH : Hydroxyde de potassium
KSCN : Thiocyanate de potassium

M

MeOH : Méthanol
MeONa : Méthanolate de sodium

N

Na₂SO₃ : Sulfite de sodium
NaCl : Chlorure de sodium
NaCN : Cyanure de sodium
NaH : Hydrure de sodium
NaHCO₃ : Bicarbonate de sodium
NaN₃ : Azoture de sodium
NaOH : Hydroxyde de sodium
NaSH : Hydrogénosulfure de sodium
NHS : N-hydroxysuccinimide

P

PN : Phénalénone
PPh₃ : Triphénylphosphine
PS : Photosensibilisateur

R

RMN ¹H : Résonance Magnétique Nucléaire du proton
RMN ¹³C : Résonance Magnétique Nucléaire du carbone
ROS : Reactive Oxygen Species (Espèces réactives de l'oxygène)

T

t.a. : Température ambiante
TBAI : Iodure de tétra-n-butylammonium
TEMPO : (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyl
T_f : Température de fusion
TFA : Acide trifluoroacétique
THF : Tétrahydrofurane

U

UFC : Unité Formant Colonie

Introduction

Depuis près de trois décennies, le laboratoire PEIRENE étudie les photosensibilisateurs pour de nombreuses applications, telles que la photothérapie dynamique anticancéreuse, la désinfection des surfaces ou encore la photodépollution des polluants persistants. Les photosensibilisateurs tétrapyrroliques sont tout particulièrement utilisés du fait de leur forte absorbance, leur stabilité et leur fluorescence. Un de leurs inconvénients est leur synthèse parfois difficile qui limite leur usage à grande échelle. La phénalénone est un photosensibilisateur très peu exploité dans la littérature, en témoignent les 9 articles publiés en 2019 faisant référence au terme « phenalenone », contre près de 2400 pour le terme « porphyrine ». Ce photosensibilisateur est pourtant simple à synthétiser et possède surtout un excellent rendement en oxygène singulet. Outre une absorbance moins intéressante que les porphyrines, une de ses principales limites réside dans le nombre de fonctionnalisations disponibles n'impactant pas le rendement en oxygène singulet.

Après un état de l'art des fonctionnalisations et des utilisations de la phénalénone, la première partie de cette thèse consistera donc en l'élaboration d'une série de nouveaux dérivés de phénalénone portant des groupements d'intérêt n'impactant pas le rendement en oxygène singulet. Ces dérivés seront par la suite utilisés dans des applications propres au laboratoire PEIRENE où sa facilité de synthèse pourra constituer un atout par rapport à d'autres photosensibilisateurs tels que les porphyrines. Supportée à la surface de matériaux lignocellulosiques ou siliceux, elle servira d'agent de protection environnementale, d'une part comme antifongique pour lutter contre la putréfaction du bois, et d'autre part comme photodépolluant des eaux contaminées par des composés organiques persistants. Structurée sous forme de micelles ou de vésicules, ou couplée à des sels de triazolium, elle servira alors d'agent antimicrobien dans la lutte contre les bactéries multirésistantes, problème majeur de santé publique.

Chapitre I. Bibliographie

I.1. Les photosensibilisateurs : définition et généralités

Les photosensibilisateurs (PS) constituent une classe de molécules capables de capter l'énergie lumineuse, puis de restituer cette énergie à son environnement. Quelques exemples de PS sont connus du grand public, tels que la chlorophylle, capable de capter l'énergie du soleil et de restituer cette énergie à des pigments voisins pour réaliser la photosynthèse, ou le bergaptène, terpène contenu dans l'huile de bergamote, dont l'application sur la peau conduit à des brûlures sévères lorsqu'exposée au soleil. Ces composés organiques ou inorganiques, jouent ainsi le rôle de messagers de l'énergie lumineuse. Les processus de photosensibilisation sont aujourd'hui largement compris, et de très nombreux PS ont été développés pour des utilisations très variées, notamment pour des applications thérapeutiques contre les cancers, les champignons et les bactéries multirésistantes, ou des applications environnementales contre des polluants persistants, entre autres.

I.1.1. Mode d'action d'un PS

Le photosensibilisateur, généralement à l'état singulet lorsqu'il est à son état fondamental (^1PS), peut absorber un photon (parfois deux) pour atteindre un état excité $^1\text{PS}^*$. Une fois excité, l'énergie peut être convertie de différentes manières. Le mécanisme le plus simple est la réémission d'un photon d'énergie légèrement inférieure au photon absorbé, processus appelé fluorescence. Mais en fonction de la nature du photosensibilisateur, d'autres mécanismes peuvent avoir lieu : les mécanismes de Type I et de Type II (**Figure 1**).

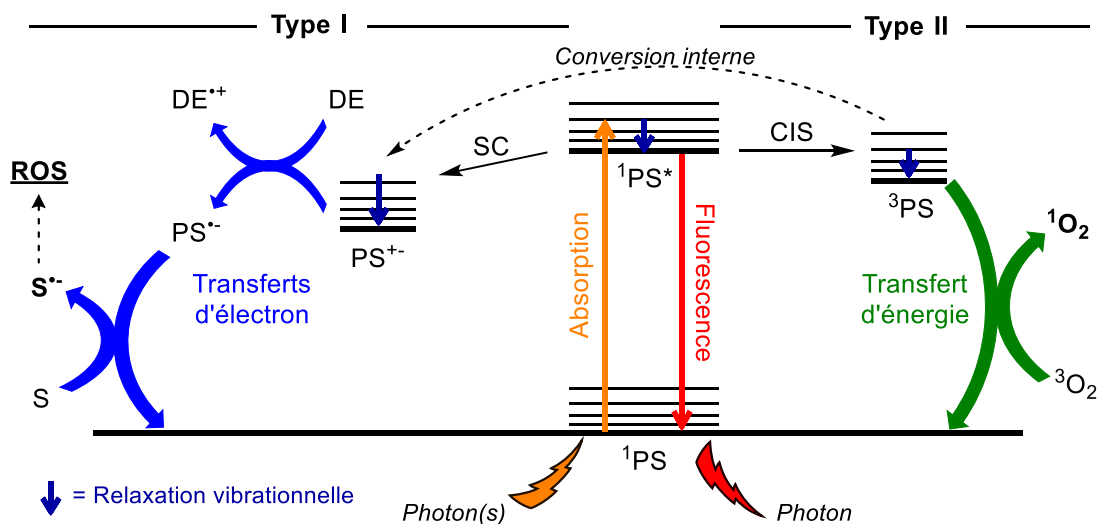


Figure 1. Diagramme de Perrin-Jablonski simplifié. SC = Séparation de charges, DE = Donneur d'électron, CIS = Conversion intersystème, S = Substrat oxygéné (généralement O_2)

- Mécanisme de Type II

Lorsqu'il est excité, le photosensibilisateur à l'état singulet $^1\text{PS}^*$ instable (donc avec tous ses électrons appariés) peut subir un processus de conversion intersystème pour aboutir à un état où deux électrons ne sont plus appariés : l'état triplet ^3PS , plus stable. L'oxygène moléculaire étant fondamentalement à l'état triplet, celui-ci peut alors capter l'énergie excédentaire du photosensibilisateur à l'état triplet, ce qui a pour conséquence d'apparier ses électrons et former de l'oxygène singulet $^1\text{O}_2$, une forme extrêmement réactive du dioxygène du fait de la nature de son état (singulet) identique à celui de la plupart des molécules organiques.

L'oxygène singulet possède un temps de vie très court particulièrement influencé par la nature du solvant. La présence de liaisons O-H diminue fortement ce temps de vie, tandis que les liaisons C-H le diminue modérément. En conséquence, l'oxygène singulet a un temps de vie très court dans l'eau (de l'ordre de 2 μs), moyen dans l'acétone (environ 26 μs) et maximal dans CCl_4 (environ 700 μs).¹ Outre la désactivation physique par le solvant, l'oxygène singulet peut revenir à son état fondamental par relaxation radiative (phosphorescence) à 1270 nm ou réagir fortement avec son environnement.

Le rendement quantique de production d'oxygène singulet par un photosensibilisateur correspond à la quantité d'oxygène singulet produit par quantum d'énergie (photon) absorbé. Si la conversion intersystème est efficiente, alors le rendement d'oxygène singulet se rapproche de 1. En revanche, si le composé convertit son énergie autrement, par exemple sous forme de fluorescence, le rendement diminue significativement.

Ce rendement est rarement déterminé directement, mais plutôt en comparant à celui d'un photosensibilisateur de référence. Deux méthodes principales de détection de l'oxygène singulet sont généralement utilisées. L'observation de sa phosphorescence à 1270 nm constitue la technique de prédilection étant donné que cette longueur d'onde d'émission spécifique est caractéristique de l'oxygène singulet. Cependant, le signal est très faible et requiert une instrumentation lourde. Le suivi de la dégradation d'un composé réagissant sélectivement avec l'oxygène singulet s'avère être une technique bien plus abordable, et de nombreuses techniques de suivi ont été développées. Avec des composés conjugués portant un motif diène (comme le 9,10-diphénylanthracène), l'oxygène singulet peut former un endopéroxyde entraînant une rupture de la conjugaison et donc un photoblanchiment qui peut être suivi par spectrométrie UV-visible. La formation de l'endopéroxyde peut aussi conduire à augmenter la fluorescence du composé, comme c'est le cas pour le 1,3-diphénylisobenzofurane ou les composés commerciaux *Singlet Oxygen Sensor Green* ou *Alphascreen*, hautement sélectifs de l'oxygène singulet.²

- Mécanisme de Type I

A l'état singulet excité, le $^1\text{PS}^*$ peut subir un phénomène de séparation de charges, favorisant alors le transfert d'un électron depuis un donneur d'électron (pouvant être le PS lui-même) pour former un radical (PS^\cdot). La séparation de charge peut aussi se produire lorsque l'état triplet du photosensibilisateur subit une conversion interne. Le radical formé réagit alors avec un composé oxygéné (S), habituellement de l'oxygène moléculaire, pour générer un radical modérément réactif (généralement O_2^\cdot). En fonction de son environnement, ce radical forme à son tour toute une série de radicaux tels que HOO^\cdot ou HO^\cdot et plus marginalement de l'oxygène singulet, rassemblées sous la dénomination d'espèces réactives de l'oxygène (ROS).

- Mode d'action des ROS

Les ROS agissent la plupart du temps comme des oxydants. Les ROS obtenus par le mécanisme de type I sont moins réactives que l'oxygène singulet, et leur efficacité en milieu biologique, dépendante de leur capacité à se propager en cascade, est compromise par la présence de mécanismes cellulaires ralentissant le stress oxydatif. L'oxygène singulet, bien qu'ayant un temps de vie inférieur à celui des autres ROS, est extrêmement réactif et peut oxyder un large éventail de composés organiques riches en électrons, comme des protéines³ ou des acides gras insaturés⁴ qu'ils soient libres ou au niveau cellulaire, ou encore des pesticides⁵ relâchés dans l'environnement. C'est pourquoi les photosensibilisateurs favorisant le mécanisme de type II sont préférés pour la plupart des utilisations.

I.1.2. Grandes familles de PS

I.1.2.1. Photosensibilisateurs tétrapyrroliques

Les photosensibilisateurs tétrapyrroliques représentent la classe de PS la plus connue et la plus décrite dans la littérature. Les porphyrines et les phtalocyanines sont les composés les plus couramment utilisés.

I.1.2.1.1. Porphyrines et analogues

Les porphyrines sont constituées de quatre noyaux pyrrole reliés entre eux par des ponts méthènes. 18 des 22 électrons π font partie de l'aromaticité, et les deux liaisons double restantes peuvent facilement être réduites pour former la chlorine (20 électrons π) ou la bactériochlorine (18 électrons π) (**Figure 2**).

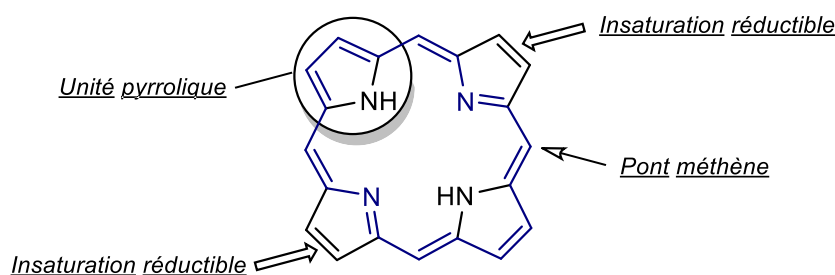


Figure 2. Structure générale des porphyrines

Les porphyrines et ses analogues réduits possèdent la propriété de chélater de nombreux métaux dans leur cœur azoté. Cette propriété si particulière est très largement exploitée dans le monde du vivant. En effet, la chlorophylle, molécule essentielle à la photosynthèse pour l'ensemble du règne végétal, pour certains chromistes et pour quelques bactéries, est constitué d'une chlorine qui possède en son cœur un atome de magnésium. L'hème, un noyau porphyrinique intégré dans diverses protéines (hémoglobine, myoglobine, etc.) et jouant le rôle de transporteur d'oxygène chez les vertébrés et certaines plantes, contient quant à elle un atome de fer (**Figure 3**).

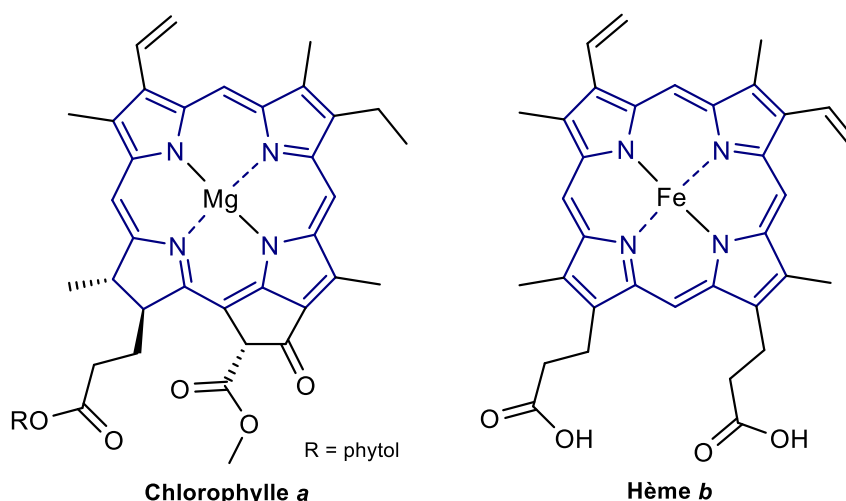


Figure 3. Structure de composés tétrapyrroliques naturels

Les porphyrines ont aussi la particularité d'avoir un large spectre d'absorption, variant de l'UV au proche infrarouge, ce qui permet des utilisations extrêmement variées comme photosensibilisateur ou non, dont les exemples les plus marquants sont le photovoltaïque,⁶ la catalyse industrielle,⁷ la théranostique⁸ ou encore la PDT.⁹ La principale limite de ces composés est leur synthèse. L'extraction de la chlorophylle est un protocole relativement simple, mais la quantité de chlorophylle dans les plantes est limitée et sa conversion en un photosensibilisateur efficace est complexifiée par l'instabilité des produits obtenus. La synthèse totale des porphyrines, réalisée généralement à partir de pyrrole et d'un ou plusieurs aldéhydes en présence d'un acide, aboutit souvent à des rendements médiocres, en particulier pour les porphyrines asymétriques.

I.1.2.1.2. BODIPY

Les BODIPY (bore-dipyrrométhène) sont une famille de pigments assimilables structurellement et synthétiquement à des demi-porphyrines. Les deux noyaux pyrroles liés par un pont méthène constituent un composé instable. En présence de trifluorure de bore, ce dipyrrométhène forme un complexe qui stabilise fortement la structure (**Figure 4**).¹⁰

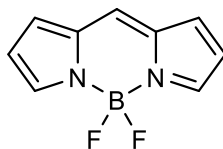


Figure 4. Structure générale des BODIPY

Ces composés, très utilisés pour leur remarquable fluorescence, possèdent aussi d'intéressantes capacités photosensibilisatrices, avec des rendements en oxygène singulet pouvant atteindre 1 dans certains solvants lorsque de l'iode est lié de façon covalente, mais aussi pouvant avoir une production d'oxygène singulet associée à de la fluorescence permettant d'envisager des utilisations très variées.¹¹

I.1.2.1.3. Phtalocyanines

Les phtalocyanines font elles aussi partie de la classe des photosensibilisateurs tétrapyrroliques. En effet, elles sont constituées de quatre unités isoindoliques (cycle pyrrolique fusionné à un cycle benzénique) reliées par des ponts azotés, assurant une aromaticité comparable à celle des porphyrines (**Figure 5**).

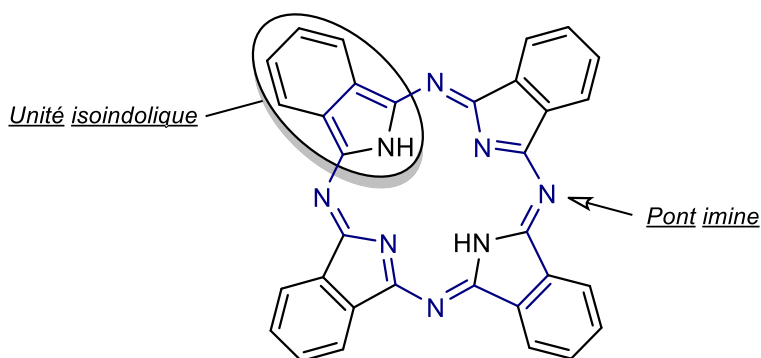


Figure 5. Structure générale des phtalocyanines

Très utilisées comme colorant ou pigment, elles sont aussi réputées pour leurs bons rendements en oxygène singulet et pour leur absorbance dans le proche infra-rouge. Par ailleurs, leur synthèse conduit à des rendements généralement supérieurs à ceux des porphyrines. Cependant, leur solubilité est souvent le facteur limitant pour des applications biologiques ou environnementales, et la fonctionnalisation par des fonctions hydrophiles comme le sulfonate est la plupart du temps nécessaire.¹²

I.1.2.2. Nanoformes du carbone

Parmi les formes allotropiques du carbone, dont les plus connues sont le diamant et le graphite, il existe de nombreuses formes nanométriques du carbone aux propriétés très différentes du carbone cristallin habituel et regroupés sous le nom de fullerènes. Elles forment une famille de molécules exclusivement composées de carbone organisé en sphère, en tube voire en anneau et présentant une conjugaison étendue. Pour les composés sphériques, le nombre de carbone varie de C_{40} à C_{540} , le plus commun étant le Buckminsterfullerène C_{60} . Organisé en tube d'un ou plusieurs feuillets, le fullerène prend alors le nom de nanotube de carbone, dont la longueur peut atteindre plusieurs centimètres pour une épaisseur de quelques nanomètres (**Figure 6**).

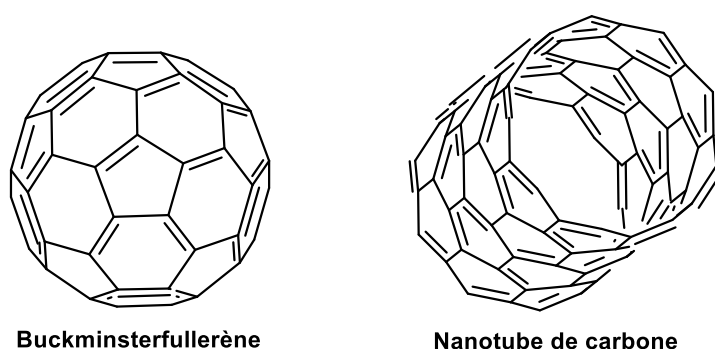


Figure 6. Exemples de nanoformes du carbone

Outre des propriétés mécaniques, électriques, chimiques ou optiques exceptionnelles, certaines nanoformes du carbone ont affiché d'intéressants rendements en oxygène singulet, avec qui plus est une bonne résistance au photoblanchiment assurant une production de ROS constante au cours du temps.¹³ Cependant, ces composés sont encore complexes à produire et peuvent potentiellement présenter des problèmes de toxicité dus à leur nature nanoparticulaire,¹⁴ restreignant pour l'instant leur usage médical ou environnemental.

I.1.2.3. Complexes organométalliques (complexes de Ru)

Certains ligands bidentates tels que les 2,2'-bipyridines ou les 1,10-phénanthrolines ont montré une bonne capacité à chélater certains platinoïdes tels que le ruthénium,¹⁵ l'iridium¹⁶ ou le platine¹⁷ pour former des complexes contenant trois ligands pour un atome métallique (**Figure 7**). De nombreux ligands mono, bi- ou tridentates autres que les traditionnels bipyridines ou phénanthrolines peuvent aussi être utilisés, permettant de varier considérablement les propriétés et les applications de ces complexes organométalliques.

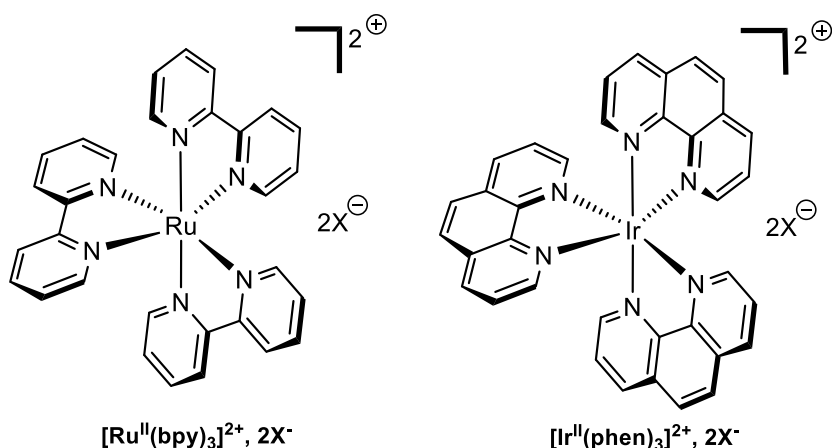


Figure 7. Exemples de complexes organométalliques

Seuls, les ligands n'ont aucun pouvoir photosensibilisateur, mais sous forme complexée avec un métal, ces groupements développent un grand potentiel de production d'oxygène singulet (0,57 pour le $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{bpy})_3]^{2+}$),¹⁸ mais aussi un déplacement vers le rouge des longueurs d'onde d'absorption.

Ces complexes constituent de bons photosensibilisateurs et sont particulièrement étudiés en photocatalyse pour la réduction du CO_2 , la production de dihydrogène ou les réactions de polymérisation.¹⁹ Cependant, ils peuvent être difficiles à préparer, ont une stabilité très variable selon le métal, les ligands et les conditions d'utilisation, et requièrent l'utilisation de métaux de transition relativement chers.

I.1.2.4. Composés inorganiques

Outre sous forme de complexes, certains métaux à l'état d'oxyde présentent un certain pouvoir photosensibilisateur. C'est le cas notamment de l'oxyde de zinc (II) (ZnO) et de l'oxyde de titane (IV) (TiO_2). Ce dernier affiche un rendement en oxygène singulet de 0,2 dans l'eau avec une longueur d'onde d'excitation à 355 nm.²⁰ Ce rendement médiocre par rapport aux photosensibilisateurs organiques ainsi que son absorbance uniquement dans l'UV ne sont pas pour autant des freins à son utilisation, du fait de son abondance et de la possibilité de l'utiliser sous des formes très variées, comme des films, des nanoparticules, fonctionnalisés, etc. Il peut ainsi être utilisé tel quel pour la photodégradation de polluants ou la stérilisation de surfaces, ou, associé à d'autres photosensibilisateurs comme des porphyrines, contre des cancers.²¹

I.1.2.5. Hétérocycles aromatiques

A l'instar des porphyrines et des phtalocyanines, de nombreux composés possédant un hétérocycle aromatique et réputés pour être des pigments et colorants s'avèrent aussi être de bons PS. C'est le cas des composés hétérocycliques analogues de l'antracène, comme l'érythrosine, colorant alimentaire de couleur rose ayant un rendement en oxygène singulet de

0,63 dans l'eau,²² ou son analogue chloré, le rose bengal, colorant à usage médical possédant un rendement quantique en oxygène singulet de 0,76 dans le méthanol.²³ Le bleu de méthylène, une phénothiazine hydrosoluble de couleur bleue largement utilisée en médecine, possède aussi un rendement en oxygène singulet intéressant, de l'ordre de 0,57 dans le méthanol (**Figure 8**).

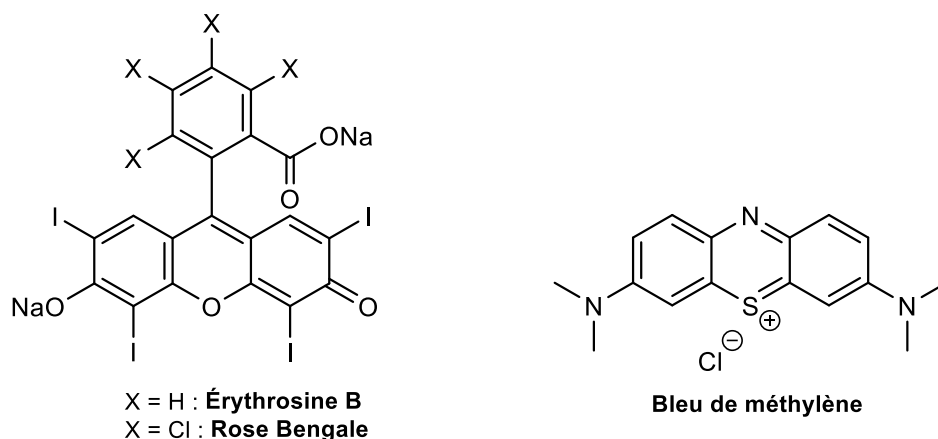


Figure 8. Exemples d'hétérocycles aromatiques

Ces composés peuvent généralement être fonctionnalisés facilement pour moduler leurs propriétés tout en limitant l'impact sur leur rendement en oxygène singulet.²⁴ Ils sont en outre disponibles en abondance à un prix raisonnable. Leur principale limite pour certaines utilisations reste leur rendement en oxygène singulet qui n'est pas optimal.

1.1.2.6. Cétones et lactones aromatiques

Souvent oubliées ou négligées lorsqu'il est question de photosensibilisateurs du fait de leur absorbance dans l'UV ou le proche UV, les cétones et les lactones aromatiques présentent pourtant d'excellentes performances en termes de rendement d'oxygène singulet.

Plusieurs cétones et lactones aromatiques naturelles ont montré un rendement d'oxygène singulet intéressant, comme la curcumine, retrouvée notamment dans les rhizomes du curcuma²⁵ ; les périlènequinones, dont l'hypéricine, présente dans la fleur du millepertuis,²⁶ l'hypocrelline, extraite d'un champignon du genre *Hypocrella*,²⁷ ou la cercosporine, extraite d'un champignon (*Cercospora kikuchii*)²⁸ ; ou encore la famille des psoralènes et leurs isomères, les chromones, retrouvés dans de très nombreuses familles de plantes dont les ombellifères et les rutacées (**Figure 9**).²⁹

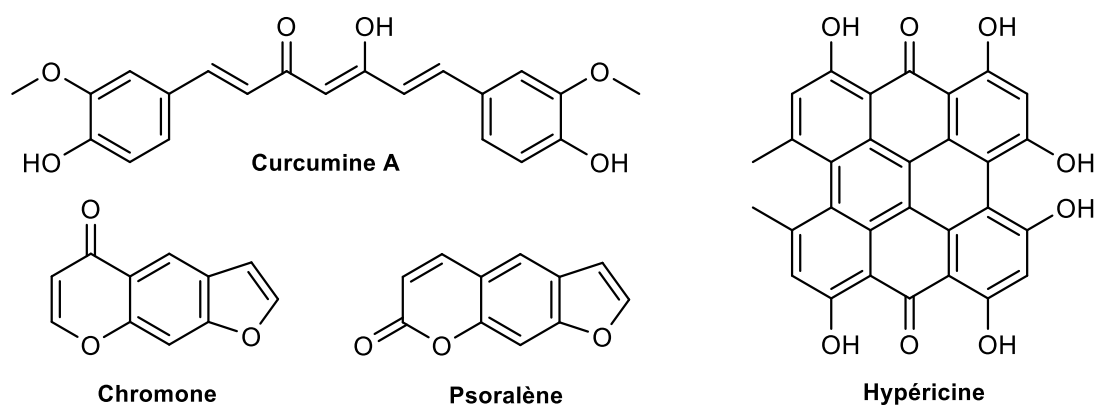


Figure 9. Exemples de cétones et lactones aromatiques naturelles

Des composés synthétiques présentant ce motif de cétone aromatique ont aussi montré d'excellentes performances, comme la benzanthrone,³⁰ la pyrene-1,6-dione,³¹ la benzo[cd]pyren-5-one,³¹ la benzophénone³⁰ ou encore la phénalène³² avec des rendements en oxygène singulet compris entre 0,8 et 1 selon les solvants utilisés (**Figure 10**).

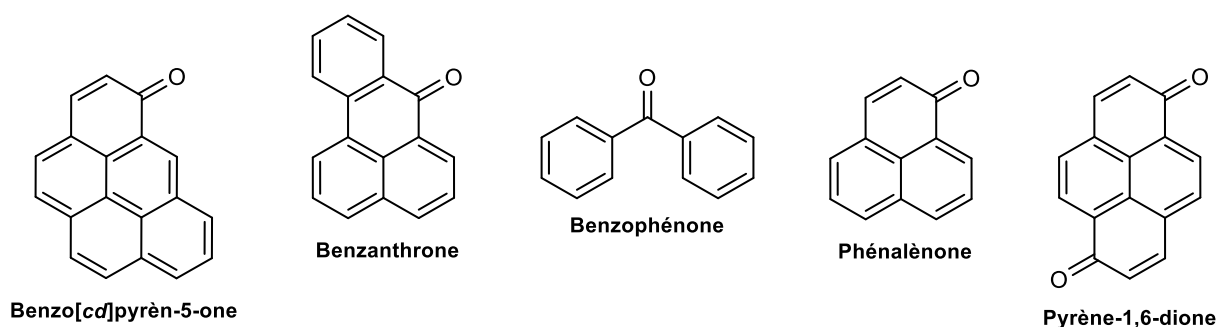


Figure 10. Exemples de cétones aromatiques synthétiques

De telles performances sont rarement atteintes avec les autres familles de photosensibilisateurs. Par ailleurs, leur faible poids moléculaire est aussi un avantage par rapport aux autres PS (économie d'atome, encombrement stérique moindre), ce qui laisse penser que, pour des applications où la longueur d'onde d'absorption n'est pas un facteur limitant, cette famille de molécule est extrêmement prometteuse pour le développement de nouveaux photosensibilisateurs.

I.1.3. Exemples d'utilisations des photosensibilisateurs

I.1.3.1. Photothérapie dynamique (PDT) des cancers et autres maladies liées à la dégénérescence cellulaire

L'application la plus connue des photosensibilisateurs est leur utilisation comme alternative aux traitements chimiothérapeutiques conventionnels des cancers. En effet, la propriété des PS à générer des ROS peut être utilisée pour endommager les structures cellulaires conduisant à l'apoptose, l'autophagie voire la nécrose des cellules tumorales, mais aussi en endommageant l'environnement proche comme les vaisseaux sanguins irrigant la tumeur.³³

Plusieurs critères doivent être remplis pour qu'un photosensibilisateur soit utilisable en PDT anticancéreuse. Outre la pureté chimique, une synthèse simple à mettre en place et une bonne solubilité dans les milieux biologiques, critères propres à la plupart des substances actives, le PS doit également absorber préférentiellement dans le rouge, les tissus ayant tendance à absorber de manière plus importante les autres rayonnements. En effet, les protéines absorbent dans l'UV et l'hémoglobine oxygénée et la mélanine absorbent jusqu'à 650 nm. Quant à l'eau, elle commence à absorber les rayonnements dès 900 nm. La somme de ces absorptions laisse ainsi une « fenêtre thérapeutique » pour laquelle le rayonnement aura plus de chance d'exciter un photosensibilisateur (**Figure 11**).³⁴ Pour pallier les problèmes d'absorbance du photosensibilisateur, l'excitation biphotonique peut occasionnellement être utilisée. Lors de l'excitation biphotonique, deux photons de basse énergie sont absorbés en lieu et place d'un photon de haute énergie, ce qui permet d'utiliser des photosensibilisateurs absorbant en dehors de la fenêtre thérapeutique (typiquement ayant une absorbance à 400 nm pour une excitation à 800 nm).³⁵

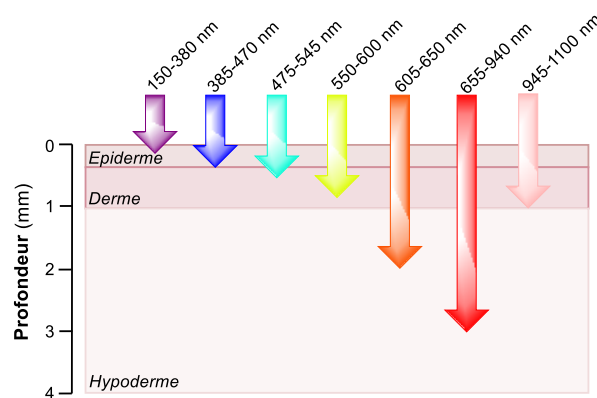


Figure 11. Visualisation de la pénétration des différentes longueurs d'onde dans les tissus, ici la peau

Parmi les autres propriétés du PS, celui-ci doit par ailleurs rester non-toxique à l'obscurité pour permettre de cibler les tumeurs grâce au faisceau lumineux, et doit si possible être sélectif des cellules cancéreuses afin d'éviter tout risque d'effets secondaires sur les cellules saines. Enfin, son rendement quantique en oxygène singulet, l'espèce réactive de l'oxygène la plus cytotoxique, doit être le plus élevé possible. Néanmoins, un haut rendement en oxygène singulet conduit à une faible fluorescence, ce qui peut présenter un désavantage pour le suivi des photosensibilisateurs dans l'organisme.

Les dérivés tétrapyrroliques font partie des PS les plus efficaces et sont de loin les plus étudiés. Plusieurs composés sont même utilisés cliniquement, comme la témoporphine (commercialisée sous le nom de Foscan®), une chlorine utilisée pour le traitement de certains cancers du cou et de la tête, ou la padéliporphine (Tookad®), chlorine utilisée dans certains cas d'adénocarcinome de la prostate. Plusieurs autres molécules ont atteint le stade des

essais cliniques, comme l'étiopurpurine métallée à l'étain (Purlytin®) pour le traitement du cancer du sein ou de la maladie de Kaposi.³⁶ D'autres pathologies que les cancers peuvent être traitées par PDT, comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge³⁷ ou le mycosis fongicoïde.³⁸ Enfin, des variantes de la PDT ne requérant pas d'oxygène moléculaire existent. Certaines pathologies dermatologiques telles que le psoriasis, affection bénigne de la peau, sont depuis longtemps traitées en palliatif (par PUVA-thérapie) à l'aide de psoralènes qui, sous l'action des UV-A, réagissent avec l'ADN des cellules ciblées.³⁹

Malheureusement, malgré toutes ses applications potentielles, la PDT à usage humain reste aujourd'hui marginale en raison d'investissements trop limités des laboratoires pharmaceutiques et d'une utilisation trop rare par les différents acteurs de soins.⁴⁰

I.1.3.2. PDT antimicrobienne

Comme les cellules cancéreuses, les bactéries et les champignons sont eux aussi sensibles aux ROS générés par les photosensibilisateurs. Avec l'augmentation exponentielle du nombre de souches multi-résistantes aux traitements antibiotiques conventionnels, la PDT antimicrobienne (aPDT) se place comme une alternative particulièrement prometteuse étant donné qu'aucune résistance envers l'oxygène singulet n'a à ce jour été observée. Particulièrement adaptée pour des utilisations topiques en thérapie humaine, l'aPDT est souvent moins contraignante que la PDT anticancéreuse, l'absorbance du PS étant bien moins limitante.

Par exemple, l'acné est caractérisée par une éruption cutanée donc la cause principale est l'infection des glandes sébacées par *Propionibacterium acnes*. Cette espèce de bactérie produit de petites quantités de dérivés porphyriniques comme métabolites secondaires, et l'irradiation lumineuse permet une légère production de ROS. L'enrichissement de leur milieu par de l'acide aminolévulinique (ALA), un intermédiaire de biosynthèse de ces dérivés de porphyrine, permet d'augmenter leur quantité au sein des cellules, et donc d'améliorer l'effet photosensibilisateur sous irradiation lumineuse.⁴¹

Plusieurs soins oraux impliquant l'utilisation de photosensibilisateurs sont à l'étude. Les inflammations du périodonte dues à différentes espèces de bactéries, telles que *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* ou *Porphyromonas gingivalis*, sont extrêmement répandues, en particulier chez les personnes âgées. Ces inflammations peuvent être efficacement traitées à l'aide de bleu de méthylène sous irradiation à 660 nm.^{42,43} La candidose buccale, causée par une levure commensale (*Candida albicans*) chez les patients immunodéprimés, a aussi été traitée avec succès par aPDT à l'aide de bleu de méthylène.⁴⁴ L'aPDT s'est par ailleurs montrée efficace dans la désinfection de plaies, par exemple la désinfection de brûlures,⁴⁵ ou le traitement de certains ulcères cutanés.⁴⁶

I.1.3.3. Désinfections de surfaces

Certaines surfaces requièrent une hygiène rigoureuse, avec une contamination microbienne minimale, afin de prévenir toute infection bactérienne ou fongique. C'est le cas notamment du matériel médical ou des emballages alimentaires. Les principales méthodes de désinfection sont l'irradiation UV, le traitement thermique et le lavage chimique. Mais pour certains produits, ces options peuvent être délicates à mettre en place ou peuvent être complétées par d'autres méthodes. Les mécanismes de photosensibilisation peuvent ainsi être exploités pour la désinfection de surfaces. Lorsqu'un photosensibilisateur est incorporé à un matériau, celui-ci peut alors devenir « auto-stérilisant », c'est-à-dire que l'action de la lumière suffit à activer la désinfection de la surface.⁴⁷ Cette propriété est particulièrement recherchée dans le domaine hospitalier, où il est difficile de stériliser l'ensemble des installations en contact avec les patients, ou dans le domaine de l'agroalimentaire, où la persistance de l'innocuité des emballages dans le temps n'est pas toujours assurée. Enfin, l'utilisation de PS est à l'étude comme alternative aux traitements chimiques et physiques conventionnels pour la conservation et l'innocuité des fruits et légumes sensibles aux attaques fongiques et bactériennes.⁴⁸ L'utilisation de chlorophylline a ainsi montré que des fruits comme la fraise peuvent être débarrassés de la *Lysteria* sans aucun impact apparent sur la saveur des fruits.⁴⁹

I.1.3.4. Phototraitement des eaux

Afin de compléter voire remplacer les techniques conventionnelles de traitement des eaux, comme l'ozonolyse ou la chloration pour la désinfection des eaux potables, ou les procédés oxydants pour la purification des eaux usées, plusieurs photosensibilisateurs ont été utilisés pour leurs propriétés photooxydantes, principalement les oxydes métalliques (TiO₂, ZnO, etc.). Ces oxydes sont disponibles en grande quantité, sont insolubles dans l'eau, et ont montré des activités particulièrement intéressantes sur des bactéries ou des polluants organiques. Cependant, leurs capacités de photocatalyse restent médiocres, et leur absorbance est restreinte à la région UV. C'est pourquoi des photosensibilisateurs organiques, à l'absorbance modulable et au rendement en oxygène singulet très supérieur sont à l'étude pour remplacer ces oxydes métalliques. Ces photosensibilisateurs, essentiellement de la famille des PS tétrapyrroliques, ont été testés pour la photodégradation de nombreux polluants, comme les sulfites, sous-produits de nombreuses industries (pétrochimie, raffineries, tannage du cuir, etc.),⁵⁰ ou les phénols issus des papeteries ou des usines de pigments, tous deux aujourd'hui utilisés comme composés témoins pour l'étude de la capacité de photodégradation des PS.⁵¹ Afin de limiter leur agrégation ou leur relargage dans l'environnement, les PS sont souvent fixés sur un support. La nature du support et la méthode de greffage sont extrêmement variées, et peuvent permettre d'obtenir des matériaux photosensibilisateurs particulièrement performants pour la photodégradation de produits pharmaceutiques, d'hydrocarbures, etc.⁵²

I.2. La Phénalénone

I.2.1. Structure, propriétés

La 1*H*-phénalén-1-one ou phénalénone (PN) est une molécule aromatique polycyclique possédant un noyau naphthalène à 10 électrons π , un alcène et une cétone, tous conjugués. Basée sur la structure du 1*H*-phénalène, ses carbones sont numérotés de la même façon que ce dernier (**Figure 12**).

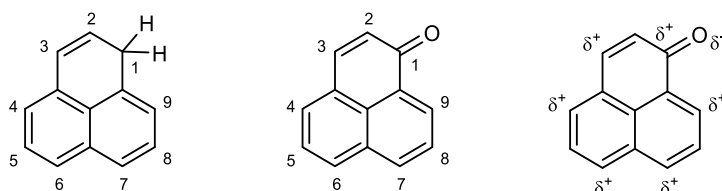


Figure 12. Numérotation des positions du phénalène (gauche) et de la PN (milieu) et répartition des charges partielles (droite)

La cétone exerce un effet mésomère attracteur qui appauvrit les positions 3, 4, 6, 7 et 9 en électrons. Ainsi, les positions 2, 5 et 8 sont les plus à même à réagir dans les réactions de substitution électrophile. De plus, la position 2 ne faisant pas partie de l'aromaticité, celle-ci est en général la plus propice à réagir, son carbocation intermédiaire, analogue à un intermédiaire de Wheland, étant stabilisé par la partie aromatique intacte.

La phénalénone possède une certaine basicité ($pK_a = -3,9$),⁵³ la cétone pouvant assez facilement être protonée grâce à la présence de la conjugaison qui stabilise le cation formé. Cette basicité conduit à une bonne solubilité de la phénalénone dans les acides. Par ailleurs, elle est aussi soluble dans la majorité des solvants,⁵⁴ mais sa solubilité dans l'eau est très limitée.

L'intérêt principal de la phénalénone vient de son rendement en oxygène singulet très élevé, proche de 1 dans la plupart des solvants testés, grâce à ses propriétés de photosensibilisateur de type II quasi-idéal.³² Cependant, son activité dans l'eau a récemment été remise en cause, et il semblerait que la phénalénone y agisse à la fois selon les mécanismes de type I et II.⁵⁵

La limite fréquemment avancée de ce composé est son absorbance. La majorité du spectre d'absorbance de la phénalénone se trouve en effet dans l'UV (< 400 nm) et le bleu (400-450 nm), ce qui limite très fortement les possibilités d'utilisation dans le domaine médical du fait de la faible pénétration de ces rayonnements dans les tissus (**Figure 13**).

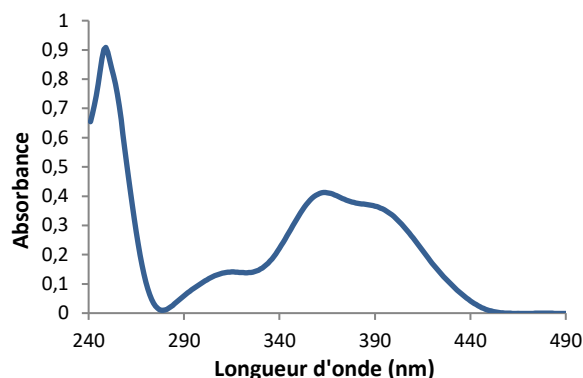


Figure 13. Spectre UV-visible de la phénalénone

La cétone et l'alcène sont relativement sensibles aux réactions d'oxydo-réduction. En présence de chromite de cuivre,^{56,57} de DIBAL-H ou de 9-BBN,⁵⁸ la PN est réduite majoritairement en 1*H*-phénalène. L'action de l'aluminohydru de lithium (LiAlH₄) conduit à un mélange de 1*H*-phénalène et de 2,3-dihydro-1*H*-phénalén-1-one,⁵⁹ tandis que l'action conjuguée de LiAlH₄ et d'AlCl₃, formant AlH₃ *in situ*, génère du 2,3-dihydro-1*H*-phenalen-1-ol et du 1*H*-phenalen-9-ol.⁵⁷ Le TMSD réduit spécifiquement l'alcène pour former la 2,3-dihydro-1*H*-phénalén-1-one.⁵⁸ En revanche, l'hydru de sodium semble ne pas impacter l'énone.⁶⁰ La phénalénone est par ailleurs sensible aux oxydants forts tels que le dichromate de sodium, l'acide chromique ou le permanganate de potassium qui la réduisent en anhydu naphtalique.^{61,62}

I.2.2. Historique et occurrences

La chimie de la phénalénone est étroitement liée au développement des colorants pendant la première moitié du XX^{ème} siècle, essentiellement en Allemagne où les entreprises BASF et plus tard IG Farben ont déposé un nombre significatif de brevet en lien avec la PN. La toute première mention de la phénalénone remonte à 1887 par Bamberger et Philip,⁶³ qui, après oxydation du pyrène pour aboutir à l'acide 1-oxo-1*H*-phenalene-6,7-dicarboxylique, ont observé la décarboxylation de ce diacide pour aboutir à un nouveau composé (**Figure 14**).

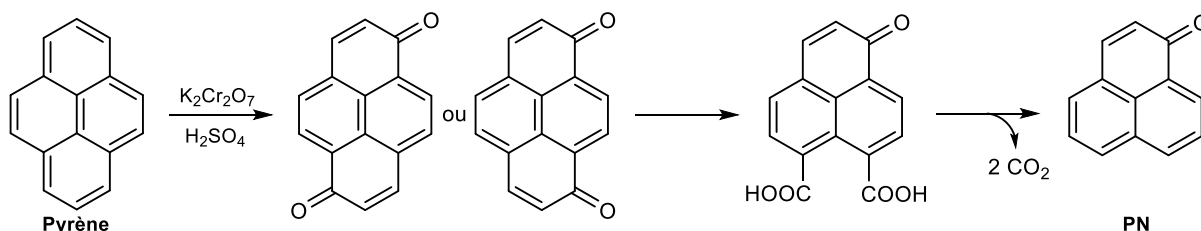


Figure 14. Première synthèse de la phénalénone par oxydation du pyrène

La cétone obtenue, nommé « Pyrenketon » (*cétone issue du pyrène*), sera oubliée pendant plus de 20 ans jusqu'à ce que les entreprises BASF, un des plus grands fabricants de colorants de l'époque, développe la première synthèse contrôlée de la PN. Basée sur la synthèse de la

benzanthrone par la réaction de Skraup,⁶⁴ l'antranol de départ est ici remplacé par le naphthol pour aboutir à la « Naphthindenon ». ⁶⁵ Cette terminologie a régulièrement évolué, passant par « *peri*-Naphthindone »⁶⁶ pour aboutir en 1938 à « perinaphthenone », ⁵⁶ terme encore parfois usité aujourd'hui. Si le terme de « phenalone-9 » était déjà apparu dans la littérature,^{67,68} c'est en 1963 que le nom de « phenalen-1-one » est pour la première fois évoqué.⁶⁹ Malgré la persistance de l'appellation « perinaphthenone », l'UICPA se basera sur l'hydrocarbure parent, le 1*H*-phénalène, et choisira logiquement « 1*H*-phenalen-1-one » comme nom systématique.⁷⁰

Si l'industrie des colorants a permis de synthétiser la phénalénone et de nombreux dérivés, la nature produit aussi un nombre important de dérivés de phénalénone. En 1859, Charles Darwin rapportait dans son ouvrage « *L'Origine des espèces* » le cas d'éleveurs de Virginie (Etats-Unis) qui ne possédaient que des cochons noirs. Les cochons se nourrissaient en effet des racines de plantes du genre *Lachnanthes* qui coloraient leur peau et leurs os en rose, ce qui engendrait une forte mortalité chez les populations de cochons blancs.⁷¹ Seuls les cochons à la robe noire survivaient. Un siècle plus tard, cette famille de plante s'est avérée être riche en dérivés de phénalénone, dont la lachnanthocarpone (**Figure 15**).⁷² Il semblerait que ce soit là un des tous premiers exemples rapportés de l'effet photosensibilisateur d'une phénalénone naturelle sur des êtres vivants, la robe noire absorbant les rayons lumineux et empêchant l'action néfaste du colorant, mais Darwin n'avait alors pas fait le lien entre la plante, la lumière et la mortalité des animaux.

C'est donc sans surprise que le premier dérivé de phénalénone a été découvert dans une plante du genre *Haemodorum* appartenant à la famille des Hémodoracées, qui comprend aussi le genre *Lachnanthes*.^{73,74} Quasi-simultanément et indépendamment, des phénalénones naturelles telles que l'atrovénétine (**Figure 15**) ont été trouvées dans des champignons du genre *Penicillium* par le futur prix Nobel Derek H. R. Barton.⁷⁵

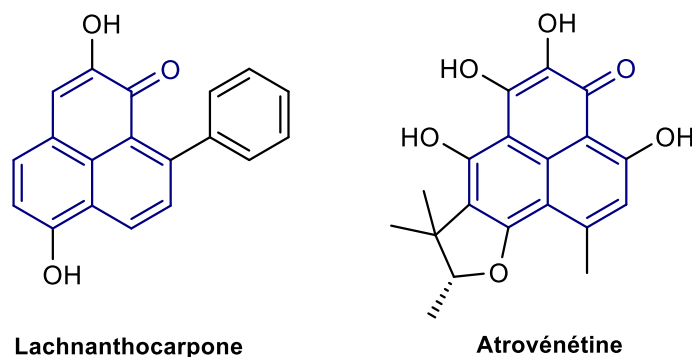


Figure 15. Exemples de phénalénones naturelles

La biosynthèse de ces phénalénones naturelles est différente selon le règne. Chez les plantes, elle est réalisée par la voie des phénylpropanoïdes selon le même mécanisme de

biosynthèse que celle de la curcumine par couplage de deux unités d'acide cinnamique (ou tout autre analogue hydroxylé) avec une unité de malonyl-CoA, puis cyclisation du curcuminoïde formé (**Figure 16**).^{76,77} Cette voie permet d'expliquer que la plupart des phénalénones végétales possèdent un benzyle et un hydroxyle comme substituants.

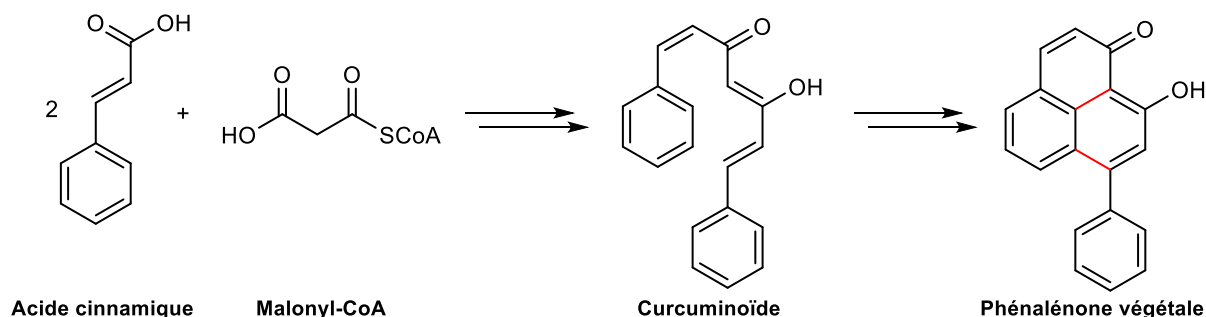


Figure 16. Schéma simplifié de la biosynthèse des phénalénones végétales

Les champignons, au contraire, utilisent la voie des acétates, la même voie permettant de produire les acides gras. Pour cela, 7 unités d'acétyl-CoA sont associées pour obtenir un intermédiaire possédant 14 carbones. Après une série de réactions enzymatiques, les dérivés obtenus sont constitués d'un noyau phénalénone substitué par un groupement méthyle (**Figure 17**).^{78,79}

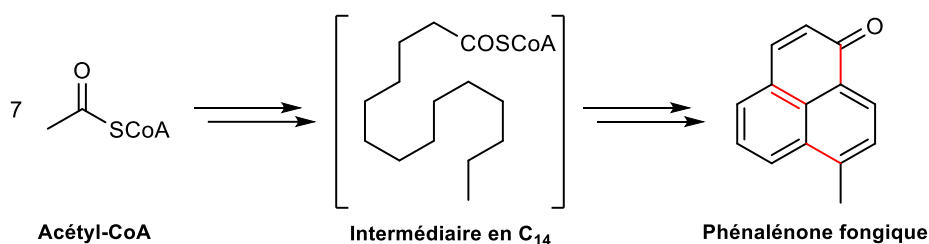


Figure 17. Schéma simplifié de la biosynthèse des phénalénones fongiques

Comme beaucoup d'autres métabolites secondaires, le rôle de ces phénalénones naturelles est de protéger les organismes d'agressions extérieures, telles que les infections bactériennes ou fongiques, mais aussi prévenir leur consommation par les animaux. Leur mécanisme d'action a longtemps été considéré comme étant uniquement de la chimiotoxicité. L'étude de la lachnanthocarpone a permis de comprendre que certaines phénalénones naturelles pouvaient jouer le rôle de photosensibilisateur,⁸⁰ 20 ans avant la première étude sur la PN libre.⁸¹

Les recherches sur le bananier (*Musa acuminata*), dont la culture est essentielle pour de nombreux pays, ont montré l'existence de certaines phénalénones produites et accumulées uniquement en réponse à un stress. Ce sont des phytoalexines, par opposition aux phytoanticipine qui sont des composés produits en prévention d'une agression. Ces phytoalexines sont par exemple retrouvées sur les plants infectés par *Fusarium oxysporum*,

champignon responsable de la maladie du Panama qui ravage depuis plusieurs années les plantations de bananier.^{82,83} Les variétés capables de produire rapidement et en grande quantité ces phytoalexines se sont montrées bien plus résistantes aux infections fongiques, et la présence de lumière accroît encore d'avantage cette activité antifongique.⁸⁴ Les phénalénones naturelles ont ainsi principalement une action chimiotoxique, mais peuvent occasionnellement présenter une action phototoxique.

La phénalénone a été retrouvée ponctuellement comme produit de combustion,⁸⁵ mais aussi comme polluant atmosphérique⁸⁶ potentiellement cancérigène⁸⁷ rappelant qu'il s'agit d'un hydrocarbure aromatique polycyclique oxydé (oxy-HAP) à manipuler avec la plus grande précaution.

I.2.3. Voies de synthèse

La phénalénone est généralement synthétisée à partir d'un naphthalène fonctionnalisé, généralement bon marché (**Figure 18**).

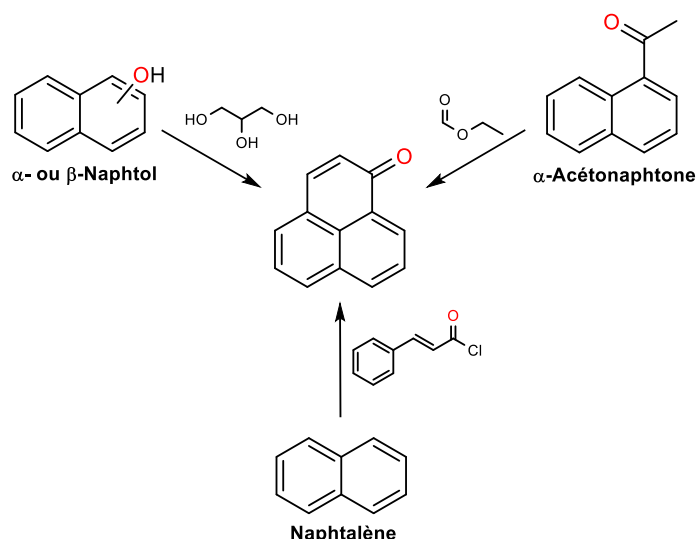


Figure 18. Différentes voies de synthèse de la PN à partir de naphthalène portant ou non un substituant

Le naphtol, en présence de glycérol et d'acide sulfurique, réagit dans une réaction de condensation aldolique.⁶⁵ Cette réaction a été plusieurs fois améliorée, d'abord par ajout d'un oxydant⁵⁶ puis plus tard par ajout de bisulfite de sodium⁸⁸ ou par activation micro-onde.⁸⁹

L'α-acétonaphtone peut réagir avec le formiate d'éthyle en présence de sodium métallique dans une condensation de Claisen croisée. L'intermédiaire formé est alors cyclisé en milieu acide pour former la phénalénone.^{90,91} Le recours à l'hydrure de sodium⁹² et à des réactifs de qualité⁹³ ont permis de largement améliorer la réaction, la rendant plus sécurisée et efficace.

Le benzaldéhyde ou l'acide cinnamique sous forme de chlorure d'acide peuvent être couplés au naphthalène dans une réaction de Friedel-Crafts en présence de chlorure d'aluminium.^{94,95}

L'intermédiaire formé subit alors une nouvelle réaction de Friedel-Crafts, cette fois-ci intramoléculaire, pour aboutir à la phénalénone.

D'autres réactions ont permis d'obtenir la phénalénone, telles que l'oxydation chimique⁵⁹ ou la photooxydation⁹² du phénalène, ou la réduction de la 3-hydroxyphénalénone,⁹⁶ mais ces réactions sont beaucoup moins décrites du fait de mauvais rendements ou d'un nombre trop important d'étapes.

I.2.4. Fonctionnalisation

I.2.4.1. Les halogénophénalénones

En vue de développer de nouveaux colorants, les entreprises BASF ont exploré les réactions d'halogénéation en réalisant la mono- ou polyhalogénéation de la PN en présence de dichlore ou de dibrome avec ou sans catalyseur. Simples, ces réactions de substitution électrophile aromatique favorisent la formation du dérivé substitué en position 2.^{61,97} Une autre voie étudiée a été d'utiliser un naphтол substitué par un halogène, assurant la régiosélectivité, mais les rendements de synthèse restent médiocres du fait de l'effet désactivant de l'halogène sur le +cycle aromatique.^{62,97} Une méthode plus propre d'halogénéation par substitution électrophile est la bromation sélective de la position 2 en présence de N-bromosuccinimide sur alumine activée, assurant de bons rendements.⁹⁸

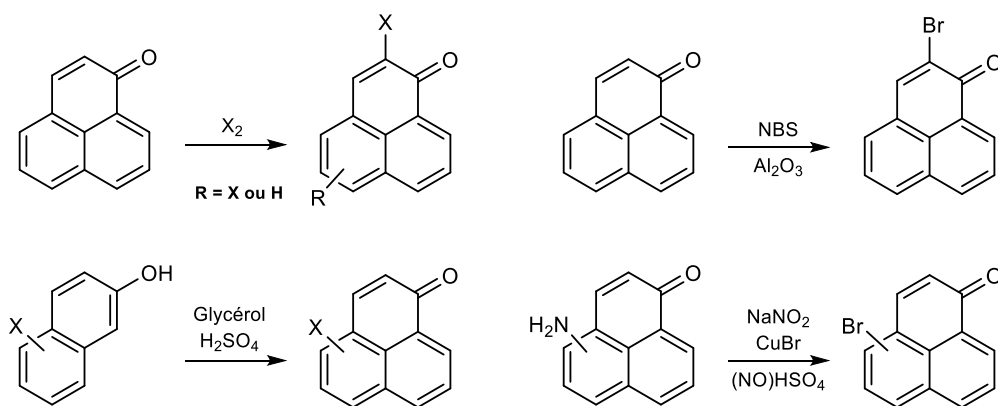


Figure 19. Exemples de synthèse d'halogénophénalénones

Cependant, ces méthodes de substitution électrophile ne permettent pas l'halogénéation des positions les plus appauvries en électrons. Pour pallier ce problème, les sels de diazonium produits à partir d'aminophénalénones⁶² ou un triflate obtenu à partir d'un hydroxyphénalénone⁹³ ont été utilisés pour halogéner les positions inaccessibles aux substitutions électrophiles (**Figure 19**). L'halogénéation est ainsi l'une des rares fonctionnalisations ayant été réalisée sur toutes les positions de la phénalénone, avec le chlore et le brome. L'iodation est beaucoup plus rare, mais a été réalisée en position 2⁹⁹ et en position 9.⁹³

I.2.4.2. Les hydroxyphénalénones et dérivés

L'hydroxylation de la PN est une des fonctionnalisations les plus couramment décrites dans la littérature. En effet, la plupart des phénalénones naturelles contiennent une ou plusieurs fonctions hydroxyles, et la synthèse de ces composés naturels a été et reste un défi que les chimistes se sont appliqués à relever.

L'hydroxylation des positions 2 et 9 sont les plus décrites dans la littérature. La substitution de la position 2 est réalisée par époxydation de Yang-Finnegan de la fonction alcène¹⁰⁰ suivie par l'ouverture du cycle en milieu acide.¹⁰¹ Lorsque le 2-méthoxynaphtalène est utilisé comme réactif de départ de la synthèse de la PN par réaction de Friedel-Crafts, le dérivé hydroxylé en position 9 est obtenu avec un excellent rendement, du fait de l'effet activant de l'éther sur le cycle aromatique (**Figure 20**).^{102,103}

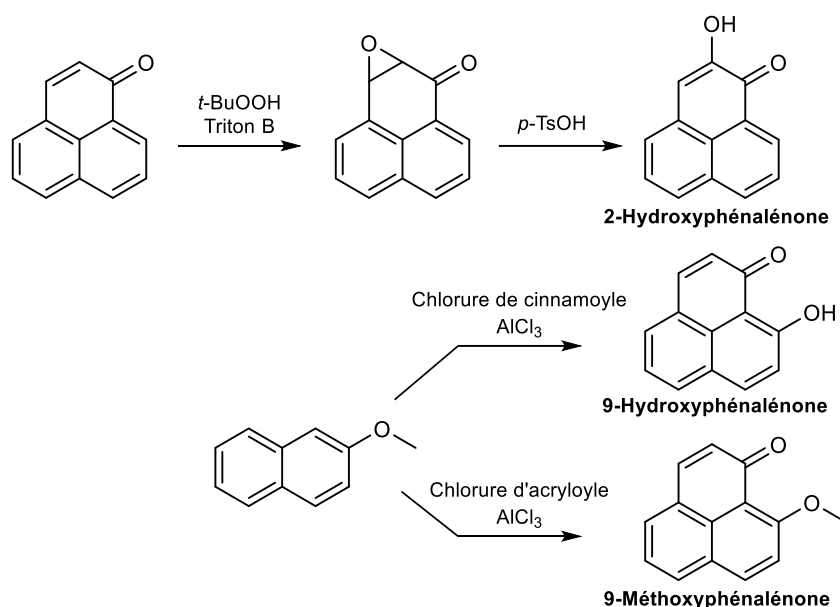


Figure 20. Synthèse des 2- et 9-hydroxyphénalénones et de la 9-méthoxyphénalénone

La fonction hydroxyle est couramment méthylée ou éthylée par les agents alkylants conventionnels, mais une méthoxyphénalénone peut aussi être obtenue à partir du 2-méthoxynaphtalène en remplaçant le chlorure de cinnamoyl par le chlorure d'acryloyl.¹⁰⁴ Bien que le rendement soit moins important qu'avec le chlorure de cinnamoyl (40% contre 86%), cette méthode permet de ne pas déprotéger l'éther méthylique du réactif de départ.

Outre les fonctions éthers, l'hydroxyle a été converti en ester¹⁰⁵ ou en carbamate.¹⁰⁶ L'hydroxyle en position 9 peut aussi être activé sous forme de tosylé^{96,107} ou de mésyle^{104,108} pour réaliser des substitutions nucléophiles sur le cycle aromatique.

I.2.4.3. Les arylphénalénones

Comme pour l'hydroxylation, la synthèse de phénalénones naturelles, en particulier celles d'origine végétale, a permis de développer les réactions d'arylation sur la PN. Et comme pour

les halogènes, l'ensemble des positions ont été substituées par au moins un cycle benzénique.⁸⁹

La réaction la plus rencontrée reste néanmoins l'addition de Mickael en présence d'un réactif de Grignard suivie d'une oxydation pour rétablir l'aromaticité (**Figure 21**).

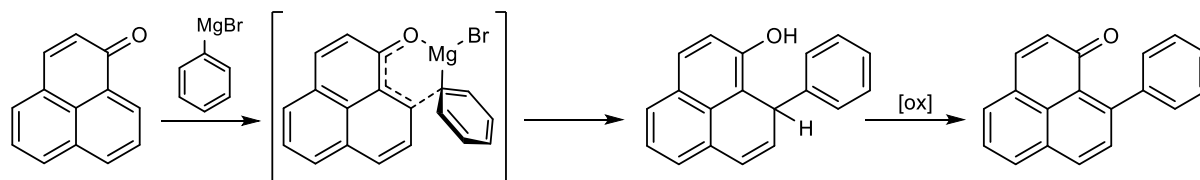


Figure 21. Réaction de Grignard sur la PN

Cette réaction est régiosélective, ne touchant que la position 9 de la PN. En effet, la cétone forme un intermédiaire à six centres avec l'organomagnésien, ce qui stabilise considérablement l'ensemble et oriente la réaction vers une addition de Mickael. Grâce à cette méthode, des benzyles substitués par des éthers,¹⁰⁹ des hydroxyles,¹¹⁰ des halogènes¹¹¹ ou des sulfures¹¹² ont pu être ajoutés à la phénalénone. Le type de cycle aromatique a aussi pu être largement modulé, avec des naphthalényles,⁹³ un thiophényle¹¹³ ou un pyridyle.¹¹³ Enfin, une 5-bromophénalénone a été utilisée dans une réaction de Suzuki pour ajouter un grand nombre de groupement aromatiques, dont une isoquinoline ou un pyrazole.¹¹⁴

1.2.4.4. Les acylphénalénones et dérivés

Bien qu'il existe des exemples d'acylphénalénones et de cyanophénalénones, ces fonctionnalisations sont très peu évoquées dans la littérature. Outre le diacide formé lors de l'oxydation du pyrène (voir **1.2.2**), une phénalénone portant un acide carboxylique en position 2 a pu être obtenue par réaction avec un naphthol substitué.¹¹⁵ D'autre part, la PN étant assez peu sensible à l'acylation, les très rares exemples font état de rendements médiocres.¹¹⁶ Un réarrangement en milieu acide d'une dinaphtylcétone a néanmoins permis l'obtention d'une phénalénone portant une cétone avec un bon rendement.¹¹⁷ Une phénalénone portant un aldéhyde a aussi pu être produite dans une élégante réaction de Vilsmeier-Haack (**Figure 22**).¹¹⁸

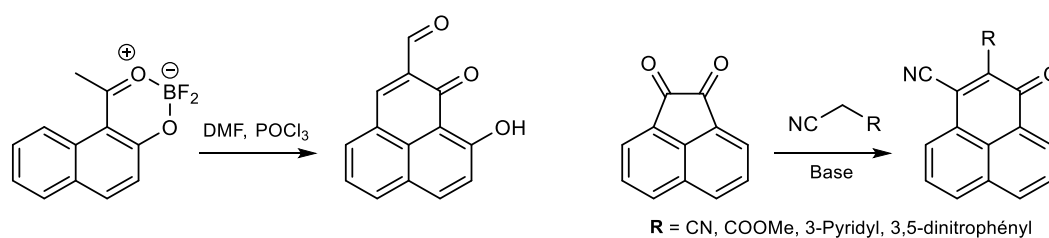


Figure 22. Exemples de phénalénones portant un carbonyle/un nitrile

Très récemment, plusieurs phénalénones portant un aldéhyde en position 8 ont pu être obtenues avec des rendements très intéressants par couplage d'un naphthaldéhyde hydroxylé avec des dérivés du cinnamaldéhyde.¹¹⁹ La réaction en milieu basique de l'acénaphthylène-1,2-dione avec le malononitrile, le cyanoacétate de méthyle ou d'autres nitriles portés par un méthylène très appauvri en électron a permis d'aboutir à des phénalénones portant en nitrile en position 3 (**Figure 22**). Outre la possibilité d'apporter un éventail relativement large de nouvelles fonctions en position 2 (dont un ester méthylique), cette fonctionnalisation permet aussi d'activer le cycle, qui devient alors sensible aux attaques nucléophiles de nombreux composés, tels que des amines ou des thiols.¹²⁰ Enfin, la phénalénone en présence de cyanure de sodium subit une inhabituelle réaction de substitution nucléophile en position 9 sans nécessité d'activation par un bon groupe partant.¹¹³

1.2.4.5. Les nitrophénalénones et les aminophénalénones

La nitration par l'acide nitrique dans l'acide sulfurique ou l'acide acétique peut être réalisée sur la PN. La substitution a lieu principalement sur la position 2,^{62,98} mais les isomères 5 et 6 peuvent aussi être obtenus, les quantités de chacun étant dépendantes des conditions opératoires.¹²¹ Ces nitrophénalénones sont d'excellents précurseurs pour la synthèse d'aminophénalénones par hydrogénation catalytique⁹⁸ ou par réduction monoélectronique.⁶² Pour apporter une fonction amine sur la phénalénone, la substitution nucléophile de fonctions préexistantes reste la méthode la plus courante. La substitution d'un brome situé en position 2 par une amine primaire ou secondaire conduit à la formation d'un ion aziridinium, qui peut alors s'ouvrir pour former la 2- ou la 3-aminophénalénone (**Figure 23**).^{122,123} Le rapport des deux isomères dépend aussi bien de la nature de l'amine que des conditions de réaction.¹⁰⁸

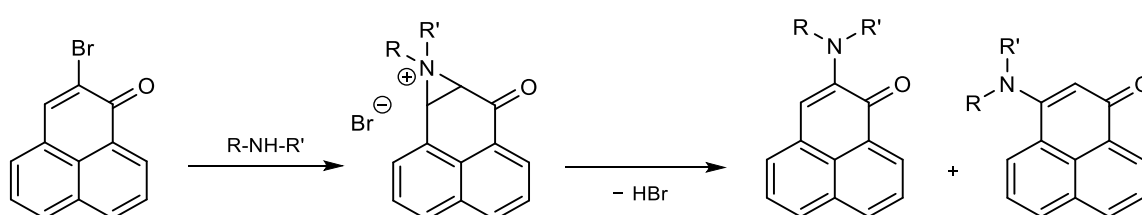


Figure 23. Amination de la PN par substitution d'un brome en position 2

Un hydroxyle activé par un triflate a permis d'ajouter facilement une longue série d'amines,¹⁰⁸ mais il est aussi possible de faire réagir un hydroxyle non-activé avec de l'ammoniac,⁶² de l'hydroxylamine¹²⁴ ou des amines.⁶² Il est même parfois possible de substituer une fonction éther par une amine pour aboutir à l'aminophénalénone correspondante.¹²⁵ Le réarrangement de Curtius à partir d'une phénalénone portant un acide carboxylique suivi d'une hydrolyse alcaline ou le réarrangement de Beckmann à partir d'une oxime peuvent aussi permettre d'aboutir à des dérivés aminés.⁶² Enfin, ces amines peuvent servir de réactif pour la formation

d'amides¹²⁶ ou de sulfonamides à partir des acides carboxyliques ou sulfoniques correspondants.^{126,127}

I.2.4.6. Les alkylphénalénones

Bien que les méthylphénalénones soient très répandues dans le règne fongique, ces dérivés ont été peu synthétisés. Des phénalénones alkylées ont été obtenues en remplaçant un des réactifs de la synthèse de la PN par leurs analogues alkylés,¹²⁸ en cyclisant un acide 3-(naphtalèn-1-yl)propionique substitué par une chaîne alkyle avec de l'acide phosphorique¹²⁹ ou en cyclisant un diacétylnaphtalène en milieu acide ou basique.¹³⁰ L'alkylation directe est plus délicate à réaliser. Par exemple, l'iodure de méthylmagnésium, à l'inverse des bromures d'arylmagnésium, s'additionne sur le carbonyle de la cétone et non sur la position 9. Des organomagnésiens avec des chaînes alkyles plus longues ou cycliques permettent d'obtenir des phénalénones alkylées en position 9, mais plusieurs sous-produits peuvent être formés, ce qui complique la purification.¹¹¹ Un ylure de sulfoxonium a aussi permis la méthylation de cette position avec semble-t-il la possibilité de former un cyclopropane sur l'alcène.¹³¹

A partir de carbanions dérivés de sulfures, des phénalénones reliées à des groupements sulfures par un pont méthylène ont pu être formées par un mécanisme d'addition-élimination.¹³² Récemment, un autre type de réaction a aussi permis d'aboutir à un dérivé de phénalénone portant une fonction séparée par un pont méthylène : la chlorométhylation de Blanc (**Figure 24**).¹³³

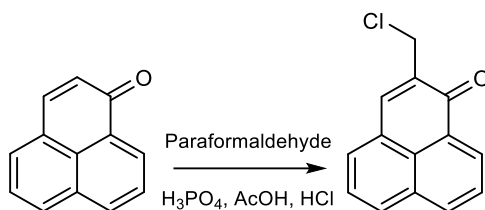


Figure 24. Chlorométhylation de la PN

Cette réaction de substitution électrophile fonctionnalise exclusivement la position 2 et offre surtout l'opportunité d'ajouter de nouvelles fonctions par substitution du chlore, tels que des amines^{133,134} ou des éthers.^{133,135} Grâce à la facilité d'étherification de la chlorométhylphénalénone, une librairie de phénalénones fonctionnalisées a très récemment été synthétisée, avec notamment des alcènes activés pour l'inclusion dans des polymères.¹³⁶

I.2.4.7. Les phénalénones soufrées et azoturées

De rares phénalénones sont substituées par une fonction soufrée. Par réaction dans de l'acide sulfurique, la phénalénone a été convertie en son sulfonate en position 2, ce qui permet de solubiliser la phénalénone dans l'eau.¹³⁷ Cependant, la même expérience réalisée ultérieurement a conduit à l'isomère 5, potentiellement dû à la sensibilité importante de la réaction aux conditions expérimentales, ce qui avait déjà été observé pour la nitration. Lorsque le bisulfite de sodium est utilisé, la réaction a lieu sur l'alcène en position 3 avec perte de la conjugaison. La 2,3-dihydro-1*H*-phénalén-1-one 3-sulfonate de sodium formée, stabilisée sous forme de sel d'aniline, est très soluble dans l'eau et peut facilement être reconvertie en phénalénone en milieu acide (**Figure 25**).¹¹⁵

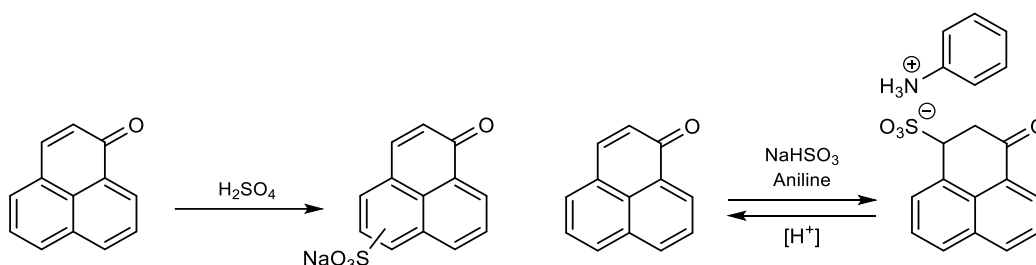
















Figure 25. Différentes sulfonations de la phénalénone

D'autres groupements peuvent être insérés par substitution nucléophile. Ainsi, à partir d'une phénalénone portant une amine tertiaire, un thiol a pu être incorporé en position 9,¹²⁵ et un azoture a pu être obtenu par substitution d'un groupement tosyloxy en position 3¹⁰⁷ ou d'un chlore en position 3.⁹⁹ En revanche, cette même réaction sur la position 9 n'a pas permis d'obtenir une 9-azoturophénalénone stable, l'azoture se cyclisant avec la cétone pour former un isoxazole.⁹³

I.2.4.8. Bilan des fonctionnalisations

Les principales fonctionnalisations réalisées sur la PN sont récapitulées dans le **Tableau 1**. Cette liste comporte des publications clés concernant les fonctions étudiées, avec ou sans fonctionnalisation secondaire. En revanche, pour toute position sans référence (grisée), aucune littérature n'a pu être trouvée.

Tableau 1. Résumé des références de synthèse de chaque fonction pour chaque position. R = Alkyl, R₁ et R₂ = Alkyl ou H

	2	3	4	5	6	7	8	9
	61,62,98, 115,138,97, 139,104,108 ,99	99,140	62,140	62,110	61,97,140	61,62,140	61,110	93,141
	77,95,101, 104,109,111 ,115,117, 138, 142-145	60,89,146	98,117,142, 143,145,147		60,77,142, 147,148	147		62,93,94, 102,103,117 ,118,146, 149
	142,143,150	60,98,136	108,117,142 ,143,145, 147,151	101,147	60,77,101, 128,142	128		90,102,104, 117,125
	89,104,140, 146,152,153	89,94,109, 154	89,109,144	89,110,114, 140	89	89	89,104,110	77,89,93- 95,101,109- 113,143,145 ,147,150, 155
	99,118						119	
	99,115-117							
	63,115,120	156				147		
	120	120						113
	62,98,99, 121,138,157			62,121,157	62,121			
	61,62,97- 99,108,122- 124,138	62,108	62,108	62	62,120,158	62		62,93,108, 125,159
	90,95,99, 103,133,135 ,136,146, 160-162	128,130		103	90,163	90,163		111,129,131 ,132
					120			125
	137			164				
	99	107,116						
	2	3	4	5	6	7	8	9

I.2.5. Rendements en oxygène singulet des dérivés de phénalénone

Les fonctions greffées sur la phénalénone peuvent avoir une influence sur le rendement en oxygène singulet (**Tableau 2**). De manière générale, les fonctions exerçant un effet mésomère donneur, telles que les hydroxyles ou les éthers, perturbent le rendement en oxygène singulet de manière très variable en fonction de la position du substituant et du solvant.⁶⁰ Le rendement peut d'ailleurs varier d'un facteur 10 entre un solvant polaire et un solvant apolaire, comme c'est le cas pour la 6-hydroxyphénalénone. L'extension de la conjugaison influe aussi considérablement sur l'efficacité du photosensibilisateur. Si la 3-(p-méthoxyphényl)phénalénone présente un rendement en oxygène singulet proche de l'unité, l'ensemble des autres phénylphénalénone voient ce rendement chuter plus ou moins lourdement.¹⁶⁵ Les 9-phénylphénalénone, en particulier, ont un rendement très faible, généralement inférieur à 0,1. Une telle chute est en partie expliquée par la propension de ces dérivés à se cycliser sous l'action de la lumière comme indiqué sur la **Figure 26**.¹⁶⁶ Le fait de perdre la fonction cétone conduit à annihiler la production d'oxygène singulet. Ceci explique pourquoi la 9-(o-nitrophényl)phénalénone est moins impactée que les autres 9-phénylphénalénone, le groupement nitro protégeant partiellement de la cyclisation.¹⁶⁷

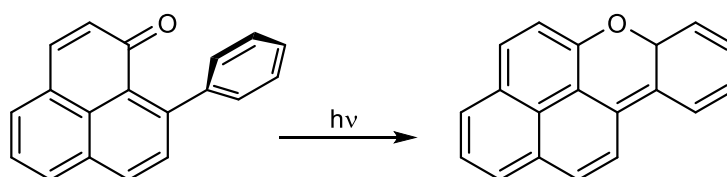
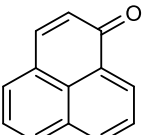
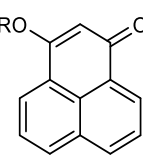
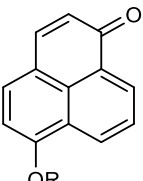
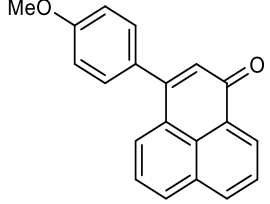
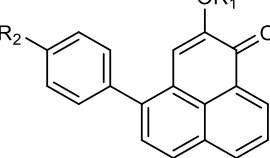
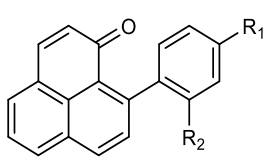
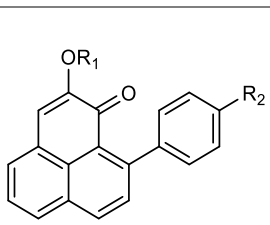
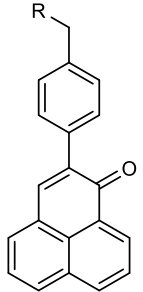
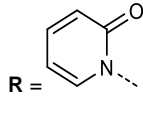
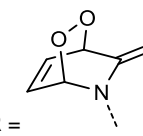


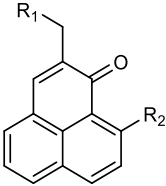
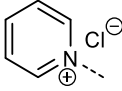
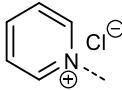
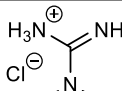
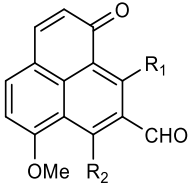
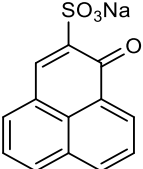
Figure 26. Photocyclisation des 9-phénylphénalénone

A l'inverse, la présence de fonctions exerçant un effet mésomère attracteur telle qu'un sulfonate ne semble pas perturber le rendement en oxygène singulet.¹³⁷ De même, lorsqu'une fonction est séparée de la conjugaison par un pont méthylène, le rendement en oxygène singulet est conservé. Des éthers¹³⁵ ou des amines^{95,133,160} ont ainsi pu être greffées sans baisse significative de la production d'oxygène singulet.

Si le rendement en oxygène singulet doit être conservé, il apparaît donc préférable de fonctionnaliser la phénalénone avec un groupement mésomère attracteur ou avec un pont alkyle.

Tableau 2. Récapitulatif des rendements en oxygène singlet retrouvés dans la littérature, déterminé par phosphorescence de l'oxygène singlet à 1270 nm

Dérivé de PN	Substituants	Solvant	Rendement	Réf.
	-	Acétonitrile	1.00	32
		Benzène	0.98	
	R = H	Acétonitrile	0.833	60
		Benzène	0.332	
	R = CH ₃	Acétonitrile	0.519	
		Benzène	0.735	
	R = H	Acétonitrile	0.657	60
		Benzène	0.070	
	R = CH ₃	Acétonitrile	0.617	
	-	Benzène	0.94	
	R ₁ = CH ₃ R ₂ = H	Benzène	0.72	165
	R ₁ = H R ₂ = CH ₃	Benzène	0.12	
	R ₁ = H R ₂ = H	Benzène	0.08	167
	R ₁ = OCH ₃ R ₂ = H	Benzène	0.01	
	R ₁ = H R ₂ = NO ₂	Benzène	0.51	
	R ₁ = H R ₂ = CF ₃	Acétonitrile	0.12*	
	R ₁ = H R ₂ = H	Benzène	0.03	165
	R ₁ = H R ₂ = OH	Benzène	0.01	
	R ₁ = H R ₂ = OCH ₃	Benzène	0.002	
	R ₁ = CH ₃ R ₂ = H	Benzène	0.08	
	R ₁ = H R ₂ = CF ₃	Acétonitrile	0.02	
		Acétonitrile	0.64*	168
		Eau	0.71*	
		Acétonitrile	0.12*	
Eau		0.16*		

	$R_1 = \text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ $R_2 = \text{H}$	Eau	0.89	160
	$R_1 = \text{NHCH}_3 \cdot \text{HCl}$ $R_2 = \text{H}$	Eau	0.98	
	$R_1 = \text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$ $R_2 = \text{H}$	Eau	1.03	
	$R_1 =$  $R_2 = \text{H}$	Eau	1.02	133
	$R_1 =$  $R_2 = p\text{-(CF}_3\text{)Ph}$	Acétonitrile	0.18*	95
		Eau	0.038*	
	$R_1 =$  $R_2 = \text{H}$	Eau	0.86	160
	$R_1 = \text{O}(\text{CH}_2)_3\text{PPh}_3\text{Br}$ $R_2 = \text{H}$	PBS	0.73	135
	$R_1 = \text{H}$ $R_2 = \text{Ph}$	Toluène	1.17	119
		Acétonitrile	0.72	
		Méthanol	0.38	
	$R_1 = \text{Ph}$ $R_2 = \text{H}$	Toluène	0.21	
		Acétonitrile	0.22	
		Méthanol	0.22	
	-	D ₂ O	1.03	137

* Déterminé par suivi de photodégradation d'un composé organique

I.2.6. Principales utilisations de la PN et de ses dérivés

La PN est principalement connue pour son rendement proche de 1 dans la plupart des solvants. C'est pourquoi il est couramment utilisé comme référence pour déterminer le rendement quantique en oxygène singulet des nouveaux photosensibilisateurs.³² N'étant que trop peu soluble dans l'eau, c'est son dérivé sulfonaté qui est parfois utilisé pour l'étude des photosensibilisateurs hydrosolubles.¹³⁷ Outre ce rôle de référence, la PN trouve aussi de nombreuses applications, notamment en biologie ou en électronique. La mutagénicité de la PN ayant été à plusieurs reprises démontré,^{87,169-171} elle est plutôt utilisée substituée, en particulier dans le domaine de la biologie.

I.2.6.1. Applications biologiques

- Antibactérien

L'utilisation la plus courante dans le milieu thérapeutique exploite le potentiel photoantibactérien de la PN. Si une activité antibiotique avait déjà été démontrée pour

l'atrovénétine,¹⁷² c'est avec la lachnanthocarphone, une autre phénalénone naturelle, qu'a été mis en évidence pour la première fois l'effet photosensibilisateur d'un dérivé de phénalénone sur *S. epidermidis*.⁸⁰ Récemment, une série de phénalénones portant des groupements cationiques ont été développés, comme le SAPYR, une phénalénone portant un groupement pyridinium,¹³³ ou la PNPPH₃⁺, portant un groupement triphénylphosphonium (**Figure 27**).¹³⁵

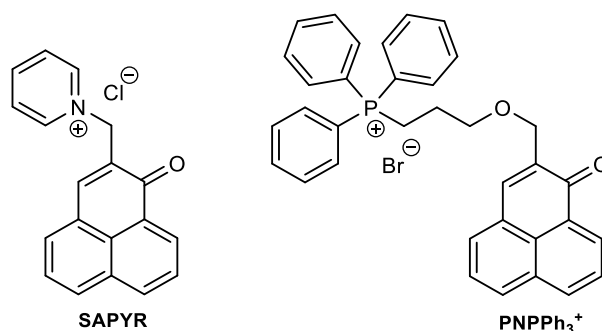


Figure 27. Exemples de PN antibactériennes

Ces dérivés ont montré une activité intéressante contre les bactéries à Gram positif (*S. aureus*, *E. faecalis*, *S. mutans*, *A. naeslundii*, etc.) et Gram négatif (*E. coli*, *F. nucleatum*, *P. gingivalis*),^{133,134,160}. De plus SAPYR présente une activité notable contre les biofilms, ce qui offre une possibilité de traitement alternatif dans certaines affections parodontiques¹⁷³ ou pour désinfecter la peau de certaines bactéries résistantes.¹⁷⁴

- Antifongique

Les phénylphénalénones jouant le rôle de phytoalexines chez certaines espèces telles que le bananier ont montré d'intéressantes propriétés antifongiques contre *Colletotrichum musae* ou *Mycosphaerella fijiensis*, et la position des substituants, en particulier les hydroxyles, semble jouer un rôle prépondérant sur l'activité de ces phénalénones naturelles.^{175,176} Cette importance a été confirmée par l'activité accrue des hydroxyphénalénones par rapport aux phénylphénalénones.¹⁷⁷ Basé sur ces observations, une nouvelle phénalénone synthétique, la 4-méthoxy-2-nitro-1*H*-phénalén-1-one, a pu être développée (**Figure 28**).⁹⁸

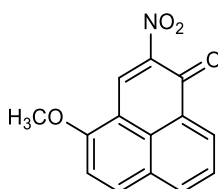


Figure 28. Exemple de PN antifongique

Cette nitrophénalénone exerce un effet photoantifongique très intéressant, avec une activité comparable au bénomyl, un fongicide commercial. Les recherches restent cependant très majoritairement cantonnées à la reproduction de phénalénones naturelles et à l'étude de leur efficacité sur les champignons responsables de maladies chez le bananier.

- Antiparasitaire

La majorité des recherches concernant l'effet antiparasitaire des dérivés de phénalénones n'explore pas leur action photosensible. Inspiré des travaux sur l'activité antifongique, plusieurs phénalénones naturelles actives sur des champignons ont été testées contre des parasites du genre *Leishmania*, responsables de la leishmaniose. Ces essais peuvent se justifier par l'activité reconnue de nombreux composés antifongiques sur ces parasites, comme par exemple l'amphotéricine B¹⁷⁸ ou la paromomycine.¹⁷⁹ Certaines phénalénones ont montré une activité notable contre ces parasites,^{113,180} et des résultats très prometteurs ont été obtenus avec des phénalénones portant des groupements amine, avec une efficacité supérieure au composé habituellement prescrit, la miltefosine, pour une cytotoxicité moindre (**Figure 29**),^{108,181} ainsi qu'une certaine efficacité sur *Acanthamoeba castellanii* Neff, un amibozaire modèle.¹⁸²

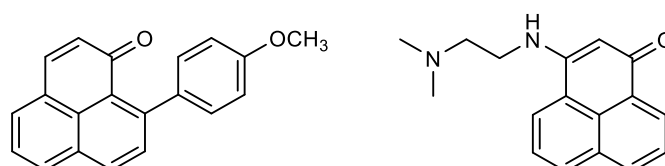


Figure 29. Exemples de PN antileishmaniennes

D'autres parasites de l'homme ont été étudiés, comme *Trypanosoma cruzi*, responsable de la maladie de Chagas, ou *Plasmodium falciparum*, le principal parasite causant le paludisme, sur lesquels plusieurs phénalénones ont présenté une activité significative quoique moins importante que les molécules de référence.^{113,183} Le parasite du bananier, *Radopholus similis*, présente une certaine sensibilité contre plusieurs phénylphénalénones, dont l'anigorufone. De nouveaux dérivés de phénalénone inspirés du SAPYR ont par ailleurs été développés pour lutter contre un autre nématode parasite des plantes, *Meloidogyne incognita*. L'effet photosensibilisateur de la phénalénone a pour la première fois été exploité, les composés étant peu actifs à l'obscurité mais actifs à la lumière.⁹⁵

- Insecticide

Étroitement liée à l'action antiparasitaire, l'effet insecticide de dérivés de phénalénone a été exploré. Des alkyl- et phénylphénalénones ont été testées sur *Aphis craccivora*, un puceron ravageur de légumineuses, et ces dernières ont montré une activité insecticide modérée.¹¹¹ Des tests ont aussi été réalisés sur des larves d'*Aedes albopictus*, ou moustique tigre, avec ou sans lumière. Si l'effet photosensibilisateur est très marqué, la fonctionnalisation n'a pas permis d'améliorer l'efficacité de la PN seule.⁹⁵

- Anticancéreux

Comme évoqué précédemment, la principale limite de la phénalénone est son absorbance dans le bleu. C'est pourquoi les recherches de phénalénones à effet anticancéreux sont principalement axées sur leur toxicité intrinsèque. Des phénalénones naturelles extraites d'une espèce rustique de bananier, *Musa itinerans*, ont présenté un effet limité contre des cellules épithéliales d'un carcinome alvéolaire, et aucune activité inhibitrice de la croissance de cellules leucémiques humaines.¹⁸⁴ De même, des phénalénones extraites d'un champignon marin, *Coniothyrium cereale*, n'ont pas montré d'activité significative contre une série de lignées cancéreuses. En revanche, une hydroxyphénalénone et une aminophénalénone synthétiques, complexées à du platine (**Figure 30**), ont montré une activité inhibitrice très intéressante sur la croissance de cellules de cancer du poumon, supérieure à l'oxaliplatine, un anticancéreux reconnu.¹⁸⁵

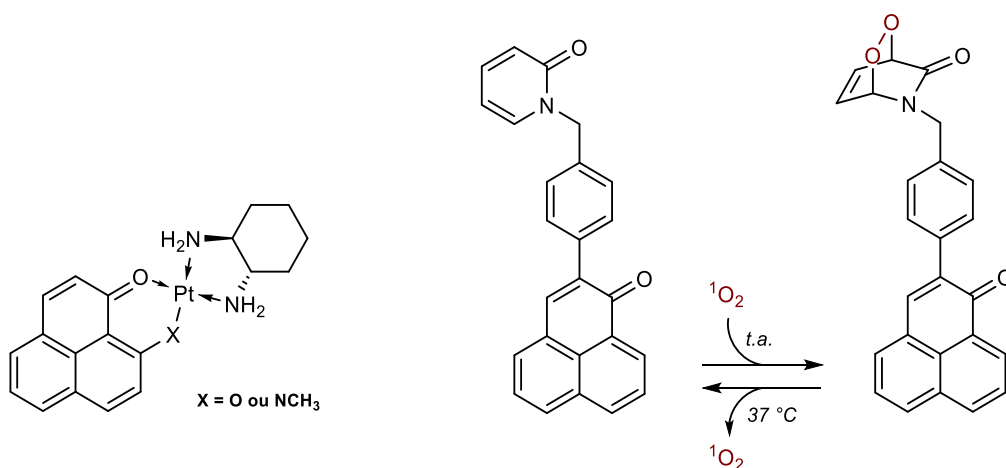


Figure 30. Exemples de PN anticancéreuses

Même si l'absorbance de la PN est très limitante, une étude de l'effet photosensibilisateur de la PN seule sur une lignée de cellules leucémiques a montré que les ROS produits conduisent à l'apoptose des cellules *in vitro*.¹⁸⁶ Ses propriétés photosensibilisatrices ont ainsi été exploitées de manière ingénieuse en la greffant à la pyridin-2-one, un groupement capable de stocker sous forme d'endopéroxyde l'oxygène singulet produit à température ambiante puis de le relarguer à l'obscurité à 37 °C (**Figure 30**). Ce composé, utilisé à très basse concentration avec des cycles lumières/obscurité, a montré une excellente activité phototoxique sur des cellules cancéreuses du col de l'utérus (HeLa).¹⁶⁸

I.2.6.2. Photodégradation de polluants

Bien qu'assez marginales, les recherches sur la phénalénone comme agent photodépolluant ont néanmoins montré le potentiel de ce composé pour lutter contre certains produits persistants dans l'environnement. L'acide méfénamique, un médicament anti-inflammatoire, a

été dégradé avec succès bien que le mode d'action puisse ne pas correspondre à un mécanisme de type II.¹⁸⁷ Le cycloxydime, un herbicide, a lui été photodégradé assez efficacement par la PN libre en solution dans l'acétonitrile.¹⁸⁸ Ce résultat a conduit à l'intégration de la PN dans un film de paraffine afin de mimer l'action des phytoalexines dans la cuticule des feuilles de bananier. Dans ces conditions, la phénalénone s'est montrée encore plus efficace que dans l'acétonitrile pour photodégrader le cycloxydime.¹⁸⁹ La PN a par ailleurs été utilisée avec succès comme complément de la photodégradation de dérivés d'œstrogène couramment retrouvés dans les eaux usées,¹⁹⁰ mais aussi pour la photodégradation d'antibiotiques β -lactamines.¹⁹¹

Le type de mécanisme impliqué dans les processus de photodégradation n'est pas constant d'une étude à l'autre. La photodégradation d'hormones thyroïdiennes a montré que la PN agissait préférentiellement selon un mécanisme de type II.¹⁹² Récemment, la photodégradation du diclofénac et du paracétamol en milieu aqueux a montré une efficacité plus importante de la PN par rapport au rose Bengale, mais le mécanisme de type II a été exclu du fait de la photodégradation des polluants en l'absence d'oxygène.⁵⁵

Ces études sont globalement réalisées en milieu liquide. La phénalénone étant toxique, les études traitant de la PN en phase solide sont donc précieuses pour comprendre son potentiel de photosensibilisateur en phase hétérogène. La photooxydation du sulfure de diméthyle en phase gazeuse a été réalisée en présence de phénalénone encapsulée dans des monolithes de silice, ce qui a permis de montrer que le rendement en oxygène singulet de la PN n'était pas affecté par le fait que le photosensibilisateur n'était pas en solution.¹⁹³ Très récemment, la phénalénone a été déposée à la surface d'oxydes métalliques (TiO_2 et ZnO), résultant en une action synergique des deux types de photosensibilisateurs dans la dégradation du diclofénac.¹⁹⁴

I.2.6.3. Autres

- Marqueurs fluorescents

La phénalénone seule présente une très faible fluorescence, avec un rendement quantique inférieur à 0,01.¹⁹⁵ En revanche, certains dérivés de phénalénone ont été développés dans le but d'obtenir de nouveaux fluorophores. Par réaction entre un naphthol portant des groupement benzoxazolyle, benzothiazolyle ou benzimidazolyle et du glycérol, les phénalénones substituées en position 2 ont été obtenues. Ces phénalénones ont montré une nette augmentation de leur fluorescence, dépassant parfois un rendement quantique de 0,15.

D'autres marqueurs fluorescents ont été développés, cette fois dans le but d'obtenir des composés à la fluorescence modulable. Une méthylphénalénone couplée à un photochrome de type 2,3-diarylcyclopent-2-èn-1-one a ainsi montré une fluorescence modulable en fonction

de la longueur d'onde choisie.¹⁴⁸ Une aminophénalénone portant un groupement phénol peut être « allumée » ou « éteinte » en fonction du pH. Le fluorophore, avec son substituant sous forme de phénolate, subit un transfert d'électron lorsqu'il est irradié, tandis qu'il convertit son énergie sous forme de fluorescence lorsque le substituant est sous forme acide (**Figure 31**).¹⁹⁶

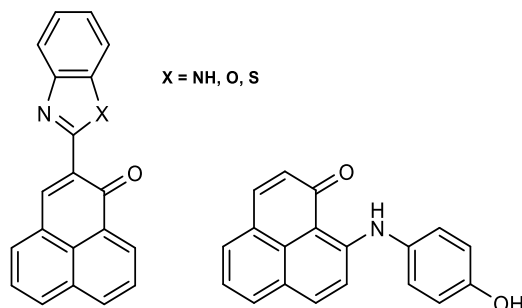


Figure 31. Exemples de phénalénone fluorescentes

Enfin, la fluorescence modulable peut aussi servir à la détection d'ions en solution par spectrométrie UV-visible. Un composé contenant trois aminophénalénone a permis la détection sélective des ions iodures. Ce composé est capable de chélater l'ion iodure et cette chélation conduit à l'augmentation de l'absorbance et à la décroissance de la fluorescence.¹⁵⁹ Une phénalénone portant un groupement lactone, obtenue par une élégante synthèse catalysée au palladium, a montré des propriétés similaires de détection sélective, mais avec cette fois l'ion fluorure.¹⁵⁶

- Complexation

Grâce à sa fonction cétone fortement polarisée, la PN seule est capable de former des complexes avec plusieurs métaux, dont l'argent¹⁹⁷ ou le cuivre.¹⁹⁸ Mais grâce à sa forme de résonance particulière, la 9-hydroxyphénalénone possède une capacité bien supérieure à complexer les métaux, tout en pouvant former un radical stable (**Figure 32**).

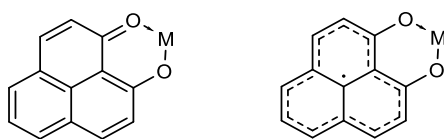


Figure 32. 9-Hydroxyphénalénone chélatée à un métal, et forme de résonance de son radical

Couplés à des métaux ferromagnétiques, certains composés organiques peuvent hybrider leur spin électronique avec celui du métal associé, formant une entité organométallique magnétique. Cette propriété permet d'obtenir des aimants moléculaires capables d'être stimulés par un champ magnétique, ouvrant la voie à l'élaboration de processeurs ou mémoires quantiques. Dans cette optique, l'hydroxyphénalénone associée à un atome de zinc a été déposée sur une surface de cobalt pour former un film magnétique. Ce film peut être stimulé à l'aide d'un champs magnétique, et oppose alors une magnétorésistance

enregistrable, même à température ambiante.¹⁹⁹ Des complexes de dysprosium ont eux aussi montré d'intéressantes propriétés magnétiques pour des applications similaires.²⁰⁰

La propriété de la 9-hydroxyphénalénone à chélater les métaux lui permet aussi, sous irradiation de lumière bleue, de transférer l'énergie lumineuse absorbée auxdits métaux sous forme de transfert d'énergie. Le métal sensibilisé émet alors une fluorescence dans le proche infrarouge avec une importante durée de vie, bien plus longue et intense que la photoluminescence du métal seul. C'est le cas par exemple avec les terres rares de la famille des lanthanides, comme l'euporium,²⁰¹ le néodyme^{127,149} ou l'ytterbium.^{127,149}

Complexée avec du bore ou de l'aluminium, la 9-hydroxyphénalénone, substituée ou non par des chaînes aliphatiques perfluorées, devient un exceptionnel détecteur d'oxygène moléculaire, capable d'indiquer la présence d'O₂ à une concentration jamais atteinte pour des senseurs organiques.²⁰²

Enfin, cette complexation des métaux par des dérivés de phénalénone peut servir à la conception de catalyseurs. Ainsi, une aminophénalénone complexée à du nickel a été utilisée comme catalyseur pour la réaction de polymérisation de l'éthylène. Malheureusement, celui-ci se décompose rapidement dans les conditions étudiées.¹³⁹ Un autre catalyseur à base d'aminophénalénone, cette fois non-métallée, a permis de réaliser une série de couplages entre des arènes et des halogénoarènes en présence de *tert*-butylate de potassium selon un mécanisme radicalaire grâce à sa capacité à chélater le potassium de la base.²⁰³ La 9-hydroxyphénalénone a elle aussi pu servir de catalyseur sous la forme de complexe de fer dans une réaction de réduction électrocatalysée du peroxyde d'hydrogène.²⁰⁴

I.3. Conclusion et objectif

La phénalénone s'avère être un composé aux applications potentielles multiples, allant de la microbiologie à la *spintronique*. Mais elle reste aujourd'hui encore trop peu étudiée et est mésestimée par rapport à d'autres photosensibilisateurs comme les macrocycles tétrapyrroliques, les nanoformes du carbone ou encore les complexes organométalliques. Ses avantages sont pourtant nombreux : facile à synthétiser, elle possède un rendement en oxygène singulet proche de l'unité quel que soit le solvant. Elle possède aussi une masse molaire très faible, ce qui en fait un avantage indéniable en termes d'économie d'atome et d'encombrement stérique par rapport aux autres photosensibilisateurs.

La limite actuelle réside dans la variété des fonctionnalisations proposées ne nuisant pas à ce rendement. En se basant sur l'état de l'art précédemment décrit, la phénalénone chlorométhylée s'affirme comme étant un excellent *building-block* pour envisager le développement de nouveaux composés. La première partie de ce travail consistera ainsi à proposer une série de nouvelles fonctionnalisations capables de conserver la production d'oxygène singulet. Une large gamme de fonctionnalisation sera décrite afin de faciliter l'utilisation de la phénalénone comme photosensibilisateur avec des fonctions aussi diverses qu'un azoture, des amines, un propargyle, des acides carboxyliques ou sulfonique, des alcools, etc. Leur rendement en oxygène singulet sera mesuré afin de confirmer la rétention de l'effet photosensibilisateur quel que soit la fonction utilisée (Chapitre II).

Ces fonctionnalisations seront par la suite valorisées de trois façons différentes (**Figure 33**) :

- Après fonctionnalisation de supports siliceux ou lignocellulosique, plusieurs dérivés de phénalénones sont fixés de manière covalente à leur surface, permettant d'obtenir des matériaux photosensibilisateurs. Ces matériaux sont utilisés pour deux applications environnementales différentes : comme antifongique dans le cas du bois, afin d'éviter sa putréfaction lorsqu'exposé à des conditions défavorables, ou comme agent de photodégradation des polluants persistants de l'eau dans le cas du sable (Chapitre III).
- Par greffage de chaînes grasses sur la phénalénone, avec pour objectif de concevoir des nanoobjets lipidiques aux propriétés photoantibactériennes, dont les capacités d'arrangement supramoléculaire seront étudiées en détail (Chapitre IV).
- Par greffage de sels de triazolium aux propriétés antibactériennes reconnues sur la phénalénone afin de coupler l'effet bactéricide des premiers avec l'effet photoinhibiteur du second, dont l'efficacité sera étudiée sur 6 souches différentes de bactéries régulièrement responsables de maladies nosocomiales (Chapitre V).

Chapitre IV

PN couplées à des sels de triazolium pour une application antibactérienne

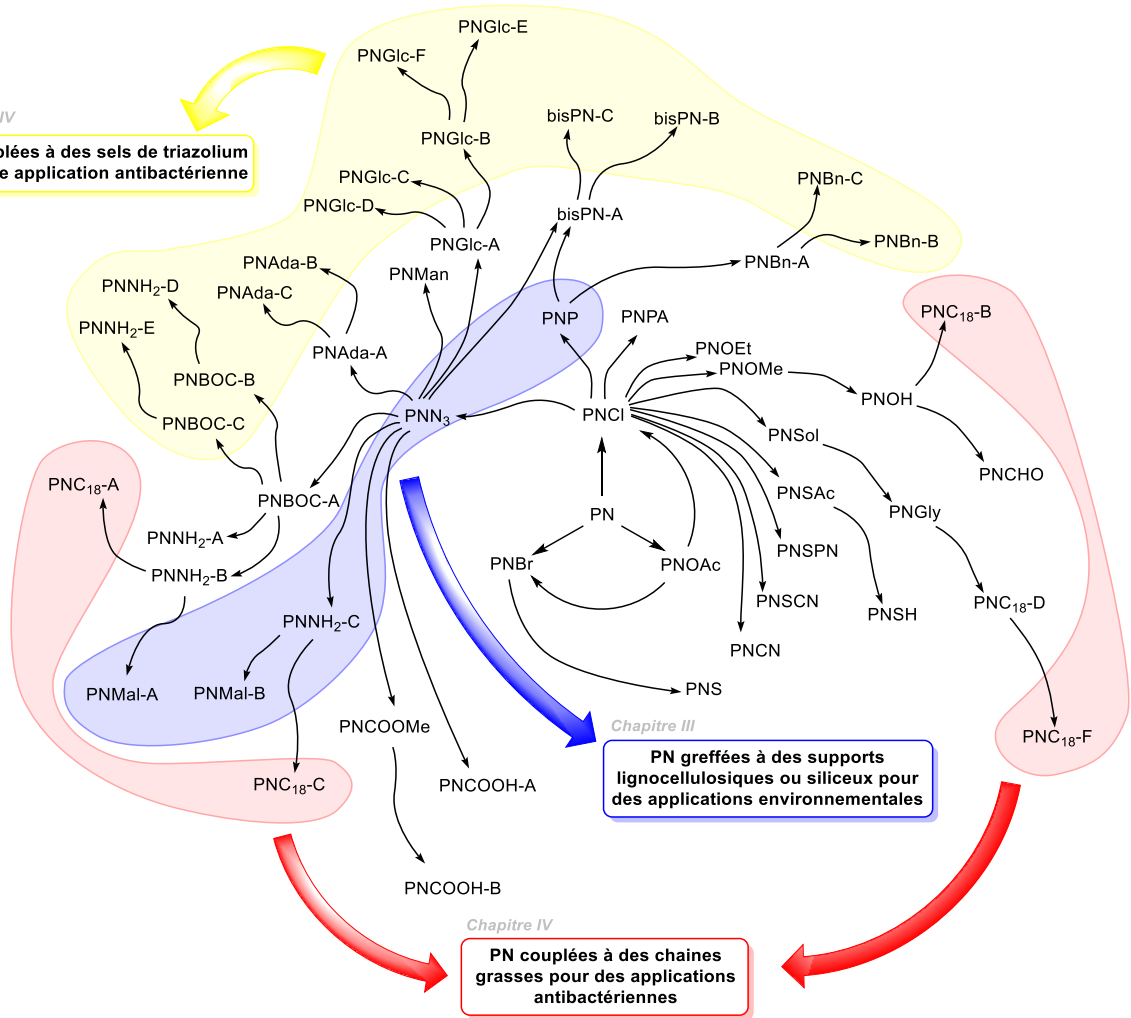


Figure 33. Synthèses décrites et objectifs de la thèse

Chapitre II. Synthèse et fonctionnalisation de la PN

II.1. Introduction

Afin d'augmenter le potentiel d'utilisation de la phénalénone sans diminuer le rendement de production d'oxygène singulet, la production de nouveaux dérivés s'avère un challenge prometteur.

Dans un premier temps, la synthèse de la phénalénone et sa chlorométhylation, point de départ pour la production de nouveaux composés, seront étudiées et optimisées. Dans une seconde partie, l'halogène sera substitué par plusieurs fonctions importantes dans le but d'établir une librairie de dérivés. Enfin, les caractéristiques physico-chimiques, dont la production d'oxygène singulet, seront évaluées afin de vérifier si le rendement quantique en oxygène singulet est conservé pour toutes ces nouvelles fonctions.

II.2. Synthèse de la PN

II.2.1. Méthode A

La première synthèse de la phénalénone (PN) à avoir été mise en œuvre au laboratoire est celle décrite par Späth *et al.*¹³³ (**Figure 34**), basée sur la première synthèse historique.⁵⁶

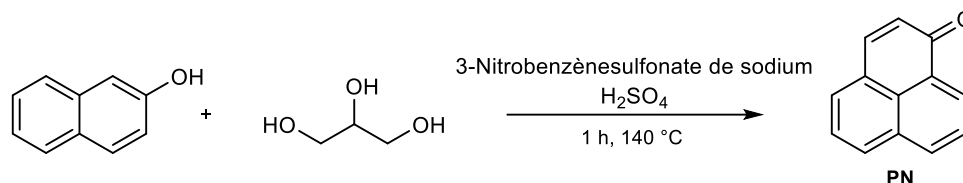


Figure 34. Synthèse de la PN (méthode A)

Cette réaction est directement inspirée de la réaction de Skraup,⁶⁴ la différence résidant dans la nature du donneur de Michael. Tout d'abord, le glycérol subit une réaction de déshydratation dans l'acide sulfurique pour former l'acroléine (propène) *in situ*, précaution nécessaire du fait de la haute toxicité de ce composé. Par la suite, le naphthol, riche en électron, attaque l'acroléine par une addition 1,4 de Michael rappelant une condensation aldolique. Le composé formé, après retour à l'aromaticité, est oxydé par le 3-nitrobenzènesulfonate de sodium, selon le même mécanisme que l'oxydation par le nitrobenzène.²⁰⁵ Le produit obtenu subit alors une cyclisation par substitution électrophile aromatique avant d'éliminer une molécule d'eau et former la cétone (**Figure 35**).

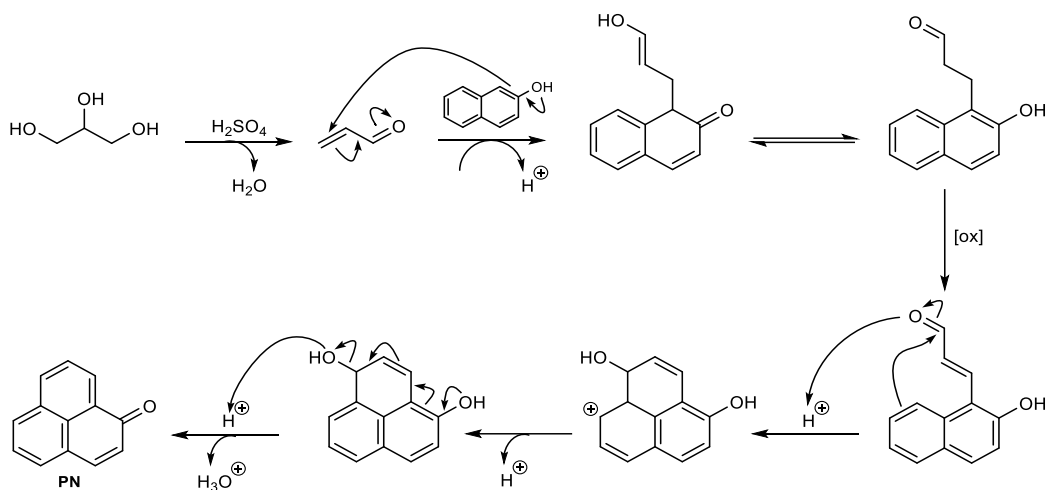


Figure 35. Mécanisme de formation de la PN (méthode A)

Cette synthèse permet d'aboutir à un rendement de 22%, plus faible que celui décrit dans la littérature (31%).¹³³ De plus, sa mise en œuvre est relativement longue et nécessite une purification par colonne chromatographique. C'est pourquoi d'autres méthodes ont été explorées.

II.2.2. Méthode B

En 2017, Song *et al.*⁹⁵ ont amélioré le protocole développé par Koelsch *et al.*²⁰⁶ (**Figure 36**).

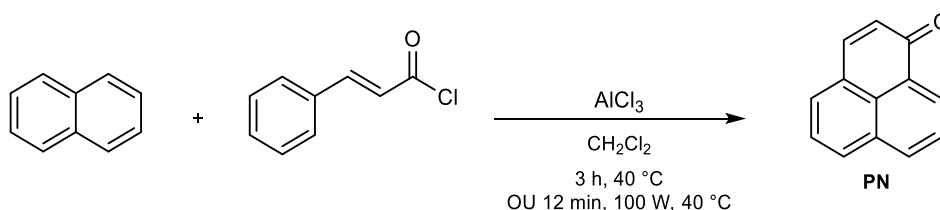


Figure 36. Synthèse de la PN (méthode B)

Il repose sur une double réaction de Friedel-Crafts en présence de 3 équivalents d' AlCl_3 , qui sert à activer le carbonyle du chlorure d'acide (2 éq.), puis le carbonyle de la cétone intermédiaire (1 éq.). Après élimination du groupement phényl dans l'acide chlorhydrique (**Figure 37**), la PN est obtenue avec un rendement de 58%.

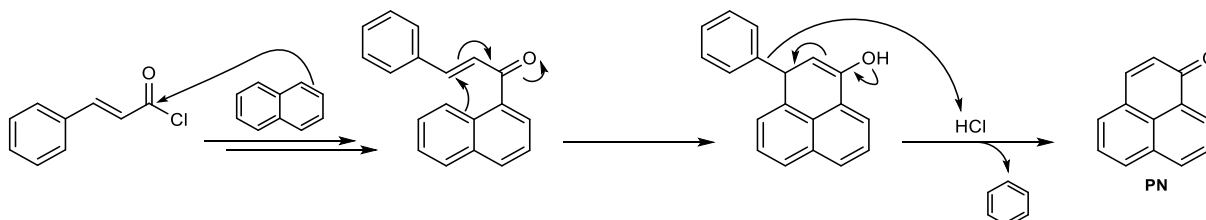


Figure 37. Mécanisme de formation de la PN (méthode B)

Toutefois, cette synthèse nécessite 3h de réaction, bien plus que pour la méthode A. Du fait de cet allongement du temps de réaction, cette synthèse a été réalisée sous activation par

microondes. Grâce à la polarité notable de l' AlCl_3 et du chlorure de cinnamoyl, la réaction par microonde a pu être réalisée à une puissance relativement faible de 100 W dans le dichlorométhane, puissance maximale possible sans provoquer de surchauffe et l'ébullition incontrôlée du solvant. Différents temps d'activation ont été testés comme indiqué dans la **Figure 38**.

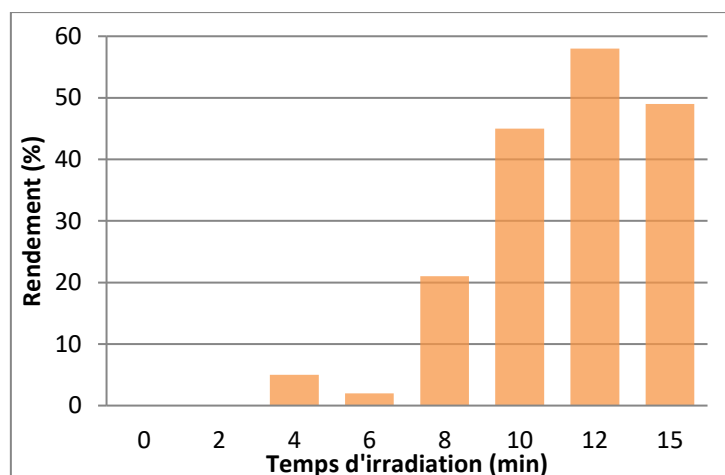


Figure 38. Essais d'activation par micro-onde (les rendements correspondent aux quantités de PN isolées)

En deçà de 6 minutes d'irradiation continue, seules des traces de PN ont pu être isolées. A partir de 8 minutes, des quantités non-négligeables de PN commencent à se former. Une irradiation de 12 minutes permet d'atteindre le rendement observé pour un chauffage classique de 3 heures (58%). Cependant, une prolongation de ce temps d'irradiation n'a pas montré d'amélioration du rendement, stagnant autour de 50%. Le temps d'irradiation final est donc fixé à 12 min, soit une vitesse de réaction 15 fois supérieure à la vitesse par chauffage classique. Une des limitations de cette méthode réside cependant dans la quantité de réactifs utilisables (quelques grammes), bien moins importantes qu'avec un chauffage conventionnel (dizaines de gramme).

II.2.3. Méthode C

Assez récemment, le protocole de Pagni *et al.*⁹² a été amélioré par Anamimoghadam,⁹³ qui a notamment utilisé des réactifs de meilleure qualité (**Figure 40**).

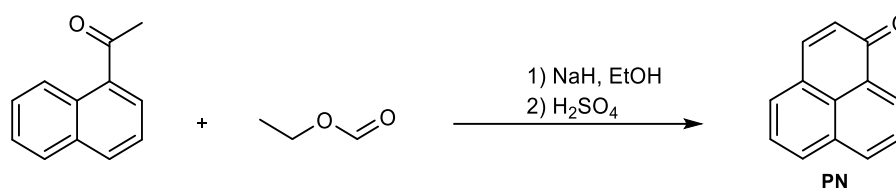


Figure 39. Synthèse de la PN (méthode C)

Cette condensation de Claisen croisée est réalisée par déprotonation du 1-acétylnaphtalène par l'hydrure de sodium. L'énolate formé, en présence de formiate d'éthyle, génère un

composé dicarbonylé propice à une nouvelle déprotonation. Le sel de sodium ainsi obtenu peut être aisément isolé en phase aqueuse puis neutralisé avec HCl. L'ajout d'acide sulfurique sur ce dernier intermédiaire permet d'activer la cyclisation du composé. Finalement, le milieu acide entraîne la déshydratation de l'intermédiaire hydroxylé pour aboutir à la phénalénone (Figure 40).

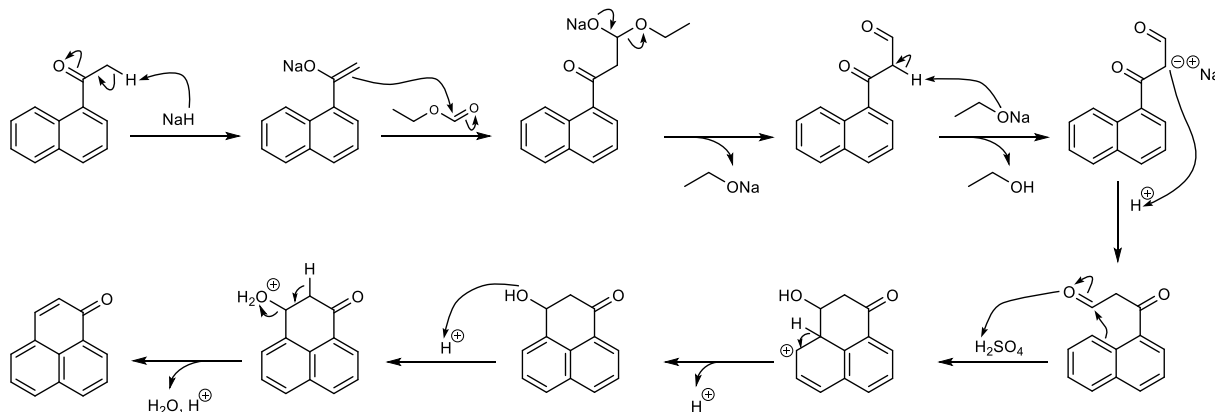


Figure 40. Mécanisme de formation de la PN (méthode C)

Bien que conduisant normalement à un rendement supérieur à 90%, cette méthode n'a jamais permis d'obtenir plus de 59% de rendement. En effet, l'étape d'acidification par H₂SO₄ génère systématiquement des sous-produits indésirables, nécessitant donc une étape de recristallisation durant laquelle une partie du produit est perdue.

Tableau 3. Comparaison des différentes méthodes de synthèse de la PN

	A	B	C
Rendement	22% (Litt. : 31%)	56% (Litt. : 68%)	59% (Litt. : 90%)
Temps investi par lot	24h	4h (1h30 par MO)	4h30
Coût des réactifs	-	--	---
Purification	---	0	-
Intérêt pédagogique	++	+++	+++
Simplicité de mise en œuvre	++	+++	+

Après comparaison des différentes méthodes, c'est la méthode B qui s'avère présenter le plus d'avantages (Tableau 3). En effet, bien que le rendement soit nettement inférieur à celui de la méthode C (90% théorique contre 68% théorique), d'autres paramètres sont à prendre en considération, tels que le coût des réactifs de départ, la simplicité de mise en œuvre ou encore l'absence totale de purification. L'intérêt pédagogique de la synthèse, réalisée principalement à l'occasion des stages, a aussi été un facteur déterminant.

II.3. Fonctionnalisation du cycle

II.3.1. Chlorométhylation : synthèse et mécanisme réactionnel

Comme décrit précédemment,¹³³ la chlorométhylation de Blanc mise en œuvre sur la phénalénone requiert l'utilisation de paraformaldéhyde et de plusieurs acides concentrés (**Figure 41**). La réaction de chlorométhylation est idéale dans le cas de la phénalénone. En effet, cette réaction est peu appropriée pour les dérivés aromatiques fortement activés, générant des composés polysubstitués et le composé chloré formé pouvant de surcroît réagir avec le réactif de départ. Ici, seule la monosubstitution a lieu en position 2.

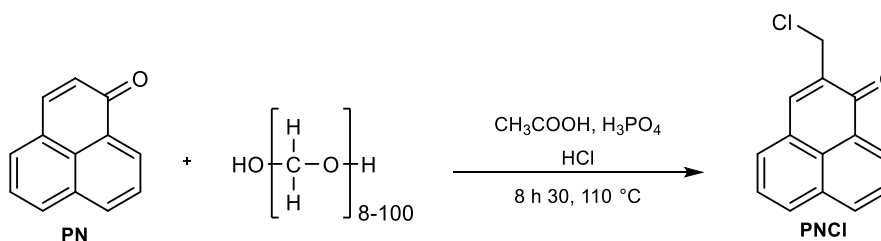


Figure 41. Chlorométhylation de la PN

En suivant les conditions rigoureusement identiques à celles décrites dans la littérature, le produit est obtenu avec un rendement de 36%, conforme à ce qui était attendu.

II.3.1.1. Caractérisation de la PNCl

La PNCl étant le précurseur de l'ensemble des autres molécules synthétisées au cours de cette thèse, son identification totale par RMN et spectrométrie de masse est indispensable pour lever toute ambiguïté structurale.

Le spectre RMN ¹H dans le CDCl₃ indique la présence de 7 protons aromatiques ou alcéniques résonnant entre 8,67 et 7,60 ppm et deux protons aliphatiques à 4,68 ppm, attribuables aux deux protons du pont méthylène H_a. L'analyse du spectre RMN ¹³C confirme qu'il y a le nombre attendu de carbones (14 signaux), avec un signal fortement déblindé et de faible intensité à 183,4 ppm correspondant au carbone du carbonyle (C₁) et un autre signal très blindé à 41,4 ppm attribuable au carbone du méthylène (C_a) (**Figure 42**).

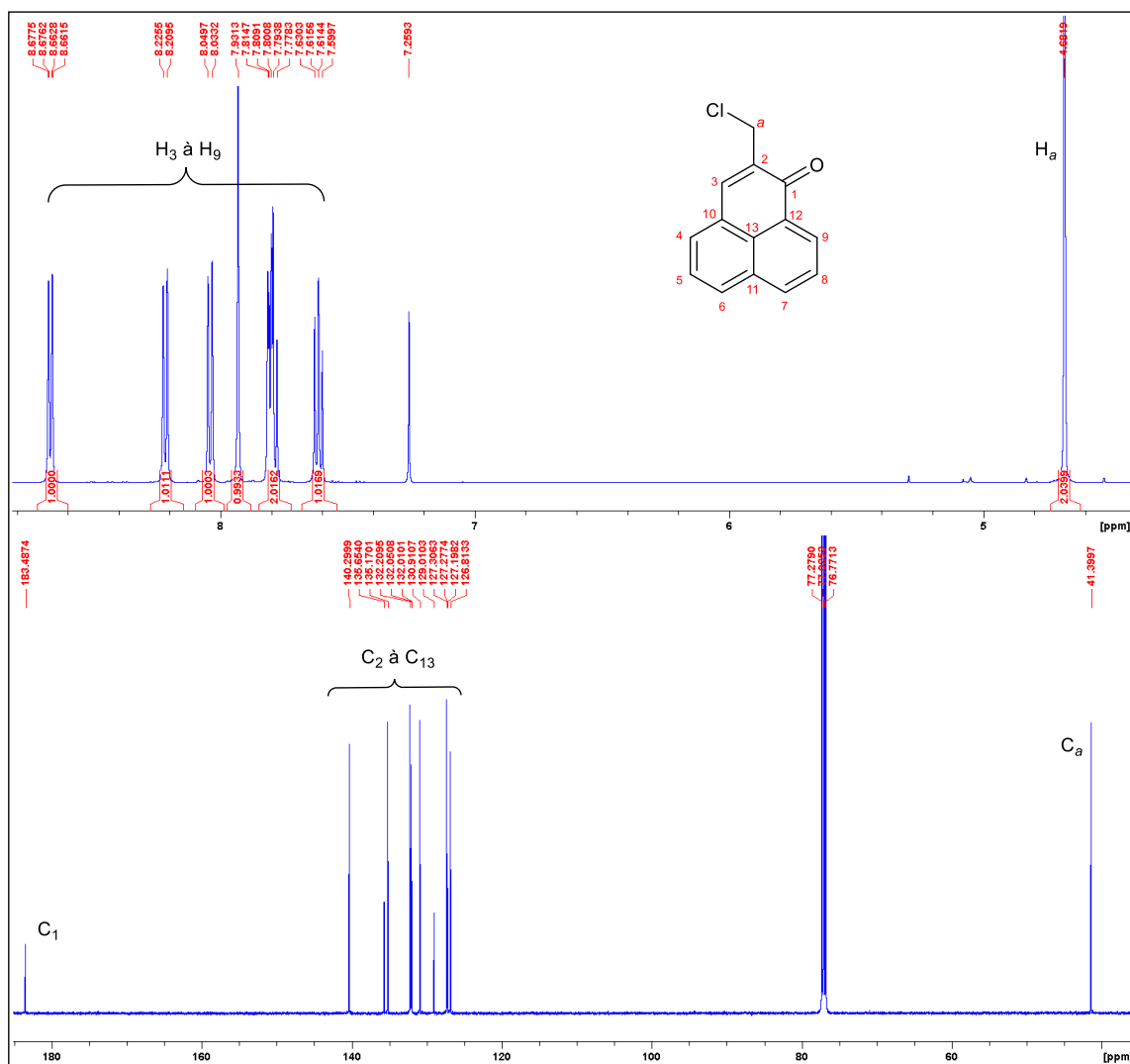


Figure 42. Spectres RMN ¹H et ¹³C de la PNCl dans le CDCl₃

L'analyse RMN 2D COSY indique les corrélations entre les protons adjacents, permettant d'attribuer sans ambiguïté le singulet à 7,93 ppm au proton H₃. Elle permet aussi d'identifier deux groupes de trois protons, sans pour autant permettre de les attribuer avec certitude (Figure 43).

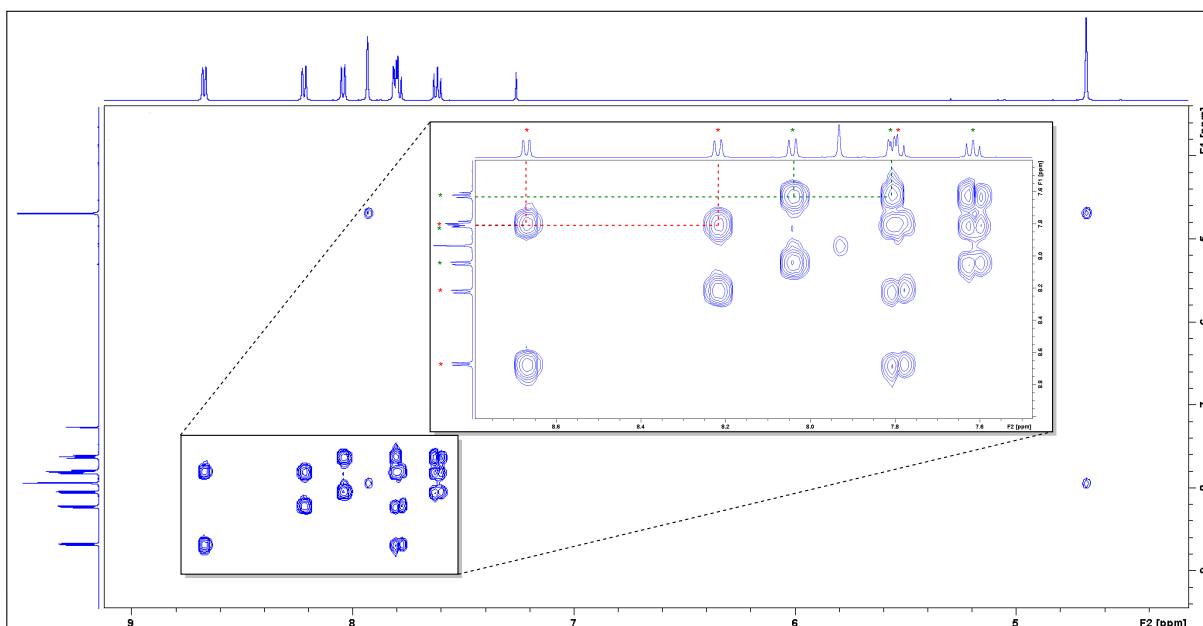


Figure 43. Spectre RMN 2D COSY de la PNCl (CDCl_3) et ses deux groupes de proton (vert et rouge)

L'analyse RMN 2D HSQC indique les corrélations courte distance entre protons et carbones. Ainsi cette carte démontre que les 7 protons sont portés par 7 carbones différents, et le proton H_3 précédemment identifié est lié au carbone à 140,3 ppm (C_3) (Figure 44).

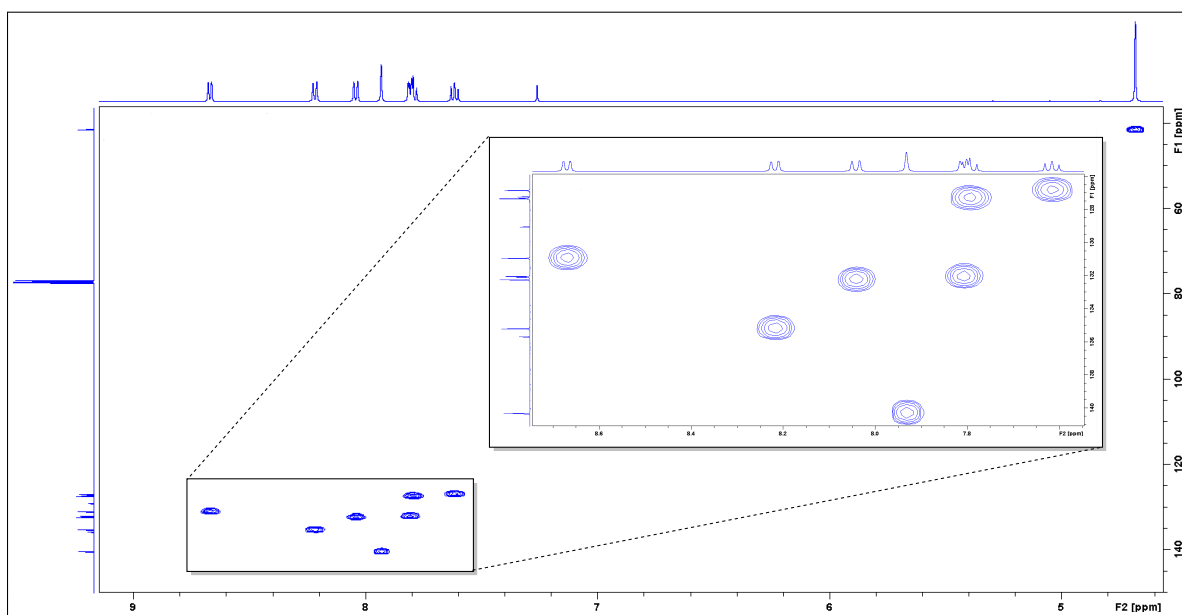


Figure 44. Spectre RMN 2D HSQC de la PNCl (CDCl_3)

L'analyse RMN 2D HMBC montrant les corrélations proton-carbone longue distance indique que le proton H_3 est bien corrélé aux carbones C_1 et C_a , mais aussi au carbone à 135,7 ppm attribuable au C_2 . Ce proton est également corrélé à trois autres carbones, dont celui à 132,0 ppm, lui-même corrélé au proton à 7,81 ppm, démontrant avec certitude qu'il s'agit respectivement de C_4 et H_4 (Figure 45).

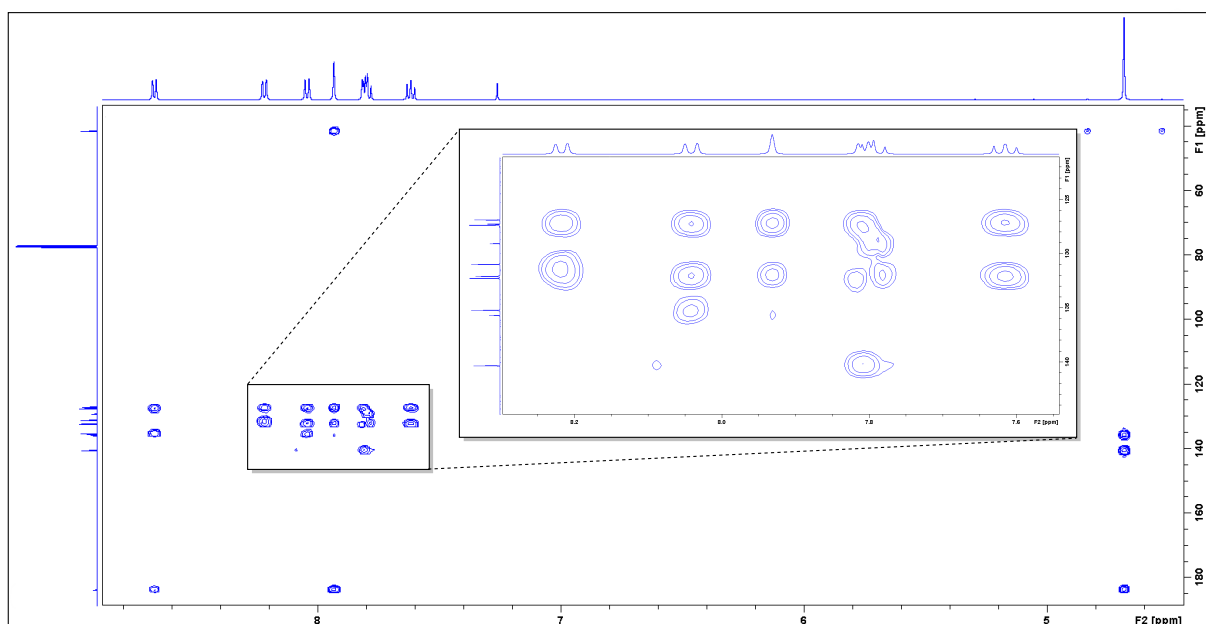


Figure 45. Spectre RMN 2D HMBC de la PNCl (CDCl₃)

Grâce au spectre COSY, les deux groupes de protons préalablement définis sont identifiables sans ambiguïté, de même que les carbones correspondants avec le spectre de corrélation HSQC. A l'aide des corrélations longues distances avec le proton H₉, le carbone quaternaire à 129,0 ppm est identifié comme étant C₁₂, et le carbone quaternaire à 132,1 ppm, dont les corrélations sont masquées par celles de son voisin C₆, est identifié comme étant C₁₁. Bien que le zoom et la modulation de l'intensité des pics sur le spectre HMBC ait permis de différencier la plupart des pics proches, il n'a pas été possible de discriminer les carbones quaternaires à 127,28 et 127,31 ppm du fait de leur valeur quasi-identique. Ceux-ci peuvent chacun correspondre aux carbones C₁₀ et C₁₃ (**Tableau 4**).

Tableau 4. Tableau récapitulatif des déplacements chimiques des protons et carbones de la PNCl (CDCl₃)

Position	H (ppm)	C (ppm)	Position	H (ppm)	C (ppm)
1	-	183,5	8	7,79	127,2
2	-	135,7	9	8,67	130,9
3	7,93	140,3	10	-	127,28 ou 127,31
4	7,81	132,0	11	-	132,1
5	7,62	126,8	12	-	129,0
6	8,04	132,2	13	-	127,31 ou 127,28
7	8,22	135,2	a	4,68	41,4

L'analyse HRMS par ESI⁺ de la PNCl indique bien la présence d'un pic à 229,0416 m/z correspondant à l'ion moléculaire [M+H]⁺ (**Figure 46A**), confirmé par la présence de l'adduit [M+Na]⁺ à 251,0235 m/z et par l'excès isotopique de 3:1 à M et M+2 caractéristique du chlore (**Figure 46B**). De plus, la fragmentation majoritaire correspond à l'élimination du chlore pour

donner un fragment à 193,0649 m/z, typique du fragment méthylphénalénone. D'autre part, un autre fragment à 165,0699 m/z correspond à la perte d'une molécule de CO, selon un mécanisme déjà observé pour d'autres cétones aromatiques (**Figure 46C**).²⁰⁷

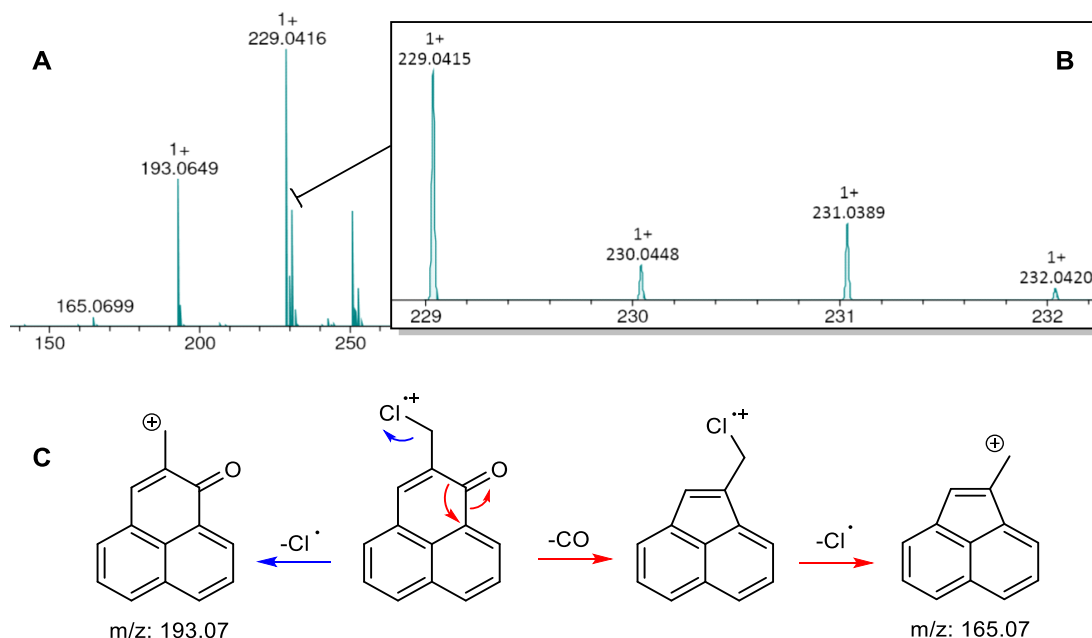
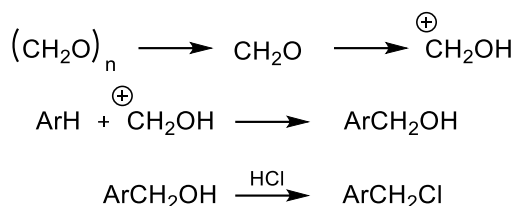


Figure 46. **A)** Spectre HRMS général, **B)** Massifs isotopiques de l'ion moléculaire, **C)** Mécanismes supposés de fragmentation

Ces fragmentations, du fait de leur stabilité liée à la délocalisation de la charge, pourront servir d'indicateur solide pour prouver que le noyau phénalénone n'a pas subi de modification au cours des réactions de fonctionnalisation à venir. D'autre part, l'attribution de l'ensemble des protons et carbones des dérivés de PN requérant un grand nombre d'analyses RMN 2D, il a été préféré une attribution partielle des signaux RMN. Ainsi, dans la suite de ce rapport, les protons H₃ à H₉ seront appelés « H aromatiques », le carbone C₁ sera appelé « C cétone », les carbones C₂ à C₁₃ seront appelés « C aromatiques » et le pont méthylène sera qualifié de « CH₂ allylique ».

II.3.1.2. Etude de l'intermédiaire réactionnel

La chlorométhylation ayant été largement utilisée sur de nombreux composés,²⁰⁸ le mécanisme réactionnel de cette substitution électrophile aromatique est aujourd'hui largement admis. Il semblerait que sous l'action des acides présents, le paraformaldéhyde est dépolymérisé en son monomère, le formaldéhyde, qui est par la suite protoné pour former le premier électrophile potentiel. Celui-ci sert alors d'agent d'hydroxyméthylation de l'aromatique avant que l'alcool benzylique formé ne soit substitué par le chlore²⁰⁹ :



Si l'intermédiaire réactionnel est bien le dérivé hydroxyméthylé, sa synthèse pourrait s'avérer intéressante en vue de produire de nouvelles fonctions sur la phénalénone.

Partant du constat qu'il existe ou non un intermédiaire aromatique hydroxyméthylé formé avant l'action de HCl, le protocole de chlorométhylation a été appliqué sans ajout de HCl. En suivant les mêmes étapes de synthèse et de purification, une phénalénone différente de la PN et de la PNCl a été isolée.

Tableau 5. Déplacements chimiques observés en RMN ¹H et ions monoisotopiques obtenus en HRMS pour la PNCl et ses précurseurs

Composé	RMN ¹ H dans CDCl ₃			HRMS	
	Déplacement chimique (ppm)			Ion monoisotopique (m/z)	
	H aromatiques	CH ₂	CH ₃	[M+H] ⁺ calculé	[M+H] ⁺ trouvé
PN	8,64-6,73	-	-	181,0648	181,0650
PNCl	8,89-7,61	4,69	-	229,0415	229,0416
PNOAc	8,67-7,60	5,21	2,17	253,0859	253,0858

La spectroscopie RMN ¹H de ce composé a montré un singulet à 2,17 ppm absent de celui de la PNCl, suggérant la présence d'un méthyle. L'analyse HRMS a permis d'identifier un ion [M+H]⁺ à m/z = 253,086, correspondant à un composé de formule C₁₆H₁₃O₃ (**Tableau 5**). La nouvelle phénalénone est donc le dérivé acétylé (PNOAc), et non la forme hydroxyméthylée (PNOH) attendue (**Figure 47**).

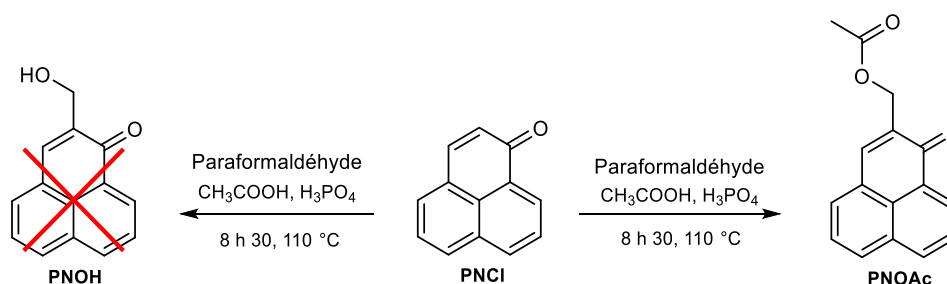


Figure 47. Synthèse de l'intermédiaire réactionnel PNOAc

La PNOAc n'a cependant jamais été observée dans le brut réactionnel après ajout de HCl 37%. En outre, ce composé pur mis en présence de HCl concentré réagit rapidement et de manière quasi-quantitative pour former la PNCl, très certainement par une simple hydrolyse de l'ester puis substitution nucléophile de l'alcool formé. Le même test réalisé avec la PNOH (voir II.4.1.3) a généré la PNCl de la même manière. En outre, la réaction en présence d'un autre acide organique (acide trifluoroacétique) n'a pas permis d'obtenir la moindre trace de

produit. Tout porte donc à croire que la PNOH serait donc bien l'intermédiaire réactionnel, mais que l'acide acétique utilisé dans la réaction permet de stabiliser cet intermédiaire et diminuer le nombre de réactions secondaires en protégeant l'alcool avant l'ajout de HCl.

Le mécanisme réactionnel proposé est donc le suivant (**Figure 48**) :

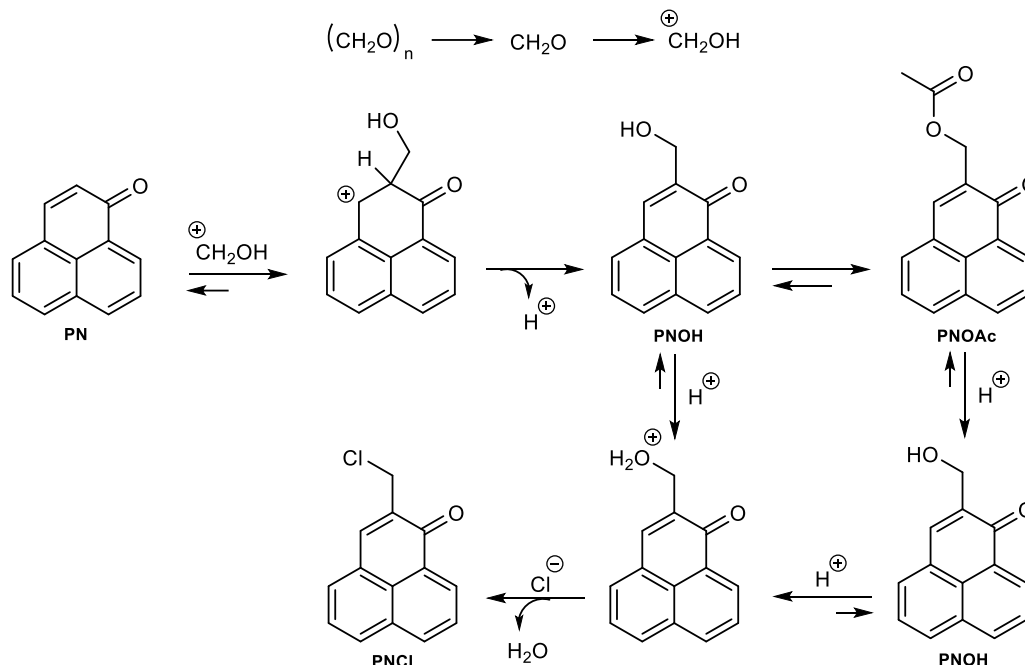


Figure 48. Mécanisme réactionnel de la chlorométhylation de la PN

Enfin, le spectre de masse de la PNOAc impure a aussi permis d'identifier un second composé à $m/z = 373,123$ comme étant la 2,2'-methylenebis(1*H*-phenalène-1-one), produit ne pouvant être obtenu que par l'action de la PN sur l'intermédiaire PNOH déshydraté et confirmant le mécanisme (**Figure 49**).

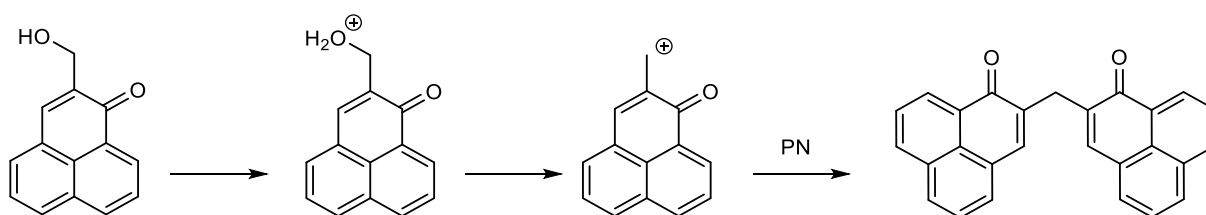


Figure 49. Réaction secondaire de la chlorométhylation

II.3.1.3. Amélioration de la réaction

- Augmentation du temps de chauffage

En suivant le temps de chauffage de la chlorométhylation décrite par Späth,¹³³ la réaction conduit à un rendement de 36%, analogue à celui de la littérature. Cependant, la CCM indiquant la présence résiduelle de PN initiale, le temps de chauffage a été doublé afin de consommer le maximum de réactif. Après 16 h de réaction, la PN a complètement disparue

de la CCM, et la PNCl a pu être isolée avec un rendement de 51%, bien supérieur au protocole original¹³³ ou revisité.¹³⁵

- Substitution de HCl par NaCl

L'utilisation d'HCl peut être problématique du fait de sa volatilité et sa dangerosité à haute température. C'est pourquoi la substitution de l'acide chlorhydrique par un autre agent chlorant pourrait être intéressante dans le cadre d'une chimie plus verte. Le composé chloré choisi doit ainsi présenter une certaine innocuité, être relativement soluble dans l'acide acétique et/ou l'acide phosphorique et être abondant. C'est donc tout naturellement que le chlorure de sodium (NaCl) a été testé.

Le même protocole de chlorométhylation a été testé en remplaçant l'acide chlorhydrique par le même nombre de moles de NaCl solide (**Figure 50**).

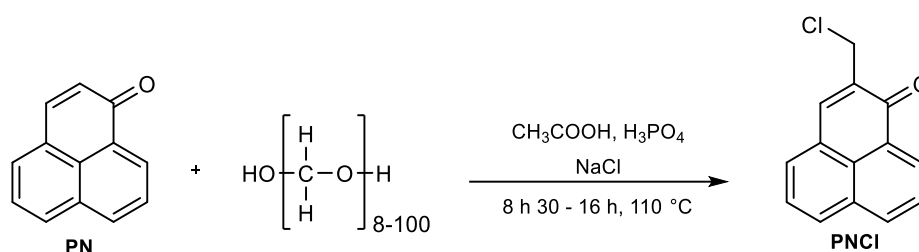


Figure 50. Chlorométhylation de la PN en présence de NaCl

Après purification, seulement 4% de PNCl ont été récupérées, mais aussi 10% de PNOAc. La PN restante a été observée par CCM mais pas récupérée. La réaction est loin d'être totale dans ces conditions, ce qui peut s'expliquer par le manque de solubilité, et donc de réactivité, de NaCl dans le mélange d'acides. Une autre hypothèse est que la température de réaction n'est pas suffisante. En effet, le chlorure de sodium peut réagir avec l'acide phosphorique pour former de l'acide chlorhydrique *in situ*, et cette réaction est dépendante de la température.²¹⁰ De nouveaux essais sont donc à réaliser pour déterminer si la température et le temps de réaction ont une influence sur l'efficacité de la chlorométhylation en présence de NaCl.

II.3.2. Bromométhylation de la phénalénone

La phénalénone chlorométhylée obtenue s'avère être un composé extrêmement intéressant pour les réactions de substitution nucléophile (voir II.4). Cependant, la réactivité du chlore n'est parfois pas suffisante pour certaines réactions, d'où la nécessité de remplacer le chlore par un autre halogène.

Dans la littérature, la réaction de chlorométhylation a été régulièrement déclinée en bromo- ou iodométhylation en substituant l'acide chlorhydrique par l'hydracide correspondant.²⁰⁸ Ici, la bromométhylation a été testée en remplaçant l'acide chlorhydrique par le même nombre de moles d'acide bromhydrique (**Figure 51**).

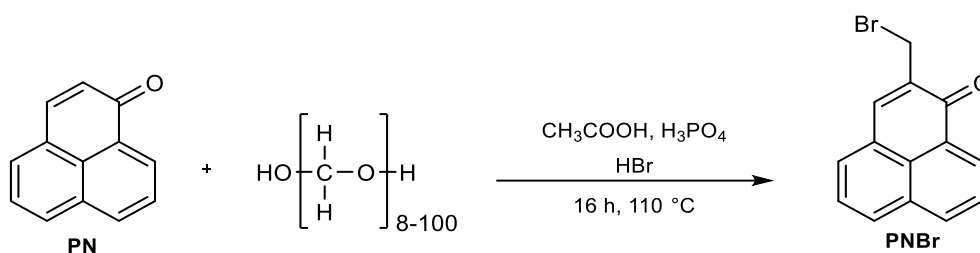


Figure 51. Bromométhylation de la PN

En suivant rigoureusement le même protocole qu'avec la PNCl, le rendement de la bromométhylation s'est pourtant avéré être bien inférieur (36%) de celui de la chlorométhylation (51%). La réactivité accrue du brome par rapport au chlore, et donc la sensibilité du produit aux différents traitements post-réactionnels peuvent expliquer cette différence significative.

L'analyse du spectre RMN ^1H dans CDCl_3 indique que la PNB possède les mêmes protons aromatiques que la PNCl, mais aussi que les protons du méthylène portant le brome résonnent à un déplacement chimique plus faible qu'avec le chlore, ce qui s'explique par l'électronégativité moins importante du brome (**Figure 52**). Ce résultat est confirmé par l'analyse HRMS.

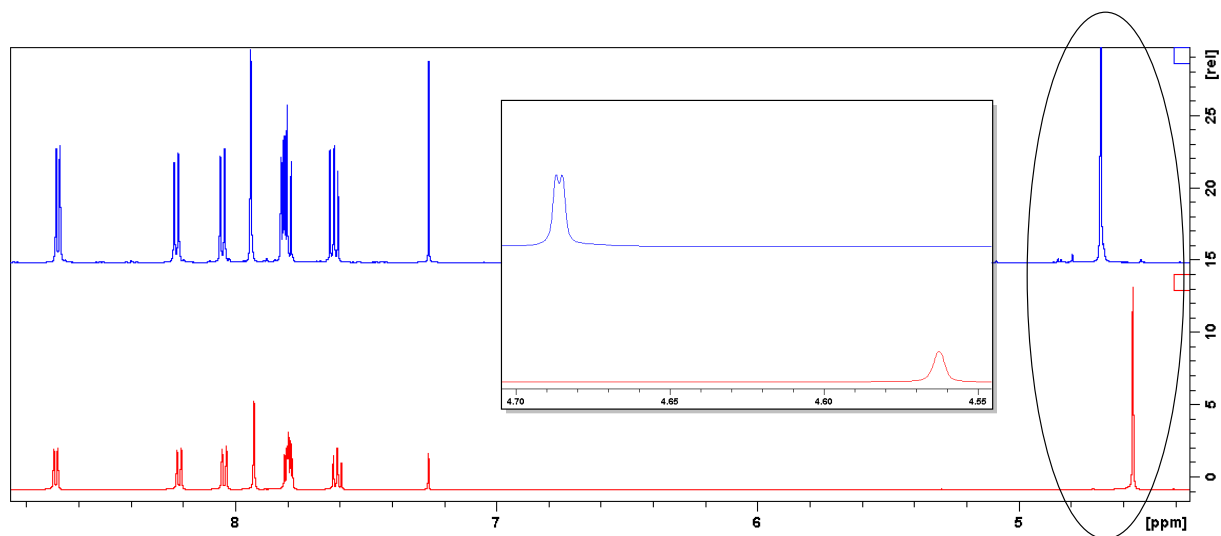


Figure 52. Comparaison des RMN ^1H de la PNCl (bleu) et de la PNB (rouge) dans CDCl_3

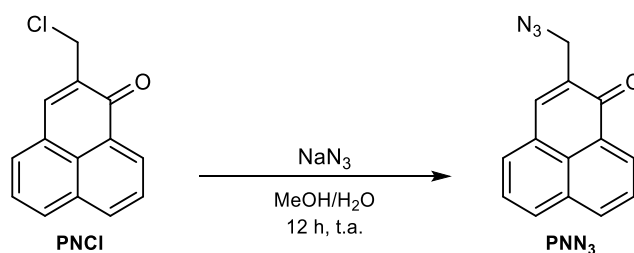


Figure 54. Synthèse de la phénalénone azoturée (PNN₃)

Due à la faible solubilité de la PNCl dans l'eau et de l'azoture de sodium dans la plupart des solvants organiques, un mélange eau/méthanol a été choisi pour pouvoir solubiliser les deux réactifs. Après 12 h à température ambiante, la réaction est totale, et la purification généralement superflue. La CCM (éluant : CH₂Cl₂) montre la présence d'un produit avec un rapport frontal de 0,56, et donc une polarité très proche de l'halogénure de départ (0,58) illustrant les propriétés de « pseudohalogénure » des azotures. L'analyse du spectre RMN ¹H montre des déplacements chimiques de ses protons similaires à ceux de la PNCl, bien que les protons allyliques soient légèrement plus blindés. Cependant, le point de fusion (96-98 °C) est clairement différent du réactif de départ (142-144 °C), démontrant avec certitude que le produit est bien la PNN₃.

II.4.1.2. Synthèse des dérivés cyanurés : nitrile et thiocyanate

- Synthèse de la PNCN

Les nitriles présentent eux aussi un intérêt certain dans la préparation d'une large variété de fonctions, comme les amines ou les acides. Un cyanure d'allyle pourrait être un excellent intermédiaire dans la production d'une phénalénone portant un acide carboxylique non conjugué au cycle, ce qui, en théorie, n'influerait pas sur la production d'oxygène singulet. La PNCl a ainsi été mise à réagir avec le cyanure de sodium dans l'éthanol à température ambiante (Figure 55).

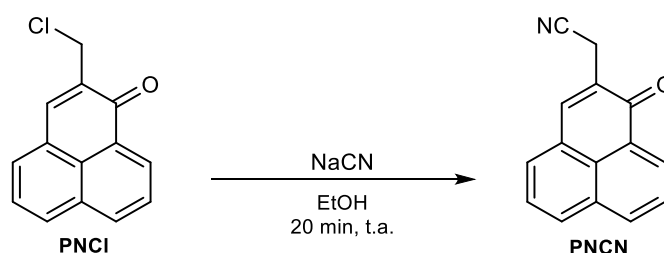


Figure 55. Synthèse de la PNCN

Dès les premières minutes de réaction, la solution vire au vert et la CCM évolue rapidement. Après 20 minutes seulement, le réactif est entièrement consommé et plusieurs produits sont observés. Seul le composé majoritaire de coloration jaune, donc ayant sa conjugaison peu ou pas impactée, a été isolé par plaques préparatives (éluant : CHCl₃/MeOH 98:2) avec un

rendement de 19%. Les autres produits n'ont pas pu être récupérés avec une pureté suffisante pour être analysés. Le spectre RMN ^1H , obtenu dans le CDCl_3 , présente une importante différence avec celui du réactif au niveau du déplacement chimique des hydrogènes du méthylène, justifiable par la plus faible électronégativité du nitrile par rapport au chlore. De plus, le spectre RMN ^{13}C du produit indique la présence d'un nouveau signal à 117 ppm caractéristique du carbone quaternaire de la fonction nitrile.

La nucléophilie importante de l'anion cyanure explique le rendement médiocre obtenu. En effet, l'anion réagit aussi très probablement sur le cycle en position 9, sensible aux attaques nucléophiles comme cela a déjà été décrit dans la littérature.¹¹³ Du fait du contrôle délicat de la régiosélectivité de cette réaction, la voie de la PNCN est abandonnée au profit de réactions plus spécifiques.

- Synthèse de la PNSCN

Les thiocyanates, bien que comportant un groupement CN rappelant les nitriles, possèdent des propriétés assez éloignées de ceux-ci. Très utiles comme intermédiaires dans la synthèse des thiols et de leurs dérivés, ils présentent aussi un intérêt tout particulier pour leur capacité à s'isomériser en isothiocyanate ($-\text{N}=\text{C}=\text{S}$) sous irradiation UV. Le carbone devient alors très sensible aux attaques nucléophiles, tels les amines, alcools ou thiols pour former les analogues soufrés de carbamates correspondants. De nombreuses méthodes de synthèse existent, dont la plus simple à mettre en œuvre est la réaction du thiocyanate de potassium sur le dérivé halogéné (**Figure 56**).

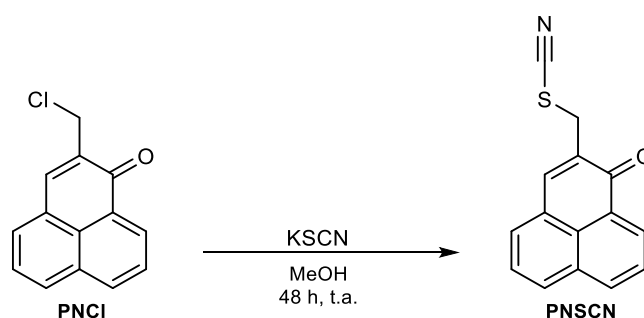


Figure 56. Synthèse de la PNSCN

Après 48h de réaction, le produit est purifié sur plaques chromatographiques et une poudre jaune est obtenue avec un rendement de 47%. Ce rendement moyen s'explique par des problèmes rencontrés lors de l'étape de purification sur plaques préparatives de gel de silice. Comme pour la PNCN, l'analyse du spectre RMN ^{13}C révèle la présence d'un nouveau carbone à 113,1 ppm caractéristique des nitriles, et un point de fusion très similaire a été obtenu (134-136 °C contre 135-137 °C pour la PNCN). L'analyse HRMS confirme néanmoins qu'il s'agit bien du composé portant la fonction thiocyanate, avec un ion moléculaire de $m/z = 252,0478$ identique à la valeur théorique.

II.4.1.3. Synthèse du dérivé hydroxylé PNOH

Une première tentative basée sur l'action de la potasse éthanolique a été réalisée. La CCM, réalisée au bout de 10 min, montre la disparition du réactif de départ (**Figure 57**).

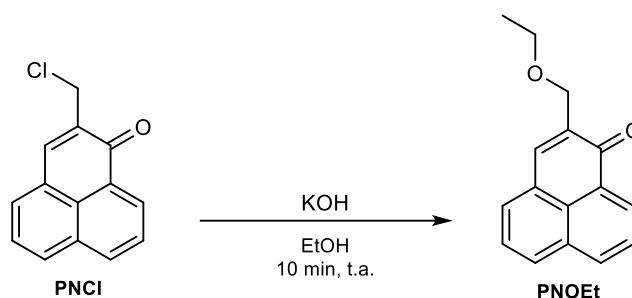


Figure 57. Synthèse de la PNOEt

Après neutralisation et purification sur colonne préparative de gel de silice, le produit majoritaire est obtenu avec un rendement de 31%. La RMN ^1H indique sans ambiguïté la présence de l'éthyle. Le rendement de la réaction restant faible malgré les différentes concentrations en KOH testées, une méthode plus sélective a été préférée.

Une des méthodes les plus classiques de synthèse d'un alcool à partir d'un halogénoalcane est certainement la formation d'un éther par la réaction de Williamson suivie d'une hydrolyse. Le méthanolate de sodium a ainsi été préféré pour pallier la présence de trois nucléophiles différents dans la potasse éthanolique, à savoir l'hydroxyde, l'éthanolate et alcoolate de phénalénone (**Figure 58**).

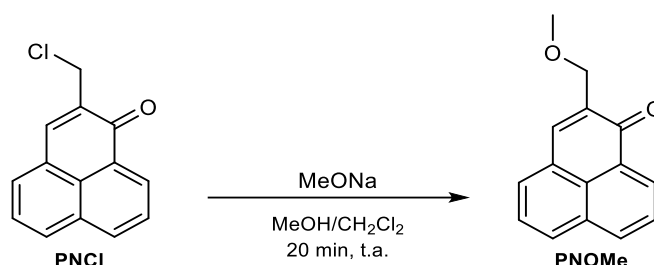


Figure 58. Synthèse de la PNOMe

La réaction dans un mélange de méthanol et de dichlorométhane est très rapide et offre de bons rendements (92%). La formation d'un dimère de phénalénone est ainsi évitée. L'apparition sur le spectre RMN ^1H d'un singulet intégrant pour 3 protons confirme la formation de l'éther méthylique.

La PNOMe a ensuite été déprotégée par l'action d'un agent déméthylant, le tribromure de bore, en léger excès suivi d'une hydrolyse par l'eau (**Figure 59**).

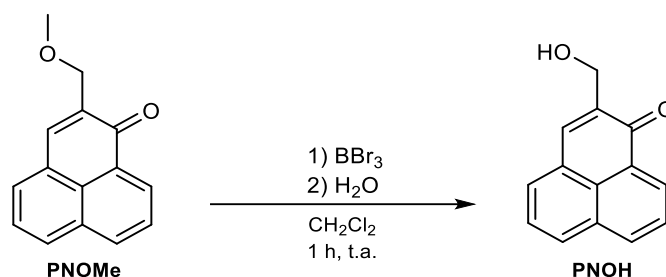


Figure 59. Synthèse de la PNOH

Contrairement à la publication originale recommandant un rapport de 0,33 équivalent de BBr_3 pour 1 équivalent d'éther,²¹² le choix s'est ici porté sur un large excès de BBr_3 (1,2 équivalent) afin d'assurer un rendement maximal et éviter le gaspillage de PNOMe. Dans ces conditions, le suivi de la réaction par CCM indique que toute la PNOMe est convertie en un seul produit, et la purification par colonne chromatographique a permis d'obtenir la PNOH avec un rendement de 88%. Il serait possible d'envisager par la suite de réduire la quantité d'acide de Lewis utilisé dans cette réaction.

Le mécanisme réactionnel est encore aujourd'hui activement discuté, notamment pour savoir quel est l'agent bromant. De récents travaux suggèrent que le mécanisme diffère en fonction de la nature de l'éther.^{213,214} Un éther fortement substitué (éther d'alcool secondaire ou tertiaire) subira une bromation intramoléculaire du méthyle, tandis qu'un éther faiblement substitué ou un éther activé sera plus propice à une bromation intermoléculaire. Dans le cas de la PNOMe, le méthyle est un groupement avec un faible encombrement stérique. De fait, un mécanisme bimoléculaire est supposé (**Figure 60**).

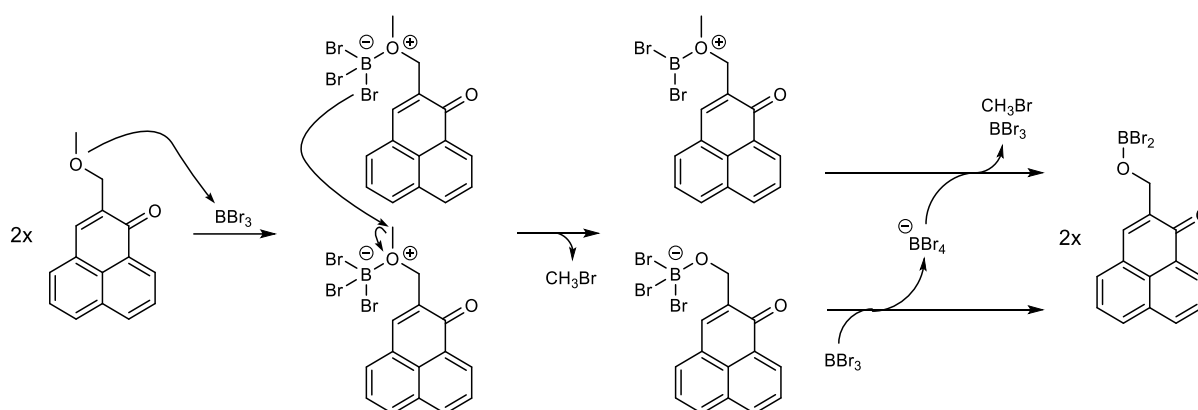


Figure 60. Mécanisme réactionnel de la déméthylation de la PNOMe par BBr_3

Due à la présence en excès de BBr_3 , il ne se forme probablement pas de dimère ou trimère d'organoborane intermédiaire, mais seulement le monomère, qui est par la suite hydrolysé par simple substitution nucléophile pour donner la PNOH, de l'acide borique et de l'acide bromhydrique (**Figure 61**).

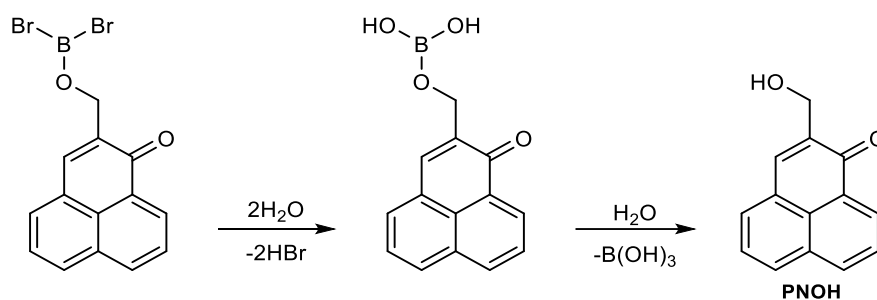


Figure 61. Hydrolyse de l'intermédiaire organoborane

L'analyse du spectre RMN ^1H indique la disparition du signal correspondant au groupement méthyle à 3,56 ppm, indiquant que la déméthylation a bien fonctionné. La HRMS confirme qu'il ne s'agit pas d'un éther symétrique de phénalénone ni de la PNB r et que la fonction alcool est bien présente.

Cet hydroxyle peut servir à produire de nouvelles fonctions, en particulier par oxydation. Ainsi, l'aldéhyde peut être obtenu par oxydation ménagée, ici par l'action du TEMPO couplé au nitrate de fer (**Figure 62**).

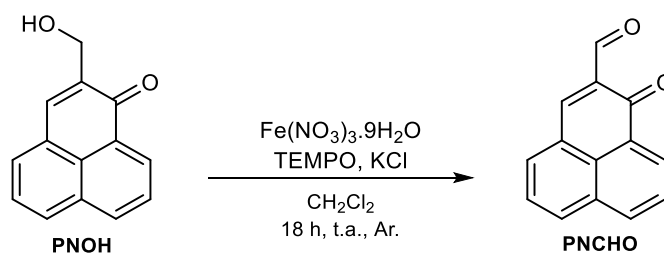


Figure 62. Synthèse de la PNCHO

Après 18 h de réaction, l'alcool est entièrement converti en l'aldéhyde correspondant. Cependant, la purification s'avère complexe, et le rendement est de l'ordre de 59%. Néanmoins, ce rendement peut fortement varier du fait de la dégradation progressive du produit, ce qui se traduit par le passage du produit fraîchement isolé de couleur jaune à un produit de couleur noire. Afin d'éviter ce phénomène, le composé doit être conservé sous atmosphère inerte à basse température. L'analyse du spectre RMN ^1H , bien que contaminé, indique malgré tout que le produit formé est bien un aldéhyde, avec le signal caractéristique d'un proton lié à la fonction carbonyle à 10,57 ppm, ainsi que la disparition du singulet résonnant à 4,72 ppm qui correspond au CH_2 .

Le mécanisme réactionnel (**Figure 63**), supposé et encore discuté, consisterait en la complexation du TEMPO avec le Fe^{3+} par un échange de ligands (L correspondant généralement à NO_3^- , Cl^-) (I). L'alcool réagit alors avec ce complexe (II) pour former un intermédiaire qui subit une β -élimination (III), libérant l'aldéhyde. Le complexe de Fe^{2+} subit une élimination réductrice (IV), puis le TEMPO est réoxydé par un autre équivalent de Fe^{3+} .

(V). Le fer (II) est quant à lui recyclé en fer (III) par l'oxygène ambiant, par l'intermédiaire du NO formé en marge de la réaction à partir du nitrate.²¹⁵

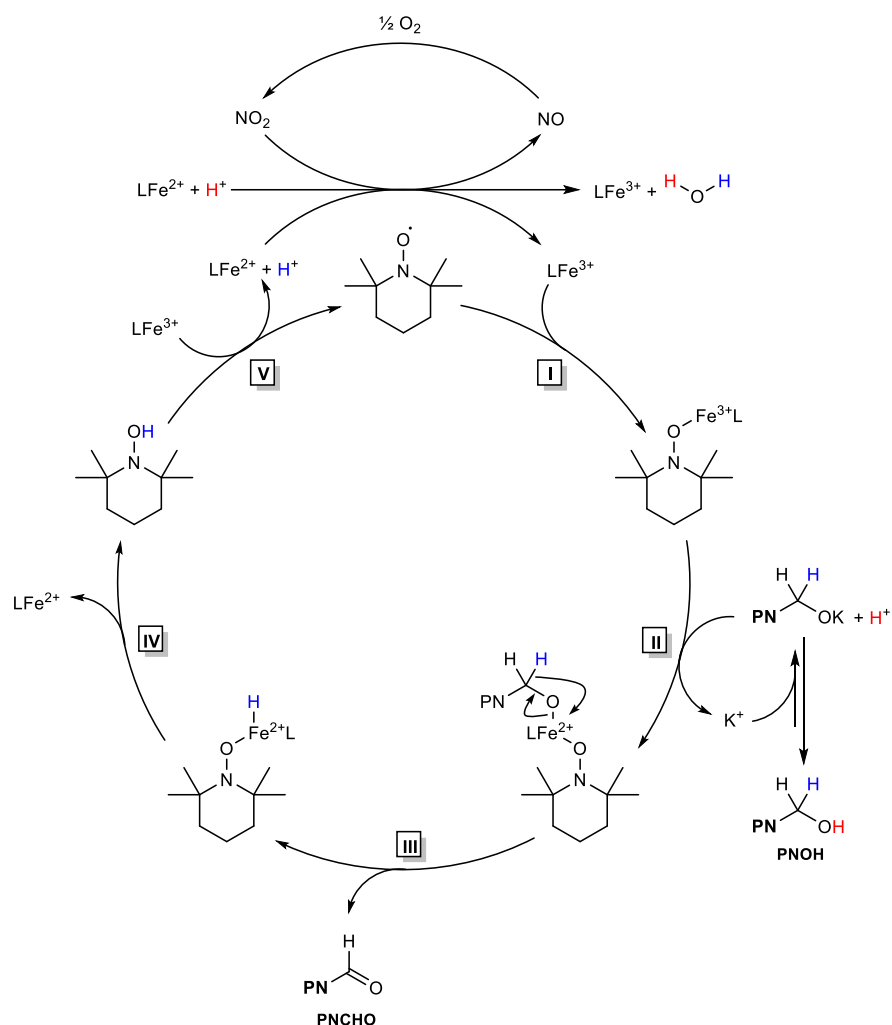


Figure 63. Cycle catalytique de l'oxydation de la PNOH en PNCHO par le mélange TEMPO/KCl/Fe(NO₃)₃

II.4.1.4. Synthèse d'un dérivé sulfonaté PNS

Un dérivé sulfonate de la phénalénone a déjà été synthétisé par action de l'acide sulfurique sur la phénalénone. Bien que n'influant pas sur le rendement en oxygène singulet, cette fonctionnalisation présente l'inconvénient d'être réalisée dans des conditions extrêmes (H_2SO_4 à $180\text{ }^\circ\text{C}$), et la régiosélectivité ne semble pas être parfaitement contrôlée. Elle peut ainsi avoir lieu en position 2¹³⁷ ou 5.¹⁶⁴ De plus, rien ne permet d'affirmer que la conversion du sulfonate en une autre fonction (sulfonamide par exemple) n'influerait pas non plus sur le rendement en oxygène singulet. C'est pourquoi une nouvelle phénalénone sulfonagée a été développée par action de sulfite de sodium sur la PNCl (Figure 64).

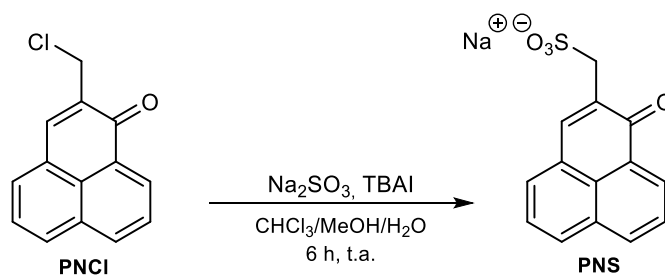


Figure 64. Synthèse de la PNS

Un essai préliminaire de réaction entre la PNCl et le sulfite de sodium dans un mélange méthanol/eau 9 :1 avait conduit à un rendement de 40% après 48 h de réaction. Ce faible rendement peut s'expliquer par la solubilité limitée du Na_2SO_3 dans le solvant. Afin d'améliorer la solubilité du nucléophile dans la phase organique, un agent de catalyse par transfert de phase a été utilisé. Ainsi, dans un mélange chloroforme/méthanol/eau, un équivalent d'iodure de tétrabutylammonium (TBAI) est ajouté pour jouer le rôle de catalyseur de transfert de phase. Dans ces conditions et en seulement 6 h, tout le réactif a été consommé. Après purification sur colonne chromatographique, le composé sulfonaté fortement hydrosoluble a été obtenu avec un rendement de 99%. L'analyse HRMS-ESI en mode négatif a confirmé l'obtention de la PNS, ainsi que les analyses RMN ^1H et ^{13}C .

En comparaison de la réaction de sulfonation de la PN décrite dans la littérature, cette méthode permet d'obtenir une phénalénone sulfonaté avec un rendement global de 50% à partir de la PN (contre 40%) et ce de manière régiosélective.

II.4.1.5. Synthèse de dérivés propargylés

Dans le cadre d'une collaboration avec l'IRCER, une première phénalénone propargylée a été développée par réaction entre la propargylamine et la PNCl en présence d'une base (**Figure 65**).

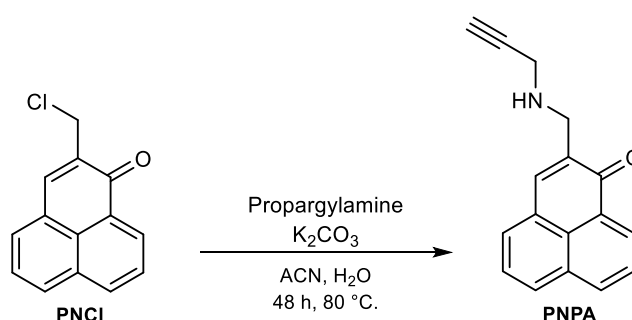


Figure 65. Synthèse de la PNPA

La réaction est suivie par CCM, et après 48 h de réaction, deux tâches jaunes plus polaires que le réactif apparaissent. Ces deux tâches correspondent aux dérivés mono- et disubstitué, résultat inhérent à la réaction d'alkylation d'Hofmann. L'utilisation d'un excès de propargylamine a permis d'obtenir majoritairement le dérivé monosubstitué. Après purification

sur plaques préparatives (éluant : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 95:5), le produit est obtenu sous la forme d'une huile jaune-orangée avec un rendement de 33%. La structure a été confirmée par l'analyse RMN ^{13}C dans le DMSO-d_6 , montrant l'apparition de deux signaux correspondant aux carbones alcyniques résonnant à 82,9 ppm et 73,7 ppm.

Bien que l'objectif d'une phénalénone propargylée ait été rempli, ce composé présente certains inconvénients notables. Tout d'abord, il est synthétisé à partir de propargylamine, propice à la double substitution. D'autre part, la réaction est longue (48 h) et le solvant est porté à reflux (80 °C). Enfin, le produit obtenu est une huile difficile à manipuler.

Une nouvelle synthèse à partir d'alcool propargylique a donc été envisagée pour résoudre ces différents problèmes (**Figure 66**).

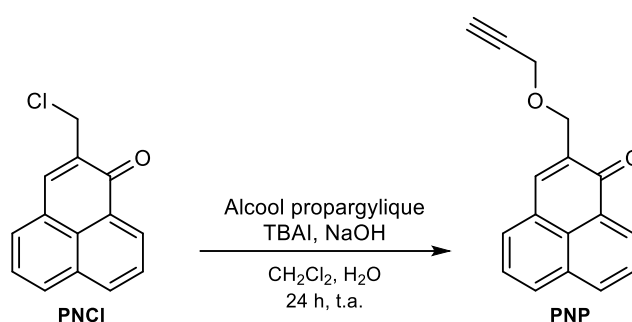


Figure 66. Synthèse de la PNP

Cette réaction repose sur une catalyse par transfert de phase entre la phase aqueuse contenant de la soude à 5 M et la phase organique contenant la PNCl (l'alcool propargylique étant miscible aux deux solvants). L'iodure de tétrabutylammonium (TBAI) sert d'agent de transfert des ions hydroxyles de la phase aqueuse vers la phase organique pour former et stabiliser l'alcoolate de propargyle (**Figure 67**).

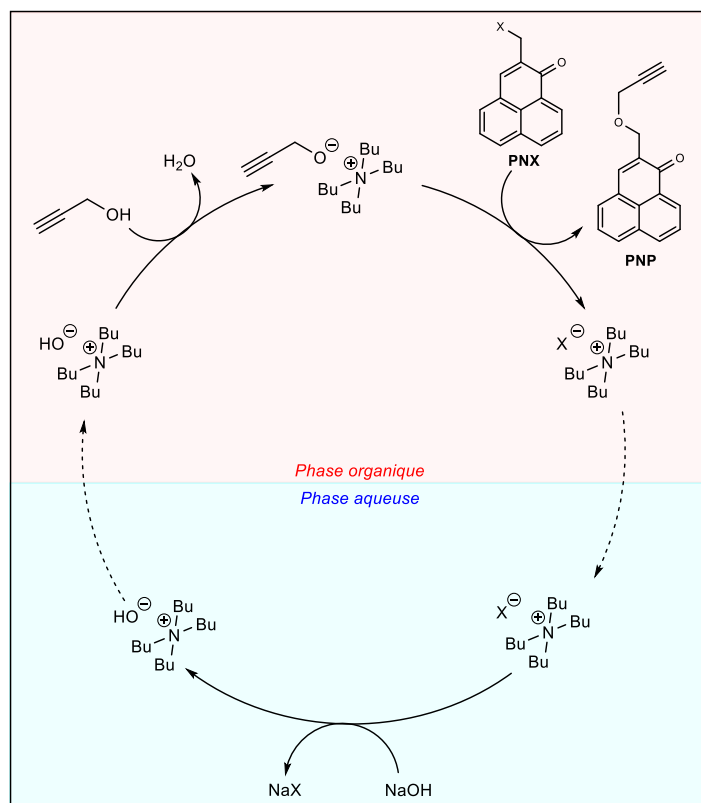


Figure 67. Mécanisme réactionnel de la catalyse par transfert de phase

Après purification par colonne préparative de gel de silice (éluant : CH_2Cl_2), le produit est obtenu sous la forme d'une poudre jaune vif avec un rendement de 86%. L'utilisation de chlorure ou d'hydroxyde de tétrabutylammonium n'a pas influencé le rendement, montrant que le contre-ion n'a pas d'importance dans la réaction. De même, l'utilisation de la PNBr en lieu et place de la PNCI n'a pas permis d'améliorer le rendement, mais la cinétique de la réaction a été grandement augmentée. Dans ce cas, la réaction conduite sous agitation modérée est terminée en seulement 4 h.

A l'instar de la PNPA , le spectre RMN ^{13}C de la PNP dans CDCl_3 indique la présence des signaux correspondant aux carbones alcyiniques qui résonnent à 58,4, 74,8 et 79,2 ppm. L'analyse HRMS confirme la masse exacte du produit.

Cette nouvelle phénalénone propargylée présente l'avantage d'être un solide à température ambiante, d'être synthétisée plus rapidement sans chauffage et d'avoir une fonction éther, beaucoup moins réactive qu'une fonction amine.

II.4.1.6. Synthèse d'un dérivé thiolé

Les thiols, analogues soufrés des alcools, sont des fonctions très intéressantes en chimie organique pour leur forte réactivité et leur polyvalence. Capables de se lier de manières covalentes avec de nombreux métaux lourds (d'où leur nom premier « mercaptans », de

mercurius captans, « qui capte le mercure »), ils peuvent aussi servir d'intermédiaire à la synthèse de thiosulfures et de nombreux dérivés oxydés (sulfoxydes, sulfones, etc.). Ils sont aussi impliqués dans certaines réactions de chimie click, comme la thiol-ène click, qui présente l'avantage de ne pas recourir à des catalyseurs métalliques (voir **IV.2**).

Afin de convertir la PNCl en son dérivé thiolé, un premier essai de réaction avec l'hydrogénosulfure de sodium a été réalisé (**Figure 68**).

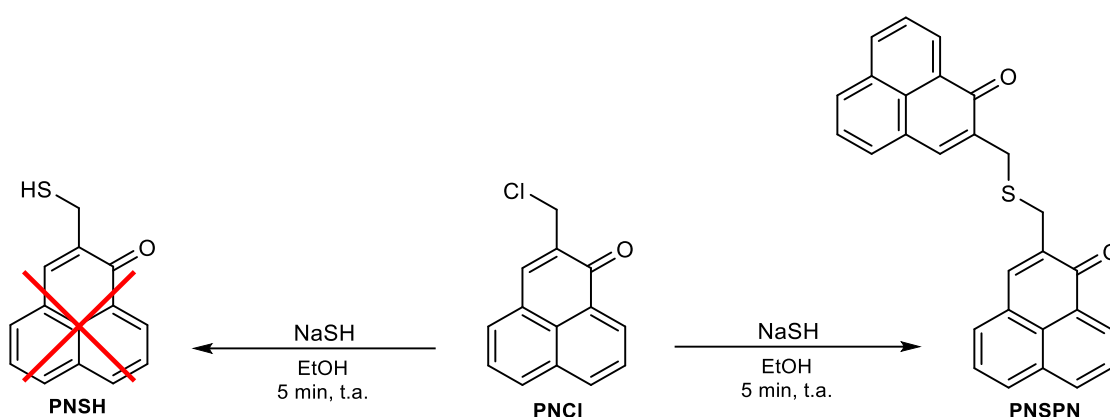


Figure 68. Synthèse de la PNSPN

Bien que le réactif soit consommé très rapidement, la purification après neutralisation du milieu ne permet d'obtenir qu'une faible quantité de produit. Il est probable que la conjugaison ait été impactée, un seul produit de couleur jaune ayant été observé sur la CCM. L'analyse du spectre RMN ^1H (CDCl_3) du produit indique bien *a priori* la présence de sept protons aromatiques et deux protons allyliques. Cependant, une analyse HRMS infirme cette première conclusion et donne pour formule brute $\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}$, correspondant à un sulfure symétrique de phénalénone. Ainsi, de façon encore plus marquée qu'avec la potasse éthanolique (voir **II.4.1.3**), la base déprotone le thiol formé qui réagit alors facilement sur un autre équivalent de PNCl. Une nouvelle tentative en augmentant le nombre d'équivalents de NaSH a donné un résultat comparable.

Une autre voie de synthèse a donc été expérimentée en faisant réagir le thioacétate de potassium sur la PNCl (**Figure 69**).

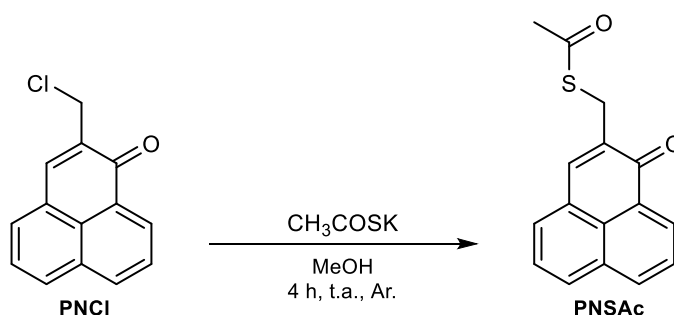


Figure 69. Synthèse de la PNSAc

La réaction réalisée sous argon afin d'éviter l'hydrolyse du thioester est terminée en moins de 4 h. Après purification sur colonne préparative de gel de silice, le produit est obtenu avec un rendement de 77%. L'analyse du spectre RMN ^1H indique la présence d'un singulet intégrant pour 3 protons. En parallèle, l'analyse du spectre RMN ^{13}C confirme la présence de deux nouveaux signaux dont le déplacement chimique est pour l'un fortement blindé (28,5 ppm), et pour l'autre fortement déblindé (196,0 ppm), correspondant respectivement au méthyle et au carbonyle de l'acétyle.

Ce thioester peut par la suite être aisément hydrolysé pour former le thiol correspondant par l'utilisation soit d'un acide, soit comme ici d'une base dans le méthanol (**Figure 70**).²¹⁶

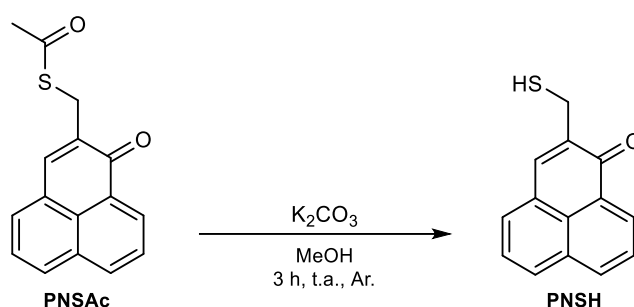


Figure 70. Synthèse de la PNSH

La réaction est maintenue sous argon pour éviter l'oxydation du thiol, notamment en ponts disulfures. Après reprotonation du thiolate par du HCl méthanolique dégazé et purification sur colonne préparative de gel de silice, la phénalénone thiolée est obtenue avec un rendement de 77%. Les spectres RMN ^1H et ^{13}C montrent des allures très voisines de ceux obtenus avec la PNSPN, mais le point de fusion est très différent (94-96 °C contre 199-201 °C pour la PNSPN), démontrant ainsi qu'il ne s'agit pas du sulfure de phénalénone. L'analyse HRMS confirme quant à elle la formation du composé thiolé.

II.4.1.7. Caractérisation des dérivés de PN obtenus par substitution nucléophile

Le **Tableau 6** récapitule l'ensemble des caractérisations (température de fusion, RMN ¹H et ¹³C, ESI[±]-HRMS) réalisées sur les dérivés de PN fonctionnalisés par substitution nucléophile et leurs précurseurs.

Tableau 6. Récapitulatif des différentes analyses structurales des dérivés de PN obtenus par substitution nucléophile et de leurs précurseurs

Composé	T _f ^a	RMN ¹ H ^b					RMN ¹³ C ^b					HRMS ^c			
		Déplacements chimiques (ppm)					Déplacements chimiques (ppm)					Ion monoisotopique (m/z)			
		7H aromatiques	CH ₂ allylique	CH ₂	CH ₃	CHO	C≡CH	C cétone	12C aromatiques	CH ₂ allylique	C sp ³	C sp ²	C sp	[M ± H] [±] calculé	[M ± H] [±] trouvé
PNCI	143 °C	8,89-7,61	4,69	-	-	-	-	183,5	140,3-126,8	41,4	-	-	-	229,0415	229,0416
PNB _r	174 °C	8,69-7,62	4,56	-	-	-	-	183,3	141,4-127,0	28,3	-	-	-	272,9910	272,9910
PNN _s	96 °C	8,68-7,63	4,46	-	-	-	-	184,2	139,2-126,8	50,0	-	-	-	236,0818	236,0819
PNCN	136 °C	8,68-7,66	3,78	-	-	-	-	183,0	139,3-126,7	18,9	-	-	117,5	ND	ND
PNSCN	135 °C	8,57-7,78	4,29	-	-	-	-	182,2	141,4-126,2	32,6	-	-	113,1	252,0478	252,0478
PNOEt	68 °C	8,55-7,70	4,50	3,68	1,28	-	-	184,4	138,2-127,8	67,8	67,1 ; 15,7	-	-	239,1067	239,1066
PNOMe	86 °C	8,64-7,59	4,55	-	3,56	-	-	184,4	137,3-126,8	69,4	59,0	-	-	225,0910	225,0912
PNOH	127 °C	8,63-7,60	4,72	-	-	-	-	185,9	138,3-126,8	62,3	-	-	-	211,0754	211,0749
PNCHO	ND	8,72-7,70	-	-	-	10,57	-	184,2	144,4-126,3	-	-	190,5	-	ND	ND
PNS	>260 °C	8,64-7,69	4,22	-	-	-	-	185,9	144,3-128,4	51,1	-	-	-	273,0227	273,0224
PNPA	ND	8,51-7,72	3,72	3,44	-	-	3,10	183,9	137,6-126,0	46,0	37,2	-	82,9 ; 73,7	ND	ND
PNP	130 °C	8,65-7,60	4,70	4,36	-	-	2,50	184,3	137,8-126,8	66,8	58,4	-	79,6 ; 74,8	249,0910	249,0910
PNSPN	200 °C	8,53-7,48	3,82	-	-	-	-	184,3	139,3-126,6	30,9	-	-	-	419,1100	419,1102
PNSAC	105 °C	8,65-7,58	4,10	-	2,33	-	-	184,3	140,0-126,8	30,5	28,5	196,0	-	269,0631	269,0632
PNSH	95 °C	8,67-7,60	3,75	-	-	-	-	184,1	139,4-126,8	24,0	-	-	-	227,0525	227,0520

a. La température de fusion est donnée à ± 1 °C près. b. La couleur de la ligne indique le solvant deutéré utilisé. En bleu : CDCl₃. En orange : DMSO-d₆. En rouge : D₂O.

c. L'électrospray est par défaut en mode positif, seuls les composés anioniques sont analysés en mode négatif.

II.4.2. Réactions de Click

L'histoire des alcynes terminaux est étroitement liée à celle des métaux de transition. Ainsi, le terme « *propargyl* » est issu de la contraction de *propene* et *argentum*, du fait de la capacité de ces alcynes terminaux à réagir avec l'argent. Mais cette réactivité n'est pas limitée à ce seul métal. En effet, l'alcyne terminal est aussi capable de former des complexes avec un grand nombre de métaux (Ti, Co, Pt, W, etc.), et beaucoup de réactions le concernant font intervenir un métal, comme la réduction en alcène sur palladium, les couplages (Sonogashira, Glaser, etc.) en présence de cuivre, et surtout la cycloaddition de Huisgen 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre (Copper(I)-catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition, CuAAC).

La CuAAC est peut-être l'exemple le plus élégant de Click-Chemistry (chimie clic), un concept développé au début des années 2000 pour regrouper un certain nombre de réaction à la cinétique rapide, facile à mettre en œuvre, économe en atome (donc avec de bons rendements), ne générant que peu de sous-produits (idéalement inoffensifs), et dont le produit peut être isolé facilement sans méthode de purification lourde. Les réactions de thiol-ene,²¹⁷ de Diels-Alder,²¹⁸ de substitution nucléophile sur des cycles contraints type époxydes ou aziridine,²¹⁹ mais aussi plusieurs autres réactions impliquant un alcyne tels que les réactions de thiol-yne,²²⁰ de cycloaddition azoture-alcyne catalysée par d'autres métaux (rhuthénium,²²¹ iridium,²²² argent²²³) ou encore de cycloaddition sydnone-alcyne catalysée par le cuivre²²⁴ sont des exemples parmi d'autres de click-chemistry.

Dans la CuAAC, le sel métallique joue un rôle fondamental dans la cinétique et la sélectivité de la réaction. En l'absence de cuivre (I), la réaction connue sous le nom de cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen est bien plus lente, requiert généralement un chauffage et aboutit à la synthèse de deux régiosomères. Le sel de cuivre, en se complexant à l'alcyne, permet d'augmenter très significativement la vitesse de réaction et surtout d'obtenir uniquement le régiosomère 1,4-disubstitué (**Figure 71**).

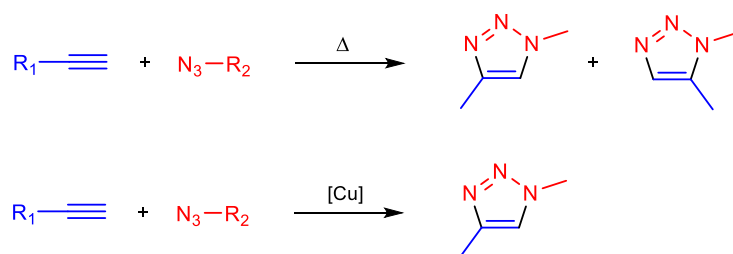


Figure 71. Cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen (en haut) et CuAAC (en bas)

L'hétérocycle formé est le 1,2,3-triazole, cycle aromatique stable ayant une certaine basicité. Dans le cadre de la fonctionnalisation de la PN, la réaction de CuAAC permet d'apporter de nouveaux groupements par l'intermédiaire d'un alcyne et d'un azoture, fonctions qui peuvent être facilement obtenues à partir par exemple d'un groupement nucléophile. La CuAAC permet

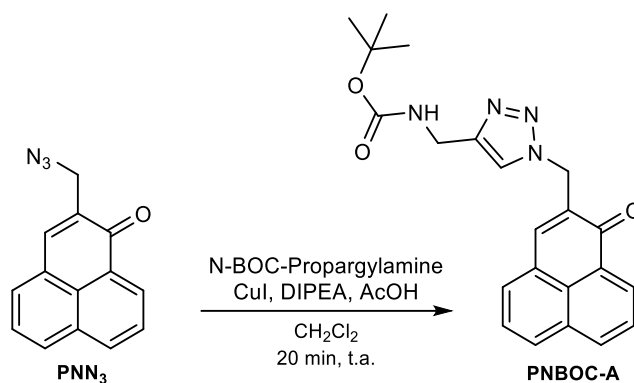


Figure 73. Synthèse de la PNBC-A

Les conditions les plus classiques de CuAAC consistent en la réaction du dérivé azoturé et de l'alcyne en milieu aqueux en présence de sulfate de cuivre (II) et d'ascorbate de sodium, ce dernier jouant le rôle de réducteur. Cependant, aucun des deux réactifs utilisés n'est soluble dans l'eau, d'où la nécessité de se placer en milieu organique. Le choix s'est ainsi porté sur un autre système catalytique faisant intervenir du cuivre (I), un acide (AcOH) et une base (DIPEA).

Le cycle catalytique est encore aujourd'hui très discuté, et aucun consensus n'a été trouvé sur la question. Aussi le mécanisme proposé (**Figure 74**) n'est qu'une des nombreuses hypothèses possibles, mais présente l'avantage d'expliquer le rôle de chacun des catalyseurs. Ainsi, l'iodure de cuivre commence par se complexer avec le DIPEA (**I**), complexe qui forme une liaison partielle avec l'alcyne afin de l'activer (**II**). Un autre complexe de cuivre peut alors déprotoner cet alcyne pour former l'alcyne de cuivre correspondant (**III**). L'azoture se positionne par la suite de telle sorte que le cuivre forme une liaison faible avec le premier atome d'azote, opposant donc nécessairement les substituants et forçant la stéréosélectivité (**IV**). Enfin, le triazole se forme (**VI**) et la liaison C-Cu est protonée soit par le proton de l'acide soit par le proton de l'alcyne pour libérer le produit et régénérer le catalyseur (**VII**).

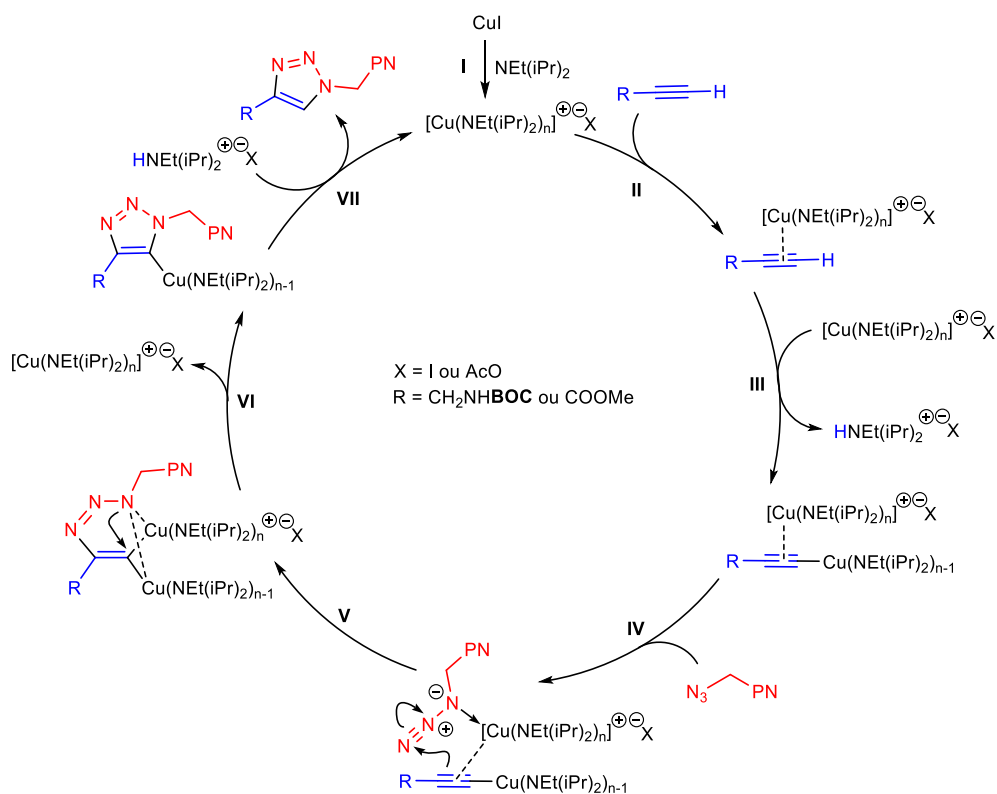


Figure 74. Cycle catalytique de la CuAAC en milieu organique

Cette réaction est très rapide (20 min) et permet d'aboutir à un rendement quasi-quantitatif. L'analyse du spectre RMN ^1H (CDCl_3) de ce composé met en évidence la présence d'un signal à 7,77 ppm sous la forme d'un singulet qui intègre pour un proton, caractéristique du proton du triazole. Un nouveau singulet est aussi observé à 1,42 ppm, intégrant quant à lui pour 9 protons, indiquant la présence du tertiobutyle du groupement BOC. La présence d'un nouveau carbonyle est par la suite confirmée par l'analyse du spectre RMN ^{13}C avec le signal à 155,8 ppm.

Ce carbamate peut être rapidement hydrolysé en amine par l'action d'un acide fort. Ainsi, l'acide trifluoroacétique (TFA) dans le toluène a été testé (Figure 75).

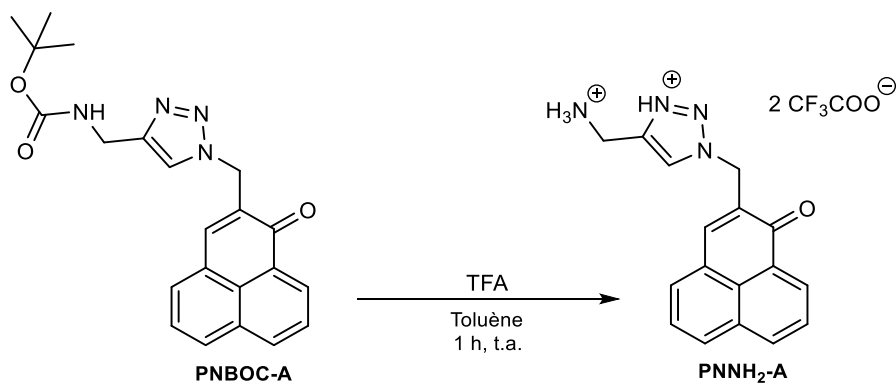


Figure 75. Synthèse de la PNNH₂-A

La réaction, très rapide là-aussi, permet de produire l'amine sous la forme du sel double du TFA sans purification avec un rendement quantitatif. Le produit cristallise relativement facilement et est obtenu sous la forme d'une poudre jaune très soluble dans l'eau. L'analyse du spectre RMN ^1H montre clairement la disparition du singulet correspondant au tertibutyle, et le spectre RMN ^{13}C indique la présence d'un quadruplet à 163,3 ppm et d'un autre quadruplet d'intensité plus faible à 117,8 ppm montrant que le trifluoroacétate est bien le contre-ion.

Cependant, la nature du contre-ion a été la source de problèmes pour les réactions d'amidation (voir **V.2**). C'est pourquoi la source d'acide a été modifiée en vue d'obtenir un autre sel d'ammonium. Un mélange acide chlorhydrique 37% dans le dioxane a ainsi été testé (**Figure 76**).

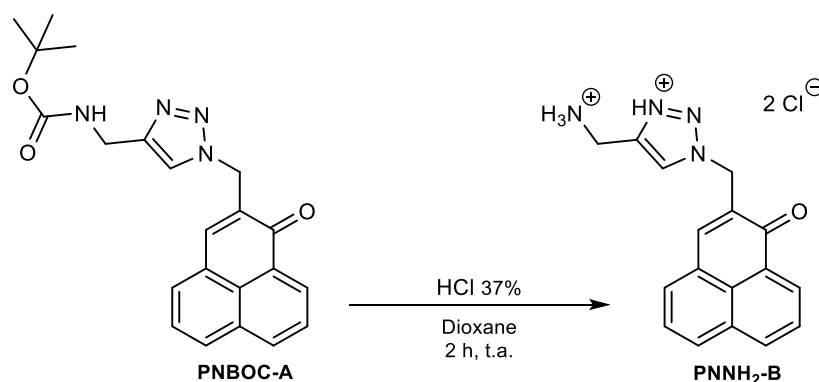


Figure 76. Synthèse de la PNNH₂-B

L'utilisation du dioxane est ici justifiée par sa capacité à solubiliser la PNBoc-A, et permet par ailleurs d'obtenir un milieu réactionnel homogène en présence de HCl 37%. Contrairement à l'hydrolyse par le TFA, l'hydrolyse du carbamate par l'acide chlorhydrique permet d'obtenir une huile visqueuse difficile à cristalliser. Plusieurs séquences de précipitation dans l'éther diéthylique suivi de l'évaporation du solvant ont permis d'aboutir à une poudre jaune avec un rendement quasi-quantitatif. Les spectres RMN ^1H et ^{13}C présentent des signaux tout à fait identiques à ceux de la PNNH₂-A, à la différence près que sur le spectre RMN ^{13}C il n'y a pas les signaux correspondant au TFA.

Bien que cette méthode soit très efficace pour produire une amine, la présence du triazole aux propriétés basiques et légèrement nucléophiles peut poser des problèmes de régiosélectivité pour certaines réactions, comme par exemple l'alkylation d'Hofmann. C'est pourquoi un autre type d'amine a été synthétisée, toujours à partir de l'azoture mais par une réaction de Staudinger (**Figure 77**).

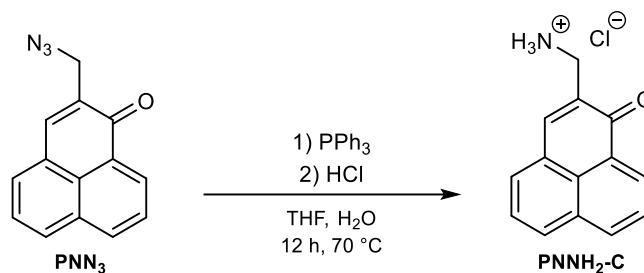


Figure 77. Equation-bilan de la synthèse de la PNNH₂-C

Après une étape de purification sur colonne préparative de gel de silice (éluant : CHCl₃/MeOH 98:2 puis 95:5) puis d'acidification du produit pour former le sel d'HCl correspondant, le produit est obtenu sous la forme d'une poudre jaune avec un excellent rendement de 93%. Ce résultat est à comparer avec le rendement théorique décrit dans la littérature pour le même composé (67%),¹⁶¹ synthétisé à partir de la PNCl avec le réactif de Gabriel (phtalimide de potassium). La synthèse à partir de l'azoture est donc clairement plus avantageuse que par la voie précédemment décrite. L'analyse HRMS confirme sans ambiguïté la formule de l'ion moléculaire comme étant C₁₄H₁₂NO⁺.

II.4.2.2. Synthèse d'un acide

Afin d'apporter une fonction acide sur la phénalénone, une première tentative de synthèse a été réalisée avec l'acide propiolique. Cependant, les conditions opératoires décrites de CuAAC catalysée par l'acide acétique (voir II.4.2.1) ne pouvaient pas convenir pour cette réaction, le réactif étant lui aussi acide. La réaction a donc été réalisée dans un mélange d'eau et de méthanol en présence de sulfate de cuivre (II) et d'ascorbate de sodium (**Figure 78**).

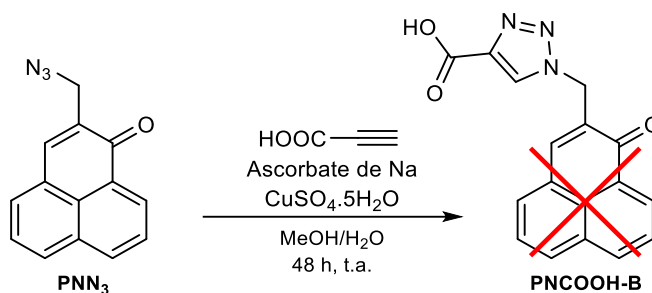


Figure 78. Synthèse de la PNCOOH-B

Malgré les multiples essais en faisant notamment varier le nombre d'équivalents de catalyseurs et la température de réaction, aucun produit n'a pu être isolé. Ceci peut éventuellement s'expliquer soit par l'effet mésomère attracteur de la fonction acide sur l'alcyne, soit par un effet électronique de la fonction acide sur les ions Cu (I), nuisant dans tous les cas à la complexation du cuivre et donc à la catalyse de la réaction. Un essai de réaction avec une chaîne carbonée plus longue a donc été réalisé (**Figure 79**).

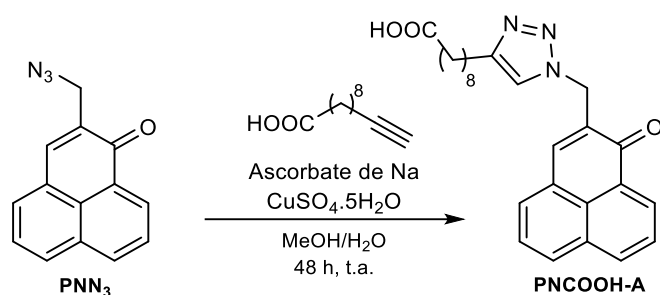


Figure 79. Synthèse de la PNCOOH-A

En suivant les mêmes conditions que précédemment, un produit polaire est observé sur CCM. Après purification lente sur plaques préparatives, une poudre jaune est obtenue avec un rendement de 58%.

Bien que le squelette carboné ait été caractérisé par RMN ^1H et ^{13}C , où le signal du proton du triazole (7,86 ppm) et le signal du carbone de la fonction acide (175,1 ppm) ont montré sans ambiguïté que le produit a été formé, une incertitude demeure quant à sa forme ionique et les contre-ions associés à la molécule, et donc sur la masse molaire du composé et par extension le rendement exact de la synthèse, calculé ici sur la masse molaire sans sels. Le composé est très certainement sous la forme d'un zwitterion, le triazole captant le proton de l'acide pour former un triazolium et un carboxylate. Si le triazolium n'est pas couplé à l'ascorbate (aucun signal RMN correspondant), il pourrait tout à fait être couplé soit à un sulfate soit à un carboxylate. De même, le carboxylate pourrait être couplé à un cation Na^+ ou à un triazolium. Une analyse centésimale pour doser la quantité de soufre pourrait lever toute ambiguïté.

La PNCOOH-A présente une assez faible solubilité dans la plupart des solvants, et sa synthèse n'offre pas un rendement optimal, ce qui limite son utilisation en tant qu'intermédiaire réactionnel. Une autre voie de synthèse a donc été envisagée, faisant intervenir cette fois-ci le propiolate de méthyle à la place de l'acide propiolique afin de pouvoir travailler dans les conditions décrites précédemment avec PNBCO-A (**Figure 80**).

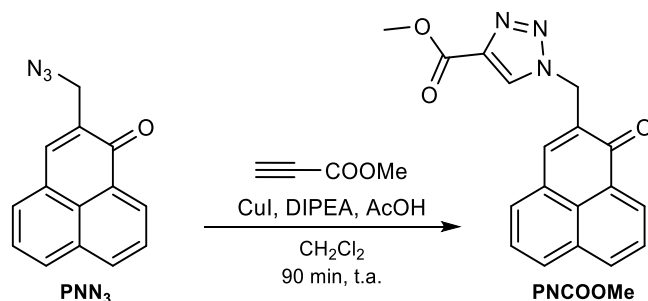


Figure 80. Synthèse de la PNCOOMe

Contrairement à la réaction avec l'acide, la synthèse avec l'ester conduit à un rendement quasi-quantitatif, suggérant par la même occasion que l'acide a bien un effet électronique sur les ions cuivreux, probablement par complexation/piégeage. L'analyse du spectre RMN ^1H du

produit montre la présence d'un singulet à 8,41 ppm correspondant au proton du triazole. Le déplacement chimique d'une valeur beaucoup plus élevée que pour la PNBOC-A est dû à l'effet mésomère attracteur de la fonction ester.

Cet ester méthylique est en général facilement saponifié pour donner le carboxylate correspondant (**Figure 81**).

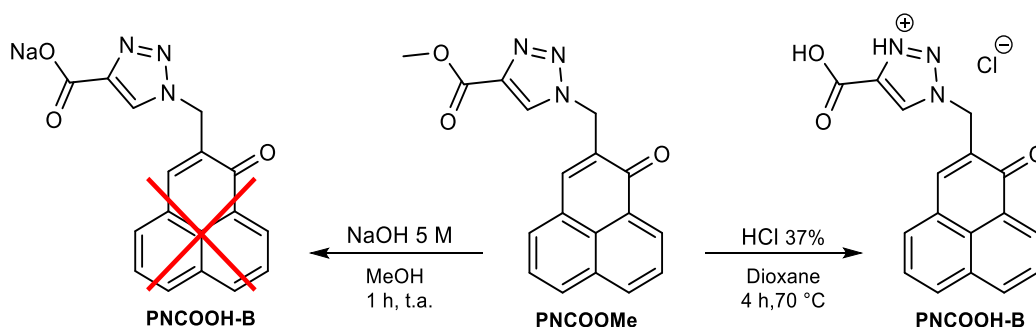


Figure 81. Synthèse de la PNCOOH-B

Néanmoins, la réaction en présence de soude n'a pas permis d'isoler le produit attendu. La réaction suivie par CCM indique pourtant la disparition complète du réactif. Ceci pourrait s'expliquer par l'action préférentielle de la soude comme agent de substitution du triazole, du fait de l'effet mésomère attracteur du groupement ester (**Figure 82**).

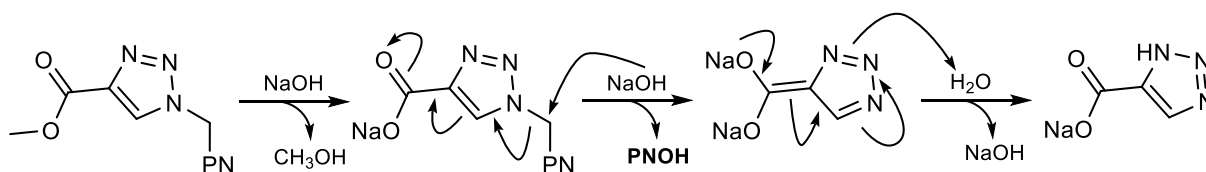


Figure 82. Mécanisme possible de dégradation de la PNCOOMe par la soude

Bien qu'aucun produit n'ait pu être récupéré pour étayer cette hypothèse, un problème similaire sera discuté ultérieurement, fournissant des indices supplémentaires en faveur de ce mécanisme (voir **VI.2.2.3**).

La réaction de saponification ayant échoué à donner le produit attendu, l'hydrolyse acide de la PNCOOMe a été testée. Après 4 h de réaction, le produit est obtenu avec un rendement quasi-quantitatif sans purification. L'ambiguïté quant au contre-ion est ici levée du fait de l'utilisation exclusive d'HCl et de l'absence de zwitterion.

Le spectre RMN ^1H montre la disparition du singulet à 3,93 ppm correspondant aux protons méthyliques et l'apparition d'un singulet très élargi à 13,06 ppm attribuable au proton de l'acide carboxylique, tandis que la HRMS affiche un ion monoisotopique de masse inférieure de m/z 14 au réactif de départ, confirmant la déméthylation.

II.4.2.3. Caractérisation des dérivés de PN obtenus par réaction de CuAAC

Le **Tableau 7** récapitule l'ensemble des caractérisations (température de fusion, RMN ¹H et ¹³C, ESI⁺-HRMS) réalisées sur les dérivés de PN fonctionnalisés par la réaction de CuAAC et leurs précurseurs.

Tableau 7. Récapitulatif des différentes analyses structurales des dérivés de PN obtenus par chimie click et de leurs précurseurs

Composé	T _f ^a	RMN ¹ H ^b					RMN ¹³ C ^b					HRMS		
		Déplacements chimiques (ppm)					Déplacements chimiques (ppm)					Ion monoisotopique (m/z)		
		7H aromatiques	CH ₂ allylique	CH ₃	CH triazole	C cétone	12C aromatiques	CH ₂ allylique	C triazole	C=O	CH ₃	CH ₂	[M + H] ⁺ calculé	[M + H] ⁺ trouvé
PNN ₃	96 °C	8,68-7,63	4,46	-	-	184,2	139,2-126,8	50,0	-	-	-	-	236,0818	236,0819
PNBOC-A	174 °C	8,67-7,62	5,55	4,41	7,77	183,8	141,1-126,8	48,9	145,6 ; 123,0	155,8	28,4	36,3	391,1765	391,1763
PNNH ₂ -A	110 °C*	7,76-7,25	5,29	4,41	8,23	184,4	143,3-125,0	49,5	139,6 ; 126,2	163,3	-	34,0	291,1240	291,1241
PNNH ₂ -B	151 °C*	7,75-7,25	5,30	4,44	8,26	184,4	143,3-125,0	49,5	139,7 ; 126,1	-	-	34,0	291,1239	291,1241
PNNH ₂ -C	210 °C*	8,66-7,74	4,14	-	-	185,9	144,4-128,0	40,8	-	-	-	-	210,0913	210,0912
PNCOOH-A	145 °C*	8,53-7,73	5,49	2,60-1,23	7,91	182,7	140,5-126,3	48,0	146,9 ; 122,3	175,1	-	34,6-24,9	418,2125	418,2127
PNCOOME	207 °C	8,68-7,63	5,62	-	3,93	183,9	142,0-126,7	49,5	140,1 ; 128,9	161,2	52,2	-	320,1030	320,1031
PNCOOH-B	140 °C*	8,51-7,74	5,61	-	8,75	182,8	141,1-126,3	48,8	139,6 ; 129,7	161,7	-	-	306,0873	306,0873

a. La température de fusion est donnée à ± 1°C près. **b.** La couleur de la ligne indique le solvant deutéré utilisé.

En bleu : CDCl₃. En orange : DMSO-d₆. En vert : CD₃OD. En rouge : D₂O.

II.5. Caractérisations physico-chimiques des PN fonctionnalisés

Parmi les différentes fonctionnalisations réalisées, 15 dérivés ont été sélectionnés en vue d'évaluer leur absorbance, leur fluorescence et leur potentiel de génération d'oxygène singulet comparé à la phénalénone libre. Deux halogènes (chlore et brome), deux amines (avec ou sans triazole), deux acides (avec ou sans chaîne alkyle), deux éthers dont un propargylé, trois dérivés soufrés et un alcool ont été testés afin de déterminer si les différentes fonctionnalisations influencent l'absorbance, la fluorescence et le rendement en oxygène singulet.

II.5.1. UV

Les composés testés présentent une absorbance dans CHCl_3 tout à fait similaire à celle observée pour la phénalénone libre, avec des bandes caractéristiques à 254 nm, 319 nm, 361 nm et 390 nm. La $\text{PNNH}_2\text{-B}$ et la $\text{PNNH}_2\text{-C}$ dévient clairement du spectre moyen, ce qui pourrait être attribué à une difficulté à contrôler la concentration dans CHCl_3 du fait de leur faible solubilité dans ce solvant. Un phénomène d'agrégation pourrait aussi expliquer l'absorbance particulière de la $\text{PNNH}_2\text{-C}$ dans CHCl_3 . La similitude dans les spectres UV-vis des différentes phénalénones indique que la conjugaison n'est pas impactée par les différentes fonctions (**Figure 83**).

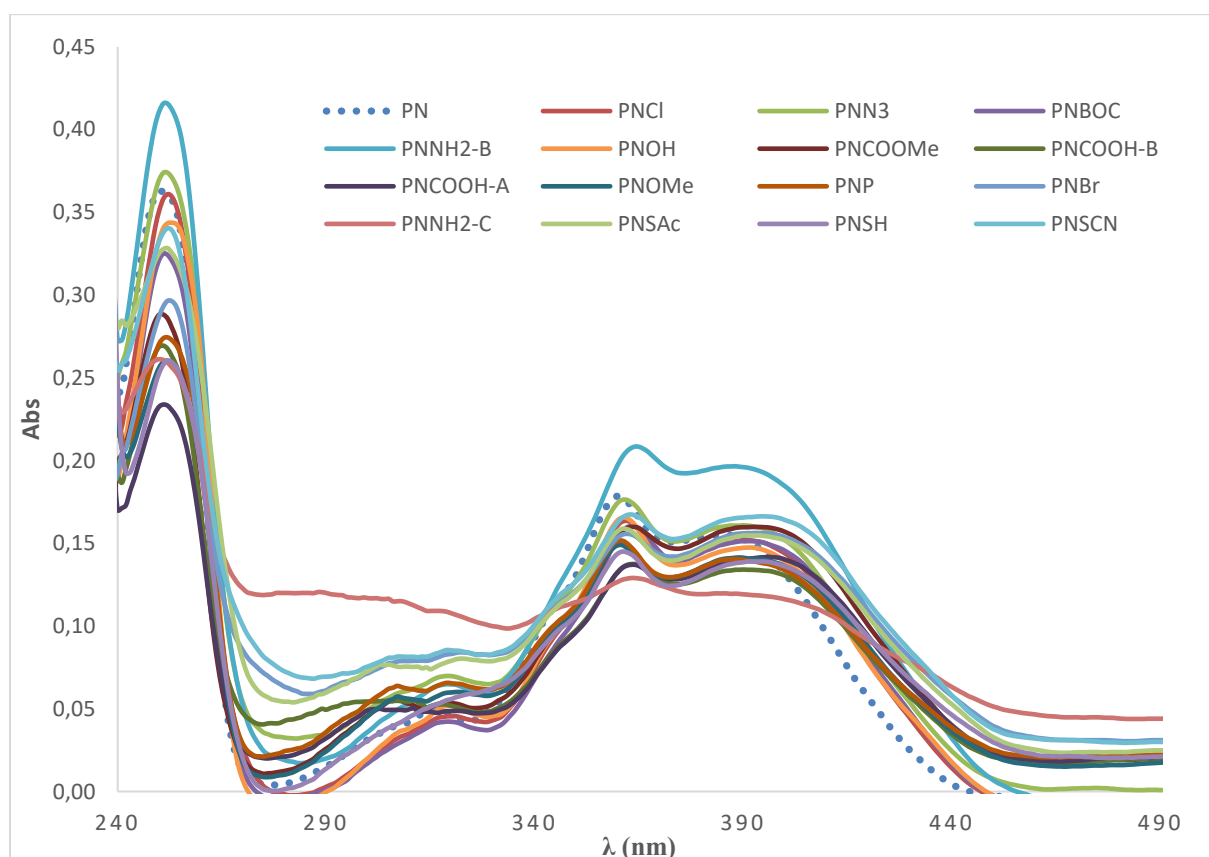


Figure 83. Spectres UV-vis de 15 dérivés de phénalénone comparés à la PN

II.5.2. Fluorescence

Malgré une excitation à 360 nm, les spectres d'émission des dérivés de PN sont très peu intenses, avec des rendements quantiques inférieurs à 1% de celui du sulfate de quinine, composé de référence aux spectres d'excitation et d'émission voisins de la PN. De même, le temps de vie de cette fluorescence est très court, de l'ordre de 5 ns, contre 20 ns pour le sulfate de quinine (**Figure 84**).²²⁵ Cette très faible fluorescence peut s'expliquer par une conversion de l'énergie absorbée en une autre forme, comme une désexcitation non-radiative ou une conversion intersystème. Cette très faible fluorescence constitue ainsi un indice de l'efficacité des photosensibilisateurs synthétisés.

Composé	Temps de vie de la fluorescence (ns)	Φ_f
PN	5,7	< 0.01
PNCI	1,2	< 0.01
PNBr	5,7	< 0.01
PNN ₃	1,2	< 0.01
PNOMe	6,2	< 0.01
PNOH	2,6	< 0.01
PNP	2,0	< 0.01
PNCOOH-A	4,7	< 0.01
PNCOOMe	5,9	< 0.01
PNCOOH-B	3,9	< 0.01
PNBOC	2,6	< 0.01
PNNH ₂ -B	0,6	< 0.01
PNNH ₂ -C	3,7	< 0.01
PNSAc	5,8	< 0.01
PNSH	5,6	< 0.01
PNSCN	5,6	< 0.01

Figure 84. Temps de vie et rendement quantique de la fluorescence de 15 dérivés de PN dans CHCl₃

II.5.3. Oxygène singulet

Parmi les phénalénones testées, la plupart des fonctions ne semble pas impacter le rendement en oxygène singulet. Par ailleurs, le temps de vie de l'oxygène singulet est constant quel que soit le composé. Cependant, les composés soufrés (PNSCN, PNSAc, PNSH) présentent une nette baisse apparente de la production en oxygène singulet (**Figure 85**). Cela est probablement dû à la propension du soufre à être oxydé par l'oxygène singulet produit, ce qui diminue la quantité observable de celui-ci.²²⁶ La détermination du rendement d'oxygène singulet de la PNS, composé dont le soufre est complètement oxydé, ou un temps d'irradiation plus long pour oxyder le soufre, pourraient permettre de lever le doute sur la production réelle d'oxygène singulet de ces dérivés soufrés.

Composé	Temps de vie de l' $^1\text{O}_2$ (μs)	Φ_{Δ}
PN	199	0,98
PNCl	201	1,04
PNBr	174	0,71
PNN ₃	203	0,81
PNOMe	205	0,79
PNOH	205	0,93
PNP	197	1,00
PNCOOH-A	201	1,11
PNCOOMe	189	1,14
PNCOOH-B	201	1,30
PNBOC	203	1,07
PNNH ₂ -B	198	1,11
PNNH ₂ -C	189	1,07
PNSAc	202	0,23
PNSH	204	0,13
PNSCN	213	0,36

Figure 85. Temps de vie et rendement quantique en oxygène singulet de 15 dérivés de PN dans CHCl_3

Faute de pouvoir faire les mesures d'oxygène singulet sur l'ensemble des composés synthétisés au cours de cette thèse, un test de paillasse permet de mettre en évidence qualitativement la production d'oxygène singulet. L'ergostérol, un stérol retrouvé chez les champignons (dont l'ergot du seigle), est un composé particulièrement sensible à l'oxygène singulet et capable de former en sa présence un endopéroxyde stable.²²⁷ L'ergostérol et son endopéroxyde peuvent tous deux être suivis par CCM, RMN ou HPLC-MS. En mettant en solution l'ergostérol et le photosensibilisateur sous irradiation lumineuse, il est possible de suivre la photodégradation de l'ergostérol en comparant avec la même solution à l'obscurité ainsi qu'avec un photosensibilisateur de référence. Ces informations suffisent pour déterminer si la phénalénone synthétisée produit de l'oxygène singulet. Pour la suite de cette thèse, l'ensemble des dérivés synthétisés ont montré un rendement en oxygène singulet similaire à la PNCl.

II.6. Publication

Les résultats de ce chapitre ont été valorisés au travers de la publication suivante :

Godard, J. ; Brégier, F. ; Arnoux, P. ; Myrzakhmetov, B. ; Champavier, Y. ; Frochot, C. ; Sol V. **New phenalenone derivatives: synthesis and evaluation of their singlet oxygen quantum yield.** *ACS Omega* (2020), xxxx-xxxx. DOI : 10.1021/acsomega.0c04172

Cet article est consultable en annexe.

Chapitre IV. Fonctionnalisation de matériaux par la phénalénone

IV.1. Introduction

Les photosensibilisateurs présentent l'avantage de pouvoir produire en quantité importante des ROS et peuvent être utilisés dans un grand nombre d'applications. Ainsi, un des développements envisagés consiste à élaborer des matériaux, supports ou surfaces comportant des photosensibilisateurs. Dans cet objectif, un très large choix de matériaux ont déjà permis de supporter des photosensibilisateurs, comme de nombreux polymères à base de silicone²²⁸ ou de plastiques (nylon,²²⁹ polyuréthanes,²³⁰ etc.), des polymères naturels (cellulose,²³¹ chitosan,²³² etc.), des matériaux siliceux (silice,²³³ verre,²³⁴ etc.) ou des oxydes métalliques.²³² Les photosensibilisateurs y sont greffés de manière très variée, comme par exemple par interactions électrostatiques,²³⁵ adsorption,²³⁶ encapsulation²³⁷ ou couplage covalent.^{52,238} Cette dernière présente l'avantage majeur de limiter fortement tout risque de « lavage » du matériau et donc de dispersion du photosensibilisateur.

La formation d'une liaison covalente entre le photosensibilisateur et le support peut être réalisée soit par couplage direct entre les deux, soit par l'utilisation d'un *linker* permettant de modifier la surface du matériau en y fixant une fonction réactive. Le *linker* possède généralement deux fonctions réactives : l'une capable de réagir avec le matériau, l'autre avec la molécule à fixer. Une large variété de *linkers* peut être utilisée, dépendant de la nature du matériau et de la fonction réactive du photosensibilisateur. Des fonctions très réactives, comme les isocyanates,²³⁹ les anhydrides d'acides,²⁴⁰ les aziridines²⁴¹ ou les époxydes,²⁴² sont souvent privilégiées pour les réactions sur des fonctions hydroxyles ou acides carboxyliques, régulièrement présentes à la surface des matériaux organiques. Malheureusement, ces fonctions manquent parfois de réactivité pour certains types de matériaux inorganiques très peu réactifs comme la silice ou les métaux. Les organosilanes constituent alors une option de choix du fait de leur réactivité importante, de leur coût modéré, de leur faible impact environnemental et de leur diversité structurale. Cette famille de *linkers* est constituée d'un atome de silicium (IV) substitué par une ou plusieurs chaînes carbonées portant ou non un second groupe fonctionnel et par un ou plusieurs groupements facilement hydrolysables pouvant être des groupements chloro-, acétoxy- ou alcoxy- (**Figure 86**).

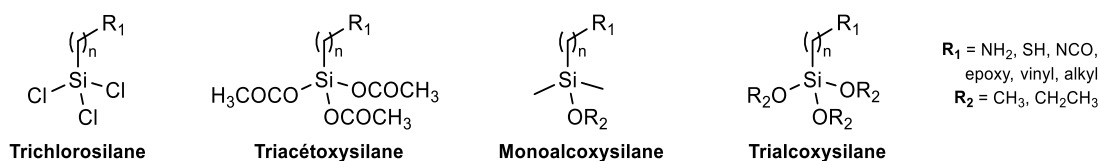


Figure 86. Structures générales d'organosilanes

Récemment, la phénalénone a été greffée de manière covalente sur de la silice mésoporeuse à l'aide de dérivés de triéthoxysilane.^{127,149} Cependant, le synthon de départ est constitué d'une

phénalénone aminée n'assurant pas une conservation optimale de la production d'oxygène singulet. Par ailleurs, la phénalénone est d'abord couplée à l'organosilane avant d'être greffée au matériau, ce qui, de par la sensibilité de l'éther de silyle vis-à-vis de l'eau, constitue une limitation pour obtenir un composé pur, stable dans le temps et utilisable sans excès de phénalénone.

Cette stratégie de greffage a donc été adaptée en tentant de résoudre ces problèmes. Les matériaux ont dans un premier temps été fonctionnalisés à l'aide de trialkoxysilanes avant d'y greffer les phénalénonnes fonctionnalisées adaptées. De nouveaux matériaux photosensibles de nature lignocellulosique (bois, papier) et siliceuse (verre, sable) ont ainsi pu être obtenus.

IV.2. Greffage sur des matériaux lignocellulosiques

Le bois est un matériau lignocellulosique biosourcé extrêmement abondant. Formé d'un enchevêtrement de cellulose, lignines et hémicelluloses, il constitue une matière de choix pour des domaines aussi variés que la construction, la fabrication d'objets ou le chauffage. La filière bois française représente aujourd'hui plus de 500 000 emplois directs ou indirects, démontrant son importance sociale et économique. Bon marché, facile à travailler, solide, c'est un matériau présentant d'innombrables atouts. Cependant, un de ses avantages, son origine naturelle, en fait aussi un de ses principaux inconvénients. Sa propension à capter l'humidité et sa constitution organique en font un support pour de nombreux organismes, qui utilisent le bois comme source d'alimentation. Les champignons, en particulier, sont connus pour être une des causes principales de la putréfaction du bois.

Les méthodes de protection du bois sont très nombreuses. Les traitements par l'huile de lin, des sels métalliques toxiques ou des dérivés pétroliers constituent des méthodes classiquement utilisées à grande échelle. L'équipe Sylvalim (Peirene) travaille actuellement sur le traitement du bois pour améliorer ses propriétés de résistance aux attaques environnementales. Ainsi, des biphosphonates, réputés pour être des agents ignifugeants, ont été greffés pour jouer le rôle de retardateur de flamme, ainsi que des chaînes grasses pour augmenter l'hydrophobicité de surface. Un troisième objectif consiste à fixer un agent antifongique pour protéger le bois contre la putréfaction. La phénalénone, en plus d'être un phototosensibilisateur performant, a montré des propriétés photoantifongiques intéressantes,^{165,167} d'où l'idée de la greffer sur le bois.

IV.2.1. Introduction, stratégie de synthèse

Plusieurs méthodes de greffages ont été envisagées pour fixer les différents composés sur le bois, parmi lesquelles on retrouve la thiol-ol click, mais qui est encore mal maîtrisée¹⁰⁶ ou la CuAAC, mais qui est déjà une stratégie largement décrite pour le greffage sur les matériaux lignocellulosiques.²³¹ Dans le cadre de ce travail, un autre stratégie a été choisie : la thiol-ene click, permettant de faire réagir des groupements thiols fixés sur le bois avec des alcènes portant un biphosphonate, une chaîne grasse ou, dans notre cas, la phénalénone. Cette méthode présente l'avantage d'être utilisable avec un large spectre d'alcènes²⁴³ et s'intègre bien dans le concept de « Chimie Click » vu précédemment. La cinétique est le rendement de cette réaction dépendent de plusieurs paramètres dont la nature du groupement électroattracteur lié à la liaison C=C. Parmi les groupements vinyloxy couramment utilisés dans les réactions d'addition de thiol-Michael, le maléimide est connu depuis longtemps pour être l'un des plus efficace.²⁴³

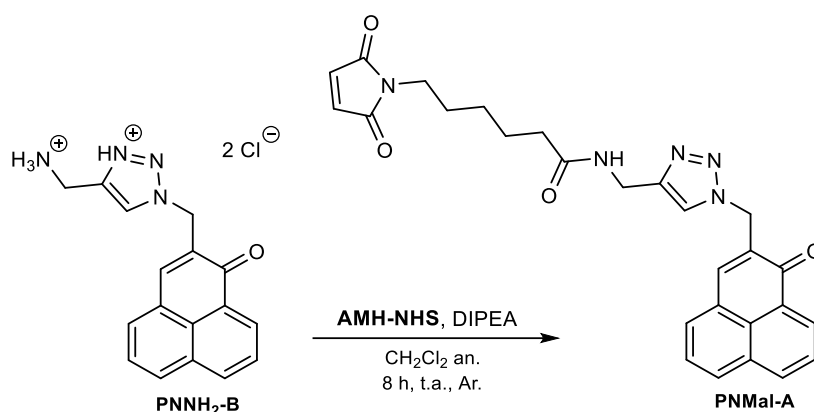


Figure 88. Synthèse de la PNMal-A

Une première étape de réaction de l'AMH avec le N-hydroxysuccinimide (NHS) en présence de dicyclohexylcarbodiimide (DCC) dans le DMF est requise afin d'activer la fonction acide, sous atmosphère inerte. La dicyclohexylurée (DCU) formée précipite et peut aisément être éliminée par filtration. Une fois l'ester activé (ANMH-NHS) formé et isolé par évaporation du solvant, celui-ci peut réagir avec l'amine libre pour former l'amide correspondant. Après purification par colonne chromatographique, le produit est obtenu sous la forme d'une poudre jaune avec un rendement de 49%. L'analyse du spectre RMN ^1H révèle la présence d'un singulet à 6,66 ppm correspondant aux deux protons équivalents du maléimide, tandis que le spectre RMN ^{13}C indique deux nouveaux pics caractéristiques des carbones d'amides autour de 170 ppm : celui formé pendant le couplage peptidique et ceux, équivalents, du maléimide. L'utilisation de la PNNH₂-C a permis de drastiquement simplifier la structure de la PNMal en supprimant le triazole, réduisant de fait les risques de dégradations. Cette PNMal-B a été obtenue dans des conditions similaires à précédemment (**Figure 89**).

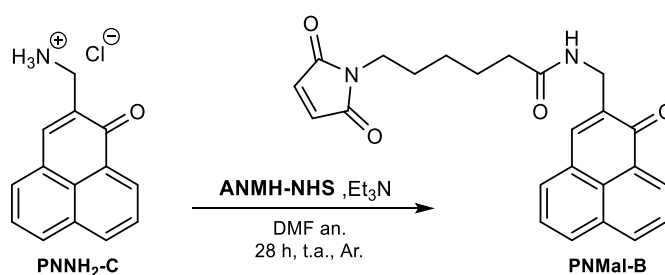


Figure 89. Synthèse de la PNMal-B

Le DIPEA a été ici remplacé par la triéthylamine, et l'évaporation du DMF a été supprimée, ce qui a pu influencer favorablement la réaction. Le rendement de synthèse s'en est vu nettement amélioré, passant de 49% à 91%. L'analyse HRMS confirme l'obtention d'une molécule de masse identique à celle de la PNMal-B. L'analyse du spectre RMN ^1H après une seconde purification indique la présence des protons du maléimide à 6,64 ppm ainsi que de la chaîne aliphatique entre 3,48 et 1,27 ppm, sans détecter d'impureté particulière, permettant donc de valider ce protocole.

IV.2.2.2. Caractérisation des dérivés de PN couplés au maléimide

Le **Tableau 8** récapitule l'ensemble des caractérisations (température de fusion, RMN ¹H et ¹³C, ESI⁺-HRMS) réalisées sur les dérivés de PN couplés au maléimide.

Tableau 8. Récapitulatif des différentes analyses structurales des dérivés de PN couplées au maléimide et de leurs précurseurs

Composé	T _f ^a	RMN ¹ H ^b						RMN ¹³ C ^b						HRMS	
		Déplacements chimiques (ppm)						Déplacements chimiques (ppm)						Ion monoisotopique (m/z)	
		7H aromatiques	CH ₂ allylique	CH ₂ allylique	H maléimide	CH triazole	C cétone	12C aromatiques	CH ₂ allylique	C triazole	C=C maléimide	C=O	CH ₂	[M (+H)] ⁺ calculé	[M (+H)] ⁺ trouvé
PNNH ₂ -B	151 °C*	7,75-7,25	5,30	4,44	-	8,26	184,4	143,3-125,0	49,5	139,7 ; 126,1	-	-	34,0	291,1239	291,1241
PNMal-A	131 °C	8,67-7,59	5,55	4,52-1,25	6,66	7,71	183,8	141,2-126,8	49,0	144,7 ; 123,2	134,0	172,6 ; 170,8	37,6-24,9	484,1979	484,1976
PNNH ₂ -C	210 °C*	8,66-7,74	4,14	-	-	-	185,9	144,4-128,0	40,8	-	-	-	-	210,0913	210,0912
PNMal-B	148 °C	8,65-7,59	4,42	3,48-1,27	6,64	-	185,7	140,9-126,9	39,8	-	134,0	172,7 ; 170,8	37,6-25,0	403,1652	403,1650

a. La température de fusion est donnée à ± 1°C près. **b.** La couleur de la ligne indique le solvant deutéré utilisé. *En bleu* : CDCl₃. *En vert* : CD₃OD. *En rouge* : D₂O.

IV.2.2.3. Fonctionnalisation du bois et du papier par le trialcoxysilane

Deux essences de bois ont été sélectionnées. Une essence d'angiosperme (communément appelés feuillus), le hêtre, et une essence de gymnosperme (ou plus familièrement résineux), le pin, ont été choisies car représentatives des caractéristiques de chacune des grandes familles de bois. Les angiospermes produisent un bois plus dense et dur en raison d'une forte structuration (bois hétéroxylé), et les gymnospermes forment plutôt un bois constitué de larges vaisseaux, plus léger (bois homoxylé). Les métabolites secondaires contenus dans chacune des familles sont aussi très variables, conduisant à des réponses différentes aux attaques fongiques, d'où la nécessité de tester ces deux familles.

Le papier, constitué essentiellement de cellulose, est soumis aux mêmes réactions que le bois.

La fonctionnalisation du bois est réalisée à l'aide d'un silane fonctionnalisé avec un groupement thiol, le 3-(mercaptopropyl)triéthoxysilane. L'organosilane est dans un premier temps hydrolysé et solubilisé dans une eau acidifiée. Dans ces conditions, le silane hydrolysé commence à se condenser en oligomères (**Figure 90**).

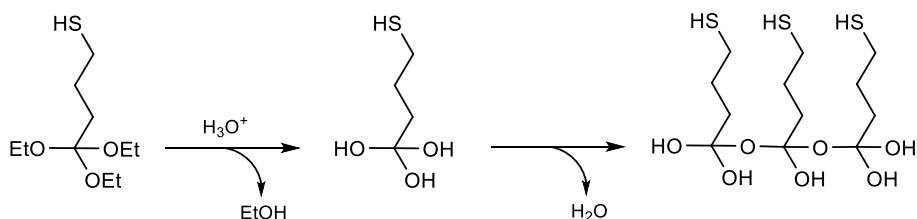


Figure 90. Hydrolyse du silane en milieu aqueux acide

Le bois, constitué de polymères riches en fonctions hydroxyles, et par la suite plongé dans la solution de silane. Des interactions hydrogènes entre le bois et les oligomères de silane permettent alors une adhérence de ces derniers. Une étape de déshydratation à l'étuve (90 °C) est nécessaire afin de former les liaisons covalentes entre le silane et le bois (**Figure 91**).

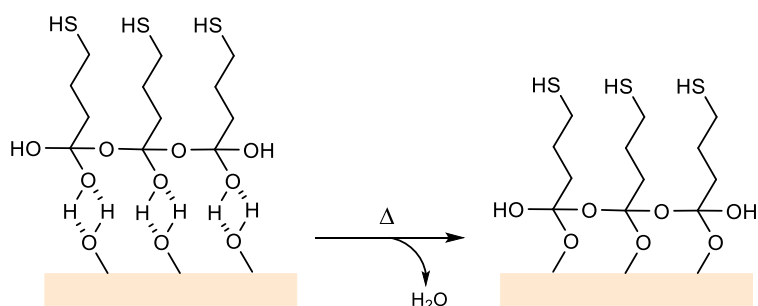


Figure 91. Condensation des oligomères de silane à la surface du bois

Après lavage à l'eau et à l'éthanol, le bois et le papier obtenus présentent une hydrophobicité plus importante que les matériaux nus, confirmant que le silane recouvre la surface.

IV.2.2.4. Greffage de la PNMal-B sur le bois

Le greffage est réalisé par couplage radicalaire entre la PNMal et les matériaux lignocellulosiques thiolés en présence d'AIBN, un initiateur de radicaux (**Figure 92**).

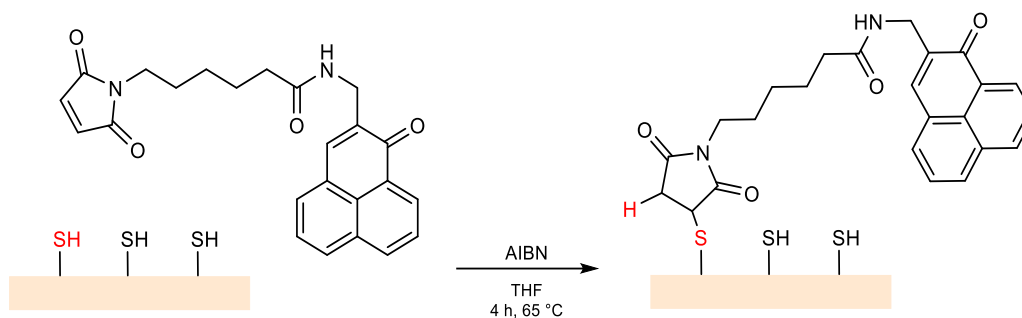


Figure 92. Réaction d'addition thiol-ène entre la PNMal et le bois/papier

Les premiers essais de greffage, réalisés sans protection particulière à la lumière, ont donné des résultats très insatisfaisants. Visuellement, les matériaux ne présentaient qu'une très faible coloration jaune. Comme les résultats de la production d'oxygène singlet l'ont précédemment montré (voir **II.5.3**), la fonction thiol a tendance à être oxydée par l'oxygène singlet produit. Ainsi, à la lumière, la PNMal entraîne probablement l'oxydation des thiols avant même de pouvoir réagir avec eux. La réaction est donc protégée de la lumière avec de l'aluminium, et après 4 h à l'obscurité, le bois et le papier présentent une teinte jaune marquée comme indiqué **Figure 93**.

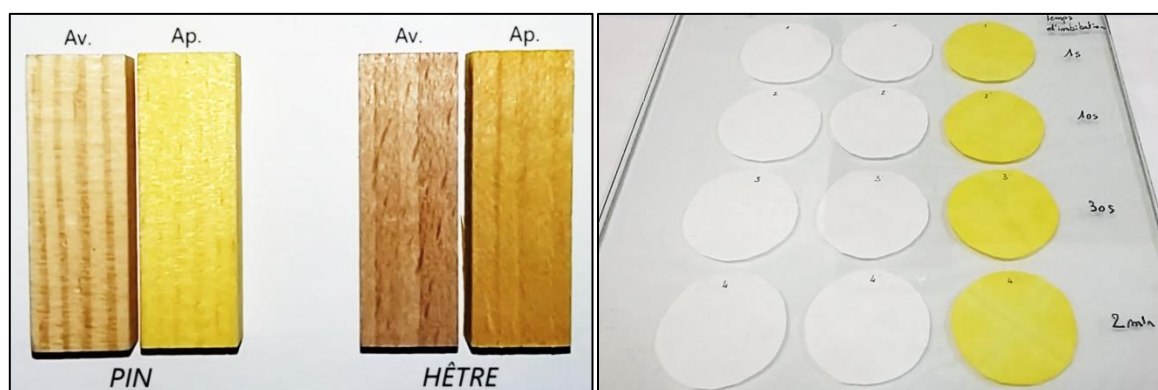


Figure 93. Aspect du bois et du papier avant et après greffage de la PNMal

Les multiples lavages au THF puis à l'éthanol n'ont pas permis de décrocher la phénalénone, et le filtrat après lavage est complètement incolore, ce qui indique que la PNMal a très probablement réagi avec les fonctions thiols. En revanche, il a été impossible de calculer un rendement massique, la masse finale étant très légèrement inférieure à la masse après fonctionnalisation. Ceci peut s'expliquer par un léger décrochage du silane, qui forme probablement plusieurs couches à la surface du bois ou du papier.

Le spectre DRUV-visible du papier avant et après fixation de la PNMal montre une très nette différence d'absorbance (**Figure 94**). Avec le papier seul comme référence, le papier thiolé ne montre aucune absorbance significative. Au contraire, le spectre du papier greffé avec la PNMal montre une très forte absorbance, et sur lequel il est possible de distinguer la bande caractéristique de la PN à 365 nm. Le spectre absorbance de la PN greffée est étendu vers le rouge de plus de 50 nm.

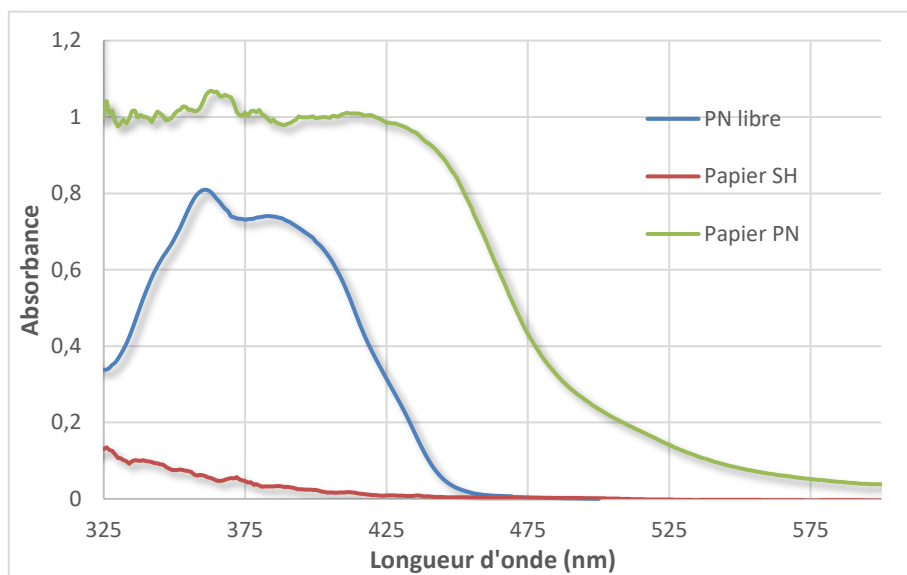


Figure 94. Spectres DRUV du papier thiolé et du papier-PN, et spectre UV de la PN dans l'éthanol

La comparaison des spectres infra-rouge du papier avant et après fixation de la PNMal permet de mettre en évidence la présence d'une nouvelle bande à 1695 cm^{-1} caractéristique des carbonyles du maléimide, et une augmentation significative de la bande à 1640 cm^{-1} attribuée au carbonyle de la phénalénone (**Figure 95**). Ces bandes, si elles ne prouvent pas avec certitude le greffage covalent, indiquent la présence de la PNMal à la surface du matériau.

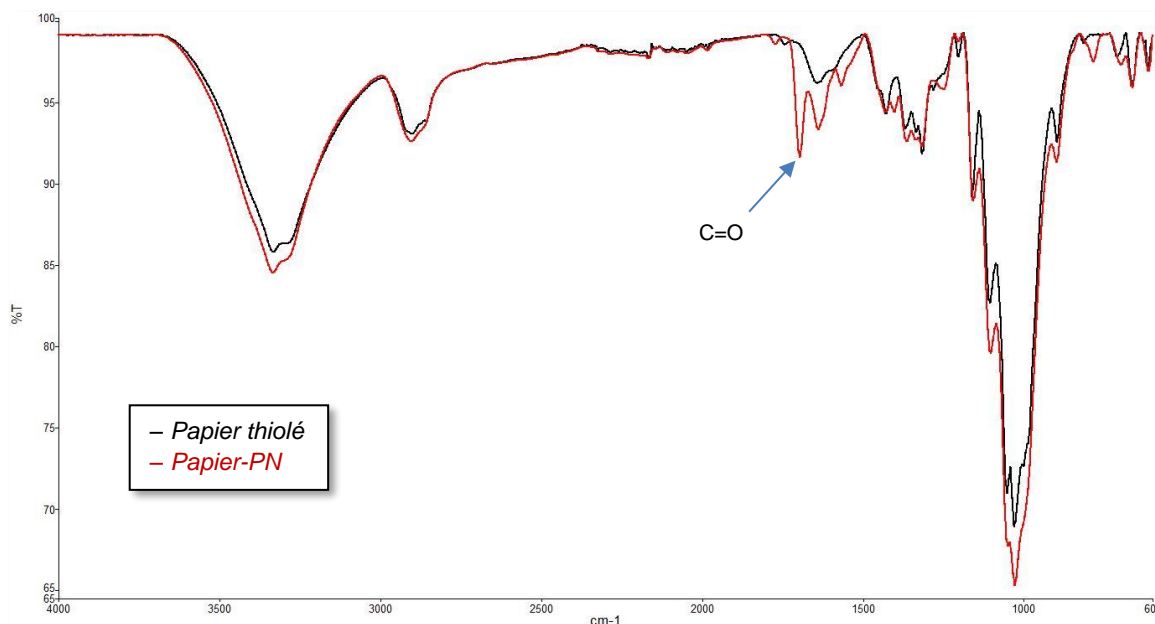


Figure 95. Spectres infrarouges du papier thiolé et du papier-PN

La couleur du matériau, la résistance aux lavages et l'analyse infrarouge fournissent plusieurs indices montrant que la PNMal est bien greffée sur le bois, mais de plus amples analyses sont nécessaires pour prouver le couplage covalent. Par ailleurs, la PNMal ayant été mise en large excès, la quantité récupérée était trop proche de la quantité de départ pour pouvoir calculer un rendement de greffage.

IV.2.3. Essais préliminaires d'activité antifongique du bois

Trois lots d'échantillons ont été envoyés à l'Institut Technologique Forêt Cellulose Bois-construction Ameublement (FCBA) pour des tests de résistance aux champignons en condition contrôlée, avec comparaison des deux essences de bois, avant et après greffage, à la lumière et à l'obscurité. Du retard ayant été pris dans l'étude, les résultats sont attendus seulement pour la fin de l'année 2020.

IV.3. Greffage sur des matériaux siliceux (verre et sable)

IV.3.1. Introduction

La pollution des eaux est un problème impactant tous les biotopes à travers le monde, mais également l'eau à destination de la consommation humaine. La persistance et l'accumulation des produits pharmaceutiques rejetés dans les eaux usées aussi bien que les produits agrochimiques répandus dans les cultures comptent parmi les causes de cette pollution. Souvent, les stations d'épuration n'ont pas la capacité de traiter ces effluents particuliers, et d'importantes recherches sont mises en œuvre pour résoudre ce problème.

Les traitements par oxydation à l'ozone ou avec des oxydants chimiques (oxydation de Fenton par exemple) peuvent être utilisés à grande échelle, mais requièrent un apport constant de réactifs. La photodépollution à l'aide de photosensibilisateur apparaît ainsi être une alternative particulièrement intéressante, car ils peuvent produire l'oxydant (ROS) *in situ*. Le dioxyde de titane (TiO₂) est le photocatalyseur le plus utilisé actuellement, et s'est montré très prometteur contre une large gamme de polluants persistants.²⁴⁴ En revanche, il n'est activable que par irradiation UV, qui ne représente que 5% du spectre lumineux. Les photosensibilisateurs organiques constituent une option intéressante du fait de leur absorption bien plus large, variant de l'UV à l'IR. Leur absorbance peut être largement modulée en variant la nature du photosensibilisateur, le type de fonctionnalisation, et ces PS peuvent être libres ou supportés. Les composés tétrapyrroliques sont très étudiés pour le traitement de l'eau, et ont montré des résultats probants sur de nombreux polluants persistants.^{52,245} La limite de ces composés est leur synthèse parfois complexe, ce qui limite leur usage à large échelle.

Comme vu précédemment, la phénalénone a déjà démontré sa capacité à photodégrader plusieurs polluants organiques, que ce soit à l'état libre ou supportée. Cependant, la phénalénone n'a encore jamais été greffée de manière covalente sur un support pour cette application, ce qui apparaît indispensable pour éviter son lessivage lors de l'utilisation.

Dans le cadre d'une collaboration au sein du laboratoire avec le Pr. Michel BAUDU et le Dr. Maya AIMEUR, la synthèse et l'évaluation d'un nouveau matériau photosensibilisateur ont été entreprises afin de réaliser la photodépollution des eaux dans un réacteur en lit fluidisé. Ce type de réacteur, constitué essentiellement d'une colonne reliée à un système ouvert ou fermé de circulation de l'eau, est chargé d'un matériau (poudre, grains, billes) qui est mis en suspension par un flux d'eau continu venant du bas (**Figure 96**). Du débit et de la nature du matériau dépend la hauteur à laquelle ce dernier sera mis en suspension, et donc de l'espacement entre les grains le composant et de la stabilité du lit. Cette technique permet de faire s'écouler une eau contaminée dans un matériau permettant sa dépollution tout en évitant le rejet de ce matériau dans la nature et en profitant au maximum de sa surface disponible.

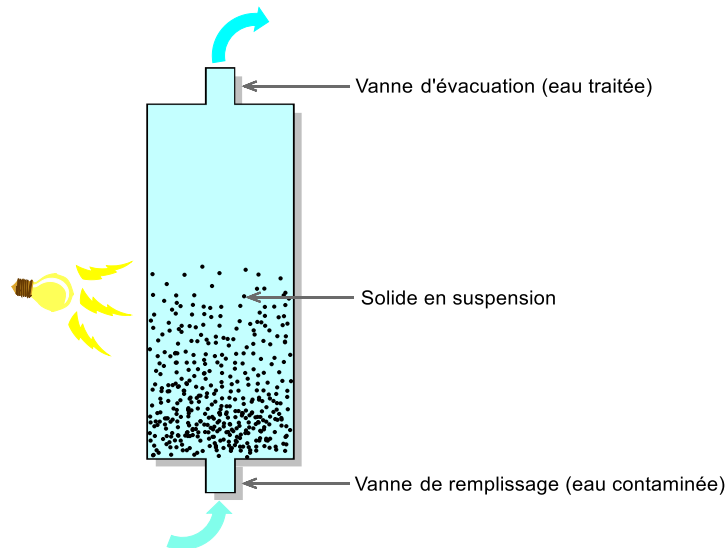


Figure 96. Schéma d'un réacteur en lit fluidisé pour la photodépollution de l'eau

Plusieurs critères doivent être respectés pour qu'un matériau soit utilisable en lit fluidisé. Le support choisi doit avoir une densité élevée pour ne pas être entraîné avec l'eau vers la vanne d'évacuation, éliminant d'office la majorité des supports organiques, comme le bois, les résines ou les plastiques. Il doit aussi avoir une granulométrie ni trop fine pour ne pas former un gel, ni trop importante pour pouvoir être mis en suspension dans le réacteur et pour avoir la plus grande surface active possible. Enfin, il doit être chimiquement le plus inerte possible pour éviter toute interaction avec l'eau à dépolluer.

Les matériaux siliceux tels que le quartz, le verre ou le sable présentent tous les avantages du support idéal. En outre, ils sont disponibles en abondance, ont une bonne résistance mécanique et la granulométrie peut être modulée à volonté. L'inconvénient est que les fonctions de surface de ces matériaux siliceux, appelées silanols, possèdent une faible réactivité, et doivent en général être fonctionnalisés pour y greffer des composés de manière covalente. Il n'existe que peu de méthodes pour fonctionnaliser le verre, mais elles permettent en général d'obtenir des résultats très satisfaisants. Une des méthodes consiste à faire réagir le 1,2-époxydéc-9-ène sur les fonctions silanol, conduisant à la formation de fonctions éther. L'époxyde peut par la suite réagir avec une variété de nucléophiles, dont l'azoture de sodium.²⁴⁶ Les titanates d'alkyle peuvent eux-aussi être utilisés comme agent de fonctionnalisation des matériaux siliceux.²⁴⁷ La fonctionnalisation par les trialkoxysilanes reste néanmoins la méthode de prédilection pour le greffage sur le verre. En revanche, très peu de littérature évoque la fonctionnalisation du sable, la plupart utilisant aussi les trialkoxysilanes.^{248,249} De plus, à notre connaissance, aucun photosensibilisateur n'a jamais été greffé de manière covalente sur le sable.

Le verre et le sable ont donc dans un premier temps été fonctionnalisés avec différents trialkoxysilanes, puis plusieurs dérivés de phénalénone ont été greffés selon des réactions de substitution ou de chimie click.

IV.3.2. Fonctionnalisation du verre et du sable

Toute tentative de fonctionnalisation du verre est systématiquement précédée d'une étape d'activation de la surface. Cette étape d'activation est essentielle car la surface du verre ne possède pas ou peu de fonctions réactives, expliquant le fait qu'il soit inerte vis-à-vis de la plupart des réactifs.

De nombreuses méthodes ont été décrites afin d'activer la surface du verre. L'activation par une solution de soude concentrée est une des méthodes les plus couramment utilisées pour apporter des fonctions silanols à la surface du verre.²⁵⁰⁻²⁵³ Mais l'activation en milieu acide reste la plus utilisée. Une solution alcoolique d'acide chlorhydrique semble être efficace pour former les fonctions silanols,^{246,254} tout comme l'acide de Caro.²⁵⁵⁻²⁵⁷

L'acide de Caro, ou acide persulfurique, est obtenu par un mélange d'acide sulfurique concentré et de peroxyde d'hydrogène 70% en proportions variables selon l'utilisation. Cet acide fort, au pKa voisin de celui de l'acide sulfurique, possède un pouvoir oxydant très élevé, et est couramment utilisé en laboratoire sous le nom de piranha pour laver la verrerie. Cet acide permet aussi d'activer efficacement la surface des matériaux siliceux en formant des fonctions silanols, et c'est cette méthode qui a été choisie.

Le sable de Fontainebleau, de granulométrie 180-500 μm , ou le verre, qui se présente sous la forme de billes d'un diamètre de 1 mm, est placé dans un bain d'acide de Caro fraîchement préparé et laissé pendant 5 h. Le matériau est par la suite filtré, lavé à l'eau jusqu'à pH neutre du filtrat et séché à l'étude.

Quatre fonctions ont été apportées à la surface du verre et du sable : amine, thiol, alcyne et azoture à l'aide des triéthoxy- ou triméthoxysilane adéquats. L'aminopropyltriéthoxysilane (APTES) et le mercaptopropyltriméthoxysilane (MPTMS) étaient disponibles commercialement, mais les dérivés azoturés (N_3PTMS) et propargylés (PPTES) ont été obtenus respectivement à partir du chloropropyltriméthoxysilane (CIPTMS) et de l'isocyanatopropyltriéthoxysilane (iCPTES) correspondant selon un protocole déjà clairement établi.²⁵⁷

Le N_3PTMS a pu être synthétisé par réaction du CIPTMS avec l'azoture de sodium dans le DMF à 120 °C (**Figure 97**).

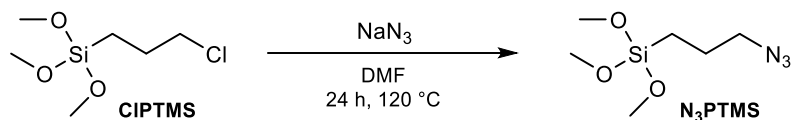


Figure 97. Synthèse du N₃PTMS

Le PPTES, quant à lui, a été synthétisé par action de l'alcool propargylique sur l'isocyanate pour former un carbamate (Figure 98).

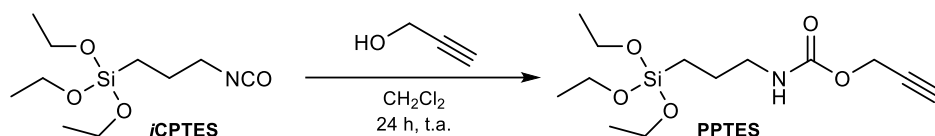


Figure 98. Synthèse du PPTES

Après lavage du brut réactionnel à l'eau pour le N₃PTMS ou évaporation du solvant pour le PPTES, le composé formé est directement utilisé sans purification ultérieure, les trialkoxysilanes étant des fonctions relativement sensibles à l'humidité.

Chaque trialkoxysilane est par la suite fixé sur le sable par réaction dans le toluène à reflux (

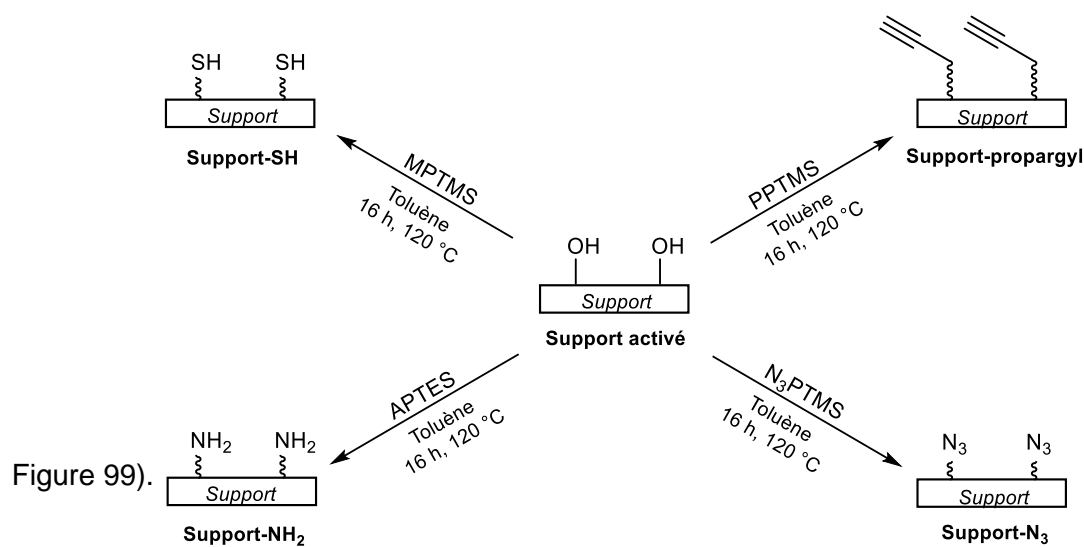


Figure 99).

Figure 99. Fonctionnalisation du sable par les différents trialkoxysilanes

Après 16 h de réaction avec un brassage manuel occasionnel, le matériau a été filtré et lavé à l'éthanol afin d'éliminer le trialkoxysilane résiduel. Après passage à l'étuve, huit supports fonctionnalisés ont été obtenus.

Si aucune différence n'a pu être observée entre le verre activé et le verre fonctionnalisé, il n'en a pas été de même pour le sable, qui, après dépôt d'une goutte d'eau sur une couche de sable, s'est avéré être légèrement plus hydrophobe avec le thiol et l'amine, et beaucoup plus hydrophobe avec l'azoture, le propargyle. Cette différence suggère qu'un composé se trouve bien à la surface du sable.

Au contraire de la fonctionnalisation du bois, où l'alcoxysilane est hydrolysé avant d'être mis en présence du support (voir **IV.2.2.3**), le réactif dissous dans un solvant organique est ici directement mis en contact avec le matériau. Le mécanisme de cette réaction serait donc plus probablement une substitution directe d'un éther de silyle par un groupement silanol pour former la liaison entre le matériau et le silane (**Figure 100**).²⁵⁸

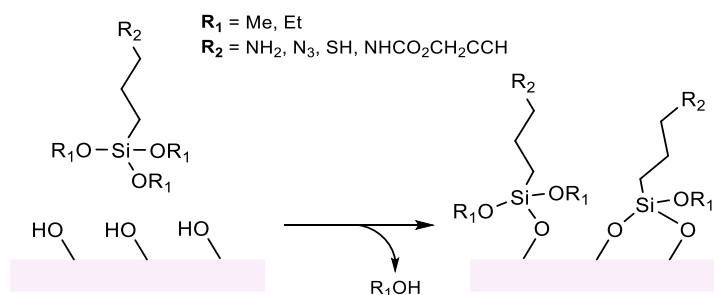


Figure 100. Condensation des alcoxysilanes en milieu anhydre

IV.3.3. Greffage de la PN sur le support

IV.3.3.1. Greffage

Quatre types de réaction ont été mis en œuvre en vue de greffer la phénalénone sur les différents supports siliceux obtenus (**Figure 101**). Les supports aminés sont mis à réagir avec la PNB_r dans une réaction de substitution nucléophile (V₁). La PNMa_l-B et les supports thiolés sont couplés dans une réaction de click thiol-ène identique à celle réalisée précédemment sur le bois (V₂). Les supports azoturé ou propargylé sont mis à réagir avec la PNP ou la PNN₃ dans des réactions de CuAAC dans deux conditions différentes : soit en milieu aqueux (V₃ et V₅), soit en milieu organique (V₄ et V₆).

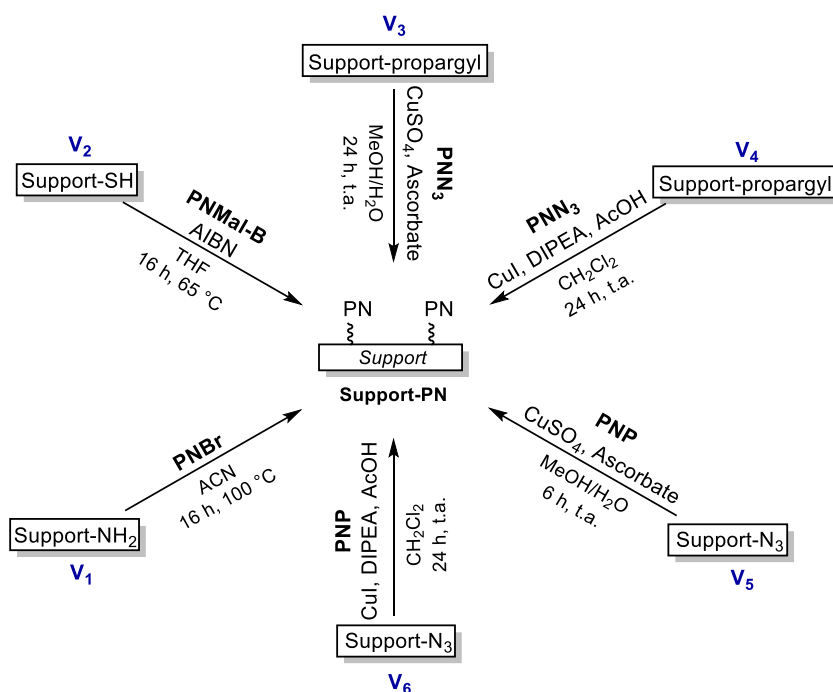


Figure 101. Réactions de couplage entre les supports siliceux et les dérivés de phénalénone

Toutes ces méthodes ont permis d'obtenir des billes de verre ou du sable de couleur jaune, et les multiples lavages avec des solvants variés ont été effectués afin d'éliminer des molécules non greffées à la surface du matériau. Afin de réaliser un contrôle pour vérifier le greffage covalent de la phénalénone, une réaction a été effectuée dans les mêmes conditions que V₅ en supprimant les catalyseurs (CuSO₄ et ascorbate de sodium). Dans ces conditions, le verre et le sable restent parfaitement incolores, suggérant un lien covalent entre le matériau et la phénalénone. Si une coloration jaune du matériau est perceptible pour toutes les méthodes de greffage, de grandes différences entre les différents essais de greffage sont observables (Tableau 9).

Tableau 9. Photographies du verre et du sable supportant la phénalénone



Le sable et les billes de verre présentent une nette coloration jaune pour les conditions V₁, V₃, V₅ et V₆. Pour la réaction V₄, l'intensité de la coloration est plus faible, et avec V₂, la coloration jaune est quasi-invisible. D'autre part, le sable semble bien plus coloré que le verre, ce qui

peut s'expliquer par la plus grande surface de greffage disponible sur le sable par rapport au verre. Pour cette raison, et du fait de la nouveauté du greffage sur le sable, ce matériau a été choisi pour la suite du projet.

Les filtrats de lavage des différentes voies de greffage ont été collectés pour analyse. Sur tous les filtrats, un dosage UV a permis d'obtenir la quantité de PN n'ayant pas réagi, et, par différence avec la quantité de PN de départ, le taux de greffage à la surface du sable. Pour les essais où la quantité utilisée n'est pas trop faible, le réactif n'ayant pas réagi a été isolé et pesé pour estimer la quantité greffée. Pour V₁, la PNBr a été utilisée en large excès par rapport à la quantité réellement nécessaire, il n'a donc pas été possible de calculer un rendement de greffage, les valeurs obtenues dans le filtrat étant trop proche de la quantité de départ. Pour les autres, les valeurs sont récapitulées dans le **Tableau 10**.

Tableau 10. Estimation de la quantité de PN à la surface du sable

Condition	Quantité de PN greffée par gramme de sable	
	<i>A partir du spectre UV des filtrats</i>	<i>A partir de la masse de réactif récupéré</i>
V ₂	0,4 µmol	-
V ₃	3,6 µmol	-
V ₄	1,7 µmol	-
V ₅	3,9 µmol	3,9 µmol
V ₆	3,8 µmol	3,9 µmol

Comme attendu, la quantité de PN greffée est nettement inférieure pour les conditions V₂ et V₄. Les trois autres conditions présentent un taux de greffage assez homogène. La réaction V₆ étant réalisée dans un solvant organique (CH₂Cl₂), cette voie a été abandonnée au profit de réactions en milieu aqueux. La différence entre les voies V₃ et V₅ réside essentiellement dans la nature de l'organosilane utilisé. Pour la voie V₃, l'organosilane possède une liaison carbamate, absente dans la voie V₅. Cette liaison supplémentaire pouvant constituer une faiblesse (possibilité d'hydrolyse, par exemple), c'est le sable obtenu par la voie V₅ qui sera utilisé pour la suite du projet.

IV.3.3.2. Caractérisation du sable greffé

Plusieurs analyses peuvent permettre de mettre en évidence la présence de la PN à la surface du sable. Un essai de spectrométrie infrarouge a été réalisé, mais aucune différence entre le sable seul et le sable greffé n'a pu être observé, probablement dû à la faible quantité de produit greffé par rapport à la quantité de sable (< 0,1% m/m).

La spectrométrie UV-visible par réflectance diffuse a été réalisée pour comparer le sable avant et après greffage (**Figure 102**).

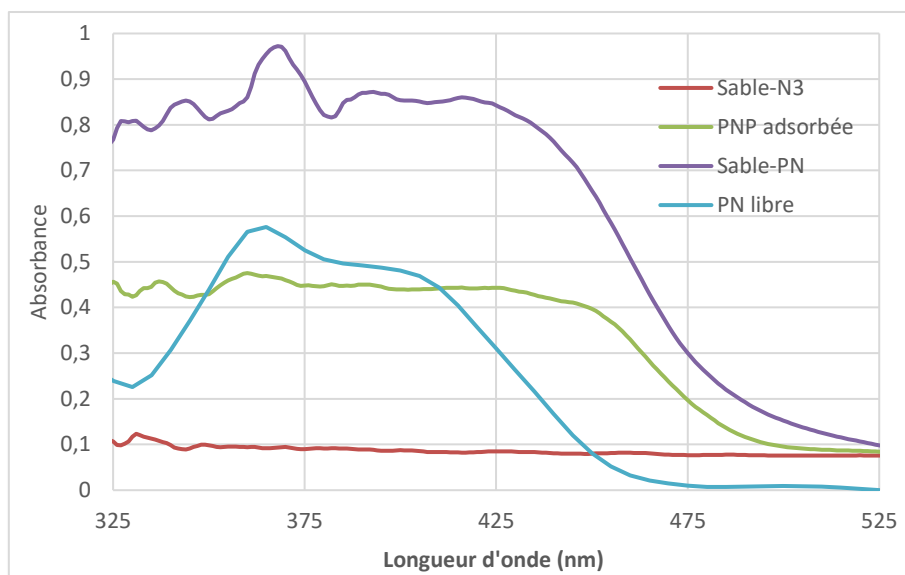


Figure 102. Spectres DRUV de la PN libre, du sable azoturé, du sable greffé avec la PN et de la PNP adsorbée sur le sable azoturé

Les spectres présentent le même aspect général que ceux réalisés sur le papier. En effet, le sable azoturé n'indique aucune absorbance particulière, tandis que le sable supportant la PN fournit un spectre avec une large absorbance. Les bandes caractéristiques de la PN à 365 et 381 nm sont bien observées, mais avec un déplacement dans le rouge de 7 nm. Comme précédemment, le spectre d'absorption est fortement élargi vers le rouge de 50 nm. Enfin, l'adsorption de la PNP (4 μmol par g de sable) sur le sable azoturé donne un spectre UV-visible similaire à la PN greffée mais dont les bandes correspondent exactement aux bandes d'absorption de la PN, sans déplacement de Stokes.

Après avoir constaté un apparent décrochage de la PN du support lors des premiers essais de photodégradation, un test de décrochage a été réalisé. Un échantillon de sable greffé avec la PN a été placé dans de l'eau déminéralisée et mis sous agitation magnétique pendant 24 h. Après ce temps, le sable reste jaune, mais le surnageant a pris une coloration jaune trouble. Afin de comprendre ce phénomène potentiellement rédhibitoire dans le cadre de la photodépollution des eaux, plusieurs tests de décrochage de la phénalénone en milieu aqueux et à température ambiante ont été réalisés en faisant varier le pH de la solution, les silanes étant réputés sensibles aux milieux basiques.

Les sables brut, activé, azoturé et greffé avec la PN ont été placés dans trois solutions de pH 4, 7 et 9 et mis sous agitation vive pendant 24 h. Après ce temps, toutes les solutions ont présenté un trouble, indiquant que la structure du sable est impactée par l'agitation.

Les surnageants troubles des différents échantillons ont par ailleurs été récupérés et analysés par DLS, potentiel ζ et spectrométrie UV.

La diffusion dynamique de la lumière (DLS) est une technique permettant d'estimer la valeur du rayon hydrodynamique d'une nanoparticule, voisine de son diamètre.²⁵⁹ La DLS des trois échantillons aux pH étudiés indique la présence de nanoparticules d'une taille variable, de 150 à 850 nm (**Figure 103**). Les chocs entre les grains de sable lors de l'agitation conduisent donc à la formation de nanoparticules. Cette mesure de DLS permet dans ce cas de prouver qu'il y a bien formation de nanoparticules sous forte agitation quel que soit le sable étudié.

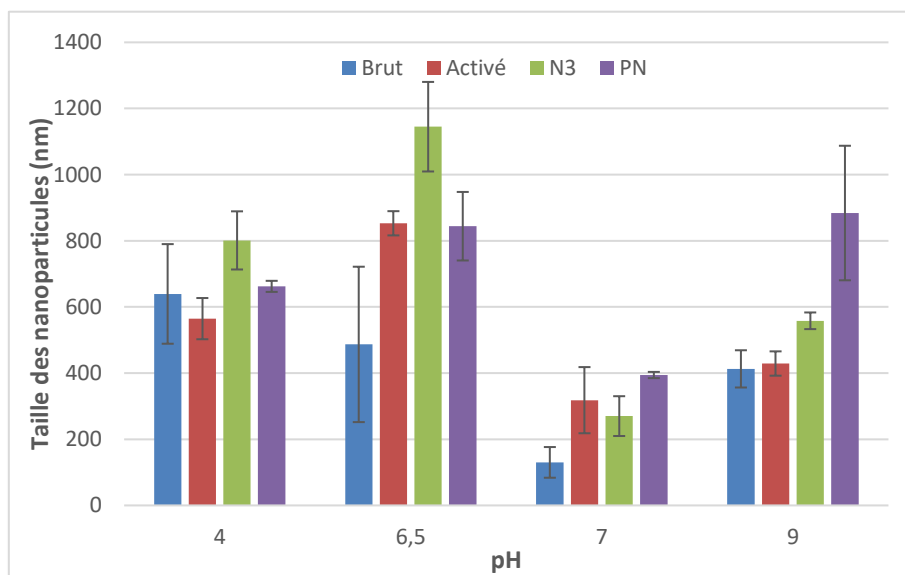


Figure 103. Analyses DLS des surnageants issus de l'agitation de 4 échantillons de sable (brut, activé, azoturé, ou greffé avec la PN) à 3 pH différents (acide, neutre, basique)

Le potentiel ζ permet de mesurer la charge de surface de nanoparticules ou de polymères.²⁶⁰ Pour les nanoparticules formées à partir du sable activé, cette valeur est de -26 mV, ce qui est cohérent avec la présence de fonctions silanols se comportant comme des acides faibles dont le pKa est de 6,8, et qui sont donc partiellement déprotonés en milieu neutre. Logiquement, la charge de surface est plus importante en milieu basique, et plus faible en milieu acide (**Figure 104**). A pH 9, le sable activé apparaît plus chargé que les autres sables, probablement dû à la présence en plus grande quantité de fonctions silanol, tandis que la charge de surface du sable greffé est la plus faible de toute, montrant que certaines fonctions silanol sont masquées. Cependant, pour les autres pH, le potentiel ζ n'indique que peu de différence entre les différents sables, ce qui pourrait s'expliquer par le fait qu'il ne s'agit pas directement du sable, mais de nanoparticules issues de la fragmentation de celui-ci, donc avec une large proportion de fonctions silanol natives sur les faces non-greffées.

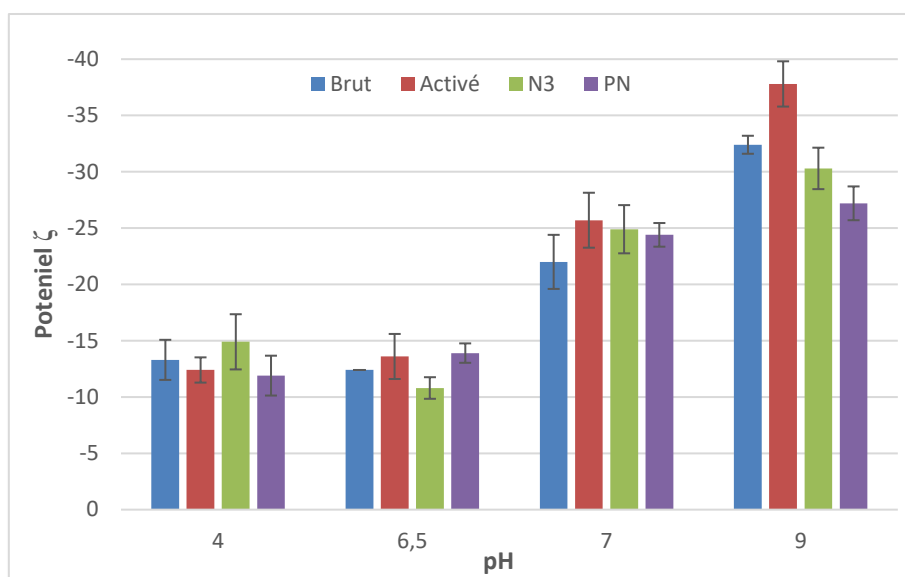


Figure 104. Potentiel de surface des nanoparticules issues de l'agitation des 4 échantillons de sable aux 3 pH étudiés

A partir des surnageants obtenus à pH neutre, l'analyse UV-visible a permis d'estimer qu'1,25% de la PN totale fixée (basé sur le coefficient d'extinction molaire de la PNP) se trouve à la surface des nanoparticules en suspension, soit une part minime de la PN greffée. Sachant que les conditions d'utilisation dans le réacteur en lit fluidisé sont bien moins agressives pour le sable, cette valeur permet d'affirmer que le sable est un bon matériau pour une utilisation dans un tel réacteur. Par ailleurs, la décantation de ce surnageant conduit à un liquide limpide n'absorbant pas à 365 nm, confirmant qu'il n'y a pas de phénalénone libre dans le milieu.

Si toutes les analyses semblent indiquer que le photosensibilisateur est bien greffé à la surface du sable, des analyses complémentaires doivent être réalisées. La microscopie à balayage électronique (MEB) pourra permettre de déterminer si l'activation du sable a conduit à la modification de la structure de surface du sable (augmentation de la porosité, par exemple). La spectroscopie photoélectronique X (XPS) sera prochainement réalisée, et sera utile pour identifier la présence de liaisons Si-C, mais surtout la présence du triazole avec l'observation de la liaison $C_{sp^2}-N$.²⁶¹

IV.3.4. Essais préliminaires de photodépollution du tébuconazole

Le tébuconazole (**Figure 105**) est un produit phytosanitaire couramment utilisé dans l'agriculture comme fongicide et régulateur de la croissance des plantes.

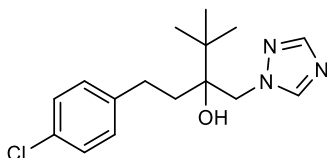


Figure 105. Structure du tébuconazole

Comme beaucoup d'autres composés, il n'est que peu dégradé dans l'environnement, et il présente donc une forte persistance dans les eaux et les sols. Ce composé est particulièrement étudié en laboratoire comme molécule modèle pour la dépollution des eaux.

Le sable produit a dans un premier temps été utilisé pour tester la photodégradation du tébuconazole dans un petit réacteur de laboratoire. Ce réacteur est constitué d'une enceinte contenant de l'eau dans lequel le tébuconazole est dissous, ainsi que le sable en suspension grâce à un agitateur, une lampe plongeante et un bulleur à gaz pour réguler la concentration en oxygène dissous (**Figure 106**).

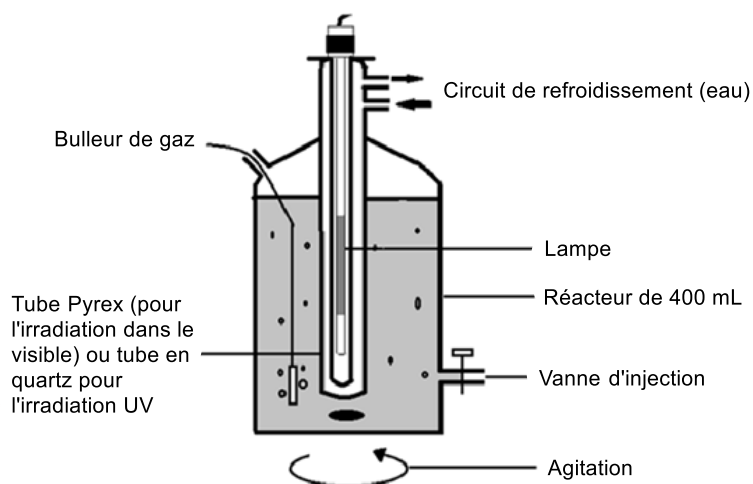


Figure 106. Représentation schématique du réacteur utilisé pour la photodégradation du tébuconazole

La description des différentes conditions testées (lumière/obscurité, PN libre/greffée, avec/sans capteur de ROS) ainsi que les résultats de ces tests de photodégradation sont présentés dans l'article suivant :

Godard, J. ; Aimeur, M. ; Villandier, N., Zermane, F. ; Brégier, F. ; Sol, V. ; Baudu, M. **Photodegradation of tebuconazole mediated by a novel hybrid phenalenone based photosensitizer.** *J. Photochem. Photobiol. A* (2021), 408, 113124. DOI : 10.1016/j.jphotochem.2020.113124.

Par ailleurs, les performances du matériau ont été étudiées en réacteur en lit fluidisé à l'échelle pilote, et les résultats sont résumés dans l'article suivant :

Aimeur, M. ; **Godard, J.** ; Baudu, M. ; Brégier, F. ; Villandier, N. ; Zermane, F. **Photodegradation of tebuconazole in a fluidized bed reactor mediated by phenalenone supported on sand.** *Chemical Engineering Journal* (2021), 450, 128332. DOI : 10.1016/j.cej.2020.128332.

Ces deux articles sont consultables en annexe de ce manuscrit.

Chapitre V. Elaboration de dérivés de phénalénone couplée à des acides gras pour l'élaboration de micelles ou de vésicules

V.1. Introduction

L'une des stratégies de délivrance de photosensibilisateurs hydrophobes consiste à les insérer dans des micelles ou des vésicules constituées de composés aux propriétés tensioactives. Lorsque des photosensibilisateurs sont couplés à ces nanoobjets lipidiques, les propriétés des PS peuvent être drastiquement modifiées, comme par exemple l'activité antibactérienne. Encapsulée dans des micelles ou des vésicules neutres, l'hématoporphyrine a montré une activité antibactérienne supérieure au PS libre, même sur une souche de *S. aureus* résistante à la méticilline (SARM).²⁶² Une porphyrine cationique portant une chaîne grasse a été incorporée dans des liposomes de glycérolipides, eux aussi cationiques, pour aboutir à des liposomes photosensibilisateurs très efficaces contre une souche de SARM.²⁶³

L'objectif de ce projet est la préparation de nanoobjets lipidiques contenant la phénalénone pour des applications antibactériennes. La construction de vésicules ou micelles contenant la phénalénone doit permettre, d'une part, de mettre en suspension dans l'eau des composés très hydrophobes, donc ayant une grande affinité pour les membranes plasmiques, et d'autre part de former des nanoobjets pouvant générer localement une très forte concentration d'oxygène singulet au potentiel bien plus destructeur que le même composé en solution.

De rares études ont été réalisées sur la PN couplées à des micelles ou des acides gras. Une expérience réalisée sur une PN encapsulée dans des vésicules pour mimer le comportement de la phénalénone dans la membrane plasmique a montré que le rendement en oxygène singulet n'est pas impacté par son intégration dans une bicouche lipidique.²⁶⁴ Par ailleurs, une chaîne grasse de taille moyenne (C₁₂) a été liée de façon covalente à la phénalénone pour une application antibactérienne.¹³⁴ Cette phénalénone hydrosoluble semble bien s'intégrer à la membrane plasmique des bactéries, favorisant l'effet photodynamique. En revanche, à ce jour, aucune phénalénone n'a été greffée sur une longue chaîne grasse pour une incorporation dans des nanoobjets lipidiques.

notre choix s'est porté sur l'utilisation du chlorure d'acide stéarique disponible commercialement (**Figure 108**). Avec cette méthode, les mêmes produits sont observés en CCM, montrant que les agents de couplage ne sont pas en cause. De plus, la purification empêche toujours de les isoler les uns des autres. Après plusieurs migrations sur plaque chromatographique préparative, deux fractions sont obtenues en quantité suffisante pour une analyse en spectrométrie de masse basse résolution, mais aucun rendement n'a pu être calculé.

L'analyse de la première fraction indique qu'elle contient bien la PNC₁₈-A, avec un ion moléculaire à m/z 557. Cependant, un autre pic à m/z 437 avec son adduit du sodium à m/z 453 est présent en quantité dans l'échantillon. A ce jour, ce composé n'a toujours pas été identifié, mais pourrait être une impureté présente dans la PNNH₂-A de départ. L'analyse de la seconde fraction révèle quant à elle un pic à m/z 391 (et ses adduits du sodium et du potassium à m/z 409 et m/z 425) correspondant à la phénalénone aminée non déprotégée (PNBOC-A), démontrant que la PNNH₂-A utilisée n'était pas suffisamment pure. Mais cette seconde fraction indique surtout la présence d'un pic très majoritaire à m/z 387 (et ses adduits du sodium et du potassium à m/z 413 et m/z 429) qui correspond au résultat du couplage entre la PNNH₂-A et son contre-ion, l'ion trifluoroacétate.

Si ce n'est pas une surprise de retrouver cet amide dans le résultat de la synthèse avec le mélange DCC/NHS, où il peut assez logiquement se substituer à l'acide stéarique, ce résultat est plus surprenant en ce qui concerne la réaction avec le chlorure de stéaroyle, où il n'y a pas d'agent de couplage susceptible d'activer le TFA. Il est cependant connu qu'un carboxylate peut réagir sur un chlorure d'acyle pour former l'anhydride d'acide correspondant. Cet anhydride reste suffisamment activé pour pouvoir réagir avec une amine, d'où la présence en quantités quasi-équivalentes des deux produits (stéaramide et trifluoroacétamide de la PNNH₂-A) sur la CCM.

Afin d'éliminer toute influence du contre-ion, la PNBOC-A a été déprotégée avec de l'acide chlorhydrique en lieu et place du TFA (voir **II.4.2.1**) et la PNNH₂-B obtenue a été mise en présence de chlorure de stéaroyle sous atmosphère inerte et en présence d'une base (**Figure 109**).

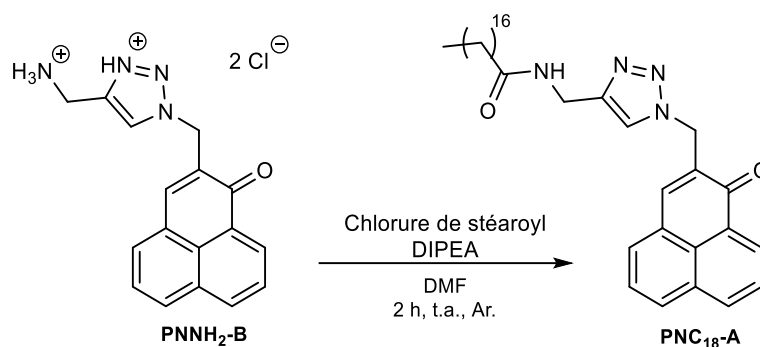


Figure 109. Synthèse de la $\text{PNC}_{18}\text{-A}$ à partir de la $\text{PNNH}_2\text{-B}$

A partir de cette PN aminée, il n'y a cette fois la formation que d'un seul produit. La purification, bien que simplifiée, n'est restée pas moins complexe en raison de la présence d'un excès de chlorure d'acide perturbant la migration du produit, mais aussi de la présence récurrente de graisses résiduelles. Les purifications à répétition sur le produit ont logiquement conduit à un abaissement du rendement global de la réaction, pour arriver à 26% de $\text{PNC}_{18}\text{-A}$ isolée. Le produit est néanmoins bien caractérisé par RMN ^1H , indiquant la présence de la chaîne grasse et ses 31 protons entre 2,19 et 0,89 ppm, mais aussi par RMN ^{13}C montrant la présence d'un carbone de carbonyle à 173,1 ppm.

Cette même stratégie de synthèse peut aussi être appliquée en utilisant le dérivé hydroxylé (PNOH) ou le dérivé aminé sans triazole ($\text{PNNH}_2\text{-C}$) (**Figure 110**)

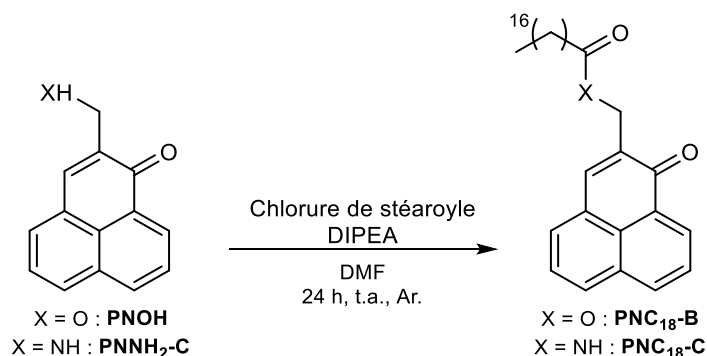


Figure 110. Synthèses de la $\text{PNC}_{18}\text{-B}$ et de la $\text{PNC}_{18}\text{-C}$

Bien que dans les deux cas, la disparition du réactif et l'apparition d'un seul produit sur la CCM montrent que la réaction est totale, la purification fait lourdement chuter le rendement. Après précipitation dans l'eau, les deux produits sont purifiés par lavage à l'eau puis à l'éthanol froid, mais cette étape entraîne une partie du produit qu'il n'a pas été possible de récupérer par la suite. D'autre part, la purification de l'ester requiert une étape de chromatographie supplémentaire afin d'éliminer les dernières traces d'acide stéarique. Les réactions conduisent à des rendements respectifs de 29 et 56%. La caractérisation par RMN ^1H indique bien la présence d'une chaîne d'acide stéarique, avec les protons caractéristiques du méthyle terminal à 0,89 ppm et du méthylène en α du carbonyle à 2,44 ppm ($\text{PNC}_{18}\text{-B}$) ou 2,19 ppm

(PNC₁₈-C). L'important écart de déplacement chimique du proton allylique montre la différence de liaison entre ces deux composés, avec d'une part un ester dont le déplacement chimique des protons du CH₂ est similaire à celui observé pour la PNOAc (5,21 ppm), et d'autre part un amide avec un déplacement chimique des protons du CH₂ très voisin de celui observé pour la PNMal-B (4,43 ppm), confirmant la présence des liaisons attendues.

V.2.2. Synthèse d'une PN bicaténaire

Afin de tenter de se rapprocher de la structure bicaténaire des phospholipides des membranes plasmiques, constitués notamment de deux chaînes grasses portées par un glycérol, un motif glycérol a été apporté sur la phénalénone.

Plusieurs stratégies de synthèse peuvent être envisagées. Parmi les plus simples à mettre en œuvre, la réaction de Williamson entre le glycérol libre et la PNCI²⁶⁵ conduirait à une substitution nucléophile de l'alcool primaire ou secondaire du glycérol libre. De plus, la cétone de la PN pourrait former un acétal avec deux des alcools du glycérol. Il apparaît donc nécessaire de protéger dans un premier temps deux des alcools du glycérol. Une des méthodes les plus courantes est l'acétalisation. L'acétal est une fonction d'autant plus intéressante qu'elle est stable en milieu basique,²⁶⁶ donc utilisable en catalyse par transfert de phase selon le protocole décrit précédemment (voir II.4.1.5).

Le glycérol peut être protégé par réaction avec un aldéhyde ou une cétone. Deux méthodes sont couramment utilisées. La première est l'action du formaldéhyde en catalyse acide, mais cette réaction présente l'inconvénient de former deux isomères, le 5-hydroxy-1,3-dioxane (hydroxyles 1 et 2 protégés) et le (1,3-dioxolan-4-yl)méthanol (hydroxyles 1 et 3 protégés). La seconde est la réaction entre l'acétone et le glycérol qui conduit généralement à un seul isomère, le 1,2-O-isopropylidène glycérol ou solketal, où les hydroxyles 1 et 2 sont protégés. Étant donné sa sélectivité et le fait que ce soit un alcool primaire qui reste libre, c'est cette seconde voie qui a été choisie pour protéger le glycérol (**Figure 111**).

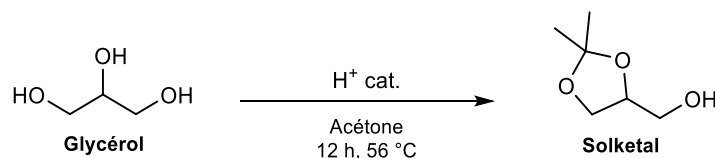


Figure 111. Protection du glycérol en solketal

La réaction se fait en présence d'une quantité catalytique d'acide qui peut être libre²⁶⁷ ou supporté sur résine,²⁶⁸ sur argile²⁶⁹ ou sur silice,²⁷⁰ dans l'acétone à reflux. Ici, le choix s'est porté sur de l'acide sulfurique supporté sur silice. Après préparation du catalyseur et réaction avec le glycérol dans l'acétone à reflux, le solketal est obtenu sous la forme d'un liquide incolore avec un rendement de 40%, bien inférieur à celui observé dans la littérature

(généralement supérieur à 90%²⁷¹), probablement dû à la nature du catalyseur acide utilisé, différent de celui décrit dans le protocole original. La quantité obtenue étant malgré tout amplement suffisante pour l'ensemble du projet, la réaction n'a pas été optimisée.

Le glycérol protégé est directement utilisé dans la réaction d'éthérisation avec la PNCl par catalyse par transfert de phase (**Figure 112**).

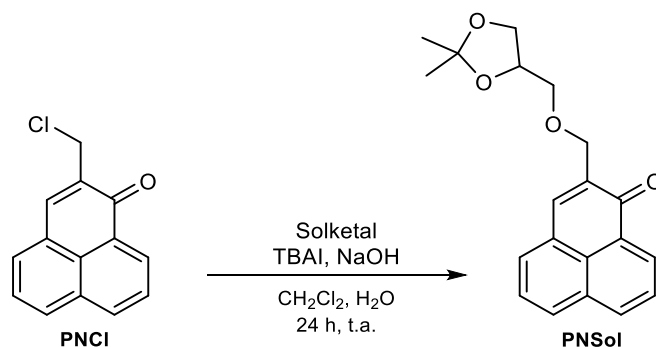


Figure 112. Equation-bilan de la synthèse de la PNSol

Les conditions identiques à celles mises en œuvre pour la synthèse de la PNP (voir II.4.1.5) ont permis d'aboutir à un rendement de 77%. Le point de fusion du produit (78 °C) est très nettement inférieur à celui du réactif (143 °C), indiquant qu'un nouveau produit s'est formé. L'analyse du spectre RMN ¹H dans le CDCl₃ montre l'apparition de signaux intégrant chacun pour 3 protons à 1,47 et 1,40 ppm ainsi que de 5 protons non-équivalents entre 4,44 et 3,67 ppm. Cette différence d'équivalence, que ce soit entre les protons des méthyles ou ceux du glycérol, est due à la présence en quantité racémique d'un carbone asymétrique sur le glycérol protégé. Le signal correspondant au méthylène allylique est quant à lui démultiplié par rapport à celui de la PNCl. Avec des constantes de 15 et 1,0 Hz correspondant respectivement à un couplage géminale ²J_{HH} et à un couplage longue distance ⁴J_{HH} avec les protons du méthylène du glycérol voisin, le multiplet observé est donc en réalité constitué de deux doublets dédoublés correspondant à deux protons diastéréotopiques, ce qui confirme la présence d'un carbone asymétrique sur le glycérol. L'analyse du spectre RMN ¹³C indique la présence de 6 nouveaux carbones, prouvant définitivement que le solketal a bien été fixé.

La déprotection du glycérol est réalisée par hydrolyse acide de l'acétal (**Figure 113**)

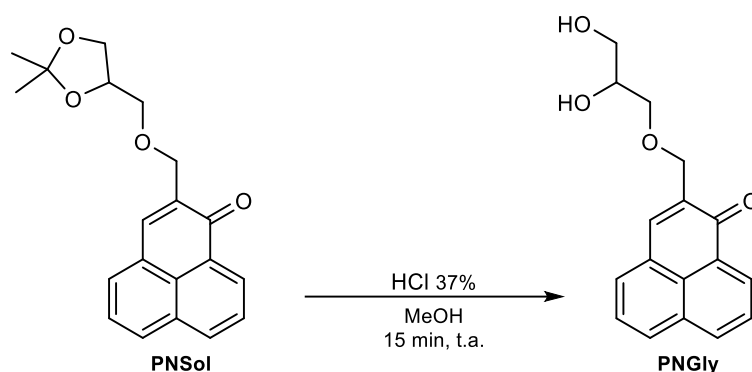


Figure 113. Synthèse de la PNGly

Après précipitation dans l'eau, extraction au CH_2Cl_2 et purification sur une petite colonne chromatographique, la PNGly est obtenue avec un rendement quasi-quantitatif. L'analyse HRMS montre l'obtention d'un produit de formule brute $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4$ qui est en accord avec la formule attendue. En spectroscopie RMN ^1H dans le CDCl_3 , la disparition des singulets à 1,47 et 1,40 ppm correspondant aux méthyles de l'acétal confirme que la déprotection a bien eu lieu, et les signaux correspondant aux deux protons allyliques conservent leur multiplicité liée à la présence d'un carbone asymétrique sur le glycérol.

Cette PN portant deux fonctions hydroxyles est mise à réagir avec le chlorure de stéaroyle dans des conditions similaires à celles décrites pour la $\text{PNC}_{18}\text{-B}$ pour tenter d'obtenir le dérivé bicaténaire (**Figure 114**).

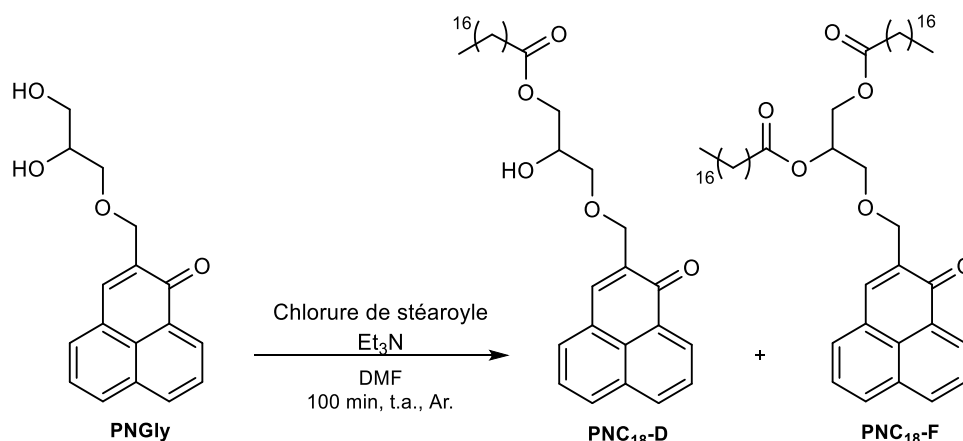


Figure 114. Synthèse de la PNC₁₈-D

Cependant, cette voie aboutit très majoritairement au composé monosubstitué ($\text{PNC}_{18}\text{-D}$) sur l'alcool primaire, résultat logique étant donné la réactivité moins élevée de l'alcool secondaire. Le composé disubstitué ($\text{PNC}_{18}\text{-F}$) est malgré tout isolé à hauteur de 1,9%. La caractérisation par RMN ^1H de la $\text{PNC}_{18}\text{-D}$ indique la présence de 35 protons entre 2,36 et 0,89 ppm attribués à la chaîne aliphatique de l'acide stéarique, tandis que le spectre de la $\text{PNC}_{18}\text{-F}$ met en évidence la présence de 70 protons, soit le double, sur la même plage de déplacements chimiques. L'analyse du spectre RMN ^{13}C de la $\text{PNC}_{18}\text{-D}$ montre la présence d'un pic

caractéristique d'un carbonyle d'ester (174,0 ppm), alors que celle de la PNC₁₈-F indique la présence de deux carbonyles (173,5 et 173,1 ppm), prouvant la mono- et la disubstitution.

La quantité de PNC₁₈-F isolée avec la première méthode n'étant pas suffisante pour les tests de formation de monocouches, une réaction de Mitsunobu a été mise en œuvre afin de faciliter la réaction entre l'alcool secondaire et l'acide stéarique (**Figure 115**).

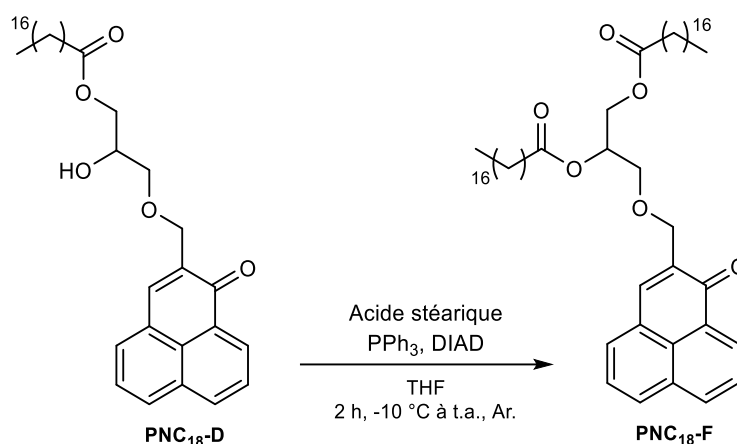


Figure 115. Synthèse de la PNC₁₈-F

La réaction de Mitsunobu est ici intéressante car elle peut permettre d'apporter un groupement différent sur l'alcool secondaire. Cette réaction délicate a lieu à basse température pour permettre la formation de l'intermédiaire ylure, instable à température ambiante. Celui-ci se forme par réaction entre la triphénylphosphine et l'azodicarboxylate de diisopropyle (DIAD). L'alcool peut par la suite réagir sur l'ylure pour former l'oxyphosphonium, un excellent groupe partant capable de réagir avec de nombreux nucléophiles, comme ici le stéarate (**Figure 116**).

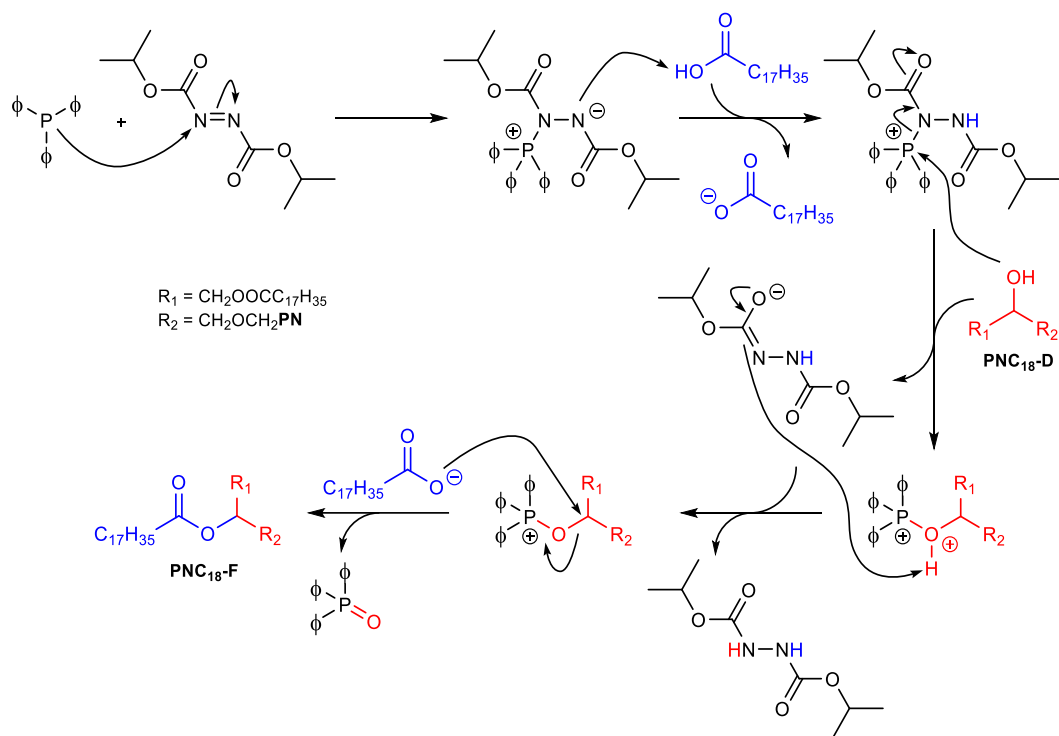


Figure 116. Mécanisme réactionnel de la réaction de Mitsunobu

La purification du composé par chromatographie sur gel de silice, perturbée par la présence de plusieurs co-produits et d'acide stéarique résiduel, conduit à un rendement de 50%. L'analyse du composé par RMN permet d'aboutir à des spectres identiques à précédemment, et la spectrométrie de masse confirme qu'il s'agit de la PNC₁₈-F.

V.2.3. Caractérisation des dérivés de PN couplés à l'acide stéarique

Le **Tableau 11** récapitule l'ensemble des caractérisations (température de fusion, RMN ¹H et ¹³C, ESI⁺-HRMS) réalisées sur les dérivés de PN couplés à l'acide stéarique ainsi que sur leurs précurseurs.

Tableau 11. Récapitulatif des différentes analyses structurales des dérivés de PN couplées à l'acide stéarique et de leurs précurseurs

Composé	T _f ^a	RMN ¹ H ^b						RMN ¹³ C ^b						HRMS	
		Déplacements chimiques (ppm)						Déplacements chimiques (ppm)						Ion monoisotopique (m/z)	
		7H aromatiques	CH ₂ allylique	CH triazole	CH ₂	CH ₃	C cétone	12C aromatiques	CH ₂ allylique	C triazole	C=O	C aliphatique(s)	CH ₃	[M + H] ⁺ calculé	[M + H] ⁺ trouvé
PNNH₂-B	151 °C*	7,75-7,25	5,30	8,26	4,44	-	184,4	143,3-125,0	49,5	139,7 ; 126,1	-	34,0	-	291,1239	291,1241
PNC₁₈-A	148 °C	8,68-7,60	5,55	7,72	4,52-1,23	0,89	183,8	144,7-123,2	49,0	141,3 ; 126,9	173,1	36,6-22,7	14,1	557,3850	557,3844
		7H aromatiques	CH ₂ allylique	-	CH ₂	CH ₃	C cétone	12C aromatiques	CH ₂ allylique	C	C=O	C aliphatiques	CH ₃		
PNOH	127 °C	8,63-7,60	4,72	-	-	-	185,9	138,3-126,8	62,3	-	-	-	-	211,0754	211,0749
PNC₁₈-B	92 °C	8,68-7,60	5,22	-	2,44-1,23	0,89	184,0	139,3-126,8	61,3	-	173,7	34,4-22,7	14,1	477,3363	477,3361
PNNH₂-C	210 °C*	8,66-7,74	4,14	-	-	-	185,9	144,4-128,0	40,8	-	-	-	-	210,0913	210,0912
PNC₁₈-C	118 °C	8,65-7,59	4,43	-	2,19-1,18	0,89	185,7	140,1-126,9	39,8	-	173,2	36,9-22,7	14,1	476,3523	476,3519
		7H aromatiques	CH ₂ allylique	CH/CH ₂ glycérol	CH/CH ₂	CH ₃	C cétone	12C aromatiques	CH ₂ allylique	C glycérol	C=O	C aliphatique(s)	CH ₃		
PNCI	143 °C	8,89-7,61	4,69	-	-	-	183,5	140,3-126,8	41,4	-	-	-	-	229,0415	229,0416
PNSol	78 °C	8,65-7,59	4,66	4,44-3,67	-	1,47 ; 1,40	184,4	137,6-126,8	66,8	74,8-68,2	-	109,6	28,8 ; 25,5	325,1434	325,1432
PNGly	ND	8,67-7,59	4,66	4,04-3,69	-	-	184,7	139,0-126,8	64,0	72,7-68,9	-	-	-	285,1124	285,1121
PNC₁₈-D	45 °C	8,67-7,60	4,66	4,27-3,67	2,36-1,24	0,89	184,6	138,5-126,8	65,3	72,0-68,7	174,0	34,2-22,7	14,1	551,3731	551,3724
PNC₁₈-F	63 °C	8,65-7,59	4,66	5,37-3,79	2,36-1,23	0,89	184,3	137,4-126,8	62,7	70,1-68,2	173,5-173,1	34,4-22,7	14,1	817,6340	817,6341

a. La température de fusion est donnée à ± 1°C près. **b.** La couleur de la ligne indique le solvant deutéré utilisé. *En bleu* : CDCl₃. *En vert* : CD₃OD. *En rouge* : D₂O.

V.3. Tests de formation de monocouches lipidiques

Afin de connaître la capacité d'un composé à former des assemblages supramoléculaires, plusieurs expérimentations préliminaires peuvent être réalisées. Parmi elles, l'étude de l'évolution de la tension de surface dans la formation d'une monocouche ainsi que l'aspect de ladite monocouche sont des paramètres de choix permettant de discriminer les composés ayant un fort potentiel de formation de micelles ou de vésicules.

V.3.1. Rappels théoriques

Un composé amphiphile est un composé possédant une fonction polaire et une fonction apolaire ayant chacune des affinités très différentes avec les solvants. Ce type de composé est souvent capable de former des arrangements supramoléculaires tels que des micelles, des vésicules ou des films. La structure de la molécule étudiée peut donner des indices sur l'arrangement supramoléculaire préférentiel qu'elle adoptera. En fonction de la taille de la tête polaire et de la queue apolaire, chaque molécule occupera un espace différent, induisant un arrangement supramoléculaire différent. Les composés monocaténaire auront tendance à occuper un espace plus ou moins conique, conduisant à un arrangement préférentiel sous forme de micelles, tandis que les composés bicaténaires occuperont plutôt un espace cylindrique propice à la formation de bicouches lipidiques, à la base des vésicules (**Figure 117**).

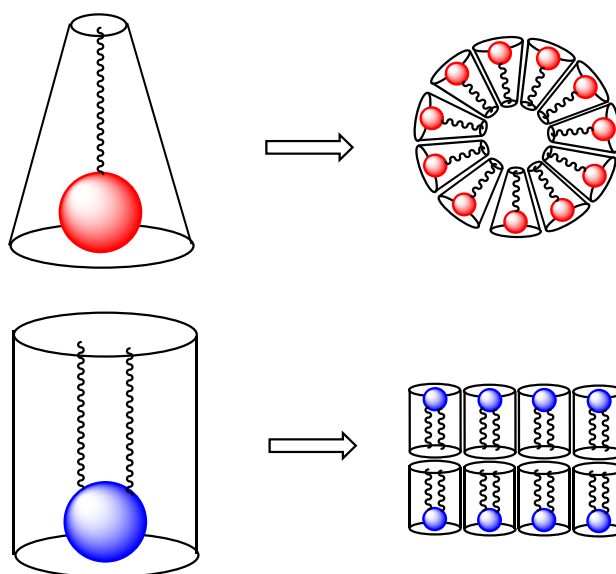


Figure 117. Arrangement supramoléculaire en fonction de la structure du composé

Dans le cas d'un composé amphiphile insoluble déposé à la surface de l'eau, la partie polaire est au contact de l'eau tandis que la partie apolaire se retrouve la plus éloignée possible de la surface. En fonction de la quantité de produit à la surface et de la température, les molécules peuvent s'organiser en une monocouche de telle sorte à former un film à la surface du liquide. L'interaction des molécules est observable par la mesure de la tension de surface. Lorsqu'il

n'y a pas d'interaction, la tension de surface de l'eau seule est observée, mais lorsqu'elles commencent à interagir entre elles, une nouvelle force vient s'ajouter, ce qui augmente la tension de surface. Cette tension peut être étudiée par l'utilisation d'une balance de Langmuir.

La balance de Langmuir est constituée d'une part d'une cuve de Langmuir, une cuve peu profonde aux dimensions connues recouverte de téflon et remplie d'eau, sur laquelle une barrière mobile peut se déplacer pour faire varier la surface d'eau accessible au film, et d'autre part d'un outil de mesure de la tension de surface. Ce tensiomètre est relié à un capteur de force situé dans la barrière mobile, à l'extrémité d'une lame de Wilhelmy. La lame de Wilhelmy, une lame de platine parfaitement nettoyée, est plongée perpendiculairement à la surface du liquide, et est ainsi mouillée par le liquide. Une force capillaire s'exerce donc sur la lame, qui a alors tendance à être attirée par le liquide (**Figure 118**). Cette force est directement liée à la tension de surface du liquide, et en connaissant la taille de la lame il est possible de déduire la valeur de cette tension.

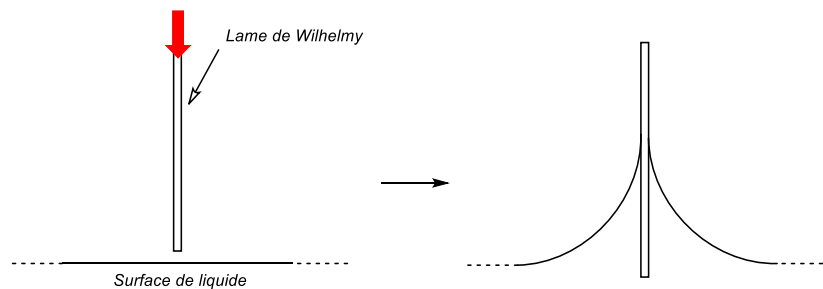


Figure 118. Schéma du comportement d'un liquide mouillant sur une lame de Wilhelmy

Un film moléculaire peut être assimilé à de la matière organisée en deux dimensions. Par analogie avec la matière en trois dimensions, elle possède 3 états principaux : une phase gazeuse, où les molécules n'ont pas d'interactions entre elles ; une phase liquide, où les molécules interagissent entre elles mais dans laquelle elles peuvent librement se déplacer ; une phase solide ou cristalline, où les molécules sont ordonnées et fixes. Dans le cas où la température est constante, seule la variation de pression, donc de surface, autorise ces changements de phase. Le déplacement de la barrière mobile permet de réduire ou d'augmenter la surface d'eau disponible pour le composé étudié, et le capteur peut suivre l'évolution de la tension superficielle, afin de tracer un diagramme de phase appelé isotherme de compression.

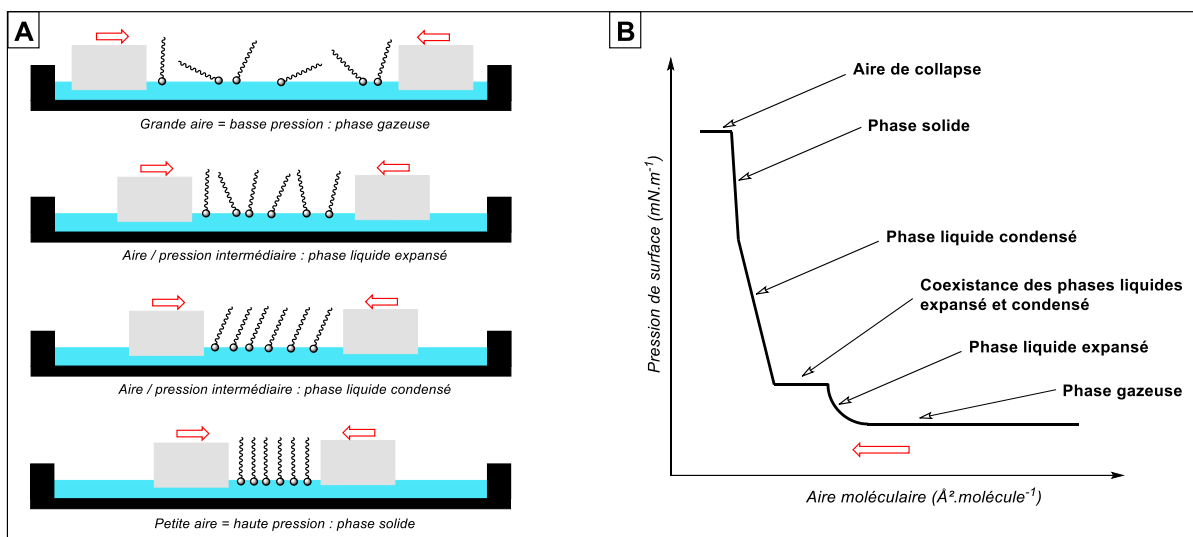


Figure 119. A) Organisation en monocouche de molécules amphiphiles par réduction de la surface disponible, et B) Exemple d'un isotherme de compression

Cet isotherme de compression permet d'identifier les différents états par lesquels passe la monocouche. Il représente la surface moyenne (A) occupée par une molécule (en Å².molécule⁻¹) en fonction de la pression de surface (π). Cette pression de surface correspond à la différence entre la tension superficielle de la sous-couche seule (en général l'eau) et la tension superficielle observée en présence du film moléculaire. La phase gazeuse de l'isotherme présente une faible variation de la pression, du fait de la faible interaction des molécules entre elles. Lorsqu'elles commencent à interagir, le film passe à l'état liquide expansé. La diminution de la surface augmente l'organisation moléculaire au sein de la phase liquide jusqu'à atteindre la phase liquide condensée. La coexistence de ces deux phases est parfois observable sur l'isotherme sous la forme d'un plateau plus ou moins marqué. Enfin, lorsque les molécules présentent l'aire moléculaire moyenne la plus faible, le film atteint l'état solide. Si l'aire du film continue de diminuer, les molécules ne pouvant pas être contenues uniformément sur la surface tendent à se chevaucher et à former des empilements de couches : c'est le collapse.

L'aire et la pression de collapse sont caractéristiques d'un composé à une température donnée. Ces valeurs permettent de déterminer la compressibilité d'une monocouche selon l'équation 1.

$$C_s = -\frac{1}{A} \left(\frac{dA}{d\pi} \right) \quad (1)$$

La compressibilité C_s est habituellement exprimée sous la forme de son inverse, le module de compressibilité C_s^{-1} ou K . Un module de compressibilité maximum ne dépassant pas 13 mN.m⁻¹ est caractéristique d'un composé ne s'organisant pas en monocouche, restant en phase gazeuse. Lorsque ce module est inférieur à 100 mN.m⁻¹, la monocouche ne s'organise

pas ou peu, et reste au mieux à l'état liquide expansé. Un module de compressibilité intermédiaire, de l'ordre de 100 à 250 mN.m⁻¹ indique que la monocouche arrive à s'organiser partiellement jusqu'à atteindre au mieux un état liquide condensé. Enfin, un module de compressibilité supérieur à 250 mN.m⁻¹ montre que la monocouche est fortement organisée et atteint un état solide possédant une bonne rigidité.

Pour compléter cette analyse de l'isotherme de compression, il est possible d'adapter un microscope à fluorescence sur la balance de Langmuir. Un agent fluorescent est ajouté à la monocouche, ce qui permet de suivre l'évolution de l'assemblage moléculaire. Cette technique présente néanmoins l'inconvénient de devoir ajouter un composé exogène dans la monocouche, ce qui peut perturber significativement les valeurs d'aire et de pression observées sur l'isotherme et donc la manière dont s'agencent les molécules. Le microscope à l'angle de Brewster (BAM), placé à l'aplomb de la cuve de Langmuir, permet de suivre en direct la formation du film moléculaire sans aucun ajout de composé exogène.

L'angle de Brewster est un angle d'incidence particulier pour lequel un rayon lumineux polarisé dans le plan d'incidence est entièrement réfracté dans un milieu, alors qu'il est partiellement réfléchi pour tous les autres angles d'incidence (**Figure 120A**). Cet angle est directement lié à l'indice de réfraction des milieux traversés par le rayon. Connaissant l'indice de réfraction n_2 d'un liquide, il est donc possible d'orienter un rayon lumineux polarisé dans le plan d'incidence de telle sorte à le réfracter entièrement. Si l'indice de réfraction change, alors l'angle de Brewster change, et le rayon est partiellement réfléchi.

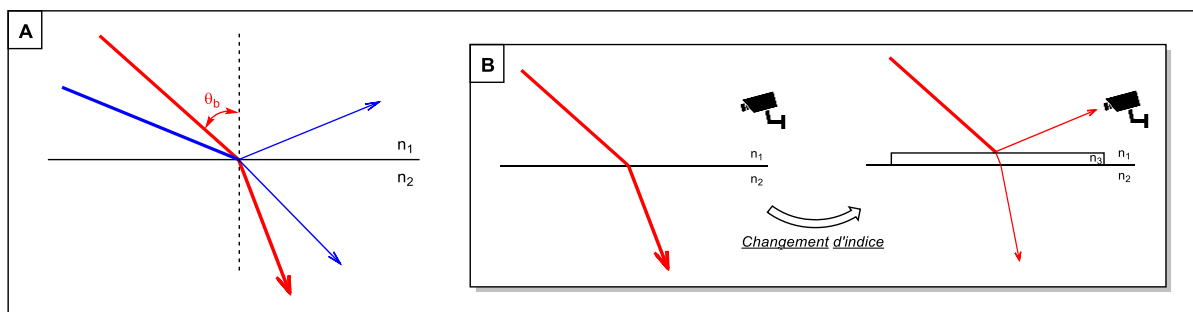


Figure 120. A) Comportement d'un rayon polarisé dans le plan d'incidence à l'angle de Brewster (en rouge) ou à un autre angle (en bleu), et B) Observation du changement de comportement du rayon incident avec un changement d'indice de réfraction.

Le BAM exploite ingénieusement cette propriété des matériaux. Dans le cas d'une cuve de Langmuir remplie d'eau à 20 °C, en plaçant un rayon polarisé à 53° par rapport à la normale au plan de l'interface, aucun rayon réfléchi ne peut être observé. En revanche, lorsqu'une monocouche se forme à la surface de l'eau, l'indice de réfraction change, donc le rayon incident est partiellement réfléchi (**Figure 120B**). Ce rayon peut alors être observé par une

caméra et restitué sous forme d'image, où le fond (l'eau), ne réfléchissant pas la lumière, apparaît noir, et le film, réfléchissant la lumière, apparaît blanc.

Si le BAM permet de restituer une image fidèle du comportement macroscopique du film moléculaire à la surface de la sous-couche, il ne permet pas d'avoir une idée de son aspect tridimensionnel, tel que l'épaisseur ou l'arrangement microscopique aux différents états physiques. La microscopie à force atomique (AFM) constitue la meilleure option pour étudier simplement la surface des films. Cette technique d'analyse permet de réaliser la topographie d'une surface à l'échelle du nanomètre à l'aide d'un balayage par une pointe extrêmement fine reliée à un micro-levier (ou cantilever). Entre autres techniques, l'AFM analyse par « tapping » où la pointe vibre et vient frapper la surface du matériau (comme un aveugle et son bâton qui explore son environnement), ou par « scratching » (comme un lecteur de vinyles). La pointe exerce une pression sur le micro-levier, qui est alors restituée sous forme de signal électrique et ce pour chaque point analysé. Les signaux peuvent par la suite être convertis en image illustrant la surface du matériau.

L'analyse par AFM n'est cependant pas réalisable directement à la surface de la cuve de Langmuir. Afin d'être étudié au microscope à force atomique, le film doit être transféré sur un support adapté. Le mica (muscovite), constitué de feuillets de silicates emprisonnés dans des feuillets d'alumine, possède la propriété d'être clivable facilement et de former une surface plane à l'échelle atomique. De plus, sa polarité de surface permet une bonne adhérence des têtes polaires hydrophiles des composés amphiphiles. Ces propriétés en font un support de choix pour le dépôt de monocouches.

Plusieurs types de dépôts peuvent être réalisés, tels que le transfert Schaefer, le transfert Schaefer inverse ou le transfert Langmuir-Blodgett. Pour ce dernier, le dépôt est réalisé par prélèvement à la surface de la cuve de Langmuir. Le support en mica est immergé entièrement dans la sous-couche, perpendiculairement à la surface, puis, une fois la pression souhaitée atteinte, est lentement relevé pour réaliser le dépôt. Le protocole pour réaliser l'isotherme de compression est réalisé normalement, puis, lorsque la pression souhaitée est atteinte, le support en mica est relevé. La monocouche adhère alors sur le support pour former un film de Langmuir-Blodgett (**Figure 121**). Ce film est alors analysé par AFM pour déterminer son épaisseur et sa topographie.

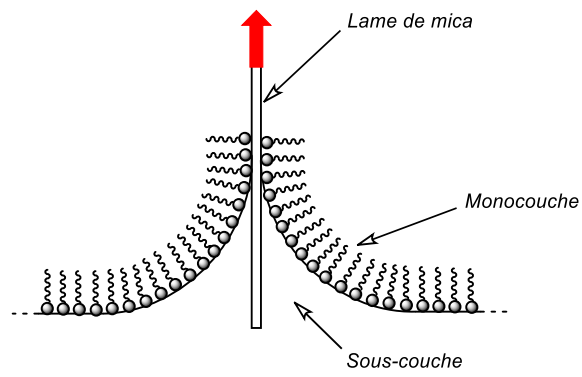


Figure 121. Schéma de la formation d'un film de Langmuir-Blodgett à la surface de lame de mica

Ces analyses et observations permettent d'avoir une idée de la capacité d'un composé à former une monocouche, ce qui offre de précieux renseignements pour concevoir des vésicules ou micelles stables et homogènes.

V.3.2. Tests de formation des monocouches avec PNC₁₈-A, B, C et F

La structure des différentes phénalénones testées (**Figure 122**) donne un aperçu de leurs propriétés. Ainsi, les PNC₁₈-A, B et C, qui ne possèdent qu'une seule chaîne grasse et ont donc une forme plutôt conique, auront *a priori* tendance à former des micelles, tandis que la PNC₁₈-F, avec sa forme cylindrique devrait préférentiellement s'agencer sous forme de vésicules. Au niveau de la formation des films, cela conduirait donc à une plus grande stabilité de la PNC₁₈-F par rapport aux trois autres dérivés. Cependant, cette déduction n'est pas une règle, et des tests doivent être réalisés pour non seulement valider ces hypothèses, mais aussi pour déterminer l'influence de la nature de la liaison séparant la phénalénone de l'acide stéarique.

L'équipe de Véronique Rosilio, de l'Institut Galien, est spécialisée dans la conception et l'étude d'assemblages supramoléculaires lipidiques et de nanostructures de type micelles ou vésicules. Un des champs d'application de ces travaux est la PDT, par insertion de photosensibilisateurs dans des vésicules de phospholipides ou par fonctionnalisation des PS avec des chaînes grasses. C'est en collaboration avec le Pr. Rosilio que les différentes analyses de pression de surface, de microscopie à l'angle de Brewster et de microscopie à force atomique ont été réalisées.

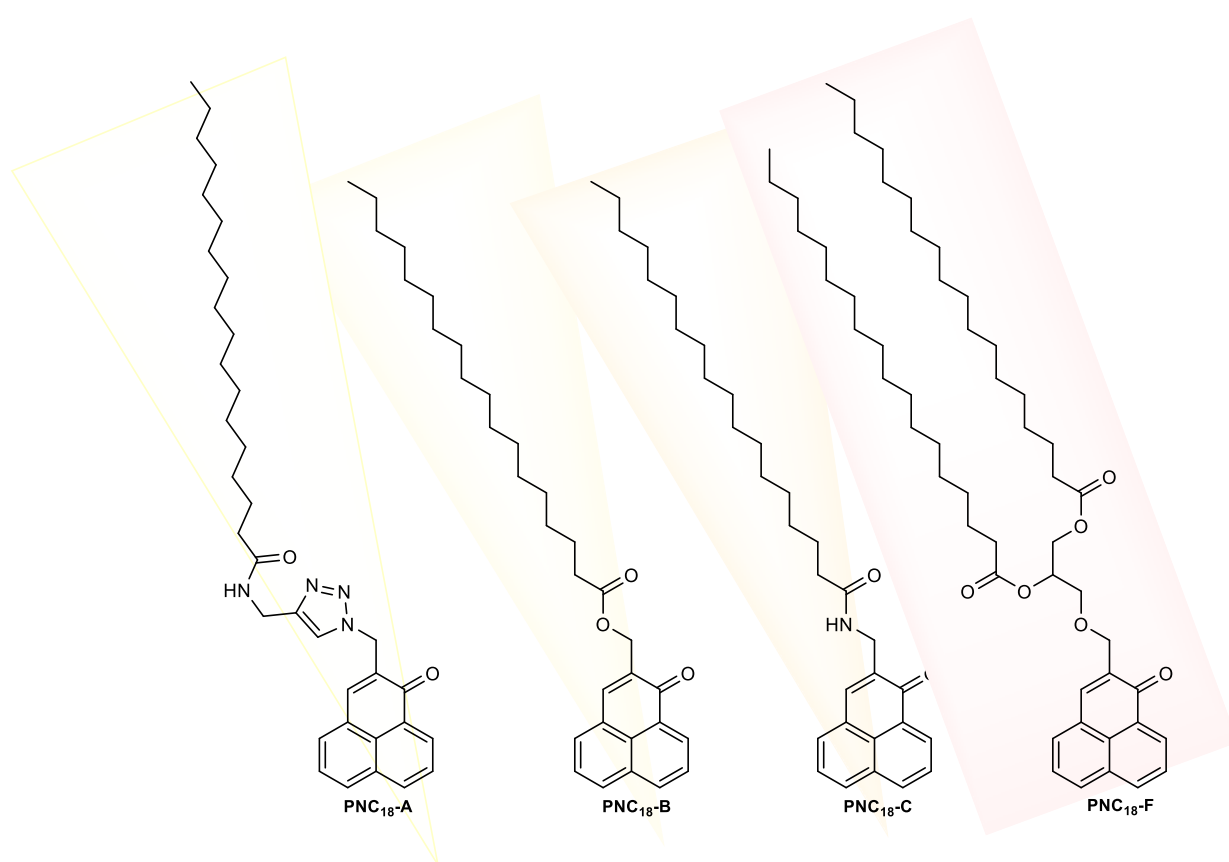


Figure 122. Structure des PNC₁₈ étudiées

V.3.2.1. Pression de surface et module de compressibilité

Chaque composé a été dissous dans le solvant d'étalement, un mélange chloroforme/méthanol 9:1 v/v, à une concentration de 1,2 à 2,1 $\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$, soit $0,73$ à $1,26\cdot 10^{18}$ molécules. mL^{-1} . 80 à 150 μL de ces solutions ont été déposés à la surface d'une balance de Langmuir à lame de Wilhelmy contenant de l'eau ultrapure pour aboutir à un nombre de molécule de l'ordre de 10^{17} , puis les mesures de pression de surface ont été réalisées avec une vitesse de compression des barrières mobiles de l'ordre de 15 à 26 $\text{mm}\cdot\text{min}^{-1}$, soit $6 \text{ \AA}^2\cdot\text{molécule}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ quel que soit le composé.

Les isothermes de compression obtenus, réalisés en triplicat, sont représentés sur la **Figure 123**.

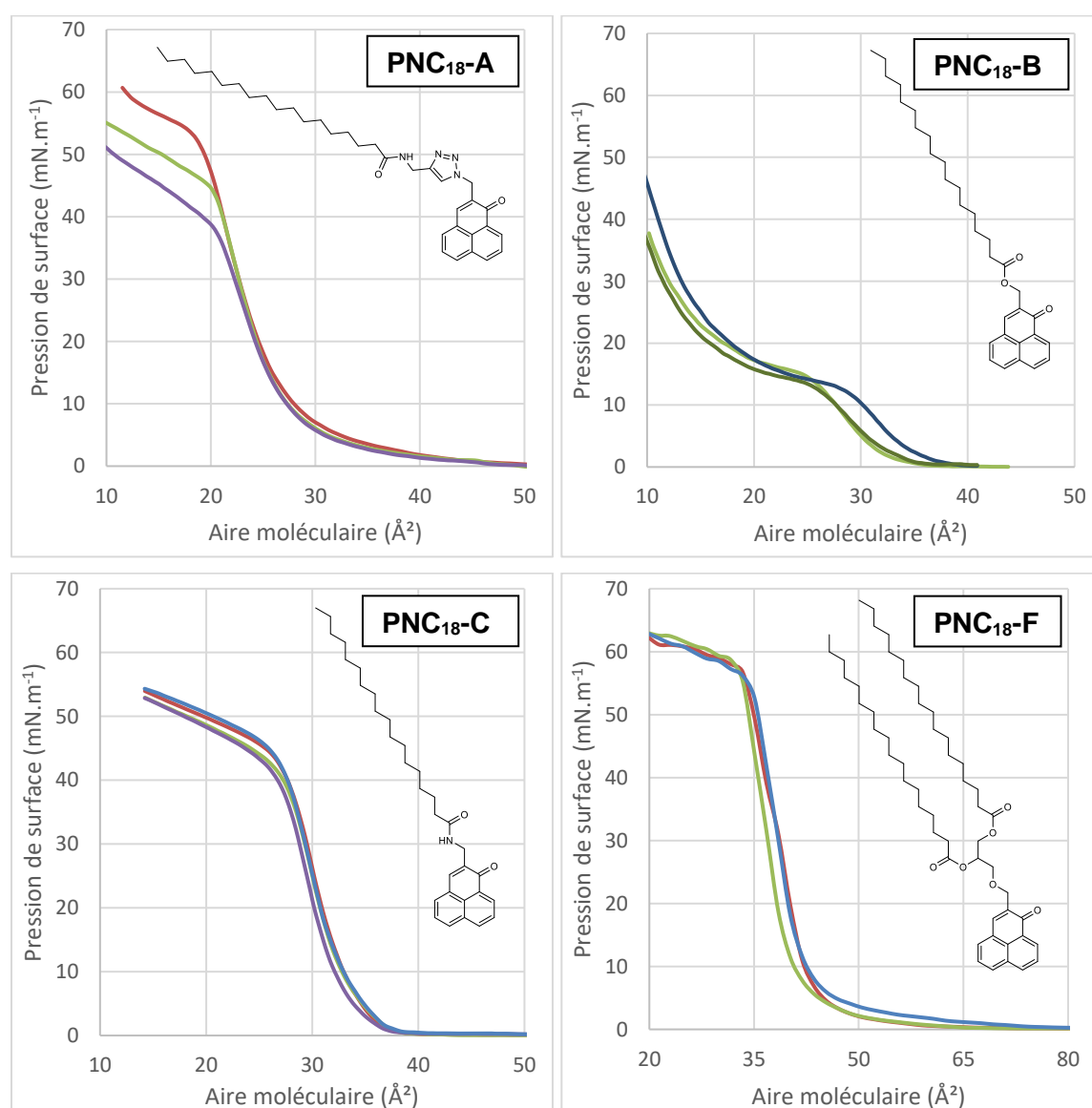


Figure 123. Isothermes de compression des PNC₁₈ étudiées

Les isothermes, répétées au cours du temps, indiquent tous une transition évidente entre l'état liquide expansé et l'état liquide condensé à partir d'une pression de surface de 5 mN.m^{-1} , montrant que tous les composés ont tendance à s'organiser à l'interface. Si PNC₁₈-A, C et F atteignent un plateau pouvant correspondre au collapse à une aire variant de 20 à 35 \AA^2 pour une pression de 40 à 60 mN.m^{-1} , ce n'est pas le cas pour la PNC₁₈-B, qui a un comportement très différent. Il semble en effet qu'un plateau soit atteint à une pression de 15 mN.m^{-1} , suggérant que le composé s'organise difficilement en monocouche. Par ailleurs, si la PNC₁₈-A et la PNC₁₈-C ont un comportement relativement similaire, ce n'est pas le cas de la PNC₁₈-F, qui commence à s'organiser très tôt, dès 70 \AA^2 , une aire moléculaire bien supérieure à toutes les autres PNC₁₈, ce qui indique la forte propension de ce composé à s'organiser à l'interface. Le calcul des modules de compressibilité K permet de comprendre plus clairement dans quel état se trouve préférentiellement la monocouche (**Figure 124**).

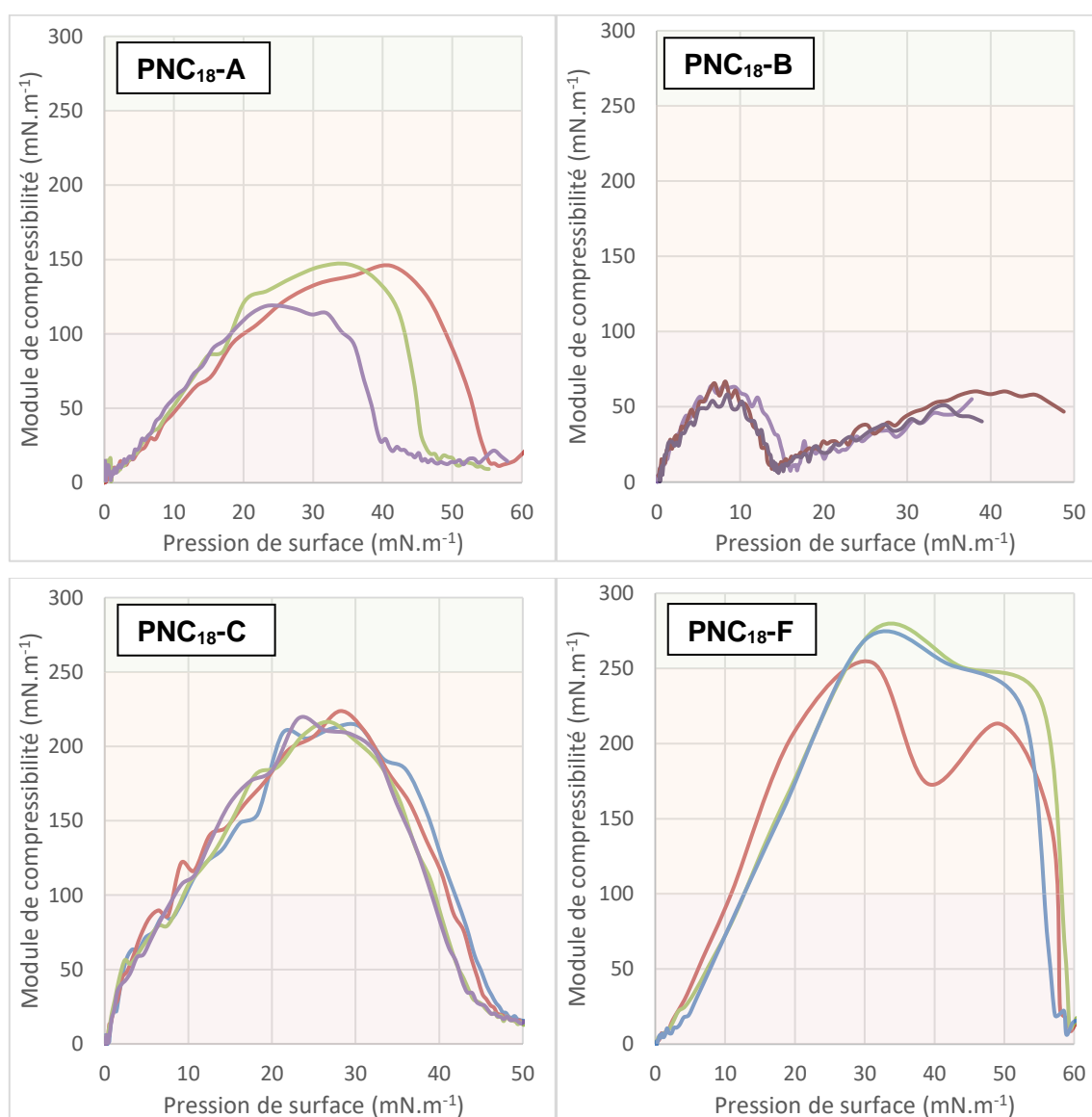


Figure 124. Modules de compressibilité des PNC₁₈ étudiées

Comme observé sur l'isotherme de compression, la PNC₁₈-B, avec un K_{\max} inférieur à 100 mN.m⁻¹, s'organise difficilement et forme une monocouche à l'état liquide expansé instable. Ce dérivé est donc peu propice à la formation de micelles ou vésicules. Au contraire, la PNC₁₈-F possède un K_{\max} supérieur 250 mN.m⁻¹, montrant que ce composé s'organise jusqu'à former une monocouche en phase solide stable, donc potentiellement utilisable pour former les structures supramoléculaires recherchées. Les PNC₁₈-A et C, quant à elles, présentent des K_{\max} intermédiaires, compris entre 100 et 250 mN.m⁻¹, caractéristiques de monocouches à l'état liquide condensé. La PNC₁₈-A, avec son K_{\max} relativement faible, a peu de chances de former des structures stables à l'état pur, et la PNC₁₈-C, avec un K_{\max} plus élevé, reste envisageable pour l'objectif recherché.

V.3.2.2. Analyse des films de Langmuir par BAM

Le suivi par BAM de la formation des films de Langmuir des quatre composés étudiés (**Figure 125**) nous permet d'obtenir de nouvelles informations sur l'aspect de la monocouche aux différentes pressions, et donc sur son comportement au cours de la compression. Dès le début de la compression, toutes les PNC₁₈ commencent à s'organiser en îlots flottants plus ou moins bien découpés. Les composés ayant un K_{\max} faible s'organisent en plaques peu structurées, tandis que ceux ayant un K_{\max} élevé montrent des plaques beaucoup plus géométriques. La phase liquide expansée (début d'augmentation de la pression de surface) est corrélée à un rapprochement de ces plaques. L'augmentation de la pression harmonise plus ou moins la surface du film. Comme attendu, la PNC₁₈-B présente une surface peu homogène avant le collapse, montrant une organisation limitée. La localisation du collapse n'est pas claire et celui-ci ne présente pas de structure particulière. Au contraire, les trois autres PNC₁₈ forment une monocouche bien plus lisse et homogène avant le collapse, prouvant que ces composés s'organisent plus facilement en monocouche. Le collapse de la PNC₁₈-A est visible grâce à l'apparition d'une zone de fracture, mais celle-ci reste diffuse par rapport au collapse de la PNC₁₈-F, avec des fractures bien plus nettes. Cette propension à se fracturer au collapse est aussi un indicateur de la « solidité » du film ; la PNC₁₈-A, étant en phase liquide, forme un film avec une structure moins rigide que la PNC₁₈-F. Le collapse de la PNC₁₈-C n'a pas été observé, mais a certainement un aspect intermédiaire aux PNC₁₈-A et F.

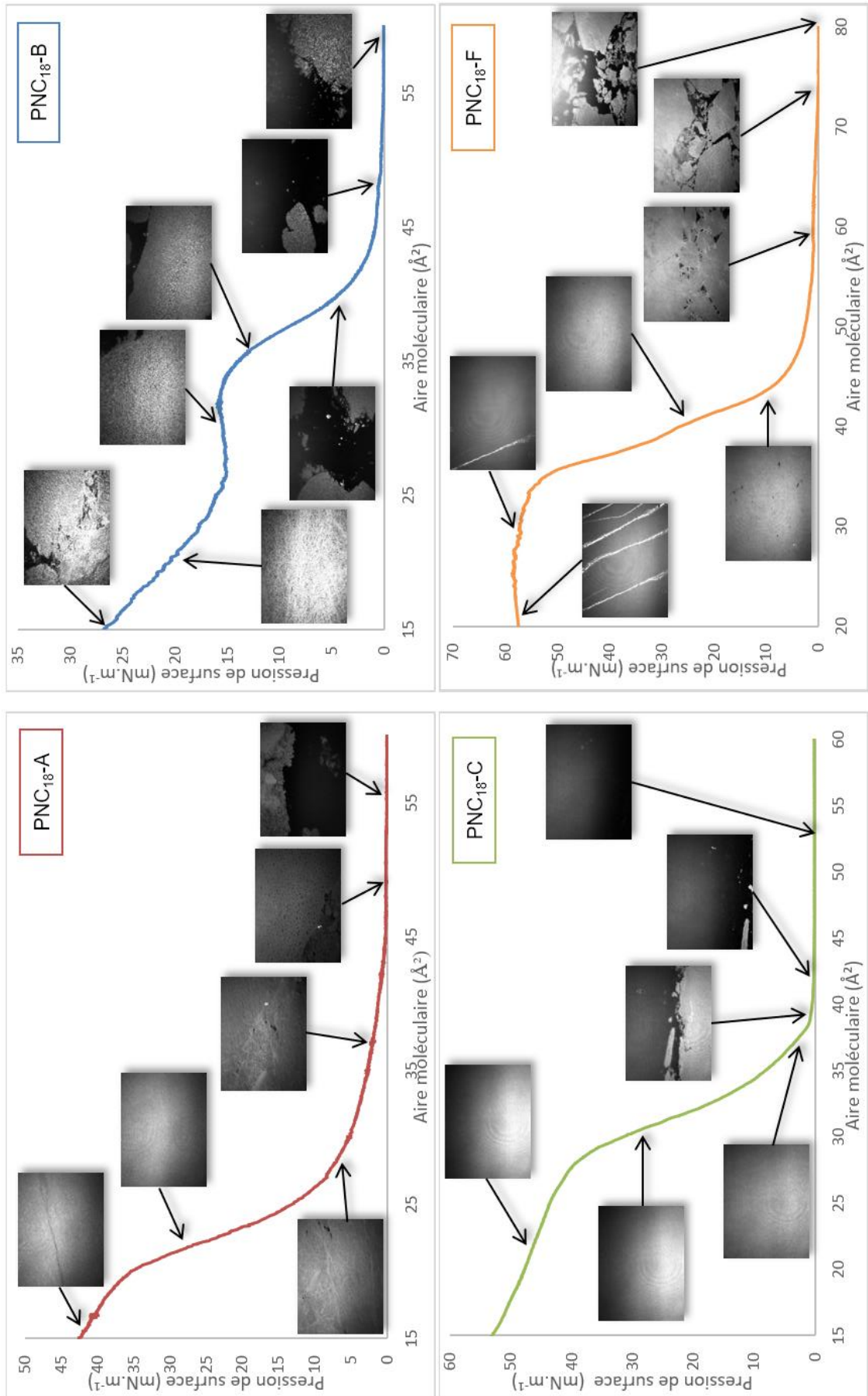


Figure 125. Visualisation par BAM des moments-clés des isothermes de compression

V.3.2.3. Analyse des films de Langmuir-Blodgett par AFM

Le BAM donne de précieuses informations sur le comportement du film à l'interface, mais ne permet pas d'avoir une idée de son organisation supramoléculaire comme peut le faire l'AFM.

Après clivage du support en mica pour aplanir parfaitement sa surface, les films de Langmuir-Blodgett des différentes PNC₁₈ ont été prélevés à des pressions de surfaces de 15 et 30 mN.m⁻¹ pour les PNC₁₈-A et B, et seulement à 30 mN.m⁻¹ pour les PNC₁₈-C et F, ces deux pressions apparaissant homogènes par BAM.

Les résultats sont résumés sur la **Figure 126**. Le gradient de couleur sur les images obtenues illustre la hauteur du relief. Le graphique représente une coupe dans la hauteur réalisée au niveau de la ligne blanche.

Les quatre PNC₁₈ forment des assemblages extrêmement différents les uns des autres. La PNC₁₈-A forme des plis ou des fibres dont la largeur varie en fonction de la pression. A basse pression, leur largeur semble être comprise entre 10 et 20 nm, tandis qu'elle est nettement plus élevée à haute pression (50 à 100 nm). Leur hauteur, de 1 à 1,5 nm, semble peu influencée par la pression. La PNC₁₈-B, bien que peu intéressante pour la formation de micelles ou de vésicules, forme des assemblages remarquables. A 15 mN.m⁻¹, des plaques de 2 nm d'épaisseur semblent déjà s'empiler alors que le collapse est à peine atteint. A 30 mN.m⁻¹, les plaques forment des empilements épais (plus de 20 nm) de manière irrégulière. La PNC₁₈-C forme des plaques circulaires aux bords découpés, d'un diamètre variant de 1,5 à 3 µm pour une hauteur moyenne de 1,5 nm. Enfin, la PNC₁₈-F présente les structures les plus remarquables, formant des plaques circulaires très régulières d'un diamètre de 0,7 µm et d'une hauteur de 1,5 nm.

La régularité avec laquelle s'organise la PNC₁₈-F par rapport aux autres PNC₁₈ laisse encore une fois penser que ce composé est un excellent candidat pour la formation de vésicules.

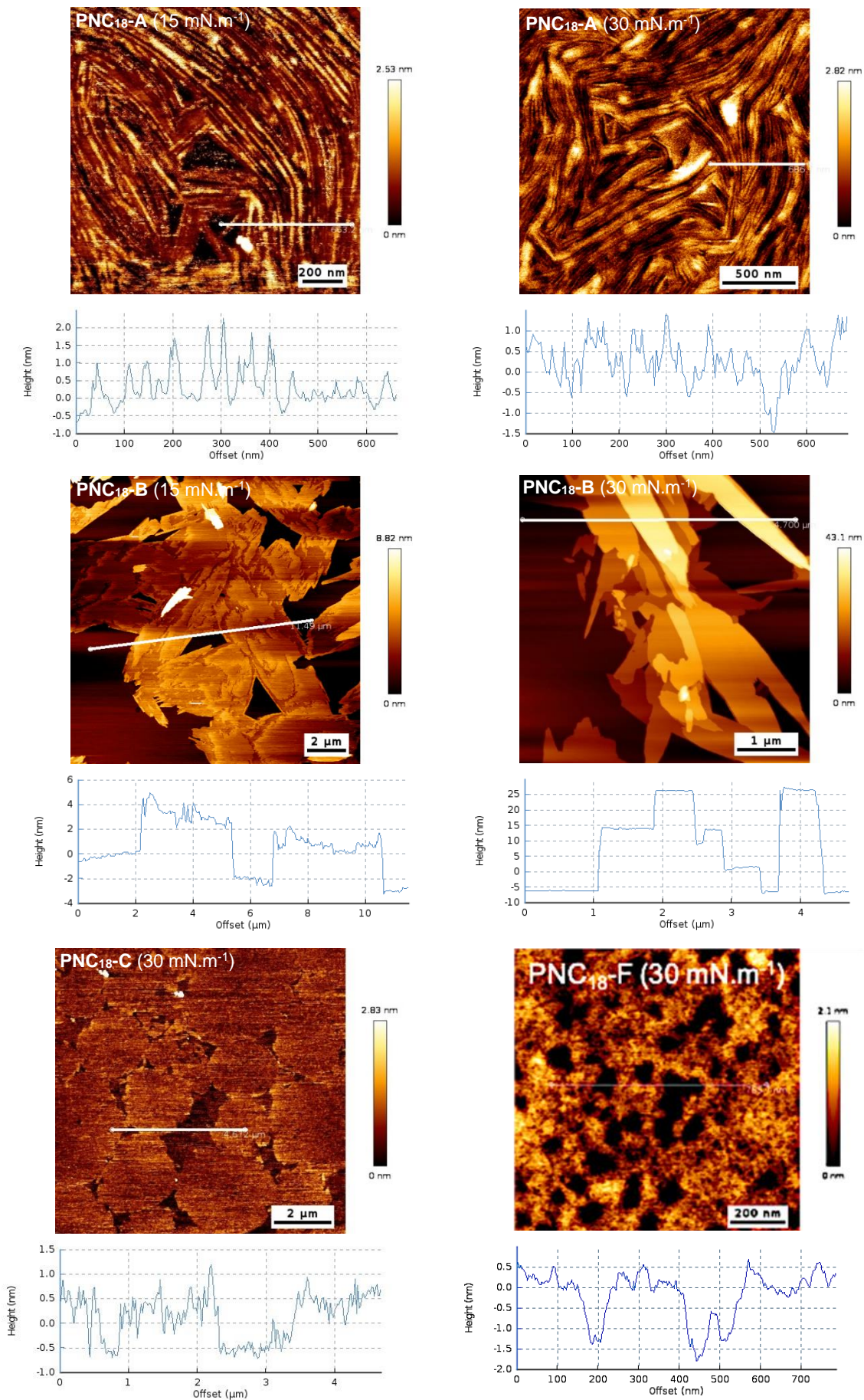


Figure 126. Visualisation par AFM des films de Langmuir-Blodgett à 15 et/ou 30 mN.m⁻¹ des PNC₁₈ étudiées

V.4. Essai de formation de monocouches mixtes et de nanoobjets

Certaines des PNC₁₈ étudiées possèdent les propriétés recherchées pour la formation de nanoobjets, en particulier la PNC₁₈-F. Cependant, elles ne sont pas aussi promptes à former des structures aussi solides qu'avec l'acide stéarique, d'où l'idée de former des monocouches mixtes à partir d'un lipide communément retrouvé dans les membranes cellulaires : la 1-stéaroyl-2-oléoylphosphatidylcholine (SOPC). Étudiés à des ratios différents, ces mélanges ont montré des propriétés interfaciales intéressantes ayant encouragé la production de nanoobjets. Ce travail est décrit dans la publication suivante :

Godard, J. ; Chapron, D. ; Brégier, F. ; Rosilio, V. ; Sol V. Synthesis and supramolecular arrangement of new stearyl acid-based phenalenone derivatives. *Colloids Surf, A Physicochem. Eng. Asp.* (2021), 612, 125988 . DOI : 10.1016/j.colsurfa.2020.125988

Cet article est consultable en annexe de ce manuscrit.

Chapitre VI. Application de différentes phénalénones couplées à des sels de triazolium pour des activités antibactériennes

VI.1. Introduction

Les sels d'ammonium quaternaire sont une grande famille de composés tensioactifs largement utilisés pour leurs propriétés bactériostatiques et bactéricides. De nombreux produits commerciaux, dont des lessives, des biocides et des antibiotiques, utilisent ces composés cationiques permanents pour leur capacité à interagir avec les charges négatives des parois bactériennes. Cette interaction forte conduit à la pénétration du composé dans la paroi, puis, lorsqu'il est associé à des éléments apolaires comme des longues chaînes alkyles, à la déstabilisation de la membrane bactérienne entraînant généralement une inhibition de la croissance voire la lyse de la cellule.²⁷²

Cependant, les ammonium quaternaires peuvent entraîner le développement de résistances bactériennes,²⁷³ principale cause de l'augmentation des maladies nosocomiales dans le monde. C'est pourquoi des ammoniums quaternaires ont été couplés à des photosensibilisateurs pour des applications ciblées où le risque de résistance doit être évité au maximum, comme en dentisterie ou en soin des plaies. Ainsi, des porphyrines ont été associées à des pyridinium ou des imidazolium, avec une efficacité remarquable sur *A. actinomycetemcomitans*, ou *E. faecalis*, mais la synthèse de ce type de composés reste assez peu efficace, avec des rendements totaux rarement au-delà de 10%.²⁷⁴ La phénalénone a quant à elle été associée à plusieurs sels d'ammonium quaternaires dont le cation pyridinium, un ammonium quaternaire dont l'aromaticité le protège assez efficacement des éliminations d'Hoffman. Ce composé, nommé **SAPYR**, présente l'avantage d'être synthétisé facilement en grande quantité, tout en conservant une bonne activité sur une large gamme de souches bactériennes.¹⁶⁰ Pour autant, cette avancée se heurte à la difficulté d'améliorer ce composé avec de bons rendements et donc d'affiner la relation structure-activité des phénalénones à ammonium quaternaire aromatique.

Les triazoles constituent une classe d'hétérocycles aromatiques possédant 3 atomes d'azote pouvant se situer en position 1,2,3 ou 1,2,4 (**Figure 127**).



Figure 127. Structure des triazoles

Depuis la compréhension par Rolf Huisgen de la cycloaddition-1,3-dipolaire entre un azoture et un alcyne et l'amélioration de cette réaction par Sharpless²⁷⁵ et Meldal²⁷⁶ grâce à la catalyse

au cuivre, le motif 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué est devenu extrêmement répandu dans la chimie moderne. La réactivité de ses azotes a de fait été très étudiée. A l'instar de l'azote de la pyridine, le doublet de l'azote en position 3 est relativement nucléophile, ce qui permet de réaliser des substitutions nucléophiles sur des halogénures, des triflates ou des tosylates d'alkyle pour former des sels de 1,2,3-triazolium 1,3,4-trisubstitués, dont la charge positive est délocalisée, ce qui contribue à sa stabilité (**Figure 128**).

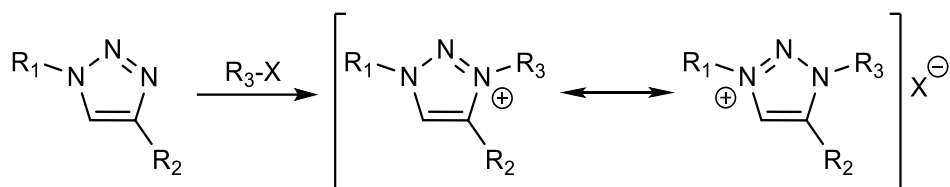


Figure 128. Schéma général de la synthèse des sels de triazolium

Ces sels de triazolium trouvent des applications dans de nombreux domaines, comme par exemple les liquides ioniques pour une utilisation comme solvant²⁷⁷ ou en chimie supramoléculaire comme ligand de plusieurs anions.²⁷⁸ Sous forme de carbène, ils sont utilisés en organocatalyse comme ligand de métaux pour l'élaboration de nouveaux catalyseurs organométalliques.²⁷⁹ Les sels de triazolium restent cependant largement sous-exploités pour leurs propriétés biologiques, de rares études faisant état d'activités anticancéreuses^{280,281} ou antiparasitaires²⁸² avec une activité du sel supérieure à celle du triazole seul. Récemment, l'activité antibactérienne des sels de triazolium a été démontrée,^{283,284} ouvrant la voie à l'élaboration de nouveaux composés aux propriétés antibiotiques. Les sels de 1,2,3-triazolium constituent ainsi une nouvelle classe d'analogues de sels d'ammonium quaternaires aromatiques, au même titre que les pyridinium, les imidazolium ou les 1,2,4-triazolium, mais qui présentent l'avantage d'être synthétisables avec d'excellents rendements tout en offrant d'importantes possibilités de substitutions régiosélectives, paramètre indispensable pour moduler finement et efficacement la structure des composés à visée antibactérienne.

Il a été démontré que l'hydrophobie des sels de triazolium est étroitement liée à leur cytotoxicité à l'égard des animaux.^{281,285} Des précautions doivent donc être prises dans le design et la conception de ces composés afin d'obtenir un produit antibactérien utilisable en thérapie humaine ou animale.

un groupement adamantane sur la PN par l'intermédiaire d'un couplage peptidique (**Figure 130**).

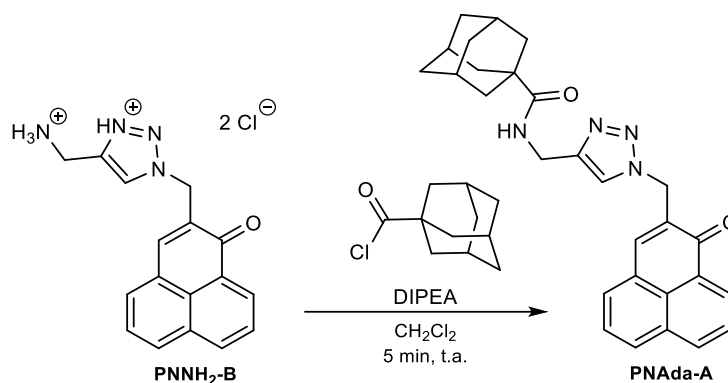


Figure 130. Synthèse de la PNAda-A

La réaction, très rapide, a lieu en présence de DIPEA entre la PNNH₂-B et le chlorure d'adamantanecarboxyle en quantités équimolaires. Après purification sur une colonne préparative de gel de silice, le produit est obtenu avec un rendement de 58%. L'allongement du temps de réaction (2 h) ou l'utilisation de DMF en lieu et place du CH₂Cl₂ n'a pas permis d'améliorer le rendement. L'analyse du spectre RMN ¹H indique la présence d'un singulet à 6,29 ppm caractéristique du proton de l'amide, ainsi que de 15 protons aliphatiques respectant la symétrie de l'adamantane entre 2,01 et 1,65 ppm. Le spectre RMN ¹³C met lui aussi en évidence la présence d'un carbone de carbonyle avec un signal à 178,0 ppm.

VI.2.1.2. Synthèse d'un dérivé de PN couplé à un benzyle (PNBn-A)

Parmi les groupements apolaires testés lors des travaux de recherche sur les sels de triazolium utilisés comme antibactérien, l'un des plus efficace parmi ceux n'étant pas constitués de longues chaînes grasses s'est avéré être le benzyle.²⁸⁴ Par ailleurs, ce groupement est présent dans plusieurs ammonium quaternaires commerciaux tel que le chlorure de benzalkonium. Pour cette raison, l'azoture de benzyle a été choisi, et mis à réagir avec la PNP dans les conditions similaires à celles décrites pour la synthèse de la PNBn-A (**Figure 131**).

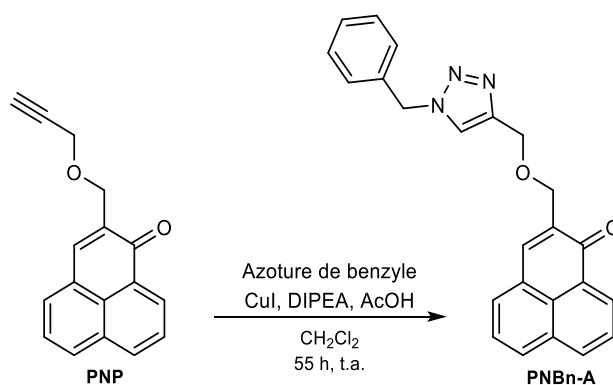


Figure 131. Synthèse de la PNBn-A

Après purification sur colonne chromatographique, le produit est obtenu avec un rendement de 74%. L'étude du spectre RMN ^1H indique la présence de six nouveaux protons aromatiques : cinq issus du phényle résonnant entre 7,38 et 7,28 ppm, et un provenant du triazole résonnant à 7,56 ppm. Bien que la HRMS montre sans ambiguïté que le produit de masse 381,16 a été formé très majoritairement, celle-ci indique aussi la présence d'une impureté, très minoritaire, de m/z 508,0511 $[\text{M}+\text{H}]^+$ et 530,0331 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ qui n'a pas pu être identifiée.

VI.2.1.3. Synthèse de dérivés glycosylés (PNMan et PNGlc-A)

Afin de tester l'importance de la présence d'une charge positive sur les composés antimicrobiens testés, il est nécessaire d'avoir comme référence une phénalénone non-chargée. Un des groupements non-ioniques le plus utilisé pour rendre hydrosoluble un composé d'intérêt est un hexose, généralement un glucose, un mannose ou un galactose.^{288,289} Ici, le mannose a dans un premier temps été choisi pour sa polyvalence, car il pourrait aussi être utilisé dans d'autres domaines tels que la PDT anticancéreuse, le mannose étant un agent de ciblage de certaines cellules tumorales.²⁹⁰

Pour faire réagir un hexose par CuAAC, il faut d'abord le fonctionnaliser avec soit un azoture, soit un alcyne. La substitution de l'hydroxyle anomérique par un azoture est réalisée en deux étapes : halogénéation puis azoturation. En revanche, la propargylation est réalisée en une seule étape. C'est pourquoi la propargylation du mannose a été préférée. Bien que la propargylation du mannose libre soit la méthode la plus répandue, le mannose peracétylé a été utilisé afin de faciliter l'étape de purification de la PN glycosylée (**Figure 132**).^{291,292}

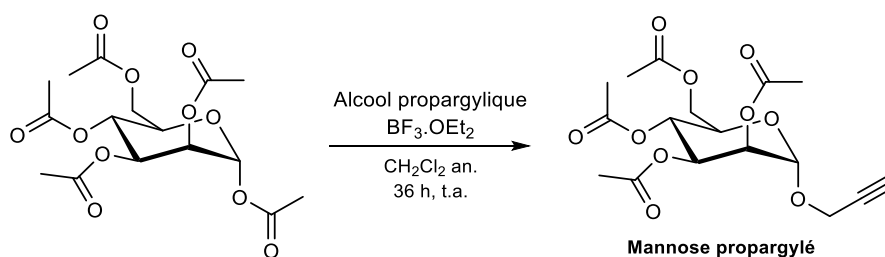


Figure 132. Equation-bilan de la synthèse du mannose propargylé

L'alcool propargylique est ainsi mis à réagir avec le mannose pentaacétylé en présence d'éthérate de trifluorure de bore. Après 36 h de réaction, la CCM (CH_2Cl_2 /Ether de pétrole 1 :1, $R_f = 0,7$) révélée à l'orcinoïde sulfurique indique la présence d'un produit majoritaire dont le rapport frontal est très proche du réactif de départ ($R_f = 0,65$). Après lavage de la phase organique pour éliminer l'alcool et l'éthérate, le solvant est évaporé pour donner un solide blanc nacré directement utilisé pour l'étape de click avec la PNN_3 sans purification supplémentaire.

Le sucre acétylé étant apolaire, le protocole de click en milieu organique a été privilégié (**Figure 133**).

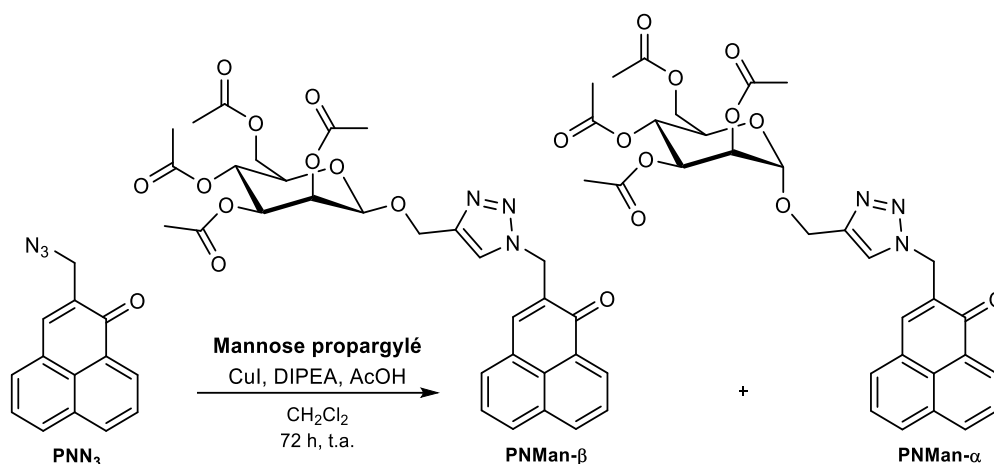


Figure 133. Equation-bilan de la synthèse de la PNMan

De manière très surprenante, la réaction conduit à la formation de deux produits aux rapports frontaux très proches. Grâce à la purification sur plaques préparatives, ces deux composés ont pu être isolés avec des rendements de 30% et 7%, et ont tous deux été caractérisés par HRMS comme étant la PNMan. Ils possèdent cependant des points de fusion légèrement différents (112 °C contre 108 °C), suggérant que ces deux composés sont probablement les anomères α et β. Ce résultat constitue une surprise étant donné que la propargylation du mannose acétylé décrite dans la littérature ne permettait de former que l'anomère α.

Afin de s'émanciper de la présence de deux anomères aux propriétés potentiellement différentes, le 2-propynyl-tetra-*O*-acetyl-β-*D*-glucopyranoside commercial (le dérivé du mannose n'étant pas disponible) a été utilisé dans une réaction identique à celle de la PNMan (**Figure 134**).

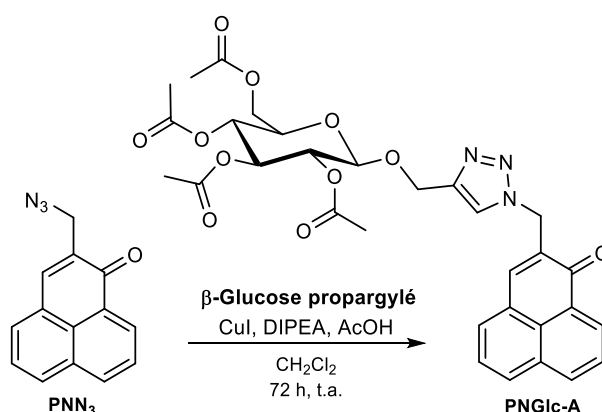


Figure 134. Equation-bilan de la synthèse de la PNGlc-A

En suivant un protocole similaire, la PNGlc-A a pu être isolée avec un rendement de 72%, bien supérieur à celui observé pour la PNMan. Il est probable que cette différence soit due à la

pureté de l'hexose propargylé de départ, certainement moins bonne pour le mannose propargylé que pour le glucose propargylé commercial. L'étape de propargylation du mannose doit donc être nettement améliorée. L'analyse HRMS confirme l'obtention du produit avec un ion moléculaire de même masse que pour la PNMan.

L'analyse RMN ^1H détaillée des trois composés obtenus (**Tableau 12**) permet de différencier la PNMan de la PNGlc-A, et l'anomère α de l'anomère β pour la PNMan.

Tableau 12. Comparaison des déplacements chimiques et des constantes de couplage des protons permettant de différencier les isomères

H	PNGlc-A	PNMan- α	PNMan- β
1	4,86 d, $J = 8,1$ Hz	5,03 d, $J = 1,3$ Hz	5,03 d, $J = 0,9$ Hz
2	4,92 dd, $J = 8,1, 9,4$ Hz	5,18 dd, $J = 1,6, 2,9$ Hz	5,39 dd, $J = 0,9, 3,3$ Hz
3	5,05 dd, $J = 9,4, 9,9$ Hz	5,24 dd, $J = 3,4, 10,0$ Hz	5,13 dd, $J = 3,3, 10$ Hz
4	5,26 t, $J = 9,9$ Hz	5,27 t, $J = 10,0$ Hz	5,20 t, $J = 9,9$ Hz
5	3,97 ddd, $J = 2,5, 5,0 10,0$ Hz	4,11 m	3,90 ddd, $J = 2,7, 5,7, 9,5$ Hz
6	4,28 dd, $J = 5,0, 12,4$ Hz	4,24 dd, $J = 5,8, 12,7$ Hz	4,27 dd, $J = 5,6, 12,1$ Hz
6'	4,15 dd, $J = 2,4, 12,3$ Hz	4,11 dd, $J = 2,4, 12,5$ Hz	4,15 dd, $J = 2,6, 12,1$ Hz
a	4,90 d, $J = 12,6$ Hz	4,87 d, $J = 12,2$ Hz	4,90 d, $J = 12,4$ Hz
a'	4,81 d, $J = 12,6$ Hz	4,75 d, $J = 12,2$ Hz	4,82 d, $J = 12,4$ Hz
b	8,09 s	8,17 s	8,09 s

En effet, la configuration spatiale des hydrogènes vicinaux peut être déduite des constantes de couplages 3J . Une orientation antipériplanaire conduit à une constante de couplage comprise entre 8 et 10 Hz, tandis qu'une orientation gauche se traduit par une constante de couplage inférieure à 4 Hz (**Figure 135**). Dans la PNGlc-A, tous les hydrogènes sont orientés en antipériplanaire, ce qui explique que l'ensemble des constantes de couplage sont comprises entre 8 et 10 Hz, et ce qui confirme par conséquent la configuration β . Dans les deux spectres de la PNMan, au contraire, la constante de couplage entre H_1 et H_2 est systématiquement inférieure à 4 Hz, quelle que soit la configuration, prouvant que le proton H_2 se trouve en position équatoriale. La différence entre α et β peut être observée dans la différence de blindage du proton du triazole et des protons H_3 et H_5 . La configuration α peut conduire à une légère gêne stérique entre l'hexose et le triazole, alors que cette gêne, impliquant les protons H_3 , H_5 et H_b n'est pas possible dans la configuration β , ce qui explique la différence de déplacement chimique. Ces observations confirment donc que la réaction avec

le mannose propargylé conduit majoritairement à la P_NMan- α et à une petite quantité de P_NMan- β , du fait de la présence des deux anomères dans le réactif de départ.

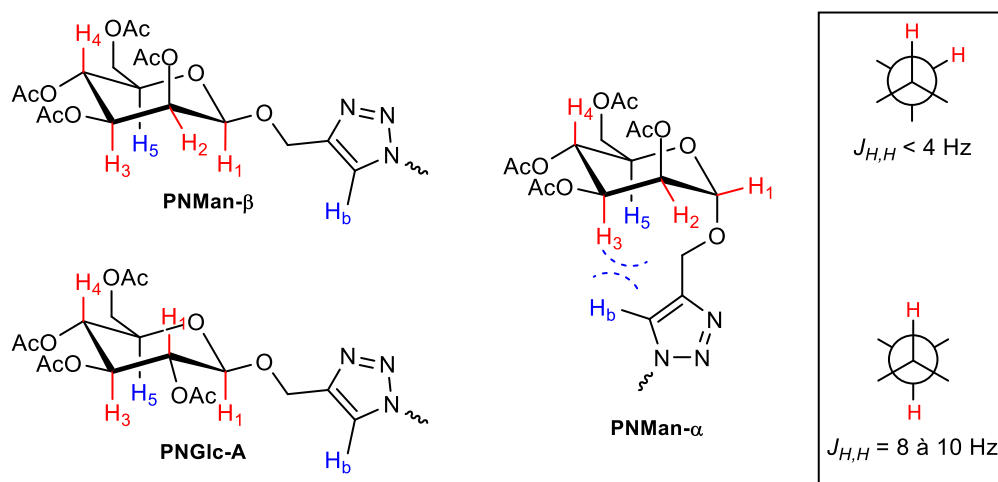


Figure 135. Configuration des oses d'après les constantes de couplages obtenues en RMN ^1H

Etant donné que la PNGlc-A est obtenue uniquement sous la forme β , c'est ce composé qui est privilégié pour la suite du projet.

La PNGlc-A peut être facilement désacétylée, notamment par une quantité catalytique de méthanolate (transestérification de Zemplén²⁹³) ou comme ici par méthanolyse en présence de triéthylamine et d'eau (**Figure 136**).²⁹⁴

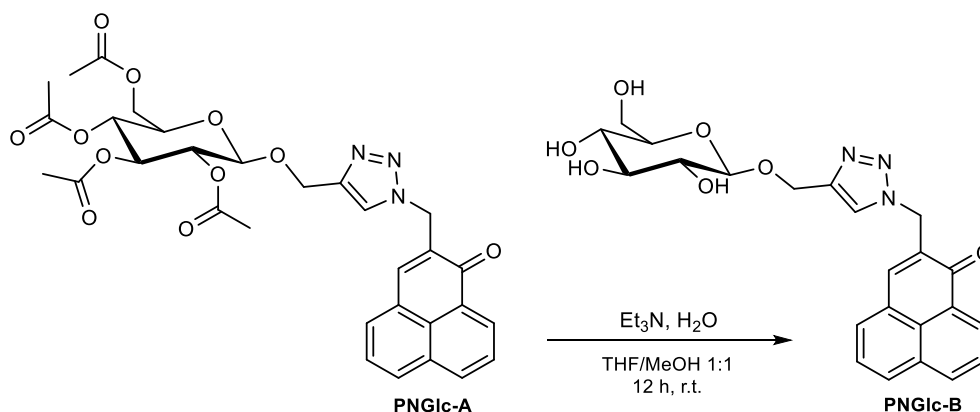


Figure 136. Equation-bilan de la synthèse de la PNGlc-B

Cette réaction est réalisée grâce à la solvolysse du méthanol selon un mécanisme concerté à 6 centres (**Figure 137**). L'eau est présente en quantité catalytique, mais le méthanol doit être en très large excès pour orienter la réaction vers la désacétylation.

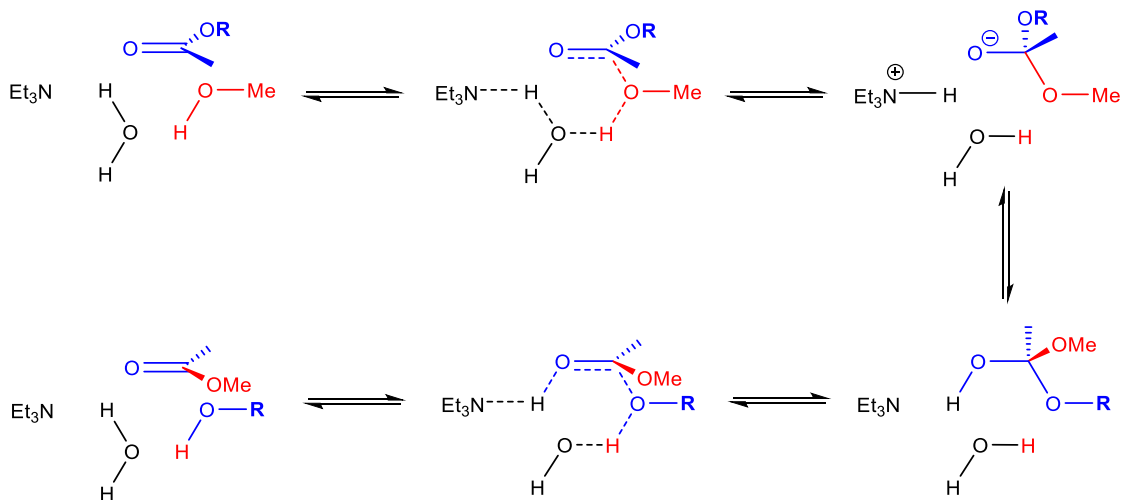


Figure 137. Mécanisme réactionnel de la désacétylation de la PNGlc-A d'après Meier *et al.*²⁹⁴

Après purification sur colonne, le produit huileux est repris dans un minimum d'eau et lyophilisé pour donner une poudre jaune vif hydrosoluble avec un rendement de 92%. L'analyse du spectre RMN du proton montre que les pics caractéristiques des méthyles autour de 2 ppm ont disparu, confirmé par l'analyse RMN ¹³C avec la disparition des carbones des esters autour de 170 ppm.

VI.2.1.4. Synthèse d'une bis-phénalénone (bisPN-A)

L'impact de la présence de plusieurs groupements phénalénone sur la même molécule a aussi été envisagé. Le fait d'avoir une molécule capable de générer une concentration locale plus importante en oxygène singulet pourrait être un atout dans la lutte contre les bactéries, en permettant une action locale plus agressive.

Un premier protocole de click en milieu organique a été testé entre la PNN₃ et la PNP (Figure 138).

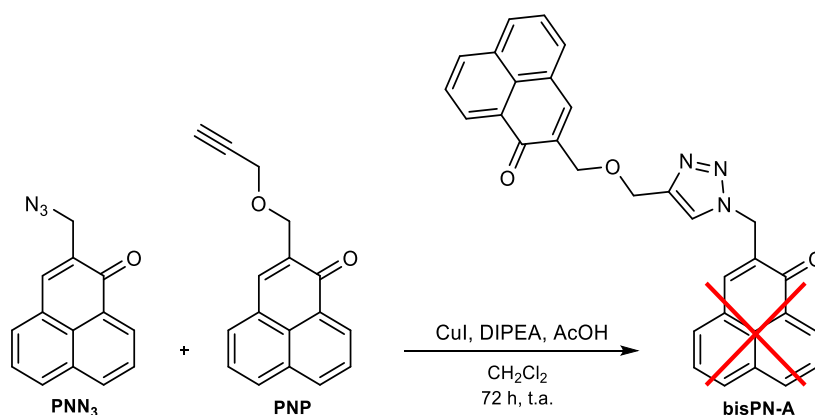


Figure 138. Synthèse de la bisPN-A en milieu organique

Cependant, après 72h de réaction, un précipité jaune pâle insoluble dans la plupart des solvants se forme et seules des traces de produit sont détectées, sans possibilité de l'isoler.

Une hypothèse est qu'un des catalyseurs se complexe avec le produit, stoppant alors la réaction et gênant son extraction. Une étude plus approfondie serait intéressante pour comprendre l'échec de cette réaction de click, alors que ces mêmes conditions donnent de très bons résultats avec ces deux réactifs (voir synthèse de la PNBOC-A ou de la PNBn-A).

Le protocole de click en milieu aqueux a donc été testé (**Figure 139**).

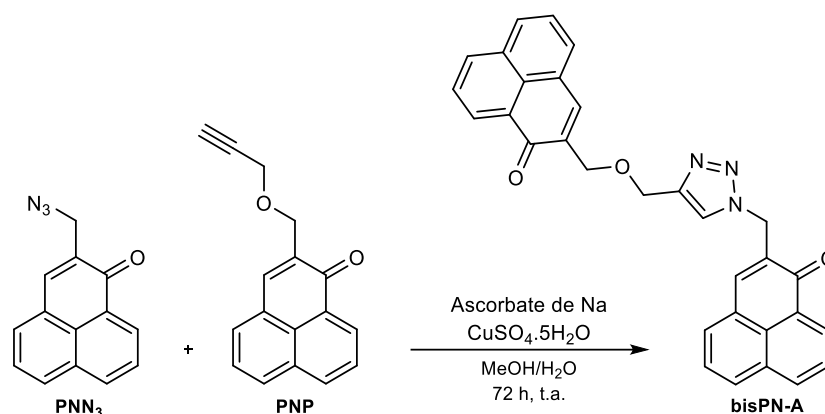


Figure 139. Synthèse de la bisPN-A en milieu aqueux

Dans ces conditions, malgré la difficulté à dissoudre les réactifs dans un volume minimal de solvants, la réaction conduit à un rendement de 49%. Les réactifs n'ayant pas réagi ont pu être récupérés lors de la purification sur colonne. L'analyse du spectre RMN ^1H indique la présence de trois groupes de deux protons entre 5,60 et 4,69 ppm correspondant aux trois méthylènes, mais aussi de 15 protons aromatiques correspondant aux deux groupements phénalénone et au proton du triazole. Les deux carbones à 184,4 et 183,9 ppm sur le spectre RMN ^{13}C correspondent à deux groupements cétone, prouvant la formation du dimère. La mise en place d'un protocole dans le DMSO pourrait être ici une piste de travail afin d'améliorer le rendement de la réaction.

VI.2.2. Synthèse des sels de triazolium

La substitution du triazole est généralement réalisée avec un groupement apolaire, tel qu'une chaîne grasse ou un cycle aromatique, dans le but d'augmenter l'hydrophobicité du composé.²⁸⁴ Mais avant de s'intéresser à ce paramètre, il apparaît important de déterminer quels sont les substituants du triazole à privilégier dans l'étude des sels de triazolium, mais aussi quel est l'impact du groupement phénalénone dans l'activité des composés.

Les sels de triazolium sont habituellement préparés par substitution nucléophile sur des dérivés halogénés tels que les bromures ou iodure d'alkyle, les triflates ou encore les tosylates. Le plus simple de ces dérivés est l'iodure de méthyle, couramment utilisé pour la méthylation des groupements pyridine.²⁹⁵ Du fait de sa petite taille, il n'influence que peu l'hydrophobicité des composés. Il a donc été naturellement choisi pour tester l'influence des différents

substituants des triazoles étudiés. D'autre part, afin d'évaluer l'influence de la phénalénone dans ces composés, le nombre de groupements PN a été modulé par réaction avec la PNBr. Chaque composé triazolé étudié a donc été substitué soit par l'iodure de méthyle, soit par la phénalénone bromométhylée, permettant d'avoir de précieuses informations sur la relation structure/activité des substituants choisis.

La littérature est relativement constante dans les conditions opératoires nécessaires à la synthèse de ces composés. En effet, ces sels sont généralement synthétisés sans solvant²⁹⁶ ou dans l'acétonitrile²⁸⁴ à chaud avec l'agent alkylant en large excès (minimum 4 éq.). Ce type de réaction aboutit à d'excellents rendements sans purification lourde. Etant donné que l'ensemble des dérivés triazolés utilisés sont à l'état solide, les réactions ont été réalisées dans l'acétonitrile. Ces conditions expérimentales ont été testées dans un premier temps avec l'action de 4 éq. d'iodure de méthyle sur la PNBOC-A. Dans ces conditions, la PNBOC-A a été consommée en 3 jours. La quantité d'agent alkylant a donc été augmentée à 20 éq., et le temps de réaction a chuté à 16 h. Une quantité plus importante d'iodure de méthyle n'a pas permis de baisser significativement le temps de réaction. De la même manière, la PNBOC-A a été mise à réagir avec 1 équivalent de PNBr, mais après une semaine de réaction, les produits n'étaient toujours pas consommés totalement. La réaction a été testée avec 2 équivalents et cette fois la réaction est arrivée à son terme après 55 h. Il a été choisi de ne pas augmenter la quantité de PNBr afin de l'économiser au maximum, mais il est probable que l'augmentation du nombre d'équivalent pourrait permettre de diminuer le temps de réaction.

Les conditions expérimentales ont donc été validées, et les sels de triazolium ont pu être synthétisés comme indiqué **Figure 140**.

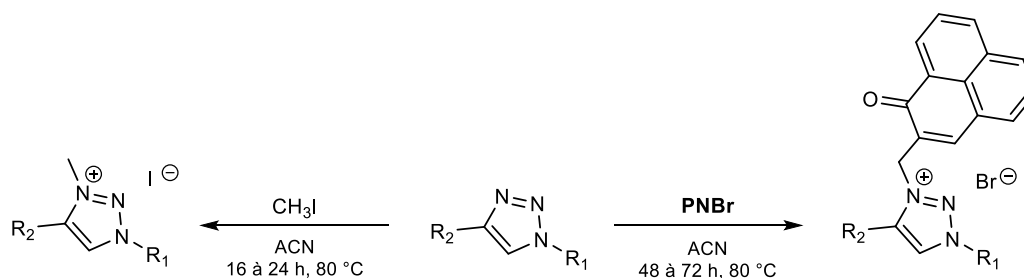


Figure 140. Synthèse générale des sels de triazolium

Sauf cas particuliers, et bien qu'une recristallisation soit généralement suffisante, les sels de triazolium ont été purifiés par colonne chromatographique afin d'être le plus constant possible dans l'ensemble des synthèses.

VI.2.2.1. Sels dérivés de PNBOC-A

Le protocole mis au point à partir de la PNBOC-A a permis dans un premier temps de constater la consommation totale des réactifs (**Figure 141**).

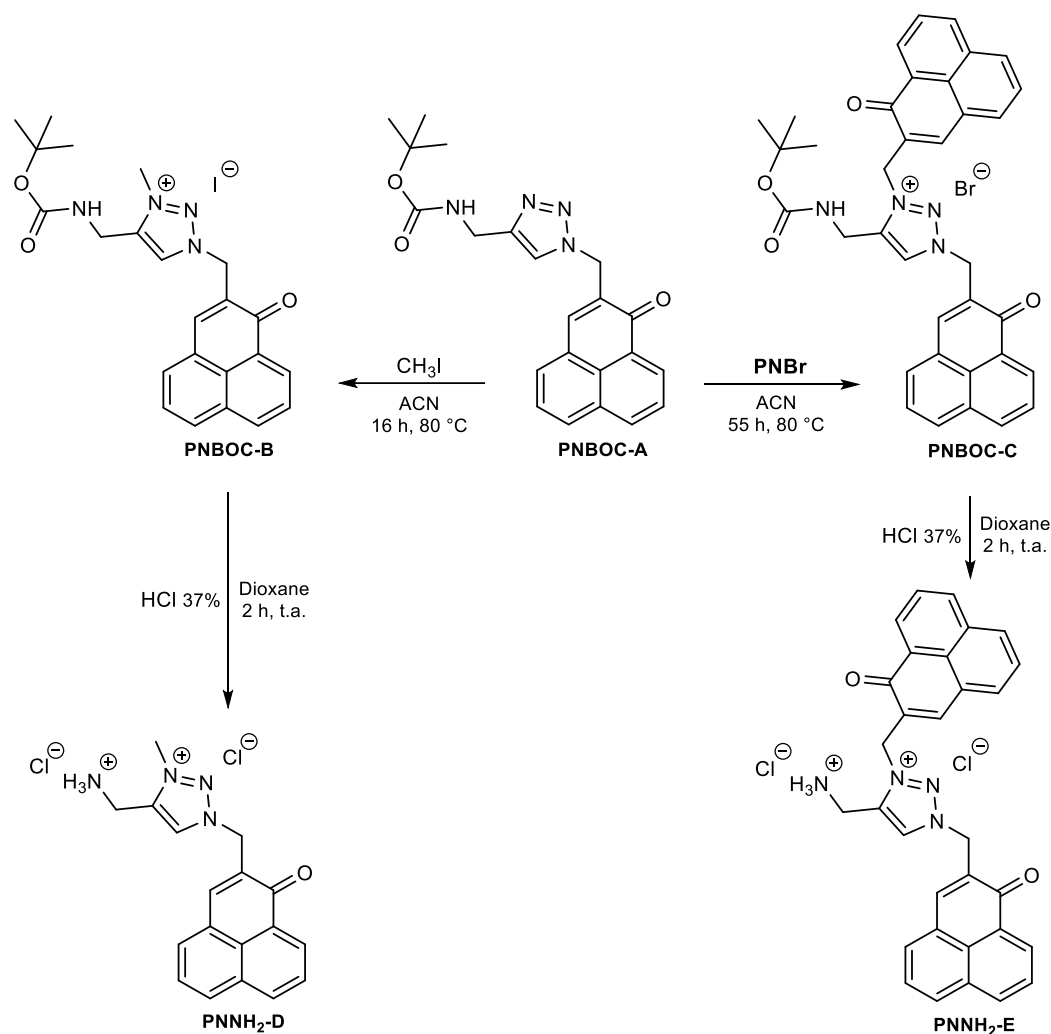


Figure 141. Synthèse de la PNBOC-B et de la PNBOC-C et leur déprotection pour former PNNH₂-D et PNNH₂-E

Les composés, après une étape de recristallisation dans l'éther diéthylique, sont obtenus parfaitement purs avec des rendements de 68% pour la PNBOC-B et 84% pour la PNBOC-C. L'analyse du spectre RMN ¹H indique la présence des signaux caractéristiques des protons du méthyle résonnant à 4,41 ppm et ceux du méthylène de la méthylphénalénone résonnant à 5,97 ppm, ainsi que la conservation des signaux correspondant au BOC autour de 1,40 ppm.

La fonction BOC a par la suite été soumise à une hydrolyse en milieu acide selon le protocole décrit précédemment (voir II.4.2.1), ceci afin de générer les analogues triazolium de la PNNH₂-B. La comparaison des activités de ces trois composés pourrait permettre de fournir des indices sur l'intérêt d'utiliser les sels de triazolium par rapport aux amines seules et de greffer plusieurs PN sur le même composé. Après évaporation du solvant et de l'acide, l'eau résiduelle est éliminée par plusieurs cycles de dissolution dans le méthanol-évaporation, puis recristallisation dans l'éther diéthylique pour donner les composés désirés avec des rendements quasi-quantitatifs.

L'analyse des spectres RMN ^1H et ^{13}C de ces dérivés indique la disparition des signaux caractéristiques du tertibutyle, prouvant l'hydrolyse de la fonction BOC. L'analyse dans le DMSO deutéré de la PNNH₂-D indique l'apparition d'un singulet élargi à 9,06 ppm intégrant pour trois protons, attribuable à la fonction amine. Ce pic n'est pas observé dans l'analyse de la PNNH₂-D (non présenté) ni de la PNNH₂-E dans D₂O du fait de l'échange rapide de ces protons avec les deutériums du solvant. L'analyse HRMS confirme sans ambiguïté que la PNNH₂-D et la PNNH₂-E ont été obtenues.

VI.2.2.2. Sels dérivés de PNAda-A

La PNAda-A a été soumise aux mêmes conditions d'alkylation que précédemment (**Figure 142**).

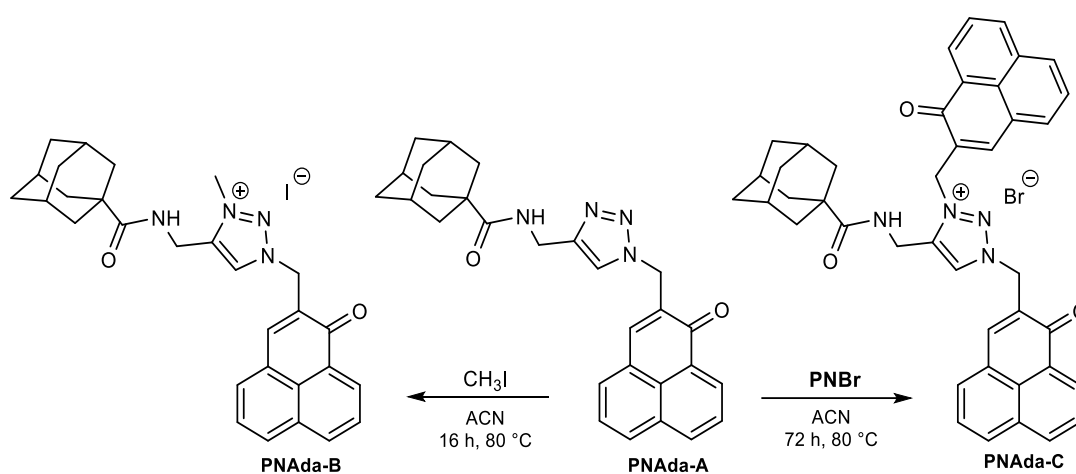


Figure 142. Synthèse de la PNAda-B et de la PNAda-C

Si la méthylation a été réalisée en un temps similaire, la réaction avec la PNBBr a été plus longue (72 h). Après purification par chromatographie sur colonne de silice, la PNAda-B et la PNAda-C sont obtenus avec des rendements respectifs de 70 et 41 %. Le rendement nettement plus faible pour la synthèse de la PNAda-C que pour toute autre synthèse de sel de triazolium pourrait être expliqué par un problème d'encombrement stérique entre l'adamantane et la phénalénone, bloquant partiellement l'accès à l'azote en position 3. L'analyse du spectre RMN ^{13}C de la PNAda-B indique l'apparition d'un nouveau pic de carbone aliphatique à 39,2 ppm caractéristique du méthyle, tandis que l'analyse RMN ^{13}C de celui de la PNAda-C montre la présence de 12 carbones aromatiques, d'un carbone de carbonyle à 183,1 ppm et d'un carbone aliphatique à 51,9 ppm, appartenant à un nouveau groupement méthylphénalénone. L'analyse HRMS des deux composés a permis d'obtenir les masses attendues.

VI.2.2.3. Sels dérivés de PNGlc-A et PNGlc-B

Dans un premier temps, la PNGlc-A a été soumise aux mêmes conditions réactionnelles que précédemment (**Figure 143**).

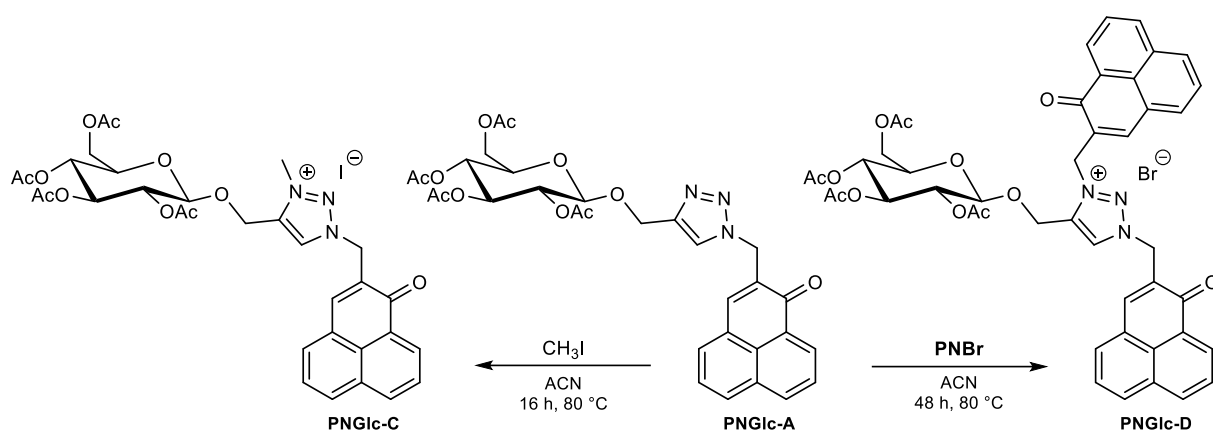


Figure 143. Synthèse de la PNGlc-C et de la PNGlc-D

Les produits obtenus, légèrement plus polaires, sont purifiés par colonne chromatographique sur gel de silice, et sont obtenus avec des rendements de 85% pour la PNGlc-C et 67% pour la PNGlc-D. L'analyse des spectres RMN ^1H de la PNGlc-C montre la présence d'un nouveau singulet à 4,33 ppm intégrant pour 3 protons attribuable au méthyle, tandis que l'analyse RMN ^1H de la PNGlc-D indique l'apparition de 7 protons aromatiques et d'un singulet à 5,83 ppm intégrant pour 2 protons caractéristiques du fragment méthylphénalénone.

Afin de déprotéger les fonctions hydroxyles des deux composés formés, un essai de déprotection des acétyles par méthanolyse en présence de triéthylamine (voir **VI.2.1.3**) a été réalisée sur la PNGlc-C (**Figure 144**).

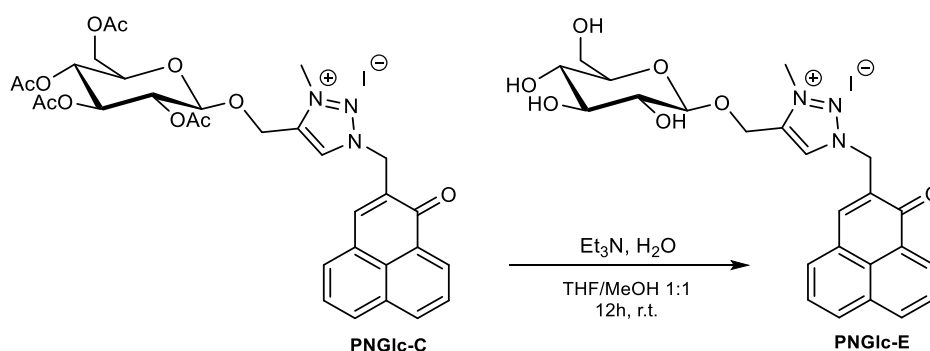


Figure 144. Déprotection de la PNGlc-C par méthanolyse

Bien que le réactif semble avoir été consommé, le traitement post-réactionnel s'est avéré particulièrement complexe du fait de la présence d'eau et de triéthylamine, très polaires et difficile à éliminer du produit formé. La cristallisation du produit a pour cette raison été impossible avec la quantité isolée.

Afin de tenter de résoudre ce problème, la transestérification en présence d'une quantité catalytique de méthanolate de sodium a été testée afin de s'affranchir de la présence d'eau (**Figure 145**).

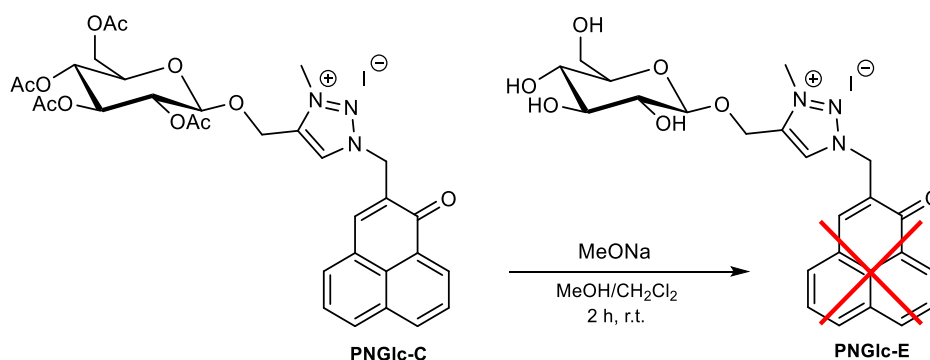


Figure 145. Désacétylation de la PNGlc-C par le méthanolate de sodium

Un produit unique se forme rapidement, mais la réaction n'est pas totale, même après 1h d'attente. Une quantité supplémentaire de méthanolate (environ 1 éq.) est ajoutée au milieu réactionnel, et le réactif est alors consommé très rapidement. Le produit présente cependant l'étrange particularité d'être beaucoup plus apolaire que son précurseur. Après caractérisation par RMN ^1H , le produit s'est avéré être la PNOMe décrite précédemment (voir **II.4.1.3**), alors même que ce produit n'a pas été observé pour la déprotection complète de la PNGlc-A en présence de 0,1 éq. de méthanolate. Cette observation semble suggérer que le triazolium peut être sujet à la désalkylation en présence d'un nucléophile fort, libérant alors un triazole libre dans une réaction similaire à celle observée lors de la saponification de la PNCOOMe (voir **II.4.2.2**). Il a été récemment démontré que la N-désalkylation des sels de triazolium pouvait avoir lieu en présence de carbonate de potassium dans le méthanol, accompagnée de la formation d'un carbène rapidement désactivé par le méthanol présent en solution.²⁹⁷ Le mécanisme de la N-désalkylation en présence de méthanolate est proposé sur la **Figure 146**.

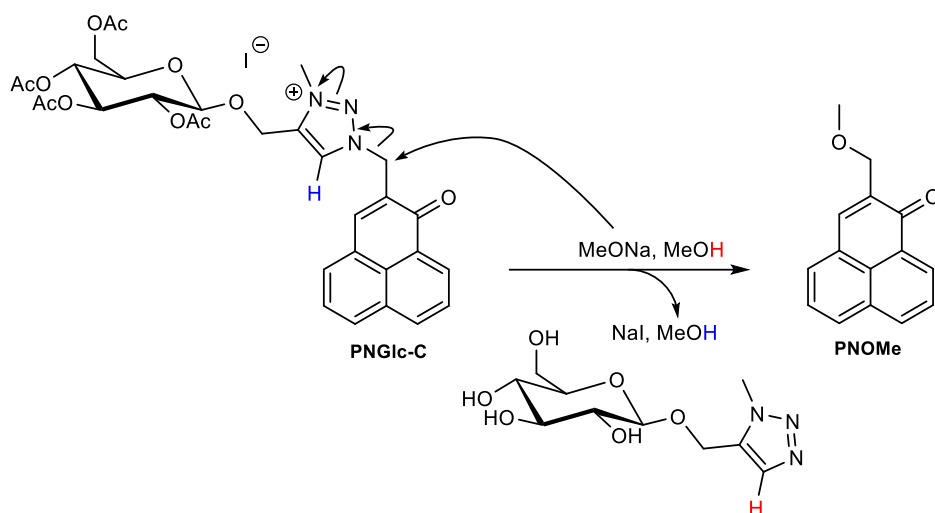


Figure 146. Mécanisme possible de la N-désalkylation de la PNGlc-C en présence de méthanolate de sodium

Cette désalkylation montre la sensibilité des sels de triazolium aux nucléophiles forts, ce qui justifie leur synthèse en fin de schéma réactionnel. La PNGlc-A a donc été d'abord déprotégée en PNGlc-B avant de réaliser la synthèse des sels de triazolium (**Figure 147**).

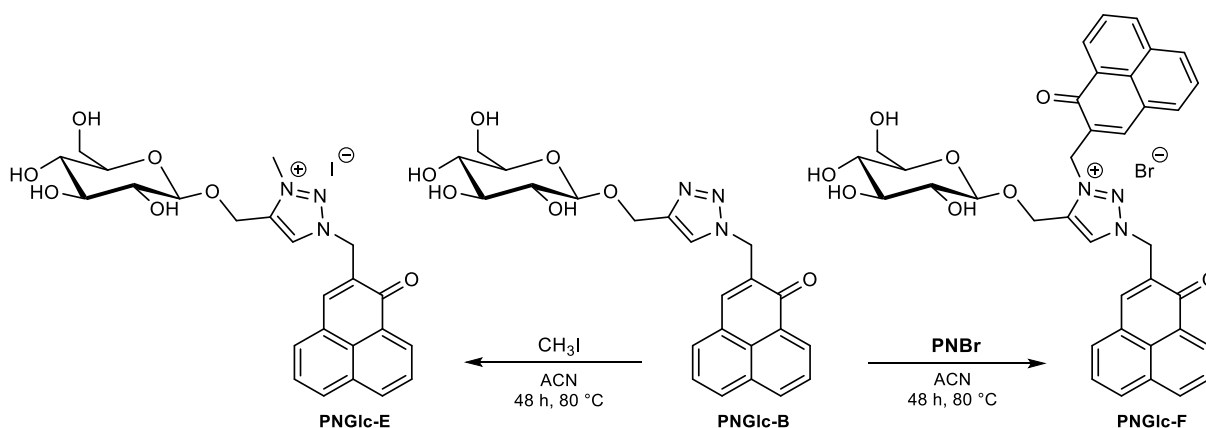


Figure 147. Synthèse de la PNGlc-E et de la PNGlc-F

De cette manière, toute réaction supplémentaire sur le sel de triazolium est évitée. De surcroît, la séparation par colonne chromatographique étant ici impossible du fait de la polarité des produits, la purification par recristallisation dans l'éther est beaucoup plus aisée due à l'absence d'eau ou de triéthylamine. Les analyses des spectres RMN ^1H et ^{13}C indiquent bien comme précédemment l'apparition du méthyle et de la méthylphénalénone. Par ailleurs, après avoir été stockée deux mois dans le D_2O à 4 °C, l'analyse RMN ^1H de la PNGlc-E a montré la baisse de 90% de l'intensité du pic correspondant au proton du triazolium, indiquant qu'il y a un échange de proton entre le triazolium et le solvant deutéré (**Figure 148**), ce qui corrobore l'échange de proton suggéré dans le mécanisme de N-désalkylation de la PNGlc-C.

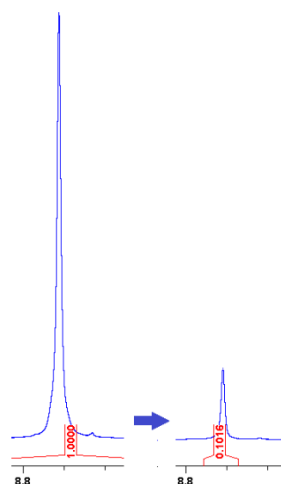


Figure 148. Comparaison du signal RMN ^1H du proton du triazolium avant et après stockage durant 2 mois dans le D_2O

En revanche, le spectre RMN ^1H de la PNGlc-F montre la présence non-négligeable de PNGlc-B. Malgré les multiples recrystallisations, il n'a pas été possible d'obtenir une pureté supérieure à 70% (rapport des signaux correspondant au glucose). Le produit a néanmoins été testé en microbiologie afin de montrer la différence d'activité entre la PNGlc-B et la PNGlc-F.

VI.2.2.4. Sels dérivés de bisPN-A et de PNBn-A

La bisPN-A et la PNBn-A ont été soumises aux conditions d'alkylation précédemment décrites (**Figure 149**).

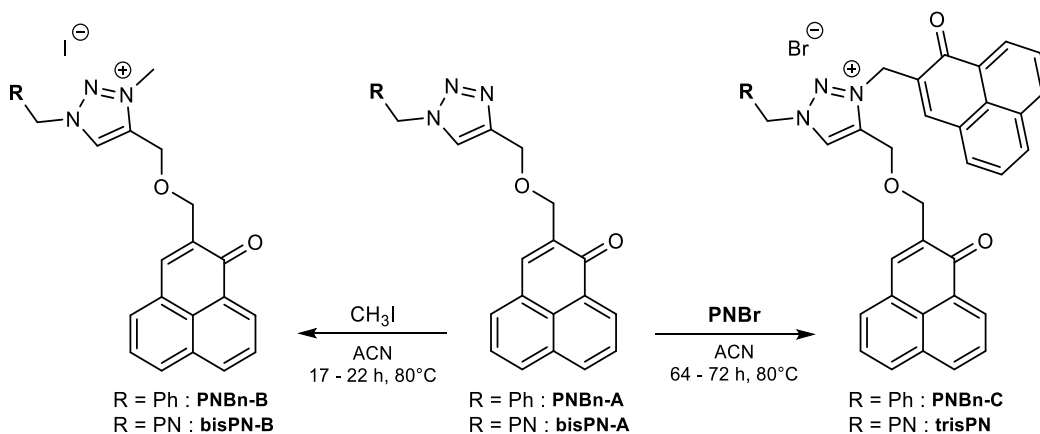


Figure 149. Synthèse de la bisPN-B et de la trisPN

Après purification sur colonne chromatographique, les produits sont obtenus avec des rendements de 91 et 92% pour la bisPN-B et la PNBn-B, et 81 et 86% pour la trisPN et la PNBn-C. Les analyses des spectres RMN ^1H de la bisPN-B et de la PNBn-B indiquent bien l'apparition d'un singulet à 4,4 ppm ainsi que le déblindage de +1,5 à +2 ppm du proton du triazole. Les analyses RMN ^{13}C de la trisPN et de la PNBn-C montrent l'apparition des 14

carbones caractéristiques du groupement méthylphénalénone. L'impureté observée sur le spectre HRMS de la PNBn-A a été éliminée après l'alkylation. La HRMS de la trisPN montre, en plus de l'ion moléculaire $[M]^+$ à m/z 676,2228, deux fragmentations notables $[M-PN]^+$ à m/z 484,1650 et $[M-OCH_2PN]^+$ à m/z 454,1548 confirmant la structure du composé.

VI.2.2.5. Autres sels

La PNCOOMe a aussi été soumise aux mêmes conditions de méthylation en vue de générer, après hydrolyse de l'ester, un dérivé portant à la fois une charge positive (triazolium) et une charge négative (carboxylate) afin de tester l'influence de la charge globale sur l'activité antibactérienne (**Figure 150**).

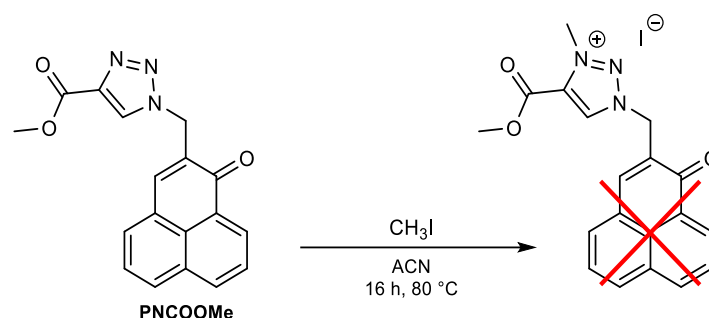


Figure 150. Méthylation de la PNCOOMe

Cependant, à l'instar de la saponification de la PNCOOMe (voir II.4.2.2), le réactif est complètement consommé dans ces conditions, et la CCM indique la formation d'un mélange complexe de produits. L'analyse MALDI en mode positif du brut réactionnel a indiqué la présence majoritaire de deux composés, de masse 290,1 et 417,4 ne correspondant à aucun produit attendu. Ces informations seules ne sont pas suffisantes pour identifier les produits de cette réaction. Un nouvel essai sur une plus grande quantité de réactif pourrait permettre d'isoler suffisamment de produit pour réaliser une analyse RMN.

Afin de former une phénalénone portant une chaîne grasse et une charge cationique pouvant être à la fois utilisable au sein de nanoobjets lipidiques (Chapitre IV) et comme sel de triazolium photosensible (Chapitre V), un essai de méthylation de la PNC₁₈-A a été réalisé (**Figure 151**).

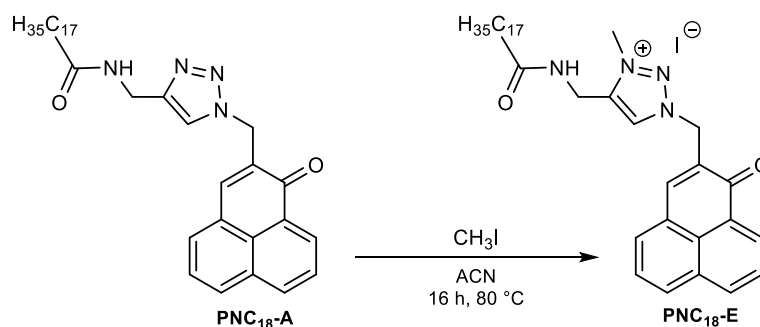


Figure 151. Synthèse de la PNC₁₈-E

Le réactif est consommé rapidement, et la CCM (CHCl₃/MeOH 95:5) montre la présence d'un produit plus polaire majoritaire. Plusieurs essais de purification par colonne chromatographique ou plaques préparatives n'ont cependant pas permis d'aboutir à un produit pur, le composé isolé étant noir et non jaune à l'état solide, et orange au lieu de jaune en solution. L'analyse HRMS démontre la formation du produit, avec qui plus est une fragmentation à m/z 379,3428 correspondant au produit sans le cycle phénalénone qui indique que la conjugaison n'est pas impactée. L'analyse RMN ¹H indique bien la présence d'un groupement méthyle, mais pointe la présence d'impuretés organiques pouvant expliquer cette coloration. Des composés inorganiques invisibles dans ces deux analyses pourraient aussi être responsables de cet aspect. Par ailleurs, la PNC₁₈-E n'est pas soluble dans l'eau, ce qui limite son usage comme sel de triazolium hydrosoluble, mais pourrait être intéressante pour la conception de nanoobjets lipidiques (voir **Chapitre IV**). Une étude plus approfondie de ce composé est nécessaire pour envisager une quelconque utilisation.

VI.2.3. Caractérisations des dérivés de PN couplés à des sels de triazolium

Le **Tableau 13** récapitule l'ensemble des caractérisations (température de fusion, RMN ¹H et ¹³C, ESI⁺-HRMS) réalisées sur les dérivés de PN couplés aux sels de triazolium ainsi que sur leurs précurseurs.

L'identification RMN du triazole ou du sel de triazolium des composés dans CDCl₃ a permis de cerner une tendance générale dans le déplacement chimique des différents protons et carbones les constituant. Le croisement des données pourra s'avérer très utile pour caractériser les nouveaux composés qui pourraient être synthétisés à l'avenir (**Figure 152**).

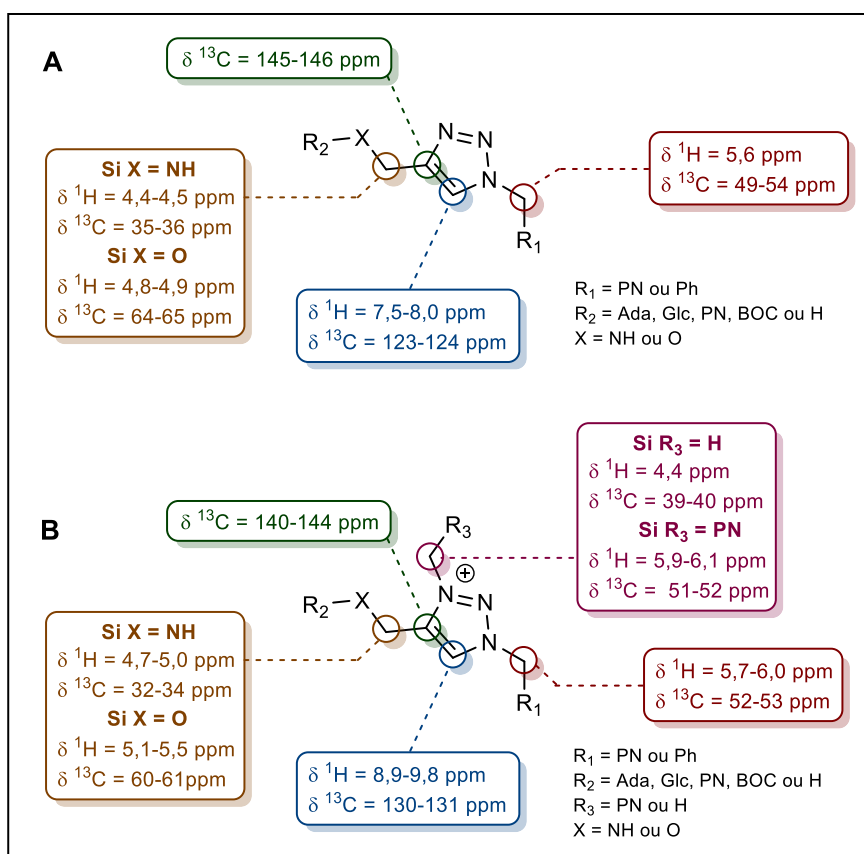


Figure 152. Déplacements chimiques moyens dans CDCl_3 des protons et carbones des **A)** triazoles et **B)** sels de triazolium étudiés

L'analyse RMN des triazoles montrent une certaine régularité dans les différents déplacements chimiques. Le signal du proton du triazole est constamment autour de 7,8 ppm, et les signaux des carbones apparaissent autour de 145 et de 124 ppm. Les protons du CH_2 porté par l'azote, voisins de la phénalénone (allyliques) ou d'un phényle (benzyliques) sont retrouvés à 5,6 ppm, tandis que ceux du méthylène en position 4 diffèrent en fonction de l'hétéroatome qui lui est lié. Du fait de son électronégativité plus importante, l'oxygène tend à déblindier un peu plus les signaux des protons et des carbones que l'azote.

L'alkylation du triazole modifie significativement certains déplacements chimiques. Le proton du triazole est assez largement déblindé et ce de manière inhomogène en fonction des composés, alors que les signaux des carbones du triazole tendent à se rapprocher l'un de l'autre (-5 ppm pour C_4 , +6 ppm pour C_5). Les protons des CH_2 subissent un déblindage notable de 0,1 à 0,5 ppm par rapport à leur précurseur. Enfin, les signaux ^1H et ^{13}C caractéristiques du méthyle/méthylène de l'agent alkylant apparaissent à 4,4 ppm et 40 ppm respectivement avec l'iodure de méthyle, et autour de 6,0 ppm et 51 ppm respectivement pour la PNBBr.

Tableau 13. Récapitulatif des différentes analyses structurales des dérivés de PN couplés aux sels de triazolium et de leurs précurseurs

Composé	T _d ^a	RMN ¹ H ^b						RMN ¹³ C ^b						HRMS ^c Ion monoisotopique (m/z)			
		Déplacements chimiques (ppm)						Déplacements chimiques (ppm)									
		H	CH ₂	CH	CH ₃	H	CH ₂	C	C	CH ₂	CH ₃	C	C	CH ₂	C≡C	[M + nH] ⁺ calculé	[M + nH] ⁺ trouvé
PNN ₃	96 °C	aromatiques allyliques	4,46	-	-	propargyl	-	184,2	139,2-126,8	50,0	-	-	-	-	-	236,0818	236,0819
PNP	130 °C	aromatiques allyliques	4,70	-	4,36	2,50	-	184,3	137,8-126,8	66,8	58,4	79,6 ; 74,8	-	-	-	249,0910	249,0910
PNBC-A	174 °C	aromatiques allyliques	5,55	7,77	4,41	1,42	CH ₃	cétone(s)	aromatiques allyliques	48,9	145,6 ; 123,0	155,8	79,6 ; 28,4	-	-	391,1765	391,1763
PNBC-B	ND	aromatiques allyliques	5,78	8,94	4,73	1,40	4,41	183,3	144,4-126,2	53,2	143,1 ; 130,9	156,1	80,8 ; 28,8	39,3	-	405,1921	405,1925
PNBC-C	ND	aromatiques allyliques	5,97 ; 5,79	8,92	4,90	1,32	-	183,4 ; 183,3	144,0-126,3	53,1 ; 51,6	143,8 ; 130,7	156,2	80,4 ; 28,2	-	-	583,2340	583,2340
PNNH ₂ -D	ND	aromatiques allyliques	5,91	9,13	4,42	-	4,41	182,5	143,1-126,0	52,4	137,5 ; 131,7	-	-	38,7	-	305,1397	305,1396
PNNH ₂ -E	ND	aromatiques allyliques	5,63 ; 5,54	9,11	4,96	-	-	186,8 ; 186,5	148,6-127,0	56,3 ; 54,2	139,1 ; 134,2	-	-	-	-	483,1816	483,1815
PNAda-A	51 °C*	aromatiques allyliques	5,55	7,77	4,51	2,01-1,66	CH ₃	cétone(s)	aromatiques allyliques	49,0	145,0 ; 123,2	178,0	40,6-28,1	-	-	453,2285	453,2288
PNAda-B	ND	aromatiques allyliques	5,72	8,97	4,75	1,99-1,68	4,43	183,2	144,1-126,2	53,2	142,9 ; 131,1	179,8	40,8-28,0	39,2	-	467,2442	467,2440
PNAda-C	ND	aromatiques allyliques	6,03 ; 5,72	8,93	4,98	1,92-1,58	-	183,3 ; 183,1	143,7-126,2	53,1 ; 51,9	143,5 ; 131,1	179,7	40,7-28,0	-	-	645,2860	645,2861
PNBn-A	ND	aromatiques allyliques	4,66	7,56	5,53 ; 4,82	7,38-7,28	CH ₃	cétone(s)	aromatiques allyliques	67,3	145,4 ; 122,5	64,6 ; 54,2	130,4-128,2	-	-	382,1550	382,1546
PNBn-B	ND	aromatiques allyliques	4,64	9,55	5,92 ; 5,08	7,59-7,39	4,39	184,4	138,1-126,8	69,1	140,6 ; 131,0	60,7 ; 57,6	130,6-129,5	39,4	-	396,1706	396,1705
PNBn-C	ND	aromatiques allyliques	5,89 ; 4,60	9,79	6,04 ; 5,16	7,58-7,38	-	184,2 ; 183,1	143,2-126,3	68,9 ; 51,8	140,7 ; 131,0	60,6 ; 57,7	130,5-129,5	-	-	574,2125	574,2126
PNGlc-A	90 °C*	aromatiques allyliques	5,60	8,09	4,90	4,81	CH ₃	cétone(s)	aromatiques allyliques	49,6	144,7 ; 125,5	170,8-169,7	100,1-62,8	20,7-20,6	-	622,2031	622,2040
PNGlc-B	132 °C	aromatiques allyliques	5,58	8,16	4,99	4,81	-	185,3	143,0-128,2	50,4	145,9 ; 126,5	-	103,8-62,9	-	-	454,1608	454,1605
PNGlc-C	ND	aromatiques allyliques	5,84	9,20	5,40	5,23	4,33 ; 2,04-1,98	183,4	144,6-125,6	53,3	140,5 ; 131,2	170,4-169,5	100,7-60,1	39,4-20,5	-	636,2188	636,2188
PNGlc-D	ND	aromatiques allyliques	5,88 ; 5,83	9,22	5,50	5,41	5,23-3,96	183,4 ; 183,3	144,6-126,4	53,2 ; 51,9	141,2 ; 130,9	170,4-169,5	100,8-60,4	20,7-20,6	-	814,2607	814,2607
PNGlc-E	ND	aromatiques allyliques	5,63	8,75	5,21	5,15	4,61-3,33	184,5	145,8-125,3	52,8	140,0 ; 130,1	-	102,2-60,4	38,2	-	468,1765	468,1764
PNGlc-F	ND	aromatiques allyliques	5,80 ; 5,79	9,09	5,28	5,22	4,44-3,06	182,5 ; 182,5	143,5-125,8	52,6 ; 50,7	140,9 ; 131,6	-	102,8-60,9	-	-	646,2184	646,2178
PNNMan-α	112 °C	aromatiques allyliques	5,60	8,17	4,87	4,75	2,09-1,91	184,1	141,7-128,0	49,6	144,2 ; 125,7	170,8-170,2	97,6-	20,7-20,6	-	622,2031	622,2024
PNNMan-β	108 °C	aromatiques allyliques	5,59	8,09	4,90	4,82	2,05-1,90	184,1	141,6-128,0	49,6	144,4 ; 125,7	170,8-170,2	97,9-	20,7-20,6	-	622,2031	622,2028
bisPN-A	125 °C*	aromatiques allyliques	5,60 ; 4,69	7,94	4,85	4,85	-	184,4 ; 183,9	141,2-126,8	67,3 ; 48,9	145,2 ; 124,0	64,6	-	-	-	484,1656	484,1656
bisPN-B	ND	aromatiques allyliques	5,90 ; 4,66	9,36	5,10	5,10	4,41	184,4 ; 183,5	145,1-126,3	69,0 ; 53,1	140,6 ; 130,9	60,8	39,4	-	-	498,1812	498,1810
trisPN	ND	aromatiques allyliques	6,06 ; 5,92 ; 4,61	9,45	5,18	5,18	-	183,9 ; 183,7 ; 183,0	145,5-126,3	68,6 ; 53,3 ; 51,4	140,8 ; 130,3	60,8	-	-	-	676,2231	676,2228

a. La température de fusion est donnée à ± 1 °C près. b. La couleur de la ligne indique le solvant deutéré utilisé. En bleu : CDCl₃. En orange : DMSO-d₆. En vert : CD₃OD. En rouge : D₂O. En violet : Acétone-d₆. c. n = -1 pour les composés dicationiques, n = 0 pour les composés monocationiques, n = 1 pour les composés neutres.

VI.3. Tests biologiques

L'efficacité de l'ensemble des 14 nouveaux sels de triazolium décrits précédemment a été évaluée sur 6 souches bactériennes différentes : 3 souches Gram + et 3 souches Gram -. Le composé SAPYR, déjà connu pour son activité antibactérienne a également été testé dans les mêmes conditions, ainsi que les phénalénones hydrosolubles précurseurs de certains des sels formés, la PNGlc-B et la PNNH₂-B.

VI.3.1. Tests préliminaires

Dans un premier temps, et afin de visualiser l'efficacité des sels de triazolium sur les bactéries, un test d'inhibition de croissance est réalisé en cultivant des bactéries Gram + (*Staphylococcus aureus*) ou Gram - (*Escherichia coli*) en milieu solide. Dans ce protocole, des bactéries sont déposées à la surface d'une boîte de pétri contenant une gélose nutritive, puis des puits sont creusés dans le gel. Le produit dissous dans du milieu nutritif liquide est déposé dans ces puits, et les boîtes sont illuminées 6 h (à 4,83 mW/cm² pour une fluence totale de 25 J/cm²) avant d'être incubées 18 h supplémentaires à l'obscurité. Si le produit est actif, un halo d'inhibition se forme autour du puit. Cependant, même à 200 µM, aucun résultat probant n'a été observé avec les 10 premiers composés testés, y compris le SAPYR. Cette absence de résultats peut être due soit à une très faible activité des composés, soit à un problème de diffusion des composés dans le milieu de culture solide.

Pour contourner cet éventuel problème de diffusion, une nouvelle série d'expériences a été réalisée en milieu liquide avec des suspensions de bactéries à 10⁶ UFC/mL et une concentration de 100 µM en PS. Les tests, réalisés en duplicat, ont donné de bien meilleurs résultats, comme indiqué sur la **Figure 153**.

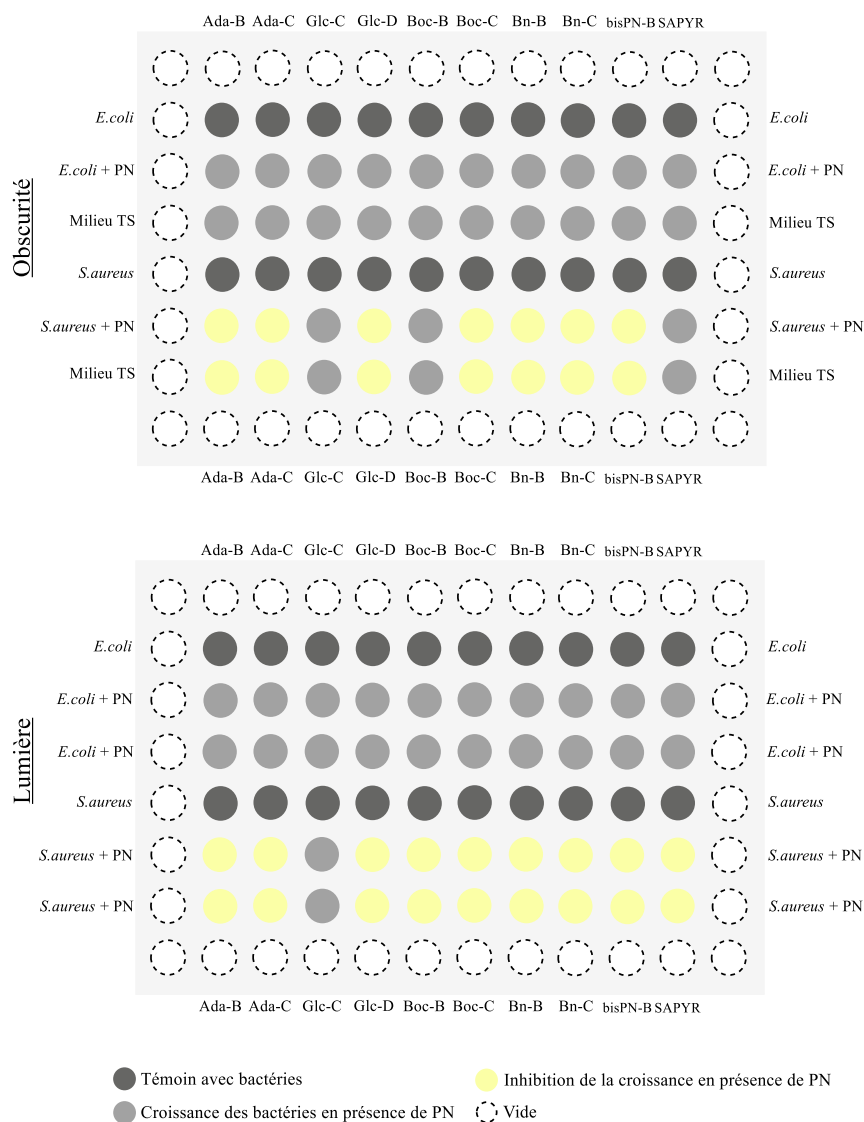


Figure 153. Aspect des boîtes 96 puits en milieu liquide après 24 h à l'obscurité ou à la lumière, 10 composés testés sur *S. aureus* et *E. coli*

Sur *S. aureus*, une partie des sels de triazolium possèdent déjà une activité à l'obscurité, et, d'après les résultats obtenus avec PNBOC-B et SAPYR, cette activité est exacerbée à la lumière. A l'inverse, aucun effet des sels de triazolium dans ces conditions n'a pu être observé sur *E. coli*. Ces tests préliminaires ont donc encouragé à poursuivre l'étude sur les sels de triazolium et plus particulièrement en déterminant les concentrations minimales inhibitrices des différents composés synthétisés.

VI.3.2. Détermination des Concentration Minimales Inhibitrices (CMI)

Six souches bactériennes ont été choisies pour leur récurrence dans les maladies nosocomiales²⁹⁸⁻³⁰⁰ : trois Gram négatives avec deux souches d'*Escherichia coli* (une formant des biofilms, l'autre non) et une souche de *Pseudomonas aeruginosa*, et trois Gram positives avec deux souches de *Staphylococcus* (*S. aureus* et *S. epidermidis*) et une souche de *Bacillus cereus*. Ces souches ont été mises en culture dans du milieu trypticase soja (TS) et nourries 16 h avant chaque usage pour une utilisation lors du pic de croissance.

Les microdilutions ont été réalisées dans des plaques 96 puits par dilutions successives au demi d'une solution mère à 400 μM dans du milieu TS. Chaque puits, contenant 100 μL de solution de concentration variant de 400 à 1,56 μM sont alorsensemencés avec 100 μL de suspension bactérienne à $2 \cdot 10^6$ UFC/mL pour aboutir à des concentrations variant de 200 à 0,78 μM et une concentration bactérienne de 10^5 UFC/mL. Les plaques sont par la suite irradiées 5 h à 37 °C puis incubées 19 h supplémentaires à l'obscurité à 37 °C ou directement incubées 24 h à l'obscurité à 37 °C.

En plus des 14 phénalénones couplées à un sel de triazolium, 3 autres composés ont été testés : la PNGlc-B, une phénalénone hydrosoluble neutre qui permettra de déterminer si la présence d'une charge cationique est un facteur déterminant, la PNNH₂-B, une phénalénone hydrosoluble cationique ne portant pas de triazolium permanent qui permettra de vérifier si la présence du triazolium est essentielle, et enfin le SAPYR, une phénalénone portant un groupement pyridinium obtenue selon un protocole précédemment décrit et qui a déjà montré une très bonne activité photoinhitrice.¹⁶⁰

Les résultats obtenus sont résumés dans le **Tableau 14**.

Tableau 14. Concentrations minimales inhibitrices obtenues avec les 16 dérivés de phénalénones et la référence (SAPYR) sur 6 souches bactériennes (E.c. 1: *Escherichia coli* CIP54.8T, E.c. 2: *Escherichia coli* CIP53.126, S.a.: *Staphylococcus aureus* CIP76.25, S.e.: *Staphylococcus epidermidis* CIP109.562, B.c.: *Bacillus cereus* CH, P.a.: *Pseudomonas aeruginosa* CIP76.110) à l'obscurité (O) et à la lumière (L)

Composé	Concentration minimale inhibitrice (µM)											
	E.c. 1		E.c. 2		P.a.		S.a.		S.e.		B.c.	
	O	L	O	L	O	L	O	L	O	L	O	L
PNGlc-C	> 200	100	> 200	100	> 200	200	> 200	100	> 200	200	> 200	200
PNGlc-D	> 200	> 200	> 200	100	200	200	100	12,5	100	12,5	100	50
PNGlc-B	> 200	> 200	> 200	> 200	> 200	> 200	> 200	100	> 200	> 200	> 200	> 200
PNGlc-E	> 200	> 200	> 200	> 200	> 200	> 200	> 200	> 200	> 200	200	> 200	> 200
PNGlc-F	> 200	> 200	> 200	> 200	> 200	200	> 200	200	> 200	200	> 200	200
PNAda-B	> 200	50	> 200	25	> 200	200	50	6,25	200	12,5	> 200	100
PNAda-C	ND	ND	ND	ND	ND	ND	25	3,12	6,25	0,78	25	6,25
PNBn-B	> 200	200	> 200	100	> 200	> 200	50	6,25	25	6,25	100	50
PNBn-C	> 200	> 200	> 200	> 200	> 200	> 200	6,25	0,78	6,25	0,78	12,5	3,12
bisPN-B	> 200	100	> 200	50	> 200	100	25	0,78	12,5	1,56	25	12,5
trisPN	> 200	200	> 200	100	> 200	200	50	0,39	12,5	0,78	50	6,25
PNBOC-B	> 200	100	> 200	50	> 200	> 200	> 200	25	> 200	12,5	> 200	200
PNBOC-C	> 200	> 200	> 200	> 200	25	25	6,25	1,56	12,5	1,56	6,25	6,25
PNNH₂-B	> 200	100	> 200	50	> 200	12,5	> 200	50	> 200	100	> 200	> 200
PNNH₂-D	> 200	> 200	> 200	> 200	> 200	200	> 200	200	> 200	100	> 200	> 200
PNNH₂-E	> 200	> 200	> 200	> 200	> 200	> 200	100	50	> 200	12,5	> 200	> 200
SAPYR	> 200	200	> 200	> 200	> 200	50	> 200	50	200	25	> 200	50

De manière assez marquée, l'ensemble des composés actifs exercent une activité inhibitrice plus importante à la lumière qu'à l'obscurité, montrant qu'il y a un effet de photosensibilisation. Autre point marquant, les bactéries à Gram négatif semblent moins sensibles aux dérivés de PN que les bactéries à Gram positif, résultat attendu étant donné la faible perméabilité de la membrane des Gram négatif.³⁰¹ Enfin, certains composés ont une nette activité à l'obscurité, résultat là aussi attendu connaissant l'activité intrinsèque des sels de triazolium.²⁸⁴

Les CMI montrent des activités très variables en fonction des souches et des substituants. Aucun résultat n'a pu être obtenu avec la PNAda-C pour des concentrations supérieures à 50 µM du fait d'une solubilité limitée. Globalement, les composés portant des groupements apolaires (adamantane, benzyle...) possèdent une meilleure activité que les composés hydrophiles (glucose, amine). Aucune différence significative n'a été observée entre la PNGlc-B (neutre) et ses dérivés méthylés et « phénalénométhylés » PNGlc-E et F, indiquant que la présence seule du sel de triazolium ne suffit pas à rendre un composé significativement actif. Lorsque ces derniers sont sous forme acétylée (PNGlc-C et D), une activité supérieure est observée, montrant là aussi que la polarité du composé est cruciale pour son activité.

Sur les souches Gram positif, les meilleures activités sont obtenues sur les composés « phénalénométhylés » portant un groupement hydrophobe (PNAda-C, PNBn-C, trisPN, PNBOC-C) que ce soit à la lumière ou à l'obscurité. Cette activité est nettement plus élevée que celle de leurs analogues méthylés à l'obscurité, ce qui pourrait s'expliquer par une hydrophobicité accrue du groupement phénalénone par rapport au groupement méthyle, et

cette activité est exacerbée à la lumière, ce qui peut être dû à la présence de plusieurs groupements photosensibilisateurs augmentant *de facto* la production d'oxygène singulet. Une concentration submicromolaire a été atteinte avec les composés les plus actifs (PNAda-C, PNBn-C, trisPN), et une forte activité a aussi été observée à l'obscurité, en particulier pour PNAda-C, PNBn-C et PNBOC-C.

Les souches à Gram négatif, au contraire, ont un comportement différent vis-à-vis de ces composés. Il apparaît que les différents sels de triazolium n'ont pas d'effet apparent à l'obscurité en dehors de la PNBOC-C sur *P. aeruginosa*, avec une CMI de 25 μ M. Étonnamment, l'irradiation n'a pas permis d'augmenter l'activité inhibitrice, ce qui pourrait suggérer qu'elle n'exerce qu'un effet cytotoxique. Il semble par ailleurs qu'à l'inverse des Gram positif, les Gram négatif sont plus sensibles aux composés méthylés, ce qui pourrait s'expliquer par une hydrophobicité plus modérée, mais aussi par un encombrement moins important, permettant une meilleure pénétration membranaire. Même si PNAda-B semble être le composé le plus efficace sur les souches Gram négatif, c'est la PNNH₂-B qui a montré la meilleure activité photodynamique sur *P. aeruginosa*, alors que ses analogues alkylés PNNH₂-D et E n'ont montré quasiment aucune activité.

Dans ces conditions, la plupart des dérivés de phénalénone couplés aux sels de triazolium semblent exercer un effet significativement plus important que le SAPYR sur l'ensemble des souches excepté *P. aeruginosa*. Par ailleurs, la nature de la substitution du triazole semble influencer sur le spectre d'action des composés. Ainsi, les dérivés méthylés tels que PNAda-B ou bisPN-B ont un rôle de photosensibilisateur à spectre large, agissant de manière modérée à importante sur toutes les souches étudiées, tandis que les composés phénalénométhylés hydrophobes tels que PNBn-C ou PNBOC-C ont une action plus limitée aux Gram positif mais aussi plus forte.

Ces résultats sont représentatifs de l'aspect des cultures après 24 h, mais pas de celui après les 5 h d'irradiation. Après 5 h à l'obscurité, l'immense majorité des cultures de bactéries Gram négatif étaient troubles, indiquant une croissance normale, tandis qu'à la lumière, elles restaient limpides jusqu'à des concentrations parfois très basses. Cette observation pourrait indiquer que, malgré les apparences, une partie des composés exerce une activité de photoinhibition de la croissance. De plus amples recherches doivent être menées afin de déterminer le mode d'action de ces composés, s'ils ont un rôle photoinhibitoire ou photobactéricide, et si leur action peut s'étendre à des souches multirésistantes ou à des systèmes plus complexes comme des biofilms.

VI.4. Publication

Les résultats obtenus dans ce chapitre seront très prochainement valorisés dans la publication suivante :

Godard, J. ; Brégier, F. ; Ouk, T.S. ; Sol, V. **Development of phenalenone-triazolium salt derivatives for aPDT: synthesis and antibacterial screening.** *Non-soumis*

ABSTRACT : Due to an increase of the hospital-acquired infections, development of new treatment is crucial for the public health systems. Antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) is a versatile technique implying the use of light, oxygen, and a photosensitizer. 1*H*-Phenalen-1-one is a very efficient photosensitizer known for its high singlet oxygen quantum yield and its antimicrobial potential in aPDT coupled with quaternary ammonium salts (QAS). Triazolium salts, stable aromatic QAS, recently appears to be interesting moieties for inactivation of microbial growing. The unprecedented coupling between phenalenone and triazolium salts bearing various moieties were obtained by copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition followed by alkylation with methyl iodide or 2-(bromomethyl)-1*H*-phenalen-1-one. Minimal inhibitory concentrations of 14 new phenalenone-triazolium salt derivatives and 2 phenalenone-triazole derivatives were tested on 6 bacterial strains and some of them revealed a high photoinactivation potency in submicromolar concentrations.

Conclusion

Jusqu'à présent, la majorité des fonctionnalisations impactait significativement le rendement en oxygène singulet de la phénalénone. Les fonctions disponibles ne modifiant pas ce rendement étaient rares, et les applications réduites. Ainsi, au cours de ce travail, une série de fonctionnalisations a donc été réalisée pour combler ce manque, puis le champ d'application de ce photosensibilisateur a été élargi à de nouveaux domaines.

Dans un premier temps, la synthèse de la phénalénone a été optimisée. Une nouvelle synthèse par activation microonde a été développée, permettant de réduire le temps de synthèse à seulement 12 min au lieu de 3 h. Puis la fonctionnalisation du cycle par la réaction de chlorométhylation a elle aussi été optimisée, et la bromométhylation a été développée, offrant ainsi de nouvelles possibilités de fonctionnalisation. Le pont méthylène séparant la phénalénone de la fonction permet d'empêcher cette dernière d'influer sur le rendement en oxygène singulet. Les dérivés halogénométhylés ont, pour cette raison, servi à la production d'une série de nouvelles fonctions avec de très bons rendements de synthèse, dont un azoture, deux alcynes, un alcool, deux acides et deux amines, qui ont tous montré un rendement en oxygène singulet proche de l'unité.

Par la suite, certains de ces dérivés ont permis le greffage de la phénalénone sur des supports : d'une part des matériaux lignocellulosiques pour une application antifongique, et d'autre part des matériaux siliceux, pour une application en photodépollution des eaux. Après fonctionnalisation des supports par des trialkoxysilanes variés, les phénalénones fonctionnalisées ont été greffées avec succès pour fournir de nouveaux matériaux photosensibilisateurs. Si les résultats des tests antifongiques sont toujours en cours, les tests de photodépollution sur un fongicide persistant dans la nature, le tébuconazole, se sont révélés prometteurs.

Enfin, les propriétés antibactériennes de la phénalénone ont été explorées selon deux stratégies. La phénalénone a été fonctionnalisée avec des chaînes grasses (acide stéarique) dans l'objectif de former des micelles ou des vésicules photosensibles, permettant de mettre en suspension des composés très hydrophobes (donc avec une forte affinité pour les membranes cellulaires) mais aussi de générer autour de ces nanoobjets des concentrations très élevées de ROS, bien plus toxiques que les mêmes molécules en solution. Cette stratégie est pour l'heure toujours au stade du développement, mais certains des dérivés synthétisés ont montré une bonne capacité à former des arrangements supramoléculaires, seuls ou mélangés à des phospholipides.

L'autre stratégie pour exploiter les propriétés antibactériennes repose sur le couplage de la phénalénone avec des sels de triazolium, analogues aromatiques de sels d'ammonium

quaternaires présentant l'avantage d'être plus stables et dont les substitutions peuvent être modulées à l'envie pour améliorer la relation structure-activité. Cette stratégie inédite avec un photosensibilisateur a permis d'aboutir à la production de plusieurs dérivés de phénalénone exerçant un puissant effet photoinhibiteur sur plusieurs souches bactériennes, en particulier celles à Gram positif. En comparant avec la phénalénone antibactérienne de référence, certains des composés se sont montrés beaucoup plus efficaces, avec des concentrations minimales bien en deçà du micromolaire. De plus amples études doivent être menées pour déterminer si ces dérivés exercent une activité photoinhibitrice ou photobactéricide, s'ils sont toxiques ou non pour l'Homme, ou encore s'ils peuvent agir sur les biofilms.

Chapitre VII. Matériel et méthodes

VII.1. Matériel

VII.1.1. Réactifs et solvants

Tableau 15. Liste des réactifs utilisés

Réactif	Fournisseur	Réactif	Fournisseur
1-Acétonephthone 98%	Alfa Aesar	Hydrogénosulfure de sodium	Acros Organics
Acide acétique glacial	Fischer	N-Hydroxysuccinimide 98%	Alfa Aesar
Acide bromhydrique 48%	Alfa Aesar	Hydroxyde de potassium	Alfa Aesar
Acide chlorhydrique 37%	VWR	Hydroxyde de sodium	Carlo Erba
Acide 6-maléimidohexanoïque 90%	Aldrich	Hydruide de sodium (60% dans huile minérale)	Alfa Aesar
Acide phosphorique 85%	Prolabo	Iodure de cuivre 98%	Sigma Aldrich
Acide sulfurique 95-98%	VWR	Iodure de méthyle 99%	Alfa Aesar
Acide trifluoroacétique	Alfa Aesar	Iodure de tétrabutylammonium	Aldrich
Acide undéc-10-ynoïque 95%	Aldrich	3-Isocyanopropyltriéthoxysilane	Alfa Aesar
Alcool propargylique 99%	Aldrich	3-Mercaptopropyltriméthoxysilane 95%	Alfa Aesar
3-Aminopropyltriéthoxysilane	Alfa Aesar	Méthanolate de sodium 5 M dans CH ₂ Cl ₂	TCI
Ascorbate de sodium 98%	Sigma Aldrich	Naphtalène	Prolabo
Azobisisobutyronitrile	Sigma Aldrich	β-Naphtol 98%	Acros Organics
Azoture de benzyle	Alfa Aesar	Nitrate de fer nonahydraté 98%	Aldrich
Azoture de sodium 99,5%	Sigma Aldrich	3-Nitrobenzènesulfonate de sodium 95%	TCI
Bicarbonate de sodium 99,9%	Fischer	Paraformaldéhyde 97%	Alfa Aesar
N-BOC-propargylamine 98%	Alfa Aesar	Peroxyde d'hydrogène 30%	VWR
Carbonate de potassium	Fischer	Propargylamine 99%	Acros Organics
3-Chloropropyltriméthoxysilane 97%	Alfa Aesar	Propiolate de méthyle 99%	Aldrich
Chlorure d'adamantanecarbonyle 97%	Alfa Aesar	2-Propynyl-tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranose	Acros Organics
Chlorure d'aluminium (III) 99%	Alfa Aesar	Sable de Fontainebleau	VWR
Chlorure de cinnamoyle 97%	Alfa Aesar	Sulfate de cuivre pentahydraté	-
Chlorure de potassium	SDS	Sulfate de magnésium anhydre	Carlo Erba
Chlorure de stéaroyle 97%	TCI	Sulfite de sodium	Prolabo
Cyanure de sodium 95%	Prolabo	(2,2,6,6-Tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy 98%	Alfa Aesar
Dicyclohexylcarbodiimide 99%	Alfa Aesar	Thioacétate de potassium 98%	Alfa Aesar
Diisopropyl azodicarboxylate	Alfa Aesar	Thiocyanate de potassium 98,5%	Alfa Aesar
Diisopropyléthylamine 99,5+%	Acros Organics	Tribromure de bore 1 M dans CH ₂ Cl ₂	Alfa Aesar
Formiate d'éthyle 97%	Alfa Aesar	Triéthylamine	Carlo Erba
Glycérol 99+%	Acros Organics	Triphénylphosphine 99%	Alfa Aesar

Tableau 16. Liste des solvants utilisés

Solvant	Fournisseur
Acétone 99%	VWR
Acétonitrile 99,95%	VWR
Chloroforme	VWR
Dichlorométhane	VWR
Diméthylformamide 99,9%	Carlo Erba
Diméthylformamide anhydre	Acros Organics
Dioxane	SDS
Ethanol 96%	VWR
Ether de pétrole	VWR
Ether diéthylique 100%	VWR
Méthanol	Fischer
Tétrahydrofurane	Honeywell
Tétrahydrofurane anhydre	Acros Organics
Toluène 99,5%	Carlo Erba
Tertiobutanol	VWR

VII.1.2. Méthodes de purification

VII.1.2.1. Chromatographie sur couche mince analytiques (CCM)

Les CCM ont été réalisées sur des plaques de silice (Kieselgel 60 F₂₅₄ de 0,2 mm d'épaisseur, Merck). L'observation se fait à la lumière du jour ou sous irradiation UV ($\lambda = 256$ nm ou $\lambda = 365$ nm). Certains composés ont été révélés par pulvérisations d'agents révélateurs :

- solution d'orcinol sulfurique (préparée à partir de 100 mg d'orcinol dans 100 mL d'acide sulfurique à 20%) et chauffage pour les réactions impliquant un sucre ;
- solution de ninhydrine (0,1% dans l'éthanol) et chauffage pour les réactions impliquant une amine primaire (révélée pourpre/rouge) ou une amine secondaire (révélée orange/jaune) ;
- solution d'acide chromosulfurique (préparée à partir de 5 g de dichromate de potassium dans 100 mL d'acide sulfurique concentré) puis chauffage comme agent de révélation universel, particulièrement utile pour les réactions impliquant des lipides.

VII.1.2.2. Chromatographie sur couche mince préparatives

Les plaques utilisées ont été préparées par suspension de silice (Kieselgel 60 PF₂₅₄, Merck) dans de l'eau à hauteur de 0,37 g de silice par g d'eau, puis étalement sur des plaques de verre (20 cm x 20 cm) lavées à l'acétone sur une épaisseur d'environ 2 mm. Les plaques sont

séchées à l'air libre 24 h, puis activée à 90 °C pendant minimum 3 h. L'observation avant récupération de la silice se fait à la lumière du jour ou sous irradiation UV ($\lambda = 256$ nm ou $\lambda = 365$ nm).

VII.1.2.3. Chromatographie sur colonne de gel de silice

Les colonnes de gel de silice ont été préparées par suspension de silice 60 (Merck, 0,015–0,040 mm) dans l'éluant adéquat. Le dépôt du produit à purifier a été réalisé par dépôt liquide en solubilisant le produit dans le minimum de ce même éluant, ou par dépôt solide en adsorbant le produit sur du Florisil® (VWR, 60–100 mesh).

VII.1.3. Analyses

VII.1.3.1. Point de fusion

La température de fusion a été mesurée sur un banc Kofler (LEICA VMHB) et les valeurs indiquées sont données à ± 1 °C, sans correction.

VII.1.3.2. Spectroscopie RMN

Les spectroscopies RMN ^1H et ^{13}C ont été réalisées sur un spectromètre RMN Bruker Ascend™500 par le Dr. Yves Champavier. Les mesures de RMN ^1H ont été réalisées à une fréquence de 500 MHz, et les mesures RMN ^{13}C à 125 MHz. Les déplacements chimiques δ sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS). Les constantes de couplage J sont données en hertz (Hz).

Abréviations : s = singulet ; d = doublet ; t = triplet ; q = quadruplet ; q^5 = quintuplet ; dd = double doublet ; dt = double triplet ; dq^5 = double quintuplet ; m = multiplet.

Solvants deutérés : CDCl_3 = Chloroforme deutéré (■) ; D_2O = Eau lourde (■) ; DMSO-d_6 = Diméthylsulfoxyde deutéré (■) ; CD_3OD = Méthanol deutéré (■) ; Acétone- d_6 = Acétone deutérée (■).

VII.1.3.3. Spectroscopie UV-vis

Les spectres d'absorption UV-vis du Chapitre II ont été réalisés sur un spectrophotomètre UV-vis à double faisceau (UV 3600 SHIMADZU) par l'équipe des Drs. Céline Frochot et Philippe Arnoux (CNRS, Laboratoire Réactions et Génie des Procédés, Université de Nancy).

Les autres spectres UV liquides ont été réalisés sur un spectrophotomètre UV-vis à double faisceau (AnalytikaJena SPECORD 210) en utilisant des cuves de quartz de 10 mm de longueur. Pour les spectres d'absorption DRUV (UV sur solides), une sphère d'intégration adaptée à ce même spectrophotomètre a été utilisée.

VII.1.3.4. Spectroscopie de fluorescence - détermination des rendements de production d'oxygène singulet

VII.1.3.4.1. Détection de la fluorescence des PN et de la phosphorescence de l'oxygène singulet

Les spectres de fluorescence ont été réalisés sur un spectrofluoromètre Fluorolog FL3-222 (Horiba) équipé d'une lampe à xénon de 450 W, d'un compartiment thermostaté à 25 °C, d'un photomultiplicateur d'UV-vis R928 (Hamamatsu) et d'un détecteur d'infrarouge InGaAs (DSS-16A020L Electro-Optical System Inc). Le faisceau d'excitation a été diffracté par un monochromateur SPEX double réseau (1200 raies/mm avec un réseau d'échelettes de 330 nm). L'oxygène singulet a été détecté par l'intermédiaire d'un monochromateur SPEX double réseau (600 raies/mm avec un réseau d'échelettes de 1 µm) équipé d'un filtre passe-haut (> 780 nm).

L'obtention des temps de vie a été effectuée par excitation avec une diode laser pulsée émettant à 407 nm (LDH-P-C-400M, FWHM < 70 ps, 1 MHz), couplée à un pilote PDL 800-D (PicoQuant GmbH), et à un détecteur constitué d'une photodiode à avalanche SPCM-AQR-15 (EG & G, Vaudreuil, Canada) et d'un filtre passe-haut (> 550 nm). Les acquisitions ont été traitées par un module PicoHarp 300 avec un routeur PHR-800 4 (PicoQuant GmbH). Les temps de vie ont été obtenus en considération avec la méthode de mesure des photons. 1000 signaux ont été accumulés et analysés en utilisant le logiciel TCSPC (Time Correlated Single Photon Counting) (PicoQuant GmbH), basé sur la reconvolution itérative de l'algorithme de Levensberg-Marquandt.

Les temps de vie de l'oxygène singulet ont été obtenus par un spectrophotomètre TEMPRO-01 (Horiba Jobin Yvon), composé d'une source d'excitation à diode pulsée (415 nm, SpectraLED-415), d'un monochromateur d'émission (600 à 2000 nm) et d'un tube photomultiplicateur infrarouge H10330-45 avec un refroidisseur thermoélectrique pour la détection (Hamamatsu). L'appareillage est contrôlé par un compteur de photons FluoroHub-B, une DataStation et par le logiciel DAS6 (Horiba Jobin Yvon).

L'ensemble de ces mesures ont été réalisés par l'équipe des Drs. Céline Frochot et Philippe Arnoux (CNRS, Laboratoire Réactions et Génie des Procédés, Université de Nancy).

VII.1.3.4.2. Mise en évidence de la production d'oxygène singulet par le test à l'ergostérol

Enfin, le test de l'ergostérol mettant en évidence la production d'oxygène singulet²²⁷ a été réalisé en dissolvant 15 mg d'ergostérol (EG) dans 35 mL d'éthanol 96% (ou CH₂Cl₂ lorsque le photosensibilisateur est insoluble dans l'éthanol). Par la suite, 0,5 à 2 mg de photosensibilisateur (PS) sont dissous dans 2 mL de cette solution, et le tout est placé sous

irradiation lumineuse et sous agitation. Des tubes témoins correspondant à EG+PS à l'obscurité, EG à la lumière, EG à l'obscurité, ainsi qu'un mélange EG+PNCl à la lumière sont préparés en parallèle. Le suivi CCM de ces tubes (éluant $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 97,5:2,5), dont les plaques sont révélées à l'orcinol sulfurique, permet d'observer l'ergostérol et son endoperoxyde.

VII.1.3.5. Spectroscopie Infrarouge (IR)

Les spectres IR ont été réalisés avec des échantillons solides sur un spectromètre Frontier (Perkin Elmer FTIR/NIR), et le nombre d'onde est donné en cm^{-1} .

VII.1.3.6. Spectrométrie de masse de basse résolution (MALDI)

Les spectres de masse basse résolution ont été réalisés sur un MALDI-TOF Axima confidence SHIMADZU en mode réflectron positif avec le dithranol comme matrice par le Dr. Frédérique Brégier (Laboratoire PEIRENE, Université de Limoges, France).

VII.1.3.7. Spectrométrie de masse de haute résolution (HRMS-ESI)

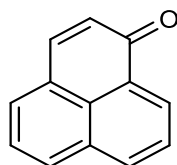
Les spectres de masse haute-résolution ont été réalisés sur un spectromètre de masse Bruker QTOF maXis couplé à une chromatographie liquide à séparation rapide Ultimate 3000 RSLC system (Dionex) par le Dr. Cyril Colas (Institut de Chimie Organique et Analytique, plateforme Centre de Biophysique Moléculaire (FR2708), Université d'Orléans).

VII.1.3.8. Diffusion dynamique de la lumière (DLS) et potentiel zéta (potentiel ζ)

Le DLS et le potentiel ζ ont été réalisés sur un Zetasizer Nano-ZS (Malvern Instruments) à une température de 20 °C. Le DLS est analysé à un angle de 173°, et le potentiel ζ à une tension de 150 V, et suit le modèle de Smoluchowski.

VII.3.1. Synthèse et fonctionnalisation de la PN

➤ Synthèse de la 1*H*-phenalen-1-one (PN)



Méthode A : 10,4 g (72 mmol) de β -naphtol, 12,4 g (65 mmol) de p-nitrobenzènesulfonate de sodium, 20 mL (270 mmol) de glycérol, 36 mL d' H_2SO_4 96% et 24 mL d'eau sont mis à réagir sous agitation vigoureuse dans un ballon de 500 mL à 140 °C. Après 1 h de réaction, le brut réactionnel épais noir formé est versé délicatement dans de la glace. 250 mL d'eau sont ensuite additionnés. Le mélange est laissé à reposer pendant 12 h à 4 °C, puis la solution est filtrée. Le solide récupéré est extrait avec des petits volumes de toluène suivi de l'évaporation à sec des fractions récoltées. Après purification par colonne chromatographique (toluène / éther de pétrole 7:3), 2,85 g (15,8 mmol, 22%, Litt. 32%¹³³) de poudre jaune sont obtenus.

Méthode B classique : 9,6 g (75 mmol) de naphthalène et 12,49 g (75 mmol) de chlorure de cinnamoyl sont dissous dans 75 mL de CH_2Cl_2 et placés dans un bain glacé. 30 g d' AlCl_3 sont ajoutés lentement. La solution vire au rouge-noir. Le mélange est laissé sous agitation 20 min à 4 °C puis la température est montée à 40 °C à reflux pour 3 h. Le mélange est alors versé délicatement dans 500 mL d' HCl 37% glacé sous agitation. La suspension obtenue est filtrée, et le filtrat est versé dans un grand volume d'eau. Le précipité jaune formé est extrait au CH_2Cl_2 et évaporé pour donner 7,8 g (43,4 mmol, 58%, Litt. 68%⁹⁵) de poudre jaune.

Méthode B adaptée au micro-onde : 3,2 g (25 mmol) de naphthalène et 4,16 g (25 mmol) de chlorure de cinnamoyl sont dissous dans 25 mL de CH_2Cl_2 . Le mélange est refroidi et placé dans un bain glacé, puis 10 g d' AlCl_3 sont ajoutés lentement. La solution vire au rouge-noir. Le mélange est laissé sous agitation 20 min à 4 °C puis le contenu du ballon est irradié par micro-onde à 100 W pendant 12 min. Le mélange est alors versé délicatement dans 150 mL d' HCl 37% glacé sous agitation. La suspension obtenue est filtrée, et le filtrat est versé dans un grand volume d'eau. Le précipité jaune formé est extrait au CH_2Cl_2 et évaporé pour donner 2,8 g (14,5 mmol, 58%) de poudre jaune.

Méthode C : 5,1 mL (34 mmol) de 1-acétonaphtone, 5,6 mL (70 mmol) de formiate d'éthyle et 3 g (75 mmol) d'hydrure de sodium (dispersion à 60% dans une huile de paraffine) sont dissous dans 100 mL d'éther diéthylique, puis 100 μL d'éthanol sont ajoutés. La solution est portée à reflux (40 °C) et la réaction est laissée sous agitation pendant 1 h 30. Un précipité blanc se forme. 50 mL d'eau sont alors ajoutés pour dissoudre le solide, et la phase aqueuse est récupérée et lavée à l'éther diéthylique. 7 mL d' HCl à 37% sont ajoutés lentement à la solution

aqueuse, puis le précipité blanc formé est extrait à l'éther diéthylique. La phase organique est séchée sur MgSO_4 et évaporée. Le résidu huileux est repris dans 3 mL de CH_2Cl_2 puis 3 mL d'une solution d' H_2SO_4 à 80% v/v est lentement ajoutée sous agitation vive. La solution est diluée dans 250 mL d'eau puis le précipité jaune-orangé est extrait au CH_2Cl_2 . La CCM (CH_2Cl_2) indique la présence d'une impureté. Le produit est recristallisé dans un mélange éther de pétrole/toluène (3:1) pour donner 3,52 g (20 mmol, 59%, Litt. 90%⁹³) de poudre jaune vif pure.

MM = 180,21 g/mol.

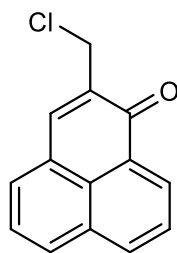
T_f = 153 °C (Litt. : 153-156 °C⁵⁶).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.64 (dd, J = 1.1, 7.4 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 0.9, 8.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.1, 8.2 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 9.8 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 185.67, 141.76, 134.89, 132.20, 131.92, 131.34, 130.38, 129.52, 129.28, 127.89, 127.59, 127.14, 126.64.

HRMS (ESI⁺), calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 181.064791, trouvé 181.065003.

➤ Synthèse de la 2-(chlorométhyl)-1*H*-phénalén-1-one (**PNCI**)



9,72 g de phénalénone (54 mmol), 29,7 g de paraformaldéhyde, 216 mL d'acide acétique glacial et 135 mL d'acide phosphorique 85% sont placés dans un bicol de 1 L et le tout est mis à chauffer à 110 °C jusqu'à solubilisation des solides. 144 mL d'HCl 37% sont alors ajoutés, et les conditions sont maintenues encore 16 h. Après refroidissement à température ambiante, le brut réactionnel noir est versé délicatement dans 500 mL de glace pilée, et le pH est lentement augmenté avec de la soude 5 M jusqu'à ce qu'un solide noir surnage. Le mélange est filtré, lavé avec une solution de NaHCO₃ 1 M, et le produit est extrait avec des petits volumes de dichlorométhane. Le solvant est évaporé et le résidu est purifié sur colonne chromatographique (CH₂Cl₂/Ether de pétrole 1:1) pour aboutir à une poudre jaune vif avec un rendement de 51% (6,30 g, 27,5 mmol).

MM = 228,7 g/mol.

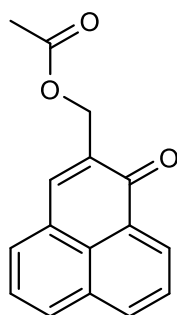
T_f = 142-144 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.68 (dd, *J* = 1.1, 7.4 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 0.9, 8.0 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.62 (dd, *J* = 7.1, 8.2 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 183.49, 140.29, 135.66, 135.17, 132.20, 132.06, 132.00, 130.92, 129.02, 127.31, 127.29, 127.21, 126.81, 41.39.

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₁₄H₁₀ClO [M+H]⁺ : 229.041469, trouvé 229.041619.

- Synthèse de l'acétate de (1-oxo-1*H*-phenalen-2-yl)méthyle (**PNOAc**)



332 mg de phénalénone (1,8 mmol), 1 g de paraformaldéhyde, 7,5 mL d'acide acétique glacial et 4,6 mL d'acide phosphorique 85% sont placés dans un bicol de 50 mL et le tout est mis à chauffer à 110 °C pendant 8h. Après refroidissement à température ambiante, le brut réactionnel noir est versé délicatement dans 100 mL de glace pilée, et le pH est lentement augmenté avec une solution de NaHCO₃ 5 M, et le solide est filtré. Ce solide est extrait avec de petits volumes de dichlorométhane. Le solvant est évaporé et le produit est purifié sur colonne chromatographique (CH₂Cl₂/Ether de pétrole 1:1) pour aboutir à une poudre jaune vif avec un rendement de 13% (61 mg, 0,24 mmol).

MM = 252,27 g/mol.

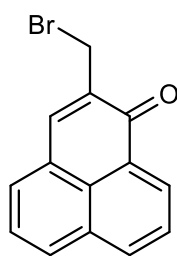
T_f = 88 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.67 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.2 (s, 2H), 2.17 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 184.05, 170.84, 139.54, 135.07, 134.34, 132.07, 132.00, 131.83, 130.71, 129.12, 127.28, 127.25, 126.77, 126.73, 61.58, 21.07.

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₁₆H₁₃O₃ : 253.085921, trouvé 253.085795.

➤ Synthèse de la 2-(bromométhyl)-1*H*-phenalén-1-one (**PNBr**)



9,02 g (50 mmol) de PN, 27,5 g de paraformaldéhyde, 200 mL d'acide acétique glacial et 125 mL d'H₃PO₄ 85% sont mélangés et portés à 110 °C jusqu'à solubilisation des solides. 236 mL d'HBr 48% sont ajoutés et le tout est laissé à 110 °C pendant 17 h. Après retour à température ambiante, la solution acide noire est versée dans 500 mL de glace pillée. La suspension obtenue est neutralisée, d'abord par NaOH 0,5 M puis par K₂CO₃ solide. Le produit est extrait avec du CH₂Cl₂ puis purifié par colonne chromatographique (CH₂Cl₂/Ether de pétrole 1:1) pour donner 5,05 g (18,5 mmol, 37%) de poudre jaune vif.

MM = 273,13 g/mol.

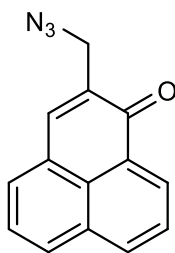
T_f = 174 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) : **δ (ppm)** = 8.69 (dd, *J* = 0.8, 7.5 Hz, 1H), 8.22 (d apparent, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.62 (dd, *J* = 7.4, 8 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : **δ (ppm)** = 183.32, 141.36, 136.36, 135.34, 132.52, 132.27, 132.20, 131.28, 129.25, 127.61, 127.56, 127.45, 127.01, 28.34.

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₁₄H₁₀BrO [M+H]⁺ : 272.990953, trouvé 272.990960.

➤ Synthèse de la 2-(azidométhyl)-1*H*-phénalène-1-one (**PNN₃**)



3,42 g (15 mmol) de PNCI sont mis en présence de 19,5 g de NaN₃ (300 mmol) dans 1,08 L de méthanol et 120 mL d'eau. Le tout est laissé sous agitation pendant 12 h à température ambiante. Le méthanol est évaporé, et le composé est extrait au CH₂Cl₂, puis le solvant est évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (CH₂Cl₂/EP 1:1). Le produit est obtenu sous la forme d'une poudre de couleur jaune avec un rendement de 93% (3,28 g, 14 mmol).

MM = 235,25 g/mol.

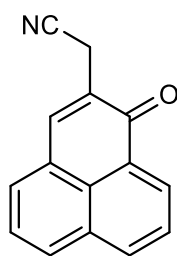
T_f = 95-98 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) : **δ (ppm)** = 8.68 (dd, *J* = 0.9, 7.4 Hz, 1H), 8.24 (d apparent, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.63 (dd, *J* = 7.2, 8.1 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : **δ (ppm)** = 184.21, 139.21, 135.22, 134.30, 132.09, 132.08, 131.90, 130.82, 129.00, 127.28, 127.26, 127.18, 126.83, 50.05.

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₁₄H₁₀N₃O [M+H]⁺ : 236.081838, trouvé 236.081868.

➤ Synthèse du 2-(1-oxo-1*H*-phenalen-2-yl)acétonitrile (**PNCN**)



228 mg (1 mmol) de PNCl et 1,02 g (20 mmol) de NaCN sont dissous dans 100 mL d'éthanol et laissés sous agitation à température ambiante pendant 20 min. La solution prend alors une coloration verte. L'éthanol est évaporé, et le brut repris dans du CHCl₃ puis lavé à l'eau (2 x 200 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et le milieu est légèrement acidifié par 3 mL d'acide acétique. Le solvant et l'acide sont évaporés et le résidu est purifié sur plaques préparatives (CHCl₃/MeOH 98:2) pour donner 42 mg (0,19 mmol, 19%) de poudre jaune.

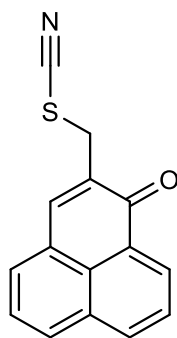
MM = 219,24 g/mol

T_f = 136 °C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.68 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.83 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.4, 8.3 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 183.03, 139.29, 135.59, 132.49, 132.27, 132.07, 131.16, 129.42, 128.46, 127.40, 127.11, 126.97, 126.75, 117.53, 18.87.

➤ Synthèse de la 2-(thiocyanatométhyl)-1*H*-phénalén-1-one (**PNSCN**)



228 mg (1 mmol) de PNCl et 485 mg (5 mmol) de thiocyanate de potassium sont dissous dans 62 mL de méthanol et le tout est agité à température ambiante pendant 48 h. Une fois le solvant évaporé, le brut est repris dans un minimum de chloroforme. La phase organique est séparée des sels résiduels par filtration puis le solvant évaporé et le résidu est purifié sur plaques de silice (CH₂Cl₂/EP 55 : 45). Une poudre jaune est obtenue avec un rendement de 47% (117 mg, 0,47 mmol).

MM = 251,3 g/mol

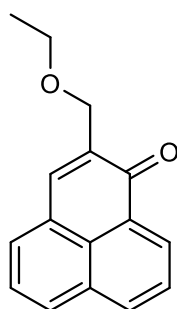
T_f = 135 °C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.57 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7.94 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 7.4, 8 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 182.24, 141.49, 135.89, 133.29, 133.17, 132.81, 131.72, 130.48, 127.99, 127.56, 127.35, 126.42, 126.19, 113.12, 32.62.

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₁₅H₁₀NOS [M+H]⁺ : 252.047761, trouvé 252.047774.

Synthèse de la 2-(ethoxyméthyl)-1*H*-phenalén-1-one (PNOEt)



228 mg (1 mmol) de PNCI sont dissous dans une solution de potasse éthanolique et agités pendant 10 min à température ambiante. La solution est alors neutralisée avec de l'HCl à 10%, et l'éthanol est évaporé. Le liquide résiduel est extrait au CHCl₃, puis lavé à l'eau, séché et le solvant est évaporé. Le résidu est purifié sur plaques chromatographiques (CH₂Cl₂/EP 3:1) pour donner un liquide visqueux qui cristallise lentement dans l'éther de pétrole. Une poudre jaune est obtenue avec un rendement de 31% (75 mg, 0,31 mmol).

MM = 238,29 g/mol

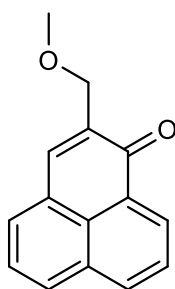
T_f = 68°C

RMN ¹H (Acetone-d₆) : **δ (ppm)** = 8.55 (dd, *J* = 1.0, 7.4 Hz, 1H), 8.39 (dd, *J* = 0.4, 8.0 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.87 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 7.2, 8.2 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 3.68 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

RMN ¹³C (Acetone-d₆) : **δ (ppm)** = 184.41, 138.17, 137.67, 135.91, 133.29, 132.36, 132.28, 130.53, 130.10, 128.69, 128.10, 128.06, 127.78, 67.76, 67.11, 15.68.

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₁₆H₁₅O₂ [M+H]⁺ : 239.106656, trouvé 239.106615.

- Synthèse de la 2-(methoxymethyl)-1*H*-phenalen-1-one (**PNOMe**)



912 mg (4 mmol) de PNCl et 4 mL (20 mmol) de solution de méthanolate de sodium (5 M dans CH₂Cl₂) sont mélangés dans 40 mL de MeOH et 20 mL de CH₂Cl₂. Après 20 min d'agitation à température ambiante, le milieu est par la suite neutralisé par du HCl concentré, filtré puis évaporé. Le résidu est purifié sur colonne (CHCl₃/MeOH 99 :1) pour donner 822 mg (3,6 mmol, 92%) de poudre jaune.

MM = 224,26 g/mol

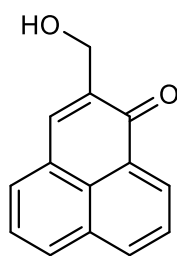
T_f = 86 °C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.64 (dd, *J* = 0.8, 7.4 Hz, 1H), 8.20 (d apparent, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 7.3, 8.0 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 184.44, 137.30, 136.72, 134.91, 132.03, 131.39, 131.33, 130.39, 129.21, 127.72, 127.07, 127.01, 126.79, 69.37, 59.02.

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₁₅H₁₃O₂ [M+H]⁺ : 225.091006, trouvé 225.091224.

- Synthèse de la 2-(hydroxyméthyl)-1*H*-phenalén-1-one (**PNOH**)



1,64 g (7,2 mmol) de PNOMe sont dissous dans 35 mL de CH₂Cl₂ et 10 mL (10 mmol) de BBr₃ (1 M dans CH₂Cl₂) sont lentement ajoutés. La solution orange est agitée pendant 1 h 30 à température ambiante. 35 mL de HCl 1 M sont ajoutés et la phase organique jaune résultante est récupérée, lavée à l'eau puis à la saumure, séchée sur MgSO₄ et évaporée. Le résidu est purifié sur colonne chromatographique (CHCl₃/MeOH 98:2 puis 96,5:3,5) pour donner 1,33 g (6,33 mmol, 88%) de poudre jaune vif.

MM = 210,23 g/mol

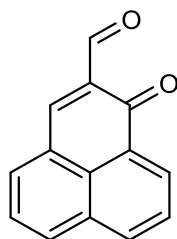
T_f = 127 °C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.63 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 7.4, 8.3 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.03 (s, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 185.88, 138.31, 137.97, 135.26, 132.01, 131.79, 131.77, 130.59, 129.13, 127.44, 127.15, 127.08, 126.83, 62.29.

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₁₄H₁₁O₂ [M+H]⁺ : 211.075356, trouvé 211.074947.

➤ Synthèse du 1-oxo-1*H*-phenalene-2-carbaldehyde (**PNCHO**)



210 mg (1 mmol) de PNOH, 40 mg (0,1 mmol) de TEMPO, 16 mg (0,1 mmol) de nitrate de fer nonahydraté et 7,9 mg (0,1 mmol) de KCl sont mis en présence de 7 mL de CH₂Cl₂, et placés sous agitation et sous argon à température ambiante. La CCM (CHCl₃/MeOH 95:5) permet le suivi de la réaction. Après 18 h, la solution est filtrée sur célite, évaporée et le brut est purifié sur colonne (éluant : CHCl₃/MeOH 98:2) pour donner 120 mg (0,58 mmol, 58%) d'une poudre jaune terne qui noircit au cours du temps.

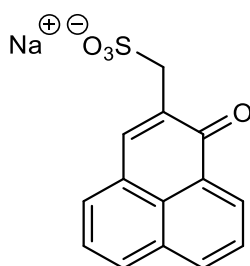
MM = 208,22 g/mol

T_f = 224 °C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 10.57 (s, 1H), 8.72 (dd, *J* = 0.8, 7.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.0, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.87 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 7.4, 8.0 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 190.51, 184.20, 144.44, 136.00, 135.64, 134.90, 132.19, 131.65, 131.27, 129.86, 128.59, 127.78, 127.15, 126.27.

- Synthèse du (1-oxo-1*H*-phenalen-2-yl)methanesulfonate de sodium (**PNS**)



273 mg (1 mmol) de PNB_r, 504 mg (4 mmol) de sulfite de sodium et 369 mg (1 mmol) d'iodure de tetrabutylammonium sont dissous dans un mélange CHCl₃/MeOH/H₂O (8:1:1) et agités vigoureusement à température ambiante pendant 6 h. Le solvant est alors évaporé, et le résidu est adsorbé sur Florisil[®] et purifié par colonne chromatographique (de CHCl₃/MeOH 7:3 à CHCl₃/MeOH/H₂O 6:4:1) pour donner 295 mg (0.99 mmol, 99%) de poudre jaune mat très soluble dans l'eau.

MM = 296,27 g/mol

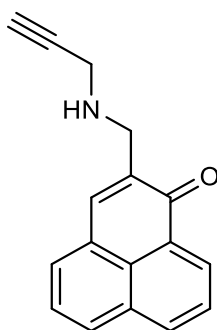
T_f = > 260 °C

RMN ¹H (CD₃OD) : δ (ppm) = 8.64 (dd, *J* = 0.9, 7.4 Hz, 1H), 8.36 (d apparent, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.85 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 7.2, 8.2 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H).

RMN ¹³C (CD₃OD) : δ (ppm) = 185.92, 144.27, 136.81, 133.71, 133.67, 133.47, 132.89, 132.14, 130.38, 129.00, 128.43, 128.38 (2C), 51.10.

HRMS (ESI⁻), calculé pour C₁₄H₉O₄S [M]⁻ : 273.022703, trouvé 273.022380.

- Synthèse de la 2-((prop-2-yn-1-ylamino)méthyl)-1*H*-phénalén-1-one (**PNPA**)



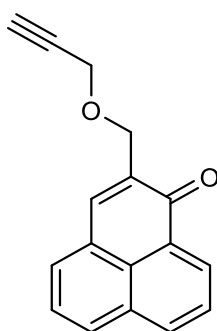
0,912 g (4 mmol) de PNCl, 1 mL (16 mmol) de propargylamine, 50 mL d'acétonitrile, 0,8 mL d'eau et 2,74 g (20 mmol) de K_2CO_3 sont mis à réagir sous agitation pendant 48 h à 80 °C. Après retour à température ambiante, l'acétonitrile est évaporé et le résidu est purifié sur plaques de silice ($CHCl_3/EtOH$ 95:5) pour obtenir une huile visqueuse avec un rendement 32,5 % (320 mg, 1,3 mmol).

MM = 247,30 g/mol

RMN 1H (DMSO- d_6) : δ (ppm) = 8.51 (dd, J = 0.9, 7.2 Hz, 1H), 8.44 (d apparent, J = 7.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 7.2, 8.1 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 2.3 Hz, 1H) (Proton du NH non détecté).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) : δ (ppm) = 183.93, 137.56, 137.44, 135.14, 131.60, 131.51, 131.28, 129.70, 128.43, 127.21, 127.15, 127.06, 125.97, 82.86, 73.72, 46.06, 37.15.

- Synthèse de la 2-((prop-2-yn-1-yloxy)méthyl)-1*H*-phenalen-1-one (**PNP**)



5 g (21,8 mmol) de PNCI, 5 mL (87,2 mmol) d'alcool propargylique, 220 mL de CH₂Cl₂, 1,1 g (2,97 mmol) d'iodure de tétrabutylammonium et 220 mL de NaOH 5 M sont mis à réagir sous agitation pendant 24 h. Une fois la réaction terminée, 250 mL de CH₂Cl₂ sont ajoutés, la phase organique est récupérée, lavée à l'eau, séchée, évaporée et le brut est purifié sur colonne de gel de silice (CH₂Cl₂) pour donner 4,63 g (18,6 mmol, 86%) de poudre jaune.

MM = 248,28 g/mol.

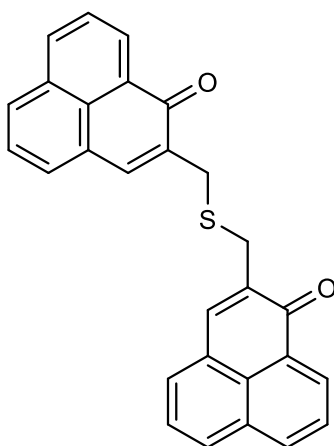
T_f = 130 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) : **δ (ppm)** = 8.65 (dd, *J* = 1.0, 7.3 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 0.5, 7.9 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.78 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 7.2, 8.1 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 4.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.50 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : **δ (ppm)** = 184.3, 137.83, 136.14, 134.96, 132.04, 131.53, 131.49, 130.46, 129.18, 127.62, 127.11, 127.07, 126.80, 79.62, 74.82, 66.79, 58.42.

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₁₇H₁₃O₂ [M+H]⁺ : 249.091006, trouvé 249.091015.

- Synthèse de la 2,2'-(thiobis(méthylène))bis(1*H*-phénalène-1-one) (**PNSPN**)



228 mg (1 mmol) de PNCl sont dissous dans 10 mL de DMF, puis 280 mg (5 mmol) de NaSH sont ajoutés. Après 10 min, tout le réactif est consommé. Le solvant est évaporé et le brut est repris dans du CHCl₃ et filtré. Le solvant est évaporé puis le brut est purifié sur plaques chromatographiques pour donner 28 mg (0,07 mmol, 7%) de poudre jaune.

MM = 418,10 g/mol

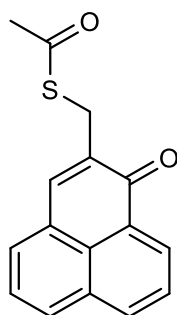
T_f = 200 °C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.53 (dd, *J* = 0.7, 7.2 Hz, 2H), 8.07 (d apparent, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.83 (s, 2H), 7.67 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.48 (dd, *J* = 7.2, 8.1, 2H), 3,82 (s, 4H)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 184.31 (2C), 139.34 (2C), 136.76 (2C), 134.64 (2C), 131.78 (2C), 131.21 (2C), 131.19 (2C), 130.56 (2C), 129.12 (2C), 127.59 (2C), 126.89 (2C), 126.85 (2C), 126.62 (2C), 30.86 (2C).

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₂₈H₁₉O₂S [M+H]⁺ : 419.110027, trouvé 419.110201.

➤ Synthèse de la S-((1-oxo-1*H*-phenalen-2-yl)méthyl)ethanethioate (**PNSAc**)



1,027 g (4,5 mmol) de PNCl et 771 mg (6,75 mmol) de thioacétate de potassium sont dissous dans 112 mL de méthanol et placés sous agitation 4h à température ambiante sous argon. Le solide formé est filtré, puis le filtrat est évaporé. Le brut est alors purifié sur colonne chromatographique (CH₂Cl₂) pour donner 927 mg (3,46 mmol, 77%) de poudre jaune.

MM = 268,33 g/mol.

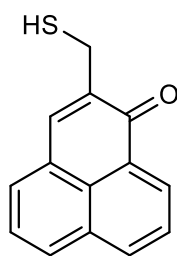
T_f = 105 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) : **δ (ppm)** = 8.65 (dd, *J* = 0.9, 7.3 Hz, 1H), 8.20 (d apparent, *J* = 7.75 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.78 (d, 7.25 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.35, 8.1 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : **δ (ppm)** = 195.99, 184.25, 139.99, 136.10, 135.03, 132.02, 131.72, 131.70, 130.83, 129.07, 127.57, 127.20, 127.16, 126.78, 30.46, 28.46.

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₁₆H₁₃O₂S [M+H]⁺ : 269.063077, trouvé 269.063190.

➤ Synthèse de la 2-(mercaptométhyl)-1*H*-phénalén-1-one (**PNSH**)



100 mL de méthanol sont placés sous bullage d'argon pendant 20 min. 532 mg (2 mmol) de PNSAc sont ajoutés et le bullage laissé 10 min supplémentaires, puis 1,106 g (8 mmol) de K_2CO_3 sont ajoutés. La réaction est maintenue ainsi sous agitation pendant 3 h à température ambiante. La solution vire doucement à l'orange. Une solution d'HCl méthanolique est préparée et dégazée par bullage d'argon. Au bout des 3h de réaction, la solution d'HCl est ajoutée lentement jusqu'à ce que la couleur de la solution vire au jaune. La solution est évaporée et purifiée sur colonne (CH_2Cl_2) pour donner 347 mg (1,53 mmol, 77%) de poudre jaune vif qui devient orange en milieu basique. Le produit est conservé sous argon à $-22\text{ }^\circ\text{C}$ pour limiter l'oxydation du thiol.

MM = 226,29 g/mol

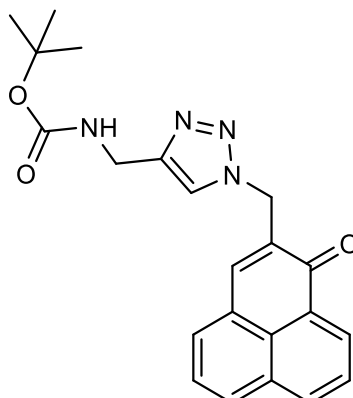
T_f = 95 °C

RMN ¹H (CDCl₃) : **δ (ppm)** = 8.67 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.1, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.60 (dd, *J* = 7.3, 8.0 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.12 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : **δ (ppm)** = 184.11, 139.37, 138.47, 134.99, 132.03, 131.58, 131.29, 130.80, 129.20, 127.65, 127.20, 127.13, 126.77, 24.00.

HRMS (ESI⁺), calculé pour $C_{14}H_{11}OS$ [M+H]⁺ : 227.052512, trouvé 227.052037.

- Synthèse du tert-butyl((1-((1-oxo-1*H*-phenalen-2-yl)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)carbamate (**PNBOC-A**)



1,45 g (6,16 mmol, 1 éq.) de PNN₃, 1,25 g (6,47 mmol, 1,05 éq.) d'*N*-BOC-propargylamine, 38 mg (0,12 mmol, 0,02 éq.) de CuI, 52 mg (70 μ L, 0,12 mmol, 0,02 éq.) de DIPEA et 24 mg (22,8 μ L, 0,24 mmol, 0,04 éq.) d'acide acétique sont placés dans un erlenmeyer avec un minimum de CH₂Cl₂ (~20 mL). Le tout est agité 20 min à température ambiante jusqu'à obtention d'une pâte jaune épaisse. Le brut est purifié sur une courte colonne chromatographique (CHCl₃/MeOH 9:1) pour obtenir une poudre jaune avec un rendement de 99% (2,40 g, 6,15 mmol).

MM = 390,44 g/mol

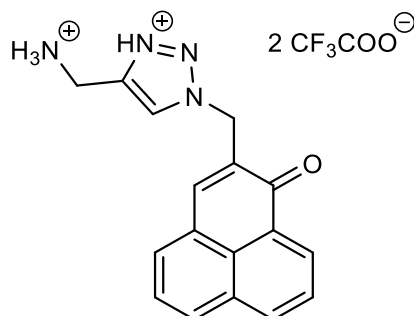
T_f = 174 °C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.67 (dd, J = 0.8, 7.4 Hz, 1H), 8.24 (d apparent, J = 8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 7.3, 8 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.41 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H)

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 183.83, 155.77, 145.55, 141.10, 135.55, 133.52, 132.68, 132.65, 132.05, 131.08, 128.84, 127.37, 127.34, 126.90, 126.82, 122.96, 79.65, 48.91, 36.29, 28.38 (3C).

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₂₂H₂₃N₄O₃ [M+H]⁺ : 391.176467, trouvé 391.176309.

- Synthèse du trifluoroacétate de 4-(ammoniométhyl)-1-((1-oxo-1*H*-phenalen-2-yl)méthyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-ium (**PNNH₂-A**)



2,65 g (6,78 mmol) de PNBOC-A est déprotégée par un mélange toluène/TFA 8:2 pendant 1 h à température ambiante. Après évaporation du solvant et de l'acide, le produit est précipité dans l'éther et séché sous vide pour donner une poudre jaune avec un rendement quasi-quantitatif (3,49 g ; 6,73 mmol).

MM = 518,37 g/mol

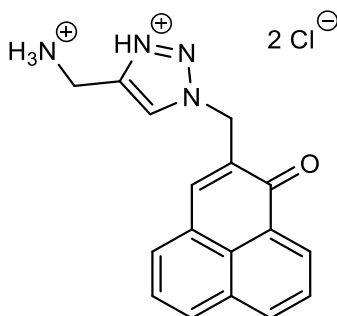
T_f = 110 °C (dég.)

RMN ¹H (D₂O) : δ (ppm) = 8.23 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.41 (s, 2H) (Protons de l'amine non détectés en raison d'un échange avec le D₂O).

RMN ¹³C (D₂O) : δ (ppm) = 184.40, 163.27 (q, *J* = 35 Hz, 2C), 143.28, 139.63, 136.46, 134.13, 133.61, 130.81, 130.69, 126.86, 126.77, 126.61, 126.09 (2C), 125.09, 125.00, 117.78 (d apparent, *J* = 293 Hz, 2C), 49.45, 34.02.

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₁₇H₁₅N₄O [M-H]⁺ : 291.124038, trouvé 291.124107.

- Synthèse du chlorure de 4-(ammoniométhyl)-1-((1-oxo-1H-phénalén-2-yl)méthyl)-1H-1,2,3-triazol-1-ium (**PNNH₂-B**)



462 mg (1,18 mmol) de PNBC-A sont mis en présence de 15 mL de dioxane et 5 mL de HCl 37% sous agitation pendant 2 h à température ambiante. Le solvant et l'acide sont évaporés. Le brut est repris dans un minimum du méthanol puis 100 mL d'éther diéthylique sont ajoutés. Le précipité jaune est filtré et séché sous vide pour donner une poudre très soluble dans l'eau avec un rendement quasi-quantitatif (428 mg, 1,18 mmol).

MM = 363,24 g/mol.

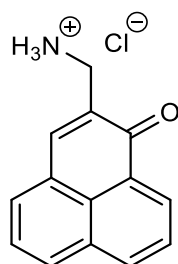
T_f = 151°C (dég.).

RMN ¹H (D₂O) : **δ (ppm)** = 8.26 (s, 1H), 7.75 (dd, *J* = 1, 7.5 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.34 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.44 (s, 2H) (Protons de l'amine non détectés en raison d'un échange avec le D₂O).

RMN ¹³C (D₂O) : **δ (ppm)** = 184.39, 143.26, 139.65, 136.48, 134.14, 133.62, 130.82, 130.70, 130.67, 126.87, 126.78, 126.60, 126.18, 125.07, 125.00, 49.48, 34.04.

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₁₇H₁₅N₄O [M-H]⁺ : 291.123866, trouvé 291.124038.

- Synthèse du chlorure de (1-oxo-1*H*-phenalen-2-yl)methanaminium (**PNNH₂-C**)



1,046 g (4,45 mmol) de PNN₃ et 1,34 g (5,12 mmol) de triphénylphosphine sont dissous dans 215 mL de THF, et 256 μ L d'eau sont ajoutés. Le tout est laissé 12 h à 70 °C. Le solvant est évaporé, et le brut est purifié sur colonne (éluant : CHCl₃/MeOH 98:2 puis 95:5) pour donner une huile très visqueuse. Le produit est protoné par ajout de 3 mL d'HCl 37% puis évaporé pour donner 1,02 g (4,15 mmol, 93%) de poudre jaune.

MM = 245,5 g/mol

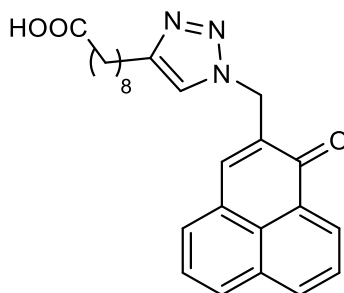
T_f = 210 °C (dég.)

RMN ¹H (CD₃OD) : δ (ppm) = 8.66 (dd, *J* = 1.1, 7.4 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J* = 0.8, 8.1 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.90 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 7.1, 8.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H) (Protons de l'amine non détectés en raison d'un échange avec le D₂O).

RMN ¹³C (CD₃OD) : δ (ppm) = 185.91, 144.40, 137.54, 134.90, 134.71, 133.79, 132.43, 132.19, 129.89, 128.77, 128.60, 128.54, 127.98, 40.77.

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₁₄H₁₂NO [M+H]⁺ : 210.091340, trouvé 210.091153.

- Synthèse de l'acide 9-(1-((1-oxo-1*H*-phenalen-2-yl)méthyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)nonanoïque (**PNCOOH-A**)



118 mg (0,5 mmol) de PNN₃, 91 mg (0,5 mmol) d'acide 10-undécynoïque, 19,6 mg d'ascorbate de sodium (0,1 mmol) et 2,5 mg (0,01 mmol) de sulfate de cuivre pentahydraté sont dissous dans 100 mL d'un mélange méthanol/eau 8:2 et mis sous agitation pendant 48 h à température ambiante. Le solvant est par la suite évaporé, le résidu est repris dans un minimum de CHCl₃/MeOH et purifié sur plaques préparatives (éluant : CH₂Cl₂/EP 1:1). Une poudre jaune moyennement soluble dans la plupart des solvants est obtenue avec un rendement de 58% (121 mg, 0,29 mmol).

MM = 417,21 g/mol

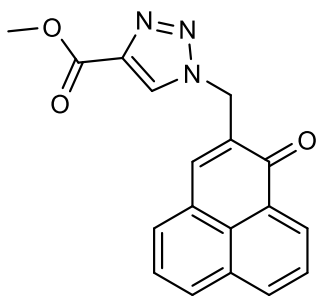
T_f = 145 °C.

RMN ¹H (DMSO-d₆) : δ (ppm) = 8.53 (dd, *J* = 0.8, 7.5 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.4, 8 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 2.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.56 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.44 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.23 (m, 8H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆) : δ (ppm) = 182.72, 175.14, 146.88, 140.50, 135.68, 133.60, 132.85, 132.48, 131.61, 130.19, 128.09, 127.44, 127.22, 126.28, 122.32, 48.02, 34.64, 28.83, 28.67, 28.63, 28.58, 28.48, 24.93, 24.85. (1C aromatique manquant)

Masse : HRMS (ESI⁺), calculé pour C₂₅H₂₈N₃O₃ [M+H]⁺ : 418.212518, trouvé 418.212673.

- Synthèse du 1-((1-oxo-1*H*-phenalén-2-yl)méthyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylate de méthyle (**PNCOOMe**)



299 mg (1,27 mmol) de PNN₃, 115 μ L (1,28 mmol) de propionate de méthyle, 7,6 mg (40 μ mol) de CuI, 14 μ L (80 μ mol) de DIPEA et 4,6 μ L (80 μ mol) d'acide acétique sont dissous dans 4 mL de CH₂Cl₂ et le tout est laissé 1 h 30 à température ambiante sous agitation. La solution, limpide au départ, devient jaune vif du fait de la formation d'un précipité. La CCM indique que le produit est quasiment pur. Les dernières impuretés sont éliminées par filtration du produit sur une petite colonne de silice (éluant CHCl₃ puis CHCl₃/MeOH 99:1) pour donner 401 mg (1,26 mmol, 99%) de poudre jaune.

MM = 319,32 g/mol

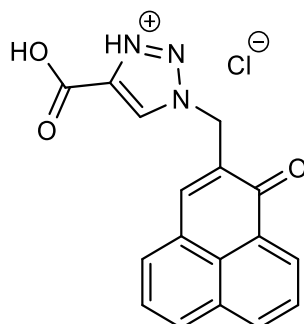
T_f = 207 °C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.68 (dd, J = 0.9, 7.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.63 (dd, J = 7.3, 8.1 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.93 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 183.87, 161.22, 142.02, 140.10, 135.79, 133.08, 133.03, 132.76, 132.14, 131.29, 128.91, 128.83, 127.52, 127.47, 127.03, 126.69, 52.18, 49.52.

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₁₈H₁₄N₃O₃ [M+H]⁺ : 320.102968, trouvé 320.103102.

- Synthèse du chlorure de 4-carboxy-1-((1-oxo-1*H*-phenalen-2-yl)méthyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-ium (**PNCOOH-B**)



700 mg (2,19 mmol) de PNCOOMe sont dissous dans 40 mL d'un mélange HCl 37%/Dioxane 1:1 et portés à 70 °C pendant 4 h sous agitation. Par la suite, le milieu est versé dans 500 mL d'eau, et le précipité jaune formé est filtré sur Büchner. Le solide est redissous dans 250 mL de CHCl₃/MeOH 9:1, séché sur MgSO₄ et le solvant est évaporé (une cristallisation à l'éther diéthylique peut s'avérer nécessaire) pour donner 677 mg (1,98 mmol, 90%) de poudre jaune.

MM = 341,75 g/mol.

T_f = 140 °C (dég.).

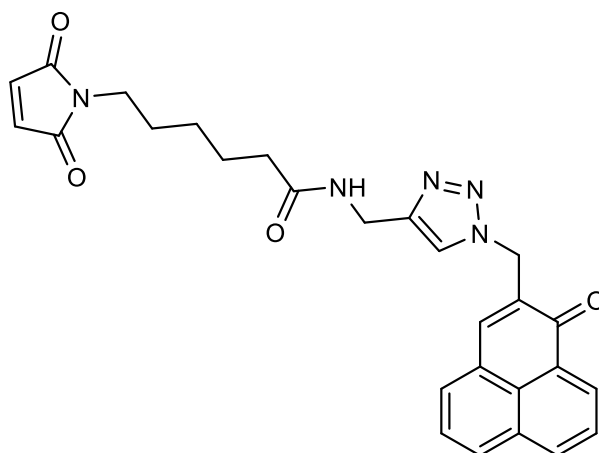
RMN ¹H (DMSO-d₆) : δ (ppm) = 13,06 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.91 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆) : δ (ppm) = 182.78, 161.65, 141.11, 139.59, 135.83, 133.18, 132.88, 132.71, 131.67, 130.30, 129.65, 128.11, 127.51, 127.30, 126.39, 126.29, 48.81.

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₁₇H₁₂N₃O₃ [M+H]⁺ : 306.087318, trouvé 306.087284.

VII.3.2. Synthèse des phénalénones portant un maléimide

- Synthèse du 6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)-N-((1-((1-oxo-1*H*-phénalén-2-yl)méthyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)hexanamide (**PNMai-A**)



211 mg (1 mmol) d'acide 6-maléimidohexanoïque, 172 mg (1,5 mmol) de NHS et 209 mg (1,5 mmol) de DCC sont placés sous argon et dissous dans 5 mL de DMF anhydre. Le tout est laissé 24 h à température ambiante sous agitation. Des cristaux de dicyclohexylurée se forment progressivement. Le solide est éliminé par filtration, puis le solvant est évaporé et le résidu est repris dans 5 mL de CH₂Cl₂. 363 mg (1 mmol) de PNNH₂-B et 520 μL (3 mmol) de DIPEA dissous dans 10 mL de CH₂Cl₂ anhydre sont ajoutés au goutte à goutte. La solution est agitée pendant 8 h sous argon à température ambiante. Après évaporation du solvant, le résidu est repris dans un minimum de mélange CHCl₃/MeOH, puis purifié sur colonne (CHCl₃/MeOH 9:1) pour donner 346 mg (0,49 mmol, 49%) de poudre jaune.

MM = 707,79 g/mol

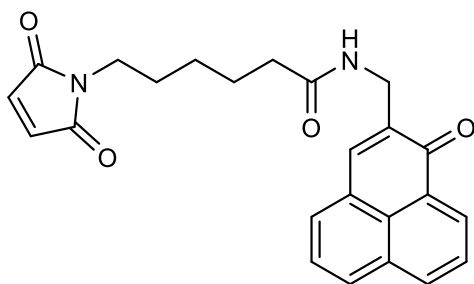
T_f = 130-131 °C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.67 (dd, *J* = 0.8, 7.3 Hz, 1H), 8.25 (d apparent, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 7.2, 8.1 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 6.19 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.51 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.68 (q⁵, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.60 (q⁵, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.31 (q⁵, *J* = 7.6 Hz, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 183.79, 172.61, 170.82 (2C), 144.72, 141.20, 135.56, 134.04 (2C), 133.41, 132.71, 132.66, 132.05, 131.11, 128.83, 127.41, 127.34, 126.91, 126.81, 123.19, 48.98, 37.59, 36.24, 35.03, 28.22, 26.28, 24.94.

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₂₇H₂₆N₅O₄ [M+H]⁺ : 484.197931, trouvé 484.197613.

- Synthèse du 6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)-*N*-((1-oxo-1*H*-phenalen-2-yl)methyl)hexanamide (**PNMaI-B**)



682 mg (3,23 mmol) d'acide 6-maléimidohexanoïque, 555 mg (4,84 mmol) de NHS et 799 mg (3,88 mmol) de DCC sont placés sous argon et dissous dans 20 mL de DMF anhydre. Le tout est laissé 8 h à température ambiante sous agitation. Des cristaux de dicyclohexylurée se forment progressivement. Le solide est éliminé par filtration, et 660 mg (2,65 mmol) de PNNH₂-C et 738 μ L (5,3 mmol) de Et₃N dissous dans 20 mL de DMF anhydre sont ajoutés au goutte à goutte. Le tout est laissé 18 h sous argon à température ambiante. La solution est par la suite évaporée, reprise dans du CH₂Cl₂, filtrée, puis purifiée sur colonne (CHCl₃/MeOH 98:2) pour donner 970 mg (2,41 mmol, 91%) de poudre jaune.

MM = 402,45 g/mol

T_f = 148 °C

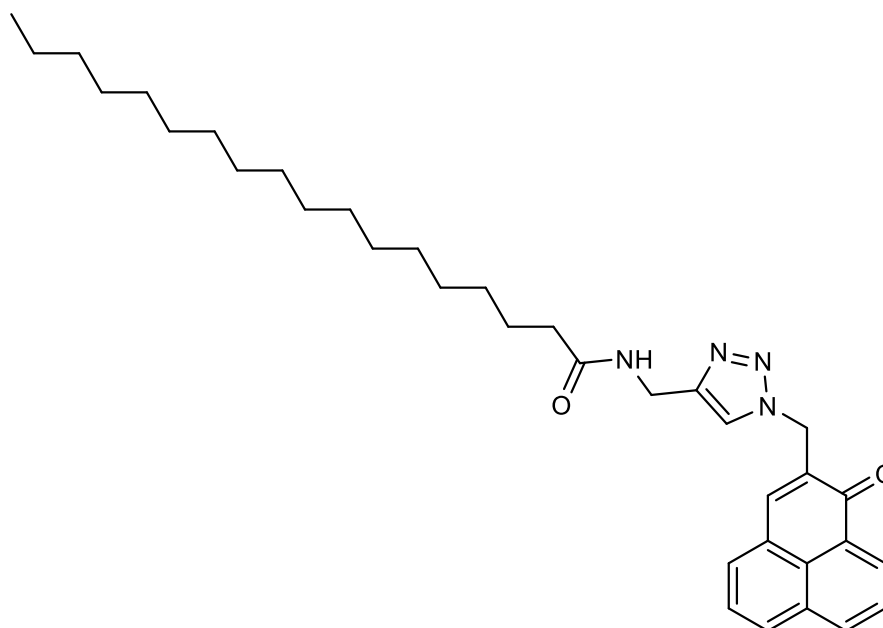
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.65 (dd, *J* = 1, 7.4 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 0.8, 8 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.81 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 7.3, 8.2 Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 6.43 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.47 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.66 (q⁵, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.60 (q⁵, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.30 (m, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 185.71, 172.67, 170.79 (2C), 140.10, 135.96, 135.27, 134.01 (2C), 132.10, 132.05, 131.87, 130.62, 129.19, 127.48, 127.23, 127.14, 126.90, 49.19, 37.63, 36.52, 28.26, 26.36, 25.04.

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₂₄H₂₃N₂O₄ [M+H]⁺ : 403.165234, trouvé 403.165045.

VII.3.3. Synthèse des phénalénones portant une chaîne grasse

- Synthèse du N-((1-((1-oxo-1*H*-phénalén-2-yl) methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)stéaramide (**PNC₁₈-A**)



363 mg (1 mmol) de PNNH₂-B et 520 μ L (3 mmol) de DIPEA sont dissous dans 10 mL de DMF anhydre. 272,7 mg (0,9 mmol) de chlorure de stéaroyle sont ajoutés et le tout est laissé 2 h sous agitation à température ambiante. Le solvant est alors évaporé, le solide est lavé à l'eau et la suspension est filtrée sur fritté. Le solide est repris dans du CHCl₃, séché sur MgSO₄ et évaporé. Le brut est purifié sur colonne de silice (CHCl₃/MeOH 95:5) pour donner une poudre jaune avec un rendement de 26% (133 mg, 0,23 mmol).

MM = 556,8 g/mol.

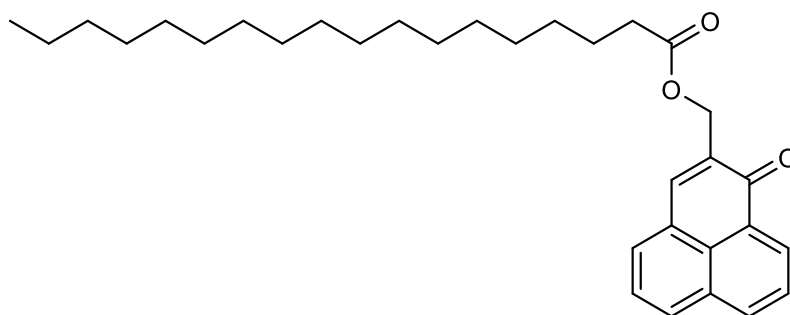
T_f = 148°C.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.68 (dd, J = 0.7, 7.5 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 8, 7.4 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.52 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.17 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.25 (m, 30H), 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 183.81, 173.11, 144.75, 141.22, 135.57, 133.40, 132.72, 132.67, 132.07, 131.13, 128.84, 127.41, 127.36, 126.90, 126.81, 123.17, 48.99, 36.63, 35.00, 31.93, 29.70 (3C), 29.68, 29.66 (2C), 29.65, 29.61, 29.47, 29.36, 29.33, 29.30, 25.62, 22.69, 14.11.

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₃₅H₄₉N₄O₂ [M+H]⁺ : 557.385003, trouvé 557.384404.

➤ Synthèse du stéarate de (1-oxo-1*H*-phenalen-2-yl)méthyle (**PNC₁₈-B**)



211 mg (1 mmol) de PNOH et 191 μ L (1,1 mmol) de DIPEA sont dissous dans 20 mL de DMF anhydre, sous argon. 333 mg (1,1 mmol) de chlorure de stéaroyle sont ajoutés et un précipité jaune se forme alors rapidement. La réaction est laissée 24 h à température ambiante puis la suspension est versée dans 100 mL d'eau. Le solide obtenu est filtré et lavé à l'éthanol froid. Les impuretés résiduelles sont éliminées par purification sur plaques chromatographiques (éluant : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 98:2) pour donner 133 mg (0,29 mmol, 29%) de poudre jaune vif.

MM = 476,70 g/mol

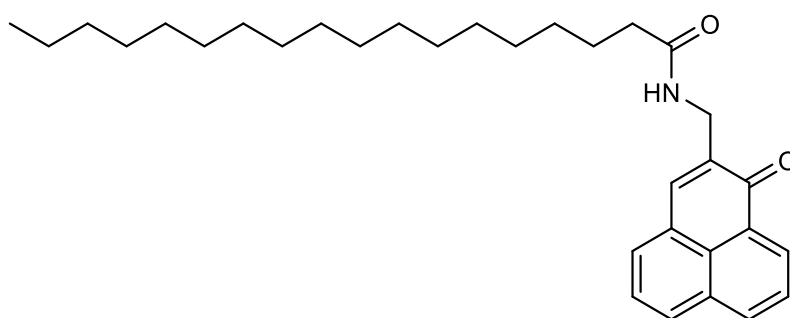
T_f = 92 °C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.67 (dd, J = 0.95, 6.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (m, 3H), 7.61 (dd, J = 7.3, 0.8 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 0.6 Hz, 2H), 2.42 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.69 (q⁵, J = 7.5 Hz, 2H), 1.25 (m, 28H), 0.87 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 184.04, 173.65, 139.33, 135.03, 134.57, 132.07, 131.93, 131.74, 130.68, 129.15, 127.33, 127.27, 127.24, 126.76, 61.30, 34.39, 31.93, 29.70 (4C), 29.66 (3C), 29.60, 29.49, 29.36, 29.29, 29.20, 25.03, 22.69, 14.12.

HRMS (ESI⁺), calculé pour $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 477.336322, trouvé 477.336134.

➤ Synthèse du N-((1-oxo-1*H*-phenalen-2-yl)méthyl)stéaramide (**PNC₁₈-C**)



1,2 g (4,88 mmol, 1 éq.) de PNNH₂-C sont mis en présence de 1,78 mL (12,42 mmol, 2,5 éq.) de DIPEA dans 200 mL de DMF anhydre sous agitation pendant 20 min sous atmosphère inerte. Par la suite, 1,63 g (5,37 mmol, 1,1 éq.) de chlorure de stéaroyle sont ajoutés avec précaution au milieu. Un précipité jaune se forme rapidement. La réaction est laissée 24 h dans les mêmes conditions, puis la suspension est versée dans 1,5 L d'eau froide. Le précipité jaune est récupéré par filtration sur Büchner puis lavé à l'éthanol froid. Enfin, il est dissous dans un mélange CH₂Cl₂/MeOH 9:1, séché sur MgSO₄, évaporé et cristallisé à l'éther de pétrole pour donner une poudre jaune avec un rendement de 56% (1,31 g, 2,75 mmol).

MM = 475,72 g/mol.

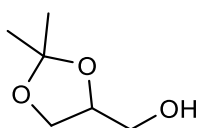
T_f = 118 °C.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.65 (dd, *J* = 1, 6.4 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 7.2, 0.9 Hz, 1H), 6.41 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.62 (q⁵, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.25 (m, 28H), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 185.73, 173.20, 140.08, 136.05, 135.26, 132.05 (2H), 131.84, 130.59, 129.20, 127.50, 127.23, 127.12, 126.89, 39.77, 36.89, 31.93, 29.70 (3H), 29.66 (2H), 29.65, 29.63, 29.57, 29.48, 29.36, 29.34, 29.29, 25.70, 22.70, 14.11.

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₃₂H₄₆NO₂ [M+H]⁺ : 476.352306, trouvé 476.351983.

➤ Synthèse du (2,2-Diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthanol (**Solketal**)



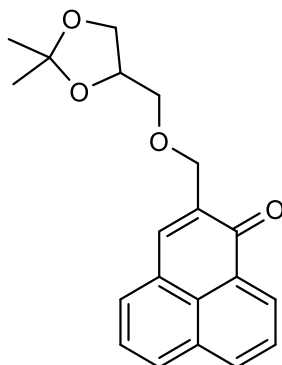
15,9 g (173 mmol) de glycérol sont dissous dans 60 mL (1,04 mol) d'acétone et 1,8 g de silice.H₂SO₄* sont ajoutés. La réaction est portée à reflux et laissée 24 h sous agitation. L'acétone est évaporée, et 60 mL d'acétone sont à nouveau ajoutés. La réaction est laissée 2 h supplémentaires à 60 °C, puis la suspension est filtrée et évaporée. Le brut est repris dans du chloroforme, décanté et évaporé pour donner 9,1 g (69 mmol, 40%) de liquide incolore.

* Préparée à partir de 3 mL d'acide sulfurique 96% et 10 g de silice pour colonne dans 50 mL d'éther diéthylique. Après évaporation du solvant et séchage à 90 °C pendant 12 h, la silice obtenue contient 5,4 mmol de H⁺ par gramme de silice.

MM = 132,16 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 4.26 (q⁵ déformé, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 6.6, 8.2 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 6.6, 8.2 Hz, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 2.42 (s, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

- Synthèse de la 2-(((2,2-diméthyl-1,3-dioxolane-4-yl)méthoxy)méthyl)-1*H*-phénalène-1-one (**PNSol**)



456 mg (2 mmol) de PNCl, 1,98 g (8 mmol) de solketal et 100 mg (0,27 mmol) de TBAI sont mis en présence de 20 mL de CH₂Cl₂ et 20 mL de NaOH 5 M. Le mélange biphasique est alors mis sous agitation pendant 5 h à température ambiante jusqu'à disparition de la PNCl (CCM : CH₂Cl₂). Après ajout de 20 mL de CH₂Cl₂ et 20 mL d'H₂O, la phase organique est récupérée, séchée et évaporée. Le brut est purifié sur colonne (CHCl₃) pour donner une huile orange très visqueuse. Cette huile est placée au frigo 2 h, puis vivement frictionnée pour activer la solidification. 501 mg (1,54 mmol, 77%) de poudre jaune sont obtenus.

MM = 324,38 g/mol

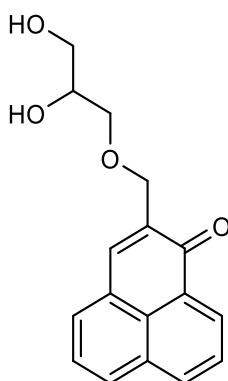
T_f = 78 °C

RMN ¹H (CDCl₃) : **δ (ppm)** = 8.65 (dd, *J* = 1.1, 7.4 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 0.7, 8.1 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.62 (dd, *J* = 7.2, 8.2 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 1.3, 15 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 1.3, 15 Hz, 1H), 4.44 (q⁵d, *J* = 0.6, 5.9 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 6.5, 8.2 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 6.5, 8.2 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 5.8, 10.0 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 5.1, 10.0 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : **δ (ppm)** = 184.45, 137.64, 136.49, 134.97, 132.05, 131.48, 131.42, 130.41, 129.20, 127.68, 127.10, 127.05, 126.80, 109.57, 74.84, 72.30, 68.25, 66.79, 26.84, 25.48.

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₂₀H₂₁O₄ [M+H]⁺ : 325.143436, trouvé 325.143247.

- Synthèse de la 2-((2,3-dihydroxypropoxy)méthyl)-1*H*-phénalén-1-one (**PNGly**)



800 mg (2,47 mmol) de PNSol sont dissous dans un mélange de 10 mL de MeOH et 4 mL de HCl 37% et le tout est laissé 20 min sous agitation à température ambiante. La solution est versée dans 300 mL d'eau et le produit est extrait au CH₂Cl₂. La phase organique est évaporée et le brut purifié sur colonne chromatographique (CHCl₃/MeOH 95:5 puis 98:2) pour obtenir 671 mg (2,36 mmol, 96%) de poudre jaune terne.

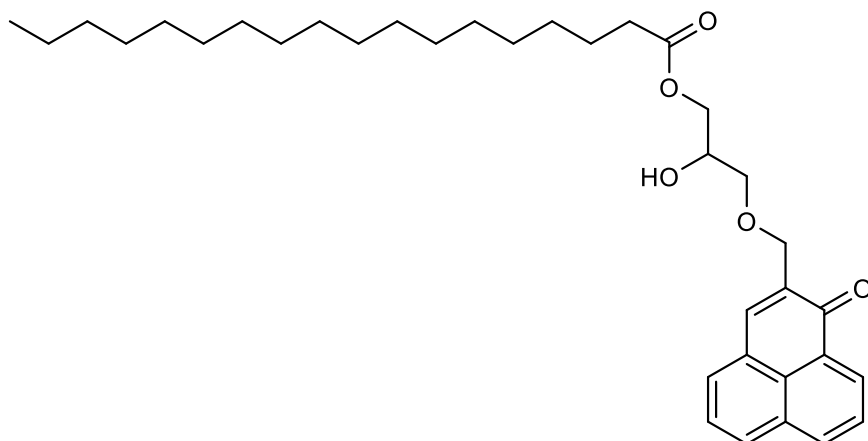
MM = 284,31 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.67 (dd, *J* = 1.0, 7.4 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 0.6, 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.63 (dd, *J* = 7.2, 8.1 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 1.0, 13.2 Hz, 1H), 4.63 (dd, *J* = 1.0, 13.2 Hz, 1H), 4.04 (q⁵, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.78 (m, 4H), 3.26 (s, 1H), 2.33 (s, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 184.74, 138.97, 136.02, 135.17, 132.02, 131.89, 131.78, 130.78, 129.18, 127.39, 127.21, 127.16, 126.81, 72.71, 70.69, 68.94, 64.02.

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₁₇H₁₇O₄ [M+H]⁺ : 285.112390, trouvé 285.112135.

➤ Synthèse du stéarate de 2-hydroxy-3-((1-oxo-1*H*-phenalen-2-yl)methoxy)propyle
(PNC₁₈-D)



668 mg (2,3 mmol) de PNGly sont dissous dans 57 mL de DMF avec 1,5 mL d'Et₃N sous atmosphère inerte. 1,38 g (4,6 mmol) de chlorure de stéaroyle sont ajoutés lentement. Un précipité jaune se forme. La réaction est laissée sous agitation à température pendant 1 h 40, puis la solution est versée dans 1 L d'eau froide. Le précipité est filtré, et le solide est purifié sur colonne (éluant : CHCl₃/MeOH 98:2) pour donner 515 mg (0,94 mmol, 40,7%) de poudre jaune-orange identifiée comme étant la PNC₁₈-D et 36 mg (0,044 mmol, 1,9%) de poudre jaune vif identifiée comme étant la PNC₁₈-F.

Masse molaire : 550,78 g/mol

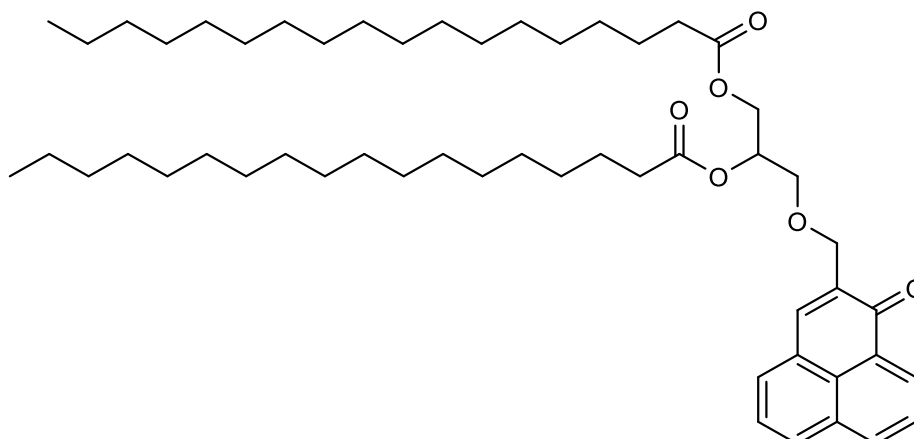
Point de fusion : 43-47 °C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.67 (dd, *J* = 1.0, 7.4 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 0.6, 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (m, 3H), 7.63 (dd, *J* = 7.1, 8.1 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J* = 1.0, 13.6 Hz, 1H), 4.64 (dd, *J* = 1.0, 13.6 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 4.7, 11.4 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 5.9, 11.4 Hz, 1H), 4.17 (q⁵, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 4.0, 10.0 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 6.3, 10.0 Hz, 1H), 3.06 (s élargi, 1H), 2.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.25 (m, 26H), 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 184.58, 173.99, 138.47, 136.13, 135.11, 132.05, 131.78, 131.69, 130.69, 129.19, 127.47, 127.19, 127.14, 126.81, 72.04, 68.98, 68.70, 65.32, 34.21, 31.93, 29.70 (4C), 29.66 (2C), 29.61, 29.55, 29.47, 29.36, 29.26, 29.15, 24.95, 22.69, 14.12.

HRMS (ESI+), calculé pour C₃₅H₅₁O₅ [M+H]⁺ : 551.373101, trouvé 551.372487.

- Synthèse du distéarate de 3-((1-oxo-1*H*-phenalen-2-yl)methoxy)propane-1,2-diyle (**PNC₁₈-F**)



97 mg (0,37 mmol) de triphénylphosphine sont dissous dans 1,5 mL de THF anhydre et placés à -10 °C sous atmosphère inerte. 84 µL (0,43 mmol) de DIAD sont ajoutés lentement. Un précipité blanc se forme. 105 mg (0,35 mmol) de d'acide stéarique et 187 mg (0,34 mmol) de PNC₁₈-D dissous dans 2 mL de THF anhydre sont alors ajoutés goutte à goutte. Le bain glacé est retiré et la réaction est laissée 2 h sous agitation à température ambiante. Le solvant est par la suite évaporé et le résidu est purifié sur plaques préparatives (CHCl₃). Le produit, qui se présente sous forme d'une huile jaune-orangée, est cristallisé en le dissolvant dans l'éther diéthylique et en l'évaporant à 15 °C pour donner une poudre jaune vif avec un rendement de 50% (139 mg, 0,17 mmol).

MM = 817,25 g/mol

T_f = 63 °C

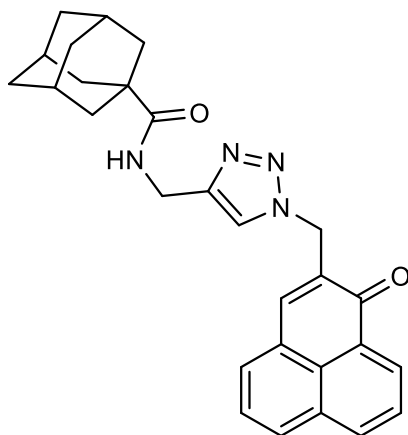
RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.65 (dd, *J* = 0.9, 7.3 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.81 (m, 3H), 7.63 (dd, *J* = 7.4, 8.1 Hz, 1H), 5.37 (q⁵, *J* = 5 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 1.1, 14.9 Hz, 1H), 4.63 (dd, *J* = 1.1, 14.9 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 3.9, 11.9 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 6.2, 11.9 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.66 (q₅, *J* = 7.3 Hz, 4H), 1.58 (m, 4H), 1.25 (m, 52H), 0.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 184.32, 173.48, 173.15, 137.46, 136.39, 135.00, 132.06, 131.52 (2C), 130.43, 129.16, 127.64, 127.11, 127.04, 126.81, 70.15, 69.60, 68.22, 62.66, 34.41 (2C), 34.17 (2C), 31.94 (2C), 29.71 (4C), 29.67 (2C), 29.64 (2C), 29.50 (2C), 29.37 (2C), 29.32 (2C), 29.29 (2C), 29.15 (2C), 29.13 (2C), 25.02 (2C), 24.93 (2C), 22.70 (2C), 14.12 (2C).

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₅₃H₈₅O₆ [M+H]⁺ : 817.634067, trouvé 817.634138.

VII.3.4. Synthèse des sels de triazolium et de leurs précurseurs

- Synthèse du (3*r*,5*r*,7*r*)-N-((1-((1-oxo-1*H*-phenalen-2-yl)méthyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)adamantane-1-carboxamide (**PNAda-A**)



121 mg (0,33 mmol) de PNNH₂-B sont dissous dans un minimum de mélange CH₂Cl₂/DIPEA (2:1) sous atmosphère inerte et 67 mg (0,33 mmol) de chlorure d'adamantanecarboxyle sont ajoutés lentement. La réaction est laissée 5 min à température ambiante, puis le solvant est évaporé. Le produit est purifié sur colonne chromatographique (CHCl₃/MeOH 99:1) pour donner 87 mg (0,19 mmol, 58%) de poudre jaune vif.

MM = 452,56 g/mol

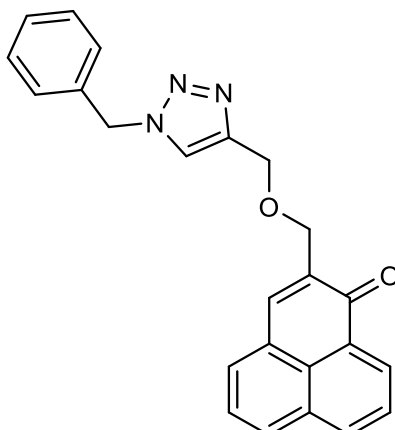
T_f = 51 °C (dég.)

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.67 (dd, *J* = 1.0, 7.4 Hz, 1H), 8.24 (d apparent, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 7.2, 8.1 Hz, 1H), 6.28 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.5 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.01 (m, 3H), 1.84 (m, 6H), 1.70 (m, 6H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 183.79, 177.98, 144.99, 141.08, 135.55, 133.47, 132.70, 132.63, 132.05, 131.10, 128.83, 127.40, 127.34, 126.89, 126.82, 123.19, 48.96, 40.60, 39.15 (3C), 36.50 (3C), 34.99, 28.10 (3C).

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₂₈H₂₉N₄O₂ [M+H]⁺ : 453.228503, trouvé 453.228830

- Synthèse de la 2-(((1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)methyl)-1*H*-phenalen-1-one (**PNBn-A**)



91 mg (0,37 mmol) de PNP et 100 μ L (0,74 mmol) d'azoture de benzyle sont dissous dans 10 mL de CH_2Cl_2 . 1,3 mg (7 μ mol) de CuI, 3 μ L (15 μ mol) de DIPEA et 1 μ L (7 μ mol) d'acide acétique glacial sont ajoutés et la réaction est laissée à température ambiante sous agitation pendant 55 h. Le solvant est alors évaporé, et le brut est purifié sur colonne (CH_2Cl_2 puis CHCl_3) pour donner 104 mg (0,27 mmol, 74%) de poudre jaune.

MM = 381,44 g/mol

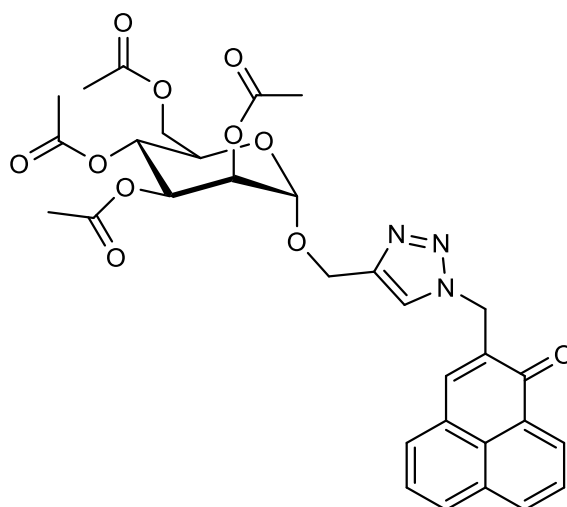
T_f = 122 °C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.64 (dd, J = 1.0, 7.4 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 0.6, 8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.79 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.38-7.27 (m, 5H), 5.54 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.66 (s, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 184.42, 145.44, 138.08, 136.25, 134.95, 134.56, 132.03, 131.53, 131.51, 131.49, 130.42, 129.20, 129.13, 128.91, 128.77, 128.17, 127.89, 127.61, 127.08, 126.80, 122.55, 67.35, 64.62, 54.21.

HRMS (ESI⁺), calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$ [M+H]⁺ : 382.155003, trouvé 382.154573.

- Synthèse du triacétate de (2R,3R,4S,5S,6S)-2-(acetoxyméthyl)-6-(((1-((1-oxo-1H-phenalén-2-yl)méthyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthoxy) tétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyle (PNMan- α)



120 mg (0,51 mmol) de PNN₃, 200 mg (0,52 mmol) de tétraacétylmannose propargylé, 1,9 mg (0,01 mmol) de CuI, 2,6 mg (3,5 μ L, 0,02 mmol) de DIPEA et 0,6 mg (1,2 μ L) d'acide acétique glacial sont placés dans un pilulier, dissous dans 5 mL de CH₂Cl₂ et laissés sous agitation à température ambiante pendant 72 h. Le brut est alors évaporé, le solide est repris dans un minimum d'acétone et purifié sur plaques de silice (éluant : CHCl₃/MeOH 98 :2). Les deux anomères peuvent être séparés avec une longue migration. Après séchage à l'éther de pétrole, 95 mg (0,15 mmol, 30%) de l'anomère α et 21 mg (0,03 mmol, 7%) de l'anomère β sont obtenus.

MM = 621,6 g/mol

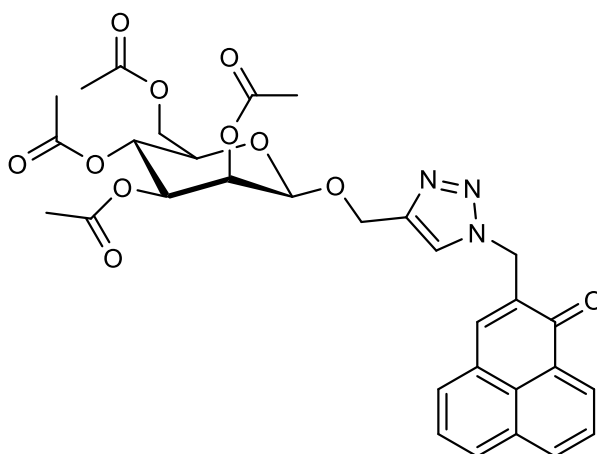
T_f = 112 °C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.60 (dd, J = 0.9, 7.4 Hz, 1H), 8.43 (d apparent, J = 8.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 7.3, 8.0 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.27 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 5.24 (dd, J = 3.4, 10.0 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 1.6, 2.9 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 5.8, 12.7 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 2.4, 12.5 Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.91 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 184.08, 170.82, 170.42, 140.31, 170.25, 144.20, 141.67, 136.46, 134.99, 133.68, 133.44, 133.28, 131.24, 129.82, 128.38, 128.16, 128.09, 127.99, 125.71, 97.58, 70.21, 70.09, 69.72, 66.85, 63.19, 61.37, 49.60, 20.75 (2C), 20.71, 20.64.

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₃₁H₃₂N₃O₁₁ [M+H]⁺ : 622.203135, trouvé 622.202445.

- Synthèse du triacétate de (2R,3R,4S,5S,6R)-2-(acetoxyméthyl)-6-((1-((1-oxo-1H-phenalén-2-yl)méthyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthoxy) tétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyle (**PNMan-β**)



La PNMan-β, co-produit de la synthèse de la PNMan-α, a été isolée avec un rendement de 7% (21 mg, 0,03 mmol).

MM = 621,6 g/mol

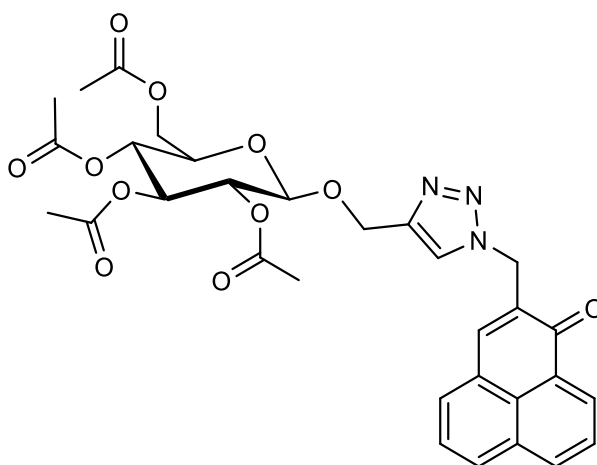
T_f = 108 °C

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.60 (dd, *J* = 1.0, 7.4 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 0.9, 8.1 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.92 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 7.2, 8.1 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.39 (dd, *J* = 0.9, 3.3 Hz, 1H), 5.20 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 3.3, 10 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 5.6, 12.1 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 2.6, 12.1 Hz, 1H), 3.90 (ddd, *J* = 2.7, 5.7, 9.5 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 1.90 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 184.11, 170.84, 170.62, 170.31, 170.20, 144.40, 141.61, 136.47, 135.05, 133.68, 133.44, 133.27, 131.24, 129.82, 128.39, 128.18, 128.08, 127.98, 127.75, 97.87, 73.09, 72.03, 69.93, 67.16, 63.33, 62.86, 49.61, 20.76, 20.75 (2C), 20.57.

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₃₁H₃₂N₃O₁₁ [M+H]⁺ : 622.203135, trouvé 622.202832.

- Synthèse du triacétate de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(acetoxyméthyl)-6-((1-((1-oxo-1*H*-phenalen-2-yl)méthyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)méthoxy)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triyle (PNGlcA)



235 mg (1 mmol) de PNN₃, 380 mg (0,99 mmol) de tétraacétylglucose propargylé, 3,8 mg (0,02 mmol) de CuI sont dissous dans 10 mL de CH₂Cl₂ et 5,2 mg (7 μL, 0,04 mmol) de DIPEA et 2,4 mg (2,4 μL, 0,04 mmol) d'acide acétique glacial sont ajoutés. La réaction est laissée sous agitation à température ambiante pendant 72 h. Le brut est alors évaporé, le solide est repris dans un minimum d'acétone et purifié sur plaques de silice (éluant : CHCl₃/MeOH 9:1, R_f = 0,65). Après séchage à l'éther de pétrole, une poudre jaune est obtenue avec un rendement de 72% (444 mg, 0,71 mmol).

MM = 621,6 g/mol

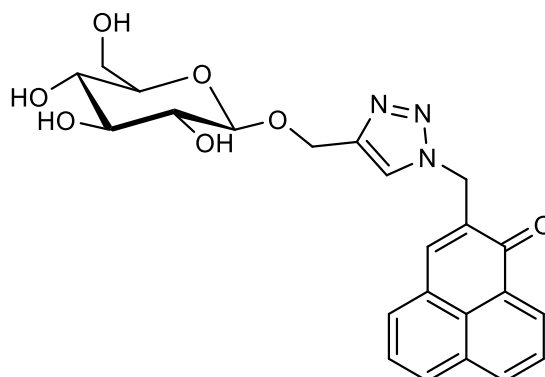
Tf = 90 °C (dég.)

RMN ¹H (Acétone-d₆) : δ (ppm) = 8.60 (dd, *J* = 1.0, 7.4 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.91 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.3 et 8.2 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.26 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 9.4, 9.9 Hz, 1H), 4.92 (dd, *J* = 8.1, 9.4 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 5.0, 12.4 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 2.4, 12.3 Hz, 1H), 3.97 (ddd, *J* = 2.5, 5.0, 10.0 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.84 (s, 3H).

RMN ¹³C (Acétone-d₆) : δ (ppm) = 184.10, 170.81, 170.36, 170.08, 169.72, 144.68, 141.50, 136.50, 135.12, 133.75, 133.45, 133.27, 131.25, 129.80, 128.40, 128.22, 128.06, 127.95, 125.52, 100.14, 73.61, 72.57, 72.18, 69.54, 63.17, 62.83, 49.63, 20.72, 20.68, 20.62, 20.62.

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₃₁H₃₂N₃O₁₁ [M+H]⁺ : 622.203135, trouvé 622.203997.

- Synthèse de la 2-((4-(((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)-1H-phenalen-1-one (**PNGlc-B**)



300 mg (0,48 mmol) de PNGlc-A sont mis en solution dans 15 mL d'un mélange THF/MeOH 1:1 avec 1 mL de triéthylamine et quelques gouttes d'eau, et le tout est agité 12 h à température ambiante. Le solvant est alors évaporé et le brut purifié sur colonne chromatographique (éluant $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 8:2) pour donner 200 mg (0,44 mmol, 92%) de PNGlc-B après lyophilisation.

MM = 453,45 g/mol

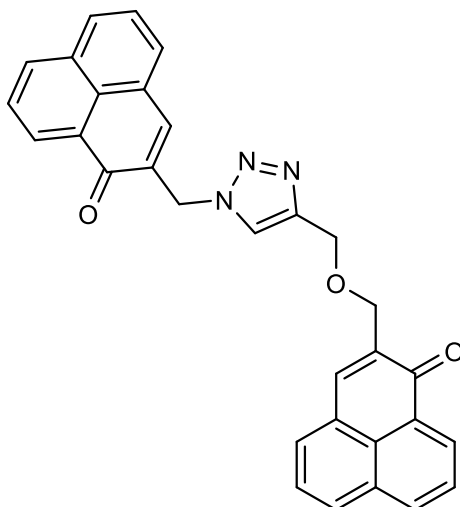
Tf = 132 °C

RMN ^1H (CD_3OD) : δ (ppm) = 8.57 (dd, J = 1.1, 7.4 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 0.7, 8.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.81 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.2, 8.2 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.99 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 1.9, 12.2 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 5.4, 11.9 Hz, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.21 (dd, J = 7.8, 9.0 Hz, 1H). Les quatre hydrogènes des fonctions alcools ne sont pas détectés.

RMN ^{13}C (CD_3OD) : δ (ppm) = 185.33, 145.94, 143.06, 137.24, 134.75, 134.53, 134.25, 133.69, 131.98, 130.01, 128.63, 128.43 (2C), 128.18, 126.48, 103.79, 78.19, 78.13, 75.17, 71.77, 63.19, 62.94, 50.42.

HRMS (ESI $^+$), calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 454.160877, trouvé 454.160507.

- Synthèse de la 2-((4-(((1-oxo-1*H*-phenalen-2-yl)methoxy)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)-1*H*-phenalen-1-one (**bisPN-A**)



235 mg (1 mmol) de PNN₃ et 248 mg (1 mmol) de PNP, 250 mg (0,2 mmol) of CuSO₄.5H₂O et 198 mg (0.4 mmol) d'ascorbate de sodium sont dissous dans 10 mL de *t*BuOH/H₂O 1:1. Un précipité apparait rapidement. Le milieu est agité pendant 72 h à température ambiante. La suspension est alors versée dans 300 mL d'eau. Le solide obtenu est filtré et dissous dans du CH₂Cl₂. La phase organique est lavée à l'eau, séchée puis évaporée. Le brut est purifié sur colonne chromatographique (CHCl₃/MeOH 98:2) pour donner 236 mg (0,49 mmol, 49%) de poudre jaune vif.

MM = 483,53 g/mol

T_f = 125 °C (dég.)

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.67 (dd, *J* = 0.9, 7.4 Hz, 1H), 8.62 (dd, *J* = 0.9, 7.5 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (m, 5H), 7.61 (dd, *J* = 7.2, 8.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.2, 8.1 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.69 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H).

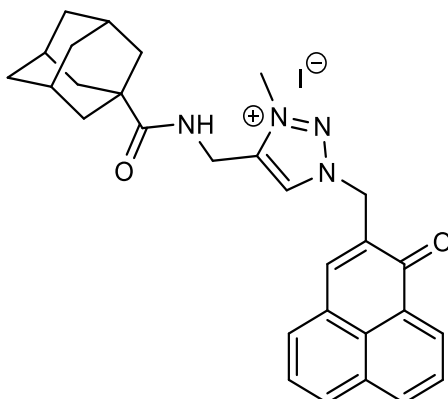
RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 184.40, 183.89, 145.18, 141.21, 137.93, 136.34, 135.53, 134.90, 133.53, 132.71, 132.65, 132.04, 132.01, 131.51, 131.43, 131.06, 130.38, 129.20, 128.85, 127.65, 127.35, 127.34, 127.07, 127.04, 126.91, 126.84, 126.78, 124.00, 67.30, 64.61, 48.89.

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₃₁H₂₂N₃O₃ [M+H]⁺ : 484.165568, trouvé 484.165628.

Protocole général de l'alkylation des triazoles avec l'iodure de méthyle

1 équivalent de PN triazole et 20 équivalents d'iodure de méthyle sont dissous dans le minimum d'acétonitrile et la réaction est portée à reflux (80 °C) pendant 16 à 24 h. Le solvant est alors évaporé et le brut est purifié sur colonne chromatographique (CHCl₃/MeOH 98:2 à 95:5). Le produit, généralement huileux, est cristallisé dans l'éther diéthylique.

- Synthèse de l'iodure de 4-(((1*r*,3*r*)-adamantane-1-carboxamido)méthyl)-3-méthyl-1-((1-oxo-1*H*-phenalen-2-yl)méthyl)-1*H*-1,2,3-triazol-3-ium (**PNAda-B**)



Après une nuit de chauffage, 41 mg (90 μmol) de PNAda-A ont permis d'aboutir à 38 mg (63 μmol, 70%) de poudre jaune.

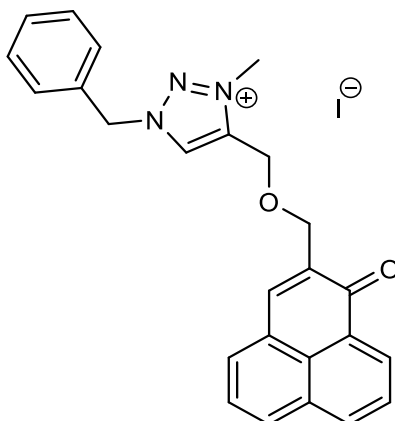
MM = 594,50 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.97 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.11 (m, 3H), 7.80 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.75 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.43 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.87 (s, 6H), 1.68 (s, 6H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 183.24, 179.80, 144.13, 142.90, 136.06, 134.32, 133.73, 132.02, 131.40, 131.09, 129.37, 128.47, 127.52, 127.51, 127.16, 126.17, 53.23, 40.79, 39.23, 39.06 (3C), 36.37 (3C), 32.28, 28.03 (3C).

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₂₉H₃₁N₄O₂ [M]⁺: 467.244153, trouvé 467.243968.

- Synthèse de l'iodure de 1-benzyl-3-méthyl-4-(((1-oxo-1*H*-phenalen-2-yl)méthoxy)méthyl)-1*H*-1,2,3-triazol-3-ium (**PNBn-B**).



Après 17 h, 270 mg (0,71 mmol) de PNBn-A ont donné 339 mg (0,65 mmol, 92%) de poudre jaune.

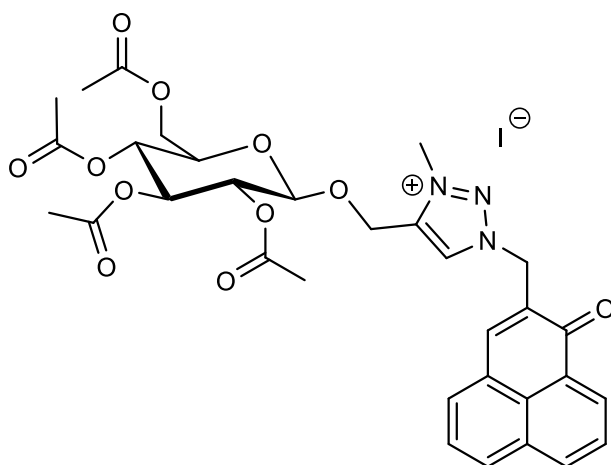
MM = 523,37 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 9.55 (s, 1H), 8.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 5.92 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.39 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 184.41, 141.69, 140.60, 135.28, 134.00, 132.91, 132.33, 132.01, 131.05, 130.72, 130.56, 130.06, 129.61 (2C), 129.53 (2C), 129.06, 127.39, 127.14, 127.04, 126.99, 69.11, 60.69, 57.60, 39.41.

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₂₅H₂₂N₃O₂ [M]⁺: 396.170653, trouvé 396.170530.

- Synthèse de l'iodure de 3-méthyl-1-((1-oxo-1*H*-phenalén-2-yl)méthyl)-4-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-triacétoxy-6-(acétoxyméthyl) tétrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)méthyl)-1*H*-1,2,3-triazol-3-ium (**PNGlc-C**)



Après 16 h, 350 mg (0,56 mmol) de PNGlc-A ont donné 362 mg (0,47 mmol, 85%) de poudre jaune-orangé.

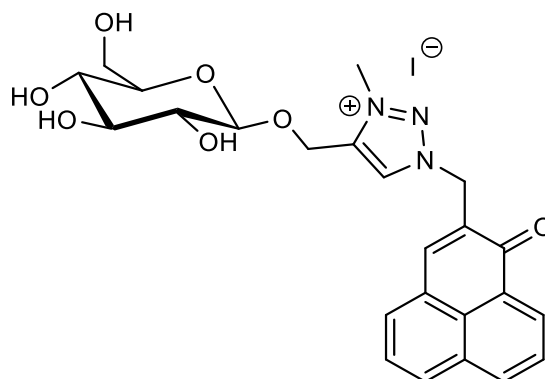
MM = 763,54 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 9.20 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.81 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 5.22 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.07 (m, 2H), 4.98 (m, 1H), 4.34 (m, 4H), 4.07 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 1.98 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 183.45, 170.48, 169.89, 169.63, 169.52, 144.64, 140.52, 136.08, 134.62, 133.68, 132.05, 131.26, 131.24, 129.28, 128.54, 127.58, 127.45, 127.29, 126.25, 100.66, 72.70, 72.13, 71.04, 67.78, 61.07, 60.11, 53.31, 39.39, 20.86, 20.80, 20.60, 20.54.

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₃₂H₃₄N₃O₁₁ [M]⁺ : 636.218785, trouvé 636.218796.

- Synthèse de l'iodure de 3-méthyl-1-((1-oxo-1*H*-phenalen-2-yl)méthyl)-4-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxyméthyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)méthyl)-1*H*-1,2,3-triazol-3-ium (**PNGlc-E**)



Après 48 h, 90 mg (0,20 mmol) de PNGlc-B ont donné 95 mg (0,16 mmol, 80%) de poudre jaune très hygroscopique sans purification par colonne. Le produit est conservé sous forme de solution aqueuse à 4 °C.

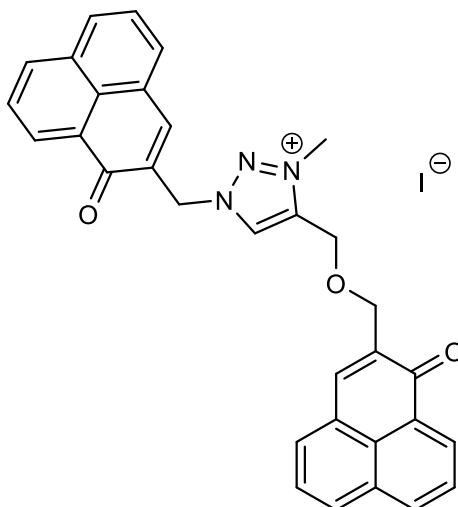
MM = 595,39 g/mol

RMN ¹H (D₂O) : δ (ppm) = 8.76 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.21 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.36 (s, 3H), 3.76 (dd, *J* = 1.7, 12.3 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 5.2, 12.3 Hz, 1H), 3.52 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.36 (dd, *J* = 8.0, 9.3 Hz, 1H).

RMN ¹³C (D₂O) : δ (ppm) = 184.51, 145.76, 140.01, 137.21, 135.23, 134.59, 131.41, 131.32, 130.14, 128.71, 127.41, 127.26, 127.15, 126.01, 125.26, 102.23, 76.03, 75.56, 72.82, 69.33, 60.43, 58.80, 52.78, 38.20.

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₂₄H₂₆N₃O₇ [M]⁺ : 468.176527, trouvé 468.176445.

- Synthèse de l'iodure de 3-méthyl-4-(((1-oxo-1*H*-phénalén-2-yl)méthoxy)méthyl)-1-((1-oxo-1*H*-phénalén-2-yl)méthyl)-1*H*-1,2,3-triazol-3-ium (**bisPN-B**)



Après 22 h, 70 mg (0,14 mmol) de bisPN-A ont donné 82 mg (0,13 mmol, 91%) de poudre jaune.

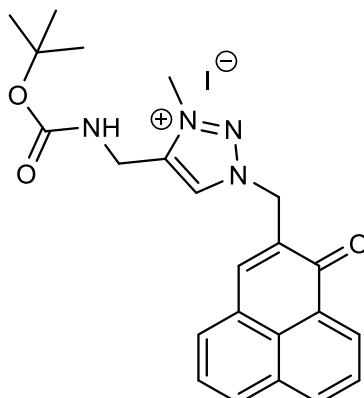
MM = 625,47 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 9.36 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.16 (m, 3H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.41 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 184.36, 183.54, 145.14, 141.43, 140.56, 135.92, 135.20, 134.70, 134.07, 133.51, 132.76, 132.26, 131.97, 131.96, 131.11, 130.91, 130.56, 129.16, 129.00, 128.54, 127.54, 127.32, 127.30, 127.26, 127.11, 126.99, 126.97, 126.29, 69.04, 60.76, 53.08, 39.41.

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₃₂H₂₄N₃O₃ [M]⁺: 498.181218, trouvé 498.180972.

- Synthèse de l'iodure de 4-(((tert-butoxycarbonyl)amino)méthyl)-3-méthyl-1-((1-oxo-1*H*-phenalén-2-yl)méthyl)-1*H*-1,2,3-triazol-3-ium (**PNBOC-B**)



Après 18 h de réaction, 539 mg (1,38 mmol) de PNBOC-A ont permis d'obtenir 501 mg (0,94 mmol, 68%) de produit jaune-orangé.

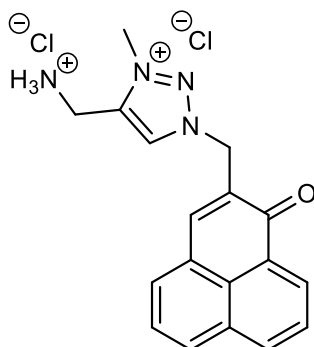
MM = 532,38 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.94 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 7.4, 8.1 Hz, 1H), 6.40 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.73 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.41 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 183.35, 156.06, 144.37, 143.07, 136.05, 134.54, 133.67, 132.02, 131.32, 130.87, 129.27, 128.50, 127.55, 127.44, 127.23, 126.21, 80.78, 53.15, 39.29, 34.16, 28.28 (3C).

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₂₃H₂₅N₄O₃ [M]⁺ : 405.192117, trouvé 405.192461.

- Synthèse du chlorure de 4-(ammoniométhyl)-3-méthyl-1-((1-oxo-1*H*-phénalen-2-yl)méthyl)-1*H*-1,2,3-triazol-3-ium (**PNNH₂-D**)



100 mg (0,188 mmol) de PNBC-B sont dissous dans 10 mL de dioxane et 1 mL d'HCl 37% sont ajoutés. La solution est agitée pendant 1 h 30 à température ambiante. Le solvant et l'acide sont alors évaporés, et le brut est repris dans du méthanol et évaporé à plusieurs reprises jusqu'à obtenir une poudre. Finalement, le produit est repris dans un minimum de méthanol et cristallisé dans de l'éther diéthylique. Les solvants sont évaporés et 70 mg (0,185 mmol, 99%) de poudre jaune-orangé sont récupérés.

MM = 377,27 g/mol

RMN ¹H (DMSO-d₆) : δ (ppm) = 9.13 (s, 1H), 9.06 (s élargi, 2H), 8.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.97 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4,41 (s, 3H).

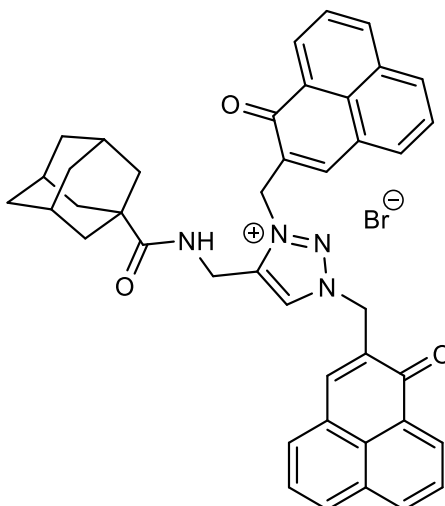
RMN ¹³C (DMSO-d₆) : δ (ppm) = 182.46, 143.13, 137.47, 136.25, 133.96, 133.45, 131.72 (2C), 130.56 (2C), 127.93, 127.69, 127.44, 126.52, 125.95, 52.41, 38.72, 30.60.

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₁₈H₁₇N₄O [M-H]⁺ : 305.139688, trouvé 305.139596.

Protocole général de l'alkylation des triazoles avec la PNBr

1 équivalent de PN triazole et 2 équivalents de PNBr sont dissous dans le minimum d'acétonitrile et la réaction est portée à reflux (80 °C) pendant 48 à 72 h. Le solvant est alors évaporé et le brut est purifié sur colonne chromatographique (CHCl₃/MeOH 98:2 to 95:5) et le produit est cristallisé dans l'éther diéthylique.

- Synthèse du bromure de 4-(((3r,5r,7r)-adamantane-1-carboxamido)méthyl)-1,3-bis((1-oxo-1*H*-phenalen-2-yl)méthyl)-1*H*-1,2,3-triazol-3-ium (PNAda-C)



Après 72 h, 172 mg (0,38 mmol) of PNAda-A ont donné 113 mg (0,16 mmol, 41%) de poudre jaune vif.

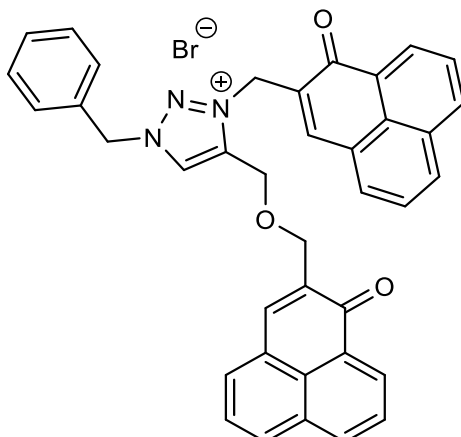
MM = 725,69 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.93 (s, 1H), 8.54 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 8.54 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 8.45 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 7.1, 8.0 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 7.1, 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.4, 8.3 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.4, 8.3 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.72 (s, 2H), 4.96 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.84 (s, 6H), 1.64 (m, 6H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 183.33, 183.08, 179.70, 143.72, 143.58, 143.53, 135.89, 135.77, 134.20, 134.02, 133.49, 133.28, 131.99, 131.95, 131.24, 131.09, 131.04, 130.13, 129.66, 128.61, 128.43, 127.44, 127.41, 127.38, 127.37, 127.12, 127.10, 126.43, 126.24, 53.06, 51.90, 40.75, 38.90 (3C), 36.38 (3C), 32.37, 28.03 (3C).

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₄₂H₃₇N₄O₃ [M]⁺: 645.286017, trouvé 645.286100.

- Synthèse du bromure de 1-benzyl-4-(((1-oxo-1*H*-phenalen-2-yl)methoxy)methyl)-3-((1-oxo-1*H*-phenalen-2-yl)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-3-ium (**PNBn-C**)



Après 64 h, 49 mg (0.13 mmol) de PNBn-A ont donné 72 mg (0.11 mmol, 86%) de poudre jaune.

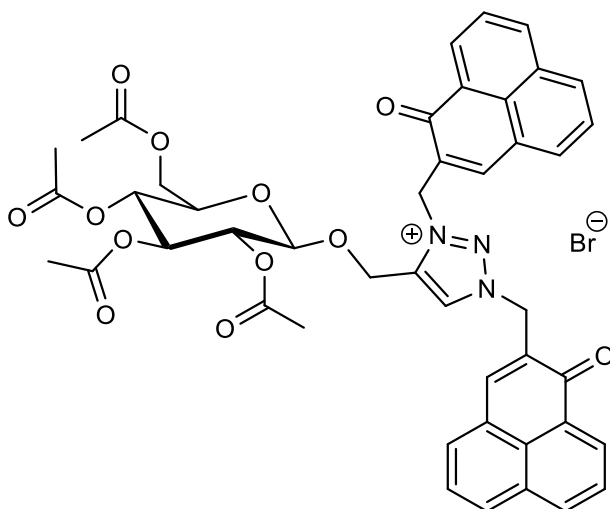
MM = 654,56 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 9.79 (s, 1H), 8.51 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.00 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.73 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (m, 3H), 6.04 (s, 2H), 5.89 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.63 (s, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 184.21, 183.08, 143.18, 141.03, 140.74, 135.71, 135.06, 134.14, 133.94, 133.28, 132.57, 132.03, 131.91, 131.89, 131.40, 131.14, 130.97, 130.47, 129.92, 129.81, 129.61 (2C), 129.47 (2C), 128.98, 128.44, 127.31, 127.30, 127.22, 127.05, 127.02, 127.01, 126.92, 126.25, 68.90, 60.61, 57.70, 51.83.

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₃₈H₂₈N₃O₃ [M]⁺: 574.212518, trouvé 574.212562.

- Synthèse du bromure de 1,3-bis((1-oxo-1*H*-phenalen-2-yl)methyl)-4-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-triacetoxy-6-(acetoxyméthyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)méthyl)-1*H*-1,2,3-triazol-3-ium (**PNGIc-D**)



Après 48 h, 350 mg (0,56 mmol) de PNGIc-A ont donné 335 mg (0,37 mmol, 67%) de poudre jaune.

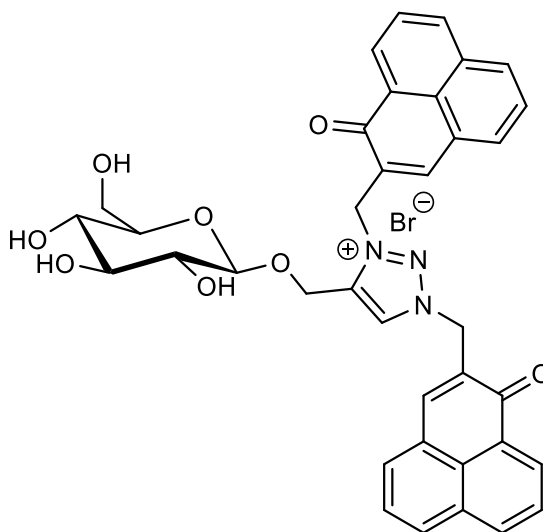
MM = 894,73 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 9.22 (s, 1H), 8.58 (dd, *J* = 1.0, 7.3 Hz, 1H), 8.57 (dd, *J* = 1.0, 7.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (m, 2H), 8.10 (m, 2H), 7.82 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 7.3, 8.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 7.3, 8.0 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.83 (s, 2H), 5.50 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.23 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.05 (m, 3H), 4.21 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 183.42, 183.33, 170.45, 169.92, 169.64, 169.51, 144.55, 144.13, 141.19, 135.98, 135.90, 134.57, 134.24, 133.50, 133.44, 132.08, 132.02, 131.22, 131.13, 130.92, 129.64, 129.63, 128.60, 128.57, 127.54 (2C), 127.46, 127.33, 127.26, 127.22, 126.42 (2C), 100.76, 72.77, 72.11, 71.08, 67.90, 61.14, 60.40, 53.20, 20.74, 20.69, 20.59, 20.56.

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₄₅H₄₀N₃O₁₂ [M]⁺ : 814.260650, trouvé 814.260689.

- Synthèse du bromure de 1,3-bis((1-oxo-1*H*-phenalen-2-yl)methyl)-4-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxyméthyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)méthyl)-1*H*-1,2,3-triazol-3-ium (**PNGlc-F**)



Après 48 h, 138 mg (0,30 mmol) de PNGlc-B ont donné 104 mg (0,14 mmol, 48%) de poudre jaune très hygroscopique.

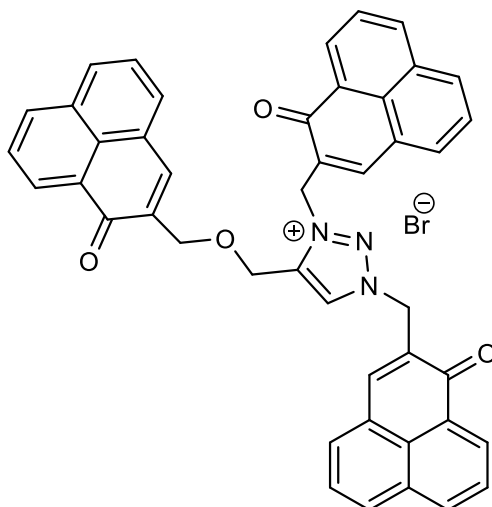
MM = 726,58 g/mol

RMN ¹H (DMSO-d₆) : δ (ppm) = 9.09 (s, 1H), 8.52 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.44 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 8.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.23 (s, 2H), 8.09 (m, 2H), 7.91 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.80 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.79 (s, 2H), 5.28 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 1.4, 11.7 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 6.2, 11.7 Hz, 1H), 3.17 (m, 2H), 3.06 (m, 2H).

RMN ¹³C (DMSO-d₆) : δ (ppm) = 182.50, 182.48, 143.48, 143.00, 140.87, 136.06 (2C), 133.69, 133.62, 133.33, 133.25, 131.60 (2C), 130.52, 130.40 (2C), 130.35, 130.20, 127.86, 127.85, 127.54, 127.53, 127.30, 127.26, 126.46, 126.40, 125.89, 125.84, 102.78, 77.02, 76.39, 73.09, 69.76, 60.89, 58.55, 52.63, 50.71.

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₃₇H₃₂N₃O₈ [M]⁺ : 646.218391, trouvé 646.217763.

- Synthèse du bromure de 4-(((1-oxo-1*H*-phenalen-2-yl)methoxy)methyl)-1,3-bis((1-oxo-1*H*-phenalen-2-yl)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-3-ium (trisPN)



Après 72 h, 202 mg (0,42 mmol) de bisPN-A ont donné 256 mg (0,34 mmol, 81%) de poudre jaune vif.

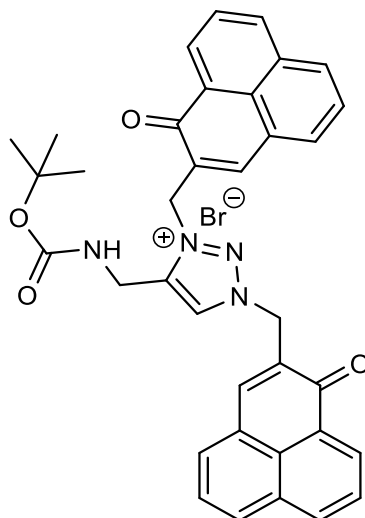
MM = 756,66 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 9.45 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.54 (dd, *J* = 0.8, 7.5 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J* = 0.8, 7.5 Hz, 1H), 8.38 (dd, *J* = 0.8, 7.5 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (m, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 7.4, 8.2 Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 7.4, 8.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.4, 8.1 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.92 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.61 (s, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 183.94, 183.65, 183.05, 145.53, 142.86, 140.77, 139.89, 135.77, 135.48, 134.88, 134.64, 134.33, 134.10, 133.33, 133.01, 132.23, 131.97, 131.78, 131.74, 130.99, 130.97, 130.93, 130.34, 130.06, 129.50, 128.80, 128.65, 128.34, 127.55, 127.22 (2C), 127.16, 127.03 (3C), 126.98, 126.97, 126.91, 126.78, 126.48, 126.33, 68.64, 60.84, 53.33, 51.44.

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₄₅H₃₀N₃O₄ [M]⁺ : 676.223083, trouvé 676.222808.

- Synthèse du bromure de 4-(((tert-butoxycarbonyl)amino)méthyl)-1,3-bis((1-oxo-1H-phenalén-2-yl)méthyl)-1H-1,2,3-triazol-3-ium (**PNBOC-C**)



Après 48 h, 460 mg (1,18 mmol) de PNBOC-A ont donné 658 mg (0,99 mmol, 84%) de PNBOC-C après trituration dans l'éther diéthylique.

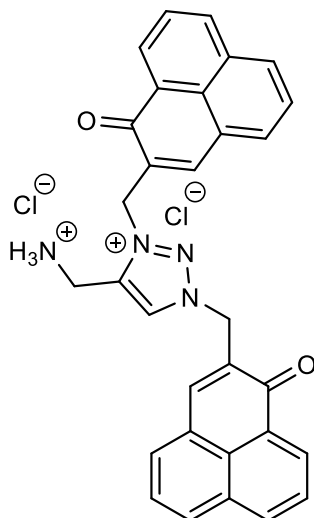
MM = 663,57 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.92 (s, 1H), 8.55 (dd, *J* = 1.1, 7.3 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (dd, *J* = 0.9, 8.1 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (m, 4H), 7.78 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.2, 8.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 7.2, 8.1 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.79 (s, 2H), 4.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.32 (s, 9H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) = 183.37, 183.28, 156.17, 144.02, 143.77 (2C), 135.88, 135.81, 134.45, 134.16, 133.44, 133.29, 131.98, 131.93, 131.16, 131.13, 130.65, 129.94, 129.56, 128.58, 128.46, 127.43, 127.34, 127.31, 127.17 (2C), 127.16, 126.44, 126.30, 80.39, 53.08, 51.65, 34.19, 28.22 (3C).

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₃₆H₃₁N₄O₄ [M]⁺ : 583.233982, trouvé 583.233983.

- Synthèse du chlorure de 4-(ammoniométhyl)-1,3-bis((1-oxo-1*H*-phénalén-2-yl)méthyl)-1*H*-1,2,3-triazol-3-ium (**PNNH₂-E**)



144 mg (0,22 mmol) de PNBOC-C sont dissous dans 30 mL de dioxane et 4 mL de HCl 37% sont ajoutés. La réaction est laissée sous agitation pendant 18 h à température ambiante. Le solvant et l'acide sont évaporés, puis le brut est repris dans un minimum de méthanol et précipité dans l'éther diéthylique. Les solvants sont évaporés, et l'opération est répétée jusqu'à obtention d'une poudre jaune parfaitement sèche avec un rendement de 117 mg (0,21 mmol, 97%).

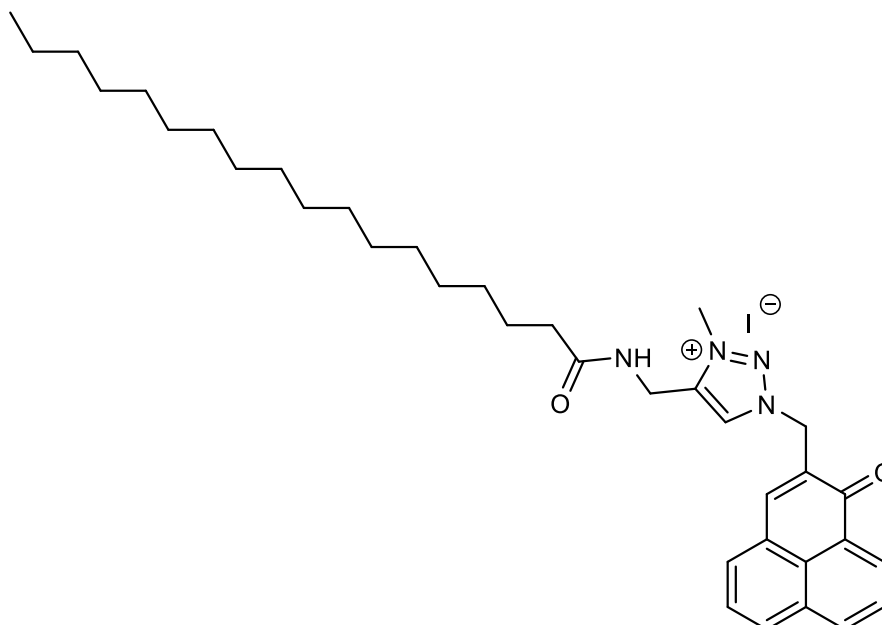
MM = 555,13 g/mol

RMN ¹H (D₂O) : δ (ppm) = 9.11 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 5.63 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 4.96 (s, 2H). Les protons de la fonction amine ne sont pas détectés en raison d'un échange avec le deutérium du D₂O.

RMN ¹³C (D₂O) : δ (ppm) = 186.79, 186.49, 148.63, 147.91, 139.46, 139.20, 139.12, 137.42, 137.09, 136.81, 136.56, 134.15, 133.50, 133.12 (2C), 133.02, 131.42, 131.05, 129.40, 129.30, 129.23, 129.07, 129.01, 128.83, 127.91, 127.65, 127.20, 127.00, 56.29, 54.22, 34.11.

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₃₁H₂₃N₄O₂ [M-H]⁺ : 483.181552, trouvé 483.181547.

- Synthèse de l'iodure de 3-méthyl-1-((1-oxo-1*H*-phenalén-2-yl)méthyl)-4-(stéaramidométhyl)-1*H*-1,2,3-triazol-3-ium (**PNC₁₈-E**)



206 mg (0,37 mmol) de PNC₁₈-A et 3 mL de MeI sont dessous dans 30 mL d'ACN et le mélange est chauffé à 80 °C pendant 16 h. Le solvant est évaporé, et le brut est purifié plusieurs fois par colonne chromatographique (CHCl₃/MeOH 99:1, 98:2, 97:3) pour donner 55 mg (0,08 mmol, 21%) de produit sous forme de paillettes noires donnant une solution orange dans les solvants organiques et formant un précipité violet-noir dans l'eau.

MM = 698,73 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) = 8.95 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.78 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.42 (s, 3H), 2.26 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.56 (q⁵, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.22 (m, 28H), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

HRMS (ESI⁺), calculé pour C₃₆H₅₁N₄O₂ [M]⁺: 571.400653, trouvé 571.400555.

VII.4. Fonctionnalisation et greffage des supports

VII.4.1. Fonctionnalisation et greffage du bois et du papier

➤ Thiolation du bois et du papier

Une solution aqueuse à 4% v/v de 3-(mercaptopropyl)triéthoxysilane est acidifiée avec 1,2% v/v d'acide acétique. La solution, biphasique, est placée sous agitation pendant 1 h jusqu'à obtention d'une solution homogène. Le matériau est immergé (90 min pour le bois, 1 s pour le papier) dans cette solution, puis épongé délicatement avec un papier pour éliminer le surplus et séché brièvement au sèche-cheveu. Le matériau est placé à l'étuve pendant au moins 2 h dans un récipient en verre ou en porcelaine.

➤ Réaction de thiol-ene click avec la PNMal-B

10 mg (61 μ mol) d'AIBN et 100 mg (0,25 mmol) de PNMal-B sont dissous dans 250 mL de THF. Le bois (15 blocs de 3 x 1 x 0,5 cm) ou le papier (8 disques d'un diamètre de 3,5 cm) sont immergés dans cette solution et le tout est chauffé 4 h à 65 °C à l'obscurité totale. Le bois ou le papier, devenu jaune, est filtré, rincé au THF puis à l'éthanol, et enfin séché à l'étuve (90 °C) pendant une nuit.

VII.4.2. Fonctionnalisation et greffage du verre et du sable

VII.4.2.1. Activation du verre et du sable

Le sable est activé selon un protocole décrit pour les surfaces en verre.²⁵⁷ Une solution piranha (150 mL) est préparée à partir de trois volumes d'H₂SO₄ 96% et un volume d'H₂O₂ 30%. 300 g de sable de Fontainebleau ou 300 g de billes de verres sont alors ajoutés lentement, et le mélange est laissé 5 h sans chauffage en mélangeant occasionnellement. Le support est alors filtré sur fritté, lavé à l'eau jusqu'à pH neutre, puis lavé une fois à l'éthanol pour éliminer la majorité de l'eau. Le support activé est séché à l'étuve (90 °C) pendant une nuit puis stocké dans une bouteille hermétique contenant un déshydratant.

VII.4.2.2. Silanisation du verre et du sable

Une solution de l'alcoxysilane désiré à 1% v/v dans le toluène est préparée. Le support est ajouté de telle sorte qu'il reste 1 cm de liquide au-dessus du matériau. Le mélange est alors porté à reflux et chauffé pendant 24 h. Par la suite, le support est filtré sur un fritté étuvé. Le filtrat peut être réutilisé une seconde fois. Le support est rincé à l'éthanol, puis au CH₂Cl₂ et séché 24 h à 90 °C. Le sable-NH₂ et le sable-SH présentent une légère hydrophobicité, tandis que le sable-N₃ et le sable-alcyne sont tous deux fortement hydrophobes.

VII.4.2.3. Greffage de la PN sur le sable

Seul le greffage sur le sable est décrit ici, du fait de la possibilité d'obtenir un rendement de greffage, mais le greffage sur le verre est réalisé en suivant les mêmes protocoles.

V₁ : 40 mg (0,22 mmol) de PNB_r sont dissous dans 20 mL d'ACN. 20 g de sable-NH₂ sont ajoutés et le mélange est porté à 80 °C pendant 16 h. Le sable est par la suite filtré sur fritté et lavé à l'éthanol puis au CH₂Cl₂. Le sable est séché à l'étuve à 90 °C pendant au moins 2 h. Malgré la couleur jaune du sable, 40 mg de PNB_r sont récupérés (probablement impure). L'analyse UV n'a pas permis d'obtenir une mesure suffisamment fine pour calculer un rendement de fixation.

V₂ : 40 mg (0,1 mmol) de PNMal-B et 15 mg (0,09 mmol) d'AIBN sont dissous dans 10 mL de THF, puis 20 g de sable-SH sont ajoutés. Le tout est porté à 65 °C et chauffé pendant 16 h. Le sable est alors filtré sur fritté, lavé à l'éthanol puis au CH₂Cl₂ et enfin séché à 90 °C pendant 6 h. L'analyse UV du filtrat récupéré indique la présence de 37 mg (0,09 mmol) de PNMal-B libre, ce qui suggère un taux de greffage de 9%, soit 0,4 µmol de PN par gramme de sable.

V₃ : 16 mg (68 µmol) de PNN₃ sont dissous dans 5 mL de MeOH. 19 mg (75 µmol) de CuSO₄.5H₂O et 68 mg (342 µmol) d'ascorbate de sodium sont dissous dans 5 mL d'eau. Les deux solutions sont mélangées et après 5 min, 15 g de sable propargylé sont ajoutés. Le sable, qui vire rapidement au jaune après 15 min, est laissé sous agitation mécanique pendant 24 h. Le sable est filtré sur fritté, lavé à l'éthanol puis au CH₂Cl₂ et séché 6 h à 90 °C. L'analyse UV du filtrat indique la présence de 3 mg (12,5 µmol) de PNN₃, suggérant un taux de greffage de 80%, soit 3,6 µmol de PN par gramme de sable.

V₄ : 59 mg (0,25 mmol) de PNN₃ sont dissous dans 10 mL de CH₂Cl₂ avec 3,8 mg (0,02 mmol) de CuI, 7 µL (0,04 mmol) de DIPEA et 2,3 µL (0,04 mmol) d'AcOH. 50 g de sable propargylé sont ajoutés. Le sable est laissé sous agitation mécanique pendant 24 h, puis est filtré sur fritté, lavé à l'éthanol puis au CH₂Cl₂ et séché 6 h à 90 °C. L'analyse UV du filtrat indique la présence de 39 mg (0,17 µmol) de PNN₃, suggérant un taux de greffage de 34 %, soit 1,7 µmol de PN par gramme de sable.

V₅ : 340 mg (1,36 mmol) de PNP sont dissous dans 100 mL de MeOH. 380 mg (1,5 mmol) de CuSO₄.5H₂O et 1,36 g (6,84 mmol) d'ascorbate de sodium sont dissous dans 100 mL d'eau. Les deux solutions sont mélangées, puis, après 5 min, 300 g de sable-N₃ sont ajoutés. Le sable, qui vire rapidement au jaune après 15 min, est laissé sous agitation mécanique pendant 6 h. Le sable est alors lavé avec de l'éthanol, puis avec du CH₂Cl₂ et enfin séché à 90 °C pendant 6 h. 54 mg (0,22 mmol) de PNP sont récupérés dans le filtrat,

confirmé par l'analyse UV de ce dernier, suggérant un rendement de greffage de 86%, soit 3,9 μmol de PN par gramme de sable.

V₆ : 124 mg (0,5 mmol) de PNP sont dissous dans 20 mL de CH_2Cl_2 avec 7,6 mg (0,04 mmol) de CuI , 14 μL (0,08 mmol) de DIPEA et 4,6 μL (0,08 mmol) d'AcOH, puis 50 g de sable- N_3 sont ajoutés. Le sable, qui vire rapidement au jaune, est laissé sous agitation magnétique pendant 24 h. Le sable est alors lavé avec de l'éthanol, puis avec du CH_2Cl_2 et enfin séché à 90 °C pendant 6 h. 76 mg (0,31 mmol) de PNP sont récupérés dans le filtrat, confirmé par l'analyse UV de ce dernier, suggérant un rendement de greffage de 38%, soit 3,9 μmol de PN par gramme de sable.

VII.5. Tests de formation des monocouches

VII.5.1.1. Pression de surface

Les mesures de pression de surface des PNC_{18} ont été réalisées sur une balance de Langmuir thermostatée recouverte de Téflon (775,75 cm^2 , KSV-NIMA, Biolin Scientific, Finlande), posée sur une table scellée, enfermée sous une cloche de plexiglas et protégée de la lumière. Le fond de la cuve a été parfaitement lavée au cyclohexane, et la lame de Wilhelmy a été décapée à l'acide chromique. Les expériences ont été réalisées à 22 ± 1 °C. La sous-couche est constituée d'eau ultrapure (Millipore Milli-Q Direct 8 water purification system). Les dérivés de phénalénone ont été solubilisés dans un mélange $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1 (solvants avec une pureté supérieure à 99,80%, Carlo Erba) et déposés délicatement à l'interface air/eau, puis l'ensemble a été laissé 15 minutes pour permettre l'évaporation des solvants. Les compressions ont été réalisées à une vitesse de 6 $\text{\AA}^2 \cdot \text{molecule}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$.

VII.5.1.2. Microscopie à l'angle de Brewster (BAM)

La morphologie des monocouches a été observée à l'aide d'un microscope à l'angle de Brewster (MicroBAM 3, Nima Technology Ltd., Coventry, Royaume-Uni) équipé d'une diode laser ($\lambda = 659$ nm, 30 mW de pouvoir optique) aux rayons collimatés, polarisée p sur un diamètre de 6 mm, avec un analyseur et une caméra. La résolution est de l'ordre de 6 μm par pixel, avec un champ de 3,6 x 4,1 mm^2 et une résolution de 640 x 480 pixels. Réalisée à l'aplomb de la cuve d'une balance de Langmuir (Laboratoire Galien, Université Paris-Sud, France), les conditions sont similaires aux mesures de pression de surface, mais avec une vitesse de 7 $\text{\AA}^2 \cdot \text{molecule}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$.

VII.5.1.3. Microscopie à force atomique (AFM)

Les films de Langmuir-Blodgett ont été préparés à partir sur une balance de Langmuir thermostatée recouverte de Téflon (775.75 cm^2 , KSV-NIMA, Biolin Scientific, Finlande). La surface de mica (diamètre de 1,5 cm) fraîchement clivée est plongée à l'interface de la sous-

couche, puis les dérivés de phénalénone solubilisés dans un mélange $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1 (solvants avec une pureté supérieure à 99,80%, Carlo Erba) sont déposés délicatement à l'interface air/eau. L'ensemble est laissé 15 minutes pour permettre l'évaporation des solvants. Les compressions ont été réalisées à une vitesse de $6 \text{ \AA}^2 \cdot \text{molecule}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ jusqu'à atteindre la pression souhaitée. Après arrêt des barrières, le mica est lentement retiré, permettant le transfert de la monocouche sur le support. Le disque de mica est alors fixé à l'aide de graisse sur une lamelle de verre. Le microscope à force atomique (JPK Nanowizard 3 Ultra Speed de JPK Instruments, Berlin, Germany) est situé dans une pièce thermostatée, à la ventilation contrôlée, sur une table antivibration et enfermé dans une boîte acoustique. L'imagerie des films de Langmuir-Blodgett fixés à la surface du mica est réalisée à l'aide du cantilever « F » d'une puce MLCT en nitrure de silicium, avec une constante de raideur de 0,4 à 0,6 $\text{N} \cdot \text{m}^{-1}$ et une fréquence de résonance de 125 à 130 kHz. L'amplitude d'oscillation basse (1 nm) permet une très bonne résolution de l'image. Le retraitement des informations pour modéliser les images a été réalisé grâce au logiciel JPK Data Processing (JPK Instruments). Seules les images représentatives des échantillons sont présentées dans cette thèse.

VII.6. Tests biologiques

VII.6.1. Souches bactériennes et conditions de culture

Staphylococcus aureus CIP76.25, *Staphylococcus epidermidis* CIP109.562, *Pseudomonas aeruginosa* CIP76110, *Escherichia coli* CIP53.126 et *Escherichia coli* CIP54.8T proviennent de la collection de l'institut Pasteur (CIP, Institut Pasteur Paris, France). *Bacillus cereus* CH provient de Anyang Yuanshou Biopharmaceutical (Chine). Les souches sont cultivées dans du bouillon Trypticase Soja (TS), consistant en un extrait de caséine pancréatique à 17 g/L, de peptone papaïnique de soja 3 g/L, de glucose à 2,5 g/L, de NaCl à 5 g/L, et de K_2HPO_4 à 2,5 g/L, sont incubées une nuit à 37 °C en milieu aérobie avant toute utilisation.

VII.6.2. Concentrations minimales inhibitrices (CMI)

Les essais sont réalisés dans le milieu TS liquide en triplicat selon le test standard par microdilutions. Tous les composés sont dissous dans un mélange eau/éthanol 99:1 en solutions stock de 1 mM conservées à 4 °C. Au moment de l'utilisation, des solutions à 400 μM dans le milieu TS sont préparées, et 200 μL de ces solutions sont placées dans la première rangée d'une plaque 96 puits. Des dilutions au demi sont alors réalisées de 400 à 1,56 μM . 100 μL d'une suspension bactérienne à $2 \cdot 10^6$ UFC/mL sont ajoutés, résultant en une série de concentrations de 200 à 0,78 μM . Les plaques sont par la suite irradiées avec une rampe de LED dans le domaine du visible ($4,83 \text{ mW/cm}^2$) pour une fluence totale de 25 J/cm^2 . Le contrôle à l'obscurité est réalisé dans les mêmes conditions mais les plaques sont enveloppées dans du papier aluminium. Après 5 h d'irradiation, les plaques sont incubées 19 h

supplémentaires à l'obscurité à 37 °C. La plus basse concentration pour laquelle aucune croissance bactérienne (turbidité) n'est observée correspond à la CMI. Tous les composés ayant une activité d'inhibition à 0,78 µM ont à nouveau été testés de la même manière dans la gamme 25-0,1 µM.

Références bibliographiques

- (1) Malik, S.; Khan, S. A.; Ahuja, P.; Arya, S. K.; Sahu, S.; Sahu, K. Singlet Oxygen-Mediated Synthesis of Malarial Chemotherapeutic Agents. *Medicinal Chemistry Research* **2013**. <https://doi.org/10.1007/s00044-013-0578-4>.
- (2) You, Y. Chemical Tools for the Generation and Detection of Singlet Oxygen. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16* (22), 4044–4060. <https://doi.org/10.1039/C8OB00504D>.
- (3) Davies, M. J. Singlet Oxygen-Mediated Damage to Proteins and Its Consequences. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2003**, *305* (3), 761–770. [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(03\)00817-9](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(03)00817-9).
- (4) Gollmer, A.; Regensburger, J.; Maisch, T.; Bäumlner, W. Luminescence Spectroscopy of Singlet Oxygen Enables Monitoring of Oxygen Consumption in Biological Systems Consisting of Fatty Acids. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15* (27), 11386. <https://doi.org/10.1039/c3cp50841b>.
- (5) Dell’Arciprete, M. L.; Santos-Juanes, L.; Arques, A.; Vercher, R. F.; Amat, A. M.; Furlong, J. P.; Mártire, D. O.; Gonzalez, M. C. Reactivity of Neonicotinoid Pesticides with Singlet Oxygen. *Catalysis Today* **2010**, *151* (1), 137–142. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2010.01.020>.
- (6) Torre, G. de la; Bottari, G.; Sekita, M.; Hausmann, A.; Guldi, D. M.; Torres, T. A Voyage into the Synthesis and Photophysics of Homo- and Heterobinuclear Ensembles of Phthalocyanines and Porphyrins. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42* (20), 8049–8105. <https://doi.org/10.1039/C3CS60140D>.
- (7) Zucca, P.; Neves, C. M. B.; Simões, M. M. Q.; Neves, M. da G. P. M. S.; Cocco, G.; Sanjust, E. Immobilized Lignin Peroxidase-Like Metalloporphyrins as Reusable Catalysts in Oxidative Bleaching of Industrial Dyes. *Molecules* **2016**, *21* (7). <https://doi.org/10.3390/molecules21070964>.
- (8) Zhang, Y.; Lovell, J. F. Porphyrins as Theranostic Agents from Prehistoric to Modern Times. *Theranostics* **2012**, *2* (9), 905–915. <https://doi.org/10.7150/thno.4908>.
- (9) Gomes, A. T. P. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. a. S.; Gomes, A. T. P. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. a. S. Cancer, Photodynamic Therapy and Porphyrin-Type Derivatives. *Anais da Academia Brasileira de Ciências* **2018**, *90* (1), 993–1026. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201820170811>.
- (10) Loudet, A.; Burgess, K. BODIPY Dyes and Their Derivatives: Syntheses and Spectroscopic Properties. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (11), 4891–4932. <https://doi.org/10.1021/cr078381n>.
- (11) Sánchez-Arroyo, A. J.; Palao, E.; Agarrabeitia, A. R.; Ortiz, M. J.; García-Fresnadillo, D. Towards Improved Halogenated BODIPY Photosensitizers: Clues on Structural Designs and Heavy Atom Substitution Patterns. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *19* (1), 69–72. <https://doi.org/10.1039/C6CP06448E>.
- (12) Dumoulin, F.; Durmuş, M.; Ahsen, V.; Nyokong, T. Synthetic Pathways to Water-Soluble Phthalocyanines and Close Analogs. *Coordination Chemistry Reviews* **2010**, *254* (23), 2792–2847. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.05.002>.
- (13) Chen, C.-Y.; Zepp, R. G. Probing Photosensitization by Functionalized Carbon Nanotubes. *Environ. Sci. Technol.* **2015**, *49* (23), 13835–13843. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b01041>.
- (14) Aschberger, K.; Johnston, H. J.; Stone, V.; Aitken, R. J.; Tran, C. L.; Hankin, S. M.; Peters, S. A. K.; Christensen, F. M. Review of Fullerene Toxicity and Exposure – Appraisal of a Human Health Risk Assessment, Based on Open Literature. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* **2010**, *58* (3), 455–473. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2010.08.017>.
- (15) Fabian, R. H.; Klassen, D. M.; Sonntag, R. W. Synthesis and Spectroscopic Characterization of Ruthenium and Osmium Complexes with Sterically Hindering Ligands. 3. Tris Complexes with Methyl- and Dimethyl-Substituted 2,2'-Bipyridine and 1,10-Phenanthroline. *Inorg. Chem.* **1980**, *19* (7), 1977–1982. <https://doi.org/10.1021/ic50209a029>.
- (16) Kuramochi, Y.; Ishitani, O. An Ir(III) Complex Photosensitizer With Strong Visible Light Absorption for Photocatalytic CO₂ Reduction. *Front. Chem.* **2019**, *7*, 259. <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00259>.

- (17) Doherty, R. E.; Sazanovich, I. V.; McKenzie, L. K.; Stasheuski, A. S.; Coyle, R.; Baggaley, E.; Bottomley, S.; Weinstein, J. A.; Bryant, H. E. Photodynamic Killing of Cancer Cells by a Platinum(II) Complex with Cyclometallating Ligand. *Sci Rep* **2016**, *6* (1), 22668. <https://doi.org/10.1038/srep22668>.
- (18) Abdel-Shafi, A. A.; Worrall, D. R.; Ershov, A. Y. Photosensitized Generation of Singlet Oxygen from Ruthenium(II) and Osmium(II) Bipyridyl Complexes. *Dalton Trans.* **2004**, No. 1, 30. <https://doi.org/10.1039/b310238f>.
- (19) Shon, J.-H.; Teets, T. S. Photocatalysis with Transition Metal Based Photosensitizers. *Comments on Inorganic Chemistry* **2020**, *40* (2), 53–85. <https://doi.org/10.1080/02603594.2019.1694517>.
- (20) Nosaka, Y.; Daimon, T.; Nosaka, A. Y.; Murakami, Y. Singlet Oxygen Formation in Photocatalytic TiO₂ Aqueous Suspension. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, *6* (11), 2917. <https://doi.org/10.1039/b405084c>.
- (21) Fei Yin, Z.; Wu, L.; Gui Yang, H.; Hua Su, Y. Recent Progress in Biomedical Applications of Titanium Dioxide. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15* (14), 4844. <https://doi.org/10.1039/c3cp43938k>.
- (22) Fracalossi, C.; Nagata, J. Y.; Pellosi, D. S.; Terada, R. S. S.; Hioka, N.; Baesso, M. L.; Sato, F.; Rosalen, P. L.; Caetano, W.; Fujimaki, M. Singlet Oxygen Production by Combining Erythrosine and Halogen Light for Photodynamic Inactivation of *Streptococcus Mutans*. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* **2016**, *15*, 127–132. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2016.06.011>.
- (23) Lamberts, J. J. M.; Neckers, D. C. Rose Bengal Derivatives as Singlet Oxygen Sensitizers. *Tetrahedron* **1985**, *41* (11), 2183–2190. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)96591-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)96591-3).
- (24) Gollmer, A.; Felgenträger, A.; Bäuml, W.; Maisch, T.; Späth, A. A Novel Set of Symmetric Methylene Blue Derivatives Exhibits Effective Bacteria Photokilling – a Structure–Response Study. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2015**, *14* (2), 335–351. <https://doi.org/10.1039/C4PP00309H>.
- (25) T. Kazantzis, K.; Koutsonikoli, K.; Mavroidi, B.; Zachariadis, M.; Alexiou, P.; Pelecanou, M.; Politopoulos, K.; Alexandratou, E.; Sagnou, M. Curcumin Derivatives as Photosensitizers in Photodynamic Therapy: Photophysical Properties and in Vitro Studies with Prostate Cancer Cells. *Photochemical & Photobiological Sciences* **2020**, *19* (2), 193–206. <https://doi.org/10.1039/C9PP00375D>.
- (26) Jendželovská, Z.; Jendželovský, R.; Kuchárová, B.; Fedoročko, P. Hypericin in the Light and in the Dark: Two Sides of the Same Coin. *Front. Plant Sci.* **2016**, *7*. <https://doi.org/10.3389/fpls.2016.00560>.
- (27) Zhou, L.; Zhou, J.-H.; Dong, C.; Ma, F.; Wei, S.-H.; Shen, J. Water-Soluble Hypocrellin A Nanoparticles as a Photodynamic Therapy Delivery System. *Dyes and Pigments* **2009**, *82* (1), 90–94. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2008.11.009>.
- (28) Ye, Z.; Hua, D.; Rao, Y.; Bai, S.; Seeberger, P. H.; Yin, J.; Hu, J. Targeted Photodynamic Therapy with a Novel Photosensitizer Cercosporin Encapsulated Multifunctional Copolymer. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **2020**, *585*, 124136. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2019.124136>.
- (29) Uruma Y; Nonomura T; Yen Py; Edatani M; Yamamoto R; Onuma K; Okada F. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of a Highly Water-Soluble Psoralen-Based Photosensitizer. *Bioorg Med Chem* **2017**, *25* (8), 2372–2377. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.02.050>.
- (30) Martí, C.; Jürgens, O.; Cuenca, O.; Casals, M.; Nonell, S. Aromatic Ketones as Standards for Singlet Molecular Oxygen Photosensitization. Time-Resolved Photoacoustic and near-IR Emission Studies. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **1996**, *97* (1–2), 11–18. [https://doi.org/10.1016/1010-6030\(96\)04321-3](https://doi.org/10.1016/1010-6030(96)04321-3).
- (31) Arnbjerg, J.; Paterson, M. J.; Nielsen, C. B.; Jørgensen, M.; Christiansen, O.; Ogilby, P. R. One- and Two-Photon Photosensitized Singlet Oxygen Production: Characterization of Aromatic Ketones as Sensitizer Standards. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111* (26), 5756–5767. <https://doi.org/10.1021/jp071197l>.
- (32) Schmidt, R.; Tanielian, C.; Dunsbach, R.; Wolff, C. Phenalenone, a Universal Reference Compound for the Determination of Quantum Yields of Singlet Oxygen O₂(¹Δ_g) Sensitization.

- Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **1994**, 79 (1–2), 11–17. [https://doi.org/10.1016/1010-6030\(93\)03746-4](https://doi.org/10.1016/1010-6030(93)03746-4).
- (33) Castano, A. P.; Demidova, T. N.; Hamblin, M. R. Mechanisms in Photodynamic Therapy: Part Three-Photosensitizer Pharmacokinetics, Biodistribution, Tumor Localization and Modes of Tumor Destruction. *Photodiagnosis Photodyn Ther* **2005**, 2 (2), 91–106. [https://doi.org/10.1016/S1572-1000\(05\)00060-8](https://doi.org/10.1016/S1572-1000(05)00060-8).
- (34) Avci, P.; Gupta, A.; Sadasivam, M.; Vecchio, D.; Pam, Z.; Pam, N.; Hamblin, M. R. Low-Level Laser (Light) Therapy (LLLT) in Skin: Stimulating, Healing, Restoring. *Semin Cutan Med Surg* **2013**, 32 (1), 41–52.
- (35) Sun, Z.; Zhang, L.-P.; Wu, F.; Zhao, Y. Photosensitizers for Two-Photon Excited Photodynamic Therapy. *Advanced Functional Materials* **2017**, 27 (48), 1704079. <https://doi.org/10.1002/adfm.201704079>.
- (36) Baskaran, R.; Lee, J.; Yang, S.-G. Clinical Development of Photodynamic Agents and Therapeutic Applications. *Biomater Res* **2018**, 22. <https://doi.org/10.1186/s40824-018-0140-z>.
- (37) Tsuchihashi, T.; Mori, K.; Ueyama, K.; Yoneya, S. Five-Year Results of Photodynamic Therapy with Verteporfin for Japanese Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Clin Ophthalmol* **2013**, 7, 615–620. <https://doi.org/10.2147/OPHT.S43566>.
- (38) Seyed Jafari, S. M.; Cazzaniga, S.; Hunger, R. E. Photodynamic Therapy as an Alternative Treatment for Mycosis Fungoides: A Systemic Review and Meta-Analysis. *G Ital Dermatol Venereol* **2018**, 153 (6), 827–832. <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.18.05977-1>.
- (39) França, T. F.; Diniz, A. V.; Silva, I. L. da; Carvalho, R. R. P. C.; Lopes, V. K.; Zanuncio, V. V. Phototherapy with PUVA: Versatility and Efficacy in Dermatoses. *Rev. Assoc. Med. Bras.* **2017**, 63 (5), 393–396. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.63.05.393>.
- (40) Frochot, C.; Barberi-Heyob, M.; Blanchard-Desce, M.; Bolotine, L.; Bonneau, S.; Jimenez, C. M.; Durand, J.-O.; Lassalle, H.-P.; Lemerrier, G.; Mordon, S.; Maillard, P.; Sol, V.; Vever-Bizet, C.; Vicendo, P. La thérapie photodynamique: état de l'art et perspectives. *L'actualité chimique*. July 2015, pp 46–50.
- (41) Bissonnette, R. Treatment of Acne with Photodynamic Therapy. *G Ital Dermatol Venereol* **2011**, 146 (6), 445–456.
- (42) Giannelli, M.; Formigli, L.; Lorenzini, L.; Bani, D. Combined Photoablative and Photodynamic Diode Laser Therapy as an Adjunct to Non-Surgical Periodontal Treatment. A Randomized Split-Mouth Clinical Trial. *J Clin Periodontol* **2012**, 39 (10), 962–970. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2012.01925.x>.
- (43) Kolbe, M. F.; Ribeiro, F. V.; Luchesi, V. H.; Casarin, R. C.; Sallum, E. A.; Nociti, F. H.; Ambrosano, G. M. B.; Cirano, F. R.; Pimentel, S. P.; Casati, M. Z. Photodynamic Therapy During Supportive Periodontal Care: Clinical, Microbiologic, Immunoinflammatory, and Patient-Centered Performance in a Split-Mouth Randomized Clinical Trial. *Journal of Periodontology* **2014**, 85 (8), e277–e286. <https://doi.org/10.1902/jop.2014.130559>.
- (44) Teichert, M. C.; Jones, J. W.; Usacheva, M. N.; Biel, M. A. Treatment of Oral Candidiasis with Methylene Blue-Mediated Photodynamic Therapy in an Immunodeficient Murine Model. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* **2002**, 93 (2), 155–160. <https://doi.org/10.1067/moe.2002.120051>.
- (45) Orenstein, A.; Klein, D.; Kopolovic, J.; Winkler, E.; Malik, Z.; Keller, N.; Nitzan, Y. The Use of Porphyrins for Eradication of Staphylococcus Aureus in Burn Wound Infections. *FEMS immunology and medical microbiology* **1997**, 19 (4), 307–314. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.1997.tb01101.x>.
- (46) Lei, X.; Liu, B.; Huang, Z.; Wu, J. A Clinical Study of Photodynamic Therapy for Chronic Skin Ulcers in Lower Limbs Infected with Pseudomonas Aeruginosa. *Archives of Dermatological Research* **2015**, 307 (1), 49–55. <https://doi.org/10.1007/s00403-014-1520-4>.
- (47) Noimark, S.; Dunnill, C. W.; Parkin, I. P. Shining Light on Materials--a Self-Sterilising Revolution. *Adv Drug Deliv Rev* **2013**, 65 (4), 570–580. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.07.003>.

- (48) Kairyte, K.; Lapinskas, S.; Gudelis, V.; Luksiene, Z. Effective Inactivation of Food Pathogens *Listeria Monocytogenes* and *Salmonella Enterica* by Combined Treatment of Hypericin-Based Photosensitization and High Power Pulsed Light. *J Appl Microbiol* **2012**, *112* (6), 1144–1151. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2012.05296.x>.
- (49) Luksiene, Z.; Paskeviciute, E. Novel Approach to the Microbial Decontamination of Strawberries: Chlorophyllin-Based Photosensitization. *Journal of Applied Microbiology* **2011**, *110* (5), 1274–1283. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2011.04986.x>.
- (50) Nowakowska, M.; Kępczyński, M. Polymeric Photosensitizers 2. Photosensitized Oxidation of Phenol in Aqueous Solution. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **1998**, *116* (3), 251–256. [https://doi.org/10.1016/S1010-6030\(98\)00305-0](https://doi.org/10.1016/S1010-6030(98)00305-0).
- (51) Gerdes, R.; Wöhrle, D.; Spiller, W.; Schneider, G.; Schnurpfeil, G.; Schulz-Ekloff, G. Photo-Oxidation of Phenol and Monochlorophenols in Oxygen-Saturated Aqueous Solutions by Different Photosensitizers. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **1997**, *111* (1), 65–74. [https://doi.org/10.1016/S1010-6030\(97\)00209-8](https://doi.org/10.1016/S1010-6030(97)00209-8).
- (52) Fernández, L.; Esteves, V. I.; Cunha, Â.; Schneider, R. J.; Tomé, J. P. C. Photodegradation of Organic Pollutants in Water by Immobilized Porphyrins and Phthalocyanines. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2016**, *20* (01n04), 150–166. <https://doi.org/10.1142/S108842461630007X>.
- (53) Sutherland, S., Ronald George. Studies in the Perinaphthene Series. Thesis, University of St Andrews, 1962.
- (54) Shimizu, O.; Watanabe, J.; Imakubo, K.; Naito, S. Determination of Phosphorescence Quantum Yield of Singlet Oxygen $O_2(^1\Delta_g)$ Photosensitized by Phenalenone in Air-Saturated Carbon Tetrachloride. *J. Phys. Soc. Jpn.* **1998**, *67* (11), 3664–3667. <https://doi.org/10.1143/JPSJ.67.3664>.
- (55) Martinez-Haya, R.; Miranda, M. A.; Marin, M. L. Type I vs Type II Photodegradation of Pollutants. *Catalysis Today* **2018**, *313*, 161–166. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2017.10.034>.
- (56) Fieser, L. F.; Hershberg, E. B. A New Synthesis of 3,4-Benzopyrene Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60* (7), 1658–1665. <https://doi.org/10.1021/ja01274a039>.
- (57) Pagni, R. M.; Watson, C. R. The Reaction of Phenalenone with Aluminum Hydrides. *Tetrahedron* **1973**, *29* (23), 3807–3810. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(73\)80198-X](https://doi.org/10.1016/0040-4020(73)80198-X).
- (58) Boudjouk, P.; Johnson, P. D. Improved Routes to Phenalene and Phenalanone. Alane, Borane, and Silane Reductions of Phenalenone. *J. Org. Chem.* **1978**, *43* (20), 3979–3980. <https://doi.org/10.1021/jo00414a044>.
- (59) Boekelheide, V.; Larrabee, C. E. A Study of Isomerization in the Methylperinaphthene Series. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72* (3), 1240–1245. <https://doi.org/10.1021/ja01159a048>.
- (60) Sandoval-Altamirano, C.; De la Fuente, J. R.; Berrios, E.; Sanchez, S. A.; Pizarro, N.; Morales, J.; Gunther, G. Photophysical Characterization of Hydroxy and Ethoxy Phenalenone Derivatives. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **2018**, *353*, 349–357. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2017.11.049>.
- (61) Kuroki, M.; Nakazawa, T.; Yokote, M. Bromination of Phenalenone and 2-Aminophenalenone. *NIPPON KAGAKU KAISHI* **1974**, No. 11, 2144–2149. <https://doi.org/10.1246/nikkashi.1974.2144>.
- (62) Sato, T.; Yokote, M. Synthesis of Monoaminophenalenones. *J. Syn. Org. Chem., Jpn.* **1981**, *39* (7), 654–658. <https://doi.org/10.5059/yukigoseikyokaishi.39.654>.
- (63) Bamberger, E. G.; Philip, M. Untersuchungen über hochmolekulare Kohlenwasserstoffe; Ueber das Pyren; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1887**, *240* (2), 147–192. <https://doi.org/10.1002/jlac.18872400203>.
- (64) Bally, O.; Scholl, R. Einwirkung von Glycerin und Schwefelsäure auf amidierete und auf stickstofffreie Verbindungen der Anthracen-Reihe: Benzanthron und seine Reduktionsprodukte, nebst Bemerkungen über Namenbildung und Ortsbezeichnung hochgegliederter Ringsysteme der Anthracen-Reihe. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44* (2), 1656–1670. <https://doi.org/10.1002/cber.19110440264>.
- (65) Brevet BASF DRP 283066 (Non Consulté), 1913.

- (66) v. Braun, J.; Manz, G.; Reinsch, E. Substituierbarkeit aromatisch gebundener Wasserstoffatome. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1929**, 468 (1), 277–303. <https://doi.org/10.1002/jlac.19294680111>.
- (67) Cook, J. W.; Hewett, C. L. 88. The Synthesis of Compounds Related to the Sterols, Bile Acids, and Oestrus-Producing Hormones. Part II. The Formation of Some Tetracyclic Hydroaromatic Hydrocarbons. *J. Chem. Soc.* **1934**, 365. <https://doi.org/10.1039/jr9340000365>.
- (68) Mayer, F.; Sieglitz, A. Untersuchungen Und Ringschlüsse in Der Reihe Der Methyl-Naphthaline. *Ber. dtsh. Chem. Ges. A/B* **1922**, 55 (8), 2940–2940. <https://doi.org/10.1002/cber.19220550871>.
- (69) Reid, D. H.; Sutherland, R. G. 613. Hydride Ions in Organic Reactions. Part II. Preparation of Phenalenium Salts by the Reaction of Phenalenes with Quinones in the Presence of Acids. *J. Chem. Soc.* **1963**, 3295. <https://doi.org/10.1039/jr9630003295>.
- (70) Ehrenhauser, F. S. PAH and IUPAC Nomenclature. *Polycyclic Aromatic Compounds* **2015**, 35 (2–4), 161–176. <https://doi.org/10.1080/10406638.2014.918551>.
- (71) Darwin, C. *On the Origin of Species*; D. Appleton and Co.,: New York,; 1871. <https://doi.org/10.5962/bhl.title.28875>.
- (72) Edwards, J. M.; Weiss, U. Perinaphthenone Pigments from the Fruit Capsules of *Lachnanthes Tinctoria*. *Phytochemistry* **1970**, 9 (7), 1653–1657. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)85291-7](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)85291-7).
- (73) Cooke, R.; Segal, W. Colouring Matters of Australian Plants. IV. Haemocorin: A Unique Glycoside from *Haemodorum Corymbosum* Vahl. *Aust. J. Chem.* **1955**, 8 (1), 107. <https://doi.org/10.1071/CH9550107>.
- (74) Cooke, R.; Segal, W. Colouring Matters of Australian Plants. V. Haemocorin: The Chemistry of the Aglycone. *Aust. J. Chem.* **1955**, 8 (3), 413. <https://doi.org/10.1071/CH9550413>.
- (75) Barton, D. H. R.; de Mayo, P.; Morrison, G. A.; Schaeppi, W. H.; Raistrick, H. Some Observations on the Constitutions of Herqueinone and Related Compounds. *Chem. & Ind.* **1956**, 552–553.
- (76) Thomas, R. The Biosynthesis of the Plant Phenalenone Haemocorin. *J. Chem. Soc. D* **1971**, No. 14, 739. <https://doi.org/10.1039/c29710000739>.
- (77) Otálvaro, F.; Quiñones, W.; Echeverri, F.; Schneider, B. Synthesis of [Phenyl-¹³C₆]Lachnanthocarpone and Other ¹³C-Labelled Phenylphenalenes. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **2004**, 47 (2), 147–159. <https://doi.org/10.1002/jlcr.808>.
- (78) Simpson, T. J. Biosynthesis of Deoxyherqueinone in *Penicillium Herquei* from [¹³C]Acetate and [¹³C]Malonate. Assembly Pattern of Acetate into the Phenalenone Ring System. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, No. 7, 258–260. <https://doi.org/10.1039/C39760000258>.
- (79) Simpson, T. J. Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Structural and Biosynthetic Studies on Deoxyherqueinone and Herqueichrysin, Phenalenone Meta- Bolites of *Penicillium Herquei*. **1979**, 6.
- (80) Kornfeld, J. M.; Edwards, J. M. An Investigation of the Photodynamic Pigments in Extracts of *Lachnanthes Tinctoria*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* **1972**, 286 (1), 88–90. [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(72\)90092-X](https://doi.org/10.1016/0304-4165(72)90092-X).
- (81) Oliveros, E.; Suardi-Murasecco, P.; Aminian-Saghafi, T.; Braun, A. M.; Hansen, H.-J. 1H-Phenalen-1-One: Photophysical Properties and Singlet-Oxygen Production. *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74 (1), 79–90. <https://doi.org/10.1002/hlca.19910740110>.
- (82) Hirai, N.; Ishida, H.; Koshimizu, K. A Phenalenone-Type Phytoalexin from *Musa Acuminata*. *Phytochemistry* **1994**, 37 (2), 383–385. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(94\)85064-X](https://doi.org/10.1016/0031-9422(94)85064-X).
- (83) Binks, R. H.; Greenham, J. R.; Luis, J. G.; Gowen, S. R. A Phytoalexin from Roots of *Musa Acuminata* Var. Pisang Sipulu. *Phytochemistry* **1997**, 45 (1), 47–49. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(96\)00796-0](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(96)00796-0).
- (84) Flors, C.; Prat, C.; Suau, R.; Nájera, F.; Nonell, S. Photochemistry of Phytoalexins Containing Phenalenone-like Chromophores: Photophysics and Singlet Oxygen Photosensitizing Properties of the Plant Oxoporphine Alkaloid Oxoglauricine. *Photochem Photobiol* **2005**, 81 (1), 120. <https://doi.org/10.1562/2004-07-23-RA-243.1>.

- (85) Sturaro, A.; Parvoli, G.; Doretto, L. Pyrolysis Compounds in the Soot from the Self-Destruction of an Electrical Autotransformer. *Environ. Sci. Technol.* **1993**, *27* (12), 2486–2488. <https://doi.org/10.1021/es00048a027>.
- (86) Murillo-Tovar, M. A.; Amador-Muñoz, O.; Villalobos-Pietrini, R.; Marriott, P. J. Selective Separation of Oxy-PAH from n-Alkanes and PAH in Complex Organic Mixtures Extracted from Airborne PM2.5. *Chroma* **2010**, *72* (9–10), 913–921. <https://doi.org/10.1365/s10337-010-1738-z>.
- (87) Durant, J. L.; Busby, W. F.; Lafleur, A. L.; Penman, B. W.; Crespi, C. L. Human Cell Mutagenicity of Oxygenated, Nitrated and Unsubstituted Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Associated with Urban Aerosols. *Mutation Research/Genetic Toxicology* **1996**, *371* (3–4), 123–157. [https://doi.org/10.1016/S0165-1218\(96\)90103-2](https://doi.org/10.1016/S0165-1218(96)90103-2).
- (88) Yokote M.; Kuroki M.; Tsuyuzaki T. Improved Method of Synthesis of Benzonaphthenone from β -Naphthol. *The Journal of the Society of Chemical Industry, Japan* **1964**, *67* (1), 63–64. <https://doi.org/10.1246/nikkashi1898.67.63>.
- (89) Ospina, F.; Ramirez, A.; Cano, M.; Hidalgo, W.; Schneider, B.; Otálvaro, F. Synthesis of Positional Isomeric Phenylphenalenones. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (7), 3873–3879. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02985>.
- (90) Lüttringhaus, A.; Kačer, F. Verfahren Zur Herstellung von Perinaphthindenon. 489571, February 15, 1930.
- (91) Lewis, I.; Topsom, R. The Preparation and Stability of Perinaphthane. *Aust. J. Chem.* **1965**, *18* (6), 923. <https://doi.org/10.1071/CH9650923>.
- (92) Pagni, R. M.; Burnett, M. N.; Hassaneen, H. M. The Behavior of the Singlet and Triplet Spin States of Methylene-Bridged 1,8-Naphthoquinodimethane with O₂. *Tetrahedron* **1982**, *38* (6), 843–851. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(82\)80165-8](https://doi.org/10.1016/0040-4020(82)80165-8).
- (93) Anamimoghadam, O. 9-C-Substituted Phenalenones as Promising Precursors for the Synthesis of Novel Stable Phenalenyl-Type Cations and Radicals, Université de Glasgou, 2013.
- (94) Koelsch, C. F.; Anthes, J. A. Studies in the Perinaphthene Series. IV. Some Attempts to Synthesize 9-Phenyl-Perinaphthanone-7. *J. Org. Chem.* **1941**, *06* (4), 558–565. <https://doi.org/10.1021/jo01204a009>.
- (95) Song, R.; Feng, Y.; Wang, D.; Xu, Z.; Li, Z.; Shao, X. Phytoalexin Phenalenone Derivatives Inactivate Mosquito Larvae and Root-Knot Nematode as Type-II Photosensitizer. *Sci Rep* **2017**, *7* (1), 42058. <https://doi.org/10.1038/srep42058>.
- (96) Sawada, T.; Ishii, H.; Ueda, T.; Aoki, J. A New Method of Synthesizing Phenalen-1-One: Reduction of 3-Hydroxyphenalen-1-One Using NaBH₄ and Lanthanoid Chlorides. *Synthetic Communications* **2009**, *39* (21), 3912–3923. <https://doi.org/10.1080/00397910902883546>.
- (97) Koeberle, K.; Rohland, W.; Steigerwald, C. Halogenated Peri-Naphthindenones. 2145051, January 24, 1939.
- (98) Hidalgo, W.; Duque, L.; Saez, J.; Arango, R.; Gil, J.; Rojano, B.; Schneider, B.; Otálvaro, F. Structure–Activity Relationship in the Interaction of Substituted Perinaphthenones with *Mycosphaerella Fijiensis*. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57* (16), 7417–7421. <https://doi.org/10.1021/jf901052e>.
- (99) Stadlbauer, W.; Fischer, M.; Lackner, N. Syntheses and Reactions of Amino- and Azidophenalenones. In *Proceedings of The 18th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry*; MDPI: Sciforum.net, 2014; p a014. <https://doi.org/10.3390/ecsoc-18-a014>.
- (100) Yang, N. C.; Finnegan, R. A. A New Method for the Epoxidation of α,β -Unsaturated Ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80* (21), 5845–5848. <https://doi.org/10.1021/ja01554a066>.
- (101) Cooke, R.; Rainbow, I. Colouring Matters of Australian Plants. XIX. Haemocorin: Unequivocal Synthesis of the Aglycone and Some Derivatives. *Aust. J. Chem.* **1977**, *30* (10), 2241. <https://doi.org/10.1071/CH9772241>.
- (102) Franz, K. D.; Haddon, R. C. IMPROVED SYNTHESSES OF 9-HYDROXY- AND 9-BUTOXY-1-PHENALENONE. *Organic Preparations and Procedures International* **1980**, *12* (3–4), 238–242. <https://doi.org/10.1080/00304948009458558>.

- (103) Haddon, R. C.; Rayford, R.; Hirani, A. M. 2-Methyl- and 5-Methyl-9-Hydroxyphenalenone. *J. Org. Chem.* **1981**, *46* (22), 4587–4588. <https://doi.org/10.1021/jo00335a060>.
- (104) Ospina, F.; Hidalgo, W.; Cano, M.; Schneider, B.; Otálvaro, F. Synthesis of 8-Phenylphenalenones: 2-Hydroxy-8-(4-Hydroxyphenyl)-1*H*-Phenalen-1-One from *Eichhornia Crassipes*. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (3), 1256–1262. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b02559>.
- (105) Eistert, B.; Eifler, W.; Göth, H. Versuche in der Reihe des 3-Hydroxy-1-oxo-phenalens und des 1.2.3-Trioxo-2.3-dihydro-phenalens. *Chem. Ber.* **1968**, *101* (6), 2162–2175. <https://doi.org/10.1002/cber.19681010634>.
- (106) Li, L.; Li, J.; Du, X.; Welle, A.; Grunze, M.; Trapp, O.; Levkin, P. A. Direct UV-Induced Functionalization of Surface Hydroxy Groups by Thiol-OI Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (15), 3835–3839. <https://doi.org/10.1002/anie.201310692>.
- (107) Stadlbauer, W.; Hojas, G. Synthesis of 10-Aryl-10*H*-Naphtho[1,8*a*,8-*f*g]Indazol-7-Ones. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2003**, *40* (5), 753–756. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570400502>.
- (108) Freijo, M. B.; López-Arencibia, A.; Piñero, J. E.; McNaughton-Smith, G.; Abad-Grillo, T. Design, Synthesis and Evaluation of Amino-Substituted 1*H*-Phenalen-1-Ones as Anti-Leishmanial Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, *143*, 1312–1324. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.10.032>.
- (109) Luis, J. G.; Fletcher, W. Q.; Echeverri, F.; Grillo, T. A. Phenalenone-Type Phytoalexins from *Musa Acuminata* Synthesis of 4-Phenyl-Phenalenones. *Tetrahedron* **1994**, *50* (37), 10963–10970. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)85707-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)85707-0).
- (110) Wang, M.-Z.; Ku, C.-F.; Si, T.-X.; Tsang, S.-W.; Lv, X.-M.; Li, X.-W.; Li, Z.-M.; Zhang, H.-J.; Chan, A. S. C. Concise Synthesis of Natural Phenylphenalenone Phytoalexins and a Regioisomer. *J. Nat. Prod.* **2018**, *81* (1), 98–105. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.7b00709>.
- (111) Zhang, Y.-N.; Feng, Y.-A.; Li, Z.; Shao, X.-S. Synthesis and Insecticidal Evaluation of Phytoalexin Phenalenones Derivatives. *Chinese Chemical Letters* **2017**, *28* (6), 1228–1231. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2017.04.003>.
- (112) Newman, M. S.; Lee, L.-F. New Synthesis of 6-Substituted Benzo[*a*]Pyrenes. *J. Org. Chem.* **1975**, *40* (18), 2650–2652. <https://doi.org/10.1021/jo00906a017>.
- (113) Rosquete, L. I.; Cabrera-Serra, M. G.; Piñero, J. E.; Martín-Rodríguez, P.; Fernández-Pérez, L.; Luis, J. G.; McNaughton-Smith, G.; Abad-Grillo, T. Synthesis and in Vitro Antiprotozoal Evaluation of Substituted Phenalenone Analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2010**, *18* (12), 4530–4534. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.04.062>.
- (114) Bensch, L.; Gruber, I.; Janiak, C.; Müller, T. J. J. 5-(Hetero)Aryl-Substituted 9-Hydroxyphenalenones: Synthesis and Electronic Properties of Multifunctional Donor-Acceptor Conjugates. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23* (44), 10551–10558. <https://doi.org/10.1002/chem.201700553>.
- (115) Fieser, L. F.; Newton, L. W. Reactions of Perinaphthene Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64* (4), 917–921. <https://doi.org/10.1021/ja01256a051>.
- (116) Stadlbauer, W.; Fischer, M. Thermal Cyclization of 2-Acyl-1-Azido-3-Phenalenones to Phenaleno[1,2-*c*]isoxazol-7-Ones. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1998**, *35* (4), 943–947. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570350427>.
- (117) Sasaki, S.; Azuma, E.; Sasamori, T.; Tokitoh, N.; Kuramochi, K.; Tsubaki, K. Formation of Phenalenone Skeleton by an Unusual Rearrangement Reaction. **2017**, 94.
- (118) Reynolds, G. A.; Van Allan, J. A. The Reactions of 2,2-Difluoro-4-Methylnaphtho[1,2-*e*]-1,3,2-Dioxaborin and Its [2,1-*e*]somer with *N,N*-Dimethylformamide. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1969**, *6* (3), 375–377. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570060316>.
- (119) De Bonfils, P.; Verron, E.; Sandoval-Altamirano, C.; Jaque, P.; Moreau, X.; Gunther, G.; Nun, P.; Coeffard, V. Unusual Oxidative Dealkylation Strategy toward Functionalized Phenalenones as Singlet Oxygen Photosensitizers and Photophysical Studies. *J. Org. Chem.* **2020**, *85* (16), 10603–10616. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c01140>.

- (120) Dubreuil, D.; Lebreton, J.; Lenk, R.; Planchat, A.; Silvestre, V. Composés Oxo-Phénalènes, Leur Préparation et Utilisation Dans Les Domaines Des Matériaux et Thérapeutique. FR2987622B1, January 15, 2016.
- (121) Misaki, K.; Hisamatsu, Y.; Suzuki, H.; Takamura-Enya, T. Evaluation of the Mutagenicity of Nitration Products Derived from Phenalenone (1H-Phenalen-1-One). *Mutagenesis* **2008**, *23* (5), 359–366. <https://doi.org/10.1093/mutage/gen023>.
- (122) Cromwell, N. H.; Eby, H. H.; Capps, D. B. Endocyclic α,β -Unsaturated Ketones. III. ¹ Reaction of 2-Bromo-4,4-Dimethyl-1-Keto-1,4-Dihydronaphthalene with Amines ². *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73* (3), 1230–1232. <https://doi.org/10.1021/ja01147a105>.
- (123) Cromwell, N. H.; Hudson, G. V. The Steric Requirements for Three-Ring Carbonyl Hyperconjugation ¹. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75* (4), 872–874. <https://doi.org/10.1021/ja01100a031>.
- (124) Haddon, R. C.; Chichester, S. V.; Mayo, S. L. Direct Amination of 9-Hydroxy-1-Oxophenaleone to Produce 9-Amino-1-Oxophenaleone and Related Compounds. *Synthesis* **1985**, *1985* (6/7), 639–641. <https://doi.org/10.1055/s-1985-34145>.
- (125) Franz, K. D.; Martin, R. L. 1,9-Disubstituted Phenalenes - I: Synthesis of N- and S-Derivatives of 9-Hydroxy-1-Phenalenone. *Tetrahedron* **1978**, *34* (14), 2147–2151. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(78\)89016-4](https://doi.org/10.1016/0040-4020(78)89016-4).
- (126) Sato, T.; Yokote, M. Disperse Dyes Obtained from 2-Amino-6-Bromo- and 2-Amino-3-Bromo-1-Phenalenone. *J. Syn. Org. Chem., Jpn.* **1978**, *36* (2), 156–165. <https://doi.org/10.5059/yukigoseikyokaishi.36.156>.
- (127) Li, Y.-Y.; Yan, B.; Qiao, X.-F. Visible Light Excitation and Near-Infrared Luminescence of Organo-Lanthanide Hybrids with Mesoporous Silica through 9-Hydroxyphenalen-1-One Linkage. *Microporous and Mesoporous Materials* **2013**, *169*, 60–66. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2012.09.042>.
- (128) Matsushita, K.; Suzuki, K.; Ohmori, K. Total Syntheses of Atrovenetin and Atrovenetinone: A Naphthalene-Annulation Approach to a Discoid Tricycle Using Allenic Acid. *Synlett* **2017**, *28* (08), 944–950. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1588944>.
- (129) Wenham, A. J. M.; Whitehurst, J. S. 750. Intramolecular Acylation. Part I. Ring Closure of Some β -(7-Alkyl-1-Naphthyl)Propionic Acids. *J. Chem. Soc.* **1956**, *0* (0), 3857–3863. <https://doi.org/10.1039/JR9560003857>.
- (130) Davis, B. M.; Gore, P. H.; Lott, K. A. K.; Short, E. L.; Shinouda, H. G. 1,8-Diacetylnaphthalene and Its Cyclisation to 3-Methyl-1H-Phenalen-1-One. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1981**, No. 1, 58. <https://doi.org/10.1039/p29810000058>.
- (131) Pagni, R. M.; Watson, C. R. Reaction of Phenalenones with Dimethyloxosulphonium Methylide. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, No. 6, 224. <https://doi.org/10.1039/c39740000224>.
- (132) Meltzheim, B.; Waegell, B.; Faure, R.; Germanaud, L.; Tort, F. Synthesis of 1,9-Disubstituted Phenalenes and Their Structural Assignment by HMQC and HMBC Experiments. *Magn. Reson. Chem.* **1996**, *34*, 383–388.
- (133) Späth, A.; Leibl, C.; Cieplik, F.; Lehner, K.; Regensburger, J.; Hiller, K.-A.; Bäuml, W.; Schmalz, G.; Maisch, T. Improving Photodynamic Inactivation of Bacteria in Dentistry: Highly Effective and Fast Killing of Oral Key Pathogens with Novel Tooth-Colored Type-II Photosensitizers. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (12), 5157–5168. <https://doi.org/10.1021/jm4019492>.
- (134) Muehler, D.; Sommer, K.; Wennige, S.; Hiller, K.-A.; Cieplik, F.; Maisch, T.; Späth, A. Light-Activated Phenalen-1-One Bactericides: Efficacy, Toxicity and Mechanism Compared with Benzalkonium Chloride. *Future Microbiology* **2017**, *12* (14), 1297–1310. <https://doi.org/10.2217/fmb-2016-0229>.
- (135) Bresolí-Obach, R.; Gispert, I.; Peña, D. G.; Boga, S.; Gulias, Ó.; Agut, M.; Vázquez, M. E.; Nonell, S. Triphenylphosphonium Cation: A Valuable Functional Group for Antimicrobial Photodynamic Therapy. *J. Biophotonics* **2018**, *11* (10), e201800054. <https://doi.org/10.1002/jbio.201800054>.

- (136) Späth, A.; EICHNER, A. Phenalen-1-One-Containing Photosensitizer Composition, Phenalen-1-One Compounds and Their Use. EP3375774A1, September 19, 2018.
- (137) Nonell, S.; González, M.; Trull, F. R. 1H-Phenalen-1-One-2-Sulfonic Acid: An Extremely Efficient Singlet Molecular Oxygen Sensitizer for Aqueous Media. *Afinidad* **1993**, *448*, 445–450.
- (138) Sato, T.; Yokote, M. Syntheses and Some Properties of 2-Substituted Amino-Phenalenone Coloring Matters. *J. Jpn. Soc. Colour Mater.* **1981**, *54* (8), 481–489. <https://doi.org/10.4011/shikizai1937.54.481>.
- (139) Jenkins, J. C.; Brookhart, M. A Highly Active Anilinoperinaphthenone-Based Neutral Nickel(II) Catalyst for Ethylene Polymerization. *Organometallics* **2003**, *22* (2), 250–256. <https://doi.org/10.1021/om020648f>.
- (140) Artyukhova, E. E.; Patsenker, L. D.; Baumer, V. N.; Musatov, V. I. Behavior of 2-Phenyl-2,3-Dihydro-1H-1,3-Phenalenediones in Formylation by Vilsmeier-Haak Procedure. 2.
- (141) Anamimoghadam, O.; Long, D.-L.; Bucher, G. 9-Iodophenalenone and 9-Trifluoromethanesulfonyloxyphenalenone: Convenient Entry Points to New Phenalenones Functionalised at the 9-Position. Iodine-Carbonyl Interaction Studies by X-Ray Crystallography. *RSC Adv.* **2014**, *4* (100), 56654–56657. <https://doi.org/10.1039/C4RA00178H>.
- (142) Cooke, R.; Johnson, B.; Segal, W. Colouring Matters of Australian Plants. VI. Haemocorin: The Structure of the Aglycone. *Aust. J. Chem.* **1958**, *11* (2), 230. <https://doi.org/10.1071/CH9580230>.
- (143) Duque, L.; Restrepo, C.; Sáez, J.; Gil, J.; Schneider, B.; Otálvaro, F. Synthesis of Musafluorone: A Naphthoxanthone Isolated from *Musa Acuminata*. *Tetrahedron Letters* **2010**, *51* (35), 4640–4643. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.06.128>.
- (144) Cano, M.; Rojas, C.; Hidalgo, W.; Sáez, J.; Gil, J.; Schneider, B.; Otálvaro, F. Improved Synthesis of 4-Phenylphenalenones: The Case of Isoanigorufone and Structural Analogs. *Tetrahedron Letters* **2013**, *54* (4), 351–354. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.11.118>.
- (145) Duque, L.; Zapata, C.; Rojano, B.; Schneider, B.; Otálvaro, F. Radical Scavenging Capacity of 2,4-Dihydroxy-9-Phenyl-1 H-Phenalen-1-One: A Functional Group Exclusion Approach. *Org. Lett.* **2013**, *15* (14), 3542–3545. <https://doi.org/10.1021/ol400384z>.
- (146) Kappe, T. Umlagerungen von Heterocyclen, 1. Mitt.: Umlagerung von 4-Hydroxy-5,6-Benzocumarinen in 3,9-Dihydroxy-1-Phenalenone. *Tetrahedron Letters* **1968**, *9* (51), 5327–5330. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)75375-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)75375-5).
- (147) Sato, T.; Yokote, M. Synthesis of the Phenalenone Skeleton. *J. Syn. Org. Chem., Jpn.* **1982**, *40* (9), 839–843. <https://doi.org/10.5059/yukigoseikyokaishi.40.839>.
- (148) Lonshakov, D. V.; Shirinian, V. Z.; Lvov, A. G.; Nabatov, B. V.; Krayushkin, M. M. New Fluorescent Switches Based on Photochromic 2,3-Diarylcyclopent-2-En-1-Ones and 6-Ethoxy-3-Methyl-1H-Phenalen-1-One. *Dyes and Pigments* **2013**, *97* (2), 311–317. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2012.12.019>.
- (149) Gu, Y.-J.; Yan, B. Lanthanide-Functionalized SBA-15 Mesoporous Hybrids - Ultraviolet-Visible Excitation and Visible-NIR Emission. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, *2013* (16), 2963–2970. <https://doi.org/10.1002/ejic.201300142>.
- (150) Cooke, R.; Dagley, I. Colouring Matters of Australian Plants. XX. Synthesis of Hydroxyanigorufone and Related Phenalenones. *Aust. J. Chem.* **1978**, *31* (1), 193. <https://doi.org/10.1071/CH9780193>.
- (151) Nanclares, J.; Gil, J.; Rojano, B.; Saez, J.; Schneider, B.; Otálvaro, F. Synthesis of 4-Methoxy-1H-Phenalen-1-One: A Subunit Related to Natural Phenalenone-Type Compounds. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49* (24), 3844–3847. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.04.095>.
- (152) Asscher, Y.; Agranat, I. Intramolecular Friedel-Crafts Acylation of a Lactone in Polyphosphoric Acid. Synthesis of 2-Phenylphenalen-1-One. *J. Org. Chem.* **1980**, *45* (16), 3364–3366. <https://doi.org/10.1021/jo01304a050>.
- (153) Phatangare, K. R.; Lanke, S. K.; Sekar, N. Phenalenone Fluorophores-Synthesis, Photophysical Properties and DFT Study. *J. Fluoresc* **2014**, *24* (6), 1827–1840. <https://doi.org/10.1007/s10895-014-1471-3>.

- (154) Parkrashi, S. C.; Tarbell, D. S. The Reformatsky Reaction on 1-Naphthyl-2-Bromophenyl Ketone. *Tetrahedron* **1962**, *18* (11), 1243–1249. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(62\)80005-2](https://doi.org/10.1016/0040-4020(62)80005-2).
- (155) Watson, C. R.; Pagni, R. M.; Dodd, J. R.; Bloor, J. E. Generation and Characterization of a Bridged 1,8-Naphthoquinodimethane. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98* (9), 2551–2562. <https://doi.org/10.1021/ja00425a026>.
- (156) Chen, X.; Wang, H.; Jin, X.; Feng, J.; Wang, Y.; Lu, P. Palladium Catalyzed Bicyclization of 1,8-Diiodonaphthalene and Tertiary Propargylic Alcohols to Phenalenones and Their Applications as Fluorescent Chemosensor for Fluoride Ions. *Chem. Commun.* **2011**, *47* (9), 2628. <https://doi.org/10.1039/c0cc04875e>.
- (157) Dokunikhin, N. S.; Solodar', S. L.; Vinogradov, L. M. Reactions of Polycyclic Ketones. XIII. Nitration of Phenalenone. *Chemischer Informationsdienst* **1980**, *11* (11). <https://doi.org/10.1002/chin.198011143>.
- (158) Nifant'ev, E. E.; Belov, S. P.; Komlev, I. V.; Petukhov, V. A.; Semenov, M. A.; Mezentseva, G. A.; Tavrizova, M. A.; Ponomareva, O. V. Synthesis and Investigation of New Organophosphorus Dyes of Green and Red Luminescence. *Russ J Gen Chem* **2008**, *78* (3), 383–391. <https://doi.org/10.1134/S1070363208030080>.
- (159) Mitra, A.; Pariyar, A.; Bose, S.; Bandyopadhyay, P.; Sarkar, A. First Phenalenone Based Receptor for Selective Iodide Ion Sensing. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2015**, *210*, 712–718. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2015.01.032>.
- (160) Tabenski, I.; Cieplik, F.; Tabenski, L.; Regensburger, J.; Hiller, K.-A.; Buchalla, W.; Maisch, T.; Späth, A. The Impact of Cationic Substituents in Phenalen-1-One Photosensitizers on Antimicrobial Photodynamic Efficacy. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2016**, *15* (1), 57–68. <https://doi.org/10.1039/C5PP00262A>.
- (161) Bäumlér, W.; Felgenträger, A.; Lehner, K.; Maisch, T.; Regensburger, J.; Santarelli, F. Phenalene-1-One Derivatives, Method for Producing Same and Use Thereof. US20140039184A1, February 6, 2014.
- (162) Halland, N.; Velgaard, T.; Jørgensen, K. A. Direct Asymmetric Michael Reactions of Cyclic 1,3-Dicarbonyl Compounds and Enamines Catalyzed by Chiral Bisoxazoline–Copper(II) Complexes. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (13), 5067–5074. <https://doi.org/10.1021/jo0343026>.
- (163) Sugihara, Y.; Hashimoto, K.; Yoshiakwa, M.; Murata, I. Synthesis and Properties of a Bridged Phenalenone Incorporated into Bicyclo[3.2.2]Nonane Skeleton. 6,9-Dihydro-6,9-Ethenocyclohepta[Gh]Phenalen-1-One. *Tetrahedron Letters* **1982**, *23* (18), 1925–1928. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)87223-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)87223-8).
- (164) Benniston, A. C.; Bunn, A. Sulfonation of Phenalenone Revisited: Preparation and Characterisation of Sodium 1H-Phenalene-1-One-5-Sulfonate. *J. Chem. Res. (S)* **2010**, *34* (11), 603–605. <https://doi.org/10.3184/030823410X12857507693150>.
- (165) Lazzaro, A.; Corominas, M.; Martí, C.; Flors, C.; Izquierdo, L. R.; Grillo, T. A.; Luis, J. G.; Nonell, S. Light- and Singlet Oxygen-Mediated Antifungal Activity of Phenylphenalenone Phytoalexins. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2004**, *3* (7), 706–710. <https://doi.org/10.1039/B401294A>.
- (166) Casellas, J.; Reguero, M. Photosensitization Versus Photocyclization: Competitive Reactions of Phenylphenalenone in Its Role as Phytoanticipins in Plant Defense Strategies. *J. Phys. Chem. A* **2018**, *122* (3), 811–821. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.7b11569>.
- (167) Flors, C.; Nonell, S. Light and Singlet Oxygen in Plant Defense Against Pathogens: Phototoxic Phenalenone Phytoalexins †. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39* (5), 293–300. <https://doi.org/10.1021/ar0402863>.
- (168) Jing, Y.; Xu, Q.; Chen, M.; Shao, X. Pyridone-Containing Phenalenone-Based Photosensitizer Working Both under Light and in the Dark for Photodynamic Therapy. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2019**, *27* (11), 2201–2208. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.04.023>.
- (169) Leary, J. A.; Lafleur, A. L.; Liber, H. L.; Biemann, Klaus. Chemical and Toxicologic Characterization of Fossil Fuel Combustion Product Phenalen-1-One. *Anal. Chem.* **1983**, *55* (4), 758–761. <https://doi.org/10.1021/ac00255a038>.

- (170) Wang, J.; Busby Jr., W. F. Bacterial and Human Cell Mutagenicity and Mouse Lung Tumorigenicity of the Oxygenated Polynuclear Aromatic Hydrocarbon Phenalenone. *Fundamental and Applied Toxicology* **1996**, *33* (2), 212–219. <https://doi.org/10.1006/faat.1996.0158>.
- (171) Takamura-Enya, T.; Ishii, R.; Oda, Y. Evaluation of Photo-Genotoxicity Using the Umu Test in Strains with a High Sensitivity to Oxidative DNA Damage. *Mutagenesis* **2011**, *26* (4), 499–505. <https://doi.org/10.1093/mutage/ger008>.
- (172) Narasimhachari, N.; Vasavada, B. N.; Viswanathan, S. Antibiotic Activity of Deoxy-Herqueinone (Atrovenetin Monomethyl Ether). *Experientia* **1965**, *21* (7), 376–376. <https://doi.org/10.1007/BF02139744>.
- (173) Cieplik, F.; Steinwachs, V.-S.; Muehler, D.; Hiller, K.-A.; Thurnheer, T.; Belibasakis, G. N.; Buchalla, W.; Maisch, T. Phenalen-1-One-Mediated Antimicrobial Photodynamic Therapy: Antimicrobial Efficacy in a Periodontal Biofilm Model and Flow Cytometric Evaluation of Cytoplasmic Membrane Damage. *Front. Microbiol.* **2018**, *9*, 688. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00688>.
- (174) Schreiner, M.; Bäuml, W.; Eckl, D. B.; Späth, A.; König, B.; Eichner, A. Photodynamic Inactivation of Bacteria to Decolonize Meticillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* from Human Skin. *Br J Dermatol* **2018**, *179* (6), 1358–1367. <https://doi.org/10.1111/bjd.17152>.
- (175) Kamo, T.; Kato, N.; Hirai, N.; Tsuda, M.; Fujioka, D.; Ohigashi, H. Phenylphenalenone-Type Phytoalexins from Unripe Buñgulan Banana Fruit. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* **1998**, *62* (1), 95–101. <https://doi.org/10.1271/bbb.62.95>.
- (176) Quiñones, W.; Escobar, G.; Echeverri, F.; Torres, F.; Rosero, Y.; Arango, V.; Cardona, G.; Gallego, A. Synthesis and Antifungal Activity of Musa Phytoalexins and Structural Analogs. *Molecules* **2000**, *5* (12), 974–980. <https://doi.org/10.3390/50700974>.
- (177) Otálvaro, F.; Nanclares, J.; Vásquez, L. E.; Quiñones, W.; Echeverri, F.; Arango, R.; Schneider, B. Phenalenone-Type Compounds from *Musa Acuminata* Var. “Yangambi Km 5” (AAA) and Their Activity against *Mycosphaerella Fijiensis*. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70* (5), 887–890. <https://doi.org/10.1021/np070091e>.
- (178) Bardin, M.; Aletti, M.; Cournac, J. M.; Doutrelon, C.; Jacquier, C.; Zinc, E.; Lecoules, S. L'amphotéricine B Liposomale : Une Alternative Thérapeutique Intéressante Dans Le Traitement de La Leishmaniose Cutanée à Leishmania Tropica. *La Revue de Médecine Interne* **2016**, *37*, A190. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2016.04.199>.
- (179) Sosa, N.; Pascale, J. M.; Jiménez, A. I.; Norwood, J. A.; Kreishman-Detrick, M.; Weina, P. J.; Lawrence, K.; McCarthy, W. F.; Adams, R. C.; Scott, C.; Ransom, J.; Tang, D.; Grogl, M. Topical Paromomycin for New World Cutaneous Leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis* **2019**, *13* (5), e0007253. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007253>.
- (180) Luque-Ortega, J. R.; Martínez, S.; Saugar, J. M.; Izquierdo, L. R.; Abad, T.; Luis, J. G.; Piñero, J.; Valladares, B.; Rivas, L. Fungus-Elicited Metabolites from Plants as an Enriched Source for New Leishmanicidal Agents: Antifungal Phenyl-Phenalenone Phytoalexins from the Banana Plant (*Musa Acuminata*) Target Mitochondria of *Leishmania Donovanii* Promastigotes. *AAC* **2004**, *48* (5), 1534–1540. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.5.1534-1540.2004>.
- (181) López-Arencibia, A.; Reyes-Battle, M.; Freijo, M. B.; Sifaoui, I.; Bethencourt-Estrella, C. J.; Rizo-Liendo, A.; Chiboub, O.; McNaughton-Smith, G.; Lorenzo-Morales, J.; Abad-Grillo, T.; Piñero, J. E. In Vitro Activity of 1H-Phenalen-1-One Derivatives against *Leishmania* Spp. and Evidence of Programmed Cell Death. *Parasites Vectors* **2019**, *12* (1), 601. <https://doi.org/10.1186/s13071-019-3854-4>.
- (182) López-Arencibia, A.; Reyes-Battle, M.; Freijo, M. B.; McNaughton-Smith, G.; Martín-Rodríguez, P.; Fernández-Pérez, L.; Sifaoui, I.; Wagner, C.; García-Méndez, A. B.; Liendo, A. R.; Bethencourt-Estrella, C. J.; Abad-Grillo, T.; Piñero, J. E.; Lorenzo-Morales, J. In Vitro Activity of 1 H -Phenalen-1-One Derivatives against *Acanthamoeba Castellani* Neff and Their Mechanisms of Cell Death. *Experimental Parasitology* **2017**, *183*, 218–223. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2017.09.012>.
- (183) Gutiérrez, D.; Flores, N.; Abad-Grillo, T.; McNaughton-Smith, G. Evaluation of Substituted Phenalenone Analogues as Antiplasmodial Agents. *Experimental Parasitology* **2013**, *135* (2), 456–458. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2013.08.008>.

- (184) Liu, F.; Zhang, Y.; Sun, Q.-Y.; Yang, F.-M.; Gu, W.; Yang, J.; Niu, H.-M.; Wang, Y.-H.; Long, C.-L. Diarylheptanoids and Phenylphenalenones from *Musa Itinerans* Fruits. *Phytochemistry* **2014**, *103*, 171–177. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2014.03.031>.
- (185) Dutta, P. K.; Sharma, R.; Kumari, S.; Dubey, R. D.; Sarkar, S.; Paulraj, J.; Vijaykumar, G.; Pandey, M.; Sravanti, L.; Samarla, M.; Das, H. S.; Yashpal, Y.; B., H.; Goyal, R.; Gupta, N.; Mandal, S. K.; Sengupta, A.; Sarkar, A. A Safe and Efficacious Pt(II) Anticancer Prodrug: Design, Synthesis, *in Vitro* Efficacy, the Role of Carrier Ligands and *in Vivo* Tumour Growth Inhibition. *Chem. Commun.* **2019**, *55* (12), 1718–1721. <https://doi.org/10.1039/C8CC06586A>.
- (186) Salmerón, M. L.; Quintana-Aguiar, J.; De La Rosa, J. V.; López-Blanco, F.; Castrillo, A.; Gallardo, G.; Tabraue, C. Phenalenone-photodynamic Therapy Induces Apoptosis on Human Tumor Cells Mediated by Caspase-8 and P38-MAPK Activation. *Molecular Carcinogenesis* **2018**, *57* (11), 1525–1539. <https://doi.org/10.1002/mc.22875>.
- (187) Werner, J. J.; McNeill, K.; Arnold, W. A. Environmental Photodegradation of Mefenamic Acid. *Chemosphere* **2005**, *58* (10), 1339–1346. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2004.10.004>.
- (188) Monadjemi, S.; Halle, A. ter; Richard, C. Reactivity of Cycloxydim toward Singlet Oxygen in Solution and on Wax Film. *Chemosphere* **2012**, *89* (3), 269–273. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.04.035>.
- (189) Trivella, A. S.; Monadjemi, S.; Worrall, D. R.; Kirkpatrick, I.; Arzoumanian, E.; Richard, C. Perinaphthenone Phototransformation in a Model of Leaf Epicuticular Waxes. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* **2014**, *130*, 93–101. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2013.10.009>.
- (190) Whidbey, C. M.; Daumit, K. E.; Nguyen, T.-H.; Ashworth, D. D.; Davis, J. C. C.; Latch, D. E. Photochemical Induced Changes of *in Vitro* Estrogenic Activity of Steroid Hormones. *Water Research* **2012**, *46* (16), 5287–5296. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2012.07.016>.
- (191) Reynoso, E.; Nesci, A.; Allegretti, P.; Criado, S.; Biasutti, M. A. Kinetic and Mechanistic Aspects of Sensitized Photodegradation of β -Lactam Antibiotics: Microbiological Implications. *Redox Report* **2012**, *17* (6), 275–283. <https://doi.org/10.1179/1351000212Y.0000000032>.
- (192) Miskoski, S.; Soltermann, A. T.; Molina, P. G.; Günther, G.; Zanocco, A. L.; García, N. A. Sensitized Photooxidation of Thyroidal Hormones. Evidence for Heavy Atom Effect on Singlet Molecular Oxygen [O₂(¹Δ_g)]-Mediated Photoreactions[†]. *Photochem Photobiol* **2005**, *81* (2), 325. <https://doi.org/10.1562/2004-10-27-RA-352.1>.
- (193) Cantau, C.; Pigot, T.; Manoj, N.; Oliveros, E.; Lacombe, S. Singlet Oxygen in Microporous Silica Xerogel: Quantum Yield and Oxidation at the Gas–Solid Interface. *ChemPhysChem* **2007**, *8* (16), 2344–2353. <https://doi.org/10.1002/cphc.200700482>.
- (194) Diaz-Angulo, J.; Porras, J.; Mueses, M.; Torres-Palma, R. A.; Hernandez-Ramirez, A.; Machuca-Martinez, F. Coupling of Heterogeneous Photocatalysis and Photosensitized Oxidation for Diclofenac Degradation: Role of the Oxidant Species. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **2019**, *383*, 112015. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2019.112015>.
- (195) Oliveros, E.; Bossmann, S. H.; Nonell, S.; Martí, C.; Heit, G.; Tröscher, G.; Neuner, A.; Martínez, C.; Braun, A. M. Photochemistry of the Singlet Oxygen [O₂(¹Δ_g)] Sensitizer Perinaphthenone (Phenalenone) in N,N'-Dimethylacetamide and 1,4-Dioxane. *New J. Chem.* **1999**, *23* (1), 85–93. <https://doi.org/10.1039/a804054k>.
- (196) Mitra, A.; Bose, S.; Biswas, S.; Bandyopadhyay, P.; Sarkar, A. Design, Synthesis and Photochemical Properties of a Phenalenone-Based PH Sensor: Switchable PH Sensing in Four Detectable Channels. *ChemPlusChem* **2018**, *83* (9), 832–837. <https://doi.org/10.1002/cplu.201800420>.
- (197) Lin, C.-J.; Lin, S.; Lee, G.-H.; Wang, Y. Synthesis and Characterization of Bis(Triphenylphosphine) (Ketone) Silver and Bis(Triphenylphosphine)Bis(Ketone) Silver Complexes Crystal Structure of Bis(Triphenylphosphine) Bis(Diphenylcyclopropenone) Silver Tetrafluoroborate. *Journal of Organometallic Chemistry* **1997**, *535* (1–2), 149–154. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(97\)00007-7](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(97)00007-7).
- (198) Lin, S.; Lin, C.-J.; Cheng, S.-T.; Wen, Y.-S.; Ling-Kang Liu. Synthesis and Characterization of Bis(Triphenylphosphine)(Ketone)Copper and Bis(Triphenylphosphine)Bis(Ketone)Copper

- Complexes; Crystal Structure of Bis(Triphenylphosphine)Bis(Phenalenone)Copper Tetrafluoroborate. *Inorganica Chimica Acta* **1997**, *256* (1), 35–40. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(96\)05411-4](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(96)05411-4).
- (199) Raman, K. V.; Kamerbeek, A. M.; Mukherjee, A.; Atodiresei, N.; Sen, T. K.; Lazić, P.; Caciuc, V.; Michel, R.; Stalke, D.; Mandal, S. K.; Blügel, S.; Münzenberg, M.; Moodera, J. S. Interface-Engineered Templates for Molecular Spin Memory Devices. *Nature* **2013**, *493* (7433), 509–513. <https://doi.org/10.1038/nature11719>.
- (200) Lan, Y.; Magri, A.; Fuhr, O.; Ruben, M. Phenalenyl-Based Mononuclear Dysprosium Complexes. *Beilstein J. Nanotechnol.* **2016**, *7*, 995–1009. <https://doi.org/10.3762/bjnano.7.92>.
- (201) Irfanullah, M.; Sharma, D. K.; Chulliyil, R.; Chowdhury, A. Europium-Doped LaF₃ Nanocrystals with Organic 9-Oxidophenalenone Capping Ligands That Display Visible Light Excitable Steady-State Blue and Time-Delayed Red Emission. *Dalton Trans.* **2015**, *44* (7), 3082–3091. <https://doi.org/10.1039/C4DT03249G>.
- (202) Lehner, P.; Staudinger, C.; Borisov, S. M.; Klimant, I. Ultra-Sensitive Optical Oxygen Sensors for Characterization of Nearly Anoxic Systems. *Nat Commun* **2014**, *5* (1), 4460. <https://doi.org/10.1038/ncomms5460>.
- (203) Paira, R.; Singh, B.; Hota, P. K.; Ahmed, J.; Sau, S. C.; Johnpeter, J. P.; Mandal, S. K. Open-Shell Phenalenyl in Transition Metal-Free C-H Functionalization. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (6), 2432–2441. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b00002>.
- (204) Pariyar, A.; Vijaykumar, G.; Bhunia, M.; Dey, S. Kr.; Singh, S. K.; Kurungot, S.; Mandal, S. K. Switching Closed-Shell to Open-Shell Phenalenyl: Toward Designing Electroactive Materials. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (18), 5955–5960. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b00272>.
- (205) Cristiano, M. L. S.; Gago, D. J. P.; d'A. Rocha Gonsalves, A. M.; Johnstone, R. A. W.; McCarron, M.; Varejão, J. M. T. B. Investigations into the Mechanism of Action of Nitrobenzene as a Mild Dehydrogenating Agent under Acid-Catalysed Conditions. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1* (3), 565–574. <https://doi.org/10.1039/b210887a>.
- (206) Koelsch, C. F.; Anthes, J. A. STUDIES IN THE PERINAPHTHENEI SERIES. IV2. SOME ATTEMPTS TO SYNTHESIZE 9-PHENYL- PERINAPHTHANONE-7. 8.
- (207) Demarque, D. P.; Crotti, A. E. M.; Vessecchi, R.; Lopes, J. L. C.; Lopes, N. P. Fragmentation Reactions Using Electrospray Ionization Mass Spectrometry: An Important Tool for the Structural Elucidation and Characterization of Synthetic and Natural Products. *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33* (3), 432–455. <https://doi.org/10.1039/C5NP00073D>.
- (208) Fuson, R. C.; McKeever, C. H. Chloromethylation of Aromatic Compounds. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2011; pp 63–90. <https://doi.org/10.1002/0471264180.or001.03>.
- (209) Moulay, S. Towards Halomethylated Benzene-Bearing Monomeric and Polymeric Substrates. *Designed Monomers and Polymers* **2011**, *14* (3), 179–220. <https://doi.org/10.1163/138577211X557495>.
- (210) Doan, P. M.; Ange, N.; Patrick, S. Production of Sodium Dihydrogen Phosphate Using Sodium Chloride and Orthophosphoric Acid. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2015**, *54* (50), 12467–12473. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.5b02892>.
- (211) Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. Organic Azides: An Exploding Diversity of a Unique Class of Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (33), 5188–5240. <https://doi.org/10.1002/anie.200400657>.
- (212) Benton, F. L.; Dillon, T. E. The Cleavage of Ethers with Boron Bromide. I. Some Common Ethers. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64* (5), 1128–1129. <https://doi.org/10.1021/ja01257a035>.
- (213) Kosak, T. M.; Conrad, H. A.; Korich, A. L.; Lord, R. L. Ether Cleavage Re-Investigated: Elucidating the Mechanism of BBr₃-Facilitated Demethylation of Aryl Methyl Ethers: Ether Cleavage Re-Investigated. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (34), 7460–7467. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201501042>.

- (214) Sousa, C.; Silva, P. J. BBr₃-Assisted Cleavage of Most Ethers Does Not Follow the Commonly Assumed Mechanism: Mechanism of BBr₃-Assisted Ether Cleavage. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013 (23), 5195–5199. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201300337>.
- (215) Jiang, X.; Zhang, J.; Ma, S. Iron Catalysis for Room-Temperature Aerobic Oxidation of Alcohols to Carboxylic Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138 (27), 8344–8347. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b03948>.
- (216) Witt, D.; Klajn, R.; Barski, P.; Grzybowski, B. Applications, Properties and Synthesis of β -Functionalized n-Alkanethiols and Disulfides - the Building Blocks of Self-Assembled Monolayers. *COC* **2004**, 8 (18), 1763–1797. <https://doi.org/10.2174/1385272043369421>.
- (217) Lowe, A. B. Thiol–Ene “Click” Reactions and Recent Applications in Polymer and Materials Synthesis: A First Update. *Polym. Chem.* **2014**, 5 (17), 4820–4870. <https://doi.org/10.1039/C4PY00339J>.
- (218) Tasdelen, M. A. Diels–Alder “Click” Reactions: Recent Applications in Polymer and Material Science. *Polym. Chem.* **2011**, 2 (10), 2133. <https://doi.org/10.1039/c1py00041a>.
- (219) Fokin, V. V.; Wu, P. Epoxides and Aziridines in Click Chemistry. In *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*; Yudin, A. K., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, FRG, 2006; pp 443–477. <https://doi.org/10.1002/3527607862.ch12>.
- (220) Lowe, A. B.; Hoyle, C. E.; Bowman, C. N. Thiol–Yne Click Chemistry: A Powerful and Versatile Methodology for Materials Synthesis. *J. Mater. Chem.* **2010**, 20 (23), 4745. <https://doi.org/10.1039/b917102a>.
- (221) Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L. K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia, G.; Fokin, V. V. Ruthenium-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition: Scope and Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130 (28), 8923–8930. <https://doi.org/10.1021/ja0749993>.
- (222) Rasolofonjatovo, E.; Theeramunkong, S.; Bouriaud, A.; Kolodych, S.; Chaumontet, M.; Taran, F. Iridium-Catalyzed Cycloaddition of Azides and 1-Bromoalkynes at Room Temperature. *Org. Lett.* **2013**, 15 (18), 4698–4701. <https://doi.org/10.1021/ol402008u>.
- (223) McNulty, J.; Keskar, K. Discovery of a Robust and Efficient Homogeneous Silver(I) Catalyst for the Cycloaddition of Azides onto Terminal Alkynes. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012 (28), 5462–5470. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201200930>.
- (224) Kolodych, S.; Rasolofonjatovo, E.; Chaumontet, M.; Nevers, M.-C.; Créminon, C.; Taran, F. Discovery of Chemoselective and Biocompatible Reactions Using a High-Throughput Immunoassay Screening. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52 (46), 12056–12060. <https://doi.org/10.1002/anie.201305645>.
- (225) Dawson, W. R.; Windsor, M. W. Fluorescence Yields of Aromatic Compounds. *J. Phys. Chem.* **1968**, 72 (9), 3251–3260. <https://doi.org/10.1021/j100855a027>.
- (226) Jensen, F.; Greer, A.; Clennan, E. L. Reaction of Organic Sulfides with Singlet Oxygen. A Revised Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120 (18), 4439–4449. <https://doi.org/10.1021/ja973782d>.
- (227) Lagunes, I.; Trigos, Á. Photo-Oxidation of Ergosterol: Indirect Detection of Antioxidants Photosensitizers or Quenchers of Singlet Oxygen. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* **2015**, 145, 30–34. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2015.02.014>.
- (228) Ismail, S.; Perni, S.; Pratten, J.; Parkin, I.; Wilson, M. Efficacy of a Novel Light-Activated Antimicrobial Coating for Disinfecting Hospital Surfaces. *Infection Control & Hospital Epidemiology* **2011**, 32 (11), 1130–1132. <https://doi.org/10.1086/662377>.
- (229) Bozja, J.; Sherrill, J.; Michielsen, S.; Stojiljkovic, I. Porphyrin-Based, Light-Activated Antimicrobial Materials. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2003**, 41 (15), 2297–2303. <https://doi.org/10.1002/pola.10773>.
- (230) Naik, A. J. T.; Ismail, S.; Kay, C.; Wilson, M.; Parkin, I. P. Antimicrobial Activity of Polyurethane Embedded with Methylene Blue, Toluidene Blue and Gold Nanoparticles against *Staphylococcus Aureus*; Illuminated with White Light. *Materials Chemistry and Physics* **2011**, 129 (1), 446–450. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2011.04.040>.

- (231) Khaldi, Z.; Nzambe Takeki, J. K.; Ouk, T.-S.; Lucas, R.; Zerrouki, R. Synthesis and Photobactericidal Properties of a Cationic Porphyrin Grafted onto Kraft Pulp Fibers. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2019**, *23* (04n05), 489–496. <https://doi.org/10.1142/S1088424619500330>.
- (232) Castro, K. A. D. F.; Moura, N. M. M.; Figueira, F.; Ferreira, R. I.; Simões, M. M. Q.; Cavaleiro, J. A. S.; Faustino, M. A. F.; Silvestre, A. J. D.; Freire, C. S. R.; Tomé, J. P. C.; Nakagaki, S.; Almeida, A.; Neves, M. G. P. M. S. New Materials Based on Cationic Porphyrins Conjugated to Chitosan or Titanium Dioxide: Synthesis, Characterization and Antimicrobial Efficacy. *Int J Mol Sci* **2019**, *20* (10). <https://doi.org/10.3390/ijms20102522>.
- (233) Savino, A.; Angeli, G. Photodynamic Inactivation of E. Coli by Immobilized or Coated Dyes on Insoluble Supports. *Water Research* **1985**, *19* (12), 1465–1469. [https://doi.org/10.1016/0043-1354\(85\)90390-2](https://doi.org/10.1016/0043-1354(85)90390-2).
- (234) Kim, H.-S.; Cha, E. J.; Kang, H.-J.; Park, J.-H.; Lee, J.; Park, H.-D. Antibacterial Application of Covalently Immobilized Photosensitizers on a Surface. *Environmental Research* **2019**, *172*, 34–42. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.01.002>.
- (235) Jiménez-Hernández, M. E.; Manjón, F.; García-Fresnadillo, D.; Orellana, G. Solar Water Disinfection by Singlet Oxygen Photogenerated with Polymer-Supported Ru(II) Sensitizers. *Solar Energy* **2006**, *80* (10), 1382–1387. <https://doi.org/10.1016/j.solener.2005.04.027>.
- (236) Bassiounk, M.; Álvarez-Zauco, E.; Basiuk, V. A. Adsorption of Meso-Tetraphenylporphines on Thin Films of C60 Fullerene. *Applied Surface Science* **2013**, *275*, 374–383. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2012.07.161>.
- (237) Arzoumanian, E.; Ronzani, F.; Trivella, A.; Oliveros, E.; Sarakha, M.; Richard, C.; Blanc, S.; Pigot, T.; Lacombe, S. Transparent Organosilica Photocatalysts Activated by Visible Light: Photophysical and Oxidative Properties at the Gas–Solid Interface. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2014**, *6* (1), 275–288. <https://doi.org/10.1021/am404175y>.
- (238) Sorokin, A. B. Phthalocyanine Metal Complexes in Catalysis. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (10), 8152–8191. <https://doi.org/10.1021/cr4000072>.
- (239) Abushammala, H.; Mao, J. A Review of the Surface Modification of Cellulose and Nanocellulose Using Aliphatic and Aromatic Mono- and Di-Isocyanates. *Molecules* **2019**, *24* (15), 2782. <https://doi.org/10.3390/molecules24152782>.
- (240) Park, J.-M.; Quang, S. T.; Hwang, B.-S.; DeVries, K. L. Interfacial Evaluation of Modified Jute and Hemp Fibers/Polypropylene (PP)-Maleic Anhydride Polypropylene Copolymers (PP-MAPP) Composites Using Micromechanical Technique and Nondestructive Acoustic Emission. *Composites Science and Technology* **2006**, *66* (15), 2686–2699. <https://doi.org/10.1016/j.compscitech.2006.03.014>.
- (241) Roesler, R. R.; Danielmeier, K. Tris-3-(1-Aziridino)Propionates and Their Use in Formulated Products. *Progress in Organic Coatings* **2004**, *50* (1), 1–27. <https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2003.09.004>.
- (242) McCormick, C. L.; Dawsey, T. R. Preparation of Cellulose Derivatives via Ring-Opening Reactions with Cyclic Reagents in Lithium Chloride/N,N-Dimethylacetamide. *Macromolecules* **1990**, *23* (15), 3606–3610. <https://doi.org/10.1021/ma00217a011>.
- (243) Nair, D. P.; Podgórski, M.; Chatani, S.; Gong, T.; Xi, W.; Fenoli, C. R.; Bowman, C. N. The Thiol-Michael Addition Click Reaction: A Powerful and Widely Used Tool in Materials Chemistry. *Chem. Mater.* **2014**, *26* (1), 724–744. <https://doi.org/10.1021/cm402180t>.
- (244) Chen, D.; Cheng, Y.; Zhou, N.; Chen, P.; Wang, Y.; Li, K.; Huo, S.; Cheng, P.; Peng, P.; Zhang, R.; Wang, L.; Liu, H.; Liu, Y.; Ruan, R. Photocatalytic Degradation of Organic Pollutants Using TiO₂-Based Photocatalysts: A Review. *Journal of Cleaner Production* **2020**, *268*, 121725. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2020.121725>.
- (245) Neves, C. M. B.; Filipe, O. M. S.; Mota, N.; Santos, S. A. O.; Silvestre, A. J. D.; Santos, E. B. H.; Neves, M. G. P. M. S.; Simões, M. M. Q. Photodegradation of Metoprolol Using a Porphyrin as Photosensitizer under Homogeneous and Heterogeneous Conditions. *Journal of Hazardous Materials* **2019**, *370*, 13–23. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2018.11.055>.

- (246) Tahir, M. N.; Bokhari, S. A.; Adnan, A. Cholesterol Extraction from Ghee Using Glass Beads Functionalized with Beta Cyclodextrin. *J Food Sci Technol* **2015**, *52* (2), 1040–1046. <https://doi.org/10.1007/s13197-013-1039-2>.
- (247) KRYSZTAFKIEWICZ, A.; RAGER, B.; JESIONOWSKI, T. The Effect of Surface Modification on Physicochemical Properties of Precipitated Silica. *Journal of Materials Science* **1997**, *32* (5), 1333–1339. <https://doi.org/10.1023/A:1018564808810>.
- (248) Bigui, W.; Jianlin, L.; Gang, W.; Qing, C. Filtration of Oil from Oily Wastewater via Hydrophobic Modified Quartz Sand Filter Medium. *Journal of Water Reuse and Desalination* **2018**, *8* (4), 544–552. <https://doi.org/10.2166/wrd.2018.052>.
- (249) Gu, A. Z.; Klibanov, A. M.; Onnis-Hayden, A.; Hsu, B. B.; Lewis, K. Antimicrobial Polycationic Sand Filter for Water Disinfection. US20140202964A1.
- (250) Zengin, H.; Hu, B.; Siddiqui, J. A.; Ottenbrite, R. M. Effects of Surface Modification of Glass Beads with Poly(Acrylic Acid). *Designed Monomers and Polymers* **2002**, *5* (2–3), 173–182. <https://doi.org/10.1163/156855502760157908>.
- (251) Liu, X. D.; Tokura, S.; Nishi, N.; Sakairi, N. A Novel Method for Immobilization of Chitosan onto Nonporous Glass Beads through a 1,3-Thiazolidine Linker. *Polymer* **2003**, *44* (4), 1021–1026. [https://doi.org/10.1016/S0032-3861\(02\)00879-0](https://doi.org/10.1016/S0032-3861(02)00879-0).
- (252) Ozmen, M.; Can, K.; Akin, I.; Arslan, G.; Tor, A.; Cengeloglu, Y.; Ersoz, M. Surface Modification of Glass Beads with Glutaraldehyde: Characterization and Their Adsorption Property for Metal Ions. *Journal of Hazardous Materials* **2009**, *171* (1–3), 594–600. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2009.06.045>.
- (253) Gubbuk, I. H.; Ozkan, S. C.; Yilmaz, A. Sorption of Heavy Metal Ions by Glass Beads-Immobilized Calix[4]Arenes Derivative. *Prot Met Phys Chem Surf* **2013**, *49* (3), 266–273. <https://doi.org/10.1134/S2070205113030180>.
- (254) Cras, J. J.; Rowe-Taitt, C. A.; Nivens, D. A.; Ligler, F. S. Comparison of Chemical Cleaning Methods of Glass in Preparation for Silanization. *Biosensors and Bioelectronics* **1999**, *14* (8–9), 683–688. [https://doi.org/10.1016/S0956-5663\(99\)00043-3](https://doi.org/10.1016/S0956-5663(99)00043-3).
- (255) Jradi, K.; Daneault, C.; Chabot, B. Chemical Surface Modification of Glass Beads for the Treatment of Paper Machine Process Waters. *Thin Solid Films* **2011**, *519* (13), 4239–4245. <https://doi.org/10.1016/j.tsf.2011.02.080>.
- (256) Gunda, N. S. K.; Singh, M.; Norman, L.; Kaur, K.; Mitra, S. K. Optimization and Characterization of Biomolecule Immobilization on Silicon Substrates Using (3-Aminopropyl)Triethoxysilane (APTES) and Glutaraldehyde Linker. *Applied Surface Science* **2014**, *305*, 522–530. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2014.03.130>.
- (257) Ho, K. K. K.; Chen, R.; Willcox, M. D. P.; Rice, S. A.; Cole, N.; Iskander, G.; Kumar, N. Quorum Sensing Inhibitory Activities of Surface Immobilized Antibacterial Dihydropyrrones via Click Chemistry. *Biomaterials* **2014**, *35* (7), 2336–2345. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.11.072>.
- (258) Schlecht, C. A.; Maurer, J. A. Functionalization of Glass Substrates: Mechanistic Insights into the Surface Reaction of Trialkoxysilanes. *RSC Adv.* **2011**, *1* (8), 1446–1448. <https://doi.org/10.1039/C1RA00421B>.
- (259) Stetefeld, J.; McKenna, S. A.; Patel, T. R. Dynamic Light Scattering: A Practical Guide and Applications in Biomedical Sciences. *Biophys Rev* **2016**, *8* (4), 409–427. <https://doi.org/10.1007/s12551-016-0218-6>.
- (260) Bhattacharjee, S. DLS and Zeta Potential – What They Are and What They Are Not? *Journal of Controlled Release* **2016**, *235*, 337–351. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.06.017>.
- (261) Heinrich, T.; H.-H. Traulsen, C.; Darlatt, E.; Richter, S.; Poppenberg, J.; L. Traulsen, N.; Linder, I.; Lippitz, A.; M. Dietrich, P.; Dib, B.; S. Unger, W. E.; A. Schalley, C. The Versatility of “Click” Reactions: Molecular Recognition at Interfaces. *RSC Advances* **2014**, *4* (34), 17694–17702. <https://doi.org/10.1039/C4RA01730G>.
- (262) Tsai, T.; Yang, Y.-T.; Wang, T.-H.; Chien, H.-F.; Chen, C.-T. Improved Photodynamic Inactivation of Gram-Positive Bacteria Using Hematoporphyrin Encapsulated in Liposomes and

Micelles: MICELLE FOR ANTIMICROBIAL PDI. *Lasers Surg. Med.* **2009**, *41* (4), 316–322. <https://doi.org/10.1002/lsm.20754>.

- (263) Ferro, S.; Ricchelli, F.; Monti, D.; Mancini, G.; Jori, G. Efficient Photoinactivation of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* by a Novel Porphyrin Incorporated into a Poly-Cationic Liposome. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* **2007**, *39* (5), 1026–1034. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2007.02.001>.
- (264) Posadaz, A.; Correa, N. M.; Biasutti, M. A.; García, N. A. A Kinetic Study of the Photodynamic Effect on Tryptophan Methyl Ester and Tryptophan Octyl Ester in DOPC Vesicles. *Photochemistry and Photobiology* **2010**, *86* (1), 96–103. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2009.00641.x>.
- (265) Gu, Y.; Azzouzi, A.; Pouilloux, Y.; Jérôme, F.; Barrault, J. Heterogeneously Catalyzed Etherification of Glycerol: New Pathways for Transformation of Glycerol to More Valuable Chemicals. *Green Chem.* **2008**, *10* (2), 164–167. <https://doi.org/10.1039/B715802E>.
- (266) Liu, B.; Thayumanavan, S. Substituent Effects on the PH Sensitivity of Acetals and Ketals and Their Correlation with Encapsulation Stability in Polymeric Nanogels. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (6), 2306–2317. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b11181>.
- (267) Yu, Che-Chul; Lee, Youn Sik; Cheun, Byeung-Soo; Lee, Sang-hee. Synthesis of Glycerol Monostearate with High Purity. *Bulletin of the Korean Chemical Society* **2003**, *24* (8), 1229–1231. <https://doi.org/10.5012/BKCS.2003.24.8.1229>.
- (268) Ilgen, O.; Yerlikaya, S.; Akyurek, F. O. Synthesis of Solketal from Glycerol and Acetone over Amberlyst-46 to Produce an Oxygenated Fuel Additive. *Period. Polytech. Chem. Eng.* **2016**. <https://doi.org/10.3311/PPch.8895>.
- (269) Rossa, V.; Chenard Díaz, G.; Juvenal Muchave, G.; Alexandre Gomes Aranda, D.; Berenice Castell  Pergher, S. Production of Solketal Using Acid Zeolites as Catalysts. In *Glycerine Production and Transformation - An Innovative Platform for Sustainable Biorefinery and Energy*; Frediani, M., Bartoli, M., Rosi, L., Eds.; IntechOpen, 2019. <https://doi.org/10.5772/intechopen.85817>.
- (270) Barbosa, S.; Ottone, M.; de Almeida, M.; Lage, G.; Almeida, M.; Nelson, D.; dos Santos, W.; Clososki, G.; Lopes, N.; Klein, S.; Zanatta, L. Ketalization of Ketones to 1,3-Dioxolanes and Concurring Self-Aldolization Catalyzed by an Amorphous, Hydrophilic SiO₂-SO₃H Catalyst under Microwave Irradiation. *J. Braz. Chem. Soc.* **2018**. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20180039>.
- (271) Fatimah, I.; Sahroni, I.; Fadillah, G.; Musawwa, M. M.; Mahlia, T. M. I.; Muraza, O. Glycerol to Solketal for Fuel Additive: Recent Progress in Heterogeneous Catalysts. *Energies* **2019**, *12* (15), 2872. <https://doi.org/10.3390/en12152872>.
- (272) Ioannou, C. J.; Hanlon, G. W.; Denyer, S. P. Action of Disinfectant Quaternary Ammonium Compounds against *Staphylococcus Aureus*. *AAC* **2007**, *51* (1), 296–306. <https://doi.org/10.1128/AAC.00375-06>.
- (273) Bragg, R.; Jansen, A.; Coetzee, M.; van der Westhuizen, W.; Boucher, C. Bacterial Resistance to Quaternary Ammonium Compounds (QAC) Disinfectants. In *Infectious Diseases and Nanomedicine II*; Adhikari, R., Thapa, S., Eds.; Advances in Experimental Medicine and Biology; Springer India: New Delhi, 2014; Vol. 808, pp 1–13. https://doi.org/10.1007/978-81-322-1774-9_1.
- (274) Prasanth, C. S.; Karunakaran, S. C.; Paul, A. K.; Kussovski, V.; Mantareva, V.; Ramaiah, D.; Selvaraj, L.; Angelov, I.; Avramov, L.; Nandakumar, K.; Subhash, N. Antimicrobial Photodynamic Efficiency of Novel Cationic Porphyrins towards Periodontal Gram-Positive and Gram-Negative Pathogenic Bacteria. *Photochem Photobiol* **2014**, *90* (3), 628–640. <https://doi.org/10.1111/php.12198>.
- (275) 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. Engl.* **2002**, *41* (14), 2596–2599. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020715\)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4).
- (276) Torn e, 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. <https://doi.org/10.1021/jo011148j>.

- (277) Yacob, Z.; Liebscher, J. Chemistry of 1,2,3-Triazolium Salts. In *Chemistry of 1,2,3-triazoles*; Dehaen, W., Bakulev, V. A., Eds.; Topics in Heterocyclic Chemistry; Springer International Publishing: Cham, 2014; Vol. 40, pp 167–210. https://doi.org/10.1007/7081_2014_123.
- (278) Safarnejad Shad, M.; Santhini, P. V.; Dehaen, W. 1,2,3-Triazolium Macrocyces in Supramolecular Chemistry. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 2142–2155. <https://doi.org/10.3762/bjoc.15.211>.
- (279) Mathew, P.; Neels, A.; Albrecht, M. 1,2,3-Triazolylidenes as Versatile Abnormal Carbene Ligands for Late Transition Metals. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (41), 13534–13535. <https://doi.org/10.1021/ja805781s>.
- (280) Steiner, I.; Stojanovic, N.; Bolje, A.; Brozovic, A.; Polancec, D.; Ambriovic-Ristov, A.; Stojkovic, M. R.; Piantanida, I.; Eljuga, D.; Kosmrlj, J.; Osmak, M. Discovery of 'Click' 1,2,3-Triazolium Salts as Potential Anticancer Drugs. *Radiology and Oncology* **2016**, *50* (3), 280–288. <https://doi.org/10.1515/raon-2016-0027>.
- (281) de Souza-Fagundes, E. M.; Delp, J.; Prazeres, Pedro H. D. M.; Marques, L. B.; Carmo, A. M. L.; Stroppa, P. H. F.; Glanzmann, N.; Kisitu, J.; Szamosvári, D.; Böttcher, T.; Leist, M.; da Silva, A. D. Correlation of Structural Features of Novel 1,2,3-Triazoles with Their Neurotoxic and Tumoricidal Properties. *Chemico-Biological Interactions* **2018**, *291*, 253–263. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.06.029>.
- (282) Meinel, R. S.; Almeida, A. das C.; Stroppa, P. H. F.; Glanzmann, N.; Coimbra, E. S.; da Silva, A. D. Novel Functionalized 1,2,3-Triazole Derivatives Exhibit Antileishmanial Activity, Increase in Total and Mitochondrial-ROS and Depolarization of Mitochondrial Membrane Potential of *Leishmania Amazonensis*. *Chemico-Biological Interactions* **2020**, *315*, 108850. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.108850>.
- (283) Maddili, S. K.; Katla, R.; Kannekanti, V. K.; Bejjanki, N. K.; Tuniki, B.; Zhou, C.-H.; Gandham, H. Molecular Interaction of Novel Benzothiazolyl Triazolium Analogues with Calf Thymus DNA and HSA-Their Biological Investigation as Potent Antimicrobial Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, *150*, 228–247. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.02.056>.
- (284) Fletcher, J. T.; Sobczyk, J. M.; Gwazdacz, S. C.; Blanck, A. J. Antimicrobial 1,3,4-Trisubstituted-1,2,3-Triazolium Salts. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2018**, *28* (20), 3320–3323. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.09.011>.
- (285) Glanzmann, N.; Carmo, A. M. L.; Antinarelli, L. M. R.; Coimbra, E. S.; Costa, L. A. S.; da Silva, A. D. Synthesis, Characterization, and NMR Studies of 1,2,3-Triazolium Ionic Liquids: A Good Perspective Regarding Cytotoxicity. *J Mol Model* **2018**, *24* (7), 160. <https://doi.org/10.1007/s00894-018-3682-z>.
- (286) Moiseev, I. K.; Kon'kov, S. A.; Ovchinnikov, K. A.; Kilyaeva, N. M.; Bormasheva, K. M.; Nechaeva, O. N.; Leonova, M. V.; Klimochkin, Yu. N.; Balakhnin, S. M.; Bormotov, N. I.; Serova, O. A.; Belanov, E. F. Synthesis and Antiviral Activity of New Adamantane Derivatives. *Pharm Chem J* **2012**, *45* (10), 588–592. <https://doi.org/10.1007/s11094-012-0686-3>.
- (287) Orzeszko, A.; Kamińska, B.; Orzeszko, G.; Starościan, B. J. Synthesis and Antimicrobial Activity of New Adamantane Derivatives II. *II Farmaco* **2000**, *55* (9–10), 619–623. [https://doi.org/10.1016/S0014-827X\(00\)00075-6](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(00)00075-6).
- (288) Sol, V.; Chaleix, V.; Champavier, Y.; Granet, R.; Huang, Y.-M.; Krausz, P. Glycosyl Bis-Porphyrin Conjugates: Synthesis and Potential Application in PDT. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, *14* (23), 7745–7760. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.08.004>.
- (289) Singh, S.; Aggarwal, A.; Bhupathiraju, N. V. S. D. K.; Arianna, G.; Tiwari, K.; Drain, C. M. Glycosylated Porphyrins, Phthalocyanines, and Other Porphyrinoids for Diagnostics and Therapeutics. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (18), 10261–10306. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00244>.
- (290) Gonzalez, P. S.; O'Prey, J.; Cardaci, S.; Barthet, V. J. A.; Sakamaki, J.; Beaumatin, F.; Roseweir, A.; Gay, D. M.; Mackay, G.; Malviya, G.; Kania, E.; Ritchie, S.; Baudot, A. D.; Zunino, B.; Mrowinska, A.; Nixon, C.; Ennis, D.; Hoyle, A.; Millan, D.; McNeish, I. A.; Sansom, O. J.; Edwards, J.; Ryan, K. M. Mannose Impairs Tumour Growth and Enhances Chemotherapy. *Nature* **2018**, *563* (7733), 719–723. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0729-3>.

- (291) Hasegawa, T.; Numata, M.; Okumura, S.; Kimura, T.; Sakurai, K.; Shinkai, S. Carbohydrate-Appended Curdlans as a New Family of Glycoclusters with Binding Properties Both for a Polynucleotide and Lectins. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5* (15), 2404. <https://doi.org/10.1039/b703720a>.
- (292) Al-Mughaid, H.; Robertson, K. N.; Werner-Zwanziger, U.; Lumsden, M. D.; Cameron, T. S.; Grindley, T. B. 2-Propynyl 2,3,4,6-Tetra- O -Acetyl- α - D -Mannopyranoside. *Acta Crystallogr C Cryst Struct Commun* **2011**, *67* (2), o60–o63. <https://doi.org/10.1107/S010827011005225X>.
- (293) Zemplén Deacetylation: (Zemplén De-O-Acetylation, Zemplén Transesterification, Zemplén Deprotection). In *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2010; p conrr691. <https://doi.org/10.1002/9780470638859.conrr691>.
- (294) Meier, L.; Monteiro, G. C.; Baldissera, R. A. M.; Sá, M. M. Simple Method for Fast Deprotection of Nucleosides by Triethylamine-Catalyzed Methanolysis of Acetates in Aqueous Medium. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21* (5), 859–866. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532010000500013>.
- (295) Le Guern, F.; Sol, V.; Ouk, C.; Arnoux, P.; Frochot, C.; Ouk, T.-S. Enhanced Photobactericidal and Targeting Properties of a Cationic Porphyrin Following the Attachment of Polymyxin B. *Bioconjugate Chem.* **2017**, *28* (9), 2493–2506. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.7b00516>.
- (296) Carmo, A. M. L.; Stroppa, P. H. F.; Corrales, R. C. N. R.; Barroso, A. B. N.; Ferreira-Leitão, V. S.; Silva, A. D. Synthesis of 1,2,3-Triazolium-Based Ionic Liquid and Preliminary Pretreatment to Enhance Hydrolysis of Sugarcane Bagasse. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2014**. <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20140198>.
- (297) Monasterio, Z.; Irastorza, A.; Miranda, J. I.; Aizpurua, J. M. Site-Selective N-Dealkylation of 1,2,3-Triazolium Salts: A Metal-Free Route to 1,5-Substituted 1,2,3-Triazoles and Related Bistriazoles. *Org. Lett.* **2016**, *18* (10), 2511–2514. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b01177>.
- (298) Agaba, P.; Tumukunde, J.; Tindimwebwa, J. V. B.; Kwizera, A. Nosocomial Bacterial Infections and Their Antimicrobial Susceptibility Patterns among Patients in Ugandan Intensive Care Units: A Cross Sectional Study. *BMC Res Notes* **2017**, *10* (1), 349. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2695-5>.
- (299) Zhanel, G. G.; DeCorby, M.; Laing, N.; Weshnoweski, B.; Vashisht, R.; Tailor, F.; Nichol, K. A.; Wierzbowski, A.; Baudry, P. J.; Karlowsky, J. A.; Lagacé-Wiens, P.; Walkty, A.; McCracken, M.; Mulvey, M. R.; Johnson, J.; Hoban, D. J. Antimicrobial-Resistant Pathogens in Intensive Care Units in Canada: Results of the Canadian National Intensive Care Unit (CAN-ICU) Study, 2005-2006. *AAC* **2008**, *52* (4), 1430–1437. <https://doi.org/10.1128/AAC.01538-07>.
- (300) Glasset, B.; Herbin, S.; Granier, S. A.; Cavalié, L.; Lafeuille, E.; Guérin, C.; Ruimy, R.; Casagrande-Magne, F.; Levast, M.; Chautemps, N.; Decousser, J.-W.; Belotti, L.; Pelloux, I.; Robert, J.; Brisabois, A.; Ramarao, N. *Bacillus Cereus*, a Serious Cause of Nosocomial Infections: Epidemiologic and Genetic Survey. *PLoS ONE* **2018**, *13* (5), e0194346. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194346>.
- (301) Sperandio, F. F.; Huang, Y.-Y.; Hamblin, M. R. Antimicrobial Photodynamic Therapy to Kill Gram-Negative Bacteria. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* **2013**, *8* (2), 108–120. <https://doi.org/10.2174/1574891x113089990012>.

Annexes

Annexe 1. Spectres RMN ^1H , RMN ^{13}C et HRMS des composés synthétisés	243
Annexe 1.1. PN fonctionnalisées (Chapitre II)	243
Annexe 1.2. PN portant un groupement maléimide (Chapitre III).....	288
Annexe 1.3. PN portant une chaîne grasse (Chapitre IV)	292
Annexe 1.4. PN portant un sel de triazolium (Chapitre V).....	306
Annexe 2. Caractérisations physico-chimiques	349
Annexe 2.1. Fluorescence	349
Annexe 2.2. Oxygène singulet.....	349
Annexe 3. Articles publiés.....	350
Annexe 3.1. Article issu du Chapitre II.....	350
Annexe 3.2. Articles issus du Chapitre III	359
Annexe 3.3. Article issu du Chapitre IV	375

Annexe 1. Spectres RMN ^1H , RMN ^{13}C et HRMS des composés synthétisés

Annexe 1.1. PN fonctionnalisées (Chapitre II)

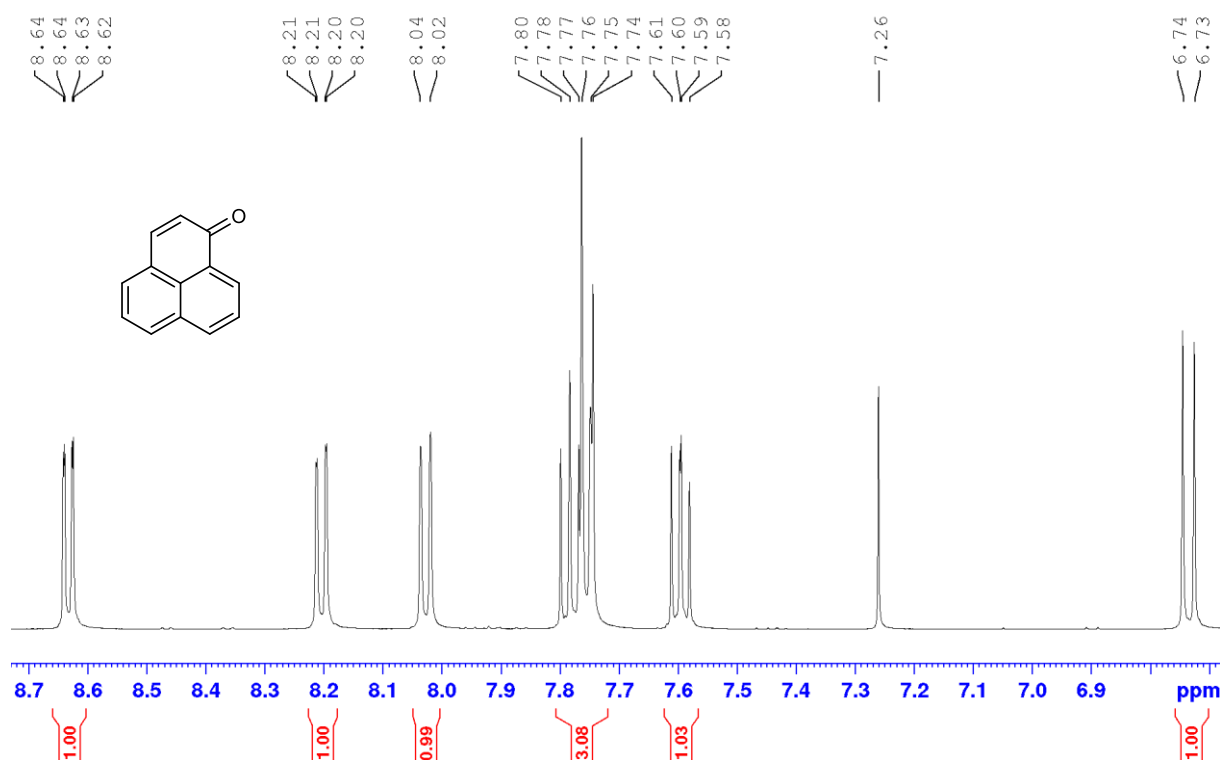


Figure A154. Spectre RMN ^1H de la PN dans CDCl_3

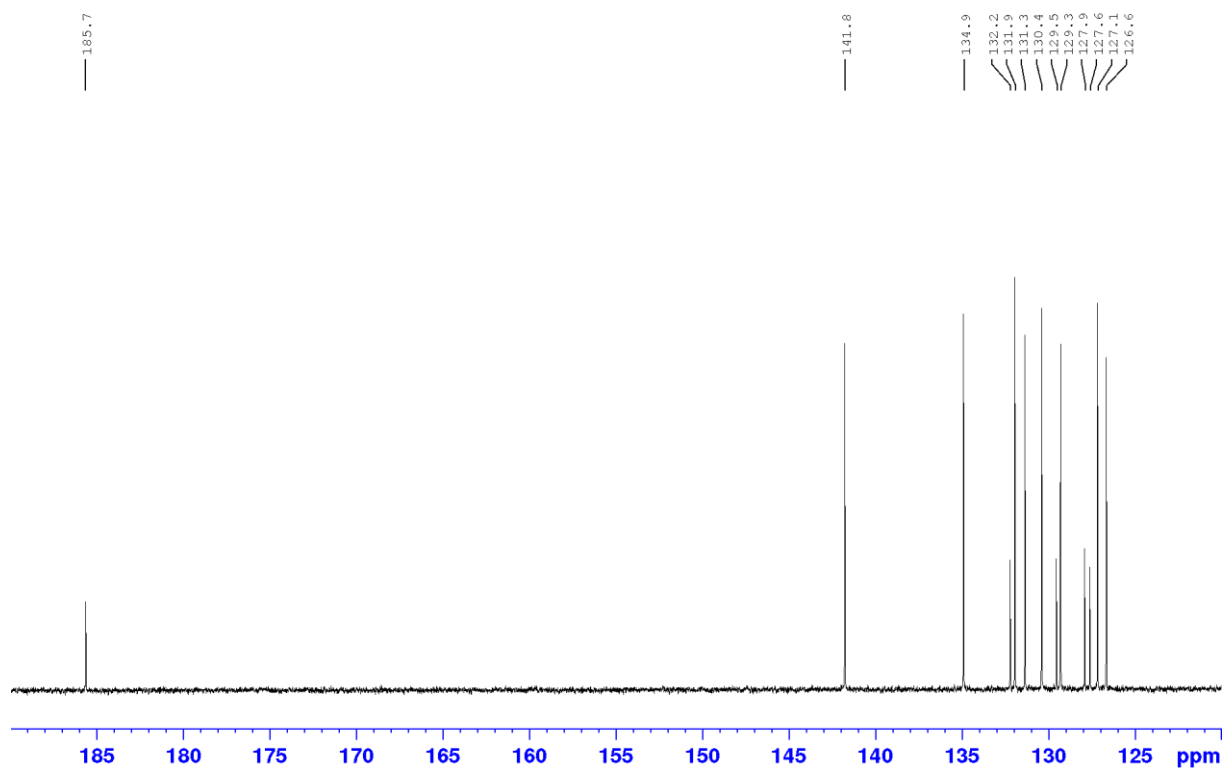


Figure A155. Spectre RMN ^{13}C de la PN dans CDCl_3

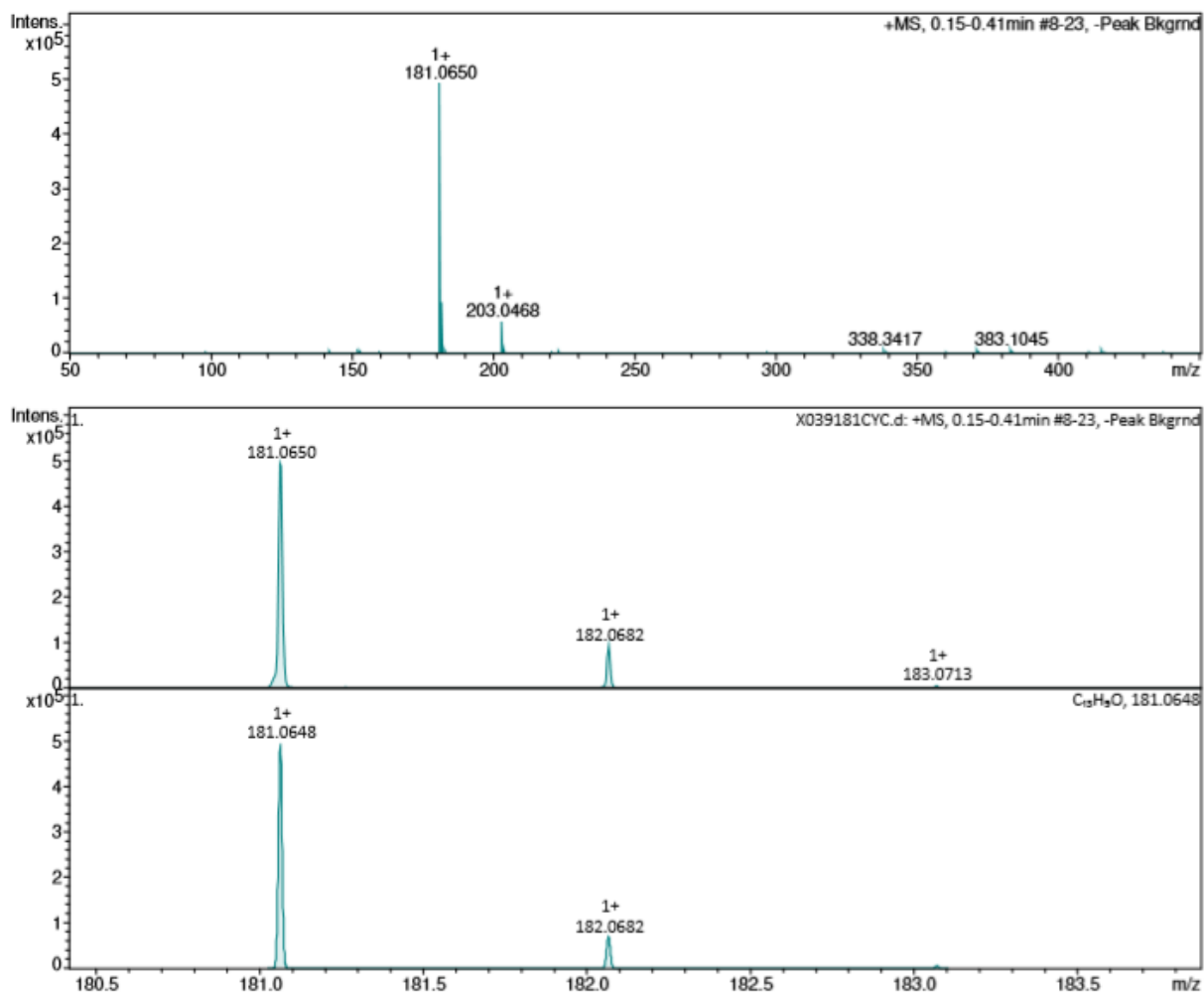


Figure A156. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PN

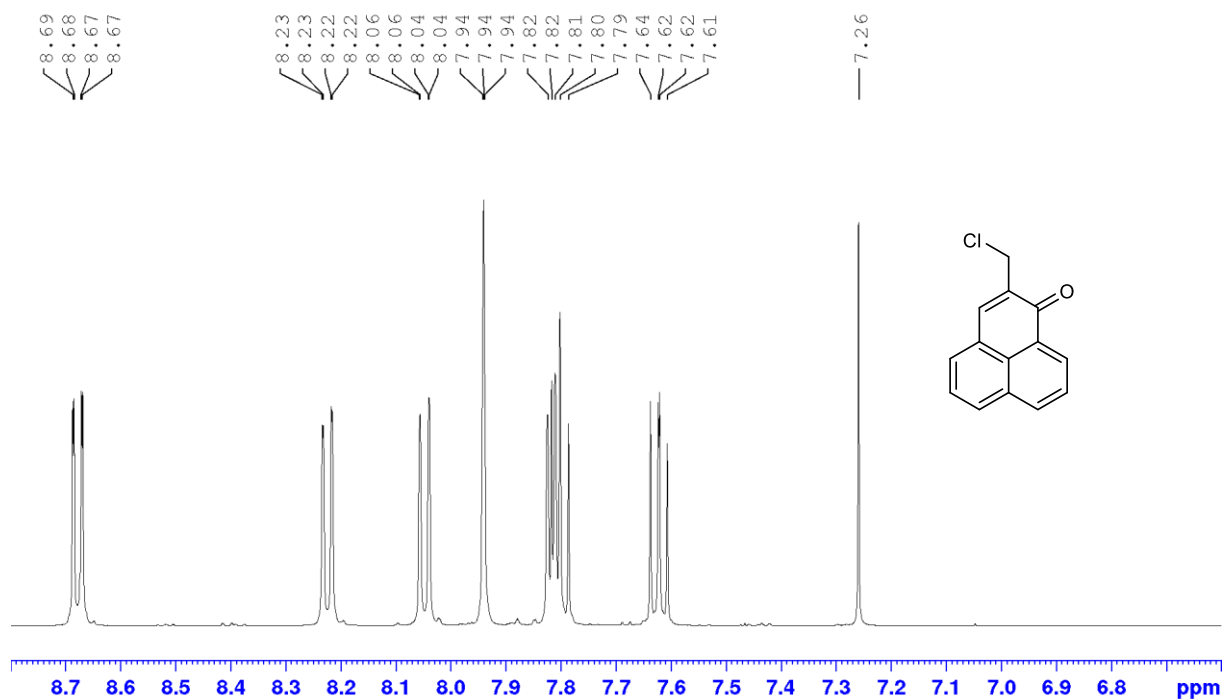


Figure A157. Spectre RMN ^1H de la PNCl dans CDCl_3

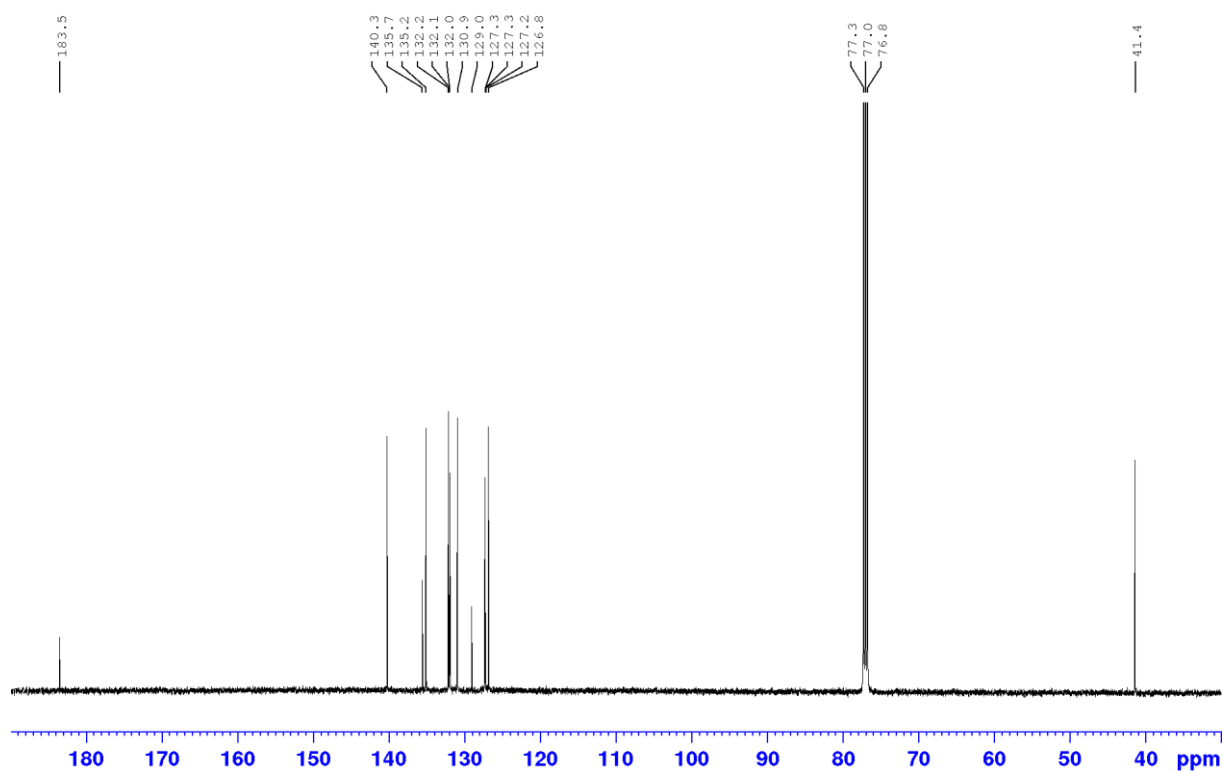


Figure A158. Spectre RMN ^{13}C de la PNCl dans CDCl_3

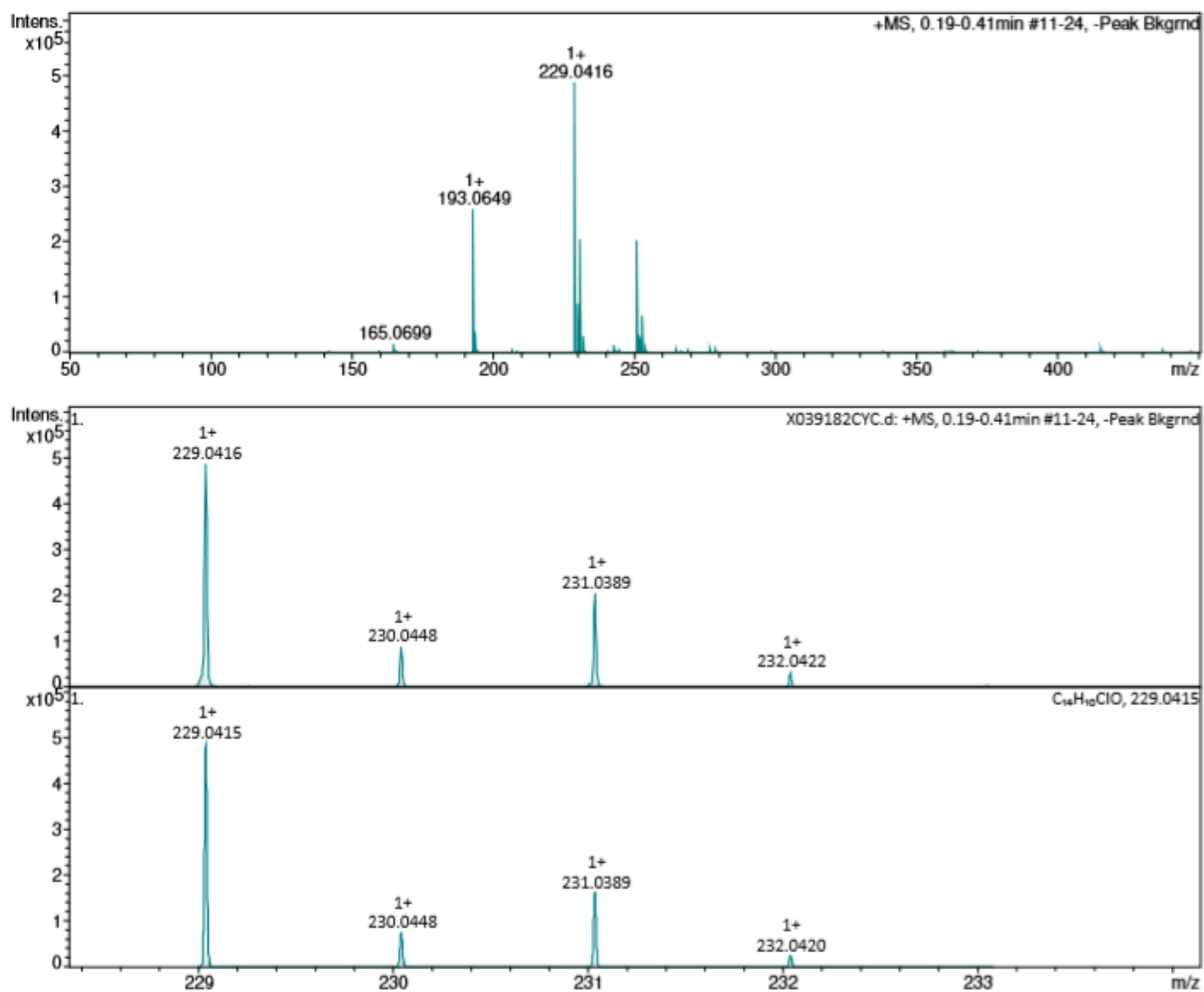


Figure A159. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNCl

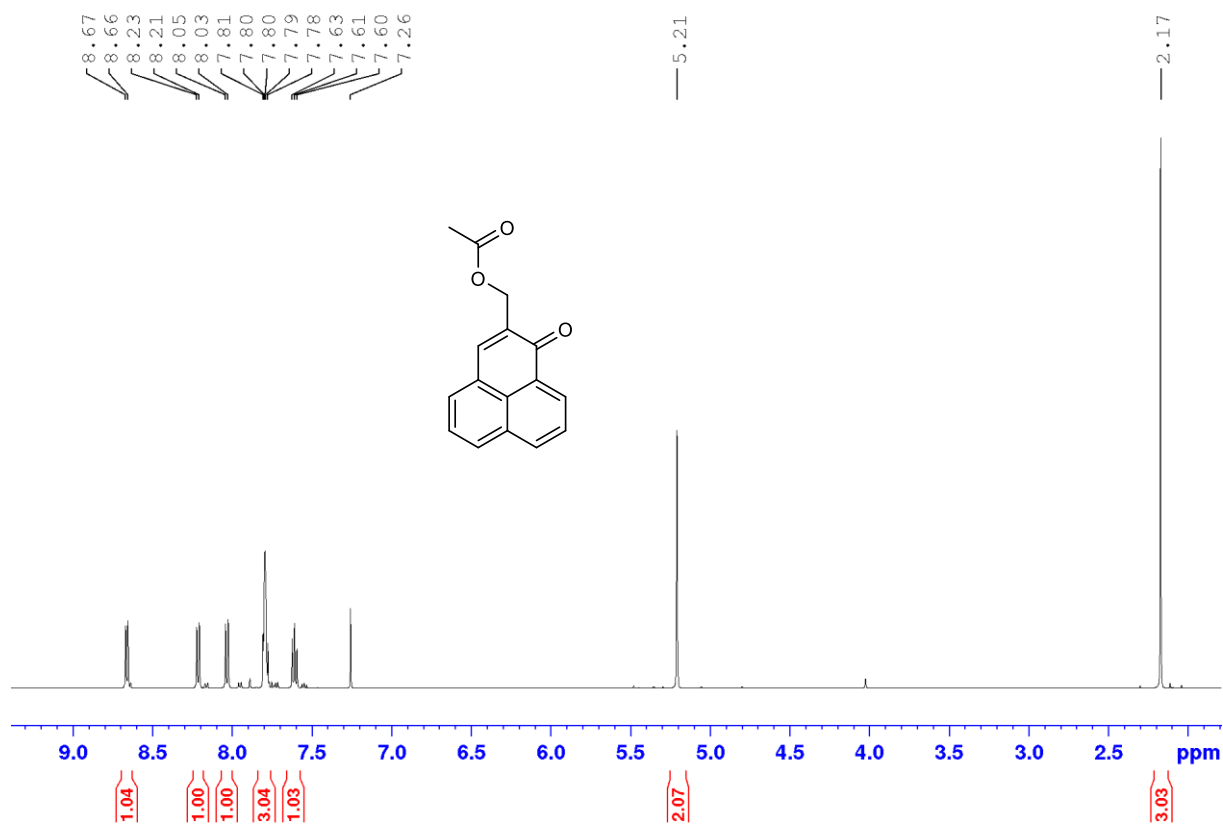


Figure A160. Spectre RMN ¹H de la PNOAc dans CDCl₃

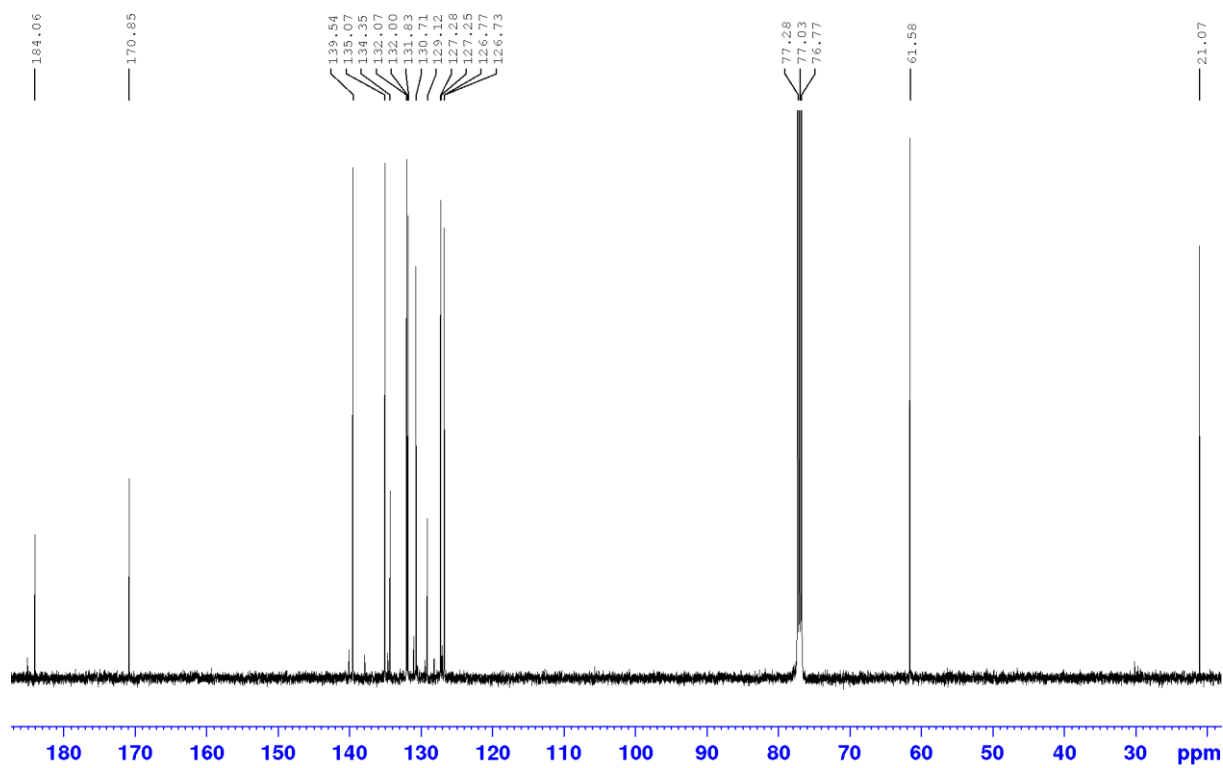


Figure A161. Spectre RMN ¹³C de la PNOAc dans CDCl₃

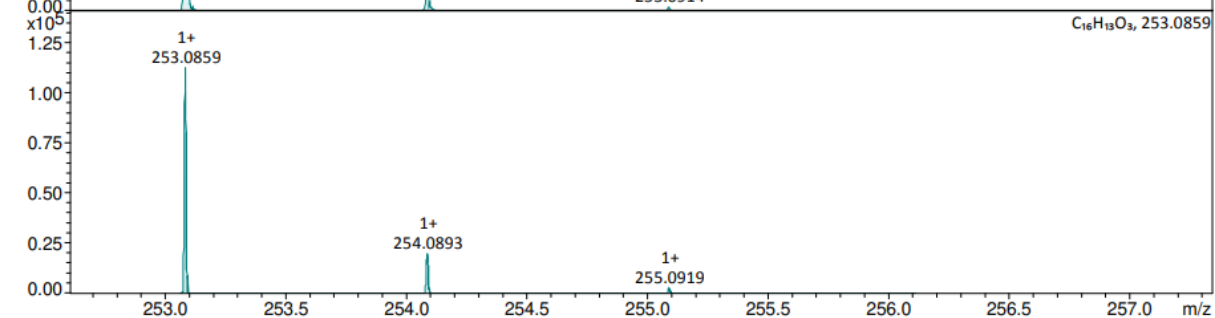
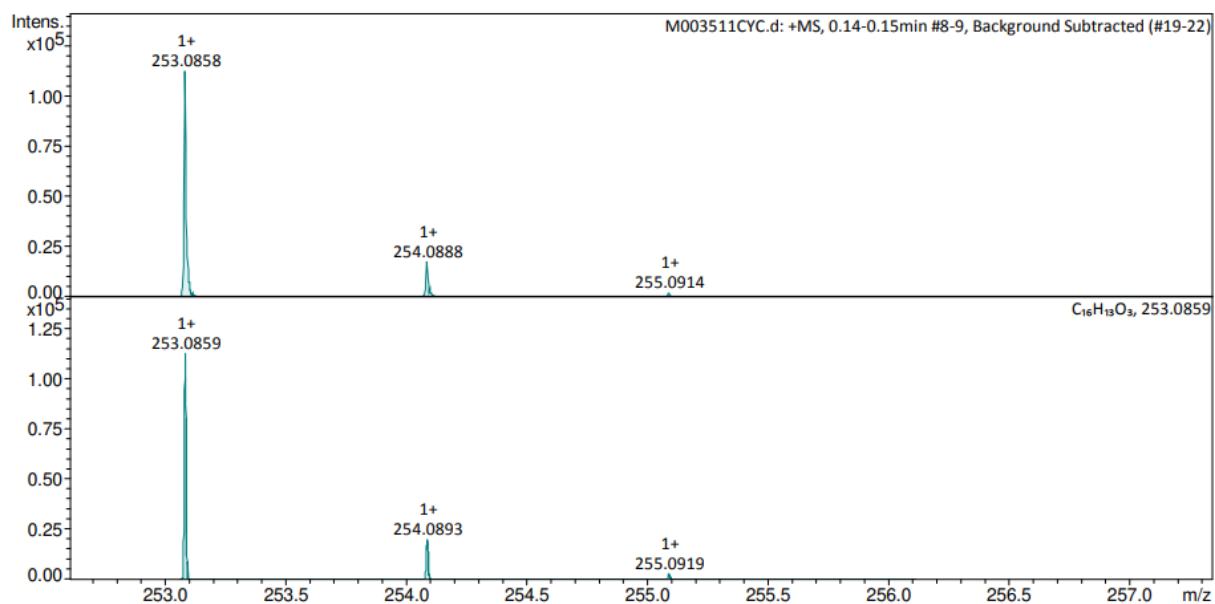
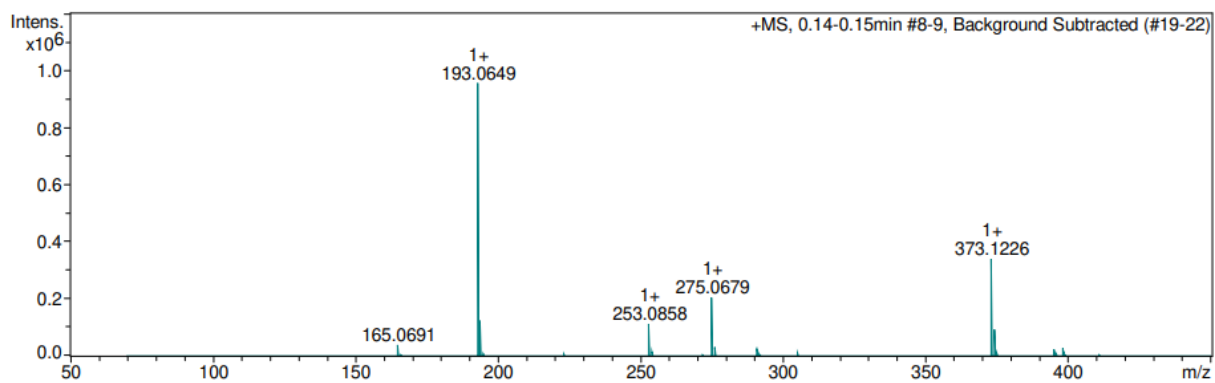


Figure A162. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNOAc

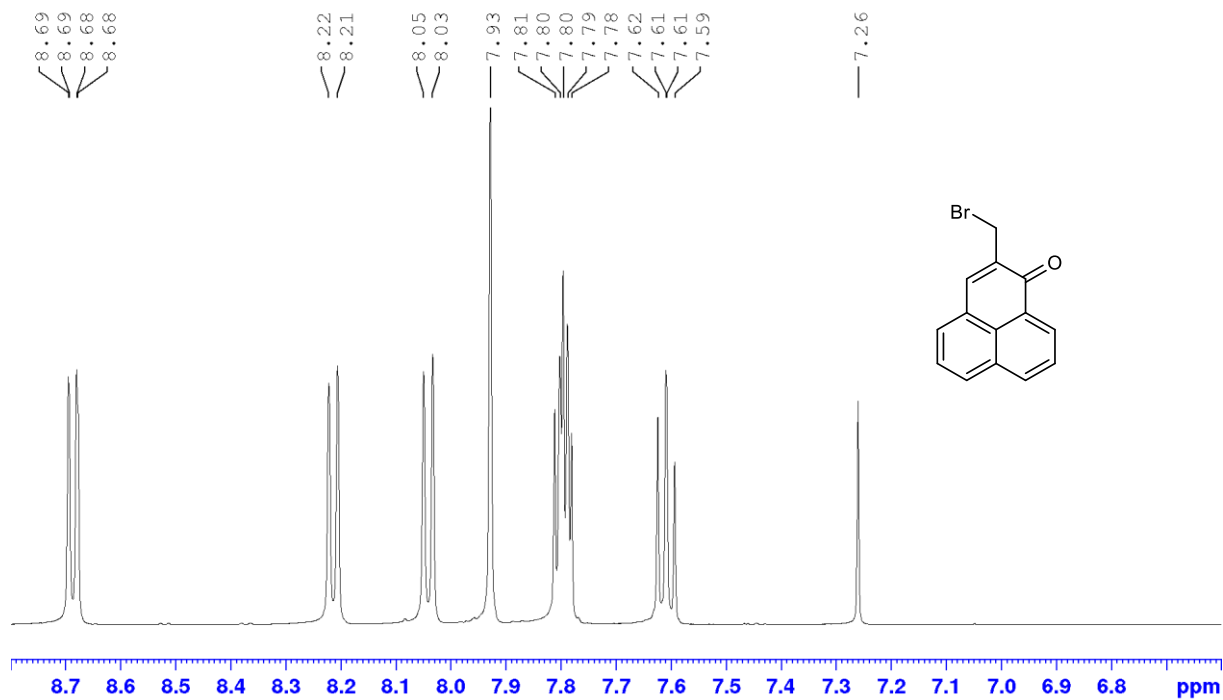


Figure A163. Spectre RMN ^1H de la PNBBr dans CDCl_3

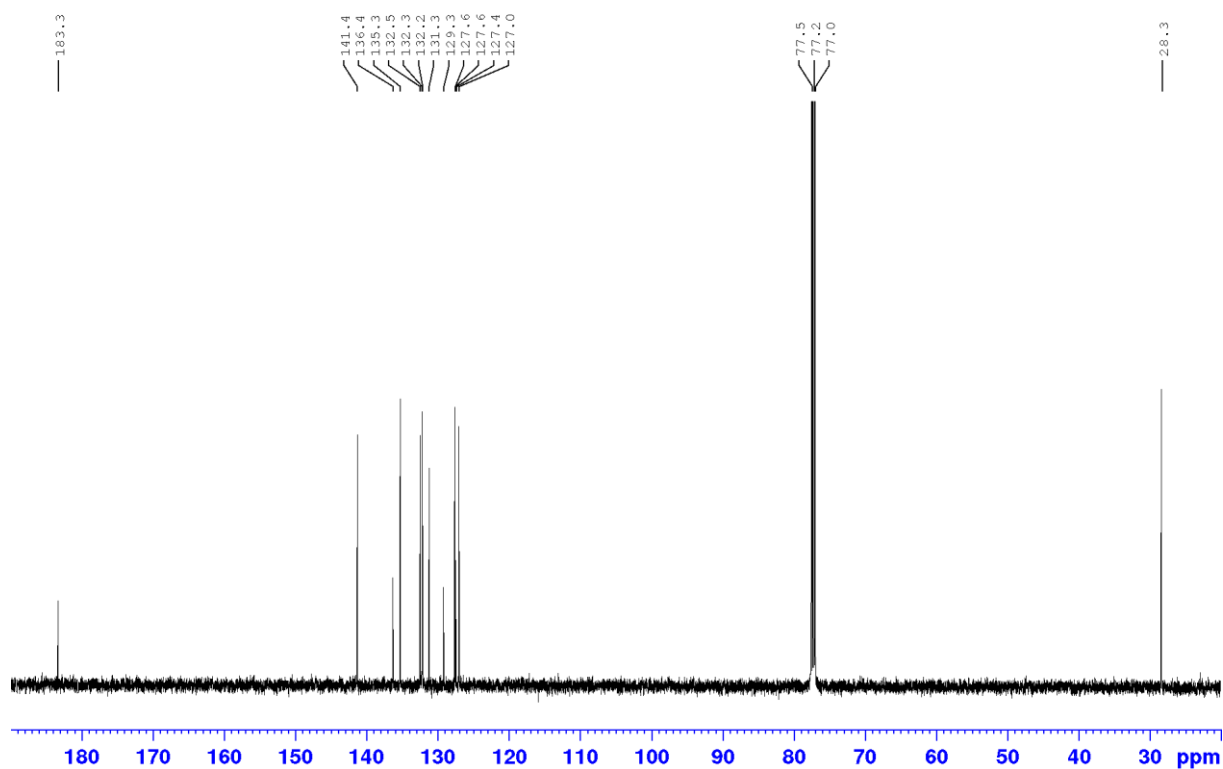


Figure A164. Spectre RMN ^{13}C de la PNBBr dans CDCl_3

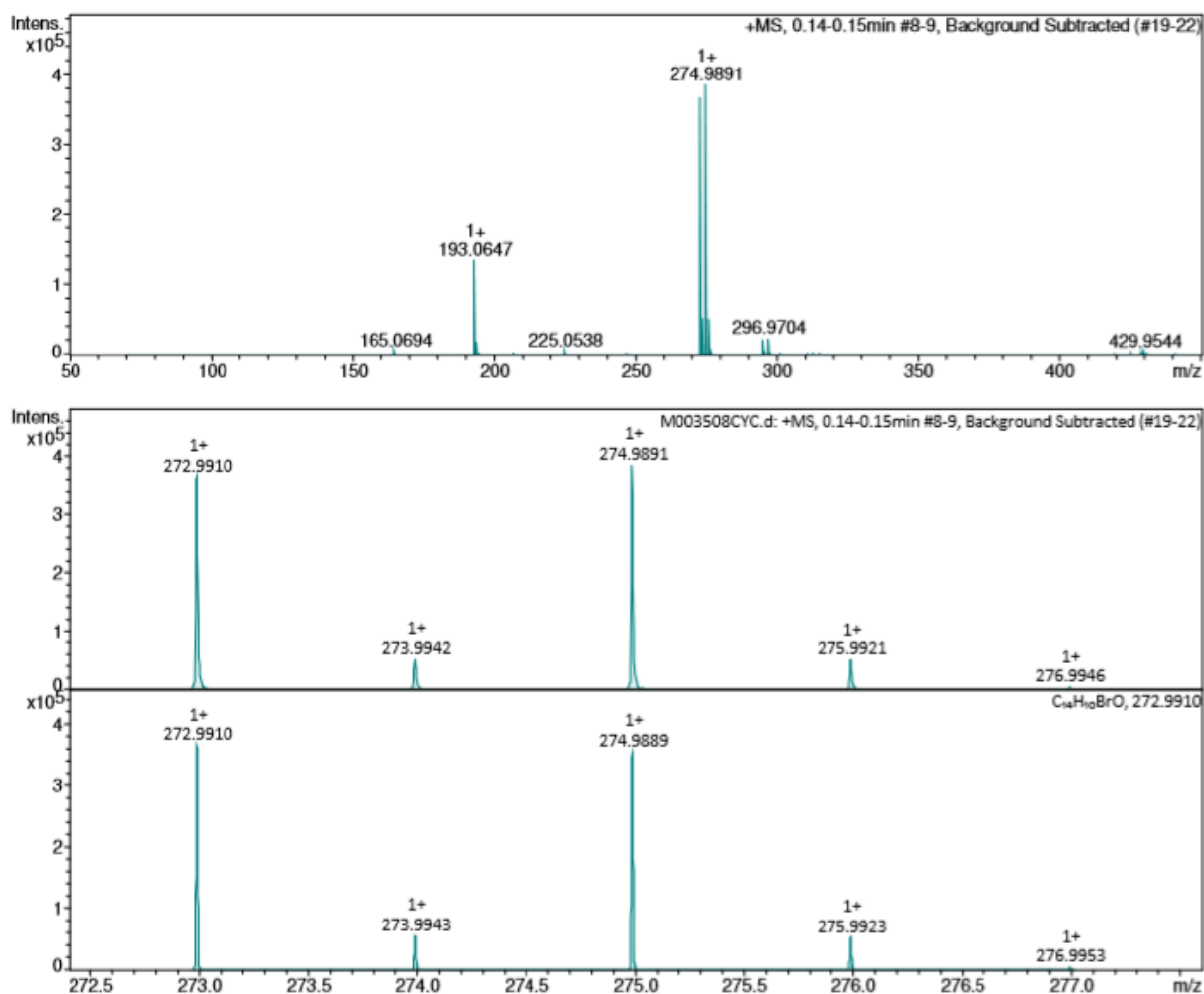


Figure A165. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNBr

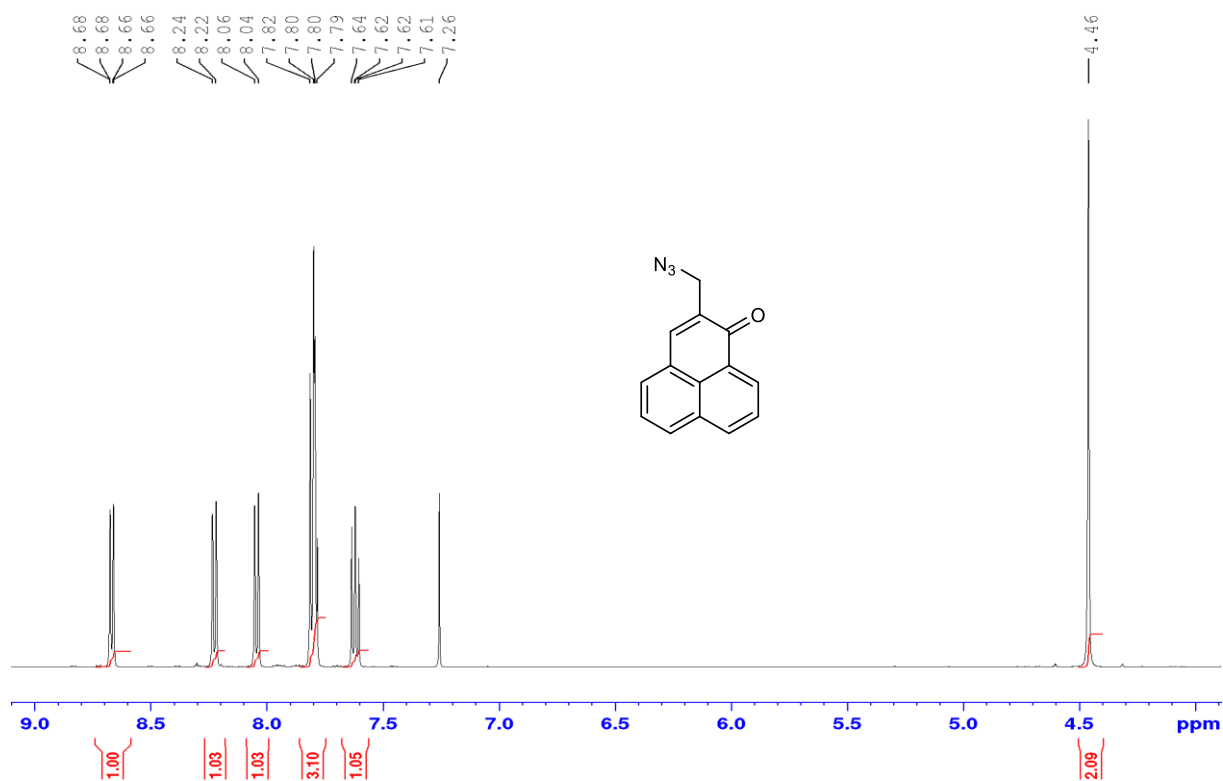


Figure A166. Spectre RMN ¹H de la PNN₃ dans CDCl₃

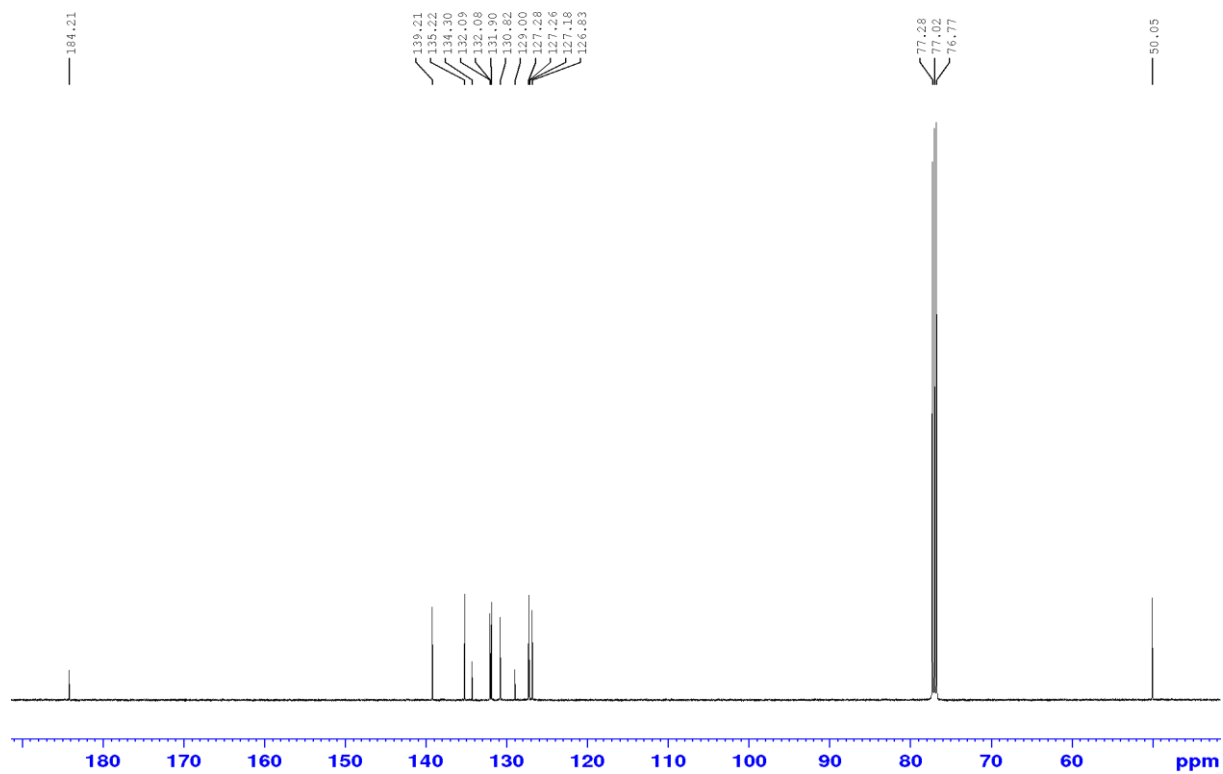


Figure A167. Spectre RMN ¹³C de la PNN₃ dans CDCl₃

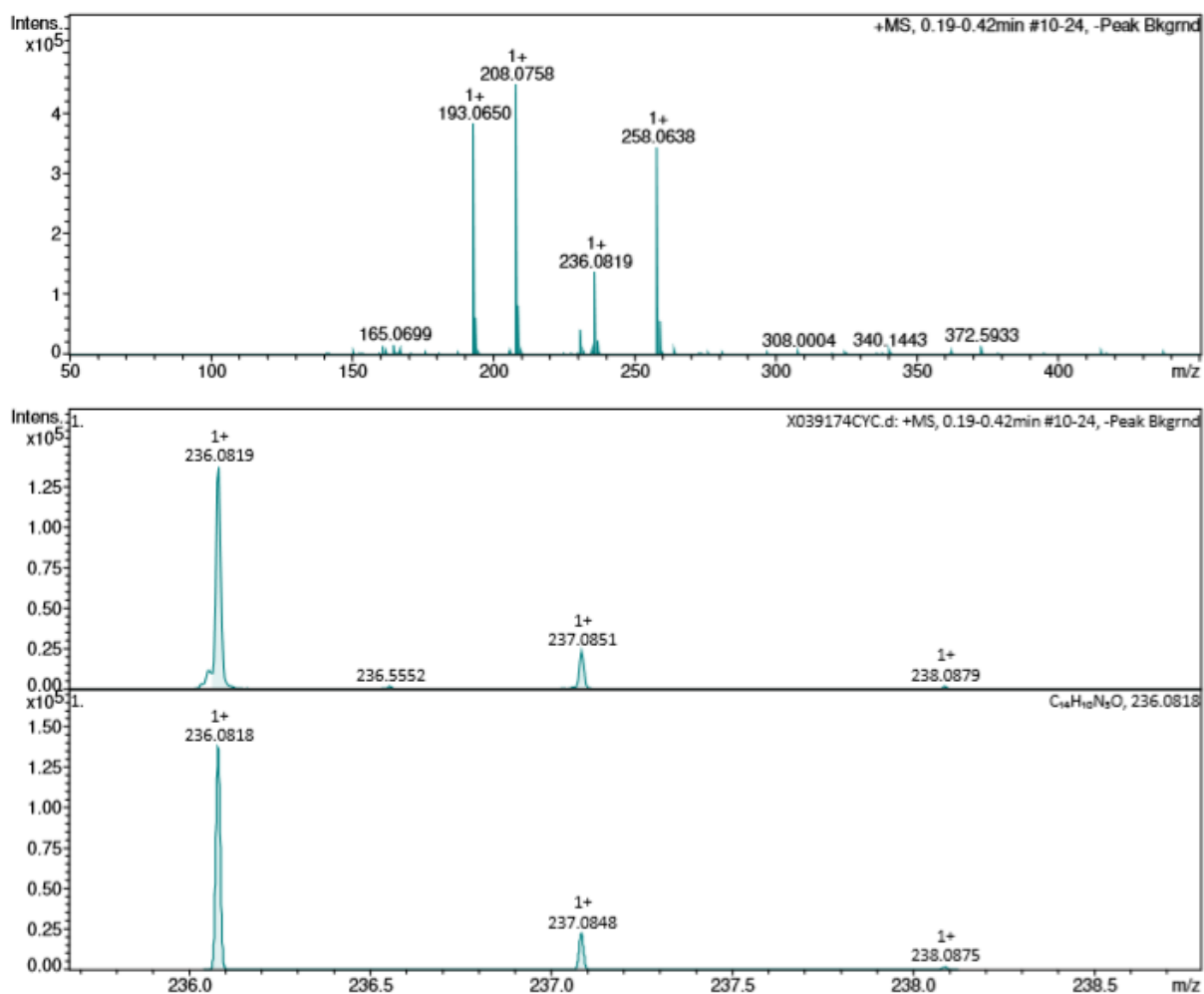


Figure A168. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNN₃

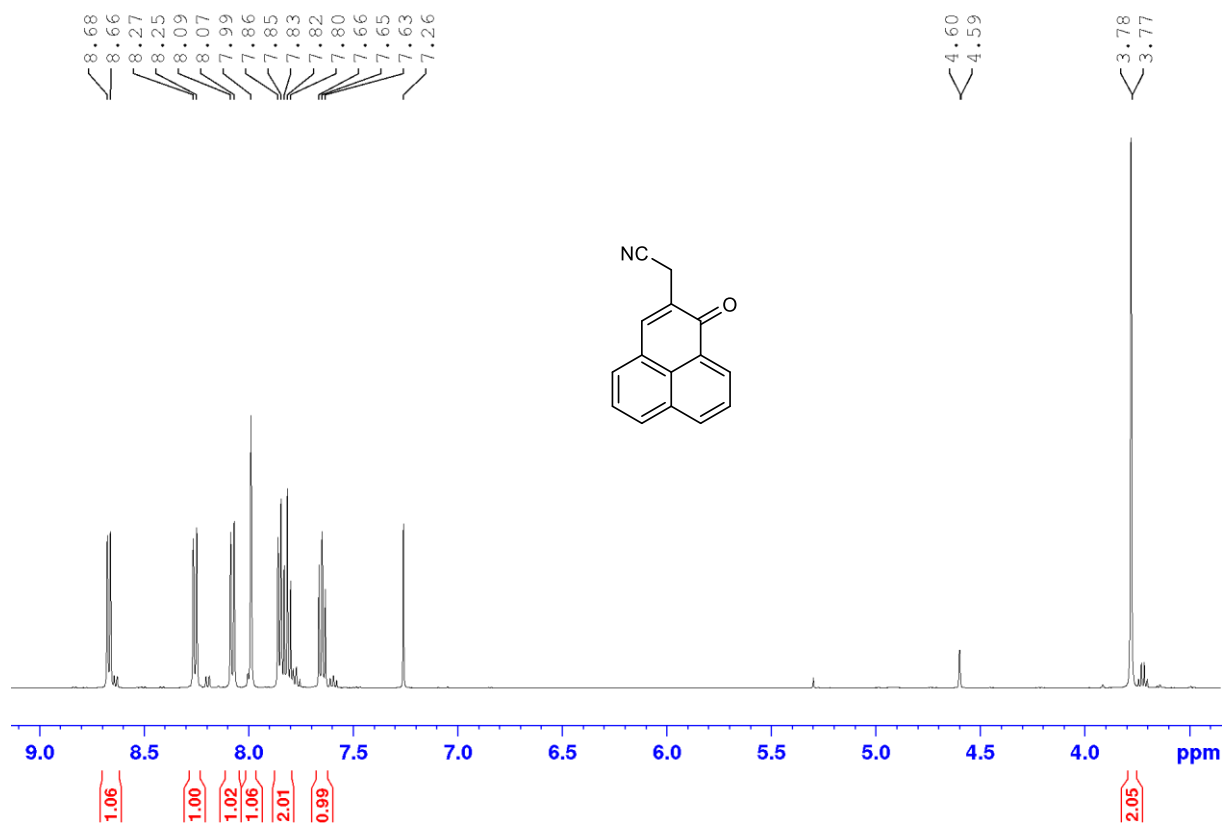


Figure A169. Spectre RMN ¹H de la PNCN dans CDCl₃

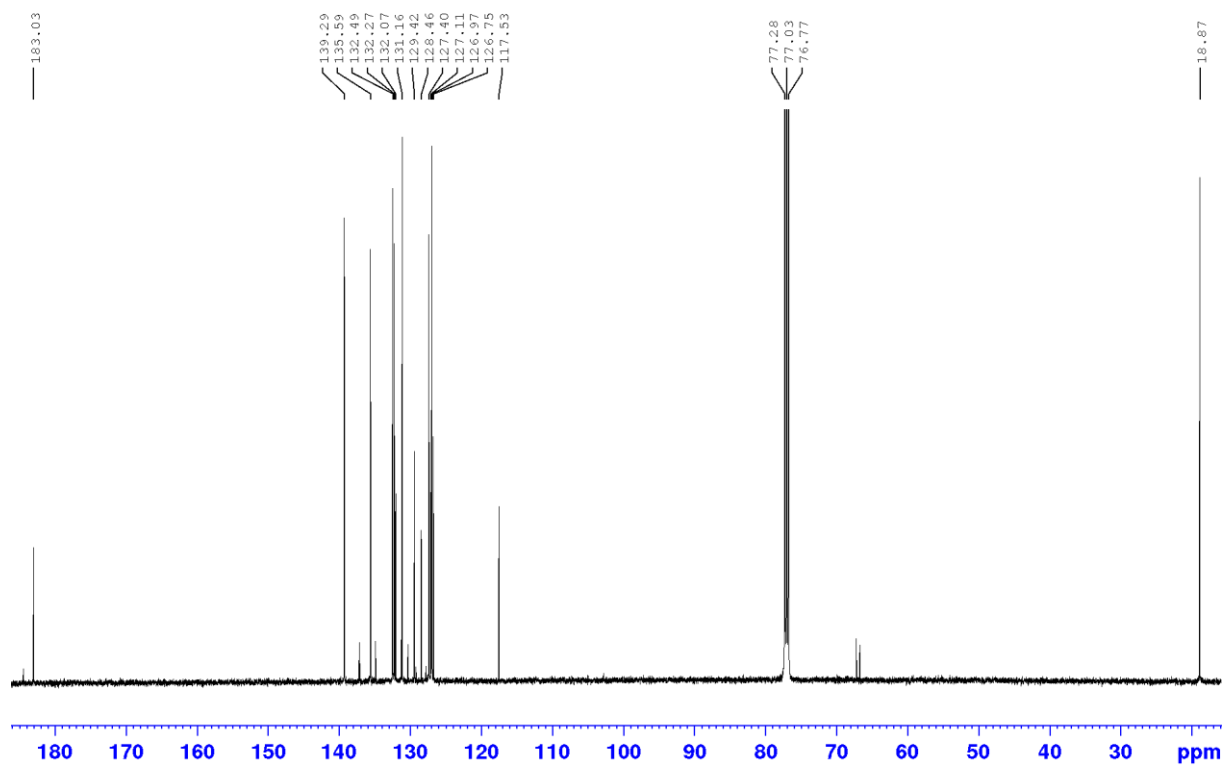


Figure A170. Spectre RMN ¹³C de la PNCN dans CDCl₃

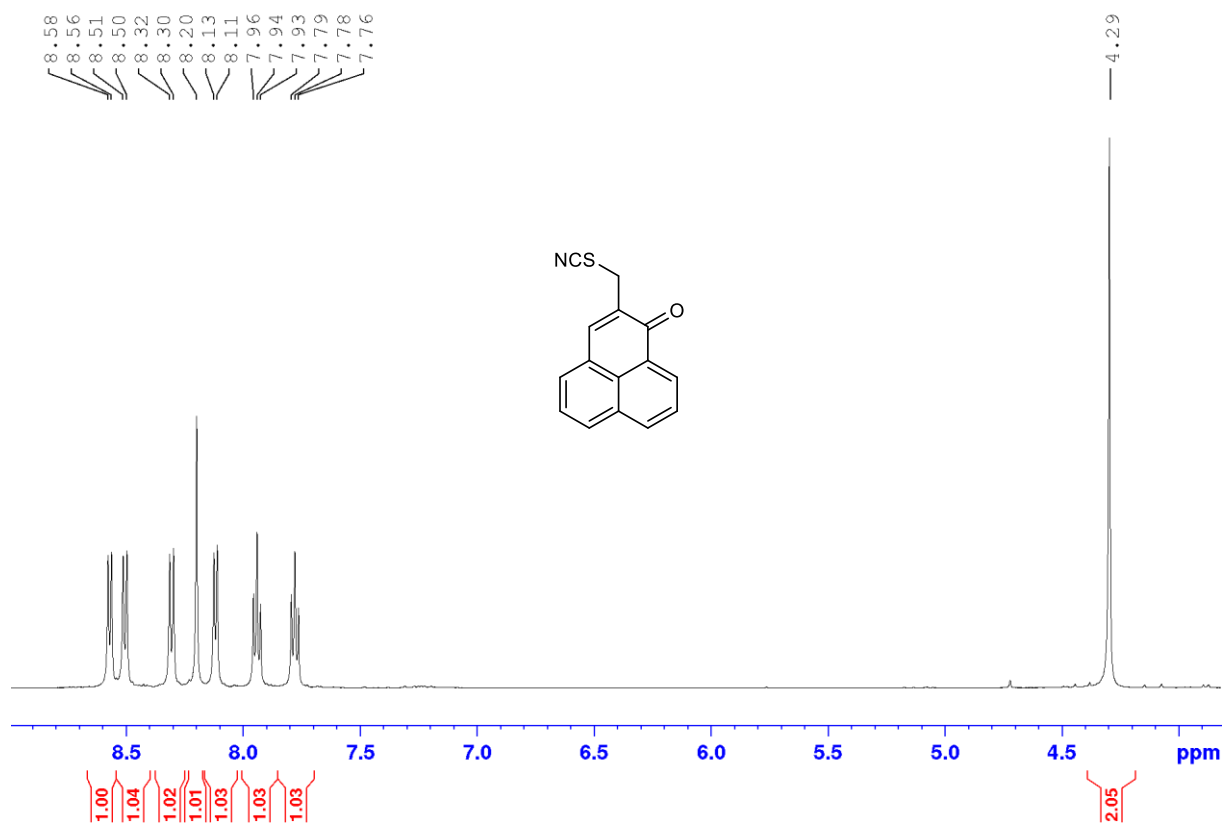


Figure A171. Spectre RMN ¹H de la PNSCN dans CDCl₃

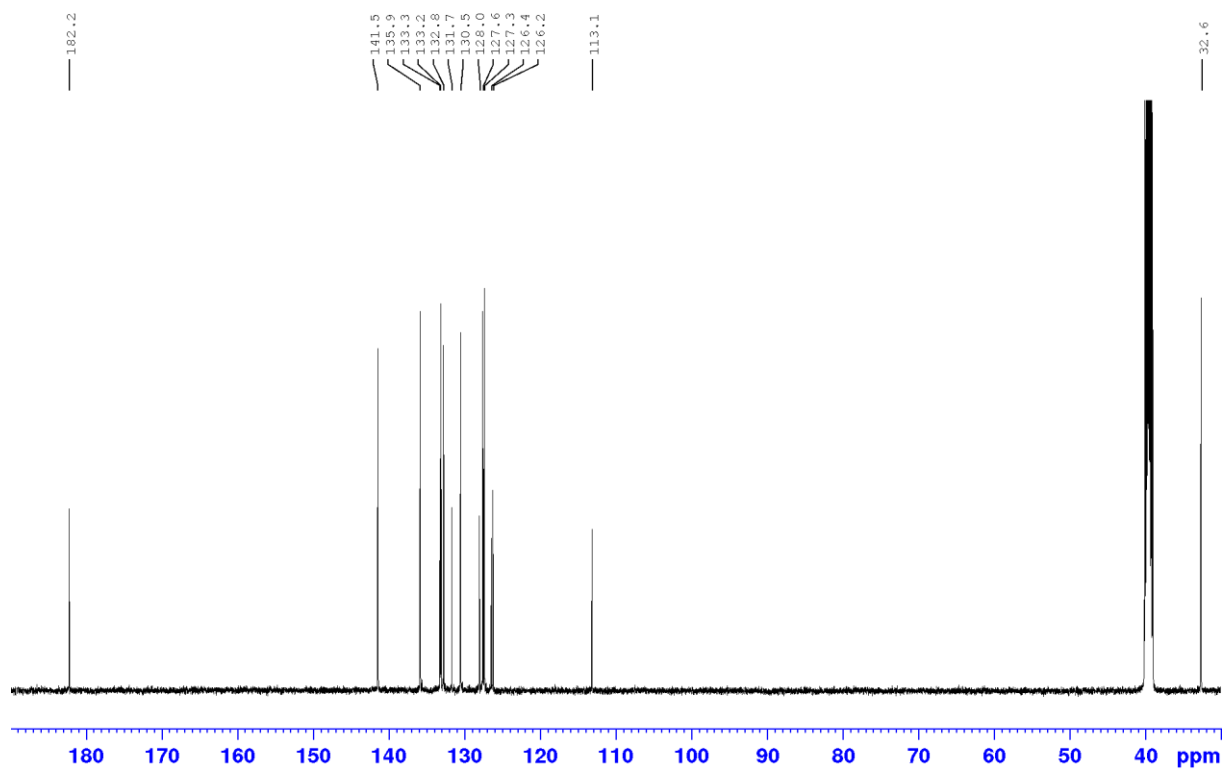


Figure A172. Spectre RMN ¹³C de la PSCN dans CDCl₃

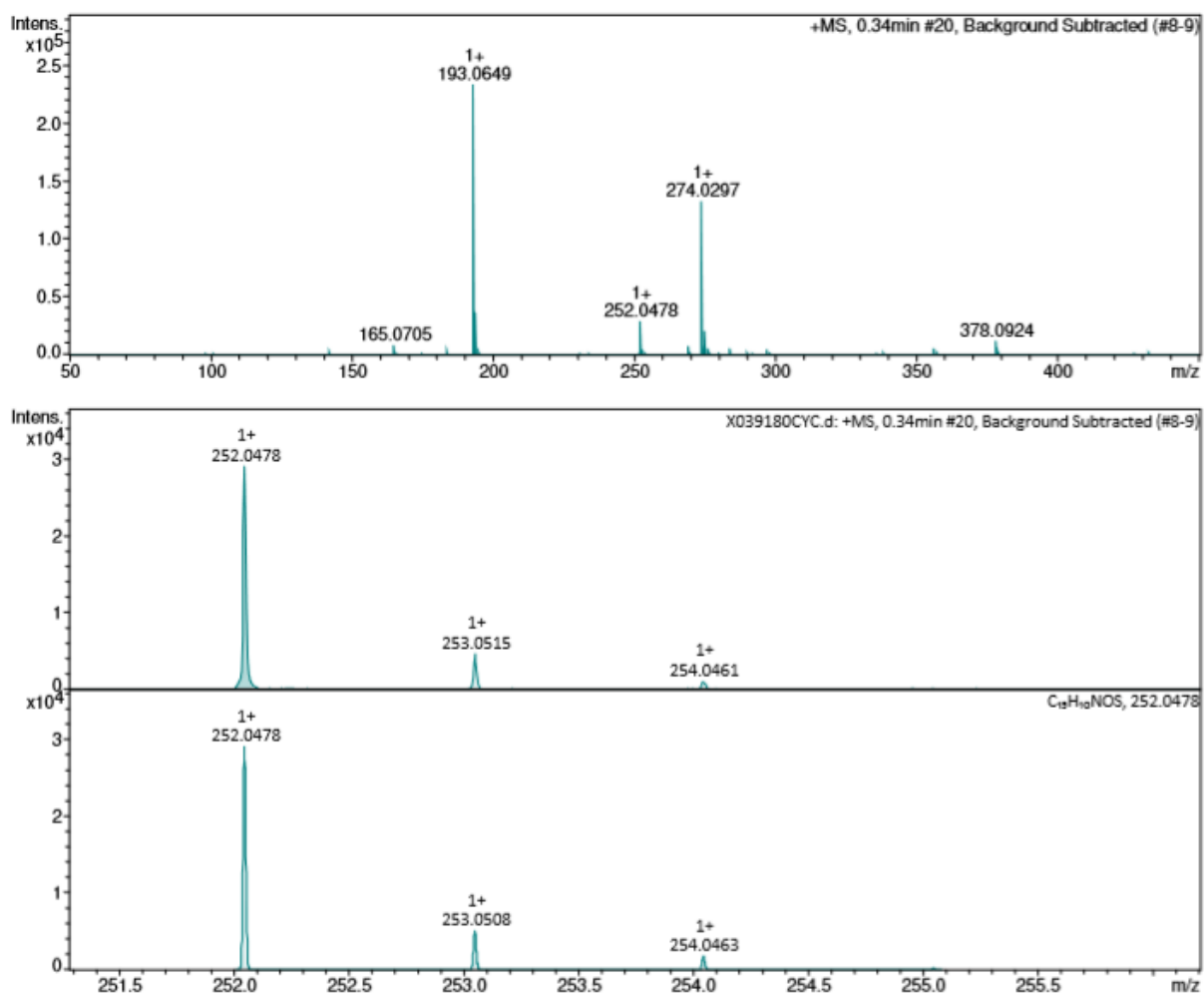


Figure A173. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNSCN

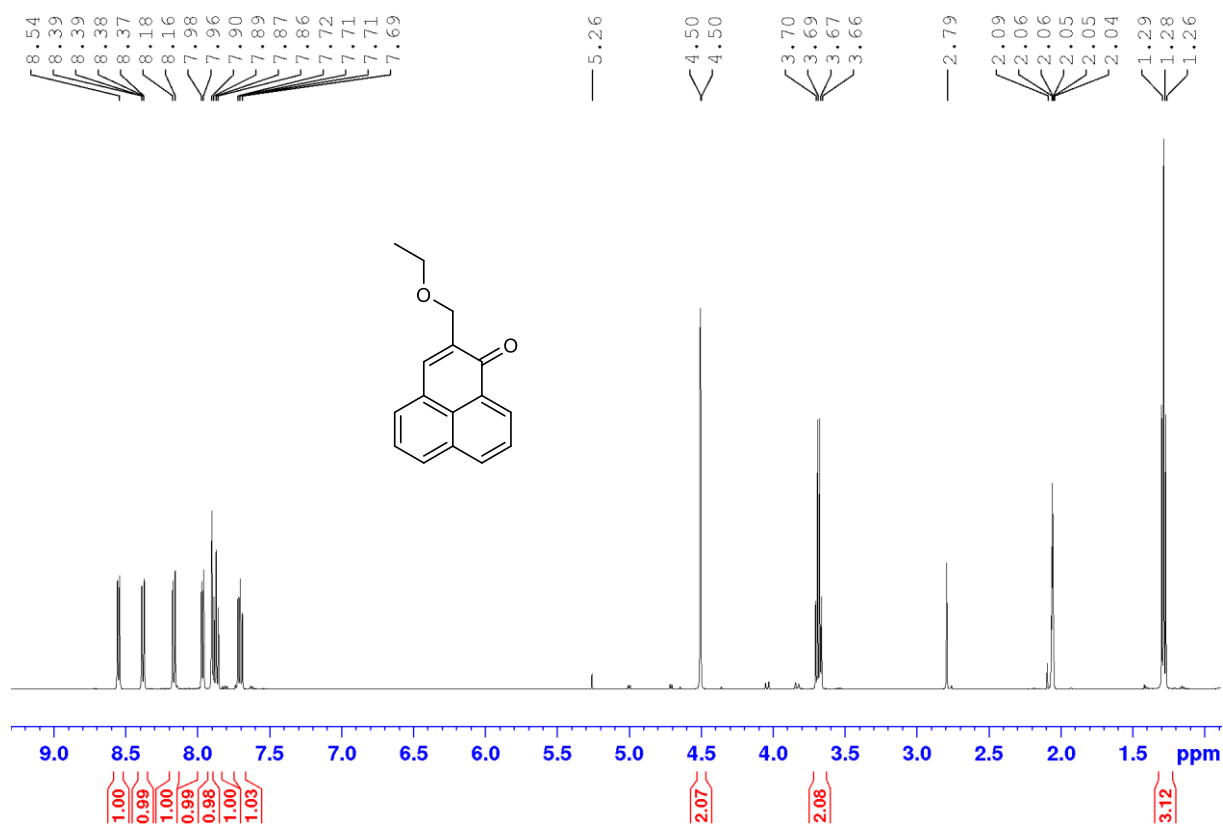


Figure A174. Spectre RMN ¹H de la PNOEt dans Acétone-d₆

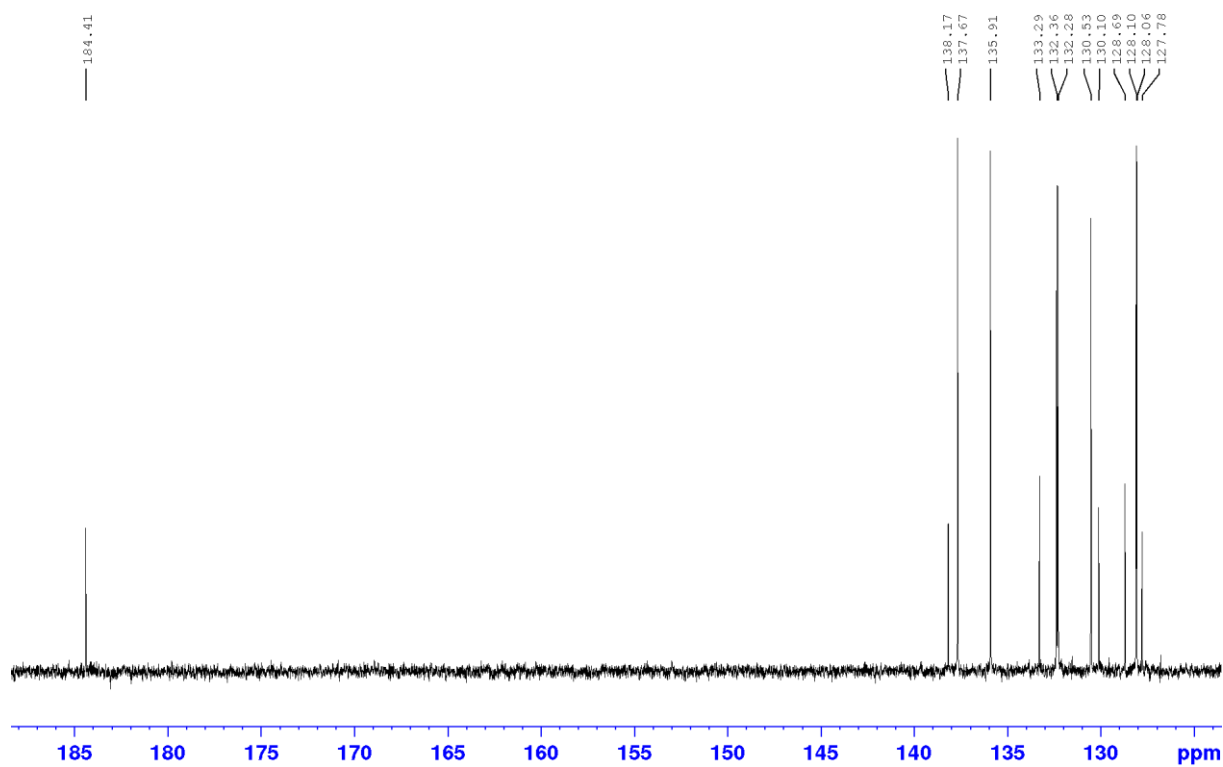


Figure A175. Spectre RMN ¹³C de la PNOEt dans Acétone-d₆

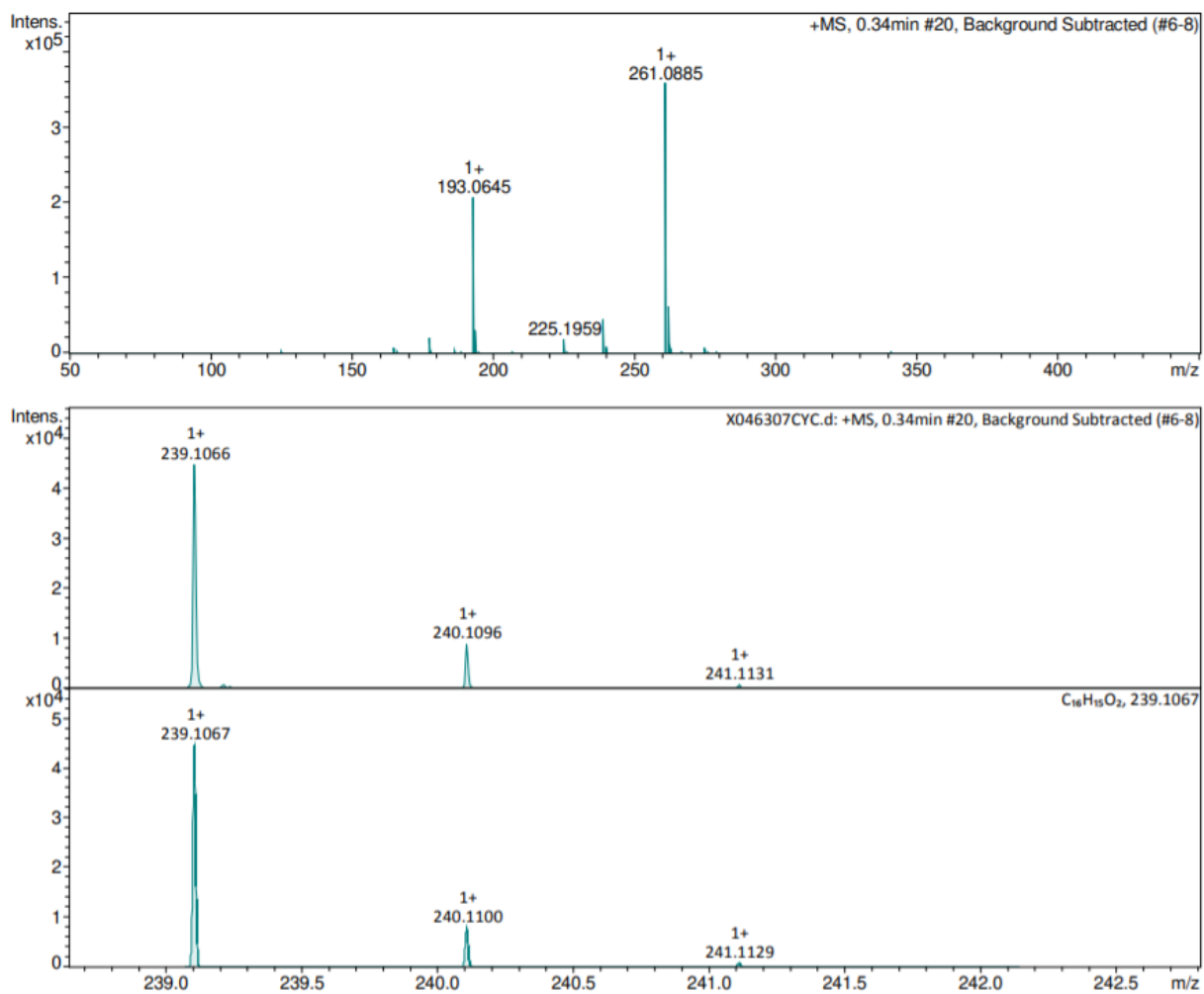


Figure A176. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNOEt

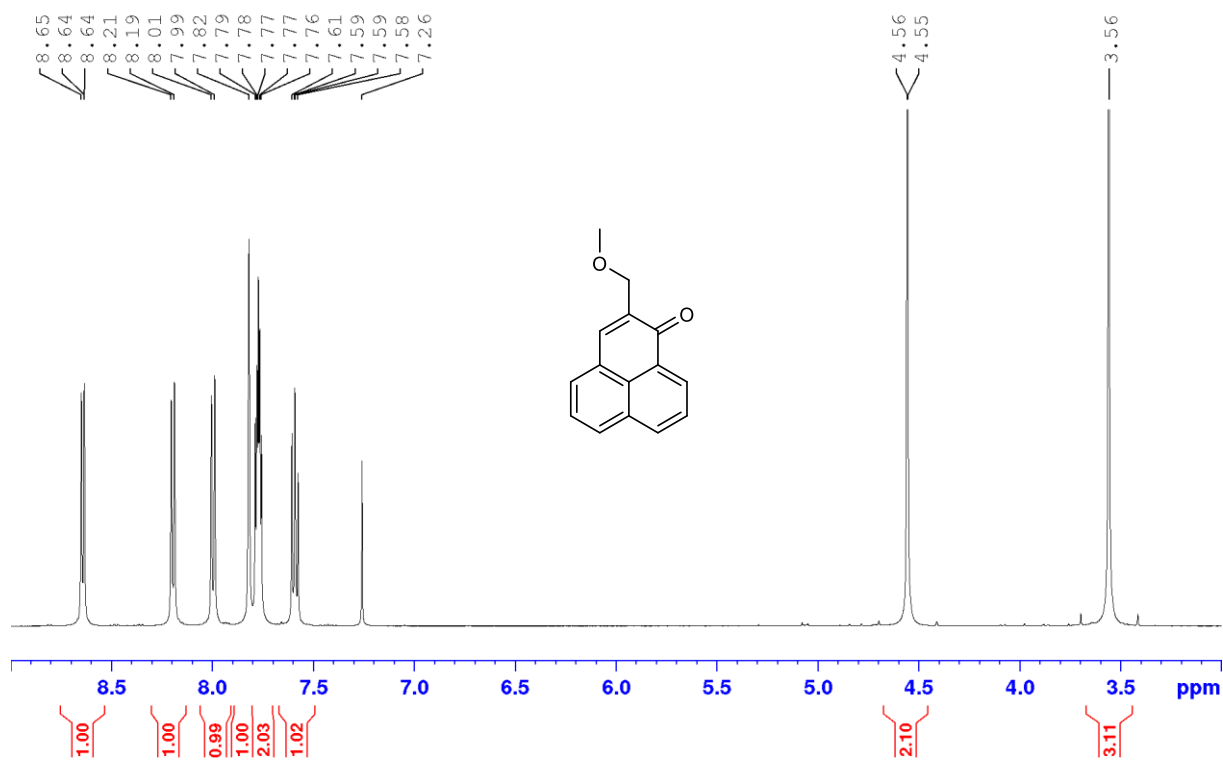


Figure A177. Spectre RMN ^1H de la PNOMe dans CDCl_3

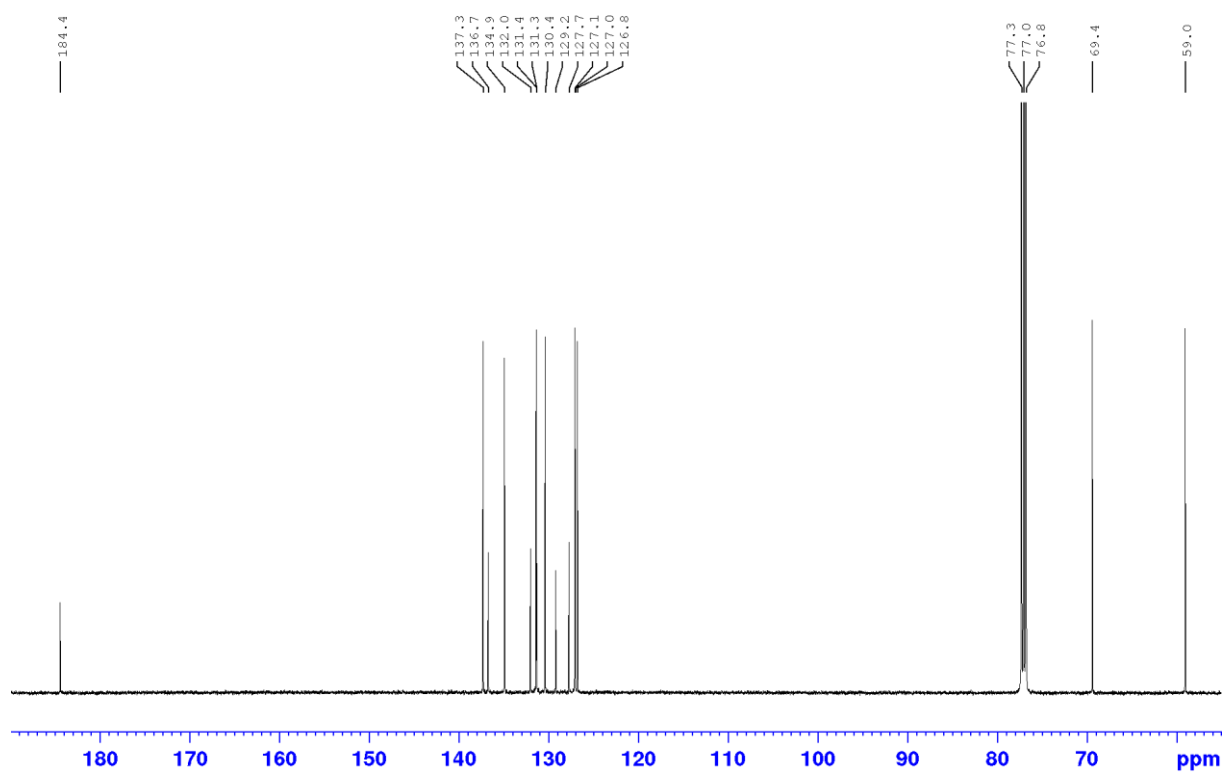


Figure A178. Spectre RMN ^{13}C de la PNOMe dans CDCl_3

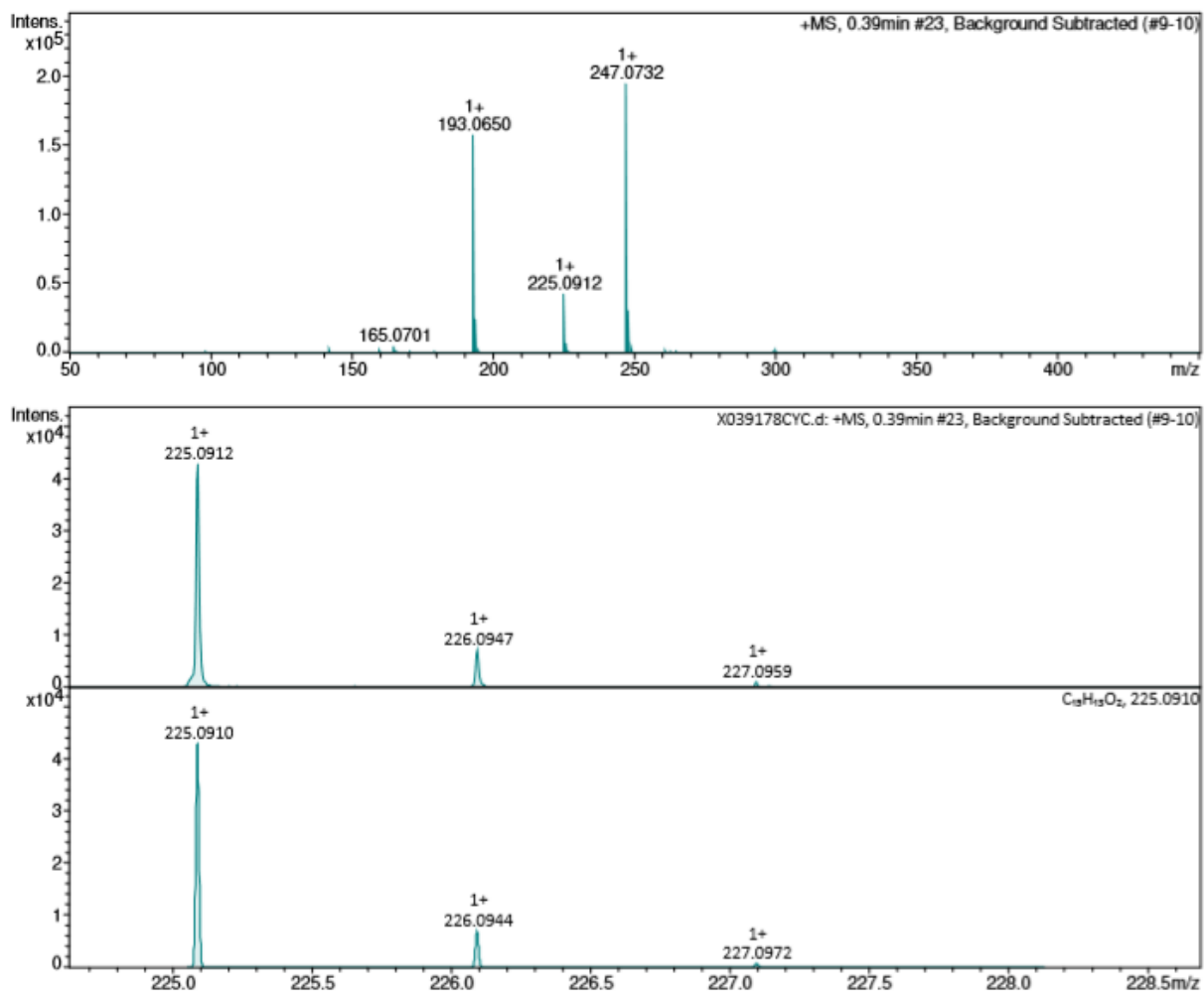


Figure A179. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNOMe

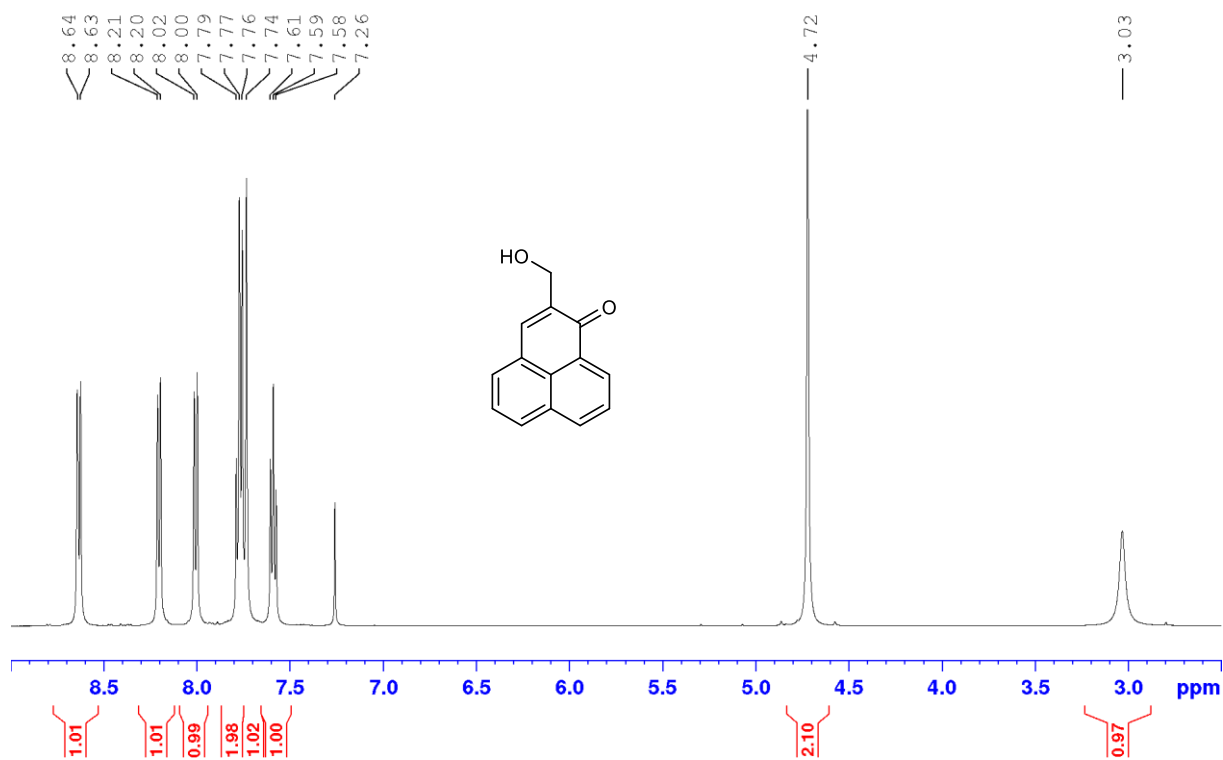


Figure A180. Spectre RMN ¹H de la PNOH dans CDCl₃

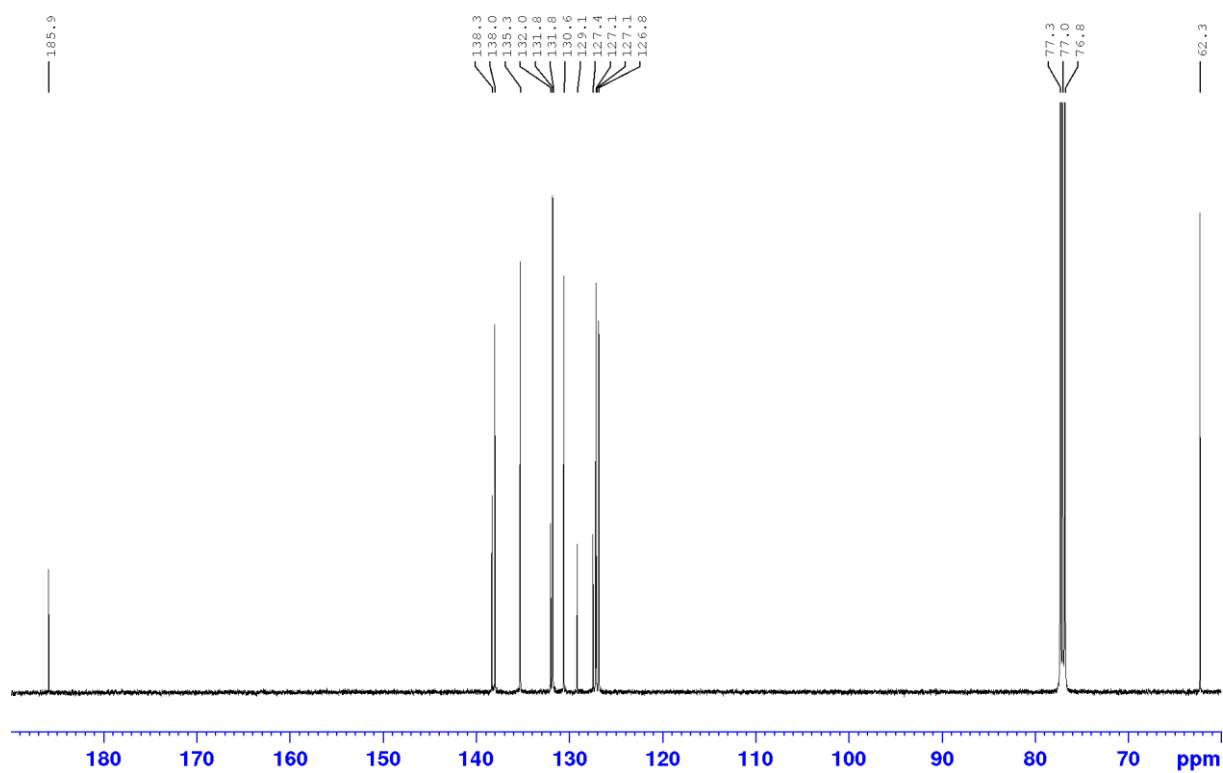


Figure A181. Spectre RMN ¹³C de la PNOH dans CDCl₃

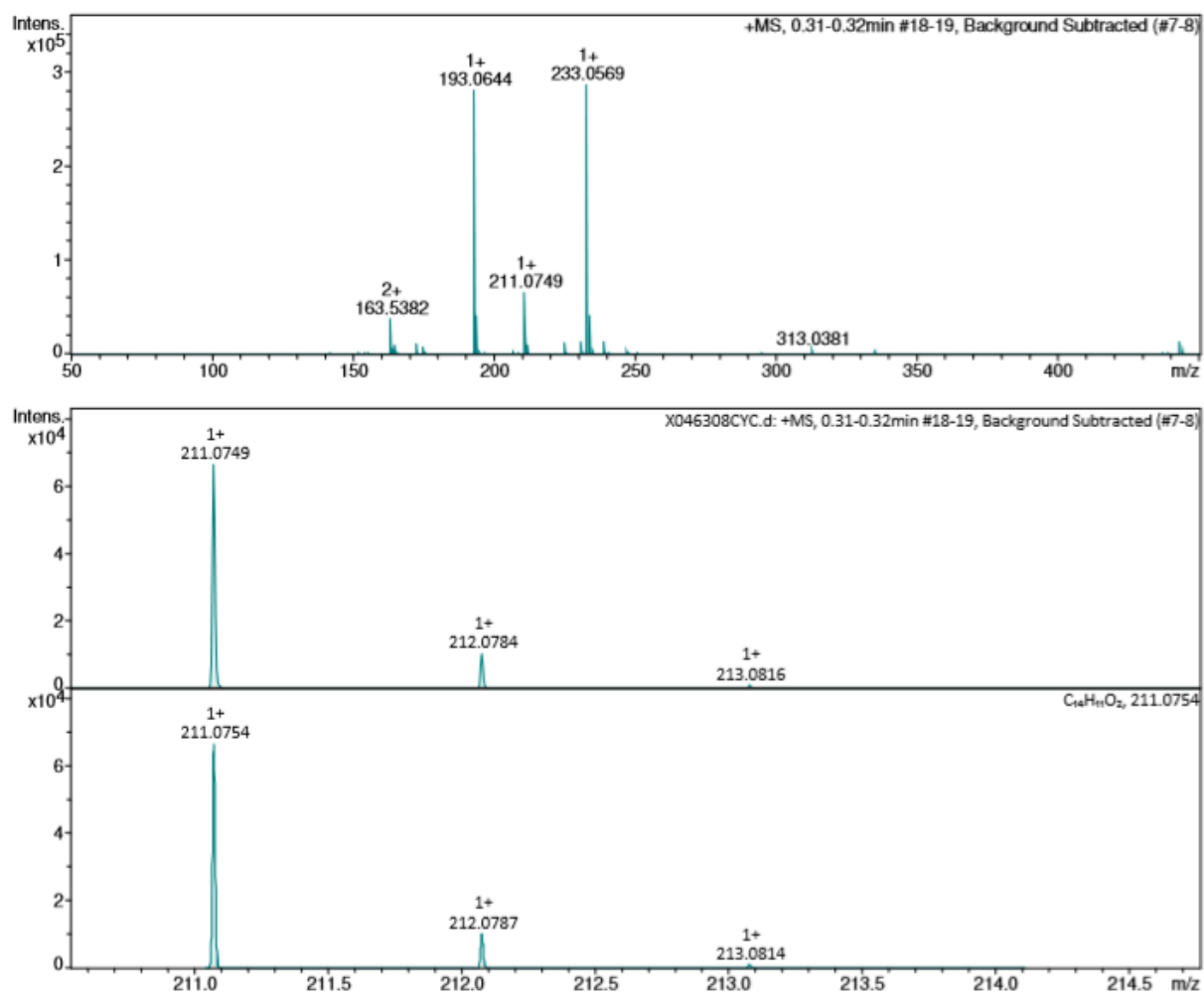


Figure A182. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNOH

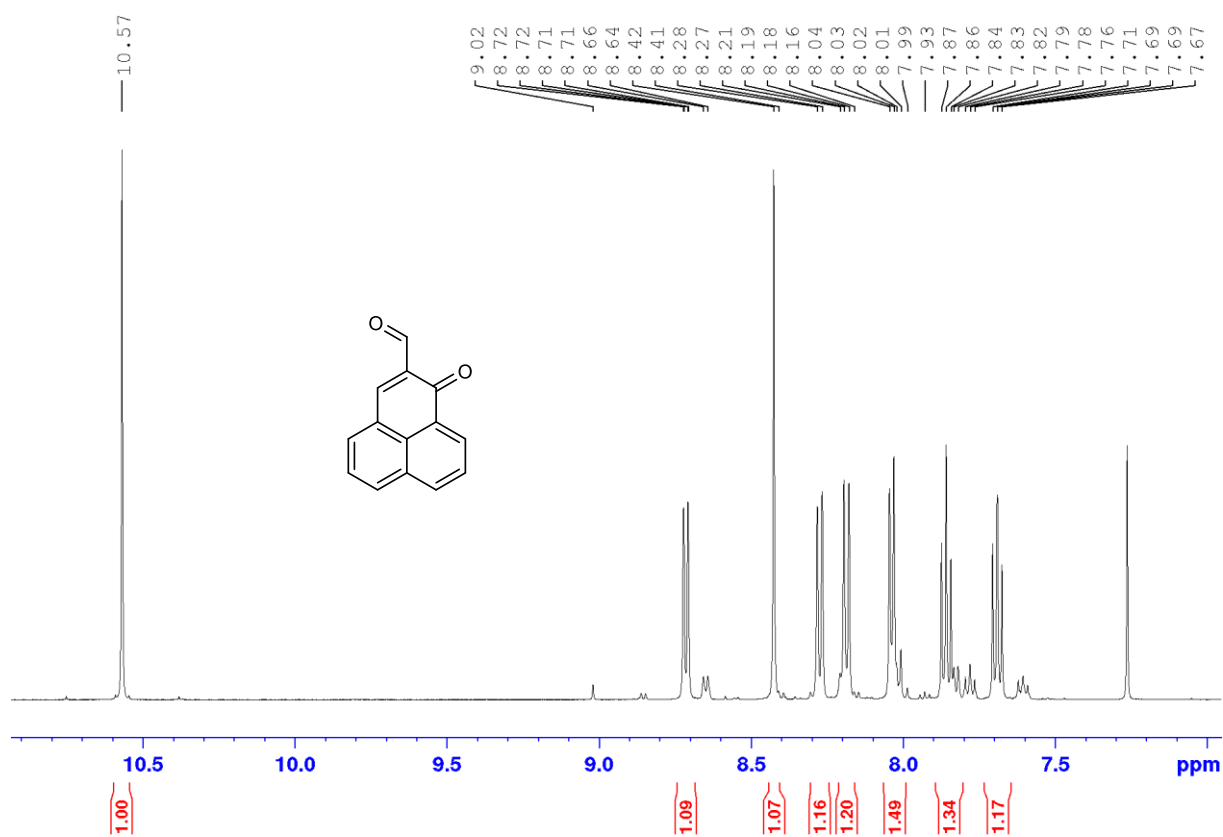


Figure A183. Spectre RMN ^1H de la PNCHO dans CDCl_3

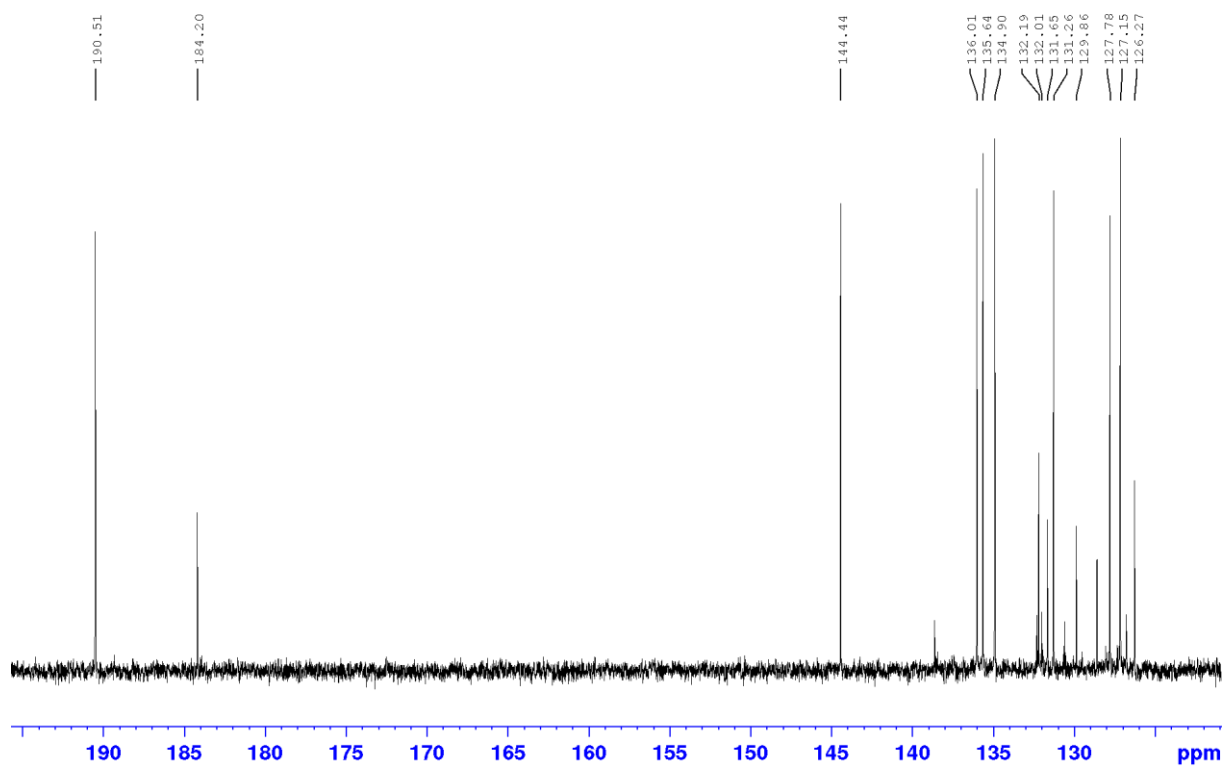


Figure A184. Spectre RMN ^{13}C de la PNCHO dans CDCl_3

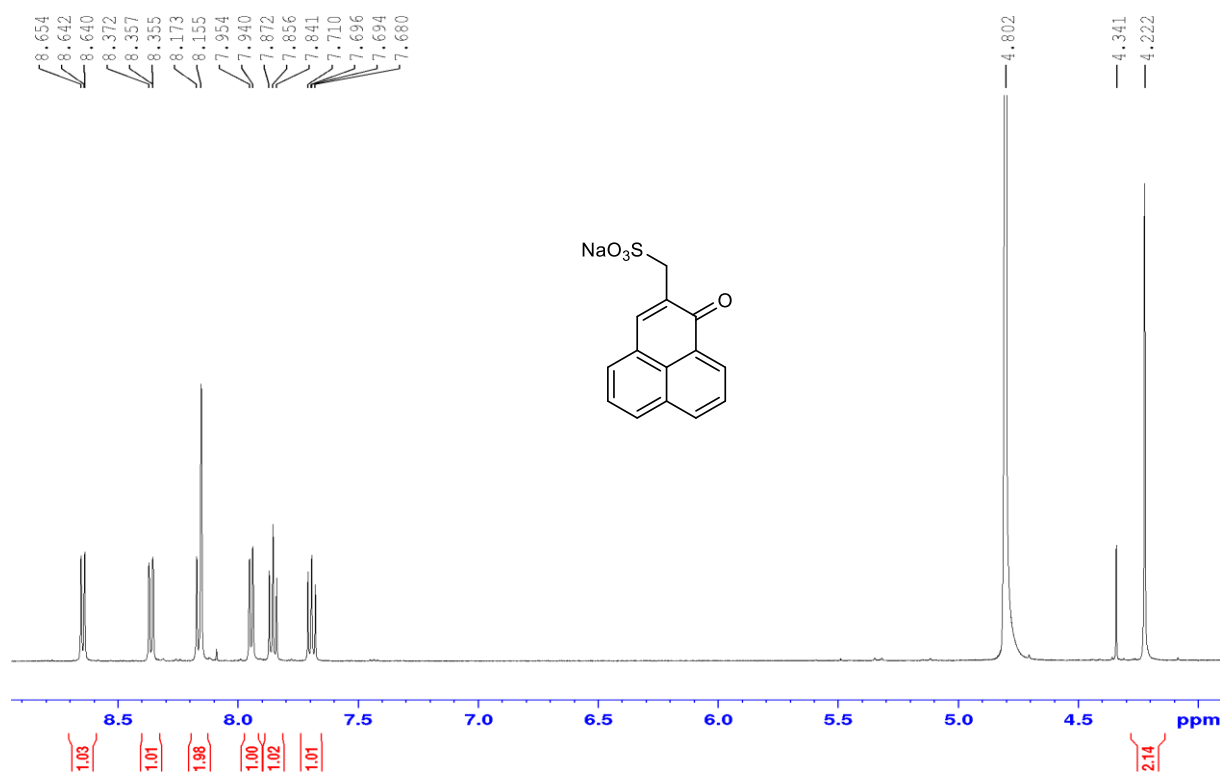


Figure A185. Spectre RMN ¹H de la PNS dans CD₃OD

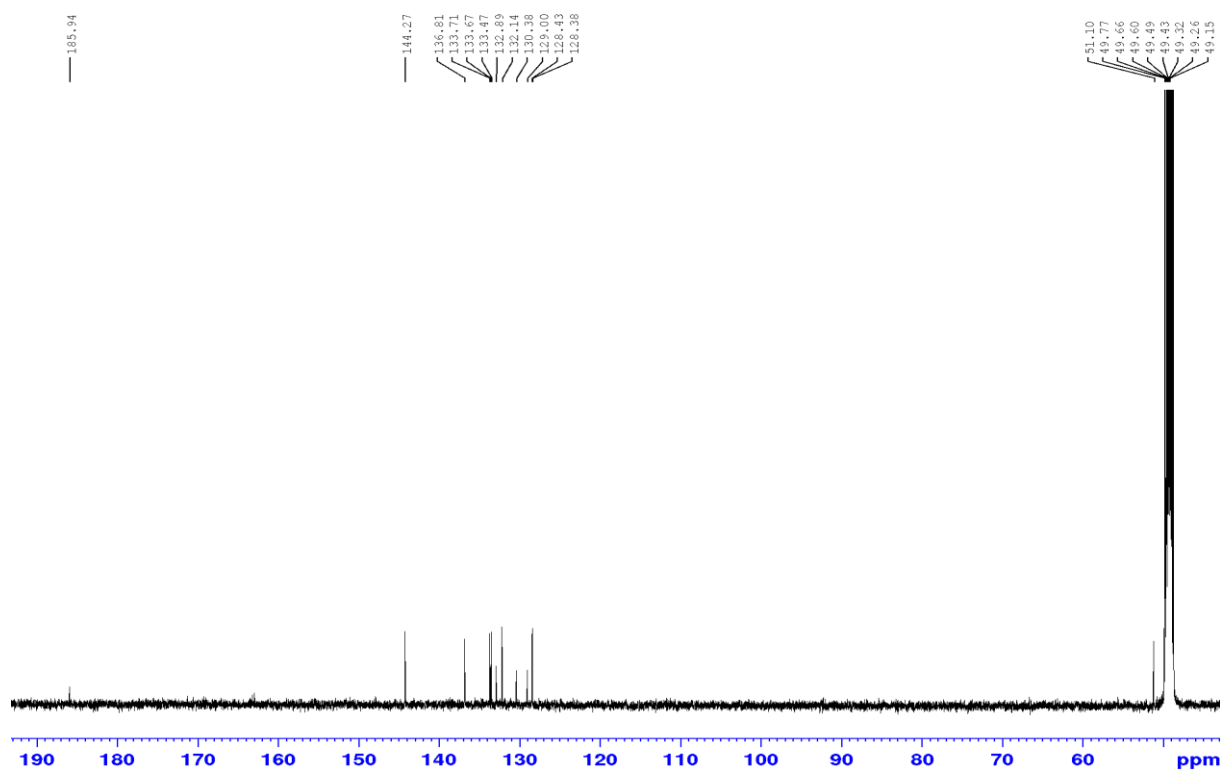


Figure A186. Spectre RMN ¹³C de la PNS dans CD₃OD

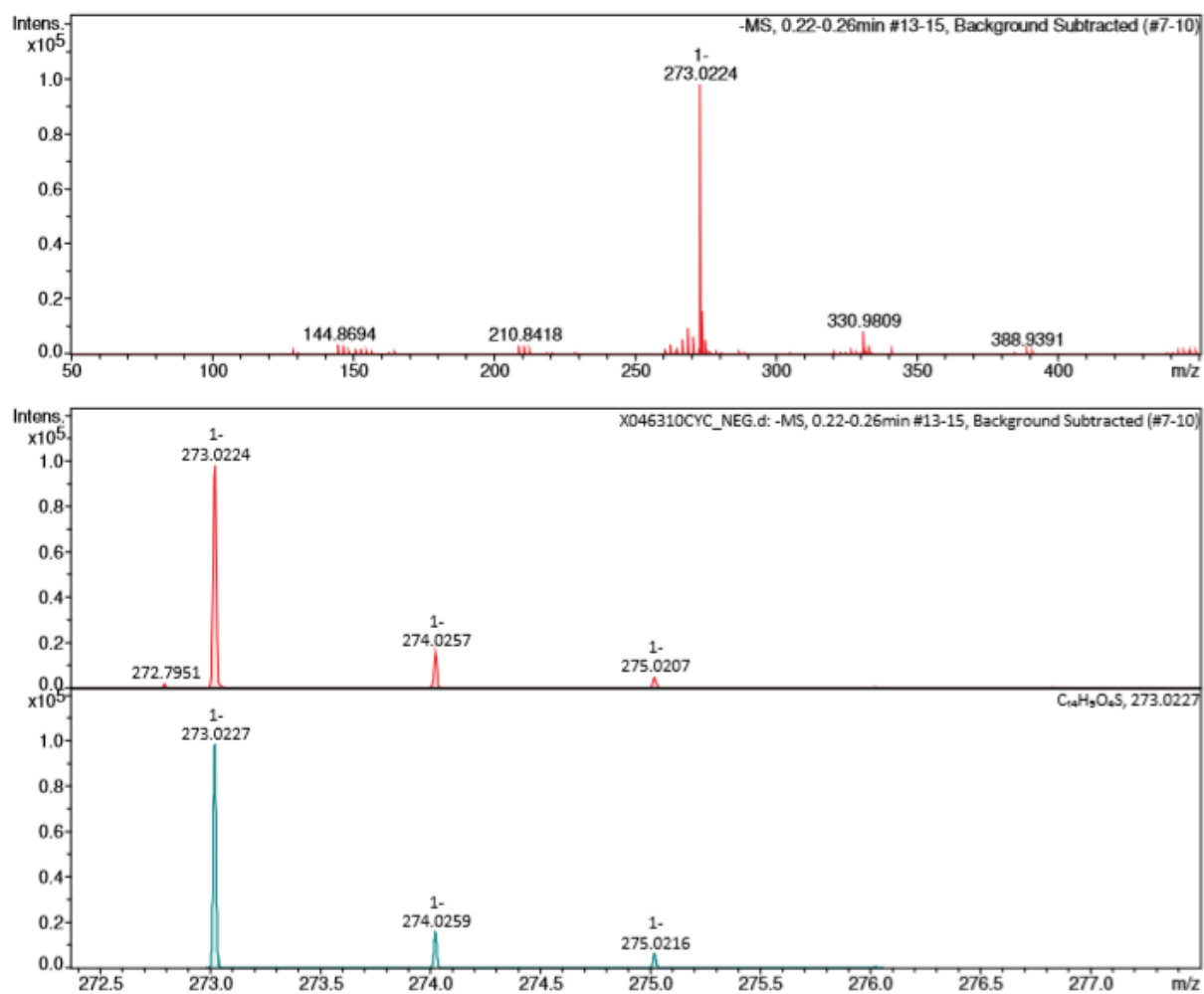


Figure A187. Spectre HRMS (ESI⁻) de la PNS

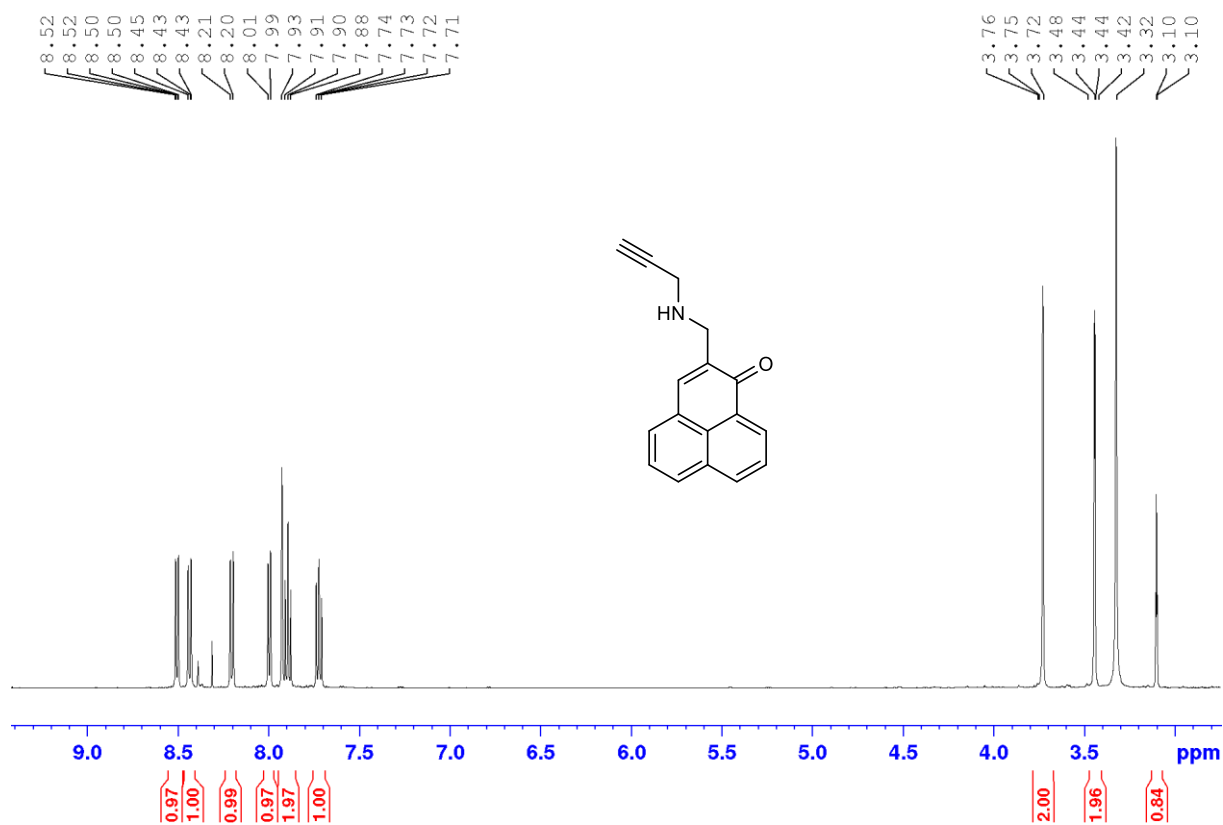


Figure A188. Spectre RMN ^1H de la PNPA dans DMSO-d_6

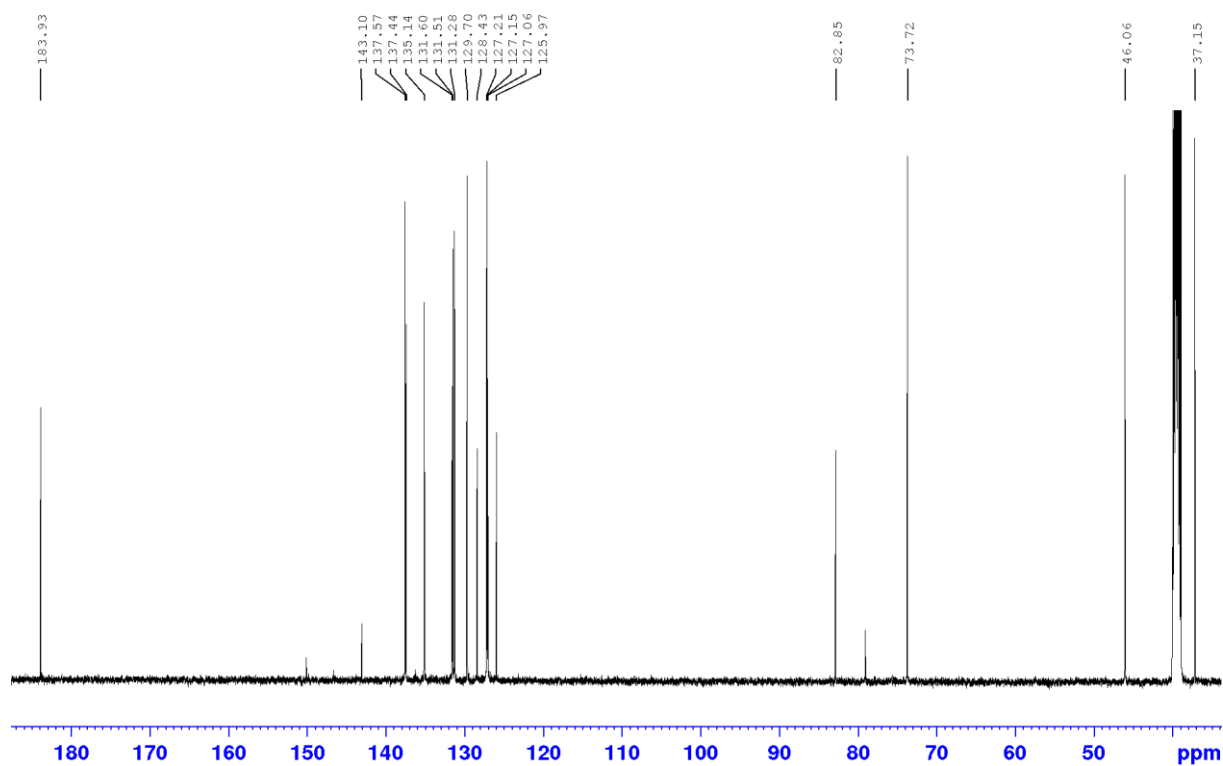


Figure A189. Spectre RMN ^{13}C de la PNPA dans DMSO-d_6

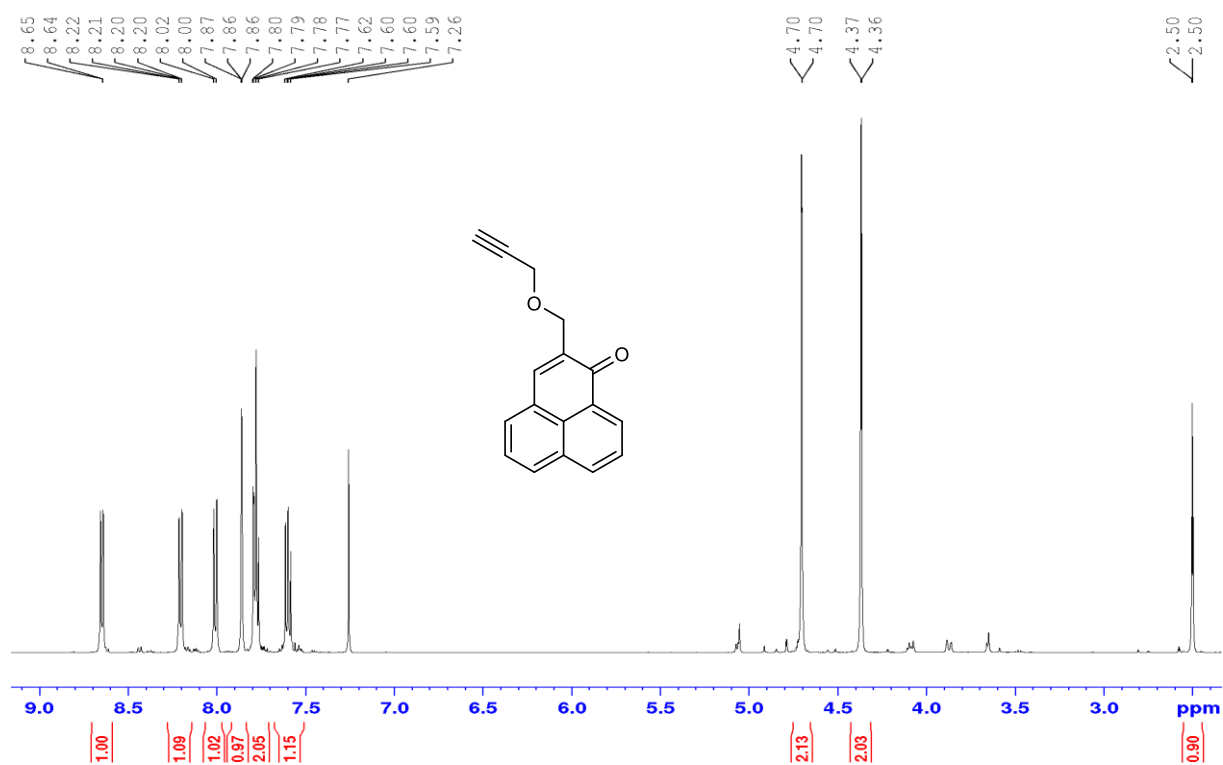


Figure A190. Spectre RMN ^1H de la PNP dans CDCl_3

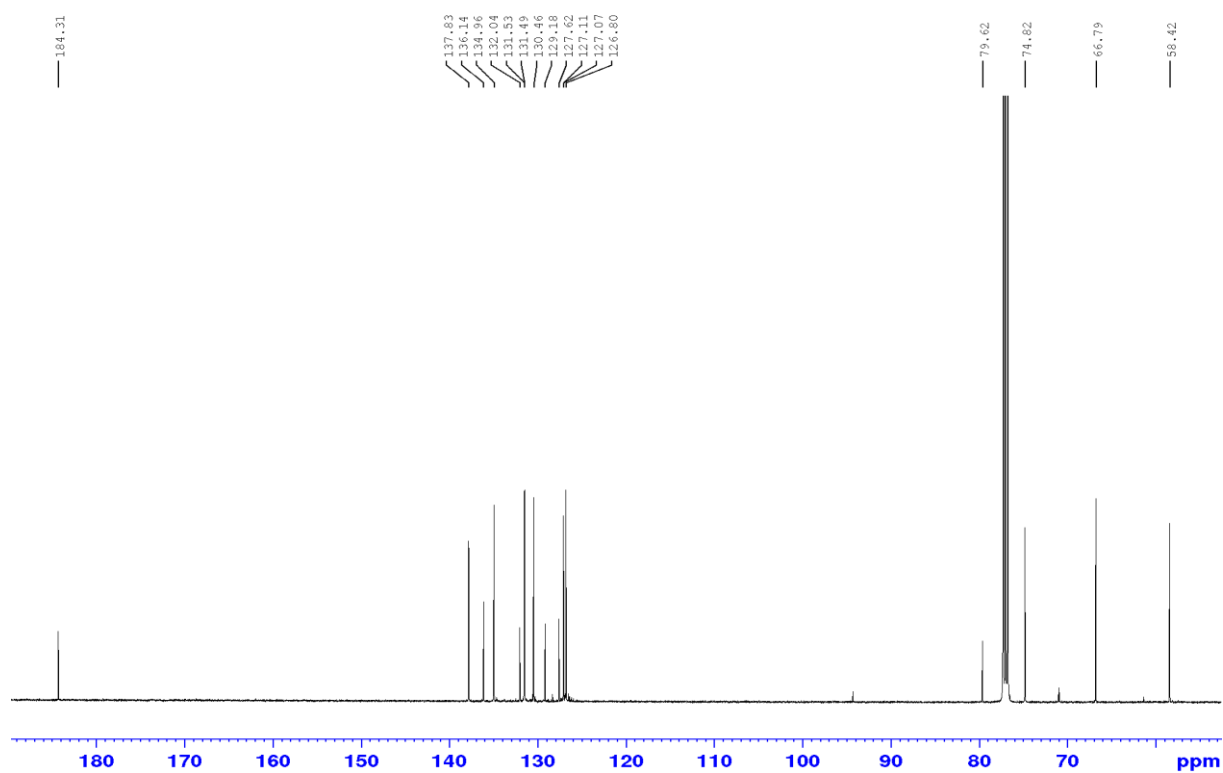


Figure A191. Spectre RMN ^{13}C de la PNP dans CDCl_3

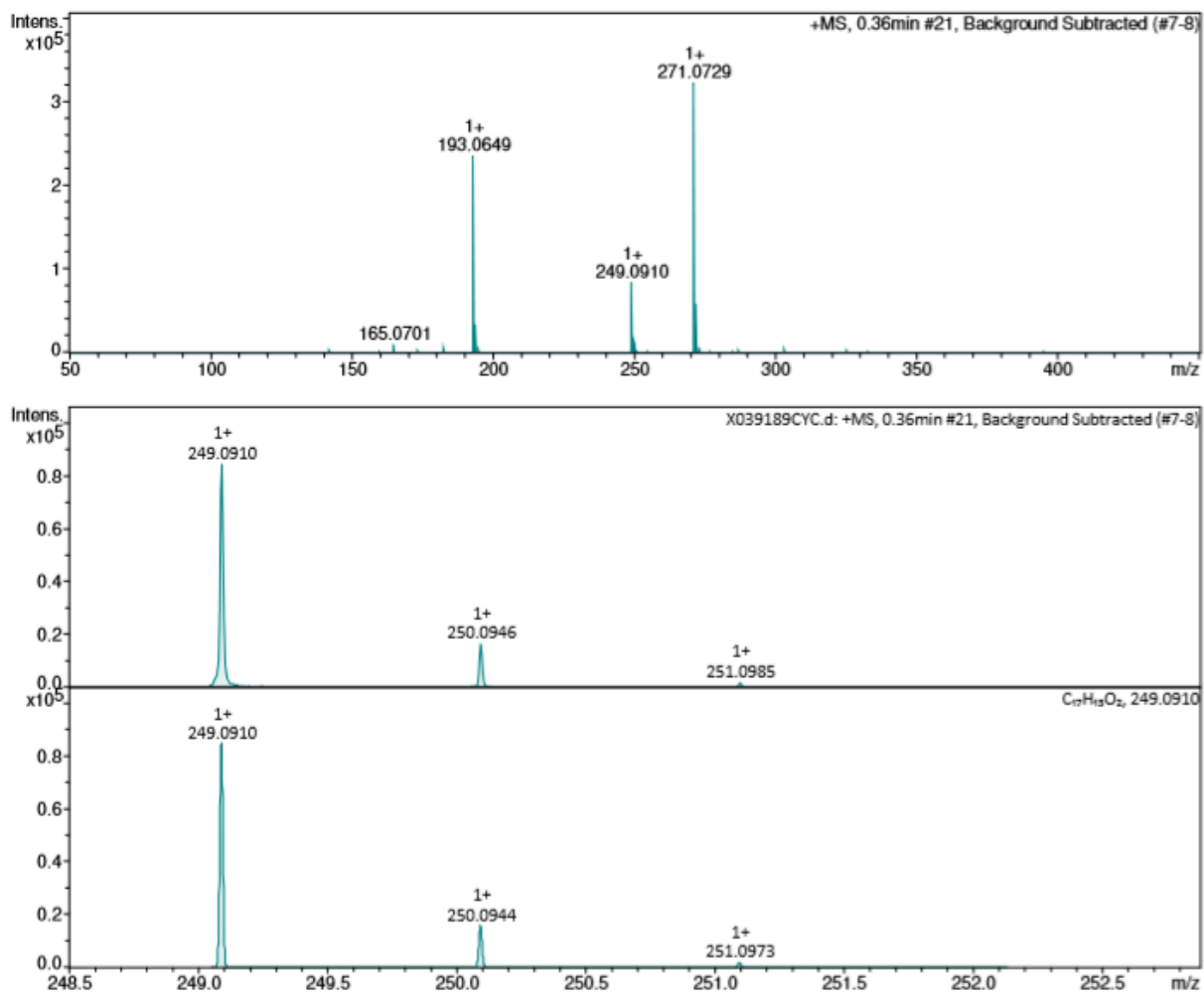


Figure A192. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNP

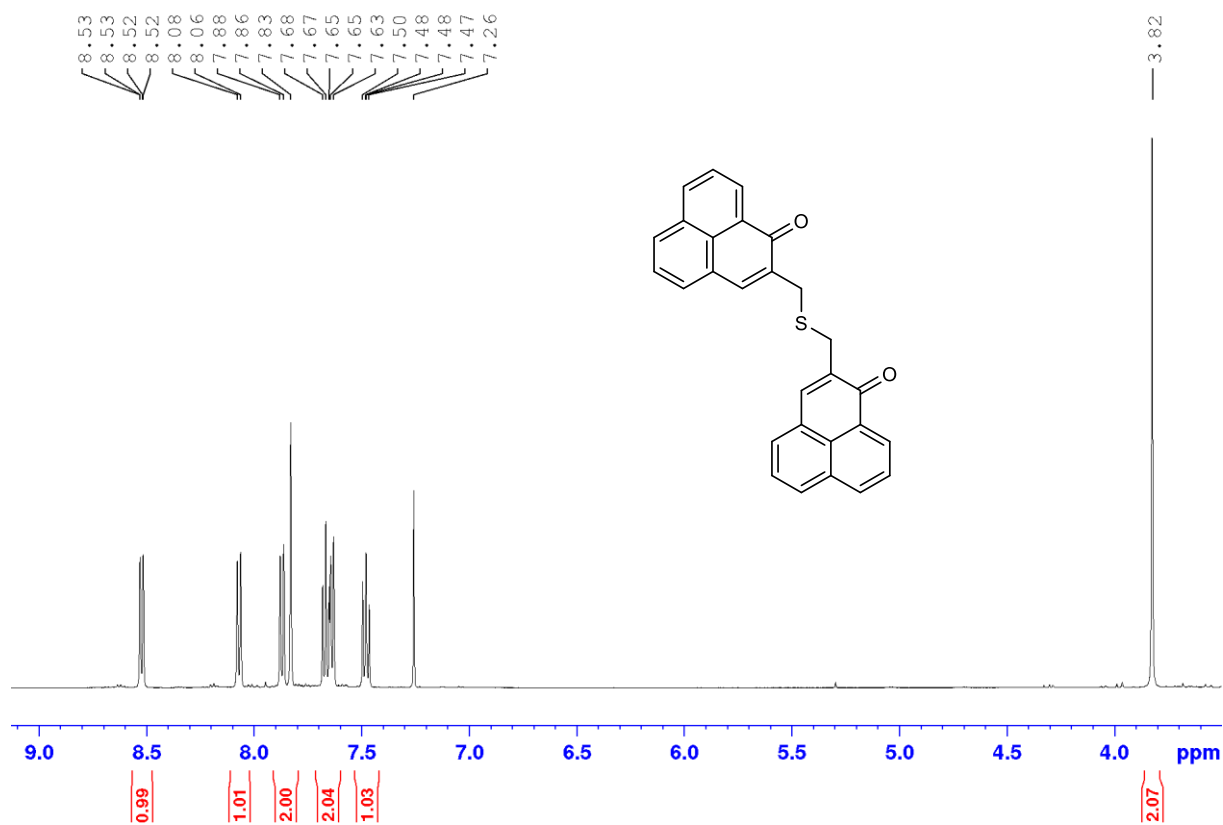


Figure A193. Spectre RMN ¹H de la PNSPN dans CDCl₃

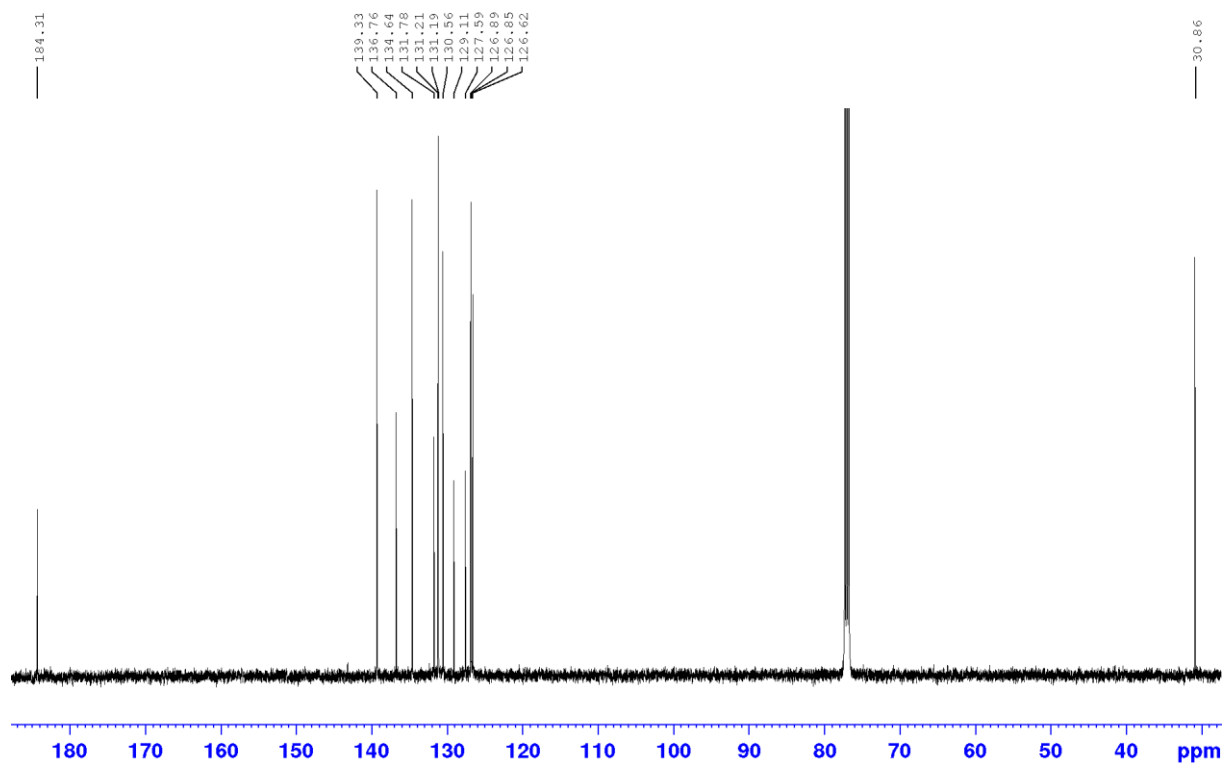


Figure A194. Spectre RMN ¹³C de la PNSPN dans CDCl₃

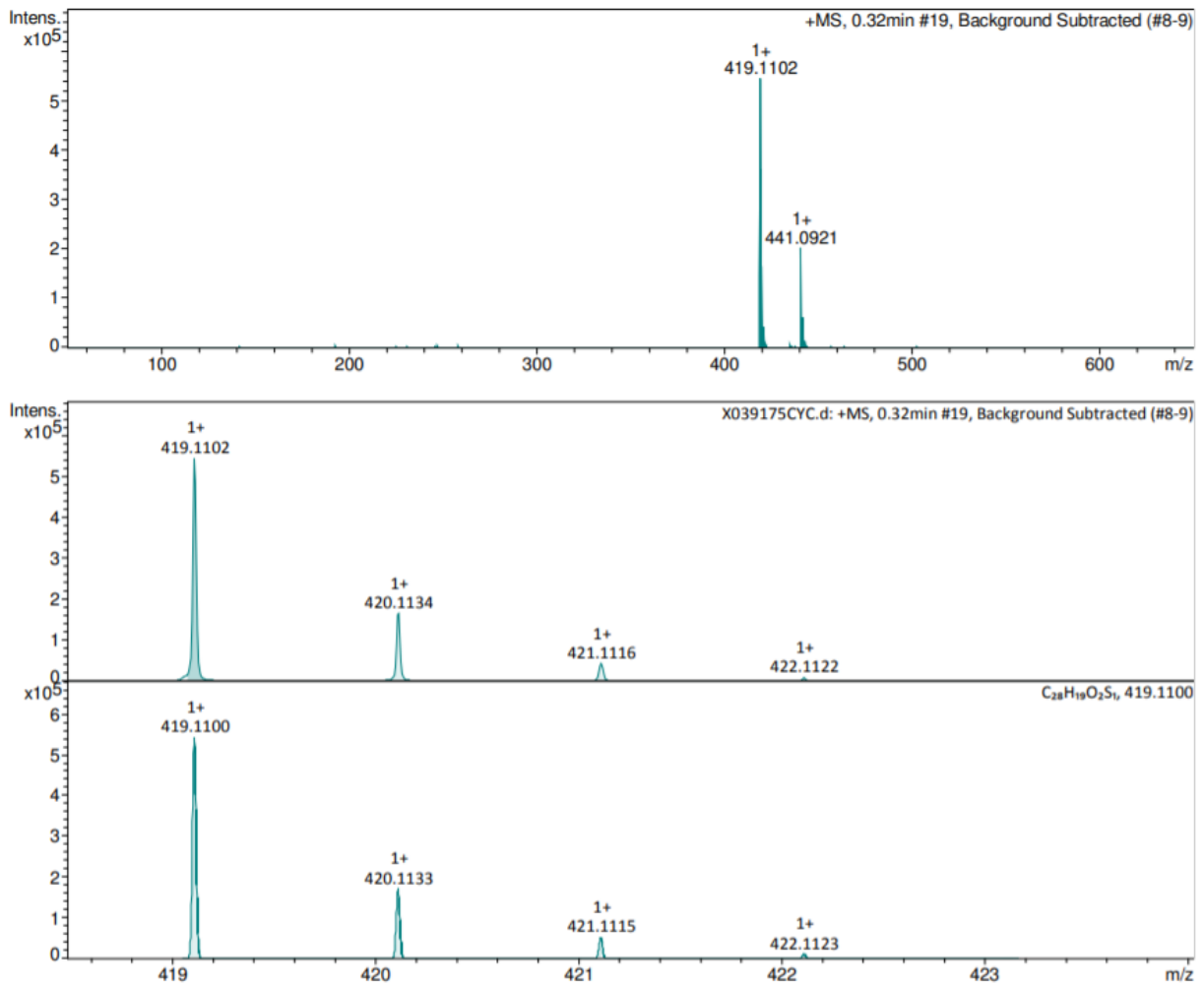


Figure A195. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNSPN

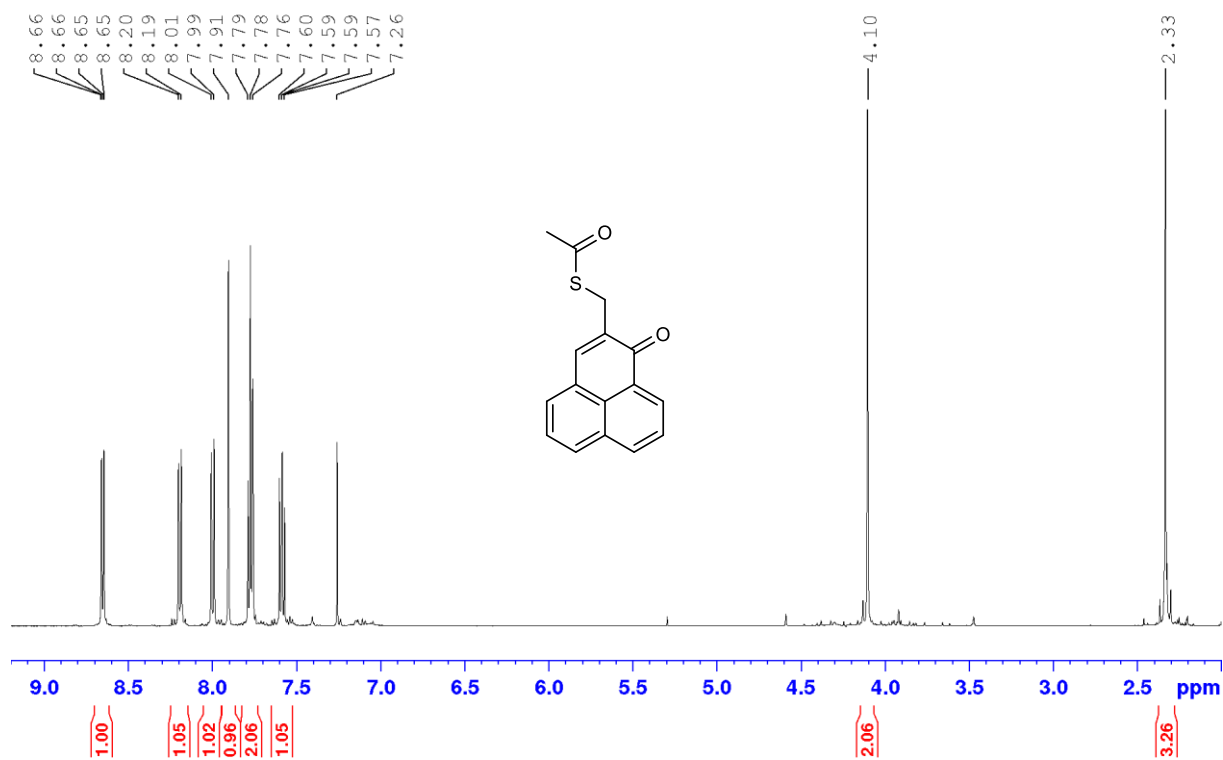


Figure A196. Spectre RMN ¹H de la PNSAc dans CDCl₃

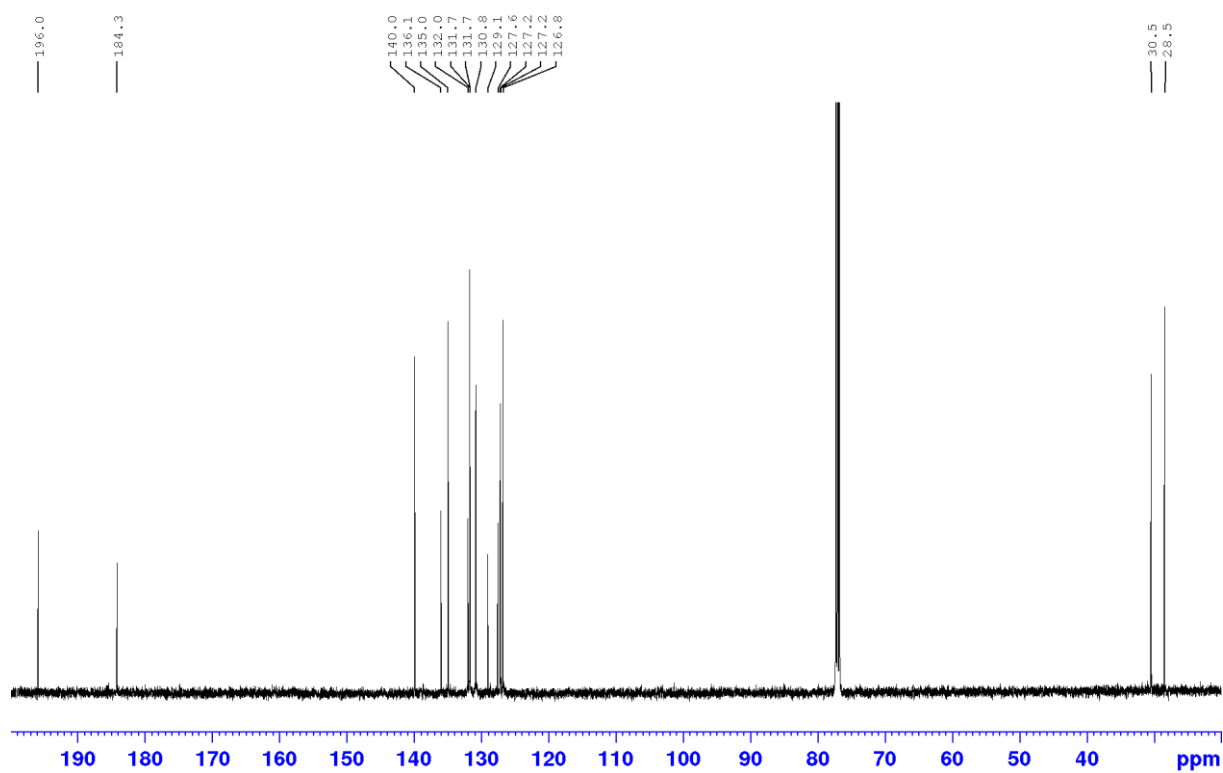


Figure A197. Spectre RMN ¹³C de la PNSAc dans CDCl₃

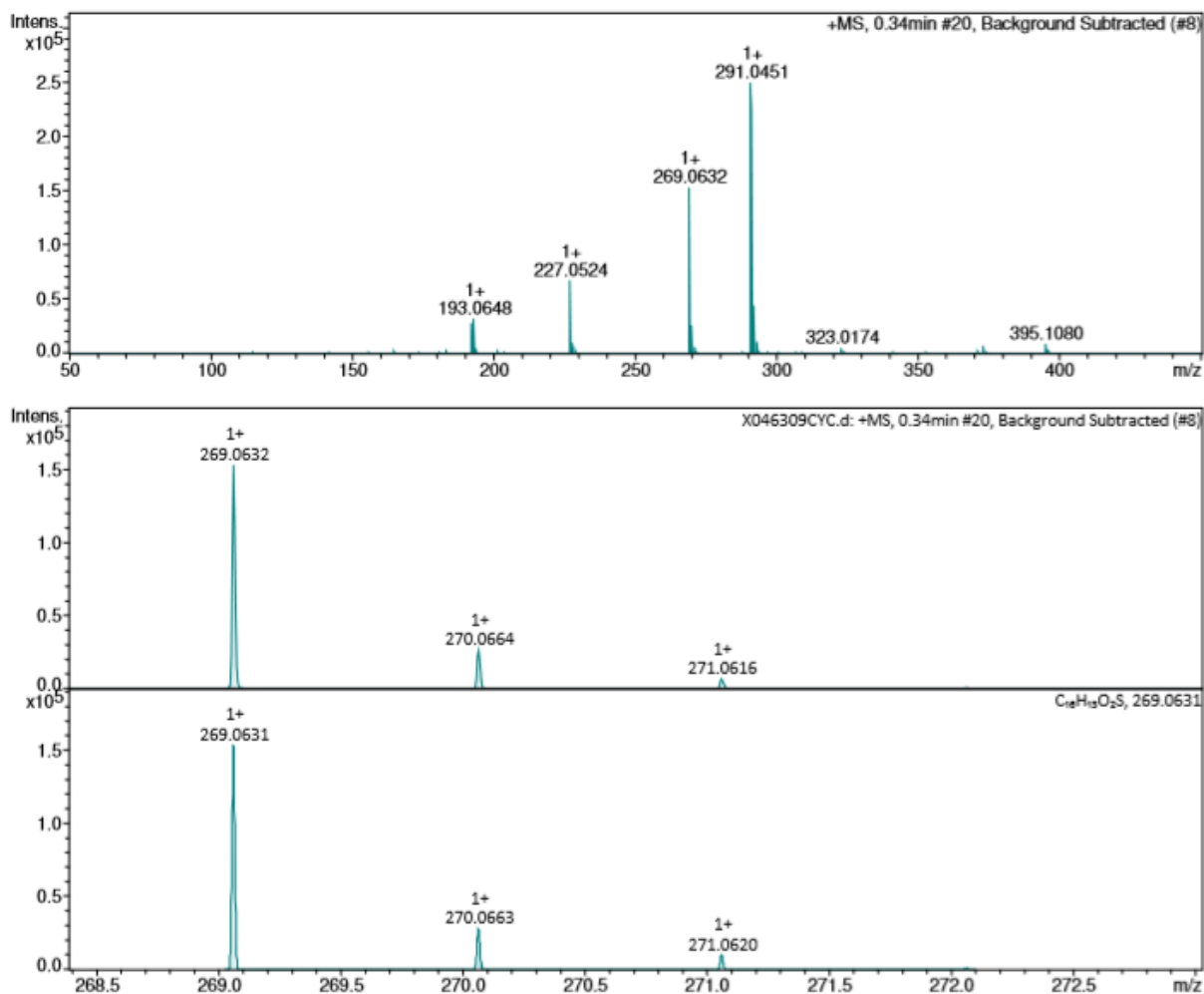


Figure A198. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNSAc

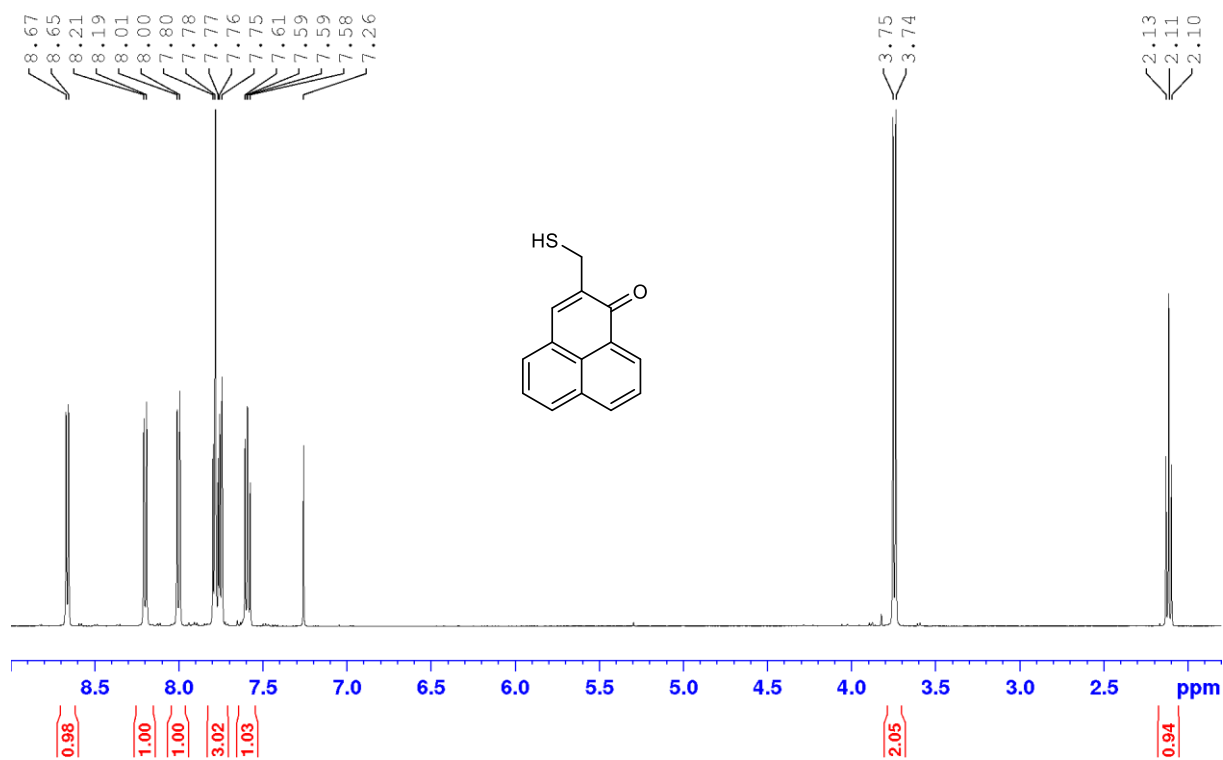


Figure A199. Spectre RMN ^1H de la PNSH dans CDCl_3

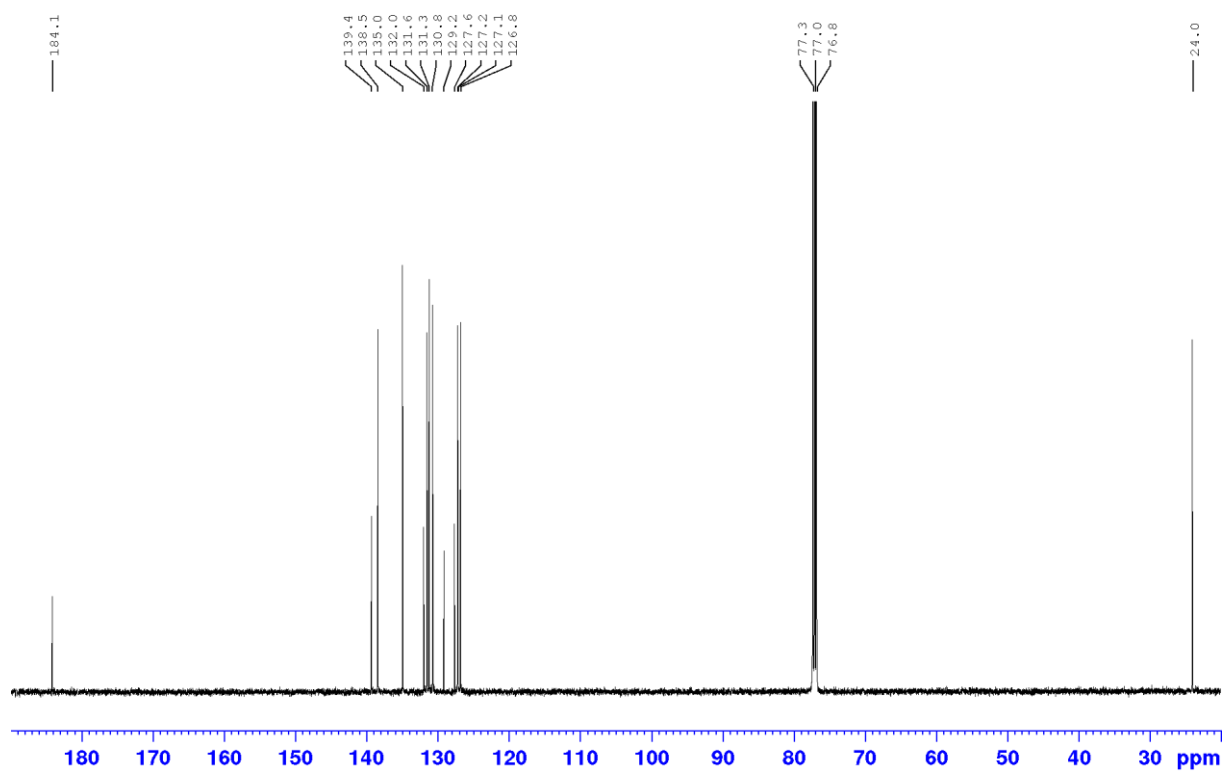


Figure A200. Spectre RMN ^{13}C de la PNSH dans CDCl_3

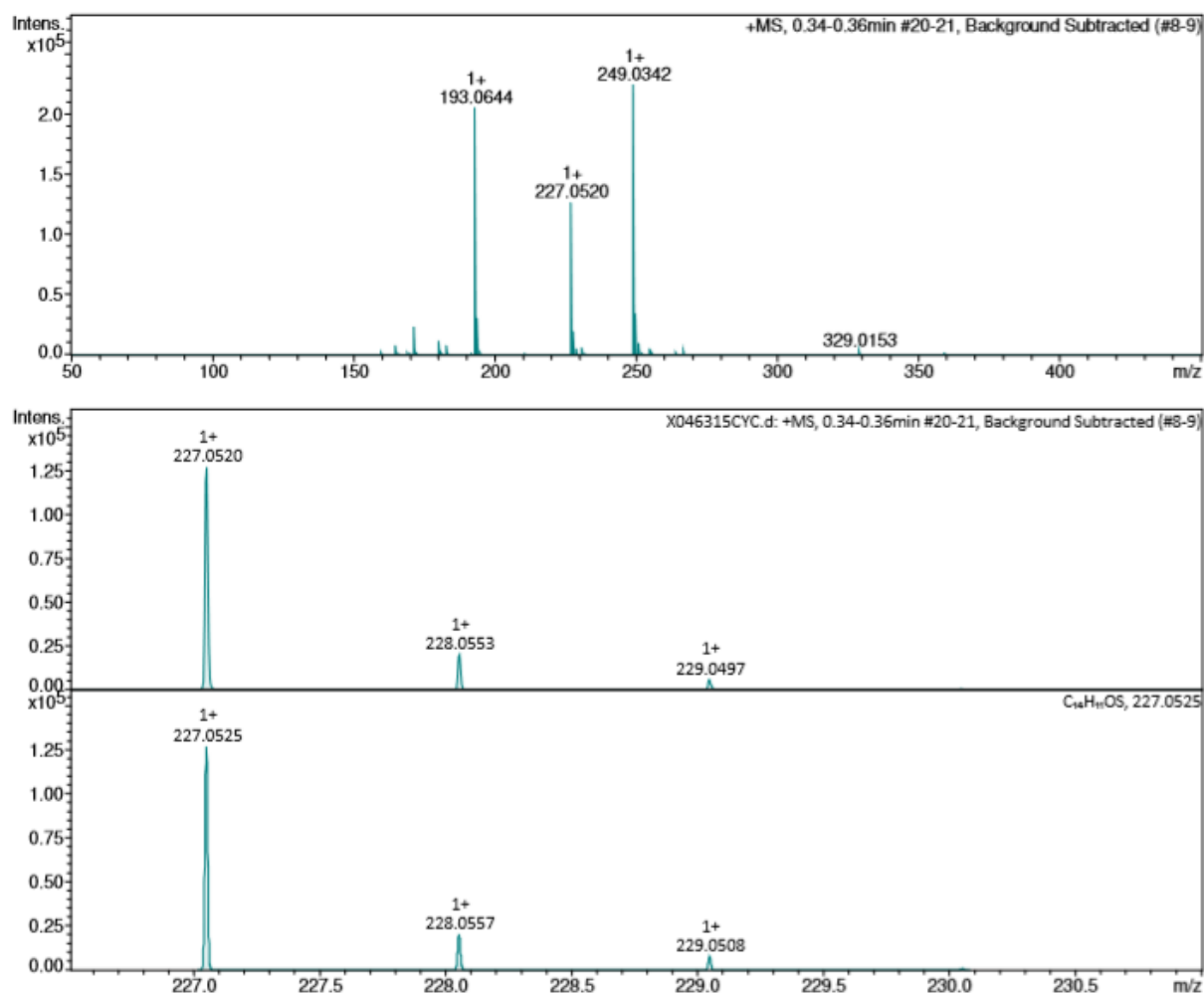


Figure A201. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNSH

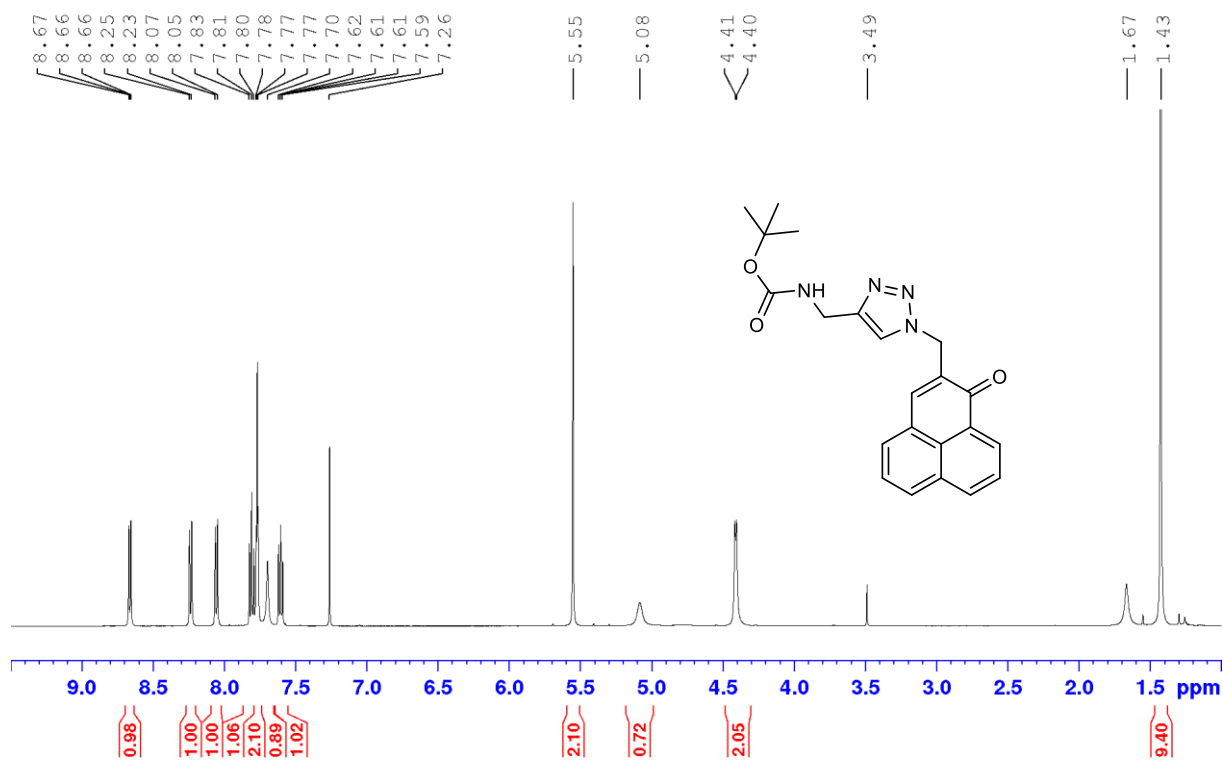


Figure A202. Spectre RMN ^1H de la PNBC-A dans CDCl_3

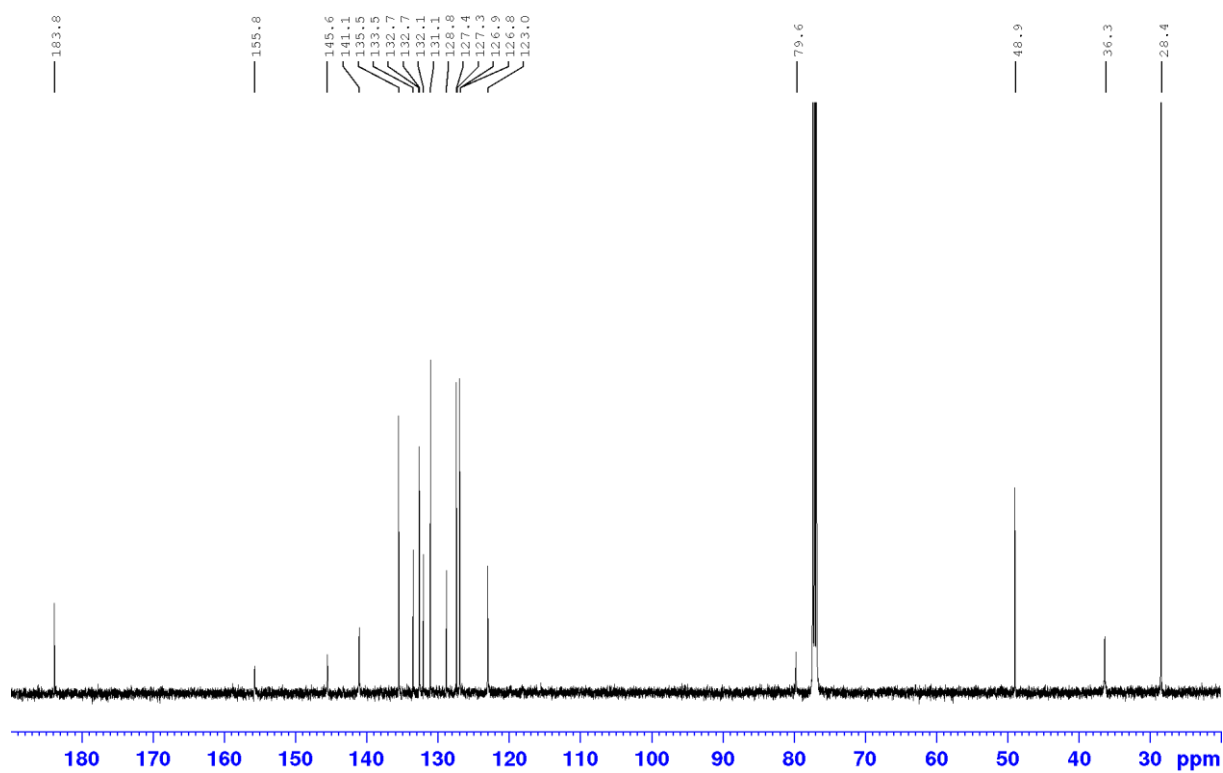


Figure A203. Spectre RMN ^{13}C de la PNBC-A dans CDCl_3

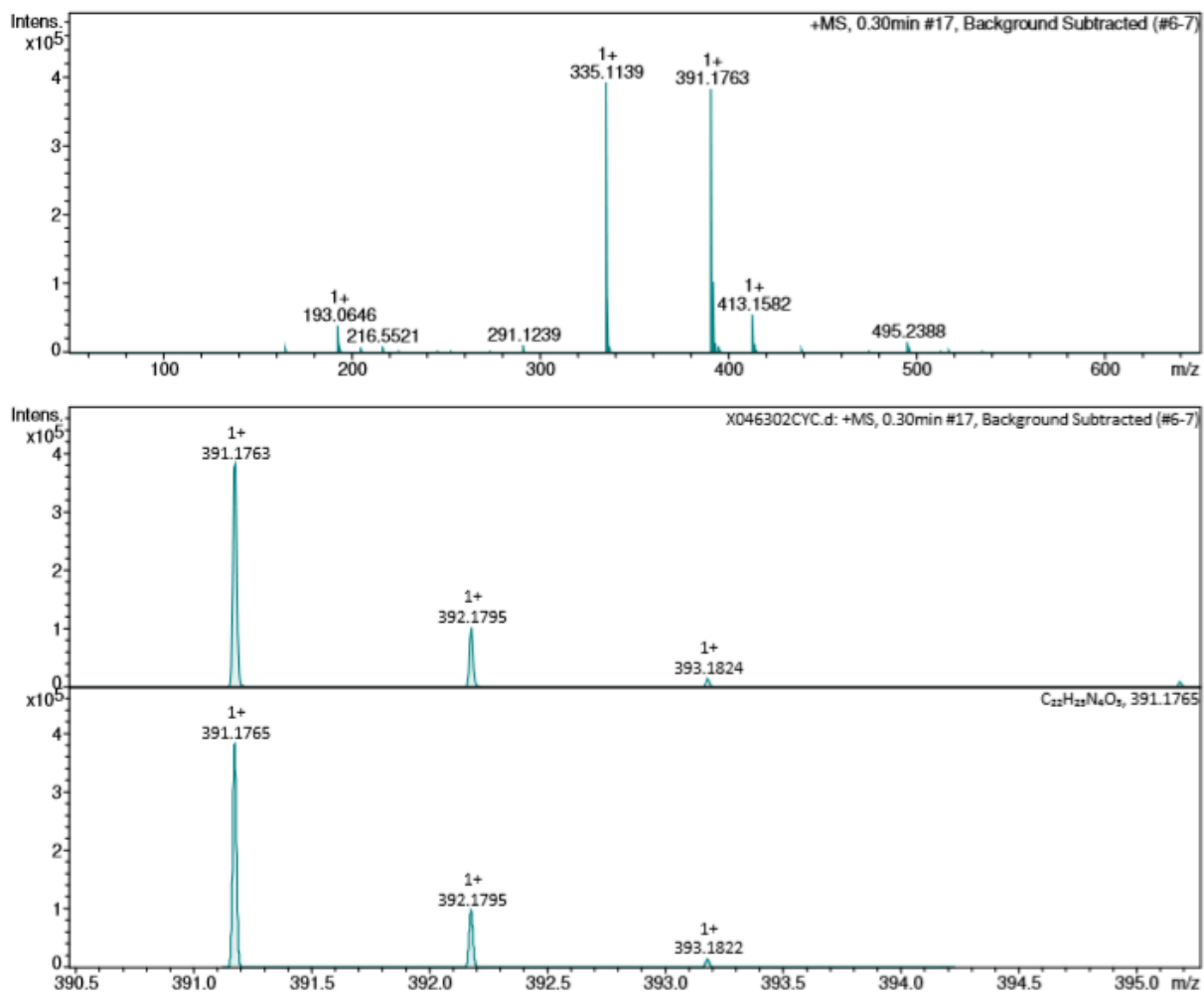


Figure A204. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNBOC-A

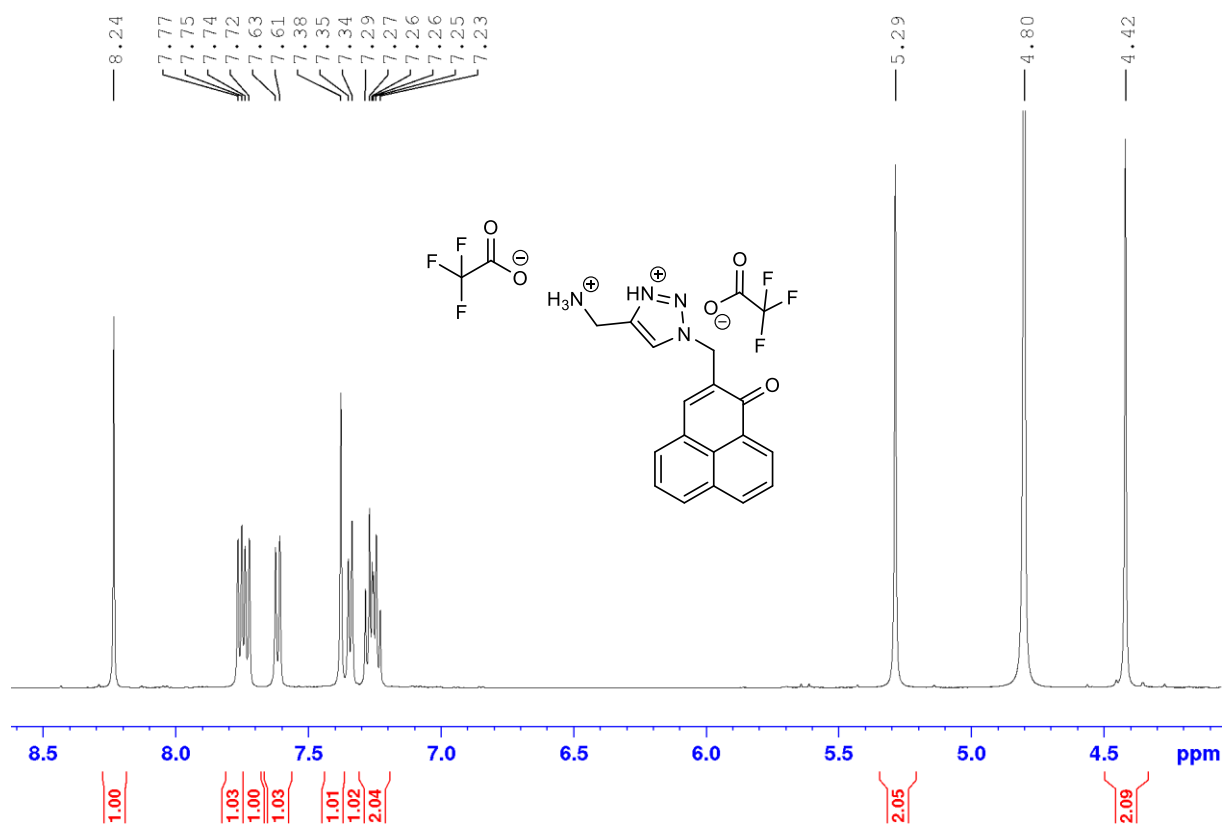


Figure A205. Spectre RMN ¹H de la PNNH₂-A dans D₂O

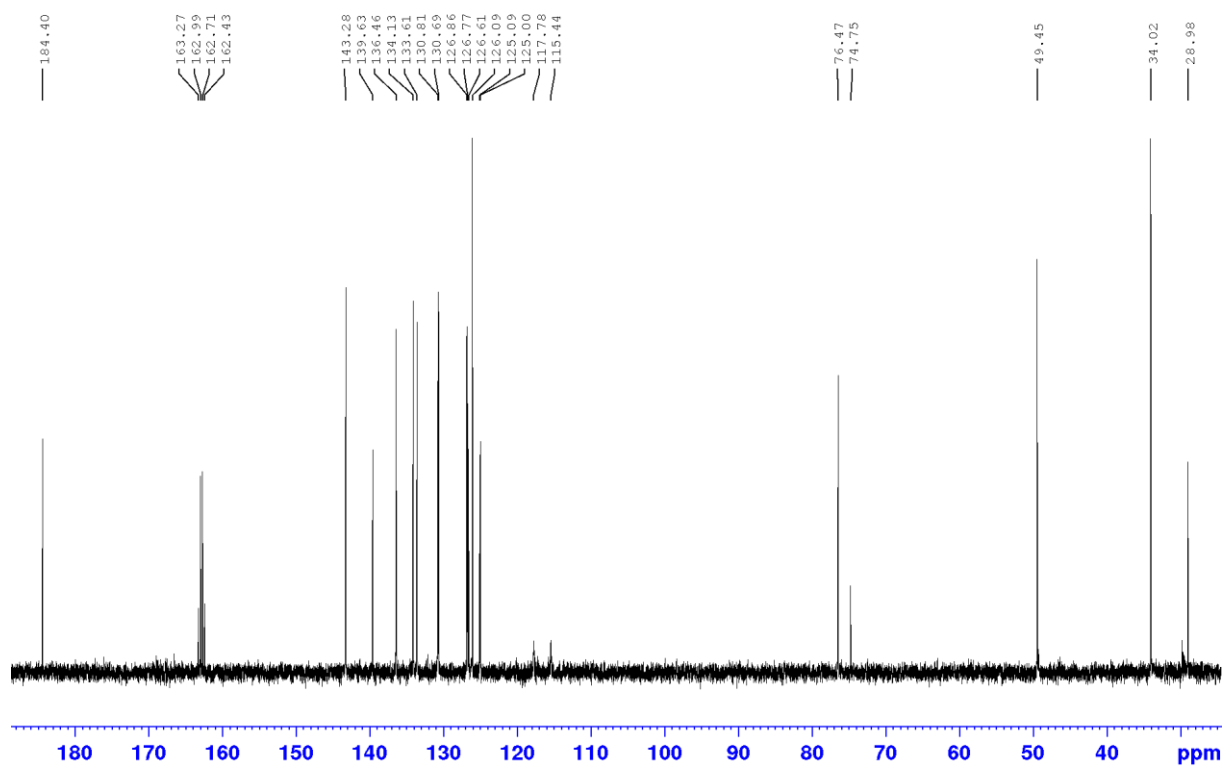


Figure A206. Spectre RMN ¹³C de la PNNH₂-A dans D₂O

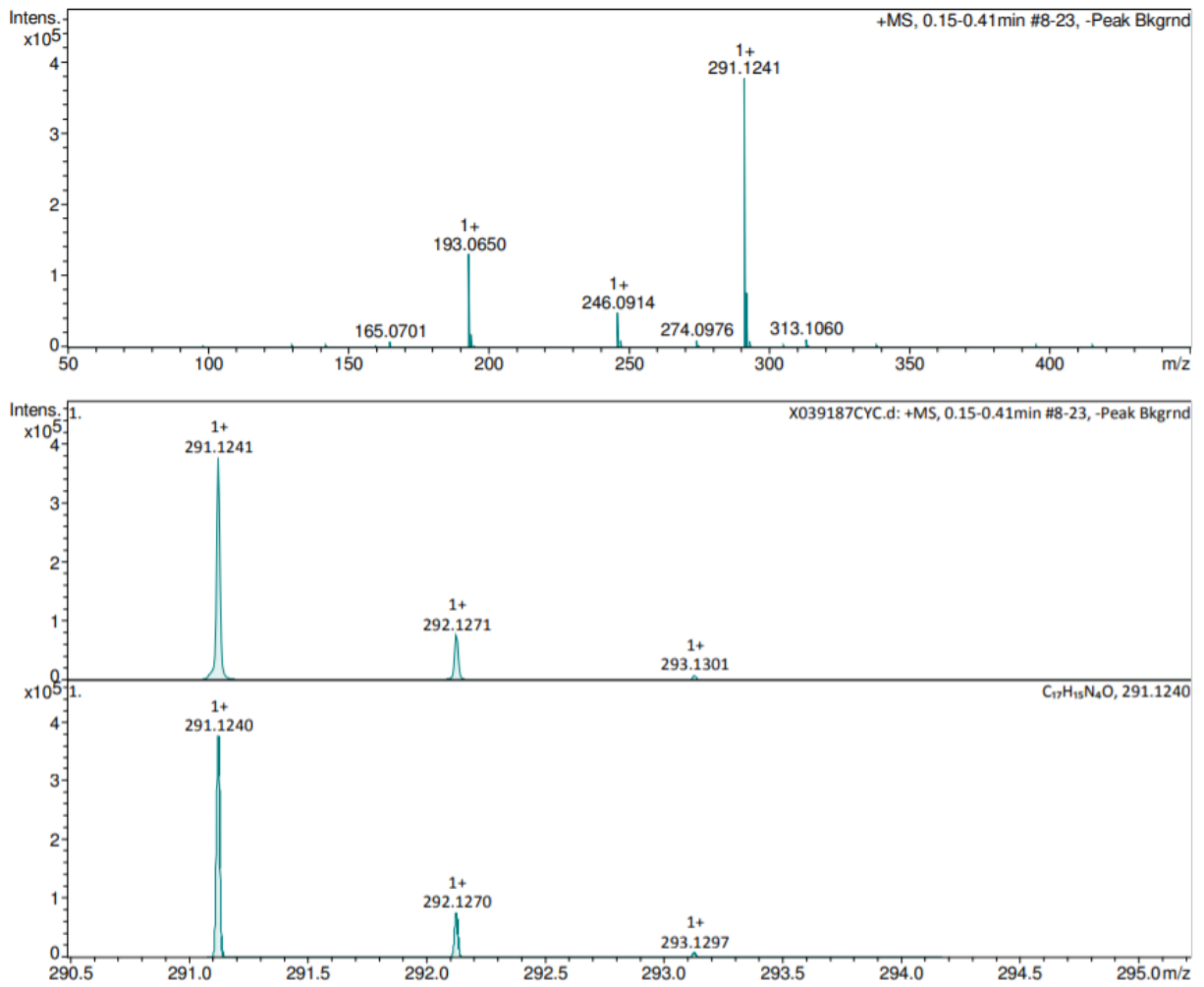


Figure A207. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNNH₂-A

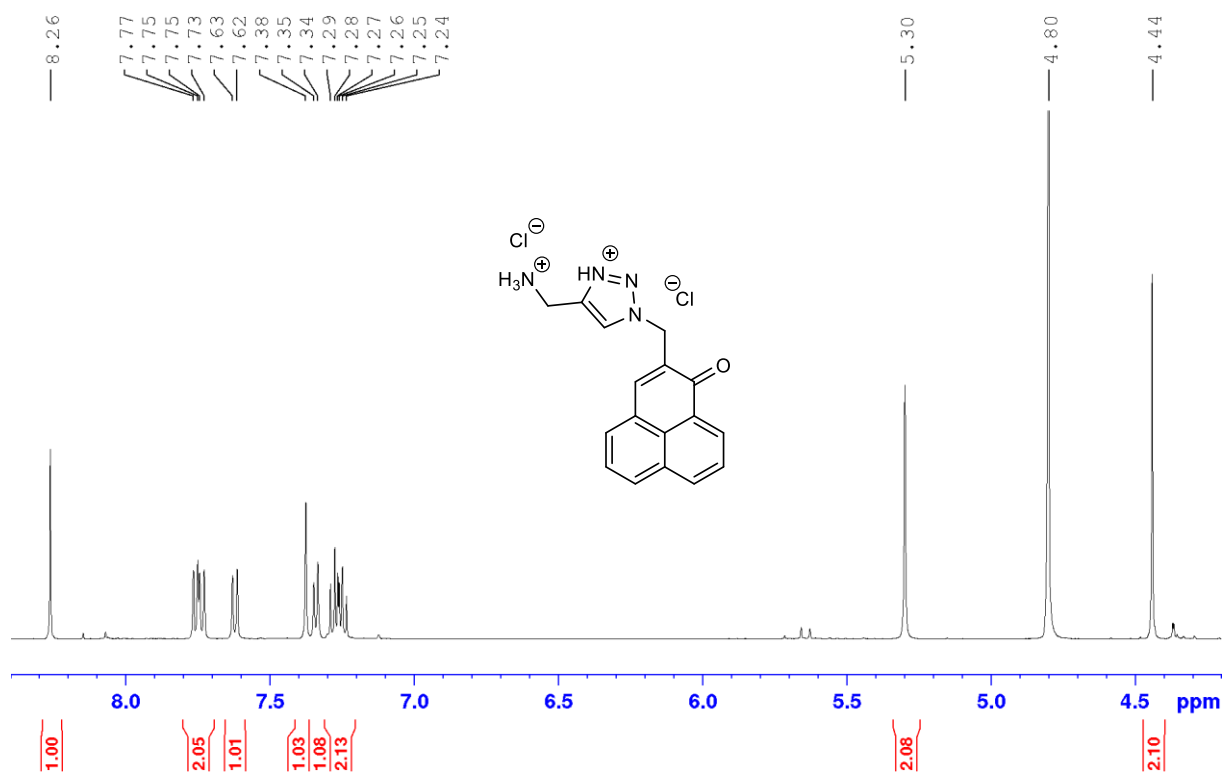


Figure A208. Spectre RMN ¹H de la PNNH₂-B dans D₂O

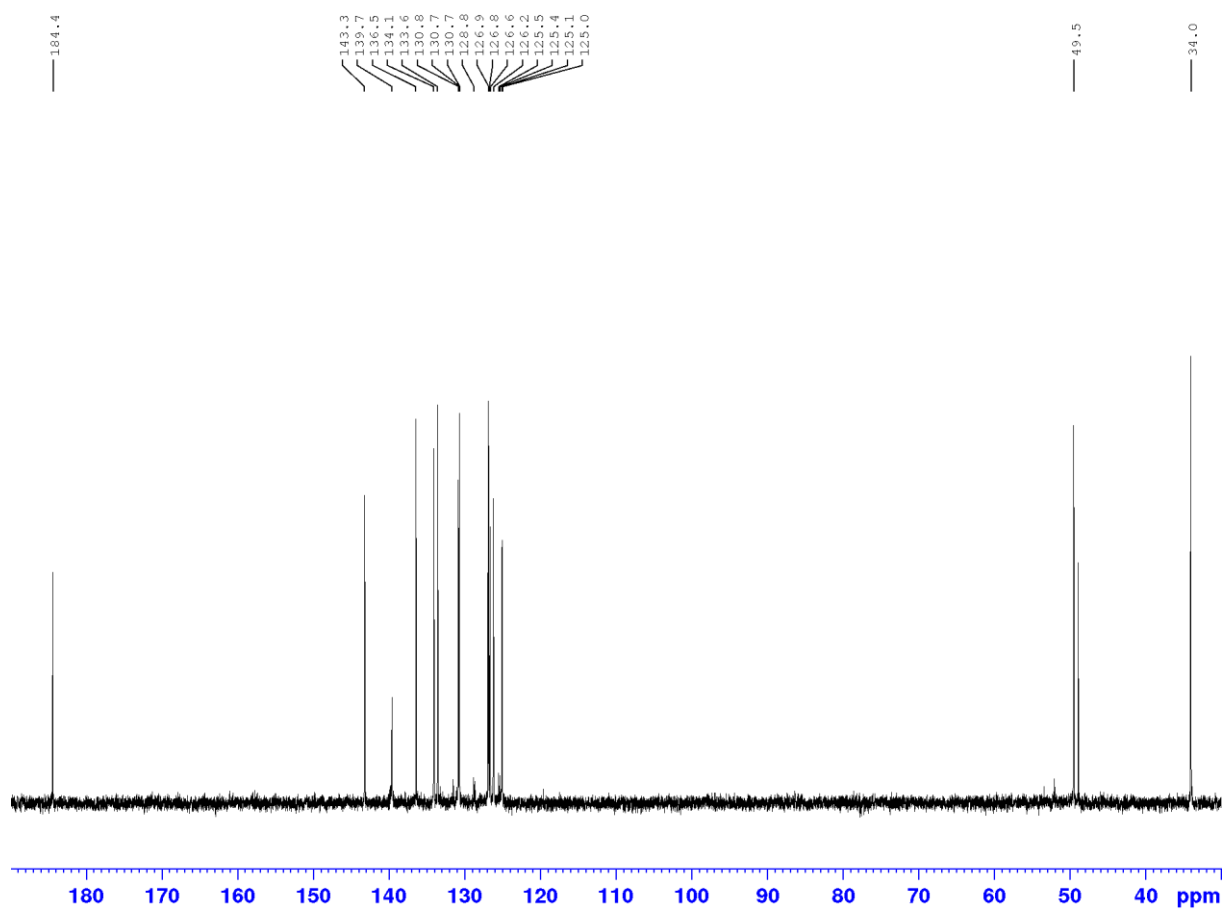


Figure A209. Spectre RMN ¹³C de la PNNH₂-B dans D₂O

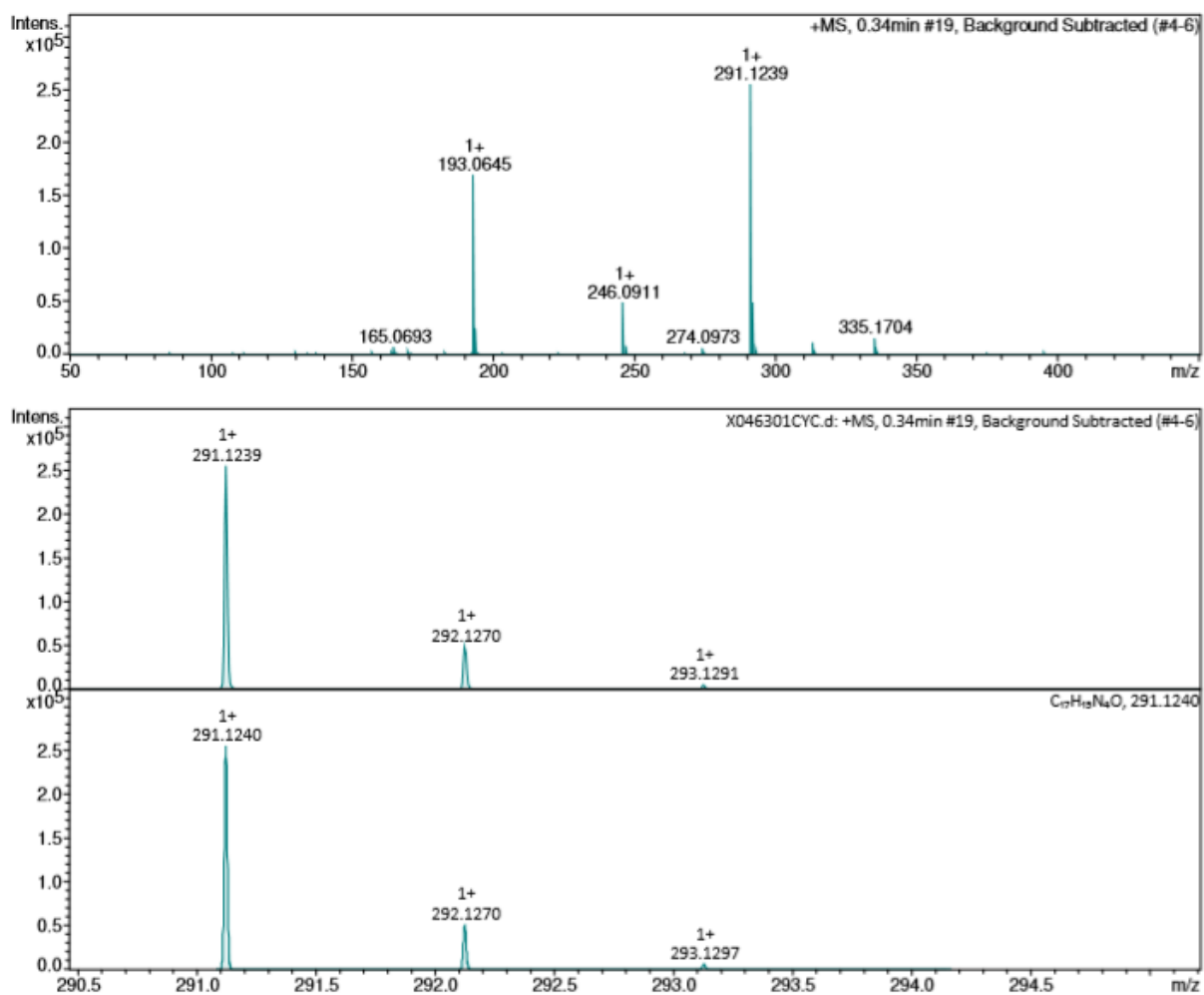


Figure A210. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNNH₂-B

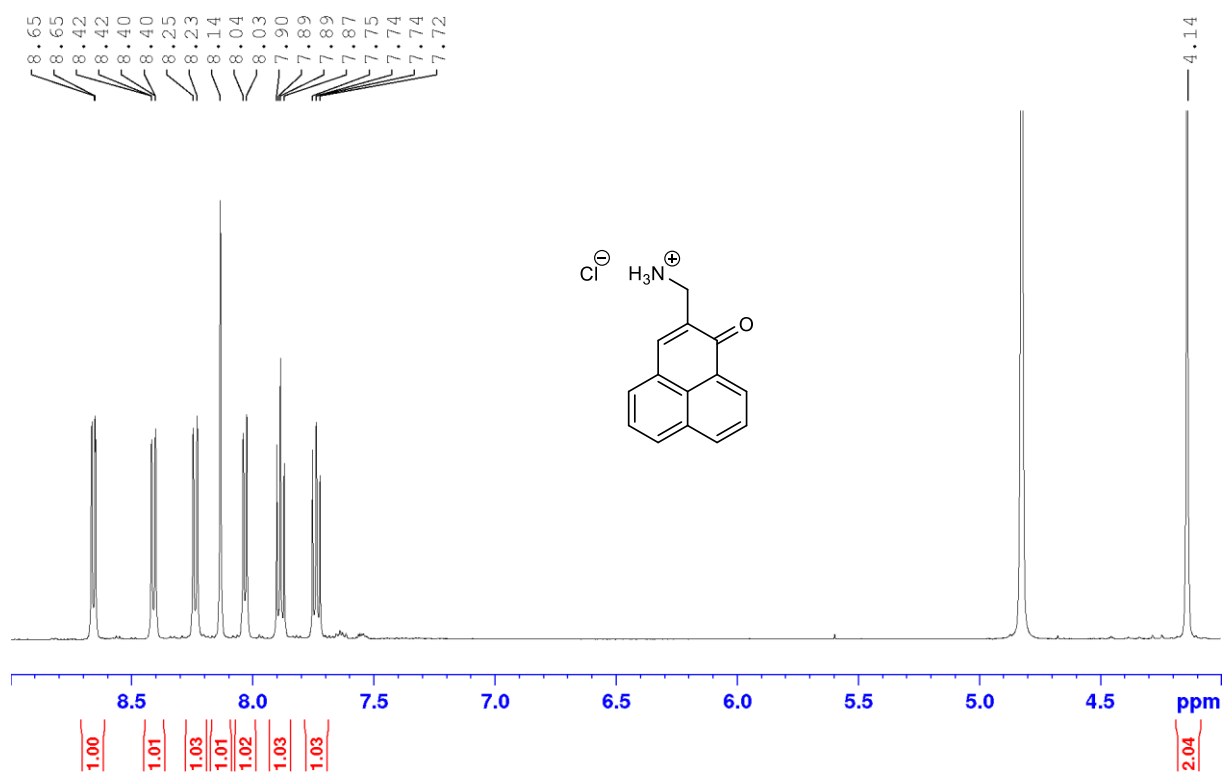


Figure A211. Spectre RMN ¹H de la PNNH₂-C dans CD₃OD

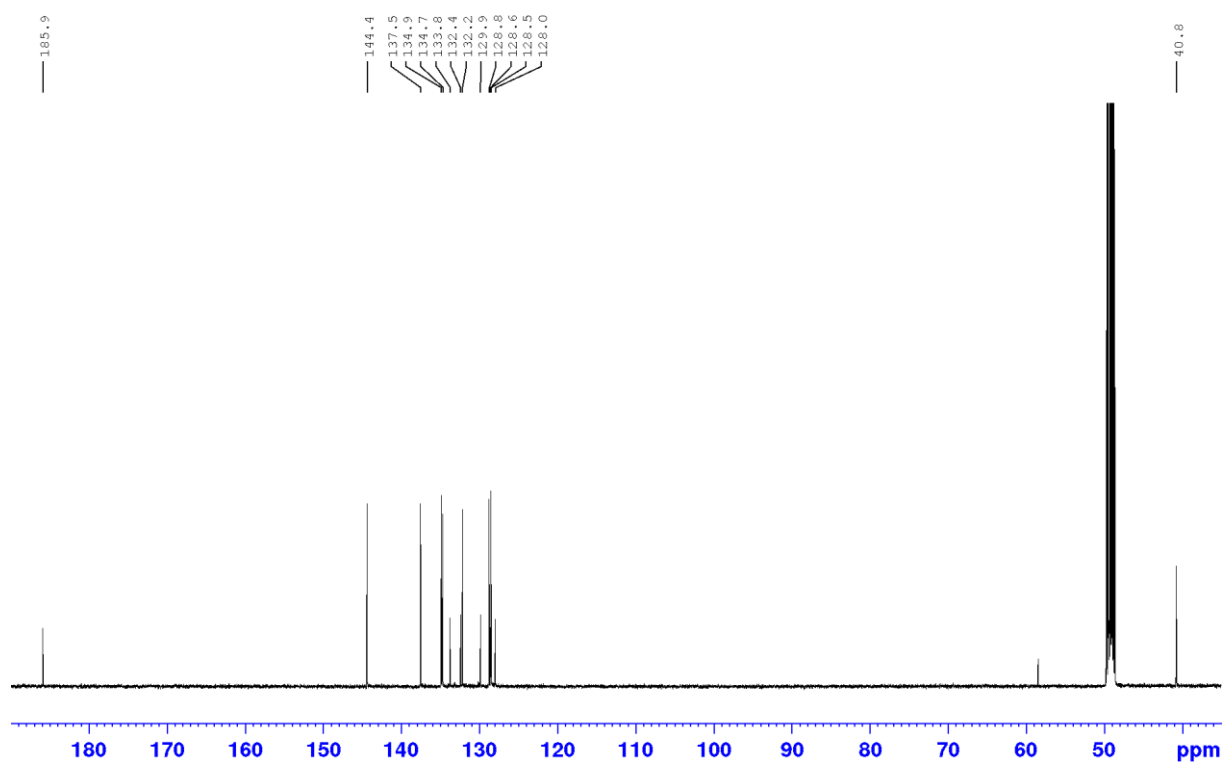


Figure A212. Spectre RMN ¹³C de la PNNH₂-C dans CD₃OD

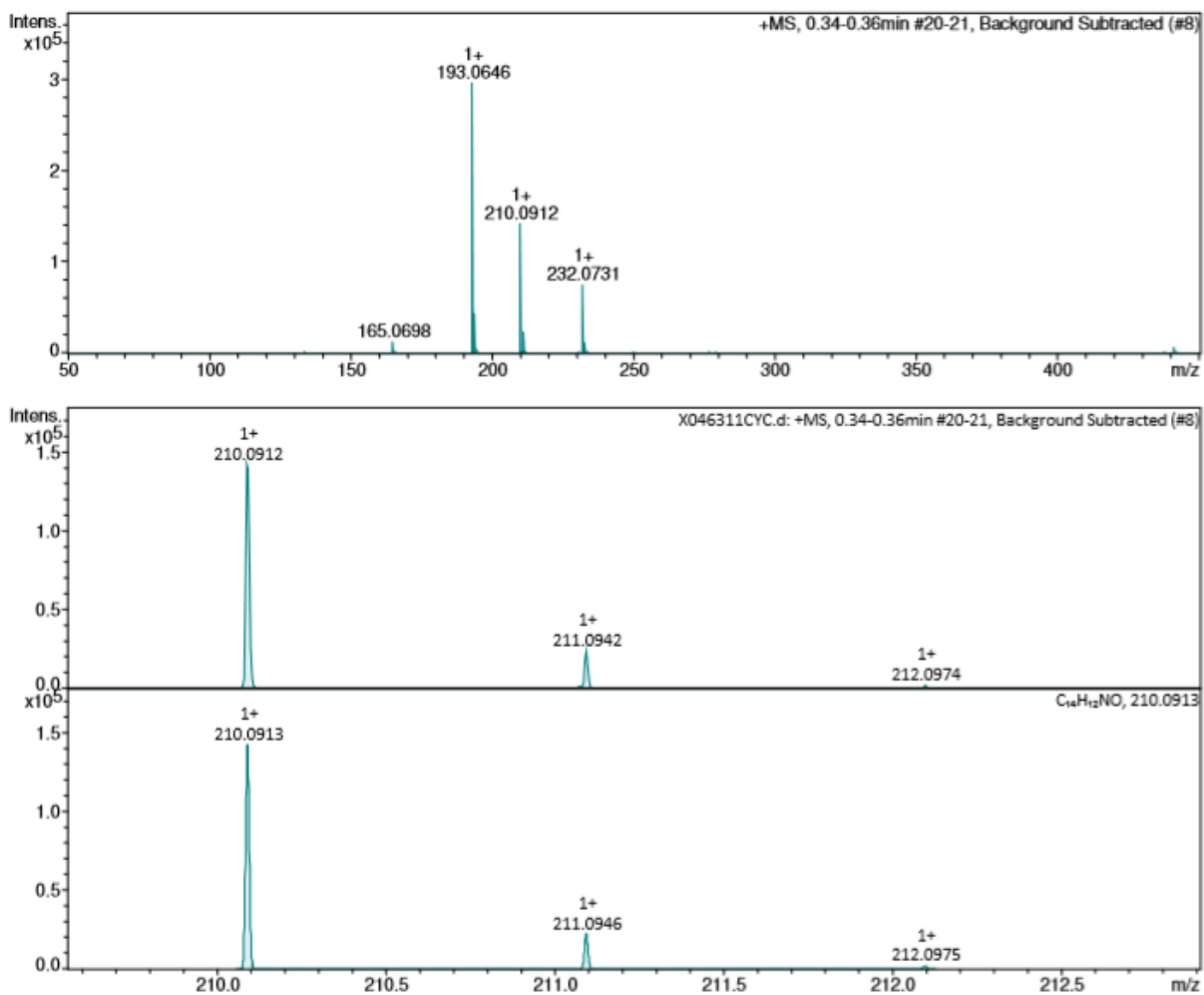


Figure A213. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNNH₂-C

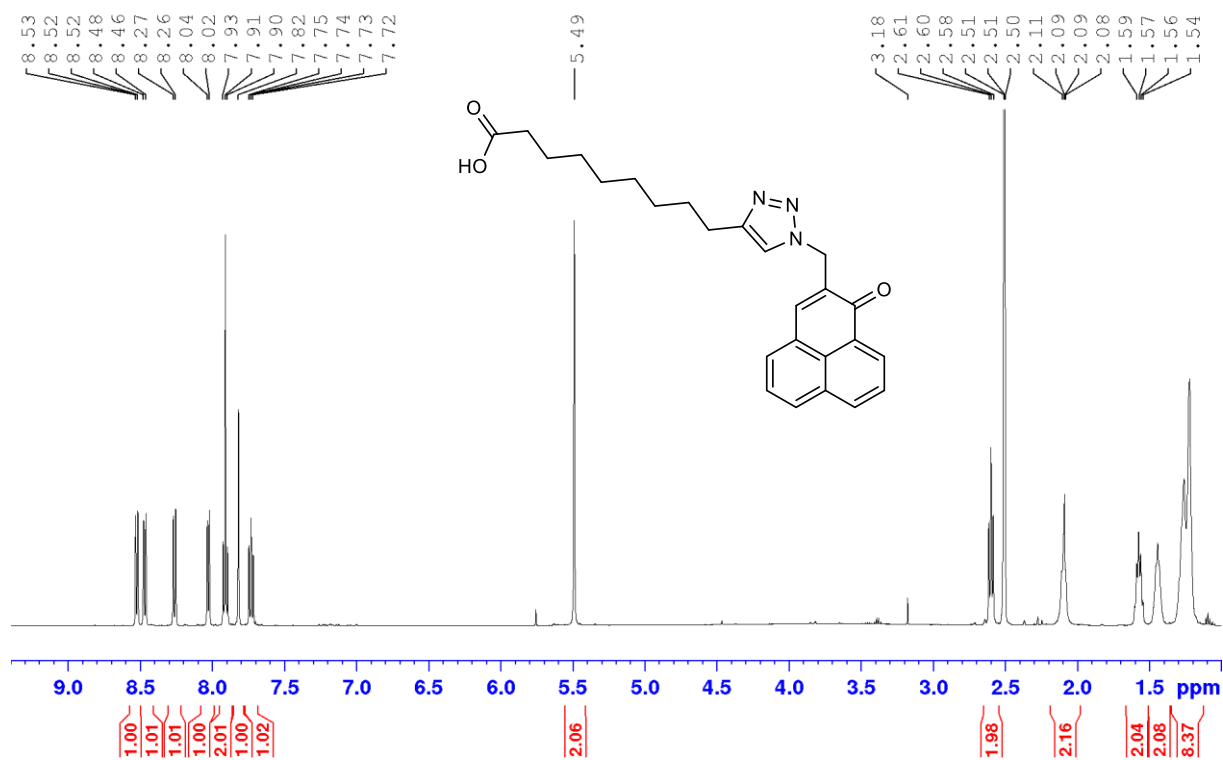


Figure A214. Spectre RMN ¹H de la PNCOOH-A dans DMSO-d₆

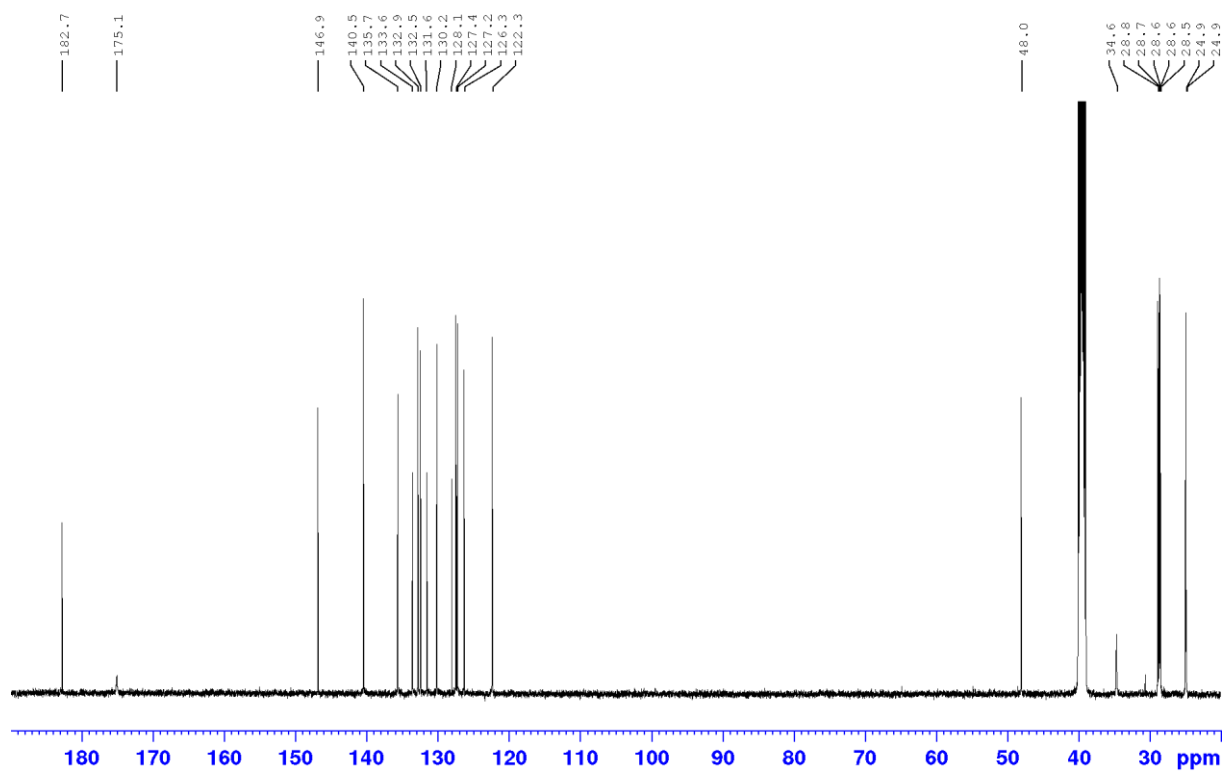


Figure A215. Spectre RMN ¹³C de la PNCOOH-A dans DMSO-d₆

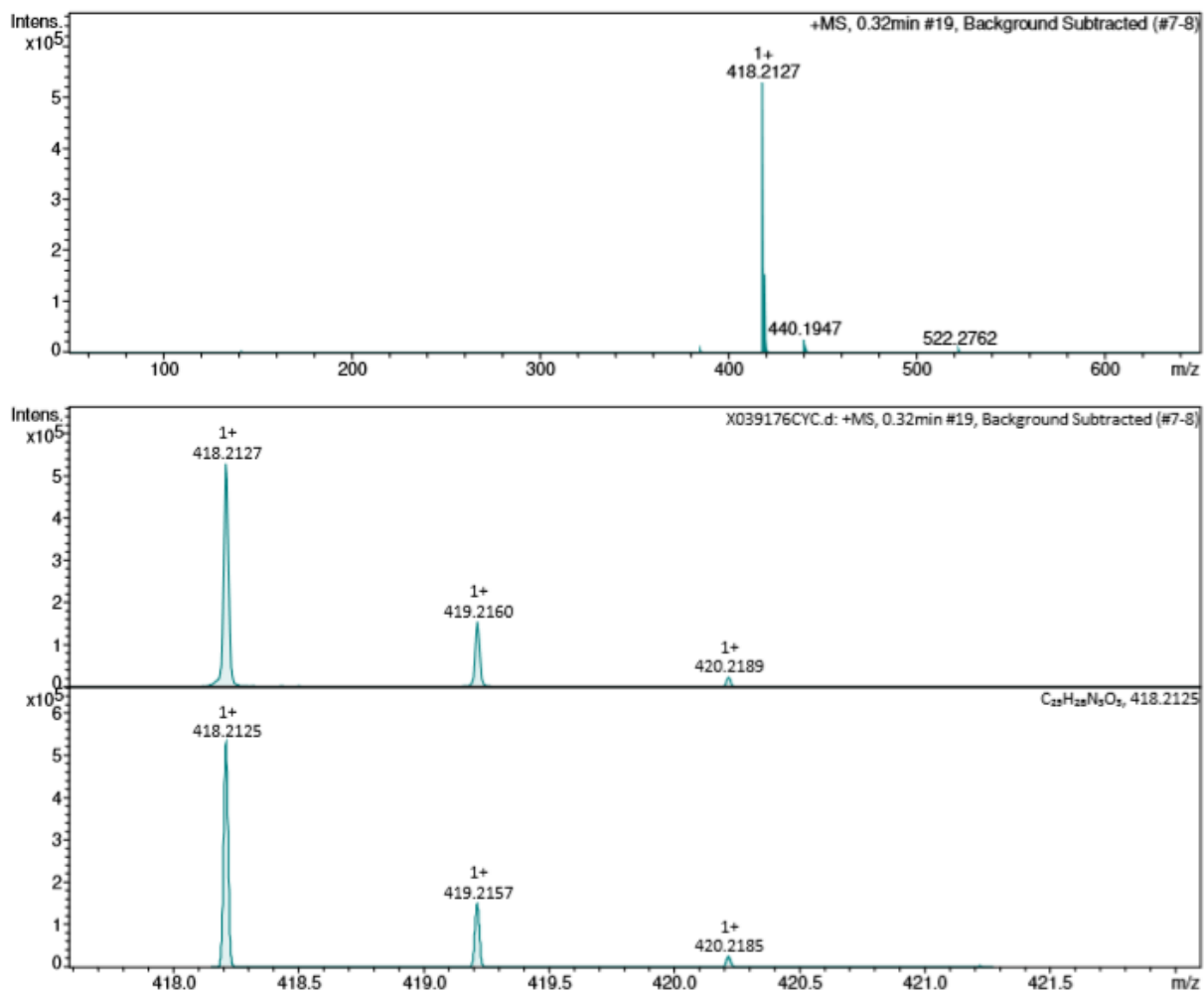


Figure A216. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNCOOH-A

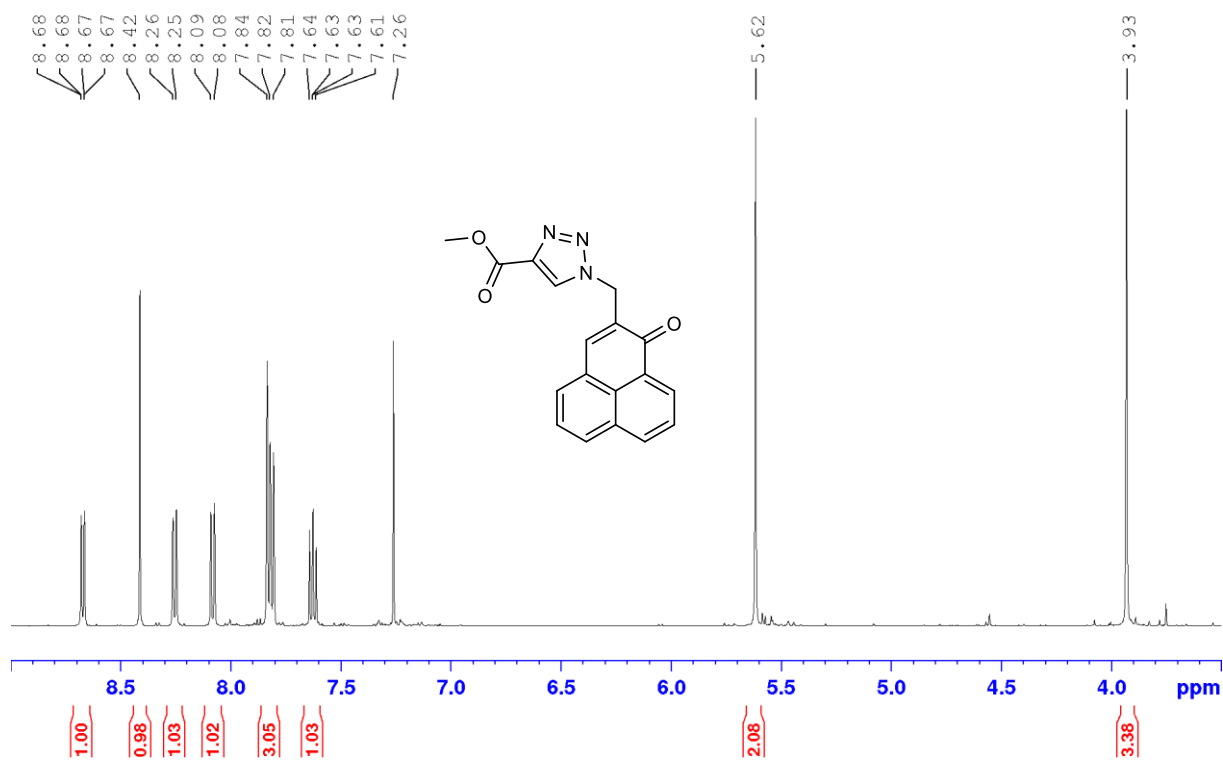


Figure A217. Spectre RMN ¹H de la PNCOOMe dans CDCl₃

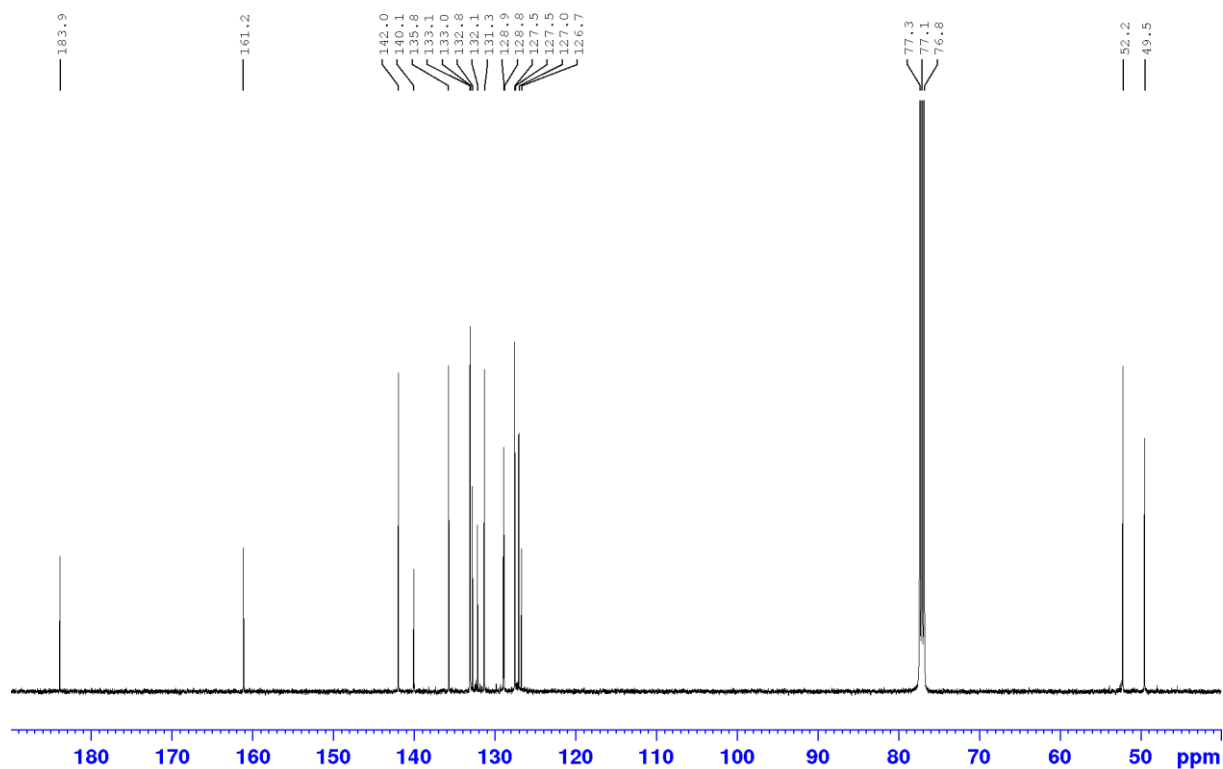


Figure A218. Spectre RMN ¹³C de la PNCOOMe dans CDCl₃

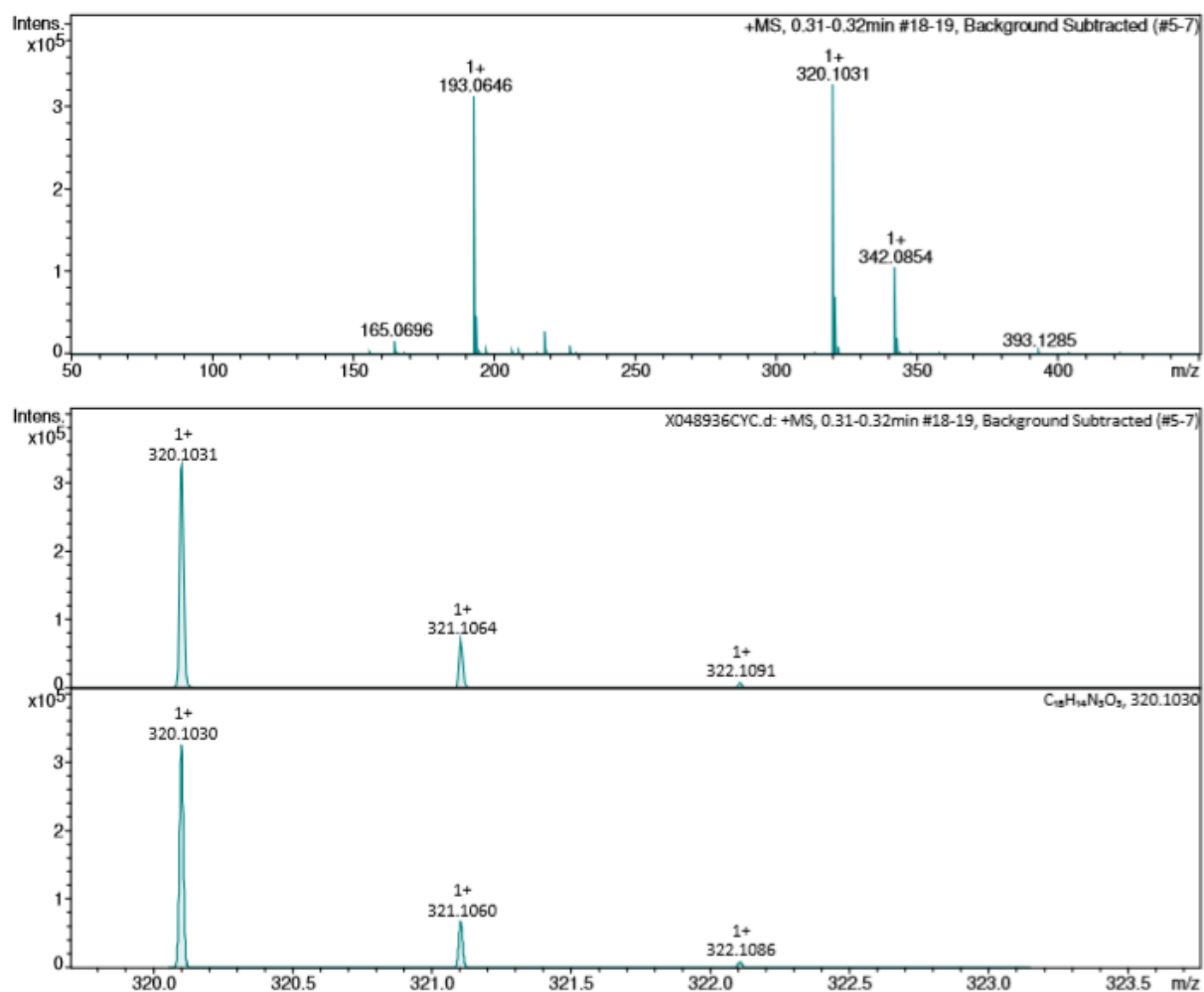


Figure A219. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNCOOMe

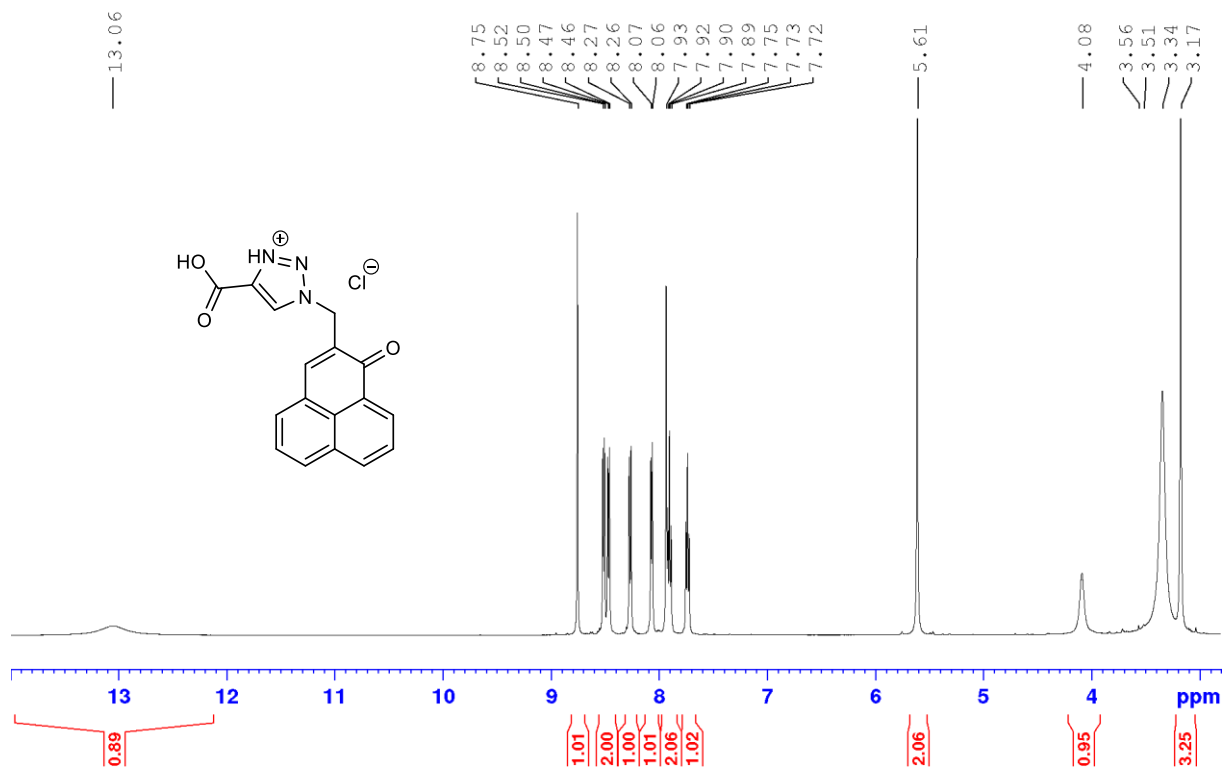


Figure A220. Spectre RMN ^1H de la PNCOOH-B dans DMSO- d_6

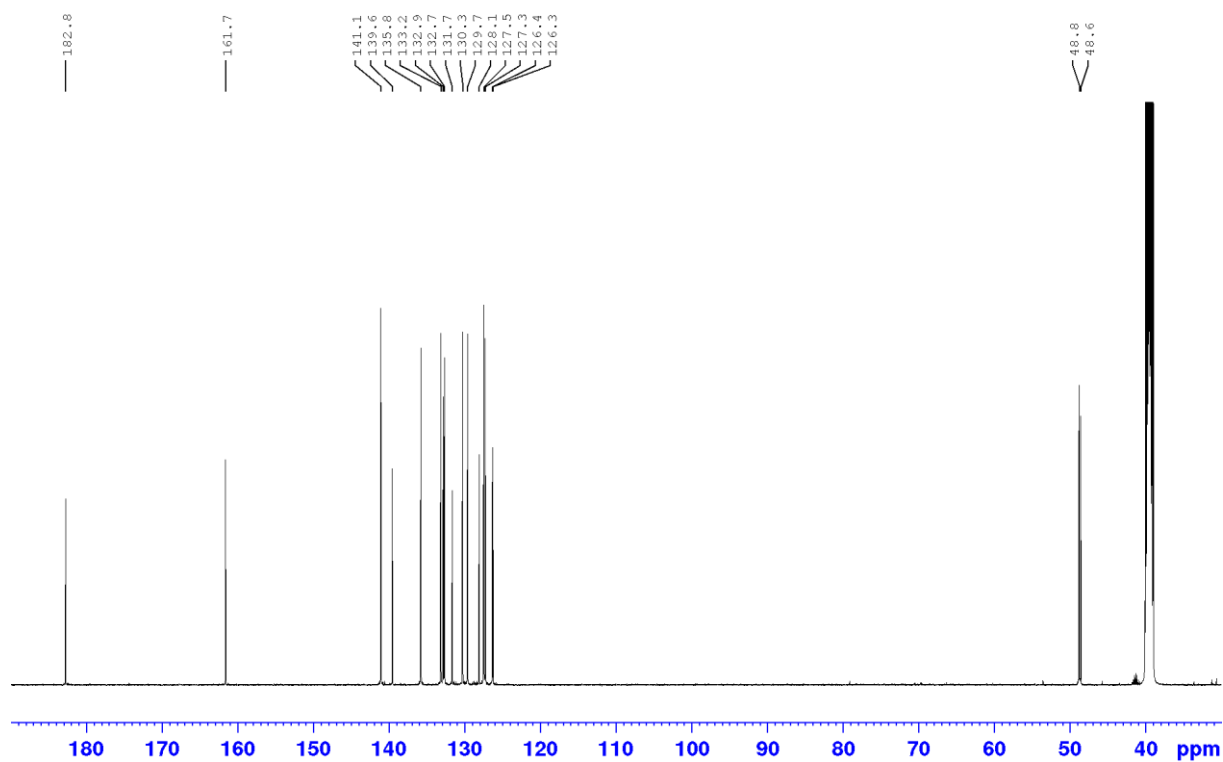


Figure A221. Spectre RMN ^{13}C de la PNCOOH-B dans DMSO- d_6

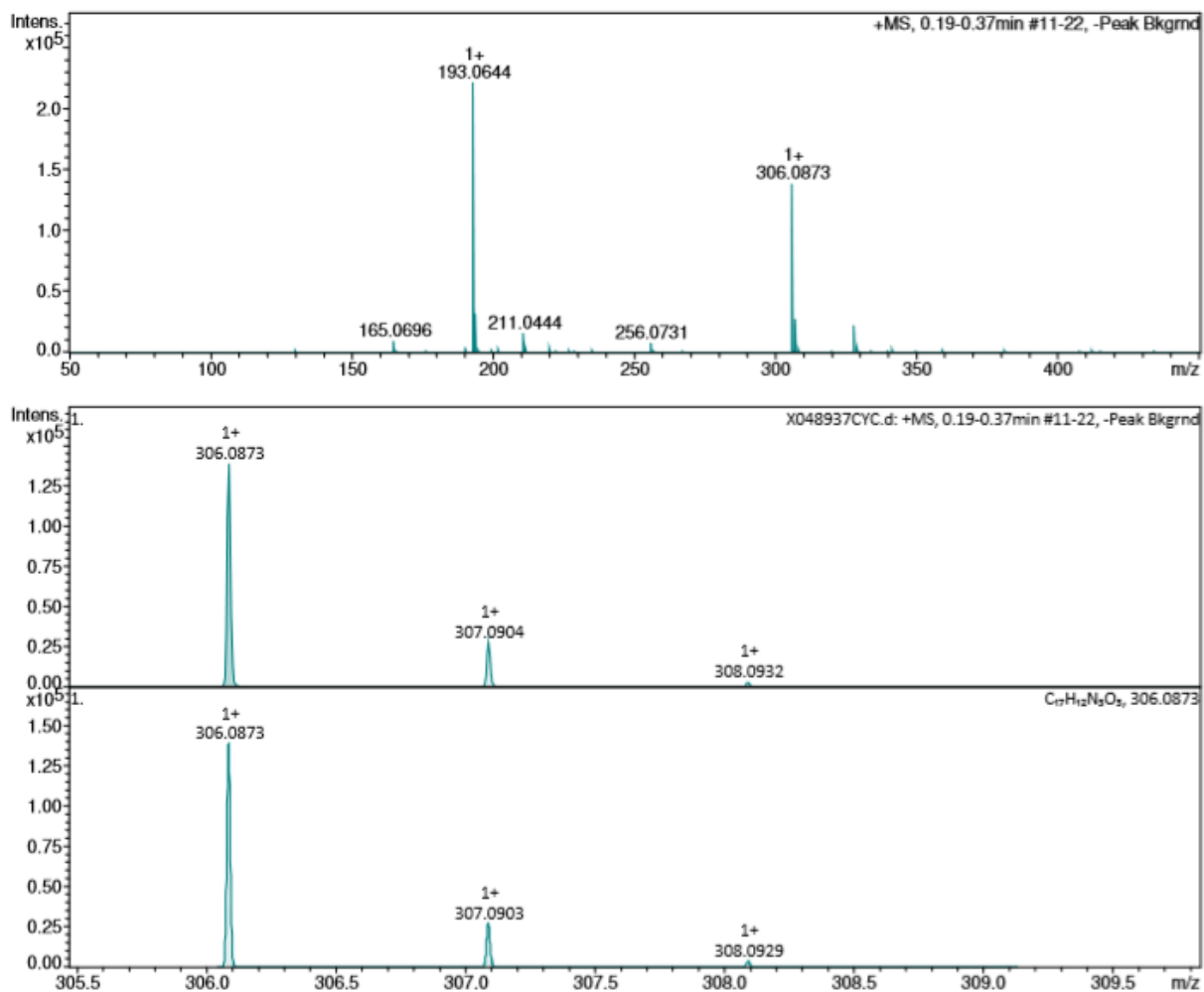


Figure A222. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNCOOH-B

Annexe 1.2. PN portant un groupement maléimide (Chapitre III)

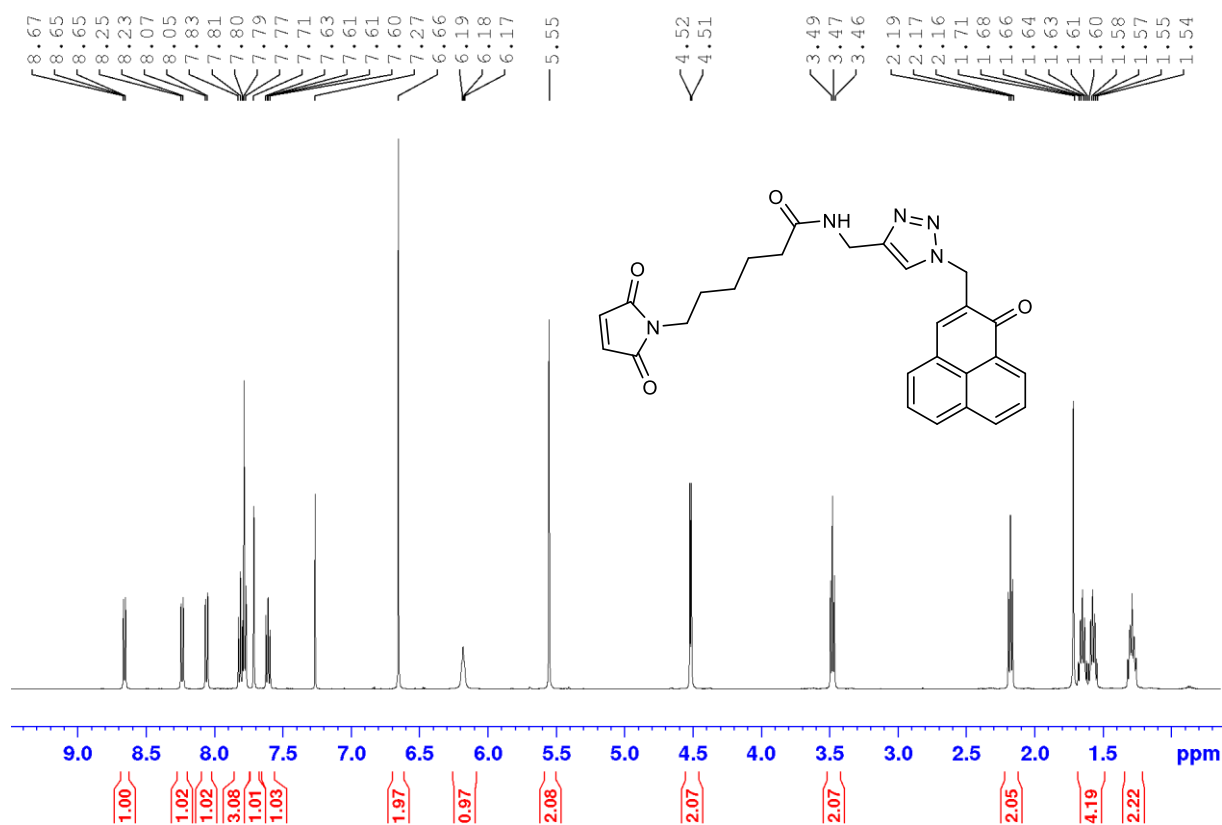


Figure A223. Spectre RMN ¹H de la PNMal-A dans CDCl₃

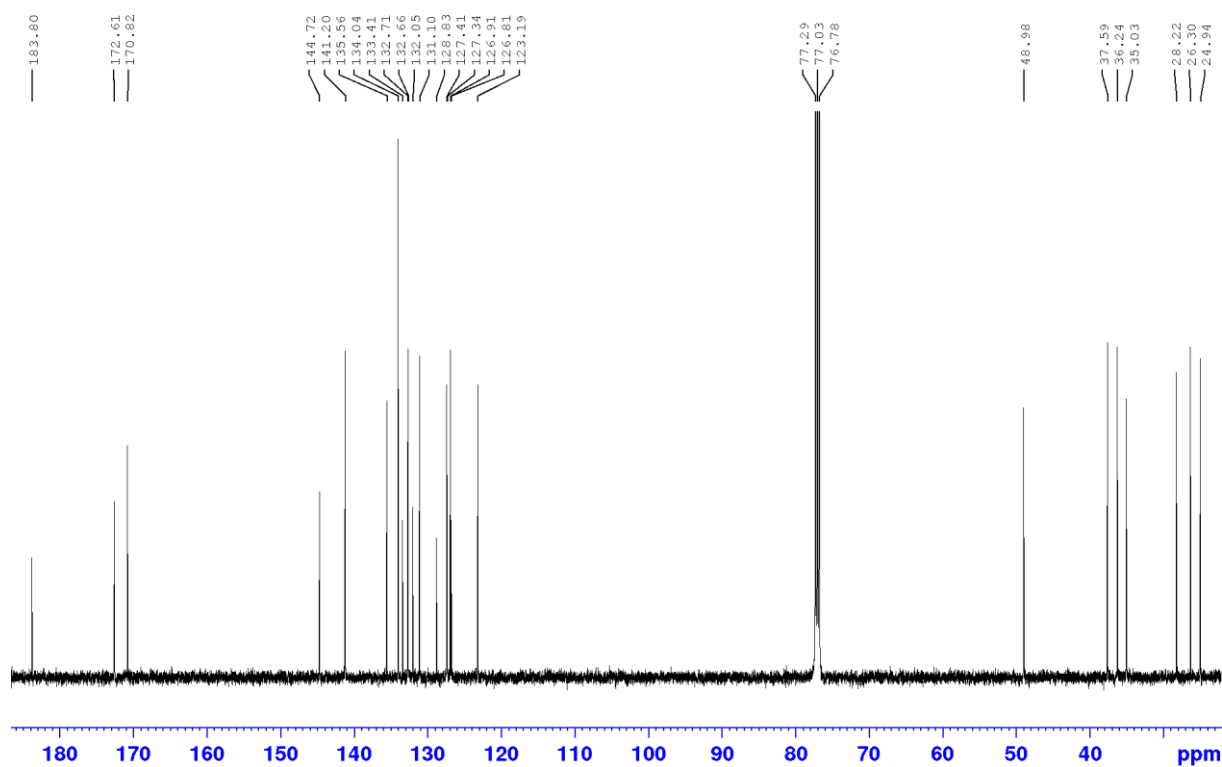


Figure A224. Spectre RMN ¹³C de la PNMal-A dans CDCl₃

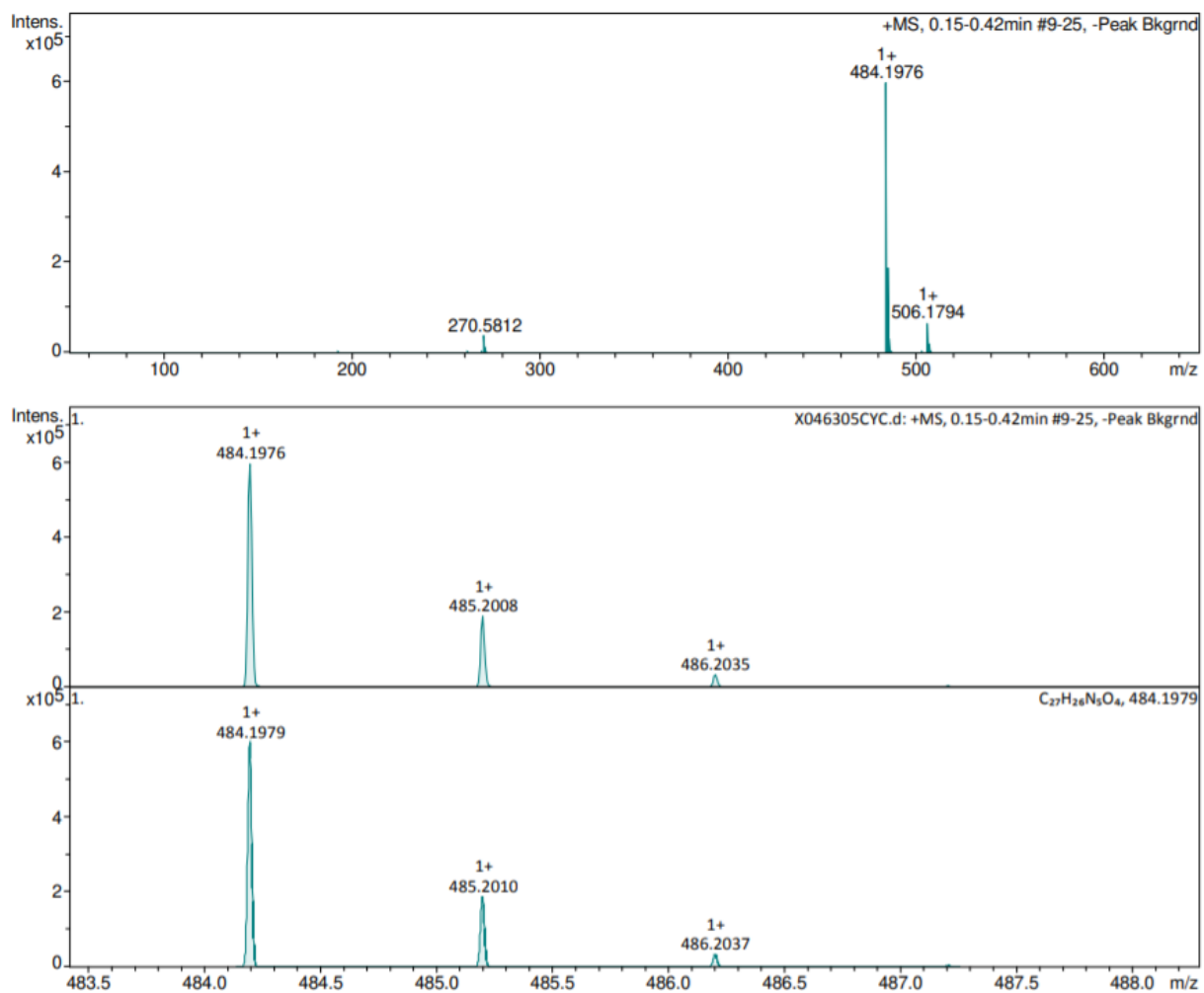


Figure A225. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNMal-A

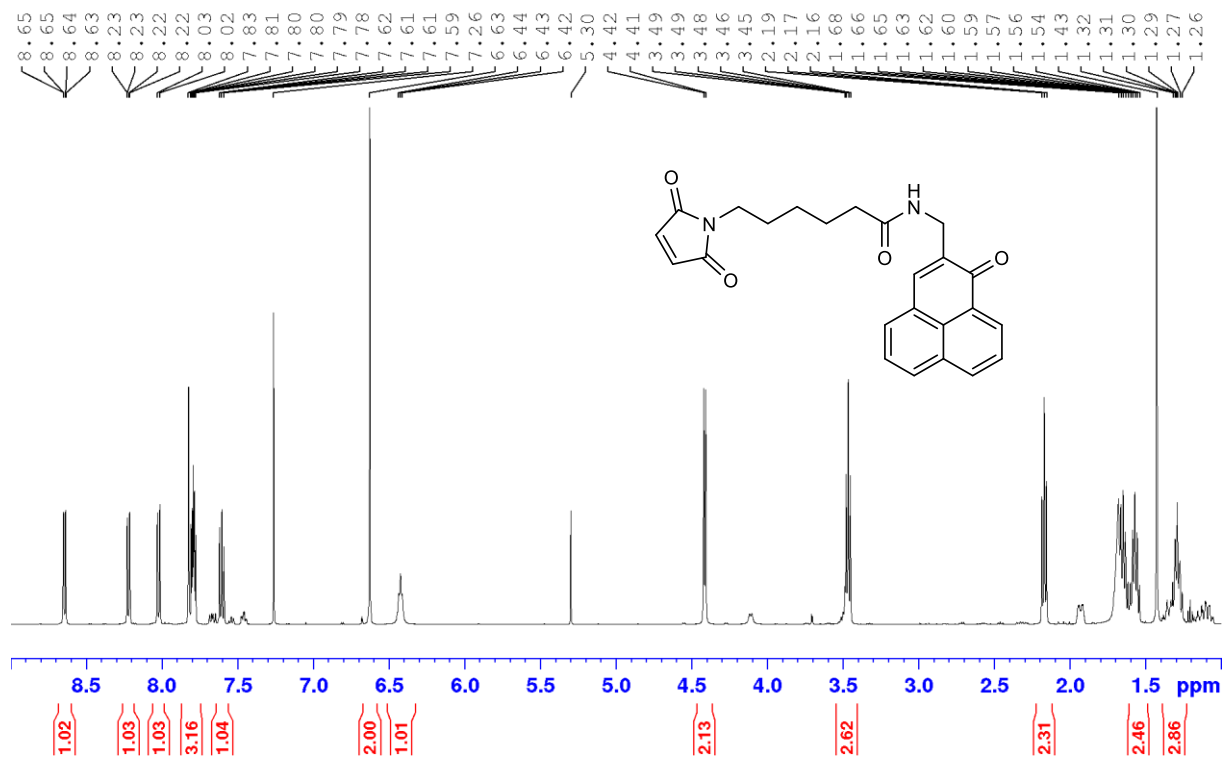


Figure A226. Spectre RMN ^1H de la PNMal-B dans CDCl_3

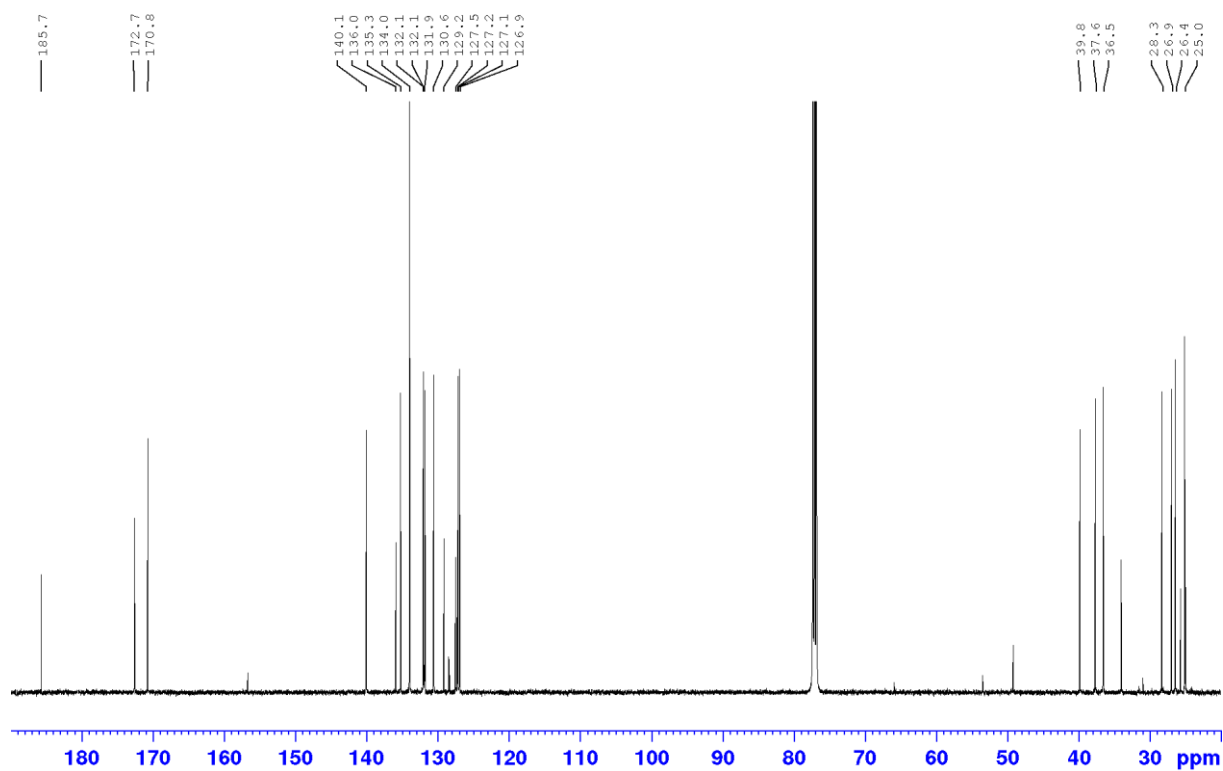


Figure A227. Spectre RMN ^{13}C de la PNMal-B dans CDCl_3

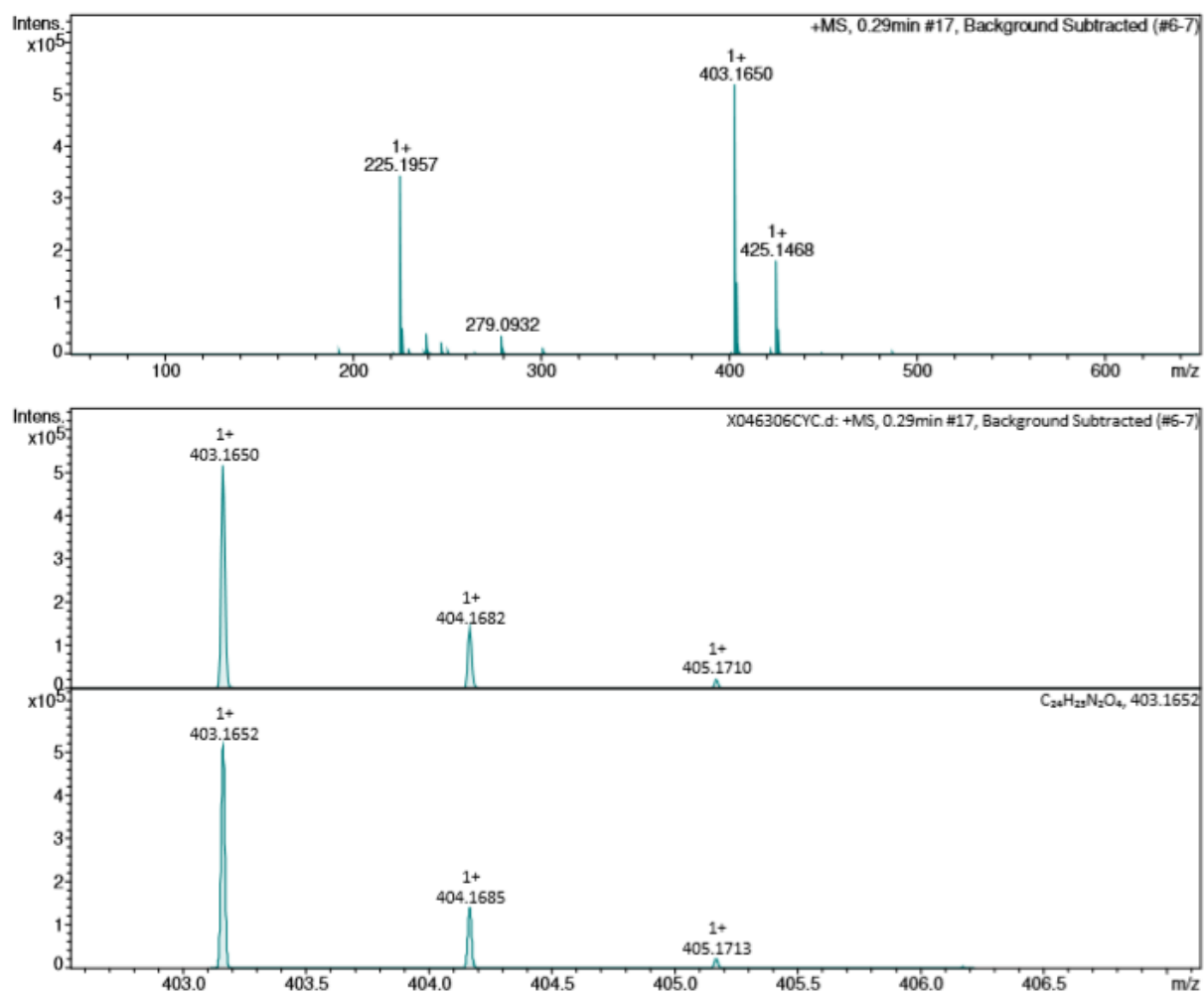


Figure A228. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNMal-B

Annexe 1.3. PN portant une chaine grasse (Chapitre IV)

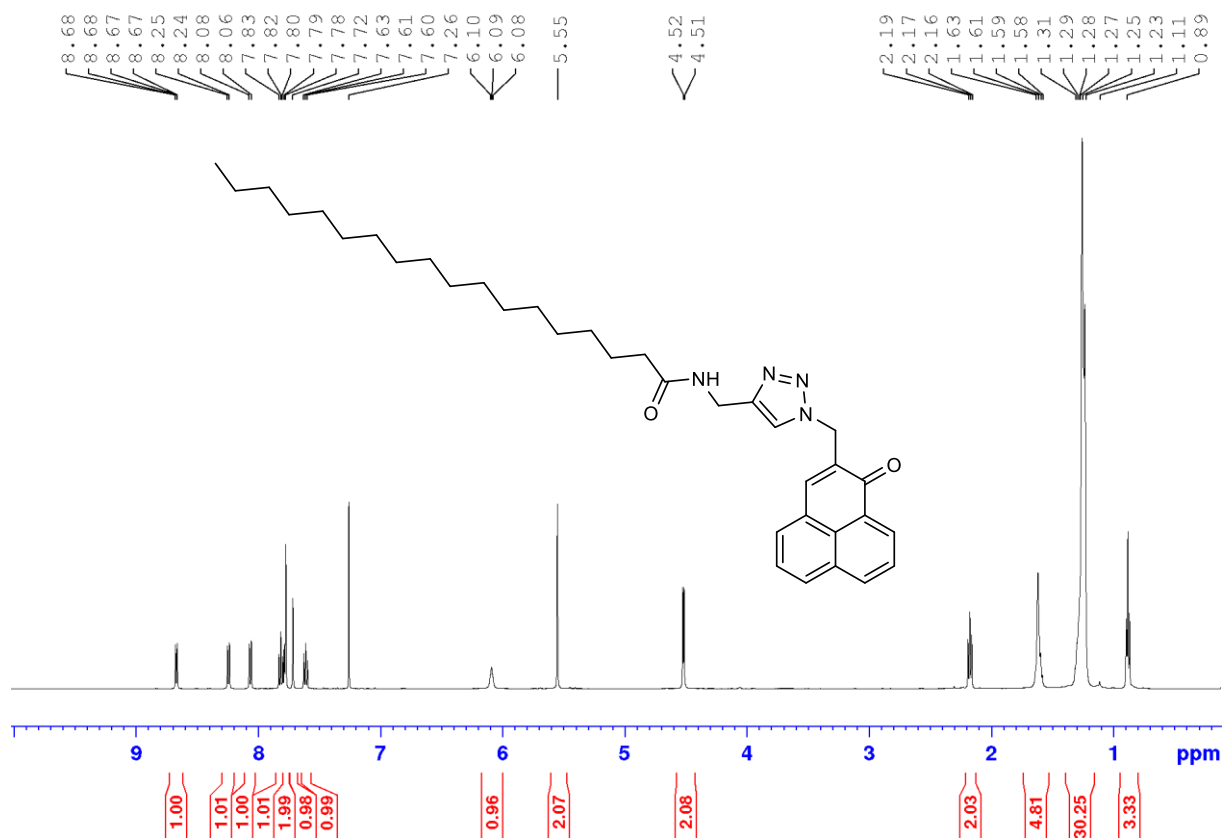


Figure A229. Spectre RMN ¹H de la PNC₁₈-A dans CDCl₃

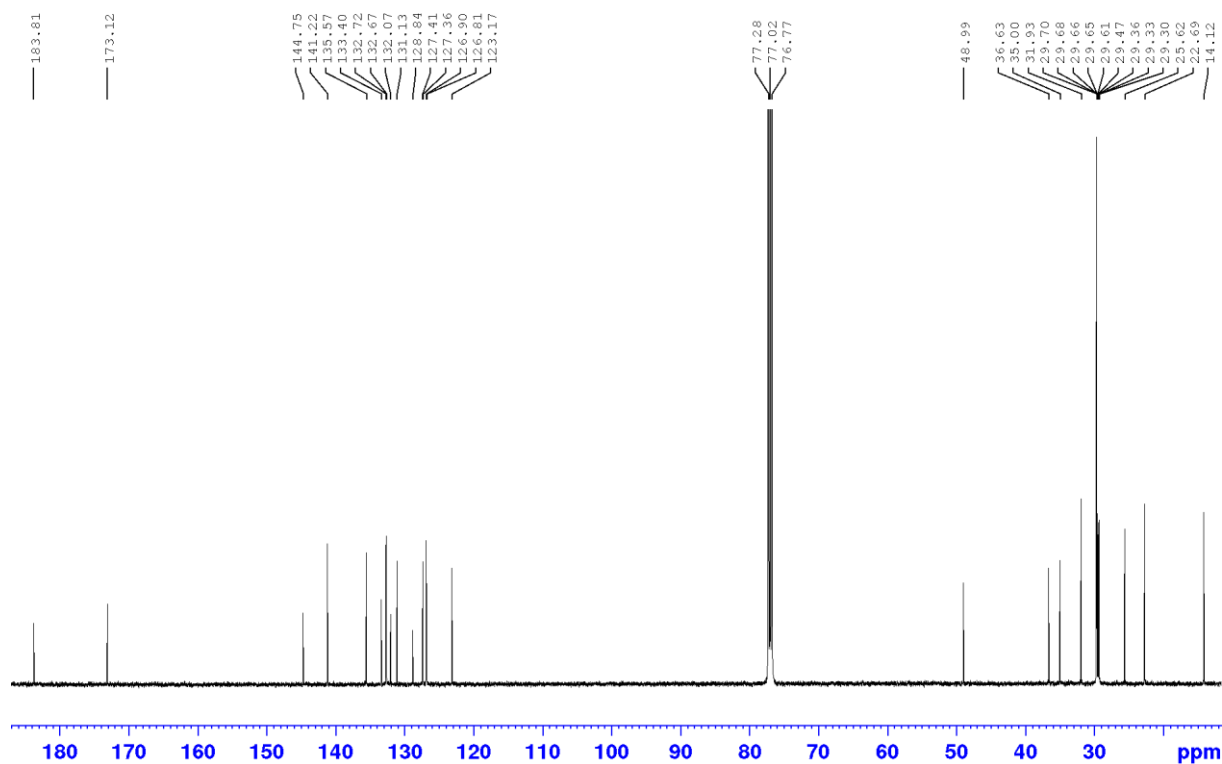


Figure A230. Spectre RMN ¹³C de la PNC₁₈-A dans CDCl₃

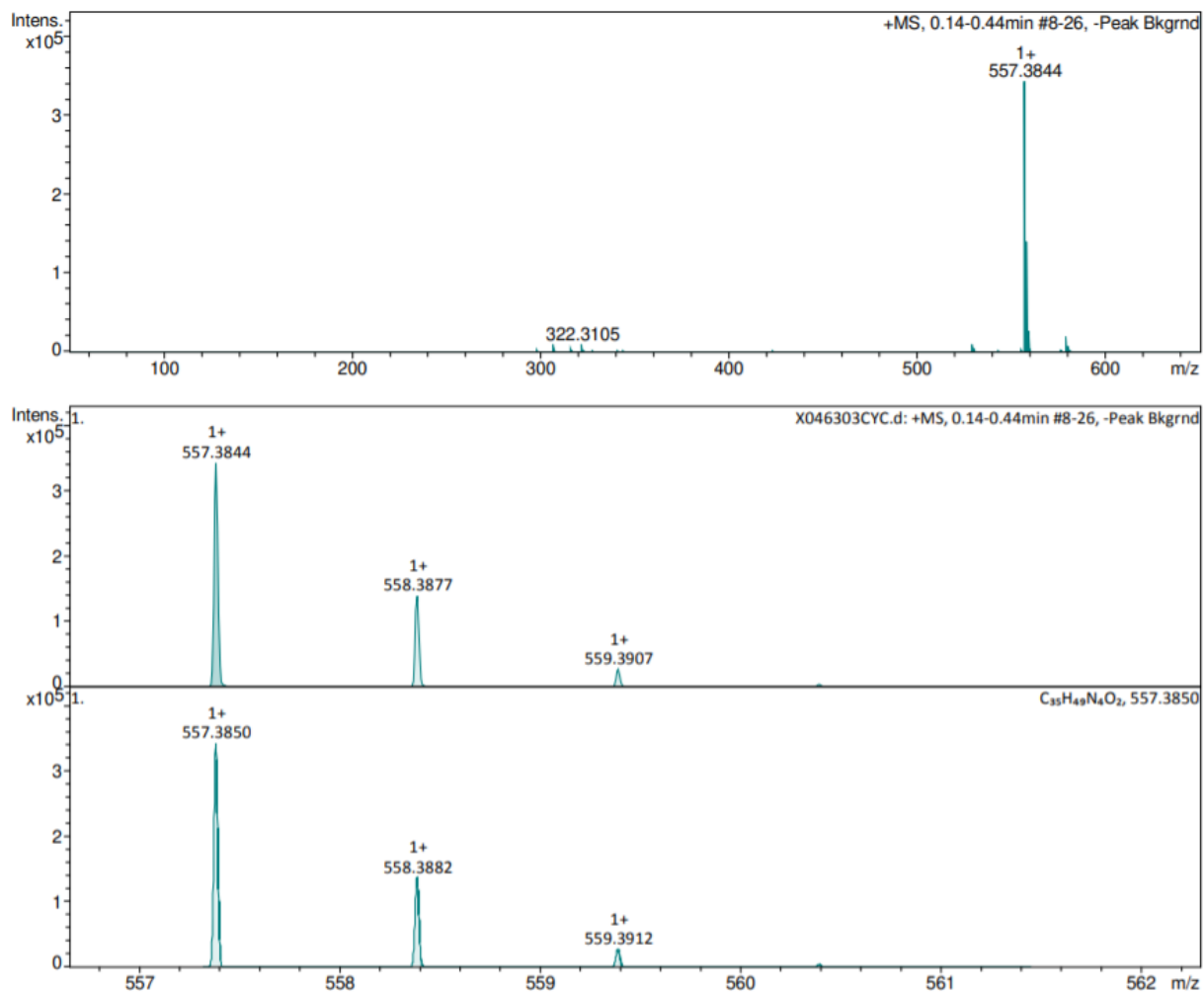


Figure A231. Spectre HRMS (ESI+) de la PNC₁₈-A

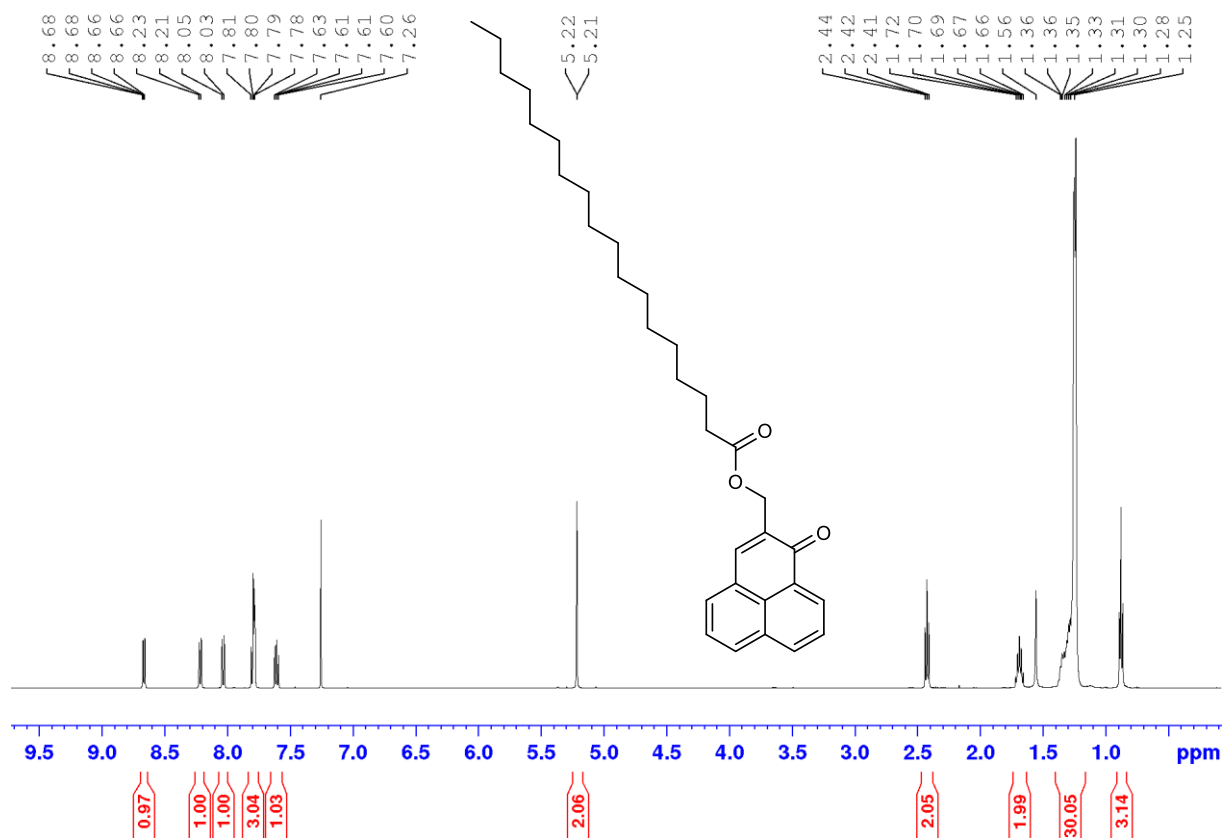


Figure A232. Spectre RMN ¹H de la PNC₁₈-B dans CDCl₃

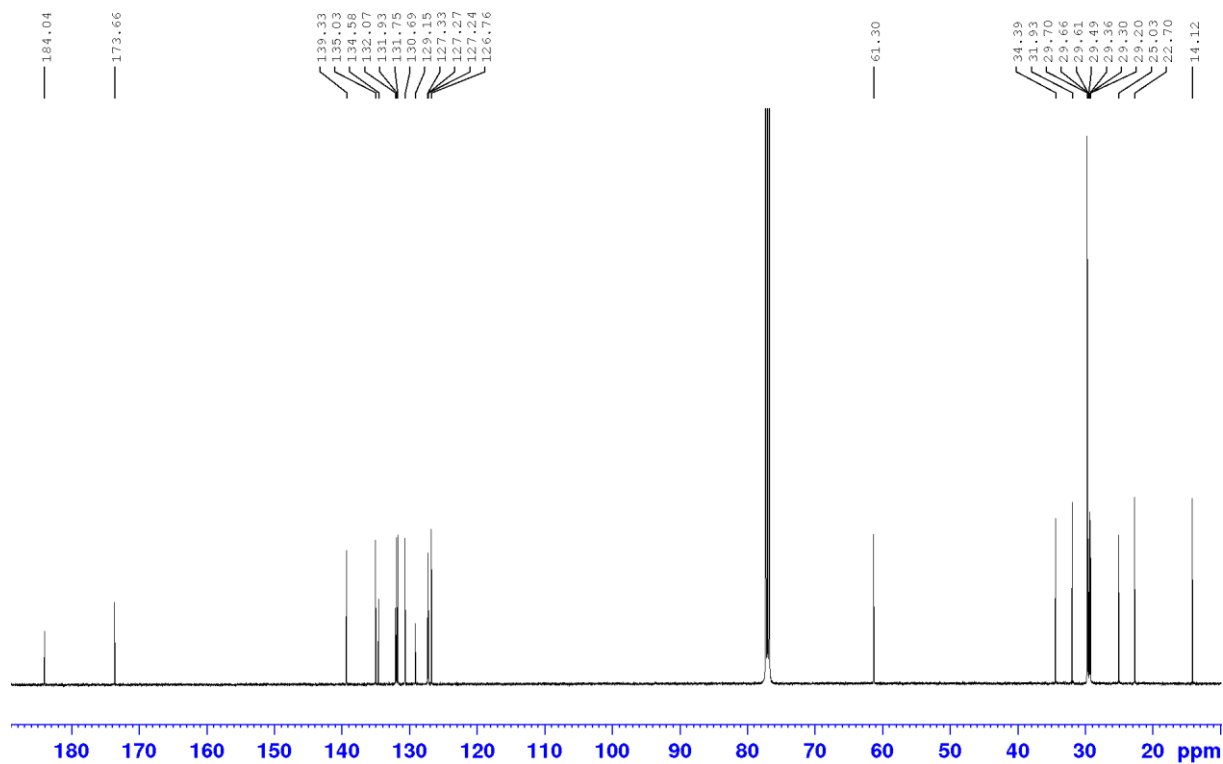


Figure A233. Spectre RMN ¹³C de la PNC₁₈-B dans CDCl₃

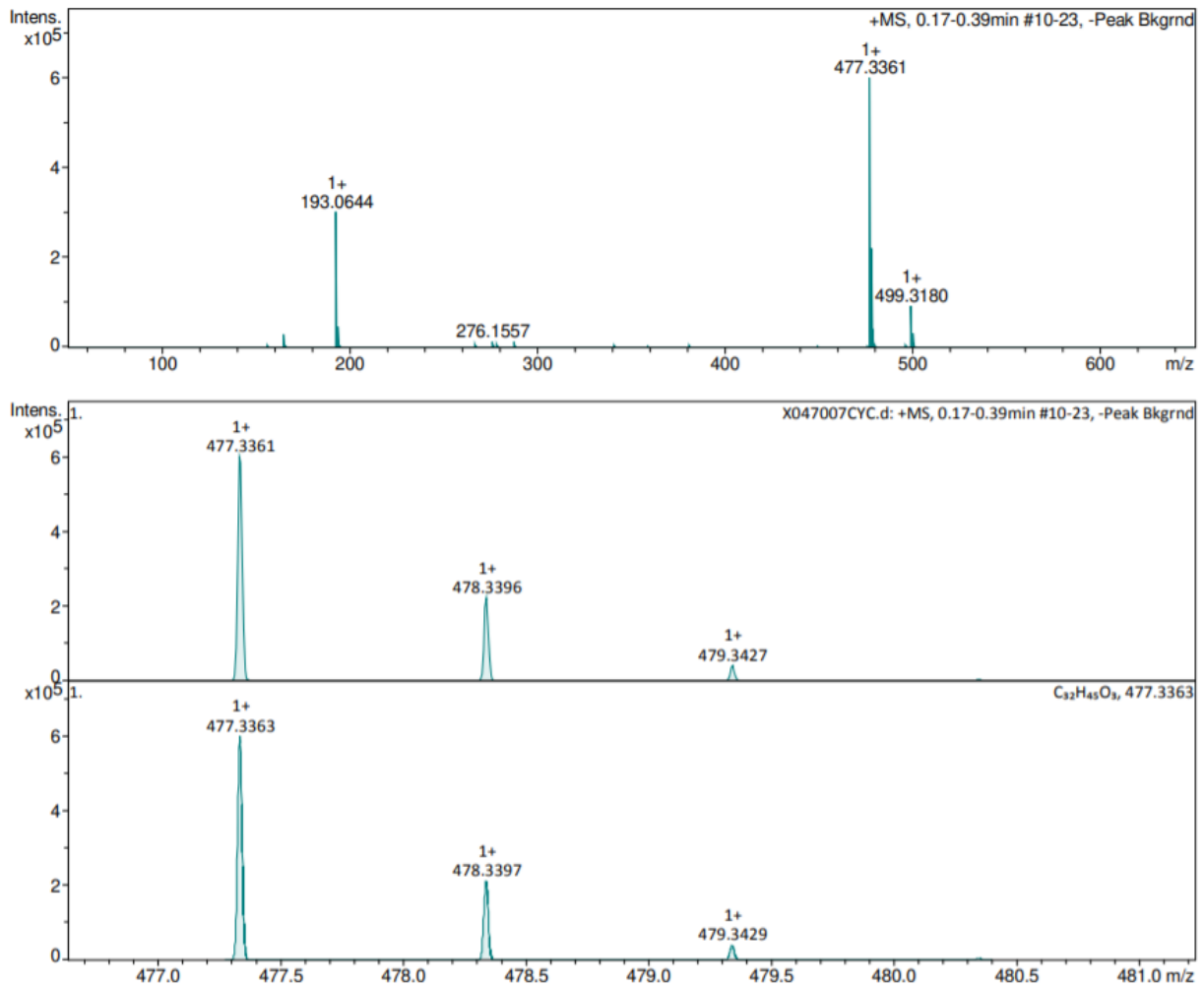


Figure A234. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNC₁₈-B

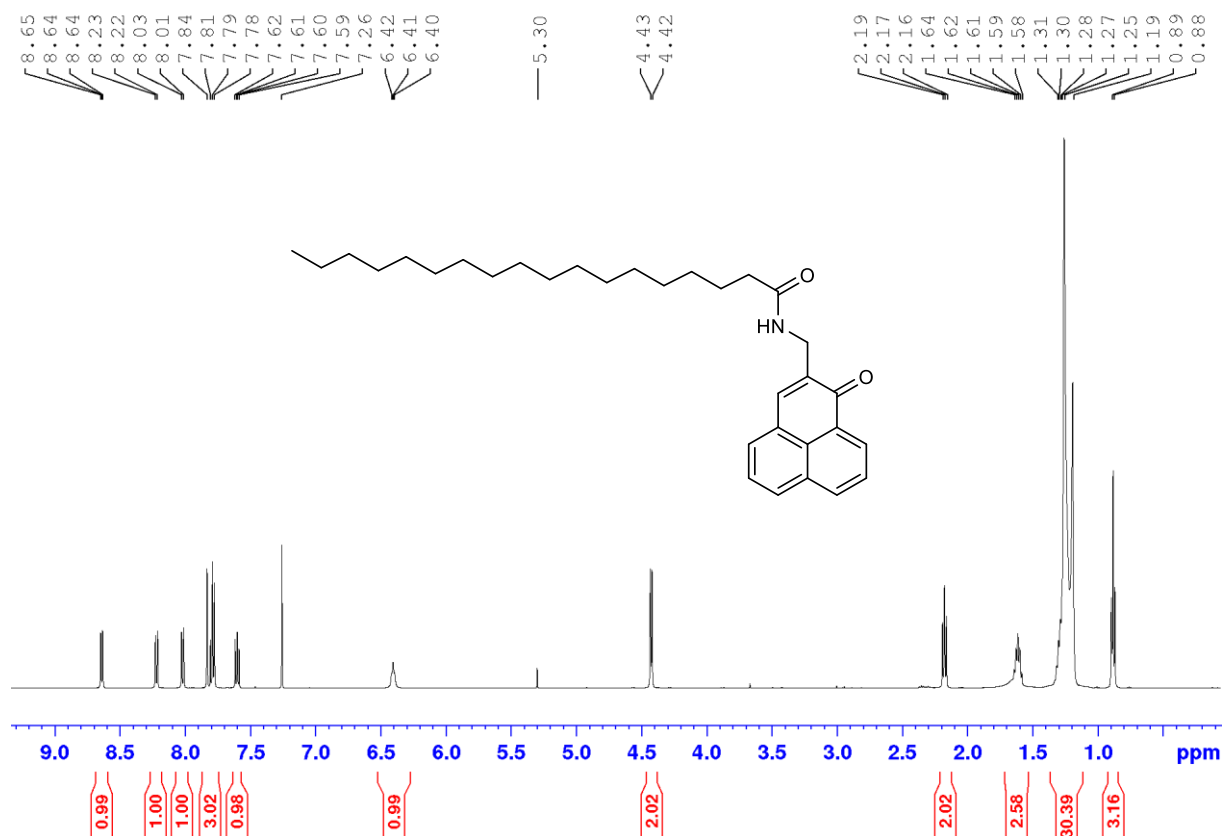


Figure A235. Spectre RMN ¹H de la PNC₁₈-C dans CDCl₃

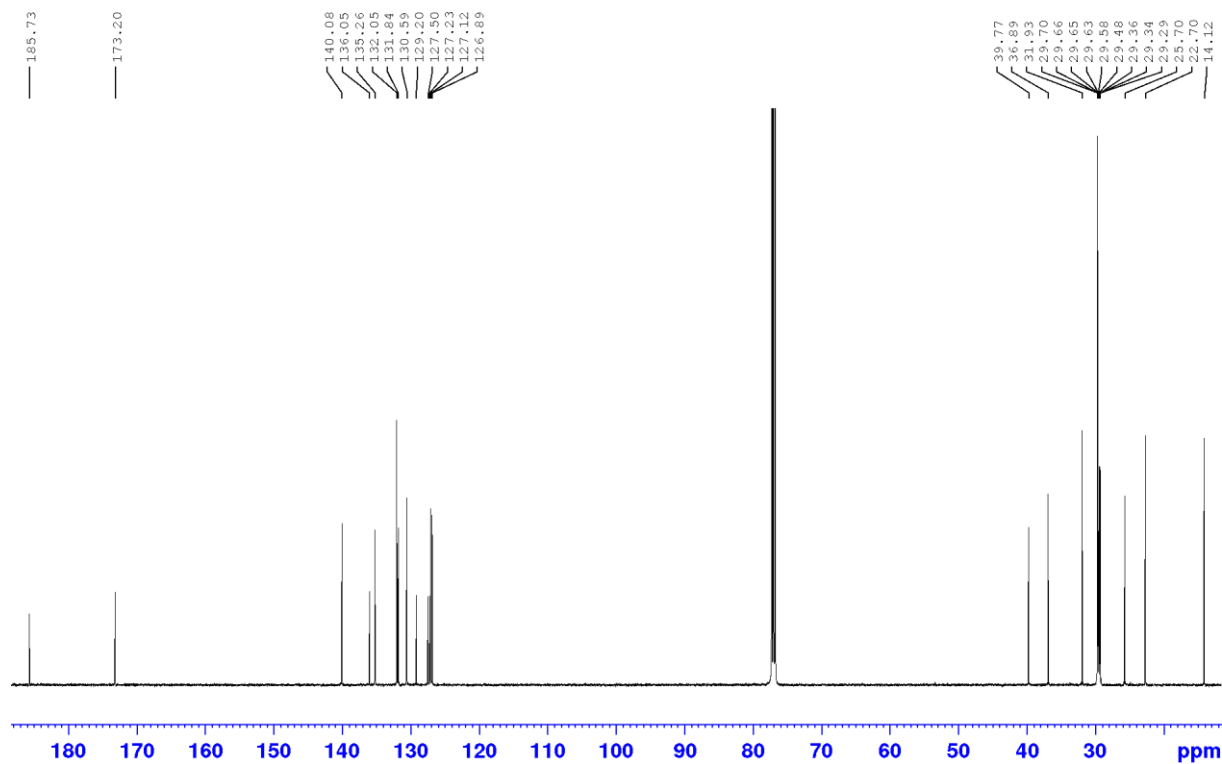


Figure A236. Spectre RMN ¹³C de la PNC₁₈-C dans CDCl₃

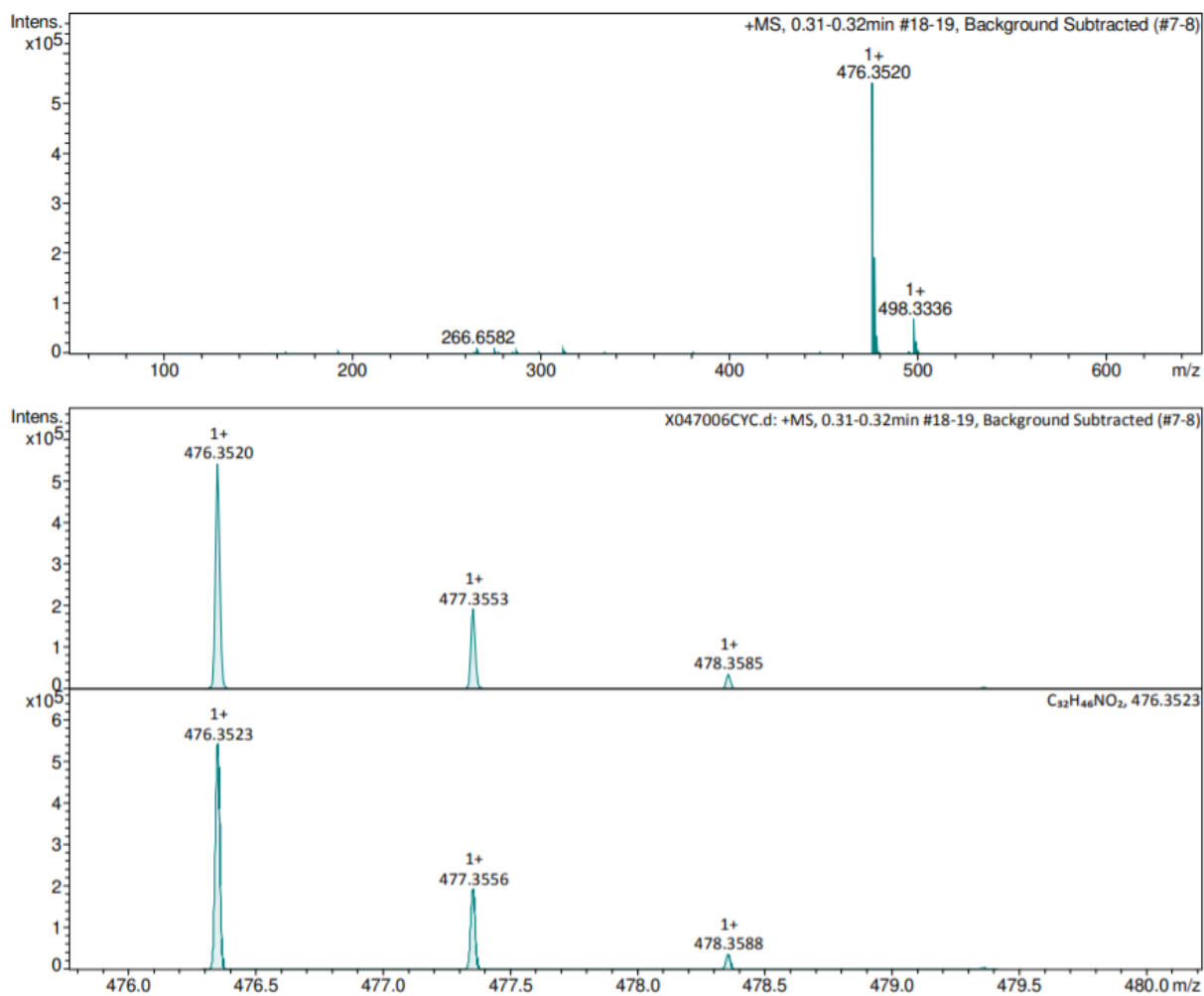


Figure A237. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNC₁₈-C

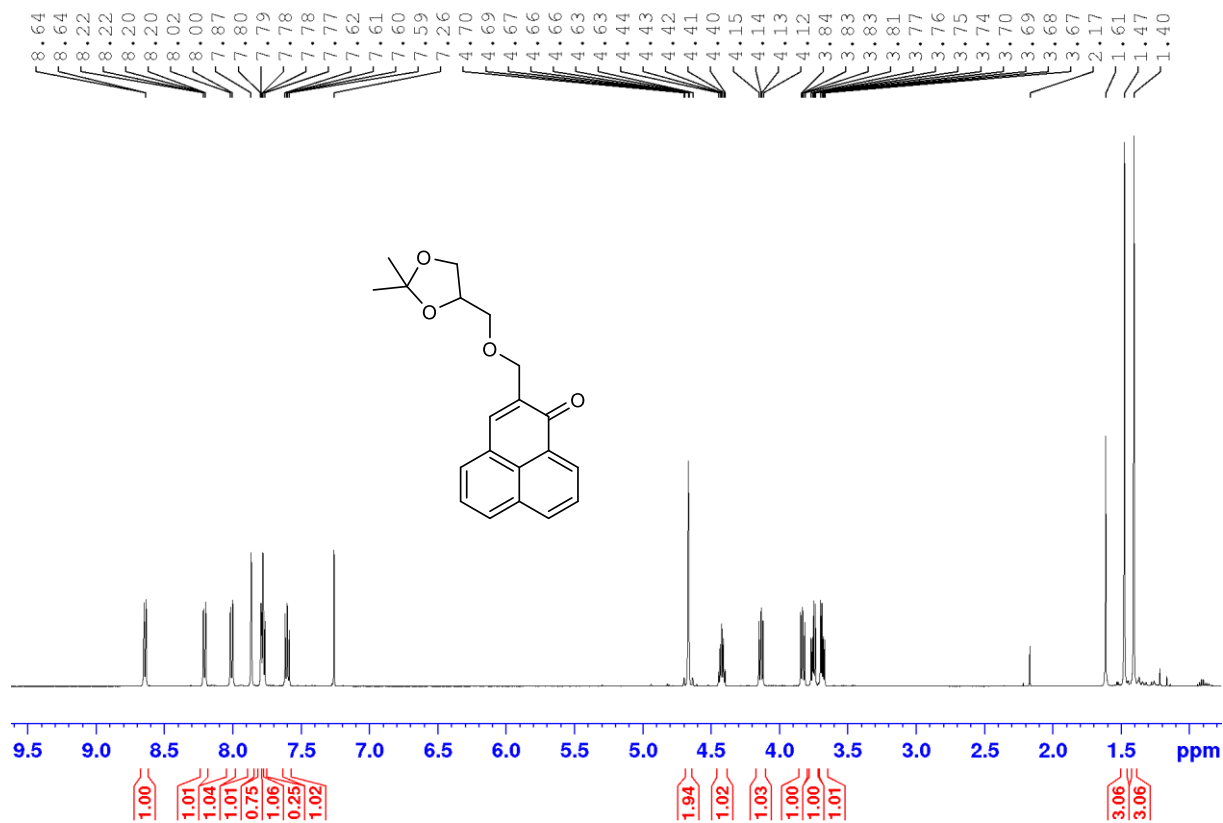


Figure A238. Spectre RMN ¹H de la PNSol dans CDCl₃

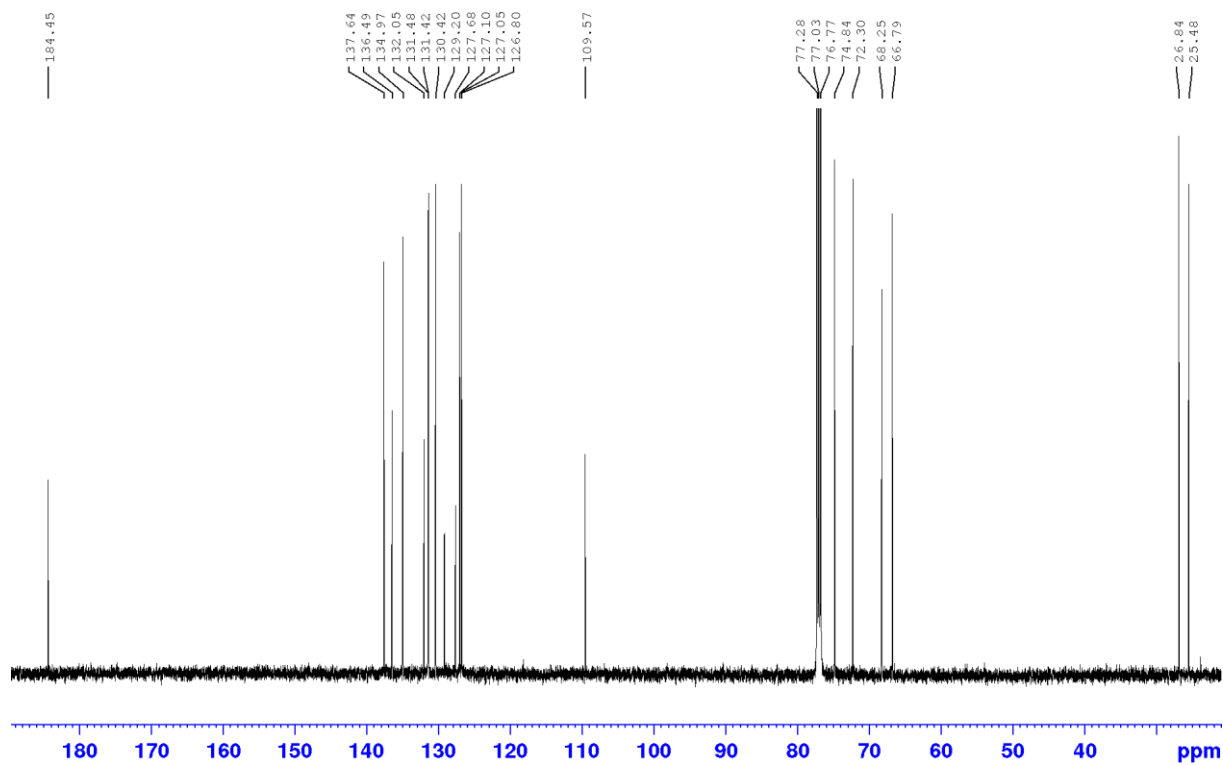


Figure A239. Spectre RMN ¹³C de la PNSol dans CDCl₃

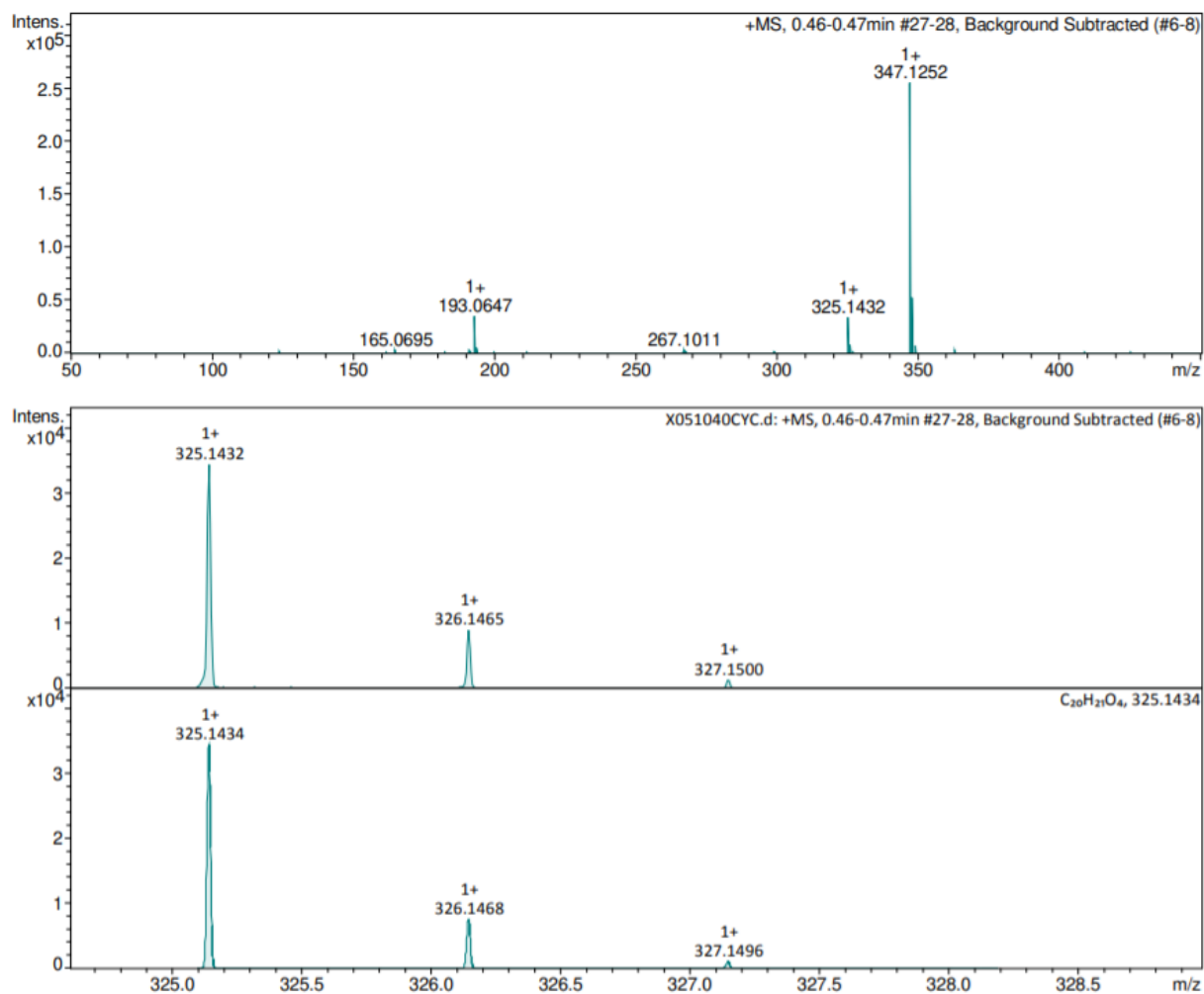


Figure A240. Spectre HRMS (ESI+) de la PNSol

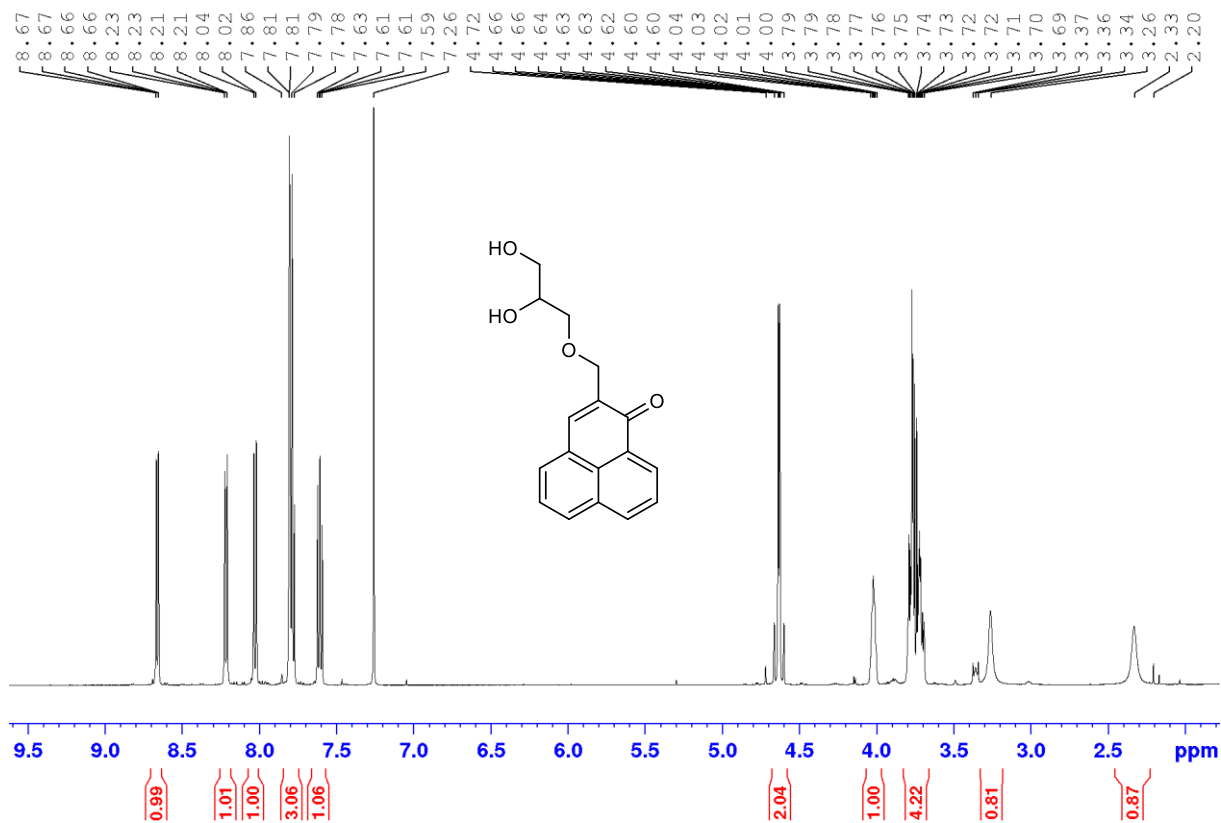


Figure A241. Spectre RMN ^1H de la PNGly dans CDCl_3

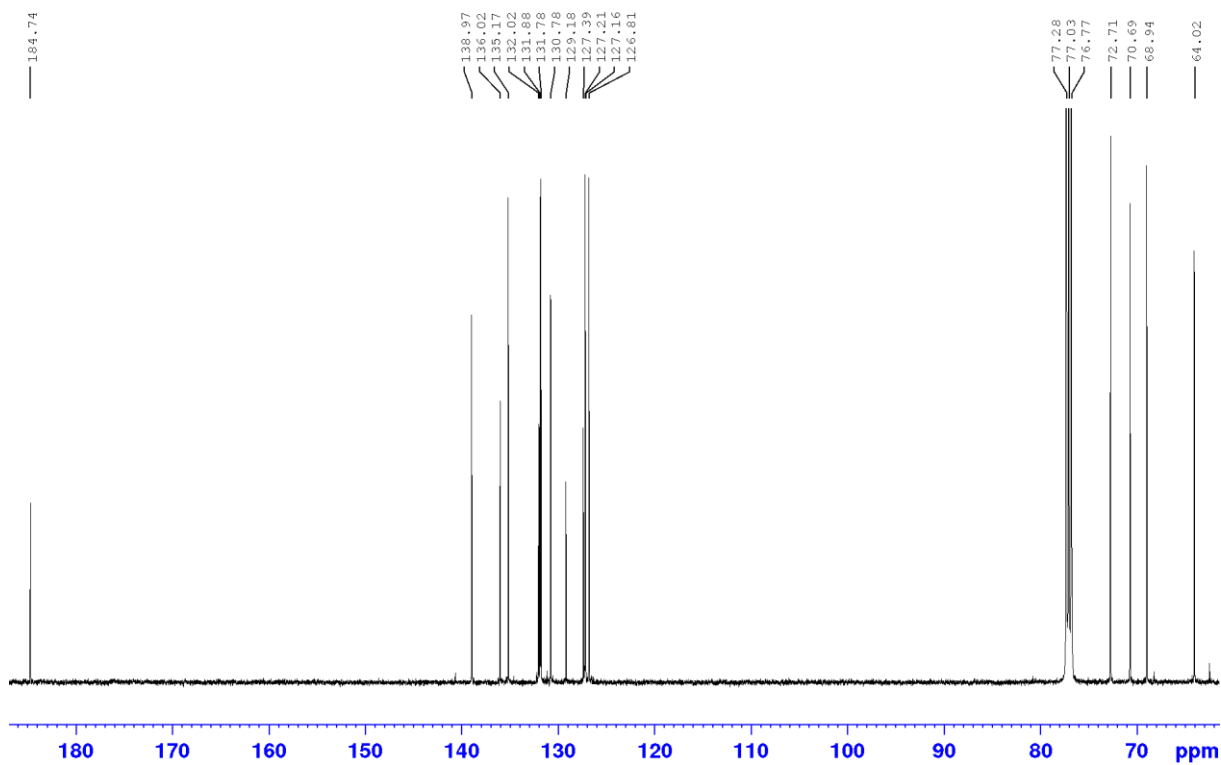


Figure A242. Spectre RMN ^{13}C de la PNGly dans CDCl_3

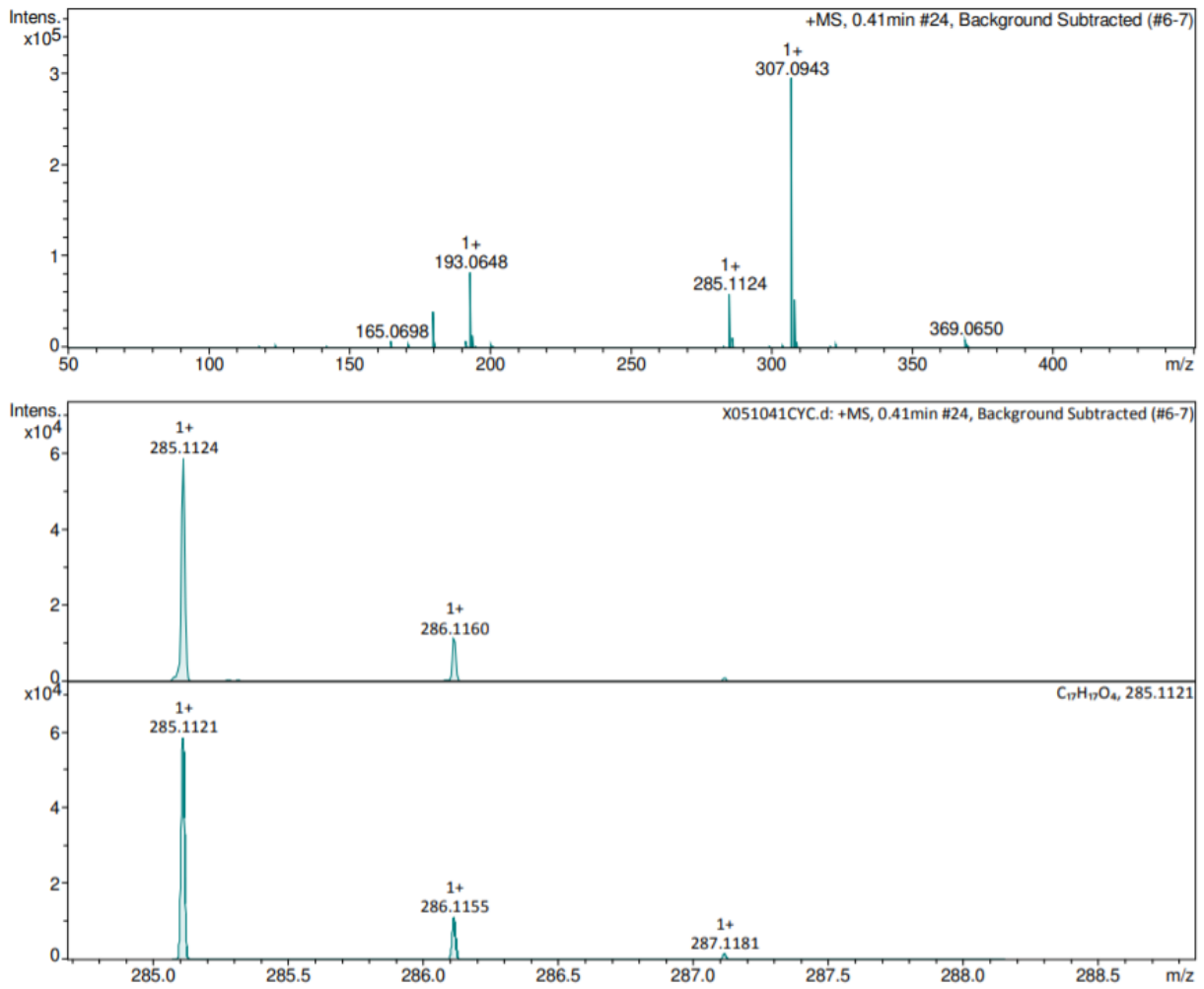


Figure A243. Spectre HRMS (ESI+) de la PNGly

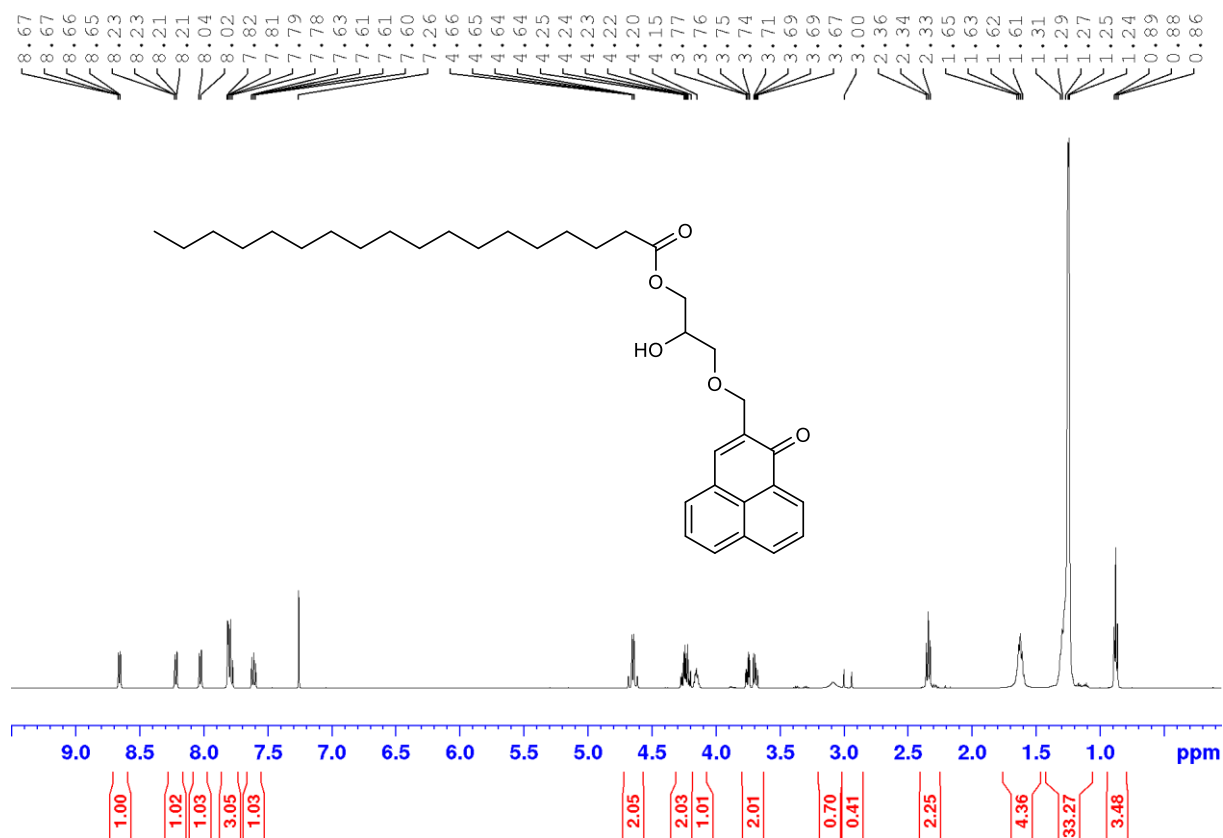


Figure A244. Spectre RMN ¹H de la PNC₁₈-D dans CDCl₃

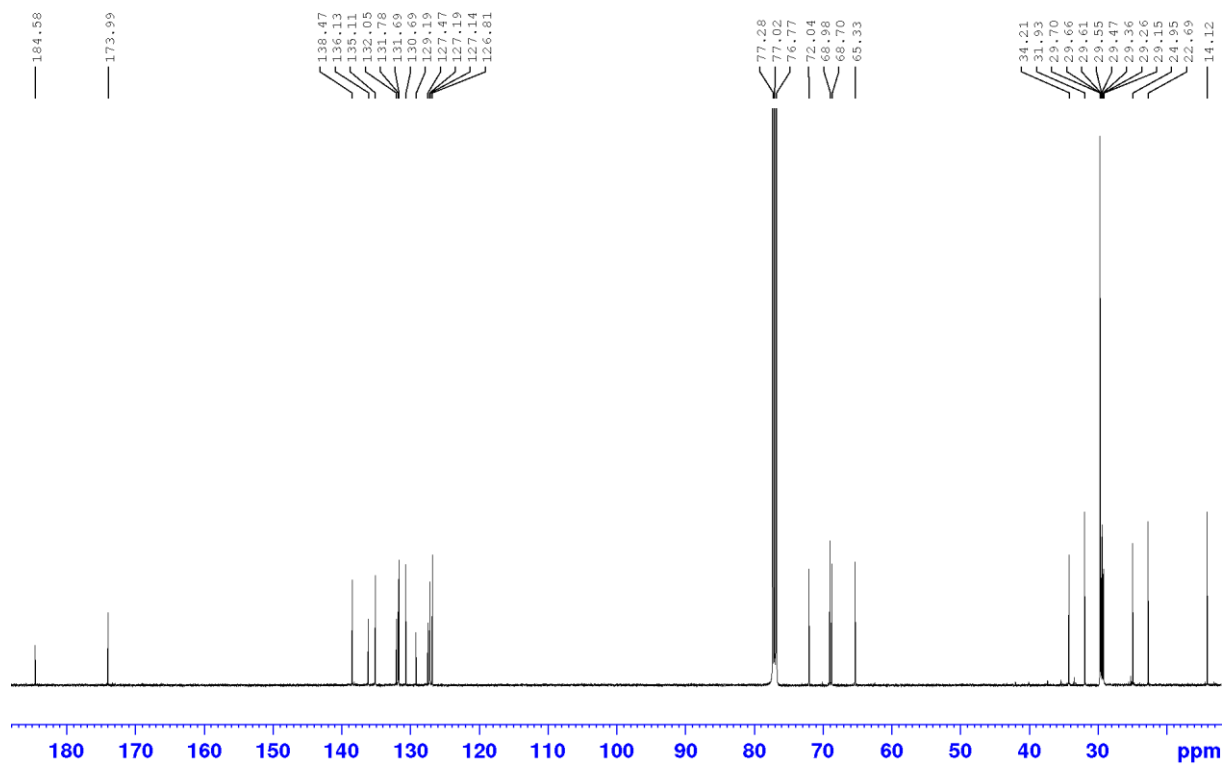


Figure A245. Spectre RMN ¹³C de la PNC₁₈-D dans CDCl₃

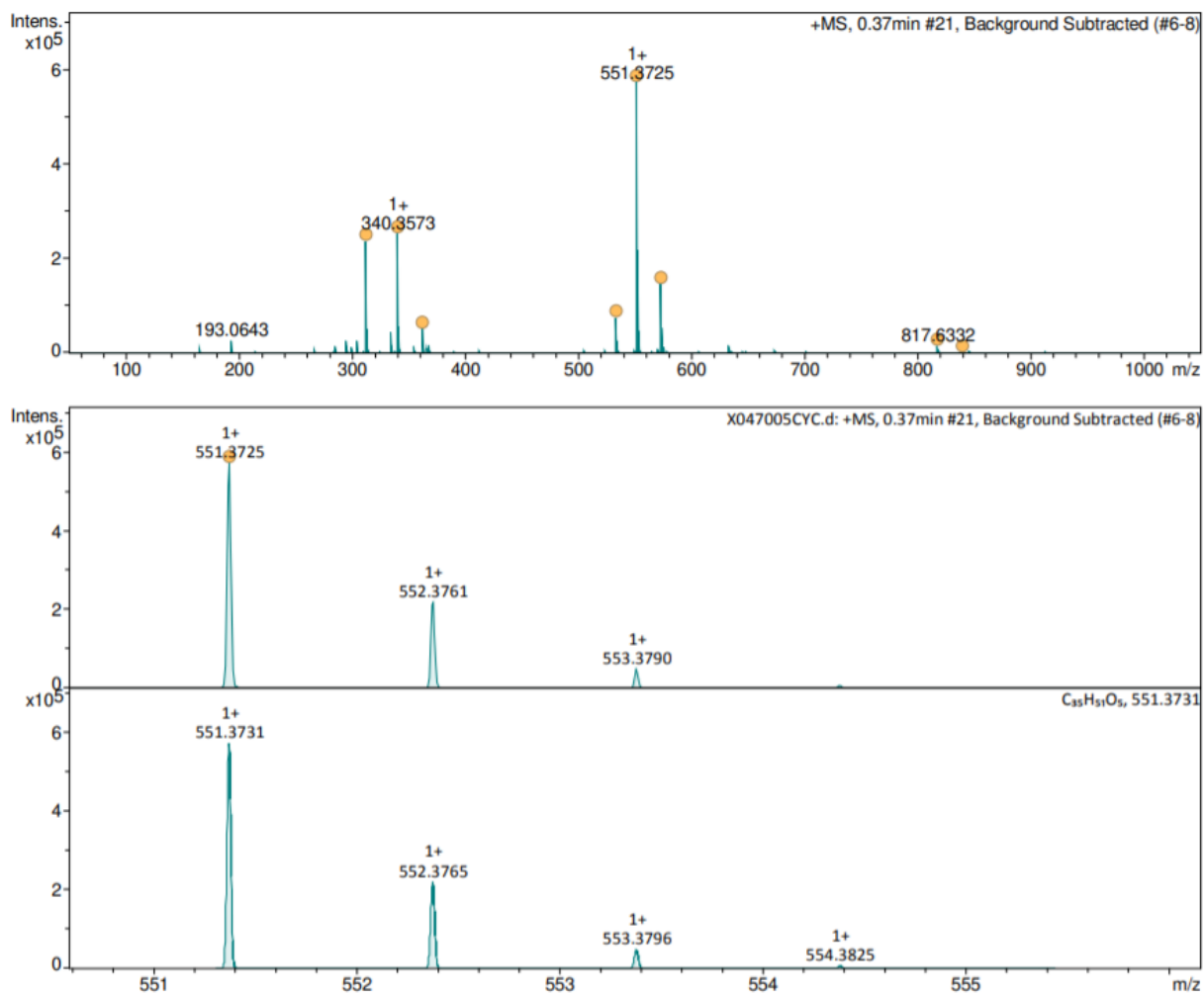


Figure A246. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNC₁₈-D

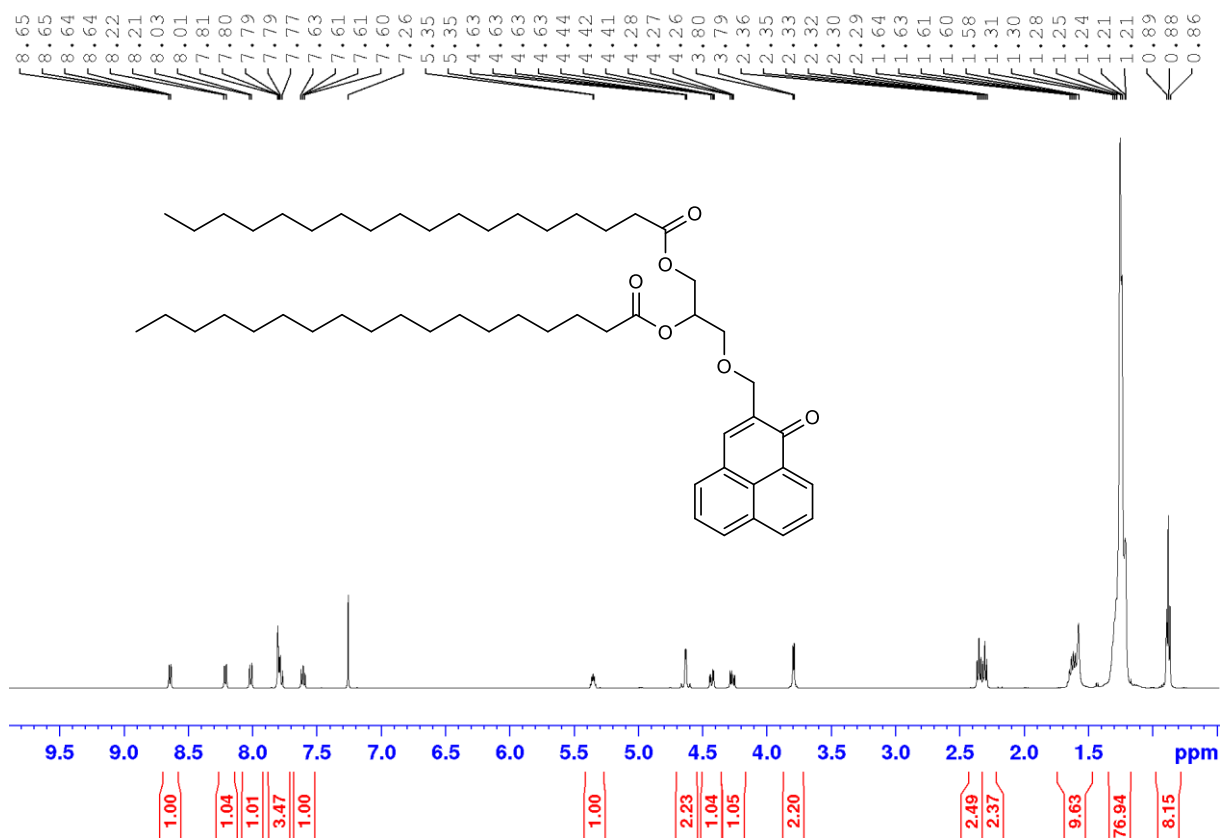


Figure A247. Spectre RMN ¹H de la PNC₁₈-F dans CDCl₃

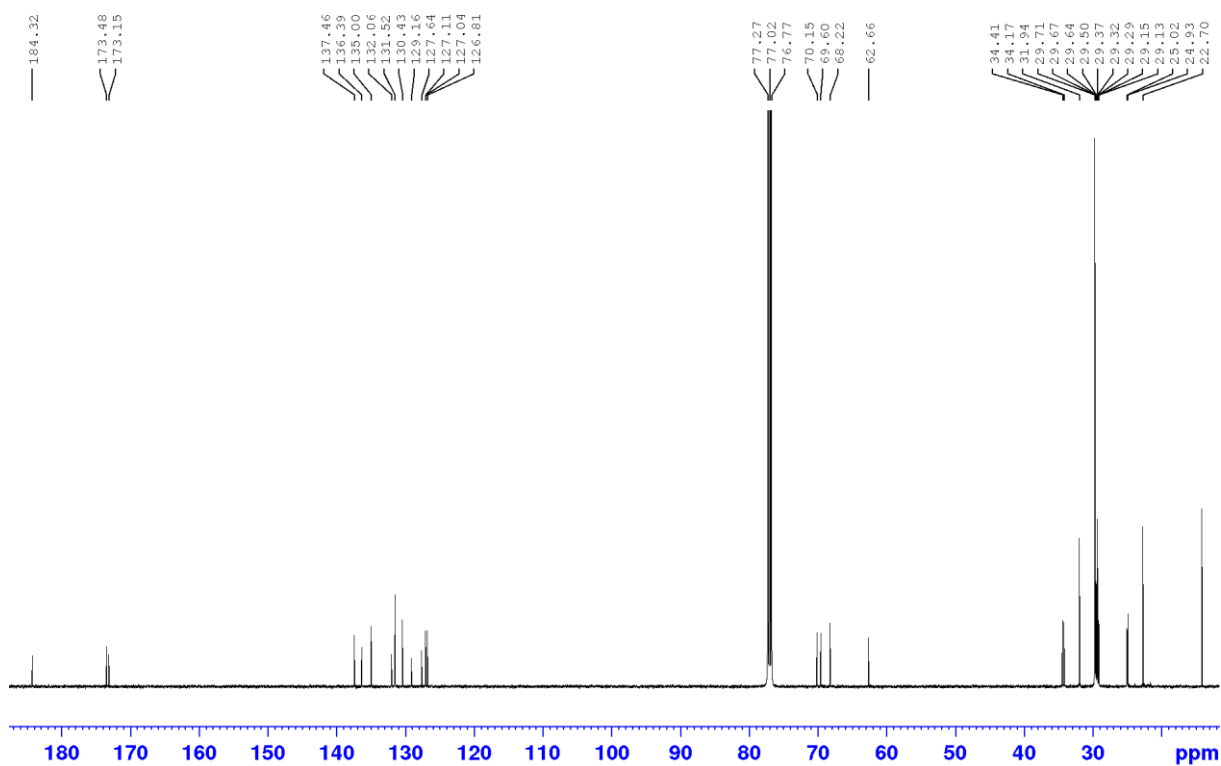


Figure A248. Spectre RMN ¹³C de la PNC₁₈-F dans CDCl₃

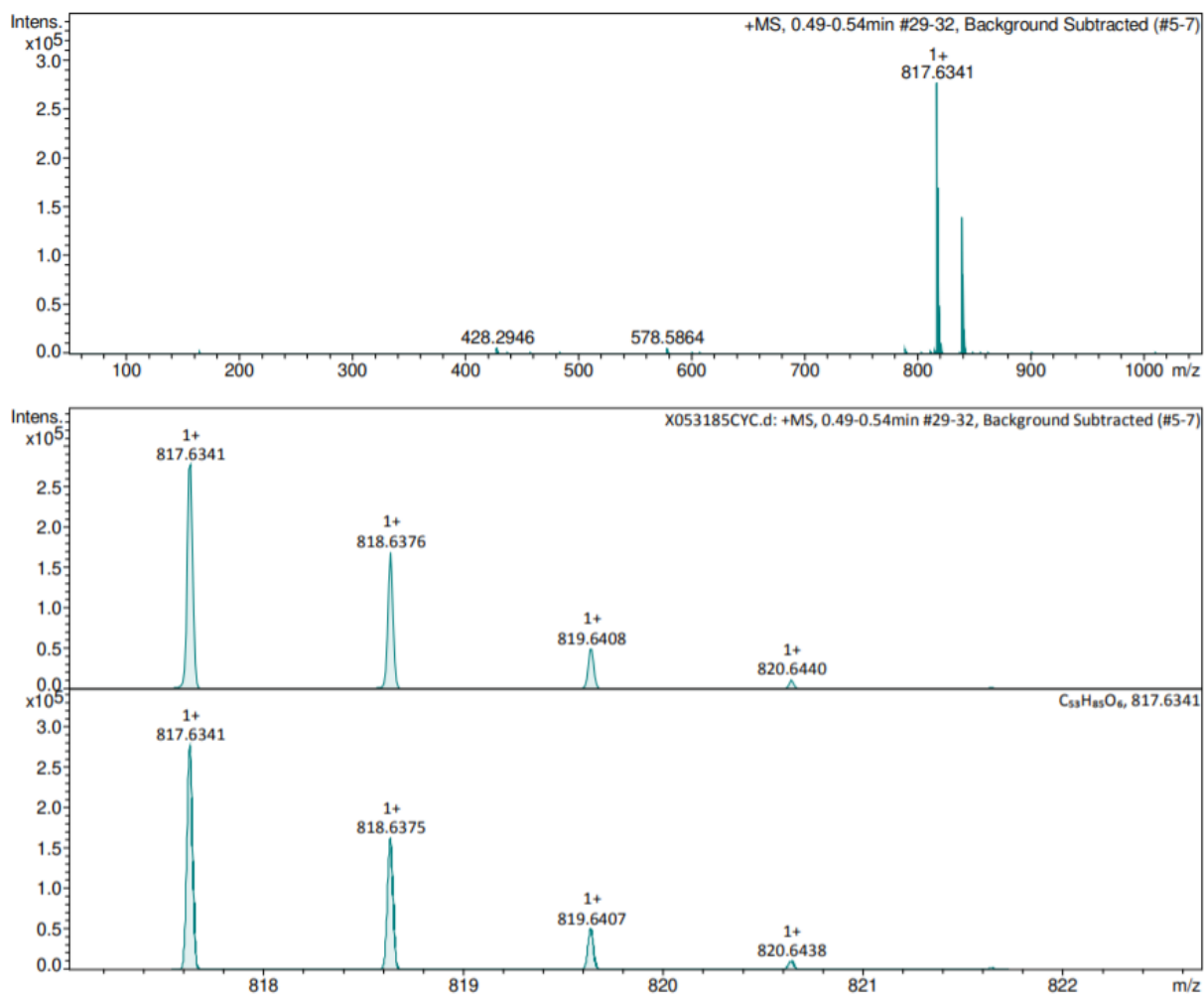


Figure A249. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNC₁₈-F

Annexe 1.4. PN portant un sel de triazolium (Chapitre V)

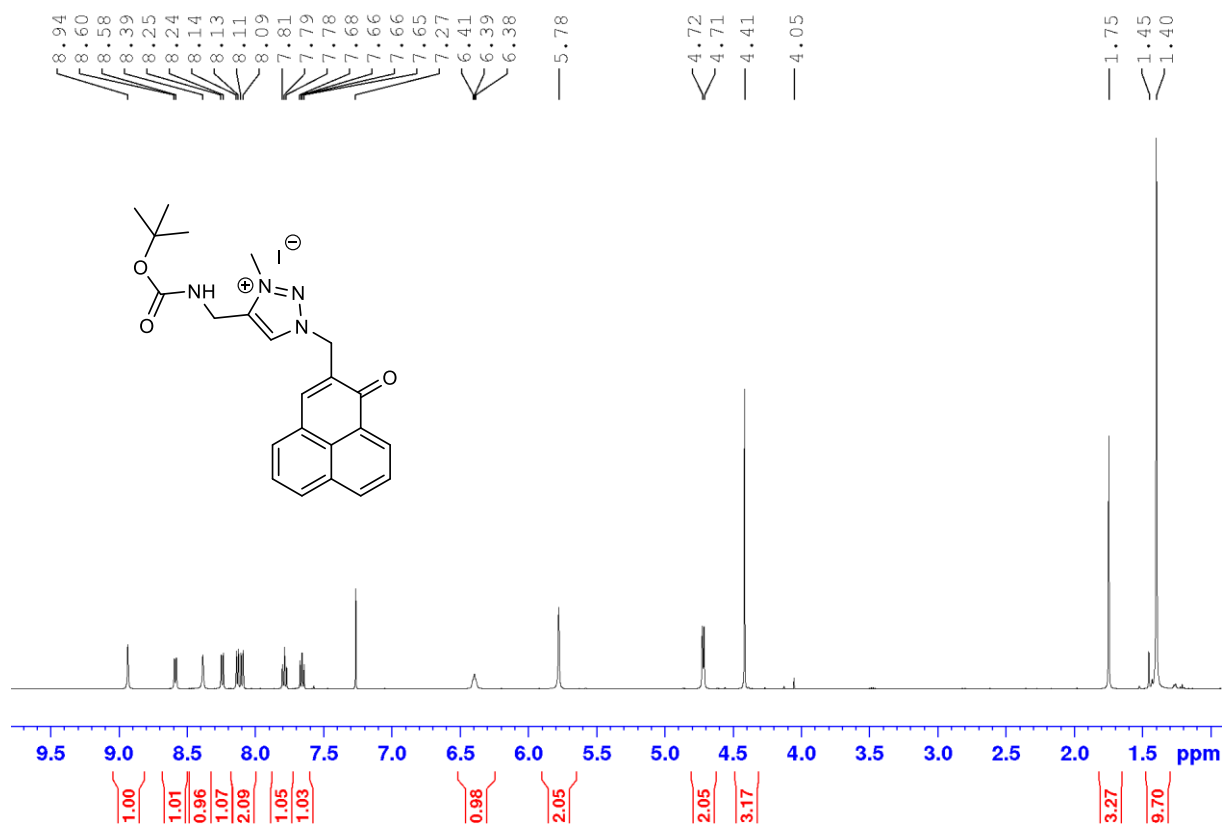


Figure A250. Spectre RMN ¹H de la PNBoc-B dans CDCl₃

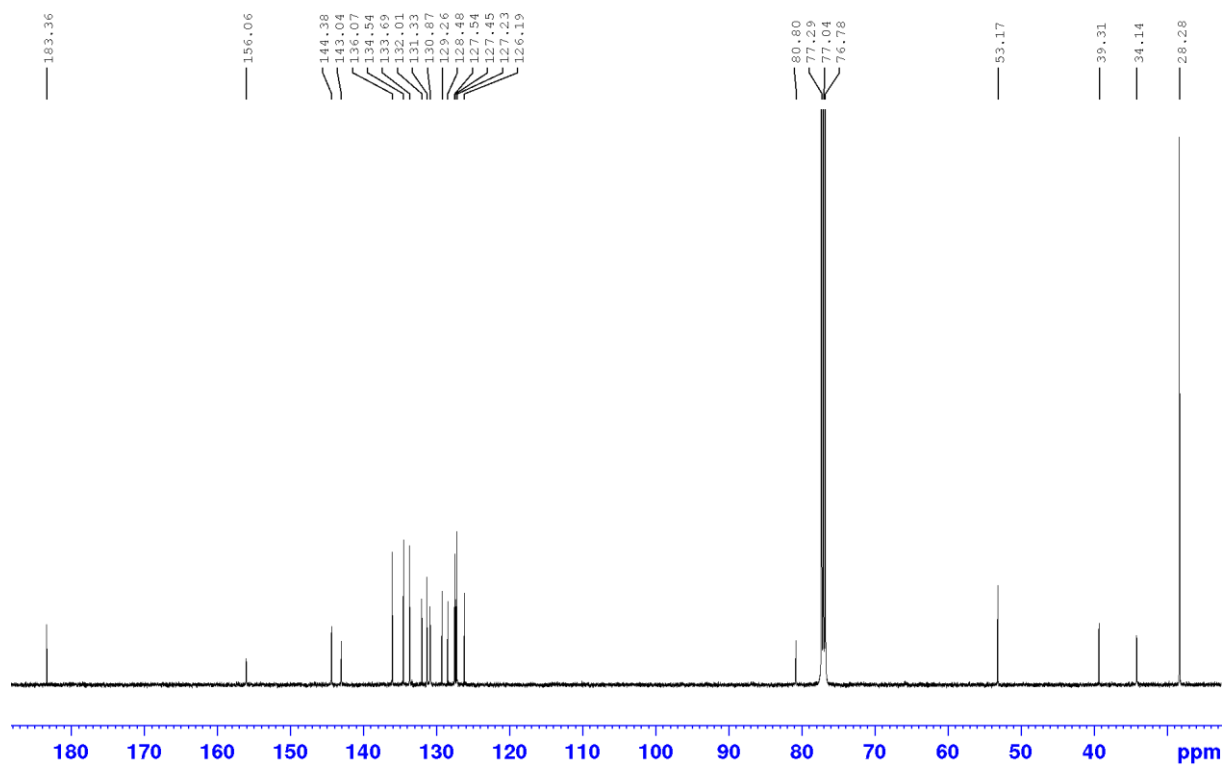


Figure A251. Spectre RMN ¹³C de la PNBoc-B dans CDCl₃

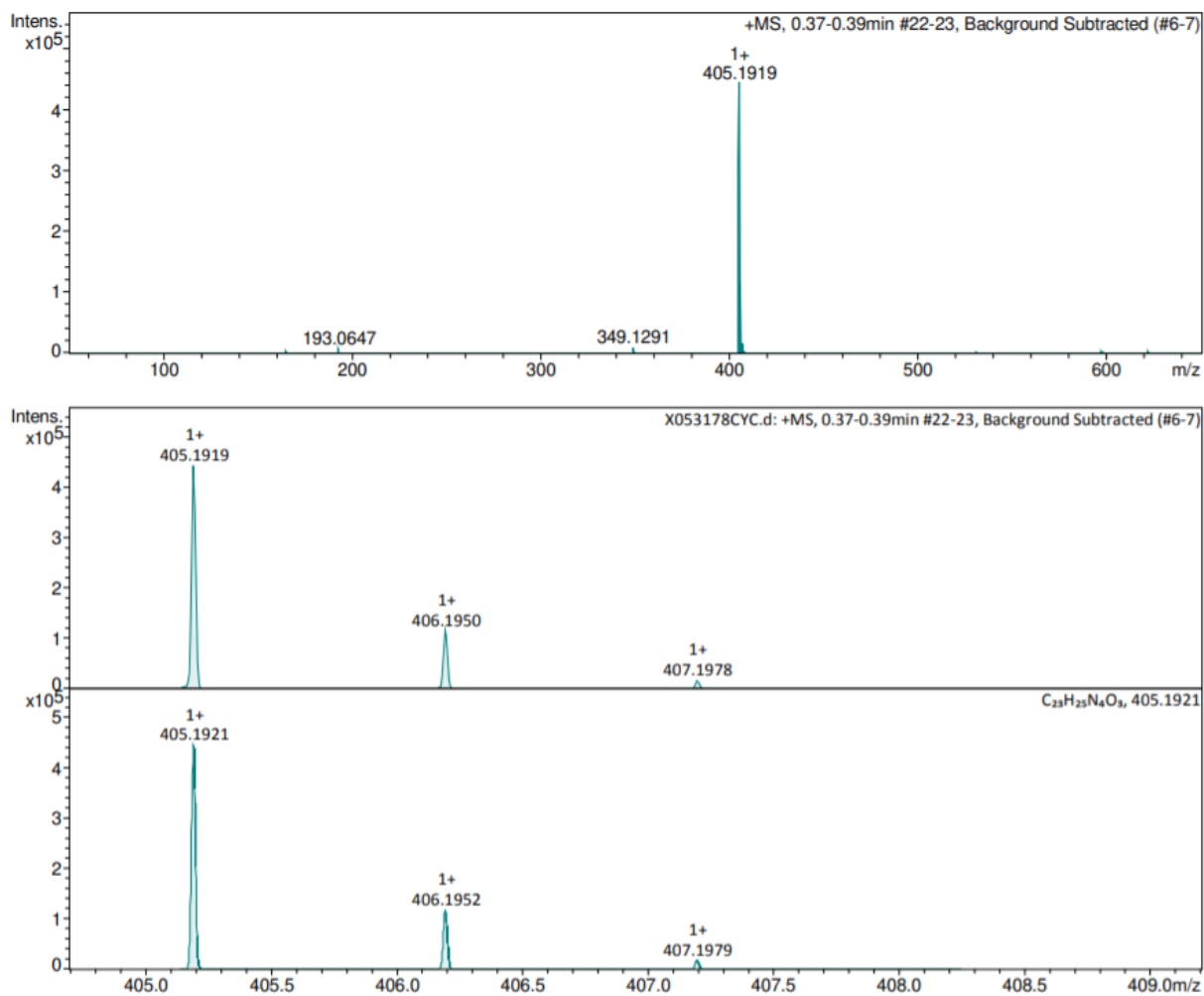


Figure A252. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNBOC-B

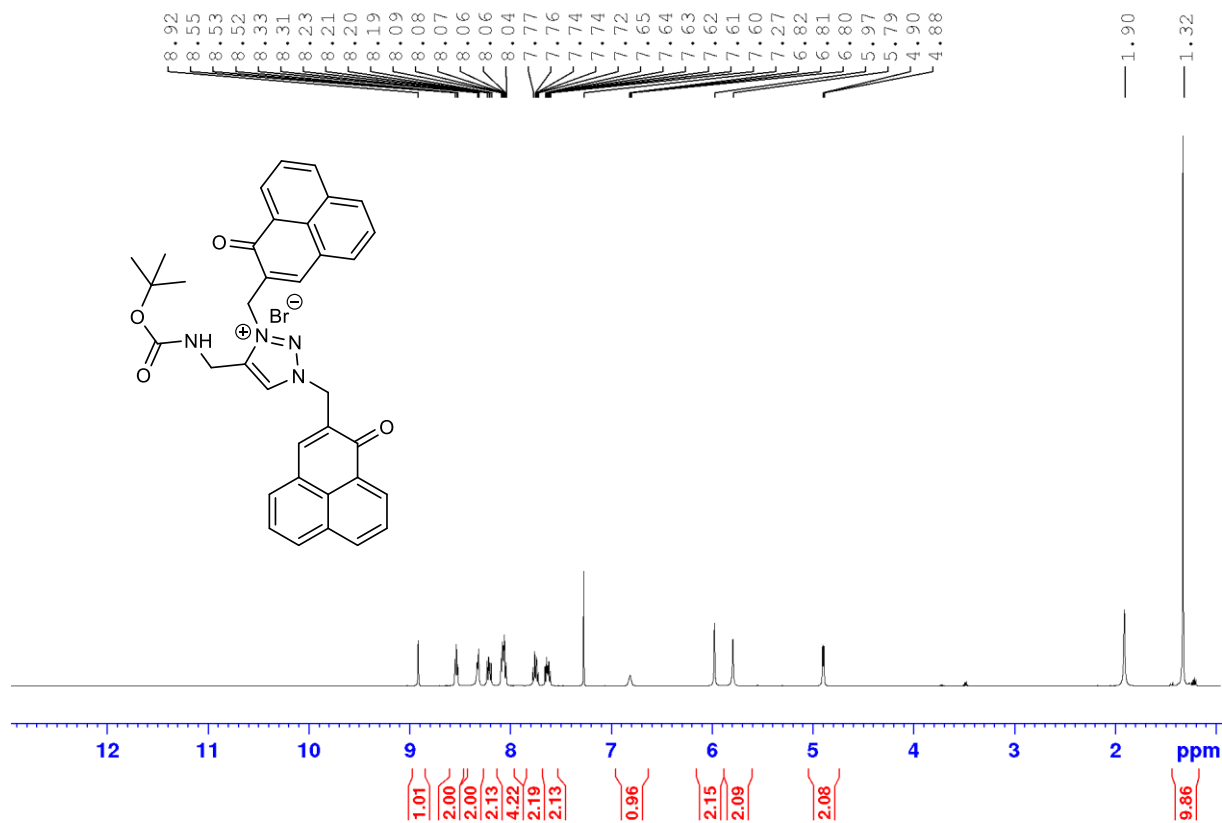


Figure A253. Spectre RMN ^1H de la PNBoc-C dans CDCl_3

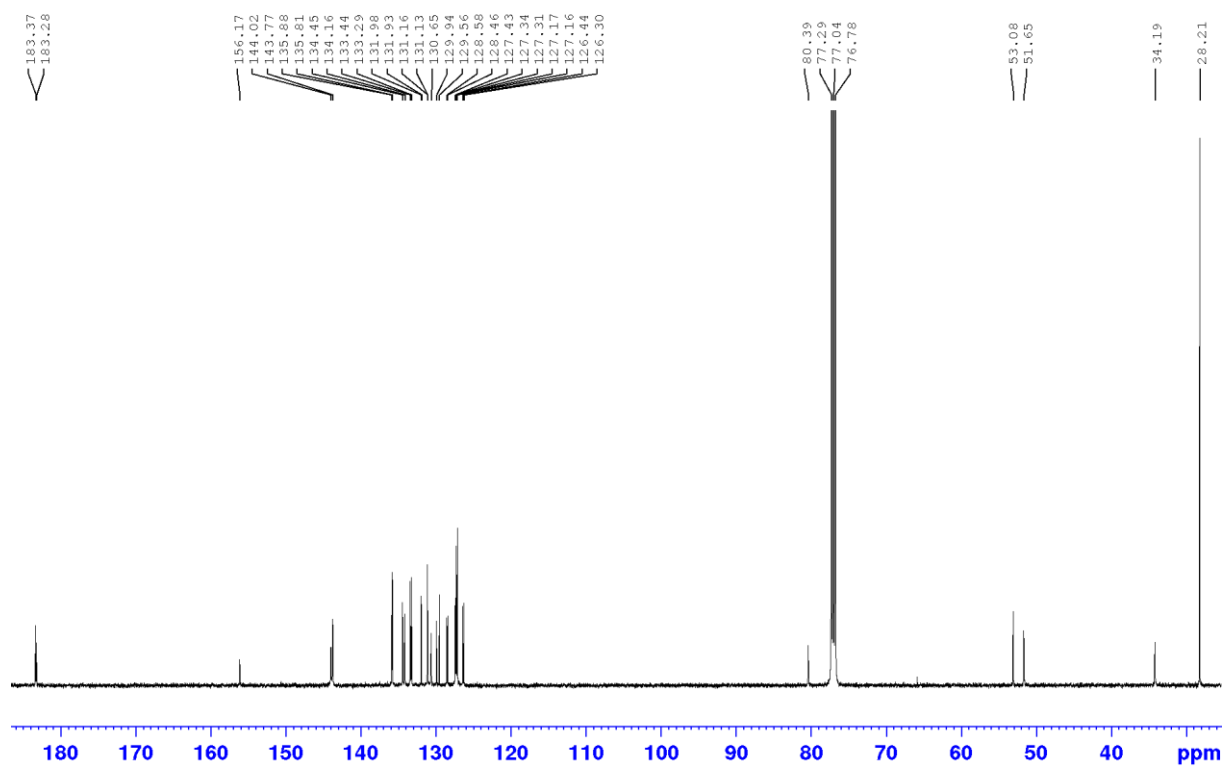


Figure A254. Spectre RMN ^{13}C de la PNBoc-C dans CDCl_3

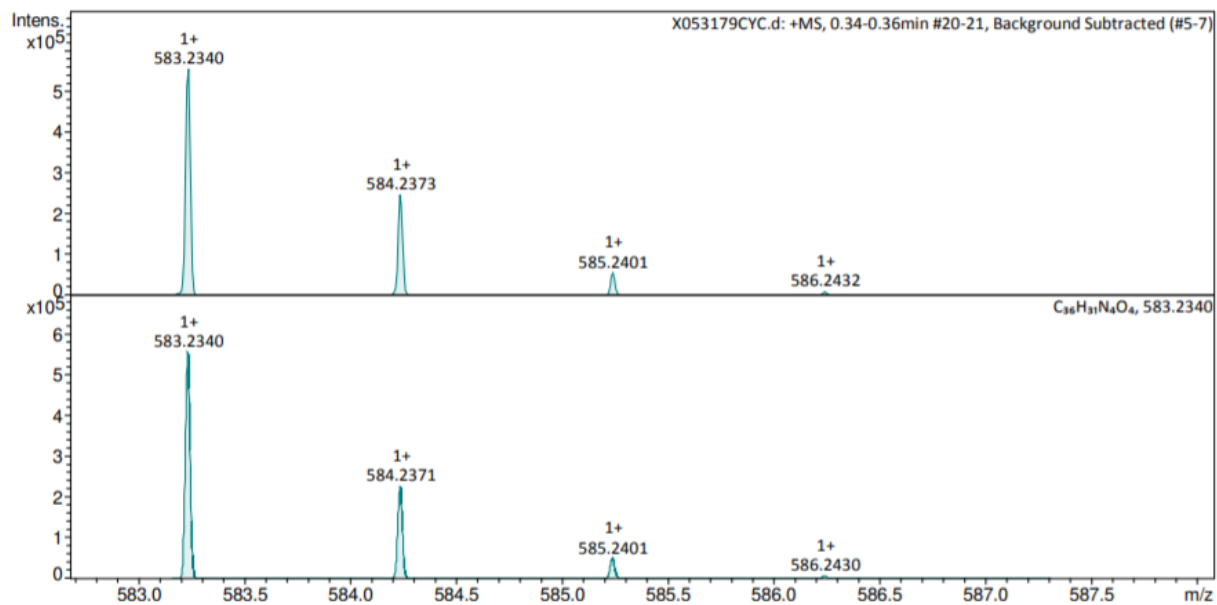
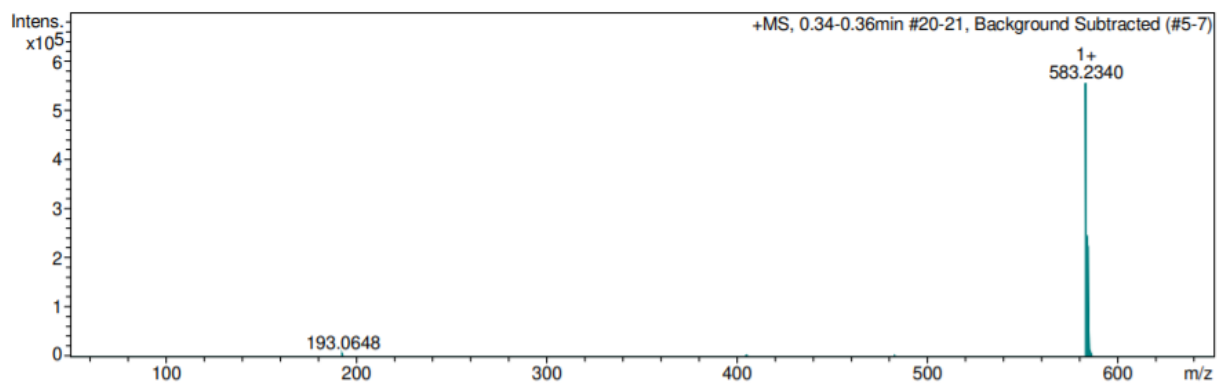


Figure A255. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNBCO-C

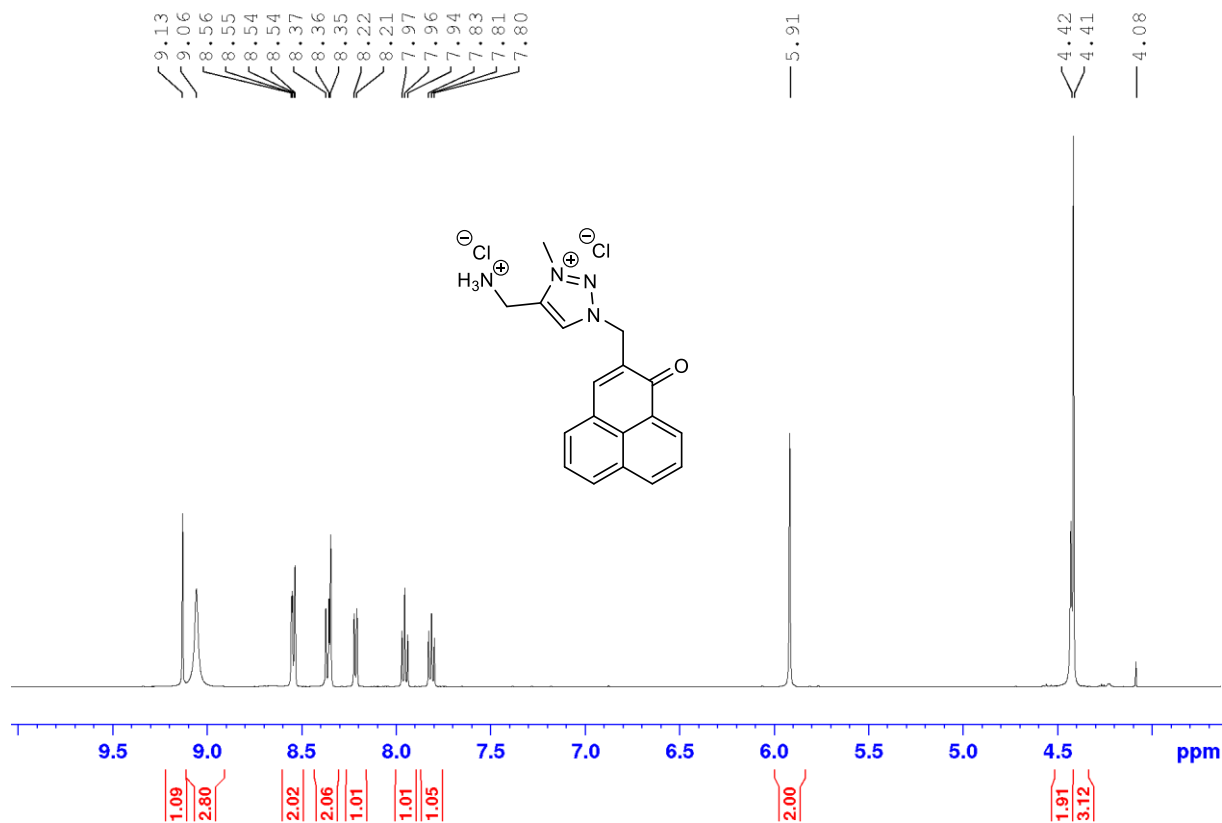


Figure A256. Spectre RMN ¹H de la PNNH₂-D dans DMSO-d₆

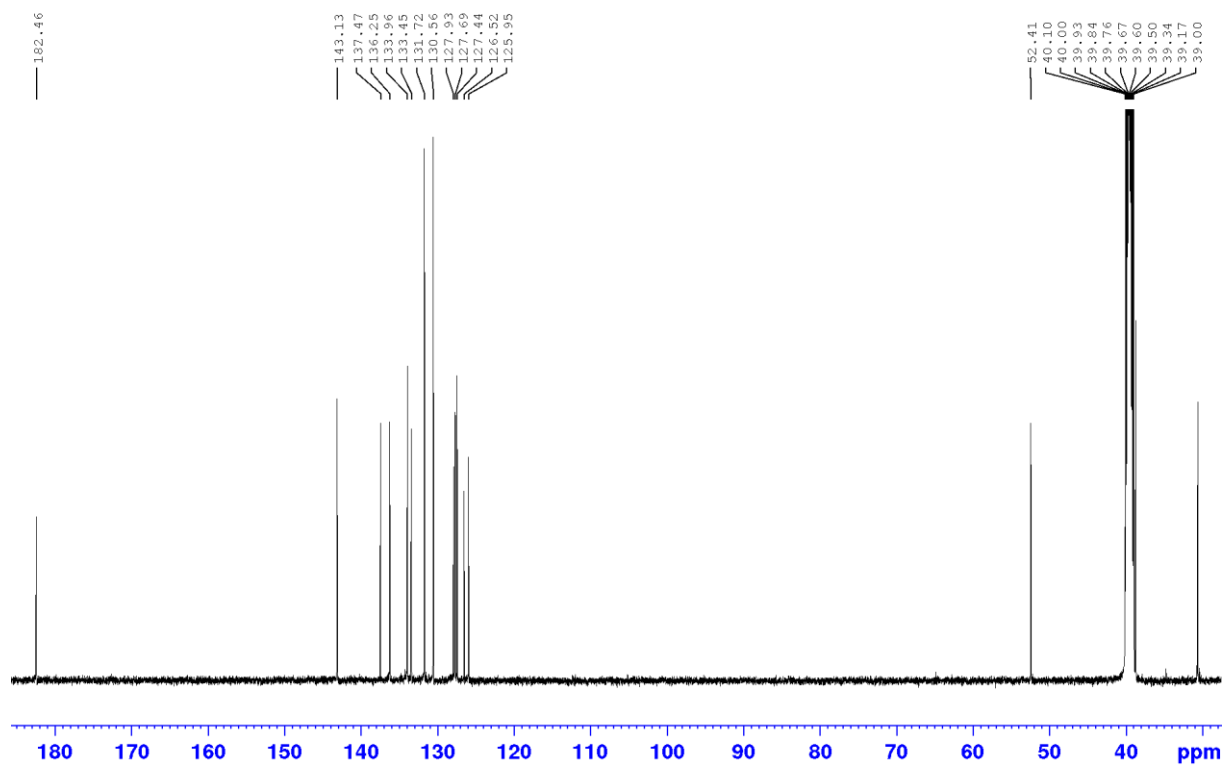


Figure A257. Spectre RMN ¹³C de la PNNH₂-D dans DMSO-d₆

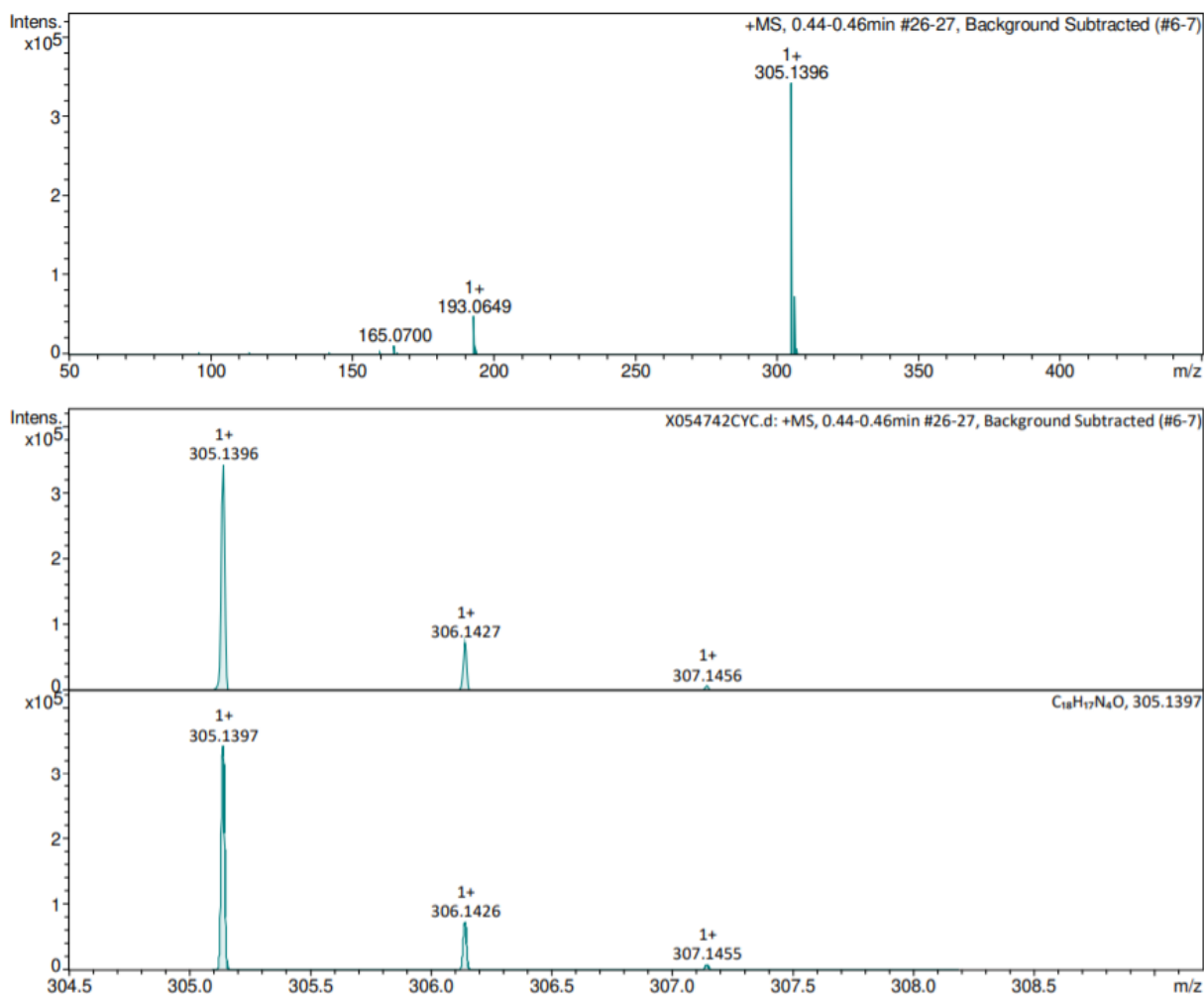
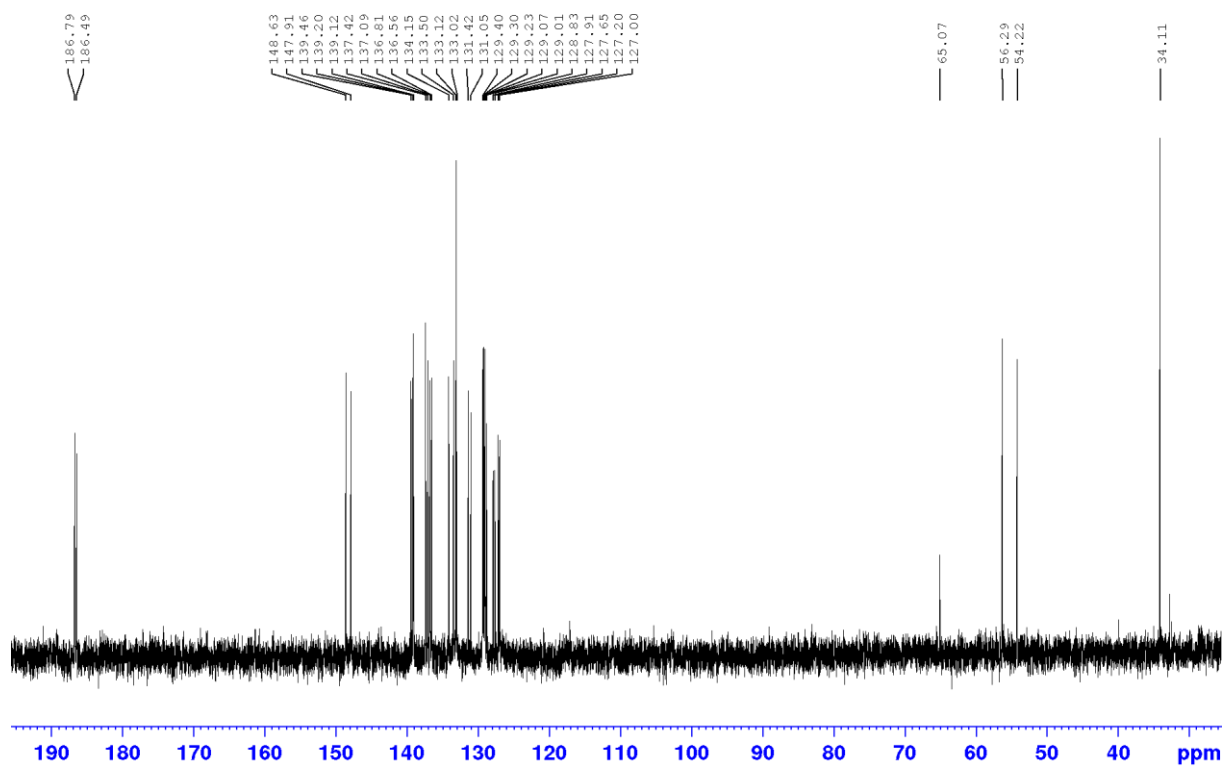
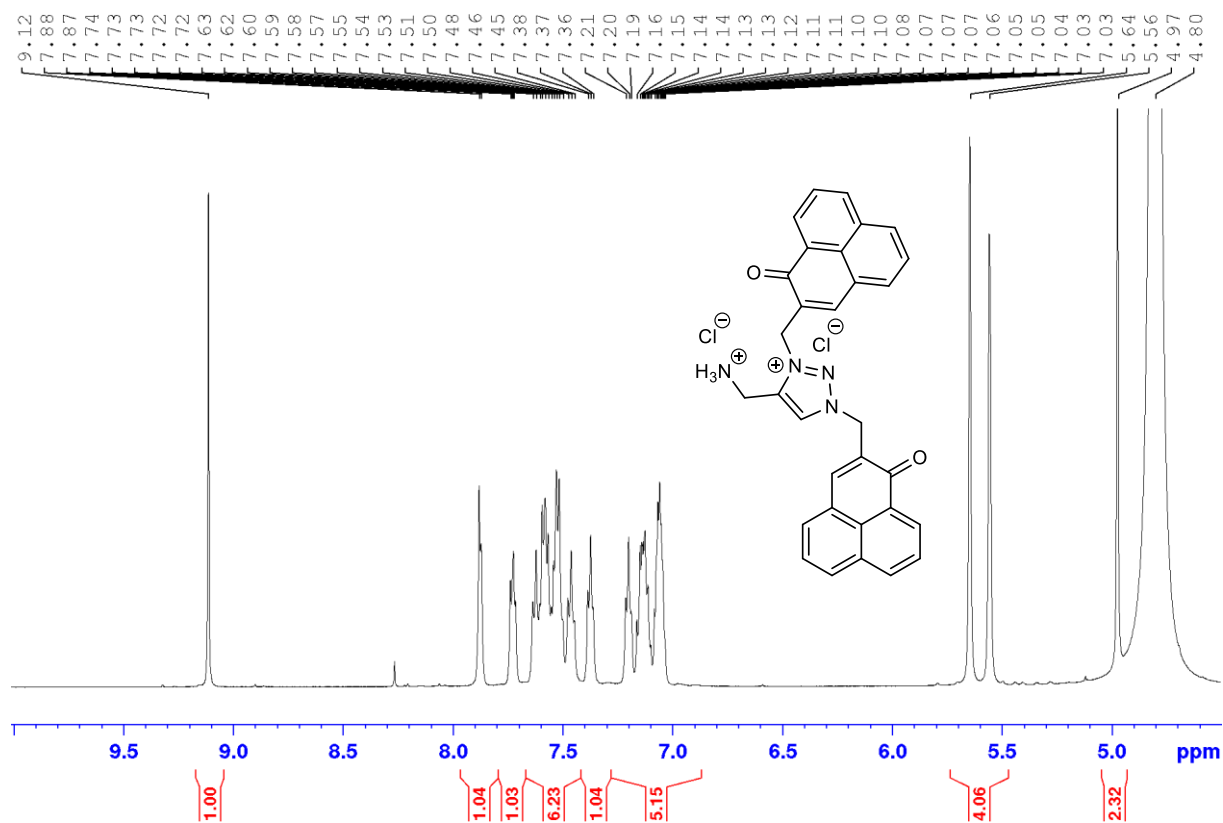


Figure A258. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNNH₂-D dans DMSO-d₆



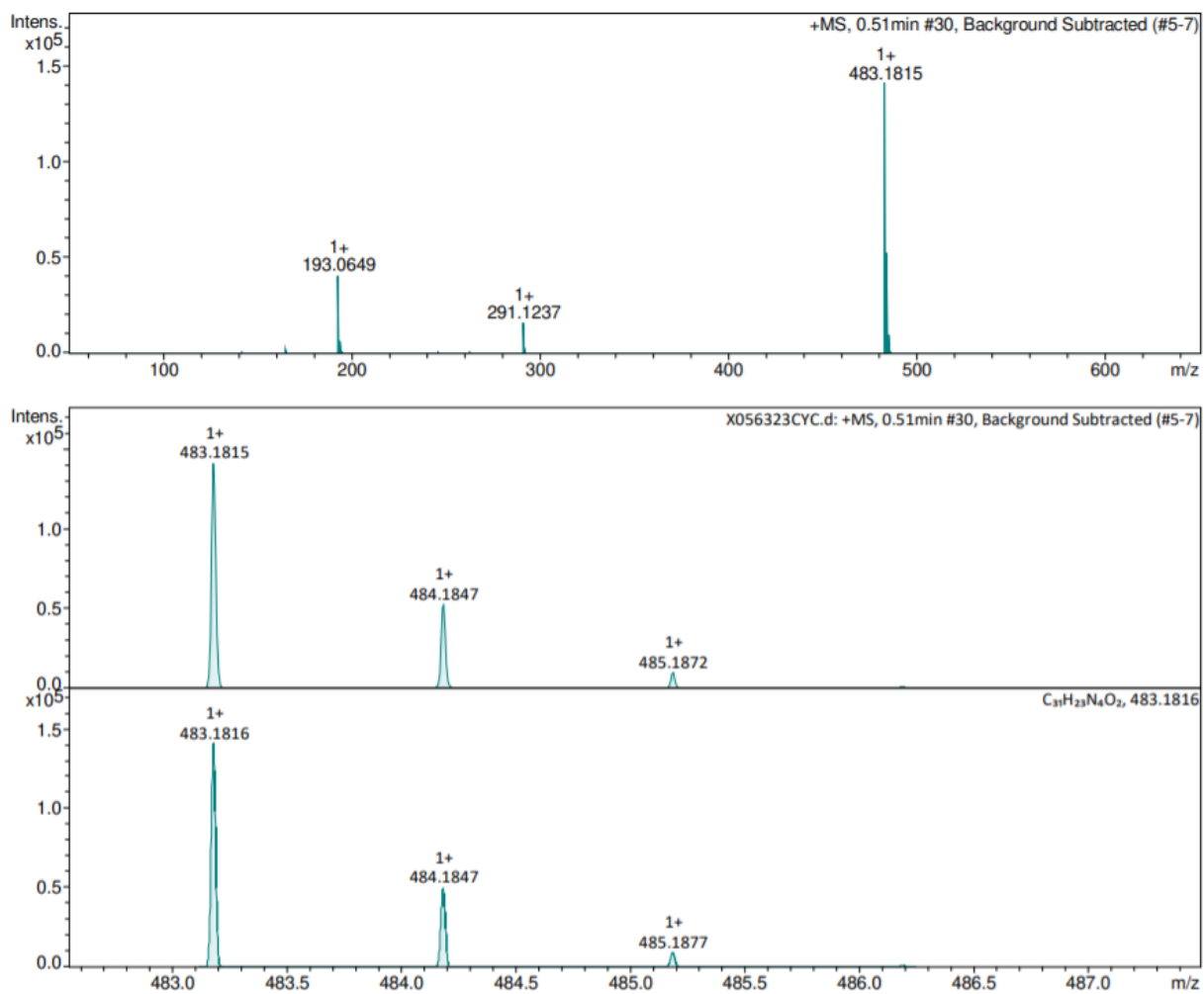


Figure A261. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNNH₂-E

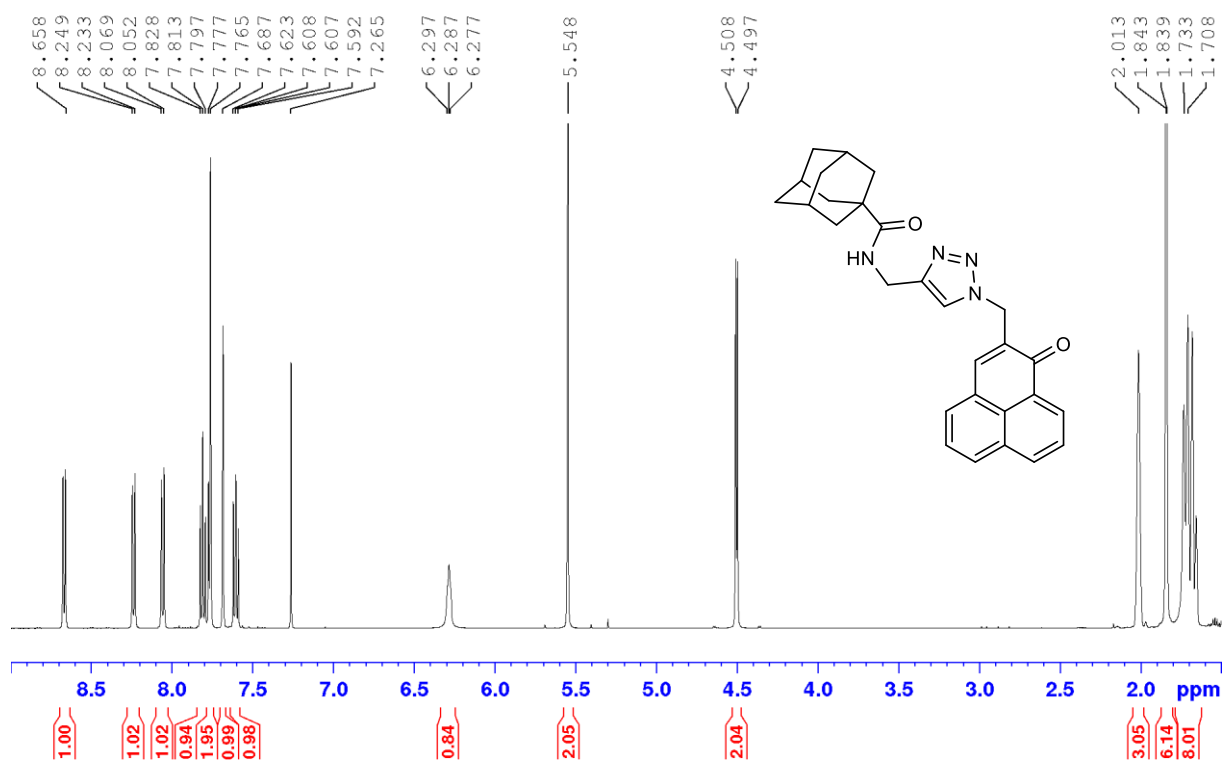


Figure A262. Spectre RMN ^1H de la PNAda-A dans CDCl_3

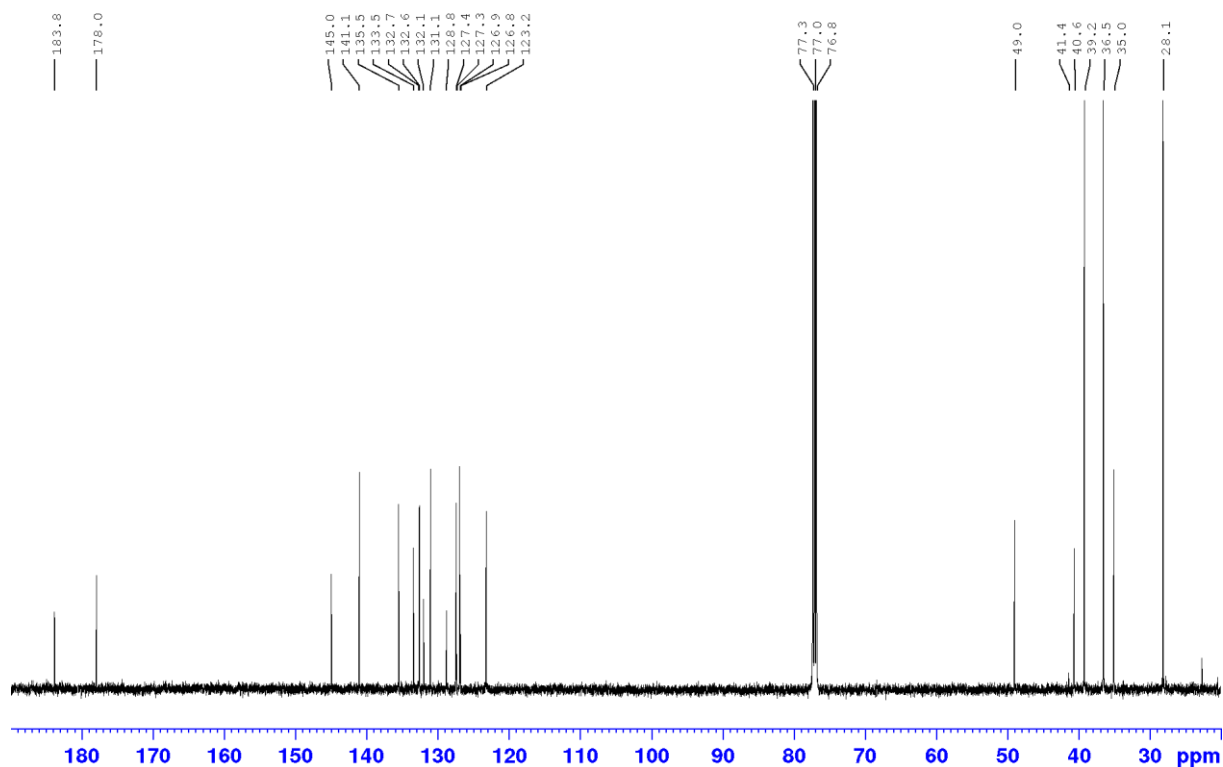


Figure A263. Spectre RMN ^{13}C de la PNAda-A dans CDCl_3

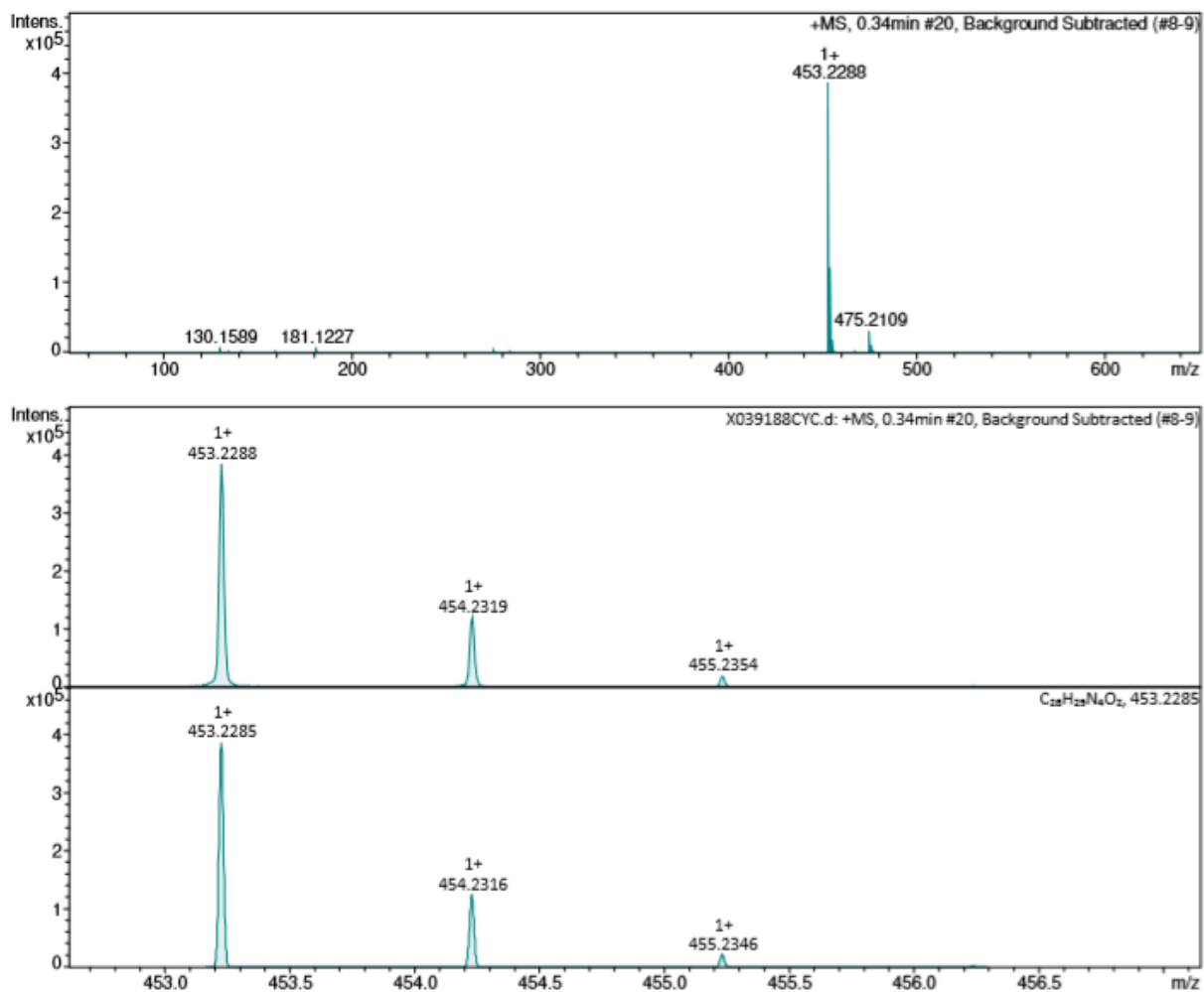


Figure A264. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNAda-A

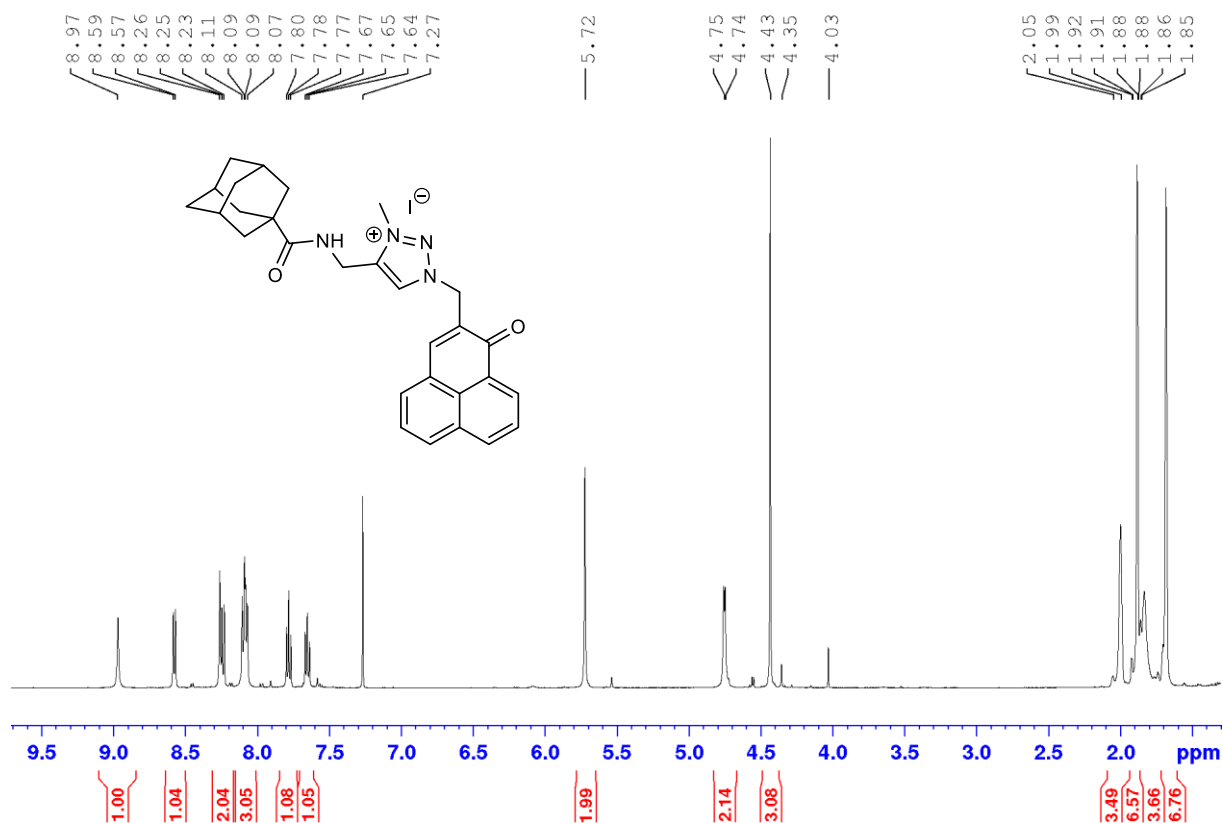


Figure A265. Spectre RMN ^1H de la PNAda-B dans CDCl_3

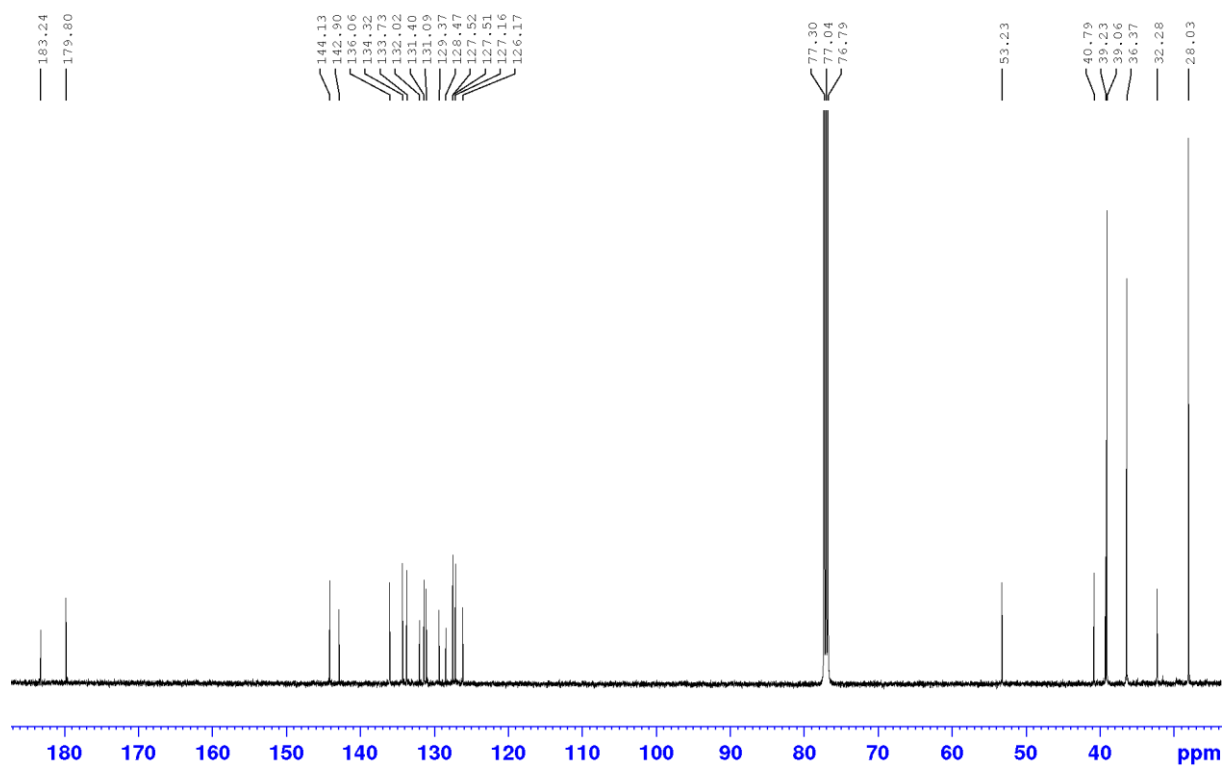


Figure A266. Spectre RMN ^{13}C de la PNAda-B dans CDCl_3

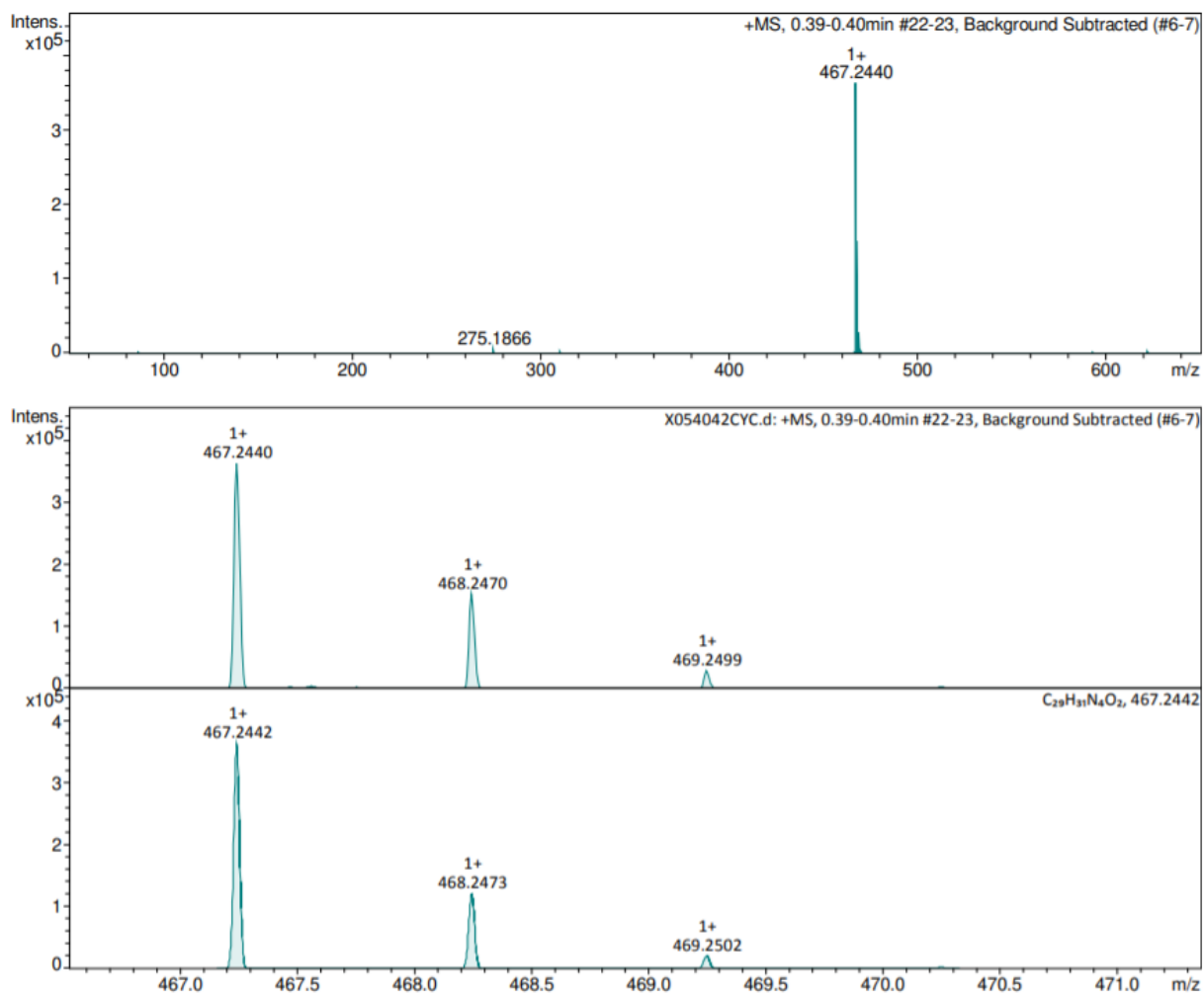


Figure A267. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNAda-B

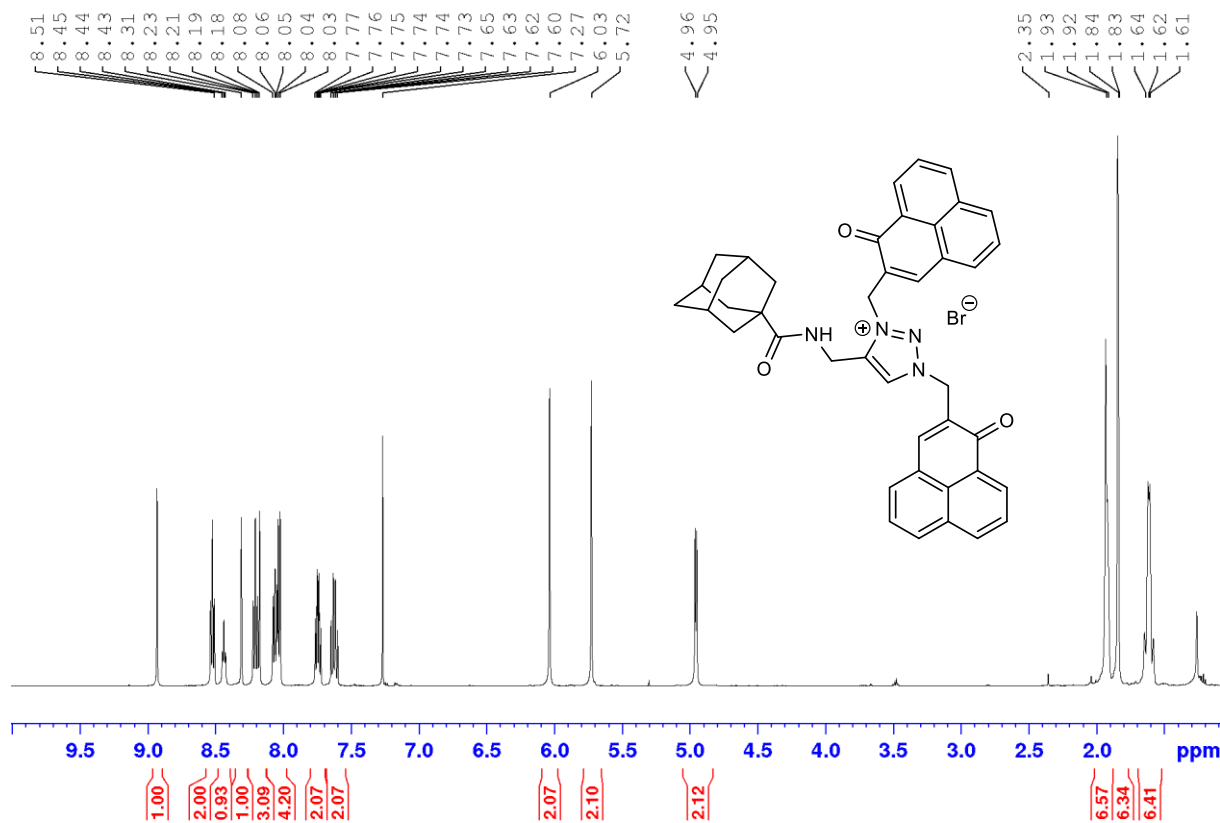


Figure A268. Spectre RMN ^1H de la PNAda-C dans CDCl_3

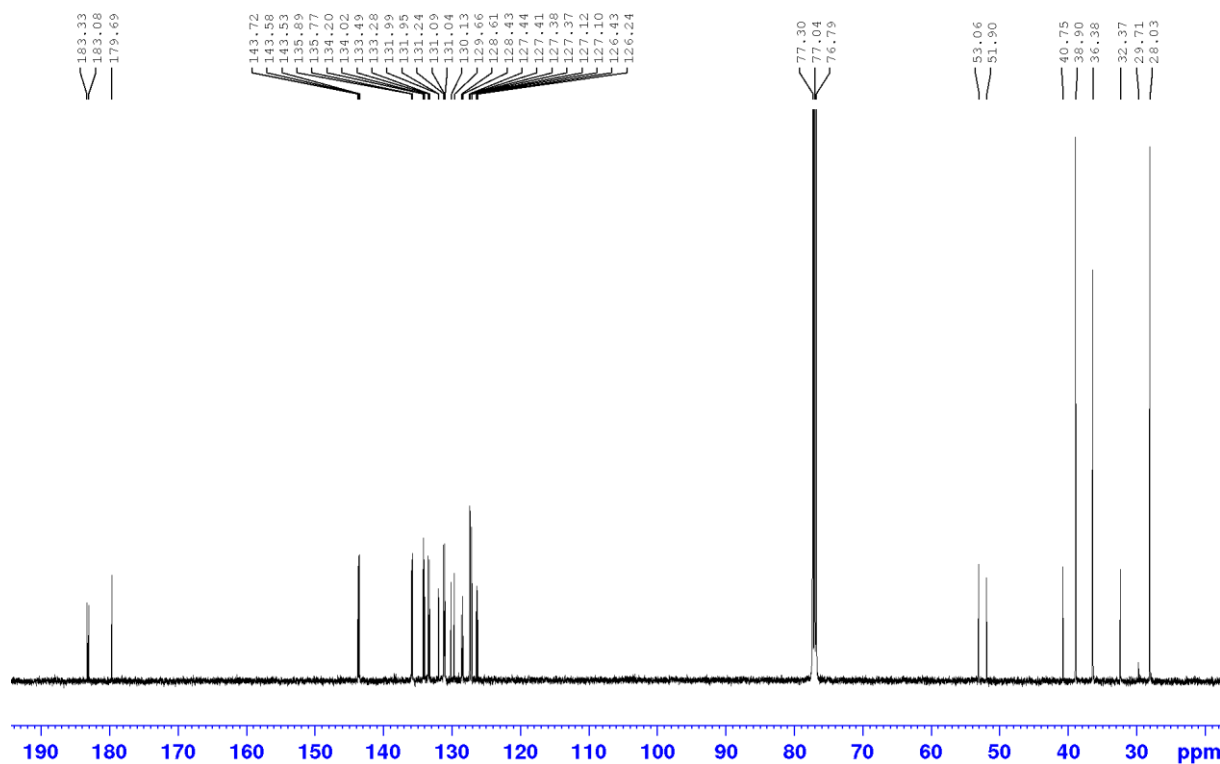


Figure A269. Spectre RMN ^{13}C de la PNAda-C dans CDCl_3

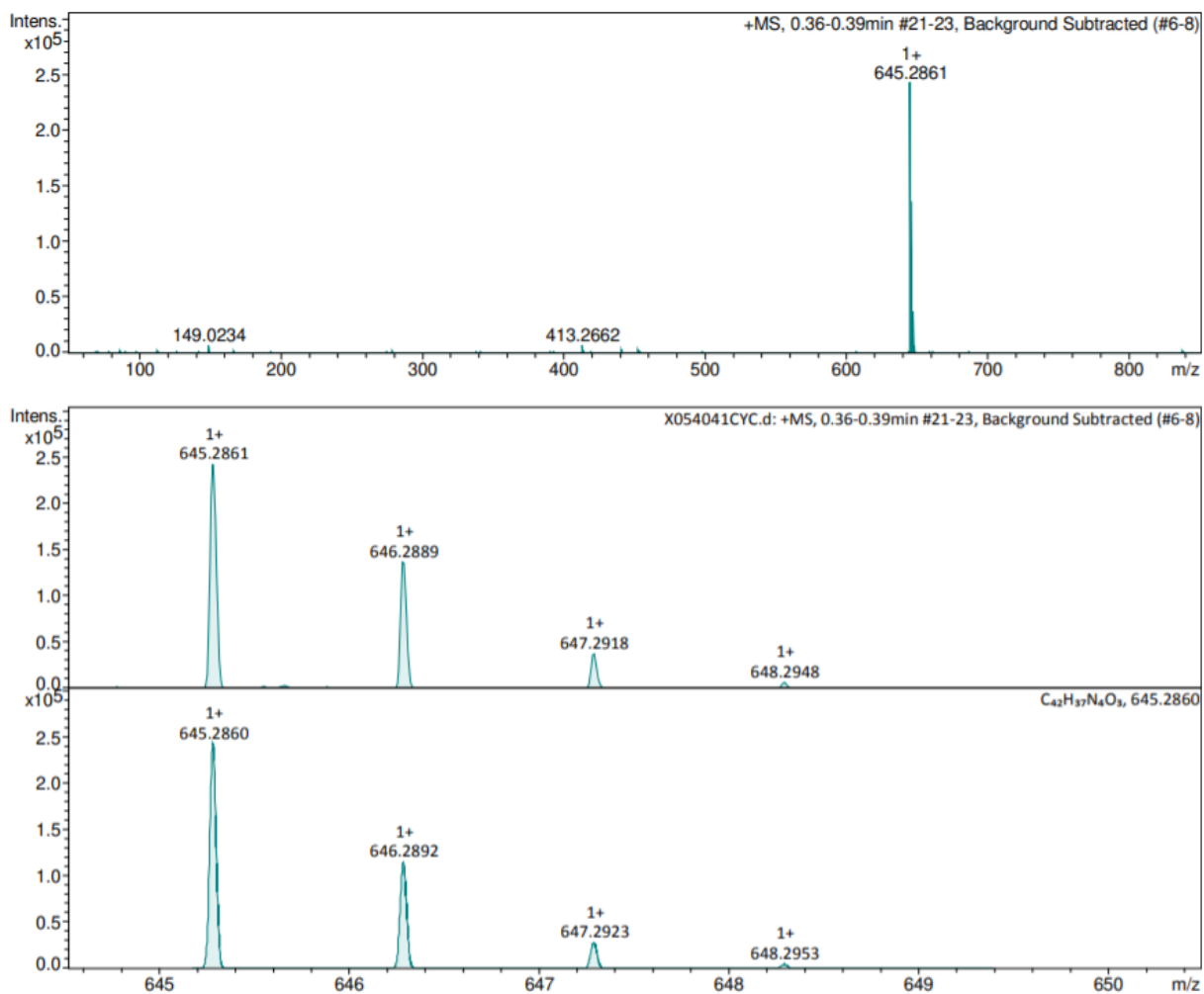


Figure A270. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNAda-C

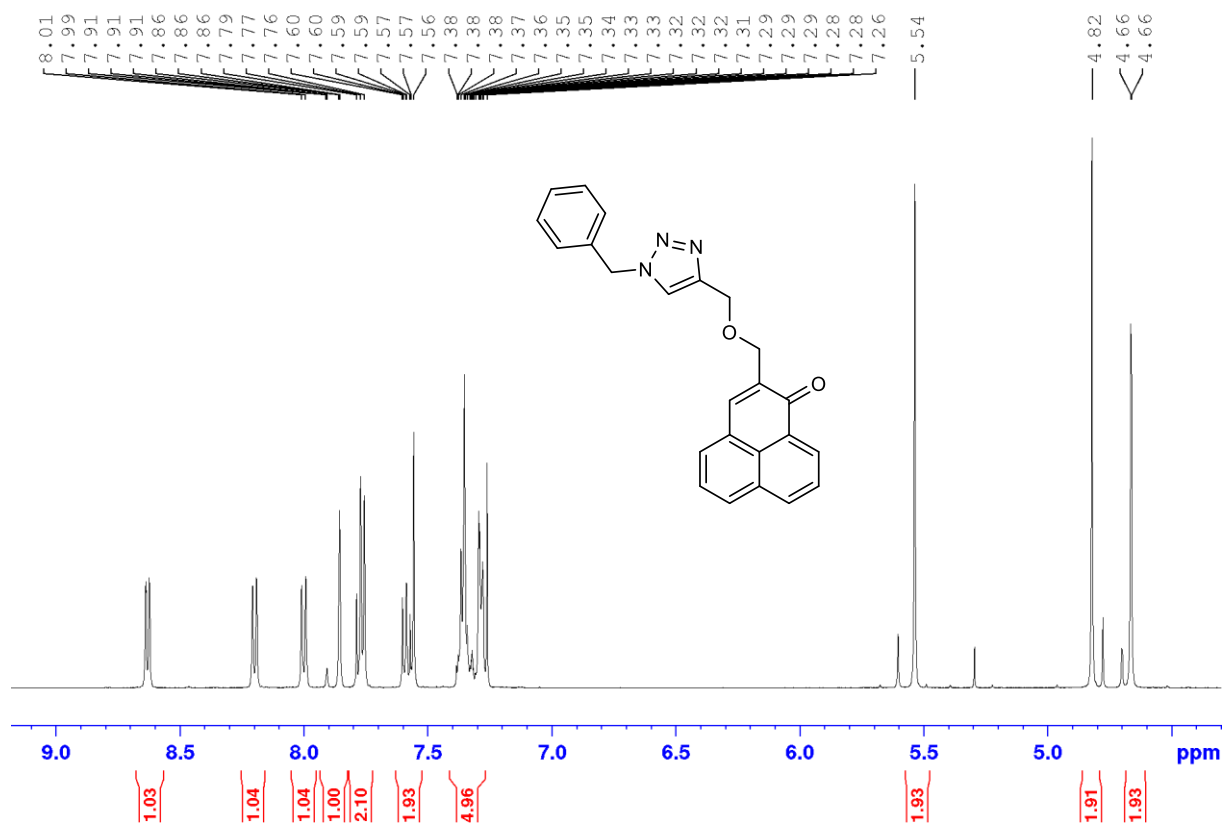


Figure A271. Spectre RMN ¹H de la PNBn-A dans CDCl₃

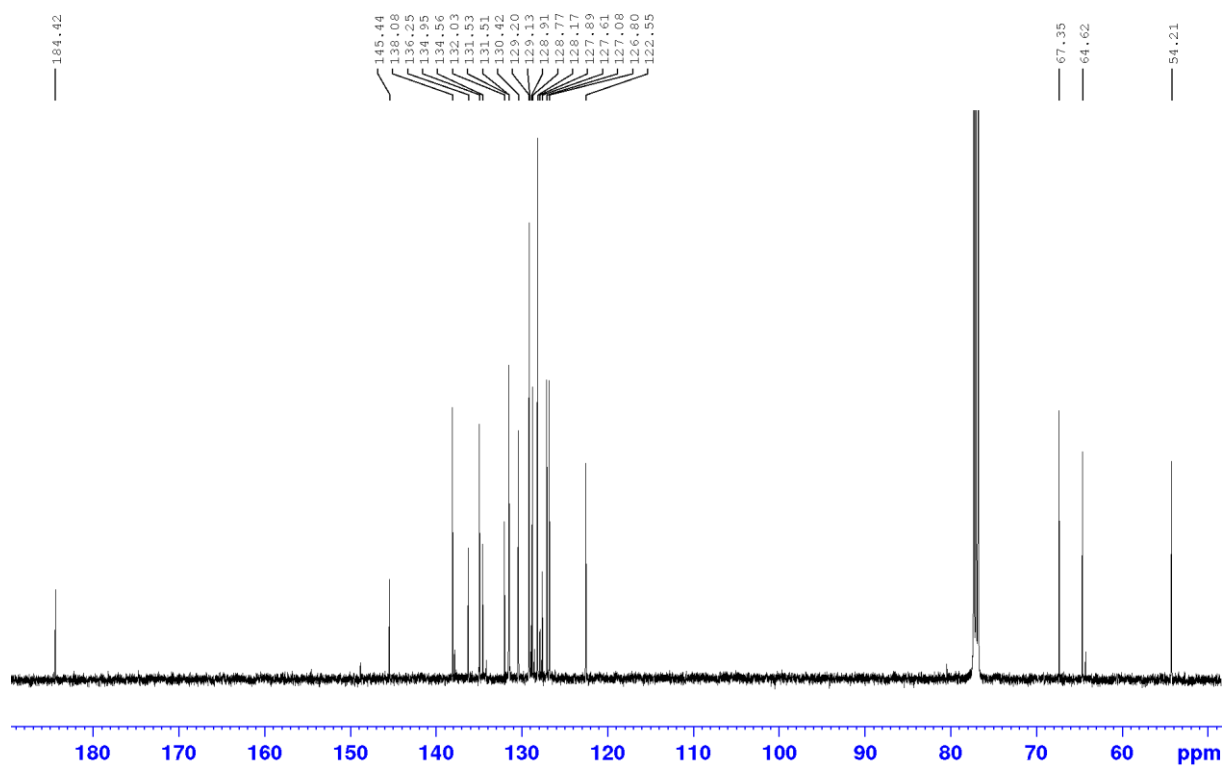


Figure A272. Spectre RMN ¹³C de la PNBn-A dans CDCl₃

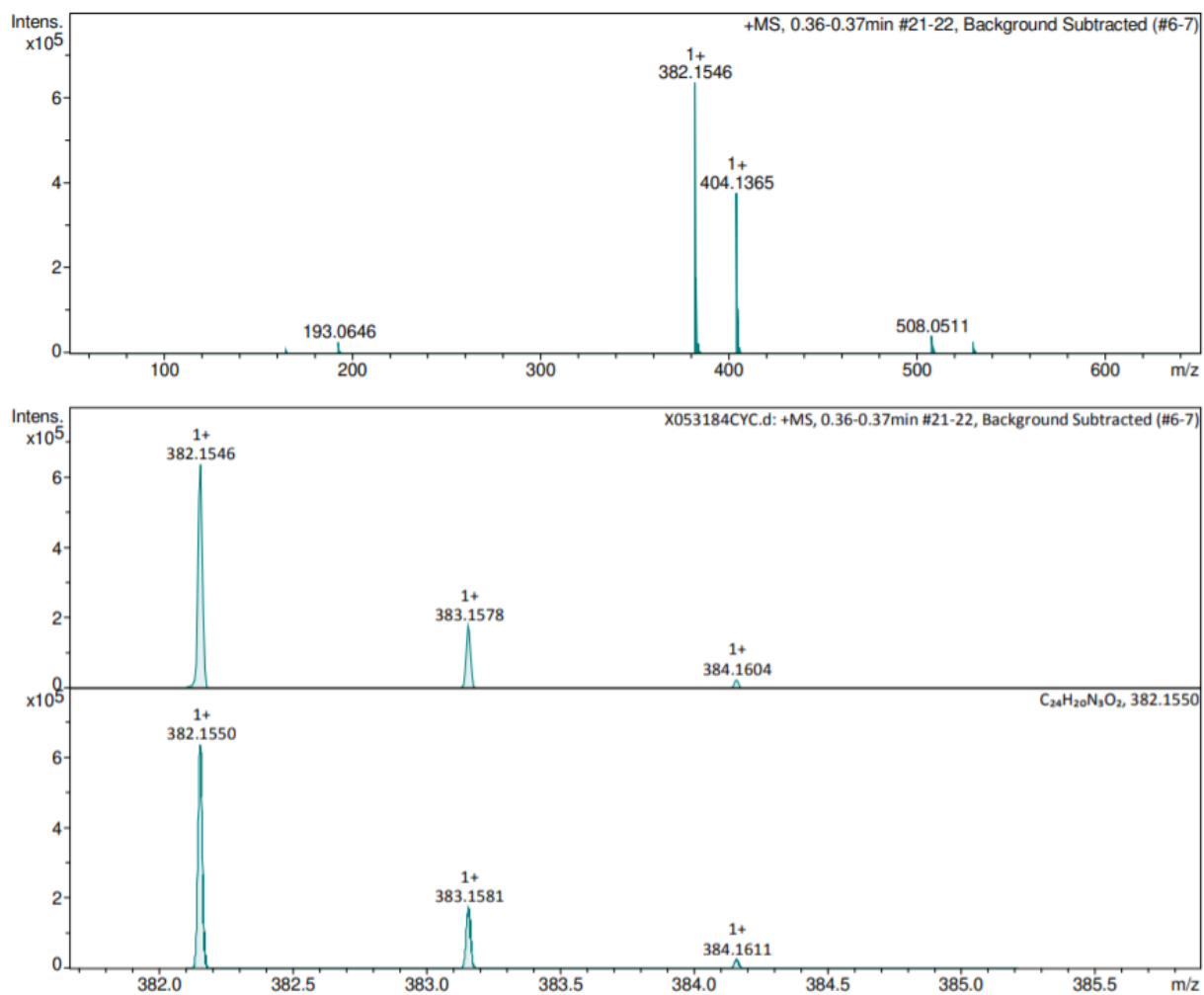


Figure A273. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNBn-A

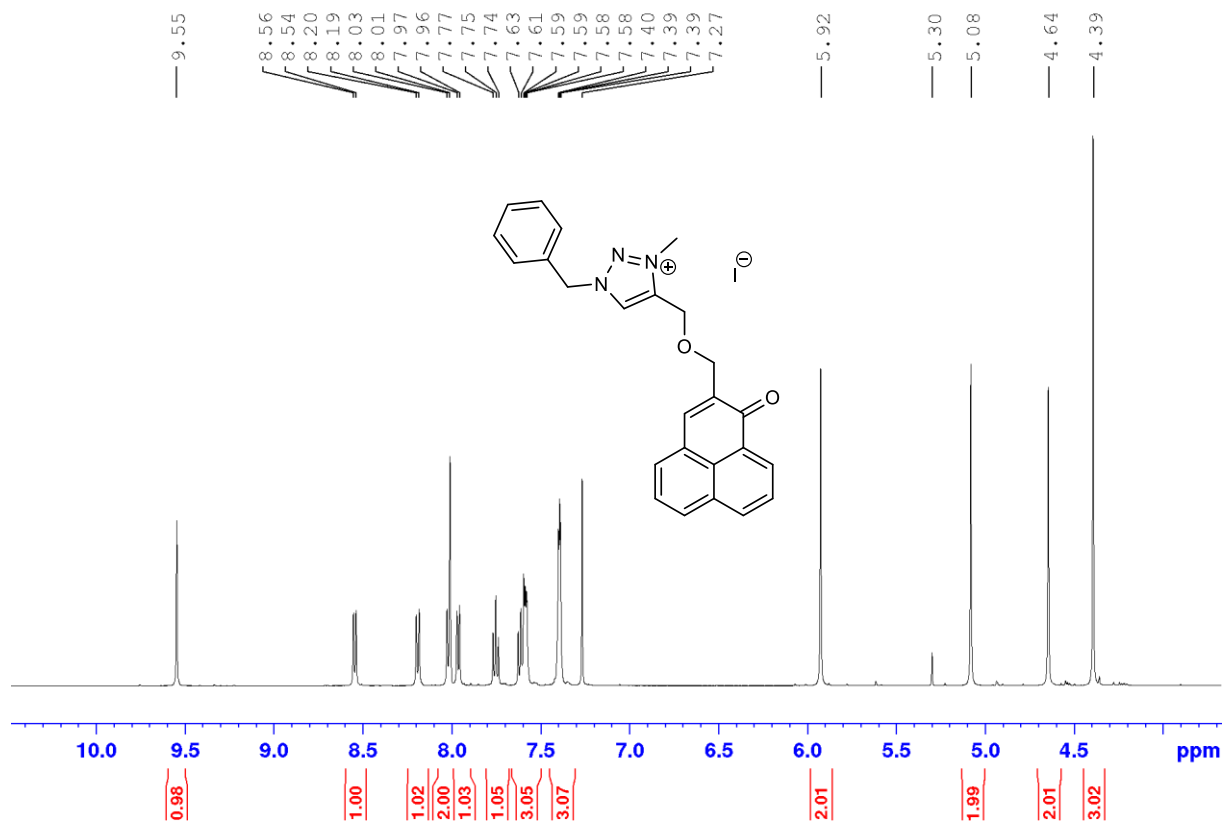


Figure A274. Spectre RMN ^1H de la PNBn-B dans CDCl_3

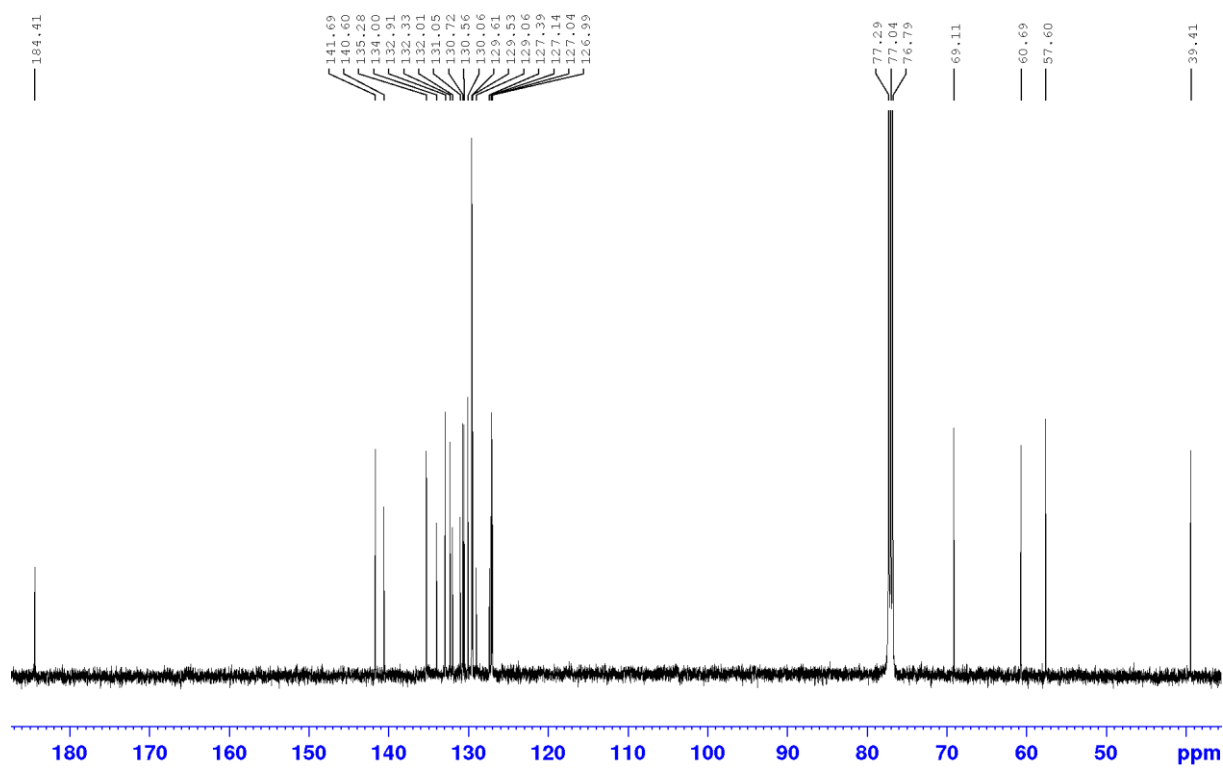


Figure A275. Spectre RMN ^{13}C de la PNBn-B dans CDCl_3

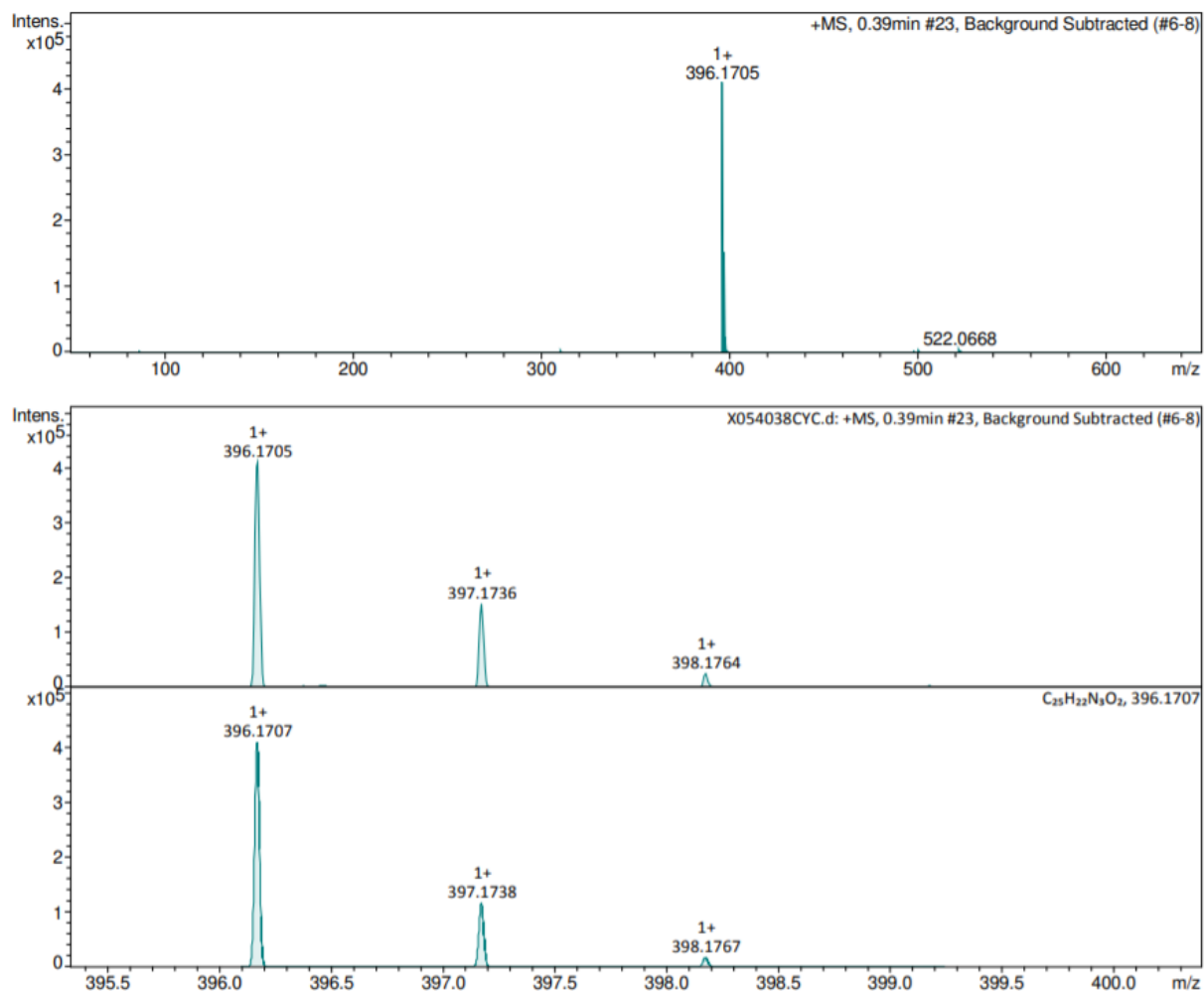


Figure A276. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNBn-B

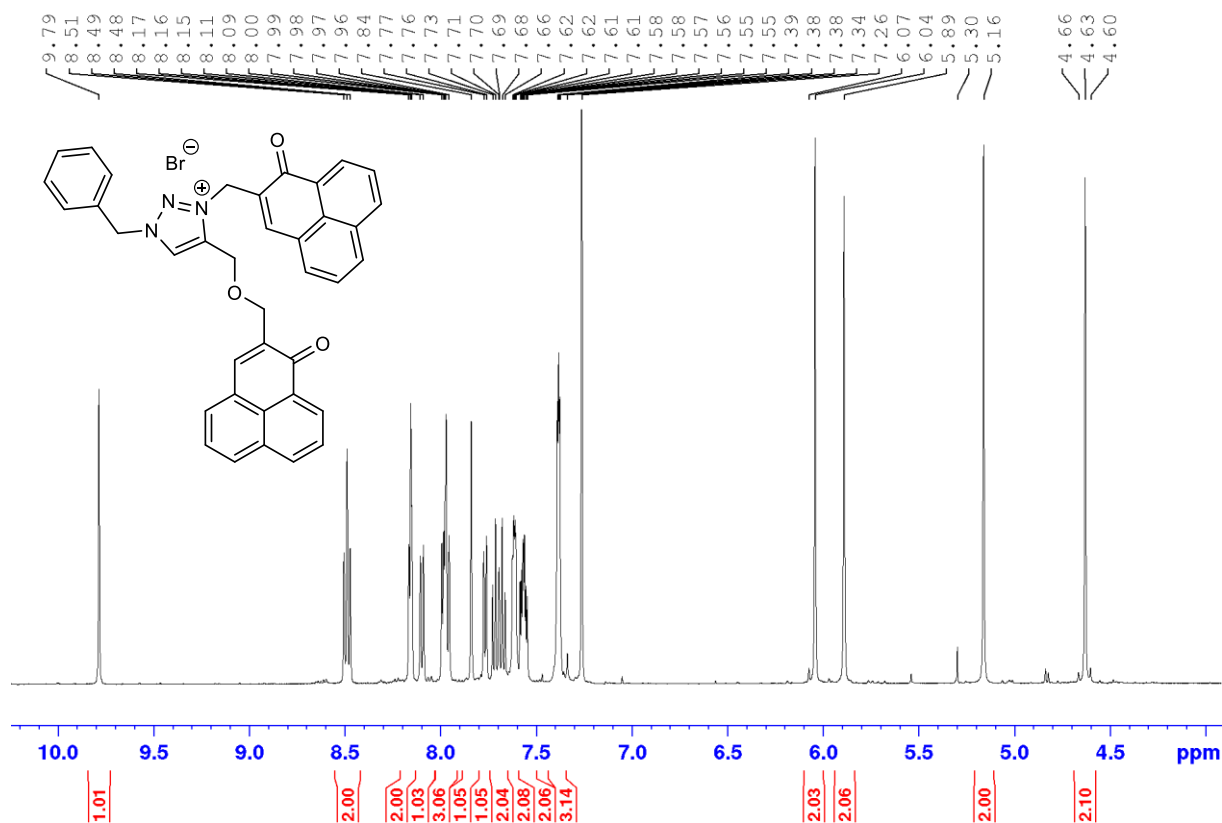


Figure A277. Spectre RMN ¹H de la PNBn-C dans CDCl₃

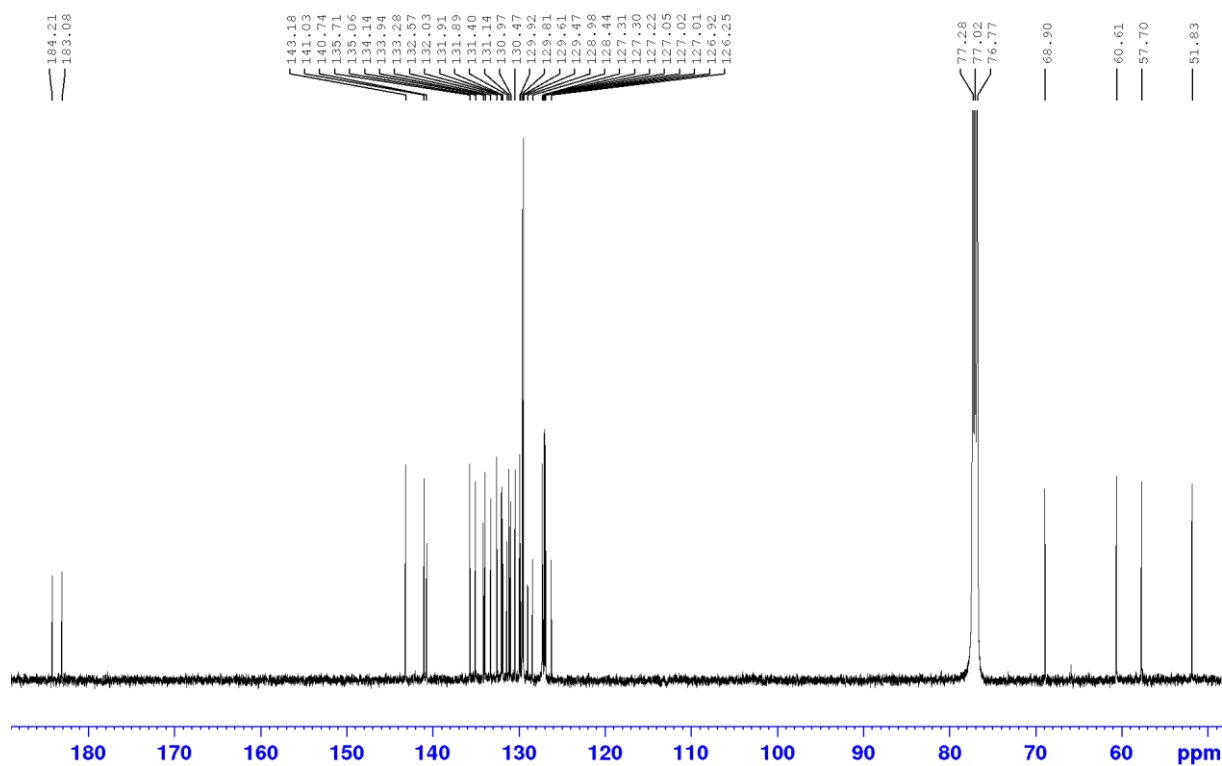


Figure A278. Spectre RMN ¹³C de la PNBn-C dans CDCl₃

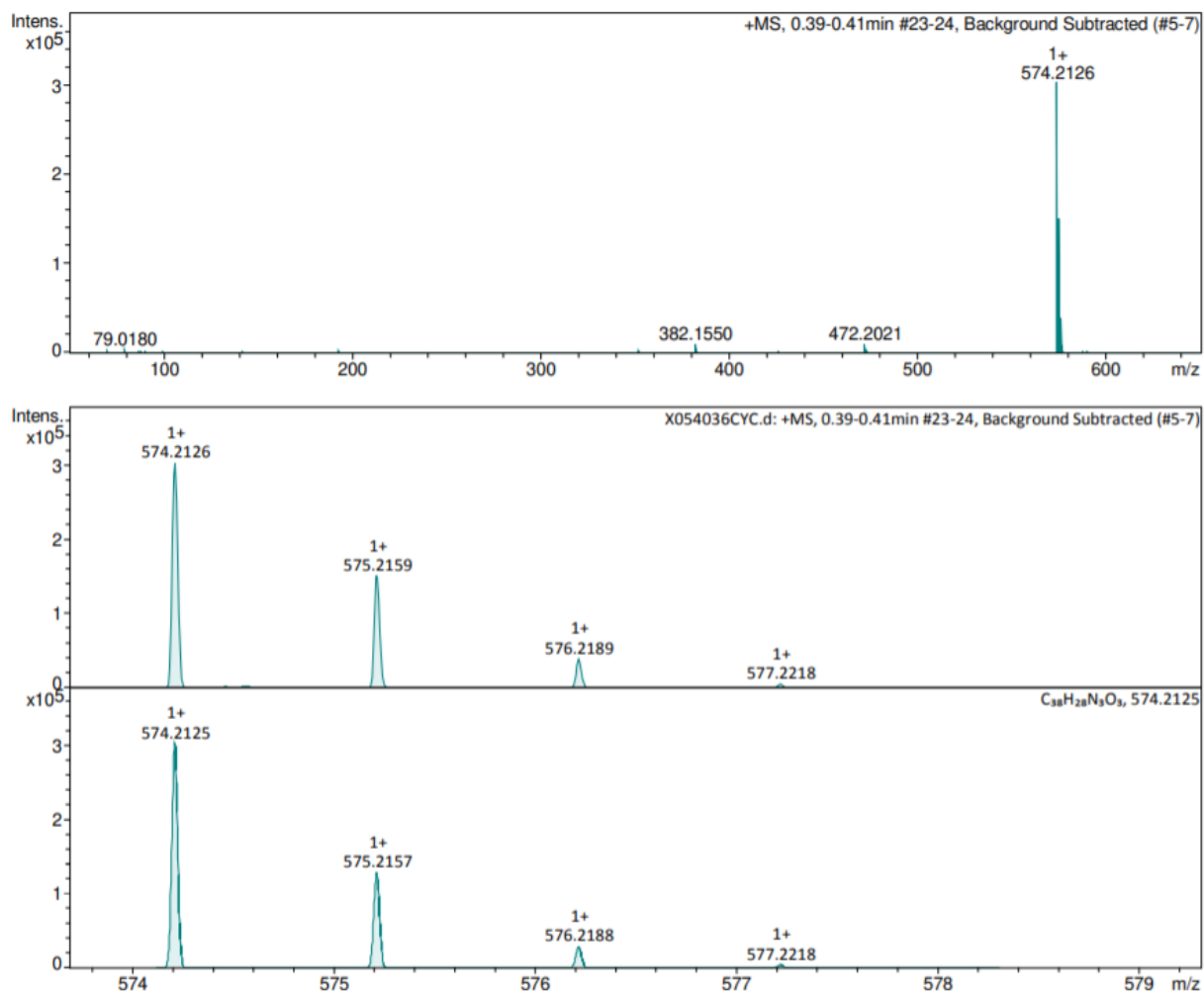


Figure A279. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNBn-C

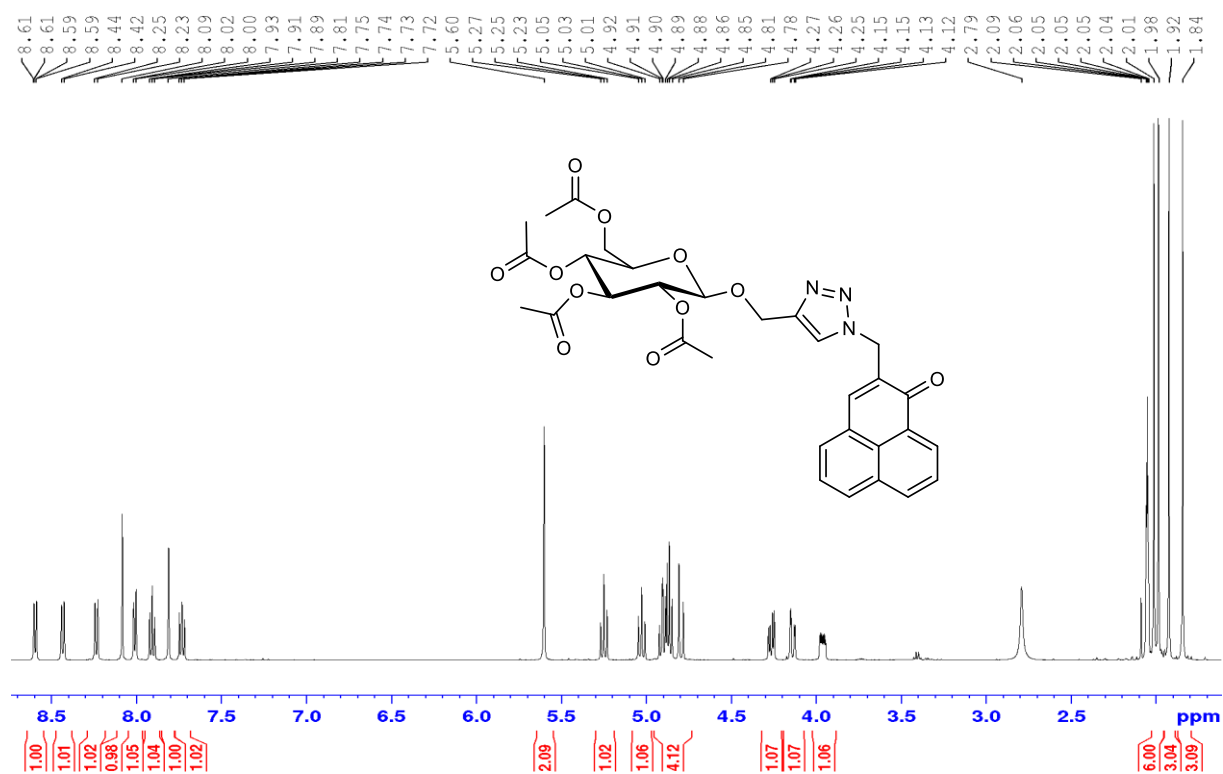


Figure A280. Spectre RMN ^1H de la PNGlc-A dans Acétone- d_6

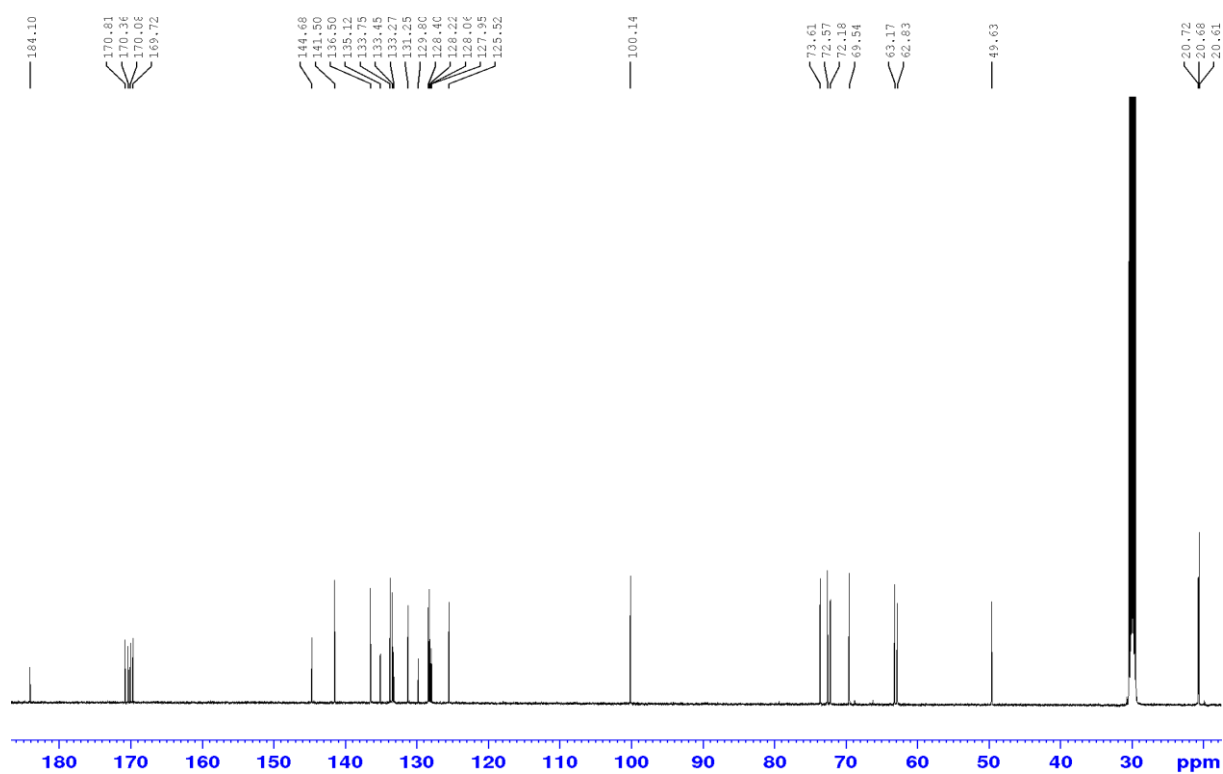


Figure A281. Spectre RMN ^{13}C de la PNGlc-A dans Acétone- d_6

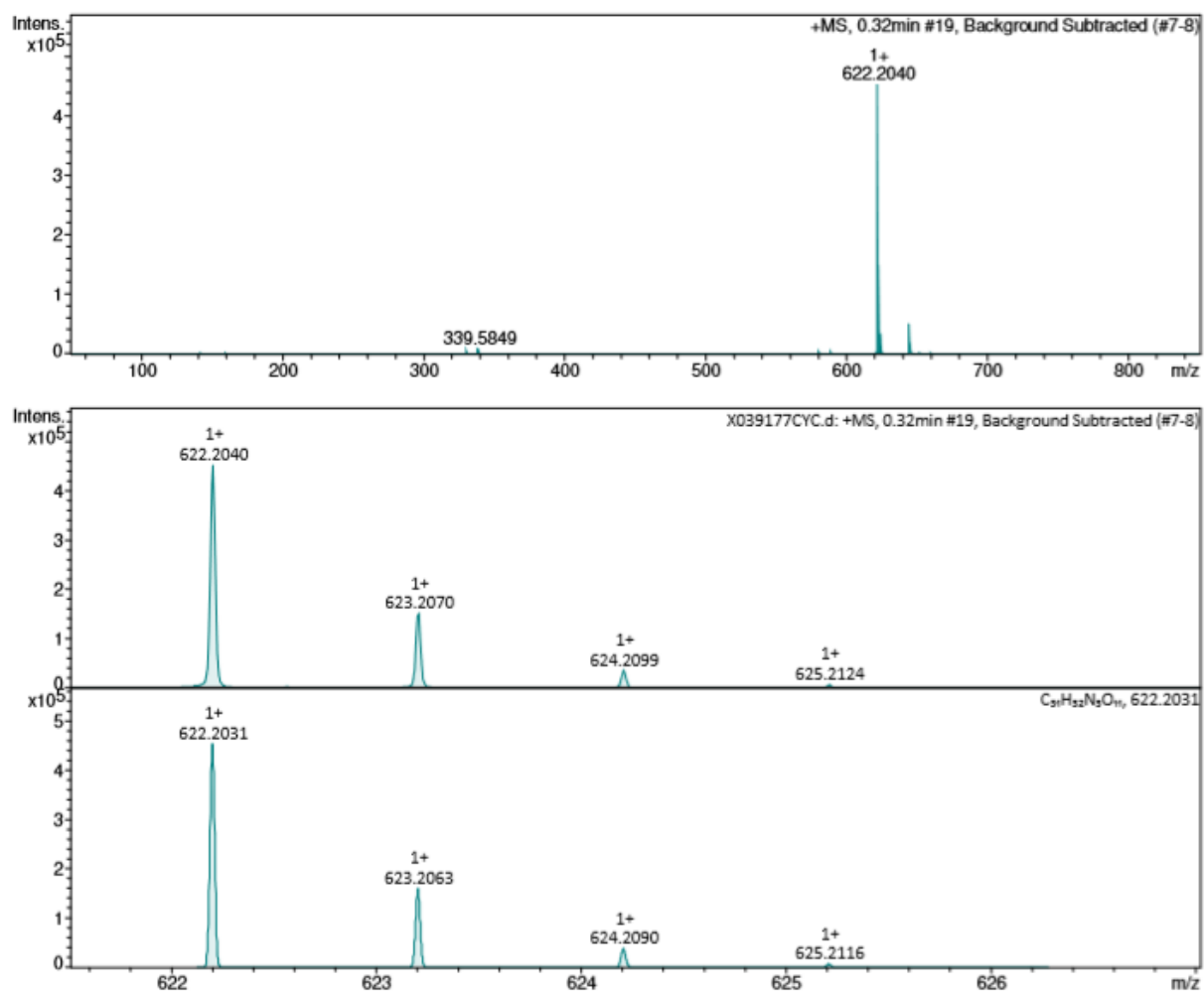
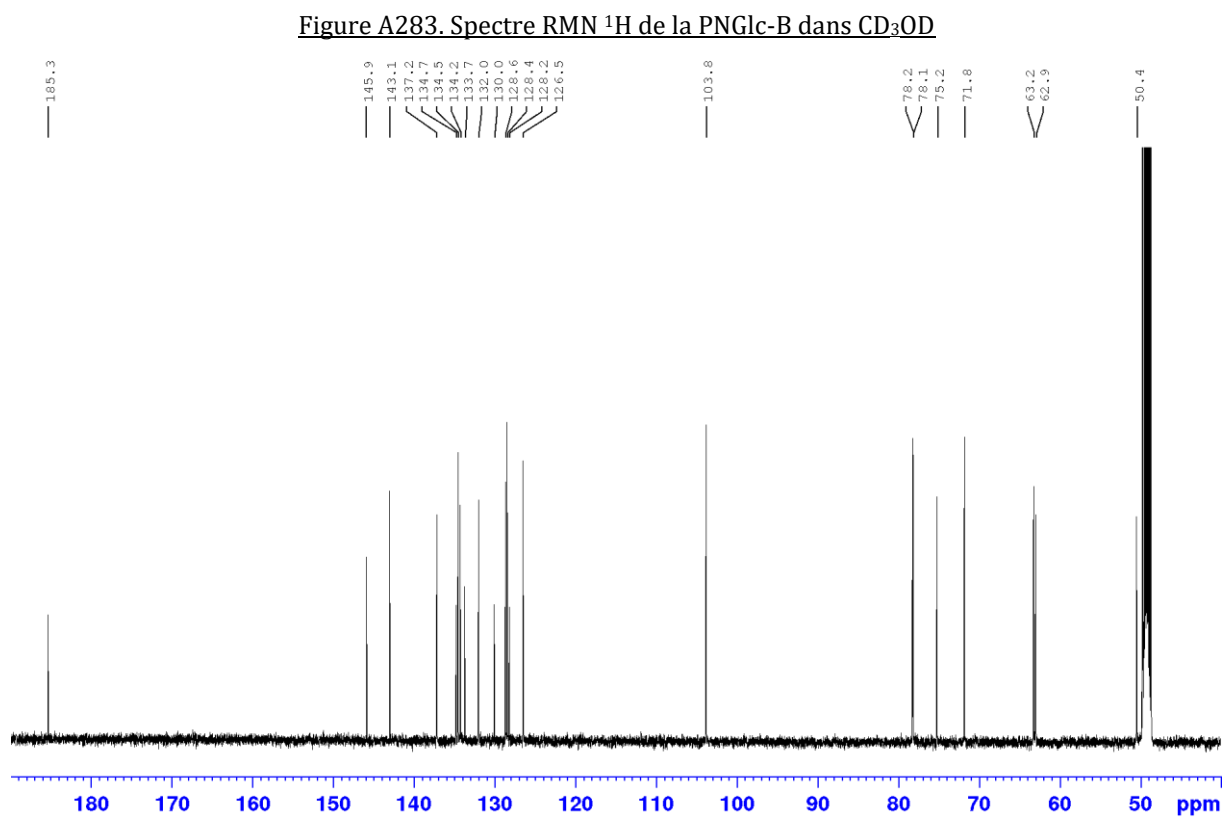
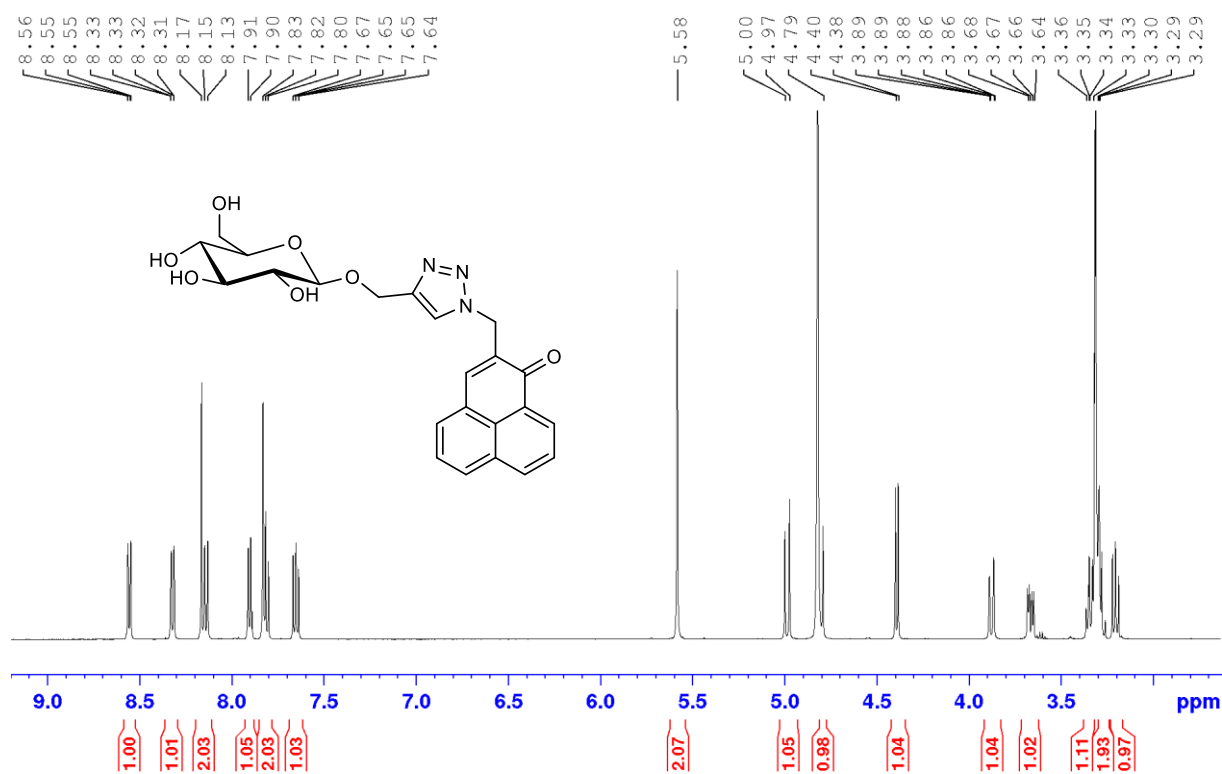


Figure A282. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNGlc-A



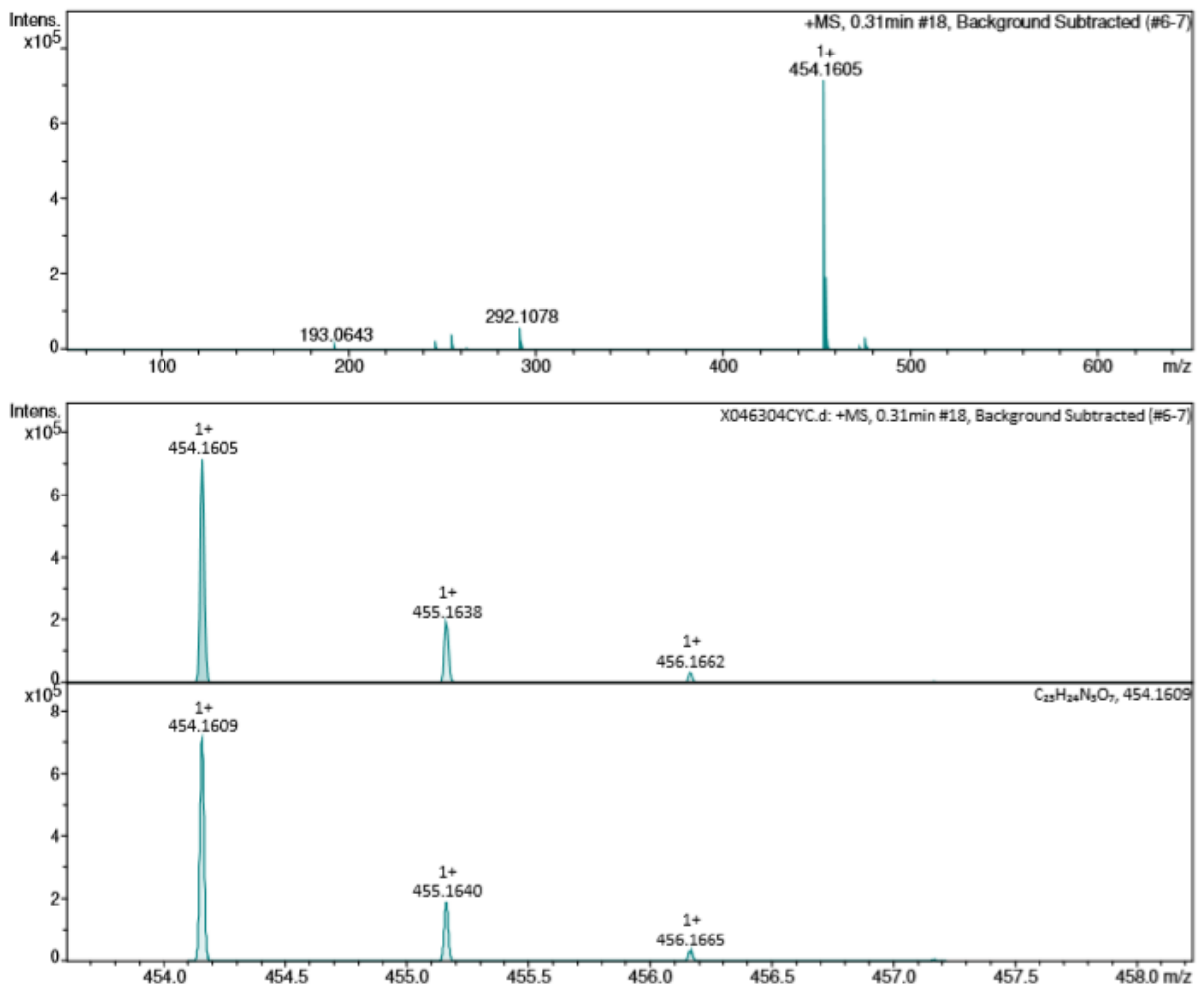


Figure A285. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNGlc-B

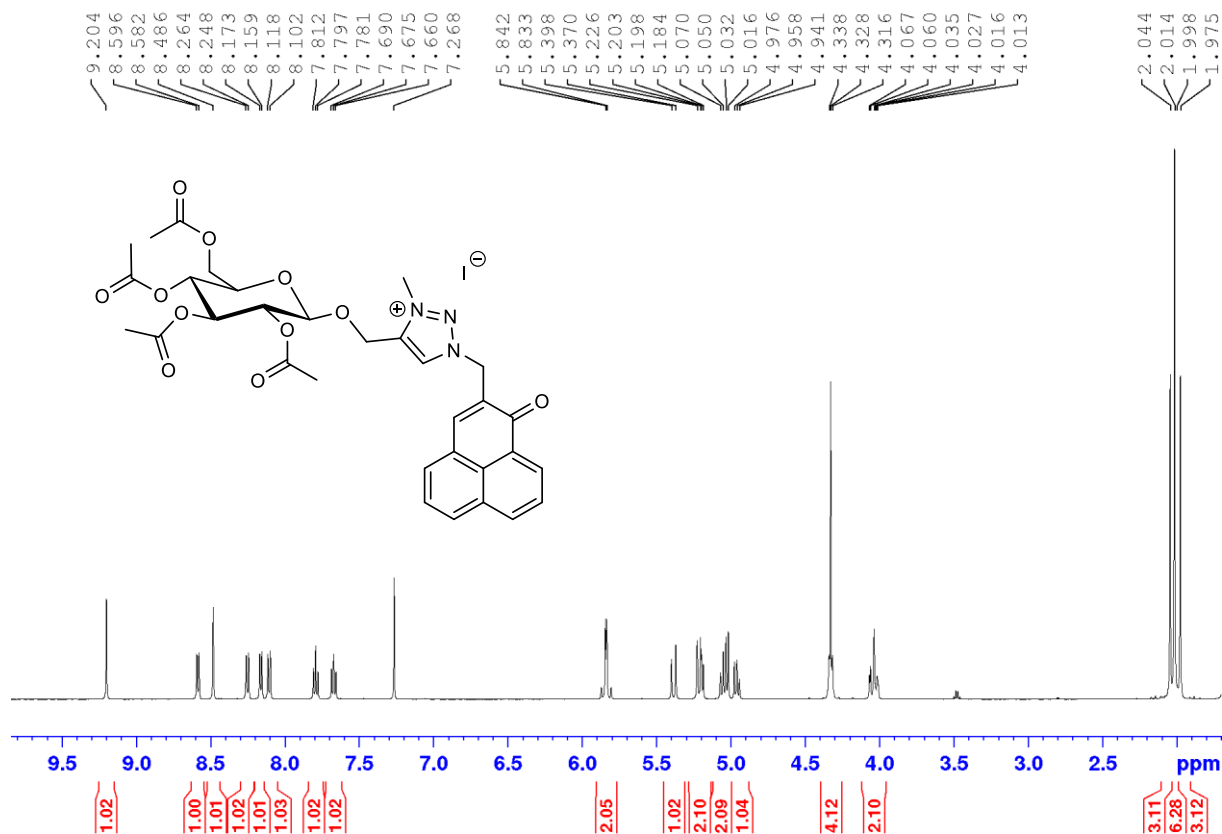


Figure A286. Spectre RMN ¹H de la PNGlc-C dans CDCl₃

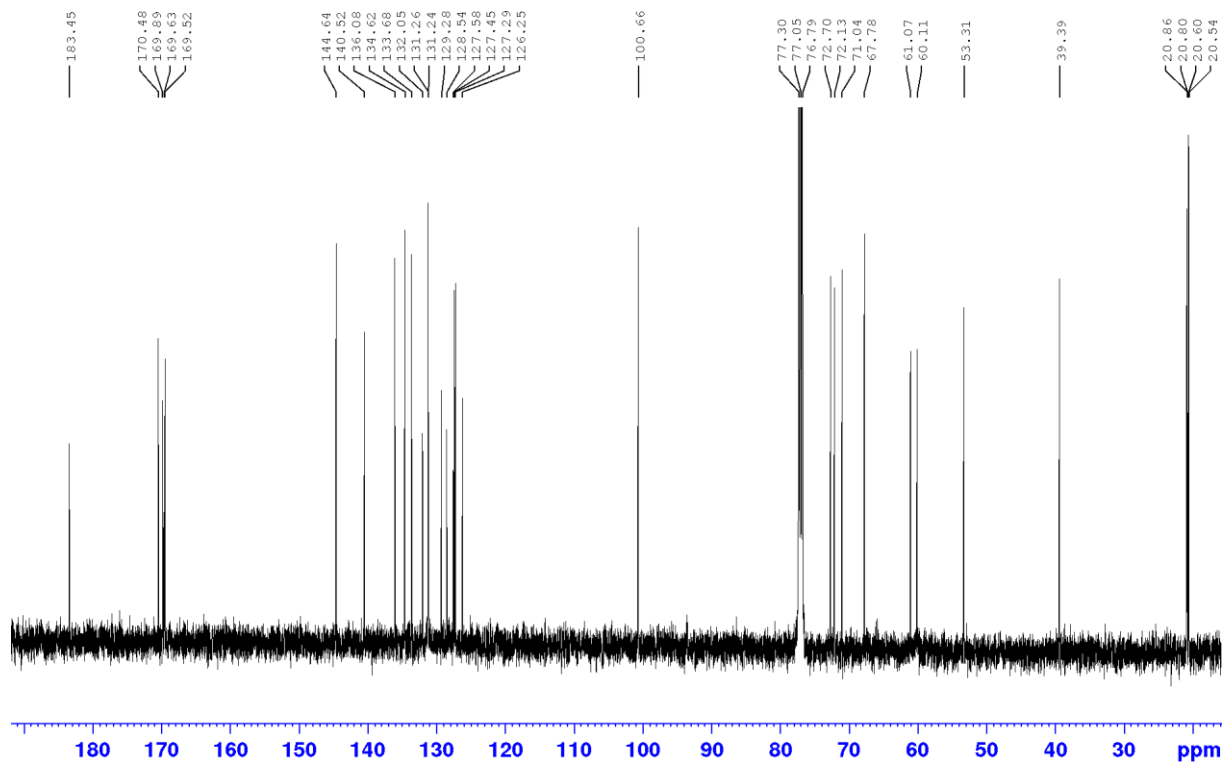


Figure A287. Spectre RMN ¹³C de la PNGlc-C dans CDCl₃

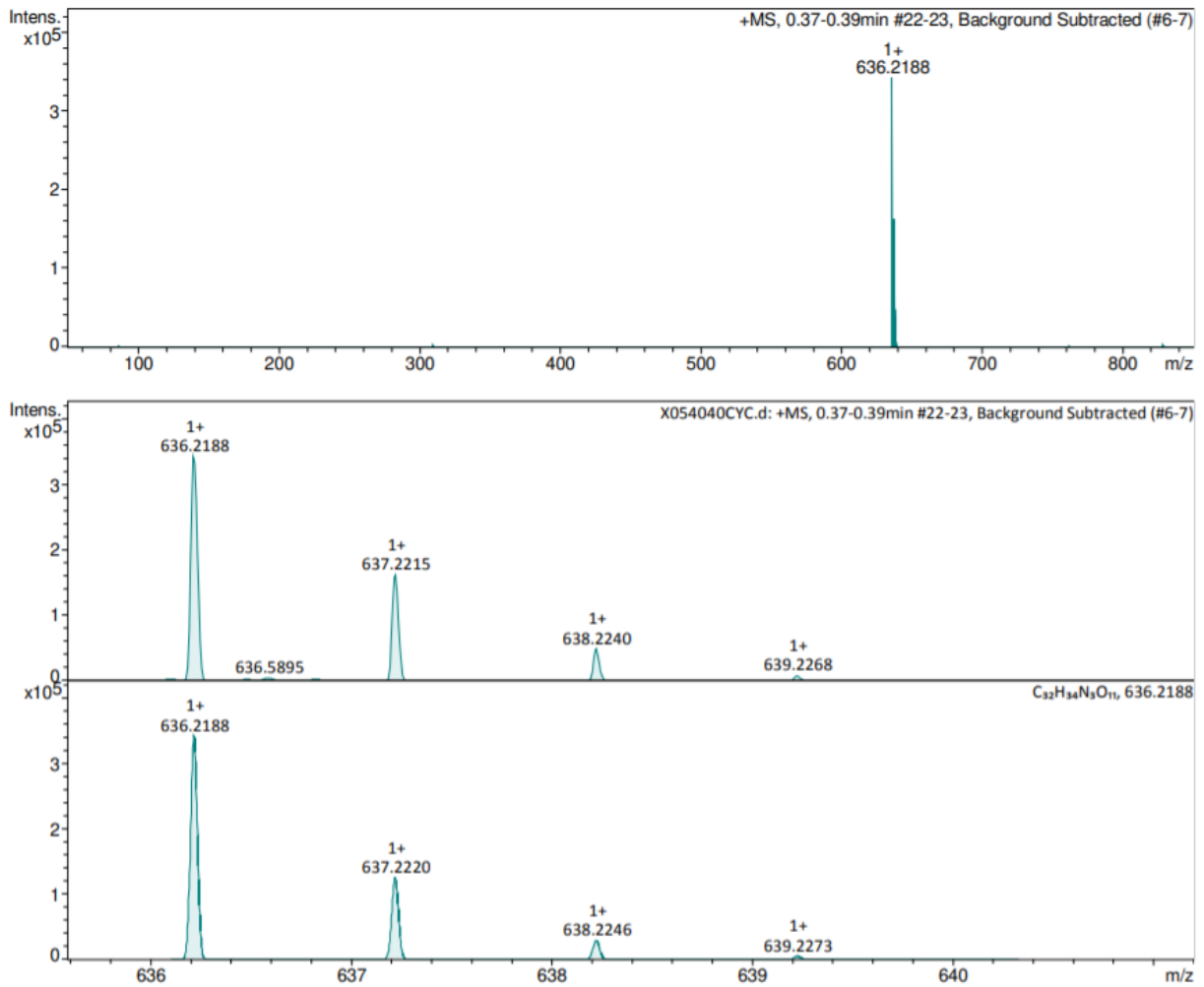


Figure A288. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNGlc-C

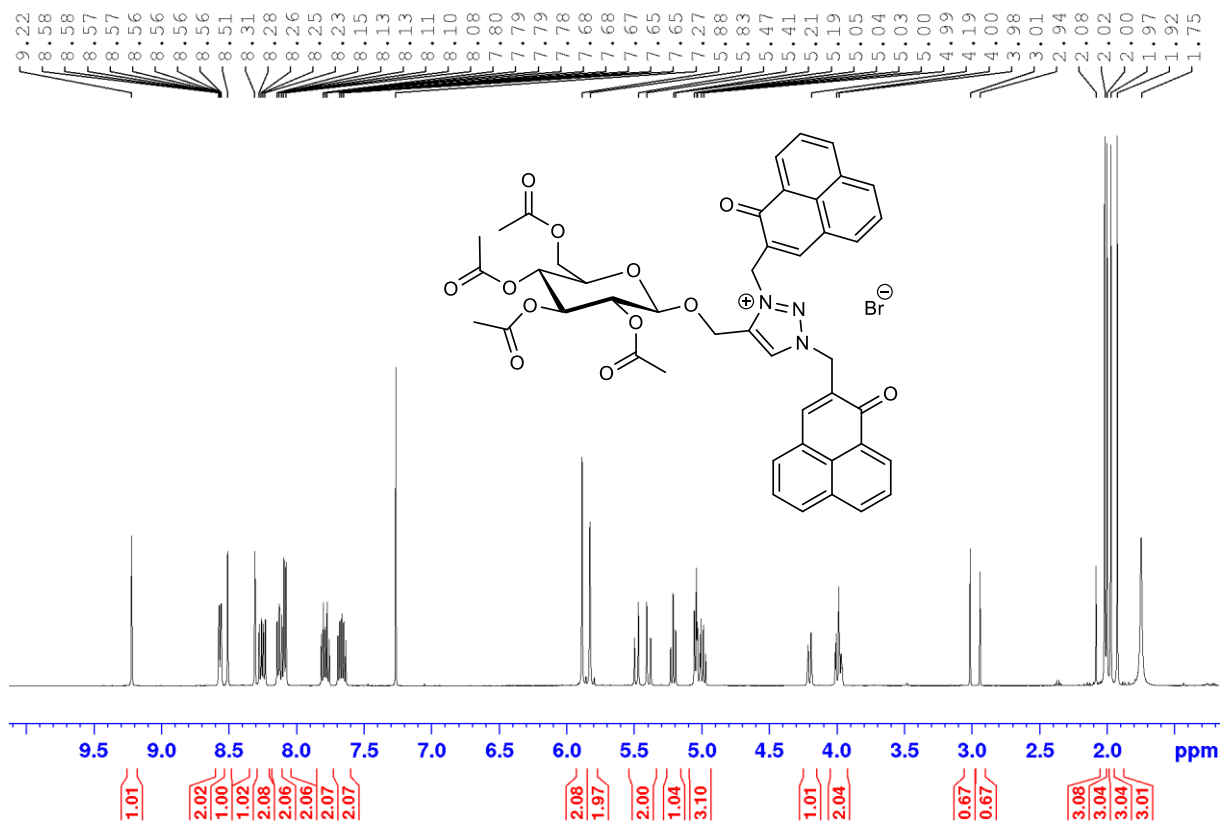


Figure A289. Spectre RMN ¹H de la PNGlc-D dans CDCl₃

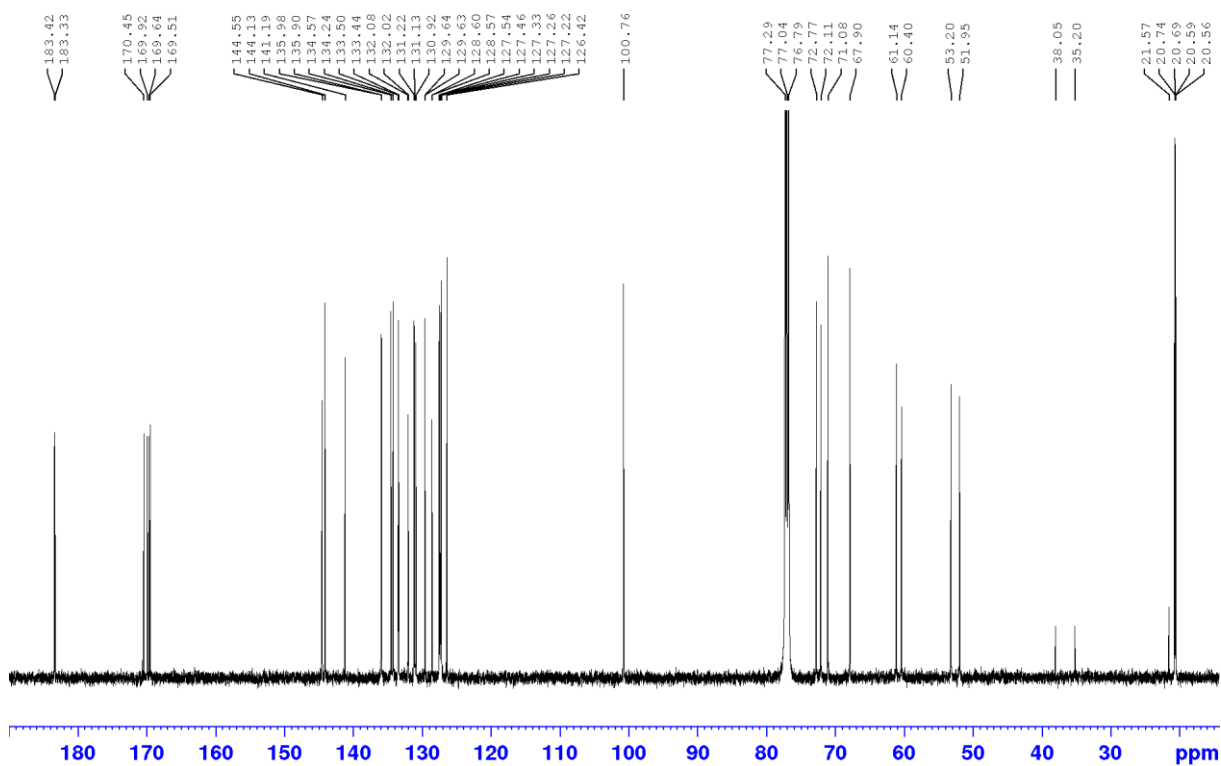


Figure A290. Spectre RMN ¹³C de la PNGlc-D dans CDCl₃

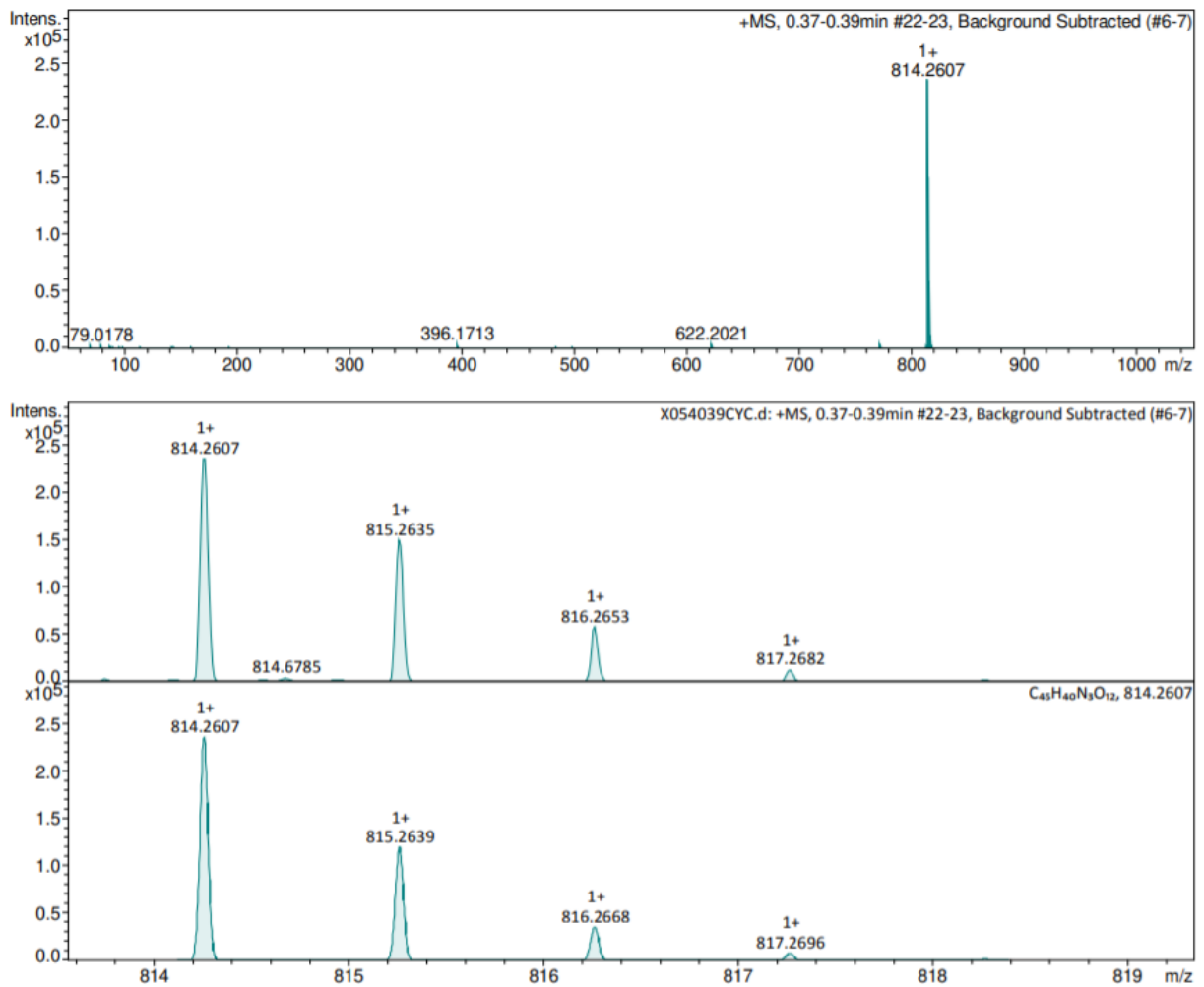


Figure A291. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNGlc-D

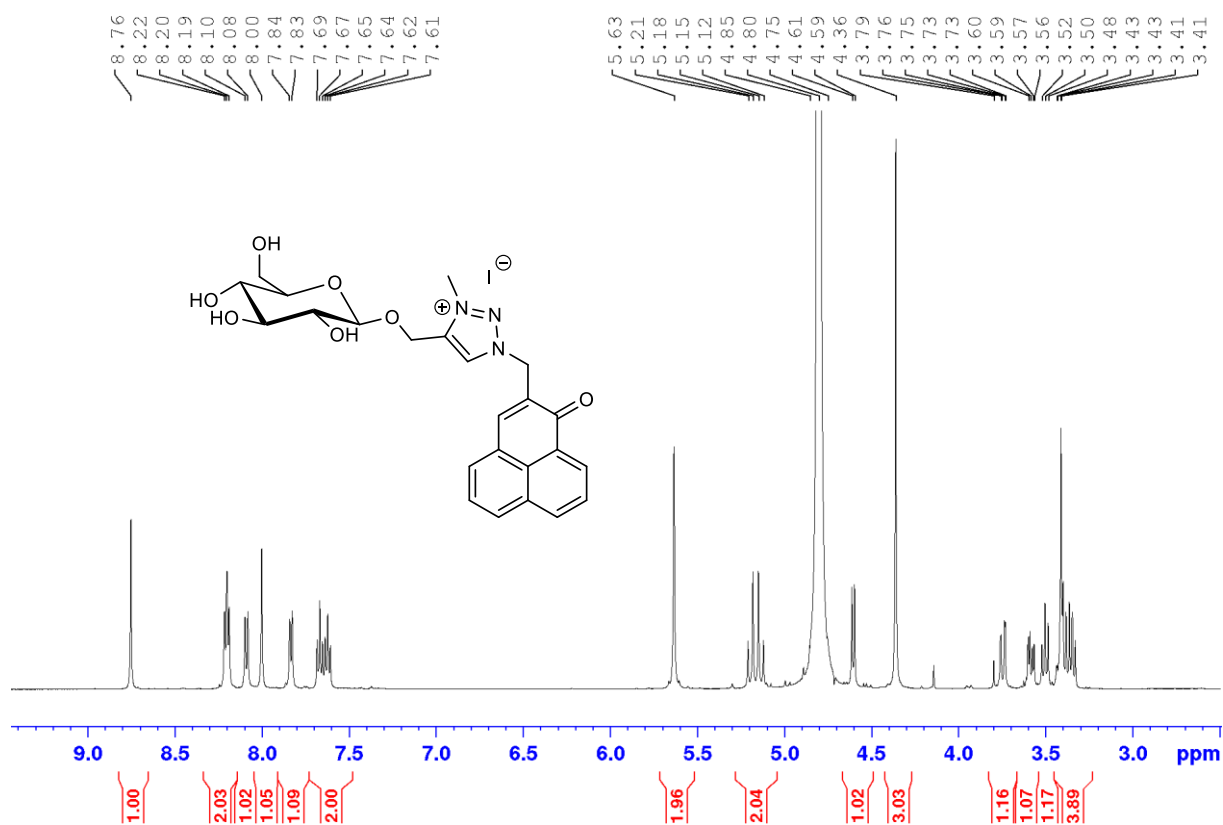


Figure A292. Spectre RMN ^1H de la PNGlc-E dans D_2O

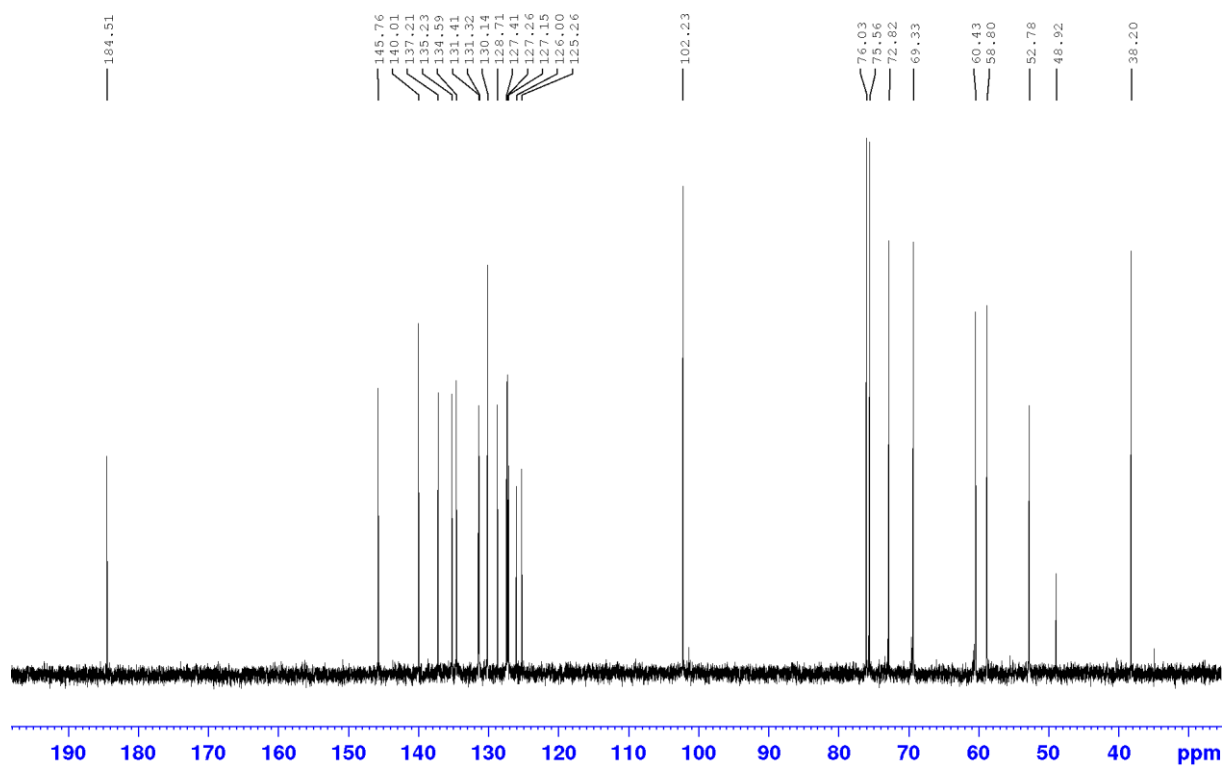


Figure A293. Spectre RMN ^{13}C de la PNGlc-E dans D_2O

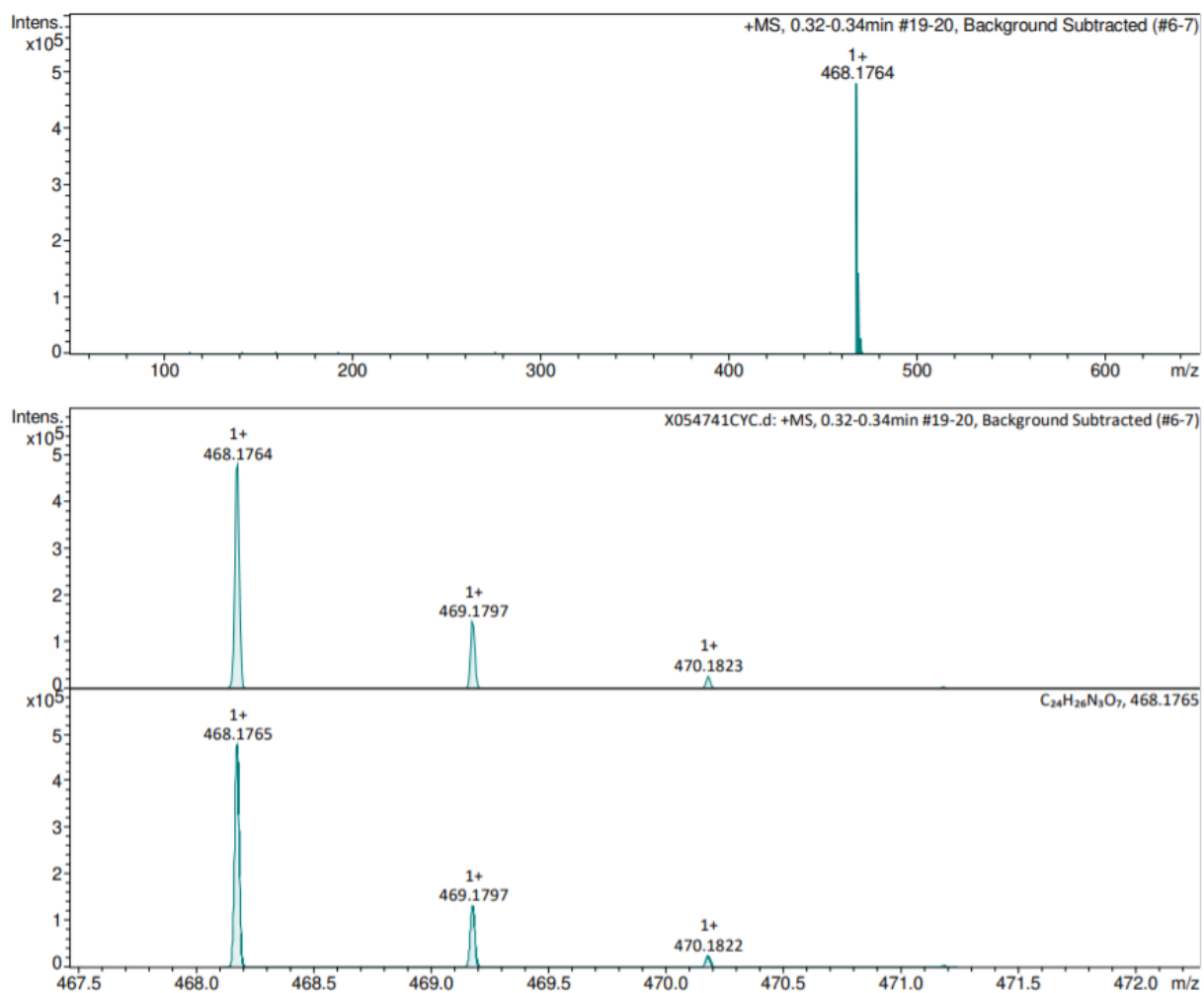


Figure A294. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNGlc-E

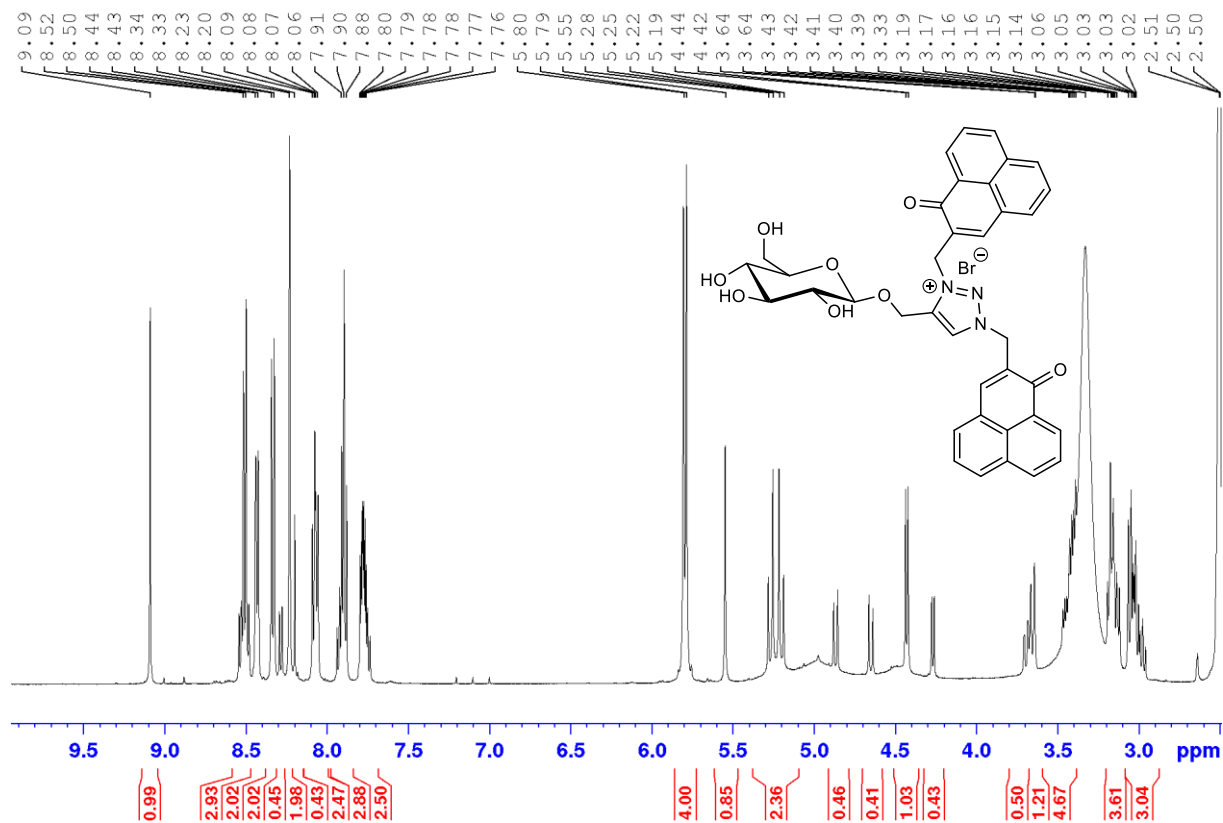


Figure A295. Spectre RMN ^1H de la PNGlc-F (contaminée par PNGlc-B) dans DMSO-d_6

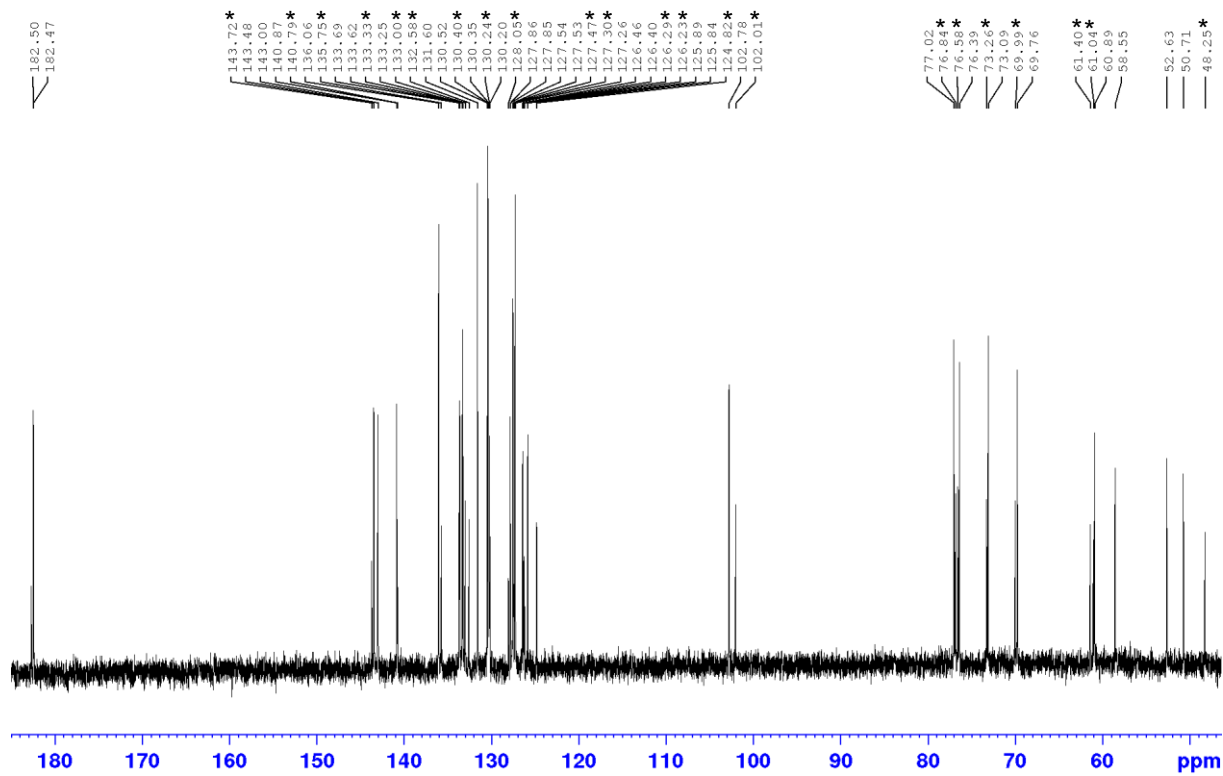


Figure A296. Spectre RMN ^{13}C de la PNGlc-F (*contaminée par PNGlc-B) dans DMSO-d_6

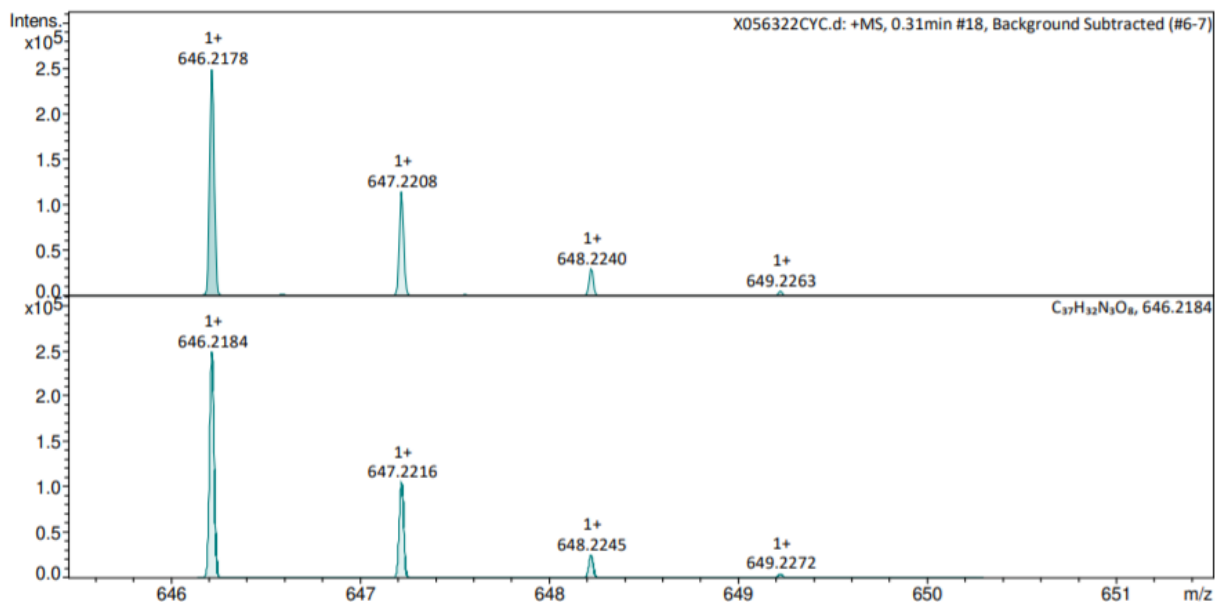
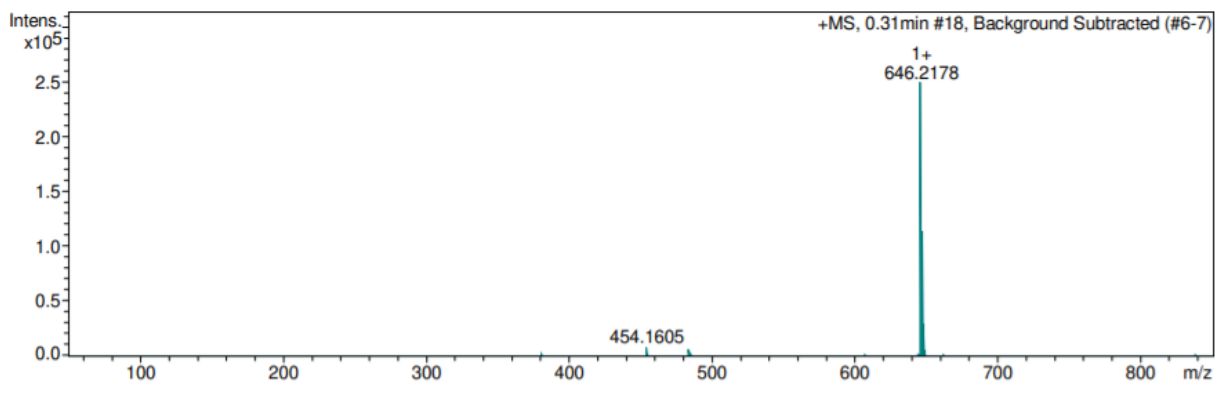


Figure A297. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNGlc-F

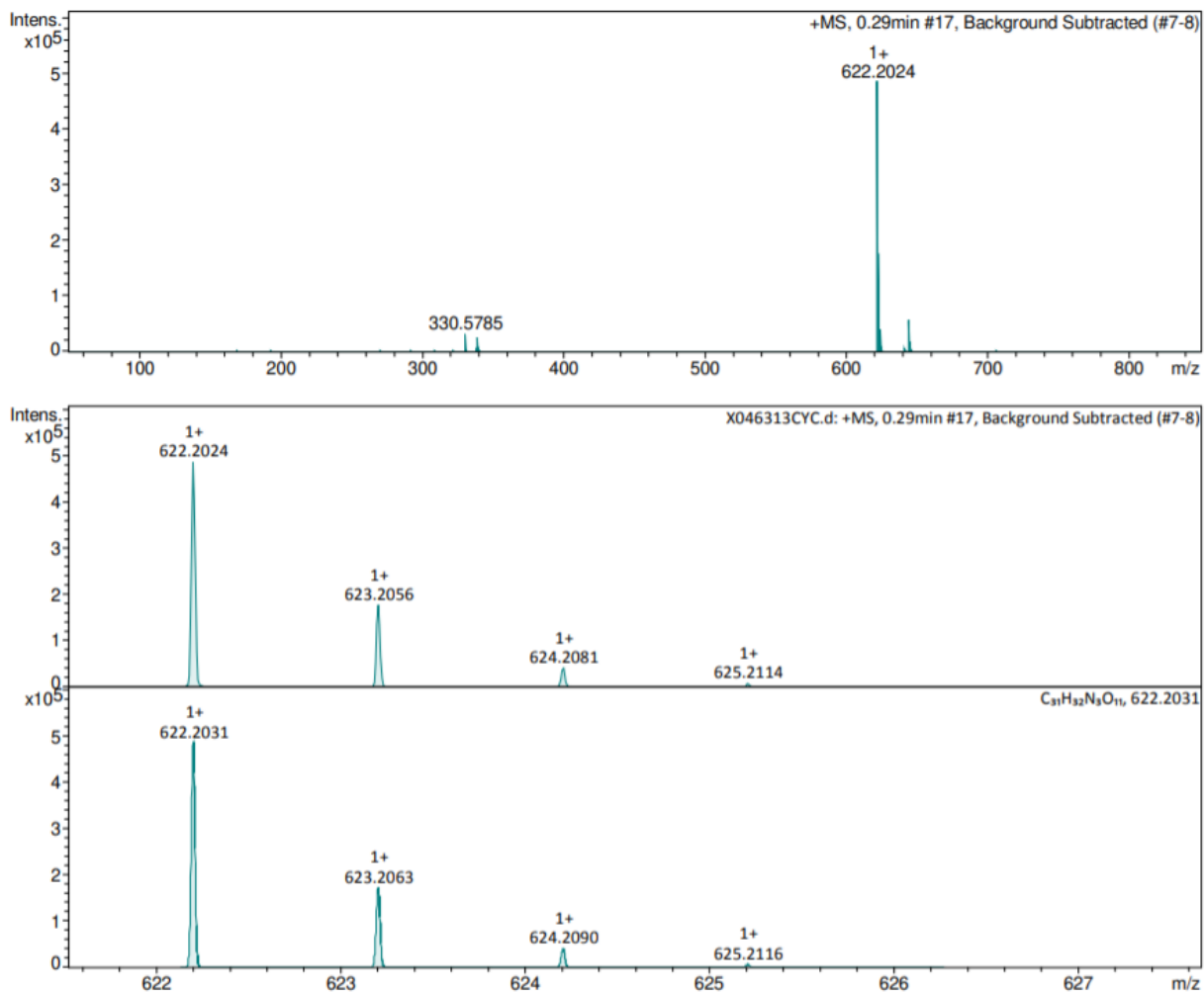


Figure A300. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNMan- α

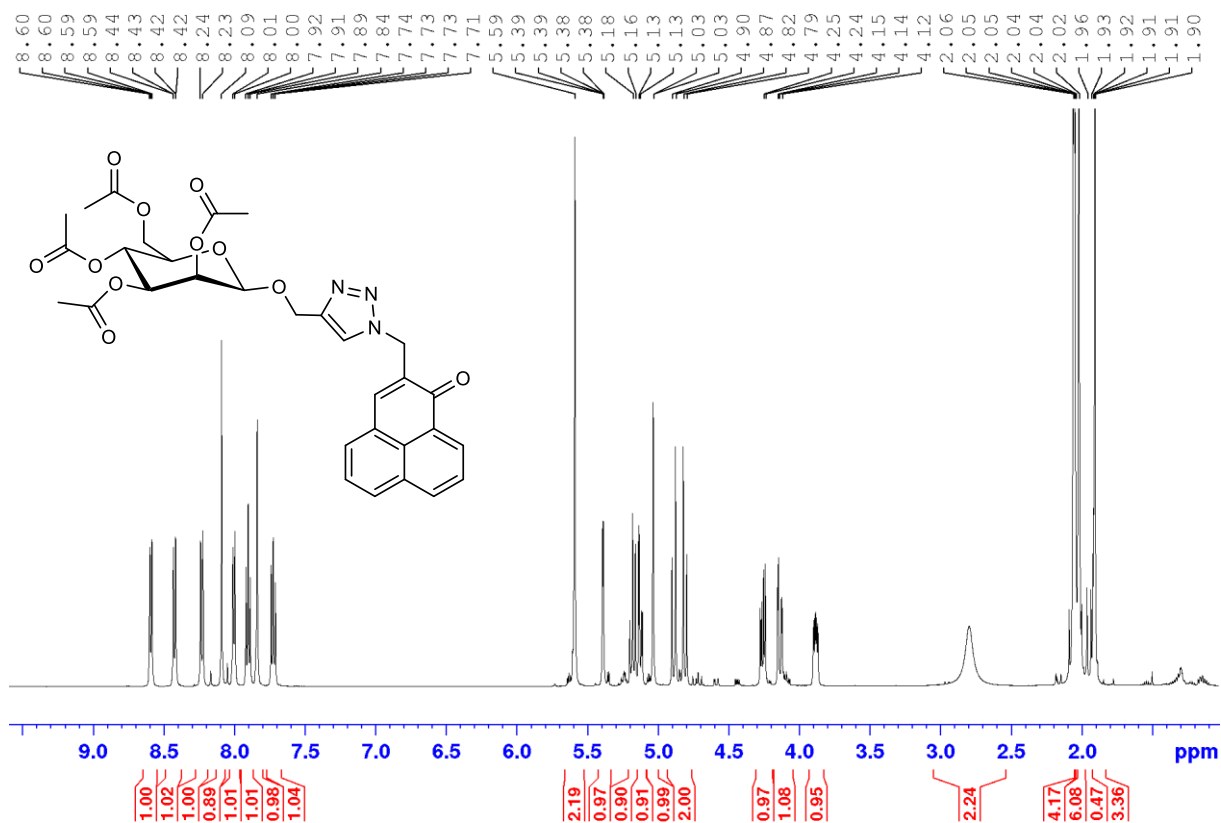


Figure A301. Spectre RMN ¹H de la PNMan-β dans acétone-d₆

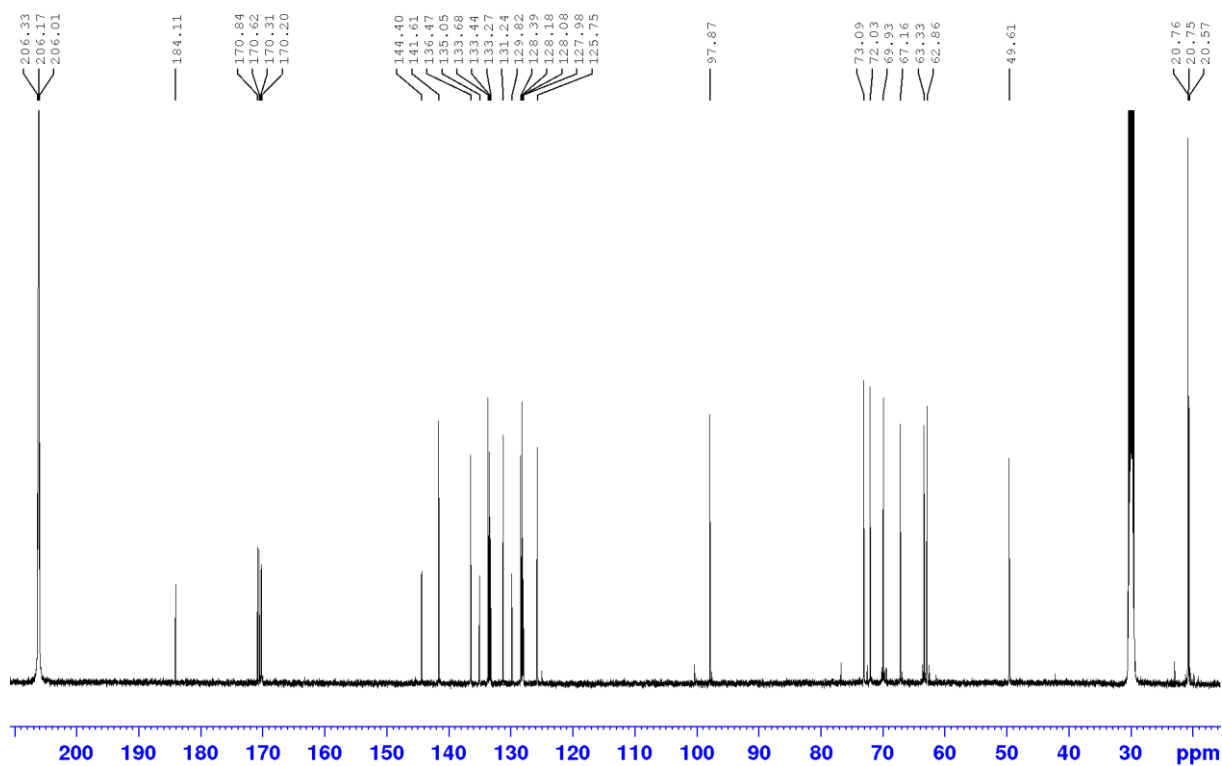


Figure A302. Spectre RMN ¹³C de la PNMan-β dans acétone-d₆

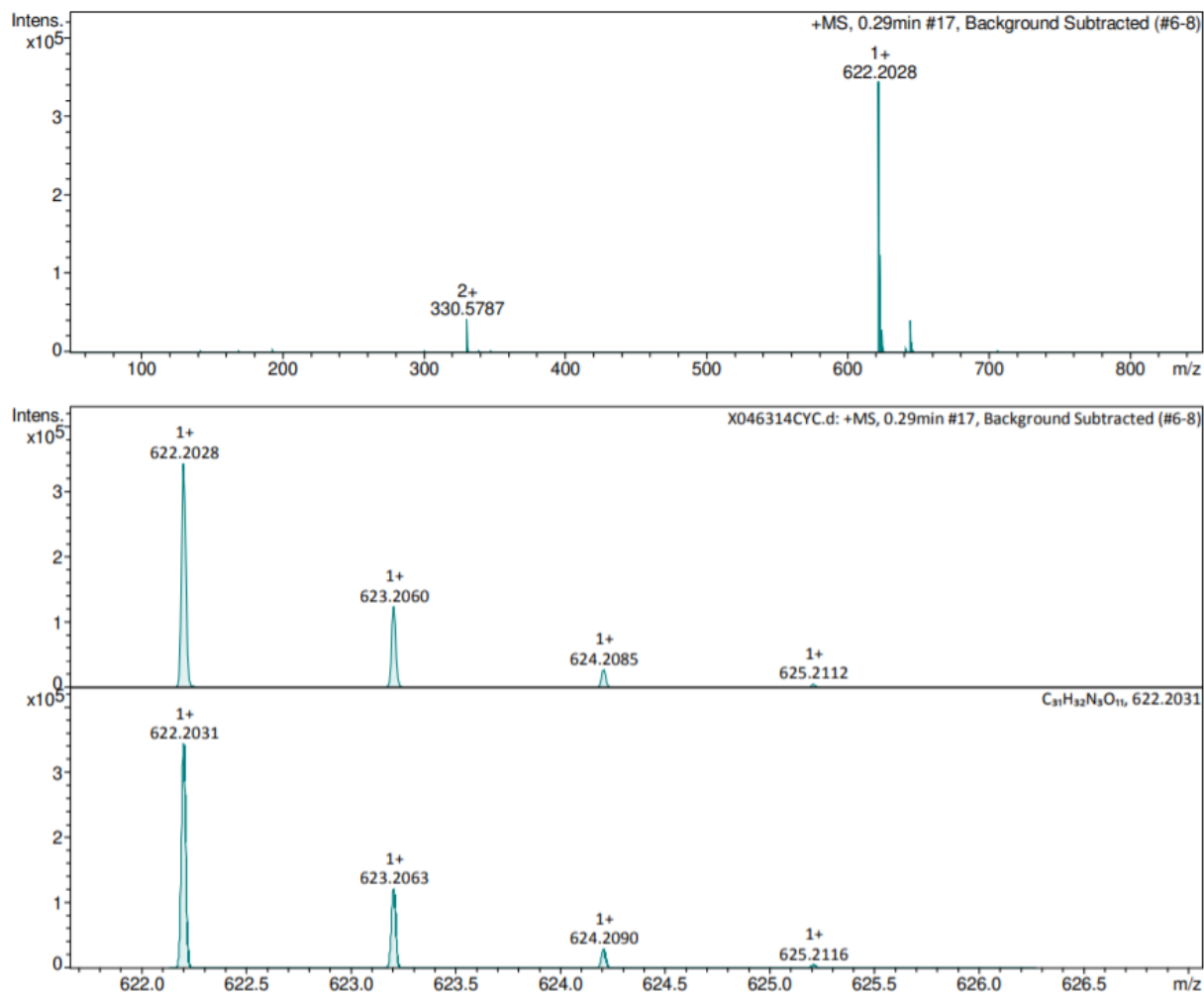


Figure A303. Spectre HRMS (ESI⁺) de la PNMan-β

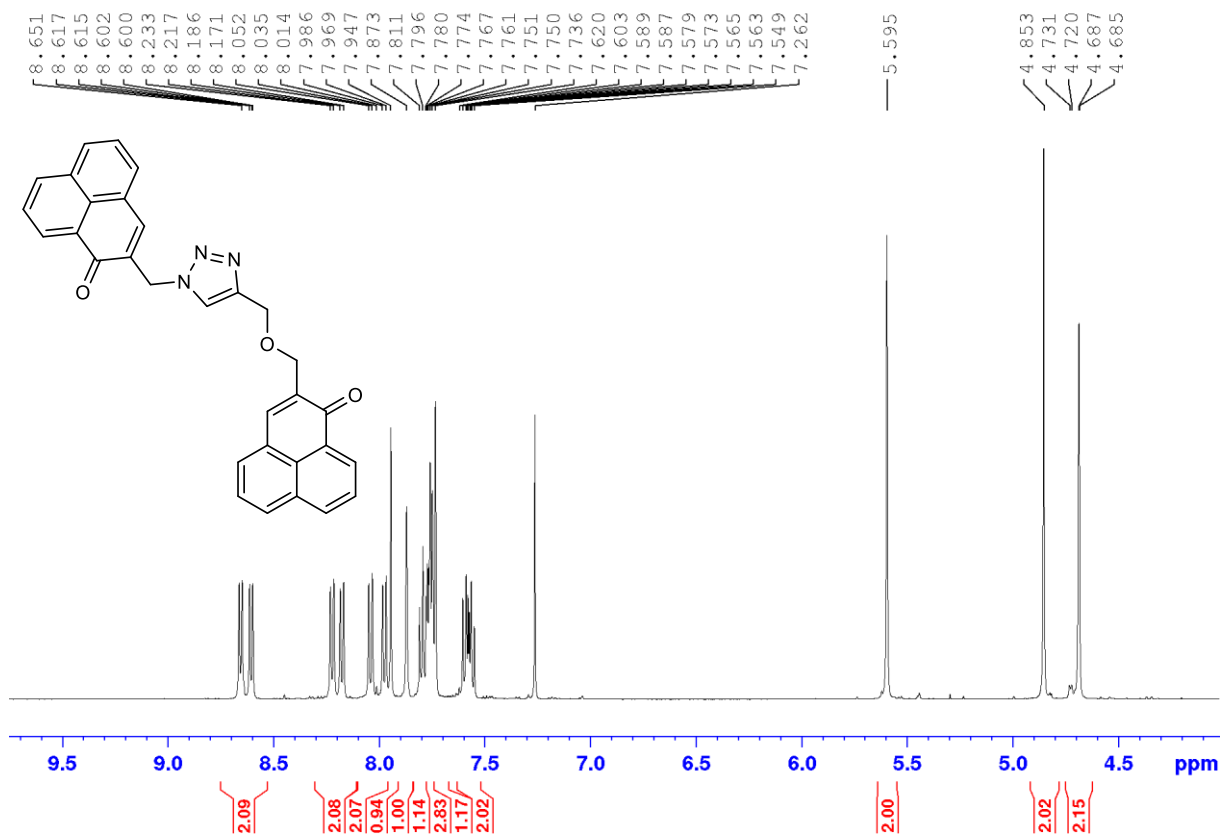


Figure A304. Spectre RMN ^1H de la bisPN-A dans CDCl_3

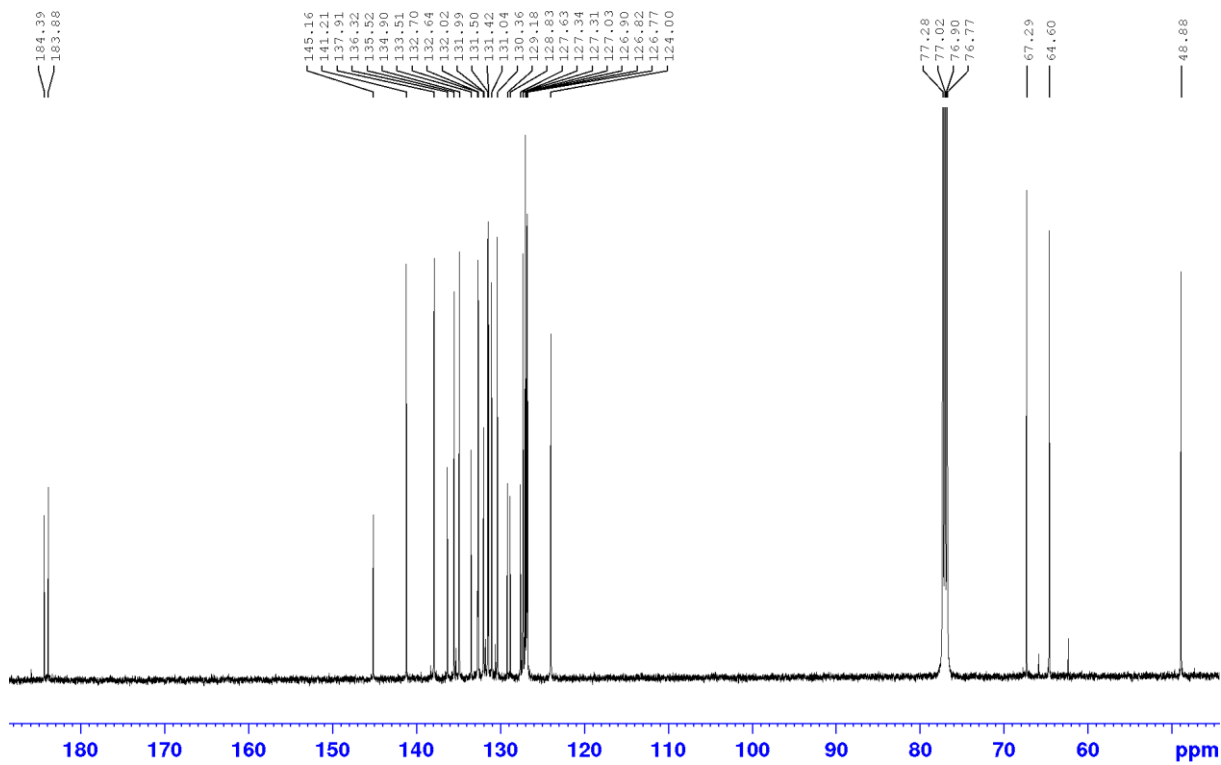


Figure A305. Spectre RMN ^{13}C de la bisPN-A dans CDCl_3

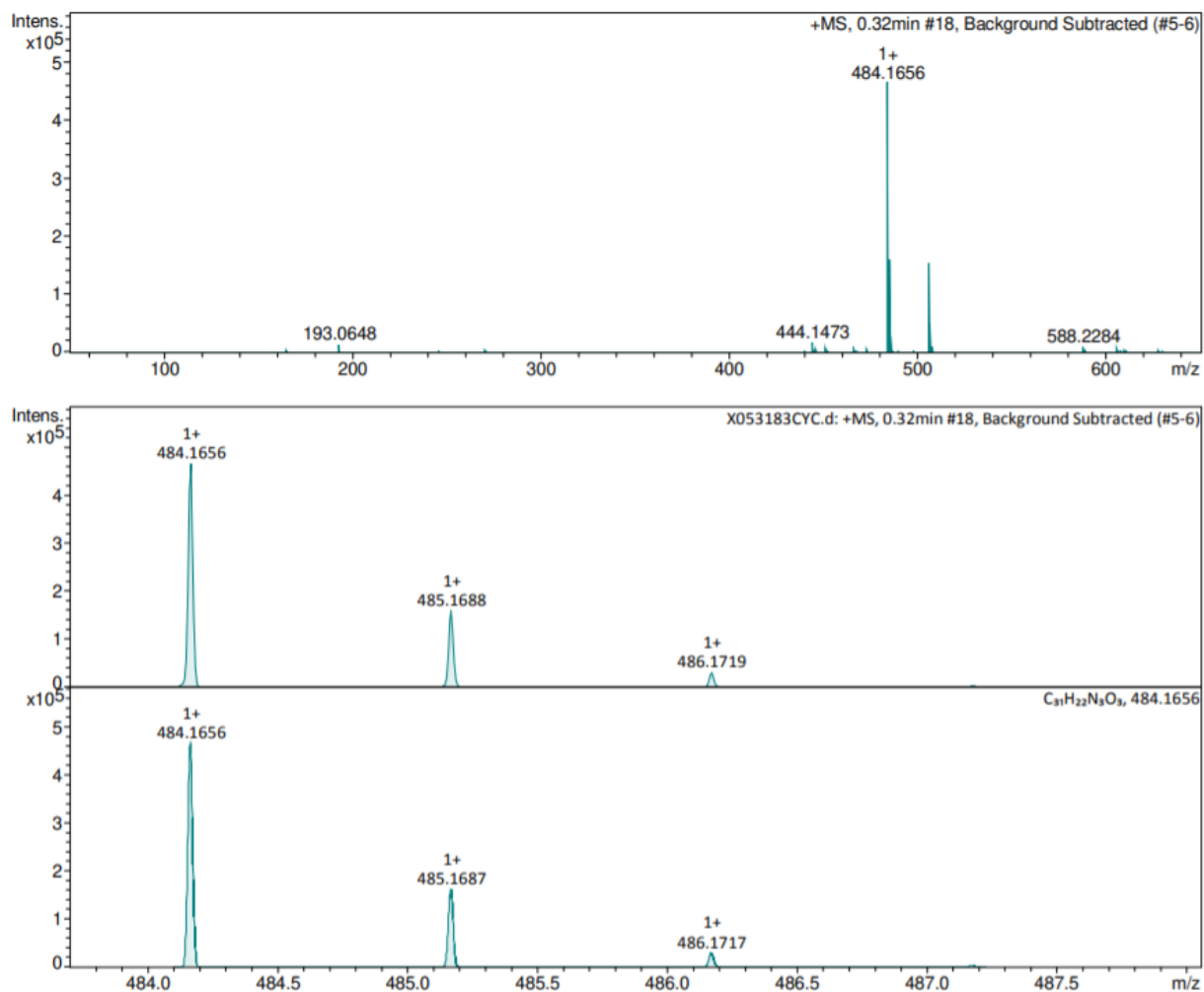


Figure A306. Spectre HRMS (ESI⁺) de la bisPN-A

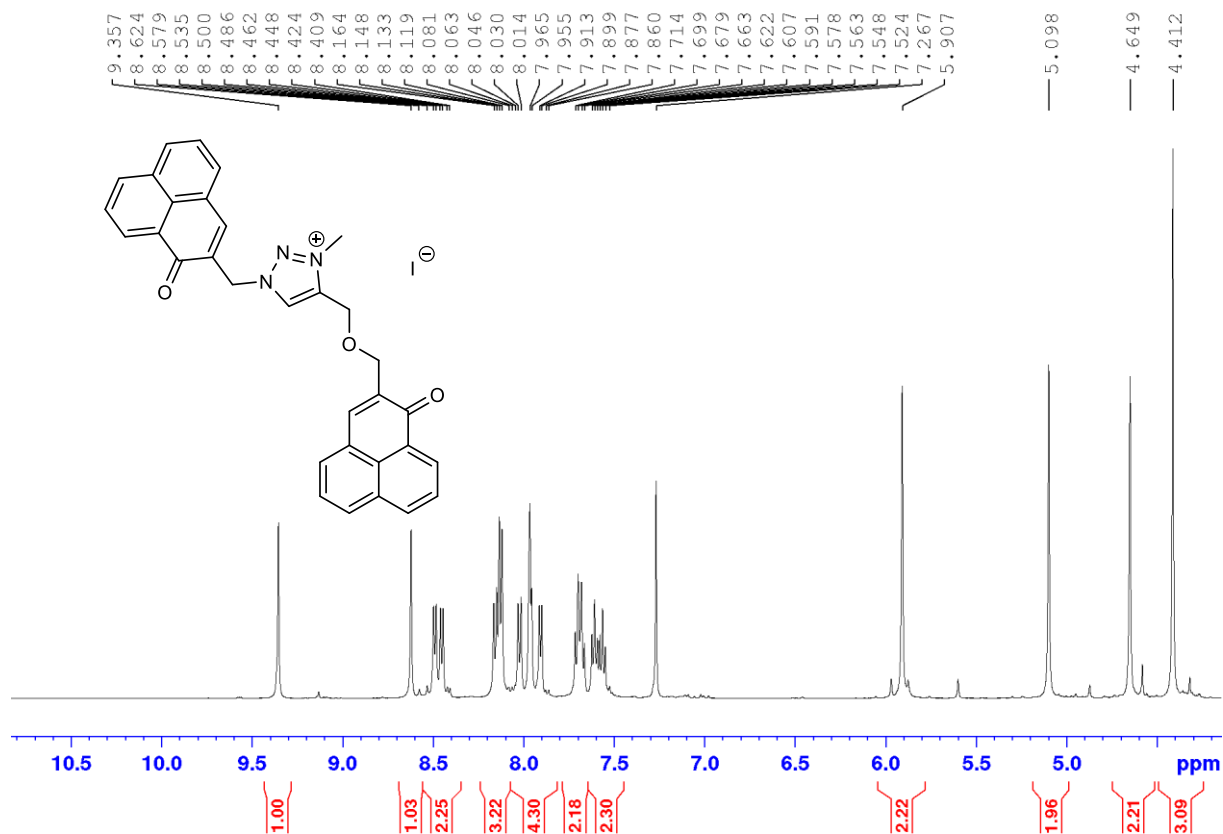


Figure A307. Spectre RMN ¹H de la bisPN-B dans CDCl₃

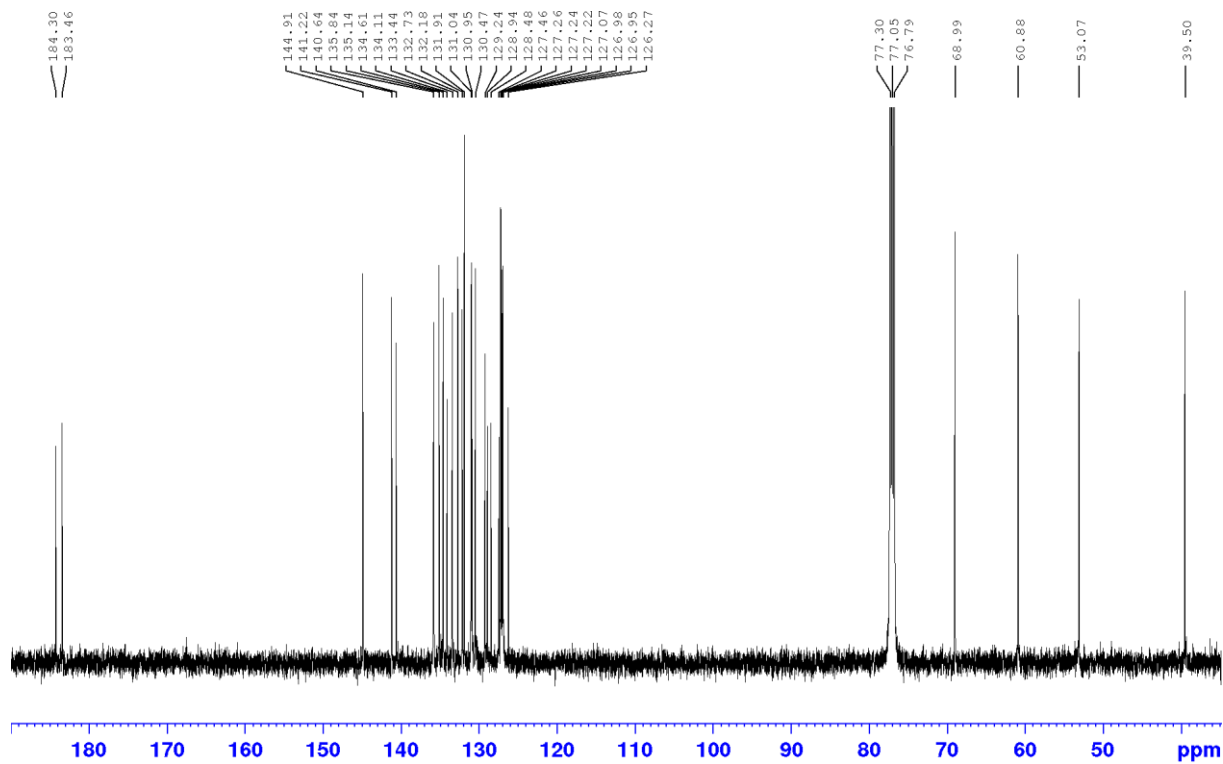


Figure A308. Spectre RMN ¹³C de la bisPN-B dans CDCl₃

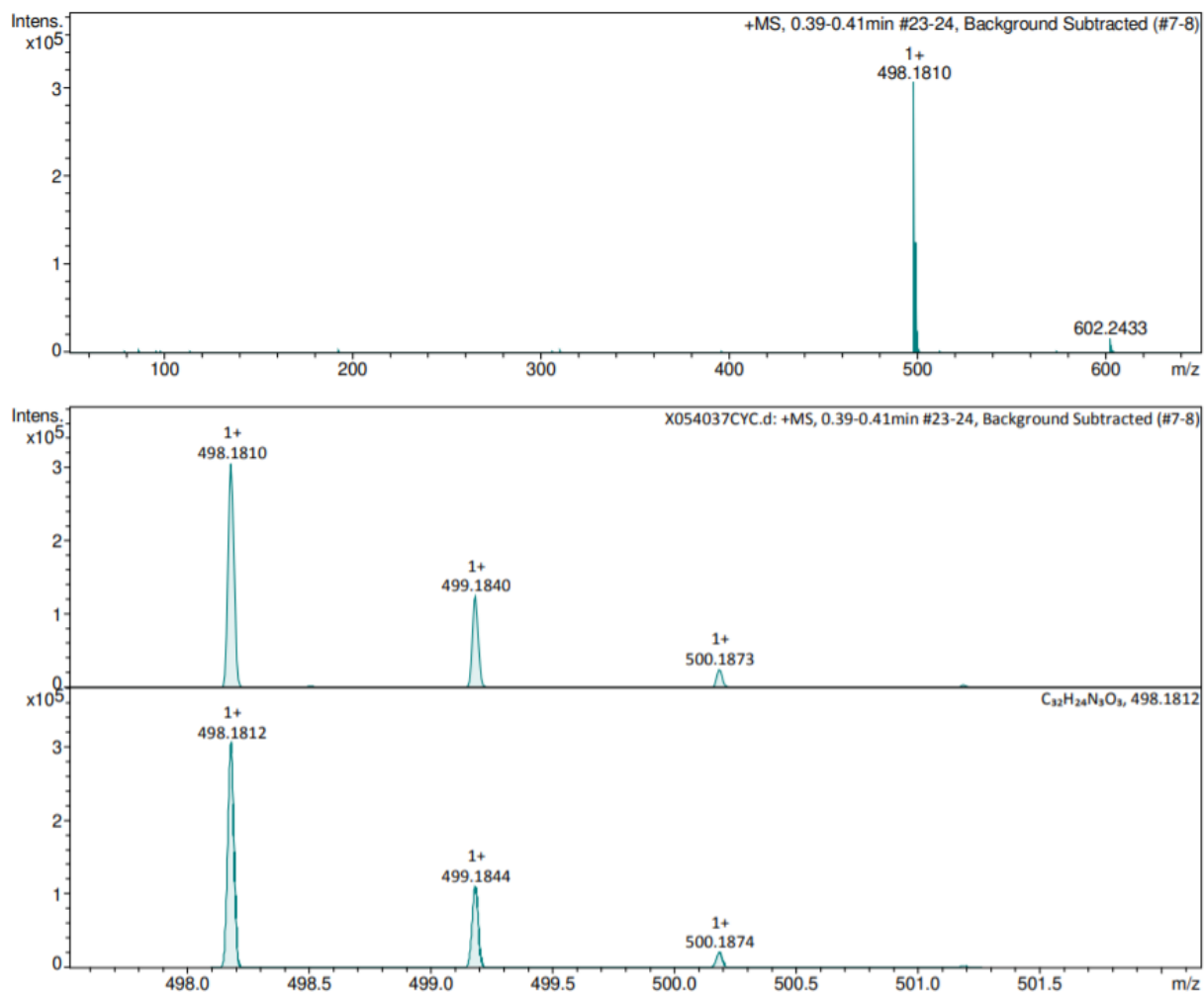


Figure A309. Spectre HRMS (ESI⁺) de la bisPN-B

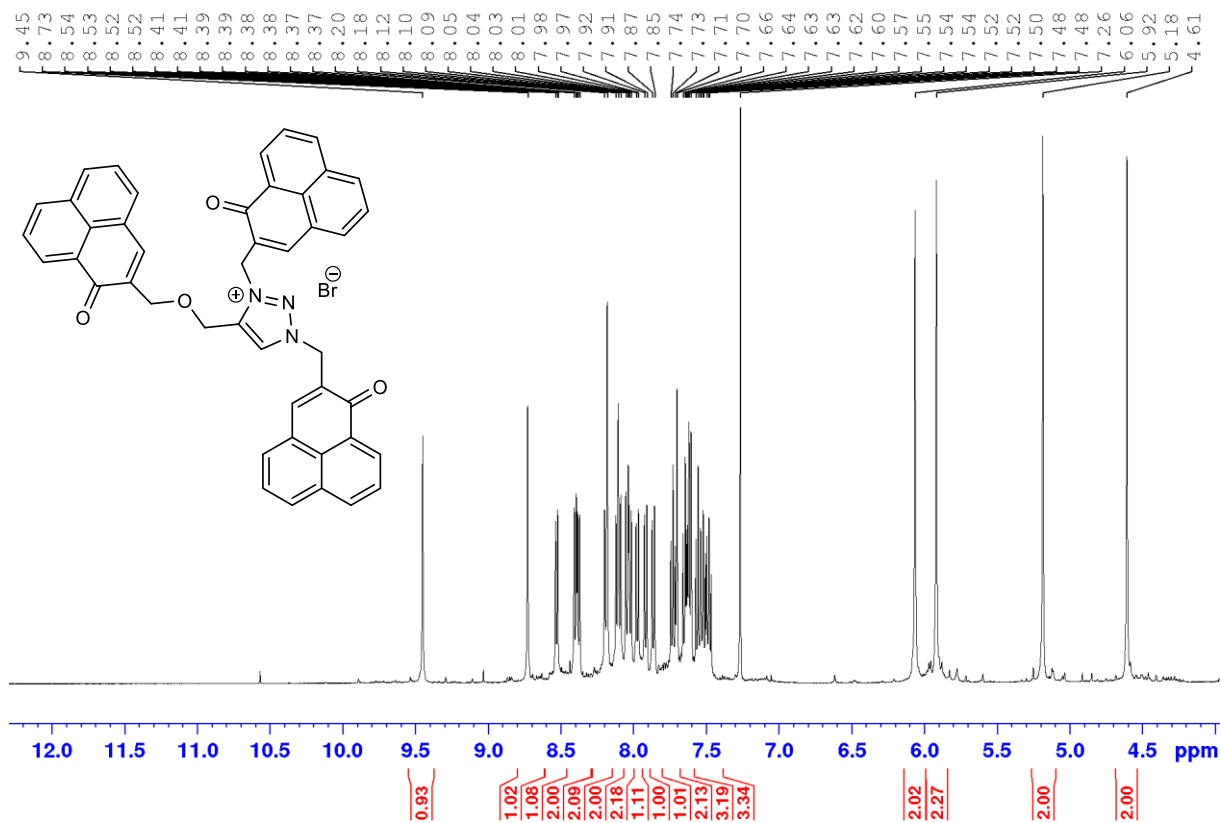


Figure A310. Spectre RMN ^1H de la trisPN dans CDCl_3

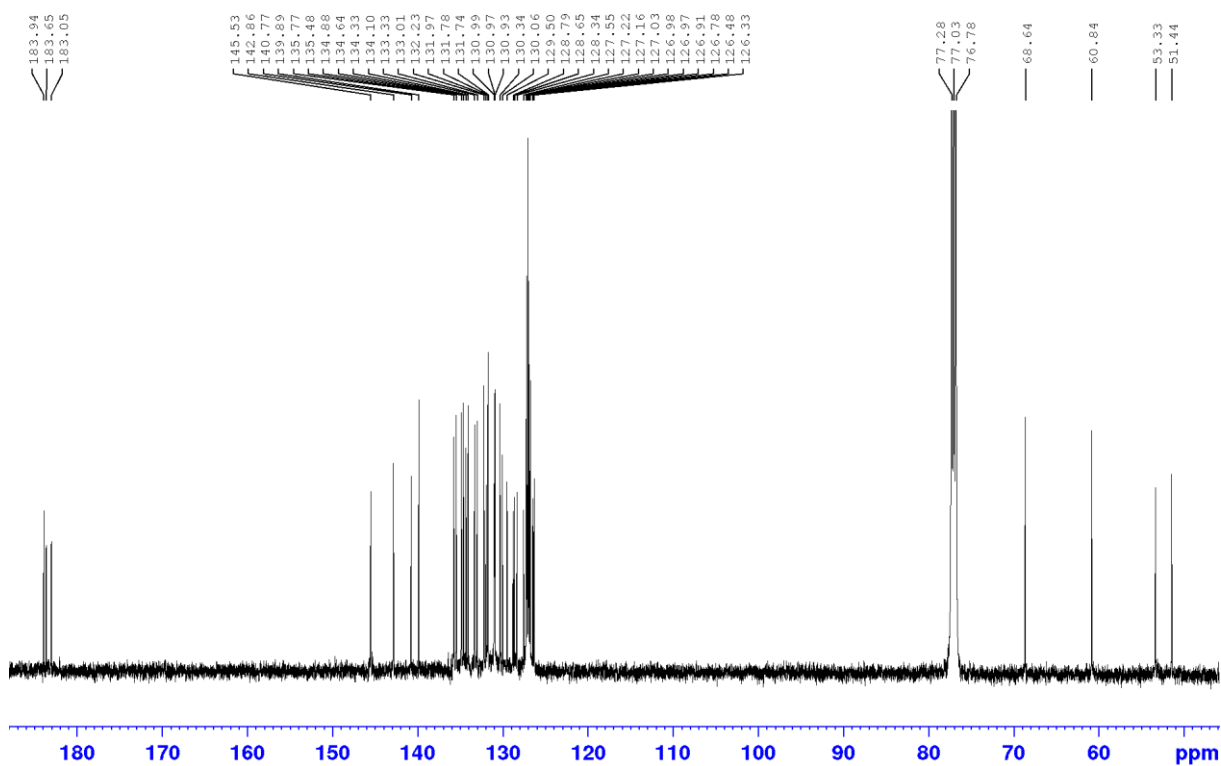


Figure A311. Spectre RMN ^{13}C de la trisPN dans CDCl_3

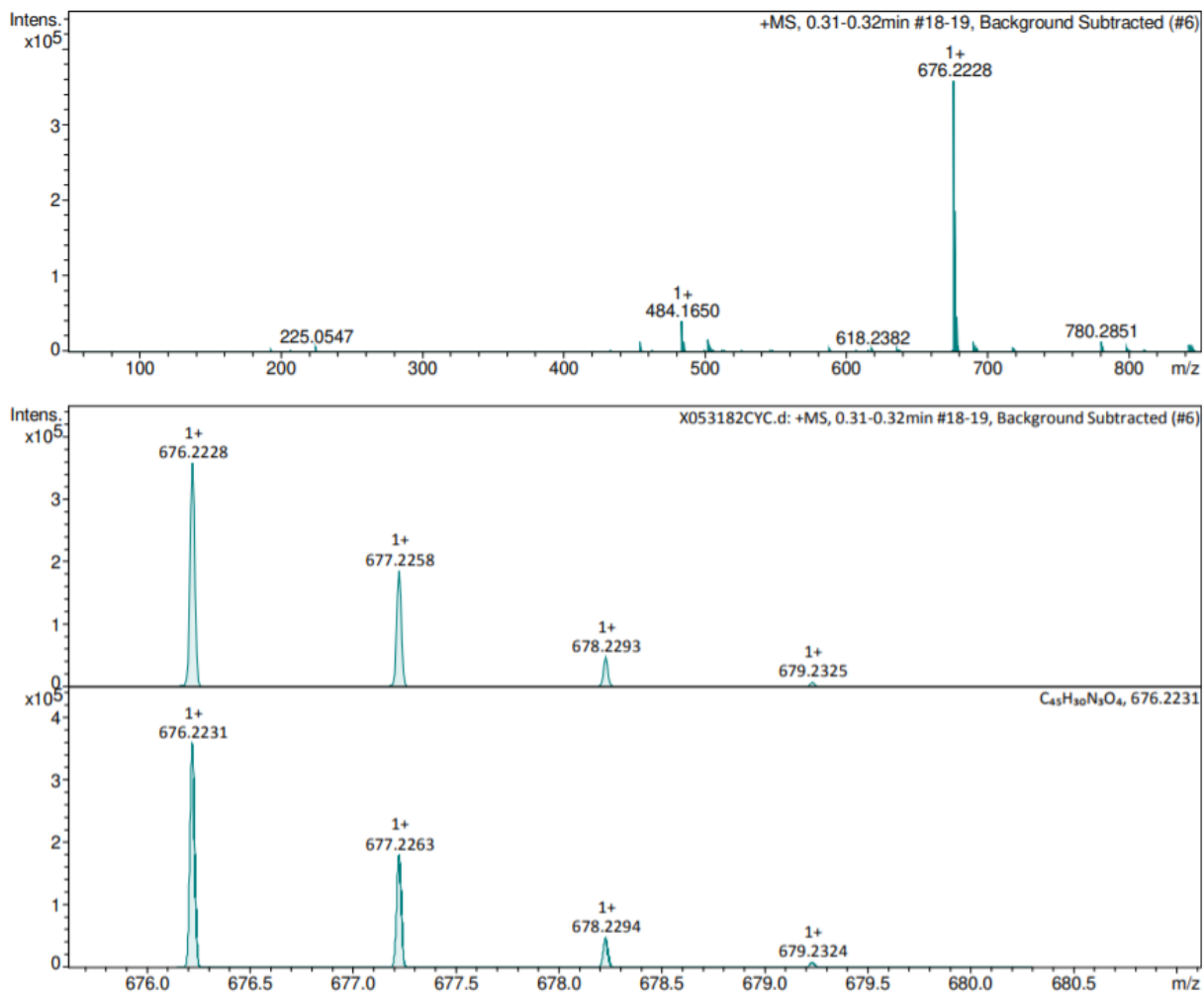


Figure A312. Spectre HRMS (ESI⁺) de la trisPN

Annexe 2. Caractérisations physico-chimiques

Annexe 2.1. Fluorescence

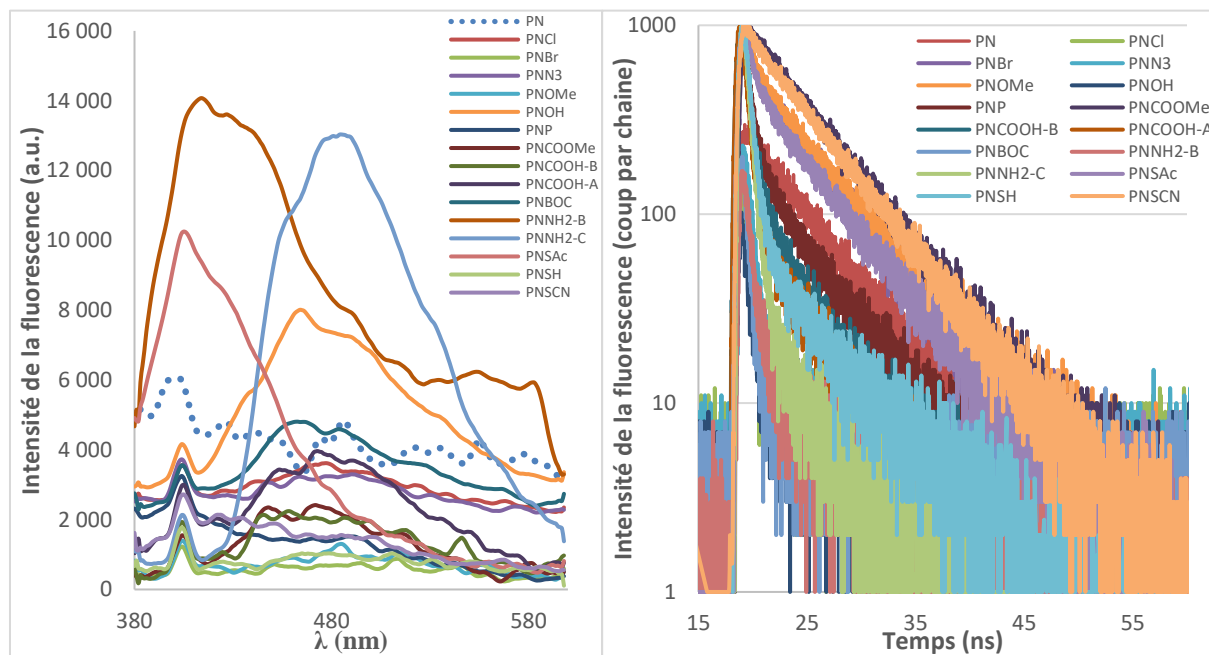


Figure A315. Spectres d'émission et temps de vie de la fluorescence

Annexe 2.2. Oxygène singlet

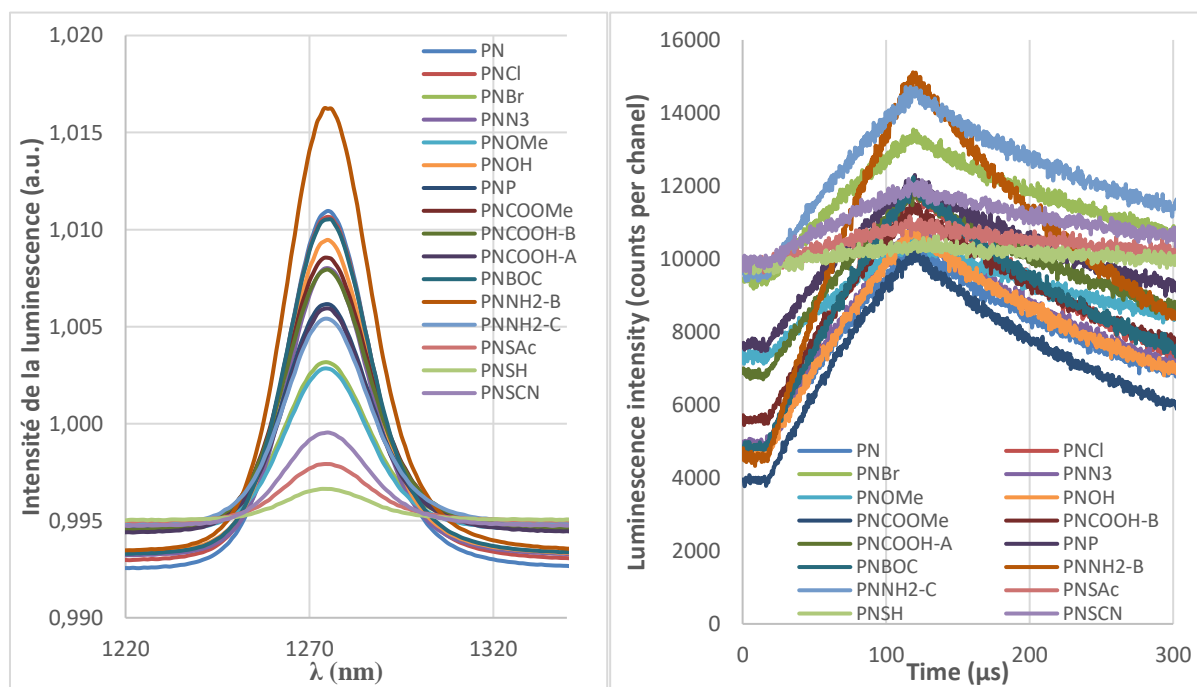


Figure A316. Spectre de phosphorescence et temps de vie de l'oxygène singlet

Annexe 3. Articles publiés

Annexe 3.1. Article issu du Chapitre II



This is an open access article published under an ACS AuthorChoice License, which permits copying and redistribution of the article or any adaptations for non-commercial purposes.



<http://pubs.acs.org/journal/acsodf>

Article

New Phenalenone Derivatives: Synthesis and Evaluation of Their Singlet Oxygen Quantum Yield

Jérémy Godard, Frédérique Brégier, Philippe Arnoux, Bauyrzhan Myrzakhmetov, Yves Champavier, Céline Frochot, and Vincent Sol*

Cite This: <https://dx.doi.org/10.1021/acsomega.0c04172>

Read Online

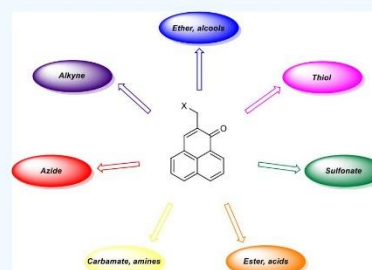
ACCESS |

Metrics & More

Article Recommendations

Supporting Information

ABSTRACT: 1*H*-Phenalen-1-one is a very efficient and easy-to-synthesize photosensitizer. Many substitutions have been previously described, but most of them significantly reduce the singlet oxygen quantum yield. The chloromethyl derivative described elsewhere is a good starting point for the synthesis of many useful derivatives because of the methylene bridge that saves its unique photosensitizing properties. Eighteen new phenalenone derivatives have been synthesized, bearing amine, carboxylic acid, alcohol, azide, and other major functional groups in organic chemistry. These reactions were carried out in good-to-excellent yields, and most of these new compounds retained the singlet oxygen quantum yield of the parent molecule. These new derivatives are very promising precursors for a number of applications such as the development of photosensitive antimicrobial agents or materials.



INTRODUCTION

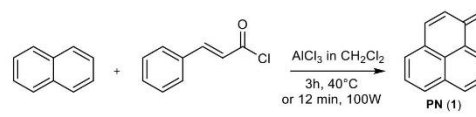
1*H*-Phenalen-1-one, also known as perinaphthenone or simply phenalenone (PN), is an oxygenated polycyclic aromatic hydrocarbon bearing a ketone moiety. This skeleton is found in several plant or fungal compounds, which are thought to play roles in the protection of organisms against external aggressions (e.g., phytoalexins).¹ Some of these natural or natural-like phenalenones have demonstrated moderate-to-good activities against fungi,² as well as against human cancer cells,³ but PN is mostly recognized as a type-II photosensitizer that, upon irradiation with blue light, is able to produce singlet oxygen with a very high quantum yield.⁴ Several recent reports have described successful photodynamic treatments of fungi,⁵ bacteria,⁶ or parasites⁷ based on the use of phenalenone derivatives. It appears that singlet oxygen production is highly influenced by substitutions on the PN skeleton. Addition of electron-withdrawing moieties^{5,8} or a methylene bridge⁹ does not seem to influence the singlet oxygen quantum yield, contrary to electron-donating moieties^{5,10} or conjugation elongation¹ that significantly decreases the photosensitizer capabilities. Based on the previous work of Späth et al., which only described the synthesis of ammonium derivatives,¹¹ we present in this article the functionalization of phenalenone with some of the main organic functions along with an evaluation of the singlet oxygen quantum yields of the synthesized derivatives.

RESULTS AND DISCUSSION

Phenalenone Synthesis and Chloromethylation. PN (1) was synthesized by the method of Song et al.⁷ and

improved with the use of microwave activation (Scheme 1), which allowed a drastic reduction in reaction time from 3 h to

Scheme 1. Phenalenone Synthesis



12 min. Multigram-scale reaction leads to a cost-effective production of PN with a very satisfactory purity (further purification is unnecessary).

Chloromethylation¹¹ has been optimized by increasing the reaction time from 8 to 16 h (Scheme 2). This modification made it possible to obtain the chloromethyl derivative 2 (PNCl) with a yield of 51%, a noticeable increase compared with the 36% yield as reported in the original protocol. Replacing HCl with HBr allowed us to obtain the bromomethyl derivative 3 (PNBr), although with a lower yield (37%).

Received: August 28, 2020

Accepted: October 13, 2020

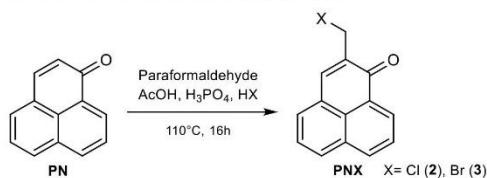


© XXXX American Chemical Society

A

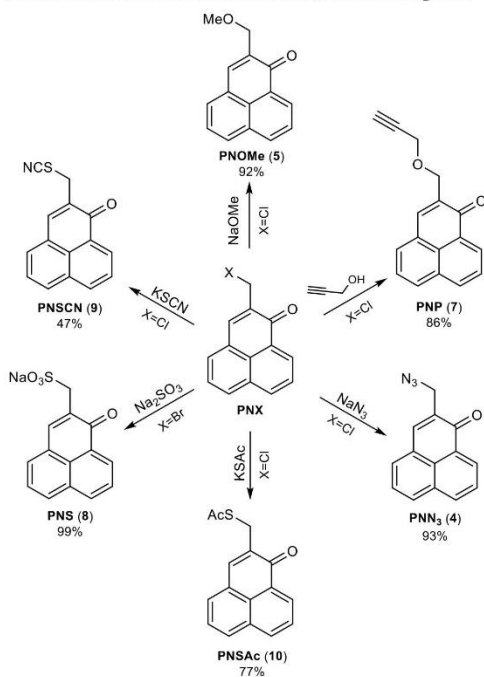
<https://dx.doi.org/10.1021/acsomega.0c04172>
ACS Omega XXXX, XXX, XXX–XXX

Scheme 2. Phenalene Halomethylation



Functionalization of the PNXs. PNCl has been previously used in the synthesis of amine and ether derivatives of PN.^{7,11,12} The halogen moiety is prone to react at room temperature with a variety of anionic compounds (Scheme 3).

Scheme 3. Reactions of PNXs with Various Nucleophiles

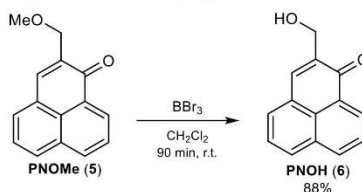


Reaction of PNCl with sodium methoxide in MeOH/CH₂Cl₂ mixture gave the methyl ether 5 (PNOME) in 92% yield. Demethylation of PNOME in the presence of BBr₃ resulted in the formation of the corresponding alcohol 6 (PNOH), also in excellent yield (88%) (Scheme 4).

The propargylated phenalene 7 (PNP) was obtained from PNCl by etherification in 86% yield under phase-transfer catalytic conditions using a quaternary ammonium salt as the catalyst and aqueous sodium hydroxide as the base.¹¹

The sulfonate derivative 8 (PNS) was obtained by reaction of Na₂SO₃ with PNBr in a CHCl₃/MeOH/H₂O mixture in the presence of a surfactant during 6 h. The synthesis of a few sulfonated phenalenones has been already described, but, because of the experimental conditions (concentrated H₂SO₄

Scheme 4. Alcohol Derivative Synthesis

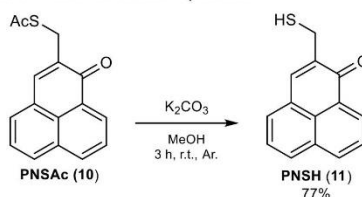


at 180 °C), regioselectivity seemed to be difficult to control and substitution occurred in position 2 or 5.¹³ Even if, starting from PN, the yield is lower (36%) than those described in the literature (47–55%), the present protocol ensures a rigorous regioselectivity under mild conditions.

The thiocyanate derivative 9 (PNSCN) was obtained by nucleophilic substitution of chlorine with KSCN in 47% yield.

The thioacetate derivative 10 (PNSAc) was synthesized by reaction of PNCl with potassium thioacetate during 4 h in MeOH under an inert atmosphere. After chromatographic separation, PNSAc was isolated in 77% yield. Thioacetate was converted to thiol by treatment of PNSAc with K₂CO₃ in MeOH, under an inert atmosphere to avoid the formation of a disulfide bond; thiolated phenalene 11 (PNSH) was obtained in 77% yield (Scheme 5).

Scheme 5. Thiol Derivative Synthesis



The azide derivative 4 (PNN₃) was synthesized by the action of sodium azide in MeOH/H₂O with a yield of 93%. This derivative was further modified through Huisgen-1,3-dipolar cycloaddition with propargylated compounds such as methyl propiolate or *N*-BOC-propargylamine to yield the methylester 12 (PNCOOMe) and carbamate 15 (PNBOC) derivatives, respectively. Conducted at room temperature, these reactions proceeded very quickly and cleanly to afford the corresponding compounds in almost quantitative yields. Acid hydrolysis of PNCOOMe and PNBOC led, respectively, to the carboxylic acid 13 (PNCOOH-A) and the ammonium chloride 16 (PNNH₂-A) derivatives without further purification. Another acid derivative (PNCOOH-B, 14) was directly synthesized from PNN₃ and 10-undecynoic acid in aqueous media.

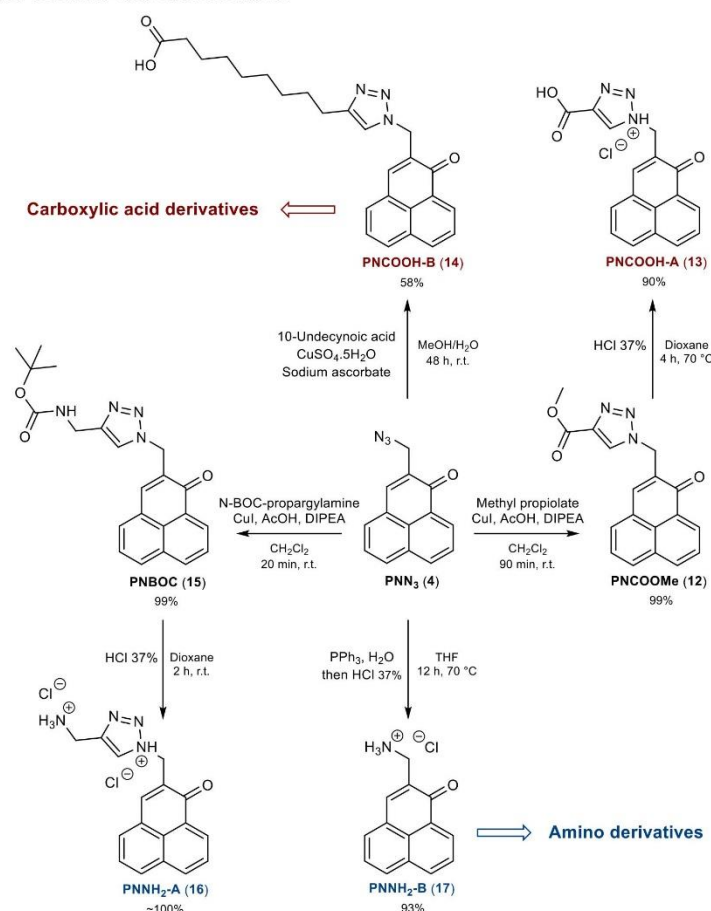
The simplest amine derivative 17 (PNNH₂-B) was obtained by the classical Staudinger reduction with triphenylphosphine as the reducing agent, a method much more effective than the Gabriel synthesis¹⁴ (93% yield instead of 46%) (Scheme 6).

All these functions can be easily used for the synthesis of new phenalene derivatives. For example, amino derivatives are easily transformed via the formation of peptide bonds. An adamantane derivative (PNAda, 18) was obtained by reaction of the corresponding acyl chloride with PNNH₂-A (16). A

B

https://dx.doi.org/10.1021/acsomega.0c04172
ACS Omega XXXX, XXX, XXX–XXX

Scheme 6. Synthesis of Amino- and Acid Derivatives



maleimide group was added after reaction between NHS-activated 6-maleimidoheptanoic acid (MHA) with PNNH₂-B (17) to obtain 19 (PNMal). The peptidic couplings were obtained in good yields regardless of the amino-PN used (Scheme 7).

In addition to adding amino or acid groups, the azide function can be used to attach other functions, for example, sugar moieties. A propargyl-glucose derivative has been attached to PNN₃ (4) in good yield, and the resulting product 20 was then deprotected to obtain a new hydro-soluble neutral phenalenone 21 (Scheme 8).

The different phenalenone derivatives were characterized by NMR spectroscopy and high-resolution electro-spray mass spectrometry (see the Supporting Information).

Photophysical Properties. The photophysical data of all the compounds were obtained in CHCl₃ (Table 1). Because of its insolubility in this solvent, PNS (8) was not tested.

The absorption spectra of the PN derivatives present two main absorption bands: the lower energetic band between 330

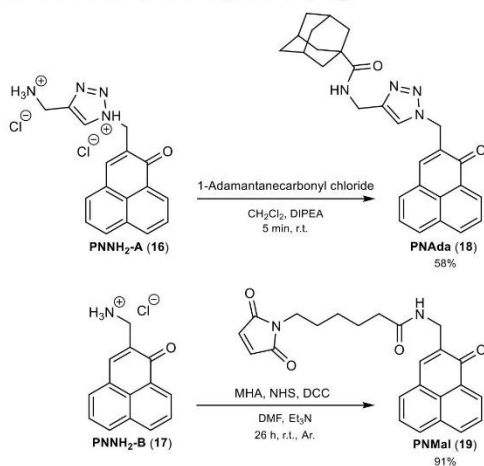
and 430 nm corresponding to a $n \rightarrow \pi^*$ transition and the higher energetic band between 240 and 260 nm corresponding to a $\pi \rightarrow \pi^*$ transition. The $n \rightarrow \pi^*$ transition exhibits a lower extinction coefficient than the $\pi \rightarrow \pi^*$ transition. The UV-visible spectrum of PNMal (19) displays an additional band probably because of the presence of the maleimide group (see the Supporting Information).

Singlet oxygen was measured by direct observation of singlet oxygen phosphorescence at 1270 nm. The singlet oxygen quantum yields have been calculated in comparison with the free PN (1) in CHCl₃ as reference (QY of 0.98).⁴ Because of the presence of the methylene bridge,^{11,12} halogens, ethers, alcohols, amines, acids, and amide moieties do not impact the singlet oxygen quantum yield of the photosensitizers, that is close to unity. On the contrary, sulfur-based derivatives 9, 10, and 11 exhibit significantly lower singlet oxygen quantum yields. To a certain extent, these results are not surprising, as sulfur groups are known to quench singlet oxygen either by physical or chemical process.¹⁵ The singlet oxygen lifetime

C

<https://dx.doi.org/10.1021/acsomega.0c04172>
ACS Omega XXXX, XXX, XXX-XXX

Scheme 7. Examples of Peptidic Coupling



Scheme 8. Attachment of a Glucose Moiety

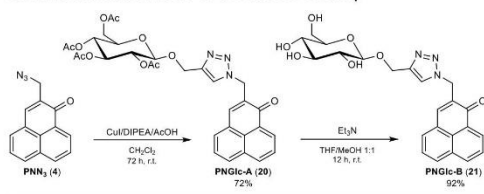


Table 1. Photophysical Data of the Different PN

compounds	fluorescence lifetime (ns)	Φ_f	$^1\text{O}_2$ lifetime (μs)	Φ_Δ
PN (1)	5,7	<0.01	199	0,98
PNCI (2)	1,2	<0.01	201	1,04
PNBr (3)	5,7	<0.01	174	0,71
PNN ₃ (4)	1,2	<0.01	203	0,81
PNOMe (5)	6,2	<0.01	205	0,79
PNOH (6)	2,6	<0.01	205	0,93
PNP (7)	2,0	<0.01	197	1,00
PNS (8)	ND	ND	ND	ND
PNSCN (9)	5,6	<0.01	213	0,36
PNSAc (10)	5,8	<0.01	202	0,23
PNSH (11)	5,6	<0.01	204	0,13
PNCOOMe (12)	5,9	<0.01	189	1,14
PNCOOH-A (13)	3,9	<0.01	201	1,30
PNCOOH-B (14)	4,7	<0.01	201	1,11
PNBOC (15)	2,6	<0.01	203	1,07
PNNH ₂ -A (16)	0,6	<0.01	198	1,11
PNNH ₂ -B (17)	3,7	<0.01	189	1,07
PNAda (18)	3,1	<0.01	193	0,89
PNMal (19)	4,8	<0.01	206	1,00
PNGlc-A (20)	5,6	<0.01	197	1,15
PNGlc-B (21)	3,0	<0.01	178	1,15

values in CHCl_3 are homogeneous and grouped around the average value of 200 μs .

The relative fluorescence quantum yields of all the synthesized derivatives are very weak, less than 1% of that of quinine sulfate. As the first excited state of phenalenone proceeds from a $n \rightarrow \pi^*$ transition, the fluorescence quantum yield is low because the de-excitation process is for the most part because of an intersystem crossing whose quantum yield is close to unity⁴ (see the Supporting Information).

In summary, this paper describes the synthesis and the characterization of 21 phenalenone derivatives, of which 18 are original; new reaction conditions or strategies used for some of them led us to improve the yield synthesis. Halogenomethylphenalenones are convenient precursors for a large range of phenalenone derivatives. The methylene bridge allows retaining the singlet oxygen quantum yield of the free PN, but sulfur-based phenalenone derivatives have shown a lower production of singlet oxygen.

EXPERIMENTAL SECTION

General Information. All reagents and solvents were purchased from Alfa Aesar, TCI, Carlo Erba, Fisher Chemical, VWR, or Sigma Aldrich and were used as received.

Analytical thin-layer chromatography was performed on silica plates (Kieselgel 60 F254, thickness 0.2 mm, Merck) and was revealed by direct observation and under a UV lamp at 345 nm. Purifications by column chromatography were carried out using silica gel 60 (Merck, 0.015–0.040 mm).

NMR analyses were conducted on a Bruker DPX 500 NMR spectrometer, operating at 500 MHz with tetramethylsilane as the reference. s = singlet, d = doublet, dd = double doublet, t = triplet, q = quartet, q^s = quintet.

High-resolution electrospray ionization mass spectra (HR ESI-MS) were performed at the ICOA/CBM (FR2708), Orléans university (France), with a Bruker Q-TOF maXis mass spectrometer coupled to an Ultimate 3000 RSLC chain (Dionex). Melting points were measured on a Kofler bench (Leica VMHB).

FT-IR analyses were realized on a FT-IR/NIR Frontier spectrometer (Perkin Elmer). st. = stretching, b. = bending, opb. = out of plane bending.

Absorption spectra were recorded on a UV-3600 UV–visible double-beam spectrophotometer (Shimadzu, Marne La Vallée, France). Fluorescence spectra were recorded on a Fluorolog FL3-222 spectrofluorometer (HORIBA Jobin Yvon, Longjumeau, France) equipped with a 450 W Xenon lamp, a thermostated cell compartment (25 °C), a UV–visible photomultiplier R928 (Hamamatsu, Japan), and an InGaAs infrared detector (DSS-16A020L Electro-Optical System Inc, Phoenixville, PA, USA). Excitation beam is diffracted by a double-ruled grating SPEX monochromator (1,200 grooves/mm blazed at 330 nm). Emission beam is diffracted by a double-ruled grating SPEX monochromator (1,200 grooves/mm blazed at 500 nm). Singlet oxygen emission was detected through a double-ruled grating SPEX monochromator (600 grooves/mm blazed at 1 μm) and a long-wave pass (780 nm). All spectra were obtained in four sides clear fluorometer quartz cuvettes. All the emission spectra (fluorescence and singlet oxygen luminescence) have been measured from solutions displaying the same absorbance at the excitation wavelength (less than 0.2).

Time-resolved experiments were performed using, for excitation, a pulsed laser diode emitting at 407 nm (LDH-P-C-400M, fwhm <70 ps, 1 MHz) coupled with a PDL 800-D driver (both from PicoQuant GmbH, Berlin, Germany) and,

D

<https://dx.doi.org/10.1021/acsomega.0c04172>
ACS Omega XXXX, XXX, XXX–XXX

for detection, a SPCM-AQR-15 avalanche photodiode (EG & G, Vaudreuil, Canada) coupled with a 550 nm long-wave pass filter as detection system. Acquisition was performed with a PicoHarp 300 module with a PHR-800 4 channel router (both from PicoQuant GmbH, BERLIN, Germany). Fluorescence decays were recorded using the single photon counting method. Data were collected up to 1,000 counts accumulated in the maximum channel and analyzed using Time Correlated Single Photon Counting (TCSPC) software Fluofit (PicoQuant GmbH, Berlin, Germany) based on iterative reconvolution using a Levensberg-Marquand algorithm, enabling the obtention of multiexponential profiles (mainly one or two exponentials in our case).

Synthesis of the PN Derivatives. 1H-Phenalen-1-one 1 (PN). PN was synthesized by applying the protocol described elsewhere⁷ without purification of the black tar to reach a yield of 58%. This protocol has been improved with the use of microwave irradiation. Briefly, 960 mg (7.5 mmol) of naphthalene and 1.25 g of cinnamoyl chloride were dissolved in 7.5 mL of CH₂Cl₂ and placed in an ice bath for 10 min. AlCl₃ (3 g) was slowly added, and the mixture was stirred 10 min at 4 °C. The reaction medium was then irradiated for 12 min at 100 W and then poured into 100 mL of 37% HCl and filtered, and the filtrate was diluted in water before extraction with CH₂Cl₂ to obtain 780 mg (4.3 mmol, 57%) of a matt yellow powder. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.64 (dd, *J* = 1.1, 7.4 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 0.9, 8.0 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 7.1, 8.2 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 185.67, 141.76, 134.89, 132.20, 131.92, 131.34, 130.38, 129.52, 129.28, 127.89, 127.59, 127.14, 126.64. FT-IR: ν (cm⁻¹): 3039 (Aromatic CH st.), 1635, 1622, 1571, 1505 (C=O st., C=C st., CCC b.), 1392, 1356, 1284, 1236, 1183, 1121 (C=C st., CH b., CCC b.), 957, 828, 773, 732, 702, 614 (Aromatic -CH op.). MS: HRMS (ESI⁺), calcd for C₁₃H₉O [M + H]⁺: 181.064791; found, 181.065003. MW: 180.21 g/mol. mp 153 °C.

2-(Chloromethyl)-1H-phenalen-1-one 2 (PNCl). The procedure described elsewhere¹¹ was improved by increasing the reaction time. Briefly, 9.72 g (54 mmol) of PN, 29.7 g of paraformaldehyde, 216 mL of glacial acetic acid, and 135 mL of 85% phosphoric acid were mixed and warmed at 110 °C until solubilization of the solids. Hydrochloric acid (144 mL, 37%) was added, and the reaction was kept at 110 °C for 16 h. After cooling to room temperature, the solution was poured into 500 mL of ice and water and pH was increased with 5 M NaOH. The supernatant dark solid was filtered and washed with 1 M NaHCO₃, and the product was extracted with CH₂Cl₂ and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/PE 1:1) to yield 6.30 g (27.5 mmol, 51%) of a bright yellow powder (litt. 36%). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.68 (dd, *J* = 1.1, 7.4 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 0.9, 8.0 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.62 (dd, *J* = 7.1, 8.2 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 183.49, 140.29, 135.66, 135.17, 132.20, 132.06, 132.00, 130.92, 129.02, 127.31, 127.29, 127.21, 126.81, 41.39. FT-IR: ν (cm⁻¹): 2968, 2924 (Aromatic CH st.), 1637, 1623, 1595, 1578, 1569, 1507 (C=O st., C=C st., CCC b.), 1424, 1403, 1394, 1361, 1270, 1253, 1227, 1191, 1124, 1027 (C=C st., CH b., CCC b.), 949, 937, 847, 790, 769, 670 (Aromatic -CH op.). MS: HRMS (ESI⁺), calcd for

C₁₄H₁₀ClO [M + H]⁺: 229.041469; found, 229.041619. MW: 228.7 g/mol. mp 143 °C.

2-(Bromomethyl)-1H-phenalen-1-one 3 (PNBr). PN (9.02 g, 50 mmol), 27.5 g of paraformaldehyde, 200 mL of glacial acetic acid, and 125 mL of 85% phosphoric acid were mixed and warmed at 110 °C until solubilization of the solids. Hydrobromic acid (236 mL, 48%) was added, and the reaction was kept at 110 °C for 16 h. After cooling to room temperature, the solution was poured into 500 mL of ice and water and neutralized with 0.5 M NaOH and then with solid K₂CO₃. The supernatant dark solid was filtered and washed with 1 M NaHCO₃, and the product was extracted with CH₂Cl₂ and purified by column chromatography (CH₂Cl₂/PE 1:1) to yield 5.05 g (18.5 mmol, 37%) of a bright yellow powder. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.69 (dd, *J* = 0.8, 7.5 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.62 (dd, *J* = 7.4, 8.0 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 183.32, 141.36, 136.36, 135.34, 132.52, 132.27, 132.20, 131.28, 129.25, 127.61, 127.56, 127.45, 127.01, 28.34. FT-IR: ν (cm⁻¹): 3038, 2977 (Aromatic CH st.), 1635, 1621, 1595, 1568, 1507 (C=O st., C=C st., CCC b.), 1417, 1404, 1391, 1358, 1268, 1257, 1227, 1205, 1189, 1111, 1074, 1043, 1026 (C=C st., CH b., CCC b.), 973, 943, 930, 887, 845, 787, 768, 748, 691, 630, 615 (Aromatic -CH op.). MS: HRMS (ESI⁺), calcd for C₁₄H₁₀BrO [M + H]⁺: 272.990953; found, 272.990960. MW: 273.13 g/mol. mp 174 °C.

2-(Azidomethyl)-1H-phenalen-1-one 4 (PNN₃). PNCl (3.42 g, 15 mmol) and 19.5 g (300 mmol) of NaN₃ were dissolved in 1.08 L of MeOH and 120 mL of water. The solution was left under stirring for 24 h at room temperature. MeOH was evaporated, and the aqueous suspension was extracted with CH₂Cl₂. The organic phase was dried with brine and then over MgSO₄ and evaporated. The crude was purified by column chromatography (CH₂Cl₂/EP 1:1) to yield 3.28 g (14 mmol, 93%) of a bright yellow powder. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.68 (dd, *J* = 0.9, 7.4 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.63 (dd, *J* = 7.2, 8.1 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 184.21, 139.21, 135.22, 134.30, 132.09, 132.08, 131.90, 130.82, 129.00, 127.28, 127.26, 127.18, 126.83, 50.05. FT-IR: ν (cm⁻¹): 3049, 2927 (Aromatic CH st.), 2109 (N₃ st.), 1628, 1570, 1508 (C=O st., C=C st., CCC b.), 1388, 1247, 1176, 1025 (C=C st., CH b., CCC b.), 908, 838, 769, 700, 661 (Aromatic -CH op.). MS: HRMS (ESI⁺), calcd for C₁₄H₁₀N₃O [M + H]⁺: 236.081838; found, 236.081868. MW: 235.25 g/mol. mp 96 °C.

2-(Methoxymethyl)-1H-phenalen-1-one 5 (PNOMe). PNCl (1.82 g, 8 mmol) was dissolved in 80 mL of MeOH and 40 mL of CH₂Cl₂, and 8 mL (20 mmol) of 5 M sodium methoxide in MeOH was slowly added. The solution was stirred for 1 h at room temperature, and the base was neutralized with concentrated HCl, filtered, and evaporated. The crude was purified by column chromatography (eluent: CHCl₃/MeOH 99:1) to yield 1.64 g (7.2 mmol, 92%) of a bright yellow powder. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.64 (dd, *J* = 0.8, 7.4 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 7.3, 8.0 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 184.44, 137.30, 136.72, 134.91, 132.03, 131.39, 131.33, 130.39, 129.21, 127.72, 127.07, 127.01, 126.79, 69.37, 59.02. FT-IR: ν (cm⁻¹): 2974, 2935, 2830 (Aromatic CH st.), 1630, 1571, 1507 (C=O

E

https://dx.doi.org/10.1021/acsomega.0c04172
ACS Omega XXXX, XXX, XXX-XXXX

st., C=C st., CCC b.), 1447, 1396, 1247, 1191, 1109, 1021 (C=C st., CH b., CCC b.), 918, 839, 772, 672 (Aromatic -CH opb.). MS: HRMS (ESI⁺), calcd for C₁₅H₁₃O₂ [M + H]⁺: 225.091006; found, 225.091224. MW: 224.26 g/mol. mp 86 °C.

2-(Hydroxymethyl)-1H-phenalen-1-one 6 (PNOH). PNOH (1.64 g, 7.2 mmol) was dissolved in 35 mL of CH₂Cl₂, and 10 mL (10 mmol) of 1 M BBr₃ in CH₂Cl₂ was slowly added. The orange solution was stirred for 90 min at room temperature. Thirty-five milliliters of 1 M HCl in water was added, and the resulting yellow organic phase was collected, washed with water and brine, dried over MgSO₄, and evaporated. The crude was purified by column chromatography (eluent: CHCl₃/MeOH 98:2 then 96.5:3.5) to yield 1.33 g (6.33 mmol, 88%) of a bright yellow powder. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.63 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.03 (s, 1H). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 185.88, 138.31, 137.97, 135.26, 132.01, 131.79, 131.77, 130.59, 129.13, 127.44, 127.15, 127.08, 126.83, 62.29. FT-IR: ν (cm⁻¹): 3438 (OH), 2919, 2890, 2851 (Aromatic CH st.), 1635, 1611, 1564, 1509 (C=O st., C=C st., CCC b.), 1450, 1398, 1361, 1263, 1242, 1179, 1125, 1073, 1002, 990 (C=C st., CH b., CCC b.), 892, 844, 778, 764, 724, 691, 666 (Aromatic -CH opb.). MS: HRMS (ESI⁺), calcd for C₁₄H₁₁O₂ [M + H]⁺: 211.075356; found, 211.074947. MW: 210.23 g/mol. mp 127 °C.

2-((Prop-2-yn-1-yloxy)methyl)-1H-phenalen-1-one 7 (PNP). PNCl (5 g, 21.8 mmol), 5 mL (87.2 mmol) of propargyl alcohol, 220 mL of CH₂Cl₂, 1.1 g (2.97 mmol) of tetrabutylammonium iodide, and 220 mL of 5 M aq. NaOH were vigorously stirred for 24 h at room temperature. After completion of the reaction, 250 mL of CH₂Cl₂ was added, and the organic phase was washed with water and then with brine, dried over MgSO₄, and evaporated. The crude was purified by column chromatography (eluent: CH₂Cl₂) to yield 4.63 g (18.6 mmol, 86%) of a bright yellow powder. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.65 (dd, J = 1.0, 7.3 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 0.5, 7.9 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.78 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.2, 8.1 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 4.36 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 2.3 Hz, 1H). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 184.3, 137.83, 136.14, 134.96, 132.04, 131.53, 131.49, 130.46, 129.18, 127.62, 127.11, 127.07, 126.80, 79.62, 74.82, 66.79, 58.42. FT-IR: ν (cm⁻¹): 3261 (CH acetylenic st.), 2921, 2880, 2858 (Aromatic CH st.), 2111 (CC acetylenic st.), 1638, 1616, 1599, 1580, 1568 (C=O st., C=C st., CCC b.), 1459, 1412, 1395, 1366, 1347, 1263, 1241, 1183, 1158, 1125, 1100, 1020 (C=C st., CH b., CCC b.), 924, 916, 843, 775, 762, 704, 651 (Aromatic -CH opb.). MS: HRMS (ESI⁺), calcd for C₁₇H₁₃O₂ [M + H]⁺: 249.091006; found, 249.091015. MW: 248.28 g/mol. mp 130 °C.

Sodium (1-oxo-1H-phenalen-2-yl)methanesulfonate 8 (PNS). PNB (273 mg, 1 mmol), 504 mg (4 mmol) of sodium sulfite, and 369 mg (1 mmol) of tetrabutylammonium iodide were dissolved in a CHCl₃/MeOH/H₂O (8:1:1) mixture and vigorously stirred at room temperature for 6 h. The solvents were then evaporated, and the crude was adsorbed onto Florisil and purified by column chromatography (eluent: CHCl₃/MeOH 7:3 to CHCl₃/MeOH/H₂O 6:4:1) to yield 295 mg (0.99 mmol, 99%) of a matt yellow powder. ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 8.64 (dd, J = 0.9, 7.3 Hz, 1H),

8.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 7.2, 8.1 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H). ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 185.92, 144.27, 136.81, 133.71, 133.67, 133.47, 132.89, 132.14, 130.38, 129.00, 128.43, 128.38 (2C), 51.10. FT-IR: ν (cm⁻¹): 3054, 3041 (Aromatic CH st.), 1636, 1618, 1595, 1569, 1508 (C=O st., C=C st., CCC b.), 1407, 1387, 1359, 1281, 1256, 1206, 1171, 1145, 1120, 1058, 1041, 1024 (C=C st., SO st., CH b., CCC b.), 925, 891, 844, 800, 771, 743, 633, 610 (Aromatic -CH opb.). MS: HRMS (ESI⁻), calcd for C₁₄H₉O₄S [M]⁻: 273.022703; found, 273.022380. MW: 296.27 g/mol. mp >260 °C.

2-(Thiocyanatomethyl)-1H-phenalen-1-one 9 (PNSCN). PNCl (228 mg, 1 mmol) and 485 mg (5 mmol) of potassium thiocyanate were dissolved in 62 mL of MeOH and stirred 48 h at room temperature. The solvent was evaporated, and the crude was purified by column chromatography (eluent: CH₂Cl₂/petroleum ether 55:45) to yield 117 mg (0.47 mmol, 47%) of a bright yellow powder. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.57 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 7.4, 8 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 182.24, 141.49, 135.89, 133.29, 133.17, 132.81, 131.72, 130.48, 127.99, 127.56, 127.35, 126.42, 126.19, 113.12, 32.62. FT-IR: ν (cm⁻¹): 3000 (Aromatic CH st.), 2150 (CN st.), 1638, 1622, 1594, 1568, 1507 (C=O st., C=C st., CCC b.), 1404, 1389, 1358, 1268, 1257, 1243, 1227, 1188, 1177, 1121 (C=C st., CH b., CCC b.), 926, 890, 847, 785, 775, 745, 650 (Aromatic -CH opb.). MS: HRMS (ESI⁺), calcd for C₁₅H₁₀NOS [M + H]⁺: 252.047761; found, 252.047774. MW: 251.3 g/mol. mp 135–140 °C.

5-((1-oxo-1H-phenalen-2-yl)methyl) Ethanethioate 10 (PNSAc). PNCl (1.03 g, 4.5 mmol) and 771 mg (6.75 mmol) of potassium thioacetate were dissolved in 112 mL of MeOH and stirred for 4 h at room temperature under an inert atmosphere. Then, the precipitate was filtered off, and the filtrate was evaporated. The crude was purified by column chromatography (eluent: CH₂Cl₂) to yield 927 mg (3.46 mmol, 77%) of a bright yellow powder. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.65 (dd, J = 0.9, 7.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.78 (d, 7.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.4, 8.1 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.33 (s, 3H). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 195.99, 184.25, 139.99, 136.10, 135.03, 132.02, 131.72, 131.70, 130.83, 129.07, 127.57, 127.20, 127.16, 126.78, 30.46, 28.46. FT-IR: ν (cm⁻¹): 3049, 2981 (Aromatic CH st.), 1675 (CO thioester st.), 1640, 1623, 1597, 1570, 1507 (C=O st., C=C st., CCC b.), 1401, 1388, 1351, 1246, 1253, 1185, 1134, 1102, 1037, 1022, 1003 (C=C st., CH b., CCC b.), 957, 943, 872, 846, 795, 781, 708, 687, 626 (Aromatic -CH opb., CS st.). MS: HRMS (ESI⁺), calcd for C₁₆H₁₃O₂S [M + H]⁺: 269.063077; found, 269.063190. MW: 268.33 g/mol. mp 105 °C.

2-(Mercaptomethyl)-1H-phenalen-1-one 11 (PNSH). In 100 mL of argon-purged methanol containing 532 mg (2 mmol) of PNSAc was added 1.1 g (8 mmol) of K₂CO₃, and the reaction was kept for 3 h under stirring at room temperature. The solution slowly turned orange. After completion of the reaction, a solution of argon-purged HCl/methanol was added until the solution turned back to yellow. The solvent was evaporated, and the crude was purified by column chromatography to yield 347 mg (1.53 mmol, 77%) of

a yellow powder. The compound was stored under argon at $-22\text{ }^{\circ}\text{C}$ to prevent thiol oxidation. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 8.67 (d, $J = 7.4\text{ Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J = 8.1$, 1H), 8.01 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.60 (dd, $J = 7.3$, 8.0 Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 2H), 2.12 (t, $J = 8.3\text{ Hz}$, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 184.11, 139.37, 138.47, 134.99, 132.03, 131.58, 131.29, 130.80, 129.20, 127.65, 127.20, 127.13, 126.77, 24.00. FT-IR: ν (cm^{-1}): 3047, 2931, 2856 (Aromatic CH st.), 2581 (SH st.), 1634, 1619, 1594, 1579, 1567, 1506 (C=O st., C=C st., CCC b.), 1403, 1391, 1358, 1249, 1191, 1125, 1039, 1026 (C=C st., CH b., CCC b.), 973, 943, 846, 788, 767, 696, 681 (Aromatic -CH opb., CS st.). MS: HRMS (ESI⁺), calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{OS}$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺: 227.052512; found, 227.052037. MW: 226.29 g/mol. mp $95\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Methyl 1-((1-oxo-1H-phenalen-2-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate 12 (PNCOOMe). PNN₃ (299 mg, 1.27 mmol), 115 μL (1.28 mmol) of methyl propiolate, 7.6 mg (40 μmol) of copper(I) iodide, 14 μL (80 μmol) of diisopropylethylamine, and 4.6 μL (80 μmol) of glacial acetic acid were dissolved in 4 mL of CH_2Cl_2 and stirred 90 min at room temperature. The translucent solution turned bright yellow. The formed precipitate was dissolved and purified on a short column to yield 401 mg (1.26 mmol, 99%) of a bright yellow powder. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.68 (dd, $J = 0.9$, 7.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.63 (dd, $J = 7.3$, 8.1 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.93 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 183.87, 161.22, 142.02, 140.10, 135.79, 133.08, 133.03, 132.76, 132.14, 131.29, 128.91, 128.83, 127.52, 127.47, 127.03, 126.69, 52.18, 49.52. FT-IR: ν (cm^{-1}): 3128 (CH₃ st.), 3053, 2953 (Aromatic CH st.), 1737 (C=O ester st.), 1640, 1618, 1601, 1568, 1534 (C=O st., C=C st., CCC b.), 1439, 1405, 1395, 1363, 1268, 1248, 1204, 1149, 1126, 1114, 1051, 1016 (C=C st., CO st., CH b., CCC b.), 946, 918, 887, 845, 780, 696, 653 (Aromatic -CH opb.). MS: HRMS (ESI⁺), calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺: 320.102968; found, 320.103102. MW: 319.32 g/mol. mp $207\text{ }^{\circ}\text{C}$.

4-Carboxy-1-((1-oxo-1H-phenalen-2-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-ium chloride 13 (PNCOOH-A). PNCOOMe (700 mg, 2.19 mmol) was dissolved in 40 mL of 37% HCl in dioxane (1:1 v/v) and stirred 4 h at $70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Then, the solution was poured into 500 mL of cold water, and the yellow precipitate was filtered. The solid was dissolved in $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 90:10 and dried over MgSO_4 , and the solvent was evaporated to yield 677 mg (1.98 mmol, 90%) of a bright yellow powder. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 8.75 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 7.3\text{ Hz}$, 1H), 8.47 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 8.27 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.91 (t, $J = 7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.74 (t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 5.61 (s, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 182.78, 161.65, 141.11, 139.59, 135.83, 133.18, 132.88, 132.71, 131.67, 130.30, 129.65, 128.11, 127.51, 127.30, 126.39, 126.29, 48.81. FT-IR: ν (cm^{-1}): 3357 (OH st.), 2605, 2522 (Aromatic CH st.), 1701 (C=O acid st.), 1639, 1619, 1597, 1568, 1549, 1510 (C=O st., C=C st., CCC b.), 1426, 1403, 1364, 1338, 1268, 1253, 1225, 1188, 1147, 1125, 1098, 1055, 1016 (C=C st., CO st., CH b., CCC b.), 937, 849, 804, 795, 782, 771, 753, 717, 700 (Aromatic -CH opb.). MS: HRMS (ESI⁺), calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺: 306.087318; found, 306.087284. MW: 341.75 g/mol. mp $140\text{ }^{\circ}\text{C}$ (degradation).

9-((1-((1-oxo-1H-phenalen-2-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)nonanoic acid 14 (PNCOOH-B). PNN₃ (118 mg, 0.5 mmol), 91 mg (0.5 mmol) of 10-undecynoic acid, 19.6 mg of

sodium ascorbate, and 2.5 mg of copper(II) sulfate pentahydrate were dissolved in 100 mL of a $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (4:1) mixture and stirred 48 h at room temperature. The solvents were then evaporated, and the crude was purified by column chromatography (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EP}$ 1:1) to yield 121 mg (0.29 mmol, 58%) of a poorly soluble yellow powder. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 8.53 (dd, $J = 0.8$, 7.5 Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1H), 8.26 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 1H), 8.03 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J = 7.4\text{ Hz}$, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (dd, $J = 7.4$, 8.0 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 2.60 (t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.56 (q, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H), 1.44 (t, $J = 6.5\text{ Hz}$, 2H), 1.23 (m, 8H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 182.72, 175.14, 146.88, 140.50, 135.68, 133.60, 132.85, 132.48, 131.61, 130.19, 128.09, 127.44, 127.22, 126.28, 122.32, 48.02, 34.64, 28.83, 28.67, 28.63, 28.58, 28.48, 24.93, 24.85. FT-IR: ν (cm^{-1}): 2929, 2912, 2849 (Aromatic CH st.), 1695 (C=O acid st.), 1642, 1631, 1602, 1574, 1549 (C=O st., C=C st., CCC b.), 1469, 1431 (1,2,3 triazole ring st.), 1395, 1362, 1327, 1266, 1251, 1209, 1191, 1056, 1014 (C=C st., CH b., CCC b.), 919, 891, 844, 780, 770, 724, 680, 650 (Aromatic -CH opb.). MS: HRMS (ESI⁺), calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺: 418.212518; found, 418.212673. MW: 417.21 g/mol. mp $145\text{ }^{\circ}\text{C}$.

tert-Butyl 1-((1-((1-oxo-1H-phenalen-2-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)carbamate 15 (PNBOC). PNN₃ (1.45 g, 6.16 mmol), 1.25 g (6.47 mmol) of N-BOC-propargylamine, 38 mg (0.123 mmol) of CuI, 70 μL (0.123 mmol) of DIPEA, and 22.8 μL (0.246 mmol) of acetic acid were placed in an erlenmeyer with the minimum volume of CH_2Cl_2 ($\sim 20\text{ mL}$). The reaction was left for 20 min at room temperature under stirring until a deep yellow solid appeared. The crude was evaporated and purified by column chromatography ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1) to yield 2.40 g (6.15 mmol, 99%) of a yellow powder. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 8.67 (dd, $J = 0.8$, 7.4 Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.82 (t, $J = 7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (dd, $J = 7.3$, 8.0 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.41 (d, $J = 5.4\text{ Hz}$, 2H), 1.42 (s, 9H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 183.83, 155.77, 145.55, 141.10, 135.55, 133.52, 132.68, 132.65, 132.05, 131.08, 128.84, 127.37, 127.34, 126.90, 126.82, 122.96, 79.65, 48.91, 36.29, 28.38 (3C). -FT-IR: ν (cm^{-1}): 3350 (NH st.), 3141, 2972 (Aromatic CH st.), 1687 (CO amide st.), 1641, 1622, 1600, 1570 (C=O st., C=C st., CCC b.), 1529 (CN st., NH b.), 1404 (1,2,3-triazole ring st.), 1395, 1359, 1320, 1265, 1249, 1168, 1127, 1054, 1026, 1013 (C=C st., CH b., CCC b.), 963, 930, 918, 881, 864, 844, 802, 779, 769, 653 (Aromatic -CH opb.). MS: HRMS (ESI⁺), calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺: 391.176467; found, 391.176309. MW: 390.44 g/mol. mp $174\text{ }^{\circ}\text{C}$.

4-(Ammoniomethyl)-1-((1-oxo-1H-phenalen-2-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-ium chloride 16 (PNNH₂-A). PNBOC (462 mg, 1.18 mmol) was dissolved in 20 mL of 37% HCl/dioxane (3:1) and left under stirring at room temperature for 2 h. Solvent and acid were then evaporated, and the crude was solubilized in a minimum of methanol. A large volume of diethyl ether was added, causing the formation of a yellow precipitate. The solid was filtered and dried under vacuum to obtain a yellow powder with a quantitative yield (428 mg, 1.18 mmol). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, D_2O): 8.26 (s, 1H), 7.75 (dd, $J = 1.0$, 7.5 Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 7.4\text{ Hz}$, 1H), 7.28 (t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.25 (dd, $J = 7.2$, 0.8 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.44 (s, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, D_2O):

184.39, 143.26, 139.65, 136.48, 134.14, 133.62, 130.82, 130.70, 130.67, 126.87, 126.78, 126.60, 126.18, 125.07, 125.00, 49.48, 34.04. FT-IR: ν (cm^{-1}): 3410 (NH st.), 2923 (Aromatic CH St.), 1637, 1618, 1596, 1567, 1508 (C=O st., C=C st., CCC b.), 1404 (1,2,3 triazole ring st.), 1361, 1253, 1226, 1125, 1053 971 (C=C st., CH b., CCC b.), 885, 806, 774 (Aromatic -CH opb.). MS: HRMS (ESI⁺), calcd for C₁₇H₁₃N₄O [M - H]⁺: 291.123866; found, 291.124038. MW: 363.24 g/mol. mp 151 °C (degradation).

(1-oxo-1H-Phenalen-2-yl)methanaminium chloride 17 (PNNH2-B). PNN₃ (1.05 g, 4.45 mmol) and 1.34 g (5.12 mmol) of triphenylphosphine were dissolved in 215 mL of THF, and 256 μL of water was added. The solution was stirred for 12 h at 70 °C. The solvent was evaporated, and the crude was purified by column chromatography. The viscous oil obtained was protonated with 3 mL of 37% HCl, evaporated, and crystallized in petroleum ether to yield 1.02 g (4.15 mmol, 93%) of a matt yellow powder (litt.: 46%¹¹). ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 8.66 (dd, J = 1.1, 7.4 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 0.8, 8.1 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 7.1, 8.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H). ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 185.91, 144.40, 137.54, 134.90, 134.71, 133.79, 132.43, 132.19, 129.89, 128.77, 128.60, 128.54, 127.98, 40.77. FT-IR: ν (cm^{-1}): 3374 (NH st.), 2812 (Aromatic CH st.), 1636, 1561, 1508 (C=O st., C=C st., CCC b.), 1472, 1439, 1400, 1376, 1257, 1228, 1121, 1022, 962 (C=C st., CH b., CCC b.), 911, 845, 784, 765, 724, 694 (Aromatic -CH opb.). MS: HRMS (ESI⁺), calcd for C₁₄H₁₂NO [M + H]⁺: 210.091340; found, 210.091153. MW: 245.5 g/mol. mp 210 °C (degradation).

(3*r*,5*r*,7*r*)-N-((1-((1-oxo-1H-Phenalen-2-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)adamantane-1-carboxamide 18 (PNA₁₈). PNNH2-B (121 mg, 0.33 mmol) was dissolved in a CH₂Cl₂/DIPEA (2:1) mixture under an inert atmosphere, and 67 mg (0.33 mmol) of 1-adamantanecarbonyl chloride was slowly added. The reaction was left for 5 min at room temperature, and the solvents were distilled under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography (CHCl₃/MeOH 99:1) to yield 87 mg (0.19 mmol, 58%) of a yellow powder. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.67 (dd, J = 1.0, 7.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 7.2, 8.1 Hz, 1H), 6.28 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.5 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.01 (m, 3H), 1.84 (m, 6H), 1.70 (m, 6H). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 183.79, 177.98, 144.99, 141.08, 135.55, 133.47, 132.70, 132.63, 132.05, 131.10, 128.83, 127.40, 127.34, 126.89, 126.82, 123.19, 48.96, 40.60, 39.15 (3C), 36.50 (3C), 34.99, 28.10 (3C). FT-IR: ν (cm^{-1}): 2903, 2849 (Aromatic CH st.), 1640, 1598, 1572, 1510 (C=O st., C=C st., CCC b.), 1452, 1405 (1,2,3-triazole ring st.), 1362, 1254, 1183, 1104, 1049 (C=C st., CH b., CCC b.), 812, 778, 662 (Aromatic -CH opb.). MS: HRMS (ESI⁺), calcd for C₂₈H₂₉N₄O₂ [M + H]⁺: 453.228503; found, 453.228830. MW: 452.56 g/mol. mp 51 °C (degradation).

6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-N-((1-oxo-1H-phenalen-2-yl)methyl)hexanamide 19 (PNM₁₉). 6-Maleimido-hexanoic acid (682 mg, 3.23 mmol), 555 mg (4.84 mmol) of N-hydroxysuccinimide, and 799 mg (3.88 mmol) of dicyclohexylcarbodiimide were dissolved in 20 mL of anhydrous DMF under an inert atmosphere and left to react overnight. The dicyclohexylurea crystals were then discarded,

and 660 mg (2.65 mmol) of PNNH2-B and 738 μL (5.3 mmol) of triethylamine were dissolved in 20 mL of anhydrous DMF, and the mixture was added slowly to the reaction. The whole was left for 18 h under an inert atmosphere at room temperature. The solvents were evaporated, the crude was dissolved in CH₂Cl₂, and the solid was filtered off. The filtrate was evaporated and purified by column chromatography (eluent: CHCl₃/MeOH 98:2) to yield 970 mg (2.41 mmol, 91%) of a yellow powder. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.65 (dd, J = 1.0, 7.4 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.81 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.3, 8.2 Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 6.43 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.18 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.66 (q^s, J = 7.6 Hz, 2H), 1.60 (q^s, J = 7.5 Hz, 2H), 1.30 (m, 2H). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 185.71, 172.67, 170.79 (2C), 140.10, 135.96, 135.27, 134.01 (2C), 132.10, 132.05, 131.87, 130.62, 129.19, 127.48, 127.23, 127.14, 126.90, 49.19, 37.63, 36.52, 28.26, 26.36, 25.04. FT-IR: ν (cm^{-1}): 3276 (NH st.), 2936 (Aromatic CH st.), 1697 (C=O maleimide st.), 1630 1568 (C=O st., C=C st., CCC b.), 1405 (C, C > N symmetric st.), 1362, 1248, 1225, 1131, 1047, (C=C st., CH b., CCC b.), 827, 810, 778 (Aromatic -CH opb.), 695 (ring bending maleimide). MS: HRMS (ESI⁺), calcd for C₂₄H₂₃N₂O₄ [M + H]⁺: 403.165234; found, 403.165045. MW: 402.45 g/mol. mp 148 °C.

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(Acetoxymethyl)-6-((1-((1-oxo-1H-phenalen-2-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl Triacetate 20 (PNGlc-A). PNN₃ (235 mg, 1 mmol), 380 mg (0.99 mmol) of 2-propynyl-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranoside, 3.8 mg (0.02 mmol) of copper(I) iodide, 7 μL (0.04 mmol) of diisopropylethylamine, and 2.4 μL (0.04 mmol) of glacial acetic acid were dissolved in 10 mL of CH₂Cl₂ and stirred 72 h at room temperature. The solvent was evaporated, and the crude was purified by column chromatography (eluent: CHCl₃/MeOH 99:1) to yield 444 mg (0.71 mmol, 72%) of a bright yellow powder. ¹H-NMR (500 MHz, acetone-*d*₆): δ (ppm) 8.60 (dd, J = 1.0, 7.4 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 7.3 et 8.2 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.26 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 9.4, 9.9 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 8.1, 9.4 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 5.0, 12.4 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 2.4, 12.3 Hz, 1H), 3.97 (ddd, J = 2.5, 5.0, 10.0 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.84 (s, 3H). ¹³C-NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): 184.10, 170.81, 170.36, 170.08, 169.72, 144.68, 141.50, 136.50, 135.12, 133.75, 133.45, 133.27, 131.25, 129.80, 128.40, 128.22, 128.06, 127.95, 125.52, 100.14, 73.61, 72.57, 72.18, 69.54, 63.17, 62.83, 49.63, 20.72, 20.68, 20.62, 20.62. FT-IR: ν (cm^{-1}): 2954 (Aromatic CH st.), 1751 (C=O acetyl st.), 1641, 1626, 1599, 1573 (C=O st., C=C st., CCC b.), 1365 (CH acetyl b.), 1218 (CO acetyl st.), 1037 (COC pyranose ring skeletal vibration) 906, 813, 781, 695 (Aromatic -CH opb.). MS: HRMS (ESI⁺), calcd for C₃₁H₃₂N₃O₁₁ [M + H]⁺: 622.203135; found, 622.203997. MW: 621.6 g/mol. mp ~90 °C (degradation).

2-((4-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)-1H-phenalen-1-one 21 (PNGlc-B). PNGlc-A (300 mg, 0.48 mmol) was dissolved in a mixture of THF/MeOH (1:1) with 1 mL of triethylamine and a drop of

H

https://dx.doi.org/10.1021/acsomega.0c04172
ACS Omega XXXX, XXX, XXX-XXXX

water, and the reaction was left for 12 h under stirring at room temperature. The solvents were evaporated, and the crude was purified by column chromatography (CHCl₃/MeOH 8:2) and then lyophilized to yield 201 mg (0.44 mmol, 92%) of a bright yellow powder. ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 8.57 (dd, *J* = 1.1, 7.4 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 0.7, 8.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.81 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.2, 8.2 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.99 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.67 (dd, *J* = 5.4, 11.9 Hz, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.21 (dd, *J* = 7.8, 9 Hz, 1H). ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): δ (ppm) 185.33, 145.94, 143.06, 137.24, 134.75, 134.53, 134.25, 133.69, 131.98, 130.01, 128.63, 128.43 (2C), 128.18, 126.48, 103.79, 78.19, 78.13, 75.17, 71.77, 63.19, 62.94, 50.42. FT-IR: ν (cm⁻¹): 3359 (OH st.), 2875 (Aromatic CH st.), 1637, 1620, 1596, 1567 (C=O st., C=C st., CCC b.), 1404 (1,2,3-triazole ring st.), 1361, 1255 (C=C st., CH b., CCC b.), 1035 (COC pyranose ring skeletal vibration), 812, 779 (Aromatic -CH opb.). MS: HRMS (ESI⁺), calcd for C₂₃H₂₄N₃O₇ [M + H]⁺: 454.160877; found, 454.160507. MW: 453.45 g/mol. mp 132 °C.

ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsomega.0c04172>.

¹H and ¹³C NMR characterization data; HRMS results; and UV absorbance, fluorescence, and singlet oxygen data of all the compounds (PDF)

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

Vincent Sol – Université de Limoges, Laboratoire PEIRENE EA 7500, 87060 Limoges Cedex, France; GDR CNRS 2067, "MAPYRO", Paris, France; orcid.org/0000-0003-0175-0156; Email: vincent.sol@unilim.fr

Authors

Jérémy Godard – Université de Limoges, Laboratoire PEIRENE EA 7500, 87060 Limoges Cedex, France

Frédérique Brégier – Université de Limoges, Laboratoire PEIRENE EA 7500, 87060 Limoges Cedex, France; GDR CNRS 2067, "MAPYRO", Paris, France; orcid.org/0000-0002-9880-7616

Philippe Arnoux – Université de Lorraine, Laboratoire Réactions et Génies des Procédés, UMR 7274 CNRS, ENSIC, 54001 Nancy Cedex, France; GDR CNRS 2067, "MAPYRO", Paris, France

Bauyrzhan Myrzakhmetov – Université de Lorraine, Laboratoire Réactions et Génies des Procédés, UMR 7274 CNRS, ENSIC, 54001 Nancy Cedex, France

Yves Champavier – BISCEM, FR3503 GEIST, Centre de Biologie et de Recherche en Santé (CBRS), 87025 Limoges Cedex, France

Céline Frochot – Université de Lorraine, Laboratoire Réactions et Génies des Procédés, UMR 7274 CNRS, ENSIC, 54001 Nancy Cedex, France; GDR CNRS 2067, "MAPYRO", Paris, France

Complete contact information is available at: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsomega.0c04172>

Notes

The authors declare no competing financial interest.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors acknowledge "Région Nouvelle-Aquitaine" for financial support, Dr. Cyril Colas (ICOA/CBM, Orléans University) for HRMS analysis, and Dr. Michel Guilloton for manuscript editing.

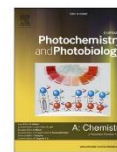
REFERENCES

- (1) Flors, C.; Nonell, S. Light and Singlet Oxygen in Plant Defense Against Pathogens: Phototoxic Phenalenone Phytoalexins. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 293–300.
- (2) Echeverri, F.; Torres, F.; Quiñones, W.; Escobar, G.; Archbold, R. Phenylphenalenone Phytoalexins, Will They Be a New Type of Fungicide? *Phytochem. Rev.* **2012**, *11*, 1–12.
- (3) Elsebai, M.; Ghabbour, H.; Mehiri, M. Unusual Nitrogenous Phenalenone Derivatives from the Marine-Derived Fungus *Coniothyrium Cereale*. *Molecules* **2016**, *21*, 178.
- (4) Schmidt, R.; Tanielian, C.; Dunsbach, R.; Wolff, C. Phenalenone, a Universal Reference Compound for the Determination of Quantum Yields of Singlet Oxygen O₂(¹Δ_g) Sensitization. *J. Photochem. Photobiol. Chem.* **1994**, *79*, 11–17.
- (5) Hidalgo, W.; Duque, L.; Saez, J.; Arango, R.; Gil, J.; Rojano, B.; Schneider, B.; Otlávaro, F. Structure–Activity Relationship in the Interaction of Substituted Perinaphthenones with *Mycosphaerella Fijiensis*. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 7417–7421.
- (6) Cieplik, F.; Späth, A.; Regensburger, J.; Gollmer, A.; Tabenski, L.; Hiller, K.-A.; Bäuml, W.; Maisch, T.; Schmalz, G. Photodynamic Biofilm Inactivation by SAPYR—An Exclusive Singlet Oxygen Photosensitizer. *Free Radic. Biol. Med.* **2013**, *65*, 477–487.
- (7) Song, R.; Feng, Y.; Wang, D.; Xu, Z.; Li, Z.; Shao, X. Phytoalexin Phenalenone Derivatives Inactivate Mosquito Larvae and Root-Knot Nematode as Type-II Photosensitizer. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 42058.
- (8) Nonell, S.; González, M.; Trull, F. R. 1H-Phenalen-1-One-2-Sulfonic Acid: An Extremely Efficient Singlet Molecular Oxygen Sensitizer for Aqueous Media. *Afinidad* **1993**, *448*, 445–450.
- (9) Bäuml, W.; Felgenträger, A.; Lehner, K.; Maisch, T.; Regensburger, J.; Santarelli, F. Phenalene-1-One Derivatives, Method for Producing Same and Use Thereof. U.S. Patent 0,039,184 A1, February 6, 2014.
- (10) Sandoval-Altamirano, C.; De la Fuente, J. R.; Berrios, E.; Sanchez, S. A.; Pizarro, N.; Morales, J.; Gunther, G. Photophysical Characterization of Hydroxy and Ethoxy Phenalenone Derivatives. *J. Photochem. Photobiol. Chem.* **2018**, *353*, 349–357.
- (11) Späth, A.; Leibl, C.; Cieplik, F.; Lehner, K.; Regensburger, J.; Hiller, K.-A.; Bäuml, W.; Schmalz, G.; Maisch, T. Improving Photodynamic Inactivation of Bacteria in Dentistry: Highly Effective and Fast Killing of Oral Key Pathogens with Novel Tooth-Colored Type-II Photosensitizers. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5157–5168.
- (12) Bresolí-Obach, R.; Gispert, I.; Peña, D. G.; Boga, S.; Gulias, Ó.; Agut, M.; Vázquez, M. E.; Nonell, S. Triphenylphosphonium Cation: A Valuable Functional Group for Antimicrobial Photodynamic Therapy. *J. Biophot.* **2018**, *11*, No. e201800054.
- (13) Benniston, A. C.; Bunn, A. Sulfonation of Phenalenone Revisited: Preparation and Characterisation of Sodium 1H-Phenalenone-1-One-5-Sulfonate. *J. Chem. Res.* **2010**, *34*, 603–605.
- (14) Tabenski, I.; Cieplik, F.; Tabenski, L.; Regensburger, J.; Hiller, K.-A.; Buchalla, W.; Maisch, T.; Späth, A. The Impact of Cationic Substituents in Phenalenone-1-One Photosensitizers on Antimicrobial Photodynamic Efficacy. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2016**, *15*, 57–68.
- (15) Jensen, F.; Greer, A.; Cleannan, E. L. Reaction of Organic Sulfides with Singlet Oxygen. A Revised Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4439–4449.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Photochemistry & Photobiology, A: Chemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jphotochem

Photodegradation of tebuconazole mediated by a novel hybrid phenalenone based photosensitizer

Jérémy Godard^a, Maya Aimeur^{a,b}, Nicolas Villandier^a, Faiza Zermane^b, Frédérique Bregier^a, Vincent Sol^a, Michel Baudu^{a,*}

^a Université de Limoges, PEIRENE, EA 7500, 123 Avenue Albert Thomas, 87060, Limoges Cedex, France

^b Laboratoire Eau Environnement et Développement Durable, Département de Génie des Procédés, Université Saad Dahlab, 09000, Blida, Algeria

ARTICLE INFO

Keywords:
Phenalenone
Grafting
Visible light
Photocatalysis
Mechanism

ABSTRACT

The aim of this work is to evaluate the use of phenalenone (PN) grafted to sand in the photodegradation of tebuconazole (TEB). PN was covalently attached to sand via click reactions between functionalized sand and PN derivatives. The photodegradation study was conducted in an annular reactor equipped with immersed UV and visible lamps. In the first step the photodegradation of TEB was studied in presence of free PN. The influence of the molar ratio = PN/TEB was investigated; a maximal effect was observed with R close to 769; beyond this value a shielding effect appeared. The use and the lifetime of the sand-bound PN were studied and the photodegradation mechanism was investigated. Covalent binding of photosensitizer to sand resulted in a 80 nm red shift of the PN absorption band in the visible region along with an important increase in degradative efficiency. PN-Sand was more stable under visible irradiation. The main mechanism was the type II with some contribution of type I.

1. Introduction

Environmental persistence of pesticides presents an increasing concern for several ecosystems as well as for human health. Leaching of agrochemicals to ground water ultimately contaminates many biotopes and drinking water supplies. Tebuconazole (TEB) is a widely used triazole fungicide. Triazoles have been found in several natural water resources at concentrations up to 18 $\mu\text{g L}^{-1}$, and TEB concentration in effluents has been recorded up to 0.69 $\mu\text{g L}^{-1}$ [1], while the European Council Directive 98/83/EC on the quality of water intended for human consumption gives a limit of 0.1 $\mu\text{g L}^{-1}$ for one pesticide. TEB is characterized by a long persistence in water and unaffected by conventional wastewater treatments, its degradation by photocatalysis appears as a promising recourse [2].

Photodegradation processes of water pollutants at industrial scale are only illustrated by the use of ultraviolet light in homogeneous media [3]. Many works concern chemicals in solution, e.g. the advanced photolysis of isoxazole and isothiazolinones by hydrogen peroxide or ozone under UV irradiation [4]. Even if they are scalable and easy to set up, these methods in homogeneous media require a steady flow of reactant, which can be hazardous to handle and costly in the long term.

Heterogeneous photocatalytic oxidation processes have been developed to recycle the substrate. For example, the widely used semiconductor titanium oxide (TiO_2) has successfully performed the photodegradation of tebuconazole with homogeneous suspensions of TiO_2 particles, either free [2] or bound to halloysite [5]. Also, the photosensitizer/oxidant tandem zinc oxide/sodium persulfate ($\text{ZnO}/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$) has been used for the photodegradation of eight pesticides including tebuconazole in leaching water under natural sunlight [6]. However, these methods are not devoid of drawbacks; TiO_2 can only use UV wavelengths which represent less than 5% of the sunlight spectrum [7], and ZnO requires a continuous feeding of oxidant.

Organic photosensitizers appear to be good alternatives to semiconductors. Porphyrins, well-known photosensitizers, have been frequently studied for the treatment of pollutants [8]. By comparison, much less attention has focused on phenalenone, an aromatic ketone whose high singlet oxygen quantum yield ($\Phi_{\Delta} \approx 1$), higher than almost any organic compound and, notably, porphyrins [9], justifies its excellent photoactivity either free or supported on halloysite against water pollutants like phenol [10] or medicinal drugs like diclofenac [11]. Therefore, phenalenone is a good candidate for photocatalytic treatment of polluted water, assuming that they are firmly bound to a solid

* Corresponding author.

E-mail address: michel.baudu@unilim.fr (M. Baudu).

<https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2020.113124>

Received 5 October 2020; Received in revised form 23 December 2020; Accepted 27 December 2020

Available online 30 December 2020

1010-6030/© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

substrate, in order to avoid drawbacks such as continuous feeding as well as water pollution [8].

Multiple strategies have been developed to immobilize photosensitizers on solid surfaces, like adsorption [10] or covalent bonding [8]. Among the methods used to covalently attach photosensitizers, click chemistry reactions such as copper-catalyzed Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition, are very attractive. Conducted in mild conditions, these reactions proceed in high yield, chemoselectivity and stereospecificity [12].

The setting of a batch stirred photoreactor for heterogeneous photodegradation demand that the substrate is dense enough to be easily recoverable by settling. It also must be completely inert in water and resistant to mechanical stirring. Sand is an abundant material that totally fulfills these requirements. Covalent grafting of organic compounds on sand has already been performed to supply antimicrobial [13] or water deicing media [14], but, to our knowledge, the literature is void of any report on sand derivatization by covalent grafting of a photosensitizer.

In this work, sand was functionalized with three different reactive functions and phenalenone, used as a model photosensitizer, was covalently grafted following different "click-chemistry" protocols, with the aim to develop a photodegradation process for triazole fungicides. The best material was tested for photodegradation of tebuconazole (TEB) as a triazole fungicide model. Photodegradation cycles were done for the validation of the process, and the mechanism of TEB photodegradation was investigated.

2. Material and methods

2.1. Products

1*H*-Phenalen-1-one (PN, 97 % pure) and tebuconazole (TEB, 98 % pure) were purchased from Sigma Aldrich and Dr. Ehrenstorfer respectively.

2-(Azidomethyl)-1*H*-phenalen-1-one (PNN₃), 2-((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)-1*H*-phenalen-1-one (PNP) and 6-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)-*N*-(1-oxo-1*H*-phenalen-2-yl)methylhexanamide (PNMal) were synthesized as previously described [15]. 3-(Azidopropyl)trimethoxysilane (N₃PTMS) and prop-2-yn-1-yl(3-(triethoxysilyl)propyl) carbamate (PPTES) were synthesized according to Ho et al. [16]. 3-(Mercaptopropyl)trimethoxysilane (MPTMS) was purchased from Alfa Aesar (Illkirch, France). All other reactants and solvents were purchased from Alfa Aesar, TCI, Carlo Erba, Fisher Chemical, VWR or Sigma Aldrich and were used without further purification.

2.2. Preparation of phenalenone-functionalized sand

2.2.1. Sand activation

Fontainebleau sand (particle size 180–500 μm) was purchased from VWR. The sand is treated according to the procedure described elsewhere for glass surface derivatization [16,17]. Briefly, 300 g of sand is slowly poured into 150 mL of freshly prepared piranha solution (H₂SO₄/H₂O₂ 3:1) and left 5 h with occasional stirring. The sand is then vacuum-filtered on a sintered glass funnel and washed with water until neutral pH and washed once with ethanol to remove most the water content. Activated sand is dried at 90 °C before storage in hermetic bottles containing silica gel desiccant bags.

2.2.2. Silanization of activated sand

A solution of freshly prepared (N₃PTMS, PPTES) or commercial (MPTMS) alkoxy silane (1 % v/v in toluene) is added to the activated sand until it is covered with 1 cm of liquid. This mixture is warmed 24 h at reflux without stirring. The sand is filtered on a sintered glass funnel. Interestingly, the filtrate can be reused to silanize a second sand batch. The sand is washed with ethanol then with CH₂Cl₂ and dried 24 h at 90 °C before storage in a hermetic bottle containing silica gel desiccant

bags. The obtained sands are slightly (SH-Sand) to very hydrophobic and hard to disperse in water (N₃-Sand and alkyne-Sand).

2.2.3. Grafting of the PN derivatives

2.2.3.1. Synthesis of PN-Sand A. 340 mg (1.36 mmol) of PNP is dissolved in 100 mL of MeOH. In parallel, 380 mg (1.5 mmol) of CuSO₄·5H₂O and 1.36 g (6.84 mmol) of sodium ascorbate are dissolved in 100 mL of water. Then, the two solutions are slowly mixed and, after 5 min, 300 g of N₃-Sand are added under mechanical stirring. The sand becomes quickly yellow (15 min), and the reaction is left 6 h. The sand is thereafter filtered, washed with ethanol and then CH₂Cl₂ and dried 6 h at 90 °C.

2.2.3.2. Synthesis of PN-Sand B. 16 mg (68 μmol) of PNN₃ are dissolved in 5 mL of MeOH. 19 mg (75 μmol) of CuSO₄·5H₂O and 68 mg (342 μmol) of sodium ascorbate are dissolved in 5 mL of water. The two solutions are slowly mixed and, after 5 min, 15 g of alkyne-Sand are added under mechanical stirring. The sand becomes quickly yellow (15 min), and the reaction is left 24 h. The sand is thereafter filtered, washed with ethanol and then CH₂Cl₂ and dried 6 h at 90 °C.

2.2.3.3. Synthesis of PN-Sand C. 40 mg (0.1 mmol) of PNMal and 15 mg (0.09 mmol) of azobisisobutyronitrile (AIBN) are dissolved in 10 mL of THF, then 20 g of sand are added under mechanical stirring and left 24 h at 60 °C. SH-Sand is thereafter filtered, washed with ethanol and then CH₂Cl₂ and dried 6 h at 90 °C.

2.2.4. Material characterization

The quantification of the grafted PN on sand was done by the evaluation of the no grafted quantity of PN derivatives on the sand obtained by UV analysis of the filtrate after an extensive washing.

UV-vis spectra of sands were recorded on a double beam spectrophotometer (AnalytikaJena SPECORD 210), using 10 mm quartz cells for the liquid analysis and an integrating sphere for Diffuse Reflectance UV-vis (DRUV) in solid state.

2.3. Photodegradation experiments

2.3.1. Irradiation apparatus

Photodegradation studies were conducted in an annular reactor equipped with immersed lamps emitting UV or visible light [10].

The central device consisted of a hollow cylinder harboring the lamp (UV or visible lamp), surrounded by an envelop made of quartz (for the UV lamp) or glass (for the visible lamp), allowing the circulation of water in order to keep the reactor temperature at 20 ± 1 °C. The reactor contents (400 mL) were continuously stirred, and samples were taken from the sampling outlet. A forced aeration was applied in order to keep the contents saturated with air. Emission spectra of the UV and the visible light lamps overlapped in order to cover the entire absorption spectrum of PN (300–450 nm) [10]. The 8 W UV lamp spectrum (300–400 nm) with an emission maximum at 360 nm corresponds to the large absorbance of PN in the UV region, and the 8 W visible lamp corresponds to absorbance of PN in the visible region (λ_{max} = 410 nm). Photostability of TEB and PN were individually checked under UV and visible irradiation at concentrations of 6.5 × 10⁻⁸ M and 5 × 10⁻⁵ M, respectively. Controls of TEB and PN stability in the dark were also conducted with the latter concentrations (6.5 × 10⁻⁸ M and 5 × 10⁻⁵ M, respectively). The irradiated solutions were prepared from stock solutions of TEB (6.5 × 10⁻⁷ M) and PN (5.5 × 10⁻³ M) to obtain the different concentration ratios R (PN/TEB) = 8.5; 258; 769; 1625; 3846 in order to study the effect of concentration loading. Experiments in heterogeneous medium were conducted in the same conditions as for homogeneous photodegradation. An amount of 4 g of the hybrid photosensitizer PN-sand A containing 3.9 μmol/g of PN was added to 400 mL of TEB

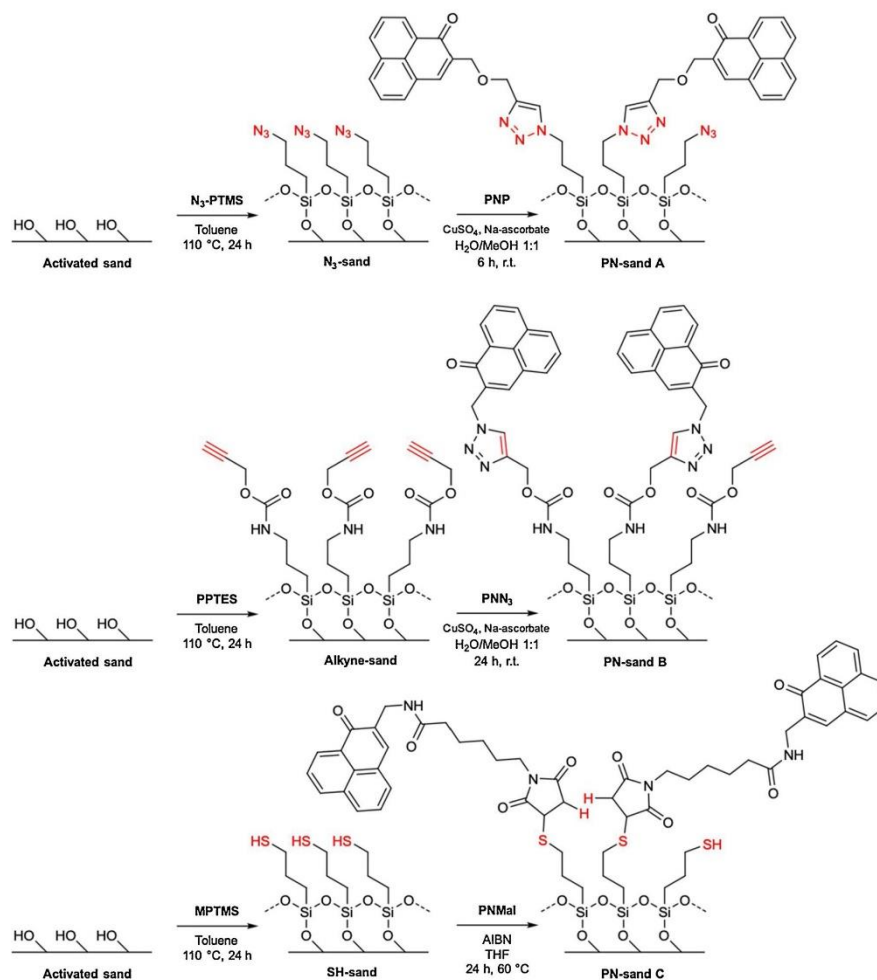


Fig. 1. Synthetic pathways of CuAAC and thiol-ene click reactions.

solution at 6.5×10^{-8} M for a final ratio R (PN/TEB) = 600. In the same conditions, experiment in the dark were done as well as a blank test with raw sand.

The irradiated solutions were prepared in ultrapure water (UPW; MilliQ, > 18.2 M Ω) at pH 6.5. Lifetime of the grafted sensitizer lifetime was evaluated after three successive cycles under UV and visible irradiation in the same conditions as above after recovery of the PN-sand by filtration.







Some experiments were conducted for the determination of the photodegradation mechanism. In heterogeneous photooxidation, the solutions were irradiated in the presence of: i) nitrogen for a residual O_2 concentration < 0.1 mg L $^{-1}$ [11]; ii) selective scavengers, propan-2-ol (0.2 M) for the quenching of the hydroxyl radical ($\cdot OH$), sodium azide (0.2 M) for the quenching of singlet oxygen (1O_2), and p-benzoquinone (0.1 M) for the quenching of the superoxide anion ($O_2^{\cdot -}$) [18].

2.3.2. Quantitative determination of organic compounds

Tebuconazole (purity > 97 %) analysis was carried out with HPLC-Qtof. Chromatographic separation was performed with an HPLC 1290 Infinity apparatus (Agilent Technologies, Les Ulis, France) equipped with a Nucleoshell $^{\text{®}}$ RP18 plus column (50 mm length, 3 mm internal diameter) (Macherey-Nagel, Hoerd, France) thermostated at 30 $^{\circ}C$. Detection was effected with a high resolution, accurate mass quadrupole - time of flight mass spectrometer (Agilent 6540 Q-TOF) equipped with an Agilent Jet Stream electrospray ionization source (ESI). A gradient mobile phase of 20 min was used with ultra-pure water, methanol, and 5 mM ammonium formate and formic acid 0.1 %. The autosampler temperature was maintained at 4 $^{\circ}C$.

Phenanthroline photostability was monitored at 365 nm with a Varian Cary 50 UV/Vis spectrophotometer.

Table 1Click reaction conditions (a) CuSO₄·5H₂O, sodium ascorbate, MeOH:H₂O 1:1, 24 h, r.t. (b) AIBN, THF, 24 h, 70 °C and visual results of the reactions.

	PN-sand A by CuAAC click ^a	PN-sand B by CuAAC click ^a	PN-sand C by thiol-ene click ^b
Trialkoxysilane grafted ontosand	N ₃ PTMS	PPTES	MPTMS
PN	PNP	PNN ₃	PNMal
Sand before click			
Sand after click			
Quantity of PN per gram of sand	3.9 μmol	3.6 μmol	0.4 μmol

2.4. Data analysis

The residual percentage remaining in the solution of TEB after a certain time of irradiation was calculated with C₀, initial concentration of TEB and C, TEB concentration after irradiation. The data for TEB photodegradation were adjusted to the first order kinetic equation:

$$\frac{dC}{dt} = k.t \quad (1)$$

where k is the first order rate constant and t is the irradiation time

The experimental kinetic data obtained were fitted by a linear regression of:

$$\ln \frac{C}{C_0} = k.t \quad (2)$$

3. Results and discussion

3.1. Preparation and characterization of sand-grafted phenalenone

Even if grafting on glass surfaces is well documented [19], only few methods have been published that describe the covalent attachment of organic compounds on sand, i.e. the condensation of silane or titanate. Both have proved their efficiency, but the last one requires the use of titanium salts that are unstable and expensive. On the other hand, silane derivatives are easy to handle and abundant. For these reasons, and in agreement with the literature about glass functionalization [16,20] the reaction of a triethoxysilane derivative in toluene was chosen.

The importance of the activation of the solid phase surface is described in the glass functionalization. The presence of silanol groups on the glass surface is essential for the further triethoxysilane reaction. Various methods of activation exist, based on actions of bases [21] or acids [17,20]. Acidic activation with piranha solution, a mixture of sulfuric acid and hydrogen peroxide, was chosen because of its high oxidizing power, its low viscosity compared with that of pure H₂SO₄ and its relative ease to handle compared to the hydrochloric acid-methanol mixture [20].

Several "click" reactions have been tested to determine which one allows to obtain the best yield of grafting (Fig. 1). The copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) click reactions is largely used for its high efficiency and its stereoselectivity [22]. The thiol-ene click (also referred as thiol-ene Michael addition) allows a reaction between a thiol derivative and an alkene in presence of a base or a radical initiator [23]. The silane group being sensitive to basic media, the radical initiating was chosen.

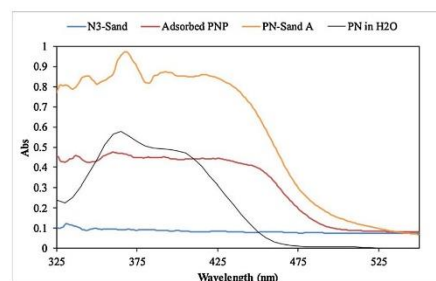


Fig. 2. UV-vis spectra of N₃-sand, PNP adsorbed on sand, PN-Sand A and PN in H₂O.

Thiol (MPTMS), azide (N₃PTMS), and propargyl (PPTES) derivatives of trialkoxysilane were grafted onto the sand, leading to sands that are difficult to disperse in water. This apparent hydrophobicity is particularly significant with N₃PTMS and PPTES and is explained by the shielding of the silanol moieties of the sand and the addition of hydrophobic alkyl chains and functions. The substituted PN were then subjected to the corresponding click reactions, PNMalwith thiol-ene, PNP and PNN₃ with CuAAC during 24 h. After this time, the colors of the derivatized sands were significantly different according to the type of reaction (Table 1).

The yield of grafting was deduced by UV analysis of the filtrate of the washing cycles after the reactions. Obviously, the CuAAC reactions gave better results than the thiol-ene click. Moreover, the thiol-ene click needs heating of the reaction mixture which, in this case, limits the scalability of the grafting. The low yield of this reaction could be attributed to a lower yield of MPTMS functionalization, justified by the lower hydrophobicity of the SH-sand.

The CuAAC reaction between PNP and N₃-sand led to a slightly larger amount of grafted phenalenone with 3.9 μmol of PN per gram of sand in comparison with the coupling of PNN₃with the alkyne-sand (3.6 μmol of PN per gram sand). Moreover, there is an additional carbamate function in the PPTES derivative, which could be a source of weakness of the covalent bond between PN and the sand. For these two reasons, the CuAAC reaction between PNP and N₃-Sand was chosen for the rest of this study, according to the following chemical scheme.

Reaction times were optimized as well as quantities of reactants. With a 1 % v/v concentration of N₃PTMSin toluene, we found that this

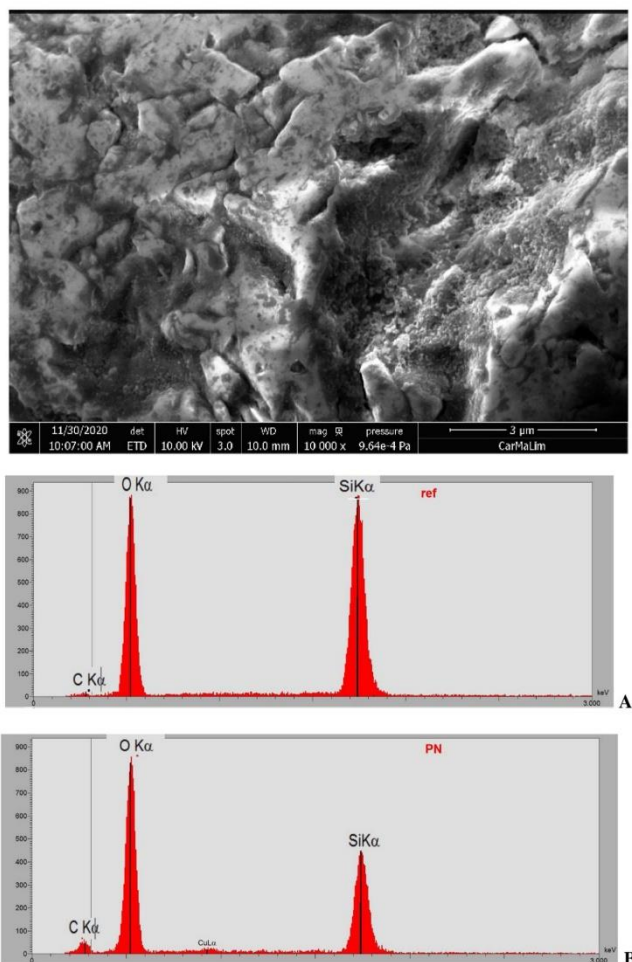


Fig. 3. SEM images of PN-Sand x10 000, and EDX analysis of sand (A) and PN-sand (B).

solution could be used twice before an apparent decline in the PN grafting yield on sand. The CuAAC reaction was tested with times of reaction between 1 h and 24 h, and the reaction seemed to be complete after 6 h (no evolution in the consumption of PNP or in the color change). Multiple successive washings of PN-sand A with polar or non-polar solvents did not allow to detach the sand-bound PN. In contrast, PNP physically adsorbed on N_3 -sand was totally flushed away after the first washing.

In order to prove the presence of PN derivatives on the surface of silica, PN-sand A and PNP adsorbed on sand (at the same theoretical concentration of $3.9 \mu\text{mol/g}$ of PN) were also analyzed by DRUV spectroscopy and compared to the reference material free PN and N_3 -sand (Fig. 2).

As expected, the DRUV spectrum obtained for the N_3 -sand did not show any significant absorbance. On the other hand, the spectrum of PN-sand displayed the characteristic bands of free PN in H_2O . Moreover, we observe a broadening of the spectra of PN-Sand A and adsorbed PNP in the 450 nm region. This result, already described in the literature,

confirms the presence of PN on the surface [24]. Spectra of free PN and adsorbed PNP showed two characteristic bands at 361 nm and 385 nm. In the case of PN-sand A, these two bands were red shifted by 7 nm, which could be attributed to the covalent bonding of the PN.

More investigations were realized by DRX and FTIR analysis but no significant changes were observed between raw sand and N-sand. Any information on the structure of the material and on the integration of PN within the material were obtained. Thus, we have chosen to do analysis using a Scanning Electron Microscope (SEM) (Quanta FEG 450 FEI, EDS SamX) with an integrated Energy Dispersive X-ray Spectroscopy (EDX) system for the acquisition of elemental information and distribution mapping images (Fig. 3). Results were introduced in the paper by the Fig. 3. SEM analysis show a fine dark deposit corresponding to the presence of the organic molecules of PN on the sand surface, which was confirmed by EDX with a significant increase of the carbon signal with the increase of C/Si K ratio.

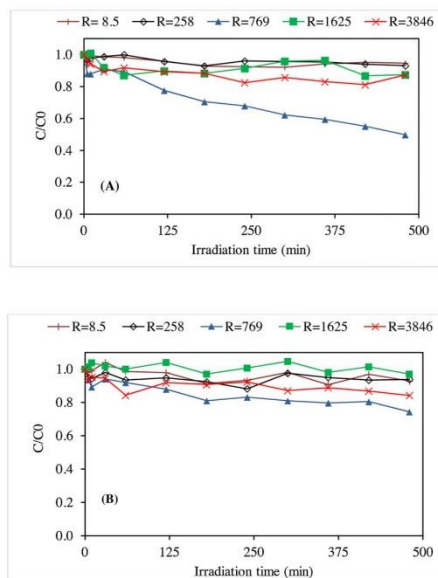


Fig. 4. Effect of the molar ratio $R = \text{PN/TEB}$ on TEB photodegradation under air saturation with UV (A) and visible (B) irradiation.

3.2. Effect of the PN/TEB molar ratio under homogeneous conditions

In a first step, PN stability was studied. UV–vis absorbance spectrum of PN has been recorded during 480 min of irradiation (UV or visible). The results reveal that PN is photostable in our conditions under both UV and visible irradiations with non-significant drop in concentration. Stability of TEB was also checked, with an irradiated solution of TEB at 6.5×10^{-8} M and the results reveal that TEB also is photostable.

In order to investigate the effect of PN initial concentration loading, different ratios (R) of PN/TEB (mol/mol) were tested (Fig. 4) and the results reveal an effect of PN concentration on the kinetics of TEB degradation. When $R > 769$ the kinetic of TEB photodegradation is limited. Further increases of R result in a drop in efficiency which can be due to the shielding effect [25] of a high concentration of PN. The same effect is observed with the deficit in PN when $R < 769$. $R = 769$ is the best condition to observe the kinetic of TEB degradation. The same mitigating effect has been obtained under visible irradiation.

Results confirm that PN is active under visible and UV irradiation. For a PN/TEB ratio of 769, TEB degradation rate of 25 % under visible irradiation and 50 % under UV irradiation have been observed within 480 min. A first order kinetic model describes TEB photodegradation under UV and visible irradiation with kinetic constants of $1.2 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ and $4 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$, respectively.

3.3. Effect of PN grafting on sand

Using PN-Sand A reveals that there is an enhancement in the TEB concentration removal compared with experiments with free PN. The rate of abatement increased from 50 % in presence of free PN to 80 % in presence of PN-Sand A under UV irradiation (Fig. 5A) and from 25 % to 68 % under visible light (Fig. 5B). Sorption onto raw sand (Fig. 5) is limited but significant and confirms the low photodegradation of TEB by free PN with visible irradiation. However, the kinetic of reaction in the dark condition with PN-Sand A (PN-Sand sorption), show a strong and fast decrease in TEB concentration at an extent similar to those observed

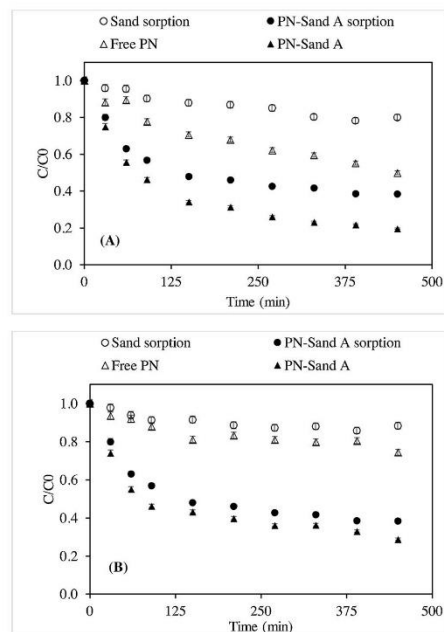


Fig. 5. Time course of TEB photodegradation (initial concentration 6.5×10^{-8} M) under air saturation in presence of i) 5×10^{-5} M of PN (free PN) ii) an equivalent of 3.9×10^{-5} M of PN-Sand A iii) 10 g.L^{-1} of raw sand (Sand adsorption) under UV (A) or visible irradiation (B) and PN-Sand A in the dark (PN-Sand A adsorption).

with photodegradation (especially under visible irradiation). So, the decrease of concentration during the first phase cannot be attributed to a photocatalytic reaction and a number of previous studies suggest that the photodegradation of a pollutant is preceded by its sorption onto the solid phase [26–28].

So, the sorption phenomenon is very important but its contribution to photodegradation not easily understood. The representation of the degradation kinetics with sand-grafted PN (with UV or visible irradiation) by a first order model shows a no-linear description during a first phase (Fig. 7). The rapid kinetics in the first 100 min of irradiation can be explained by the envisaged sorption mechanism on the solid phase [26]. Therefore, the heterogeneous kinetic constant for the remaining

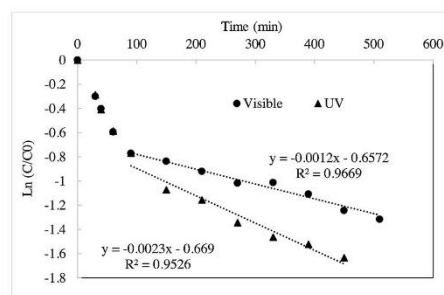


Fig. 6. First order plot of 6.5×10^{-8} M TEB photodegradation in presence of 3.9×10^{-5} M of PN-Sand A under air saturation with UV and visible irradiation.

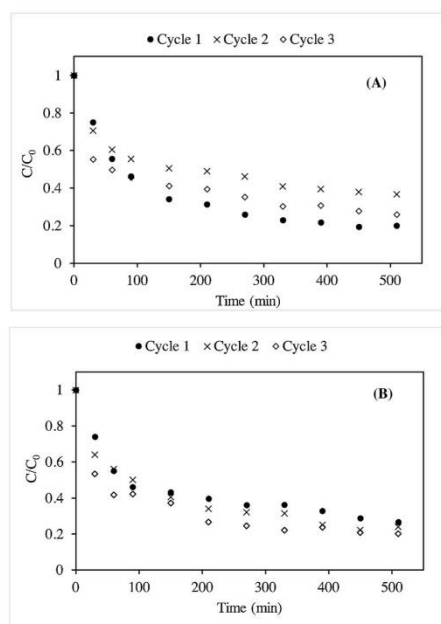


Fig. 7. Removal curve of 6.5×10^{-8} M of TEB in presence of 3.9×10^{-5} M of PN supported (PN-Sand A) under air saturation with UV (A) and visible irradiation (B).

Table 2

Photodegradation kinetic constant of 6.5×10^{-8} M TEB in presence of 3.9×10^{-5} M of grafted PN (PN-Sand A) under air saturation and estimation of total sorption rate within 3 cycles under UV and visible irradiation.

Experiment		k (min ⁻¹ .10 ⁻³)	Sorption (%)
UV	Cycle 1	2.3 ± 0.2	49
	Cycle 2	1.2 ± 0.07	40
	Cycle 3	1.7 ± 0.01	45
Visible	Cycle 1	1.2 ± 0.1	48
	Cycle 2	1.8 ± 0.2	46
	Cycle 3	1.9 ± 0.3	52

experiments was calculated on the linear part to only take into account the photocatalytic process.

The rate constant with PN-Sand A was 2.3×10^{-3} min⁻¹ under UV irradiation and 1.2×10^{-3} min⁻¹ under visible irradiation. As when the photodegradation was realized in the presence of free PN, PN-Sand A is more active under UV irradiation. Moreover, whatever the irradiation nature, the reaction is faster under heterogenous conditions; a better contact between the pollutant and the sand-grafted photosensitizer can explain this effect, due to the adsorption phase of the pollutant on PN-Sand [29]. In moving from homogenous to heterogenous conditions, the increase of kinetic rate constant seems more important under visible irradiation than UV irradiation (respectively from 0.4 to 1.2×10^{-3} min⁻¹ and 1.2 – 2.3×10^{-3} min⁻¹). This phenomenon is due to the bathochromic shift of 80 nm observed in the absorption spectra when PN is bound to sand (Fig. 3).

Total sorption contribution to the rate degradation can be estimated by the y-intercept (b) of the linear regression (Fig. 6):

Table 3

Concentration decrease of 6.5×10^{-8} M of TEB in the presence of 3.9×10^{-5} M of PN supported (PN-Sand A), under air saturation, in the presence of 0.2 M of sodium azide and isopropanol, 0.1 M of p-benzoquinone, or N₂ condition under UV irradiation, and their related kinetic constants.

Condition	Total TEB % decrease	k (min ⁻¹ .10 ⁻³)
O ₂	78	2.3 ± 0.2
N ₂	56	1.4 ± 0.1
Sodium azide ^{**} (O ₂)	47	0.9 ± 0.1
Propan-2-ol ^{**} (OH)	64	1.8 ± 0.1
p-benzoquinone ^{**} (O ₂ ⁻)	67	1.8 ± 0.2

^{**} Quencher of the oxidative species in brackets.

$$\text{Total sorption \%} = \frac{[C_0(1 - \exp(-b))]}{C_0} \times 100 \quad (3)$$

Where C₀ is the initial concentration and b the y-intercept.

In the balance sheet, the contribution of the sorption of TEB in a first step of the reaction was estimated to 48 and 49 % under visible and UV irradiation, respectively.

3.4. PN-Sand A lifetime

To evaluate the lifetime of the sand-bound photosensitizer, TEB photodegradation was achieved in three successive cycles using with the same solid phase (PN-Sand A) under UV and visible irradiation (Fig. 7).

The parameters of the kinetic grouped in Table 2 reveal that the first sorption step with the bound photosensitizer provides similar sorption rate regardless of the cycle number and the type of irradiation (between 40 and 52 %). The regeneration of support by photodegradation of TEB seems complete for the two types of irradiation with a relative consistency except for the first cycle with UV irradiation. In the same way, the kinetics of photodegradation, different between UV and visible irradiation during the first cycle, becomes stable and comparable between the two types of irradiation for the other cycles.

3.5. Identification of the photodegradation mechanism

Identification of the TEB degradation mechanism using PN-Sand A was done within 360 min of UV irradiation in anaerobic medium and in the presence of different quenchers (Table 3). We observed a rate of 56 % TEB degradation under N₂ condition where there is no possible production of singlet oxygen and superoxide radical compared with 78 % in aerobic medium. These results reveal that there is a very low oxidation under anaerobic medium with a possible contribution of Type I mechanism via an electron transfer from TEB to the triplet excited state of the photosensitizer or hydrogen transfer. In aerobic medium, the main types of reactive oxygen species involved in organic pollutants photodegradation were hydroxyl radical (OH), superoxide anion (O₂⁻) and singlet oxygen (¹O₂) [30]. To determine which species is predominant in the mechanism of TEB photodegradation using PN-Sand A, the tests were performed in the presence of the reactive oxygen species scavengers, sodium azide, propan-2-ol and p-benzoquinone. Sodium azide is used to scavenge ¹O₂, while propan-2-ol and p-benzoquinone are selective quenchers of OH and O₂⁻, respectively. ⁴⁵Sodium azide has the most important inhibitory effect on TEB photodegradation as indicated by the low degradation rate (47 %) and kinetic constant (0.9×10^{-3} min⁻¹). The addition of p-benzoquinone or propan-2-ol also inhibits the photodegradation of TEB but to a lesser extent. Such results confirm that the main reactive oxygen species responsible for TEB degradation is singlet oxygen.

4. Conclusion

Sand was functionalized by silanization with different

trialkoxysilane. Afterward, phenalenone derivatives were grafted onto these functionalized sands by three click reactions: two CuAAC and one thiol-ene. The reaction between azidated sand and propargylatedphenalenone gave the best grafting yield with 3.9 μmol of PN per gram of sand. Free and sand-grafted PN were tested for tebuconazole photodegradation. The grafting of PN on sand (PN-sand A) improved TEB degradation rate especially under visible irradiation because of the red shift of the absorbance range of the sensitizer. A first step of sorption before photodegradation leads to an accumulation of TEB on the surface of the solid. Successive experiments with the same batch of PN-sand A showed a complete regeneration of the sand bound photosensitizer. The first order kinetic constant of TEB photodegradation was comparable between UV and visible irradiation of sand-grafted PN (between 1.2 and $2.3 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$). The type II mechanism was the main pathway with a low contribution of the type I mechanism. PN-sand A offers a good perspective for developing a continuous reactor for tebuconazole photodegradation treatment under visible irradiation.

Author statement

M Aimeur and J Godard carried out the experiments. M Baudu supervised the findings of this work with V Sol and F Zermane helped supervise the project. N Villandier and F Bregier contributed to the interpretation of the results. All authors discussed the results and contributed to the final manuscript. M Aimeur, J Godard and M Baudu wrote the manuscript with support from all authors. J Godard, N Villandier and F Bregier contributed especially on the preparation of phenalenone-functionalized material and M Aimeur, F Zermane and M Baudu on the photodegradation experiments.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgment

The authors acknowledge Dr. Michel Guilloton for manuscript editing contribution.

References

- [1] N. Stamatidis, D. Hela, I. Konstantinou, Occurrence and removal of fungicides in municipal sewage treatment plant, *J. Hazard. Mater.* 175 (2010) 829–835, <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2009.10.084>.
- [2] N. Stamatidis, M. Antonopoulou, I. Konstantinou, Photocatalytic degradation kinetics and mechanisms of fungicide tebuconazole in aqueous TiO_2 suspensions, *Catal. Today* 252 (2015) 93–99, <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2014.09.023>, 8th European Meeting on Solar Chemistry and Photocatalysis: Environmental Applications.
- [3] J.R. Bolton, S.R. Cater, Homogeneous photodegradation of pollutants in contaminated water: an introduction, *Aquat. Surf. Photochem.* (2018) 467–490, <https://doi.org/10.1201/9781351069847>.
- [4] D. Russo, K.H. Cochran, D. Westerman, G. Li Puma, R. Marotta, R. Andreozzi, S. D. Richardson, Ultrafast photodegradation of isoxazole and isothiazolinones by UV254 and UV254/ H_2O_2 photolysis in a microcapillary reactor, *Water Res.* 169 (2020), 115203, <https://doi.org/10.1016/j.watres.2019.115203>.
- [5] D. Panagiotaras, V. Bekiari, E. Stathatos, D. Papoulis, G. Panagopoulos, A. N. Kalarakis, I. Iliopoulos, E. Kourkouta, P. Mavrokota, Use of halloysite-tio2 nanocomposites for the decomposition of tebuconazole fungicide in water, *Desalin. Water Treat.* 127 (2018) 132–139, <https://doi.org/10.5004/dwt.2018.22858>.
- [6] S. Navarro, J. Fenoll, N. Vela, E. Ruiz, G. Navarro, Photocatalytic degradation of eight pesticides in leaching water by use of ZnO under natural sunlight, *J. Hazard. Mater.* 172 (2009) 1303–1310, <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2009.07.137>.
- [7] M. Pelacz, N.T. Nolan, S.C. Pillai, M.K. Secry, P. Falaras, A.G. Kontos, P.S. M. Dunlop, J.W.J. Hamilton, J.A. Byrne, K. O'Shea, M.H. Entezari, D.D. Dionysiou, A review on the visible light active titanium dioxide photocatalysts for environmental applications, *Appl. Catal. B Environ.* 125 (2012) 331–349, <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2012.05.036>.
- [8] C.M.B. Neves, O.M.S. Filipe, N. Mota, S.A.O. Santos, A.J.D. Silvestre, E.B.H. Santos, M.G.P.M.S. Neves, M.M.Q. Simões, Photodegradation of metoprolol using a porphyrin as photosensitizer under homogeneous and heterogeneous conditions, *J. Hazard. Mater.* 370 (2019) 13–23, <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2018.11.055>, II International Caparica Congress on Pollutant Toxic Ions and Molecules.
- [9] D.G. Fresnadillo, S. Lacombe, Chapter 6: reference photosensitizers for the production of singlet oxygen, *Singlet Oxygen*, 2016, pp. 105–143, <https://doi.org/10.1039/9781782622208-00105>.
- [10] M. Aimeur, M. Baudu, F. Zermane, E. Joussein, O. Bouras, Evaluation of the use of free or supported phenalenone based on natural halloysite for phenol photodegradation in aqueous solution, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* 404 (2021), 112904, <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2020.112904>.
- [11] R. Martinez-Haya, M.A. Miranda, M.L. Marin, Type I vs Type II photodegradation of pollutants, *Catal. Today* 313 (2018) 161–166, <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2017.10.034>, 5th European Conference on Environmental Applications of Advanced Oxidation Processes.
- [12] A.R. McDonald, N. Franssen, G.P.M. van Klink, G. van Koten, 'Click' silica immobilisation of metallo porphyrin complexes and their application in epoxidation catalysis, *J. Organomet. Chem.* 694 (2009) 2153–2162, <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2009.02.020>.
- [13] Z. Jiang, B. Demir, R.M. Broughton, X. Ren, T.S. Huang, S.D. Worley, Antimicrobial silica and sand particles functionalized with an N-halamine acrylamidesiloxane copolymer, *J. Appl. Polym. Sci.* 133 (2016), <https://doi.org/10.1002/app.43413> n/a n/a.
- [14] W. Bigli, L. Jianlin, W. Gang, C. Qing, Filtration of oil from oily wastewater via hydrophobic modified quartz sand filter medium, *J. Water Reuse Desalin.* 8 (2018) 544–552, <https://doi.org/10.2166/wrd.2018.052>.
- [15] J. Godard, F. Brégier, P. Arnoux, B. Myrzakhtov, Y. Champavier, C. Frochet, Vincent Sol, New phenalenone derivatives: synthesis and evaluation of their singlet oxygen quantum yield, *ACS Omega* (2020) 28264–28272, <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c04712>, In press.
- [16] K.K.K. Ho, R. Chen, M.D.P. Willcox, S.A. Rice, N. Cole, G. Iskander, N. Kumar, Quorum sensing inhibitory activities of surface immobilized antibacterial dihydropyrrolones via click chemistry, *Biomaterials* 35 (2014) 2336–2345, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.11.072>.
- [17] N.S.K. Gunda, M. Singh, L. Norman, K. Kaur, S.K. Mitra, Optimization and characterization of biomolecule immobilization on silicon substrates using (3-aminopropyl)triethoxysilane (APTES) and glutaraldehyde linker, *Appl. Surf. Sci.* 305 (2014) 522–530, <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2014.03.130>.
- [18] H.P. Mota, R.F.N. Quadrado, B.A. Iglesias, A.R. Fajardo, Enhanced photocatalytic degradation of organic pollutants mediated by Zn(II)-porphyrin/poly(acrylic acid) hybrid microparticles, *Appl. Catal. B Environ.* 277 (2020), 119208, <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2020.119208>.
- [19] C.A. Schlecht, J.A. Maurer, Functionalization of glass substrates: mechanistic insights into the surface reaction of trialkoxysilanes, *RSC Adv.* 1 (2011) 1446, <https://doi.org/10.1039/c1ra00421b>.
- [20] J.J. Cras, C.A. Rowe-Taitt, D.A. Nivens, F.S. Ligler, Comparison of chemical cleaning methods of glass in preparation for silanization, *Bioelectron.* 14 (1999) 683–688, [https://doi.org/10.1016/S0956-5663\(99\)00043-3](https://doi.org/10.1016/S0956-5663(99)00043-3).
- [21] I.H. Gubbuk, S.C. Ozkan, A. Yilmaz, Sorption of heavy metal ions by glass beads-immobilized calix[4]arenes derivative, *Prot. Met. Phys. Chem. Surf.* 49 (2013) 266–273, <https://doi.org/10.1134/S2070205113030180>.
- [22] S. Neumann, M. Biewend, S. Rana, W.H. Binder, The CuAAC: principles, homogeneous and heterogeneous catalysts, and novel developments and applications, *Macromol. Rapid Commun.* 41 (2020), 1900359, <https://doi.org/10.1002/marc.201900359>.
- [23] A.B. Lowe, Thiol-ene "click" reactions and recent applications in polymer and materials synthesis: a first update, *Polym. Chem.* 5 (2014) 4820–4870, <https://doi.org/10.1039/C4PY00339I>.
- [24] W. Kim, J. Park, H.J. Jo, H.-J. Kim, W. Choi, Visible light photocatalysts based on homogeneous and heterogenized tin porphyrins, *J. Phys. Chem. C* 112 (2008) 491–499, <https://doi.org/10.1021/jp0747151>.
- [25] Mel M. Zekri, C. Colbeau-Justin, A mathematical model to describe the photocatalytic reality: what is the probability that a photon does its job? *Chem. Eng. J.* 225 (2013) 547–557, <https://doi.org/10.1016/j.cej.2013.03.129>.
- [26] D. Bielska, A. Karewicz, T. Lachowicz, K. Berent, K. Szczubialka, M. Nowakowska, Hybrid photosensitizer based on halloysite nanotubes for phenol based pesticide photodegradation, *Chem. Eng. J.* 262 (2015) 125–132, <https://doi.org/10.1016/j.cej.2014.09.081>.
- [27] C. C. Fu, R. S. Juang, M.M. Hsu, C. T. Hsieh, Enhanced adsorption and photodegradation of phenol in aqueous suspensions of titania/graphene oxide composite catalysts, *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* 67 (2016) 338–345, <https://doi.org/10.1016/j.jtice.2016.07.043>.
- [28] H. Lee, P. Kannan, A. Al Shoaibi, C. Srinivasakannan, Phenol degradation catalyzed by metal oxide supported porous carbon matrix under UV irradiation, *J. Water Process. Eng.* 31 (2019), 100869, <https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2019.100869>.
- [29] D. Chen, Q. Zhu, F. Zhou, X. Deng, F. Li, Synthesis and photocatalytic performances of the TiO_2 pillared montmorillonite, *J. Hazard. Mater.* 235–236 (2012) 186–193, <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2012.07.038>.
- [30] W. Gao, J. Tian, Y. Fang, T. Liu, Xiumei Zhang, X. Xu, Xiaomei Zhang, Visible light driven photo-Fenton degradation of organic pollutants by a novel porphyrin-based porous organic polymer at neutral pH, *Chemosphere* 243 (2020), 125334, <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.125334>.



Contents lists available at ScienceDirect

Chemical Engineering Journal

journal homepage: www.elsevier.com/locate/cej

Photodegradation of tebuconazole in a fluidized bed reactor mediated by phenalenone supported on sand

Maya Aimeur^{a,b}, Jérémy Godard^a, Michel Baudu^{a,*}, Frédérique Bregier^a, Nicolas Villandier^a, Faiza Zermane^{b,c}

^a Université de Limoges, PEIRENE, EA 7500, 123 Avenue Albert Thomas, 87060 Limoges Cedex, France

^b Laboratoire Eau Environnement et Développement Durable, Département de Génie des Procédés, Université Saad Dahlab, 09000 Blida, Algeria

^c Chimie physique des Interfaces des matériaux appliqués à l'environnement, Département de Génie des Procédés, Université Saad Dahlab, 09000 Blida, Algeria

ARTICLE INFO

Keywords:

Photodegradation
Tebuconazole
Fluidized bed reactor
Modeling

ABSTRACT

This study reports on the photodegradation of tebuconazole (TEB) within a fluidized bed pilot unit mediated by phenalenone (PN) grafted on sand (PN-sand). The photodegradation experiments were conducted in both a cylindrical laboratory-scale reactor and a fluidized bed pilot unit equipped with a μ LED strip, for reactional volumes of 0.4 L and 38.7 L, respectively. The lab reactor study showed that TEB removal was slightly affected by the LED emission type, i.e. purple LEDs (380 nm–440 nm) and blue LEDs (435 nm–465 nm). The PN-sand loading also affected TEB removal, with a maximum rate of 79% at a loading of 30 g.L⁻¹, corresponding to a PN/TEB molar ratio of 1800. TEB photodegradation could be described by a first-order kinetic constant of $(1.1 \pm 0.2) \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ with a first step where photodegradation was coupled to a rapid sorption.

Similar kinetic constants were observed in both reactors. A recirculation flow of 440 L.h⁻¹ made it possible to assimilate the fluidized bed reactor into a perfectly stirred reactor. Experiments were conducted with this recycling flow and an inlet flow of 1.1 L.h⁻¹ and 4.2 L.h⁻¹, respectively. The use of the first-order kinetic constant of $1.0 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ in a CSTR reactor served to propose a reactional model for the TEB solution photodegradation. A drift towards the model was detected after a contact time of 33 h and independently of the residence time. A degradation of phenalenone or a decrease in active phenalenone took place by photobleaching or ungrafting from the support.

1. Introduction

The presence of pesticides in an aquatic environment is a topic of increased interest due to their persistence, accumulation and high toxicity, all of which exerts a negative effect on aquatic life as well as human health [1]. Among such pesticides, triazoles are widely used and detected in various water resources at concentrations up to 18 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Tebuconazole (TEB) is a particularly interesting triazole fungicide, even though its recorded concentration in effluent is low compared to other pesticides (reaching 0.69 $\mu\text{g.L}^{-1}$) [2]. TEB is known to be persistent and its degradation by conventional wastewater treatment proves to be ineffective; moreover, photocatalysis has appeared as a promising treatment for the degradation of TEB in water [3].

In photocatalytic processes, semiconductor-type photocatalysts such as titanium oxide (TiO₂) have been widely used for the photodegradation of organic pollutants in water [4] or real hospital

wastewater [5]. However, they are only effective under UV irradiation < 360 nm, where just 5% of sunlight irradiation can be applied [6], thus qualifying this process as less energy efficient. Some studies have reported the coupling of TiO₂ with a metal ion [7] and organic sensitizer in order to extend its response to visible light [8]. On the other hand, many other works have focused on the use of organic sensitizers for the photodegradation of water pollutants, in finding they offer a promising approach for water remediation. With the potential to be activated under a broad range of the light spectrum, from UV to IR depending on the sensitizer absorption introduced, they can generate reactive oxygen species (ROS) like singlet oxygen (¹O₂) or superoxide anion (O₂⁻), which are efficient oxidizing reagents for decomposing organic pollutants in water. For example, phthalocyanines and Rose Bengal were used in the photooxidation of phenols [9] and 4-Nonylphenol, a phenol-based pesticide [10]. Also, methylene blue, porphyrins and phenalenone (PN) have been employed for the photooxidation of a number of

* Corresponding author.

E-mail address: michel.baudu@unilim.fr (M. Baudu).

<https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.128332>

Received 9 October 2020; Received in revised form 22 December 2020; Accepted 25 December 2020

Available online 30 December 2020

1385-8947/© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

pharmaceuticals, e.g. propranolol, sulfamethoxazole, metoprolol, diclofenac and acetaminophen [10–12]. These sensitizers exhibit strong reactivity towards such water pollutants and seem to be good substitutes for semiconductors. Among these photosensitizers, phenalenone (PN) is photostable and considered as the universal reference compound for singlet oxygen sensitization [14]; its biological activity in dynamic phototherapy or water disinfection is well documented [15], and its reactivity towards certain organic molecules found in water, like cycloxydim [16] and tryptophan [17], has been reported in several mechanistic studies. However, few studies have reported the photooxidation of organic compounds found in aqueous solutions. Martínez-Haya *et al.* [13] used phenalenone to determine the type of mechanism involved in the photodegradation of pharmaceuticals in aqueous solutions. In a previous work, both free PN and PN supported on halloysite were successfully used for phenol photodegradation in an aqueous solution [18]. The particularity of the studies cited above with photosensitizers is their reliance on a lab-scale reactor.

Several photoreactor designs are feasible and under continuous development in the aim of effective wastewater treatment [19]. On the whole, photoreactors are classified into two major groups, i.e. with either suspended catalysts or immobilized catalysts [19]. The suspended configuration is more effective due to efficient light diffusion and superior light-catalyst-pollutant contact, yet it requires an additional step to separate out the catalyst [19]. To overcome this drawback, operating in a fluidized bed reactor offers the possibility to enhance light diffusion through an immobilized catalyst, which behaves like in suspension with a recyclability feature. In fact, over the past few years, the development of fluidized bed reactors for effective wastewater treatment under advanced oxidation has experienced renewed interest [20]. This type of reactor offers excellent contact between the light, catalysts and pollutants, thereby enhancing the treatment effectiveness and energy [20]; moreover, it offers the possibility of continuous treatment even though fixed bed photoreactors are known to be limiting in terms of mass transfer [21]. Most studies operating in a fluidized bed photoreactor are limited to a lab-scale photoreactor using semiconductors like TiO₂ [21–24]. To the best of our knowledge, organic photosensitizers have never been used in a fluidized bed photoreactor at the pilot scale.

The present study has investigated the effect of various parameters on TEB photodegradation by means of an accessible photosensitizer molecule, i.e. phenalenone. The main emphasis herein has been to validate a photooxidation process with phenalenone supported on sand in a fluidized bed reactor. The development of continuous flow reactor for water treatment require modelization by the combination of hydrodynamic and reactive descriptions [25]. Three steps were proposed to develop a tebuconazole photodegradation model in a fluidized bed reactor: the determination of a kinetic model in a laboratory batch reactor, the validation of kinetic constant for the fluidized bed reactor and the combining with an hydrodynamic description for the modelization of the process.

2. Materials

2.1. Catalytic material

2.1.1. Preparation of PN-sand

The sand was post-treated Fontainebleau sand in a piranha solution (96% H₂SO₄/30% H₂O₂ 3:1 v/v); the activated sand was treated with a solution of 3-(azidopropyl)trimethoxysilane in toluene at 110 °C for 24 h, then washed several times with ethanol and dried at 90 °C. Afterwards, propargylated phenalenone (2-((Prop-2-yn-1-yloxy)methyl)-1H-phenalen-1-one) was grafted in a copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) by mixing the photosensitizer (1.8 g, 7 mmol) with azidated sand (1,600 g), copper sulfate (2 g, 8 mmol) and sodium ascorbate (7 g, 37 mmol) in a 1:1 methanol/water mixture. This mixture was mechanically stirred for 6 h, then filtered, washed with ethanol and dichloromethane, and dried at 90 °C.

2.1.2. Material characterization

Surface morphology of phenalenone grafted sand (PN-sand) was analyzed using a Scanning Electron Microscope (SEM) (Quanta FEG 450 FEI, EDS SamX) with an integrated Energy Dispersive X-ray Spectroscopy (EDX) system for the acquisition of elemental information and distribution mapping images.

PN-sand was also characterized by X Ray Diffraction (XRD) using a Bruker D8 Advance Serie II. (data not shown as no major modification was recorded).

SEM analysis (Fig. 1) show a modification on the surface of the sand due to the chemical attack, and fine dark deposit corresponding to the presence of the organic molecules of PN, which was confirmed by EDX with a significant increase of the carbon signal (C/Si). The observation and the analysis of the surface shown a non-homogeneous distribution of PN on the surface.

The quantification of the PN grafted on sand was deduced by means of UV analysis of the filtrate from the washing cycle after the reaction. The PN-sand characterization was recorded on a double beam spectrophotometer (Analytika Jena SPECORD 210) using 10-mm quartz cells. The liquid analysis relied on an integrating sphere for the Diffuse Reflectance UV-Visible (DRUV) in the solid state (Fig. 2).

The apparent density of the hybrid sensitizer and the bed porosity of this material were both determined by the gravimetric method. The particle size distribution was derived using laser granulometry (Malvern MS 3000). These physical properties are listed in Table 1.

2.2. Reactors

2.2.1. Laboratory device

The photodegradation studies of 20 µg.L⁻¹ of TEB were conducted in a 0.4 L cylindrical vessel reactor (Fig. 3). The reactor was equipped with a 5-W LED strip, along with lamps surrounding the reactor and emitting in the absorbance band of of PN-Sand (300–475 nm), purple LEDs (380

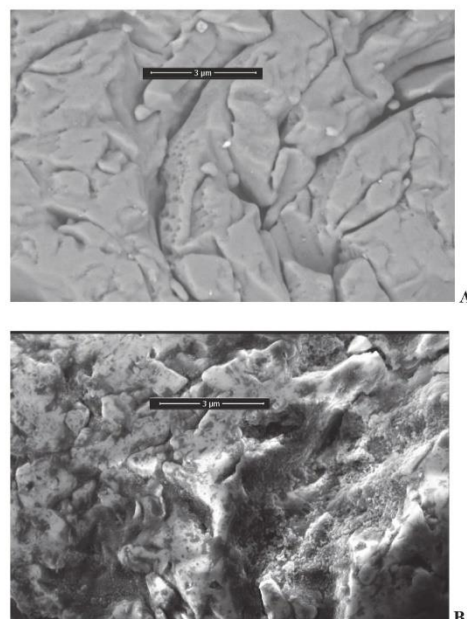


Fig. 1. SEM images of PN-Sand $\times 10\,000$ of sand (A) and PN-sand (B).

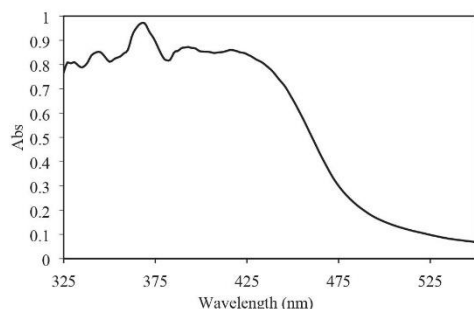


Fig. 2. UV-visible, diffuse reflectance spectra of the PN-sand.

Table 1
Physical properties of the PN-sand.

PN quantity on sand ($\mu\text{mol.g}^{-1}$)	3.9
density (g.cm^{-3})	2.29
median particle diameter = d_{50} (μm)	244
d_{10} diameter (μm)	168
uniformity (distribution spread)	0.235
bed porosity	0.39

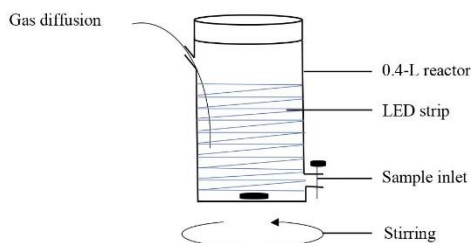


Fig. 3. Batch reactor settings for the TEB photodegradation experiments.

nm–440 nm) and blue LEDs (435 nm–465 nm). The reactor was continuously stirred, and forced aeration was applied to maintain a constant oxygen concentration in the solution. All experiments were performed at room temperature (21 ± 1) °C. 1 mL was sampled periodically for purposes of kinetic monitoring.

2.2.2. Fluidized bed pilot unit

The photodegradation of $20 \mu\text{g.L}^{-1}$ of TEB solution took place in a fluidized bed pilot unit (Fig. 4). This unit was composed of a column 100 cm long and 10 cm in diameter surrounded by the 5-W blue LED strip emitting from 435 nm to 465 nm and filled with PN-sand (1.2 kg) (5). Water is pumped from the recycling tank (3) and conveyed from the bottom to the column in upward flow allowing the bed fluidization (5). The volume in the recycling tank (V1) was 29 L, the minimum volume allowing the operation of the reactor. The total reactor volume (37.3 L) is a loop consists of the column (5), the recirculation pipe (6) and the recirculation tank (3).

The reactor was used either as a batch reactor or as an open reactor. The recycling flow in the reactor was varied for the hydrodynamic study from 300 to 440 L.h^{-1} and fixed to 440 L.h^{-1} for photodegradation experiments. For continuous experiments, the recycling tank (3) was fed from a $20 \mu\text{g.L}^{-1}$ TEB solution stocked in a tank of 300 L (7) by inlet flows (9) of 1.1 L.h^{-1} and 4.2 L.h^{-1} . A volume of 1 mL was sampled periodically from the recycling tank for purposes of kinetic monitoring.

The bed expansion was evaluated by direct measurement of the expanded bed height with respect to a variation in the recirculation flow from 100 to 480 L.h^{-1} .

Residence time distribution (RTD) was investigated by a pulse experiment with the introduction of 0.1 M of NaCl (1 L at 5.84 g.L^{-1}) in the reactor. The concentration was homogenized by a recycling flow during 15 min before the feed of the reactor by osmotic water. The recycling tank (29 L) was mixing by the recirculation loop and concentration in recycle tank was considered similar to outflow stream. So, a CSTR was considered for this part of the reactor and the exit stream concentration was determined by sampling in the recirculating reactor.

2.3. Photodegradation experiments

2.3.1. Photodegradation experiments in the laboratory photoreactor

In a previous work, the use of PN-sand was confirmed for TEB photodegradation by implementing two lamps in an annular reactor emitting in both the UV and visible regions to cover the PN absorbance band. The ratio of 10 g.L^{-1} of PN-sand for the degradation of $20 \mu\text{g.L}^{-1}$ of TEB was established based on experiments carried out in solution. Also, the grafted sensitizer life cycle was assessed, and a good level of stability was confirmed within three successive cycles under UV and visible irradiation under the same conditions as those cited above after recovering the PN-sand by filtration. The recovered PN-sand was then weighed and the ratio of the weight of PN-sand per treated volume was readjusted for each cycle. The irradiated solutions were prepared from stock 200 mg.L^{-1} TEB solutions.

The effect of the LEDs lamp emission band was studied for the photodegradation of $20 \mu\text{g.L}^{-1}$ of TEB in the presence of 10 g.L^{-1} of PN-sand. The effect of the PN-sand loading was studied for the photodegradation of $20 \mu\text{g.L}^{-1}$ of TEB in the presence of 10, 20 and 30 g.L^{-1} of solid material. The supported sensitizer life cycle was evaluated within three cycles under blue LED irradiation for the photodegradation of $20 \mu\text{g.L}^{-1}$ of TEB in the presence of 30 g.L^{-1} of PN-sand. The irradiated solutions were all prepared in osmosis water. The irradiated solutions were prepared in ultrapure water (UPW; MilliQ, > 18.2 M Ω) at pH 6.5.

2.3.2. Photodegradation experiments in the fluidized bed reactor

Batch experiments were conducted in the closed fluidized bed unit in the same conditions as in the laboratory reactor, for the photodegradation of $20 \mu\text{g.L}^{-1}$ of TEB in the presence of 1,200 g of PN-sand, which corresponds to 30 g.L^{-1} under the same number of blue LED irradiation per treated volume. The supported sensitizer life cycle was also evaluated within three cycles under blue LED irradiation for the photodegradation of $20 \mu\text{g.L}^{-1}$ of TEB in the presence of 30 g.L^{-1} of PN-sand. The irradiated solutions were all prepared in osmosis water. The experiments in the opened reactor proceeded with a recycling flow of 440 L.h^{-1} and inlet flows of 1.1 and 4.2 L.h^{-1} .

2.3.3. Quantitative determination of the tebuconazole and by-products

Tebuconazole (purity > 97%) analysis was carried out by means of HPLC-Q-TOF, while chromatographic separation was performed with an HPLC 1290 Infinity apparatus from Agilent and a Nucleoshell® RP18-plus column (50 mm in length, 3 mm internal diameter) from Macherey-Nagel with a thermostat setting at 30 °C. The detector was a high-resolution, accurate mass quadrupole – time-of-flight mass spectrometer (Agilent 6540 Q-TOF) equipped with an Agilent Jet Stream electrospray ionization source (ESI). A graduated mobile phase lasting 20 min was run with ultrapure water, methanol and 5 mM ammonium formate with 0.1% formic acid. The autosampler temperature was maintained at 4 °C. A value of 5% for the relative measurement uncertainty was determined and used in all representations.

The identification of the degradation products of TEB was carried out by concentrating 100 times the TEB starting solution at $20 \mu\text{g.L}^{-1}$, and the solution after 510 min of irradiation in presence of PN-sand (in the laboratory reactor) into 3 mL empty SPE cartridge

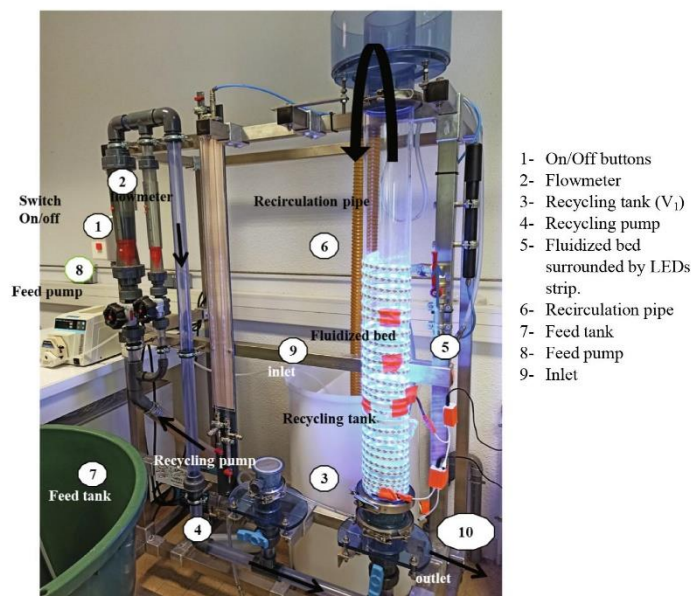


Fig. 4. Fluidized bed reactor settings for the TEB photodegradation experiments.

(Chromabond® Säulen Macherey – Nagel; Düren, Germany) with polyethylene (PE) frit and packed under vacuum. Another PE frit was used to close the SPE cartridge and the sorbent powder was dried under nitrogen. The elution was performed with 3 mL of methanol, followed by 3 mL of a 75/25 (v/v) methanol/ethyl acetate mixture. The mixture was evaporated to dryness and then reconstituted into a 90/10 (v/v) UPW/acetonitrile mixture.

The analysis was performed by LC/Q-TOF in the same conditions as above.

2.3.4. Description of the kinetic in batch reactor

The residual percentage remaining in the solution of TEB after a certain time of irradiation was calculated with C_0 , initial concentration of TEB and C , TEB concentration after irradiation. Two steps were observed during the experiments in batch reactors (laboratory or fluidized bed) with a first step where photodegradation was coupled to a rapid sorption.

The data for TEB decrease were adjusted to the first order kinetic equation:

$$\frac{dC}{dt} = -k.t \quad (1)$$

where k is the first order rate constant and t is the irradiation time

The experimental kinetic data obtained were fitted by a linear regression of:

$$\ln \frac{C}{C_0} = -k.t + b \quad (2)$$

Kinetic constant is given by the slope and total sorption contribution can be estimated by the y-intercept (b) of the linear regression:

$$\text{Totalsorption\%} = \frac{[C_0(1 - \exp b)]}{C_0} \times 100 \quad (3)$$

where C_0 is the initial concentration and b the y-intercept.

2.4. Modeling considerations

2.4.1. Bed expansion

For a fluidized bed, the forces applied on a particle are balanced, i.e. weight, Archimedean thrust and pressure force; hence, if the balance is carried out over a bed height H and for a cross-section S :

$$\rho_s V g (1 - \epsilon) = \Delta P S + \rho V g (1 - \epsilon) \quad (4)$$

where $1 - \epsilon = \Phi =$ bed sand compactness where ϵ is the bed porosity, $V =$ bed volume $= H S$, ΔP the differential pressure and ρ and ρ_s the volume weight of water and particle respectively and g the gravitational constant.

Consequently:

$$\Delta P = (\rho_s - \rho) g \Phi H \quad (5)$$

The settling velocity of a spherical particle in an incompressible Newtonian fluid with a creeping (laminar) flow was described by Stokes' Law:

$$U_i = (\rho_s - \rho) \frac{g d^2}{18 \mu} \quad (6)$$

With μ the dynamic viscosity of water and d the particle diameter.

But for an intermediate flow (H. S. Allen flow), the drag coefficient was modified, and the settling velocity can be described by the following equation:

$$U_i = \frac{0.153 g^{0.71} d^{1.14} (\rho_s - \rho)^{0.71}}{\rho^{0.29} \mu^{0.43}} \quad (7)$$

For a laminar flow condition, the Karman Kozeny Equation expresses fluid velocity through a filtration bed as follows:

$$U_f = \frac{\Delta P (\phi + 1)^3}{2 \mu S^2 H \phi^3} \quad (8)$$

Along with Eq. (1), this yields:

$$U_f = \frac{(\rho_s - \rho)g(\phi + 1)^3}{2\mu S^2 \phi^2} \quad (9)$$

The ratio between settling velocity and fluid velocity before fluidization (i.e. limiting fluidization speed with $\Phi = \Phi_0$) can be written as:

$$\frac{U_f}{U_{mf}} = \frac{2d^2 S^2 \phi_0^2}{18(\phi + 1)^3} \quad (10)$$

which therefore enables calculating the minimum fluidization velocity, U_{mf} :

$$U_{mf} = \frac{18(\phi + 1)^3 U_f}{2d^2 S^2 \phi_0^2} \quad (11)$$

The Richardson-Zaki Equation describes the relationship between fluid velocity (upflow velocity applied in the reactor) and bed compactness with for:

$$U_f = U_1 (1 - \Phi)^n \quad (12)$$

n can be expressed in function of particle Reynolds number ($1 < Re_p < 500$):

$$n = 4.4 Re_p^{-0.1} \quad (13)$$

Conservation of matter in the fluidized bed can then be written as:

$$H_0 \Phi_0 = H \Phi \quad (14)$$

Thus, for a known limit settling velocity (U_1), the bed height H (if laminar flow is respected) can be calculated as a function of the applied fluid velocity:

$$H = \frac{H_0 \Phi_0}{1 - \left(\frac{U_f}{U_1}\right)^{\frac{1}{n}}} \quad (15)$$

2.4.2. Hydrodynamic considerations

The residence time distribution in the fluidized bed reactor was derived through tracer pulse experiments and a determination of the function $E(t)$:

$$E(t) = \frac{C(t)}{\int_0^\infty C(t) dt} \quad (16)$$

With $C(t)$ the concentration of tebuconazole versus time.

The mean of the distribution, which corresponds to the mean residence time (MRT), is given by the first moment of the distribution. During tracer monitoring, the evolution of concentration vs. time can then be deduced by integrating the material balance given by the following equation, where the variation in tracer quantity inside the reactor equals the tracer quantity leaving the reactor:

$$V_R \frac{dC(t)}{dt} = -QC(t) \quad (17)$$

where V_R is the reactor volume and Q is the inlet flow.

In the ideal case with an incompressible liquid, transit time τ is defined by the ratio of reactor volume (V_R) to inlet flow (Q); moreover, the residence time distribution function for a perfectly stirred reactor (CSTR) can be written as follows:

$$E(t) = \frac{1}{\tau} \exp\left[-\frac{t}{\tau}\right] \quad (18)$$

In the case of a short circuit flow, a portion of the tracer does not blend with the reaction mixture present at the beginning of the experiment in the reactor and gets discharged directly to the outlet. This problem can be represented by a division of the inlet flow into 2 parts.

One part of flow F_0 is directly diverted to the outlet without passing through the reactor (short-circuiting); this part is estimated by fitting the experimental SDR to the theoretical curve.

3. Results

3.1. Photooxidation of tebuconazole in laboratory photoreactor

3.1.1. Effect of the emission band of the LEDs

To advance TEB photodegradation in a fluidized bed reactor, we require external irradiation with less power consumption [26]. We chose to install the reactor with LED strips, whose emission band covered the PN-sand absorbance band. The purple LEDs emit in the near UV-visible region (380 nm–440 nm) while the blue LEDs emit in the visible region (435 nm–465 nm). In the same approach as in the previous work (2.3.1), we evaluated the effect of the emission band of the LEDs on the kinetic of TEB photodegradation (Fig. 5). The photodegradation results reveal no major difference between the kinetics of TEB photodegradation under either blue or purple LED irradiation. As such, we have chosen to set up our reactor with blue LEDs since our aim is to develop a treatment under visible light; moreover, blue irradiation has a better diffusion in water [27,28].

3.1.2. Kinetic study

In order to modulate the quantity of PN-sand to be put in the pilot unit we studied the effect of the PN-sand loading. The photodegradation of 20 $\mu\text{g.L}^{-1}$ of TEB was performed in the presence of 10, 20 and 30 g.L^{-1} of PN-sand (Fig. 6). Results indicate that the residual TEB concentration decreases with PN-sand loading and becomes stable beyond a loading of 20 g.L^{-1} (Fig. 6 A). Kinetic constant of photodegradation and sorption rate can be calculated as mentioned in section (2.3.4). The best reduction of concentration (79%), has been obtained with a loading of 30 g.L^{-1} of PN-sand, due to the increase of sorption rate with the mass of solid: 32.6 ± 1.6 , 53.7 ± 4.7 and 58.6 ± 3.9 for respectively 10, 20, 30 g.L^{-1} of PN-sand. This parameter is not essential for the evaluation of the process because in open reactor very quickly the solid material will be in equilibrium with solution and adsorption is limited by the kinetic of TEB photodegradation. The calculating of kinetic constant provides information about kinetic order with improved apparent first order constant with the mass of PN-sand: (0.81 ± 0.04) , (0.85 ± 0.14) , $(1.23 \pm 0.11) \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ for the loadings of 10, 20 and 30 g.L^{-1} respectively. Then, we (Fig. 6B), choose to use a PN-sand loading of 30 g.L^{-1} to implement the fluidized bed reactor.

The identification of by-products by HPLC-Q-TOF reveals the apparition of four new picks with the disappearance of TEB. The chemical

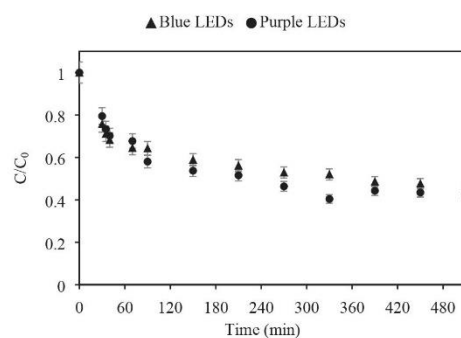


Fig. 5. Concentration decrease of 20 $\mu\text{g.L}^{-1}$ of TEB in batch reactor using 10 g.L^{-1} of PN-sand under both blue (435 nm–465 nm) and purple (380 nm–440 nm) LED irradiation.

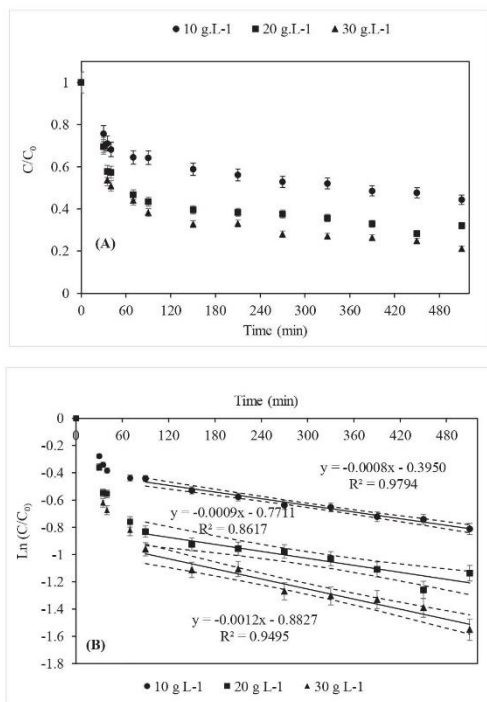


Fig. 6. Concentration decrease of 20 $\mu\text{g.L}^{-1}$ of TEB in batch reactor with varying PN-sand loadings at 10, 20 and 30 g.L^{-1} under blue LED irradiation (435 nm–465 nm) (A), and linearized representation of kinetic (in dotted line, 95% confidence interval) (B).

species linked to these picks were in low amounts and difficult to separate. It does not result in an identifiable main product, which suggests an advancement of the reaction close to the mineralization. This aspect is the subject of further investigations.

To evaluate the evolution of the kinetics of TEB photodegradation over time, the photodegradation of TEB was performed within three cycles (Fig. 6) by reusing of the sensitizer after its recovering by filtration. Results show that the activity of the hybrid photosensitizer decreases with each cycle; however, results remain satisfactory with a TEB degradation rate of 79%, 62% and 52% for the 1st, 2nd and 3rd cycle, respectively. The decrease in the efficiency from one cycle to another, can be attributed to a predictable reduction of sorption capacity on the solid phase with the accumulation of TEB on solid and the increase of concentration in solution between cycles. The sorption rates were $(59 \pm 4\%)$, $(40 \pm 6\%)$, $(10 \pm 4\%)$ for the 1st, 2nd and 3rd cycle, respectively. When the kinetics is only driven by photodegradation (2d part of the kinetic), despite a sometimes-weak correlation (cycle 2), linearization according to a model of order 1 seems possible (Fig. 7). The results for these 3 cycles yield homogeneous kinetic constants of $(1.2 \pm 0.1) \times 10^{-3}$, $(1.1 \pm 0.2) \times 10^{-3}$ and $(1.3 \pm 0.1) \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$, respectively. Photodegradation kinetic appears to be substantially constant and only adsorption rate is reduced throughout three cycles.

A change of reactor scale, from the laboratory photoreactor (0.4 L) to the fluidized bed photoreactor (38.7 L) is therefore advisable for these conditions, i.e. for TEB initial concentration of $20 \mu\text{g.L}^{-1}$, PN-sand loading of 30 g.L^{-1} and blue LED irradiation.

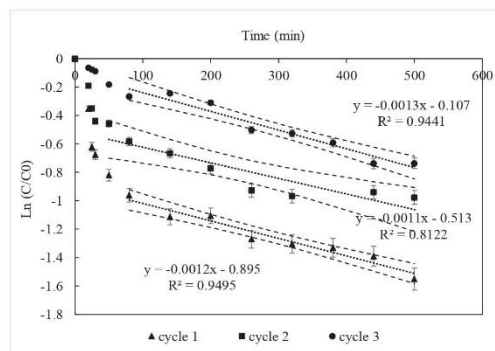


Fig. 7. Kinetic plot of the photodegradation of $20 \mu\text{g.L}^{-1}$ of TEB in the presence of 30 g.L^{-1} of PN-sand loading under blue LED irradiation (435 nm–465 nm) during 3 cycles (in dotted line, 95% confidence interval).

3.2. Fluidized bed reactor

3.2.1. Bed expansion model

We started the experiments by the evaluation of the bed expansion with an applied mass of PN-sand similar to that used in the lab's cylindrical reactor (30 g per liter of reactor volume), and this, in order to optimize the recirculation flow and maximize bed expansion without removing the small particles (d_{10}) from the reactor. Thus, we sought to describe the bed expansion, for the median particle diameter of $244 \mu\text{m}$. The settling velocity (U_s) was determined by Eq. (7) equals to $2.96 \times 10^{-2} \text{ m.s}^{-1}$ while the minimum fluidization velocity (U_{mf}) was calculated by the Karman Kozeny Equation (Eq. (11)) is equals to $7.5 \times 10^{-4} \text{ m.s}^{-1}$. The bed height (H) according to fluid velocity (U_f) can be estimated by Eq. (15), as depicted in Fig. 8 for the median diameter ($d_{50} = 244 \mu\text{m}$) and small particles ($d_{10} = 168 \mu\text{m}$).

The bed height for d_{10} particles has considered for calculating the limit recirculating flow rate and to avoid loss of the finest particles. For a bed height of 1.2 m, corresponding to the maximum operational height, we observe in Fig. 7 a velocity of 0.0155 m.s^{-1} , therefore a flow rate of 440 L h^{-1} . For this maximum operational flow, the model shows for the d_{50} diameter a bed height of 42 cm corresponding to the bed height measured experimentally.

3.2.2. Reactor hydrodynamics

The hydrodynamics of the reactor was evaluated, in particular to quantify the proximity of the reactor to a perfectly stirred reactor. For

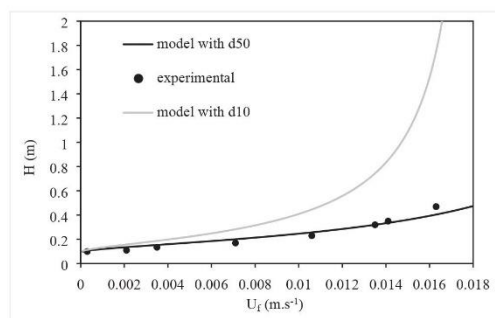


Fig. 8. Measurement of bed expansion with velocity in the column, along with the relevant model.

this, the hydrodynamic study was carried out for a recirculating flow rate in the fluidized bed of 300, 380 and 440 L.h⁻¹. The residence time distribution (RTD) in the open reactor was described with a flow rate of 8.64 L.h⁻¹ in order to provide a sufficient theoretical residence time (269 min in a CSTR). The RTD results are given in Table 2. For a flow rate of 440 L.h⁻¹, we observe a reactor behavior close to the ideal CSTR with a weak short-circuiting (4.9%).

Solids holdup is one of the most important parameters of the hydrodynamics of a liquid solid circulating fluidized bed and is affected by superficial liquid velocity [29]. The evolution of the short-circuiting in the reactor with the recirculation flow rate can be linked to a larger stirring effect with the recycling feed and a decrease of solid holdup in the fluidized bed.

3.3. Photooxidation of tebuconazole in a fluidized bed reactor

3.3.1. Kinetics in discontinuous reactor

To validate the transition from the lab reactor to the fluidized bed reactor, we performed the photodegradation of tebuconazole in the closed fluidized bed pilot unit while maintaining the same ratios as in the lab batch reactor, i.e. 30 g.L⁻¹ of PN-sand for the photodegradation of 20 µg.L⁻¹ of TEB and the same number of LEDs per treated volume, with a recycle flow rate of 440 L.h⁻¹ (Fig. 9). Results reveal the same degradation rates compared to the laboratory reactor. However, we did observe a rapid degradation within the first cycle in the fluidized bed unit, which may be due to the enhanced adsorption contact between TEB and PN-sand particles in the fluidized bed unit. Once the unit had been saturated, we no longer observed this rapid decrease, and results were similar to those in the laboratory reactor, with degradation rates after 480 min of irradiation equal to: 73%, 58% and 49% for the 1st, 2nd and 3rd cycle, respectively.

For the first cycle, the sorption phenomenon is quite pronounced with a strong reduction of TEB in solution; also, photooxidation during the second step is not quantifiable. The first-order kinetic constants for the 2nd and 3rd cycles were similar $(1.0 \pm 0.2) \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$. This value lies very close to the constants calculated with the lab reactor. We have thus chosen to apply this constant for the operating description of the open fluidized bed reactor.

3.3.2. Photodegradation in an opened reactor

A model can be proposed with a first-order reaction in an ideal CSTR with an integral mass balance in the reactor of volume (V_R):

$$\frac{dN}{dt} = F_{in} - F_{out} + \frac{V_R}{\tau} (C_{in} - C_{out}) = V_R k C_{out} \quad (19)$$

With F_{in} and F_{out} the inlet and the outlet matter flows, respectively, C_{in} and C_{out} the inlet and the outlet tebuconazole concentrations, respectively and k the first order kinetic constant.

The equilibrium concentration in the reactor can then be calculated when the net accumulation becomes 0:

$$C_{out} = \frac{C_{in}}{(1 + \tau k)} \quad (20)$$

Fig. 9 shows the reactor model for two inlet flow rates and the concentration in the reactor versus time both with and without the

Table 2

Mean residence time (MRT) and evaluation of short-circuiting in the fluidized bed reactor for an inlet flow of 8.64 L.h⁻¹ and for three recycling flows (300 to 440 L.h⁻¹).

Recycling flow (L.h ⁻¹)	Mean residence time (MRT) (min)	Short-circuiting (%)
300	311.1	14.5
380	267.0	5.8
440	267.6	4.9
∞	269	0

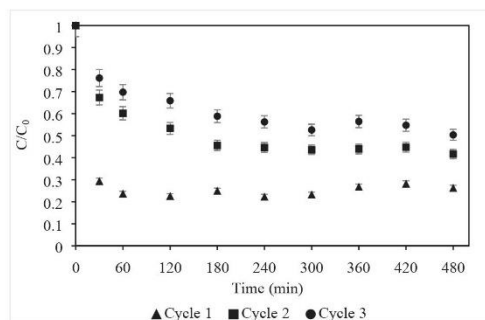


Fig. 9. Concentration decrease of 20 µg.L⁻¹ of TEB in the fluidized bed batch reactor in the presence of 30 g.L⁻¹ of PN-sand loading under blue LED irradiation (435 nm–465 nm) within 3 cycles in the fluidized bed pilot unit.

photodegradation reaction. With an input flow rate of 8.6 L.h⁻¹, the outlet concentration in TEB at the steady state, as calculated according to Eq. (20), would be high (13.8 µg.L⁻¹) with a very low yield. We opted to evaluate the process for residence times of 547 and 2,111 min with flow rates of 4.2 (Fig. 10A) and 1.1 L.h⁻¹ (Fig. 10B), respectively. For a flow rate of 4.2 L.h⁻¹, the steady state is reached after approximately 1,000 min, with a theoretical outlet concentration of 10.9 µg.L⁻¹, and the model seems to be able to describe the first step until reaching the steady state. With a lower flow rate value (1.1 L.h⁻¹), performance is naturally better with a TEB removal rate of 73% (Fig. 10B) and a theoretical outlet concentration of 5.8 µg.L⁻¹. Experimental

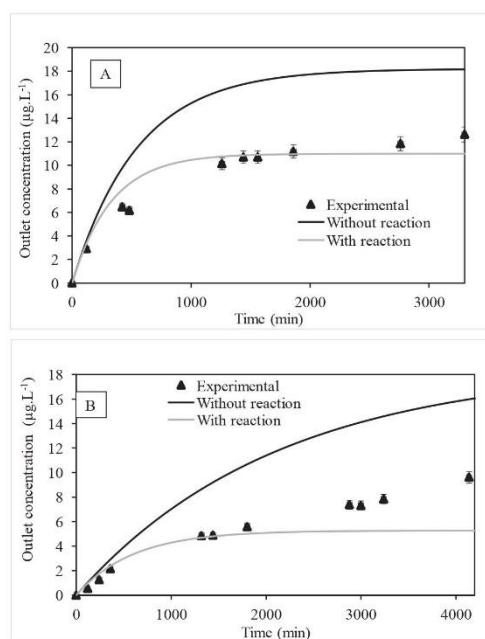


Fig. 10. Photodegradation of 20 µg.L⁻¹ of TEB in an open fluidized bed reactor for an inlet concentration of 18.6 µg.L⁻¹, a recirculating flow rate of 440 L.h⁻¹ and an inlet flow rate of 4.2 L.h⁻¹ (A) and 1.1 L.h⁻¹ (B).

measurements indicate a slow drift above the theoretical value for both inlet flows. However, after 33 h (2,000 min), a progressive decrease in yield is observed regardless of the flow rate and, consequently, regardless of the residence time. It therefore seems that this decrease is unrelated to the appearance of byproducts causing an extension of the catalyst, as reported by some authors [9]. Since this decrease remains independent of residence time, it is most likely due to a loss of phenalenone by means of photobleaching or unlinking from the support as proposed by Neves et al. [12]. Indeed, when samples were concentrated for the identification of by-products (2.3.3), we detected propargylated phenalenone in solution, whereas it was not detected during synthesis.

4. Conclusion

The photodegradation of tebuconazole has been achieved herein in a laboratory-scale photoreactor using phenalenone grafted on sand and LEDs as an irradiation source within the visible (435 nm–465 nm). The transition from a cylindrical laboratory reactor (0.4 L) to a fluidized bed pilot unit (37.8 L) was successfully accomplished. The kinetics were similar in both the fluidized bed reactor and the laboratory reactor, with an average kinetic constant of $1.1 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$. A model with a first-order kinetic constant in a CSTR served to validate a reaction model for the photodegradation of TEB in solution, as well as the feasibility of such treatment at pilot scale, in a fluidized bed photoreactor using supported PN. While the studies of the photodegradation of organic molecules mediated by photosensitizers still conducted in a lab scale photoreactors. A drift, independent of residence time, was observed beyond 33 h; this was most likely due to an undetectable grafting defect within the synthesis. The synthesis of the grafted sensitizer used still needs to be improved.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

References

- [1] M. Margni, D. Rossier, P. Crettaz, O. Jolliet, Life cycle impact assessment of pesticides on human health and ecosystems, *Agric. Ecosyst. Environ.* 93 (1–3) (2002) 379–392, [https://doi.org/10.1016/S0167-8809\(01\)00336-X](https://doi.org/10.1016/S0167-8809(01)00336-X).
- [2] N. Stamatidis, D. Hela, I. Konstantinou, Occurrence and removal of fungicides in municipal sewage treatment plant, *J. Hazard. Mater.* 175 (1–3) (2010) 829–835, <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2009.10.084>.
- [3] N. Stamatidis, M. Antonopoulou, I. Konstantinou, Photocatalytic degradation kinetics and mechanisms of fungicide tebuconazole in aqueous TiO₂ suspensions, *Catal. Today* 252 (2015) 93–99, <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2014.09.023>.
- [4] D. Chen, Y. Cheng, N. Zhou, P. Chen, Y. Wang, K. Li, S. Hto, P. Cheng, P. Peng, R. Zhang, L. Wang, H. Liu, Y. Liu, R. Ruan, Photocatalytic degradation of organic pollutants using TiO₂ based photocatalysts: a review, *J. Cleaner Prod.* 268 (2020) 121725, <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2020.121725>.
- [5] Konstas, Kosma, Konstantinou, et Albanis, Photocatalytic treatment of pharmaceuticals in real hospital wastewaters for effluent quality amelioration, *Water* 11(10) (2019) 2165. doi: 10.3390/w11102165.
- [6] M. Pelaez, N.T. Nolas, S.C. Pillai, M.K. Seery, P. Falaras, A.G. Koutos, P.S. M. Dunlop, J.W.J. Hamilton, J.A. Byrne, K. O'Shea, M.H. Entezari, D.D. Dionysios, A review on the visible light active titanium dioxide photocatalysts for environmental applications, *Appl. Catal. B* 125 (2012) 331–349, <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2012.05.036>.
- [7] P. Hto, et al., Photocatalytic degradation of antibiotics in water using metal ion@TiO₂/HNTs under visible light, *Desalin. Water Treatment* 52(37–39) (2014) 6985–6995. doi: 10.1080/19443994.2013.822327.
- [8] J. Diaz Angulo, J. Porras, M. Mueses, R.A. Torres Palma, A. Hernandez Ramirez, F. Machuca-Martinez, Coupling of heterogeneous photocatalysis and photosensitized oxidation for diclofenac degradation: role of the oxidant species, *J. Photochem. Photobiol. A* 383 (2019) 112015, <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2019.112015>.
- [9] R. Gerdes, D. Wöhrle, W. Spiller, G. Schneider, G. Schürpfeil, G. Schulz Eklöf, Photo-oxidation of phenol and monochlorophenols in oxygen-saturated aqueous solutions by different photosensitizers, *J. Photochem. Photobiol. A* 111 (1–3) (1997) 65–74, [https://doi.org/10.1016/S1010-6030\(97\)00209-8](https://doi.org/10.1016/S1010-6030(97)00209-8).
- [10] D. Bielska, A. Karewicz, T. Lachowicz, K. Berent, K. Szczubińska, M. Nowakowska, Hybrid photosensitizer based on halloysite nanotubes for phenol based pesticide photodegradation, *Chem. Eng. J.* 262 (2015) 125–132, <https://doi.org/10.1016/j.cej.2014.09.081>.
- [11] Y. Ye, H. Bruning, D. Yntema, M. Mayer, H. Rijnbaerts, Homogeneous photosensitized degradation of pharmaceuticals by using red light LED as light source and methylene blue as photosensitizer, *Chem. Eng. J.* 316 (2017) 872–881, <https://doi.org/10.1016/j.cej.2017.02.053>.
- [12] C.M.B. Neves, O.M.S. Filipe, N. Mota, S.A.O. Santos, A.J.D. Silvestre, E.B.H. Santos, M.G.P.M.S. Neves, M.M.Q. Simões, Photodegradation of metoprolol using a porphyrin as photosensitizer under homogeneous and heterogeneous conditions, *J. Hazard. Mater.* 370 (2019) 13–23, <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2018.11.055>.
- [13] R. Martinez-Haya, M.A. Miranda, M.L. Marin, Type I vs Type II photodegradation of pollutants, *Catal. Today* 313 (2018) 161–166, <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2017.10.034>.
- [14] Reinhard Schmidt, Charles Tancilian, Ralf Dimsbach, Christian Womb, Phenalenone a universal reference compound for the determination of the quantum yield of singlet oxygen O₂ (1Δg) sensitization, *J. Photochem. Photobiol.* (1994) 11–17.
- [15] M. Thandu, G. Comuzzi, D. Goi, Phototreatment of water by organic photosensitizers and comparison with inorganic semiconductors, *Int. J. Photoenergy* 2015 (2015) 1–22, <https://doi.org/10.1155/2015/521367>.
- [16] S. Monadjemi, A.T. Halle, C. Richard, Reactivity of cycloxydim toward singlet oxygen in solution and on wax film, *Chemosphere* 89 (3) (2012) 269–273, <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.04.035>.
- [17] C. Lorente, E. Arzumaniyan, C. Castaño, E. Oliveros, A.H. Thomas, A non-singlet oxygen mediated reaction photoinduced by phenalenone, a universal reference for singlet oxygen sensitization, *RSC Adv.* 4 (21) (2014) 10718, <https://doi.org/10.1039/c3ra46867d>.
- [18] M. Aimeur, M. Baudu, F. Zermame, E. Joussein, O. Bouras, Evaluation of the use of free or supported phenalenone based on natural halloysite for phenol photodegradation in aqueous solution, *J. Photochem. Photobiol. A* 404 (2021) 112904, <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2020.11.2904>.
- [19] M.N. Cheng, B.o. Jin, C.W.K. Chow, C. Saint, Recent developments in photocatalytic water treatment technology: a review, *Water Res.* 44 (10) (2010) 2997–3027, <https://doi.org/10.1016/j.watres.2010.02.039>.
- [20] M.M. Bello, A.A. Abdul Raman, M. Parushothaman, Applications of fluidized bed reactors in wastewater treatment – a review of the major design and operational parameters, *J. Clean. Prod.* 141 (2017) 1492–1514, <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2016.09.148>.
- [21] A.E. Cassano, O.M. Alfano, Reaction engineering of suspended solid heterogeneous photocatalytic reactors, *Catal. Today* 58 (2–3) (2000) 167–197, [https://doi.org/10.1016/S0920-5861\(00\)00251-0](https://doi.org/10.1016/S0920-5861(00)00251-0).
- [22] A. Sert, S.K. Vidya, Solar light mediated photocatalytic degradation of phenol using Ag core – TiO₂ shell (Ag@TiO₂) nanoparticles in batch and fluidized bed reactor, *Sol. Energy* 127 (2016) 67–78, <https://doi.org/10.1016/j.solener.2015.12.049>.
- [23] S. Dong, X. Zhang, F. He, S. Dong, D. Zhou, B. Wang, Visible-light photocatalytic degradation of methyl orange over spherical activated carbon supported and Er³⁺: YAlO₃-doped TiO₂ in a fluidized bed, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 90(5) (2015) 880–887. doi:10.1002/jctb.4391.
- [24] M. Zulfakar, N.A.H. Hairul, H.M.R. Akmal, M.A. Rahman, Photocatalytic degradation of phenol in a fluidized bed reactor utilizing immobilized TiO₂ photocatalyst: characterization and process studies, *J. Appl. Sci.* 11 (13) (2011) 2320–2326, <https://doi.org/10.3923/jas.2011.2320.2326>.
- [25] H. Monteil, Y. Pechaud, N. Oturan, C. Trellu, M.A. Oturan, Pilot scale continuous reactor for water treatment by electrochemical advanced oxidation processes: development of a new hydrodynamic/reactive combined model, *Chem. Eng. J.* 404 (2021) 127048, <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.127048>.
- [26] W.-K. Jo, R.J. Tayade, New generation energy-efficient light source for photocatalysis: LEDs for environmental applications, *Ind. Eng. Chem. Res.* 53 (6) (2014) 2073–2084, <https://doi.org/10.1021/ie404176g>.
- [27] R.M. Pope, E.S. Fry, Absorption spectrum (380–700 nm) of pure water II Integrating cavity measurements, *Appl. Opt.* 36 (33) (1997) 8710, <https://doi.org/10.1364/AO.36.008710>.
- [28] R.C. Smith, K.S. Baker, Optical properties of the clearest natural waters (200–800 nm), *Appl. Opt.* 20 (2) (1981) 177, <https://doi.org/10.1364/AO.20.000177>.
- [29] N. Gnanasundaram, M. Loganathan, K. Perumal, Solid holdup in liquid solid circulating fluidized bed with viscous liquid medium, *Alexandria Eng. J.* 53 (4) (2014) 959–968, <https://doi.org/10.1016/j.aej.2014.08.001>.

Annexe 3.3. Article issu du Chapitre IV

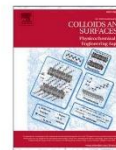
Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects 612 (2021) 125988



Contents lists available at ScienceDirect

Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects

journal homepage: www.elsevier.com/locate/colsurfa



Synthesis and supramolecular arrangement of new stearyl acid-based phenalenone derivatives

Jérémy Godard^a, David Chapron^{b,c}, Frédérique Bregier^{a,c}, Véronique Rosilio^{b,c}, Vincent Sol^{a,c,*}

^a Université de Limoges, Laboratoire PEIRENE, EA 7500, 87060, Limoges Cedex, France

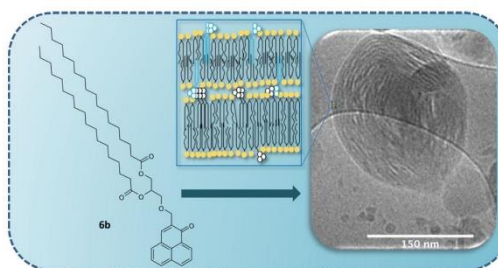
^b Université Paris Saclay, CNRS, Institut Gallien Paris Saclay, 92296, Châtenay Malabry Cedex, France

^c CNRS, GDR 2025 HappyBio, France

HIGHLIGHTS

- Synthesis and characterization of new phenalenone-stearyl acid derivatives.
- Mixtures of phenalenone-stearyl derivatives and SOPC form mixed liposomes.
- Derivatives with two stearyl moieties self-assemble into "phenalosomes"
- The type of linkage influences the stability of the supramolecular assemblies.
- Derivatives with two stearyl moieties form more stable supramolecular assemblies.

GRAPHICAL ABSTRACT



ARTICLE INFO

Keywords:

Phenalenone-stearyl acid conjugate
Micelles
Vesicles
Supramolecular chemistry
Self assembly
CryoTEM imaging

ABSTRACT

Lipid-based photoantimicrobial supramolecular assemblies are promising structures for the development of new photodynamic treatments of wound bacterial infections. Phenalenone (1*H*-phenalen-1-one, PN) has been used to obtain four stearyl acid-based phenalenone derivatives (PNC₁₈), with different types of linkage and different number of acyl chains. After studying the interfacial properties of these compounds, nano-objects were formed with either pure PNC₁₈ or mixtures of PNC₁₈ with 1-stearyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine. Morphologies of these nano-objects were analyzed by CryoTEM imaging. The distearyl glycerol PN derivative appears promising for building photosensitive micelles or vesicles.

1. Introduction

Wound infections pose serious concerns for worldwide public health,

being major causes of morbidity and mortality. [1] In addition, they represent a substantial cost burden to healthcare systems. Antibacterial photodynamic therapy (aPDT) appears as an alternative to antibiotics,

Abbreviations: PN, 1*H*-Phenalen-1-one; PNC₁₈, stearic acid PN derivative; SOPC, 1-stearyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine; DSPC, distearylphosphatidylcholine.

* Corresponding author at: Université de Limoges, Laboratoire PEIRENE, EA 7500, 87060, Limoges Cedex, France.

E-mail address: vincent.sol@unilim.fr (V. Sol).

<https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2020.125988>

Received 4 November 2020; Received in revised form 28 November 2020; Accepted 30 November 2020

Available online 4 December 2020

0927-7757/© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

more particularly against multidrug resistant bacteria [2]. Photodynamic therapy uses photosensitizers (PS) that are activated by absorption of visible light of an appropriate wavelength. According to two different types of mechanisms (type I or type II), photoactivation of photosensitizers leads to the formation of oxygen radicals by electron transfer or of singlet oxygen by energy transfer. [3] These reactive oxygen species (ROS) are known to be particularly cytotoxic. Various PS have already been studied and have given promising results [4,5]. However, many PS are hydrophobic and, for this reason, they spontaneously aggregate under physiological conditions which leads to a drastic decrease in their effectiveness [6]. To overcome this problem, formulations of PS in micelles and liposomes have been proposed as more efficient delivery systems [7–9]. These formulations allow to solubilize highly hydrophobic compounds in biological media, providing a high local concentration of PS and hence a strong ROS photogeneration. Several synthetic or natural photosensitizers have been successfully tested in this way, for example phenothiazinium dyes [10,11], indocyanine, [12,13] or tetrapyrrolic compounds. [14,15]

1*H*-phenalen-1-one (PN) is known as a very efficient photosensitizer, due to its high singlet oxygen quantum yield. Otherwise, PN is easy to synthesize and to derivatize. [16] Maisch and co-workers have synthesized quaternary ammonium derivatives of phenalenone, some of them containing long aliphatic hydrocarbon moieties; these latter compounds proved to be effective in bacterial inactivation [17–19]. According to another report, free phenalenone was encapsulated in large unilamellar vesicles made of 1,2-di-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine. These constructs were used to mimic a photodynamic effect on tryptophan derivatives at a cell membrane/water interface [20]. This study proved that PN retained a sensible photosensitizing power even in a micro-heterogeneous medium; however this method is barely applicable in vivo, due to the possible release of free PN and hence its unwanted dilution in the medium.

Inclusion of photosensitizers into vesicles can be obtained in two ways. Either the photosensitizer is free and is maintained in the nanostructure by non-covalent interactions with lipid molecules, [21] or the photosensitizer is covalently bound to a lipidic skeleton [10]. Following the works of Temizel et al. [22] and Nathan et al., [23] we chose to conjugate phenalenone with lipophilic alkyl chains. In connection with our research program on the elaboration of new photosensitizers and on drug delivery strategy for PDT applications [24–26], we designed different neutral phenalenone derivatives carrying one or two stearic chains. These derivatives were further used, either alone or mixed with 1-stearoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (SOPC) to build supramolecular assemblies (“phenalenosomes”) or mixed liposomes, respectively.

2. Materials and methods

2.1. Materials

Compounds **1**, **2**, **3** and **4** were synthesized according to a procedure described in our previous paper. [16] Solketal was obtained by reaction between glycerol and acetone according to the ketalization protocol elsewhere described [27]. All other reagents and solvents were purchased from Alfa Aesar, TCI, Carlo Erba, Fisher Chemical, VWR or Sigma Aldrich and were used as received. Column chromatographies were realized with a silica gel 60 (0.015–0.040 mm), and preparative thin layer chromatography with silica gel 60 PF₂₅₄, both purchased from Merck. NMR analyses were conducted on a Bruker DPX 500 NMR spectrometer, operating at 500 MHz and with tetramethylsilane as reference. High-resolution electrospray ionization mass spectra (HR ESI-MS) were performed by the ICOA/CBM (FR2708) at the University of Orléans (France) with a Bruker Q-TOF maxIs mass spectrometer coupled to an Ultimate 3000 RSLC chain (Dionex). The melting points were measured on a Leica VMHB Kofler system without correction.

2.2. Chemical synthesis

N-((1-((1-oxo-1*H*-phenalen-2-yl) methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl) methyl)stearamide (**1a**). 363 mg (1 mmol) of **1** and 520 μ L (3 mmol) of DIPEA are dissolved in 10 mL of anhydrous DMF. 273 mg (0.9 mmol) of stearoyl chloride are added and the solution is stirred 2 h under inert atmosphere. The solution is then poured into 150 mL of water, the yellow precipitate is filtered, and the solid is dissolved in CHCl₃ and dried over MgSO₄. The solvent is evaporated, and the crude is purified by column chromatography (CHCl₃/MeOH 95:5) to give 133 mg (0.23 mmol, 26 %) of a bright yellow powder. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.68 (dd, *J* = 0.7, 7.5 Hz, 1 H), 8.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 8.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.81 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J* = 6.2 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.61 (dd, *J* = 8.0, 7.4 Hz, 1 H), 6.08 (t, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 5.55 (s, 2 H), 4.52 (d, *J* = 5.5 Hz, 2 H), 2.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 1.25 (m, 30 H), 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H). -¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 183.81, 173.11, 144.75, 141.22, 135.57, 133.40, 132.72, 132.67, 132.07, 131.13, 128.84, 127.41, 127.36, 126.90, 126.81, 123.17, 48.99, 36.63, 35.00, 31.93, 29.70 (3C), 29.68, 29.66 (2C), 29.65, 29.61, 29.47, 29.36, 29.33, 29.30, 25.62, 22.69, 14.11. - MS: HRMS (ESI⁺), calcd for C₃₅H₄₉N₄O₂ [M+H]⁺: 557.385003, found 557.384404. - MW: 556.8 g/mol. MP: 148 °C.

(1-oxo-1*H*-phenalen-2-yl)methyl stearate (**2a**). 211 mg (1 mmol) of **2** and 191 μ L (1.1 mmol) of DIPEA are dissolved in 20 mL of anhydrous DMF under inert atmosphere. 333 mg (1.1 mmol) of stearoyl chloride are added and a yellow precipitate appears rapidly. The reaction is left 24 h under stirring at room temperature, and then poured into 100 mL of water. The solid is filtered off and washed with cold ethanol. The residual impurities are removed by column chromatography (eluent : CHCl₃/MeOH 98:2) to yield 133 mg (0.29 mmol, 29 %) of a bright yellow powder. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.67 (dd, *J* = 0.95, 6.4 Hz, 1 H), 8.22 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 8.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.79 (m, 3 H), 7.61 (dd, *J* = 7.3, 0.8 Hz, 1 H), 5.21 (d, *J* = 0.6 Hz, 2 H), 2.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 1.69 (q⁵, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 1.25 (m, 28 H), 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H). -¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 184.04, 173.65, 139.33, 135.03, 134.57, 132.07, 131.93, 131.74, 130.68, 129.15, 127.33, 127.27, 127.24, 126.76, 61.30, 34.39, 31.93, 29.70 (4C), 29.66 (3C), 29.60, 29.49, 29.36, 29.29, 29.20, 25.03, 22.69, 14.12. - MS: HRMS (ESI⁺), calcd for C₃₂H₄₅O₃ [M+H]⁺: 477.336322, found 477.336134. - MW: 476.70 g/mol. - MP: 92 °C.

N-((1-oxo-1*H*-phenalen-2-yl)methyl)stearamide (**3a**). 1.2 g (4.88 mmol) of **3** is dissolved in 200 mL of anhydrous DMF with 1.78 mL (12.42 mmol) of DIPEA and stirred 20 min under inert atmosphere. 1.63 g (5.37 mmol) of stearoyl chloride is added cautiously. A yellow precipitate appears rapidly. The reaction is left 24 h under inert atmosphere and is then poured in 1.5 L of cold water. The yellow precipitate is filtered and washed with cold ethanol. The remaining impurities are eliminated by column chromatography (eluent: CH₂Cl₂/MeOH 9:1) and the product is crystallized in petroleum ether to yield 1.31 g (2.75 mmol, 56 %) of a bright yellow powder. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.65 (dd, *J* = 1.0, 6.4 Hz, 1 H), 8.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.80 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.60 (dd, *J* = 7.2, 0.9 Hz, 1 H), 6.41 (t, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 4.42 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 2.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 1.62 (q⁵, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 1.25 (m, 28 H), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H). -¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 185.73, 173.20, 140.08, 136.05, 135.26, 132.05 (2 H), 131.84, 130.59, 129.20, 127.50, 127.23, 127.12, 126.89, 39.77, 36.89, 31.93, 29.70 (3 H), 29.66, 29.65, 29.63, 29.57, 29.48, 29.36, 29.34, 29.29, 25.70, 22.70, 14.11. - MS: HRMS (ESI⁺), calcd for C₃₂H₄₆NO₂ [M+H]⁺: 476.352306, found 476.351983. - MW: 475.72 g/mol. - MP: 118 °C.

2-(((2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)methyl)-1*H*-phenalen-1-one (**5**). 456 mg (2 mmol) of **4**, 1.98 g (8 mmol) of solketal and 100 mg of tetrabutylammonium iodide (TBAI) are dissolved in 20 mL of CH₂Cl₂ and 20 mL of 5 M NaOH. The biphasic mixture is vigorously stirred during 5 h at room temperature. After adding of 20 mL of CH₂Cl₂ and 20 mL of water, the organic phase is collected, dried over MgSO₄ and

evaporated. The crude is purified by column chromatography (CHCl₃) to obtain a viscous oil that solidified at room temperature under strong trituration with 77 % yield (501 mg, 1.54 mmol). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.65 (dd, *J* = 1.1, 7.4 Hz, 1 H), 8.22 (dd, *J* = 0.7, 8.1 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.80 (m, 2 H), 7.62 (dd, *J* = 7.2, 8.2 Hz, 1 H), 4.70 (d, *J* = 1.3, 15.0 Hz, 1 H), 4.66 (d, *J* = 1.3, 15.0 Hz, 1 H), 4.44 (q⁵, *J* = 0.6, 5.9 Hz, 1 H), 4.15 (dd, *J* = 6.5, 8.2 Hz, 1 H), 3.84 (dd, *J* = 6.5, 8.2 Hz, 1 H), 3.77 (dd, *J* = 5.8, 10.0 Hz, 1 H), 3.70 (dd, *J* = 5.1, 10.0 Hz, 1 H), 1.47 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H). - ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 184.45, 137.64, 136.49, 134.97, 132.05, 131.48, 131.42, 129.20, 127.68, 127.10, 127.05, 126.80, 109.57, 74.84, 72.30, 68.25, 66.79, 26.84, 25.48. - MS: HRMS (ESI⁺), calcd for C₂₀H₂₁O₄ [M+H]⁺: 325.143436, found 325.143247. - MW: 324.38 g/mol. - MP: 78 °C.

2-((2,3-dihydroxypropoxy)methyl)-1*H*-phenalen-1-one (6). 800 mg (2.47 mmol) of 5 is dissolved in 10 mL of MeOH and 4 mL of 37 % HCl are cautiously added. The solution is stirred 20 min at ambient temperature and is then poured into 300 mL of water. The product is extracted with CH₂Cl₂, the solvent is evaporated, and the crude is purified by column chromatography (CHCl₃/MeOH 95:5 then 98:2) to give 671 mg (2.36 mmol, 97 %) of a yellow powder. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.67 (dd, *J* = 1.0, 7.4 Hz, 1 H), 8.23 (dd, *J* = 0.6, 8.0 Hz, 1 H), 8.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.80 (m, 3 H), 7.63 (dd, *J* = 7.2, 8.1 Hz, 1 H), 4.66 (dd, *J* = 1.0, 13.2 Hz, 1 H), 4.63 (dd, *J* = 1.0, 13.2 Hz, 1 H), 4.04 (q⁵, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 3.78 (m, 4 H), 3.26 (s, 1 H), 2.33 (s, 1 H). - ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 184.74, 138.97, 136.02, 135.17, 132.02, 131.89, 131.78, 130.78, 129.18, 127.39, 127.21, 127.16, 126.81, 72.71, 70.69, 68.94, 64.02. - MS: HRMS (ESI⁺), calcd for C₁₇H₁₇O₄ [M+H]⁺: 285.112390, found 285.112135. - MW: 284.31 g/mol. - MP: ND.

2-hydroxy-3-((1-oxo-1*H*-phenalen-2-yl)methoxy)propyl stearate (6a). 668 mg (2.3 mmol) of 6 and 1.5 mL (10.8 mmol) of Et₃N are dissolved in 57 mL of DMF and placed under inert atmosphere. 1.38 g (4.6 mmol) of stearoyl chloride is slowly added. A yellow precipitate appears, and the mixture is stirred 100 min under inert atmosphere. The suspension is then poured into 1 L of water, and the precipitate is filtered, dissolved in CHCl₃, dried over MgSO₄ and evaporated. The crude is purified by column chromatography (CHCl₃/MeOH 98:2) to give 515 mg (0.94 mmol, 41 %) of a yellow-orange powder identified as the product 6a and 36 mg (0.044 mmol, 1.9 %) identified as 6b. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.67 (dd, *J* = 1.0, 7.4 Hz, 1 H), 8.23 (dd, *J* = 0.6, 8.0 Hz, 1 H), 8.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.81 (m, 3 H), 7.63 (dd, *J* = 7.1, 8.1 Hz, 1 H), 4.68 (dd, *J* = 1.0, 13.6 Hz, 1 H), 4.64 (dd, *J* = 1.0, 13.6 Hz, 1 H), 4.27 (dd, *J* = 4.7, 11.4 Hz, 1 H), 4.23 (dd, *J* = 5.9, 11.4 Hz, 1 H), 4.17 (q⁵, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 3.77 (dd, *J* = 4.0, 10.0 Hz, 1 H), 3.71 (dd, *J* = 6.3, 10.0 Hz, 1 H), 2.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 1.65 (m, 4 H), 1.25 (m, 26 H), 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H). - ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 184.58, 173.99, 138.47, 136.13, 135.11, 132.05, 131.78, 131.69, 130.69, 129.69, 129.19, 127.47, 127.19, 127.14, 126.81, 72.04, 68.98, 68.70, 65.32, 34.21, 31.93, 29.70 (4C), 29.66 (2C), 29.61, 29.55, 29.47, 29.36, 29.26, 29.15, 24.95, 22.69, 14.12. - MS: HRMS (ESI⁺), calcd for C₃₅H₅₁O₅ [M+H]⁺: 551.373101, found 551.372487. - MW: 550.78 g/mol. - MP: 45 °C.

3-((1-oxo-1*H*-phenalen-2-yl)methoxy)propane-1,2-diyl distearate (6b). 97 mg (0.37 mmol) of triphenylphosphine is dissolved in 1.5 mL of anhydrous THF and placed at -10 °C under inert atmosphere. 84 μL (0.43 mmol) of diisopropyl azodicarboxylate (DIAD) are slowly added. A white precipitate appears. 105 mg (0.35 mmol) of stearoyl chloride and 187 mg (0.34 mmol) of 6a dissolved in 2 mL of anhydrous THF are added dropwise. The cold bath is removed, and the reaction is left 2 h under stirring at room temperature. The solvent is then evaporated, and the crude is purified by column chromatography (CHCl₃) to yield 139 mg (0.17 mmol, 50 %) of 6b as a bright yellow powder after evaporation in diethyl ether at 15 °C under vacuum. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.65 (dd, *J* = 0.9, 7.3 Hz, 1 H), 8.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 8.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.81 (m, 3 H), 7.63 (dd, *J* = 7.4, 8.1 Hz, 1 H), 5.37

(q⁵, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 4.66 (dd, *J* = 1.1, 14.9 Hz, 1 H), 4.63 (dd, *J* = 1.1, 14.9 Hz, 1 H), 4.43 (dd, *J* = 3.9, 11.9 Hz, 1 H), 4.28 (dd, *J* = 6.2, 11.9 Hz, 1 H), 3.80 (d, *J* = 5.3 Hz, 2 H), 2.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 2.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 1.66 (q⁵, *J* = 7.3 Hz, 4 H), 1.58 (m, 4 H), 1.25 (m, 52 H), 0.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 6 H). - ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 184.32, 173.48, 173.15, 137.46, 136.39, 135.00, 132.06, 131.52 (2C), 130.43, 129.16, 127.64, 127.11, 127.04, 126.81, 70.15, 69.60, 68.22, 62.66, 34.41 (2C), 34.17 (2C), 31.94 (2C), 29.71 (4C), 29.67 (2C), 29.64 (2C), 29.50 (2C), 29.37 (2C), 29.32 (2C), 29.29 (2C), 29.15 (2C), 29.13 (2C), 25.02 (2C), 24.93 (2C), 22.70 (2C), 14.12 (2C). - MS: HRMS (ESI⁺), calcd for C₅₃H₈₅O₆ [M+H]⁺: 817.634067, found 817.634138. - MW: 817.25 g/mol. - MP: 63 °C.

2.3. Surface pressure measurements

Surface pressure-surface area (π -A) measurements of monolayers of 1-stearoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (SOPC, Avanti Polar Lipids, Inc., Alabaster, AL, USA) and phenalenone derivatives were performed using a thermostated Langmuir film trough (775.75 cm², Biolin Scientific, Finland) enclosed in a plexiglas box and protected from light. All experiments were performed at 22 ± 1 °C. Prior to monolayer deposition, compression-expansion cycles were performed on ultrapure water subphase (Millipore Milli-Q Direct 8 water purification system) to verify that the surface pressure did not exceed 0.1 mN/m. SOPC and the phenalenone derivatives solubilized in chloroform/methanol (9:1 v/v; both solvents > 99.80 % pure, Carlo Erba reagents) were spread at air/water interface, and the system was left for 15 min to allow complete evaporation of the organic solvents. Monolayer compression was performed at a speed of 6 Å² molecule⁻¹ min⁻¹. Results are mean values of at least 3 measurements. The surface compressional moduli (C_s⁻¹) of monolayers were calculated from the Eq. (1):

$$C_s^{-1} = -A \frac{d\pi}{dA} \quad (1)$$

where A is the molecular area, and d π the surface pressure change.

2.4. Formation of nano-assemblies

Pure 6b or SOPC and phenalenone derivatives were dissolved in a mixture of chloroform and methanol (9:1, v/v) and the solvents were evaporated at 40 °C under reduced pressure. The resulting film was hydrated with pure water at room temperature to obtain a concentration of 2 mg lipids/mL, and the resulting lipid suspension was then sonicated for 10 min by a series of 10 s-on/10 s-off cycles (i.e., 20 min in total) using a Vibracell 75,041 probe sonicator (750 W, 20 kHz, Bioblock Scientific, Aalst, Belgium) at 20 % amplitude. The suspension of pure 6b was used with no further treatment, while the other formulations were centrifuged at 2000 g for 25 min. All of the obtained nano-assembly suspensions were stored in darkness at 4 °C.

2.5. Analysis of the nano-assemblies by cryogenic transmission electron microscopy (CryoTEM)

The morphology of the nano-assemblies was analyzed by cryogenic transmission electron microscopy using a JEOL 2200FS TEM (JEOL USA, Inc., Peabody, MA, U.S.A.) equipped with a Gatan Ultrascan 2 K camera (Gatan, Evry, France). An aliquot (5 μL) of each suspension was deposited onto a perforated carbon-coated copper grid (TedPella, Inc.). After removal of excess liquid with a filter paper, the grid was quickly frozen in liquid ethane at -180 °C and mounted on the cryo-holder for microscopic analysis.

3. Results and discussion

3.1. Synthesis of the PN derivatives

The new PN derivatives were synthesized based on previously described functionalizations of PN. [16] Hydroxyl and amino moieties were the starting groups for the formation of ester or amide linkages with stearic acid as a model fatty acid.

The first three PN-stearic acid derivatives were obtained by reaction of stearoyl chloride with phenalenone amino derivatives **1** and **3** and phenalenone hydroxy derivative **2** (Scheme 1). After purification, products **1a**, **2a** and **3a**, comprising one stearoyl chain were obtained in 26%–59% yields.

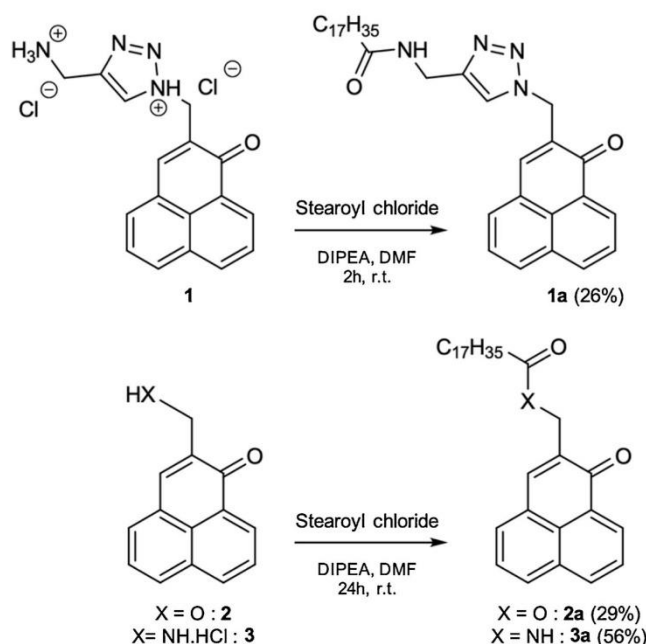
The glycerol pattern was chosen to mimic natural lipids, e.g. glycerophospholipids (Scheme 2). The glycerol moiety was added by reacting racemic solketal with **4** in a well-known phase transfer catalysis. [16] Compound **5**, obtained in good yield, was deprotected by acid hydrolysis to give **6** in a quasi-quantitative yield. The two alcohol moieties were expected to react with stearoyl chloride but, compound **6a**, only substituted on the primary alcohol, was the main product of the reaction. Very small amounts of the doubly substituted compound **6b** were actually isolated.

The secondary alcoholic function of compound **6** showed a poor reactivity; the Mitsunobu reaction seemed therefore to be a good alternative to overcome this problem (Scheme 3). The presence of several by-products made the purification somewhat tricky, but **6b** was obtained in good yield (50 %).

All the compounds were characterized by ^1H , ^{13}C NMR and HRMS and all the recorded spectra showed the expected signals (See Supporting Information).

3.2. Two-dimensional and supramolecular arrangements of phenalenone derivatives

The interfacial properties of **1a**, **2a**, **3a** and **6b** were analyzed by surface pressure measurements. Mean isotherms of monolayers of the four compounds are presented in Fig. 1. Their characteristic values are summarized in Table 1. Compounds **1a**, **2a** and **3a** can be compared to stearic acid, from which they are derived. However, none of them did show the typical characteristics of stearic acid, namely: onset molecular area at 27 \AA^2 , liquid expanded-liquid condensed state transition at 30 mN/m , high collapse surface pressure ($50\text{--}55 \text{ mN/m}$) and small limiting molecular area ($18\text{--}20 \text{ \AA}^2$). [28–30] The presence of the linker and of the phenalenone moiety leads to an increase of the molecular area and to a lowering of both the surface pressure at collapse and the surface pressure at which the liquid expanded-liquid condensed state transition occurs. The three compounds may be classified as follows, according to the molecular area enlargement induced by their linker: ester (**2a**) > amide (**3a**) > amide triazole (**1a**). Compound **1a** exhibits the closest molecular area to that of stearic acid. This can be explained by the greater flexibility provided by the amide-triazole linker in comparison with the ester and amide ones. This greater flexibility may have two consequences: it may (i) lead to progressive immersion of the non-lipid fraction in the subphase while the compression of the monolayer is in progress or (ii) allow the rearrangement of phenalenone molecules at the interface so that they can more strongly interact with each other. The relatively low surface pressure at collapse and low maximal compressibility modulus make the immersion of the phenalenone moieties in the subphase more plausible than a strong phenalenone-phenalenone interaction in the air phase. The significant depth at which phenalenone is immersed reduces its influence on the interface (Fig. 2). The flexibility of the linker, however, may also promote phenalenone-phenalenone interactions in the subphase, which would contribute to the reduction of the molecular area of **1a**.



Scheme 1. Synthesis of phenalenone derivatives **1a**, **2a** and **3a** by action of stearoyl chloride on amino- and hydroxy-phenalenones.

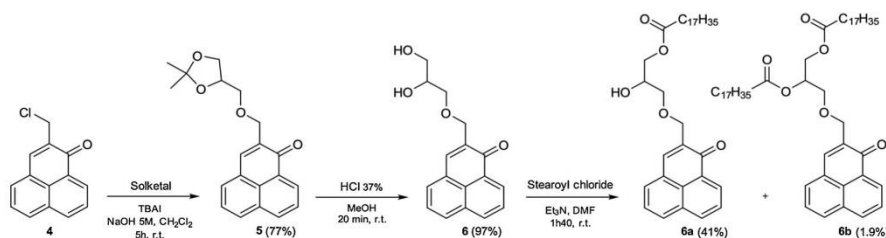
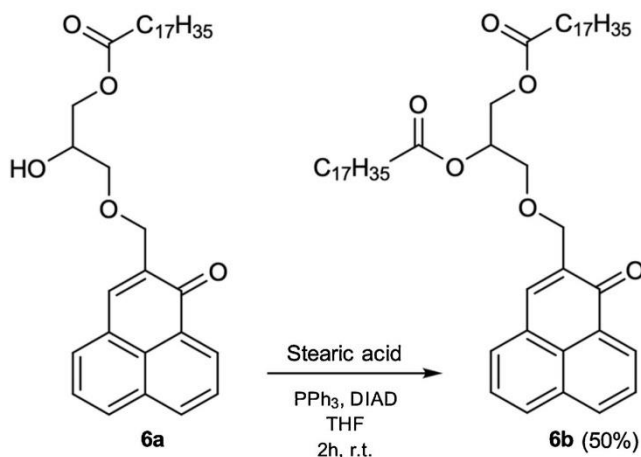
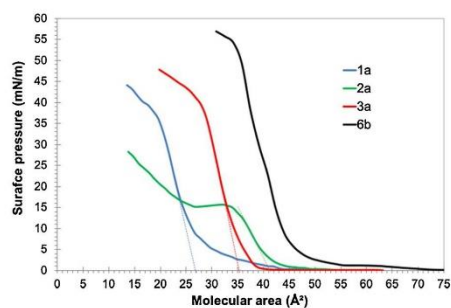
Scheme 2. Synthetic route of mono and doubly substituted PN **6a** and **6b**.Scheme 3. Synthesis of the doubly substituted phenalenone **6b** by the Mitsunobu reaction.

Fig. 1. Compression isotherms of pure compounds spread at the air/water interface.

The ester bond in **2a** is responsible for the most significant increase in molecular area between 0 and 15 mN/m, accounting for the presence of phenalenone at the interface. However above 15 mN/m, a strong reduction of the molecular area is observed up to 27 Å², below which surface pressure increases again. It seems that the monolayer reaches its limit of compression at about 15 mN/m, and that further compression leads to the formation of multilayers (Fig. 1 and 2). This assumption is supported by the molecular areas measured above 16 mN/m, which are much smaller than the cross-section of a methylene group. [28]

Table 1

Characteristics of the compression isotherms of the studied pure phenalenone derivatives.

Phenalenone derivative	Surface pressure at collapse (mN/m)	Molecular area at collapse (Å ²)	Maximal compressibility modulus (mN/m)
1a	37.0	19.8	119.4
2a	15.8	27–34.4	88.1
3a	41.2	28.0	185.8
6b	54.0	34.8	249.1

Compound **3a** exhibits an intermediary limiting molecular area. It also leads to higher surface pressures and compressibility moduli (Fig. 1, Table 1). Apparently, the short and hydrophobic amide linker maintains phenalenone groups close to the interface until collapse (Fig. 2). It thus affects much more the surface tension as compared with phenalenone in **1a**. It is interesting to note that the LE–LC transition of all the three phenalenone derivatives occurs around 15 mN/m (dotted lines in Fig. 1), which could be the surface pressure at which most phenalenone groups are expelled from the plane of the interface.

All PN-stearic acid derivative monolayers are less organized than those of their precursor, [28,30] as deduced from their relatively low maximal compressibility moduli (stearic acid > 500 mN/m > **3a** > **1a** > **2a**). Compound **3a** forms the most rigid monolayers, probably due to the presence of phenalenone molecules at the interface, even at high surface pressures.

Compound **6b** with its two alkyl chains can be compared to

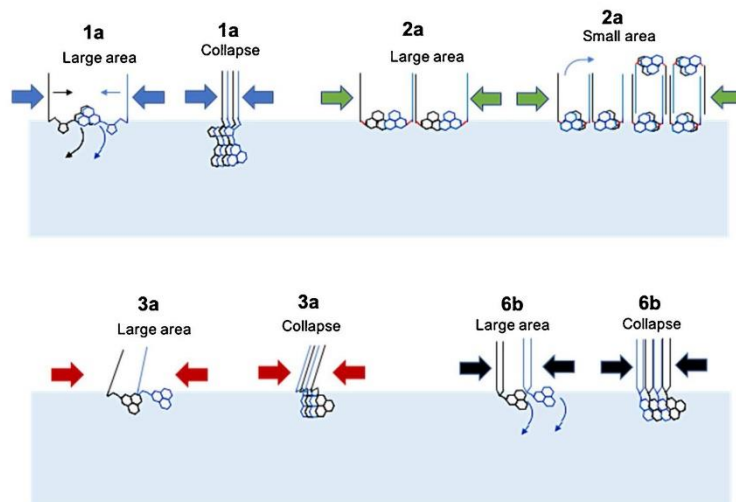


Fig. 2. Putative organization of phenalenone derivatives at the air-water interface.

distearoylphosphatidylcholine (DSPC). Like stearic acid, DSPC has been studied by many authors. [31–33] Its interfacial behavior is characterized by a surface pressure higher than 60 mN/m at collapse corresponding to a molecular area of 48 \AA^2 , as deduced from surface pressure measurements and grazing incidence X-ray diffraction experiments as well. [34] Considering that the presence of phenalenone at the interface should lead to an additional enlargement of the molecular area, a limiting molecular area higher than 60 \AA^2 would be expected. However,

6b exhibits much smaller molecular area and surface pressure than DSPC at collapse (Table 1). This accounts for the immersion of the phenalenone groups in the subphase during compression, but also for the strong interactions between these groups.

Owing to its similarity with glycerophospholipids, **6b** was used to form vesicles, either pure or mixed with 1-stearoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (SOPC, 75, 50 and 25 mol%). Compounds **1a** and **3a** were mixed with SOPC (90 mol% for **1a** and 60 and 90 mol% for **3a**) in

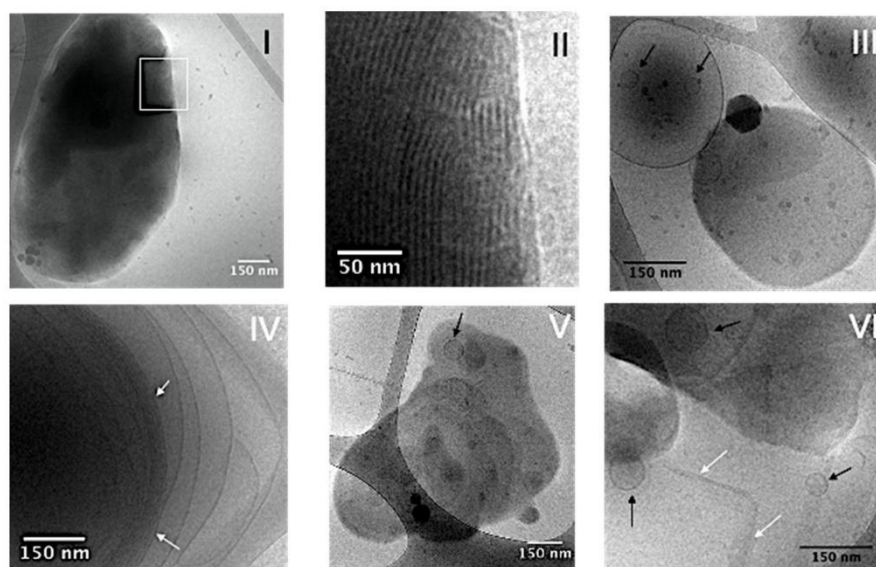


Fig. 3. Morphology of objects formed by pure **6b** (I,II) and its mixtures with SOPC (III, IV: 75 mol%, V: 50 mol%, VI: 25 mol% **6b**). (II) is an enlargement of the nanodisklet (I) showing the stacked bilayers. White arrows indicate the zones where stacked bilayers are visible. Black arrows point to SUV.

an attempt to obtain vesicles. Compound **2a**, forming disorganized and unstable monolayers, was not studied.

It is possible to build liposome-like porphyrinsomes from pure lipid-porphyrin conjugates. [35,36] The stability of these vesicles specifically depends on the chemical structure of the building block. [37] In the same manner, pure **6b** could self-assemble into *phenalenosomes*. However, the CryoTEM images in Fig. 3(I, II) reveal that this compound self-assembles into massive nanoplatelet-like objects (several hundred nm), consisting of stacks of 5.5–6.5 nm thick bilayers. These bilayers are thicker than those observed with glycerophospholipid bilayers (4 nm for SOPC, 5 nm for DSPC). [38–40] This would account for the positioning of the phenalene moieties in the polar head region rather than between the hydrophobic chains, as also deduced from monolayer studies. Mixed with SOPC, **6b** hampers the formation of stable SOPC multilamellar vesicles (MLV) and seems to promote their transformation into LUV, SUV, and bilayer leaflets (Fig. 3 (III–VI)). Fig. 3 (IV) shows multilamellar vesicles with stacked bilayers, and loose, deformed, bilayers gradually separating from each other. These expanded bilayers evolve into bilayers sheets. It is noteworthy that the concentrations of the phenalene derivative in the SOPC-**6b** mixtures are very high compared with the usual loading rate of hydrophobic compounds in liposome membranes, which rarely exceeds 5%. [14,41,42] Due to the high concentration of **6b**, phase separation may occur, as suggested by the coexistence of several different objects.

The CryoTEM images in Fig. 4 illustrate the behavior of **1a** and **3a** in the presence of SOPC. At high concentrations, **3a** forms bilayer stacks (not shown) with a morphology similar to that of **6b**, although they appear to be less dense and smaller in size than those of the latter. Twisted ribbons, unilamellar and oligolamellar vesicles, numerous SUV

accumulated onto the carbon mesh of the grid, as well as small dense nanoparticles (about 50 nm in diameter) are also observed (Fig. 4 (I, II)). Although it is not clear whether these nanoparticles are really obtained by self-association of **3a**, they do not look like contaminants, having a much more spherical appearance than ethane crystals. They are not observed at 10 mol% **3a** (Fig. 4 (III)). With **1a** (10 mol%), a profusion of onion-like multilamellar liposomes is observed (not shown) as expected in SOPC vesicle suspensions. However, there are also a multitude of oligolamellar vesicles along with interwoven bilayer sheets, which seem to result from the destruction of vesicles (Fig. 4 (IV)). Obviously, at low concentration (10 mol%) **1a** and **3a** induce some multilamellar-to-unilamellar transition in vesicles, but also transformation of vesicles into bilayer sheets.

Multilamellar-to-unilamellar transition has been described in the literature in systems containing cationic lipids or surfactants, or in systems containing peptides or peptide-like molecules. In both cases, electrostatic interactions between bilayers lead to the destabilization of multilamellar vesicles and the formation of unilamellar ones, [43,44] but these interactions cannot be invoked in the present work. The formation of stacked bilayers in pure **6b** nano-assemblies could be explained by strong π - π interactions between phenalene molecules in the plane of the leaflets and between bilayers (Fig. 5). Indeed, in systems containing **6b** (pure or mixed with SOPC), there are two contributions to the stacking of molecules: the lateral interaction between the hydrophobic chains and the lateral interaction between the phenalene groups. The lateral interaction between phenalene groups can be applied in the same bilayer (Fig. 5, II), or between two adjacent bilayers, as shown in Fig. 5 (I). The CryoTEM images tend to show that the lateral interaction between the phenalene groups of **6b** is stronger than that

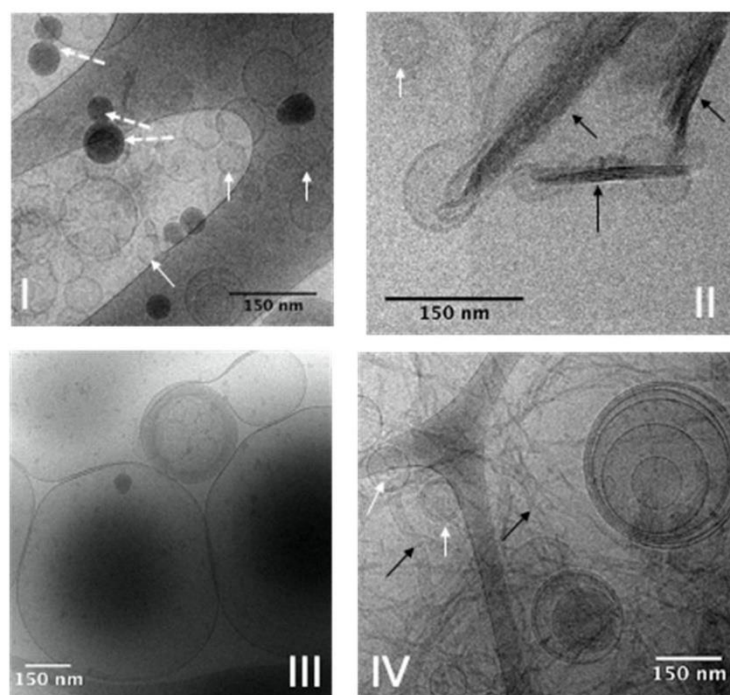


Fig. 4. Morphology of objects formed by **3a**/SOPC mixtures (I, II: 40 mol% **3a**; III: 10 mol% **3a**) and **1a**/SOPC (IV: 10 mol% **1a**). Black arrows indicate bilayers and fibers; white plain arrows indicate the SUVs and dotted white arrows indicate nanoparticles.

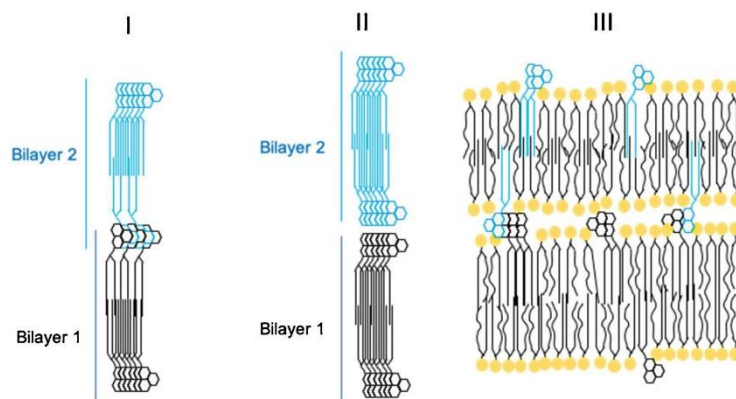


Fig. 5. Putative organization of **6b** in pure and mixed bilayers. (I) Lateral and interbilayer stacking of phenalenone molecules, (II) lateral stacking of phenalenone molecules without interbilayer interaction, (III) domains formation and interbilayer stacking controlled by **6b** in SOPC-**6b** systems.

between its hydrophobic chains. In the case described in Fig. 5 (II, III), SOPC-**6b** bilayer deformation is expected because the strong phenalenone-phenalenone interaction leads to the formation of rigid domains coexisting with fluid domains of SOPC. In the case depicted in Fig. 5 (I, III), stacked bilayers are formed due to the strong interaction between phenalenone molecules emerging from adjacent bilayers. Thorough physicochemical characterization is in progress to confirm this hypothesis.

4. Conclusions

In this work and for the first time, four new stearic-acid based phenalenone derivatives (PNC₁₈), with variations in the type of linkage and the number of acyl chains, have been synthesized. The destructuring effect of all the studied phenalenone derivatives on phospholipid organization results from the insertion of these molecules into the phospholipid bilayers, affecting the packing of the phospholipid molecules and the curvature of the bilayer, as well as the fragmentation of the vesicles during sonication. Sonication leads to the formation of stable and metastable lipid assemblies, which may undergo further spontaneous transformation (Fig. 3 (IV), and Fig. 4 (II, III, IV) depending on the stability of the mixtures of phospholipid and phenalenone derivative. Obviously, phenalenone derivatives, at the studied concentrations, perturb the formation and stability of SOPC vesicles rather than they control the formation of a specific kind of nano-assembly. Lower concentrations of phenalenone derivatives could be tested for micelle formation or successful encapsulation in stable vesicles with photodynamic properties. Only compound **6b** seems to be able of self-assembly into stable bilayer stacks upon sonication. These nanoplatelets are quite large and exhibit various shapes. It would be interesting to evaluate whether the nanostructuring of this PN derivative leads to an improved photoinactivating activity against bacteria as compared with free phenalenone.

CRedit authorship contribution statement

Jérémy Godard: Investigation, Formal analysis, Writing - original draft. David Chapron: Investigation, Formal analysis. Frédérique Bregier: Supervision, Writing - original draft. Véronique Rosilio: Project administration, Conceptualization, Supervision, Writing - review & editing, Writing - original draft. Vincent Sol: Project administration, Conceptualization, Supervision, Writing - original draft, Writing - review & editing.

Declaration of Competing Interest

The authors report no declarations of interest.

Acknowledgement

The authors acknowledge "Région Nouvelle-Aquitaine" for financial support. Dr Sylvain Trepout, (Multimodal Imaging Centre, US43/CNRS UMS 2016, Institut Curie, Orsay, France) for assistance in CryoTEM experiments, Dr Cyril Colas (ICOA, Orléans University, France) for the HRMS experiments, Dr Yves Champavier (BISCEM, Limoges University, France) for the NMR experiments and Dr. Michel Guilloton for manuscript editing.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary material related to this article can be found, in the online version, at doi:<https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2020.125988>.

References

- [1] J. O'Neill, Tackling Drug resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations, 2016. https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf.
- [2] M. Wainwright, T. Maisch, S. Nouell, K. Plaetzer, A. Almeida, G.P. Tegos, M. R. Hamblin, Photoantimicrobials—are we afraid of the light? *Lancet Infect. Dis.* 17 (2017) e49–e55, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30268-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30268-7).
- [3] B. Yang, Y. Chen, J. Shi, Reactive oxygen species (ROS) Based nanomedicine, *Chem. Rev.* 119 (2019) 4881–4985, <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00626>.
- [4] J. Ghorbani, D. Ralhani, S. Aghamiri, A. Teymouri, A. Bahador, Photosensitizers in antibacterial photodynamic therapy: an overview, *Laser Ther.* 27 (2018) 293–302, <https://doi.org/10.5978/islsm.27.18-RA-01>.
- [5] V. Sol, P. Branland, V. Chaleix, R. Granet, M. Guilloton, F. Lamarche, B. Verneuil, P. Krausz, Amino porphyrins as photoinhibitors of Gram-positive and -negative bacteria, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14 (2004) 4207–4211, <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.06.016>.
- [6] Y.N. Konan, R. Gurny, E. Allemann, State of the art in the delivery of photosensitizers for photodynamic therapy, *J. Photochem. Photobiol. B, Biol.* 66 (2002) 89–106, [https://doi.org/10.1016/S1011-1344\(01\)00267-6](https://doi.org/10.1016/S1011-1344(01)00267-6).
- [7] M. Nisnevitch, F. Nakonechny, Y. Nitzan, Photodynamic antimicrobial chemotherapy by liposome-encapsulated water-soluble photosensitizers, *Russ J. Bioorg. Chem.* 36 (2010) 363–369, <https://doi.org/10.1134/S106816201003012X>.
- [8] G. Fuhrmann, A. Serio, M. Mazo, R. Nair, M.M. Stevens, Active loading into extracellular vesicles significantly improves the cellular uptake and photodynamic effect of porphyrins, *J. Control. Release* 205 (2015) 35–44, <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.11.029>.
- [9] A.P. Gerola, P.F.A. Costa, F.A.P. de Moraes, T.M. Tsibone, A.O. Caleare, C. V. Nakamura, K. Brunaldi, W. Caetano, E. Kinura, N. Hioka, Liposome and polymeric micelle-based delivery systems for chlorophylls: photodamage effects on

- Staphylococcus aureus, *Colloids Surf. B Biointerfaces* 177 (2019) 487–495, <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.02.032>.
- [10] O. Mertins, L.O.L. Bacellar, F. Thalmann, C.M. Marques, M.S. Baptista, R. Itri, Physical damage on giant vesicles membrane as a result of methylene blue photoirradiation, *Biophys. J.* 106 (2014) 162–171, <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2013.11.4457>.
- [11] L.O.L. Bacellar, M.C. Oliveira, L.S. Dantas, E.B. Costa, H.C. Junqueira, W. K. Martins, A.M. Durantini, G. Cosa, P. Di Mascio, M. Wainwright, R. Miotto, R. M. Cordeiro, S. Miyamoto, M.S. Baptista, Photosensitized membrane permeabilization requires contact dependent reactions between photosensitizer and lipids, *J. Am. Chem. Soc.* 140 (2018) 9606–9615, <https://doi.org/10.1021/jacs.8b05014>.
- [12] T. Lajunen, L.-S. Kontturi, L. Viitala, M. Manna, O. Cramariuc, T. Róg, A. Bunker, T. Laaksonen, T. Viitala, L. Murtomäki, A. Urtti, Indocyanine green loaded liposomes for light-triggered drug release, *Mol. Pharmaceutics* 13 (2016) 2095–2107, <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.6b00207>.
- [13] Q. Li, W. Li, H. Di, L. Luo, C. Zhu, J. Yang, X. Yin, H. Yin, J. Gao, Y. Du, J. You, A photosensitized liposome with NIR light triggered doxorubicin release as a combined photodynamic-chemo therapy system, *J. Control. Release* 277 (2018) 114–125, <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.02.001>.
- [14] J. Massiot, V. Rosilio, A. Makky, Photo-triggerable liposomal drug delivery systems: from simple porphyrin insertion in the lipid bilayer towards supramolecular assemblies of lipid-porphyrin conjugates, *J. Mater. Chem. B* 7 (2019) 1805–1823, <https://doi.org/10.1039/C9TB00015A>.
- [15] Y. D. Sun, Y. X. Zhu, X. Zhang, H. R. Jia, Y. Xia, F. G. Wu, Role of cholesterol conjugation in the antibacterial photodynamic therapy of branched polythyleneimine-containing nanoagents, *Langmuir* 35 (2019) 14324–14331, <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.9b02727>.
- [16] J. Godard, F. Brégier, P. Arnoux, B. Myrzakhmetov, Y. Champavier, C. Frochot, V. Sol, New phenalenone derivatives: synthesis and evaluation of their singlet oxygen quantum yield, *ACS Omega* 5 (2020) 28264–28272, <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c04172>.
- [17] A. Späth, C. Leibl, F. Cieplik, K. Lehner, J. Regensburger, K.-A. Hiller, W. Bäumler, G. Schmalz, T. Maisch, Improving photodynamic inactivation of Bacteria in dentistry: highly effective and fast killing of oral key pathogens with novel tooth-colored Type-II photosensitizers, *J. Med. Chem.* 57 (2014) 5157–5168, <https://doi.org/10.1021/jm401949z>.
- [18] D. Muehler, K. Sommer, S. Wenneke, K. A. Hiller, F. Cieplik, T. Maisch, A. Späth, Light-activated phenalen-1-one bactericides: efficacy, toxicity and mechanism compared with benzalkonium chloride, *Future Microbiol.* 12 (2017) 1297–1310, <https://doi.org/10.2217/fmb.2016.0229>.
- [19] F. Cieplik, F. Wimmer, D. Muehler, T. Thurnheer, G.N. Belibasakis, K.-A. Hiller, T. Maisch, W. Buchalla, Phenalen-1-One-Mediated antimicrobial photodynamic therapy and chlorhexidine applied to a novel caries biofilm model, *Caries Res.* 52 (2018) 447–453, <https://doi.org/10.1159/000487815>.
- [20] A. Posadaz, N.M. Correa, M.A. Biasutti, N.A. García-A, A kinetic study of the photodynamic effect on tryptophan methyl ester and tryptophan octyl ester in DOPC vesicles, *Photochem. Photobiol.* 86 (2010) 96–103, <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2009.00641.x>.
- [21] L. Gibot, A. Lenelle, U. Till, B. Monkarzel, A. F. Mingotand, V. Pinuienta, P. Saint Aguet, M.-P. Rols, M. Gaucher, F. Violleau, C. Chassenieux, P. Vicendo, Polymeric micelles encapsulating photosensitizer: Structure/Photodynamic therapy efficiency relation, *Biomacromolecules* 15 (2014) 1443–1455, <https://doi.org/10.1021/bm5000407>.
- [22] E. Temizel, T. Sagir, E. Ayan, S. Isik, R. Ozturk, Delivery of lipophilic porphyrin by liposome vesicles: preparation and photodynamic therapy activity against cancer cell lines, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 11 (2014) 537–545, <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2014.07.006>.
- [23] E. Nathan, K. Vijayashree, A. Harikrishna, M. Takafuji, H. Jintoku, H. Ihara, N. M. Rao, A novel photosensitizer: An L-glutamide lipid conjugate with improved properties for photodynamic therapy, *Photochem. Photobiol. Sci.* 15 (2016) 1476–1483, <https://doi.org/10.1039/C6PP00304D>.
- [24] M. Merchán, T.S. Ouk, P. Kubát, K. Lang, C. Coelho, V. Verney, S. Commereuc, F. Leroux, V. Sol, C. Taviot-Gueho, Photostability and photobactericidal properties of porphyrin layered double hydroxide–polyurethane composite films, *J. Mater. Chem. B* 1 (2013) 2139, <https://doi.org/10.1039/c3tb20070a>.
- [25] F. Le Guern, V. Sol, C. Ouk, P. Arnoux, C. Frochot, T.-S. Ouk, Enhanced photobactericidal and targeting properties of a cationic porphyrin following the attachment of polymyxin B, *Bioconjugate Chem.* 28 (2017) 2493–2506, <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.7b00516>.
- [26] F. Le Guern, T. S. Ouk, C. Ouk, R. Vanderesse, Y. Champavier, E. Pinault, V. Sol, Lysine analogue of polymyxin B as a significant opportunity for photodynamic antimicrobial chemotherapy, *ACS Med. Chem. Lett.* 9 (2018) 11–16, <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.7b00360>.
- [27] V. Rossa, G. Chenard Díaz, G. Juvenal Muchave, D. Alexandre Gomes Aranda, S. Berenice Castellá Pergler, Production of solketal using acid zeolites as catalysts, in: M. Frediani, M. Bartoli, L. Rosi (Eds.), *Glycerine Production and Transformation - An Innovative Platform for Sustainable Biorefinery and Energy*, IntechOpen, 2019, <https://doi.org/10.5772/intechopen.85817>.
- [28] H.E. Ries, H.D. Cook, Monomolecular films of mixtures, *J. Colloid Sci.* 9 (1954) 535–546, [https://doi.org/10.1016/0095-8522\(54\)90056-2](https://doi.org/10.1016/0095-8522(54)90056-2).
- [29] K. Haç-Wydro, P. Wydro, The influence of fatty acids on model cholesterol/phospholipid membranes, *Chem. Phys. Lipids* 150 (2007) 66–81, <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2007.06.213>.
- [30] L.H.R.R. Possarle, J.R. Siqueira Junior, L. Caseli, Insertion of carbon nanotubes in Langmuir Blodgett films of stearic acid and asparagine enhancing the catalytic performance, *Colloids Surf. B Biointerfaces* 192 (2020), 111032, <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111032>.
- [31] C.M. Hollinshead, R.D. Harvey, D.J. Barlow, J.R.P. Webster, A.V. Hughes, A. Weston, M.J. Lawrence, Effects of surface pressure on the structure of distearylphosphatidylcholine monolayers formed at the Air/Water interface †, *Langmuir* 25 (2009) 4070–4077, <https://doi.org/10.1021/ja8028319>.
- [32] P. Wydro, S. Knapczyk, M. Łapczyńska, Variations in the condensing effect of cholesterol on saturated versus unsaturated phosphatidylcholines at low and high sterol concentration, *Langmuir* 27 (2011) 5433–5444, <https://doi.org/10.1021/la105142w>.
- [33] A. Botet-Carreras, M.T. Montero, Ò. Domènech, J.H. Borrell, Effect of cholesterol on monolayer structure of different acyl chained phospholipids, *Colloids Surf. B Biointerfaces* 174 (2019) 374–383, <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.11.040>.
- [34] P. Dynarowicz-Latka, V. Rosilio, P. Boullanger, P. Fontaine, M. Goldmann, A. Baszkin, Influence of a neoglycolipid and its PEO–Lipid moiety on the organization of phospholipid monolayers, *Langmuir* 21 (2005) 11941–11948, <https://doi.org/10.1021/la051749w>.
- [35] T. Komatsu, M. Moritake, E. Tsuchida, Molecular energy and Electron transfer assemblies made of self-organized lipid-porphyrin bilayer vesicles, *Chem. Eur. J.* 9 (2003) 4626–4633, <https://doi.org/10.1002/chem.200305013>.
- [36] J.F. Lovell, C.S. Jin, E. Hynyn, H. Jin, C. Kim, J.L. Rubinstein, W.C.W. Chan, W. Cao, L.V. Wang, G. Zheng, Porphyrsome nanovesicles generated by porphyrin bilayers for use as multimodal biophotonic contrast agents, *Nature Mater.* 10 (2011) 324–332, <https://doi.org/10.1038/nmat2986>.
- [37] J. Massiot, V. Rosilio, N. Ibrahim, A. Yamamoto, V. Nicolas, O. Kononov, M. Tanaka, A. Makky, Newly synthesized lipid–porphyrin conjugates: evaluation of their self-assembling properties, their miscibility with phospholipids and their photodynamic activity in vitro, *Chem. Eur. J.* 24 (2018) 19179–19194, <https://doi.org/10.1002/chem.201804865>.
- [38] L.J. Lis, M. McAlister, N. Fuller, R.P. Rand, V.A. Parsegian, Interactions between neutral phospholipid bilayer membranes, *Biophys. J.* 37 (1982) 657–665.
- [39] J. Pan, S. Tristram Nagle, J.F. Nagle, Effect of cholesterol on structural and mechanical properties of membranes depends on lipid chain saturation, *Phys. Rev. E* 80 (2009), 021931, <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.80.021931>.
- [40] P. Smith, D.M. Owen, C.D. Lorenz, M. Makarova, Asymmetric phospholipids impart novel biophysical properties to lipid bilayers allowing environmental adaptation, *Biophysics* (2020), <https://doi.org/10.1101/2020.06.03.130450>.
- [41] X. Wu, B. Chantemargue, F. Di Meo, C. Bourgaux, D. Chapon, P. Trouillas, V. Rosilio, Deciphering the peculiar behavior of β-Lapachone in lipid monolayers and bilayers, *Langmuir* 35 (2019) 14603–14615, <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.9b02886>.
- [42] M. N'Diaye, J. Vergnaud Gauduchon, V. Nicolas, V. Faure, S. Denis, S. Abreu, P. Chaminade, V. Rosilio, Hybrid lipid polymer nanoparticles for combined chemo- and photodynamic therapy, *Mol. Pharmaceutics* 16 (2019) 4045–4058, <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.9b00797>.
- [43] B.B. Gerbelli, E.R. da Silva, B. Miranda Soares, W.A. Alves, E. Andreoli de Oliveira, Multilamellar-to-Unilamellar transition induced by Diphenylalanine in lipid vesicles, *Langmuir* 34 (2018) 2171–2179, <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.7b03869>.
- [44] S. Shi, T. Yin, W. Shen, Multilamellar to unilamellar vesicle transformation in aqueous solutions of a catanionic surface active ionic liquid, *J. Mol. Liq.* 290 (2019), 111245, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111245>.

Liste des communications

✓ Articles publiés :

Brégier, F. ; Godard, J. ; Thiais, J. ; Bouramtane, S. ; Moulin, A. ; Champavier, Y. ; Mailleau, A. ; Chaleix, V. ; Sol, V. **Regioselective reduction of 5-aryl-10,15,20-tris(pyridyl) porphyrin to 5-aryl-10,15,20-tris(pyridyl)dihydroporphyrin (chlorin).** *J. Porphyrins Phthalocyanines* (2019), 1380–1397. DOI: 10.1142/S1088424619501438

Godard, J. ; Brégier, F. ; Arnoux, P. ; Myrzakhmetov, B. ; Champavier, Y. ; Frochot, C. ; Sol V. **New phenalenone derivatives: synthesis and evaluation of their singlet oxygen quantum yield.** *ACS Omega* (2020), 28264-28272. DOI : 10.1021/acsomega.0c04172

Godard, J. ; Aimeur, M. ; Villandier, N., Zermane, F. ; Brégier, F. ; Sol, V. ; Baudu, M. **Photodegradation of tebuconazole mediated by a novel hybrid phenalenone based photosensitizer.** *J. Photochem. Photobiol. A* (2021), 408, 113124. DOI : 10.1016/j.jphotochem.2020.113124.

Aimeur, M. ; Godard, J. ; Baudu, M. ; Brégier, F. ; Villandier, N. ; Zermane, F. **Photodegradation of tebuconazole in a fluidized bed reactor mediated by phenalenone supported on sand.** *Chemical Engineering Journal* (2021), 450, 128332. DOI : 10.1016/j.ccej.2020.128332.

Godard, J. ; Chapron, D. ; Brégier, F. ; Rosilio, V. ; Sol V. **Synthesis and supramolecular arrangement of new stearyl acid-based phenalenone derivatives.** *Colloids Surf, A Physicochem. Eng. Asp.* (2021), 612, 125988 . DOI : 10.1016/j.colsurfa.2020.125988

✓ Articles non-soumis :

Godard, J. ; Brégier, F. ; Ouk, T.S. ; Sol, V. **Development of phenalenone-triazolium salts derivatives for aPDT: synthesis and antibacterial screening.**

✓ Communications orales

Godard, J. ; Brégier, F. ; El Kihel A. ; Chaleix, V. ; Chapron, D. ; Rosilio, V. ; Sol, V. **Easy phenalenone functionalizations for antimicrobial activities and drug delivery.** *ESP-IUPB World Congress on Light and Life*, 25-30 août 2019, Barcelone (Espagne).

✓ Posters

Godard, J. ; Brégier, F. ; El Kihel A. ; Chaleix, V. ; Trihan, R. ; Aimable, A. ; Lejeune, M. ; Chapron, D. ; Rosilio, V. ; Sol, V. **Facile functionalization of phenalenone for grafting onto multiple substrates.** *IX^{ème} Congrès franco-tchèque de chimie Barrande-Vltava*, 26-28 août 2018, Strasbourg.



Synthèse et caractérisation de nouveaux dérivés de phénalénone pour des applications environnementales et antimicrobiennes

Un photosensibilisateur est un composé capable de capter les rayonnements lumineux et de transférer cette énergie à des molécules voisines. En particulier, l'oxygène moléculaire peut capter cette énergie pour aboutir à de l'oxygène singulet, une forme de l'oxygène extrêmement réactive capable de détruire une grande variété de composés organiques dont les constituants cellulaires et les polluants environnementaux. Avec un rendement quantique de production d'oxygène singulet proche de 1 dans tous les solvants, la phénalénone est un excellent photosensibilisateur qui présente l'avantage d'être synthétisé de manière relativement simple. Cependant, les fonctionnalisations décrites affectent parfois de manière drastique le rendement en oxygène singulet et l'utilisation de la phénalénone s'en trouve par conséquent limitée. Ainsi, au cours de ce travail, nous avons proposé dans un premier temps une série de fonctionnalisations de la phénalénone avec des fonctions aussi diverses qu'un azoture, un propargyle, un acide, une amine, un alcool et bien d'autres, permettant d'élargir son domaine d'utilisation sans perte d'efficacité du photosensibilisateur. Dans une seconde partie, certaines de ces fonctions ont été utilisées pour de nouvelles utilisations de la phénalénone. Celle-ci a ainsi pu être greffée sur des matériaux cellulosiques (bois et papier) et siliceux (verre et sable). Les propriétés antifongiques du bois ainsi fonctionnalisé sont actuellement à l'étude, tandis que les premiers tests de photodégradation du tébuconazole dans l'eau par du sable fonctionnalisé par la phénalénone ont donné des résultats prometteurs laissant entrevoir la possibilité d'utiliser ce matériau dans la photodépollution des eaux. La phénalénone a par ailleurs été greffée à une ou plusieurs chaînes d'acide stéarique et l'étude de ces composés a mis en évidence la possibilité de former des assemblages supramoléculaires. Enfin, la phénalénone a été associée à des sels de triazolium pour une utilisation antibactérienne, et a montré une excellente activité de photoinhibition de la croissance, en particulier sur les bactéries à Gram positif.

Mots-clés : Phénalénone, Fonctionnalisation, Greffage, Antimicrobien, Photodépollution

Synthesis and characterization of new phenalenone derivatives for environmental and antimicrobial applications

A photosensitizer is a compound capable of capturing photons of light and transferring this energy to neighboring molecules. In particular, molecular oxygen can absorb this energy to lead to the formation of singlet oxygen, a very reactive oxygen species that can react with a large variety of organic compounds, cellular constituents and environmental pollutants. With a singlet oxygen quantum yield near unity in all of the most common solvents, phenalenone is an excellent photosensitizer which has the advantage of facile synthetic accessibility. However, chemical modification of this molecule drastically impacts the singlet oxygen quantum yield, thus limiting its use. Hence, during this work, we have proposed a series of phenalenone functionalizations with various functional groups like azide, propargyle, carboxylic acid, amine, alcohol and much more, enabling the expansion of its use without any loss of efficacy. In a second part, some of these derivatives were used for new applications of phenalenone. It was grafted on lignocellulosic materials (wood, paper) and siliceous materials (glass, sand). Antifungal properties of grafted wood are currently under study, while some preliminary tests of tebuconazole photodegradation of grafted sand in water gave promising results leaving open the possibility to use this material in water photodepollution. Phenalenone was also linked to one or two stearic acid chains and analysis of these derivatives highlighted their capacity to form supramolecular structures. Lastly, phenalenone was coupled to triazolium salts, and several derivatives have shown excellent photo-inhibition against microbial growth, in particular against Gram positive strains.

Keywords : Phenalenone, Functionalization, Grafting, Antimicrobial, Photodepollution

