



HAL
open science

Nouveaux outils moléculaires photo-activables pour la délivrance contrôlée de principes actifs : De la conception aux applications biologiques

Victor Dubois

► **To cite this version:**

Victor Dubois. Nouveaux outils moléculaires photo-activables pour la délivrance contrôlée de principes actifs : De la conception aux applications biologiques. Chimie organique. Université de Bordeaux, 2021. Français. NNT : 2021BORD0029 . tel-03961469

HAL Id: tel-03961469

<https://theses.hal.science/tel-03961469>

Submitted on 29 Jan 2023

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

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

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

SPÉCIALITÉ : CHIMIE ORGANIQUE

Par Victor DUBOIS

**NOUVEAUX OUTILS MOLÉCULAIRES PHOTO-
ACTIVABLES POUR LA DÉLIVRANCE CONTROLÉE DE
PRINCIPES ACTIFS**

De la conception aux applications biologiques

Sous la direction de : Pr. Jean-Baptiste VERLHAC
(co-directrice : Dr. Mireille BLANCHARD-DESCE)

Soutenue le 28 Janvier 2021

Membres du jury :

M. GUICHARD, Gilles
Mme. FROCHOT, Céline
M. SIRI, Olivier
Mme. ACHER, Francine
M. LEMERCIER, Gilles

DR CNRS, Univ. Bordeaux
DR CNRS, Univ. Lorraine
DR CNRS, Univ. Aix-Marseille
DREm CNRS, Univ. Paris Descartes
Prof., Univ. Reims

Président
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur

Nouveaux outils moléculaires photo-activables pour la délivrance contrôlée de principes actifs

Les groupements protecteurs photolabiles (GPPs) sont de petits chromophores organiques capables de libérer des molécules bioactives à la suite d'une excitation lumineuse. L'utilisation de ces outils attire depuis une quarantaine d'années un intérêt croissant en biologie pour des applications telles que la thérapie ou la physiologie. Bien que performants en excitation à 1-photon, l'élaboration de GPPs performants en excitation à 2-photon (E2P) dans le proche IR reste encore à ce jour un défi de taille. Dans ces travaux, nous choisissons d'adopter deux approches différentes afin d'exalter les propriétés de photolibération des GPPs de la famille des coumarines en E2P.

La première résulte d'une modification directe de la structure moléculaire des GPPs afin d'accroître leur capacité d'absorption à 2-photon (A2P) et donc leur photosensibilité. La modulation des systèmes *push-pull*, π -conjugué et l'introduction de symétrie moléculaire a d'abord permis d'obtenir des GPPs extrêmement performants en E2P. La bibliothèque de composés synthétisés a également permis de faire un pas vers la rationalisation de l'impact des effets électroniques sur le rendement quantique de photolibération. Parmi ceux-ci, un de nos nouveaux GPPs est actuellement sur le point d'être appliqué à des expériences de neurophysiologie.

La seconde approche, plus fondamentale, consiste à élaborer de nouveaux systèmes synergiques basés sur des transferts d'énergie de type FRET ou PET entre une antenne aux capacités d'A2P élevées et des GPPs appropriés. Une nouvelle fois, la mise en œuvre de cette stratégie a permis d'atteindre des valeurs de photosensibilité en E2P extrêmement élevée. Par ailleurs, quelques résultats décevants ont néanmoins contribué à mettre en avant les paramètres clés à prendre en considération lors de la conception de tels édifices.

Mots clés : Photolibération, Groupements protecteurs photolabiles, absorption à deux photons, coumarines, neurotransmetteurs

New molecular tools for the photorelease of bioactive compounds

Photosensitive protecting groups (PPGs) are small organic chromophores able to release bioactive compounds thanks to light excitation. Such molecular tools have attracted a growing interest in the field of biology for applications such as therapy or physiology. However, while most PPGs possess satisfying photochemical properties for 1-photon excitation, designing efficient PPGs for 2-photon excitation (2PE) in the NIR region is still very challenging. In this work, we decided to use two different approaches towards new efficient PPGs for two-photon (2P) induced photorelease.

First, we decided to investigate the direct modification of the molecular structure of coumarinyl PPGs in order to enhance their 2P absorption (2PA) ability. In this context, the synthesis of PPGs with modified π -conjugated and push-pull systems combined with the introduction of molecular symmetry led to a set of very efficient PPGs for 2PE. In addition, a small library of dipolar PPGs bearing electron withdrawing groups allowed us to make a step towards the rationalization of the uncaging quantum yield. One of our new compounds is currently being submitted to neurophysiological experiments to validate our strategy.

The second part of this work concerns the conception of energy transfer (FRET or PET) based tandem systems between a strong 2P absorber antennae and appropriate PPG. Again, the photophysical and photochemical studies of our new compounds showed very high 2P photosensitivity. While these last results contributed to validate our strategy, some of the disappointing results obtained also contributed to point out the key parameters required in the elaboration of such architectures.

Keywords: Uncaging, Photosensitive protecting groups, two photon, coumarins, photochemistry, photorelease, bioactive compounds

UMR 5255

Institut des Sciences Moléculaires, Groupe IPM

351 Cours de la Libération, 33405 Talence, France.

« Tout le monde savait que c'était impossible.

Il est venu un imbécile qui ne le savait pas et qui l'a fait.»

Marcel Pagnol

Remerciements

Les travaux réalisés lors de cette thèse ont été effectués au sein de l'Institut des Sciences Moléculaires de Bordeaux, dans le groupe Imagerie et Photonique Moléculaire (IPM). C'est donc tout naturellement que je tiens à remercier Dr. Mireille Blanchard-Desce de m'avoir accueilli dans son équipe. J'ajoute à ces remerciements Prof. Jean-Baptiste Verlhac qui a également supervisé ces travaux. C'était pour moi un réel plaisir et un honneur d'avoir pu effectuer ma thèse sous la supervision de deux chercheurs tels que vous. Je suis très admiratif de vos carrières respectives, votre savoir m'a très souvent impressionné et j'espère de tout cœur avoir su répondre à vos attentes. L'encadrement que vous m'avez prodigué, basé sur l'autonomie et la rigueur, est celui qui me convenait le plus et a su me faire grandir tant scientifiquement qu'humainement. La synergie de ces éléments fait que ces trois années resteront d'excellents souvenirs pour moi et pour cela je vous remercie.

Je tiens également à remercier l'ensemble des membres de mon jury, à commencer par Dr. Céline Frochot et Dr. Olivier Siri qui ont accepté d'évaluer mon manuscrit. Au même titre, je remercie naturellement Dr. Francine Acher, Pr. Gilles Lemerrier et Dr. Gilles Guichard qui ont accepté d'évaluer mon travail de recherche. C'est pour moi un honneur d'avoir l'opportunité de vous présenter mes travaux qui, je l'espère vous plairont.

Plus généralement, je souhaiterais également remercier tous les membres de l'équipe IPM que j'ai eu l'occasion de côtoyer de près ou de loin, Dr Isabelle Sasaki, Dr. Jonathan Daniel, Dr. Morgane Rosendale, Guillaume Mestre et Dr. Chloé Grazon, nouvelle venue, à qui je souhaite le plus de réussite possible. J'ai également une pensée particulière pour Dr. Michel Vaultier, un chercheur exceptionnel qui m'aura marqué, que j'admire et à qui j'adresse tout mon respect. Je vous remercie tous, pour votre bonne humeur, votre gentillesse, vos conseils, votre aide et votre bienveillance qui ont fait de ces trois années de thèse un réel bonheur.

Lors de la rédaction de ces travaux, j'ai également eu l'occasion de me replonger dans le travail de mes stagiaires. C'est pourquoi je souhaite également remercier Camille et Pauline. Merci à Margaux et Manon, une doublette de choc douées à la paillasse (un peu moins en RMN) et en danse (ahahahah), pour les bons moments passés ensemble au labo ou autour de quelques bières à demander à Gomar si elle avait la réf (toujours pas apparemment ...). Et puis comment pourrais-je parler de mes stagiaires sans parler de Simon, en lice pour le record du nombre de stages effectués chez IPM, mon stagiaire préféré (pas trop dur étant

donné que tu es le seul garçon de la lignée ahah). Merci à toi pour tous les bons moments que nous avons passé ensemble à discuter chimie, boire des bières et manger au Jaqen ou sur les quais (surtout boire des bières et manger), merci également pour ton travail de qualité qui m'a quand même parfois un peu énervé (tes CCM bordel !!!!) et permis de me défouler en râlant lorsque j'en avais besoin. Merci à tous pour votre travail, votre soutien, notamment pour ceux qui sont devenus plus que des anciens stagiaires et votre aide si précieuse. Je pense également à toutes les personnes qui sont passées dans l'équipe et que j'ai pu côtoyer, Sébastien, Cristiano, Paolo, Nino, Jessica, Coraline, Cyril, Ojodomo, Jeanne, Pauline, Laure, Farah, Louise et Josh !

Je remercie toutes les personnes de l'ISM que j'ai pu côtoyer et qui ont toujours été d'une extrême gentillesse avec moi, Murielle, Fabrice, Yannick, Cybille, Claire, Patricia Audrey, Karine², Eric, Véro, Laetitia, Damien, Georges... Merci également à mes copains thésards pour les moments agréables passés au bar ou au détour d'un couloir ou d'une cigarette, Amaury, Laura, Morgan, Marine, Alex², Marc, Nico, et les autres qui auront également le droit à leurs remerciements dans la paragraphe suivant...

Merci également à mes copains du traditionnel foot du Jeudi midi, à commencer par Patrick qui m'a « recruté » au détour d'un couloir de l'ISM. Je pense également aux autres incontournables, Julien (aka Liza), Alexis (aka Nabil Fekir, enfin... plutôt son frère Jean-Michel Fekir qui est un peu moins fort au foot), Simon, Mael, Adrien, Roland, Gilles, Borja, Obi (with your hands !!!), Captain Kevin (ca va le boss ? Envoie ptite photo quand t'as le temps), Zidane, aussi fort sur le terrain que pour chamberer et Thomas, un gardien d'exception. Mention spéciale à Baptiste (aussi connu sous le nom de « Mason Mount »), joueur polyvalent aussi fort pour défendre devant son but qu'en phase offensive devant le but adverse ... Merci pour ton soutien et les bons moments passés lors de nos traditionnelles pauses clopes à parler de tout et de rien. Plus globalement, merci à vous tous de m'avoir permis de me vider la tête en bonne compagnie le jeudi midi.

Quoi de mieux pour clôturer les remerciements des personnes que j'ai rencontré à l'ISM que de remercier deux des personnes qui ont le plus compté lors de ces travaux ?

Guillaume, Grande Guill' ou encore « Guillaaaaaaaaaaume ? », (je vais essayer de m'appliquer vu que je sais que tu ne lis que les remerciements ahahah) merci infiniment pour ton soutien si précieux durant ces trois ans, pour nos discussions, nos pauses café, nos blagues de merde, nos kebabs, nos bialeiiiiii et merci de m'avoir transmis ton savoir technique. Merci

pour tous les moments que nous avons partagé tous les deux et bon vent dans chotte nouvelle aventure min chtio (il faut lire avec l'accent chti) !

Et puis un simple merci ne suffirait surement pas pour toi MAXIMUS (MAXIMUS, MAXIMUS ...) ! Maître de stage, collègue et maintenant ami, merci à toi de m'avoir recruté, de m'avoir introduit sur tes projets et de m'avoir transmis ton savoir et ton savoir-faire. On pourrait croire à une sorte de syndrome de Stockholm puisque tu as quand même commencé par me traumatiser sur de nombreux points (cf la version 1759 de mon rapport de M2) et puis de nombreux très bons moments ont suivi. Nos discussions synthèse, nos désaccords qui me font maintenant beaucoup rire, nos moments de rigolade (Une pigouille mon vieux ! C'est bieeeeeen), nos projets secrets, les crises de démenche tard le soir au labo, les déjeuners à base de produits périmés, les savanes, les bières (surtout les bières avec mention spéciale aux Barley Wine), les tours de 106 sport, les kebabs et tout le reste. Je suis très fier d'avoir eu la chance de reprendre le flambeau des coumarines (ce n'était pas un cadeau hein). Après tout ce manuscrit est également un peu le tien puisque je n'en serais probablement pas la sans toi. En attendant que nos chemins se recroisent dans un labo de chimie ou autour d'une bière (ce qui risque d'arriver beaucoup plus vite), je voudrais que tu saches que je suis toujours plein d'admiration pour toi, que j'ai certainement autant appris à tes côtés que pendant ma scolarité et que je ne doute pas que tu deviendras un grand chercheur. Alors pour tout cela, merci de tout mon cœur.

Puisque l'on parle d'amis, il me semble également nécessaire de remercier toutes les personnes qui m'entourent et qui me sont chères à commencer par ma famille puisque si j'en suis là c'est également grâce à vous (et ce n'était pas gagné, si j'avais eu 10 balles à perdre, je n'aurais pas misé sur moi ahaha). Mes parents, mes grands-parents, mes oncles et tantes, mes cousins, cousines, la belle-sœur (petite dédicace à Milou, je suis sûr que tu vas apprécier ahaha) merci à vous d'avoir contribué à mon éducation et à mon apprentissage de la vie qui font l'homme que je suis aujourd'hui. Merci pour votre soutien durant toutes ces années et pour toutes les (belles) années à venir. En parlant de soutien, une mention très spéciale à mon petit frère que j'ai à mes côtés depuis 23 ans (vieux charogne !), surement le plus beau cadeau que mes parents m'aient fait... Merci mon Ty' d'être la personne que tu es, j'ai beaucoup de chance de partager cette relation fraternelle si fusionnelle et de vivre tous ces moments inhérents à la jeunesse avec toi (Hein ? non ...). Un grand merci également à mes cousins de ces morts (ahaha) Augustin dit « Gus » (salut euuuuuuuuh GUS) pour tous ces moments toujours incroyables passés ensemble sur l'Ile, à Niort ou à Bordeaux (quelle heure

à la gare ?) et Jean-Baptiste dit « Jean-Bab » pour tout ce que nous avons vécu ensemble depuis tout petits.

Et puis il y a ces personnes qui ne portent pas le même nom de famille que moi mais qui sont tout aussi importantes, puisqu'elles ont toutes mis leur pierre à l'édifice pour faire de moi ce que je suis. Hubert, mon meilleur pote, mon frère (également PDG et lanceur de glacière professionnel), la lumière qui est apparue dans ma vie lorsque tout était si sombre... (Sans oublier Chat-chat et Lulu bien sûr). Los Jaguares : Princesse Coutou, Belge, supporter des Girondins et polymériste (on ne peut pas être parfait hein t'inquiète), Dany-charo, l'encyclopédie du football (lol), un chirurgien ophtalmologiste aussi brillant au bloc opératoire qu'au Globo (soi béni fr) et LE Fox, bluffeur professionnel, expert en raccords coiffure (profites en pendant que tu peux encore te coiffer), incontrôlable dès que la nuit tombe. Soraya mi favorita latina (tu savais que Dadju c'était le frère de MG ?), aussi connue sous le nom de Sosolove, experte en danse (vidéos à l'appui), future influenceuse, également chanteuse professionnelle, tengo ganas qu'on aille ENFIN à Pey-Berland... Emilien, le meilleur des coloc' de tout l'univers (pas sûr que ce soit nécessaire d'en dire plus, c'est déjà une sacrée description), également vigneron (ascendant alcoolique), jardinier et expert en conneries, espero que te vas a gustar este manuscrito indeed because que tu le trouveras on the left. Mathilde, sosie officiel de la Reine des Neiges, fan inconditionnelle d'Aya Nakamura et maintenant accro au Pastis. Berthou, mon toby, first coloc' ever, que d'histoires pendant trois ans ... Et Jen, « yoooooooooooo les ploucs ! », collectionneuse de Gus, recordwoman du plus grand nombre de chutes à vélo (ivre bien sûr) et indéboulonnable du traditionnel poulaga du dimanche (d'ailleurs trop sympa Gus d'avoir dit que tu ...), trop hâte de voir ma p'tite Lolotte pour pouvoir la remercier aussi. A vous tous mes ami(e)s j'aimerais vous dire MERCI, d'être toujours là pour moi, de me soutenir, d'être vous, et à notre futur rempli de très bonnes choses.

Pour clôturer ce monologue (la seule partie où je peux vraiment me lâcher donc j'en profite), j'aimerais également remercier toutes les autres personnes qui comptent pour moi et qui m'apportent joie et bonne humeur à chaque fois, Cassandra, Barbara, Cloé, Nina, Agathe, Justine, Jerem', Antho, Paul-Elie, Pierre-Antoine, Dams, les frères Vivier (et j'en oublie sûrement désolé ...). Je n'oublie pas non plus mes potes du foot, mes frères d'armes avec qui j'ai partagé 20 ans de ma vie, 20 ans de compétition, 20 ans de souvenirs. Pour beaucoup, le sport est l'école de la vie et le football, avec ses principes : « rigueur + travail + discipline = plaisir », a également contribué à faire ce que je suis aujourd'hui. Je ne vous citerai pas tous

de peur d'en oublier certains, j'ai cependant quelques pensées particulières notamment mes potes Quent', Jerem' et Ben Armand, que de souvenirs la encore ... Et puis, c'est ton anniversaire à l'heure où je finis d'écrire ces quelques lignes, Max, je finirais par toi. Merci d'avoir partagé un bout de chemin (plutôt long le chemin d'ailleurs) avec moi sur les terrains mais aussi en dehors, merci d'avoir été cette personne que j'ai côtoyé pendant dix ans, un sacré guerrier... Le repos est pour toi bien mérité, veille sur nous tous, veille sur tes parents, veille sur ta petite sœur, à plus tard mon pote !

Liste des abréviations

| | |
|---------------|---|
| [O] | Oxydation |
| °C | Degré Celsius |
| 1P | 1-photon |
| 2P | 2-photon |
| 8DMAQ | 8-Diméthylaminoquinoline |
| <i>A</i> | Absorbance |
| A | Accepteur |
| α | Polarisabilité du premier ordre |
| A1P | Absorption à 1-photon |
| A2P | Absorption à 2-photon |
| A β | Amyloïde beta |
| Ac | Acétyle |
| AChE | Acétylcholinestérase |
| AChEIs | Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase |
| AcOEt | Acétate d'éthyle |
| ADN | Acide désoxyribonucléique |
| ATP | Adénosine triphosphate |
| β | Hyperpolarisabilité quadratique |
| BBTz | Benzobisthiazole |
| BET | <i>Back electron transfer</i> |
| BHC | 7-bromo-6-hydroxy coumarine |
| BHQ | 8-bromo-7-hydroxyquinoléin-2-yl méthyle |
| BHT | 2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylphénol (<i>Butylated hydroxytoluène</i>) |
| BIST | Bisstirylthiophène |
| BNI | 5-bromo-7-nitroindoline |
| BNSF | (2,7-bis-{4-nitro-8-[3-(2-propyl)-styryl]})-9,9-bis-[1-(3,6-dioxaheptyl)])-fluorène |
| BNSMB | (4,4'-bis-{8-[4-nitro-3-(2-propyl)-styryl]})-3,3'-diméthoxybiphényle |
| Boc | <i>Tert</i> -butoxycarbonyl |
| BODIPY | Bore-dipyrrrométhène |
| <i>n</i> BuLi | <i>n</i> -butyle lithium |
| <i>c</i> | Célérité de la lumière dans le vide |
| C | Concentration |
| cAMP | Adénosine monophosphate cyclique |

| | |
|-----------------|---|
| Cbz | Carbazole |
| CCM | Chromatographie sur couche mince |
| CDNI | 4-carboxyméthoxy-5,7-dinitro-indolinyle |
| CHQ | 8-chloro-7-hydroxyquinoléin-2-ylméthyle |
| CNB | α -carboxy- <i>o</i> -nitrobenzyle |
| COSY | <i>Correlation spectroscopy</i> |
| CuAAC | Cycloaddition alcyne-azoture catalysée au cuivre(I) (<i>Copper(I)-catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition</i>) |
| CyHQ | 8-cyano-7-hydroxyquinoléin-2-yl méthyle |
| DCE | 1,2-dichloroéthane |
| DCMAC | 7-Di(carboxyméthyl)aminocoumarin-4-ylméthyle |
| DEAC | 7-Diéthylamino coumarin-4-ylméthyle |
| DEATC | 7-Diéthylaminothiocoumarin-4-ylméthyle |
| DFT | Density Functionnal Theory |
| DMAP | 4-(diméthylamino)pyridine |
| DMAQ | 7- <i>N,N</i> -diméthylaminoquinoléin-2-yl méthyle |
| DMAQ-Cl | 4-chloro-7- <i>N,N</i> -diméthylaminoquinoléin-2-yl méthyle |
| DMCM | 6,7-bisméthoxycoumarin-4-ylméthyle |
| DMEDA | 1,2-Diméthyléthylènediamine |
| DMF | <i>N,N</i> -diméthylformamide |
| DMFDMA | Diméthyl acétal de <i>N,N</i> -diméthylformamide |
| DMN | 4,5-diméthoxy-2-nitro |
| DMNPB | 3-(4,5-diméthoxy-2-nitrophényl)-2-butyle |
| DMSO | Diméthylsulfoxyde |
| DPAS | <i>N,N</i> -diphénylaminostilbène |
| dppf | Diphénylphosphinoferrocène |
| DPPP | 1,3-Bis(diphénylphosphino)propane |
| δ_u | Sensibilité de photolibération à 2-photon |
| <i>E</i> | Energie |
| <i>e</i> | Charge d'un électron |
| ε | Coefficient d'extinction molaire |
| <i>E</i> | <i>Entgegen</i> |
| <i>E</i> fleche | Champs électromagnétique |
| ε_0 | Permittivité du vide |
| E2P | Excitation à 2-photon |
| EANBP | 2-(4'-(bis(2-(2-méthoxyéthoxy)éthyl)amino)-4-nitro-(1,1'-biphényl)-3-yl)propan-1-ol |

| | |
|--------------|--|
| EDC.HCl | Chlorhydrate de <i>N</i> -(3-diméthylaminopropyl)- <i>N'</i> -éthylcarbodiimide |
| ET | Transfert d'énergie (<i>Energy transfer</i>) |
| ϵ_u | Sensibilité de photolibération à 1-photon |
| f | Force d'oscilateur |
| F | Intensité de fluorescence |
| Φ_f | Rendement quantique de fluorescence |
| Flu | Fluorène |
| Fmoc | Fluorénylméthoxycarbonyle |
| FRET | Transfert d'énergie résonant de type Forster (<i>Forster Resonance Energy Transfer</i>) |
| Φ_u | Rendement quantique de photolibération |
| g | Pair (<i>gerade</i>) |
| γ | Hyperpolarisabilité cubique |
| GABA | Acide γ -aminobutyrique |
| Gib | Acide gibberilique |
| Glu | Glutamate |
| Gly | Glycine |
| GM | Goeppert Mayer |
| GP | Groupe partant |
| GPP(s) | Groupement(s) Protecteur(s) Photolabile(s) |
| G_x | Dendrimère de $x^{\text{ème}}$ génération |
| HC | 7-hydroxycoumarin-4-ylméthyle |
| HCM | 7-hydroxycoumarin-4-ylméthyle |
| HEPES | Acide 4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazine éthane sulfonique |
| HOMO | Orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie (<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>) |
| HQ | Hydroquinone |
| HSQC | <i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i> |
| I_0 | Intensité initiale |
| ICT | Transfert de charge intramoléculaire (<i>Intramolecular Charge Transfer</i>) |
| IR | Infra-rouge |
| I_T | Intensité transmise |
| J | Constante de couplage (en Hertz) |
| k | Constante de vitesse |
| κ | Facteur d'orientation |
| Kmops | Acide 3-morpholino-1-propanesulfonique |
| λ | Longueur d'onde |

| | |
|------------------|---|
| l | Longueur |
| LASER | <i>Light Amplification by Stimulated Emission or Radiation</i> |
| LCAO | Combinaison linéaire d'orbitales atomiques (<i>Linear Combination of Atomic Orbitals</i>) |
| LED | <i>Light Emitting Diode</i> |
| LUMO | Orbitale moléculaire inoccupée de plus basse énergie (<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>) |
| m | masse d'un électron |
| m | <i>meta</i> |
| MCM | 7-méthoxycoumarin-4-ylméthyle |
| mDEAC | 7-Diéthylaminocoumarin-4-yléthyle |
| MDNI | 4-méthoxy-5,7-dinitroindoline |
| MNI | 4-méthoxy-7-nitroindoline |
| MOAs | Monoamine oxydases |
| Ms | Mésyle |
| ν | Fréquence |
| n | Indice de réfraction du milieu |
| N_a | Nombre d'Avogadro |
| NDBF | Nitrodibenzofurane |
| NDMA | <i>N</i> -méthyl-D-aspartate |
| NDPA | Nitrodiphénylacétylène |
| N_{eff} | Nombre d'électrons π effectifs |
| NHQ | 7-hydroxy-8-nitroquinoléin-2-yl méthyle |
| NI | Nitroindoline |
| NIR | Proche infra-rouge (<i>Near infrared</i>) |
| NPE | ortho-Nitrophényléthyle |
| NPPOC | (2-Nitrophényl)propoxycarbone |
| NTA | <i>Nanoparticle tracking analysis</i> |
| Nu | Nucléophile |
| NVOC | <i>o</i> -Nitroveratryloxy-carbone |
| N_x | Nombre d'électrons π effectifs |
| <i>o</i> | <i>ortho</i> |
| <i>o</i> -AP | <i>ortho</i> -Alkylphénacyle |
| <i>o</i> HPA | <i>o</i> -Hydroxyphénylacétaldéhyde |
| <i>o</i> HPAA | Acide <i>o</i> -hydroxyphénylacétique |
| OLEDs | <i>Organic Light-Emitting Diodes</i> |
| OM | Orbitale Moléculaire |

| | |
|------------------|--|
| <i>o</i> NA | <i>ortho</i> -Nitroanilide |
| <i>o</i> NB | <i>ortho</i> -Nitrobenzyle |
| ONL | Optique non-linéaire |
| <i>o</i> NV | <i>ortho</i> -Nitroveratryle |
| <i>p</i> | <i>para</i> |
| P | Puissance |
| P fleche | Vecteur de polarisation d'une molécule à l'échelle macroscopique |
| <i>p</i> -HP | <i>para</i> -Hydroxyphénacyles |
| <i>p</i> -Ph | <i>p</i> -Phénacyle |
| PAL | Phénylalanine ammonia-lyase |
| PAS | Site anionique périphérique (<i>Peripheral anionic site</i>) |
| PBS | Tampon phosphate salin (<i>Phosphate Buffered Solution</i>) |
| PDC | Pyrido-2,6-dicarboxamide |
| PDT | Thérapie photodynamique (<i>Photodynamic therapy</i>) |
| PENB | 3-(2-propyl-1-ol)-4'-tris-éthoxy(méthoxy)-4-nitrobiphényle |
| PET | Transfert d'électron photo-induit (<i>Photoinduced Electron Transfer</i>) |
| pH | Potentiel Hydrogène |
| PIR | Proche infra-rouge (<i>Near infrared</i>) |
| pKa | Constante d'acidité |
| ppm | Parties par million |
| QBS | Quinine bisulfate |
| QSAR | <i>Quantitative Structure Activity Relationship</i> |
| Q _u | Rendement quantique de photolibération relatif |
| <i>r</i> | Distance |
| R ₀ | Rayon de Forster |
| RMN | Résonance Magnétique Nucléaire |
| RP-HPLC | Chromatographie Liquide Haute Performance en Phase Inverse (<i>Reverse Phase High Performance Liquid Chromatography</i>) |
| RuPhos | 2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphényle |
| S | Surface |
| σ | Section efficace d'absorption à 1-photon |
| S ₀ | Etat électronique fondamental |
| σ_2 | Section efficace d'absorption à 2-photon |
| SE _{ar} | Substitution électrophile aromatique |
| S _n | Etat électronique excité |
| SNC | Système nerveux central |

| | |
|---------|---|
| T | Transmittance |
| τ | Temps de vie |
| t | Temps |
| TBAB | Bromure de tétrabutylammonium (<i>tetrabutylammonium bromide</i>) |
| TBAC | Chlorure de tétrabutylammonium (<i>tetrabutylammonium chloride</i>) |
| TBAF | Fluorure de tétrabutylammonium (<i>tetrabutylammonium fluoride</i>) |
| TBDMSCl | Chlorure de tert-butyldiméthylsilyle |
| TBS | tert-butyldiméthylsilyle |
| TEG | Triéthylène glycol |
| Tf | Triflate |
| TFA | Acide trifluoroacétique |
| THF | tétrahydrofurane |
| TICT | Transfert de charge intramoléculaire twisté (<i>Twisted Intramolecular ChargeTransfer</i>) |
| TMS | Triméthylsilyle |
| T_n | Etat électronique excité triplet |
| TPA | Triphénylamine |
| TPEF | Fluorescence induite par une excitation à 2-photon (<i>Two-photon excited fluorescence</i>) |
| TQ | 7-mercaptoquinoléin-2-yl méthyle |
| Tris | Tris(hydroxyméthyl)aminométhane |
| Ts | Tosyle |
| TT-ET | Transfert d'énergie triplet-triplet (<i>Triplet-Triplet Energy Transfer</i>) |
| u | impair (<i>ungerade</i>) |
| UV | Ultraviolet |
| V | Volume |
| VIH | Virus d'immunodéficience humaine |
| v_n | Niveau d'énergie vibrationnelle |
| Z | <i>Zusammen</i> |

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| REMERCIEMENTS | 7 |
| LISTE DES ABREVIATIONS | 13 |
| INTRODUCTION GÉNÉRALE | 23 |
| CHAPITRE I | 29 |
| I. INTERACTION LUMIERE-MATIERE : PRINCIPES FONDAMENTAUX EN OPTIQUE LINEAIRE..... | 31 |
| 1. Accès à l'état excité : phénomène d'absorption à 1-photon | 33 |
| a) Transitions électroniques pures : approche quantique et règles de sélection | 33 |
| b) Transitions vibroniques : principe de Franck-Condon | 36 |
| 2. Efficacité d'absorption : intensité des transitions électroniques | 38 |
| a) Approche quantique : force d'oscillateur | 39 |
| b) Loi de Beer-Lambert et section efficace d'absorption à 1-photon | 39 |
| 3. Restitution de l'énergie : processus de retour à l'état fondamental..... | 42 |
| a) Conservation de la multiplicité de spin : émission de fluorescence | 43 |
| b) Couplage spin-orbite : émission de phosphorescence | 47 |
| 4. Quenching de l'état excité : processus de transferts d'énergie | 48 |
| 5. Processus de désexcitation non-radiatifs et photochimie | 52 |
| II. GROUPEMENTS PROTECTEURS PHOTOLABILES..... | 57 |
| 1. Fondements de « l'uncaging »..... | 58 |
| 2. Irradiation monophotonique : GPPs de première génération..... | 60 |
| a) Décageurs nitrés de type nitroaryles | 61 |
| b) Décageurs non-nitrés..... | 69 |
| III. PHENOMENES D'OPTIQUE NON-LINEAIRE : ABSORPTION A 2-PHOTON | 84 |
| 1. Fondements photophysique de l'absorption biphotonique | 86 |
| 2. Section efficace d'absorption et règles de sélection : modèle des états essentiels. | 86 |
| 3. Relation structure – propriétés des chromophores en optique non-linéaire | 89 |
| a) Effet de l'introduction de symétrie : dipôles vs quadropoles | 90 |
| b) Nature des groupements terminaux | 92 |
| c) Nature du cœur des édifices et des liens π -conjugués..... | 93 |
| d) Chromophores fortement absorbants à 2-photon. | 96 |
| IV. GROUPEMENTS PROTECTEURS PHOTOLABILES ET EXCITATION BIPHOTONIQUE : UN ENJEU MAJEUR POUR L'ETUDE DES PROCESSUS NEURONAUX..... | 97 |
| 1. Fonctionnement d'un neurone | 97 |
| 2. Photolibération de neurotransmetteurs en irradiation biphotonique : enjeux et limitations..... | 99 |
| 3. Modification structurelle : GPPs de seconde génération..... | 101 |
| 4. Emergence de nouvelles familles de décageurs..... | 108 |

| | | |
|------|--|------------|
| 5. | <i>Elaboration de systèmes coopératifs : transfert d'énergie</i> | 112 |
| V. | CADRE DES RECHERCHES ET HYPOTHESES DE TRAVAIL | 116 |
| | PRÉAMBULE | 119 |
| I. | MESURE DES PROPRIETES D'OPTIQUE LINEAIRE | 121 |
| 1. | <i>Spectre d'absorption à 1-photon et mesure du coefficient d'extinction molaire ϵ.</i> ^[333] | 121 |
| 2. | <i>Spectre d'émission et mesure du rendement quantique de fluorescence Φ_f.</i> ^[333] | 122 |
| II. | MESURE DES PROPRIETES D'OPTIQUE NON-LINEAIRE ^[200] | 124 |
| 1. | <i>Méthodes expérimentales de mesure du σ_2</i> | 124 |
| | a) Méthode directe : z-Scan ^[200,335] | 124 |
| | b) Méthode indirecte : Two-Photon Excited Fluorescence (TPEF). ^[336] | 126 |
| III. | PROPRIETES PHOTOCIMIQUES : DETERMINATION DU RENDEMENT QUANTIQUE DE PHOTOLIBERATION. ^[36,337] | 127 |
| 1. | <i>Détermination du Φ_u par actinométrie.</i> ^[338] | 128 |
| 2. | <i>Détermination du Φ_u par photolyse comparative.</i> ^[259] | 130 |
| | a) Introduction à la photolyse comparative..... | 130 |
| | b) Synthèse des références de photolyse | 132 |
| | c) Exemple de photolyse : DEAC450 ^[Gly-Fmoc] | 137 |
| 3. | <i>Photolyse par irradiation biphotonique</i> | 139 |
| | CHAPITRE II | 141 |
| I. | INGENIERIE MOLECULAIRE DE NOUVEAUX DECAGEURS DIPOLAIRES DE LA FAMILLE DES COUMARINES POUR LA PHOTOLIBERATION A 2-PHOTON. | 143 |
| II. | SYNTHESE DE COUMARINES π -ETENDUES HYPER-POLARISABLES | 144 |
| 1. | <i>Synthèse de l'intermédiaire halogéné en position 3-</i> | 144 |
| 2. | <i>Synthèse de synthons vinyliques et couplages organométalliques de Heck</i> | 147 |
| 3. | <i>Modification du pont π-conjugué : introduction de liens éthynyles par couplage de Sonogashira.</i> 151 | |
| III. | ETUDES PHOTOPHYSIQUES ET PHOTOCIMIQUES | 158 |
| 1. | <i>Caractérisation photophysique</i> | 158 |
| | a) Propriétés d'optique linéaire | 158 |
| | b) Propriétés d'optique non-linéaire | 161 |
| 2. | <i>Caractéristiques photochimiques</i> | 164 |
| | c) Photolyses comparatives par excitation monophotonique | 164 |
| | d) Expérience de photolibération en irradiation à 2-photon | 166 |
| IV. | CONCLUSIONS | 168 |
| | CHAPITRE III | 171 |
| I. | OPTIMISATION DE LA PHOTOSENSIBILITE A 2-PHOTONS VIA L'INTRODUCTION DE SYMETRIE : HYPOTHESES ET CIBLES. | 173 |
| II. | INGENIERIE MOLECULAIRE : <i>DESIGN</i> DE DECAGEURS SYMETRIQUES DE LA FAMILLE DES COUMARINES..... | 174 |
| 1. | <i>Synthèse d'un décageur symétrique de type D-π-A-π-D.</i> | 175 |

| | | |
|------|--|------------|
| 2. | <i>Synthèse de décageurs symétriques de type D-π-N-π-D et D-π-D'-π-D</i> | 178 |
| III. | ETUDES PHOTOPHYSIQUES ET PHOTOCIMIQUES DES NOUVEAUX DECAGEURS SYMETRIQUES | 181 |
| 1. | <i>Caractérisation photophysique</i> | 181 |
| | a) Propriétés d'optique linéaire | 181 |
| | b) Propriétés d'optiques non-linéaire | 184 |
| 2. | <i>Caractéristiques photochimiques</i> | 187 |
| IV. | ELABORATION D'UN ANALOGUE HYDROSOLUBLE | 191 |
| 1. | <i>Synthèse du cœur hydrophile</i> | 191 |
| V. | CONCLUSIONS | 201 |
| | CHAPITRE IV..... | 205 |
| I. | INGENIERIE MOLECULAIRE DE MULTIMERES DE COUMARINES HYPER-SENSIBLES EN IRRADIATION A 2-PHOTON. | 207 |
| II. | SYNTHESE ET ETUDE FONDAMENTALE D'UN DECAGEUR TRIMERIQUE DE LA FAMILLE DES COUMARINES | 208 |
| 1. | <i>Synthèse du cœur de l'édifice et de l'extrémité électro-donneuse du dipôle équivalent</i> | 209 |
| 2. | <i>Assemblage des modules : Synthèse des décageurs finaux</i> | 211 |
| III. | ÉTUDE PHOTOPHYSIQUE ET PHOTOCIMIQUE | 212 |
| 1. | <i>Propriétés d'optique linéaire et non-linéaire</i> | 212 |
| 2. | <i>Etude des propriétés photochimiques</i> | 218 |
| IV. | SYNTHESE ET ETUDE D'ANALOGUES HYDROSOLUBLES | 224 |
| 1. | <i>Caractérisation photophysique et photochimique des analogues hydrophiles</i> | 227 |
| V. | CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES..... | 233 |
| | CHAPITRE V..... | 235 |
| I. | ETAT DES LIEUX ET INTRODUCTION AUX SYSTEMES TANDEM DE TYPE DYADES. | 237 |
| II. | <i>DESIGN</i> DE SYSTEMES COOPERATIFS DE 2 ^{EME} GENERATION ASSISTES PAR INTERACTIONS SUPRAMOLECULAIRES. | 240 |
| 1. | <i>Choix et design de la plateforme</i> | 240 |
| 2. | <i>Choix des motifs donneurs et accepteurs</i> | 241 |
| 3. | <i>Approche rétrosynthétique</i> | 243 |
| III. | SYNTHESE DES DYADES SYNERGIQUES DE 2 ^{EME} GENERATION | 244 |
| 1. | <i>Fonctionnalisation de la plateforme PDC par des alcynes vrais</i> | 244 |
| 2. | <i>Synthèse de l'antenne A₃ fonctionnalisée par une fonction azoture</i> | 244 |
| 3. | <i>Synthèse des décageurs greffables</i> | 249 |
| | a) Synthèse d'analogues greffables des décageurs de la famille des nitroindolines (MNI et MDNI)..... | 251 |
| | b) Synthèse d'un analogue greffable de la DEAC | 253 |
| | c) Synthèse d'un analogue greffable de la DEAC450 | 256 |
| 4. | <i>Assemblage des modules par réaction de CuAAC</i> | 261 |
| IV. | ETUDE DES PROPRIETES PHOTOPHYSIQUES ET PHOTOCIMIQUES DES DYADES ELABOREES | 263 |
| 1. | <i>Propriétés d'absorption et d'émission en optique linéaire</i> | 263 |
| 2. | <i>Transfert d'énergie : PET vs FRET</i> | 265 |

| | | |
|-----|---|------------|
| 3. | <i>Propriétés d'optiques non-linéaire</i> | 269 |
| 4. | <i>Propriétés photochimiques en irradiation mono- et biphotonique</i> | 270 |
| V. | CONCLUSIONS | 273 |
| | CONCLUSION GÉNÉRALE | 277 |
| | REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... | 283 |
| | PARTIE EXPERIMENTALE. | 297 |
| I. | MATERIALS AND METHODS..... | 299 |
| 1. | <i>Linear optic characterization (see Préambule section)</i> | 299 |
| 2. | <i>Non-linear optic characterization (see Préambule section)</i> | 299 |
| 3. | <i>One- and two-photon photolysis experiments</i> | 300 |
| 4. | <i>Synthesis and characterization</i> | 302 |
| II. | SYNTHESIS | 303 |
| 1. | <i>General procedures</i> | 303 |
| 2. | <i>Préambule : compounds and procedures</i> | 305 |
| 3. | <i>Chapter 2 : compounds and procedures</i> | 315 |
| 4. | <i>Chapter 3: compounds and procedures</i> | 331 |
| 5. | <i>Chapter 4 : compounds and procedures</i> | 352 |
| 6. | <i>Chapter 5 : compounds and procedures</i> | 367 |

Introduction générale

Bien qu'omniprésents depuis la nuit des temps, l'étude des phénomènes lumineux remonte à l'Antiquité où les lois de propagation et de réflexion de la lumière sont déjà mises à profit. Ces considérations Antiques restent alors inchangées jusqu'à la découverte des lentilles vers la fin du XIII^e siècle qui fait basculer l'optique dans une autre dimension. Il faudra en revanche attendre les travaux de Newton au début du XVIII^e siècle et de Maxwell et Einstein au XIX^e siècle pour que la lumière puisse être considérée comme une source d'énergie à part entière. Finalement, c'est au cours de la révolution industrielle que l'étude de l'interaction lumière-matière prend une toute autre tournure et que le domaine de la photochimie est fondé.

“On the arid lands there will spring up industrial colonies without smoke and without smokestacks; forests of glass tubes will extend over the plains and glass buildings will rise everywhere; inside of these will take place the photochemical processes that hitherto have been the guarded secret of the plants, but that will have been mastered by human industry which will know how to make them bear even more abundant fruit than nature, for nature is not in a hurry and mankind is. And if in a distant future the supply of coal becomes completely exhausted, civilization will not be checked by that, for life and civilization will continue as long as the sun shines!”. Cette citation issue du discours de Giacomo Luigi Ciamician au 8^{ème} congrès international de chimie appliqué permet à elle seule d'illustrer la puissance de la lumière.

La lumière est en effet une source d'énergie « verte », omniprésente, douce et quasi-inépuisable. Même s'il en est souvent inconscient, l'être humain est pourtant quotidiennement confronté ou entouré de processus photochimiques divers. Parmi ceux-ci, le 11-*cis*-rétinal, présent dans la rétine, est impliqué dans un phénomène d'isomérisation en *trans*-rétinal suite à l'absorption d'un photon (Figure 1). L'isomérisation de ce dernier induit alors une déformation de la protéine à laquelle il est lié, ce qui engendre une cascade d'événements chimiques au sein des cellules coniques de l'œil, permettant d'envoyer un signal au cerveau et à l'être humain de voir et distinguer des formes et des couleurs.

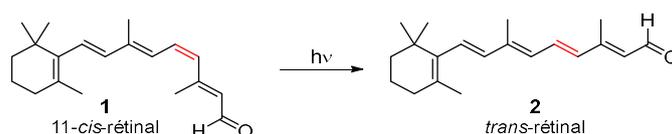


Figure 1. Photo-isomérisation du 11-*cis*-rétinal en *trans*-rétinal, nécessaire au mécanisme de la vision.

L'énergie lumineuse provenant des rayons incidents du soleil est également mise à contribution dans le mécanisme de photosynthèse oxygénique nécessaire à la croissance de nombreuses plantes ou bactéries. Ce mécanisme, impliquant la lumière en tant que réactif, est

essentiel à la vie sur terre puisqu'il permet notamment le maintien de la couche d'ozone par la captation de CO₂ et un renouvellement en dioxygène constant. On estime d'ailleurs que la photosynthèse permet de stocker 2.10¹² tonnes de CO₂ par an dans la biomasse et de produire la même quantité de dioxygène. Si les chimistes et physiciens se sont tournés vers la photochimie ou la photophysique, c'est que l'énergie solaire est facilement accessible, puissante et quasi inépuisable. On estime que lors d'une journée d'été ensoleillée et sans nuage, les eaux de surface d'Europe centrale reçoivent approximativement 1 kW.m⁻² de flux énergétique provenant des rayons du soleil, soit 2 moles de photons par heures et par mètres carrés de longueurs d'onde comprises entre 300 et 500 nm, soit la zone spectrale idéale pour effectuer une réaction photochimique. Pour ces raisons, un très vaste panel d'applications mettant en jeu la lumière a vu le jour, notamment dans le domaine de l'énergie photovoltaïque actuellement en plein essor à l'heure de la transition énergétique.

Parallèlement, la possibilité d'exciter une molécule et d'engendrer des processus photochimiques ou photophysiques (fluorescence par exemple) *via* un stimulus aussi doux et non invasif que la lumière a également influencé d'autres domaines tels que celui de la biologie. Dans ce contexte, les travaux impliquant l'utilisation lumière en biologie ont reçu un réel engouement lors des dernières décennies, permettant des avancées majeures en imagerie biomédicale (fluorescence) ou en thérapie (thérapie photodynamique).

Parmi les outils à disposition de la biologie, les groupements protecteurs photolabiles (GPPs) sont apparus comme extrêmement prometteurs pour l'étude des processus de signalement cellulaire. Ces derniers sont en effet capables d'inhiber la réactivité d'une fonction chimique ou biologique d'intérêt en se liant de manière covalente à cette dernière. L'irradiation du GPP permet par la suite de cliver cette liaison covalente, libérant ainsi la molécule (ou biomolécule) préalablement « cagée » et lui rendant son activité biologique. L'apparition de tels outils a très rapidement laissé entrevoir la possibilité de délivrer une molécule bioactive sur demande et d'étudier la réponse physiologique qui en découle. Bien qu'employés en irradiation monophotonique depuis la fin des années 1970, les chercheurs ont, depuis une vingtaine d'années, décidé de se tourner vers un autre mode d'irradiation : l'excitation à 2-photon (E2P). Cette technique d'excitation permet en effet de s'affranchir de nombreuses limitations intrinsèques au mode d'excitation classique telles que la phototoxicité des rayonnements, la faible résolution spatiale ou la faible pénétration dans les tissus biologiques. En revanche, la capacité des molécules à absorber deux photons repose sur des règles différentes de celles qui régissent l'absorption à 1-photon (A1P) et l'efficacité de

photolibération des GPPs *via* une E2P reste à ce jour une limitation majeure pour les applications envisagées.

Les travaux réalisés lors de cette thèse sont finalement étroitement liés à cette problématique puisqu'il s'agira de concevoir de nouveaux GPPs performants dans ce mode d'excitation. Dans ce contexte, il conviendra dans un premier temps d'introduire le phénomène d'A1P et les processus photophysiques et photochimiques qui peuvent en découler. Une préface sur les GPPs ainsi que leur première utilisation en excitation classique, sur l'absorption à 2-photon (A2P) et finalement sur le développement des GPPs en E2P permettra par la suite d'appréhender les différentes stratégies envisagées lors de ces travaux.

Chapitre I.

Étude bibliographique

I. Interaction lumière-matière : principes fondamentaux en optique linéaire

Dans l'obscurité et à température ambiante, les molécules organiques sont caractérisées par un état énergétique stable aussi appelé état fondamentale S_0 . Dans cet état électronique, la dernière orbitale occupée de plus haute énergie est appelée HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) et la première orbitale non occupée de plus basse énergie (mais d'énergie supérieure à celle de la HOMO) est appelée LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*). Par ailleurs, de nombreuses molécules organiques (ou fragments de molécules), désignées comme étant des « chromophores », sont capables d'absorber la lumière.

La lumière peut être définie comme une onde électromagnétique selon les équations de Maxwell. Lors d'une interaction lumière-matière, le champ électrique \vec{E} associé à cette onde électromagnétique induit un déplacement de charges interne au matériau qui mène à la création d'un champ de polarisation \vec{P} . Ces deux paramètres permettent d'introduire le terme d'optique linéaire qui résulte du cas où le champ de polarisation macroscopique induit est relié linéairement à l'énergie du rayon incident *via* l'équation vectorielle suivante :

$$\vec{P} = \epsilon_0 \cdot \chi \cdot \vec{E} \quad \text{Eq. I-1}$$

où ϵ_0 correspond à la constante de permittivité du vide et χ un tenseur représentant la susceptibilité électrique du matériau étudié. En d'autres termes, l'absorption, d'un photon d'une énergie suffisante permet la promotion d'un électron d'une orbitale occupée de l'état fondamental S_0 vers une orbitale inoccupée de plus haute énergie. Cette transition électronique, se traduit par le passage de la molécule dans un état dit « excité » S_n .

Dans ce cadre, les différentes transitions électroniques, ou plus généralement transitions énergétiques, peuvent être résumées par un diagramme de Jabłoński-Perrin (Figure I-1).

En outre, l'élaboration rigoureuse de ce dernier permet de mettre en avant certaines règles fondamentales qui régissent les phénomènes photophysiques :

- (a) Les états énergétiques électroniques sont symbolisés par des lignes horizontales épaisses alignées selon un axe vertical (énergie) et regroupés selon leur multiplicité de spin ($M = 2S + 1$). Lorsque les spins des électrons impliqués sont antiparallèles ($S = \frac{1}{2} + \left(-\frac{1}{2}\right) = 0$), la multiplicité est égale à 1 et on qualifiera ces niveaux énergétiques

d'états singulet notés S_n . En revanche, si ces spins sont parallèles ($S = 1$), la multiplicité est égale à 3 et on parle logiquement d'états triplets notés T_n . D'un point de vue énergétique, il est également important de mentionner qu'un état triplet est toujours de plus basse énergie que l'état singulet qui lui correspond ($S_1 > T_1$, $S_2 > T_2$, $S_n > T_n$, etc ...).

- (b) Les lignes horizontales plus fines (grises) représentent les différents niveaux d'énergie dite « vibrationnelle », notés v_n . La différence d'énergie entre chaque niveau v_n est bien moindre que l'écart énergétique entre niveaux S_n . Ainsi, chaque niveau S_n peut contenir un nombre important de niveaux v_n et la population des états vibrationnels supérieurs, gouvernée par la distribution de Boltzmann, est considérée comme quasi nulle.
- (c) Les flèches verticales, symbolisant les transitions induites par l'absorption d'un photon, illustrent le principe de Franck-Condon.^[1,2] Ce dernier stipule que le phénomène d'absorption, très rapide (de l'ordre d'environ 10^{-15} secondes), est considéré comme instantané vis-à-vis du mouvement du noyau moléculaire, beaucoup plus lent. La verticalité provient donc du fait qu'une transition électronique s'effectue sans qu'il n'y ait de modifications des positions des noyaux de la molécule ou de son environnement (solvant).

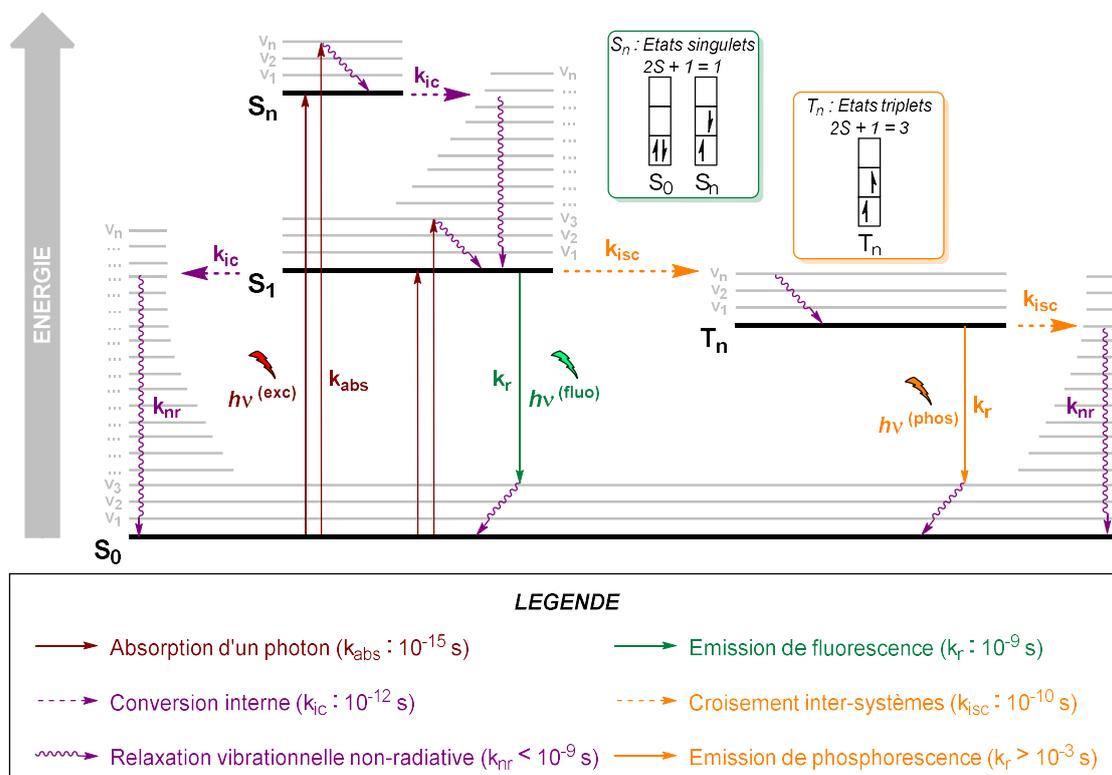


Figure I-1. Diagramme de Jablonski-Perrin représentant les niveaux énergétiques impliqués lors de l'absorption d'un photon et les processus de résultats du retour à l'état fondamental S_0 .

Par ailleurs, ce diagramme illustre parfaitement la règle de Kasha.^[3,4] Selon cette dernière, et sauf exceptions,^[5,6] tous les phénomènes photophysiques ou photochimiques qui ont lieu suite à l'absorption d'un photon, se produisent à partir du niveau énergétique S_1 .

1. Accès à l'état excité : phénomène d'absorption à 1-photon

Le passage d'une molécule d'un état fondamental S_0 à un état excité S_n , impossible par voie thermique, résulte de l'absorption d'un photon d'énergie suffisante pour pouvoir combler l'écart énergétique entre les deux niveaux considérés. L'énergie du photon, directement reliée à la longueur d'onde (λ) du rayon lumineux, peut être calculée à partir de la relation de Planck-Einstein :

$$E = h \cdot \nu = \frac{h \cdot c}{\lambda} \quad \text{Eq. I-2}$$

où E représente l'énergie du photon impliqué, h la constante de Planck, ν la fréquence de l'onde électromagnétique associée au photon considéré et c la célérité de la lumière dans le vide.

Ainsi, si E correspond au moins à la différence énergétique entre deux états ($S_0 \rightarrow S_n$), une transition électronique pourra être induite. A l'inverse, si l'énergie apportée n'est pas suffisante, cette dernière sera seulement dissipée dans le milieu. Un apport d'énergie approprié est une condition indispensable mais insuffisante à l'observation d'une transition électronique. Une telle transition requiert la présence d'autres paramètres pour lesquels il est utile d'adopter une approche quantique en considérant les électrons dans leur dualité onde-corpuscule ce qui vaudra le prix Nobel de physique à Louis de Broglie en 1929.

a) Transitions électroniques pures : approche quantique et règles de sélection

Les molécules organiques sont constituées d'orbitales moléculaires (OMs) liantes, non-liantes ou anti-liantes (σ , π , n , σ^* , π^*), elles-mêmes issues du recouvrement entre plusieurs orbitales atomiques. Du point de vue d'un chimiste organicien, les OMs, constituées d'électrons, permettent de visualiser les liaisons chimiques entre atomes et de rationaliser la réactivité des molécules. Par ailleurs, ces OMs possèdent chacune des niveaux énergétiques différents. Une transition électronique peut donc avoir lieu en promouvant un électron d'une OM liante (σ , π , n) à une OM anti-liante (σ^* , π^*) d'énergie supérieure via le phénomène d'absorption (Figure I-2).

De nombreuses transitions électroniques sont donc possibles. Dans des systèmes saturés ou insaturés contenant des doubles liaisons isolées, les orbitales liantes, anti-liantes ou non-liantes se situent entre les paires d'atomes et mènent à des transitions localisées dans l'UV. Ces dernières, nécessitant une irradiation *via* un rayon lumineux de haute énergie, ne présentent que peu d'intérêt dans le cadre de ces travaux. Cela n'est plus le cas dans des systèmes dits « conjugués ». Le recouvrement entre les orbitales π du système autorise tous les électrons π à se délocaliser le long de ce dernier. C'est l'effet de résonance.

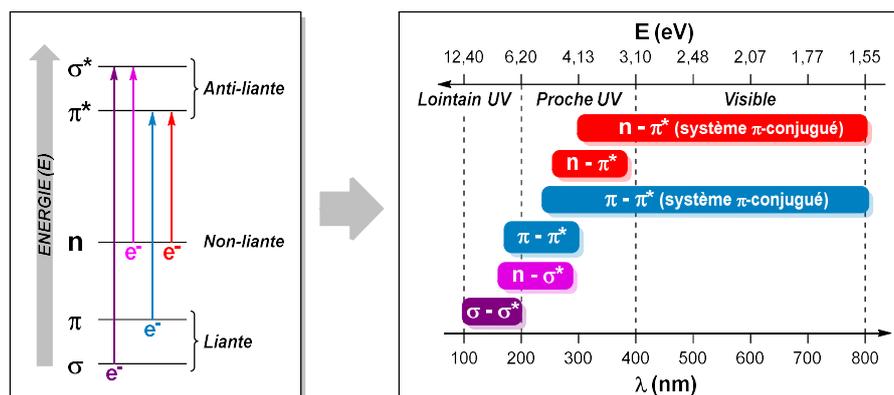


Figure I-2. Diagramme d'énergie en fonction des transitions électroniques observées.

Du fait qu'il n'y ait pas de recouvrement entre les orbitales σ et π , les électrons π peuvent être considérés indépendamment des électrons σ . Ainsi, dans de tels systèmes, la transition de plus faible énergie, impliquant par définition la HOMO et la LUMO, sera le plus souvent de nature π - π^* ou n - π^* dans des cas particuliers. Par ailleurs, l'extension du système π -conjugué aura pour conséquence de diminuer l'énergie de la LUMO et d'augmenter l'énergie de la HOMO menant à une diminution de l'écart énergétique entre ces dernières et donc à des transitions situées à de plus hautes longueurs d'onde. A l'inverse de l'effet « hypsochrome » qui implique le décalage de ces dernières vers des longueurs d'onde de haute énergie, le décalage des transitions électronique vers le rouge est appelé effet « bathochrome ».

En outre, l'intensité des transitions mises en jeu est liée à la probabilité que l'évènement se produise. Afin d'évaluer cette dernière, liée au caractère « autorisé » ou « interdit » de la transition, il est nécessaire d'utiliser une approche quantique. D'une façon complémentaire à la chimie organique, dans le domaine de la mécanique quantique, une OM est vue comme une fonction mathématique permettant de décrire le comportement ondulatoire d'un électron au sein d'une OM. De fait, chaque OM possède une fonction mathématique, appelée fonction d'onde (Ψ), qui lui est propre et qui régit le mouvement de ses électrons.

En imaginant les électrons d'une molécule tantôt comme une particule, tantôt comme une onde, il est possible d'imaginer que l'apport énergétique engendré par la collision entre un photon et une molécule va induire une modification des charges des atomes et des électrons causant une oscillation du dipôle de la molécule. Cette oscillation, qui doit être suffisamment intense pour promouvoir un électron vers une orbitale moléculaire d'énergie supérieure, est la seconde condition à l'observation d'une transition électronique. En d'autres termes, il faut que le recouvrement entre les OMs mises en jeu lors d'une irradiation lumineuse soit non nul. Ce dernier peut être quantifié et défini par un vecteur aussi appelé « moment dipolaire de transition » μ_{0-n} qui dépend du recouvrement spatiale entre les fonctions d'onde des deux OMs considérées :

$$\mu_{0-n} = \int_{-\infty}^{\infty} \Psi_0 \cdot \hat{\mu} \cdot \Psi_n^* d^3r \quad \text{Eq. I-3}$$

où Ψ_0 et Ψ_n^* sont les fonction d'ondes respectives des OMs de l'état fondamental et de l'état excité, $\hat{\mu}$ est l'opérateur du moment dipolaire qui est égal au produit de la charge de l'électron impliqué et de son vecteur de position et d^3r indique que l'intégrale prend en compte les trois dimensions de l'espace.

La probabilité d'observer une transition électronique étant proportionnelle au carré de la norme du moment dipolaire de transition, ce dernier permet également de définir certaines conditions, aussi appelées « règles de sélection », régissant l'observation de telles transitions. Afin de mieux appréhender ces dernières, il est possible d'exprimer le moment dipolaire de transition de la façon suivante :

$$\mu_{0-n} = \langle \varphi_0 | \hat{R} | \varphi_n \rangle \cdot \langle S_0 | S_n \rangle \cdot \langle n_0 | n_n \rangle \quad \text{Eq. I-4}$$

où $\langle \varphi_0 | \hat{R} | \varphi_n \rangle$ représente le moment dipolaire de transition électronique (recouvrement orbitalaire), $\langle S_0 | S_n \rangle$ le moment magnétique (intégrale de recouvrement des spins) et $\langle n_0 | n_n \rangle$ la position des noyaux (intégrale de recouvrement nucléaire).

Autrement dit, si l'un de ces termes est nul, la transition sera dite « interdite ». En revanche si la valeur du moment dipolaire de transition est différente de zéro, la transition sera dite « autorisée ». Naturellement, plus la valeur du moment dipolaire de transition est élevée, plus la probabilité d'observer une transition électronique est forte. Il est ainsi possible de déduire mathématiquement les conditions pour lesquelles le moment dipolaire de transition obtiendra une valeur nulle (Figure I-3) :

- (a) **Règle de Laporte**^[7] (symétrie : $\langle \varphi_0 | \hat{R} | \varphi_n \rangle$) : Selon la mécanique quantique une nouvelle fois, chaque OM possède une certaine parité notée g (*gerade*) pour pair (symétrique) ou u (*ungerade*) pour impair (non-symétrique). Si, par inversion vis-à-vis d'un centre de symétrie, la phase de l'OM (signe de la fonction d'onde) est inchangée, l'OM est dite paire (g). A l'inverse, si la phase de l'OM est modifiée, elle est dite impaire (u). Dans ce contexte, le moment dipolaire de transition sera nul si les deux OMs mises en jeu possèdent la même parité. En d'autres termes, pour qu'une transition électronique ait lieu il faut qu'il y ait une inversion de symétrie. Dans le cas inverse, la transition sera dite « interdite de symétrie ».
- (b) **Règle de spin** ($\langle S_0 | S_n \rangle$): Le moment dipolaire de transition sera nul si les niveaux d'énergie électronique mis en jeu ont des multiplicités de spin différentes. La transition électronique d'un état fondamental singulet S_0 vers un état triplet T_n est dite « interdite de spin ».

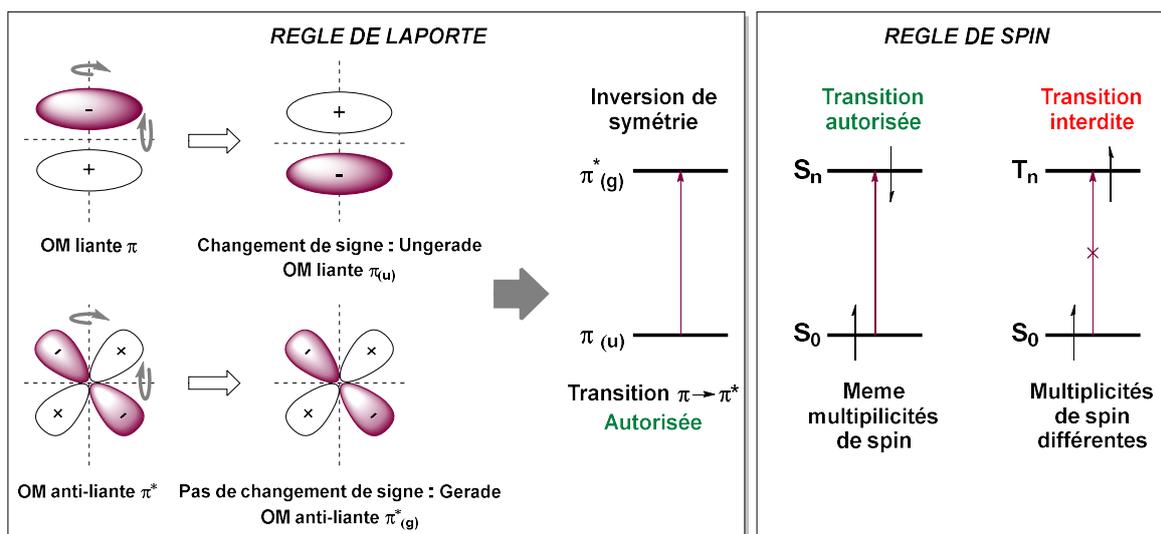


Figure I-3. Illustration de la règle de Laporte en prenant pour exemple une transition $\pi \rightarrow \pi^*$ et de la règle de spin.

Le troisième terme ($\langle n_0 | n_n \rangle$) (Eq. I-4), aussi appelé « intégrale de Franck-Condon », nécessite de sortir du cadre des transitions électroniques pures ($S_0 ; v_0 \rightarrow S_n ; v_0$) et de prendre en compte les états vibrationnels des niveaux d'énergie électroniques.

b) Transitions vibroniques : principe de Franck-Condon

Pour appréhender les phénomènes de transitions vibroniques, étroitement liées au principe de Franck-Condon, il est utile de visualiser le diagramme d'énergie dans une forme différente de celle abordée précédemment avec le diagramme de Jabłoński-Perrin (Figure I-1). Les niveaux d'énergie électroniques sont cette fois-ci représentés sous la forme de puits de potentiels (appelés « puits de potentiels de Morse »). Comme précédemment, chaque niveau

énergétique S_n est peuplé de sous-niveaux énergétiques v_n (niveau d'énergie vibrationnelle) représentés ici sous la forme d'ondes (ondes vibrationnelles). Enfin, ce nouveau diagramme (Figure I-4), fait également intervenir les coordonnées spatiales des noyaux mis en jeu dans l'entité moléculaire.

Pour rappel, le principe de Franck-Condon indique que, par différence de masse entre un noyau atomique et un électron, le phénomène d'absorption se produit quasi instantanément sans qu'il n'y ait de modification des positions des noyaux de la molécule considérée. Les états vibrationnels, étroitement liés aux états électroniques, participent donc également aux transitions électroniques.

De la même manière que la transition électronique est favorisée à mesure que les fonctions d'onde des OM impliquées se recouvrent, une transition vibronique sera favorisée à mesure que le recouvrement entre les états vibrationnels impliqués sera grand. Ainsi, lorsque les noyaux considérés à l'état fondamental et à l'état excité possèdent les mêmes coordonnées spatiales, la transition électronique pure ($S_0 ; v_0 \rightarrow S_n ; v_0$) sera la plus probable puisque les états vibrationnels v_0 des niveaux S_0 et S_n obtiennent un recouvrement maximal (Figure I-4, gauche).

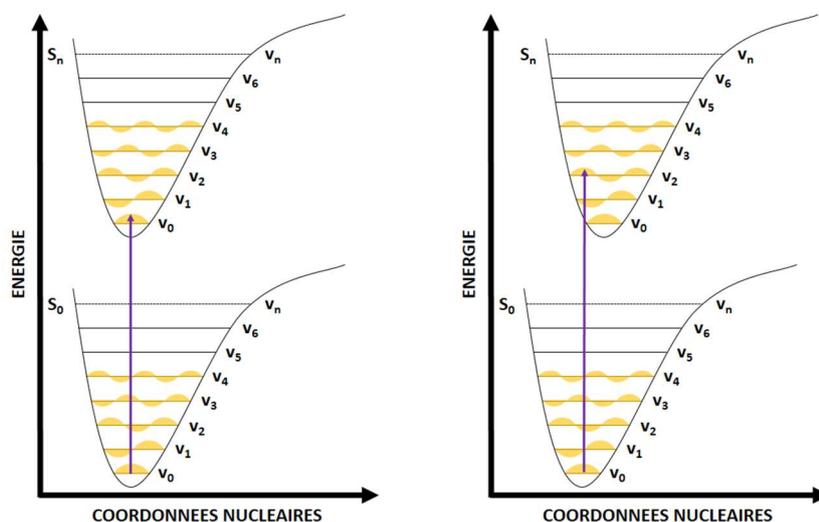


Figure I-4. Diagramme d'énergie représenté sous la forme de puits de potentiels de Morse et illustrant le principe de Franck-Condon pour une transition purement électronique (gauche) et vibronique (droite).

En revanche, la structure complexe de certaines molécules organiques implique très souvent des déformations structurales qui mène à des coordonnées spatiales différentes entre les états excité et fondamental. Puisque le phénomène d'absorption s'effectue sans qu'il n'y ait de mouvement des noyaux, cela rend possible des transitions non plus purement

électroniques mais vibroniques. L'écart énergétique entre les différents états v_n étant négligeable, plusieurs états vibrationnels peuvent être impliqués et plusieurs transitions vibroniques autorisées. Dans l'exemple pris ci-dessus (Figure I-4, droite), les transitions $(S_0 ; v_0) \rightarrow (S_n ; v_0)$, $(S_n ; v_2)$, $(S_n ; v_4)$ sont possibles. Trois raies monochromatiques seraient alors potentiellement visibles sur le spectre d'absorption, l'intensité de ces dernières étant reliées à la probabilité que l'évènement se produise et donc au recouvrement entre les états vibrationnels des niveaux électroniques S_0 et S_n .

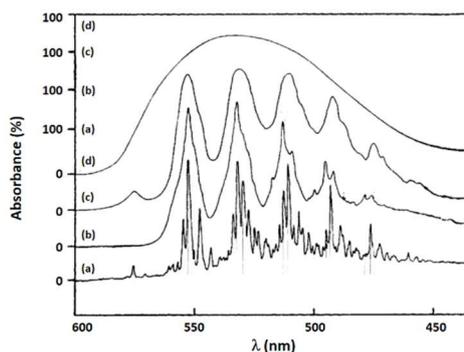


Figure I-5. Spectre d'absorption de la 1,2,4,5-tétrazine : (a) phase gazeuse, t.a., (b) isopentane/méthylcyclohexane (v/v, 5/1), 77 K, (c) cyclohexane, t.a., (d) solution aqueuse, t.a..^[8]

Cependant, les phénomènes de collisions moléculaires induits par les interactions chromophore-chromophore ou chromophore-solvant mène à un élargissement des pics (*collisional broadening*) endiguant l'observation de ces raies monochromatiques (Figure I-5).

Comme illustré ci-dessus, ces dernières ne peuvent être observées que dans le cas d'un spectre d'absorption en phase gazeuse ou à très basse température permettant de minimiser les interactions intermoléculaires. Les spectres d'absorption de chromophores en solution mènent la plupart du temps à l'observation de bandes d'absorption plus larges qui résultent de la juxtaposition de toutes les transitions vibroniques mises en jeu. L'intensité de ces bandes, correspondant le plus souvent aux transitions $S_0 \rightarrow S_1$, est directement liée à la l'efficacité d'absorption d'un chromophore à une longueur d'onde donnée.

2. Efficacité d'absorption : intensité des transitions électroniques

Chaque chromophore possède une efficacité d'absorption qui lui est propre. Au même titre que la longueur d'onde d'absorption, cette grandeur photophysique fait partie des propriétés intrinsèques d'un chromophore. Cette dernière, d'une importance primordiale dans le cadre des applications que nous aborderons dans ce manuscrit, nécessite d'être quantifiée.

a) Approche quantique : force d'oscillateur

Classiquement, le phénomène d'absorption de lumière par une molécule peut être décrit en considérant cette dernière comme un dipôle oscillant. Ce concept permet de modéliser le mouvement d'une entité chargée autour d'un point fixe. Cette représentation justifie l'introduction d'un terme sans dimension souvent utilisé en mécanique quantique : la force d'oscillateur (f). En lien avec les règles de sélection abordées précédemment, la force d'oscillateur peut être décrite par l'équation suivante :

$$f = f_{max}(f_{elec} \cdot f_{vib} \cdot f_{spin}) \quad \text{Eq. I-5}$$

où f_{max} est la force d'oscillateur idéale (environ 1), f_{elec} le facteur de configuration orbitalaire, f_{vib} le facteur de configuration vibrationnel et f_{spin} le facteur de configuration de spin. Par ailleurs, cette quantité, reliée proportionnellement au carré du moment dipolaire de transition, peut être estimée théoriquement via l'équation ci-dessous :

$$f = \frac{8\pi^2 mc}{3he^2 \lambda_{moy}} |\mu_{0-n}|^2 \quad \text{Eq. I-6}$$

où m et e représentent la masse et la charge d'un électron, c la célérité de la lumière, h la constante de Planck et λ_{moy} la longueur d'onde moyenne de transition. Finalement, ce terme, plus représentatif que le moment dipolaire de transition, est directement lié à l'intensité des bandes observées sur un spectre d'absorption. Dans le cas d'une forte transition (intense), la valeur de f s'approche de 1. A l'inverse, pour des transitions peu favorisées, la valeur de f peut être de plusieurs ordres de grandeur plus petite, allant jusqu'à 10^{-8} . Typiquement, ces valeurs sont de l'ordre de 10^{-3} pour des transitions de type $n-\pi^*$, peu favorisées à cause du faible recouvrement entre les OMs n et π^* , tandis que les transitions de type $\pi-\pi^*$, très favorisées, obtiennent généralement des valeurs beaucoup plus grandes.

Bien que ce terme puisse être le reflet de l'intensité d'une transition électronique et donc de la capacité d'absorption d'un chromophore à une longueur d'onde donnée, on préférera, dans la majorité des cas, parler de section efficace d'absorption (σ ou σ_n) ou encore de coefficient d'extinction molaire, facilement accessibles expérimentalement.

b) Loi de Beer-Lambert et section efficace d'absorption à 1-photon

Le terme obtenu expérimentalement et communément accepté pour définir la capacité à absorber lumière d'un chromophore est le coefficient d'extinction molaire ε . Ce dernier provient de la célèbre loi de Beer-Lambert qui repose sur la perte d'intensité

lumineuse lorsqu'un rayonnement monochromatique d'intensité I_0 traverse un échantillon de longueur l qui contient une concentration C de chromophores (Figure I-6).

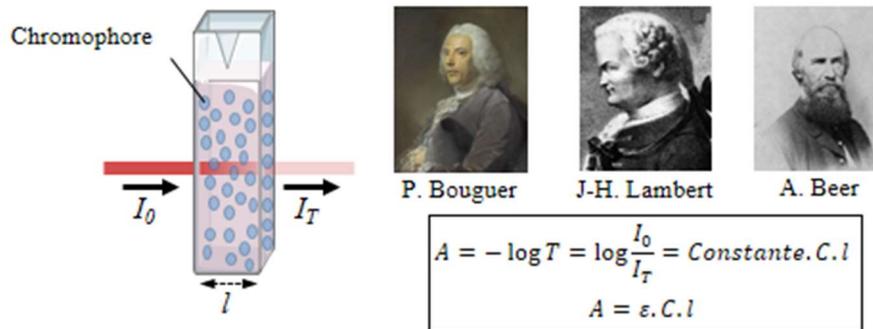


Figure I-6. Illustration de la loi de Beer-Lambert.

La loi de Beer-Lambert (ou Beer-Lambert-Bouguer) fût initiée par les travaux de Pierre Bouguer en 1729 qui, en regardant un verre de vin rouge, remarque que l'intensité lumineuse s'atténue en traversant le contenu.^[9] C'est la naissance de la notion de transmittance (T) qui est égale au rapport de l'intensité lumineuse transmise (I_T) sur l'intensité lumineuse initiale (I_0). Ces travaux sont ensuite repris par Jean-Henri Lambert qui, en 1760, remarque à son tour que l'absorbance ($A = -\log T$), est proportionnelle à l'épaisseur du milieu traversé.^[10] Finalement, c'est en 1852 qu'August Beer donne sa forme définitive (Eq. I-7) à la loi de Beer-Lambert en démontrant que l'absorbance est également proportionnelle à la concentration en solution des chromophores responsables de l'atténuation du faisceau lumineux^[11] :

$$A = \varepsilon . C . l \quad \text{Eq. I-7}$$

La compréhension de ce que représente cette constante propre à chaque chromophore nécessite de s'attarder sur le concept de section efficace d'absorption. Dans le domaine de la physique, le terme « section efficace » est utilisé pour parler d'une surface d'interaction entre deux entités. En photophysique, ce terme reflète en réalité la probabilité d'interaction d'une particule (photon) avec la matière.

Dans ce contexte, lorsqu'un faisceau lumineux traverse une cuve spectroscopique de longueur l , il est utile de visualiser le rayon incident comme un cylindre pouvant être « découpé » en d'innombrables « sections » de surface S sur le passage duquel se situent un nombre N_x de chromophores. A l'échelle moléculaire, chacun de ces chromophores possède une « aire de capture de photons » appelée section efficace (σ) qui absorbe une fraction de la surface S d'une « section » n du rayon incident (Figure I-7).

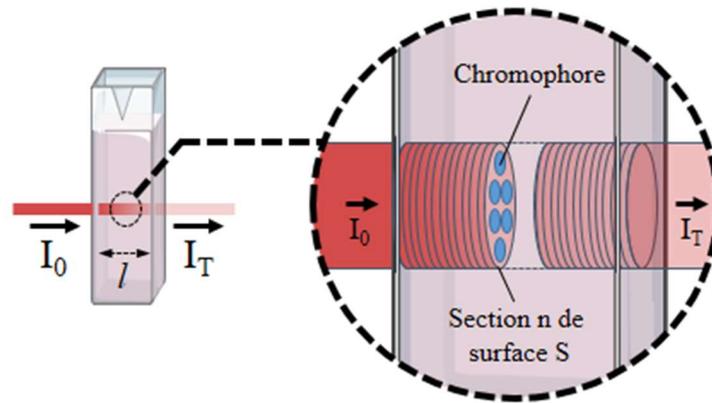


Figure I-7. Illustration du concept de section efficace d'absorption.

Ainsi, le nombre de molécules contenues dans le trajet optique correspond à :

$$N_x = N_a \cdot C \cdot S \cdot dl \quad \text{Eq. I-8}$$

où N_a est le nombre d'Avogadro et C la concentration de l'échantillon en mol.L^{-1} . Puisque la totalité de la lumière absorbée par l'échantillon correspond à la somme des sections efficaces des tous les chromophores se situant sur le trajet optique ($\sigma \cdot N_x$), la probabilité d'absorption des photons peut être définie de la façon suivante :

$$\frac{dI}{I} = \frac{\sigma \cdot N_x}{S} = \sigma \cdot N_a \cdot C \cdot dl \quad \text{Eq. I-9}$$

où I représente l'intensité lumineuse. De manière à considérer la totalité du trajet optique, l'intégration de l'équation ci-dessus (Eq. I-9) de 0 à l mène à :

$$\ln \frac{I_0}{I} = N_a \cdot \sigma \cdot C \cdot l \quad \text{Eq. I-10}$$

puis en passant en logarithme à base décimale à :

$$\log \frac{I_0}{I} = \frac{N_a \cdot \sigma \cdot C \cdot l}{\ln 10} \quad \text{Eq. I-11}$$

Finalement, la section efficace (σ) peut être extraite de cette équation et obtenue expérimentalement. En outre, il est intéressant de remarquer que l'équation ci-dessus (Eq. I-11) correspond parfaitement à la loi de Beer-Lambert où le coefficient d'extinction molaire (ϵ) est égal à :

$$\epsilon = \frac{N_a \cdot \sigma}{\ln 10} \quad \text{Eq. I-12}$$

en $\text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^2$. L'expression du coefficient d'extinction molaire en $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ nécessite de multiplier ce terme par 10^{-3} donnant lieu à :

$$\varepsilon = \frac{N_a \cdot \sigma}{\ln 10} \times 10^{-3} \quad \text{Eq. I-13}$$

Il est intéressant d'observer que les termes de force d'oscillateur, section efficace d'absorption et coefficient d'extinction molaire énoncés précédemment sont tous liés. Les termes σ et ε sont en effet étroitement liés par l'équation présentée ci-dessus (Eq. I-13). Il en est de même pour la force d'oscillateur f puisqu'elle est directement reliée à l'intégrale de la bande d'absorption de l'échantillon étudié par la relation suivante :

$$f = \frac{4 \cdot \ln 10 \cdot \varepsilon_0 \cdot m \cdot c^2}{N_a \cdot e^2 \cdot \lambda_{moy}^2} \int \varepsilon(\lambda) d\lambda \quad \text{Eq. I-14}$$

où ε_0 représente la constante de permittivité du vide.

Enfin, il semble important de préciser qu'expérimentalement, les termes I_0 et I_T abordés jusqu'à présent ne représentent pas réellement l'intensité lumineuse reçue et transmise par l'échantillon. En effet, les phénomènes de réflexion, diffusion ou d'autres interférences tels que le solvant peuvent entrer en jeu. En revanche, l'acquisition préalable d'un « blanc » en utilisant la même cuve spectroscopique (ou deux cuves appariées) contenant uniquement le solvant permet de s'affranchir de la prise en compte de ces phénomènes et de n'obtenir que l'intensité réellement absorbée par l'échantillon.

3. Restitution de l'énergie : processus de retour à l'état fondamental

Suite au phénomène d'absorption, l'accession à un état dit « excité », instable d'un point de vue énergétique, engendre dans tous les cas un processus de retour à l'état fondamental aussi appelé processus de « désexcitation ». Sauf exceptions,^[5,6] peu importe le niveau énergétique atteint lors de l'excitation du chromophore, ce dernier se relaxe dans un premier temps par conversion interne ou vibration moléculaire jusqu'à l'état excité de plus basse énergie S_1, v_0 . C'est à partir de ce niveau énergétique que débute ensuite une compétition entre les différents processus de retour à l'état fondamental possibles. En outre, les processus de désexcitation peuvent être divisés en deux sous-catégories : radiatifs et non-radiatifs.

Comme son nom l'indique, le retour à l'état fondamental via un processus de désexcitation radiatif implique l'émission de photons. Une nouvelle fois, ces phénomènes

radiatifs peuvent être divisés en deux catégories : fluorescence et phosphorescence. L'appartenance du phénomène d'émission de photons à l'une ou l'autre de ces deux catégories est régie exclusivement par la nature de l'état excité considéré.

a) Conservation de la multiplicité de spin : émission de fluorescence

Dans le cas d'un état excité singulet, la transition $S_1 \rightarrow S_0$, impliquée lors du retour à l'état fondamental, est autorisée (règle de spin) et se produit rapidement par l'émission d'un photon. C'est ce qui caractérise le phénomène de fluorescence. Typiquement, l'émission de fluorescence se produit sur une échelle de temps très courte de l'ordre de la nanoseconde. Ce phénomène est généralement observé avec des molécules aromatiques. Conventionnellement, les chromophores capables d'émettre un photon *via* une émission de fluorescence sont appelés « fluorophores ».

Historiquement, la première observation de ce phénomène est à mettre à l'actif de Sir John Frederick William Herschel qui remarque une émission bleue provenant d'une solution de quinine excitée par les rayons UV du soleil en 1845.^[12,13] La quinine, présente notamment dans le tonic, est d'ailleurs le premier fluorophore connu. Par ailleurs, l'émission de fluorescence est une technique de détection extrêmement sensible. Elle fût notamment mise à profit pour la première fois en 1877 dans le but de démontrer que le Danube et le Rhin étaient connectés par des réseaux de ruisseaux souterrains.^[14] Pour cette raison, la fluorescence est également à l'origine de nombreuses techniques d'imagerie et d'analyse contemporaines.

Au même titre que pour le phénomène d'absorption, le phénomène d'émission répond également à quelques principes généraux (Figure I-8) :

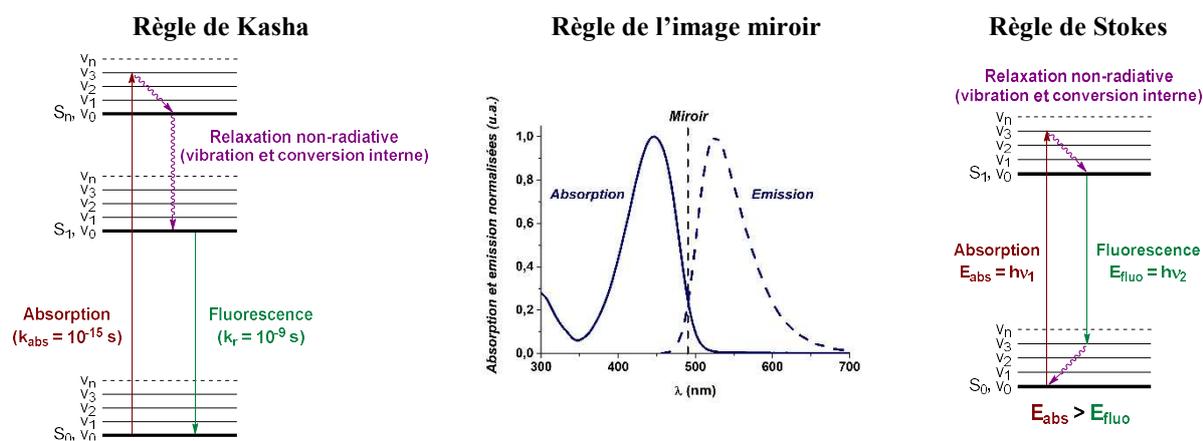


Figure I-8. Illustration des principes généraux régissant la fluorescence.

- (a) **Règle de Kasha**^[3,4] : Quel que soit le niveau énergétique atteint lors de l'excitation d'un fluorophore, ce dernier se relaxe rapidement de façon non-radiative jusqu'à l'état

excité de plus basse énergie (S_1). Sauf exception,^[5,6,15] l'émission de fluorescence provient toujours de l'état excité S_1 .

- (b) **Règle de l'image miroir** : Cette règle est à la fois reliée à la règle de Kasha et au principe de Franck-Condon. Les transitions électroniques n'affectant pas de manière significative la position des noyaux atomique et l'émission de fluorescence provenant toujours de l'état excité S_1 , il en découle que le spectre d'émission observé ($S_1 \rightarrow S_0$) sera le plus souvent l'image miroir de la bande d'absorption ($S_0 \rightarrow S_1$).
- (c) **Règle de Stokes**^[16] : Cette règle, qui semble aller à l'encontre de la règle de Kasha, mentionne que l'émission de fluorescence se produit généralement à plus basse énergie que le phénomène d'absorption. Ce phénomène, observé pour la première fois par Sir George Gabriel Stokes en 1852, est en fait dû à une dissipation non radiative et très rapide de l'énergie vers le niveau vibrationnel de plus basse énergie (S_1, v_0).^[16] Par ailleurs, l'émission de fluorescence, provenant du niveau d'énergie (S_1, v_0), s'effectue avec un retour à un état vibrationnel d'énergie supérieur (S_0, v_n) impliquant également une relaxation non-radiative très rapide vers l'état fondamental (S_0, v_0). Dans ce contexte, l'écart entre les maxima d'absorption et d'émission est appelé « déplacement de Stokes » (Stokes shift) et est généralement exprimé en cm^{-1} .

Naturellement, les propriétés d'émission des fluorophores nécessitent également d'être caractérisées. Dans ce contexte, le rendement quantique de fluorescence et le temps de vie de fluorescence sont des données prépondérantes puisqu'elles permettent d'évaluer l'efficacité de fluorescence d'un fluorophore.

Le temps de vie de fluorescence (τ) représente la durée de vie moyenne de l'état excité. La valeur de τ est donc la durée nécessaire pour que 50 % des molécules excitées reviennent à l'état fondamental *via* un processus de fluorescence. Plus concrètement, c'est une caractéristique importante puisqu'elle permet d'obtenir de nombreuses indications telles que le comportement du fluorophore en solution ou bien le temps disponible pour qu'il puisse interagir ou diffuser dans son environnement.

D'une manière générale, le temps de vie de fluorescence est exprimé en nanosecondes et peut être décrit par l'équation suivante :

$$\tau = \frac{1}{k_r + k_{nr}} \quad \text{Eq. I-15}$$

où k_r et k_{nr} représentent respectivement des constantes de vitesse de désexcitation radiative et non-radiative.

Le rendement quantique de fluorescence (Φ_f) correspond quant à lui à un rendement impliquant le nombre de photons absorbés et le nombre de photons émis *via* le processus de fluorescence. Ce dernier peut d'ailleurs tout simplement être décrit via l'équation suivante :

$$\Phi_f = \frac{\text{Nombre de photons émis}}{\text{Nombre de photons absorbés}} \quad \text{Eq. I-16}$$

En outre, en supposant que le phénomène de phosphorescence n'est que rarement observé, la constante de vitesse de désexcitation radiative (k_r) correspondrait uniquement à la fluorescence. Par ailleurs, le nombre total de photons absorbés correspondrait à la somme des constantes de vitesse k_r et k_{nr} . Dans ce contexte, il est possible d'écrire l'équation du rendement quantique de fluorescence en fonction des constantes de vitesse où :

$$\Phi_f = \frac{k_r}{k_r + k_{nr}} = \tau \cdot k_r \quad \text{Eq. I-17}$$

De fait, si k_r est très largement supérieur à k_{nr} alors le rendement quantique de fluorescence sera proche de 1 et le composé sera fortement fluorescent. Dans le cas inverse, le rendement quantique sera proche de 0 et le composé étudié sera considéré comme pas ou peu fluorescent. Les valeurs de temps de vie et de rendement quantique de fluorescence d'un composé sont aisément accessibles expérimentalement. Les différentes techniques d'obtention de ces dernières seront développées dans la suite de ce manuscrit.

En plus de pouvoir être détectée avec une très grande sensibilité, à des concentrations qui peuvent être extrêmement faibles, la fluorescence est un phénomène qui est également très sensible à son environnement. De nos jours, les fluorophores sont d'ailleurs, en plus d'être couramment utilisés en imagerie biomédicale au sens propre du terme, utilisés comme de réelles sondes de l'environnement dans lequel ils se situent.

L'effet qui est le plus souvent observé, et qui s'applique d'ailleurs à certains composés présentés dans ce manuscrit, est la modification des bandes d'absorption mais surtout d'émission d'un composé en fonction des caractéristiques du solvant dans lequel il se trouve. C'est la solvatochromie.

L'excitation d'une molécule par une source lumineuse implique la plupart du temps une réorganisation de la densité électronique au sein du squelette de cette dernière lors de son

passage à l'état excité. Dans ce contexte, le moment dipolaire de cette molécule à l'état fondamental (μ_F) est différent de son moment dipolaire à l'état excité (μ_E). Un tel chromophore sera qualifié de solvatochrome.

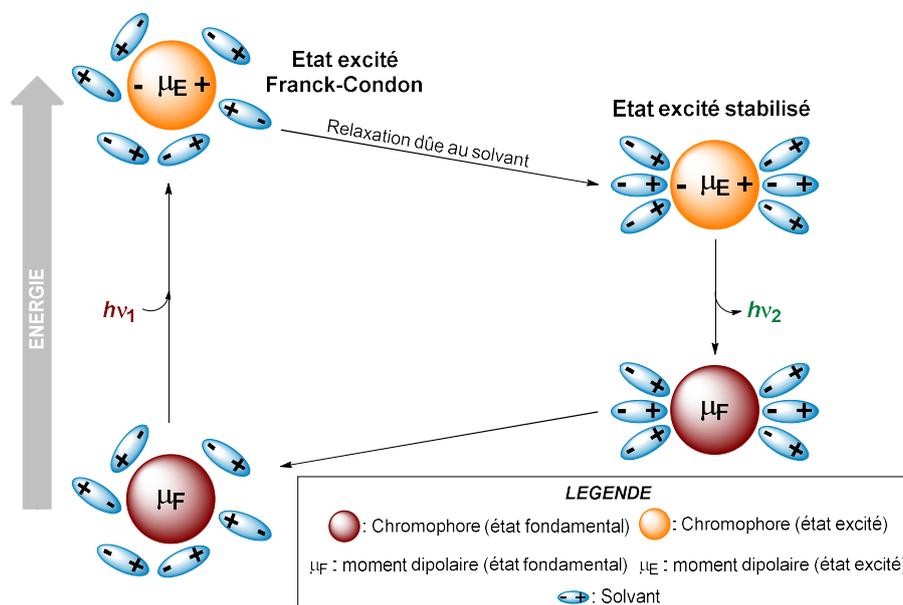


Figure I-9. Illustration de la solvatochromie selon le principe de Franck-Condon.

Ce phénomène est basé sur la force des moments dipolaires μ_F et μ_E et les interactions dipôle-dipôle ou dipôle-dipôle induit entre le chromophore et son environnement. Ce dernier peut notamment être observé *via* l'acquisition de spectres d'absorptions et d'émission dans différents solvants en prenant soin de faire varier leur polarité. Finalement, la solvatochromie peut s'expliquer en s'appuyant une nouvelle fois sur le principe de Franck-Condon (Figure I-9).

Lorsqu'un chromophore se trouve dans son état fondamental et en solution, les molécules de solvant s'organisent autour de lui en fonction de son moment dipolaire et de manière à minimiser l'énergie. Selon le principe de Franck-Condon, le chromophore atteint un état excité sans qu'il n'y ait de modification de la position des noyaux atomiques du chromophore et du solvant qui l'entoure. Cet état est appelé état excité Franck-Condon. Les molécules de solvant se réorganisent ensuite autour du chromophore à l'état excité en fonction du nouveau moment dipolaire μ_E de manière à minimiser l'énergie une nouvelle fois. Il en est de même lors de l'émission d'un photon qui a lieu selon le même principe. Le chromophore atteint un état fondamental déstabilisé avant que les molécules de solvant ne se réorganisent en fonction du moment dipolaire μ_F et lui permette de revenir dans son état fondamental.

Ainsi, deux cas sont notamment à prendre en considération. Le premier implique que le moment dipolaire μ_E est plus fort que le moment dipolaire μ_F . Dans ce cas, l'augmentation de la polarité du solvant aura tendance à stabiliser de plus en plus l'état excité. Les bandes d'émission seront donc décalées vers de plus hautes longueurs d'ondes (décalage bathochrome) et on parlera de solvatochromie positive. Dans le cas inverse, l'augmentation de la polarité du solvant aura tendance à déstabiliser l'état excité et à stabiliser l'état fondamental. Il en résultera une augmentation de la différence entre ces deux niveaux d'énergie. Les bandes d'émissions seront décalées vers de plus petites longueurs d'ondes (décalage hypsochrome) et on parlera de solvatochromie négative.

Naturellement, le phénomène de solvatochromie peut également être observé en absorption. Cependant, l'absorption ayant lieu sans qu'il n'y ait de modification des positions des noyaux, la polarité du solvant ne peut agir qu'en stabilisant ou en déstabilisant l'état fondamental. Le phénomène est donc moins marqué en absorption qu'en émission où la polarité du solvant impacte le niveau d'énergie de l'état excité et de l'état fondamental.

Il semble important de mentionner que la solvatochromie est également dépendante de la viscosité du solvant utilisé, cette dernière jouant un rôle sur la vitesse à laquelle les noyaux bougent. Par ailleurs, le temps de vie de l'état excité doit également être suffisamment important pour que les molécules de solvant puissent avoir le temps de se réorganiser autour du fluorophore.

La solvatochromie peut donc être utilisée pour sonder la polarité du milieu dans lequel se situe le fluorophore ce qui peut être intéressant pour des applications en imagerie biomédicale. Dans le cadre de ces travaux, ce phénomène pourra être utilisé dans le but d'apporter des informations précieuses quant au comportement d'un chromophore lors d'un stimulus lumineux. En effet, le caractère solvatochrome d'un fluorophore sera plus prononcé à mesure que la différence entre les moments dipolaires μ_F et μ_E augmentera. Ce dernier peut donc être un véritable indicateur de la réorganisation de la densité électronique, aussi appelée transfert de charge intramoléculaire (ICT), lors du passage à l'état excité.

b) Couplage spin-orbite : émission de phosphorescence

La phosphorescence se différencie de la fluorescence du fait qu'elle provient d'une transition $T_1 \rightarrow S_0$ impliquée lors du retour à l'état fondamental à partir de l'état excité triplet T_1 . Ce phénomène semble donc aller à l'encontre des règles de sélection évoquées précédemment puisque les transitions entre états singulets et triplets sont interdites de spin.

En réalité, il existe une interaction entre le spin d'un électron et son mouvement au sein d'une orbitale (fonction d'onde). Cette interaction est appelée interaction ou couplage spin-orbite. Il en résulte qu'une fonction d'onde pour un état singulet (ou triplet) contient toujours une infime fraction d'une fonction d'onde à l'état triplet (ou singulet). La fonction d'onde de l'OM considérée peut alors s'écrire de la manière suivante :

$$\Psi = \alpha \ ^1\Psi + \beta \ ^3\Psi \quad \text{Eq. I-18}$$

où $\ ^1\Psi$ et $\ ^3\Psi$ représentent respectivement les fractions de fonction d'onde à l'état singulet et triplet. Le couplage spin-orbite peut donc mener à un recouvrement très faible, mais non négligeable, entre des fonctions d'ondes de multiplicité différentes ce qui rend possible le passage de l'état excité singulet S_1 à l'état excité triplet T_1 . Cette modification de la multiplicité de spin n'est pas considérée comme une transition électronique à proprement parler, on parlera plutôt de « croisement inter-système » (ISC pour *Inter-System Crossing*). L'efficacité de l'ISC, qui est un processus iso-énergétique qui se produit sur une durée de l'ordre de 10^{-10} secondes, varie selon la puissance 4 du numéro atomique. Il est donc favorisé par la présence d'atomes lourds tels que le soufre (dans certains cas), le brome, l'iode ou de métaux lourds au sein de l'entité moléculaire.

La relaxation à partir de l'état triplet T_1 implique ensuite des transitions interdites de spin et donc très lentes. C'est ce qui explique que la phosphorescence est caractérisée par des temps de vie allant de 10^{-6} à quelques dizaines de secondes, beaucoup plus longs qu'en fluorescence. La plupart du temps, la phosphorescence est d'ailleurs quenchée par des phénomènes de collision moléculaire où par transfert d'énergie avec l'oxygène notamment, dont l'état fondamental est un état triplet.

4. Quenching de l'état excité : processus de transferts d'énergie

Bien que l'énergie acquise par un chromophore lors de l'absorption d'un photon puisse être utilisée pour émettre de la lumière *via* des processus de fluorescence ou phosphorescence, cette dernière peut également être mise à profit pour d'autres processus tels que du transfert d'énergie vers une seconde molécule.

Parmi les plus connus, le transfert d'énergie par résonance de type Förster (FRET pour *Förster Resonance Energy Transfer*) est mis en évidence pour la première fois par Theodor Förster en 1946.^[17] Le FRET est un processus non radiatif résultant d'une interaction dipôle-dipôle entre deux molécules (intermoléculaire) ou deux chromophores faisant parti de

la même entité (intramoléculaire). Les deux sous unités nécessaires au FRET sont respectivement appelées « donneur » et « accepteur » (d'énergie).

Du point de vue de la mécanique quantique, ce transfert d'énergie est possible grâce au couplage entre les moments dipolaires de transition du donneur et de l'accepteur. Dans ce contexte, il convient une nouvelle fois de traiter les états excités de ces deux sous unités comme des dipôles oscillants.

Ainsi, lorsqu'un donneur D passe à l'état excité, il peut transférer son énergie à un accepteur A qui peut alors restituer l'énergie acquise de manière radiative ou non-radiative (Figure I-10). La condition *sine qua non* à ce transfert est que le dipôle oscillant de l'état excité du donneur (Ψ^*_D) doit entrer en résonance avec le dipôle oscillant de l'état fondamental de l'accepteur (Ψ^*_A). Cela implique que le dipôle oscillant Ψ^*_A doit être orienté parallèlement à Ψ^*_D et osciller à la même fréquence.

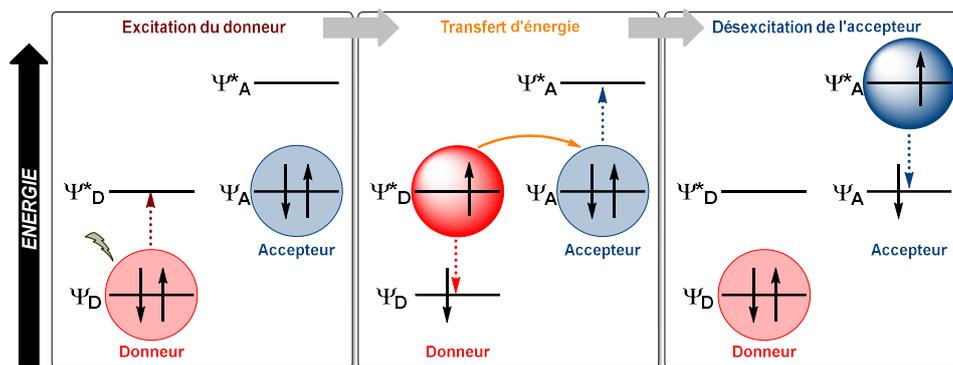


Figure I-10. Illustration du transfert d'énergie de type FRET.

L'importance de l'orientation de ces deux dipôles entre eux est d'ailleurs mise en évidence dans l'équation de la constante de vitesse du FRET (k_{FRET}) :

$$k_{FRET} = \frac{1}{\tau_D \cdot r^6} \left[\frac{9000 \ln(10)}{128\pi^5 \cdot N_a} \left(\frac{\kappa^2 \Phi_D}{n^4} \int_0^\infty F_\lambda(\lambda) \cdot \lambda_A(\lambda) \cdot \lambda^4 d\lambda \right) \right] \quad \text{Eq. I-19}$$

où τ_D est le temps de vie de fluorescence du donneur, r la distance entre les deux sous unités, N_a le nombre d'Avogadro, Φ_D le rendement quantique de fluorescence du donneur, n l'indice de réfraction du milieu d'étude et κ le facteur d'orientation entre les deux sous unités. L'intégrale $\int_0^\infty F_\lambda(\lambda) \cdot \lambda_A(\lambda) \cdot \lambda^4 d\lambda$ représente quant à elle le recouvrement entre le spectre d'émission du donneur et le spectre d'absorption de l'accepteur.

Finalement, l'équation de la constante de vitesse de FRET (Eq. I-19) fait mention de tous les paramètres nécessaire à l'observation d'un tel transfert d'énergie :

- (a) τ_D et Φ_D : Le donneur doit absolument être fluorescent. Par ailleurs, le donneur transférant son énergie à l'accepteur, il en résulte que la fluorescence du donneur est quenchée si il y a transfert d'énergie.
- (b) κ^2 : idéalement, les moments dipolaires de transition des sous unités D et A doivent être colinéaires. Le plus souvent, une valeur de 2/3 est utilisée lorsque cette dernière ne peut être définie et que l'orientation en solution est jugée aléatoire.
- (c) r : le FRET est fortement dépendant de la distance entre les deux sous-unités. Ce phénomène est généralement observé sur des distances pouvant aller de 10 à 100 Å. Par ailleurs, l'efficacité du transfert décroît très rapidement à mesure que les deux sous unités s'éloignent.
- (d) $\int_0^\infty F_\lambda(\lambda) \cdot \epsilon_A(\lambda) \cdot \lambda^4 d\lambda$: c'est un processus iso-énergétique. Cela implique la nécessité d'avoir une bonne compatibilité énergétique entre le donneur et l'accepteur. Le spectre d'émission du motif donneur doit donc recouvrir au moins partiellement le spectre d'absorption du motif accepteur. Généralement, l'efficacité du FRET augmente à mesure que le recouvrement est grand.

A l'exception du temps de vie de fluorescence du donneur et de la distance entre les deux sous unités, ces paramètres se retrouvent également dans l'équation du rayon de Förster (R_0) :

$$R_0 = 0,2108 \sqrt[6]{\kappa^2 \cdot \Phi_D \cdot n^{-4} \int_0^\infty F_\lambda(\lambda) \cdot \epsilon_A(\lambda) \cdot \lambda^4 d\lambda} \quad \text{Eq. I-20}$$

Le rayon de Förster, représente la distance pour laquelle l'efficacité du transfert d'énergie sera de 50 %. Ce dernier, aisément accessible expérimentalement, est très souvent déterminé lors de travaux impliquant l'élaboration de tels systèmes coopératifs.

Le FRET trouve aujourd'hui de nombreuses applications dans divers domaines. La dépendance du processus vis-à-vis de la proximité spatiale entre les deux sous-unités est d'ailleurs très largement utilisée pour extraire des informations structurales sur des macromolécules biologiques telles que les protéines par exemple.^[18-22]

D'autres phénomènes de transfert d'énergie peuvent avoir lieu à partir d'une molécule à l'état excité impliquant cette fois-ci directement les électrons des OMs mis en jeu. Parmi ceux-ci, on retrouve notamment des processus d'échange et de transfert d'électrons photo-induit.

Le premier, aussi connu sous le nom de « transfert d'énergie de type Dexter » en hommage à David Lawrence Dexter qui fut le premier à le théoriser en 1953,^[23] implique un échange d'électrons intermoléculaire (Figure I-11).

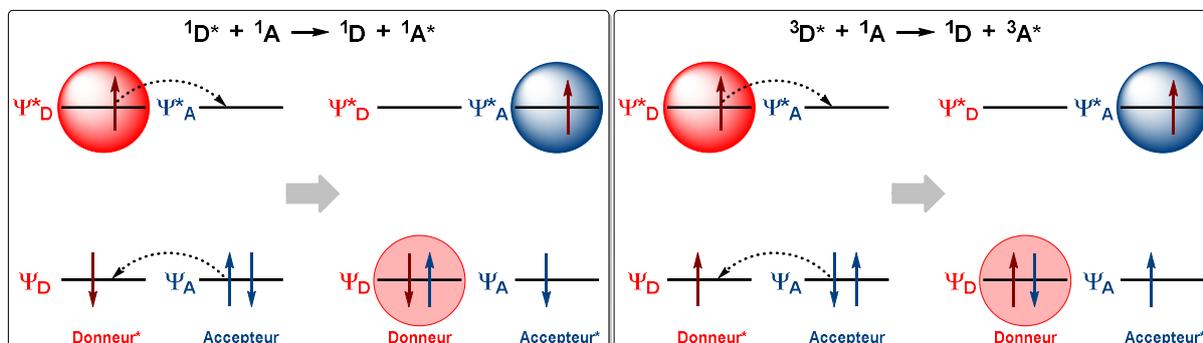


Figure I-11. Illustration du transfert d'énergie de type DEXTER.

Ainsi, en considérant une nouvelle fois un couple de molécules donneur-accepteur, l'électron de la LUMO du donneur (Ψ^*_D) peut être transféré de manière non-radiative à la LUMO de l'accepteur (Ψ^*_A). Ce mécanisme d'échange étant concerté, un électron de la HOMO (Ψ_A) de l'accepteur est dans le même temps transféré à la HOMO du donneur (Ψ_D) (Figure I-11).

A l'inverse du FRET, le transfert d'énergie de type Dexter n'est régi que par le recouvrement entre les fonctions d'onde du donneur et de l'accepteur. C'est notamment ce qui explique que ce processus de transfert d'énergie est extrêmement sensible à la distance entre le donneur et le quencheur (accepteur). En d'autres termes, l'efficacité du transfert d'énergie dépend fortement de la probabilité de rencontre entre la molécule excitée et un quencheur. C'est ce qui explique que le transfert d'énergie de type DEXTER appartient aux mécanismes d'extinction à courte distance et s'effectue typiquement sur des distances allant de 0 à 10 Å. Par ailleurs, ce processus, impliquant seulement le recouvrement entre les fonctions d'onde du donneur et de l'accepteur, répond à la règle de conservation de spin de Wigner.^[24] La conséquence de cela est que le transfert d'énergie triplet-triplet (TT-ET pour *Triplet-Triplet Energy Transfer*) devient possible (Figure I-11, droite). Naturellement, ce processus nécessite, au même titre que le FRET, une certaine compatibilité énergétique et donc un recouvrement entre le spectre d'émission du donneur et le spectre d'absorption de l'accepteur.

Le transfert d'électron photo-induit (PET pour *Photoinduced Electron Transfer*) implique quant à lui uniquement un transfert d'électron de la LUMO du « donneur » vers la LUMO de « l'accepteur ». Par définition, le PET est également considéré comme un mécanisme de quenching de l'état excité. Si l'on considère une nouvelle fois une paire de

molécules D et A, le transfert d'électron de l'état excité D^* vers la LUMO de « l'accepteur » mène à la formation d'un complexe de transfert de charge $[D^+-A^-]$ (Figure I-12).

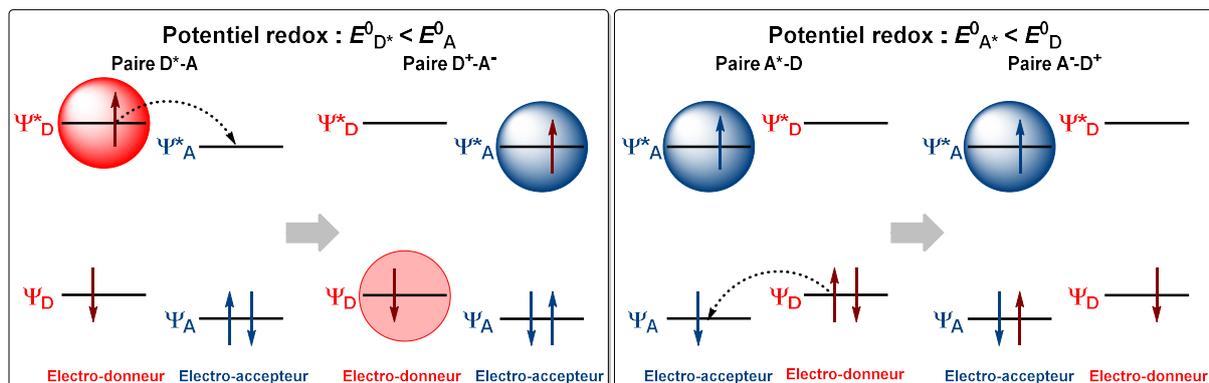


Figure I-12. Illustration du transfert d'électron photo-induit.

Ce complexe peut ensuite retourner à l'état fondamental par divers processus photochimiques ou vibrationnels et l'électron préalablement transféré peut être restitué au « donneur ». Il est important de noter que ce complexe, également appelé « exciplexe », peut se désexciter *via* un processus d'émission. Au même titre que le transfert d'énergie de type Dexter, le PET est régi par le recouvrement entre fonctions d'onde des OMs mises en jeu. De ce fait, il appartient également à la catégorie des processus de transfert d'énergie à courte distance.

Enfin, il semble important de mentionner que l'utilisation des termes « donneur » et « accepteur » peut ici porter à confusion. Le sens dans lequel l'électron est transféré dépend en fait des potentiels d'oxydoréduction de l'état fondamental et excité des molécules mises en jeu (Figure I-12). A l'état excité, ces derniers sont significativement modifiés, les réducteurs deviennent encore plus réducteur et les oxydants encore plus oxydants. Ainsi, lorsque l'on parle de PET, le fluorophore excité initialement peut aussi bien être l'électrodonneur que l'électroaccepteur. A l'inverse du FRET, le terme « donneur » ne désigne donc pas l'espèce qui est excitée initialement mais l'espèce qui donne un électron. Naturellement, le terme « accepteur » fait mention de l'espèce qui reçoit l'électron.

5. Processus de désexcitation non-radiatifs et photochimie

Comme mis en évidence sur le diagramme de Jabłoński-Perrin (Figure I-1), le retour dans un état fondamental peut également s'effectuer par des processus non-radiatifs différents de ceux évoqués précédemment. Un chromophore peut en effet restituer l'énergie, acquise par une excitation préalable, par de simples phénomènes de vibration moléculaire menant à un

dégagement de chaleur. Cette énergie peut également être utilisée par des processus photochimiques menant à la formation ou à la rupture de liaisons covalentes.

Comme mentionné en introduction générale de ce manuscrit, il est impossible de parler de photochimie sans évoquer Giacomo Ciamician. Ce chimiste italo-arménien est considéré comme un des pionniers dans cette discipline. En 1886, il publie d'ailleurs sa première expérience de photochimie, effectuée sur le toit de l'Université de Bologne, concernant la conversion de quinone en hydroquinone^[25] (Schéma I-1).

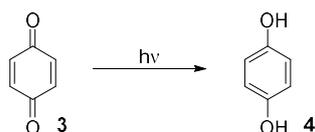


Schéma I-1. Réduction photochimique de la quinone en hydroquinone selon G. Ciamician.

Cette synthèse menée à bien grâce à l'irradiation des rayons UV du soleil n'est que la première d'une longue série. Entre les années 1900 et 1915, sa collaboration avec Paolo Silber, jugée comme l'une des plus prolifique jusqu'à ce qu'elle ne soit interrompue par la Première Guerre Mondiale, mène à une quarantaine de publications dans le domaine de la photochimie. C'est entre autre sa publication nommée « *The photochemistry of future* »,^[26] présentée au 8^{ème} congrès international de Chimie Appliquée en 1912, qui le rendra célèbre. Ciamician était convaincu qu'en s'inspirant des processus naturels, dont la photosynthèse, il arriverait à percer les secrets de la nature. Ce papier, publié dans le journal *Science* et affirmant ses convictions, scelle la naissance de la photochimie.

S'en suivent alors un nombre important de travaux menant à la découverte de nouvelles réactions chimiques pouvant être induites par la lumière (Schéma I-2).

Parmi celles-ci, la réaction d'isomérisation d'alcènes tels que le stilbène ou de composés de la famille des diazobenzènes.^[27] Cette dernière, pouvant également être induite thermiquement, implique la rupture d'une liaison C-C, une rotation de 180 °C et finalement la régénération de la liaison C-C rompue précédemment passant d'un composé E à Z et inversement. Elle est notamment mise à profit dans le cas des composés de la famille des diazobenzènes pour l'étude et le contrôle de certains processus biologiques via un stimulus lumineux.^[28-31]

L'irradiation lumineuse peut également permettre la mise en œuvre de bons nombres d'autres réactions chimiques tels que les transpositions sigmatropiques,^[32-34] impliquant la

migration d'une liaison σ et la réorganisation du système π -conjugué, de réactions d'addition^[35], de substitution nucléophile^[36-38] ou encore d'élimination.^[35,36,39]

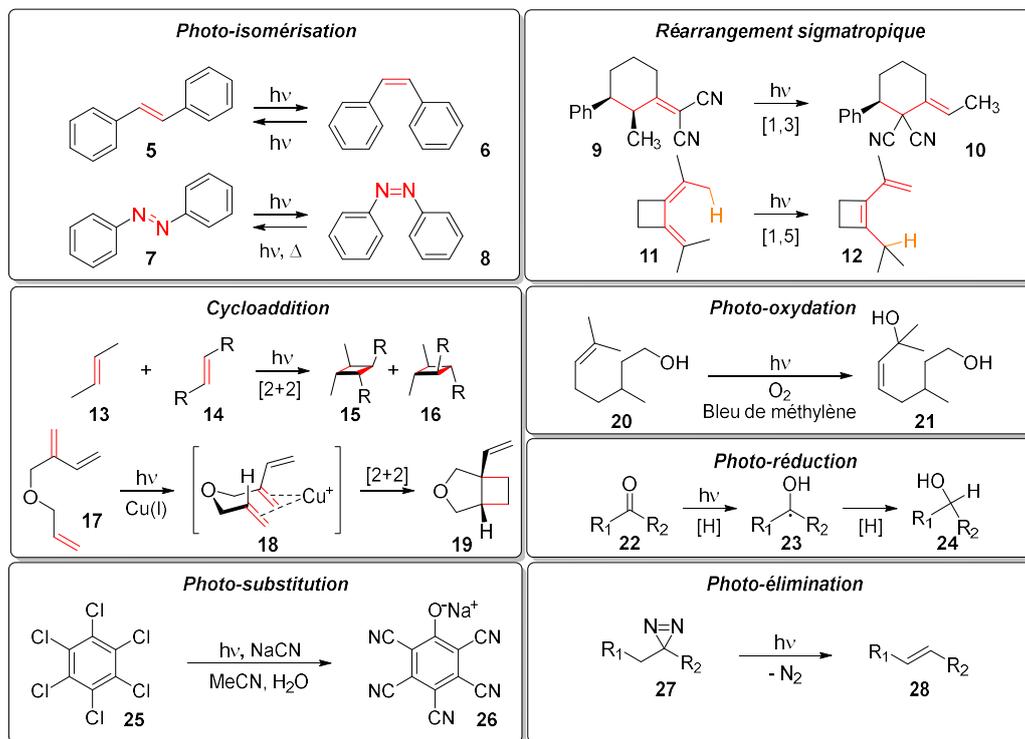


Schéma I-2. Illustration des principales catégories de réactions pouvant être induites par la lumière.^[36]

Les réactions de cyclisation intra- ou intermoléculaires induites par la lumière se situent parmi les plus étudiées ces dernières années. C'est notamment le cas des réactions de cyclisation [2+2] du fait que ces dernières soient impossibles thermiquement et deviennent possibles *via* une activation par la lumière.^[40,41] Cette classe de réactions a notamment permis de donner accès à de nombreux composés aux structures extrêmement complexes. Elles peuvent d'ailleurs être assistées, par du cuivre (I) par exemple (Schéma I-2), donnant accès à de nouvelles molécules avec d'excellents stéréosélectivité.^[42]

Les prouesses de la photochimie reposent donc sur le fait que les propriétés et la réactivité des molécules sont très fortement modifiées lorsqu'elles se trouvent à l'état excité. En cela, les propriétés d'oxydo-réduction en sont le parfait exemple. Comme mentionné précédemment, le passage à l'état excité d'un réducteur permet de le rendre encore plus réducteur et réciproquement, un oxydant devient plus oxydant à l'état excité. Cette caractéristique est très souvent mise à profit dans le domaine de la photocatalyse (Schéma I-3). C'est notamment le cas dans le cycle catalytique présenté ci-dessous où la benzophénone joue ici le rôle de catalyseur. La benzophénone **32** est excitée par l'irradiation d'un photon, passe à l'état triplet et oxyde le 1,3-dioxolane **30** pour mener à la formation de l'espèce

réactive **34**. Cette dernière réagit ensuite avec le composé **29**, puis la benzophénone précédemment réduite (composé **35**) peut être ré-oxydée par l'intermédiaire **36** via un transfert d'hydrogène menant à la régénération du catalyseur et au composé désiré avec un bon rendement et une excellente stéréosélectivité.^[43]

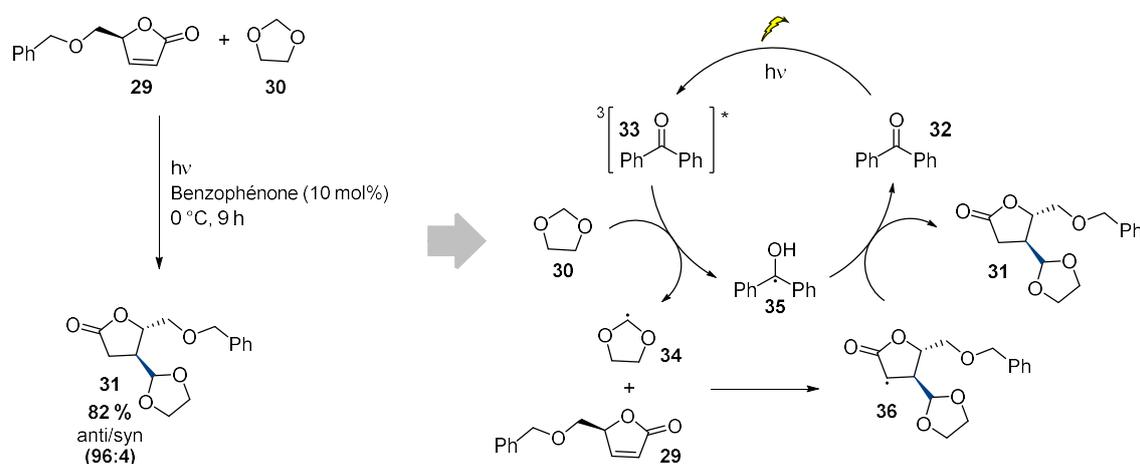


Schéma I-3. Schéma mécanistique d'une réaction de catalyse photo-redox.

Enfin, dans le but d'appréhender les travaux présentés dans ce manuscrit, il est nécessaire d'introduire les travaux réalisés par Zimmerman et Havinga, également considérés comme des pionniers dans le domaine de la photochimie. C'est tout d'abord le réarrangement mis en jeu lors d'une irradiation continue du 4,4-diphénylcyclohexadiénone (**37**) formant le 2,3-diphénylphénol **39** (Schéma I-4) qui interpelle Zimmerman d'un point de vue mécanistique.^[44]

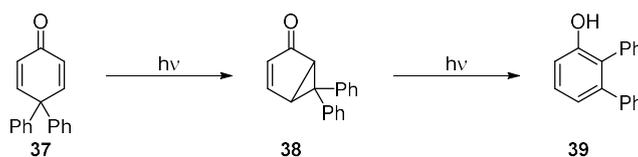


Schéma I-4. Schéma réactionnel du réarrangement photo-induit du 4,4-diphénylcyclohexadiénone.

Finalement, c'est en investiguant sur la structure de l'état excité des composés **37** et **38** que Zimmerman et Schuster réussissent à postuler un mécanisme cohérent pour ce réarrangement.^[44] Ces travaux qui peuvent sembler être hors du contexte de ce manuscrit sont en fait un point de départ puisque cette approche théorique générale peut être appliquée à bon nombre de réactions photochimiques, permettant ainsi de prédire la structure des produits et sous-produits de réaction.

Quelques mois plus tard, ce même Zimmerman étudie les réactions de solvolysse induites par la lumière (Schéma I-5 et Schéma I-7).^[45,46] Il étudie dans un premier temps, en s'appuyant de la méthode LCAO (*Linear Combination of Atomic Orbitals*), la répartition de la

densité électronique de l'anisole à l'état fondamental (HOMO) (**40**) et à l'état excité (LUMO) (**41**) (Schéma I-5).^[45]

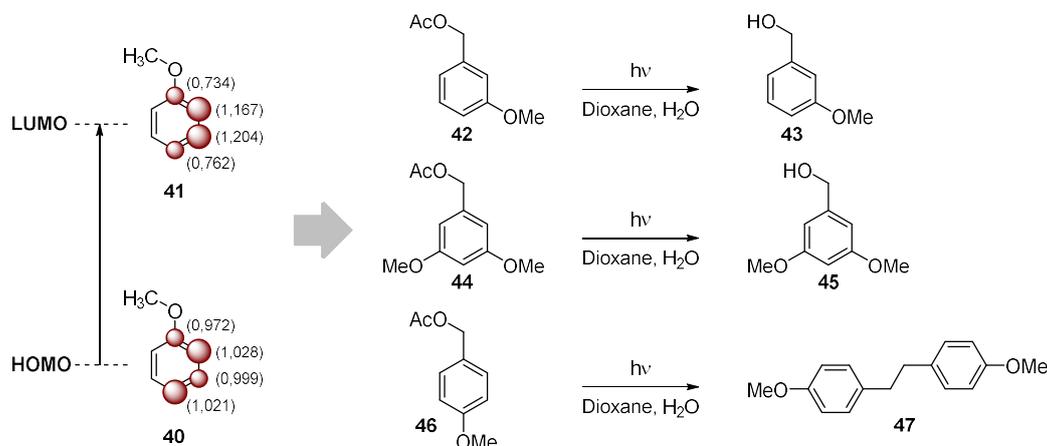


Schéma I-5. Réaction de solvolysse photo-induite dirigée par un groupement donneur méthoxy.

A l'état fondamental, la répartition des électrons est naturellement régie par l'effet mésomère donneur du groupement méthoxy menant à une forte densité électronique en position *ortho* et *para*. Ce n'est en revanche plus le cas à l'état excité où la position *para* s'appauvrit tandis que les positions *ortho* et *meta* s'enrichissent induisant une migration de la densité électronique vers ces dernières. Les exemples choisis pour rationaliser cela sont les réactions de solvolysse de l'acétate de 3-, 3,5- et 4-méthoxybenzyle (**42**, **44** et **46**) qui, par irradiation en milieu aqueux, mènent à l'obtention de l'alcool benzylique correspondant (**43** et **45**) dans le cas du 3- et 3,5-méthoxybenzyle et à un dimère (**47**) dans le cas du 4-méthoxybenzyle (Schéma I-5). Par ces observations, il est démontré que le clivage de la liaison C-O des composés **42** et **44** se produit d'une façon hétérolytique menant à la formation d'un carbocation benzylique qui est ensuite piégé par l'eau. La formation du dimère résulterait en revanche d'un clivage homolytique impliquant la présence de radicaux et de leur recombinaison pour former la liaison C-C. Un mécanisme de la réaction de solvolysse du composé **44** est d'ailleurs postulé (Schéma I-6). Ce dernier semble confirmer les observations précédentes induisant qu'une forte délocalisation de la densité électronique vers la position *meta* serait responsable du clivage hétérolytique de la liaison C-O.

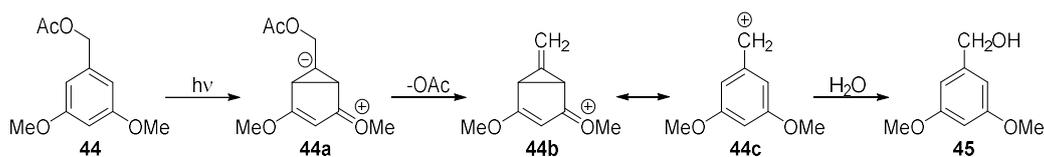


Schéma I-6. Schéma mécanistique postulée de la réaction de solvolysse photo-induite du composé **44**.

En se basant sur les travaux d'Havinga,^[47-49] la même approche est utilisée pour rationaliser la réaction de solvolysse impliquant cette fois-ci des groupements électro-

attracteurs. Une nouvelle fois, la méthode LCAO permet de mettre en évidence une délocalisation de la densité électronique provenant des positions *ortho* et *meta* vers la position *para* ainsi que vers le groupement électro-attracteur en lui-même lors du passage de la molécule à l'état excité.^[46]

De la même manière, l'étude mécanistique réalisée permet de mettre en évidence un clivage hétérolytique de la liaison P-O formant le phénolate puis le phénol correspondant sur un composé de type *m*-nitrophényl (**50a**). Le composé **50a** mis dans les mêmes conditions sans irradiation lumineuse ne montre pas de dégradation tandis que son analogue *p*-nitrophénol s'hydrolyse naturellement sans irradiation du fait de la présence du groupement nitro en *para* qui appauvrit la liaison P-O à l'état fondamental. Une nouvelle fois, le clivage photo-induit de cette liaison est attribué à la délocalisation de la densité électronique lors du passage à l'état excité.^[46]

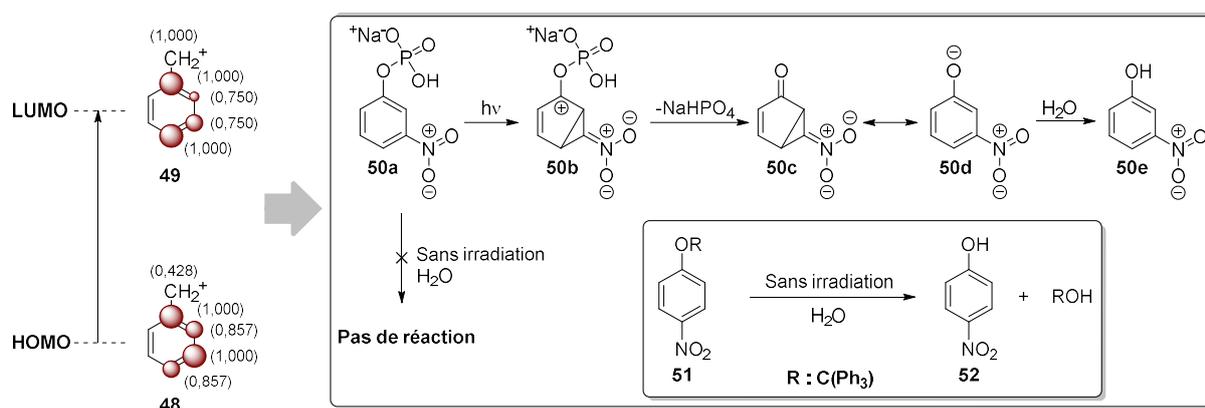


Schéma I-7. Schéma mécanistique d'une réaction de solvolysse photo-induite dirigée par un groupement attracteur nitro.

Finalement, ce concept appelé quelques années plus tard « *Excited-State Ortho-Meta Effect* »^[50,51] permettra de rationaliser nombre de processus photochimiques induisant le clivage d'une liaison. C'est le point de départ des « Groupements Protecteurs Photolabiles ».

II. Groupements Protecteurs Photolabiles

Les Groupements Protecteurs Photolabiles (GPPs) sont de petites molécules organiques pouvant être introduites de manière covalente sur une fonction chimique d'une molécule biologique d'intérêt inhibant sa réactivité. L'irradiation lumineuse du GPP à une longueur d'onde appropriée permet ensuite d'engendrer le clivage de cette liaison dite « photosensible » libérant la molécule « cagée » et restaurant la réactivité de la fonction chimique précédemment inhibée.

Historiquement, le terme « Groupement Protecteur » provient du fait que ces derniers aient dans un premier temps été utilisés pour des applications en synthèse organique. Dans le même temps que les travaux théoriques de Zimmerman, la première utilisation de GPPs est à mettre à l'actif de Barltrop et Schofield pour la protection et déprotection photo-induite d'acides aminés pour la synthèse peptidique (Schéma I-8).^[52]



Schéma I-8. Travaux fondateurs de Barltrop et Schofield sur la photo-déprotection de glycine.

Quelques mois après la publication d'un premier GPP de type benzyloxycarbonate, Barton et *al.* rapportent le (photo-)clivage sélectif d'esters d'aryle *via* l'utilisation de β-naphthol.^[53]

1. Fondements de « l'uncaging »

Grâce à leurs conditions de déprotection très douces ainsi qu'au contrôle spatio-temporel engendré par la maîtrise de l'irradiation lumineuse, l'utilisation de GPPs est apparue comme particulièrement attrayante pour les biologistes. La photolibération de molécules d'intérêt biologique *via* l'utilisation de GPPs pourrait en effet permettre l'étude de mécanismes de signallement cellulaire complexes tels que les processus neuronaux de manière non invasive et contrôle spatio-temporel accru.

Les premiers travaux impliquant l'utilisation de GPPs en biologie sont à mettre à l'actif d'Engels et Schlaeger,^[54] et Kaplan et coll.,^[55] qui rapportent successivement des expériences de photolibération d'adénosine cyclique monophosphate (cAMP) et d'adénosine triphosphate (ATP) à l'aide d'un GPP de type *ortho*-nitrobenzyle (**oNB**) dans la fin des années 1970 (Schéma I-9).

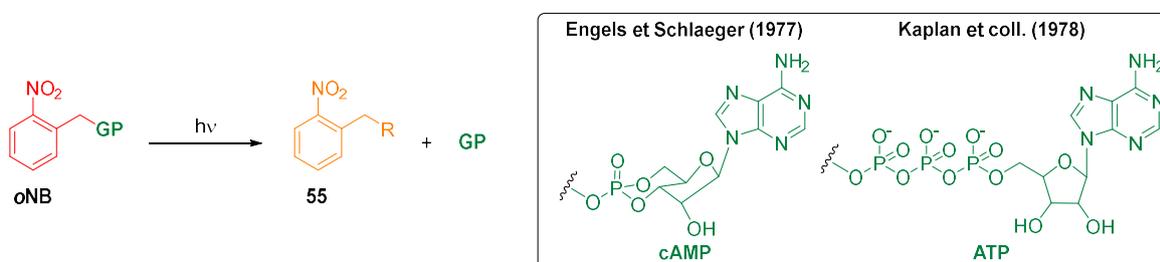


Schéma I-9. Première utilisation de GPPs pour des applications en biologie.

En outre, ce dernier introduit dans le même temps le concept de molécule « cagée » (*caged* ATP) pour désigner un composé protégé par un GPP. Bien que controversé dans ses

débuts puisqu'il ne s'agit pas de cage moléculaire à proprement parler, les termes « cagé », « cage » et « décageur » ainsi que leurs homologues anglo-saxons « *caged* », « *uncaging* » (pour photolibération) ou « *uncager* » sont maintenant communément acceptés pour parler de GPPs.^[55,56]

Pour répondre aux exigences d'un domaine aussi complexe que la biologie, les GPPs doivent présenter un certain nombre de critères cités ci-dessous :

- (a) Le phénomène de photolibération étant induit par une irradiation lumineuse, le GPP doit absorber la lumière de manière efficace. La capacité d'absorption d'un GPP est matérialisée par son coefficient d'absorption ϵ pour une irradiation monophotonique ou σ_2 pour une irradiation biphotonique (qui sera abordé dans la suite de ce manuscrit).
- (b) La longueur d'onde d'irradiation doit être appropriée au milieu d'étude. Cette dernière doit idéalement se situer dans les fenêtres spectrales de transparence des tissus biologiques (entre 700 et 1000 nm et/ou entre 1200 et 1600 nm) afin de garantir une bonne pénétration du rayon lumineux. Par ailleurs, l'utilisation d'un rayon incident très énergétique (UV ou proche UV) est à éviter puisque cela pourrait induire des photodommages.
- (c) Le GPP doit être soluble dans le milieu d'étude à une concentration adéquate avec l'application souhaitée. Typiquement, dans le but de mimer le fonctionnement d'un neurone, la concentration visée pour des études de neurobiologie est de 1 mM.
- (d) La réaction de photolyse doit être propre. Idéalement, le composé cagé doit être libéré de façon quantitative (avec rendement chimique proche de 100 %) et le plus efficacement possible. D'une façon analogue à la fluorescence, l'efficacité de photolibération d'un GPP est matérialisée par son rendement quantique de photolibération (Φ_u avec « u » pour « *uncaging* »). Ce dernier, exprimé en pourcentage, rend compte du nombre de molécules libérées pour 100 photons absorbés.
- (e) La libération de la molécule d'intérêt biologique doit avoir lieu exclusivement *via* le stimulus lumineux. Dans ce contexte, la liaison photosensible doit être la plus stable possible en l'absence d'irradiation et à 37 °C dans le milieu d'étude, notamment vis-à-vis de l'hydrolyse.

- (f) Les produits, sous-produits et intermédiaires de photolyses doivent être non toxiques et inertes vis-à-vis des récepteurs cellulaires étudiés, ou plus généralement du milieu biologique.
- (g) La photolibération de la molécule d'intérêt doit lui permettre de regagner son activité biologique. La cinétique de ce regain doit être compatible avec le domaine d'application souhaité. Pour des applications en neurobiologie, la cinétique de photolibération doit être au moins équivalente à celle du processus naturel. Pour des applications en thérapie *via* la libération d'anticancéreux par exemple, la demande vis-à-vis de la cinétique de photolibération est beaucoup moins exigeante. Par ailleurs, cette dernière doit idéalement être plus rapide que le phénomène de diffusion (110-900 μ s).^[57]

Il convient également d'introduire le terme de photosensibilité à $1P \epsilon_u$ exprimé en $M^{-1}.cm^{-1}$. Ce dernier, égal au produit du coefficient d'extinction molaire du GPP et de son Φ_u ($\epsilon_u = \epsilon.\Phi_u$), rend compte de l'efficacité de photolibération globale d'un GPP sous irradiation monophotonique.^[56]

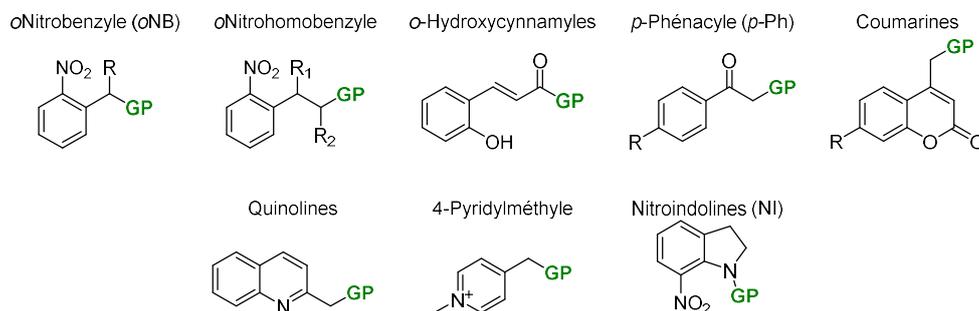


Figure I-13. Structure chimique des GPPs les plus connus.^[52,58-65]

Peu de temps après les travaux fondateurs de Kaplan et coll. et d'Engels et Schofield, le nombre de travaux visant à obtenir le décageur idéal n'ont cessé de croître et de nombreuses nouvelles familles de décageurs ont vu le jour (Figure I-13).^[52,58-65] Bien que ce manuscrit ne permette pas de développer toutes les familles de décageurs existant à ce jour, il semble nécessaire de s'attarder sur les principales.

2. Irradiation monophotonique : GPPs de première génération

Les premiers travaux concernant la photolibération de molécules d'intérêt biologiques ont suscité un grand intérêt au sein de la communauté scientifique. Ces derniers ayant été réalisés avec un décageur de type *oNB*, les GPP *ortho*-nitrés, sont parmi les plus étudiés et utilisés encore à ce jour.

a) Décageurs nitrés de type nitroaryles

Famille des ortho-nitrobenzyles (oNB)

Historiquement, c'est une nouvelle fois Ciamician et Silber qui furent les premiers à mettre en évidence la possibilité d'induire une réaction chimique sur des composés de type **oNB** *via* une excitation lumineuse.^[66] Leurs travaux concernant la photoisomérisation du nitrobenzaldéhyde en acide nitrosobenzoïque ouvriront la voie à Schofield et *al.* qui rapportent l'utilisation de l'**oNB** pour la photolibération d'acides carboxyliques dans la fin des années 1960.^[67]

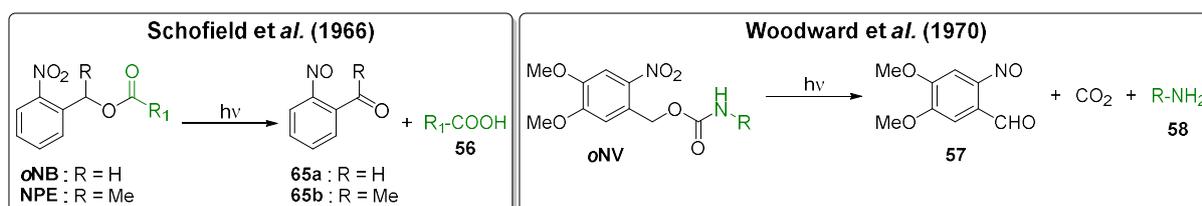


Schéma I-10. Premières réactions de photolibération de GPPs ortho-nitrés.

L'équipe de Woodward propose, peu de temps après, l'utilisation d'un dérivé de l'**oNB** substitué par des groupements électrodonneurs méthoxy en position *meta* et *para* pour la photolibération d'amines, donnant naissance dans le même temps à l'*ortho*-nitroveratryle (**oNV**) (Schéma I-10).^[68]

Ce n'est qu'à la fin des années 1980 qu'un mécanisme détaillé de la réaction de photolyse de cette famille de décageurs est proposé par Trentham et coll. (Schéma I-11).^[69]

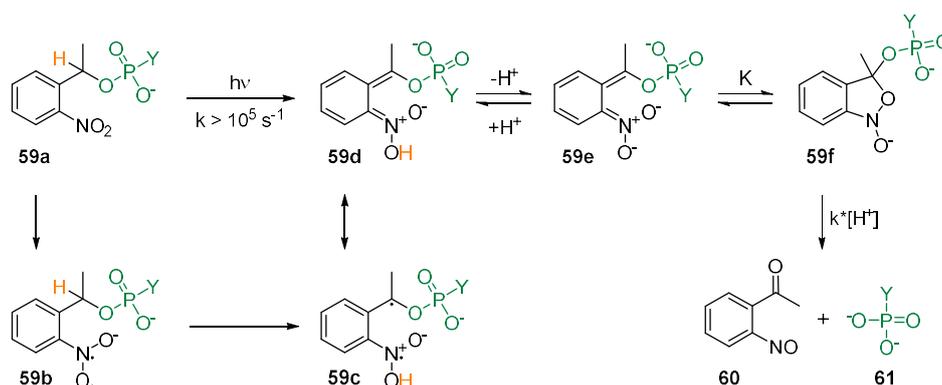


Schéma I-11. Mécanisme de photolyse d'un GPP de type **oNB** proposé par Trentham et coll. (1988)^[69]

La création d'un diradical (**59b**) suivi d'une abstraction d'hydrogène (**59c**) induite par le passage de l'**oNB** à l'état excité singulet est dans un premier temps mis en évidence. L'aci-nitro en résultant (**59d**), qui peut être protonné ou déprotonné en fonction du pH du milieu réactionnel, est mis en jeu dans une étape de cyclisation intramoléculaire pour former un carbone quaternaire (**59f**). Il s'en suit finalement un réarrangement qui mène à la libération

du groupement partant ainsi qu'au nitroso correspondant (**60**) (Schéma I-11). Ce dernier, reposant sur des observations robustes, est resté incontesté pendant plus d'une dizaine d'années.

Néanmoins, une étude théorique combinée à des expériences d'infra-rouge en temps résolue permettent à Wirz et coll. de réviser le mécanisme de photolyse proposé précédemment (Schéma I-12).^[70]

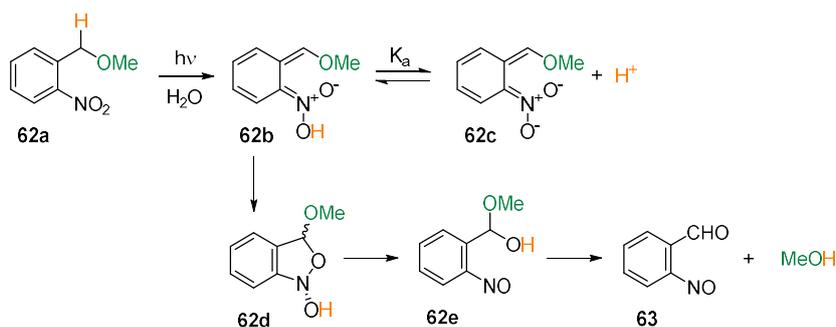


Schéma I-12. Mécanisme de photolyse d'un GPP de type *o*NB révisé par Wirz et coll. (2000)^[70]

Il semblerait en effet que la cyclisation intramoléculaire ait lieu à partir de l'intermédiaire aci-nitro (**62b**) et non de sa base conjuguée (**62c**) comme le proposait Trentham et coll.^[69]. Par ailleurs, il semblerait également que l'étape de cyclisation intramoléculaire soit irréversible.

Il semble également important de mentionner que cette réaction de photolyse est dépendante du pH. En effet, l'hydrolyse de l'hémiacétal **62e**, formé par ouverture de cycle, est l'étape cinétiquement déterminante à pH inférieur à 8 dans le mécanisme de Wirz et coll.^[70]. Quelques années plus tard, Corrie et *al.*^[71] proposent à leur tour un mécanisme pour cette réaction de photolyse qui fait état d'un second chemin réactionnel possible, plus rapide, ne mettant pas en jeu d'étape de cyclisation intramoléculaire. Cette proposition est cependant réformée un an plus tard par une nouvelle étude de l'équipe de Wirz.^[72]

Outre les considérations mécanistiques, les GPPs du type des *o*NB sont capable de cager et de photolibérer de nombreuses fonctions chimiques telles que les alcools, thiols, phosphates, acides carboxyliques, phénols et amines par exemple. Cette polyvalence en fait des outils particulièrement intéressants pour d'éventuelles applications en biologie.^[56,73] En revanche, ces derniers possèdent également quelques désavantages tels que leur longueur d'onde d'irradiation trop énergétique, leur Φ_u trop faible ou leur cinétique de photolibération trop lente.^[74]

Pour pallier à ces désavantages, les travaux impliquant des modifications de la structure des *o*NB, et notamment en faisant varier les substituants en position benzylique (Figure I-14), se sont succédés.

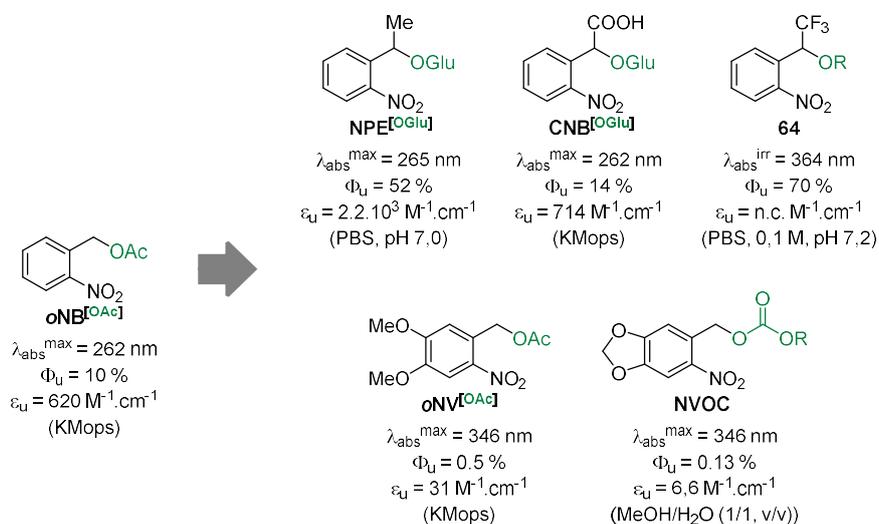


Figure I-14. Modifications chimiques apportées au *o*NB.

D'une manière généralement, la modification du groupement situé en position benzylique impacte fortement le rendement quantique de photolibération des décageurs de cette famille tandis qu'il n'affecte que très peu les longueurs d'ondes d'absorption. Ainsi, l'incorporation d'un groupement méthyle en position benzylique, déjà entrepris par Kaplan et *al.* à l'époque, permet de passer d'un Φ_{u} de 10 % pour l'*o*NB^[OAc] à 52 % pour le NPE^[OGlu]. Le spectre d'absorption n'est, quant à lui, que très peu modifié puisque le maximum d'absorption n'enregistre qu'un déplacement bathochrome de 3 nm. Il en est de même pour le CNB^[OGlu] qui enregistre une augmentation de son Φ_{u} de 4 % vis-à-vis du composé parent *o*NB^[OAc] et dont le maximum d'absorption est toujours localisé à 262 nm.^[75-77] Bien qu'ayant un ϵ_{u} trois fois moins élevé que le NPE^[OAc], l'introduction d'un groupement acide carboxylique en position benzylique, menant à la création du CNB^[OGlu], permet d'améliorer très largement la solubilité en milieu biologique.^[75-77] Enfin, l'introduction d'un groupement fortement électroattracteur en position benzylique, permet d'obtenir un excellent Φ_{u} de 70 % pour la photolibération d'une fonction alcool cette fois-ci avec une irradiation à 364 nm en milieu aqueux tamponné.^[78]

Les modifications sur le cycle aromatique de ce type de GPPs ont également été largement explorées (Figure I-14). A l'inverse des modifications effectuées en position benzylique, ces dernières ont tendance à avoir un impact plutôt négatif sur les rendements quantiques de photolibération. L'ajout de deux groupements électrodonneurs méthoxy sur le

squelette de l'*o*NB en position *meta* et *para* fait chuter le Φ_u de manière significative, passant de 10 à 0,5 % pour la libération d'acides carboxyliques via une liaison ester.^[79] Cette modification du système *push-pull* permet cependant à l'*o*NV^[OAc] de déplacer très largement son maximum d'absorption vers le rouge par rapport à celui de l'*o*NB^[OAc]. Le même constat est effectué en ce qui concerne le maximum d'absorption du NVOC où un pont méthylène est utilisé pour restreindre le degré de liberté des groupements donneurs et donc aligner les doublets non-liants de l'oxygène avec le système π -conjugué du cycle aromatique. Bien que difficilement comparable avec le Φ_u de l'*o*NV^[OAc] puisqu'il s'agit ici d'une rupture de liaison carbonate, le NVOC enregistre un rendement quantique de photolibération de 0,13 %.^[80]

La double fonctionnalisation de ces GPPs fut également explorée par l'équipe de Jullien et coll. notamment (Figure I-15).^[81] L'ajout de groupements électroattracteurs en position benzylique d'un GPP de type *o*NV n'engendre pas de modification significative en ce qui concerne le maximum d'absorption, toujours situé aux alentours de 345 nm. En revanche, le rendement quantique semble à nouveau évoluer en fonction du groupement. L'ajout de groupements trifluorométhyle et cyano engendre une diminution de respectivement 0,1 et 0,2 % par rapport à l'*o*NV tandis que les groupements trichloro- et tribromométhyle permettent d'obtenir des Φ_u respectivement 2,2 et 2,6 fois plus élevés que l'*o*NV. D'une façon intéressante, le composé **65a** est décrit avec un Φ_u de 43 % (plus ou moins 30 %) par l'équipe de Goeldner et coll. pour la libération d'arsénocholine *via* le clivage d'une liaison éther, soulignant ainsi l'important de la nature de la liaison photosensible.^[78] Par ailleurs, le composé **65d**, qui semble ici être le moins efficace, a également été décrit par Pirrung et *al.* avec un Φ_u de 1,8 % pour la photolibération de phénols *via* le clivage d'une liaison éther également.^[82]

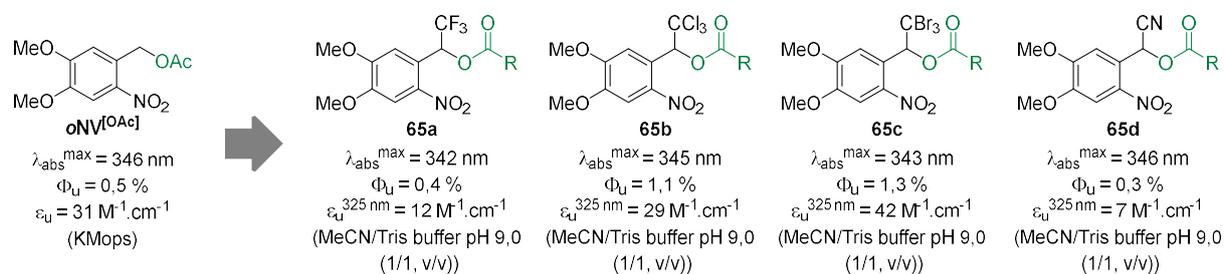


Figure I-15. Modifications chimiques apportées en position benzylique du *o*NV.

Malgré leur efficacité généralement plus faible que leurs homologues *o*NB, les *o*NV restent des décapeurs très souvent utilisés pour diverses applications. La fonctionnalisation du cycle aromatique permet, en plus de jouer bénéfiquement sur les propriétés d'absorption, de

pouvoir greffer ces derniers sur support^[83] ou bien à une antenne permettant l'élaboration de systèmes coopératifs.^[84] La possibilité de fonctionnaliser est également très souvent utilisée pour introduire des groupements solubilisants en milieu biologique.^[75,85,86]

En dehors de la photo-toxicité induite par une irradiation trop énergétique, un des inconvénients majeurs de cette famille de GPPs est la toxicité engendrée par le sous-produit de photolyse de type nitroso soupçonnée dès les premiers travaux de Kaplan et *al.* lors de la photolibération de phosphates organiques.^[55] Ce dernier, responsable de « l'effet de filtre interne », est capable de capter les rayonnements lumineux de façon très intense ce qui peut devenir une limitation. Par ailleurs, ce sous-produit de photolyse est également soupçonné d'engendrer des réactions parasites avec des espèces présentes dans le milieu biologique. Pour s'affranchir de cela et améliorer dans le même temps les capacités de photolibération de l'*o*NB, l'équipe de Pirrung et coll. a eu l'idée de concevoir un décageur capable de piéger le nitroso issu de la réaction de photolyse (Schéma I-13).^[87]

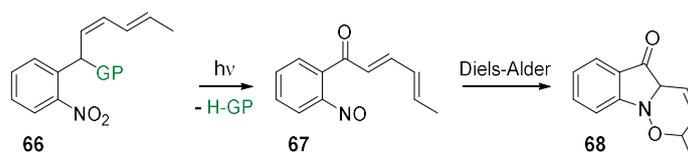


Schéma I-13. Réaction de photolibération de l'*o*NB suivi du piégeage du nitroso par réaction de Diels-Alder intramoléculaire.

L'introduction d'un diène en position benzylique permet, suite à la réaction de photolyse, d'engendrer une réaction de cyclisation intramoléculaire de Diels-Alder entre le nitroso et le diène pour mener au composé **68**. Ce nouveau décageur, en plus de diminuer très fortement les problèmes liés à la présence du groupement nitroso, permet de libérer efficacement des fonctions acides carboxyliques, alcools et amines avec des Φ_u respectifs de 22, 41 et 38 %.

Toujours dans un souci d'obtenir un décageur idéal, quelques études mentionnent que le passage d'un groupement benzyle à un groupement homobenzyle, substitué ou non, pourrait permettre d'augmenter les capacités de photolibération de cette famille de GPPs en facilitant notamment l'étape d'abstraction d'hydrogène (Schéma I-11).^[58,59,88] La mise en œuvre de cette stratégie s'avère être payante puisque dans chacun des cas présenté ci-dessus la photosensibilité des composés homobenzyle est largement supérieure à celle de leurs analogues benzyliques. Parmi ceux-ci, on distingue notamment le **DMNPB**, capable de libérer du glutamate avec un rendement chimique quantitatif et un Φ_u très convenable de 26 %.^[59]

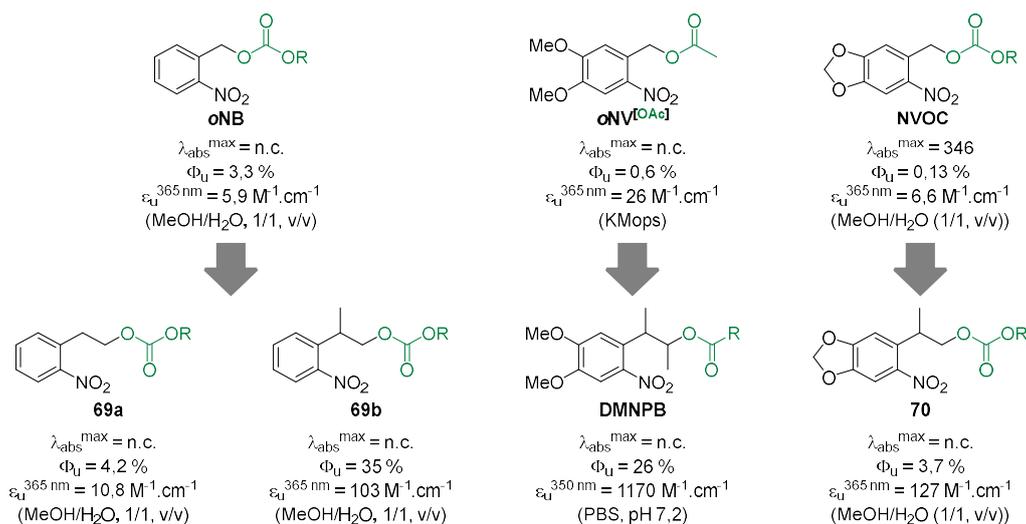


Figure I-16. Elaboration de GPPs de type homobenzyles.

Malgré le fait que les GPPs de type homobenzyle n'aient que peu de différences structurales par rapport à leurs homologues **oNB**, l'ajout d'un carbone supplémentaire induit également une modification du mécanisme de photolyse (Schéma I-14).

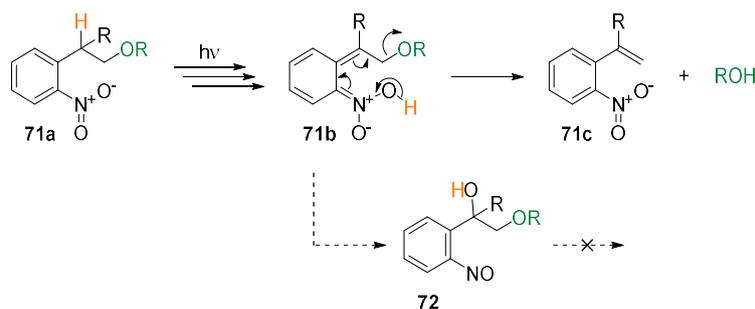


Schéma I-14. Schéma mécanistique de la réaction de photolyse des dérivés homobenzyles.

Selon le mécanisme décrit par Hasan et *al.*,^[89] l'irradiation du composé **71a** mène, de la même manière que pour son homologue **oNB** à l'intermédiaire aci-nitro **71b**. En revanche, la voie conduisant à l'intermédiaire nitroso **72** est cette fois-ci une impasse mécanistique et ne permet pas de libérer la molécule cagée. La photolibération s'effectue à partir de l'intermédiaire **71b** via une étape de β -élimination qui conduit à la molécule libre et au résidu de photolyse **71c** de type *ortho*-nitrostyrène.

Famille des nitroanilides

A l'image de la famille présentée précédemment, les GPPs de la famille des *ortho*-nitroanilides (**oNA**) font également parti des décageurs les plus utilisés de nos jours. Historiquement, les **oNA** ont été introduites en tant que GPP par Amit et *al.* dès le début des années 1970.^[90] Ces derniers observent lors de ces travaux qu'un **oNA** (R = 2-naphthyl) était

capable de libérer de l'acide 2-naphtoïque avec un rendement de 92 % après 40 heures d'irradiation sous les rayons lumineux du soleil (Schéma I-15).

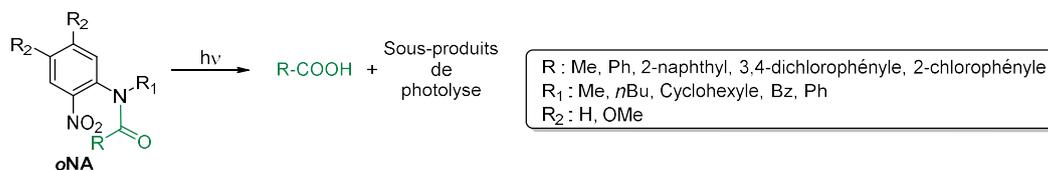


Schéma I-15. Premier exemple de photolibération en utilisant une *o*NA.

Lors de ces mêmes travaux, il est observé par des expériences de photolyse conduites dans H_2^{18}O que la photolibération s'effectuait *via* un réarrangement et non par une réaction de solvolyse. Bien que les sous-produits de photolyses ne soient pas identifiés, il est important de mentionner que l'atome d'azote formant la liaison amide semble devoir obligatoirement être substitué puisque lorsqu'il ne l'est pas, aucune photolibération n'est observée. Ainsi, cette famille de GPPs semble répondre au même mécanisme de photolyse que précédemment, impliquant une abstraction d'hydrogène provenant du substituant de cet atome d'azote.

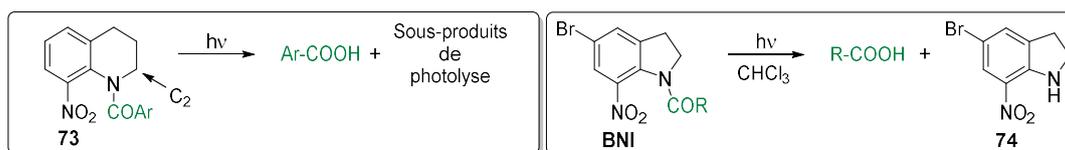


Schéma I-16. Réaction de photolibération de deux nouveaux dérivés de la famille des *o*NA.

La possibilité de photolibérer des acides carboxyliques grâce à cette famille de GPPs est confirmée par une seconde étude d'Amit et *al.*^[91] qui, en irradiant le composé **73**, observe à nouveau la libération du composé souhaité. Bien que le sous-produit de photolyse ne soit toujours pas identifié, ces derniers observent que la réaction se produit aussi bien dans des solvants protiques qu'aprotiques et qu'aucune déshydrogénation du solvant n'a lieu lors de cette dernière. La photolyse est en revanche moins efficace que dans le premier cas (Schéma I-16), notamment à cause de la nature cyclique de la chaîne alkyle portée par l'atome d'azote qui éloigne le carbone C₂ du groupement nitro, empêchant l'abstraction d'hydrogène. La réaction prenant tout de même place, il est postulé que l'atome d'oxygène du groupement nitro attaque le carbonyle du groupement acyle avant que l'abstraction d'hydrogène n'ait lieu.^[91] La taille du cycle semble avoir une importance cruciale puisque la 7-nitroindoline (**BNI**) s'avère être beaucoup plus efficace que son analogue doté d'un cycle à 6 chaînons (**73**).^[64] Par ailleurs, en effectuant la réaction de photolyse dans le chloroforme et en réussissant à isoler le sous-produit de photolyse **74**, Amit et *al.* font un nouveau pas vers la rationalisation du mécanisme.^[64] En se basant sur les travaux fondateurs d'Amit et *al.* c'est

finaleme nt Morrison et *al.* qui réussit à déterminer le mécanisme de photolyse des nitroindolines dans le début des années 2000 (Schéma I-17).^[92-94]

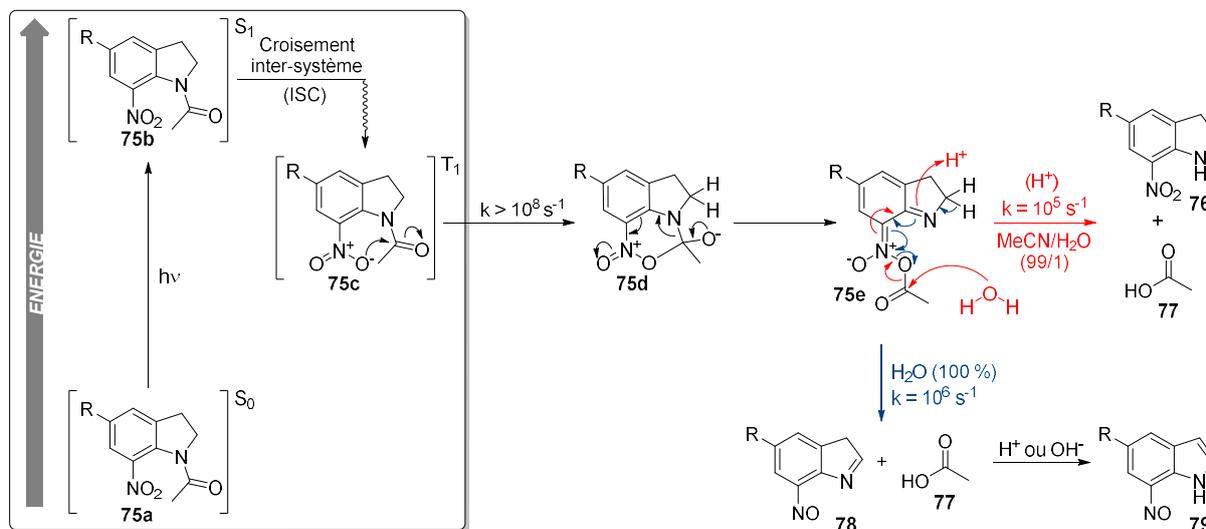


Schéma I-17. Schéma mécanistique de la réaction de photolyse des GPPs de type nitroindoline.

Par l'utilisation de quencheurs appropriés, ces derniers mettent tout d'abord en évidence que la réaction de photolyse s'effectue à partir de l'état excité triplet du composé **75a**. Il s'en suit, comme l'avaient mentionnés Amit et *al.*, l'attaque nucléophile d'un atome d'oxygène du groupement nitro sur le carbonyle du groupement acétyle, puis le clivage de la liaison amide par réarrangement menant à l'intermédiaire **75e**. Deux chemins mécanistiques différents sont également mis en évidence en fonction des conditions utilisées. Dans l'eau, la libération de la molécule cagée est entraînée par la perte d'un atome d'hydrogène en α de l'atome d'azote formant par la même occasion le nitrosoindole correspondant **78** puis **79** par isomérisation. Dans un solvant organique contenant un nucléophile (ici l'eau à hauteur de 1 %), la libération de la molécule cagée s'effectue par une attaque directe du nucléophile sur le carbonyle de l'acyle. La nitroindoline **76**, isolée dans les travaux précédents,^[64] est également formée en tant que sous-produit de photolyse.

Bien que le Φ_u du **BNI**, pionnier des décageurs de type nitroindoline, n'ait été défini, certains groupes de recherche se sont tout de même concentrés sur ces derniers, déjà jugés plus efficaces que leurs analogues nitroquinolines.^[92] En remplaçant l'atome de brome du **BNI** par une chaîne alkyle, Papageorgiou et *al.* réussissent à déterminer un Φ_u de 6 % pour le composé **80**, photolysé dans l'eau à 350 nm.^[92] Il semble d'ailleurs intéressant de mentionner que le même composé présente un Φ_u de 12 % dans l'acétonitrile (1 % H₂O) ce qui suggère une forte dépendance du Φ_u de ce type de composé en fonction du milieu de photolyse (Figure I-17).

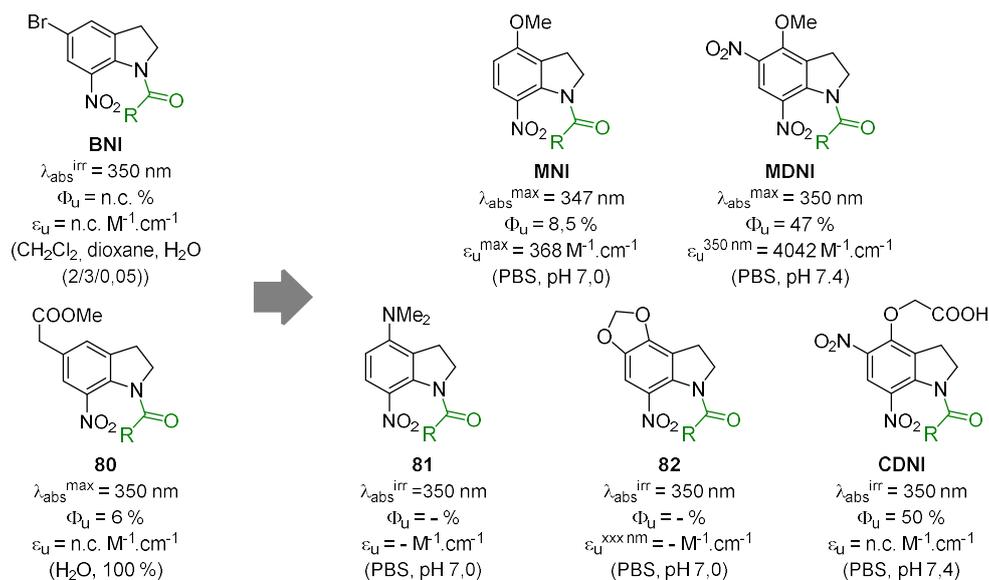


Figure I-17. Modifications chimiques apportées aux GPPs de la famille des nitroindolines.

Ces derniers se sont ensuite concentrés sur la fonctionnalisation du cycle aromatique de manière à optimiser les propriétés photophysiques et photochimiques des nitroindolines. L'ajout d'un groupement donneur méthoxy en position *para* du groupement nitro (**MNI**) permet d'augmenter très légèrement le Φ_{U} mais également la cinétique de photolibération.^[95] En revanche, la substitution du groupement méthoxy par des groupements plus donneurs semble contre-productive puisque les composés **81** et **82**, pourtant irradiés dans les mêmes conditions que le **MNI** ne montrent aucune photolibération.^[95] La trop forte diminution du niveau énergétique de l'état excité triplet induite par la présence d'un groupement trop donneur est très fortement mise en cause. L'ajout d'un second groupement nitro, cette fois-ci en position 5-, donne lieu au non moins célèbre **MDNI** et permet à nouveau d'augmenter la valeur de Φ_{U} . Cette dernière reste en revanche controversée puisque Corrie et *al.* décrivent le **MDNI** avec Φ_{U} de 14 % tandis qu'Ellis-Davies et coll. mesurent 47 %.^[96,97] L'introduction d'une chaîne alkyle fonctionnalisée par une fonction acide carboxylique (**CDNI**) permet, en plus de conserver les bonnes capacités de photolibération du **MDNI**, d'augmenter sensiblement la solubilité en milieu biologique (Figure I-17).^[98]

b) Décageurs non-nitrés

L'ensemble des décageurs présentés jusqu'à présent sont constitués d'au moins un groupement nitro sur lequel repose la photolibération de la molécule d'intérêt. Naturellement, il existe également des GPPs non-nitrés dont la photochimie repose sur d'autres processus mécanistiques. Ces derniers permettent notamment de s'affranchir des inconvénients liés à la présence de groupements nitro, tels que leur potentielle (photo-)toxicité par exemple.^[55]

Famille des phénacyles

C'est notamment le cas des phénacyles dont la photochimie et l'utilisation en synthèse organique, à l'époque sous le nom de « *Photosensitive Blocking Groups* », sont connues depuis 1973.^[99] La photochimie de ces dérivés de l'acétophénone repose sur une transition $n-\pi^*$, due à la présence du carbonyle, qui mène au clivage homolytique de la liaison C-O et libère la molécule d'intérêt (Schéma I-18).^[99]

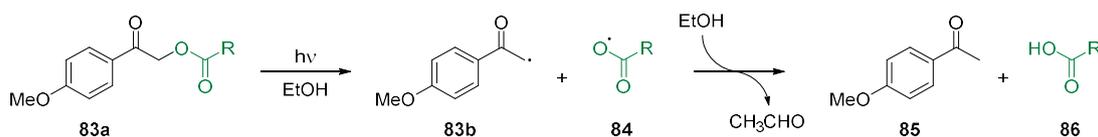


Schéma I-18. Mécanisme décrit par Sheehan et *al.* en 1973 pour la photolibération d'acides carboxyliques.^[99]

Bien que les *ortho*-alkylphénacyles (*o*-AP), introduits quelques années plus tard par Bergmark,^[100,101] trouvent également leur place en tant que GPPs (Schéma I-19),^[102] notamment grâce à la possibilité de cager de nombreuses fonctions chimiques telles que des acides carboxyliques^[102-105], phosphates ou sulfonates,^[106] alcools^[107] ou encore amines,^[108] ce sont les *para*-hydroxyphénacyles (*p*-HP) qui apparaissent comme les candidats les plus prometteurs.

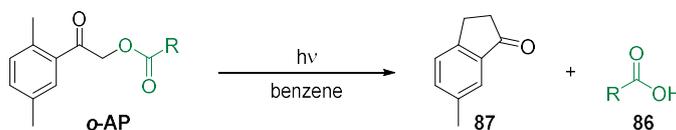


Schéma I-19. Réaction de photolyse d'un GPP de la famille des *o*-AP.

Ces derniers, introduits par Givens et *al.*^[60] au milieu des années 1990 et fonctionnalisés comme leur nom l'indique d'un groupement hydroxy en para de la position photosensible, bénéficient notamment d'une excellente solubilité en milieu aqueux. Par ailleurs, ils sont souvent dotés d'excellents Φ_u , d'une cinétique de photolibération extrêmement rapide (10^9 s^{-1})^[109] et d'une réaction de photolyse propre, ne menant souvent qu'à un seul sous-produit.^[110]

Contrairement aux *o*-AP où la réaction de photolyse s'effectue *via* une réaction d'énolisation photo-induite, la réaction de photolibération des *p*-HP a lieu *via* le clivage homolytique de l'intermédiaire **88c** à l'état excité triplet (Schéma I-20).^[110] L'assistance du groupement hydroxy située en position *para* permet ensuite un transfert d'électron de l'intermédiaire **88d** vers le groupe partant formant une paire d'électrons non-liants capable de capter un proton ainsi que l'intermédiaire **88e** issu d'un réarrangement de Favorskii photo-induit.

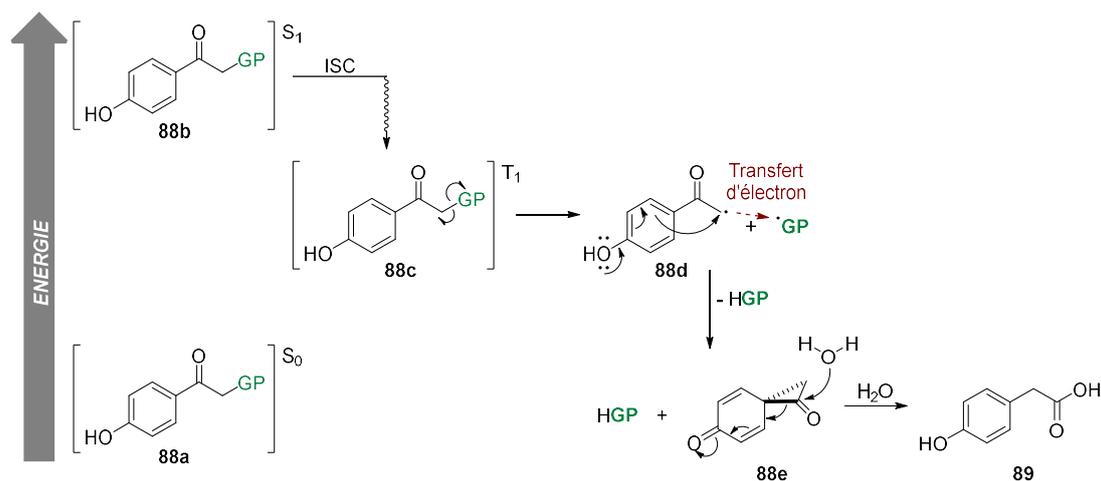


Schéma I-20. Schéma mécanistique de la réaction de photolyse des GPPs de la famille des *o*-AP et *p*-HP.

Ce dernier peut ensuite subir l'attaque nucléophile de l'eau formant l'unique sous-produit de photolyse issu de la rupture du cyclopropanone et de la restauration de l'aromaticité. Par ailleurs, il est intéressant de mentionner que ce sous-produit (**89**) est un antioxydant naturel présent dans l'huile d'olive et la bière et donc non toxique.^[111]

A l'image des décaeurs présentés précédemment, certaines équipes de chercheurs, dont celle de Givens et *al.*, ont souhaité introduire et faire varier les substituants sur les *p*-HP de manière à rationaliser l'impact des effets électroniques sur leurs propriétés photophysiques et photochimiques (Figure I-18).^[112]

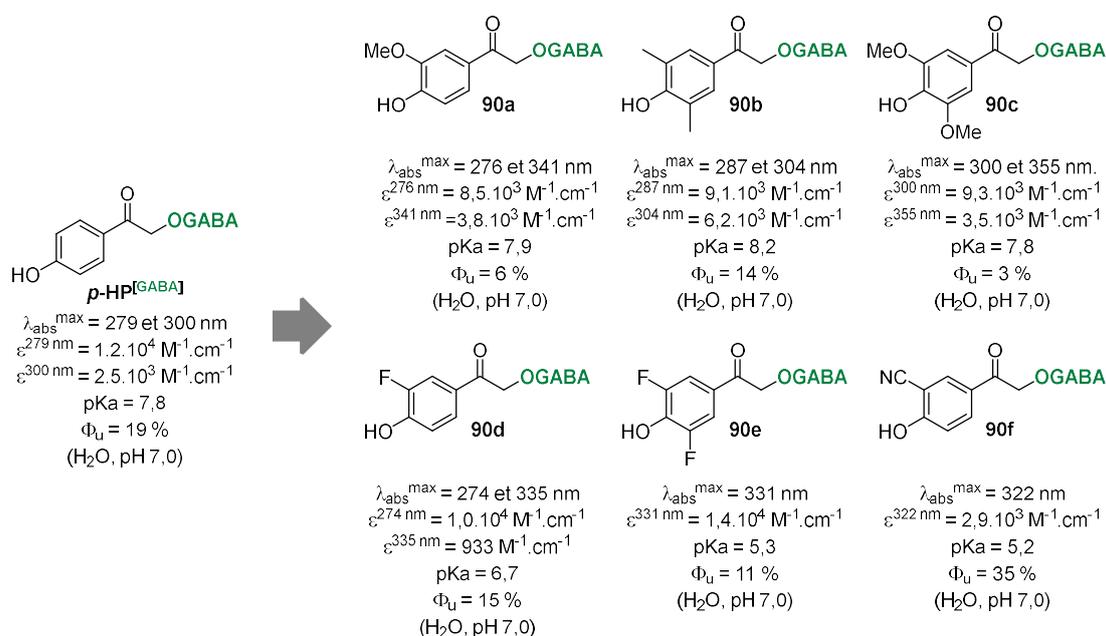


Figure I-18. Modifications chimiques apportées aux GPPs de la famille des *p*-HP.

D'une manière générale et assez logiquement, les propriétés d'absorption des *p*-HP sont sensibles au pH du milieu. Pour la grande majorité des composés présentés ci-dessus,

deux bandes d'absorption coexistent et correspondent aux formes protonnées et déprotonnées du phénol. En revanche, la présence de deux groupements accepteurs (composé **90e** et **90f**) abaisse suffisamment le pKa du phénol pour ne montrer que la bande d'absorption de plus faible énergie, correspondant à la forme déprotonnée (dans l'eau à pH 7,0). Il est cependant difficile de pouvoir établir une tendance entre le pKa du phénol et le rendement quantique de photolibération. On notera tout de même que l'introduction de groupements électrodonneurs en position 3- et 5- aura tendance à donner des Φ_u assez faibles tandis que l'introduction de groupements électroaccepteurs mènera souvent à des Φ_u très convenables.

Finalement, malgré leurs qualités indéniables, l'inconvénient majeur des décapeurs de la famille des **p-HP** est leur longueur d'onde d'absorption trop énergétique (i.e. de 270 à 330 nm) ainsi que leur capacité à absorber la lumière assez limitée (de l'ordre de $10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$). En cela, les décapeurs non-nitrés mais polycycliques ou polyhétérocycliques, tels que les coumarines par exemple, sont des candidats tout aussi sérieux pour les applications visées.

Famille des coumarines

La teneur des travaux effectués lors de cette thèse, presque exclusivement avec des décapeurs de type coumarine, nécessite de s'attarder plus en détail sur ces dernières.

Les coumarines sont des molécules polycycliques contenant au moins un hétérocycle oxygéné. Dans sa forme la plus simple, une coumarine est une molécule bicyclique résultant de la fusion d'un benzène et d'un α -pyrone. Cette dernière peut également être fonctionnalisée par la présence de groupements auxochromes, de groupements carbonés saturés ou insaturés, d'un troisième cycle ou hétérocycle aromatique imbriqué par exemple (Figure I-19).

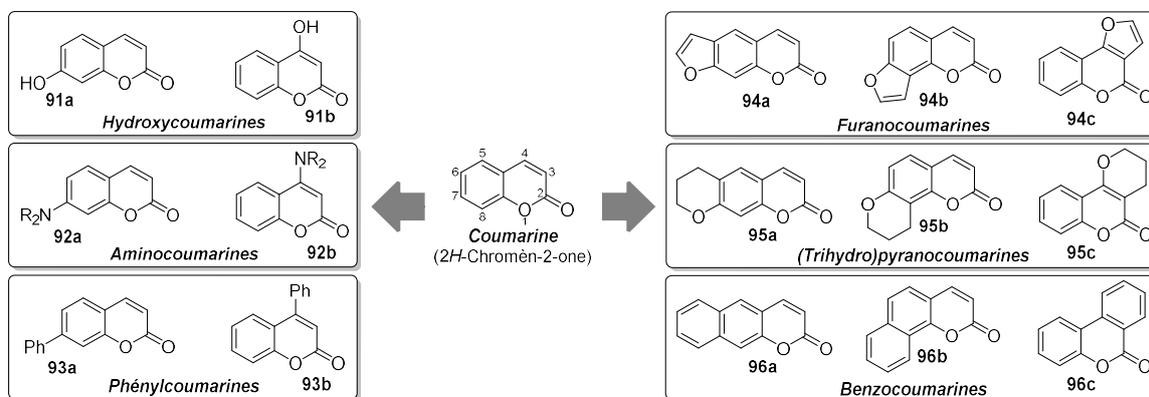


Figure I-19. Diversité structurelle des coumarines.

Cette possibilité de fonctionnalisation dans presque n'importe quelle position du squelette des coumarines leur procure une grande richesse structurale. Le terme « coumarine » provient du nom « Coumarouna odorata » qui est une espèce de plante provenant d'Amérique du Sud aussi connu sous le nom de « Dipteryx odorata ».^[113] Cet arbre est davantage connu pour ses fruits (fèves de Tonka) qui contiennent entre 1 à 3,5 % de coumarines.^[113]

Historiquement, c'est Heinrich August von Vogel qui, pensant avoir isolé de l'acide benzoïque, isole en premier la coumarine à partir des fèves de Tonka en 1820.^[114,115] Indépendamment des travaux de Vogel, Nicholas Jean-Baptiste Gaston Guibourt isole cette dernière la même année réalisant que ce n'était pas de l'acide benzoïque et lui donnant son nom définitif.^[116-118] On recense aujourd'hui la présence de coumarines dans de nombreuses plantes^[119,120] telles que le maïs (0,2 %), la cannelle de Chine (0,45 %), le céleri, la vanille Pompona etc...

Comme de nombreuses molécules naturelles, son rôle au sein des plantes a été très largement étudié. Dans ce contexte, il a été démontré que les coumarines agissaient comme des phytoalexines, qui sont des métabolites de défense secondaires produits en réponse à une menace provenant d'un autre organisme ou micro-organisme.^[121] De plus, cette famille de composés, liée au métabolisme des plantes, est également impliquée dans la régulation de la croissance des végétaux.^[122] Il a d'ailleurs été observé que la distribution des coumarines dans une vaste gamme des plantes était corrélée avec leur capacité à répondre à un stress biotique ou abiotique.^[123] Suite à ces études, certaines coumarines isolées à partir de plantes ont été décrites comme ayant des activités antibactériennes,^[124] antifongiques^[125] ou encore insecticides.^[126] On estime l'exposition journalière en coumarines *via* l'alimentation à environ $0,02 \text{ mg.kg}_{(\text{nourriture})}^{-1}.\text{j}^{-1}$.^[127] Cela implique que le métabolisme de ces dernières dans le corps humain a également été étudié et est maintenant décrit pour certaines coumarines (Schéma I-21).

Dans sa forme la plus simple, la coumarine **97a** est absorbée très rapidement lors de la digestion et métabolisée quasi exclusivement dans le foie. Pour une grande majorité d'entre elles, elles sont hydroxylées puis éliminées sous forme de sels de sulfate ou de sucre. Elle peut également subir une ouverture de cycle impliquant la réduction de la double liaison ou une époxydation menant dans un premier temps à l'*o*-hydroxyphénylacétaldéhyde (***o*HPA**)

puis en acide *o*-hydroxyphenylacétique (**oHPAA**) qui est éliminé rapidement par voie rénale.^[127]

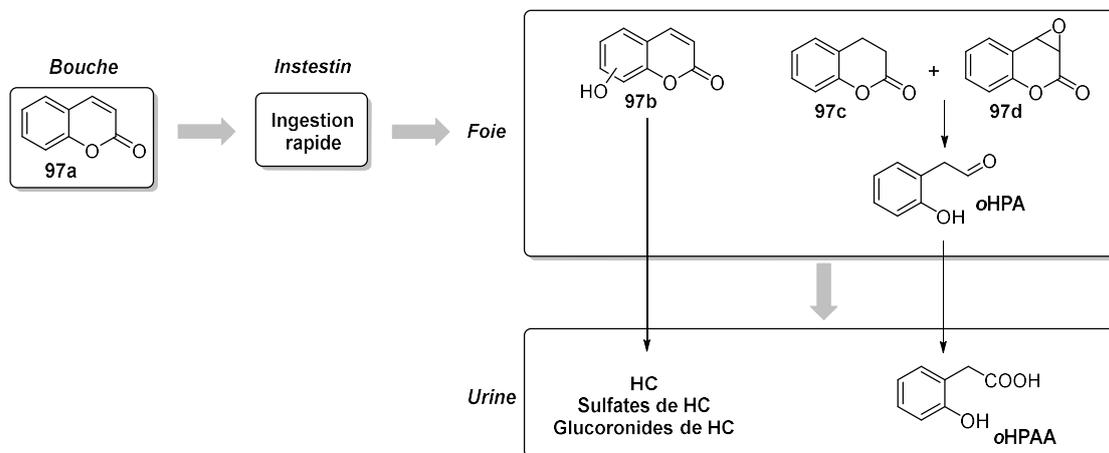


Schéma I-21. Métabolisme d'une coumarine dans le corps humain.

Du point de vue de la biosynthèse (Schéma I-22), les coumarines peuvent être synthétisées par les plantes à partir de l'acide cinnamique présent dans de nombreux végétaux et résultant de l'action de la phénylalanine ammonia-lyase (PAL) sur la phénylalanine. Ce dernier peut ensuite subir deux étapes d'oxydation menant successivement à l'acide coumarique puis à l'acide 2,4-hydroxycinnamique. L'étape suivante consiste en une isomérisation de la double liaison. Bien que l'isomérisation d'une double liaison soit souvent décrite en chimie de synthèse *via* un processus photochimique, cette dernière s'effectue dans le cas présent par une voie enzymatique. Il en est de même pour l'étape de lactonisation qui se produit également en faisant intervenir une enzyme pour former la 7-hydroxycoumarine **99** également appelée *Umbelliferone*.^[128]

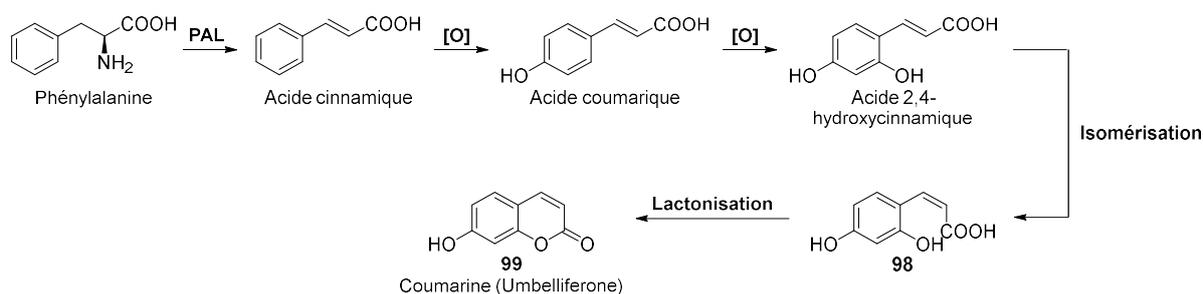


Schéma I-22. Schéma de biosynthèse de l'Umbelliferone.

Comme c'est le cas pour de nombreuses molécules naturelles, de par ses nombreuses vertus, il est rapidement devenu nécessaire de trouver une voie d'accès synthétique efficace pour obtenir ces dernières. La première synthèse de coumarine, qui fait d'ailleurs parti des premières synthèses d'hétérocycles, est à mettre à l'actif de Sir William Henry Perkin en 1868 (Schéma I-23).^[129] Cette réaction visant à synthétiser un acide cinnamique **105a** entre un *o*-

hydroxybenzaldéhyde (**103**) et un anhydride (**104**) permet à ce dernier d'isoler une coumarine après estérification intramoléculaire de l'intermédiaire **105c**. Il est d'ailleurs intéressant de remarquer que cette voie de synthèse, mettant en jeu un processus d'isomérisation E/Z, s'inspire fortement du processus naturel.

C'est ensuite H. Von Pechmann et C. Duisberg qui remarquent qu'une 7-hydroxycoumarine (**102c**) est formée lorsque du résorcinol (**100**) est mis à réagir en présence d'un β -cétoester (**101**) dans l'acide sulfurique concentrée.^[130,131] Cette voie d'accès, impliquant une étape de substitution électrophile aromatique suivie d'une étape de transestérification intramoléculaire, est une méthode de choix pour la synthèse de coumarines substituées. Par ailleurs, bien que l'acide sulfurique concentré ait été le « catalyseur » le plus utilisé dans les années 1900, cette réaction peut également s'effectuer en présence d'autres acides tels que l'acide chlorhydrique ou phosphorique ou bien d'acides de Lewis tels que $ZnCl_2$, $AlCl_3$ ou $TiCl_4$ par exemple.^[132]

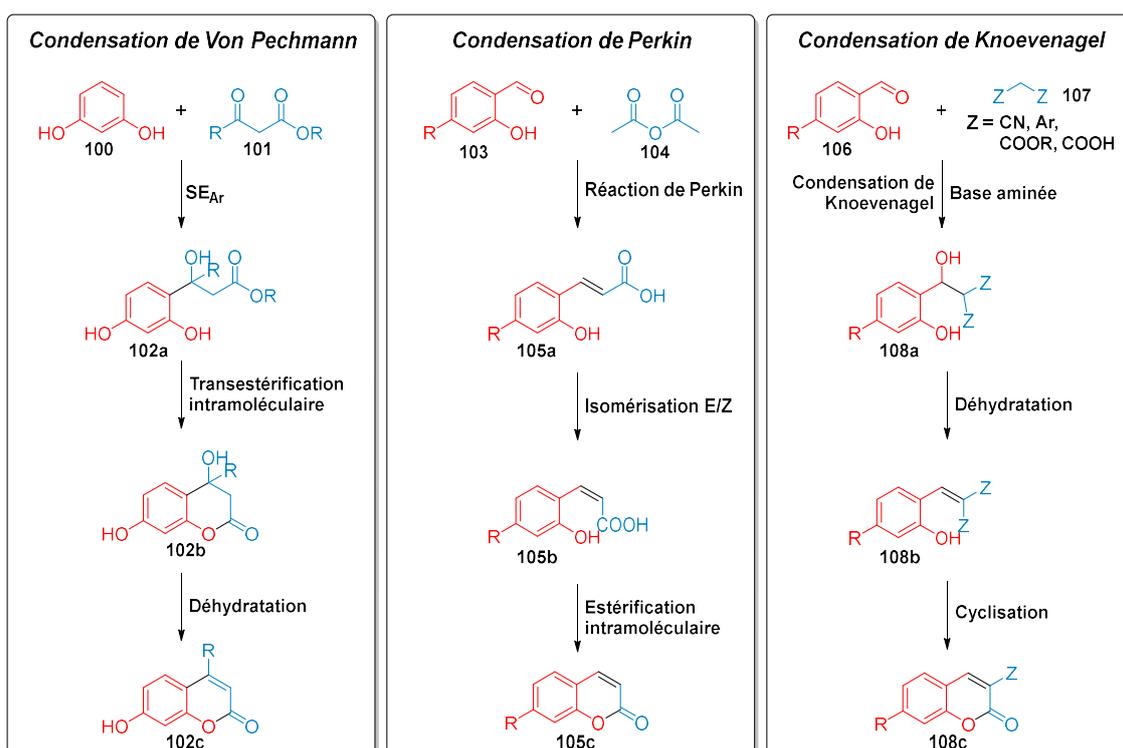


Schéma I-23. Schéma des trois principales voies de synthèse des coumarines.

Finalement, Emil Knoevenagel développe en 1894 une méthode robuste pour former des alcènes hyper-électrophiles en faisant réagir un méthyle activé et des cétones ou aldéhydes aromatiques catalysé par une base.^[133] Ce dernier peut ensuite être impliqué dans une étape de cyclisation, *via* une attaque nucléophile du phénol, formant une coumarine. A

partir des années 1900, la condensation de Knoevenagel est devenue une méthode de choix pour la synthèse de coumarines substituées en position 3-.

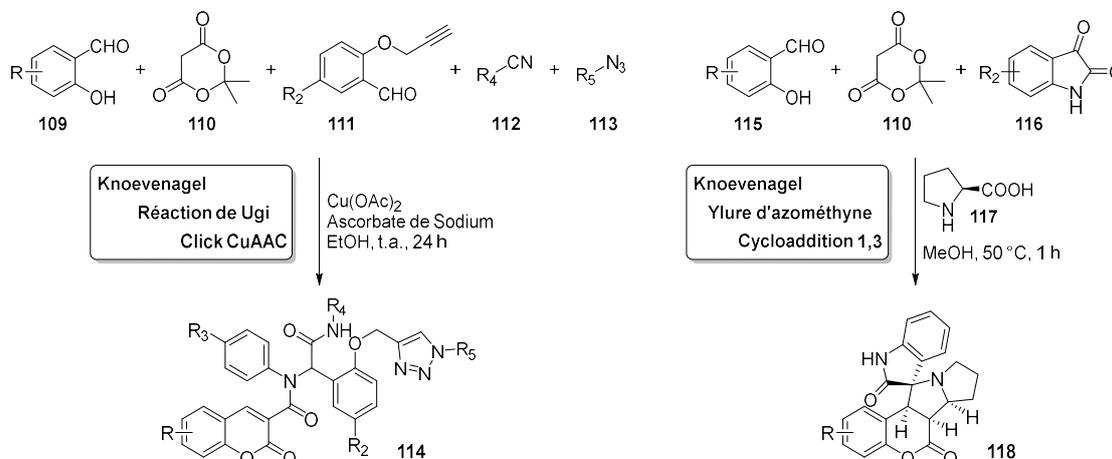


Schéma I-24. Exemples de réactions complexes « one-pot » impliquant une réaction de Knoevenagel.

Cette dernière peut d'ailleurs être impliquée dans des réactions « one-pot » donnant lieu à des coumarines substituées très complexes (Schéma I-24).^[134,135]

Ces trois méthodes, extrêmement robustes, sont incontournables lors de travaux impliquant la conception de coumarines. Néanmoins, ces voies synthèses « traditionnelles » mettent très souvent en jeu des conditions réactionnelles très vigoureuses menant régulièrement à une pauvre régiosélectivité.

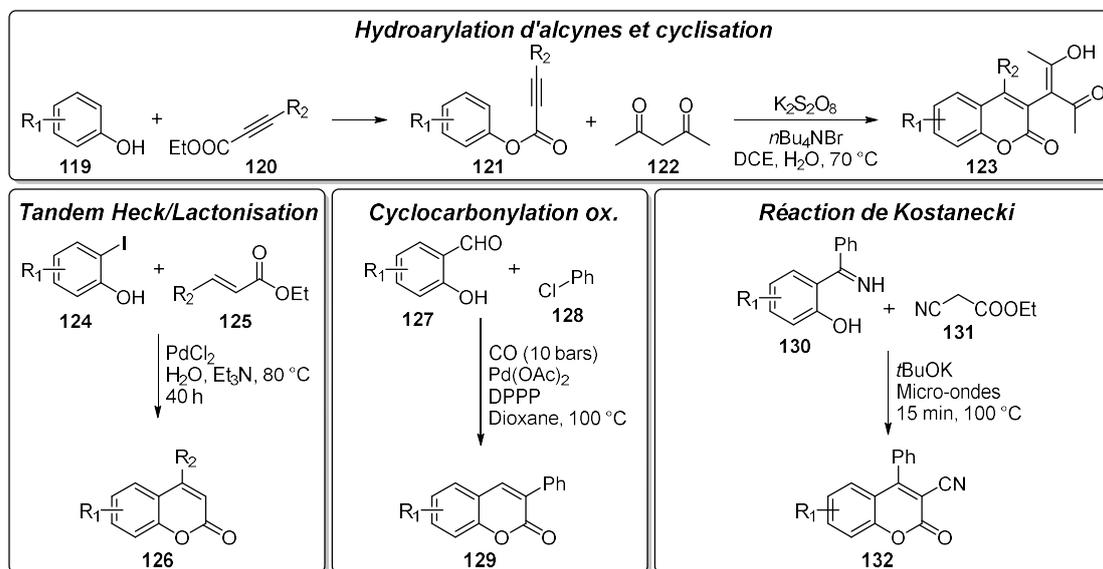


Schéma I-25. Différents exemples des nouvelles voies de synthèse des coumarines.

Face à cette limitation en vue de reproduire des molécules naturelles complexes, d'autres voies de synthèse, plus douces, ont été récemment décrites (Schéma I-25). Parmi celles-ci, on retrouve par exemple l'hydroarylation d'alcynes suivie d'une cyclisation

moléculaire,^[136,137] la réaction tandem Heck/Lactonisation,^[138,139] la cyclocarbonylation oxydante,^[140,141] la réaction de Kostanecki^[142,143] ou encore l'adaptation de la réaction de Wittig^[144] et de la métathèse^[145] (Schéma I-25). Il est d'ailleurs intéressant de remarquer que la réaction de Kostanecki, développée par ce dernier en 1901, s'inspire très fortement de la réaction de Knoevenagel introduite sept années plus tôt.^[142]

Si les équipes de recherche se donnent tant de mal à élaborer des voies d'accès robustes aux coumarines, c'est parce que cette famille de molécule est pourvue de nombreuses caractéristiques intéressantes en vue d'applications diverses et variées. En plus des applications dans le domaine de la parfumerie ou de l'industrie agro-alimentaire, ce sont en grande partie les propriétés médicinales des coumarines qui intéressent les chercheurs. Quelques médicaments irremplaçables à base de coumarines sont d'ailleurs utilisés de nos jours (Figure I-20).

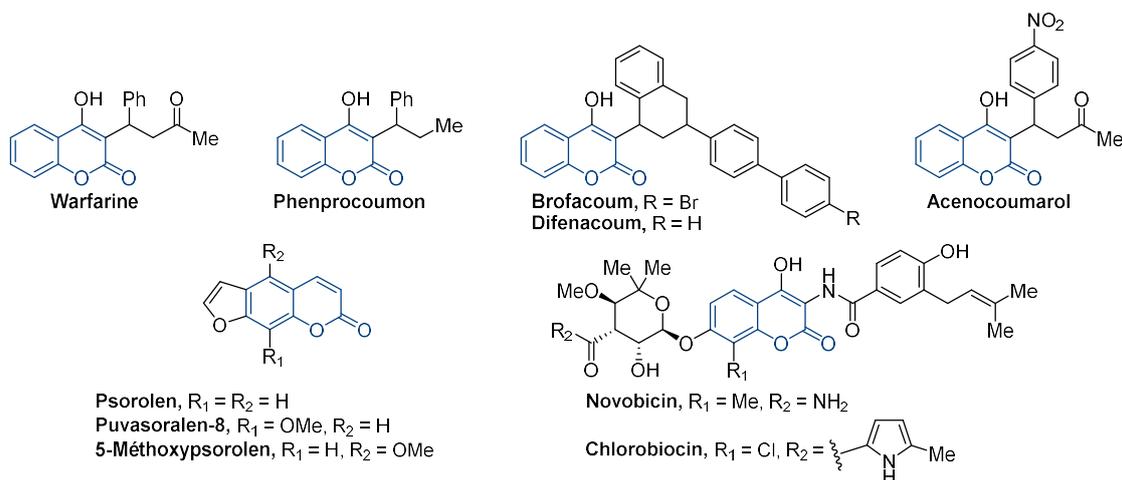


Figure I-20. Structures chimiques de médicaments à base de coumarines déjà commercialisés.

Parmi ceux-ci, on retrouve notamment le Warfarine, le Phenprocoumon, le Brofacoum, le Difenacoum et l'Acenocoumarol qui agissent en tant qu'antagonistes de la vitamine K et qui sont utilisés comme traitements préventifs primaires et secondaires contre l'embolie cérébrale chez les patients atteints de fibrillation atriale.^[146,147] Le Psolaren et ses dérivés méthoxy sont quant à eux utilisés pour traiter des maladies de la peau telles que des mycoses, le vitiligo ou le psoriasis. Ces derniers sont également employés dans certains traitements contre le lymphome de type T cutané.^[128] Enfin, le Novobicin et le Chlorobicin, sélectifs des bactéries Gram-positives et inhibiteurs de l'ADN gyrase bactérienne, sont utilisés en tant qu'antibiotiques.^[148,149]

D'autres composés ne bénéficiant pas encore d'autorisation de mise sur le marché paraissent également très prometteurs (Figure I-21).

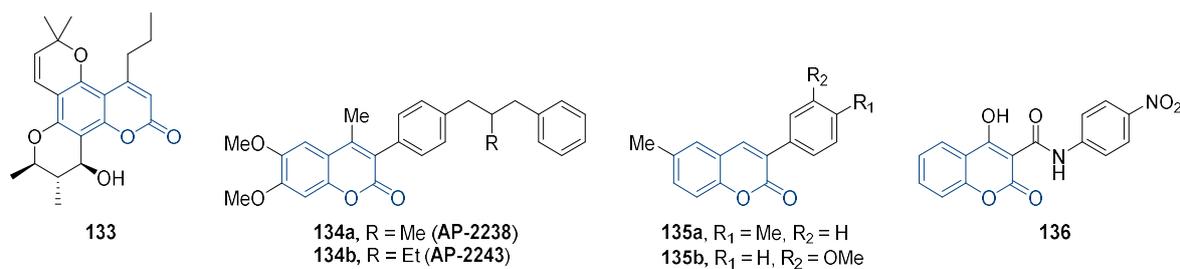


Figure I-21. Structure chimique de différents composés prometteurs à base de coumarines.

Le composé **133** est par exemple décrit comme ayant une activité anti-VIH en agissant comme inhibiteur de transcriptase inverse.^[147] De nombreuses études tendent également à montrer que les dérivés de coumarines peuvent avoir une activité de neuroprotecteur. La maladie d'Alzheimer par exemple, connue comme étant une maladie neurodégénérative entraînant la perte progressive et irréversible des fonctions mentales (mémoire notamment), résulte de lésions du tissu nerveux telles que les plaques séniles (dépôts d'amyloïdes β ($A\beta$)) et la dégénérescence neurofibrillaire. Certains travaux suggèrent que l'Acétylcholinestérase (AChE), une enzyme assurant le clivage de l'acétylcholine dans les synapses, pourrait être également responsables de la formations de fibrilles d' $A\beta$ menant par la suite à la formation d'agrégats toxiques.^[150,151] Dans ce contexte, il a été récemment démontré par Radic et *al.* que le squelette des coumarines pouvait se lier de manière réversible au « site anionique périphérique » (PAS) de l'AChE inhibant ainsi cette dernière.^[152] Ces travaux ont par la suite permis de *designer* et d'élaborer de potentiels inhibiteurs d'AChE (AChEIs) à base de coumarines. Les composés **AP-2238 (134a)** et **AP-2243 (134b)** sont deux AChEIs prometteurs, montrant tous les deux des activités « anti-agrégation d' $A\beta$ » lors de tests *in vitro* et possédant des IC_{50} respectifs de 44,5 et 18,3 nM.^[150,153]

Parallèlement, la maladie de Parkinson, décrite en 1817 par James Parkinson, est un des plus sévère trouble neurodégénératif. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (MOAs) sont les composés les plus souvent employés dans le traitement de la maladie de Parkinson et la dépression puisqu'ils permettent d'augmenter la concentration en dopamine dans le cerveau en empêchant sa dégradation par les MOAs.^[154–156] En cela, les composés **135a** et **135b** présentent des IC_{50} respectifs de 0,31 et 0,80 nM et sont des candidats très prometteurs pour le traitement de cette maladie.^[157,158]

Ces dernières peuvent également jouer un rôle en tant qu'antioxydant. Le composé **136** est par exemple décrit comme pouvant piéger les ROS quasiment aussi efficacement que

l'hydroxytoluène butylé.^[159] Ce dernier, plus connu sous le nom de BHT, est un puissant antioxydant souvent utilisé à cet usage dans l'industrie cosmétique et agroalimentaire.^[159]

En outre, bien que les propriétés pharmacologiques des coumarines soient extrêmement attrayantes, les propriétés photophysiques de ces dernières ont également suscité bon nombre de travaux. En effet, une coumarine dans sa forme la plus simple n'émet pas ou peu de fluorescence. En revanche, lorsque ces composés sont substitués de façon appropriée, ils sont capables d'émettre de la fluorescence dans le domaine spectral du visible.

Conscients que cette caractéristique intrinsèque des coumarines ouvre la voie à de nombreuses nouvelles applications, certains groupes de recherche ont étudié rigoureusement les relations structure-propriétés photophysiques de ces dernières.^[160-164] Il en ressort que l'ajout de substituants auxochromes sur le squelette d'une coumarine mène systématiquement à un décalage bathochrome ou hypsochrome de la bande d'émission. Par ailleurs, l'ajout de substituants donneurs en position 6- ou 7- et/ou accepteurs en position 3- ou 4- mène systématiquement à un décalage bathochrome de la bande d'émission.^[165,166] La planarité et la rigidité des coumarines fut également source d'investigations. Le groupe de Jones et *al.* démontre d'ailleurs que la fluorescence des 7-aminocoumarines est fortement dépendante des substituants de l'azote.^[167,168]

La possibilité de modifier les propriétés d'émission de ces dernières en modifiant ses substituants a ainsi mené à de nombreuses nouvelles coumarines qui trouvent des applications dans divers domaines (Figure I-22).

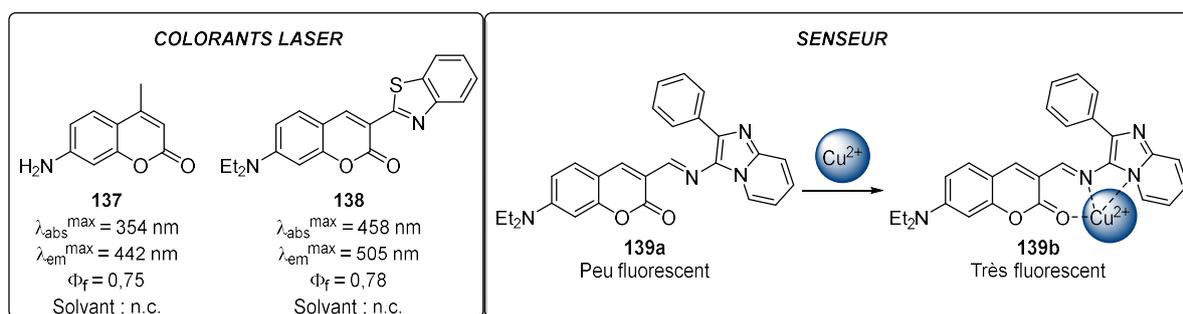


Figure I-22. Exemples de coumarines fluorescentes.

Parmi ceux-ci, on trouve notamment les colorants pour laser. Il est d'ailleurs intéressant de mentionner qu'une dizaine de colorants pour laser à base de coumarines, dont les composés **137** et **138**.^[166,166,169] Comme beaucoup de composés fluorescents, les coumarines sont également sensibles à leur environnement. Elles peuvent ainsi être utilisées comme senseur de polarité, de pH ou d'ions (**139a**).^[170-172] L'optimisation des propriétés

d'émission des coumarines est actuellement toujours en plein essor.^[173–176] Récemment, ces dernières ont d'ailleurs trouvé de nouvelles applications dans le domaine de l'électronique organique dont les OLEDs^[177–179] (*Organic light-emitting diodes*) et le photovoltaïque.^[180,181]

Une nouvelle fois en mettant en jeu une interaction lumière-matière, c'est l'équipe de Givens et *al.* qui trouve une toute autre application aux coumarines en 1984.^[61] Lors de travaux sur la génération d'électrophiles photo-induite à partir d'esters de phosphate, ces derniers remarquent que les coumarin-4-ylméthylphosphates pouvaient subir un clivage de liaison C-O, formant un électrophile (carbocation benzylique) et libérant le phosphate *via* une irradiation lumineuse. L'électrophile formé peut ensuite être piégé par une espèce nucléophile présente dans le milieu (Schéma I-26).^[61]

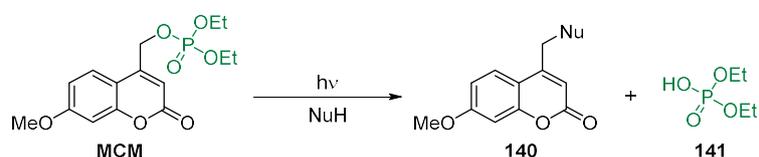


Schéma I-26. Premiers travaux de Givens et *al.* concernant les composés de type coumarin-4-ylméthyle.

Bien que ces travaux suggèrent que les coumarin-4-ylméthyle puissent être utilisées en tant que GPP, il faudra attendre une dizaine d'années et les travaux de Furuta et *al.* pour que ces dernières soient concrètement employées comme tel.^[182,183] Ces derniers rapportent par la même occasion des rendements quantiques de photolibération de 6 % dans un mélange dioxane/eau (5/5, v/v) et 10 % dans du liquide de Ringer (solution physiologique) contenant 1 % de DMSO pour la photolibération de cAMP *via* la même méthoxycoumarin-4-ylméthyle (MCM) que Givens et *al.*^[61,182]

Malgré le fait que la formation d'un carbocation benzylique ait déjà été démontrée par ces derniers,^[61] ce n'est qu'à la fin des années 1990 qu'un mécanisme de photolyse est postulé (Schéma I-27).^[56,184,185]

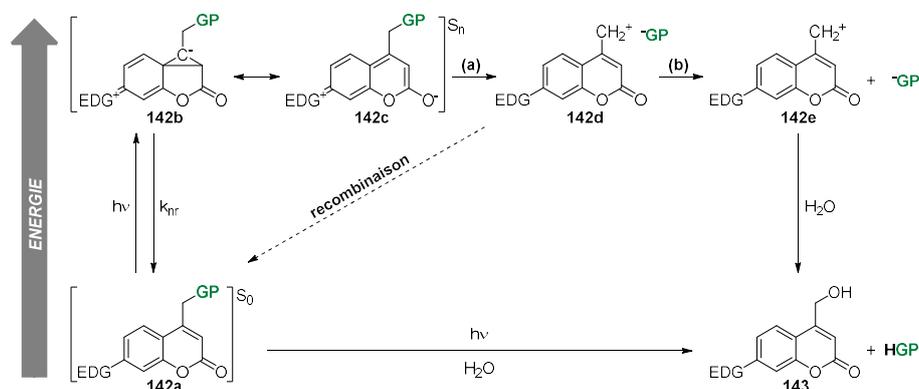


Schéma I-27. Schéma mécanistique de la réaction de photolyse des coumarines.

Ce dernier est décrit comme une solvolysse à l'état excité singulet. Le composé **142a** dans son état fondamental S_0 passe à l'état excité par l'absorption d'un photon d'énergie approprié menant à la formation de deux formes zwitterioniques **142b** et **142c** en équilibre. Il s'en suit une hétérolyse (a) de la liaison photosensible menant à une paire d'ions composée du carbocation benzylique (**142d**) et du groupe partant sous forme anionique. Cette dernière peut ensuite se recombinaison pour reformer le composé de départ **142a** ou bien subir une solvation (b) menant à l'intermédiaire **142e**. Le carbocation benzylique **142e** peut enfin être piégé par un nucléophile présent dans le milieu (l'eau dans ce cas) menant au sous-produit de photolyse **143** et au groupe partant sous sa forme neutre. Il est à noter que l'étape d'hétérolyse de la liaison photosensible est toujours sujette à controverses. Plutôt qu'un clivage hétérolytique, il est également postulé qu'un clivage homolytique suivi d'un transfert d'électron extrêmement rapide formant la paire d'ions puisse avoir lieu.^[184] Par ailleurs, dans certains cas, la recombinaison peut être favorisée au détriment de la solvation. Il en résulte que l'efficacité de photolibération des coumarines est extrêmement dépendante de la nature du groupe partant.^[186]

Les coumarines sont des composés très attractifs pour effectuer de la photolibération puisqu'elles jouissent d'une bonne capacité à absorber la lumière à des longueurs d'onde supérieures de celles des décageurs présentés précédemment (> 320 nm). Par ailleurs, leur photolyse est décrite comme propre et rapide et les produits et sous-produits sont généralement fluorescents. Cette fluorescence est un avantage majeur puisqu'elle pourrait permettre de suivre la réaction de photolyse dans le cadre d'applications biologiques par exemple.^[184,186]

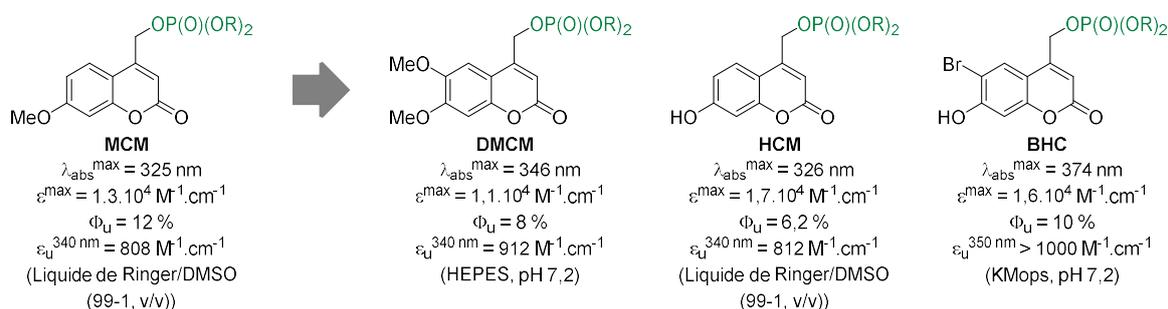


Figure I-23. Modifications chimiques effectuées sur le squelette des coumarines.

Peu de temps après l'introduction de la **MCM** en tant que GPP et au même titre que les décageurs présentés jusqu'à présent, de nombreux travaux ont vu le jour avec pour but d'optimiser leurs propriétés de photolibération ainsi que leur solubilité dans l'eau. Il en résulte

l'apparition de nouveaux décageurs de type 7-alkoxycoumarin-4-ylméthyle fonctionnalisés en positions 6- notamment (Figure I-23).

L'ajout d'un second groupement méthoxy en position 6- (**DMCM**) permet de décaler le maximum d'absorption de 21 nm vers le rouge par rapport à sa molécule parente **MCM**.^[187] Une légère chute du Φ_u et du ϵ^{\max} est cependant enregistrée. La **DMCM** reste en revanche plus efficace que la **MCM** à 340 nm, proche de son maximum d'absorption. Le remplacement du méthoxy en position 7- par un phénol ne mène à aucun changement concernant le maximum d'absorption. Un rendement quantique de photolibération de 6,2 % est enregistré, soit deux fois inférieur à l'analogue 7-méthoxy. Néanmoins, cette chute de Φ_u est compensée par le bon ϵ^{\max} de la **HCM** lui permettant d'être aussi efficace que la **MCM** à 340 nm.^[188] Enfin, à la fin des 1990, Furuta et *al.* conçoivent un des GPPs les plus marquants de la famille des coumarines : la 6-bromo-7-hydroxycoumarin-4-ylméthyle (**BHC**).^[79] L'introduction d'un atome de brome en position 6- permet en effet d'abaisser suffisamment le pKa du phénol (d'environ deux unités) pour que ce dernier soit sous forme de phénolate, très fortement donneur, en milieu aqueux tamponné à pH physiologique. Cette modification permet un décalage du maximum d'absorption de la **BHC** de 50 nm vers le rouge vis-à-vis de la **MCM**. Par ailleurs, un bon Φ_u de 10 % est enregistré pour la photolibération de phosphates et la **BHC** se montre deux à trois fois plus efficace que la **MCM** à 350 nm ($\epsilon_u^{350 \text{ nm}} < 1000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$). L'introduction de l'atome de brome ne semble donc pas affecter la photochimie des coumarines. Aucun effet d'atome lourd n'est d'ailleurs observé.

En outre, les travaux concernant la **BHC** ont également permis de démontrer la possibilité de cager puis photolibérer bon nombre de fonctions chimiques telles que des acides carboxyliques (**144a**),^[79] amines (**144b**),^[79,189] phénols (**144c**),^[190,191] alcools (**144e**),^[190,191] carbonyles (**144d**),^[192] et même sulfates^[184] grâce à des décageurs de la famille des coumarines (Figure I-24).

Par ailleurs, l'évolution du Φ_u par rapport à la fonction chimique cagée permet de démontrer l'importance du groupe partant. Les phosphates, bon groupes partants, obtiennent naturellement les meilleurs Φ_u (10 %).^[79] Le glutamate (**144a**), cagé par sa fonction acide carboxylique montre un Φ_u équivalent à celui du glutamate cagé par sa fonction amine **144b** (1,9 %).^[79] Il est d'ailleurs intéressant de noter que la fonction amine du glutamate est ici introduite en position photosensible par *via* un lien carbamate. La réaction de photolyse de ce dernier nécessitera donc une étape mécanistique supplémentaire (décarboxylation). Les

fonctions amines peuvent être cagées directement en formant une liaison C-N sur la position photosensible. Cependant, le clivage de cette liaison fait intervenir des radicaux et la photolyse nécessite très souvent la présence d'un photosensibilisateur.^[193–195] La tyrosine (**144c**) cagée par sa fonction phénol et la cAMP (**144e**) cagée par sa fonction alcool montrent des Φ_u respectifs de 2,2 et 1,2 %.

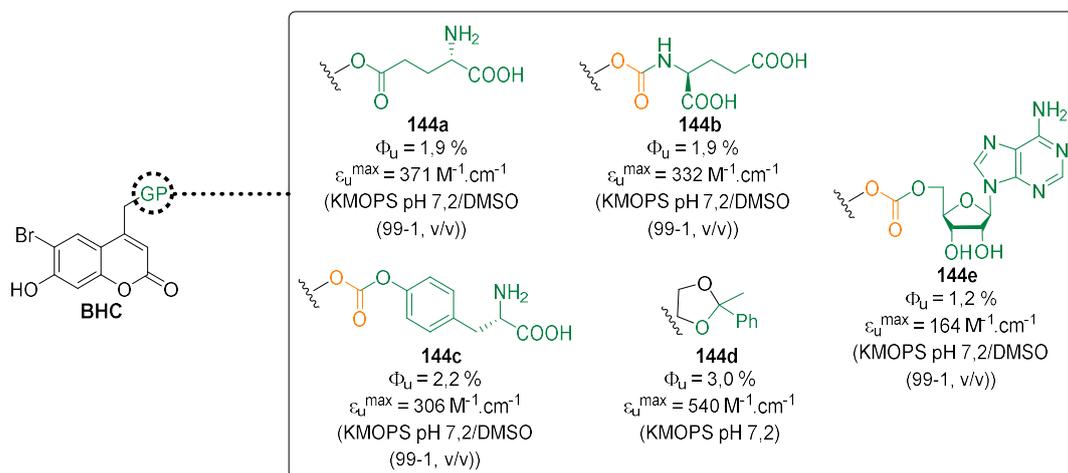


Figure I-24. Photolibération de différents groupes partants via l'utilisation de la BHC.

La stabilité de l'acide carbonique résultant du clivage de la liaison photosensible, stabilisé par le cycle aromatique dans le cas de la tyrosine, est décrite comme responsable de la différence de Φ_u entre ces deux composés. Une nouvelle fois, ces deux fonctions chimiques ne sont pas introduites directement en position photosensible. En effet, une étude semble avoir démontré que le clivage d'une liaison éther ne semblait pas avoir lieu en ce qui concerne les coumarines.^[186]

Des travaux de Wong et *al.* ont d'ailleurs démontrés que l'irradiation de la BHC cageant une fonction phénol par une liaison éther (**145a**) ne menait pas à de la photolibération mais à la formation d'une liaison C-C résultant d'un réarrangement de photo-Claisen (Schéma I-28).^[196]

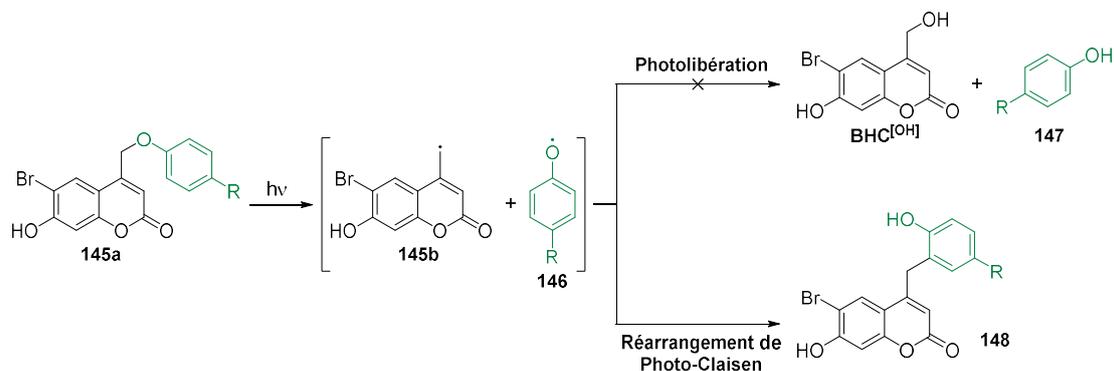


Schéma I-28. Réarrangement de « Photo-Claisen ».

L'importance du groupe partant est également marquée en ce qui concerne la cinétique de photolibération des composés. Cette dernière est estimée à 10^9 s^{-1} pour la photolibération de phosphates et d'acides carboxyliques (*via* une liaison ester).^[186] En revanche, la photolibération d'amines (*via* un lien carbamate), de phénols et d'alcool (par des liens carbonates) est beaucoup plus lente à cause de l'étape de décarboxylation supplémentaire. Cette dernière est estimée à 2.10^2 s^{-1} pour ces trois dernières fonctions.^[186,197]

Finalement, bien que performante, la **BHC** est surtout marquante par le fait que ce soit le premier GPP de la famille des coumarines à avoir été utilisé pour des expériences de neurophysiologie en irradiation biphotonique, concept qui se démocratise à l'époque et qui est actuellement en plein essor.^[79]

III. Phénomènes d'optique non-linéaire : absorption à 2-photon

L'absorption à 2-photon (A2P) est un phénomène d'optique non-linéaire théorisé en 1931 par Maria Göppert-Mayer^[198] lors de sa thèse de doctorat et rendu possible expérimentalement trente ans plus tard avec l'avènement du laser.^[199] Ce phénomène repose sur l'absorption quasi simultanée de deux photons (2P) au lieu d'un seul pour faire passer une molécule à l'état excité (Figure I-25).

Lors de l'A2P, un premier photon est absorbé par le chromophore qui passe dans un état excité intermédiaire dit « virtuel » puisqu'il ne correspond à aucune résonance. Cet état possède une durée de vie de l'ordre de 10^{-15} secondes et le passage du chromophore à l'état excité est conditionné à l'absorption d'un second photon. L'absorption de ce deuxième photon doit alors se produire sur une durée de 10^{-18} secondes^[14,200] pendant la durée de vie de l'état excité virtuel pour que le chromophore puisse atteindre l'état excité réel. Le cas échéant, le chromophore « pré-excité » retournera dans son état fondamental de plus basse énergie. Cela explique l'utilisation du terme « absorption quasi simultanée » et de laser pulsés femtosecondes pour induire le phénomène d'A2P.

L'excitation biphotonique d'une molécule repose donc sur la probabilité que deux photons soient absorbés par cette dernière sur une durée de l'ordre de 10^{-18} à 10^{-15} secondes. Contrairement à l'A1P, on dit donc que l'A2P a une dépendance quadratique vis-à-vis de l'intensité lumineuse et l'excitation n'a lieu qu'à l'endroit où la probabilité d'absorber deux photons quasi simultanément est la plus forte : le point focal du laser. L'excitation est alors restreinte au volume de ce dernier, d'environ un femtolitre (volume d'une synapse ou d'une

bactérie *E. Coli*), ce qui offre une résolution spatiale extrêmement forte contrairement à l'A1P où l'excitation a lieu sur tout le trajet optique (Figure I-25).

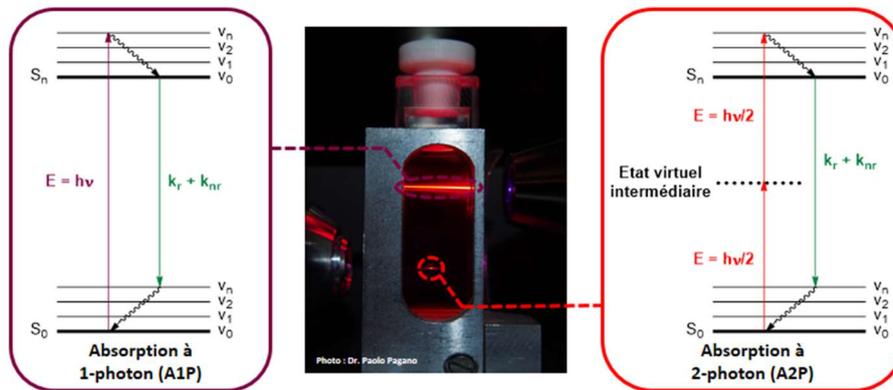


Figure I-25. Comparaison des phénomènes d'absorption à 1- et 2-photon.

Par ailleurs, l'énergie des photons étant généralement divisée par deux (vis-à-vis de l'A1P), ce mode d'irradiation permet d'accéder beaucoup plus facilement à une gamme de longueurs d'onde (typiquement de 700 à 1000 nm) peu photo-toxique et correspondant à la « 1^{ère} fenêtre spectrale de transparence biologique » (Figure I-26).

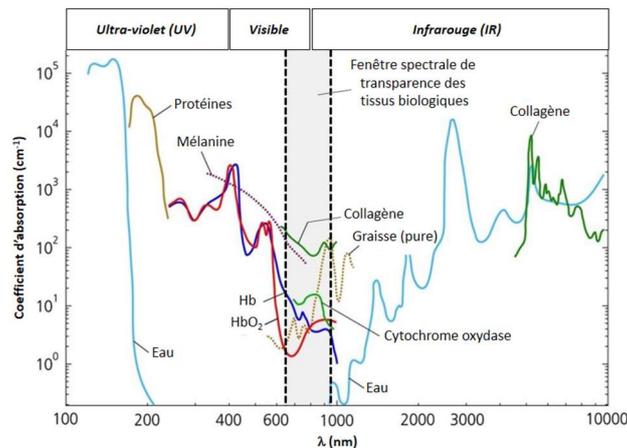


Figure I-26. Fenêtre spectrale de plus grande transparence des tissus biologiques.^[202]

Cette gamme est ainsi nommée puisque c'est la zone spectrale où les chromophores du milieu et des tissus biologiques absorbent le moins. La profondeur à laquelle peuvent pénétrer de tels rayonnements lumineux est estimée à 10 centimètres sans induire de photo-dommages.^[201] Ce sont pour ces raisons que l'A2P est particulièrement adapté à des applications en biologie et notamment en neurophysiologie, en thérapie photo-dynamique (PDT) ou pour la photolibération d'anticancéreux lorsque les cellules cancéreuses ne sont pas accessibles par exérèse chirurgicale par exemple.

1. Fondements photophysique de l'absorption biphotonique

A l'inverse de l'A1P (Eq. I-1), lorsqu'un champ électrique \vec{E} très intense est exercé sur un matériau, comme lors d'une irradiation en mode biphotonique, sa polarisation \vec{P} sort du cadre de la linéarité et devient :

$$\vec{P} = \vec{P}_0 + \varepsilon_0 \chi^{(1)} \vec{E} + \varepsilon_0 \chi^{(2)} \vec{E}^2 + \varepsilon_0 \chi^{(3)} \vec{E}^3 + \dots \quad \text{Eq. I-21}$$

où $\chi^{(n)}$ est à nouveau un tenseur, d'ordre $n+1$ cette fois-ci, qui décrit la susceptibilité électrique du matériau (du $n^{\text{ème}}$ ordre). On qualifie donc l'A2P de phénomène d'optique non-linéaire.

Si l'on considère maintenant une molécule, l'équation ci-dessus peut être adaptée en exprimant le moment dipolaire de transition en fonction du champ électrique \vec{E} :

$$\vec{\mu} = \vec{\mu}_0 + \alpha \vec{E} + \beta \vec{E}^2 + \gamma \vec{E}^3 + \dots \quad \text{Eq. I-22}$$

où $\vec{\mu}_0$ représente le moment dipolaire permanent de la molécule, α la polarisabilité du premier ordre, β l'hyperpolarisabilité quadratique et γ l'hyperpolarisabilité cubique.

En analogie avec l'A1P, il est possible de déterminer de façon théorique ou expérimentale la capacité d'un chromophore à absorber la lumière dans un mode d'irradiation biphotonique. Ces derniers possèdent, comme en A1P, une section efficace d'A2P notée σ_2 et exprimée en Göppert-Mayer ($1 \text{ GM} = 10^{-50} \text{ cm}^4 \cdot \text{s} \cdot \text{photons}^{-1} \cdot \text{molécule}^{-1}$) en hommage à la fondatrice de ce phénomène d'optique non-linéaire.

En revanche, à l'inverse des phénomènes d'optique linéaire où seul le terme α (1^{er} ordre) intervient, c'est l'hyperpolarisabilité cubique γ qui interviendra pour les phénomènes d'optique du 3^{ème} ordre tel que l'A2P. Au même titre que pour la polarisabilité α en A1P, c'est la partie réelle de γ qui interviendra dans la valeur de l'indice de réfraction non-linéaire du milieu tandis que sa partie imaginaire régira la valeur de la section efficace d'A2P du chromophore étudié.^[203,204]

2. Section efficace d'absorption et règles de sélection : modèle des états essentiels.

Bien que la démonstration de l'équation de la section efficace d'A2P dépasse le cadre de ce manuscrit, il semble utile de mentionner cette dernière afin d'appréhender les

relations structures-propriétés des chromophores et de rationaliser les résultats obtenus lors de ces travaux.

Ainsi, dans le cas d'une onde lumineuse plane et polarisée, la valeur du σ_2 pour une transition d'un état fondamental (g) à un état final (f) peut être donnée par l'équation suivante :

$$\sigma_2 \propto \left(\frac{\Delta\mu_{gf} \cdot \mu_{gf}}{h\nu} \right)^2 + \sum_{i \neq f, g} \left(\frac{\mu_{gi}^2 \cdot \mu_{if}^2}{(E_{gi} - h\nu)^2} \right) \quad \text{Eq. I-23}$$

où μ_{xy} est le moment dipolaire de transition de la transition $x \rightarrow y$, E_{gi} le gap énergétique entre l'état fondamental et intermédiaire et $\Delta\mu_{xy}$ la différence entre les moments dipolaires statiques des états x et y .

Cette équation est basée l'une des trois approches^[200,205-207] couramment utilisée pour déterminer la section efficace d'A2P à partir de l'expression de la partie imaginaire de l'hyperpolarisabilité cubique γ . Cette approche est nommée « modèle des états essentiels »^[208-211] et repose sur le postulat que les valeurs de σ_2 sont régies par l'interaction entre un état fondamental (g) et au maximum deux autres états électroniques d'énergie supérieur (i et f).^[209,210] On y retrouve notamment trois termes, un terme dipolaire (en bleu, Eq. I-23) noté « D », un terme noté « T » (en rouge, Eq. I-23) pour Two-photon et un terme négatif noté « N » qui n'est pas représenté ici puisqu'il correspond au cas où l'énergie des photons est proche de l'énergie résonante, ce qui n'est pas le cas dans ces travaux.

On distingue alors deux cas de figure qui dépendent exclusivement de la symétrie du chromophore étudié (Figure I-27).

Dans le cas de molécules centrosymétriques, les trois états dits « essentiels » (g , i et f) ont des symétries alternées. Les états g et f sont définis comme *gerade* (symétrique vis-à-vis du centre d'inversion) et i sera *ungerade* (antisymétrique). Ainsi les transitions $g \rightarrow i$ et $i \rightarrow f$ sont toutes les deux autorisées de symétrie en A1P.^[7,212] En revanche, dans le cas de l'A2P, la fréquence ν des photons n'entre en résonance avec aucune de ces deux transitions. Il en résulte qu'un état non stationnaire, appelé « état virtuel » est créé. Ce dernier correspond à un mélange des états g et i et l'écart énergétique entre l'état intermédiaire et l'état virtuel est appelé « énergie de désaccord » notée ΔE . La présence partielle de i (*ungerade*) au sein de cet état virtuel permet néanmoins au second photon absorbé d'engendrer une transition vers l'état

final de symétrie *gerade*. Il en résulte que la transition $g \rightarrow f$, interdite de symétrie en A1P, est autorisée en A2P.

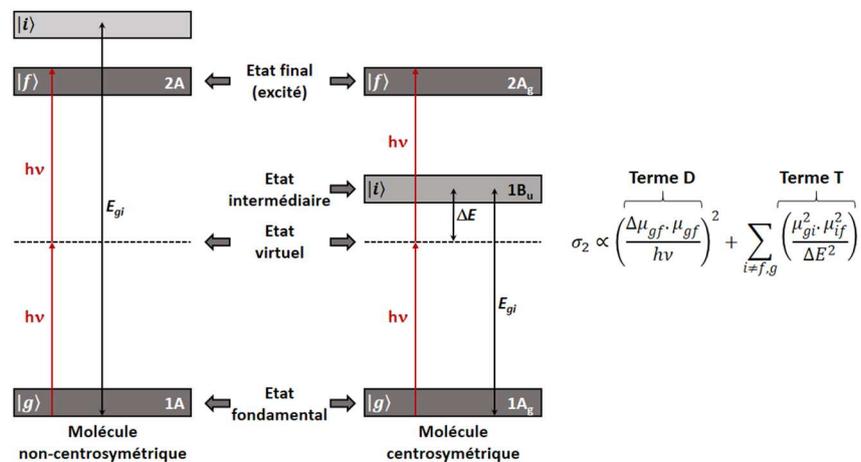


Figure I-27. Diagramme d'énergie représentant l'A2P dans le cas de molécules centrosymétriques et non-centrosymétriques.

Le second cas, plus intuitif, correspond aux molécules non-centrosymétriques (typiquement dipolaires) et l'état intermédiaire i est de plus haute énergie que l'état final f . C'est donc f qui joue ici le rôle de i et la transition $g \rightarrow f$ est autorisée aussi bien à 1- qu'à 2-photon.

Dans le cas d'une molécule non-centrosymétrique, dont les moments dipolaires statiques sont non-nuls, le terme D est également non-nul et contribue majoritairement à la valeur de σ_2 . Le terme T peut également contribuer mais de manière minoritaire puisque i est situé plus haut en énergie que f et que de fait, ΔE sera grand. En revanche, si l'on considère des molécules centrosymétriques, les moments dipolaires statiques sont égaux à zéro. Cela induit que le terme D n'entre pas en jeu dans ce cas-là et que c'est le terme T qui contribue exclusivement à la valeur de σ_2 . En considérant l'expression de ce terme, plus l'énergie de l'état virtuel (énergie des photons) se rapprochera de l'énergie de l'état intermédiaire i , plus la valeur de ΔE diminuera et plus la valeur de σ_2 sera grande.

C'est en partie ce qui explique qu'intrinsèquement, le terme D pour des molécules non-centrosymétriques (dipolaires) sera toujours plus petit que le terme T pour des molécules centrosymétriques (quadrupolaires) et donc que le σ_2 de chromophores de type dipolaires sera toujours moins élevé que celui de leurs analogues quadrupolaires. C'est également la raison pour laquelle la transition égale à $2\lambda_{A1P}^{\max}$, autorisée pour les chromophores dipolaires, est interdite pour les composés quadrupolaires et que leur maximum d'A2P est toujours situé à plus haute énergie.

3. Relation structure – propriétés des chromophores en optique non-linéaire

Bien que le premier exemple d'A2P avec une molécule organique date de 1963,^[213] il aura fallu attendre plus de trente ans pour voir émerger les premiers travaux traitant du *design* rationnel de chromophores absorbants à 2P et l'étude des relations structure-propriétés.

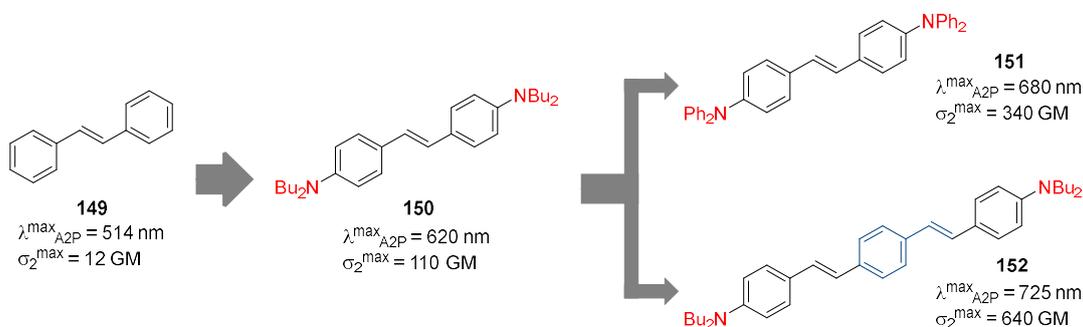


Figure I-28. Réponse en A2P de dérivés du stilbène.^[214]

Ces derniers sont à mettre à l'actif d'Ehrlich et *al.* qui rapportent en 1997 l'effet de l'introduction de groupements électrodonneurs sur le stilbène (Figure I-28).^[214] L'ajout de groupements dialkylamino aux extrémités du système π -conjugué permet non seulement d'engendrer un décalage du maximum d'absorption de plus de 100 nm vers le rouge mais également de multiplier par dix la section efficace d'absorption. Le renforcement du pouvoir donneur (**151**) permet de multiplier par trois la valeur du σ_2 et de décaler une nouvelle fois le maximum d'absorption vers le rouge (60 nm), tandis que l'extension du système π -conjugué (**152**) permet de d'obtenir un σ_2 six fois plus grand que le composé parent **150**. Par ailleurs, le maximum d'A2P subit un nouveau décalage bathochrome, légèrement supérieur à 100 nm.

Dans le même temps, Reinhardt et *al.* exploraient les relations structure-propriétés de chromophores dipolaires en utilisant un pont π -conjugué polarisable pour relier les motifs donneurs et accepteurs d'électrons (D- π -A) (Figure I-29).^[215]

De la même façon que lors des travaux d'Ehrlich et *al.*,^[214] l'augmentation du pouvoir donneur permet au composé **154** d'obtenir un σ_2 largement plus grand que le chromophore parent **153**. La modification de la substitution du motif accepteur de type pyridine, accentuant le pouvoir accepteur et allongeant légèrement le système π -conjugué, permet également une légère augmentation du σ_2 . En outre, ces derniers mettent également en évidence une certaine dépendance de la réponse en A2P d'un chromophore vis-à-vis de son environnement. L'augmentation de la longueur des chaînes alkyles présentes sur le cœur fluorène du chromophore, évitant le π -stacking et donc l'auto-association, semble avoir un impact bénéfique sur la section efficace d'A2P.

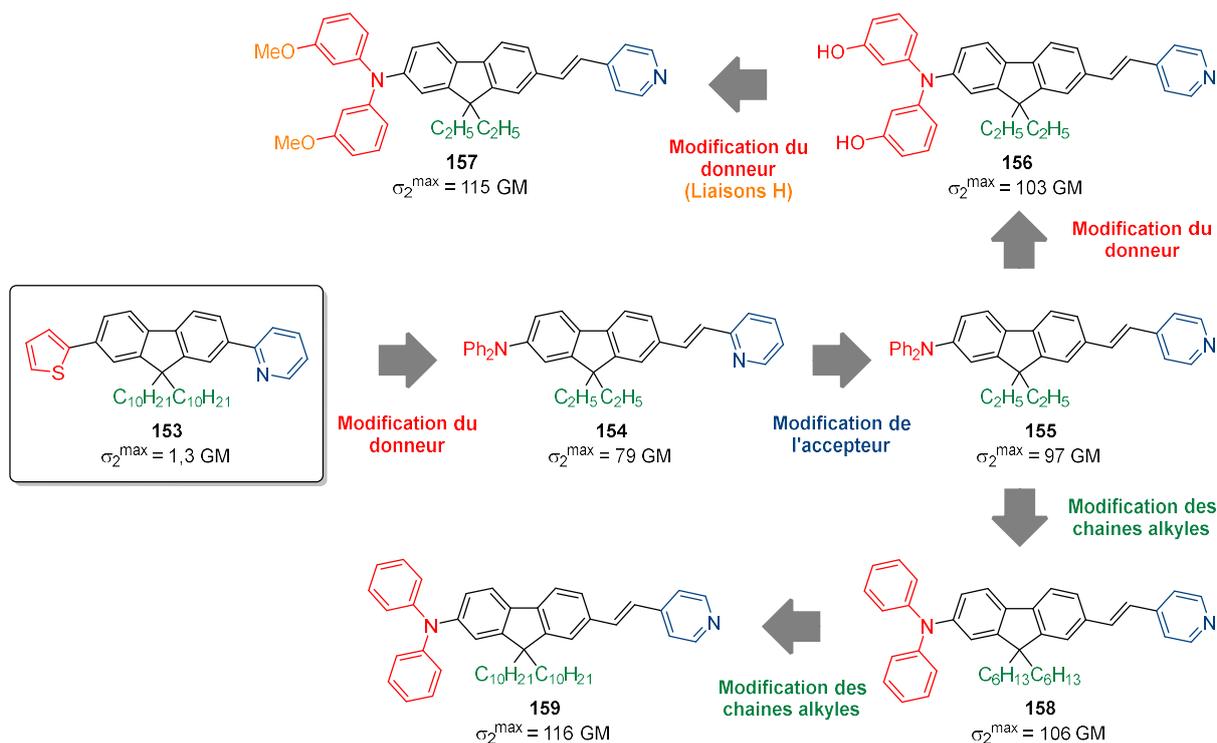


Figure I-29. Réponse en A2P de chromophores dipolaires dérivés du fluorène.^[215]

L'ajout de quatre atomes de carbone permet en effet au composé **158** d'obtenir un σ_2 plus grand de 9 GM que son analogue **155**. L'ajout de quatre atomes de carbone supplémentaires (composé **159**) permet une nouvelle augmentation de 10 GM. Cette tendance est d'autant plus marquée pour les composés **156** et **157**. Le composé **157** présente un σ_2 de 12 GM plus grand que son analogue **156** pouvant s'auto-associer en effectuant des liaisons hydrogènes.

Quelques années plus tard, Blanchard-Desce et coll. démontrent finalement que l'A2P est extrêmement sensible à l'environnement d'un chromophore et que les phénomènes d'auto-association peuvent mener à une sous-estimation des valeurs de section efficace d'A2P allant jusqu'à 40 %.^[216]

Bien que de nombreuses équipes de recherche aient fait des contributions importantes, les travaux des groupes de Marder,^[217–220] Prasad^[215,221,222] et Blanchard-Desce^[223–228] notamment, considérés pionniers, ont permis de rationaliser l'évolution des sections efficaces d'absorption en fonction de nombreux paramètres structuraux.

a) Effet de l'introduction de symétrie : dipôles vs quadrupoles

Comme mis en évidence lors des travaux fondateurs abordés précédemment, l'élaboration de chromophores dotés de groupements auxochromes reliés entre eux par un système π -conjugué mène à l'obtention de chromophores asymétriques (dipôles : D- π -A) ou

symétriques (quadrupoles : A- π -A, D- π -D, A- π -D- π -A, D- π -A- π -D ; octupoles : D(- π -A)₃ ou A(- π -D)₃). Par ailleurs, en considérant l'Eq. I-22., il est possible d'admettre qu'avec des groupements électrodonneurs et électroaccepteurs équivalents, les systèmes symétriques seront largement plus efficaces que leurs analogues asymétriques.

Bien que démontré théoriquement, la supériorité des systèmes quadrupolaires vis-à-vis de leurs analogues dipolaires a également pu être démontrée expérimentalement grâce à l'élaboration et l'étude de chromophores dipolaires et quadrupolaires présentant les mêmes groupements donneurs et accepteurs (Figure I-30 et Figure I-31).^[229,230]

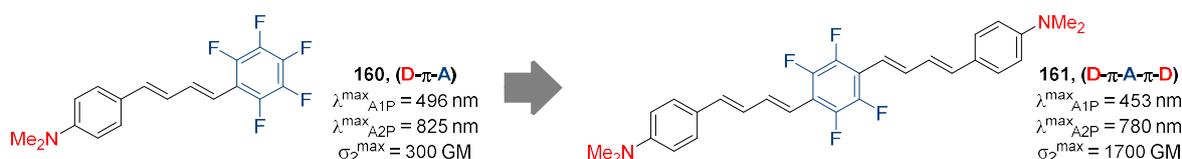


Figure I-30. Influence de la symétrie sur la section efficace d'A2P.

Les travaux de Strehmel et *al.*^[229] rapportent une valeur de σ_2 de 300 GM pour le composé **160** de type dipolaire D- π -A avec un maximum d'A2P situé à 825 nm soit proche de deux fois le maximum d'absorption en A1P ($2\lambda_{A1P}^{max} = 792 \text{ nm}$). L'ajout d'une seconde branche *N,N*-diméthylaminophénylpentadiène mène à l'obtention du composé **161** de type quadrupolaire D- π -A- π -D. Ce dernier présente alors un σ_2 de 1700 GM, soit plus de trois fois supérieure à la section efficace d'A2P de son analogue dipolaire, confirmant ainsi la supériorité des systèmes symétriques en absorption biphotonique. Par ailleurs il est intéressant de noter que, le maximum d'absorption du composé **161** est localisé à 780 nm soit à plus haute énergie que la transition égale à $2\lambda_{A1P}^{max}$ qui est interdite par des considérations de symétrie.

Cette tendance est à nouveau confirmée lors des travaux de Blanchard-Desce et coll. concernant l'élaboration de chromophores performants en A2P basés sur un cœur fluorène (Figure I-31).^[230] Le fluorène est un motif dit « ambivalent » qui peut se comporter comme un donneur ou comme un accepteur d'électrons et qui peut être utilisé aussi bien en tant que pont π -conjugué polarisable qu'en tant que cœur d'un édifice symétrique. Ainsi, le dipôle **162** présente une section efficace de 140 GM à 750 nm ($2\lambda_{A1P}^{abs} = 730 \text{ nm}$). En accord avec les observations précédentes, son analogue quadrupolaire **163a** obtient quant à lui un σ_2 de 980 GM soit sept fois supérieur. Le composé **163b**, qui ne présente pas de symétrie du point de vue structurale, peut en revanche être considéré comme un quadrupole « dissymétrique ».

Son caractère quadrupolaire lui permet ainsi d'obtenir une bonne valeur de σ_2 de 540 GM soit quasiment quatre fois supérieur à son analogue dipolaire.

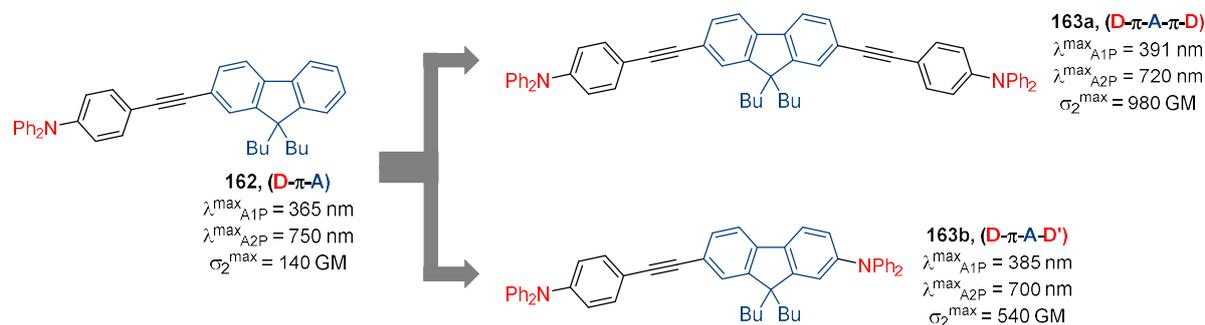


Figure I-31. Impact de la symétrie sur les capacités d'absorption en A2P : quadrupole symétrique et dissymétrique.

Bien que quelques édifices dipolaires fortement absorbent en irradiation biphotonique aient été rapportés récemment,^[220,231] il est maintenant communément admis que les systèmes quadrupolaires ou multibranchés obtiennent de meilleurs σ_2 que des chromophores dipolaires de même taille et de même complexité. La symétrie, prépondérante en ce qui concerne l'efficacité d'absorption biphotonique, a été étudiée à de très nombreuses reprises. Il en est de même en ce qui concerne les autres paramètres tels que la nature des groupements terminaux, la nature du cœur ou encore la nature des liens π -conjugués qui constituent ce type d'édifices.

b) Nature des groupements terminaux

Comme souligné par l'Eq. I-23, le transfert de charge intramoléculaire (ICT) à l'état excité, directement lié aux moments dipolaires de transitions, est également d'une grande importance pour les capacités d'A2P des chromophores.

Dans ce contexte, l'influence de l'introduction de groupements terminaux électrodonneurs et/ou électroaccepteurs sur le σ_2 a naturellement été étudiée.^[212,232] Une large bibliothèque de tels groupements a pu être expérimentée permettant de définir quelques tendances (Figure I-32).^[227,233,234]

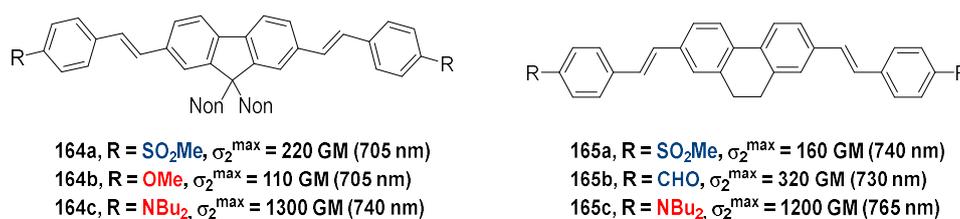


Figure I-32. Influence de la nature des groupements terminaux d'un chromophore sur la section efficace d'A2P.

Les composés **164a** et **165a** pourvus de groupements électroaccepteurs montrent des σ_2 respectifs de 220 GM et 160 GM. Le composé **164b**, comportant des groupements

donneurs méthoxy présente un σ_2 deux fois inférieur à son analogue **164a** tandis que le composé **165b**, dotés de groupements plus électroaccepteurs que son analogue **165a**, montre un σ_2 deux fois supérieur à ce dernier. Les composés **164c** et **165c**, équipés de groupements dialkylamino, très fortement donneurs, montrent en revanche des valeurs de σ_2 très largement supérieures à leurs analogues dotés de groupements électroaccepteurs ou faiblement donneurs de type méthoxy.

Les groupements donneurs les plus souvent utilisés sont des donneurs oxygénés ou azotés de type dialkylamino ou diphenylamino. Les phénolates, très forts donneurs, ont également tendance à donner des valeurs de σ_2 très élevées. Les constantes de Hammett^[235] peuvent d'ailleurs être un bon indicateur du pouvoir donneur ou accepteur de tels groupements en vue l'élaboration de chromophores fortement absorbeurs à 2P. Il y a cependant quelques exceptions. Les donneurs de type diphenylamino par exemple, pourtant décrits avec un pouvoir donneur inférieur à ceux de leurs analogues dialkylamino, semblent être de meilleurs donneurs en ce qui concerne les propriétés d'A2P. Cela peut être attribué au plus grand nombre d'électrons π qui constituent ces groupements.

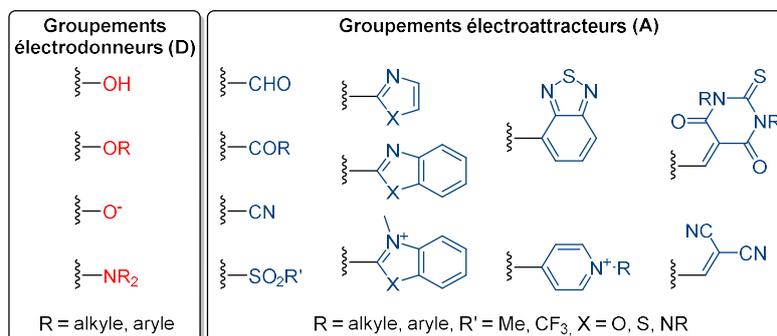


Figure I-33. Liste non exhaustive des principaux groupements terminaux utilisés pour la conception de chromophores symétriques.

L'existence de nombreux groupements accepteurs, qui peuvent également être hétérocycliques (Figure I-33), offre plus de flexibilité et a permis de nombreuses études.^[203,232] Il en résulte, comme démontré précédemment, qu'à taille et complexité équivalentes, les chromophores constitués d'extrémités donneuses restent généralement les plus efficaces.^[227,233,234]

c) Nature du cœur des édifices et des liens π -conjugués

La nature du cœur des chromophores symétrique a d'autant plus été étudiée que le caractère donneur ou accepteur de ce dernier n'est pas le seul paramètre à influencer les capacités d'A2P. En effet, il s'est avéré que la rigidité (ou planarité) de ce dernier ainsi que la longueur du système π -conjugué entrait également en jeu (Figure I-34).^[212]

L'ICT, ayant un rôle majeur dans le phénomène d'A2P, est logiquement maximisé lorsque le système π -conjugué du chromophore adopte une conformation plane. Cette tendance est directement mise en évidence en comparant les capacités d'absorption des composés **166a**, **166b** et **166c** (Figure I-34). Le composé **166a**, doté d'un cœur biphenyl, est décrit avec un σ_2 très convenable de 1000 GM.^[227] Néanmoins, en bloquant la libre rotation des deux cycles aromatique et en maintenant un système π -conjugué plan grâce à l'introduction d'un pont méthylène (**166b**) ou éthylène (**166c**), il est observé que la section efficace d'A2P est respectivement 1,3 et 1,7 fois plus grande que celle du chromophore parent.^[224,227]

La taille du système π -conjugué entre également en jeu. Assez logiquement et comme illustré par les travaux de Ventelon et *al.*,^[224] plus la taille du système π -conjugué augmente, plus la valeur de σ_2 aura tendance à augmenter (Figure I-34).

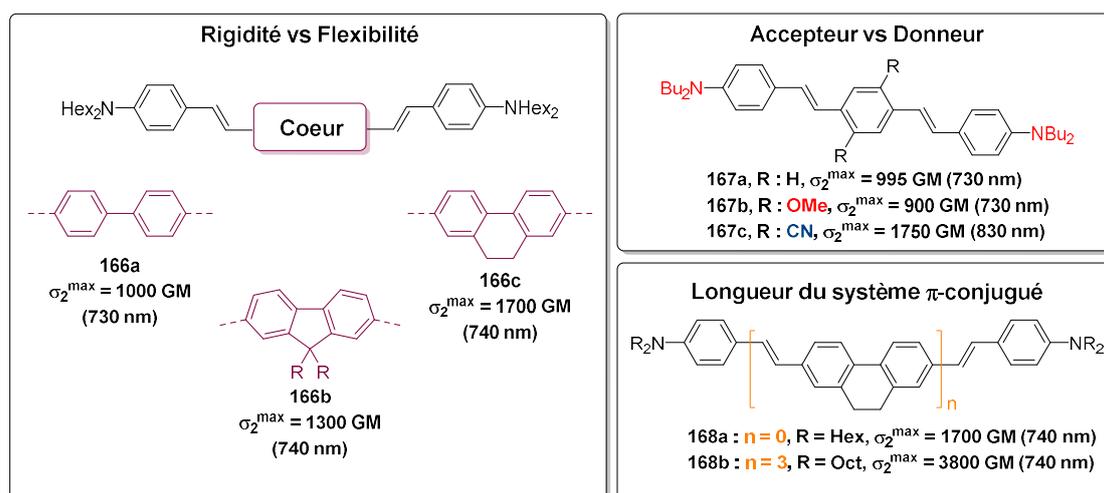


Figure I-34. Section efficace d'A2P en fonction des paramètres structuraux du cœur d'un édifice symétrique.

Enfin, à l'inverse des groupements terminaux, il s'est avéré que la présence d'un cœur électroaccepteur semble plus efficace que la présence d'un cœur électrodonneur. Dans l'exemple choisi ici, le composé **167a**, présentant un cœur neutre, est décrit avec un σ_2 de 995 GM. L'introduction de deux groupements donneurs méthoxy fait chuter le σ_2 du composé **167b** jusqu'à 900 GM tandis que l'introduction de deux groupements fortement électroaccepteurs engendre une très large augmentation de la section efficace d'A2P. Le composé **167c** se voit ainsi attribuer un σ_2 de 1750 GM, soit quasiment deux fois plus élevé que son analogue composé d'un cœur électrodonneur.^[217,219]

En ce qui concerne la nature des liens π -conjugués, il s'agit une nouvelle fois de compromis entre conjugaison et planarité (Figure I-35).

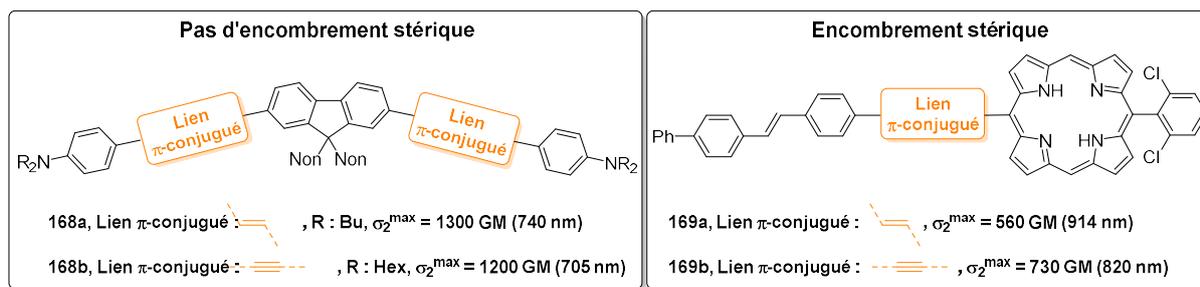


Figure I-35. Illustration de l'impact du lien π -conjugué sur les capacités d'A2P des chromophores.

D'une manière générale, lorsqu'ils sont incorporés au sein d'un système π -conjugué, les liens acétyléniques sont considérés comme moins conjugués que leurs analogues vinyliques. Ce fait est notamment due à la différence de longueur entre une triple liaison et une double liaison mais également à un recouvrement orbitalaire π - π et π^* - π^* défavorable au niveau de la liaison C(sp¹)-C(sp²).^[236] Cela n'a que très peu d'impact en termes d'A2P lorsque l'on considère des chromophores où l'encombrement stérique est minimale. En effet, le composé **168b**, se voit attribuer un σ_2 de 1200 GM, soit seulement 5 % inférieur à son analogue pourvu de liens vinyliques (Figure I-35).^[227] Ce n'est en revanche plus le cas dans des systèmes où l'encombrement est fort, c'est ici la planarité du système π -conjugué qui entre en jeu et la rigidité d'un lien acétylénique peut avoir un impact majeur sur l'A2P. Le composé **169b**, très contraint stériquement, présente cette fois-ci un σ_2 de 730 GM, soit 1,3 fois plus élevé que son analogue vinylique **169a** où le degré de liberté est plus élevé (Figure I-35).^[237]

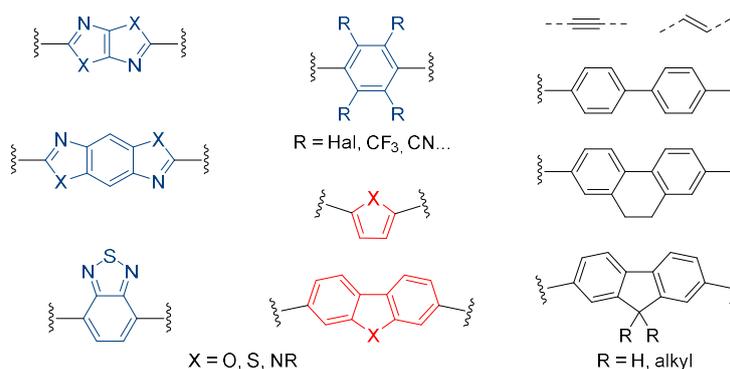


Figure I-36. Liste non exhaustive de différents motifs couramment utilisés en tant que cœur ou lien π -conjugué en A2P.

De la même manière que pour les groupements terminaux, l'existence de nombreux motifs doublement fonctionnalisable neutres, électrodonneurs ou électroaccepteurs, offre une grande richesse structurelle et de nombreuses possibilités en vue de l'élaboration de nouveaux chromophores fortement absorbants à 2P (Figure I-36).^[232] D'une manière générale, il ressort de ces nombreux travaux que les chromophores les plus efficaces en termes d'A2P sont de

types quadrupolaires, constitués d'un cœur fortement électroaccepteur et dotés de groupements terminaux fortement électrodonneurs (D- π -A- π -D).^[203,212,227]

d) Chromophores fortement absorbeurs à 2-photon.

Naturellement, le respect des « règles » énoncées précédemment a mené à l'élaboration de chromophore aux capacités d'A2P extrêmement élevées (Figure I-37).

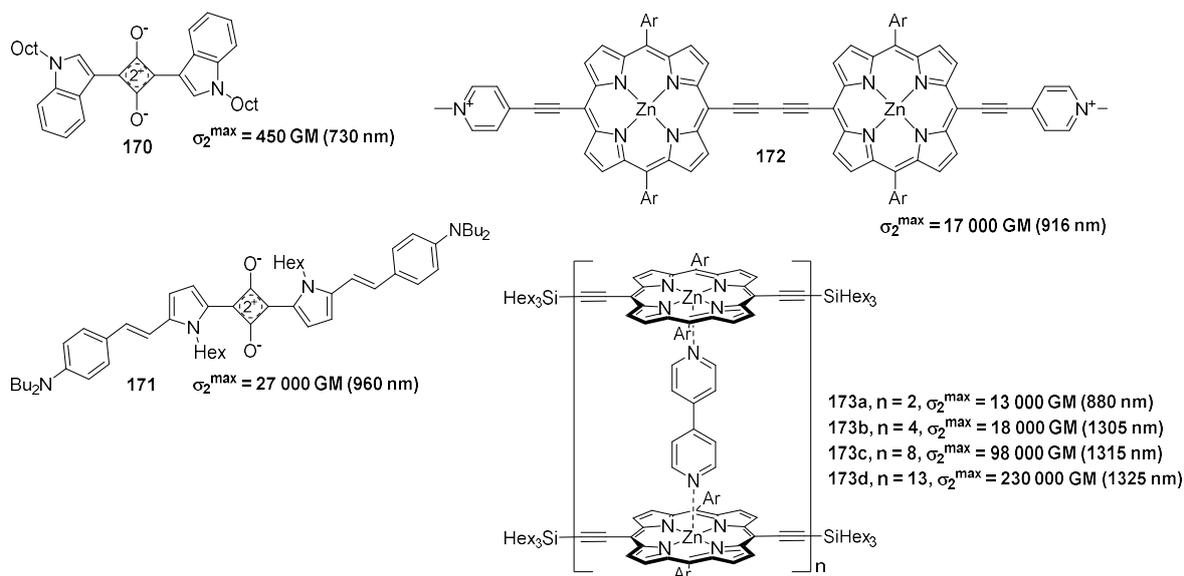


Figure I-37. Illustration non exhaustive de chromophores très fortement absorbeurs en irradiation à 2-photon.

Parmi ceux-ci, on retrouve les composés **170** et **171**, tous les deux pourvu d'un cœur très fortement électroaccepteur et d'extrémités électrodonneuses (D- π -A- π -D).^[218,238] La section efficace du composé **170** (450 GM), bien que ne faisant pas partie des plus élevées décrites à ce jour, est impressionnante pour une molécule si peu π -conjuguée et de si faible masse molaire.^[238] Son analogue **171**, dont le système π -conjugué est largement plus étendu obtient quant à lui un σ_2 impressionnant de 27 000 GM.^[218] Le composé **172** pourrait être utilisé comme contre-exemple des règles décrites précédemment puisque, bien qu'ayant des groupements terminaux fortement électroaccepteur, ce dernier présente un excellent σ_2 de 17 000 GM.^[239] Enfin, les composés **173a**, **173b**, **173c** et **173d**, avec des σ_2 allant de 13 000 GM à 230 000 GM, illustrent parfaitement l'influence de la longueur du système π -conjugués sur les performances d'A2P d'un chromophore.^[240]

Au même titre que les chromophores quadrupolaires, les chromophores multibranchés ont également été explorés, donnant lieu à des octupoles dans le cas de systèmes tri-branchés.^[241,242] Les travaux effectués dans cette voie ont assez rapidement démontré la pertinence de concevoir des systèmes de type octupolaire en vue d'accroître les

valeurs de σ_2 . Les travaux de Drobizhev et *al.* en sont d'ailleurs un exemple (Figure I-38).^[214,243]

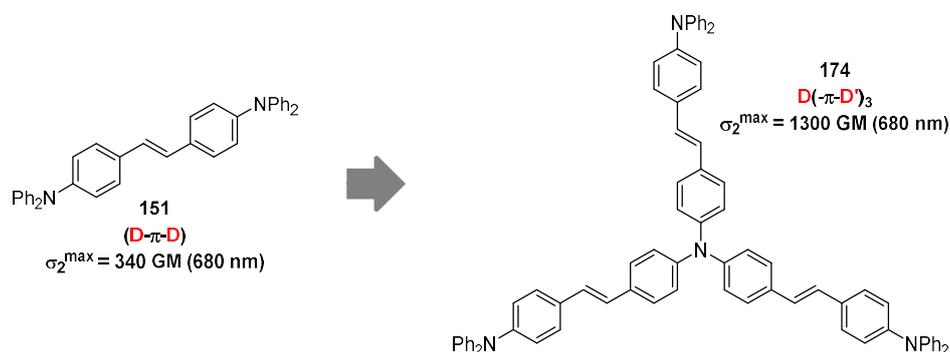


Figure I-38. Comparaison des sections efficaces d'A2P d'un composé quadrupolaire D- π -D et octupolaire D(- π -D)₃.^[243]

Le σ_2 de l'octupole 174 est en effet plus de trois fois supérieure à celle du quadrupole 151, soit supérieur à la somme des contributions de chaque branche (i.e. trois fois le σ_2 du composé 151). Cela suggère la présence d'un effet coopératif interbranche dû au « couplage excitonique » interbranche, bénéfique pour l'A2P, et valide la stratégie employée. Il est à noter que le couplage excitonique peut aussi dans certains cas être contre-productif en fonction de la nature du cœur de l'édifice et des branches. Par ailleurs, la présence de ce couplage implique que les composés multibranchés de ce type ne peuvent pas être décrits avec le modèle à trois états puisque ce dernier doit être pris en compte.^[241,242]

Dans la continuité des octupoles, certains groupes de recherches sont allés encore plus loin en augmentant la conjugaison et le nombre de branches, élaborant ainsi des dendrimères pouvant atteindre des valeurs de σ_2 très élevées.^[243,244] Selon la même approche, Mongin et *al.* ont également rapporté des travaux concernant l'élaboration de dendrimères non conjugués mais comportant un nombre important de chromophores quadrupolaires mimant l'effet de confinement quantique des *quantum dots* et atteignant une valeur de σ_2 de plus de 50 000 GM à 705 nm.^[245]

IV. Groupements Protecteurs Photolabiles et excitation biphotonique : un enjeu majeur pour l'étude des processus neuronaux.

1. Fonctionnement d'un neurone

Les neurones sont des cellules localisées notamment dans le système nerveux central (SNC) et spécialisées dans la réception, le traitement et la transmission d'informations. Au même titre que des cellules « normales », ces derniers sont composés d'une membrane et d'un noyau. En revanche, sa fonction lui vaut d'être également composé de dendrites et d'un axone

qui ont pour rôle de lier plusieurs neurones entre eux. En effet, un neurone isolé n'existe pas et ces derniers sont toujours agencés sous forme de réseau. La jonction entre deux neurones, et donc entre la terminaison axonique du premier neurone et une dendrite du second neurone, est appelée une synapse (Figure I-39).

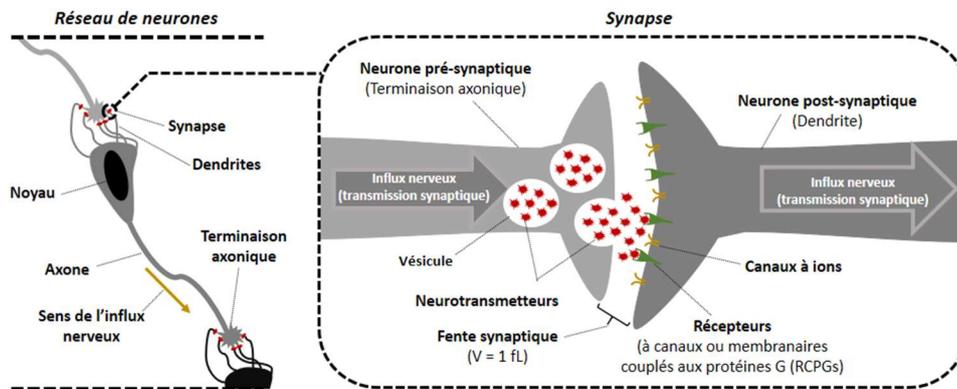


Figure I-39. Schéma d'un réseau de neurone et du fonctionnement d'une synapse.

Ces dernières peuvent être « électriques » ou « chimiques » et sont essentielles au rôle de transmission et de réception de l'information exercé par le neurone. Par ailleurs, une synapse peut également faire mention de la jonction entre un neurone et son site effecteur tel qu'une jonction neuromusculaire par exemple. Les synapses électriques, rares chez l'homme, ne seront pas étudiées lors de ces travaux.

Lorsque l'on parle d'une synapse chimique, on fait référence à la présence d'une petite discontinuité (large de 20 à 30 nm) entre les deux neurones (Figure I-39). La présence de cette discontinuité, appelée fente synaptique, implique l'utilisation d'un messager chimique pour transmettre l'information au sein du réseau : les neurotransmetteurs.

Lorsqu'un potentiel d'action est déclenché par un stimulus quelconque (sur un organe par exemple), il circule à travers l'axone jusqu'à atteindre la terminaison axonique. Le message électrique est alors converti en message chimique *via* l'ouverture de vésicules, contenues dans les terminaisons axoniques et dont le rôle est de stocker les neurotransmetteurs. Il en résulte qu'un nombre conséquent de neurotransmetteurs sont libérés *via* un mécanisme d'exocytose engendrant un saut de concentration en neurotransmetteur dans la fente synaptique de l'ordre de 1 mM. Ces derniers peuvent alors diffuser librement dans la fente synaptique jusqu'à se lier aux récepteurs spécifiques présents sur les dendrites du neurone post-synaptique. La fixation d'un neurotransmetteur sur ses récepteurs spécifiques induit une ouverture des canaux à ions présents sur les dendrites permettant aux cations ou aux anions de passer du milieu extracellulaire au milieu intracellulaire ou inversement. Il en résulte qu'une

différence de potentiel est créée permettant de transformer le message chimique en message électrique qui peut à son tour être transmis au neurone suivant par le même mécanisme.

Il existe deux types de récepteurs : les récepteurs à canaux et les récepteurs membranaires couplés aux protéines G. Lorsque des neurotransmetteurs se lient à des récepteurs à canaux, cela induit une ouverture instantanée des canaux à ions et donc une transmission synaptique extrêmement rapide (de l'ordre de la milliseconde). Ces derniers sont impliqués dans les actions motrices, prises de consciences ou prises de décisions. A l'inverse, lorsque les neurotransmetteurs se lient sur le second type de récepteurs, cela déclenche une déformation de la membrane qui déclenche, à son tour, la transmission d'un message intracellulaire, *via* les protéines G, qui déclenche finalement l'ouverture des canaux à ions. Cela induit une transmission synaptique beaucoup plus lente que dans le premier cas et ces récepteurs sont plutôt impliqués dans les états d'humeur, la mémoire, la faim, l'anxiété, le plaisir, etc...

Au même titre que pour les récepteurs, il existe plusieurs types de neurotransmetteurs : inhibiteurs ou excitateurs. Les neurotransmetteurs inhibiteurs tels que le GABA (*γ-aminobutyric acid*) ou la glycine agissent sur des récepteurs ionotropiques (à canaux) et ne laisse entrer que les ions négatifs dans le milieu intracellulaire. A l'inverse, les neurotransmetteurs excitateurs tels que le glutamate agissent sur ces mêmes récepteurs en ne laissant entrer que les ions positifs. Les neuromessagers purinergiques (ATP, cAMP, etc...) et les amines biogéniques (dopamine, adrénaline, noradrénaline, sérotonine, etc...) agissent quant à eux plutôt sur les récepteurs métabotropiques (membranaires couplés aux protéines G) pour transmettre l'information au neurone suivant.

Bien que la plupart des éléments qui constituent le SNC aient été correctement décrits à ce jour, d'un point de vue historique, aucune autre cellule du corps humain n'a attiré autant l'attention ou causé autant de controverses que les neurones.^[246]

2. Photolibération de neurotransmetteurs en irradiation biphotonique : enjeux et limitations

C'est dans ce contexte que l'emploi des décageurs en irradiation biphotonique intervient et pourrait être d'une extrême utilité pour appréhender certains processus neuronaux toujours incompris. L'enjeu majeur réside dans le fait qu'il soit possible de mimer le comportement des neurones en libérant des neurotransmetteurs artificiellement dans une fente synaptique grâce à l'utilisation de GPPs et d'une excitation biphotonique (Figure I-40).

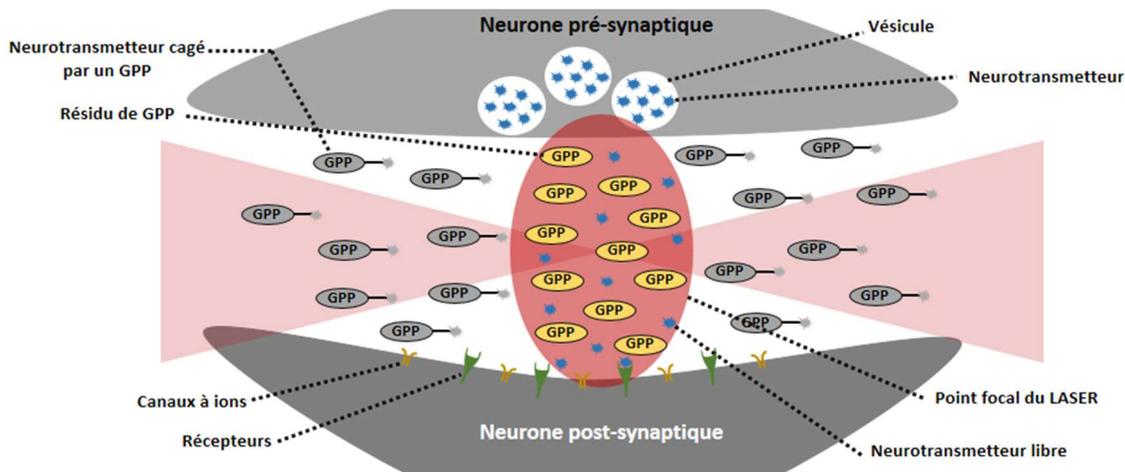


Figure I-40. Schéma de la photolibération de neurotransmetteurs dans une fente synaptique *via* une irradiation à 2-photon.

Comme mentionné précédemment, l'irradiation biphotonique, procurant une grande pénétration tissulaire ainsi qu'une précision spatio-temporelle fortement accrue, semble être parfaitement adaptée pour libérer artificiellement des neurotransmetteurs synapse par synapse et étudier les dynamiques moléculaires et biologiques qui s'en suivent.

Afin d'évaluer l'efficacité de photolibération des GPPs en irradiation biphotonique, il convient d'introduire le terme de photosensibilité à 2P δ_u (exprimé en GM) qui, au même titre que pour le ϵ_u , prend également en compte la capacité du GPP à absorber la lumière à 2P. Ce dernier est égal au produit de la section efficace d'A2P (σ_2) du GPP et de son rendement quantique de photolibération Φ_u .

Parallèlement à la photolibération en irradiation monophotonique, le δ_u n'est pas le seul paramètre à considérer. En effet, pour que les avantages de l'irradiation à 2P soient conservés, les phénomènes de diffusion et de cinétique de photolibération sont également à prendre en compte. Dans ce contexte, il est nécessaire que la réaction de photolyse soit plus rapide que le phénomène d'échange diffusionnel afin que les GPPs à l'état excité restent confinés au sein du volume d'irradiation et puissent achever leur photolibération avant d'être remplacés par diffusion par des GPPs à l'état fondamental. Cela implique que les constantes de vitesse de photolibération doivent être supérieures à 10^5 s^{-1} .^[247] D'autres facteurs tels que la taille des objets utilisés ainsi que leur solubilité en milieu biologique sont également d'une importance cruciale. Les distances mises en jeu lors de l'activation d'une synapse impliquent que les objets de petites tailles sont préférables. Par ailleurs, comme mentionné précédemment, le neurotransmetteur cagé doit être soluble à une concentration de l'ordre de 1 mM afin de mimer au mieux le phénomène biologique.

L'attrait de la photolibération à 2P a mené les GPPs de première génération (Figure I-41) présentés précédemment à être testés dans ces conditions d'irradiation. Ces derniers obtiennent des valeurs de δ_u comprises entre 0,019 et 0,72 GM,^[59,79,248,249] insuffisantes pour pouvoir être utilisés efficacement sans causer de photodommages aux tissus biologiques. En considérant que la puissance maximale du laser doit être de l'ordre que quelques dizaines de milliwatts,^[250] l'équipe d'Ogden et coll. définit que la valeur de δ_u doit être comprise entre 3 et 30 GM pour que le GPP puisse être utilisé dans des conditions adéquates.^[249,251]

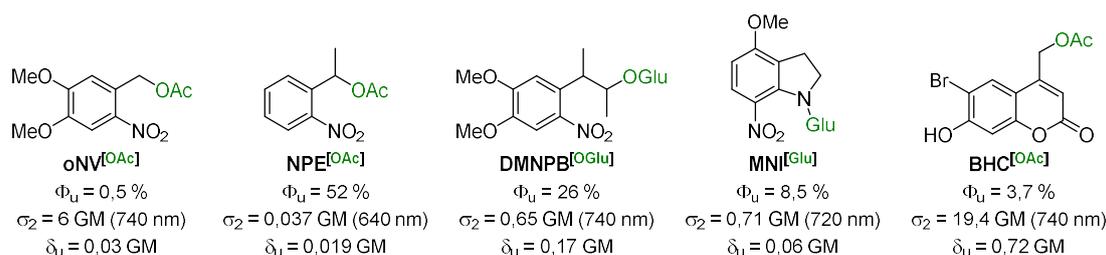


Figure I-41. Photosensibilité à 2-photon des GPPs de 1^{ère} génération.

Dans ce contexte, l'enjeu de ces dernières années est d'élaborer des GPPs possédant les critères mentionnés précédemment ainsi qu'une valeur de δ_u comprise dans cet ordre de grandeur (ou supérieur). Comme souligné par la Figure I-41, les faibles valeurs de δ_u obtenues pour ces derniers sont en majeure partie dues à leur faible section efficace d'A2P ($\delta_u = \sigma_2 \cdot \Phi_u$). Ainsi, la confection de GPPs aux propriétés d'A2P accrues pourrait également permettre d'augmenter significativement les valeurs de δ_u . Pour cela, deux stratégies peuvent être mises en œuvre : la modification structurelle des GPPs et l'élaboration de systèmes coopératifs. Les travaux effectués lors de cette thèse reposent sur ces dernières et les principaux exemples rencontrés dans la littérature seront détaillés dans les paragraphes suivants.

3. Modification structurelle : GPPs de seconde génération

Cette première stratégie est la plus communément adoptée et repose sur l'utilisation des relations structures-propriétés en A2P, en vue d'augmenter les propriétés d'A2P des GPPs. Une nouvelle fois, les décapeurs nitrés font partis des premiers à subir ces modifications (Figure I-42).

En se basant sur le **DMNPB**^[OGlu], possédant un bon Φ_u de 26 %, ^[59] l'équipe de Goeldner et coll. a dans un premier temps souhaité étendre le système π -conjugué en *para* du groupement nitro tout en conservant le groupement donneur méthoxy (**PENB**^[OGlu]). ^[252] Cette première modification engendre une chute significative du Φ_u qui est cependant compensée

par l'augmentation de la valeur de σ_2 et permet au **PENB**^[OGlu] d'obtenir un δ_u 18 fois plus grand que le **DMNPB**^[OGlu].

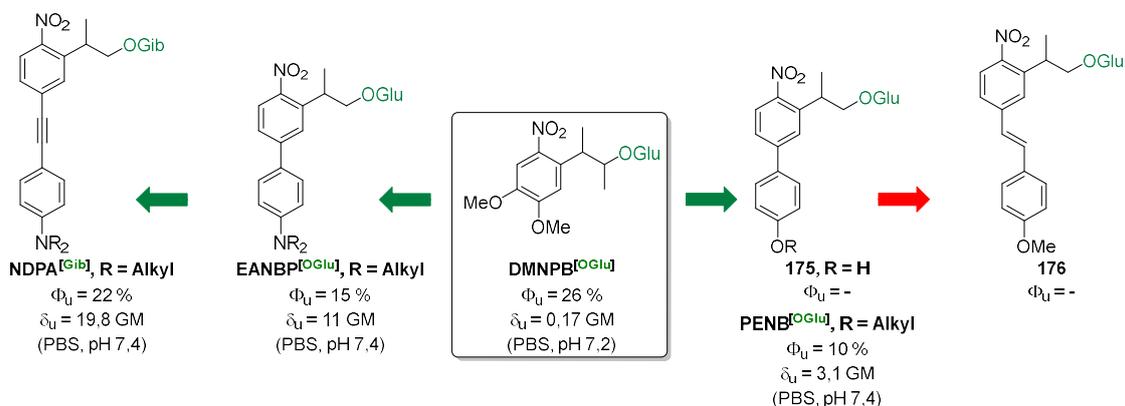


Figure I-42. Ingénierie moléculaire des GPPs de la famille des (2-Nitrophényl)propoxycarbonyles (NPPOC).

Par ailleurs, le méthyle du groupement méthoxy peut également être substitué par un groupement hydro-solubilisant permettant d'atteindre une solubilité de 5 mM en milieu biologique par l'introduction d'une chaîne diéthylène glycol.^[253] En outre, le remplacement du groupement méthoxy par un groupement phénol (**175**) s'avère être extrêmement néfaste pour l'*uncaging* puisqu'un rendement chimique de seulement 10 % est observé. Le même constat est effectué en étendant le système π -conjugué *via* l'introduction d'une double liaison puisque le stilbène **176** ne libère le glutamate qu'à hauteur de 48 %, inadapté pour la photolibération.^[252,253]

En revanche, l'augmentation du pouvoir donneur permet à l'**EANBP**^[OGlu] d'obtenir un Φ_u plus élevé que le **PENB**^[OGlu] ainsi qu'un δ_u quasiment trois fois plus élevé (11 GM).^[254] A l'instar du motif stilbène (**176**) sujet au processus compétitif de photo-isomérisation, l'élongation du système π -conjugué *via* un lien éthyne, plus plan et plus rigide, permet au **NDPA**^[Gib] d'obtenir un très bon Φ_u de 22 % ainsi qu'un δ_u de 19,8 GM pour la photolibération d'acide gibbérellique.^[255]

Bien que non testé en irradiation biphotonique, l'équipe de Paul et *al.* a récemment eu l'idée de s'appuyer sur le phénomène de photo-isomérisation du stilbène, néfaste dans le cas du composé **176**, pour libérer efficacement des alcools ou acides carboxyliques (Schéma I-29).

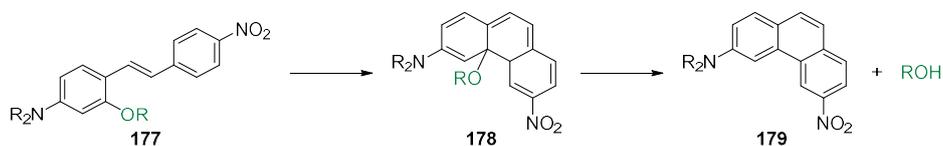


Schéma I-29. Mécanisme de photolibération du composé 177.

Le composé **177** subit une isomérisation suivi d'une cyclisation intramoléculaire *via* une irradiation à 410 nm. Il en résulte que les fonctions cagées sont libérées à hauteur de 90 % avec des Φ_u compris entre 10 et 12 %.^[256]

L'introduction de symétrie, connue pour augmenter significativement le σ_2 de chromophores, fut également source d'investigations (Figure I-43).

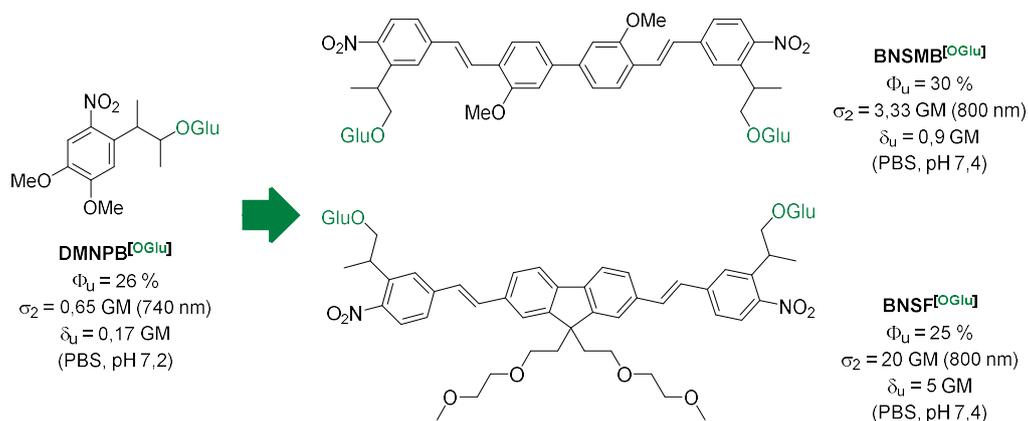


Figure I-43. Premiers exemples d'introduction de GPPs au sein d'architectures symétriques.

Bien qu'augmentant les capacités d'A2P, l'introduction du motif responsable de la photolibération au sein d'architectures symétriques de type quadrupolaires donne lieu à des résultats décevants.^[257] Malgré un Φ_u convenable de 30 % ainsi qu'une capacité à libérer deux équivalents de neurotransmetteurs par GPP, le **BNSMB^[OGlu]** n'est en effet décrit qu'avec un δ_u de seulement 0,9 GM à 800 nm pour la photolibération de glutamate. Le blocage de la libre rotation du motif biphényle *via* la substitution du cœur du **BNSMB^[OGlu]** par un cœur fluorène permet au **BNSF^[OGlu]** d'obtenir un δ_u de 5 GM à 800 nm, soit cinq fois plus élevé que son analogue **BNSMB^[OGlu]**. Cette valeur est cependant à nuancer puisqu'un rendement chimique de seulement 60 % est obtenu pour le **BNSF^[OGlu]**. Une nouvelle fois, le phénomène de photo-isomérisation, pouvant conduire à différents chemins réactionnels, est fortement mise en cause. En outre, bien que pourvu de chaînes diéthylène glycol, il semble important de mentionner que le seuil de solubilité de 0,1 mM obtenu par le **BNSF^[OGlu]** en milieu physiologique semble trop faible pour une utilisation en optoneurobiologie.^[257]

En parallèle de la photolibération de neurotransmetteurs, certaines équipes de recherche se sont concentrées sur la libération directe de l'ion calcium dans le milieu extracellulaire afin d'induire une différence de potentiel (Figure I-44). La libération de calcium résulte, dans les exemples décrits ci-dessous, du clivage photo-induit de la liaison C-

N. Ce dernier n'est alors plus suffisamment chélaté et l'ion peut être libéré dans le milieu de photolyse.

Dans ce contexte, le $\text{DMN}^{[\text{Ca}]}$ est tout d'abord décrit par Lipp *et al.* avec un Φ_u de 18 % et une section efficace de photolibération à 2P de 0,01 GM à 710 nm.^[258] Une nouvelle fois, l'extension du système π -conjugué et la modification du système *push-pull* permet d'améliorer les caractéristiques photochimiques.

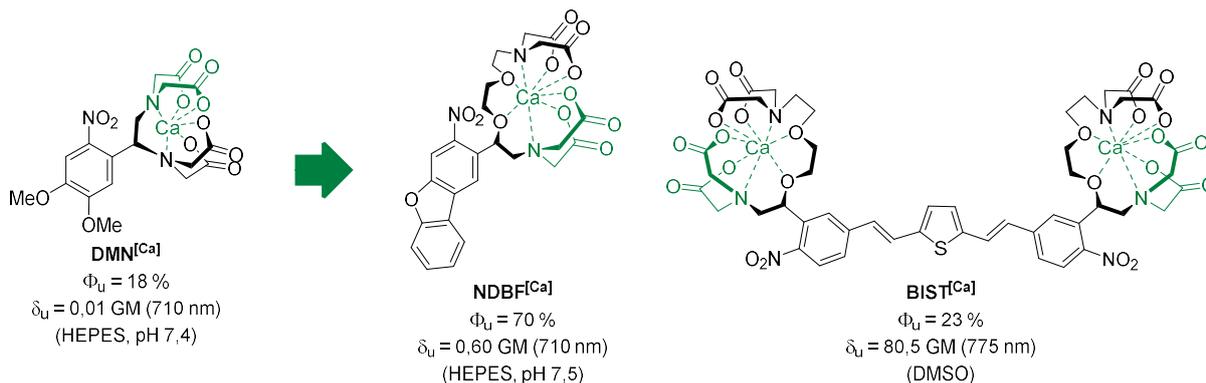


Figure I-44. Exemple de GPPs capables de libérer des ions calcium *via* un stimulus lumineux.

Le $\text{NDBF}^{[\text{Ca}]}$ ^[259,260] obtient en effet un très bon Φ_u de 70 % et un δ_u de 0,6 GM à 710 nm, soit soixante fois plus élevé que le $\text{DMN}^{[\text{Ca}]}$.^[259] Enfin, le bénéfice lié à l'introduction de symétrie est extrêmement marqué en ce qui concerne le $\text{BIST}^{[\text{Ca}]}$. Bien que décrit avec un Φ_u largement inférieur à celui du $\text{NDBF}^{[\text{Ca}]}$, le $\text{BIST}^{[\text{Ca}]}$, doté d'un cœur donneur de type thiophène et capable de libérer deux équivalents de calcium, obtient un excellent δ_u de 80,5 GM à 775 nm dans le DMSO.^[261] Le manque de solubilité de ce dernier en milieu biologique reste cependant une limitation majeure.

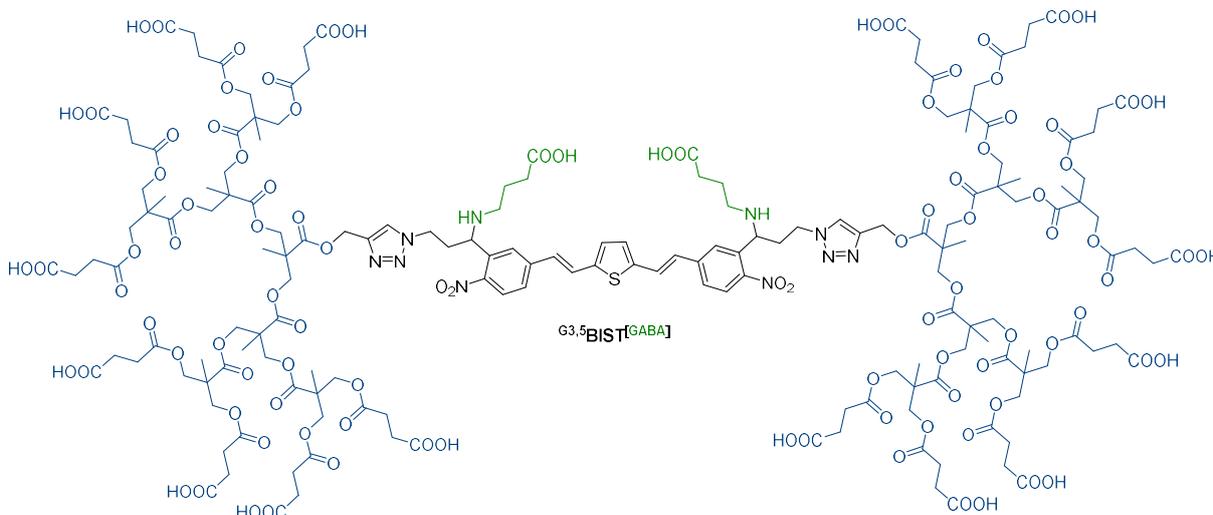


Figure I-45. Structure chimique du BIST fonctionnalisé par deux dendrimères hydrosolubles.

Très récemment, l'équipe d'Ellis-Davies et coll. a entrepris de synthétiser un analogue au **BIST** fonctionnalisé par deux dendrimères hydrosolubles, conférant à ce dernier une solubilité en milieu biologique fortement accrue (Figure I-45). Bien qu'aucune valeur ne soit clairement explicitée, le composé $G_{3,5}$ **BIST**^[GABA] semble montrer d'excellents résultats pour la libération de GABA.^[262]

Portés par les travaux fondateurs de Furuta et *al.* concernant la **BHC**,^[79] les GPPs de la famille des coumarines font également partie des plus étudiés en irradiation biphotonique. A l'inverse des décageurs précédents ou le groupement attracteur ne peut être modifié, la versatilité des coumarines permet d'envisager de nombreuses modifications structurales (Figure I-46).

La première d'entre elles concerne la modification du groupement donneur en position 7-. Le passage d'un groupement phénol (**BHC**^[OAc]) à un groupement dialkylamino permet à la **DEAC**^[OGly]^[263–265] et à la **DCMAC**^[OGly]^[266] d'obtenir un Φ_u de 12 % soit plus de trois fois plus élevé que la **BHC**^[OAc].

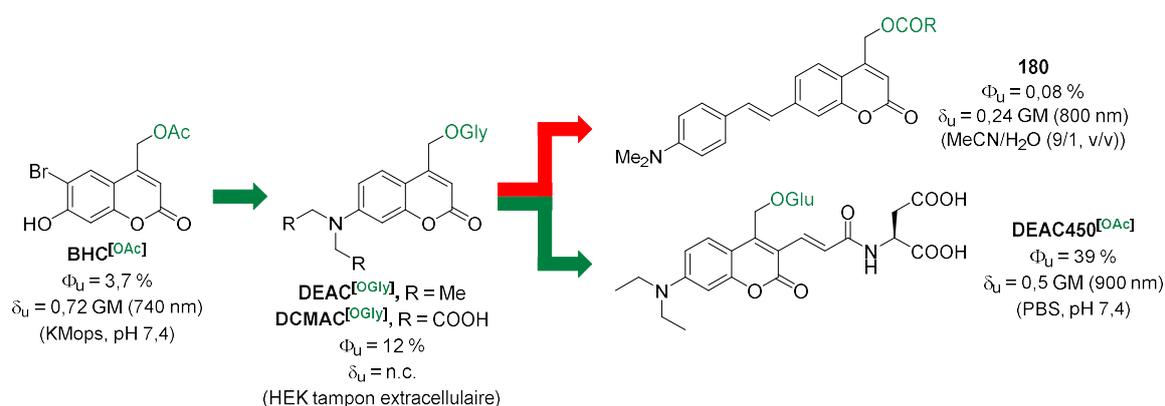


Figure I-46. Modification du système *push-pull* et extension du système π -conjugué des GPPs de la famille des coumarines.

Bien que la valeur de δ_u ne soit pas clairement explicitée, Hagen et coll. rapportent que la **DEAC** libère les phosphates 1,3 fois plus vite que la **BHC** lors d'une irradiation biphotonique à 740 nm.^[267] L'équipe de Bao et *al.* rapporte quant à elle un δ_u de 0,12 GM pour la libération d'alcool *via* un lien carbonate dans un mélange MeCN/H₂O (9/1, v/v) à 800 nm.^[268] L'élongation du système π -conjugué en position 7- grâce à l'introduction d'un groupement *p*-diméthylaminostyryl (**180**) permet d'augmenter largement le σ_2 puisqu'une valeur de 309 GM est rapportée.^[268] Cette modification semble en revanche être extrêmement néfaste pour l'uncaging puisque le composé **180** obtient un Φ_u très faible de 0,08 % et un δ_u de seulement 0,24 GM. Un an plus tard, Ellis-Davies et coll. ont l'idée d'étendre le système π -conjugué de la **DEAC** avec un motif acrylamide légèrement électroattracteur menant à la

DEAC450^[OGlu].^[269] L'accroissement du système *push-pull* permet non seulement le décalage bathochrome des bandes d'absorption mono- et biphotonique, mais également d'obtenir un très bon Φ_u de 39 % pour la libération d'acides carboxyliques^[269,270] et 78 % pour la libération de phosphates.^[271,272] Malgré cela, une valeur de δ_u décevante de 0,5 GM est déterminée par mesure directe du potentiel d'action *via* une excitation biphotonique.^[269]

Par ailleurs, l'observation d'un effet antagoniste de la **DEAC450**^[GABA] vis-à-vis des récepteurs GABAergique paraît être un inconvénient majeur en vue d'applications en neurobiologie.^[273]

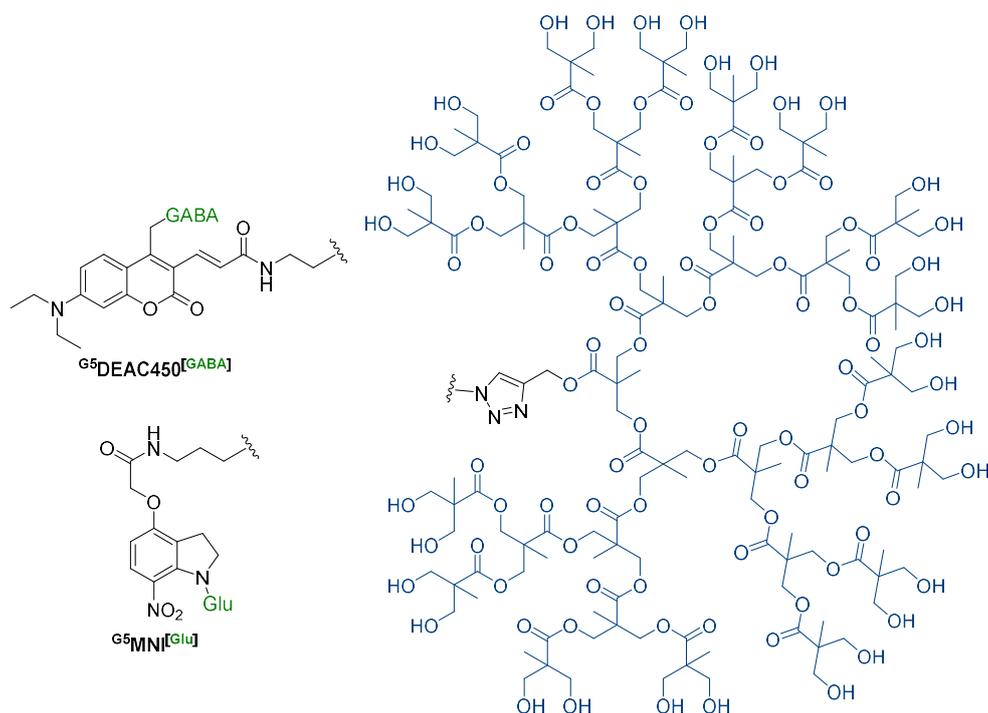


Figure I-47. Introduction d'un dendrimère hydrosoluble de 5^{ème} génération sur la **DEAC450**^[GABA] et le **MNI**^[GABA]

Dans ce contexte, la fonctionnalisation de la **DEAC450**^[GABA] par un dendrimère de 5^{ème} génération (**G⁵DEAC450**^[GABA]) permet de « masquer » le neurotransmetteur cagé diminuant ainsi les effets d'antagonisme du composé tout en augmentant largement son seuil de solubilité en milieu physiologique.^[273] Récemment, cette stratégie est également appliquée au **MNI** et mène au même constat. En plus d'une large augmentation du seuil de solubilité, **G⁵MNI**^[Glu] ne montre pas d'effet antagoniste jusqu'à une concentration de 1 mM (Figure I-47).^[274]

Naturellement, le très bon Φ_u obtenu par la **DEAC450** a suscité beaucoup d'engouement et la modification de la nature du groupement présent en position 3- fut explorée par la suite (Figure I-48).

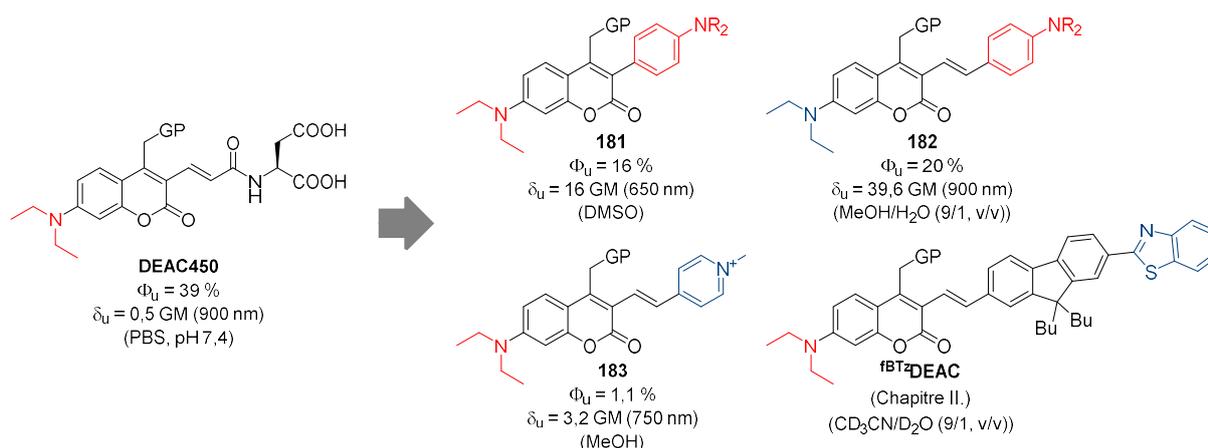


Figure I-48. Modification de la position 3- des GPPs de la famille des coumarines.

Généralement, l'introduction de groupements fortement donneurs ou accepteurs en position 3- mène à une chute plus ou moins grande du Φ_u par rapport à la **DEAC450** à l'exception du composé **fBTzDEAC**,^[275] décrit récemment dans la littérature et qui fait l'objet d'une partie des travaux développés dans ce manuscrit (Chapitre II). En revanche, cette diminution du Φ_u est compensée dans tous les cas par l'excellente section efficace d'A2P obtenue pour mener à des valeurs de δ_u comprises entre 3,2 et 39,6 GM, soit six à quatre-vingt fois plus élevé que celui décrit pour la **DEAC450**.^[269,275–278] Il semblerait cependant que l'introduction de groupements fortement donneurs en position 3- soit plus bénéfique pour le Φ_u que l'introduction de groupements fortement accepteurs. Comme récemment décrit par Lin et *al.*, la stabilisation du carbocation benzylique généré lors de la réaction de photolyse pourrait permettre d'expliquer cette tendance.^[278]

La stabilisation du carbocation est d'ailleurs une source d'inspiration pour Weis et *al.* qui introduisent en premier un groupement méthyle en position benzylique.^[279] L'apport de ce groupement stabilisant semble en revanche négligeable dans ce cas là puisqu'une valeur de Φ_u identique à celle de la **DEAC** est rapportée. Ce n'est plus le cas lors des travaux de Geogan et *al.* qui décrivent le composé **184** avec un Φ_u de 21 % et un δ_u de 4 GM à 740 nm pour la libération de doxycycline *via* un lien carbamate, un record à l'époque.^[280] Bien que non étudié en irradiation biphotonique, le même constat est effectué pour le composé **185** qui présente le double des capacités photochimique de son analogue **186** non fonctionnalisé décrit un peu plus tôt.^[281,282]

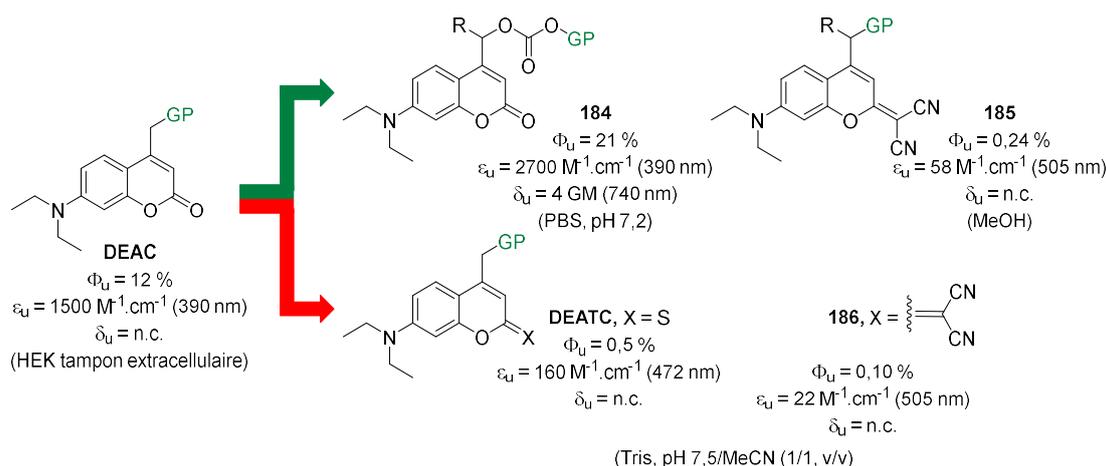


Figure I-49. Stabilisation du carbocation benzylique *via* la fonctionnalisation de la position 4- des coumarines.

A l'image du composé **186**, certains groupes de recherche ont entrepris de modifier le motif attracteur exocyclique situé en position 2-.^[176,281–284] Dans ce contexte, l'augmentation du pouvoir accepteur *via* l'introduction de groupements thiocarbonyle (**DEATC**)^[282,283] ou dicyanovinyle (**186**)^[176,281,282] mène dans tous les cas à un large décalage bathochrome du maximum d'absorption. Ces modifications semblent cependant être extrêmement néfastes pour les propriétés d'*uncaging* puisque des valeurs de Φ_u allant de 10^{-6} à 0,5 % sont rapportées.

En analogie avec le **MNI**, disponible commercialement et couramment utilisé en neurobiologie notamment pour la cartographie de neurones,^[248,285] la compréhension des séquences d'activations des neurones^[286,287] ou bien l'étude de la plasticité synaptique,^[288,289] les GPPs de la famille des coumarines font également parti des plus employées.

4. Emergence de nouvelles familles de décageurs

Dans la continuité de ces travaux, Fedoryak et Dore introduisent une nouvelle famille de GPPs basée sur un squelette de quinoléines (Figure I-50) et capable de libérer des acides carboxyliques, phosphates et diols entre autres.^[290]

La 8-bromo-7-hydroxyquinolines (**BHQ**) est la première à être décrite en 2002 et est directement testée en irradiation biphotonique pour la libération d'acides carboxyliques.^[62] Bien que moins stable dans le noir et présentant un δ_u légèrement inférieur à celui de la **BHC**, la **BHQ** semble se photolyser plus rapidement que cette dernière et montre une solubilité ainsi qu'une stabilité compatibles avec des expériences de biologie.^[62]

En analogie avec la **BHC**, l'atome de brome présent sur la **BHQ** joue également un rôle important en abaissant le pKa du phénol menant au phénolate, fort donneur, en milieu

physiologique. Il est en revanche postulé que l'effet d'atome lourd induit par le brome favoriserait le passage à l'état excité triplet, néfaste pour la photolibération.^[291] La substitution de ce dernier par d'autres groupements électroattracteurs ne favorisant pas l'ISC mène à des valeurs de Φ_u trois fois plus faibles dans le cas de la **CHQ**^[OAc]^[291,292] (10 %) mais légèrement plus élevée dans le cas de la **CyHQ**^[OAc] (31 %). La présence d'un groupement nitro semble cependant *quencher* totalement la photochimie puisqu'aucune trace de photolibération n'est détectée.^[291]

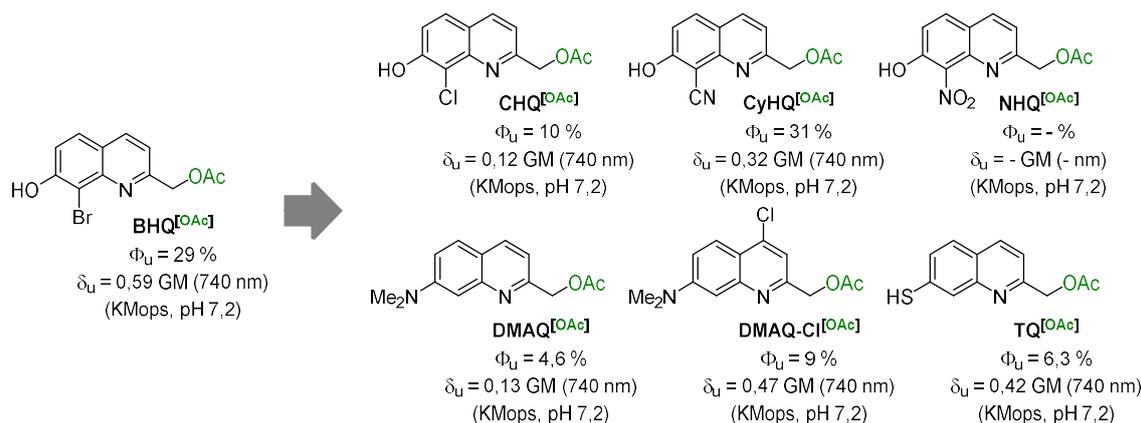


Figure I-50. Structures chimiques de différents décapeurs de la famille des Quinoléines.

L'augmentation du pouvoir donneur en position 7- semble également être délétère à la photolibération puisque des valeurs de Φ_u largement inférieures à celle de la **BHQ**^[OAc] sont obtenues pour la **DMAQ**^[OAc], la **DMAQ-Cl**^[OAc] et la **TQ**^[OAc]. Malgré les nombreuses modifications apportées et bien que convenables, les valeurs de δ_u sont en revanche dans tous les cas inférieures à celle de la **BHQ**^[OAc].^[291]

C'est ensuite les travaux de Dalko et coll. concernant la **8DMAQ**^[OAc], rapportée avec un δ_u largement supérieur à celui de la **BHQ**^[OAc] ou de son isomère de position **DMAQ**^[OAc], qui suggèrent une nouvelle approche concernant l'amélioration des capacités de photolibération à 2P des quinoléines.^[293] L'élongation du système π -conjugué ainsi que l'introduction d'un groupement légèrement électroattracteur permet au composé **187** d'obtenir un δ_u de 2,0 GM à 730 nm.^[294]

L'élaboration du composé symétrique **188** mène à un Φ_u décevant de 6,6 % et se ressent sur la valeur de δ_u obtenue à 730 nm, plus de quatre fois inférieure à celle du composé **187**.^[295] L'introduction d'un cœur fluorène, plus conjugué permet en revanche de rétablir la valeur de Φ_u dans la même gamme que le composé **187** et d'obtenir un δ_u de 2,3 GM à 730 nm.^[296] Enfin, la conception d'un système trimérique de type octupolaire s'avère avoir un

effet très négatif sur le rendement quantique de photolibération qui n'est que de 0,01 %. L'excellente section efficace d'A2P du composé **190** ne permet pas de compenser le Φ_u et mène à une photosensibilité à 2-photon de seulement 0,04 GM à 730 nm.^[297,298]

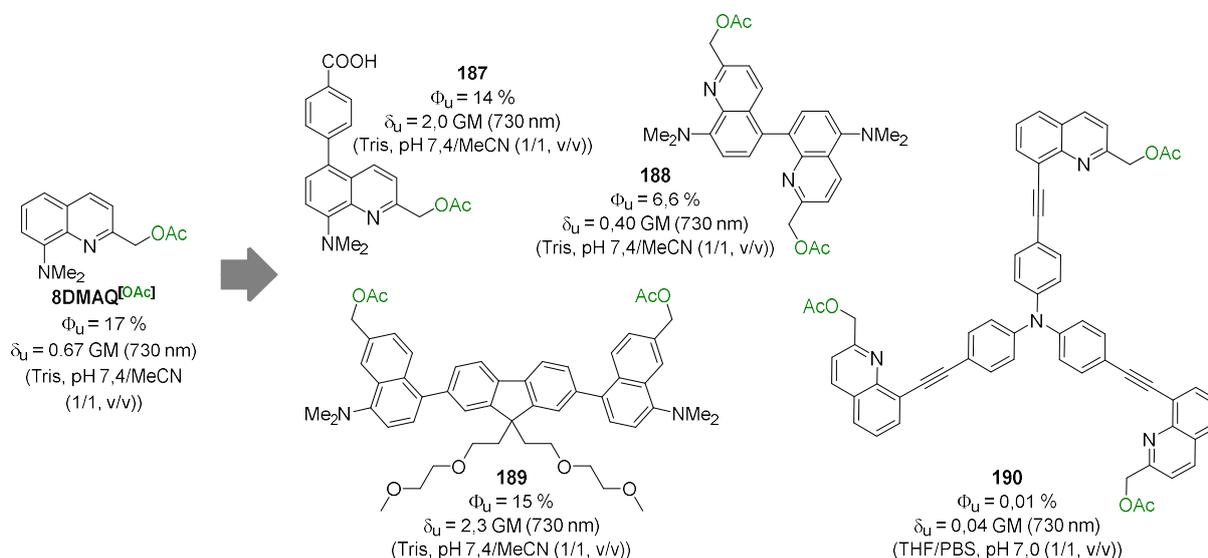


Figure I-51. Extension du système π -conjugué et introduction des quinoléines au sein d'architectures symétriques.

Les travaux décrits jusqu'à présent reflètent parfaitement le caractère imprévisible du Φ_u lorsqu'une modification de la structure chimique du GPP est effectuée. En effet, bien qu'il soit maintenant aisé de concevoir des GPPs fortement absorbants à 2-photon, l'apport de modifications sur les systèmes *push-pull* et π -conjugué peut aussi bien être néfaste que bénéfique pour le Φ_u , ce qui est automatiquement répercuté sur les valeurs de ϵ_u et δ_u .

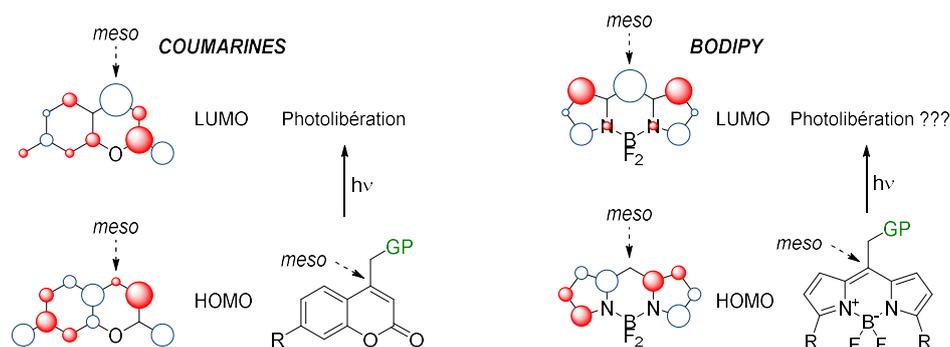


Figure I-52. Répartition de la densité électronique à l'état fondamental et excité pour une coumarine et un BODIPY.

L'une des raisons majeures de cela est que la photochimie des GPPs repose quasi-exclusivement sur la répartition de la densité électronique aux états fondamental et excité. Ce principe, déjà introduit par Zimmerman, est également mis en évidence lors de travaux des Solomek et *al.* (Figure I-52), qui remarquent dans le cas des coumarines, que l'atome du cycle aromatique situé en α de la position benzylique (mésa) est celui où la densité électronique est la plus faible à l'état fondamental (HOMO) et la plus élevée à l'état excité (LUMO).^[299]

Devant la forte demande de GPPs performants, cette approche pourrait s'avérer être une méthode de choix pour mettre en évidence de nouvelles familles de GPPs (Figure I-53).

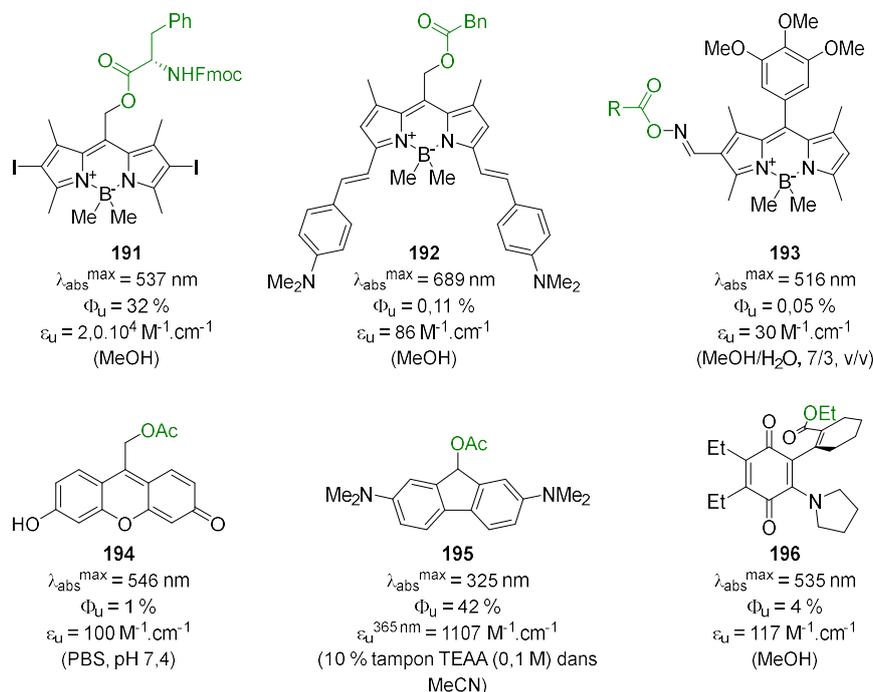


Figure I-53. Structure chimique de nouvelles familles de GPPs décrites récemment.

Bien que non testées en excitation biphotonique, celle des BODIPY est parmi les plus prometteuses.^[301–310] En plus d'être fortement fluorescents, les dérivés de cette famille bénéficient d'une bande d'absorption très décalée vers le rouge permettant l'utilisation d'une source lumineuse moins énergétique. Le composé **191** présente notamment des caractéristiques photochimiques similaires à celles de la **DEAC450** bien que son maximum d'absorption soit décalé de 90 nm vers le rouge par rapport à celui de cette dernière.^[303] Le composé **192** présente quant à lui des capacités beaucoup plus limitées en termes de photochimie. En revanche, son maximum d'absorption localisé à 689 nm permet d'atteindre la fenêtre spectrale de transparence des tissus biologique directement *via* une irradiation monophotonique.^[304] Le dérivé de fluorescéine **194**, montre aussi des capacités photochimiques limitées mais un maximum d'absorption également très décalé vers le rouge.^[311] C'est l'inverse en ce qui concerne le composé **195** dérivé du fluorène qui présente un très bon Φ_{u} mais une bande d'absorption localisée dans l'UV.^[312] Enfin, au même titre qu'en ce qui concerne les GPPs de première génération, la découverte de nouvelles familles de décageurs telles que celles énumérées précédemment, incluant la quinone **196** récemment décrite,^[313] ou bien de nouvelles positions photosensibles sur des GPPs déjà connus (**193**)^[307]

peut être un point de départ pour l'élaboration de nouveaux décageurs extrêmement performants.

Finalement, comme mis en évidence la stratégie visant à modifier directement la structure des GPPs pour améliorer leurs performances de photolibération en excitation biphotonique souffre du caractère imprévisible du Φ_u . Bien que largement moins souvent adoptée, ce n'est plus le cas en ce qui concerne la seconde stratégie qui consiste à concevoir des systèmes coopératifs.

5. Elaboration de systèmes coopératifs : transfert d'énergie

Comme mentionné précédemment, cette seconde stratégie permet de s'affranchir des limitations engendrées par la modification des systèmes *push-pull* et π -conjugué des GPPs. Cette alternative repose en fait sur l'utilisation de deux sous-unités distinctes : un GPP et une antenne performante en ONL. L'antenne peut alors absorber la lumière, plus efficacement que le décageur, puis transmettre l'énergie acquise au GPP *via* un processus photophysique approprié. Ce dernier peut ensuite, grâce à l'énergie fournie, effectuer de la photolibération, permettant ainsi de dé-corréler le processus d'absorption du processus de photolibération.

C'est Zhao et *al.* qui rapportent en 2004 l'utilisation du **NPE** pour libérer un fluorophore de la famille des coumarines.^[314] C'est le fluorophore cagé joue ici le rôle d'antenne et l'efficacité de cette stratégie est démontrée dès ces premiers travaux puisque la conception de cet édifice permet d'obtenir un δ_u de 1 GM à 740 nm tandis que le **NPE** seul présente un δ_u de 0,019 GM à 640 nm. Ce processus d'excitation indirecte du GPP (FRET) fut par la suite exploité comme une stratégie à part entière menant à de nombreux exemples.^[84]

Suite à ces travaux fondateurs, c'est une nouvelle fois l'équipe de Corrie et coll. qui eut l'idée de concevoir un système synergique pour augmenter les capacités de photolibération du **MNI** (Figure I-54).^[315-317] L'originalité de cet édifice repose sur son *design* puisque, comme mentionné précédemment, le **MNI** effectue de la photolibération à partir d'un état excité triplet.^[92] Dans ce contexte, la benzophénone utilisée comme antenne, connue pour son état excité triplet, peut absorber la lumière puis transmettre l'énergie au **MNI** par un mécanisme de TT-ET augmentant la population de l'état excité triplet de ce dernier. Bien qu'aucune expérience d'excitation à 2P n'ait été réalisé, la photosensibilité à 1P enregistrée s'avère être vingt fois plus élevée que celle du **MNI** seul. Des expériences de photolibération de glutamate en irradiation monophotonique dans des neurones de l'hippocampe confirment d'ailleurs le bénéfice de la stratégie employée.^[317]

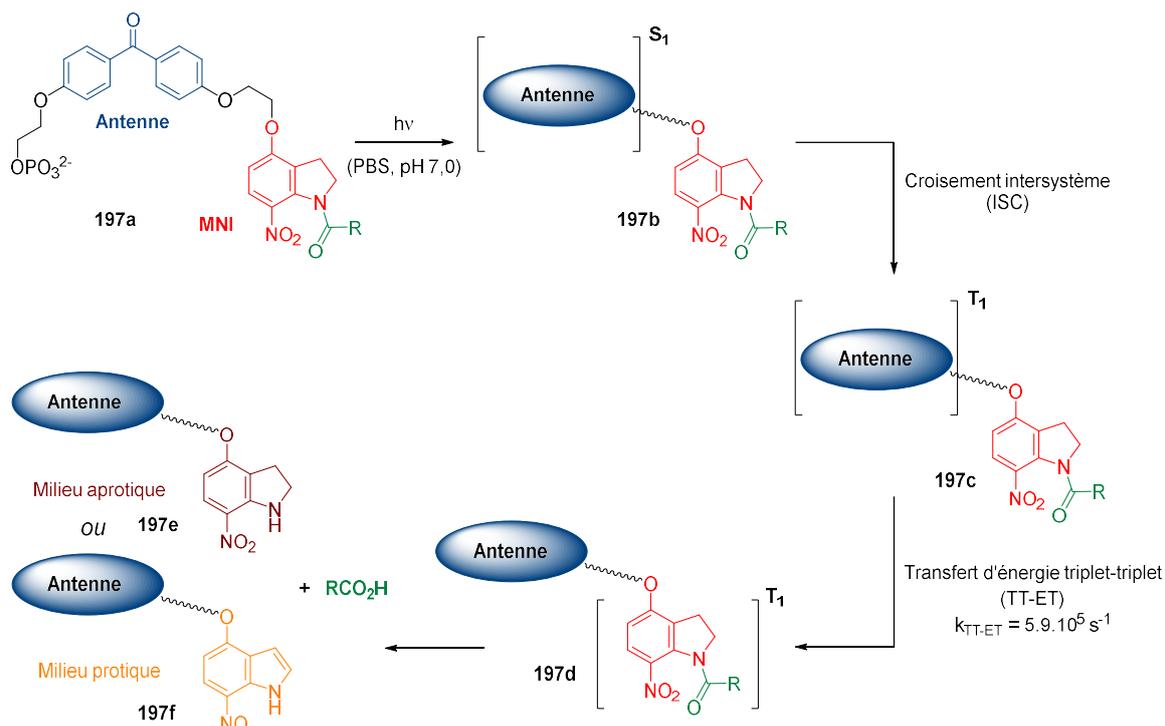


Figure I-54. Sensibilisation du MNI par une antenne de type benzophénone.

En parallèle, Steiner et coll. effectuent le même constat en observant un processus de TT-ET, intermoléculaire cette fois-ci, entre la 9*H*-thioxanthène-9-one et le **NPPOC** menant à un ϵ_u dix fois plus élevé que pour le **NPPOC** seul.^[318] Pirrung, Dore et coll. adaptent par la suite ce système non-covalent à l'excitation biphotonique menant à une valeur de δ_u de 0,86 GM à 766 nm tandis que le **NPPOC** ne montrait aucune réponse seul.^[319] L'adaptation covalente de ce système montre quant à elle un ϵ_u deux fois plus élevé que la version non-covalente mettant en évidence l'importance de la proximité spatiale des sous-unités dans de tels processus.^[320,321]

Quelques années plus tard, en s'inspirant des travaux de Hamada et *al.*,^[322] l'équipe de Falvey et coll. rapporte pour la première fois un système coopératif basé sur un processus de PET entre une benzophénone et un GPP de type pyridinium (Figure I-55).^[323-326]

Ces travaux seront ensuite repris et adaptés quelques années plus tard à la photolibération en excitation biphotonique par Anderson et coll.^[327] puis par Thum et *al.*^[328]. L'utilisation d'une antenne quadrupolaire présentant un σ_2 très élevé permet d'enregistrer une valeur de photosensibilité à 2P de l'ordre de 10 GM à 700 nm, un record à l'époque (Figure I-55).^[327] Ce processus de photosensibilisation s'est, en revanche, montré beaucoup moins efficace lorsque d'autres GPPs étaient utilisés. L'utilisation du ***o*NB**

montrant, dans le cas présent, la photolibération d'acides carboxyliques avec un rendement chimique très faible.

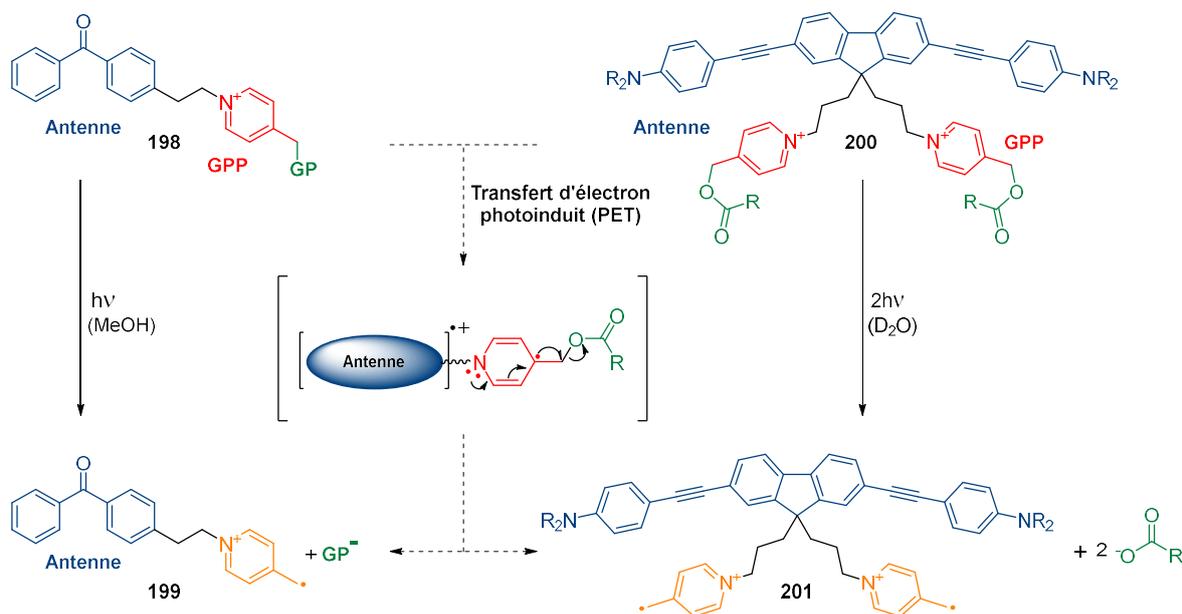


Figure I-55. Exemples de systèmes coopératifs basés sur un transfert d'électron photo-induit.

En guise d'alternative, certaines équipes de chercheurs se sont tournés vers l'élaboration de systèmes tandem basés sur un transfert d'énergie de type FRET qui s'avère être moins exigeant que les processus de type PET, notamment en terme de proximité spatiale des sous-unités (Figure I-56). Une dizaine d'années après le premier exemple décrit par Zhao et *al.*,^[314] c'est l'équipe de Blanchard-Desce et coll. qui rapporte la conception d'un système synergique de type triade où deux décageurs de type **MNI** sont greffés à une antenne quadrupolaire^[227] par chimie click (**202**). Les expériences de photolyses comparatives permettent de mettre en évidence un δ_u de 0,5 GM à 730 nm, soit dix fois plus élevé que celui du **MNI**^[Glu] seul.^[329] Par ailleurs, il semble important de mentionner que le processus de PET, possible entre l'antenne très riche en électrons et le **MNI** très appauvri, est exclu par des expériences d'électrochimie et que le transfert d'énergie s'effectue bien *via* un processus de FRET.^[329]

Suite à cela, d'autres systèmes coopératifs de type « dyades » sont développés de manière à concentrer l'intégralité du transfert énergie vers un seul décageur et non plus deux comme c'était le cas avec le composé **202**. Les deux sous-unités sont à nouveau reliées de façon covalente et un clip thiophosphoré est choisi de manière assurer une certaine proximité spatiale entre l'antenne et le GPP. A nouveau, les expériences de photolyses permettent de déterminer un δ_u de 1 GM à 710 nm pour le composé **203a** et de 20 GM à 710 nm pour le

composé **203b**, soit trente à trois cent fois plus élevée que ceux des GPPs de référence seuls (i.e., **oNB**^[OAc] et **MNI**^[OGlu]) validant ainsi cette stratégie.^[330,331]

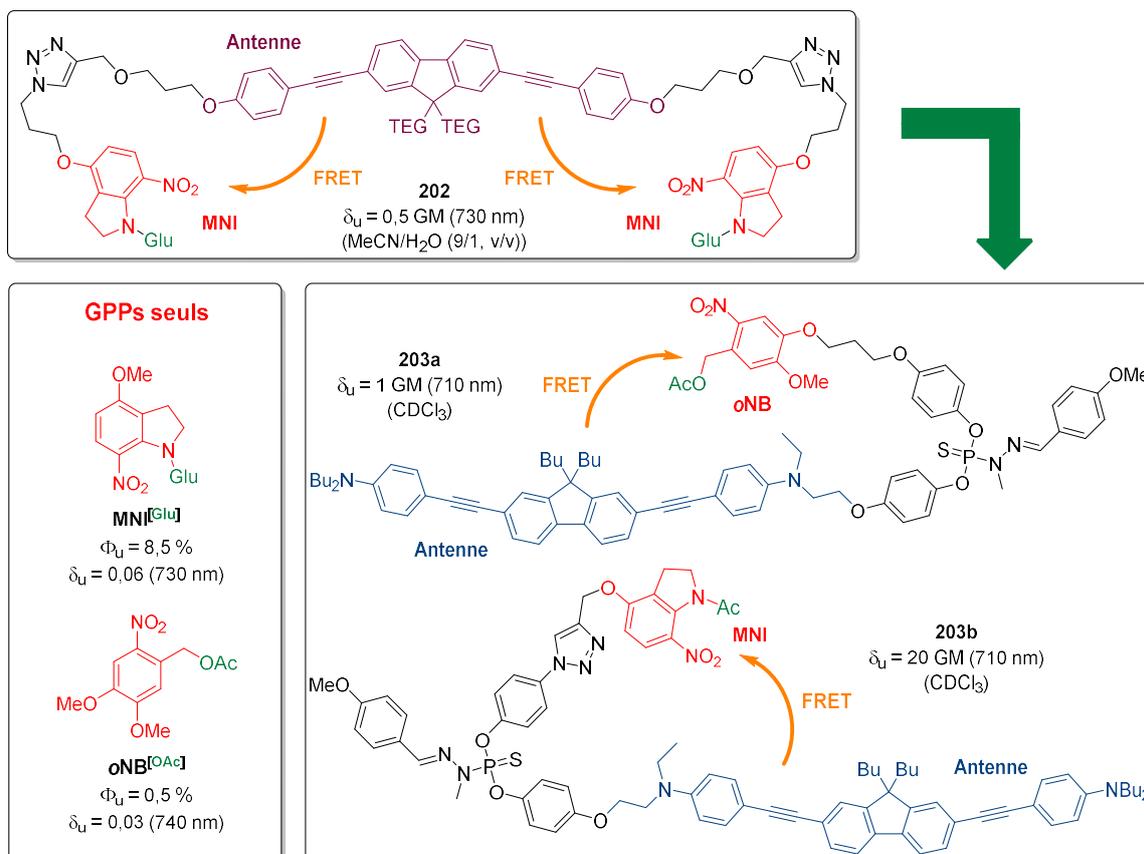


Figure I-56. Exemples de systèmes coopératifs basés sur un transfert d'énergie de type FRET.

Plus récemment, cette méthodologie est mise à profit par Hammer et *al.* pour la photolibération de glutamate *via* un GPP de la famille des coumarines, montrant des résultats satisfaisants.^[332]

Finalement, bien qu'apportant généralement de bons résultats, la mise en œuvre de cette stratégie est largement moins répandue que la première abordée. Malgré les nettes améliorations engendrées, l'élaboration de tels édifices souffre d'un inconvénient majeur. En effet, le travail de synthèse, plus lourd, ainsi que la difficulté d'apporter la solubilité nécessaire à de telles architectures sont des limitations et incitent de nombreuses équipes de chercheurs à adopter la première stratégie visant à modifier directement la structure chimique des décageurs afin de leur apporter les propriétés souhaitées.

V. Cadre des recherches et hypothèses de travail

Comme le démontre l'étude bibliographique présentée précédemment, l'optimisation des capacités de photolibération en excitation à 2-photon des GPPs est d'un intérêt majeur pour d'éventuelles applications très innovantes dans le domaine de la biologie. C'est donc dans ce contexte que se sont déroulés ces travaux de thèse. Nous avons choisi de travailler sur les décapeurs de la famille des coumarines, qui semblent répondre à l'ensemble des critères requis à l'exception de leur capacité de photolibération à 2-photon limitée. En revanche, leur grande versatilité permet d'envisager de nombreuses modifications, en s'appuyant sur les relations structure-propriétés en A2P, en vue d'optimiser ce dernier paramètre.

Dans ce cadre, nous avons choisi dans un premier temps de nous focaliser sur le renforcement du système *push-pull* des GPPs de la famille des coumarines afin d'accroître leur capacité d'A2P et donc d'augmenter leur photosensibilité à 2-photon. Lors de cette étude fondamentale, nous avons décidé d'introduire différents hétérocycles fortement électroattracteurs en position 3-. Ainsi, l'influence du transfert de charge intramoléculaire sur les valeurs de σ_2 et Φ_u de ce type de GPP pourra être étudiée et les résultats obtenus seront présentés dans le Chapitre II.

Dans un second temps, nous nous sommes orientés vers l'introduction de symétrie moléculaire, connue pour augmenter significativement les valeurs de section efficace d'absorption à 2-photon des chromophores. La première partie de cette étude, fondamentale, devrait permettre de rationaliser les résultats photophysiques et photochimiques obtenus en fonction des effets électroniques induits par le cœur des différents édifices symétriques synthétisés. A la suite de cela, un édifice symétrique soluble en milieu physiologique sera synthétisé et devrait pouvoir être utilisé pour les applications souhaitées. Ces études, à la fois fondamentales et appliquées, feront l'objet du Chapitre III.

Dans le but d'approfondir ces études, nous avons par la suite choisi de synthétiser et d'étudier des GPPs multimériques de la famille des coumarines. Une nouvelle fois, les résultats obtenus devraient pouvoir nous permettre de nous positionner quant à la pertinence de cette approche. Par ailleurs, l'influence du cœur des édifices multimériques obtenus pourra également être évaluée. Ces travaux seront présentés dans le Chapitre IV.

Enfin, les travaux présentés dans le Chapitre V concerneront la synthèse et l'étude de nouveaux systèmes coopératifs pour la photolibération en excitation à 2-photon. Pour cela, nous avons choisi de nous appuyer sur les très bons résultats obtenus par notre équipe

(composés **203a** et **203b**) avant le début de ces travaux. Dans ce contexte, la modification de la nature du GPP et du lien covalent reliant les deux sous-unités devrait permettre d'accroître significativement l'efficacité du transfert d'énergie et donc les capacités de photolibération à 2-photon.

Préambule
Introduction aux techniques
de mesures utilisées

L'ensemble des résultats présentés dans ce manuscrit s'appuient sur les propriétés photophysiques et photochimiques des nouveaux composés synthétisés. Les propriétés d'optique linéaires de ces composés sont enregistrées selon les techniques classiques de mesure d'absorption et d'émission. Cependant, les propriétés d'optiques non-linéaires de nos nouveaux décapeurs peuvent être obtenues grâce à plusieurs techniques de mesure. Au même titre que les propriétés d'absorption en optique non-linéaire, plusieurs possibilités s'offrent à nous concernant la mesure des propriétés photochimiques de nos composés et notamment la détermination du rendement quantique de photolibération (Φ_u).

Dans cette optique, ce préambule a pour but d'introduire différentes techniques de mesures existantes à ce jour, mais également de justifier le choix des méthodes utilisées dans ce manuscrit.

I. Mesure des propriétés d'optique linéaire

1. Spectre d'absorption à 1-photon et mesure du coefficient d'extinction molaire ϵ .^[333]

Les spectres d'absorption à un photon de nos nouveaux composés sont enregistrés par spectrophotométrie UV-Vis grâce à un spectrophotomètre UV-Vis à double faisceau (Figure P-1).

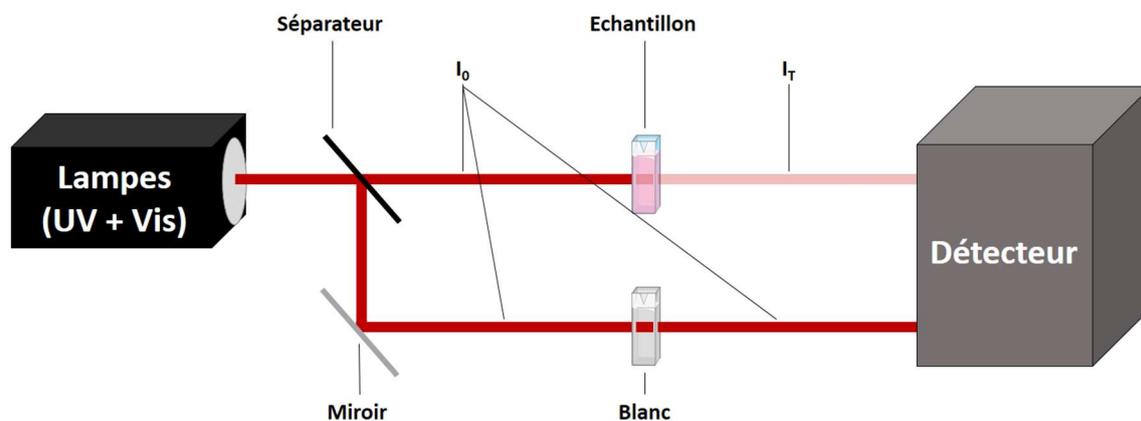


Figure P-1. Schéma simplifié d'un spectrophotomètre UV-Visible à double faisceau.

Contrairement aux spectrophotomètres à simple faisceau, l'appareil utilisé permet la mesure simultanée du « blanc » et de l'échantillon. Il nécessite cependant l'utilisation de cuves appariées. Le faisceau lumineux est ici divisé en deux faisceaux de même intensité. L'un sert de référence en traversant le « blanc » en permet d'obtenir l'intensité initiale I_0 tandis que le second traverse l'échantillon et permet d'obtenir la lumière transmise par l'échantillon I_T à chaque longueur d'ondes. L'appareil peut alors, grâce au rapport I_T/I_0

calculer la transmittance de l'échantillon à chaque longueur d'onde puis la convertir en absorbance (A) *via* la relation $A = -\log(T)$. Le spectre d'absorption du composé étudié est ainsi enregistré. Par ailleurs, l'enregistrement de ce spectre avec une concentration connue du composé étudié permet de calculer le coefficient d'extinction molaire à une longueur d'onde choisi grâce à la loi de Beer-Lambert étudiée dans le Chapitre I. Il est important de mentionner que l'obtention d'une valeur de ϵ fiable nécessite une absorbance située idéalement entre 0,5 et 1,5 et d'effectuer cette mesure au moins deux fois avec deux pesées indépendantes.

2. Spectre d'émission et mesure du rendement quantique de fluorescence Φ_f ^[333]

Les spectres d'émission de nos composés sont eux aussi enregistrées selon la méthode classique *via* l'utilisation d'un fluorimètre (Figure P-2).

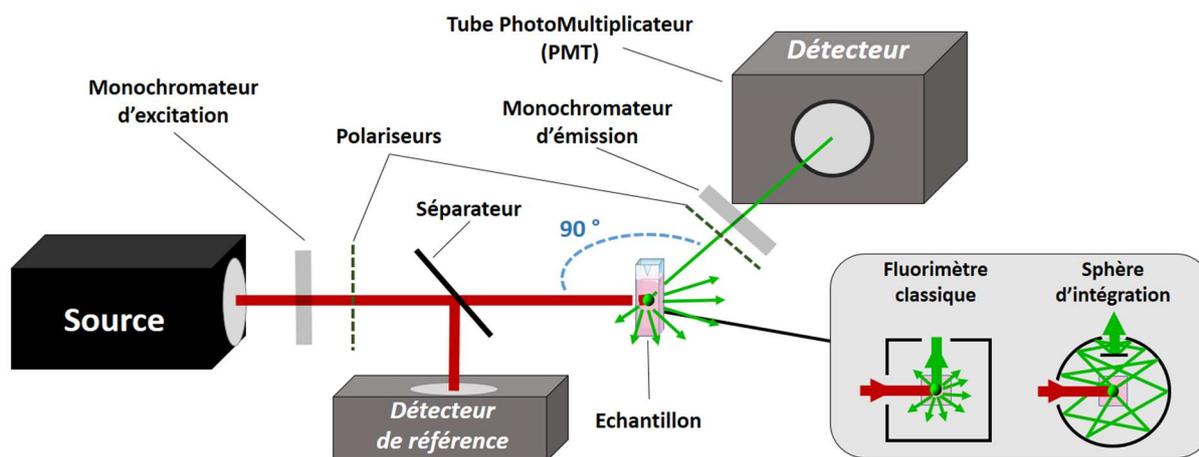


Figure P-2. Schéma simplifié d'un fluorimètre.

Une source lumineuse irradie l'échantillon à une longueur d'onde choisie (grâce au réglage du monochromateur), qui est le plus souvent son maximum d'absorption. L'émission de fluorescence résultante est ensuite collectée grâce au détecteur (tube photomultiplicateur) qui est placé à 90° de la source lumineuse afin d'éviter la saturation de l'appareil. Le spectre d'émission du composé étudié peut ainsi être obtenu. L'intensité de fluorescence est enregistrée en « nombre de coups » et il semble important de mentionner que cette dernière ne doit pas dépasser 1.10^6 coups afin de ne pas endommager le détecteur.

Le rendement quantique de fluorescence, qui correspond au rapport du nombre de photons émis par le nombre de photons absorbés, peut quant à lui être déterminé de plusieurs façons. Bien qu'il soit possible d'obtenir une valeur de Φ_f grâce à des méthodes thermiques

ou photo-acoustiques, nous ne considérerons ici que les méthodes optiques. Parmi celles-ci, deux méthodes se distinguent : la méthode absolue et la méthode relative.

La première, consiste littéralement à mesurer le nombre de photons absorbés et le nombre de photons émis par l'échantillon et nécessite l'utilisation d'une sphère d'intégration (Figure P-2). A l'inverse de la cavité dans laquelle se situe l'échantillon dans un fluorimètre classique, une sphère d'intégration est calibrée pour diriger l'ensemble des photons émis par l'échantillon vers le détecteur. Ainsi, en enregistrant un spectre (Figure P-3 ; gauche) laissant apparaître les pics d'excitation et d'émission d'un échantillon (qui doivent être corrigés par l'acquisition d'un « blanc » au préalable), il est possible de calculer le flux de photons absorbés F_{abs} et le flux de photons émis F_{em} par l'échantillon *via* les équations ci-dessous :

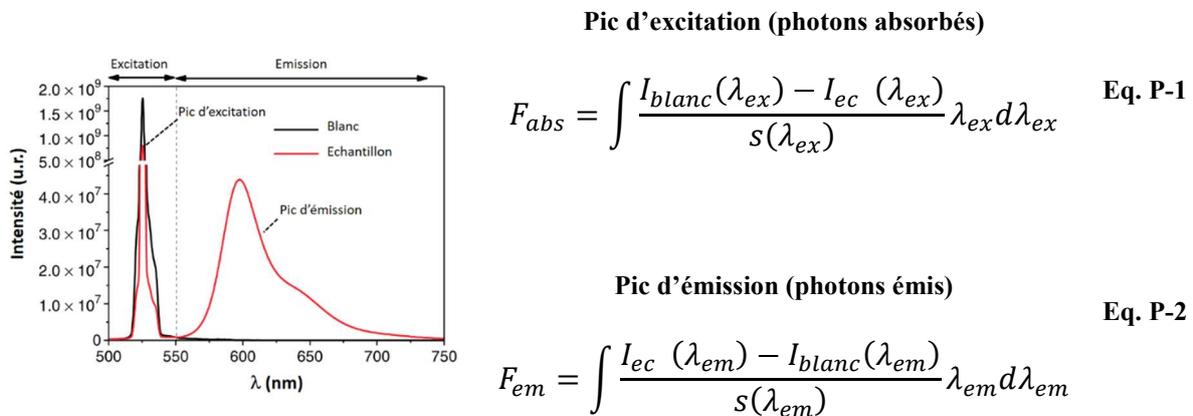


Figure P-3. Exemple des signaux obtenus avec une sphère d'intégration pour un échantillon et un blanc^[333] avec u.r. : unités relatives (gauche) et équations servant à calculer les flux de photons absorbés et émis par l'échantillon (droite).

où I correspond à l'intensité des pics considérés et s est un facteur de correction lié à la sensibilité de détection de l'appareil en fonction de la longueur d'onde. Finalement, en effectuant le rapport F_{em}/F_{abs} il est possible de déterminer le rendement quantique du composé considéré.

La seconde méthode (relative) consiste à déterminer le Φ_f d'un composé relativement à celui d'un standard fluorescent (référence). La mise en œuvre de cette méthode ne nécessite pas l'utilisation de matériel particulier, un fluorimètre classique (Figure P-2) peut être utilisé. L'enregistrement des spectres d'émission du composé étudié et d'un standard de fluorescence choisi, dont le Φ_f est décrit dans la littérature, permet d'obtenir le rendement quantique de fluorescence par l'équation suivante :

$$\Phi_f^{ech} = \Phi_f^{ref} \cdot \frac{n_{ech}^2}{n_{ref}^2} \cdot \frac{F_{ech}}{F_{ref}} \cdot \frac{(1 - 10^{-A(\lambda_{exc})})^{ref}}{(1 - 10^{-A(\lambda_{exc})})^{ech}} \quad \text{Eq. P-3}$$

où n est l'indice de réfraction du milieu, F l'intégration du spectre d'émission et $A(\lambda_{exc})$ l'absorbance des solutions utilisées à la longueur d'onde d'excitation.

En revanche, l'utilisation de cette méthode nécessite de prendre en considération deux critères d'une importance cruciale. L'absorbance des solutions du standard et de l'échantillon doivent tout d'abord être inférieures à 0,1 à la longueur d'onde d'excitation. En effet, la plupart des facteurs de corrections (intrinsèques à chaque appareil) sont basés sur le fait que la relation entre la concentration de fluorophore et l'intensité de fluorescence est linéaire à faible absorbance (typiquement inférieur à 0,1).^[334] En outre, le standard fluorescent doit être choisi avec précaution. Ce standard doit absorber et émettre dans les mêmes régions que le composé étudié et idéalement, leurs valeurs de Φ_f ne doivent pas être trop différentes.

Bien que l'utilisation d'une sphère d'intégration puisse fournir des résultats fiables et robustes, l'ensemble des rendements quantiques de fluorescences décrits dans ce manuscrit ont été obtenus relativement à un standard fluorescent. La robustesse des résultats obtenus et la facilité de mise en œuvre expérimentale ont motivé notre choix pour la méthode relative. Il semble cependant important de mentionner que la méthode absolue est nécessaire dans certains cas. En effet, l'absence de standards fluorescents fiables dans la gamme spectrale de rouge/proche infrarouge rend l'utilisation de la méthode relative inappropriée pour un fluorophore qui émet cette région, ce qui n'est pas le cas dans ce manuscrit.

II. Mesure des propriétés d'optique non-linéaire^[200]

A l'instar des propriétés d'optique linéaire qui peuvent être aisément mesurées avec un appareillage simple d'utilisation, l'enregistrement des propriétés d'optique non-linéaire requiert une expertise ainsi qu'un appareillage à la hauteur de la complexité du phénomène. Ainsi, depuis la théorisation de l'absorption à 2-photon par Maria Goeppert-Mayer et l'avènement du laser quelques années plus tard, un nombre croissant de techniques expérimentales visant à déterminer le spectre d'absorption à 2-photon et notamment la section efficace d'absorption à 2-photon des chromophores ont vu le jour. Ces dernières sont divisées en deux catégories : méthodes directes et méthodes indirectes.

1. Méthodes expérimentales de mesure du σ_2

a) Méthode directe : z-Scan^[200,335]

Les méthodes directes consistent à observer la diminution de l'intensité du rayon incident lorsque le phénomène d'absorption à 2-photon se produit. Ces méthodes, proches de celle utilisée pour l'absorption monophotonique sont d'ailleurs vues comme une extension à

cette dernière. La section efficace d'absorption à 2-photon peut donc être obtenue en observant la variation de la transmittance de l'échantillon en fonction de l'intensité du rayon lumineux incident. Parmi les plus connues, le z-Scan est une méthode fréquemment utilisée.

Comme décrit en introduction de ce manuscrit, le phénomène d'A2P peut se produire par l'absorption quasi simultanée de deux photons de même énergie ($h\nu$) ou bien de deux photons d'énergies différentes ($h\nu_1$ et $h\nu_2$) mais dont la somme permet d'obtenir une énergie suffisante pour exciter la molécule ($2h\nu = h\nu_1 + h\nu_2$). Le z-Scan est une méthode de mesure faisant intervenir le phénomène de « *single beam two-photon absorption* » (A2P en faisceau simple) induisant que les deux photons impliqués dans le phénomène d'A2P sont de même énergie.

Cette méthode consiste à enregistrer la transmittance (T) en fonction de l'intensité reçue par l'échantillon. L'intensité maximale se trouvant au point focal du laser, la transmittance sera alors modifiée à mesure que l'échantillon s'approche ou s'éloigne de ce dernier. En d'autres termes, il s'agit de déplacer l'échantillon selon l'axe z et de mesurer la transmittance (rapport Détecteur D_2 /Détecteur D_1) pour chacune des positions de l'échantillon (Figure P-4).

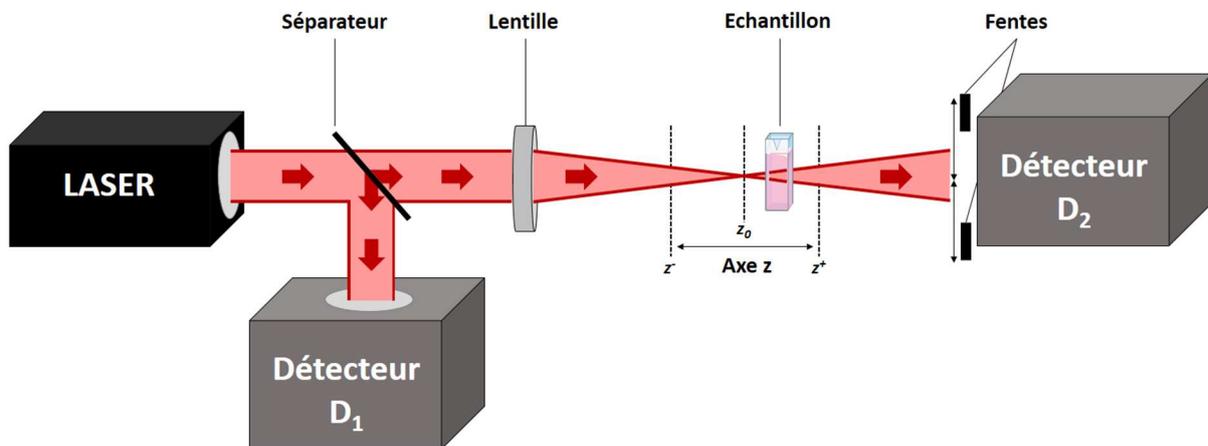


Figure P-4. Schéma simplifié du montage d'une mesure par la méthode z-Scan

Finalement, grâce à un traitement mathématique qui sort du cadre de ce manuscrit et ne sera pas détaillé, l'obtention de la transmittance en fonction de z permet d'extraire le terme β qui correspond cette fois-ci au coefficient d'absorption à 2-photon du composé étudié. Ce terme, qui est un paramètre macroscopique propre à chaque chromophore, permet alors de définir la section efficace d'absorption à 2-photon (σ_2) du composé étudié grâce à la relation :

$$\sigma_2 = \frac{h\nu\beta}{N} \quad \text{Eq. P-4}$$

où $h\nu$ correspond à l'énergie des photons du rayon incident et N à la densité en nombre de molécules par unité de volume dans le système. Il semble intéressant de noter que c'est le paramètre β , provenant pourtant de la partie imaginaire de la susceptibilité non-linéaire du troisième ordre $\chi^{(3)}$ (Chapitre I.), qui détermine la capacité d'une molécule à absorber la lumière en A2P.

L'avantage majeur de cette méthode de mesure du σ_2 est qu'elle peut être appliquée à n'importe quel chromophore. En revanche, elle nécessite l'utilisation d'une source lumineuse de forte intensité pouvant mener à l'observation d'autres phénomènes d'optique non-linéaire tels que la réfraction non-linéaire par exemple. Bien que ces mesures soient effectuées en conditions dites « *open aperture* » (fentes du détecteur D_2 totalement ouvertes) où ces phénomènes deviennent négligeables, elles nécessitent également l'utilisation de solutions hautement concentrées pouvant mener à des phénomènes d'agrégation des chromophores qui affectent les mesures. Ainsi, les mesures effectuées par la méthode z-Scan mènent très souvent à des valeurs de σ_2 surestimées.

b) Méthode indirecte : Two-Photon Excited Fluorescence (TPEF).^[336]

Comme son nom l'indique, la TPEF est basée sur la mesure de l'émission de fluorescence du composé étudié induite par l'absorption quasi simultanée de deux photons (Figure P-5).

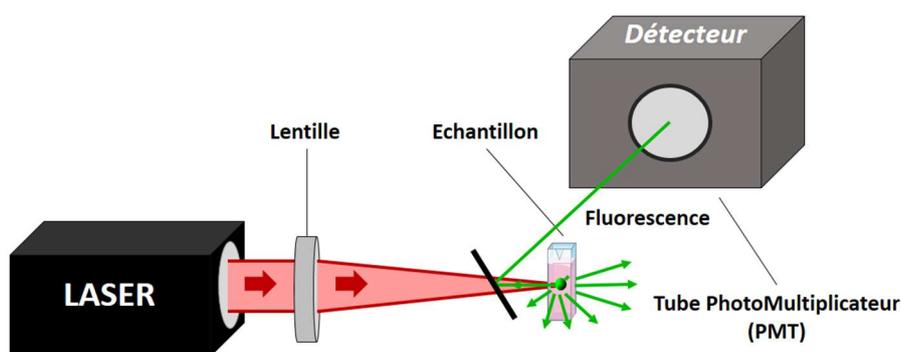


Figure P-5. Schéma simplifié du montage d'une mesure effectuée par TPEF.

A l'inverse du z-Scan, l'échantillon est fixe et le point focal du laser doit être situé au centre de la cuve. De ce fait, la valeur directement obtenue lors de cette mesure n'est plus la transmittance en fonction de l'intensité mais un ratio F/P^2 , où F représente le signal de fluorescence induit par l'excitation biphotonique et P la puissance d'excitation. Ainsi, en effectuant cette mesure relativement à un composé de référence dont le spectre d'absorption

est décrit dans la littérature, il est possible d'extraire la brillance à 2-photon $(\sigma_2(\lambda) \cdot \Phi_f)$ du composé étudié par l'équation suivante :

$$(\sigma_2(\lambda) \cdot \Phi_f)^{ech} = \frac{f_{ref}}{f_{ech}} \cdot \frac{n_{ech}^2}{n_{ref}^2} \cdot \frac{C_{ref}}{C_{ech}} \cdot \left(\frac{F}{P^2}\right)_{ech} \cdot \left(\frac{F}{P^2}\right)_{ref}^{-1} \cdot \left[\frac{n_{ref}}{n_{ech}}\right] \cdot (\sigma_2(\lambda) \cdot \Phi_f)^{ref} \quad \text{Eq. P-5}$$

où f est un facteur de correction, n l'indice de réfraction du milieu, C la concentration et le ratio entre crochets le facteur de correction lié à l'indice de réfraction.

Ainsi, en ayant une valeur fiable du rendement quantique de fluorescence du composé étudié, il est possible d'obtenir la section efficace d'absorption de ce dernier à la longueur d'onde d'excitation utilisée. Il est nécessaire d'effectuer cette mesure à plusieurs longueurs d'onde d'excitation (typiquement tous les 10 nm de 680 à 1040 nm) pour pouvoir tracer le spectre d'A2P du composé considéré.

L'inconvénient majeur de cette technique est qu'elle limite la mesure à des composés fluorescents ($\Phi_f > 2\%$). En revanche, en plus d'être économe en composé par l'utilisation de solutions largement moins concentrées que pour le z-Scan, cette technique, basée sur une émission de fluorescence, est également beaucoup plus sensible.

Du fait que la majorité de nos composés sont fluorescents et pour les raisons énoncés ci-dessus, la TPEF sera la méthode que nous privilégierons pour déterminer la section efficace d'absorption à 2-photon de nos composés.

III. Propriétés photochimiques : détermination du rendement quantique de photolibération.^[36,337]

Le terme « rendement quantique » (Φ) est un terme générique visant à définir l'efficacité d'un processus photophysique ou photochimique. Il peut donc être appliqué à tous les processus se produisant lors du retour à l'état fondamental d'un chromophore préalablement excité. Ce terme est égal au nombre d'évènements qui se produisent divisé par le nombre de photons absorbés par l'échantillon lors de l'irradiation. Pour un évènement « A » par exemple le rendement quantique peut être défini comme tel :

$$\Phi_A = \frac{n_A}{n_p} \quad \text{Eq. P-6}$$

où Φ_A correspond au rendement quantique de l'évènement A, n_A au nombre d'évènements A qui se sont produits et n_p au nombre de photons absorbés par l'échantillon.

Les termes n_A et n_p sont mesurés en moles ou einstein (1 einstein = 1 mole de photons) et le rendement quantique est naturellement sans unité. Il est malgré tout souvent exprimé en pourcentage.

Ainsi, de façon analogue au rendement quantique de fluorescence (Φ_f) qui est essentiel à l'évaluation d'un fluorophore, le rendement quantique de photolibération (Φ_u) est primordial en vue d'examiner les performances de photolibération des décaisseurs et nécessite d'être déterminé.

Ce dernier peut être exprimé en fonction de la cinétique de photolibération du composé étudié ainsi que de sa capacité à absorber les photons d'une source lumineuse donnée. En conséquence, lors d'une irradiation monophotonique dans des conditions données, le Φ_u d'un décaisseur est le plus souvent déterminé par l'équation suivante :

$$\Phi_u = \frac{1}{I \times \sigma \times t_{90}} = \frac{1}{I \times 1000 \times \varepsilon(\lambda) \times t_{90}} \quad \text{Eq. P-7}$$

où σ est la section efficace d'absorption à 1-photon (en m^2), I l'intensité du flux de photons de la source lumineuse utilisée (en einstein. s^{-1}), $\varepsilon(\lambda)$ le coefficient d'extinction molaire du composé étudié à la longueur d'onde d'irradiation et t_{90} le temps (en secondes) correspondant à un avancement 90 % de la réaction de photolyse.

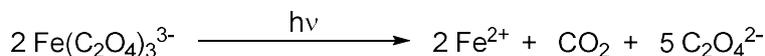
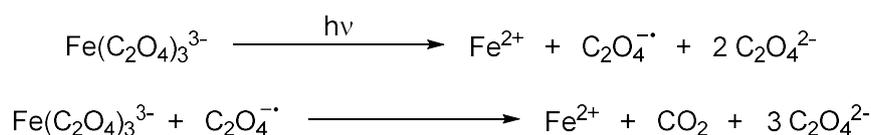
D'un point de vue expérimental, ce paramètre peut être déterminé par deux techniques : l'actinométrie et la photolyse comparative.

1. Détermination du Φ_u par actinométrie.^[338]

Par définition, l'actinométrie désigne l'étude des rayonnements lumineux. Ainsi, comme son nom l'indique l'actinométrie consiste à déterminer précisément l'intensité de la source lumineuse utilisée lors de l'expérience de photolyse (terme I).

Ce dernier peut être obtenu par le biais d'un actinomètre. Pourtant, l'utilisation ce type d'appareillage n'est quasiment jamais utilisé en raison notamment du coût et de la mise en place du montage expérimental qui peut s'avérer délicate ou inappropriée.

En revanche, l'utilisation d'un actinomètre dit « chimique » est très fréquemment observée. Ce procédé résulte de l'étude d'une réaction photochimique dont le rendement quantique est décrit dans la littérature. A ce titre, nous prendrons pour exemple la réaction de photo-réduction du ferrioxalate de potassium souvent utilisée en actinométrie (Équation 1).



Équation 1. Réaction de photoréduction du ferrioxalate de potassium.

L'équation ci-dessus suggère que le Fer(III) du ferrioxalate de potassium, aussi connu sous le nom d'actinomètre de Hatchard-Parker en hommage à ces derniers qui l'ont développé dans les années 1950,^[339] peut être (photo-)réduit en Fer(II) par le biais d'une irradiation lumineuse.

Ce dernier peut lui-même être complexé par trois équivalents de 1,10-phénanthroline formant ainsi le complexe **(phen)₃Fe(II)** qui a pour particularité de posséder une coloration rouge-orangée (Schéma P-1).

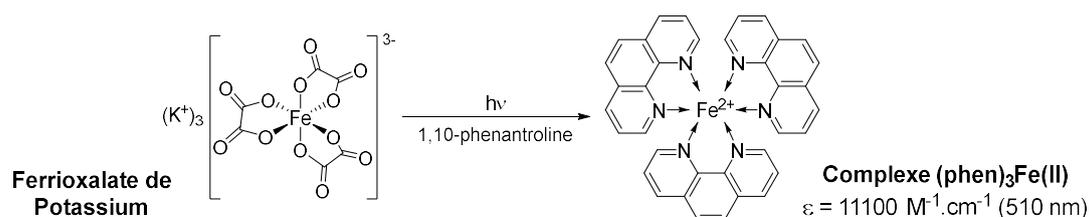


Schéma P-1. Complexation du Fer(II) par la 1,10-phénanthroline.

Par ailleurs, la connaissance de la valeur du coefficient d'extinction molaire de ce complexe permet de doser, par absorption UV-Vis, la quantité d'ions Fe(II) produit lors de la réaction de photo-réduction. La quantité de photons impliqués lors ce processus peut ainsi être déterminé grâce à l'équation de la réaction présentée ci-dessus (Équation 1).

Finalement, grâce au rendement quantique, connu, de cette réaction à plusieurs longueurs d'ondes d'excitation et pour des concentrations initiales de ferrioxalate de potassium données ($\Phi_{(\lambda)} = 1,20-1,26$ entre 254 et 366 nm ($6 \cdot 10^{-3}$ M), 1,14 à 405 nm ($6 \cdot 10^{-3}$ M), 1,11 à 436 nm ($6 \cdot 10^{-3}$ M), 1,12 à 458 nm ($1 \cdot 10^{-2}$ M), 1,08 à 488 nm ($8 \cdot 10^{-2}$ M) et 0,93 à 514 nm (0,2 M)), le terme I peut être calculé selon l'équation suivante :

$$I = \frac{\Delta A \cdot V_1 \cdot V_3}{\Phi_{(\lambda)} \cdot \varepsilon_{(510 \text{ nm})} \cdot V_2 \cdot l \cdot t} \quad \text{Eq. P-8}$$

où, d'après le protocole décrit,^[338] V_1 représente le volume d'une solution A ($\text{K}_3[\text{Fe}(\text{C}_2\text{O}_4)_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ dans H_2SO_4 (0,5 M)/ H_2O , 1/9, v/v) irradiée, V_2 le volume de solution prélevé après irradiation et introduit en présence de 1,10-phénanthroline et V_3 le volume total

du mélange contenant la solution prélevé (V_2) en présence de 1,10-phénanthroline (0,1 %), d'un tampon ($\text{NaC}_2\text{H}_3\text{CO}_2$ (0,85 M) dans H_2SO_4 (conc.)/ H_2O , 0,1/9,9, v/v) et d'eau (1/4/0,5/4,5, v/v). Enfin, ΔA correspond à la différence d'absorbance de la solution **A** avant et après irradiation, $\varepsilon_{(510 \text{ nm})}$ au coefficient d'extinction molaire du complexe **(phen)₃Fe(II)** à 510 nm, l à la longueur du trajet optique, t au temps d'irradiation et $\Phi_{(\lambda)}$ au rendement quantique de la réaction à la longueur d'onde d'excitation utilisée. Le terme $\varepsilon_{(\lambda)}$ de l'Eq. P-1 peut être déterminé directement sur le composé étudié par absorption UV-Vis et le t_{90} en traçant la droite de cinétique de photolyse du décageur puisque pour une cinétique d'ordre 1, $t_{90} = \ln(0,1)/k$ où k est la constante de vitesse.

Il semble important de mentionner que de nombreux actinomètres chimiques ont été décrits à ce jour.^[338] Les réactions de photo-isomérisation de l'azobenzène ou du *cis*-cyclooctène par exemple peuvent également mener à la valeur de l'intensité lumineuse recherchée. Le composé utilisé pour déterminer la valeur de I doit d'ailleurs être adapté à la longueur d'onde d'irradiation choisie. Cette méthode, robuste et parfois indispensable, peut également apparaître comme fastidieuse et la mise en œuvre expérimentale peut s'avérer délicate. Cela nous amène à la seconde méthode dont le protocole expérimental est jugé plus avantageux d'un point de vue pratique ainsi que du temps d'exécution.

2. Détermination du Φ_u par photolyse comparative.^[259]

a) Introduction à la photolyse comparative

La photolyse comparative constituera la méthode employée tout au long de ces travaux pour déterminer le rendement quantique de photolibération des nouveaux décageurs synthétisés. Comme son nom l'indique, il s'agit d'utiliser un décageur de référence dont le Φ_u est décrit dans la littérature et de « comparer » sa cinétique de photolibération avec celle du décageur dont nous souhaitons déterminer le Φ_u . Ainsi en considérant l'Eq. P-8 appliquée à un décageur **A** et à une référence de photolyse **R**, il est possible d'établir le rapport suivant :

$$\frac{Q_u^A}{\Phi_u^R} = \frac{\left(\frac{1}{I \cdot 1000 \cdot \varepsilon_{(\lambda)}^A \cdot t_{90}^A} \right)}{\left(\frac{1}{I \cdot 1000 \cdot \varepsilon_{(\lambda)}^R \cdot t_{90}^R} \right)} = \frac{\varepsilon_{(\lambda)}^R \cdot t_{90}^R}{\varepsilon_{(\lambda)}^A \cdot t_{90}^A} \quad \text{Eq. P-9}$$

où les termes employés ont la même signification que pour la méthode précédente à l'exception de Q_u^A qui représente le rendement quantique de l'échantillon inconnu déterminé relativement à une référence. Par ce biais, il est donc possible de s'affranchir de la valeur de

l'intensité lumineuse. Par ailleurs, il a été mentionné précédemment que pour une cinétique d'ordre 1, $t_{90} = \ln(0,1)/k$. L'Eq. P-9 peut donc s'écrire de la manière suivante :

$$\frac{Q_u^A}{\Phi_u^R} = \frac{\varepsilon_{(\lambda)}^R \cdot t_{90}^R}{\varepsilon_{(\lambda)}^A \cdot t_{90}^A} = \frac{\varepsilon_{(\lambda)}^R \cdot k^A \cdot \ln(0,1)}{\varepsilon_{(\lambda)}^A \cdot k^R \cdot \ln(0,1)} \quad \text{Eq. P-10}$$

et donc :

$$Q_u^A = \frac{\varepsilon_{(\lambda)}^R \cdot k^A}{\varepsilon_{(\lambda)}^A \cdot k^R} \Phi_u^R \quad \text{Eq. P-11}$$

En d'autres termes, il s'agira simplement de déterminer les coefficients d'extinction molaire des composés **A** et **R** dans le milieu de photolyse (à la longueur d'onde d'excitation), les constantes de vitesse de chacun des deux composés (en traçant leur droite de cinétique respective) et d'introduire ces termes dans l'Eq. P-11 afin d'obtenir une valeur relative de rendement quantique de photolibération.

Cahier des charges

| Conditions expérimentales | Réactivité photochimique |
|--|--|
| (échantillon vs référence) | (échantillon vs référence) |
| <ul style="list-style-type: none"> • Même lampe ou LED • Même puissance d'irradiation • Même longueur d'onde d'irradiation • Même solvant • Même concentration • Même agitation • Même volume irradié (notamment en photolyse à 2-photon) • Même température • Même luminosité dans la salle de manipulation (ampoules rouges) • Même trajet optique • Même focalisation du rayon incident • Même suivi (¹H RMN ou RP-HPLC) | <ul style="list-style-type: none"> • Structures chimiques proches • Même groupe partant • Liaisons photosensibles de la même famille (ester vs ester, carbamate vs carbamate, etc ...) • Longueurs d'onde d'absorption maximum proches |

Bien que plus simple à mettre en œuvre, cette méthode n'est pas pour autant moins exigeante. Ainsi, afin d'obtenir une valeur de rendement quantique correcte et reproductible, la référence doit être choisie avec attention. Par ailleurs, la mise en œuvre des photolyses de

l'échantillon inconnu et de la référence doit répondre à un cahier des charges présenté ci-dessus.

Pour les raisons évoquées ci-dessus et pour sa simplicité de mise en œuvre d'un point de vue expérimentale, l'intégralité des rendements quantiques de photolibération de nos nouveaux décageurs seront déterminés par l'intermédiaire de photolyses comparatives avec une irradiation monophotonique.

L'ensemble des nouveaux décageurs élaborés lors de ces travaux appartiennent aux familles des coumarines et des nitroindolines. Par ailleurs, leur longueur d'onde d'absorption maximale est le plus souvent située aux environs de 360 et 450 nm en irradiation monophotonique et aux alentours de 750 nm en irradiation biphotonique. Enfin, pour une raison pratique et en vue de faciliter le suivi de la réaction de photolyse de nos nouveaux composés, l'acide acétique et la glycine seront utilisés en tant que groupes partants modèles. La libération de l'acide acétique pourra être suivie par ^1H RMN grâce à la différence de déplacement chimique de son groupement méthyle entre l'acide acétique cagé et l'acide acétique libre. La libération de la glycine peut quant à elle être suivie aussi bien par RP-HPLC (détecteur UV-Vis) si sa fonction amine est protégée par un groupement Fmoc, que par ^1H RMN. Il apparaît une nouvelle fois que le déplacement chimique correspondant au signal du CH_2 de cette dernière est modifié selon si elle est cagée ou libre.

Il convient donc de synthétiser des références de photolyse qui puissent répondre aux critères mentionnés ci-dessus.

b) Synthèse des références de photolyse

Pour les raisons évoquées précédemment, nous décidons de synthétiser six références différentes de la famille des coumarines. Quatre d'entre elles seront des dérivés de la **DEAC**^[263-265] ($\lambda_{\text{A1P}}^{\text{max}} \approx 390$ nm, $\lambda_{\text{A2P}}^{\text{max}} \approx 780$ nm) comportant différents groupes partants. La **DEAC450**^[269] ($\lambda_{\text{A1P}}^{\text{max}} \approx 450$ nm, $\lambda_{\text{A2P}}^{\text{max}} \approx 900$ nm) sous ses formes lipophiles et hydrophiles et cageant la glycine seront nos deux dernières références de la famille des coumarines. Enfin, la référence choisie pour notre nouveau décageur de la famille des nitroindoline est le **MNI**^[248] ($\lambda_{\text{A1P}}^{\text{max}} \approx 350$ nm, $\lambda_{\text{A2P}}^{\text{max}} \approx \text{n.c.}$) cageant l'acide acétique.

Afin de ne pas nuire au plan établi lors de la rédaction de ce manuscrit, seules les étapes finales de synthèse seront développées dans ce préambule. Ainsi, la synthèse des intermédiaires **DEAC^[OH]**, **205**, **206** et **261** sera décrite lors des chapitres suivants.

Synthèse des dérivés de la DEAC

Les dérivés de la **DEAC** sont synthétisés selon la même méthodologie (Schéma P-2 et Schéma P-3).

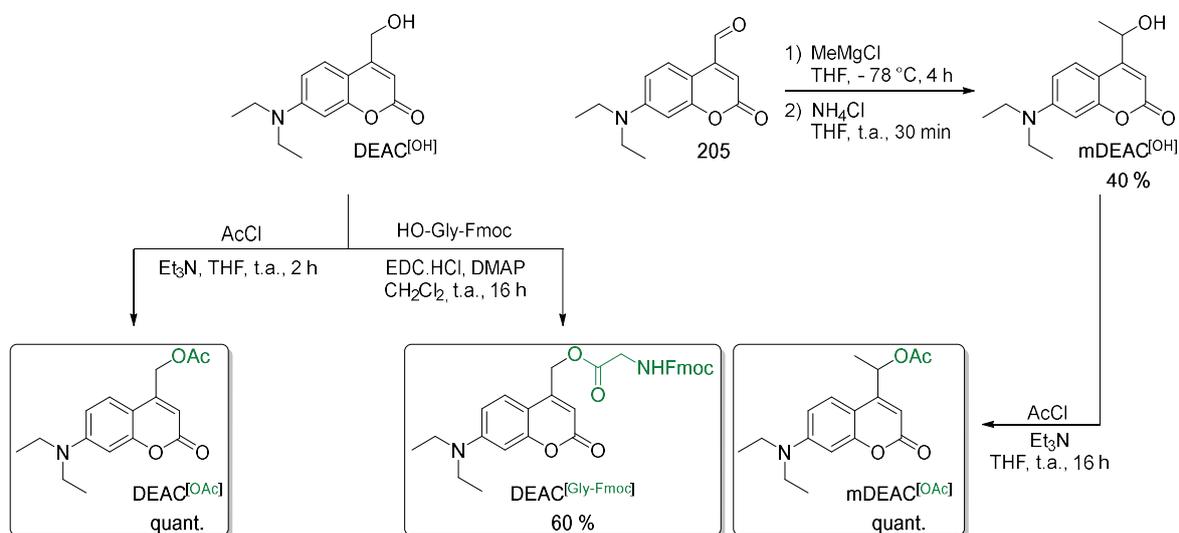
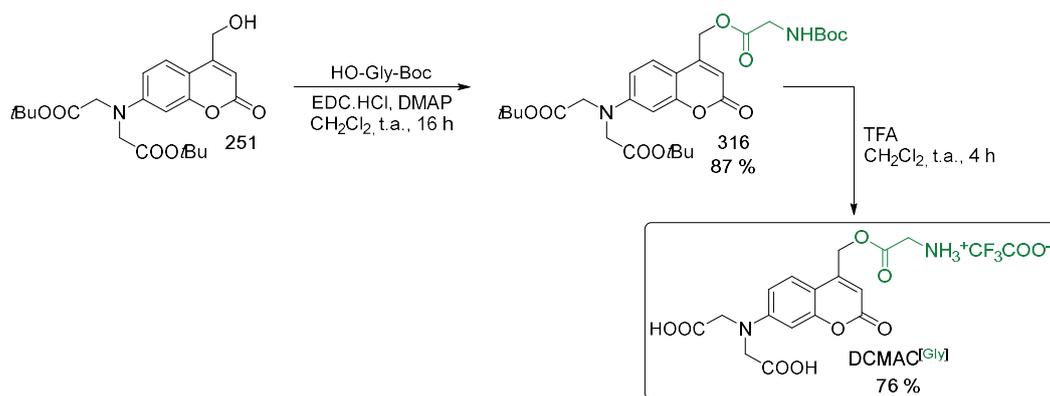


Schéma P-2. Synthèse des références de photolyse **DEAC^[OAc]**, **DEAC^[Gly-Fmoc]** et **Me-DEAC^[OAc]**.

L'acétylation de la **DEAC^[OH]** en présence de triéthylamine dans le THF à température ambiante permet d'obtenir le composé **DEAC^[OAc]** cageant l'acide acétique avec un rendement quantitatif. En parallèle, l'estérification dans les conditions de Steglich^[340] de ce même intermédiaire en présence de glycine, dont la fonction amine est protégée par un groupement Fmoc, d'agent de couplage peptidique et de DMAP permet d'isoler le composé **DEAC^[Gly-Fmoc]** cageant la glycine à hauteur de 60 % de rendement (Schéma P-2).

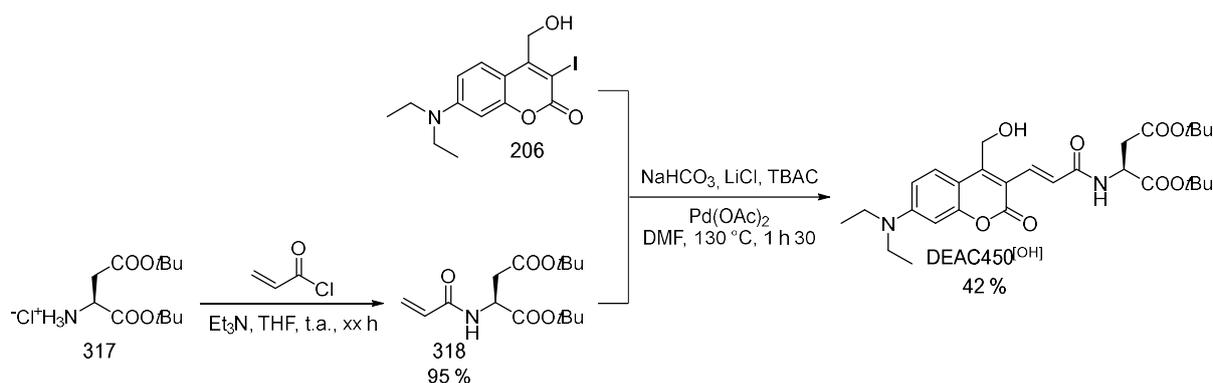
La synthèse de la référence **mDEAC^[OAc]** comporte quant à elle une étape supplémentaire. L'intermédiaire **205** est dans un premier temps introduit dans une réaction de Grignard permettant d'obtenir la **mDEAC^[OH]** avec un rendement de 40 %. Ce dernier est ensuite engagé dans une réaction d'acétylation dans les mêmes conditions et mène à l'obtention du composé ciblé **mDEAC^[OAc]** cageant une nouvelle fois l'acide acétique avec un rendement quantitatif.

Nous avons également décidé de synthétiser une référence hydrophile de type **DEAC** en s'inspirant des voies synthèses décrites antérieurement dans la littérature.^[266,341,342] (Schéma P-3).

Schéma P-3. Synthèse de la référence de photolyse DCMAC^{Gly}.

L'intermédiaire **251** est dans un premier temps introduit dans une nouvelle réaction d'estérification dans les conditions de Steglich. La mise en œuvre des mêmes conditions réactionnelles que précédemment, à l'exception de la fonction amine de la glycine qui est cette fois-ci protégée par un groupement Boc, permet d'isoler le composé **316** avec un bon rendement de 87 %. Ce dernier est finalement mis à réagir en présence de TFA dans le but de retirer les groupements ester de *tert*-butyle protecteurs des fonctions acides carboxyliques et le groupement Boc, protecteur de la fonction amine. La référence hydrophile DCMAC^{Gly} cageant la glycine est isolée à hauteur de 76 % de rendement.

Finalement, les deux références analogues à la DEAC450^[269] sont conçues par une synthèse convergente comportant respectivement trois et quatre étapes successives à partir des intermédiaire **206** et **318** (Schéma P-4).

Schéma P-4. Synthèse de la DEAC450^{OH}.

L'aspartate de *tert*-butyle (sous forme de chlorhydrate) commercial **317** est dans un premier temps mis à réagir en présence de chlorure d'acryloyle, également commercial, et de triéthylamine dans le THF. L'introduction des réactifs en quantité stœchiométrique permet d'isoler l'acrylamide **318** correspondant avec un rendement de 95 % par une simple filtration des sels de triéthylamine formés lors de la réaction. Le couplage organométallique de Heck

dans les conditions de Jeffery entre les intermédiaire **206** et **317** permet enfin d'isoler la **DEAC450** « libre » (**DEAC450^[OH]**) avec un rendement de 42 %.

Cette dernière peut enfin être engagée dans une réaction d'estérification dans les conditions de Steglich en présence de glycine dont la fonction amine est protégée par un groupement Fmoc pour mener au composé **DEAC450^[Gly-Fmoc]** avec un rendement de 65 %. Elle peut également être introduite dans cette même réaction en présence de glycine dont la fonction amine est protégée par un groupement Boc et permettre d'isoler l'intermédiaire **319** avec un rendement de 77 %.

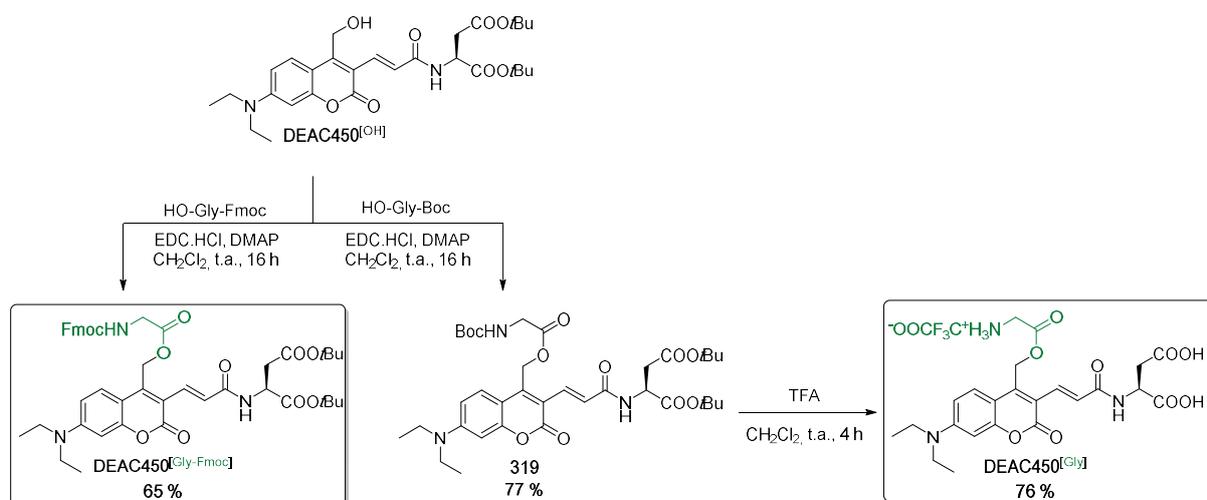


Schéma P-5. Synthèse des références de photolyse **DEAC450^[Gly-Fmoc]** et **DEAC450^[Gly]**.

Ce dernier peut finalement être mis à réagir en présence de TFA pour les mêmes raisons que précédemment. La **DEAC450** dans sa version hydrophile et cagant la glycine (**DEAC450^[Gly]**) est isolée avec un rendement de 76 %.

Notre référence **MNI** cagant l'acide acétique a quant à elle été synthétisée en trois étapes successives à partir du composé **289** disponible au laboratoire (Schéma P-6).

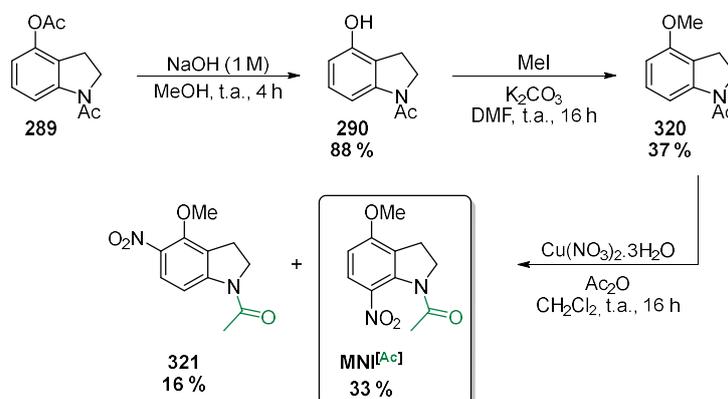
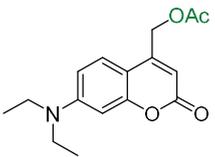
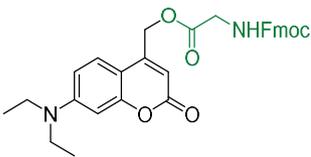
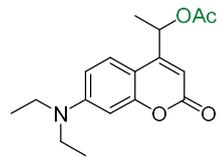
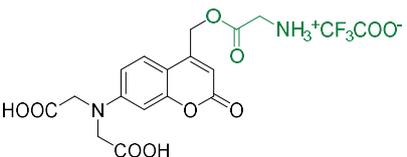
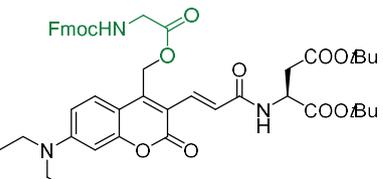
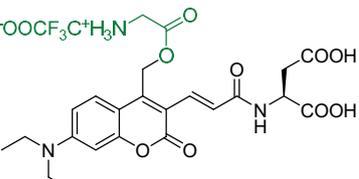
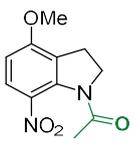


Schéma P-6. Synthèse de la référence de photolyse **MNI^[Ac]**.

La fonction phénol de l'intermédiaire **289** est dans un premier temps déprotégée puis introduite dans une réaction de Williamson menant à l'intermédiaire alkylé **320** avec un rendement de 37 %. Ce dernier est finalement engagé dans une dernière étape de nitration donnant lieu à un mélange de deux produits respectivement nitrés en positions 5- et 7-. La référence **MNI**^[Ac] issue de cette dernière étape avait pu être isolée avec un rendement de 33 %.

Les décageurs de référence synthétisés, dont les principales caractéristiques photochimiques et photophysiques sont répertoriées ci-dessous, pourront finalement être utilisés dans les prochains chapitres de ce manuscrit pour déterminer le Φ_u des nouveaux décageurs élaborés.

| | | |
|---|--|--|
| <p>DEAC^[OAc]</p> <p><i>Biochemistry</i>, 2007, 46, 5479</p>  <p>$\lambda_{A1P}^{\max} = 390 \text{ nm}$; $\lambda_{A2P}^{\max} = 740 \text{ nm}$</p> <p>$\Phi_u = 12 \%$</p> | <p>DEAC^[Gly-Fmoc]</p> <p><i>Biochemistry</i>, 2007, 46, 5479</p>  <p>$\lambda_{A1P}^{\max} = 390 \text{ nm}$; $\lambda_{A2P} = 740 \text{ nm}$</p> <p>$\Phi_u = 12 \%$</p> | <p>DEAC-Me^[OAc]</p> <p><i>ChemBioChem</i>, 2018, 19, 1</p>  <p>$\lambda_{A1P}^{\max} = 380 \text{ nm}$; $\lambda_{A2P}^{\max} = \text{n.c.}$</p> <p>$\Phi_u = 22 \%$</p> |
| <p>DCMAC^[Gly]</p> <p><i>Bull. Chem. Soc. Jpn.</i>, 2007, 80, 2384</p>  <p>$\lambda_{A1P}^{\max} = 379 \text{ nm}$; $\lambda_{A2P}^{\max} = \text{n.c.}$</p> <p>$\Phi_u = 10 \%$</p> | <p>DEAC450^[Gly-Fmoc]</p> <p><i>J. Am. Chem. Soc.</i>, 2013, 135, 5954</p>  <p>$\lambda_{A1P}^{\max} = 450 \text{ nm}$; $\lambda_{A2P} = 900 \text{ nm}$</p> <p>$\Phi_u = 39 \%$</p> | <p>DEAC450^[Gly]</p> <p><i>J. Am. Chem. Soc.</i>, 2013, 135, 5954</p>  <p>$\lambda_{A1P}^{\max} = 450 \text{ nm}$; $\lambda_{A2P} = 900 \text{ nm}$</p> <p>$\Phi_u = 39 \%$</p> |
| <p>MNI^[Ac]</p> <p><i>Nat. Neurosci.</i>, 2001, 4, 1086</p>  <p>$\lambda_{A1P}^{\max} = 350 \text{ nm}$; $\lambda_{A2P} = 730 \text{ nm}$</p> <p>$\Phi_u = 8,5 \%$</p> | | |

Enfin, il semble pertinent de clôturer ce préambule, visant à définir les techniques de caractérisation photophysique et photochimiques utilisées dans ce manuscrit, par un exemple de photolyse.

Le composé choisi pour cet exemple est la **DEAC450**, récemment décrite par Olson et al.,^[269] qui sera la référence la plus utilisée lors de ces travaux pour déterminer le Φ_u de nos nouveaux composés.

c) Exemple de photolyse : DEAC450^[Gly-Fmoc]

Lors de cet exemple, nous avons choisi de présenter la photolyse par suivi ^1H RMN et chromatographie liquide haute performance en phase inverse (*Reverse Phase – High Performance Liquid Chromatography*, RP-HPLC) qui seront les deux méthodes de suivi utilisées. Le composé **DEAC450^[Gly-Fmoc]** a été photolysé dans un mélange $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ (9/1, v/v) à une concentration de 0,25 mM pour le suivi ^1H RMN et dans un mélange $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (9/1, v/v) à une concentration de $2,5 \cdot 10^{-5}$ M concernant le suivi RP-HPLC.

Dans les deux cas, le composé étudié a été irradié grâce à une LED à 455 nm ($P = 1.04$ W) dans une cage optique conçue par plusieurs membres de l'équipe. Par ailleurs, le suivi d'une réaction de photolyse est possible, soit en observant la disparition du composé initial, soit en observant l'apparition du composé photolibéré. Cependant, la disparition du composé initial peut également être due à la photodégradation de ce dernier. A nouveau dans les deux cas, nous choisissons donc d'effectuer nos suivis en observant l'apparition de la substance photolibérée afin de nous assurer du bon déroulement de la réaction de photolyse.

L'expérience de photolyse avec suivi par ^1H RMN a été réalisée dans un tube RMN en quartz et sans agitation.

Comme mentionné précédemment, il est possible d'observer l'apparition de la glycine libre par ^1H RMN grâce à la différence de déplacement chimique entre les signaux caractéristiques de la glycine cagée (1, 2 et 3, Figure P- 6) et ceux de la glycine libre (1', 2' et 3', Figure P- 6). Ainsi, grâce à l'enregistrement de spectres ^1H RMN à intervalles de temps réguliers et au rapport de l'intégration du pic 1' sur la somme des intégrations des pics 1 et 1', il est possible de déterminer la conversion en fonction du temps. Le $\text{Log}(1/(1-x))$ en fonction du temps d'irradiation peut ensuite être tracé grâce aux valeurs obtenues (Figure P- 6), permettant ainsi de confirmer la présence d'une cinétique d'ordre 1 et d'obtenir la constante de vitesse (pente de la droite) nécessaire à la détermination du Φ_u d'un nouveau décageur via l'Eq. P-11.

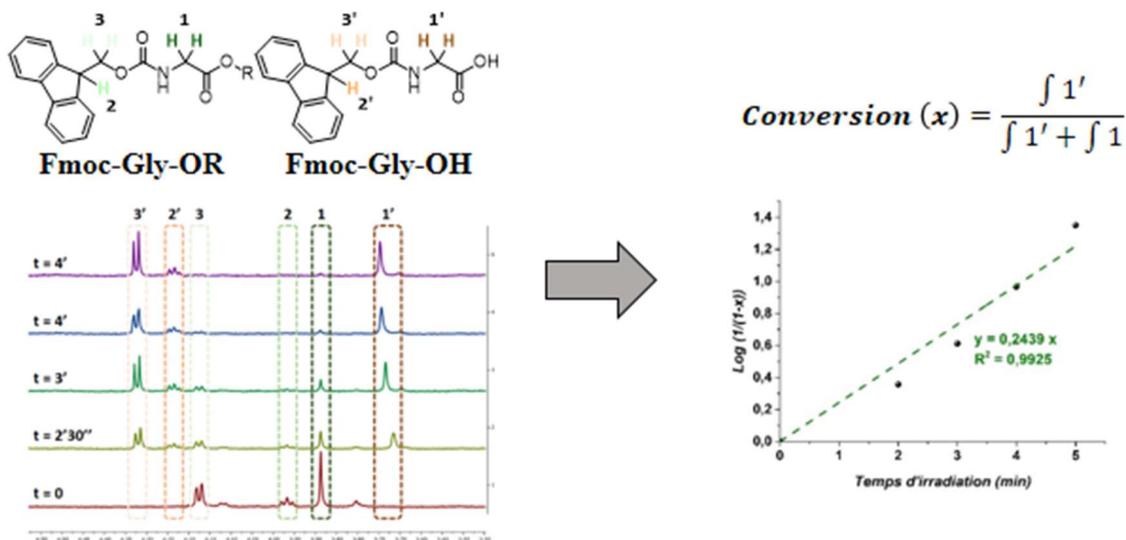


Figure P- 6. Exemple de photolyse de la $\text{DEAC450}^{\text{Gly-Fmoc}}$ par suivi ^1H RMN.

L'expérience de photolyse avec suivi par RP-HPLC est quant à elle effectuée dans une cuve spectroscopique en quartz d'un trajet optique de 1 cm ($V = 3,5 \text{ cm}^3$) avec agitation. Des aliquotes de 200 μL sont prélevés à intervalles de temps réguliers et introduits en RP-HPLC. Le détecteur de l'appareil a été réglé à une longueur d'onde de 264 nm afin de suivre au mieux l'apparition de la glycine libre dont le groupement protecteur (Fmoc) possède un maximum d'absorption à la même longueur d'onde.

A nouveau, il est possible d'observer l'apparition de la glycine libre au cours du temps grâce à la présence du groupe Fmoc qui absorbe dans l'UV. Il est également possible d'observer la disparition du composé initial ($\text{DEAC450}^{\text{Gly-Fmoc}}$) et l'apparition du décapeur « libre » ($\text{DEAC450}^{\text{OH}}$) dont l'intensité est très faible du fait de la détection à 264 nm (Figure P- 7, gauche).

La concentration de glycine libre peut ensuite être déterminée grâce à un étalonnage externe réalisé au préalable (droite d'étalonnage). Finalement, la conversion au cours du temps peut être obtenue grâce au rapport des concentrations de glycine libre ($C_{[\text{HO-Gly-Fmoc}]}$) et de glycine cagée ($C_0 =$ concentration initiale, $\text{DEAC450}^{\text{Gly-Fmoc}}$ dans le cas présent) permettant une nouvelle fois de tracer le $\text{Log}(1/(1-x))$ en fonction du temps. Une cinétique d'ordre 1 est de nouveau vérifiée et la constante de vitesse k est à nouveau obtenue (Figure P- 7, droite).

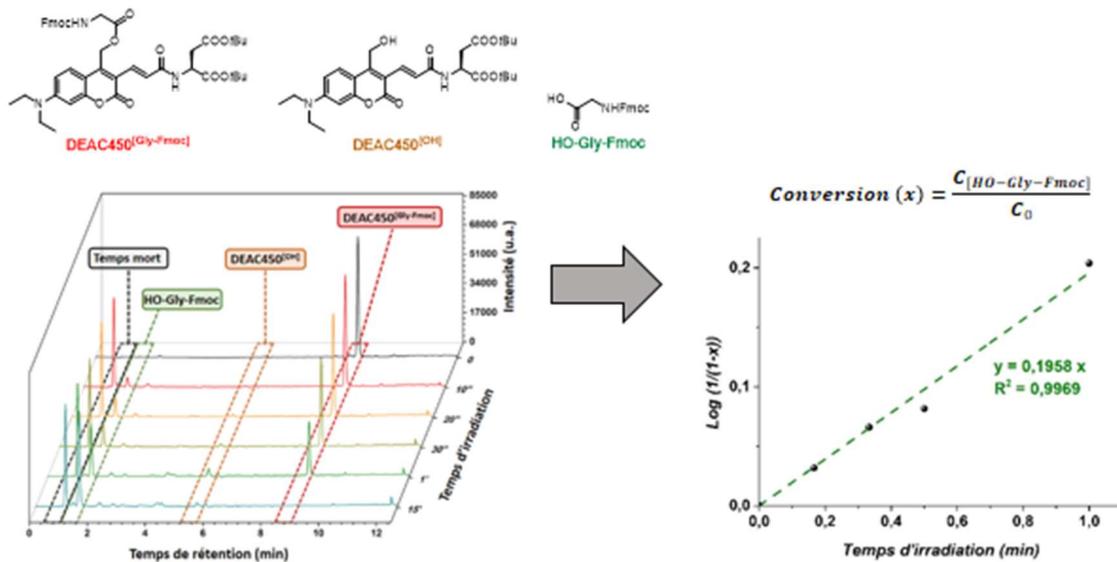


Figure P- 7. Photolyse de la DEAC450^[Gly-Fmoc] avec suivi RP-HPLC.

3. Photolyse par irradiation biphotonique

Comme mentionné en introduction de ce manuscrit, l'objectif principal de ces travaux est de répondre aux attentes des expériences de neurobiologie par l'élaboration de nouveaux décapeurs dont l'efficacité de photolibération en irradiation biphotonique (δ_u) est fortement accrue. Ainsi, afin de confirmer les valeurs de δ_u obtenues, nous serons amenés à réaliser des expériences de photolyse avec une irradiation biphotonique.

Pour ce faire, les nouveaux décapeurs conçus seront mis en solution dans des milieux et à des concentrations définies dans une cuve spectroscopique d'un trajet optique de 1 cm ($V = 1,2 \text{ cm}^3$). Ces derniers pourront ainsi être irradiés grâce au LASER pulsé femtoseconde, préalablement utilisé pour les expériences de TPEF, à des longueurs d'ondes également définies au cas par cas avec une puissance de 1 Watt et sous agitation.

Des aliquotes seront une nouvelle fois prélevés après des temps d'irradiation définis et la conversion pourra être déterminé par ^1H RMN ou RP-HPLC de la même façon que précédemment.

Les valeurs de conversion obtenues pour nos nouveaux décapeurs et pour les références, dont le δ_u est décrit dans la littérature, pourront être rigoureusement comparées et permettra de confirmer les valeurs de δ_u calculés ($\delta_u = \sigma_2 \cdot \Phi_u$).

Chapitre II.

Nouveaux décageurs dipolaires hyperpolarisables de la famille des coumarines.

Dual-wavelength efficient two-photon photorelease of glycine by π -extended dipolar coumarins

Maxime Klausen,* Victor Dubois, Guillaume Clermont, Claire Tonnelé, Frédéric Castet and Mireille Blanchard-Desce*

Chem. Sci., **2019**, *10*, 4209-4219.

I. Ingénierie moléculaire de nouveaux décapeurs dipolaires de la famille des coumarines pour la photolibération à 2-Photon.

Comme abordé en introduction de ce manuscrit, la faible efficacité à absorber la lumière à 2-photon des GPPs est leur principale limitation en vue d'obtenir des GPPs performants pour la photolibération en irradiation biphotonique. Grâce notamment à de nombreux travaux concernant les relations structures-propriétés des chromophores en optique non-linéaire, il est maintenant possible d'élaborer des chromophores présentant de très larges sections efficaces d'absorption à 2-photon. L'élongation du système π -conjugué ainsi que le renforcement du système *push-pull* sont souvent décrits^[212] comme bénéfiques pour les capacités d'absorption biphotonique des molécules.

Parallèlement, les décapeurs de la famille des coumarines sont actuellement en plein essor, notamment grâce à leur versatilité. Ainsi, depuis l'élaboration de la **DEAC** par Hess et Carpenter^[264], toute une série de modifications structurales de cette dernière ont vu le jour dans le but d'améliorer ses capacités de photolibération en irradiation à 2-photon. L'introduction du motif aspartate lié par un lien acrylamide en position 3-, donnant lieu à la **DEAC450**^[269], en est le parfait exemple. Motivés par l'excellent Φ_u et le δ_u décevant obtenu par cette dernière, décrite peu avant le début de ces travaux, nous avons émis l'hypothèse que l'introduction de groupements fortement électro-attracteurs en position 3- permettrait d'obtenir des meilleurs σ_2 . L'augmentation des capacités d'absorption à 2-photon de ces composés permettrait alors d'obtenir de meilleurs δ_u si les modifications structurales n'agissent pas de manière néfaste sur le Φ_u dont le comportement reste imprévisible.

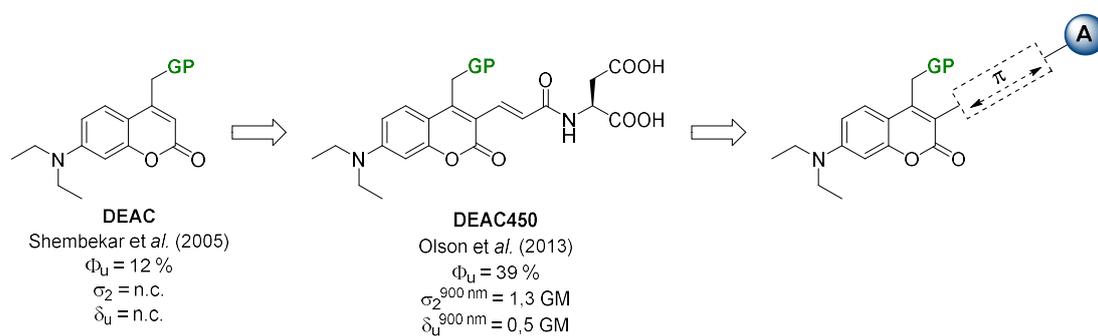


Figure II-1. Ingénierie moléculaire : extension du système π -conjugué et modulation du système *push-pull*.

Dans cette optique, nous avons choisi de focaliser nos travaux (Figure II-1) sur l'introduction de motifs électro-attracteurs hétérocycliques tels que les azoles, oxazoles et leurs dérivés, fréquemment utilisés pour l'élaboration de chromophores performants en excitation biphotonique.^[343] L'incorporation de ces motifs liés au squelette de la coumarine

par un pont π -conjugué de type vinylique a donné lieu à une première série de cibles. Suite à cela et dans un souci de rationalisation des relations structures-propriétés influençant le Φ_u , nous avons choisi de modifier la nature du lien vinylique. En outre, la substitution du lien vinylique par un lien de type fluorène, plus étendu, ou acétylénique, plus plan, devrait également avoir une influence positive sur le σ_2 .

Enfin, dans cette étude, la glycine est choisie comme molécule d'intérêt biologique modèle. En plus d'être impliquée dans des processus neuronaux, la structure chimique simple de ce composé permet de suivre aisément sa photolibération par ^1H RMN grâce à la différence de déplacement chimique du CH_2 entre la glycine libre et la glycine dite cagée. En supplément, le groupement Fmoc, protecteur de l'amine, peut servir au suivi de la photolibération par HPLC (Préambule).

II. Synthèse de coumarines π -étendues hyper-polarisables

Généralement, l'extension du système π -conjugué en position 3- des coumarines s'effectue grâce à des couplages organométalliques, notamment *via* des couplages croisés de Heck ou de Sonogashira en vue de l'introduction respective de doubles ou triples liaisons. La voie de synthèse choisie correspond à une synthèse convergente comprenant d'une part la synthèse d'une coumarine halogénée en position 3- et d'autre part la synthèse des synthons vinyles et éthylnyles accepteurs correspondants. Ces motifs seront ensuite couplés grâce à des réactions pallado-catalysées de manière à obtenir les décageurs ciblés. Enfin, la glycine pourra être introduite sur ces derniers lors de la dernière étape de synthèse.

1. Synthèse de l'intermédiaire halogéné en position 3-

Depuis les premiers travaux entrepris par Hess et Carpenter^[263-265] concernant la DEAC, un nombre important de publications décrivent à ce jour la synthèse de l'intermédiaire **206**.

Celle-ci s'effectue généralement de façon séquentielle à partir de la 7-diéthylamino-4-méthyle coumarine (**204**) commerciale (Schéma II-1). Le méthyle benzylique est dans un premier temps oxydé en présence de dioxyde de sélénium pour former l'aldéhyde correspondant **205** qui peut être isolé ou non. Ce dernier est ensuite traité lors d'une étape de réduction au borohydrure de sodium dans des conditions douces de manière à obtenir l'alcool. La dernière étape, décrite avec l'alcool benzylique protégé,^[269] consiste en l'introduction sélective d'un halogène en position 3-.

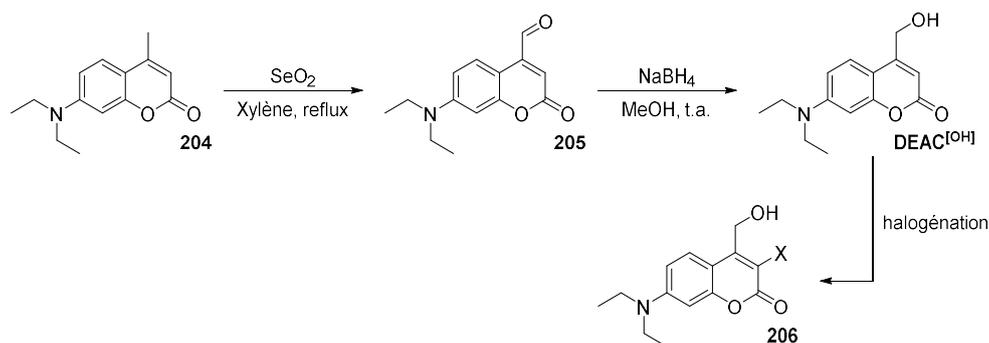


Schéma II-1. Voie d'accès classique à l'halogéno-coumarine clé **206**.

Malheureusement, cette voie de synthèse semble inefficace dans notre cas en vue de l'obtention de l'intermédiaire halogéné clé **206**. En effet, la première étape d'oxydation déjà entreprise à de nombreuses reprises par des membres de l'équipe donne lieu à des résultats non reproductibles. Par ailleurs, après variation des conditions d'oxydations, cette séquence n'avait conduit à l'obtention de l'alcool qu'avec un rendement maximum de 35 % sur deux étapes.

De ce fait, une seconde voie de synthèse a dû être imaginée. Le caractère photosensible de la position 4- des coumarines provient notamment de la répartition électronique au sein du squelette hétérocyclique. Cette observation nous a amené à penser que le méthyle benzylique présent en position 4- pouvait potentiellement être suffisamment activé afin d'entraîner une attaque nucléophile sur un acétal de formamide.^[344]

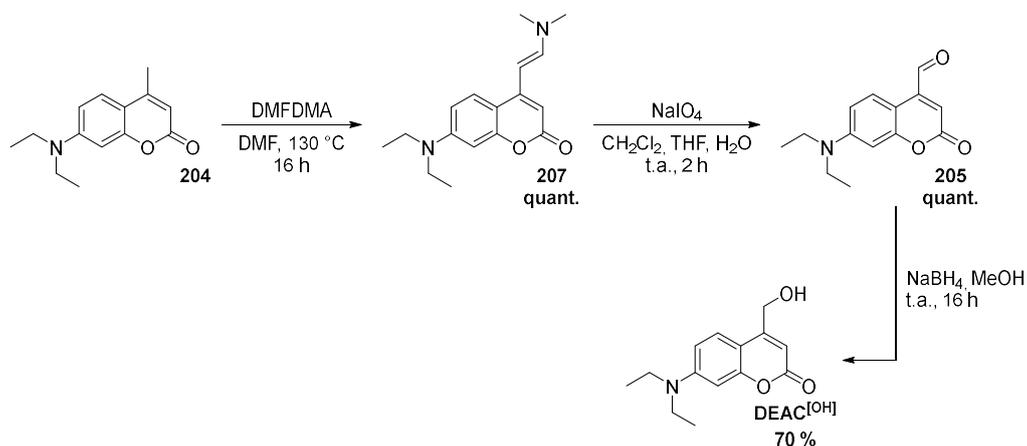


Schéma II-2. Synthèse de l'intermédiaire 7-diéthylamine-4-hydroxyméthyle coumarine (DEAC^[OH]).

La mise en œuvre de cette nouvelle voie de synthèse nécessite une étape supplémentaire (Schéma II-2). Cette dernière consiste en une réaction de condensation entre le composé commercial et le diméthylacétal de DMF de manière à former l'énamine **207** correspondante grâce à une double élimination de méthanol. L'énamine **207**, en présence de périodinate de sodium subit ensuite un clivage oxydant^[345,346] conduisant à l'aldéhyde **205** qui

peut être réduit dans des conditions classiques pour mener à l'alcool cible. Cette séquence réactionnelle est de plus en plus utilisée^[347] et permet notamment de pouvoir s'affranchir de l'utilisation de sélénium dont les sels toxiques sont difficilement éliminables. Par ailleurs, elle permet également d'isoler le composé **DEAC^[OH]** pur sur une échelle supérieure à la vingtaine de grammes.

Dans le but d'étendre le système π -conjugué par des couplages organométalliques il s'est avéré nécessaire d'introduire un halogène en position 3- de l'intermédiaire précédemment synthétisé. L'élaboration d'un substrat iodé, non décrit à cette époque, mais généralement considéré comme plus réactif que le brome lors de couplages catalysés au palladium, a donc été envisagé. La position 3- de l'intermédiaire **DEAC^[OH]**, très enrichie électroniquement par la présence du groupement diéthylamino, nous laisse présager qu'une iodation électrophile en présence de *N*-iodosuccinimide semble parfaitement appropriée. Cependant, l'introduction de l'iode, très volumineux, en position 3-, très encombrée stériquement, s'est avérée plus complexe que nous ne l'imaginions, et n'avait donné lieu qu'à des rendements à hauteur de 10 % seulement.^[348]

Finalement, l'ajout d'un acide de Lewis tel que l'éthérate de trifluorure de bore ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) dans le milieu réactionnel a permis d'outrepasser le manque de réactivité du *N*-iodosuccinimide vis-à-vis de l'intermédiaire **DEAC^[OH]** permettant d'isoler le composé **206** avec un rendement de 71 % (Schéma II-3).

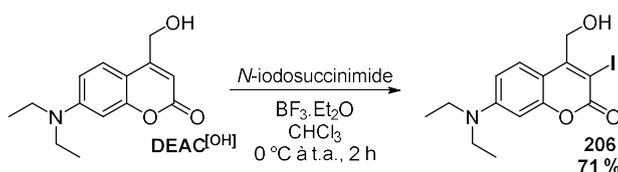


Schéma II-3. Iodation de l'intermédiaire **DEAC^[OH]** assistée par un acide de Lewis.

L'ajout d'acides de Brønsted ou de Lewis, capable de se complexer aux carbonyles du succinimide, permet d'appauvrir électroniquement ce dernier créant ainsi une source d'iode hyper-électrophile. La formation *in situ* de cette espèce, ici suffisamment réactive pour pouvoir réagir avec la **DEAC^[OH]**, est une technique de choix pour l'halogénéation électrophile de noyaux aromatiques appauvris en électrons ou désactivés. L'utilisation de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ permis d'obtenir le composé **206** à hauteur d'une quinzaine de grammes avec un excellent rendement.

2. Synthèse de synthons vinyliques et couplages organométalliques de Heck

Dans le but de répondre à l'hypothèse émise en introduction à ce chapitre, nous avons décidé de nous tourner vers la synthèse de dipôles contenant des motifs attracteurs hétérocycliques tels que le thiazole, le benzothiazole, le benzothiadiazole et enfin le benzoxazole.

Dans un premier temps, il est nécessaire de fonctionnaliser les hétérocycles électro-attracteurs par un motif vinylique terminal, de manière à effectuer par la suite nos couplages organométalliques de Heck. L'optimisation et la synthèse de ces quatre premiers synthons ont été effectuées par un ancien membre de l'équipe (Schéma II-4).^[348]

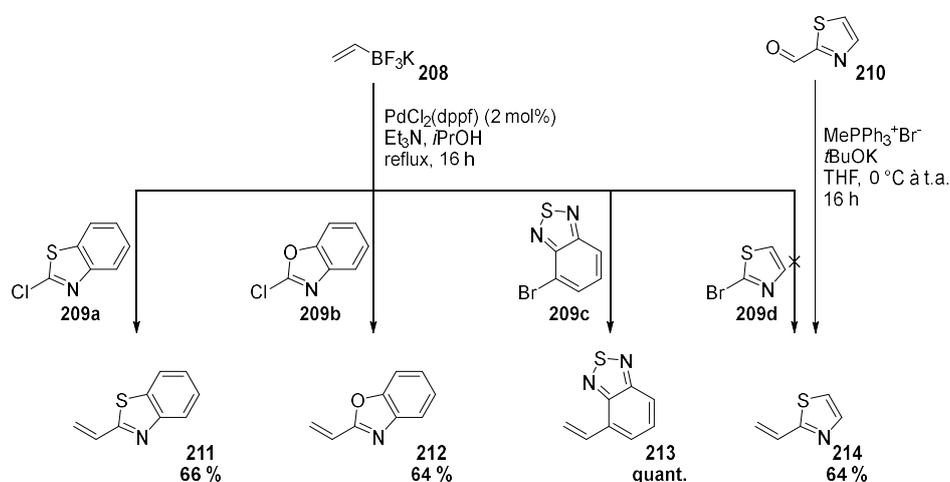


Schéma II-4. Synthèse des synthons vinyliques électro-attracteurs.

Parmi les diverses méthodologies de synthèse envisageables, nous avons choisi d'effectuer un couplage organométallique de Suzuki entre les composés hétérocycliques halogénés correspondants et le vinyltrifluoroborate de potassium. Les composés commerciaux **209a**, **209b** et **209c** sont alors introduits en présence du sel de Molander **208**^[349] en présence d'un catalyseur au palladium pour former les composés **211** et **212** isolés après purification sur gel de silice avec des rendements respectifs de 66 et 64 %. Le composé **213** quant à lui, s'est révélé instable à température ambiante. Cette instabilité, mise en évidence par une légère oligomérisation dans le tube RMN, est très probablement due à la présence du motif vinyle terminal très appauvri en électron et donc sujet à polymérisation. Pour parer à cela, le composé **213** a par la suite été utilisé sans purification. La réaction entre le bromo-thiazole **209d** et le sel de Molander^[349] n'a cependant pas permis d'obtenir le composé ciblé **214** mais une fraction très majoritaire de 2,2'-bis(thiazole) correspondant au produit d'homocouplage. De ce fait, une réaction de Wittig entre l'aldéhyde **210** correspondant et le bromure

méthyltriphénylphosphonium a été réalisé permettant d'isoler le composé **214** avec un rendement de 64 %.

Afin de compléter notre bibliothèque de composés, nous avons ensuite décidé de substituer le pont π -conjugué vinylique par un pont π -conjugué de type fluorene. Cette modification structurale permettant d'étendre très nettement le système π -conjugué devrait avoir un effet bénéfique notamment sur les capacités d'absorption mono et bi-photoniques de nos composés.

Une nouvelle fois, plusieurs méthodologies de synthèse sont envisageables pour parvenir à l'intermédiaire clé dissymétrique **218** à partir du 2,7-dibromo-9,9-dibutyl-9*H*-fluorene présent en grande quantité au laboratoire. Une réaction de Suzuki faisant intervenir une nouvelle fois du vinyltrifluoroborate de potassium ou un couplage de Kumada à l'aide de bromure de vinylmagnésium en présence du composé dibromé **215** suivies d'une formylation via un échange halogène-lithium suivi d'un ajout de DMF ont dans un premier temps été envisagées. Cependant, le risque d'obtention du composé divinylique correspondant s'est avéré trop élevé. Une voie de synthèse faisant intervenir une double formylation suivie d'une réaction de Wittig aurait également pu être envisagée. C'est cette fois-ci le risque de polymérisation due à la présence simultanée dans le milieu réactionnelle d'une double liaison activée par un aldéhyde (intermédiaire **218** déjà formé) et de résidus de *t*-butylate de potassium qui devient problématique.

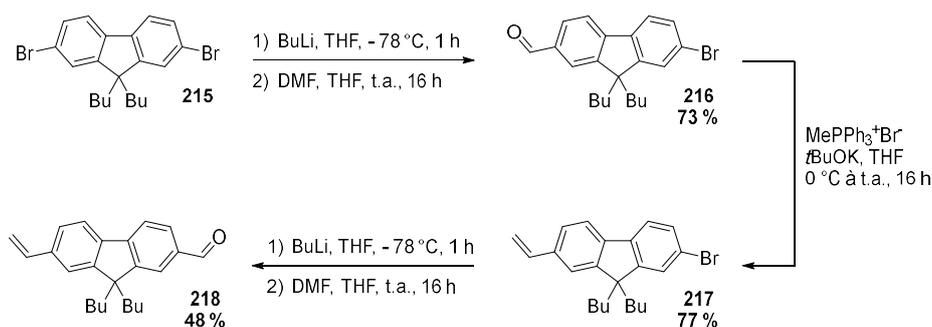


Schéma II-5. Synthèse de l'intermédiaire fluorényle **218** fonctionnalisé par un vinyle terminal.

Nous avons par conséquent décidé d'effectuer une séquence réactionnelle comportant trois étapes au lieu de deux. Les deux premières étapes faisant intervenir successivement des réactions de formylation puis de Wittig nous ont permis d'isoler les intermédiaires **216** et **217** avec des rendements respectifs de 73 et 77 %. Une seconde formylation faisant intervenir une nouvelle fois du *n*-butyle lithium en présence de l'intermédiaire **217** précédemment formé et d'un équivalent de DMF permet d'isoler le

composé clé **218** avec un rendement de 48 %. Ce dernier, légèrement inférieur à celui obtenu lors de la première réaction de formylation s'explique par une légère oligomérisation du produit obtenu post-purification.

Finalement, les synthons vinyliques **211**, **212**, **213**, **214** et **218** précédemment synthétisés peuvent être couplés à l'intermédiaire iodé clé **206** via une réaction de Heck pallado-catalysée (Schéma II-6). A la suite de nombreux essais de couplage infructueux, certaines tendances ont pu être dégagées permettant la mise en place de conditions optimisées. L'intermédiaire 3-iodocoumarine **206** présente, en plus d'un fort encombrement stérique en position 3-, une forte désactivation due à la présence d'un groupement donneur très fort en position 7-, induisant une demande électronique inverse. Ainsi, nous nous sommes orientés vers l'utilisation des conditions utilisées par Ellis-Davies et coll.^[269] et préalablement décrites par Jeffery.^[350] Ce couplage organométallique est réalisé dans le DMF saturé en sels organiques et inorganiques à très haute température. L'utilisation de ces sels permet la formation *in situ* d'agrégats hautement réactifs de palladium (0), eux-mêmes stabilisés par la présence de sels d'ammonium empêchant leur agglomération en particules inertes de palladium « *black* ». Ces conditions drastiques, qui semblent nécessaires pour accélérer la conversion du produit de départ, ont cependant dû être optimisées lors de travaux antérieurs.

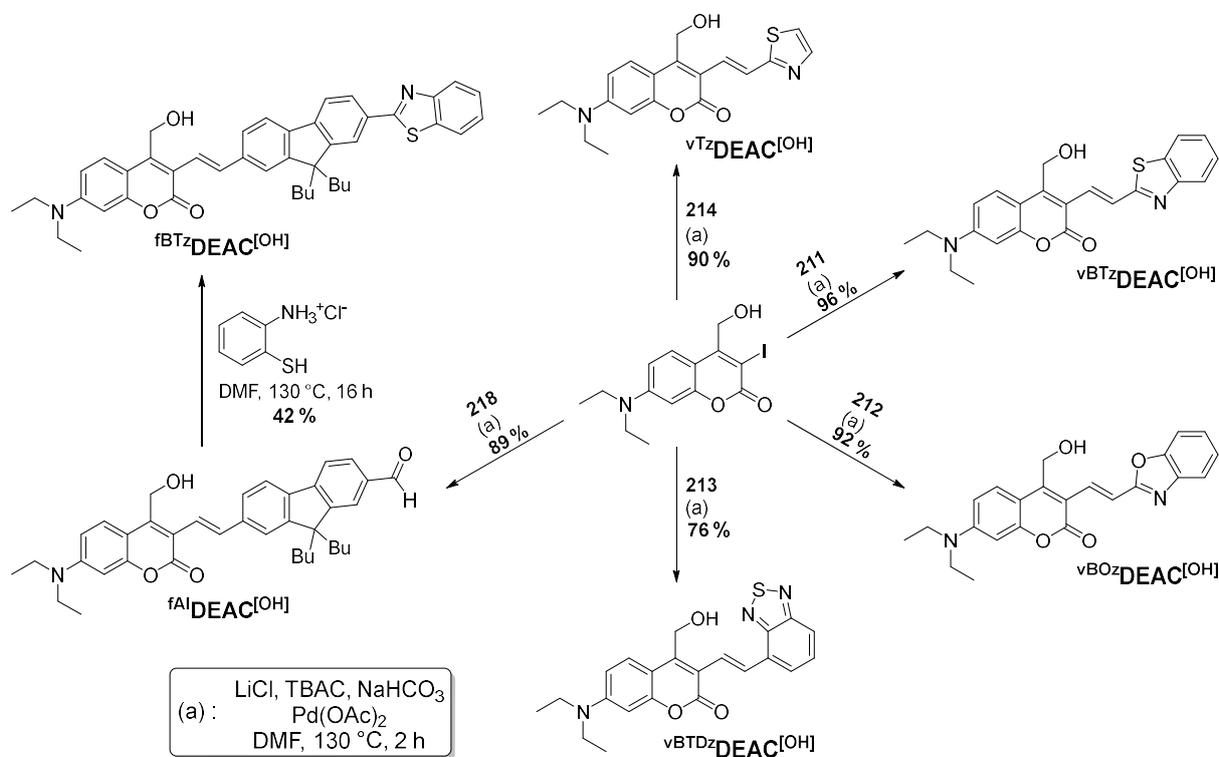


Schéma II-6. Couplage de Heck entre la 3-iodocoumarine et les synthons vinyliques : synthèse de six nouveaux décapeurs de la famille des coumarines.

En effet, la présence d'eau dans le milieu réactionnel, notamment *via* la présence de sels de lithium et d'ammonium très hygroscopique semble avoir une importance en ce qui concerne la formation du produit attendu. Ainsi, lorsque les réactifs sont préalablement séchés au lyophilisateur de manière à éliminer les traces d'eau, les produits de couplage de Heck sont quasi-exclusivement observés. Néanmoins, les conditions réactionnelles ont dû être adaptées aux synthons vinyliques impliqués lors de ce couplage. Les synthons **211** et **212** ont été introduits en quantités stœchiométriques tandis que les intermédiaires **213**, **214** et **218** ont dû être additionnés en léger excès du fait de leur risque de polymérisation (**213** et **218**) ou bien de leur volatilité (**214**). La mise en œuvre de ces conditions a permis d'obtenir les composés ${}^{\nu\text{Tz}}\text{DEAC}^{\text{[OH]}}$, ${}^{\nu\text{BTz}}\text{DEAC}^{\text{[OH]}}$, ${}^{\nu\text{BOz}}\text{DEAC}^{\text{[OH]}}$, ${}^{\nu\text{TDz}}\text{DEAC}^{\text{[OH]}}$ et ${}^{\text{fAl}}\text{DEAC}^{\text{[OH]}}$ avec des rendements convenables compris entre 76 et 96 % (Schéma II-6).

Il est cependant intéressant de noter qu'en plus de la formation très majoritaire du produit de couplage de Heck désiré, la formation de sous-produits tels que l'alcool ($\text{DEAC}^{\text{[OH]}}$) et/ou de l'aldéhyde **205** sont quasi-systématiquement observés (Schéma II-7). A l'instar de l'alcool déhalogéné ($\text{DEAC}^{\text{[OH]}}$) provenant de l'insertion oxydante suivie de l'élimination réductrice sans que l'insertion migratoire de l'alcène n'ait eu lieu, la formation de l'aldéhyde **205** était pour le moins inattendue. Ce dernier, provenant d'une double réaction de déhalogénéation et oxydation pallado-catalysée laisse penser que cette réaction parasite est causée par la forte similitude de la réaction de Heck dans les conditions de Jeffery^[350] avec les conditions d'oxydation des alcools allyliques décrites par Choudary et *al.*^[351]

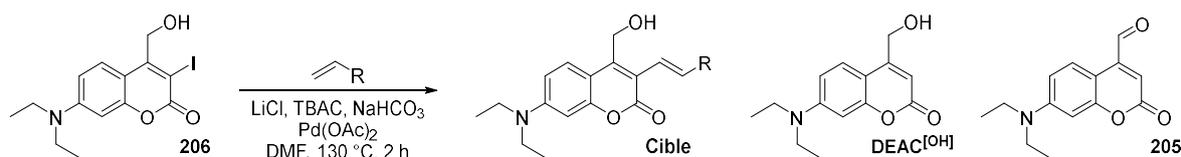


Schéma II-7. Structures des produits et sous-produits observés lors des couplages de Heck précédents.

Enfin, l'aldéhyde ${}^{\text{fAl}}\text{DEAC}^{\text{[OH]}}$ préalablement synthétisé peut être engagé dans une réaction de condensation avec le chlorhydrate de 2-aminothiophénol **220** de manière à obtenir le dernier composé de la série, possédant un pont π -conjugué de type fluorène ainsi qu'un groupement accepteur benzothiazole (Schéma II-6). Le composé ${}^{\text{fBTz}}\text{DEAC}^{\text{[OH]}}$ est isolé avec un rendement de 42 % après purification par colonne de chromatographie sur gel de silice. Une nouvelle fois, il semble intéressant de noter que la présence du chlorhydrate est nécessaire à la formation du produit attendu. La mise en œuvre de cette réaction en utilisant du 2-aminothiophénol n'avait engendré que la dégradation du produit de départ observée en CCM et par RMN ${}^1\text{H}$, probablement dû aux conditions réactionnelles vigoureuses mises en jeu.

Cette observation nous a mené à émettre l'hypothèse que la présence du chlorhydrate était nécessaire dans le but d'activer l'aldéhyde par catalyse acide, favorisant ainsi la réaction de condensation.

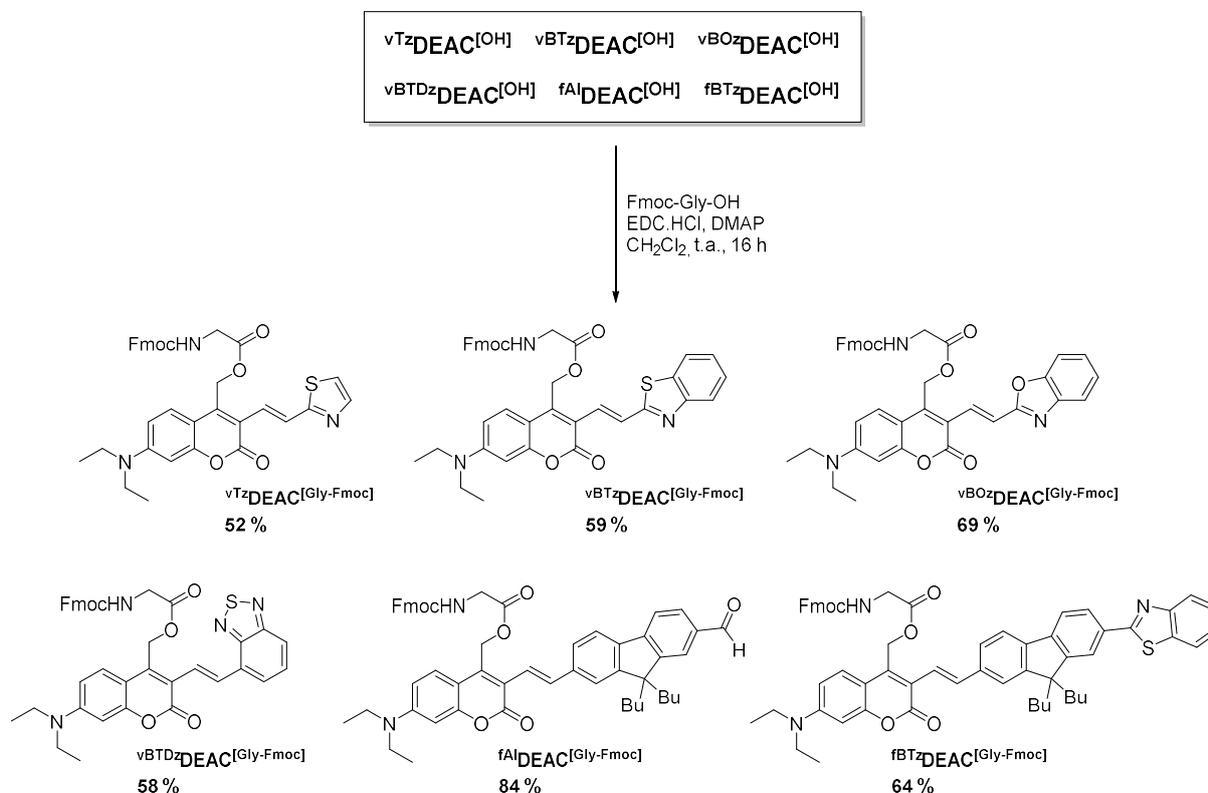


Schéma II-8. Estérification de Steglich : introduction de la glycine sur la position photosensible de nos nouveaux décageurs.

La glycine est finalement introduite sur les dipôles précédemment synthétisés par une réaction d'estérification dans les conditions de Steglich.^[340] Ces conditions, qui font notamment intervenir des agents de couplage peptiques de type carbodiimide tels que l'EDC, permettent d'obtenir les composés finaux vTz⁺DEAC⁻[Gly-Fmoc], vBTz⁺DEAC⁻[Gly-Fmoc], vBOz⁺DEAC⁻[Gly-Fmoc], vBTDz⁺DEAC⁻[Gly-Fmoc], fAl⁺DEAC⁻[Gly-Fmoc] et fBTz⁺DEAC⁻[Gly-Fmoc] avec de bons rendements (Schéma II-8).

Ainsi, les propriétés photophysiques des dipôles libres (OH) et les propriétés photochimiques des dipôles cageant la glycine pourront être étudiées.

3. Modification du pont π -conjugué : introduction de liens éthylyes par couplage de Sonogashira.

Le pont π -conjugué reliant les groupements auxochromes exerce une influence non négligeable sur les propriétés photophysiques des chromophores. Malgré la moins bonne conjugaison induite par un lien éthylyque vis-à-vis d'un lien vinylique du fait du moins bon recouvrement orbitalaire, les triples liaisons sont connues, sauf exception, pour améliorer les

propriétés d'absorption à 2-photons de chromophores. Comme mentionné dans le chapitre I., la planarité des liens éthynyles favorise très largement le transfert de charges intramoléculaires, jouant ainsi bénéfiquement sur les propriétés d'absorption des composés. Dans la même optique que précédemment, nous avons logiquement décidé de synthétiser des dipôles hyper polarisables en remplaçant les liens π -conjugués vinyliques par des liens éthynyliques.

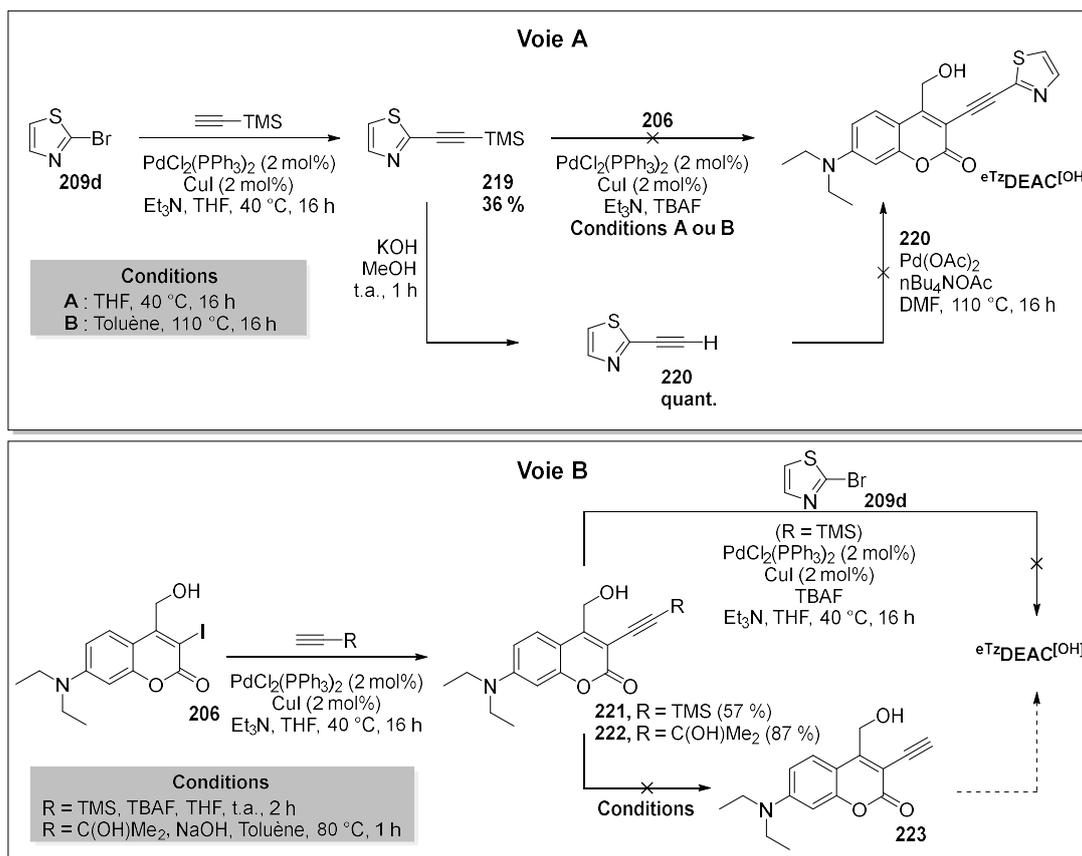


Schéma II-9. Essais d'obtention d'un dipôle éthynyle-accepteur réalisés lors de travaux antérieurs par un ancien membre de l'équipe.

Lors de travaux précédents, effectués par un ancien membre de l'équipe, différentes approches résumées sur le Schéma II-9 avaient déjà été mises en œuvre. De la même manière que pour le couplage de synthons vinyliques réalisé auparavant, l'approche la plus évidente (Schéma II-9, voie A) consisterait en une synthèse convergente impliquant d'une part l'intermédiaire clé 3-iodocoumarin **206** et d'autre part, le synthon éthynylique attracteur.

Ainsi, ce dernier est dans un premier temps synthétisé par simple couplage de Sonogashira entre du triméthylsilylacétylène et l'intermédiaire halogéné commercial correspondant **209d**. Le composé **219** isolé avec un rendement de 36 % est ensuite engagé dans une seconde réaction de Sonogashira (Schéma II-9, conditions A) en présence de

l'intermédiaire clé **206** et de TBAF pour retirer le groupement protecteur silylé de l'alcyne *in situ*. Le couplage organométallique est réalisé une seconde fois dans le toluène à 110 °C (Schéma II-9, conditions B). Cependant, dans les deux cas, le composé ciblé ${}^{\text{eTz}}\text{DEAC}^{[\text{OH}]}$ n'est détecté ni en ${}^1\text{H}$ RMN, ni en spectrométrie de masse.

La réaction de Sonogashira semble beaucoup plus sensible à la demande électronique que le couplage de Heck précédemment entrepris. Idéalement, l'alcyne doit être enrichi en électrons tandis que le substrat halogéné doit en être appauvri. La demande électronique n'étant pas favorable dans le cas de la voie A, nous avons entrepris d'inverser cette demande en introduisant directement l'alcyne terminal sur l'intermédiaire iodé **206** avant de réaliser un second couplage de Sonogashira avec le composé halogéné commercial **209d**. Ainsi, l'intermédiaire **221**, issu du premier couplage de Sonogashira, est isolé avec un rendement de 57 %. Le 2-méthylbut-3-yn-2-ol est utilisé dans un second couplage avec pour objectif d'isoler le composé **222** comportant également un alcyne terminal protégé dont la déprotection s'effectue cette fois-ci en milieu basique.

L'intermédiaire **221** a dans un premier temps été introduit dans un couplage de Sonogashira en condition classique avec en présence de 2-bromothiazole et de TBAF pour une déprotection *in situ* une nouvelle fois sans que le produit de couplage ${}^{\text{eTz}}\text{DEAC}^{[\text{OH}]}$ attendu n'ait pu être isolé. Le suivi CCM de la réaction met en évidence la disparition du produit de départ mais ne révèle aucune fluorescence caractéristique du produit attendu.

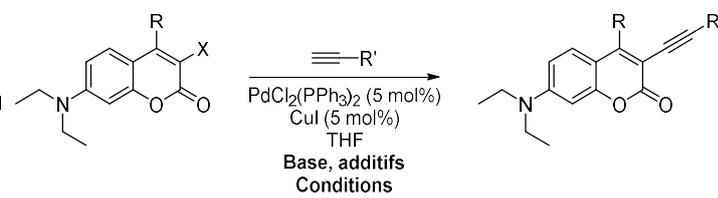
Ces différentes observations nous ont mené à penser que le problème relèverait moins des conditions utilisées pour le couplage que de la déprotection de l'alcyne. Nous avons donc pris le parti de déprotéger l'alcyne des composés **221** et **222** au préalable. Ces réactions de déprotection sont effectuées dans des conditions classiques, l'alcyne de l'intermédiaire **221** étant déprotégé en présence de TBAF, tandis que l'alcyne de l'intermédiaire **222** est traité en présence de soude dans le toluène à chaud. Le constat est similaire dans les deux cas, la coloration du milieu change instantanément et le produit de départ est entièrement consommé sans que l'apparition des produits de déprotection escomptés ne soit observée.

Néanmoins, les premiers résultats de couplage lors de la réaction entre l'intermédiaire iodé **206** et le triméthylsilylacétylène nous poussent à poursuivre nos recherches quant à l'insertion d'un groupement éthyne attracteur dans cette direction.

A cet effet, nous avons premièrement décidé d'effectuer des essais préliminaires sur la 7-diéthylamino-4-méthyle-3-bromocoumarine présente en grande quantité au laboratoire.

Tableau II-1. Etude des conditions de couplage de Sonogashira entre une coumarine halogénée et un alcyne vrai.

224a, R = CH₃, X = Br
224b, R = OTBS, X = I
224c, R = CHO, X = I



225a, R = CH₃, R' = TMS
225b, R = CH₃, R' = CH₂OH
225c, R = CH₃, R' = COOMe
225d, R = OTBS, R' = CH₂OH
225e, R = CHO, R' = TMS
225f, R = CHO, R' = COOMe

| Entrée | R = | X = | R' = | Conditions | Base | Additifs | Rendement isolé (%) |
|--------|------------------|-----|---------------------|-------------|------------------------------|------------------------------------|---------------------|
| 1 | -CH ₃ | -Br | -TMS | 40 °C, 16 h | Et ₃ N | - | - |
| 2 | -CH ₃ | -Br | -TMS | 40 °C, 16 h | <i>i</i> Pr ₂ NH | PPh ₃ | - |
| 3 | -CH ₃ | -Br | -CH ₂ OH | 40 °C, 16 h | Et ₃ N | - | 12 |
| 4 | -CH ₃ | -Br | -COOMe | 40 °C, 16 h | <i>i</i> Pr ₂ NH | PPh ₃ | - |
| 5 | -OTBS | -I | -CH ₂ OH | 40 °C, 16 h | Et ₃ N | PPh ₃ | 38 |
| 6 | -OTBS | -I | -CH ₂ OH | 50 °C, 48 h | <i>i</i> Pr ₂ NEt | BF ₃ .Et ₂ O | 24 |
| 7 | -CHO | -I | -TMS | 40 °C, 16 h | Et ₃ N | PPh ₃ | 22 |
| 8 | -CHO | -I | -TMS | 50 °C, 48 h | <i>i</i> Pr ₂ NEt | BF ₃ .Et ₂ O | 30 |
| 9 | -CHO | -I | -COOMe | 50 °C, 48 h | <i>i</i> Pr ₂ NEt | BF ₃ .Et ₂ O | - |

Conformément à nos suppositions, le couplage entre cette dernière et le triméthylsilylacétylène (entrée 1) dans des conditions classique ne permet pas de former le produit attendu. Seule la formation du produit de déhalogénéation est observée. Il en est de même pour l'entrée 2 où de la triphénylphosphine avait été ajoutée afin de former du tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0), plus réactif, *in situ* et où la base avait été modifiée pour favoriser la déprotonation de l'alcyne. Nous avons par la suite décidé de modifier la nature de l'alcyne (entrée 3 et 4). L'entrée 3 correspond au meilleur résultat obtenu lors de ces essais préliminaires, avec un rendement du produit isolé somme toute assez faible de 12 % et une fraction majoritaire correspondant une nouvelle fois au produit de déhalogénéation. L'utilisation d'un alcyne plus appauvri en électrons et plus encombré (entrée 4) ne donne lieu qu'à la formation du produit de déhalogénéation. Ces résultats décevants pourraient néanmoins indiquer que la nature de l'alcyne utilisé est importante, en terme notamment d'encombrement stérique mais également de propriétés électroniques.

Les entrées 5 et 6 abondent potentiellement en ce sens puisque les produits de couplage entre une coumarine iodée, plus réactive, et l'alcool propargylique sont isolés avec des rendements respectifs de 38 et 24 %. L'ajout d'un acide de Lewis au milieu réactionnel

(entrée 6) supposé se chélater au doublet non-liant de l'azote de la coumarine et ainsi atténuer son pouvoir donneur n'a pas engendré un meilleur rendement.

Dans l'optique de se rapprocher d'une demande électronique normale, nous nous sommes concentrés ensuite sur l'aldéhyde situé en position benzylique censé appauvrir en électron la position 3- de notre substrat. Le rendement de 22 % du produit isolé issu du couplage entre l'aldéhyde et le triméthylsilylacétylène (entrée 7) semble valider cette stratégie. Contrairement à ce qui avait été préalablement observé, l'ajout d'un acide de Lewis dans le milieu réactionnel (entrée 8) donne lieu à un meilleur rendement. Par ailleurs, il semble très intéressant de noter que la fraction majoritaire isolée lors de ce couplage correspond à l'alcool provenant très probablement de la réduction *in situ* de l'aldéhyde par des traces de borane présentes l'éthérate de trifluorure de bore (Schéma II-10).

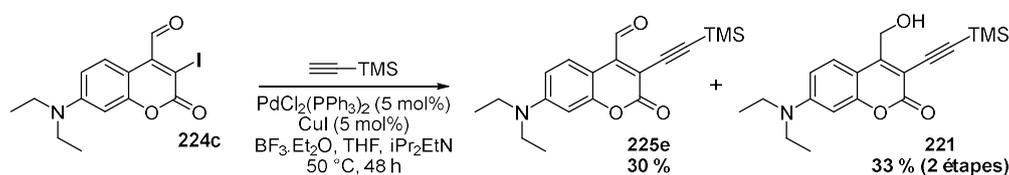


Schéma II-10. Produits obtenus lors du couplage croisé de Sonogashira entre l'intermédiaire xx et du triméthylsilylacétylène en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

L'obtention inespérée à hauteur de 33 % sur deux étapes de l'alcool **221** en plus de l'intermédiaire cible **225e** avec un rendement de 30 % fait probablement de ces conditions réactionnelles les plus prometteuses. Néanmoins, un essai de couplage dans les mêmes conditions en utilisant un alcyne plus appauvri et plus encombré stériquement (entrée 9) ne donne lieu qu'au produit de déhalogénéation et de réduction du produit de départ.

Les essais de couplages de Sonogashira sur les 3-halogénocoumarines n'ont finalement pas pu être poursuivis. Bien que décevants, ces résultats nous ont permis d'éclaircir le manque de réactivité de nos intermédiaires vis-à-vis du couplage de Sonogashira. Il semble assez clair que la réaction de Sonogashira est extrêmement sensible à la demande électronique, les meilleurs résultats étant obtenus grâce à un appauvrissement en électrons de l'aryle halogéné. Par ailleurs, les produits de déhalogénéation étant fréquemment observés, le problème ne semble pas provenir de l'étape d'addition oxydante sur le palladium(0), restreignant ainsi un potentiel problème lié aux étapes de transmétallation et/ou d'élimination réductrice. Une méthodologie plus rigoureuse concernant les conditions de couplage en faisant notamment varier le système catalytique aurait potentiellement permis de définir des conditions optimales et reproductibles.

Suite à cela, nous avons tout de même décidé de tirer parti des intermédiaires **221**, **225d** et **225e** (Schéma II-11) obtenus dans le but de compléter notre bibliothèque de composés et d'évaluer l'influence de l'introduction d'une triple liaison en position 3- d'une coumarine.

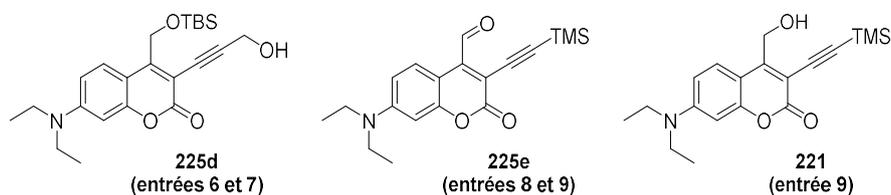


Schéma II-11. Coumarines fonctionnalisées par alcyne en position 3- disponibles.

Ainsi, l'aldéhyde **225e** est introduit dans un essai de couplage de Sonogashira avec du 9,9-dibutyl-2,7-diiodo-9*H*-fluorene disponible en grande quantité au laboratoire, en présence de TBAF dans le but d'effectuer la déprotection de l'alcyne *in situ* (Schéma II-12). Le composé **227** correspondant cette fois-ci à un décageur de type quadrupolaire (dont le design, la synthèse et les études photophysiques et photochimiques seront abordés dans le Chapitre III) n'est malheureusement pas obtenu. Dès l'ajout de TBAF, le milieu réactionnel devient noir et la fluorescence du milieu est totalement perdue. Cette observation est confirmée par plaque CCM où le produit de départ est entièrement consommé, tandis qu'aucune tache fluorescente n'apparaît. Sans surprises, le produit attendu n'est pas non plus observé en ^1H RMN.

Comme mentionné précédemment (Schéma II-9, voie B), des travaux antérieurs avaient déjà permis de mettre en évidence le fait que l'introduction de TBAF pour déprotéger l'alcyne pouvait causer la dégradation du produit de départ. Les résultats précédents (Schéma II-12) semblent confirmer cette tendance.

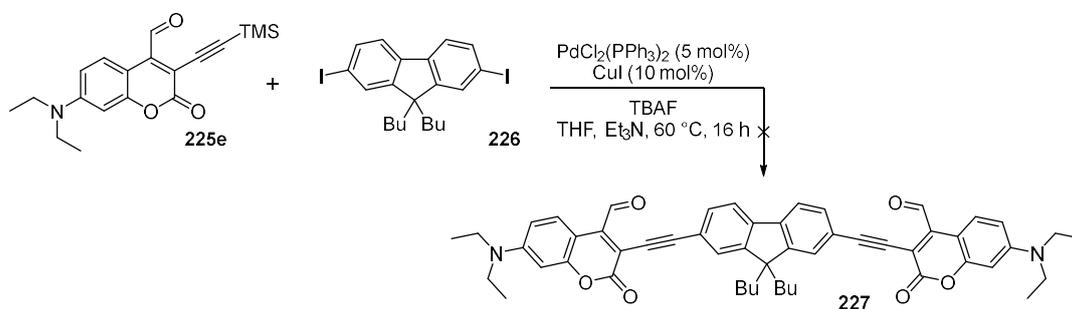


Schéma II-12. Essai de couplage croisé de Sonogashira entre la coumarine **225e** et le 9,9-dibutyl-2,7-diiodo-9*H*-fluorène **226**.

Nous avons par conséquent décidé d'essayer des conditions de déprotection plus douces. Ainsi, l'intermédiaire **221** est placé en présence de nitrate d'argent (10 mol%) et d'eau (100 eq.) dans de l'acétone selon les conditions décrites par Carpita *et al.*^[352] (Schéma

II-13). Malheureusement, après 48 heures à température ambiante, aucune conversion du produit de départ n'est observée.

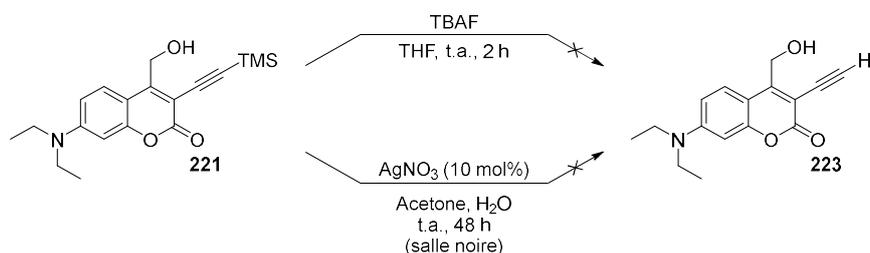


Schéma II-13. Essais de déprotection de l'alcyne en position 3- de la coumarine 221.

Une nouvelle fois, nous décidons d'essayer de tirer parti de l'intermédiaire **225d** précédemment synthétisé afin d'élaborer le dipôle éthyne-benzothiazole selon la même procédure que pour le composé ^vBtzDEAC[OH]. La formation du benzothiazole par condensation avec le chlorhydrate de 2-aminothiophénol nécessitant la présence d'un aldéhyde, l'alcool **225d** doit avant tout être oxydé. L'oxydation de l'intermédiaire **225d** est réalisée en condition douces en présence de periodinane de Dess-Martin dans le dichlorométhane à température ambiante. L'aldéhyde **228** est isolé avec un rendement quantitatif après simple filtration sur gel de silice.

L'étape suivante, effectuée dans les mêmes conditions que précédemment ne permet cependant pas d'isoler le produit de condensation. Le produit de départ est entièrement consommé mais le suivi de la réaction par CCM montre l'apparition d'un mélange complexe de produits de dégradation sans aucune fluorescence.

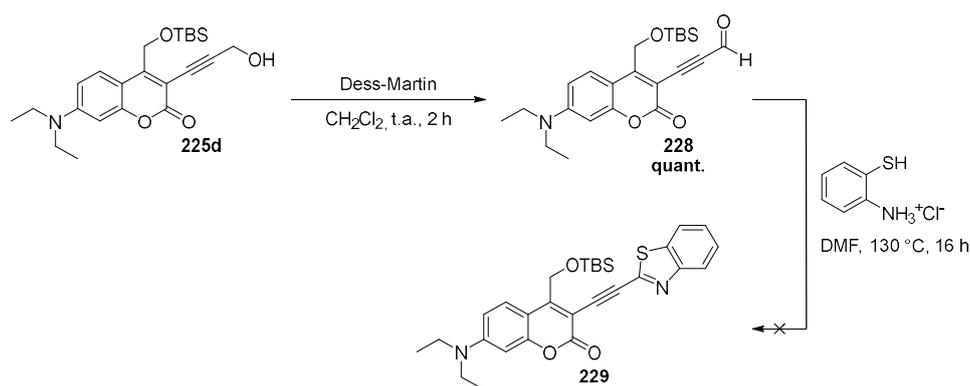


Schéma II-14. Essai d'obtention du dipôle éthyne-thiazole *via* une réaction de condensation.

Bien que la variation du lien π -conjugué semble être d'un grand intérêt dans le but d'évaluer l'influence de la conjugaison mais également de la planarité vis-à-vis des paramètres photophysiques et photochimiques des décageurs, la synthèse de ces analogues acétyléniques n'a finalement pas été poursuivie. Des investigations visant à déterminer la

cause de la dégradation des composés via l'introduction de TBAF ainsi que des conditions optimales pour effectuer le couplage de Sonogashira en position 3- pourraient être des pistes intéressantes de manière à compléter notre bibliothèque de composés.

III. Etudes photophysiques et photochimiques

Les étapes de synthèse présentées précédemment nous ont permis d'obtenir une série de six nouveaux décapeurs de la famille des coumarines. Nos nouveaux composés ont pu être entièrement caractérisés de manière à définir leurs propriétés photophysiques et photochimiques. Pour des raisons évidentes d'instabilité des composés cagés en présence de lumière, l'étude des propriétés photophysiques a été effectuée sur les cages libres de tout groupe partant : vTz DEAC^[OH], $vBTz$ DEAC^[OH], $vBOz$ DEAC^[OH], $vBTDz$ DEAC^[OH], fAl DEAC^[OH] et $fBTz$ DEAC^[OH]. La caractérisation photochimique a quant à elle été effectuée sur les composés cagés vTz DEAC[Gly-Fmoc], $vBTz$ DEAC[Gly-Fmoc], $vBOz$ DEAC[Gly-Fmoc], $vBTDz$ DEAC[Gly-Fmoc], fAl DEAC[Gly-Fmoc] et $fBTz$ DEAC[Gly-Fmoc].

1. Caractérisation photophysique

a) Propriétés d'optique linéaire

Les propriétés optiques de nos nouveaux décapeurs dipolaires ainsi que de la DEAC et de la DEAC450 choisies comme références ont été mesurées dans le DMSO, permettant ainsi une solubilité optimale de nos composés. De plus, ce solvant polaire et visqueux, connu pour favoriser le phénomène de fluorescence, est parfaitement adapté à des mesures fiables et reproductibles.

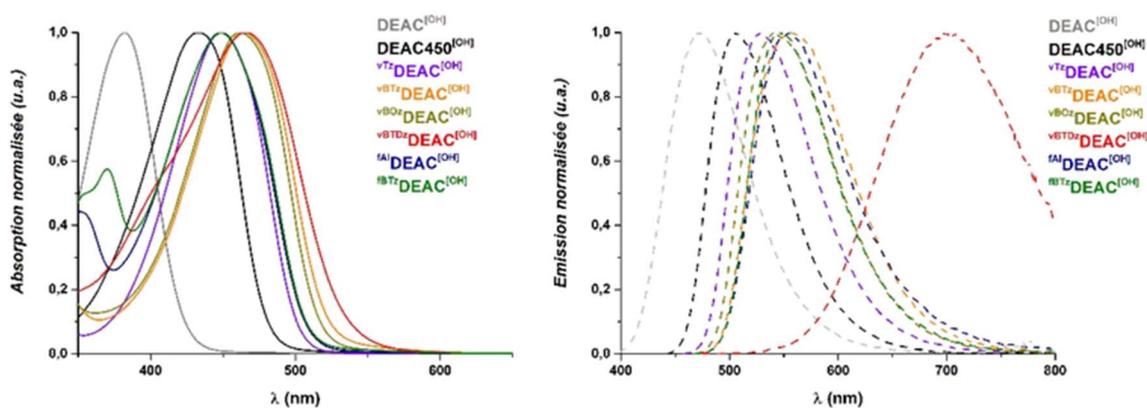


Figure II-2. Spectres normalisés d'absorption (gauche) et d'émission de fluorescence (droite) de nos composés et des références DEAC^[OH] et DEAC450^[OH] dans le DMSO.

Les valeurs rapportées dans le Tableau II-2 mettent en évidence une intense bande d'absorption ainsi que des propriétés de fluorescence dans le visible pour tous nos composés.

Comme attendu, l'extension de la conjugaison- π en position 3- induit un très large déplacement bathochrome des bandes d'absorption de nos composés vis-à-vis de la **DEAC^[OH]**. Cet effet est d'autant plus marqué qu'il induit également une très forte augmentation du ϵ^{\max} (effet hyperchrome). Par ailleurs, l'introduction de groupements électroattracteurs plus forts que le carbonyle du synthon aspartate de la **DEAC450** conduit également un déplacement bathochrome des bandes d'absorption de nos composés vis-à-vis de la **DEAC450^[OH]**.

Tableau II-2. Propriétés d'optique linéaire de la nouvelle série de décapeurs et des composés de référence dans le DMSO.

| Composé | $\lambda_{\text{abs}}^{\max}$ (nm) | ϵ^{\max} ($\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) | $\epsilon^{455 \text{ nm}}$ ($\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) | $\lambda_{\text{em}}^{\max}$ (nm) | $\Phi_f^{\text{a)}$ |
|--|---------------------------------------|---|---|--------------------------------------|---------------------|
| DEAC^[OH] | 382 | $2,0 \cdot 10^4$ | - | 470 | - |
| DEAC450^[OH] | 444 | $3,4 \cdot 10^4$ | $3,2 \cdot 10^4$ | 523 | $0,82^{\text{b)}$ |
| ^{vTz}DEAC^[OH] | 457 | $3,6 \cdot 10^4$ | $3,6 \cdot 10^4$ | 541 | $0,95^{\text{b)}$ |
| ^{vBTz}DEAC^[OH] | 472 | $4,7 \cdot 10^4$ | $4,1 \cdot 10^4$ | 562 | $0,87^{\text{b)}$ |
| ^{vBOz}DEAC^[OH] | 467 | $4,6 \cdot 10^4$ | $4,1 \cdot 10^4$ | 552 | $0,92^{\text{b)}$ |
| ^{vBTDz}DEAC^[OH] | 472 | $3,3 \cdot 10^4$ | $3,0 \cdot 10^4$ | 692 | $0,13^{\text{c)}$ |
| ^{fAl}DEAC^[OH] | 457 | $4,6 \cdot 10^4$ | $4,6 \cdot 10^4$ | 553 | $0,56^{\text{b)}$ |
| ^{fBTz}DEAC^[OH] | 458 | $4,2 \cdot 10^4$ | $4,2 \cdot 10^4$ | 547 | $0,59^{\text{b)}$ |

^{a)} Rendement quantique de fluorescence, ^{b)} Standard : Fluorescéine dans NaOH 0,1 M ($\Phi_f = 0,9$), ^{c)} Standard : Rhodamine 6G dans l'éthanol ($\Phi_f = 0,94$).

Ainsi, le maximum d'absorption de **^{vTz}DEAC^[OH]** est déplacé de 13 nm par rapport à la **DEAC450^[OH]**. Cette tendance s'amplifie par l'ajout d'un motif benzénique sur l'hétérocycle électroattracteur. Le **^{vBTz}DEAC^[OH]** montre un déplacement de 15 nm de sa bande d'absorption par rapport à son analogue thiazole **^{vTz}DEAC^[OH]**. L'effet hyperchrome est également marqué avec une augmentation d'environ 30 % du ϵ^{\max} vis-à-vis du composé parent. Les composés **^{vBOz}DEAC^[OH]** et **^{vBTDz}DEAC^[OH]** montrent des comportements similaires, affichant des maxima d'absorptions respectifs à 467 et 472 nm. Il est toutefois intéressant de s'attarder sur les propriétés d'optique linéaire de **^{vBTDz}DEAC^[OH]**. En effet, ce dernier, possédant l'hétérocycle le plus attracteur de la série, adopte un comportement particulier avec l'absence d'effet hyperchrome mais un déplacement bathochrome de sa bande d'absorption beaucoup plus marqué. Son ϵ^{\max} inférieur aux autres composés de la série peut potentiellement s'expliquer par une bande d'absorption plus large et à une distribution différente des états d'énergie dû à la structure du cycle benzothiadiazole.

De façon surprenante, les composés comportant un pont π -conjugué de type fluorényle montrent un comportement légèrement différent. Alors que nous pouvions nous attendre à un déplacement bathochrome des bandes d'absorption plus marqué, les maxima d'absorption des composés ${}^{\text{fAl}}\text{DEAC}^{[\text{OH}]}$ et ${}^{\text{fBTz}}\text{DEAC}^{[\text{OH}]}$ se situent respectivement à 457 et 458 nm. Par ailleurs, il est intéressant de noter que la bande d'absorption de ${}^{\text{fBTz}}\text{DEAC}^{[\text{OH}]}$ subit un déplacement hypsochrome de 14 nm vis-à-vis de son analogue vinyle-benzothiazole. L'effet hyperchrome est également peu marqué puisque ces deux composés affichent des coefficients d'extinction molaire du même ordre que ceux de la série vinylique.

Nos six nouveaux composés présentent un caractère émissif dans le DMSO avec des rendements quantiques de fluorescence allant de 13 à 95 %. Une nouvelle fois, l'incorporation d'hétérocycles électroattracteurs engendre un décalage bathochrome des bandes d'émission de nos composés par rapport à la $\text{DEAC450}^{[\text{OH}]}$. Par ailleurs, il est important de noter que le maximum d'émission semble se décaler vers des longueurs d'onde de plus basse énergie à mesure que le pouvoir électroattracteur de l'hétérocycle augmente.

Une nouvelle fois, les deux composés comportant un motif fluorène révèlent un comportement intermédiaire avec un déplacement bathochrome des bandes d'émission moins marqué. Ainsi, les maxima d'émission de ${}^{\text{fAl}}\text{DEAC}^{[\text{OH}]}$ et ${}^{\text{fBTz}}\text{DEAC}^{[\text{OH}]}$ ne sont décalés que de respectivement 30 et 24 nm vers le rouge par rapport à la $\text{DEAC450}^{[\text{OH}]}$. Comme souligné précédemment concernant les valeurs d'absorption, la bande d'émission de ${}^{\text{fBTz}}\text{DEAC}^{[\text{OH}]}$ subit à nouveau un déplacement hypsochrome par rapport à son analogue vinylique.

Enfin, ${}^{\text{vBTdz}}\text{DEAC}^{[\text{OH}]}$ se démarque une nouvelle fois vis-à-vis de ses propriétés d'émission. Sa bande d'émission, très largement décalée vers le rouge par rapport aux autres composés de la série, traduit un transfert de charge intramoléculaire très intense à l'état excité menant à un état excité émissif très fortement polarisé. Ainsi, son faible rendement quantique de fluorescence (13 %) peut s'expliquer par la faible énergie de l'état excité S_1 , favorisant la désexcitation non radiative au détriment de la fluorescence. Cette tendance est d'ailleurs confirmée par des mesures de solvatochromie.

Les mesures effectuées dévoilent en effet une faible solvatochromie pour tous les composés de la série, à l'exception de ${}^{\text{vBTdz}}\text{DEAC}^{[\text{OH}]}$ qui présente très distinctement une solvatochromie de fluorescence positive. Ce comportement, indicatif d'une augmentation significative du moment dipolaire à l'état excité, confirme les observations précédentes.

b) Propriétés d'optique non-linéaire

Pour faire suite aux investigations menées en optique linéaire et dans le but d'évaluer l'impact des modifications structurales effectuées sur le système *push-pull*, les propriétés d'A2P de notre série de composés ont été mesurées (Figure II-3). Celles-ci ont été effectuées une nouvelle fois sur les cages libres (OH) dans le DMSO par des expériences de TPEF. Les valeurs obtenues et référencées dans le Tableau II-3 ont été directement comparées aux valeurs obtenues pour les composés de références (**DEAC^[OH]** et **DEAC450^[OH]**) mesurés dans les mêmes conditions.

Dans un premier temps, il est nécessaire de souligner qu'à l'exception de la valeur de σ_2 de la **DEAC450^[OH]**, les mesures effectuées sont conformes à la littérature. Ces dernières mettent en évidence une seule bande d'absorption située entre 880 et 920 nm pour la **DEAC450^[OH]**^[269] et à 760 nm pour la **DEAC^[OH]**^[264], correspondant à la transition électronique $S_0 \rightarrow S_1$, soit deux fois le maximum d'A1P.

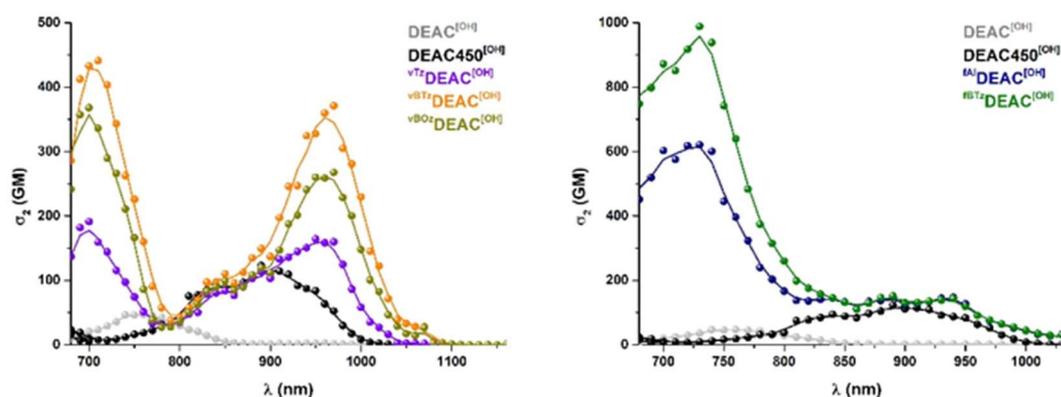


Figure II-3. Spectres d'absorption à 2-photon des composés vinyliques (gauche), fluorényles (droite) et des références **DEAC^[OH]** et **DEAC450^[OH]** dans le DMSO.

Etonnamment, les nouveaux décageurs dipolaires de cette série présentent quant à eux deux bandes d'absorption distinctes. D'une manière générale, la bande d'absorption la moins intense se situe aux alentours de 950 nm, correspondant une nouvelle fois à la transition électronique $S_0 \rightarrow S_1$ ($2\lambda_{1PA}^{max}$). La seconde bande d'absorption, beaucoup plus intense, est localisée à plus haute énergie vers les 700 nm. De fait, la présence de deux bandes d'absorption intenses offre la possibilité d'exciter à deux longueurs d'onde orthogonales, conférant ainsi une grande polyvalence pour la photolibération à 2P.

Au même titre que pour les observations effectuées en optique linéaire, il est important de souligner que **vBTdzDEAC^[OH]** s'est une nouvelle fois démarqué des autres composés de cette série. En effet, lors des mesures effectuées dans le DMSO, **vBTdzDEAC^[OH]**

ne présente qu'une seule bande d'A2P située à 940 nm (Figure II-4, gauche). Cette bande, d'une largeur importante, donne lieu à une section efficace d'absorption à 2P plus faible que pour les autres composés de la série. Ainsi, nous avons supposé que la seconde bande d'absorption de plus haute énergie devait également être présente pour ce composé. Son émission rouge/PIR dans le DMSO empêchant d'observer cette bande lors des mesures de TPEF, nous avons décidé d'effectuer des mesures complémentaires dans le toluène, où l'émission décalée dans le jaune permettrait l'observation de cette seconde bande d'absorption.

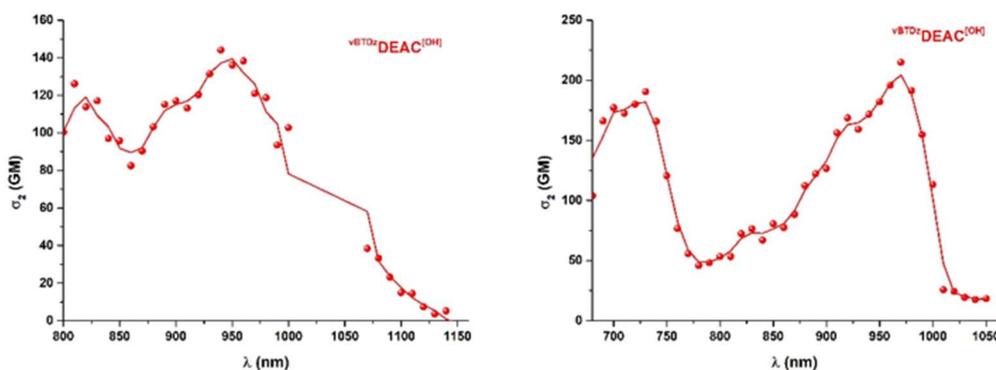


Figure II-4. Spectres d'absorption à 2-photon de $vBT Dz DEAC(OH)$ dans le DMSO (gauche) et dans le toluène (droite).

Le spectre d'absorption à 2P de $vBT Dz DEAC(OH)$ dans le toluène (Figure II-4, droite) laisse en effet apparaître une seconde bande d'absorption de plus haute énergie dont le maximum est situé à 730 nm. Finalement, $vBT Dz DEAC(OH)$ se comporte de la même façon que les autres décapeurs de la série, à l'exception de l'intensité des bandes. La largeur des bandes, plus importante que pour les composés précédents, semble en effet induire une diminution du σ_2 et c'est la bande d'absorption située à 970 nm qui est la plus intense dans le cas de ce composé.

Ces expériences de TPEF ont également permis d'évaluer les sections efficaces d'A2P de nos composés. Tout d'abord, il est nécessaire de préciser que les σ_2^{\max} mesurés pour les composés références $DEAC(OH)$ et $DEAC450(OH)$ sont respectivement de 44 et 123 GM. La valeur de σ_2^{\max} obtenue pour la $DEAC450(OH)$, pourtant décrite avec un σ_2^{\max} de 1,3 GM dans la littérature,^[269] semble en accord avec l'ensemble de nos résultats. En effet, un σ_2^{\max} de 123 GM, soit trois fois plus élevé que la $DEAC(OH)$, paraît raisonnable en considérant que la $DEAC450(OH)$ possède un système π -conjugué légèrement plus étendu ainsi qu'un système *push-pull* plus fort.

En ce qui concerne nos composés, les valeurs de σ_2^{\max} enregistrées se situent entre 140 et 988 GM. Ces données répertoriées dans le Tableau II-3 corroborent les tendances dégagées en optique linéaire. Le composé ${}^{\nu}\text{TzDEAC}^{[\text{OH}]}$ possédant la plus faible conjugaison est également celui qui présente la valeur la plus faible (140 GM). L'extension de la conjugaison par l'ajout d'un motif benzo- permet d'obtenir un σ_2^{\max} de 441 GM pour le composé ${}^{\nu}\text{BTzDEAC}^{[\text{OH}]}$. La présence du soufre au sein de l'hétérocycle semble d'ailleurs bénéfique concernant l'absorption biphotonique puisque l'analogue oxygéné ${}^{\nu}\text{BOzDEAC}^{[\text{OH}]}$ affiche un σ_2^{\max} légèrement inférieur (367 GM). Le composé ${}^{\nu}\text{BTDzDEAC}^{[\text{OH}]}$ quant à lui, obtient une valeur de σ_2^{\max} décevante de 215 GM, comparable au composé ${}^{\nu}\text{TzDEAC}^{[\text{OH}]}$.

Tableau II-3. Propriétés d'optique non-linéaire de la nouvelle série de décapeurs et des composés de référence dans le DMSO.

| Composé | $\lambda_{\text{abs}}^{\max}$ | $2\lambda_{\text{abs}}^{\max}$ | $\lambda_{2\text{PA}}^{\max}$ | σ_2 ^{a)} |
|---|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| | (nm) | (nm) | (nm) | (GM) |
| DEAC ^[OH] | 382 | 764 | 760 | 44 |
| DEAC450 ^[OH] | 444 | 888 | 890 | 123 |
| ${}^{\nu}\text{TzDEAC}^{[\text{OH}]}$ | 457 | 914 | 950 | 164 |
| | | | 700 | 191 |
| ${}^{\nu}\text{BTzDEAC}^{[\text{OH}]}$ | 472 | 944 | 970 | 371 |
| | | | 710 | 441 |
| ${}^{\nu}\text{BOzDEAC}^{[\text{OH}]}$ | 467 | 934 | 970 | 267 |
| | | | 700 | 367 |
| ${}^{\nu}\text{BTDzDEAC}^{[\text{OH}]}$ | 472 | 944 | 970 | 215 |
| | | | 730 | 191 |
| ${}^{\text{fAl}}\text{DEAC}^{[\text{OH}]}$ | 457 | 914 | 940 | 147 |
| | | | 730 | 621 |
| ${}^{\text{fBTz}}\text{DEAC}^{[\text{OH}]}$ | 458 | 916 | 940 | 143 |
| | | | 730 | 988 |

^{a)} Section efficace d'absorption à 2-photon à la longueur d'onde $\lambda_{2\text{PA}}^{\max}$, dérivée d'expériences de TPEF (1 GM = 10^{-50} cm⁴.s⁻¹).

Enfin, les sections efficaces d'A2P obtenues pour les composés ${}^{\text{fAl}}\text{DEAC}^{[\text{OH}]}$ et ${}^{\text{fBTz}}\text{DEAC}^{[\text{OH}]}$, et confirmées par des calculs de *Density Functional Theory* (DFT)^[275], démontrent l'influence de la nature du pont π -conjugué. D'une manière surprenante, les sections efficaces d'absorption mesurées pour la bande de plus basse énergie sont comparables à la valeur obtenue pour la **DEAC450**^[OH]. Cependant, les bandes d'absorptions situées à plus haute énergie, correspondants à la transition électronique $S_0 \rightarrow S_2$, sont

beaucoup plus intenses. Le passage d'un pont π -conjugué vinylique à un pont π -conjugué de type fluorène permet notamment au composé $\text{fBTzDEAC}^{[\text{OH}]}$ d'obtenir un σ_2^{max} important de 988 GM, soit plus de deux fois plus élevé que son analogue vinylique $\text{vBTzDEAC}^{[\text{OH}]}$. Le composé $\text{fAlDEAC}^{[\text{OH}]}$ présente quant à lui une valeur de σ_2^{max} intermédiaire à ces deux derniers composés (621 GM).

2. Caractéristiques photochimiques

c) Photolyses comparatives par excitation monophotonique

Comme abordé en préambule de ce manuscrit, des expériences de photolyses comparatives à 1P ont été conduites sur les nouveaux décageurs de notre série afin de déterminer leur rendement quantique de photolibération (Φ_{li}) respectifs.

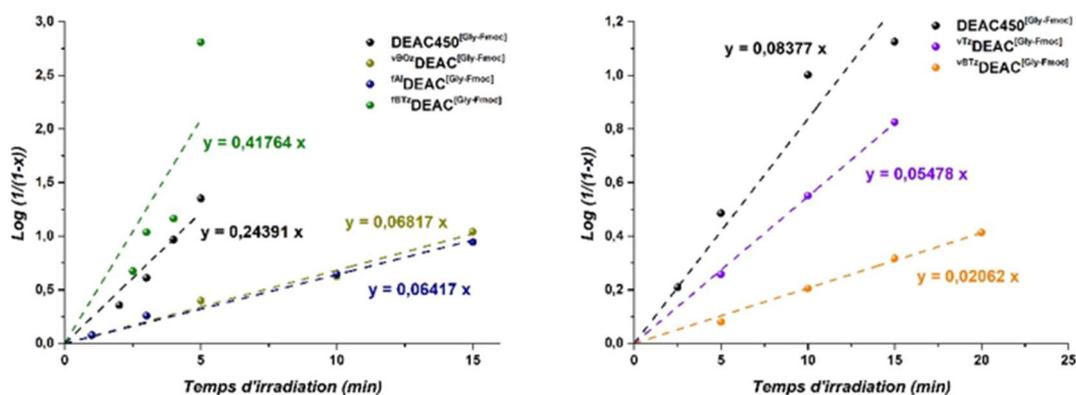


Figure II-5. Droites cinétiques d'ordre 1 issues des expériences de photolyses à 1-photon.

Ces expériences ont été réalisées dans un mélange $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ (90/10, v/v) et suivies par ^1H RMN. Naturellement, les photolyses de nos composés et de notre référence ont été conduites dans les mêmes conditions avec une irradiation à 455 nm ($P = 1,04$ W) et à même concentration. Ainsi, les photolyses des composés $\text{vTzDEAC}^{[\text{Gly-Fmoc}]}$ et $\text{vBTzDEAC}^{[\text{Gly-Fmoc}]}$ ont été réalisées à une concentration de 0,7 mM tandis que celles des composés $\text{vBOzDEAC}^{[\text{Gly-Fmoc}]}$, $\text{vBTDzDEAC}^{[\text{Gly-Fmoc}]}$, $\text{fAlDEAC}^{[\text{Gly-Fmoc}]}$ et $\text{fBTzDEAC}^{[\text{Gly-Fmoc}]}$ ont été menées à une concentration de 0,25 mM à cause de leur plus faible solubilité dans le milieu de photolyse. L'expérience de photolyse de la $\text{DEAC450}^{[\text{Gly-Fmoc}]}$ a quant à elle été réalisée aux deux concentrations. Un suivi ^1H RMN a ensuite permis de déterminer la conversion en fonction du temps et de tracer les droites de cinétique de chacun de nos composés, où une cinétique du premier ordre est vérifiée dans tous les cas (Figure II-5).

Ces droites cinétiques permettent ensuite de déduire les constantes de vitesses apparentes de chaque composé de cette nouvelle série de décageurs. L'introduction de ces

constantes de vitesses apparentes et des $\epsilon^{455 \text{ nm}}$ mesurées dans l'équation décrite en préambule de ce manuscrit permettent alors de déterminer un Φ_u relatif à la référence de photolyse choisie (**DEAC450**^[Gly-Fmoc] dans notre cas).

Les valeurs obtenues concernant les rendements quantiques de photolibération de nos composés (Tableau II-4) permettent de dégager une certaine tendance.

Tableau II-4. Propriétés photochimiques des composés de la nouvelle série de décapeurs.

| Composé | ϵ^{max} ($\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) | $\epsilon^{455 \text{ nm}}$ ($\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) | $\Phi_u / \Phi_u^{\text{refa}}$ | $\Phi_u^{\text{rel b}}$ | $\epsilon_u^{\text{max c}}$ ($\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) | $\delta_u^{\text{max d}}$ (GM) |
|--|---|---|---------------------------------|-------------------------|---|-----------------------------------|
| DEAC450 ^[Gly-Fmoc] | $3,4 \cdot 10^4$ | $3,2 \cdot 10^4$ | 1 | 0,39 | $13 \cdot 10^3$ | 48 |
| vTzDEAC ^[Gly-Fmoc] | $3,6 \cdot 10^4$ | $3,6 \cdot 10^4$ | 0,5 | 0,20 | $7,8 \cdot 10^3$ | 37 |
| vBTzDEAC ^[Gly-Fmoc] | $4,7 \cdot 10^4$ | $4,1 \cdot 10^4$ | 0,21 | 0,08 | $4,0 \cdot 10^3$ | 36 |
| vBOzDEAC ^[Gly-Fmoc] | $4,6 \cdot 10^4$ | $4,1 \cdot 10^4$ | 0,24 | 0,09 | $4,5 \cdot 10^3$ | 35 |
| vBTdzDEAC ^[Gly-Fmoc] | $3,3 \cdot 10^4$ | $3,0 \cdot 10^4$ | <0,02 | n.d. | n.d. | n.d. |
| fAlDEAC ^[Gly-Fmoc] | $4,6 \cdot 10^4$ | $4,6 \cdot 10^4$ | 0,23 | 0,09 | $4,2 \cdot 10^3$ | 56 |
| fBTzDEAC ^[Gly-Fmoc] | $4,2 \cdot 10^4$ | $4,2 \cdot 10^4$ | 1,14 | 0,45 | $21 \cdot 10^3$ | 442 |

^{a)} Ratio des rendements quantiques d'*uncaging* dérivés des expériences de photolyses comparatives à 1-photon dans $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ (9/1, v/v) avec une irradiation à 455 nm. ^{b)} Rendement quantique d'*uncaging* calculés à partir de $\Phi_u^{\text{ref}} = 0,39$ pour le **DEAC450**^[Gly-Fmoc]. ^{c)} Sensibilité de photolibération à 1-photon à $\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}}$. ^{d)} Sensibilité de photolibération à 2-photon estimée à partir des expériences de photolyses comparatives à 1-photon et de TPEF.

Avec un Φ_u de 20 %, le composé **vTzDEAC**^[Gly-Fmoc] comportant l'hétérocycle le moins attracteur est le meilleur décapeur de la série vinylique. L'augmentation du pouvoir attracteur ainsi que de la conjugaison fait chuter d'un facteur deux le Φ_u , engendrant des rendements quantiques de photolibération respectifs de seulement 8 et 9 % pour **vBTzDEAC**^[Gly-Fmoc] et **vBOzDEAC**^[Gly-Fmoc]. Enfin, concernant le composé **vBTdzDEAC**^[Gly-Fmoc] portant l'hétérocycle le plus attracteur de la série, la glycine n'est libérée qu'à hauteur de 57 % de la stœchiométrie après 210 minutes d'irradiation. Sa cinétique de photolibération plus lente que la photodégradation du composé ne le place pas comme candidat de choix pour la photolibération.

A l'exception de **fBTzDEAC**^[Gly-Fmoc], le **DEAC450** reste le composé le plus efficace en photolibération avec excitation monophotonique grâce à son ϵ_u^{max} supérieur à $10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. Malgré des capacités d'absorption à 1-photon légèrement supérieures à la **DEAC450**, nos composés subissent quasiment tous la chute du Φ_u enregistrée. L'amélioration des capacités d'absorption s'effectue alors majoritairement au détriment du Φ_u diminuant de manière significative la photosensibilité de nos composés. A l'inverse, **fBTzDEAC**^[Gly-Fmoc] bénéficie

d'un excellent Φ_u de 45 % en plus d'une bonne capacité d'absorption à 1P pour atteindre une sensibilité de photolibération 1,5 fois plus élevée que la **DEAC450^[Gly-Fmoc]** à leurs maxima d'absorption respectifs.

d) Expérience de photolibération en irradiation à 2-photon

Parallèlement aux propriétés de photolibération à 1P, une estimation des photosensibilités à 2P de nos composés peut également être obtenue à partir des valeurs de Φ_u et de σ_2 mesurées.

Contrairement aux comparaisons effectuées pour la photolibération à 1P où tous les composés ont vu leurs maxima d'absorption se situer dans la même gamme de longueur d'onde, les valeurs de δ_u de nos composés et des références doivent être comparées en tenant compte de la longueur d'onde d'excitation.

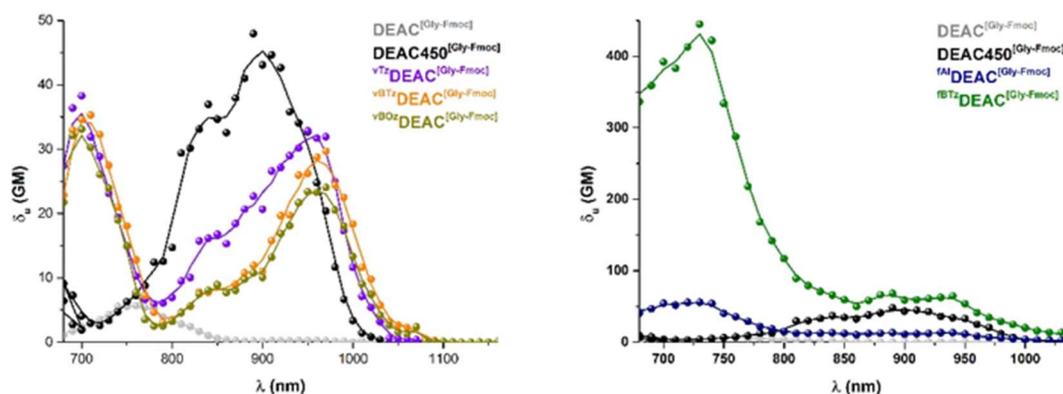


Figure II-6. Sensibilité de photolibération à 2-photon des composés vinyliques (gauche), fluorenyles (droite) et des références.

Analogiquement aux observations effectuées concernant les photosensibilités à 1P, la baisse de Φ_u enregistrée pour les composés vinyliques est presque compensée par leur bonne capacité d'A2P pour atteindre des δ_u^{\max} de l'ordre de 35 GM. Avec son δ_u^{\max} de 48 GM, la **DEAC450^[Gly-Fmoc]** reste donc supérieure à tous nos composés vinyliques en terme de photosensibilité maximale à 2P. Naturellement, nos composés possèdent des δ_u supérieurs à la **DEAC450^[Gly-Fmoc]** à 730 nm, cependant, il semble intéressant de noter que nos composés vinyliques présentent également tous des δ_u compris entre 10 et 30 GM de 950 à 1000 nm, soit 1,2 à 3 fois supérieurs à la **DEAC450^[Gly-Fmoc]** (Figure II-6, gauche).

En ce qui concerne les décageurs possédant un pont π -conjugué de type fluorène, le constat est légèrement différent (Figure II-6, droite). La très bonne capacité d'absorption de fAl¹²DEAC^[Gly-Fmoc] lui permet d'obtenir un δ_u^{\max} (56 GM à 730 nm) légèrement supérieur à celui de la référence **DEAC450^[Gly-Fmoc]** (48 GM à 890 nm). Enfin, l'excellente section

efficace d'A2P de $\text{fBTzDEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}}$ additionnée à son Φ_u de 45 % permet d'obtenir un δ_u^{max} de 442 GM, soit quasiment un ordre de grandeur plus grand que celui de notre référence. De plus, la Figure II-6 (droite) indique que ce dernier est légèrement plus efficace que la $\text{DEAC450}^{\text{[Gly-Fmoc]}}$ de 850 à 1000 nm en plus de lui être naturellement beaucoup plus efficace à 730 nm, son maximum d'absorption.

Finalement, nous avons pris le parti d'effectuer des photolyses par irradiation biphotonique de manière à confirmer les résultats précédemment obtenus. Ainsi, notre meilleur composé ($\text{fBTzDEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}}$) a été irradié à son maximum d'A2P (730 nm), mais également à 900 nm avec une puissance de 1 W. Des solutions de 1,2 mL à des concentration de 0,25 M de nos références ($\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}}$ à 730 nm et $\text{DEAC450}^{\text{[Gly-Fmoc]}}$ à 900 nm) et de $\text{fBTzDEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}}$ dans un mélange $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ (90/10, v/v) ont donc été irradiées pendant 7 h (Figure II-7).

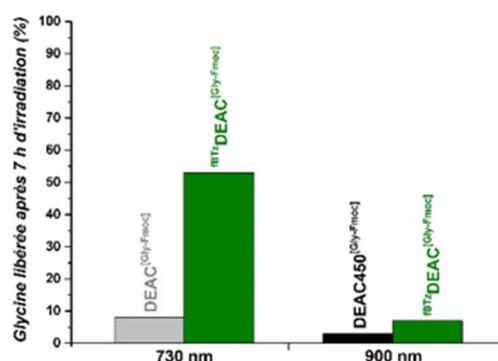


Figure II-7. Histogramme comparative montrant la conversion après 7 h d'irradiation biphotonique à 730 et 900 nm de $\text{fBTzDEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}}$ et des références dans des conditions similaires (0,25 M, 1,2 mL, 1 W).

Le suivi ^1H RMN après 7 h d'irradiation à 2P permet de mettre en évidence que $\text{fBTzDEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}}$ libère 53 % de glycine à 730 nm tandis que la $\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}}$ n'en libère que 8 %. La photolyse effectuée à 900 nm semble corroborer nos observations précédentes puisque la quantité de glycine libérée par $\text{fBTzDEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}}$ est de 7 %, soit légèrement supérieure à la $\text{DEAC450}^{\text{[Gly-Fmoc]}}$ qui n'en libère que 3 %.

Enfin, il est à noter que tous nos composés sont stables dans noir, notamment $\text{fBTzDEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}}$ qui ne montre que 25 % d'hydrolyse après 8 jours dans le milieu de photolyse. Cette valeur permet d'affirmer que la dégradation du composé dans l'acétonitrile aqueux n'entre pas en compétition avec la photolyse à 2P.

IV. Conclusions

Les décageurs de la famille des coumarines présentent des propriétés uniques. Leur versatilité hors du commun permet notamment de pouvoir concevoir aisément de nouveaux décageurs en jouant sur les systèmes *push-pull* et π -conjugué. Les hypothèses émises en introduction à ce chapitre nous ont mené à synthétiser une nouvelle série de décageurs dipolaires de la famille des coumarines dotés d'hétérocycles fortement attracteurs. Les premiers résultats obtenus nous ont par la suite poussés à étudier l'influence du pont π -conjugué donnant lieu à une série de six nouveaux décageurs dont les propriétés photophysiques et photochimiques ont pu être évaluées.

Les valeurs obtenues concernant les propriétés d'absorption en optique linéaire et non-linéaire ont dans un premier temps permis de mettre en évidence une certaine tendance. En effet et sans surprise, il semble évident que l'augmentation du pouvoir attracteur du groupement situé en position 3- des coumarines est bénéfique en ce qui concerne la capacité d'absorption mono- et biphotonique de ces dernières. L'A2P étant très sensible au transfert de charge intramoléculaire, l'augmentation de la capacité d'absorption de nos nouveaux décageurs est beaucoup plus marquée en ce qui concernant le σ_2 . Cette nouvelle série de groupements protecteurs photolabiles présente également la particularité de posséder deux bandes d'absorption distinctes en A2P.

Contrairement aux effets induits sur les propriétés optiques, l'incorporation de groupements fortement électroattracteurs en position 3- des coumarines semble quant à lui contreproductif en ce qui concerne les performances de photolibération. Cette observation est appuyée notamment grâce aux quatre composés vinyliques ou le Φ_u de $vTzDEAC^{[Gly-Fmoc]}$ est divisé par un facteur deux par rapport à celui de la $DEAC450^{[Gly-Fmoc]}$ puis à nouveau divisé par un facteur deux pour les analogues benzothiazole et benzoxazole. Le Φ_u inférieur à 1 % de $vBTdzDEAC^{[Gly-Fmoc]}$ qui comporte l'hétérocycle le plus attracteur de cette série ne fait que confirmer cette tendance. Il semblerait en effet que l'introduction de groupements fortement électroattracteurs, bien que jouant bénéfiquement sur le transfert de charge intramoléculaire, soit préjudiciable à l'*excited state meta effect*^[50] (Chapitre I) nécessaire au clivage de la liaison photosensible. En parallèle à nos travaux, Lin et al.^[278] ont rapporté que l'introduction de groupements donneurs en position 3- impacterait favorablement le Φ_u en stabilisant le carbocation formé lors de la réaction de photolyse.^[184] Les résultats obtenus avec cette

nouvelle série de composés semblent aller dans le même sens, montrant ainsi qu'un appauvrissement en électrons serait nuisible au Φ_u .

Le comportement de **^fBTzDEAC^[Gly-Fmoc]** diffère des autres composé de la série du fait de son excellent rendement quantique d'*uncaging* de 45 % malgré la présence du benzothiazole en position 3-. Il semble alors évident que la présence du pont π -conjugué de type fluorène impacte favorablement les propriétés de photolibération. Ainsi, il est possible que l'éloignement entre le squelette de la coumarine et le benzothiazole permette d'atténuer la déstabilisation du carbocation induite par un groupement électroattracteur lors de la réaction de photolyse.

Enfin, les bonnes capacités d'absorption à 2-photon de nos composés permettent tout de même de contrebalancer ces rendements quantiques de photolibération décevant. En effet, tous nos composés à l'exception du **^vBTzDEAC^[Gly-Fmoc]** atteignent des valeurs de photosensibilité à 2-photon parmi les plus importantes rapportées à ce jour.

L'étude de ces composés a permis de mettre en évidence certaines tendances, notamment au sujet de l'impact des effets électroniques sur les propriétés photochimiques. Le début de rationalisation du Φ_u en fonction de la structure moléculaire établi à la fois dans ces travaux mais également dans la littérature, semble être une avancée majeure pour la conception et l'élaboration de nouveaux groupements protecteurs photolabiles plus efficaces pour des applications en biologie. Parmi ceux-ci, un analogue hydrosoluble de **^fBTzDEAC**, possédant la photosensibilité à 2-photon la plus élevée décrite à ce jour, pourrait ouvrir la voie à de nouvelles opportunités en neurosciences.

Chapitre III.

Élaboration de décageurs symétriques pour la photolibération à 2-photon.

Enhancing Two-Photon Uncaging Sensitivity by Playing with Symmetry: Design and Study of Multimeric Coumarin Cages

Victor Dubois, Maxime Klausen, Guillaume Clermont, Nelson Rebola, Jean-Baptiste Verlhac and Mireille Blanchard Desce.*

Nat. Chem., submission in progress.

I. Optimisation de la photosensibilité à 2-photons *via* l'introduction de symétrie : hypothèses et cibles.

L'efficacité du transfert de charge intramoléculaire à l'état excité est d'une importance primordiale pour augmenter la section efficace d'A2P. L'introduction de groupements fortement électro-attracteurs en position 3- de nos coumarines a d'ailleurs permis d'obtenir d'excellentes valeurs de σ_2 . Par ailleurs, en addition de la modification du système *push-pull*, l'introduction de symétrie est connue pour jouer un rôle majeur dans l'amélioration des sections efficaces d'A2P. Ainsi, comme illustré dans notre étude bibliographique, l'élaboration d'architectures moléculaires symétriques permet la plupart du temps d'obtenir des chromophores très fortement absorbants à 2P.

Lors de cette étude, menée en parallèle des travaux présentés dans le chapitre précédent, nous avons souhaité combiner les excellents résultats obtenus par nos dipôles hyper-polarisable avec l'introduction de symétrie. Nous nous sommes concentrés dans un premier temps sur l'élaboration de décageurs symétriques de type D- π -A- π -D, comprenant deux cages de type DEAC aux extrémités liées par un cœur accepteur d'électrons. Idéalement, le cœur fortement accepteur, induisant un fort transfert de charge intramoléculaire à l'état excité, permettrait d'exalter les propriétés d'A2P de ce nouveau décageur.

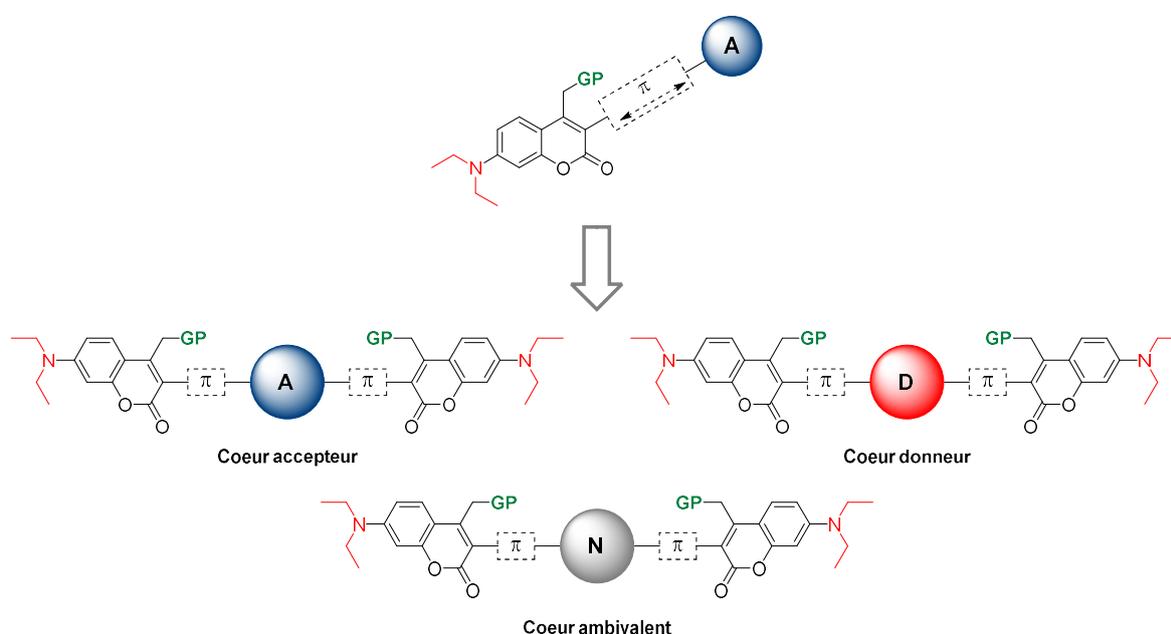


Figure III-1. Architecture des décageurs symétriques ciblés.

Dans un second temps, toujours dans l'optique de rationaliser l'évolution du rendement quantique de photolibération en fonction des effets électroniques, nous nous

sommes orientés vers la synthèse de décageurs symétriques comprenant des cœurs donneurs et ambivalents (Figure III-1).

Les travaux présentés dans le chapitre précédent avaient permis de mettre en évidence la tendance selon laquelle le Φ_u enregistrerait une baisse significative à mesure que la densité de charge à l'état excité du groupement situé en position 3- augmentait. A l'inverse, comme mentionné précédemment, il avait été démontré que l'introduction de groupements donneurs en position 3-, visant à stabiliser le carbocation formé lors de la réaction de photolyse, serait bénéfique pour le Φ_u .^[278] Dans cette optique, nous avons postulé que l'élaboration d'édifices symétriques comprenant des cœurs neutres et donneurs d'électrons liés directement en position 3- de nos coumarines, permettraient d'obtenir de bons Φ_u , en plus d'atteindre de hautes valeurs de σ_2 .

Enfin, à la suite de cette étude fondamentale, nous avons entrepris de synthétiser un analogue hydrophile du meilleur décageur symétrique lipophile obtenu, dont le *design*, la synthèse ainsi que les études photophysiques et photochimiques seront également abordés dans ce chapitre.

II. Ingénierie moléculaire : *design* de décageurs symétriques de la famille des coumarines.

Au commencement de ces travaux menés en parallèle des précédents, le dipôle ${}^{\nu}\text{BTzDEAC}^{\text{[OH]}}$, décrit dans le chapitre II, présentait les meilleurs résultats en termes de capacité d'A2P. Dans l'optique de synthétiser un décageur symétrique doté d'un cœur accepteur d'électrons, nous nous sommes donc tournés vers un cœur parfaitement centrosymétrique de type benzobisthiazole, analogue au benzothiazole. Un cœur fluorène est choisi en tant que cœur neutre. Ce cœur au caractère ambivalent, très souvent utilisé pour l'élaboration de chromophores fortement absorbants à 2P, sera fonctionnalisé par des chaînes butyles en position 9- afin de garantir une bonne solubilité en milieu organique en évitant notamment le π -*stacking*. Enfin, le carbazole, analogue au fluorène, constituera notre cœur donneur d'électrons. Dans le but de bénéficier entièrement du pouvoir donneur de l'azote présent en position 9-, les extrémités de l'édifice symétrique seront liées au cœur carbazole en position 3- et 6-. Au même titre que pour le cœur fluorène, la fonctionnalisation de l'azote par une chaîne lipophile semble nécessaire afin de garantir une solubilité raisonnable en milieu organique (Figure III-2).

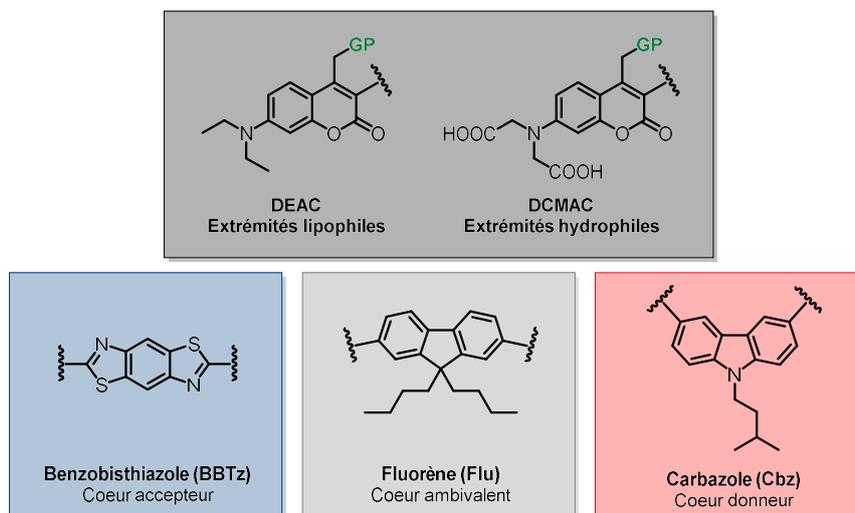


Figure III-2. Synthons sélectionnés pour les extrémités et le cœur des composés symétriques envisagés.

Finalement, les extrémités choisies pour ces édifices sont des décageurs de type **DEAC**, dont le groupement dialkylamino présent en position 7- joue le rôle de groupement donneur d'électrons dans les décageurs cibles de type : D- π -A- π -D, D- π -N- π -D et D- π -D'- π -D. Par ailleurs, les chaînes éthyles de la **DEAC**, utilisées pour l'élaboration de décageurs symétriques lipophiles, pourront être modifiées. Ainsi, la substitution du CH₃ de ces dernières par un acide carboxylique permettra l'élaboration d'un analogue hydrosoluble.

1. Synthèse d'un décageur symétrique de type D- π -A- π -D.

Comme abordé dans le chapitre précédent, la mise au point des conditions de couplage organométallique de Heck impliquant des 3-halogénocoumarines avait mené à des résultats fiables et reproductibles. Dans ce contexte, nous avons décidé dans un premier temps de synthétiser le décageur ciblé par double réaction de Heck entre l'intermédiaire **206** préalablement synthétisé et notre cœur accepteur fonctionnalisé par deux fonctions vinyloxy terminales.

Cette voie de synthèse, explorée lors de travaux antérieurs réalisés par un ancien membre de l'équipe,^[348] implique en premier lieu de synthétiser l'intermédiaire divinylbenzobis(thiazole). L'absence de composé commercial dibromé entraîne l'impossibilité de synthétiser ce dernier selon la procédure rapportée dans le chapitre précédent. Par conséquent, la synthèse du cœur accepteur a été effectuée par une réaction de Mannich avec déamination *in-situ* à partir du composé **230** commercial selon la procédure décrite par Xiao *et al.*^[353]. L'attaque nucléophile des deux méthyles sur le sel d'iminium suivie de la déamination assistée par l'azote de l'hétérocycle permet d'obtenir le composé **231** avec un rendement de seulement 10 % (Schéma III-1).

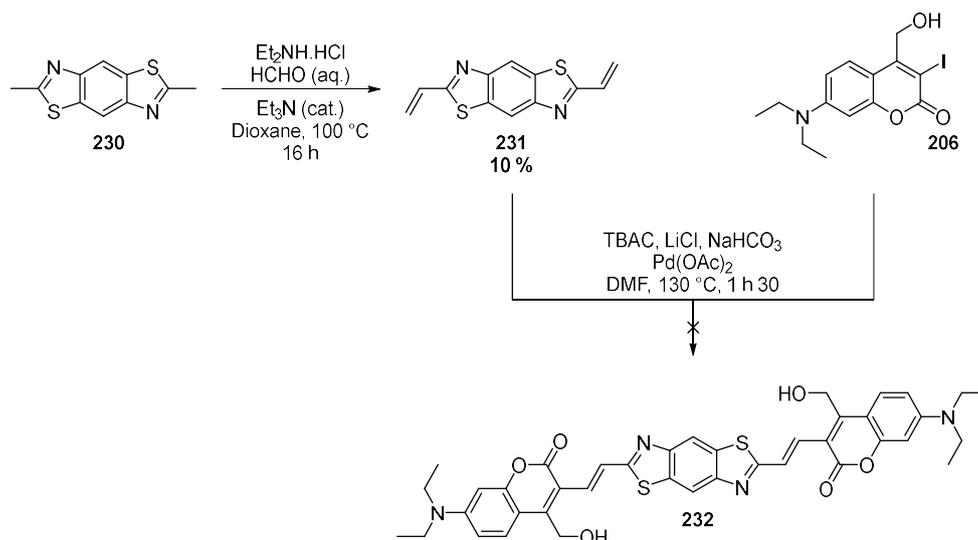


Schéma III-1. Travaux antérieurs : premier essai d'obtention du composé symétrique au cœur électro-accepteur.^[348]

L'activation des vinyles terminaux induite par le pouvoir attracteur de l'hétérocycle rend le composé **231** sujet à polymérisation. En plus d'être l'explication la plus probable au faible rendement obtenu, cette tendance rend ce dernier très délicat à manipuler. Du fait de son instabilité, le composé **231** est directement introduit dans l'étape suivante. Malheureusement, le couplage de Heck dans les conditions de Jeffery^[350] entre les intermédiaires **231** et **206** ne permet pas d'isoler le composé ciblé. La dégradation du cœur accepteur par polymérisation avait fortement été mise en cause.

Ainsi, lors de ces travaux, nous avons décidé d'imaginer une seconde voie de synthèse permettant potentiellement d'obtenir les composés symétriques **234** et **236** (Schéma III-2) dotés respectivement de cœurs benzoxazole et benzothiazole. Cette séquence réactionnelle implique en premier lieu de protéger l'alcool de l'intermédiaire **206** par un groupement protecteur silylé. L'intermédiaire **224b** est isolé avec un rendement raisonnable de 51 %. Ce dernier est ensuite introduit dans une réaction de Heck dans les conditions de Jeffery^[350] dans le but d'introduire un motif acrylamide en position 3-. L'intermédiaire **233**, précédemment isolé avec un rendement de 75 % après purification sur gel de silice, est mis à réagir dans une double réaction de Ullmann avec du 1,2,4,5-tétra-bromobenzène de manière à former le composé cible **234**. Malheureusement, ce dernier n'est détecté ni en ¹H RMN, ni en spectrométrie de masse, la réaction ne donnant lieu qu'à la déprotection de l'alcool du produit de départ.

D'autre part, l'intermédiaire **233** est introduit dans une réaction de thionation au réactif de Lawesson, sélectif des groupements carbonyles des fonctions amides vis-à-vis de ceux d'une lactone, pour former le thioamide correspondant. Ce dernier, pouvant conduire par

la suite au benzobisthiazole par réaction de condensation, n'est malheureusement isolé qu'avec un rendement de 4 % (Schéma III-2, conditions A), insuffisant pour pouvoir poursuivre. Un second essai dans des conditions plus douces (Schéma III-2, conditions B) ne permet pas non plus d'isoler le produit attendu.

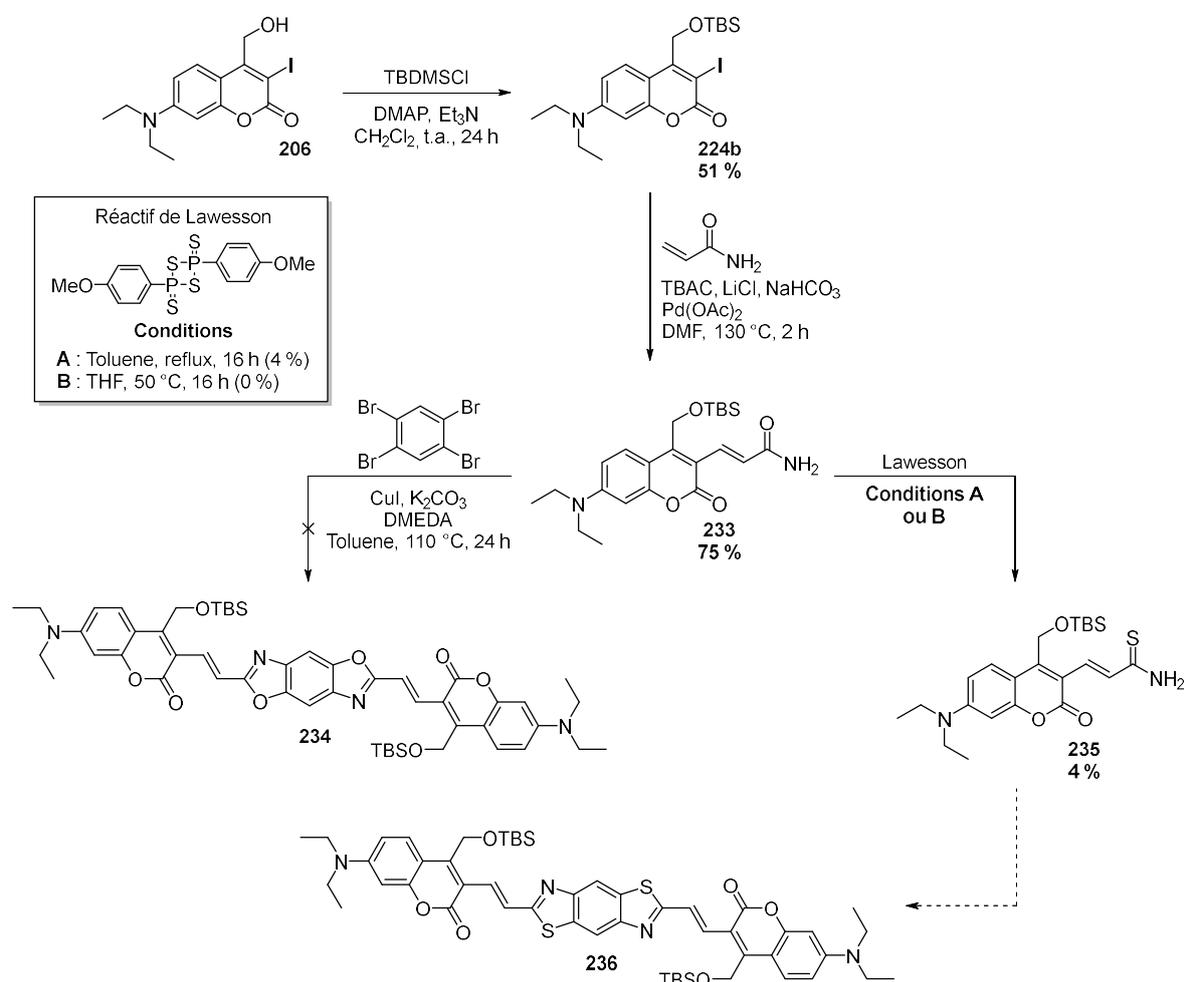


Schéma III-2. Travaux actuels : seconds essais d'obtention du composé symétrique au cœur électro-accepteur.

La fraction majoritaire correspond au produit de dégradation de l'intermédiaire **233**. Il semblerait d'après les analyses RMN (^1H , ^{13}C , COSY, HSQC) et spectrométrie de masse que ce dernier corresponde au produit issu de cyclisation intramoléculaire *via* une addition de Michael de l'alcool déprotégé sur la double liaison (composé **237**, Schéma III-3).

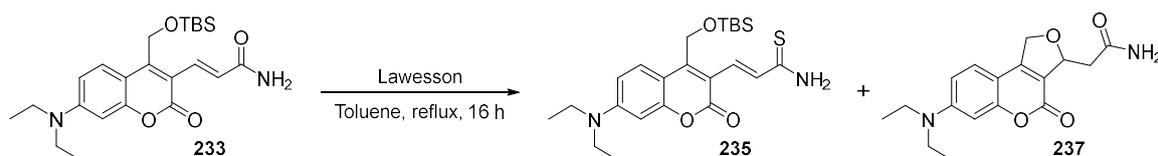


Schéma III-3. Essai de thionation du carbonyle de la liaison amide.

Finalement, cette méthodologie de synthèse du module symétrique doté d'un cœur accepteur ne sera pas poursuivie. L'introduction de vinyles terminaux sur les cœurs

accepteurs semble inappropriée compte tenu des conditions vigoureuses mises en jeu lors du couplage de Heck et de leur tendance à polymériser. La seconde séquence visant à former l'hétérocycle après l'introduction d'un vinyle fonctionnalisé en position 3- de la coumarine semble elle aussi inappropriée d'un point de vue de la réactivité. Une optimisation des conditions réactionnelles utilisées lors de la double réaction d'Ullmann aurait pourtant potentiellement pu nous permettre de synthétiser le composé symétrique au cœur benzoxazole.

Ainsi, peu après l'obtention du composé ${}^{\text{fAl}}\text{DEAC}^{\text{[OH]}}$ dont la synthèse est décrite dans chapitre précédent, nous avons décidé de suivre la même méthodologie pour élaborer notre décageur symétrique doté d'un cœur benzobisthiazole. En outre, les excellents résultats obtenus par ${}^{\text{fBTz}}\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}}$, notamment concernant sa photosensibilité en irradiation à 2P ($\delta_{\text{u}}^{730\text{ nm}} = 442\text{ GM}$), motivent notre choix.

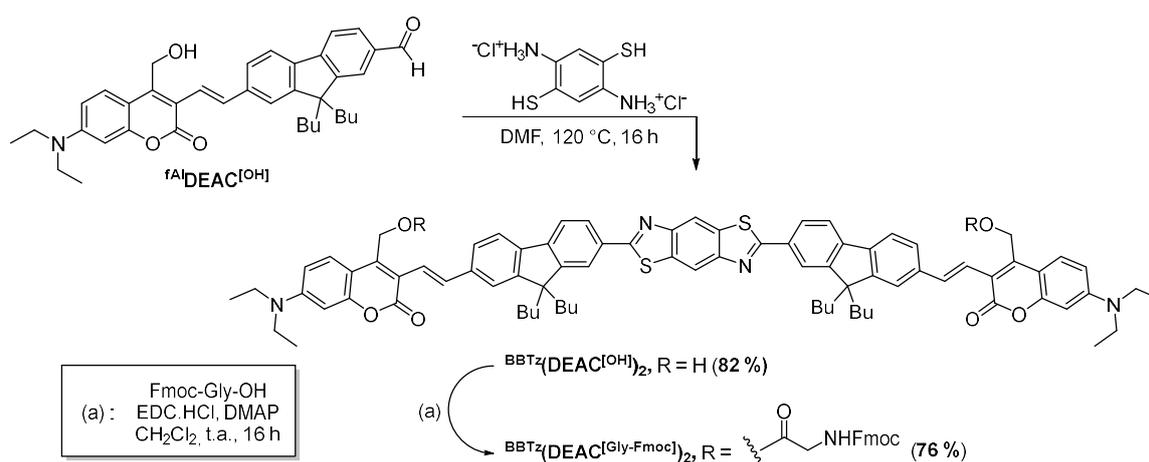


Schéma III-4. Schéma de synthèse du composé symétrique au cœur électro-accepteur $\text{BBTz}(\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}})_2$.

Le composé ${}^{\text{fAl}}\text{DEAC}^{\text{[OH]}}$, dont la synthèse est également décrite dans le chapitre précédent, est introduit dans une réaction de double condensation avec le chlorhydrate de 2,5-diamino-1,4-dithiophénol. Le composé ciblé $\text{BBTz}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_2$ est isolé après purification sur gel de silice avec un très bon rendement de 82 %. Analogiquement à la synthèse de décageurs dipolaires présentée précédemment, la glycine, dont l'amine est protégée par un groupement Fmoc, est introduite sur l'alcool du composé $\text{BBTz}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_2$ grâce à une réaction d'estérification dans les conditions de Steglich. Le composé final $\text{BBTz}(\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}})_2$ est une nouvelle fois isolé avec un très bon rendement de 76 % (Schéma III-4).

2. Synthèse de décageurs symétriques de type D- π -N- π -D et D- π -D'- π -D

Contrairement au cas du cœur accepteur où les vinyles terminaux, trop activés, étaient sujets à polymérisation, l'introduction de motifs vinyliques sur les cœurs ambivalents

et donneurs ne devrait pas être une limitation. Nous choisissons donc d'effectuer une synthèse convergente impliquant d'une part la synthèse des cœurs fonctionnalisés qui seront ensuite couplés par couplage organométallique de Heck à l'intermédiaire 3-iodocoumarine **206**.

La synthèse du cœur ambivalent fonctionnalisé **240** (Schéma III-5) s'effectue en trois étapes successives à partir du composé commercial **238**. Ce dernier est tout d'abord introduit dans une étape d'iodation électrophile, la source d'iode électrophile étant générée *in situ* à partir de diiode et d'acide periodique, pour former le composé diiodé **239** avec un rendement de 61 %. Deux chaînes butyles sont par la suite introduites sur le pont méthylène du fluorène dihalogéné (position 9-) *via* une réaction d'alkylation catalysée par transfert de phase. Enfin, l'intermédiaire **226**, précédemment isolé avec un rendement de 82 %, est fonctionnalisé par des vinyles terminaux grâce à une double réaction de Kumada-Corriu en présence de bromure de vinylmagnésium. Le cœur fluorène fonctionnalisé **240** est isolé après purification sur gel de silice avec un rendement de 95 %.

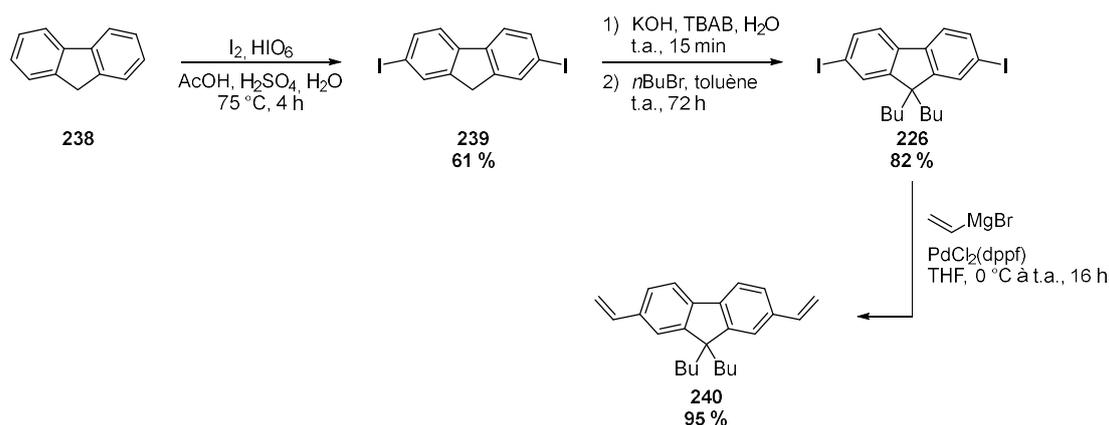


Schéma III-5. Synthèse du cœur ambivalent fonctionnalisé par deux vinyles terminaux.

La même stratégie de synthèse est imaginée dans le but de synthétiser le cœur donneur fonctionnalisé (Schéma III-6). L'amine secondaire du 3,6-dibromocarbazole (**241**) commercial est dans un premier temps alkylée par du bromure d'isopentyle en présence d'hydrure de sodium dans le DMF à chaud. L'intermédiaire **242** est isolé avec un très bon rendement de 97 %. Selon la même méthodologie que précédemment, ce dernier est introduit dans un double couplage organométallique de Kumada-Corriu en présence de bromure de vinylmagnésium. Cependant, après un jour à température ambiante, aucune conversion n'est observée. La réaction est alors chauffée à 50 °C pendant un jour supplémentaire, donnant lieu à un mélange complexe de produits. Malheureusement, le produit **244** attendu n'est pas observé en ^1H RMN.

Par conséquent, nous choisissons rapidement d'adopter la même séquence réactionnelle que pour l'intermédiaire **218** (Chapitre II) qui avait donné de bons résultats. Ainsi, l'intermédiaire dibromé **242** est introduit dans une double réaction de formylation *via* un échange halogène-lithium suivi d'un ajout DMF. L'intermédiaire **243** précédemment isolé avec un rendement de 76 % est enfin engagé dans une double réaction de Wittig permettant d'obtenir le composé ciblé **244** avec un rendement de 68 %.

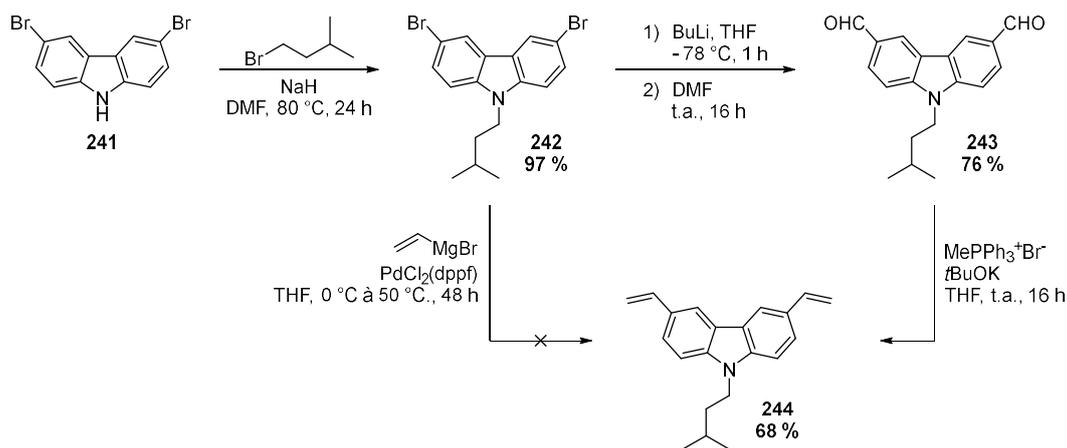


Schéma III-6. Synthèse du cœur électro-donneur fonctionnalisé par deux vinyles terminaux.

Finalement, après obtention des cœurs ambivalent et donneur fonctionnalisés avec des vinyles terminaux, nous décidons d'appliquer la stratégie imaginée initialement. Les intermédiaires **240** et **244** sont alors successivement engagés dans un double couplage organométallique de Heck avec l'intermédiaire clé 7-diéthylamino-3-iodocoumarine **206**. Ces couplages, réalisés une nouvelle fois dans les conditions de Jeffery,^[350] permettent d'isoler nos composés cibles $\text{Flu}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_2$ et $\text{Cbz}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_2$ avec des rendements respectifs de 35 et 49 % après purification sur gel de silice (Schéma III-7).

Comme précédemment, la glycine, dont l'amine est une nouvelle fois protégée par un groupement Fmoc, est introduite sur l'alcool de nos deux décageurs symétriques par une réaction d'estérification dans les conditions de Steglich.^[340] Cette dernière permet d'isoler nos composés finaux $\text{Flu}(\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}})_2$ et $\text{Cbz}(\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}})_2$ avec des rendements respectifs de 94 et 56 %, une nouvelle fois après purification sur gel de silice.

La mise en œuvre des étapes de synthèse présentées ci-dessus ont permis l'obtention de trois nouveaux décageurs symétriques.

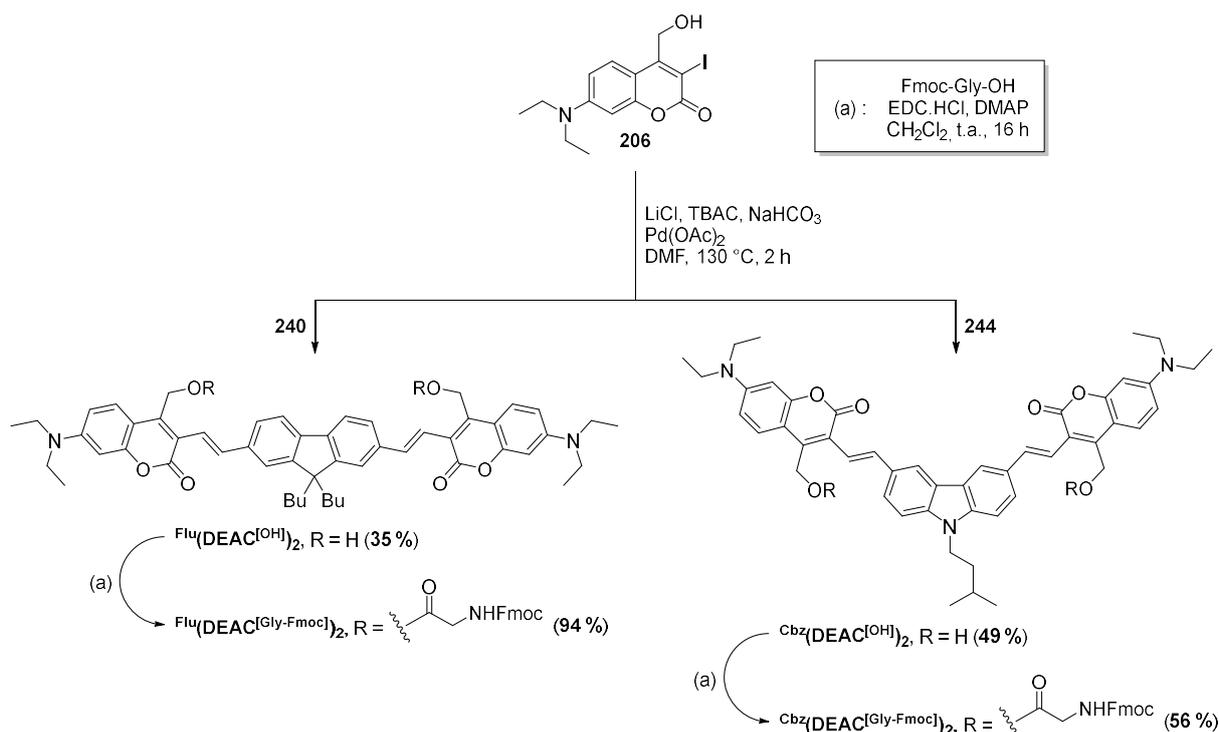


Schéma III-7. Synthèse des composés symétriques $\text{Flu}(\text{DEAC}[\text{Gly-Fmoc}]_2$ et $\text{Cbz}(\text{DEAC}[\text{Gly-Fmoc}]_2$.

Leur comportement sous excitations mono- et biphotonique peut maintenant être étudié, permettant ainsi de déterminer leurs propriétés photophysiques et photochimiques.

III. Etudes photophysiques et photochimiques des nouveaux décageurs symétriques

Dans le cadre de cette étude fondamentale, ces trois nouveaux composés lipophiles ont dû être entièrement caractérisés. Ainsi, analogiquement au chapitre précédent, les propriétés photophysiques des composés $\text{BBTz}(\text{DEAC}[\text{OH}]_2$, $\text{Flu}(\text{DEAC}[\text{OH}]_2$ et $\text{Cbz}(\text{DEAC}[\text{OH}]_2$ ont pu être obtenues. Parallèlement, des expériences de photolyses comparatives ont permis de caractériser les propriétés photochimiques des composés cagés $\text{BBTz}(\text{DEAC}[\text{Gly-Fmoc}]_2$, $\text{Flu}(\text{DEAC}[\text{Gly-Fmoc}]_2$ et $\text{Cbz}(\text{DEAC}[\text{Gly-Fmoc}]_2$.

1. Caractérisation photophysique

a) Propriétés d'optique linéaire

Pour les mêmes raisons que précédemment, les propriétés optiques de nos nouveaux composés ont été mesurées dans le DMSO (Figure III-3). Ces dernières ont pu être directement comparées à notre composé référence ($\text{DEAC450}[\text{OH}]$), mais également au composé $\text{fBTz}(\text{DEAC}[\text{OH}]$, analogue dipolaire de $\text{BBTz}(\text{DEAC}[\text{OH}]_2$, de manière à rationaliser l'effet induit par l'introduction de symétrie sur les propriétés optiques.

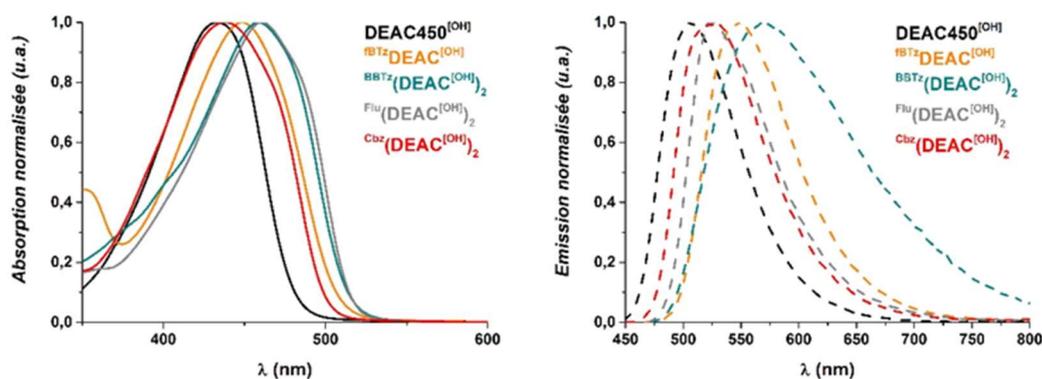


Figure III-3. Spectres d'absorption (gauche) et d'émission (droite) des nouveaux décapeurs symétriques et de notre référence DEAC450^[OH] dans le DMSO.

Comme anticipé, tous nos composés présentent à nouveau une intense bande d'absorption ainsi qu'un caractère émissif dans le domaine spectral du visible. Les valeurs répertoriées dans le Tableau III-1 montrent un large déplacement bathochrome des bandes d'absorption des composés BBTz(DEAC^[OH])₂ et Flu(DEAC^[OH])₂ vis-à-vis de la référence DEAC450^[OH]. Ce déplacement des bandes d'absorption, de respectivement 18 et 16 nm vers le rouge, semble cohérent avec une élongation significative du système π -conjugué et un renforcement marqué du système *push-pull*.

Tableau III-1. Propriétés d'optique linéaire de la référence DEAC450^[OH], du dipôle fBTz^[OH]DEAC^[OH] et de nos trois nouveaux composés symétriques dans le DMSO.

| Composé | $\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}}$ (nm) | ϵ^{max} (M ⁻¹ .cm ⁻¹) | $\epsilon^{455 \text{ nm}}$ (M ⁻¹ .cm ⁻¹) | $\lambda_{\text{em}}^{\text{max}}$ (nm) | $\Phi_f^{\text{a)}$ |
|---|---|---|---|--|---------------------|
| DEAC450 ^[OH] | 444 | 3,4.10 ⁴ | 3,2.10 ⁴ | 523 | 0,82 ^{b)} |
| fBTz ^[OH] DEAC ^[OH] | 458 | 4,2.10 ⁴ | 4,2.10 ⁴ | 547 | 0,59 ^{b)} |
| BBTz(DEAC ^[OH]) ₂ | 462 | 1,1.10 ⁵ | 1,0.10 ⁵ | 569 | 0,08 ^{b)} |
| Flu(DEAC ^[OH]) ₂ | 460 | 8,8.10 ⁴ | 8,6.10 ⁴ | 524 | 0,24 ^{b)} |
| Cbz(DEAC ^[OH]) ₂ | 437 | 6,7.10 ⁴ | 5,0.10 ⁴ | 523 | 0,10 ^{b)} |

^{a)} Rendement quantique de fluorescence, ^{b)} Standard : Fluorescéine dans NaOH 0,1 M ($\Phi_f = 0,9$).

D'une manière surprenante, les bandes d'absorption de ces deux derniers composés ne sont déplacées que de respectivement 4 et 2 nm vers le rouge vis-à-vis du dipôle fBTz^[OH]DEAC^[OH], comportant pourtant une conjugaison π moins étendue. A l'inverse, la bande d'absorption du composé symétrique Cbz(DEAC^[OH])₂ se voit déplacée de 7 nm vers le bleu par rapport à la DEAC450^[OH] et de 21 nm vis-à-vis de fBTz^[OH]DEAC^[OH]. Ce déplacement hypsochrome peut être attribué à la présence d'un cœur donneur d'électrons, conduisant à un système *push-pull* moins fort.

Les effets induits par l'extension du système π -conjugué ainsi que par l'introduction de symétrie sont cependant beaucoup plus marqués en ce qui concerne l'absorptivité. En effet, les ϵ^{\max} de nos nouveaux décageurs symétriques sont deux à trois fois plus grands que celui de la **DEAC450^[OH]**. Malgré son système *push-pull* moindre, **Cbz(DEAC^[OH])₂**, qui possède la plus faible absorptivité de nos trois nouveaux composés, montre un ϵ^{\max} 1,3 fois plus élevé que celui du dipôle **^fBTzDEAC^[OH]**. A l'inverse, **^{BB}Tz(DEAC^[OH])₂**, qui possède le système *push-pull* le plus fort, mais également le système π -conjugué le plus étendu, présente la meilleure valeur d'absorptivité. La valeur de ϵ^{\max} obtenue pour ce décageur symétrique doté d'un cœur électro-attracteur est de $1,1 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, soit 2,6 fois plus élevée que son analogue dipolaire. Assez logiquement, **^{Flu}(DEAC^[OH])₂**, dont le cœur est ambivalent, affiche une valeur de ϵ^{\max} égale à $8,8 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, intermédiaire à ces deux derniers composés. En revanche, il est communément accepté que l'effet induit par l'introduction de symétrie est habituellement peu marqué optique linéaire. Il semblerait alors que l'effet hyperchrome observé soit majoritairement dû au système π -conjugué, beaucoup plus étendu que lors de la précédente étude.

Les tendances précédemment dégagées sont encore plus marquées en ce qui concerne les propriétés d'émission de nos composés. Nos trois nouveaux décageurs possèdent tous des propriétés de fluorescence dans le domaine spectral allant du vert au jaune. Le composé **Cbz(DEAC^[OH])₂** doté d'un cœur électrodonneur, possédant, de fait, le transfert de charge intramoléculaire à l'état excité le moins intense, montre un maximum d'émission à 523 nm, soit dans la même gamme que la **DEAC450^[OH]**. Le maximum d'émission de notre décageur symétrique possédant un cœur ambivalent est également situé dans le même domaine (524 nm). A l'inverse, le bénéfice lié à l'introduction de symétrie peut être directement observé grâce aux propriétés d'émission du composé **^{BB}Tz(DEAC^[OH])₂**. En effet, ce dernier pourvu d'un cœur électro-accepteur, voit naturellement son maximum d'émission être très largement déplacé vers le rouge par rapport à la **DEAC450^[OH]** (46 nm). De surcroît, son maximum d'émission localisé à 569 nm, subit également un déplacement bathochrome de 22 nm en regard de son analogue dipolaire **^fBTzDEAC^[OH]** indiquant un transfert de charge intramoléculaire à l'état excité beaucoup plus intense.

Finalement, nos trois nouveaux décageurs symétriques affichent des rendements quantiques de fluorescence modérés, allant de 8 à 24 %. Ces valeurs, plus faibles que celles

obtenues précédemment pour nos décageurs de type dipolaires, indiquent la présence d'une grande proportion de désexcitation non-radiative.

b) Propriétés d'optiques non-linéaire

Bien que faibles, les propriétés de fluorescence préalablement obtenues par $\text{BBTz}(\text{DEAC}^{[\text{OH}]})_2$, $\text{Flu}(\text{DEAC}^{[\text{OH}]})_2$ et $\text{Cbz}(\text{DEAC}^{[\text{OH}]})_2$ nous permettent néanmoins de pouvoir enregistrer les spectres d'A2P de ces trois derniers composés par des expériences de TPEF (Figure III-4).

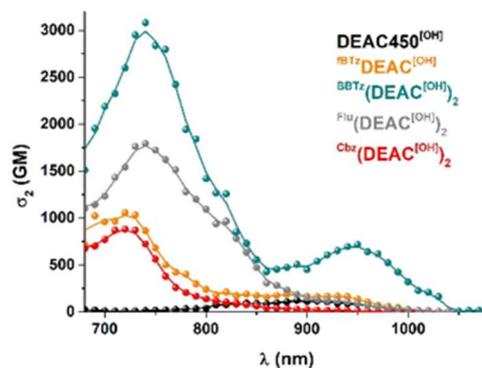


Figure III-4. Spectres d'absorption à 2-photon des nouveaux décageurs symétriques et de notre référence DEAC450^[OH] dans le DMSO.

Les mesures sont une nouvelle fois effectuées dans le DMSO permettant l'obtention de valeurs fiables, répertoriées dans le Tableau III-2. Parallèlement à l'analyse des propriétés d'optique linéaire, les données obtenues en optique non-linéaire pourront être directement comparées au dipôle $\text{fBTzDEAC}^{[\text{OH}]}$, permettant d'évaluer l'influence de la symétrie en absorption biphotonique.

En contraste avec les observations du chapitre précédent, deux de nos trois nouveaux décageurs n'exhibent qu'une seule bande d'A2P. Comme observé pour le dipôle $\text{fBTzDEAC}^{[\text{OH}]}$, cette bande, très intense, est dans tous les cas située aux alentours de 730 nm. En outre, le composé $\text{BBTz}(\text{DEAC}^{[\text{OH}]})_2$ présente une seconde bande d'A2P moins intense et localisée à plus basse énergie. D'une façon surprenante, cette seconde bande d'A2P est située à 950 nm, proche de deux fois le maximum d'absorption observé en optique linéaire (Figure III-5). En effet, d'après les règles de Laporte, abordées dans le Chapitre I, cette transition devrait être interdite de symétrie. Un léger épaulement est également observé à 950 nm dans le cas du composé $\text{Flu}(\text{DEAC}^{[\text{OH}]})_2$. En revanche, le composé $\text{Cbz}(\text{DEAC}^{[\text{OH}]})_2$, ne possédant qu'une seule bande d'A2P dont le maximum est situé à 720 nm, présente un comportement purement quadrupolaire.

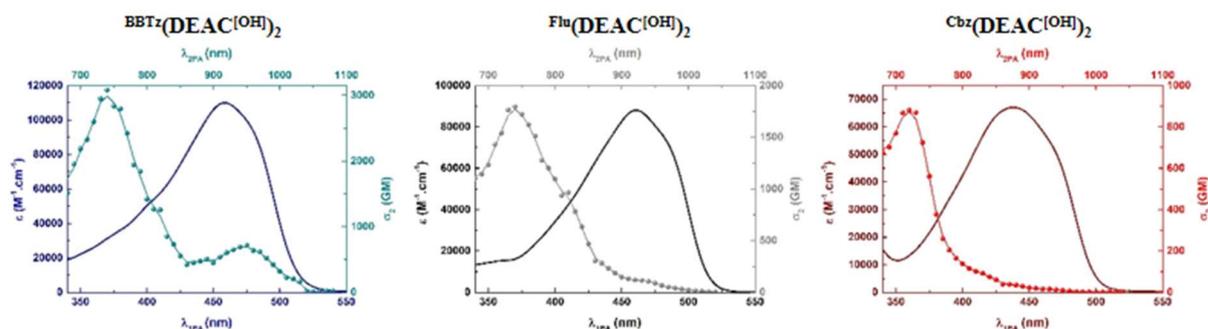


Figure III-5. Superposition des spectres d'absorption à 1- et 2-photon de nos nouveaux décaeurs symétriques.

Ces observations (Figure III-5), suggèrent un comportement différent en A2P selon la nature du groupement lié en position 3-. Il semblerait en effet que dans certains cas, le carbonyle de la lactone du squelette de la coumarine entre en jeu pour donner lieu à des systèmes plus complexes qu'attendus. Ainsi, à l'exception du composé $\text{Cbz}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_2$, dont le comportement quadripolaire (de type D- π -D'- π -D) est avéré, il semblerait que les composés $\text{BBTz}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_2$ et $\text{Flu}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_2$ adoptent des comportements résultant de quadripôles et de dimères de dipôles branchés par un cœur ambivalent ou électro-accepteur. De fait, $\text{BBTz}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_2$ et $\text{Flu}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_2$ peuvent être respectivement représentés par des systèmes du type A'-(π -A-D)₂ et N-(π -A-D)₂.

Tableau III-2. Propriétés d'absorption à 2-photon de nos nouveaux composés symétriques et des composés de référence $\text{DEAC450}^{\text{[OH]}}$ et ${}^{\text{fBTz}}\text{DEAC}^{\text{[OH]}}$ dans le DMSO.

| Composé | $\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}}$ (nm) | $2\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}}$ (nm) | $\lambda_{2\text{PA}}^{\text{max}}$ (nm) | $\sigma_2^{\text{a)}$ (GM) |
|---|---|--|---|-------------------------------|
| $\text{DEAC450}^{\text{[OH]}}$ | 444 | 888 | 890 | 123 |
| ${}^{\text{fBTz}}\text{DEAC}^{\text{[OH]}}$ | 449 | 898 | 890 720 | 190 1060 |
| $\text{BBTz}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_2$ | 462 | 924 | 950 740 | 710 3080 |
| $\text{Flu}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_2$ | 460 | 920 | 740 | 1800 |
| $\text{Cbz}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_2$ | 437 | 874 | 720 | 900 |

^{a)} Section efficace d'absorption à 2-photon à la longueur d'onde $\lambda_{2\text{PA}}^{\text{max}}$, dérivée d'expériences de TPEF ($1 \text{ GM} = 10^{-50} \text{ cm}^4 \cdot \text{s} \cdot \text{photon}^{-1}$).

Le bénéfice lié à l'introduction de symétrie peut être directement mis en évidence en comparant les sections efficaces d'A2P du composé $\text{BBTz}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_2$ et de son analogue dipolaire ${}^{\text{fBTz}}\text{DEAC}^{\text{[OH]}}$. Malgré le fait que ces deux derniers possèdent le même système *push-pull*, le σ_2 du composé symétrique $\text{BBTz}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_2$ affiche une valeur record de 3080

GM à 740 nm, soit plus de trois fois celle de son analogue dipolaire à son maximum d'absorption.

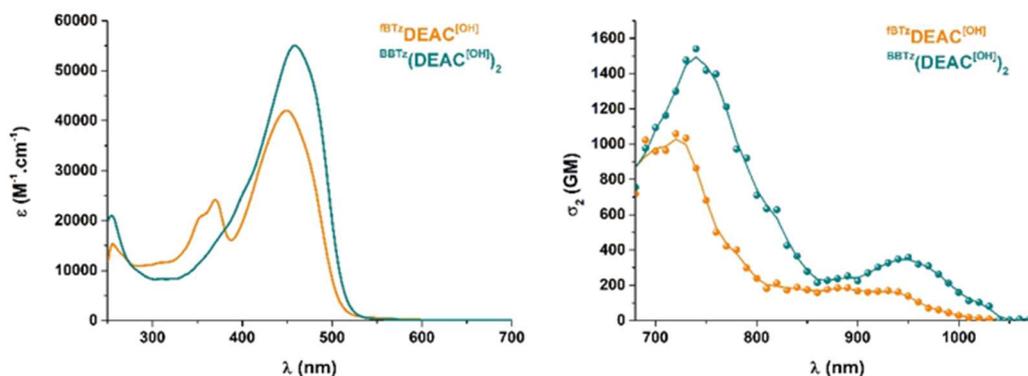


Figure III-6. Comparaison des spectres d'absorption à 1-photon (gauche) et à 2-photon (droite) de $\text{BBTz}(\text{DEAC}^{\text{OH}})_2$ divisé par un facteur 2 et de son analogue dipolaire $\text{fBTzDEAC}^{\text{OH}}$.

Ce bénéfice est d'ailleurs davantage mis en évidence par la Figure III-6 où les valeurs de ε et σ_2 du composé dipolaire $\text{fBTzDEAC}^{\text{OH}}$ ont été superposées aux valeurs de ε et σ_2 du composé symétrique divisées par un facteur deux. Bien que divisée par un facteur deux, la section efficace d'A2P de $\text{BBTz}(\text{DEAC}^{\text{OH}})_2$ reste 1,4 fois supérieure à celle de son analogue $\text{fBTzDEAC}^{\text{OH}}$. Cette tendance est moins marquée en optique linéaire, moins sensible à l'introduction de symétrie, avec un ε^{max} du composé symétrique seulement 1,3 fois supérieur à celui de $\text{fBTzDEAC}^{\text{OH}}$. De façon surprenante, il semble également intéressant de noter que la seconde bande d'A2P de $\text{BBTz}(\text{DEAC}^{\text{OH}})_2$ est caractérisée par un σ_2 remarquable de 710 GM à 950 nm, soit plus de quatre fois plus élevée que celle de $\text{fBTzDEAC}^{\text{OH}}$ (190 GM à 890 nm).

La tendance dégagée en optique linéaire concernant l'augmentation de l'absorptivité en fonction de la force du système *push-pull* est encore plus marquée en absorption biphotonique, la réponse non-linéaire étant plus sensible au transfert de charge intramoléculaire à l'état excité.

Ainsi, le composé $\text{Cbz}(\text{DEAC}^{\text{OH}})_2$, possédant le système *push-pull* le moins fort, se voit attribuer la plus faible valeur de σ_2 . Malgré une valeur remarquable de 900 GM à 720 nm, son σ_2^{max} est, en plus d'être légèrement inférieur au dipôle $\text{fBTzDEAC}^{\text{OH}}$, plus de trois fois inférieur à celle du composé $\text{BBTz}(\text{DEAC}^{\text{OH}})_2$. Le composé $\text{Flu}(\text{DEAC}^{\text{OH}})_2$, doté d'un cœur ambivalent, affiche quant à lui une valeur de σ_2^{max} intermédiaire à celle des deux derniers composés symétriques. Sa section efficace d'A2P maximale de 1800 GM à 740 nm, soit deux fois supérieure à celle de $\text{Cbz}(\text{DEAC}^{\text{OH}})_2$ et quasiment deux fois inférieure à celle de $\text{BBTz}(\text{DEAC}^{\text{OH}})_2$, confirme les tendances précédemment dégagées.

2. Caractéristiques photochimiques

Au même titre que précédemment, le rendement quantique de photolibération de nos nouveaux composés lipophiles a pu être déterminé par des expériences de photolyse comparative en irradiation monophotonique (irradiation à 455 nm) dans un mélange d'acétonitrile aqueux (CH₃CN/H₂O, 90/10, v/v). Une nouvelle fois, les droites de cinétique comparatives (Figure III-7) montrent une cinétique d'ordre 1 dans tous les cas.

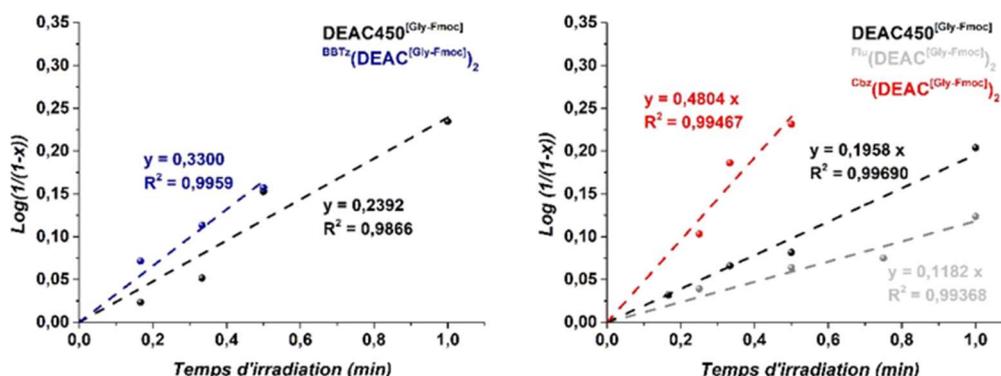


Figure III-7. Droites de photolyses comparatives sous irradiation à 455 nm ($P = 1,04$ W) de la référence $\text{DEAC450}^{\text{Gly-Fmoc}}$ et de nos nouveaux composés à des concentrations de $2,5 \cdot 10^{-6}$ M (gauche) et $2,5 \cdot 10^{-5}$ M (droite).

Pour des raisons de solubilité, la photolyse du composé $\text{BBTz}(\text{DEAC}^{\text{Gly-Fmoc}})_2$ a dû être effectuée à une concentration de $2,5 \cdot 10^{-6}$ M tandis que les photolyses des deux autres composés ont été effectuées à $2,5 \cdot 10^{-5}$ M. Ces expériences ont permis de mettre en évidence des constantes de vitesse apparentes de 1,65 fois plus petites à 2,45 fois plus grandes que la constante de vitesse apparente de notre référence $\text{DEAC450}^{\text{Gly-Fmoc}}$. Ainsi, en prenant en compte les valeurs de ϵ obtenues à 455 nm, ces dernières, directement proportionnelles au Φ_u , ont permis de déterminer des rendements quantiques de photolibération respectifs de 18, 9 et 61 % pour les composés $\text{BBTz}(\text{DEAC}^{\text{Gly-Fmoc}})_2$, $\text{Flu}(\text{DEAC}^{\text{Gly-Fmoc}})_2$ et $\text{Cbz}(\text{DEAC}^{\text{Gly-Fmoc}})_2$. Il est important de mentionner que la capacité de nos composés à libérer deux équivalents de glycine par molécule a dû être prise en compte dans le calcul de la conversion (Figure III-8).

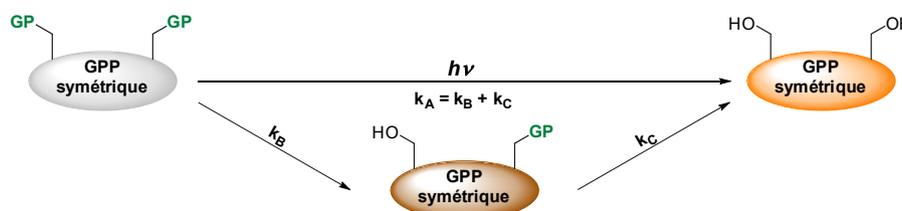


Figure III-8. Schéma simplifié de la réaction de photolysé des composés symétriques comportant 2 équivalents de groupes partants par molécule.

La faculté de nos composés symétriques à libérer deux équivalents de glycine par molécule induit logiquement que pour des concentrations initiales de $2,5 \cdot 10^{-5}$ et $2,5 \cdot 10^{-6}$ M, la

concentration finale de glycine libérée doit être de $5,0 \cdot 10^{-5}$ et $5,0 \cdot 10^{-6}$ M. A l'inverse du chapitre précédent ou le t_{90} (cf. Préambule) était atteint lorsqu'une concentration de $2,25 \cdot 10^{-4}$ M de glycine était libéré (pour une concentration initiale de décageur de $2,5 \cdot 10^{-4}$ M), le t_{90} sera ici atteint lorsqu'une concentration de $4,5 \cdot 10^{-5}$ M de glycine sera libérée pour une concentration initiale de $2,5 \cdot 10^{-5}$ M.

Les valeurs obtenues par le biais de ces expériences permettent comme précédemment de calculer l'efficacité de photolibération à 1- et 2-photons de nos composés (Tableau III-3).

Tableau III-3. Propriétés photochimiques de la référence $\text{DEAC450}^{\text{[Gly-Fmoc]}}$, du dipôle $\text{fBTzDEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}}$ et de nos nouveaux décageurs symétriques $\text{BBTz}(\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}})_2$, $\text{Flu}(\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}})_2$ et $\text{Cbz}(\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}})_2$.

| Composé | ϵ^{max} | $\epsilon^{455 \text{ nm}}$ | $\Phi_{\text{u}}/\Phi_{\text{u}}^{\text{ref a)}$ | $\Phi_{\text{u}}^{\text{rel b)}$ | $\epsilon_{\text{u}}^{\text{max c)}$ | $\lambda_{2\text{PA}}^{\text{max}}$ | $\delta_{\text{u}}^{\text{max d)}$ |
|--|--|--|--|----------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| | ($\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) | ($\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) | | | | | |
| $\text{DEAC450}^{\text{[Gly-Fmoc]}}$ | $3,4 \cdot 10^4$ | $3,2 \cdot 10^4$ | 1 | 0,39 | $1,3 \cdot 10^4$ | 890 | 48 |
| $\text{fBTzDEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}}$ | $4,2 \cdot 10^4$ | $4,2 \cdot 10^4$ | 1,14 | 0,45 | $1,9 \cdot 10^4$ | 890 720 | 85 477 |
| $\text{BBTz}(\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}})_2$ | $1,1 \cdot 10^5$ | $1,0 \cdot 10^5$ | 0,46 | 0,18 | $2,0 \cdot 10^4$ | 950 740 | 128 554 |
| $\text{Flu}(\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}})_2$ | $8,8 \cdot 10^4$ | $8,6 \cdot 10^4$ | 0,23 | 0,09 | $7,9 \cdot 10^3$ | 740 | 162 |
| $\text{Cbz}(\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}})_2$ | $6,7 \cdot 10^4$ | $5,0 \cdot 10^4$ | 1,56 | 0,61 | $4,0 \cdot 10^4$ | 720 | 549 |

^{a)} Ratio des rendements quantiques de photolibération dérivés des expériences de photolyses comparatives dans $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (90/10, v/v) à 455 nm et du rendement quantique de photolibération de la référence de photolyse ($\text{DEAC450}^{\text{[Gly-Fmoc]}}$; $\Phi_{\text{u}} = 0,39$). ^{b)} Rendement quantique de photolibération calculé en utilisant $\Phi_{\text{u}} = 0,39$ pour $\text{DEAC450}^{\text{[Gly-Fmoc]}}$. ^{c)} Efficacité de photolibération à 1-photon à $\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}}$. ^{d)} Efficacité de photolibération à 2-photon à $\lambda_{2\text{PA}}^{\text{max}}$ estimée à partir des expériences de photolyses comparatives à 1-photon et de 2PEF.

Ces valeurs, montrent une photosensibilité à 1-photon du composé $\text{BBTz}(\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}})_2$ 1,50 fois plus grand que la référence $\text{DEAC450}^{\text{[Gly-Fmoc]}}$ et 1,05 fois plus grand que son analogue dipolaire malgré un Φ_{u} moitié moindre. En contraste, l'excellent ϵ^{max} du composé $\text{Flu}(\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}})_2$ ne permet pas de compenser son Φ_{u} de 9 %. Ce dernier, se voit alors attribuer une efficacité de photolibération à 1-photon 1,6 fois inférieure à celle de notre référence. Le composé $\text{Cbz}(\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}})_2$ quant à lui, est pourvu d'une bonne capacité d'absorption ainsi que d'un excellent Φ_{u} de 61 %, corroborant ainsi les observations de Lin et *al.*^[278] selon lesquelles l'introduction de groupements donneurs d'électrons en position 3-serait bénéfique pour le rendement quantique de photolibération des coumarines. Naturellement, ce composé est celui qui obtient la meilleure valeur d'efficacité de photolibération à 1-photon, 3,1 fois supérieure à celle de notre référence.

En outre, il semble important de préciser que le rendement photochimique du composé $\text{BBTz}(\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}})_2$ n'est que de 44 % après 15 minutes d'irradiation, tandis que les composés $\text{Flu}(\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}})_2$ et $\text{Cbz}(\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}})_2$ affichent un rendement photochimique de 72 %. A titre comparatif, la $\text{DEAC450}^{\text{[Gly-Fmoc]}}$ s'est vu libérer 69 % de glycine après 15 minutes d'irradiation.

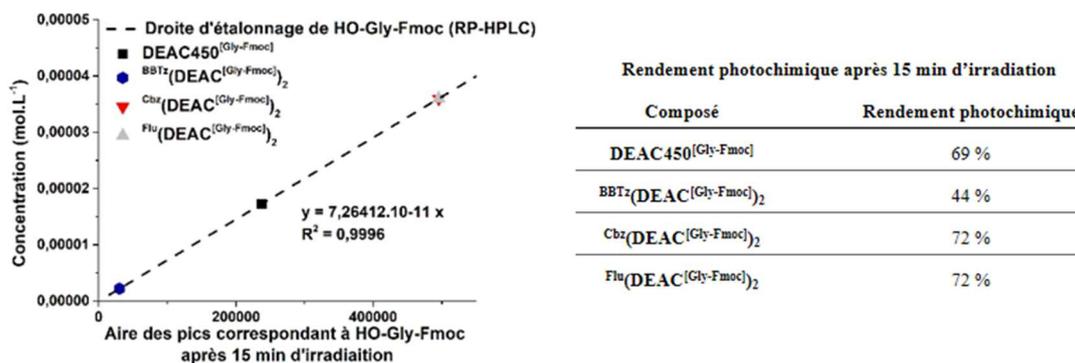


Figure III-9. Concentration de glycine libérée après 15 minutes d'irradiation (gauche) et calcul du rendement photochimique de la réaction après 15 minutes d'irradiation.

Analogiquement, les valeurs d'efficacité de photolibération par irradiation biphotonique peuvent également être estimées (Tableau III-3 ; Figure III-10 (gauche)). L'excellente section efficace d'absorption à 2-photon des composés $\text{Flu}(\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}})_2$ et $\text{BBTz}(\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}})_2$ permet dans chaque cas de compenser leur rendement quantique de photolibération décevants, permettant ainsi d'obtenir des sections efficaces de photolibération de 162 et 554 GM à leur maximum d'absorption respectif. En cohérence avec les observations effectuées concernant la photolibération en excitation monophotonique et malgré le fait que son σ_2^{max} soit le plus faible de nos trois nouveaux décageurs, le composé $\text{Cbz}(\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}})_2$ obtient une sensibilité de photolibération à 2-photon conséquente (549 GM à 720 nm), notamment grâce à son excellent Φ_u de 61 %.

Une nouvelle fois, dans le but de confirmer nos précédentes estimations, des expériences de photolyses en excitation à 2-photons ont été effectuées (Figure III-10, droite). Ainsi, des solutions de 1,2 mL de nos composés, à des concentrations de $2,5 \cdot 10^{-6}$ M et $2,5 \cdot 10^{-5}$ M, ont été irradiées à 730 nm ($P = 1$ W). La quantité de glycine libérée par nos composés, déterminée par RP-HPLC, après 4 heures d'irradiation peut ensuite être directement comparée à la quantité de glycine libérée par notre référence $\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}}$, irradiée dans les mêmes conditions (Figure III-10 (droite)). Sans surprise, nos trois nouveaux décageurs sont largement plus efficaces que la référence $\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}}$ utilisée. Ainsi, les composés $\text{BBTz}(\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}})_2$, $\text{Flu}(\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}})_2$ et $\text{Cbz}(\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}})_2$ affichent respectivement

79, 17 et 43 % de glycine libérée tandis que notre référence ne libère la glycine qu'à hauteur de 5 %.

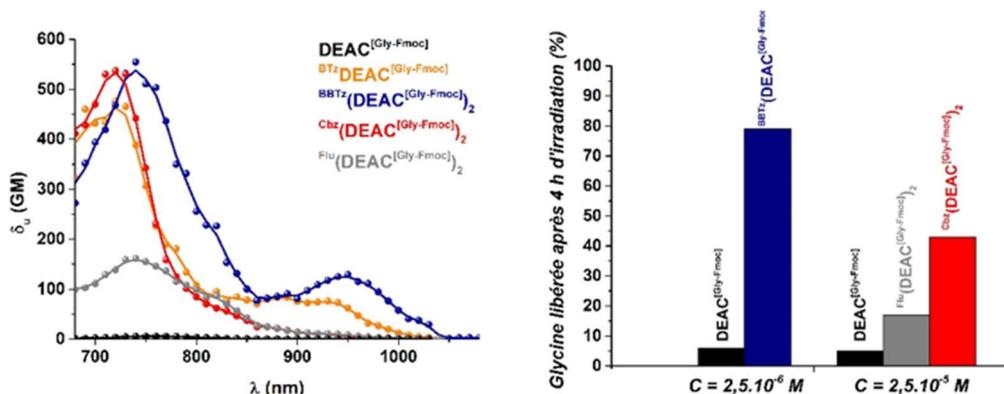


Figure III-10. Photosensibilité à 2-photon de la DEAC450^[Gly-Fmoc] et de nos trois nouveaux décapeurs en fonction de la longueur d'onde d'excitation (gauche) et histogramme comparatif montrant la quantité de glycine libérée après 4 h d'irradiation à 2-photon (730 nm, P = 1 W) dans un mélange CH₃CN/H₂O, 90/10, v/v (V = 1,2 mL) (droite).

A nouveau, les résultats obtenus lors des expériences de photolyse en irradiation biphotonique sont en accord avec les valeurs de δ_u^{\max} estimées. Des expériences de stabilité dans le noir de nos nouveaux décapeurs dans leur milieu de photolyse ont également pu être réalisées (Figure III-11).

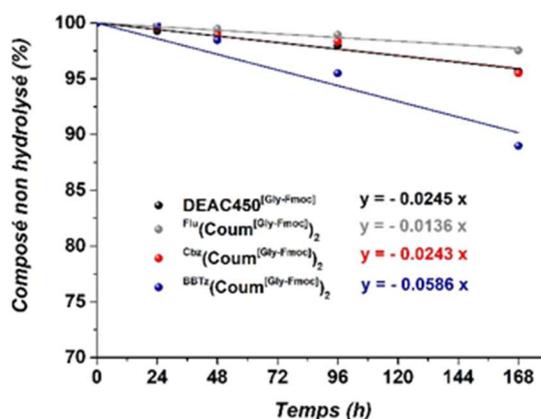


Figure III-11. Stabilité dans le noir du composé de référence DEAC450^[Gly-Fmoc] et de nos nouveaux composé symétriques.

Dans chacun des cas, le pourcentage d'hydrolyse à température ambiante s'est avéré être inférieur à 1 % après 24 heures, montrant ainsi que la dégradation du composé dans le noir n'entre pas en compétition avec la photolibération en excitation biphotonique. Le composé BBTz(DEAC^[Gly-Fmoc])₂, qui est le plus efficace de nos composés dans le domaine spectral allant de 750 à 1040 nm (Figure III-10, gauche) est également le moins stable puisque son pourcentage d'hydrolyse après 7 jours à température ambiante dans le milieu de photolyse s'élève à 12 %. Nos deux autres composés affichent quant à eux un pourcentage d'hydrolyse inférieur à 5 % après 7 jours, se situant ainsi dans la même gamme que la DEAC450^[Gly-Fmoc].

Les valeurs obtenues pour nos trois nouveaux décageurs symétriques lipophiles tendent à confirmer les hypothèses émises quant à l'intérêt lié à l'introduction de symétrie pour l'élaboration de nouveaux décageurs efficaces en irradiation biphotonique. Motivés par ces résultats, nous avons par la suite décidé d'entreprendre la synthèse d'un analogue hydrosoluble de notre composé le plus efficace.

IV. Elaboration d'un analogue hydrosoluble

Dans ce contexte, la synthèse d'un analogue hydrosoluble au composé $\text{Flu}(\text{DEAC}^{\text{Gly-Fmoc}})_2$, doté d'un cœur ambivalent, s'avère être le meilleur compromis. Malgré son δ_u^{max} de 162 GM (à 740 nm) soit largement plus faible que ceux des composés $\text{BBTz}(\text{DEAC}^{\text{Gly-Fmoc}})_2$ (554 GM à 740 nm) et $\text{Cbz}(\text{DEAC}^{\text{Gly-Fmoc}})_2$ (549 GM à 720 nm), $\text{Flu}(\text{DEAC}^{\text{Gly-Fmoc}})_2$ s'est montré plus stable que $\text{BBTz}(\text{DEAC}^{\text{Gly-Fmoc}})_2$, largement plus soluble mais également plus accessible synthétiquement. De plus, le composé symétrique pourvu d'un cœur électro-donneur montre potentiellement des problèmes de photo-stabilité puisqu'il ne libère que 44 % de glycine après 15 minutes d'irradiation monophotonique (Figure III-9).

Pour parfaire l'élaboration de cet analogue hydrosoluble, les chaînes butyles du cœur fluorène seront remplacées par des chaînes de type triéthylène glycol (TEG). Des fonctions acides carboxyliques seront également introduites sur les chaînes dialkylamino des motifs coumarines situés aux extrémités de l'édifice.

1. Synthèse du cœur hydrophile

D'une façon analogue au composé lipophile synthétisé antérieurement, la synthèse du cœur fluorène hydrophile doublement fonctionnalisé par des groupements vinyles s'effectue en deux étapes successives (Schéma III-8).

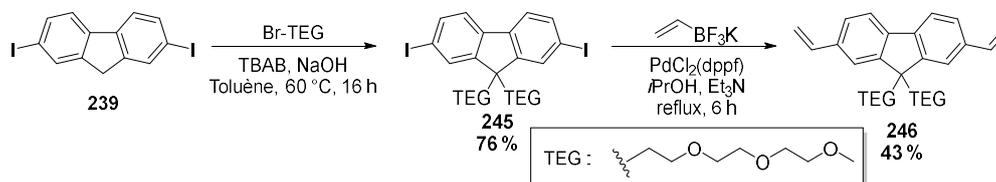


Schéma III-8. Synthèse du cœur ambivalent hydrophile fonctionnalisé par deux vinyles terminaux.

La position 9- de l'intermédiaire 2,7-diiodofluorène **239**, disponible au laboratoire, a dans un premier temps été doublement alkylé par des chaînes triéthylène glycol grâce à une réaction bi-phasique faisant intervenir l'intermédiaire **239** et l'agent alkylant dans le toluène à 60 °C ainsi qu'une solution aqueuse de soude à 50 % (en masse) et un agent de transfert de phase.^[354] L'intermédiaire **245**, isolé avec un rendement de 76 %, peut ensuite être introduit

dans une double réaction de Suzuki-Miyaura en présence de vinyltrifluoroborate de potassium menant au cœur ambivalent hydrophile fonctionnalisé **246** à hauteur de 43 % après purification par colonne de chromatographie sur gel de silice.

La synthèse d'un analogue hydrophile à l'intermédiaire 3-halogénocoumarine **206**, utilisé antérieurement, est envisageable selon plusieurs méthodologies (Schéma III-9).

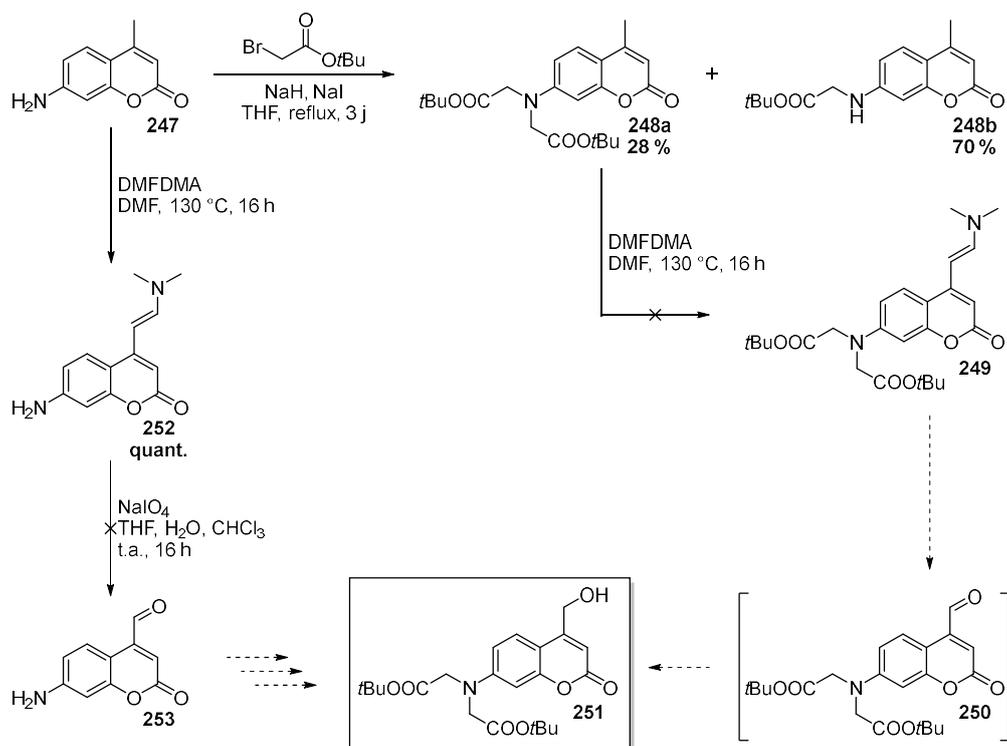


Schéma III-9. Premiers essais d'obtention de l'intermédiaire **261**.

Parmi celles-ci, la première séquence réactionnelle explorée consiste à coupler l'introduction de chaînes alkyles comportant des fonctions acides carboxyliques protégées avec la voie de synthèse précédemment mise au point pour la synthèse de l'intermédiaire **206**. La 7-amino-4-méthylcoumarine **247**, disponible commercialement, est mise à réagir en présence de bromoacétate de *tert*-butyle de manière à introduire les deux chaînes alkyles comportant des fonctions acides carboxyliques masquées en position 7-. Cette double alkylation de la fonction amine mène à l'intermédiaire **248a** désiré avec un rendement de 28 % et à l'intermédiaire mono-alkylé **248b** à hauteur de 70 %. Le composé bisalkylé est ensuite introduit comme précédemment en présence de DMFDMA dans le DMF à 130 °C. L'énamine correspondante n'est cependant pas obtenue. La dégradation des fonctions esters induite par les conditions réactionnelles très vigoureuses mises en jeu est fortement mise en cause.

L'introduction des fonctions acides carboxyliques protégées semble incompatible avec la suite de cette voie de synthèse. Nous avons de fait entrepris de les introduire en

dernière étape. Le composé commercial **242** est alors engagé dans une réaction de condensation, à nouveau en présence de DMFDMA dans le DMF à haute température. L'énamine correspondante est cette fois-ci isolée avec un rendement quantitatif. Malheureusement, le clivage oxydant de l'énamine à l'aide d'iode hypervalent mène à un mélange complexe de produits de dégradation. La présence de l'aldéhyde dans le brut réactionnel n'est observé ni sur CCM, ni par ^1H RMN.

Malgré la possibilité d'introduire des groupements sulfonates, dernièrement décrit comme compatible avec notre voie de synthèse^[347], nous avons choisi d'adopter la méthodologie de synthèse décrite préalablement par Cürten et *al.*^[341] et Hagen et *al.*^[266] dans le but d'obtenir l'intermédiaire **259**, pourvu de deux fonctions acides carboxyliques protégées et de l'alcool protégé en position 4- (Schéma III-10).

Cette séquence réactionnelle de cinq étapes implique dans un premier temps de protéger la fonction amine du 3-aminophénol **254** disponible commercialement.

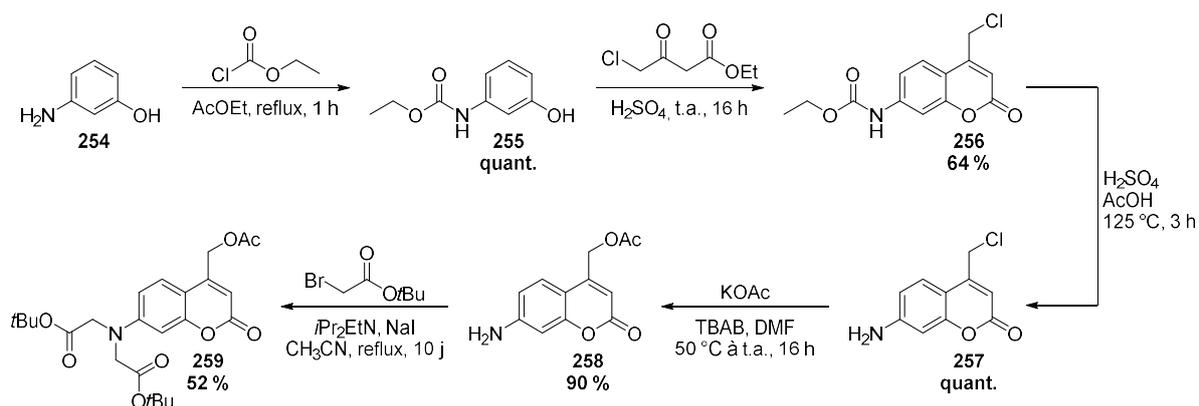


Schéma III-10. Voie de synthèse de l'intermédiaire 271.

Ce dernier est mis à réagir en présence de chloroformiate d'éthyle dans l'acétate d'éthyle à reflux, permettant d'obtenir le composé **255** avec un rendement quantitatif. Il est important de mentionner que le composé commercial **254** a dû être introduit en excès (2 eq.) afin de favoriser la réaction exclusivement sur la fonction amine. L'intermédiaire formé est par la suite introduit dans une réaction de condensation de Von Pechmann^[130,131] en présence d'un β-cétoester dans de l'acide sulfurique (à 70 %) à température ambiante pour former le squelette coumarine. La fonction amine de l'intermédiaire **256**, précédemment isolé avec un rendement de 64 %, peut ainsi être déprotégée et l'atome de chlore présent en position benzylique peut être substitué par un groupement acétate visant à introduire de façon masquée l'alcool nécessaire à la photolibération. Les composés **257** et **258** sont successivement obtenus avec des très bons rendements, allant de 90 % à quantitatif. Finalement, la fonction

amine de l'intermédiaire **258** peut être doublement alkylée par du bromoacétate de *tert*-butyle dans le but d'introduire les deux fonctions acides carboxyliques protégées. Face notamment à la difficulté d'alkyler une amine secondaire, l'intermédiaire **258** est mis à réagir pendant 10 jours dans l'acétonitrile à reflux en présence de l'agent alkylant, d'une base de Hünig et d'iodure de sodium. Cette réaction, fastidieuse, permet néanmoins d'isoler l'intermédiaire **259** à hauteur de 52 % après purification par colonne de chromatographie sur gel de silice. La seconde fraction majoritaire, correspondant au composé mono-alkylé, a également pu être récupérée et introduite dans une nouvelle réaction d'alkylation avec du bromoacétate de *tert*-butyle.

D'une façon surprenante, la déprotection de l'alcool faisant intervenir une simple réaction de saponification a dû être optimisée (Schéma III-11). Cette fonction alcool initialement déprotégé dans des conditions classiques de saponification, impliquant du carbonate de potassium dans le méthanol à température ambiante, a donné lieu à la formation du composé ciblé **251** avec un rendement décevant de 33 % et à une fraction très majoritaire du composé **264** issu de réactions parasites de transestérification.

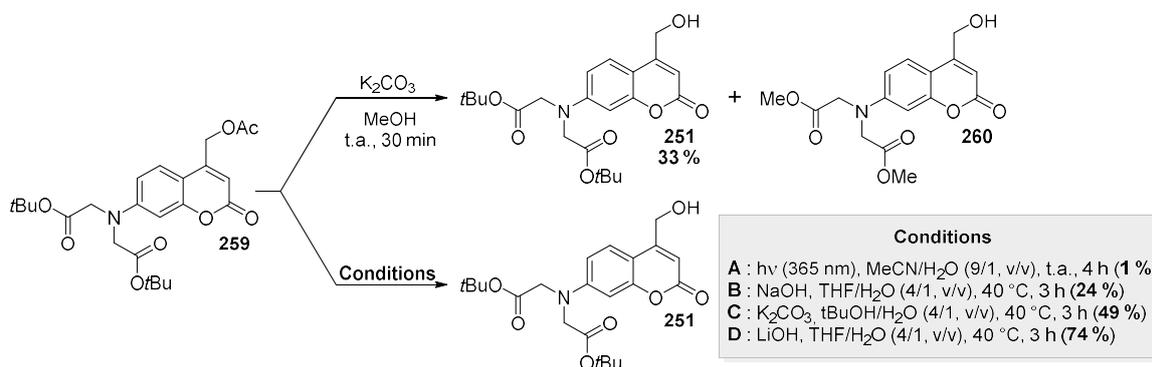


Schéma III-11. Déprotection de la fonction alcool de l'intermédiaire **271** : premier essai et optimisation.

La fonction acétate se situant en position photosensible, nous avons dans un premier temps entrepris d'obtenir l'alcool cible par photolyse avec une irradiation à 365 nm dans un mélange CH₃CN/H₂O (90/10, v/v) et à température ambiante. La principale limitation quant au succès de cette réaction provient de la quantité de l'intermédiaire **259** introduite. De fait, la photolyse de l'intermédiaire **259** ne peut être menée à bien qu'avec une très faible quantité de produit de départ ($C \approx 10^{-4}$ M dans une cuve de 3,5 mL) avec le matériel dont nous disposons. Ainsi, la photolyse réalisée en introduisant 100 mg d'intermédiaire **259** dans 200 mL d'acétonitrile aqueux ($C = 1,08 \cdot 10^{-3}$ M) n'a donné lieu qu'à un rendement de 1 %, largement insuffisant. Cette réaction photochimique aurait cependant pu être effectuée sur des quantités

raisonnables en faisant intervenir la chimie de flux dans le but de limiter les effets d'écran liés à une trop grande concentration de chromophore.

La modification des conditions réactionnelles et l'utilisation d'une solution de soude aqueuse à 1 M et de THF à 40 °C (Schéma III-11, conditions B) n'a donné lieu qu'à un rendement de 24 % après 3 heures. L'utilisation de cette base, trop forte, mène également très probablement à la formation du produit issu de la déprotection des acides carboxyliques. Logiquement, nous avons par la suite choisi d'utiliser une base plus faible dans un mélange *t*BuOH/H₂O (4/1, v/v) à 40 °C (Schéma III-11, conditions C). L'utilisation de ces conditions réactionnelles supposées mener à la formation du produit désiré, même en cas de transestérification, permet d'isoler l'intermédiaire **251** avec un rendement raisonnable de 49 %. Il semble important de mentionner que l'analyse en ¹H RMN du brut réactionnel montre seulement 50 % de conversion après 3 h de réaction. Ainsi, la mise en œuvre de ces conditions sur une plus longue durée aurait potentiellement permis d'isoler le produit attendu avec un rendement quantitatif. Enfin, l'utilisation d'hydroxyde de lithium dans un mélange THF/H₂O (4/1, v/v) à 40 °C (Schéma III-11, conditions D) permet d'isoler l'intermédiaire **251** avec un rendement de 74 % après 3 heures de réaction sans qu'une purification par colonne de chromatographie sur gel de silice ne soit nécessaire. Il semblerait cependant qu'une quantité significative de l'intermédiaire **251** ait été perdue lors du traitement de la réaction. En effet, le composé a pu être isolé par précipitation grâce à l'ajout d'un volume important d'eau puis filtration. Une évaporation préalable du THF suivie d'une extraction au dichlorométhane aurait potentiellement permis d'obtenir le composé désiré de façon quantitative.

L'intermédiaire **251** précédemment isolé avec un bon rendement est finalement introduit dans une étape d'halogénéation de la position 3-, nécessaire à la réalisation des couplages organométalliques. Pour rappel, l'iodation de la position 3-, très encombrée stériquement mais également très riche en électrons, nécessitait l'utilisation d'une source d'iode hyper-électrophile générée *in-situ* par la complexation d'un acide de Lewis avec du *N*-iodosuccinimide. Dans ce cas et du fait de la présence de deux groupements carbonyles supplémentaires, nous avons décidé d'introduire un atome de brome, moins volumineux qu'un atome d'iode, en position 3- afin d'éviter l'ajout d'un acide de Lewis dans le milieu réactionnel.

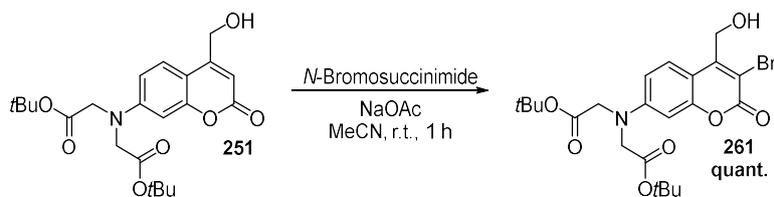
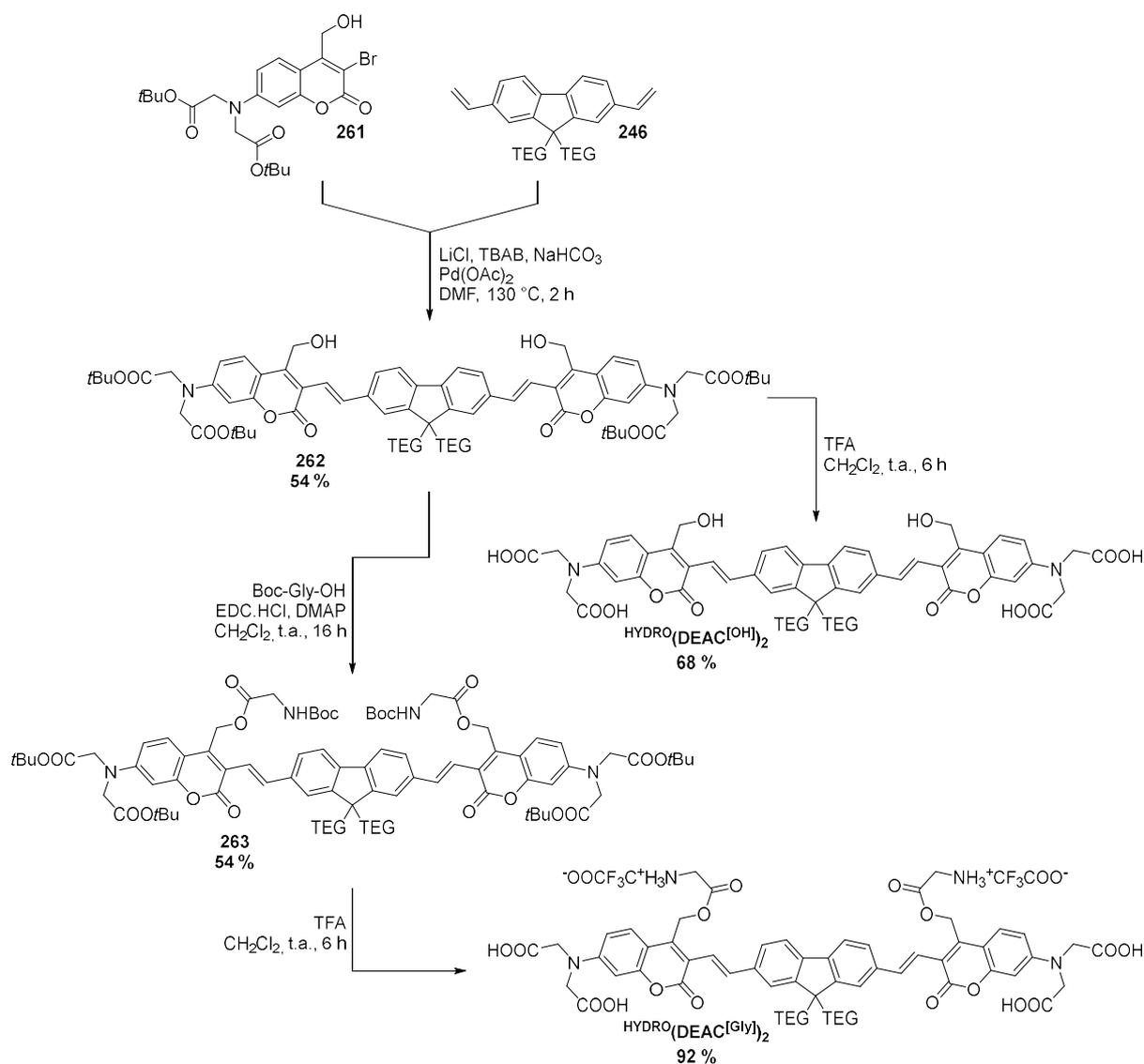


Schéma III-12. Bromation de la position 3- de l'intermédiaire 273.

L'intermédiaire **251** est donc introduit dans une réaction de bromation en présence de *N*-bromosuccinimide et d'acétate de sodium dans l'acétonitrile permettant d'isoler l'intermédiaire bromé **261** avec un rendement quantitatif après seulement 1 heure (Schéma III-12).

Schéma III-13. Synthèse des composés hydrophiles libre ($\text{HYDRO}(\text{DEAC}[\text{OH}])_2$) et cagé ($\text{HYDRO}(\text{DEAC}[\text{Gly}])_2$).

Comme précédemment, ce dernier peut ensuite être mis à réagir avec le cœur ambivalent hydrophile fonctionnalisé dans un double couplage organométallique de Heck dans les conditions de Jeffery^[350] (Schéma III-13). Le composé symétrique **262** est isolé avec

un très bon rendement de 54 %. Ce dernier est par la suite mis à réagir en présence de TFA pour former le décageur « libre » $\text{HYDRO}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_2$, utile aux mesures photophysiques, à hauteur de 68 %. Parallèlement, l'introduction de l'intermédiaire **262** dans une réaction d'estérification dans les conditions de Steglich^[340] en présence de glycine dont l'amine est protégée par un groupement Boc, permet d'isoler le composé **263** doublement cagé avec un rendement de 54 % également. Finalement, ce dernier est mis à réagir en présence de TFA dans le but de retirer les quatre groupements protecteurs d'acides carboxyliques et les deux groupements Boc, permettant ainsi d'obtenir le composé final $\text{HYDRO}(\text{DEAC}^{\text{[Gly]}})_2$ avec un excellent rendement de 92 %.

Ainsi, dans le but de rester en cohérence avec la démarche suivie jusqu'à présent dans ce manuscrit, l'obtention du composé symétrique $\text{HYDRO}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_2$ et de son analogue cagé $\text{HYDRO}(\text{DEAC}^{\text{[Gly]}})_2$ doit permettre l'obtention des propriétés photophysiques et photochimiques de ce nouveau décageur.

Le solvant d'étude choisi pour ces mesures est une solution tampon phosphate saline (*Phosphate buffered saline*, PBS) à un pH de 7,4 afin de s'approcher au maximum des conditions du milieu biologique, pour lequel ce nouveau décageur a été élaboré. Les premières mesures enregistrées concernant les propriétés d'optique linéaire du composé $\text{HYDRO}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_2$ mènent à l'obtention de valeurs aberrantes suggérant l'agrégation du composé dans le milieu d'étude. Les systèmes π -conjugué et *push-pull* du dérivé $\text{HYDRO}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_2$ étant similaires à ceux de son analogue lipophile $\text{Flu}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_2$, les paramètres liés à l'absorption ($\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}}$ et ϵ^{max}) et l'émission ($\lambda_{\text{em}}^{\text{max}}$) devraient se situer dans la même gamme qu'antérieurement.

Pourtant, un déplacement hypsochrome et hypochrome très marqué de la bande d'absorption du composé $\text{HYDRO}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_2$ vis-à-vis de son analogue lipophile $\text{Flu}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_2$ est enregistré (Figure III-12, gauche). Ce comportement surprenant, typique de la formation d'agrégats de type H, nous mène à émettre l'hypothèse d'une agrégation du composé $\text{HYDRO}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_2$ dans le PBS pH 7,4. Afin de contourner ce phénomène d'agrégation qui pourrait conduire à l'enregistrement de valeurs erronées et/ou sous-estimées, nous décidons de réaliser les mesures photophysiques directement sur le composé $\text{HYDRO}(\text{DEAC}^{\text{[Gly]}})_2$, dont la présence de glycine cagée devrait permettre de limiter le phénomène d'agrégation.

Ainsi, l'enregistrement du spectre d'absorption du composé $\text{HYDRO}(\text{DEAC}^{\text{Gly}})_2$ dans le solvant choisi conduit à une bande d'absorption dont le maximum est situé à 445 nm et un ϵ^{max} de $8,2 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, tout à fait en accord avec les valeurs rapportées pour l'analogue lipophile (Figure III-12, droite). Le maximum d'émission situé à 531 nm semble également en cohérence avec les précédentes valeurs. Enfin, le rendement quantique de fluorescence mesuré dans le PBS (pH 7,4) est de 2 %, largement inférieur à celui du composé lipophile $\text{Flu}(\text{DEAC}^{\text{OH}})_2$ qui était de 24 % dans le DMSO. Cette chute significative du Φ_f peut notamment être attribuée au milieu d'étude qui, contrairement au DMSO, est connu pour *quencher* la fluorescence, mais également au fait que ce dernier soit mesuré sur le composé cagé, généralement moins fluorescent que son analogue dont la position photosensible est libre.

En outre, bien que les valeurs enregistrées concernant les propriétés de fluorescence du composé cagé $\text{HYDRO}(\text{DEAC}^{\text{Gly}})_2$ soient à prendre avec précaution, ces dernières nous permettent d'effectuer une expérience de TPEF dans le milieu d'étude choisi.

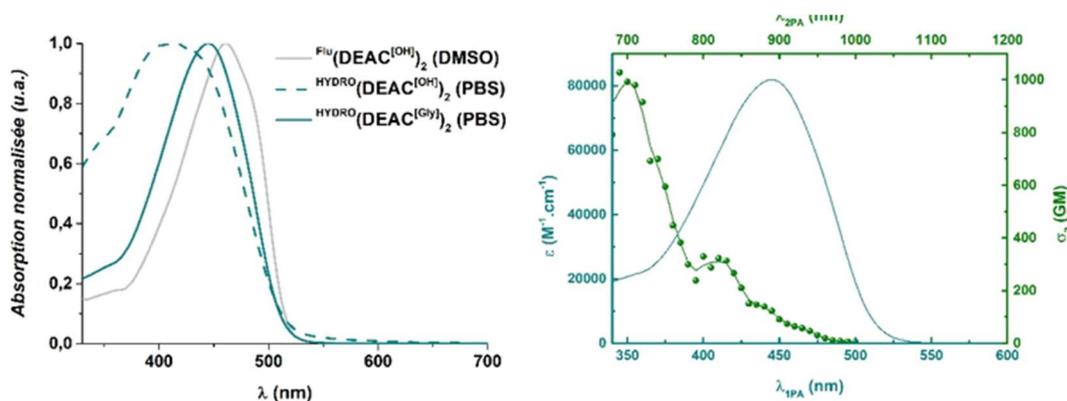


Figure III-12. Superposition des spectres d'absorption des composés $\text{Flu}(\text{DEAC}^{\text{OH}})_2$ dans le DMSO et de $\text{HYDRO}(\text{DEAC}^{\text{OH}})_2$ et $\text{HYDRO}(\text{DEAC}^{\text{Gly}})_2$ dans le PBS pH 7,4 (gauche) et superposition des spectre d'absorption à 1- et 2-photon de $\text{HYDRO}(\text{DEAC}^{\text{Gly}})_2$ dans le PBS pH 7,4 (droite).

En contraste avec le composé $\text{Flu}(\text{DEAC}^{\text{OH}})_2$, la mise en œuvre de cette expérience révèle la présence de plusieurs bandes d'A2P. La bande d'absorption la plus intense est enregistrée à 700 nm, dans la même gamme que l'analogue lipophile, et un σ_2^{max} de 1000 GM est mesuré. La seconde bande d'A2P, moins intense, est localisée à 820 nm avec un σ_2 de 360 GM. Enfin, un léger épaulement est mis en évidence à 880 nm, proche de $2\lambda_{1\text{PA}}^{\text{max}}$. La présence de cette bande d'absorption, dont le σ_2 mesuré est d'environ 100 GM, suggère une nouvelle fois que le comportement de composé n'est pas purement quadrupolaire, induisant ainsi la présence d'un système plus complexe que le système D- π -N- π -D imaginé préalablement (N pour neutre ou ambivalent).

Néanmoins, la présence de plusieurs bandes d'A2P respectivement situées à 700, 820 et 880 nm, induisant la possibilité d'effectuer de la photolibération à 2-photon à trois longueurs d'onde orthogonales, offre une plus grande polyvalence à notre nouveau décageur.

Par ailleurs, le rendement quantique de photolibération de notre composé a également pu être déterminé grâce à une expérience de photolyse comparative dans le PBS à pH 7,4 à une concentration de $1,8 \cdot 10^{-5}$ M. A nouveau, une cinétique d'ordre 1 est observée (Figure III-14, gauche) et les constantes de vitesses apparentes ainsi que les $\epsilon^{455 \text{ nm}}$ des composés $\text{HYDRO}(\text{DEAC}^{\text{[Gly]}})_2$ et $\text{DEAC450}^{\text{[Gly]}}$, dont les fonctions acides carboxyliques ont été déprotégées au préalable, permettent de définir un Φ_u du même ordre que celui de son analogue lipophile (10 %).

De plus, il est important de mentionner que le suivi de la réaction de photolyse par absorption UV-Vis (Figure III-13) semble corroborer les précédentes observations.

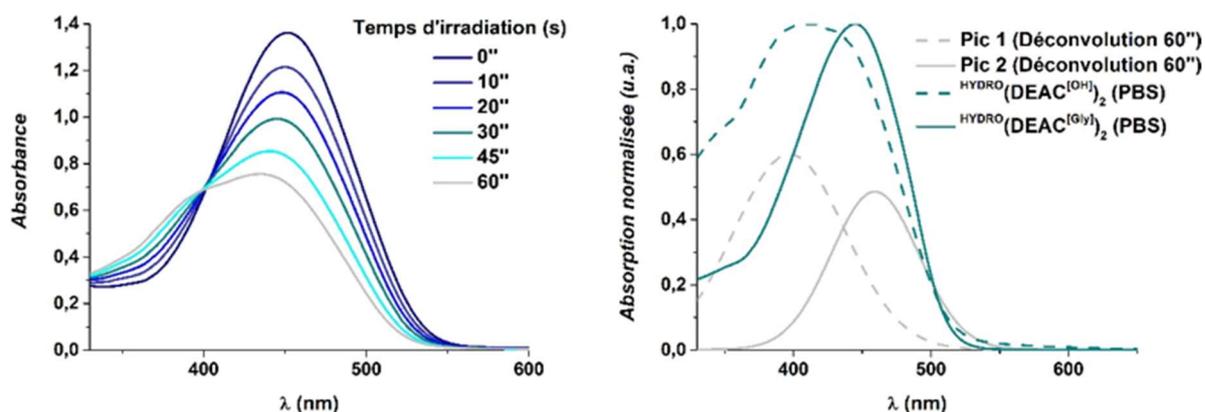


Figure III-13. Suivi par absorption UV-Vis de la réaction de photolyse de $\text{HYDRO}(\text{DEAC}^{\text{[Gly]}})_2$ dans le PBS, pH 7,4 (gauche) et superposition de la déconvolution du spectre d'absorption après 60 secondes d'irradiation et des spectres d'absorption normalisés de $\text{HYDRO}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_2$ et $\text{HYDRO}(\text{DEAC}^{\text{[Gly]}})_2$ dans le PBS, pH 7,4.

En effet, ce suivi permet de mettre en évidence l'apparition d'une seconde bande d'absorption à plus haute énergie et beaucoup moins intense que la bande d'absorption de $\text{HYDRO}(\text{DEAC}^{\text{[Gly]}})_2$. L'apparition de cette seconde bande d'absorption, mise en évidence par une déconvolution du spectre obtenu après 60 secondes d'irradiation (Figure III-13, gauche), recouvrant celle enregistrée pour $\text{HYDRO}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_2$, résulte de la formation de ce dernier par le piégeage du carbocation, formé lors de l'hétérolyse de la liaison photosensible, par une molécule d'eau. Cette observation, importante, nous mène à conclure que la réaction de photolyse se produit proprement, comme décrit dans la littérature.

L'obtention du rendement quantique de photolibération ainsi que des valeurs de sections efficaces d'A2P permettent d'estimer des valeurs de photosensibilité à 2-photon de

100 GM à 700 nm, 36 GM à 820 nm et 10 GM à 880 nm. Dans le but de confirmer ces estimations, une expérience de photolyse à 2-photon est réalisée dans le PBS (pH 7,4) une nouvelle fois avec une concentration de $1,8 \cdot 10^{-5}$ M ($V = 1,2$ mL) avec une irradiation à 730 nm ($P = 1$ W).

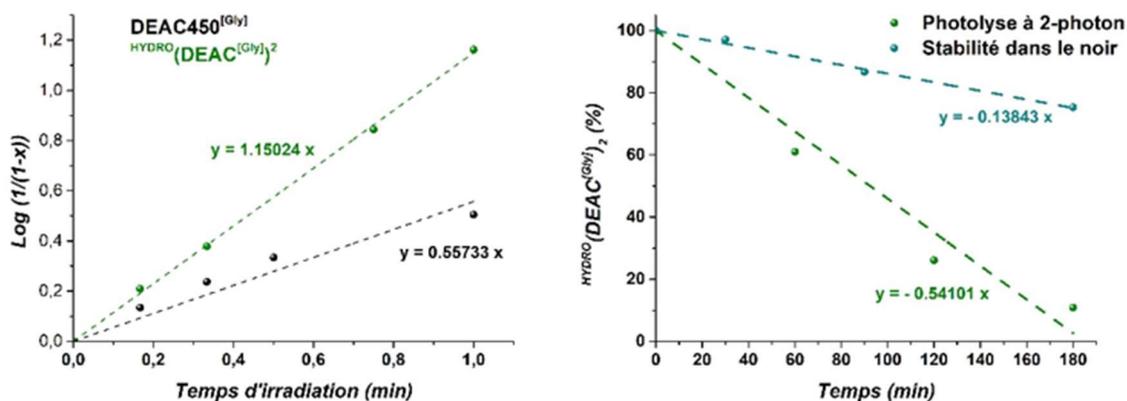


Figure III-14. Droites de photolyses comparatives sous irradiation à 455 nm ($P = 52$ mW) de la référence $\text{DEAC450}^{\text{[Gly]}}$ et de $\text{HYDRO}(\text{DEAC}^{\text{[Gly]}})_2$ à une concentration de $1,8 \cdot 10^{-5}$ M (gauche). Conversion en fonction du temps de $\text{HYDRO}(\text{DEAC}^{\text{[Gly]}})_2$ lors des expériences de photolyse à 2-photon et de stabilité dans le noir (droite).

Le composé $\text{HYDRO}(\text{DEAC}^{\text{[Gly]}})_2$ est ainsi consommé à hauteur de 40 % après 1 heure d'irradiation, 70 % après 2 heures et enfin 93 % après 3 heures. En parallèle, une expérience de stabilité dans le noir est réalisée, permettant de mesurer le pourcentage d'hydrolyse du composé dans le PBS (pH 7,4) en fonction du temps. Ce dernier n'est consommé qu'à hauteur 4 % après 30 minutes, 10 % après 90 minutes et finalement 23 % après 3 heures, permettant une nouvelle fois d'affirmer que la dégradation du composé, due au phénomène d'hydrolyse, n'entre pas en compétition avec la photolibération à 2-photon (Figure III-14, droite).

Enfin, il semble important de souligner que des expériences visant à mesurer la limite de solubilité de notre nouveau décageur dans le PBS (pH 7,4) ont été effectuées. Ces dernières ont permis d'évaluer une solubilité maximale du composé $\text{HYDRO}(\text{DEAC}^{\text{[Gly]}})_2$ à hauteur de 0,15 mM dans le PBS pH 7,4 (100 %) et supérieure à 0,5 mM dans un mélange PBS/DMSO (97,5/2,5, v/v). Malgré une solubilité maximale plus faible qu'espérée dans le PBS pH 7,4 (100 %), la capacité de notre composé à libérer deux équivalents de glycine par molécule couplée à une solubilité maximale dans le mélange PBS/DMSO (97,5/2,5, v/v) supérieure à 0,5 mM, induit la possibilité de photolibérer le neurotransmetteur cagé avec une concentration supérieure à 1 mM. Ce dernier critère, non négligeable, fait de notre nouveau décageur un composé potentiellement intéressant pour mener à bien des expériences de neurobiologie.

V. Conclusions

Une nouvelle fois, les résultats décrits dans ce chapitre démontrent la versatilité hors du commun des décageurs de type coumarine. Cette famille de groupements protecteurs photolabiles présente une grande richesse structurelle permettant le *design* aisé d'un grand nombre de nouveaux décageurs. Des travaux antérieurs avaient permis de dégager certaines tendances liées à l'impact dû aux effets électroniques induits par différents groupements d'atomes directement branchés en position 3-. Cette étude fondamentale avait d'ailleurs permis de mettre en évidence les effets bénéfiques liés à l'introduction d'un groupement fortement électro-attracteur dans cette position pour les capacités d'A2P mais contreproductifs concernant le rendement quantique de photolibération. Ces travaux basés sur l'approche la plus communément adoptée pour tenter d'améliorer les propriétés photochimiques à 2-photon des décageurs, avaient montré la nécessité d'un compromis entre un bon transfert de charge à l'état excité, bénéfique pour le σ_2 , et une stabilisation de l'intermédiaire carbocationique formé durant la réaction de photolyse, bénéfique pour le Φ_u .

Dans ce chapitre, outre l'introduction d'un fort système *push-pull*, nous avons pris le parti de nous focaliser sur un second paramètre, souvent utilisé dans le *design* de chromophore fortement absorbeurs à 2-photon : l'introduction de symétrie. Cette stratégie, pourtant peu mise en œuvre pour le *design* de nouveaux décageurs, est connue pour impacter de manière bénéfique les capacités d'A2P.

Ainsi, l'élaboration de décageurs symétriques de la famille des coumarines, en plus d'autoriser la libération de deux équivalents de molécules bioactives par molécule, a permis d'obtenir trois nouveaux décageurs lipophiles dont les capacités d'absorption à 2-photon sont fortement accrues. De fait, ces trois composés montrent des sections efficaces d'A2P allant de 900 à 3080 GM, corroborant dans le même temps les tendances dégagées dans la littérature et dans le chapitre précédent. Logiquement, le composé doté d'un cœur électro-donneur et bénéficiant du système *push-pull* le plus faible est le moins efficace de nos composé en A2P. A l'inverse, le décageur composé d'un cœur électro-accepteur, et bénéficiant donc du système *push-pull* le plus fort, est celui dont le σ_2 est le plus élevé. De plus, malgré un système *push-pull* équivalent, ce dernier bénéficie d'un σ_2 plus de trois fois plus élevé que son analogue dipolaire, démontrant l'apport significatif lié à l'introduction de symétrie. Le groupement protecteur photolabile symétrique doté du cœur ambivalent, et sa valeur de σ_2 située exactement entre celle ces deux derniers composés, ne fait que confirmer cette tendance.

La variation du rendement quantique de photolibération en fonction des effets électroniques induits par l'introduction de différents groupements semble également cohérente. En accord avec les précédents travaux de Lin et *al.*^[278], la présence d'un groupement électro-donneur en position 3- *via* l'introduction du cœur carbazole semble très favorable pour le Φ_u . En effet, le composé $\text{Cbz}(\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}})_2$ présente une excellente valeur de Φ_u de 61 %, montrant de ce fait l'impact de la stabilisation de l'intermédiaire carbocationique, formé lors de la réaction de photolyse, par de tels groupements. Malgré un effet déstabilisant, l'élaboration d'un décageur symétrique pourvu d'un cœur électro-attracteur benzobisthiazole lié aux extrémités de l'édifice par des pont π -conjugué de type fluorène mène à un Φ_u très raisonnable de 18 %. D'une manière assez surprenante et en contraste avec les observations faites concernant le σ_2 , la plus faible valeur de Φ_u (9 %) est obtenue par le composé dont le cœur est ambivalent. Cette tendance peut potentiellement s'expliquer du fait l'absence de groupements dirigeant la densité électronique à l'état excité vers la position photosensible. Cette étude fondamentale, menant à l'élaboration de trois nouveaux décageurs lipophiles efficaces en photolibération par excitation biphotonique, nous a par la suite permis de concevoir, synthétiser et étudier un nouveau décageur hydrophile efficace.

En accord avec les exigences liées à des applications en biologie, ce dernier bénéficie d'une solubilité supérieure à 0,15 mM dans un solvant analogue au milieu biologique (PBS, pH 7,4) et d'une solubilité supérieure à 0,5 mM dans un mélange PBS/DMSO (97,5/2,5, v/v). Ainsi, cette solubilité raisonnable permet la libération efficace de neurotransmetteur à une concentration supérieure à celle requise en neurobiologie (1 mM). En outre et malgré son Φ_u décevant mesuré à 10 % dans le tampon phosphate, ce dernier bénéficie également d'une sensibilité de photolibération à 2-photon en milieu biologique sans précédent (100 GM). Les mesures de stabilité dans le noir sont également satisfaisantes puisqu'il a été démontré que le phénomène d'hydrolyse du composé n'entraîne pas en compétition avec la photolibération par irradiation biphotonique. Par ailleurs, la réaction de photolyse, libérant la molécule préalablement cagée, semble propre en plus d'être extrêmement rapide. Ce composé, semblant répondre à tous les critères d'un bon décageur (Chapitre I), est actuellement sur le point d'être soumis à des expériences de neurophysiologie avec irradiation mono- et biphotonique afin d'évaluer son efficacité à simuler les processus neuronaux *via* la photolibération de glycine.

En dépit de l'efficacité en irradiation à 2-photon déjà démontrée de ce nouveau décapeur hydrosoluble de la famille des coumarines, certaines améliorations restent cependant possibles.

L'introduction de neurotransmetteurs sur $\text{HYDRO}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_2$ par leur fonction amine terminale au lieu de leur fonction acide carboxylique pourrait être une première source d'amélioration. Comme déjà observé lors des travaux effectués par Furuta et *al.* concernant la BHC,^[79] le piégeage d'un neurotransmetteur par sa fonction amine terminale induisant la formation d'un carbamate, plus stable vis-à-vis de l'hydrolyse, pourrait accroître de manière significative la stabilité dans le noir de notre composé. De plus, cette modification pourrait permettre de d'éviter le phénomène d'agonisme/antagonisme vis-à-vis de certains récepteurs neuronaux induit par la présence de la fonction amine libre comme cela fût également observé lors des travaux d'Ellis-Davies et *coll.*^[273]

Par ailleurs, l'introduction à la place des fonctions acides carboxyliques, de groupements plus hydro-solubilisants tels que des groupements sulfonates ou phosphates, pourrait permettre d'accroître la solubilité de notre composé. Les chaînes hydrophiles présentes sur le cœur fluorène peuvent également être modifiées de manière à apporter une meilleure solubilité en milieu biologique.

Enfin, la variation des neurotransmetteurs « cagés » semble être la source d'amélioration la plus intéressante. Les récepteurs neuronaux *N*-méthyl-D-aspartate (NMDA) sont des récepteurs ionotropes perméables aux cations monovalents tels que le sodium ou le potassium, mais également à certains cations bivalents tels que le calcium. Il est maintenant connu que l'activation des récepteurs NMDA du glutamate nécessite, en plus de la fixation de glutamate, la fixation d'un neurotransmetteur co-agoniste tel que la D-serine ou la glycine. Ainsi, grâce aux capacités intrinsèques de notre nouveau composé, nous pourrions imaginer la photolibération simultanée de glutamate et de glycine (Figure III-15). La synthèse d'un groupement protecteur photolabile cageant un équivalent de chacun de ces deux neurotransmetteur, et de fait capable d'effectuer cette tâche, est actuellement en cours. L'étude de ce nouveau composé lors d'expériences de neurophysiologie pourrait permettre d'éclaircir le phénomène d'activation des récepteurs NMDA grâce à la coopérativité d'un co-agoniste tel que la glycine, dont l'origine et la contribution reste toujours incomprise.

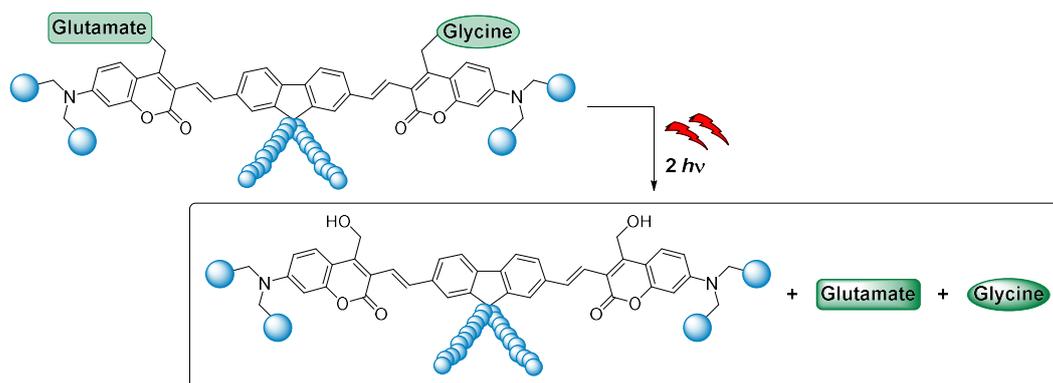


Figure III-15. Photolibération simultanée de glycine et de glutamate par le composé hydrophile.

Chapitre IV.

Conception et étude de décageurs multi-branchés.

Trimeric Coumarin Derivatives for Two-Photon Uncaging. Does Branching Play a Role?

Victor Dubois, Maxime Klausen, Guillaume Clermont, Jean-Baptiste Verlhac and Mireille Blanchard-Desce*

Org. Lett., submission in progress

I. Ingénierie moléculaire de multimères de coumarines hypersensibles en irradiation à 2-photon.

Les résultats obtenus jusqu'à présent, conformes à la littérature, tendent à montrer que l'incorporation de groupements fortement électroaccepteurs en position 3- favorise les capacités d'A2P *via* l'accroissement de la force du système *push-pull*. En revanche, l'important transfert de charge intramoléculaire à l'état excité, induit par la présence de tels groupements, semble être contre-productif en ce qui concerne la capacité à photolibérer des décageurs élaborés précédemment.

A l'inverse, l'introduction de groupements électrodonneurs dans cette position semble, comme décrit récemment par Lin et al^[278], avoir un impact bénéfique sur les valeurs de Φ_u enregistrées. La présence de tels groupements en position 3- induit un transfert de charge intramoléculaire à l'état excité beaucoup moins fort que dans le premier cas ce qui est défavorable pour les capacités d'absorption biphotonique de ces chromophores. Néanmoins, l'introduction de symétrie, autre facteur très important concernant l'A2P, avait permis l'obtention d'un nouveau décageur possédant d'une part un excellent Φ_u et d'autre part une bonne section efficace d'absorption à 2-photon ($\text{Cbz}(\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}})_2$: $\Phi_u = 61 \%$, $\sigma_2^{\text{max}} = 900 \text{ GM}$, $\delta_u^{\text{max}} = 549 \text{ GM}$; Chapitre III), menant ainsi à un δ_u^{max} d'une valeur record.

Néanmoins, peu d'exemples de décageurs multimériques sont actuellement décrits dans la littérature. Pourtant, les premiers travaux concernant ce type de composés avaient permis d'augmenter significativement les capacités de photolibération du 3-(2-propyl)-4'-méthoxy-4-nitro-biphényle (**PMNB**) *via* l'élaboration d'une architecture quadrupolaire.^[257] Les bénéfices de cette stratégie sont confirmés peu après *via*, une nouvelle fois, l'élaboration de décageurs quadrupolaires de la famille des quinolines^[295,296] et des *o*-nitrobenzyles.^[261,262]

Dans le même temps, l'introduction de symétrie par le biais de l'élaboration d'édifices octupolaires, à nouveau basés sur des décageurs de la famille des quinolines, se montrait avantageux pour les performances d'A2P. Ces derniers montraient en revanche des photosensibilités à 2-photon largement plus faibles du fait notamment de la planarité des édifices élaborés et de leur tendance à s'agréger en solution.^[297,355]

En revanche, bien que les décageurs de la famille des coumarines puissent être aisément modifiés en position 3- et excepté les travaux développés dans le chapitre précédent, aucune étude de ce genre concernant cette famille n'est décrite à ce jour dans la littérature.

Forts des bénéfices mis en avant dans les publications évoquant ce type d'édifices et en s'appuyant sur nos travaux antérieurs (Chapitres II. et III.), nous avons décidé d'approfondir cette voie, d'autant que la présence de liens vinyliques, moins rigides que des liens ethynyles pourrait contribuer à éviter l'agrégation de ce type de composés. Dans ce chapitre, qui peut être considéré comme le prolongement du précédent, l'idée est cette fois-ci de synthétiser et d'étudier des édifices multimériques, non plus quadrupolaires, mais octupolaires appartenant à la famille des coumarines.

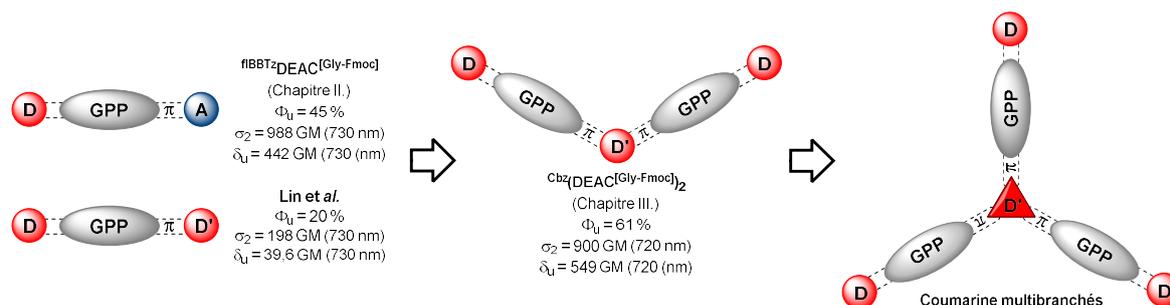


Figure IV-1. Ingénierie moléculaire : conception d'un décageur trimérique (type octupole).

Suite aux travaux de Lin et al.^[278], mais également de Chitose et al.^[276], montrant le bénéfice de l'introduction de groupements électrodonneurs en position 3-, nous avons décidé de nous focaliser sur l'élaboration d'édifices trimériques dotés d'un cœur donneur d'électrons. Cette approche, qui avait porté ses fruits pour le composé $\text{Cbz}(\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}})_2$, devrait permettre d'exalter à nouveau les propriétés de photolibération à 2-photon des coumarines.

En outre, en plus d'augmenter les valeurs de photosensibilité à 2-photon, ce type d'édifices devrait permettre de pouvoir répondre à une problématique toute autre. Afin de mimer au mieux le comportement des neurones, les décageurs doivent, idéalement, être capables de libérer une concentration de neurotransmetteurs de l'ordre de 1 mM. Ainsi, la capacité d'un décageur à libérer dans un faible volume, non plus un, mais trois équivalents de neurotransmetteur par molécule pourrait jouer en ce sens.

II. Synthèse et étude fondamentale d'un décageur trimérique de la famille des coumarines

D'une manière analogue au chapitre précédent, le *design* des édifices imaginés est d'une importance primordiale. Il semble maintenant clair que les effets électroniques induits par les groupements présents dans les positions 3- et 7- des coumarines influencent de manière significative le comportement des décageurs sous irradiation mono- et biphotonique.

Dans ce contexte, nous avons choisi de garder les mêmes extrémités que précédemment (7-dialkylamino coumarines) donnant lieu à de bons résultats. Les choix du cœur est quant à lui déterminant dans l'élaboration d'un tel édifice. Notre choix s'est porté sur un motif de type triphénylamine branché aux 7-dialkylamino coumarines *via* un pont π -conjugué de type vinylique en position *para* de l'atome d'azote du cœur. Il a en effet été établi qu'un atome d'azote, favorisant un fort couplage interbranches, était une unité de branchement efficace.^[228] Le dipôle équivalent à cet édifice trimérique, nécessaire à l'évaluation de l'impact d'un système multi-branché sur les caractéristiques photophysiques et photochimiques, comportera également un motif triphénylamine en position 3- (Figure IV-2).

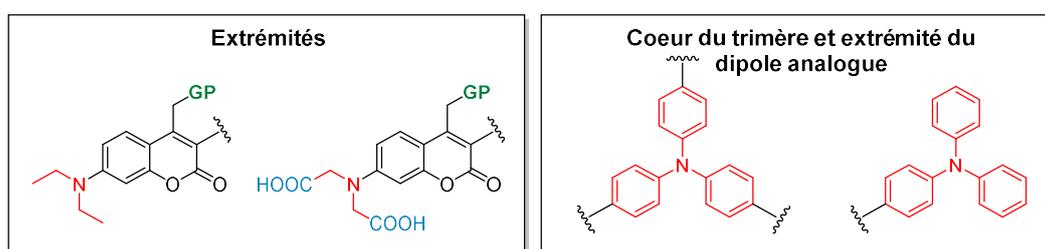


Figure IV-2. Choix des motifs qui constitueront les extrémités et le cœur des édifices.

Finalement, selon la même méthodologie que lors du Chapitre III, nous avons décidé de focaliser nos derniers efforts concernant ces travaux sur la synthèse d'un analogue hydrophile au composé trimérique lipophile précédemment élaboré. Pour ce faire, nous avons choisi d'utiliser des extrémités de type coumarine, comportant une nouvelle fois des fonctions acides carboxyliques sur les chaînes dialkylamino présentes en position 7- (Figure IV-2).

1. Synthèse du cœur de l'édifice et de l'extrémité électro-donneuse du dipôle équivalent

La synthèse du cœur donneur triphénylamine tri-fonctionnalisé peut s'effectuer au choix en deux ou trois étapes de synthèse.

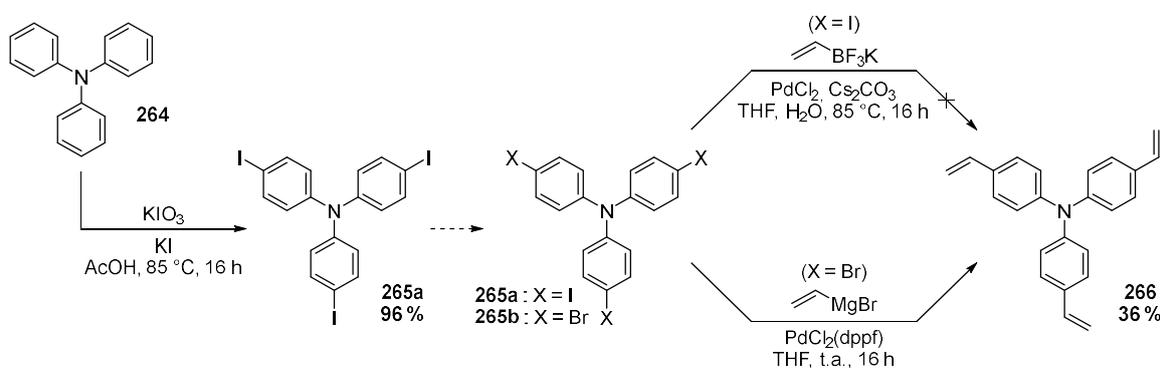


Schéma IV-1. Synthèse du cœur triphénylamine fonctionnalisé par trois vinyles terminaux.

La première étape de synthèse, réalisée par un ancien membre de l'équipe antérieurement à ces travaux, consiste en une triple iodation de la triphénylamine **264** disponible commercialement. La génération de diiode *in situ* via une réaction d'oxydoréduction entre l'iodate de potassium et l'iodure de potassium en présence d'acide acétique permet l'iodation électrophile des positions *para* de la triphénylamine. La sélectivité de cette réaction permet d'obtenir le substrat tri-iodé **265a** avec un rendement de 96 %. Ce dernier peut ensuite être introduit dans un triple couplage organométallique de Suzuki-Miyaura, une nouvelle fois avec le sel de Molander,^[349] cependant l'intermédiaire fonctionnalisé par trois fonctions vinyles terminales n'est pas obtenu.

Nous avons par la suite décidé de partir de l'intermédiaire tri-bromé **269b**, moins réactif que le substrat tri-iodé mais disponible commercialement. Le manque de réactivité de l'intermédiaire tri-iodé lors d'une réaction de Suzuki-Miyaura nous mène à modifier notre voie de synthèse. Ainsi, le substrat tri-bromé **265b** est introduit dans un couplage organométallique de Kumada-Corriu en présence de bromure de vinylmagnésium, nous permettant d'isoler après purification par colonne de chromatographie sur gel de silice le cœur triphénylamine fonctionnalisé **266** avec un rendement de 36 %. Il semble important de noter que l'utilisation du substrat tri-iodé **265a**, plus réactif, lors de cette réaction aurait potentiellement permis d'obtenir l'intermédiaire cible **266** avec un meilleur rendement.

L'extrémité donneuse du composé analogue monomérique ciblé, fonctionnalisée par une fonction vinyle terminale, est quant à elle synthétisée en une seule étape de synthèse. Nous avons décidé de nous tourner vers l'intermédiaire triphénylamine fonctionnalisé par une fonction aldéhyde **267**, disponible commercialement. Ce dernier est introduit dans une réaction de Wittig et permet d'obtenir le composé vinylique **268** correspondant avec un rendement convenable de 42 % (Schéma IV-2).

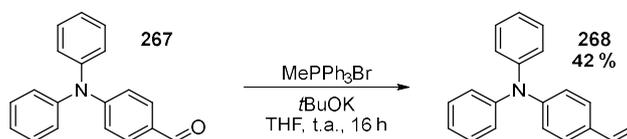


Schéma IV-2. Synthèse de l'extrémité électro-donneuse du dipole équivalent.

L'obtention de ces deux derniers composés, fonctionnalisés par des fonctions vinyles terminales, permettra de synthétiser d'une part le composé trimérique ciblé, mais également l'analogue monomérique correspondant.

2. Assemblage des modules : Synthèse des décageurs finaux

Les deux intermédiaires fonctionnalisés antérieurement peuvent être assemblés successivement avec l'intermédiaire **206**, déjà utilisé lors des travaux précédents.

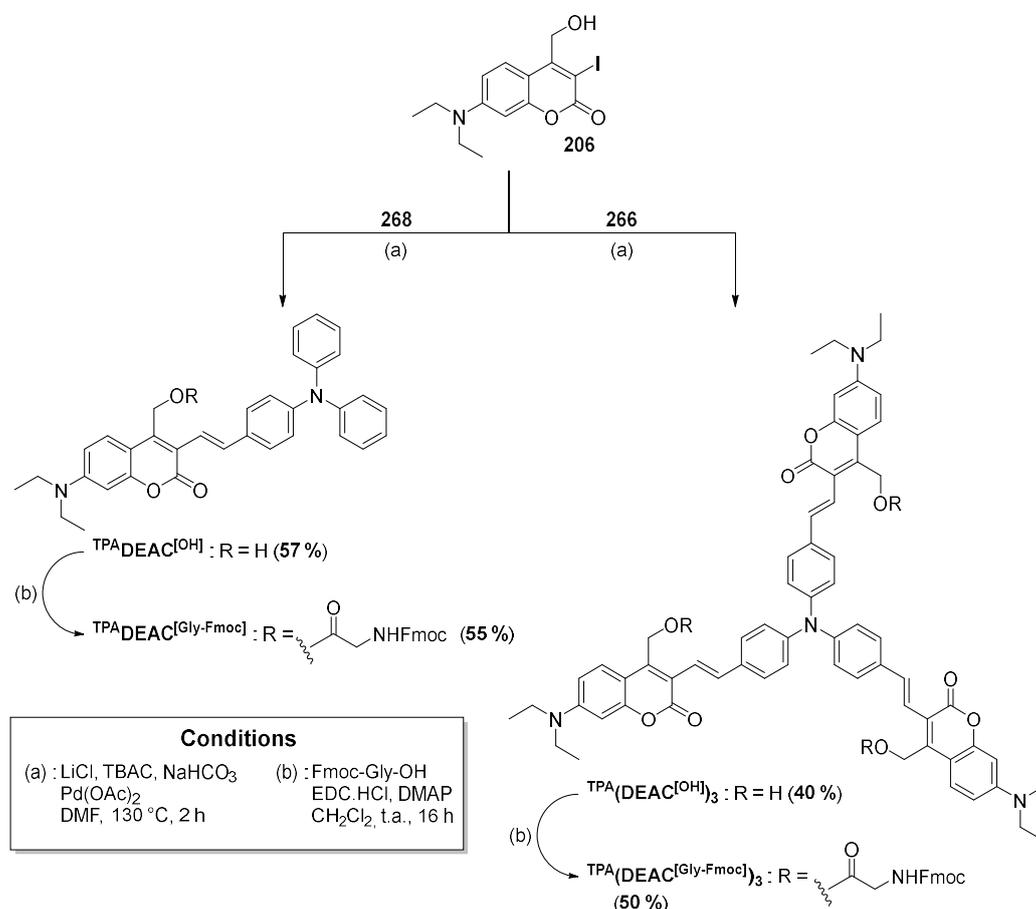


Schéma IV-3. Synthèse des nouveaux décageurs par couplage de Heck et introduction de la glycine sur les positions photosensibles.

Ainsi, les couplages organométalliques de Heck dans les conditions de Jeffery entre la coumarine halogénée en position 3- **206** et l'intermédiaire **268** d'une part et **266** d'autre part, permettent d'isoler le composé monomérique $\text{TPA}^{\text{DEAC}}[\text{OH}]$ avec un rendement de 57 % et le composé trimérique $\text{TPA}(\text{DEAC}[\text{OH}])_3$ avec un rendement de 40 %. La glycine, dont la fonction amine est protégée par un groupement Fmoc, peut une nouvelle fois être introduite par réaction d'estérification dans les conditions de Steglich. Cette dernière étape donne lieu à l'obtention des deux composés finaux $\text{TPA}^{\text{DEAC}}[\text{Gly-Fmoc}]$ et $\text{TPA}(\text{DEAC}[\text{Gly-Fmoc}])_3$ avec des rendements respectifs de 55 et 50 %.

Comme précédemment, l'obtention de ces deux nouveaux décageurs sous leurs formes « libre » et « cagés » par la glycine permettra l'étude des caractéristiques photophysiques et photochimiques complètes de ces derniers.

III. Étude photophysique et photochimique

Nos deux nouveaux composés présentent des structures chimiques significativement différentes de celles des composés étudiés dans les chapitres précédents. L'introduction d'un motif triphénylamine devrait, en plus d'affecter les propriétés photophysiques et photochimiques, modifier le comportement en solution de ces derniers. Ainsi, contrairement aux études précédentes, nous avons choisi d'étudier les propriétés photophysiques de $\text{TPA}^{\text{DEAC}^{\text{[OH]}}}$ et $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_3$ dans le dichlorométhane. Ce solvant polaire, aprotique et largement moins visqueux que le DMSO, devrait garantir une solubilité optimale de nos composés et limiter le phénomène d'agrégation, connu pour altérer de manière significative les propriétés photophysiques des composés. A l'inverse et compte tenu du mécanisme de photolibération des décageurs de la famille des coumarines, les expériences de photolyse nécessitent la présence d'un nucléophile dans le milieu. De ce fait, nous avons une nouvelle fois choisi de réaliser l'étude des propriétés photochimiques de ces deux nouveaux composés dans un mélange MeCN/H₂O (9/1, v/v).

1. Propriétés d'optique linéaire et non-linéaire

Comme attendu, l'enregistrement des propriétés d'optique linéaire de $\text{TPA}^{\text{DEAC}^{\text{[OH]}}}$ et de $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_3$ montre une absorption et une émission dans le domaine spectral du visible (Figure IV-3).

De façon analogue au composé $\text{Cbz}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_2$ ($\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}} = 437 \text{ nm}$) étudié dans le chapitre précédent, le maximum d'absorption du composé $\text{TPA}^{\text{DEAC}^{\text{[OH]}}}$ est localisé à 442 nm. Logiquement, le composé trimérique $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_3$, pourvu du même système *push-pull* mais d'un système π -conjugué plus étendu, voit sa bande d'absorption se décaler de 14 nm vers le rouge vis-à-vis de son analogue monomérique.

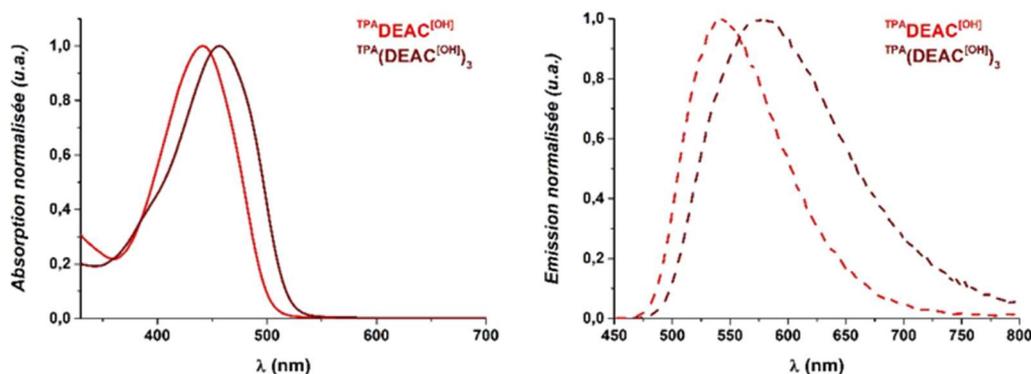


Figure IV-3. Spectres d'absorption normalisée (gauche) et d'émission normalisée (droite) des deux nouveaux décageurs $\text{TPA}^{\text{DEAC}^{\text{[OH]}}}$ et $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_3$.

En revanche, d'une manière surprenante, le composé monomérique $\text{TPA}^{\text{DEAC}}[\text{OH}]$ montre une absorptivité plus forte qu'attendue. En effet, la valeur de ϵ^{max} enregistrée pour ce dernier est de $8,4 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, soit seulement 1,3 fois inférieure à la valeur de ϵ^{max} obtenue pour le composé trimérique ($11 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$). Ces données, répertoriées dans le Tableau IV-1, nous ont dans un premier temps menées à émettre deux hypothèses.

Tableau IV-1. Propriétés d'optique linéaire du composé décrit par Lin et al. dans un mélange MeOH/H₂O (9/1, v/v) et des deux nouveaux décageurs $\text{TPA}^{\text{DEAC}}[\text{OH}]$ et $\text{TPA}^{\text{DEAC}}[\text{OH}]_3$ dans le dichlorométhane.

| Composé | $\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}}$ (nm) | ϵ^{max} ($\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) | $\epsilon^{455 \text{ nm}}$ ($\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) | $\lambda_{\text{em}}^{\text{max}}$ (nm) | $\Phi_f^{\text{a)}$ | τ (ns) ^{c)} |
|---|---|---|---|--|---------------------|---------------------------|
| Lin et al. | 446 | $4,1 \cdot 10^4$ | n.d. | n.d. | 0,02 | n.d. |
| $\text{TPA}^{\text{DEAC}}[\text{OH}]$ | 442 | $8,4 \cdot 10^4$ | $7,6 \cdot 10^4$ | 543 | 0,81 ^{b)} | 2,5 (100 %) |
| $\text{TPA}^{\text{DEAC}}[\text{OH}]_3$ | 456 | $11,0 \cdot 10^4$ | $11,0 \cdot 10^4$ | 580 | 0,23 ^{b)} | 0,9 (88 %) 2,0 (12 %) |

^{a)} Rendement quantique de fluorescence. ^{b)} Standard : fluorescéine dans NaOH 0,1 M ($\Phi_f = 0,9$). ^{c)} Excitation à 455 nm.

La première, implique une surestimation de la valeur de ϵ^{max} du composé $\text{TPA}^{\text{DEAC}}[\text{OH}]$ via une erreur de manipulation. Cette dernière est rapidement écartée grâce à la reproductibilité de cette mesure qui, après trois pesées ainsi que trois mises en solution indépendantes mènent à la même valeur de ϵ^{max} . Par ailleurs, une analyse plus poussée des spectres de ¹H RMN, ¹³C RMN et HR-MS ne fait que confirmer la structure de ce dernier et donc la validité de cette mesure. La seconde hypothèse, plus probable, implique une sous-estimation de la valeur de ϵ^{max} du composé $\text{TPA}^{\text{DEAC}}[\text{OH}]_3$ via, une fois encore, une erreur due à l'opérateur lors de l'enregistrement des mesures ou bien via un phénomène d'agrégation, dont les agrégats de type H sont connus pour avoir des effets hypo- et hypsochrome sur les bandes d'absorption. De nouveau, l'erreur due à l'opérateur est rapidement écartée par la reproductibilité des mesures.

En l'état, la présence du phénomène d'agrégation du composé $\text{TPA}^{\text{DEAC}}[\text{OH}]_3$ ne peut cependant pas être écartée. En outre, les mesures de fluorescence de ces deux composés semblent corroborer cette hypothèse puisque, le comportement en fluorescence de ces deux nouveaux composés est significativement différent. Le composé « dipolaire » $\text{TPA}^{\text{DEAC}}[\text{OH}]$ affiche un excellent rendement quantique de fluorescence de 81 % dans le dichlorométhane, tandis que le composé « octupolaire » $\text{TPA}^{\text{DEAC}}[\text{OH}]_3$ montre un Φ_f de 23 %, soit 3,5 fois moins élevé. Cette observation pourrait contribuer à confirmer la présence d'agrégats de type H qui, en plus d'affecter les propriétés d'absorption, est connu pour avoir un impact néfaste

sur les propriétés de fluorescence des composés. Enfin, l'analyse du temps de vie de fluorescence de ces deux derniers composés semble particulièrement intéressante afin de mettre en évidence la présence ou non d'agrégats en solution. Le composé monomérique $\text{TPA}^{\text{DEAC}^{\text{[OH]}}}$ affiche un seul temps de vie de fluorescence mesuré à 2,5 ns, cohérent avec la présence d'une seule espèce en solution et donc l'absence d'agrégats. En revanche, son analogue trimérique $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_3$ affiche quant à lui deux temps de vie fluorescence. Le premier est mesuré à 0,9 ns avec une contribution de 88 %, tandis que le second est mesuré à 2,0 ns, proche de la valeur obtenue pour l'analogue monomérique, avec une contribution de 12 %. La présence de deux temps de vie, impliquant la présence de deux espèces en solution, peut, de fait, provenir de la présence d'une impureté ou de la présence de $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_3$ sous formes agrégée et non-agrégée. Une fois encore, les analyses effectuées post-purification, visant à caractériser $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_3$, permettent d'écartier la présence d'impuretés. Ainsi, la présence de deux temps de vie, dont le temps de vie majoritaire est significativement plus court que celui de $\text{TPA}^{\text{DEAC}^{\text{[OH]}}}$, couplé à la diminution du Φ_f vis-à-vis du dipôle analogue pourrait confirmer la présence d'un phénomène d'auto-association de $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_3$ en solution.

Malgré le comportement inattendu de nos deux nouveaux décageurs en optique linéaire, les valeurs de rendement quantique de fluorescence obtenues nous permettent à nouveau des expériences de TPEF. Ainsi, les sections efficaces d'A2P ainsi que le maximum d'absorption biphotonique des composés $\text{TPA}^{\text{DEAC}^{\text{[OH]}}}$ et $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_3$ peuvent être déterminés.

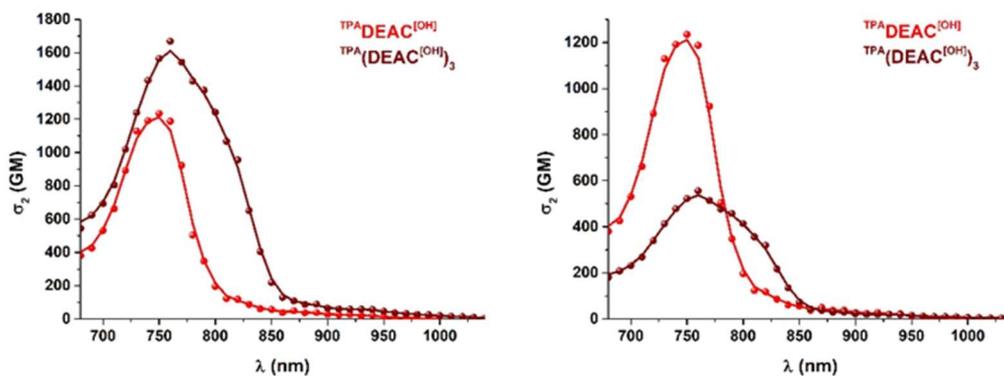


Figure IV-4. Spectres d'absorption à 2-photon de $\text{TPA}^{\text{DEAC}^{\text{[OH]}}}$ et $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_3$ (gauche) et superposition des sections efficaces d'absorption à 2-photon de $\text{TPA}^{\text{DEAC}^{\text{[OH]}}}$ et de $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_3$ divisé par trois (droite).

Les résultats obtenus lors des expériences de TPEF (Figure IV-4) et répertoriés dans le Tableau IV-2 semblent aller dans les même sens que ceux obtenus précédemment en optique linéaire. Comme lors de nos précédentes études, nos deux nouveaux composés

présentent une bande d'A2P très intense située dans le proche infra-rouge, dont les maxima sont situés respectivement à 750 et 760 nm pour $\text{TPA}^{\text{DEAC}}\text{[OH]}$ et $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_3$. D'une manière analogue au composé $\text{Cbz}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_2$ étudié dans le Chapitre III, nos deux nouveaux décapeurs ne présentent qu'une seule bande d'A2P.

En outre, il semble important de mentionné que nos nouveaux composés adoptent le même comportement que le composé précédemment décrit par Lin et *al.*^[278] (Figure IV-1), dont la bande d'A2P est également située dans le proche infrarouge avec un maximum localisé à 730 nm.

Tableau IV-2. Propriétés d'optique non-linéaire du composé de Lin et *al.* dans un mélange MeOH/H₂O (9/1, v/v) et de nos nouveaux composés $\text{TPA}^{\text{DEAC}}\text{[OH]}$ et $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_3$ dans le dichlorométhane.

| Composé | $\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}}$ (nm) | $2\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}}$ (nm) | $\lambda_{2\text{PA}}^{\text{max}}$ (nm) | $\sigma_2^{\text{a)}$ (nm) |
|---|---|--|---|-------------------------------|
| Lin et <i>al.</i> | 446 | 892 | 730 | 198 |
| $\text{TPA}^{\text{DEAC}}\text{[OH]}$ | 442 | 884 | 750 | 1230 |
| $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_3$ | 456 | 912 | 760 | 1670 |

^{a)} Section efficace d'absorption à 2-photon à la longueur d'onde $\lambda_{2\text{PA}}^{\text{max}}$, dérivée des expériences de 2PEF (1 GM = 10⁻⁵⁰ cm⁴.s.photon⁻¹).

D'une façon surprenante, le composé monomérique $\text{TPA}^{\text{DEAC}}\text{[OH]}$ affiche une section efficace de 1230 GM, soit six fois plus élevée que le composé synthétisé par Lin et *al.*, dont le σ_2 avait été mesuré à 198 GM malgré sa structure proche de $\text{TPA}^{\text{DEAC}}\text{[OH]}$. Dans la continuité de ce qui avait été observé en optique linéaire le composé trimérique $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_3$ se montre une nouvelle fois décevant. La section efficace d'absorption à 2-photon de ce dernier est mesurée à 1670 GM, soit seulement 1,35 fois plus élevé que son analogue monomérique.

Par ailleurs et dans le but d'évaluer la contribution de chaque branche en absorption biphotonique, son σ_2^{max} divisé par un facteur trois se voit être un peu plus de deux fois inférieur au σ_2^{max} de l'analogue monomérique $\text{TPA}^{\text{DEAC}}\text{[OH]}$ (Figure IV-4). Pour rappel, au même titre qu'une sous-estimation des propriétés optiques liée à une erreur de l'opérateur avait été écarté concernant $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_3$, l'hypothèse d'une surestimation des valeurs obtenues pour $\text{TPA}^{\text{DEAC}}\text{[OH]}$ avait également été éliminée. De la même manière que pour les propriétés d'absorption monophotonique, les phénomènes d'agrégation en solution sont connus pour altérer les propriétés d'absorption biphotonique des composés. Ce phénomène d'auto-association, pouvant être la cause d'une diminution allant jusqu'à 40 % de la section efficace d'A2P,^[216] pourrait être à l'origine du σ_2 décevant de $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_3$.

Néanmoins, il semble important de rappeler que l'hypothèse d'un effet anti-coopératif interbranche menant à ce σ_2 décevant n'a pas non plus été écarté.

Dans un premier temps, afin de justifier les valeurs de section efficace obtenues, il paraît utile d'examiner la superposition des spectres d'absorption mono- et biphotonique de ces deux composés (Figure IV-5).

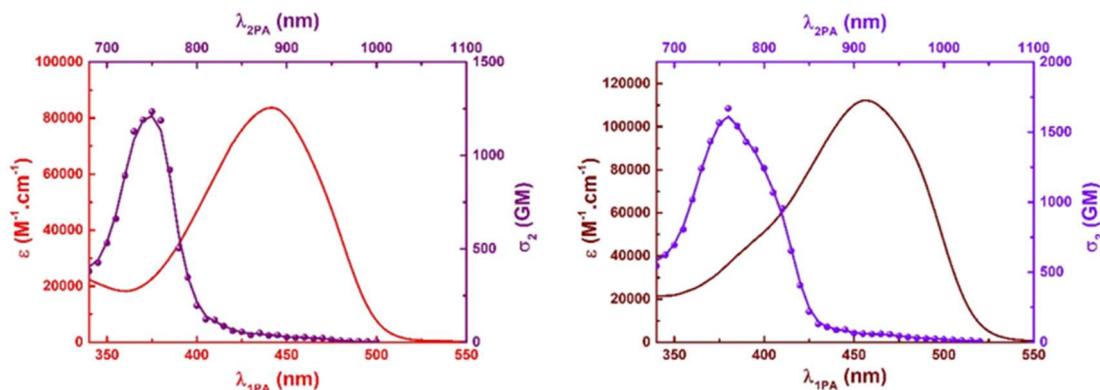


Figure IV-5. Superposition des spectres d'absorption à 1- et 2-photon des composés $TPADEAC[OH]$ (gauche) et $TPA(DEAC[OH])_3$ (droite).

De nouveaux, le composé $TPADEAC[OH]$ adopte un comportement surprenant en absorption biphotonique. En effet, la Figure IV-5 (gauche) souligne très clairement le comportement purement quadrupolaire. Il semble maintenant évident que le composé $TPADEAC[OH]$ peut être défini comme étant un quadrupôle dissymétrique de type D- π -A- π -D'. L'élaboration de telles structures, déjà décrit comme pouvant exalter de manière significative les propriétés d'absorption à 2-photon semble être l'explication la plus plausible au σ_2^{\max} impressionnant obtenu par le composé $TPADEAC[OH]$. Il est également à noter que le composé synthétisé par Lin et *al.*^[278], bien qu'ayant une section efficace d'absorption à 2-photon largement inférieure, semble adopter le même comportement du fait de son maximum d'A2P situé à 730 nm, soit à plus haute énergie que $2\lambda_{1PA}$.

En revanche, la superposition des spectres d'absorption mono- et biphotonique ne permet pas de justifier le σ_2^{\max} , largement plus faible qu'attendu, du composé trimérique $TPA(DEAC[OH])_3$. En accord avec les règles de Laporte, le maximum d'A2P est logiquement situé à 760 nm, soit à plus haute énergie que $2\lambda_{1PA}^{\max}$ (912 nm).

A l'inverse, le comportement purement quadrupolaire du composé $TPADEAC[OH]$ pourrait être une piste à privilégier pour justifier la section efficace d'A2P du composé trimérique. En effet, $TPADEAC[OH]$ pouvant être défini comme un quadrupôle dissymétrique

de type D- π -A- π -D', il semblerait que le composé $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_3$ résulte d'un branchement quadrupôles de type D'-(π -A-D)₃ plutôt que d'un pur octupôle (de type D-(π -D)₃).

Une étude de Mark G. Kuzyk datant de 2003 et concernant les limites fondamentales de la section efficace d'absorption à 2-photon incluant les systèmes (multi)branchés contribue potentiellement à l'élucidation de cette valeur de σ_2 inattendue.^[356] Il est établi que la section efficace d'A2P des chromophores augmente à mesure que le nombre d'électrons π de ces derniers augmente. Cependant, il a été observé que cette règle ne pouvait plus s'appliquer au-delà d'une certaine valeur, impliquant que les électrons π supplémentaires ne participaient pas efficacement au phénomène d'absorption biphotonique.

Dans cette approche, il s'agit dans un premier temps, en suivant la méthode décrite par Kuhn^[357], de déterminer le nombre d'électrons qui participent à l'excitation (i.e. : le nombre d'électrons π à l'exception des doublets non-liants des hétéroatomes). Selon ce modèle, le composé $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})$ comprend deux cycles aromatiques à « l'extérieur » du système π -conjugué et peut donc être défini comme trois molécules « indépendantes ». Deux d'entre elles sont composées de six électrons π (cycles aromatiques) et la dernière est composée de 18 électrons π . La section efficace d'absorption à 2-photon de $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})$ correspond à la somme des sections efficaces d'A2P de ces trois molécules (ou sous-unités). Puisque le σ_2^{max} d'un chromophore est proportionnel au carré du nombre d'électrons π , le nombre effectif d'électrons π d'une molécule (N_{eff}), peut être défini tel que :

$$N_{\text{eff}} = \sqrt{\sum_i N_i^2}$$

Ainsi, le nombre d'électrons effectifs des composés $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})$ et $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_3$ ont pu être calculés (Figure IV-6).

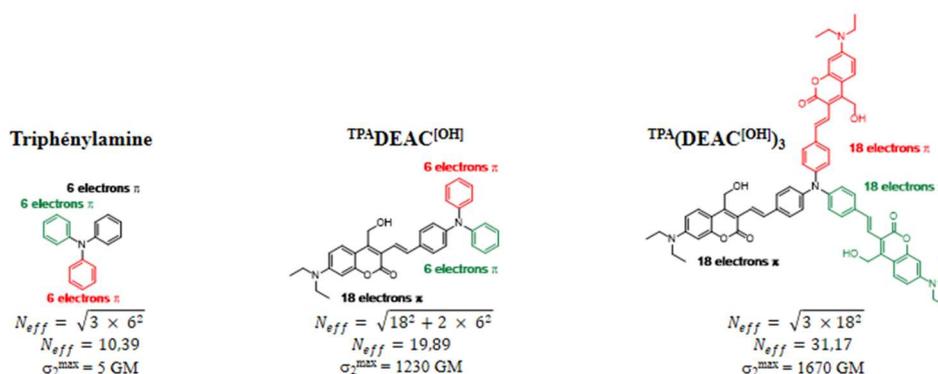


Figure IV-6. Nombre d'électrons effectifs du motif triphénylamine^[358] et des composés $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})$ et $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_3$.

En outre, il a été démontré en s'appuyant sur les travaux de Drobizhev et *al.*^[244] concernant l'étude des propriétés d'absorption à 2-photon de dendrimères à base de 4,4'-bis(diphénylamino)stilbène (DPAS, G0, G1, G2), que la valeur de σ_2 augmentait de façon quasi linéaire avec le nombre d'électrons effectifs (Figure IV-7, noir). D'une façon intéressante, la mise en œuvre de la même méthodologie pour notre série de composés, en introduisant le motif triphénylamine décrit avec un σ_2^{\max} de 5 GM,^[358] permet également d'observer une excellente corrélation linéaire entre le N_{eff} et le σ_2^{\max} (Figure IV-7, bordeaux). Naturellement, malgré un bon coefficient de corrélation (0,9507), la droite de régression linéaire obtenue est à prendre avec beaucoup de précautions puisqu'elle ne considère que trois points. Cependant, il semble que cette observation supplémentaire vient confirmer davantage les résultats obtenus précédemment sur nos nouveaux composés.

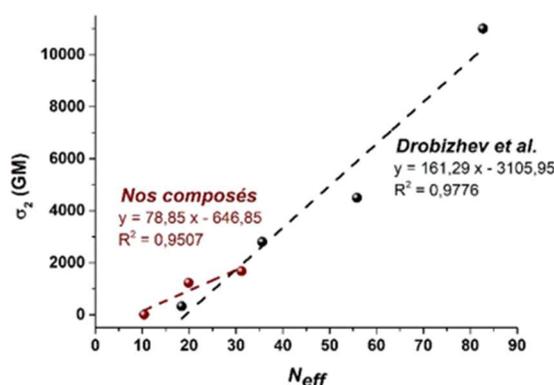


Figure IV-7. Évolution du σ_2 en fonction du nombre d'électrons effectifs de notre série de composés (bordeaux) et de la série de composés de Drobizhev et *al.*^[244] (noir).

La synthèse et l'étude du composé dimérique, dont le σ_2^{\max} devrait logiquement se situer aux alentours de 1400 GM selon l'équation de la droite de régression linéaire, aurait pu permettre de valider davantage cette hypothèse.

Enfin, malgré la validation de nos valeurs de sections efficaces d'A2P par le biais de ces observations, il semble important de mentionner que le phénomène d'auto-association du composé trimérique n'est pas exclu.

2. Etude des propriétés photochimiques

A nouveau, des expériences de photolyses comparatives à 1-photon (irradiation à 455 nm) ont dû être conduites afin de déterminer le rendement quantique de photolibération de nos deux nouveaux composés. L'obtention de ce dernier paramètre permettra, comme lors des chapitres précédents, d'évaluer l'efficacité de ces deux nouveaux décageurs sous irradiation à 1- et 2-photon. Ces expériences sont une nouvelle fois conduites dans un mélange MeCN/H₂O

(9/1, v/v) à une concentration de $2,5 \cdot 10^{-5}$ M pour le composé $\text{TPA}^{\text{DEAC}}[\text{Gly-Fmoc}]$ et de $2,5 \cdot 10^{-6}$ M concernant le composé $\text{TPA}(\text{DEAC}[\text{Gly-Fmoc}])_3$ afin de lui garantir une solubilité optimale tout en limitant sa tendance à s'agréger.

Une cinétique d'ordre 1 est observée dans les deux cas (Figure IV-8). Il est également intéressant de noter que les constantes de vitesses des composés $\text{TPA}^{\text{DEAC}}[\text{Gly-Fmoc}]$ et $\text{TPA}(\text{DEAC}[\text{Gly-Fmoc}])_3$ sont respectivement 1,90 fois plus élevée et 1,04 fois moins élevée que les constantes de vitesse obtenues pour notre composé de référence ($\text{DEAC450}[\text{Gly-Fmoc}]$). En revanche, ces dernières ne reflètent pas les valeurs de rendement quantique de photolibération de nos composés.

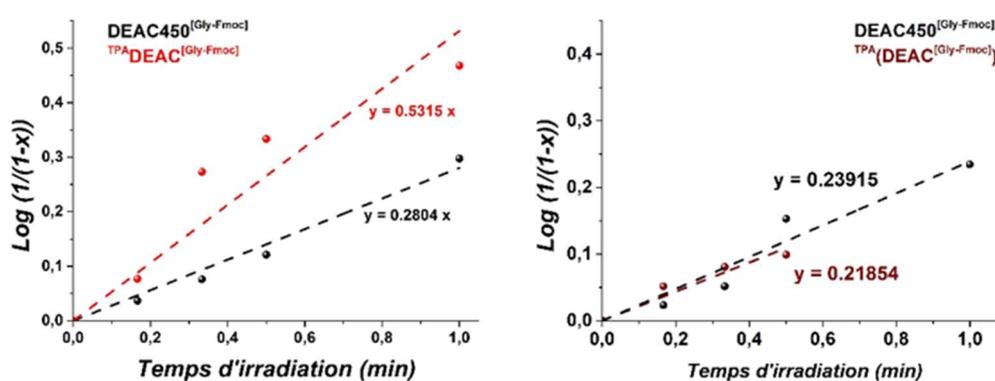


Figure IV-8. Droites cinétiques des composés $\text{DEAC450}[\text{Gly-Fmoc}]$, $\text{TPA}^{\text{DEAC}}[\text{Gly-Fmoc}]$ et $\text{TPA}(\text{DEAC}[\text{Gly-Fmoc}])_3$ issues des expériences de photolyses comparatives à 1-photon (455 nm) dans un mélange MeCN/H₂O (9/1, v/v) à une concentration de $2,5 \cdot 10^{-5}$ M (gauche) et $2,5 \cdot 10^{-6}$ M (droite).

En effet, comme précédemment, d'autres paramètres sont à prendre en compte afin de déterminer le Φ_u des décageurs synthétisés. Dans la continuité des deux précédentes études, les coefficients d'extinction molaire à la longueur d'onde d'irradiation (455 nm) doivent être considérés dans chaque cas. En outre, de façon analogue au Chapitre III, le nombre d'équivalents de glycine libérée est également à prendre en compte dans le cas du composé $\text{TPA}(\text{DEAC}[\text{Gly-Fmoc}])_3$.

De fait, ce dernier est capable de libérer trois équivalents de glycine par molécule tandis que la référence utilisée pour déterminer le Φ_u n'est capable d'en libérer seulement un. Comme mentionné en préambule de ce manuscrit, la détermination du rendement quantique de photolibération nécessite l'obtention du t_{90} , soit le temps d'irradiation nécessaire pour atteindre 90 % de conversion.

A l'inverse des composés $\text{DEAC450}[\text{Gly-Fmoc}]$ et $\text{TPA}^{\text{DEAC}}[\text{Gly-Fmoc}]$, où le t_{90} est atteint lorsque 0,9 équivalents de glycine sont libérés, le t_{90} du composé $\text{TPA}(\text{DEAC}[\text{Gly-Fmoc}])_3$ sera atteint lorsque 2,7 équivalents seront libérés.

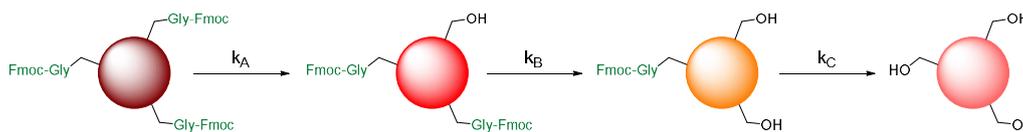


Figure IV-9. Schéma simplifié de la réaction de photolyse du composé trimérique.

Ainsi, la concentration de glycine cagée, trois fois plus élevée que la concentration initiale de $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{Gly-Fmoc}})_3$, devra être prise en compte lors du calcul de la conversion en fonction du temps permettant l'obtention de la constante de vitesse.

L'acquisition de ces dernières permet ainsi de calculer le rendement quantique de photolibération nos deux nouveaux décapeurs ainsi que leurs photosensibilité à 1- et 2- photons (Tableau IV-3).

Tableau IV-3. Propriétés photochimiques du composé synthétisé par Lin *et al.*, de notre référence de photolyse et des composés $\text{TPA}^{\text{DEAC}^{\text{Gly-Fmoc}}}$ et $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{Gly-Fmoc}})_3$.

| Composé | ϵ^{max} | $\epsilon^{455 \text{ nm}}$ | $\Phi_u/\Phi_u^{\text{ref}}$ | $\Phi_u^{\text{rel a)}$ | $\epsilon_u^{\text{max b)}$ | $\lambda_{2\text{PA}}^{\text{max}}$ | $\delta_u^{\text{max c)}$ |
|---|--|--|------------------------------|-------------------------|--|-------------------------------------|---------------------------|
| | ($\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) | ($\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) | | | ($\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) | (nm) | (GM) |
| Lin <i>et al.</i> | $4,1 \cdot 10^4$ | n.d. | 1 | 0,20 ^{c)} | $8,2 \cdot 10^3$ | 730 | 40 |
| $\text{DEAC450}^{\text{Gly-Fmoc}}$ | $3,4 \cdot 10^4$ | $3,2 \cdot 10^4$ | 1 | 0,39 | $1,3 \cdot 10^4$ | 890 | 48 |
| $\text{TPA}^{\text{DEAC}^{\text{Gly-Fmoc}}}$ | $8,4 \cdot 10^4$ | $7,6 \cdot 10^4$ | 1,04 | 0,41 | $3,1 \cdot 10^4$ | 750 | 490 |
| $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{Gly-Fmoc}})_3$ | $11,0 \cdot 10^4$ | $11,0 \cdot 10^4$ | 0,28 | 0,11 | $1,2 \cdot 10^4$ | 760 | 180 |

^{a)} Rendement quantique de photolibération déduit d'expériences de photolyses comparatives (référence : DEAC450 , $\Phi_u = 0.39$). ^{b)} Efficacité de photolibération en irradiation monophotonique ($\epsilon_u^{\text{max}} = \epsilon^{\text{max}} \cdot \Phi_u$). ^{c)} Efficacité de photolibération en irradiation biphotonique calculée selon l'équation : $\delta_u^{\text{max}} = \sigma_2^{\text{max}} \cdot \Phi_u$.

Le composé monomérique $\text{TPA}^{\text{DEAC}^{\text{Gly-Fmoc}}}$ se voit attribué un rendement quantique de photolibération très satisfaisant de 41 %, soit légèrement plus élevé que celui de la $\text{DEAC450}^{[269]}$ (i.e. 39 %) et deux fois supérieur au Φ_u obtenu par le composé synthétisé par Lin *et al.*^[278]. Notre composé trimérique $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{Gly-Fmoc}})_3$ quant à lui présente un rendement quantique de photolibération décevant de 11 %. Cette valeur, plus faible qu'attendue, pourrait une nouvelle fois s'expliquer par la formation d'agrégats résultat d'une auto-association du composé $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{Gly-Fmoc}})_3$ dans le milieu réactionnel, défavorable à la réaction de photolyse. Ce dernier pourrait également être justifiable par un moins bon recouvrement orbitalaire que dans le cas du composé $\text{TPA}^{\text{DEAC}^{\text{Gly-Fmoc}}}$. Cette hypothèse, moins probable, n'est toutefois pas à écarter.

Pour rappel, le bénéfice de l'introduction d'un groupement donneur en position 3- est lié à une stabilisation du carbocation formé lors de la réaction de photolyse. L'introduction de trois motifs de type coumarine, générant un fort encombrement stérique autour du cœur triphénylamine, pourrait contribuer à une perte de la planarité de système π -conjugué. De fait,

une perte de la planarité, bien que légère, entraînerait une perte de la conjugaison et par conséquent une moins bonne stabilisation du carbocation.

Enfin, il semble important de mentionner que l'atome d'azote du motif triphénylamine n'exerce son pouvoir donneur que sur un seul motif coumarine en ce qui concerne le composé $\text{TPA-DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}}$. A l'inverse, dans le cas du composé trimérique $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}})_3$, l'effet donneur du motif azoté est partagé entre les trois motifs coumarine qu'il porte, ce qui pourrait expliquer une stabilisation moindre et par conséquent une chute du Φ_u .

En outre, les rendements chimiques obtenus suite à la réaction de photolyse sont convenables pour nos deux nouveaux composés. Après 15 minutes d'irradiation, le composé $\text{TPA-DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}}$ libère en effet 69 % de glycine tandis que le rendement obtenu par le composé trimérique est des 70 % soit du même ordre que la $\text{DEAC450}^{\text{[Gly-Fmoc]}}$ après 15 minutes d'irradiation dans les mêmes conditions.

En revanche, d'une manière surprenante le suivi de la réaction de photolyse par absorption UV-Visible (Figure IV-10) met en avant un comportement différent de ce qui est habituellement observé lors d'expériences de photolyse de décageurs de la famille des coumarines.

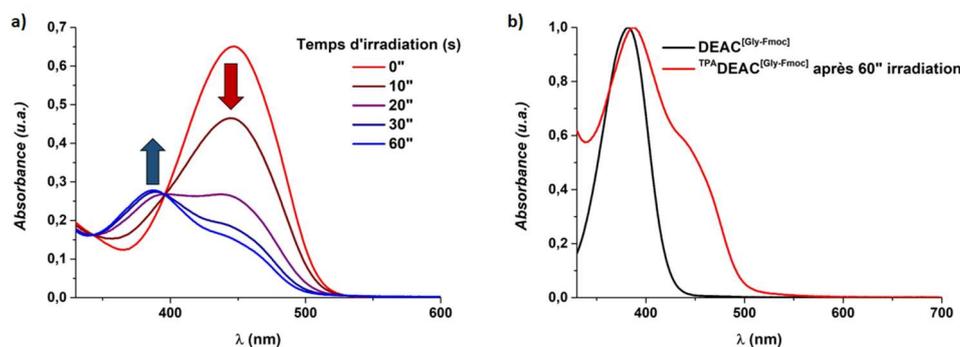


Figure IV-10. a) Suivi UV-Vis de la réaction de photolyse du composé $\text{TPA-DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}}$ dans un mélange MeCN/H₂O (9/1, v/v) à une concentration de $2,5 \cdot 10^{-5}$ M ; b) Superposition des spectres d'absorption normalisés de la $\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}}$ et $\text{TPA-DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}}$ après 60 secondes d'irradiation.

En effet, lors de la réaction de photolyse du composé $\text{TPA-DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}}$, le suivi montre clairement la disparition de la bande d'absorption de ce dernier au cours du temps ainsi que l'apparition d'une nouvelle bande d'absorption à plus haute énergie (Figure IV-10). Cette observation, suggère un mécanisme différent de celui communément admis. De fait, le mécanisme communément admis implique la génération d'un carbocation benzylique lors de l'irradiation, qui est ensuite piégé par un nucléophile (Schéma I-27). Cette voie mécanistique

ne devrait alors pas engendrer de modification du spectre d'absorption puisqu'elle n'implique pas de modification des systèmes π -conjugués et *push-pull*.

Ainsi, cette observation nous mène à penser que la réaction de photolyse du composé **TPA**DEAC^[Gly-Fmoc] suit le mécanisme récemment décrit par Lin et *al.*^[278] (Schéma IV-4).

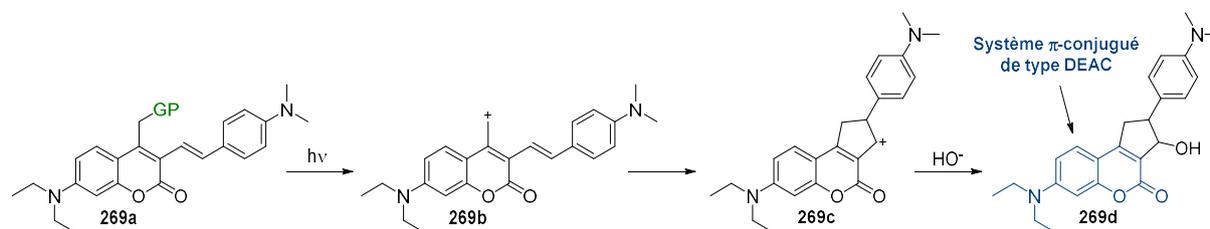


Schéma IV-4. Mécanisme de photolyse des coumarines décrit par Lin et *al.*^[278]

Ce dernier implique toujours la formation d'un carbocation benzylique qui est cette fois-ci piégé par une réaction de cyclisation intramoléculaire. L'apparition de cette seconde bande d'absorption à 387 nm, de même énergie que la bande d'absorption de la **DEAC**^[OH] (Figure IV-10), est cohérente avec la formation d'un tel sous-produit de photolyse.

Finalement, la capacité de nos deux nouveaux composés à absorber la lumière en optique linéaire permet une nouvelle fois d'obtenir d'excellentes sensibilités de photolibération en irradiation monophotonique. Le coefficient d'extinction molaire du composé **TPA**DEAC^[Gly-Fmoc] couplé à son excellent rendement quantique de photolibération (41 %), lui permet d'obtenir une valeur de ϵ_u^{\max} considérable ($3,1 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), soit 3,8 fois plus élevé que le composé synthétisé par Lin et *al.*^[278] et 2,4 fois plus élevé que celui de la **DEAC450**.^[269] En outre, de façon analogue à l'étude effectuée dans le Chapitre II, l'excellente capacité à absorber la lumière du composé **TPA**(**DEAC**^[Gly-Fmoc])₃ ($\epsilon^{\max} = 11 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) lui permet de compenser sa valeur de Φ_u décevante. Cette compensation lui permet d'obtenir une valeur de photosensibilité à 1-photon raisonnable de $1,2 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, soit 1,5 fois plus élevé que le décapeur de Lin et *al.*^[278] mais 1,1 fois plus faible que celui de la **DEAC450**.^[269]

Cette observation est d'autant plus marquée en irradiation biphotonique où les composés **TPA**DEAC^[Gly-Fmoc] et **TPA**(**DEAC**^[Gly-Fmoc])₃ ont présenté précédemment d'excellentes sections efficaces d'A2P. De la même manière qu'antérieurement, l'obtention du Φ_u permet de calculer leurs sections efficaces de photolibération à 2-photon. Ainsi, l'excellent σ_2^{\max} du composé **TPA**DEAC^[Gly-Fmoc] couplé à un bon Φ_u lui permet d'obtenir une valeur de δ_u^{\max} considérable de 490 GM à 750 nm tandis que la valeur de σ_2^{\max} du composé

$\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}})_3$ lui permet une nouvelle fois de compenser son Φ_u décevant et se voit attribuer une valeur de δ_u^{max} de 180 GM à 760 nm (Figure IV-11, gauche).

Des expériences de photolyses en irradiation à 2-photon permettent une nouvelle fois de corroborer les valeurs de δ_u^{max} calculées précédemment (Figure IV-11, droite). Ces dernières sont à nouveau conduites dans un mélange MeCN/H₂O (9/1, v/v) à des concentrations de $2,5 \cdot 10^{-5}$ M dans le cas du composé monomérique $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}})$ et de $2,5 \cdot 10^{-6}$ M pour le composé trimérique $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}})_3$. Des solutions d'un volume de 1,2 mL de chacun de nos composés sont irradiées à 750 nm ($P = 1$ W) et le pourcentage de glycine libérée après 4 h est directement comparé au pourcentage de glycine libérée par la $\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}}$ irradiée dans les mêmes conditions.

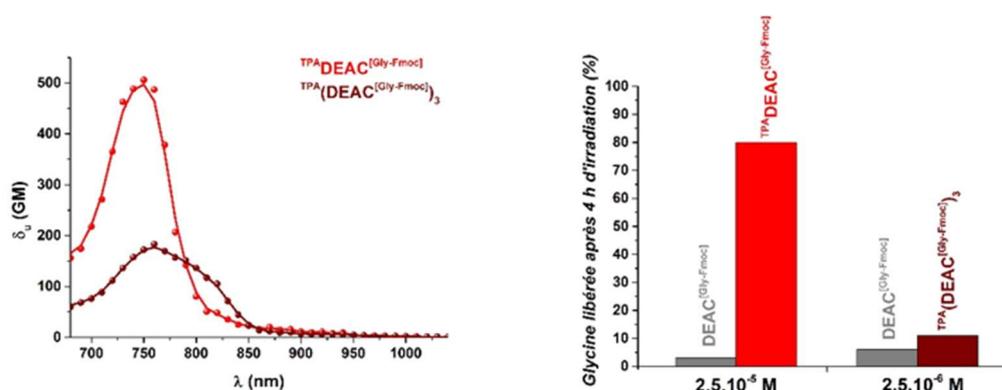


Figure IV-11. Efficacité de photolibération en irradiation biphotonique en fonction de la longueur d'onde (gauche) et histogramme des photolyses à 2-photon effectuées avec une irradiation 750 nm ($P = 1$ W ; $V = 1,2$ mL) (droite).

Comme attendu, le composé $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}})$ est clairement le meilleur de nos deux nouveaux composés puisqu'il libère environ 80 % de glycine après 4 heures d'irradiation. A titre de comparaison, la DEAC , irradiée dans les mêmes conditions, n'en libère qu'à peine 5 %. La capacité à effectuer de la photolibération en irradiation biphotonique du composé $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}})_3$, nettement moindre, est également confirmée par cette expérience puisque ce dernier ne libère le composé cagé qu'à hauteur de 11 %, soit environ deux fois plus que la $\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}}$ dans les mêmes conditions.

En revanche, il semble important de mentionner que ce composé trimérique n'est pas totalement décevant. De fait, bien que le pourcentage de glycine libérée par le composé $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}})_3$ atteigne une valeur décevante, cette dernière est en quelque sorte compensée par son habileté à libérer trois équivalents de glycine par molécule. Ainsi, le suivi RP-HPLC de la photolyse en irradiation à 2-photon du composé trimérique démontre qu'il libère une quantité de glycine six fois plus élevée que la $\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}}$.

IV. Synthèse et étude d'analogues hydrosolubles

Une excellente capacité d'absorption, couplée à un bon rendement quantique de photolibération, a permis au quadrupôle dissymétrique $\text{TPA}^{\text{DEAC}}[\text{Gly-Fmoc}]$ étudié précédemment d'obtenir d'excellents résultats lors des expériences de photolibération en irradiation mono- et biphotonique. Ces résultats précédemment obtenus sur ce composé lipophile nous ont naturellement mené à penser qu'un analogue hydrosoluble à $\text{TPA}^{\text{DEAC}}[\text{Gly-Fmoc}]$ pourrait être prometteur pour d'éventuelles applications en biologie, et notamment en neurophysiologie.

La synthèse de ce nouveau composé a donc été entreprise en adoptant la même voie de synthèse qu'utilisée antérieurement. Cette séquence convergente implique d'une part la synthèse du motif triphénylamine fonctionnalisé et d'autre part l'utilisation de l'intermédiaire **273**, dont la synthèse est décrite dans le chapitre précédent. Ces deux sous unités seront finalement couplées une nouvelle fois grâce à une réaction de Heck.

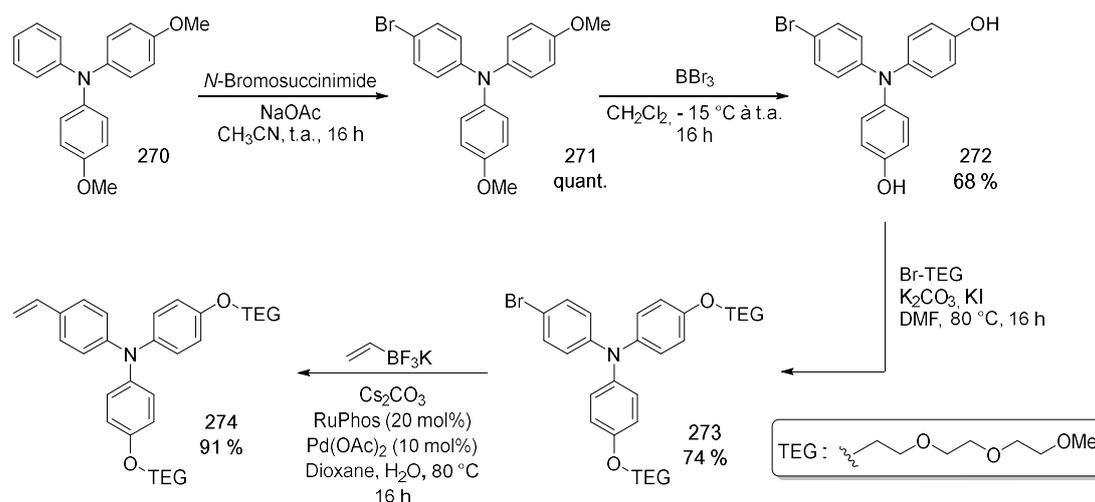


Schéma IV-5. Synthèse du synthon vinyltriphénylamine hydrophile.

Ce séquence réactionnelle débute par l'halogénéation exclusive en *para* de l'atome d'azote du composé commercial **270** via une bromation électrophile en présence de *N*-bromosuccinimide. L'intermédiaire **271**, isolé avec un rendement quantitatif peut ensuite être introduit dans une étape de déméthylation à l'aide de tribromure de bore. L'intermédiaire **272** est isolé avec un rendement de 68 % après purification. Ce dernier est engagé dans une réaction de Williamson en présence d'une base inorganique, d'iodure de potassium et de l'agent alkylant souhaité. Le composé **273**, fonctionnalisé par deux chaînes triéthylène glycol, est isolé avec un rendement de 74 %. Comme précédemment, la fonction vinyle terminale est

introduite par une réaction de Suzuki-Miyaura entre l'intermédiaire **273** et du vinyltrifluoroborate de potassium menant au composé clé **274** avec un très bon rendement.

Ce dernier est finalement couplé à la coumarine **261** *via* une réaction de Heck dans les conditions de Jeffery. De façon analogue à la synthèse du composé **HYDRO(DEAC^[Gly])₂**, la glycine, dont la fonction amine est protégée par un groupement Boc, est introduite sur le composé **275** par une réaction d'estérification dans les conditions de Steglich pour former l'intermédiaire **276** avec un rendement de 78 %.

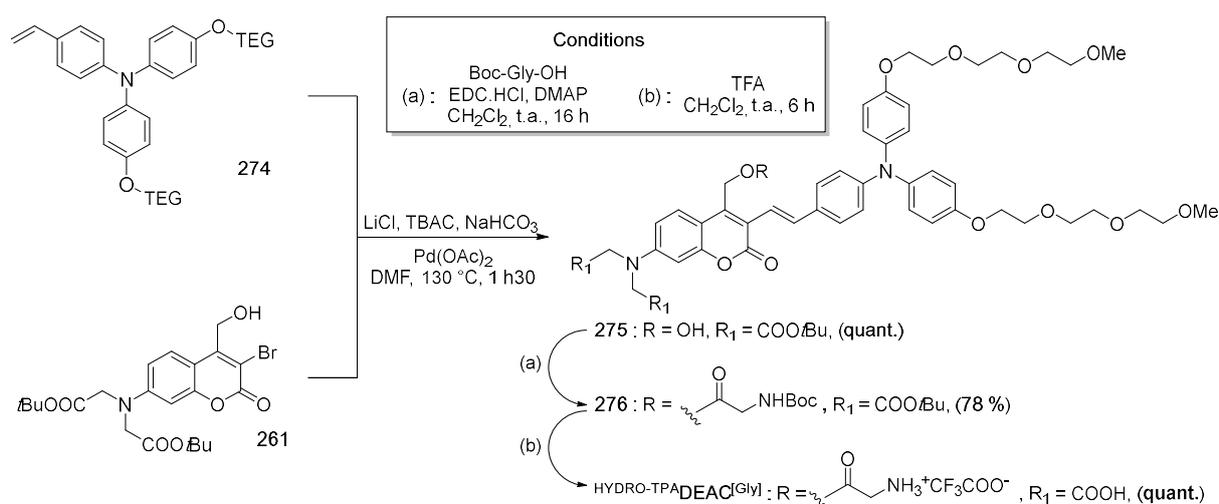


Schéma IV-6. Synthèse du composé hydrophile **HYDRO-TPA^{DEAC}[Gly]**.

Enfin, le composé **276** mis à réagir en présence de TFA afin de retirer les groupements protecteurs Boc et ester de *tert*-butyle, formant ainsi notre composé final **HYDRO-TPA^{DEAC}[Gly]** avec un rendement quantitatif.

L'analogue à ce dernier, dont la position photosensible est libre, est également synthétisé en faisant réagir l'intermédiaire **275** en présence de TFA. Le composé clé **HYDRO-TPA^{DEAC}[OH]**, nécessaire aux caractérisations photophysiques, est ainsi obtenu avec un rendement de 58 % (Schéma IV-7).

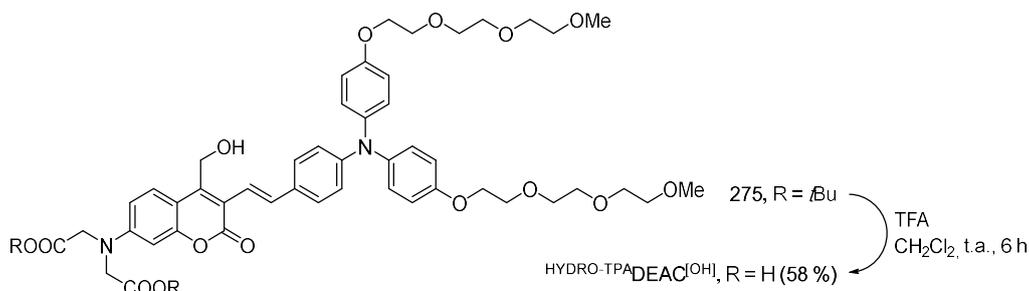


Schéma IV-7. Synthèse de l'intermédiaire **HYDRO-TPA^{DEAC}[OH]**.

Bien qu'ayant obtenu des résultats mitigés, le composé trimérique $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{Gly}}\text{Fmoc})_3$ n'en est pas pour autant inintéressant. De fait, sa capacité à libérer trois équivalents de glycine par molécules ainsi que sa photosensibilité à 2-photon raisonnable (180 GM à 760 nm) nous a encouragés à synthétiser un analogue hydrosoluble (Schéma IV-8) en vue d'applications biologique potentielles. Nous avons choisi de synthétiser cet analogue selon la même voie de synthèse que précédemment. Ainsi, trois équivalents d'intermédiaire **261**, dont la synthèse est décrite dans le Chapitre III, sont introduits dans une réaction de Heck dans les conditions de Jeffery en présence du cœur triphénylamine **266** obtenu précédemment. Le composé **277** est isolé avec un rendement de 27 % et peut être mis à réagir en présence de glycine, dont la fonction amine est protégée par un groupement Boc, dans une réaction d'estérification dans les conditions de Steglich.

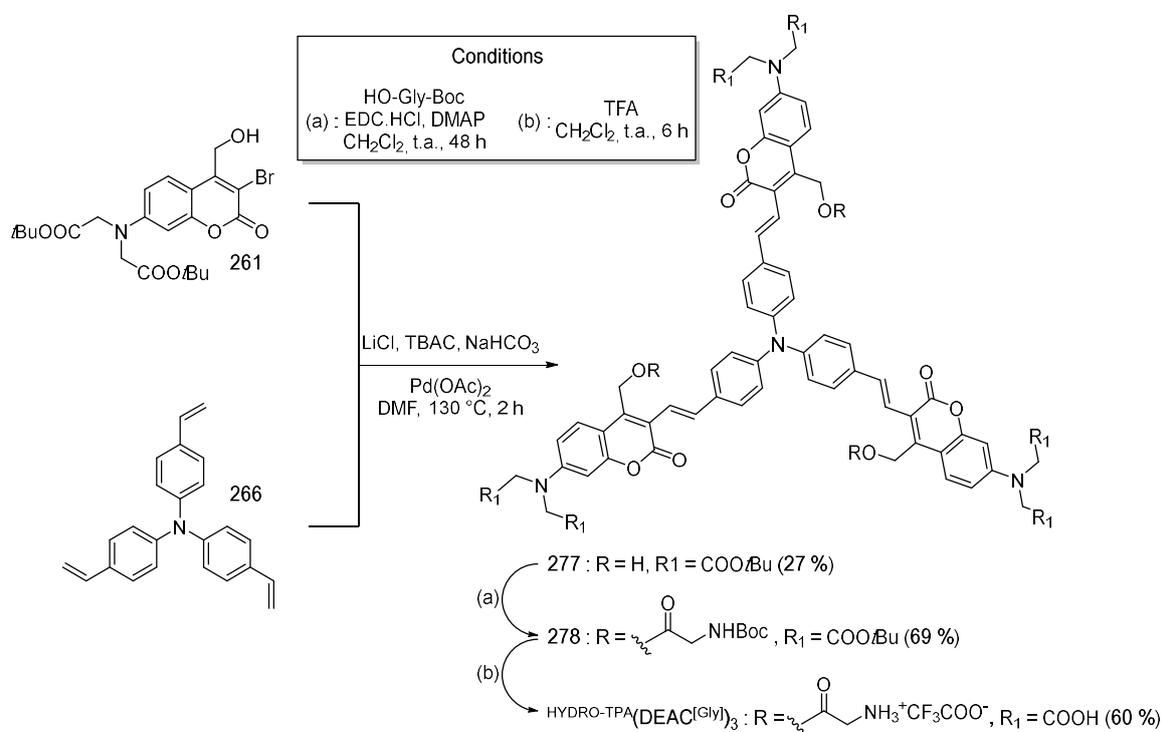


Schéma IV-8. Synthèse du composé trimérique hydrophile.

L'intermédiaire **278**, isolé avec un rendement de 69 %, est finalement mis à réagir en présence de TFA dans le but de retirer une nouvelle fois les groupements protecteurs des fonctions amines et acides carboxyliques. L'analogue hydrosoluble cageant la glycine $\text{HYDRO-TPA}(\text{DEAC}^{\text{Gly}})_3$ est alors isolé avec un bon rendement de 60 %.

Dans la continuité de nos précédentes études, les propriétés photophysiques de ce dernier nécessitent d'être étudiées sur le composé dont la position photosensible est libre.

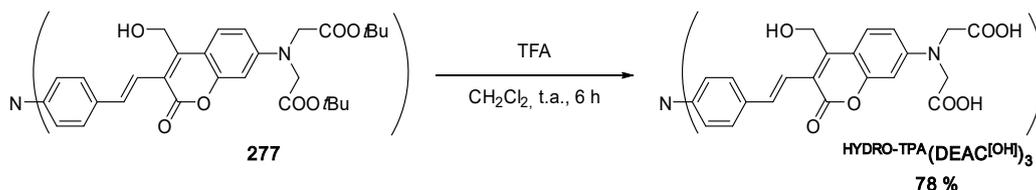


Schéma IV-9. Déprotection des acides carboxyliques : obtention du composé hydrosoluble dont les positions photosensibles sont libres.

Ainsi, l'intermédiaire **277** précédemment obtenu est également mis à réagir en présence de TFA dans le but de déprotéger les fonctions acides carboxyliques nécessaires pour assurer l'hydrosolubilité. Le composé clé $\text{HYDRO-TPA(DEAC(OH))}_3$ est obtenu à son tour avec un rendement de 78 % et pourra être caractérisé par les techniques spectroscopiques employées antérieurement.

1. Caractérisation photophysique et photochimique des analogues hydrophiles

Les expériences de caractérisation de nos nouveaux composés hydrophiles doivent être effectuées dans des conditions s'approchant au maximum du milieu biologique. Comme précédemment, nous nous sommes orientés vers une solution tampon phosphate saline à un pH de 7,4. En outre, compte tenu de la tendance de ces derniers à s'auto-assembler, nous avons décidé d'ajouter une faible proportion (5 %) de DMSO afin de prévenir au maximum un potentiel phénomène d'agrégation. Les spectres d'absorption et d'émission (Figure IV-12) de ces analogues hydrophiles ont ainsi pu être enregistrés.

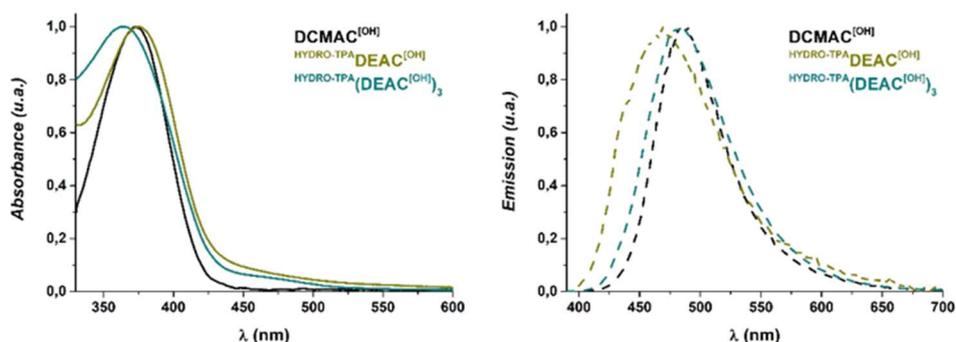


Figure IV-12. Absorption (gauche) et émission (droite) de la DCMAC(OH) dans le PBS (x 1, pH 7,4) et des composés $\text{HYDRO-TPA DEAC(OH)}$ et $\text{HYDRO-TPA(DEAC(OH))}_3$ dans un mélange PBS (x 1, pH 7,4)/DMSO (95/5, v/v).

De façon surprenante, les valeurs obtenues par nos nouveaux composés hydrophiles en optique linéaire ne sont absolument pas en accord avec les valeurs obtenues précédemment par leurs analogues lipophiles (Tableau IV-4) puisqu'elles se situent dans la même gamme que la DCMAC(OH) . Le premier, $\text{HYDRO-TPA DEAC(OH)}$, voit en effet son maximum d'absorption apparaître à 372 nm, soit 70 nm plus haut en énergie que le maximum d'absorption de TPA DEAC(OH) . Le même constat est effectué pour $\text{HYDRO-TPA(DEAC(OH))}_3$

dont le maximum d'absorption enregistre un déplacement hypsochrome de 94 nm vis-à-vis de $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_3$. Par ailleurs, en plus d'être très nettement moins fluorescents que leurs analogues lipophiles, les maxima d'émission de nos deux nouveaux composés, situés respectivement à 481 et 469 nm, subissent également un large déplacement hypsochrome. Il est cependant à noter que les faibles valeurs de Φ_f obtenues peuvent également être attribuées au milieu aqueux dans lequel sont effectuées les mesures, l'eau étant connue pour être parfois responsable d'un *quenching* de fluorescence.

En outre, le comportement particulier de ces deux nouveaux composés est également souligné par les valeurs de ϵ^{max} obtenues. Les composés $\text{HYDRO-TPA}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})$ et $\text{HYDRO-TPA}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_3$ obtiennent en effet des coefficients d'extinction molaires de $1,7 \cdot 10^4$ et $4,5 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, soit respectivement 5 et 2.5 fois moins élevés que ceux mesurés pour $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})$ et $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_3$.

Tableau IV-4. Comparaison des propriétés photophysiques des composés hydrophiles $\text{HYDRO-TPA}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})$ et $\text{HYDRO-TPA}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_3$ et des propriétés de leurs analogues lipophiles.

| Composé | $\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}}$ (nm) | ϵ^{max} ($\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) | $\lambda_{\text{em}}^{\text{max}}$ (nm) | Φ_f | τ (ns) | Solvant |
|---|---|---|--|----------------------|--------------------------|------------------------|
| $\text{DCMAC}^{\text{[OH]}}$ | 372 | $1,7 \cdot 10^4$ | 486 | 0,24 ^{a)} | 1,5 (64 %) 2,7 (36 %) | PBS ^{c)} |
| $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})$ | 442 | $8,4 \cdot 10^4$ | 543 | 0,81 ^{b)} | 2,5 (100 %) | DMSO |
| $\text{HYDRO-TPA}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})$ | 376 | $1,7 \cdot 10^4$ | 481 | 0,02 ^{a)} | - | PBS/DMSO ^{d)} |
| $\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_3$ | 456 | $11,0 \cdot 10^4$ | 580 | 0,23 ^{b)} | 0,9 (88 %) 2,0 (12 %) | DMSO |
| $\text{HYDRO-TPA}(\text{DEAC}^{\text{[OH]}})_3$ | 362 | $4,5 \cdot 10^4$ | 469 | < 0,01 ^{a)} | - | PBS/DMSO ^{d)} |

^{a)} Rendement quantique de fluorescence, Standard : QBS dans H_2SO_4 0,5 M ($\Phi_f = 0,546$), ^{b)} Rendement quantique de fluorescence, Standard : Fluorescéine dans NaOH 0,1 M ($\Phi_f = 0,9$), ^{c)} PBS x 1, pH 7,4, ^{d)} Mélange PBS (x 1, pH 7,4)/DMSO (95/5, v/v).

Naturellement, ces résultats inattendus nous ont menés à émettre quelques hypothèses quant au comportement particulier de ces deux composés en solution aqueuse. L'obtention de ces derniers est dans un premier temps remis en question. Une vérification plus poussée du spectre ^1H RMN couplée aux expériences de ^{13}C RMN, spectrométrie de masse et spectroscopie infrarouge permet cependant d'écarter rapidement cette hypothèse puisque la présence exclusive de ces deux composés est confirmée. Par ailleurs, l'hypothèse d'une erreur de mesure due à l'opérateur est également écartée par la reproductibilité de ces dernières.

La seconde hypothèse est celle d'une mauvaise solubilité ou d'une auto-association de ces composés en solution aqueuse. Dans ce contexte, nous décidons d'enregistrer les spectres d'absorption de ces deux derniers dans le DMSO afin de nous assurer d'une solubilité optimale (Figure IV-13 et Figure IV-14).

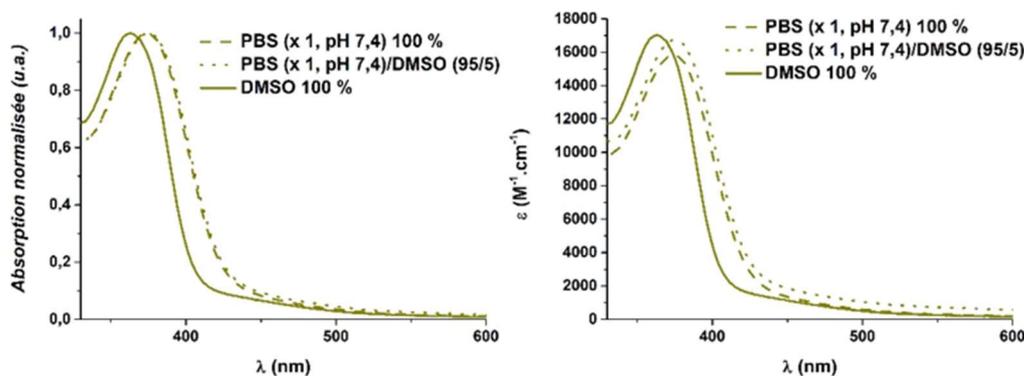


Figure IV-13. Spectres d'absorption normalisés (gauche) et non normalisé (droite) du composé $HYDRO-TPA DEAC^{[OH]}$ dans le PBS (x 1, pH 7,4) 100 %, dans un mélange PBS (x 1, pH 7,4)/DMSO (95/5, v/v) et dans le DMSO 100 %.

Il en est pourtant de même puisqu'un phénomène de diffusion est mis en évidence aussi bien dans le mélange PBS (x 1, pH 7,4)/DMSO (95/5, v/v) que dans le DMSO à 100 % (Figure IV-13). Un phénomène d'auto-association du composé $HYDRO-TPA DEAC^{[OH]}$ en solution semble donc pouvoir être la cause de ces résultats surprenants. Le manque de solubilité de ce dernier peut en revanche être écarté puisqu'aucune suspension du composé n'est visible à l'œil nu dans le DMSO. Par ailleurs, l'allure du spectre d'absorption dans le DMSO est la même que celle des spectres réalisés en solution aqueuse tamponnée et les coefficients d'extinction molaires obtenus ne varient que d'environ 5 %, non significatif compte tenu de l'incertitude liée à la mesure. L'unique différence majeure résulte en fin de compte du maximum d'absorption qui est décalé d'une dizaine de nanomètres vers le bleu dans le cas du DMSO. Ce décalage hypsochrome peut en réalité s'expliquer par le caractère solvatochrome du composé, déjà observé dans le cas de l'analogue lipophile $TPA DEAC^{[OH]}$ ou par la présence d'agrégats de type H.

Ces conclusions quant à l'auto-association suspectée du composé $HYDRO-TPA DEAC^{[OH]}$ semblent également valables dans le cas du composé trimérique $HYDRO-TPA(DEAC^{[OH]})_3$. Les spectres d'absorption réalisés dans différentes conditions (Figure IV-14) montrent en effet des bandes d'absorption assez larges, des valeurs de ϵ^{max} de l'ordre de $4,5 \cdot 10^4 M^{-1} \cdot cm^{-1}$ en solution aqueuse tamponnée contenant 5 et 10 % de DMSO ainsi que de la diffusion. Le spectre d'absorption réalisé dans le DMSO montre également de la diffusion, en revanche une bande d'absorption plus fine ainsi qu'une valeur de ϵ^{max} égale au

double de celles obtenues précédemment ($8,4 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) sont obtenues, significatifs d'une meilleure solubilité ou d'une moindre auto-association ou agrégation.

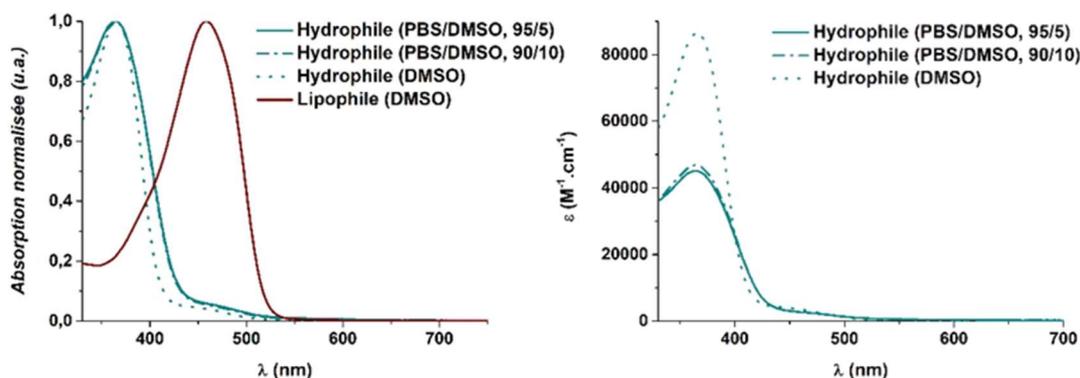


Figure IV-14. Superposition des spectres d'absorption normalisés du composé lipophile $\text{TPA}(\text{DEAC}^{[\text{OH}]})_3$ dans le DMSO et du composé hydrophile $\text{HYDRO-TPA}(\text{DEAC}^{[\text{OH}]})_3$ dans PBS/DMSO (95/5, v/v et 90/10, v/v) et DMSO 100 % (gauche) et spectre d'absorption du composé hydrophile $\text{HYDRO-TPA}(\text{DEAC}^{[\text{OH}]})_3$ dans différents solvants.

Ainsi, la piste menant à la présence de phénomène d'auto-organisation de ces deux composés en solution semble être la plus probable.

Une troisième hypothèse n'allant pas à l'encontre du phénomène d'auto-association de ces derniers semble également possible. Dans ce contexte, il est nécessaire de s'attarder sur les modifications structurales effectuées dans le but d'apporter de l'hydrosolubilité aux composés $\text{TPA}(\text{DEAC}^{[\text{OH}]})_3$ et $\text{TPA}(\text{DEAC}^{[\text{OH}]})_3$. En ce qui concerne le premier, deux acides carboxyliques ont substitué les groupements CH_3 présents aux extrémités des chaînes éthyles portées par l'atome d'azote situé en position 7- de la coumarine et deux chaînes triéthylène glycol ont été ajoutés en position *para* de l'atome d'azote de la triphénylamine. Comme mentionné lors du Chapitre I, le **DEAC** et son analogue portant deux acides carboxyliques (**DCMAC**) absorbent dans la même gamme de longueurs d'onde et possèdent des valeurs de ϵ^{max} situées dans le même ordre de grandeur. Il semblerait donc que les groupements acides carboxyliques du composé $\text{HYDRO-TPA}(\text{DEAC}^{[\text{OH}]})_3$ soient mis hors de cause, ce qui n'est pas le cas des chaînes triéthylène glycol. Il semble en effet probable que ces dernières apportent suffisamment d'encombrement stérique pour induire une rotation des phényles de la triphénylamine menant à une rupture de conjugaison π puisque ces derniers seraient hors du plan (Figure IV-15).

Cette hypothèse semble pouvoir se confirmer par l'acquisition des spectres d'absorption de la **DCMAC**^[OH] et de notre composé dans le PBS et dans le DMSO qui se superposent (Figure IV-15). Par ailleurs, notre composé obtient une valeur de ϵ^{max} similaire à celle obtenue pour la **DCMAC**^[OH]. Il en est de même pour la bande d'émission de notre

composé qui présente un maximum d'émission localisé à 481 nm, soit décalé de seulement 5 nm par rapport à celui de la **DCMAC^[OH]** (Tableau IV-4). En outre, le caractère peu émissif du composé **HYDRO-TPA**DEAC^[OH]**** vis-à-vis de la **DCMAC^[OH]** peut être attribué au phénomène de *Twisted Intramolecular Charge Transfer* (TICT), connu pour avoir un impact néfaste sur les propriétés de fluorescence.

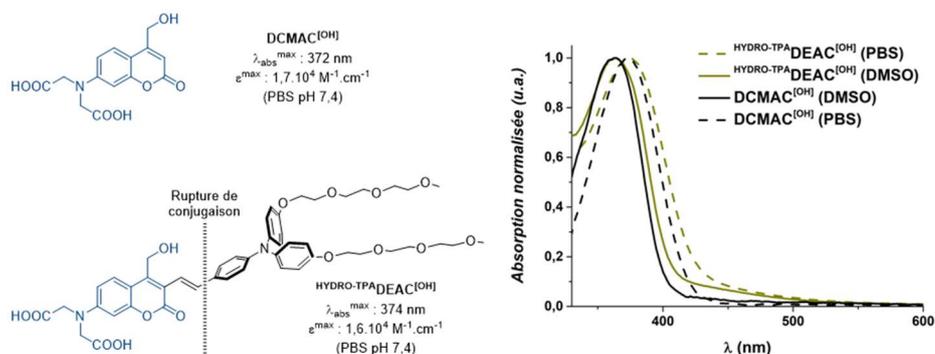


Figure IV-15. Illustration de la potentielle rupture de conjugaison p du composé **HYDRO-TPA**DEAC^[OH]**** et comparaisons des spectres d'absorption de ce dernier et de la **DCMAC^[OH]** dans le PBS (x 1, pH 7,4) et le DMSO.

L'interprétation est plus délicate en ce qui concerne le composé trimérique **HYDRO-TPA**(DEAC^[OH])₃**** puisque l'unique modification structurale provient de la substitution des chaînes éthyles portées par les atomes d'azote en position 7- des coumarines par des chaînes $\text{CH}_2\text{-COOH}$ (Figure IV-16). Par conséquent, le décalage hypsochrome de la bande d'absorption du composé **HYDRO-TPA**(DEAC^[OH])₃**** vis-à-vis de son analogue lipophile résultant de la présence de tels groupements est l'hypothèse privilégiée.



Figure IV-16. Association en dimère des acides carboxyliques.

Il est notamment connu que deux fonctions acides carboxyliques peuvent s'associer en dimères par l'intermédiaire de liaisons hydrogènes.

Ainsi, ces derniers pourraient favoriser l'auto-association du composé **HYDRO-TPA**(DEAC^[OH])₃**** engendrant ainsi une plus grande contrainte stérique que dans le cas de son analogue lipophile. Cette gêne stérique pourrait potentiellement contraindre une nouvelle fois le système à adopter une conformation non planaire et donc d'engendrer une rupture de conjugaison π (Figure IV-17). L'acquisition de spectres d'absorption dans différentes conditions et leur comparaison avec ceux de la **DCMAC^[OH]** montrait des résultats qui semblaient aller dans ce sens concernant le composé **HYDRO-TPA**DEAC^[OH]**** (Figure IV-15). Ces

observations ne sont plus totalement vraies dans le cas du composé trimérique dans le DMSO. Le maximum d'absorption dans le DMSO est en effet situé à la même longueur d'onde que la **DCMAC^[OH]** tandis que le maximum d'absorption en solution aqueuse tamponnée est décalé de quelques nanomètres vers le bleu par rapport à celui de la **DCMAC^[OH]** une nouvelle fois.

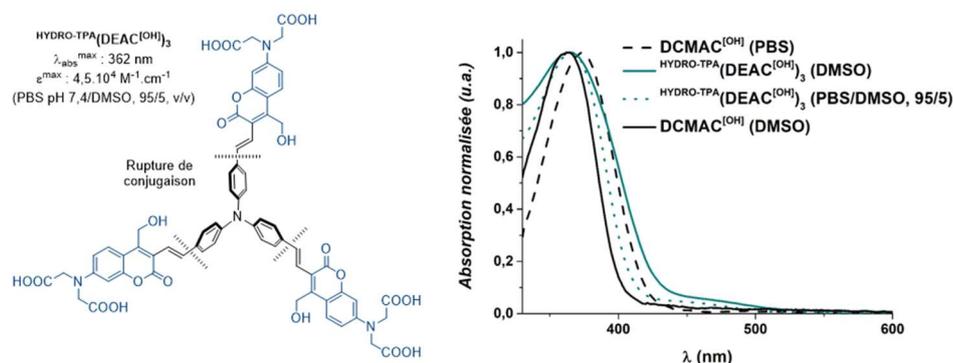


Figure IV-17. Illustration de la potentielle rupture de conjugaison π du composé **HYDRO-TPA(DEAC^[OH])₃** et comparaisons des spectres d'absorption de ce dernier et de la **DCMAC^[OH]** dans différentes conditions.

Par ailleurs, bien que la valeur de ϵ^{\max} obtenue en solution aqueuse ($4,5 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) égale à environ trois fois la valeur de ϵ^{\max} de la **DCMAC^[OH]** et du composé **HYDRO-TPA DEAC^[OH]** ($1,7 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), soit à la somme des contributions de chaque branches, corrobore l'hypothèse de la rupture de conjugaison, ce n'est plus le cas dans le DMSO. La valeur de $8,4 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, soit le double de celle obtenue en solution aqueuse tamponnée et environ 4,5 fois celle obtenue pour **HYDRO-TPA DEAC^[OH]**, suggère que la rupture de conjugaison (si elle est avérée) n'est pas le seul phénomène qui entre en jeu. Il est en effet possible que **HYDRO-TPA(DEAC^[OH])₃** n'adopte pas le même comportement dans le PBS (x 1, pH 7,4) contenant 5 % de DMSO que dans le DMSO à 100 %.

Un phénomène d'auto-organisation pourrait en effet mener à un empilement de ce composé formant des agrégats dans le DMSO. Le très large décalage de la bande d'absorption du composé vers le bleu, couplé à une diminution du coefficient d'extinction molaire d'environ 30 % vis-à-vis de l'analogue lipophile coïnciderait également avec la présence d'agrégats de type H. Par ailleurs, la présence conjointe de ces deux phénomènes dans le DMSO et dans le PBS (x 1, pH 7,4) contenant 5 % de DMSO n'est pas exclue.

Finalement, des expériences de NTA (*Nanoparticle tracking analysis*) permettront de lever les doutes quant au comportement de ces deux composés et de confirmer la première hypothèse. En effet, la présence de nanoparticules de tailles polydisperses (50 à 300 nm) est mise en évidence dans les deux cas confirmant ainsi l'auto-association de ces deux composés dans le DMSO. Face aux difficultés rencontrées concernant ces derniers, les expériences de

caractérisation photophysiques (optique non-linéaire) et photochimiques ne seront pas poursuivies.

V. Conclusions et perspectives

L'étude menée tout au long de ce chapitre semble illustrer parfaitement les difficultés liées à l'élaboration du « décapeur idéal ».

Pour rappel, cette étude avait été initiée à la suite des travaux prometteurs de Lin et *al.*^[278] et de ceux présentés dans le Chapitre III. L'introduction de groupements électro-donneurs en position 3- de coumarines est supposée exalter les propriétés de photolibération de ces dernières, tandis que l'élaboration d'édifices dimériques avait permis d'obtenir d'excellents σ_2 ainsi que des photosensibilités en irradiation mono- et biphotonique remarquables. Ces observations nous avaient mené à imaginer que l'introduction de groupements électro-donneurs en position 3- des coumarines, combinée à l'élaboration d'édifices non plus dimériques mais trimériques pourrait être bénéfique pour les performances de photolibération des décapeurs.

Malheureusement, bien que l'élaboration d'un décapeur trimérique à partir d'un cœur de triphénylamine a mené à une section efficace d'absorption à 2-photon remarquable (1670 GM), il semblerait que la synthèse d'un tel édifice ne convienne pas pour la photolibération.

Il paraît évident que la tendance à s'agréger des composés trimériques lipophiles et hydrophiles ($\text{TPA}(\text{DEAC}^{\text{Gly-Fmoc}})_3$ et $\text{HYDRO-TPA}(\text{DEAC}^{\text{Gly}})_3$) n'en fait pas de bons candidats pour l'*uncaging*. Par ailleurs, bien que le composé $\text{HYDRO-TPA}(\text{DEAC}^{\text{Gly}})_3$ a potentiellement une moindre tendance à s'agréger du fait de l'encombrement stérique généré par l'introduction de la glycine, le devenir du sous-produit de photolyse peut être une limitation non négligeable. La précipitation du composé $\text{HYDRO-TPA}(\text{DEAC}^{\text{OH}})_3$, généré suite à la photolyse, pourrait s'avérer toxique pour le milieu cellulaire lors d'expériences en biologie. Ainsi, il semble assez évident que ce composé ne réponde pas correctement au cahier des charges d'un « bon décapeur ».

Ces observations décevantes ne sont pas une généralité et ne font pas de tous les édifices trimériques, des composés à proscrire pour l'*uncaging*. En revanche, dans notre cas, ces effets indésirables semblent être en majeure partie dûs au cœur triphénylamine de l'édifice, trop sujet à l'agrégation. Ainsi, l'élaboration d'analogues, composés d'un cœur

différent de celui utilisé, tel que le truxène fonctionnalisé par des chaînes alkyles lipophiles ou hydrophiles, aurait pu permettre l'obtention de résultats à la hauteur de nos espérances.

En revanche, la synthèse et l'étude d'un décageur monomérique analogue, supposé permettre d'évaluer l'impact d'un système multi-branché sur la photolibération, a mené à la découverte d'un nouveau décageur aux performances de photolibération à 2-photon remarquables.

A l'inverse, le composé **HYDRO-TPA**DEAC**^[Gly]** adopte un comportement très particulier en milieu aqueux taponné menant à une très large diminution de ses capacités d'A1P et à un maximum d'absorption situé dans le visible, non souhaitable pour des applications en biologie. Dans ce contexte, d'autres stratégies pourraient être mises en œuvre afin d'adresser ces potentiels problèmes. Parmi celles-ci, la restriction de la libre rotation des motifs phényles ou bien l'utilisation d'autres groupements solubilisants pourraient être envisageables.

Finalement, bien qu'étant à proscrire pour l'*uncaging*, ces composés pourraient être bénéfiques pour d'autres applications. Nous pourrions en effet imaginer de tirer parti de la tendance à s'aggréger de ces derniers grâce à l'élaboration de nanoparticules auto-immolables. Paradoxalement, ces composés inutilisables en tant que décageur à proprement parler, pourraient, d'une toute autre manière, permettre la libération de molécules d'intérêt biologique. Par ailleurs, la même stratégie pourrait être envisagée pour un analogue du composé **HYDRO-TPA**DEAC**^[Gly]** sans chaînes triéthylène glycol. L'utilisation de chaînes polyéthylène glycol (plus longues) pourrait également être intéressante en vue d'élaborer des micelles photo-activables ou photo-dégradables.

Des travaux allant dans cette direction sont actuellement en cours et devraient permettre d'évaluer rapidement les capacités de ces derniers.

Chapitre V.

Conception et étude de systèmes coopératifs optimisés pour la photolibération à 2-photon.

Modular Construction of Tweezed Dyads by Click Chemistry for Enhanced Cooperativity in Tandem Uncaging Systems

Maxime Klausen, Victor Dubois, Guillaume Clermont, Jean-Baptiste Verlhac and Mireille Blanchard-Desce*

Chem. Eur. J., submission in progress.

I. Etat des lieux et introduction aux systèmes tandem de type dyades.

L'ensemble des travaux présentés jusqu'alors dans ce manuscrit résultent de la modification de la structure intrinsèque des décageurs de la famille des coumarines dans le but d'augmenter leur photosensibilité à 2-photon. La mise en œuvre de cette stratégie, qui est la plus communément adoptée, présente néanmoins une limitation majeure. Les efforts effectués depuis de nombreuses années concernant l'étude de la relation structure-propriétés des chromophores ont permis une meilleure compréhension de l'évolution des capacités d'absorption des molécules en fonction de leur structure chimique. Ainsi, en suivant certaines règles, il est maintenant possible de concevoir aisément des décageurs dont les capacités d'absorption sont fortement accrues. Cependant, le rendement quantique de photolibération reste quant à lui imprévisible et une modification des systèmes π -conjugués ou *push-pull* de ces derniers entraîne une modification inévitable du Φ_u qui peut être aussi bien bénéfique que néfaste.

Lors des travaux présentés dans ce chapitre, nous avons décidé de nous focaliser sur la seconde stratégie pouvant être mise en œuvre pour augmenter les performances de photolibération des décageurs. Comme abordé lors du Chapitre I, cette stratégie, qui consiste en l'élaboration de systèmes coopératifs, permet de s'affranchir en partie des limitations de la première stratégie.

La mise en œuvre de cette dernière avait mené l'équipe à concevoir des dyades coopératives composées d'une antenne absorbant fortement la lumière, de décageurs de la famille des nitroindolines (NI) et *o*-nitroveratryles (*o*NV) et d'un clip phosphoré reliant entre elles les deux sous-unités. Les meilleurs résultats avaient été obtenus par les dyades élaborées avec les décageurs analogues au méthoxy-nitroindoline (MNI) du fait de son Φ_u de 8,5 % plus de quatorze fois supérieur à celui du *o*NV ($\Phi_u = 0,6 \%$).^[330] Pour cette raison, et dans le but d'assurer une continuité cohérente avec ces travaux, seules ces trois dyades de première génération seront considérées en introduction de ce chapitre (Figure V-1).

Ces dernières, synthétisées avec trois antennes différentes, tendent à démontrer l'importance du choix de l'antenne pour l'élaboration de tels édifices.

En accord avec les relations structure-propriétés décrites dans le chapitre I., l'antenne quadrupolaire symétrique ${}^{\text{HQ}}\mathbf{A}_3$ (Figure V-1), dotée de deux groupements donneurs azotés aux extrémités, est celle qui possède la plus grande capacité à absorber la lumière en irradiation à 1- et 2-photon ($\epsilon^{\text{max}} = 7,9 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ à 385 nm et $\sigma_2^{\text{max}} = 1370 \text{ GM}$ à 710 nm).

Les antennes $^{[HQ]}A_1$ et $^{[HQ]}A_2$ quant à elles, dissymétriques et dotées de groupements donneurs azotés et oxygénés, montrent des capacités d'absorption mono- et biphotonique largement plus modérées (Figure V-1) avec des ϵ^{\max} de $7,8 \cdot 10^4$ et $6,5 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ à 368 et 375 nm et des σ_2^{\max} respectifs de 195 GM à 750 nm et 240 GM à 800 nm. En outre, ces trois antennes montrent une émission de fluorescence intense, indispensable au transfert d'énergie *via* un processus de FRET, avec des Φ_f considérables allant de 65 à 75 %.

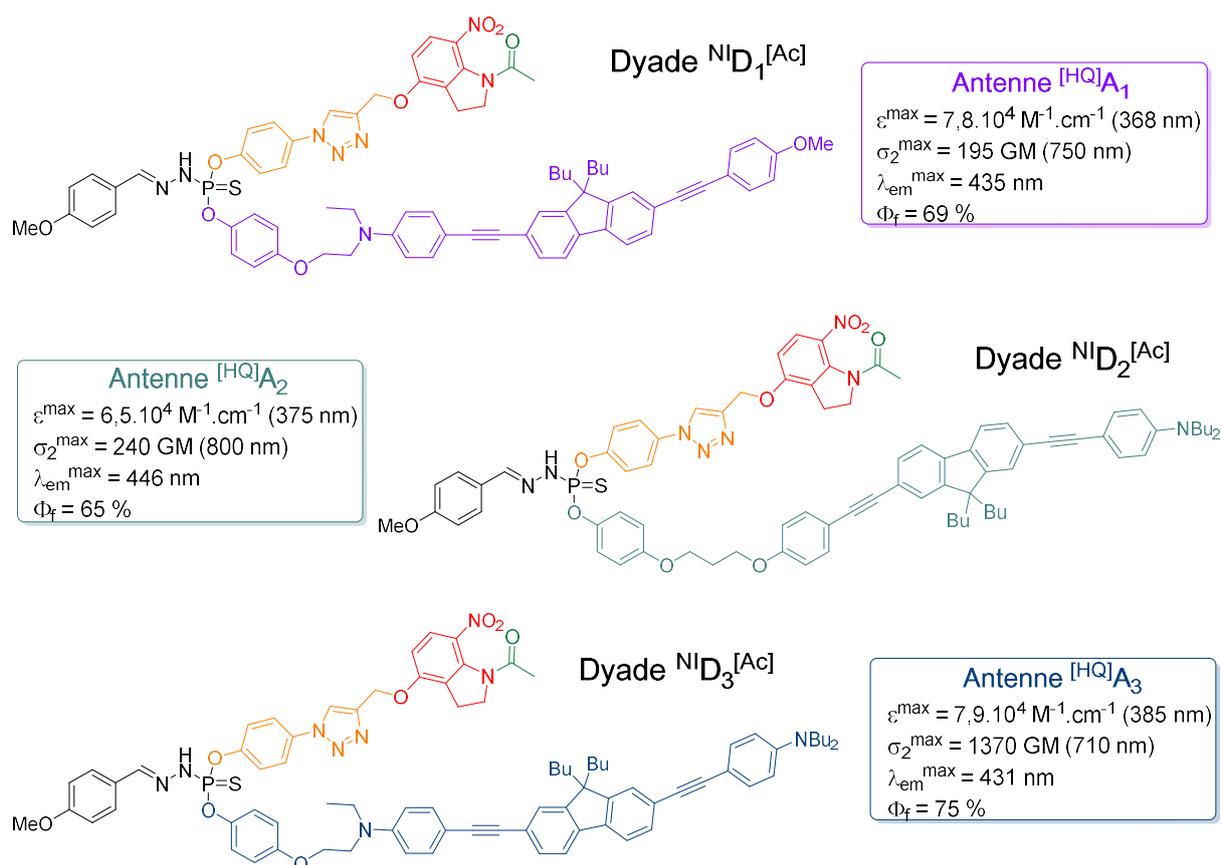


Figure V-1. Dyades de 1^{ère} génération.

En effet, la capacité d'absorption de l'antenne n'est pas le seul critère à considérer afin de garantir l'efficacité d'un tel système tandem. L'efficacité du transfert d'énergie de l'antenne vers le décapeur apparaît d'ailleurs comme primordiale en vue de l'élaboration d'un système coopératif optimal. Dans le cas présent, le processus de transfert d'énergie impliqué (FRET) requiert l'action combinée de plusieurs paramètres cruciaux. Comme décrit précédemment (Chapitre I), les deux sous-unités doivent être proches spatialement, l'antenne doit être fluorescente et le spectre d'émission de cette dernière doit recouvrir au maximum le spectre d'absorption de la sous-unité recevant l'énergie afin de garantir un transfert optimal.

En outre, les valeurs de Φ_f des dyades (Tableau V-1) comparées à celles obtenues pour les antennes (Figure V-1) permettent de mettre en évidence une diminution de ce dernier

de seulement 11 % dans le cas de la dyade ${}^{\text{NI}}\text{D}_1^{\text{[Ac]}}$ et de 8 % pour les dyades ${}^{\text{NI}}\text{D}_2^{\text{[Ac]}}$ et ${}^{\text{NI}}\text{D}_3^{\text{[Ac]}}$, suggérant ainsi un transfert d'énergie minimale.

Tableau V-1. Récapitulatif des principales propriétés photophysiques et photochimiques du $\text{MNI}^{\text{[Ac]}}$ et des dyades ${}^{\text{NI}}\text{D}_1^{\text{[OAc]}}$, ${}^{\text{NI}}\text{D}_2^{\text{[OAc]}}$, ${}^{\text{NI}}\text{D}_3^{\text{[OAc]}}$ dans le CHCl_3 .

| Composé | $\Phi_f^{\text{a)}$ | Q_u/Q_u^{ref} | ϵ^{max} ($\text{M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) | ϵ_u^{max} ($\text{M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) | $\epsilon_u/\epsilon_u^{\text{ref}}$ ($\text{M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) | σ_2^{max} (GM) | δ_u^{max} (GM) | $\delta_u/\delta_u^{\text{ref c)}$ (GM) |
|--|---------------------|------------------------|---|---|--|---------------------------------|---------------------------------|--|
| $\text{MNI}^{\text{[Ac]}}$ | - ^{b)} | 1 | $4,8.10^3$ (302 nm) | 384 | 1 | 0,70 ^{d)} | 0,06 | 1 |
| ${}^{\text{NI}}\text{D}_1^{\text{[Ac]}}$ | 0,58 | 0,26 | $6,9.10^4$ (367 nm) | 1510 | 3,9 | 170 (770 nm) | 3,7 | 61,7 |
| ${}^{\text{NI}}\text{D}_2^{\text{[Ac]}}$ | 0,57 | 0,09 | $6,5.10^4$ (375 nm) | 490 | 1,3 | 300 (800 nm) | 2,3 | 38,3 |
| ${}^{\text{NI}}\text{D}_3^{\text{[Ac]}}$ | 0,67 | 0,19 | $7,1.10^4$ (386 nm) | 1130 | 2,9 | 1270 (710 nm) | 20 | 333,3 |

a) Rendement quantique de fluorescence, standard : quinine dans 0,5 M H_2SO_4 ($\Phi_f = 0,546$), b) Pas d'émission de fluorescence, c) Rapport des valeurs de δ_u mesurées des dyades de première génération et du δ_u du MNI décrit dans la littérature,^[248,330] d) Valeur déduite du δ_u et du Φ_u décrits dans la littérature.^[95,248]

Plusieurs facteurs peuvent être remis en causes afin de justifier l'inefficacité du processus de transfert d'énergie, ouvrant également la voie à des sources d'optimisation. En premier lieu, le clip phosphoré, flexible, ne garantit potentiellement pas une proximité spatiale optimale entre les deux modules. Dans un second temps, la superposition entre les spectres d'absorption du MNI et d'émission des antennes ${}^{\text{[HQ]}}\text{A}_1$, ${}^{\text{[HQ]}}\text{A}_2$ et ${}^{\text{[HQ]}}\text{A}_3$ ne montre qu'un très faible recouvrement (Figure V-2).

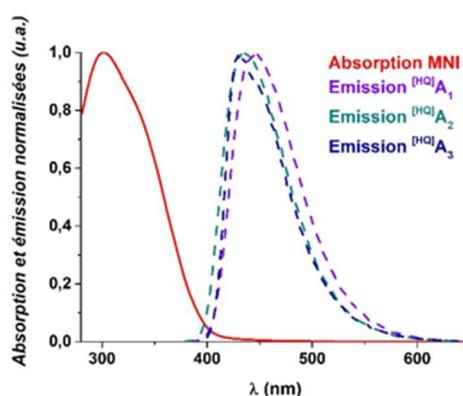


Figure V-2. Recouvrement des spectres d'émission des antennes ${}^{\text{[HQ]}}\text{A}_1$, ${}^{\text{[HQ]}}\text{A}_2$ et ${}^{\text{[HQ]}}\text{A}_3$ et du spectre d'absorption du MNI dans le chloroforme.

Malgré des conditions inappropriées pour le FRET, la conception de ces dyades synergiques avait néanmoins permis d'augmenter de manière significative les photosensibilités en irradiation mono- et biphotonique du MNI. Ces dernières affichaient des photosensibilités à 1-photon 1,3 à 3,9 fois plus élevées que celle du MNI seul. Le bénéfice induit par la mise en œuvre de cette stratégie est d'autant plus marqué en irradiation biphotonique puisque les valeurs de δ_u^{max} obtenues sont 38 à 333 fois plus élevées que celle du MNI (Tableau V-1). Par ailleurs, les excellents résultats obtenus malgré la très faible

compatibilité spectrale avaient mené l'équipe à émettre l'hypothèse de la présence conjointe d'un transfert d'énergie de type PET, notamment entre l'antenne $^{\text{HQ}}\text{A}_3$, fortement électro-donneuse et le **MNI**, fortement électro-accepteur.

II. Design de systèmes coopératifs de 2^{ème} génération assistés par interactions supramoléculaires.

Les résultats convenables obtenus par ces dyades de 1^{ère} génération additionnés à l'identification des paramètres pouvant être optimisés nous poussent à poursuivre nos efforts en ce sens *via* la conception de dyades synergiques de 2^{ème} génération.

1. Choix et design de la plateforme

Comme mentionné précédemment, le clip thiophosphoré utilisé lors de la conception de la 1^{ère} génération de dyades permet, comme tout lien covalent, de garantir une certaine proximité spatiale entre les motifs donneurs et accepteurs (cf. FRET et PET, Chapitre I.). En revanche, la flexibilité de ce dernier n'offre pas un rapprochement spatial optimal, pourtant crucial dans le cas du FRET et d'autant plus pour le PET dont l'efficacité décroît de façon exponentielle à mesures que le donneur et l'accepteur s'éloignent.

Ainsi, nous avons choisi de nous tourner, en plus d'un lien covalent, vers l'introduction de motifs susceptibles d'engendrer des interactions supramoléculaires dans le but de résoudre ce problème.

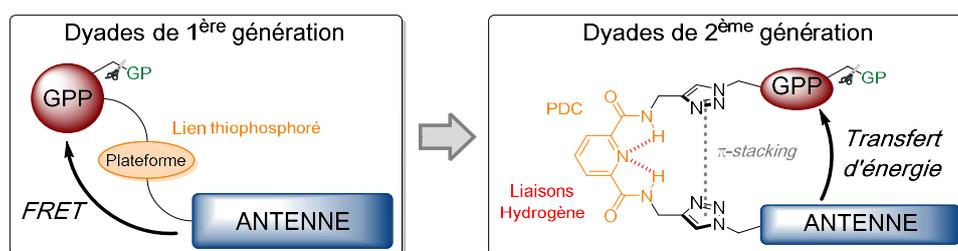


Figure V-3. Ingénierie moléculaire de dyades de 2^{ème} génération basées sur des interactions supramoléculaires.

Dans ce contexte, les motifs de la famille des pyrido-2,6-dicarboxamide (PDC) semblent être d'excellents candidats pour substituer la plateforme thiophosphoré utilisée antérieurement. De fait, l'atome d'azote du motif pyridine des PDC est capable de former des liaisons hydrogène avec les atomes d'hydrogènes présents dans les deux liaisons amides qui lui sont juxtaposées. La constante d'association de ces interactions non-covalentes, de l'ordre de 10^{10} M^{-1} , permet aux « branches » des motifs PDC, souvent utilisées en chimie supramoléculaire, d'adopter naturellement une conformation *cisoid*.

En outre, nous choisirons d'assembler nos deux modules sur la plateforme *via* une réaction de cycloaddition azoture-alcyne catalysée au cuivre (CuAAC). Ce type de couplage, biocompatible, appartenant au concept de la chimie *click* et générant un lien robuste, est notamment connu pour sa simplicité d'exécution et ses excellents rendements. Par ailleurs, ce mode de greffage permettrait d'offrir une grande modularité à ce système puisque la nature de l'antenne et/ou du GPP pourrait être aisément modifiée.

Finalement, la conformation *cis* induite par les liaisons hydrogènes intramoléculaire du motif PDC additionnée à la potentielle contribution du π -stacking des motifs triazoles devrait permettre d'obtenir une proximité spatiale accrue entre l'antenne et le décapeur des dyades de 2^{ème} génération (Figure V-3).

2. Choix des motifs donneurs et accepteurs

En complément de la proximité spatiale, le choix des motifs donneurs et accepteurs s'avère être primordial pour garantir un bon transfert d'énergie.

Comme mentionné précédemment et dans le but d'effectuer du FRET, l'antenne, également appelée motif donneur (d'énergie), doit répondre à plusieurs critères. Cette dernière doit être capable d'absorber fortement la lumière en irradiation à 1-photon et 2-photon. Paradoxalement, bien que défini comme étant un phénomène de transfert d'énergie non-radiatif, le FRET nécessite également que l'antenne soit fluorescente.

Naturellement, nous décidons de nous tourner vers l'antenne $^{\text{HQ}}\text{A}_3$ qui semble posséder des caractéristiques optimales pour effectuer cette tâche. Pour rappel, l'antenne $^{\text{HQ}}\text{A}_3$, d'une structure quadrupolaire symétrique et dotée de deux groupements donneurs azotés aux extrémités, s'était vu attribuer une valeur d'absorptivité très convenable de $7,9 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ à 385 nm. Par ailleurs, cette dernière était, de loin, celle qui obtenait la meilleure capacité à absorber la lumière en optique non-linéaire avec une section efficace d'absorption à 2-photon de 1370 GM à 710 nm. Enfin, le rendement quantique de fluorescence de 75 % obtenu était également le meilleur de nos trois antennes (69 % pour $^{\text{HQ}}\text{A}_1$ et 65 % pour $^{\text{HQ}}\text{A}_2$; Figure V-1). Par ailleurs, l'utilisation de cette antenne, permettrait également d'effectuer du PET, déjà fortement soupçonné lors des derniers travaux avec le même quadrupole bis-azoté.^[330]

Finalement, contrairement au PET, le FRET résulte d'une interaction entre deux molécules (donneur et accepteur) et nécessite une compatibilité énergétique entre ces deux dernières. C'est ce dernier critère qui implique que le spectre d'émission du fluorophore

(donneur) doit recouvrir au moins partiellement le spectre d'absorption du motif accepteur, suggérant ainsi que le choix de ce dernier (le décageur dans notre cas) s'avère crucial.

Cette condition n'était que trop peu remplie lors de l'élaboration des dyades de 1^{ère} génération puisqu'un très faible recouvrement avait été observé entre les spectres d'émission des différentes antennes et le spectre d'absorption du **MNI** (Figure V-2). Malgré cela, d'excellentes valeurs de δ_u^{\max} avaient pu être obtenues (Tableau V-1) et nous avait mené à penser qu'un phénomène de PET y contribuait également.

Dans ce contexte, nous décidons de nous tourner vers l'utilisation de nouveaux décageurs afin de résoudre ce problème de compatibilité.

Une dyade de seconde génération ayant pour décageur le **MNI** sera néanmoins conçue et permettra d'évaluer l'impact de la plateforme PDC sur l'efficacité du transfert d'énergie et les capacités de photolibération *via* une comparaison directe avec l'analogue de 1^{ère} génération **NID₃[Ac]**. Nous choisissons ensuite de nous tourner vers le méthoxy-dinitroindoline (**MDNI**), faisant également parti des décageurs de la famille des nitroindolines, dont la bande d'absorption est localisée dans la même gamme que le **MNI** mais dont le rendement quantique de photolibération est 5 fois plus élevé que celui de son analogue **MNI** (Figure V-4).

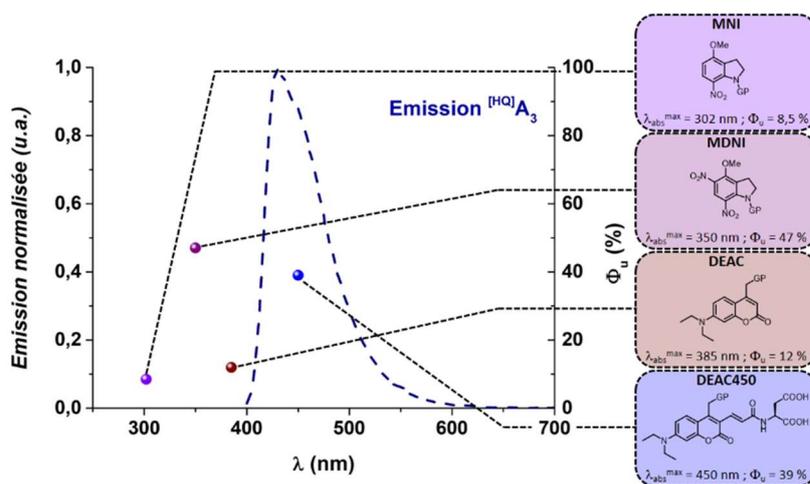


Figure V-4. Superposition des propriétés photophysiques et photochimiques (rapportées dans la littérature) des décageurs sélectionnés (**MNI**^[95,248], **MDNI**^[96,97], **DEAC**^[263,264] et **DEAC450**^[271]) et de la courbe d'émission normalisée de l'antenne $[HQ]A_3$ dans le $CHCl_3$.

Enfin, nous décidons dans un second temps de nous orienter vers les décageurs de la famille des coumarines qui, en plus d'obtenir des valeurs de rendement quantique de photolibération raisonnables, montrent une meilleure compatibilité avec notre antenne en ce qui concerne le recouvrement spectral.

Le spectre d'absorption de la **DEAC**, choisie en premier lieu, montre un recouvrement partiel avec le spectre d'absorption de l'antenne $^{\text{HQ}}\text{A}_3$, meilleur que dans le cas du **MNI** (Figure V-4). Par ailleurs, son rendement quantique de photolibération raisonnable d'environ 12 %, couplé à la valeur de section efficace d'absorption à 2-photon élevée de l'antenne $^{\text{HQ}}\text{A}_3$, devrait permettre d'obtenir une valeur de photosensibilité en irradiation à 2-photon conséquente.

Dans un second temps, nous déciderons de nous orienter vers la **DEAC450**. Ce décageur, récent, semble remplir tous les critères requis pour l'*uncaging* à l'exception de sa photosensibilité en irradiation biphotonique. En outre, le spectre d'absorption de ce dernier montre un recouvrement quasi total avec le spectre d'émission de notre antenne, optimal pour le phénomène de FRET. Ainsi, l'optimisation de ces derniers paramètres additionnés à l'excellente valeur de rendement quantique de photolibération de la **DEAC450** ($\Phi_u = 39\%$) devrait accroître encore plus les performances d'*uncaging* en irradiation à 2-photon (Figure V-4).

3. Approche rétrosynthétique

En premier lieu, la méthodologie de synthèse devra être adaptée à la conception de tels édifices et des fonctions de greffage compatibles avec des réactions de CuAAC devront être introduites sur les différents modules. Dans ce contexte, deux méthodologies différentes s'offrent à nous (Schéma V-1).

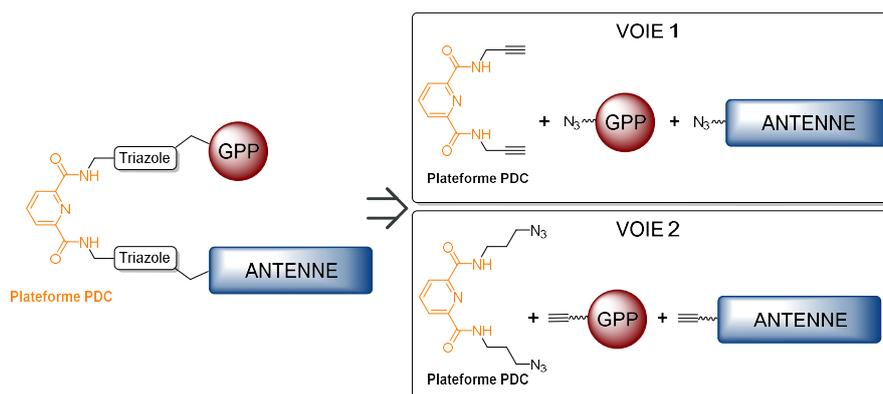


Schéma V-1. Approche rétrosynthétique de la conception des dyades de seconde génération.

La première (Schéma V-1, voie 1), consiste à introduire des fonctions alcynes vrais sur la plateforme et de fonctionnaliser les motifs donneurs et accepteurs par des fonctions azotures en vue de l'assemblage de ces trois module. A l'opposé, la seconde stratégie (Schéma V-1, voie 2) consiste à effectuer l'inverse en introduisant les fonctions azotures sur

la plateforme PDC et en fonctionnalisant les décageurs sélectionnés et l'antenne par des alcynes vrais.

Il s'est avéré au cours d'expériences menées lors de travaux antérieurs que la voie 1 semblait être la plus aisée synthétiquement, tant au niveau de la fonctionnalisation de la plateforme PDC que de l'introduction d'un alcyne vrai sur l'antenne quadrupolaire. Cette méthodologie sera donc la voie privilégiée pour élaborer nos dyades de seconde génération.

III. Synthèse des dyades synergiques de 2^{ème} génération

La méthodologie choisie est une voie de synthèse convergente. Cette séquence implique d'une part la fonctionnalisation de la plateforme PDC et d'autre part la synthèse de l'antenne et des décageurs fonctionnalisés. Enfin, ces trois différents modules pourront être assemblés par chimie click pour conduire à nos différentes cibles.

1. Fonctionnalisation de la plateforme PDC par des alcynes vrais

Dans le but de fonctionnaliser cette plateforme, nous avons décidé de partir du composé **292** et de la propargylamine tous deux disponibles commercialement (Schéma V-2).

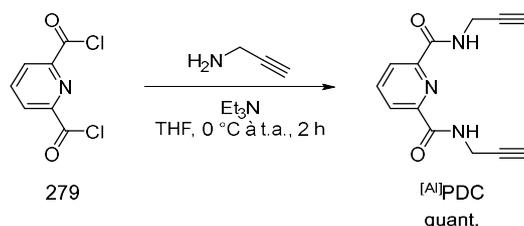


Schéma V-2. Synthèse de la plateforme PDC fonctionnalisée par deux alcynes vrais

La formation de la liaison amide via une réaction entre l'amine primaire de la propargylamine et le chlorure d'acide du composé **279** s'effectue en conditions classiques. Les conditions réactionnelles choisies impliquent la présence de triéthylamine afin de piéger l'acide chlorhydrique dégagé lors du couplage. Par ailleurs, l'utilisation de THF comme solvant permet de faire précipiter les sels de triéthylamine formés, non solubles, déplaçant ainsi l'équilibre de la réaction et permettant d'obtenir le composé cible avec un rendement quantitatif après filtration et lavage à l'éther diéthylique.

2. Synthèse de l'antenne A₃ fonctionnalisée par une fonction azoture

La voie de synthèse choisie en vue d'obtenir l'antenne **A₃** est similaire à celle utilisée lors de la conception des dyades de 1^{ère} génération.^[330] Naturellement, cette dernière a dû être adaptée de façon à introduire la fonction azoture, nécessaire au couplage de cette dernière sur la plateforme **[Al]PDC** via une réaction de CuAAC.

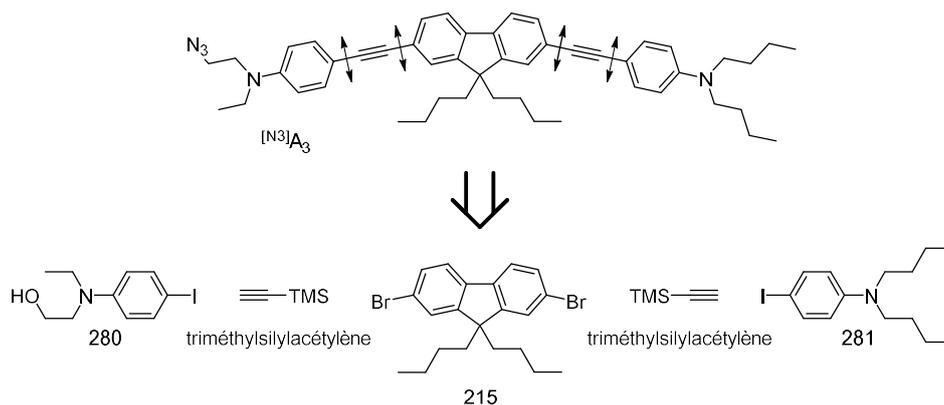


Schéma V-3. Approche rétrosynthétique de l'élaboration de l'antenne A₃ greffable par CuAAC.

D'un point de vue rétrosynthétique, l'antenne $^{[N^3]}A_3$ peut être « découpée » en trois synthons clés **215**, **280** et **281** (Schéma V-3). Ces derniers devront être synthétisés séparément puis assemblés via des réactions de couplages croisés de Sonogashira successives impliquant le triméthylsilylacétylène. La fonction alcool du synthon **280** nous permettra par la suite d'introduire la fonction azoture ciblée.

Le synthon **283**, comportant la fonction alcool terminale, est préparée à partir de la *N*-éthyl-*N*-hydroxyéthylaniline **282** disponible commercialement (Schéma V-4).

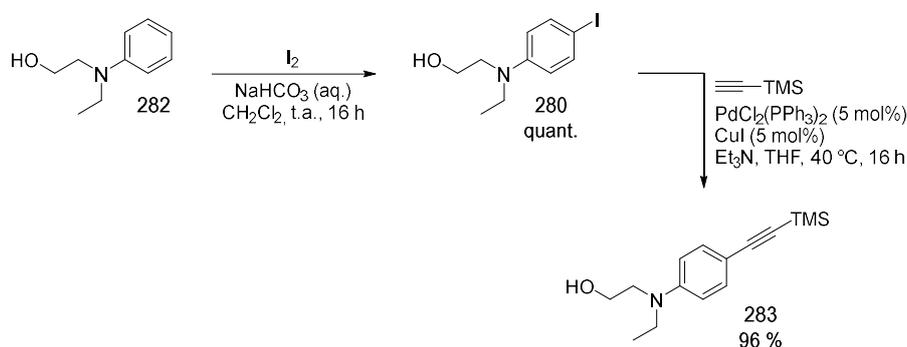


Schéma V-4. Synthèse de l'extrémité greffable fonctionnalisée par un alcyne protégé.

Cette dernière est engagée dans une réaction d'iodation en présence de diiode et d'une base inorganique dans le dichlorométhane permettant d'obtenir l'intermédiaire **280**, iodé sélectivement en *para* de l'atome d'azote avec un rendement de quantitatif. Le composé halogéné est ensuite introduit dans un premier couplage croisé de Sonogashira avec du triméthylsilylacétylène. Ce dernier, réalisé par catalyse au palladium en présence d'un co-catalyseur au cuivre (I) dans un mélange de THF et de triéthylamine, permet d'isoler le synthon **283** avec un rendement de 96 % après purification par colonne de chromatographie sur gel de silice.

L'élaboration de la seconde extrémité donneuse de l'antenne (non greffable) s'effectue selon la même séquence synthétique (Schéma V-5).

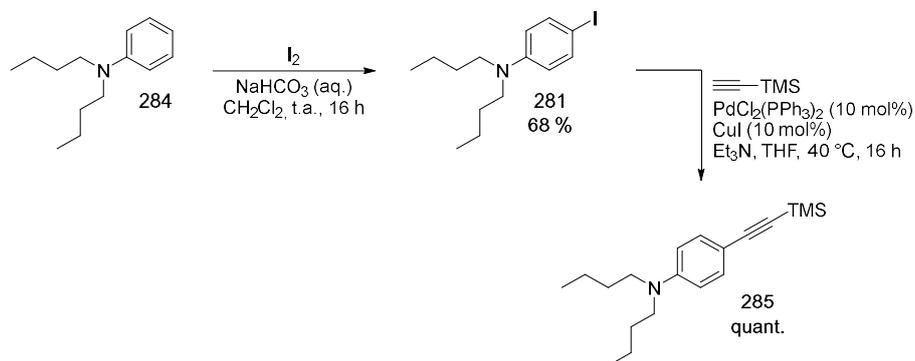


Schéma V-5. Synthèse de l'extrémité non greffable fonctionnalisée par un alcyne protégé.

La *N,N*-dibutylaniline **284**, disponible commercialement, est une nouvelle fois iodée en position 4- et permet l'obtention de l'intermédiaire **281** avec un rendement de 68 %. La fonction alcyne (protégée), nécessaire au couplage sur le cœur fluorène **215**, est à nouveau introduite par réaction de couplage croisé de Sonogashira dans les mêmes conditions que précédemment. Le synthon **285** est ainsi isolé avec un rendement quantitatif après purification.

Lors de travaux précédents,^[348] des composés quadrupolaires analogues avaient pu être synthétisés à partir d'un cœur fluorène dibromé et diiodé. Cette étude avait permis de mettre en évidence que la synthèse à partir d'un cœur dibromé s'avérait plus pertinente, grâce notamment à une séquence synthétique raccourcie d'une étape et l'obtention de rendements globalement meilleurs.

Forts de ces résultats antérieurs, nous nous sommes orientés vers l'utilisation d'un cœur fluorène dibromé, une nouvelle fois fonctionnalisé par deux chaînes lipophiles en position 9- pour les raisons évoquées dans les Chapitres II. et III.. A nouveau, ce dernier est fonctionnalisé en position 9- par deux chaînes butyles à partir du 2,7-dibromofluorène **286** et du 1-bromobutane, tous deux disponibles commercialement.

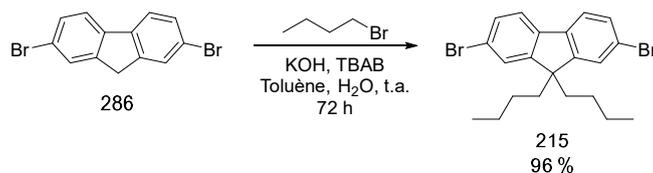


Schéma V-6. Synthèse du cœur fluorène de l'antenne.

Cette réaction d'alkylation catalysée par transfert de phase permet d'obtenir le cœur **215** avec un rendement 96 %. Par ailleurs, il semble important de mentionner que ce dernier

peut facilement être obtenu à l'échelle d'une vingtaine de grammes par l'intermédiaire de ces conditions réactionnelles.

Finalement, l'assemblage du cœur de l'édifice aux extrémités greffables et non-greffables synthétisées préalablement est effectué grâce à deux couplages croisés de Sonogashira. Ce dernier est effectué dans les mêmes conditions que précédemment à l'exception de l'ajout d'une source d'ions fluorures (TBAF) dans le milieu réactionnel, nécessaire en vue de la déprotection *in situ* des fonctions alcynes des synthons **283** et **285**.

Comme illustré par la Figure V-5, l'assemblage des modules formant le composé dissymétrique ciblé peut être effectué par une voie dite « statistique » *via* l'introduction simultanée de ces derniers dans le milieu réactionnel.

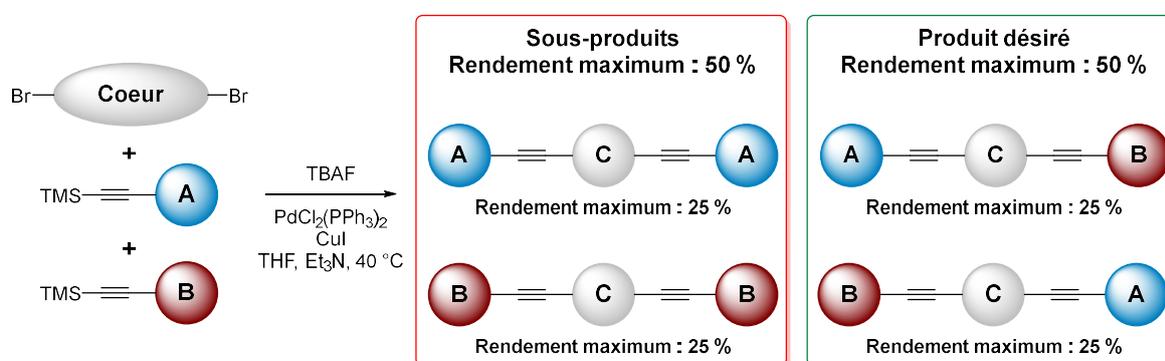


Figure V-5. Illustration de la voie statistique.

Cette approche, déjà utilisée par l'équipe, permet de raccourcir la séquence réactionnelle d'une étape. En revanche, en considérant que les synthons impliqués dans ce couplage peuvent réagir avec le cœur dihalogéné avec une probabilité équivalente, le rendement maximum obtenu par cette voie ne peut être que de 50 %. En revanche, ceci n'est vrai que si la réaction totale et sans perte de matière lors des étapes de traitement de la réaction ou de purification. En outre, la présence de produits d'homo-couplage alcyne-alcyne, souvent observée lors de réactions de Sonogashira, et d'un mélange d'au moins trois produits différents implique une étape purification sur colonne de chromatographie qui peut s'avérer très délicate. Ainsi, les rendements obtenus *via* l'utilisation de cette approche sont très souvent bien inférieurs à 50 %.

Pour cette raison et dans le but de favoriser la formation du composé quadrupolaire dissymétrique avec le meilleur rendement possible, nous avons opté pour l'introduction séquentielle des extrémités sur le cœur fluorène dibromé. La mise en œuvre de cette voie de synthèse implique donc deux couplages croisés de Sonogashira successifs.

Le premier couplage constitue l'étape critique puisqu'il s'agit de désymétriser le cœur fluorène (Schéma V-7).

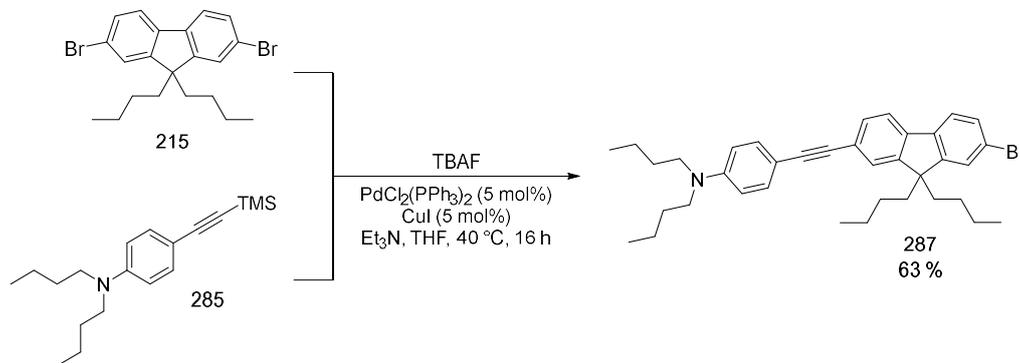


Schéma V-7. Couplage de l'extrémité greffable et le cœur fluorène par réaction de Sonogashira.

Le cœur dihalogéné **215** est donc introduit en très large excès (5 à 6 équivalents) vis-à-vis de l'extrémité donneuse non-greffable **285** dans le but de favoriser la formation du composé monosubstitué. La concentration en réactifs dans le milieu réactionnel est également plus faible qu'habituellement, permettant de diminuer davantage la probabilité de formation du composé issu d'un double couplage. La mise en œuvre de ces conditions permet d'isoler le composé dissymétrique **287** avec un bon rendement de 63 % après purification sur colonne de chromatographie. Il semble d'ailleurs intéressant de mentionner que le large excès du composé **215**, beaucoup moins polaire que les produits et sous-produits formés, peut être facilement recyclé.

Le second couplage consiste évidemment à introduire la seconde extrémité (greffable) sur le cœur fluorène. Pour cela, le composé dissymétrique **287** et le synthon **283** peuvent cette fois-ci être introduits en proportions stœchiométriques et ce couplage réalisé dans les mêmes conditions que précédemment permet d'isoler l'intermédiaire clé ¹OH|A₃, avec un rendement de 49 %. Le bon rendement global obtenu lors de l'assemblage (31 % sur deux étapes après traitement et purification), valide la stratégie adoptée (Schéma V-8). Enfin, la stratégie que nous avons décidé d'adopter consiste à transformer la fonction alcool, portée par l'intermédiaire ¹OH|A₃, en groupe partant de manière à introduire la fonction azoture par simple substitution nucléophile.

Une fois encore, lors de travaux antérieurs^[348] sur des molécules analogues, l'introduction de différents groupements supposés convertir un alcool en bon groupe partant avait été envisagée. La réaction entre la fonction alcool et le chlorure de mésyle, menant au mésylate correspondant, est celle qui avait été envisagée dans un premier temps. Malheureusement, cette dernière n'avait pas donné lieu à l'obtention du composé désiré

malgré la conversion complète du produit de départ. Par ailleurs, il en était de même lors de la réaction de l'alcool avec le chlorure de tosylo, laissant supposer une potentielle dégradation du produit dans le milieu réactionnel.

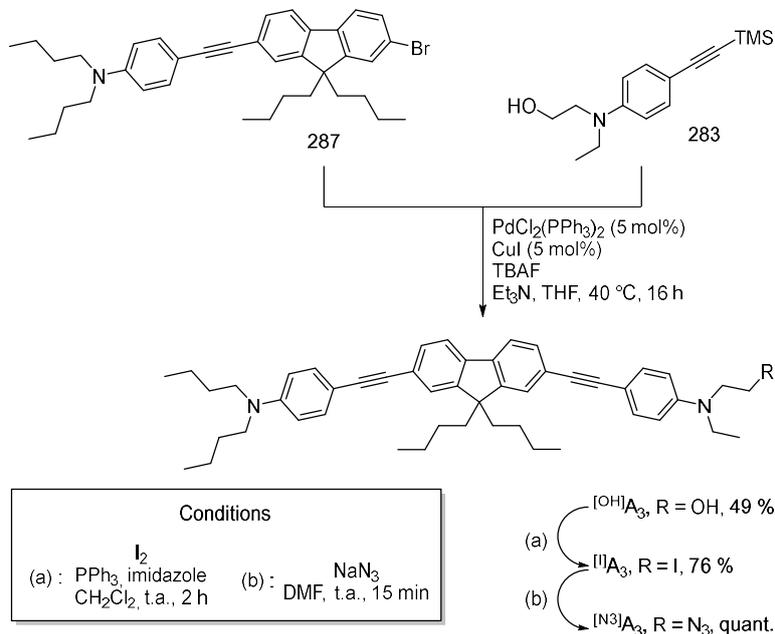


Schéma V-8. Couplage de l'extrémité greffable au cœur fluorène et introduction de la fonction de greffage azoture.

Ces constatations nous ont mené à envisager la conversion de l'alcool en halogénure. Ainsi, un atome d'iode, plus réactif vis-à-vis d'une réaction de substitution qu'un atome de chlore ou de brome, a pu être introduit par une réaction d'iodation dans les conditions de Garegg.^[359] Cette dernière, dont le mécanisme est proche de celui d'une réaction de Mitsunobu, a permis d'observer la disparition totale de l'alcool en moins de 2 heures à température ambiante et l'obtention du composé $[^{\text{I}}\text{A}_3$ de façon quasi quantitative sans qu'une étape de purification ne soit nécessaire. Ce dernier est ensuite, comme prévu, introduit dans une réaction de substitution en présence d'azoture de sodium dans le DMF à température ambiante. La réactivité accrue de l'iode vis-à-vis de ce type de réactions permet d'obtenir l'antenne greffable $[^{\text{N}_3}\text{A}_3$ avec un rendement quantitatif après seulement 15 minutes.

Ainsi, cette dernière pourra être couplée à la plateforme $[^{\text{Al}}\text{PDC}$ synthétisée antérieurement en vue de concevoir les dyades ciblées. Il semble néanmoins intéressant de mentionner que l'accès au composé iodé pourrait permettre par la suite d'envisager différentes stratégies de greffage.

3. Synthèse des décapeurs greffables

Comme mentionné en introduction de ce chapitre, dans un souci d'optimisation du recouvrement spectral entre le spectre d'absorption du motif accepteur et du spectre

d'émission du motif donneur, nous avons décidé de nous orienter vers la conception de quatre dyades de seconde génération portant chacune un décapeur différent. Pour les raisons mentionnées antérieurement, les décapeurs sélectionnés appartiennent à la famille des nitroindolines (**MNI**^[95,248] et **MDNI**^[96,97]) et des coumarines (**DEAC**^[263–265] et **DEAC450**^[269]). Dans ce contexte, ces derniers devront être fonctionnalisés de façon à introduire la fonction de greffage azoture. En revanche, cette fonctionnalisation doit être effectuée de façon méthodique puisqu'une perturbation des systèmes *push-pull* et π -conjugué de ces derniers pourrait avoir impact néfaste sur leurs propriétés de photolibération.

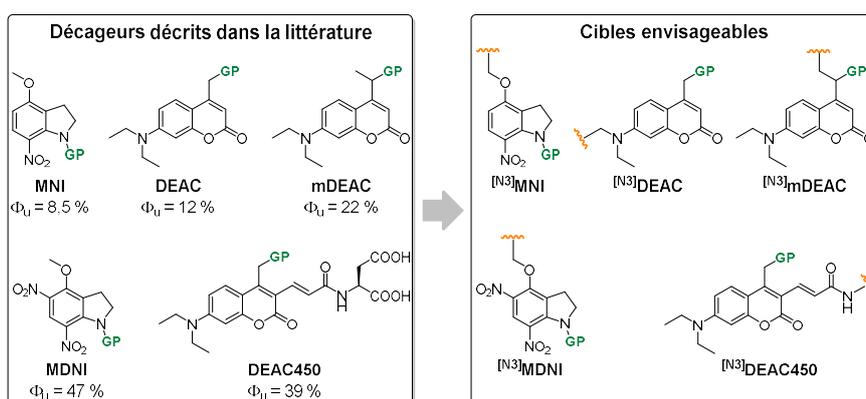


Figure V-6. Modifications envisagées pour introduire la fonction de greffage azoture.

Ainsi, concernant les décapeurs de la famille des nitroindolines (**MNI** et **MDNI**), l'introduction de la fonction de greffage peut être effectuée au niveau du groupement méthoxy de ces derniers. Le remplacement du méthyle de ce groupement par une chaîne alkyle fonctionnalisée, possédant quasiment les mêmes propriétés électroniques, devrait permettre de conserver leur Φ_u respectifs de 8,5 et 47 % (Figure V-6). En ce qui concerne la **DEAC**, deux options sont envisagées. La première, souvent décrit dans la littérature^[360–363], résulte d'une fonctionnalisation des chaînes alkyles portées par l'atome d'azote situé en position 7-, permettant une nouvelle fois de conserver son Φ_u du 12 %. La seconde option, décrite récemment,^[280] implique l'introduction d'une chaîne alkyle greffable sur le carbone situé en position benzylique (position 4-).

Cette modification structurale, induisant une légère augmentation du Φ_u vis-à-vis de la **DEAC** *via* la stabilisation du carbocation formé lors de la photolyse, est celle que nous privilégierons (Figure V-6). Enfin, la fonction de greffage sera introduite sur la **DEAC450** grâce à la substitution du motif aspartate par une chaîne alkyle fonctionnalisée. Cette modification, qui semble être la plus accessible synthétiquement, devrait encore permettre de

conserver le très bon Φ_u de 39 % puisque le motif acrylamide, interne aux systèmes *push-pull* et π -conjugué, est préservé.

a) Synthèse d'analogues greffables des décageurs de la famille des nitroindolines (MNI et MDNI)

Dans l'optique de concevoir des analogues greffables du MNI et MDNI, nous avons choisi d'effectuer une voie de synthèse semi-linéaire à partir du 4-hydroxyindole **288** disponible commercialement (Schéma V-9).

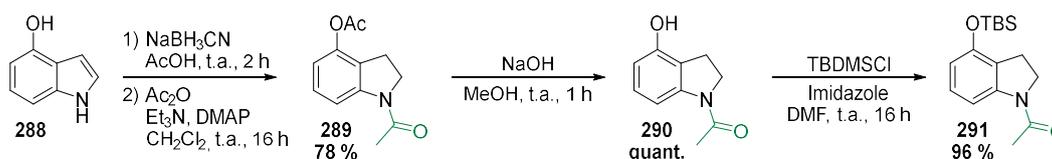


Schéma V-9. Synthèse de l'intermédiaire **291** réalisé lors de travaux antérieurs.

L'intermédiaire **291**, synthétisé par un ancien membre de l'équipe, avait été obtenu en trois étapes selon la voie de synthèse décrite par J. E. T. Corrie et *al.*^[364] Le composé commercial **288** est dans un premier temps engagé dans une étape de réduction de la double liaison de l'indole en présence de cyanoborohydrure de sodium dans l'acide acétique. La fonction amine secondaire est ensuite protégée par un groupement acétate, permettant dans le même temps d'introduire l'acide acétique, choisi comme groupe partant sur la position photosensible lors de cette étude. L'intermédiaire **289** est isolé avec un rendement de 78 % avant d'être introduit dans une étape de saponification dans le but de retirer le groupement acétate du phénol, inévitablement protégé lors de l'étape précédente. La fonction phénol est à nouveau protégée par un groupement silylé dont la déprotection, s'effectuant dans des conditions plus douces que celle d'un acétate, permet d'éviter tous risques de dégradation. L'intermédiaire **291** est obtenu avec un très bon rendement de 96 %.

Ce dernier peut finalement être introduit dans une réaction de nitration en présence de nitrate de cuivre et d'anhydride acétique dans le dichlorométhane à température ambiante.

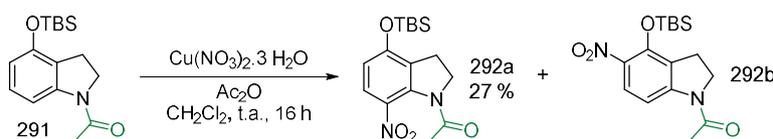


Schéma V-10. Réaction de nitration de l'intermédiaire **291**.

Les produits **292a** et **292b** formés lors de cette étape constituent des intermédiaires clés en vue de l'obtention des décageurs greffables ciblés (Schéma V-10). Par ailleurs, la présence d'anhydride acétique permet, en plus de protéger à nouveau la fonction amine en cas

de déprotection, de générer la source d'acide acétique nécessaire à la nitration du cycle aromatique du composé **291**. L'intermédiaire mono-nitré **292a**, isolé avec un rendement de 27 % après purification par colonne de chromatographie sur gel de silice peut enfin être engagé dans une réaction de Williamson.

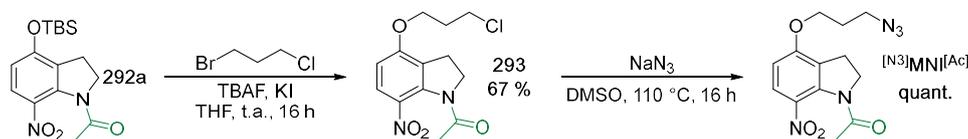


Schéma V-11. Voie d'accès au MNI greffable.

La fonction phénol, déprotégée *in situ* par l'ajout de TBAF, est alkylée en présence de 1-bromo-3-chloropropane et d'iodure de potassium dans le THF. Comme il était attendu, la différence de réactivité entre les atomes de brome et de chlore est mise en évidence par l'analyse ^1H RMN du brut réactionnel qui montre l'absence de mélange, indiquant que la substitution nucléophile semble s'effectuer exclusivement sur le carbone portant l'atome de brome. Finalement, le composé **293** précédemment isolé avec un rendement de 67 % après purification peut être introduit dans une dernière étape de substitution nucléophile en présence d'azoture de sodium dans le DMSO à chaud. Le décageur greffable $[\text{N}_3]\text{MNI}[\text{Ac}]$ est obtenu avec un rendement quantitatif sans qu'une étape de purification ne soit nécessaire.

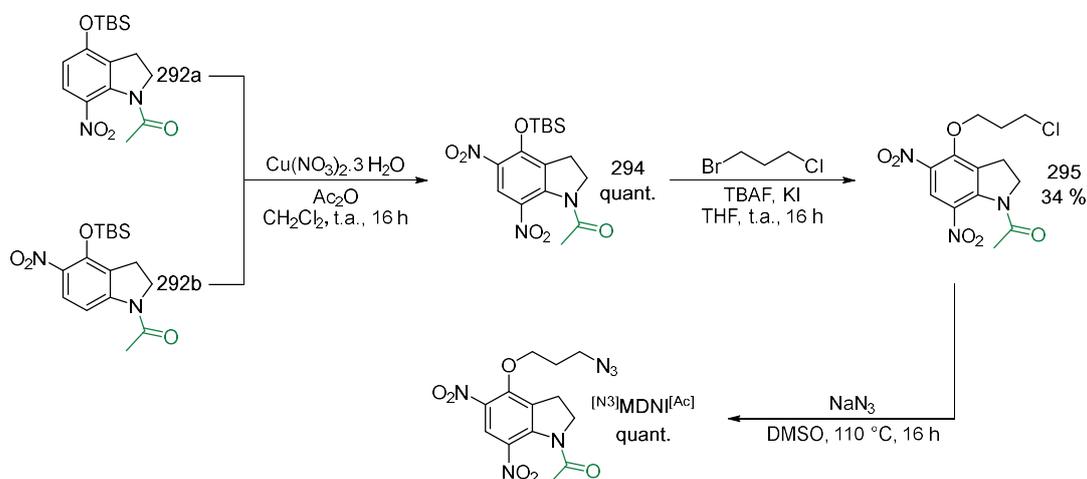


Schéma V-12. Voie d'accès au MDNI greffable.

Lors de travaux précédents effectués par un ancien membre de l'équipe, l'intermédiaire **292a** avait également pu être engagé en compagnie de l'intermédiaire **292b**, mono-nitré en position *ortho* de la fonction phénol protégée, dans une seconde étape de nitration afin de former le composé bis-nitré, précurseur du **MDNI** greffable. Cette étape, effectuée dans les mêmes conditions que précédemment, permet d'obtenir le composé nitré en positions *ortho* et *para* **294** avec un rendement quantitatif. Les étapes suivantes, similaires à

celles utilisées pour la conception de $^{[N^3]MNI^{[Ac]}}$, permettent d'obtenir l'intermédiaire **295** et le MDNI greffable $^{[N^3]MDNI^{[Ac]}}$.

b) Synthèse d'un analogue greffable de la DEAC

La stratégie choisie pour l'introduction de la fonction de greffage azoture sur la DEAC résulte de la fonctionnalisation du carbone benzylique situé en position 4-. Dans ce contexte, l'aldéhyde **205**, dont la synthèse à partir de la 4-méthyl-7-diéthylamino coumarine commerciale **204** est décrite dans le Chapitre II, est un intermédiaire de choix. Ainsi, nous avons envisagé dans un premier temps de reproduire la voie de synthèse décrite récemment par Goegan *et al.*^[280] où le composé ciblé avait été obtenu avec succès (Schéma V-13).

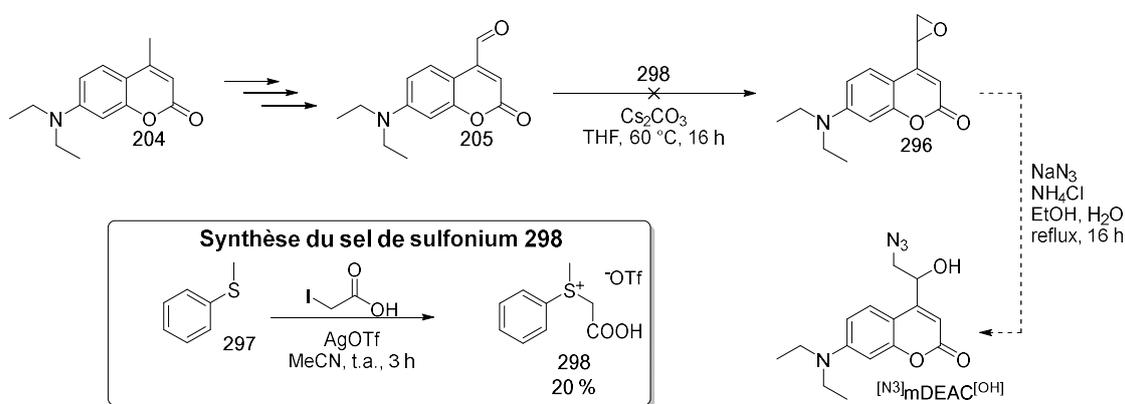
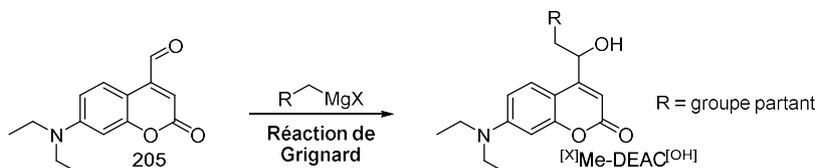


Schéma V-13. Premier essai d'introduction de la fonction azoture en position 4- d'une coumarine.

Cette dernière implique en premier lieu le passage par un époxyde en faisant réagir l'intermédiaire **205** avec le sel de sulfonium **298** selon la méthode décrite par Forbes *et al.*^[365] Le sel de sulfonium **298** est obtenu avec un rendement de seulement 20 % *via* l'alkylation du thioéther commercial **297** par de l'acide iodoacétique en présence de triflate d'argent. Le sel résultant est purifié par simple filtration et lavage. Ce dernier est ensuite mis à réagir avec l'aldéhyde **205** en présence de carbonate de césium dans le THF à 60 °C. Cependant, aucune conversion n'est observée après 16 heures de réaction. L'ajout d'un équivalent supplémentaire de sel de sulfonium suivi d'une augmentation de la température mène au même constat. Après 48 heures à reflux, le produit de départ n'est toujours pas consommé, nous suggérant ainsi de modifier notre voie de synthèse. Il est cependant important de mentionner que l'aldéhyde **205** a pu être récupéré *via* la purification du milieu réactionnel par colonne de chromatographie sur gel de silice.

La seconde voie de synthèse envisagée, non décrite sur ce type de substrats, implique de faire réagir un réactif de Grignard sur l'aldéhyde **205** devant permettre l'alkylation de la position benzylique ainsi que la formation de la fonction alcool nécessaire à l'introduction

d'un groupe partant en position photosensible. Par la même occasion, l'idée de pouvoir introduire directement un bon groupe partant, en vue d'une prochaine substitution nucléophile en présence d'azoture de sodium, pourrait être particulièrement intéressante (Schéma V-14).



A l'inverse de l'échange halogène-lithium, rapide et efficace à basses températures, l'échange halogène-magnésium, moins favorable, requiert généralement des températures plus élevées, incompatible avec certains groupements fonctionnels. Par ailleurs, la génération de magnésiens à haute température peut être limitant pour les composés dihalogénés où les couplages de type Wurtz sont fréquemment observés. Encouragés par les résultats obtenus concernant la génération d'organozinciques *via* un échange halogène-métal entre un aryle halogéné et du diisopropylure de zinc catalysé par la présence d'acétylacétonate de lithium,^[366] l'équipe de Knochel était parvenue à adapter ces conditions à l'échange halogène-magnésium à basse température^[367-369] (Schéma V-15).

Cette réaction de « Turbo Grignard » nécessitant la présence d'isopropylate de magnésium, d'aryle ou alkyle halogénés et de chlorure de lithium permet de générer l'organomagnésien par échange halogène-métal à basse température avec une grande tolérance vis-à-vis de groupements fonctionnels normalement sensibles tels que les esters, amides ou nitriles.^[367,368]

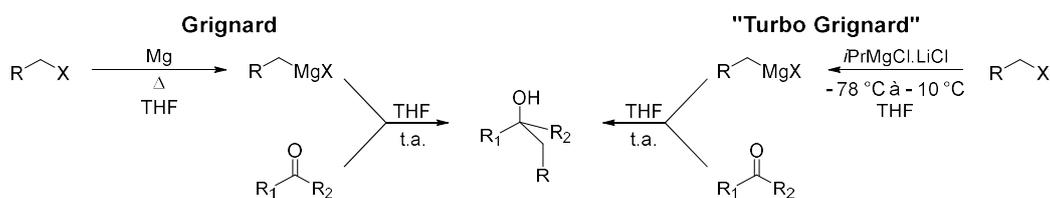


Schéma V-15. Comparaison des conditions réactionnelles impliquées dans une réaction de Grignard classique et dans réaction de « Turbo Grignard » développée par Knochel et coll.^[368]

Il est important de mentionner que la présence de sels de lithium est indispensable puisqu'elle permettrait, en plus de rompre les agrégats polymériques d'*i*PrMgCl, de produire l'espèce réactive [*i*PrMgCl₂Li⁺] (Schéma V-16).^[368]

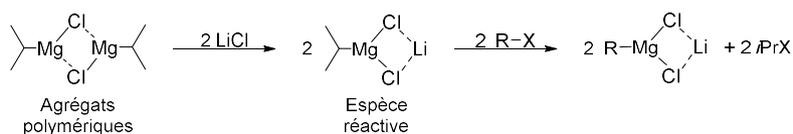


Schéma V-16. Implication des sels de lithium dans la réaction de turbo Grignard.^[368]

Les récents travaux de Nishimura et *al.*^[370] ont d'ailleurs montré la compatibilité de cette réaction avec le chloriodomethane. L'échange halogène-métal s'effectuant exclusivement sur l'atome d'iode, nous décidons d'adapter cette réaction à notre substrat (Schéma V-17).

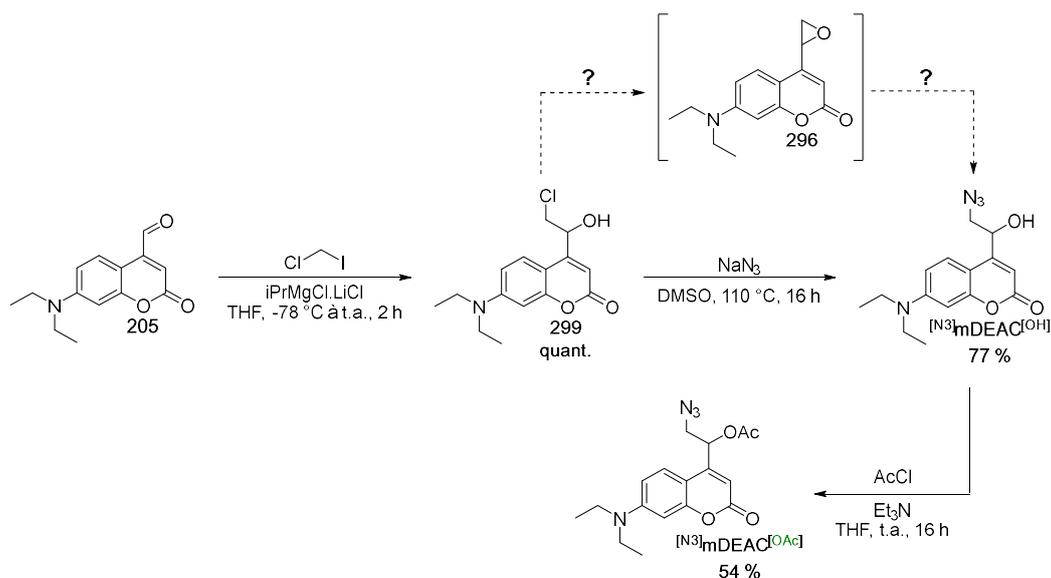


Schéma V-17. Synthèse de la coumarine greffable en position 4-.

Ainsi, le composé dihalogéné est mis à réagir en présence du réactif de Knochel dans le THF à -78°C pendant 30 minutes afin de réaliser l'échange halogène-métal. L'aldéhyde **205** est ensuite introduit dans le milieu réactionnel permettant de former le composé **299** avec un rendement quantitatif après seulement 2 h de réaction à température ambiante (Schéma V-17). Ce dernier peut enfin être introduit dans une réaction de substitution nucléophile en présence d'azote de sodium à haute température. Il semble d'ailleurs intéressant de noter que, compte tenu des conditions vigoureuses, le passage par un intermédiaire de type époxyde (**296**) n'est pas exclu. Le composé $[\text{N}_3]\text{mDEAC}[\text{OH}]$, précédemment isolé avec un rendement de 77 %, peut être engagé en présence de chlorure d'acétyle et de triéthylamine dans le THF pour introduire l'acide acétique, choisi comme groupe partant lors de ces travaux.

Le composé greffable $[\text{N}_3]\text{mDEAC}[\text{OAc}]$ est obtenue avec un rendement de 54 % après purification par colonne de chromatographie sur gel de silice et pourra être assemblé à la plateforme par réaction de CuAAC.

c) Synthèse d'un analogue greffable de la DEAC450

Au même titre que pour la molécule parente **DEAC**, la fonction azoture pourrait être introduite sur la **DEAC450** au niveau des chaînes alkyles portées par l'atome d'azote situé en position 7- du squelette de la coumarine. Cependant, cette option implique d'effectuer la modification bien trop en amont de la synthèse. Par ailleurs cette approche ne semble pas compatible avec la voie de synthèse développée dans le Chapitre II puisque cela supposerait de débiter la voie de synthèse par l'utilisation de la 7-amino-4-méthylcoumarine. La séquence synthétique développée pour la synthèse de l'intermédiaire **273** semble envisageable. Cette option, impliquant l'introduction de fonctions chimiques potentiellement sensibles, semblerait également allonger de quelques étapes la voie de synthèse sans garanti de succès.

C'est pourquoi, lors de travaux antérieurs réalisés par un ancien membre de l'équipe, l'approche envisagée consistait à reproduire la voie de synthèse linéaire décrite par Ellis-Davies et coll.^[273] à partir de l'intermédiaire **DEAC^[OH]** disponible en grande quantité au laboratoire (Schéma V-18).

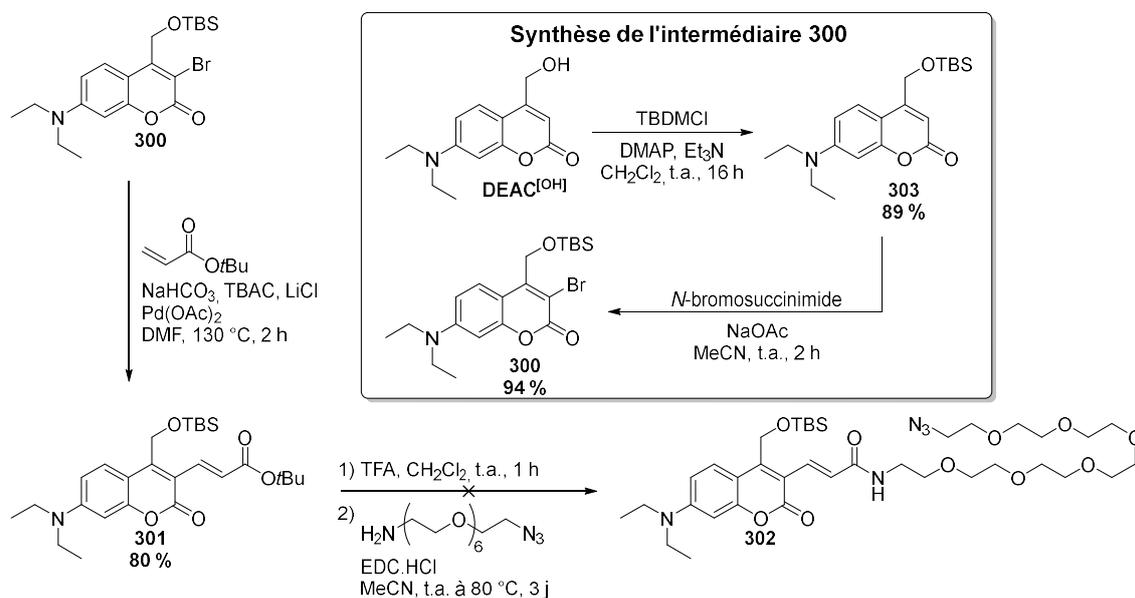


Schéma V-18. Travaux antérieurs : premier essai d'introduction d'un azoture sur une coumarine de type DEAC450.

Ce dernier avait dans un premier temps été introduit dans une étape de protection de la fonction alcool par un groupement silylé puis bromé en position 3- dans des conditions classiques pour former l'intermédiaire clé **300**. Le motif acrylate de *tert*-butyle avait ensuite pu être introduit en position 3- par couplage organométallique de Heck entre ce dernier et le composé halogéné **300** donnant lieu à l'obtention de l'intermédiaire **301** avec un rendement de 80 %. La fonction acide carboxylique avait ensuite pu être déprotégée en présence de TFA

et le composé résultant cette déprotection avait été directement engagé dans une réaction de couplage peptidique. Malheureusement, après 16 heures à température ambiante, la consommation du produit de départ n'avait pas été observée. L'ajout de DMAP en quantité catalytique et le chauffage à reflux pendant 48 heures n'avait pas non plus permis d'observer la disparition du produit de départ. La reproduction de cette voie de synthèse semblant infructueuse, il avait été décidé de se tourner vers une voie de synthèse convergente impliquant le couplage par réaction de Heck, une nouvelle fois, entre la coumarine halogénée **205** et un motif acrylamide formé au préalable et déjà fonctionnalisé (Schéma V-19).

Ce dernier peut être aisément obtenu en faisant réagir une fonction amine avec du chlorure d'acryloyle dans le THF en présence de triéthylamine. Par ailleurs, le produit résultant peut être purifié par simple filtration des sels de triéthylamine formé et lavage (Schéma V-19). Le motif acrylamide **306** avait été introduit dans un couplage organométallique de Heck dans les conditions de Jeffery avec l'intermédiaire halogéné **205** ne permettant malheureusement pas d'isoler le composé souhaité. Un second essai de couplage avait été effectué avec l'acrylamide **308**, dont la fonction azoture est stabilisée par le cycle aromatique, menant à la même issue.

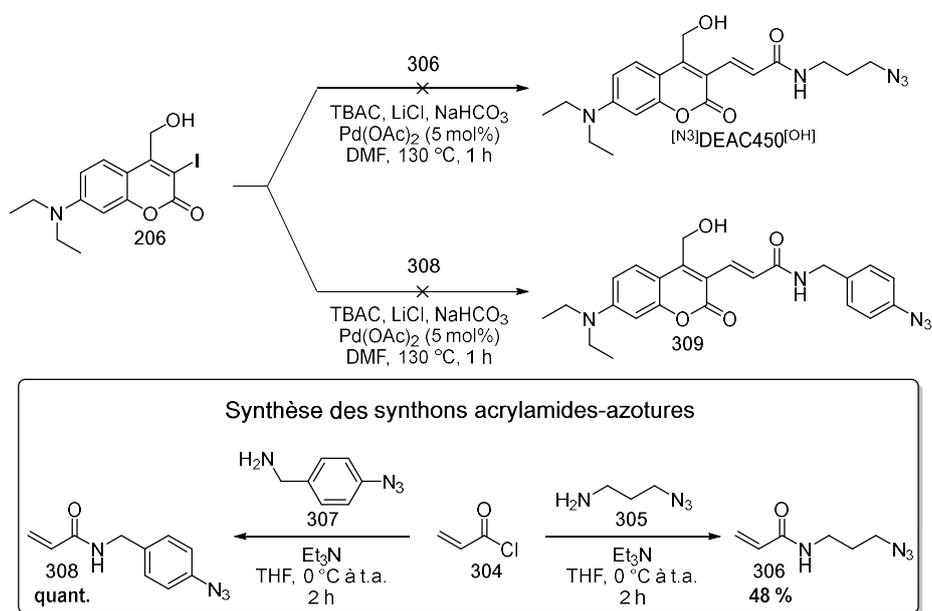


Schéma V-19. Seconds essais d'introduction d'une fonction azoture sur une coumarine de type DEAC450 par une approche convergente.

Dans les deux cas, la dégradation du composé est très fortement mise en cause compte tenu de la sensibilité des fonctions azotures et des conditions expérimentales très vigoureuses mises en jeu. Cette hypothèse semble d'ailleurs être confirmée par les observations effectuées lors du second essai de couplage. En effet, le suivi CCM de la

réaction avait permis d'identifier la formation d'une tâche fluorescente, disparaissant au cours de la réaction au profit d'un mélange de sous-produits. L'étape de purification avait permis d'isoler la fraction fluorescente correspondante où le composé **309** avait pu être détecté en très faible quantité par des analyses ^1H RMN, IR et spectrométrie de masse.

Malgré tout encouragés par ces résultats, nous avons décidé de poursuivre en ce sens. La synthèse de l'antenne $^{13}\text{A}_3$ décrite précédemment tend à montrer la possibilité de substituer une fonction alcool primaire, préalablement transformée en bon groupe partant, par une fonction azoture. Nous décidons d'adapter cette voie de synthèse à l'élaboration de la **DEAC450** greffable ciblée.

La première étape de cette approche consiste à coupler le synthon *N*-(2-hydroxyéthyl)acrylamide, commercial et peu coûteux, avec l'intermédiaire halogéné **224b** dont la fonction alcool est protégée par un groupement silylé (Schéma V-20).

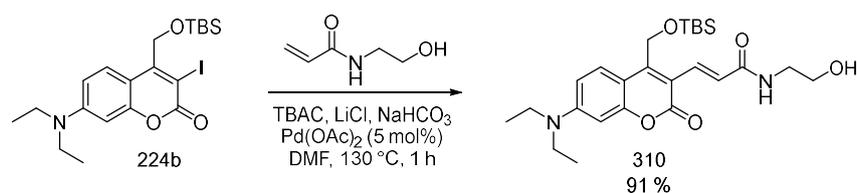


Schéma V-20. Synthèse de l'intermédiaire hydroxy 313.

Le composé **310** issu du couplage de Heck précédent peut être isolé avec un très bon rendement de 91 % après purification par colonne de chromatographie sur gel de silice.

Ce dernier est, dans un premier temps, introduit dans une réaction de méthylation en présence de chlorure de méthyle et de triéthylamine dans le THF (Schéma V-21).

Outre une solubilité du composé **310** loin d'être optimale dans le THF, la réaction avec le chlorure de méthyle montre, par un suivi CCM, une conversion incomplète après 3 heures de réaction ainsi que l'apparition de nombreux sous-produits. La réaction de substitution nucléophile en présence d'azoture de sodium est tout de même immédiatement effectuée, en vain (Schéma V-21).

Face à cet échec, d'autres alternatives ont dûes être mises en place. Malgré une solubilité parfaite du composé **310** dans la pyridine, la réaction avec le chlorure de tosylène mène au même constat et le composé **311b** ne peut être obtenu. Ainsi, nous décidons d'expérimenter l'halogénéation de l'alcool primaire qui avait permis d'obtenir précédemment l'antenne $^{13}\text{A}_3$ avec succès.

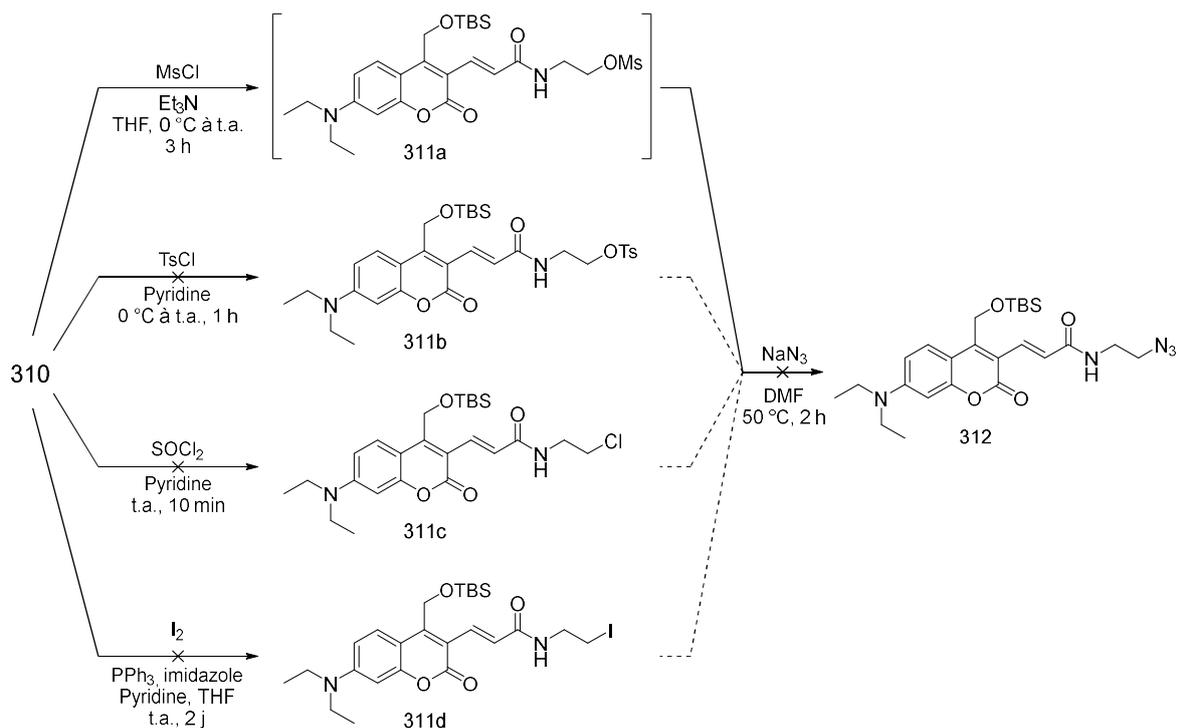


Schéma V-21. Tentatives de transformation de la fonction alcool en groupe partant et d'introduction de la fonction azoture par substitution nucléophile.

Le composé **310** est dans un premier temps introduit dans une réaction de chloration par du chlorure de thionyle. Cette dernière est réalisée dans la pyridine afin de capter l'acide chlorhydrique formé lors de la réaction en plus de garantir la bonne solubilité de l'intermédiaire **310**. Malheureusement, ce dernier semble se dégrader instantanément lors de l'ajout du chlorure de thionyle et le composé **311c** n'est pas obtenu. Le second essai d'halogénéation *via* une iodation dans les conditions de Garegg ne permet pas non plus d'isoler le produit désiré. Aucune conversion n'est observée après 2 jours de réaction et l'intermédiaire **310** est recyclé *via* une purification par colonne de chromatographie sur gel de silice.

Outre le manque de réactivité de cette fonction alcool lors de l'essai d'iodation dans les conditions de Garegg, il semble évident que la transformation de cette fonction chimique en bon groupe partant, menant dans tous les cas à une dégradation du produit, est inappropriée. Face à cette observation, différentes hypothèses sont établies pour tenter de rationaliser la dégradation du produit dans le milieu réactionnel. L'hypothèse d'une attaque du carbone portant le groupe partant par une espèce nucléophile présente dans le milieu réactionnel pourrait être une piste à privilégier. Parmi celles-ci, la formation de l'aziridine pourrait être envisageable (Schéma V-22).

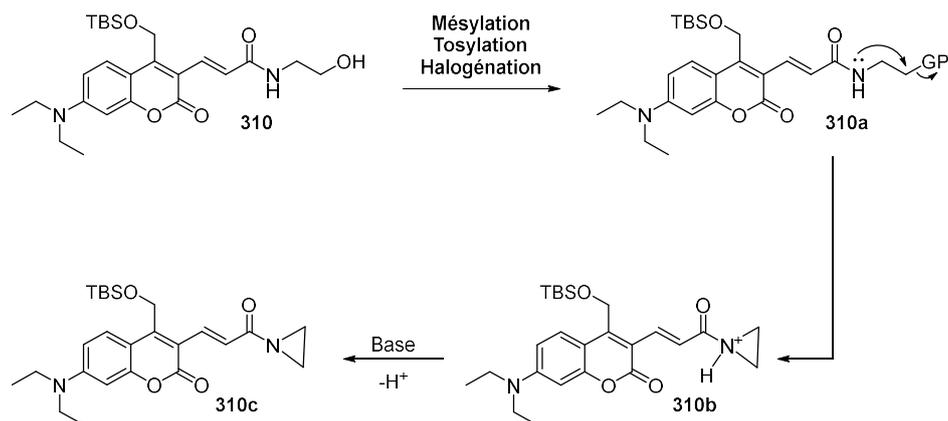


Schéma V-22. Dégradation envisagée lors de la transformation de la fonction alcool en groupe partant.

Bien que l'atome d'azote de la liaison amide soit peu nucléophile, l'attaque du doublet non-liant de ce dernier sur le carbone situé en position α du groupe partant, enthalpiquement défavorable mais favorisée d'un point de vue de l'entropie, pourrait être concevable. L'aziridinium formée pourrait ensuite être aisément déprotonée par une base azotée présente dans le milieu.

En dernier recours et malgré l'échec précédent, nous envisageons à nouveau une réaction de couplage peptidique en prenant soin de modifier les conditions opératoires (Schéma V-23).

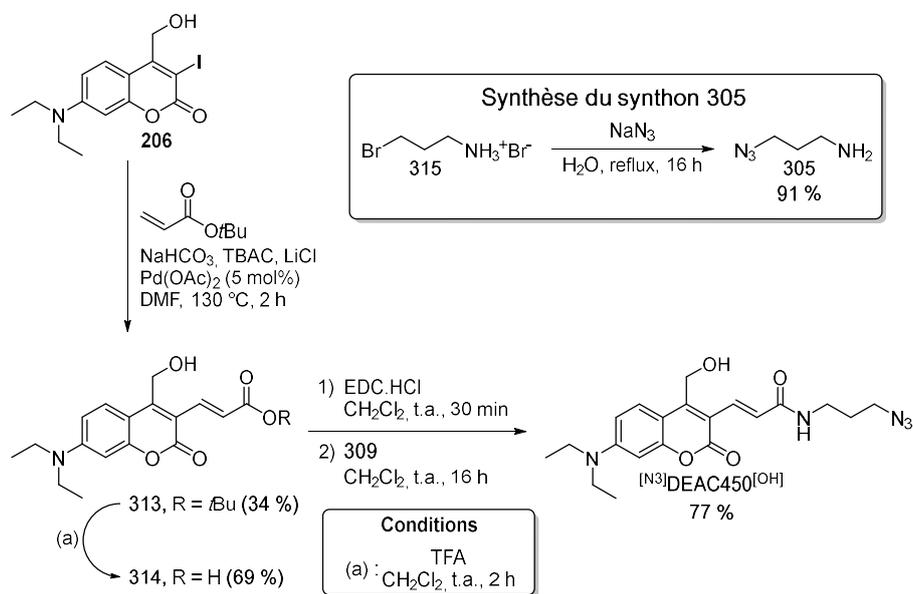


Schéma V-23. Synthèse de la coumarine greffable de type DEAC450.

Nous décidons cette fois-ci d'utiliser l'intermédiaire iodé **205** dont la fonction alcool est libre de tous groupements protecteurs. Ce dernier est engagé dans une nouvelle réaction de couplage organométallique de Heck dans les conditions de Jeffery avec l'acrylate de *tert*-butyle permettant d'obtenir l'intermédiaire **313** avec un rendement de 34 % après purification.

Le groupement protecteur de la fonction acide carboxylique est retiré en conditions acides et le composé **314** est obtenu pur à hauteur de 69 % de rendement. Enfin, nous décidons pour ce deuxième essai d'ajouter les réactifs dans le milieu réactionnel de façon séquentielle. L'intermédiaire **314** est dans un premier lieu mis à réagir avec de l'EDC.HCl dans le dichlorométhane pendant 30 minutes de façon à former l'ester activé. Dans un second temps la 3-azido-1-propanamine **305**, synthétisée préalablement (Schéma V-23), est additionnée au milieu réactionnel. Ce choix s'avère payant puisqu'après 16 heures à température ambiante, le composé $^{[N^3]}\text{DEAC450}^{[OH]}$ est isolé avec succès avec un très bon rendement de 77 %.

A l'inverse des décageurs précédents, compte tenu de la sensibilité des fonctions azotures et de la difficulté d'obtenir le composé longtemps espéré, nous décidons de ne prendre aucun risque et de n'introduire l'acide acétique sur la position photosensible qu'après la réaction de cycloaddition avec la plateforme PDC.

4. Assemblage des modules par réaction de CuAAC

Après avoir obtenu avec succès et non sans difficultés toutes les cibles envisagées, il s'agit maintenant d'assembler ces différentes sous-unités entre elles *via* des réactions de cycloaddition de Huisgen. De façon analogue à la synthèse de l'antenne greffable $^{[N^3]}\text{A}_3$, la première étape est cruciale puisqu'il s'agit de désymétriser la plateforme $^{[Al]}\text{PDC}$ (Schéma V-24).

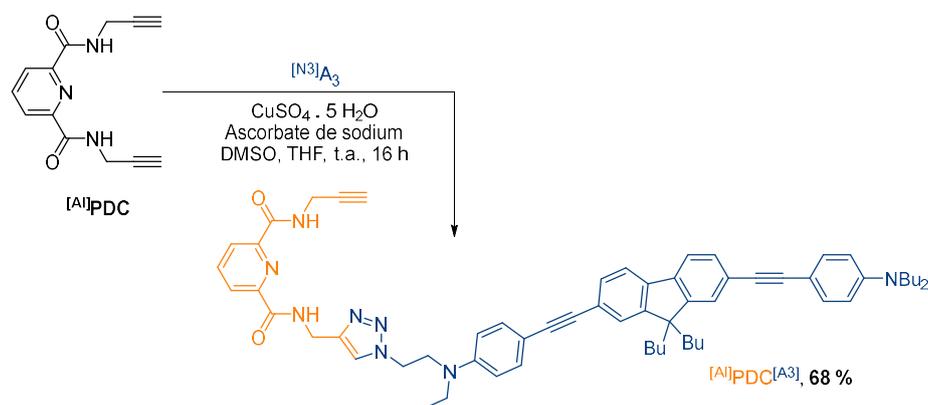


Schéma V-24. Réaction de CuAAC : greffage de l'antenne par désymétrisation de la plateforme PDC.

A nouveau, dans le but de favoriser la formation du produit issu de la monocycloaddition, le composé $^{[N^3]}\text{A}_3$ est ajouté en solution très diluée au goutte à goutte sur le milieu réactionnel comportant la plateforme $^{[Al]}\text{PDC}$ placée en très large excès. La méthode employée est une nouvelle fois payante puisque l'intermédiaire mono-couplé $^{[Al]}\text{PDC}^{[A3]}$ est obtenu avec un très bon rendement de 68 % après purification. L'excès de plateforme $^{[Al]}\text{PDC}$ utilisé est également récupéré lors de l'étape de purification.

Finalement, les décageurs greffables élaborés précédemment peuvent à leur tour être introduits dans une dernière réaction de cycloaddition (Schéma V-25).

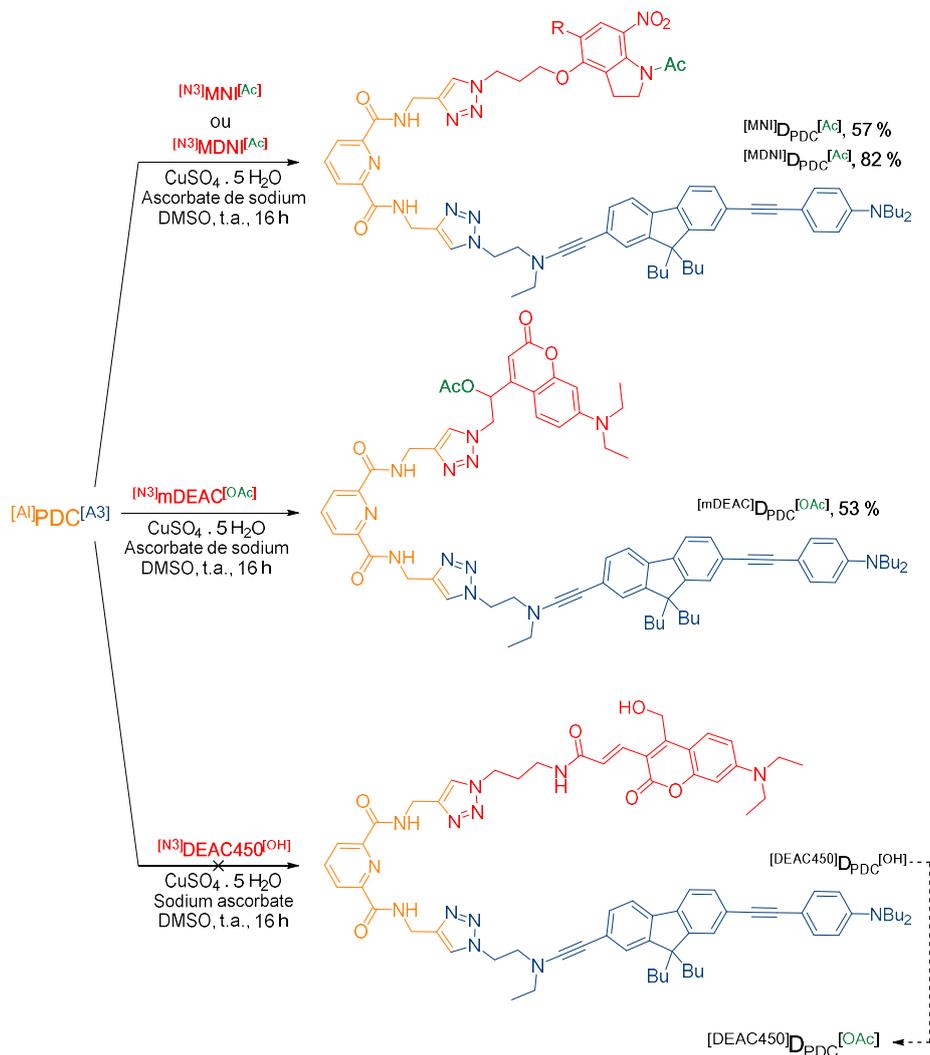


Schéma V-25. Réaction de CuAAC : élaboration des dyades de seconde génération par couplage entre la plateforme PDC et les décageurs greffables.

Cette dernière, entre les composés $[Al]PDC[A3]$ et $[N^3]MNI[Ac]$ donne lieu à notre première dyade de seconde génération $[MNI]DPDC[Ac]$ isolée avec succès après purification avec un rendement très satisfaisant de 57 %. En revanche, la réaction de CuAAC entre le MDNI greffable $[N^3]MDNI[Ac]$ et la plateforme $[Al]PDC[A3]$ n'a pas pu aboutir à des résultats satisfaisants. Malgré tous les efforts mis en œuvre pour manipuler et conserver le composé $[MDNI]DPDC[Ac]$ à l'abri de la lumière, ce dernier, pourtant obtenu avec un rendement de 82 %, semble être considérablement instable en solution. En effet, les analyses 1H RMN et de spectrométrie de masse effectuées sur la fraction isolée lors de la purification montrent l'apparition rapide du produit dé-acétylé. Ce dernier, supposé résulter de la réaction de photolyse en milieu aprotique tend à confirmer cette hypothèse (Schéma I-17). L'instabilité

dans le noir du composé $^{[MDNI]DPDC^{[Ac]}}$, résultant potentiellement d'un transfert d'électrons entre l'antenne très fortement donneuse d'électrons et le motif **MDNI** très appauvri, indique l'incapacité de cette dyade à être utilisée en tant que décageur.

Néanmoins, la dyade $^{[mDEAC]DPDC^{[OAc]}}$ est obtenu par ce même couplage avec un rendement de 53 %. Enfin, la réactivité particulière du motif **DEAC450** nous met une nouvelle fois à l'épreuve puisque le couplage entre les composés $^{[Al]PDC^{[A3]}}$ et $^{[N3]DEAC450^{[OH]}}$ est un échec supplémentaire et ne permet pas d'obtenir la dyade $^{[DEAC450]DPDC^{[OH]}}$. Les tentatives en vue de concevoir cette dernière ne seront pas poursuivies et nous décidons de poursuivre nos travaux avec l'étude du comportement photophysique et photochimique des deux dyades de deuxième génération obtenues.

IV. Etude des propriétés photophysiques et photochimiques des dyades élaborées

Les propriétés photophysiques et photochimiques des dyades de 1^{ère} génération^[330] avaient été étudiées dans le chloroforme. Afin de garantir la cohérence maximum de ces travaux, situés dans la continuité des précédents, le solvant d'étude choisi devra posséder des propriétés similaires permettant d'évaluer au mieux l'impact des modifications apportées. Ainsi, dans le but de s'affranchir de potentiels phénomènes de photo-oxydation liés à la légère acidité du chloroforme, le solvant d'étude choisi est le dichlorométhane. En outre, cinq composés seront à considérer lors de ces travaux : les composés finaux $^{[MNI]DPDC^{[Ac]}}$ et $^{[mDEAC]DPDC^{[OAc]}}$, leur antenne quadrupolaire $^{[OH]A_3}$ et leurs deux décageurs de référence respectifs dont le Φ_u est décrit dans la littérature : $MNI^{[Ac]^{[248]}}$ et $mDEAC^{[OAc]^{[279,280]}}$.

1. Propriétés d'absorption et d'émission en optique linéaire

Comme attendu, l'ensemble des composés montrent des bandes d'absorption intenses à modérées dans le domaine de l'UV. A l'exception du **MNI**, tous les composés étudiés présentent également des propriétés d'émission dans le domaine spectral du bleu (Figure V-7 a et b).

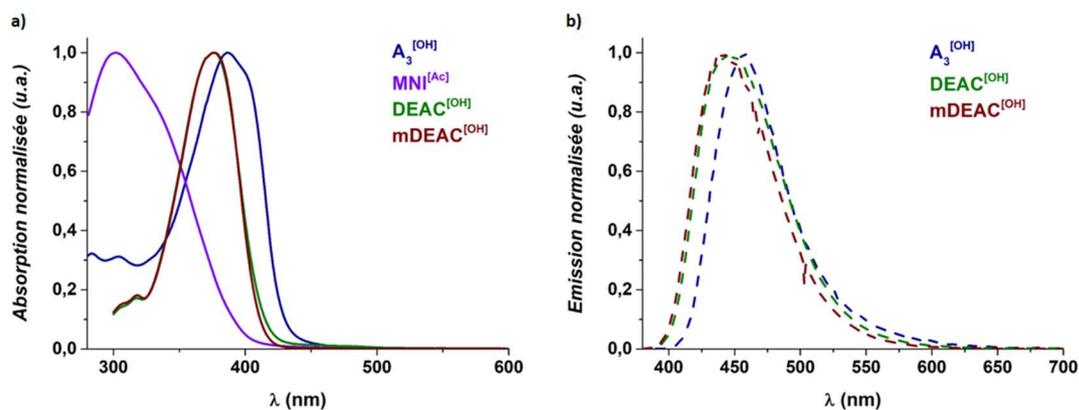


Figure V-7. a) Spectres d'absorption des composés ^[OH]A₃, MNI^[Ac], DEAC^[OH] et mDEAC^[OH] et b) spectres d'émission des composés ^[OH]A₃, DEAC^[OH] et mDEAC^[OH].

Les composés [MNI]D_{PDC}^[Ac] et [mDEAC]D_{PDC}^[OAc] montrent également des propriétés d'absorption et d'émission dans la même gamme spectrale que celle de son antenne quadrupolaire ^[OH]A₃ (Figure V-8 a et b).

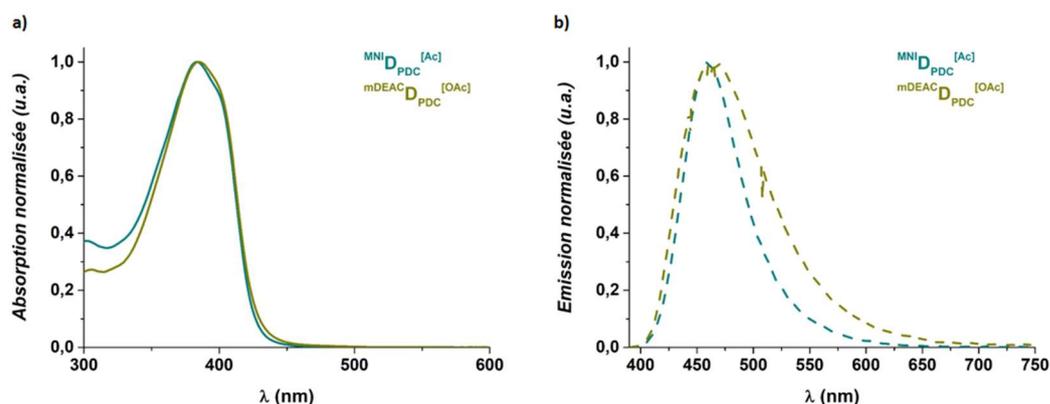


Figure V-8. a) Spectres d'absorption des dyades [MNI]D_{PDC}^[Ac] et [DEAC-Me]D_{PDC}^[OAc] et b) spectres d'émission des dyades [MNI]D_{PDC}^[Ac] et [DEAC-Me]D_{PDC}^[OAc] dans le dichlorométhane.

En accord avec les valeurs décrites dans la littérature, les décapeurs de référence MNI et mDEAC montrent des valeurs d'absorptivité modérées respectivement de $4,8 \cdot 10^3$ et $1,5 \cdot 10^4$ M⁻¹.cm⁻¹. Le coefficient d'extinction molaire de l'antenne quadrupolaire ^[OH]A₃ est mesuré affiché à $7,4 \cdot 10^4$ M⁻¹.cm⁻¹, également cohérent avec la valeur publiée pour son analogue greffable par une fonction hydroquinone ^[HQ]A₃ (Tableau V-2).

D'une façon assez étonnante, le coefficient d'extinction molaire du composé [MNI]D_{PDC}^[Ac] montre une valeur environ 20 % plus faible que celle obtenue pour l'antenne ^[OH]A₃. Un comportement similaire est observé en ce qui concerne le composé [mDEAC]D_{PDC}^[OAc]. Le ϵ^{\max} mesuré est en effet 27 % plus faible que celui obtenu pour l'antenne seule. La présence d'interactions électrostatiques anti-coopératives dûs à la proximité spatiale entre les deux modules est fortement soupçonnée.

Tableau V-2. Propriétés d'optique linéaire des décageurs et de l'antenne (1^{ère} et 2^{ème} génération) et des dyades de 1^{ère} génération et de 2^{ème} génération dans le dichlorométhane.

| Composé | $\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}}$ (nm) | ϵ^{max} (M ⁻¹ .cm ⁻¹) | $\lambda_{\text{em}}^{\text{max}}$ (nm) | $\Phi_f^{\text{a)}$ | τ (ns) |
|--|---|---|--|------------------------|--|
| MNI ^[Ac] | 302 | 4,8.10 ³ | - ^{b)} | - ^{b)} | - ^{b)} |
| DEAC ^[OH] | 376 | 2,1.10 ⁴ | 447 | 0,57 ^{c)} | 4,1 ^{d)} |
| mDEAC ^[OH] | 376 | 1,9.10 ⁴ | 443 | 0,67 ^{c)} | 3,9 ^{d)} |
| [HQ]A ₃ ^{e)} | 385 | 7,9.10 ⁴ | 431 | 0,75 ^{c), e)} | n.c. |
| N ^I D ₃ ^{[Ac] e)} | 386 | 7,1.10 ⁴ | 431 | 0,67 ^{c), e)} | n.c. |
| [OH]A ₃ | 386 | 7,4.10 ⁴ | 457 | 0,77 ^{c)} | 1,0 ^{d)} |
| [MNI]DPDC ^[Ac] | 383 | 5,7.10 ⁴ | 460 | 0,39 ^{c)} | 0,8 ^{d)} |
| [mDEAC]DPDC ^[OAc] | 385 | 5,4.10 ⁴ | 464 | 0,28 ^{c), f)} | 0,9 (72 %) ^{f)} 2,6 (28 %) ^{f)} |

^{a)} Rendement quantique de fluorescence. ^{b)} Pas d'émission observée. ^{c)} Standard : QBS dans H₂SO₄ 0,5 M ($\Phi_f = 0,546$). ^{d)} Excitation à 370 nm. ^{e)} Valeurs dans le chloroforme,^[330] ^{f)} Excitation à 420 nm.

Les valeurs obtenues concernant les propriétés d'émission de nos composés sont à analyser avec la plus grande attention puisqu'elles permettront de mettre en évidence le phénomène de transfert d'énergie. Le MNI ne montre pas d'émission tandis que la seconde référence montre une bande d'émission intense dont le maximum est situé à 443 nm menant à un rendement quantique de fluorescence de 67 % pour la mDEAC. L'antenne quadrupolaire [OH]A₃ quant à elle obtient un rendement quantique de fluorescence de 77 % dans le dichlorométhane. Lors d'un tel phénomène, l'énergie acquise par l'antenne lors de son excitation est cette fois-ci transmise au motif accepteur plutôt que d'être restituée sous forme de fluorescence. Ainsi, nous observons une baisse significative du rendement quantique de fluorescence des dyades [MNI]DPDC^[Ac] et [mDEAC]DPDC^[OAc] vis-à-vis du Φ_f initialement obtenue pour l'antenne seule [OH]A₃. Les valeurs Φ_f obtenues pour les composés [MNI]DPDC^[Ac] et [mDEAC]DPDC^[OAc] (respectivement de 39 et 28 %) indiquent en revanche la présence d'une fluorescence résiduelle de l'antenne caractéristique d'un transfert d'énergie non-quantitatif. Il est important de mentionner que le Φ_f du composé [mDEAC]DPDC^[OAc] a été obtenu en excitant ce dernier à 420 nm de manière à n'exciter que l'antenne. Une excitation au maximum d'absorption aurait mené à l'excitation conjointe des deux sous unités.

2. Transfert d'énergie : PET vs FRET

Comme mentionné précédemment, le phénomène de transfert d'énergie induit par excitation de l'antenne peut être directement mis en évidence *via* l'extinction totale ou partielle de la fluorescence de cette dernière. Une émission de fluorescence peut être observée

dans le cas où l'accepteur est lui-même un fluorophore ou bien si le transfert d'énergie n'est pas quantitatif.

Bien que l'accumulation de ces différentes observations permette de mettre clairement en évidence la présence d'un transfert d'énergie, elles ne sont pour l'instant pas suffisantes pour conclure quant à un transfert d'énergie de type FRET ou PET. Par ailleurs, le bénéfice notre stratégie qui visait à optimiser le transfert d'énergie *via* le rapprochement spatial des deux sous-unités et l'apport d'une meilleure compatibilité spectrale reste à prouver.

Dans l'optique d'un mécanisme de type FRET, il est possible, *via* l'obtention des paramètres liés à l'émission des différents modules, d'acquérir un paramètre supplémentaire : le rayon de Förster (noté R_0). Ce dernier, qui peut être calculé après obtention du rendement quantique de fluorescence du donneur et du spectre d'absorption de l'accepteur dans un milieu donné, est inhérent à l'évaluation de la compatibilité spectrale entre deux modules donneurs et accepteurs. Ainsi, le rayon de Förster (R_0) peut être obtenu par l'équation suivante :

$$R_0 = 0,2108 (\kappa^2 \times n^{-4} \times \Phi_D \times J)^{1/6}$$

où κ^2 représente le facteur d'orientation relative du donneur et de l'accepteur (égal à 2/3 pour une orientation quelconque), n l'indice de réfraction du milieu, Φ_D le rendement quantique du donneur en l'absence de l'accepteur et J l'intégrale de recouvrement entre les courbes d'émission du donneur et d'absorption de l'accepteur. Par ailleurs, l'intégrale de recouvrement, qui représente la capacité d'une paire de molécules à absorber et restituer l'énergie à la même longueur d'onde, peut être acquise par l'équation :

$$J = \int_0^{\infty} F_D(\lambda) \varepsilon_A(\lambda) \lambda^4 d\lambda$$

où F_D est l'intensité de fluorescence du donneur, ε_A le coefficient d'extinction molaire de l'accepteur et λ la longueur d'onde naturellement.

Ainsi, avec un Φ_f de 77 % pour l'antenne $^{[OH]}A_3$ dans le dichlorométhane et un facteur d'orientation égal à 2/3, les dyades $^{[MNI]}D_{PDC}^{[Ac]}$ et $^{[mDEAC]}D_{PDC}^{[OAc]}$ obtiennent des valeurs de R_0 respectives de 16,4 et 17,5 Å. Ces valeurs font référence à la distance qu'il doit y avoir entre le donneur et l'accepteur pour que l'efficacité du transfert d'énergie soit de 50 %. Naturellement, une distance plus courte n'en serait que bénéfique. A l'inverse, une

distance supérieure au R_0 calculé pourrait causer une chute drastique de l'efficacité du processus de FRET. Il est également important de rappeler que ces valeurs ont été calculées en considérant que les deux sous-unités s'orientaient de manière aléatoire ($\kappa^2 = 2/3$). Ainsi, ces dernières pourraient être fortement modifiées si le donneur et l'accepteur venaient à s'orienter dans l'espace de manière favorable ou défavorable à ce transfert d'énergie.

Il nous est également possible de déterminer un second paramètre intéressant : l'efficacité du transfert d'énergie (Φ_{ET}). Ce dernier, faisant intervenir cette fois-ci les valeurs de rendement quantiques de fluorescence mesurés pour les composés $^{[OH]}A_3$, $^{[MNI]}D_{PDC}^{[Ac]}$ et $^{[mDEAC]}D_{PDC}^{[OAc]}$, peut être défini comme ci-dessous :

$$\Phi_{ET} = 1 - \frac{\Phi_{D+A}}{\Phi_D}$$

où Φ_{D+A} et Φ_D sont respectivement les rendements quantiques de fluorescence du donneur en présence et en l'absence de l'accepteur.

Ainsi, *via* les valeurs de rendements quantiques de fluorescence obtenues précédemment, l'efficacité du transfert d'énergie du composé $^{[MNI]}D_{PDC}^{[Ac]}$ est estimée à respectivement 49 %. Le calcul de la valeur de Φ_{ET} est en revanche plus complexe en ce qui concerne la dyade $^{[mDEAC]}D_{PDC}^{[OAc]}$ puisque le décageur est cette fois-ci fluorescent et émet donc suite au transfert d'énergie. Par ailleurs, la bande d'émission du GPP recouvre quasi totalement la bande d'émission de l'antenne. Ainsi, bien que n'ayant excité que l'antenne (excitation à 420 nm), la valeur de Φ_f obtenue pour $^{[mDEAC]}D_{PDC}^{[OAc]}$ prend cette fois-ci en compte la fluorescence résiduelle de l'antenne ainsi que la fluorescence émise par le GPP. En revanche, il est possible d'affirmer que le Φ_f obtenu par l'antenne en présence de l'accepteur ($^{[mDEAC]}D_{PDC}^{[OAc]}$) sera inférieur à 29 % et donc d'estimer légitimement une valeur de Φ_{ET} supérieure à 64 % dans le cas de cette dyade.

Dans l'hypothèse où le phénomène de transfert d'énergie serait un mécanisme de type FRET, les valeurs de Φ_{ET} obtenues semblent cohérentes. La modélisation moléculaire effectuée avec le logiciel Chem3D (Figure V-9) montre en effet une distance entre les deux sous unités de l'ordre de 16,5 Å pour $^{[MNI]}D_{PDC}^{[Ac]}$ et de l'ordre de 15,0 Å pour $^{[mDEAC]}D_{PDC}^{[OAc]}$. Ces dernières semblent corroborer le Φ_{ET} de 49 % obtenu pour $^{[MNI]}D_{PDC}^{[Ac]}$ ($R_0 = 16,4$ Å) et supérieur 64 % pour $^{[mDEAC]}D_{PDC}^{[OAc]}$ ($R_0 = 17,5$ Å). Bien que probantes, les distances obtenues *via* la modélisation moléculaire sont à prendre avec beaucoup de

précaution puisque le logiciel utilisé permet uniquement d'obtenir un aperçu de la conformation spatiale de nos dyades. Un logiciel de modélisation plus perfectionné aurait permis d'obtenir des résultats plus proches de la réalité. Par ailleurs, la modélisation effectuée ne prend pas en compte le solvant. Il est donc fortement probable que nos composés aient un comportement différent en solution et adoptent de ce fait une toute autre conformation.

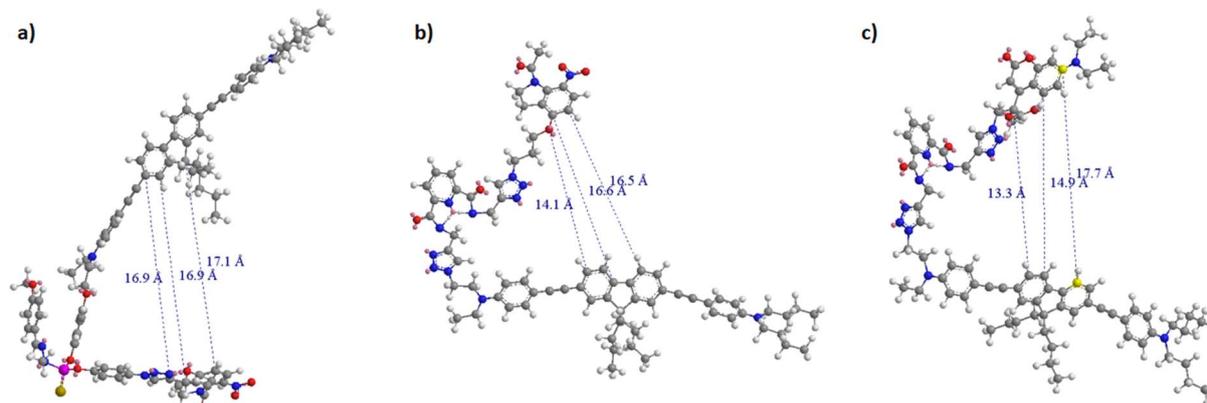


Figure V-9. Modélisation et calcul de la distance entre les motifs donneurs et accepteurs dans le cas de la dyade $NI D_3 [Ac]$ de 1^{ère} génération (a) et des dyades $[MNI] DPDC [Ac]$ (b) et $[mDEAC] DPDC [OAc]$ (c) de seconde génération.

Finalement, les résultats obtenus tendent à montrer une très nette augmentation de l'efficacité du transfert d'énergie, passant d'un Φ_{ET} de seulement 11 % pour la dyade $NI D_3 [Ac]$ à 49 % pour notre nouveau composé $[MNI] DPDC [Ac]$ qui est pourtant composé de la même antenne et du même décageur. Ainsi, cette observation semble montrer très clairement le bénéfice du rapprochement spatial des deux sous-unités *via* la plateforme PDC. En outre, l'efficacité du transfert d'énergie encore plus élevé concernant le composé $[mDEAC] DPDC [OAc]$ (> 63 %) valide définitivement notre stratégie (Figure V-10).

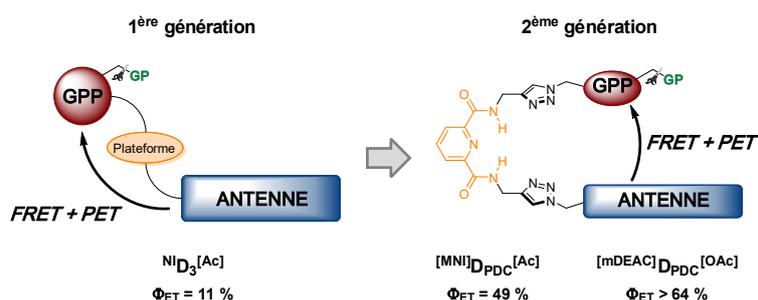


Figure V-10. Efficacité du transfert d'énergie des dyades de 1^{ère} et 2^{ème} génération.

Les mesures réalisées jusqu'à présent ne permettent en revanche pas de conclure quant à la nature du mécanisme de transfert d'énergie. Des expériences complémentaires telles que la voltamétrie cyclique par exemple seront nécessaires afin de pouvoir vérifier la présence exclusive de PET, de FRET ou bien de mettre en évidence la présence conjointe de ces deux phénomènes.

3. Propriétés d'optiques non-linéaire.

Dans la continuité, les propriétés d'optique non-linéaire de l'antenne quadrupolaire ont également pu être déterminées. Ces dernières sont une nouvelle fois obtenues par le biais d'expériences de TPEF. Le solvant d'étude choisi quant à lui reste le dichlorométhane afin de garantir une bonne solubilité ainsi que la fluorescence de $^{[OH]}A_3$. L'acquisition du spectre d'A2P des dyades $^{[MNI]}D_{PPDC}^{[Ac]}$ et $^{[mDEAC]}D_{PPDC}^{[OAc]}$ ne semble en revanche pas pertinente compte tenu de la technique utilisée et de l'incertitude sur la valeur de Φ_f mesurée. Les expériences de TPEF impliquent en effet une irradiation tous les 10 nm de 680 à 1050 nm et donc de la photolibération à 2-photon pour des GPPs absorbant dans cette gamme, ce qui est notre cas. Bien que cela ne soit pas une limitation en ce qui concerne la première dyade, les GPPs de la famille des coumarines obtiennent très souvent des Φ_f plus élevés lorsque la position photosensible que lorsque leur position photosensible est occupée par un groupe partant. La mise en œuvre de ce protocole entraînerait donc une trop grande incertitude sur la mesure et des valeurs de σ_2 qui pourraient être largement surestimées.

Comme attendu, l'antenne quadrupolaire $^{[OH]}A_3$ montre une bande d'absorption à 2-photon très intense dont le maximum est situé à 700 nm. D'une façon surprenante, deux épaulements sont également observés à 770 nm, correspondant à $2\lambda_{1PA}^{max}$, et à 820 nm. En lien avec les chapitres précédents, la bande d'absorption dont le maximum est localisé à 770 nm devrait, pour un composé purement centrosymétrique, être interdite de symétrie par les règles de Laporte^[7] (Figure V-11).

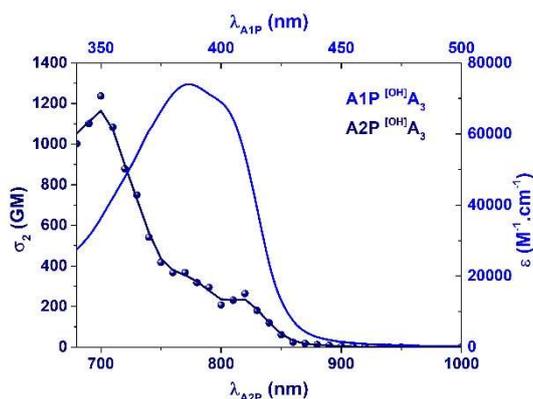


Figure V-11. Spectres d'absorption à 1- et 2-photon de l'antenne $^{[OH]}A_3$ dans le dichlorométhane.

En parallèle, la valeur de σ_2^{max} obtenue pour l'antenne $^{[OH]}A_3$ est de 1240 GM, cohérente avec celle décrite pour son analogue $^{[HQ]}A_3$ (1370 GM)^[330] en considérant l'erreur relative à la mesure de TPEF d'environ 10 % (Tableau V-3). En outre, le spectre d'A2P et les valeurs de σ_2 de nos dyades devraient logiquement se situer dans le même ordre de grandeur.

Il semble cependant important de mentionner que l'orientation spatiale des deux sous-unités ainsi que leur proximité spatiale pourrait modifier légèrement les capacités d'A2P de ces composés. En effet, des travaux précédents ont déjà permis de mettre en évidence que la réponse en absorption à 2-photon de ce type de composés pouvait être fortement influencée par des interactions électrostatiques.^[216,371] Par ailleurs, cette tendance avait déjà pu être observé lors des travaux concernant les dyades de 1^{ère} génération.^[330]

Tableau V-3. Propriétés d'optique non-linéaire des décageurs de référence MNI et DEAC-Me, de l'antenne ^[OH]A₃ et des dyades de seconde génération ^[MNI]D_{PDC}^[Ac] et ^[DEAC-Me]D_{PDC}^[OAc] dans le dichlorométhane.

| Composé | $\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}}$ (nm) | $2\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}}$ (nm) | $\lambda_{2\text{PA}}^{\text{max}}$ (nm) | $\sigma_2^{\text{max a)}$ (GM) |
|--------------------------------|---|--|---|-----------------------------------|
| MNI | 302 | 604 | n.c. | 0,7 ^(720 nm) b) |
| mDEAC | 385 | 770 | n.c. | n.c. |
| ^[OH] A ₃ | 386 | 772 | 820 | 260 |
| | | | 700 | 1240 |

^{a)} Section efficace d'absorption à 2-photon à la longueur d'onde $\lambda_{2\text{PA}}^{\text{max}}$ dérivée d'expériences de TPEF (1 GM = 10⁻⁵⁰ cm⁴.s.photon⁻¹). ^{b)} Calculée à partir des valeurs décrites dans la littérature^[95,248] à partir de l'équation $\delta_u = \sigma_2 \times \Phi_u$.

Finalement, même si les valeurs de σ_2 de nos deux dyades venaient à être légèrement inférieures à celle de l'antenne ^[OH]A₃, ces dernières resteraient cependant très largement supérieures à celles du MNI et de la mDEAC. Nous décidons donc de poursuivre nos investigations par l'étude des performances de photolibération *via* des irradiations mono- et biphotoniques de nos nouveaux composés.

4. Propriétés photochimiques en irradiation mono- et biphotonique.

Les propriétés photochimiques de nos nouveaux composés sont une nouvelle fois déterminées par le biais d'expériences de photolyses comparatives avec une irradiation monophotonique. L'avancement de la réaction de photolyse sera cette fois-ci contrôlé par analyse ¹H RMN grâce à l'apparition d'un singulet correspondant au méthyle de l'acide acétique libre et à la disparition du singulet, déblindé de quelques ppm, correspondant à son analogue cagé. Comme mentionné précédemment, les expériences de photolyse comparatives seront effectuées dans le dichlorométhane deutéré pour nos deux nouveaux composés ainsi que pour les références MNI^[Ac], DEAC^[OAc] et mDEAC^[OAc]. Le solvant choisi pour les expériences de photolyse pourrait paraître inapproprié puisque les décageurs de la famille des coumarines nécessitent la présence d'une espèce nucléophile dans le milieu de photolyse. Cependant, des travaux antérieurs, internes à l'équipe, avaient permis de mettre en évidence

que les traces d'eau présentes dans le CD_2Cl_2 permettent de mener à bien ces expériences. Par ailleurs, l'utilisation du composé **mDEAC**, décrit dans la littérature, comme unique référence de photolyse pour le composé $[\text{mDEAC}]\text{DPDC}^{[\text{OAc}]}$ faisait partie des possibilités envisagées. Néanmoins, la divergence des valeurs de Φ_u décrites dans la littérature (0,015 par Weis et *al.*^[279] et 0,21 par Geogan et *al.*^[280]) nous incite à choisir également la **DEAC**^[OAc] en tant que référence.

D'une façon très surprenante, l'expérience de photolyse du composé $[\text{MNI}]\text{DPDC}^{[\text{Ac}]}$ ne montre aucune trace de photolibération d'acide acétique et le suivi ^1H RMN permet d'ailleurs de mettre en évidence la dégradation du composé lors de l'irradiation. Il semblerait en effet que ce composé adopte le même comportement qu'un des systèmes coopératifs obtenu lors de précédents travaux.^[327] L'élaboration et l'étude de ce dernier, basé sur un transfert d'énergie de type PET entre cette même antenne et un décageur de la famille des **oNB**, n'avait pas permis de mettre en évidence la photolibération d'acide carboxylique.^[327] Comme lors de ces travaux précédents, la présence d'un phénomène de *back electron transfer* (BET) est fortement soupçonnée. La plupart du temps, le phénomène de BET ne résulte pas simplement de la recombinaison des charges ou paires de radicaux créées lors du passage à l'état excité, mais de réactions photochimiques multi-étapes impliquant d'autres espèces en solution. Dans ce contexte, cela pourrait permettre d'expliquer que le composé $[\text{MNI}]\text{DPDC}^{[\text{Ac}]}$ se dégrade sans effectuer la photolibération souhaitée. Les photolyses comparatives de notre seconde dyade et des composés de références sont en revanche un succès.

A nouveau, le tracé des droites de cinétique de la dyade $[\text{mDEAC}]\text{DPDC}^{[\text{OAc}]}$ et de ses deux décageurs de référence respectifs permet dans tous les cas de vérifier une cinétique d'ordre 1 (Figure V-12).

Par ailleurs, les valeurs de constante de vitesse apparente qui en découlent permettent de déterminer une valeur de Q_u relative pour la dyade coumarine. Ces dernières tendent à montrer que la cinétique de photolibération de la **mDEAC**^[OAc] est 1,6 fois plus rapide que celle de la **DEAC**^[OAc]. Les valeurs obtenues nous permettent d'ailleurs de déterminer un Φ_u de 22 % pour la **mDEAC**^[OAc], en accord avec celle décrite par Geogan et *al.* (21 %).^[280] En parallèle, la cinétique de photolibération de la dyade $[\text{mDEAC}]\text{DPDC}^{[\text{OAc}]}$ se montre 5,6 fois plus rapide que celle de la **DEAC**^[OAc] et 3,5 fois plus rapide que la **mDEAC**^[OAc], validant notre stratégie en mode d'irradiation monophotonique.

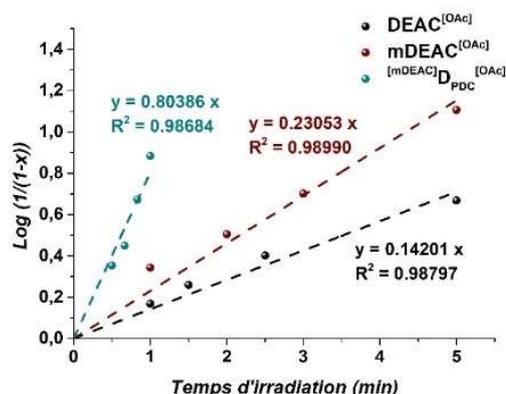


Figure V-12. Droites cinétiques des composés $\text{DEAC}^{[\text{OAc}]}$, $\text{mDEAC}^{[\text{OAc}]}$ et $[\text{mDEAC}]\text{D}_{\text{PDC}}^{[\text{OAc}]}$ issues des expériences de photolyses comparatives à 1-photon (365 nm) dans CD_2Cl_2 à une concentration de $2,5 \cdot 10^{-4}$ M.

Lors des travaux concernant les dyades de première génération, les valeurs de Q_u de nos composés étant pondérées par leur capacité à absorber la lumière (Eq. P-7), les rapports Q_u/Φ_u^{ref} étaient dans chaque cas inférieurs à 1. Dans le cadre de ces travaux, la dyade $[\text{mDEAC}]\text{D}_{\text{PDC}}^{[\text{OAc}]}$ obtenant une valeur de ε^{max} plus proche de celle de la référence ($\text{DEAC}^{[\text{OH}]}$), ce rapport n'est plus inférieur à 1 mais égal à 5,6. Ce rendement quantique de photolibération relative 5,6 fois plus élevé que celui de la $\text{DEAC}^{[\text{OAc}]}$ permet d'obtenir une efficacité photochimique globale (ε_u) de $1,4 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, environ un ordre de grandeur plus grand que celui de la $\text{DEAC}^{[\text{OAc}]}$, ce qui valide définitivement la stratégie adoptée en excitation monophotonique.

Tableau V-4. Propriétés photochimiques des décapeurs de référence $\text{MNI}^{[\text{Ac}]}$, $\text{DEAC}^{[\text{OAc}]}$, $\text{mDEAC}^{[\text{OAc}]}$, de la dyade $[\text{NI}]\text{D}_3^{[\text{Ac}]}$ de première génération et des nouvelles dyades $[\text{MNI}]\text{D}_{\text{PDC}}^{[\text{Ac}]}$ et $[\text{mDEAC}]\text{D}_{\text{PDC}}^{[\text{OAc}]}$.

| Composé | $\varepsilon^{365 \text{ nm}}$ ($\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) | Φ_u | Q_u/Φ_u^{ref} | $\varepsilon_u^{\text{max a)}$ ($\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) | $\delta_u^{\text{b)}$ (GM) |
|--|--|--------------------|---------------------------|--|-------------------------------|
| $\text{MNI}^{[\text{Ac}]}$ | $1,9 \cdot 10^3$ | 0,085 | 1 | 384 | 0,06 ^{c)} |
| $\text{DEAC}^{[\text{OAc}]}$ | $1,9 \cdot 10^4$ | 0,12 | 1 | 2520 | n.c. |
| $\text{mDEAC}^{[\text{OAc}]}$ | $1,8 \cdot 10^4$ | 0,22 ^{d)} | 1 | 4180 | n.c. |
| $[\text{NI}]\text{D}_3^{[\text{Ac}]}$ | $5,4 \cdot 10^4$ | - | 0,19 | 1130 | 20 |
| $[\text{MNI}]\text{D}_{\text{PDC}}^{[\text{Ac}]}$ | - | - | - ^{e)} | - ^{e)} | - ^{e)} |
| $[\text{mDEAC}]\text{D}_{\text{PDC}}^{[\text{OAc}]}$ | $4,1 \cdot 10^4$ | - | 5,6 | $1,4 \cdot 10^4$ | 426 |

a) Photosensibilité sous irradiation à un photon déduite d'expériences de photolyses comparatives à 365 nm en utilisant une valeur de $\Phi_u^{\text{ref}} = 0,12$ pour $\text{DEAC}^{[\text{OAc}]}$. b) Photosensibilité sous excitation à deux photons ($\delta_u = \sigma_2^{\text{max}} \cdot Q_u$). c) Valeur décrite dans la littérature sous irradiation à deux photons à 730 nm. d) Valeur de Φ_u déduite d'une expérience de photolyse comparative à un photon en utilisant une valeur de $\Phi_u^{\text{ref}} = 0,12$ pour $\text{DEAC}^{[\text{OAc}]}$. e) Pas de photolibération observée lors des expériences de photolyse à sous excitation à un et deux photons.

Une nouvelle fois, nous décidons de finaliser ces travaux en soumettant nos nouveaux composés à des expériences de photolyse en excitation à 2-photon (Figure V-13).

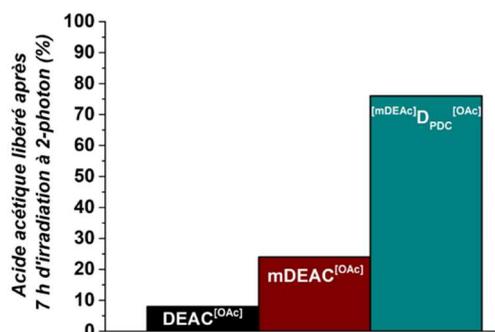


Figure V-13. Histogramme des photolyses à 2-photon des composés DEAC^[OAc], mDEAC^[OAc] et [mDEAC]D_{PDC}^[OAc] effectuées avec une irradiation 730 nm pendant 7 heures (P = 1 W ; V = 1,2 mL).

Ces dernières sont conduites dans le même solvant que précédemment et nos nouvelles dyades ainsi que les GPPs de référence sont irradiés à 730 nm (P = 1 W) pendant 7 heures dans un volume de 1,2 mL sous agitation. Au même titre qu'en excitation à 1-photon, la dyade [MNI]D_{PDC}^[Ac] ne montre aucune trace de photolibération d'acide acétique après 7 heures d'irradiation. Le suivi ¹H RMN met d'ailleurs, comme précédemment, en évidence la dégradation du composé. Concernant nos références, la DEAC^[OAc] montre une conversion légèrement inférieure à 10 % tandis que la mDEAC^[OAc] obtient un peu plus du double, ce qui semble confirmer la valeur de Φ_u déterminée précédemment. Ces expériences semblent également confirmer l'excellente valeur de Q_u^{rel} obtenue pour la dyade [mDEAC]D_{PDC}^[OAc] puisqu'une conversion impressionnante de 76 % est obtenue après 7 heures d'irradiation.

Par ailleurs, cette dernière montre également une excellente stabilité dans le noir puisqu'aucune trace d'hydrolyse ou de dégradation du composé n'est détectée après deux jours à température ambiante dans le solvant de photolyse.

V. Conclusions

Lors de ce dernier chapitre, nous avons décidé de nous focaliser sur la seconde stratégie possible dans le but d'accroître les performances de photolibération à 2-photon des décapeurs. Cette dernière repose sur la combinaison synergique d'une antenne absorbant fortement la lumière, d'un décapeur efficace et d'une plateforme reliant ces deux sous-unités. Bien que surprenants dans un cas, les résultats obtenus par nos nouvelles dyades sont dans tous les cas intéressants.

Malheureusement, les dyades basés sur des décapeurs de type NI ([MDNI]D_{PDC}^[Ac] et [MNI]D_{PDC}^[Ac]) ont montrés des résultats décevants. La première s'est révélée être très instable puisque le produit de dégradation a pu être directement identifié lors de la caractérisation par RMN tandis que la seconde n'a montré aucune trace de photolibération. Dans les deux cas, les

phénomènes de transfert d'électron ou de BET menant à des produits ou sous-produits de dégradation complexes sont fortement soupçonnés

En revanche, la dyade élaborée avec un décageur de la famille des coumarines a tenu toutes ses promesses. Le composé ${}^{\text{ImDEAC}}\text{DPPDC}^{\text{[OAc]}}$ s'est montré beaucoup plus efficace que ses décageurs de référence ($\text{DEAC}^{\text{[OAc]}}$ et $\text{mDEAC}^{\text{[OAc]}}$) à 1- comme à 2-photon. Ces résultats sont d'autant plus marqués en irradiation biphotonique puisque cette dernière libère 76 % d'acide acétique après 7 heures d'irradiation, soit presque dix fois plus que la $\text{DEAC}^{\text{[OAc]}}$. A titre de comparaison, le composé ${}^{\text{fBTz}}\text{DEAC}^{\text{[Gly-Fmoc]}}$, décrit avec un δ_{u} de 442 GM à 730 nm, libérait 53 % de glycine après 7 heures d'irradiation à la même longueur d'onde.

En outre, bien que les résultats obtenus avec cette dernière dyade tendent à démontrer tout le bénéfice de cette stratégie, la globalité des observations effectuées permet de mettre en avant plusieurs points clés :

- (a) Les capacités d'absorption à 1- et 2-photon des dyades sont quasi exclusivement dictées par les capacités d'absorption de l'antenne. Il convient donc de choisir une antenne absorbant fortement la lumière dans la gamme de longueur d'onde sélectionnée.
- (b) Comme lors des travaux précédents, la proximité spatiale entre les deux modules ainsi que leur agencement dans l'espace peuvent influencer les capacités d'absorption des dyades de manière significative par le biais d'interactions électrostatiques. La dyade ${}^{\text{ImDEAC}}\text{DPPDC}^{\text{[OAc]}}$ voit en effet son ε^{max} être 27 % plus faible que le ε^{max} de son antenne.
- (c) Plusieurs phénomènes photophysiques peuvent être mis à contribution dans le processus de transfert d'énergie. Une nouvelle fois, au même titre que lors de l'étude des dyades de première génération, la présence de deux mécanismes de transfert d'énergie est soupçonnée (PET et FRET). A l'image de la dyade ${}^{\text{[MNI]}}\text{DPPDC}^{\text{[Ac]}}$ qui ne montre aucune trace de photolibération, cela implique de le *design* de ces systèmes coopératifs est d'une importance primordiale et que certains décageurs peuvent être incompatibles.

A l'image des excellents résultats obtenus par la dyade ${}^{\text{ImDEAC}}\text{DPPDC}^{\text{[OAc]}}$, l'ensemble de ces observations semble également démontrer la puissance de cette stratégie. En contrepartie, le *design* de tels édifices doit être étudié avec la plus grande attention et le travail de synthèse, très lourd, peut parfois mener à quelques déconvenues. Enfin, bien que peu mis

en avant dans ce chapitre, l'utilisation d'une plateforme *clickable* est d'un intérêt majeur puisqu'il procure une très grande versatilité à notre système. Au même titre que la synthèse d'analogues hydrosolubles pour d'éventuelles applications en biologie, des travaux visant à introduire et étudier d'autres familles de GPPs au sein de ce système coopératif pourraient être envisageables.

Conclusion générale

Les travaux réalisés lors de cette thèse s'inscrivent dans une thématique actuellement en plein essor. En effet, la démocratisation des fibres optiques ainsi que l'accès plus facile à des microscopes ou laser à 2-photon combiné à la forte demande de nouveaux outils applicables en biologie n'a fait qu'accroître l'engouement autour du développement de nouveaux GPPs performants.

Bien que l'approche soit particulièrement excitante, elle n'en est pas pour autant aisément réalisable. Comme souligné lors des travaux présentés dans ce manuscrit, le bon usage des GPPs dans un domaine aussi exigeant que la biologie ne repose pas exclusivement sur le critère de l'efficacité de photolibération. Outre ce paramètre, la conception de GPPs stables et inertes dans le noir, compatibles avec le milieu biologique, non toxiques, dotés de cinétiques de photolibération rapides et dont la réaction de photolyse est « propre » est un challenge d'une grande envergure.

Finalement, les travaux effectués lors de cette thèse, exclusivement *via* des GPPs de la famille des coumarines, permettent d'illustrer les deux stratégies couramment employées dans le but d'accroître les capacités de photolibération des GPPs en excitation biphotonique.

Dans un premier temps, l'élongation du système π -conjugué combiné au renforcement du système *push-pull* *via* l'introduction de groupements fortement attracteurs en position 3- (Chapitre II) a permis d'élaborer plusieurs nouveaux GPPs dipolaires sensibles, voir extrêmement sensibles, en E2P à deux longueurs d'onde orthogonales (i.e., 730 et 940 nm). En plus d'illustrer parfaitement le caractère imprévisible du Φ_u lors de l'emploi de cette stratégie, cette étude fondamentale a également permis de rationaliser, au moins partiellement, l'impact des effets électroniques sur ce dernier. Bien que bénéfique pour les propriétés d'A2P, il en ressort que l'introduction d'un groupement accepteur trop fort en position 3- semble en revanche être extrêmement néfaste pour les propriétés de photolibération.

En se basant ensuite sur les relations structures-propriétés régissant l'A2P, l'introduction de coumarines au sein d'architectures symétriques a également permis d'obtenir des résultats très prometteurs. En plus d'être pourvus de photosensibilités à 2-photon élevés, les trois nouveaux décageurs synthétisés, présentant des groupements donneurs, accepteurs et ambivalents en position 3-, semblent présenter des rendements quantiques de photolibération en accord avec les tendances dégagées précédemment. Par ailleurs, les investigations menées sur ces trois nouveaux décageurs symétriques lipophiles

nous ont par la suite menés à l'élaboration d'un GPP symétrique hydrophile. Ce dernier, capable de libérer efficacement 2 équivalents de glycine par molécule en E2P et soluble à hauteur de 0,5 mM en solution aqueuse tamponnée à pH physiologique contenant 2,5 % de DMSO, semble répondre à l'ensemble des critères requis. Ce candidat prometteur est d'ailleurs actuellement sur le point d'être soumis à des expériences d'optoneurobiologie *in vitro*.

La stratégie visant à introduire des GPPs au sein d'architectures multimériques semble en revanche montrer ses limites dans le cas du composé trimérique (octupolaire) présenté dans le Chapitre IV. Bien qu'obtenant une excellente section efficace d'A2P, le comportement en solution du composé octupolaire semble en revanche souligner son incapacité à être utilisé pour effectuer de la photolibération. En effet, le groupement partant n'est pas libéré de manière quantitative et la tendance de ce type de composé à s'agréger semble néfaste pour les propriétés de photolibération. Cette observation est d'ailleurs confirmée dans le cas de l'analogue hydrosoluble synthétisé, inexploitable. D'une façon inattendue, c'est l'analogue monomérique, pourtant uniquement conçu dans le but de rationaliser les propriétés photophysiques et photochimiques obtenues par le composé trimérique, qui montre les résultats les plus prometteurs.

La dernière étude présentée dans ce manuscrit décrit la seconde stratégie pouvant être employée afin d'accroître les capacités de photolibération en E2P des GPPs. Bien qu'elle ne soit que très peu décrite dans la littérature, cette dernière mène pourtant très souvent à de bons résultats. C'est d'ailleurs le cas dans nos travaux puisque le *design* d'un tel système synergique permet au composé ${}^{\text{ImDEAC}}\text{DPPDC}^{\text{OAc}}$ de libérer l'acide acétique quasiment six fois plus rapidement que la $\text{mDEAC}^{\text{OAc}}$ seule. Ce résultat reste néanmoins contrasté par la contreperformance de la dyade ${}^{\text{ImNI}}\text{DPPDC}^{\text{Ac}}$ qui ne montre pas de photolibération. Par ailleurs, il semble important de souligner que le système décrit dans le Chapitre V est extrêmement versatile. En effet, l'assemblage d'une antenne aux fortes capacités d'A2P et d'un GPP par chimie *click* permet de pouvoir envisager de nombreuses possibilités. Comme mentionné en introduction de ce manuscrit, la mise en œuvre de cette stratégie souffre tout de même de quelques limitations. La conception d'un système tandem tel que celui présenté dans le Chapitre V nécessite en effet un travail de synthèse lourd et souvent plus coûteux que lors d'une simple modification de la structure moléculaire d'un GPP. Par ailleurs, les objets obtenus présentent très souvent des tailles et poids moléculaires conséquents ce qui complique

la tâche en ce qui concerne la compatibilité de ces derniers avec le milieu biologique (solubilité notamment).

Finalement, ces travaux ainsi que ceux dernièrement décrits dans la littérature tendent à montrer qu'il est maintenant plus aisé d'élaborer des GPPs aux capacités de photolibération en E2P appropriées pour les applications souhaitées. Ainsi, il semblerait que la course à la performance ne soit plus une priorité. En fin de compte, la vraie difficulté réside dans le fait qu'un GPP doit nécessairement combiner la performance aux autres critères tels que la compatibilité avec le milieu biologique, la non-toxicité des produits et sous-produits de photolyse ou encore la cinétique de photolibération dans le cadre d'applications en neurobiologie. En ce sens, dans la continuité de ces travaux, une attention particulière sera portée sur le *design* astucieux de nouveaux décageurs alliant tous les critères requis pour une application en biologie ainsi qu'une sensibilité de photolibération à 2-photon suffisante. Certains projets sont d'ailleurs d'ores et déjà en cours. Au demeurant, les récents travaux décrits dans la littérature illustrent bien le fait que la performance ne soit plus une priorité absolue puisque la conception de GPPs capables d'être irradiés directement dans la fenêtre spectrale de plus grande transparence des tissus *via* une excitation monophotonique est de plus en plus recherchée. Au même titre, l'élaboration de GPPs possédant des propriétés de fluorescence compatibles avec cette fenêtre spectrale est également en vogue.

Dans cet optique et bien que cela relève plutôt du domaine de la chimie théorique, une meilleure rationalisation du rendement quantique de photolibération des GPPs en fonction des propriétés électronique pourrait être d'une extrême utilité. Au même titre que la méthode QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*) visant à prédire l'activité biologique des molécules, nous pourrions imaginer pouvoir prédire *in silico* les performances photochimiques de nouveaux GPPs. Trop peu souvent pointées du doigt dans la littérature, les différentes valeurs de Φ_u et δ_u rapportées ainsi que leurs méthodes de détermination sont d'ailleurs une réelle problématique. Comme mentionné en introduction de ce manuscrit, la valeur de Φ_u du **MDNI** fut sujette à controverse puisqu'il est décrit avec un Φ_u de 47 % par Ellis-Davies et coll. et seulement 14 % par Corrie et coll..^[96,97] Ce dernier n'est pas un cas isolé puisque la **DEAC450** est décrite avec un δ_u de seulement 0,5 GM (à 900 nm) par Ellis-Davies et coll. tandis que nous la décrivons lors de ces travaux avec un δ_u de 48 GM (à 880 nm).^[269,275] Il s'avère en effet que les valeurs semblent pouvoir varier avec une incertitude allant jusqu'à deux ordres de grandeur en fonction de la méthode de mesure utilisée. Il n'est naturellement pas question de remettre en cause les méthodes de mesure utilisées par les

différents groupes de recherche, en revanche, dans la continuité de ces travaux, il serait pertinent d'essayer de rationaliser les variations observées.

Pour conclure, l'uncaging est un outil puissant pour de nombreuses applications liées à la biologie ou à la médecine. Bien que ce manuscrit soit axé exclusivement sur la photolibération de neurotransmetteurs, il semble important de mentionner que les GPPs peuvent également être utilisés dans le but de mimer d'autres processus de signallement cellulaire ^[372-374] ou bien pour un usage thérapeutique *via* la photolibération de principes actifs ou anticancéreux.^[360,375-378] Bien qu'il n'ait pu être développé dans ce manuscrit pour des raisons de confidentialité, ce dernier aspect fut également exploré lors de ces travaux de thèse et fait actuellement l'objet d'un dépôt de brevet. Les efforts seront également poursuivis en ce sens à la suite de ces travaux.

Références bibliographiques

- [1] E. U. Condon, *Phys. Rev.* **1928**, *32*, 858–872.
- [2] E. Condon, *Phys. Rev.* **1926**, *28*, 1182–1201.
- [3] M. Kasha, *Discuss. Faraday Soc.* **1950**, *9*, 14.
- [4] M. Kasha, *J. Chem. Phys.* **1952**, *20*, 71–74.
- [5] Werner. Leupin, Douglas. Magde, Gabriele. Persy, Jakob. Wirz, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 17–22.
- [6] W. Leupin, J. Wirz, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6068–6075.
- [7] O. Laporte, W. F. Meggers, *J. Opt. Soc. Am.* **1925**, *11*, 459.
- [8] S. F. Mason, *J. Chem. Soc.* **1959**, 1263–1268.
- [9] P. Bouguer, **1728**.
- [10] J. H. Lambert, *I. H. Lambert... Photometria sive de mensura et gradibus luminis, colorum et umbrae*, Sumptibus Vidvae Eberhardi Klett..., **1760**.
- [11] Beer, *Ann. Phys. Chem.* **1852**, *162*, 78–88.
- [12] J. F. Herschel, *Philos Trans R Soc London* **1845**, *135*, 147–153.
- [13] J. F. Herschel, *Philos Trans R Soc London* **1845**, *135*, 143–145.
- [14] B. Valeur, in *Digit. Encycl. Appl. Phys.* (Ed.: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2009**, pp. 477–531.
- [15] M. Beer, H. C. Longuet-Higgins, *J. Chem. Phys.* **1955**, *23*, 1390–1391.
- [16] G. G. Stokes, *Philos Trans R Soc London.* **1852**, *142*, 463–562.
- [17] T. Förster, *Ann. Phys.* **1948**, *437*, 55–75.
- [18] P. Wu, L. Brand, *Anal. Biochem.* **1994**, *218*, 1–13.
- [19] P. R. Selvin, *Nat. Struct. Biol.* **2000**, *7*, 5.
- [20] R. M. Clegg, **n.d.**, 8.
- [21] E. A. Jares-Erijman, T. M. Jovin, *Nat. Biotechnol.* **2003**, *21*, 1387–1395.
- [22] L. Stryer, *Annu. Rev. Biochem.* **1978**, *47*, 819–846.
- [23] D. L. Dexter, *J. Chem. Phys.* **1953**, *21*, 836–850.
- [24] E. Wigner, *Gruppentheorie und ihre Anwendung auf die Quantenmechanik der Atomspektren*, Vieweg+Teubner Verlag, Wiesbaden, **1931**.
- [25] A. Albini, V. Dichiarante, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2009**, *8*, 248.
- [26] G. Ciamician, *Science* **1912**, *36*, 385–395.
- [27] Tatsuo. Arai, Katsumi. Tokumaru, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 23–39.
- [28] A. A. Beharry, G. A. Woolley, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4422.
- [29] D. Bléger, J. Schwarz, A. M. Brouwer, S. Hecht, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20597–20600.
- [30] D. Bléger, S. Hecht, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 11494–11506.
- [31] S. Passlick, M. T. Richers, G. C. R. Ellis-Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12554–12557.
- [32] E. F. Kiefer, C. H. Tanna, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4478–4480.
- [33] C. Cooksonj, **1971**, 108.
- [34] F. Bernardi, M. Olivucci, M. A. Robb, G. Tonachini, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5805–5812.
- [35] P. J. Kropp, E. J. Reardon, Z. L. F. Gaibel, K. F. Williard, J. H. Hattaway, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7058–7067.
- [36] P. Kln, J. Wirz, *Photochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **2009**.
- [37] A. Cantos, J. Marquet, M. Moreno-Manas, A. Gonzalez-Lafont, J. M. Lluch, J. Bertran, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3303–3310.

- [38] G. G. Choudhry, G. R. B. Webster, O. Hutzinger, *Toxicol. Environ. Chem.* **1986**, *13*, 27–83.
- [39] R. G. W. Norrish, M. E. S. Appleyard, *J. Chem. Soc. Resumed* **1934**, 874.
- [40] W. Oppolzer, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 135–141.
- [41] S. Schreiber, *Science* **1985**, *227*, 857–863.
- [42] K. Avasthi, S. R. Raychaudhuri, R. G. Salomon, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4322–4324.
- [43] A. K. Ghosh, S. Leshchenko, M. Noetzel, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7822–7829.
- [44] H. E. Zimmerman, D. J. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4486–4488.
- [45] H. E. Zimmerman, V. R. Sandel, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 915–922.
- [46] H. E. Zimmerman, S. Somasekhara, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 922–927.
- [47] H. C. H. A. Van Riel, G. Lodder, E. Havinga, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7257–7262.
- [48] E. Havinga, M. E. Kronenberg, *Pure Appl. Chem.* **1968**, *16*, 137–152.
- [49] J. Cornelisse, E. Havinga, *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 353–388.
- [50] H. E. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8988–8991.
- [51] H. E. Zimmerman, *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 7725–7725.
- [52] J. A. Barltrop, P. Schofield, *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 697–699.
- [53] D. H. R. Barton, Y. L. Chow, A. Cox, G. W. Kirby, *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 1055–1057.
- [54] J. Engels, E. J. Schlaeger, *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 907–911.
- [55] J. H. Kaplan, B. Forbush, J. F. Hoffman, *Biochemistry* **1978**, *17*, 1929–1935.
- [56] P. Klán, T. Šolomek, C. G. Bochet, A. Blanc, R. Givens, M. Rubina, V. Popik, A. Kostikov, J. Wirz, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 119–191.
- [57] N. I. K. Ogden David, *Eur. Biophys. J.* **2002**, *30*, 571–587.
- [58] S. Walbert, W. Pfleiderer, U. E. Steiner, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 11.
- [59] A. Specht, J.-S. Thomann, K. Alarcon, W. Wittayanan, D. Ogden, T. Furuta, Y. Kurakawa, M. Goeldner, *ChemBioChem* **2006**, *7*, 1690–1695.
- [60] R. S. Givens, C.-H. Park, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6259–6262.
- [61] R. S. Givens, B. Matuszewski, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6860–6861.
- [62] O. D. Fedoryak, T. M. Dore, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3419–3422.
- [63] C. Sundararajan, D. E. Falvey, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5547–5554.
- [64] B. Amit, D. A. Ben-Efraim, A. Patchornik, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 843–844.
- [65] A. Denise. Turner, S. V. Pizzo, George. Rozakis, N. A. Porter, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 244–250.
- [66] G. Ciamician, P. Silber, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 2040–2046.
- [67] J. A. Barltrop, P. J. Plant, P. Schofield, *Chem. Commun. Lond.* **1966**, 822.
- [68] A. Patchornik, B. Amit, R. B. Woodward, **n.d.**, 3.
- [69] J. W. Walker, G. P. Reid, J. A. McCray, D. R. Trentham, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7170–7177.
- [70] Y. V. Il'ichev, J. Wirz, *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 7856–7870.
- [71] J. E. T. Corrie, A. Barth, V. R. N. Munasinghe, D. R. Trentham, M. C. Hutter, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8546–8554.
- [72] Y. V. Il'ichev, M. A. Schwörer, J. Wirz, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4581–4595.
- [73] S. R. Adams, **n.d.**, 30.
- [74] L. C. Katz, M. B. Dalva, *J. Neurosci. Methods* **1994**, *54*, 205–218.
- [75] T. Milburn, N. Matsubara, A. P. Billington, J. B. Udgaonkar, J. W. Walker, B. K. Carpenter, W. W. Webb, J. Marque, W. Denk, *Biochemistry* **1989**, *28*, 49–55.
- [76] A. P. Billington, K. M. Walstrom, D. Ramesh, A. P. Guzikowski, B. K. Carpenter, G. P. Hess, *Biochemistry* **1992**, *31*, 5500–5507.

- [77] R. Wieboldt, K. R. Gee, L. Niu, D. Ramesh, B. K. Carpenter, G. P. Hess, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1994**, *91*, 8752–8756.
- [78] A. Specht, M. Goeldner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2008–2012.
- [79] T. Furuta, S. S.-H. Wang, J. L. Dantzker, T. M. Dore, W. J. Bybee, E. M. Callaway, W. Denk, R. Y. Tsien, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1999**, *96*, 1193–1200.
- [80] P. Berroy, M. L. Viriot, M. C. Carre, **2001**, *4*.
- [81] I. Aujard, C. Benbrahim, M. Gouget, O. Ruel, J.-B. Baudin, P. Neveu, L. Jullien, *Chem. - Eur. J.* **2006**, *12*, 6865–6879.
- [82] M. C. Pirrung, W. H. Pieper, K. P. Kaliappan, M. R. Dhananjeyan, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2003**, *100*, 12548–12553.
- [83] C. Bochet, S. Mercier, in *Link. Strateg. Solid-Phase Org. Synth.* (Ed.: P.J.H. Scott), John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **2009**, pp. 151–193.
- [84] M. Klausen, V. Dubois, J. Verlhac, M. Blanchard-Desce, *ChemPlusChem* **2019**, *84*, 589–598.
- [85] T. J. Mitchison, K. E. Sawin, J. A. Theriot, K. Gee, A. Mallavarapu, in *Methods Enzymol.*, Elsevier, **1998**, pp. 63–78.
- [86] A. C. Allan, J. L. Ward, M. H. Beale, A. J. Trewavas, in *Methods Enzymol.*, Elsevier, **1998**, pp. 474–483.
- [87] M. C. Pirrung, Y. R. Lee, K. Park, J. B. Springer, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5042–5047.
- [88] S. Bühler, I. Lagoja, H. Giegrich, K.-P. Stengele, W. Pfliederer, *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 620–659.
- [89] A. Hasan, K.-P. Stengele, H. Giegrich, P. Cornwell, K. R. Isham, R. A. Sachleben, W. Pfliederer, R. S. Foote, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4247–4264.
- [90] B. Amit, A. Patchornik, *Tetrahedron Letters* **1973**, *14*, 2205–2208.
- [91] B. Amit, D. A. Ben-Efraim, A. Patchornik, **1976**, *7*.
- [92] J. Morrison, P. Wan, J. E. T. Corrie, G. Papageorgiou, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2002**, *1*, 960.
- [93] A. D. Cohen, C. Helgen, C. G. Bochet, J. P. Toscano, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2845–2848.
- [94] J. E. T. Corrie, A. Barth, G. Papageorgiou, *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2001**, *44*, 619–626.
- [95] G. Papageorgiou, J. E. T. Corrie, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8197–8205.
- [96] G. Papageorgiou, D. Ogden, G. Kelly, J. E. T. Corrie, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2005**, *4*, 887.
- [97] O. D. Fedoryak, J.-Y. Sul, P. G. Haydon, G. C. R. Ellis-Davies, *Chem. Commun.* **2005**, 3664.
- [98] G. C. R. Ellis-Davies, M. Matsuzaki, M. Paukert, H. Kasai, D. E. Bergles, *J. Neurosci.* **2007**, *27*, 6601–6604.
- [99] J. C. Sheehan, K. Umezawa, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3771–3774.
- [100] W. R. Bergmark, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, *2*, 61.
- [101] W. R. Bergmark, C. Barnes, J. Clark, S. Paparian, S. Marynowski, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5612–5615.
- [102] P. Klán, M. Zabadal, D. Heger, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1569–1571.
- [103] R. Ruzicka, M. Zabadal, P. Klán, *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 2581–2590.
- [104] M. Zabadal, A. P. Pelliccioli, P. Klán, J. Wirz, *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 10329–10333.
- [105] J. Literák, S. Relich, P. Kulhánek, P. Klán, *Mol. Divers.* **2003**, *7*, 265–271.
- [106] P. Klán, A. Paola Pelliccioli, T. Pospíšil, J. Wirz, *Photochem Photobiol Sci* **2002**, *1*, 920–923.
- [107] J. Literák, J. Wirz, P. Klán, *Photochem Photobiol Sci* **2005**, *4*, 43–46.
- [108] L. Kammari, L. Plíštil, J. Wirz, P. Klán, *Photochem Photobiol Sci* **2007**, *6*, 50–56.

- [109] R. S. Givens, M. Rubina, J. Wirz, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2012**, *11*, 472.
- [110] R. S. Givens, D. Heger, B. Hellrung, Y. Kamdzhilov, M. Mac, P. G. Conrad, E. Cope, J. I. Lee, J. F. Mata-Segreda, R. L. Schowen, J. Wirz, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3307–3309.
- [111] G. Papadopoulos, D. Boskou, *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1991**, *68*, 669–671.
- [112] R. S. Givens, K. Stensrud, P. G. Conrad, A. L. Yousef, C. Perera, S. N. Senadheera, D. Heger, J. Wirz, *Can. J. Chem.* **2011**, *89*, 364–384.
- [113] R. D. H. Murray, J. Méndez, S. A. Brown, *Phytochemistry* **1982**, *22*, DOI 10.1016/S0031-9422(00)86999-X.
- [114] A. Vogel, *Ann. Phys. Phys. Chem.* **1820**, *64*, 161–166.
- [115] E.-J.-B. Bouillon Lagrande, C.-L. Cadet, L.-A. Planche, P.-F.-G. Boullay, J.-P. Boudet, J.-J. Virey, J. Pelletier, A. Vogel, **1820**, *6*, 626.
- [116] N. J.-B. G. Guibourt, *Histoire Abrégée Des Drogues Simples*, **1820**.
- [117] Chevalier, Fée, Guibourt, J. Pontenelle, Laucier, Orfila, Payen, G. Pelletan, Lassaigier, Richard, Robinet, Segelas D'Etchepare, *Journal de Chimie Médicale de Pharmacie*, **1825**.
- [118] N. J.-B. G. Guibourt, *Histoire Naturelle Des Drogues Simples*, **1869**.
- [119] S. Marumoto, M. Miyazawa, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 784–788.
- [120] K. N. Venugopala, V. Rashmi, B. Odhav, *BioMed Res. Int.* **2013**, *2013*, 1–14.
- [121] M.-C. Gutiérrez-Mellado, R. Edwards, M. Tena, F. Cabello, K. Serghini, J. Jorrín, *J. Plant Physiol.* **1996**, *149*, 261–266.
- [122] M. Petersen, J. Hans, U. Matern, in *Annu. Plant Rev. Online* (Ed.: J.A. Roberts), John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **2018**, pp. 182–257.
- [123] T. O. Soine, *J. Pharm. Sci.* **1964**, *53*, 231–264.
- [124] J. Azelmat, S. Fiorito, V. A. Taddeo, S. Genovese, F. Epifano, D. Grenier, *Phytochem. Lett.* **2015**, *13*, 399–405.
- [125] A. C. Stein, S. Álvarez, C. Avancini, S. Zacchino, G. von Poser, *J. Ethnopharmacol.* **2006**, *107*, 95–98.
- [126] Z. Wang, J.-R. Kim, M. Wang, S. Shu, Y.-J. Ahn, *Pest Manag. Sci.* **2012**, *68*, 1041–1047.
- [127] B. G. Lake, *Food Chem. Toxicol.* **1999**, *37*, 423–453.
- [128] M. C. Ortiz Villamizar, C. E. Puerto Galvis, L. Y. Vargas Méndez, V. V. Kouznetsov, in *Discov. Dev. Neuroprotective Agents Nat. Prod.*, Elsevier, **2018**, pp. 149–235.
- [129] W. H. Perkin, **1868**, *6*, 53–63.
- [130] H. Von Pechmann, C. Duisberg, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2119–2128.
- [131] H. v. Pechmann, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 929–936.
- [132] S. M. Sethna, P. Ragini, *Org. React.* **1953**, *VII*, 1–58.
- [133] E. Knoevenagel, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2345–2346.
- [134] S. Shaabani, A. Shaabani, S. W. Ng, *ACS Comb. Sci.* **2014**, *16*, 176–183.
- [135] S. Kanchithalaivan, R. V. Sumesh, R. R. Kumar, *ACS Comb. Sci.* **2014**, *16*, 566–572.
- [136] Z. Shi, C. He, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3669–3671.
- [137] K. Yan, D. Yang, W. Wei, F. Wang, Y. Shuai, Q. Li, H. Wang, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1550–1556.
- [138] T. de A. Fernandes, B. Gontijo Vaz, M. N. Eberlin, A. J. M. da Silva, P. R. R. Costa, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7085–7091.
- [139] M. Oberholzer, R. Gerber, C. M. Frech, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 627–641.
- [140] J. Ferguson, F. Zeng, H. Alper, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5602–5605.
- [141] X.-F. Wu, L. Wu, R. Jackstell, H. Neumann, M. Beller, *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 12245–12248.
- [142] St. v. Kostanecki, A. Rózycki, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 102–109.

- [143] J. Crecente-Campo, M. Pilar Vázquez-Tato, J. A. Seijas, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 4130–4135.
- [144] D. Audisio, S. Messaoudi, J.-D. Brion, M. Alami, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 1046–1051.
- [145] B. Schmidt, S. Krehl, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5879.
- [146] F. Borges, F. Roleira, N. Milhazes, L. Santana, E. Uriarte, *Curr. Med. Chem.* **2005**, 12, 887–916.
- [147] M. Musa, J. Cooperwood, M. O. Khan, *Curr. Med. Chem.* **2008**, 15, 2664–2679.
- [148] X.-M. Peng, G. L.V. Damu, C.- He Zhou, *Curr. Pharm. Des.* **2013**, 19, 3884–3930.
- [149] M. Riveiro, N. De Kimpe, A. Moglioni, R. Vazquez, F. Monczor, C. Shayo, C. Davio, *Curr. Med. Chem.* **2010**, 17, 1325–1338.
- [150] L. Piazzzi, A. Rampa, A. Bisi, S. Gobbi, F. Belluti, A. Cavalli, M. Bartolini, V. Andrisano, P. Valenti, M. Recanatini, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2279–2282.
- [151] L. Piazzzi, A. Cavalli, F. Colizzi, F. Belluti, M. Bartolini, F. Mancini, M. Recanatini, V. Andrisano, A. Rampa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 423–426.
- [152] Z. Radić, E. Reiner, P. Taylor, *Mol. Pharmacol.* **1991**, 39, 98–104.
- [153] L. Piazzzi, A. Cavalli, F. Belluti, A. Bisi, S. Gobbi, S. Rizzo, M. Bartolini, V. Andrisano, M. Recanatini, A. Rampa, *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 4250–4254.
- [154] L. Pisani, M. Catto, I. Giangreco, F. Leonetti, O. Nicolotti, A. Stefanachi, S. Cellamare, A. Carotti, *ChemMedChem* **2010**, 5, 1616–1630.
- [155] M. J. Matos, D. Viña, E. Quezada, C. Picciau, G. Delogu, F. Orallo, L. Santana, E. Uriarte, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 3268–3270.
- [156] M. J. Matos, D. Viña, C. Picciau, F. Orallo, L. Santana, E. Uriarte, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 5053–5055.
- [157] M. J. Matos, S. Vazquez-Rodriguez, E. Uriarte, L. Santana, D. Viña, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 4224–4227.
- [158] M. J. Matos, C. Terán, Y. Pérez-Castillo, E. Uriarte, L. Santana, D. Viña, *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 7127–7137.
- [159] N. Vukovic, S. Sukdolak, S. Solujic, N. Niciforovic, *Food Chem.* **2010**, 120, 1011–1018.
- [160] G. Jones, M. A. Rahman, *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 13028–13037.
- [161] X. Liu, J. M. Cole, K. S. Low, *J. Phys. Chem. C* **2013**, 117, 14731–14741.
- [162] M. Cigáň, J. Donovalová, V. Szöcs, J. Gašpar, K. Jakusová, A. Gáplovský, *J. Phys. Chem. A* **2013**, 117, 4870–4883.
- [163] S. Nad, M. Kumbhakar, H. Pal, *J. Phys. Chem. A* **2003**, 107, 4808–4816.
- [164] L. Cisse, A. Djande, M. Capo-Chichi, F. Delatre, A. Saba, A. Tine, J.-J. Aaron, *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* **2011**, 79, 428–436.
- [165] F. Amat-Guerri, R. Sastre, *Laser Chem.* **1998**, 18, 63–84.
- [166] G. A. Reynolds, K. H. Drexhage, *Opt. Commun.* **1975**, 13, 222–225.
- [167] G. Jones, W. R. Jackson, C. Y. Choi, W. R. Bergmark, *J. Phys. Chem.* **1985**, 89, 294–300.
- [168] Z. R. Grabowski, K. Rotkiewicz, W. Rettig, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3899–4032.
- [169] M. Ahmad, T. A. King, D.-K. Ko, B. H. Cha, J. Lee, *Opt. Laser Technol.* **2002**, 34, 445–448.
- [170] S. R. Trenor, A. R. Shultz, B. J. Love, T. E. Long, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3059–3078.
- [171] B. Wagner, *Molecules* **2009**, 14, 210–237.
- [172] D. Cao, Z. Liu, P. Verwilst, S. Koo, P. Jangjili, J. S. Kim, W. Lin, *Chem. Rev.* **2019**, 119, 10403–10519.
- [173] F. Bu, R. Duan, Y. Xie, Y. Yi, Q. Peng, R. Hu, A. Qin, Z. Zhao, B. Z. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 14492–14497.

- [174] Y. Jung, J. Jung, Y. Huh, D. Kim, *J. Anal. Methods Chem.* **2018**, *2018*, 1–11.
- [175] A. Gandioso, R. Bresolí-Obach, A. Nin-Hill, M. Bosch, M. Palau, A. Galindo, S. Contreras, A. Rovira, C. Rovira, S. Nonell, V. Marchán, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1185–1195.
- [176] A. Gandioso, S. Contreras, I. Melnyk, J. Oliva, S. Nonell, D. Velasco, J. García-Amorós, V. Marchán, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5398–5408.
- [177] S. A. Swanson, G. M. Wallraff, J. P. Chen, W. Zhang, L. D. Bozano, K. R. Carter, J. R. Salem, R. Villa, J. C. Scott, *Chem. Mater.* **2003**, *15*, 2305–2312.
- [178] J.-X. Chen, W. Liu, C.-J. Zheng, K. Wang, K. Liang, Y.-Z. Shi, X.-M. Ou, X.-H. Zhang, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2017**, *9*, 8848–8854.
- [179] A. Genco, A. Ridolfo, S. Savasta, S. Patanè, G. Gigli, M. Mazzeo, *Adv. Opt. Mater.* **2018**, *6*, 1800364.
- [180] Z.-S. Wang, Y. Cui, K. Hara, Y. Dan-oh, C. Kasada, A. Shinpo, *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 1138–1141.
- [181] K. Hara, T. Sato, R. Katoh, A. Furube, Y. Ohga, A. Shinpo, S. Suga, K. Sayama, H. Sugihara, H. Arakawa, *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 597–606.
- [182] T. Furuta, H. Torigai, M. Sugimoto, M. Iwamura, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3953–3956.
- [183] T. Furuta, H. Torigai, T. Osawa, M. Iwamura, *Chem. Lett.* **1993**, 1179–1182.
- [184] B. Schade, V. Hagen, R. Schmidt, R. Herbrich, E. Krause, T. Eckardt, J. Bendig, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9109–9117.
- [185] R. Schmidt, D. Geissler, V. Hagen, J. Bendig, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 5000–5004.
- [186] J. E. T. Corrie, T. Furuta, R. Givens, A. L. Yousef, M. Goeldner, in *Dyn. Stud. Biol.* (Eds.: M. Goeldner, R.S. Givens), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, FRG, **2005**, pp. 1–94.
- [187] D. Geißler, Y. N. Antonenko, R. Schmidt, S. Keller, O. O. Krylova, B. Wiesner, J. Bendig, P. Pohl, V. Hagen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1195–1198.
- [188] T. Furuta, M. Iwamura, in *Methods Enzymol.*, Elsevier, **1998**, pp. 50–63.
- [189] H. Montgomery, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1919–1927.
- [190] A. Z. Suzuki, T. Watanabe, M. Kawamoto, K. Nishiyama, H. Yamashita, M. Ishii, M. Iwamura, T. Furuta, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4867–4870.
- [191] W. Lin, D. S. Lawrence, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2723–2726.
- [192] M. Lu, O. D. Fedoryak, B. R. Moister, T. M. Dore, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2119–2122.
- [193] A. M. Sarker, Y. Kaneko, D. C. Neckers, *J. Photochem. Photobiol. Chem.* **1998**, *117*, 67–74.
- [194] A. M. Sarker, Y. Kaneko, A. V. Nikolaitchik, D. C. Neckers, *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 5375–5382.
- [195] Pr. O. Schoenleber, B. Giese, *N. Y.* **2003**, *4*.
- [196] P. T. Wong, E. W. Roberts, S. Tang, J. Mukherjee, J. Cannon, A. J. Nip, K. Corbin, M. F. Krummel, S. K. Choi, *ACS Chem. Biol.* **2017**, *12*, 1001–1010.
- [197] F. M. Rossi, M. Margulis, C.-M. Tang, J. P. Y. Kao, *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 32933–32939.
- [198] M. Göppert-Mayer, *Ann. Phys.* **1931**, *401*, 273–294.
- [199] W. Kaiser, C. G. B. Garrett, *Phys. Rev. Lett.* **1961**, *7*, 229–231.
- [200] R. L. Sutherland, D. G. McLean, S. Kirkpatrick, *Handbook of Nonlinear Optics*, Marcel Dekker, New York, **2003**.
- [201] R. Weissleder, *Nat. Biotechnol.* **2001**, *19*, 316–317.
- [202] F. Scholkmann, S. Kleiser, A. J. Metz, R. Zimmermann, J. Mata Pavia, U. Wolf, M. Wolf, *NeuroImage* **2014**, *85*, 6–27.
- [203] F. Terenziani, C. Katan, E. Badaeva, S. Tretiak, M. Blanchard-Desce, *Adv. Mater.* **2008**, *20*, 4641–4678.

- [204] C. Andraud, O. Maury, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 2009, 4357–4371.
- [205] A. Takahashi, S. Mukamel, *J. Chem. Phys.* **1994**, 100, 2366–2384.
- [206] B. J. Orr, J. F. Ward, *Mol. Phys.* **1971**, 20, 513–526.
- [207] A. D. Buckingham, in *Adv. Chem. Phys.* (Ed.: J.O. Hirschfelder), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, **2007**, pp. 107–142.
- [208] S. MAZUMDAR, D. Guo, S. N. Dixit, **n.d.**, 8.
- [209] R. R. Birge, B. M. Pierce, *J. Chem. Phys.* **1979**, 70, 165.
- [210] C. W. Dirk, L.-T. Cheng, M. G. Kuzyk, *Int. J. Quantum Chem.* **1992**, 43, 27–36.
- [211] M. G. Kuzyk, K. D. Singer, G. I. Stegeman, *Adv. Opt. Photonics* **2013**, 5, 4.
- [212] M. Pawlicki, H. A. Collins, R. G. Denning, H. L. Anderson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3244–3266.
- [213] W. L. Peticolas, J. P. Goldsborough, K. E. Rieckhoff, *Phys. Rev. Lett.* **1963**, 10, 3.
- [214] J. E. Ehrlich, X. L. Wu, I.-Y. S. Lee, Z.-Y. Hu, H. Röckel, S. R. Marder, J. W. Perry, *Opt. Lett.* **1997**, 22, 1843.
- [215] B. A. Reinhardt, L. L. Brott, S. J. Clarson, A. G. Dillard, J. C. Bhatt, R. Kannan, L. Yuan, G. S. He, P. N. Prasad, *Chem. Mater.* **1998**, 10, 1863–1874.
- [216] F. Terenziani, M. Morone, S. Gmouh, M. Blanchard-Desce, *ChemPhysChem* **2006**, 7, 685–696.
- [217] M. Albota, *Science* **1998**, 281, 1653–1656.
- [218] S.-J. Chung, S. Zheng, T. Odani, L. Beverina, J. Fu, L. A. Padilha, A. Biesso, J. M. Hales, X. Zhan, K. Schmidt, A. Ye, E. Zojer, S. Barlow, D. J. Hagan, E. W. Van Stryland, Y. Yi, Z. Shuai, G. A. Pagani, J.-L. Brédas, J. W. Perry, S. R. Marder, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14444–14445.
- [219] S. J. K. Pond, M. Rumi, M. D. Levin, T. C. Parker, D. Beljonne, M. W. Day, J.-L. Brédas, S. R. Marder, J. W. Perry, *J. Phys. Chem. A* **2002**, 106, 11470–11480.
- [220] L. Beverina, J. Fu, A. Leclercq, E. Zojer, P. Pacher, S. Barlow, E. W. Van Stryland, D. J. Hagan, J.-L. Brédas, S. R. Marder, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7282–7283.
- [221] S.-J. Chung, K.-S. Kim, T.-C. Lin, G. S. He, J. Swiatkiewicz, P. N. Prasad, *J. Phys. Chem. B* **1999**, 103, 10741–10745.
- [222] R. Kannan, G. S. He, T.-C. Lin, P. N. Prasad, R. A. Vaia, L.-S. Tan, *Chem. Mater.* **2004**, 16, 185–194.
- [223] C. Katan, S. Tretiak, M. H. V. Werts, A. J. Bain, R. J. Marsh, N. Leonczek, N. Nicolaou, E. Badaeva, O. Mongin, M. Blanchard-Desce, *J. Phys. Chem. B* **2007**, 111, 9468–9483.
- [224] L. Ventelon, S. Charier, L. Moreaux, J. Mertz, M. Blanchard-Desce, **2001**, 40, 2098–2101.
- [225] L. Porrès, O. Mongin, C. Katan, M. Charlot, T. Pons, J. Mertz, M. Blanchard-Desce, *Org. Lett.* **2004**, 6, 47–50.
- [226] C. L. Droumaguet, O. Mongin, M. H. V. Werts, M. Blanchard-Desce, *Chem. Commun.* **2005**, 0, 2802–2804.
- [227] O. Mongin, L. Porrès, M. Charlot, C. Katan, M. Blanchard-Desce, *Chem. - Eur. J.* **2007**, 13, 1481–1498.
- [228] O. Varnavski, X. Yan, O. Mongin, M. Blanchard-Desce, T. Goodson, *J. Phys. Chem. C* **2007**, 111, 149–162.
- [229] B. Strehmel, A. M. Sarker, H. Detert, *ChemPhysChem* **2003**, 4, 249–259.
- [230] Z. Pokladek, N. Ripoché, M. Betou, Y. Trolez, O. Mongin, J. Olesiak-Banska, K. Matczyszyn, M. Samoc, M. G. Humphrey, M. Blanchard-Desce, F. Paul, *Chem. - Eur. J.* **2016**, 22, 10155–10167.
- [231] N. S. Makarov, M. Drobizhev, A. Rebane, *Opt. Express* **2008**, 16, 4029.
- [232] G. S. He, L.-S. Tan, Q. Zheng, P. N. Prasad, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 1245–1330.

- [233] L. Ventelon, L. Moreaux, J. Mertz, M. Blanchard-Desce, *Synth. Met.* **2002**, *127*, 17–21.
- [234] L. Ventelon, M. Blanchard-Desce, L. Moreaux, J. Mertz, *Chem. Commun.* **1999**, 2055–2056.
- [235] Corwin. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165–195.
- [236] J. O. Morley, *Int. J. Quantum Chem.* **1993**, *46*, 19–26.
- [237] M. Drobizhev, F. Meng, A. Rebane, Y. Stepanenko, E. Nickel, C. W. Spangler, *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 9802–9814.
- [238] L. Beverina, M. Crippa, P. Salice, R. Ruffo, C. Ferrante, I. Fortunati, R. Signorini, C. M. Mari, R. Bozio, A. Facchetti, G. A. Pagani, *Chem. Mater.* **2008**, *20*, 3242–3244.
- [239] H. A. Collins, M. Khurana, E. H. Moriyama, A. Mariampillai, E. Dahlstedt, M. Balaz, M. K. Kuimova, M. Drobizhev, V. X. D. Yang, D. Phillips, A. Rebane, B. C. Wilson, H. L. Anderson, *Nat. Photonics* **2008**, *2*, 420–424.
- [240] M. Drobizhev, Y. Stepanenko, A. Rebane, C. J. Wilson, T. E. O. Screen, H. L. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12432–12433.
- [241] W.-H. Lee, H. Lee, J.-A. Kim, J.-H. Choi, M. Cho, S.-J. Jeon, B. R. Cho, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10658–10667.
- [242] D. Beljonne, W. Wenseleers, E. Zojer, Z. Shuai, H. Vogel, S. J. K. Pond, J. W. Perry, S. R. Marder, J.-L. Brødødas, *Adv Funct Mater* **2002**, *11*.
- [243] M. Drobizhev, A. Karotki, Y. Dzenis, A. Rebane, Z. Suo, C. W. Spangler, *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 7540–7543.
- [244] M. Drobizhev, A. Karotki, A. Rebane, C. W. Spangler, *Opt. Lett.* **2001**, *26*, 1081.
- [245] O. Mongin, T. R. Krishna, M. H. V. Werts, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, M. Blanchard-Desce, *Chem. Commun.* **2006**, 915.
- [246] G. Siegel, R. W. Albers, S. Brady, D. Price, *Basic Neurochemistry. Molecular, Cellular, and Medical Aspects*, Elsevier, **2005**.
- [247] F. F. Trigo, J. E. T. Corrie, D. Ogden, *J. Neurosci. Methods* **2009**, *180*, 9–21.
- [248] M. Matsuzaki, G. C. R. Ellis-Davies, T. Nemoto, Y. Miyashita, M. Iino, H. Kasai, *Nat. Neurosci.* **2001**, *4*, 1086–1092.
- [249] N. I. Kiskin, Rod Chillingworth, James, *Eur. Biophys. J.* **2002**, *30*, 588–604.
- [250] A. Hopt, E. Neher, *Biophys. J.* **2001**, *80*, 2029–2036.
- [251] A. P. Pelliccioli, J. Wirz, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2002**, *1*, 441–458.
- [252] S. Gug, S. Charon, A. Specht, K. Alarcon, D. Ogden, B. Zietz, J. Léonard, S. Haacke, F. Bolze, J.-F. Nicoud, M. Goeldner, *ChemBioChem* **2008**, *9*, 1303–1307.
- [253] A. Specht, F. Bolze, L. Donato, C. Herbivo, S. Charon, D. Warther, S. Gug, J.-F. Nicoud, M. Goeldner, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2012**, *11*, 578.
- [254] L. Donato, A. Mourrot, C. M. Davenport, C. Herbivo, D. Warther, J. Léonard, F. Bolze, J.-F. Nicoud, R. H. Kramer, M. Goeldner, A. Specht, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1840–1843.
- [255] K. M. Schelkle, T. Griesbaum, D. Ollech, S. Becht, T. Buckup, M. Hamburger, R. Wombacher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2825–2829.
- [256] A. Paul, A. Biswas, S. Sinha, Sk. S. Shah, M. Bera, M. Mandal, N. D. P. Singh, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2968–2972.
- [257] S. Gug, F. Bolze, A. Specht, C. Bourgoigne, M. Goeldner, J.-F. Nicoud, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9525–9529.
- [258] E. Niggli, P. Lipp, *J. Physiol.* **1998**, *508*, 801–809.
- [259] A. Momotake, N. Lindegger, E. Niggli, R. J. Barsotti, G. C. R. Ellis-Davies, *Nat. Methods* **2006**, *3*, 35–40.
- [260] A. Dreuw, M. A. Polkehn, R. Binder, A. Heckel, S. Knippenberg, *J. Comput. Chem.* **2012**, *33*, 1797–1805.

- [261] H. K. Agarwal, R. Janicek, S.-H. Chi, J. W. Perry, E. Niggli, G. C. R. Ellis-Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3687–3693.
- [262] M. T. Richers, S. Passlick, H. Agarwal, G. C. R. Ellis-Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, DOI 10.1002/anie.201906067.
- [263] G. Hess, B. Carpenter, V. Shembekar, Y. Chen, *Protecting Group for Carboxylic Acids That Can Be Photolyzed by Visible Light*, **2007**, US20070243519A1.
- [264] V. R. Shembekar, Y. Chen, B. K. Carpenter, G. P. Hess, *Biochemistry* **2005**, *44*, 7107–7114.
- [265] V. R. Shembekar, Y. Chen, B. K. Carpenter, G. P. Hess, *Biochemistry* **2007**, *46*, 5479–5484.
- [266] V. Hagen, B. Dekowski, V. Nache, R. Schmidt, D. Geißler, D. Lorenz, J. Eichhorst, S. Keller, H. Kaneko, K. Benndorf, B. Wiesner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7887–7891.
- [267] V. Hagen, B. Dekowski, N. Kotzur, R. Lechler, B. Wiesner, B. Briand, M. Beyermann, *Chem. - Eur. J.* **2008**, *14*, 1621–1627.
- [268] C. Bao, G. Fan, Q. Lin, B. Li, S. Cheng, Q. Huang, L. Zhu, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 572–575.
- [269] J. P. Olson, H.-B. Kwon, K. T. Takasaki, C. Q. Chiu, M. J. Higley, B. L. Sabatini, G. C. R. Ellis-Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5954–5957.
- [270] J. M. Amatrudo, J. P. Olson, G. Lur, C. Q. Chiu, M. J. Higley, G. C. R. Ellis-Davies, *ACS Chem. Neurosci.* **2014**, *5*, 64–70.
- [271] J. P. Olson, M. R. Banghart, B. L. Sabatini, G. C. R. Ellis-Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15948–15954.
- [272] H. K. Agarwal, S. Zhai, D. J. Surmeier, G. C. R. Ellis-Davies, *ACS Chem. Neurosci.* **2017**, DOI 10.1021/acscchemneuro.7b00237.
- [273] M. T. Richers, J. M. Amatrudo, J. P. Olson, G. C. R. Ellis-Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 193–197.
- [274] R. Durand-de Cuttoli, P. S. Chauhan, A. Pétriz Reyes, P. Faure, A. Mourot, G. C. R. Ellis-Davies, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2020**, *117*, 6831–6835.
- [275] M. Klausen, V. Dubois, G. Clermont, C. Tonnelé, F. Castet, M. Blanchard-Desce, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 4209–4219.
- [276] Y. Chitose, M. Abe, K. Furukawa, J.-Y. Lin, T.-C. Lin, C. Katan, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2622–2625.
- [277] M. Bojtár, A. Kormos, K. Kis-Petik, M. Kellermayer, P. Kele, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9410–9414.
- [278] Q. Lin, L. Yang, Z. Wang, Y. Hua, D. Zhang, B. Bao, C. Bao, X. Gong, L. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3722–3726.
- [279] S. Weis, Z. Shafiq, R. A. Gropeanu, A. del Campo, *J. Photochem. Photobiol. Chem.* **2012**, *241*, 52–57.
- [280] B. Goegan, F. Terzi, F. Bolze, S. Cambridge, A. Specht, *ChemBioChem* **2018**, DOI 10.1002/cbic.201700628.
- [281] A. Gandioso, M. Cano, A. Massaguer, V. Marchán, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11556–11564.
- [282] L. Fournier, I. Aujard, T. Le Saux, S. Maurin, S. Beaupierre, J.-B. Baudin, L. Jullien, *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 17494–17507.
- [283] A. S. C. Fonseca, A. M. S. Soares, M. S. T. Gonçalves, S. P. G. Costa, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7892–7900.
- [284] L. Fournier, C. Gauron, L. Xu, I. Aujard, T. Le Saux, N. Gagey-Eilstein, S. Maurin, S. Dubruille, J.-B. Baudin, D. Bensimon, M. Volovitch, S. Vrizz, L. Jullien, *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8*, 1528–1536.

- [285] V. Nikolenko, K. E. Poskanzer, R. Yuste, *Nat. Methods* **2007**, *4*, 943–950.
- [286] T. Branco, B. A. Clark, M. Hausser, *Science* **2010**, *329*, 1671–1675.
- [287] A. G. Carter, B. L. Sabatini, *Neuron* **2004**, *44*, 483–493.
- [288] T. Abrahamsson, L. Cathala, K. Matsui, R. Shigemoto, D. A. DiGregorio, *Neuron* **2012**, *73*, 1159–1172.
- [289] R. Araya, *Front. Neuroanat.* **2014**, *8*, DOI 10.3389/fnana.2014.00141.
- [290] Y. Zhu, C. M. Pavlos, J. P. Toscano, T. M. Dore, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4267–4276.
- [291] M. J. Davis, C. H. Kragor, K. G. Reddie, H. C. Wilson, Y. Zhu, T. M. Dore, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1721–1729.
- [292] J. Ma, A. C. Rea, H. An, C. Ma, X. Guan, M.-D. Li, T. Su, C. S. Yeung, K. T. Harris, Y. Zhu, J. L. Nganga, O. D. Fedoryak, T. M. Dore, D. L. Phillips, *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18*, 6854–6865.
- [293] M. Petit, C. Tran, T. Roger, T. Gallavardin, H. Dhimane, F. Palma-Cerda, M. Blanchard-Desce, F. C. Acher, D. Ogden, P. I. Dalko, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6366–6369.
- [294] C. Tran, T. Gallavardin, M. Petit, R. Slimi, H. Dhimane, M. Blanchard-Desce, F. C. Acher, D. Ogden, P. I. Dalko, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 402–405.
- [295] P. Dunkel, C. Tran, T. Gallavardin, H. Dhimane, D. Ogden, P. I. Dalko, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9899–9908.
- [296] C. Tran, N. Berqouch, H. Dhimane, G. Clermont, M. Blanchard-Desce, D. Ogden, P. I. Dalko, *Chem. - Eur. J.* **2017**, *23*, 1860–1868.
- [297] S. Picard, E. Genin, G. Clermont, V. Hugues, O. Mongin, M. Blanchard-Desce, *New J. Chem.* **2013**, *37*, 3899.
- [298] P. I. Dalko, M. Petit, D. Ogden, F. Acher, *Multiphoton Activable Quinoline Derivatives, Their Preparation and Their Uses*, **n.d.**, WO2011086469 (A1).
- [299] T. Šolomek, J. Wirz, P. Klán, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 3064–3072.
- [300] N. Umeda, H. Takahashi, M. Kamiya, T. Ueno, T. Komatsu, T. Terai, K. Hanaoka, T. Nagano, Y. Urano, *ACS Chem. Biol.* **2014**, *9*, 2242–2246.
- [301] P. P. Goswami, A. Syed, C. L. Beck, T. R. Albright, K. M. Mahoney, R. Unash, E. A. Smith, A. H. Winter, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3783–3786.
- [302] N. Rubinstein, P. Liu, E. W. Miller, R. Weinstain, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6369–6372.
- [303] T. Slanina, P. Shrestha, E. Palao, D. Kand, J. A. Peterson, A. S. Dutton, N. Rubinstein, R. Weinstain, A. H. Winter, P. Klán, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 15168–15175.
- [304] J. A. Peterson, C. Wijesooriya, E. J. Gehrman, K. M. Mahoney, P. P. Goswami, T. R. Albright, A. Syed, A. S. Dutton, E. A. Smith, A. H. Winter, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 7343–7346.
- [305] K. Sitkowska, Ben. L. Feringa, W. Szymański, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1819–1827.
- [306] D. Kand, L. Pizarro, I. Angel, A. Avni, D. Friedmann-Morvinski, R. Weinstain, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 4659–4663.
- [307] K. Sambath, T. Zhao, Z. Wan, Y. Zhang, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 14162–14165.
- [308] K. Sitkowska, M. F. Hoes, M. M. Lerch, L. N. Lameijer, P. van der Meer, W. Szymański, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 5480–5483.
- [309] D. Kand, P. Liu, M. X. Navarro, L. J. Fischer, L. Rousso-Noori, D. Friedmann-Morvinski, A. H. Winter, E. W. Miller, R. Weinstain, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 4970–4974.
- [310] J. A. Peterson, L. J. Fischer, E. J. Gehrman, P. Shrestha, D. Yuan, C. S. Wijesooriya, E. A. Smith, A. H. Winter, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 5712–5717.
- [311] P. Šebej, J. Wintner, P. Müller, T. Slanina, J. Al Anshori, L. A. P. Antony, P. Klán, J. Wirz, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1833–1843.

- [312] M. Reinfelds, J. von Cosel, K. Falahati, C. Hamerla, T. Slanina, I. Burghardt, A. Heckel, *Chem. - Eur. J.* **2018**, *24*, 13026–13035.
- [313] D. P. Walton, D. A. Dougherty, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 4965–4968.
- [314] Y. Zhao, Q. Zheng, K. Dakin, K. Xu, M. L. Martinez, W.-H. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4653–4663.
- [315] G. Papageorgiou, M. Lukeman, P. Wan, J. E. Corrie, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2004**, *3*, 366–373.
- [316] G. Papageorgiou, D. Ogden, J. E. T. Corrie, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7228–7233.
- [317] G. Papageorgiou, D. Ogden, J. E. T. Corrie, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2008**, *7*, 423.
- [318] D. Wöll, S. Walbert, K.-P. Stengele, T. J. Albert, T. Richmond, J. Norton, M. Singer, R. D. Green, W. Pfeleiderer, U. E. Steiner, *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 28–45.
- [319] M. C. Pirrung, T. M. Dore, Y. Zhu, V. S. Rana, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5313.
- [320] J. Smirnova, D. Wöll, W. Pfeleiderer, U. E. Steiner, *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 891–904.
- [321] D. Wöll, J. Smirnova, W. Pfeleiderer, U. E. Steiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2975–2978.
- [322] Tatsuo. Hamada, Atsushi. Nishida, Osamu. Yonemitsu, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 140–145.
- [323] K. Lee, D. E. Falvey, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9361–9366.
- [324] D. E. Falvey, C. Sundararajan, *P H O T O C H E M P H O T O B O C I* **2004**, *3*, 831–838.
- [325] C. Sundararajan, D. E. Falvey, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2631–2634.
- [326] C. Sundararajan, D. E. Falvey, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8000–8001.
- [327] K. A. Korzycka, P. M. Bennett, E. J. Cueto-Diaz, G. Wicks, M. Drobizhev, M. Blanchard-Desce, A. Rebane, H. L. Anderson, *Chem Sci* **2015**, *6*, 2419–2426.
- [328] M. D. Thum, D. E. Falvey, *J. Phys. Chem. A* **2018**, *122*, 3204–3210.
- [329] S. Picard, E. J. Cueto-Diaz, E. Genin, G. Clermont, F. Acher, D. Ogden, M. Blanchard-Desce, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10805.
- [330] E. Cueto Diaz, S. Picard, M. Klausen, V. Hugues, P. Pagano, E. Genin, M. Blanchard-Desce, *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 10848–10859.
- [331] E. J. Cueto Díaz, S. Picard, V. Chevasson, J. Daniel, V. Hugues, O. Mongin, E. Genin, M. Blanchard-Desce, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 102–105.
- [332] C. A. Hammer, K. Falahati, A. Jakob, R. Klimek, I. Burghardt, A. Heckel, J. Wachtveitl, *J. Phys. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 1448–1453.
- [333] C. Würth, M. Grabolle, J. Pauli, M. Spieles, U. Resch-Genger, *Nat. Protoc.* **2013**, *8*, 1535–1550.
- [334] S. Kao, A. N. Asanov, P. B. Oldham, *Instrum. Sci. Technol.* **1998**, *26*, 375–387.
- [335] M. Sheik-Bahae, A. A. Said, T.-H. Wei, D. J. Hagan, E. W. Van Stryland, *IEEE J. Quantum Electron.* **1990**, *26*, 760–769.
- [336] C. Xu, W. W. Webb, *J. Opt. Soc. Am. B* **1996**, *13*, 481.
- [337] M. R. Banghart, Ed. , *Chemical Neurobiology: Methods and Protocols*, Humana Press, Totowa, NJ, **2013**.
- [338] H. J. Kuhn, S. E. Braslavsky, R. Schmidt, **2004**, *76*, 2105–2146.
- [339] C. G. Hatchard, C. A. Parker, *Proc. R. Soc. Math. Phys. Eng. Sci.* **1956**, *235*, 518–536.
- [340] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522–524.
- [341] B. Cürten, P. H. M. Kullmann, M. E. Bier, K. Kandler, B. F. Schmidt, *Photochem. Photobiol.* **2007**, *81*, 641–648.
- [342] N. Senda, A. Momotake, T. Arai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 2384–2388.
- [343] K. D. Belfield, A. R. Morales, B.-S. Kang, J. M. Hales, D. J. Hagan, E. W. Van Stryland, V. M. Chapela, J. Percino, *Chem. Mater.* **2004**, *16*, 4634–4641.

- [344] R. F. Abdulla, R. S. Brinkmeyer, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1675–1735.
- [345] M. G. Vetelino, W. C. Jotham, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 219–222.
- [346] E. C. Riesgo, X. Jin, R. P. Thummel, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3017–3022.
- [347] A. Nadler, D. A. Yushchenko, R. Müller, F. Stein, S. Feng, C. Mülle, M. Carta, C. Schultz, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 10056.
- [348] M. Klausen, Nouvelles sondes moléculaires photo-activées pour la délivrance de principes actifs: de la conception aux applications biologiques, Université de Bordeaux, **2018**.
- [349] G. A. Molander, D. L. Sandrock, **2010**, 29.
- [350] T. Jeffery, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10113–10130.
- [351] B. M. Choudary, N. P. Reddy, M. L. Kantam, Z. Jamil, *Tetrahedron Letters* **1985**, *26*, 6257–6258.
- [352] A. Carpita, L. Mannocci, R. Rossi, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 1859–1864.
- [353] J. Xiao, Y. Huang, Z. Song, W. Feng, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 99095–99098.
- [354] D. Brevet, L. Raehm, M. Blanchard-Desce, O. Mongin, M. Gary-bobo-sable-Teychene, M. Garcia, A. Morere, J.-O. Durand, *Biphotonic Photosensitizers, Nanoparticles Containing the Same and Their Use as Drugs*, **n.d.**, WO2011073054A1.
- [355] P. Dunkel, M. Petit, H. Dhimane, M. Blanchard-Desce, D. Ogden, P. I. Dalko, *ChemistryOpen* **2017**, *6*, 660–667.
- [356] M. G. Kuzyk, *J. Chem. Phys.* **2003**, *119*, 8327–8334.
- [357] H. Kuhn, *J. Chem. Phys.* **1949**, *17*, 1198–1212.
- [358] Z. Fang, R. D. Webster, M. Samoc, Y.-H. Lai, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 17914.
- [359] P. J. Garegg, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 978.
- [360] J. Vuilleumier, G. Gaulier, R. De Matos, Y. Mugnier, G. Campargue, J. Wolf, L. Bonacina, S. Gerber-Lemaire, *Helv. Chim. Acta* **2020**, *103*, DOI 10.1002/hlca.201900251.
- [361] Q. Lin, C. Bao, G. Fan, S. Cheng, H. Liu, Z. Liu, L. Zhu, *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 6680.
- [362] Q. Lin, C. Bao, Y. Yang, Q. Liang, D. Zhang, S. Cheng, L. Zhu, *Adv. Mater.* **2013**, *25*, 1981–1986.
- [363] J. Vuilleumier, G. Gaulier, R. De Matos, D. Ortiz, L. Menin, G. Campargue, C. Mas, S. Constant, R. Le Dantec, Y. Mugnier, L. Bonacina, S. Gerber-Lemaire, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2019**, *11*, 27443–27452.
- [364] J. E. T. Corrie, G. Papageorgiou, *7-Nitroindoline Derivatives and Their Uses*, **2004**, WO2004085394A1.
- [365] D. C. Forbes, S. R. Amin, C. J. Bean, M. C. Standen, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8287–8290.
- [366] F. F. Kneisel, M. Dochnahl, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1017–1021.
- [367] A. Krasovskiy, B. F. Straub, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 159–162.
- [368] A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333–3336.
- [369] H. Ren, A. Krasovskiy, P. Knochel, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4215–4217.
- [370] R. Nishimura, V. Murie, R. Soldi, G. Clososki, *Synthesis* **2015**, *47*, 1455–1460.
- [371] C. Rouxel, C. L. Droumaguet, Y. Macé, S. Clift, O. Mongin, E. Magnier, M. Blanchard-Desce, *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18*, 12487–12497.
- [372] G. Mayer, A. Heckel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4900–4921.
- [373] C. Brieke, F. Rohrbach, A. Gottschalk, G. Mayer, A. Heckel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8446–8476.
- [374] P. Seyfried, M. Heinz, G. Pintér, D.-P. Klötzner, Y. Becker, M. Bolte, H. R. A. Jonker, L. S. Stelzl, G. Hummer, H. Schwalbe, A. Heckel, *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24*, 17568–17576.

- [375] S. S. Agasti, A. Chompoosor, C.-C. You, P. Ghosh, C. K. Kim, V. M. Rotello, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5728–5729.
- [376] A. Dal Corso, L. Pignataro, L. Belvisi, C. Gennari, *Chem. – Eur. J.* **2019**, chem.201903127.
- [377] Y. Venkatesh, S. Karthik, Y. Rajesh, M. Mandal, A. Jana, N. D. P. Singh, *Chem. - Asian J.* **2016**, *11*, 3482–3486.
- [378] B. Roy, M. Kundu, A. K. Singh, T. Singha, S. Bhattacharya, P. K. Datta, M. Mandal, N. D. P. Singh, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 13140–13143.
- [379] U. Resch-Genger, K. Rurack, *Pure Appl. Chem.* **2013**, *85*, 2005–2013.
- [380] A. M. Brouwer, *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 2213–2228.
- [381] M. A. Albota, C. Xu, W. W. Webb, *Appl. Opt.* **1998**, *37*, 7352.
- [382] C. Sissa, V. Parthasarathy, D. Drouin-Kucma, M. H. V. Werts, M. Blanchard-Desce, F. Terenziani, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 11715.
- [383] M. H. V. Werts, N. Nerambourg, D. Pélégry, Y. L. Grand, M. Blanchard-Desce, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2005**, *4*, 531.
- [384] Y. Shirota, T. Kobata, N. Noma, *Chem. Lett.* **1989**, 1145–1148.

Partie expérimentale.

I. Materials and methods

1. Linear optic characterization (*see Preamble section*)

All photophysical studies have been performed with freshly-prepared air-equilibrated solutions at room temperature (298 K). UV/Vis absorption spectra of $\sim 10^{-5}$ M solutions were recorded on a Jasco V-670 spectrophotometer. Steady-state fluorescence measurements were performed on dilute solutions (ca. 10^{-6} M, optical density ≤ 0.1) contained in standard 1 cm quartz cuvettes using a Fluorolog spectro fluorometer. The emission spectra were corrected for the wavelength-sensitivity of the detection unit, obtained, for each compound, under excitation at the wavelength of the absorption maximum. Fluorescence quantum yields of these dilute chromophore solutions were measured according to literature procedures^[333,379] using Quinine bisulfate (QBS, $\Phi_f = 0.546$ in H_2SO_4 0.5M, $\lambda_{\text{exc}} = 347$ nm) or Fluorescein (FLSCN, $\Phi_f = 0.9$ in NaOH 0.1 M, $\lambda_{\text{exc}} = 474$ nm) depending on the absorption and emission range.^[380] The emission quantum yield values derived from these measurements were calculated with Eq. P-3, taking into account the refractive index n , the absorbance A , and the integral of the emission $F(\lambda_{\text{exc}}, \lambda_f)$. The reported fluorescence quantum yield values obtained via this method are within ± 0.005 .

Fluorescence decays were measured in a time-correlated single photon counting (TCSPC) configuration, under excitation from a NanoLED (370 nm, 455 nm or 570 nm). The instrument response was determined by measuring the light scattered by a Ludox® suspension. The lifetime values were obtained from the deconvolution fit analysis of the decays profiles; the quality of the fits was judged by the reduced χ^2 value ($0.9 < \chi^2 < 1.1$). The reported lifetimes are within ± 0.1 ns.

2. Non-linear optic characterization (*see Preamble section*)

In practice, 2PA cross sections (σ_2) were derived from the two-photon excited fluorescence (TPEF) cross sections ($\sigma_2\Phi_f$) and the fluorescence emission quantum yield (Φ_f). TPEF cross sections were measured relative to fluorescein in 0.01M aqueous NaOH in the 680- 1000 nm spectral range,^[381] and relative to Nile Red in DMSO in the 1000-1160 nm spectral range,^[231,382] using the well-established method described by Xu and Webb^[336] and the appropriate solvent-related refractive index corrections.^[383] The quadratic dependence of the fluorescence intensity on the excitation power was checked for each sample and all wavelengths. Measurements were conducted using an excitation source delivering fs pulses

which prevents excited-state absorption during the pulse duration, a phenomenon which has been shown to lead to overestimated two-photon absorption cross-section values.

To scan the 680–1080 nm range, an Nd:YVO₄-pumped Ti:Sapphire oscillator was used generating 140 fs pulses at an 80 MHz rate. To scan the 1000–1200 nm range, an optical parametric oscillator (OPO, PP-BBO) was added to the setup to collect and modulate the output signal of the Ti:Sapphire oscillator. The excitation was focused into the cuvette through a microscope objective (10X, NA 0.25). A Chameleon Ultra II (COHERENT) was used generating 140 fs pulses at an 80 MHz repetition rate. The excitation was focused into the cuvette through a microscope objective (10X, NA 0.25). The fluorescence was detected in epifluorescence mode via a dichroic mirror (Chroma 675dcxru) and a barrier filter (Chroma e650sp-2p) by a compact CCD spectrometer module BWTek BTC112E. Total fluorescence intensities were obtained by integrating the corrected emission. The experimental uncertainty of the absorption cross-section values determined from this method has been estimated to be $\pm 10\%$.

3. One- and two-photon photolysis experiments

The one-photon uncaging sensitivity of the new uncagers was determined by irradiating solutions of the new photosensitive compounds and appropriate references (*see Preamble section*), selected as standards (depending on the structure of the unknown compound and its irradiation wavelength) in the exact same experimental conditions. The conversion rate was monitored over time by ¹H NMR or RP-HPLC using:

¹H NMR: Bruker Advance II 400 spectrometer at 400 MHz or on a Bruker Advance III 600 spectrometer at 600 MHz. Shifts (δ) are given in parts per million with respect to solvent residual peak, and coupling constant (J) are given in Hertz.

RP-HPLC: JASCO LC-4000 system containing an RHPLC pump PU-4180, a photo diode array detector MD-4010, a fluorescence detector FP-4025, an HPLC autosampler AS-4050 and an interface box LC-NetII/ADC. The RP-HPLC was equipped with a Phenomenex column (100 x 2,1 mm) Kinitex 2.6u XB-C18 100A.

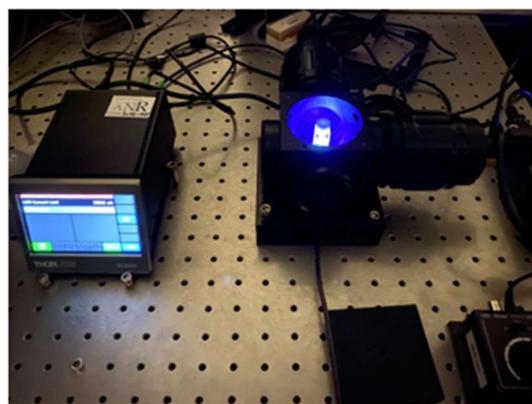
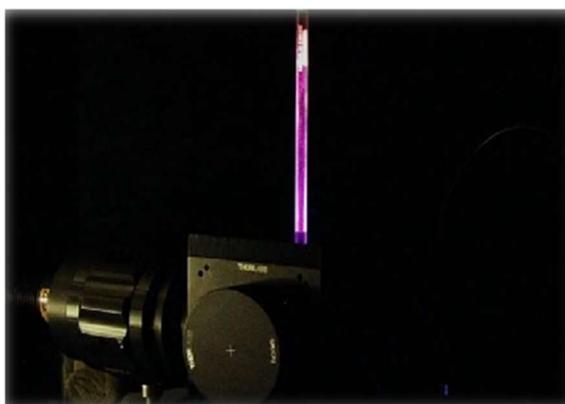
Comparison of the conversion kinetics for the new compounds and reference PPG allowed calculation of the $\epsilon^{ech}Q^{ech}/\epsilon^{ref}\Phi^{ref}$ ratio values, derived from Eq. P-10. The ϵ values at the excitation wavelength, measured in the same non-deuterated solvent, then

allowed the determination of the Q^{ech}/Φ^{ref} ratio, according to Eq. P-11. A first order kinetic was observed in all cases.

The NMR samples were prepared in the appropriate deuterated solvent and introduced in a quartz NMR tube which was directly irradiated with two custom-made irradiation setups. Samples submitted to RP-HPLC follow-up were prepared in the appropriate solvent at desired concentration and introduced in a quartz high precision cell Hellma Analysis (10 x 10 mm) which was directly irradiated with two custom-made irradiation setups.

Samples were irradiated in an “optical cage cube” equipped with two mounted high-power LED (Thorlabs M365L2, 190mW at 365 nm; and Thorlabs M455L3, 900 mW at 455 nm). The power was controlled with a Thorlabs DC2200 - high power 1 - Channel LED driver with pulse modulation.

The beam was collimated onto the sample with Ø2" lenses, and light was collected at the end of the optical path with two aluminum mirrors. The optical cage lid and bottom were custom-designed and 3D-printed in order to contain both a cuvette holder and an NMR tube holder, for total reproducibility of experiments. The irradiation was mounted on a printed plastic support equipped with a Variomag magnetic micro-stirrer.

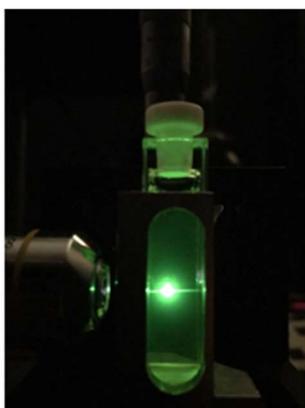


Experimental setup for 1P photolysis in a quartz NMR tube (left) and in cuvette (right).

Two-photon photolysis experiments were performed on the TPEF setup. The samples were prepared in the appropriate deuterated or non-deuterated solvent at the desired concentration. Photolysis of the stirred samples (1.2 mL) were carried out at the desired wavelength and power in 10x4 mm cuvettes. The progression of the photorelease was monitored periodically by ^1H NMR or RP-HPLC using:

$^1\text{H NMR}$: Bruker Advance II 400 spectrometer at 400 MHz or on a Bruker Advance III 600 spectrometer at 600 MHz. Shifts (δ) are given in parts per million with respect to solvent residual peak, and coupling constant (J) are given in Hertz.

RP-HPLC: JASCO LC-4000 system containing an RHPLC pump PU-4180, a photo diode array detector MD-4010, a fluorescence detector FP-4025, an HPLC autosampler AS-4050 and an interface box LC-NetII/ADC. The RP-HPLC was equipped with a Phenomenex column (100 x 2,1 mm) Kinitex 2.6u XB-C18 100A.



Experimental setup for 2P photolysis in cuvette.

4. Synthesis and characterization

All air and moisture sensitive manipulations were carried out using standard techniques, with flame-dried reaction vessels, anhydrous solvents, and under argon atmosphere. Toluene, CH_2Cl_2 , MeCN, Et_2O and THF were dried over two columns of alumina and degassed in an Innovative Technologies Pure Solve solvent purification system. *N,N*-dimethylformamide and Et_3N were freshly distilled over CaH_2 before use. Alternately, THF was freshly distilled over sodium/benzophenone before being used. Extraction and column chromatography solvents were purchased in anhydrous form, and used as received. Palladium (II) acetate was recrystallized from chloroform before being used. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) was prepared according to the procedure described by Coulson *et al.*^[283] All reagents were purchased from Fisher Scientific, Aldrich, TCI, Fluorochem or Strem and used without further purification unless indicated otherwise. Thin layer chromatography (TLC) was performed on Merck silica gel 60 F254 aluminum plaques, and column chromatography was performed on Macherey-Nagel silica gel 60 (40-63 μm). Dialysis was performed in the appropriate solvent using Spectrum Laboratories pre-treated regenerated cellulose membranes of the appropriate cut-off.

^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker Advance III 200 spectrometer at 200 MHz and 50 MHz, on a Bruker Advance I 300 spectrometer at 300 MHz, 75 MHz and 121 MHz, on a Bruker Advance II 400 spectrometer at 400 MHz and 100 MHz, or on a Bruker Advance III 600 spectrometer at 600 MHz, 150 MHz and 243 MHz respectively. Shifts (δ) are given in parts per million with respect to solvent residual peak, and coupling constant (J) are given in Hertz.

Melting points were measured on a Stuart SMP 10 instrument.

HRMS-ESI spectra were recorded by the CESAMO (Bordeaux, France) on a QStar Elite mass spectrometer (Applied Biosystems). The instrument is equipped with an ESI source and spectra were recorded in the negative/positive mode. The electrospray needle was maintained at 4500 V and operated at room temperature. Samples were introduced by injection through a 20 μL sample loop into a 400 $\mu\text{L}/\text{min}$ flow of methanol from the LC pump. HRMS-FD spectra were performed on a TOF mass spectrometer AccuTOF GCv using an FD emitter with a voltage of 10 kV. One to two microliters solution of the compound is deposited on a 13 μm emitter wire.

MALDI-MS spectra were performed by the CESAMO (Bordeaux, France) on a Voyager mass spectrometer (Applied Biosystems). The instrument is equipped with a pulsed N_2 laser (337 nm) and a time-delayed extracted ion source. Spectra were recorded in the positive-ion mode using the reflector and with an accelerating voltage of 20 kV. Samples were dissolved in CH_2Cl_2 at 10 mg/ml. The DCTB matrix (T-2-(3-(4-*t*-butyl-phenyl)-2-methyl-2-propenylidene)malononitrile) solution was prepared by dissolving 10 mg in 1 mL of CH_2Cl_2 . A MeOH solution of cationisation agent (NaI, 10 mg/mL) was also prepared. The solutions were combined in a 10:1:1 volume ratio of matrix to sample to cationisation agent. One to two microliters of the obtained solution were deposited onto the sample target and vacuum-dried.

Infrared spectra were recorded using a FT-IR spectrophotometer JASCO 4600.

II. Synthesis

1. General procedures

General procedure for Heck cross-coupling in Jeffery's conditions (Procedure A)

Preliminary notes: *The reaction must be achieved in rigorously inert and anhydrous conditions. Powders reagents were added in a dry schlenk flask under argon*

atmosphere and lyophilized for 2 h before the reaction to remove traces of water. After lyophilization of powder reactants, the flask was immediately connected to a schlenk line, purged and refilled 3 times with argon.

Procedure: Halogenated compound (1 eq.), vinyl compound (1.2 eq.), LiCl (1.7 eq.), tetrabutylammonium chloride (TBAC, 1.1 eq.) and NaHCO₃ (3 eq.) were introduced in a dried Schlenk tube under argon atmosphere. The powders were freeze-dried as reported in the preliminary notes for 2 h. The flask was then immediately connected to a Schlenk line, purged and refilled with argon 3 times before dry DMF was added. Argon was bubbled for in the resulting mixture for 30 minutes, Pd(OAc)₂ (5 mol%) was added and argon was bubbled for 5 more minutes. Finally, the reaction mixture was heated to 130 °C and rigorously monitored by TLC until completion of the reaction. The mixture was then allowed to cool down to room temperature and quenched with water before appropriate work-up and purification were carried out.

General procedure for Sonogashira cross-coupling (Procedure B)

Halogenated compound and alkyne compound were dissolved in a mixture of dry Et₃N and dry THF (1/4, v/v) under argon atmosphere. Tetrabutylammonium fluoride (TBAF) was added if necessary and argon was then bubbled for 30 minutes before CuI (10 mol%) and PdCl₂(PPh₃)₂ (10 mol%) were added. Finally, argon was bubbled for 5 more minutes and the reaction mixture was stirred at 40 °C until completion of the reaction. The reaction mixture was then filtered over Celite® and the solvents were removed under reduced pressure to give the crude which was purified with appropriate conditions.

General procedure for the preparation of caged compounds (Procedure C)

Carboxylic acid and *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC.HCl) were dissolved in dry CH₂Cl₂ under argon atmosphere. Hydroxy compound and 4-(Dimethylamino)pyridine (DMAP) were added and the reaction mixture was stirred for 16 h in the dark at room temperature. The resulting was directly loaded on column chromatography of silicagel to be purified with appropriate conditions.

General procedure for esterification or amidation with acid chloride compounds (Procedure D)

The nucleophilic compound (1 eq.) was dissolved in freshly distilled THF under argon atmosphere. Acid chloride and Et₃N were then added and the reaction mixture was

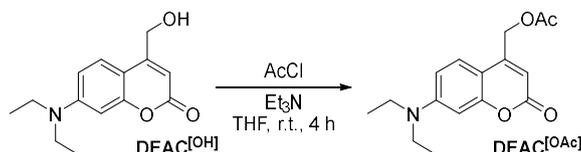
stirred at room temperature until completion of the reaction. The resulting mixture was then filtered over Celite® to removed Et₃N salts and the solvents were removed under reduced pressure to give the crude which was purified with appropriate conditions.

General procedure for carboxylic acids deprotection using TFA (Procedure E)

The protected compound (1 eq.) was dissolved in dry CH₂Cl₂ under argon atmosphere. Trifluoroacetic acid (TFA) was then added and the resulting mixture was stirred at room temperature. The mixture was then concentrated under reduced pressure and the residue was taken back in CH₂Cl₂ and concentrated 3 times to remove TFA. The resulting crude was finally purified with appropriate conditions.

2. Préambule : compounds and procedures

(7-(diethylamino)-2-oxo-2H-chromen-4-yl)methyl acetate (DEAC^[OAc])



Synthesized following the general procedure **D** in the dark with: DEAC^[OH] (450 mg, 1.82 mmol, 1 eq.), Acetyl chloride (0.17 mL, 2.28 mmol, 1.25 eq.) and Et₃N (0.32 mL, 2.28 mmol, 1.25 eq.). The residue was then taken back in CH₂Cl₂ and washed with saturated Na₂CO₃ solution. The combined organic layers were dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated to give DEAC^[OAc] as a brown powder (520 mg, quant.).

R_f (TLC conditions: CH₂Cl₂:AcOEt, 9:1): 0.81 (Rev: UV).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.27 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.13 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 3.41 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

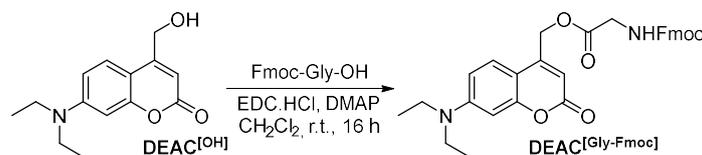
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 170.4, 162.0, 156.3, 150.7, 149.5, 124.5, 108.7, 106.4, 106.0, 97.9, 61.4, 44.9, 20.9, 12.5.

HRMS (ESI): *m/z* = 290.13833, calcd for C₁₆H₂₀NO₄ (M+H)⁺: 290.13868.

FTIR ν (cm⁻¹): 2966.9, 2925.6, 1744.2, 1699.5, 1603.0, 1523.8, 1406.7, 1227.6, 1069.2, 821.2.

Melting point: 108 °C.

(7-(diethylamino)-2-oxo-2H-chromen-4-yl)methyl(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)glycinate (DEAC^[Gly-Fmoc])



Synthesized following the general *procedure C* with: DEAC^[OH] (400 mg, 1.62 mmol, 1 eq.), Fmoc-Gly-OH (962 mg, 3.24 mmol, 2 eq.), EDC.HCl (621 mg, 3.24 mmol, 2 eq.) and DMAP (198 mg, 1.62 mmol, 0.5 eq.). The crude was purified by column chromatography of silicagel (gradient eluent: CH₂Cl₂:acetone, 1:0 to 9:1) to give DEAC^[Gly-Fmoc] as a yellow powder (511 mg, 60 %).

R_f (TLC conditions: CH₂Cl₂:AcOEt, 9:1): 0.77 (Rev: UV).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz), δ (ppm): 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.88 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.32 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 2H), 6.66 (dd, *J* = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.04 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H), 4.32 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.40 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H), 1.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H).

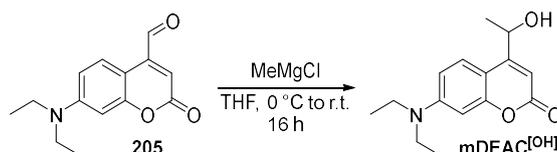
¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 151 MHz), δ (ppm): 169.8, 160.6, 156.6, 155.8, 150.4, 150.3, 143.8, 140.7, 127.6, 127.1, 125.5, 125.2, 120.1, 108.7, 105.2, 105.1, 96.8, 65.8, 61.6, 46.6, 44.0, 42.3, 12.3.

HRMS (ESI): *m/z* = 549.2013, calcd for C₃₁H₃₀N₂O₆Na (M+Na)⁺: 549.1996.

FTIR ν (cm⁻¹): 3435.1, 3065.9, 2971.7, 2928.6, 2868.1, 1714.5, 1618.7, 1604.6, 1528.0, 1422.2, 1355.7, 1273.9, 1184.4, 1071.2, 760.9, 742.7.

Melting point: 139 °C.

7-(diethylamino)-4-(1-hydroxyethyl)-2H-chromen-2-one (mDEAC^[OH])



Aldehyde **205** (500 mg, 2.04 mmol, 1 eq.) was dissolved in freshly distilled THF under argon atmosphere. A solution of MeMgCl in dry THF (3 M in THF, 0.82 mL, 2.45 mmol, 1.2 eq.) was then added at 0 °C. The resulting mixture was allowed to warm up to

room temperature and stirred for 16 h. The reaction mixture was quenched with a saturated NH_4Cl solution, stirred for 30 minutes and extracted with AcOEt. The combined organic layers were dried with Na_2SO_4 , filtered and concentrated to give the crude which was purified by column chromatography of silicagel (gradient eluent: CH_2Cl_2 :AcOEt, 1:0 to 8:2) to give **mDEAC^[OH]** as a sticky brown solid (371 mg, 69 %).

R_f (TLC conditions: CH_2Cl_2 :AcOEt, 9:1): 0.17 (Rev: UV).

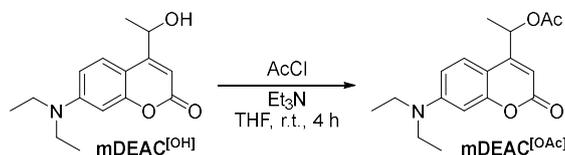
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 7.36 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 9.1, 2.6$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 5.08 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 1.48 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

¹³C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 163.5, 160.6, 156.3, 150.3, 125.1, 108.7, 106.2, 104.0, 97.6, 65.6, 44.6, 23.6, 12.5.

HRMS (ESI): $m/z = 284.12508$, calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺: 284.12571.

FTIR ν (cm^{-1}): 3382.5, 3092.3, 2970.8, 2928.4, 2897.5, 2869.6, 1684.5, 1609.3, 1590.0, 1522.5, 1415.5, 1353.8, 1114.7.

1-(7-(diethylamino)-2-oxo-2H-chromen-4-yl)ethyl acetate (**mDEAC^[OAc]**).



Synthesized following the general **procedure D** in the dark with: **mDEAC^[OH]** (50 mg, 191 μmol , 1 eq.), acetyl chloride (20 μL , 287 μmol , 1.5 eq.) and Et_3N (40 μL , 287 μmol , 1.5 eq.). The crude was purified by column chromatography of silicagel (gradient eluent: CH_2Cl_2 :AcOEt, 1:0 to 9:1) to give **mDEAC^[OAc]** as a brown powder (58 mg, quant.).

R_f (TLC conditions: CH_2Cl_2 :AcOEt, 95:5): 0.68 (Rev: UV).

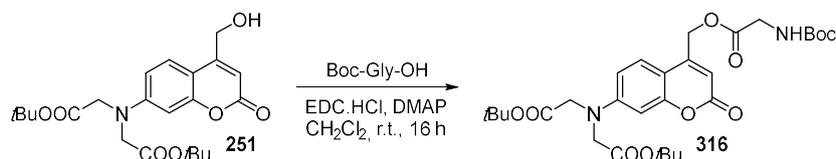
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 7.38 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 9.1, 2.6$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 6.05 (qd, $J = 6.7, 0.9$ Hz, 1H), 3.40 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.57 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

¹³C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.0, 162.4, 156.6, 155.6, 150.5, 124.9, 109.0, 105.1, 98.3, 67.4, 61.5, 45.0, 29.8, 21.1, 12.5.

HRMS: *In progress.*

FTIR ν (cm⁻¹): 3060.5, 2966.9, 2919.7, 2877.3, 2851.2, 1684.4, 1740.4, 1708.6, 1615.1, 1596.8, 1525.4, 1221.7.

di-*tert*-butyl-2,2'-((4-(((*tert*-butoxycarbonyl)glycyl)oxy)methyl)-2-oxo-2*H*-chromen-7-yl)azanediyl)diacetate (316).



Synthesized following the general procedure C in the dark with: **251** (100 mg, 238 μ mol, 1 eq.), Boc-Gly-OH (50 mg, 286 μ mol, 1.2 eq.), EDC.HCl (55 mg, 286 μ mol, 1.2 eq.) and DMAP (14 mg, 119 μ mol, 0.5 eq.). The resulting crude was purified by column chromatography of silicagel (gradient eluent: Cyclohexane:AcOEt, 9:1 to 7:3) to give **316** as a yellow powder (120 mg, 87 %).

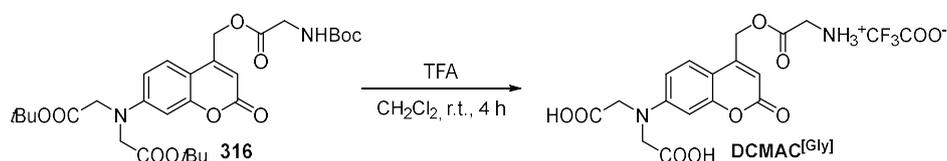
R_f (TLC conditions: Cyclohexane:AcOEt, 7:3): 0.43 (Rev: UV).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.52 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.19 (s, 4H), 3.85 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.42 (s, 18H), 1.39 (s, 9H).

¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.0, 168.9, 161.4, 155.8, 151.5, 148.6, 124.6, 109.4, 108.7, 108.2, 99.5, 82.7, 80.5, 77.4, 62.1, 54.6, 42.5, 28.4, 28.2.

HRMS (ESI): m/z = 599.25469, calcd for C₂₉H₄₀O₁₀N₂Na (M+Na)⁺: 599.25752.

2,2'-((4-((glycyloxy)methyl)-2-oxo-2*H*-chromen-7-yl)azanediyl)diacetic acid trifluoroacetic acid salt (DCMAC^[Gly]). **acid**



Synthesized following the general procedure E in the dark with: **316** (80 mg, 0.138 mmol, 1 eq.), TFA (2.5 mL) and CH₂Cl₂ (2.5 mL) stirred for 4 h. The residue was taken back in 0.5 mL of MeOH and a large amount of Et₂O was added. The precipitate was filtered and the resulting solid was washed with CH₂Cl₂, Et₂O and air dried to give DCMAC^[Gly] as a whitish powder (38 mg, 76 %).

R_f: *No TLC.*

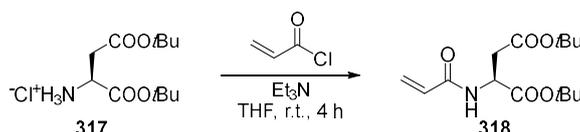
¹H NMR (300 MHz, Methanol-*d*₄) δ (ppm): 7.52 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.30 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 4.27 (s, 4H).

¹³C NMR (76 MHz, Methanol-*d*₄) δ (ppm): 160.1, 158.5, 156.7, 152.4, 126.0, 110.5, 109.5, 106.8, 99.5, 60.8, 55.4, 38.4.

FTIR ν (cm⁻¹): 2979.5, 2959.2, 2933.2, 1704.8, 1610.3, 1541.8, 1527.4, 1438.6, 1415.5, 1387.6, 1316.2, 1223.6, 1185.0, 1159.0, 992.2, 833.1.

Melting point: 246 °C.

di-*tert*-butyl acryloyl-L-aspartate (318).



Synthesized following the general procedure D with: **317** (1 g, 3.55 mmol, 1 eq.), acryloyl chloride (0.29 mL, 3.55 mmol, 1 eq.) and Et₃N (1.05 mL, 7.45 mmol, 2.1 eq.). The crude compound was pure enough to be used without further purification (1.06 g, 95 %).

R_f: *No TLC.*

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 6.30 (dd, *J* = 17.0, 1.6 Hz, 1H), 6.14 (dd, *J* = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 10.1, 1.6 Hz, 1H), 4.75 (dt, *J* = 8.0, 4.3 Hz, 1H), 3.04 – 2.64 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.44 (s, 9H).

¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.5, 169.9, 165.1, 130.7, 127.0, 82.6, 81.7, 49.2, 37.5, 28.2, 28.0.

HRMS (ESI): *m/z* = 322.16190, calcd for C₁₅H₂₅NO₅Na (M+Na)⁺: 322.16249.

FTIR ν (cm⁻¹): 3353.6, 3008.4, 2981.4, 2935.1, 2879.2, 1731.8, 1720.2, 1664.3, 1367.3, 1147.5.

Melting point: 96 °C.

di-*tert*-butyl-(E)-(3-(7-(diethylamino)-4-(hydroxymethyl)-2-oxo-2*H*-chromen-3-yl)acryloyl)-L-aspartate (DEAC450^[OH])



Synthesized following the general *procedure A* with: **206** (200 mg, 536 μmol , 1 eq.), **317** (192 mg, 643 μmol , 1.2 eq.), LiCl (38 mg, 0.911 mmol, 1.7 eq.), TBAC (163 mg, 589 μmol , 1.1 eq.), NaHCO₃ (134 mg, 1.6 mmol, 3 eq.) and Pd(OAc)₂ (6 mg, 26.8 μmol , 0.05 eq.). After quenching, the mixture was extracted with AcOEt and the combined organic layers were dried with Na₂SO₄, filtered over Celite® and concentrated to give the crude which was filtered over a short pad of silicagel (eluent: CH₂Cl₂:AcOEt, 80:20 then 50:50) to give **DEAC450^{OH}** as a dark brown powder (123 mg, 42 %).

R_f (TLC conditions: CH₂Cl₂:AcOEt, 8:2): 0.19 (Rev: UV).

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 7.85 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 9.2, 2.6$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.82 (dt, $J = 8.4, 4.3$ Hz, 1H), 3.44 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 3.01 – 2.69 (m, 2H), 2.43 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

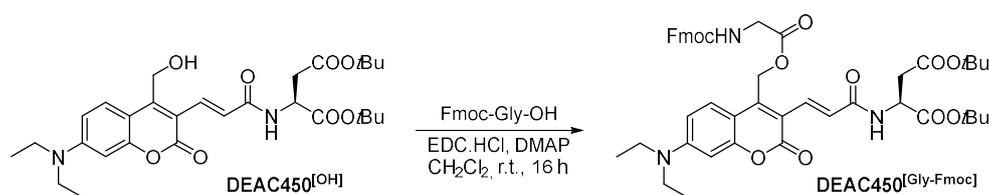
¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz), δ (ppm): 170.4, 169.9, 166.9, 160.8, 156.0, 152.0, 151.3, 133.0, 127.6, 124.0, 113.3, 109.6, 108.4, 97.2, 82.4, 81.6, 56.5, 49.5, 45.0, 37.7, 28.2, 28.0, 12.6.

HRMS (FD): $m/z = 544.27724$, calcd for C₂₉H₄₀N₂O₈ (M)⁺: 544.27846.

FTIR ν (cm⁻¹): 3428.1, 2976.2, 2922.6, 1726.6, 1607.5, 1510.7, 1354.3, 1148.7, 845.1.

Melting point: 164 °C.

di-*tert*-butyl(E)-(3-(4-((((((9*H*-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)glycyl)oxy) methyl)-7-(diethylamino)-2-oxo-2*H*-chromen-3-yl)acryloyl)-L-aspartate (DEAC450^{Gly-Fmoc}).



Synthesized following the general *procedure C* in the dark with: **DEAC450^[OH]** (26 mg, 47.7 μmol , 1 eq.), Fmoc-Gly-OH (15.6 mg, 52.5 μmol , 1.1 eq.), EDC.HCl (10 mg, 52.5 μmol , 1.1 eq.) and DMAP (3 mg, 2.39 μmol , 0.5 eq.). The crude compound was purified by column chromatography of silicagel (gradient eluent: CH_2Cl_2 :acetone, 1:0 to 8:2) to give **DEAC450^[Gly-Fmoc]** as a dark yellow powder (25 mg, 65 %).

R_f (TLC conditions: CH_2Cl_2 :Acetone, 9:1): 0.58 (Rev: UV).

¹H NMR (CDCl_3 , 600 MHz), δ (ppm): 7.80 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.52 (dd, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.52 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.83 (dt, $J = 8.5, 4.4$ Hz, 1H), 4.36 – 4.27 (m, 2H), 4.10 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.93 (dd, $J = 17.1, 4.4$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 17.1, 4.5$ Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 5H).

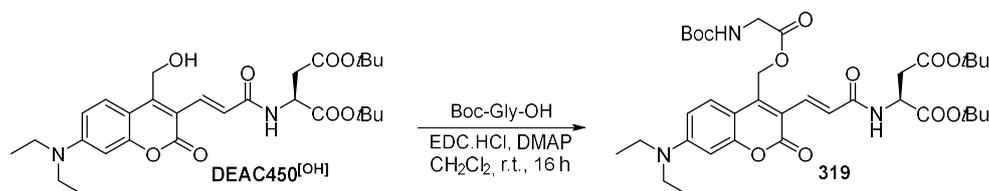
¹³C NMR (CDCl_3 , 151 MHz), δ (ppm): 170.4, 169.9, 169.7, 166.3, 160.2, 156.5, 155.7, 151.4, 145.9, 143.9, 141.3, 141.3, 132.3, 127.8, 127.1, 126.6, 125.3, 120.1, 115.0, 109.7, 107.9, 97.3, 82.5, 81.7, 67.5, 58.8, 49.5, 47.0, 45.0, 43.0, 37.8, 28.2, 28.1, 12.6.

HRMS (ESI): $m/z = 846.3561$, calcd for $\text{C}_{46}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ : 846.3572.

FTIR ν (cm^{-1}): 3303.5, 2975.6, 2965.9, 2929.3, 1713.4, 1597.7, 1506.1, 1261.2, 1145.5, 1078.0, 1049.1, 758.8, 740.5.

Melting point: 132 °C.

di-tert-butyl(E)-(3-(4-(((tert-butoxycarbonyl)glycyl)oxy)methyl)-7-(diethyl amino)-2-oxo-2H-chromen-3-yl)acryloyl)-L-aspartate (319).



Synthesized following the general *procedure C* in the dark with: **DEAC450^[OH]** (100 mg, 153 μmol , 1 eq.), Boc-Gly-OH (38 mg, 221 μmol , 1.4 eq.), EDC.HCl (42 mg, 221 μmol , 1.4 eq.) and DMAP (9 mg, 76.5 μmol , 0.5 eq.). The crude was purified by column

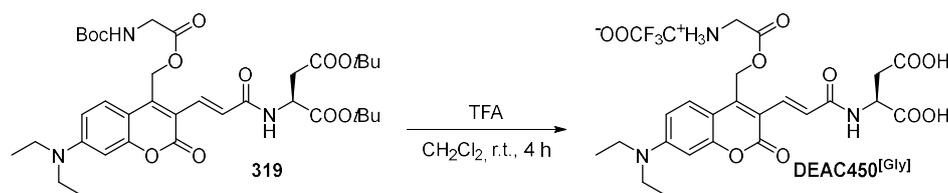
chromatography of silicagel (gradient eluent: CH₂Cl₂:acetone, 1:0 to 8:2) to give **319** as an orange powder (84 mg, 77 %).

R_f (TLC conditions: CH₂Cl₂:AcOEt, 8:2): 0.63 (Rev: UV).

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 7.78 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.14 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.82 (dt, *J* = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.43 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.98 – 2.71 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.4, 169.9, 166.2, 160.2, 155.8, 151.4, 146.1, 132.2, 126.8, 125.3, 115.0, 109.8, 107.9, 97.4, 82.4, 81.6, 80.1, 77.4, 58.5, 49.5, 45.1, 42.5, 37.8, 29.8, 28.4, 28.2, 28.1, 12.6.

(E)-(3-(7-(diethylamino)-4-((glycyloxy)methyl)-2-oxo-2H-chromen-3-yl)acryloyl)-L-aspartic acid trifluoroacetic acid salt (DEAC450^[Gly])



Synthesized following the general **procedure E** in the dark with: **319** (83 mg, 117 μmol, 1 eq.), TFA (2.5 mL) and CH₂Cl₂ (2.5 mL) stirred in the dark for 4 h. The residue was taken back in 0.5 mL of MeOH and a large amount of Et₂O was added. The precipitate was filtered and the resulting solid was washed with CH₂Cl₂, Et₂O and air dried to give **DEAC450^[Gly]** as an off-white powder (54 mg, 76 %).

R_f: No TLC.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.55 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.47 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.79 – 2.53 (m, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

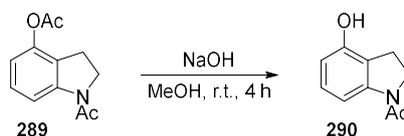
¹³C NMR (76 MHz, DMSO) δ (ppm): 172.7, 171.9, 168.1, 165.0, 159.3, 155.1, 151.0, 145.8, 130.7, 127.5, 126.0, 113.9, 109.7, 107.1, 96.4, 58.8, 49.0, 44.2, 40.0, 37.2, 12.4.

HRMS (ESI): *m/z* = 490.17980, calcd for C₂₃H₂₈N₃O₉ (M)⁺: 490.18201.

FTIR ν (cm⁻¹): 2977.6, 2931.3, 2904.3, 1693.2, 1600.6, 1567.8, 1507.1, 1421.3, 1351.9, 1321.0, 1267.0, 1193.7, 1144.6, 1057.8.

Melting point: 183 °C.

1-(4-hydroxyindolin-1-yl)ethan-1-one (290).



289 (1 g, 4.56 mmol, 1 eq.) was dissolved in MeOH and an aqueous solution of NaOH 1 M (5.01 mL, 5.01 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 4 h at room temperature, acidified to pH 3 with an aqueous HCl solution (1 M) and concentrated. The resulting solid was taken back in AcOEt and washed with water. The organic layer was then dried with Na₂SO₄, filtered over Celite® and concentrated to give the crude which was pure enough to be used without further purification (714 mg, 88 %).

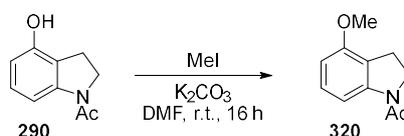
R_f (TLC conditions: CH₂Cl₂:AcOEt, 9:1): 0.23 (Rev: UV).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.37 – 3.91 (m, 2H), 3.22 – 3.09 (m, 2H), 2.23 (s, 3H).

FTIR ν (cm⁻¹): 3127.0, 2961.2, 2920.7, 2895.6, 2867.6, 1629.6, 1604.5, 1459.9, 1443.5, 1293.0, 782.9.

Melting point: 237 °C.

1-(4-methoxyindolin-1-yl)ethan-1-one (320).



290 (300 mg, 1.69 mmol, 1 eq.) and K₂CO₃ (280 mg, 2.03 mmol, 1.2 eq.) were dissolved in dry DMF under argon atmosphere. MeI (0.13 mL, 2.03 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature. Water was added and the mixture was extracted with AcOEt. The combined organic layers were dried with Na₂SO₄, filtered over Celite® and concentrated to give the crude which was purified by column chromatography of silicagel (eluent: CH₂Cl₂:AcOEt, 9:1) to give **320** as a whitish powder (118 mg, 37 %).

R_f (TLC conditions: CH₂Cl₂:AcOEt, 9:1): 0.57 (Rev: UV).

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 7.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.06 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.10 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.21 (s, 3H).

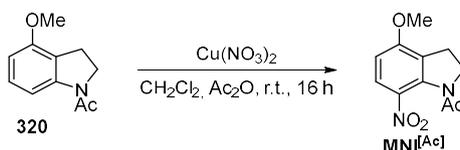
^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.8, 155.7, 144.2, 129.0, 118.3, 110.1, 106.0, 55.3, 49.3, 25.1, 24.3.

FTIR ν (cm^{-1}): 2961.2, 2934.2, 2858.9, 1645.9, 1606.4, 1401.0, 1342.2, 1272.8, 1253.5, 1091.5.

HRMS (ESI): $m/z = 214.08347$, calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 214.08385.

Melting point: 125 °C.

1-(4-methoxy-7-nitroindolin-1-yl)ethan-1-one (MNI^[Ac]).



320 (100 mg, 523 μmol , 1 eq.) was dissolved in a mixture of CH_2Cl_2 and Ac_2O (4/1, v/v) under a argon atmosphere. Argon was bubbled into the mixture for 30 minutes before $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ (126 mg, 523 μmol , 1 eq.) was added. The reaction mixture was then stirred for 16 h and carefully quenched with a saturated aqueous NaHCO_3 solution. The resulting mixture was then extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered over Celite® and concentrated. The crude was then purified by column chromatography of silicagel (gradient eluent: CH_2Cl_2 :MTBE, 1:0 to 8:2) to give **MNI^[Ac]** as a yellowish powder (41 mg, 33 %).

R_f (TLC conditions: CH_2Cl_2 :MTBE, 8:2): 0.74 (Rev: UV).

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 7.74 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.23 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.08 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H).

^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.7, 158.8, 136.7, 125.5, 122.7, 106.21, 56.0, 50.5, 30.9, 26.2, 23.4.

FTIR ν (cm^{-1}): 3101.9, 2960.2, 2916.8, 2850.3, 2840.6, 1668.1, 1609.3, 1518.7, 1340.3, 1272.8, 1095.4, 812.9, 748.2, 654.7.

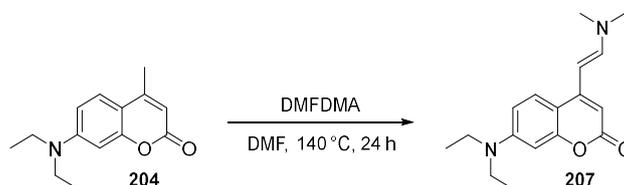
HRMS (ESI): $m/z = 259.06852$, calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 259.06893.

Melting point: 142 °C.

3. Chapter 2 : compounds and procedures

Synthesis of the 3-halogenated coumarin.

(*E*)-7-(diethylamino)-4-(2-(dimethylamino)vinyl)-2*H*-chromen-2-one (207).



To a stirred solution of **204** (86.4 mmol, 20 g) in dry DMF under an atmosphere of argon was added DMFDMA (86.4 mmol, 11.5 mL). The mixture was heavily stirred at 140 °C for 6 h and DMFDMA (43.2 mmol, 5.7 mL) was added. The resulting mixture was heavily stirred for 24 h at 140 °C. The mixture was cooled down to 0 °C and the precipitate was filtered and washed with a large amount of Et₂O to give **207** as a bright yellow powder (22.49 g, quant.).

R_f: No TLC.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.51 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.21 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.97 (s, 6H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

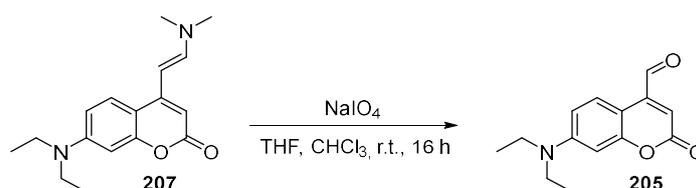
¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 163.6, 156.5, 152.5, 150.2, 146.7, 124.9, 108.2, 124.9, 108.2, 108.0, 98.2, 93.5, 87.5, 53.6, 44.8, 12.6.

HR-MS (ESI): *m/z* = 287.1760, calcd for C₁₇H₂₃N₂O₂ (M+H)⁺: 287.1754.

FTIR ν (cm⁻¹): 2970.3, 2929.0, 2867.0, 1671.9, 1599.6, 1565.1, 1375.7, 1358.5, 1231.1, 1110.5, 814.3, 766.1.

Melting point: 145-153 °C.

7-(diethylamino)-2-oxo-2*H*-chromene-4-carbaldehyde (205).



207 (70.0 mmol, 20 g) was dissolved in a mixture of THF and CHCl₃ (5/1, v/v). A solution of NaIO₄ (210.0 mmol, 44.8 g) in water was then added and the resulting mixture

was stirred at room temperature for 3 h. The mixture was filtered over celite and the filtrate was partially concentrated under vacuum. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered over Celite® and concentrated to give the crude as a dark red solid which was pure enough to be used without further purification (17.13 g, quant.).

R_f (TLC conditions: CH₂Cl₂:AcOEt, 95:5): 0.66 (Rev: DNP).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.01 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.42 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

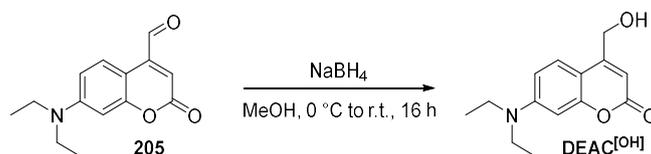
¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 192.7, 162.0, 157.5, 151.1, 144.0, 127.2, 117.5, 109.6, 103.8, 97.7, 44.9, 12.6.

MS (ESI): *m/z* = 278.1, calcd for C₁₅H₁₉NO₄ (M + H + MeOH)⁺: 278.1.

FTIR ν (cm⁻¹): 3056.4, 2966.9, 2935.9, 2863.6, 1720.1, 1699.5, 1616.8, 1578.9, 1520.4, 1344.7, 1072.6, 797.1.

Melting point: 70 °C.

7-(diethylamino)-4-(hydroxymethyl)-2*H*-chromen-2-one (DEAC^[OH]).



Sodium borohydride (3.90 g, 103 mmol, 1.2 eq.) was added portionwise to a stirred solution of the aldehyde **205** (21.0 g, 85.6 mmol, 1 eq.) in dry methanol (400 mL) at 0 °C and under argon atmosphere. The resulting mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 16 h. The reaction was carefully quenched with an HCl solution (1M), and MeOH was partially evaporated. The pH was adjusted to 6 by addition of an aqueous saturated NaHCO₃ solution, then the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (4 x 100 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by filtration over a pad of silica gel (eluent: CH₂Cl₂, then CH₂Cl₂:acetone, 90:10), to give DEAC^[OH] as a pale greenish solid (15.0 g, 70 %).

R_f (TLC conditions: CH₂Cl₂:AcOEt, 95:5): 0.14 (Rev: UV).

^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.27 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 5.7, 1.1 Hz, 2H), 3.38 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 2.96 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 6H).

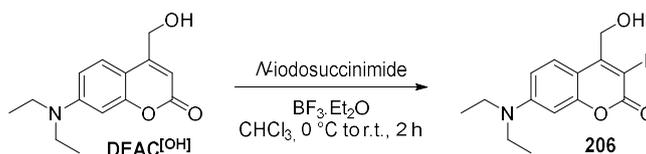
^{13}C NMR (CDCl₃, 50 MHz), δ (ppm): 163.1, 156.2, 155.3, 150.6, 124.5, 108.7, 106.4, 105.3, 97.8, 61.0, 44.8, 12.5.

HRMS (ESI): m/z = 270.1109, calcd for C₁₄H₁₇NO₃Na (M+Na)⁺: 270.1100.

FTIR ν (cm⁻¹): 3435.3, 2970.3, 2929.0, 1678.8, 1599.6, 1523.8, 1324.1, 1086.4, 831.6.

Melting point: 149 °C.

7-(diethylamino)-4-(hydroxymethyl)-3-iodo-2H-chromen-2-one (206).



To a stirred solution of **DEAC(OH)** (17.2 g, 69.6 mmol, 1 eq.) in CHCl₃ (350 mL) under argon atmosphere at 0 °C were added successively *N*-iodosuccinimide (17.2 g, 76.5 mmol, 1.1 eq.) and BF₃·Et₂O (48 %, 9.2 mL, 34.8 mmol, 0.5 eq.). The resulting mixture was allowed to warm up to room temperature, and stirred in the dark for 2 h. The pink mixture was quenched with an aqueous Na₂S₂O₃ saturated solution, then extracted with AcOEt (3 x 75 mL). The combined organic layers were washed with water, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by a short column chromatography of silica gel (eluent: toluene:AcOEt, 80:20), to give **206** as a bright yellow solid (18.1 g, 71 %).

R_f (TLC conditions: CH₂Cl₂:AcOEt, 9:1): 0.60 (Rev: UV).

^1H NMR (acetone-*d*₆, 300 MHz), δ (ppm): 7.85 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.67 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.52 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 6H).

^{13}C NMR (acetone-*d*₆, 75 MHz), δ (ppm): 159.0, 157.7, 156.6, 151.7, 128.3, 109.7, 108.6, 97.2, 83.4, 67.6, 45.3, 12.8.

HRMS (ESI): m/z = 396.0069, calcd for C₁₄H₁₆INO₃Na (M+Na)⁺: 396.0067.

FTIR ν (cm^{-1}): 3379.5, 2969.9, 2928.0, 1677.6, 1611.7, 1561.3, 1503.7, 1414.5, 1356.2, 1140.9, 830.7, 801.5, 761.2.

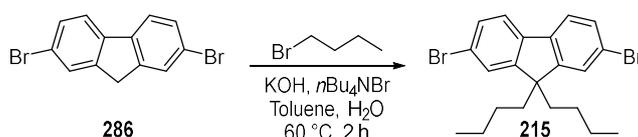
Melting point: 146 °C.

Synthesis of the vinyl acceptor compounds.

Compounds **211**, **212**, **213** and **214** were synthesized by another member of the team during his PhD. following the reported procedure.^[275,348]

Synthesis of the vinyl fluorene compounds.

2,7-dibromo-9,9-dibutyl-9H-fluorene (**215**).



286 (6.5 g, 20 mmol, 1 eq.), KOH (11.2 g, 196 mmol, 9.8 eq.), TBAB (1.28 g, 4 mmol, 0.2 eq.) and 1-bromobutane (12.6 mL, 117 mmol, 5.85 eq.) were dissolved in a mixture of toluene (20 mL) and water (10 mL). The reaction mixture is then stirred for 2 h at 60 °C and allowed to cool down to room temperature. The resulting mixture is then extracted with ether and the combined organic layer were washed to neutral pH, dried with Na_2SO_4 , filtered over celite® and concentrated. The crude was finally purified by column chromatography of silicagel (eluent: PE: CH_2Cl_2 , 80:20) to give **215** as a white powder (6.11 g, 70 %).

R_f (TLC conditions: CH_2Cl_2 :AcOEt, 95:5): 0.86 (Rev: UV).

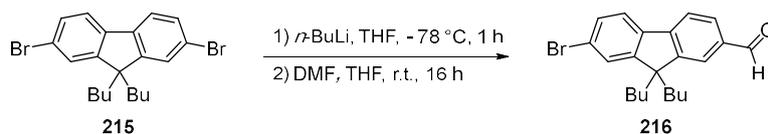
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.48 – 7.44 (m, 4H), 1.97 – 1.89 (m, 4H), 1.10 (h, $J = 6.9$ Hz, 4H), 0.69 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 0.64 – 0.52 (m, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 152.7, 139.2, 130.3, 126.3, 121.6, 121.3, 55.7, 40.2, 26.0, 23.1, 13.9.

FTIR ν (cm^{-1}): 2952.5, 2925.5, 2870.5, 2857.0, 2837.7, 1447.3, 1414.5, 1056.8, 811.9.

Melting point: 126 °C.

7-bromo-9,9-dibutyl-9H-fluorene-2-carbaldehyde (**216**).



To a stirred solution of 2,7-dibromo-9,9-dibutyl-9*H*-fluorene³ **215** (5.0 g, 11.5 mmol, 1 eq.) in dry THF at -78 °C under argon atmosphere was added dropwise *n*BuLi (5.5 mL, 2.3 M in hexanes, 12.6 mmol, 1.1 eq.). After 1 h, DMF (2.3 mL, 30 mmol, 2.6 eq.) was added and the mixture was allowed to warm up to room temperature for 16 h. The mixture was then quenched with a saturated NH₄Cl solution, then extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, then dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography of silicagel (gradient eluent: petroleum ether:AcOEt, 10:0 to 9:1) to give **216** as a white solid (3.20 g, 73 %).

R_f (TLC conditions: PE, 100 %): 0.20 (Rev: UV and DNP).

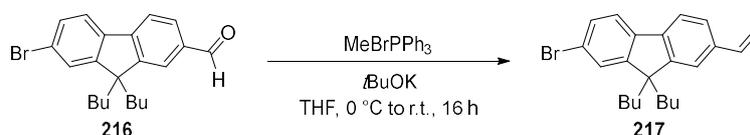
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 10.06 (s, 1H), 7.86 (dt, *J* = 4.1, 1.9 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, 2H), 2.11 – 1.89 (m, 4H), 1.07 (p, *J* = 7.2 Hz, 4H), 0.66 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 0.62 – 0.46 (m, 4H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 192.3, 154.3, 151.1, 146.4, 138.6, 135.6, 130.6, 130.5, 126.5, 123.1, 122.3, 120.1, 55.6, 39.9, 25.9, 22.9, 13.7.

FTIR ν (cm⁻¹): 3054.7, 2954.4, 2927.4, 1867.6, 2857.0, 1692.2, 1605.5, 1591.0, 1403.9, 1185.0, 1161.9, 1117.6, 718.4, 693.3, 536.1.

Melting point: 144 °C.

2-bromo-9,9-dibutyl-7-vinyl-9*H*-fluorene (**217**).



Argon was bubbled into a stirred suspension of methyltriphenylphosphonium bromide (3.06 g, 8.56 mmol, 1.1 eq.) in dry THF (25 mL) for 15 min, then potassium *tert*-butoxide (960 mg, 8.56 mmol, 1.1 eq.) at 0 °C. The resulting yellow mixture was stirred at 0 °C for 1 h, then a solution of **216** (3.0 g, 7.79 mmol, 1 eq.) in dry degassed THF (25 mL) was added dropwise. The resulting mixture was allowed to warm up to r.t. overnight, then it was quenched with a saturated NH₄Cl solution and extracted with Et₂O (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with water, then dried over Na₂SO₄, filtered and

concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography of silicagel (eluent: petroleum ether) to give **217** as a white powder (2.29 g, 77 %).

R_f (TLC conditions: PE, 100 %): 0.74 (Rev: UV).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), **δ** (ppm): 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 – 7.38 (m, 4H), 6.83 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 5.84 (dd, *J* = 17.6, 1.0 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J* = 10.8, 0.9 Hz, 1H), 2.00 (ddd, *J* = 11.4, 6.3, 2.4 Hz, 4H), 1.11 (p, *J* = 7.2 Hz, 4H), 0.71 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 0.68 – 0.57 (m, 4H).

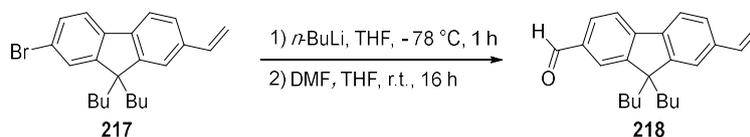
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), **δ** (ppm): 153.3, 150.8, 140.0, 139.9, 137.3, 137.0, 130.0, 126.2, 125.4, 121.1, 121.1, 121.0, 119.9, 113.5, 55.3, 40.2, 25.9, 23.1, 13.9.

HRMS (EI): *m/z* = 382.12995, calcd for C₂₃H₂₇Br (M-H)⁺: 382.12961.

FTIR **ν** (cm⁻¹): 3054.7, 2955.4, 2927.4, 2870.5, 2857.0, 1693.2, 1605.5, 1591.0, 1436.7, 1181.2, 1164.8, 1118.5, 1093.4, 1070.3, 748.2, 719.3, 692.3, 535.2, 503.3.

Melting point: 102 °C.

9,9-dibutyl-7-vinyl-9H-fluorene-2-carbaldehyde (**218**).



To a stirred solution of **217** (2.0 g, 5.22 mmol, 1 eq.) in dry THF (25 mL) at -78 °C under argon atmosphere was added dropwise *n*-BuLi (2.5 mL, 2.3 M in hexane, 5.74 mmol, 1.1 eq.). After 1 h, DMF (1.2 mL, 15.7 mmol, 3 eq.) was added and the mixture was allowed to warm up to room temperature for 16 h. The mixture was then quenched with a saturated NH₄Cl solution, then extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, then dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography of silicagel (gradient eluent: petroleum ether:AcOEt, 10:0 to 9:1) to give **218** as a pale yellow solid (830 mg, 48 %).

R_f (TLC conditions: PE, 100 %): 0.20 (Rev: UV).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), **δ** (ppm): 10.06 (s, 1H), 7.88 – 7.78 (m, 3H), 7.75 – 7.71 (m, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 6.82 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 5.85 (dd, *J* = 17.6, 0.9

Hz, 1H), 5.33 (dd, $J = 10.9, 0.8$ Hz, 1H), 2.10 – 1.91 (m, 4H), 1.06 (p, $J = 7.1$ Hz, 4H), 0.66 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 0.62 – 0.46 (m, 4H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): 192.4, 152.6, 151.7, 147.2, 139.4, 138.2, 137.1, 135.2, 130.6, 125.5, 123.0, 121.0, 120.8, 119.9, 114.3, 55.1, 40.1, 25.9, 23.0, 13.9.

HRMS (ESI): $m/z = 333.2202$, calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 333.2212.

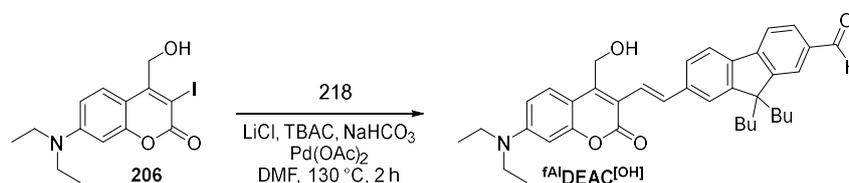
FTIR ν (cm^{-1}): 3743.2, 3730.6, 3627.5, 2956.3, 2925.5, 2857.0, 1693.2, 1654.6, 1602.6, 1464.7, 1283.4, 1160.9, 819.6.

Melting point: 171 °C.

Synthesis of the free PPGs (PPG $^{[\text{OH}]}$)

Compounds $^{\text{vTz}}\text{DEAC}^{[\text{OH}]}$, $^{\text{vBTz}}\text{DEAC}^{[\text{OH}]}$, $^{\text{vBoz}}\text{DEAC}^{[\text{OH}]}$ and $^{\text{vBTDz}}\text{DEAC}^{[\text{OH}]}$ were synthesized by another member of the team during his PhD. work following the reported procedure.^[275,348]

(E)-9,9-dibutyl-7-(2-(7-(diethylamino)-4-(hydroxymethyl)-2-oxo-2H-chromen-3-yl)vinyl)-9H-fluorene-2-carbaldehyde ($^{\text{fAl}}\text{DEAC}^{[\text{OH}]}$).



Synthesized following the general *procedure A* with: **206** (745 mg, 2.0 mmol, 1 eq.), **218** (830 mg, 2.5 mmol, 1.25 eq.), LiCl (93 mg, 2.2 mmol, 1.1 eq.), TBAC (945 mg, 3.4 mmol, 1.7 eq.), NaHCO_3 (504 mg, 6.0 mmol, 3 eq.) and $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (22.5 mg, 100 μmol , 0.05 eq.). The precipitate was collected by filtration, washed with a large amount of water, then with Et_2O (5 mL) and dried under vacuum to give $^{\text{fAl}}\text{DEAC}^{[\text{OH}]}$ as a brown powder (1.0 g, 89 %).

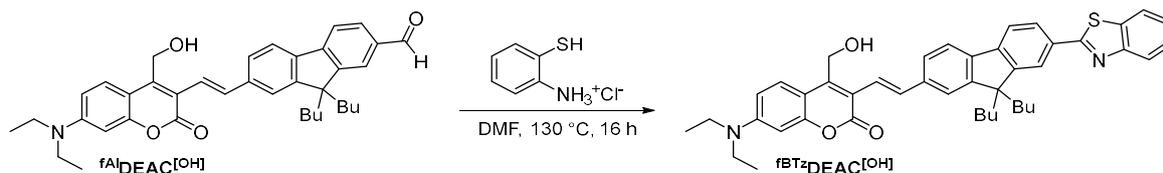
R_f (TLC conditions: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{AcOEt}$, 9:1): 0.51 (Rev: DNP).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 10.03 (s, 1H), 7.87 – 7.74 (m, 4H), 7.69 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 9.1, 2.6$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 2.11 – 1.89 (m, 4H), 1.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.05 (p, 4H), 0.64 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 0.58 – 0.45 (m, 4H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): 192.5, 161.8, 155.1, 152.7, 151.8, 150.3, 147.3, 146.9, 139.3, 138.6, 135.1, 134.9, 130.6, 126.5, 125.7, 123.1, 121.8, 121.2, 121.1, 120.0, 117.0, 109.3, 108.5, 97.4, 57.7, 55.2, 44.8, 40.1, 26.0, 23.0, 13.8, 12.6.

HRMS (ESI): $m/z = 600.3107$, calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{NO}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 600.3084.

(E)-3-(2-(7-(benzo/*d*/thiazol-2-yl)-9,9-dibutyl-9*H*-fluoren-2-yl)vinyl)-7-(diethylamino)-4-(hydroxymethyl)-2*H*-chromen-2-one ($^{\text{fBTz}}\text{DEAC}^{\text{[OH]}}$).



2-aminobenzenethiol hydrochloride (56 mg, 346 μmol , 2 eq.) was added to a solution of $^{\text{fAl}}\text{DEAC}^{\text{[OH]}}$ (100 mg, 173 μmol , 1 eq.) in dry DMF. The mixture was stirred for 16 h at 130 °C. Upon cooling down to r.t., water was added and the mixture was concentrated. The residue was dissolved in AcOEt, washed with an aqueous LiCl solution (10 %, w/w) and with water. The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography of silicagel (eluent: toluene:AcOEt, 9:1) to give $^{\text{fBTz}}\text{DEAC}^{\text{[OH]}}$ as an orange solid (49 mg, 42 %).

R_f (TLC conditions: Toluene:AcOEt, 9:1): 0.34 (Rev: UV).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 8.13 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 8.05 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.50 (ddd, $J = 8.3, 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.39 (td, $J = 8.3, 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 9.3, 2.6$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.44 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H), 2.08 (hept, $J = 7.6, 6.6$ Hz, 4H), 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.10 (p, $J = 7.3$ Hz, 4H), 0.67 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 0.63 – 0.55 (m, 4H).

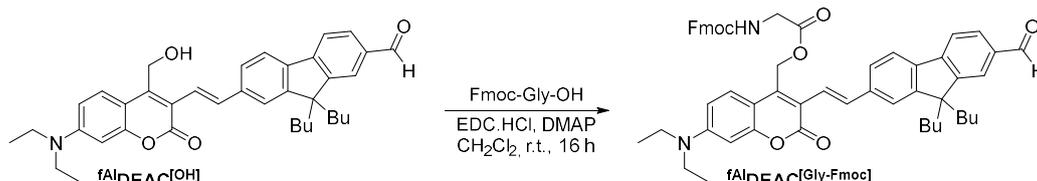
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): 168.9, 161.6, 155.0, 154.0, 152.1, 152.0, 146.0, 144.0, 140.2, 137.6, 134.9, 132.1, 127.2, 126.5, 126.4, 125.7, 125.1, 122.9, 121.7, 121.6, 120.5, 120.3, 120.2, 57.9, 55.4, 40.3, 26.0, 23.1, 13.9, 12.4.

HRMS (ESI): $m/z = 705.3107$, calcd for $\text{C}_{44}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_3\text{NaS}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 705.3121.

Synthesis of the final Gly-Fmoc caged compounds.

The compounds $\nu\text{TzDEAC}^{[\text{Gly-Fmoc}]}$, $\nu\text{BTzDEAC}^{[\text{Gly-Fmoc}]}$, $\nu\text{BOzDEAC}^{[\text{Gly-Fmoc}]}$ and $\nu\text{BTDzDEAC}^{[\text{Gly-Fmoc}]}$ were synthesized by another member of the team during his PhD. work following the reported procedure.^[275,348]

(E)-(3-(2-(9,9-dibutyl-7-formyl-9H-fluoren-2-yl)vinyl)-7-(diethylamino)-2-oxo-2H-chromen-4-yl)methyl (((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)glycinate ($\text{fAlDEAC}^{[\text{Gly-Fmoc}]}$)



Synthesized following the general *procedure C* in the dark with: $\text{fAlDEAC}^{[\text{OH}]}$ (200 mg, 348 μmol , 1 eq.), Fmoc-Gly-OH (113.5 mg, 381 μmol , 1.1 eq.), EDC.HCl (73 mg, 381 μmol , 1.1 eq.) and DMAP (21 mg, 174 μmol , 0.5 eq.) stirred for 16 h. The crude was purified by a column chromatography of neutral alumina (gradient eluent: CH_2Cl_2 :AcOEt, 100:0 to 95:5) to give $\text{fAlDEAC}^{[\text{Gly-Fmoc}]}$ as an orange powder (250 mg, 84 %).

R_f (TLC conditions: CH_2Cl_2 , 100 %): 0.86 (Rev: UV).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz), δ (ppm): 10.05 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 0H), 7.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.97 – 7.88 (m, 2H), 7.87 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.73 – 7.64 (m, 4H), 7.61 – 7.57 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.25 (td, $J = 7.5$, 1.2 Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 9.3$, 2.5 Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.86 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.39 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H), 2.13 – 1.97 (m, 3H), 1.10 (t, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.06 – 0.92 (m, 4H), 0.59 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 0.47 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H).

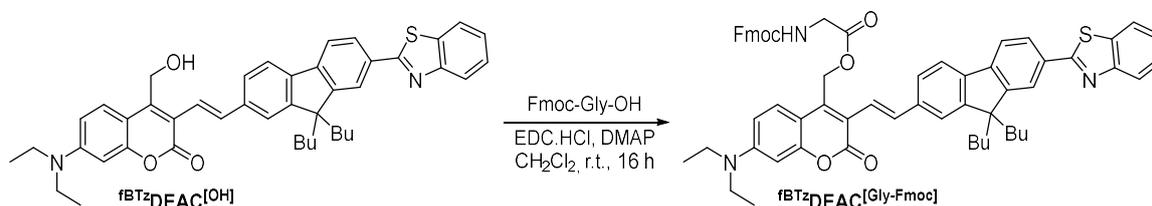
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz), δ (ppm): 193.2, 170.4, 160.3, 157.0, 154.9, 152.8, 151.7, 150.6, 149.6, 146.9, 144.1, 143.0, 141.1, 139.9, 139.5, 138.8, 137.9, 135.6, 129.4, 128.0, 127.7, 127.4, 125.5, 121.8, 120.5, 120.5, 117.2, 110.2, 108.1, 107.1, 96.9, 66.4, 59.2, 55.2, 55.0, 46.9, 44.5, 42.9, 39.1, 26.2, 22.8, 14.1, 12.8.

HRMS (ESI): $m/z = 879.3971$, calcd for $\text{C}_{55}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺: 879.3979.

FTIR ν (cm^{-1}): 3064.1, 3042.2, 2956.4, 2929.2, 2870.0, 2857.3, 1715.8, 1691.0, 1619.2, 1572.9, 1515.0, 1450.1, 1416.2, 1354.6, 1266.3, 1167.1, 1145.8, 1079.1, 734.7.

Melting point: 127 °C.

(E)-(3-(2-(7-(benzo[d]thiazol-2-yl)-9,9-dibutyl-9H-fluoren-2-yl)vinyl)-7-(diethyl amino)-2-oxo-2H-chromen-4-yl)methyl (((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)glycinate (BTzDEAC^[Gly-Fmoc]).



Synthesized following the general *procedure C* in the dark with: **BTzDEAC^[OH]** (32 mg, 46.9 μmol , 1 eq.), Fmoc-Gly-OH (15,5 mg, 51.6 μmol , 1.1 eq.), EDC.HCl (10 mg, 51.6 μmol , 1.1 eq.) and DMAP (3 mg, 23.5 μmol , 0.5 eq.) in the dark for 16 h. The crude was purified by column chromatography of silicagel (gradient eluent: toluene:AcOEt, 9:1 to 8:2) to give **BTzDEAC^[Gly-Fmoc]** as an orange powder (28 mg, 64 %).

R_f (TLC conditions: Toluene:AcOEt, 8:2): 0.67 (Rev: UV).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 9.01 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 8H), 7.53 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.52 (td, $J = 8.1, 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.39 (td, $J = 8.1, 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 9.1, 2.6$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.16 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.11 – 4.06 (m, 2H), 3.37 (d, $J = 7.1$ Hz, 4H), 2.18 – 2.00 (m, 4H), 1.67 – 1.56 (m, 4H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 0.67 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 0.65 – 0.56 (m, 4H).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 151 MHz), δ (ppm): 170.4, 169.1, 168.6, 168.2, 160.3, 157.0, 156.5, 154.8, 154.1, 152.1, 152.0, 150.6, 144.2, 143.1, 141.1, 139.9, 138.1, 134.9, 132.1, 128.0, 127.4, 126.6, 125.9, 125.6, 123.5, 123.0, 121.4, 120.6, 117.3, 109.8, 108.2, 96.9, 78.1, 66.4, 65.7, 64.6, 59.2, 55.4, 46.9, 44.5, 42.9, 39.0, 30.5, 26.3, 22.9, 19.0, 14.2, 14.0, 12.8.

HRMS (FD): $m/z = 961.41500$, calcd for C₆₁H₅₉N₃O₆S (M)⁺: 961.41246.

FTIR ν (cm⁻¹): 3067.2, 2979.5, 2951.5, 2926.5, 2857.0, 1704.8, 1614.1, 1567.8, 1514.8, 1459.9, 1415.5, 1265.1, 1169.6, 1145.5, 757.8, 741.5.

Melting point: 122 °C.

Synthesis of ethynyl and halogenated compounds for Sonogashira cross-coupling.

The compounds **219**, **220** and **222** were synthesized by another member of the team following the reported procedure.^[348]

7-(diethylamino)-3-iodo-2-oxo-2H-chromene-4-carbaldehyde (**224c**).



N-iodosuccinimide (1.0 g, 4.48 mmol, 1.1 eq.) was added to a solution of **205** (1.0 g, 4.08 mmol, 1 eq.) in CHCl_3 under an atmosphere of argon. The reaction mixture was cooled down to 0°C and $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (sol 48 %, 0.6 mL, 2.04 mmol, 0.5 eq.) was added. The reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ in water was added to quench the reaction and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 (a small amount acetone was added to solubilize the whole product) and the organic layer was washed with water, dried over Na_2SO_4 , filtered over Celite® and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography of silicagel (eluent: CH_2Cl_2 , 100%) to give **224c** as a red powder. (830 mg, 55 %).

R_f (TLC conditions: CH_2Cl_2 :AcOEt, 9:1): 0.80 (Rev: DNP).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.90 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 9.3, 2.6$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

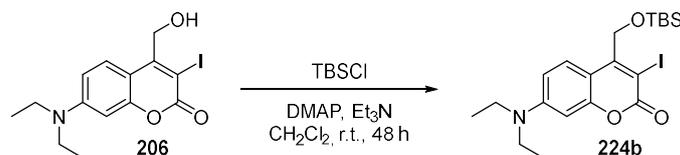
^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 195.8, 158.5, 156.3, 151.1, 146.1, 126.1, 109.5, 105.2, 97.0, 84.4, 44.9, 12.5.

MS (ESI): $m/z = 404.0$, calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{I}$ ($\text{M} + \text{MeOH}$)⁺: 403.2.

FTIR ν (cm^{-1}): 2981.4, 2963.1, 2867.6, 2847.4, 2736.5, 2686.4, 1698.0, 1607.4, 1555.3, 1527.4, 1498.4, 1466.6, 1438.6, 1410.7, 1335.5, 1261.2, 1192.8, 1129.1, 992.2.

Melting point: 135°C .

4-(((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-7-(diethylamino)-3-iodo-2*H*-chromen-2-one (224b).



tert-butylchlorodimethylsilane (1.05 g, 6.97 mmol, 1.3 eq.) was added to a solution of **206** (2 g, 5.36 mmol, 1 eq.) and a catalytic amount of DMAP in a mixture of dry CH₂Cl₂ and Et₃N (1.12 mL, 8.04 mmol, 1.5 eq.). The reaction mixture was stirred for 2 days at room temperature. The solvents were removed and the crude was finally purified by column chromatography of silicagel (eluent: CH₂Cl₂) to give **224b** as a dark red – orange solid (2.61 g, quant.).

R_f (TLC conditions: CH₂Cl₂, 100 %): 0.77 (Rev: UV).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.75 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.58 (ddd, *J* = 9.2, 6.5, 2.6 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.40 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 0.90 (s, 9H), 0.15 (s, 6H).

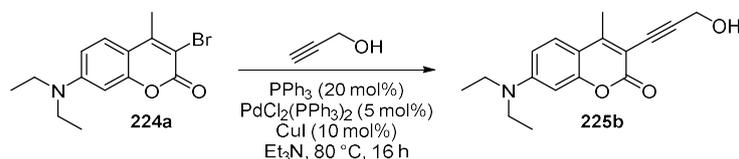
¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 159.2, 156.2, 155.7, 150.8, 127.2, 108.8, 106.9, 96.7, 82.6, 68.8, 44.8, 25.8, 18.2, 12.5, -4.9.

HRMS (FD): *m/z* = 487.10500, Cald for C₂₀H₃₀O₃NiSi (M+H)⁺: 487.10396.

FTIR ν (cm⁻¹): 2963.1, 2927.4, 2899.5, 2854.1, 1699.0, 1614.1, 1571.7, 1513.9, 1408.8, 1354.8, 1079.0, 1057.8, 837.9, 773.3, 748.2.

Melting point: 128 °C.

7-(diethylamino)-3-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)-4-methyl-2*H*-chromen-2-one (225b).

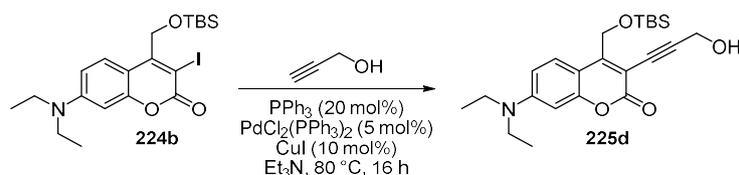


Synthesized following the general procedure B with: **224a** (200 mg, 645 μmol, 1 eq.), propargyl alcohol (0.05 mL, 775 μmol, 1.2 eq.), PPh₃ (loaded on resin, 1.6 mmol.g⁻¹, 81 mg, 129 μmol, 0.2 eq.), Pd₂Cl₂(PPh₃)₂ (32.3 μmol, 23 mg, 0.05 eq.) and CuI (13 mg, 64.5 μmol, 0.1 eq.). The crude was purified by column chromatography of silicagel (eluent: PE:acetone, 8:2) to give **225b** as a dark green oil (24 mg, 12 %).

R_f (TLC conditions: CH₂Cl₂:AcOEt, 80:20): 0.47 (Rev: UV).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.40 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.41 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.52 (s, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

4-(((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-7-(diethylamino)-3-(3-hydroxy prop-1-yn-1-yl)-2H-chromen-2-one (225d).



Propargyl alcohol (20 μL, 308 μmol, 1.5 eq.) and PPh₃ (loaded on resin, 1.6 mmol.g⁻¹, 26 mg, 41 μmol, 0.2 eq.) were added to a solution of **224b** (100 mg, 205 μmol, 1 eq.) in dry Et₃N under an atmosphere of argon. The mixture was degassed 20 minutes with argon before PdCl₂(PPh₃)₂ (8 mg, 10.3 μmol, 0.05 eq.) and CuI (4 mg, 20.5 μmol, 0.1 eq.) were added. The reaction mixture was degassed 10 more minutes with argon and stirred at 80 °C for 16 hours. Et₃N was removed under reduced pressure, the residue was taken back in THF, filtered over Celite® and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography of silicagel (eluent: CH₂Cl₂:AcOEt, 9:1) to give **225d** as a dark red oil (32 mg, 38 %).

R_f (TLC conditions: CH₂Cl₂:AcOEt, 95:5): 0.20 (Rev: UV).

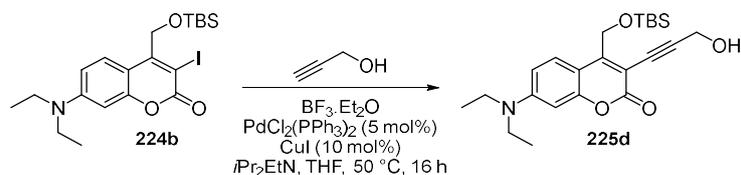
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.41 (q, *J* = 6.9 Hz, 4H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).

¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 161.8, 155.4, 155.1, 150.9, 128.0, 109.1, 107.7, 102.5, 97.0, 96.2, 78.6, 61.4, 51.5, 44.8, 25.8, 18.2, 12.5, -5.2.

HRMS (ESI): *m/z* = 416.22502, calcd for C₂₃H₃₄NO₄Si (M+H)⁺: 416.22516.

FTIR ν (cm⁻¹): 3356.5, 2954.4, 2923.6, 2852.2, 1700.9, 1609.3, 1577.5, 1517.7, 1414.5, 1352.8, 1264.1, 1077.1, 834.1, 776.2.

4-(((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-7-(diethylamino)-3-(3-hydroxy prop-1-yn-1-yl)-2*H*-chromen-2-one (225d).



$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (sol 48 %, 0.3 mL, 1.03 mmol, 1 eq.) was added dropwise to a solution of **224b** (500 mg, 1.03 mmol, 1 eq.) in dry $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ and dry THF at 0 °C under an atmosphere of argon. The mixture was stirred 10 min and propargyl alcohol was added. The solution was allowed to warm up to room temperature and degassed for 20 min with argon before $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (53 mmol, 36 mg, 0.05 eq.) and CuI (20 mg, 103 mmol, 0.1 eq.) were added. The reaction was degassed for 5 min with argon and stirred for 2 days at 80 °C. Et_3N was added and the solvent was removed. The residue was taken back in THF, filtered over Celite® and concentrated. The crude was purified by column chromatography of silicagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{AcOEt}$, 9:1) to give **225d** as a dark red oil (103 mg, 24 %).

R_f (TLC conditions: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{AcOEt}$, 9:1): 0.23 (Rev: UV).

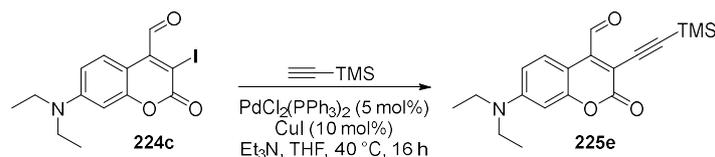
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.74 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 9.2, 2.6$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.39 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 0.85 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 161.9, 155.4, 155.1, 150.9, 128.0, 109.1, 107.7, 102.5, 97.0, 96.2, 78.6, 61.4, 51.5, 44.8, 25.8, 18.2, 12.5, -5.2.

FTIR ν (cm^{-1}): 3356.5, 2954.4, 2923.6, 2852.2, 1700.9, 1609.3, 1577.5, 1517.7, 1414.5, 1352.8, 1264.1, 1077.1, 834.1, 776.2.

HRMS (ESI): $m/z = 416.22502$, calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{NO}_4\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 416.22516.

7-(diethylamino)-2-oxo-3-((trimethylsilyl)ethynyl)-2*H*-chromene-4-carbaldehyde (225e).



224c (80 mg, 216 μmol , 1 eq.), trimethylsilyl acetylene (0.1 mL, 647 μmol , 3 eq.) were dissolved in dry THF and dry Et_3N under an atmosphere of argon. PPh_3 The mixture was stirred and degassed for 20 minutes before $\text{Pd}_2\text{Cl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (8 mg, 10.8 μmol , 0.05 eq.) and

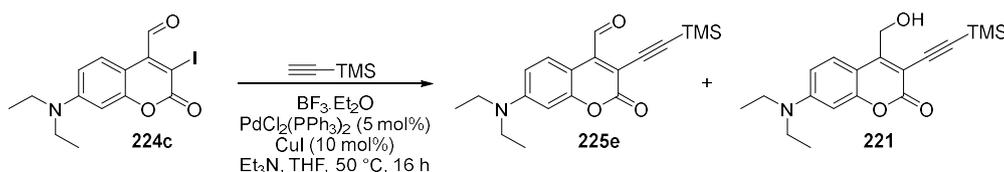
CuI (5 mg, 21.6 μmol , 0.1 eq.) were added. The resulting mixture was degassed 10 more minutes and stirred for 24 h at 50 $^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was evaporated, the residue was taken back in THF, filtered over Celite[®] and the solvent was removed. The crude was purified by column chromatography of silicagel (eluent: CH_2Cl_2 , 100%) to give **225e** as a pale bright red oil (16 mg, 22 %).

R_f (TLC conditions: CH_2Cl_2 , 100 %): 0.77 (Rev: DNP).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.63 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 9.3, 2.6$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.42 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 0.28 (s, 9H).

^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 193.6, 160.7, 155.8, 151.1, 143.4, 127.5, 110.9, 110.1, 109.8, 103.8, 97.5, 95.7, 44.9, 12.5, -0.2.

7-(diethylamino)-2-oxo-3-((trimethylsilyl)ethynyl)-2H-chromene-4-carbaldehyde (**225e**).



224c (250 mg, 674 μmol , 1 eq.) was dissolved in *i*Pr₂EtN and dry THF under an atmosphere of argon. The solution was cooled down to 0 $^{\circ}\text{C}$ and $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.2 mL, sol 46%, 674 μmol , 1 eq.) was added dropwise. After 5 min stirring, the solution was allowed to warm up to room temperature and trimethylsilyl acetylene (0.6 mL, 4.04 mmol, 6 eq.) was added. The mixture was degassed for 20 minutes before the addition of $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (24 mg, 33.7 mmol, 0.05 eq.) and CuI (13 mg, 67.4 μmol , 0.1 eq.). The mixture was degassed for 5 more minutes with argon and stirred at 50 $^{\circ}\text{C}$ for 24 h. Et_3N was added to the reaction mixture, the solvent was removed and the residue was taken back in THF, filtered over Celite[®] and concentrated. The crude product was purified by column chromatography of silicagel (eluent: CH_2Cl_2 , 100%) to give **225e** as a red oil. (70 mg, 30 %).

R_f (TLC conditions: CH_2Cl_2 , 100 %): 0.75 for **228** and 0.12 for **224** (Rev: DNP).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.65 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 9.2, 2.6$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 0.27 (s, 1H).

^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 160.8, 155.7, 155.3, 151.1, 126.8, 109.2, 107.1, 104.1, 97.9, 97.5, 77.2, 60.0, 44.9, 12.5, -0.1.

Compound **221** was also isolated (77 mg).

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 7.65 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 9.2, 2.6$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 0.27 (s, 9H).

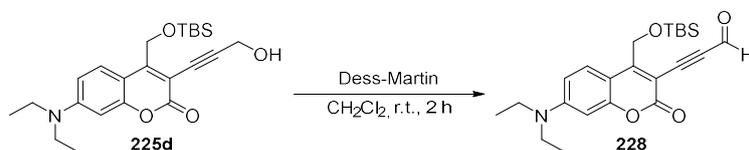
^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 155.7, 155.2, 151.3, 148.3, 126.8, 109.5, 107.4, 104.4, 104.1, 102.8, 97.8, 60.0, 45.1, 12.4, -0.1.

HRMS (ESI): $m/z = 344.16747$, calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 344.16765.

FTIR ν (cm^{-1}): 3449.1, 2963.1, 2927.4, 2898.5, 2139.6, 1685.5, 1607.4, 1573.6, 1512.9, 1409.7, 1355.7, 1246.8, 835.0.

Melting point: 129 °C.

3-(4-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-7-(diethylamino)-2-oxo-2*H*-chromen-3-yl)propionaldehyde (**228**).



A solution of **225d** (32 mg, 77 μmol , 1 eq.) in CH_2Cl_2 was added to a stirred solution of Dess Martin periodinate (38 mg, 88.5 μmol , 1.15 eq.). The resulting mixture was stirred for 1 h at room temperature. The mixture was diluted with CH_2Cl_2 and poured into saturated aqueous NaHCO_3 containing $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2.5 g in 10 mL). The resulting mixture was stirred for 5 minutes and the phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). The organic layers were combined, dried with Na_2SO_4 and evaporated to dryness and the crude was pure enough to be used without further purification (32 mg, quant.).

R_f (TLC conditions: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{AcOEt}$, 95:5): 0.81 (Rev: UV and DNP).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.43 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 9.3, 2.6$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.45 (q, $J = 14.1, 7.0$ Hz, 4H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.12 (s, 6H).

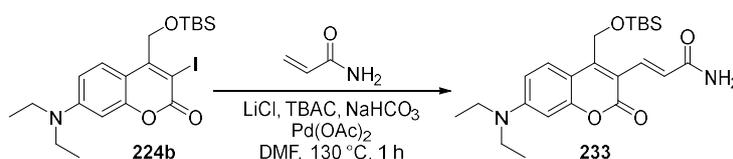
^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 198.4, 176.1, 160.3, 156.8, 152.4, 130.9, 129.0, 109.6, 107.9, 97.1, 96.5, 89.7, 61.2, 45.1, 25.8, 18.2, 12.5, -5.2.

4. Chapter 3: compounds and procedures

Synthesis of symmetric PPG with electron withdrawing core.

Compound **231** was synthesized by another member of the team during his PhD work following the reported procedure.^[348]

(E)-3-(4-(((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-7-(diethylamino)-2-oxo-2H-chromen-3-yl)acrylamide (233).



Synthesized following the general *procedure A* with: **224b** (500 mg, 1.14 mmol, 1 eq.), acrylamide (97 mg, 1.36 mmol, 1.1 eq.), LiCl (82 mg, 1.93 mmol, 1.7 eq.), TBAC (347 mg, 1.25 mmol, 1.1 eq.), NaHCO₃ (286 mg, 3.41 mmol, 3 eq.) and Pd(OAc)₂ (13 mg, 56.8 μmol , 0.05 eq.). The precipitate was washed with a large amount of water to remove salts and the resulting solid was dried into a desiccator overnight to afford the pure compound **233** as a brown powder (365 mg, 75 %).

R_f (TLC conditions: CH_2Cl_2 , 100 %): 0.11 (Rev: UV).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.75 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 9.2, 2.6$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.44 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 3.33 (s, 2H), 1.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 0.84 (s, 9H), 0.11 (s, 6H).

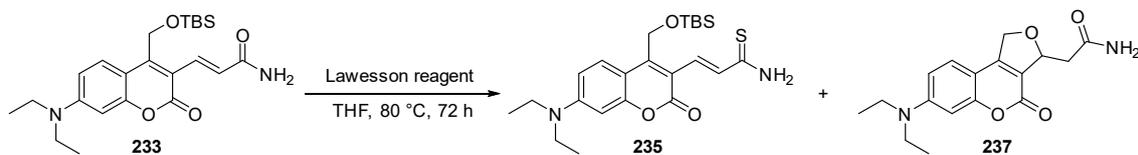
^{13}C NMR (76 MHz, DMSO) δ (ppm): 167.7, 160.1, 155.7, 152.9, 151.6, 151.2, 132.1, 131.8, 128.4, 125.8, 112.9, 109.9, 107.8, 96.8, 26.1, 14.0, 12.9, -4.8.

HR-MS (ESI): $m/z = 453.2166$, calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4\text{NaSi}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺: 453.2180.

FTIR ν (cm^{-1}): 3158.8, 2976.6, 2963.1, 2882.1, 1703.8, 1612.2, 1572.7, 1512.9, 1408.8, 1339.3, 1141.7, 1030.8, 815.7.

Melting point: 157 °C.

(E)-3-(4-(((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-7-(diethylamino)-2-oxo-2*H*-chromen-3-yl)prop-2-enethioamide (235).



Lawesson reagent (24 mg, 58 μmol , 0.5 eq.) was added to a solution of **233** (50 mg, 116 μmol , 1 eq.) in dry THF under an atmosphere of argon. The mixture was degassed for 15 min with argon and stirred for 3 days at 80 $^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was concentrated and the crude was purified by column chromatography of silicagel (gradient eluent: toluene:AcOEt, 95:5 to 85:15, step 5%) to give the pure product **235** as a dark orange powder (2 mg, 4 %).

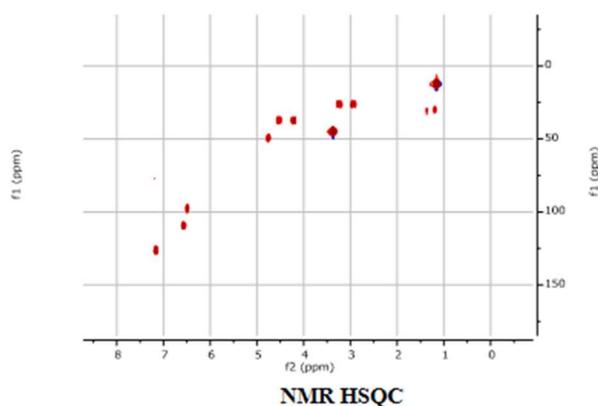
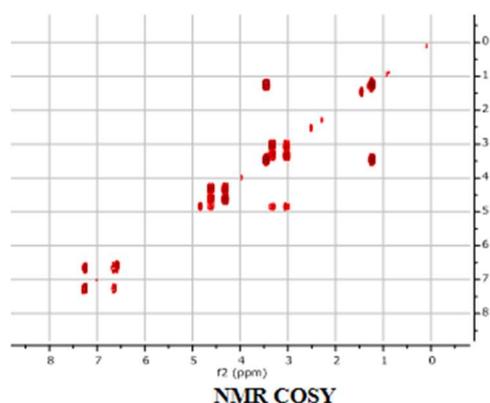
R_f (TLC conditions: Toluene:AcOEt, 95:5): 0.46 for **235** and 0.29 for **237** (Rev: UV).

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 7.61 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 9.2, 2.6$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.45 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 0.91 (s, 9H), 0.15 (s, 6H).

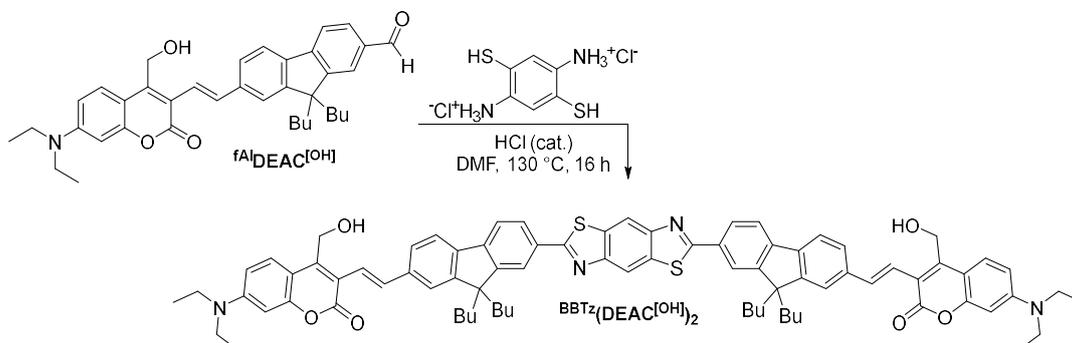
Compound 237 was also isolated as the major fraction:

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 7.22 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.85 – 4.77 (m, 1H), 4.59 (dd, $J = 16.1, 4.4$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 16.1, 1.0$ Hz, 1H), 3.42 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 3.30 (dd, $J = 16.9, 5.1$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 16.9, 3.7$ Hz, 1H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 159.6, 156.8, 154.9, 151.2, 126.3, 118.2, 117.6, 109.4, 106.6, 97.6, 49.1, 45.1, 37.3, 25.9, 12.5.



3,3'-((1E,1'E)-(benzo[1,2-d:4,5-d']bis(thiazole)-2,6-diylbis(9,9-dibutyl-9H-fluorene-7,2-diyl))bis(ethane-2,1-diyl))bis(7-(diethylamino)-4-(hydroxymethyl)-2H-chromen-2-one) (BBTz(DEAC^[OH])₂).



f^{Al}DEAC^[OH] (200 mg, 346 μ mol, 1 eq.) and 2,5-dimercaptobenzene-1,4-diaminium chloride (38 mg, 157 μ mol, 0.45 eq.) were dissolved in dry DMF. Two drops of concentrated HCl were added and the mixture was stirred for 24 h at 130 °C. The mixture was cooled down to room temperature and concentrated to dryness. The residue was taken back in CH₂Cl₂ and washed 3 times with LiCl aqueous solution (10 %, w/w). The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtrated over Celite® and concentrated to give the final product as an orange powder which was pure enough to be used without further purification (164 mg, 82 %).

R_f (TLC conditions: Toluene:AcOEt, 9:1): 0.12 (Rev : UV).

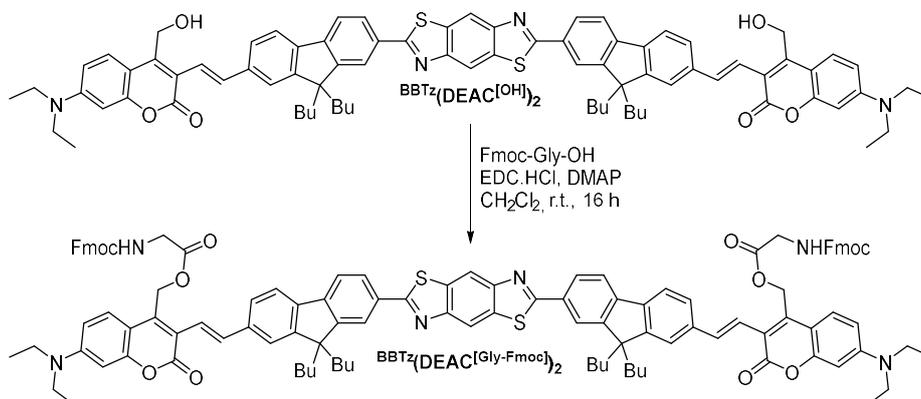
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.22 (s, 2H), 8.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 16.0 Hz, 2H), 7.71 (s, 4H), 7.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 16.0 Hz, 2H), 6.78 (dd, *J* = 9.1, 2.4 Hz, 2H), 6.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 5.56 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.84 (d, *J* = 5.6 Hz, 4H), 3.47 (q, *J* = 7.3 Hz, 8H), 2.23 – 2.11 (m, 8H), 1.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 12H), 1.08 (p, *J* = 7.3 Hz, 8H), 0.65 (t, *J* = 7.3 Hz, 12H), 0.61 – 0.53 (m, 8H).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 169.2, 160.9, 155.1, 152.2, 152.0, 150.5, 149.6, 144.5, 143.6, 139.6, 138.6, 134.6, 133.5, 128.0, 127.7, 126.1, 122.2, 121.7, 121.6, 121.3, 120.0, 116.2, 115.4, 109.7, 108.5, 96.9, 56.2, 55.4, 44.5, 31.8, 29.5, 26.4, 22.9, 14.3, 12.9.

HR-MS (ESI): *m/z* = 666.2870, calcd for C₈₂H₈₆N₄O₆Na₂S₂ (M+2Na)²⁺ : 666.2886.

(((1E,1'E)-(benzo[1,2-d:4,5-d']bis(thiazole)-2,6-diylbis(9,9-dibutyl-9H-fluorene-7,2-diyl))bis(ethene-2,1-diyl))bis(7-(diethylamino)-2-oxo-2H-chromene-3,4-

diyl))bis(methylene) bis(2-(((9*H*-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)acetate)
 (BBTz(DEAC^[Gly-Fmoc])₂).



Synthesized following the general *procedure C* with: BBTz(DEAC^[OH])₂ (18 mg, 14 μmol , 1 eq.), Fmoc-Gly-OH (9.1 mg, 30.7 μmol , 2 eq.), EDC.HCl (5.9 mg, 30.7 μmol , 2 eq.), DMAP (2 mg, 14 μmol , 1 eq.). The crude was purified by column chromatography of silicagel (eluent: Toluene:AcOEt, 85:15) to give the final product as an orange powder (19,5 mg, 76 %).

R_f (TLC conditions: Toluene:AcOEt, 7:3): 0.64 (Rev: UV).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.89 (s, 2H), 8.20 (s, 2H), 8.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.93 – 7.83 (m, 8H), 7.75 – 7.65 (m, 6H), 7.65 – 7.54 (m, 6H), 7.44 – 7.35 (m, 8H), 6.69 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.49 (s, 2H), 5.52 (s, 4H), 4.25 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H), 4.20 – 4.10 (m, 2H), 3.87 (d, *J* = 5.9 Hz, 4H), 3.50 – 3.39 (m, 8H), 2.20 – 2.06 (m, 8H), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 12H), 1.16 – 0.96 (m, 8H), 0.62 (t, *J* = 7.3 Hz, 12H), 0.57 – 0.49 (m, 8H).

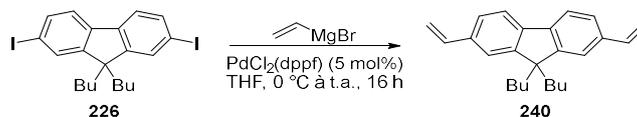
¹³C NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 184.1, 170.0, 168.7, 159.9, 156.5, 154.4, 151.7, 151.6, 150.1, 143.7, 142.7, 140.7, 139.6, 137.8, 134.1, 134.1, 131.6, 127.6, 126.9, 126.1, 125.1, 121.5, 121.1, 120.1, 116.8, 115.7, 109.1, 107.7, 96.5, 87.9, 65.9, 60.5, 58.8, 54.9, 52.2, 52.0, 46.5, 44.0, 42.4, 40.1, 29.0, 25.8, 22.4, 13.7, 12.4.

HR-MS (FD): *m/z* = 1844.77029, calcd for C₁₁₆H₁₁₂N₆O₁₂S₂ (M+H)⁺: 1844.77796.

FTIR ν (cm⁻¹): 3061.4, 2976.6, 2954.4, 2927.4, 2867.6, 2858.0, 1712.5, 1614.1, 1574.6, 1513.9, 1461.8, 1448.3, 1415.5, 1264.1, 1169.6, 1144.6, 757.9, 739.6

Synthesis of functionalized electron donor and ambivalent core.

9,9-dibutyl-2,7-divinyl-9H-fluorene (240).



226 (250 mg, 0.700 mmol, 1 eq.), vinylmagnesium bromide (206 mg, 1.54 mmol, 2.2 eq.) were dissolved in dry THF under argon atmosphere at 0 °C and the mixture was degassed for 30 min with argon. PdCl₂(dppf) (26 mg, 70 μmol, 0.1 eq.) was then added and the mixture was stirred for 16 hours at room temperature. THF was removed and the residue was taken back in water. The mixture was finally extracted with Et₂O and the combined organic layers were dried with Na₂SO₄, filtered over Celite® and concentrated. The crude was then purified by flash chromatography (eluent: PE, 100 %) to give the pure product **240** as a whitish solid (157 mg, 68 %).

R_f (TLC conditions: CH₂Cl₂:AcOEt, 85:15): 0.92 (Rev: UV).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.41 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 6.82 (dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz, 2H), 5.82 (dd, *J* = 17.6, 1.0 Hz, 2H), 5.27 (dd, *J* = 10.8, 1.0 Hz, 2H), 2.03 – 1.95 (m, 4H), 1.09 (p, *J* = 7.2 Hz, 4H), 0.69 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 0.65 – 0.57 (m, 4H).

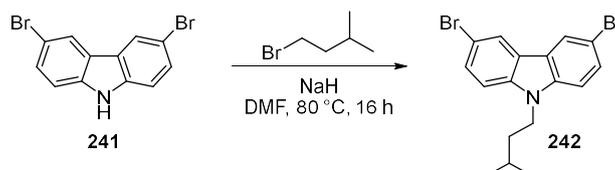
¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 151.5, 140.9, 137.5, 136.6, 125.4, 120.7, 119.8, 113.2, 55.0, 40.4, 26.1, 23.2, 13.9.

FTIR ν (cm⁻¹): 2951.5, 2926.4, 2892.7, 2860.9, 1626.7, 1466.6, 988.3, 909.3, 823.5.

HRMS (ESI): *m/z* = 331.24178, calcd for C₂₅H₃₁ (M+H)⁺: 331.24203.

Melting point: 96 °C.

3,6-dibromo-9-isopentyl-9H-carbazole (242).



NaH (590 mg, 14.8 mmol, 1.2 eq.) was added to a stirred solution of 3,6-dibromo-9H-carbazole (4 g, 12.3 mmol, 1 eq.) in dry DMF under an atmosphere of argon. 1-bromo-3-methylbutane (1.85 mL, 14.8 mmol, 1.2 eq.) was added and the mixture was stirred for 24 h at 80 °C. The mixture was cooled down to room temperature and poured into water. The mixture

was extracted with AcOEt and washed 3 times with an aqueous LiCl solution (10 %, w/w). The organic layer was dried with Na₂SO₄, filtered over Celite® and concentrated to give an off-white powder which was pure enough to be used without further purification (4.71 g, 97 %).

R_f (TLC conditions: PE, 100 %): 0.37 (Rev: 0.37).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.05 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 7.52 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.21 – 4.05 (m, 2H), 1.72 – 1.57 (m, 2H), 1.00 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 0.91 (qd, *J* = 7.9, 6.3, 1.6 Hz, 1H).

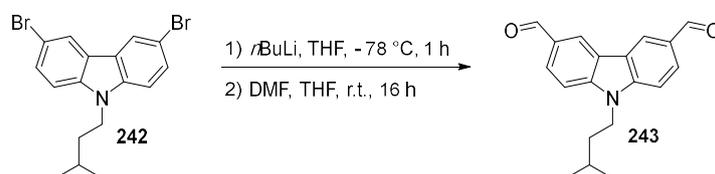
¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 139.0, 128.9, 123.4, 123.2, 111.9, 110.2, 41.5, 37.3, 26.1, 22.6.

FTIR ν (cm⁻¹): 2951.5, 2924.5, 2879.2, 2867.6, 2854.1, 1468.5, 1435.7, 1349.0, 1295.0, 1280.5, 1207.2, 864.0, 783.0, 646.0, 562.1.

MS (ESI): *m/z* = 392.97, calcd for C₁₇H₁₇NBr₂ (M+Na)⁺: 316.60.

Melting point: 127 °C.

9-isopentyl-9*H*-carbazole-3,6-dicarbaldehyde (**243**).



*n*BuLi (2.3 M sol in hexanes, 2.75 mL, 6.33 mmol, 2.5 eq.) was added dropwise to a stirred solution of **242** (1 g, 2.53 mmol, 1 eq.) in dry THF at -78 °C under an atmosphere of argon. After 1 h, DMF (0.49 mL, 6.33 mmol, 2.5 eq.) was added and the mixture was allowed to warm up to room temperature. The reaction mixture was stirred for 24 h and quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl. The resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ and the combined organic layers were washed with brine, dried with Na₂SO₄, filtered over Celite® and concentrated. The crude was purified by flash column chromatography of silicagel (Eluent: CH₂Cl₂, 100 %) to give the pure product **243** as a white solid. (565 mg, 76 %).

R_f (TLC conditions: CH₂Cl₂, 100 %): 0.29 (Rev: DNP).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.13 (s, 2H), 8.66 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 8.09 (dd, $J = 8.5, 1.6$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.39 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 0.97 – 0.78 (m, 1H).

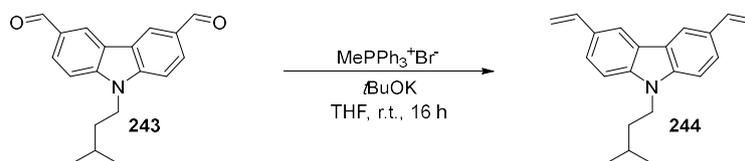
^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 191.5, 144.6, 129.7, 127.9, 124.3, 123.2, 109.7, 42.2, 37.5, 26.2, 22.5.

FTIR ν (cm^{-1}): 2952.5, 2923.6, 2866.7, 2854.1, 2719.1, 1680.7, 1623.8, 1589.1, 1568.8, 1480.1, 1467.6, 1280.5, 1199.5, 1126.2, 804.2.

HR-MS (ESI): $m/z = 294.1500$, calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 294.1488.

Melting point: 166 °C.

9-isopentyl-3,6-divinyl-9H-carbazole (**244**).



Methyltriphenylphosphonium bromide (683 mg, 1.91 mmol, 2.2 eq.) was dried under high vacuum with appropriate heating then the flask was purged and refilled with argon. Freshly distilled THF was added and argon was bubbled into the mixture for 15 min. $t\text{BuOK}$ (215 mg, 1.91 mmol, 2.2 eq.) was added at 0 °C and the resulting mixture was stirred for 1 h at 0 °C. A solution of **243** (255 mg, 870 μmol , 1 eq.) in dry THF was then added dropwise and the mixture was stirred for 24 h at room temperature. Saturated aqueous NH_4Cl was added to quench the reaction and the mixture was extracted with Et_2O . The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered over Celite® and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silicagel (eluent: $\text{PE}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 90:10) to give **244** as an off-white powder (173 mg, 68 %).

R_f (TLC conditions: $\text{PE}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 9:1): 0.91 (Rev: UV).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.13 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 7.58 (dd, $J = 8.5, 1.6$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.92 (dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, 2H), 5.79 (dd, $J = 17.5, 1.0$ Hz, 2H), 5.22 (dd, $J = 10.8, 1.0$ Hz, 2H), 4.31 – 4.25 (m, 2H), 1.80 – 1.61 (m, 2H), 1.02 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 0.96 – 0.77 (m, 1H).

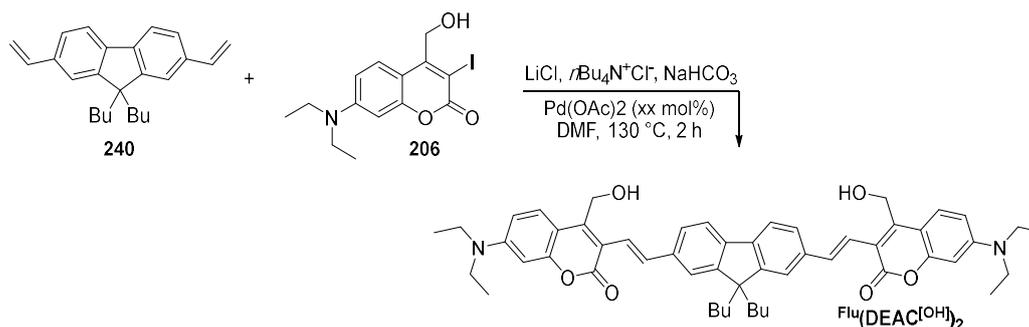
^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 140.5, 137.5, 129.0, 124.1, 123.1, 118.5, 111.1, 108.7, 41.5, 37.5, 26.1, 22.6.

MS (EI): $m/z = 289.25$, calcd for $C_{21}H_{23}N$ ($M+H$)⁺: 289.18.

FTIR ν (cm⁻¹): 2955.4, 2929.3, 2870.5, 1597.7, 1489.7, 1470.5, 1249.7, 1211.1, 1153.2, 806.1.

Melting point: 154 °C.

3,3'-((1E,1'E)-(9,9-dibutyl-9H-fluorene-2,7-diyl)bis(ethene-2,1-diyl))bis(7-(diethylamino)-4-(hydroxy methyl)-2H-chromen-2-one) (Flu(DEAC^lOH))₂.



Synthesized following the general *procedure A* with: **240** (100 mg, 303 μ mol, 1 eq.), **206** (249 mg, 666 μ mol, 2.2 eq.), LiCl (17 mg, 386 μ mol, 1.7 eq.), TBAC (93 mg, 333 μ mol, 1.1 eq.) NaHCO₃ (76 mg, 909 μ mol, 3 eq.) and Pd(OAc)₂ (4 mg, 15.2 μ mol, 0.05 eq.). The mixture was extracted with AcOEt. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered over Celite® and concentrated. The crude product was purified by column chromatography of silicagel (eluent: CH₂Cl₂ 100 % to CH₂Cl₂:AcOEt, 85:15) to give Flu(DEAC^lOH)₂ as an orange powder (87 mg, 35 %).

R_f (TLC conditions: CH₂Cl₂:AcOEt, 85:15): 0.69 (Rev: UV).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 16.2$ Hz, 2H), 7.65 – 7.53 (m, 4H), 7.37 (d, $J = 16.2$ Hz, 2H), 6.76 (dd, $J = 9.3, 2.5$ Hz, 2H), 6.55 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 5.55 (t, $J = 4.6$ Hz, 2H), 4.81 (d, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.45 (q, $J = 7.0$ Hz, 8H), 2.16 – 1.99 (m, 4H), 1.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 12H), 1.04 (p, $J = 7.6$ Hz, 4H), 0.64 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 0.61 – 0.47 (m, 4H).

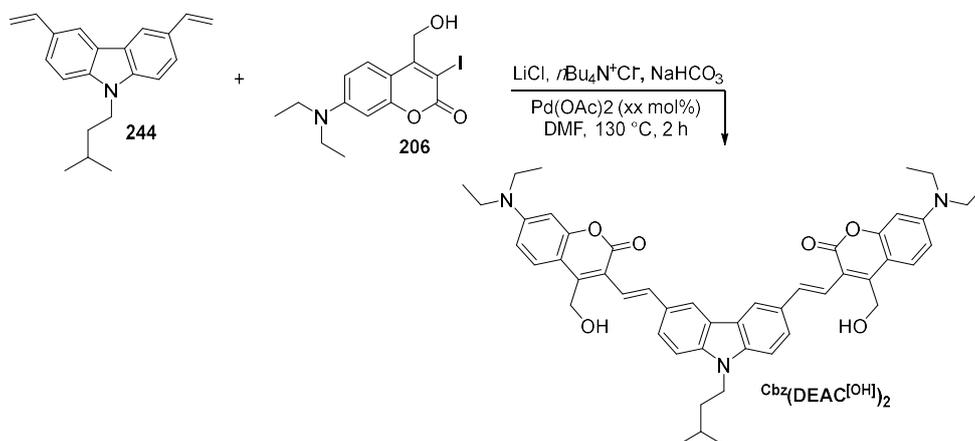
¹³C NMR (76 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 160.9, 155.1, 151.6, 150.4, 149.2, 140.6, 137.4, 133.8, 127.9, 125.9, 121.5, 120.7, 115.6, 109.6, 108.6, 96.9, 56.3, 55.6, 44.5, 26.4, 23.0, 22.9, 14.3, 14.2, 12.9.

FTIR ν (cm⁻¹): 3376.8, 2959.2, 2927.4, 2867.6, 1700.0, 1612.2, 1567.8, 1515.8, 1466.6, 1412.6, 1354.8, 1265.1, 1143.6, 1077.1, 819.6, 773.3.

HR-MS (ESI): $m/z = 821.4530$, calcd for $C_{53}H_{61}N_2O_6$ ($M+H$)⁺: 821.4524.

Melting point: 168 °C.

3,3'-((1E,1'E)-(9-isopentyl-9H-carbazole-3,6-diyl)bis(ethene-2,1-diyl))bis(7-(diethylamino)-4-(hydroxy methyl)-2H-chromen-2-one) (Cbz(DEAC^[OH])₂).



Synthesized following the general *procedure A* with: **206** (170 mg, 456 μmol , 2.2 eq.), **244** (60 mg, 207 μmol , 1 eq.), LiCl (15 mg, 352 μmol , 1.7 eq.), TBAC (64 mg, 228 μmol , 1.1 eq.), NaHCO_3 (53 mg, 622 μmol , 3 eq.) and $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3 mg, 10.4 μmol , 0.05 eq.). The mixture was extracted with AcOEt . The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered over Celite® and concentrated. The crude product was purified by column chromatography of silicagel (eluent: CH_2Cl_2 100 % to $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{AcOEt}$, 80:20) to give the pure product as an orange powder (79 mg, 49 %).

R_f (TLC conditions: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{AcOEt}$, 8:2): 0.85 (Rev: UV).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.46 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 16.1$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.71 (dd, $J = 8.7, 1.6$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 16.1$ Hz, 2H), 6.76 (dd, $J = 9.2, 2.6$ Hz, 2H), 6.55 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 4.84 (s, 4H), 4.41 (s, 2H), 3.45 (d, $J = 7.1$ Hz, 8H), 1.71 – 1.54 (m, 2H), 1.30 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 12H), 0.97 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 0.96 – 0.88 (m, 1H).

¹³C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 161.2, 155.5, 150.5, 147.4, 141.1, 135.1, 130.2, 127.6, 125.3, 123.8, 119.3, 117.4, 109.8, 109.4, 109.2, 97.2, 57.1, 57.0, 44.7, 41.7, 37.9, 26.4, 22.5, 12.4.

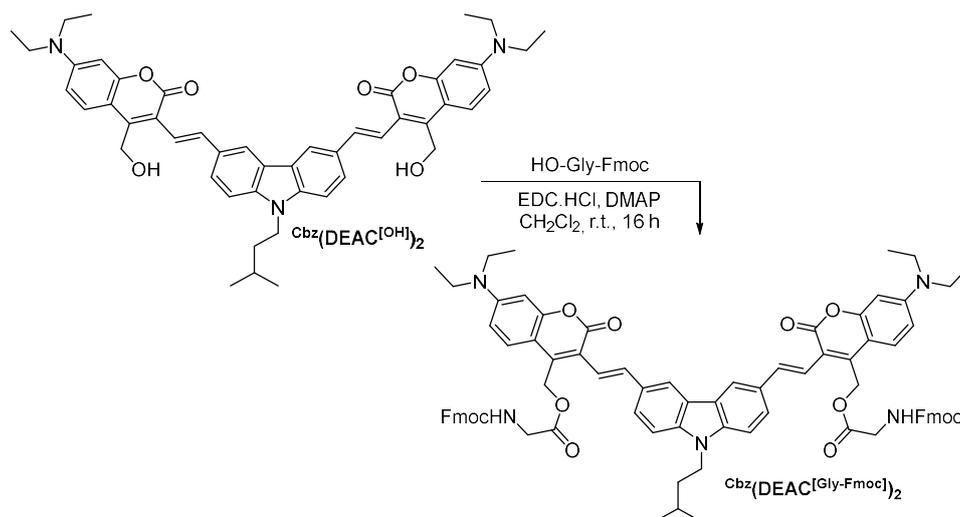
FTIR ν (cm^{-1}): 3419.2, 2958.3, 2927.4, 2860.9, 1713.4, 1619.9, 1570.7, 1515.8, 1418.4, 1265.1, 1170.6, 1145.5, 759.8, 741.5.

HR-MS (FD): $m/z = 779.39315$, calcd for $C_{49}H_{53}N_3O_6$ ($M+H$)⁺: 779.39343.

Melting point: 147 °C.

Synthesis of the lipophilic caged compounds.

(((1E,1'E)-(9-isopentyl-9H-carbazole-3,6-diyl)bis(ethene-2,1-diyl))bis(7-(diethylamino)-2-oxo-2H-chromene-3,4-diyl))bis(methylene)bis(2-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)acetate) (Cbz(DEAC^[Gly-Fmoc])₂).



Synthesized following the general *procedure C* with: Cbz(DEAC^[OH])₂ (60 mg, 76.9 μmol, 1 eq.) EDC.HCl (59 mg, 308 μmol, 4 eq.), DMAP (10 mg, 76.9 μmol, 1 eq.) and Fmoc-Gly-OH (92 mg, 308 μmol, 4 eq.). The crude was purified by column chromatography of silicagel (eluent: CH₂Cl₂ to CH₂Cl₂:AcOEt, 90:10, step 5 %) to give Cbz(DEAC^[Gly-Fmoc])₂ as an orange powder (47 mg, 56 %).

R_f (TLC conditions: CH₂Cl₂:AcOEt, 9:1): 0.94 (Rev: UV).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.45 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H), 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H), 7.77 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 16.0 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 4H), 7.28 (d, *J* = 16.0 Hz, 2H), 7.20 (td, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 4H), 6.67 (dd, *J* = 9.3, 2.5 Hz, 2H), 6.46 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 5.51 (s, 4H), 4.36 (s, 2H), 4.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H), 4.09 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.89 (d, *J* = 6.1 Hz, 4H), 3.37 (q, *J* = 8.9, 6.9 Hz, 8H), 1.66 – 1.51 (m, 2H), 1.23 – 1.21 (m, 2H), 1.09 (t, *J* = 6.9 Hz, 12H), 1.04 – 0.96 (m, 1H), 0.91 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 170.5, 160.6, 157.0, 154.6, 150.3, 144.1, 143.0, 141.8, 141.1, 140.7, 139.9, 137.9, 135.5, 129.4, 129.3, 128.0, 127.7, 127.3, 125.5,

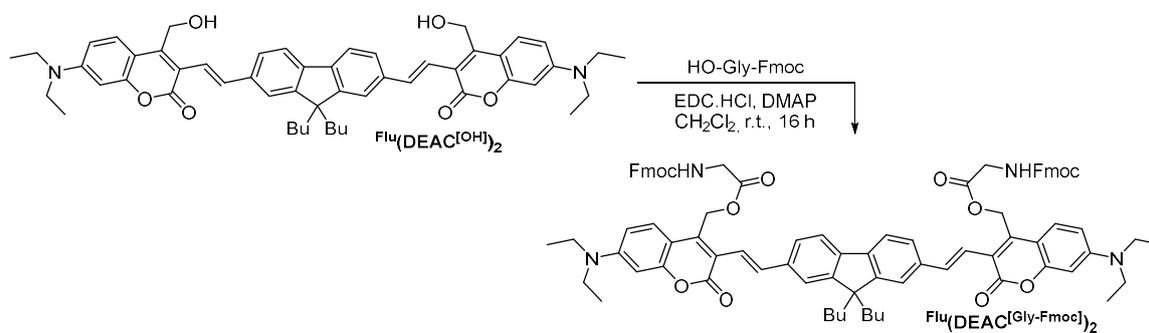
123.2, 121.8, 120.5, 118.3, 110.2, 109.7, 108.2, 96.9, 66.3, 59.5, 46.9, 44.5, 40.5, 25.9, 22.9, 12.8.

FTIR ν (cm^{-1}): 2962.1, 2923.6, 2870.5, 2850.3, 1707.7, 1614.1, 1516.7, 1484.9, 1413.6, 1263.2, 1169.6, 1144.6, 1078.0, 758.9, 740.5.

HR-MS (FD): $m/z = 1337.57855$, calcd for $\text{C}_{83}\text{H}_{79}\text{N}_5\text{O}_{12}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 1337.57252.

Melting point: 134 °C.

(((1E,1'E)-(9,9-dibutyl-9H-fluorene-2,7-diyl)bis(ethene-2,1-diyl))bis(7-(diethylamino)-2-oxo-2H-chromene-3,4-diyl))bis(methylene)bis(2-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)acetate) (Flu(DEAC^[Gly-Fmoc])₂).



Synthesized following the general *procedure C* with: Flu(DEAC^[OH])₂ (60 mg, 73.1 mmol, 1 eq.), EDC.HCl (56 mg, 292 mmol, 4 eq.), DMAP (9 mg, 72.1 mmol, 1 eq.) and Fmoc-Gly-OH (56 mg, 292 mmol, 4 eq.). The crude was purified by column chromatography of silicagel (eluent: CH_2Cl_2 to CH_2Cl_2 : AcOEt 80:20, step 5%) to give the final product Flu(DEAC^[Gly-Fmoc])₂ as an orange powder (94 mg, 94 %).

R_f (TLC conditions: CH_2Cl_2 , 100 %): 0.31 (Rev: UV).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H), 7.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 16.1$ Hz, 2H), 7.61 – 7.57 (m, 6H), 7.58 – 7.53 (m, 4H), 7.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 7.32 (d, $J = 16.1$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H), 6.68 (dd, $J = 9.2, 2.3$ Hz, 2H), 6.47 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 5.50 (s, 4H), 4.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H), 4.13 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.86 (d, $J = 5.9$ Hz, 4H), 3.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 8H), 2.12 – 1.90 (m, 4H), 1.09 (t, $J = 7.1$ Hz, 12H), 1.01 (p, $J = 7.4$ Hz, 4H), 0.58 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 0.53 – 0.41 (m, 4H).

^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 170.4, 160.4, 157.0, 154.8, 151.7, 150.5, 144.1, 142.8, 141.1, 140.8, 137.1, 134.8, 128.0, 127.5, 127.4, 127.2, 125.5, 121.8, 120.9,

120.5, 117.5, 109.8, 108.2, 96.9, 66.4, 59.3, 55.4, 55.0, 46.9, 44.5, 42.9, 40.5, 26.3, 22.9, 14.2, 12.8.

FTIR ν (cm^{-1}): 2958.3, 2927.4, 2860.9, 1713.4, 1619.9, 1570.7, 1515.8, 1418.4, 1265.1, 1170.6, 1145.5, 759.8, 741.5.

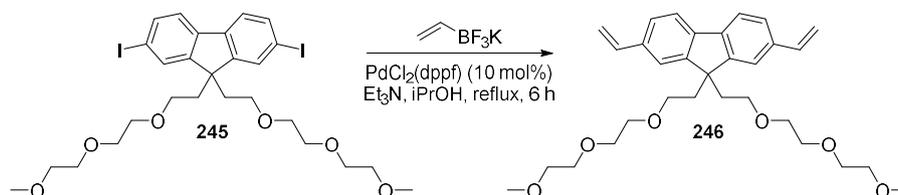
HR-MS (FD): $m/z = 1378.62432$, calcd for $\text{C}_{87}\text{H}_{86}\text{N}_4\text{O}_{12}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 1378.62422.

Melting point: 141 °C.

Synthesis of the symmetric hydrophilic PPG.

Compound **245** was synthesized by another member of the team during his post-doctoral fellowship following the reported procedure.^[354]

9,9-bis(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl)-2,7-divinyl-9H-fluorene (**246**).



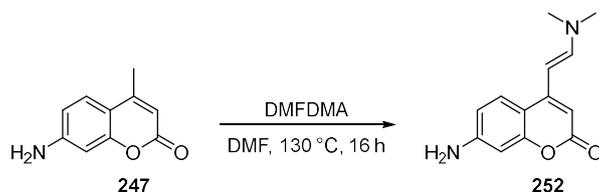
245 (1 g, 1.41 mmol, 1 eq.), potassium vinyltrifluoroborate (415 mg, 3.1 mmol, 2.2 eq.) and $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (103 mg, 141 μmol , 0.1 eq.) were dissolved in a mixture of *i*PrOH (20 mL) and Et_3N (0.4 mL) under argon atmosphere. The reaction mixture was degassed for 30 min with argon and stirred for 6 hours at reflux. The mixture was cooled down to room temperature and water was added. The organic layer was extracted with Et_2O and the combined organic layers were dried with Na_2SO_4 , filtered over Celite® and concentrated. The crude was then purified by flash chromatography (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{AcOEt}$, 6:4) to give **246** as a dark purple oil (312 mg, 43 %).

R_f (TLC conditions: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{AcOEt}$, 6:4): 0.46 (Rev: UV)

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.60 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 7.38 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 2H), 6.78 (dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, 2H), 5.80 (dd, $J = 17.6, 0.9$ Hz, 2H), 5.33 – 5.22 (m, 2H), 3.56 – 3.43 (m, 8H), 3.43 – 3.37 (m, 4H), 3.32 (s, 6H), 3.26 – 3.16 (m, 4H), 2.76 (dd, $J = 8.6, 6.7$ Hz, 4H), 2.43 – 2.34 (m, 4H).

^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ 149.5, 140.0, 137.0, 136.8, 125.8, 120.7, 119.9, 113.6, 71.9, 70.4, 70.0, 67.0, 59.0, 51.0, 39.8, 29.7.

(*E*)-7-amino-4-(2-(dimethylamino)vinyl)-2H-chromen-2-one (**252**).



To a stirred solution of **247** (10 g, 57.1 mmol, 1 eq.) in dry DMF under an atmosphere of argon was added DMFDMA (11.4 mL, 85.6 mmol, 1.5 eq.). The resulting mixture was heavily stirred for 24 h at 140 °C then cooled down to 0 °C and the precipitate was filtered and washed with a large amount of Et₂O to give **252** as a bright yellow powder (13.15 g, quant.).

R_f: No TLC.

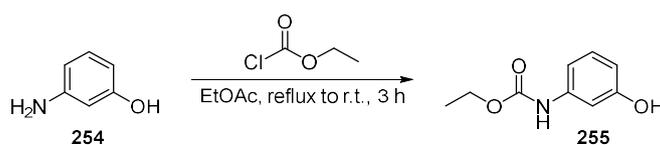
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.56 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 11.2, 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.20 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.96 (s, 6H).

¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ 163.1, 161.7, 153.8, 152.1, 147.0, 125.0, 118.8, 112.0, 107.6, 95.9, 87.3, 18.7.

FTIR ν (cm⁻¹): 3056.6, 2916.8, 2877.3, 2808.8, 1701.9, 1682.6, 1633.4, 1583.3, 1563.0, 1535.1, 1513.9, 1364.4, 1107.9, 1059.7, 836.9.

Melting point: 151 °C.

Ethyl (3-hydroxyphenyl)carbamate (**255**).



3-aminophenol (30 g, 275 mmol, 1 eq.) was dissolved in EtOAc and stirred at reflux for 40 min. Ethyl chloroformate (13.08 mL, 137.5 mmol, 0.5 eq.) was then added dropwise over a 1 h period. The reaction mixture was allowed to cool down to room temperature and stirred for 30 min. The precipitate was removed by filtration and washed with AcOEt and PE. The combined filtrates were concentrated to give the crude product as a dark black oil. The crude was then put into the freezer (-20 °C) for 1 h to give grey/white crystals. The resulting crystals were washed with PE to give **255** as a white powder (24.34 g, quant.).

R_f: No TLC.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.46 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.85 (ddd, $J = 8.1, 2.1, 1.0$ Hz, 1H), 6.38 (ddd, $J = 8.1, 2.1, 1.0$ Hz, 1H), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

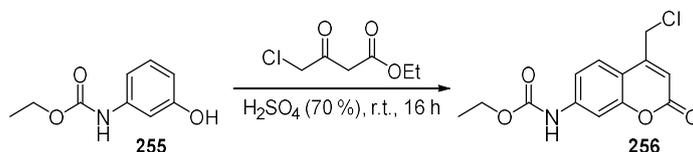
^{13}C NMR (76 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 158.1, 153.9, 140.7, 129.8, 109.9, 109.5, 105.8, 60.4, 15.0.

HRMS (ESI): $m/z = 180.06669$, calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}_3$ (M-H) $^-$: 180.06662.

FTIR ν (cm^{-1}): 3297.7, 3260.1, 3160.8, 3049.9, 3011.3, 2985.3, 2902.3, 2870.5, 1684.5, 1555.3, 1449.2, 1281.5, 1248.7, 1222.7, 862.0, 766.6, 688.5.

Melting point: 98 °C.

Ethyl (4-(chloromethyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl)carbamate (256).



Concentrated H_2SO_4 (70 %) was precooled in an ice bath for 30 min before **255** (15.0 g, 82.8 mmol, 1 eq.) and ethyl-4-chloroacetoacetate (14.54 mL, 108.0 mmol, 1.3 eq.) were added and the mixture was stirred for 24 h at room temperature. The mixture was poured onto ice for 1 h and water was filtered. The resulting precipitate was washed with a large amount of warm MeOH and dried under vacuum to give **256** as a white solid (14.92 g, 64 %).

R_f: No TLC.

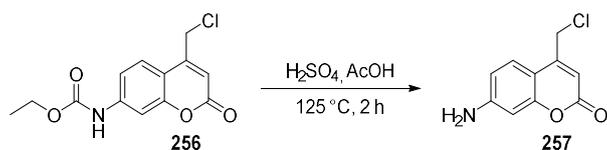
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.18 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (76 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 160.4, 154.7, 153.8, 151.1, 143.6, 126.3, 114.8, 113.1, 112.0, 105.1, 61.2, 41.7, 14.9.

MS (EI): $m/z = 281.13$, calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NO}_4\text{Cl}$ (M $^+$): 281.69.

FTIR ν (cm^{-1}): 3282.3, 3172.3, 3081.7, 2981.4, 2947.7, 2927.4, 2899.5, 2159.9, 2019.1, 1696.1, 1619.9, 1591.0, 1528.3, 1242.9, 847.6.

Melting point: 246 °C.

7-amino-4-(chloromethyl)-2H-chromen-2-one (257).

256 (5.00 g, 17.8 mmol, 1 eq.) was suspended in a mixture of H_2SO_4 (75 mL) and glacial AcOH (75 mL) and the suspension was stirred at 125 °C for 2 h. After cooling to room temperature, the brown solution was poured onto crushed ice and brought to pH 9 with 1 N NaOH solution. The light yellow solid was filtered and dried in vacuum to give the final product **257** as a cream powder (3.68 g, quant).

R_f: No TLC.

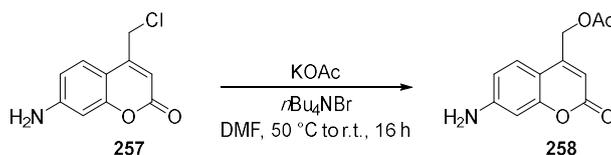
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 6.18 (s, 1H), 4.87 (s, 2H).

¹³C NMR (76 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 161.1, 156.4, 153.8, 151.7, 126.5, 111.8, 108.3, 106.6, 99.1, 41.9.

MS (EI): $m/z = 209.13$, calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{NO}_2\text{Cl}$ (M^+): 209.63.

FTIR ν (cm⁻¹): 3444.2, 3353.6, 3237.9, 1684.5, 1638.2, 1622.8, 1602.6, 1549.5, 1405.9, 1393.32, 843.7, 822.5, 733.8

Melting point: 186 °C.

(7-amino-2-oxo-2H-chromen-4-yl)methyl acetate (258).

257 (3.0 g, 14.3 mmol, 1 eq.), $n\text{Bu}_4\text{NBr}$ (2.31 g, 7.16 mmol, 0.5 eq.) and KOAc (1.69 g, 17.2 mmol, 1.2 eq.) were dissolved in dry DMF under an argon atmosphere. The mixture was heated to 50 °C and stirred for 24 h at room temperature. The reaction mixture was poured into water and the solid was suction filtrated and dried in vacuum. The product was crystalized from Et_2O to give the pure product **258** as a yellowish powder (3.01 g, 90 %).

R_f: No TLC.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.20 (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 5.24 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H).

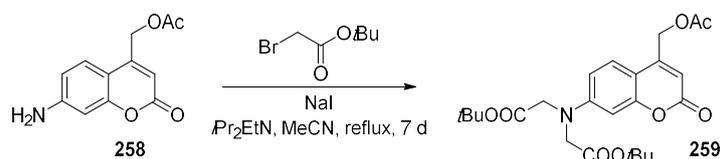
^{13}C NMR (76 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 170.4, 161.0, 156.1, 153.7, 151.3, 125.9, 111.8, 106.3, 105.3, 99.1, 61.6, 21.0.

MS (EI): m/z = 233, calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (M^+): 233.

FTIR ν (cm^{-1}): 3440.4, 3350.7, 3239.8, 1746.2, 1681.6, 1648.8, 1607.4, 1241.9, 1228.4, 1073.2, 838.9.

Melting point: 211 °C.

Di-*tert*-butyl 2,2'-((4-(acetoxymethyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl)azanediyl)diacetate (259).



258 (500 mg, 2.13 mmol, 1 eq.), *tert*-butyl 2-bromoacetate (4.42 mL, 29.9 mmol, 14 eq.) and NaI (1.92 g, 12.8 mmol, 6 eq.) were dissolved in MeCN. Diisopropylethylamine (3.72 mL, 21.3 mmol, 10 eq.) was added and the mixture was stirred at reflux for 48 h. The mixture was cooled down to room temperature, filtered and evaporated. The residue was dissolved in a large amount of AcOEt, washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated to give the crude which was purified on column chromatography of silica (eluent: AcOEt:Cyclohexane, 25:75) to give **259** as a pale yellow powder (507 mg, 52 %).

R_f (TLC conditions: Cyclohexane:AcOEt, 6:4): 0.49 (Rev: UV).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 4.05 (s, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.47 (s, 18H).

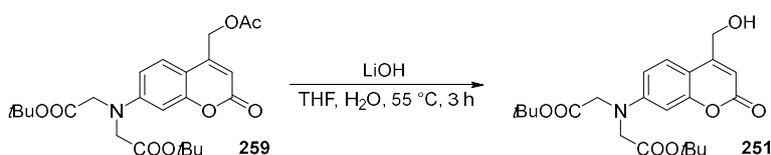
^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.2, 168.8, 161.4, 155.7, 151.3, 149.2, 124.5, 109.2, 108.3, 108.2, 99.3, 82.5, 61.2, 54.3, 28.1, 20.7.

HR-MS (FD): m/z = 461.20600, calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_8$ (M^+): 461.20497.

FTIR ν (cm^{-1}): 2976.6, 2928.4, 1744.3, 1729.8, 1699.0, 1619.0, 1602.6, 1525.4, 1232.3, 1219.8, 1207.2, 1145.5, 1079.0, 971.9, 961.3, 829.2.

Melting point: 139 °C.

Di-tert-butyl 2,2'-((4-(hydroxymethyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl)azanediyl)diacetate (251).



259 (1.61 g, 3.49 mmol, 1 eq.) was dissolved in a mixture of THF (30 mL) and H₂O (10 mL). LiOH (290 mg, 6.98 mmol, 2 eq.) was added and the mixture was then stirred for 3 h at 55 °C. H₂O was added and the mixture was extracted with AcOEt. The combined organic layers were dried with Na₂SO₄, filtered over Celite® and concentrated to give the crude which was pure enough to be used without further purification (1.04 g, 74 %).

R_f (TLC conditions: Cyclohexane:AcOEt, 7:3): 0.23 (Rev: UV).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.48 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.15 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.53 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J* = 5.5, 1.4 Hz, 2H), 4.18 (s, 4H), 1.42 (s, 18H).

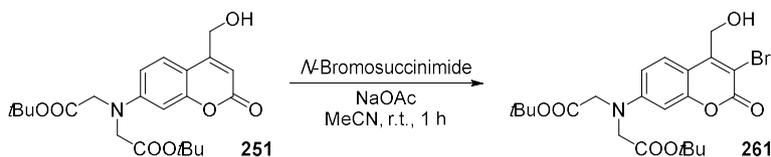
¹³C NMR (76 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 169.3, 161.3, 157.3, 155.3, 151.5, 125.4, 109.4, 107.9, 105.8, 98.6, 81.5, 59.5, 54.0, 28.2.

HRMS (FD): *m/z* = 442.18285, Cald for C₂₂H₂₉O₇NNa (M+Na)⁺ : 442.18362.

FTIR ν (cm⁻¹): 3356.5, 2956.3, 2920.7, 2851.2, 1712.5, 1607.4, 1367.3, 1223.6, 1144.6, 1089.6, 969.1, 842.7.

Melting point: 183 °C.

di-tert-butyl-2,2'-((3-bromo-4-(hydroxymethyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl)azanediyl)diacetate (261).



251 (1.67 g, 3.98 mmol, 1 eq.), *N*-bromosuccinimide (780 mg, 4.38 mmol, 1.1 eq.) and sodium acetate (33 mg, 3.98 mmol, 1 eq.) were dissolved in MeCN and the reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature. Water was added and the resulting mixture was extracted with AcOEt. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered

over Celite® and concentrated. The crude compound was purified by flash chromatography (eluent: cyclohexane:AcOEt, 5:5) to give **261** as a pale yellow powder (1.91 g, quant.).

R_f (TLC conditions: Cyclohexane:AcOEt, 5:5): 0.57 (Rev: UV).

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 7.73 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.04 (s, 4H), 1.46 (s, 18H).

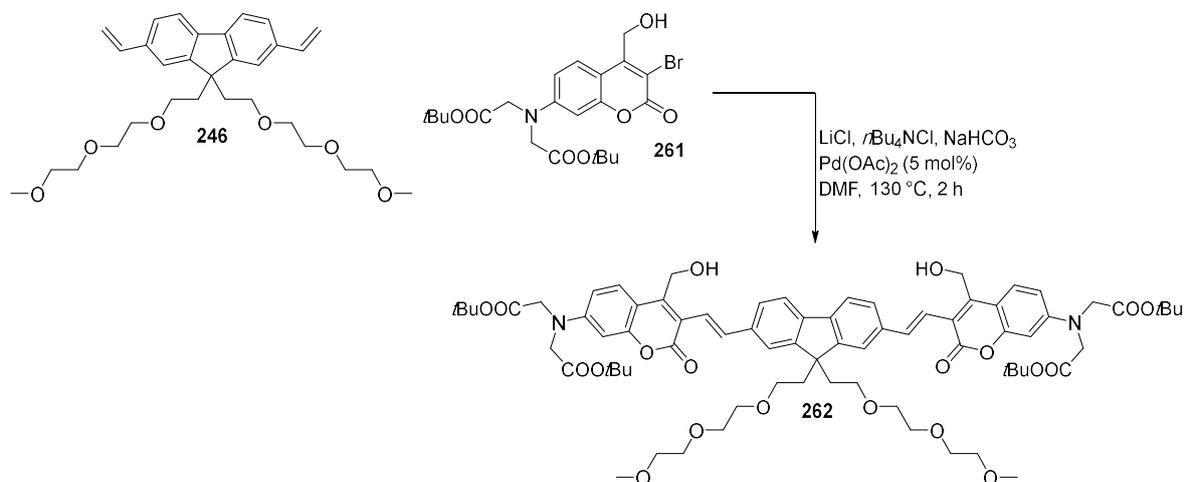
¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.8, 158.1, 154.5, 151.3, 150.8, 126.7, 109.8, 109.7, 107.4, 98.7, 82.7, 61.7, 54.3, 28.1.

HR-MS (ESI): *m/z* = 497.10500, calcd for C₂₂H₂₈BrNO₇ (M+H)⁺: 497.10491.

FTIR ν (cm⁻¹): 3407.6, 2973.7, 2928.4, 1720.2, 1617.0, 1593.9, 1519.6, 1145.5.

Melting point: 152 °C.

tetra-*tert*-butyl 2,2',2'',2'''-(((1*E*,1'*E*)-(9,9-bis(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl)-9*H*-fluorene-2,7-diyl)bis(ethene-2,1-diyl))bis(4-(hydroxymethyl)-2-oxo-2*H*-chromene-3,7-diyl))bis(azanetriyl))tetraacetate (262).



Synthesized following the general **procedure A** with: **246** (160 mg, 313 μmol, 1 eq.), **261** (390 mg, 783 μmol, 2.5 eq.), LiCl (23 mg, 533 μmol, 1.7 eq.), *n*Bu₄NCl (96 mg, 345 μmol, 1.1 eq.), NaHCO₃ (79 mg, 940 μmol, 3 eq.) and Pd(OAc)₂ (4 mg, 15.7 μmol, 0.05 eq.). The reaction was quenched with water and extracted with AcOEt. The combined organic layer were washed with a saturated aqueous NH₄Cl solution, dried over Na₂SO₄, filtered over Celite(R) and concentrated to give the crude which was purified by column chromatography of silicagel (gradient eluent: toluene:acetone, 7:3 to 5:5) to give **262** as a brown powder (229 mg, 54 %).

R_f (TLC conditions: Toluene:AcOEt, 7:3): 0.34 (Rev: UV).

^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ (ppm): 7.75 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 16.2 Hz, 2H), 7.63 – 7.59 (m, 4H), 7.49 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 16.2 Hz, 2H), 6.56 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.99 (s, 4H), 4.06 (s, 8H), 3.54 – 3.38 (m, 16H), 3.26 (s, 6H), 2.86 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.40 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.48 (s, 36H).

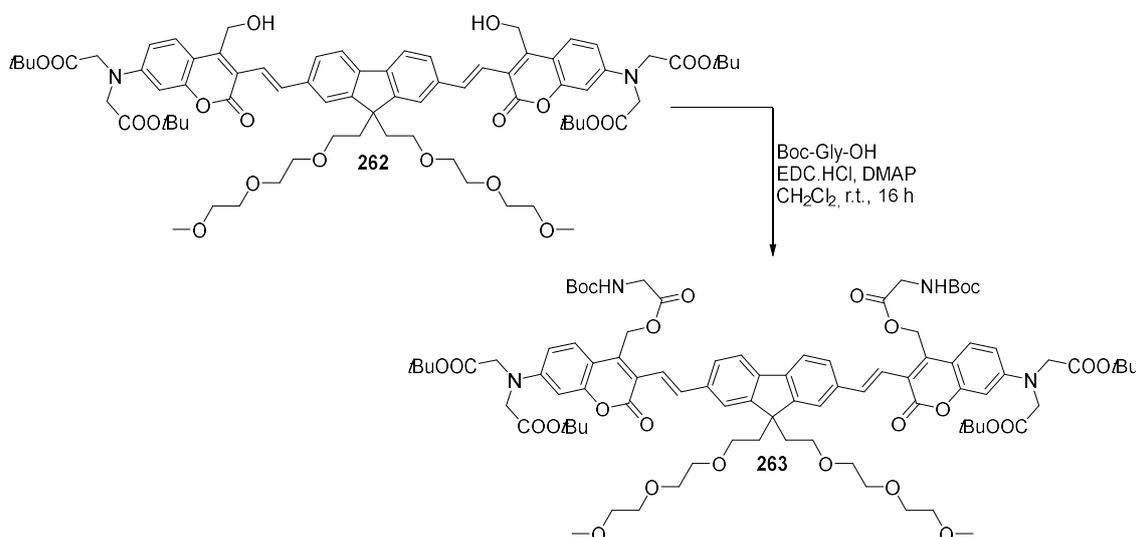
^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.0, 161.3, 154.4, 150.6, 150.0, 146.3, 140.2, 136.9, 135.9, 127.0, 126.8, 121.2, 120.1, 120.0, 119.0, 110.7, 109.6, 98.8, 82.5, 71.8, 70.4, 70.0, 67.3, 58.9, 57.7, 54.3, 51.4, 39.6, 29.7, 28.1.

HRMS (ESI): m/z = 1367.64440, Cald for $\text{C}_{75}\text{H}_{96}\text{O}_{20}\text{N}_2\text{Na}$ ($\text{M}^+ \text{Na}$) $^+$: 1367.64486.

FTIR ν (cm^{-1}): 3384.5, 2922.6, 2872.5, 2854.1, 1714.4, 1612.2, 1145.5, 1098.3.

Melting point: 94 °C.

tetra-*tert*-butyl 2,2',2'',2'''-((((1E,1'E)-(9,9-bis(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl)-9H-fluorene-2,7-diyl)bis(ethene-2,1-diyl))bis(4-(((tert-butoxycarbonyl)glycyl)oxy)methyl)-2-oxo-2H-chromene-3,7-diyl))bis(azanetriyl))tetraacetate (263)



Synthesized following the general *procedure C* in the dark with: **262** (130 mg, 96.6 μmol , 1 eq.), Boc-Gly-OH (51 mg, 290 μmol , 3 eq.), EDC.HCl (56 mg, 290 μmol , 3 eq.) and DMAP (29 mg, 96.6 μmol , 1 eq.). The reaction mixture was directly loaded on a short column chromatography of silicagel (gradient eluent: CH_2Cl_2 :AcOEt, 1:0 to 6:4) to give **263** as an orange powder (86.4 mg, 54 %).

R_f (TLC conditions: CH_2Cl_2 :AcOEt, 4:6): 0.86 (Rev: UV).

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 7.69 (d, *J* = 16.1 Hz, 2H), 7.69 – 7.58 (m, 4H), 7.55 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 16.1 Hz, 2H), 6.57 (dd, *J* = 9.1, 2.6 Hz, 2H), 6.48 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 5.55 (s, 4H), 5.34 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.07 (s, 8H), 3.94 (d, *J* = 5.9 Hz, 4H), 3.50 – 3.44 (m, 4H), 3.44 – 3.39 (m, 4H), 3.36 (dd, *J* = 5.9, 3.8 Hz, 4H), 3.27 (s, 6H), 3.20 (dd, *J* = 5.9, 3.8 Hz, 4H), 2.80 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 2.47 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 1.49 (s, 36H), 1.44 (s, 18H).

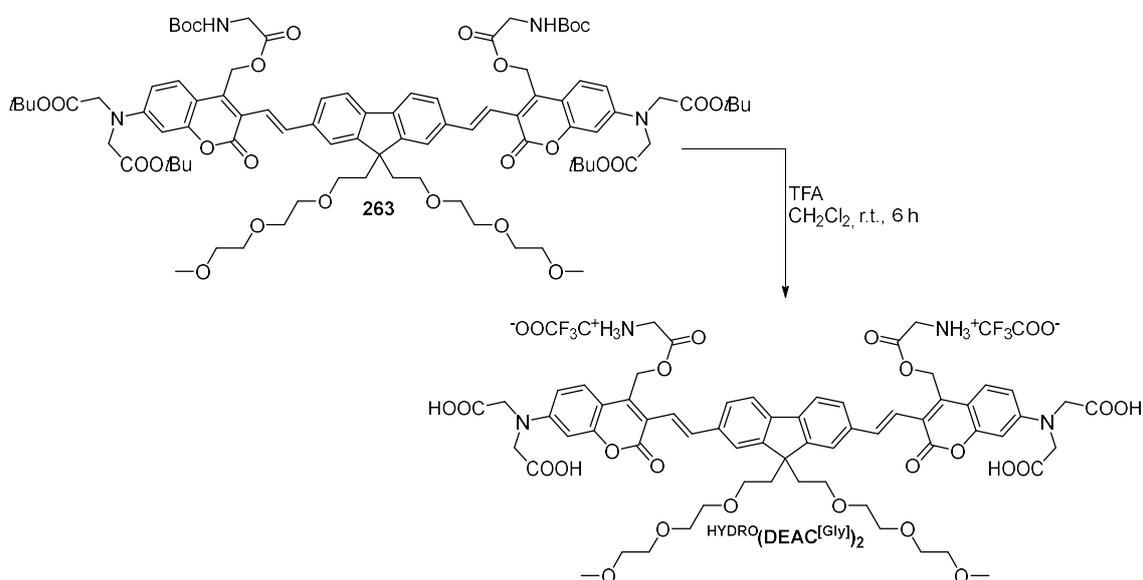
¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.2, 168.9, 160.7, 156.0, 154.4, 150.9, 150.1, 141.1, 140.6, 136.9, 136.5, 127.2, 126.2, 121.3, 120.6, 120.3, 119.9, 110.6, 109.8, 99.0, 82.6, 80.1, 71.9, 70.5, 70.4, 70.0, 67.2, 59.0, 54.4, 51.3, 42.5, 39.8, 28.5, 28.2.

FTIR ν (cm⁻¹): 2976.6, 2926.5, 2872.5, 1713.4, 1615.1, 1517.7, 1145.5, 1103.1, 971.9.

HRMS (ESI): *m/z* = 1681.78527, Cald for C₈₉H₁₁₈O₂₆N₄Na (M+ Na)⁺ : 1681.79265.

Melting point: 111 °C.

2,2',2'',2'''-(((1E,1'E)-(9,9-bis(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl)-9H-fluorene-2,7-diyl)bis(ethene-2,1-diyl))bis(4-((glycyloxy)methyl)-2-oxo-2H-chromene-3,7-diyl))bis(azanetriyl))tetraacetic acid trifluoroacetic acid salt (HYDRO(DEAC^[Gly])₂).



Synthesized following the general **procedure E** in the dark with: **263** (50 mg, 30.1 μmol, 1 eq.), TFA (2.5 mL) and CH₂Cl₂ (2.5 mL) stirred in the dark at room temperature for 6 hours. The residue was taken back in 0.5 mL of MeOH and a large amount of Et₂O was added. The precipitate was filtered and the resulting solid was washed with CH₂Cl₂, Et₂O and air dried to give HYDRO(DEAC^[Gly])₂ as a yellow powder (40.6 mg, 92 %).

R_f: No TLC.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.21 (s, 6H), 7.85 – 7.82 (m, 4H), 7.71 (d, *J* = 16.1 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 16.1 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.42 (s, 2H), 5.71 (s, 4H), 4.18 (s, 8H), 3.92 (s, 4H), 3.37 – 3.35 (m, 4H), 3.33 – 3.30 (m, 4H), 3.26 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.15 (s, 6H), 3.13 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.72 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 2.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H).

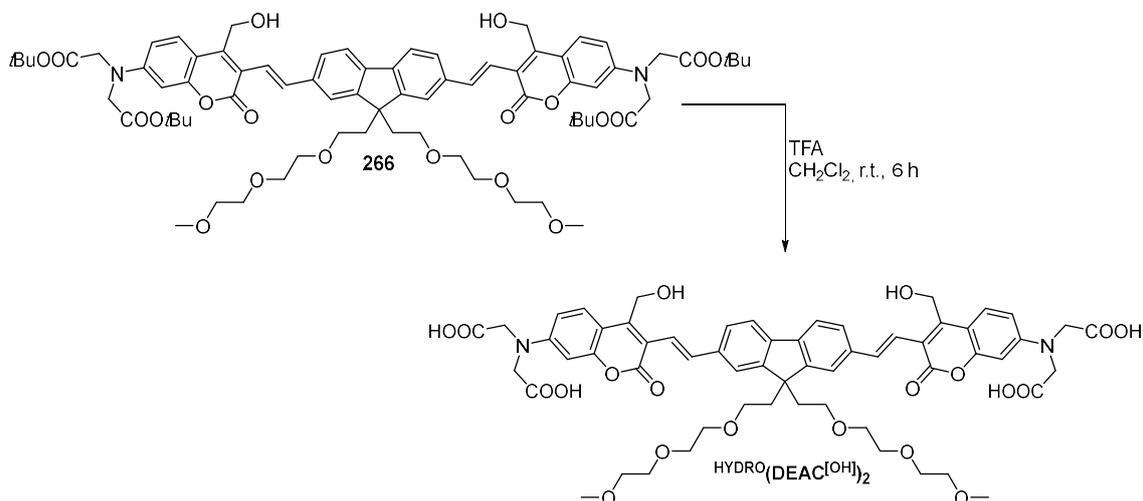
¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ (ppm): 172.2, 167.6, 159.7, 157.8, 157.6, 153.7, 150.7, 150.0, 141.8, 139.8, 136.7, 135.1, 126.9, 126.2, 121.8, 120.4, 120.4, 118.5, 109.5, 108.8, 97.4, 71.2, 69.7, 69.5, 69.3, 66.5, 59.5, 58.0, 50.9, 40.2, 38.7, 27.8.

HRMS (ESI): *m/z* = 629.21973, Cald for C₆₃H₇₁O₂₂N₄Na₂ (M+ 2Na)²⁺ : 629.22233.

FTIR ν (cm⁻¹): 3045.1, 2979.5, 2922.6, 2877.3, 1754.9, 1696.1, 1579.4, 1516.7, 1397.2, 1168.7, 1128.2, 1099.2.

Melting point: 163 °C.

2,2',2'',2'''-(((1E,1'E)-(9,9-bis(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl)-9H-fluorene-2,7-diyl)bis(ethene-2,1-diyl))bis(4-(hydroxymethyl)-2-oxo-2H-chromene-3,7-diyl))bis(azanetriyl))tetraacetic acid (HYDRO(DEAC^[OH])₂).



Synthesized following the general **procedure E** with: **262** (50 mg, 37.2 mmol, 1 eq.), TFA (2.5 mL), CH₂Cl₂ (2.5 mL) stirred at room temperature for 6 hours. The residue was taken back in 0.5 mL of MeOH and a large amount of Et₂O was added. The precipitate was filtered and the resulting solid was washed with CH₂Cl₂, Et₂O and air dried to give HYDRO(DEAC^[OH])₂ as a whitish powder (28 mg, 68 %).

R_f: *No TLC.*

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ (ppm): 7.85 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.49 – 7.33 (m, 2H), 6.78 – 6.63 (m, 2H), 6.53 (s, 2H), 5.87 (s, 2H), 5.21 (d, *J* = 15.4 Hz, 2H), 5.02 (d, *J* = 15.4 Hz, 2H), 4.96 (s, 4H), 4.30 (s, 8H), 3.48 – 3.39 (m, 8H), 3.32 (s, 6H), 3.29 – 3.24 (m, 4H), 3.20 (s, 4H), 2.92 – 2.79 (m, 4H), 2.53 – 2.36 (m, 4H).

HRMS (ESI): *m/z* = 1119.39365, *Calcd* for C₅₉H₆₃O₂₀N₂ (M+H)⁺ : 1119.39797.

FTIR ν (cm⁻¹): 3394.1, 3062.4, 2986.2, 2874.4, 1680.7, 1609.3, 1522.5, 1397.2, 1177.3, 1095.4, 820.6.

Melting point: 248 °C.

5. Chapter 4 : compounds and procedures

Compound **269a** was synthesized by another member of the team following the procedure reported in the literature.^[384]

tris(4-vinylphenyl)amine (266).



269b (1.00 g, 2.07 mmol, 1 eq.) was dissolved in dry THF under argon atmosphere and argon was bubbled into the mixture for 20 minutes. PdCl₂dppf (8 mg, 82.8 μmol, 0.05 eq.) was then added before a solution of vinylmagnesium bromide (897 mg, 6.84 mmol, 3.3 eq.) in dry THF was added dropwise. Argon was finally bubbled into the mixture for 5 more minutes and the resulting mixture was stirred overnight at room temperature. Water was added and the mixture was extracted with petroleum ether. The combined organic layers were then dried with Na₂SO₄, filtered over Celite© and concentrated. The crude product was purified by column chromatography of silicagel (eluent: petroleum ether, 100 %) to give the pure compound **266** as a white solid (230 mg, 36 %).

R_f (TLC conditions: PE, 100 %): 0.40 (Rev: UV).

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 6H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 6H), 6.67 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 3H), 5.66 (dd, J = 17.6, 1.0 Hz, 3H), 5.18 (dd, J = 10.9, 1.0 Hz, 3H).

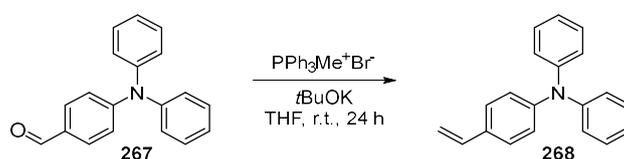
^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 147.0, 136.2, 132.4, 127.1, 124.1, 112.4.

HRMS (ESI): m/z = 324.17436, calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 324.17468

FTIR ν (cm^{-1}): 2959.2, 2919.7, 2850.3, 1595.8, 1501.3, 1322.9, 1307.5, 1275.7, 1178.3, 987.4, 838.9.

Melting point: 101 °C.

N,N-diphenyl-4-vinylaniline (268).



Methyltriphenylphosphonium bromide (1.44 g, 4.02 mmol, 1.1 eq.) was dried under high vacuum with appropriate heating then purged and refilled with argon. Fresh distilled THF was added and argon was bubbled into the mixture for 15 min. *t*BuOK (452 mg, 4.02 mmol, 1.1 eq.) was added at 0 °C and the resulting mixture was stirred for 1 h at 0 °C. **267** (1 g, 3.66 mmol, 1 eq.) in solution in dry THF was then added dropwisely and the mixture was stirred for 24 h at room temperature. Saturated aqueous NH_4Cl was added to quench the reaction and the mixture was extracted with Et_2O . The combined organic layers were dried with Na_2SO_4 , filtered over celite and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silicagel (eluent: AcOEt/PE, 5/95) to give the pure product **268** as a whitish oil (413 mg, 42 %).

R_f (TLC conditions: PE:AcOEt, 95:5): 0.83 (Rev: UV).

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 7.34 – 7.24 (m, 6H), 7.15 – 7.10 (m, 3H), 7.10 – 7.01 (m, 3H), 6.69 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 17.6, 1.0 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 10.9, 1.0 Hz, 1H).

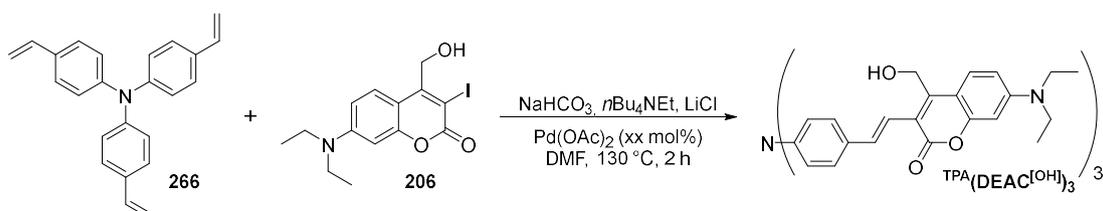
^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 147.6, 147.5, 136.3, 131.9, 129.3, 127.1, 124.4, 123.7, 123.0, 112.2.

HRMS (ESI): m/z = 272.14305, calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 272.14338

FTIR ν (cm⁻¹): 3083.6, 3060.5, 3031.6, 2999.7, 2961.2, 2922.6, 2852.2, 1587.1, 1505.2, 1484.9, 1326.8, 1282.4, 1265.1, 1175.4, 838.9, 756.0, 697.1.

Melting point: 107 °C.

3,3',3''-((1E,1'E,1''E)-(nitritotris(benzene-4,1-diyl))tris(ethene-2,1-diyl))tris(7-(diethylamino)-4-(hydroxymethyl)-2H-chromen-2-one) (TPA(DEAC^[OH])₃).



Synthesized following the general *procedure A* with: **266** (100 mg, 0.309 mmol, 1 eq.), **206** (381 mg, 1.02 mmol, 3.3 eq.), LiCl (45 mg, 1.09 mmol, 3.4 eq.), *n*Bu₄NCl (189 mg, 0.680 mmol, 2.2 eq.), NaHCO₃ (117 mg, 1.39 mmol, 4.5 eq.) and Pd(OAc)₂ (7 mg, 30.9 μ mol, 0.1 eq.). Water was added to quench the reaction and the mixture was extracted with AcOEt. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered over Celite® and concentrated. The crude product was purified by column chromatography of silicagel (eluent: CH₂Cl₂ 100 % to CH₂Cl₂:AcOEt, 2:8) to give the pure product as an orange powder (130 mg, 40 %).

R_f (TLC conditions: CH₂Cl₂:AcOEt, 90:10): 0.11 (Rev: UV).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.73 (d, *J* = 9.4 Hz, 3H), 7.56 (d, *J* = 16.1 Hz, 3H), 7.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 6H), 7.21 (d, *J* = 16.1 Hz, 3H), 7.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 6H), 6.75 (dd, *J* = 9.4, 2.4 Hz, 3H), 6.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 4.77 (s, 6H), 3.44 (t, *J* = 7.4 Hz, 12H), 1.14 (t, *J* = 7.4 Hz, 18H).

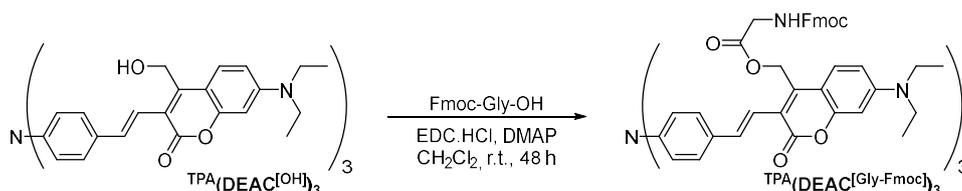
¹³C NMR (76 MHz, DMSO) δ (ppm): 160.4, 154.6, 149.9, 148.5, 146.1, 132.7, 132.0, 124.7, 123.9, 115.3, 109.1, 108.1, 96.4, 55.8, 44.0, 12.4.

HRMS (ESI): *m/z* = 1081.47213, calcd for C₆₆H₆₆O₉N₄Na (M+Na)⁺: 1081.47220

FTIR ν (cm⁻¹): 3394.1, 2974.7, 2963.1, 2924.5, 2897.5, 2875.3, 1688.4, 1604.5, 1501.3, 1411.6, 1354.8, 1315.2, 1263.2, 1143.6, 1077.1, 819.6, 773.3.

Melting point: 151 °C.

TPA(DEAC[Gly-Fmoc])₃.



Synthesized following the general **procedure C** in the dark with: **TPA(DEAC[OH])₃** (50 mg, 47.2 μmol , 1 eq.), EDC.HCl (45 mg, 0.236 mmol, 5 eq.), DMAP (17 mg, 0.142 mmol, 3 eq.) and Fmoc-Gly-OH (70 mg, 0.236 mmol, 5 eq.). The mixture was directly loaded on a short column chromatography of silicagel (gradient eluent: CH_2Cl_2 :AcOEt, 1:0 to 8:2, step 5%) to give the final product as an orange powder (44.6 mg, 50 %).

R_f (TLC conditions: CH_2Cl_2 :AcOEt, 9:1): 0.51 (Rev: UV)

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 7.72 (d, $J = 7.4$ Hz, 6H), 7.56 (d, $J = 16.5$ Hz, 3H), 7.51 (d, $J = 7.4$ Hz, 6H), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 6H), 7.36 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 7.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 7.17 – 7.13 (m, 6H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 6H), 6.58 (dd, $J = 9.2, 2.5$ Hz, 3H), 6.43 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H), 5.48 (s, 6H), 5.37 – 5.25 (m, 3H), 4.33 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H), 4.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.04 (d, $J = 5.8$ Hz, 6H), 3.36 (q, $J = 7.5$ Hz, 12H), 1.18 (d, $J = 7.5$ Hz, 18H).

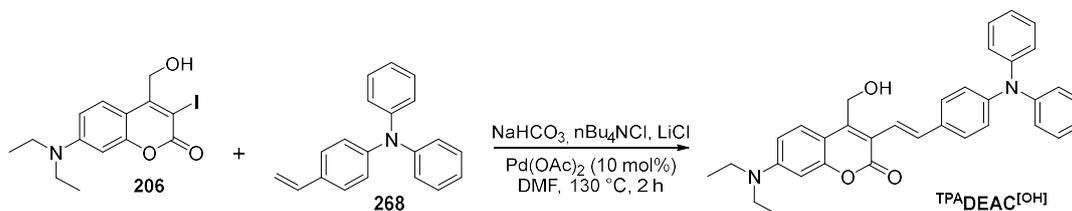
¹³C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 184.0, 174.0, 169.7, 160.9, 156.3, 154.7, 150.1, 147.0, 143.7, 141.2, 134.9, 127.9, 127.7, 127.0, 125.8, 125.1, 124.3, 120.0, 119.1, 109.2, 108.3, 97.4, 80.9, 67.3, 59.5, 47.0, 44.8, 42.9, 29.7, 14.1, 12.5.

HRMS (ESI): $m/z = 970.86504$, calcd for $\text{C}_{117}\text{H}_{105}\text{O}_{18}\text{N}_7\text{Na}_2$ ($\text{M}+\text{Na}$)²⁺: 970.86503

FTIR ν (cm^{-1}): 3063.4, 3031.6, 2966.0, 2923.6, 2870.5, 1711.5, 1605.5, 1520.6, 1501.3, 1413.6, 1260.3, 1168.7, 1144.6, 739.6.

Melting point: 134 °C.

(E)-7-(diethylamino)-3-(4-(diphenylamino)styryl)-4-(hydroxymethyl)-2H-chromen-2-one
(**TPA^{DEAC}[OH]**).



Synthesized following the general *procedure A* with: **206** (100 mg, 0.268 mmol, 1 eq.), compound **268** (87 mg, 0.322 mmol, 1.2 eq.), LiCl (19 mg, 0.456 mmol, 1.7 eq.), *n*Bu₄NCl (82 mg, 0.295 mmol, 1.1 eq.) and NaHCO₃ (68 mg, 0.804 mmol, 3 eq.) and Pd(OAc)₂ (7 mg, 26.8 μmol, 0.1 eq.). Water was added to quench the reaction and the mixture was extracted with AcOEt. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered over Celite® and concentrated. The crude product was purified by column chromatography of silicagel (eluent: CH₂Cl₂ 100 % to CH₂Cl₂:AcOEt, 9:1) to give **TPA^{DEAC}[OH]** as a bright brown powder (78 mg, 57 %).

R_f (TLC conditions: CH₂Cl₂:AcOEt, 9:1): 0.86 (Rev: UV).

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 7.67 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.30 – 7.22 (m, 4H), 7.15 – 7.08 (m, 6H), 7.07 – 6.99 (m, 3H), 6.70 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.41 (q, *J* = 7.3 Hz, 4H), 1.21 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H).

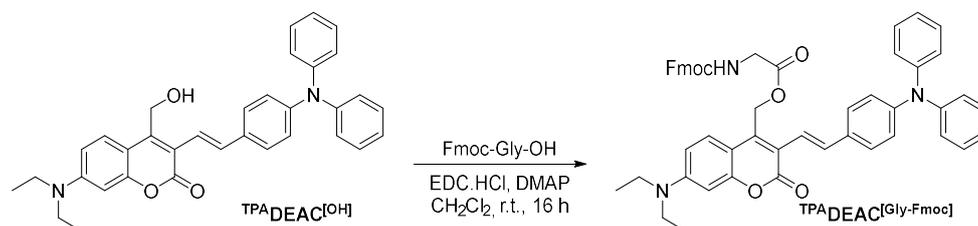
¹³C NMR (76 MHz, DMSO) δ (ppm): 161.5, 147.7, 147.5, 145.4, 143.9, 131.8, 131.7, 129.3, 129.1, 127.7, 126.4, 124.6, 124.2, 123.3, 123.1, 119.6, 118.7, 109.6, 90.7, 57.8, 29.7, 12.4.

HRMS (ESI): *m/z* = 539.2302, calcd for C₃₄H₃₂O₃N₂Na (M+Na)⁺: 539.23051

FTIR ν (cm⁻¹): 3390.2, 2979.5, 1959.2, 2895.6, 2857.0, 1679.7, 1609.3, 1588.1, 1502.3, 1488.8, 753.1, 695.2.

Melting point: 128 °C.

(E)-(7-(diethylamino)-3-(4-(diphenylamino)styryl)-2-oxo-2H-chromen-4-yl)methyl (((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)glycinate (TPA^{DEAC}[Gly-Fmoc])



Synthesized following the general **procedure C** in the dark with: TPA^{DEAC}[OH] (50 mg, 96.8 μ mol, 1 eq.), EDC.HCl (28 mg, 0.145 mmol, 1.5 eq.), DMAP (12 mg, 96.8 μ mol, 1 eq.) and Fmoc-Gly-OH (43 mg, 0.145 mmol, 1.5 eq.). The mixture was directly loaded on a short column chromatography of silicagel (eluent: Toluene 100 % to Toluene:AcOEt 80:20, step 5%) to give the final product as an orange powder (41.8 mg, 55 %).

R_f (TLC conditions: Toluene:AcOEt, 8:2): 0.71 (Rev: UV).

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.58 – 7.49 (m, 4H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 – 7.34 (m, 6H), 7.30 – 7.21 (m, 4H), 7.14 – 6.99 (m, 10H), 6.59 (t, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.30 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.36 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 6H).

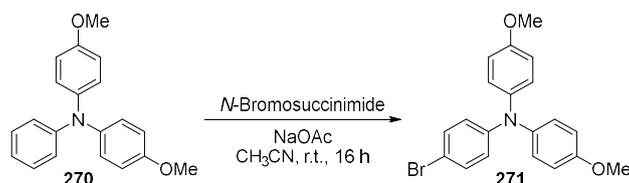
¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.8, 161.1, 156.4, 154.8, 150.2, 147.9, 147.6, 143.8, 141.4, 140.3, 135.2, 131.7, 129.4, 127.9, 127.8, 127.2, 125.9, 125.2, 124.8, 123.4, 123.3, 120.1, 119.4, 118.6, 109.3, 108.4, 97.5, 67.5, 59.8, 47.1, 44.9, 43.0, 29.8, 12.6.

HRMS (ESI): m/z = 818.31941, calcd for C₅₁H₄₅O₆N₃Na (M+Na)⁺: 818.32006

FTIR ν (cm⁻¹): 3060.5, 3036.4, 2972.7, 2964.1, 2918.7, 2872.5, 2849.3, 1708.6, 1608.3, 1587.1, 1504.2, 1488.8, 1412.6, 1260.3, 1168.7, 1144.6.

Melting point: 117 °C.

4-bromo-*N,N*-bis(4-methoxyphenyl)aniline (271).



270 (0.400 g, 1.31 mmol, 1 eq.), *N*-bromosuccinimide (245 mg, 1.38 mmol, 1.05 eq.) and sodium acetate (113 mg, 1.98 mmol, 1.05 eq.) were dissolved in MeCN and the reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature. Water was added and the resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered over Celite® and concentrated to give **271** as a purple oil which was pure enough to be used without further purification (503 mg, quant.).

R_f (TLC conditions: CH₂Cl₂:AcOEt, 8:2): 0.88 (Rev: UV).

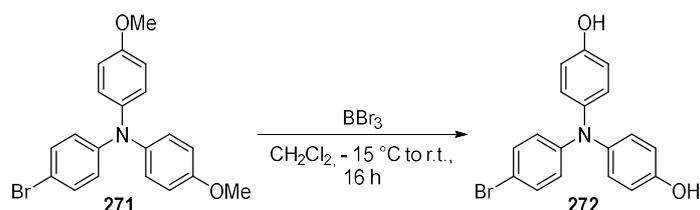
¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm): 7.23 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 9.1 Hz, 4H), 6.83 (d, *J* = 9.1 Hz, 4H), 6.76 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 6H).

¹³C NMR (76 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm): 156.7, 148.5, 140.8, 132.0, 127.1, 122.0, 115.1, 112.3, 55.8.

HRMS (ESI): *m/z* = 384.05949, calcd for C₂₀H₁₉O₂NBr (M+H)⁺: 384.05937.

FTIR ν (cm⁻¹): 3036.4, 2998.8, 2949.6, 2930.3, 2905.2, 2832.9, 1738.5, 1722.1, 1583.3, 1501.3, 1482.0, 1461.8, 1439.6, 1282.4, 1177.3, 1032.7, 819.6, 572.8.

4,4'-((4-bromophenyl)azanediyl)diphenol (**272**).



271 (500 mg, 1.3 mmol, 1 eq.) was dissolved in dry CH₂Cl₂ under argon atmosphere and the mixture was cooled down to – 15 °C. BBr₃ (0.27 mL, 2.73 mmol, 2.1 eq.) was then slowly added and the mixture was allowed to warm up to room temperature. The reaction mixture was then stirred for 16 hours at room temperature before a small amount of NaOH solution (10 %, 10 mL) was added. The mixture was finally acidified with HCl 1 N solution and extracted with AcOEt. The combined organic layers were then dried with Na₂SO₄, filtered over Celite® and concentrated. The crude was then purified by column chromatography of silicagel (eluent: CH₂Cl₂ 100 % to CH₂Cl₂:AcOEt, 7:3) to give **272** as a purple powder (316 mg, 68 %).

R_f (TLC conditions: CH₂Cl₂:AcOEt, 8:2): 0.69 (Rev: UV).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 9.36 (s, 2H), 7.25 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 6.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 6.57 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H).

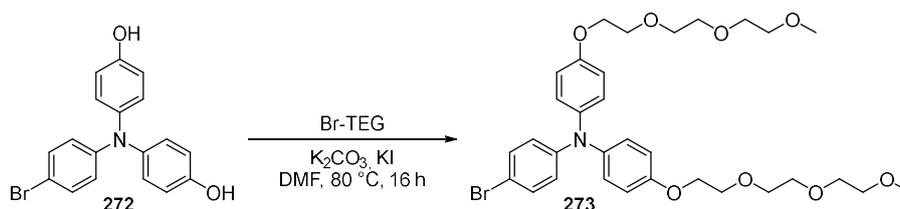
¹³C NMR (76 MHz, DMSO) δ (ppm): 157.8, 154.5, 148.4, 138.0, 131.5, 127.5, 119.3, 116.3.

HRMS (ESI): *m/z* = 355.02055, calcd for C₁₈H₁₄O₂NBr (M+H)⁺: 355.02024.

FTIR ν (cm⁻¹): 3231.2, 3028.7, 2955.4, 2922.6, 1741.4, 1599.7, 1504.2, 1482.0, 1455.0, 1220.7, 1175.4, 831.2, 813.8, 699.1, 567.9.

Melting point: 121 °C.

4-bromo-*N,N*-bis(4-(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethoxy)phenyl)aniline (273).



272 (200 mg, 0.561 mmol, 1 eq.), KI (280 mg, 1.68 mmol, 3 eq.) and K₂CO₃ (233 mg, 1.68 mmol, 3 eq.) were dissolved in dry DMF under argon atmosphere. Br-TEG (0.30 mL, 1.68 mmol, 3 eq.) was then slowly added and the mixture was stirred for 16 h at 80 °C. Aqueous NaHCO₃ saturated solution was added and the mixture was extracted with AcOEt. The combined organic layers were dried with Na₂SO₄, filtered over Celite® and concentrated. The crude was then purified by column chromatography of silicagel (eluent: CH₂Cl₂ 100 % to CH₂Cl₂:AcOEt, 4:6) to give **273** as purple oil (269 mg, 74 %).

R_f (TLC conditions: CH₂Cl₂:AcOEt, 7:3): 0.53 (Rev: UV).

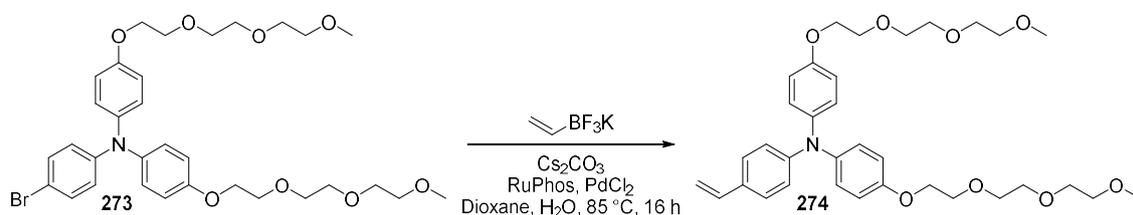
¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm): 7.23 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 4H), 6.85 (d, *J* = 9.0 Hz, 4H), 6.77 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.11 – 4.06 (m, 4H), 3.83 – 3.78 (m, 4H), 3.70 – 3.65 (m, 4H), 3.64 – 3.60 (m, 4H), 3.60 – 3.56 (m, 4H), 3.53 – 3.48 (m, 4H), 3.33 (s, 6H).

¹³C NMR (76 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm): 155.8, 148.4, 141.0, 132.0, 127.0, 122.2, 115.8, 112.4, 72.3, 71.2, 70.9, 70.8, 70.1, 68.2, 59.0.

HRMS (ESI): *m/z* = 670.19870, calcd for C₃₂H₄₂O₈NBrNa (M+Na)⁺: 670.19860.

FTIR ν (cm⁻¹): 2915.8, 2871.5, 2820.4, 1584.2, 1503.2, 1484.0, 1454.1, 1280.5, 1236.2, 1103.1, 1062.6, 822.5.

4-(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethoxy)-*N*-(4-(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethoxy)phenyl)-*N*-(4-vinylphenyl)aniline (274).



273 (180 mg, 0.278 mmol, 1 eq.), Cs₂CO₃ (181 mg, 0.555 mmol, 2 eq.) and potassium vinyltrifluoroborate (56 mg, 0.416 mmol, 1.5 eq.) was dissolved in a mixture of 1,4-Dioxane/H₂O (4/1, v/v) under argon atmosphere. The solution was degassed with argon for 30 minutes before RuPhos (26 mg, 5.55 μmol, 0.2 eq.) and PdCl₂ (5 mg, 2.78 μmol, 0.1 eq.) was added. Argon was bubbled for 5 more minutes and the reaction mixture was stirred for 16 hours at 85 °C. All the solvents were then removed, water was added to the residue and the mixture was extracted with AcOEt. The combined organic layers were then dried with Na₂SO₄, filtered over Celite® and concentrated. The crude was finally purified by column chromatography of silicagel (eluent: CH₂Cl₂ 100 % to CH₂Cl₂:AcOEt, 4:6) to give **274** as a yellow oil (150 mg, 91 %).

R_f (TLC conditions: CH₂Cl₂:AcOEt, 8:2): 0.43 (Rev: UV (Cyan blue spot)).

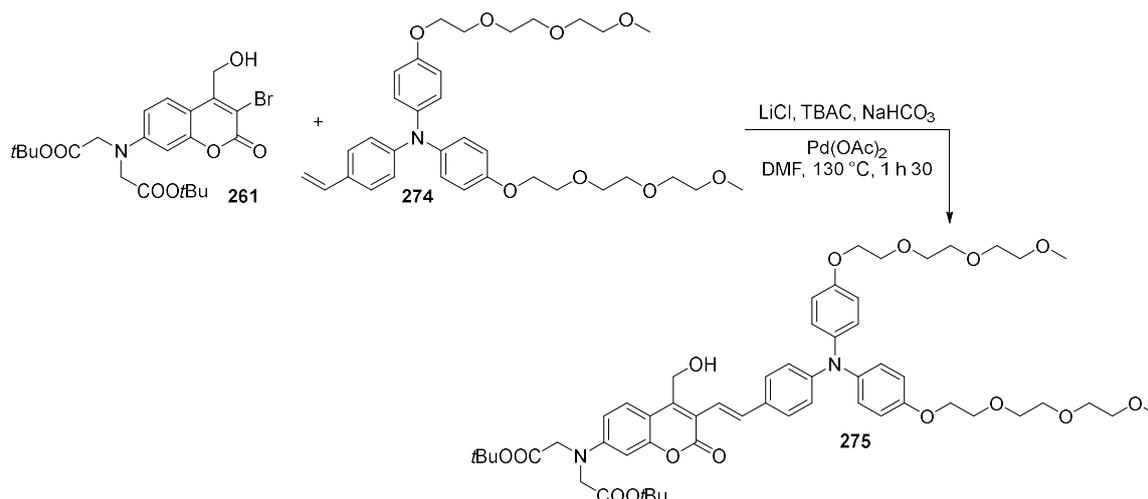
¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm): 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 4H), 6.88 – 6.82 (m, 6H), 6.63 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 5.58 (dd, *J* = 17.6, 1.1 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 10.9, 1.1 Hz, 1H), 4.12 – 4.05 (m, 4H), 3.84 – 3.78 (m, 4H), 3.70 – 3.65 (m, 4H), 3.64 – 3.60 (m, 4H), 3.60 – 3.57 (m, 4H), 3.53 – 3.48 (m, 4H), 3.33 (s, 6H).

¹³C NMR (76 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm): 155.6, 148.9, 141.3, 136.7, 130.3, 127.2, 127.0, 120.7, 115.7, 111.2, 72.3, 71.2, 70.9, 70.8, 70.1, 68.2, 59.0.

HRMS (ESI): *m/z* = 618.30414, calcd for C₃₄H₄₅O₈NNa (M+Na)⁺: 618.30374.

FTIR ν (cm⁻¹): 2918.7, 2871.5, 1601.6, 1504.2, 1455.0, 1322.0, 1241.9, 1111.8, 1063.6, 832.1.

di-*tert*-butyl2,2'-((3-(4-(bis(4-(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethoxy)phenyl)amino)styryl)-4-(hydroxymethyl)-2-oxo-2*H*-chromen-7-yl)azanediyl)(*E*)-diacetate (275).



Synthesized following the general **procedure A** with: **261** (104 mg, 0.209 mmol, 1 eq.), compound **274** (124 mg, 0.209 mmol, 1 eq.), LiCl (15 mg, 0.355 mmol, 1.7 eq.), *n*Bu₄NCl (64 mg, 0.230 mmol, 1.1 eq.), NaHCO₃ (53 mg, 0.626 mmol, 3 eq.) and Pd(OAc)₂ (5 mg, 2.09 μmol, 0.10 eq.). Water was added to quench the reaction and the mixture was extracted with AcOEt. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered over Celite® and concentrated. The crude product was purified by column chromatography of silicagel (eluent: Cyclohexane:AcOEt, 2:8 to AcOEt, 100 %) to give **275** as a sticky orange solid (211 mg, quant.).

R_f (TLC conditions: Cyclohexane:AcOEt, 4:6): 0.14 (Rev: UV (orange spot)).

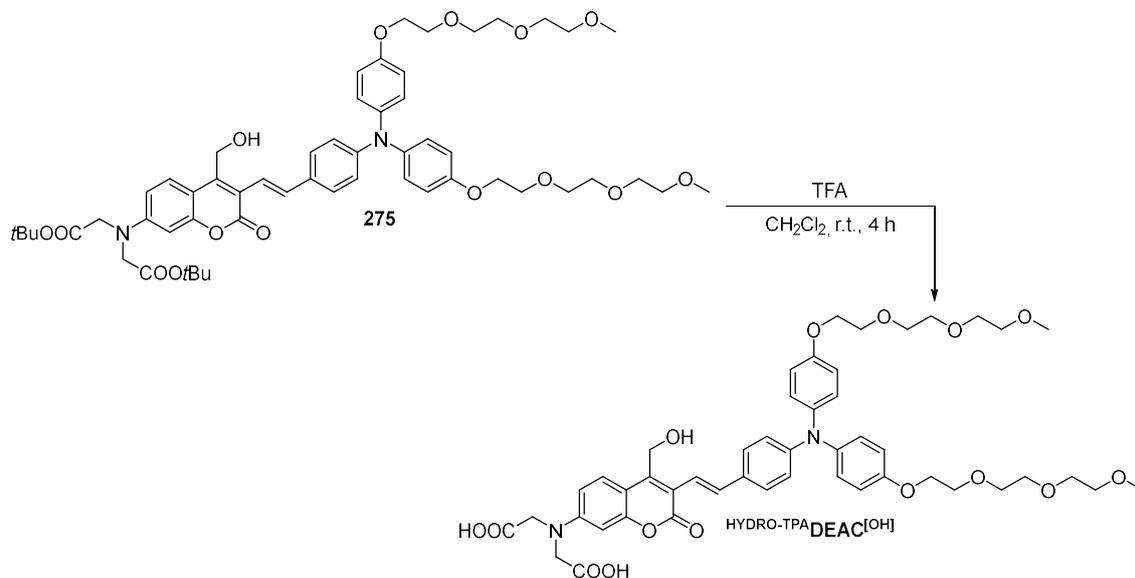
¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm): 7.95 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 9.0 Hz, 4H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 4H), 6.57 (dd, *J* = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.13 – 4.05 (m, 4H), 4.06 (s, 4H), 3.84 – 3.78 (m, 4H), 3.70 – 3.65 (m, 4H), 3.64 – 3.61 (m, 4H), 3.60 – 3.56 (m, 4H), 3.53 – 3.47 (m, 4H), 3.33 (s, 6H), 1.47 (s, 18H).

¹³C NMR (76 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm): 169.3, 155.8, 154.7, 150.9, 149.2, 145.5, 141.1, 135.6, 130.0, 127.9, 127.2, 127.0, 126.8, 120.4, 119.8, 115.8, 110.9, 109.7, 99.0, 82.6, 72.3, 71.2, 70.9, 70.9, 70.1, 68.2, 59.0, 28.2.

HRMS (ESI): *m/z* = 1035.48382, calcd for C₅₆H₇₂O₁₅N₂Na (M+Na)⁺: 1035.48359.

FTIR ν (cm⁻¹): 3423.0, 2968.9, 2923.6, 2872.5, 1727.9, 1715.4, 1611.2, 1502.3, 1455.0, 1237.1, 1144.6, 1105.0, 1060.7, 825.4.

(E)-2,2'-((3-(4-(bis(4-(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethoxy)phenyl)amino)styryl)-4-(hydroxymethyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl)azanediyl)diacetic acid (HYDRO-TPA)DEAC^[OH].



Synthesized following the general **procedure E** with: **275** (50 mg, 4.94 μmol , 1 eq.), TFA (2.5 mL), CH_2Cl_2 (2.5 mL) stirred at room temperature for 4 hours. The residue was taken back in 0.5 mL of MeOH and a large amount of Et_2O was added. The precipitate was filtered and the resulting solid was washed with CH_2Cl_2 , Et_2O and air dried to give **HYDRO-TPA)DEAC^[OH]** as a dark brown powder (26 mg, 58 %).

R_f: No TLC.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 7.40 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 9.0$ Hz, 4H), 6.91 (d, $J = 9.0$ Hz, 4H), 6.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.49 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.12 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.10 (s, 4H), 4.11 – 4.02 (m, 4H), 3.77 – 3.68 (m, 4H), 3.61 – 3.56 (m, 4H), 3.56 – 3.52 (m, 4H), 3.53 – 3.48 (m, 4H), 3.45 – 3.40 (m, 4H), 3.23 (s, 6H).

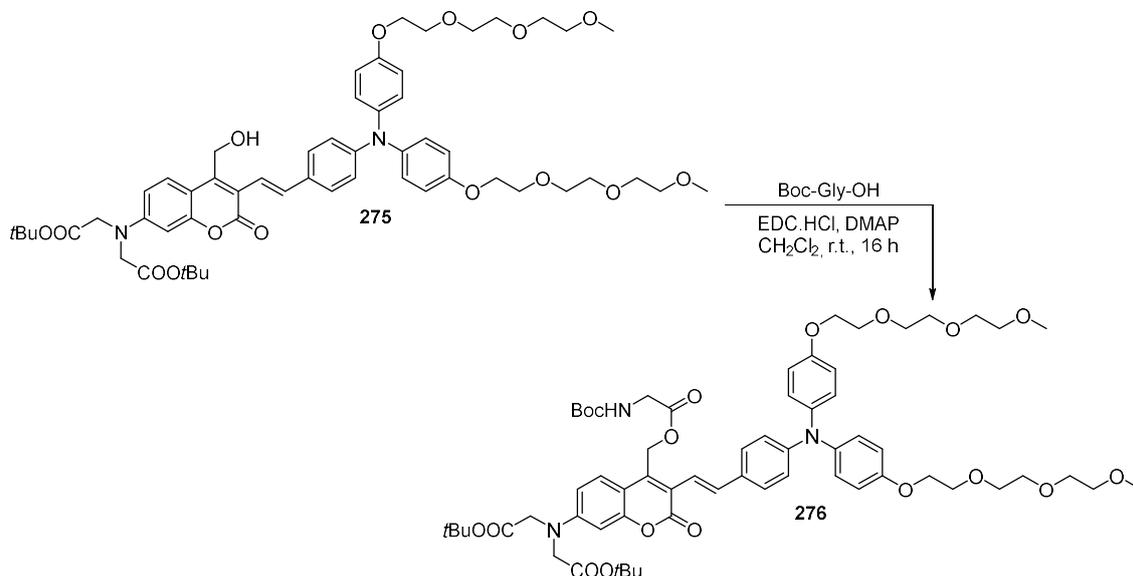
¹³C NMR (76 MHz, DMSO) δ (ppm): 162.1, 158.1, 156.0, 145.9, 139.7, 134.0, 130.3, 129.8, 128.5, 126.5, 124.3, 124.1, 122.7, 122.2, 116.3, 115.5, 108.9, 95.7, 83.2, 71.3, 69.9, 69.8, 69.6, 67.6, 67.3, 64.9, 58.0, 56.5.

HRMS (ESI): $m/z = 899.36141$, calcd for $\text{C}_{48}\text{H}_{55}\text{O}_{15}\text{N}_2$ (M-H)⁺: 899.36079.

FTIR ν (cm⁻¹): 3418.2, 2930.3, 2878.3, 1682.6, 1606.4, 1503.2, 1203.4, 1180.2, 1109.8, 829.2, 800.3.

Melting point: 94 °C.

di-tert-butyl2,2'-((3-(4-(bis(4-(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethoxy)phenyl)amino)styryl)-4((((tert-butoxycarbonyl)glycyl)oxy)methyl)-2-oxo-2H-chromen-7-yl)azanediyl) (E)-diacetate (276).



Synthesized following the general **procedure C** in the dark with: **275** (100 mg, 9.87 μ mol, 1 eq.), EDC.HCl (28 mg, 0.148 mmol, 1.5 eq.), DMAP (24 mg, 0.197 mmol, 2 eq.) and Boc-Gly-OH (26 mg, 0.148 mmol, 1.5 eq.). The mixture was directly loaded on a short column chromatography of silicagel (eluent: CH₂Cl₂:AcOEt 60:40 to CH₂Cl₂:AcOEt 30:70) to give **276** as a sticky dark red solid (90 mg, 78 %).

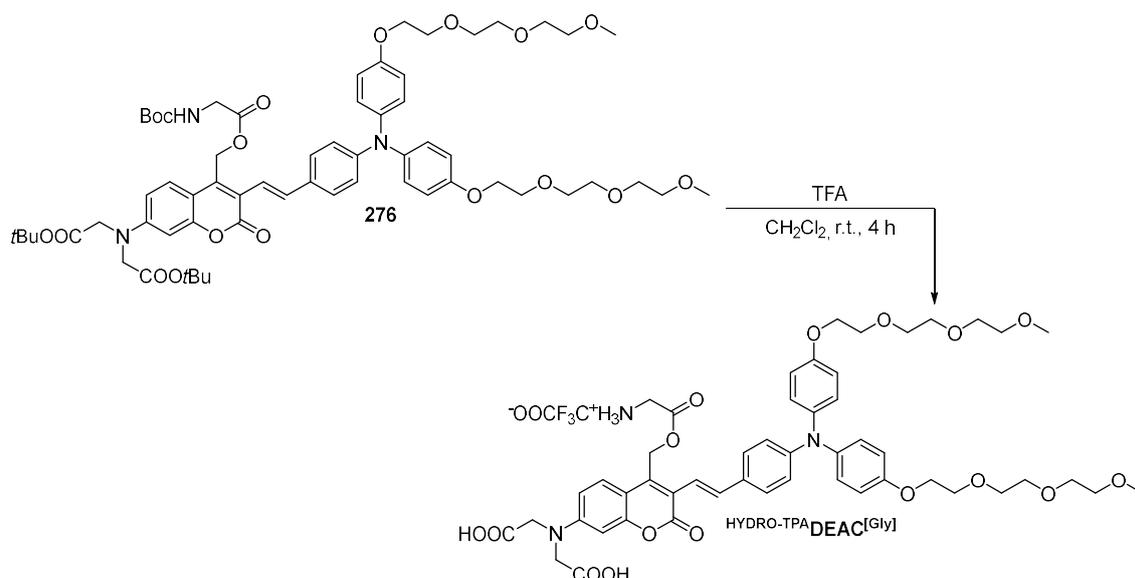
R_f (TLC conditions: CH₂Cl₂:AcOEt, 5:5): 0.55 (Rev: UV).

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm): 7.53 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 6.85 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.56 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.12 – 4.08 (m, 4H), 4.06 (s, 4H), 3.91 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.84 – 3.79 (m, 4H), 3.70 – 3.65 (m, 4H), 3.64 – 3.61 (m, 4H), 3.60 – 3.56 (m, 4H), 3.54 – 3.48 (m, 4H), 3.33 (s, 6H), 1.47 (s, 18H), 1.39 (s, 9H).

¹³C NMR (76 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm): 169.2, 168.0, 160.6, 158.4, 155.9, 151.8, 149.4, 146.9, 141.0, 136.2, 130.7, 130.0, 128.1, 127.3, 123.6, 122.3, 122.1, 120.1, 117.8, 115.8, 110.8, 104.0, 82.6, 80.2, 72.3, 71.2, 71.0, 70.9, 70.1, 68.1, 59.0, 54.4, 30.1, 28.2.

HRMS (ESI): m/z = 1192.55808, calcd for C₆₃H₈₃O₁₈N₃Na (M+H)⁺: 1192.55638.

FTIR ν (cm⁻¹): 2974.7, 2924.5, 2871.5, 1715.4, 1613.2, 1502.3, 1455.0, 1238.1, 1144.6, 1105.9, 1060.7, 826.4.

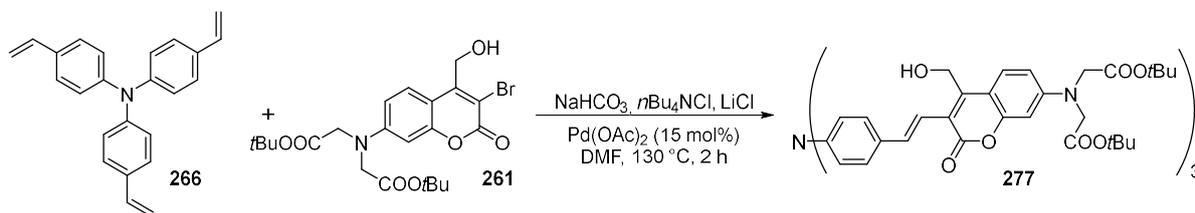
HYDRO-TPA^{DEAC}[Gly]

Synthesized following the general *procedure E* with: **276** (60 mg, 51.3 μmol , 1 eq.), TFA (2.5 mL), CH_2Cl_2 (2.5 mL) stirred at room temperature for 4 hours. The residue was taken back in 0.5 mL of MeOH and a large amount of Et_2O was added. The precipitate was filtered and the resulting solid was washed with CH_2Cl_2 , Et_2O and air dried to give **HYDRO-TPA^{DEAC}[Gly]** as a sticky orange solid (54 mg, quant.).

Characterization in progress.

FTIR ν (cm^{-1}): 3421.2, 2971.8, 2925.5, 2881.1, 1675.8, 1617.0, 1504.2, 1205.3, 1179.3, 1129.1, 800.3, 723.2.

hexa-*tert*-butyl 2,2',2'',2''',2''''-((((1E,1'E,1''E)-(nitritotris(benzene-4,1-diyl))tris(ethene-2,1-diyl))tris(4-(hydroxymethyl)-2-oxo-2H-chromene-3,7-diyl))tris(azanetriyl))hexaacetate (277).



Synthesized following the general *procedure A* with: **266** (100 mg, 0.309 mmol, 1 eq.), **261** (539 mg, 1.08 mmol, 3.5 eq.), LiCl (22 mg, 0.526 mmol, 1.7 eq.), $n\text{Bu}_4\text{NCl}$ (95 mg, 0.340 mmol, 1.1 eq.), NaHCO_3 (78 mg, 0.928 mmol, 3 eq.) and $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (11 mg, 46.4 μmol , 0.15 eq.). Water was added to quench the reaction and the mixture was extracted with AcOEt. The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered over Celite® and concentrated. The crude

product was purified by column chromatography of silicagel (eluent: Cyclohexane:AcOEt, 5:5 to Cyclohexane:AcOEt, 2:8) to give **277** as an orange powder (129 mg, 27 %).

R_f (TLC conditions: Cyclohexane:AcOEt, 5:5): 0.31 (Rev: UV).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.78 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H), 7.55 (d, *J* = 16.2 Hz, 3H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 6H), 7.21 (d, *J* = 16.2 Hz, 3H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 6H), 6.62 (dd, *J* = 9.2, 2.3 Hz, 3H), 6.46 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 4.78 (s, 6H), 4.20 (s, 12H), 1.43 (s, 54H).

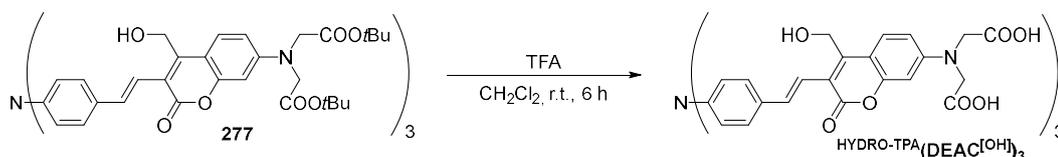
¹³C NMR (76 MHz, DMSO) δ (ppm): 169.3, 160.7, 154.2, 151.2, 148.6, 133.5, 133.1, 128.3, 127.6, 120.6, 117.4, 110.2, 109.9, 98.2, 81.6, 56.3, 54.0, 29.5, 28.2, 22.6.

HRMS (ESI): *m/z* = 1597.69261, calcd for C₉₀H₁₀₂O₂₁N₄Na (M+Na)⁺: 1597.69288

FTIR ν (cm⁻¹): 3411.5, 2981.4, 2966.0, 2925.5, 2852.2, 1711.5, 1700.9, 1614.1, 1504.2, 1458.9, 1146.5.

Melting point: 161 °C.

HYDRO-TPA(DEAC^[OH])₃.



Synthesized following the general *procedure E* with: **277** (30 mg, 19.0 μmol, 1 eq.), TFA (2.5 mL), CH₂Cl₂ (2.5 mL) stirred at room temperature for 6 hours. The residue was taken back in 0.5 mL of MeOH and a large amount of Et₂O was added. The precipitate was filtered and the resulting solid was washed with CH₂Cl₂, Et₂O and air dried to give **HYDRO-TPA(DEAC^[OH])₃** as an orange powder (18 mg, 78 %).

R_f: No TLC.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ: 12.86 (s, 6H), 7.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 9H), 7.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 6H), 6.64 – 6.55 (m, 3H), 6.49 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 5.16 (d, *J* = 17.7 Hz, 3H), 4.90 (d, *J* = 17.7 Hz, 3H), 4.74 – 4.63 (m, 3H), 4.22 (s, 6H), 3.17 (s, 12H).

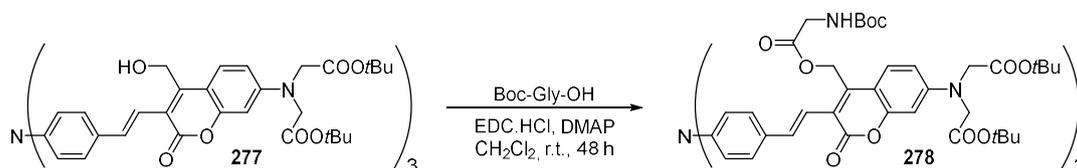
¹³C NMR (76 MHz, DMSO) δ: 172.0, 160.9, 153.9, 151.1, 147.1, 146.6, 136.4, 127.8, 124.4, 124.0, 114.3, 109.5, 107.0, 98.5, 75.2, 65.4, 53.4, 30.2.

HRMS: *In progress*.

FTIR ν (cm⁻¹): 3381.6, 2956.3, 2929.3, 2893.7, 1695.1, 1606.4, 1507.1, 1247.7, 1174.4, 1106.9, 1087.7, 1045.2, 1024.0.

Melting point: 281 °C.

Compound 278.



Synthesized following the general **procedure C** in the dark with: **277** (50 mg, 31.7 μ mol, 1 eq.), EDC.HCl (30 mg, 0.159 mmol, 5 eq.), DMAP (19 mg, 0.159 mmol, 5 eq.) and Boc-Gly-OH (19 mg, 0.111 mmol, 3.5 eq.). The mixture was directly loaded on a short column chromatography of silicagel (eluent: CH₂Cl₂ to CH₂Cl₂: AcOEt 80:20, step 5%) to give **278** as an orange powder (45 mg, 69 %).

R_f (TLC conditions: CH₂Cl₂:AcOEt, 8:2): 0.63 (Rev: UV).

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 7.59 – 7.40 (m, 12H), 7.18 – 7.06 (m, 9H), 6.55 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 3H), 6.47 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 5.49 (s, 6H), 5.01 (s, 3H), 4.06 (s, 12H), 3.95 (d, J = 5.8 Hz, 6H), 1.48 (s, 54H), 1.41 (s, 27H).

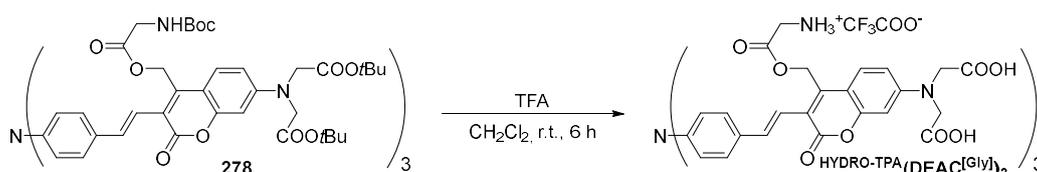
¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.1, 168.9, 160.7, 154.2, 150.7, 147.1, 140.2, 135.9, 132.3, 128.1, 126.0, 124.3, 121.1, 118.7, 110.4, 109.7, 98.9, 82.5, 80.2, 59.4, 54.3, 42.4, 29.7, 28.3, 28.1.

HRMS (ESI): m/z = 2069.92009, calcd for C₁₁₁H₁₃₆O₃₀N₇Na (M+Na)⁺: 2069.92238

FTIR ν (cm⁻¹): 3384.5, 2976.6, 2926.5, 2854.1, 1714.4, 1619.9, 1597.7, 1504.2, 1147.4, 971.9.

Melting point: 109 °C.

HYDRO-TPA(DEAC^[Gly])₃



Synthesized following the general **procedure E** in the dark with: **278** (30 mg, 14.6 μ mol, 1 eq.) CH₂Cl₂ (1 mL) and TFA (2 mL) stirred in the dark at room temperature for 6

hours. The mixture was stirred for 6 h at room temperature. TFA was removed under vacuum and the residue was taken back in MeOH. Et₂O was added and the resulting solid was filtered off and washed successively with CH₂Cl₂ and Et₂O. The resulting powder was then air dried to give ^T-HYDRO^{DEAC}[^{Gly}] as an orange powder (15 mg, 60 %).

R_f: *No TLC.*

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.27 (s, 6H), 7.68 (d, *J* = 9.0 Hz, 3H), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 6H), 7.55 (d, *J* = 15.9 Hz, 3H), 7.23 (d, *J* = 15.9 Hz, 3H), 7.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 6H), 6.63 – 6.50 (m, 3H), 6.37 (s, 3H), 5.62 (s, 6H), 4.14 (s, 12H), 3.90 (s, 6H).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ (ppm): 172.4, 167.6, 159.7, 153.7, 150.5, 146.4, 141.5, 134.0, 132.4, 128.1, 126.8, 123.9, 118.6, 109.4, 108.8, 97.3, 64.9, 59.5, 48.6, 40.1.

HRMS: *In progress.*

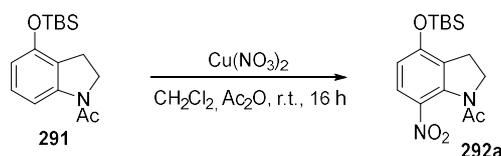
FTIR ν (cm⁻¹): 3403.7, 2986.2, 2959.2, 2934.2, 2900.4, 1688.4, 1611.2, 1592.9, 1502.3, 1167.7.

Melting point: 227 °C.

6. Chapter 5 : compounds and procedures

Compounds **289**, **291**, **294**, **295**, **300**, **301**, **308**, **313**, **314**, [^{N3}]MDNI[Ac] and [MDNI]DPDC[Ac] were synthesized by another member of the team during his PhD work following the reported procedure.^[348]

1-(4-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7-nitroindolin-1-yl)ethan-1-one (**292a**).



Cu(NO₃)₂·3H₂O (829 mg, 3.43 mmol, 1 eq.) was added to a solution of **291** (1 g, 3.43 mmol, 1 eq.) in CH₂Cl₂ (40 mL) and Ac₂O (10 mL). The reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature and neutralized with a saturated aqueous solution of NaHCO₃. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ and the combined organic layers were dried with Na₂SO₄, filtered over Celite® and concentrated. The crude was then purified by column chromatography of silicagel (eluent: PE/AcOEt, 7/3 to 5/5) to afford **292a** as a bright yellow powder (310 mg, 27 %).

R_f (TLC conditions: PE:AcOEt, 7:3): 0.20 (Rev: UV).

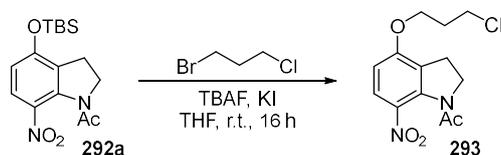
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 7.63 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.21 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.07 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.25 (s, 6H).

MS (ESI): *m/z* = 359.13, calcd for C₁₆H₂₄O₄N₂SiNa (M+Na)⁺: 359.14.

FTIR ν (cm⁻¹): 2956.4, 2922.6, 2853.2, 1640.2, 1617.0, 1606.4, 1519.6, 1455.0, 1395.6, 1333.5, 1297.9, 1262.2, 831.2.

Melting point: 243 °C.

1-(4-(3-chloropropoxy)-7-nitroindolin-1-yl)ethan-1-one (293).



TBAF (1 M in THF, 1.01 mL, 1.01 mmol, 1.1 eq.) was added dropwisely to a solution of **292a** (310 mg, 921 μmol, 1 eq.), 1-bromo-3-chloropropane (0.2 mL, 1.84 mmol, 2 eq.) and KI (306 mg, 1.84 mmol, 2 eq.) in dry THF under an atmosphere of argon. The reaction mixture was stirred for 24 h at room temperature and quenched with an aqueous solution of NH₄Cl. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ and the combined organic layers were dried with Na₂SO₄, filtered over Celite® and concentrated. The crude was then purified by column chromatography of silicagel (eluent: PE:AcOEt, 8:2) to give **293** as a yellow powder (183 mg, 67 %).

R_f (TLC conditions: PE:AcOEt, 7:3): 0.63 (Rev: UV).

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 7.69 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.25 – 4.18 (m, 4H), 3.72 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.07 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.30 – 2.23 (m, 2H), 2.22 (s, 3H).

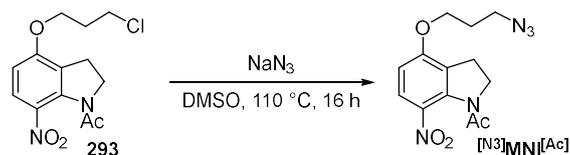
¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.7, 157.8, 136.7, 135.3, 125.4, 123.0, 107.0, 65.1, 50.4, 41.1, 31.9, 26.2, 23.4.

MS (ESI): *m/z* = 321.06, calcd for C₁₃H₁₅O₄N₂ClNa (M+Na)⁺: 321.04.

FTIR ν (cm⁻¹): 2961.2, 2926.5, 2886.0, 2852.2, 1676.8, 1665.2, 1609.3, 1521.6, 1452.1, 1388.5, 1342.2, 1304.6, 1276.7, 1088.6, 745.4.

Melting point: 137 °C.

1-(4-(3-azidopropoxy)-7-nitroindolin-1-yl)ethan-1-one ($[^{13}\text{C}]$ MNI[Ac]).



293 (100 mg, 335 μmol , 1 eq.) and NaN_3 (44 mg, 670 μmol , 2 eq.) were dissolved in DMSO and the mixture was stirred for 16 h at 110 $^\circ\text{C}$. The reaction was quenched with water and extracted with AcOEt. The combined organic layers were dried with Na_2SO_4 , filtered over Celite® and concentrated. The crude was purified by flash chromatography (eluent: CH_2Cl_2) to give the pure product as a bright yellow solid (103 mg, quant.).

R_f (TLC conditions: CH_2Cl_2 :AcOEt, 95:5): 0.60 (Rev: UV).

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 7.69 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.15 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.08 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.08 (p, $J = 6.4$ Hz, 2H).

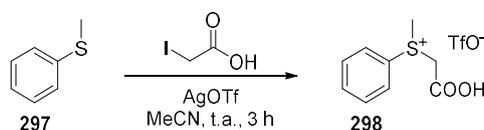
^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.7, 157.8, 136.7, 125.4, 122.9, 107.0, 65.4, 50.4, 48.0, 28.5, 26.2, 23.4.

HRMS (ESI): $m/z = 328.10040$, calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺: 328.10163.

FTIR ν (cm^{-1}): 2959.2, 2923.6, 2852.2, 2098.2, 2078.9, 1669.1, 1610.3, 1520.6, 1451.2, 1389.5, 1361.5, 1339.3, 1300.8, 1277.6, 1235.2, 1089.6, 745.4.

Melting point: 144 $^\circ\text{C}$.

(carboxymethyl)(4-cyanophenyl)(methyl)sulfonium trifluoromethanesulfonate (298)



To a stirred solution of iodoacetic acid (1 g, 5.38 mmol, 1 eq.) in dry acetonitrile was added the thioanisole derivative (1.20 g, 8.1 mmol, 1.5 eq.) in one portion. The resulting orange mixture was degassed for 30 min with argon before a degassed solution of silver triflate (1.45 g, 5.64 mmol, 1.05 eq.) in dry acetonitrile was added dropwise at room temperature. The resulting mixture was then stirred at room temperature for 3 hours and the resulting precipitate was filtered. The solid was then air dried to give **298** as a yellowish powder (384 mg, 20 %).

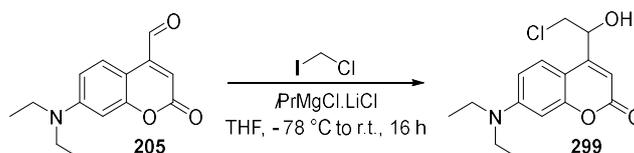
R_f: *No TLC.*

¹H NMR (300 MHz, Deuterium Oxide) δ (ppm): 8.03 – 7.50 (m, 5H), 4.60 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H).

FTIR ν (cm⁻¹): 2981.4, 2959.2, 2936.1, 2888.8, 1132.9, 1105.0, 1025.9, 996.1, 637.4, 618.1.

Melting point: > 300 °C.

4-(2-chloro-1-hydroxyethyl)-7-(diethylamino)-2*H*-chromen-2-one (299).



Chloro-iodomethane (0.32 mL, 4.40 mmol, 3 eq.) was dissolved in dry THF under argon atmosphere. The mixture was then cooled down to – 78 °C before *i*PrMgCl.LiCl (1.3 M solution in THF, 1.7 mL, 2.2 mmol, 1.5 eq.) was added. The reaction mixture was stirred for 30 min at – 78 °C and a solution of **205** (360 mg, 1.43 mmol, 1 eq.) in dry THF was added dropwise. The reaction mixture was then allowed to warm up to room temperature and stirred for 1 h. NH₄Cl saturated solution was then added to quench the reaction and the mixture was extracted with AcOEt. The organic layer was dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated to give the crude as a pale orange powder which was pure enough to be used without further purification (396 mg, quant.).

R_f (TLC conditions: CH₂Cl₂:AcOEt, 9:1): 0.29 (Rev: UV).

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 7.39 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 11.6, 3.0 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 11.6, 8.3 Hz, 1H), 3.42 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.98 (s, 1H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

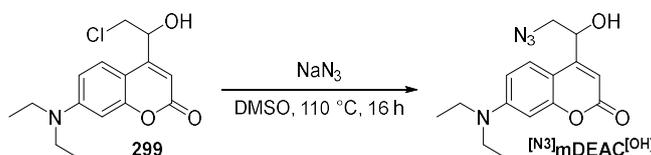
¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 162.5, 156.5, 153.8, 150.6, 124.6, 109.0, 106.6, 106.0, 98.1, 70.0, 49.0, 44.9, 12.5.

HRMS (ESI): *m/z* = 296.10393, calcd for C₁₅H₁₉O₃NCl (M+H)⁺: 296.10480.

FTIR ν (cm⁻¹): 3353.6, 3088.5, 2968.9, 2928.4, 2899.5, 2870.5, 1681.63, 1606.4, 1589.06, 1521.6, 1416.5, 1352.8, 1077.1.

Melting point: 131 °C.

4-(2-azido-1-hydroxyethyl)-7-(diethylamino)-2H-chromen-2-one ($^{[N^3]}$ mDEAC $^{[OH]}$).



NaN_3 (66 mg, 1.01 mmol, 3 eq.) was carefully added to a solution of **299** (100 mg, 338 μmol , 1 eq.) in DMSO and the reaction mixture was stirred for 16 h at 110 °C, poured into water and extracted with AcOEt. The organic layer was then dried over Na_2SO_4 , filtered over Celite® and concentrated. The crude was then purified by column chromatography of silicagel (gradient eluent: CH_2Cl_2 :AcOEt, 9:1 to 7:3) to give $^{[N^3]}$ mDEAC $^{[OH]}$ as a brown powder (79 mg, 77 %).

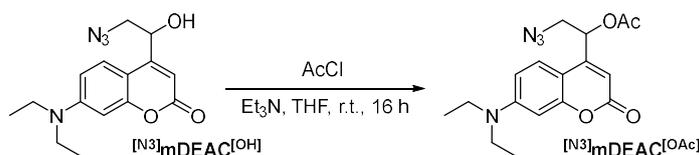
R_f (TLC conditions: CH_2Cl_2 :AcOEt, 9:1): 0.23 (Rev: UV).

^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ (ppm): 7.37 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.18 (dd, $J = 7.3, 3.1$ Hz, 1H), 3.63 – 3.46 (m, 2H), 3.42 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 2.88 (s, 1H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 162.9, 156.3, 153.7, 149.2, 147.9, 126.3, 124.6, 84.0, 75.6, 69.4, 56.3, 46.0, 12.2.

MS (ESI): $m/z = 302.14$, calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 302.14.

2-azido-1-(7-(diethylamino)-2-oxo-2H-chromen-4-yl)ethyl acetate ($^{[N^3]}$ mDEAC $^{[OAc]}$).



Synthesized following the general **procedure D** in the dark with: $^{[N^3]}$ mDEAC $^{[OH]}$ (71 mg, 235 μmol , 1 eq.), AcCl (50 μL , 704 μmol , 3 eq.) and Et_3N (0.1 mL, 704 μmol , 3 eq.) stirred at room temperature in the dark for 16 hours. The resulting mixture was filtered over Celite®, concentrated and purified by column chromatography of silicagel to give $^{[N^3]}$ mDEAC $^{[OAc]}$ as a yellow powder (44 mg, 54 %).

R_f (TLC conditions: CH_2Cl_2 , 100 %): 0.57 (Rev: UV).

^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ (ppm): 7.35 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 9.1, 2.6$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.14 (ddd, $J = 7.5, 3.7, 1.0$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J =$

1.0 Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 13.4, 7.5$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 13.4, 3.7$ Hz, 1H), 3.40 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

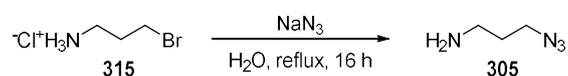
^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.6, 161.7, 156.6, 150.9, 150.7, 124.4, 108.0, 106.2, 105.4, 98.2, 70.2, 53.8, 44.9, 20.9, 12.5.

HRMS (ESI): $m/z = 345.15419$, calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 345.15573.

FTIR ν (cm^{-1}): 2967.9, 2918.8, 2873.4, 2850.3, 2088.5, 1740.4, 1708.6, 1615.1, 1596.8, 1525.4, 1416.5, 1222.7, 1062.6, 835.1, 802.2.

Melting point: 78 °C.

3-azidopropan-1-amine (305).



To a stirred solution of **315** (3.28 g, 15 mmol, 1 eq.) in water, was added a solution of NaN_3 (3.25 g, 50 mmol, 3.3 eq.) in water and the resulting mixture was stirred at reflux for 16 hours. The mixture was then allowed to cool down to room temperature before Et_2O was added. The resulting mixture was cooled down to 0 °C and KOH pellets (4 g) were added while keeping the temperature below 10 °C. The mixture was finally extracted with Et_2O and the combined organic layers were dried with Na_2SO_4 , filtered and concentrated to give **305** as a yellow oil (1.36 g, 91 %).

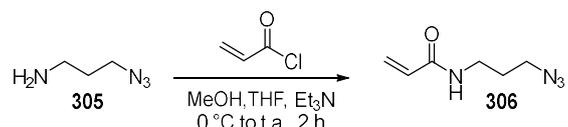
R_f : No TLC.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.33 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.76 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.69 (p, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.18 (s, 2H).

^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 49.1, 39.3, 32.3.

FTIR ν (cm^{-1}): 3363.2, 3295.8, 2938.0, 2872.5, 1097.2, 1650.7, 1599.7, 1455.0, 1261.2, 1023.1, 805.1.

N-(3-azidopropyl)acrylamide (306).



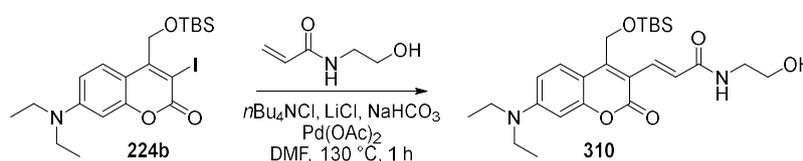
To a stirred solution of **305** (300 mg, 2.99 mmol, 1 eq.) in MeOH, under argon atmosphere and at 0 °C, were successively added Et_3N (0.62 mL, 4.49 mmol, 1.5 eq.) and a

solution of acryloyl chloride (0.27 mL, 3.29 mmol, 1.1 eq.) in dry THF. The resulting mixture was then stirred for 2 hours at room temperature, filtered over Celite® and concentrated near to dryness. Water was added and the mixture was extracted with AcOEt. The combined organic layers were dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated to give **306** as an orange oil (221 g, 48 %).

R_f (TLC conditions: CH₂Cl₂:AcOEt, 8:2): 0.51 (Rev: UV).

¹H NMR (300 MHz, Methanol-*d*₄) δ (ppm): 6.23 – 6.20 (m, 2H), 5.65 (dd, *J* = 7.0, 5.0 Hz, 1H), 3.37 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.39 – 3.28 (m, 2H), 1.79 (p, *J* = 6.7 Hz, 2H).

(E)-3-(4-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-7-(diethylamino)-2-oxo-2*H*-chromen-3-yl)-*N*-(2-hydroxyethyl)acrylamide (310**).**



Synthesized following the general **procedure A** with: **224b** (450 mg, 0.923 mmol, 1 eq.), *N*-(2-hydroxyethyl)acrylamide (117 mg, 1.02 mmol, 1.1 eq.), LiCl (66 mg, 1.57 mmol, 1.7 eq.), *n*Bu₄NCl (283 mg, 1.02 mmol, 1.1 eq.), NaHCO₃ (232 mg, 2.76 mmol, 3 eq.) and Pd(OAc)₂ (12 mg, 56.1 μmol, 0.05 eq.). Water was added to quench the reaction and the resulting precipitate was collected by filtration, washed with a large amount of water and air dried overnight to give **310** as dark green powder (400 mg, 91 %).

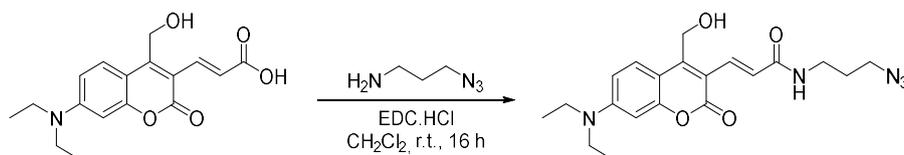
R_f (TLC conditions: CH₂Cl₂:AcOEt, 7:3): 0.31 (Rev: UV).

¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.16 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.68 (s, 1H), 3.45 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.44 – 3.41 (m, 2H), 3.22 (q, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 0.84 (s, 9H), 0.12 (s, 6H).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ (ppm): 165.8, 159.7, 155.2, 151.1, 150.8, 130.7, 127.4, 125.5, 112.5, 109.5, 107.3, 96.3, 60.0, 57.5, 57.0, 44.1, 41.8, 25.7, 12.4, -5.3.

HRMS (ESI): *m/z* 475.26221, calcd for C₂₅H₃₉N₂O₅Si (M+H)⁺: 475.26228

(E)-*N*-(3-azidopropyl)-3-(7-(diethylamino)-4-(hydroxymethyl)-2-oxo-2*H*-chromen-3-yl)acrylamide (^[N³]DEAC450^[OH]).



314 (70 mg, 221 μmol , 1 eq.) and EDC.HCl (47 mg, 243 μmol , 1.1 eq.) were dissolved in dry CH_2Cl_2 under argon atmosphere. The mixture was stirred for 30 min at room temperature and a solution of **305** (110 mg, 1.10 mmol, 5 eq.) in dry CH_2Cl_2 was added. The reaction mixture was then stirred for 16 hours. The resulting mixture was directly loaded on a short column chromatography of silicagel (gradient eluent: CH_2Cl_2 :acetone, 95:5 to 6:4) to give ^{13}C DEAC450 $^{\text{OH}}$ as a bright yellow powder (68 mg, 77 %).

R_f (TLC conditions: CH_2Cl_2 :Acetone, 95:5): 0.20 (Rev: UV).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.25 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 9.3, 2.6$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.52 – 3.42 (m, 6H), 2.83 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.77 (p, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H).

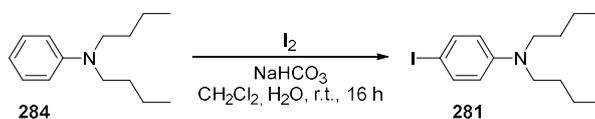
^{13}C NMR (76 MHz, DMSO) δ (ppm): 169.5, 164.8, 155.8, 153.6, 151.3, 134.9, 129.1, 128.5, 125.4, 112.5, 109.9, 108.1, 96.7, 61.8, 55.8, 48.6, 44.6, 12.9.

HRMS (ESI): $m/z = 422.17927$, calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_5\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 422.17988.

FTIR ν (cm^{-1}): 3212.8, 2965.0, 2924.5, 2865.7, 2097.2, 1701.9, 1602.6, 1572.7, 1514.8, 1351.9, 1266.0.

Melting point: 167 $^\circ\text{C}$.

***N,N*-dibutyl-4-iodoaniline (281).**



An aqueous solution of NaHCO_3 (3.27 g, 39.0 mmol, 1.6 eq. in 50 mL H_2O) was added to a stirred solution of **284** (5.0 g, 24.3 mmol, 1 eq.) in CH_2Cl_2 . A solution of I_2 (7.42 g, 29.2 mmol, 1.2 eq.) in CH_2Cl_2 was then added and the reaction mixture was stirred for 16 h at room temperature. The reaction was quenched with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were then dried over Na_2SO_4 , filtered over Celite® and concentrated. The crude was finally purified by column chromatography of silicagel to give **281** as a dark oil (5.5 g, 68 %).

R_f (TLC conditions: PE:AcOEt, 95:5): 0.43 (Rev: UV).

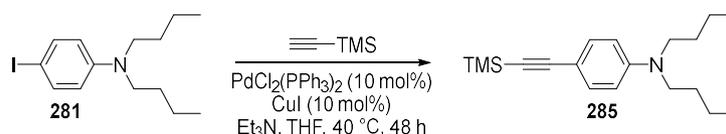
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.31 – 3.17 (m, 4H), 1.56 (p, *J* = 8.3, 7.6 Hz, 4H), 1.36 (h, *J* = 7.3 Hz, 4H), 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H).

¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 147.7, 137.7, 114.1, 75.4, 50.8, 29.3, 20.4, 14.1.

HRMS (FD): *m/z* = 362.71, Cald for C₁₅H₂₅NOI (M+MeOH)⁺ : 362.28.

FTIR ν (cm⁻¹): 2957.3, 2929.3, 2869.6, 2670.0, 2594.8, 1600.6, 1507.1, 1495.5, 1461.8, 1403.0, 1380.8, 751.1, 735.7, 695.2.

N,N-dibutyl-4-((trimethylsilyl)ethynyl)aniline (**285**).



Synthesized following the general **procedure B** with: **281** (4.0 g, 12.1 mmol, 1 eq.), trimethylsilylacétylène (5.02 mL, 36.2 mmol, 3 eq.), PdCl₂(PPh₃)₂ (848 mg, 1.21 mmol, 0.1 eq.) and CuI (230 mg, 1.21 mmol, 0.1 eq.). The solvents were removed and the residue was taken back in THF, filtered over Celite® and concentrated. The crude was then purified by column chromatography of silicagel (eluent: PE:AcOEt, 95:5) to give **285** as a dark oil (3.65 g, quant.).

R_f (TLC conditions: PE:AcOEt, 95:5): 0.71 (Rev: UV).

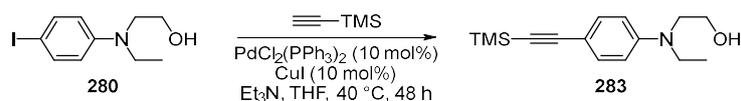
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 7.32 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.32 – 3.24 (m, 4H), 1.57 (p, *J* = 7.8, 7.4 Hz, 4H), 1.37 (h, *J* = 14.5, 7.3 Hz, 4H), 0.97 (d, *J* = 7.3 Hz, 6H), 0.26 (s, 9H).

¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 148.1, 133.3, 111.1, 108.7, 106.9, 90.7, 50.7, 29.4, 20.3, 14.0, 0.3.

HRMS (FD): *m/z* = 302.22924, Cald for C₁₉H₃₂NSi (M+H)⁺ : 302.22985.

FTIR ν (cm⁻¹): 2956.3, 2931.3, 2895.6, 2872.5, 2147.4, 1606.4, 1516.7, 1368.3, 1248.7, 1186.0, 865.9, 843.7.

2-(ethyl(4-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)amino)ethan-1-ol (**283**).



Synthesized following the general **procedure B** with: **280** (2.5 g, 8.59 mmol, 1 eq.), trimethylsilylacétylène (4.8 mL, 34.3 mmol, 4 eq.), PdCl₂(PPh₃)₂ (301 mg, 429 μmol, 0.05 eq.) and CuI (82 mg, 429 μmol, 0.05 eq.). The solvents were removed and the residue was taken back in THF, filtered over Celite® and concentrated. The crude was then purified by column chromatography of silicagel (eluent: CH₂Cl₂:AcOEt, 95:5) to give **283** as a dark oil (2.14 g, 96 %).

R_f (TLC conditions: CH₂Cl₂:AcOEt, 95:5): 0.46 (Rev: UV).

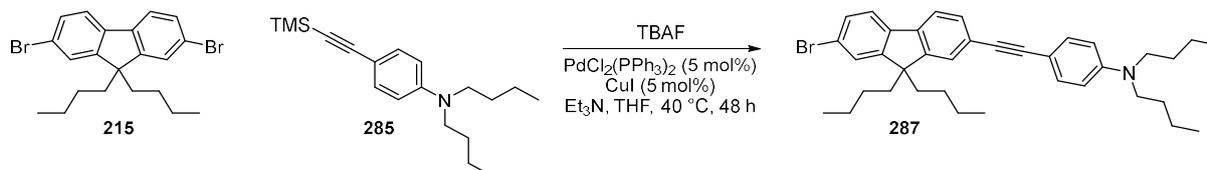
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 7.31 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 3.77 (q, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.46 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.42 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.76 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 1.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.23 (s, 9H).

¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 148.1, 133.3, 111.8, 110.0, 106.4, 91.3, 60.2, 52.3, 45.5, 11.9, 0.20.

MS (EI): *m/z* = 261.19, calcd for C₁₅H₂₃NOSi (M+H)⁺: 261.15.

FTIR ν (cm⁻¹): 3372.9, 2957.3, 2896.6, 2875.4, 2147.4, 1604.5, 1514.8, 1397.2, 1355.7, 1248.7, 1185.0, 862.0, 840.8, 816.7.

4-((7-bromo-9,9-dibutyl-9H-fluoren-2-yl)ethynyl)-*N,N*-dibutylaniline (**287**).



Synthesized following the general **procedure C** with: **285** (1.5 g, 4.97 mmol, 1 eq.), **215** (8.68 g, 19.9 mmol, 4 eq.), TBAF (1 M sol in THF, 7.46 mL, 7.46 mmol, 1.5 eq.), PdCl₂(PPh₃)₂ (175 mg, 249 μmol, 0.05 eq.) and CuI (47 mg, 249 μmol, 0.05 eq.). The solvents were removed and the residue was taken back in THF, filtered over Celite® and concentrated. The crude was then purified by column chromatography of silicagel (gradient eluent: CH₂Cl₂:AcOEt, 1:0 to 9:1) to give **287** as a dark solid (1.82 g, 63 %).

R_f (TLC conditions: CH₂Cl₂:AcOEt, 95:5): 0.69 (Rev: UV).

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 7.61 (dd, $J = 7.8, 0.7$ Hz, 1H), 7.56 – 7.45 (m, 5H), 7.40 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.60 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.35 – 3.25 (m, 4H), 2.02 – 1.89 (m, 4H), 1.68 – 1.51 (m, 4H), 1.37 (h, $J = 14.4, 7.3$ Hz, 4H), 1.10 (p, $J = 7.3$ Hz, 4H), 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 0.69 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 0.66 – 0.53 (m, 4H).

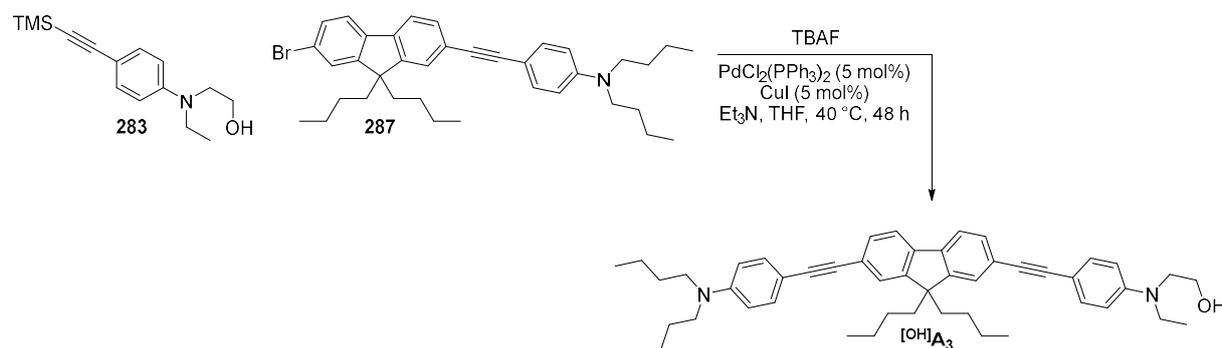
^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 153.2, 150.3, 148.0, 139.7, 139.3, 132.9, 130.4, 130.0, 126.1, 125.6, 123.1, 121.2, 121.1, 119.6, 111.2, 108.7, 91.3, 88.0, 55.4, 50.7, 40.2, 29.4, 25.9, 23.0, 20.4, 14.0, 13.8.

HRMS (ESI): $m/z = 584.28784$, calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{47}\text{NBr}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 584.28864.

FTIR ν (cm^{-1}): 2954.4, 2926.5, 2870.5, 2858.0, 2193.6, 1599.7, 1517.7, 1454.1, 1401.0, 1364.4, 1182.2, 810.9.

Melting point: 121 °C.

2-((4-((9,9-dibutyl-7-((4-(dibutylamino)phenyl)ethynyl)-9H-fluoren-2-yl)ethynyl)phenyl)(ethyl)amino)ethan-1-ol (^{10}H) A_3 .



Synthesized following the general **procedure C** with: **287** (1.0 g, 1.71 mmol, 1 eq.), **283** (581 mg, 2.22 mmol, 1.3 eq.), TBAF (1 M sol in THF, 2.6 mL, 2.6 mmol, 1.5 eq.), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (60 mg, 85.5 μmol , 0.05 eq.) and CuI (16 mg, 85.5 μmol , 0.05 eq.). The solvents were removed and the residue was taken back in THF, filtered over Celite® and concentrated. The crude was then purified by column chromatography of silicagel (gradient eluent: CH_2Cl_2 :AcOEt, 1:0 to 9:1) to give ^{10}H A_3 as a dark solid (577 mg, 49 %).

R_f (TLC conditions: CH_2Cl_2 :AcOEt, 95:5): 0.54 (Rev: UV).

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 7.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.54 – 7.37 (m, 8H), 6.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.60 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.82 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.54 – 3.42 (m, 4H), 3.30 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H), 2.04 – 1.93 (m, 4H), 1.59 (p, $J = 8.2, 7.8$ Hz, 4H), 1.37

(h, $J = 7.3$ Hz, 4H), 1.29 – 1.24 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H), 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 0.68 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 0.64 – 0.54 (m, 4H).

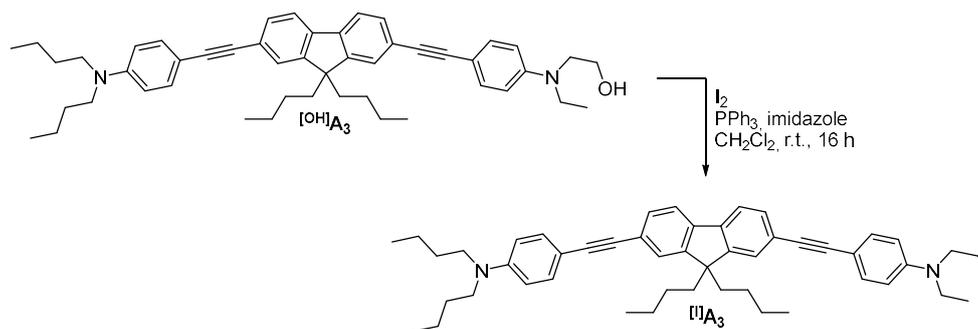
^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ (ppm): 151.6, 148.8, 148.7, 140.8, 140.6, 133.3, 133.3, 130.7, 130.7, 126.2, 126.1, 123.5, 123.2, 120.3, 112.5, 111.8, 110.3, 109.0, 91.8, 91.4, 88.8, 88.5, 60.7, 55.6, 52.9, 51.2, 46.0, 40.8, 29.9, 26.6, 23.7, 20.9, 14.3, 14.2, 12.3.

HRMS (FD): $m/z = 692.47213$, calcd for $\text{C}_{49}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}$ (M^+): 692.47056.

FTIR ν (cm^{-1}): 3391.2, 2953.5, 2926.5, 2867.6, 2858.0, 2189.8, 1598.7, 1515.8, 1462.7, 1178.3, 812.8.

Melting point: 129 °C.

N,N-dibutyl-4-((9,9-dibutyl-7-((4-(ethyl(2-iodoethyl)amino)phenyl)ethynyl)-9*H*-fluoren-2-yl)ethynyl)aniline ($^{\text{I}}\text{A}_3$).



Iodine (146 mg, 577 μmol , 2 eq.), imidazole (39 mg, 577 μmol , 2 eq.) and PPh_3 (loaded on resin, 1.6 mmol/g, 361 mg, 577 μmol , 2 eq.) were dissolved in dry CH_2Cl_2 under argon atmosphere. The mixture was then stirred for 30 min at room temperature before a solution of $^{\text{OH}}\text{A}_3$ (200 mg, 289 μmol , 1 eq.) in dry CH_2Cl_2 was added. The reaction mixture was then stirred for 16 h, filtered over Celite® and concentrated. The crude compound was purified by column chromatography of silicagel (eluent: CH_2Cl_2 , 100 %) to give $^{\text{I}}\text{A}_3$ as a brownish powder (177 mg, 76 %).

R_f (TLC conditions: CH_2Cl_2 , 100 %): 0.94 (Rev: UV).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7.62 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.53 – 7.42 (m, 4H), 7.44 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.62 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.77 – 3.65 (m, 2H), 3.45 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.35 – 3.23 (m, 4H), 3.29 – 3.16 (m, 2H), 2.04 – 1.91 (m, 4H), 1.66 – 1.52 (m, 4H), 1.37 (h, $J = 7.3$ Hz, 4H), 1.21 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.09 (h, $J = 7.8$ Hz, 4H), 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 0.68 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 0.64 – 0.52 (m, 4H).

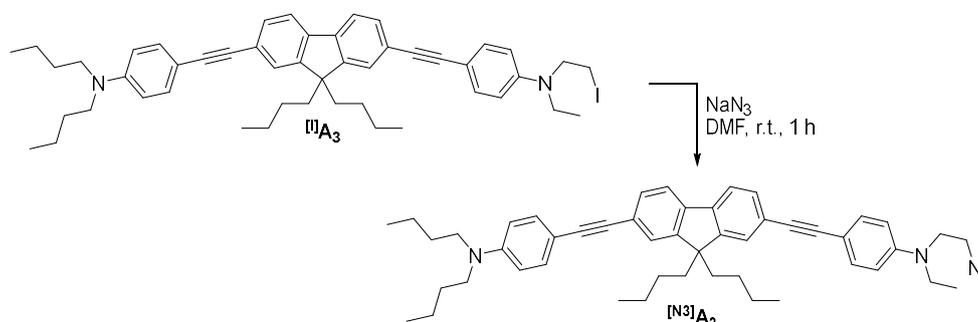
^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 151.1, 148.1, 146.5, 140.4, 140.1, 133.3, 133.0, 130.5, 130.5, 125.7, 125.7, 123.0, 122.5, 119.8, 111.5, 111.4, 110.8, 108.9, 91.3, 90.6, 88.8, 88.3, 55.2, 53.6, 50.8, 45.2, 40.5, 29.5, 26.0, 23.3, 20.5, 14.2, 14.0, 12.9, 2.07.

HRMS (FD): $m/z = 802.37504$, calcd for C₄₉H₅₉N₂I (M⁺): 802.37229.

FTIR ν (cm⁻¹): 2954.4, 2924.5, 2867.6, 2856.1, 1598.7, 1515.8, 1462.7, 1396.2, 1348.9, 1266.0, 1164.8, 1135.9, 1103.1, 806.1.

Melting point: 163 °C.

***N*-(2-azidoethyl)-4-((9,9-dibutyl-7-((4-(dibutylamino)phenyl)ethynyl)-9*H*-fluoren-2-yl)ethynyl)-*N*-ethylaniline (¹³A₃).**



NaN₃ (30 mg, 467 μmol , 3 eq.) was carefully added to a solution of IIIA₃ (125 mg, 156 μmol , 1 eq.) in dry DMF under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature and followed by TLC. The resulting mixture was then poured into water and extracted with AcOEt. The organic layer was then dried over Na₂SO₄, filtered over Celite® and concentrated to give [¹³A₃] which was pure enough to be used without further purification (111 mg, quant.).

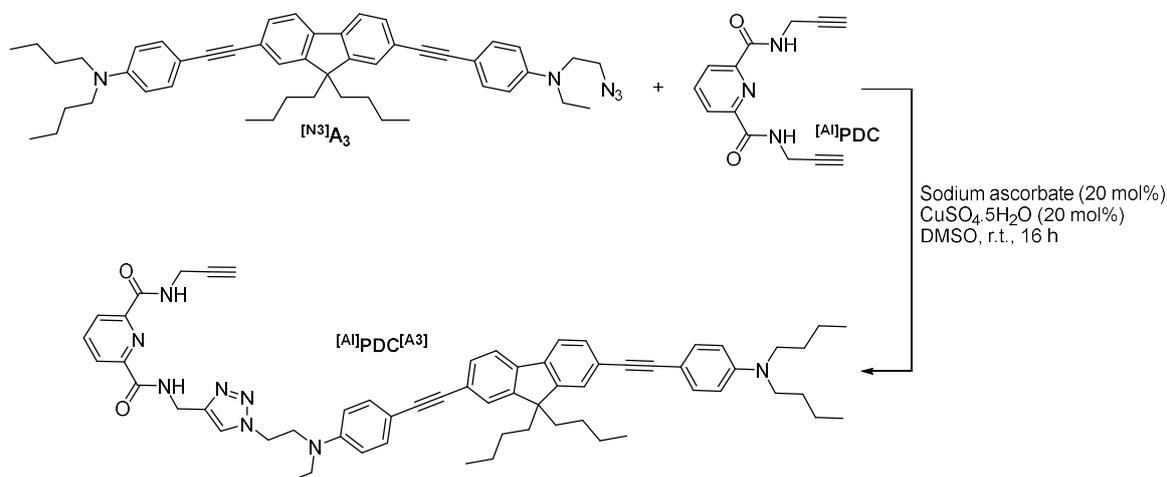
R_f (TLC conditions: Et₂O, 100 %): 0.86 (Rev: UV).

^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.62 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.51 – 7.42 (m, 6H), 7.40 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.67 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.57 – 3.42 (m, 6H), 3.35 – 3.24 (m, 4H), 2.03 – 1.93 (m, 4H), 1.66 – 1.51 (m, 4H), 1.36 (h, $J = 7.3$ Hz, 4H), 1.21 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.09 (h, $J = 7.4$ Hz, 4H), 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 0.68 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 0.65 – 0.53 (m, 4H).

^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 151.1, 148.1, 147.1, 140.4, 140.1, 133.2, 133.0, 130.5, 130.5, 125.7, 125.7, 123.0, 122.6, 119.8, 111.8, 111.4, 110.7, 108.9, 91.3, 90.7, 88.8, 88.3, 55.2, 50.8, 49.6, 49.1, 45.7, 40.5, 29.6, 26.0, 23.3, 20.5, 14.2, 14.0, 12.4.

HRMS (FD): $m/z = 717.47655$, calcd for $C_{49}H_{55}N_5$ (M^+): 717.47705.

***N*²-((1-(2-((4-((9,9-dibutyl-7-((4-(dibutylamino)phenyl)ethynyl)-9*H*-fluoren-2-yl)ethynyl)phenyl)(ethylamino)ethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-*N*⁶-(prop-2-yn-1-yl)pyridine-2,6-dicarboxamide (^[Al]PDC^[A3]).**



^[N3]A₃ (111 mg, 0.155 mmol, 1 eq.) and ^[Al]PDC (150 mg, 0.618 mmol, 4 eq.) were dissolved in a mixture of THF and DMSO (1/5, v/v) under an atmosphere of argon. Sodium ascorbate (6 mg, 30.9 μmol, 0.2 eq.) and CuSO₄·5H₂O (8 mg, 30.9 μmol, 0.2 eq.) were then added and the reaction mixture was stirred for 24 h at room temperature. All the solvents were removed under high vacuum and the residue was purified by column chromatography of silicagel (eluent: CH₂Cl₂:EtOAc, 7:3 to 5:5) to afford ^[Al]PDC^[A3] as a pale orange powder (46 mg, 32 %).

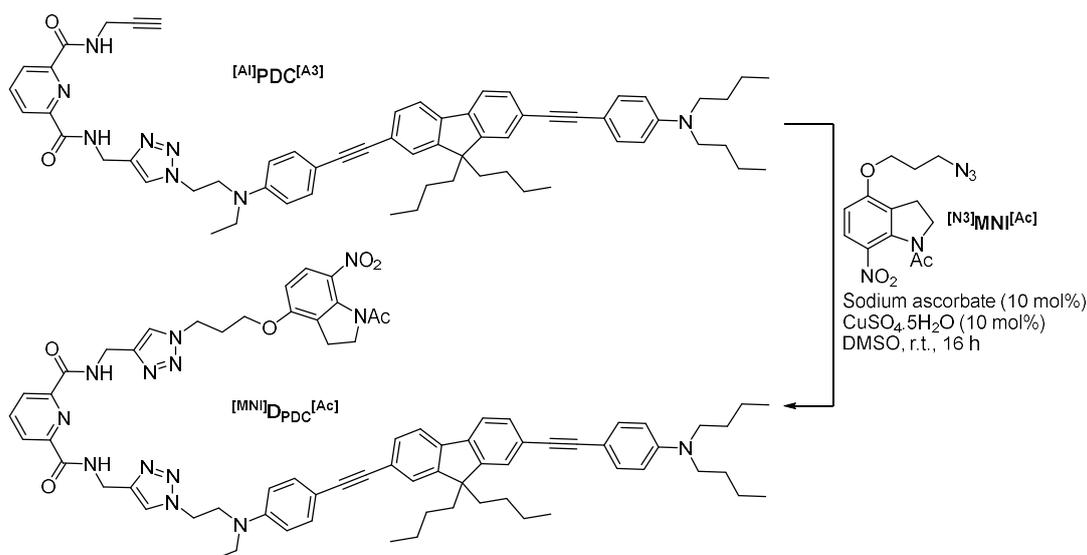
R_f (TLC conditions: CH₂Cl₂:AcOEt, 7:3): 0.12 (Rev: UV).

¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz), δ (ppm): 9.03 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.32 (ddd, *J* = 7.9, 4.5, 1.2 Hz, 2H), 7.99 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.50 – 7.44 (m, 4H), 7.40 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 4H), 6.63 – 6.55 (m, 4H), 4.69 (s, 2H), 4.52 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.80 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.31 – 3.26 (m, 4H), 3.23 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.23 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.03 – 1.92 (m, 4H), 1.62 – 1.53 (m, 4H), 1.36 (h, *J* = 7.4 Hz, 4H), 1.09 (h, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.05 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 0.67 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 0.64 – 0.56 (m, 4H).

¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz), δ (ppm): 163.9, 163.4, 151.1, 151.0, 148.6, 148.6, 148.0, 146.6, 140.5, 140.0, 139.1, 133.2, 132.9, 130.5, 130.4, 125.7, 125.6, 125.4, 125.1, 123.0, 122.3, 119.8, 111.9, 111.3, 111.3, 108.8, 91.4, 90.3, 89.0, 88.3, 79.8, 71.5, 55.2, 50.8, 50.4, 48.0, 45.7, 40.4, 34.8, 29.5, 29.2, 26.0, 23.2, 20.4, 14.1, 14.0, 12.2.

MS (FD): $m/z = 958$, calcd for $C_{62}H_{70}N_8O_2$ (M^+): 959.

[MNI]DPDC[Ac].



[N³]MNI[Ac] (14 mg, 45.9 μ mol, 1.1 eq.) and **[Al]PDC[A³]** (40 mg, 41.7 μ mol, 1 eq.) were dissolved in DMSO under an atmosphere of argon. Sodium ascorbate (4.17 μ mol, 1 mg, 0.1 eq.) and CuSO₄·5H₂O (4.17 μ mol, 1 mg, 0.1 eq.) were then added and the reaction mixture was stirred for 24 h at room temperature. All the solvents were removed under high vacuum and the residue was purified by flash chromatography (eluent: EtOAc, 100 %, then acetone, 100 %) to afford the pure product as an orange powder (29 mg, 57 %).

R_f (**TLC conditions: Toluene:AcOEt, 5:5**): 0.06 for EtOAc, 100 % and 0.60 for Acetone, 100 % (Rev: UV).

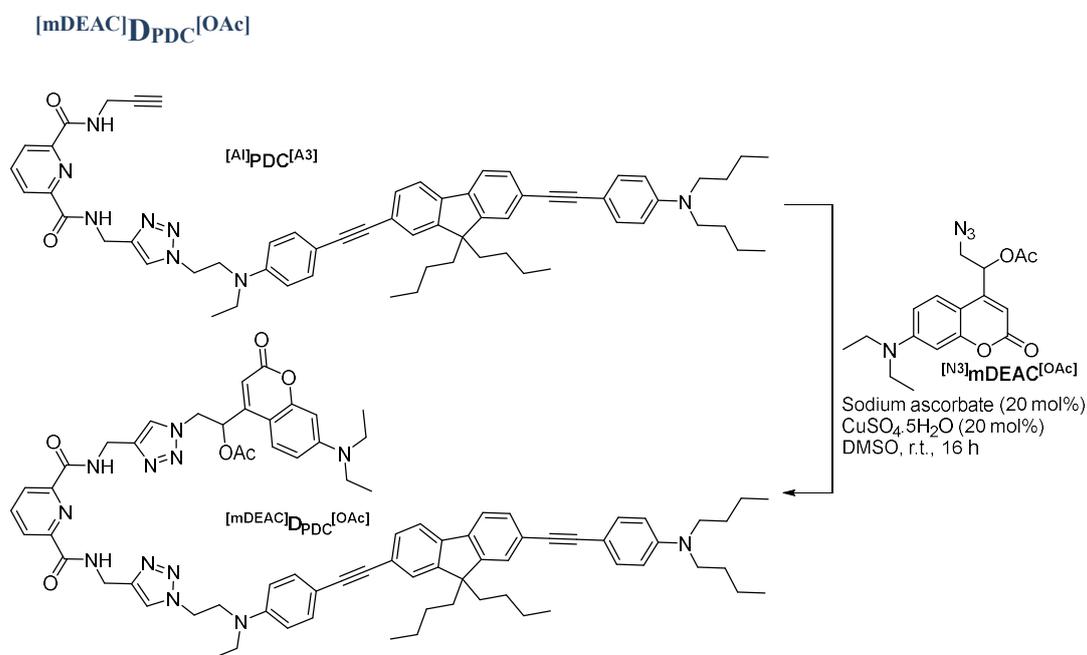
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9.92 (q, $J = 6.2$ Hz, 2H), 8.24 – 8.15 (m, 3H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 4H), 6.80 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.60 (s, 4H), 4.54 – 4.46 (m, 4H), 4.18 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.11 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.75 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 4H), 3.24 – 3.19 (m, 2H), 2.98 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.31 – 2.24 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.06 – 1.99 (m, 4H), 1.50 (p, $J = 7.9$ Hz, 4H), 1.32 (h, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.07 – 0.99 (m, 4H), 0.96 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 0.61 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 0.43 (p, $J = 8.0$ Hz, 4H).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ (ppm): 168.9, 163.6, 158.0, 151.1, 149.0, 148.3, 147.6, 145.6, 140.2, 140.1, 140.0, 136.5, 135.1, 133.1, 130.6, 130.5, 125.6, 125.5, 125.2, 124.9, 124.2, 123.7, 123.6, 122.7, 122.5, 120.8, 112.0, 111.7, 109.1, 108.0, 107.9, 92.1, 91.7, 88.7, 88.5, 70.7, 70.3, 66.1, 56.3, 55.3, 50.5, 50.3, 50.1, 47.4, 46.9, 44.7, 40.6, 35.0, 34.9, 31.8, 30.1, 29.7, 29.4, 26.2, 26.2, 23.7, 22.9, 22.6, 20.1, 14.4, 14.3, 12.2.

HRMS (ESI): $m/z = 1264.67649$, calcd for $C_{75}H_{86}O_6N_{13}$ ($M+H$)⁺: 1264.68185.

FTIR ν (cm⁻¹): 3316.0, 2981.4, 2954.4, 2924.5, 2860.9, 2193.6, 2096.2, 1668.1, 1599.7, 1517.7, 1334.5, 1280.5, 814.8.

Melting point: 114 °C.



[Al]PDC^[A3] (46 mg, 48.0 μ mol, 1 eq.) and **[N³]mDEAC^[OAc]** (17 mg, 48.0 μ mol, 1 eq.) were dissolved in DMSO under an atmosphere of argon. Sodium ascorbate (2 mg, 9.59 μ mol, 0.2 eq.) and CuSO₄·5H₂O (3 mg, 9.59 μ mol, 0.2 eq.) were then added and the reaction mixture was stirred for 24 h at room temperature. All the solvents were removed under high vacuum and the residue was purified by flash chromatography (eluent: CH₂Cl₂:AcOEt, 75:25, then AcOEt, 100 %) to afford the pure product as a yellow powder (33 mg, 53 %).

R_f (TLC conditions: CH₂Cl₂:AcOEt, 75:25): 0.08 CH₂Cl₂:AcOEt, 75:25 and 0.46 for AcOEt, 100 % (Rev: UV).

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 8.90 (dt, $J = 16.9, 6.2$ Hz, 2H), 8.29 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.99 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.64 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 7.60 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.68 – 6.55 (m, 4H), 6.50 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.31 (dd, $J = 8.3, 2.8$ Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.81 (ddt, $J = 16.9, 10.1, 6.7$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 5.7$ Hz, 4H), 4.51 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.81 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 3.33 – 3.21 (m, 6H), 2.12 (s, 3H), 2.08 – 1.93 (m, 8H), 1.89 – 1.81 (m, 4H), 1.65 – 1.52 (m, 4H), 1.20 (t, $J =$

7.1 Hz, 6H), 1.07 (q, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 0.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.67 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 0.64 – 0.45 (m, 4H).

^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.3, 163.8, 161.6, 156.7, 151.2, 150.0, 148.8, 148.7, 148.1, 146.7, 145.2, 145.0, 140.5, 139.4, 139.2, 139.0, 133.3, 133.0, 130.6, 126.2, 125.7, 125.7, 125.1, 125.0, 124.4, 123.8, 123.4, 122.4, 119.9, 114.2, 111.9, 111.4, 109.5, 109.4, 105.9, 105.1, 98.2, 91.4, 85.8, 77.4, 69.8, 55.2, 55.0, 53.1, 50.8, 45.0, 41.1, 40.5, 34.8, 33.1, 32.1, 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.5, 29.5, 29.3, 29.1, 26.0, 23.2, 22.8, 20.8, 20.5, 14.3, 14.2, 14.0, 12.6, 12.2.

HRMS (ESI): $m/z = 1325.69434$, calcd for $\text{C}_{79}\text{H}_{90}\text{O}_6\text{N}_{12}\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 1325.69985.

FTIR ν (cm^{-1}): 3328.5, 2974.9, 2955.4, 2921.6, 2852.2, 2192.7, 1713.4, 1671.9, 1597.7, 1518.7, 815.7.

Melting point: 143 °C.