



HAL
open science

Fluorophores présentant un processus de transfert de proton intramoléculaire à l'état excité (ESIPT) : Synthèse, propriétés optiques et détection ratiométrique

Thibault Pariat

► To cite this version:

Thibault Pariat. Fluorophores présentant un processus de transfert de proton intramoléculaire à l'état excité (ESIPT) : Synthèse, propriétés optiques et détection ratiométrique. Autre. Université de Strasbourg, 2020. Français. NNT : 2020STRAF049 . tel-04416206

HAL Id: tel-04416206

<https://theses.hal.science/tel-04416206>

Submitted on 25 Jan 2024

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.

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

Institut de Chimie et Procédés pour l'Énergie et l'Environnement et la santé

THÈSE présentée par :

Thibault PARIAT

soutenue le : **05 novembre 2020**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Chimie

**Fluorophores présentant un processus
de Transfert de Proton Intramoléculaire
à l'État Excité (ESIPT) : Synthèse,
propriétés optiques et détection
ratiométrique**

THÈSE dirigée par :

Dr. Gilles ULRICH
Dr. Julien MASSUE

Directeur de recherche CNRS, Université de Strasbourg
Chargé de recherche CNRS, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

Dr. Olivier SIRI
Dr. Sylvain ACHELLE

Directeur de recherche CNRS, Aix-Marseille Université
Maître de conférences, Université de Rennes 1

EXAMINATEURS :

Pr. Denis JACQUEMIN
Dr. Alexandre SPECHT

Professeur, Université de Nantes
Directeur de recherche CNRS, Université de Strasbourg

Remerciements

Ces travaux de thèse ont été réalisés au sein de l'Institut de Chimie pour l'Energie, l'Environnement et la Santé (ICPEES).

Je tiens tout d'abord à remercier mes deux directeurs de thèse, les docteurs Gilles Ulrich et Julien Massue, pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser cette thèse. Merci aussi au docteur Antoinette De Nicola, qui a toujours été présente. Je vous remercie énormément pour votre accompagnement tout au long de ces années, durant lesquelles vous m'avez apporté vos enseignements et votre soutien, toujours dans une ambiance chaleureuse. Merci pour toutes ces discussions, scientifiques ou non, autour d'une paillasse, d'une table, d'un repas, d'un verre.

Je voudrai également remercier les docteurs Olivier Siri, Sylvain Achelle, Alexandre Specht et le professeur Denis Jacquemin, membres de ce jury de thèse, et qui ont accepté de juger mes travaux. J'aurai grandement aimé pouvoir discuter de vive voix avec vous tous lors de cette discussion, et peut-être aurons-nous l'occasion de le faire un jour.

Merci encore une fois au professeur Denis Jacquemin, mais également au docteur Pauline Vérité (à qui je souhaite tout le bonheur possible pour sa nouvelle vie en tant que docteur, et surtout maman) pour les calculs réalisés sur ces travaux, et pour cette collaboration de manière générale. Merci au docteur Pascal Retailau pour son expertise et sa disponibilité. Merci aux docteurs Michel Holler (dit Mimiche), Gaëlle Blond, Philippe Chaignon et Aurélien Blanc et aux professeurs Jean-Marc Weibel et Frédéric Boltz, avec qui j'ai passé de très bon moment en séances de travaux pratiques.

Merci également à tous les membres du laboratoire COMBO avec qui nous avons partagé au moins une partie de ces trois années, et qui sont devenus bien plus que de simples collègues. Merci à Alexandra (au plaisir de te revoir nous plumer au poker), Muzuzu-san (toujours présent dans les moments sérieux, mais surtout pour le reste), Maxime (toujours prêt à donner un coup de main et à répondre à mes nombreuses questions, même depuis l'autre bout du monde), Fabien (dit Fabite pour les intimes, dont les décibels de voix sont directement proportionnels au nombre de verres avalés), Marie (quel

surnom retenir...? Rimax restera le plus accrocheur. Essaie de te calmer un peu sur la muscu, tu passes bientôt plus les portes, et après j'arriverai plus à te battre), Tim (si fraîchement arrivé et déjà si bien intégré, principalement grâce à ta bonne humeur constante). Merci aussi à Nico (alias DK ou Dr. Kern comme j'aime à t'appeler). On n'était pas du même labo mais, on ne va pas se mentir, c'était tout comme, donc merci pour tous tes encouragements, tes conseils, et tout ton aide, notamment durant ces moments où rien ne marche. Merci aussi à toutes les personnes qui sont passés au laboratoire plus brièvement mais de manière toute aussi plaisante : Eduardo, Martyna, Ram, Emma, Clarisse, Ludo, Nathan Nathalie.

Coco, Coclichou... avoues que t'as cru que je t'avais oublié. Et bah non mon p'tit pote t'as le droit à un paragraphe presque rien qu'à toi! Qui aurait cru qu'on irait aussi loin, et ensemble en plus. Ça a été un plaisir de partager toutes ces années avec toi. Tellement de moments différents mais tous inoubliables: les soirées jeux vidéo, les soirées bouffe, les discussions sur tout et n'importe quoi (surtout n'importe quoi), les escapades nocturnes et leurs retours pas toujours nocturnes, et encore tant d'autres. Merci d'avoir toujours été là. Il ne faudrait pas oublier l'autre comparse, Max ! Peut-être qu'un jour on comprendra comment autant de haine rentre dans un si petit corps, mais ne nous faisons pas trop d'espairs non plus (on sait que la science a ses limites). On aura passé tellement de moments épiques. Toujours le premier à inventer un nouveau jeu, proposer une nouvelle activité, à inventer quelque chose juste pour nous occuper. Au plaisir de se refaire des repas entrée/plat/dessert exclusivement à base de friteuse, de passer un excellent moment à juste mourir sur un canapé en overdose de gras.

Huit ans à Strasbourg c'est long (environ 42 ans en espérance de vie), et ça a permis de rencontrer énormément de personnes géniales. Bien trop pour pouvoir tous vous nommer. Bien sûr il y a la fac et Alcanes: Benji (qui m'a tout appris, de comment démonter/remonter une tireuse les yeux bandés en passant par savoir différencier un bar d'une boulangerie) et Riri (tu m'auras appris que parfois, pour calmer quelqu'un, il faut juste crier plus fort. On a souvent pas été d'accord, mais ça ne nous a que rapproché, et ça, c'est beau!), Morgane (à l'instar de beaucoup de monde, toujours là pour rigoler, mais aussi en cas de besoin, et pour te citer : « Oh God! Why? »), Aurélien, Bubulle, Raph, Berth, Morane,

Ian, Guigui (le plus beau), Manon, Maïwenn, Arnaud, Pierre, Val, Balti, Gaël, Nathan, Paco, Yannick, Vero, Julien et tous les autres, encore nombreux mais que n'oublie pas!

Il y a bien sûr tous les autres de Strasbourg, encore une fois trop nombreux ! Merci à la team « On fait une team? » pour ces kilomètres de verres (et oui, on ne peut plus compter en mètres maintenant) : PMU, Louloute, NicNic, Max, et tous les autres qui se reconnaîtront. Merci aux plus anciens mais toujours dans le coup : Raph, Seb, Yann, Laurent, Alex pour ces moments de folie, notamment aux décibulles (la VIP Station ne mourra jamais).

Vous inquiétez pas les Haut-Rhinois, je vous oublie pas. Encore beaucoup de monde à citer, et notamment les plus anciens : Guillaume (c'est de toi que je parle quand je dis ancien, désolé pas désolé), Thibault (on se la fera cette virée en tandem!) et Max. Il y a aussi les belles rencontres du lycée avec les copains Umut, Meister (la découverte tardive d'un cousin!), Bapt (monsieur Babtou fragile à la plage), Lang (fesses de tonnerre) et encore une fois tous les autres. Il nous arrive de ne pas nous voir pendant des mois, des années, mais à chaque fois qu'on se retrouve, c'est comme si on s'était vu la veille. C'est connu, à plusieurs on est plus forts, donc au plaisir d'encore rentrer bras dessus, bras dessous, pour moins tanguer.

Second petit paragraphe spécial dédicace pour toi Laura (alias doudoupaschat). Tu m'auras accompagné longtemps dans cette aventure qu'est la vie Strasbourgeoise comme dans d'autres. Il y aurait tellement à raconter, mais je pense que je peux tout résumer en disant que je n'en serais sûrement pas là aujourd'hui sans toi. Tu m'as poussé à me dépasser, et je suis ce moi d'aujourd'hui en grande partie grâce à toi. Merci encore !

Pour finir bien sûr, il y a ma famille. Il y a vous deux, mes frangines, mes sœurs, qui m'avez vu grandir jusqu'à vous dépasser, qui m'avez toujours soutenu et protégé. Je sais que vous serez toujours là pour moi comme je le serai pour vous, ça ne changera jamais. Nico et Thierry, merci pour ces bonnes soirées toujours aussi fun, et qu'on va continuer à avoir, je n'en doute pas. Enfin, mes parents, vous aussi m'avez toujours soutenu plus que tout, ce qui n'a pas dû être facile tous les jours. Merci d'avoir fait de moi qui je suis, merci d'avoir toujours été là, merci de m'avoir donné cette liberté pour trouver ma voie, merci pour tout.

Table des matières

Liste des abréviations.....	1
Chapitre 1 Introduction	3
Partie 1 – Fluorescence – Généralités.....	3
1. Lumière et Luminescence	3
2. Photoluminescence.....	5
3. Familles de fluorophores organiques	24
Partie 2 – Transfert de proton intramoléculaire à l'état excité (ESIPT)	28
1. Principe et propriétés	28
2. Fluorophores présentant un mécanisme d'ESIPT.....	31
Partie 3 – Dérivés de 2-(2'-hydroxyphényl)benzazole (HBX)	40
1. Étude bibliographique sur la synthèse des cœurs phénylbenzazole.....	40
2. Exemples d'applications.....	44
3. Cas particulier des 2-(5'-hydroxybenzofuranyl)benzazole (HBBX)	49
Partie 4 – Objectifs de thèse	52
Chapitre 2 Synthèse et étude de nouveaux fluorophores organiques, dérivés d'un cœur rigidifié 2-(2'-hydroxyphényl)benzazole (HBX).....	55
Partie 1 – Introduction	55
Partie 2 – Synthèse et caractérisation de dérivés HBX	65
1. Synthèse et caractérisation de dérivés HBI	65
2. Synthèse et caractérisation de dérivés HBO.....	73
3. Synthèse du dérivé HBT 19	77
Partie 3 – Étude des propriétés photophysiques des dérivés HBX	78
1. Propriétés spectroscopiques des composés HBI 5-8 en solution.....	80

2.	Propriétés spectroscopiques des composés HBO en solution	83
3.	Propriétés spectroscopiques du composé HBT en solution	85
4.	Comparatif de l'influence de l'hétéroatome du cœur benzazole sur les propriétés optiques.....	86
5.	Dosage basique des dérivés HBX di-substitués 5, 14 et 19 : Mise en évidence d'une espèce anionique émissive D*	92
6.	Propriétés photophysiques à l'état solide	98
	Partie 4 – Calculs théoriques.....	100
	Conclusion	102
Chapitre 3 Synthèse et étude des propriétés photophysiques de dérivés HBO mono ou bis arylés		105
	Partie 1 – Introduction	105
	Partie 2 – Synthèse et caractérisation de dérivés HBO arylés.	111
1.	Dérivés HBO fonctionnalisés par des groupements phényles.....	111
2.	Dérivés HBO fonctionnalisés par des groupements hétéroaromatiques	112
3.	Dérivés HBO fonctionnalisés par des groupements aromatiques encombrés....	113
	Partie 3 – Étude des propriétés photophysiques des dérivés HBO	119
1.	Propriétés spectroscopiques des HBO 20-24 en solution	121
2.	Propriétés spectroscopiques des HBO 25-28 en solution	124
3.	Propriétés spectroscopiques du HBO 29 en solution	126
4.	Propriétés spectroscopiques à l'état solide.....	128
	Conclusion	131
Chapitre 4 Synthèse et étude d'une sonde fluorescente ratiométrique à émission duale		133
	Partie 1 – Introduction	133

Partie 2 – Synthèse et caractérisation de dérivés HBBO fonctionnalisés par un groupement DPA	140
Partie 3 – Étude des propriétés photophysiques du dérivé HBBO 38	144
1. Propriétés spectroscopiques en solution	145
2. Propriétés spectroscopiques à l'état solide.....	146
3. Propriétés spectroscopiques dans des mélanges de solvants.....	147
4. Titrage du HBBO 38 par une solution de $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$	150
Partie 4 – Conclusion	153
Chapitre 5 Conclusion générale	155
Références bibliographiques	159
Experimental part	165
1. General.....	165
1.1. Instrumentation	165
1.1. Reagents.....	166
2. Synthetic procedure	166
2.1. Chapter 2.....	166
2.2. Chapter 3.....	175
2.3. Chapter 4.....	181

Liste des abréviations

δ	Déplacement chimique (ppm)
ϵ	Coefficient d'extinction molaire ($M^{-1}.cm^{-1}$)
Φ	Rendement quantique de fluorescence
τ	Temps de vie de l'état excité (ns)
λ_{abs}	Longueur d'onde d'absorption (nm)
λ_{em}	Longueur d'onde d'émission (nm)
λ_{ex}	Longueur d'onde d'excitation (nm)
Δ_{SS}	Déplacement de Stokes (cm^{-1})
A	Absorbance
ACQ	Aggregation-Caused Quenching (extinction de fluorescence par agrégation)
AIE	Aggregation-Induced Emission (émission induite par agrégation)
ACN	Acétonitrile
B	Brillance
BODIPY	Boron DIPYrrromethene (complexe dipyrromethene de bore)
$CDCl_3$	Chloroforme deutéré
CI	Conversion Interne
CIE 1931	Commission Internationale de l'Éclairage de 1931
CIS	Croisement Inter-Système
D/D*	Forme phénolique déprotonnée à l'état fondamental / excité
DCM	Dichlorométhane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DPA	Dipicolylaniline
E/E*	Tautomère énol à l'état fondamental / excité
Eq	Équivalent
ESIPT	Excited-State Intramoléculaire Proton Transfer (transfert de proton intramoléculaire à l'état excité)
EtOH	Éthanol
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital (orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie)

HBBI	2-(5'-hydroxybenzofuranyl)benzimidazole
HBBO	2-(5'-hydroxybenzofuranyl)benzoxazole
HBBT	2-(5'-hydroxybenzofuranyl)benzothiazole
HBBX	2-(5'-hydroxybenzofuranyl)benzazole
HBI	2-(2'-hydroxyphényl)benzimidazole
HBO	2-(2'-hydroxyphényl)benzoxazole
HBT	2-(2'-hydroxyphényl)benzothiazole
HBX	2-(2'-hydroxyphényl)benzazole
HR-MS	High Resolution Mass Spectrometry (Spéctrométrie de masse haute resolution)
ICT	Intramolecular Charge Transfer (transfert de charge intramoléculaire)
IR	Infrarouge
<i>J</i>	Constante de couplage en RMN (Hz)
K/K*	Tautomère kéto à l'état fondamental / excité
KBr	Bromure de potassium
KCN	Cyanure de potassium
K _r /K _{nr}	Constante de désexcitation radiative / non radiative (s ⁻¹)
LE	État Localement Excité
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital (orbitale moléculaire vide de plus basse énergie)
M	Molaire (mol.L ⁻¹)
MeOH	Méthanol
MS	Mass Spectrometry (spectrométrie de masse)
MW	Microwave (micro-onde)
Net ₃	Triéthylamine
PhMe	Toluène
pKa	Constante d'acidité
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
t.a.	Température ambiante
TD-DFT	Time Dependant Density Functional Theory
THF	Tétrahydrofurane
TICT	Twisted Intramolecular Charge Transfer (Transfert de charge intramoléculaire twisté)
TIPS	Triisopropylsilyl
UV	Ultraviolet

Chapitre 1 Introduction

Ce chapitre présente les notions de base nécessaires à la compréhension de ces travaux de thèse. Il y sera introduit les phénomènes liés à la fluorescence de molécules organiques et l'étude de ces phénomènes. Un accent sera ensuite mis sur les systèmes présentant un transfert de proton intramoléculaire à l'état excité plus communément connu par son acronyme anglais **ESIPT**. Enfin, la famille des 2-(2'-hydroxyphényl)benzazoles sera introduite plus en détail. Pour plus de précisions sur les notions introduites ici, il est possible de se référer aux ouvrages de Bernard Valeur, *Molecular Fluorescence : Principe an Application*¹ et de Joseph R. Lakowicz : *Principles of fluorescence Spectroscopy*².

Partie 1 – Fluorescence – Généralités

1. Lumière et Luminescence

J. C. Maxwell définit en 1865 la lumière comme étant une onde électromagnétique. La périodicité de cette onde est caractérisée par sa longueur d'onde λ , résultante du rapport de la célérité (vitesse de la lumière dans le vide, $c = 3.00.10^8 \text{ m.s}^{-1}$) sur la fréquence (exprimée en Hertz), définie par l'équation 1 (**eq.1**).

$$\text{(eq.1)} \quad \lambda = \frac{c}{\nu}$$

C'est près de 60 ans plus tard, en 1926 que le chimiste G. N. Lewis décrit la lumière comme étant composée de particules d'énergie qu'il appela photons³. Il relia la quantité d'énergie transportée par ces photons à la longueur d'onde et à la fréquence de la lumière par l'équation 2 (**eq.2**) :

$$\text{(eq.2)} \quad E = h \cdot \nu = \frac{h \cdot c}{\lambda} \text{ avec } h \text{ la constante de Planck } (h = 6.626.10^{-34} \text{ J.s})$$

Différents domaines sont définis pour ces ondes électromagnétiques en fonction de leur longueur d'onde. Le domaine étudié ici est celui de la lumière visible allant de 400 à 780 nm (correspondant respectivement au violet et au rouge). Au-delà de 780 nm, et donc avec des énergies plus basses, se trouvent les domaines de l'infrarouge, des micro-ondes, et les ondes radio. À l'inverse, dans le cas de plus hautes énergies et donc avec des longueurs d'onde inférieures à 400 nm, se trouvent les domaines de l'ultraviolet, des rayons X et des rayons gamma.

La définition actuelle de la luminescence est « une émission spontanée de radiation par une espèce électroniquement excitée [...] »⁴. Le mot en lui-même vient du latin *lumen* (= lumière) et est introduit pour la première fois par E. Wiedemann en 1888 comme toute émission de lumière qui n'est pas causée par l'augmentation de la température (opposé à l'incandescence)⁵ et est donc qualifié de lumière froide. Différentes formes de luminescences peuvent être observées et sont classées en fonction de la source d'excitation menant à cette émission⁴ comme suit :

- Bioluminescence : Excitation par processus biologique
- Chimiluminescence : Excitation résultante d'une transformation par une réaction chimique
- Electroluminescence : Excitation par un champ électrique
- Photoluminescence : Excitation par absorption de photon(s), regroupant la fluorescence, la phosphorescence et la fluorescence retardée
- Radioluminescence : Excitation par radiation de haute énergie
- Sonoluminescence : Excitation par ondes sonores
- Triboluminescence : Excitation par friction

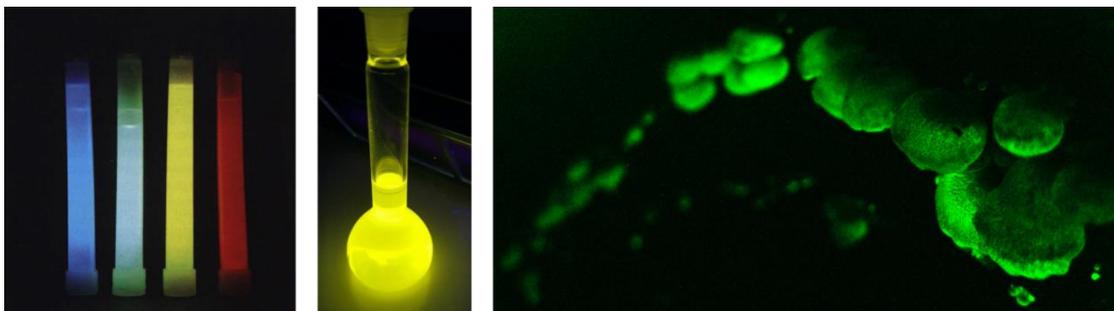


Figure 1.1 - Exemples de chimiluminescence⁶, photoluminescence et bioluminescence (de gauche à droite)

Seuls les phénomènes de photoluminescence et plus précisément de fluorescence de composés organiques ont été étudiés durant ces travaux de thèse. La notion de fluorescence est définie pour la première fois par G. G. Stokes en 1852⁷. La même année – en se basant sur les observations de J. F. W. Herschel de 1845 qui décrit l'émission d'une lumière bleue d'une solution de sulfate de quinine dans certaines conditions – il met en évidence la différence entre les longueurs d'onde d'absorption et d'émission. Pour ce faire, une solution de sulfate de quinine est irradiée par les rayons du soleil divisés selon leur longueur d'onde après avoir traversé un prisme. En déplaçant le tube contenant la solution à travers les différentes parties du spectre visible, la solution reste incolore. À l'inverse, en continuant après la zone visible violette (et donc la partie non visible du spectre), la solution émet une lumière bleue. Il réalisa d'autres expériences utilisant divers filtres. L'une d'entre elles consiste à faire tout d'abord passer la lumière du soleil à travers un vitrail bleu (servant de filtre ne laissant passer que la lumière avec une longueur d'onde inférieure à 400 nm) avant de traverser la solution de quinine. La lumière émise passe à son tour à travers un verre de vin jaune (servant de filtre ne laissant passer que la lumière avec une longueur d'onde supérieure à 400 nm) bloquant la lumière incidente. Observant une lumière à la sortie de ce dernier, il déduit que la lumière émise est de plus faible énergie que la lumière absorbée. Cette différence d'énergie sera plus tard appelée déplacement de Stokes en son honneur.

2. Photoluminescence

2.1 Absorption de lumière UV-visible

La photoluminescence a été définie plus tôt comme une émission suite à l'excitation d'un composé par absorption de photons. Lors de l'irradiation d'un composé chimique par des photons, son nuage électronique peut entrer en résonance avec l'onde électromagnétique de ces derniers et donc l'absorber. Un électron sera donc promu d'une orbitale pleine (liante ou non liante) vers une orbitale vide (antiliante) de plus haute énergie. Lors de cette transition électronique, le composé est dit passer de l'état fondamental (S_0) à un état excité (S_1 , S_2).

Plusieurs orbitales sont généralement considérées dans le cas des composés organiques à savoir les orbitales σ résultantes du recouvrement de deux orbitales s, d'une orbitale s et p ou de deux orbitales p colinéaires. Les orbitales π sont formées par recouvrement latéral de deux orbitales p parallèles. Enfin les orbitales n sont présentes pour les molécules possédant un hétéroatome avec une paire d'électrons non-liants.

Le composé le plus simple permettant de visualiser ces différentes orbitales et les transitions possibles est la molécule de formaldéhyde présentée en figure 1.2¹.

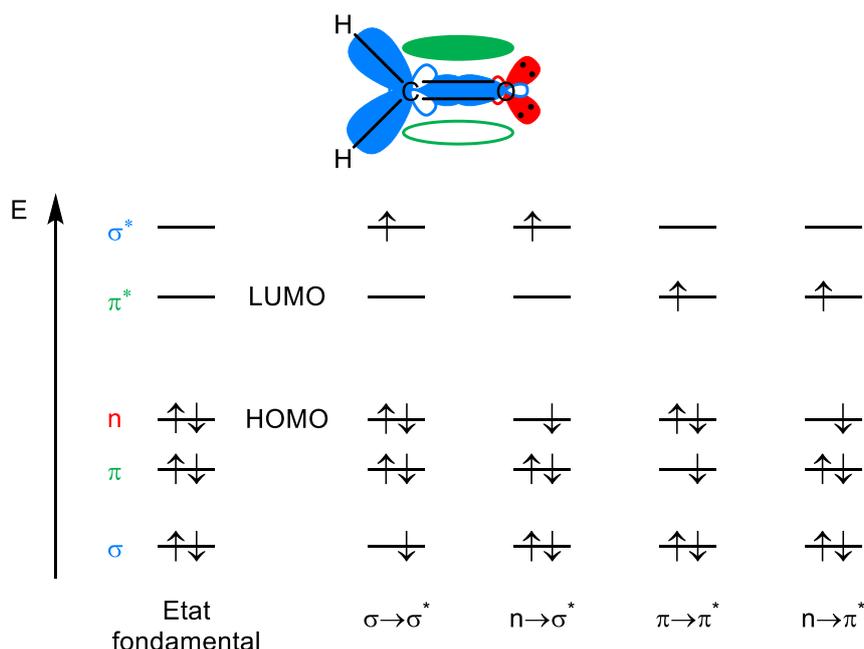


Figure 1.2 - Niveau d'énergie des orbitales moléculaires du formaldéhyde¹

Comme nous pouvons le voir sur cet exemple, les transitions $n \rightarrow \pi^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$ et $n \rightarrow \sigma^*$ sont celles ayant un besoin en énergie le plus faible. À l'inverse, les transitions à partir d'une orbitale σ ne sont que très rarement observées du fait de l'écart énergétique important avec les orbitales antiliantes. En spectroscopie d'absorption et d'émission, deux orbitales frontières de l'état fondamental sont considérées pour l'étude des phénomènes de transition électronique. La première est l'orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie (HOMO – Highest Occupied Molecular Orbital) qui pourra plus facilement céder un électron si son énergie est importante. La seconde est l'orbitale moléculaire vacante de plus basse énergie (LUMO – Lowest Unoccupied Molecular Orbital). À l'inverse de la HOMO, cette dernière acceptera plus facilement un électron si son énergie est basse. Dans le cas du formaldéhyde qui possède une double liaison isolée, la HOMO et la LUMO sont

respectivement les orbitales n et π^* . Dans le cas des systèmes dits conjugués (alternance de simples et doubles liaisons), le recouvrement des orbitales π permet la délocalisation des électrons π . Plus la délocalisation électronique est importante (augmentation de la longueur du système conjugué), plus l'énergie de la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ est faible, et donc la longueur d'onde d'absorption plus élevée.

Le principe de Franck-Condon explique qu'une transition électronique a lieu sans changement dans la position des noyaux de la molécule et de son environnement. Ce principe découle de l'observation suivante : la promotion d'un électron vers une orbitale antiliante est un phénomène bien plus rapide (de l'ordre de la femtoseconde) que la vibration moléculaire (de l'ordre de la picoseconde). Cette transition électronique est dite transition verticale et l'état excité résultant qualifié d'état Franck-Condon. Cette transition verticale est illustrée sur les diagrammes d'énergie potentielle en fonction de la configuration des noyaux par la figure 1.3a.

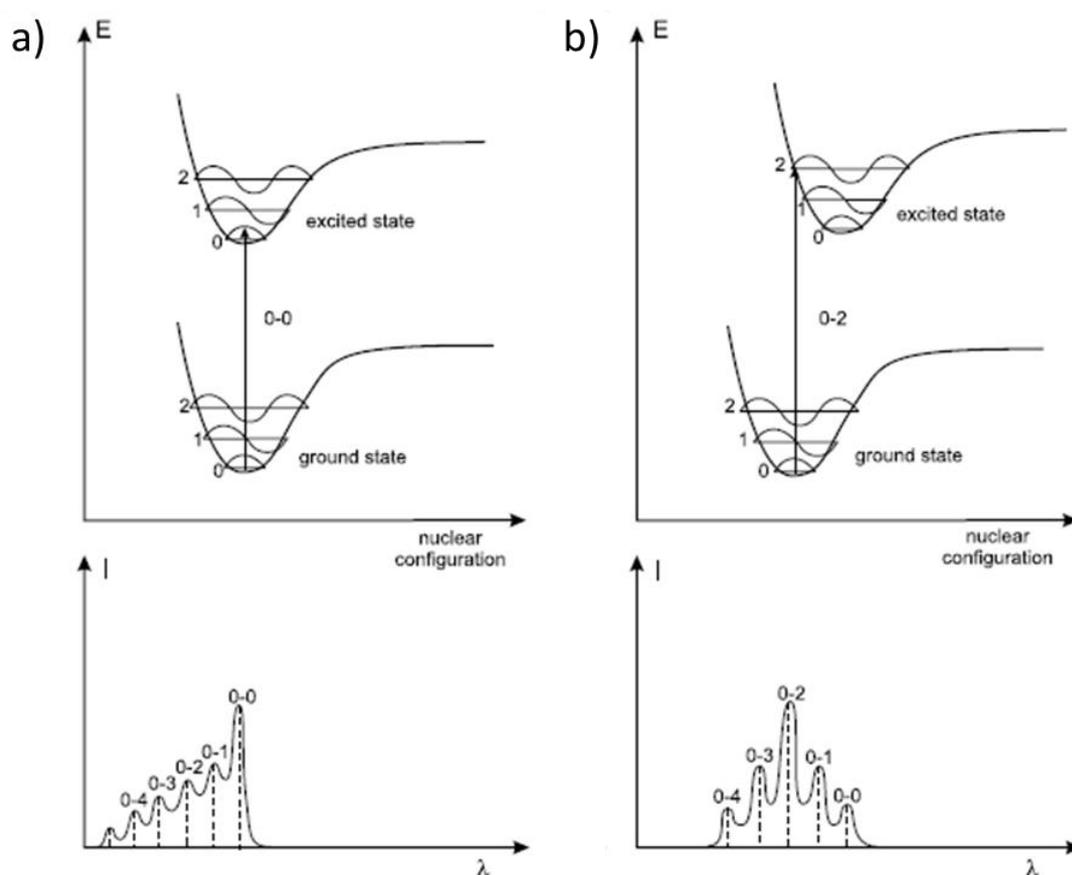


Figure 1.3 - Diagrammes d'énergie potentielle (représentés par des fonctions de Morse) avec transitions électroniques verticales et profils d'absorption résultants.¹

Chapitre 1 – Introduction

La transition électronique de l'état vibrationnel le plus bas de l'état fondamental (noté v) vers l'état vibrationnel le plus bas de l'état excité est appelée transition « pure » et est notée $S_0(v = 0) \rightarrow S_1(v = 0)$. Elle correspond à la transition de plus faible énergie possible et aura la plus grande probabilité d'avoir lieu si la géométrie de l'espèce excitée ne diffère pas de celle à l'état fondamental. En plus de cette transition pure, d'autres transitions électroniques peuvent avoir lieu vers des états vibrationnels plus élevés : $S_0(v = 0) \rightarrow S_1(v \neq 0)$. Comme il est montré sur la figure 1.3b, la différence de configuration des noyaux entre l'état fondamental et l'état excité est responsable du profil du spectre d'absorption.

D'un point de vue expérimental, l'absorption d'un composé à une longueur d'onde donnée λ est caractérisée par son absorbance $A(\lambda)$ qui est définie par les équations 3 et 4 :

- **(eq.3)** $A = \log(I_0/I)$ avec I_0 l'intensité lumineuse du rayon entrant dans le milieu et I l'intensité lumineuse du rayon après avoir traversé le milieu.
- **(eq.4)** $A = \varepsilon.l.c$ avec ε le coefficient d'absorption molaire ($\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$), l la longueur du milieu traversé par le rayon (cm) et c la concentration en composé absorbant dans le milieu (mol.L^{-1}).

Dans la plupart des cas, l'absorbance suit cette seconde équation **(eq.4)** nommée loi de Beer-Lambert. L'absorbance est donc une grandeur sans unité, directement proportionnelle à la concentration en composé absorbant et la variation de l'un par rapport à l'autre doit donc être linéaire. Dans le cas d'une variation non linéaire, plusieurs hypothèses peuvent être envisagées (présence de plusieurs espèces absorbantes, agrégation/désagrégation, insolubilité dans le milieu...).

Les spectres d'absorption comportent différentes bandes correspondant aux transitions électroniques impliquées. Afin de les décrire et de les comparer, différents termes sont utilisés : lors d'un déplacement des maxima d'absorption vers les hautes longueurs d'onde, on parlera de déplacement **bathochrome** alors qu'à l'inverse un déplacement vers une longueur d'onde plus basse sera appelé déplacement **hypsochrome**. Une augmentation et une baisse du coefficient d'extinction molaire seront appelées respectivement déplacement **hyperchrome** et déplacement **hypochrome**.

2.2 Processus de désexcitation

Une fois à l'état excité, la molécule va rapidement revenir à son état fondamental en restituant dans le milieu l'énergie reçue, du fait de l'instabilité de cet état excité. Pour se faire, plusieurs processus de désexcitation différents peuvent avoir lieu (Figure 1.4).

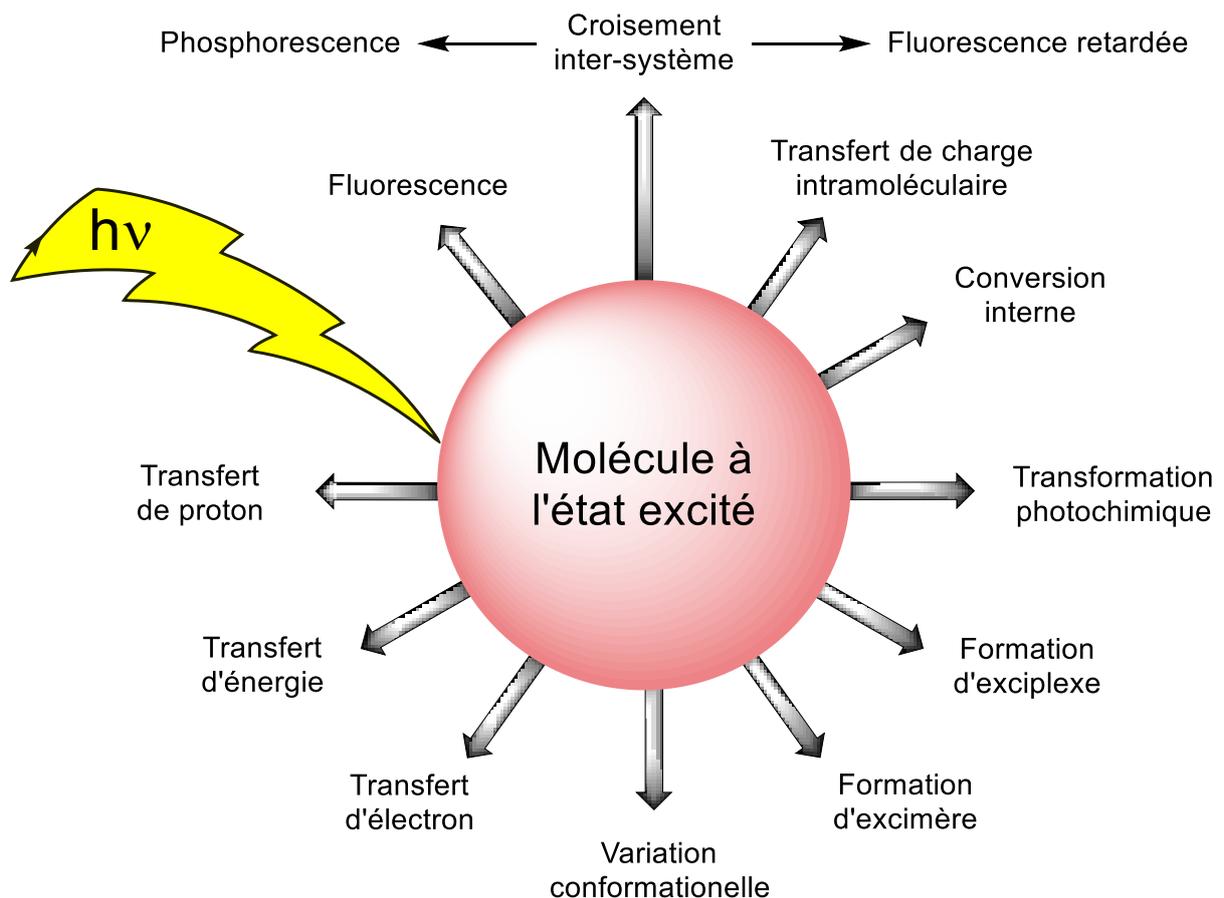


Figure 1.4 - Différents processus de désexcitation possibles après absorption d'énergie¹

Toutes ces voies de désexcitation peuvent être classées selon deux catégories :

- La première concerne les retours à l'état fondamental sans émission de lumière et est donc appelée **désexcitation non-radiative**.
- La seconde catégorie concerne les retours à l'état fondamental par émission d'un photon et est donc appelée **désexcitation radiative**. Cette dernière comprend la fluorescence, la phosphorescence et la fluorescence retardée. Il est important de

noter que pour tout composé émissif, le retour à l'état fondamental par émission d'un photon de lumière est en compétition avec les processus de désexcitation non-radiatifs.

2.1.1 Désexcitations radiatives et leurs origines

Plusieurs processus de désexcitation non radiatifs peuvent avoir lieu après passage à l'état excité et sont à l'origine des voies radiatives.

Le diagramme de Jablonski-Perrin (Figure 1.5) illustre ces différents phénomènes.

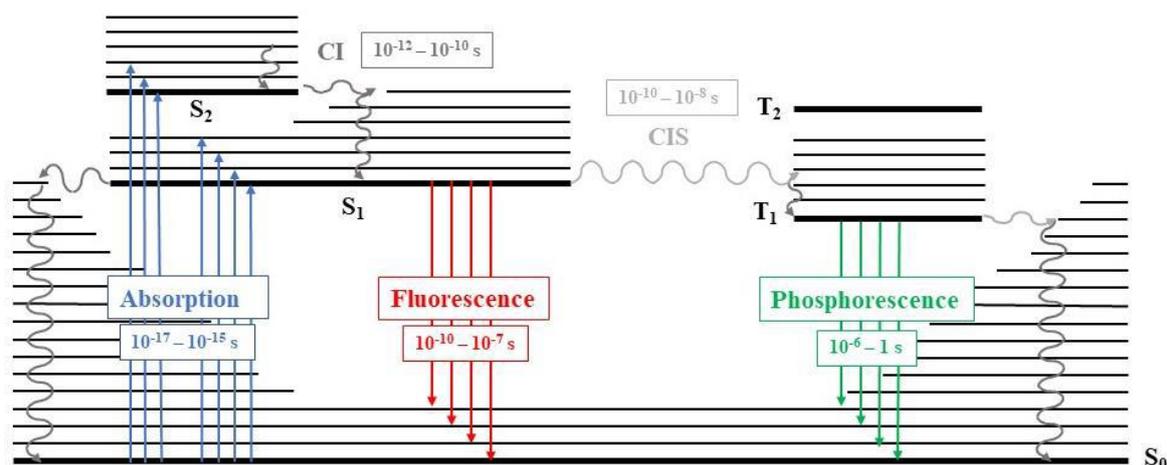


Figure 1.5 - Diagramme de Jablonski-Perrin¹

Après absorption d'un photon, un électron est promu vers un des premiers états excités S_n (n = 1, 2...) à un certain niveau vibrationnel comme illustré par la figure 1.3. La transition de ce niveau vibrationnel vers le plus bas du même état excité (S_n(v ≠ 0) → S_n(v = 0)) est appelée **relaxation vibrationnelle**. Elle correspond à la dissipation de l'énergie par vibration moléculaire. Une fois ce niveau vibrationnel le plus bas atteint, un processus appelé **conversion interne** (CI) entre en jeu. Il correspond au passage d'un état excité vers un autre de plus faible énergie et de même spin. Par ces deux transitions, la molécule revient à l'état excité S₁(v = 0). De cet état, seuls deux processus non-radiatifs sont possibles :

Le premier est un nouveau processus de conversion interne et de relaxation vibrationnelle jusqu'à l'état fondamental ($S_1 \rightarrow S_0$, moins probable du fait de la différence d'énergie importante entre les deux états).

Le second est appelé **croisement inter-système** et correspond au passage de l'état excité singulet S_1 à l'état excité triplet T_1 . Lors de cette transition, l'électron subit une inversion de spin (Figure 1.6) et l'état de spin de la molécule devient $M = 3$ ($M = 2S + 1$).

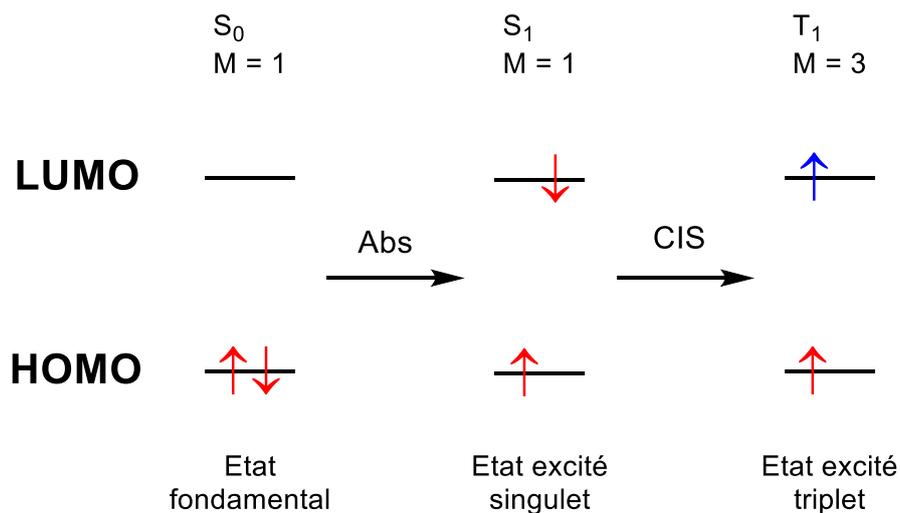


Figure 1.6 - Illustration de la conservation du spin lors du passage à l'état excité singulet et de l'inversion de spin lors du passage à l'état excité triplet

Ce type de transition est interdit de spin, mais peut tout de même avoir lieu par couplage spin-orbite, qui est favorisé par la présence d'atomes lourds⁸ ou au sein de complexes métalliques.

Deux types de phénomènes radiatifs peuvent avoir lieu :

- La **fluorescence** est l'émission d'un photon lors du passage d'un état excité singulet à l'état fondamental. Dans la grande majorité des cas, cette transition est celle de l'état excité de plus faible énergie $S_1(v = 0)$ vers l'état fondamental S_0 . La perte d'une partie de l'énergie absorbée lors de la CI menant à cet état excité entraîne un déplacement bathochrome de la bande d'émission par rapport à la bande d'absorption. Le spectre d'émission est souvent l'image miroir du spectre d'absorption du fait de la similarité des écarts d'énergie des niveaux vibrationnels des états S_1 et S_2 .

Chapitre 1 – Introduction

La durée caractéristique du processus de fluorescence est généralement de l'ordre de la pico/nanoseconde ($10^{-12}\text{s} - 10^{-9}\text{s}$).

- La **phosphorescence** est l'émission d'un photon lors du passage d'un état excité triplet vers un état singulet. Cette transition étant interdite de spin, le temps de vie de l'état excité est plus long que dans le cas de la fluorescence (allant généralement de la microseconde à la seconde). Du fait de ce temps de vie important, la perte d'énergie par des voies de désexcitation non-radiative est plus importante à température ambiante et la phosphorescence est donc rarement observée à ces températures pour des fluorophores inorganiques. À l'inverse, à des températures assez basses ou dans des matrices solides, elle peut être observée plus facilement. L'intensité de phosphorescence peut également diminuer à cause de transferts d'énergie avec le dioxygène triplet dans des solutions aérées. La figure 1.5 montre le diagramme de Perrin-Jablonski dans lequel l'état excité triplet T_1 est de plus faible énergie que l'état singulet S_1 , ce qui a pour conséquence l'émission d'un photon à une énergie encore plus basse que pour la fluorescence. Un déplacement bathochrome plus important sera observé.

Dans le but de décrire les propriétés photophysiques d'un fluorophore, plusieurs grandeurs caractéristiques sont utilisées :

- Constantes de désexcitation (K_r, K_{IC}, K_{ISC})

Une constante de désexcitation propre à chacun des phénomènes décrits plus tôt est utilisée :

- K_r : Constante de désexcitation radiative de l'état S_1 à S_0 avec émission de fluorescence.
- K_{IC} : Constante de conversion interne.
- K_{ISC} : Constante de croisement inter-système.

Ces deux dernières constantes sont généralement exprimées par leur addition appelée constante de désexcitation non radiative k_{nr} :

$$\text{(eq.5)} \quad k_{nr} = k_{IC} + k_{ISC}$$

En comparant les valeurs de k_r et de k_{nr} , il est possible pour un fluorophore donné de déterminer si la transition de l'état S_1 à S_0 se fera majoritairement par émission de lumière ou par désexcitation non-radiative.

- Temps de vie de l'état excité (τ)

Le temps de vie noté τ décrit le temps pendant lequel la molécule reste à l'état excité. Il est mesuré expérimentalement en mesurant la décroissance de l'intensité de fluorescence dans le temps. La déconvolution par une fonction mathématique de cette courbe de décroissance permet d'obtenir les valeurs du temps de vie de l'état excité. Dans certains cas, la fluorescence peut être obtenue à partir de plusieurs états excités. Dans ces cas, la déconvolution pluriexponentielle permet d'obtenir les temps de vie des différents états excités. Le temps de vie peut être décrit par l'équation suivante :

$$\text{(eq.6)} \quad \tau = \frac{1}{k_r + k_{nr}}$$

où τ est exprimé en seconde et k_r et k_{nr} en seconde⁻¹.

- Rendements quantiques de fluorescence (Φ)

Le rendement quantique de fluorescence noté Φ correspond au ratio du nombre de photons émis par rapport au nombre de photons absorbés. En d'autres termes, cette grandeur exprime la capacité d'un fluorophore à revenir à l'état fondamental par émission de lumière. Elle peut donc être décrite en fonction des constantes de vitesse définies plus tôt par l'équation suivante :

$$\text{(eq.7)} \quad \Phi = \frac{k_r}{k_r + k_{nr}}$$

Expérimentalement, le rendement quantique peut être obtenu de deux manières différentes. La première est en comparant l'aire de la bande d'émission à celle d'un fluorophore dont le rendement quantique est connu. La seconde méthode est d'utiliser une sphère d'intégration, et donc de compter le nombre de photons émis. Ces valeurs sont dites relatives ou absolues respectivement.

- Brillance (B)

La brillance permet d'évaluer l'efficacité globale d'un fluorophore à une longueur d'onde donnée. Elle résulte du produit du rendement quantique avec le coefficient d'extinction molaire à cette longueur d'onde :

$$\text{(eq.8) } B = \Phi \times \varepsilon$$

- Longueurs d'onde et déplacement de Stokes (λ , Δ_{SS})

Que ce soit dans le cas des mesures d'absorption ou d'émission, les spectres correspondants seront détaillés en précisant les longueurs d'onde auxquelles les maxima sont observés (λ_{abs} pour les maxima d'absorption et λ_{em} pour les maxima d'émission). Ces longueurs d'onde sont exprimées en nanomètres. La différence d'énergie observée entre les maxima d'absorption et d'émission est appelée déplacement de Stokes (Δ_{SS}) et est exprimée en nombre d'onde (cm^{-1}). Il peut être défini par l'équation suivante :

$$\text{(eq.9) } \Delta_{SS} = \frac{1}{\lambda_{\text{abs}}} - \frac{1}{\lambda_{\text{em}}}$$

- Spectres d'excitations

Les spectres d'excitation décrivent l'intensité d'excitation à une longueur d'onde d'émission fixe en fonction de la longueur d'onde d'excitation. L'intensité de fluorescence est directement liée à la quantité de photons absorbée. De ce fait, le spectre d'excitation recouvre normalement le spectre d'absorption. Dans les cas où le spectre d'excitation diffère de celui d'absorption, il faut envisager la présence d'autres espèces émissives présentes dans le milieu, de dynamiques de l'état excité ou de différentes formes du même fluorophore présentes à l'état fondamental (agrégats par exemple).

2.1.2 Désexcitations non-radiatives – Phénomènes photo-induits

En plus des phénomènes de relaxation vibrationnelle et de conversion interne, de nombreuses voies de désexcitation non-radiatives peuvent avoir lieu :

- Transfert de charge intramoléculaire

Lors de l'excitation d'une molécule par absorption de lumière, un électron est promu de la HOMO vers la LUMO. Si ces deux orbitales ne sont pas portées par la même partie de la molécule, le moment dipolaire va fortement augmenter à l'état excité (état localement excité – LE). Cette augmentation du moment dipolaire sera particulièrement importante si la molécule possède un groupement électro-attracteur relié par un pont π -conjugué à un groupement électro-donneur (effet push-pull). Après absorption d'un photon, l'état excité n'est alors plus en équilibre avec les molécules de solvant proches, qui vont se réorganiser dans la sphère de solvatation et aligner leur moment dipolaire jusqu'à atteindre l'équilibre thermodynamique avec la molécule excitée. Ce phénomène appelé relaxation du solvant dissipe une partie de l'énergie absorbée. L'émission résultante sera donc observée avec un déplacement bathochrome. Cette relaxation dépend directement du moment dipolaire du solvant. En effet, plus il est élevé, plus le solvant va stabiliser l'état excité et donc favoriser le phénomène d'ICT. Il est possible d'observer à la fois les émissions des états LE et ICT⁹, mais dans certains cas (notamment dans des solvants à fort moment dipolaire) le phénomène d'ICT est suffisant pour éteindre complètement la fluorescence. Pour résumer, un moment dipolaire croissant du solvant qui entraîne une augmentation de l'effet bathochrome et une diminution du rendement quantique¹⁰ est appelé solvatofluorochromisme et permet de mettre en évidence la présence d'un état ICT.

En 1962, Lippert *et. al.* observe l'émission duale d'un composé simple, le *N,N*-diméthylamino-4-benzonitrile (DMABN)¹¹, mais ce n'est qu'en 1973 que Grabowski *et. al.* propose l'existence d'un état résultant de la relaxation de la molécule par la rotation du groupement diméthylamino (Figure 1.7). Cette rotation entraîne une perte de la délocalisation et l'apparition d'une bande d'émission de plus basse énergie. Cet état sera par

la suite nommé TICT pour « Twisted Intramolecular Charge Transfer » et mis en évidence en bloquant la libre rotation de l'axe C-N comme montré sur la figure 1.7.

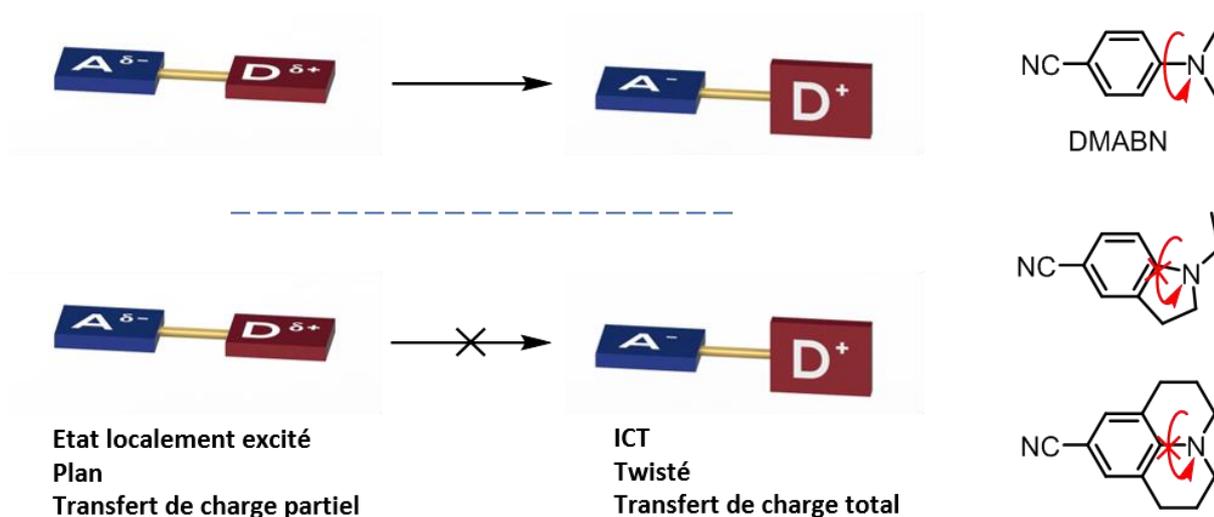


Figure 1.7 - Illustration du phénomène de TICT bloqué ou non

- Photochromisme¹²

Le terme photochromisme désigne la transformation réversible d'une espèce chimique, induite par absorption d'un ou deux photon(s), entre deux formes A et B ayant des spectres d'absorption différents. Ce phénomène est observé pour la première fois par C. J. Fritzsche en 1867 lors qu'il constate le blanchiment d'une solution de tétracène après irradiation à la lumière du soleil, et la régénération de la couleur orange dans le noir. Cependant, le terme de photochromisme encore utilisé aujourd'hui pour ce phénomène n'est introduit qu'en 1950 par Y. Hirshberg. Après absorption d'un photon, l'espèce A est transformée en B qui peut ensuite être retransformée en A par voie thermique (photochromisme de type T) ou par voie photochimique (photochromisme de type P). Plusieurs réactions chimiques peuvent être impliquées dans le phénomène de photochromisme (rupture hétérolytique, isomérisation cis-trans, électrocyclisation...).

- Formation d'excimères et d'exciplexes

Les excimères (de la contraction de « excited dimers ») sont des dimères formés à l'état excité. Ils sont formés par la collision entre une molécule à l'état excité (notée M^*) et une molécule identique à l'état fondamental (notée M) pour donner l'excimère $(MM)^*$. L'état excité est donc partagé entre les deux partenaires. Les exciplexes (de la contraction de « excited complex ») sont formés par la collision entre une molécule électro-donneuse/acceptrice à l'état excité avec une molécule différente électro-acceptrice/donneuse. Ces exciplexes sont notés $(DA)^*$. Ces phénomènes sont contrôlés par la diffusion et sont donc dépendants du milieu (température, viscosité...) et principalement de la concentration. En effet, une concentration élevée entraînera plus de collisions. Les bandes d'émission des excimères et exciplexes sont observées à plus haute énergie, et les deux partenaires se séparent après l'émission. Dans des solvants à fort moment dipolaire, la désexcitation des exciplexes peut mener à une séparation totale des charges et donc à une paire d'ions libres en solution.

- Phénomène d'agrégation

Lors de l'augmentation de la concentration ou de la diminution de la solubilité, de nombreux composés organiques en solution subissent un phénomène d'agrégation. Dans la majorité des cas, la formation d'agrégats de fluorophore mène à la diminution puis l'extinction de la fluorescence et peut également influencer sur les longueurs d'onde d'émission. Cette extinction de la fluorescence est appelée ACQ pour « Aggregation-Caused Quenching ». Le phénomène inverse peut également être observé avec une augmentation des rendements quantiques lors de la formation d'agrégats, et est appelé AIE pour « Aggregation Induced Emission ». Une explication à ces deux phénomènes est donnée par M. Shimizu et T. Hiyama¹³. La différence est due aux deux types d'agrégats pouvant se former : les agrégats J (formation « head to tail ») et les agrégats H (formation parallèle) comme montrés sur la figure 1.8.

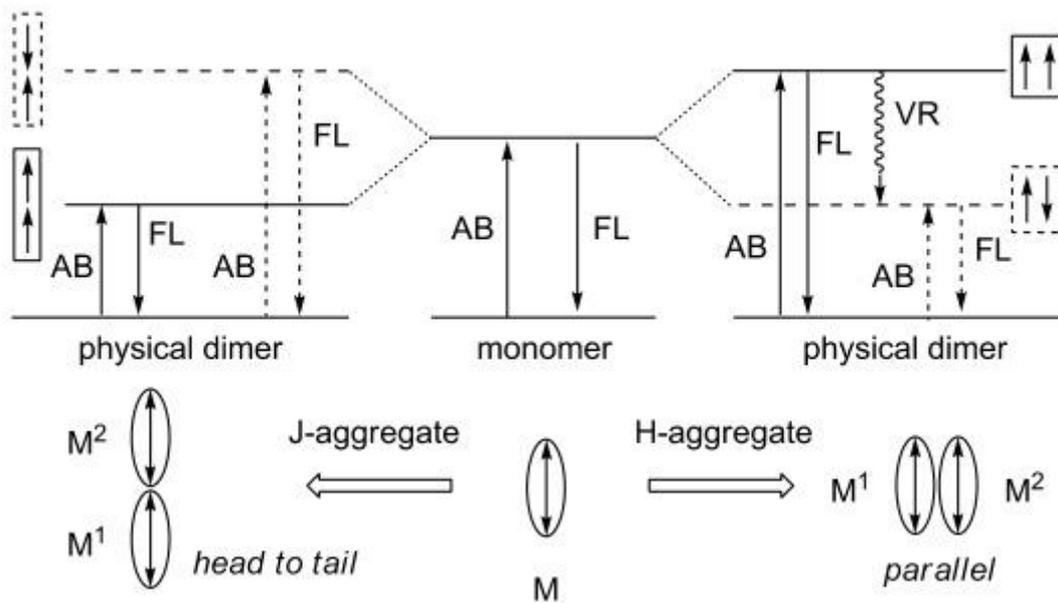


Figure 1.8 - Digramme énergétique des agrégats de type J et H¹³

Lors de la formation d'agrégats, l'état excité est séparé en deux niveaux : un de plus haut et un de plus basse énergie. Dans le cas des agrégats J, les transitions autorisées (moment dipolaire transitoire de même direction) le sont vers un état plus faible en énergie. À l'inverse, les transitions autorisées des agrégats H le sont vers un état énergétique plus élevé. Des déplacements bathochrome et hypsochrome en émission respectivement seront donc observés. De plus, le passage de l'état excité de plus haute à celui de plus basse énergie des agrégats H se fait par relaxation vibrationnelle, entraînant une baisse des rendements quantiques jusqu'à éteindre complètement la fluorescence. Les agrégats H sont donc responsables du phénomène d'ACQ alors que ceux de type J favorisant la fluorescence sont responsables du phénomène d'AIE. La figure 1.9 présente à titre d'exemple les phénomènes d'ACQ du DDPD et d'AIE du TPE et TPE-DDPD¹⁴.

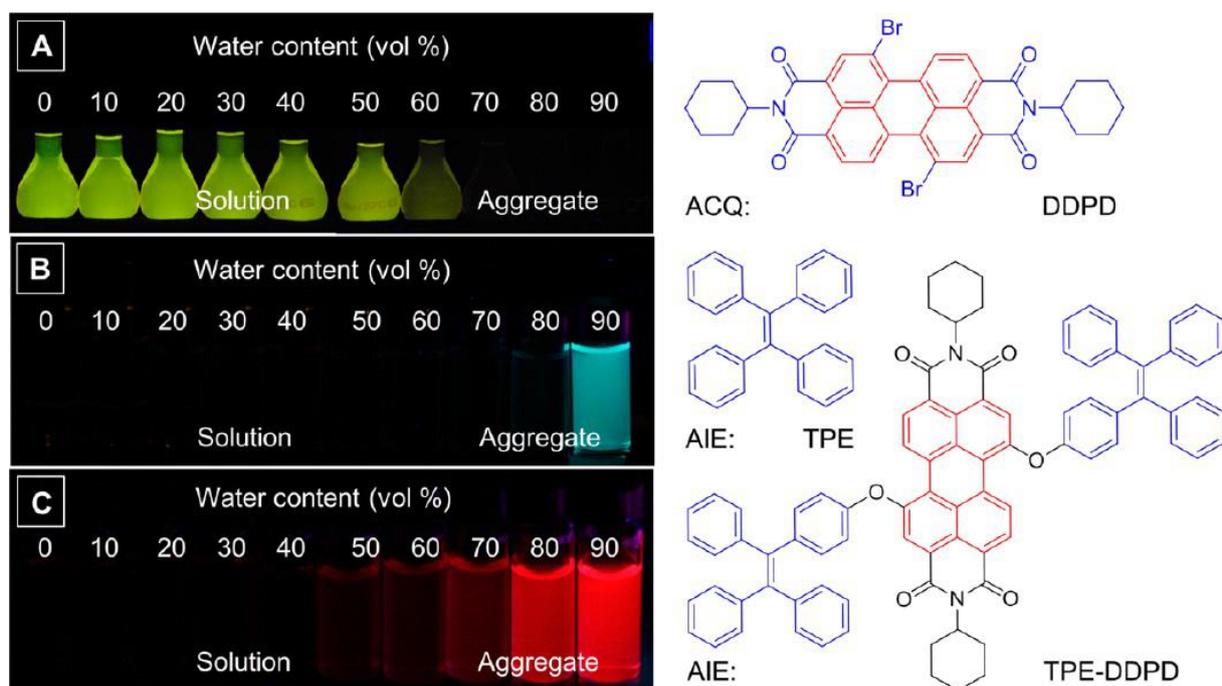


Figure 1.9 - a) Phénomène d'ACQ par ajout successif d'eau dans une solution de DDPD dans le THF, b) Phénomène d'AIE par ajout successif d'eau dans une solution de TPE dans le THF et c) Phénomène d'AIE par ajout successif d'eau dans une solution de TPE-DDPD dans le THF¹⁴

- Transfert d'électron photo-induit

Une fois à l'état excité, un fluorophore peut revenir à l'état fondamental en passant par un mécanisme de transfert d'électron (Photoinduced Electron Transfer – PET). Ce phénomène prend place entre un accepteur (A) et un donneur d'électron (D) pour former un état à charges séparées ($D^{+}A^{-}$). Le fluorophore excité peut être l'un ou l'autre, et nous parlerons alors de PET oxydant lorsque ce dernier est donneur et de PET réducteur lorsqu'il est accepteur. Le retour à l'état fondamental se fait généralement par voie non radiative, mais il se peut dans certains milieux que le dimère formé soit suffisamment stable pour être observé (excimère). La figure 1.10 illustre les mécanismes de PET oxydant (gauche) et réducteur (droite).

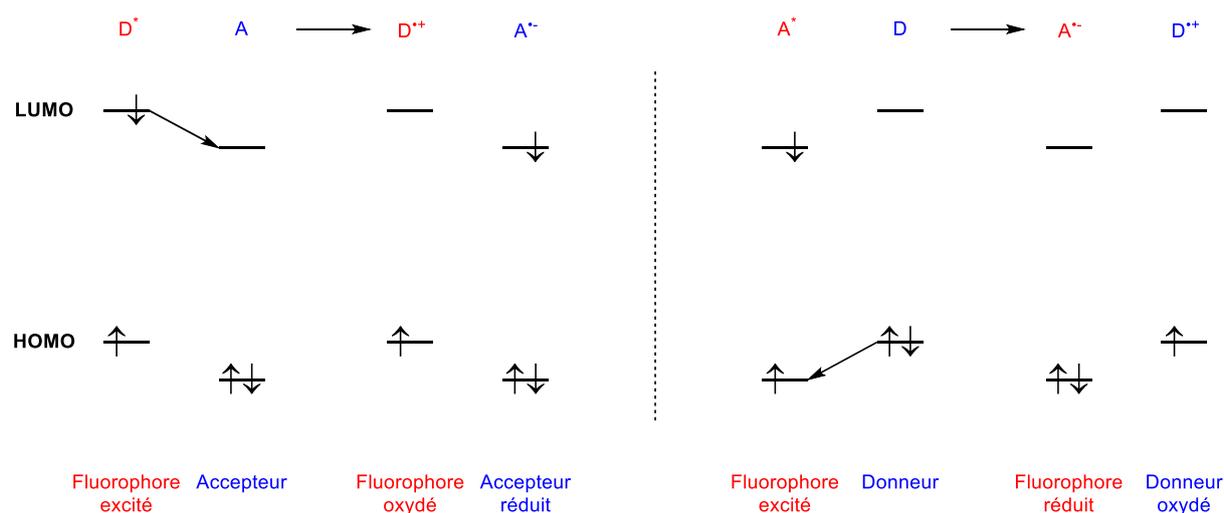


Figure 1.10 - Illustration des transferts d'électron photoinduits oxydant (gauche) et réducteur (droite)

- Transfert d'énergie photo-induit

Dans le cas où le spectre d'émission d'un composé donneur recouvre le spectre d'absorption d'un composé accepteur, un transfert d'énergie est possible du donneur vers l'accepteur (transfert intermoléculaire). Ce phénomène peut également avoir lieu de manière intramoléculaire si l'accepteur et le donneur font partie de la même molécule et ne font pas partie d'un système π -conjugué. Les transferts d'énergie intermoléculaires sont dits hétérogènes si le donneur et l'accepteur sont chimiquement différents. Le caractère donneur peut augmenter à l'état excité, et le transfert peut donc avoir lieu entre deux composés identiques. Nous parlons alors de transfert d'énergie homogène. Ils peuvent être classés en deux catégories : les transferts radiatifs et non radiatifs.

Le transfert d'énergie radiatif prend place selon un mécanisme en plusieurs étapes. Après avoir absorbé un photon, le donneur à l'état excité va réémettre un photon de plus basse énergie qui sera absorbé par l'espèce acceptrice (Figure 1.11).

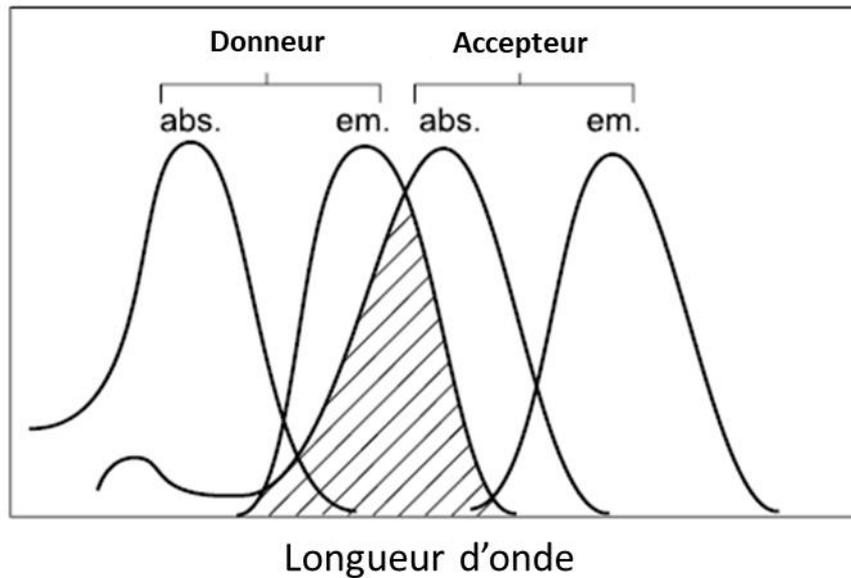


Figure 1.11 - Illustration du recouvrement des bandes d'émission du donneur et d'absorption de l'accepteur requis pour le transfert d'énergie radiatif¹

Pour avoir lieu, le transfert d'énergie non-radiatif nécessite que les transitions vibroniques du donneur soient quasiment de même énergie que celles de l'accepteur correspondantes (« dites en résonance »).

En fonction du type d'interaction entre le donneur et l'accepteur, le transfert d'énergie peut être décrit soit par le formalisme de Dexter, soit par celui de Förster :

- **Formalisme de Dexter**¹⁵ : Il décrit les transferts d'énergie ayant lieu par recouvrement orbitalaire. De par leur nature, ces transferts sont possibles uniquement à de courtes distances d'un maximum de 10 Å. La figure 1.12 illustre ce mécanisme qui consiste en un double transfert d'électron. Le donneur à l'état excité transfère un électron à l'accepteur qui simultanément transfère un électron au donneur, ne créant donc pas d'espèce chargée.

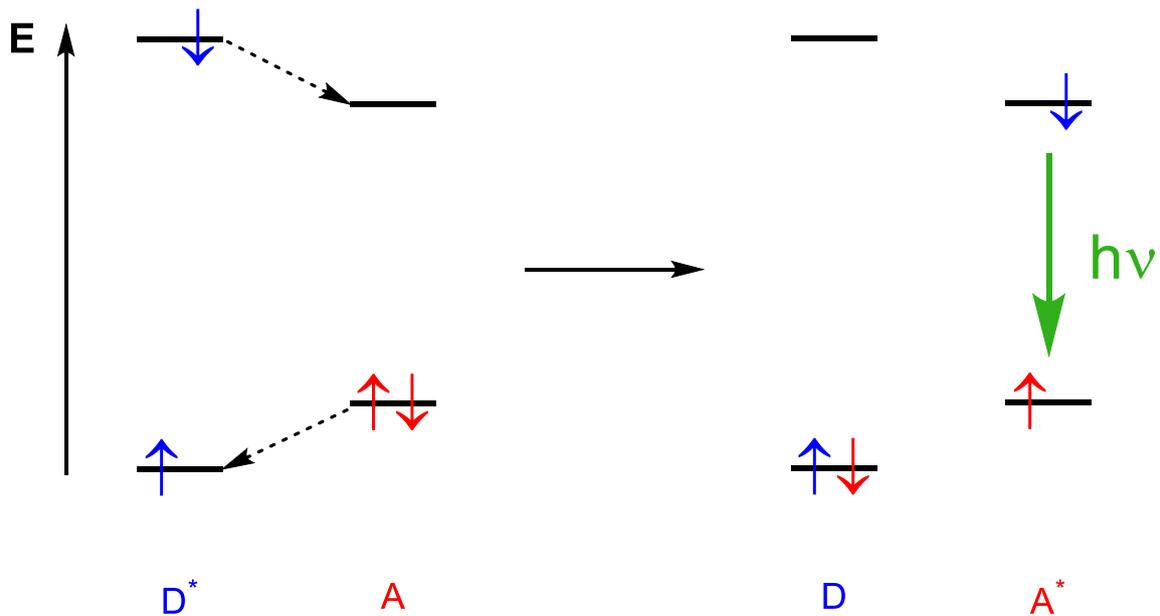


Figure 1.12 - Transfert d'énergie selon le formalisme de Dexter

- **Formalisme de Förster**¹⁶ : Il décrit les transferts d'énergie ayant lieu par interactions Coulombiennes. À l'inverse des transferts selon le formalisme de Dexter, ces derniers sont possibles à plus longues distances (jusqu'à 100 Å) par interaction dipôle-dipôle. La figure 1.13 illustre ce mécanisme selon le formalisme de Förster. Après passage à l'état excité, l'oscillation du dipôle de l'espèce donneuse (D^*) induit un champ électrique. Les dipôles de D^* et de l'espèce acceptrice (A) entrent alors en résonance, permettant un passage à l'état excité de A simultané avec le retour à l'état fondamental de D^* .

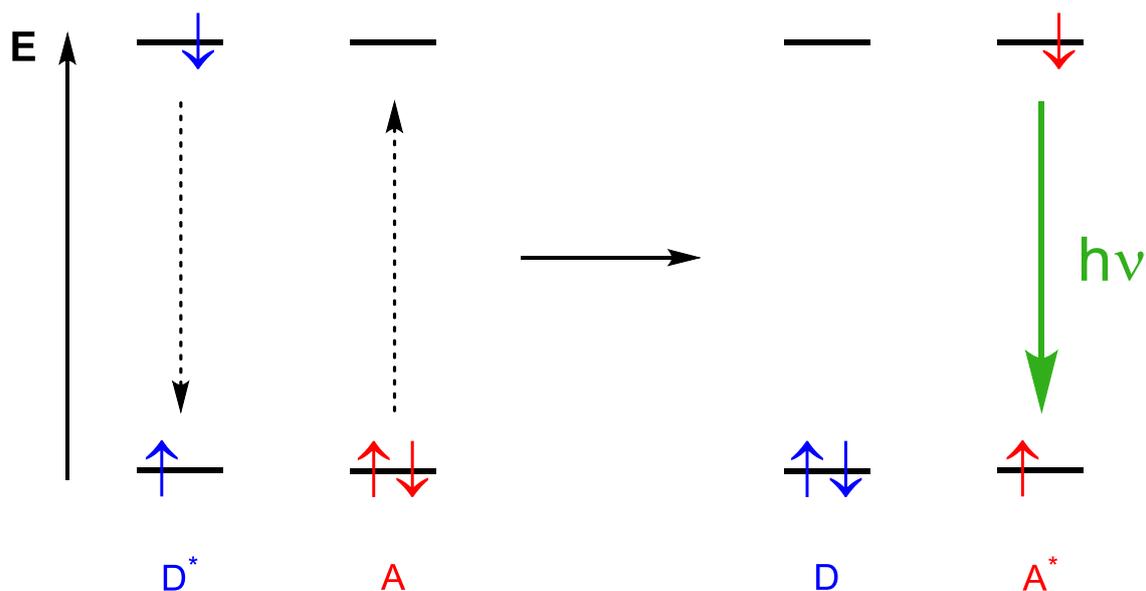


Figure 1.13 - Transfert d'énergie selon le formalisme de Förster

- Transfert de proton à l'état excité

À l'état excité, certaines molécules peuvent connaître un changement drastique des constantes d'acidité (pKa), de fonctions donneuses ou acceptrices de liaison hydrogène. En effet, cette variation de pKa est entraînée par la différence de stabilité des acides/bases conjugués à l'état excité induite par les changements de localisation de la densité électronique. Le pKa des acides diminue tandis que celui des bases augmente, rendant certaines réactions acido-basiques (impossibles à l'état fondamental) possibles à l'état excité. Ce transfert de proton peut être intermoléculaire (réaction avec une autre molécule dans le milieu ou avec le solvant), mais lorsque le donneur et l'accepteur de liaison hydrogène se trouvent à proximité l'un de l'autre au sein de la même molécule, ce transfert peut également être intramoléculaire (Excited State Intramolecular Proton Transfer – ES IPT)¹⁷. Ces processus seront vus plus en détail dans la partie 2 de ce chapitre.

3. Familles de fluorophores organiques

Les colorants fluorescents peuvent être classés selon trois catégories.

- Les composés inorganiques comme par exemple les Quantum Dots (nanostructures de semi-conducteurs inorganiques) ou les sels de lanthanides.
- La seconde catégorie est constituée des complexes métalliques (contenant des métaux de transition).
- La dernière est constituée des composés organiques. Par leur grande variété structurale et les nombreuses possibilités de fonctionnalisation, les fluorophores organiques sont en constant développement, visant des applications diverses. Plusieurs grandes familles de fluorophores organiques sont présentées ci-dessous de manière non- exhaustive.

3.1 Les acènes

La majorité des fluorophores organiques sont basés sur un squelette aromatique. Les plus simples d'entre eux sont les acènes (ou Hydrocarbures polycycliques aromatiques – HAP), composés d'au moins deux unités aromatiques fusionnées (Figure 1.14).

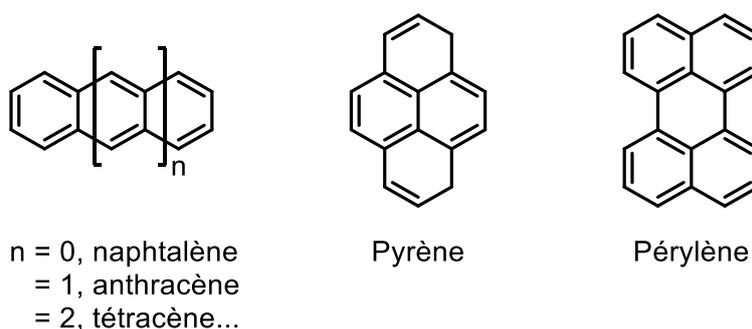


Figure 1.14 - Exemples d'acènes

Il a été montré qu'augmenter le nombre d'unités aromatiques, et donc augmenter la délocalisation du système π , permet de réduire le gap HOMO-LUMO, et donc de déplacer les

maxima d'absorption et d'émission vers des longueurs d'onde plus élevées. Augmenter la taille des acènes les rend plus intéressants dans l'optique d'une utilisation dans les domaines de l'électronique moléculaire, mais augmente aussi leur sensibilité à des phénomènes de photo-oxydation, de polymérisation et diminue la solubilité.

3.2 Les cyanines

Les principaux dérivés de cyanines sont des fluorophores plans avec un pont π -conjugué alternant simples et doubles liaisons et reliant deux azotes, dont un chargé positivement. Les cyanines peuvent être classées selon différentes catégories (Figure 1.15)^{18,19}:

- Cyanines
- Hémi-cyanines
- Mérocyanines
- Oxonol
- Squaraines

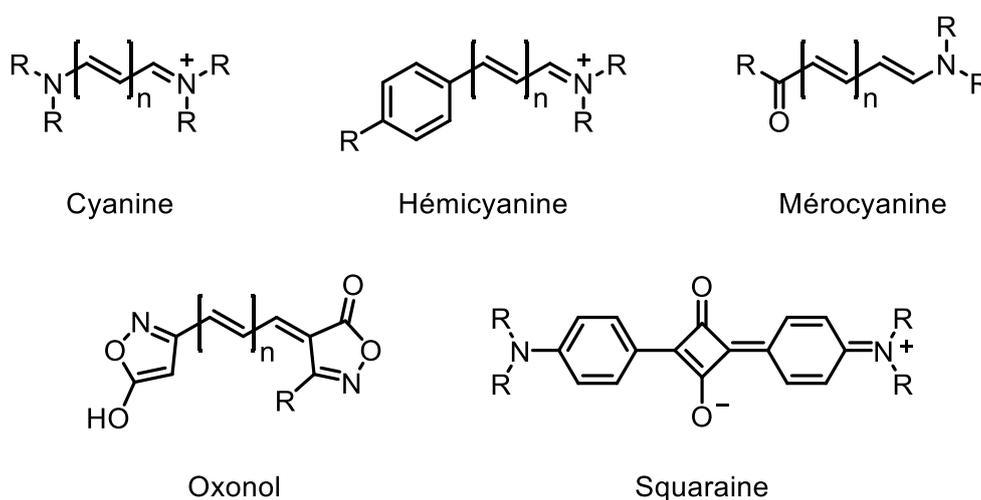


Figure 1.15 - Structure générale des différents types de cyanines

Les cyanines les plus courtes vont généralement absorber et émettre dans des longueurs d'onde assez basses. Cette propriété peut facilement être modifiée par l'allongement de la chaîne carbonée qui permet d'induire un déplacement bathochrome jusqu'à atteindre le rouge et le proche infrarouge. Les cyanines ont donc été au centre de nombreuses recherches pour divers domaines d'applications (marquage biologique, agents anticancéreux, matériaux photo-réfractaires, photovoltaïque...) ¹⁸.

3.3 Les complexes de bore

Les complexes dipyrrométhène de bore ou BODIPY sont des dérivés de cyanines monométhine rigidifiés par la complexation d'un atome de bore (Figure 1.16.a). Ces fluorophores possèdent de nombreuses propriétés intéressantes : stabilité thermique et photochimique, coefficients d'extinction molaire et rendements quantiques très élevés en solution, ainsi qu'une bonne solubilité. Du fait de ces propriétés exceptionnelles, les BODIPY ont fait l'objet de nombreuses publications qui ont permis de moduler leur couleur, leur solubilité dans les milieux biologiques ou encore de les greffer sur différentes biomolécules. En effet, de nombreuses possibilités de fonctionnalisation (que ce soit sur la partie cyanine ou par la substitution des atomes de fluor portés par le bore) permettent de moduler finement les propriétés optiques des BODIPY ²⁰.

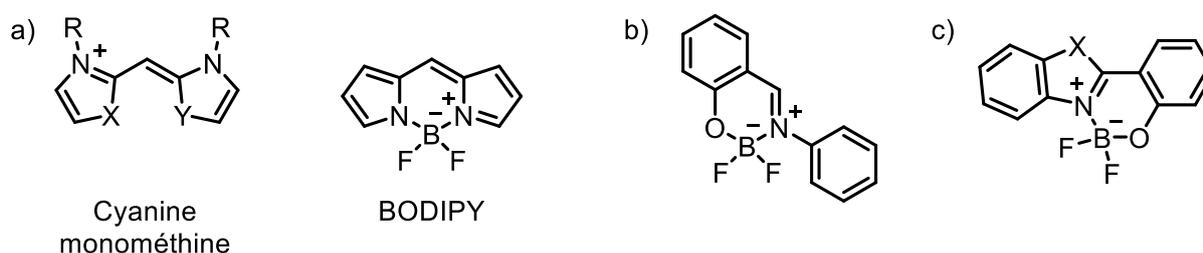


Figure 1.16 - Exemples de complexes de bore fluorescents. a) Cyanine monométhine et BODIPY résultant de la complexation du bore. b) Exemple de boranil et c) Exemple de complexe de bore utilisant un cœur 2-(2'-hydroxyphényl)benzazole comme ligand

Malgré tous les avantages des BODIPY, ceux-ci présentent de faibles déplacements de Stokes, ainsi que de faibles rendements quantiques à l'état solide et la difficulté d'en

produire en quantité industrielle. De nouvelles classes de fluorophores basés sur des complexes de bore dissymétriques ont émergé dans la littérature, notamment des complexes basé sur des anils, les boranils²¹⁻²³, ou les 2-(2'-hydroxyphényl)benzoxazole (HBO) basés sur une squelette benzoxazole^{24,25} (Figure 1.16b). Ces complexes de bore présentent généralement de bonnes propriétés photophysiques en solution comme à l'état solide, mais sont néanmoins moins stables chimiquement que les BODIPY²⁶⁻²⁸.

3.4 Les dérivés de xanthène

Les dérivés de xanthène font partie des plus anciens fluorophores organiques synthétisés. Parmi eux, la fluorescéine (synthétisée en 1871) et la rhodamine et leurs dérivés ont été le sujet de nombreuses recherches du fait de leurs propriétés²⁹ (Figure 1.17). En effet, en plus de forts rendements quantiques et coefficients d'extinction molaire, ces composés émettent à des longueurs d'onde élevées (entre 500 et 700 nm). De plus, le fait d'être généralement soluble dans des milieux aqueux fait que la fluorescéine est encore aujourd'hui un des fluorophores les plus utilisés dans le domaine médical.

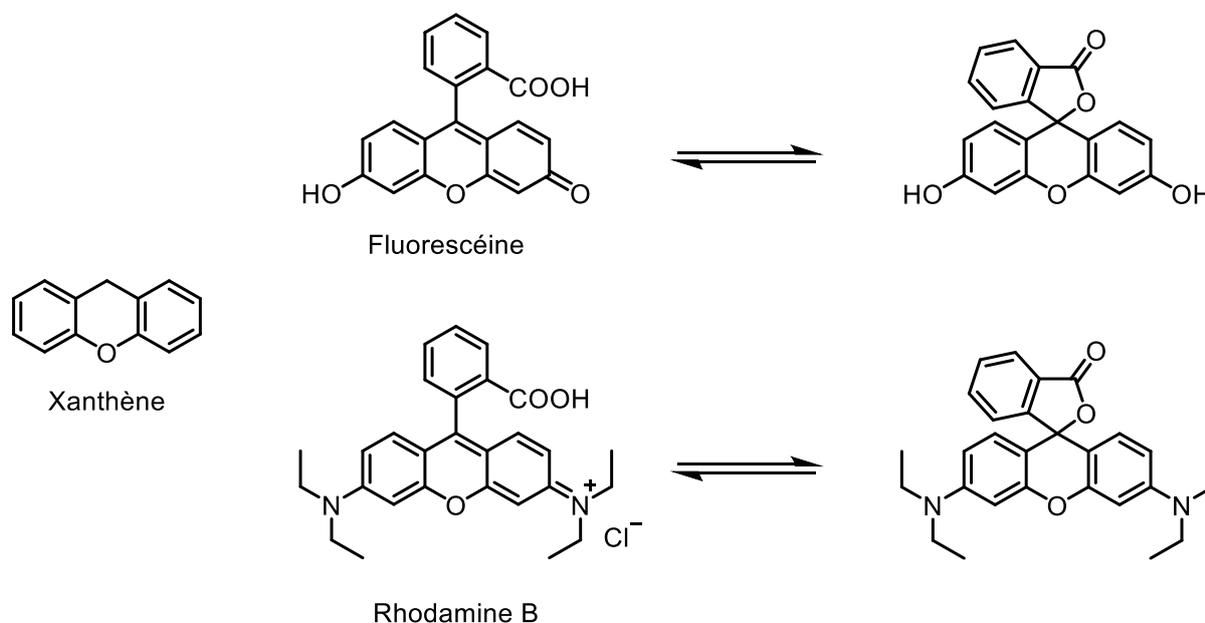


Figure 1.17 - Structure du xanthène, de la Fluorescéine et de la Rhodamine B

Partie 2 – Transfert de proton intramoléculaire à l'état excité (ESIPT)

1. Principe et propriétés

Les propriétés acido-basiques d'une molécule sont différentes à l'état fondamental et à l'état excité. Les changements de densité électronique sur les fonctions acceptrices ou donneuses de liaison hydrogène à l'état excité sont responsables de cette variation¹. La figure 1.18 présente les exemples simples du phénol et du β -naphtol pour lesquels les constantes d'acidité du proton phénolique diminuent et de l'acridine et du β -naphtylamine pour lesquels ces constantes augmentent.

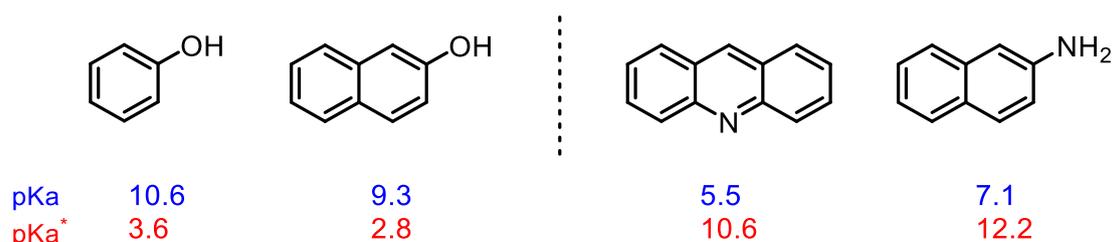


Figure 1.18 - Exemple de variation du pKa à l'état excité

Cette augmentation des caractères donneur ou accepteur de liaison hydrogène à l'état excité permet l'existence de réactions acido-basiques impossibles à l'état fondamental. Lorsqu'une fonction acide (phénol, hydroxyle...) et une fonction basique (imine, carbonyle...) réalisent une liaison hydrogène au sein de la même molécule, un transfert de proton intramoléculaire à l'état excité (photo-tautomérisation) peut avoir lieu.

Ce phénomène a été décrit pour la première fois par Albert Weller à la fin des années 50³⁰, peu de temps après avoir observé des déplacements de Stokes plus importants qu'à l'ordinaire lors d'une étude sur l'acide salicylique³¹. La majorité des systèmes présentant un mécanisme d'ESIPT forment un cycle de cinq à sept chaînons dans lequel une liaison hydrogène présente à l'état fondamental est impliquée.

Le mécanisme intervenant pendant ce phénomène d'ESIPT est illustré par la figure 1.19 prenant comme exemple la molécule d'aldéhyde salicylique.

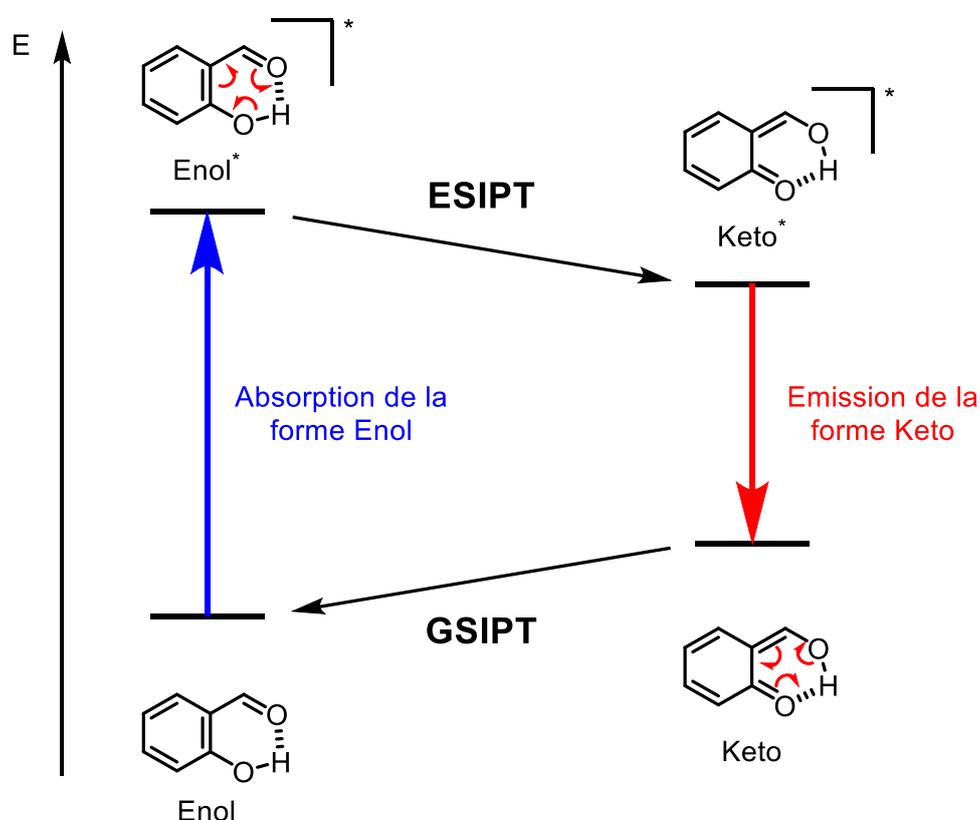


Figure 1.19 - Processus d'ESIPT illustré sur l'aldéhyde salicylique

À l'état fondamental, la forme dite énol (E) est la plus stable. Après absorption d'un photon, la forte diminution du pK_a du proton phénolique et l'augmentation de celui du carbonyle entraînent une photo-tautomérisation de la forme énol excité (E^*) vers le tautomère kéto excité (K^*) plus stable. La forme K^* va ensuite revenir à l'état fondamental par émission de lumière suivie d'un nouveau transfert de proton intramoléculaire à l'état fondamental (Ground State Intramolecular Proton Transfer – GSIPT) pour reformer l'espèce E. Les déplacements de Stokes importants observés par Weller sont dus au fait que l'espèce présente à l'état fondamental (E) diffère de l'espèce émissive (K^*). Ce fort déplacement de Stokes permet d'éviter toute réabsorption de la lumière émise et les composés présentant un phénomène d'ESIPT sont donc généralement plus photo-stables que d'autres fluorophores. À l'inverse, un inconvénient est la forte réorganisation structurale à l'état excité qui dissipe une grande partie de l'énergie absorbée. De ce fait, les valeurs de rendements quantiques sont généralement faibles en solution. À l'état solide, une partie des

mouvements moléculaires du cœur π -conjugué à l'état excité sont restreints augmentant significativement les rendements quantiques de fluorescence. Des déplacements de Stokes élevés et des rendements quantiques de fluorescence élevés à l'état solide sont les principales caractéristiques des fluorophores présentant un mécanisme d'ESIPT.

Dans la grande majorité des cas, une émission unique de la forme K^* est observée. Ceci peut être expliqué par le fait que les réactions de prototropie à l'état excité sont extrêmement rapides^{32,33} avec des ordres de grandeur compris entre la femtoseconde (10^{-15} s) et la picoseconde (10^{-12} s), et ont donc lieu avant le retour à l'état fondamental de la forme E^* . On parle alors de processus ESIPT quantitatif.

Dans certains cas, le transfert de proton peut être partiellement voire complètement frustré menant soit à une émission simultanée des deux tautomères E^*/K^* en cas d'équilibre des formes excitées, soit à l'émission unique E^* , issue de la transition $S_{1(E^*)} \rightarrow S_{0(E)}$. Plusieurs méthodes existent pour obtenir une frustration partielle du mécanisme d'ESIPT et ainsi observer une émission duale. La plus courante est la modification de la force de la liaison hydrogène intramoléculaire par ajout d'un substituant électro-donneur sur la partie du fluorophore portant le groupement donneur de liaison hydrogène et/ou d'un substituant électro-accepteur du côté de l'accepteur de liaison hydrogène (modification des pKa des fonctions acide et basique). La nécessité d'avoir une liaison hydrogène intramoléculaire forte pour observer un mécanisme d'ESIPT implique que ce dernier est fortement influencé par la nature du milieu, et particulièrement la proticité du solvant dans le cas des études en solution. En effet, les groupements donneur et accepteur de liaison hydrogène peuvent former d'autres liaisons H avec les solvants protiques empêchant partiellement le transfert de proton intramoléculaire d'avoir lieu. L'émission lors du retour à l'état fondamental de la forme E^* stabilisée est donc plus souvent observée dans ces solvants. Ce phénomène est d'autant plus important pour les fluorophores ESIPT à cinq chaînons car la force de la liaison hydrogène est plus faible que pour les composés formant un cycle à six ou sept chaînons³⁴ (Figure 1.20).

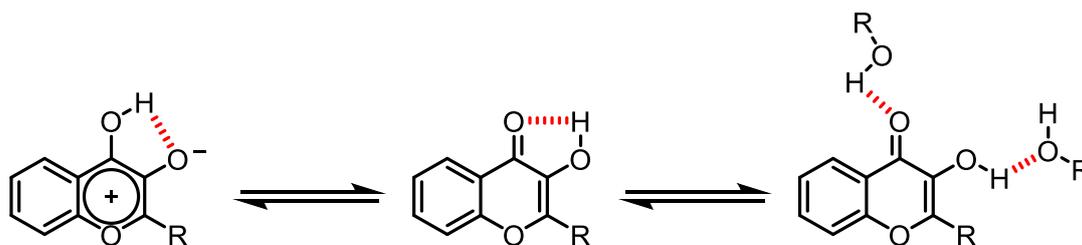


Figure 1.20 - Équilibre entre les liaisons hydrogène intra et intermoléculaires sur une hydroxyflavone

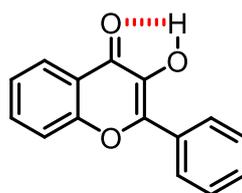
2. Fluorophores présentant un mécanisme d'ESIPT

Du fait de leurs propriétés photophysiques particulières (forts rendements quantiques à l'état solide, déplacements de Stokes importants, sensibilité au milieu), les émetteurs ESIPT sont de plus en plus étudiés depuis plusieurs années. De nombreuses études décrivent ce phénomène d'ESIPT sur des squelettes carbonés variés où la liaison hydrogène intramoléculaire forme un cycle à cinq, six ou sept chaîons pour la plupart³⁵⁻³⁷. D'autres, moins communs présentent des fluorophores à huit chaîons³⁸.

2.1 Principaux émetteurs ESIPT

2.1.1 Émetteurs ESIPT à cinq chaîons

Le plus simple des émetteurs ESIPT à cinq chaîons est l'acide salicylique étudié par Weller et décrit plus tôt. D'autres familles présentant une liaison hydrogène intramoléculaire formant un cycle à cinq membres ont été étudiées plus tard, comme la famille des hydroxyflavones³⁹ (Figure 1.21).



2-hydroxyflavone

Figure 1.21 - Structure générale des hydroxyflavones présentant un processus d'ESIPT

Les dérivés ESIPT à cinq chaînons forment facilement des liaisons hydrogène intermoléculaires avec le solvant.

2.1.2 Émetteurs ESIPT à six chaînons

La figure 1.22 donne à titre d'exemple certains des squelettes à six chaînons les plus étudiés, comme des dérivés de benzophénone, d'anil⁴⁰ (et les dérivés rigidifiés de salicylideneaniline⁴¹), de dihydroxybipyridine^{36,42}.

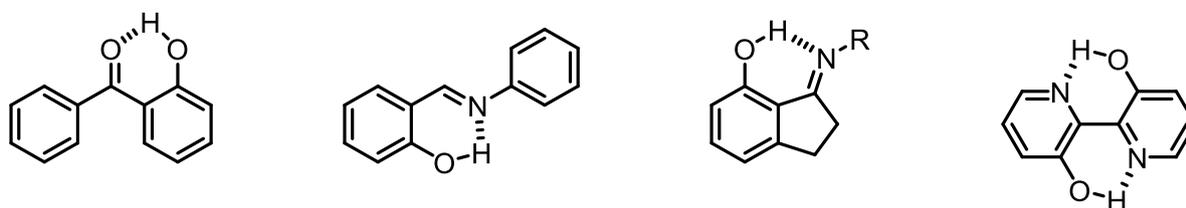


Figure 1.22 - Exemples d'émetteurs ESIPT à six chaînons. De gauche à droite : Dérivés de benzophénone, d'anils, salicyldenylanilines rigidifiés et dihydroxybipyridine

Les émetteurs ESIPT à six chaînons les plus étudiés à ce jour sont les dérivés de 2-(2'-hydroxyphényl)benzazole (HBX) sur lesquels les travaux de cette thèse ont été réalisés, et qui seront décrits plus en détail dans la partie suivante.

2.1.3 Émetteurs ESIPT à sept chaîons

L'une des premières observations du processus d'ESIPT dans des fluorophores à sept chaîons est décrite par Arai *et. al.* en 1994⁴³. Il y est décrit un transfert de proton intramoléculaire excité couplé à une isomérisation cis-trans du composé cis-1-(2-pyrrolyl-2-(2-quinolyl-ethene (Figure 1.23).

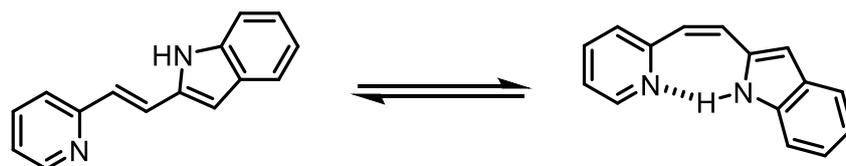


Figure 1.23 - Émetteur ESIPT à sept chaîons décrits par Arai *et. al.*

La figure 1.24 présente deux autres exemples d'émetteurs à sept chaîons. Chou *et. al.* décrivent en 2007 la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire à sept chaîons sur un isomère de position (*o*-HBDI) du fluorophore présent au sein de la GFP (Green Fluorescence Protein), le *p*-HBDI qui réalise également un transfert de proton, mais par l'intermédiaire de molécules d'eau⁴⁴. Le second exemple est décrit par Mutai *et. al.* en 2019 sur un analogue de 2HPiP (déjà connu comme un émetteur ESIPT à six chaîons), le 8HPiP et ses dérivés⁴⁵.

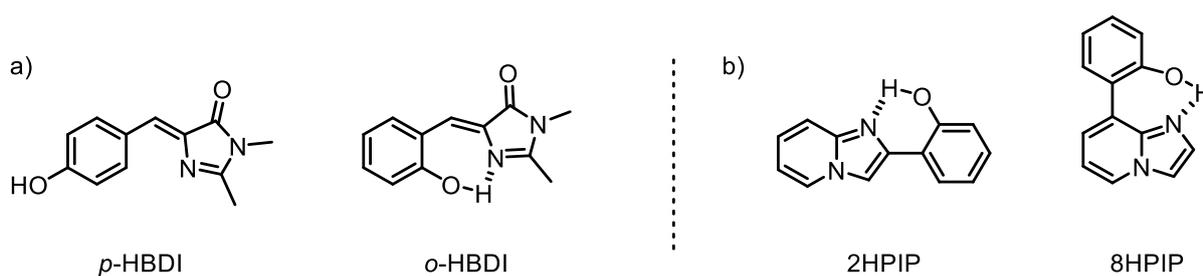


Figure 1.24 - a) Structure du *p*-HBDI présent au sein de la GFP et de son isomère l'*o*-HBDI. B) Isomères de position (2 et 8) du HPiP

2.2 Domaines d'application des émetteurs ESIPT

De nombreuses études se sont concentrées sur les applications possibles des fluorophores présentant un processus d'ESIPT. En effet, leurs propriétés photophysiques particulières rendent ces fluorophores applicables dans de nombreux domaines. Par exemple, d'importants déplacements de Stokes (évitant ainsi les phénomènes de réabsorption de la lumière émise) permettent des applications dans le domaine de l'imagerie médicale. Aussi, à cause de la forte influence de l'environnement proche sur ce type de fluorophores, ils peuvent être utilisés en tant que sondes fluorescentes pour la détection de macromolécules en milieu biologique ou bien de polluants en science de l'environnement. Plusieurs exemples de ces applications sont détaillés dans la suite de cette partie.

2.2.1 Stabilisateur UV et protecteur solaire

Grâce au déplacement de Stokes important, les émetteurs ESIPT ont rapidement été utilisés en tant que stabilisateur UV (protection de matrices de polymère contre la photodégradation) ou dans les crèmes solaires par exemple, en absorbant la lumière dans les hautes énergies (UV) avant de réémettre dans une gamme d'énergie plus faible (visible). Parmi les émetteurs utilisés se trouvent notamment les *o*-hydroxybenzophénones, (hydroxyphényle)triazines⁴⁶ ou encore les (hydroxyphényle)benzotriazoles⁴⁷.

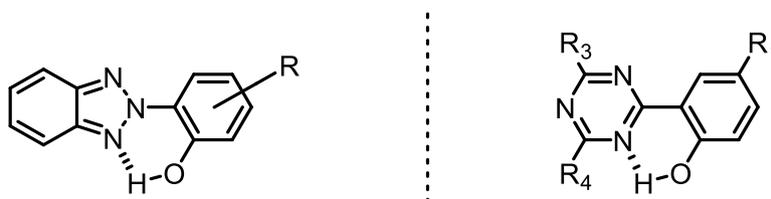


Figure 1.25 - Exemples de stabilisateurs UV dérivés d'arylbentotriazoles⁴⁷ et de protecteur solaire dérivé de triazine^{46,48}

2.2.2 Sondes fluorescentes

La détection par fluorescence peut intervenir sur différents analytes comme des ions, des composés chimiques, ou se baser sur une variation des propriétés du milieu (viscosité, pH...). Ces sondes peuvent réagir différemment, ce qui permet de les classer en trois catégories :

- *Les sondes ON-OFF* qui se caractérisent par une extinction de la luminescence lors de la détection de l'analyte visé. La figure 1.26 présente un exemple de sonde ON-OFF appliqué à la détection de cation Zn^{2+} . En l'absence de zinc, le processus d'ESIPT est possible et une bande d'émission est observée à 460 nm. Une fois en présence du cation, la chélation de ce dernier par le fluorophore supprime la liaison hydrogène intramoléculaire empêchant ainsi le phénomène d'ESIPT d'avoir lieu, ce qui a pour conséquence d'éteindre la fluorescence.

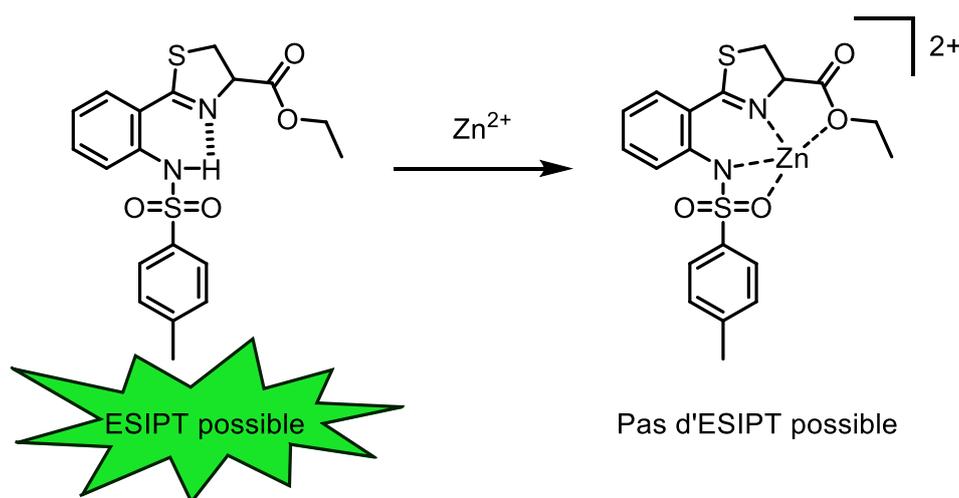


Figure 1.26 - Exemple de sonde ON-OFF pour la détection de cation Zn^{2+} ⁴⁹

- *Les sondes OFF-ON* qui à l'inverse vont voir leur intensité de luminescence augmentée lors de la détection. La figure 1.27 présente un exemple de sonde OFF-ON basée sur un émetteur ESIPT dérivé d'hydroxyflavone et appliquée à la détection d'hydrazine. Avant réaction avec l'hydrazine, aucune liaison hydrogène intramoléculaire n'est présente, dû à la présence du groupement ester. La réaction avec l'hydrazine clive cette fonction et génère un groupement hydroxyle qui réalise

une liaison hydrogène avec le carbonyle. Le processus d'ESIPT devient donc possible et l'apparition d'une bande d'émission à 536 nm est observée.

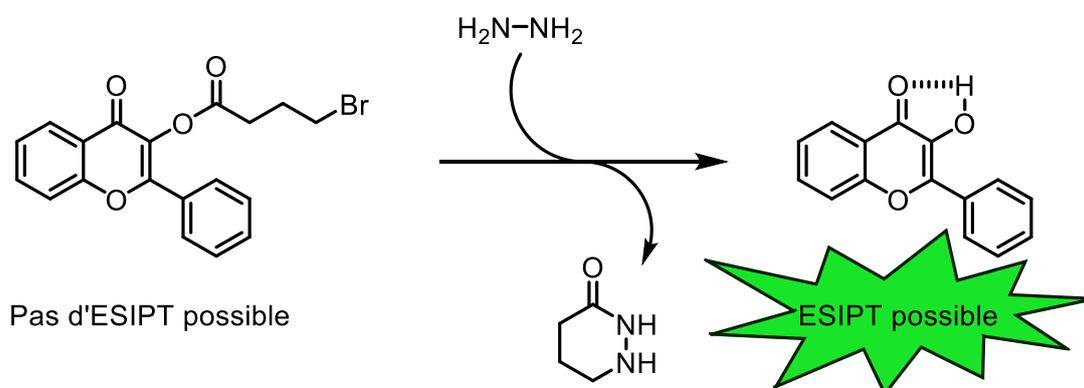


Figure 1.27 - Exemple de sonde OFF-ON pour la détection de N_2H_4 ⁵⁰

- Les sondes ratiométriques sont quant à elle basées sur l'observation soit d'un déplacement du maxima d'émission (diminution d'une bande au profit d'une autre), soit sur une modification du rapport d'intensité de deux bandes d'émission. Dans les deux cas, en connaissant le rapport d'intensité en présence (en excès) ou non de l'analyte, il est possible d'en déduire la concentration de l'analyte en s'affranchissant de la concentration de la sonde. Les déplacements batho/hypsochrome étant dans la plupart des cas particuliers à un analyte ou une variation précise, ces sondes sont plus fiables que les modèles ON-OFF et OFF-ON. La figure 1.28 présente un exemple de sonde ratiométrique décrit par Singh *et. al.*⁵¹ pour la détection de cation Mg^{2+} . En l'absence de magnésium, une bande d'émission unique à 355 nm est observée. Lors de l'ajout de Mg^{2+} , l'intensité de cette bande diminue progressivement alors que l'apparition et l'augmentation progressive d'une bande d'émission à 427 nm est observée.

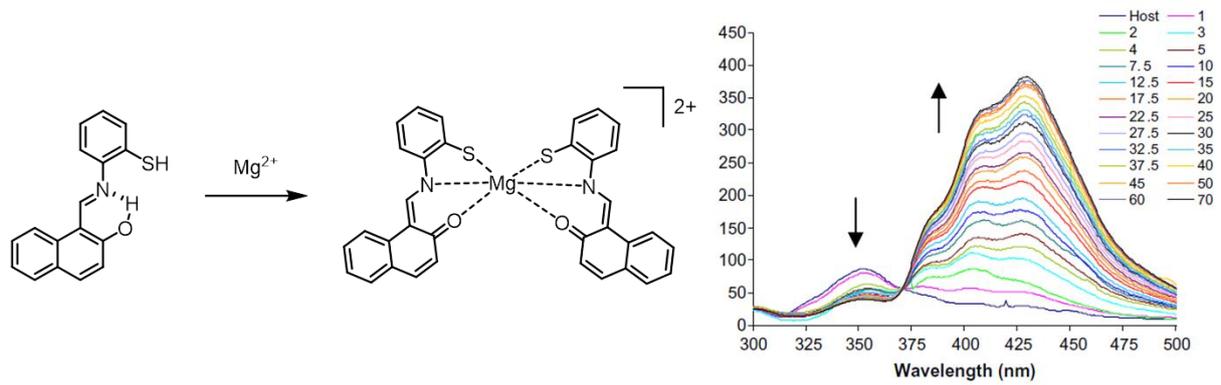


Figure 1.28 - Exemple de sonde ratiométrique et variation du spectre d'émission après ajouts successifs de cation Mg^{2+} ⁵¹

Lorsque ces différentes sondes sont vectorisées en milieu biologique, elles peuvent être utilisées en imagerie médicale. La figure 1.29 présente les travaux de Lin *et. al.* sur la discrimination de cellules vivantes ou mortes par un changement de couleur du fluorophore ⁵².

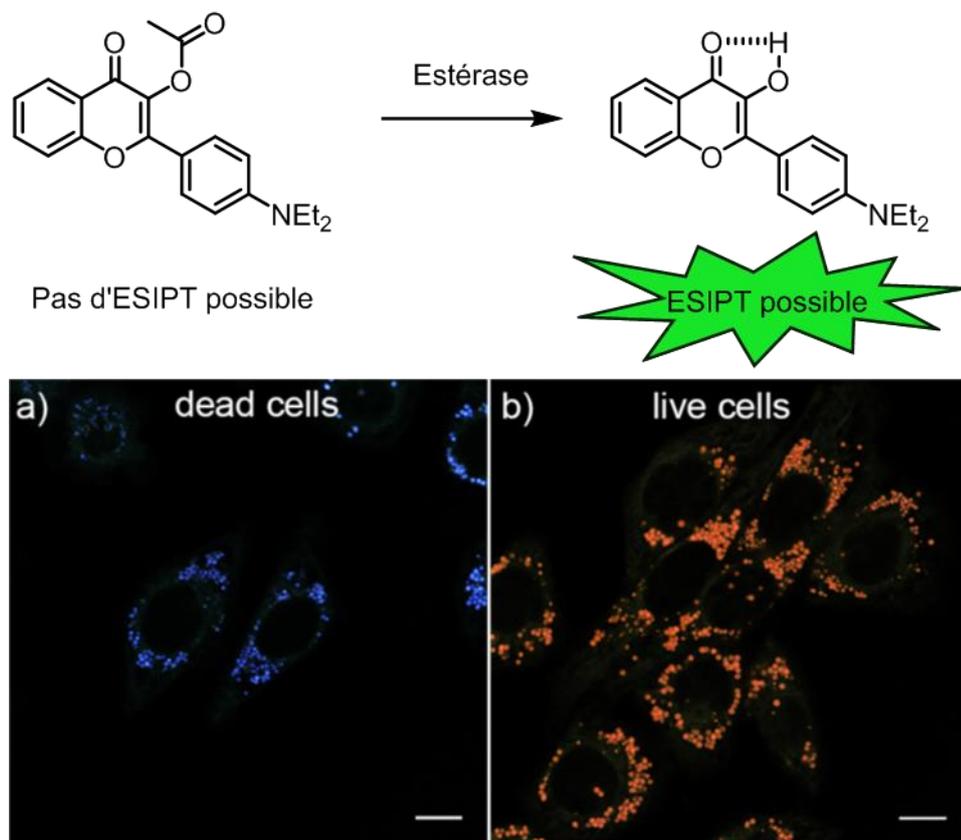


Figure 1.29 - Sonde ES IPT permettant la discrimination des cellules vivantes et mortes ⁵²

Le fluorophore utilisé ne présente pas de mécanisme d'ESIPT au sein des cellules mortes du fait de la présence du groupement ester. Dans les cellules vivantes, l'estérase permet de cliver le groupement acétyle et de générer le groupement hydroxyle qui va pouvoir former la liaison hydrogène avec le carbonyle.

2.2.3 Dispositifs électroluminescents

Les dispositifs électroluminescents de type OLEDs présentant une émission panchromatique blanche sont très recherchés. Pour obtenir un système luminescent émettant une lumière blanche, la majorité des exemples décrivent l'utilisation d'un mélange de plusieurs fluorophores de couleur différentes. Cette technique a besoin d'un équilibre précis entre les fluorophores en termes d'émission et d'excitation pour pouvoir couvrir l'intégralité du spectre visible. De plus, des variations dans les propriétés photophysiques peuvent apparaître avec le temps en fonction des photostabilités différentes des émetteurs.

L'émission de lumière blanche d'un composé unique est donc une propriété très recherchée pour ce genre d'application. Comme abordé plus tôt, la frustration partielle du phénomène d'ESIPT (équilibre entre les formes E^* et K^*) permet d'observer simultanément les émissions des deux tautomères après excitation. En modifiant finement la structure électronique d'un émetteur ESIPT (introduction de groupements électro-attracteurs/donneur, délocalisation étendue...), il est possible de couvrir l'intégralité du spectre visible en émission et donc obtenir une lumière blanche produite par un composé unique. La figure 1.30 présente un exemple d'émetteurs ESIPT à émission duale et produisant une lumière blanche à l'état solide⁵³.

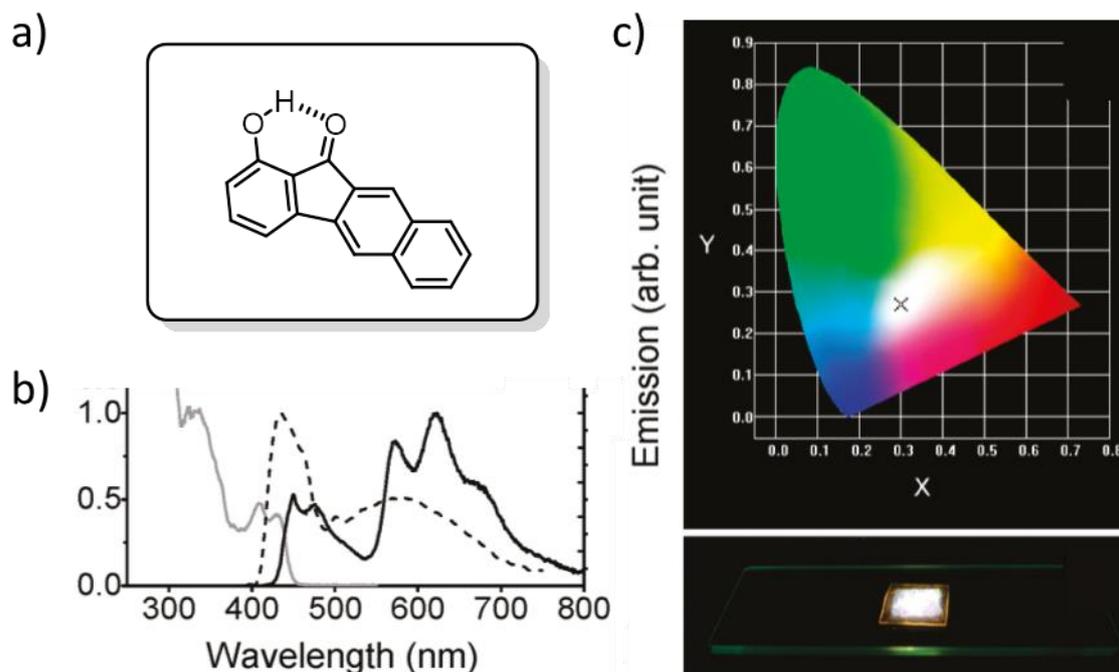


Figure 1.30 - a) Émetteurs ESIPT à lumière blanche, b) Spectre d'absorption (trait gris) et d'émission (trait noir) en solution et d'émission à l'état solide (tiret) et c) Coordonnées chromatiques CIE 1931. (droite-bas) Photographie de l'émetteur incorporé à une matrice et sous irradiation UV.⁵³

Partie 3 – Dérivés de 2-(2'-hydroxyphényl)benzazole (HBX)

L'une des familles de fluorophores présentant un processus d'ESIPT la plus étudiée est la famille des dérivés de HBX, comprenant les 2-(2'-hydroxyphényl)benzoxazole (HBO), 2-(2'-hydroxyphényl)benzimidazole (HBI) et les 2-(2'-hydroxyphényl)benzothiazole (HBT) (Figure 1.31), sur lesquels les travaux de cette thèse se sont concentrés.

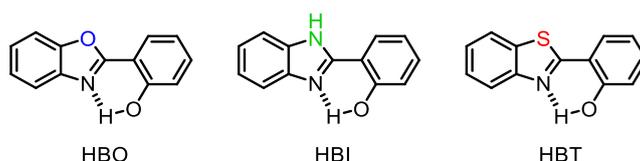


Figure 1.31 - Structure des HBO, HBI et HBT

1. Étude bibliographique sur la synthèse des cœurs phénylbenzazole

Dans le but de synthétiser les différents fluorophores dérivés de 2-(2'-hydroxyphényl)benzazole, un travail bibliographique a été réalisé sur la formation de ce cœur benzazole. Cette partie recense certaines des voies de synthèse rencontrées dans la littérature.

Les réactions les plus rencontrées dans la littérature sont les réactions de condensation d'une aniline avec en position ortho un groupement amine, hydroxyle ou encore sulfhydryle, sur un carbonyle aromatique en milieu oxydant (Figure 1.32). Ce groupement carbonyle est le plus souvent un aldéhyde ou un acide carboxylique.

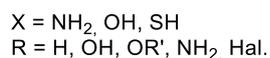
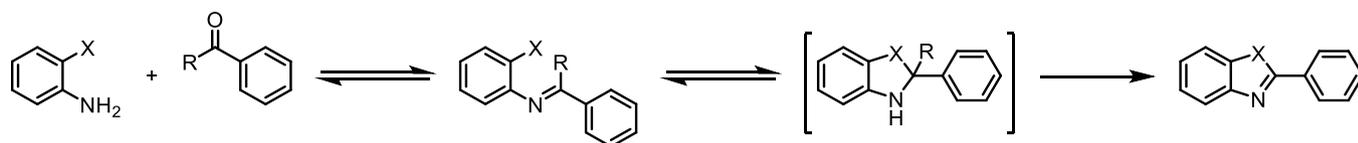


Figure 1.32 - Mécanisme général de la formation du cœur benzazole par condensation

La première étape est la formation de l'imine par réaction de l'aniline sur le carbonyle. Cette imine est en équilibre avec l'espèce cyclisée formée par attaque nucléophile de l'hétéroatome sur le carbone sp^2 . Cet intermédiaire est ensuite aromatisé soit par oxydation, soit par élimination (H_2O , $ROH...$).

Une des premières voies de synthèse du cœur benzazole est décrite par Hein *et. al.*⁵⁴ en 1957 par réaction dans l'acide polyphosphorique (PPA) à haute température (125 – 200 °C). Comme dans de nombreux cas, l'oxydant ici est le dioxygène naturellement présent dans l'air. Les conditions drastiques de cette réaction limitent son utilisation pour beaucoup de substrats.

D'autres voies de synthèse se placent dans des solvants organiques avec des conditions plus douces en présence d'un oxydant permettant souvent d'obtenir des rendements de réactions plus importants. L'utilisation de différents oxydants organiques comme la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ)⁵⁵ (réaction optimisée par Chang *et. al.*⁵⁶ en 2002] (Figure 1.33) et la 1,4-benzoquinone⁵⁷ ou inorganique (MnO_2 ⁵⁸, chlorochromate de pyridinium (PCC)⁵⁹, H_2O_2 /nitrate de cérium et d'ammonium (CAN)⁶⁰) sont souvent décrites dans la littérature.

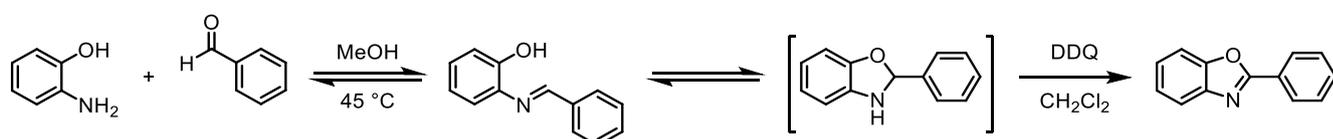


Figure 1.33 - Synthèse du cœur benzazole décrite par Chang *et. al.*⁵⁶

Les utilisations de très nombreux autres oxydants (souvent inorganiques ou organométalliques) sont décrites dans la littérature^{61–63}. Dans de nombreux cas, la fonction carbonyle tout d'abord activée pour former la base de Schiff intermédiaire. Ces activateurs peuvent être soit des acides des Lewis ($PhB(OH)_2$ ⁶⁴, $In(OTf)_3$ ⁶⁵, $SnCl_2$ ⁶⁶), soit des acides de Brønsted (HCl ⁶⁰, H_2SO_4 ⁶⁷, NH_4Cl ⁶⁸).

Plusieurs groupes se sont intéressés à rendre ces synthèses plus vertes en réduisant leur impact environnemental. Nous pouvons citer à titre d'exemple les travaux de Banerjee

*et. al.*⁶⁹ et de Maleki *et. al.*⁷⁰ utilisant des catalyseurs et oxydants hétérogènes pouvant être recyclés (nanoparticules d'oxyde de zinc et d'oxyde de titane dopées à l'argent respectivement). D'autres se sont tournés vers des synthèses dans l'eau comme Bahrami *et. al.*⁷¹ qui réalise cette synthèse dans un milieu micellaire aqueux, Panda *et. al.*⁷² ou encore Gogoi et Konwar⁷³ qui utilisent du diiode (peu chère mais toxique) comme oxydant.

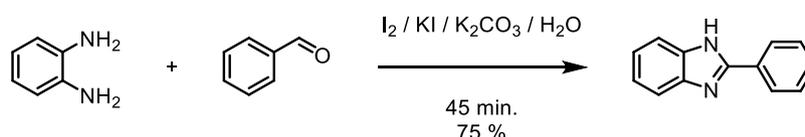


Figure 1.34 - Synthèse du coeur benzimidazole proposée par Gogoi et Konwar⁷³

L'eau semble avoir un rôle important dans le mécanisme de réaction en réalisant des liaisons hydrogène avec les substrats. D'autres travaux utilisent le caractère acide de l'eau supercritique avec aucun autre réactif que les deux produits de départ⁷⁴.

Certaines méthodes visant à réduire les temps de réaction et donc la formation de sous-produits et de produits de dégradation ont été explorées en remplaçant le chauffage traditionnel par une irradiation au micro-onde^{59,75,76}. Secci *et. al.*⁷⁷ décrivent en 2012 la synthèse de près d'une soixantaine de dérivé HBI en présence de métabisulfite de sodium (Figure 1.35). Toutes les réactions ont été réalisées par chauffage conventionnel et par réaction au micro-onde. Avec des temps de réaction réduits de 24 h à moins de 30 minutes, une augmentation des rendements de réaction de près de 50 % est observée pour certains substrats.

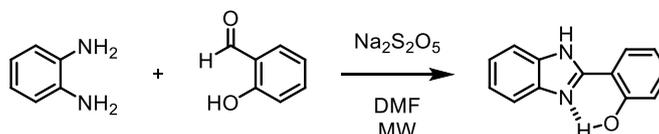


Figure 1.35 - Synthèse de dérivé HBI décrite par Secci *et. al.*⁷⁷

D'autres voies de synthèse utilisent le fragment benzazole halogéné en position 2. Le groupement hydroxyphényle (substitué par acide/ester boronique⁷⁸, organostannique⁷⁹ ou

un réactif de Grignard⁸⁰ par exemple) est alors introduit par couplage croisé métallocatalysé (Figure 1.36).

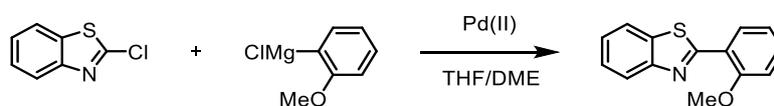


Figure 1.36 - Synthèse de dérivés HBT décrite par Organ *et. al.*⁸⁰

Plus récemment, de nouvelles méthodologies de synthèse de benzazoles substitués par un groupement aryle ont été décrites par activation de liaison C-H. La figure 1.37 présente une de ces voies de synthèse utilisant le chlorure de 1,4-Bis(diphénylphosphino)butane-palladium(II) ([PdCl(C₃H₅)(dppb)]) comme catalyseur⁸¹.

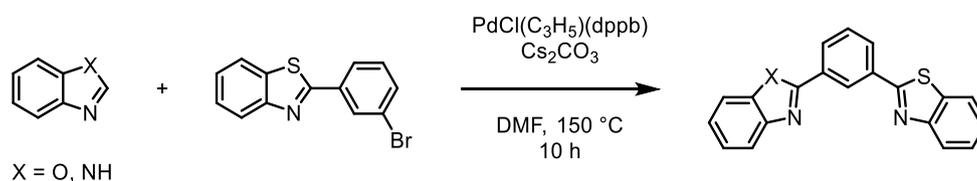


Figure 1.37 - Synthèse de HBX par activation C-H⁸¹

Trois réactions ont été utilisées pour la formation des cœurs benzazoles dans le cadre de cette thèse.

Pour la formation des composés HBI, la méthode utilisée est celle décrite par Secci *et. al.*⁷⁷. Cette réaction a été sujette à un travail d'optimisation décrit dans le chapitre suivant. Dans le cas des dérivés HBO et HBT, deux voies de synthèse différentes ont été utilisées. La première est celle décrite par Chang *et. al.*⁵⁶ utilisant la DDQ comme oxydant, et la seconde par Lopez-Ruiz *et. al.*⁶⁴ utilisant de l'acide phénylboronique et du cyanure de potassium (Figure 1.38). Des précautions particulières doivent être prises pour cette dernière, due à la présence simultanée d'un acide et de KCN pouvant mener à la formation de cyanure d'hydrogène extrêmement toxique.

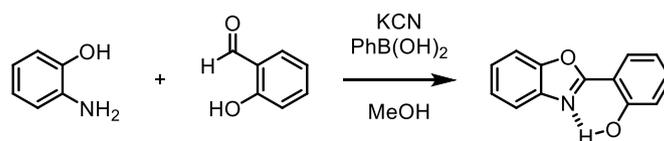


Figure 1.38 - Synthèse de dérivé HBO décrite par Lopez-Ruiz *et. al.*⁶⁴

2. Exemples d'applications

Parmi les fluorophores présentant un phénomène d'ESIPT, ceux basés sur un cœur HBX ont été particulièrement étudiés et appliqués dans divers domaines. En effet, ces dérivés sont relativement simples d'obtention. De nombreuses voies de synthèse existent pour former le motif benzazole, et permettent d'obtenir rapidement, et avec de bons rendements de réaction une grande variété de fluorophores basés sur ce motif. Ce motif simple permet, par des modifications judicieuses, de faire varier les propriétés optiques de HBX (longueur d'onde d'émission, hauts rendements quantiques à l'état solide comme en solution...) afin de viser de nombreuses applications.

2.1 Domaine de la sécurité

Des matériaux fluorescents ont depuis longtemps été utilisés dans le domaine de la sécurité, notamment en étant incorporés dans des billets de banque (encres cryptographiques, fibres ou cristaux)⁸². Plusieurs critères sont requis pour de telles applications. La photostabilité due au large déplacement de Stokes, l'émission intense (et donc observable à l'œil nu) à l'état solide par exemple font des HBX de bons candidats pour réaliser de tels dispositifs de sécurité, mais c'est certainement la forte influence du milieu sur les propriétés photophysiques (et donc la signature unique d'un fluorophore pour un milieu donné) qui rendent ces fluorophores particulièrement intéressants.

Récemment, de nouveaux fluorophores dérivés de HBT ont été étudiés dans cette optique⁸³. Après avoir été marqué avec l'émetteur ESIPT invisible à l'œil nu, un billet est observé sous irradiation UV (à 365 nm). Après avoir été exposé à des vapeurs de pipéridine,

la couleur d'émission varie de jaune au bleu. Cette transformation est réversible en quelques minutes par exposition à l'air ambiant (Figure 1.39).

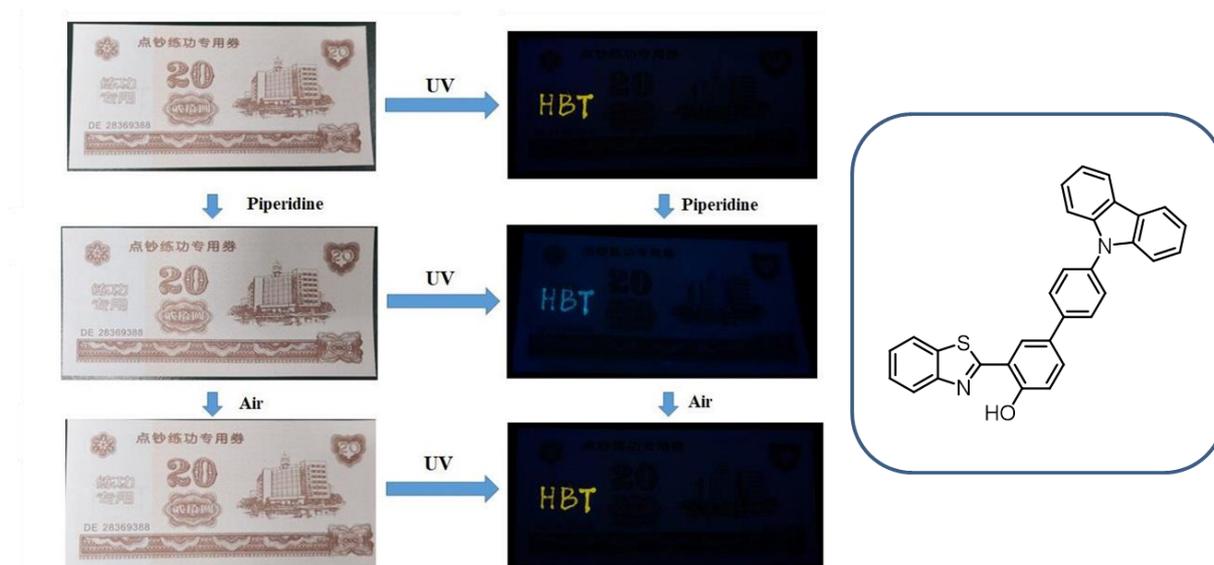


Figure 1.39 - Billet marqué par un dérivé de HBT sous lumière naturelle et sous irradiation UV avant et après exposition à des vapeurs de pipéridine⁸³

2.2 Détection d'analytes

Par des modifications simples des HBX, plusieurs voies de détection peuvent être utilisées que ce soit en science environnementale (détection d'un polluant) ou en biologie (détection de cations métalliques par exemple). Pour ces domaines, le fluorophore doit être soluble dans des milieux aqueux ou efficaces sur un support solide⁸⁴, et présenter une fonction de détection spécifique au substrat visé. Yang *et. al.* présentent par exemple en 2010 un nouveau détecteur ratiométrique d'anions fluorures basés sur un squelette HBT et utilisant l'affinité du fluor pour le silicium⁸⁵ (Figure 1.40).

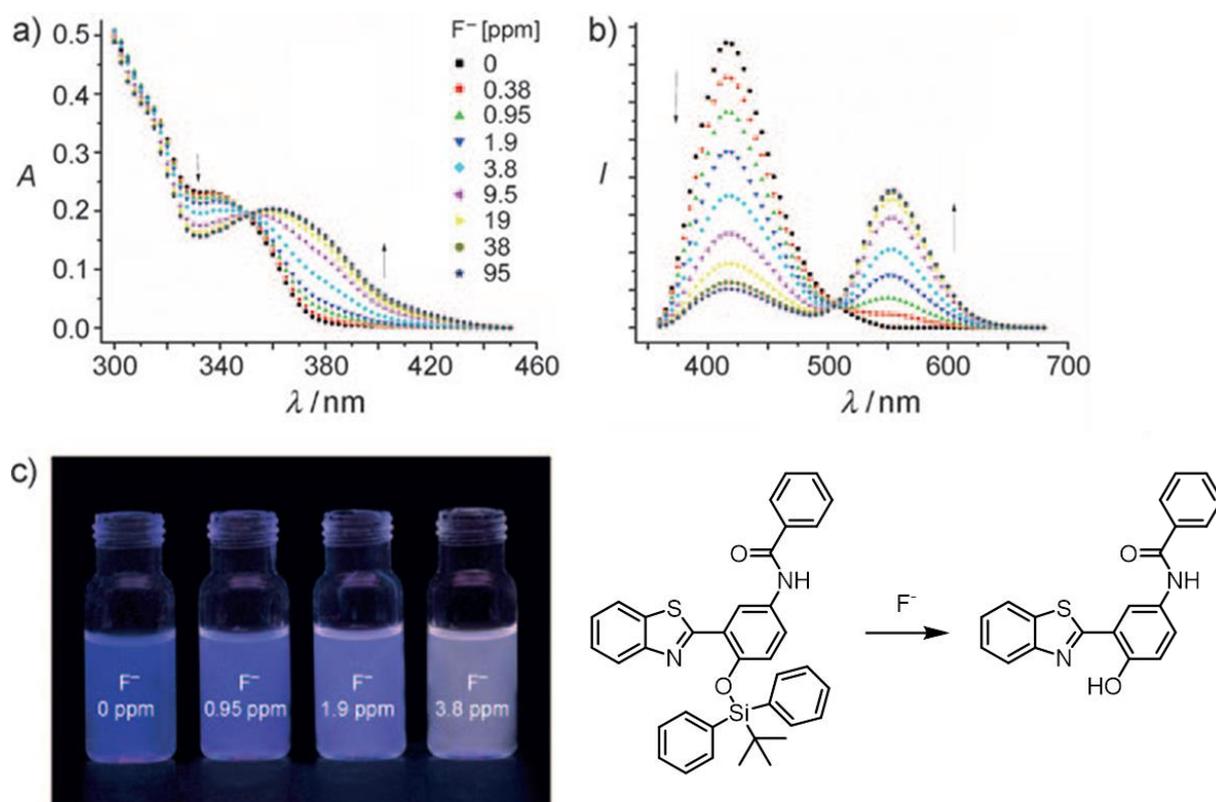


Figure 1.40 - Spectres a) d'absorption, b) d'émission du détecteur après ajout successif d'anion fluorure. c) Photos du détecteur après ajout successif d'anion fluorure⁸⁵

La fonction hydroxyle masquée par le groupement silylé empêche le phénomène d'ESIPT, mais après déprotection par les ions fluorures, le processus d'ESIPT devient possible et modifie les spectres d'absorption et d'émission. De plus, des tests en présence d'un excès de certains autres anions (Cl^- , Br^- , AcO^- , NO_3^- , H_2PO_4^- , HSO_4^-) ont été réalisés et aucun changement des propriétés photophysiques n'a été détecté.

2.3 Détection biologique par réaction enzymatique

Certaines enzymes sont étroitement liées à des maladies (excès ou défaut d'enzyme spécifique dans certaines parties du corps)^{37,86}. Pouvoir détecter ces d'enzymes et déterminer le plus précisément possible leurs concentrations dans une région du corps ciblés est donc un enjeu important.

Han *et. al.* ont développé un dérivé de HBT fonctionnalisé par une adénosine monophosphate (AMP) sur le groupement hydroxyle en position 2' (Figure 1.41). Le fluorophore fonctionnalisé ne présente donc que l'émission du tautomère énol lorsqu'il n'est pas en présence de phosphatase alcaline (ALP). À l'inverse, une fois le groupement AMP séparé du fluorophore en présence d'ALP, une augmentation de l'intensité de fluorescence de la forme kéto est observée.

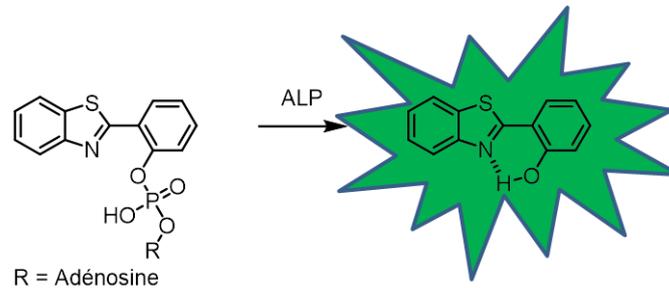


Figure 1.41 - Détecteur d'ALP dérivé de HBT proposé par Han *et. al.*⁸⁶

2.4 Détection biologique : émission dans le rouge et proche infrarouge

L'un des défis de la détection et de l'imagerie en milieu biologique est l'utilisation de fluorophores émettant dans le rouge ou le proche infrarouge (Near Infra-Red – NIR). En effet, plusieurs aspects de cette gamme de longueurs d'onde sont primordiaux pour l'utilisation *in-vivo* de ces fluorophores. Tout d'abord, l'irradiation puis l'émission de lumière de basse énergie rendent ces techniques moins invasives et destructrices pour les cellules. De plus, les minimas d'absorption du milieu biologique (tissus, hémoglobine, H₂O) se trouvent entre 600 et 1000 nm, c'est ce qu'on appelle la fenêtre thérapeutique (Figure 1.42).

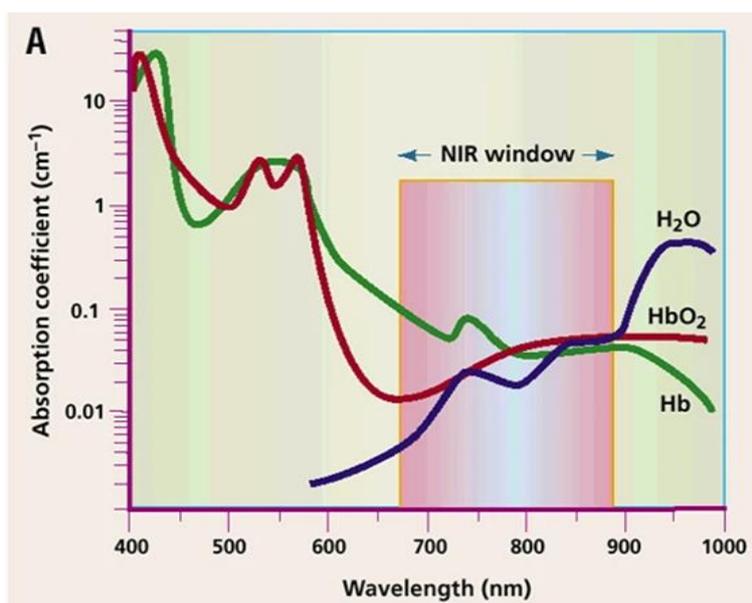


Figure 1.42 – Illustration de la fenêtre thérapeutique⁸⁷ (Hb = hémoglobine)

Dans cet intervalle, la lumière va donc pénétrer plus profondément dans les tissus. La plupart des fluorophores émettant dans le rouge ou le NIR sont basés sur des cyanines⁸⁸, dont l'application reste limitée du fait de leurs faibles déplacements de Stokes et faibles rendements quantiques dans ces longueurs d'onde. La plupart des émetteurs ESIPT quant à eux émettent généralement dans le domaine du visible entre 400 et 600 nm. Des émetteurs ESIPT émettant dans le rouge/NIR avec d'importants déplacements de Stokes et des rendements quantiques élevés apparaissent donc comme de bons candidats pour de telles applications^{89,90}. Deux des méthodes pour déplacer vers le rouge les longueurs d'onde d'absorption et d'émission des émetteurs ESIPT consistent à introduire un groupement électroattracteur sur le cœur π -conjugué et à étendre le chemin de délocalisation électronique du côté du groupement donneur de liaison hydrogène. Pang *et. al.* présent en 2017 un nouvel émetteur ESIPT sensible au pH du milieu⁹¹ (Figure 1.43). L'application des deux méthodes citées précédemment a permis d'obtenir un fluorophore avec une longueur d'onde d'émission à 700 nm et un déplacement de Stokes de 12 000 cm⁻¹ dans l'eau.

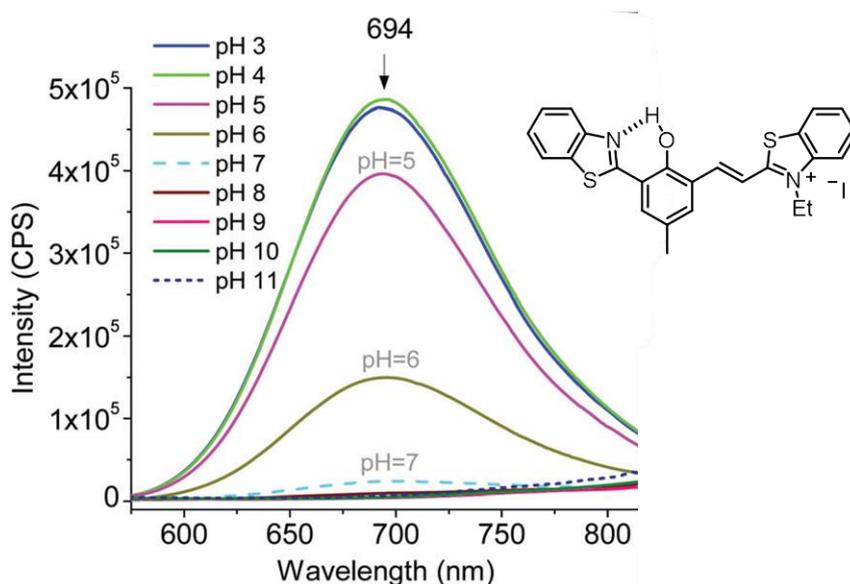


Figure 1.43 - Emetteur ESIPT synthétisé par Pang et. al. et ses spectres d'émission ($\lambda_{\text{ex}} = 415 \text{ nm}$) dans l'eau en fonction du pH⁸⁹

3. Cas particulier des 2-(5'-hydroxybenzofuranyl)benzazole (HBBX)

De récents travaux au laboratoire ont consisté à développer une famille dérivés de HBX, les 2-(2'-hydroxybenzofuranyl)benzazole ou HBBX. Ces colorants présentent une modification du cœur HBX par l'introduction d'un cycle benzofuranol comme donneur de liaison hydrogène au lieu d'un phénol (Figure 1.44)⁹²⁻⁹⁴.

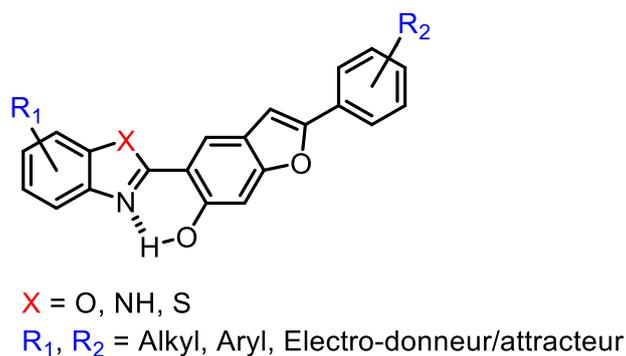


Figure 1.44 – Structure générale des fluorophores HBBX

Les colorants HBBX se sont révélés être de bonnes plateformes organiques pour stabiliser le premier état excité E^* et ainsi générer une émission duale E^*/K^* . Le rapport d'intensité E^*/K^* s'est avéré être particulièrement sensible à la fonctionnalisation sur le cœur π -conjugué, ainsi qu'à la nature de l'environnement. Notamment la fonctionnalisation côté donneur par une amine aromatique (NBu_2) et côté accepteur par un groupement trifluorométhane ont permis d'obtenir une émission duale E^*/K^* dans tous les milieux. Dans le toluène et le cyclohexane, une émission blanche a pu être mise en évidence (Figure 1.45).

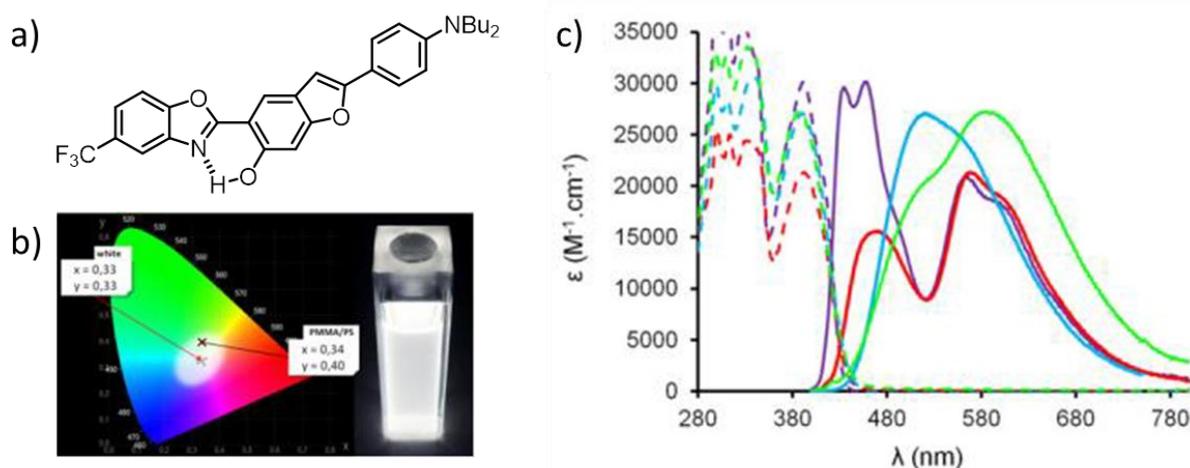


Figure 1.45 – a) Structure de l'émetteur ES IPT HBBO panchromatique synthétisé au laboratoire. b) Coordonnées chromatiques CIE 1931 et photographie du HBBO en solution dans le cyclohexane et sous irradiation UV. c) Spectres d'absorption (tiret) et d'émission (trait plein) du HBBO dans le cyclohexane (violet), le toluène (rouge), le DCM (bleu) et l'éthanol (vert)⁹²

Cette propriété est particulièrement recherchée dans le domaine de l'optoélectronique pour la production de WOLEDs (White OLED). En effet, dans la majorité des exemples présents dans la littérature, l'émission de lumière blanche est obtenue par mélange ou combinaison (parfois de manière covalente) de plusieurs fluorophores aux longueurs d'onde d'émission complémentaires⁹⁵. Cette approche peut mener à une perte d'efficacité due à la présence d'un possible transfert d'énergie entre les différents fluorophores⁹⁶. Les émetteurs ES IPT monomoléculaires de type HBBX, permettent d'éviter ces phénomènes de transfert d'énergie car les deux bandes d'émission sont excitées à la même longueur d'onde. Par ailleurs, leurs rendements quantiques élevés à l'état solide (poudre, cristaux ou incorporé dans des matrices) et le fait de pouvoir moduler leurs

Chapitre 1 – Introduction

propriétés optiques simplement en modifiant les groupements électroattracteurs et donneur, les rendent particulièrement intéressants pour ce domaine d'application.

Cette famille de dérivés HBBX a ensuite été étendue, en changeant la nature de l'hétéroatome et/ou en introduisant différents substituants sur le cœur π -conjugué pour finement moduler les propriétés photophysiques (Figure 1.46)⁹³. Des dimères de HBBX ont également été développés⁹⁴.

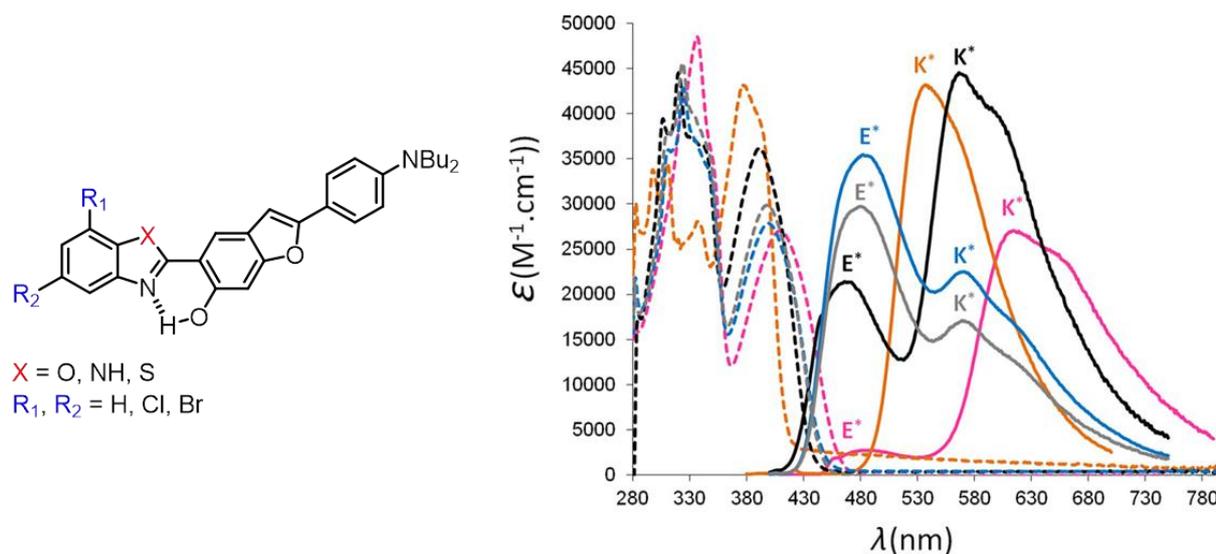


Figure 1.46 - Structure de différents HBBX synthétisés au laboratoire et leurs spectres d'absorption (tiret) et d'émission (trait plein)⁹³

Partie 4 – Objectifs de thèse

L'objectif principal de cette thèse est la synthèse et l'étude des propriétés photophysiques de nouveaux fluorophores organiques rigidifiés dérivés d'un squelette 2-(2'-hydroxyphényl)benzazole (HBX avec X = NH, O, S) présentant un phénomène d'ESIPT. La modification du cœur HBX a pour but ici d'augmenter les rendements quantiques en solution, mais aussi de modifier les constantes d'acidité des groupements donneur et accepteur de liaison hydrogène pour frustrer partiellement l'ESIPT, et obtenir ainsi des émetteurs à émission duale laissant envisager plusieurs applications (sondes fluorescentes ratiométriques, encres de sécurité...).

Cette thèse est divisée en trois chapitres :

- Le **premier chapitre** poursuit l'étude de travaux précédemment initiés au laboratoire. Il consiste en la synthèse et l'étude de dérivés HBI fonctionnalisés par des groupements éthyne triisopropylsilane dans le but de bénéficier à la fois d'une restriction du phénomène de TICT par la présence d'un atome d'azote et de la présence de groupements éthyne (Figure 1.47). L'influence de la nature de l'hétéroatome du cœur HBX ainsi que l'influence de la position de fonctionnalisation ont également été étudiées. Des dosages basiques ont enfin été réalisés pour étudier la formation et la stabilité d'une forme déprotonée.

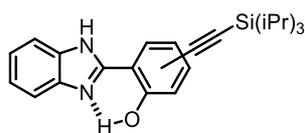


Figure 1.47 - Structure générale des dérivés HBI cibles du chapitre 1

- Le **second chapitre** se concentre sur la fonctionnalisation de cœur HBO par un ou des groupements encombrants aromatiques ou hétéroaromatiques directement connectés sur différentes positions de la partie phénolique (Figure 1.48). Une partie des fluorophores synthétisés a pu l'être par un simple couplage croisé au palladium de type Suzuki. En revanche, pour la fonctionnalisation par des groupements plus

encombrants (Mésityle, anthracène), d'autres voies de synthèse ont dû être explorées.

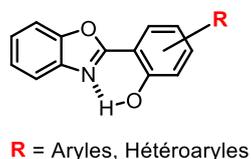


Figure 1.48 - Structure générale des dérivés HBO ciblés du chapitre 2

- Le **troisième chapitre** aborde la synthèse et l'étude d'une sonde fluorescente ratiométrique à émission duale, qui présente une variation du rapport d'intensité des deux bandes d'émission (E^*/K^*) suite à la détection d'un analyte (Figure 1.49a). Cette sonde est basée sur un cœur HBBO fonctionnalisé par une fonction de reconnaissance aminodipicoline (Figure 1.49b). Cette fonction est connue pour avoir une bonne sélectivité vis-à-vis des cations Zn^{2+} comparés à d'autres cations (notamment les plus présents dans le corps humain : Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}).

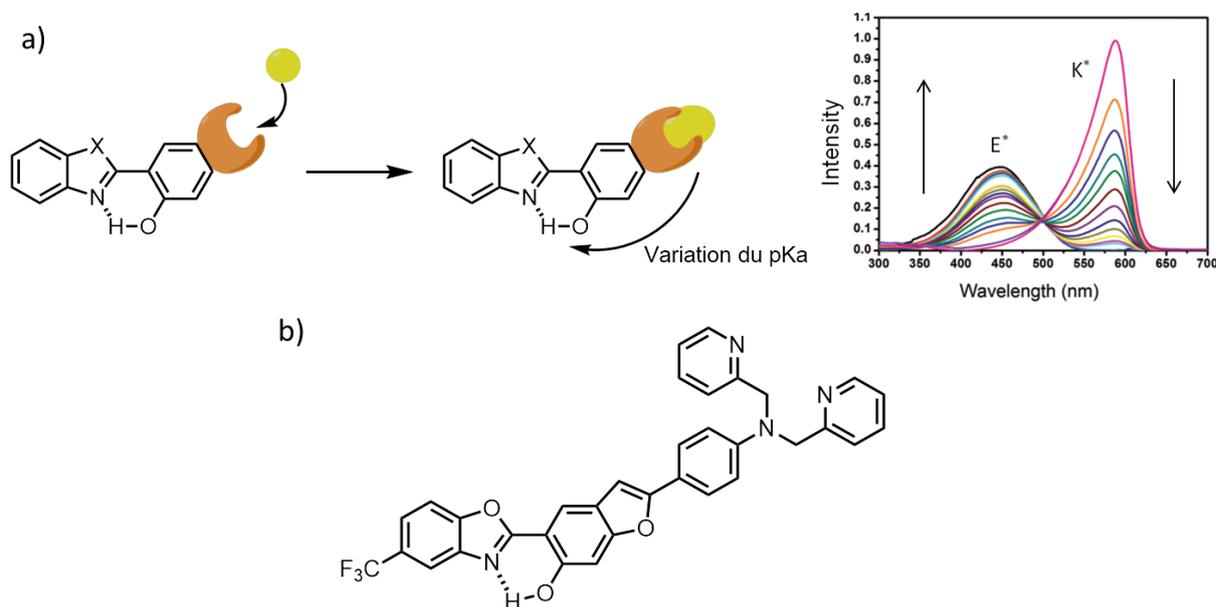


Figure 1.49 - a) Objectif et principe de fonctionnement des sondes ratiométriques à émission duale.
b) Sonde ratiométrique visée

Chapitre 2 Synthèse et étude de nouveaux fluorophores organiques, dérivés d'un cœur rigidifié 2-(2'-hydroxyphényl)benzazole (HBX)

Ce chapitre traite de la synthèse et de l'étude spectroscopique de fluorophores organiques dérivés de **2-(2'-hydroxyphényl)benzazole** (HBX) présentant un mécanisme d'ESIPT.

Partie 1 – Introduction

Comme évoqué dans le chapitre 1, les fluorophores ESIPT présentent des rendements quantiques de fluorescence faibles en solution, dû à d'importants mouvements moléculaires du cœur π conjugué à l'état excité. Ces mouvements moléculaires sont réduits drastiquement à l'état solide, provoquant une diminution des désactivations non radiatives et ainsi une forte augmentation des rendements quantiques. Plusieurs groupes de recherche ont cherché à concevoir de nouvelles structures moléculaires plus rigides permettant d'augmenter le rendement quantique en solution, tout en maintenant de forts rendements quantiques à l'état solide.

Plusieurs exemples de la littérature démontrent l'efficacité de la rigidification des structures π -conjuguées des émetteurs ESIPT sur l'augmentation des rendements quantiques en solution. Cette rigidification est le plus souvent introduite sur le cœur π -conjugué entre le donneur et l'accepteur de liaison hydrogène, supprimant en partie les voies de désexcitation non radiatives engendrées par les mouvements moléculaires (rotation, torsion).

La figure 2.1 présente les travaux de Ulrich *et. al.*²⁷, de Gryko *et. al.*⁹⁷ et de Chou *et. al.*^{44,98} sur cette thématique. La figure 2.1a montre que la connexion de façon covalente du donneur de liaison hydrogène (phénol) et de l'accepteur benzimidazole permet d'augmenter le rendement quantique de 15 à 41 % dans le dichlorométhane. De la même manière, l'incorporation d'une chaîne flexible éthyle entre le pont vinyle et le phénol est suffisante pour augmenter de façon très significative le rendement quantique de dérivés ESIPT à sept chaînons dans le toluène (Figure 2.1.b). Ces exemples montrent qu'en empêchant la libre rotation des liaisons du cœur π -conjugué, les rendements quantiques de fluorescence en solution augmentent drastiquement par rapport à leurs analogues non rigidifiés.

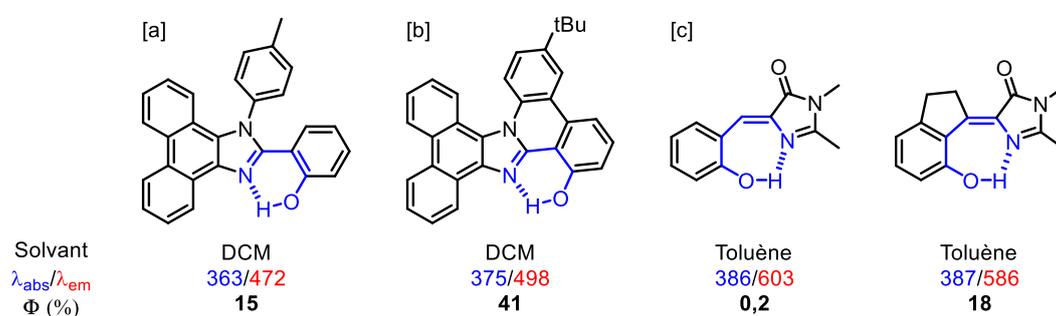


Figure 2.1 - Exemple d'émetteurs ESIPT et propriétés optiques avant et après rigidification de la structure. [a] Travaux de Ulrich *et. al.*²⁷ [b] Travaux de Gryko *et. al.*⁹⁷ et [c] Travaux de Chou *et. al.*⁹⁸

Une autre solution décrite dans la littérature pour augmenter l'intensité de l'émission en solution de ces émetteurs ESIPT est l'introduction de groupements encombrants sur le cœur π -conjugué. L'encombrement stérique engendré par la présence de groupements tels que des motifs diisopropyl suffit à augmenter significativement la valeur du rendement quantique (Figure 2.2a). Un autre exemple décrit par Gryko a consisté à étendre la conjugaison électronique côté accepteur de proton⁹⁹. Cette fonctionnalisation sur un cœur imidazo-indolizine a permis de multiplier par 10 le rendement quantique sans nécessiter de relier le donneur et l'accepteur de proton par un lien carboné (Figure 2.2.b).

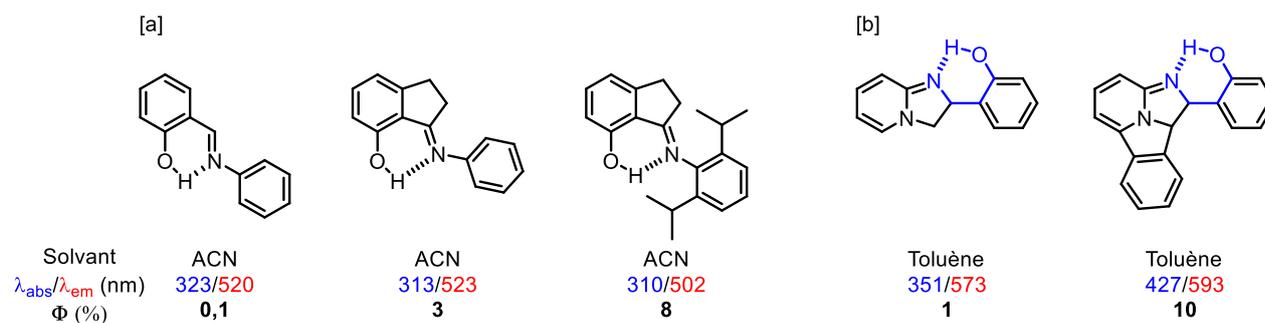


Figure 2.2 - [a] Travaux de Gryko *et. al.*⁹⁹ sur les benzo[a]imidazo[5,1,2-cd]indolizines et [b] Travaux de Chen *et. al.*⁴¹ et de Ziolek *et. al.*⁴⁰ sur les dérivés de salicylideneaniline

Dans le cas des fluorophores ESIPT dérivés d'un cœur HBX, plusieurs publications ont montré qu'un facteur important influençant les propriétés optiques était la nature de l'hétéroatome constituant l'hétérocycle. Des cycles benzimidazoles (HBI, X = NH, NR), benzoxazoles (HBO, X = O) et benzothiazoles (HBT, X = S) ont été décrits comme présentant des propriétés photophysiques sensiblement différentes. Un déplacement bathochrome de l'émission est observé, proportionnel à l'enrichissement en densité électronique dû à l'hétéroatome (HBT > HBO > HBI)¹⁰⁰. Par ailleurs, la nature de l'hétéroatome influe grandement sur les rendements quantiques de fluorescence. En effet, les composés HBO et HBT présentent des rendements quantiques en solution bien plus faibles que les dérivés HBI. Dans le cas des dérivés HBT, la présence d'un état triplet à température ambiante a été mise en évidence, fournissant une voie de désexcitation non radiative supplémentaire et diminuant encore la valeur du rendement quantique en solution. Par ailleurs, la présence d'un état de transfert de charge twisté (TICT) pour les composés HBO/HBT, menant à des désexcitations non radiatives rapides à partir de cet état a aussi été mis en évidence (Figure 2.3).

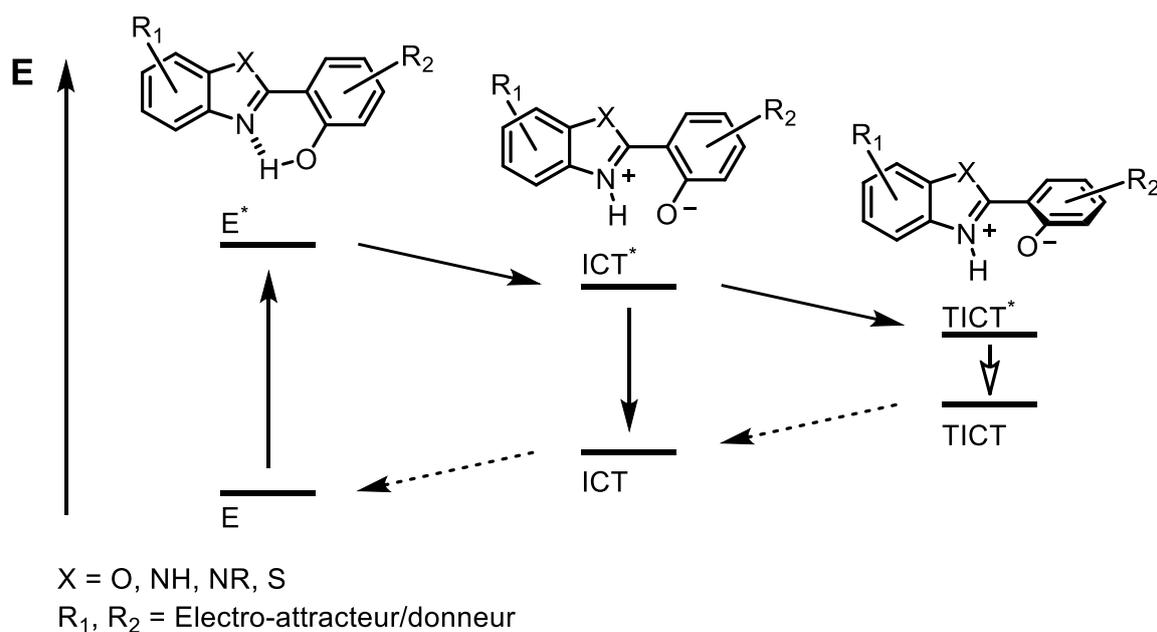


Figure 2.3 - Mécanisme proposé des processus ICT et TICT des HBO/HBT¹⁰¹

Les travaux de Rodriguez-Prieto *et. al.*¹⁰² montrent que la force de la liaison hydrogène intramoléculaire influe grandement sur la stabilité de cet état TICT. Il peut être favorisé/défavorisé en incorporant des groupements électro-attracteurs/donneurs (R₁) du côté de l'accepteur de liaison hydrogène ou des groupements électro-donneurs/attracteurs (R₂) sur la partie portant le donneur de liaison hydrogène¹⁰². Le caractère mésomère donneur de l'azote supplémentaire présent dans les dérivés HBI augmente la force de la liaison hydrogène intramoléculaire, défavorisant cet état TICT et augmentant ainsi les rendements quantiques en solution¹⁰³.

Les dérivés HBI sont donc des composés particulièrement intéressants car ils peuvent présenter une bonne émission de fluorescence en solution et à l'état solide. Par ailleurs, contrairement à leurs analogues oxygénés ou soufrés (HBO/HBT), ils offrent la possibilité de fonctionnaliser l'atome d'azote par différents groupements alkyles ou aryles. Cette fonctionnalisation additionnelle peut permettre de moduler la solubilité ou d'introduire une fonction de bioconjugaison pour greffer ces fluorophores sur différentes biomolécules. Au laboratoire, plusieurs dérivés HBI fonctionnalisés ont été synthétisés et étudiés. Ils incorporent soit une chaîne alkyle, soit un groupement aryle sur l'azote et présentent des rendements quantiques compris entre 8 et 25 %. Il est à noter que l'extension de la

délocalisation électronique sur l'azote se traduit par un léger déplacement bathochrome de la longueur d'onde d'émission (Figure 2.4).

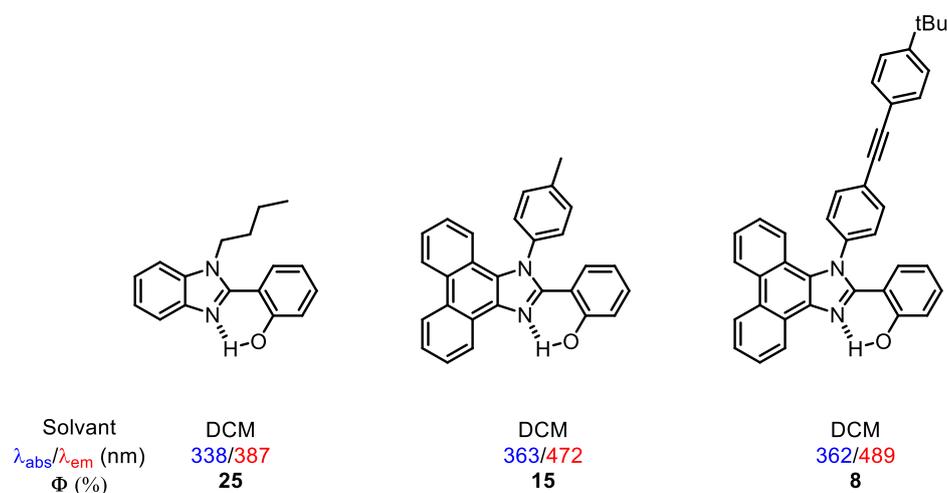


Figure 2.4 - Emetteurs HBI N-substitués et leurs propriétés spectroscopiques²⁷

Des travaux ont été initiés au laboratoire pour trouver des méthodes de synthèse faciles à mettre en œuvre, qui permettraient d'augmenter l'intensité d'émission des sondes HBX en solution tout en conservant un fort rendement quantique à l'état solide. Il a été d'abord démontré que l'introduction d'espaces éthynylaryle en positions 3' et 5' du cycle phénol par couplage pallado-catalysé permettait d'augmenter significativement la brillance des dérivés HBO. Une première famille de dérivés a été synthétisée¹⁰⁴ (Figure 2.5).

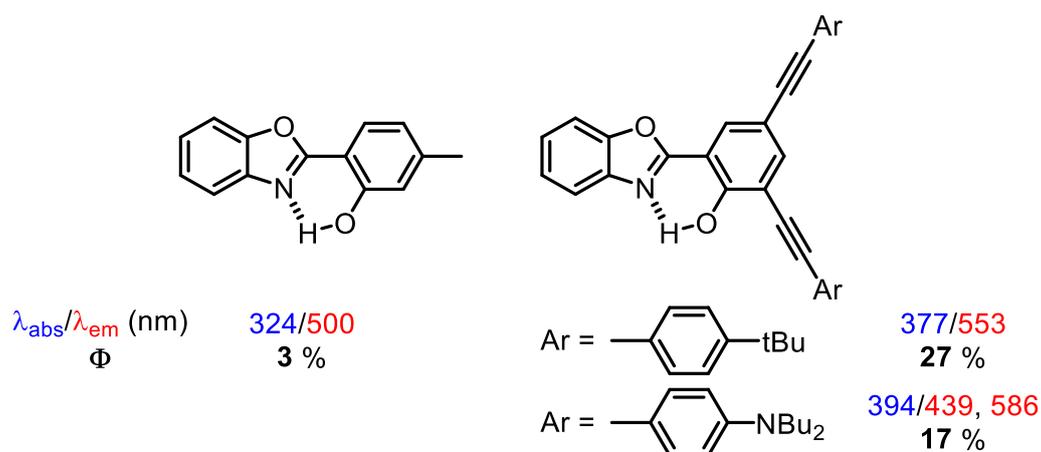


Figure 2.5 - HBO non substitué et dérivés de HBO synthétisés au laboratoire et leurs propriétés photophysiques dans le toluène¹⁰⁴

Ces émetteurs ESIPT synthétisés en deux étapes présentent également des propriétés d'émission duale lorsqu'un groupement fortement électro-donneur comme le groupement NBu_2 est introduit (Figure 2.6).

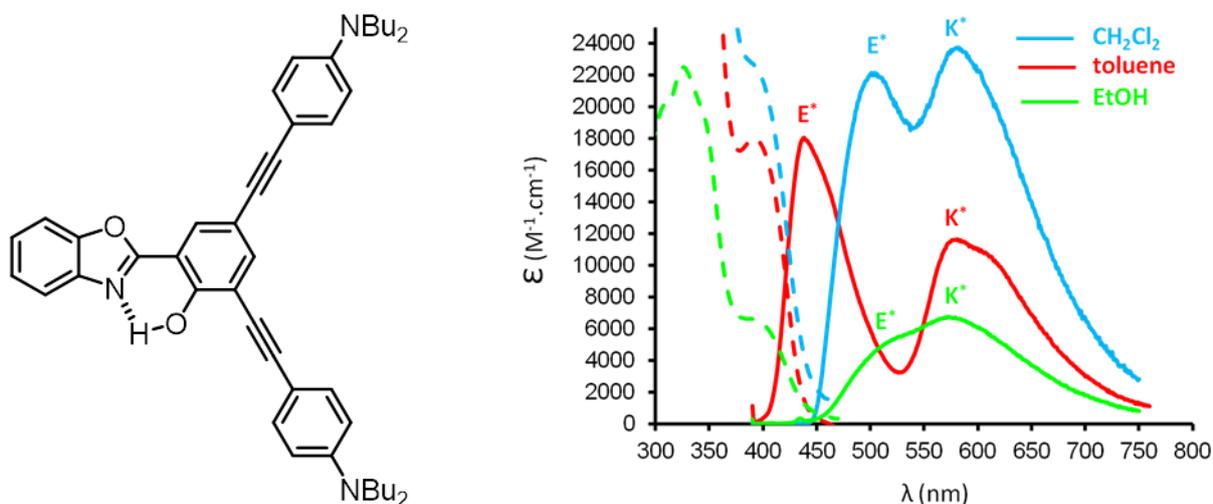


Figure 2.6 - HBO di-substitué synthétisé au laboratoire et spectres d'absorption (pointillé) et d'émission (trait plein) correspondant dans différents solvants¹⁰⁴

La présence de cycles phényles substitués en positions 3' et 5' par un espaceur éthynyle permet d'obtenir des dérivés émissifs très plans. Cette forte planéarité entraîne parfois une importante insolubilité, notamment en l'absence de chaînes alkyles linéaires ou branchées (nBu, tBu, iPr). Une seconde famille de dérivés HBX (HBO et HBT) a alors été synthétisée au sein de laquelle les groupements éthynylaryls ont été remplacés par des motifs trialkyl ou triaryl silanes (Figure 2.7)^{105,106}.

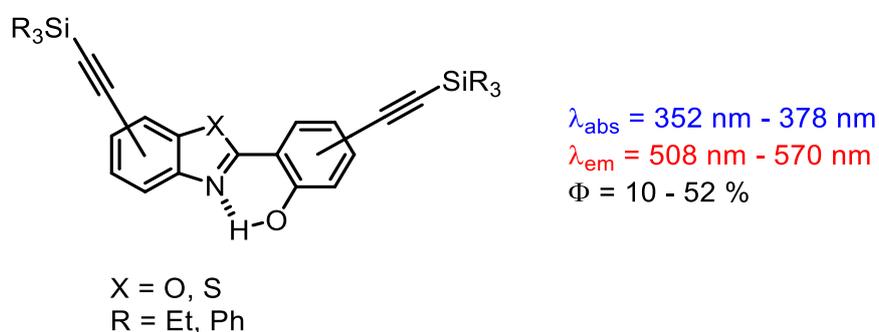


Figure 2.7 – Structure générale des dérivés HBX substitués par des espaceurs éthynyl triaryl ou trialkylsilanes et propriétés photophysiques en solution dans le toluène

Ces dérivés ont montré une très grande solubilité dans la plupart des solvants organiques, contrairement à leur analogues arylés. Par ailleurs, des différences notables ont été observées en termes de longueurs d'onde d'émission et de rendements quantiques en fonction de la position de fonctionnalisation, et de la nature de l'hétéroatome du cycle benzazole (O ou S). Plus spécifiquement, les dérivés suivants ont été synthétisés et étudiés (Figure 2.8):

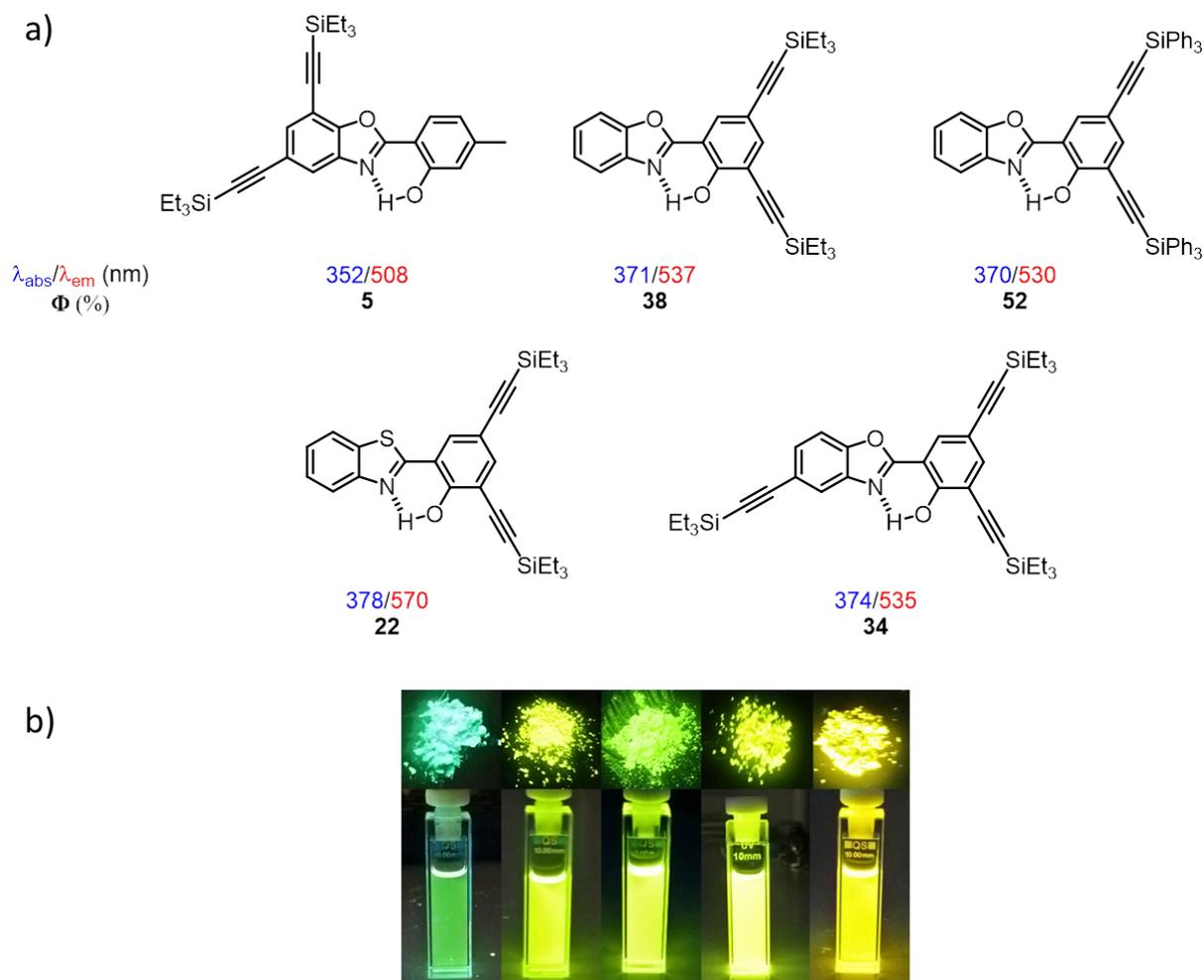


Figure 2.8 - a) Structure et propriétés photophysiques des dérivés trialkyl ou triarylsilanes et b) Photographies à l'état de poudre et en solution dans le toluène sous irradiation UV ($\lambda_{\text{ex}} = 320 \text{ nm}$)

Plusieurs observations sur l'influence de la position de la fonctionnalisation et du type de substituant ont pu être faites :

- En accord avec les exemples de la littérature, le déplacement bathochrome de la longueur d'onde d'émission le plus important est observé pour le dérivé HBT ($\lambda_{em} = 570$ nm contre 537 nm pour l'analogue HBO).
- La nature du groupement alkyl ou aryl sur l'atome de silicium, ou la présence d'un substituant supplémentaire du côté benzoxazole n'a que très peu d'influence sur la longueur d'onde d'émission.
- Une forte augmentation des rendements quantiques est observée quand les substituants sont introduits sur la partie phénolique des HBX. Cette augmentation est largement moins importante lors de l'introduction des groupements côté benzoxazole.
- Le dérivé le plus émissif de la série est celui portant les substituants triphénylsilane ($\Phi = 52$ %) dû à la rigidification supplémentaire (et donc à la limitation des désexcitations non radiatives) qu'apporte ces groupements.

Ces observations expérimentales ont été rationalisées par des calculs TD-DFT (réalisés par l'équipe du professeur Denis Jacquemin de l'université de Nantes) pour l'ensemble de ces dérivés.

Une étude systématique a également été effectuée sur les dérivés mono ou bis éthynyl tolyl pour évaluer l'influence de la position de fonctionnalisation sur les propriétés photophysiques. Il a été démontré que l'introduction d'un espaceur éthynyl tolyl en position 5 du cycle phénol permettait de stabiliser une espèce anionique, à l'état fondamental et/ou excité (Figure 2.9)¹⁰⁷.

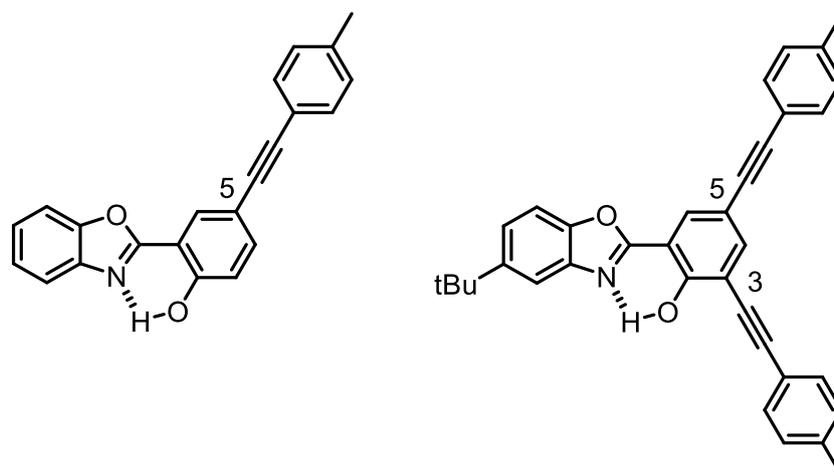


Figure 2.9 – Fonctionnalisation du cœur HBO en position 5 et 3,5 par une espaceur éthynyl tolyl.

Dans ce contexte, il nous apparut intéressant de poursuivre les études d'ingénierie moléculaire autour du cœur HBX en développant des sondes à cœur benzimidazole (HBI) fonctionnalisées par des espaceurs éthynyltrialkyl silanes. Ces sondes permettraient donc à la fois de cumuler la présence d'un atome d'azote (qui augmente l'intensité d'émission en défavorisant le processus de TICT) et la substitution par différents groupements éthynyltrialkyl silanes qui permettent d'augmenter le rendement quantique des sondes en rigidifiant la structure. Notre choix s'est porté sur des motifs triisopropylsilane (TIPS) dans le but d'augmenter la cristallinité des dérivés et ainsi pouvoir les caractériser structuralement. Par ailleurs la possibilité d'alkyler ou d'aryler l'atome d'azote du cycle benzimidazole ouvre des perspectives de fonctionnalisation supplémentaires.

Pour permettre une étude comparative des dérivés HBI cibles, une fonctionnalisation identique (par des groupements éthynyl TIPS) a été effectuée sur les cœurs HBO et HBT. Les molécules cibles de ce chapitre sont présentées par la figure 2.10.

Chapitre 2 – HBX éthyne TIPS

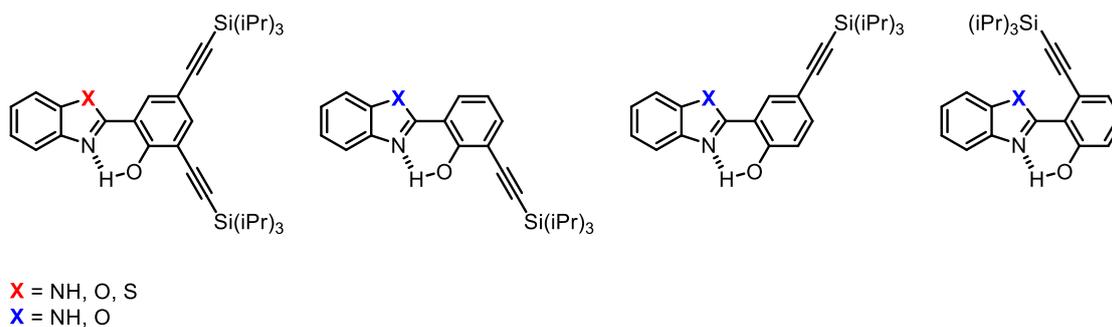


Figure 2.10 – Dérivés de HBX ciblés

Enfin, la présence d'un pont éthyne TIPS en position 6 du cycle phénolique ouvre une possibilité de cyclisation pour étendre la conjugaison et augmenter encore la rigidification des molécules (Figure 2.11).

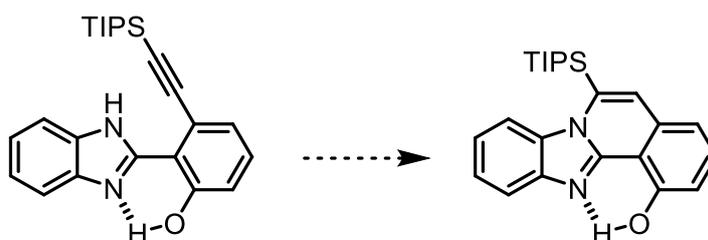


Figure 2.11 – Dérivé de HBI cyclisé ciblé

Ce chapitre sera donc divisé en trois parties : une première sur la synthèse et la caractérisation des molécules cibles, une seconde sur l'étude des propriétés photophysiques de ces dernières, et enfin une troisième sur les calculs TD-DFT rationalisant les études expérimentales.

Partie 2 – Synthèse et caractérisation de dérivés HBX

1. Synthèse et caractérisation de dérivés HBI

1.1 Synthèse

Les schémas 2.1 et 2.2 montrent les voies de synthèse utilisées pour obtenir les fluorophores HBI **5** à **8**. Les dérivés salicylaldehydes mono et di-halogénés sont mis à réagir dans des conditions de couplage croisé au palladium de type Sonogashira, avec comme alcyne vrai le TIPS-acétylène commercial (Schéma 2.1). Dans les cas des couplages sur les salicylaldehydes portant un halogène en position ortho (position 3') du phénol, ce dernier doit être protégé pour éviter la formation du benzofurane résultant de l'attaque du phénolate sur la triple liaison, qui est largement favorisée en présence de cuivre et de palladium. Le groupement protecteur choisi a été le groupement acétyle qui est introduit de manière quantitative en présence d'un excès d'anhydride acétique dans le dichlorométhane. Pour obtenir les composés **1** et **2**, l'étape de déprotection du phénol n'a pas eu besoin d'être réalisée car le groupement acétyle, sensible aux conditions acides, est hydrolysé lors de la purification par chromatographie sur colonne de silice.

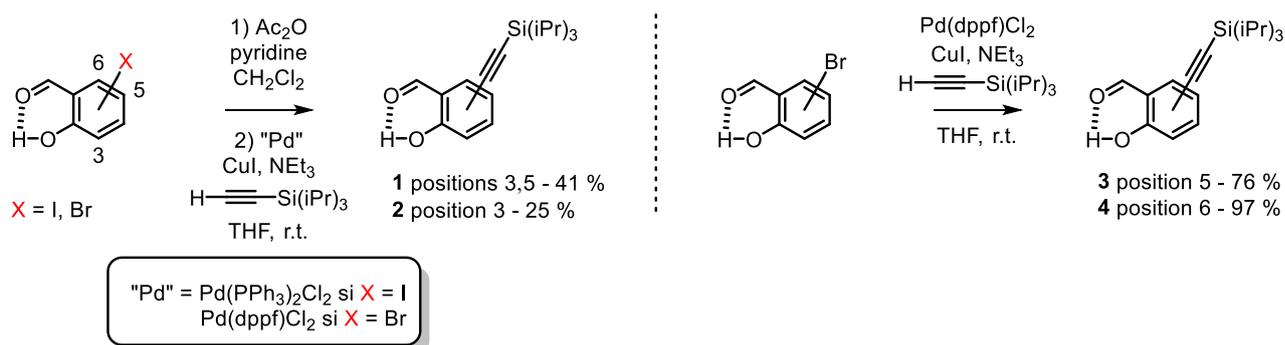


Schéma 2.1 – Synthèse des dérivés de salicylaldehyde 1-4

Une fois purifiés, les salicylaldehydes **1-4** sont mis en réaction avec l'o-phénylènediamine commerciale pour former les dérivés HBI correspondants. Pour cette

réaction, un travail d'optimisation des conditions décrites par Secci *et. al.*⁷⁷ a été réalisé utilisant l'o-phénylènediamine commerciale et le salicylaldéhyde substitué **1** pour synthétiser le dérivé HBI **5** (Schéma 2.2).

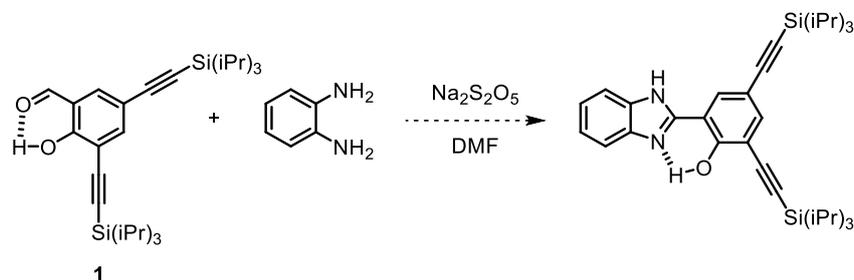


Schéma 2.2 – Optimisation de la réaction de condensation du salicylaldéhyde **1**

Les résultats sont présentés dans le tableau 2.1.

Tableau 2.1 : Optimisation de la réaction de condensation du salicylaldéhyde **1** avec l'o-phénylènediamine

N°	Solvant	Réactif	Oxydant	Température	Temps	Rendement
1	DMF	Na ₂ S ₂ O ₅	-	120 °C ^[a]	12 h	30 %
2	DMF	Na ₂ S ₂ O ₅	-	MW ^[b]	6 min.	40 %
3	DMF	Na ₂ S ₂ O ₅	-	120 °C ^[c]	30 min.	50 %
4	DMF	Na ₂ S ₂ O ₅	Air	120 °C ^[c]	30 min.	60 %
5	DMF	Na ₂ S ₂ O ₅	O ₂	120 °C ^[c]	30 min.	75 %

^[a] Chauffage thermique

^[b] Chauffage par irradiation micro-ondes sans contrôle de température

^[c] Chauffage par irradiation micro-ondes avec limite de température fixée à 120 °C

Dans un premier temps, la réaction fut effectuée dans des conditions de chauffage thermique pendant une nuit (entrée 1). Bien que le composé attendu ait pu être isolé avec un rendement de 30 %, une formation importante de produits de dégradation a été constatée. La réaction a ensuite été réalisée dans un micro-ondes sans contrôle de température (entrée 2), à la température d'ébullition du solvant. Ici encore, une quantité importante de produits de dégradation fut observée, rendant la purification complexe. Les essais suivants ont été réalisés au micro-ondes, mais cette fois-ci avec contrôle de la

température. Sans ajout d'oxydant autre que l'air présent dans le réacteur (entrée 3), la formation de l'imine non cyclisée est observée, ce qui explique un rendement de réaction modeste (de 50 %). Pour les entrées 4 et 5, de l'air et du dioxygène respectivement ont été bullés dans le milieu réactionnel, en présence de tous les réactifs, avant chauffage au micro-onde. Durant l'étape de purification, une plus grande quantité du dérivé HBI **5** est observée (rendements de synthèse de 60 à 75 %) avec une absence notable de sous-produits de la réaction. Ces dernières conditions expérimentales (à savoir le chauffage au micro-onde à 120 °C pendant 30 minutes, en milieu fermé et en présence de Na₂S₂O₅ après bullage de dioxygène – entrée 5) ont ensuite été utilisées pour former les HBI **5** à **8** avec des rendements compris entre 42 et 75 % (Schéma 2.3).

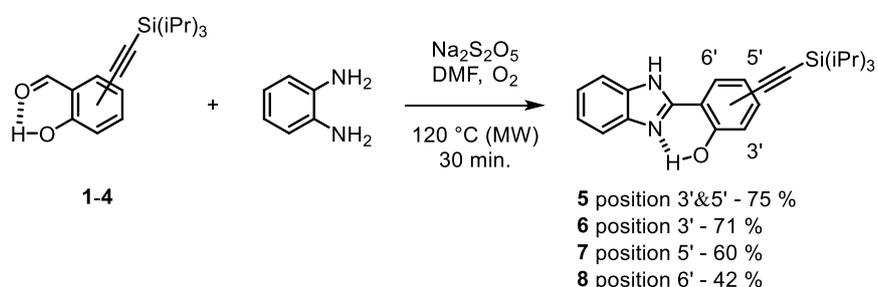


Schéma 2.3 – Synthèse des dérivés HBI 5-8

Le composé **8** est obtenu avec un rendement plus faible (42 %) que les autres dérivés car une recristallisation fut nécessaire après purification sur colonne chromatographique afin de l'obtenir pur.

1.2 Caractérisation des HBI 5-8 par RMN

Les intermédiaires réactionnels **1** à **4** ainsi que les HBI **5** à **8** ont été caractérisés par spectroscopie RMN (¹H, ¹³C), et par spectrométrie de masse haute résolution (HR-MS). À titre d'exemple, la figure 2.12 montre le spectre RMN ¹H du composé **6** dans le chloroforme deutéré (CDCl₃) avec un agrandissement de la partie aromatique. Tout d'abord, deux singulets larges à 10 et 12.7 ppm sont observés, correspondant respectivement au proton phénolique et à celui porté par l'azote du benzimidazole. Le signal du proton phénolique très

déblindé est caractéristique d'un proton engagé dans une liaison hydrogène. Son déplacement chimique est variable et peut aller jusqu'à près de 14 ppm pour certains des composés HBI synthétisés. Le signal large présent à 7.6 ppm est lui aussi caractéristique de ce type de composé et correspond aux protons aromatiques **b**. L'élargissement de cette bande est dû à la délocalisation rapide du système imidazole. Les protons **c** (7.7 ppm) et **e** (7.5 ppm) ont une multiplicité de doublet dédoublé avec une constante vicinale $^3J = 7.7$ Hz avec le proton **d** et une constante longue distance $^4J = 1.5$ Hz entre eux.

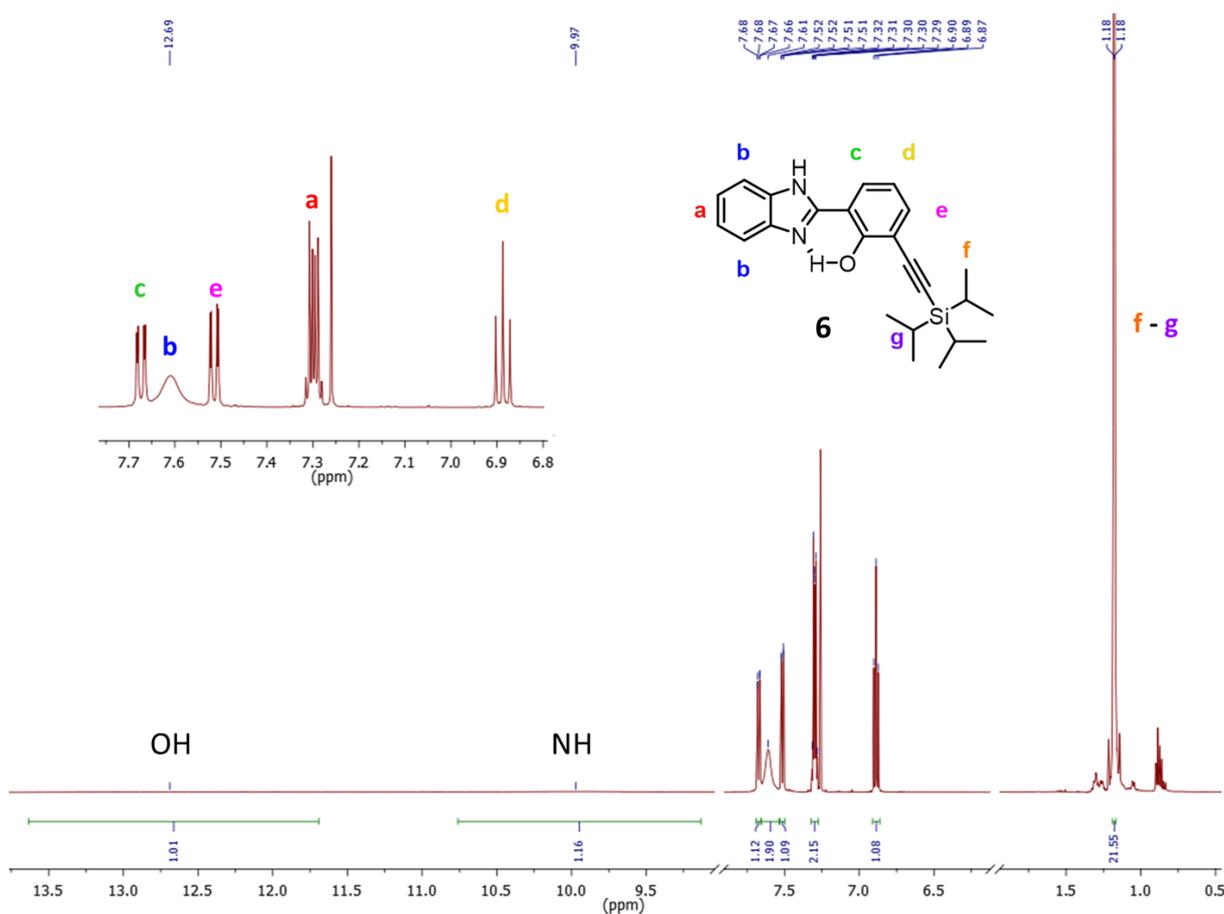


Figure 2.12 - Spectre RMN ^1H du composé **6** dans le CDCl_3

1.3 Caractérisation structurale

Pour les dérivés HBI **5**, **7** et **8**, des monocristaux ont pu être obtenus par évaporation lente d'une solution concentrée de dichlorométhane/éthanol. La figure 2.13 présente les structures obtenues par diffraction des rayons X à partir de ces cristaux. Plusieurs

observations peuvent être faites à partir de ces structures. Le composé **5** est le seul à avoir cristallisé en incluant des molécules d'éthanol dans la maille. Le solvant réalise une liaison hydrogène intermoléculaire avec d'une part l'oxygène phénolique, et d'autre part avec l'azote du benzimidazole qui n'est pas engagé dans la liaison hydrogène intramoléculaire. Le composé **7** présente lui une liaison hydrogène intermoléculaire avec une autre molécule du même composé. Cette liaison se fait entre l'oxygène du phénol et le l'imine du benzimidazole. Enfin, en ce qui concerne le composé **8**, l'hydrogène porté par l'azote du benzimidazole semble induire une gêne stérique assez importante pour entraîner une déformation de l'espaceur éthynyl avec des angles de liaison de 176 ° (C-C≡C) et 173 ° (C≡C-Si) contre des angles de 180 ° pour les autres dérivés **5** et **7**. En revanche, cette gêne stérique n'est pas assez importante pour rompre la coplanarité des groupements phénol et benzimidazole, que l'on retrouve pour les autres composés également. Tous ces facteurs, de même que la position du groupement éthynylsilane n'influencent que très peu la longueur de la liaison hydrogène intramoléculaire. Des distances d(N-H) de 1.792 Å, 1.770 Å et 1.740 Å sont observées pour les dérivés HBI **5**, **7** et **8** respectivement.

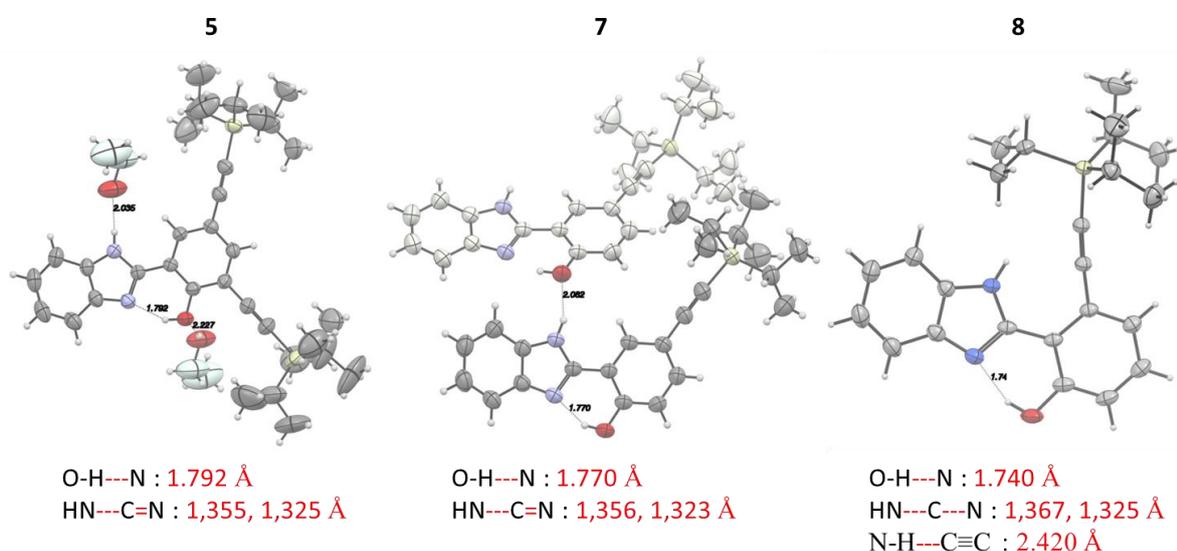


Figure 2.13 - Diagramme ORTEP des composés HBI **5**, **7** et **8**

La figure 2.14 présente à titre d'exemple l'arrangement du HBI **5** au sein de la maille du monocristal. En regardant selon l'axe *a*, des arrangements « tête à queue » par paire de molécules sont observés. Cet appariement est obtenu par des interactions π - π entre les

parties benzimidazole et phénol, qui se propagent selon l'axe *a*. En regardant ensuite selon l'axe *b*, un arrangement de ces paires en formation d'escalier est observé.

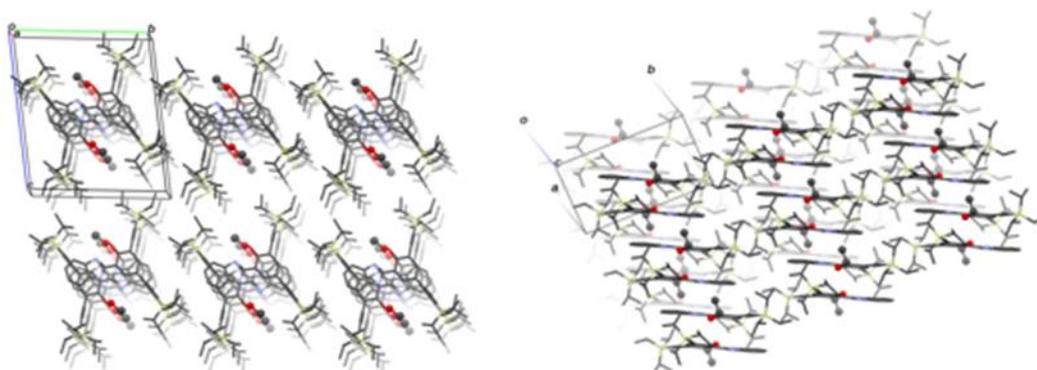


Figure 2.14 – Maille du monocristal du HBI 5 vu selon l'axe *a* (gauche) et selon l'axe *b* (droite)

1.4 Essais de fusion de cycle sur le cœur HBI

De récents travaux de Takagi *et al.*¹⁰⁸ démontrent que la cyclisation de l'azote de l'hétérocycle imidazole au cycle phénol par un pont éthylène permet de rigidifier la structure de la molécule entraînant ainsi un fort déplacement bathochrome des longueurs d'onde d'absorption et d'émission ainsi qu'une hausse importante des rendements quantiques en solution. En effet, cette forte rigidification structurale de la molécule permet de limiter les mouvements moléculaires à l'état excité (Figure 2.15).

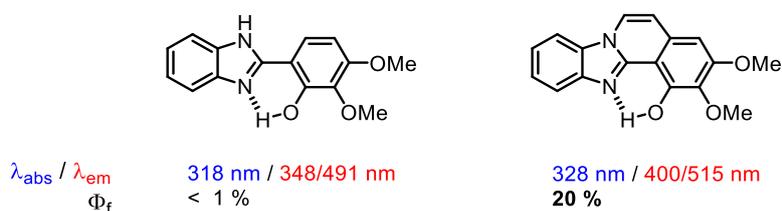


Figure 2.15 – Dérivés HBI « libres » et cyclisés par un pont éthylène et propriétés optiques correspondantes

Plusieurs essais de cyclisation ont été entrepris, en utilisant dans un premier temps le composé **8** comme produit de départ. Le but est de former un cycle à 6 chaînons sur la triple

liaison tout en gardant le groupement triisopropylesilane pour conserver une bonne solubilité de la molécule (Figure 2.16).

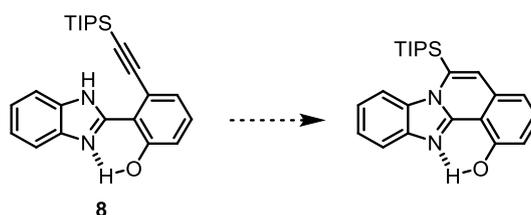


Figure 2.16 – Essais de cyclisation du HBI 8

Les différentes conditions utilisées sont résumées dans le tableau 2.2.

Tableau 2.2 – Conditions expérimentales pour la fusion de cycle sur le HBI 8

N°	Solvant	T°	Temps	Réactif	Base
1	THF	t.a.	12h	CuI (cat.)	NEt ₃
		60 °C	4h		
2	THF	t.a.	12h	CuI (stœc.)	NaH
		60 °C	4h		
3	PhMe	110 °C	12h	PtCl ₂ (cat.)	-
4	NMP	180 °C ^[a]	2h	CuCN (stœc.)	-
5	DMSO	120 °C ^[a]	4h	-	-

^[a] Chauffage par irradiation au micro-onde

Pour les entrées 1, 2 et 4, des sels de cuivre ont été utilisés comme réactif en quantité catalytique (cat.) ou stœchiométrique (stœc.), dans différents solvants et avec différentes températures de chauffage. Pour l'entrée 3, le catalyseur utilisé fut un sel de platine. Ces différentes conditions expérimentales n'ont malheureusement pas permis d'obtenir le produit cyclisé désiré et le produit de départ fut récupéré à chaque fois.

Une seconde voie de synthèse a ensuite été testée en s'inspirant d'une publication de Gvozdev¹⁰⁹ qui présente une méthode permettant de former le cycle à 5 ou 6 chaînons en fonction de la température et de la présence ou non de base (Schéma 2.4).

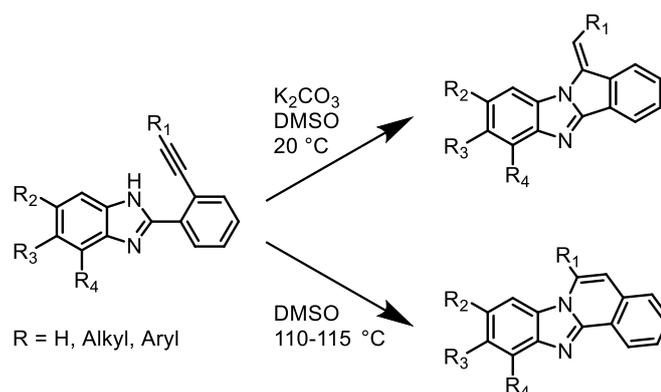


Schéma 2.2 - Formation de cycles à 5 ou 6-chaînons proposée par Gvozdec *et. al.*¹⁰⁹

En utilisant du carbonate de potassium, à température ambiante dans le DMSO, la formation majoritaire du composé à 5-chaînons est observée. En l'absence de base et à 110 °C, seul le composé à 6-chaînons est observé. Encore une fois, cette méthode n'a pas permis d'obtenir le composé cyclisé désiré, et le HBI **8** a été récupéré quantitativement.

Une voie de synthèse proposée par Rustagi *et. al.*¹¹⁰ utilisant du nitrate d'argent comme catalyseur a ensuite été testée. Elle permet d'obtenir en une seule étape un benzimidazole fusionné à partir d'un aldéhyde et de l'*o*-phénylènediamine (Schéma 2.5).

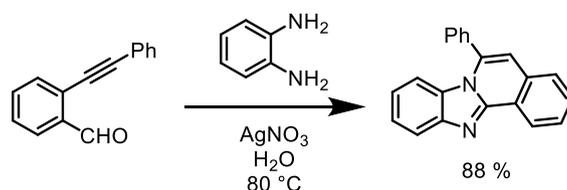


Schéma 2.3 - Synthèse de benzimidazole fusionné proposée par Rustagi *et. al.*¹¹⁰

Afin de tester ces conditions de réaction, le salicyaldéhyde **9** portant un groupement (*p-tert*-butylphényl)éthynyl en position 6 a été synthétisé par un couplage pallado catalysé de Sonogashira et entièrement caractérisé (Schéma 2.6).

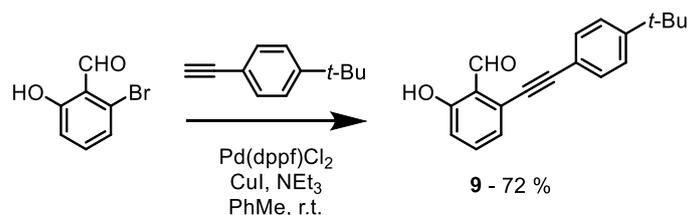


Schéma 2.4 - Synthèse du salicylaldehyde 9

Ce groupement arylé a été choisi car le groupement TIPS présent dans les dérivés **5-8** précédemment synthétisés a un caractère électro-donneur inductif qui va enrichir électroniquement la triple liaison et la rendre moins électrophile. Utiliser la molécule **9** comme produit de départ pourrait rendre la triple liaison plus électrophile. Le groupement TIPS comme le groupement *t*-Bu participent par ailleurs à une bonne solubilisation de ces molécules dans les solvants organiques. Le dérivé **9** a ensuite été mis en réaction dans le but d'obtenir le produit de cyclisation désiré en suivant les conditions opératoires décrites dans la publication de Rustagi. Les conditions expérimentales (AgNO_3 , H_2O , $80\text{ }^\circ\text{C}$) n'ont pas permis d'isoler le produit désiré. Une modification de ce protocole (AgNO_3 , $\text{H}_2\text{O}/1,4\text{-dioxane}$, $100\text{ }^\circ\text{C}$ par irradiation au micro-onde) n'a montrée aucune formation du produit cyclisé cible.

2. Synthèse et caractérisation de dérivés HBO

2.1 Synthèse

Pour permettre d'évaluer et de comprendre le rôle joué par la présence d'un atome d'azote, des analogues HBO et HBT des dérivés HBI précédemment développés ont également été synthétisés. Les deux réactions utilisées pour la formation du cœur benzoxazole ainsi que les réactions de couplage de Sonogashira sont détaillées dans le schéma 2.7.

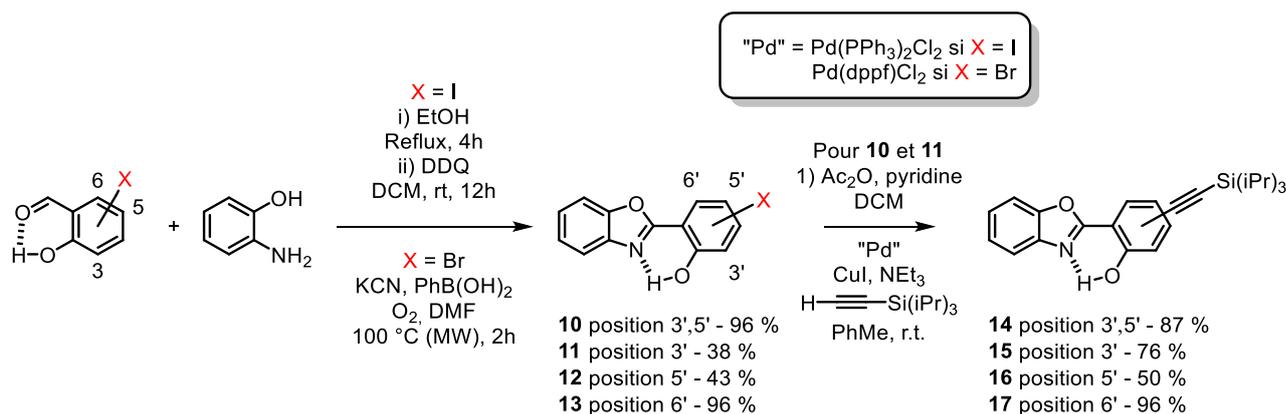


Schéma 2.5 - Synthèse des HBO 14 à 17

Dans un premier temps, la formation des cœurs benzoxazoles a été réalisée par réaction du 2-aminophénol avec les différents salicylaldéhydes halogénés. Pour former le composé **10**, cette réaction a été effectuée dans un premier temps dans l'éthanol à reflux jusqu'à observer la précipitation de l'imine intermédiaire, résultat de la condensation de l'aniline sur l'aldéhyde. Après évaporation de l'éthanol, le milieu réactionnel est solubilisé dans le DCM avant ajout de la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) en excès. Ce composé a été obtenu avec un rendement de 96 %. Les composés **11**, **12** et **13** ont été obtenus par une voie de synthèse au micro-onde en présence de cyanure de potassium, d'acide phénylboronique et de dioxygène, avec des rendements compris entre 38 et 96 % respectivement. Ces HBO halogénés ont ensuite été mis en réaction dans des conditions de couplage de Sonogashira avec un catalyseur au palladium et de l'iodure de cuivre, en présence de TIPS-acétylène pour obtenir les dérivés HBO **14** à **17** avec des rendements allant jusqu'à 96 %. Il faut noter qu'ici encore, dans le cas des réactions de couplages réalisés sur les HBO substitués en positions ortho du phénol, celui-ci doit être protégé pour éviter la réaction de cyclisation sur la triple liaison, sans qu'une réaction de déprotection ne soit nécessaire.

2.2 Caractérisation des HBO 10 à 17 par RMN

Les intermédiaires réactionnels **10** à **13** et les HBO **14** à **17** ont été caractérisés par spectroscopie RMN (^1H , ^{13}C), et par HR-MS. Les spectres ^1H des composés **10** et **14** sont donnés à titre d'exemple en figure 2.17. La différence majeure observable sur ces spectres comparés à ceux des composés HBI est la définition des signaux du cœur benzazole. Sans la tautomérie de ce cœur benzimidazole, les signaux sont mieux définis, notamment pour les protons **b** et **c**. Le même phénomène est constaté pour le signal du proton phénolique. Suite à l'introduction des groupements éthyne TIPS sur le cœur HBO, un blindage des signaux attribués aux protons **e** et **d** est observé (de 8.31 ppm à 7.67 ppm et de 8.17 à 8.09 ppm respectivement). Le déplacement chimique important du signal du proton **e** est dû à la densité électronique apportée par les deux groupements TIPS introduits.

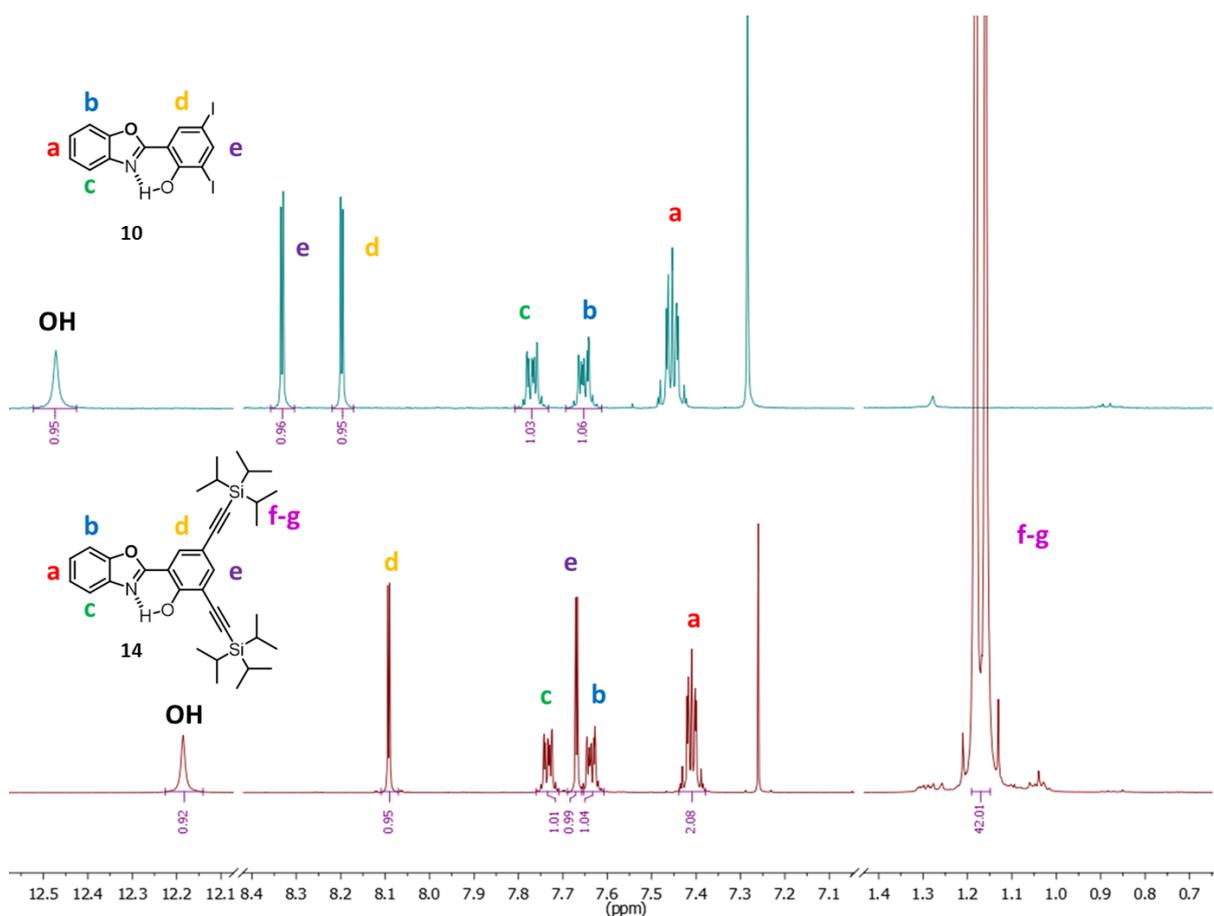


Figure 2.17 - Spectres RMN ^1H des composés **10** et **14** dans le CDCl_3

2.3 Caractérisation structurale

Pour le composé **14**, des monocristaux ont pu être obtenus par évaporation lente d'une solution de dichlorométhane/éthanol concentrée en HBO. La figure 2.18 présente la structure obtenue par diffraction des rayons X à partir de ces cristaux.

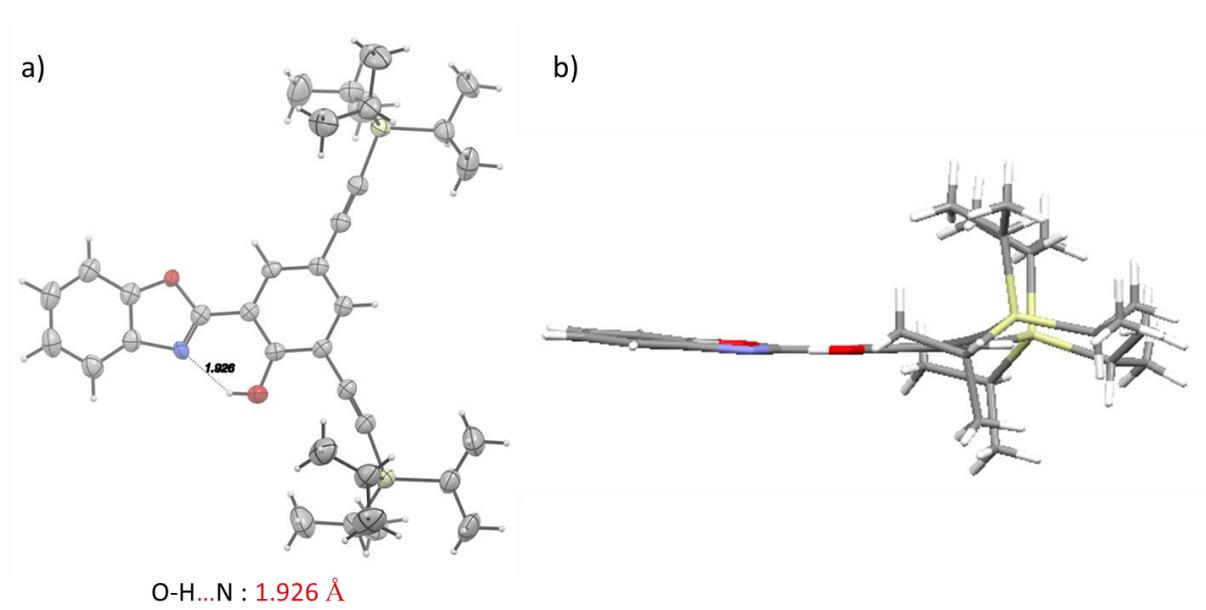


Figure 2.18 - a) Diagramme ORTEP du composé HBO **14**, b) Vue perpendiculaire de la structure

La différence la plus importante avec les structures obtenues pour les dérivés HBI est la longueur de la liaison hydrogène intramoléculaire. Là où des longueurs de l'ordre de 1.75 Å étaient observées pour les HBI, une distance $d(\text{N-H})$ de 1.926 Å est ici observée. Cette différence peut s'expliquer par le caractère mésomère donneur de l'atome d'azote des HBI qui augmente la force de la liaison hydrogène. La vue perpendiculaire de la structure (Figure 2.18b) permet également de voir que contrairement aux dérivés HBI, le composé HBO subit une légère déformation et n'est plus parfaitement plan. En effet un angle de 7° est observé entre les plans formés par le benzoxazole et le phénol.

La figure 2.19 présente l'arrangement du HBO **14** au sein de la maille. Contrairement au dérivé HBI **5** présenté plus tôt qui s'appariait par interactions π - π , le HBO **14** s'arrange selon une configuration de feuillets ondulés par des liaisons hydrogène intermoléculaires se propageant selon l'axe **b** (illustrées par les lignes bleues).

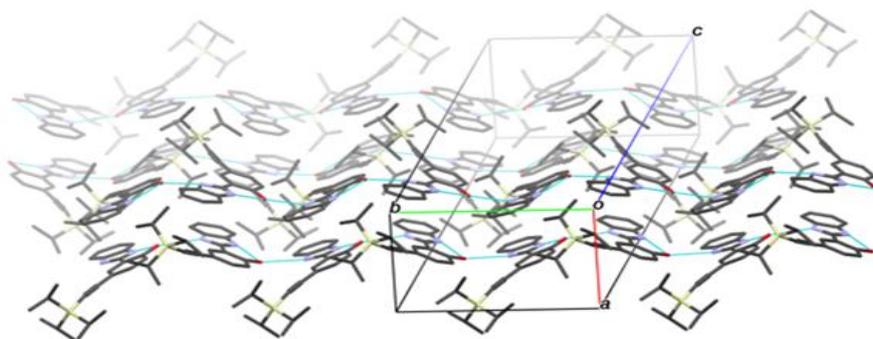


Figure 2.19 – Maille du monocristal du HBO 14

3. Synthèse du dérivé HBT 19

Le schéma 2.8 présente la synthèse du dérivé HBT **19** di-substitué en position 3' et 5' par des groupements éthynyl TIPS.

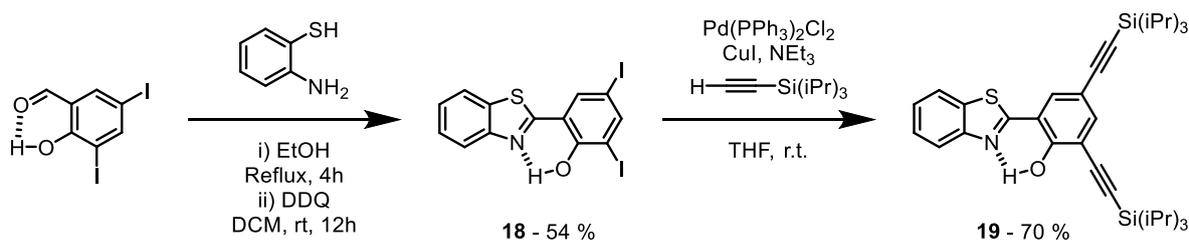


Schéma 2.6 - Synthèse du HBT 19

Dans un premier temps, le cœur benzothiazole a été formé par réaction du 2-aminothiophénol avec le di-iodosalicylaldehyde dans les mêmes conditions expérimentales que pour le composé HBO **10**, en présence dans un premier temps d'éthanol à reflux, jusqu'à l'apparition d'un précipité correspondant à l'imine intermédiaire, puis de DDQ dans le DCM. Le dérivé HBT di-halogéné **18** a ensuite été mis en réaction dans des conditions de couplage croisé au palladium de type Sonogashira, avec comme alcyne vrai le TIPS-acétylène commercial, pour former le HBT **19** avec un rendement de réaction de 70 %. Les HBT **18** et **19** ont été caractérisés par spectroscopie RMN (^1H , ^{13}C), et par HR-MS.

Partie 3 – Étude des propriétés photophysiques des dérivés HBX

Les différents dérivés HBX synthétisés ont été étudiés en spectroscopie UV-visible et de fluorescence. Cette étude fut réalisée dans différents solvants organiques de moment dipolaire croissant et de proticité différente (toluène, éthanol) ainsi qu'à l'état solide en dispersion dans des pastilles de bromure de potassium (KBr). Tous les spectres d'excitation recouvrent parfaitement les spectres d'absorption. En ce qui concerne la spectroscopie d'absorption, des bandes supplémentaires de plus hautes énergies et non présentées par souci de visibilité sont présentes pour tous les composés en dessous de 300 nm et sont attribuées aux transitions π - π^* des cycles phényles. Les propriétés optiques mesurées sont résumées dans le tableau 2.3.

Tableau 2.3 – Propriétés optiques des dérivés HBX enregistrées à 25 °C en solution aérées et à l'état solide

Produit	$\lambda_{\text{abs}}^{(a)}$	$\epsilon^{(b)}$	$\lambda_{\text{em}}^{(c)}$	$\Phi_f^{(d)}$	$\Delta_{\text{ss}}^{(e)}$	$\tau^{(f)}$	$K_r^{(g)}$	$K_{\text{nr}}^{(h)}$	Solvant/ matrice
HBI 5	368	17000	507	53	7500	4.9	1.1	1.0	PhMe
	366	18000	498	45	7200	4.6	1.0	1.2	THF
	365	17500	492	58	7100	5.0	1.2	0.9	EtOH
	364/420	16000/4500	447/486	27	1400	4.5	0.6	1.6	ACN
	367/428	35000/17000	449	57	1100	4.1	1.4	1.0	DMF
	367 ⁽ⁱ⁾	-	490	30	6800	-	-	-	KBr
HBI 6	353	21000	496	51	8600	4.5	1.1	1.1	PhMe
	348	21000	481	53	7900	4.5	1.2	1.0	EtOH
	349 ⁽ⁱ⁾	-	470	36	7400	-	-	-	KBr
HBI 7	347	16000	483	54	8100	4.6	1.2	1.0	PhMe
	342	16000	466	54	7800	4.6	1.2	1.0	EtOH
	347 ⁽ⁱ⁾	-	460	39	7100	-	-	-	KBr
HBI 8	346	18000	479	49	8000	4.7	1.0	1.1	PhMe
	342	11000	470	39	8200	5.0	0.8	1.2	EtOH
	332 ⁽ⁱ⁾	-	488	68	9600	-	-	-	KBr
HBO 14	371	14500	535	32	8000	4.0	0.8	1.7	PhMe
	369	13500	527	20	8100	3.5	0.6	2.3	THF
	368	12000	526	31	8200	4.0	0.8	1.7	EtOH
	365	12500	525	26	8400	3.6	0.7	2.0	ACN
	368/454	7500	480	32	1200	4.4	0.7	1.6	DMF
372 ⁽ⁱ⁾	-	530	82	8000	-	-	-	KBr	
HBO 15	339	15500	537	24	10800	3.1	0.8	2.5	PhMe
	337	17000	443/525	14	7100	2.3	0.6	3.8	EtOH
	335 ⁽ⁱ⁾	-	536	51	11200	-	-	-	KBr
HBO 16	338	12000	518	11	10000	3.9	0.3	2.3	PhMe
	335	13000	403/505	4	5000	4.3	0.1	2.2	EtOH
	339 ⁽ⁱ⁾	-	504	58	9700	-	-	-	KBr
HBO 17	322	22000	515	15	11500	4.6	0.3	1.9	PhMe
	319	20000	404/508	4	6600	4.2	0.1	2.3	EtOH
	371 ⁽ⁱ⁾	-	496	49	6800	-	-	-	KBr
HBT 19	378	13000	572	15	9000	2.5	0.6	3.5	PhMe
	376	14000	575	7	9000	1.3	0.5	7.3	THF
	378/425	11500/4000	490/562	7	3100	3.0	0.2	3.1	EtOH
	374/454	11000/5500	487/556	3	1500	3.8	0.1	2.5	ACN
	462	33000	488	20	1000	2.1	1.0	3.8	DMF
331 ⁽ⁱ⁾	-	574	48	12800	-	-	-	KBr	

(a) Longueur d'onde d'absorption (nm), (b) Coefficient d'extinction molaire ($\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$), (c) Longueur d'onde d'émission (nm), (d) Rendement quantique de fluorescence (%), (e) Déplacement de Stokes (cm^{-1}), (f) Temps de vie de l'état excité (ns), (g) Constante de désexcitation radiative ($10^8\cdot\text{s}^{-1}$) calculée

selon l'équation 7 (eq.7 - voir introduction), (h) Constante de désexcitation non radiative ($10^8 \cdot s^{-1}$) calculée selon l'équation 7 (eq.7 - voir introduction), (i) longueur d'onde d'excitation (nm).

1. Propriétés spectroscopiques des composés HBI 5-8 en solution

La figure 2.20 compare les spectres d'absorption et d'émission des composés HBI 5 à 8 dans le toluène.

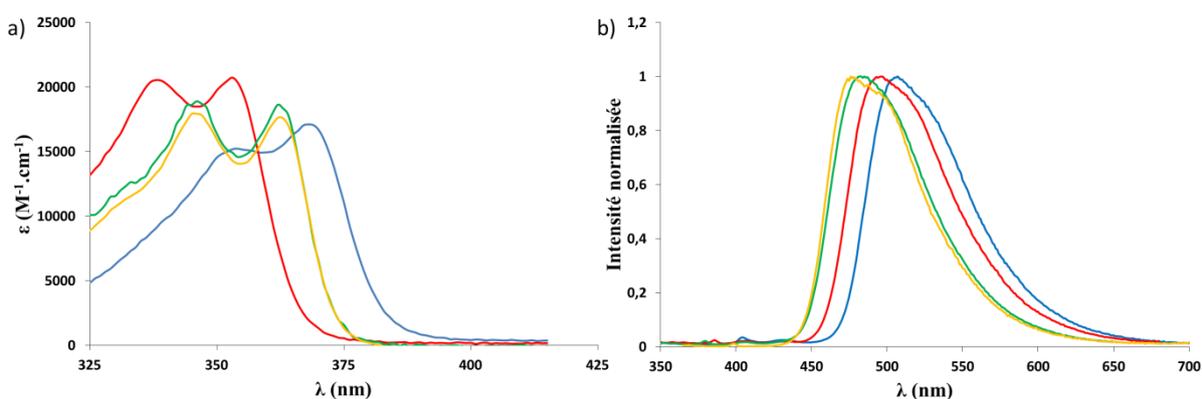


Figure 2.20 – Spectres a) d'absorption et b) d'émission des HBI 5 (bleu), 6 (rouge), 7 (vert), 8 (jaune) dans le toluène à 25 °C

Les dérivés HBI 5-8 présentent des profils d'absorption relativement similaires, c'est-à-dire des bandes d'absorption assez structurées avec une longueur d'onde maximale comprise entre 346 et 368 nm et des coefficients d'extinction molaire allant de 16 000 à 21 000 $M^{-1} \cdot cm^{-1}$. Après photoexcitation aux longueurs d'onde proches de ces maxima d'absorption, une bande d'émission intense est observée à 507, 496, 482 et 479 nm pour les HBI 5, 6, 7 et 8 respectivement. Cette bande d'émission unique qui est fortement distante de la bande d'absorption ($\Delta_{SS} = 7\,500\text{-}8\,600\text{ cm}^{-1}$) est attribuée au déclin du tautomère K^* formé par le processus d'ESIPT qui est donc quantitatif.

L'influence de la position du groupement éthynyl TIPS sur la longueur d'onde d'émission semble faible. Néanmoins, la substitution en position 3' (HBI 5 et 6) semble induire un déplacement bathochrome en absorption et en émission comparé aux HBI 7 et 8

($\lambda_{\text{abs}}/\lambda_{\text{em}} = 353/496$ nm et $368/507$ nm pour **5** et **6** contre $\lambda_{\text{abs}}/\lambda_{\text{em}} = 347/482$ nm et $346/479$ nm pour **7** et **8**).

Ces dérivés HBI **5-8** présentent des rendements quantiques très élevés en solution dans le toluène, entre 49 et 53 %. Ces valeurs sont parmi les plus élevées que l'on peut trouver dans la littérature pour des émetteurs ESIPT en solution (Figure 2.21).

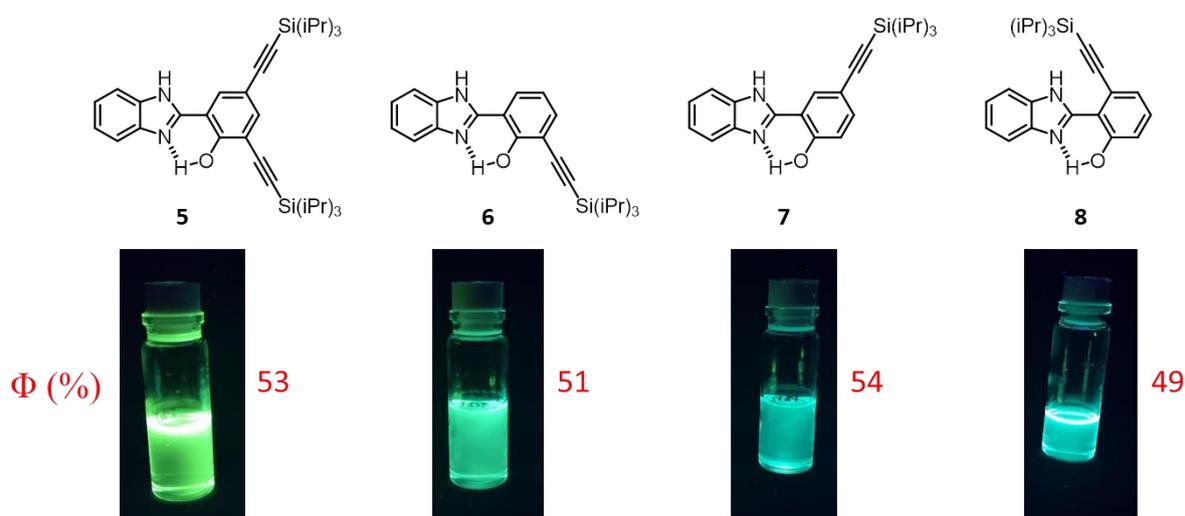


Figure 2.21 – Structures et photos en solution dans le toluène (sous irradiation UV – $\lambda_{\text{ex}} = 330$ nm) des dérivés HBI **5-8** avec les rendements quantiques correspondants (Φ)

L'état excité suit un déclin mono-exponentiel dans tous les cas avec des valeurs de temps de vie courts de l'ordre de la nanoseconde, typiques de fluorophores purement organiques.

Dans l'éthanol, les maxima d'absorption ainsi que les coefficients d'absorption molaire de ces composés sont relativement similaires à ceux observés dans le toluène ($\lambda_{\text{abs}} = 342-365$ nm et $347-371$ nm dans l'éthanol et le toluène respectivement) (Figure 2.22). Après excitation dans la bande d'absorption de plus basse énergie (340-360 nm), une bande d'émission intense et unique est observée dont la longueur d'onde maximale varie peu par rapport au toluène ($\lambda_{\text{em}} = 466-492$ nm). Là encore, un fort déplacement de Stokes est observé (entre $7\,000$ et $8\,000$ cm^{-1}), ce qui indique la présence unique du tautomère K^* à l'état excité.

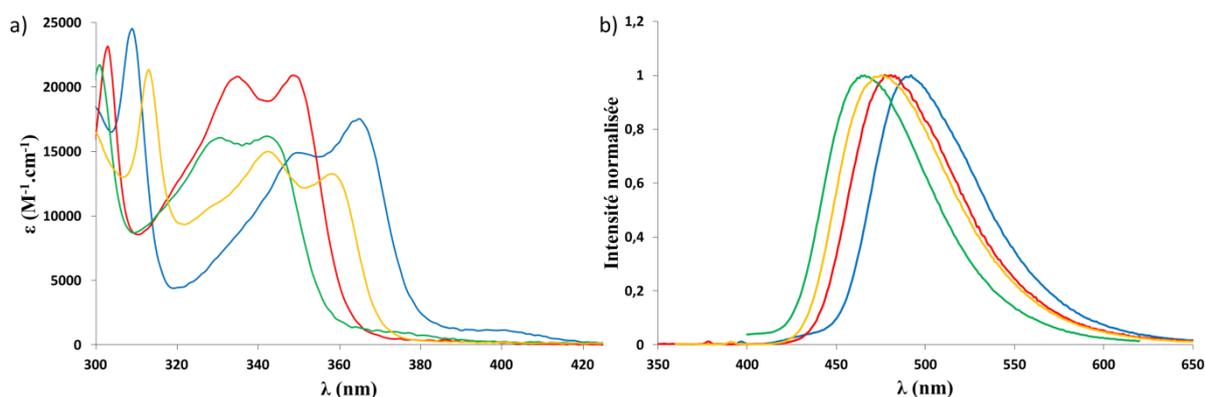


Figure 2.22 – Spectres a) d'absorption et b) d'émission des HBI 5 (bleu), 6 (rouge), 7 (vert), 8 (jaune) dans l'éthanol à 25 °C

Contrairement à beaucoup de sondes ESIPT qui voient leur rendement quantique diminuer dans les solvants protiques du fait de fortes interactions intermoléculaires, les dérivés HBI **5-8** sont très émissifs dans l'éthanol (rendements quantiques de 39 à 54 %).

Une des caractéristiques des sondes ESIPT est leur capacité à former des liaisons intermoléculaires avec des solvants protiques comme les alcools. Il en résulte une stabilisation plus ou moins importante du tautomère énolique à l'état excité E^* . Cette stabilisation se traduit par l'apparition d'une seconde bande d'émission de plus haute énergie, généralement de plus faible intensité. Pour les composés HBI **5-8**, la stabilisation de la forme K^* est trop importante pour permettre l'observation de l'émission du tautomère E^* .⁹⁴ Le transfert de proton est quantitatif et seule la bande K^* est observée même dans les solvants protiques.

Ces dérivés HBI **5-8** semblent donc profiter à la fois de la présence bénéfique d'un atome d'azote défavorisant le phénomène de TICT à l'état excité et de la rigidification induite par la présence des groupements éthyne TIPS. Ces fluorophores présentent une bande d'émission unique et un fort rendement quantique. La position de fonctionnalisation des substituants éthyne TIPS ne semble pas avoir d'influence notable sur la longueur d'onde d'émission, ni sur la valeur du rendement quantique.

2. Propriétés spectroscopiques des composés HBO en solution

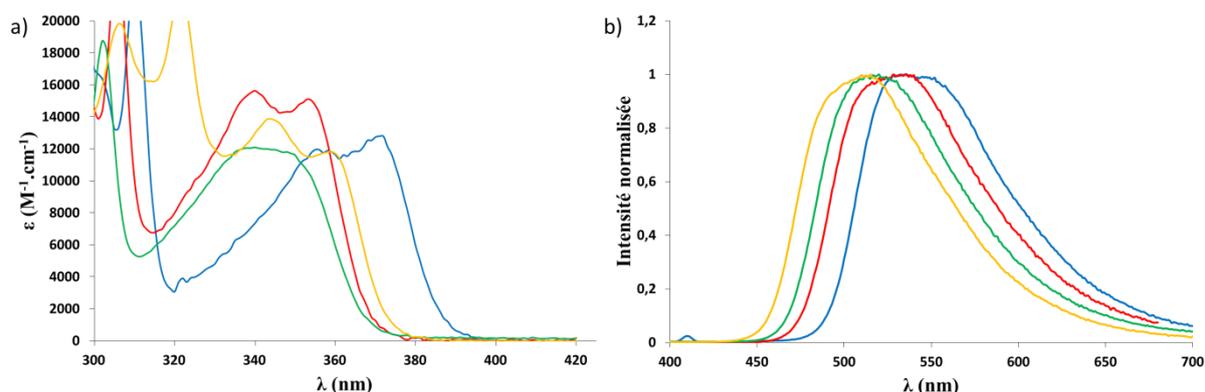


Figure 2.23 – Spectres a) d'absorption et b) d'émission des HBO **14** (bleu), **15** (rouge), **16** (vert), **17** (jaune) dans le toluène à 25 °C

La figure 2.23 présente les spectres d'absorption et d'émission des composés HBO **14** à **17** dans le toluène. Un profil d'absorption similaire est observé pour les composés HBO **14-17** avec des maxima d'absorption autour de 340 nm et des coefficients d'extinction molaire compris entre 12 000 et 15 500 M⁻¹.cm⁻¹. Il est tout de même à noter que le composé HBO **14** présente un déplacement bathochrome en absorption par rapport aux autres dérivés HBO **15-17** ($\lambda_{\text{abs}} = 371$ nm pour **14** contre $\lambda_{\text{abs}} = 322-339$ nm). Après photoexcitation dans la bande d'absorption de plus basse énergie, une seule bande d'émission est observée pour chaque composé à 535, 536, 515 et 513 nm pour les HBO **14** à **17** respectivement. Des déplacements de Stokes importants (> 8000 cm⁻¹) permettent d'attribuer ces bandes d'émission à la forme K* des HBO. Les rendements quantiques mesurés sont plus faibles que pour les dérivés HBI **5-8** avec des valeurs allant de 11 à 32 % avec un maximum de 32 % pour le HBO di-substitué **14**. Tout comme leurs analogues azotés, les HBO **14-17** présentent des temps de vie de l'ordre de la nanoseconde avec un déclin mono-exponentiel.

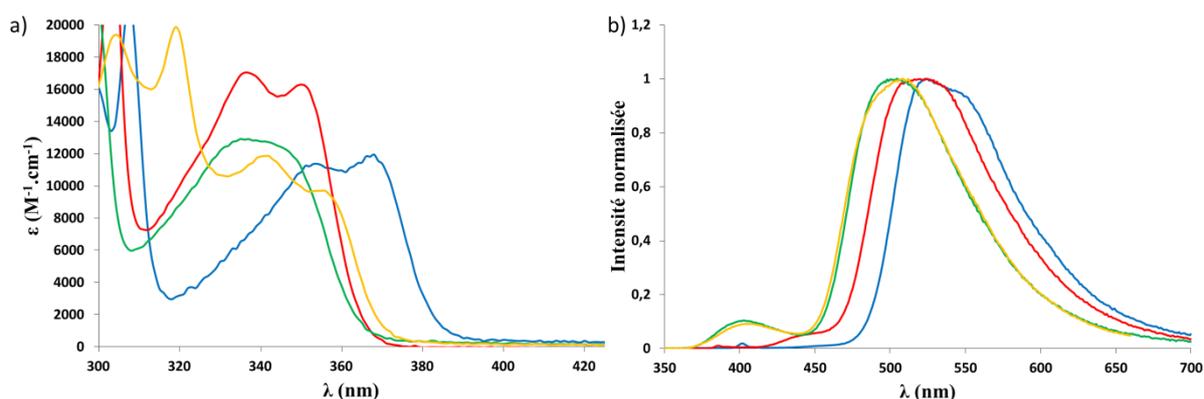


Figure 2.24 – Spectres a) d'absorption et b) d'émission des HBO **14** (bleu), **15** (rouge), **16** (vert), **17** (jaune) dans l'éthanol à 25 °C

Dans l'éthanol, aucune différence significative des spectres d'absorption par rapport au toluène n'est observée, avec des maxima de longueur d'onde d'absorption et des coefficients d'extinction molaire très proches. Après photoexcitation, une large bande d'émission majoritaire est observée mais contrairement aux dérivés HBI **5-8**, une seconde bande d'émission de plus haute énergie aux alentours de 400 nm est observée, correspondant à la stabilisation du tautomère E^* par les molécules d'éthanol.

Pour les HBO **14-17**, les spectres d'excitation ont été réalisés aux longueurs d'onde d'émission des deux tautomères E^* et K^* lorsqu'ils sont présents. Dans tous les cas, les spectres d'excitation recouvrent les spectres d'absorption, et permettent de conclure que les deux bandes d'émission observées proviennent d'une seule espèce moléculaire excitée. Un exemple est représenté sur la figure 2.25 pour le HBO **16**.

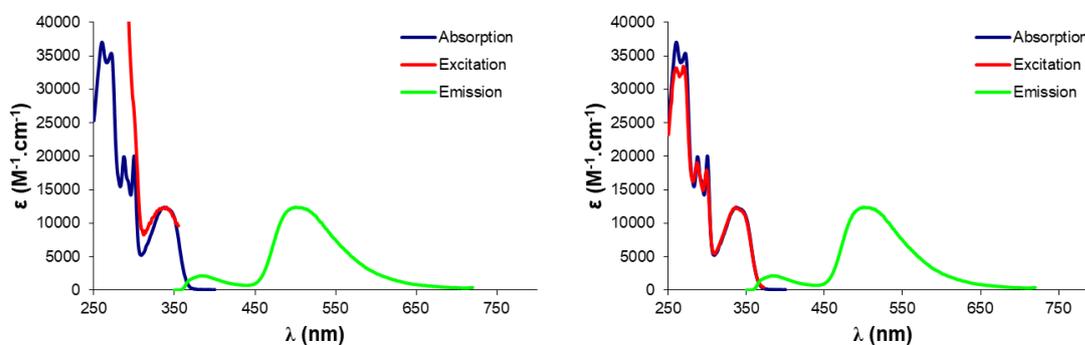


Figure 2.25 – Spectres d'absorption (bleu) et d'émission (vert) du HBO **16**. Spectres d'excitation (rouge) réalisés aux longueurs d'onde d'émission des deux tautomères E^* et K^* : $\lambda_{em} = 420$ nm (gauche) et 530 nm (droite) dans l'éthanol à 25 °C

Les rendements quantiques globaux mesurés sont plus faibles que dans le toluène ($\Phi = 4\text{-}31\%$ dans l'éthanol contre $11\text{-}32\%$ dans le toluène). Cette tendance a déjà été observée sur des composé similaires synthétisés au laboratoire¹⁰⁷.

Ici encore, la position de fonctionnalisation a une très faible influence sur les longueurs d'onde d'absorption et d'émission.

3. Propriétés spectroscopiques du composé HBT en solution

La figure 2.26 présente les spectres d'absorption et d'émission du HBT **19** dans le toluène et l'éthanol.

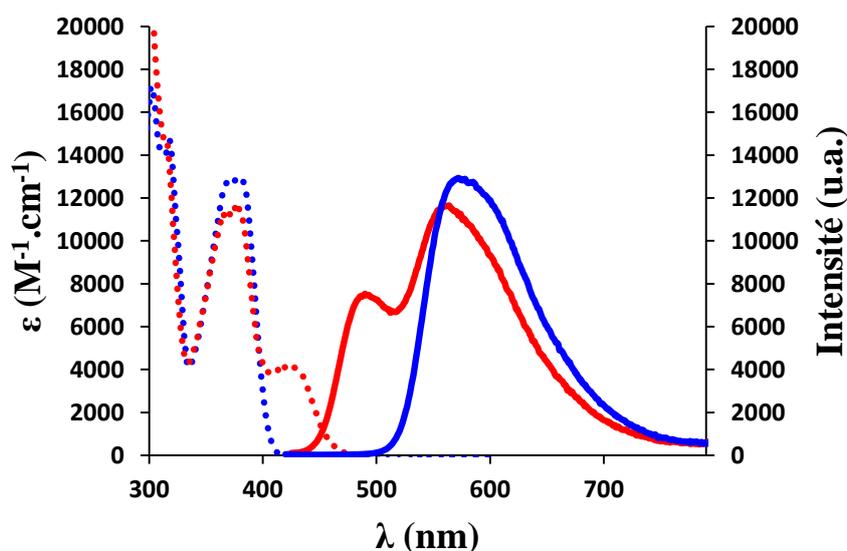


Figure 2.26 – Spectres d'absorption (pointillé) et d'émission (trait plein) du HBT **19** dans le toluène (bleu) et l'éthanol (rouge) à 25 °C

Dans le toluène, le HBT **19** présente un profil d'absorption similaire aux dérivés HBI et HBO, c'est à dire une bande d'absorption à 378 nm avec un coefficient d'extinction molaire de $13\ 000\ M^{-1}\cdot cm^{-1}$. Après photo-excitation à cette longueur d'onde, une bande d'émission intense est observée à 572 nm. L'important déplacement de Stokes ($\Delta_{SS} = 9\ 000\ cm^{-1}$)

observé permet d'attribuer cette bande d'émission unique au retour à l'état fondamental du tautomère K^* .

Dans l'éthanol, un profil optique différent est observé, comparé aux mesures dans le toluène. Deux bandes d'absorption sont observées, une majoritaire à 378 nm et une minoritaire à 425 nm avec des coefficients d'extinction molaire respectifs de 11 500 et 4 000 $M^{-1}.cm^{-1}$. Après photoexcitation à la longueur d'onde d'absorption de plus haute énergie (370 nm), une bande d'émission majoritaire à 562 nm est observée et attribuée à l'émission du tautomère K^* . Une seconde bande d'émission à 490 nm, de plus faible intensité est également observée. La présence de cette seconde bande est attribuée soit au tautomère E^* , soit à la présence à l'état excité d'une espèce anionique émissive correspondant à la déprotonation du tautomère énole. Cette hypothèse sera étayée dans la partie suivante. Des rendements quantiques de 15 et 7 % ont été calculés dans le toluène et l'éthanol respectivement. Ces rendements quantiques sont plus faibles que ceux des HBI et HBO di-substitués (53 % dans le toluène et 58 % dans l'éthanol pour le HBI **5**, 32 % dans le toluène et 31 % dans l'éthanol pour le HBO **14**).

4. Comparatif de l'influence de l'hétéroatome du cœur benzazole sur les propriétés optiques

Il nous a paru intéressant de comparer l'influence de l'hétéroatome du cycle HBX sur les HBX **5-19** synthétisés avec ceux de la littérature. La figure 2.27 montre l'étude de l'influence de l'hétéroatome du cycle benzazole sur les propriétés optiques de dérivés HBX seulement substitués par un méthyl en position 4' (HBO-Me¹⁰⁶, propriétés optiques des HBI-Me et HBT-Me non publiés).

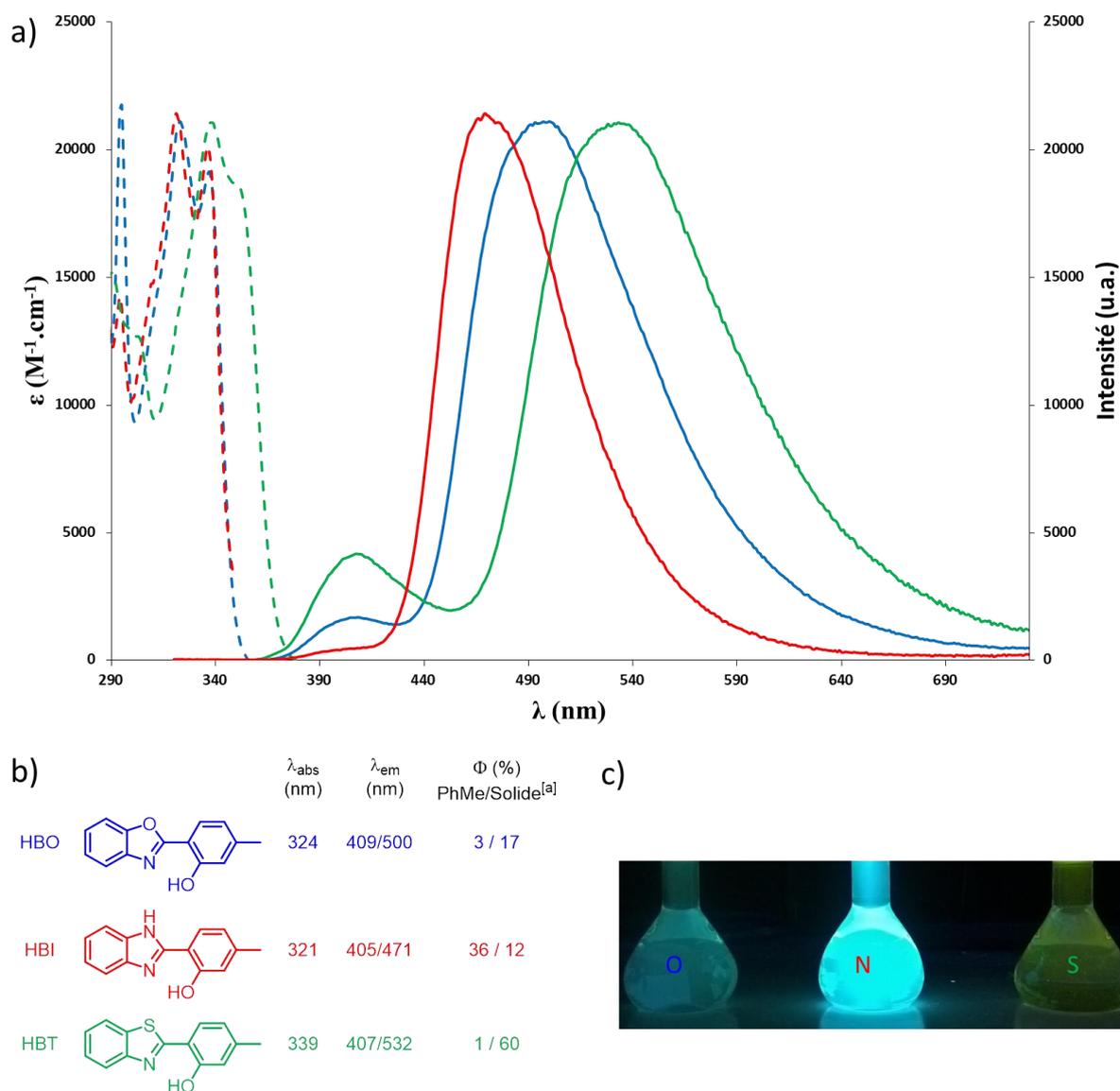


Figure 2.27 - a) Spectres d'absorption (pointillé) et d'émission (trait plein) dans le toluène à 25 °C, b) Données spectroscopiques et c) Photos des HBX-Me en solution dans le toluène sous irradiation à 365 nm. ^[a] Solide: en dispersion dans des pastilles de KBr

Des variations importantes des propriétés photophysiques sont observées sur différents paramètres photophysiques. Dans un premier temps, le passage d'un atome d'azote à un oxygène puis un soufre est accompagné d'un déplacement bathochrome prononcé de la longueur d'onde d'émission résultant du retour à l'état fondamental de la forme K^* ($\lambda_{\text{em}} = 471, 500$ et 532 pour les HBI-Me, HBO-Me et HBT-Me respectivement). Ce changement d'hétéroatome influence également le rapport d'intensité des émissions des tautomères E^*/K^* ; le dérivé HBI présentant une émission quasi unique de la forme K^* , alors que les

atomes d'oxygène puis de soufre semblent stabiliser le tautomère E*, donnant lieu à une émission duale E*/K*. Enfin, dans le cas du dérivé benzimidazole, un rendement quantique d'émission en solution fortement supérieur aux HBO/HBT est observé (36 % contre 3/1 %). Une explication à ce phénomène est la présence, pour les dérivés HBO et HBT d'un état TICT menant à des voies de désexcitation non-radiatives¹⁰². Ce phénomène semble défavorisé pour les dérivés HBI¹⁰³.

Une comparaison des propriétés optiques des dérivés HBX bis substitués par des espaceurs éthynyl TIPS a été effectuée.

Les spectres d'absorption et d'émission du HBI **5**, du HBO **14** et du HBT **19** sont présentés dans le toluène (Figure 2.28) et l'éthanol (Figure 2.30).

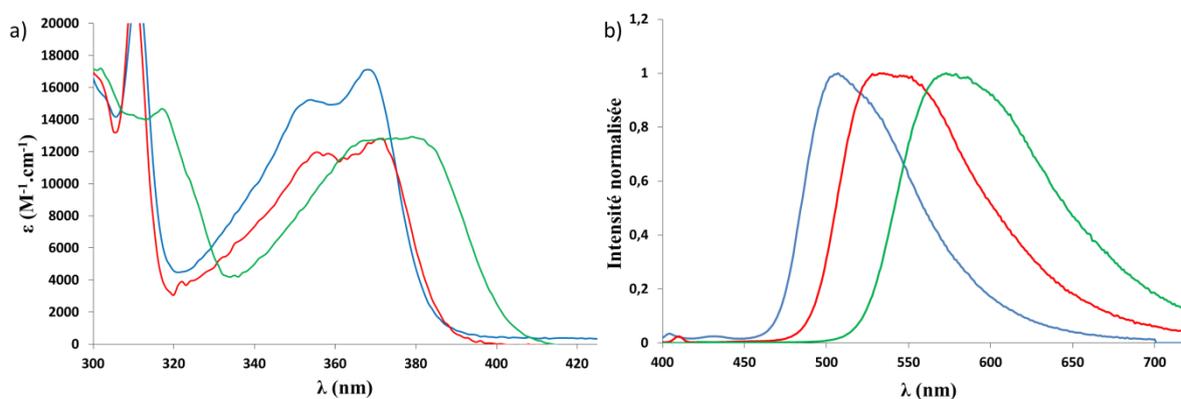


Figure 2.28 – Spectres a) d'absorption et b) d'émission du HBI **5** (bleu), HBO **14** (rouge) et HBT **19** (vert) dans le toluène à 25 °C

Dans le toluène, les composés **5**, **14** et **19** présentent des bandes d'absorption à des longueurs d'onde similaires ($\lambda_{\text{abs}} = 368, 371$ et 378 nm respectivement) et des coefficients d'absorption molaire compris entre $13\,000$ et $17\,000$ $\text{M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$. Après photoexcitation à 370 nm pour le composé **5**, et 360 nm pour les composés **14** et **19**, des bandes d'émission intenses avec des maxima d'émission respectifs de $507, 535$ et 572 nm sont observées. La tendance à un déplacement bathochrome lors du passage de l'azote à l'oxygène puis au soufre est ici également présente, dans les mêmes ordres de grandeur que pour les HBX-Me présentés plus tôt. Le rendement quantique décroît dans la série HBI>HBO>HBT ($\Phi = 53, 32, 15$ % respectivement).

Cet effet a été observé au laboratoire sur des dérivés 2-(2'-Hydroxybenzofurane)benzazoles (HBBX) possédant une délocalisation électronique étendue sur la partie phénolique, grâce à l'introduction d'un motif furane substitué (Figure 2.29)⁹³.

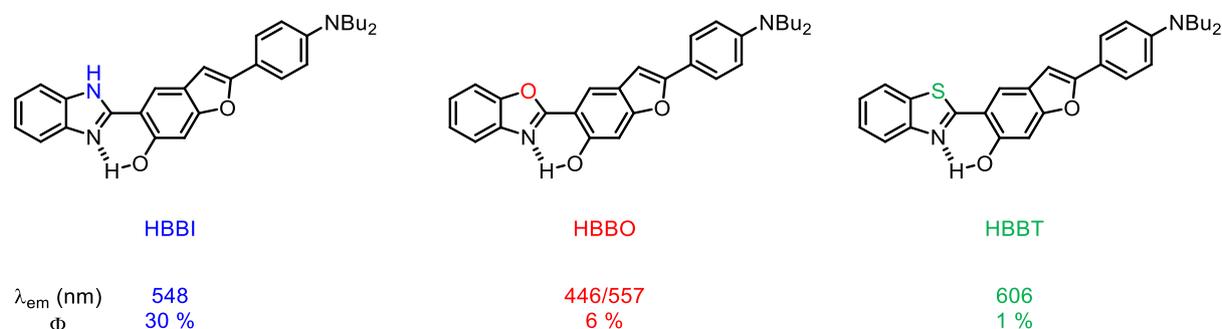


Figure 2.29 – Dérivés HBI, HBBO et HBBT et leurs longueurs d'onde d'émission en solution dans le toluène

Ici encore, l'effet bathochrome en émission est observé lors du changement d'hétéroatome. Dans le cas de l'étude des composés **5**, **14** et **19**, il est intéressant de noter qu'aucun ne présente d'émission duale E^*/K^* dans le toluène, à l'inverse des HBO et HBT substitués par un méthyl et du HBBO présenté figure 2.29.

Pour les mesures réalisées dans l'éthanol, les mêmes constatations sont faites quant à cet effet bathochrome en émission (Figure 2.30). Contrairement au HBI **5** et au HBO **14**, pour le dérivé HBT **19**, l'apparition d'une seconde bande d'absorption à 431 nm avec un coefficient d'extinction molaire de $3000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ est observée. Une des hypothèses quant à l'apparition de cette bande est la présence à l'état fondamental de la forme déprotonée D^- du phénol. Cette hypothèse est appuyée par les travaux de Sakai *et. al.*¹¹¹, Chang *et. al.*¹¹² et Ulrich *et. al.*¹¹³. Après photoexcitation à 370 nm, le HBT **19** présente deux bandes d'émission à 498 et 562 nm qui pourraient correspondre à une émission duale D^*/K^* .

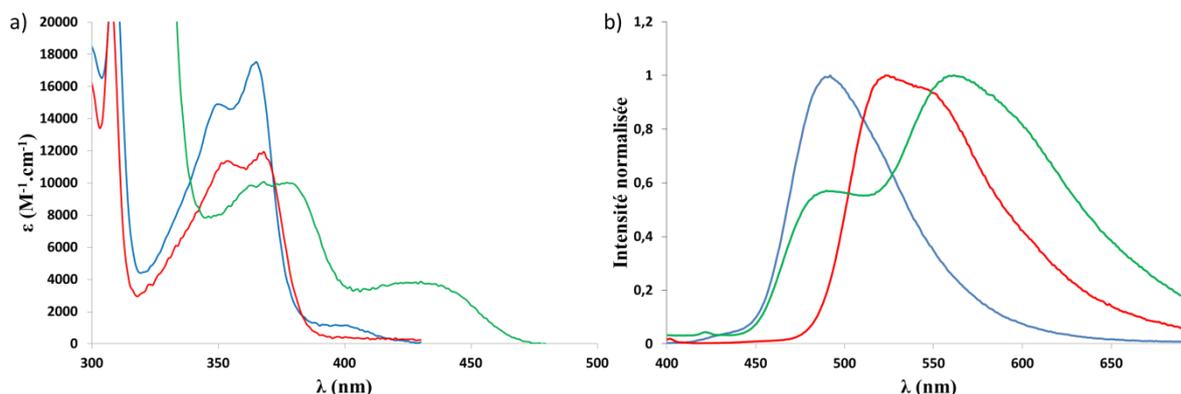


Figure 2.30 – Spectres a) d'absorption et b) d'émission du HBI **5** (bleu), HBO **14** (rouge) et HBT **19** (vert) dans l'éthanol à 25 °C

Dans les cas des composés HBI **6-8** et HBO **15-17** monosubstitués, la position de fonctionnalisation du groupement éthyne TIPS n'influe que peu sur les maxima d'absorption compris entre 338 et 353 nm. Une influence plus importante est à noter sur la longueur d'onde d'émission avec des longueurs d'onde maximales de 496, 483 et 449 nm pour les composés HBI **6**, **7** et **8** respectivement et 536, 515 et 513 nm pour les composés HBO **15**, **16** et **17** respectivement dans le toluène. Dans tous les cas, une émission unique du tautomère K^* est observée aussi bien pour les dérivés HBI que HBO dans le toluène. Dans l'éthanol, les trois dérivés HBO présentent une émission duale E^*/K^* , contrairement aux HBI qui présentent une émission unique. Les spectres d'excitation enregistrés aux longueurs d'onde de ces deux bandes d'émission recouvrent les spectres d'absorption, ce qui permet d'identifier l'espèce moléculaire comme la seule espèce émissive. L'émission unique des dérivés HBI même dans l'éthanol tend à confirmer que l'atome d'azote présente un caractère mésomère donneur trop important pour stabiliser la forme E^* en augmentant la basicité de l'accepteur de liaison hydrogène.

Les spectres d'absorption et d'émission dans l'éthanol des couples HBI/HBO **6/15**, **7/16** et **8/17** présentant respectivement une fonctionnalisation éthyne TIPS en position 3', 5' et 6' sont présentés par la figure 2.31.

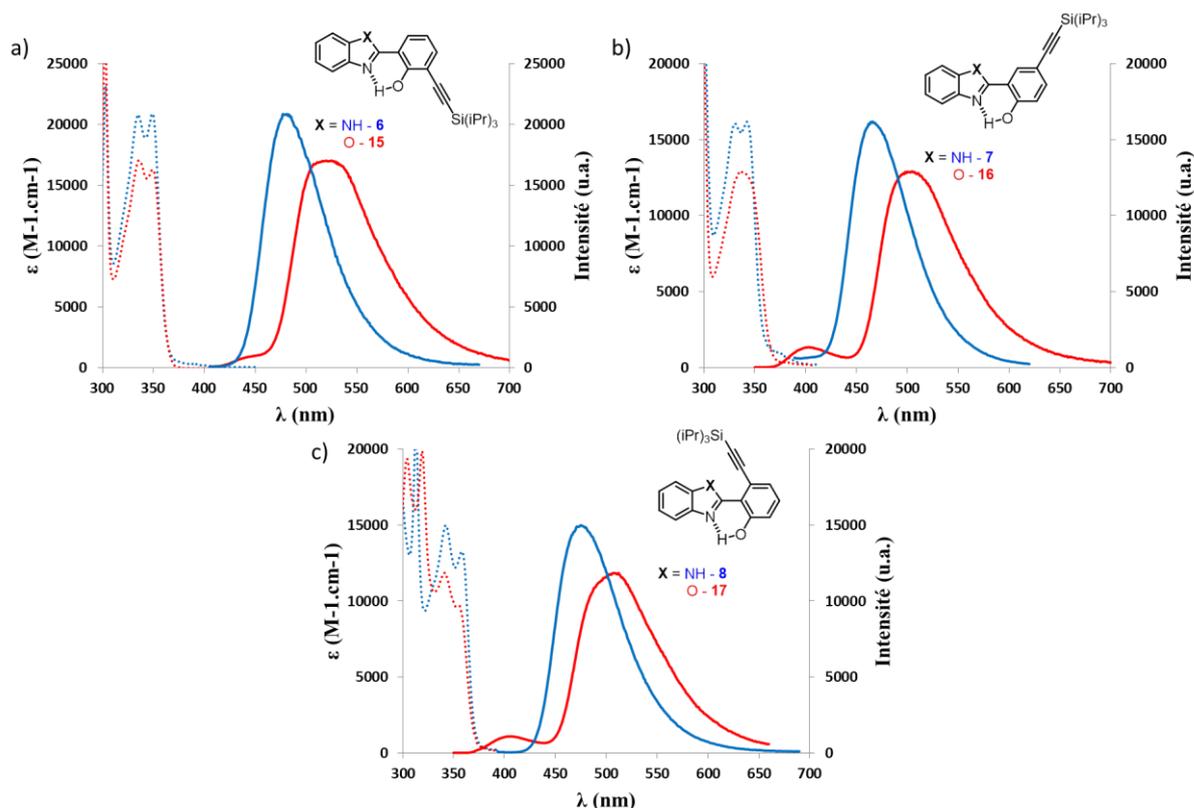


Figure 2.31 – Spectres d’absorption (pointillé) et d’émission (trait plein) des HBI/HBO a) 6/15, b) 7/16 et c) 8/17 dans l’éthanol à 25 °C

Pour résumer, le passage d’un atome d’azote à un atome d’oxygène ou un atome de soufre au sein des hétérocycles HBX entraîne plusieurs modifications des propriétés optiques de ces dérivés :

1. Un déplacement bathochrome de la longueur d’onde d’émission. Pour une substitution identique, les HBI émettront toujours à des énergies plus hautes que les HBO et les HBT.
2. Une stabilisation croissante du tautomère énoïl à l’état excité E^* dans les solvants protiques.
3. Une baisse des rendements quantiques de fluorescence en solution.

5. Dosage basique des dérivés HBX di-substitués 5, 14 et 19 : Mise en évidence d'une espèce anionique émissive D*

Les travaux de Sakai *et. al.*¹¹¹ et Cheng *et. al.*¹¹² et une précédente étude du laboratoire¹⁰⁷ (Figure 2.32) ont montré la possibilité d'observer dans certains solvants, comme des solvants dissociants (acétonitrile, DMF) ou des solvants protiques (EtOH) une émission venant de la forme anionique D*, résultante de la déprotonation du phénol à l'état excité. Cette espèce anionique peut également être observée en spectroscopie d'absorption à l'état fondamental par la présence d'une bande D caractéristique autour de 400 nm.

Cette forme déprotonée excité D* est stabilisée en présence d'un espaceur π -conjugué en position para du phénol. Une étude a récemment été réalisée au laboratoire sur des composés HBO modèles comportant un groupement tolyl en position para du cycle phénol (Figure 2.32.a). À l'état excité, une compétition est possible entre le processus d'ESIPT et une simple déprotonation entraînant deux signatures optiques différentes. La présence de cette espèce D/D* a également pu être mise en évidence par un titrage basique dans l'acétonitrile avec ajout de Me₄NOH¹⁰⁷.

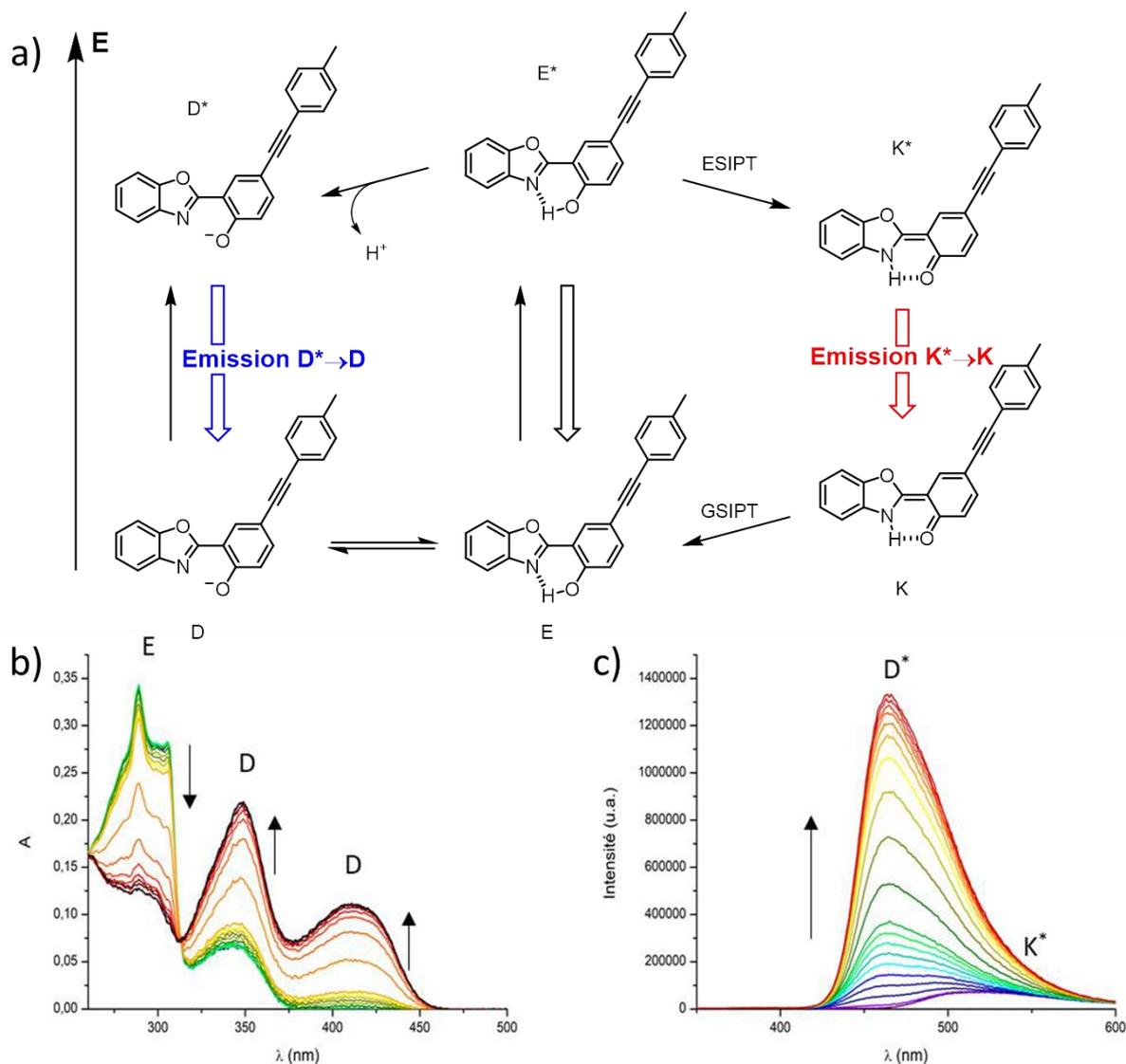


Figure 2.32 - a) Diagramme d'énergie simplifié représentant la compétition entre les processus d'ESIP et de déprotonation sur le HBO éthylnyl tolyl, b) Superposition des spectres d'absorption après ajout successif de base (Me₄NOH) et c) Superposition des spectres d'émission (enregistrés à $\lambda_{ex} = 320$ nm) après ajout successif de base¹⁰⁷

Pour étudier ce phénomène, les propriétés optiques des composés HBI **5**, HBO **14** et HBT **19** ont été étudiées dans différents solvants (toluène, THF, éthanol, acétonitrile et DMF). Ces solvants ont été choisis pour leur moment dipolaire croissant, pour leur caractère accepteur de liaison hydrogène (THF, éthanol, acétonitrile) ou dissociant (DMF).

Les spectres d'absorption pour les HBX **5**, **14**, **19** sont présentés sur la figure 2.33 alors que les spectres d'émission sont présentés sur la figure 2.34.

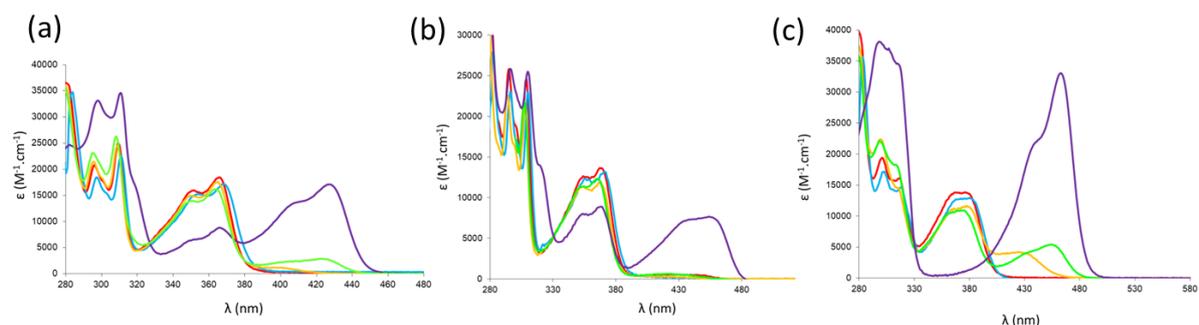


Figure 2.33 – Spectres d’absorption du (a) HBI 5, (b) HBO 14 et (c) HBT 19 dans le toluène (bleu), l’éthanol (orange), le THF (rouge), l’acétonitrile (vert) et le DMF (violet).

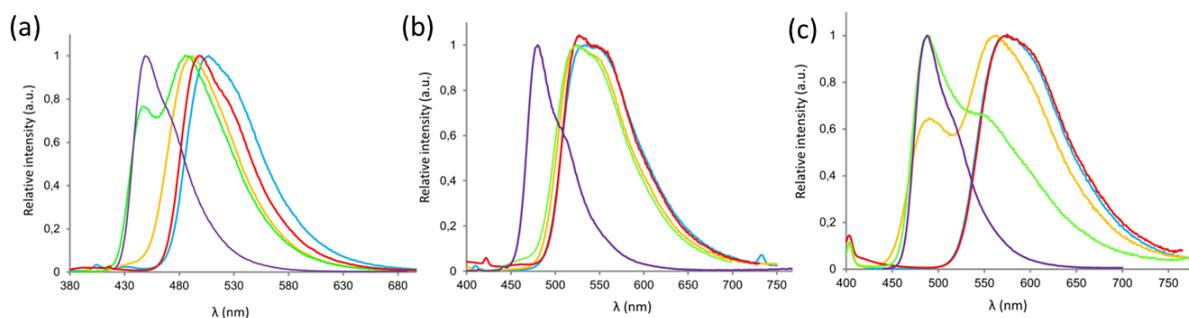


Figure 2.34 – Spectres d’émission du (a) HBI 5, (b) HBO 14 et (c) HBT 19 dans le toluène (bleu), l’éthanol (orange), le THF (rouge), l’acétonitrile (vert) et le DMF (violet).

Dans le toluène, le THF et l’éthanol, le dérivé HBI 5 présente une seule bande d’absorption centrée vers 370 nm. Après photoexcitation à 375 nm, une seule bande d’émission aux alentours de 500 nm, attribuée à la forme K^* est observée.

Dans le DMF, une bande d’absorption majoritaire est observée à 428 nm avec un coefficient d’extinction molaire de $17\,000\ M^{-1}\cdot cm^{-1}$. Cette bande d’absorption est attribuée à la stabilisation à l’état fondamental de l’espèce déprotonée D. Une bande d’émission majoritaire à 449 nm est observée après photoexcitation à 410 nm, attribuée à l’espèce anionique D^* .

Dans l’acétonitrile, ce phénomène est également observé avec l’apparition d’une bande d’absorption de faible intensité à 420 nm. Après photo-excitation à 370 nm, une bande d’émission minoritaire à 447 nm est observée, ainsi qu’une bande majoritaire à environ 490

nm. Cette émission duale D^*/K^* est observée uniquement dans ce solvant. Les rendements quantiques relatifs calculés sont compris entre 27 et 58 %.

Pour le dérivé HBO **14**, dans tous les solvants sauf le DMF, une seule bande d'absorption est observée vers 370 nm avec des coefficients d'extinction molaire de l'ordre de $13\,000\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. Après photo-excitation à 375 nm, le composé **14** présente une bande d'émission unique située aux alentours de 530 nm, attribuée à la forme K^* .

Dans le DMF, deux bandes d'absorption à 369 et 454 nm sont observées avec des coefficients d'extinction molaire proches ($8\,000$ et $7\,000\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ respectivement). La bande à 454 nm est toujours attribuée à l'espèce anionique stabilisée D. Après photo-excitation à 390 nm, une bande d'émission majoritaire est observée à 480 nm ainsi qu'un épaulement à 510 nm. Le spectre d'excitation réalisé à 490 nm recouvre parfaitement la bande d'absorption à 454 nm, ce qui démontre que l'émission observée est celle de la forme déprotonée D^* . Les rendements quantiques calculés sont compris entre 20 et 32 %.

Enfin, dans le cas du dérivé HBT **19**, l'atome de soufre semble favoriser la présence de la forme anionique à l'état fondamental comme à l'état excité de manière plus importante que pour les analogues HBI et HBO. Dans le toluène et le THF, les bandes d'absorption et d'émission observées ($\lambda_{\text{abs}} = 378$ et 376 nm, $\lambda_{\text{em}} = 572$ et 575 nm pour le toluène et le THF respectivement) sont cohérents avec la présence unique du tautomère K^* à l'état excité.

Dans l'éthanol et l'acétonitrile, deux bandes d'absorption sont présentes, une première autour de 370 nm et une seconde à 425 nm dans l'éthanol et 454 nm dans l'acétonitrile attribuées à l'espèce D qui semble relativement sensible à la nature du solvant.

Après photo-excitation dans la bande attribuée à la $S_0 \rightarrow S_1$ (370 nm), une émission duale D^*/K^* est obtenue. La forme D^* semble même majoritaire dans l'acétonitrile.

Dans le DMF, un comportement similaire est mis en évidence, à savoir la présence majoritaire de l'espèce déprotonée à l'état fondamental et excité. Il est à noter que la bande d'absorption à 462 nm dans le DMF présente un coefficient d'absorption molaire plus important ($\epsilon = 33\,000\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$). Les rendements quantiques calculés sont compris entre 3 et 20 %.

Afin de confirmer la nature des bandes d'émission observées dans l'acétonitrile et le DMF pour les composés **5**, **14** et **19**, des titrages basiques en absorption et en émission ont été réalisés par ajouts successifs d'équivalents d'hydroxyde de tétraméthylammonium (Me_4NOH) dans l'acétonitrile (Figure 2.35-37). L'acétonitrile a été choisi comme solvant car il permet de solubiliser parfaitement les dérivés HBX **5**, **14** et **19** ainsi que la base choisie. Par ailleurs, à l'état fondamental, l'espèce neutre est largement majoritaire dans l'acétonitrile.

Les dosages basiques en présence de Me_4NOH sont représentés sur les figure 2.35, 2.36 et 2.37 pour le HBI **5**, le HBO **14** et le HBT **19** respectivement.

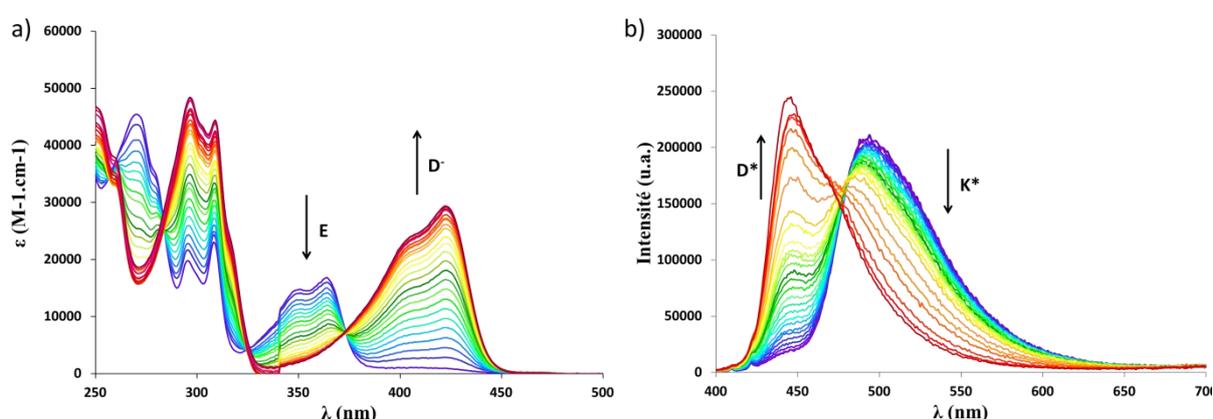


Figure 2.35 – a) Dosage en absorption et b) dosage en émission ($\lambda_{\text{ex}} = 375 \text{ nm}$) du HBI **5** dans l'acétonitrile à 25 °C

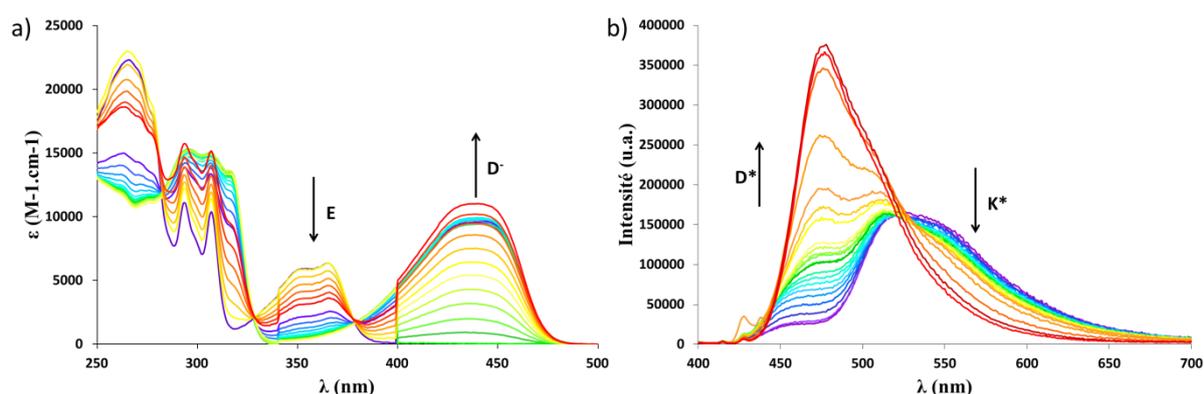


Figure 2.36 – a) Dosage en absorption et b) dosage en émission ($\lambda_{\text{ex}} = 380 \text{ nm}$) du HBO **14** dans l'acétonitrile à 25 °C

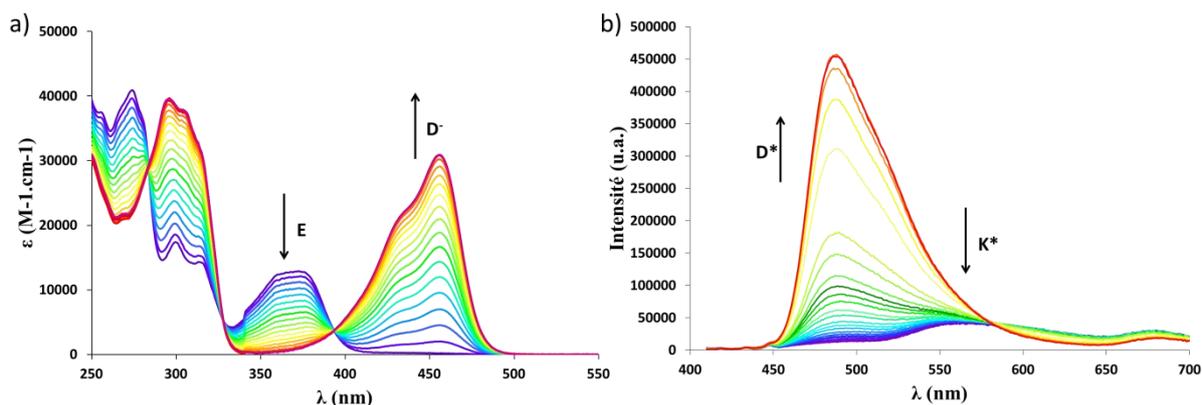


Figure 2.37 – a) Dosage en absorption et b) dosage en émission ($\lambda_{\text{ex}} = 395 \text{ nm}$) du HBT **19** dans l'acétonitrile à 25 °C

Pour tous les composés, en spectroscopie UV/Visible, l'ajout de base entraîne une diminution progressive d'intensité de la bande située autour de 364 nm correspondant à la transition $S_0 \rightarrow S_1$ de la forme E. Une forte augmentation d'intensité de la bande d'absorption centrée vers 420 nm est également observée. Cette bande correspond à la formation dans le milieu de l'espèce anionique D qui est stabilisée par la présence d'une délocalisation électronique en para du phénol. Les mesures en spectroscopie de fluorescence ont été réalisées en excitant au point isobestique des spectres d'absorption ($\lambda_{\text{ex}} = 373, 380$ et 394 nm pour le HBI **5**, HBO **14** et HBT **19** respectivement). Au fur et à mesure des ajouts de base, l'intensité de la bande d'émission de plus basse énergie, et attribuée à la forme K^* diminue. L'intensité de la bande d'émission de plus haute énergie attribuée à la formation de l'espèce D^* augmente. Après l'ajout de trois équivalents de base, cette bande ne semble plus gagner en intensité. Le profil optique ne semble plus varier après l'ajout de six équivalents de base. Les bandes d'absorption et d'émission observées autour de 425-440 et 440-495 nm sont attribuées à la forme déprotonée.

Les figures 38a, 38b et 38c montrent l'évolution du rapport d'intensité de l'émission de la forme D^* sur l'intensité de l'émission de la forme K^* par rapport aux ajouts successifs de base pour le HBI **5**, HBO **14** et HBT **19** respectivement. La formation de l'anion semble quasiment linéaire suite aux ajouts de base, pour atteindre un plateau après 5,5 équivalents

pour tous les composés, correspondant à la déprotonation complète des dérivés HBX. Dans tous les cas, une bonne corrélation est trouvée.

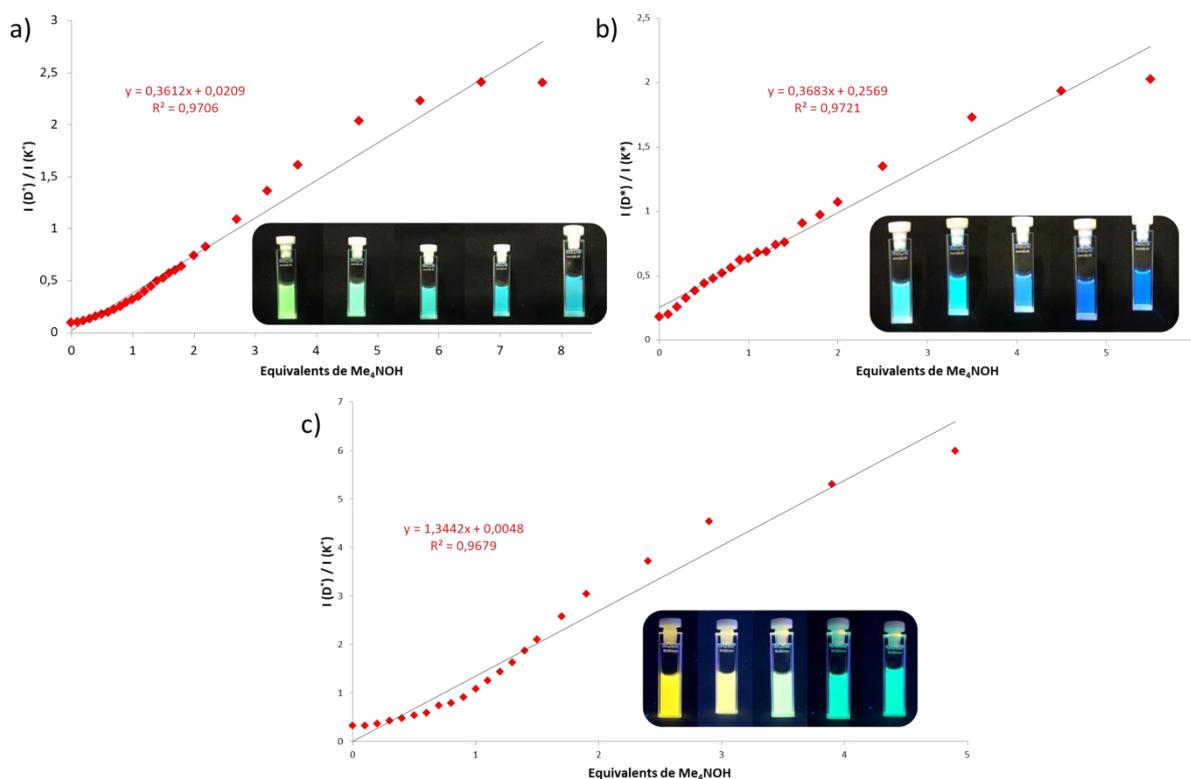


Figure 2.38 – Variation du rapport d'intensité d'émission $I(D^*)/I(K^*)$ en fonction du nombre d'équivalent de base, et photos des solution dans l'acétonitrile avant et après ajout de 0.5, 1.5, 2 et 3.5 équivalents de base du a) HBI 5, b) HBO 14 et c) HBT 19

6. Propriétés photophysiques à l'état solide

Les propriétés spectroscopiques à l'état solide des dérivés HBX synthétisés ont également été étudiées. Pour ce faire, les différents HBX ont été incorporés à une matrice de KBr (0,5 % massique). Les rendements quantiques de fluorescence ont été mesurés à l'aide d'une sphère d'intégration par comptage de l'ensemble des photons réémis par les composés. Les propriétés optiques sont détaillées dans le tableau 2.3.

Les spectres d'émission sont présentés par la figure 2.39.

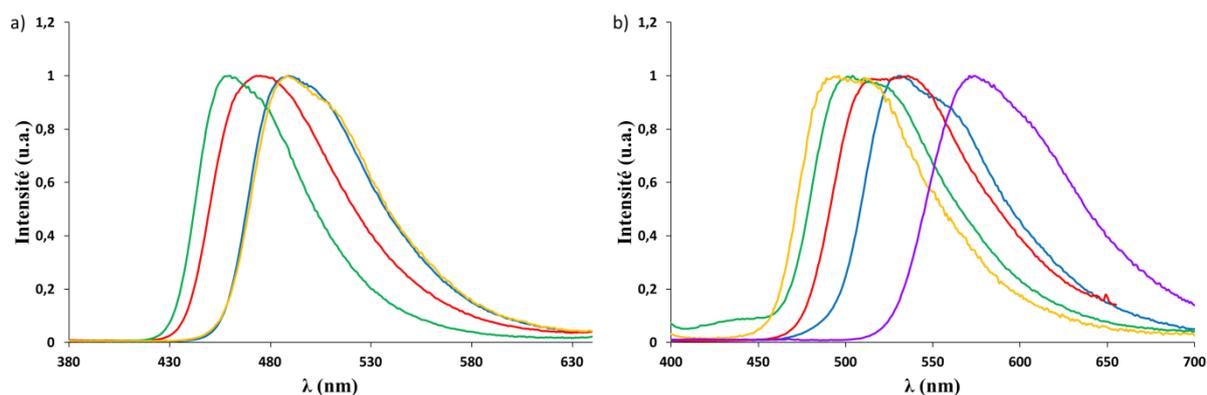


Figure 2.39 - Spectres d'émission à l'état solide à 25 °C des dérivés a) HBI **5** (bleu), **6** (rouge), **7** (vert) et **8** (jaune) et b) HBO **14** (bleu), **15** (rouge), **16** (vert), **17** (jaune) et HBT **19** (violet)

Les profils optiques des dérivés HBX sont similaires à ceux observés en solution. Les longueurs d'onde maximales d'émission sont comprises entre 470 et 577 nm. Pour les dérivés HBI, les rendements quantiques mesurés à l'état solide sont compris entre 30 et 68 % et sont généralement inférieurs à ceux déterminés dans le toluène. Cette tendance diffère de ce qui est décrit dans la littérature, où les fluorophores ESIPT sont généralement éteints en solution, mais très émissifs à l'état solide du fait d'une restriction des rotations intramoléculaires. Le dérivé HBI **8** est une exception dans cette série puisque son rendement quantique augmente à l'état solide par rapport à celui calculé en solution.

Pour les dérivés HBO et HBT, la tendance est inversée puisqu'une forte augmentation des rendements quantiques à l'état solide est observée.

Partie 4 – Calculs théoriques

Dans le but de confirmer les résultats expérimentaux, des calculs TD-DFT ont été réalisés en collaboration avec l'équipe de chimie théorique du professeur Denis Jacquemin de l'université de Nantes, et plus précisément par le Dr. Pauline Vérité dans le cadre de son doctorat. Les calculs effectués reposent sur une approche combinant les méthodes TD-DFT, ADC(2) et CC2 et concernent les propriétés photophysiques des HBX **5-8**, **14-17** et **19** dans le toluène.

Une partie des résultats est présentée dans le tableau 2.4.

Tableau 2.4 – Données théoriques et expérimentales pour les dérivés HBX dans le toluène

	HBI				HBO				HBT
	5	6	7	8	14	15	16	17	19
ΔG^* [a]	-0,41	-0,34	-0,35	-0,24	-0,28	-0,26	-0,24	-0,23	-0,32
E [b]	2,49	2,55	2,62	2,64	2,44	2,49	2,57	2,61	2,24
λ_{em} (théo) [c]	497	485	472	468	507	497	481	474	552
λ_{em} (exp) [d]	507	496	483	476	535	537	518	515	572

[a] Différence d'énergie libre des formes E* et K* (en eV). [b] Energie d'émission de la bande K* (en eV) [c] Longueur d'onde d'émission théorique (en nm) [d] Longueur d'onde d'émission mesurée expérimentalement (en nm).

Les valeurs des ΔG^* indiquent que pour tous les dérivés HBX, l'énergie libre du tautomère kéto est largement inférieure à celle de la forme énoï, ce qui signifie que l'émission est issue de la forme K*. Ces résultats sont en accord avec les données expérimentales où tous les dérivés HBX présentaient une émission unique de la forme K*. Une valeur positive de ΔG^* aurait indiqué une énergie libre plus faible pour la forme énoï. Une valeur proche de zéro aurait quant à elle laissé penser à une émission simultanée des deux tautomères du fait de leur faible différence d'énergie libre.

Les longueurs d'onde d'émission théorique ont été calculées par l'équation suivante :

$$\lambda = h.c/E$$

où h est la constante de Planck, exprimée en eV.s ($1 \text{ eV} = 1.602 \cdot 10^{-19} \text{ J}$) et E est l'énergie d'émission, exprimée en eV. Ces longueurs d'onde théoriques sont plus faibles que les valeurs expérimentales (environ 10 nm pour les HBI **5-8**, 35 nm pour les HBO **14-17** et 20 nm pour le HBT **19**), mais suivent néanmoins la même tendance pour tous les dérivés.

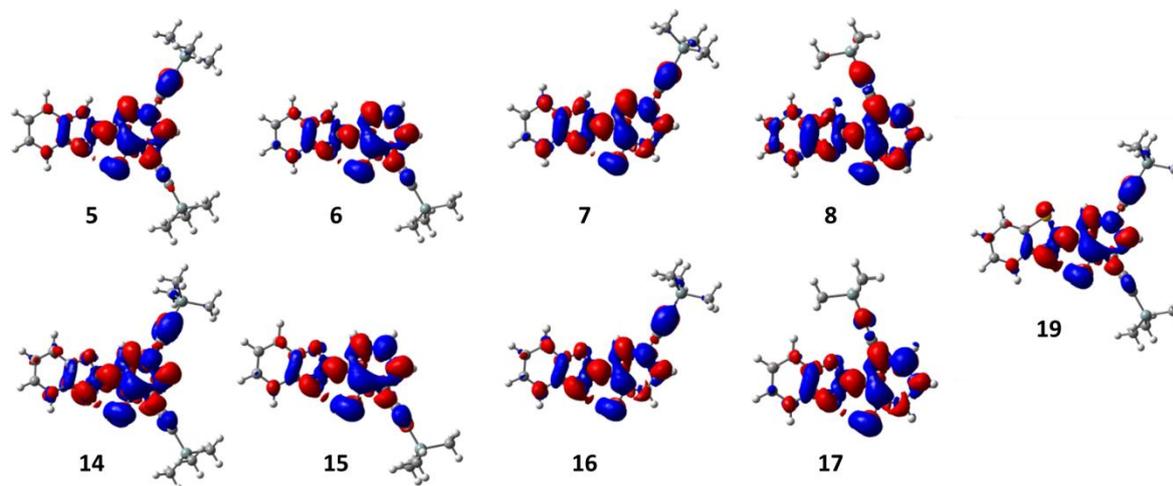


Figure 2.40 - Différence de densité électronique entre l'état fondamental et l'état excité pour les HBI **4** à **8**, HBO **14** à **17** et le HBT **19**. Les zones bleues/rouges indiquent une diminution/augmentation de la densité électronique après photoexcitation

La figure 2.40 montre les variations de densité électronique entre l'état fondamental et l'état excité des dérivés HBX. Pour tous ces dérivés, une baisse de la densité électronique est observée sur le groupement hydroxyle de la partie phénolique, traduisant une diminution du pKa de ce dernier. A l'inverse, une augmentation de la densité électronique est observée sur l'imine de la partie benzazole. Ces facteurs favorisent le phénomène d'ESIPT. Cette figure montre également que lors de l'introduction du groupement éthynyl TIPS en position 6' (dérivé **8** et **9**), une augmentation de la densité électronique sur les liaisons reliées à la triple liaison est observée.

Conclusion

Dans ce chapitre, deux séries de dérivés HBX fonctionnalisés en positions 3',5', 3', 5' et 6' par des groupements ethynyl triisopropylsilanes ont été synthétisées. Ces deux familles ont été obtenues par des voies de synthèse courtes en deux étapes seulement. La principale difficulté de ces synthèses, et plus particulièrement pour les dérivés HBI fut les problèmes rencontrés lors des purifications une fois le cœur benzazole formé. Un travail d'optimisation fut réalisé pour l'étape de formation des benzimidazoles au micro-onde avec pour résultat des rendements de réactions jusqu'à plus de deux fois supérieur pour certains substrats par rapport aux conditions décrites dans la littérature. Un dernier composé HBT substitué en position 3',5' par les mêmes groupements a également été synthétisé dans le but de comparer l'influence de l'hétéroatome sur les propriétés spectroscopiques de ce type de dérivés. Pour quatre de ces composés (HBI **5**, **7** et **8** et le HBO **14**), des cristaux ont pu être obtenus par évaporation lente d'un mélange de solvant (DCM/EtOH) concentré en composé. De ces cristaux, des structures par diffraction des rayons X ont pu être obtenues, montrant les différentes interactions au sein de la maille entre les composés et le solvant ou entre les composés eux-mêmes. Ces structures font clairement apparaître la coplanarité des cycles benzazole et phénolique, même dans le cas du composé **8** fonctionnalisé en position 6' pour lequel une déformation aurait pu être attendue du fait de la gêne stérique instaurée par la position du groupement éthynyl TIPS.

Tous ces composés ont été étudiés en spectroscopie d'absorption et de fluorescence afin d'en déterminer les propriétés photophysiques. L'étude fut réalisée dans le toluène et l'éthanol afin de savoir également comment la polarité et le caractère protique du solvant influencent ces propriétés optiques. Les spectres présentés en partie 3 montrent que pour l'ensemble de ces composés, et quel que soit le solvant, une bande d'émission majoritaire est présente, attribuée à la seule émission du tautomère K^* , avec un déplacement de Stokes élevé. De plus, les spectres d'excitation réalisés à la longueur d'onde d'émission maximale recouvrent parfaitement les spectres d'absorption, permettant d'affirmer que l'émission observée est dû au retour à l'état fondamental de l'espèce moléculaire excitée. Une émission duale E^*/K^* a été observée pour la plupart des dérivés HBO dans l'éthanol, mais pas pour leurs analogues azoté benzimidazole. En effet le caractère mésomère donneur de

l'azote des benzimidazole stabilise la forme K^* même dans des solvants protiques qui sont pourtant connus pour stabiliser le tautomère E^* .

Pour les dérivés HBI, de bons rendements quantiques de fluorescence sont observés en solution avec un maximum de 54 % pour le composé **7**. La position de fonctionnalisation ne semble que très peu influencer ces valeurs. Une baisse d'environ 20 % est observée lors du passage à l'état solide, excepté pour le composé **8** substitué en position 6' qui lui voit son rendement quantique passer de 49 à 68 %. Cette tendance s'inverse dans le cas des composés HBO qui présentent des rendements quantiques plus faibles en solution (entre 15 et 32 % dans le toluène) qui augmentent jusqu'à 82 % à l'état solide pour le dérivé disubstitué. La position de fonctionnalisation semble avoir plus d'impact sur ces dérivés, car ce dernier est le seul à dépasser les 15 % en solution.

L'influence de l'hétéroatome a été étudiée en comparant les composés HBI et HBO substitués sur la même position (ainsi que le HBT **5** dans le cas des di-substitués). Le passage d'un benzimidazole à un benzoxazole et enfin un benzothiazole s'accompagne un déplacement de la longueur d'onde d'émission vers le rouge.

Après l'observation d'une bande d'absorption supplémentaire de plus basse énergie dans l'éthanol pour le composé HBI **5**, celui-ci ainsi que ses analogues HBO **14** et HBT **19** ont été étudiés dans plusieurs solvants de constante diélectrique croissante (toluène, éthanol, THF, acétonitrile, DMF). Cette étude a permis de mettre en évidence la stabilisation d'une forme anionique résultant de la déprotonation du cycle phénol. Afin d'approfondir cette étude, des titrages basiques en absorption et en émission ont été réalisés sur ces composés à l'aide d'hydroxyde de tetraméthylammonium dans l'acétonitrile, ce qui a permis de mettre en évidence cette forme anionique, à l'état fondamental comme à l'état excité.

Chapitre 3 Synthèse et étude des propriétés photophysiques de dérivés HBO mono ou bis arylés

Ce chapitre s'inscrit dans la thématique de recherche visant à développer des méthodes de synthèse simples permettant d'augmenter sensiblement les rendements quantiques en solution des fluorophores dérivés de HBO. Il traite de la synthèse et de l'étude spectroscopique de dérivés HBO mono ou bis fonctionnalisés par différents groupements encombrants aromatiques ou hétéroaromatiques.

Partie 1 – Introduction

Les travaux du laboratoire consistant à fonctionnaliser des cœurs HBO par différents groupements éthyne aryl ou éthyne silyl ont permis de facilement obtenir des molécules émissives à la fois en solution et à l'état solide. Développer des molécules présentant une forte émission en solution et l'état solide est un défi important car la plupart des fluorophores organiques présentent soit un phénomène d'extinction induite par l'agrégation (Aggregation Caused Quenching, ACQ en anglais), soit un processus d'émission induite par l'agrégation (Aggregation Induced Emission, AIE en anglais). Des composés fortement émissifs en solution diluée et à l'état solide sont très recherchés car ils peuvent permettre d'étendre la gamme des applications possibles. Il n'existe que peu d'exemples de ce type de molécules dans la littérature.

Quelques exemples sont présentés sur la figure 3.1 :

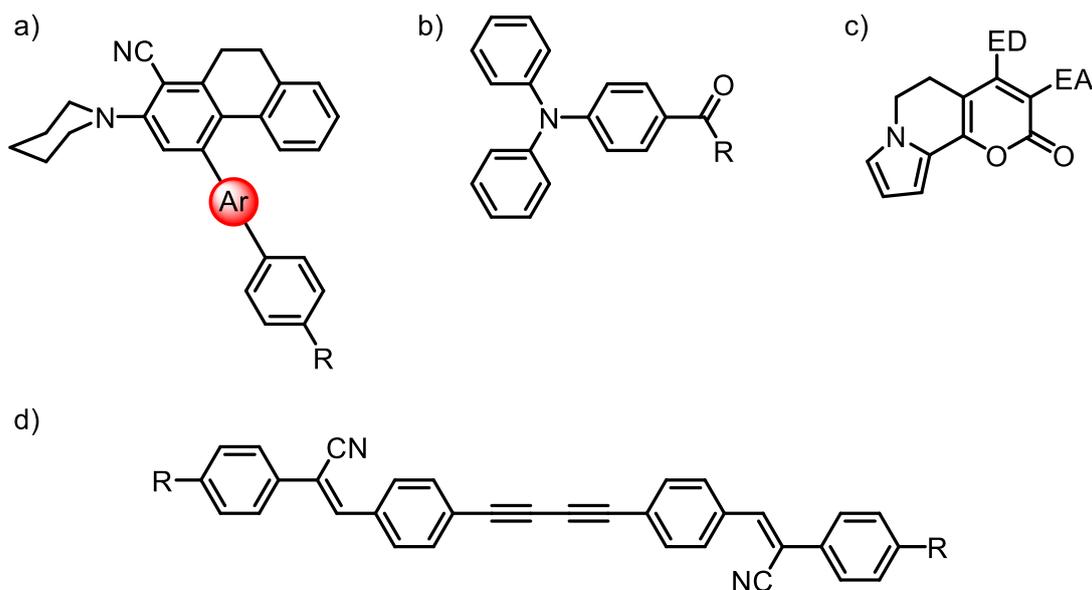


Figure 3.1 – Exemples de molécules émissives en solution et à l'état solide décrites par a) Kant *et. al.*¹¹⁴, b) Qian *et. al.*¹¹⁵, c) Goel *et. al.*¹¹⁶ et d) Zhao *et. al.*¹¹⁷

Ces molécules qui sont toutes émissives en solution diluée et à l'état solide présentent un cœur π -conjugué non plan, rigidifié, qui incorpore des groupements électro-donneur et accepteur. La rigidité moléculaire facilite l'émission en solution en supprimant les vibrations et les rotations intramoléculaires et la non planarité permet d'éviter des empilements trop importants à l'état solide qui entraîneraient une extinction de la fluorescence.

Les molécules développées au laboratoire et dans le chapitre 2 sont planes à l'état fondamental mais des mouvements moléculaires importants ont lieu à l'état excité. Ceux-ci, combinés à la forte rigidité moléculaire induite par les groupements éthynyl aryl ou éthynyl silyl contribuent à une forte émission en solution et à l'état solide.

Lorsqu'ils sont substitués en position ortho du phénol par un groupement éthynyl, certaines conditions de solvants ou dans des milieux basiques, les dérivés HBO peuvent partiellement se cycliser pour former un dérivé benzofurane qui ne présente plus de processus ESIPT (Figure 3.2).

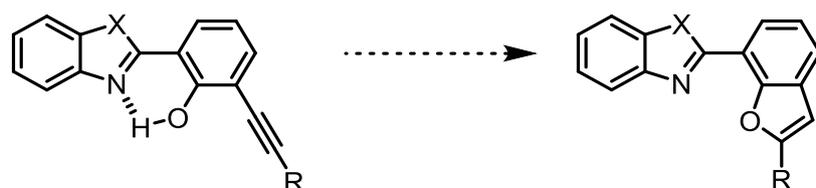


Figure 3.2 – Formation d'un produit secondaire benzofurane

Ces composés ont notamment été mis en évidence lors de l'étude réalisée au laboratoire sur la formation et la stabilisation d'une forme déprotonée des dérivés HBO fonctionnalisés par des groupements éthyne tolyl.¹⁰⁷ En effet, lors du titrage basique réalisé en émission, une seconde bande minoritaire de plus haute énergie ($\lambda_{em} = 390$ nm) apparaît et gagne progressivement en intensité avec les ajouts successifs de base (Figure 3.3).

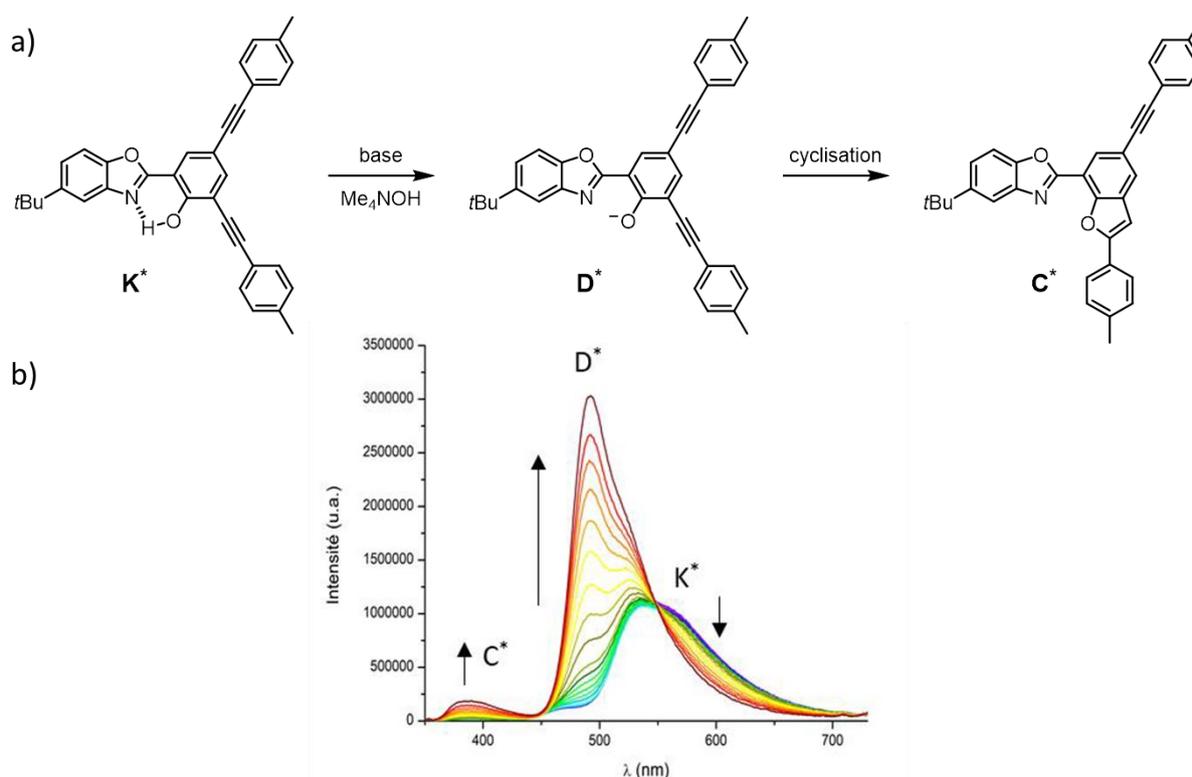


Figure 3.3 – a) Structure du HBO ethynyl tolyl et b) superposition des spectres d'émission (enregistrés à $\lambda_{ex} = 315$ nm) après ajout successif d'équivalents de Me_4NOH ¹⁰⁷

La longueur d'onde d'émission enregistrée ne correspond pas à la présence du tautomère E*. De plus, les spectres d'excitation réalisés à cette longueur d'onde (390 nm) ne recouvrent pas les spectres d'absorption de la forme neutre ni de la forme déprotonée, laissant envisager la présence d'une autre espèce moléculaire émissive. L'hypothèse la plus

probable est la formation du cycle benzofurane par réaction du phénolate sur la triple liaison adjacente. Pour confirmer cette hypothèse, le composé cyclisé a été synthétisé, isolé et ses propriétés photophysiques étudiées (Figure 3.4).

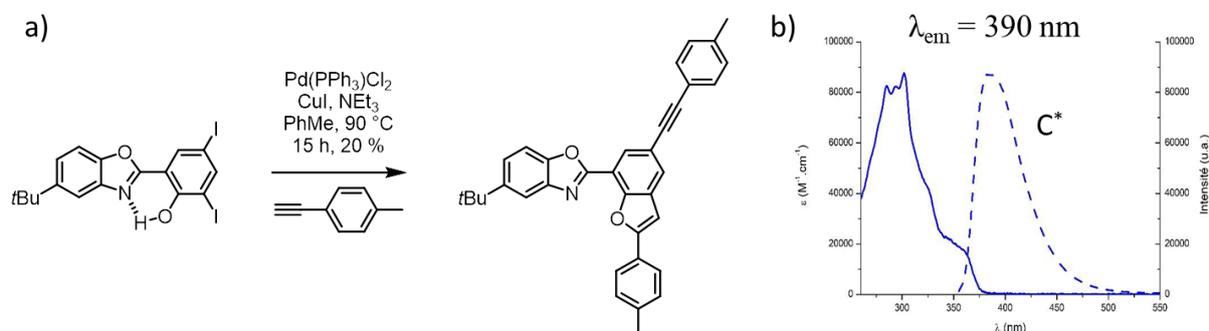


Figure 3.4 – a) Schéma de synthèse et b) Spectres d'absorption (trait plein) et d'émission (tiret) du composé cyclisé

La présence d'une bande d'émission à 390 nm et un spectre d'excitation enregistré à cette longueur d'onde qui recouvre le spectre d'absorption permet de confirmer cette hypothèse de cyclisation.

Pour pouvoir s'affranchir de cette réaction secondaire parasite et amplifier la non planarité des molécules, présentée dans la littérature comme un élément important pour favoriser une émission en solution et à l'état solide, il nous a semblé intéressant de poursuivre l'étude décrite dans le chapitre 2, en remplaçant les groupements ethynyl TIPS par des groupements aryls ou hétéroaryls, sans espaceur.

Notre choix s'est porté sur trois types de fonctionnalisation du cœur π -conjugué de dérivés HBO (Figure 3.5) :

- La première famille est constituée de dérivé HBO portant un ou des groupement(s) fonctionnalisés par une fonction électro-donneuse (Me, NMe₂, NEt₂).
- La seconde famille présente une fonctionnalisation par des groupements hétéroaromatiques (thiophène, pyridine).
- Enfin, une famille de HBO fonctionnalisée par des groupements aromatiques encombrés (anthracène, mésityle) a été synthétisée.

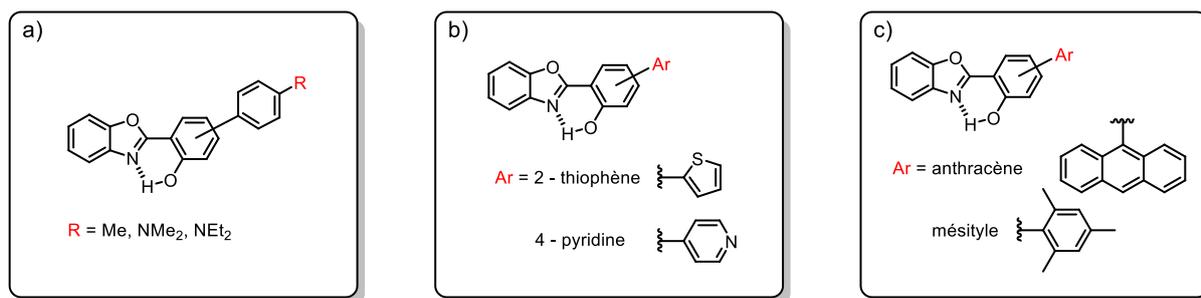


Figure 3.5 – Structures générales des trois familles de dérivés HBO visés, fonctionnalisés par a) des cycles phényles non encombrés, b) des hétérocycles et c) des cycles phényles encombrés

Des travaux récents de Li *et. al.* décrivent la synthèse et l'étude des propriétés photophysiques de nouveaux fluorophores dérivés de HBT fonctionnalisés par différents groupements furane ou thiophène en position 5' (Figure 3.6).¹¹⁸

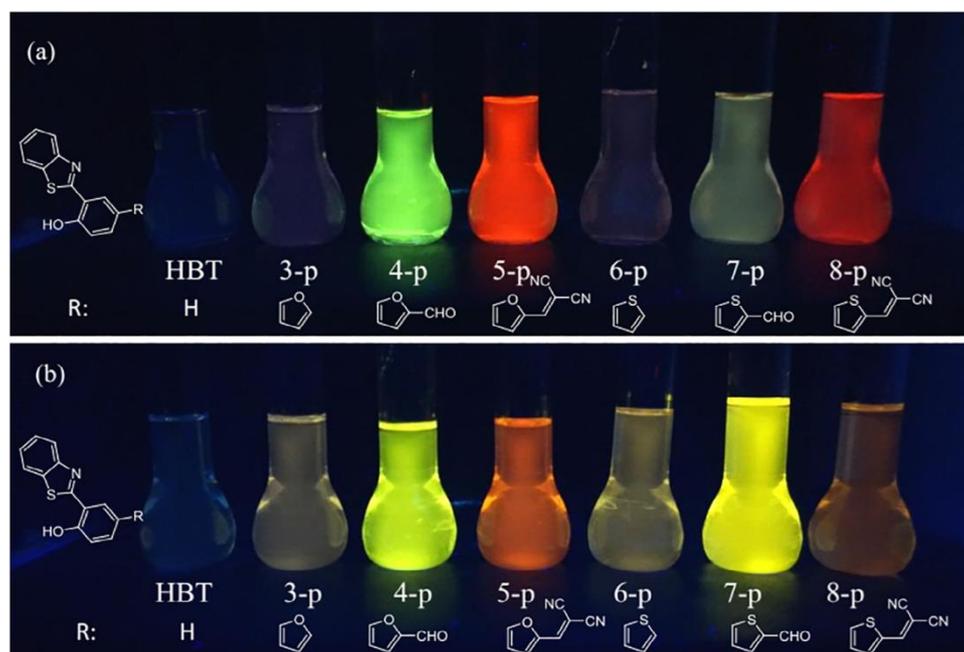


Figure 3.6 – Photos des dérivés HBT fonctionnalisés en position 5' par différents groupements furane ou thiophène en solution dans a) l'acétonitrile et b) le toluène ($\lambda_{\text{ex}} = 365 \text{ nm}$)¹¹⁸

Ces fluorophores sont émissifs en solution et à l'état solide. Par ailleurs, des longueurs d'onde déplacées vers le rouge ont été obtenues ($\lambda_{\text{em}} = 612 \text{ nm}$) en fonction de la nature électronique de la fonctionnalisation.

Chapitre 3 – HBO arylés

Cette publication permet d'envisager des déplacements bathochromes en émission pour les composés HBO ciblés en fonction de la nature et de la position de la fonctionnalisation.

Ce chapitre sera divisé en deux parties : une première sur les voies de synthèses utilisées pour obtenir les dérivés HBO cibles, et une seconde sur l'étude des propriétés optiques de ces derniers.

Partie 2 – Synthèse et caractérisation de dérivés HBO arylés.

1. Dérivés HBO fonctionnalisés par des groupements phényles

Le schéma 3.1 montre la voie de synthèse utilisée pour obtenir les dérivés HBO **20** à **24**. Les HBO di et monohalogénés **10** et **11** (dont les synthèses sont décrites dans le chapitre 1) sont mis en réaction dans des conditions de couplage croisé au palladium de type Suzuki en présence de groupements aromatiques possédant une fonction acide boronique. Les fonctions aromatiques choisies portent des groupements électrodonneurs soit en position *meta* (diméthylamino), soit en position *para* (méthyle, diéthylamino) de l'acide boronique. Ces réactions de couplage utilisent le complexe Pd(dppf)Cl₂ comme catalyseur et la triéthylamine comme base dans un mélange THF/H₂O pour obtenir les HBO **20-23** avec des rendements compris entre 6 et 60 %.

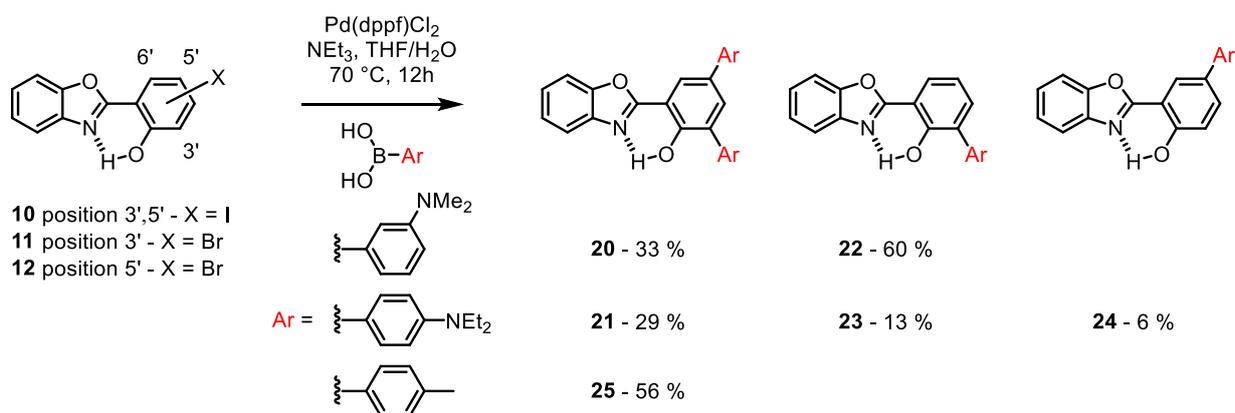


Schéma 3.1 – Synthèse des HBO **20** à **25**

Les HBO **20** à **25** ont été caractérisés par spectroscopie RMN (¹H, ¹³C) et HR-MS. À titre d'exemple, la figure 3.7 présente les spectres RMN ¹H des HBO **11** et **21** dans le chloroforme deutéré. Suite à l'introduction des groupements aromatiques donneurs, un important effet de blindage est observé pour le signal du proton **e** avec un déplacement chimique de 8.31 ppm pour le composé **11** contre 7.75 ppm pour le dérivé **21**. Ce même effet dû à l'enrichissement en densité électronique est observé sur le signal du proton

phénolique qui passe de 12.45 à 11.86 ppm. À l'inverse, le proton **d** ne semble pas être affecté par la fonctionnalisation.

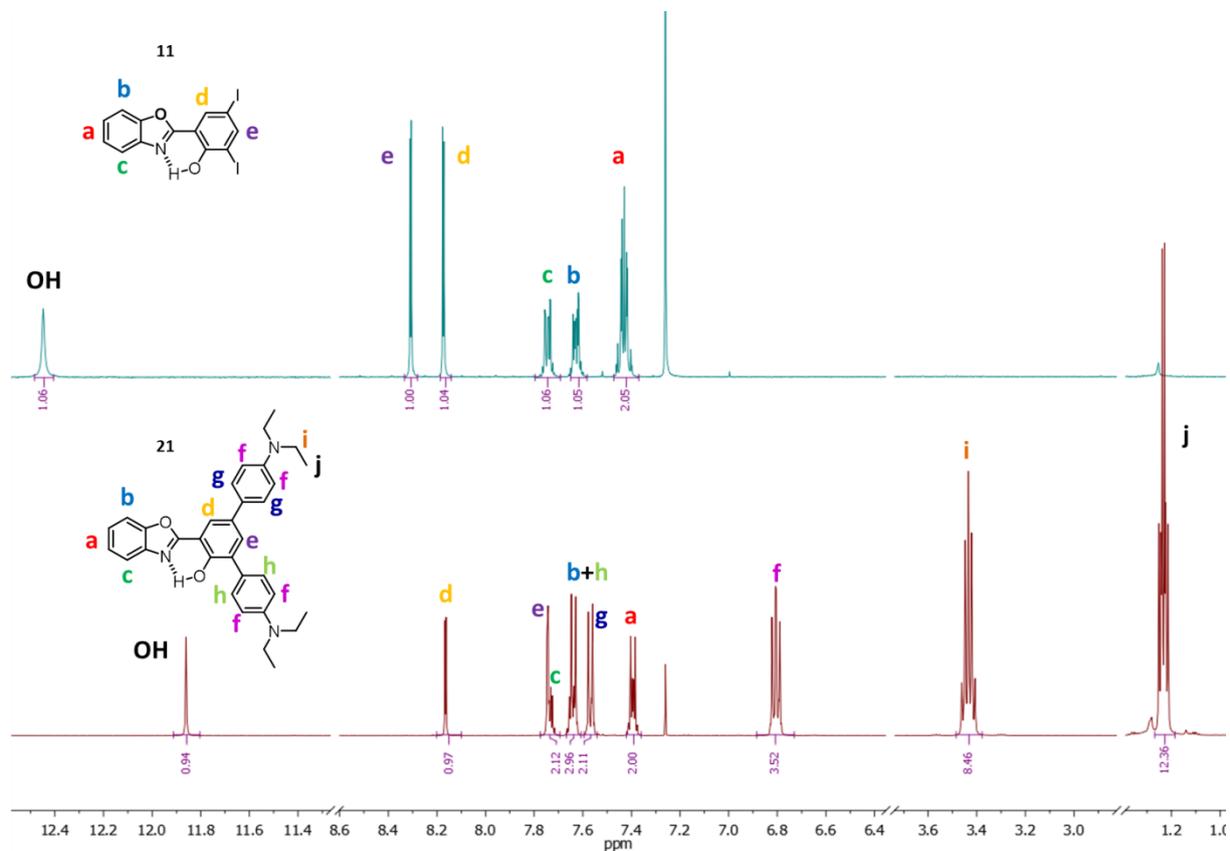


Figure 3.7 – Spectres RMN ¹H des HBO **11** et **21** dans le CDCl₃

2. Dérivés HBO fonctionnalisés par des groupements hétéroaromatiques

Les dérivés HBO **26** et **27** fonctionnalisés par des groupements hétéroaromatiques (3'-thiophène et 5'-pyridine respectivement) sont synthétisés selon le même mode opératoire que les HBO **20-25** (Schéma 3.2). Les dérivés HBO **26** et **27** ont été obtenus avec des rendements de réaction respectifs de 32 et 65 %.

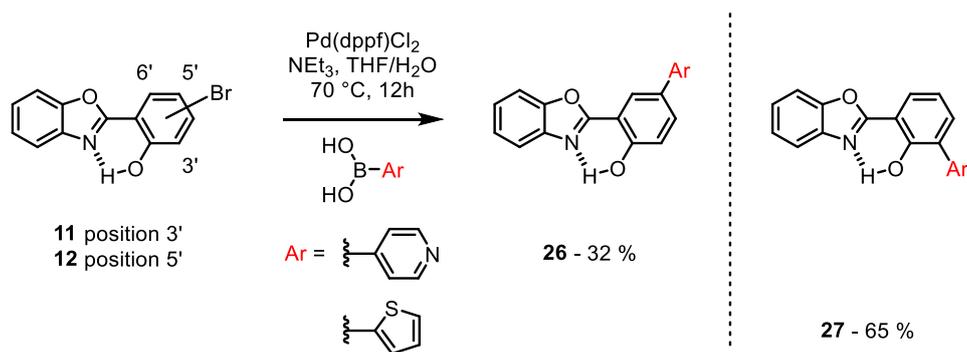


Schéma 3.2 – Synthèse des HBO 26 et 27

3. Dérivés HBO fonctionnalisés par des groupements aromatiques encombrés

Dans le but de créer un fort encombrement stérique et de bloquer la rotation des cycles aromatiques autour du phénol, la synthèse des HBO fonctionnalisés par des groupements mésityle et anthracène a été envisagée (Figure 3.8).

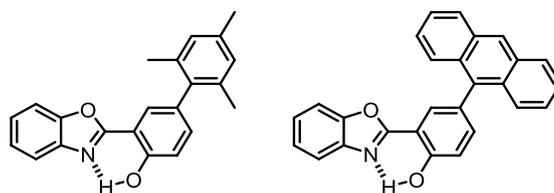


Figure 3.8 – Dérivés HBO fonctionnalisés par des groupements mésityle et anthracène

Les conditions expérimentales de couplages de Suzuki utilisés pour former les HBO **20-27** ont été testées pour former ces HBO encombrés. Malheureusement, ces conditions n'ont pas permis d'obtenir les composés cibles.

Chapitre 3 – HBO arylés

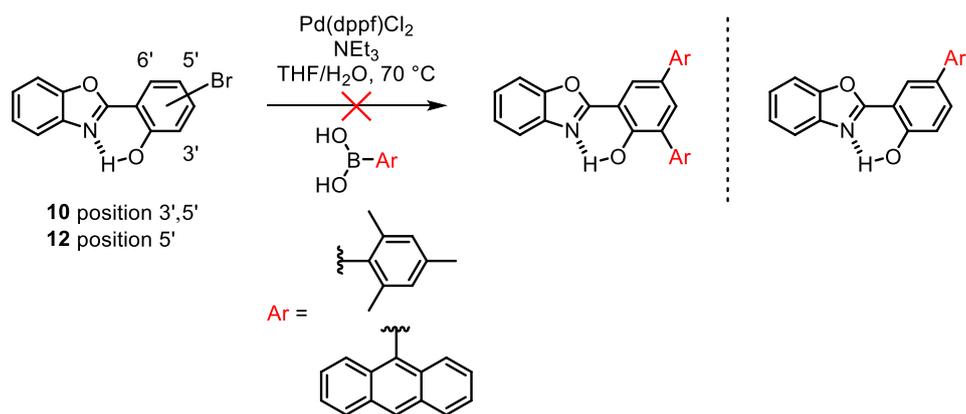


Schéma 3.3 – Voie de synthèse testées pour obtenir les dérivés HBO fonctionnalisés par un mésityle ou un anthracène

Plusieurs modifications des conditions de réaction (solvant, base, catalyseur) ont été réalisées en utilisant le HBO **10** et l'acide triméthylphénylboronique commercial comme produits de départ (Schéma 3.4).

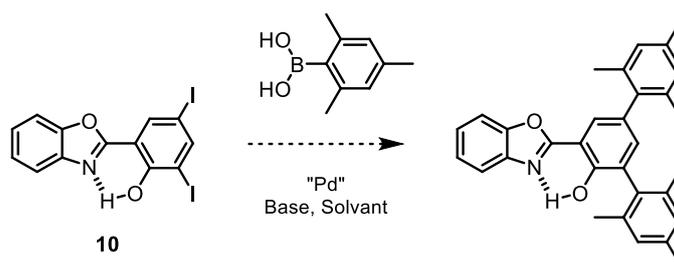


Schéma 3.4 – HBO di-substitué par des groupements mésityles dérivé du HBO **10**

Ces différentes conditions de réaction utilisées sont résumées dans le tableau 3.1.

Tableau 3.1 – Conditions expérimentales pour la formation du produit bis mésityle

N°	Catalyseur	Base	Solvant	Température
1	Pd(PPh ₃) ₄	K ₂ CO ₃	1,4-dioxane + H ₂ O ^[a]	t.a. puis reflux
2	Pd(PPh ₃) ₄	K ₂ CO ₃	THF + H ₂ O ^[a]	t.a. puis reflux
3	Pd(PPh ₃) ₄	K ₂ CO ₃	PhMe + H ₂ O ^[a]	t.a. puis reflux
4	Pd(PPh ₃) ₄	K ₂ CO ₃	THF/H ₂ O (1 : 1)	t.a. puis reflux
5	Pd(PPh ₃) ₄	Cs ₂ CO ₃	THF + H ₂ O ^[a]	t.a. puis reflux
6	Pd(dppf)Cl ₂	NEt ₃	THF + H ₂ O ^[a]	t.a. puis reflux
7	Pd(dppf)Cl ₂	K ₂ CO ₃	PhMe + H ₂ O ^[a]	t.a. puis reflux
8	Pd(dppf)Cl ₂	K ₂ CO ₃	PhMe + H ₂ O ^[a]	120 °C ^[b]

^[a] 15 mL de solvant organique + 2 mL H₂O

^[b] Chauffage par irradiation micro-onde

Pour les entrées 1 à 7, les réactions ont d'abord été effectuées à température ambiante pendant deux heures. Aucun changement au sein du milieu réactionnel n'a été observé par suivi CCM. Les milieux réactionnels ont ensuite été chauffés à température d'ébullition du solvant pendant quatre heures. Différents solvants ont été testés, le 1,4-dioxane, le THF ou le toluène en ajoutant deux gouttes d'eau pour permettre de solubiliser la base inorganique, sauf pour l'entrée 4 où un mélange d'eau et de THF dans des proportions égales (volume à volume) a été utilisé. Pour l'entrée 5, le carbonate de potassium a été remplacé par du carbonate de césium. Dans le cas des entrées 6-8, le catalyseur a été remplacé par le Pd(dppf)Cl₂, avec une base organique (NEt₃) ou inorganique (K₂CO₃). Pour toutes les entrées, 0,1 équivalent de catalyseur, trois équivalents d'acide boronique et dix équivalents de base ont été mis en réaction. Ces différentes conditions expérimentales n'ont malheureusement pas permis d'obtenir le produit désiré et le HBO **10** de départ fut récupéré à chaque fois.

Des travaux récents de Uchiyama *et. al.*¹¹⁹ décrivent une voie de synthèse permettant la formation de liaison carbone-carbone sur des groupements aromatiques très encombrés (carbone sp² et sp³). Cette synthèse par couplage croisé au palladium utilise la formation d'un intermédiaire organocuprate (Figure 3.9).

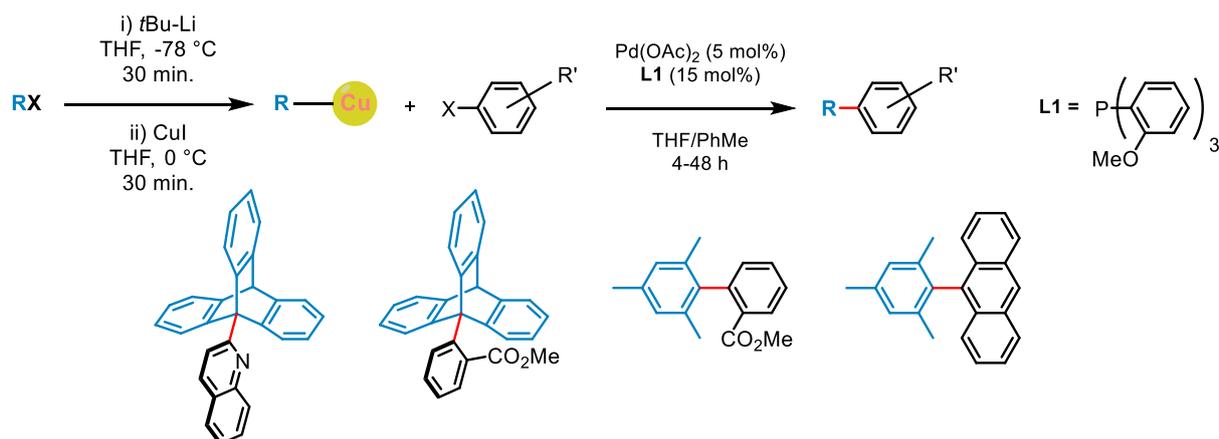


Figure 3.9 – Réaction de couplage croisé au palladium de groupements encombrés proposée par Uchiyama et exemples de composés après couplage¹¹⁹

La première étape consiste en l'échange halogène-métal à l'aide de *tert*-butyllithium dans le THF à -78 °C. Une réaction de transmétallation est ensuite effectuée utilisant l'iodure de cuivre comme source de cuivre. Un second groupement aryle halogéné est enfin ajouté au milieu réactionnel en présence d'acétate de palladium et d'un ligand tris(*o*-méthoxyphényl)phosphine. Plus de trente exemples sont décrits utilisant différents groupements encombrés, avec des rendements de réaction allant jusqu'à 96 %.

Cette voie de synthèse a été testée pour la formation des dérivés HBO **28** et **29** en utilisant le HBO **12**, halogéné en position 5' comme produit de départ (Schéma 3.5). Les premiers essais de cette voie de synthèse n'ont malheureusement pas permis d'obtenir les composés cibles et le produit de départ **12** a été récupéré.

Le groupement hydroxyle semble avoir une influence importante dans le mécanisme de réaction. Celui-ci a alors été converti en groupement méthoxy par réaction avec du iodométhane. En utilisant le HBO **16** protégé comme produit de départ, les HBO substitués **28** (par un groupement mésityle) et **29** (par un groupement anthracène) ont pu être obtenus avec des rendements de réaction de 24 et 20 % respectivement après déprotection du groupement méthoxy. Cette déprotection a été effectuée à température ambiante, dans le DCM et en présence de tribromure de bore. Mes HBO **28** et **29** présentent une bonne solubilité dans la plupart des solvants organiques.

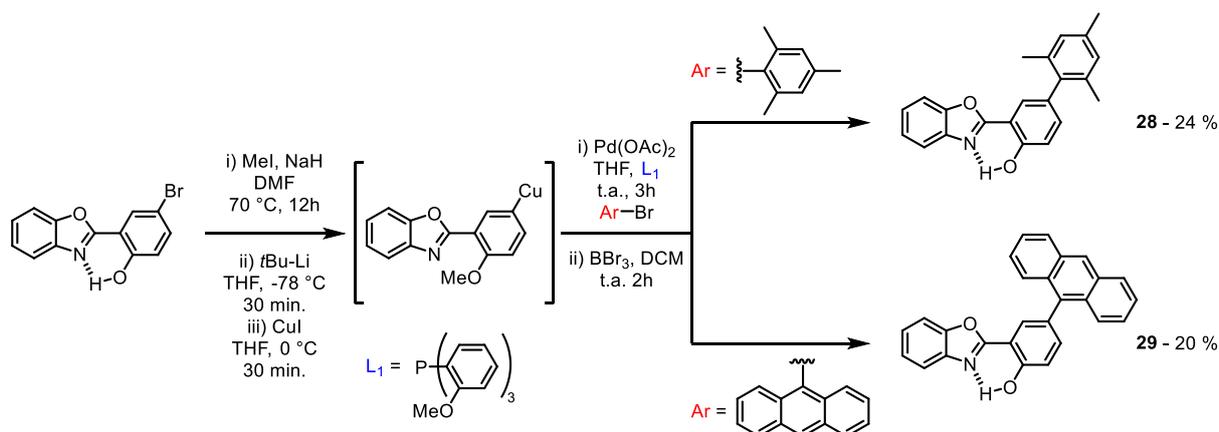


Schéma 3.5– Synthèse des dérivés HBO **28** et **29**

La figure 3.10 présente la RMN ¹H du HBO **28** dans le chloroforme deutéré avec un agrandissement de la partie aromatique. Deux singulets sont observés à 2.1 et 2.36 ppm correspondant aux protons des méthyles du groupement mésityle. Le singulet relativement large observé à 11.46 ppm est attribué au proton phénolique. Cet important déplacement chimique est caractéristique des protons engagés dans une liaison hydrogène. Le proton **d** avec un déplacement chimique de 7.84 ppm a une multiplicité de doublet due au couplage longue distance avec le proton **e** (⁴*J* = 2.1 Hz). Le proton **e** quant à lui est couplé avec les protons **d** et **f** (avec une constante vicinale ⁴*J* = 2.1 Hz et une constante longue distance ³*J* = 8.4 Hz) et possède une multiplicité de doublet dédoublé. Enfin, le proton **f** a une multiplicité de doublet due au couplage avec le proton **e** (constante vicinale ³*J* = 8.4 Hz).

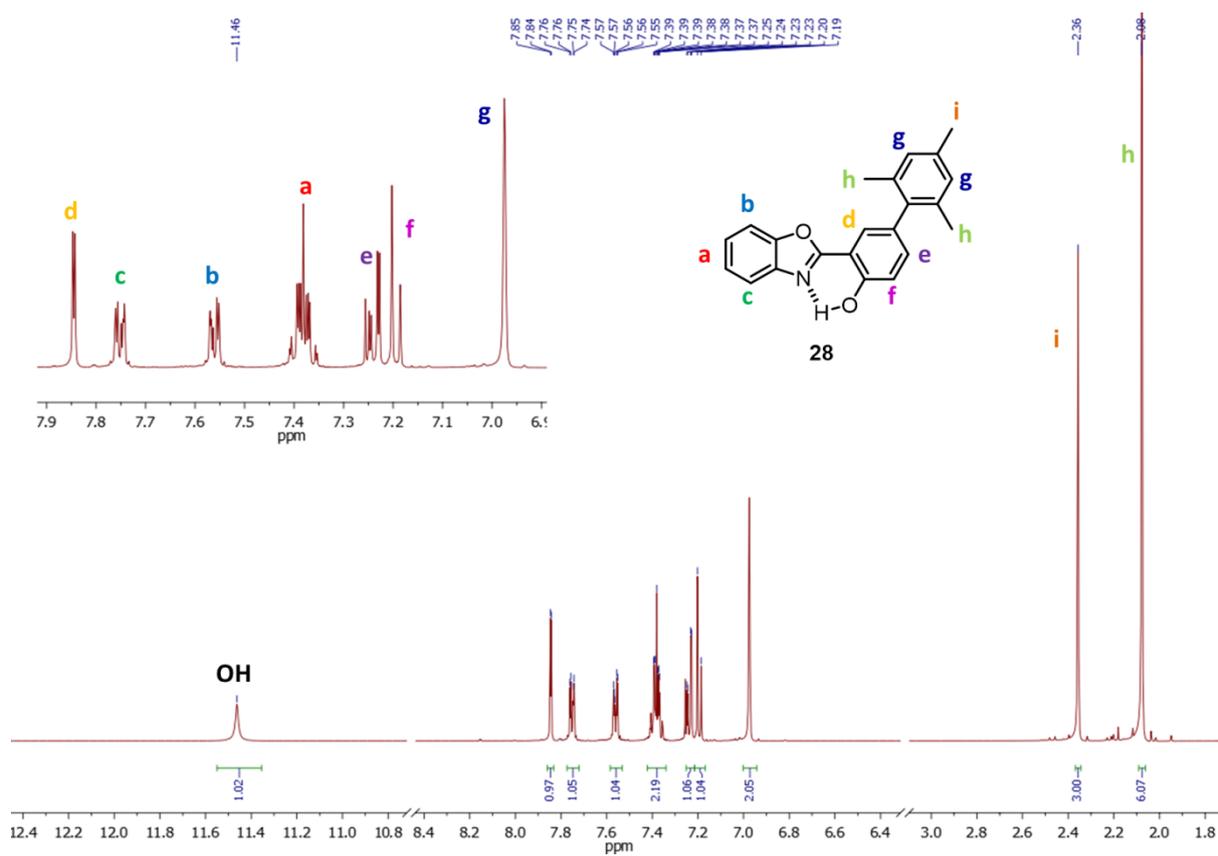


Figure 3.10 – Spectre RMN ^1H du composé HBO **28** dans le CDCl_3

Partie 3 – Étude des propriétés photophysiques des dérivés HBO

Les différents dérivés HBO synthétisés ont été étudiés en spectroscopie UV-visible et de fluorescence. Cette étude fut réalisée dans deux solvants organiques : un à constante diélectrique faible (toluène) et un solvant protique (éthanol), ainsi qu'à l'état solide en dispersion dans des pastilles de KBr. Tous les spectres d'excitation recouvrent parfaitement les spectres d'absorption.

Les propriétés optiques mesurées sont résumées dans le tableau 3.2.

Tableau 3.2 – Propriétés optiques des dérivés HBO **20-29** enregistrées à 25 °C en solution aérée et à l'état solide

HBO	$\lambda_{\text{abs}}^{(a)}$	$\epsilon^{(b)}$	$\lambda_{\text{em}}^{(c)}$	$\Phi_f^{(d)}$	$\Delta_{\text{ss}}^{(e)}$	$\tau^{(f)}$	$K_r^{(g)}$	$K_{\text{nr}}^{(h)}$	Solvant/ matrice
20	335	12000	556	13	11900	1.3	1.0	6.7	PhMe
	343	11500	(i)	-	-	-	-	-	EtOH
	335 ⁽ⁱ⁾	-	465/551	18	8300	-	-	-	KBr
21	392	8400	475/603	3	4500	3.6	0.1	2.7	PhMe
	388	7300	(i)	-	-	-	-	-	EtOH
	390 ⁽ⁱ⁾	-	467/597	18	4200	-	-	-	KBr
22	332	16800	544	10	11700	1.3	0.8	6.8	PhMe
	329	17200	(i)	-	-	-	-	-	EtOH
	330 ⁽ⁱ⁾	-	528	18	11400	-	-	-	KBr
23	362	9200	476/599	4	6700	2.4	0.2	4.1	PhMe
	352	9500	(i)	-	-	-	-	-	EtOH
	360 ⁽ⁱ⁾	-	440/557	26	5100	-	-	-	KBr
24	375	2800	470/565	5	5400	1.5	0.4	6.6	PhMe
	363	2600	(i)	-	-	-	-	-	EtOH
	370 ⁽ⁱ⁾	-	557	18	9100	-	-	-	KBr
25	354	11300	550	11	10100	1.4	0.8	6.4	PhMe
	352	11200	544	3	10000	0.6	0.5	16.2	EtOH
	350 ⁽ⁱ⁾	-	539	59	10000	-	-	-	KBr
26	333	13200	509	8	10400	1.5	0.5	6.3	PhMe
	330	13200	430/492	6	7000	1.4	0.4	6.6	EtOH
	330 ⁽ⁱ⁾	-	496	38	10100	-	-	-	KBr
27	346	12200	567	11	11300	1.2	0.9	7.2	PhMe
	345	12000	561	3	11200	2.9	0.1	3.3	EtOH
	340 ⁽ⁱ⁾	-	566	37	11700	-	-	-	KBr
28	329	15100	509	3	10700	0.7	0.5	14.5	PhMe
	327	14000	500	1	10600	1.8	0.1	5.5	EtOH
	330 ⁽ⁱ⁾	-	510	60	10700	-	-	-	KBr
29	332/ 367/387	12100/ 8300	407/425/ 510	17	1300	1.9	0.9	4.3	PhMe
	330/ 365/384	15100/11400/ 9700/8200	392/401/ 423/512	5	500	1.2	0.4	8.2	EtOH
	350 ⁽ⁱ⁾	-	429/520	7	5300	-	-	-	KBr

(a) Longueur d'onde d'absorption (nm), (b) Coefficient d'extinction molaire ($\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), (c) Longueur d'onde d'émission (nm), (d) Rendement quantique de fluorescence (%), (e) Déplacement de Stokes

(cm^{-1}), (f) Temps de vie de l'état excité (ns), (g) Constante de désexcitation radiative ($10^8 \cdot \text{s}^{-1}$) calculée selon l'équation 7 (eq.7 - voir introduction), (h) Constante de désexcitation non radiative ($10^8 \cdot \text{s}^{-1}$) calculée selon l'équation 7 (eq.7 - voir introduction), (i) non fluorescent, (j) longueur d'onde d'excitation (nm).

1. Propriétés spectroscopiques des HBO 20-24 en solution

La figure 3.11 présente les spectres d'absorption des HBO **20-25** dans le toluène et l'éthanol.

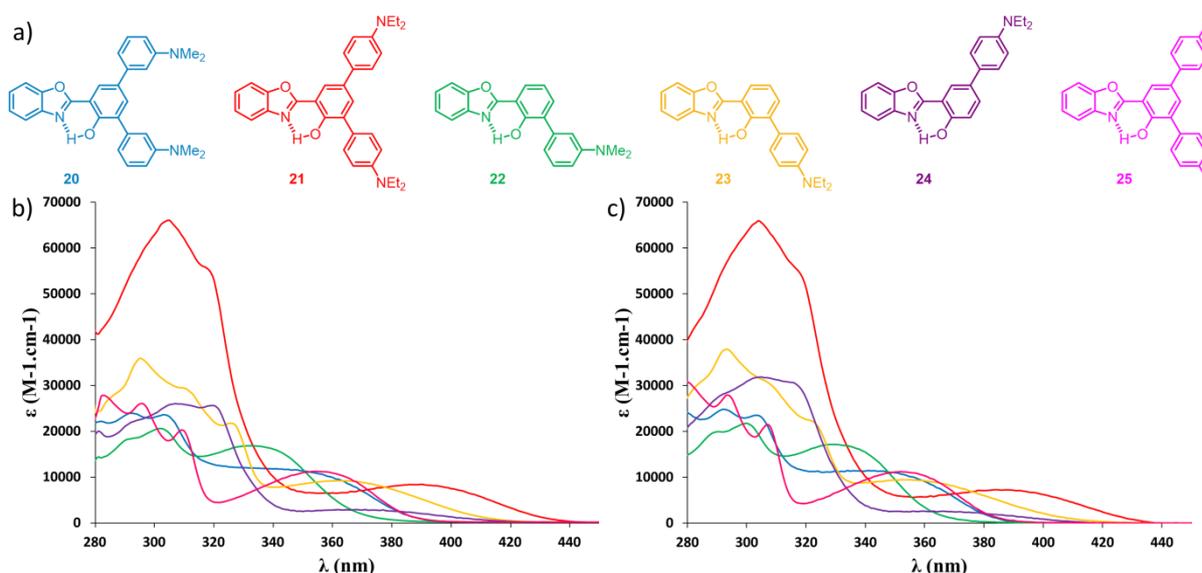


Figure 3.11 – a) Structures des molécules **20-25** et b) spectres d'absorption des HBO **20** (bleu), **21** (rouge), **22** (vert), **23** (jaune), **24** (violet) et **25** (rose) dans b) le toluène et c) l'éthanol à 25 °C

Les dérivés HBO **20** et **22** fonctionnalisés par des groupements *m*-diméthylaniline présentent des profils d'absorption relativement similaires, c'est-à-dire des bandes larges avec une longueur d'onde d'absorption maximale de 335 et 332 nm et des coefficients d'extinction molaire de 12 000 et 16 800 $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ respectivement. Un déplacement bathochrome de la longueur d'onde d'absorption et un effet hypochrome sont observés pour les composés **21**, **23** et **24**, fonctionnalisés par des groupements *p*-diéthylaniline. En effet, des longueurs d'onde d'absorption maximales de 392, 362 et 375 nm avec des coefficients d'extinction molaire de 8 400, 9 200 et 2 800 $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ sont observés pour les dérivés **21**, **23** et **24** respectivement. Dans le cas du composé **25** fonctionnalisé par des

groupements tolyl en position 3' et 5', une longueur d'onde d'absorption maximale à 354 nm avec un coefficient d'extinction molaire de $11\,300\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ est observée. Dans l'éthanol, les maxima d'absorption ainsi que les coefficients d'extinction molaire de ces composés sont relativement similaires à ceux observés dans le toluène ($\lambda_{\text{abs}} = 332\text{-}392\text{ nm}$ dans le toluène contre $\lambda_{\text{abs}} = 329\text{-}388\text{ nm}$ dans l'éthanol).

Après excitation dans la bande d'absorption de plus basse énergie (330-390 nm), les spectres d'émission des différents dérivés ont pu être obtenus (Figure 3.12).

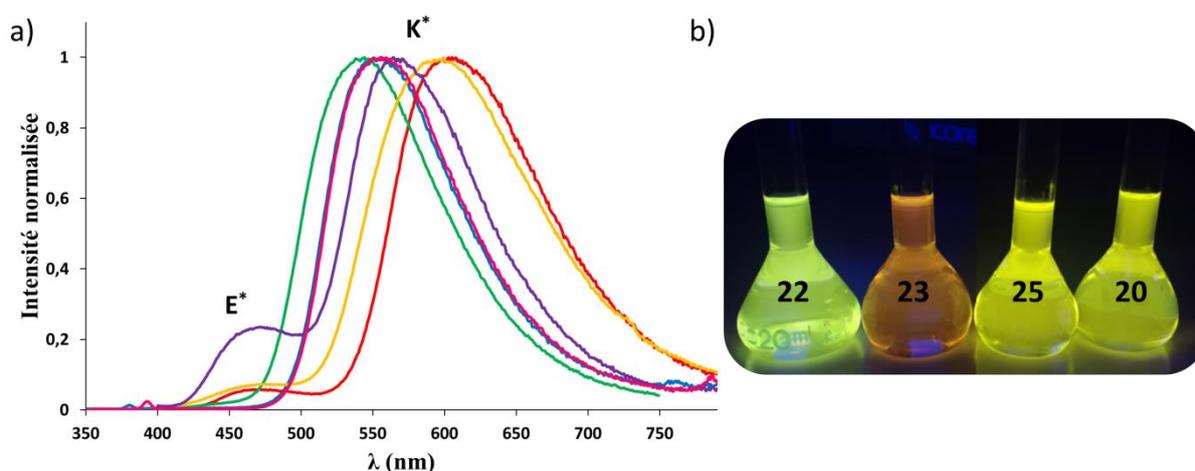


Figure 3.12 – a) Spectres d'émission des HBO **20** (bleu), **21** (rouge), **22** (vert), **23** (jaune), **24** (violet) et **25** (rose) dans le toluène à 25 °C et b) photos des HBO **22**, **23**, **25** et **20** (de gauche à droite) en solution dans le toluène

Pour les dérivés **20** et **22** dans le toluène, des bandes d'émission intenses sont observées à 556 et 544 nm respectivement. Les déplacements de Stokes importants ($> 11\,500\text{ cm}^{-1}$) permettent d'attribuer ces bandes uniques au retour à l'état fondamental du tautomère excité K^* .

Dans le cas des composés **21**, **23** et **24**, une bande majoritaire est observée (603, 599 et 565 nm respectivement), mais, contrairement aux dérivés comportant un groupement diméthylamino en position méta, une seconde bande d'émission de plus faible intensité est observée aux alentours de 475 nm attribuée au déclin du tautomère E^* . Le caractère électrodonneur du groupement diéthylaniline substitué en position para du cycle phényl est donc suffisamment important pour stabiliser la forme E^* et ainsi obtenir une émission duale, même dans un solvant aprotique comme le toluène qui ne favorise pas la stabilisation du

tautomère E^{*}. De ces trois composés, le HBO **24** présente la longueur d'onde d'émission de plus haute énergie ($\lambda_{em} = 565$ nm) et l'intensité relative de la bande d'émission E^{*} la plus élevée (comparé à l'émission du tautomère K^{*}). La position de la mono fonctionnalisation du groupement 4-diéthylaminophényle sur le cycle phénol semble avoir une influence sur la longueur d'onde d'émission. Une fonctionnalisation en position 5' entraîne un léger déplacement vers le rouge par rapport à la fonctionnalisation en position 3' ($\lambda_{em} = 565$ et 599 nm pour les HBO **23** et **24** respectivement). Ceci peut s'expliquer par la présence d'un ICT plus important en position 5'. Une double fonctionnalisation en position 3' et 5' entraîne en revanche un fort déplacement hypsochrome ($\lambda_{em} = 603$ nm).

Des rendements quantiques globaux de 13 et 10 % sont mesurés pour les dérivés **20** et **22** respectivement. Pour les composés **21**, **23** et **24**, des rendements quantiques plus faibles sont observés dans le toluène (3, 4 et 5 % respectivement).

Pour l'ensemble des dérivés arylés portant un groupement dialkylamino, une extinction complète de la fluorescence est observée dans l'éthanol, quel que soit la position de la fonctionnalisation (3' ou 5').

Pour le composé **25**, une bande d'émission intense et unique est observée à 550 nm dans le toluène. A l'inverse des composés fonctionnalisés par des groupements dialkylaminophényles, le dérivé **25** ne subit pas d'extinction de la fluorescence dans l'éthanol. Un spectre d'émission similaire à celui observé dans le toluène est enregistré, avec une émission unique à 544 nm. Les rendements quantiques calculés sont de 11 et 3 % dans le toluène et l'éthanol respectivement.

2. Propriétés spectroscopiques des HBO 25-28 en solution

La figure 3.13 présente les spectres d'absorption des HBO **26-28** dans le toluène et l'éthanol.

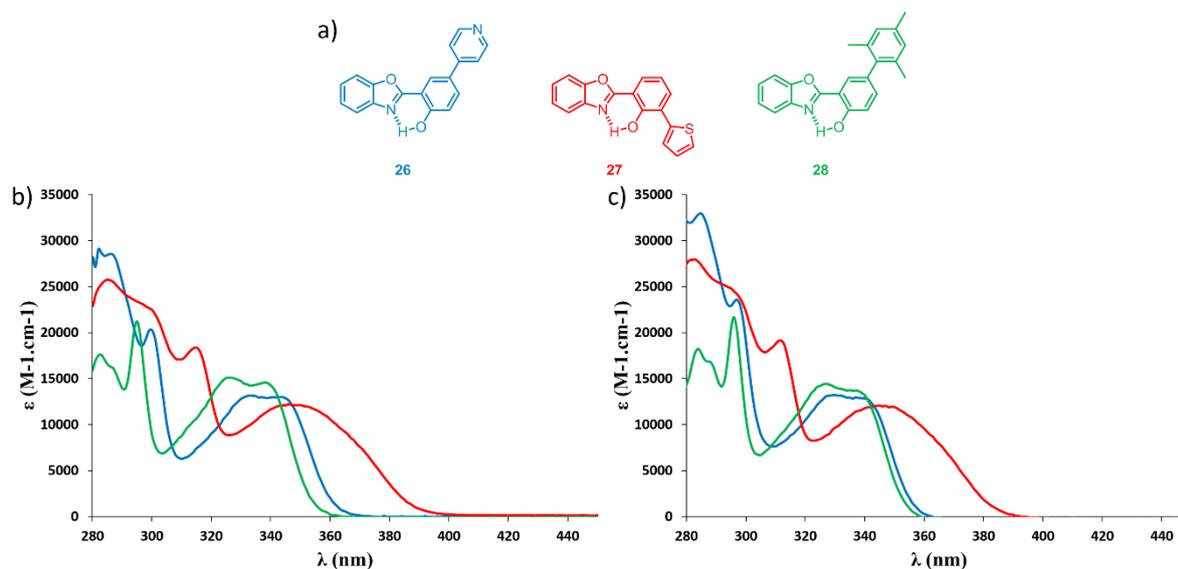


Figure 3.13 – a) Structure des molécules **26-28** et spectres d'absorption des HBO **26** (bleu), **27** (rouge) et **28** (vert) dans b) le toluène et c) l'éthanol à 25 °C

Dans le toluène, les dérivés HBO **26-28** présentent des bandes d'absorption maximales à des longueurs d'onde comprises entre 330 et 354 nm, avec des coefficients d'extinction molaire compris entre 11 300 et 15 100 M⁻¹.cm⁻¹. Un effet bathochrome de la longueur d'onde d'émission est observé pour le composé **27**, dû au caractère donneur du groupement thiophène. Aucun changement notable que ce soit en termes de longueur d'onde d'absorption ou de coefficient d'extinction molaire n'est observé lors des mesures réalisées dans l'éthanol.

Après photoexcitation aux longueurs d'onde proches des maxima d'absorption, les spectres d'émission des HBO dans le toluène et l'éthanol ont été obtenus (Figure 3.14).

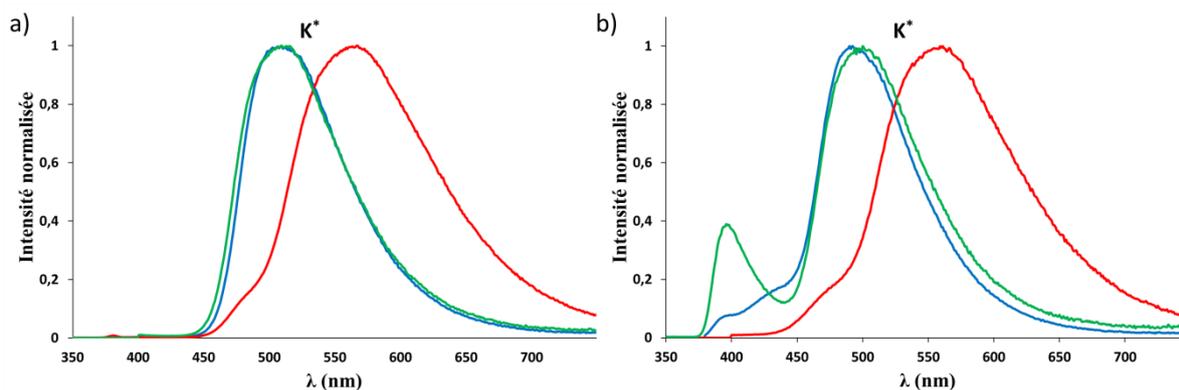


Figure 3.14 – Spectres d'émission des HBO **26** (bleu), **27** (rouge) et **28** (vert) dans a) le toluène et b) l'éthanol à 25 °C

Dans le toluène, les HBO **26-28** présentent tous une bande d'émission majoritaire située à 510, 567 et 510 nm respectivement. Ces bandes sont attribuées à l'émission du tautomère K^* du fait de leur important déplacement de Stokes.

Le dérivé **27** est le seul de ces composés à présenter une seconde bande d'émission de plus haute énergie visible sur le spectre sous la forme d'un épaulement à 485 nm. Le spectre d'excitation enregistré à cette longueur d'onde ne recouvre pas le spectre d'absorption, laissant envisager la présence d'une autre espèce émissive dans le milieu. La présence de cette seconde espèce émissive pourrait être expliquée par plusieurs phénomènes (présence de l'espèce déprotonée à l'état excité, formation d'agrégats, impureté émissive...).

Dans l'éthanol, les longueurs d'onde d'émission sont sensiblement similaires à celles observées dans le toluène ($\lambda_{em} = 509-567$ nm dans le toluène contre $\lambda_{em} = 492-561$ nm dans l'éthanol). Pour le HBO **26**, une seconde bande d'émission est observée ($\lambda_{em} = 430$ nm) correspondant au tautomère E^* .

Les rendements quantiques mesurés dans le toluène sont similaires à ceux mesurés pour les HBO **20-24** avec des valeurs de 8, 11 et 3 % pour les HBO **26**, **27** et **28** respectivement. Dans l'éthanol, une chute drastique des rendements quantiques est observée.

3. Propriétés spectroscopiques du HBO 29 en solution

La figure 3.15 présente les spectres d'absorption et d'émission dans le toluène et l'éthanol du HBO **29** portant un groupement anthracène en position para du phénol (position 5').

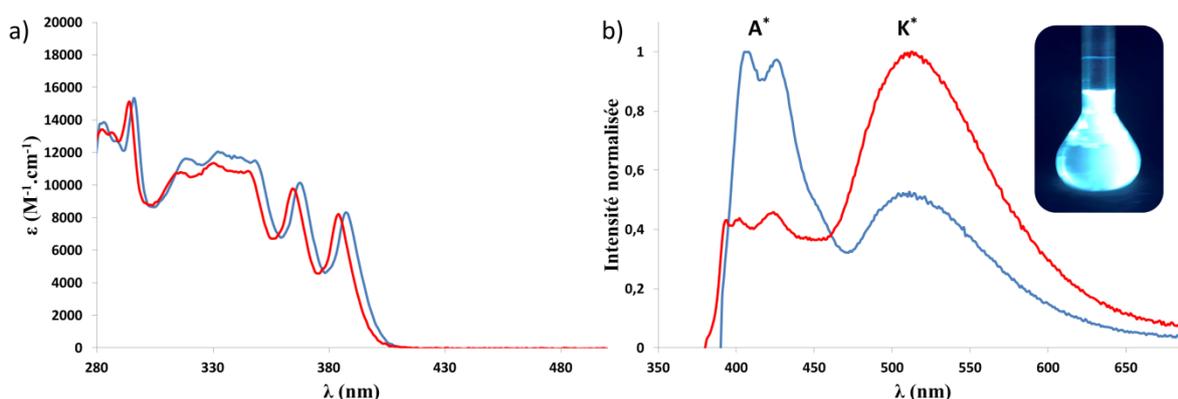


Figure 3.15 – Spectres a) d'absorption et b) d'émission du HBO **29** dans le toluène (bleu) et l'éthanol (rouge), et photo du HBO **29** en solution dans le toluène sous irradiation UV ($\lambda_{\text{ex}} = 365 \text{ nm}$). Les spectres d'émission ont été enregistrés en présence d'un filtre (395 nm)

Dans le toluène ou l'éthanol, le dérivé HBO **29** présente des profils d'absorption similaires, avec des bandes d'absorption maximales aux alentours de 330, 365 et 385 nm et des coefficients d'extinction molaire de 12 000, 10 000 et 8 000 $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ respectivement. L'absorption du fluorophore **29** ($\lambda_{\text{abs}} = 332 \text{ nm}$) est similaire à celle des HBO **26-28**, mais de fortes bandes d'absorption de l'anthracène sont observées (avec un profil affichant plusieurs bandes vibroniques : $\lambda_{\text{abs}} = 350, 365 \text{ et } 385 \text{ nm}$). A titre de comparaison, les spectres d'absorption et d'émission du 9-phénylanthracène sont présentés sur la figure 3.16. En absorption, un spectre caractéristique avec des bandes situées à 346, 364 et 383 nm sont observés et sont similaires à celle enregistrés pour le HBO **29**.

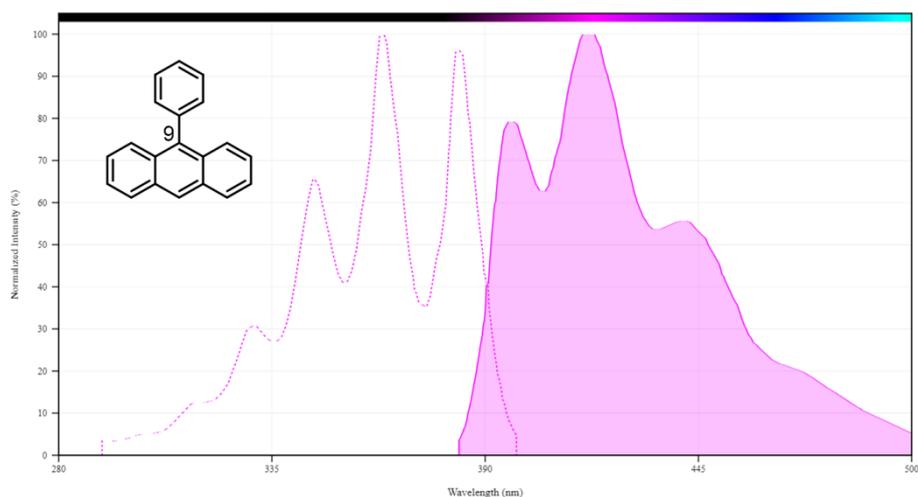


Figure 3.16 – Spectre d'absorption (pointillé) et d'émission (plein) du 9-phénylanthracène¹²⁰

Dans le toluène et l'éthanol, après excitation à 350 nm, de larges bandes d'émission sont observées, avec des maxima compris entre 390 et 425 nm correspondant à l'émission de l'anthracène A*, et à 510 nm correspondant à la transition K* du HBO **29**. Une différence notable en émission est la différence de rapport d'intensité A*/K* de ces deux bandes d'émission entre le toluène et l'éthanol. Dans le toluène, l'émission du groupement anthracène est majoritaire, alors que dans l'éthanol cette tendance est inversée. Un des facteurs pouvant influencer ce rapport est la viscosité du milieu (0,6 et 1,2.10⁻³ Pa.s pour le toluène et l'éthanol respectivement). Des études complémentaires dans différents solvants de constantes diélectriques similaires, mais de viscosités différentes, ou bien à température variable dans un solvant donné seront nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

Des rendements quantiques de 17 et 5 % sont calculés pour le dérivé HBO **29** dans le toluène et l'éthanol respectivement. Dans l'éthanol, une baisse du rendement quantique à 5 % est observée, tendance similaire à celle des autres dérivés de ce chapitre et du chapitre 2.

4. Propriétés spectroscopiques à l'état solide

Tous ces dérivés présentent une forte émission à l'état solide à l'œil nu sous excitation par une lampe UV à 365 nm (Figure 3.17).



Figure 3.17 – Photos des HBO **20**, **22**, **23**, **25** et **27** à l'état solide sous irradiation UV ($\lambda_{\text{ex}} = 365 \text{ nm}$)

Les propriétés spectroscopiques à l'état solide des dérivés HBO synthétisés ont été étudiées. Les différents HBO **20-29** ont été incorporés à une matrice de KBr (0,5 % massique). Les rendements quantiques de fluorescence ont été mesurés à l'aide d'une sphère d'intégration par comptage de l'ensemble des photons réémis par les composés.

Les propriétés optiques sont détaillées dans le tableau 3.2. La figure 3.18 présente les spectres d'émission des HBO **20-25**.

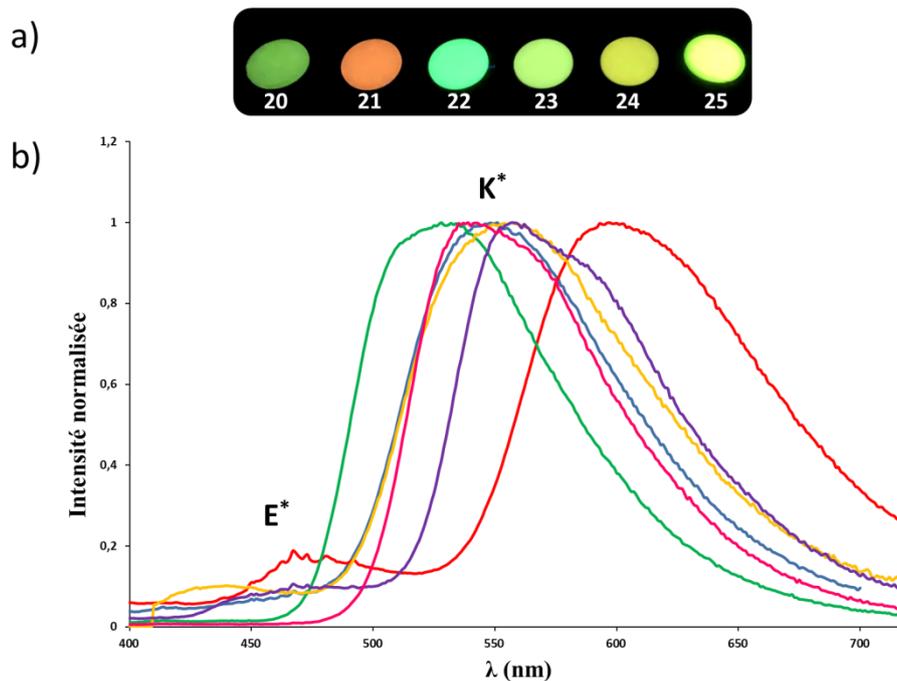


Figure 3.18 – a) Photos des pastilles de KBr sous irradiation avec une lampe UV ($\lambda_{\text{ex}} = 365 \text{ nm}$) et b) spectres d'émission à l'état solide à 25 °C des dérivés HBO **20** (bleu), **21** (rouge), **22** (vert), **23** (jaune), **24** (violet) et **25** (rose).

Les propriétés spectroscopiques à l'état solide des HBO **20-25** sont relativement similaires à celles observées en solution. Les longueurs d'onde maximales d'émission sont comprises entre 528 et 597 nm. Par ailleurs, les dérivés **20**, **21** et **24** présentent une émission duale avec une seconde bande d'absorption de plus faible intensité et de plus haute énergie située aux alentours de 465 nm. La même constatation est faite pour le dérivé **23** avec une bande d'émission minoritaire à 440 nm. Les composés **22** et **25** sont les seuls à présenter une émission unique avec une longueur d'onde d'émission de 528 et 539 nm respectivement. Les rendements quantiques mesurés à l'état solide sont supérieurs à ceux mesurés dans le toluène, ce qui est caractéristique des émetteurs ESIPT. Ils sont compris entre 18 et 59 %, qui sont de bons rendements quantiques pour des émetteurs à l'état solide.

La figure 3.19 présente les spectres d'émission des HBO **25-29**.

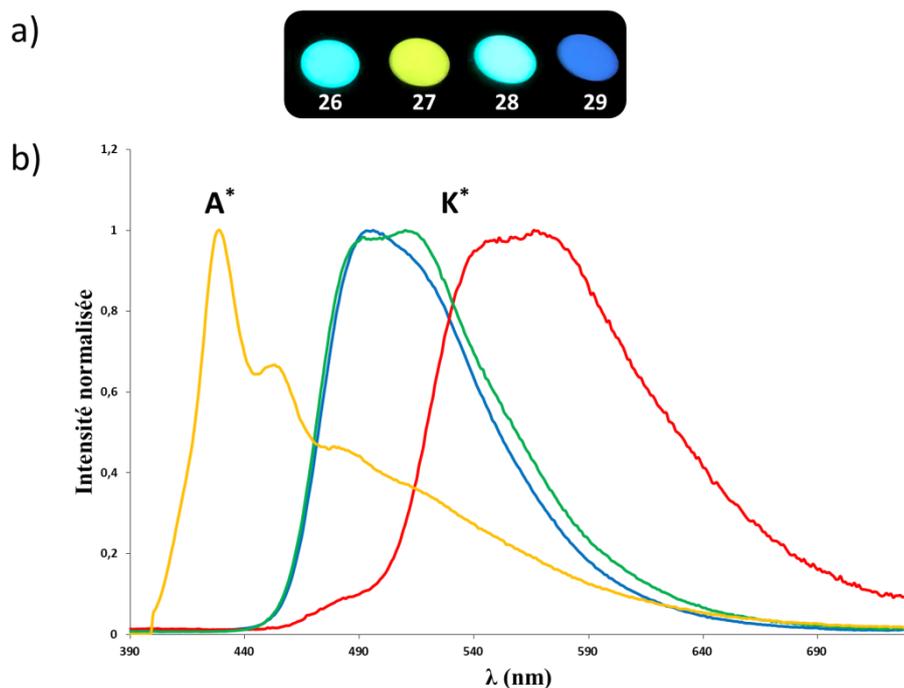


Figure 3.19 – a) Photos des pastilles de KBr sous irradiation avec une lampe UV ($\lambda_{\text{ex}} = 365 \text{ nm}$) et b) spectres d'émission à l'état solide à 25 °C des dérivés HBO **26** (bleu), **27** (rouge), **28** (vert), et **29** (jaune)

Pour les dérivés **25-28**, les profils optiques à l'état solide sont également similaires à ceux observés dans le toluène. Les longueurs d'onde maximales d'émission sont comprises entre 509 et 567 nm. Comme en solution, le composé **26** est le seul à présenter une émission duale, avec une bande d'émission minoritaire située à 480 nm. Les rendements quantiques mesurés sont de 38, 37, 59 et 60 % pour les HBO **25**, **26**, **27** et **28** respectivement.

Dans le cas du dérivé **29**, l'émission majoritaire à 429 nm est attribuée à l'émission du groupement anthracène. Un épaulement vers 520 nm laisse envisager la présence de l'émission du tautomère K^* . À l'inverse des autres composés étudiés, le HBO **29** voit son rendement quantique à l'état solide diminuer par rapport à celui mesuré dans le toluène (17 et 7 % pour les mesures dans le toluène et à l'état solide respectivement), ce qui laisse penser qu'il subit des empilements π - π importants à l'état solide.

Conclusion

Dans ce chapitre, plusieurs dérivés HBO portant différents groupements aromatiques ou hétéroaromatiques ont été synthétisés. La plupart de ces dérivés ont pu être obtenus par des voies de synthèse en une étape, utilisant des HBO halogénés synthétisés comme produits de départ. Dans les cas où les substituants visés présentent un encombrement stérique (mésityle, anthracène), une autre voie de synthèse comprenant un intermédiaire organocuprate a été nécessaire.

Tous ces composés ont été étudiés en spectroscopie d'absorption et de fluorescence afin d'en déterminer les propriétés photophysiques. Une étude systématique dans le toluène et l'éthanol a pu mettre en évidence l'émission majoritaire du tautomère K^* en solution et à l'état solide.

Pour le composé HBO **29**, fonctionnalisé par un groupement anthracène, des bandes d'absorption et d'émission caractéristiques ont démontré une absence de conjugaison entre l'anthracène et le phénol, probablement dûe à une rotation inhibée.

Les rendements quantiques mesurés pour les HBO **20-29** sont inférieurs aux dérivés substitués par un groupement ethynyl TIPS précédemment développés. En solution, un maximum est atteint pour le composé **29** avec 17 % dans le toluène, ce qui représente tout de même une forte augmentation par rapport au HBO non substitué. Une augmentation de ces rendements quantiques jusqu'à 60 % pour le composé **28** est observée à l'état solide.

Les propriétés photophysiques particulières du dérivé **29** portant le groupement anthracène devront être étudiées plus en détail, notamment en réalisant des mesures supplémentaires dans différents solvants de moment dipolaire, de proticité et de viscosité différentes. De plus, des mesures pourront être menées à différentes températures pour parfaire cette étude.

Chapitre 4 Synthèse et étude d'une sonde fluorescente ratiométrique à émission duale

Ce chapitre traite de la synthèse et de l'étude spectroscopique d'une sonde ESIPT ratiométrique basée sur un cœur HBBO. Cette sonde fonctionnalisée par une fonction de reconnaissance spécifique du substrat visé devra présenter une émission duale E^*/K^* , ainsi qu'une variation de l'intensité de ces deux bandes d'émission suite à la détection d'un analyte.

Partie 1 – Introduction

Comme il a été démontré dans les deux chapitres précédents, il est possible d'utiliser les outils de la chimie organique pour optimiser les propriétés photophysiques de dérivés HBX simples.

Un autre axe de recherche du laboratoire consiste à insérer ces sondes ESIPT dérivés de cœurs HBX dans des dispositifs visant une application donnée. C'est dans ce but que des dérivés HBBO incorporant un cœur benzofurane ont été développés (voir chapitre 1). En effet, il a pu être démontré que cette plateforme HBBO, judicieusement fonctionnalisée par des groupements électro-donneur et accepteur pouvait permettre de frustrer partiellement le processus d'ESIPT et ainsi obtenir une émission duale E^*/K^* dont le rapport d'intensité était très sensible à la nature de l'environnement (moment dipolaire, proticité, pH). Ces études d'ingénierie moléculaire ont permis de développer des émetteurs moléculaires uniques émettant de la lumière blanche, du fait de la présence d'une émission panchromatique.⁹²

Dans le cadre de ces recherches, une autre perspective applicative est d'utiliser ces sondes HBBO comme détecteurs ratiométriques. La majorité des sondes moléculaires fluorescentes sont basées sur des phénomènes d'extinction ou d'apparition de lumière suite

à la reconnaissance d'un substrat cible (sondes dites ON-OFF dans le cas d'une extinction de luminescence ou OFF-ON dans le cas inverse). Ces sondes présentent de nombreux inconvénients lorsqu'elles sont utilisées en milieu biologique.

Les sondes ratiométriques fonctionnent quant à elles sur un changement de couleur de la sonde en présence du substrat visé.

Dans le cas de sondes ratiométriques présentant une seule bande d'émission, la détection d'un analyte va entraîner un déplacement hypsochrome ou bathochrome de la longueur d'onde maximale d'émission. Une diminution de la première bande proportionnelle à l'augmentation de la seconde est alors observée. Lorsque le détecteur présente deux bandes d'émission (émission duale), l'intensité d'une ou des deux bandes d'émission varie après détection de l'analyte.

Dans les deux cas, la détection ratiométrique est basée non plus sur la mesure de l'intensité de fluorescence, mais sur la différence dans le rapport des intensités respectives des deux bandes d'émission. L'avantage de la détection ratiométrique est de pouvoir relier la concentration en substrat cible à un rapport d'intensité précis et non à une augmentation ou diminution d'intensité.

En effet, les sondes « ON-OFF » ou « OFF-ON » peuvent être parasitées par différents facteurs en milieu biologique (sensibilité du détecteur vis-à-vis du substrat, interaction avec des biomolécules, perméabilité membranaires des sondes...). Il est donc important de pouvoir s'affranchir de la concentration en sonde en milieu biologique, qui est la plupart du temps différente de la concentration initiale. L'un des désavantages majeurs de ces sondes d'intensité est la difficulté à quantifier l'analyte visé en fonction de la variation d'intensité lumineuse seule. Les sondes ratiométriques sont de bons candidats pour répondre à ces problématiques car la diminution d'intensité d'une bande d'émission se fait soit au profit d'une autre, soit en l'absence de variation de l'intensité d'émission de la seconde bande, évitant ainsi la perte de signal de fluorescence.¹²¹ De plus, en connaissant le rapport d'intensité en l'absence de l'analyte et lors de sa présence en excès, il est possible de déterminer de manière précise la quantité présente de ce dernier, tout en s'affranchissant de la concentration en détecteur.¹²²

Pour tous ces avantages, de nombreuses sondes ratiométriques ont été décrites dans la littérature visant des substrats très différents en termes de taille ou charge et dans des conditions différentes : en solution organique, aqueuse ou en milieu biologique ou à l'état solide. Certains exemples sont donnés ci-dessous :

- **Détection de polluants** : Plusieurs travaux décrits dans la littérature présentent la synthèse de sondes ratiométriques visant la détection de polluants au sein de milieux naturels (cours d'eau, atmosphère, sol) ou d'organisme.^{123,124} Wang *et. al.* décrit en 2014 la synthèse d'un détecteur ratiométrique de sulfure d'hydrogène (H₂S) (Figure 4.1).¹²⁵

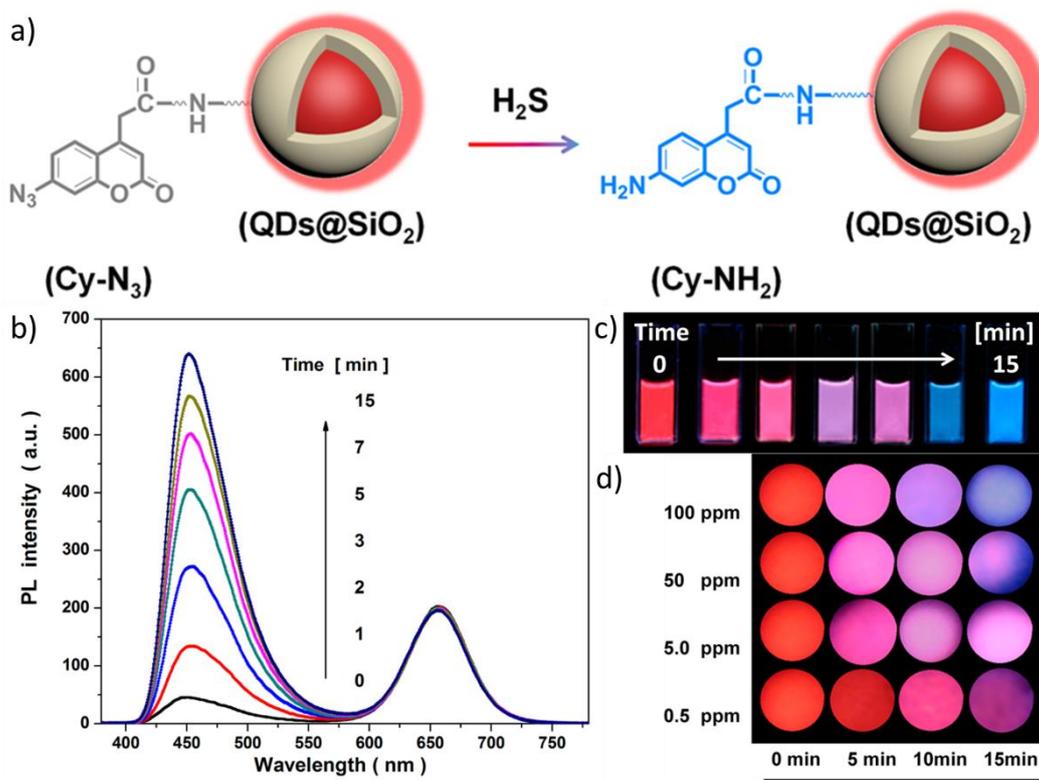


Figure 4.1 – a) Sonde ratiométrique (Quantum Dots fonctionnalisé) et réaction avec H₂S, b) Spectre d'émission du détecteur après 1 à 15 minutes après ajout de NaHS, c) Photos correspondantes sous irradiation à 365 nm et d) Photos du détecteur à l'état solide après 5, 10 et 15 minutes après exposition à différentes quantités de H₂S gazeux¹²⁵

- **Détection d'analytes biologiques** : De nombreuses applications envisagées pour les sondes ratiométriques sont à visée médicale. Par exemple, des travaux de Yang *et. al.* décrivent la synthèse d'une sonde ratiométrique basée sur un squelette BODIPY,

pour la détection du Glutathion (GSH) (Figure 4.2).¹²⁶ Ce tripeptide joue un rôle important dans les systèmes biologiques (protection contre les toxines et les radicaux libres). Une présence trop importante au sein des cellules peut indiquer la présence de cancer, ou mener à d'autres maladies (maladie cardiaque par exemple). La détection et surtout la quantification du glutathion dans les cellules vivantes ont donc été largement étudiées.

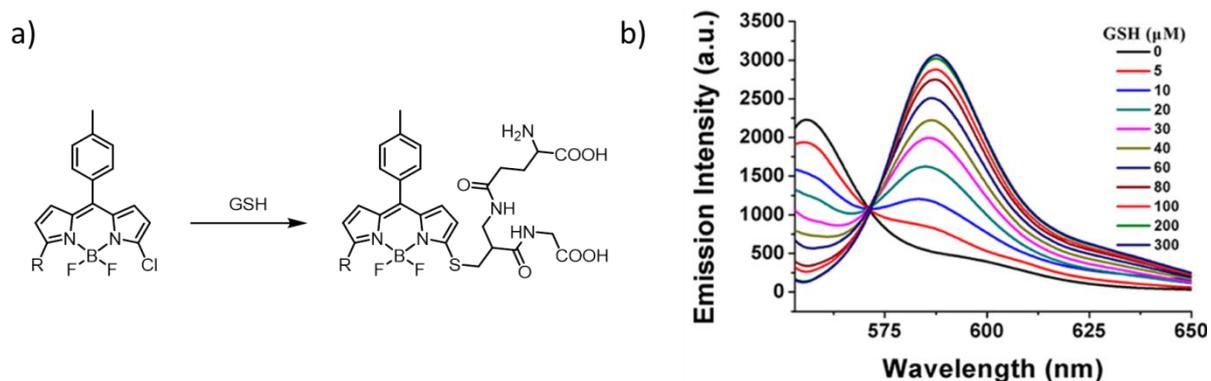


Figure 4.2 – a) Détecteur avant et après réaction avec le GSH et b) Superposition des spectres d'émission du détecteur après ajouts successifs de GSH¹²⁶

Le fait de pouvoir moduler les propriétés optiques des émetteurs ESIPT en obtenant une émission duale (E^*/K^*) avec des rapports d'intensité sensibles à l'environnement fait de ces fluorophores de bons candidats pour la réalisation de sondes ratiométriques. De par leurs propriétés chimiques et photophysiques, diverses applications peuvent être envisagées pour des sondes ratiométriques basées sur des émetteurs ESIPT :

- **Sonde à viscosité ou température** : L'intensité de fluorescence des deux bandes d'émission ainsi que le rapport d'intensité de celles-ci peuvent être influencés par la restriction des mouvements moléculaires en augmentant la viscosité du milieu ou en diminuant la température.

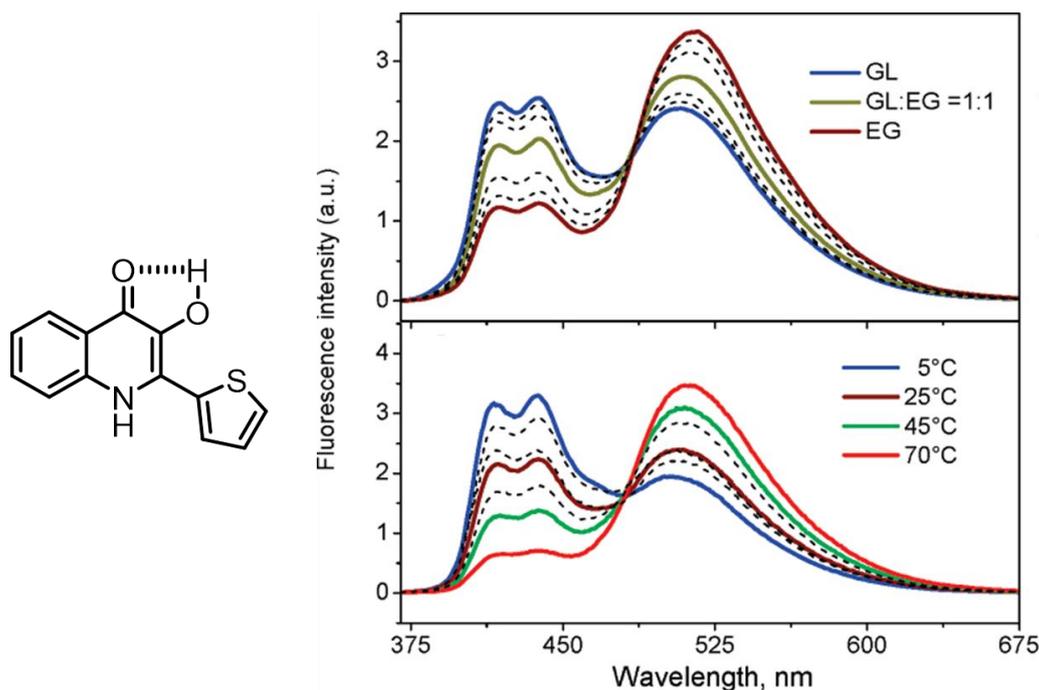


Figure 4.3 – Superposition des spectres d’émission dans différents mélanges d’éthylène glycol (EG) et de glycérol (GI) (haut) et superposition des spectres d’émission dans le glycérol à différentes températures¹²⁷

Dans cet exemple, l’émetteur ESIPT forme plus facilement une liaison hydrogène intermoléculaire (avec le solvant ou d’autres molécules de fluorophore) qu’intramoléculaire, défavorisant le processus d’ESIPT. La formation de la liaison intramoléculaire menant ensuite au transfert de proton dépend donc de la réorganisation du solvant autour de la sonde. Cette réorganisation des molécules de solvant est favorisée dans un milieu à faible viscosité, favorisant donc la présence du tautomère K^* .

- **Détection ratiométrique de substrats** : L’introduction d’une fonction de reconnaissance conjuguée avec le donneur ou l’accepteur de liaison hydrogène permet de moduler les propriétés acidobasiques, et ainsi de stabiliser l’un des tautomères en présence du substrat cible.

Bien que la majorité des exemples de la littérature relative aux sondes dérivées d’émetteurs ESIPT aient pour but la détection en milieu biologique, les rendements quantiques importants à l’état solide de ce type de fluorophore laissent imaginer d’autres

applications, comme de la détection en flux continu, en incorporant un émetteur ESIPT à une matrice poreuse.

De récents travaux du laboratoire ont mis en évidence la stabilisation du premier état excité E^* des HBO en introduisant un groupement benzofuranol (HBBO) comme donneur de liaison hydrogène (voir introduction : Partie 3,3.).⁹²⁻⁹⁴ Cette modification du cœur π -conjugué par des groupements électrodonneurs/attracteurs a permis d'identifier les molécules HBBO comme de bonnes plateformes pour obtenir une émission duale E^*/K^* .

En prenant en compte tous ces paramètres, il nous a semblé intéressant de synthétiser une sonde ratiométrique présentant une émission duale, basée sur un cœur HBBO fonctionnalisé par une fonction de reconnaissance spécifique à un substrat donné. La figure 4.4 présente la structure générale des sondes ratiométriques visées.

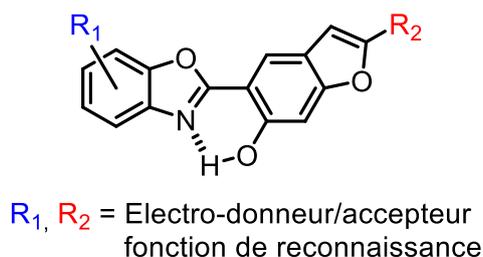


Figure 4.4 – Structure générale des sondes ratiométriques visées basées sur un squelette HBBO

Notre choix s'est porté sur la détection du cation Zn^{2+} qui apparaît comme étant un bon modèle pour pouvoir tester notre concept de sonde ratiométrique basée sur un émetteur HBBO. Il a tout d'abord été décidé de synthétiser deux composés modèles incorporant un motif dipicolylaniline (DPA), connu pour être un site de reconnaissance sélectif des cations Zn^{2+} , et plus particulièrement vis-à-vis des autres cations présents abondamment dans les systèmes biologiques (Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^+ , Na^+).^{128,129} La sélectivité de ce site de reconnaissance devrait permettre d'évaluer l'efficacité de la sonde en réalisant des titrages en absorption et en émission par ajout successif d'équivalents de zinc à une solution de fluorophore.

Les deux molécules cibles sont présentées sur la figure 4.5 :

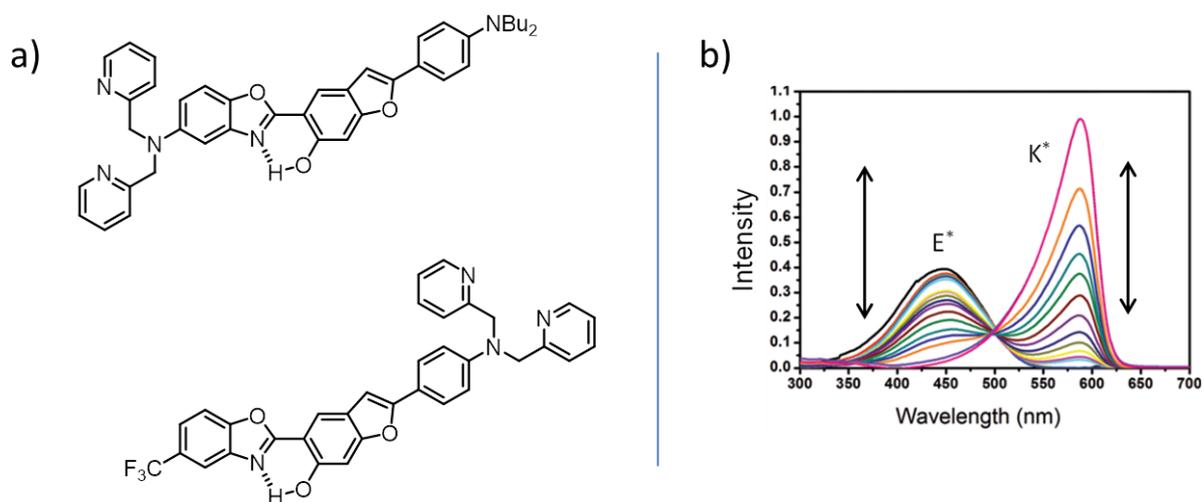


Figure 4.5 – a) Structure des sondes ratiométriques à émission duale basée sur un cœur HBBO ciblées et b) réponses optiques attendues après complexation de cations Zn^{2+}

Ces deux molécules cibles présentent un groupement DPA soit du côté benzoxazole, soit du côté benzofuranol. La complexation d'un cation Zn^{2+} implique la coordination du doublet de l'azote ce qui réduira le caractère donneur du groupement DPA. Dans le premier cas d'un groupement DPA côté benzoxazole, la reconnaissance des ions Zn^{2+} diminuera le caractère basique de l'accepteur de liaison hydrogène stabilisant ainsi le tautomère E^* . Dans le second exemple (DPA côté phénol), la coordination du cation métallique augmentera le caractère acide du phénol, favorisant le processus d'ESIPT, et donc la présence de la forme K^* .

Ce chapitre sera divisé en deux parties : une première sur les synthèses et caractérisation des molécules cibles. Une seconde partie portera sur l'étude des propriétés photophysiques en solution dans différents solvants, ainsi qu'à l'état solide.

Partie 2 – Synthèse et caractérisation de dérivés HBBO fonctionnalisés par un groupement DPA

Le schéma 4.1 montre la voie de synthèse utilisée pour obtenir le premier modèle de sonde ratiométrique fonctionnalisée par un groupement DPA sur la partie benzoxazole.

Dans un premier temps, la 4-iodoaniline est dialkylée par réaction avec le *n*-iodobutane en présence de carbonate de potassium pour fournir le composé **30** avec un rendement de 69 %. Cette fonction dibutylaniline a pour but d'augmenter la solubilité du produit final, tout en stabilisant le tautomère E* grâce à son caractère mésomère donneur. Le produit **31** est obtenu par couplage croisé au palladium de type Sonogashira avec le triméthylsilane acétylène (TMS) avant de former l'alcyne vrai par déprotection au fluorure de potassium. Le dérivé **31** et le 2,4-dihydroxy-5-iodobenzaldéhyde commercial sont mis en réaction dans des conditions de couplage croisé de Sonogashira suivit par une cyclisation *in situ* en milieu basique. Le composé benzofurane **32** est isolé avec un rendement de 46 %. Le composé **32** est ensuite mis en réaction avec le 2-amino-4-nitrophénol en présence de KCN et d'acide phénylboronique pour donner le HBBO **33**. Une réduction catalytique au palladium sur charbon (Pd/C) en présence de dihydrogène permet d'obtenir le HBBO **34** avec un rendement de réaction global de 15 % sur l'ensemble de la synthèse.

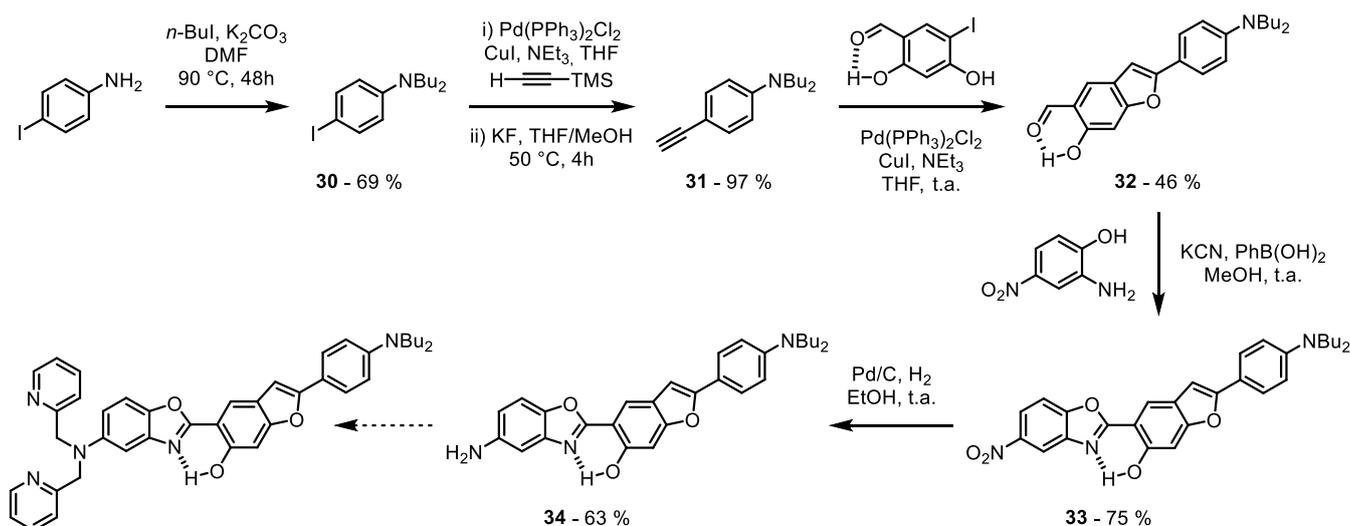


Schéma 4.1 – Schéma de synthèse du HBBO **34**

À partir du composé **34**, deux méthodes différentes ont été testées pour obtenir le HBBO portant le groupement DPA (Schéma 4.2). La première consiste en une double amination réductrice par réaction avec le picolinaldéhyde dans le méthanol puis en utilisant le cyanoborohydrure de sodium comme réducteur. Cette voie de synthèse n'a permis d'obtenir que le composé mono fonctionnalisé. La seconde réaction testée est la double substitution nucléophile de l'aniline sur la bromopicoline en présence de carbonate de potassium et d'iodure de potassium. Le groupement protecteur utilisé (groupement acétylé) pour masquer le phénol s'est déprotégé durant la réaction, et donc seul le composé portant trois fonctions picolines a été identifié (par spectrométrie de masse) mais n'a pas pu être isolé.

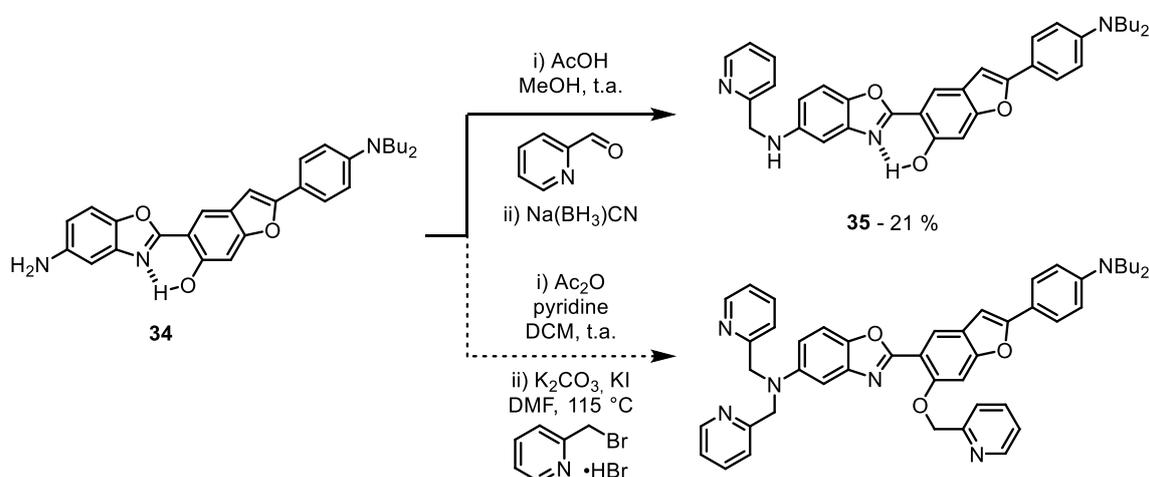


Schéma 4.2 – Voies de synthèse testées pour obtenir la sonde modèle

Le schéma 4.3 montre la voie de synthèse utilisée pour obtenir le HBBO **38**, qui est la seconde sonde modèle visée. Le dérivé commercial 4-éthynylaniline est mis à réagir en présence de trois équivalents de 2-bromopicoline, d'hydrure de sodium et d'iodure de potassium pour obtenir le composé **36** portant un groupement DPA avec un rendement de synthèse de 30 %. Le produit **37** est obtenu par un couplage croisé au palladium de type Sonogashira en présence du 2,4-dihydroxy-5-iodobenzaldéhyde commercial. Enfin la formation du cycle benzoxazole est réalisée en présence de KCN et d'acide phénylboronique pour obtenir le HBBO **38** avec un rendement de réaction de 58 %.

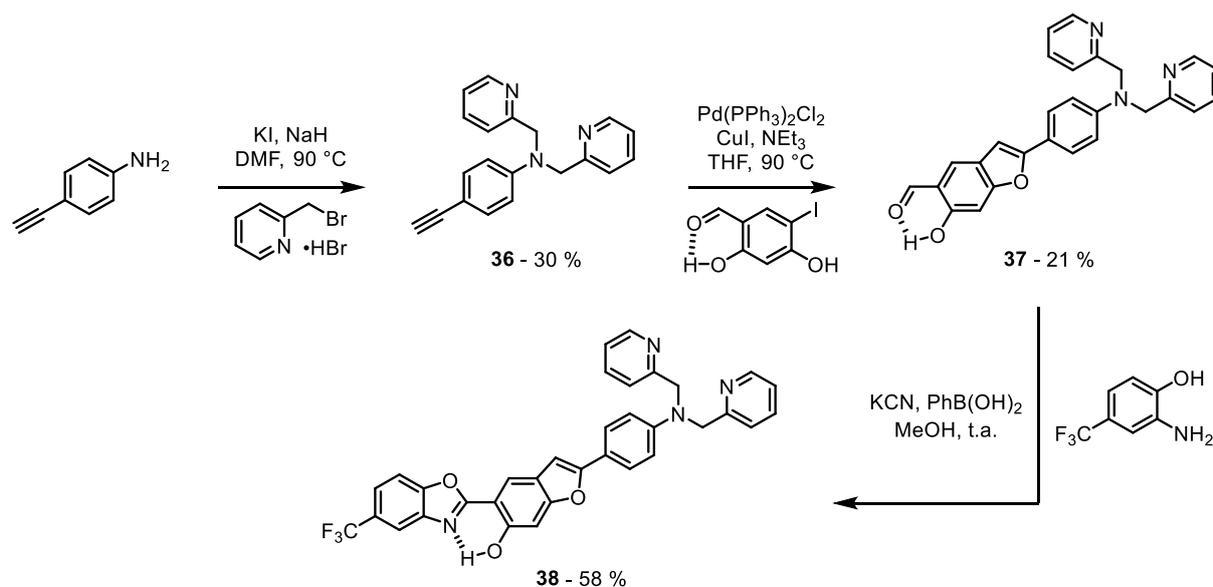


Schéma 4.3 – Schéma de synthèse du HBBO **38**

La figure 4.6 présente le spectre RMN ^1H du HBBO **38** dans le chloroforme deutéré. Un singulet intégrant pour quatre protons est observé à 4.9 ppm correspondant aux protons des ponts méthylènes des groupements picolines. Le singulet relativement large à 11.3 ppm correspond au proton phénolique engagé dans la liaison hydrogène. Un singulet à 8.1 ppm correspondant au proton **l** est observé. Ce déplacement chimique important est dû au caractère mésomère attracteur de l'imine du benzoxazole ainsi qu'au caractère inductif attracteur du phénol et de l'oxygène du benzofurane. Les protons **b** (7.2 ppm) et **d** (6.7 ppm) couplent entre eux avec une constante de couplage longue distance $^4J = 1.0$ Hz. Enfin, un doublet du proton **k** est observé à 8.0 ppm avec une constante de couplage longue distance $^4J = 1.6$ Hz due au couplage avec le proton **i**. Les signaux des protons **g**, **h**, **i** et **j** n'ont pas pu être identifiés et attribués précisément à cause de leurs déplacements chimiques trop similaires.

Partie 3 – Étude des propriétés photophysiques du dérivé HBBO 38

Le HBBO **38** a été étudié en spectroscopie UV-visible et de fluorescence. Cette étude fut réalisée dans différents solvants de constante diélectrique et de caractère protique différents, ainsi qu'à l'état solide en dispersion dans des pastilles de KBr. Les propriétés optiques ont également été étudiées dans des mélanges de solvants dans le but de trouver des conditions adaptées pour réaliser un titrage de la sonde par une solution de perchlorate de zinc ($\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$).

Les propriétés optiques mesurées sont résumées dans le tableau 4.1.

Tableau 4.1 – Propriétés optiques du HBBO **38** enregistrées à 25 °C en solution aérée et à l'état solide

Solvant/ matrice	$\lambda_{\text{abs}}^{(a)}$	$\epsilon^{(b)}$	$\lambda_{\text{em}}^{(c)}$	$\Phi_f^{(d)}$	$\Delta_{\text{ss}}^{(e)}$	$\tau^{(f)}$	$K_r^{(g)}$	$K_{\text{nr}}^{(h)}$
PhMe	387	29600	457/572	4	4000	0.6	0.7	16.0
DCM	382	31700	492/574	3	5900	0.5	0.6	19.4
THF	384	28200	507/565	3	6300	0.6	0.5	16.2
EtOH	379	29100	528	3	7400	2.5	0.1	3.9
ACN	379	30500	500/563	4	6400	1.0	0.4	10.1
DMF	382	29800	556	6	8200	2.4	0.3	3.9
KBr	380 ⁽ⁱ⁾	-	480/576	10	5500	-	-	-

(a) Longueur d'onde d'absorption (nm), (b) Coefficient d'extinction molaire ($\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), (c) Longueur d'onde d'émission (nm), (d) Rendement quantique de fluorescence (%), (e) Déplacement de Stokes (cm^{-1}), (f) Temps de vie de l'état excité (ns), (g) Constante de désexcitation radiative ($10^8 \cdot \text{s}^{-1}$) calculée selon l'équation 7 (**eq.7** - voir introduction), (h) Constante de désexcitation non radiative ($10^8 \cdot \text{s}^{-1}$) calculée selon l'équation 7 (**eq.7** - voir introduction), (i) longueur d'onde d'excitation (nm).

1. Propriétés spectroscopiques en solution

La figure 4.7 présente les spectres d'absorption et d'émission du HBBO **38** dans différents solvants.

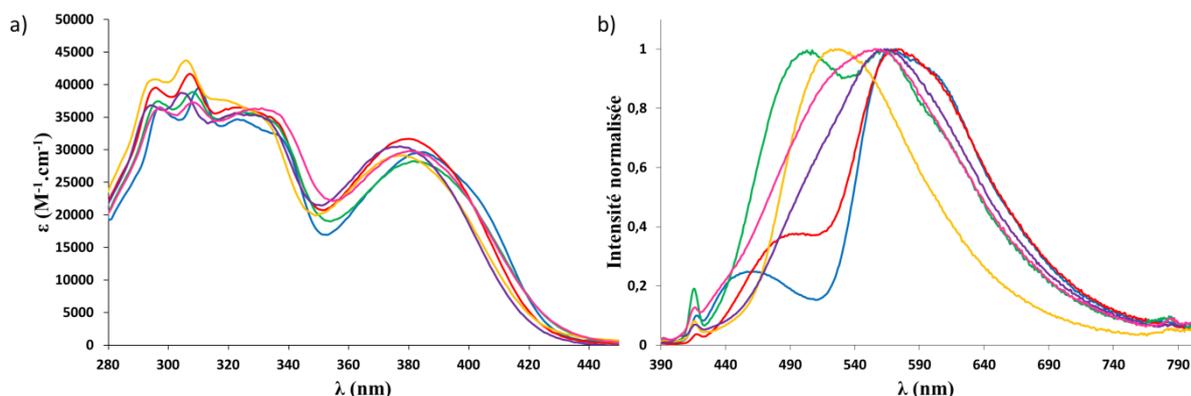


Figure 4.7 – Spectres a) d'absorption et b) d'émission dans le toluène (bleu), le DCM (rouge), le THF (vert), l'éthanol (jaune), l'acétonitrile (violet) et le DMF (rose) du HBBO **38**

En absorption, le HBBO **38** présente des profils d'absorption très similaires dans tous les solvants étudiés, avec une bande d'absorption large observée entre 379 et 387 nm et des coefficients d'extinction molaire compris entre 28 200 et 31 700 $M^{-1}\cdot cm^{-1}$. Dans le DMF, aucune bande d'absorption supplémentaire de plus basse énergie n'est observée ; il n'y a donc pas de déprotonation, même partielle comme observée sur les dérivés HBX difonctionnalisés du chapitre 1.

Après photoexcitation à 380 nm, une bande d'émission a été enregistrée dans les différents solvants étudiés. Dans tous les solvants excepté l'éthanol, le composé **38** présente une bande d'émission majoritaire ($\lambda_{em} = 572, 574, 565, 563$ et 556 nm pour le toluène, le DCM, le THF, l'acétonitrile et le DMF respectivement) avec un important déplacement de Stokes ($\Delta_{SS} > 8\,200\ cm^{-1}$), attribuée au retour à l'état fondamental du tautomère K^* . Dans le toluène, le DCM et le THF, une seconde bande d'émission de plus haute énergie ($\lambda_{em} = 457, 492$ et 507 nm respectivement) est observée et attribuée au déclin du tautomère E^* . Pour le THF, le rapport d'intensité calculé de ces bandes d'émission E^* et K^* est proche de 1, indiquant une stabilisation quasi identique pour les deux états excités. Dans l'acétonitrile et

le DMF, la largeur de la bande d'émission (ou la présence d'un épaulement de plus haute énergie) laisse envisager la présence de deux bandes d'émission E^* et K^* qui coalescent. Cette hypothèse est accréditée par le fait que la plateforme HBBO fonctionnalisée de part et d'autre par des groupements électrodonneurs et attracteurs est une plateforme permettant d'obtenir une émission duale E^*/K^* dans de nombreux solvants.

Dans le DMF, les spectres d'absorption ont montré que la bande d'absorption caractéristique de la forme déprotonée n'était pas présente. Ceci laisse donc penser que la bande d'émission très large observée à 556 nm correspond à la coalescence des bandes E^* et K^* , même si la possibilité d'une déprotonation à l'état excité n'est pas à exclure totalement. En effet, un caractère solvatochrome est observé pour la bande d'émission E^* , sensible à la constante diélectrique du solvant.

Dans l'éthanol, une bande d'émission large est observée à 528 nm. Les spectres d'excitation enregistrés à 480 et 580 nm ne recouvrant pas le spectre d'absorption, l'espèce émissive ne semble pas être l'espèce moléculaire, et d'autres hypothèses doivent être envisagées (interactions avec le solvant, formation d'agrégats à l'état excité, présence d'une impureté...).

Les rendements quantiques calculés dans tous les solvants sont compris entre 3 et 6 %, avec un maximum atteint dans le DMF. Les temps de vie sont très courts et inférieurs la plupart du temps à la nanoseconde.

2. Propriétés spectroscopiques à l'état solide

La figure 4.8 présente le spectre d'émission du HBBO **38** enregistré à l'état solide en dispersion dans une pastille de KBr (concentration de 10^{-4} M environ).

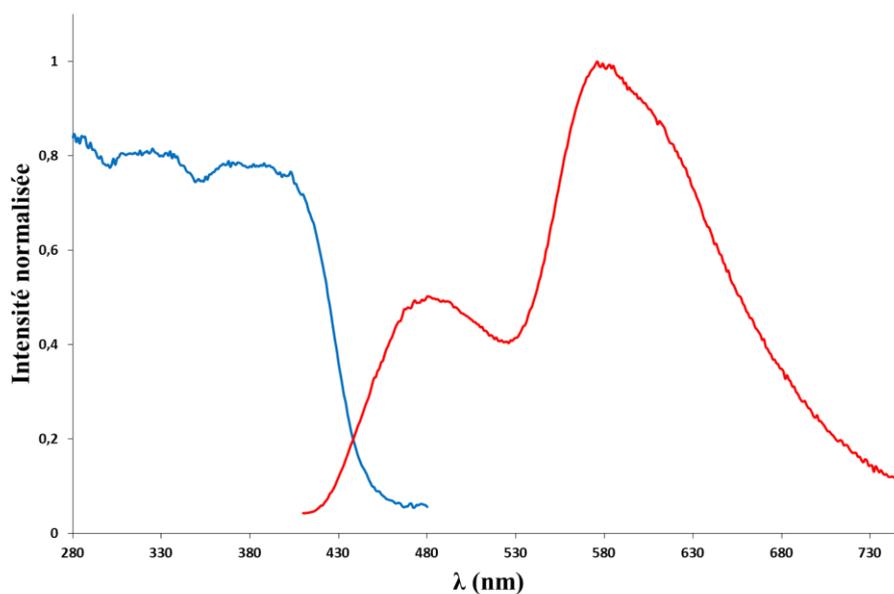


Figure 4.8 – Spectres d'excitation (bleu – $\lambda_{em} = 525$ nm) d'émission (rouge – $\lambda_{ex} = 380$ nm) à l'état solide (en dispersion dans des pastilles de KBr) à 25 °C du HBBO **38**

Les propriétés spectroscopiques à l'état solide du HBBO **38** sont similaires à celles observées en solution. Deux bandes d'émission sont observées, attribuées aux tautomères E^* et K^* à 480 et 576 nm respectivement

Le rendement quantique mesuré à l'état solide est de 10 %, supérieur à ceux observés en solution. Les rendements quantiques calculés en solution et à l'état solide sont plus ou moins conforme à ceux reportés dans la littérature pour d'autres dérivés HBBO.^{92,93}

3. Propriétés spectroscopiques dans des mélanges de solvants

Dans le but de réaliser un titrage du HBBO **38** par une solution de perchlorate de zinc hexahydrate ($Zn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$), les propriétés photophysiques de **38** ont été étudiées dans des mélanges de solvants. Les propriétés optiques mesurées sont résumées dans le tableau 4.2.

Tableau 4.2 – Propriétés optiques du HBBO **38** enregistrées à 25 °C en solution aérée

Solvant	$\lambda_{\text{abs}}^{(a)}$	$\epsilon^{(b)}$	$\lambda_{\text{em}}^{(c)}$	$\Delta_{\text{ss}}^{(d)}$
DCM/ACN (1 : 1)	379	28300	500/566	6400
DCM/ACN (9 : 1)	382	31400	490/569	5800

(a) Longueur d'onde d'absorption (nm), (b) Coefficient d'extinction molaire ($\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$), (c) Longueur d'onde d'émission (nm), (d) Déplacement de Stokes (cm^{-1}).

En effet, le choix du solvant dans lequel sera effectué le titrage doit à la fois permettre une bonne solubilité de la sonde **38** et du sel de zinc mais aussi présenter une émission duale E^*/K^* facilement identifiable. L'acétonitrile et le DMF sont de bons candidats pour solubiliser la sonde et le sel, mais l'impossibilité d'identifier clairement les deux bandes d'émission E^* et K^* rend ce choix de solvant impossible. Le toluène, le THF et le DCM ont alors été envisagés. Le DCM a finalement été choisi, en mélange avec l'acétonitrile pour obtenir une bonne solubilité du sel, de la sonde et assurer une bonne émission duale.

La figure 4.9 présente les spectres d'absorption et d'émission du HBBO **38** dans le DCM, l'acétonitrile et dans des mélanges 1/1 et 9/1 (DCM/ACN).

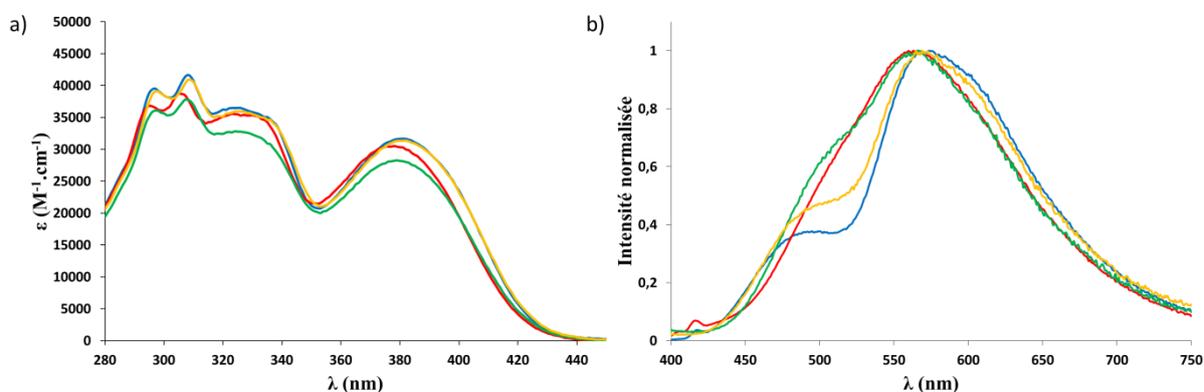


Figure 4.9 – Spectres a) d'absorption et b) d'émission du HBBO **38** dans le DCM (bleu), l'acétonitrile (rouge), le mélange DCM/ACN 1/1 (vert) et le mélange DCM/ACN 9/1 (jaune)

Le premier mélange de solvants étudié fut le DCM et l'acétonitrile en proportions égales. Comme le montre la figure 4.9, le composé **38** présente une bande d'absorption à 379 nm et une bande d'émission à 566 nm avec un épaulement distinct à 500 nm. L'influence de l'acétonitrile semble trop importante dans ce système de solvant pour observer distinctement l'émission duale E^*/K^* .

Les tests de solubilité effectués ont ensuite démontré qu'un mélange DCM/ACN (9/1) permettait d'obtenir une solubilité suffisante du sel de zinc pour réaliser une solution assez diluée pour permettre des ajouts successifs de 0.1 équivalent à la solution de fluorophore ($c = 5.10^{-4}$ M). Dans ce système de solvants, une bande d'absorption à 382 nm et deux bandes d'émission à 490 et 569 nm sont observées. Les bandes E^* et K^* sont beaucoup plus distinctes que dans le cas du mélange DCM/ACN (9/1), ce qui rend ce système de solvant beaucoup plus attractif.

Avant de procéder au titrage, les spectres d'absorption et d'émission du HBBO **38** en présence d'un excès de zinc (10 équivalents) ont été enregistrés et sont présentés sur la figure 4.10. À titre de comparaison, ces spectres sont superposés avec ceux enregistrés pour le fluorophore sans ajout de sel.

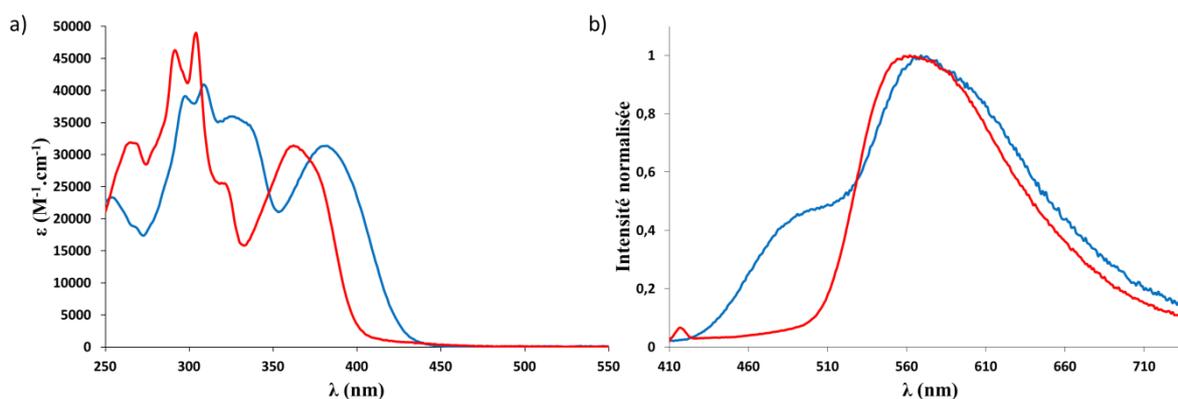


Figure 4.10 – Spectres a) d'absorption et b) d'émission du HBBO **38** sans ajout de sel de zinc (bleu) et après ajout de 10 équivalents de sel de zinc (rouge)

L'addition d'un large excès de cations Zn^{2+} entraîne plusieurs modifications du profil optique du HBBO **38**. Tout d'abord, un déplacement hypsochrome de la bande d'absorption est observé ($\lambda_{abs} = 382$ contre 362 nm avant et après ajout de sel, respectivement), sans variation du coefficient d'absorption molaire ($\epsilon \approx 31\,000\ M^{-1}\cdot cm^{-1}$). En émission, un léger déplacement hypsochrome de la bande d'émission attribuée au tautomère K^* est observé à 562 nm contre 574 nm pour le HBBO **38** seul. La complexation du zinc diminue fortement le caractère mésomère donneur de l'amine aromatique, augmentant l'acidité du proton phénolique à l'état excité, ce qui entraîne une stabilisation moins importante du tautomère

E^* et un processus d'ESIPT quantitatif. Une émission unique du tautomère K^* est alors observée.

4. Titration du HBBO **38** par une solution de $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$

Les titrages en absorption et en émission du HBBO **38** ont été réalisés dans un mélange DCM/acétonitrile (9/1 en volume) par ajouts successifs de 0.1 équivalent de $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$.

Les spectres superposés en absorption et en émission sont présentés figure 4.11.

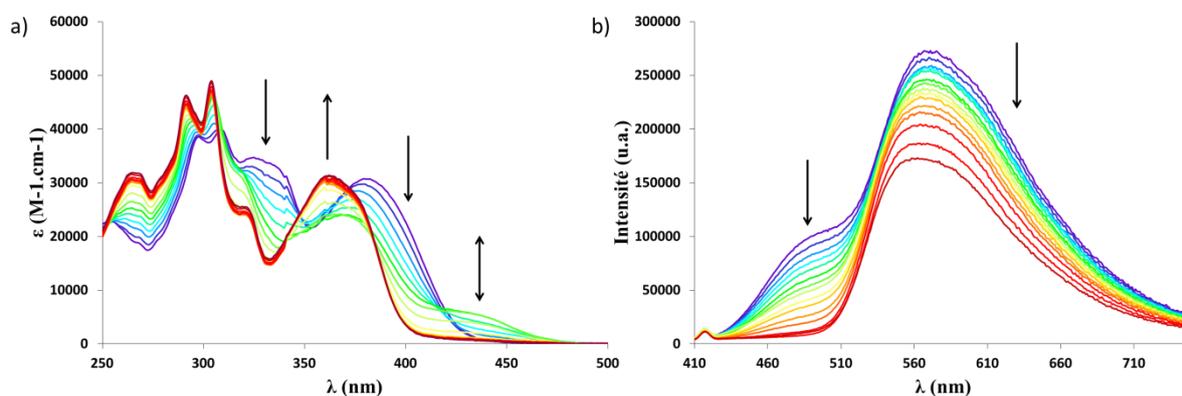


Figure 4.11 – Titrages par ajouts successifs d'une solution de $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ en a) absorption et b) émission ($\lambda_{ex} = 370$ nm) du HBBO **38** dans un mélange DCM/acétonitrile (9/1) à 25 °C

En absorption, l'ajout de cation Zn^{2+} (jusqu'à 0,6 équivalent) à la solution de fluorophore entraîne tout d'abord une diminution progressive mais constante de la bande d'absorption à 382 nm, avec en parallèle l'apparition d'une bande de faible intensité à 435 nm. Au-delà de 0,6 équivalent, une bande à 362 nm apparaît coïncidant avec la disparition totale de la bande à 435 nm (Figures 4.11 et 4.12). Après l'ajout de 1,1 équivalents de cations Zn^{2+} , le spectre d'absorption est similaire à celui enregistré en présence d'un grand excès de sel métallique et ne varie plus (Figure 4.10).

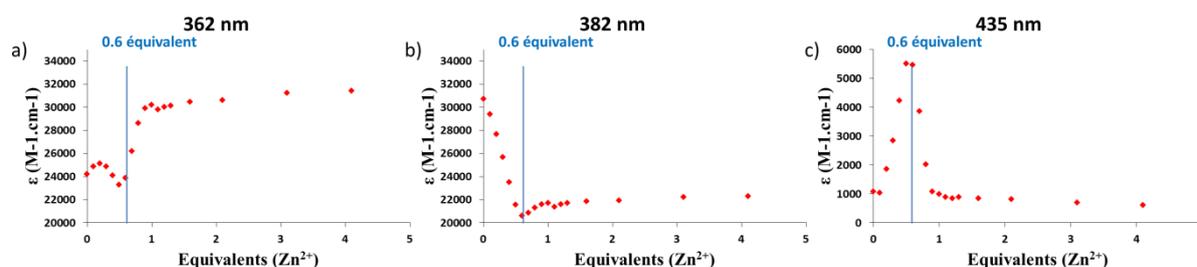


Figure 4.12 – Variation du coefficient d'extinction molaire des bandes d'absorption à a) 362 nm, b) 382 nm et c) 435 nm en fonction du nombre d'équivalent de Zn(ClO₄)₂·6H₂O

En émission, après photoexcitation à 370 nm, une baisse d'intensité progressive de la bande d'émission à 480 nm (E^*) est observée, proportionnelle à l'ajout successif d'équivalents de sel de zinc, pour atteindre un palier après 1,3 équivalent. Une baisse d'intensité de la bande d'émission à 576 nm (K^*) est également observée.

L'apparition puis la disparition de la bande d'absorption à 435 nm pourraient être expliquées par la formation d'une espèce intermédiaire où deux molécules du HBBO **38** complexeraient un seul cation Zn²⁺ (L_2-M) lorsque ce dernier est minoritaire dans le milieu (jusqu'à 0.6 équivalent). Cette bande d'absorption serait alors attribuable à une transition MLCT (Metal to Ligand Charge Transfer) du complexe octaédrique. En approchant de l'équimolarité, ce dimère se séparerait pour ne plus former qu'un complexe HBBO **38**/Zn²⁺ 1/1 ($L-M$) (Schéma 4.4).

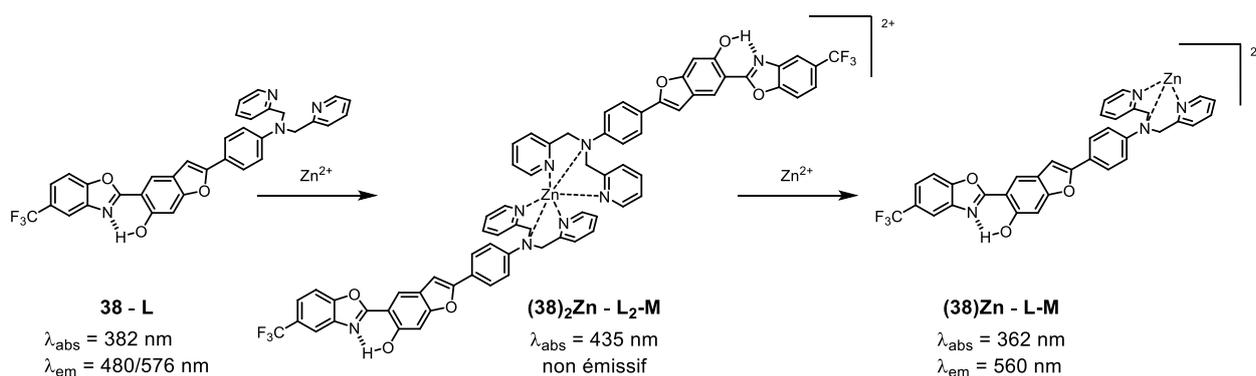


Schéma 4.4 – Formation et séparation d'un dimère L_2-M

Durant le titrage en émission, seules les bandes d'émission E^* et K^* sont observées, ce qui laisserait penser que le dimère **L2-M** forme une espèce non émissive.

La figure 4.13 présente l'évolution du rapport d'intensité de la bande K^* (576 nm) sur l'intensité de la bande E^* (480 nm) par rapport aux ajouts successifs de solution de sel. Le rapport d'intensité ne semble que peu varier jusqu'à l'ajout de 0,6 équivalent. Ceci peut être également expliqué par la formation dans un premier temps du complexe **L₂-M**. Après 0,5 équivalent, le rapport d'intensité augmente de manière plus importante, jusqu'à atteindre un plateau après ajout de 3 équivalents.

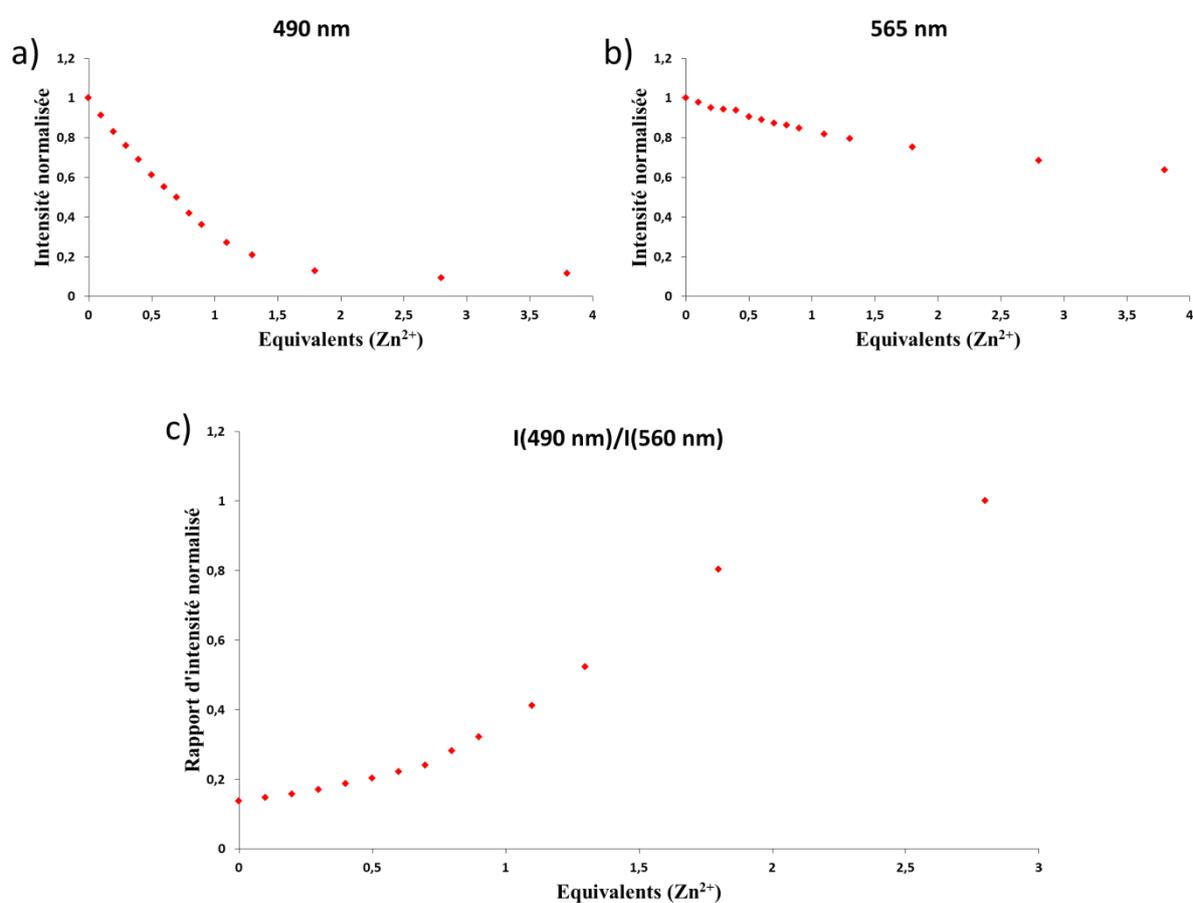


Figure 4.13 – Variation de l'intensité d'émission à a) 490 nm et b) 565 nm et c) rapport d'intensité $I(K^*)/I(E^*)$ en fonction du nombre d'équivalents de $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$

Partie 4 – Conclusion

Dans ce chapitre, une sonde ratiométrique modèle basée sur un squelette HBBO et fonctionnalisée par un groupement dipicolylaniline (DPA) a été synthétisée (HBBO **38**). Cette fonction est connue pour être sélective des cations Zn^{2+} , principalement par rapport aux cations présents abondamment dans le corps humain. Le HBBO **38** a pu être obtenu par une synthèse courte en trois étapes avec un rendement de réaction global de 37 %.

La synthèse d'une seconde sonde portant le groupement DBA du côté benzoxazole a été entreprise, mais malheureusement ce second composé n'a pas pu être obtenu.

Dans le but de vérifier l'efficacité de cette sonde modèle, un titrage du HBBO **38** en absorption et en émission par une solution de $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ a été réalisé. Pour ce faire, les propriétés photophysiques du composé **38** ont d'abord été étudiées dans différents solvants ou mélanges de solvants, seul ou en présence d'un excès de sel de zinc. Le système retenu après cette étude a été un mélange de solvant DCM/acétonitrile en proportion 9:1, afin de conserver à la fois une bonne séparation des bandes d'émission E^* et K^* et une bonne solubilité du composé **38** et du sel de zinc. Le titrage réalisé a pu mettre en évidence une diminution progressive de l'intensité de la bande d'émission attribuée au tautomère E^* lors de l'ajout successif de Zn^{2+} . L'apparition d'une bande d'absorption transitoire supplémentaire laisse envisager la formation d'un dimère L_2-M jusqu'à l'ajout de 0.6 équivalent de zinc. Ce dimère se sépare pour former majoritairement le complexe $L-M$ lors d'ajouts supplémentaires.

Des études supplémentaires sont encore nécessaires pour confirmer l'efficacité de cette sonde. Tout d'abord, des titrages réalisés en présence d'autres cations métalliques permettront de confirmer la bonne sélectivité de la fonction de reconnaissance. Ensuite, les émetteurs ESIPT étant plus émissifs à l'état solide ($\Phi = 10\%$ pour le HBBO **38**), l'incorporation du composé **38** à une matrice poreuse semble être une étude intéressante.

Des modifications supplémentaires sur la structure de la sonde sont également envisagées. Parmi ces modifications, il serait intéressant d'explorer de nouvelles fonctions de reconnaissance pour viser différents substrats, ou d'ajouter une fonction visant à rendre

Chapitre 4 – Sonde ratiométrique HBBO

ce dérivé soluble dans l'eau. Enfin, l'incorporation de groupements éthyne TIPS sur le cœur HBBO pourrait entraîner une forte hausse des rendements quantiques (comme démontré dans le chapitre 1). La figure 4.14 présente trois exemples de modifications envisagées.

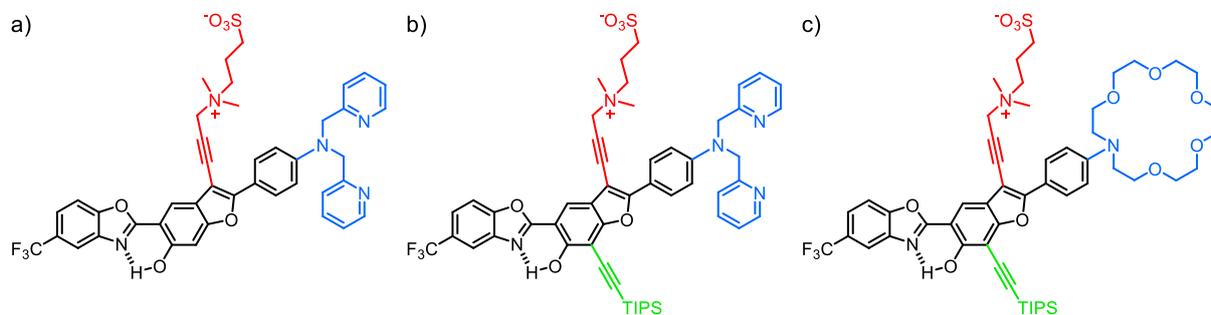


Figure 4.14 – Dérivés du HBBO **38** a) hydrosoluble, b) rigidifié hydrosoluble et c) rigidifié hydrosoluble présentant une autre fonction de reconnaissance pour détecter un autre analyte (bleu)

Chapitre 5 Conclusion générale

Les travaux de cette thèse financée par l'agence nationale de la recherche (ANR) ont porté sur la synthèse et l'étude des propriétés photophysiques de fluorophores organiques basés sur un squelette 2-(2'-hydroxyphényl)benzazole (HBI, HBO et HBT), présentant un processus de transfert de proton intramoléculaire à l'état excité (ESIPT). Ces émetteurs ESIPT présentent en général des rendements quantiques de fluorescence importants à l'état solide, mais faibles en solution. Basé sur les travaux précédents du laboratoire et sur les exemples de la littérature, un des axes de recherche de cette thèse a donc été de chercher à augmenter les rendements quantiques en solution, tout en conservant de bons rendements quantiques à l'état solide par des modifications judicieuses du cœur π -conjugué. Un second axe de recherche du laboratoire qui est exploré dans ces travaux, est d'incorporer ces émetteurs ESIPT fonctionnalisés dans des dispositifs visant différentes applications (encres de sécurité, émetteurs unique de lumière blanche).

Ces travaux de thèse ont donc été divisés en trois parties :

- Dans un premier temps, une première famille d'émetteurs ESIPT basés sur un cœur HBI et fonctionnalisés par des groupements éthyne TIPS sur différentes positions du cycle phénolique a été synthétisée (Figure 5.1).

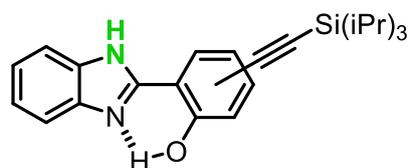


Figure 5.1 – Structure générale de la famille de HBI synthétisée

Cette première famille a permis de mettre en évidence une forte augmentation des rendements quantiques en solution (jusqu'à 53 % en solution dans le toluène). La position de fonctionnalisation semble n'avoir qu'une faible influence sur les rendements quantiques, mais également sur les longueurs d'onde d'absorption et d'émission. Pour l'ensemble des dérivés HBI synthétisés, un processus d'ESIPT

Conclusion générale

quantitatif a été observé (émission unique du tautomère K^*), et ce même dans un solvant protique (éthanol) connu pour stabiliser le tautomère excité E^* . Les profils optiques à l'état solide sont sensiblement similaires à ceux en solution, avec des rendements quantiques légèrement inférieurs à ceux observés dans le toluène.

Afin d'étudier l'influence de l'hétéroatome du cycle benzazole, une famille analogue basée sur un cœur HBO, ainsi qu'un composé HBT ont été synthétisés (Figure 5.2).

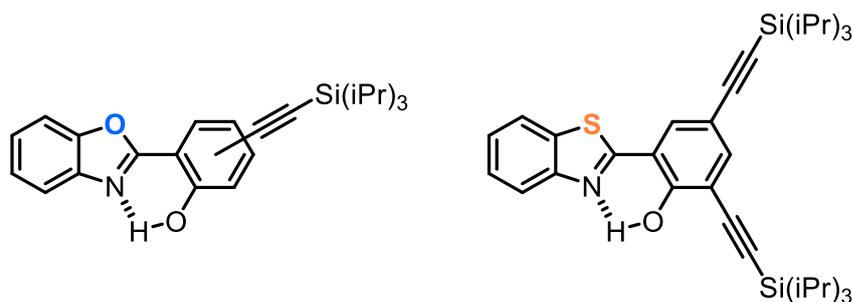


Figure 5.2 – Structure générale de la famille de HBO et structure du HBT synthétisés.

Pour tous ces dérivés, une émission majoritaire attribuée au retour à l'état fondamental du tautomère K^* est observée. Dans l'éthanol, un solvant protique, une émission duale E^*/K^* a pu être observée pour les dérivés HBO.

Comme décrit dans la littérature concernant les dérivés HBX, un déplacement de la longueur d'onde d'émission vers le rouge a été observé lors du passage d'un benzimidazole à un benzoxazole puis un benzothiazole, accompagné d'une baisse des rendements quantiques en solution. À l'état solide, une augmentation des rendements quantiques est observée pour les dérivés HBO et HBT. Cette tendance s'inverse dans les cas des composés HBI.

Enfin, après avoir observé une bande d'absorption supplémentaire de plus basse énergie dans l'éthanol pour le HBI bis-fonctionnalisé, ses propriétés optiques ont été étudiées dans des solvants de constante diélectrique croissante, ce qui a mis en évidence la stabilisation d'une forme déprotonée D. Des titrages basiques en émission et en absorption ont alors été réalisés sur les trois HBX bis-fonctionnalisés.

- La seconde partie de ces travaux s'inscrit dans la même thématique de recherche, en visant à augmenter les rendements quantiques en solution par une

Conclusion générale

fonctionnalisation simple du cœur π -conjugué. Une nouvelle série de dérivés HBO fonctionnalisés par différents groupement aromatiques ou hétéroaromatiques a alors été synthétisée, et leurs propriétés optiques étudiées (Figure 5.3).

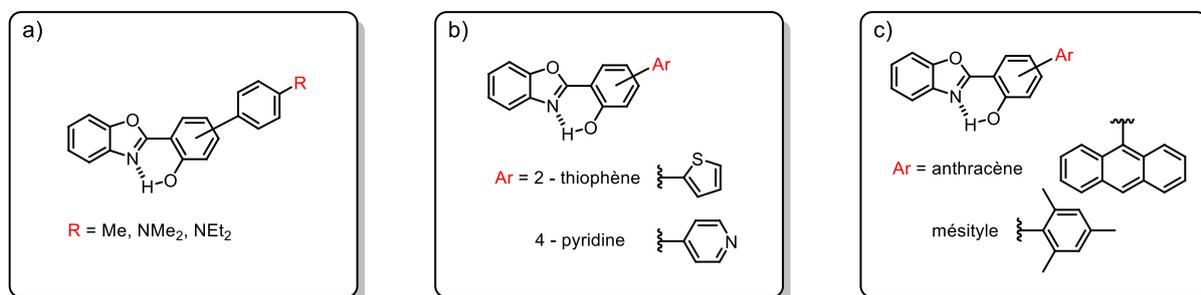


Figure 5.3 – Structures des HBO synthétisés

Comme pour les dérivés HBX du premier chapitre, une émission majoritaire du tautomère K^* est observée en solution (toluène, éthanol) et à l'état solide. Les substituants choisis semblent augmenter les rendements quantiques de manière moins importante que le groupement éthynyl TIPS. Ces rendements quantiques sont compris entre 3 et 17 % dans le toluène, mais une hausse importante est observée à l'état solide (jusqu'à 60 %).

Dans le cas du composé fonctionnalisé par un groupement anthracène, une faible conjugaison a pu être mise en évidence par l'observation d'un profil optique caractéristique de l'anthracène distinct de celui du HBO. Des mesures complémentaires (à différentes températures ou dans des milieux plus ou moins visqueux) seront réalisées pour approfondir cette étude.

- Enfin, la dernière partie de cette thèse a été consacrée à la synthèse et à l'étude des propriétés photophysiques d'une sonde ESIPT ratiométrique basée sur un squelette HBBO. Il a été montré que ces émetteurs sont une bonne plateforme pour obtenir une émission duale E^*/K^* . La sonde modèle synthétisée a été fonctionnalisée par une fonction de reconnaissance (DPA) sélective des cations Zn^{2+} , conjuguée avec le donneur de liaison hydrogène (Figure 5.4). La coordination d'un cation entraîne une variation du rapport d'intensité des bandes E^* et K^* en modifiant la constante d'acidité du proton phénolique.

Conclusion générale

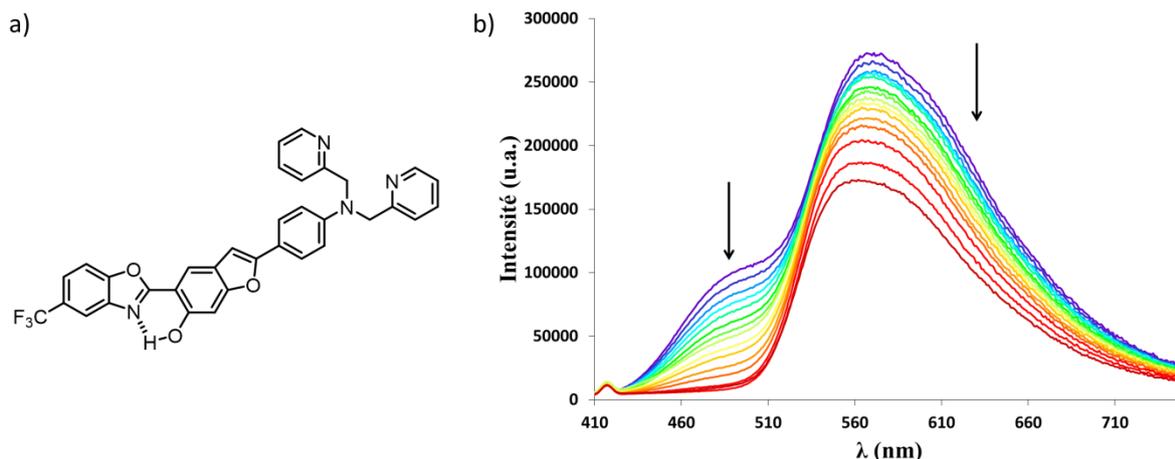


Figure 5.4 – a) Structure de la sonde ratiométrique synthétisée et b) Titrage du HBBO **38** par ajouts successifs d'une solution de $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$

Afin de vérifier l'efficacité de cette sonde modèle, un titrage en absorption et en émission par une solution de perchlorate de zinc hexahydrate a été réalisé. En absorption, l'apparition puis la disparition (avant et après ajout 0,6 équivalent de sel de zinc) d'une bande de plus basse énergie ($\lambda_{abs} = 435 \text{ nm}$) laisse envisager la formation dans un premier temps d'un dimère **L₂-M** lorsque le ligand est majoritaire dans le milieu. Après ajout de 1,1 équivalents de cations Zn^{2+} les spectres d'absorption et d'émission ne varient plus et sont similaires à ceux enregistrés en présence d'un excès de sel de zinc, pour lesquels une disparition totale de la bande d'émission attribuée au tautomère E^* est observée.

Dans le but de vérifier la bonne sélectivité de la sonde vis-à-vis du substrat visé, des titrages similaires avec d'autres sels métalliques devront être réalisés. De plus, le rendement quantique plus élevé à l'état solide ($\Phi = 10 \%$ contre 4-6 % en solution) et l'émission duale E^*/K^* à l'état solide permettent d'envisager l'incorporation de cette sonde ratiométrique dans une matrice solide poreuse.

Enfin, d'autres modifications du cœur HBBO sont envisagées : incorporation de groupement éthyne TIPS pour augmenter les rendements quantiques, de groupements chargés pour augmenter l'hydrosolubilité, ou le changement de fonction de reconnaissance pour viser différents substrats.

Références bibliographiques

- 1 B. Valeur, *Molecular Fluorescence*, 2001, 399.
- 2 J. R. Lakowicz, *Principles of fluorescence spectroscopy*, Springer, New York, 3rd ed., 2006.
- 3 G. N. Lewis, *Nature*, 1926, **118**, 874-875
- 4 S. E. Braslavsky, *Pure and Applied Chemistry*, 2007, **79**, 293–465.
- 5 B. Valeur and M. N. Berberan-Santos, *J. Chem. Educ.*, 2011, **88**, 731–738.
- 6 B. Valeur, *Lumière et luminescence: ces phénomènes lumineux qui nous entourent*, Belin, Paris, 2007.
- 7 G. G. Stokes, *Philos. Trans. Royal Soc.*, 1852, **142**, 463
- 8 V. Balzani and S. Campagna, Eds., *Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds II*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2007, vol. 281.
- 9 Z. R. Grabowski, K. Rotkiewicz and W. Rettig, *Chem. Rev.*, 2003, **103**, 3899–4032.
- 10 R. Misra and S. Bhattacharyya, *Intramolecular Charge Transfer: theory and Application*, Wiley-VCH, 1st ed., 2018
- 11 W. Rettig, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1986, **25**, 971–988.
- 12 D. F. Eaton, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 1988, **2**, 523–531.
- 13 M. Shimizu and T. Hiyama, *Chem. Asian J.*, 2010, **5**, 1516–1531.
- 14 D. Ding, K. Li, B. Liu and B. Z. Tang, *Acc. Chem. Res.*, 2013, **46**, 2441–2453.
- 15 D. L. Dexter, *The Journal of Chemical Physics*, 1953, **21**, 836–850.
- 16 T. Förster, *Annalen der Physik.*, 1948, **6**, 55-75
- 17 N. Agmon, *J. Phys. Chem. A*, 2005, **109**, 13–35.
- 18 A. Mishra, R. K. Behera, P. K. Behera, B. K. Mishra and G. B. Behera, *Chem. Rev.*, 2000, **100**, 1973–2012.
- 19 M. Sauer, J. Hofkens and J. Enderlein, *Handbook of Fluorescence Spectroscopy and Imaging: From Single Molecules to Ensembles*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2011.
- 20 G. Ulrich, R. Ziessel and A. Harriman, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 1184–1201.
- 21 D. Frath, S. Azizi, G. Ulrich, P. Retailleau and R. Ziessel, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 3414–3417.
- 22 D. Frath, S. Azizi, G. Ulrich and R. Ziessel, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 4774–4777.
- 23 D. Frath, K. Benelhadj, M. Munch, J. Massue and G. Ulrich, *J. Org. Chem.*, 2016, **81**, 9658–9668.
- 24 J. Massue, D. Frath, G. Ulrich, P. Retailleau and R. Ziessel, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 230–233.
- 25 J. Massue, D. Frath, P. Retailleau, G. Ulrich and R. Ziessel, *Chem. Eur. J.*, 2013, **19**, 5375–5386.
- 26 D. Frath, J. Massue, G. Ulrich and R. Ziessel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, **53**, 2290–2310.
- 27 K. Benelhadj, J. Massue, P. Retailleau, G. Ulrich and R. Ziessel, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 2918–2921.
- 28 S. Chibani, A. Charaf-Eddin, B. Le Guennic and D. Jacquemin, *J. Chem. Theory Comput.*, 2013, **9**, 3127–3135.
- 29 H. Zheng, X.-Q. Zhan, Q.-N. Bian and X.-J. Zhang, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 429–447.
- 30 A. Weller, *Z. Elektrochem.*, 1956, **60**, 1144-1147

Références bibliographiques

- 31 A. Weller, *Die Natur-wissenschaften*, 1955, **7**, 175-176
- 32 P. F. Barbara, P. K. Walsh and L. E. Brus, *J. Phys. Chem.*, 1989, **93**, 29–34.
- 33 S. Ameer-Beg, S. M. Ormson, R. G. Brown, P. Matousek, M. Towrie, E. T. J. Nibbering, P. Foggi and F. V. R. Neuwahl, *J. Phys. Chem. A*, 2001, **105**, 3709–3718.
- 34 M. Kasha, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2*, 1986, **82**, 2379.
- 35 J. E. Kwon and S. Y. Park, *Adv. Mater.*, 2011, **23**, 3615–3642.
- 36 J. Zhao, S. Ji, Y. Chen, H. Guo and P. Yang, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2012, **14**, 8803–8817.
- 37 A. C. Sedgwick, L. Wu, H.-H. Han, S. D. Bull, X.-P. He, T. D. James, J. L. Sessler, B. Z. Tang, H. Tian and J. Yoon, *Chem. Soc. Rev.*, 2018, **47**, 8842–8880.
- 38 F.-Y. Meng, Y.-H. Hsu, Z. Zhang, P.-J. Wu, Y.-T. Chen, Y.-A. Chen, C.-L. Chen, C.-M. Chao, K.-M. Liu and P.-T. Chou, *Chem. Asian J.*, 2017, **12**, 3010–3015.
- 39 D. Ghosh, S. Batuta, S. Das, N. A. Begum and D. Mandal, *J. Phys. Chem. B*, 2015, **119**, 5650–5661.
- 40 M. Ziółek, J. Kubicki, A. Maciejewski, R. Naskręcki and A. Grabowska, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2004, **6**, 4682–4689.
- 41 J.-W. Hu, H.-Y. Tsai, S.-K. Fang, C.-W. Chang, L.-C. Wang and K.-Y. Chen, *Dyes and Pigments*, 2017, **145**, 493–504.
- 42 G. Ulrich, F. Nastasi, P. Retailleau, F. Puntoriero, R. Ziessel and S. Campagna, *Chem. Eur. J.*, 2008, **14**, 4381–4392.
- 43 T. Arai, M. Moriyama and K. Tokumaru, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 3171–3172.
- 44 K.-Y. Chen, Y.-M. Cheng, C.-H. Lai, C.-C. Hsu, M.-L. Ho, G.-H. Lee and P.-T. Chou, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 4534–4535.
- 45 T. Mutai, T. Muramatsu, I. Yoshikawa, H. Houjou and M. Ogura, *Org. Lett.*, 2019, **21**, 2143–2146.
- 46 G. J. Stueber, M. Kieninger, H. Schettler, W. Busch, B. Goeller, J. Franke, H. E. A. Kramer, H. Hoier and S. Henkel, *J. Phys. Chem.*, 1995, **99**, 10097–10109.
- 47 D. Santa María, R. M. Claramunt, V. Bobosik, M. C. Torralba, M. R. Torres, I. Alkorta and J. Elguero, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 3027–3038.
- 48 S. Rihn, P. Retailleau, A. De Nicola, G. Ulrich and R. Ziessel, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 8851–8863.
- 49 M. An, B.-Y. Kim, H. Seo, A. Helal and H.-S. Kim, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2016, **169**, 87–94.
- 50 X. Jin, C. Liu, X. Wang, H. Huang, X. Zhang and H. Zhu, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2015, **216**, 141–149.
- 51 N. Singh, N. Kaur, R. C. Mulrooney and J. F. Callan, *Tetrahedron Letters*, 2008, **49**, 6690–6692.
- 52 M. Tian, J. Sun, Y. Tang, B. Dong and W. Lin, *Anal. Chem.*, 2018, **90**, 998–1005.
- 53 K.-C. Tang, M.-J. Chang, T.-Y. Lin, H.-A. Pan, T.-C. Fang, K.-Y. Chen, W.-Y. Hung, Y.-H. Hsu and P.-T. Chou, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 17738–17745.
- 54 D. W. Hein, R. J. Alheim and J. J. Leavitt, *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, **79**, 427–429.
- 55 J. Jacques, V. Eynde, P. Lor and Y. V. Haverbeke, **6**.
- 56 J. Chang, K. Zhao and S. Pan, *Tetrahedron Letters*, 2002, **43**, 951–954.
- 57 M. M. Henary and C. J. Fahrni, *J. Phys. Chem. A*, 2002, **106**, 5210–5220.
- 58 I. Bhatnagar and M. V. George, *Tetrahedron*, 1968, **24**, 1293–1298.
- 59 C. Praveen, A. Nandakumar, P. Dheenkumar, D. Muralidharan and P. T. Perumal, *J Chem Sci*, 2012, **124**, 609–624.
- 60 K. Bahrami, M. M. Khodaei and F. Naali, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 6835–6837.
- 61 R. S. Varma, R. K. Saini and O. Prakash, *Tetrahedron Letters*, 1997, **38**, 2621–2622.
- 62 K. H. Park, K. Jun, S. R. Shin and S. W. Oh, *Tetrahedron Letters*, 1996, **37**, 8869–8870.

Références bibliographiques

- 63 R. G. Srivastava and P. S. Venkataramani, *Synthetic Communications*, 1988, **18**, 1537–1544.
- 64 H. López-Ruiz, H. Briseño-Ortega, S. Rojas-Lima, R. Santillan and N. Farfán, *Tetrahedron Letters*, 2011, **52**, 4308–4312.
- 65 R. Trivedi, S. K. De and R. A. Gibbs, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 2006, **245**, 8–11.
- 66 C. S. Cho, D. T. Kim, J. Q. Zhang, S.-L. Ho, T.-J. Kim and S. C. Shim, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2002, **39**, 421–423.
- 67 H.-S. Huang, T.-C. Chen, R.-H. Chen, K.-F. Huang, F.-C. Huang, J.-R. Jhan, C.-L. Chen, C.-C. Lee, Y. Lo and J.-J. Lin, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2009, **17**, 7418–7428.
- 68 B. Maleki and H. Salehabadi, *Eur. J. Chem.*, 2010, **1**, 377–380.
- 69 S. Banerjee, S. Payra, A. Saha and G. Sereda, *Tetrahedron Letters*, 2014, **55**, 5515–5520.
- 70 B. Maleki, M. Baghayeri, S. M. Vahdat, A. Mohammadzadeh and S. Akhoondi, *RSC Adv.*, 2015, **5**, 46545–46551.
- 71 K. Bahrami, M. M. Khodaei and A. Nejati, *Green Chem.*, 2010, **12**, 1237.
- 72 S. S. Panda and S. C. Jain, *Synthetic Communications*, 2011, **41**, 729–735.
- 73 P. Gogoi and D. Konwar, *Tetrahedron Letters*, 2006, **47**, 79–82.
- 74 L. M. Dudd, E. Venardou, E. Garcia-Verdugo, P. Licence, A. J. Blake, C. Wilson and M. Poliakoff, *Green Chem.*, 2003, **5**, 187–192.
- 75 R. S. Pottorf, N. K. Chadha, M. Katkevics, V. Ozola, E. Suna, H. Ghane, T. Regberg and M. R. Player, *Tetrahedron Letters*, 2003, **4**.
- 76 Y. Wang, K. Sarris, D. R. Sauer and S. W. Djuric, *Tetrahedron Letters*, 2006, **47**, 4823–4826.
- 77 D. Secci, A. Bolasco, M. D'Ascenzio, F. della Sala, M. Yáñez and S. Carradori, *J. Heterocyclic Chem.*, 2012, **49**, 1187–1195.
- 78 J. Ezquerra, C. Lamas, A. Pastor, J. L. Garcia-Navio, J. J. Vaquero, D. Quimicaorganica and U. Alkali, **10**.
- 79 M. Kosugi, M. Koshiba, A. Atoh, H. Sano, T. Migita, *Bull. Chem. Soc.*, 1986, **59**, 677
- 80 M. G. Organ, M. Abdel-Hadi, S. Avola, N. Hadei, J. Nasielski, C. J. O'Brien and C. Valente, *Chem. Eur. J.*, 2007, **13**, 150–157.
- 81 T. T. Dang, J.-F. Soulé, H. Doucet, M. A. Benmensour, A. Boucekkine, A. Colombo, C. Dragonetti, S. Righetto, D. Jacquemin, J. Boixel and V. Guerchais, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2016, **2016**, 4774–4782.
- 82 J. Mutanen, T. Jaaskelainen and J. P. S. Parkkinen, 2003, **4**.
- 83 B. Li, D. Zhang, Y. Li, X. Wang, H. Gong and Y. Cui, *Dyes and Pigments*, 2020, **181**, 108535.
- 84 O. S. Wolfbeis, *Anal. Chem.*, 2008, **80**, 4269–4283.
- 85 R. Hu, J. Feng, D. Hu, S. Wang, S. Li, Y. Li and G. Yang, *Angewandte Chemie International Edition*, 2010, **49**, 4915–4918.
- 86 Y. Jia, P. Li and K. Han, *Chem. Asian J.*, 2015, **10**, 2444–2451.
- 87 R. Weissleder, *Nat Biotechnol*, 2001, **19**, 316–317.
- 88 M. S. T. Gonçalves, *Chem. Rev.*, 2009, **109**, 190–212.
- 89 D. Dahal, L. McDonald, X. Bi, C. Abeywickrama, F. Gombedza, M. Konopka, S. Paruchuri and Y. Pang, *Chem. Commun.*, 2017, **53**, 3697–3700.
- 90 T. Gong, R. Li, Y. Yuan, B. Yu, H. Zhao, Z. Liu, R. Guo, D. Su, W. Liang and C. Dong, *New J. Chem.*, 2018, **42**, 12954–12959.
- 91 E. B. Vitner, F. M. Platt and A. H. Futerman, *J. Biol. Chem.*, 2010, **285**, 20423–20427.
- 92 K. Benelhadj, W. Muzuzu, J. Massue, P. Retailleau, A. Charaf-Eddin, A. D. Laurent, D. Jacquemin, G. Ulrich and R. Ziessel, *Chem. Eur. J.*, 2014, **20**, 12843–12857.

Références bibliographiques

- 93 E. Heyer, K. Benelhadj, S. Budzák, D. Jacquemin, J. Massue and G. Ulrich, *Chem. Eur. J.*, 2017, **23**, 7324–7336.
- 94 E. Heyer, J. Massue and G. Ulrich, *Dyes and Pigments*, 2017, **143**, 18–24.
- 95 S. Park, J. E. Kwon, S. H. Kim, J. Seo, K. Chung, S.-Y. Park, D.-J. Jang, B. M. Medina, J. Gierschner and S. Y. Park, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 14043–14049.
- 96 F. Lu, R. Hu, S. Wang, X. Guo and G. Yang, *RSC Adv.*, 2017, **7**, 4196–4202.
- 97 K. Skonieczny, J. Yoo, J. M. Larsen, E. M. Espinoza, M. Barbasiewicz, V. I. Vullev, C.-H. Lee and D. T. Gryko, *Chem. Eur. J.*, 2016, **22**, 7485–7496.
- 98 Y.-H. Hsu, Y.-A. Chen, H.-W. Tseng, Z. Zhang, J.-Y. Shen, W.-T. Chuang, T.-C. Lin, C.-S. Lee, W.-Y. Hung, B.-C. Hong, S.-H. Liu and P.-T. Chou, *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, **136**, 11805–11812.
- 99 A. J. Stasyuk, M. Banasiewicz, B. Ventura, M. K. Cyrański and D. T. Gryko, *New J. Chem.*, 2014, **38**, 189–197.
- 100 F. S. Rodembusch, F. P. Leusin, L. F. Campo and V. Stefani, *Journal of Luminescence*, 2007, **126**, 728–734.
- 101 S. Ríos Vázquez, M. C. Ríos Rodríguez, M. Mosquera and F. Rodríguez-Prieto, *J. Phys. Chem. A*, 2007, **111**, 1814–1826.
- 102 A. Brenlla, M. Veiga, M. C. Ríos Rodríguez, M. Mosquera and F. Rodríguez-Prieto, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2011, **10**, 1622.
- 103 M. Mosquera, J. C. Penedo, M. C. Ríos Rodríguez and F. Rodríguez-Prieto, *J. Phys. Chem.*, 1996, **100**, 5398–5407.
- 104 J. Massue, G. Ulrich and R. Ziessel, *Eur. J. Org. Chem.*, 2013, **2013**, 5701–5709.
- 105 J. Massue, A. Felouat, M. Curtil, P. M. Vérité, D. Jacquemin and G. Ulrich, *Dyes and Pigments*, 2019, **160**, 915–922.
- 106 J. Massue, A. Felouat, P. M. Vérité, D. Jacquemin, K. Cyprych, M. Durko, L. Sznitko, J. Mysliwiec and G. Ulrich, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2018, **20**, 19958–19963.
- 107 M. Munch, M. Curtil, P. M. Vérité, D. Jacquemin, J. Massue and G. Ulrich, *Eur. J. Org. Chem.*, 2019, **2019**, 1134–1144.
- 108 K. Takagi, K. Ito, Y. Yamada, T. Nakashima, R. Fukuda, M. Ehara and H. Masu, *J. Org. Chem.*, 2017, **82**, 12173–12180.
- 109 V. D. Gvozdev, K. N. Shavrin, E. G. Baskir, M. P. Egorov and O. M. Nefedov, *Mendeleev Communications*, 2017, **27**, 231–233.
- 110 V. Rustagi, T. Aggarwal and A. K. Verma, *Green Chem.*, 2011, **13**, 1640.
- 111 K. Sakai, T. Ishikawa and T. Akutagawa, *J. Mater. Chem. C*, 2013, **1**, 7866.
- 112 J. Cheng, D. Liu, L. Bao, K. Xu, Y. Yang and K. Han, *Chem. Asian J.*, 2014, **9**, 3215–3220.
- 113 J. Massue, D. Jacquemin and G. Ulrich, *Chem. Lett.*, 2018, **47**, 1083–1089.
- 114 A. Goel, A. Sharma, M. Rawat, R. S. Anand and R. Kant, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 10873–10880.
- 115 Q. Qiu, P. Xu, Y. Zhu, J. Yu, M. Wei, W. Xi, H. Feng, J. Chen and Z. Qian, *Chem. Eur. J.*, 2019, **25**, 15983–15987.
- 116 A. Raghuvanshi, A. K. Jha, A. Sharma, S. Umar, S. Mishra, R. Kant and A. Goel, *Chem. Eur. J.*, 2017, **23**, 4527–4531.
- 117 H. Wu, Z. Chen, W. Chi, A. K. Bindra, L. Gu, C. Qian, B. Wu, B. Yue, G. Liu, G. Yang, L. Zhu and Y. Zhao, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, **58**, 11419–11423.
- 118 Y. Ren, D. Fan, H. Ying and X. Li, *Tetrahedron Letters*, 2019, **60**, 1060–1065.
- 119 M. Oi, R. Takita, J. Kanazawa, A. Muranaka, C. Wang and M. Uchiyama, *Chem. Sci.*, 2019, **10**, 6107–6112.
- 120 aat bioquest spectrum viewer, <https://www.aatbio.com>
- 121 M. H. Lee, J. S. Kim and J. L. Sessler, *Chem. Soc. Rev.*, 2015, **44**, 4185–4191.

Références bibliographiques

- 122 G. Gryniewicz, M. Poenie and R. Y. Tsien *B*, 11.
- 123 M. Lan, J. Zhang, Y.-S. Chui, P. Wang, X. Chen, C.-S. Lee, H.-L. Kwong and W. Zhang, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2014, **6**, 21270–21278.
- 124 X. Zhang, Y. Xiao and X. Qian, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 8025–8029.
- 125 Y. Yan, H. Yu, Y. Zhang, K. Zhang, H. Zhu, T. Yu, H. Jiang and S. Wang, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2015, **7**, 3547–3553.
- 126 L.-Y. Niu, Y.-S. Guan, Y.-Z. Chen, L.-Z. Wu, C.-H. Tung and Q.-Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 18928–18931.
- 127 D. A. Yushchenko, V. V. Shvadchak, A. S. Klymchenko, G. Duportail, V. G. Pivovarenko and Y. Mély, *J. Phys. Chem. A*, 2007, **111**, 10435–10438.
- 128 Z. Xu, J. Yoon and D. R. Spring, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, **39**, 1996.
- 129 B. A. Wong, S. Friedle and S. J. Lippard, *Inorg. Chem.*, 2009, **48**, 7009–7011.

Références bibliographiques

Experimental part

1. General

1.1. Instrumentation

^1H NMR and ^{13}C NMR spectra were recorded on Bruker spectrometers (400 and 500 MHz) at room temperature. ^1H and ^{13}C chemical shifts were reported to the delta scale in ppm relative to the residual peak of the chloroform-*d*1 ($\delta = 7.26$ ppm (^1H); $\delta = 77.16$ ppm (^{13}C)). Only ^1H NMR spectra are described if the corresponding products are present in the literature.

Microwave heated reactions were performed in a multi-mode CEM MARS microwave using a XP-1500 Plus reactor.

UV-visible spectra were recorded using a Shimadzu UV-3600 dual-beam grating spectrophotometer with a 1 cm quartz cell. Steady-state emission and excitation spectra were recorded at 25 °C on a Horiba JobinYvon FluoroMax 4P spectrofluorimeter. All fluorescence spectra were corrected. The fluorescence quantum yield (Φ_F) was calculated from the following equation:

$$\Phi_F = \Phi_{Ref} \frac{I}{I_{Ref}} \frac{OD_{Ref}}{OD} \frac{\eta^2}{\eta_{Ref}^2}$$

where I denotes the integral of the corrected fluorescence spectrum, OD is the optical density at the excitation wavelength and η is the refractive index of the medium. The reference systems used to determine the quantum yields were Quinine sulfate ($\Phi_F = 0.55$ in 1 M H_2SO_4 , $\lambda_{ex} = 366$ nm), Rhodamin 6G ($\Phi_F = 0.88$ in EtOH, $\lambda_{ex} = 488$ nm), Cresyl Violet ($\Phi_F = 0.50$ in EtOH, $\lambda_{ex} = 546$ nm) or a reported BODIPY dye ($\Phi_F = 0.49$ in DCM, $\lambda_{ex} = 650$ nm) in regard to the emission wavelengths of the studied compounds.

Experimental part

Luminescence lifetimes were measured on a Horiba JobinYvon FluoroMax 4P spectrofluorimeter and a HORIBA pulsed diode light source NanoLED connected to a HORIBA Single Photon Counting Controller Fluorohub. Lifetimes were deconvoluted with FS-900 software using a light-scattering solution (colloidal silica suspension in H₂O) for instrument response.

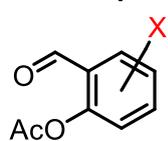
1.1. Reagents

All chemicals were used as received from commercial sources without further purification. Reaction solvents were distilled according to common procedures. Thin layer chromatography was performed on silica gel coated with a fluorescent indicator. Chromatographic purifications were conducted using a 40-63 μm silica gel.

2. Synthetic procedure

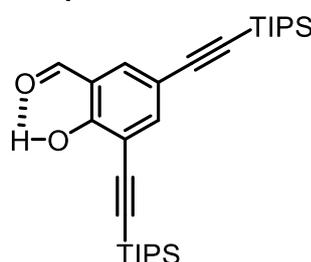
2.1. Chapter 2

General procedure for acetylation



To a solution of halogenated 2-hydroxybenzaldehyde (1 eq) in DCM was added pyridine (1 eq), 4-dimethylaminopyridine (0.1 eq) and acetic anhydride (20 eq). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The solution was quenched with a saturated solution of NaHCO₃ before being extracted with DCM, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo* to afford halogenated 2-acetylbenzaldehyde.

Compound 1

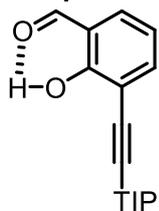


To a solution of 2-formyl-4,6-diiodophenyl acetate (500 mg, 1.2 mmol, 1 eq) in THF (10 mL) was added PdCl₂(PPh₃)₂ (84 mg, 0.12 mmol, 10 % mol) and triethylamine (1 mL). The resulting

Experimental part

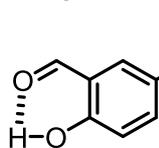
suspension was degassed with argon for 45 minutes before (triisopropylsilyl)acetylene (1.32 g, 1.6 mL, 7.2 mmol, 6 eq) and CuI (46 mg, 0.2 mmol, 20 % mol) were added. The medium, which turned rapidly black, was stirred at room temperature overnight. The dark solution was then taken up in DCM, washed with saturated NH₄Cl solution, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/DCM: 90/10 to 80/20) to afford **1** as a yellow oil (283 mg, 0.7 mmol, 41 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 11.43 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 7.73 (d, ³J = 2.1 Hz, 1H), 7.64 (d, ³J = 2.1 Hz, 1H), 1.17 – 1.11 (m, 42H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 195.72, 162.53, 143.14, 137.14, 120.40, 115.45, 114.06, 104.47, 99.77, 98.45, 90.78, 18.81, 18.78, 11.43. ESI-HRMS: calcd for C₂₉H₄₇O₂Si₂: 483.3109 (M+H), found 483.3089 (M+H).

Compound 2



To a solution of 2-bromo-6-formylphenyl acetate (350 mg, 1.44 mmol, 1 eq) in toluene (15 mL) was added Pd(dppf)Cl₂ (105 mg, 0.14 mmol, 10 % mol) and triethylamine (1 mL). The resulting suspension was degassed with argon for 45 minutes before (triisopropylsilyl)acetylene (788 mg, 0.97 mL, 4.32 mmol, 3 eq) and CuI (55 mg, 0.29 mmol, 20 % mol) were added. The medium, which turned rapidly black, was stirred at room temperature overnight. The dark solution was then taken up in DCM, washed with saturated NH₄Cl solution, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/acetone: 98/2) to afford **2** as a pale yellow solid (110 mg, 0.36 mmol, 25 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.35 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 7.67 (dd, ³J = 7.5, ⁴J = 1.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, ³J = 7.7, ⁴J = 1.7 Hz, 1H), 6.97 (t, ³J = 7.7 Hz, 1H), 1.15 (m, 21H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 196.22, 162.79, 140.57, 133.70, 120.65, 119.55, 113.56, 100.74, 97.62, 18.79, 11.44. ESI-HRMS: calcd for C₁₈H₂₇O₂Si: 303.1775 (M+H), found 303.1779 (M+H).

Compound 3

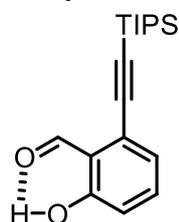


To a solution of 5-bromo-2-hydroxybenzaldehyde (300 mg, 1.5 mmol, 1 eq) in toluene (20 mL) was added Pd(dppf)Cl₂ (109 mg, 0.15 mmol, 10 % mol) and triethylamine (1 mL). The resulting suspension was degassed with argon for 45 minutes before (triisopropylsilyl)acetylene (817 mg, 1 mL, 4.5 mmol, 3 eq) and CuI (57 mg, 0.3 mmol, 20 % mol) were added. The medium,

Experimental part

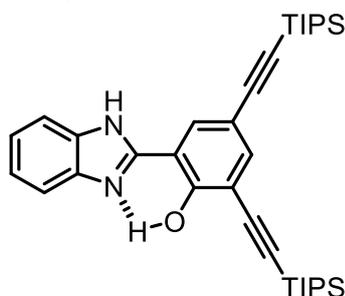
which turned rapidly black, was stirred at room temperature overnight. The dark solution was then taken up in DCM, washed with water, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/DCM: 95/5 to 80/20 – petroleum ether/AcOEt: 94/4) to afford **3** as a pale yellow solid (347 mg, 1.15 mmol, 76 %). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 11.10 (s, 1H), 9.87 (d, $^4J = 0.6$ Hz, 1H), 7.70 (d, $^3J = 2.1$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $^3J = 8.7$, $^4J = 2.1$ Hz, 1H), 6.94 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1H), 1.13 (s, 21H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 196.25, 161.58, 140.47, 137.47, 120.47, 118.08, 115.68, 105.24, 90.34, 18.81, 11.44. ESI-HRMS: calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{Si}$: 303.1775 (M+H), found 303.1765 (M+H).

Compound 4



To a solution of 2-bromo-6-hydroxybenzaldehyde (300 mg, 1.49 mmol, 1 eq) in toluene (15 mL) was added $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (109 mg, 0.15 mmol, 10 % mol) and triethylamine (1 mL). The resulting suspension was degassed with argon for 45 minutes before (triisopropylsilyl)acetylene (817 mg, 1 mL, 4.48 mmol, 3 eq) and CuI (57 mg, 0.3 mmol, 20 % mol) were added. The medium, which turned rapidly black, was stirred at room temperature overnight. The dark solution was then taken up in DCM, washed with saturated NH_4Cl solution, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/DCM: 70/30) to afford **4** as a pale yellow solid (439 mg, 1.45 mmol, 97 %). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 11.65 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 7.43 (dd, $^3J = 8.5$, 7.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, $^3J = 7.5$, $^4J = 1.1$ Hz, 1H), 6.94 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1H), 1.16 – 1.11 (m, 21H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 197.05, 162.45, 136.65, 127.75, 125.34, 119.90, 118.51, 101.70, 99.54, 18.81, 11.40. ESI-HRMS: calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{Si}$: 303.1775 (M+H), found 303.1769 (M+H).

Compound 5

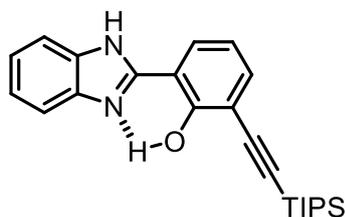


To a solution of **1** (94 mg, 0.2 mmol, 1 eq) in DMF (10 mL), 1,2-benzenediamine (21 mg, 0.2 mmol, 1 eq) and sodium metabisulfite (37 mg, 0.2 mmol, 1 eq) were added in a multi-mode microwave reactor. The resulting mixture was degassed with dioxygen for 15 minutes and then heated by microwaved irradiation (400 W) for 30 minutes at 120 °C. After cooling, the reaction medium was taken up in AcOEt, washed with brine, dried over MgSO_4 , and

Experimental part

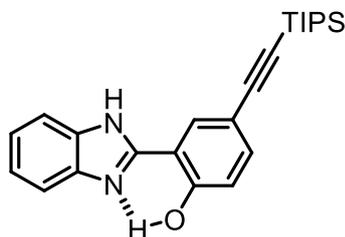
concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/DCM: 80/20 to 70/30) to afford **5** as a yellow solid (64 mg, 0.11 mmol, 56 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 7.75 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 2H), 7.60 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 1.18 (s, 21H), 1.15 (s, 21H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 160.03, 150.08, 138.77, 128.78, 123.85, 114.30, 113.76, 112.67, 105.59, 101.46, 97.23, 89.72, 18.87, 18.84, 11.50, 11.47. ESI-HRMS: calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{51}\text{N}_2\text{OSi}_2$: 571.3534 (M+H), found 571.3519 (M+H).

Compound 6



To a solution of **2** (100 mg, 0.33 mmol, 1 eq) in DMF (20 mL), 1, 2-benzenediamine (43 mg, 0.4 mmol, 1.2 eq) and sodium metabisulfite (75 mg, 0.4 mmol, 1.2 eq) were added in a multi-mode microwave reactor. The resulting mixture was degassed with dioxygen for 15 minutes and then heated by microwaved irradiation (400 W) for one hour at 100 °C. After cooling, the reaction medium was taken up in AcOEt, washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/AcOEt: 90/10) to afford **6** as a yellow solid (91 mg, 0.23 mmol, 71 %). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 12.64 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 7.67 (dd, $^3J = 7.9$, $^4J = 1.6$ Hz, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.51 (dd, $^3J = 7.6$, $^4J = 1.5$ Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 6.89 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 1H), 1.18 (s, 21H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 159.75, 150.83, 135.69, 125.32, 123.62, 118.93, 113.37, 112.81, 102.33, 96.73, 18.88, 11.51. ESI-HRMS: calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{OSi}$: 391.2200 (M+H), found 391.2180 (M+H).

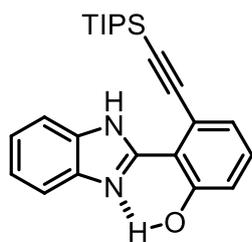
Compound 7



To a solution of **3** (337 mg, 1.11 mmol, 1 eq) in DMF (20 mL), 1, 2-Benzenediamine (145 mg, 1.34 mmol, 1.2 eq) and sodium metabisulfite (212 mg, 1.11 mmol, 1 eq) were added in a multi-mode microwave reactor. The resulting mixture was degassed with dioxygen for 15 minutes and then heated by microwaved irradiation (400 W) for 30 minutes at 120 °C. After cooling, the reaction medium was taken up in AcOEt, washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/DCM: 6/4 to pure DCM – petroleum ether/AcOEt: 95/5) to afford **7** as a yellow solid (261 mg, 0.67 mmol, 60 %). ^1H

Experimental part

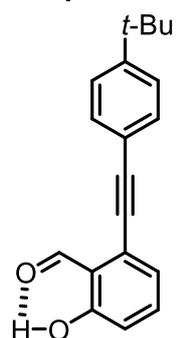
NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 13.31 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.48 (d, ³J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, ³J = 6.1, ⁴J = 3.1 Hz, 2H), 7.07 (d, ³J = 8.6 Hz, 1H), 1.15 (s, 21H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 159.27, 150.64, 135.93, 128.33, 123.83, 118.42, 114.41, 112.16, 106.47, 89.33, 18.87, 11.51. ESI-HRMS: calcd for C₂₄H₃₁N₂OSi: 391.2200 (M+H), found 391.2175 (M+H).



Compound 8

To a solution of **4** (415 mg, 1.37 mmol, 1 eq) in DMF (20 mL), 1,2-benzenediamine (163 mg, 1.51 mmol, 1.1 eq) and sodium metabisulfite (287 mg, 1.51 mmol, 1.1 eq) were added in a multi-mode microwave reactor. The resulting mixture was degassed with dioxygen for 15 minutes and then heated by microwaved irradiation (400 W) for 30 minutes at 120 °C. After cooling, the reaction medium was taken up in AcOEt, washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/DCM: 75/25) to afford **8** as a yellow solid (226 mg, 0.58 mmol, 42 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 14.29 (s, 1H), 11.90 (s, 1H), 7.72 – 7.50 (m, 2H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.28 (t, ³J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 2H), 1.26 – 1.22 (m, 21H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 160.19, 151.22, 130.74, 125.94, 123.74, 119.54, 119.35, 112.38, 108.38, 98.20, 18.94, 11.58. ESI-HRMS: calcd for C₂₄H₃₁N₂OSi: 391.2200 (M+H), found 391.2213 (M+H).

Compound 9

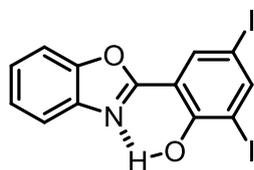


To a solution of 2-bromo-6-hydroxybenzaldehyde (500 mg, 2.49 mmol, 1 eq) in toluene (50 mL) was added Pd(dppf)Cl₂ (182 mg, 0.25 mmol, 10 % mol) and triethylamine (2 mL). The resulting suspension was degassed with argon for 45 minutes before 4-tert-Butylphenylacetylene (1.18 g, 1.3 mL, 7.46 mmol, 3 eq) and CuI (95 mg, 0.5 mmol, 20 % mol) were added. The medium, which turned rapidly black, was stirred at room temperature overnight. The dark solution was then taken up in DCM, washed with saturated NH₄Cl solution, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/DCM: 80/20 to 60/40) to afford **9** as a white solid (500 mg, 1.8 mmol, 72 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 11.70 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 3H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.14 (dd, ³J = 7.5, ⁴J = 1.1 Hz, 1H), 6.95 (dt, ³J = 8.5, ⁴J = 0.8

Experimental part

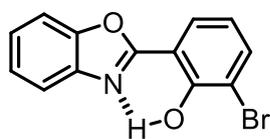
Hz, 1H), 1.34 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 196.98, 162.46, 152.74, 136.64, 131.50, 127.86, 125.63, 124.46, 119.47, 119.08, 118.09, 96.79, 83.86, 34.96, 31.17. ESI-
HRMS: calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_2$: 279.1380 (M+H), found 279.1384 (M+H).

Compound 10



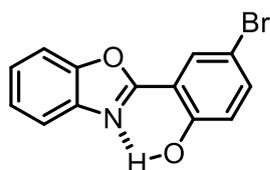
A mixture of 2-hydroxy-3,5-diiodobenzaldehyde (3 g, 8 mmol, 1 eq) and 2-aminophenol (876 mg, 8 mmol, 1 eq) were refluxed in EtOH (200 mL) for 2 hours. An orange/red precipitate rapidly appeared. The solvent were removed *in vacuo* before the precipitate was redissolved in DCM (200 mL). 2,6-dichloro-3,5-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) (2.19 g, 9.6 mmol, 1.2 eq) was then added by portions and the resulting mixture stirred overnight at room temperature. After removing of the solvent *in vacuo*, the crude residue was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/DCM: 80/20) to afford **10** as a white solid (3.55 g, 7.7 mmol, 96 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 12.45 (s, 1H), 8.31 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 1H), 8.17 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 1H), 7.78 – 7.71 (m, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 2H).

Compound 11



To a solution of 3-bromo-2-hydroxybenzaldehyde (1 g, 5 mmol, 1 eq), in DMF (20 mL), 2-aminophenol (597 mg, 5.5 mmol, 1.1 eq) and KCN (389 mg, 6 mmol, 1.2 eq) was added in a multi-mode microwave reactor. The resulting mixture was degassed with dioxygen for 15 minutes and then heated by microwaved irradiation (400 W) for 2 hour at 120 °C. After cooling, the reaction medium was taken up in AcOEt, washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/AcOEt : 98/2) to afford **10** as a white solid (552 mg, 1.9 mmol, 38 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 12.27 (s, 1 H), 8.01 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1 H), 7.73–7.78 (m, 1 H), 7.70 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1 H), 7.60–7.65 (m, 1 H), 7.39–7.44 (m, 2 H), 6.93 (t, $^3J = 8$ Hz, 1 H).

Compound 12

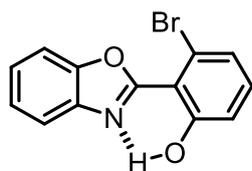


To a solution of 3-bromo-2-hydroxybenzaldehyde (300 mg, 1.5 mmol, 1 eq), in DMF (20 mL), 2-aminophenol (195 mg, 1.8 mmol, 1.2 eq) and KCN (146 mg, 2.2 mmol, 1.5 eq) was added in a multi-mode microwave reactor. The resulting mixture was degassed with dioxygen for 15 minutes and then heated by microwaved irradiation (400 W) for 2 hour at 100 °C.

Experimental part

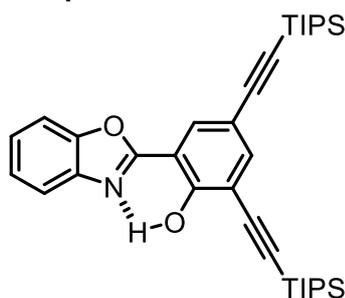
After cooling, the reaction medium was taken up in AcOEt, washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/DCM: 80/20) to afford **12** as a white solid (184 mg, 0.6 mmol, 43 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 11.47 (s, 1H), 8.15 (d, ⁴J = 2.5 Hz, 1H), 7.79 – 7.70 (m, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 1H), 7.51 (dd, ³J = 8.8, ⁴J = 2.5 Hz, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 2H), 7.02 (d, ³J = 8.8 Hz, 1H).

Compound 13



A mixture of 2-bromo-6-hydroxybenzaldehyde (1.01 g, 5.04 mmol, 1.1 eq) and 2-aminophenol (500 mg, 4.58 mmol, 1 eq) were refluxed in EtOH (100 mL) for 3 hours. An orange/red precipitate rapidly appeared. The solvent were removed *in vacuo* before the precipitate was redissolved in DCM (200 mL). 2,6-dichloro-3,5-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) (1.25 g, 5.5 mmol, 1.2 eq) in DCM (200 mL) was then added by portions and the resulting mixture stirred overnight at room temperature. After removing of the solvent *in vacuo*, the crude residue was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/DCM: 80/20) to afford **13** as a white solid (1.27 g, 4.38 mmol, 96 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.85 – 7.74 (m, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 1H), 7.52 – 7.39 (m, 2H), 7.30 (dd, ³J = 7.9, ⁴J = 1.3 Hz, 1H), 7.22 (t, ³J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, ³J = 8.3, ⁴J = 1.3 Hz, 1H).

Compound 14

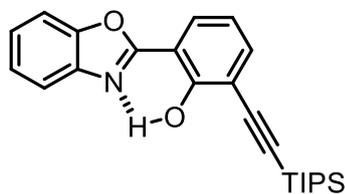


To a solution of acetylated **10** (200 mg, 0.43 mmol, 1 eq) in toluene (20 mL) was added Pd(PPh₃)₂Cl₂ (30 mg, 0.043 mmol, 10 % mol) and triethylamine (1 mL). The resulting suspension was degassed with argon for 45 minutes before (triisopropylsilyl)acetylene (473 mg, 0.6 mL, 2.6 mmol, 6 eq) and CuI (16 mg, 0.086 mmol, 20 % mol) were added. The medium, which turned rapidly black, was stirred at room temperature overnight. The dark solution was then taken up in DCM, washed with saturated NH₄Cl solution, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/DCM: 95/5 to 90/10) to afford **14** as a white solid (218 mg, 0.38 mmol, 87 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 12.19 (s, 1H), 8.09 (d, ⁴J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 1H), 7.67 (d, ⁴J = 2.1 Hz, 1H), 7.65 – 7.62 (m, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 1.18 (s, 21H), 1.16 (s,

Experimental part

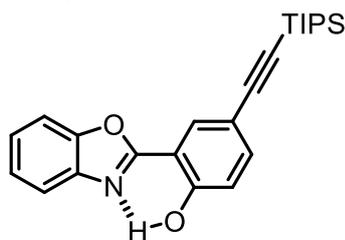
21H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 161.92, 160.02, 149.35, 140.40, 139.80, 130.74, 126.02, 125.43, 119.58, 114.88, 113.55, 110.97, 110.92, 105.39, 101.14, 97.09, 89.96, 18.86, 11.50. ESI-HRMS: calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{NO}_2\text{Si}_2$: 572.3375 (M+H), found 572.3359 (M+H).

Compound 15



To a solution of acetylated **11** (250 mg, 0.75 mmol, 1 eq) in toluene (30 mL) was added $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (55 mg, 0.075 mmol, 10 % mol) and triethylamine (1 mL). The resulting suspension was degassed with argon for 45 minutes before (triisopropylsilyl)acetylene (413 mg, 0.5 mL, 2.26 mmol, 3 eq) and CuI (29 mg, 0.15 mmol, 20 % mol) were added. The medium, which turned rapidly black, was stirred at room temperature overnight. The dark solution was then taken up in DCM, washed with saturated NH_4Cl solution, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/DCM: 90/10) to afford **15** as a yellow solid (222 mg, 0.57 mmol, 76 %). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 12.00 (s, 1H), 7.99 (dd, $^3J = 7.8$, $^4J = 1.7$ Hz, 1H), 7.75 – 7.69 (m, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 6.95 (t, $^4J = 7.7$ Hz, 1H), 1.19 (s, 21H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 162.64, 160.16, 149.31, 140.00, 137.50, 127.26, 125.72, 125.27, 119.48, 119.20, 113.16, 110.85, 102.16, 96.30, 18.87, 11.53. ESI-HRMS: calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{Si}$: 392.2040 (M+H), found 392.2025 (M+H).

Compound 16

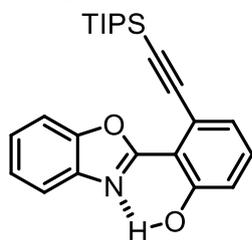


To a solution of **12** (200 mg, 0.69 mmol, 1 eq) in toluene (20 mL) was added $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (50 mg, 0.069 mmol, 10 % mol) and triethylamine (1 mL). The resulting suspension was degassed with argon for 45 minutes before (triisopropylsilyl)acetylene (377 mg, 0.5 mL, 2.1 mmol, 3 eq) and CuI (26 mg, 0.14 mmol, 20 % mol) were added. The medium, which turned rapidly black, was stirred at room temperature overnight. The dark solution was then taken up in DCM, washed with saturated NH_4Cl solution, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/DCM: 95/5 to 60/40) to afford **16** as a white solid (135 mg, 0.4 mmol, 50 %). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 11.66 (s, 1H), 8.14 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.55 (dd, $^3J = 8.6$, $^4J = 2.1$ Hz, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 2H), 7.06 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1H), 1.17 (s, 21H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ

Experimental part

[ppm] = 162.23, 158.79, 149.27, 139.93, 137.32, 130.87, 125.80, 125.29, 119.46, 117.74, 115.14, 110.89, 110.64, 106.23, 89.49, 18.86, 11.51. ESI-HRMS: calcd for $C_{24}H_{30}NO_2Si$: 392.2040 (M+H), found 392.2035 (M+H).

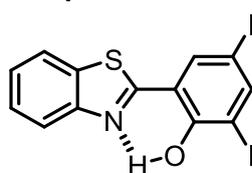
Compound 17



To a solution of **13** (485 mg, 1.67 mmol, 1 eq) in THF (30 mL) was added Pd(dppf)Cl₂ (122 mg, 0.17 mmol, 10 % mol) and triethylamine (1.69 g, 2.25 mL, 16.7 mmol, 10 eq). The resulting suspension was degassed with argon for 30 minutes before (triisopropylsilyl)acetylene (1.22 g, 1.5 mL, 6.69 mmol, 4 eq) and CuI (64 mg, 0.33 mmol, 20 % mol) were

added. The medium, which turned rapidly black, was stirred at room temperature overnight. The dark solution was then taken up in DCM, washed with saturated NH₄Cl solution, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/DCM: 80/20) to afford **17** as a yellow solid (631 mg, 1.61 mmol, 96 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 12.60 (s, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.34 (dd, ³J = 8.3, 7.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, ³J = 7.6, ⁴J = 1.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, ³J = 8.3, ⁴J = 1.2 Hz, 1H), 1.27 – 1.19 (m, 21H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 163.02, 159.75, 149.27, 139.05, 132.28, 127.44, 125.75, 125.25, 122.52, 119.24, 118.16, 111.07, 111.00, 105.93, 96.66, 18.97, 11.63. ESI-HRMS: calcd for $C_{24}H_{30}NO_2Si$: 392.2040 (M+H), found 392.2043 (M+H).

Compound 18



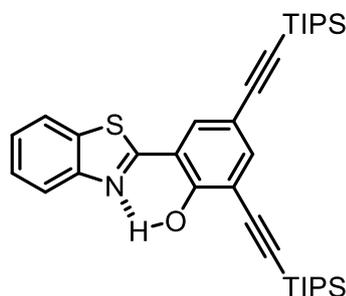
A mixture of 2-hydroxy-3,5-diiodobenzaldehyde (500 mg, 1.3 mmol, 1 eq) and 2-aminothiophenol (184 mg, 1.5 mmol, 1.1 eq) were refluxed in EtOH (200 mL) for 2 hours. An orange/red precipitate rapidly appeared. The solvent were removed *in vacuo* before the precipitate

was redissolved in DCM (200 mL). 2,6-dichloro-3,5-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) (334 mg, 1.5 mmol, 1.1 eq) was then added by portions and the resulting mixture stirred overnight at room temperature. After removing of the solvent *in vacuo*, the crude residue was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/DCM: 80/20) to afford **18** as a yellow solid (349 mg, 0.7 mmol, 54 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 13.68 (s, 1H), 8.09 (d, ⁴J = 2 Hz, 1H), 7.90–7.97 (m, 3H), 7.53 (td, ³J = 7.2 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1H), 7.45 (td, ³J = 7.2 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1H). ¹³C NMR (100.5Hz, CDCl₃) δ [ppm]: 166.6, 156.7, 151.0, 148.8, 136.5,

Experimental part

132.8, 127.2, 126.3, 122.4, 121.7, 118.4, 87.7, 80.7. ESI-HRMS: calcd for $C_{13}H_8I_2N_1O_1S_1$: 479.8400 (M+H), found 479.8387 (M+H).

Compound 19

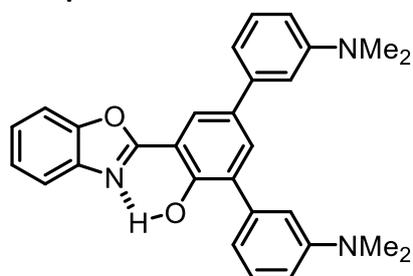


To a solution of **18** (345 mg, 0.7 mmol, 1 eq) in THF (20 mL) was added $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (50 mg, 0.07 mmol, 10 % mol) and triethylamine (729 mg, 1.0 mL, 7.2 mmol, 10 eq). The resulting suspension was degassed with argon for 45 minutes before (triisopropylsilyl)acetylene (788 mg, 1.0 mL, 4.3 mmol, 6 eq) and CuI (27 mg, 0.14 mmol, 20 % mol) were added. The medium,

which turned rapidly black, was stirred at room temperature overnight. The dark solution was then taken up in DCM, washed with saturated NH_4Cl solution, dried over $MgSO_4$, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/DCM: 95/5 to 90/10) to afford **19** as a white solid (294 mg, 0.5 mmol, 70 %). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 13.29 (s, 1H), 7.99 (dd, $^3J = 8.4$, 1.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, $^3J = 8.1$, $^4J = 1.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 1H), 1.20 (s, 21H), 1.18 (s, 21H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 168.02, 159.38, 151.48, 139.63, 132.72, 131.73, 126.98, 125.99, 122.35, 121.60, 116.82, 114.51, 113.77, 105.34, 101.34, 96.77, 89.90, 18.79, 18.77, 11.42. ESI-HRMS: calcd for $C_{35}H_{50}NOSSi_2$: 588.3146 (M+H), found 588.3151 (M+H).

2.2. Chapter 3

Compound 20



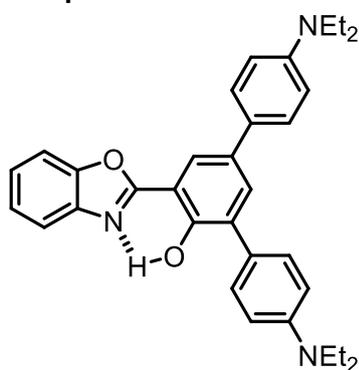
To a solution of **10** (106 mg, 0.23 mmol, 1 eq) in a mixture THF/ H_2O (40 mL/1 mL) was added $Pd(dppf)Cl_2$ (83 mg, 0.11 mmol, 50 mol%), triethylamine (461 mg, 0.61 mL, 4.56 mmol, 20 eq) and (3-(dimethylamino)phenyl)boronic acid (188 mg, 1.14 mmol, 5 eq). The resulting mixture was

stirred overnight under reflux. The solution was then taken up in DCM, washed with acidified H_2O , dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/DCM/ $AcOEt$: 70/28/2) to afford **20** as a yellow solid

Experimental part

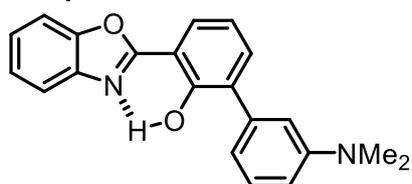
(34 mg, 76 μmol , 33 %). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 11.93 (s, 1H), 8.27 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 1H), 7.80 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 4H), 7.09 – 7.06 (m, 2H), 7.06 – 7.01 (m, 1H), 7.01 – 6.96 (m, 1H), 6.81 (ddd, $^3J = 8.4$, $^4J = 2.6$, 0.9 Hz, 1H), 6.77 (ddd, $^3J = 8.2$, $^4J = 2.6$, 0.9 Hz, 1H), 3.03 (s, 6H), 3.01 (s, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 163.44, 155.58, 151.23, 150.72, 149.36, 141.32, 140.15, 138.58, 133.87, 133.80, 131.60, 129.70, 129.01, 125.58, 125.17, 124.80, 119.44, 118.18, 115.63, 114.14, 112.10, 111.67, 111.26, 111.03, 110.86, 40.93. ESI-HRMS: calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$: 450.2176 (M+H), found 450.2198 (M+H).

Compound 21



To a solution of **10** (208 mg, 0.45 mmol, 1 eq) in a mixture Toluene/ H_2O (15 mL/1 mL) was added $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (95 mg, 0.13 mmol, 30 mol%), diisopropylethylamine (581 g, 0.76 mL, 4.49 mmol, 10 eq) and (4-(diethylamino)phenyl)boronic acid (520 mg, 2.7 mmol, 6 eq). The resulting mixture was stirred overnight under reflux. The solution was then taken up in DCM, washed with saturated NaHCO_3 solution, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography (Cyclohexane/ AcOEt : 95/5) to afford **21** as a bright yellow solid (65 mg, 0.13 mmol, 29 %). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 11.86 (s, 1H), 8.16 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 1H), 7.78 – 7.69 (m, 2H), 7.68 – 7.60 (m, 3H), 7.60 – 7.51 (m, 2H), 7.45 – 7.34 (m, 2H), 6.88 – 6.74 (m, 4H), 3.44 (q, $^3J = 6.9$ Hz, 4H), 3.43 (q, $^3J = 6.9$ Hz, 4H), 1.24 (t, $^3J = 7.1$, 6H), 1.23 (t, $^3J = 7.1$, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 163.78, 154.71, 149.33, 147.20, 147.09, 140.25, 133.05, 132.29, 130.85, 130.50, 127.68, 127.45, 125.36, 125.02, 124.64, 122.48, 119.32, 112.23, 111.45, 110.86, 110.75, 44.57, 44.52, 12.84, 12.78. ESI-HRMS: calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_2$: 506.2802 (M+H), found 506.2774 (M+H).

Compound 22

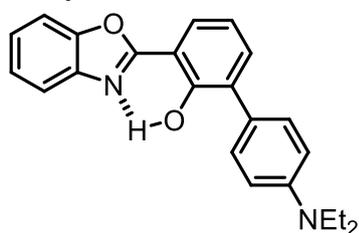


To a solution of **11** (200 mg, 0.69 mmol, 1 eq) in a mixture THF/ H_2O (40 mL/1 mL) was added $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (100 mg, 0.14 mmol, 20 mol%), triethylamine (692 mg, 1 mL, 6.84 mmol, 10 eq) and (3-(dimethylamino)phenyl)boronic acid (227 mg, 1.38 mmol, 2 eq). The resulting mixture was stirred overnight under reflux. The

Experimental part

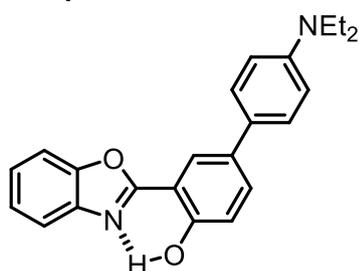
solution was then taken up in DCM, washed with saturated NH_4Cl solution, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/DCM: 60/40) to afford **22** as a pale yellow solid (137 mg, 0.41 mmol, 60 %). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 11.92 (s, 1H), 8.05 (dd, $^3J = 7.9$, $^4J = 1.8$ Hz, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 1H), 7.55 (dd, $^3J = 7.5$, $^4J = 1.7$ Hz, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 2H), 7.35 (dd, $^3J = 8.3$, 7.5 Hz, 1H), 7.09 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 1H), 7.07 – 7.04 (m, 1H), 7.02 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1H), 6.82 – 6.77 (m, 1H), 3.02 (s, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 163.37, 156.20, 150.66, 149.30, 140.11, 138.48, 134.78, 131.39, 128.94, 126.39, 125.53, 125.12, 119.54, 119.40, 118.13, 114.13, 112.05, 110.92, 110.79, 40.91. ESI-HRMS: calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$: 331.1441 (M+H), found 331.1423 (M+H).

Compound 23



To a solution of **11** (300 mg, 1.03 mmol, 1 eq) in a mixture THF/ H_2O (40 mL/1 mL) was added $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (151 mg, 0.21 mmol, 20 mol%), triethylamine (1.05 g, 1.4 mL, 10.3 mmol, 10 eq) and (4-(diethylamino)phenyl)boronic acid (599 mg, 3.1 mmol, 3 eq). The resulting mixture was stirred overnight under reflux. The solution was then taken up in DCM, washed with saturated NH_4Cl solution, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography (Cyclohexane/DCM: 100/0 to 0/100) to afford **23** as a pale orange solid (47 mg, 0.13 mmol, 13 %). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 11.93 (s, 1H), 7.98 (dd, $^3J = 7.8$, $^4J = 1.7$ Hz, 1H), 7.75 – 7.69 (m, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 2H), 7.52 (dd, $^3J = 7.5$, $^4J = 1.7$ Hz, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 2H), 7.06 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 1H), 6.82 – 6.75 (m, 2H), 3.42 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 4H), 1.22 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 163.58, 156.19, 149.31, 147.21, 140.16, 134.10, 130.73, 130.44, 125.43, 125.33, 125.06, 124.35, 119.64, 119.35, 111.43, 110.78, 110.76, 44.51, 12.84. ESI-HRMS: calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$: 359.1754 (M+H), found 359.1760 (M+H).

Compound 24

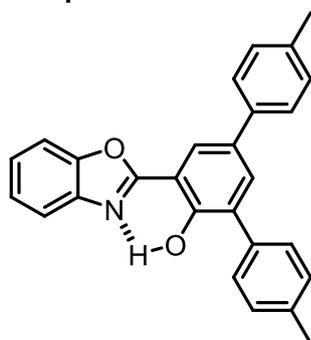


To a solution of **12** (213 mg, 0.73 mmol, 1 eq) in a mixture THF/ H_2O (20 mL/1 mL) was added $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (54 mg, 70 μmol , 10 mol%), triethylamine (743 mg, 1 mL, 7.3 mmol, 10 eq) and (4-(diethylamino)phenyl)boronic acid (425 mg, 2.2 mmol, 3 eq).

Experimental part

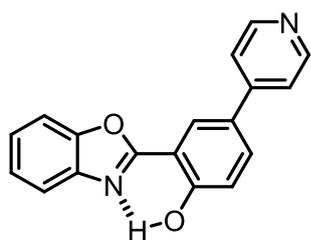
The resulting mixture was stirred overnight under reflux. The solution was then taken up in DCM, washed with saturated NH_4Cl solution, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography (Petroleum ether/DCM: 60/40 to 0/100) to afford **24** as a pale yellow solid (15 mg, 42 μmol , 6 %). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 11.39 (s, 1H), 8.20 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 1H), 7.81 – 7.71 (m, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 2H), 7.57 – 7.47 (m, 2H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.16 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1H), 6.83 – 6.74 (m, 2H), 3.41 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 4H), 1.21 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 163.28, 157.31, 149.32, 147.15, 140.28, 133.31, 131.76, 127.64, 127.13, 125.45, 125.11, 124.30, 119.38, 117.80, 112.23, 110.80, 110.74, 44.58, 12.77. ESI-HRMS: calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$: 359.1754 (M+H), found 359.1746 (M+H).

Compound 25



To a solution of **10** (94 mg, 0.2 mmol, 1 eq) in a mixture THF/ H_2O (10 mL/1 mL) was added $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (15 mg, 20 μmol , 10 mol%), triethylamine (205 mg, 0.3 mL, 2 mmol, 10 eq), and *p*-tolylboronic acid (83 mg, 0.61 mmol, 3 eq). The resulting mixture was stirred at 100 $^\circ\text{C}$ overnight. The solution was then taken up in DCM and washed with saturated NH_4Cl solution, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography (Cyclohexane/DCM: 99/1 to 80/20) to afford **25** as a white solid (44 mg, 0.11 mmol, 56 %). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 11.96 (s, 1H), 8.26 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 2H), 7.68 – 7.64 (m, 1H), 7.63 – 7.60 (m, 2H), 7.59 – 7.56 (m, 2H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.42 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 163.34, 155.44, 149.35, 140.10, 137.38, 137.31, 137.05, 134.82, 133.28, 132.82, 130.82, 129.75, 129.47, 129.11, 126.72, 125.64, 125.21, 124.34, 119.45, 111.18, 110.84, 21.42, 21.26. ESI-HRMS: calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{NO}_2$: 392.1645 (M+H), found 392.1659 (M+H).

Compound 26

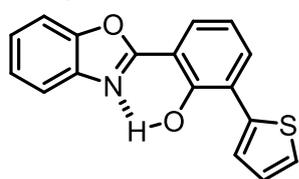


To a solution of **12** (200 mg, 0.7 mmol, 1 eq) in a mixture THF/ H_2O (20 mL/20 mL) was added $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (80 mg, 0.07 mmol, 10 mol%), potassium carbonate (286 mg, 2.1 mmol, 3 eq) and pyridin-4-ylboronic acid (169 mg, 1.4 mmol, 2 eq). The resulting mixture was stirred 36 hours under reflux. The solution was then taken up in

Experimental part

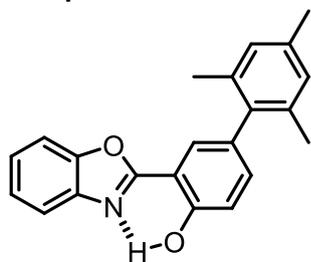
AcOEt, washed with saturated NH_4Cl solution, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/AcOEt: 70/30 to 0/100) to afford **26** as a orange solid (63 mg, 0.22 mmol, 32 %). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 11.70 (s, 1H), 8.69 (d, $^3J = 6.2$ Hz, 2H), 8.34 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 1H), 7.88 – 7.71 (m, 2H), 7.71 – 7.63 (m, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 2H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.24 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 162.35, 159.52, 150.38, 149.18, 147.08, 139.88, 131.95, 129.54, 125.81, 125.54, 125.29, 121.05, 119.45, 118.41, 111.17, 110.79. ESI-HRMS: calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: 289.0972 (M+H), found 289.0981 (M+H).

Compound 27



To a solution of **11** (300 mg, 1.03 mmol, 1eq) in a mixture THF/ H_2O (40 mL/1 mL) was added $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (151 mg, 0.21 mmol, 20 mol%), triethylamine (1.05 g, 1.4 mL, 10.3 mmol, 10 eq) and thiophen-2-ylboronic acid (397 mg, 3.1 mmol, 3 eq). The resulting mixture was stirred overnight under reflux. The solution was then taken up in DCM, washed with saturated NH_4Cl solution, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography (Cyclohexane/DCM: 95/5 to 90/10) to afford **27** as a white solid (196 mg, 0.67 mmol, 65 %). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 12.46 (s, 1H), 8.00 (dd, $^3J = 7.8$, $^4J = 1.6$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $^3J = 7.7$, $^4J = 1.6$ Hz, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 1H), 7.70 (dd, $^4J = 3.7$, 1.2 Hz, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 3H), 7.15 (dd, $^4J = 3.7$, 1.4 Hz, 1H), 7.07 (t, $^3J = 7.8$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 163.14, 155.22, 149.31, 139.94, 138.92, 132.31, 127.25, 126.21, 126.19, 125.78, 125.73, 125.28, 123.31, 119.72, 119.44, 111.36, 110.88. ESI-HRMS: calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$: 331.1441 (M+H), found 331.1423 (M+H). ESI-HRMS: calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{S}$: 294.0583 (M+H), found 294.0597 (M+H).

Compound 28

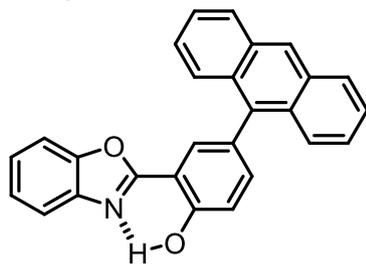


To a solution of alkylated **12** (125 mg, 0.41 mmol, 1 eq) in THF (10 mL) at -78 °C was added *t*-BuLi (1.7 M in pentane, 0.5 mL, 0.82 mmol, 2 eq). The mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours. The solution was cooled to 0 °C and CuI (86 mg, 0.45 mmol, 1.1 eq) was added and stirred for 30 min. Then, a solution of $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mg, 0.02 mmol, 5 mol%), tris(omethoxyphenyl)phosphine (L1) (22 mg, 0.06 mmol, 15 mol%) and 2-bromomesitylene (90 mg, 0.45 mmol, 1.1 eq) in THF (15 mL) was

Experimental part

added via a cannula at the same temperature. The resulting mixture was then stirred for 4 hours. The solution was then taken up in DCM and washed with saturated NH_4Cl solution, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/DCM/AcOEt: 80/15/5). The purified intermediate was resolubilized in DCM (10 mL). BBr_3 (2 eq) was then added to the solution at 0°C and the resulting mixture stirred at room temperature for 3 hours. The solution was then taken up in MeOH before it was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/DCM: 90/10 to 50/50) to afford **28** as a white solid (33 mg, 0.1 mmol, 24 %). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 11.47 (s, 1H), 7.85 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 1H), 7.78 – 7.71 (m, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.24 (dd, $^3J = 8.4$, $^4J = 2.1$ Hz, 1H), 7.20 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.08 (s, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 163.01, 157.47, 149.17, 140.13, 137.79, 136.87, 136.43, 134.85, 132.43, 128.21, 127.70, 125.41, 125.04, 119.28, 117.56, 110.67, 110.61, 20.89. ESI-HRMS: calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: 330.1489 (M+H), found 330.1477 (M+H).

Compound 29



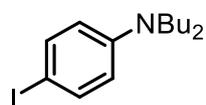
To a solution of alkylated **12** (102 mg, 0.34 mmol, 1 eq) in THF (10 mL) at -78°C was added *t*-BuLi (1.7 M in pentane, 0.4 mL, 0.67 mmol, 2 eq). The mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours. The solution was cooled to 0°C and CuI (70 mg, 0.37 mmol, 1.1 eq) was added and stirred for 30 min. Then, a solution of $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4 mg, 0.02 mmol, 5 mol%), tris(omethoxyphenyl)phosphine (L1) (18 mg, 0.05 mmol, 15 mol%) and 9-bromoanthracene (95 mg, 0.37 mmol, 1.1 eq) in THF (15 mL) was added *via* a cannula at the same temperature. The resulting mixture was then stirred for 4 hours. The solution was then taken up in DCM and washed with saturated NH_4Cl solution, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/DCM: 50/50 to 0/100). The purified intermediate was resolubilized in DCM (10 mL). BBr_3 (2 eq) was then added to the solution at 0°C and the resulting mixture stirred at room temperature for 3 hours. The solution was then taken up in MeOH before it was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/DCM: 90/10) to afford **29** as a light yellow solid (26 mg, 0.07 mmol, 20 %). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 11.66 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.13 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1H), 8.07 (dt, $^3J = 8.4$, $^4J = 0.7$ Hz, 2H), 7.84 –

Experimental part

7.71 (m, 3H), 7.52 (dd, $^3J = 8.4$, $^4J = 2.2$ Hz, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 3H), 7.42 – 7.32 (m, 5H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 162.87, 158.22, 149.19, 140.08, 136.56, 135.68, 131.45, 130.60, 129.99, 129.68, 128.49, 126.87, 126.66, 125.61, 125.53, 125.20, 125.10, 119.33, 117.64, 110.77, 110.69. ESI-HRMS: calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 388.1332 (M+H), found 388.1323 (M+H).

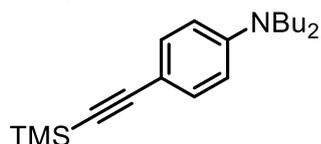
2.3. [Chapter 4](#)

Compound 30



To a solution of 4-iodoaniline (5 g, 22.8 mmol, 1 eq) and K_2CO_3 (15.7 g, 0.11 mol, 5 eq) in distilled DMF (100 mL), *n*-iodobutane (25.2 g, 15.6 mL, 0.14 mol, 6 eq) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at 90 °C for two days. The solution was then taken up in AcOEt and washed with water, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/DCM: 90/10) to afford N,N-dibutyl-4-iodoaniline as a colorless oil (5.233 g, 15.8 mmol, 69 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 7.52 – 7.35 (m, 2H), 6.54 – 6.33 (m, 2H), 3.34 – 2.89 (m, 4H), 1.64 – 1.43 (m, 4H), 1.33 (h, $^3J = 7.5$ Hz, 4H), 0.94 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 6H).

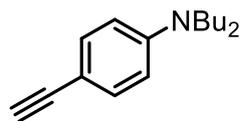
Compound 30.i



To a solution of **30** (5.2 g, 15.7 mmol, 1 eq) in THF (100 mL) was added $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1.1 g, 1.57 mmol, 10 % mol) and triethylamine (15.9 g, 21 mL, 0.16 mol, 10 eq). The resulting suspension was degassed with argon for 30 minutes before trimethylsilylacetylene (3.08 g, 4.35 mL, 31.4 mmol, 2 eq) and CuI (598 mg, 3.14 mmol, 20 % mol) were added. The medium, which turned rapidly black, was stirred at room temperature overnight. The dark solution was then taken up in DCM, washed with saturated NH_4Cl solution, dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/DCM: 95/5) to afford **30.i** as white solid (4.48 g, 14.9 mmol, 95 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 7.37 – 7.26 (m, 2H), 6.59 – 6.41 (m, 2H), 3.47 – 3.07 (m, 4H), 1.64 – 1.45 (m, 4H), 1.34 (h, $^3J = 7.3$ Hz, 4H), 0.95 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 6H), 0.22 (s, 9H).

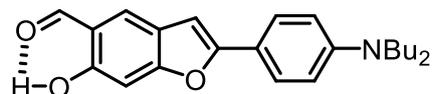
Experimental part

Compound 31



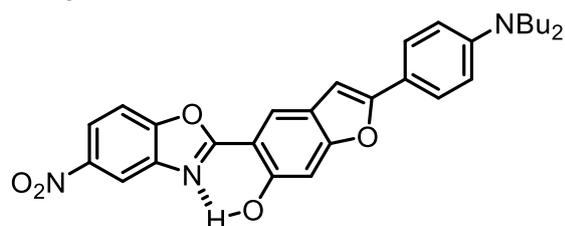
To a solution of **30.i** (329 mg, 1.09 mmol, 1 eq) in 30 mL of THF/MeOH (1:1) was added potassium fluoride (excess). The resulting mixture was stirred under reflux for four 4h. The solution was then taken up in DCM and washed with water, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo* to afford **31** (quant.).
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 7.42 – 7.28 (m, 1H), 6.63 – 6.43 (m, 1H), 3.47 – 3.13 (m, 2H), 2.96 (s, 0H), 1.63 – 1.50 (m, 2H), 1.41 – 1.26 (m, 2H), 0.95 (t, ³J = 7.3 Hz, 3H).

Compound 32



To a solution of 2,4-dihydroxy-5-iodobenzaldehyde (2.86 g, 10.8 mmol, 1 eq) in toluene (100 mL) was added **31** (3.226 g, 14.06 mmol, 1.3 eq), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (379 g, 0.54 mmol, 5 % mol) and triethylamine (10.95 g, 14.6 mL, 0.11 mol, 10 eq). The resulting suspension was degassed with argon for 30 minutes before CuI (206 mg, 1.08 mmol, 10 % mol) were added. The medium, which turned rapidly black, was stirred at 80 °C overnight. The dark solution was then taken up in DCM, washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/DCM: 60/40 to 0/100) to afford **32** as an orange solid (1.82 g, 4.98 mmol, 46%).
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 11.22 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 7.70 – 7.57 (m, 3H), 7.03 (d, ⁴J = 0.9 Hz, 1H), 6.74 – 6.63 (m, 3H), 3.44 – 3.18 (m, 4H), 1.72 – 1.56 (m, 4H), 1.49 – 1.31 (m, 4H), 0.97 (t, ³J = 7.3 Hz, 6H).

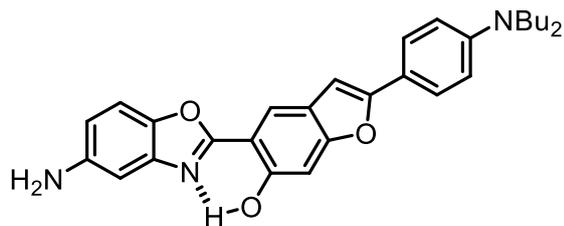
Compound 33



To a solution of **32** (1.09 g, 2.99 mmol, 1eq) in MeOH (150 mL) was added 2-amino-4-nitrophenol (553 mg, 3.59 mmol, 1.2 eq), KCN (584 mg, 8.97 mmol, 3 eq) and phenylboronic acid (474 mg, 3.89 mmol, 1.3 eq). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was then removed *in vacuo* and the resulting crude residue was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/DCM : 6/4 + 1 % NEt₃) to afford **33** as an orange solid (1.12 g, 2.24 mmol, 75 %).
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 11.11 (s, 1H), 8.59 (d, ⁴J = 2.2 Hz, 1H), 8.33 (dd, ³J = 8.9, ⁴J = 2.3 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.70 (d, ³J = 8.9 Hz, 1H), 7.65 (d, ³J = 8.9 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.68 (d, ³J = 9.1 Hz, 2H), 3.52 – 3.13 (m, 4H), 1.60 (q, ³J = 7.7 Hz, 4H), 1.39 (h, ³J = 7.3 Hz, 4H), 0.98 (t, ³J = 7.3 Hz, 6H).

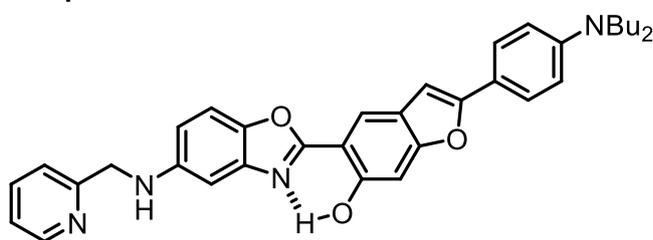
Experimental part

Compound 34



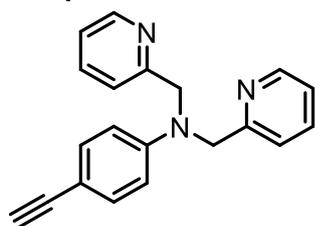
To a solution of **33** (421 mg, 0.84 mmol, 1 eq) in 20 mL of MeCN/MeOH (1:1) was added Pd/C (43 mg, 10 wt%). The mixture was degassed with H₂ and stirred at 65 °C overnight under H₂ atmosphere. The resulting mixture was then filtrated over celite and the solvent removed to yield **34** as an orange solid (250 mg, 0.53 mmol, 63 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 11.71 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.66 (d, ³J = 8.9 Hz, 2H), 7.37 (d, ³J = 8.6 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.99 (d, ⁴J = 2.2 Hz, 1H), 6.80 – 6.54 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.46 – 3.12 (m, 4H), 1.60 (m, 4H), 1.38 (h, ³J = 7.3 Hz, 4H), 0.98 (t, ³J = 7.3 Hz, 6H).

Compound 35



To a solution of **34** (23 mg, 50 μmol, 1 eq) in MeOH (5 mL) was added acetic acid (12 mg, 14 μL, 0.24 mmol, 5 eq) and 2-formylpyridine (21 mg, 20 μL, 0.20 mmol, 4 eq). The mixture was stirred overnight at room temperature. The solution was cooled at 0 °C, sodium cyanoborohydride (3 mg, 50 μmol, 1 eq) was added, and the solution stirred 3 hours at room temperature. The solution was then taken up in DCM, washed with NaHCO₃, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. All the previous steps were repeated. The crude residue was purified by silica gel chromatography (DCM/AcOEt: 90/10 to 60/40) to give **35** as a yellow solid (6 mg, 11 μmol, 21 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 11.67 (s, 1H), 8.68 – 8.57 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 3H), 7.38 (dd, ³J = 8.2, ⁴J = 3.2 Hz, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 7.17 (d, ⁴J = 0.9 Hz, 1H), 6.93 (d, ⁴J = 2.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, ³J = 8.7, ⁴J = 2.4 Hz, 1H), 6.72 – 6.65 (m, 3H), 4.52 (s, 2H), 3.38 – 3.26 (m, 4H), 1.69 – 1.53 (m, 4H), 1.38 (h, ³J = 7.3 Hz, 4H), 0.97 (t, ³J = 7.3 Hz, 6H).

Compound 36

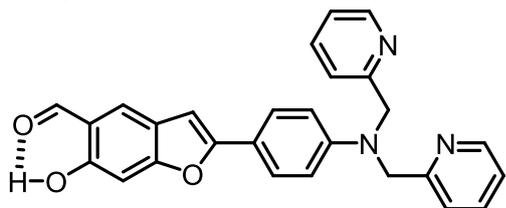


To a solution of 4-ethynylaniline (452 mg, 3.86 mmol, 1 eq) in distilled DMF (30 mL) was added 2-(Bromomethyl)pyridine hydrobromide (2.928 g, 11.6 mg, 3 eq) and potassium iodide (2.56 g, 15.4 mmol, 4 eq). The solution was cooled to 0 °C and sodium hydride (556 mg, 23.1 mmol, 6 eq) was added. The resulting mixture was stirred at 90 °C

Experimental part

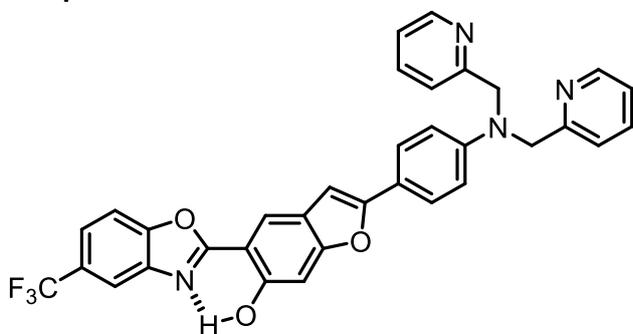
overnight. The solution was then taken up in AcOEt, washed with saturated NaHCO₃ solution, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography (AcOEt) to afford **35** as a white solid (347 mg, 1.16 mmol, 30 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 8.60 (m, 2H), 7.63 (td, ³J = 7.7, ⁴J = 1.8 Hz, 2H), 7.38 – 7.27 (m, 2H), 7.24 – 7.14 (m, 4H), 6.75 – 6.55 (m, 2H), 4.83 (s, 4H), 2.94 (s, 1H).

Compound 37



To a solution of 2,4-dihydroxy-5-iodobenzaldehyde (135 mg, 0.89 mmol, 1 eq) in toluene (20 mL) was added 4-ethynyl-N,N-bis(pyridin-2-ylmethyl)aniline (347 mg, 1.16 mmol, 1.3 eq), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (63 g, 90 μmol, 10 % mol) and triethylamine (902 mg, 1.2 mL, 8.92 mmol, 10 eq). The resulting suspension was degassed with argon for 30 minutes before CuI (34 mg, 0.18 mmol, 20 % mol) were added. The medium, which turned rapidly black, was stirred at 90 °C overnight. The dark solution was then taken up in DCM, washed with saturated NaHCO₃ solution, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by silica gel chromatography (AcOEt) to afford 2-(4-(dibenzylamino)phenyl)-6-hydroxybenzofuran-5-carbaldehyde as a bright yellow solid (80 mg, 0.18 mmol, 21 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 11.21 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.62 (m, 2H), 7.26 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.00 (d, ⁴J = 0.9 Hz, 1H), 6.81 – 6.76 (m, 2H), 6.70 (d, ⁴J = 1.0 Hz, 1H), 4.89 (s, 4H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 196.05, 160.02, 159.93, 158.33, 158.18, 150.02, 148.90, 137.07, 126.43, 126.09, 123.70, 122.40, 120.95, 118.87, 118.08, 112.83, 99.28, 97.73, 57.48. ESI- HRMS: calcd for C₂₇H₂₂N₃O₃: 436.1656 (M+H), found 436.1636 (M+H).

Compound 38



To a solution of 2-(4-(dibenzylamino)phenyl)-6-hydroxybenzofuran-5-carbaldehyde (41 mg, 90 μmol, 1 eq) in MeOH (5 mL) was added 2-amino-4-(trifluoromethyl)phenol (20 mg, 0.11 mmol, 1.2 eq), KCN (18 mg, 0.28 mmol, 3 eq) and phenylboronic acid (15 mg, 0.12 mmol, 1.3 eq). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was then removed *in vacuo* and the

Experimental part

resulting crude residue was purified by silica gel chromatography (DCM/EtOH : 99/1 to 95/5) to afford 2-(4-(dibenzylamino)phenyl)-5-(5-(trifluoromethyl)benzo[d]oxazol-2-yl)benzofuran-6-ol as a pale yellow solid (31 mg, 58 μ mol, 58 %). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 11.30 (s, 1H), 8.62 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (d, $^4J = 1.6$ Hz, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 6H), 7.27 (d, $^4J = 7.9$ Hz, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.17 (d, $^4J = 0.9$ Hz, 1H), 6.87 – 6.75 (m, 2H), 6.72 (d, $^4J = 1.0$ Hz, 1H), 4.89 (s, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 165.40, 158.70, 158.41, 157.70, 157.08, 150.93, 149.99, 148.75, 140.53, 137.07, 126.39, 123.48, 122.38, 120.95, 119.17, 118.68, 116.78, 116.75, 112.78, 111.03, 106.51, 99.60, 97.82, 57.47. ESI-HRMS: calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$: 593.1795 (M+H), found 593.1774 (M+H).

Fluorophores présentant un processus de Transfert de Proton Intramoléculaire à l'État Excité (ESIPT) : Synthèse, propriétés optiques et détection ratiométrique

Résumé

Ces travaux de thèse concernent la synthèse et l'étude des propriétés photophysiques de fluorophores organiques basés sur un squelette 2-(2'-hydroxyphényl)benzazole (HBX) et présentant un processus de transfert de proton intramoléculaire à l'état excité (ESIPT). Ce phénomène leur confère des propriétés optiques remarquables, telles que d'importants déplacements de Stokes, la possibilité d'obtenir une émission duale et des rendements quantiques élevés à l'état solide. A l'inverse, cette phototautomérie entraîne une baisse des rendements quantiques en solution. Lors de ces travaux, une fonctionnalisation judicieuse du cœur π -conjugué a permis d'obtenir des émetteurs ESIPT présentant d'importants rendements quantiques en solution comme à l'état solide. Un second axe de recherche exploré consiste en la synthèse et l'étude des propriétés optiques d'une sonde ratiométrique modèle basée sur un squelette 2-(5'-hydroxybenzofuranyl)benzoxazole (HBBO) et présentant une émission duale E^*/K^* . Cette sonde a pour but la détection ratiométrique de cations Zn^{2+} . Des titrages en absorption et en émission ont permis de mettre en évidence l'efficacité de cette sonde.

Mots clés : Fluorescence, sondes ratiométriques, benzazole, ESIPT, propriétés photophysiques

Résumé en anglais

This doctoral thesis concerns the synthesis and photophysical studies of organic fluorophores based on a 2-(2'-hydroxyphenyl)benzazole (HBX) backbone and exhibiting an Excited-State Intramolecular Proton Transfer (ESIPT). These dyes feature remarkable optical properties such as large Stokes shifts, the possibility of obtaining a dual emission and high quantum yields in the solid state. Conversely, this phototautomerism process leads to a drastic decrease of the quantum yields in solution. Functionalization of the π -conjugated core with ethynyl or aryl substituents opened the way to new ESIPT emitters with high quantum yields both in solution and in the solid state. A second focus of research consisted in the synthesis and photophysical studies of a ratiometric dual emissive probe based on a 2-(5'-hydroxybenzofuranyl)benzoxazole (HBBO) backbone for the ratiometric sensing of Zn^{2+} cations. Absorption and emission titrations demonstrated a gradual modification of the E^*/K^* in the presence of the substrate.

Keywords: Fluorescence, ratiometric probe, benzazole, ESIPT, photophysical properties