



HAL
open science

Synthèse et étude de dérivés de ketocyanines non-Kekulé, de sels de Stenhouse et de 1,3-bis(diméthylamino)pentalènes

Valentin Thery

► **To cite this version:**

Valentin Thery. Synthèse et étude de dérivés de ketocyanines non-Kekulé, de sels de Stenhouse et de 1,3-bis(diméthylamino)pentalènes. Chimie organique. Université Grenoble Alpes [2020-..], 2023. Français. NNT : 2023GRALV088 . tel-04529559

HAL Id: tel-04529559

<https://theses.hal.science/tel-04529559v1>

Submitted on 2 Apr 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.

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

École doctorale : CSV- Chimie et Sciences du Vivant

Spécialité : Chimie organique

Unité de recherche : Département de Chimie Moléculaire

Synthèse et étude de dérivés de ketocyanines non-Kekulé, de sels de Stenhouse et de 1,3-bis(diméthylamino)pentalènes

Synthesis and studies of derivatives of Non-Kekulé ketocyanines, of Stenhouse salts and of 1,3-bis(dimethylamino)pentalenes.

Présentée par :

Valentin THERY

Direction de thèse :

David MARTIN
DIRECTEUR DE RECHERCHE, CNRS DELEGATION ALPES

Directeur de thèse

Rapporteurs :

GHENWA BOUHADIR
MAITRESSE DE CONFERENCES HDR, UNIVERSITE TOULOUSE 3 - PAUL SABATIER
LUDOVIC FAVEREAU
CHARGE DE RECHERCHE HDR, CNRS BRETAGNE ET PAYS DE LA LOIRE

Thèse soutenue publiquement le **10 novembre 2023**, devant le jury composé de :

DAVID MARTIN DIRECTEUR DE RECHERCHE, CNRS DELEGATION ALPES	Directeur de thèse
GHENWA BOUHADIR MAITRESSE DE CONFERENCES HDR, UNIVERSITE TOULOUSE 3 - PAUL SABATIER	Rapporteuse
LUDOVIC FAVEREAU CHARGE DE RECHERCHE HDR, CNRS BRETAGNE ET PAYS DE LA LOIRE	Rapporteur
CYRILLE COSTENTIN PROFESSEUR DES UNIVERSITES, UNIVERSITE GRENOBLE ALPES	Président

Invités :

EDER TOMAS GONZALEZ DE MENDIVIL
CHARGE DE RECHERCHE, CNRS DELEGATION ALPES



Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude envers David Martin pour sa direction éclairée et son soutien constant tout au long de cette recherche. Merci de m'avoir accueilli et offert l'opportunité de m'investir dans ce projet. Ton dévouement et ta disponibilité envers ce projet ont été une source constante d'inspiration et de motivation tout au long de cette aventure. Je tiens à exprimer ma gratitude pour ton soutien, tes conseils avisés et la confiance que tu m'as accordée au fil de ces dernières années. Merci encore pour tout.

Mes remerciements vont également à Ghenwa Bouhadir, Ludovic Favereau ainsi que Cyrille Costentin pour leur expertise et leurs commentaires constructifs qui ont grandement contribué à améliorer la qualité de cette thèse.

Ensuite, je tiens à remercier les membres de mon comité de suivi individuel de thèse, les Dr. Abderrahmane Amgoune et Benjamin Darse ainsi que Selim Sirach. Grâce à vos précieux conseils et à vos retours éclairés, j'ai pu ajuster mon travail de recherche, le rendant ainsi plus cohérent.

Eskerrik asko Eder guztiarengatik. Merci d'avoir été là tout au long de mon parcours au labo, tu m'as beaucoup appris en chimie et tu as été un soutien et un ami sans faille au cours de cette aventure ! Je te souhaite le meilleur pour la suite, je suis sûr que ça ira pour toi. Merci à toi Ludivine pour les moments passés au labo, je te transmets le flambeau, tu vas faire une super thèse sans aucun doute, c'est déjà très bien engagé et comme tu dis « ça va ». Courage pour la suite et surtout, lâche rien !

Un spécial merci à tous les personnels du département de chimie moléculaire avec qui j'ai eu le plaisir d'échanger et de travailler. En particulier, je tiens à remercier deux inséparables, Zak et Elarbi, les Ahkys, qui grâce à leur présence m'ont permis de travailler beaucoup moins mais de rire beaucoup plus, votre soutien m'a été nécessaire, merci pour ça. Merci Sélim (on va grimper quand tu veux), Philippe, Florian et Neven, grâce à votre aide le labo tourne efficacement. Merci également à Caro et Nath, vous êtes juste au top, ne changez rien, vous allez manquer. Les gars de FuellSea (avec bientôt un nouveau nom) je vous remercie d'avoir été là et de m'avoir aiguillé sur de nombreuses problématiques courage pour la pêche, la course et le crossfit ! ! Merci aussi à mes pairs de thèse Mélanie, Rana, Kabibi, Guanqi (courage à vous deux pour la dernière ligne droite !). Merci à toute l'équipe CIR et plus particulièrement Jenn, Nico, Jérôme, Aurore, Marcello, Olivier, Noémie, Frédérique et Guy d'avoir été là au cours de ces années au labo. Courage aux futurs docteurs de l'équipe Alix, Guillaume, Irene S. et Irene C. La thèse est une sacrée aventure avec de belles rencontres et de bons souvenirs, je vous souhaite le meilleur.

Finalement, je veux remercier mes proches et mes amis afin de leur exprimer ma profonde gratitude, car ils m'ont soutenu (supporté ?!) et accompagné tout au long de cette belle aventure de thèse. Ils ont su être là dans les moments importants et sans eux, je n'aurais pas pu avancer aussi loin. Merci pour tout !

Je vous remercie tous pour votre présence, votre bonne humeur et votre soutien.

Ciao tout le monde 😊

Index des abréviations et symboles	6
Index des structures	7
Chapitre 1 : Contexte bibliographique	10
I) Cyanines et leurs propriétés	10
1) Définition et bref historique des cyanines	10
2) Synthèse et application des cyanines.....	14
A) Nouvelles stratégies de synthèse	14
B) Exemples d'applications des cyanines	17
3) Photo-réactivité des cyanines.....	19
A) Stockage de l'information (CD-R).....	19
B) Utilisations comme photosensibilisateurs	19
C) Photooxydation des cyanines.....	22
4) Propriétés électrochimiques des cyanines.....	23
II) Motifs oxyallyles stabilisés : des cyanines redox-actifs ?	25
1) Oxyallyles.....	25
2) Stabilisations des oxyallyles	26
A) Augmentation de l'encombrement stérique des oxyallyles.....	26
B) Déstabilisation des cyclopropanones par des structures polycycliques	27
C) Oxyallyles stabilisés par effets électroniques	28
III) Objectifs et démarche générale de la thèse	31
Chapitre 2 : Synthèse et étude de kétocyanines non-Kekulé.....	34
IV) Réexamen d'un résultat de la littérature	34
V) Préparation et étude de cétones dicationiques	38
1) Synthèse de cétones dicationiques	38
2) Étude électrochimique des précurseurs dicationiques	40
VI) Azacoumarine	44
1) Synthèse et étude électrochimique de l'azacoumarine méthylée 13.....	45
2) Tentatives de synthèse d'une bis-azacoumarine	47
VII) Kétocyanines non Kekulé fluorées	48
1) Formation et étude de dérivés de la benzophénone.....	50
VIII) Conclusions et perspectives.....	52
Chapitre 3 : Synthèse et étude de dérivés de sels de Stenhouse stériquement	
encombrés	54
IX) Les sels de Stenhouse	54
X) Etude et synthèse de dérivés de sels de Stenhouse symétrique	55
2) Synthèse de la forme fermée 24	55

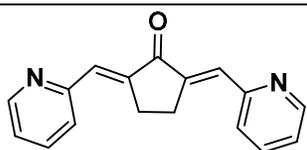
2) Étude de la réactivité de 24.....	58
3) Caractérisation de la kétocyanine non-Kekulé 28.....	64
XI) Synthèse de dérivés asymétriques des sels de Stenhouse	67
1) Introduction de motifs NHC	68
2) Synthèse des précurseurs de sel de Stenhouse.....	68
3) Synthèse de dérivés des sels de Stenhouse	70
4) Étude des propriétés électrochimiques de 52.....	71
XII) Conclusion	74
Chapitre 4 : Synthèse et étude de dérivés du 1,3(bis)diméthylaminopentalène.....	76
XIII) Synthèse via la méthode décrite par l'équipe de Hafner.....	77
1) Antiaromaticité et stabilisations des pentalènes	78
XIV) Tentatives de synthèses de nouvelles polyméthines	79
1) Nouvelle voie de préparation des polyméthines 56	79
2) Tentatives d'homologation des 1,3-bis(diméthylamino)pentalènes.....	80
XV) Étude des 1,3(bis)diméthylaminopentalène et leurs formes mésomères	81
1) Synthèse des 1,3-bis(diméthylamino)pentalènes	81
2) Étude et caractérisation des 1,3-bis(diméthylamino)pentalènes	83
3) Étude de la réactivité des 1,3-bis(diméthylamino)pentalènes	86
XVI) Conclusions et perspectives.....	89
Conclusion Générale et perspectives	90
Chapitre 5 : Partie expérimentale.....	91
1) Experimental conditions and instrumentation	91
A) General methods and materials.....	91
B) Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy	91
C) High Resolution Mass Spectroscopy.....	91
D) Electron Paramagnetic Resonance.....	91
E) Single Crystal structure analysis.....	91
F) Melting point measurement	91
G) Ultraviolet-Visible spectroscopy	91
H) Infrared spectroscopy.....	92
I) Electrochemistry	92
2) Experimental procedures and characterization data.....	92
3) X-Ray structures and crystallographic data	123
Références.....	136

Index des abréviations et symboles

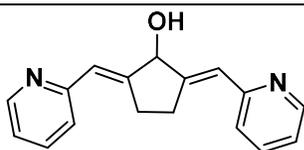
Abs	Absorbance
ACN	Acétonitrile
AcOEt	Acétate d'éthyle
BLA	Bond Length Alternation
CAAC	(Alkyl)(Amino)Carbène Cyclique
DFT	Density Functional Theory
Dipp	(2,6)diisopropylphényle
DMSO	Diméthylsulfoxyde
ϵ	Coefficient d'extinction molaire
ϵ_r	Permittivité relative
E	Potentiel
EnT	Transfert d'énergie
Equiv.	Equivalent
$E_{1/2}$	Potentiel de demi-vague
Fc	Ferrocène
Fc⁺	Férocenium
FMOs	Orbitales frontières
HOMO	Orbitale occupée de plus haute énergie
HRMS	Spectrométrie de masse haute résolution
IR	Infrarouge
J	Constante de couplage
LUMO	Orbitale vacante de plus basse énergie
MeOH	Méthanol
Mésityle	2,4,6-tri(méthyl)phényle
Mel	Iodure de méthyle
M.p	Point de fusion
MS-ESI	Spectrométrie de masse par électrospray
Na	Sodium
NHC	Carbène N-Hétérocyclique
NIR	Proche infrarouge
RMN ¹³C	Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du carbone
RMN ¹⁹F	Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du fluore
RMN ¹H	Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire de l'hydrogène
RX	Rayon X
SET	Transfert d'un électron
$t_{1/2}$	Temps de demi-vie
t.a.	Température ambiante
TD-DF	Time-Dependant-Density Functional Theory
THF	Tétrahydrofurane
TMSCI	Chlorure de triméthylsilyle
UV-vis	Ultraviolet-Visible
λ	Longueur d'onde

Index des structures

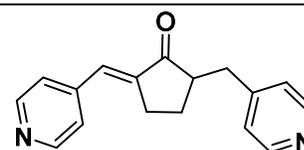
Chapitre 2



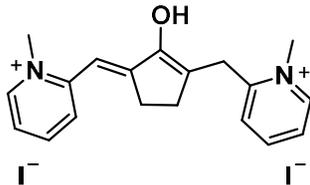
1



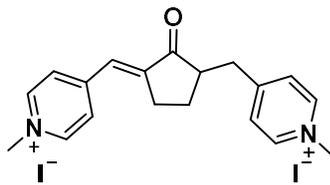
3



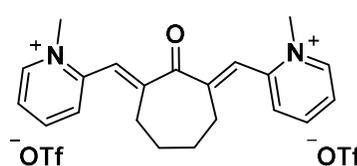
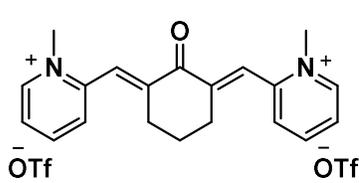
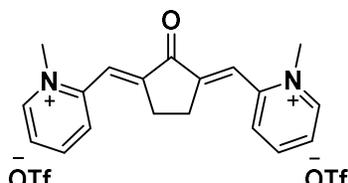
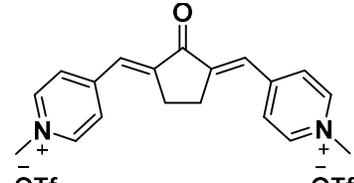
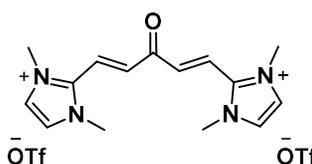
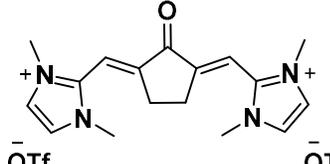
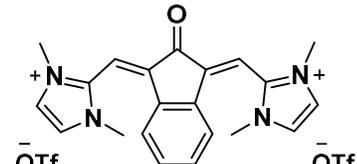
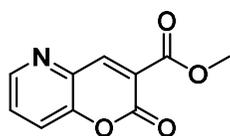
5



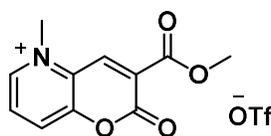
6



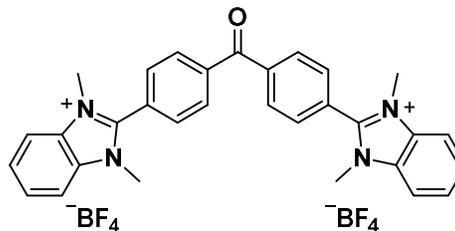
7

8a²⁺8b²⁺8c²⁺8d²⁺9a²⁺9b²⁺9c²⁺

12

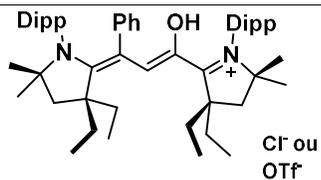


13

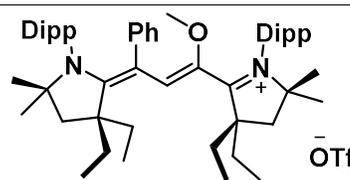


18

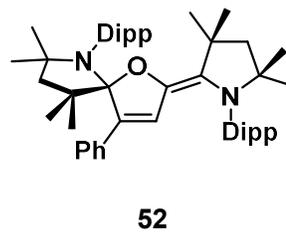
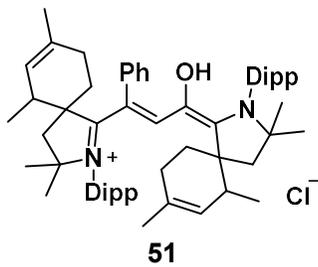
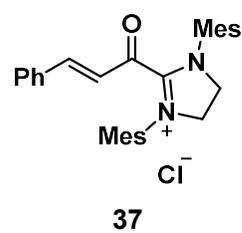
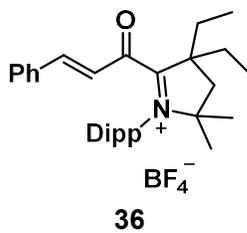
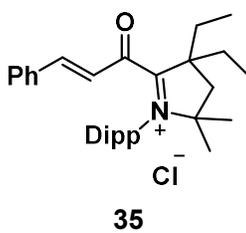
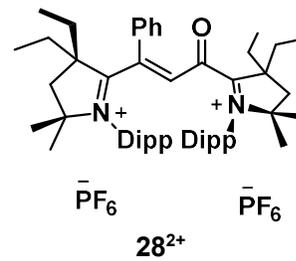
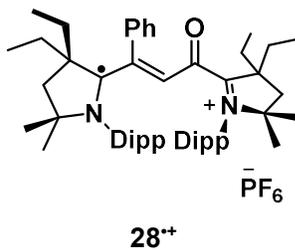
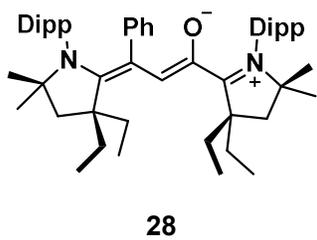
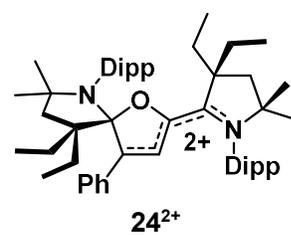
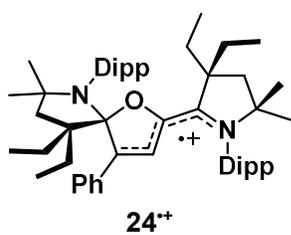
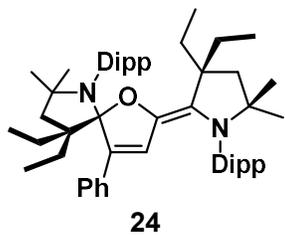
Chapitre 3



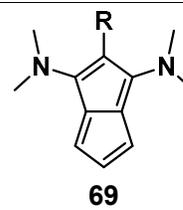
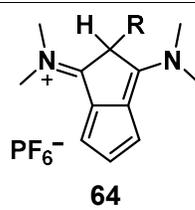
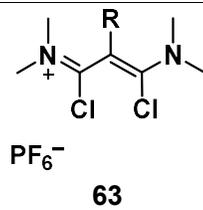
27.Cl (ou OTf)



29



Chapitre 4



Chapitre 1 : Contexte bibliographique

I) Cyanines et leurs propriétés

1) Définition et bref historique des cyanines

Les cyanines sont des colorants organiques appartenant à la famille des polyméthines. Ces composés sont constitués d'une chaîne conjuguée de carbones hybridés sp^2 qui lie deux hétérocycles azotés terminaux (**Schéma 1-1**). Ils sont pourvus d'un nombre impair de centres π et d'un nombre pair d'électrons π . Ces chaînes existent généralement sous forme d'hybride de résonance de deux structures mésomères avec une charge positive délocalisée sur les atomes d'azotes.

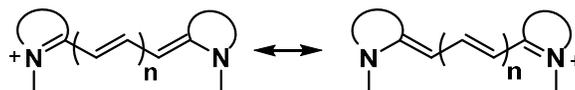


Schéma 1-1 : Formes limites des cyanines.

L'histoire des cyanines synthétiques débuta en 1856 avec Charles Greville Williams. Il réalisa la distillation en milieu basique du quinquina qui est un arbuste d'Équateur et caractérisa la quinoléine et ses dérivés.¹ À la suite d'une alkylation, il réalisa une condensation, accompagnée d'un traitement à l'aide d'ammoniaque pour finalement obtenir un colorant avec une belle teinte cyan qui est la première carbocyanine synthétique (**Figure 1-1**).

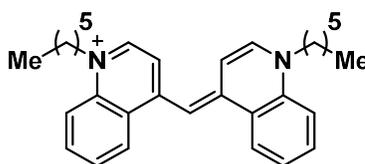


Figure 1-1 : Première carbocyanine synthétique, obtenue par C. G. Williams.

Le nom cyanine n'est apparu que plus tard lors de la « *London International Exhibition on Industry and Art* » en 1862. La compagnie Ménier, qui a trouvé une voie de synthèse pour obtenir en plus grande quantité la première carbocyanine, s'inspira de la couleur de cette dernière pour introduire le terme cyanine, du grec *kúanos* (« éclat bleu, métallique »).²

En 1873, H.W. Vogel proposa d'utiliser les cyanines en tant que photosensibilisateurs pour la photographie argentique. La découverte de ces photosensibilisateurs a permis la reproduction avec fidélité de différentes nuances dans la photographie en noir et blanc. Elle a également été importante dans le développement de la photographie couleur.

En 1957, Fox *et coll.*³ ont développé l'IndoCyanineGreen (ICG) (**Figure 1-2**) qui trouva un intérêt dans le domaine de la photographie. Elle s'est avérée efficace dans l'imagerie biomédicale, plus particulièrement dans les évaluations de fonctions hépatiques, mais aussi pour les angiographies. Elle a été approuvée pour la première fois en tant qu'agent de contraste chez l'Homme en 1959 par la *Food and Drug Administration* (FDA) aux États-Unis.

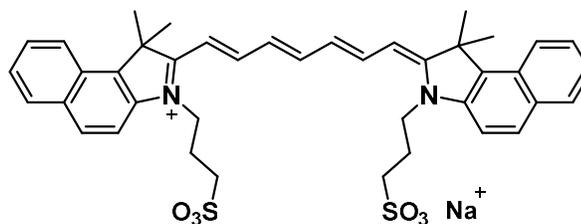


Figure 1-2 : Indocyanine Green (ICG), première et unique cyanine validée par la FDA.

Depuis la synthèse de la première cyanine jusqu'à nos jours, l'engouement dans le domaine des cyanines n'a fait que s'accroître au cours des années comme le démontre la figure ci-dessous avec un nombre d'articles en constante augmentation (**Figure 1-3**). Leurs propriétés optiques ont permis aux cyanines de trouver des applications dans de nombreux domaines tels que l'imagerie biomédicale, le stockage d'informations, la conversion d'énergie, etc.

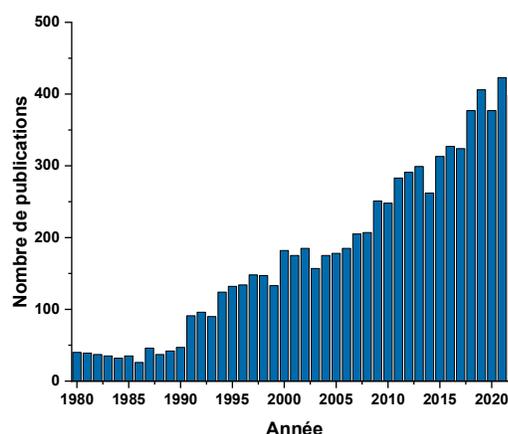


Figure 1-3 : Nombre de publications par année sur le sujet des « cyanines » d'après Web of Science sur une période allant de 1980 à 2022.

Les cyanines peuvent être classifiées en fonction du nombre de carbones présents dans leur chaîne. Les cyanines comportant trois groupements méthine entre les deux hétérocycliques, sont appelées carbocyanines ou cyanines triméthines (**Schéma 1-1**, $n = 1$), pour cinq groupements méthines on parle de dicarbocyanines ou pentaméthines (**Schéma 1-1**, $n = 2$), etc. On différencie les cyanines symétriques (les deux hétérocycles terminaux sont identiques) des cyanines asymétriques (les deux hétérocycles terminaux sont différents).

Les cyanines absorbent dans une grande gamme de longueurs d'onde selon les dérivés, de l'UV-visible jusqu'au proche infrarouge (proche infrarouge-I 700-900 nm, proche infrarouge-II 1000-1700 nm). Ces longueurs d'onde élevées sont avantageuses pour des applications *in vivo*, en effet, la pénétration dans les tissus est maximisée et l'auto-fluorescence minimisée. Elles présentent des caractéristiques intéressantes telles que des valeurs de coefficient d'extinction molaire (ϵ) élevées et des bandes d'absorption et d'émission ($\lambda_{abs}/\lambda_{em}$) étroites.

Le nombre de carbones liant les deux terminaisons de chaînes influe sur différentes propriétés des cyanines. L'addition d'un groupement vinylidène sur la chaîne polyméthine (homologation) aboutit à un effet bathochrome d'environ 100 nm.⁴ Inversement, une diminution de la longueur de la chaîne induit un déplacement hypsochrome.

Par exemple, P. Klán *et coll.* se sont attelés à déchiffrer les relations structures propriétés en fonction des substituants situés sur la chaîne polyméthine et des hétérocycles latéraux. Ils ont réalisé la synthèse de 23 héptaméthines cyanines différentes à partir d'une nouvelle méthode de synthèse liée à la chimie des sels de Zincke.⁵ En combinant des résultats expérimentaux avec des études théoriques, ils ont étudié leurs caractéristiques.⁶ Ces cyanines cationiques possèdent plusieurs hétérocycles latéraux et différents substituants en C3 et C4 de la chaîne polyméthine (**Figure 1-4**). Ils ont analysé les différentes caractéristiques optiques de ces cyanines comme les longueurs d'onde d'absorption ou d'émission. La **Figure 1-4** reprend des exemples de cyanines avec leurs longueurs d'onde d'absorption et d'émission maximum associées.

L'addition d'un groupement OMe et CN respectivement en position C3 et C4 sur la Cy7 induit un décalage notable des bandes d'absorption et d'émission ($\lambda_{\text{abs}} = 815$ nm et $\lambda_{\text{em}} = 847$ nm, **Figure 1-4**). En effet, la présence du groupement OMe provoque une augmentation de la densité électronique induisant une déstabilisation de l'orbitale la plus haute occupée (HOMO : *Highest Occupied Molecular Orbital*) et un rapprochement énergétique des orbitales frontières.

La diminution du nombre de carbones dans la chaîne polyméthine a pour effet un déplacement hypsochrome. Par exemple, le retrait de cinq carbones dans la chaîne polyméthine induit une diminution de λ_{abs} à 550 nm. La réduction du système π provoque quant à lui une stabilisation de la HOMO et un écartement des orbitales frontières.

Enfin, une modification des hétérocycles latéraux influence aussi les propriétés optiques. Dans l'exemple donné ci-dessous (**Figure 1-4**) la modification des indoles terminaux en groupements quinoline étant aromatiques et plus riches en électrons va avoir pour effet d'augmenter la densité électronique et augmenter ses λ_{max} d'absorbance et λ_{max} d'émission (817 nm et 853 nm respectivement). En 2014, le groupe de M. Henary a réalisé la synthèse et l'étude des propriétés optiques de cyanines asymétriques comportant différents hétérocycliques terminaux.⁷ La présence de groupes donneurs d'électrons sur les cycles latéraux induit une diminution du coefficient d'extinction molaire alors qu'inversement des groupements accepteurs vont induire une augmentation de ces derniers.

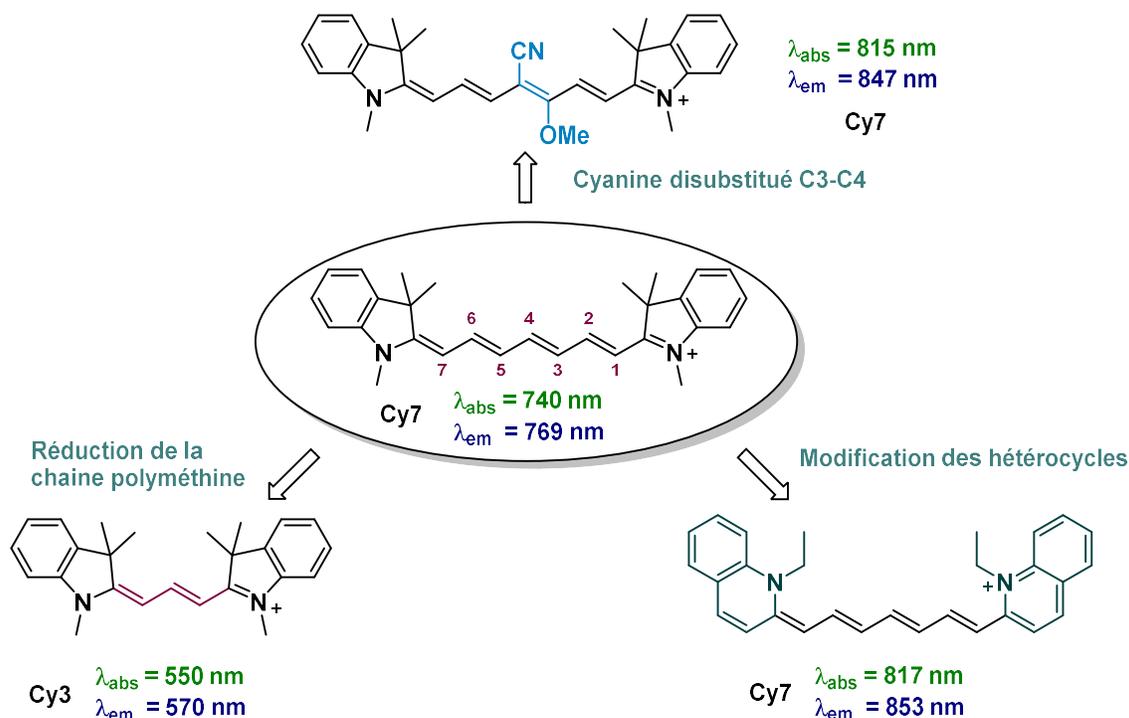


Figure 1-4 : Influence des modifications de substituants, de longueur de chaîne ainsi que des hétérocycles latéraux sur les propriétés optiques des cyanines. Les mesures de λ_{max} ont été réalisées dans le MeOH.⁶

Néanmoins, l'augmentation du nombre de carbones de la chaîne polyméthine a des limites. Au-delà de 9-11 atomes de carbones sur leur chaîne, on observe des distorsions importantes, due au pseudo-effet Jahn-Teller (distorsion de type Peierls). Ce dernier entraîne une perte spontanée de symétrie de la chaîne polyméthine provoquant une annihilation du transfert de charge interne.⁸ Ainsi ces molécules à longues chaînes ne possèdent généralement pas de propriétés optiques attractives.

Les cyanines courtes peuvent être présentées comme dans la **Figure 1-5** avec une charge positive délocalisée sur tout le système π , avec la présence d'une symétrie et une différence de longueur moyenne entre les liaisons simples et doubles (souvent noté BLA : *Bond Length Alternation*) proche de 0 pm. Quand le nombre de carbones de la chaîne polyméthine augmente, on observe une BLA plus importante, indiquant d'une perte de symétrie. Si le nombre de carbones augmente, il sera plus juste de définir la cyanine avec une charge localisée d'un seul côté de la chaîne. L'équipe de H. L. Anderson a réalisé l'étude de cyanines cationiques avec des chaînes polyméthines allant de 5 à 13 atomes de carbones.⁹ Les longueurs de liaisons pour la Cy7 du même ordre de grandeur pour toute la chaîne, avec une longueur moyenne de 1,39 Å (**Figure 1-5**, histogramme de gauche). Dans le cas de la Cy11 on observe des longueurs de liaisons C-C disparates oscillant entre 1,371 Å et 1,407 Å (**Figure 1-5**, histogramme de droite). Une valeur plus faible de BLA est observée du côté où se situe la charge. Ainsi, une BLA faible est indicatrice de la localisation de la charge sur la molécule.

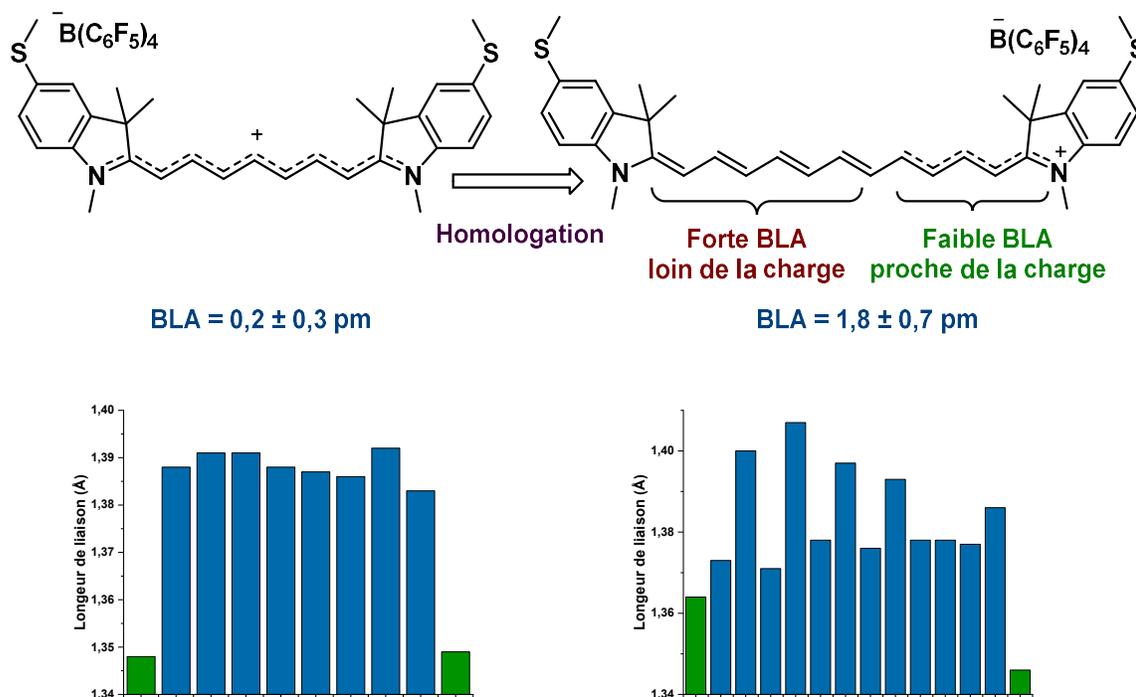


Figure 1-5 : Structures de dérivés de Cy7 et Cy11 (haut). Histogrammes représentant les longueurs de liaisons C-C dans les dérivés de Cy7 et Cy11 représentés (bas).

Pour les cyanines cationiques, cette rupture de symétrie provoquée par une élongation trop importante de la chaîne polyméthine est sensible à différents facteurs tels la nature du contre-ion,^{10,11} la polarité du milieu^{12,13} ou encore la structure des hétérocycles terminaux.^{14,15}

2) Synthèse et application des cyanines

A) Nouvelles stratégies de synthèse

Cependant, malgré une importante utilisation dans différents domaines, leur diversité reste limitée et la découverte de nouvelles stratégies de synthèse pour obtenir de nouvelles cyanines originales continue d'être un défi.

Certaines cyanines sont issues du milieu naturel et ainsi sont directement accessibles sans avoir besoin de les synthétiser. Ces colorants naturels ont été isolés pour la première fois par Wyler¹⁶ à la fin des années 1960 et par Musso dans les années 1970.¹⁷ Les exemples les plus répandus sont les bétalaïnes qui représentent une famille de pigments végétaux (**Figure 1-6**). Elles sont présentes dans de nombreuses plantes. Les bétalaïnes sont des hétérosides rattachés à des sucres, cependant, leur couleur provient du motif cyanine. Le plus connu est la bétanine, colorant alimentaire (E162) présent dans la betterave rouge (*Beta vulgaris*) et les fruits du dragon (*Opuntia ficus-indica*). Les amanites tue-mouche (*Amanita muscaria*) tiennent leur couleur rouge si atypique de la musca-aurin I. Ces deux cyanines naturelles sont chirales avec deux groupements terminaux provenant des L- α acides aminés.

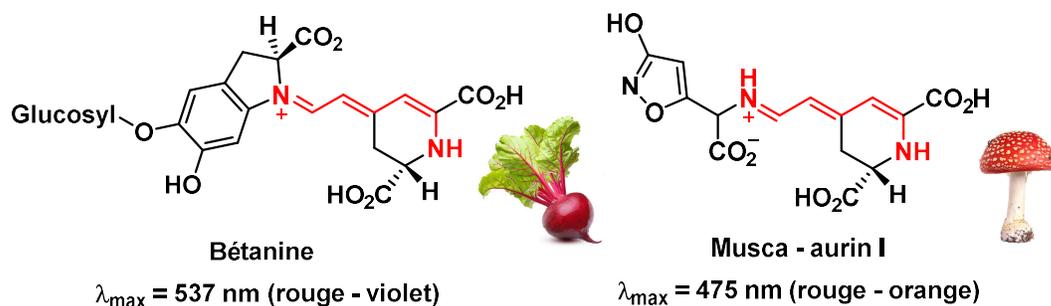


Figure 1-6 : Structure de la bétanine et de la musca-aurin I, pigments présents dans différents fruits, légumes et champignons.

Les propriétés antiradicalaires des bétanine ont été mises en évidence et peuvent agir comme inhibiteurs du développement du stress oxydatif.¹⁸

Les cyanines sont présentes dans le milieu naturel sous plusieurs formes, cependant, l'exploration de l'espace chimique des cyanines reste sous-développée. De nombreux changements structuraux restent à faire comme l'ajout de substituants sur la chaîne polyméthine.

Concernant les cyanines synthétiques composées de sept atomes de carbones dans leurs chaînes principales (Cy7), deux méthodes sont utilisées. La première est la substitution nucléophile, qui consiste à substituer l'halogène en position *meso*, avec un nucléophile ou par couplage croisé pallado-catalysé (**Schéma 1-2**).¹⁹⁻²⁰

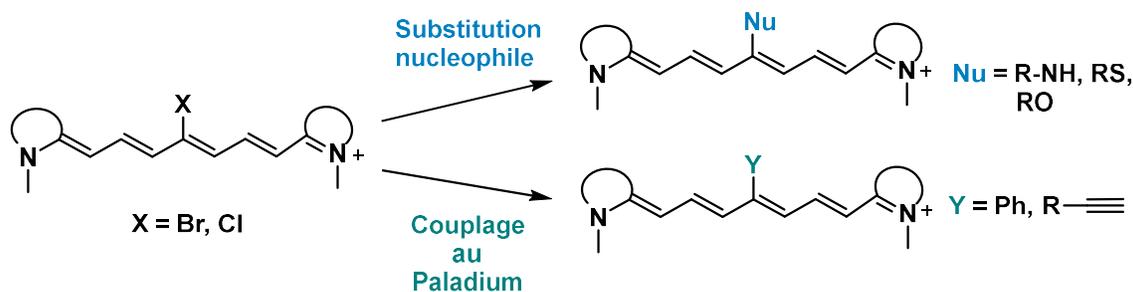


Schéma 1-2 : Stratégies de substitution de la position méso sur les Cy7.

Une seconde méthode, est de former une diimine à l'aide du réactif de Vilsmeier-Haack et une aniline, qui par la suite sera condensée avec deux équivalents d'un ammonium quaternaire (**Schéma 1-3**).²¹ Cette seconde stratégie permet de modifier la position centrale de la chaîne.

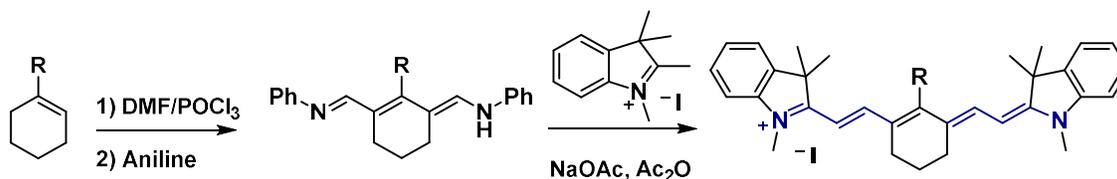


Schéma 1-3 : Synthèse de cyanines heptaméthine *meso* substituées.

Ces deux stratégies de synthèse n'apportent pas de modification sur les autres positions de la chaîne et ne permettent pas une grande variété de cyanines. L'utilisation de différents hétérocycles est aussi possible pour diversifier les cyanines.

En 2019, P. Klan *et coll.* présentent une nouvelle stratégie de synthèse afin de moduler la chaîne polyméthine des Cy7 en ajoutant de nouveaux substituants aux positions C3 et C5.⁸ Pour cela, ils se sont inspirés de la chimie de Zincke qui est couramment utilisée pour la *N*-substitution de pyridinium.²²

La réaction de Zincke consiste à faire réagir des sels *N*-2,4-dinitrophénylpyridinium avec des amines primaires à haute température, suivi d'une cyclisation intramoléculaire pour obtenir un pyridinium *N*-substitué (**Schéma 1-4**, route A).

Si un autre équivalent d'amine est présent, le composé ayant subi la première addition peut alors intercepter ce second équivalent d'aniline pour former un intermédiaire. Ce dernier peut à son tour être condensé avec un hétérocycle quaternisé permettant l'obtention de la Cy7 finale (**Schéma 1-4**, route B). La synthèse peut être effectuée *one-pot*.

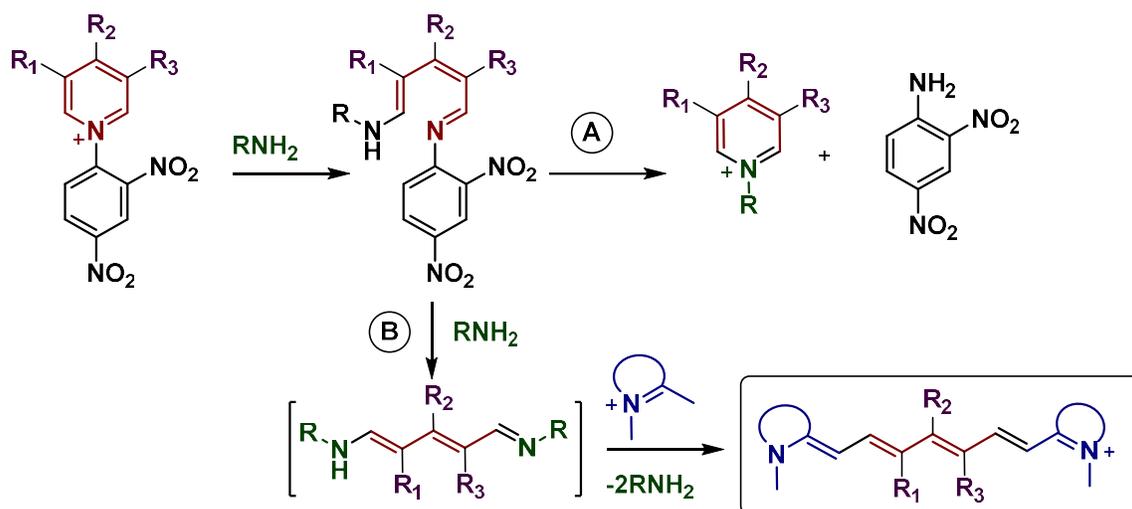


Schéma 1-4 : Stratégie de synthèse pour la formation de cyanine polysubstituée.

Cette approche synthétique permet d'une part de faire varier le substituant sur la position *meso* de la chaîne polyméthine, mais d'une façon plus innovante de modifier les substituants adjacents. À partir de cette stratégie, P. Klan *et coll.* ont synthétisé trente-huit nouvelles cyanines comportant une variété d'hétérocycles terminaux et de substituants différents sur les chaînes polyméthines.

Plus récemment, la synthèse de cyanines polysubstituées a été possible à partir de dérivés du furfural.²³ L'utilisation de ce réactif permet de former des sels de Stenhouse qui sont des polyméthine comportant un groupement hydroxyle en position C2.²⁴ Cette famille de molécules comporte un inconvénient majeur lié à leur haute réactivité. En milieu acide, le sel de Stenhouse ne reste pas ouvert, mais va subir une électrocyclisation intramoléculaire pour former une cyclopentenone. La chimie de ces composés sera discutée plus en détail au cours du chapitre 3.

Le furfural, réactif peu onéreux et largement disponible, peu néanmoins être utilisé pour l'obtention d'autres cyanines. Ainsi le groupe de Y. Liu proposa deux nouvelles stratégies de synthèses, la première débute par la condensation d'une aniline en milieu acide sur le furfural, formant transitoirement un sel de Stenhouse. Peu de temps après le début de la réaction, le solvant est évaporé pour éviter la cyclisation, suivi de l'ajout d'un hétérocycle en milieu basique

pour obtenir une cyanine symétrique (**Schéma 1-5**, route **A**). Cette réaction est réalisée en *one-pot*.

La seconde consiste en des condensations successives permettant de synthétiser régiosélectivement des Cy7 asymétriques (**Schéma 1-5**, route **B**). Le début de la synthèse est identique à celle présentée précédemment. Elle débute avec une réaction de Knoevenagel où un équivalent d'hétérocycle est condensé sur le furfural pour obtenir une héli-cyanine qui est isolée. L'ouverture du cycle furane réalisée avec ZnCl_2 en présence de 4-méthoxyaniline permet la formation du demi-sel de Stenhouse. Par la suite, une seconde condensation d'un nouvel hétérocycle permet d'obtenir une cyanine asymétrique.

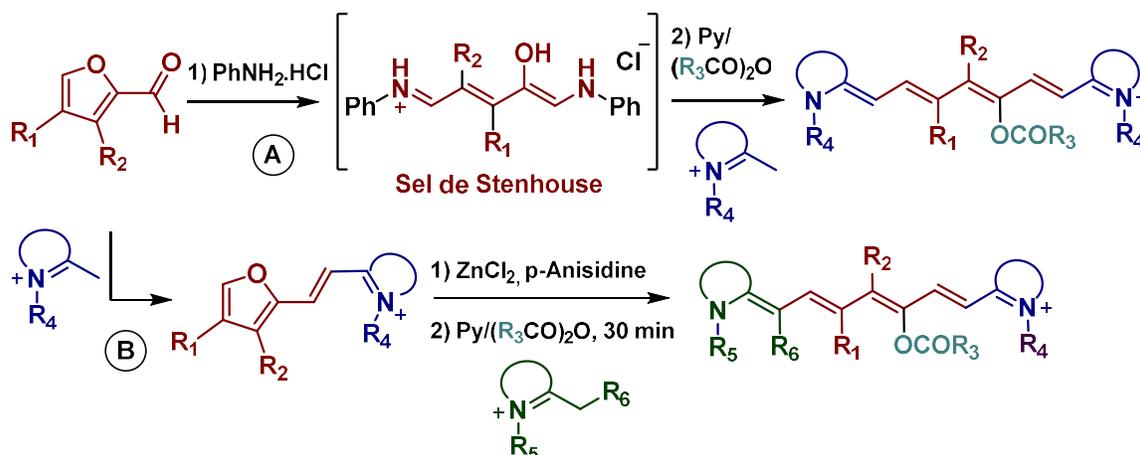


Schéma 1-5 : Stratégies de synthèse de cyanines heptaméthines symétriques ou asymétriques polysubstituées.

En 2023, M. Schnermann *et coll.* ont développé une nouvelle méthode pour diversifier et fonctionnaliser les cyanines (**Schéma 1-6**).²⁵ Cette stratégie a été développée, car l'approche qui utilise des sels de Zincke pour obtenir des cyanines comporte des limitations : une incompatibilité pour obtenir des cyanines constituées de groupements aryles en position 4 de la chaîne polyméthine ou encore des rendements bas. Cette variante permet l'obtention de Cy7 à partir de benzoxazoles de pyridinium avec de bons rendements (71% à 83% pour les exemples du **Schéma 1-6**). Dix-neuf heptaméthynes ont été isolées grâce à cette méthode.

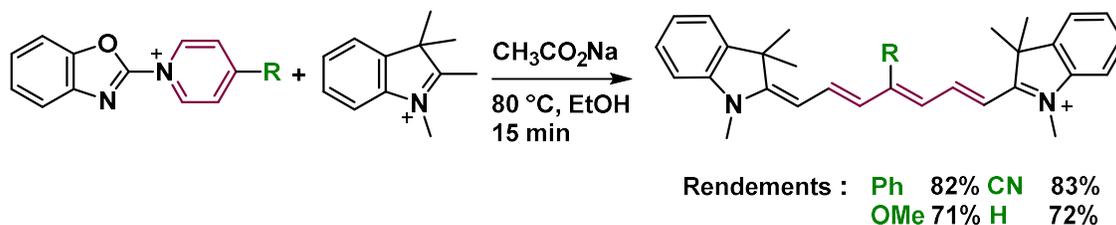


Schéma 1-6 : Synthèse de Cy7 à partir de benzoxazoles de pyridinium et d'indolinium.

B) Exemples d'applications des cyanines

Du fait de leurs forts coefficients d'extinction molaire ($\approx 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), les cyanines se sont imposées comme des colorants de premiers choix pour l'imagerie biomédicale. Le

domaine du visible (400–800 nm) est généralement la principale gamme de longueurs d'onde utilisée dans l'imagerie par fluorescence classique pour l'excitation et l'émission. Plusieurs limitations physiques entravent l'utilisation de cette gamme d'énergie, notamment, d'importants effets d'absorption et de diffusion ainsi qu'une haute auto-fluorescence induite par des biomolécules telles que les flavines, lipofuscine, réticuline, *etc.*²⁶ Il convient de noter que le développement de cyanines absorbant dans la fenêtre thérapeutique (650-1000 nm) dans laquelle la pénétration de la lumière est optimale, car l'absorption des tissus biologiques est minimale est particulièrement attrayant (**Figure 1-7**). L'exemple le plus commun pour les cyanines est l'ICG présenté précédemment qui à ce jour compte plus de 590 essais cliniques depuis 50 ans.²⁷

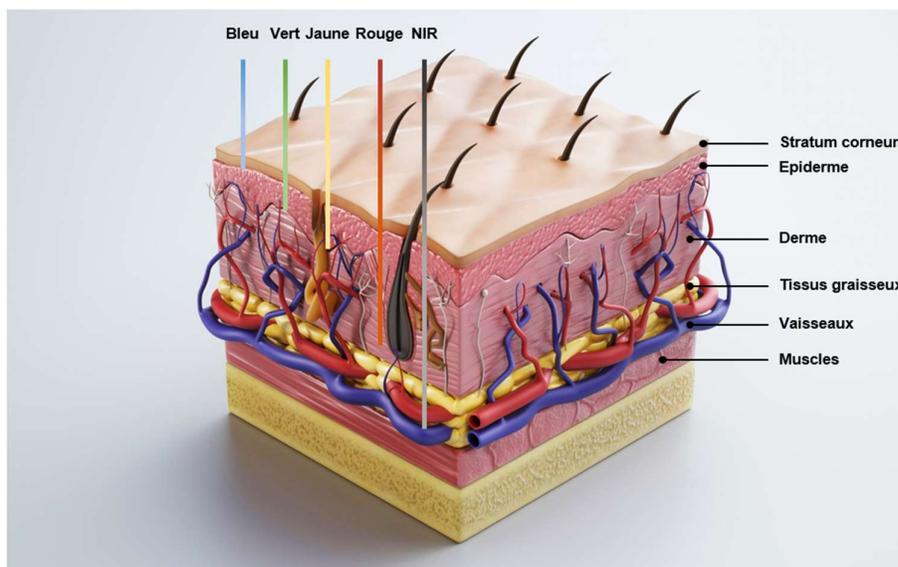


Figure 1-7 : Représentation schématique de la pénétration de différentes longueurs d'onde au travers de la peau. (Illustration réalisée sur Blender, extrait de la thèse de Z. Zakaria avec son amical accord).

Les cyanines sont utilisées pour le photo-étiquetage de protéines.²⁸ Après le greffage de la protéine cible grâce à un *linker* ; la cyanine peut être détectée par fluorescence. Elles sont aussi des sondes fluorescentes pour la détection et la révélation de cellules cancéreuses, comme démontré par l'équipe de M. S. Jackson qui a développé la synthèse d'une cyanine permettant la détection de l'activité intracellulaire de la NAD(P)H quinone réductase endogène dans des cellules cancéreuses.²⁹

Les cyanines peuvent être utilisées dans les cellules solaires. En 2008, F. Nüesch *et coll.* ont réalisés la synthèse de polymère de cyanine qu'ils ont incorporé dans une cellule solaire.³⁰ Cette dernière a généré du photo-courant. Dans cet exemple, ces polymères possèdent un caractère d'accepteur d'électrons fort combiné à une absorption dans le proche infrarouge. Les cyanines sont une alternative à l'utilisation de complexes métalliques et présentent comme avantage une synthèse facile, peu coûteuse, avec des rendements quantiques de fluorescence élevés (ca. 0,4-0,6) ainsi que des bandes d'absorption intenses et étroites dans le proche infrarouge.^{31,32} Elles sont aussi un choix pertinent comme photosensibilisateur pour l'imagerie laser.³³

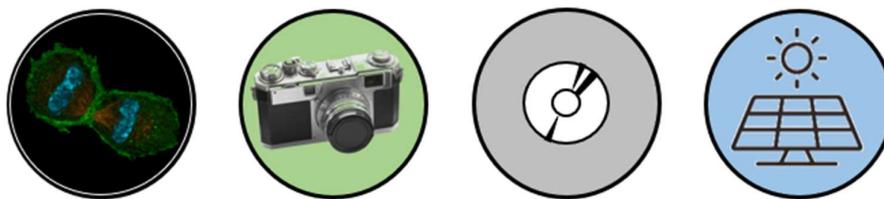


Figure 1-8 : Exemples de domaines d'applications des cyanines : l'imagerie biomédicale, la photographie argentique, le stockage d'information (CD-R, DVD-R), la conversion d'énergie.

3) Photo-réactivité des cyanines

A) Stockage de l'information (CD-R)

La compagnie Taiyo Yuden dépose en 1990 et 1991 des demandes pour deux brevets pour introduire les cyanines dans la technologie des CD-R (*Compact Disc Recordable*).³⁴⁻³⁵ Ces derniers comportent une couche chimique incorporant des cyanines qui se dégradent sous irradiation laser. La succession de zones irradiées et non irradiées, qui peut être lue optiquement, permet de stocker l'information sous forme binaire. Cependant, la photostabilité des cyanines est insuffisante sur le long terme, même si la durée de vie des CD-R peut être prolongée en les mettant à l'abri de la lumière.³⁶

B) Utilisations comme photosensibilisateurs

Les cyanines peuvent être utilisées comme photosensibilisateurs dans des traitements médicaux comme la thérapie photodynamique (PDT). Le principe de cette thérapie implique le prétraitement d'une lésion cancéreuse avec un photosensibilisant. La molécule est injectée *in vivo* et vient se fixer sur la cible à supprimer. Elle va par la suite être irradiée par une source lumineuse et va subir une séquence de réactions photochimiques qui permettent la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), aboutissant à la mort de la cellule.³⁷ En 2017, Callan *et coll.* ont montré l'intérêt des cyanines dans le domaine de la thérapie photodynamique par l'étude de dérivés iodés de l'IndoCyanineGreen.³⁸ Le rendement quantique d'oxygène singulet de l'ICG est de $\Phi_{\Delta} = 0.077$ ce qui a limité son utilisation pratique. L'ajout d'atomes d'iode sur l'ICG permet d'améliorer la production d'oxygène singulet et d'améliorer sa cytotoxicité médiée par la thérapie photodynamique.

Un récent développement des cyanines comme catalyseur organique photoredox a été présenté par l'équipe de J.P. Goddard.³⁹ Elles se sont avérées être de bons photocatalyseurs, sous une irradiation dans le proche infrarouge (810 nm), pour un panel divers de transformations chimiques. Les cyanines pourraient être une alternative à l'utilisation de complexes inorganiques comportant des métaux de transition onéreux.

L'oxydation photoredox d'amines par la réaction de aza-Henry est possible avec les cyanines comme catalyseur (réaction **A**, **Schéma 1-7**). En effet, leur intérêt comme photocatalyseur a été démontré sur différents dérivés de tetrahydroquinoline. La réalisation de cette réaction nécessitait initialement des complexes d'iridium ou de ruthénium.⁴⁰

La photosensibilisation d'azoture est aussi réalisable par le biais de cyanines. Par exemple, il est possible d'obtenir photochimiquement des pyrroles disubstitués à partir

d'azoture vinylique via l'utilisation de cyanines permettant de s'affranchir de l'emploi de complexe de ruthénium (réaction **B**, **Schéma 1-7**).⁴¹ De plus, l'oxydation d'hétéroatomes a été possible, comme pour la dimérisation du thioamide⁴² (réaction **C**, **Schéma 1-7**) ou encore pour l'oxydation de l'acide boronique (réaction **D**, **Schéma 1-7**).⁴³ L'avantage principal de l'utilisation des cyanines repose sur une excitation à faible énergie limitant les processus de photo-décomposition.

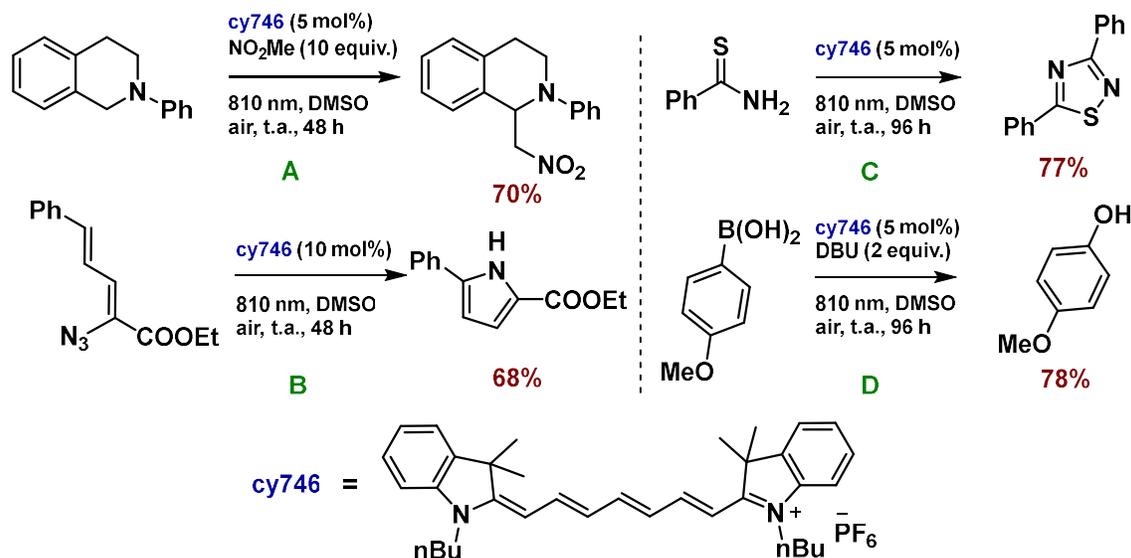


Schéma 1-7 : Aperçu de la portée des cyanines comme photocatalyseur.

Le même groupe a montré que des dérivés de squaraines (**Schéma 1-8**) pouvaient être utilisés comme de nouveaux catalyseurs organiques dans le proche IR.⁴⁴ Ces colorants ont la capacité de catalyser des réactions de trifluorométhylation, cycloaddition, des réactions d'homocouplage oxydatif et des oxydations d'amine. Une étude a déjà été réalisée pour la réaction de type aza-Henry sur la tétrahydroisoquinoline à l'aide de photocatalyseurs.⁴⁵ Deux mécanismes photocatalytiques sont proposés pour la réaction, soit un *Single Electron Transfert* (SET), ou un *Energy Transfert* (EnT). Pour le transfert d'électron, le photocatalyseur qui est dans son état excité va pouvoir oxyder la tétrahydroisoquinoline pour obtenir le radical cation. Celui-ci va en présence du radical anion de l'oxygène former un iminium qui va réagir avec un nucléophile pour obtenir le composé **I**. Le mécanisme alternatif par transfert d'énergie repose sur la formation d'oxygène singulet à l'aide de l'état triplet du photocatalyseur préalablement excité. L'oxygène singulet va oxyder la tétrahydroisoquinoline pour former son radical cation accompagné de superoxyde (O₂⁻). Comme pour le SET, **I** va à son tour pouvoir former un iminium et réagir avec un nucléophile.

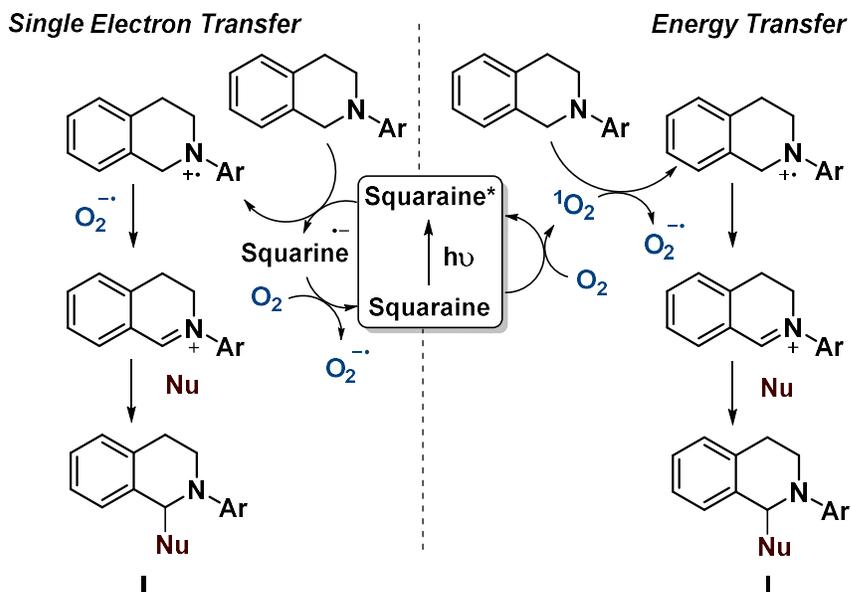


Schéma 1-8 : Mécanismes proposés pour l'utilisation de squaraines comme photocatalyseurs.

Yagci et Strehmel ont présenté la première application de cyanines photoredox pour une application dans la synthèse organique (**Schéma 1-9**).⁴⁶ La cyanine Cy 791 participe à la réaction de cycloaddition entre un azoture et un alcyne qui est médié par une catalyse au cuivre. Sous une irradiation dans le proche infrarouge l'état excité de Cy 791 va réduire le complexe de cuivre II en cuivre I par un mécanisme de transfert d'électron (single electron transfer). Ceci va initier la réaction de Huisgen, pour former des dérivés 1,4-triazoles avec des rendements supérieurs à 95%.

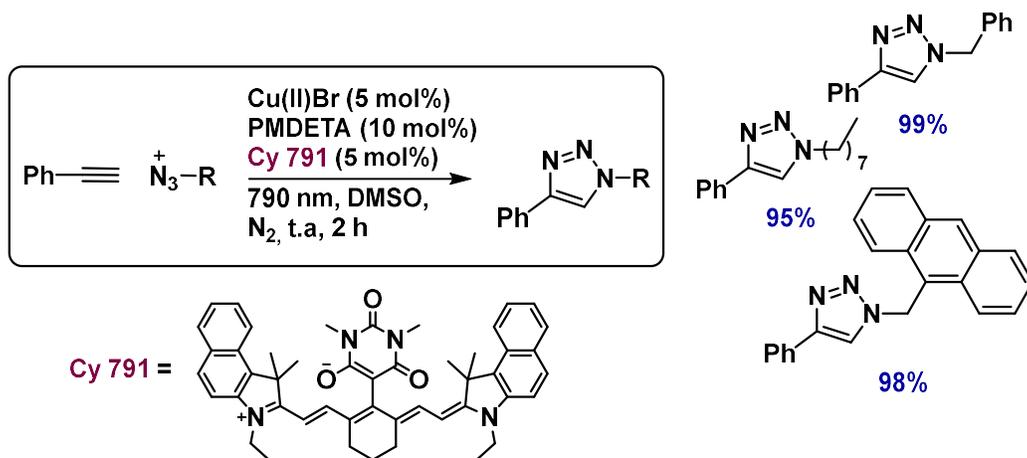


Schéma 1-9 : Réaction de Huisgen à base de cuivre, catalysée par la Cy 791 sous irradiation à 790 nm.

Les cyanines peuvent aussi jouer un rôle dans l'initiation de photopolymérisation radicalaire.⁴⁷

Les cyanines peuvent être utilisées comment photosensibilisateurs dans des réactions chimiques variées. Leur intérêt principal réside dans leur capacité à être excitées à faible énergie dans le proche infrarouge limitant ainsi les réactions parasites de photodégradation.

C) Photooxydation des cyanines

Les cyanines peuvent subir des processus de photooxydation en présence de lumière et d'oxygène. De nombreuses recherches ont étudié ce processus de photodégradation, à commencer par une recherche historique de Byers au laboratoire Kodak en 1976.⁴⁸ Les produits obtenus lors de cette dégradation sont précisément définis cependant le mécanisme pour les obtenir reste encore incertain. La principale voie de décomposition envisagée est liée à la présence d'oxygène singulet $^1\text{O}_2$ (**Schéma 1-10**). Lorsqu'une cyanine va être irradiée par une source lumineuse, elle va subir une conversion intersystème (ISC) de l'état singulet S_1 vers son état triplet T_1 . Ce dernier peut photosensibiliser l'oxygène triplet $^3\text{O}_2$ pour former $^1\text{O}_2$. L'oxygène singulet ainsi formé peut réagir avec une insaturation de la chaîne polyméthine de la cyanine pour former le dérivé 1,2-dioxetane correspondant. Ce dernier n'étant pas stable se réarrange pour former deux composés carbonylés.^{49,50} Plusieurs carbonyles peuvent être obtenus en fonction du site de clivage de la double liaison. Un exemple est présenté ci-dessous pour une cyanine héptaméthine qui possède plusieurs sites de coupure en C1/C2 ou en C3/C4.

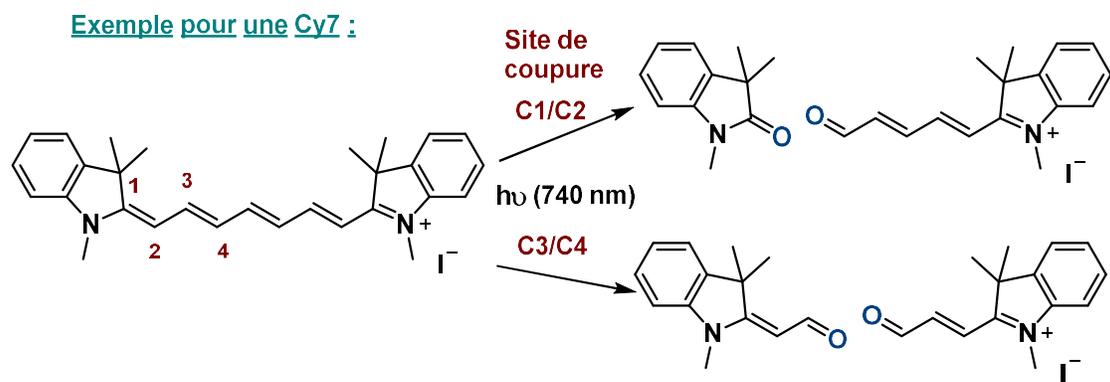
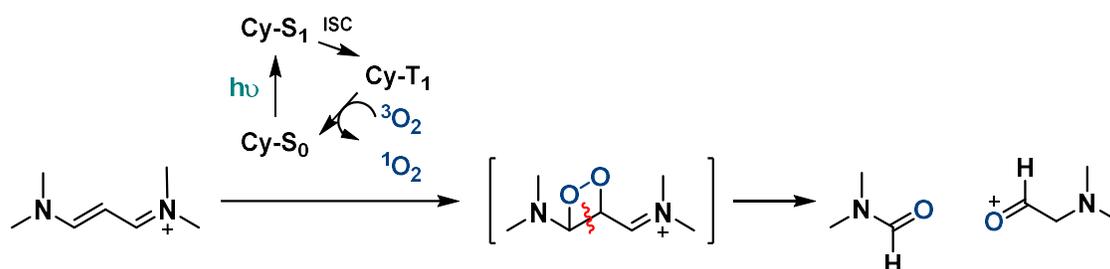


Schéma 1-10 : Mécanisme de photooxydation de cyanines sous irradiation lumineuse en présence d'oxygène. Produits de photooxydation observés d'une Cy7 après coupure de C1/C2 et C3/C4.

Un des processus alternatifs proposés implique un transfert d'électrons au lieu d'un transfert d'énergie depuis l'état triplet des cyanines. Le transfert d'électrons avec l'oxygène va former le radical anion de l'oxygène $\text{O}_2^{\cdot-}$ qui va à son tour générer d'autres dérivés réactifs de l'oxygène HO^{\cdot} et potentiellement la cyanine radical cation. Ce composé radicalaire est réactif et permet d'obtenir les deux composés carbonylés.

Une approche pour contourner cette photooxydation consiste à ajouter des groupements électroaccepteurs pour diminuer la densité électronique le long de la chaîne polyméthine. L'oxygène singulet est une espèce électrophile qui a tendance à réagir avec la chaîne des cyanines qui est riche en électrons. Deux méthodes sont présentées pour réduire la densité

électronique de la chaîne polyméthine et ainsi influencer la photooxydation. La première consiste en l'ajout d'un groupement cyano sur la chaîne d'une mérocyanine (cyanine comportant un oxygène en fin de chaîne polyméthine), la seconde est l'ajout sur les benzothiazole latéraux d'atomes de fluor pour diminuer la densité électronique globale.^{51,52}

La photooxydation des cyanines en présence d'oxygène et de lumière reste une contrainte dans leur utilisation. Néanmoins, le groupe de M. J. Schnerman s'est servi de la réactivité des cyanines vis-à-vis de l'oxygène pour réaliser des réactions de troncation photo-induite.⁵³ Elle consiste en la diminution d'un à deux carbones sur la chaîne polyméthine, pour passer d'une cyanine heptaméthine à pentaméthine et enfin à triméthine. Il suggère sur appui d'étude mécanistique que cette réaction comprend une séquence en plusieurs étapes initiées par l'oxygène singulet (**Schéma 1-11**) sur une hepta ou pentaméthine cyanine. La chaîne polyméthine présente une alternance de carbones électrophiles et nucléophiles, elle va subir une hydratation pour permettre la formation de l'intermédiaire hydroperoxycyclobutano. Enfin, à la suite du réarrangement et accompagnée d'une perte d'hydroperoxyéthénol, la cyanine tronquée est formée. Les produits de photooxydation ont été observés par spectrométrie de masse à la suite de l'irradiation des cyanines.

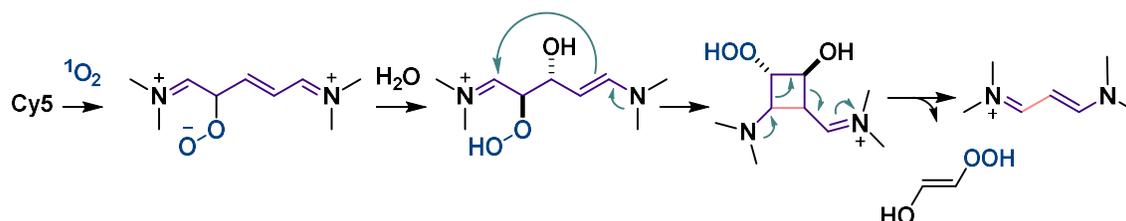


Schéma 1-11 : Mécanisme proposé pour la troncation photoinduite de pentacyanine.

Bien que la photo-instabilité des cyanines limite leur utilisation dans certains contextes, elle peut s'avérer utile dans d'autres. J.Chan *et coll.* ont mis à profit cette réaction pour la création de nano-gels s'activant sous une lumière proche infrarouge.⁵⁴

4) Propriétés électrochimiques des cyanines

En comparaison avec la quantité importante d'articles traitant des cyanines, peu font référence à leurs caractéristiques à la suite de leur oxydation ou réduction. L'étude des propriétés redox des cyanines reste sous-développée. En effet, le gain ou la perte photo induite d'un électron conduit à la formation de radicaux qui, à leur tour, déclenchent d'autres transformations chimiques. Ces processus pourraient expliquer les *Turn Over Number* (TOF) relativement faibles des photocatalyseurs et des temps de vie insuffisants des dispositifs incorporant des cyanines.⁵⁵

En 1993, l'équipe de J. R. Lenhard a réalisé la caractérisation de vingt-cinq cyanines symétrique par électrochimie.⁵⁶ Les motifs étudiés varient avec le nombre de carbones sur la chaîne polyméthine, de 3 à 5 carbones, des variations des hétérocycles latéraux (benzothiazole, imidazole, indole, oxazole, etc) ainsi qu'une modification des substituants sur la chaîne principale. L'oxydation à un électron d'une cyanine cationique va aboutir à la formation d'un dication radicalaire. À partir de ce radical, un des processus majoritairement observés est le couplage radicalaire entre deux cyanines pour former un dimère

(Schéma 1-12). Cette réaction est rapide et irréversible, c'est une voie de décomposition des cyanines à la suite de la perte d'un électron.

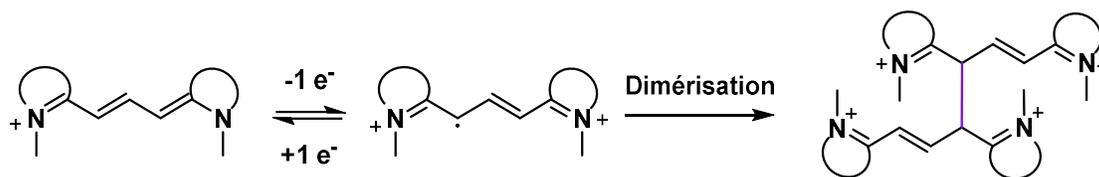


Schéma 1-12 : Oxydation d'une triméthine cyanine.

Ils ont démontré qu'un des facteurs ayant un impact sur la vitesse de dimérisation des cyanines est l'encombrement stérique de la chaîne polyméthine. La substitution par des groupements alkyles sur les carbones méthine permet de stabiliser électroniquement les radicaux formés, mais aussi de bloquer stériquement les processus de couplage radical-radical ce qui augmente considérablement la persistance des radicaux. Le temps de demi-vie pour ces différentes cyanines va de 10^{-3} à 10^4 secondes dans l'acétonitrile, cette différence provient majoritairement de l'encombrement de la chaîne polyméthine.

En 2001, L. Anderson *et coll.* ont rapporté une stratégie pour ralentir la dimérisation des cyanines à la suite de leurs oxydations.⁵⁷ Ils ont proposé d'encapsuler une cyanine dans la cavité d'une α -cyclodextrine pour la formation d'un rotaxane qui correspond à l'assemblage d'un anneau autour du fragment linéaire de la cyanine (Figure 1-9).

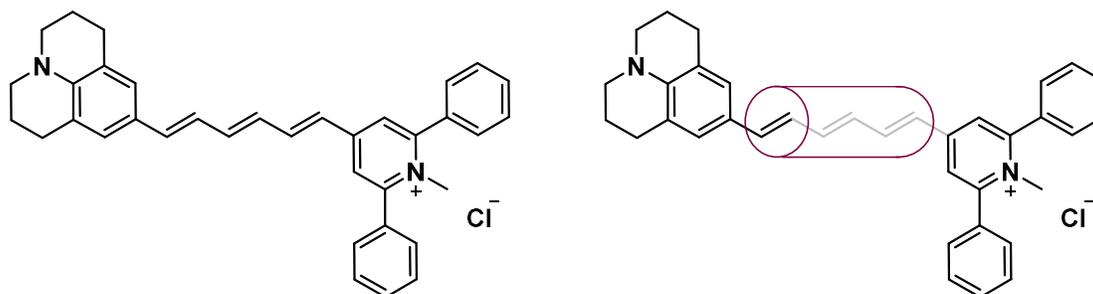


Figure 1-9 : Cyanine libre (gauche) et cyanine protégée par une cyclodextrine (droite).

Des études électrochimiques ont été menées sur la cyanine libre et encapsulée. L'oxydation ou la réduction de la cyanine seule est un processus irréversible. Une fois que le fragment linéaire de la cyanine est protégé par la partie cyclodextrine, les processus observés en voltampérométrie cyclique sont cette fois réversibles. Cela signifie que la durée de vie des radicaux formés est devenue supérieure au temps caractéristique de cette expérience, soit quelques secondes.

La photostabilité de cette cyanine a été étudiée par irradiation à la lumière visible sous une atmosphère d'oxygène. Une fois de plus, la cyanine protégée par le rotaxane se dégrade moins rapidement que la cyanine libre.

Cette protection stérique a deux conséquences, elle permet une meilleure réversibilité redox des cyanines, mais aussi une meilleure photostabilité en présence d'oxygène.

II) Motifs oxyallyles stabilisés : des cyanines redox-actifs ?

Les cyanines ont une photostabilité médiocre et leurs oxydations (ou réductions) conduisent à des processus radicalaires, généralement irréversibles, les rendant peu performantes pour certaines applications. C'est pourquoi au cours de ce travail de thèse, je me suis intéressé à trouver de nouvelles stratégies pour synthétiser des cyanines redox-actives stables sous plusieurs degrés d'oxydation, entre autres incorporant des motifs oxyallyles.

En effet, mon laboratoire d'accueil a développé des 1,3-di(amino)oxyallyles redox-actifs, qui sont des polyméthines courtes possédant jusqu'à quatre formes redox différentes allant du dication au radical anion correspondant (**Schéma 1-13**).

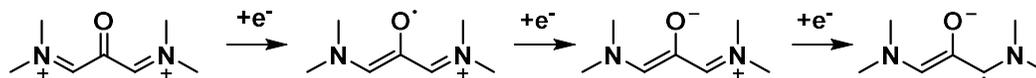


Schéma 1-13 : Différents états redox des 1,3-diaminoxyallyle.

Une partie de ma thèse a consisté à explorer la possibilité de synthétiser des cyanines redox actives possédant ce motif oxyallyle.

1) Oxyallyles

Au cours de sa thèse V. Regnier a passé en revue la chimie de ces composés, résumant les publications depuis les premiers travaux exploratoires dans les années 1970 et 1980, jusqu'à la conception d'oxyallyles stables, notamment dans notre laboratoire.⁵⁸ Je n'exposerai ici que les principaux aspects du développement de ce domaine.

Les oxyallyles sont une famille de molécule non-Kekulé. Leurs formes limites ne peuvent être que diradicalaire ou zwitterioniques et ce malgré un nombre pair d'électrons (**Schéma 1-14**). Les oxyallyles sont des intermédiaires réactionnels impliqués dans une grande variété de réactions tels que le réarrangement de Favoroskii,⁵⁹ la cyclisation de Nazarov,⁶⁰ la cycloaddition de cyclopropanones,⁶¹ des réactions photochimiques de diénones conjugués⁶² ou encore la production *in vivo* de prostaglandines.⁶³ Cependant pendant de longues années les essais pour prouver leurs existences sont restés infructueux.

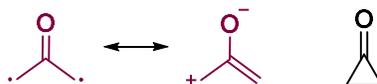


Schéma 1-14 : Formes limites des oxyallyles.

Après une longue controverse,^{64,65} il est désormais établi que l'oxyallyle parent CH_2COCH_2 n'existe pas.⁶⁶ Seuls les oxyallyles substitués correspondent à des minima de la surface de l'énergie potentielle. Plus de quarante ans à la suite de l'introduction du terme oxyallyle, le groupe de Garcia-Garibay réussit finalement en 2011 l'identification du di(cyclohexyle)oxyallyle.⁶⁷ À l'état solide ce composé possède un temps de demi-vie de

42 minutes à température ambiante ce qui est le premier exemple d'oxyallyle qui persiste aussi longtemps (**Schéma 1-15**).

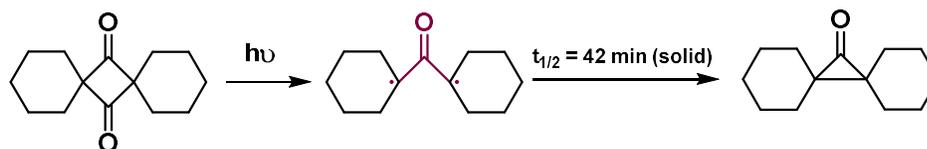


Schéma 1-15 : Synthèse et évolution du di(cyclohexyle)oxyallyle.

2) Stabilisations des oxyallyles

De nombreux articles ont démontré la difficulté d'étudier les oxyallyles. Ces contributions ont permis de mieux appréhender les problèmes posés pour leur isolation et ont ainsi tracé la voie pour la création de versions observables.

A) Augmentation de l'encombrement stérique des oxyallyles

Les oxyallyles possèdent un état fondamental singulet ce qui les rend problématiques à être observés à très basse température, car ils ne peuvent pas être mis en évidence par résonance paramagnétique électronique. Une autre difficulté vient de la très faible énergie d'activation de la cyclisation en cyclopropanone.

Des études d'interconversions entre deux isomères de la cyclopropanone ont permis de calculer l'enthalpie libre (ΔG) entre les deux formes. Celui-ci est un bon indicateur pour estimer la possibilité d'observation de l'oxyallyle.

En 1970, le groupe de Greene réalisa le suivi de la racémisation de la *trans*-2,3-di(*tert*-butyl)cyclopropanone.⁶⁸ Lors du chauffage de ce composé, la liaison C-C de la cyclopropanone va se briser lui permettant de se racémiser (**Schéma 1-16**, gauche). Un intermédiaire supposé dans cette racémisation est l'oxyallyle et les valeurs de ΔG varie de 27 à 29 kcal.mol⁻¹ en fonction du solvant.

Plus tard, J.A. Berson *et coll.*, ont publié la synthèse de deux diastéréoisomères de la spiro(bicyclo[2.2.1]heptane-2,1'cyclopropan)-2'-one (**Schéma 1-16**, droite).⁶⁹ L'étude de l'énergie d'interconversion entre les deux formes a été calculée et les valeurs de ΔG obtenues sont de 16-19 kcal.mol⁻¹ ce qui est une diminution importante avec l'exemple précédent.

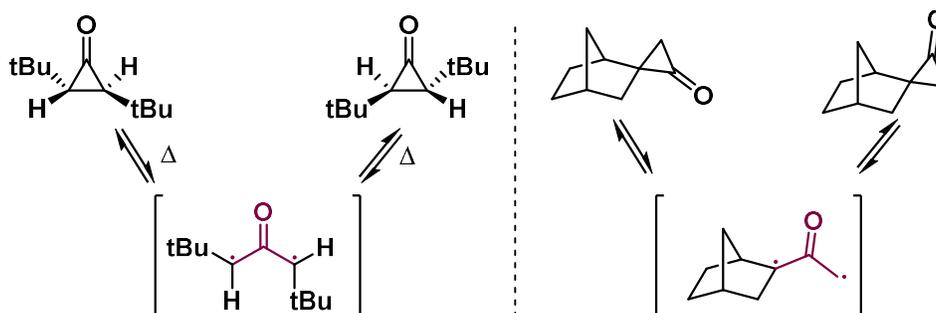


Schéma 1-16 : Racémisation du *trans*-2,3-di(*tert*-butyl)cyclopropanone après traitement thermique (gauche), interconversion des spirocyclopropanones (droite).

Ces études montrent que la modification de l'encombrement stérique autour de la partie oxyallyle permet une déstabilisation significative des cyclopropanones et ainsi de réduire l'écart énergétique entre la forme ouverte et fermée. Une stratégie proposée pour observer un oxyallyle a été d'essayer de déstabiliser la forme cyclique jusqu'au point où l'oxyallyle serait plus stable que la cyclopropanone.

B) Déstabilisation des cyclopropanones par des structures polycycliques

L'environnement stérique autour de l'oxyallyle a un effet direct sur la stabilité des cyclopropanones. L'application d'une contrainte géométrique sur le système est un moyen de faire varier l'écart d'énergie entre l'oxyallyle et son homologue fermé.

Des études théoriques ont été réalisées pour déterminer les différences d'énergies, pour des oxyallyles avec un cycle à 4 et 5 carbones.⁷⁰ Le bicyclo[1.1.0]butanone est plus stable de 34 kcal.mol⁻¹ que sa forme oxyallyle alors que l'écart d'énergie entre le bicyclo[2.1.0]pentan-5-one et son oxyallyle correspondant n'est que de 3 kcal.mol⁻¹ (**Schéma 1-17**). Ceci peut être rationalisé par la contrainte au niveau des cycles. L'oxyallyle avec un cycle à 5 chaînons possède peu de contraintes géométriques en comparaison au cycle à 3 et 4 chaînons des autres formes. En contrepartie, la synthèse de précurseurs polycycliques hauts en énergie représente une nouvelle difficulté. À ce jour, une telle stratégie n'a pas permis l'observation d'un oxyallyle libre.

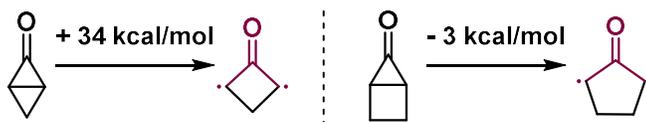


Schéma 1-17 : Différence d'énergie entre les cyclopropanones polycycliques et leurs oxyallyles correspondants.

Par exemple, une des tentatives d'observation directe d'oxyallyle polycyclique a été réalisée par photolyse de la quadricyclanone à des températures cryogéniques.⁷¹ L'oxyallyle n'a pas pu être observé, mais a été piégé avec le furane, le méthanol ou encore l'éthoxyéthène (**Schéma 1-18**).

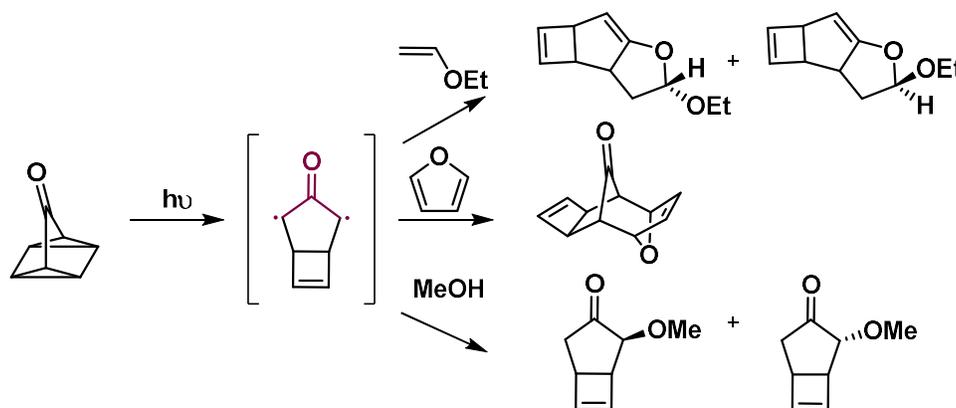


Schéma 1-18 : Réactivité de la quadricyclanone sous irradiation.

C) Oxyallyles stabilisés par effets électroniques

En 2003, des dérivés d'oxyallyle ont pu être obtenus à partir du réarrangement thermique de croconaines, avec un faible rendement (0.6-7%).⁷² Ces colorants sont des kétocyanines non-Kekulé, possédant un système π conjugué étendu, présentant une absorption étroite et intense dans le proche infrarouge (NIR) avec un coefficient d'extinction molaire élevé ($\sim 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$). Il pourrait être considéré comme un oxyallyle stabilisé, ici par des groupements électrodonneurs. Cependant dans cet exemple la présence de liaisons hydrogène à certainement une influence sur la stabilité de ces oxyallyles (**Figure 1-10**). Plusieurs états de protonation peuvent être considérés. Ces composés pourraient également être décrits comme des hydroxycyanines possédant un groupement phénolate (**Figure 1-10**, structure de droite).

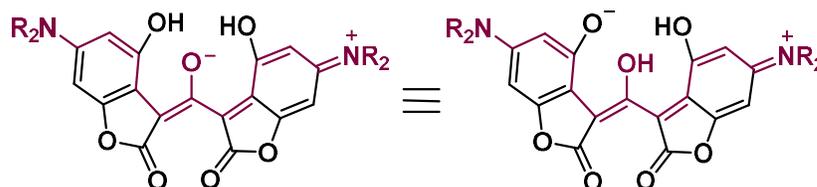


Figure 1-10 : État de protonation envisagé d'un oxyallyle stabilisé par des groupements amines.

Il n'en reste pas moins qu'une stratégie pour augmenter la stabilité des oxyallyles serait d'ajouter des groupements donneurs permettant de palier la déficience électronique du fragment allylique et d'étendre la conjugaison du système π de ces composés. La **Figure 1-11** représente les différentes formes mésomères dans le cas de substituants aminos qui sont parmi les groupements π donneurs les plus forts. Dans ce cas particulier nos calculs ont montré que la forme oxyallyle est plus stable que sa forme cyclopropanone de 20-30 kcal.mol⁻¹.⁷³

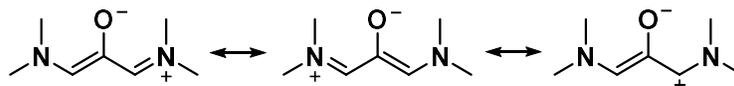


Figure 1-11 : Différentes formes mésomères des 1,3-di(amino)oxyallyle.

En 2013, D. Martin a synthétisé le 1,3-di(amino)oxyallyle **III**. Ce dernier a pu être obtenu à partir d'une solution de deux équivalents de diaminocarbène anti-Bredt⁷⁴ **II** mise en présence de monoxyde de carbone à basse température (**Schéma 1-19**).⁷⁵ L'oxyallyle formé a été caractérisé par RMN. Cependant, à une température supérieure à $-10 \text{ }^\circ\text{C}$ le composé se réarrange avec une migration du groupement 2,6-diisopropylphényle de l'azote sur l'oxygène. Pour avoir de plus amples preuves de la présence de l'oxyallyle, une protonation a été réalisée en présence d'acide chlorhydrique dans le THF pour obtenir l'oxyallyle cation **IV** qui peut en présence d'oxygène s'oxyder en son radical cation qui est stable à l'air.

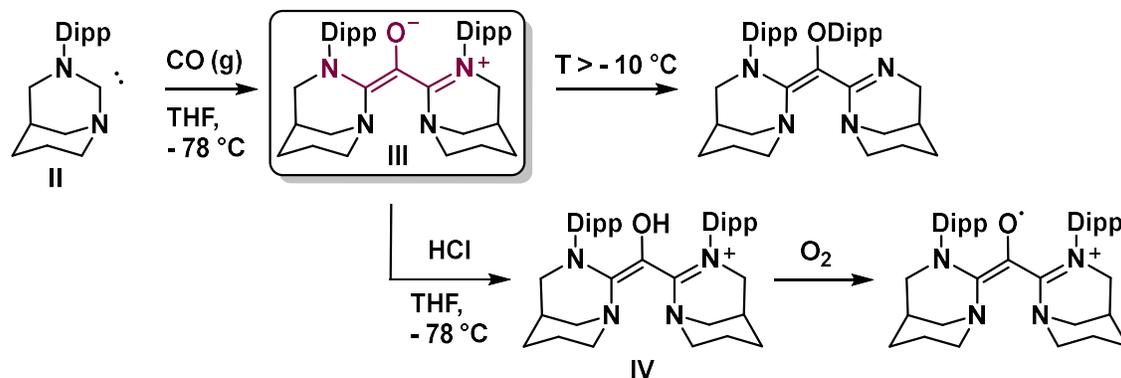


Schéma 1-19 : Formation de l'oxyallyle III par réaction d'un carbène stable avec le monoxyde de carbone.

La stabilité surprenante du radical cation peut être interprétée en termes d'effet capto-dative « amélioré » (**Figure 1-12**).⁷⁶ En effet, le radical bénéficie de l'association d'un groupement donneur fort, l'amine (en rouge), avec un groupement électroattracteur : un keto-iminium très activé (en violet).

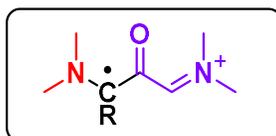


Figure 1-12 : Stabilisation des 1,3-di(amino)oxyallyle par effet captodatif "amélioré".

Plus tard, au sein de notre groupe, nous avons synthétisé et isolé plusieurs 1,3-di(amino)oxyallyles. La stabilité et la durée de vie des différentes formes redox de ces oxyallyles dépendent fortement de la nature des substituants.

L'oxyallyle **V** substitué avec quatre groupements diméthylaminos, dont seul un complexe de lithium avait été isolé auparavant,⁷⁷ s'est avéré être persistant à température ambiante avec un temps de demi-vie de 1 heure (**Figure 1-13**).⁷⁸ Sa synthèse débute par l'oxydation avec du *m*-CPBA du sel de vinamidinium 1,1,3,3-tetrakis(diméthylamino), pour obtenir le dication correspondant **V**²⁺. Le radical cation **V**^{•+}, obtenu par électrolyse, est persistant à l'air en solution pendant plusieurs heures. L'oxyallyle **V** a ensuite été obtenu par une réduction supplémentaire et caractérisée par UV-visible (**Schéma 1-20**).

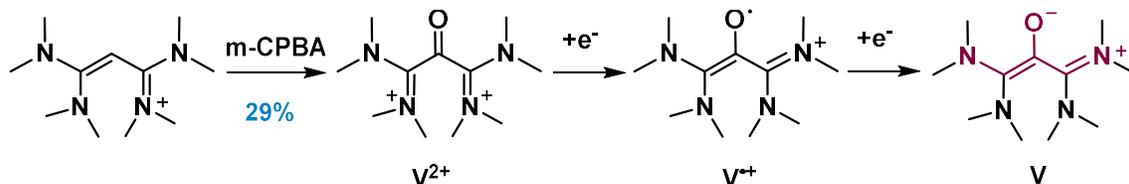


Schéma 1-20 : Synthèse de l'oxyallyle **V** à partir du sel de vinamidinium *N*-méthyl-*N*-(1,3,3-tris(diméthylamino)allylidène)methanaminium.

En 2020, E. Tomás *et coll.* ont isolé et caractérisé l'oxyallyle **VI**, qui s'est révélé être stable à l'air à température ambiante (**Figure 1-13**).⁷⁹ La stabilité de cet oxyallyle est expliquée par la présence d'un groupement amidinium cationique qui est un groupement électro attracteur fort. Il permet de diminuer la densité électronique autour de l'oxyallyle le rendant ainsi moins oxydable à l'air. Les calculs ont montré que **VI** possède un faible caractère

aromatique et peut être considéré comme un oxyallyle appauvri en électron par un groupement amidinium.

Une déprotonation à basse température de l'oxyallyle **VI** a permis l'obtention du carbène correspondant qui a été isolé et a permis la synthèse des complexes métalliques d'or et de sélénium correspondant, stables à l'air (**Schéma 1-21**).

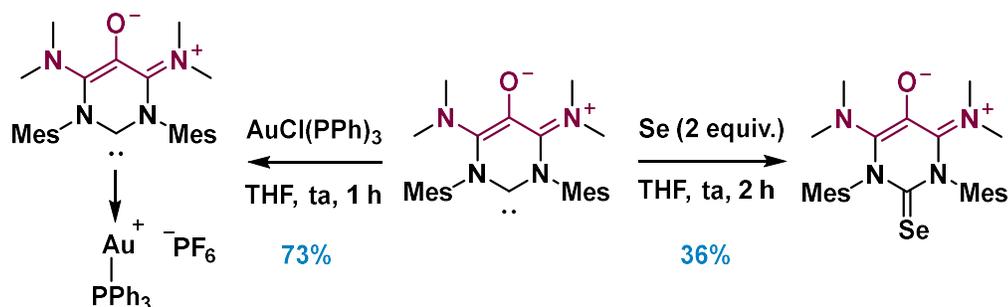


Schéma 1-21 : Synthèse de complexe d'or et de sélénium à partir du carbène issu de l'oxyallyle 5.

Les grandes tendances de stabilité de ces composés sont résumées sur la **Figure 1-13**. L'oxyallyle **V** est le plus riche en électrons de la série, ainsi il peut être oxydé plus facilement pour former un dication stable. Inversement **VI** et ses dérivés, dont la partie oxyallyle est appauvrie en électron par un fragment amidinium, ne s'oxyde pas à l'air. Il est de plus facilement réduit : son radical anion est persistant à température ambiante et a été caractérisé par RPE. Le composé **III** est un cas intermédiaire. En effet, il possède deux groupements aminos qui ne peuvent agir comme π donneurs du fait de la structure bicyclique. La stabilité à l'air de son radical cation est remarquable.

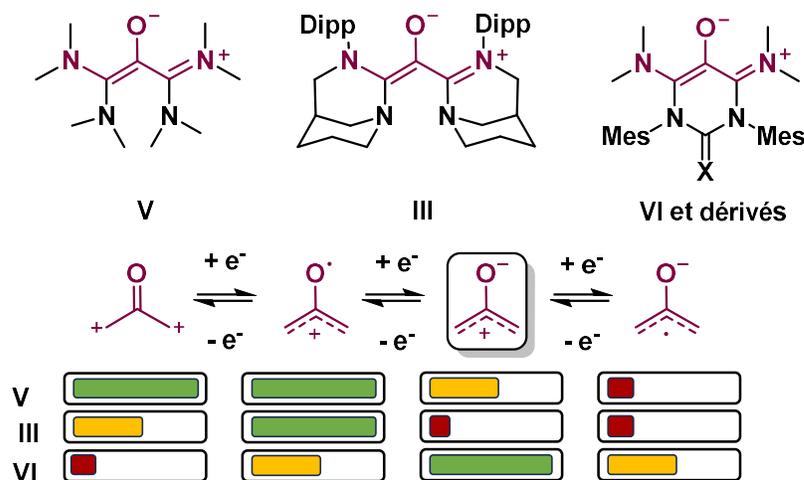


Figure 1-13 : Oxyallyles stabilisés et leurs différentes redox formes.

Les 1,3-di(amino)oxyallyles sont des polyméthines courtes. La stabilité de leurs différentes formes redox, qui peut être modulée en changeant les effets stériques et électroniques des substituants indique que l'introduction de fragments oxyallyles stabilisés pourrait permettre la conception de cyanines redox-actives originales. De plus, une étude théorique suggère que l'extension de la chaîne polyméthine des 1,3-di(amino)oxyallyles apporterait une stabilisation supplémentaire, ce qui en ferait des cibles de synthèse viables.⁷³ L'augmentation du nombre de carbones de la chaîne aurait pour effet de stabiliser le caractère

diradicaloïde, accompagnée d'une diminution importante de l'écart d'énergie entre l'état singulet et triplet.⁸⁰ En effet, le formalisme de Dewar-Knott^{81,82} montre que la présence d'un atome d'oxygène donneur sur une position paire de la chaîne carbonée, déjà riche en électrons, provoque une déstabilisation de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) sans trop perturber l'orbitale la plus basse vacante (LUMO) (**Figure 1-14**). Il est donc possible de prévoir que les oxyallyles homologués auront notamment une absorption élevée (transition HOMO-LUMO) à de faibles longueurs d'onde.

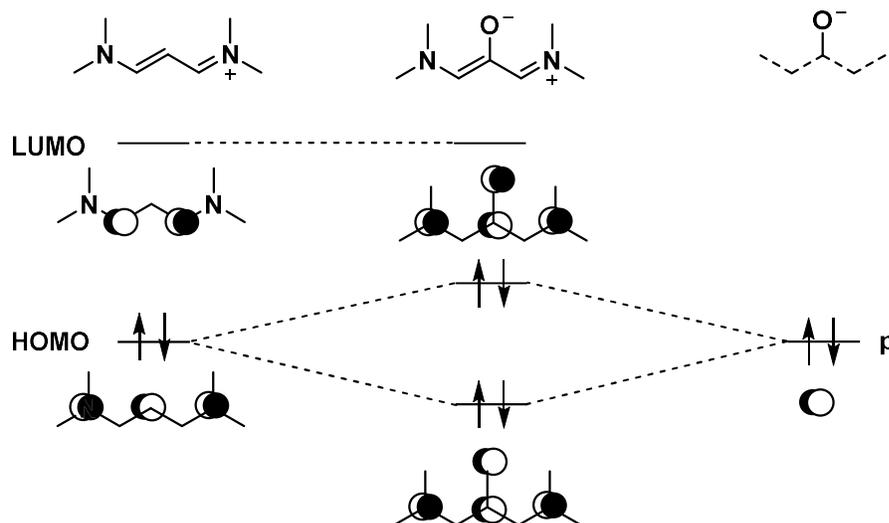
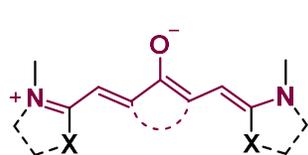


Figure 1-14 : Diagramme des orbitales moléculaires frontières d'un oxyallyle construit à partir des orbitales frontières d'un vinamidinium.

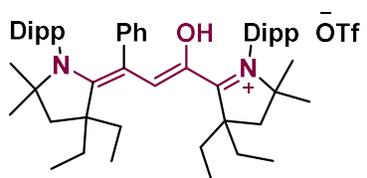
III) Objectifs et démarche générale de la thèse

Les cyanines possèdent une photostabilité médiocre et leurs oxydations (ou réductions) conduisent à des processus radicalaires, généralement irréversibles, les rendant peu performantes pour certaines applications. Les travaux décrits dans ce manuscrit portent essentiellement sur l'exploration de nouvelles stratégies pour synthétiser des cyanines redox-actives stables sous plusieurs degrés d'oxydation.

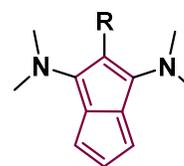
Le second chapitre rapporte mes expériences en vue de synthétiser et caractériser de nouvelles kétocyanines non-Kekulé, possédant un nombre d'unités vinyle plus importantes que les 1,3-di(amino)oxyallyles. Le troisième chapitre est consacré à la synthèse et l'étude de dérivés de sel de Stenhouse stériquement encombrés. Je décrirai notamment, des dérivés de cyanines à 5 chaînons redox-actives remarquablement persistants. Enfin, le chapitre 4 présentera l'étude de polyméthines « repliées » possédant plusieurs fragments diènes *s-cis*, dérivés du 1,3-bis(diméthyl)aminopentalène.



Kétocyanine non-Kekulé



Sel de Stenhouse



1,3-bis(dimethyl)aminopentalène

Figure 1-15 : Structures représentatives des molécules développées et étudiées pendant ma thèse.

Chapitre 2 : Synthèse et étude de kétocyanines non-Kekulé

Dans le chapitre précédent nous avons vu que deux types d'oxyallyles stables ont été décrits comportant, ou bien des coumarines associées à des amines terminales (**Figure 2-1**, gauche), ou bien des groupements dérivés d'amidinium (**Figure 2-1**, milieu). Leur stabilité est liée en partie à l'encombrement stérique, une délocalisation électronique ou une aromaticité partielle, mais surtout à la présence de groupements électroattracteurs qui modèrent le pouvoir réducteur de ces molécules et les rendent très peu réactives vis-à-vis de l'air. Cependant, leur synthèse est très spécifique et ne peut être simplement généralisée pour obtenir des cyanines redox-actives comportant un motif oxyallyle (**Figure 2-1**, droite).



Figure 2-1 : Polyméthines avec un motif kétocyanine non-Kekulé.

Mon objectif était de synthétiser une série de modèles de ces cyanines non-Kekulé afin de sonder leurs stabilités en fonction de leur structure et des substituants. Initialement je me suis concentré sur des modèles π étendus avec des motifs simples sans encombrement stérique ni aromaticité. La stratégie choisie a été d'utiliser les formes dicationiques oxydées à deux électrons, *a priori* stables et isolables, comme précurseurs de ces composés (**Schéma 2-1**).

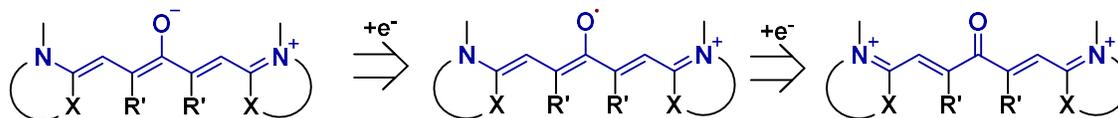


Schéma 2-1 : Approche synthétique générale.

IV) Réexamen d'un résultat de la littérature

Au cours de mes recherches bibliographiques mon équipe et moi avons découvert que Q.-L. Li *et coll.* avaient proposé en 1988 la formation et l'isolation de kétocyanines non-Kekulé simples comportant des groupements pyridinium (**Schéma 2-2**). La synthèse en quatre étapes débute par une double condensation de Claisen-Schmidt de deux équivalents de N-hétéroaryle-aldéhyde avec la cyclopentanone. La cétone obtenue est alors réduite à l'aide de tétrahydruroborate de sodium (NaBH_4) pour produire un alcool secondaire qui est ensuite doublement alkylé avec un halogéno alkane pour obtenir un dication. Finalement, la publication rapporte que l'utilisation d'une base forte permet d'obtenir un solide rouge

caractérisé seulement par RMN ^1H . Les auteurs ont fait l'hypothèse de la formation de la kétocyanine non-Kekulé représentée sur le Schéma 2-2.

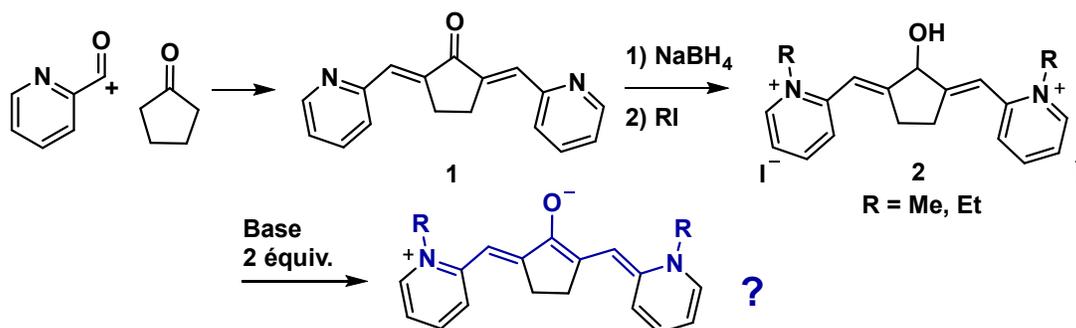


Schéma 2-2 : Voie de synthèse de la première kétocyanine non-Kekulé.

Le composé obtenu est décrit comme étant stable à l'air. Ce résultat nous paraissait surprenant. Nous avons entrepris la synthèse de ce composé pour confirmer ce résultat, caractériser et identifier le composé de façon univoque.

Nous avons suivi le protocole publié et réalisé la double condensation de Claisen-Schmidt entre la cyclopentanone et le picolinaldéhyde en présence de soude dans un mélange éthanol/eau à température ambiante pendant 2 heures (**Schéma 2-3**). Cette réaction a permis d'obtenir la cétone **1** (solide jaune) avec un rendement de 40%. La réduction avec le tétrahydroborate de sodium qui est un réducteur chimiosélectif a pour but de réduire la cétone en alcool secondaire. Elle est réalisée dans le méthanol à $0\text{ }^\circ\text{C}$ pendant deux heures pour obtenir un solide jaune. La RMN ^1H présente les signaux caractéristiques des pyridines dans la zone des protons aromatiques ainsi que les quatre protons présents sur le cyclopentanone.

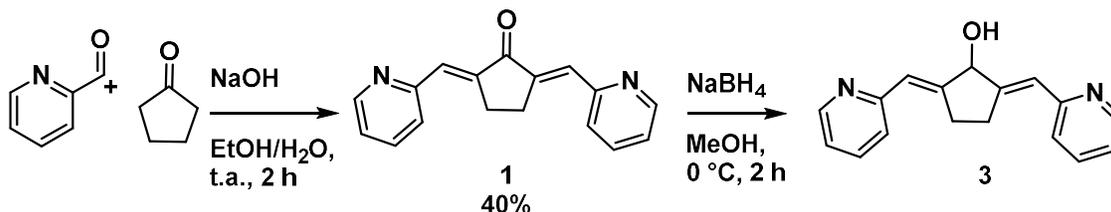


Schéma 2-3 : Tentative de synthèse de l'alcool 3.

Cependant, une nuit après la synthèse, le solide jaune s'est transformé en une huile jaunâtre. Nous avons alors envisagé que l'alcool formé pouvait avoir subi une tautomérisation pour former la cétone correspondante (**Schéma 2-4**). Une nouvelle analyse par RMN ^1H présente de nouveaux signaux signifiant une évolution du système ainsi qu'une perte de symétrie. L'étude par RMN ^{13}C permet l'identification d'une cétone dans le mélange réactionnel avec un signal à 208,1 ppm. Nous pouvons faire l'hypothèse que l'alcool est le produit cinétique, qui subit des modifications pour former la cétone, le produit thermodynamique. Les signaux en RMN ^1H du produit cinétique ne sont plus présents.

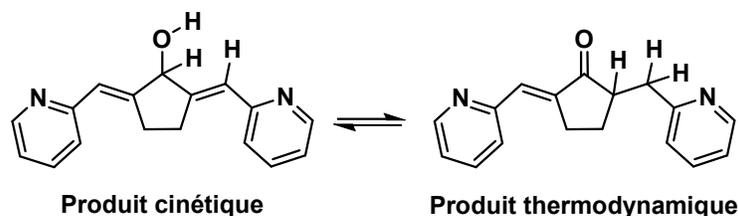


Schéma 2-4 : Mécanisme supposé de tautomérisation entre le produit cinétique et thermodynamique.

Nous avons réalisé la réduction sur un isomère de la cétone précédente comportant deux pyridines en position *para* (**Schéma 2-5**), également décrit par les auteurs. Après réduction dans les mêmes conditions précédemment un solide jaune (**5**) est obtenu avec un rendement de 99%. Le spectre de RMN ^{13}C comporte un signal à 206,4 ppm correspondant à la fonction cétone. La présence en spectroscopie IR d'un signal à 1717 cm^{-1} est également cohérente avec une fonction cétone. Le tautomère comportant une fonction alcool n'a pas été observé.

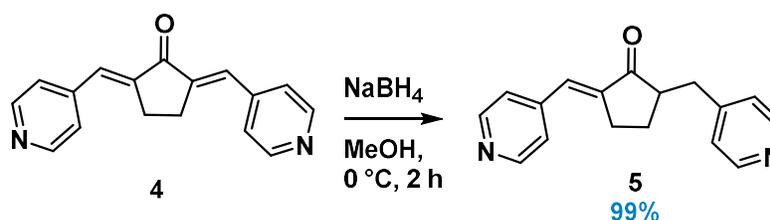


Schéma 2-5 : Réduction de la cétone 4 avec du tétrahydruroborate de sodium.

Bien que la formation de tautomère ne soit pas évoquée dans la littérature, nous avons choisi de continuer la synthèse telle que décrite. Ainsi, nous avons procédé à la dialkylation des composés **3** et **5** pour obtenir des composés dicationiques. La réaction a été réalisée à l'aide d'un excès d'iodure de méthyle dans le *N,N*-diméthylformamide anhydre à 0 °C pendant 48 heures (**Schéma 2-6**). L'ajout d'éther diéthylique permet de faire précipiter les sels de dication. Un solide jaune **6** a été isolé dans le cas de **3** avec un rendement de 44% (**7** : solide orange, 53% de rendement).

Le spectre RMN ^1H du composé **6** présente un signal déblindé à 9,6 ppm intégrant pour un proton (qui pourrait correspondre au proton d'une fonction alcool. Le spectre indique clairement que la molécule n'est pas symétrique avec notamment dans la région aliphatique trois singulets (deux CH_3 un CH_2) ainsi que deux couples de protons couplant ensemble, correspondant aux CH_2 du cycle à cinq chaînons. Le spectre de RMN ^{13}C ne présente aucun signal au-delà de 160,0 ppm indiquant l'absence de cétone. De même, le spectre IR du composé ne présente aucune absorption autour 1700 cm^{-1} , mais une large bande entre $3000\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$. Nous avons donc conclu de ces différentes analyses que **6** est la forme énol du dication désiré.

Inversement la forme cétonique du composé **7** a été isolée, comme indiqué notamment par la plus grande symétrie du composé et un pic à 206,2 ppm dans le spectre de RMN ^{13}C .

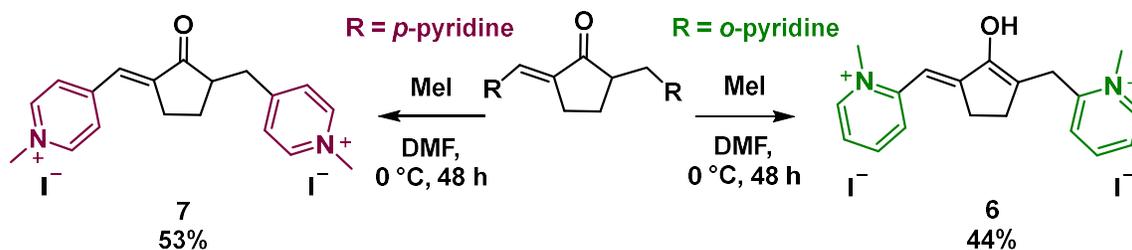


Schéma 2-6 : Double alkylation à l'aide d'iodure de méthyle pour obtenir 6 et 7.

Une fois les deux dications obtenus, nous avons réalisé différents tests de déprotonation. Nous avons ajouté deux équivalents de triéthylamine au composé **6**. La solution réactionnelle est devenue immédiatement bleu sombre. Cependant, la couleur disparaît rapidement pour finalement donner un mélange maronasse. Malgré plusieurs tentatives nous n'avons pas pu identifier le produit intermédiaire bien que sa couleur particulière suggère la formation de l'oxyallyle attendu.

Nous avons également testé les conditions proposées dans la littérature. Le composé **6** a été mis à réagir avec deux équivalents de NaOH dans l'eau à reflux pendant 12 heures pour donner une solution grenat, effectivement décrite dans la publication. Les spectres RMN indiquent la formation d'un mélange complexe. Des tests de cristallisation ont été réalisés pour pouvoir déterminer la structure de la molécule. Cependant, ils sont restés infructueux à ce jour.

Les conditions de déprotonation décrites dans la littérature nous semblent sévères. Il est probable qu'elles mènent à la formation d'une variété de produits issus de l'hydrolyse basique de **6**. Il est possible que l'oxyallyle recherché soit le produit bleu observé transitoirement. Il pourrait évoluer par la suite notamment en se cyclisant par attaque de l'oxygène sur le pyridinium pour donner un dérivé furanique (**Schéma 2-7**).

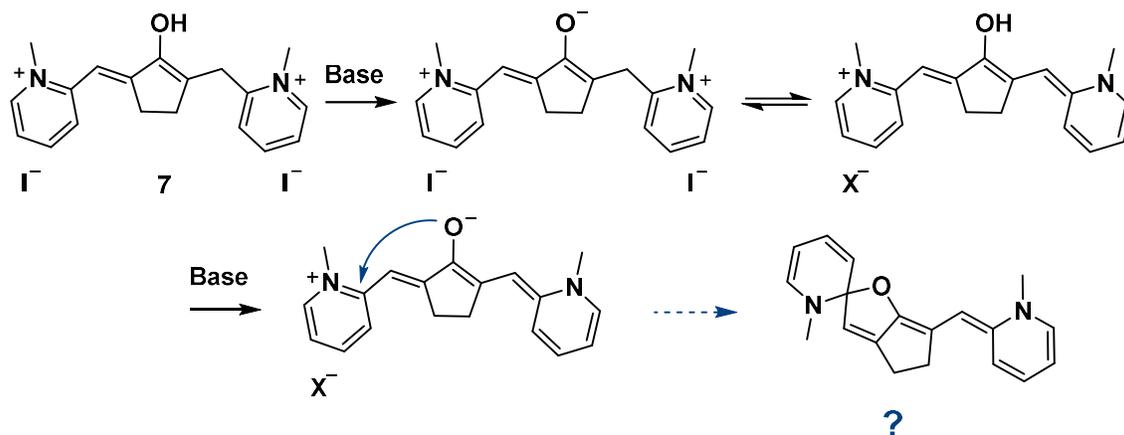


Schéma 2-7 : Hypothèse de la double déprotonation du composé 7 ainsi que l'éventuel réarrangement de la kétocyanine non-Kekulé.

Pour valider cette hypothèse, nous avons tenté de piéger l'oxyallyle formé avec le chlorure de triméthylsilyle (TMSCl) (**Schéma 2-8**). Cependant, la solution bleue a évolué comme à l'habitude et nous n'avons pu mettre en évidence la formation d'un nouveau produit par RMN ^1H .

Nous avons également essayé de former l'oxyallyle dans l'acétonitrile sec en présence d'un excès de furane. En effet, certains oxyallyles transitoires sont connus pour faire des réactions [3+2] avec ces réactifs. Bien qu'un produit coloré se forme (bande d'absorption à 640 nm), un mélange complexe est formé et nous n'avons pas pu identifier ces constituants.

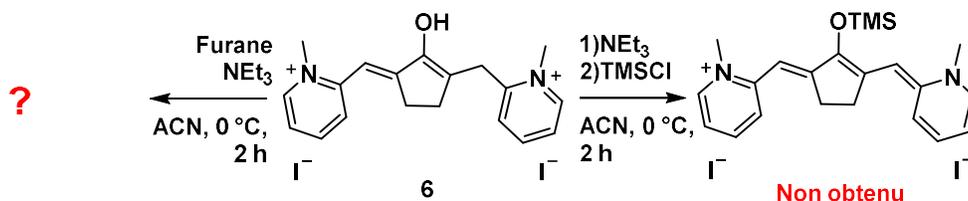


Schéma 2-8 : Tests pour piéger l'oxyallyle à l'aide de TMSCl ainsi que de furane

En conclusion, nous pensons que Q.-L. Li *et coll.* ont formé des produits d'hydrolyses au lieu des kétocyanines non-Kekulé attendues. Nous avons peut-être observé la formation de ces dernières, mais elles seraient dans tous les cas trop instables pour être caractérisées.

V) Préparation et étude de cétones dicationiques

1) Synthèse de cétones dicationiques

Nous nous sommes inspirés de la chimie des dérivés de la curcumins et avons modifié l'approche de Q.-L. Li *et coll.* pour obtenir une voie plus générale pour la synthèse de dication précurseurs de kétocyanine non-Kekulé (**Schéma 2-9**).^{83,84,85} Afin de contourner les problèmes de tautoméries des produits intermédiaires, nous avons décidé de supprimer l'étape de réduction par NaBH_4 . Ainsi, notre nouvelle stratégie se déroule en trois étapes : **i**) une condensation de Claisen-Schmidt (ou éventuellement une réaction de Wittig), **ii**) une double alkylation des cycles azotés introduits, **iii**) une étude électrochimique du dication obtenu pour évaluer la stabilité du radical cation et de la cyanine correspondants.

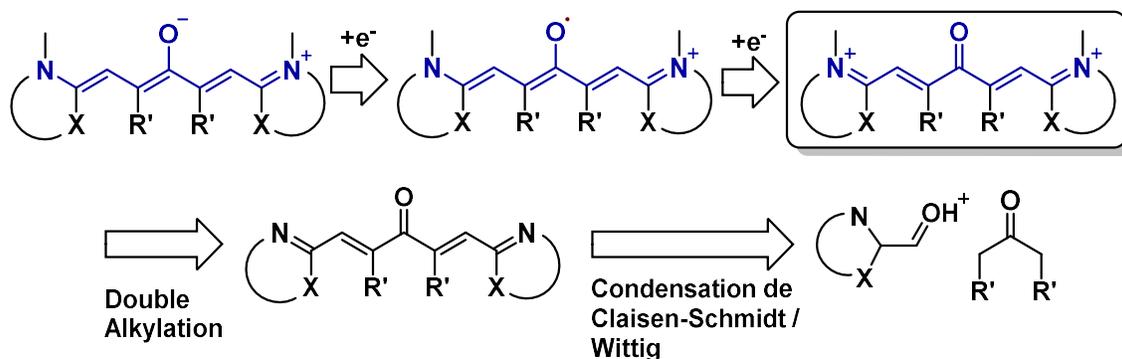


Schéma 2-9 : Retrosynthèse pour la préparation des composés $8a^{2+}$ - $8d^{2+}$ et $9a^{2+}$ - $9c^{2+}$.

Nous voulions étudier l'influence du cycle central et comparer les pyridiniums aux imidazoliums en tant qu'hétérocycles latéraux. Nous avons condensé différentes cétones (cyclohexanone, cycloheptanone et l'indénone) avec divers aldéhydes (1-méthyl-2-imidazolecarboxaldehyde, la pyridine-4-carbaldehyde, le picolinaldehyde). L'alkylation des azotes appauvris par la cétone est plus difficile que dans le cas décrit par Q. L. Li *et coll.*. Nous avons donc utilisé deux équivalents de trifluorométhanesulfonate de méthyle, un agent alkylant plus électrophile que l'iodure de méthyle, dans un mélange d'eau

et d'éthanol. Nous avons obtenu sept cétones dicationiques (**Tableau 2-1**). Les solides synthétisés ont une couleur jaune. Ils sont isolés avec un rendement qui varie de 16 % pour **9c²⁺** à 55 % pour **9b²⁺**. Nous avons obtenu quatre composés (**8a²⁺**-**8d²⁺**) avec comme hétérocycles latéraux des *ortho* pyridines et une *para* pyridine avec comme cycles centraux une cyclopentenone, cyclohexanone et cycloheptanone. Trois autres composés possédants comme hétérocycles latéraux des imidazoles (**9a²⁺**-**9c²⁺**), la partie variable de ces molécules est leur motif central, le premier est acyclique, le second correspond à une cyclopentanone et enfin, le troisième est une indénone. Ces sels ont été purifiés par cristallisation (dissolution du solide dans un minimum de CH₂Cl₂ suivi d'un ajout lent d'Et₂O). Notons que par cette voie de synthèse la forme énol du composé **7** n'a pas été observée et tous les composés ont été isolés sous leur forme cétonique.

Nous avons également considéré le composé **9a²⁺**, formellement issu de l'acétone. Sa synthèse est différente. Nous avons réalisé une réaction de Wittig-Horner entre la 1,3-bis(diéthylphosphonato)acétone et deux équivalents de 1-méthyl-1H-imidazole-2-carbaldehyde en présence de carbonate de potassium pour obtenir la cétone **10** (**Schéma 2-10**). Le dication **9a²⁺** a ensuite été obtenu comme précédemment par alkylation avec le trifluorométhanesulfonate de méthyle.

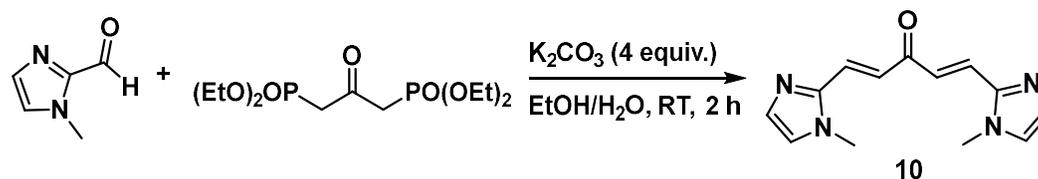
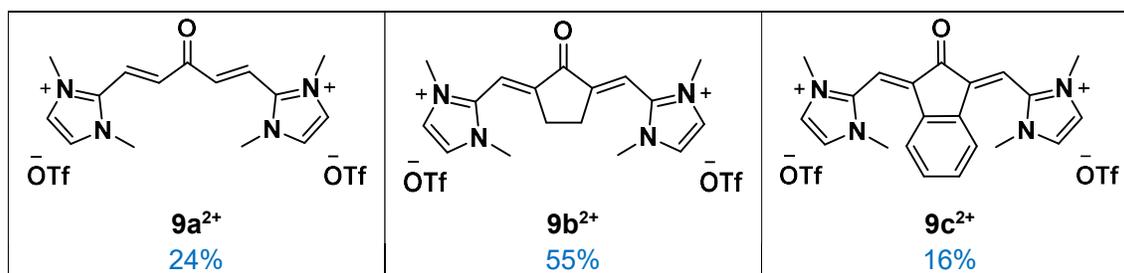


Schéma 2-10 : Synthèse du composé **10** par réaction de Wittig.

Tableau 2-1 : Dications obtenus avec leurs rendements totaux.

Dications substitués par des <i>o</i> -pyridines et <i>p</i> -pyridine		
<p>8a²⁺ 26%</p>	<p>8b²⁺ 36%</p>	<p>8c²⁺ 50%</p>
	<p>8d²⁺ 46%</p>	

Dications substitués par des imidazoles.



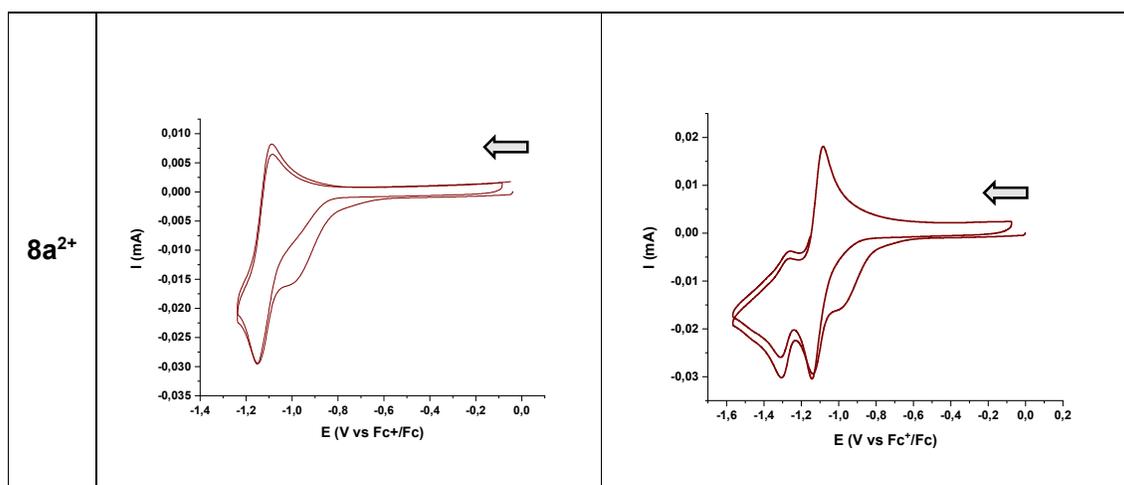
2) Étude électrochimique des précurseurs dicationiques

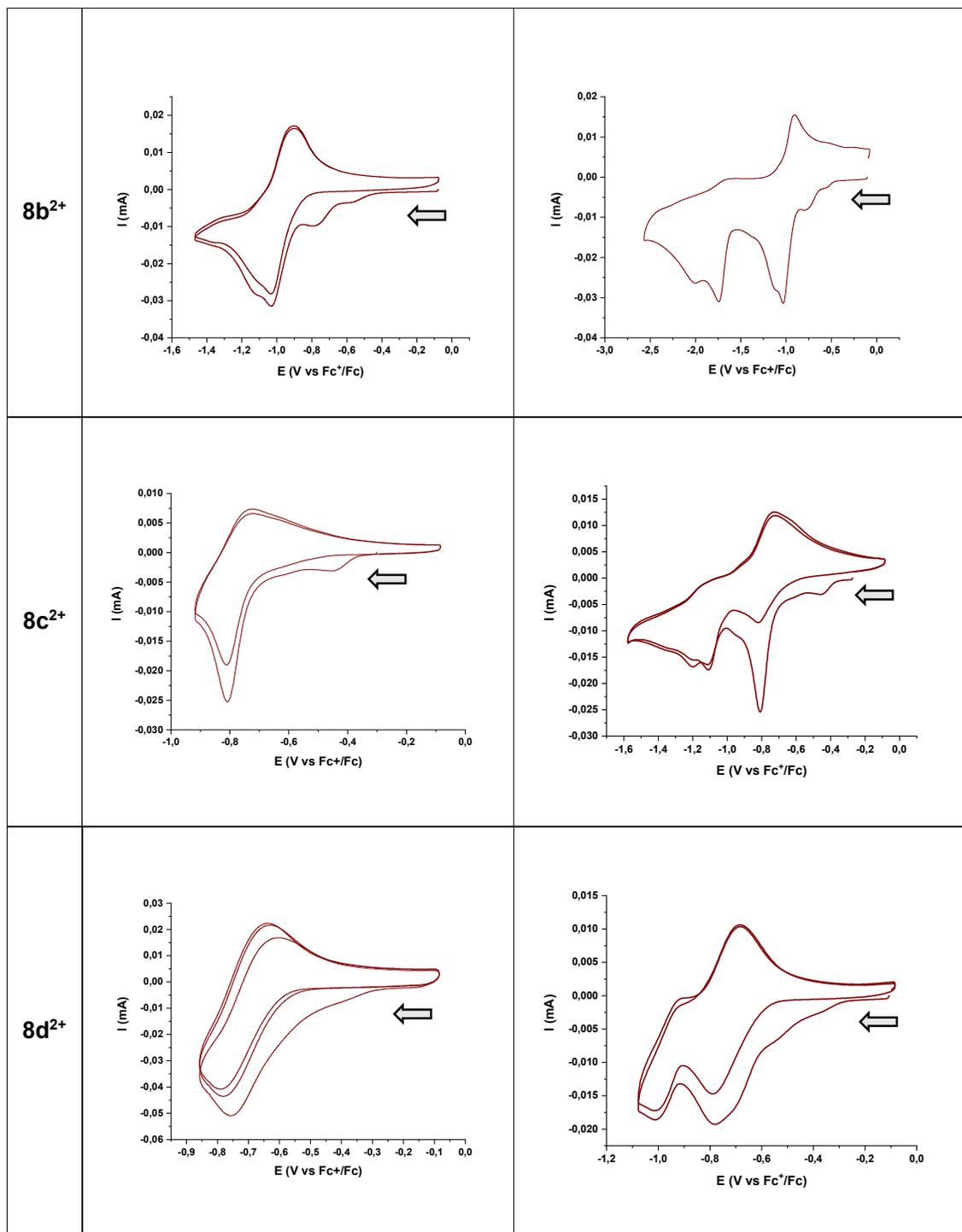
La formation des kétocyanines non-Kekulé à partir de cétones dicationiques nécessite une double réduction (**Schéma 2-9**). Afin de déterminer si les processus de formation des radicaux cations et des kétocyanines non-Kekulé sont réversibles, une étude électrochimique a été menée. L'objectif était également de connaître les potentiels de réduction et d'oxydation des composés synthétisés afin de pouvoir éventuellement les former ultérieurement à partir réactifs chimiques.

Les analyses électrochimiques ont été conduites en solution en utilisant l'hexafluorophosphate de *n*-tetrabutylammonium en tant qu'électrolyte support dans l'acétonitrile. Les voltampérogrammes cycliques des dications substitués par des groupements pyridines sont regroupés dans le **Tableau 2-2**, les dications substitués par des groupements imidazoles sont présentés dans le **Tableau 2-3**. Les potentiels sont donnés par rapport au couple ferrocène/ferrocénium.

En raison des propriétés redox-actives des viologènes, qui sont des dérivés de pyridiniums, nous espérons que les modèles **8a²⁺**-**8d²⁺** permettent de générer des kétocyanines non-Kekulé persistantes.

Tableau 2-2 : Voltampérogrammes cycliques des composés **8a²⁺**-**8d²⁺**. Vitesse de balayage $\nu = 100 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$. $[C] = 1 \text{ mM}$ avec TBAPF_6 à $0,1 \text{ M}$ dans l'acétonitrile.





Les courbes de voltampérométries cycliques présentées dans le **Tableau 2-2**, montrent que la première réduction de ces composés est d'autant plus facile que le cycle central est petit (**8a²⁺**, cycle à 7 : $E_{1/2} = -1,1$ V ; **8b²⁺**, cycle à 6 : $E_{1/2} = -0,9$ V, **8c²⁺**, cycle à 5 : $E_{1/2} = -0,75$ V). La position de la pyridine influence moins (**8c²⁺**, *o*-pyridine : $E_{1/2} = -0,75$ V ; **8d²⁺**, *p*-pyridine $E_{1/2} = -0,7$ V). Ces processus de réduction présentent tous des signes d'irréversibilités électrochimiques. Ces résultats suggèrent que les radicaux cations correspondants ont une durée de vie de l'ordre de la seconde, temps caractéristique de

l'expérience. Nous avons réalisé l'électrolyse du composé $8a^{2+}$ à $-1,16$ V. La solution passe du jaune au rouge. La solution obtenue est diamagnétique et ne présente aucun signal en RPE. La voltampérométrie cyclique de la solution après électrolyse présente une oxydation presque réversible, toujours à $-1,1$ V (**Figure 2-2**). Cependant, aucune vague de réduction n'est observée (jusqu'à $-2,5$ V), alors que le voltampérogramme du dication $8a^{2+}$ présente une vague de réduction irréversible à $-1,3$ V. Ces résultats suggèrent que le radical cation évolue rapidement, peut-être pour former des produits que nous n'avons pas pu identifier (probablement des dimères) qui redonnent le dication $8a^{2+}$ après oxydation. S'il semble possible de réduire le radical cation en oxyallyle à $-1,3$ V, ce dernier évolue très rapidement. Cette réduction n'est plus possible après évolution du radical cation.

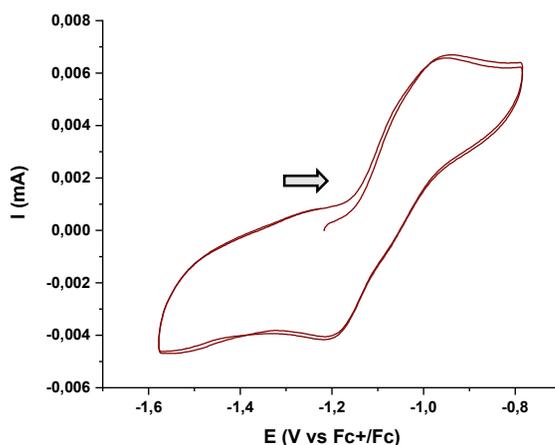
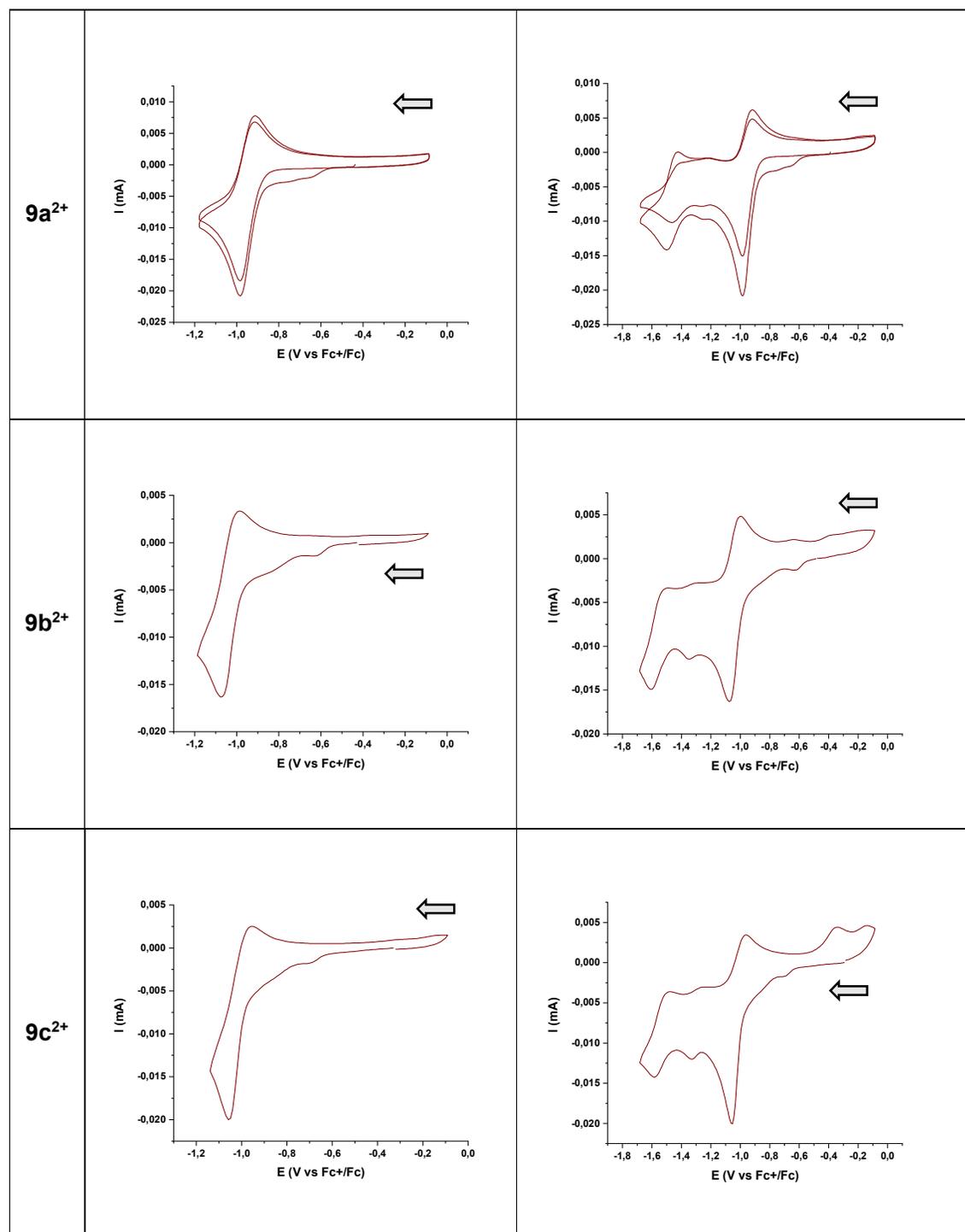


Figure 2-2 : Courbe de voltampérométrie cyclique du composé $8a^{2+}$ enregistré après électrolyse à $-1,16$ V. Vitesse de balayage $v = 100$ mV.s $^{-1}$. $[C] = 1$ mM avec TBAPF $_6$ à $0,1$ M dans l'acétonitrile.

Les résultats similaires ont été obtenus pour les autres composés. Il est apparu que les temps de vie des formes oxyallyles ciblés étaient très courts.

Nous avons ensuite étudié les composés $9a^{2+}$ - $9c^{2+}$ dérivés d'imidazolium (**Tableau 2-3**). Des résultats similaires ont été obtenus. Un premier processus de réduction partiellement irréversible est observé autour de -1 V, suivi d'un second autour de $-1,6$ V. Notons dans ce cas-là que les potentiels de première réduction sont peu sensibles aux changements du fragment central ($9a^{2+}$, acyclique : $E_{1/2} = -1$ V ; $9b^{2+}$, cycle à 5 : $E_{1/2} = -1.05$ V ; $9c^{2+}$, indenone : $E_{1/2} = -1$ V).

Tableau 2-3 : Voltampérogrammes cycliques des composés $9a^{2+}$ - $9c^{2+}$. Vitesse de balayage $v = 100 \text{ mV.s}^{-1}$. $[C] = 1 \text{ mM}$ avec TBAF_6 à 1 mM dans l'acétonitrile.



Par la suite, nous avons effectué l'électrolyse du composé $9a^{2+}$ à $-1,0 \text{ V}$ (Schéma 2-11), qui semble être le plus réversible des trois candidats pour ce processus. La solution passe de jaune à rouge lors de l'électrolyse. Comme précédemment l'espèce formée après électrolyse est diamagnétique et silencieuse en RPE et semble redonner $9a^{2+}$ après

oxydation. Cependant, aucune vague de réduction n'est observée, alors que le voltampérogramme du dication $9a^{2+}$ présente une vague de réduction à $-1,5$ V.

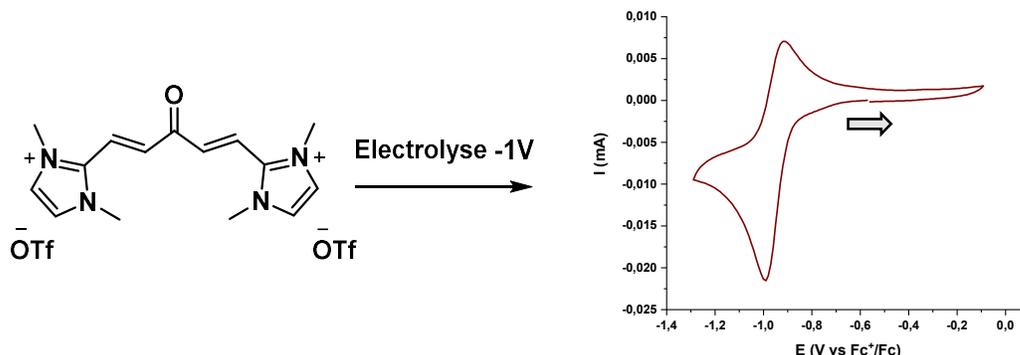


Schéma 2-11 : Courbe de voltampérométrie cyclique du composé $9a^{2+}$ enregistré après électrolyse à $-1,0$ V. Vitesse de balayage $\nu = 100$ mV.s $^{-1}$. [C] = 1 mM avec TBAPF $_6$ à 0,1 M dans l'acétonitrile.

En conclusion, il semble que pour ces modèles simples, le radical cation évolue rapidement, pour former des produits que nous supposons être des dimères. Ces dernières forment les dications par oxydation. Enfin les oxyallyles correspondants ont une durée de vie extrêmement courte malgré la grande délocalisation du système π de la kétocyanine non-Kekulé.

VI) Azacoumarine

L'isolation des oxyallyles par M. Tian *et coll.*⁷² nous a incité à considérer des motifs azacoumarines dont la combinaison capto-dative d'un groupement donneur et d'une lactone pourrait fortement stabiliser des formes radicalaires et diradicalaires.

Les coumarines (**Figure 2-3**, gauche) sont une famille de molécule naturelle composée d'un benzène fusionné à un cycle pyrone. Elles ont largement été utilisées pour la prévention et le traitement de nombreuses maladies et ont des activités antioxydantes,⁸⁶ anticancéreuses,⁸⁷ antivirales⁸⁸, etc. Les coumarines ont une grande variété d'activités biologiques en raison des nombreuses substitutions apportées à leurs structures. Par exemple les dérivés coumariniques fusionnés avec des azahétérocycles, en particulier le noyau pyridine (**Figure 2-3**, droite), présente des propriétés antiallergiques.⁸⁹ Ils peuvent être trouvés dans les tiges et les branches de l'épine-vinette de Darwin⁹⁰, un arbuste originaire d'Afrique du Sud, ou dans la *Goniothalamusaustralis*, une plante de la forêt tropicale en Australie.⁹¹ Ces azacoumarines ont respectivement des propriétés cicatrisantes et antipaludiques.

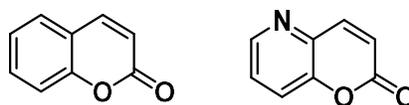


Figure 2-3 : Structures générales des coumarines et azacoumarines.

La molécule que nous avons envisagée comporte deux motifs azacoumarines reliés entre eux par une fonction carbonyle (**Figure 2-4**). Cette architecture permet à ce composé d'être à la fois une cyanine avec ses deux azotes reliés par une chaîne polyméthine ainsi qu'un

oxyallyle avec son oxygène central. Les azotes de la cyanine seront méthylés, ce qui n'apporte pas une gêne stérique significative, mais la présence de groupements lactones pourrait permettre, grâce à un effet électronique, d'augmenter la stabilité de la kétocyanine non-Kekulé.

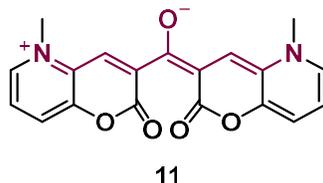


Figure 2-4 : Kétocyanine non-Kekulé comportant des motifs azacoumarines.

1) Synthèse et étude électrochimique de l'azacoumarine méthylée **13**

Nous avons d'abord, préparé le composé **13** pour évaluer les propriétés électrochimique du motif azacoumarine. Nous nous sommes inspirés de la synthèse proposée par Rahal *et coll.* en 2021. La première étape est une condensation entre la 3-hydroxy-2-pyridinecarbaldehyde et le malonate de diméthyle en présence d'une quantité catalytique de pipéridine et d'anhydride acétique dans le dichlorométhane à température ambiante. L'azacoumarine **12** est un cristal violet obtenu avec un rendement de 22 % après cristallisation dans l'éthyle acétate. Par la suite, nous avons réalisé l'alkylation de l'atome d'azote avec quatre équivalents de trifluorométhanesulfonate de méthyle dans l'Et₂O à -78 °C. L'azacoumarine méthylée **13** sous la forme d'un solide violet est isolé avec un rendement de 55%.

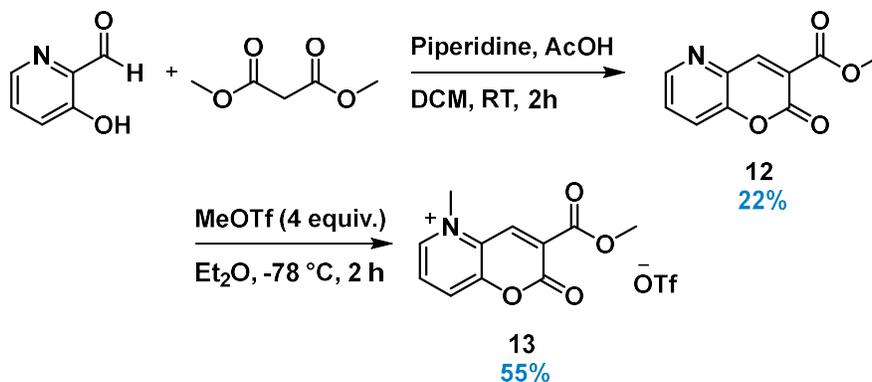


Schéma 2-12 : Voie de synthèse de l'azacoumarine méthylée **13**.

Le sel de triflate **13** a été cristallisé par diffusion lente d'Et₂O dans l'ACN. Un monocristal a été analysé par diffraction des rayons X, confirmant la structure du composé (**Figure 2-5**).

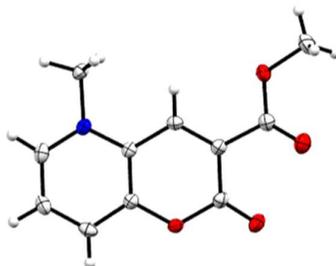
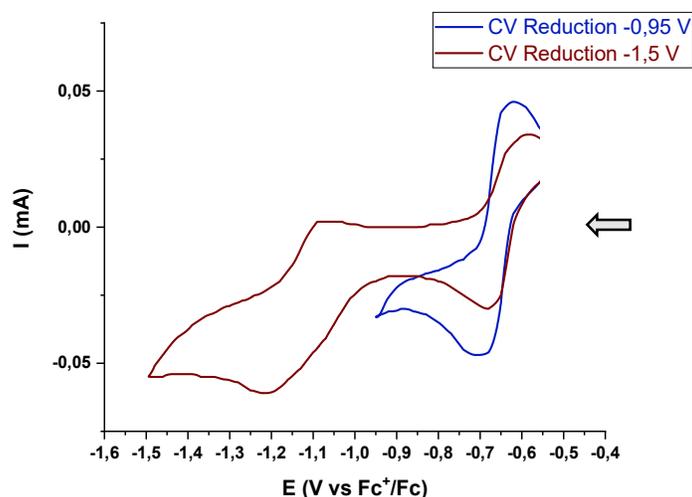


Figure 2-5 : Structure cristallographique de 13.

L'étude électrochimique du composé **13** a été conduite en solution en utilisant de l'hexafluorophosphate de n-tetrabutylammonium (TBAPF₆) dans l'acétonitrile. La voltampérométrie cyclique indique une réduction réversible à $E_{1/2} = -0,65\text{V}$ (Figure 2-6, courbe bleue) correspondant à la formation du radical. Une seconde réduction vers $E = -1,3\text{V}$ correspond à la formation de l'énolate. Ce dernier est certainement très basique et peu stable dans l'ACN ce qui expliquerait la faible réversibilité du second processus électrochimique.

Figure 2-6 : Voltampérogrammes cycliques du composé 13. Vitesse de balayage $\nu = 100\text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$. $[\text{C}] = 1\text{ mM}$ avec TBAPF₆ à 0,1 M dans l'acétonitrile.

Nous avons suivi *in situ* l'électrolyse de **13** à $-0,75\text{V}$ dans l'appareil de RPE grâce à un montage mis au point au laboratoire par F. Molton. Nous avons observé la formation d'un radical transitoire. Le spectre RPE a pu être simulé avec les constantes hyperfines suivantes : 12.1 MHz (¹⁴N x 1), 14.0 MHz (¹H x 1), 8.9 MHz (¹H x 3), 7.6 MHz (¹H x 1), 9.5 MHz (¹H x 1), 2.8 MHz (¹H x 1) et 1.0 MHz (¹H x3). Des calculs théoriques DFT réalisés par D. Martin (au niveau m062x/6-311++g(d,p)) reproduisent ces valeurs et indiquent une délocalisation de spin sur l'ensemble du système π (Figure 2-7).

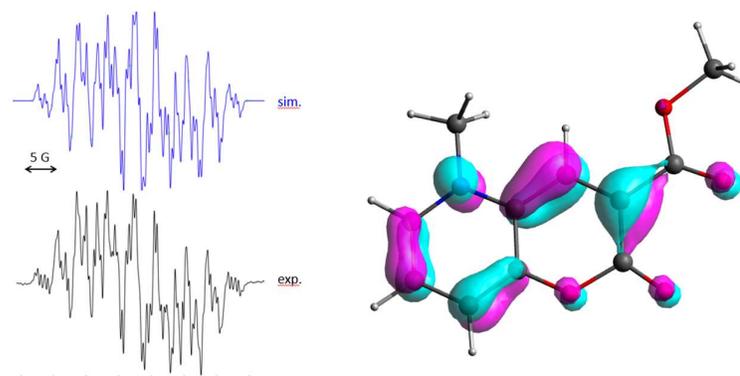


Figure 2-7 : À gauche, spectre RPE de **13** en solution dans l'acétonitrile à température ambiante (noir) et spectre simulé correspondant (bleu). A droite, représentation de la SOMO calculée.

2) Tentatives de synthèse d'une bis-azacoumarine

Les propriétés redox-actives du motif azacoumarine étaient très encourageantes. Nous avons entrepris la synthèse du composé **11**. Son début est identique à celle de l'azacoumarine précédente. Elle consiste à condenser deux équivalents de 3-hydroxy-2-pyridinecarbaldehyde et de diméthyl-1,3-acetonedicarboxylate en présence d'une quantité catalytique de pipéridine et d'anhydride acétique dans le toluène à température ambiante. Le diméthyl-1,3-acetonedicarboxylate forme un énolate à l'aide de l'acétate de pipéridinium, qui réagit ensuite sur l'aldéhyde de la pyridine. Le spectre de RMN ^1H a montré qu'un seul équivalent de pyridinecarbaldehyde s'est ajouté (**Schéma 2-13**). En dépit de nos efforts, nous n'avons pu réaliser la double addition.

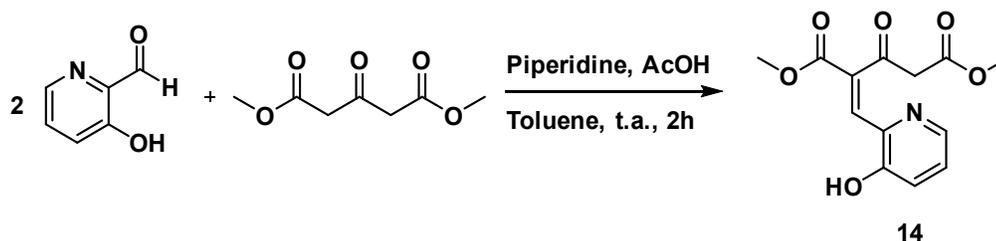


Schéma 2-13 : Synthèse du diméthyl(*E*)-2-((3-hydroxypyridin-2-yl)méthylène)-3-oxopentanedioate.

Nous avons ensuite chauffé le mélange à reflux pour réaliser la formation intramoléculaire de la lactone. Nous avons également testé différents solvants : dichlorométhane, l'acétonitrile, le tétrahydrofurane et le méthanol. Toutes ces réactions ont été réalisées pendant une heure à reflux. Néanmoins, le diméthyl-1,3-acetonedicarboxylate ne réagit pas dans ces conditions. Nous avons utilisé la méthode suggérée par N. Maulide *et coll.* pour synthétiser en amont le catalyseur, l'acétate de pipéridinium. Nous avons testé plusieurs solvants avec ce catalyseur à différentes températures, mais aucune réaction n'a été observée.

Nous avons essayé d'alkyler la 3-hydroxy-2-pyridinecarbaldehyde en amont. Ce composé a été méthylié avec quatre équivalents d'iodure de méthyle dans l'acétonitrile à 80 °C pendant 12 heures pour obtenir **15** comme un solide jaune avec un rendement de 20 %. En

utilisant le catalyseur directement synthétisé et à partir de ce sel d'iode, nous avons répété les différents tests présentés précédemment, mais sans succès (**Schéma 2-14**).

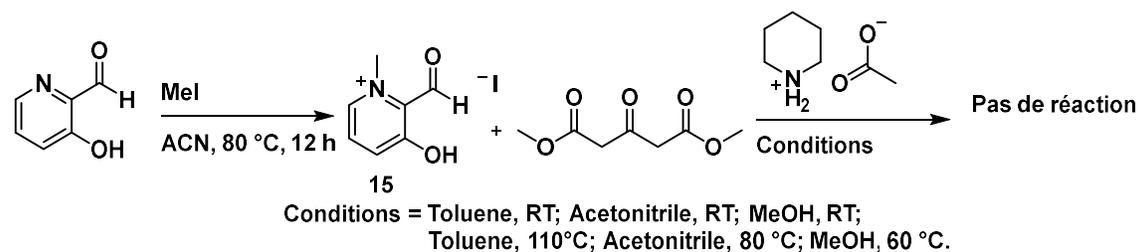


Schéma 2-14 : Tentatives de synthèse de la bis-azacoumarine à partir de l'iodure de 2-formyl-3-hydroxy-1-méthylpyridin-1-ium.

Face à ces difficultés, nous avons abandonné la synthèse de ces composés pour explorer d'autres modèles de kétocyanines non-Kekulé.

VII) Kétocyanines non Kekulé fluorées

Une des stratégies pour stabiliser les kétocyanines non-Kekulé est de réduire la densité électronique proche de l'oxygène. Pour cette raison, nous avons considéré des modèles de kétocyanines non-Kekulé contenant des atomes de fluor. En 2019, notre équipe a démontré que des radicaux (amino)(carboxy) capto-datifs peuvent être stabilisés par l'ajout de groupements électroattracteurs comme le pentafluorophényle au point d'obtenir des radicaux extrêmement persistants à l'air (**Figure 2-8**, gauche).⁹² Nous avons donc envisagé la synthèse de dérivés benzophénones fluorés présentant des motifs apparentés (**Figure 2-8**, droite).

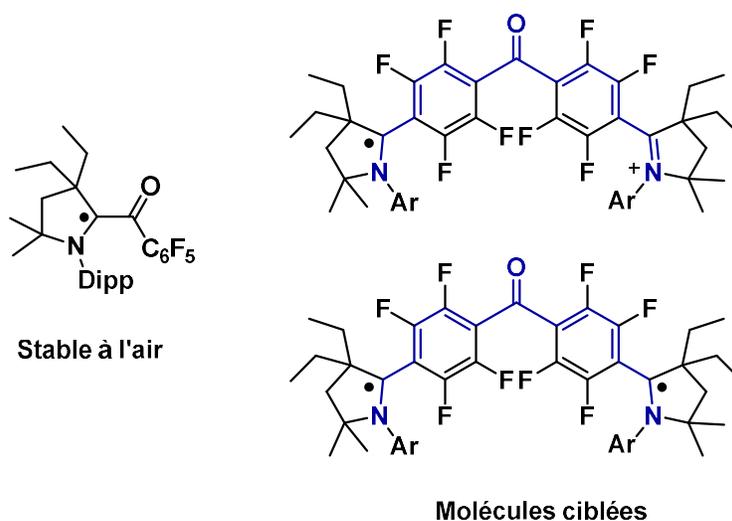


Figure 2-8 : Structure d'un radical (amino)(carboxy) stable et les molécules ciblées.

Notre approche synthétique était basée sur l'utilisation de carbènes stables connus pour s'insérer dans certaines liaisons C-F. Par exemple, en 1998, Kuhn *et coll.* ont publié pour la première fois l'activation d'une liaison C-F par un imidazolylidène.⁹³ D'autres exemples ont été fournis plus récemment par Baker (**Schéma 2-15**, haut), Lee, Turner et Chaplin.^{94,95,96,97}

En 2015, G. Bertrand *et coll.* ont décrit l'insertion d'un (alkyl)(amino)carbène cyclique (CAACs) dans la liaison C-F d'une pyridine perfluorée (**Schéma 2-15**, bas).⁹⁸

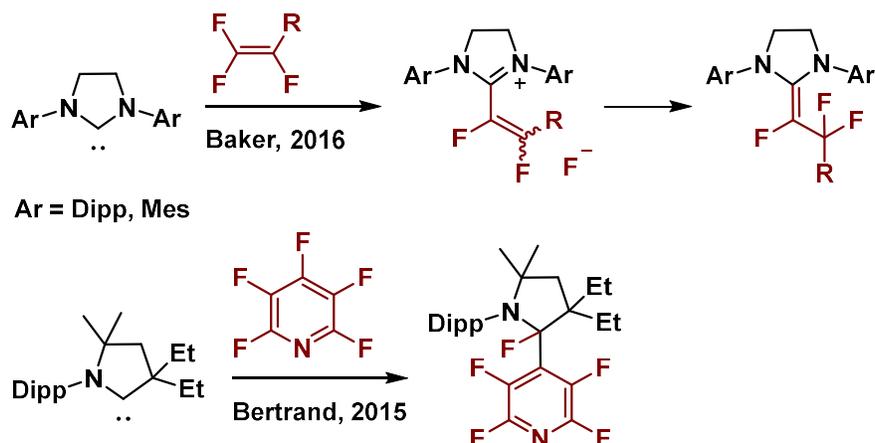


Schéma 2-15 : Exemples d'activation de liaison C-F par de cycliques alkyles aminos carbènes (CAACs) et N-hétérocyclique carbènes (NHCs).

Notre approche s'est inspirée de cette dernière réaction. Nous envisageons l'addition de deux équivalents de CAACs sur la bis(perfluorophényl)méthanone pour obtenir un dication puis le radical cation et l'oxyallyle correspondant par réductions successives (**Schéma 2-16**).

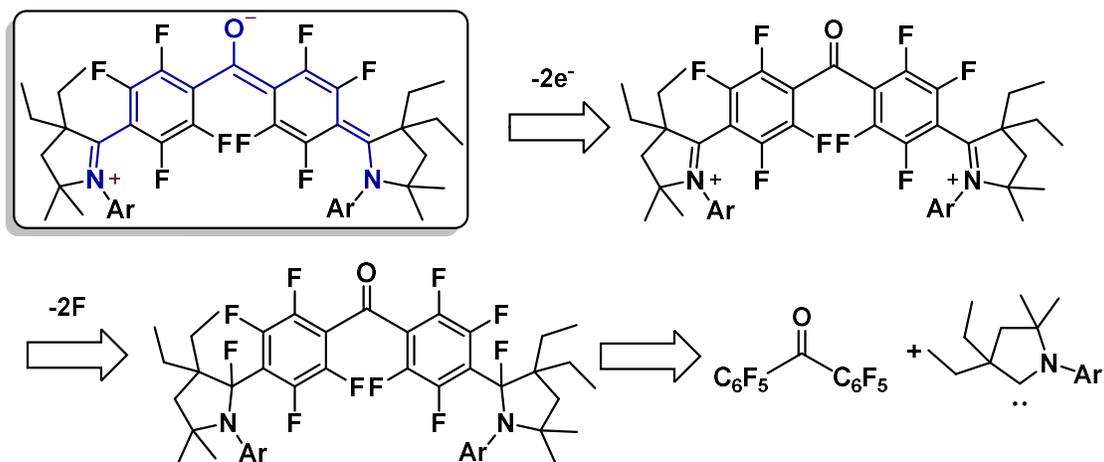


Schéma 2-16 : Rétrosynthèse de kétocyanine non-Kekulé à partir de carbènes stables.

Le carbène stable a été synthétisé par déprotonation du sel d'iminium par le bis(triméthylsilyl)amidure de potassium dans le THF à basse température.⁹⁹ Ce CAAC a été isolé sous atmosphère inerte comme un solide jaune pâle. Par la suite, deux équivalents de CAAC ont été ajoutés sur une solution de bis(perfluorophényl)méthanone dans le THF à basse température. Cependant, le spectre de RMN ¹H indique la formation d'un mélange complexe. L'absence de signal pour le carbonyle en RMN ¹³C suggère notamment l'addition du CAAC sur la fonction cétone activée très électrophile pour former des alcools (**Schéma 2-17**).

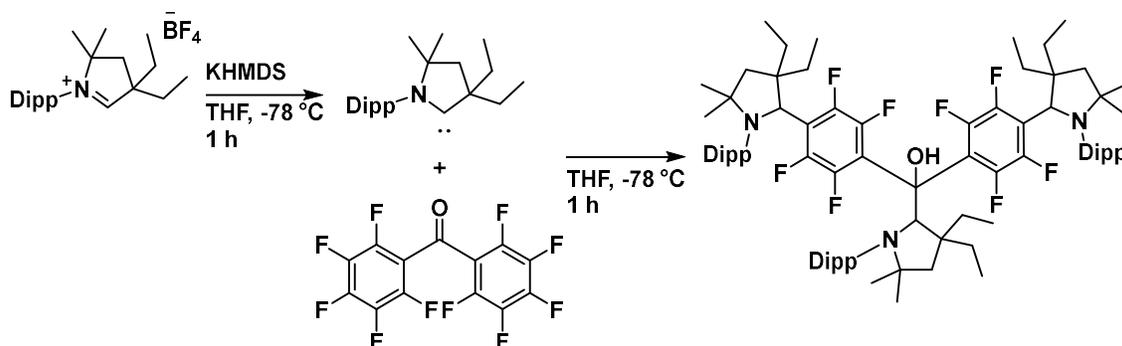


Schéma 2-17 : Réaction du CAAC avec la bis(perfluorophényl)méthanone.

1) Formation et étude de dérivés de la benzophénone

L'échec précédent nous a poussés à considérer par curiosité une benzophénone redox-active plus réaliste possédant des hydrogènes à la place des atomes de fluor.

Nous souhaitons introduire des imidazoles encombrés par des groupements mésityles sur les atomes d'azote pour stabiliser au mieux les molécules cibles. Notre approche synthétique est décrite sur le **Schéma 2-18**. La première étape a été l'oxydation du di-*p*-tolylméthanone à l'aide d'un large excès de permanganate de potassium dans un mélange pyridine/ eau à une température de 95 °C pendant 16 heures.¹⁰⁰ Nous avons ensuite tenté une double condensation en utilisant la 2,4,6-triméthylaniline. Les produits obtenus lors de cette réaction sont un mélange des produits de mono et de la di-addition que nous n'avons pas pu séparer par chromatographie sur colonne. Avec ce mélange de produit, nous avons décidé d'ajouter du dibromoéthane afin d'obtenir le dication espéré, malheureusement sans succès.

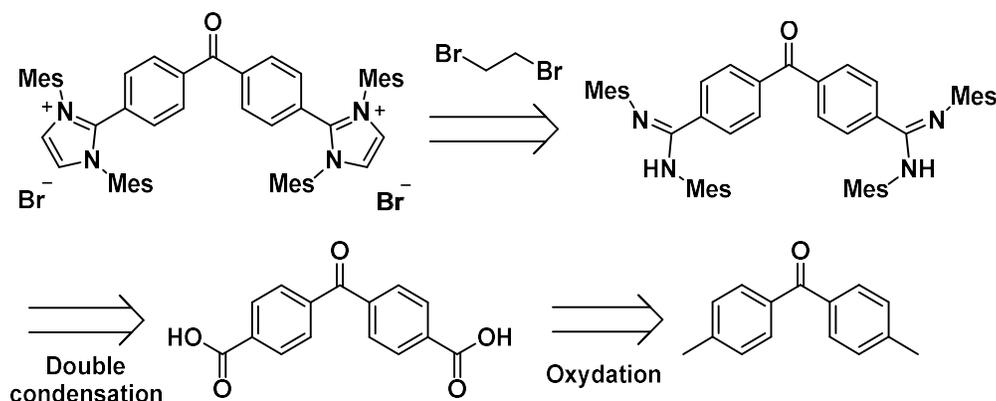


Schéma 2-18 : Retrosynthèse proposée pour la synthèse de dication.

Nous avons réussi à synthétiser une cible similaire selon une synthèse apparentée (**Schéma 2-19**). Nous avons oxydée la di-*p*-tolylméthanone par un large excès de permanganate de potassium dans un mélange pyridine/eau à une température de 95 °C pendant 16 heures.¹⁰⁰ Le bis acide carboxylique **16** correspondant a été obtenu avec un rendement de 94 %. Par la suite, ce dernier a été mis à réagir avec deux équivalents du 1,2-diaminobenzène selon la procédure proposée par l'équipe de L. Zhang *et coll.*¹⁰¹ en présence

d'acide polyphosphorique afin de conduire à un solide orange correspondant au composé **17** avec un rendement de 99%. Le dérivé **17** a été ensuite méthylé sur ses quatre azotes par addition d'un large excès de sulfate de diméthyle et de douze équivalents de carbonate de sodium dans l'eau à température ambiante pendant 72 heures pour obtenir le composé **18(SO₂)**. Ce dernier peut être soumis à une métathèse d'anion en utilisant une solution aqueuse saturée de NaBF₄ pour obtenir la molécule **18(BF₄)** sous la forme d'une poudre orange, isolée avec un rendement de 29%. À noter qu'une tentative d'alkylation avec le sulfate de diéthyle a été réalisée, mais n'a pas abouti.

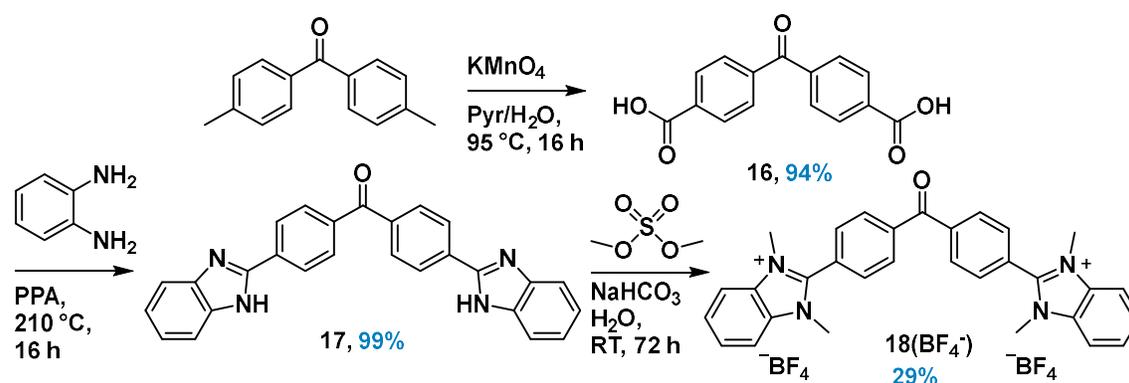


Schéma 2-19 : Voie de synthèse du dication **18(BF₄)**.

La voltampérométrie cyclique du composé **18(BF₄)** dans l'acétonitrile est illustrée ci-dessous (**Figure 2-9**). L'analyse électrochimique a été conduite en solution en utilisant l'hexafluorophosphate de *n*-tetrabutylammonium (TBAPF₆) en tant qu'électrolyte support.

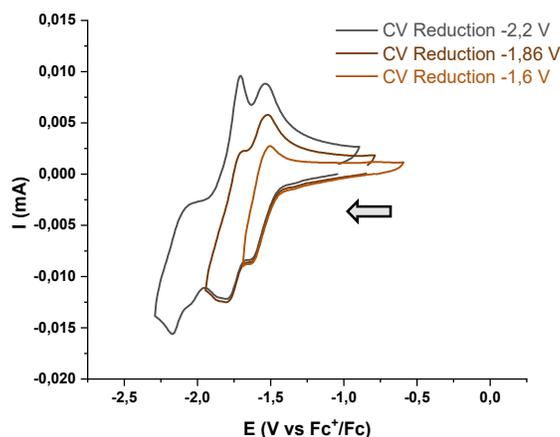


Figure 2-9 : Voltampérogrammes cycliques de **18(BF₄)**. Vitesse de balayage $\nu = 100 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$. [C] = 1 mM avec TBAPF₆ à 0,1 M dans l'acétonitrile.

Les cyclovoltammogrammes enregistrés à une vitesse de balayage de 0,1 V·s⁻¹ présentent trois vagues de réductions à des potentiels très proches (E = -1,6 V ; E = -1,7 V ; E = -2,2 V), correspondant respectivement à la formation du radical cation, diradical et radical anion de **18(BF₄)** (**Figure 2-9**). Ces trois processus sont partiellement réversibles. Ce qui indique malheureusement que les molécules ciblées ont des durées de vie très courtes dans l'acétonitrile.

VIII) Conclusions et perspectives

Au cours de ce chapitre, nous nous sommes intéressés à la synthèse et à l'étude de la forme dicationique de kétocyanines non-Kekulé présentant des substituants simples, des motifs azacoumarines, ainsi que des dérivés de la benzophénone fluorées ou non. L'étude électrochimique de ces composés a montré que leurs formes réduites n'étaient en général pas des cibles synthétiques viables. Seul un radical issu d'un motif azacoumarine a pu être généré et caractérisé. Malheureusement, la synthèse de la kétocyanine non-Kekulé incorporant deux de ces motifs n'a pas abouti.

Ces résultats semblent indiquer que les kétocyanines non-Kekulé ne sont pas intrinsèquement stables malgré une délocalisation plus importante que les oxyallyles stabilisés à chaîne plus courte. Au-delà des simples effets électroniques, il semblerait que l'obtention de versions plus stables nécessitent un encombrement stérique plus important. Or, les modèles considérés possédaient des petits substituants *N*-alkyle. C'est pourquoi, nous nous sommes tournés vers la synthèse de composés beaucoup plus encombrés stériquement.

Chapitre 3 : Synthèse et étude de dérivés de sels de Stenhouse stériquement encombrés

Les résultats décrits dans le chapitre 2 montraient que la stabilisation électronique due à l'élongation du système π de modèles simples de kétocyanines non-Kekulé était insuffisante pour permettre leur isolation, et même leur observation. Nous avons donc considéré l'introduction de substituants stériquement encombrés sur le motif de polyméthines hydroxylées, appelées sels de Stenhouse.

IX) Les sels de Stenhouse

John Stenhouse a découvert en 1850 que les huiles contenant du furfural coloraient fortement une grande variété de tissus organiques.¹⁰² Par la suite, il réussit la cristallisation du produit issu de la condensation du furfural avec l'aniline en milieu acide.¹⁰³ Bien que ces sels, qui de nos jours portent son nom, soient connus depuis plus de 150 ans et soient simples à synthétiser, leur chimie a été relativement peu développée.¹⁰⁴ Ils se réarrangent rapidement en cyclopenténone en milieu modérément basique.^{105,106} Ce sont aussi les précurseurs de colorants photochromiques constituées d'un groupe amino donneur relié par une chaîne polyméthine à un groupement accepteur, appelés adduits donneurs-accepteurs de Stenhouse (DASA : *Donor-Acceptor-Stenhouse Adducts*).^{107,108} Enfin, des sels de Stenhouse sont impliqués lors de de réactions de Maillard, qui sont responsables de certains changements de coloration, de saveur et d'odeur lors de la cuisson des aliments¹⁰⁹ (Figure 3-1).

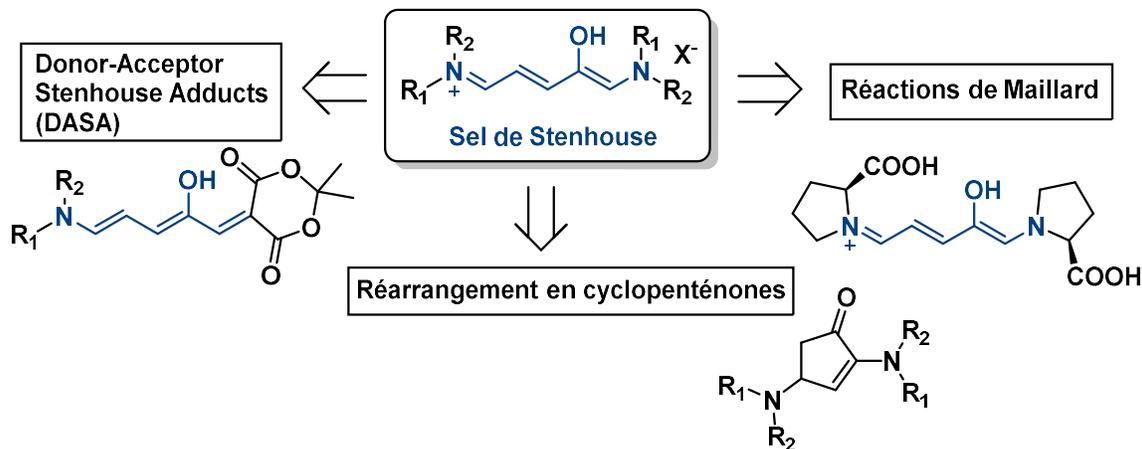


Figure 3-1 : Réactivité des sels de Stenhouse.

Les sels de Stenhouse sont usuellement synthétisés par réaction du furfuraldéhyde avec deux équivalents d'amine (primaire ou secondaire) en milieu acide (**Schéma 3-1**). La déprotonation de ces sels conduit formellement aux kétocyanines non-Kekulé **20**. Li et Batey ont proposé que ces dernières se cyclisent pour former les dérivés furaniques **21**.¹¹⁰ Cependant, ni la forme ouverte **20**, ni la forme cyclique **21**, n'avaient pu être observées avant mon travail de thèse. En effet, la déprotonation des sels de Stenhouse conduit à leur réarrangement quasi instantané, *via* un processus d'électrocyclisation conrotatoire de la kétocyanine conduisant à la formation d'une cyclopenténone. Ce processus est réversible dans de rares cas, le sel de Stenhouse pouvant alors être régénéré par ajout d'un acide fort.

Généralement, la cyclopropanone **22** peut se réarranger de nouveau pour donner finalement l'isomère le plus stable **23**.^{111,112}

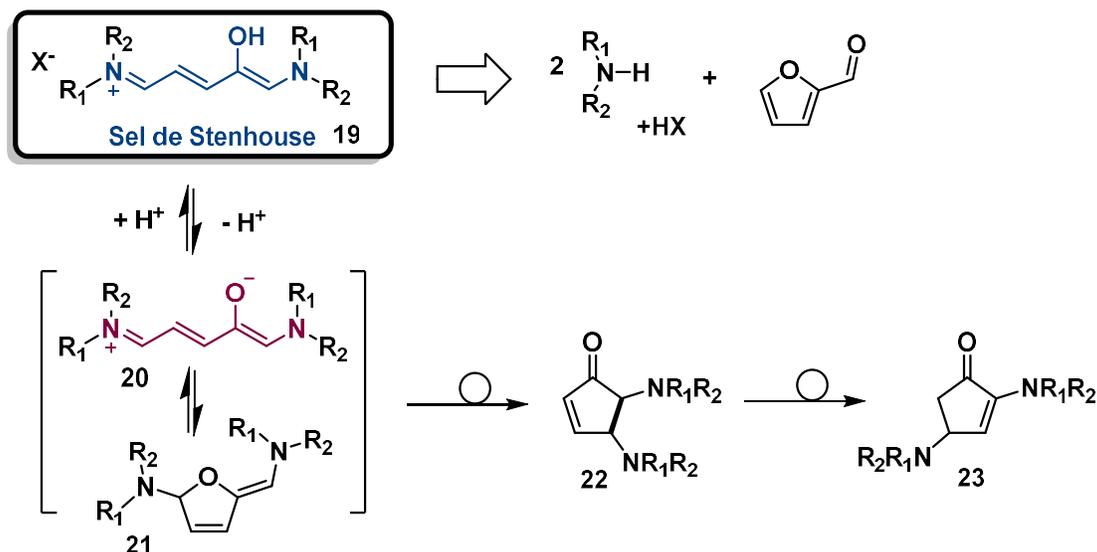


Schéma 3-1 : Formation des sels de Stenhouse et leurs conversions en cyclopenténones.

L'obtention de sels de Stenhouse à partir du furfuraldéhyde est limitée à quelques substituants, généralement des anilines faiblement encombrées, pour lesquelles il existe des conditions réactionnelles permettant d'éviter la formation directe de cyclopenténones.^{113,114}

X) Etude et synthèse de dérivés de sels de Stenhouse symétrique

2) Synthèse de la forme fermée 24

Durant ma thèse, j'ai développé une approche pour la synthèse de dérivés de sels de Stenhouse très fortement encombrés, pour lesquels le réarrangement en cyclopenténone n'est pas possible pour des raisons stériques. Notre stratégie a reposé sur l'utilisation de synthons très réactifs possédant des groupements volumineux sur un atome d'azote et des carbones quaternaires encombrés : des carbènes stables de type CAAC (cyclic (alkyl)(amino)carbene).¹¹⁵ Notre idée était que, en principe, un sel de Stenhouse pouvait être obtenu par l'addition d'un CAAC sur un chlorure d'acyle,¹¹⁶ suivie d'une addition de Michael d'un second équivalent de carbène (**Schéma 3-2**).

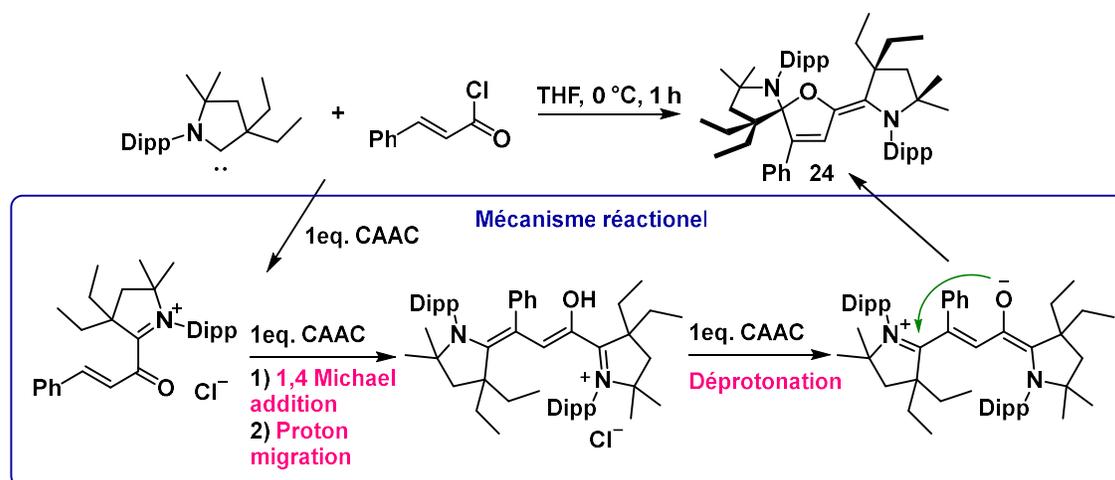


Schéma 3-2 : Synthèse et mécanisme de formation de la forme cyclique 24.

Les CAAC étant des bases très fortes, nous avons anticipé qu'ils déprotoneraient le sel de Stenhouse. Nous avons donc réalisé l'addition de trois équivalents de CAAC sur une solution de chlorure de cinnamoyle dans le THF. Le précurseur de carbène **25** formé par le dernier équivalent de CAAC a été supprimé du mélange réactionnel par extraction avec du pentane. La RMN ^1H du brut réactionnel montrait la formation de plusieurs composés. Notamment, un singulet caractéristique à 4,63 ppm indiquait la présence du produit d'hydrolyse **26** (Schéma 3-3).

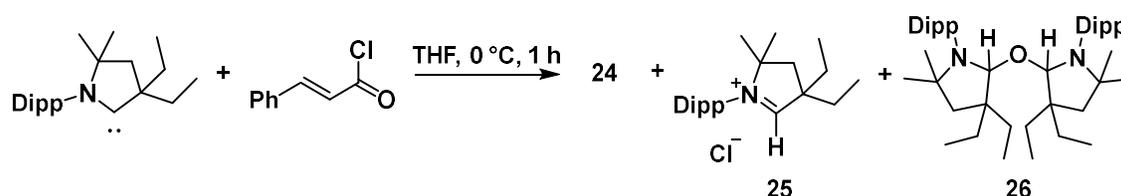


Schéma 3-3 : Synthèse du composé cyclique 24, du précurseur de carbène 25 et l'hydrolyse de carbène 26.

En dépit de nos efforts pour utiliser des réactifs et des conditions réactionnelles anhydres, nous n'avons pu éviter la formation de **26**. Nous avons cependant réussi à le retirer en le cristallisant dans un minimum de toluène à $-20\text{ }^\circ\text{C}$ et en filtrant la solution à froid. Après évaporation sous vide et un lavage à l'acétonitrile, un solide jaune pâle a été finalement isolé avec un rendement de 44%. Une étude cristallographique a permis d'identifier le furane spirocyclique **24** (Figure 3-2).

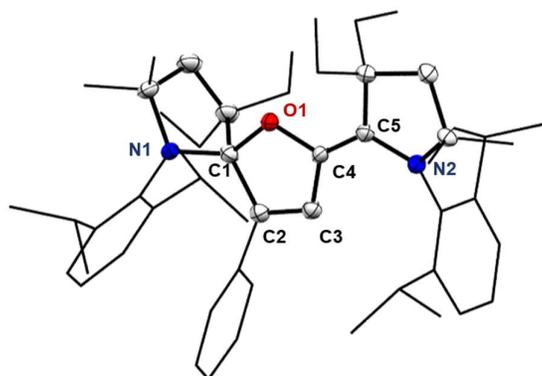


Figure 3-2 : Structure cristallographique de **24**. Les atomes d'hydrogène ont été omis par souci de clarté.

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C de **24** sont cohérents avec la faible symétrie de ce composé : tous les carbones et protons des 2,6-diisopropylphényl (Dipp), des gem-diméthyle ainsi des CH_2 du cycle à cinq des CAACs sont diastéréotopiques. En raison de la structure spirocyclique rigide de **24**, certains protons ont des déplacements chimiques inhabituels. Cela est dû à leur proximité avec les cônes de blindage des groupements aryles, comme l'a démontré une étude combinée de la structure cristallographique et d'un spectre RMN HSQC de **24** (Figure 3-3). Ainsi, un doublet à $-0,27$ ppm avec une constante de couplage de $J = 6.7$ Hz correspond à un groupe méthyle (issu d'un isopropyle) qui se situe à $2,724$ Å du groupement phényle. Un doublet à $5,89$ ppm avec une constante de couplage de $J = 7.1$ Hz correspond au signal d'un atome d'hydrogène du groupement phényle qui se situe à $2,501$ Å du noyau aromatique du groupement Dipp.

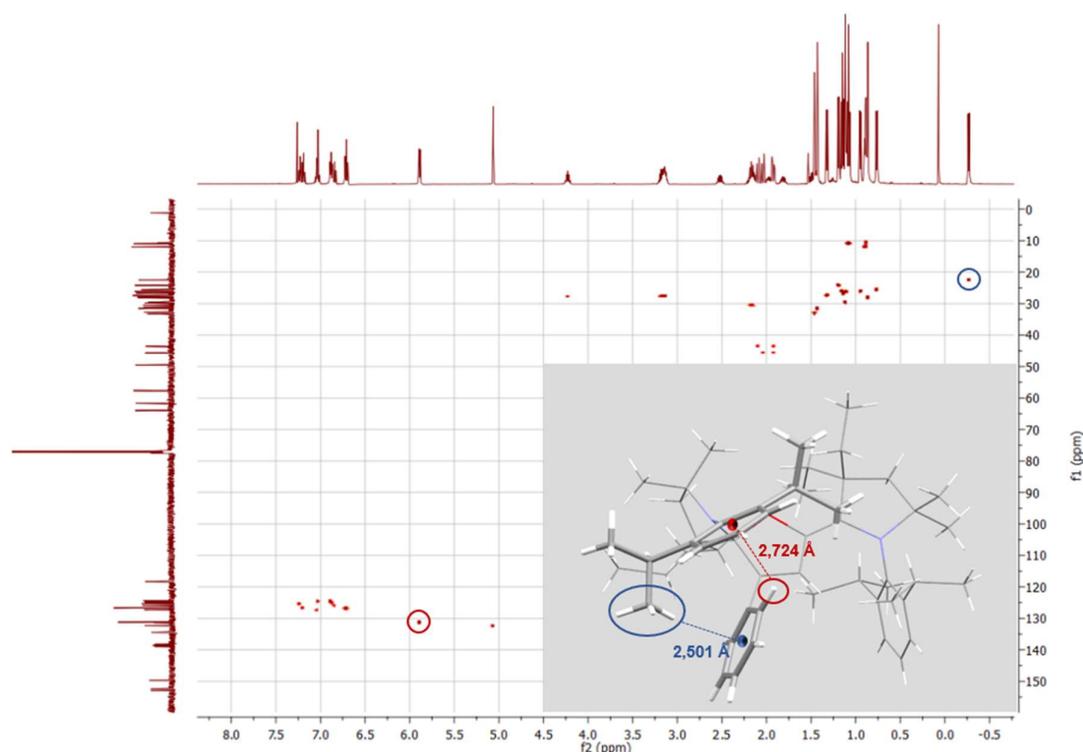


Figure 3-3 : Spectre HSQC du composé **24** dans l'acétonitrile deutéré accompagné de sa structure cristallographique.

La structure cristallographique du composé **24** présente une liaison carbone oxygène (C1-O1, numérotation **Figure 3-2**) remarquablement longue de 150,7 pm qui est significativement plus longue que la valeur standard de 143 pm pour ce genre de liaison.¹¹⁷ En comparaison, la longueur de la liaison C4-O1 est de 139,1 pm.¹¹⁷ Dans la littérature, seuls certains oxoniums réactifs présentent des liaisons C–O avec des longueurs "extrêmes" supérieures à 150 pm.^{118,119,120,121} Ces valeurs de longueurs de liaisons pour le composé **24** sont en bon accord avec la géométrie optimisée par calculs DFT réalisés par D. Martin. Une analyse NBO a révélé une rétrodonation du doublet non liant de N1 dans l'orbitale antiliante $\sigma^*_{(C1-O1)}$ ($E = 21 \text{ kcal mol}^{-1}$). Étant donné que la rupture de la liaison C1-O1 conduit à la forme ouverte, la fragilité de cette liaison suggérerait que **24** devait posséder une réactivité équivalente à celle de son homologue à chaîne ouverte.

2) Étude de la réactivité de **24**

Le composé cyclique **24** s'est révélé très sensible : des composés aux couleurs intenses se forment lorsqu'il est exposé à l'air ou à l'humidité. Un de ces produits est le sel de Stenhouse **27**, qui présente une forte absorbance à 526 nm et qui est issu de la protonation de **24**. Il a été synthétisé en mélangeant l'acide tri-fluorométhanesulfonique avec la forme fermée **24** dans le dichlorométhane à 0 °C pendant 1 heure. Le sel de Stenhouse **27.OTf** est un solide irisé rose foncé avec des éclats dorés, il a été obtenu avec un rendement de 62% (**Schéma 3-4**). Les premières tentatives de cristallisation ont produit des plaques bidimensionnelles (monocliniques, $I2/a$), qui n'ont fourni qu'une structure cristallographique mal résolue. Pour obtenir des cristaux de bonnes qualités, nous avons synthétisé le sel comportant le contre-anion chlorure en faisant réagir le composé **24** dans l'éther diéthylique à 0 °C avec HCl (2M dans l'éther diéthylique). De l'éther diéthylique a été lentement ajouté sur une solution saturée de **27.Cl** dans le dichlorométhane afin d'obtenir des cristaux. Ce sel de chlorure a ainsi cristallisé sous forme d'aiguilles bien définies (monoclinique, $P2_1/c$, **Schéma 3-4**, image de droite).



Schéma 3-4 : Synthèse du sel de Stenhouse **27.OTf**.

Une étude par diffraction des rayons X d'un monocristal a confirmé la formation de la chaîne ouverte **27.Cl** qui dans son état solide adopte une conformation torsadée. La chaîne n'est pas totalement conjuguée et une forme de résonance majoritaire est observée, comme représentée dans le **Schéma 3-4**.

L'analyse des spectres RMN du ^1H et ^{13}C de **27.OTf** en solution présentent de larges signaux à température ambiante qui vont s'affiner à plus faible température comme présentée dans la **Figure 3-4**. Les deux spectres ^1H ont été réalisés à 25 °C (courbe bleue) et – 38 °C (courbe rouge) puis ont été superposés. Cette différence entre les deux spectres à différentes températures suggère une flexibilité conformationnelle significative du système π .

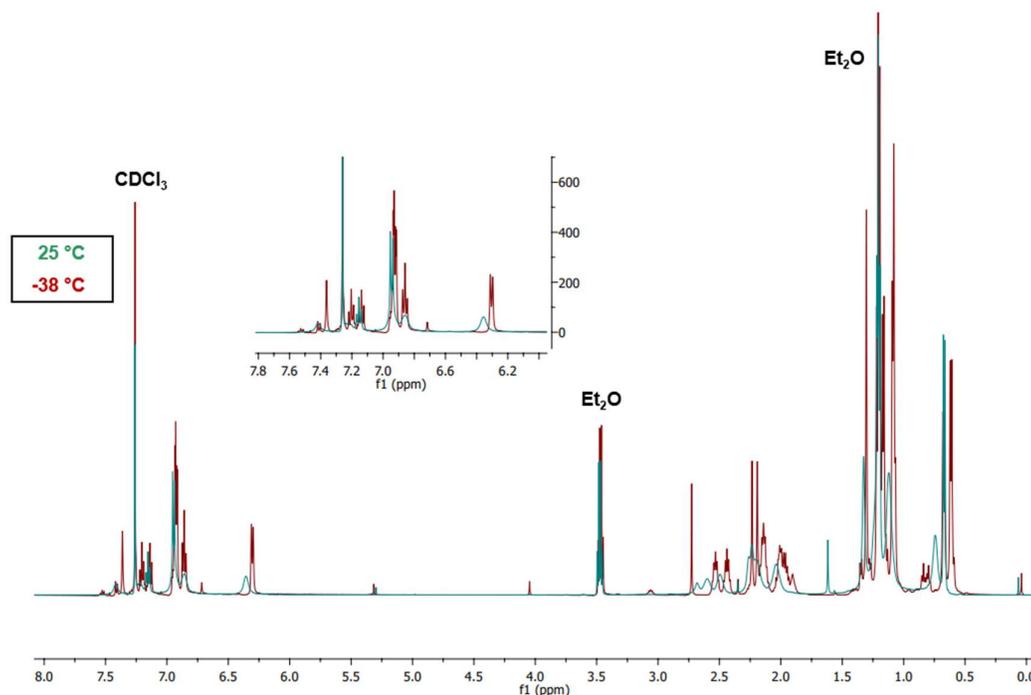


Figure 3-4 : Spectres RMN ¹H du composé 27.OTf à 25 °C (bleu) et - 38 °C (en rouge) dans CDCl₃.

Des tests de réactivités ont été réalisés sur le composé cyclique **24** (résumé dans le **Schéma 3-5**). Comme précisé précédemment les sels de Stenhouse sont la forme protoné des kétocyanines non-Kekulé. C'est pourquoi, nous avons déprotoné le sel de Stenhouse **27.OTf** avec de la triéthylamine dans le dichlorométhane à température ambiante pour obtenir **24**. Une perte de couleur de la solution est observée, ce qui est caractéristique de la formation du composé neutre. La solution aérée de **24** a été étudiée par RPE et a mis en évidence la présence d'un radical persistant, attribué au radical cation ouvert **28^{•+}**. Ce radical cation a été synthétisé de façon stœchiométrique par ajout d'un équivalent de hexafluorophosphate de nitrosonium (NOPF₆) sur **24** et par électrolyse de **24**. Le radical cation **28^{•+}** a été isolé comme une poudre rouge foncé avec un rendement de 43%. Il est persistant en solution pendant des heures et il est peu sensible à l'oxygène, en effet son temps de demi-vie est identique entre une solution aérée et une solution sous argon : 15 heures dans l'acétonitrile à température ambiante. Peu importe les conditions, le radical cation évolue pour former le sel de Stenhouse **27**, certainement par captage un proton d'une impureté ou du solvant. Nous avons cependant réussi à obtenir des monocristaux de ce composé. Bien que leur qualité soit médiocre (R = 14,12%) leur étude par diffraction des rayons X a permis de confirmer la structure de **28^{•+}** (**Figure 3-5**).

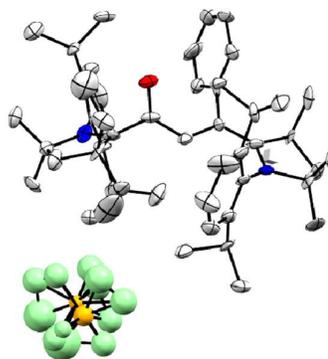


Figure 3-5 : Structure cristallographique de 28^{+} . Les atomes d'hydrogène ont été omis par souci de clarté.

Le spectre RPE de 28^{+} indique une large constante hyperfine avec un atome d'hydrogène (10 MHz) et un atome d'azote (11 MHz).¹²² Ces valeurs ont été reproduites par calculs DFT (Figure 3-6). Ceci montre qu'un des deux fragments CAAC est orthogonal au reste du système π et n'a pas de contribution significative dans l'orbitale moléculaire simplement occupée du radical (SOMO). En conséquence, moins de 5% de la densité de spin de Mulliken a été trouvée sur N2 et C5 contrairement à 20% sur O1, 13% sur C4, 20% sur C3, 13% sur C2, 17% sur C1 et 17% sur N1.

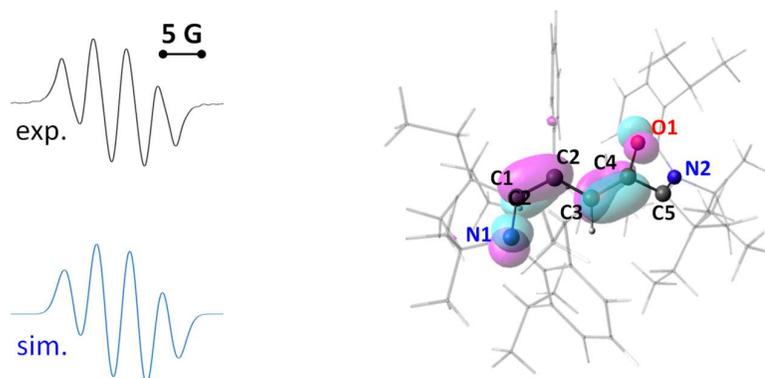


Figure 3-6 : À gauche, spectre RPE de 28^{+} en solution dans l'acétonitrile à température ambiante (noir) et spectre simulé correspondant (bleu). À droite, représentation de la SOMO calculée.

Une seconde oxydation de 28^{+} a été réalisée en ajoutant un second équivalent de hexafluorophosphate de nitrosonium dans le dichlorométhane à température ambiante. Le dication 28^{2+} formé est un solide jaune obtenu avec un rendement de 60% qui a été entièrement caractérisé.

L'ajout de trifluoromethanesulfonate de méthyle sur **24** a permis l'alkylation de l'oxygène pour former le sel de Stenhouse O-méthylé **29**. Il a été entièrement caractérisé et l'étude cristallographique de ses monocristaux a validé sa structure.

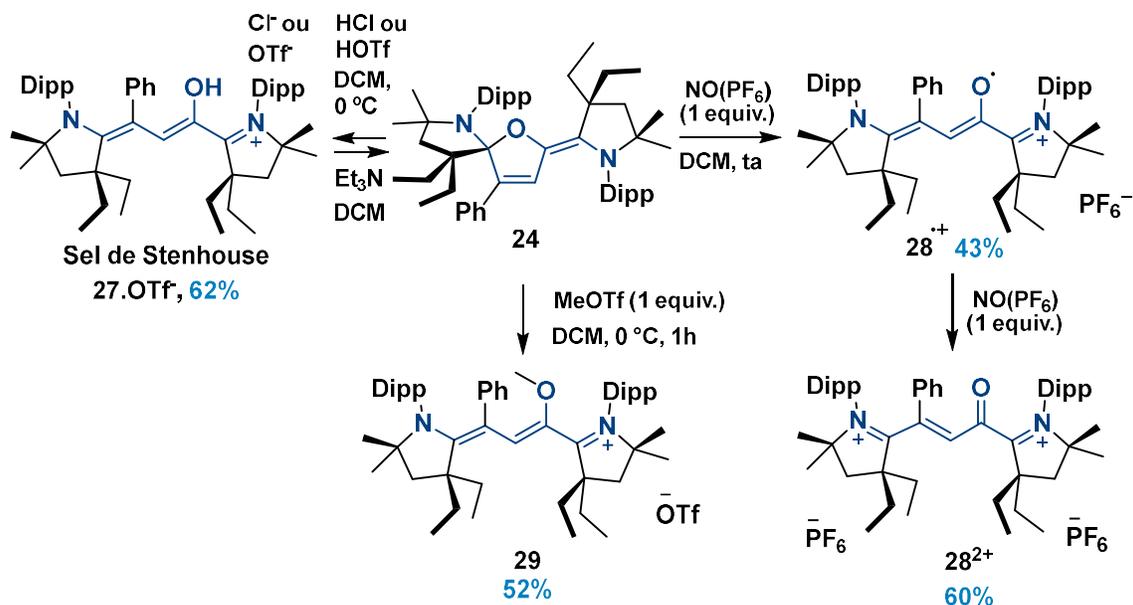


Schéma 3-5 : Réactivité du dérivé de Stenhouse neutre 24.

Nous avons réalisé une étude de voltampérométrie cyclique de **24** en solution dans l'acétonitrile contenant du l'hexafluorophosphate de *n*-tetrabutylammonium comme électrolyte support et sous atmosphère d'argon. À une vitesse de balayage de 100 mV.s⁻¹, le voltampérogramme de **24** (**Figure 3-7**, à gauche) présente deux oxydations successives, correspondant à la formation du radical cation **24**^{•+} (processus 1, $E^{0}_{1/2} = -0,5$ V vs Fc/Fc⁺), puis à celle du dication **24**²⁺ (processus 2, $E^{0}_{1/2} = -0,16$ V). À des vitesses de balayage plus faibles, une perte de réversibilité est observée pour ces deux processus électrochimiques (**Figure 3-7**, à droite, vitesse de balayage de 10 mV.s⁻¹). L'oxydation de **24** est suivie d'une nouvelle vague de réduction (processus 3, réversible) à $E^{0}_{1/2} = -0,16$ V, que nous avons assigné à l'oxydation de la forme ouverte **24**²⁺ du radical cation. En retour de cycle, une vague de réduction apparaît vers -0.8 V (processus 4) que nous avons attribué à la réduction du radical cation linéaire. Ce dernier processus électrochimique est irréversible, suggérant une cyclisation très rapide de l'oxyallyle pour redonner la forme spirocyclique **24**. Nous avons alors, confirmé ces hypothèses en réalisant l'étude de voltampérométrie cyclique du radical cation persistant **28**^{•+} (**Figure 3-8**, gauche). Celui-ci subit effectivement une oxydation réversible à $E^{0}_{1/2} = -0,16$ V (processus 3) et une réduction irréversible vers -0.8V (processus 4). Au retour d'oxydation, les 2 vagues correspondant aux oxydations successives de la forme cyclique de l'oxyallyle sont observées (processus 1 et 2). À noter qu'à -30°C, la vague de réoxydation de la forme cyclique de l'oxyallyle peut être observée (**Figure 3-8**, droite).

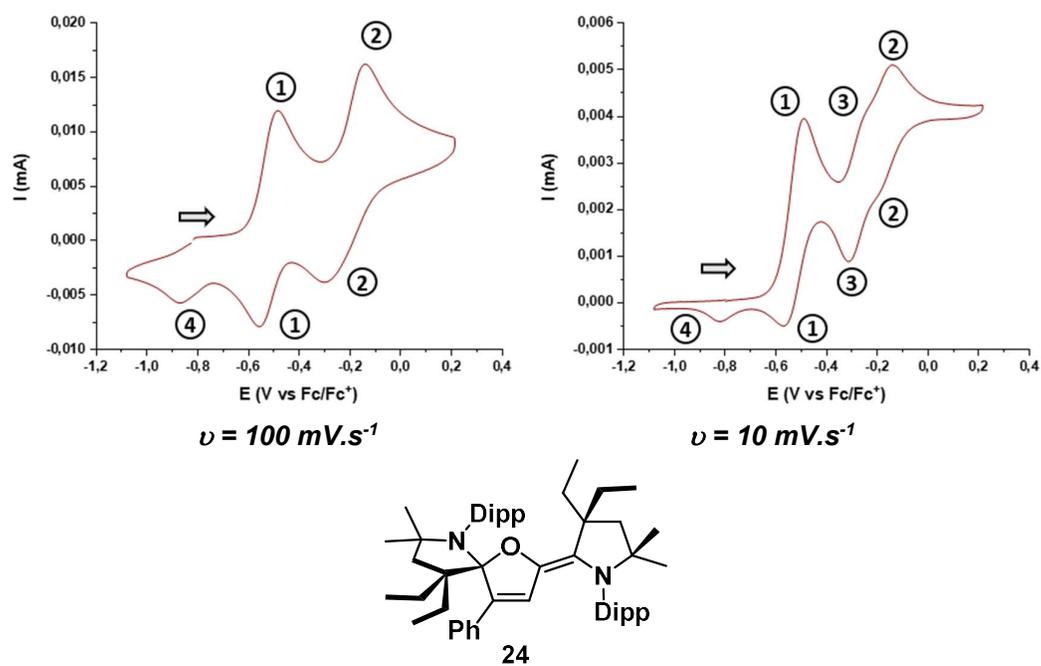


Figure 3-7 : Voltampérommes cycliques du composé 24 à une vitesse de balayage $\nu = 100 \text{ mV.s}^{-1}$ (gauche) et $\nu = 10 \text{ mV.s}^{-1}$ (droite). $[C] = 1 \text{ mM}$ avec $n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ à $0,1 \text{ M}$ dans l'acétonitrile.

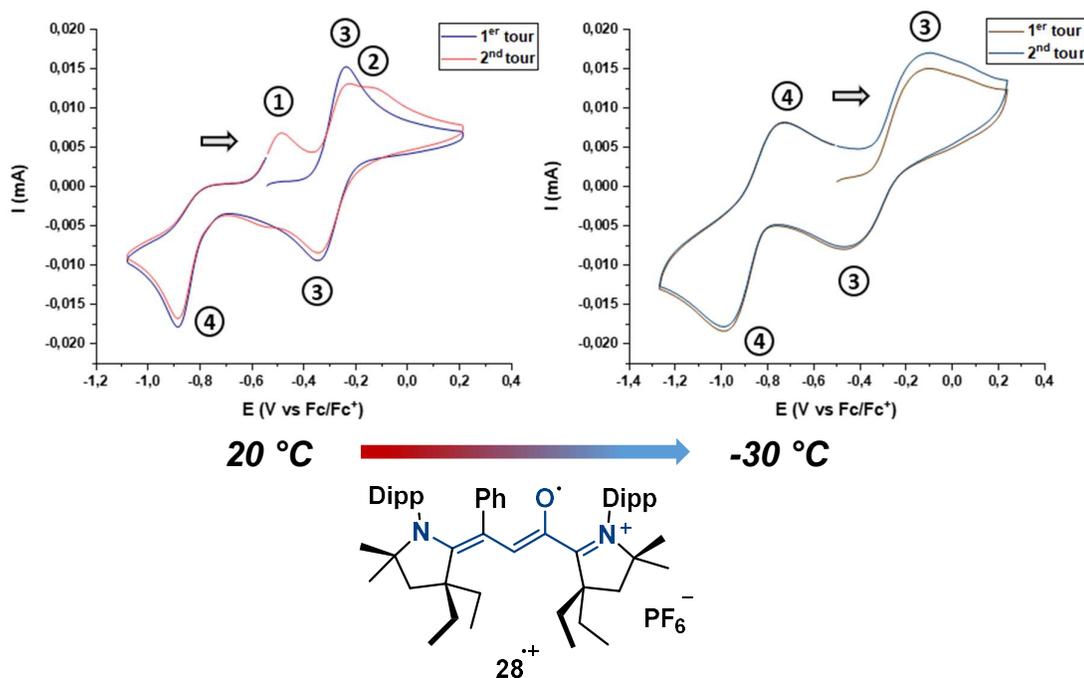


Figure 3-8 : Voltampérommes cycliques du radical cation $24^{\bullet+}$ à $20 \text{ }^\circ\text{C}$ (gauche) et $-30 \text{ }^\circ\text{C}$ (droite). Vitesse de balayage $\nu = 100 \text{ mV.s}^{-1}$. $[C] = 1 \text{ mM}$ avec $n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ à $0,1 \text{ M}$ dans l'acétonitrile.

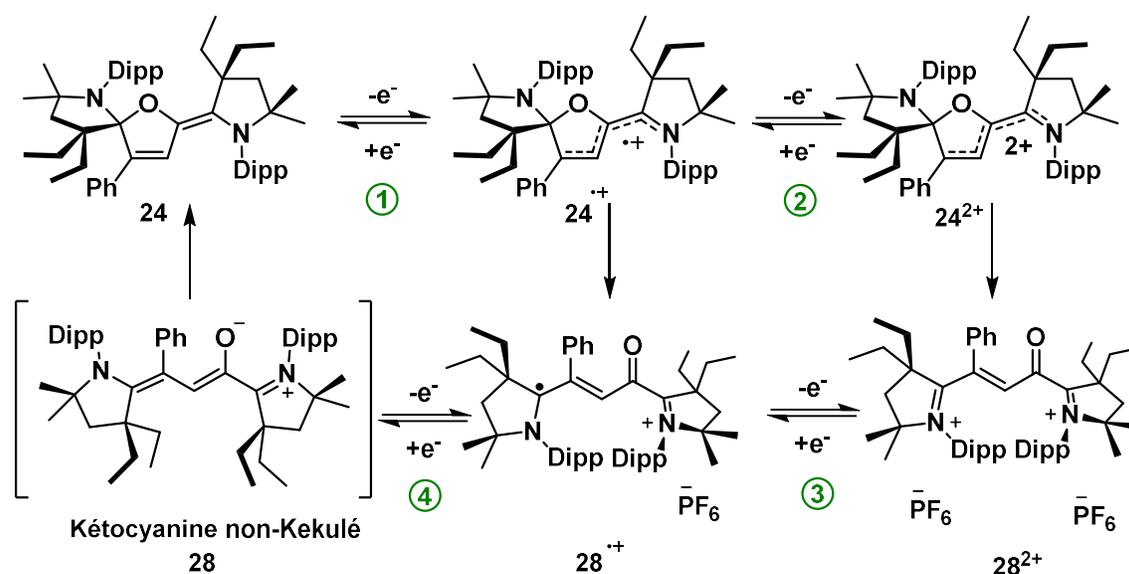


Schéma 3-6 : Différents états redox de 24.

Le **Schéma 3-6** résume l'ensemble des conclusions de cette étude. Si l'oxyallyle neutre est stable sous sa forme cyclisée **24**, ses formes oxydées à un (radical cation) et deux électrons (dication) sont plus stables sous leurs formes ouvertes **28^{•+}** et **28²⁺**. À noter que les voltampérogrammes indiquent que la vitesse d'ouverture du radical cation **24^{•+}** à température ambiante et de cyclisation de l'oxyallyle **28** à -30°C sont de l'ordre de la seconde. De tels processus intramoléculaires sont généralement bien plus rapides. Nous avons attribué cette relative lenteur à l'encombrement stérique extrême de ces espèces.

L'ouverture du radical cation **24^{•+}** est suffisamment lente pour être observée spectroscopiquement. Cependant, le suivi UV-visible de l'électrolyse de **24** n'a pas pu mettre clairement en évidence la formation de ce radical. Nous avons supposé que le spectre de **28^{•+}** n'était pas suffisamment différent de celui **24^{•+}**. Cela a été confirmé par des calculs TD-DFT qui ont montré que **24^{•+}** absorbe à 560 et 450 nm et **28^{•+}** absorbe à 630 et 430 nm. Nous nous sommes alors tournés vers le suivi *in situ* de l'électrolyse de **24** à $-0,47\text{ V}$ par RPE grâce au même montage présenté dans le chapitre 2 pour l'étude des azacoumarine. Lors de l'électrolyse, la formation d'un radical transitoire a été observée (**Figure 3-9**). Le spectre RPE de **28^{•+}** étant connu et les calculs DFT prédisant un triplet avec un couplage de 13 MHz avec un atome d'azote pour **24^{•+}**, la simulation du spectre expérimental nous a permis de déterminer le ratio des deux radicaux en fonction du temps. Le radical cation fermé se forme, mais il n'est pas stable et va rapidement s'ouvrir pour laisser place au radical cation ouvert. Après 100 secondes, le mélange est déjà constitué à 84% de la forme ouverte.

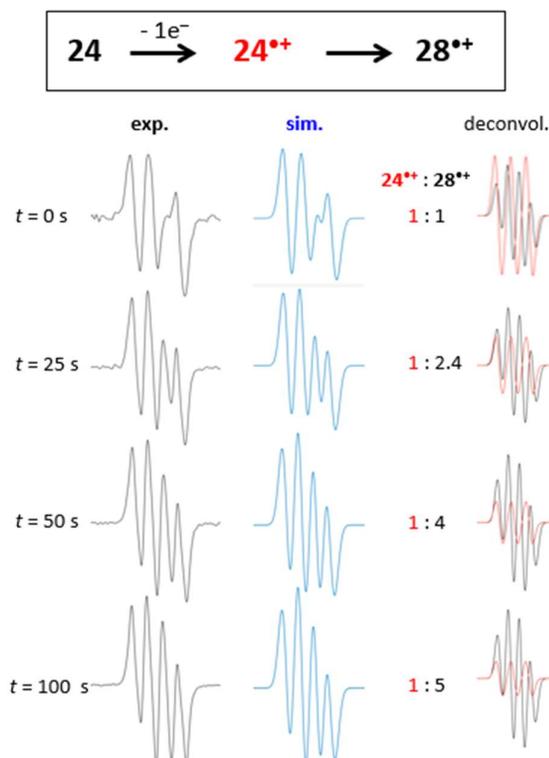


Figure 3-9 : Gauche, spectre RPE de l'électrolyse de **24** à 0,4 V dans l'acétonitrile ; milieu, le spectre simulé correspondant ; droite, déconvolution et respective contribution de 24^{*+} en rouge et 28^{*+} en noir.

3) Caractérisation de la kétocyanine non-Kekulé **28**

Nous avons également tenté de caractériser la kétocyanine **28**. Nous avons réalisé l'électrolyse du radical cation (forme ouverte) 28^{*+} dans l'acétonitrile à un potentiel de -1,06 V et à $-30 \text{ }^\circ\text{C}$ tout en suivant l'évolution par spectroscopie UV-visible (**Schéma 3-7**). Pour une observation plus sensible des espèces transitoires, la solution initiale du substrat 28^{*+} a été définie comme référence (ligne rouge). Les absorbances positives correspondent à la formation de nouvelles espèces et si les absorbances sont négatives elles correspondent aux espèces qui se consomment (lignes grises à bleues). Le pic d'absorbance à $\lambda_{\text{max}} = 442 \text{ nm}$ correspond au radical cation ouvert 28^{*+} , au cours de l'électrolyse cette espèce est consommée. Dans un premier temps, la formation d'un nouveau composé absorbant vers $\lambda_{\text{max}} = 627 \text{ nm}$ est observé. Cependant, sa signature spectroscopique va disparaître pour laisser place à une courbe d'absorbance à $\lambda_{\text{max}} = 358 \text{ nm}$ qui correspond au composé cyclique

24. Des traces du sel de Stenhouse **27** sont observées à $\lambda_{\max} = 525$ nm pouvant être lié à la présence de traces d'eau dans la cellule électrochimique.

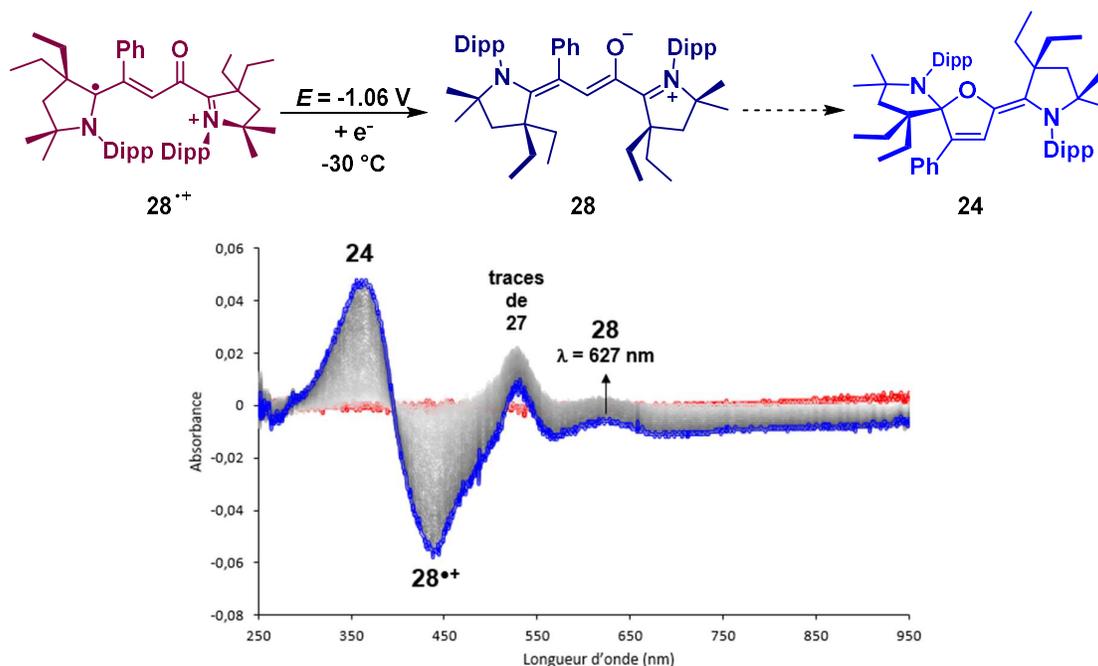


Schéma 2-7 : Suivi par spectroscopie UV-visible de l'électrolyse du radical cation **28**⁺⁺.

Nous avons également réalisé un suivi UV-visible de la réaction de déprotonation du sel de Stenhouse **27.OTf**. L'ajout d'une base forte, le potassium de hexaméthylsilylazane (KHMDs) à une solution de **27.OTf** dans le THF à -78 °C conduit à un changement instantané de la couleur du mélange réactionnel (**Figure 3-10**). La solution initiale de couleur rose absorbe à $\lambda_{\max} = 530$ nm, est après l'ajout de la base la couleur de la solution change en bleue ($\lambda_{\max} = 610$ nm). L'observation d'une forte absorbance à cette longueur d'onde confirme les prédictions réalisées par TD-DFT de **28** qui est de 608 nm pour une transition $\pi_{\text{HOMO}} \rightarrow \pi_{\text{LUMO}}^*$. Le bain froid a ensuite été retiré, ce qui a permis au mélange réactionnel d'atteindre la température ambiante. La couleur bleue a lentement disparu conduisant à une solution incolore avec une bande d'absorbance à 368 nm, qui est caractéristique de **24**.

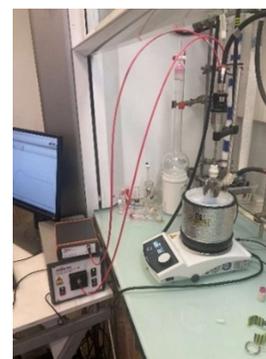
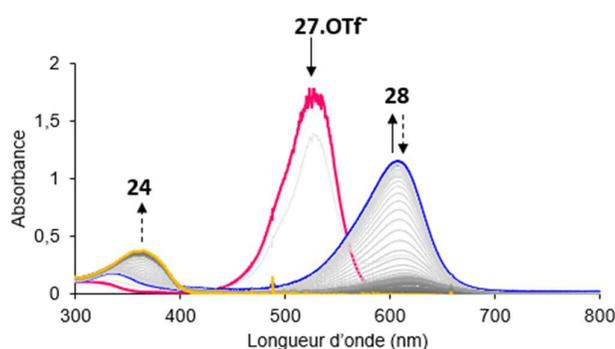
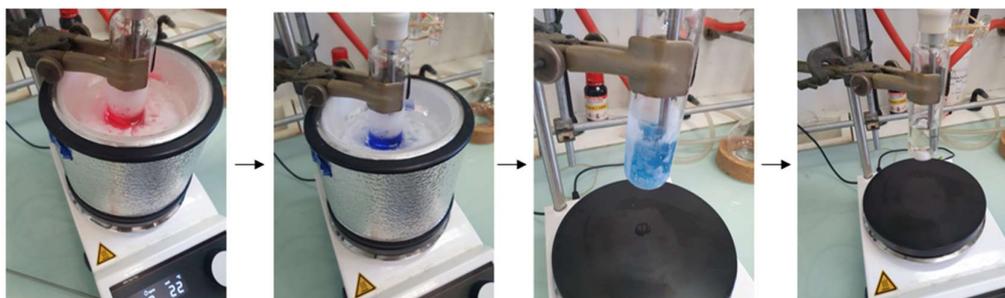
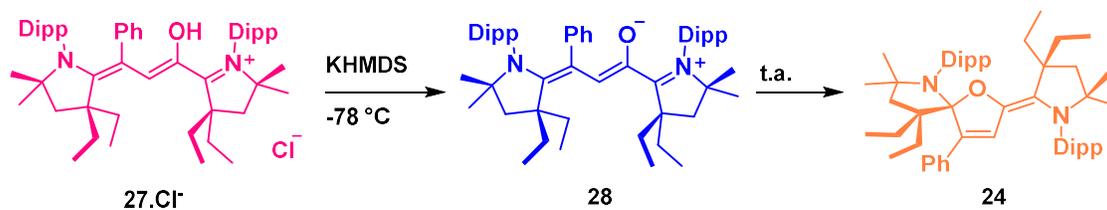


Figure 3-10 : Suivi in situ de la réaction de déprotonation de $27.\text{Cl}^-$ par spectrométrie UV-visible.

Encouragés par ces résultats, nous avons tenté de caractériser la kétocyanine non Kekulé 28 par RMN ^1H à basse température. Nous avons dissous $27.\text{Cl}^-$ dans le THF-d_8 dans un tube RMN Young sous atmosphère inerte. Une solution de KHMDS dans le THF-d_8 a ensuite été ajoutée à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Comme attendu, la solution initialement rose est devenue bleue instantanément (**Schéma 3-8**, image de droite). Le tube RMN est resté dans un bain d'acétone et d'azote liquide pour garder une température proche de $-78\text{ }^\circ\text{C}$. À cette température, nous avons rencontré des problèmes techniques pour la diffusion des deux solutions cependant, après sonication une solution homogène est obtenue.

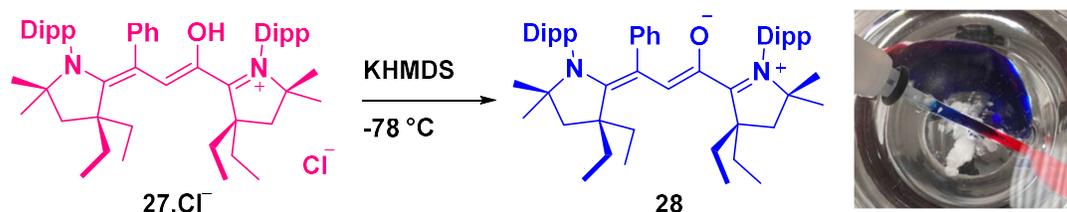


Schéma 3-8 : Déprotonation dans un Young tube RMN à basse température du sel de Stenhouse $27.\text{Cl}^-$.

À $-80\text{ }^\circ\text{C}$, le spectre RMN ^1H de la solution était très peu résolu. À $-50\text{ }^\circ\text{C}$, les signaux de la forme cyclique étaient déjà présents. Du fait de la complexité des spectres, seuls quelques signaux du mélange ont pu être attribués à l'oxyallyle 28 (**Figure 3-11**). Dès $-50\text{ }^\circ\text{C}$

on observe la présence du doublet à -0,27 ppm. Une augmentation de la température provoque la formation du composé fermé. Des signaux peuvent être assignés à l'oxyallyle **28** comme un doublet à 6,4 ppm disparaît à -30 °C et un singulet à 6,1 ppm n'est plus présent au-dessus de 0 °C. À 25 °C, deux spectres ont été réalisés : l'un lorsque le spectromètre a atteint cette température et le second 30 minutes plus tard. Aucune évolution n'a été observée entre les deux spectres. À cette température toute la forme ouverte avait déjà réagi.

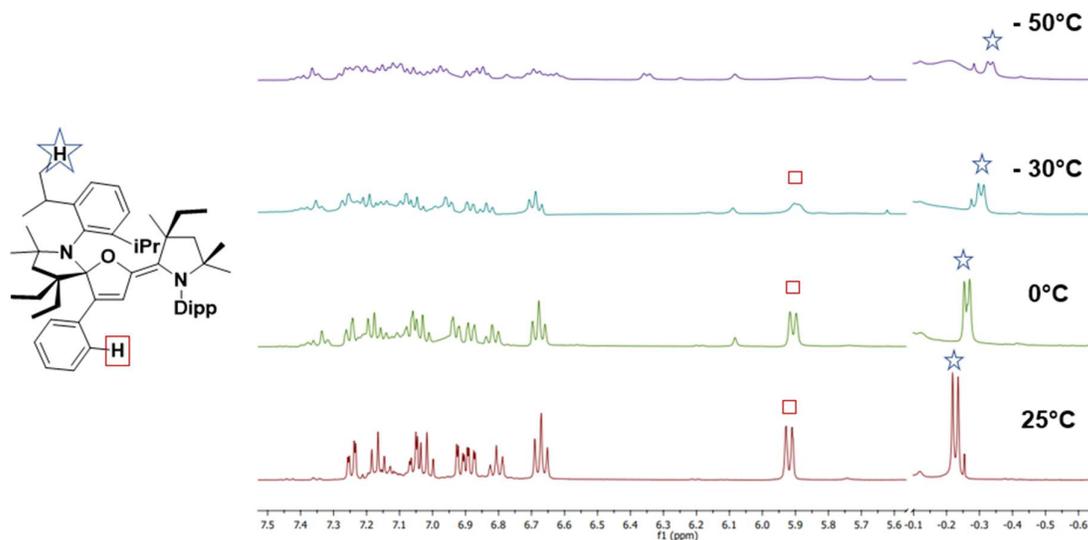


Figure 3-11 : RMN ^1H à différentes températures de la réaction entre le sel de Stenhouse $27.\text{Cl}^-$ et KHMDS.

XI) Synthèse de dérivés asymétriques des sels de Stenhouse

À la suite de ces résultats encourageants sur la synthèse d'intermédiaires de la chimie des sels de Stenhouse, nous nous sommes intéressés à des dérivés asymétriques comportant différents motifs carbènes. Une synthèse en deux étapes nous permettrait d'obtenir les formes fermées ciblées (**Tableau 3-1**).

Tableau 3-1 : Formes fermées asymétriques attendues.		
 30	 31	 32
 33	 34	

1) Introduction de motifs NHC

Notre objectif était de produire des sels de Stenhouse asymétriques avec deux motifs carbènes distincts. La grande variété de carbènes stables disponibles permettrait d'envisager la modulation de l'encombrement stérique et de l'environnement électronique des sels de Stenhouse. Comme représenté sur le **Schéma 3-9**, nous avons considéré une synthèse séquentielle en deux étapes, inspirée de la synthèse de **24**.

Le mélange entre un équivalent de carbène et un chlorure d'acyle devrait permettre la formation d'un sel d'acylium.¹⁴ Le carbène, avec son caractère nucléophile va alors attaquer en 1,2 le carbonyle suivi du départ de l'atome de chlore, selon un processus d'addition/élimination. Le sel d'acylium obtenu peut être isolé et purifié.¹¹⁶ L'ajout d'un deuxième équivalent de carbène en 1,4 suivi d'une déprotonation devrait permettre l'obtention de la forme fermée.

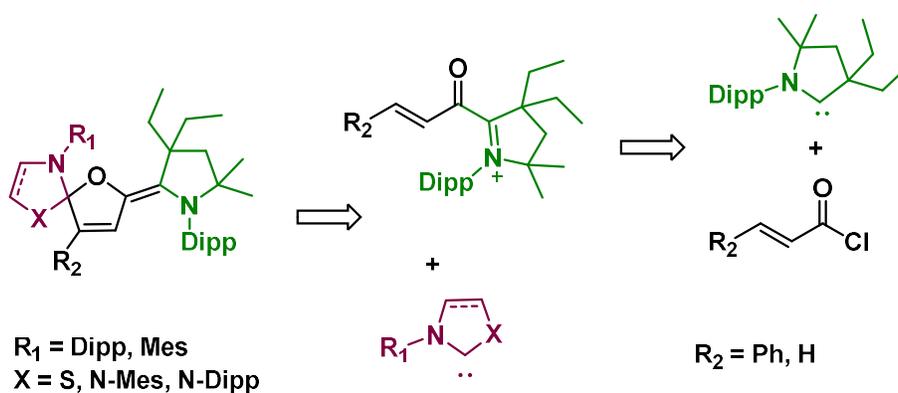


Schéma 3-9 : Rétrosynthèse des formes fermées asymétriques.

2) Synthèse des précurseurs de sel de Stenhouse

Les composés **35-37** ont été synthétisés selon un protocole développé au laboratoire (**Schéma 3-10**).¹¹⁶ Nous avons ajouté un équivalent de CAAC.Et₂ (**38**) sur une solution de chlorure de cinnamoyle dans l'Et₂O à 0 °C. L'ordre d'ajout est important pour éviter une seconde addition du carbène. Le sel de chlore **35** précipite directement dans un solvant apolaire pour former un solide jaune qui après purification a été obtenu avec un rendement de 56%. Pour améliorer sa solubilité dans les solvants organiques, nous avons réalisé une métathèse d'anion de chlore à tétrafluoroborate (BF₄⁻) à l'aide d'une solution saturée de tétrafluoroborate de sodium pour obtenir le composé **36** avec un rendement de 65%. Similairement **37** a été synthétisé à partir du 1,3-dimesityl-4,5-dihydroimidazol-2-ylidène **39**, en présence de chlorure de cinnamoyle. Le produit **37** est obtenu comme un solide jaune avec un rendement de 54%.

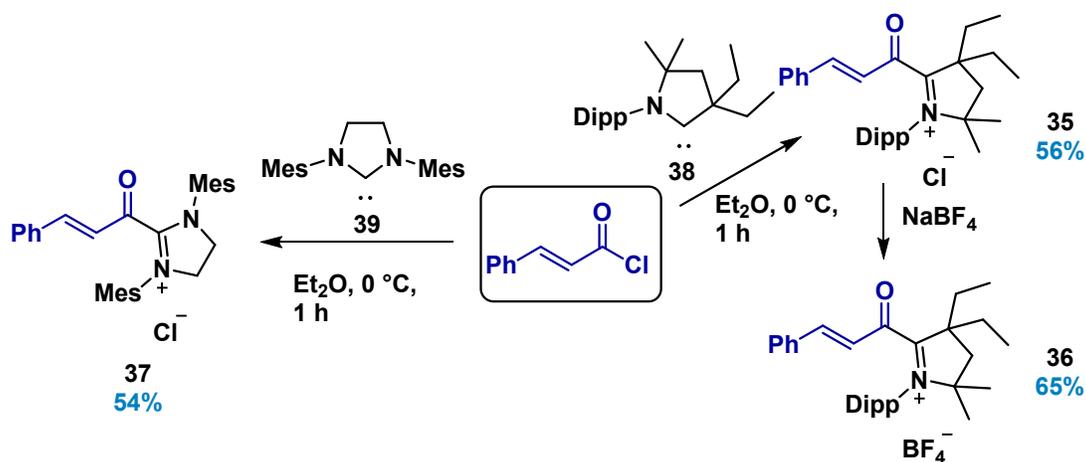


Schéma 3-10 : Précurseur de sels de Stenhouse synthétisés.

Nous avons essayé d'ajouter un second équivalent de carbènes, sur ces précurseurs. Cinq différents carbènes ont été testés (**Figure 3-12**).

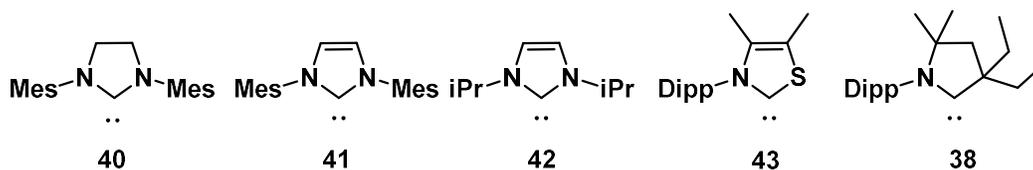


Figure 3-12 : Carbènes pour la synthèse des formes fermées asymétriques.

Les carbènes **40**, **41**, **42**, **43** ont été ajoutés sur **36** et nous obtenons dans chaque cas des solutions vertes. Les résultats sont identiques pour le mélange entre le carbène **38** et le sel d'acylium **37**. Nous observons en RMN ^1H des mélanges de produits, dont la protonation du carbène, ainsi que des dimères de carbènes dans le cas du carbène **43**.¹²³ La couleur vert foncé observée rappelait celle des radicaux **44** et **45** (**Schéma 3-11**).¹¹⁶ Ces derniers seraient issus de la réduction du sel d'acylium par le second équivalent de carbène. Le spectre RPE du brut réactionnel a montré la formation de ces composés. Il semblerait que le second équivalent de carbène peut agir comme réducteur lorsque l'addition nucléophile est trop difficile. Il est connu que l'oxydation du carbène conduit à l'abstraction d'un H' dans le milieu conduisant à la formation du sel protoné ce qui expliquerait sa formation durant la réaction malgré des conditions inertes.

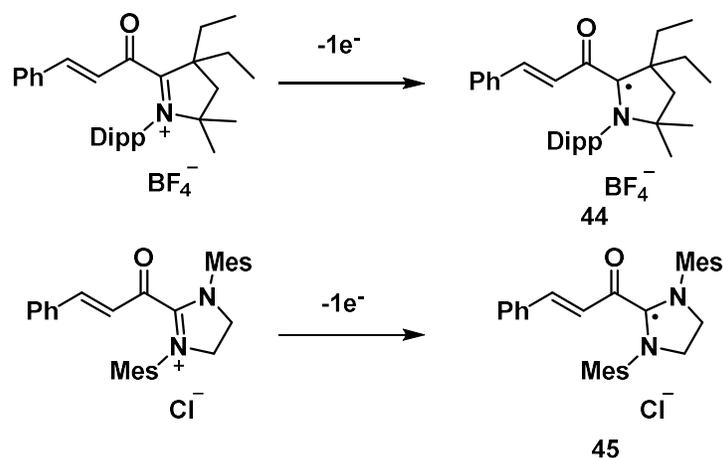


Schéma 3-11 : Exemple de produit obtenu à la suite de la réduction du sel d'acylium par des NHCs.

3) Synthèse de dérivés des sels de Stenhouse

En vue de ces résultats sur les sels de Stenhouse asymétrique, nous nous sommes repliés sur des exemples symétriques, pour lesquels l'addition nucléophile du carbène sur l'azolium nous semblait le plus favorable. Nous avons envisagé les carbènes **46**,¹¹⁵ **47**,¹²⁴ **48**¹²⁵ et **49**¹²⁶ (**Figure 3-13**) qui sont à la fois très nucléophiles mais également suffisamment électrophiles, formant *a priori* des azoliums très activés.

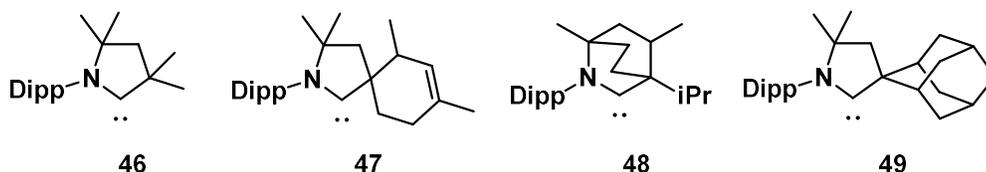


Figure 3-13 : CAACs testés pour la synthèse de nouvelles formes fermées.

Dans le cas des carbènes **48** et **49**, après réaction et traitements, aucune forme fermée n'a été observée en RMN ¹H. Cette dernière indique essentiellement la formation des produits d'hydrolyse des carbènes ainsi que les précurseurs protonés. Il est probable que le fort encombrement stérique de ces carbènes empêche la formation du produit attendu.

47 a été mélangé avec du chlorure de cinnamoyle dans le THF. À la suite de la réaction le produit majoritairement formé est l'hydrolyse du carbène. La RMN ¹H nous indique la présence de la forme fermée **50** avec un doublet caractéristique à -0,30 ppm. Cependant, d'après cette dernière le ratio entre les protons des groupements isopropyles qui correspondent à un septuplé, est de 2 : 1 pour le produit d'hydrolyse. Plusieurs essais de synthèse ont été réalisés pour réduire au maximum la présence d'eau du milieu comme avec un séchage du précurseur de carbène pendant plusieurs jours sous vide à 80 °C. Aucun résultat n'a été concluant. Par ailleurs, le produit d'hydrolyse n'a pu être séparé du mélange par cristallisation.

Le mélange du produit d'hydrolyse et de forme fermée a été dissout dans l'Et₂O, puis une solution de HCl 2M dans l'Et₂O a été ajoutée à 0 °C (**Schéma 3-12**). Le but de cette réaction est de protoner la forme fermée afin qu'elle devienne un sel de Stenhouse qui devrait précipiter dans l'Et₂O. La solution jaune initiale s'est instantanément changée en une solution rouge-

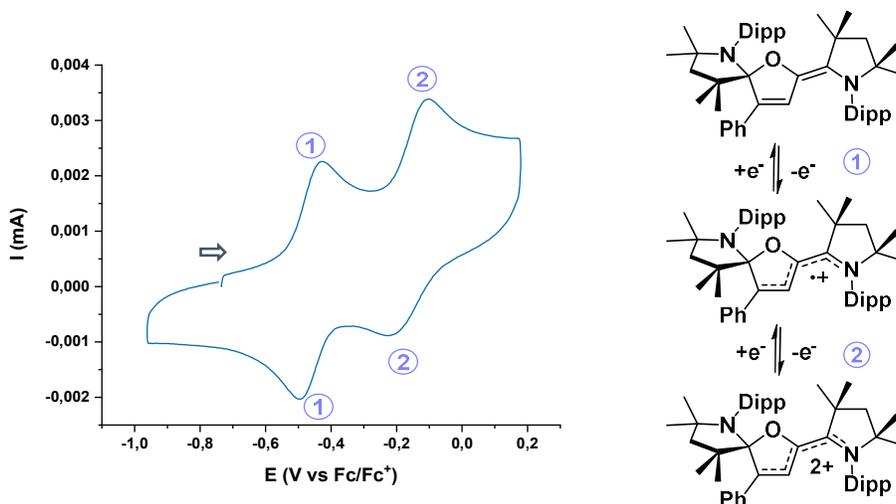


Figure 3-14 : Voltampéromogramme cyclique du composé cyclique **52** à une vitesse de balayage $\nu = 100 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$. $[C] = 1 \text{ mM}$ avec $n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ à $0,1 \text{ M}$ dans l'acétonitrile.

Le voltampéromogramme cyclique présente une première vague d'oxydation réversible à $E_0 = -0,46 \text{ V vs } Fc/Fc^+$ et une seconde vague réversible à $E_0 = -0,15 \text{ V vs } Fc/Fc^+$, correspondant respectivement à la formation du radical cation et du dication (**Figure 3-14**). Ces potentiels sont similaires à ceux de la forme cyclique **24** (processus **1** $E_0 = -0,5 \text{ V vs } Fc/Fc^+$, processus **2** $E_0 = -0,16 \text{ V vs } Fc/Fc^+$, processus **3** $E_0 = -0,27 \text{ V vs } Fc/Fc^+$). En revanche, dans le cas **24** ces processus sont partiellement irréversibles, du fait de la rapide ouverture des espèces oxydées. Nous avons effectué des cyclovoltammogrammes de **52** à des vitesses de balayages plus faibles ($50 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$, $20 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$ ainsi que $10 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$). Un processus non réversible à $-1,1 \text{ V vs } Fc/Fc^+$ est observé qui peut être attribué à la réduction de la forme ouverte du radical cation de **52** pour former un oxyallyle (processus **4**). Ces résultats indiquent que les processus d'ouverture à température ambiante sont plus lents que dans le cas de **24** mais restent de l'ordre de la seconde (**Figure 3-15**).

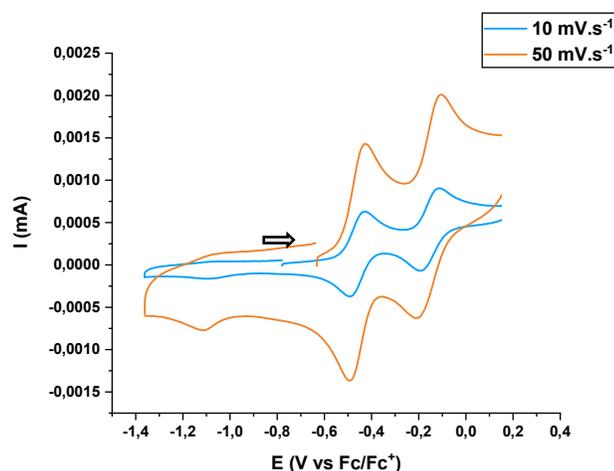


Figure 3-15 : Voltampérogrammes cycliques du composé cyclique **52** à une vitesse de balayage $\nu = 50 \text{ mV.s}^{-1}$ (orange) et $\nu = 10 \text{ mV.s}^{-1}$ (bleu). $[C] = 1 \text{ mM}$ avec $n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ à $0,1 \text{ M}$ dans l'acétonitrile.

Le fait que la diminution de l'encombrement stérique autour du motif CAAC conduit à des processus d'ouverture plus lents peut sembler surprenant. Notre interprétation est qu'une augmentation de l'encombrement stérique déstabilise moins les états de transition de ces processus que les composés correspondants à des minima d'énergie.

Nous avons réalisé l'électrolyse de **52** à $-0,47 \text{ V}$ accompagné d'une étude par RPE (**Figure 3-16**). Le spectre obtenu est similaire à celui des dérivés de **24** mais indique un mélange 1 :1 des formes cycliques et fermées du radical cation (ratio inchangé sur deux jours à température ambiante).



Figure 3-16 : Spectre RPE après électrolyse de **52** dans l'acétonitrile.

XII) Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons tout d'abord présenté la synthèse et la caractérisation de la forme fermée **24**. C'est un intermédiaire de la chimie des sels de Stenhouse qui n'avait pas été observé auparavant. Il possède une liaison C-O très longue et fragile. **24** a ainsi une réactivité similaire à celle de l'oxyallyle ouvert correspondant **28**. Nous avons pu définir les différents états redox de **24**. Le radical cation **24^{•+}** ainsi que le dication **24²⁺** s'ouvrent rapidement pour former les espèces **28^{•+}** et **28²⁺** respectivement. **28^{•+}** a été synthétisé et son étude électrochimique a permis de déterminer la stabilité à basse température de la kétocyanine non-Kekulé **28**. L'oxyallyle a été observé lors d'un suivi par spectroscopie UV-visible de la déprotonation du sel de Stenhouse **27** à basse température. Son spectre d'absorbance a été confirmé par TD-DFT. Une RMN ¹H de la déprotonation du sel de Stenhouse a aussi été réalisée. Cependant, une assignation précise des pics pour caractériser l'oxyallyle s'est avérée complexe.

Nous avons tenté d'étendre cette synthèse à d'autres dérivés d'oxyallyle à partir de carbènes stables. Notre approche s'est cependant révélée très limitée et seul le composé **52**, issu du CAAC **46** a pu être isolé et étudié.

Chapitre 4 : Synthèse et étude de dérivés du 1,3(bis)diméthylaminopentalène

Une méthode pour obtenir un déplacement bathochrome est l'homologation de la chaîne polyméthine. Cependant, dans le cas des kétocyanines non-Kekulé, cette elongation ne permet pas de stabiliser suffisamment de simples motifs comme présentés dans le chapitre 2. L'introduction d'un encombrement stérique important permet d'obtenir des espèces très persistantes, mais met en jeu des approches synthétiques plus sophistiquées. Ainsi, la synthèse des dérivés de sels de Stenhouse stabilisés, tels que présentés dans le chapitre 3, ne s'applique qu'à quelques modèles.

En 2018, K.T. Tan *et coll.* ont proposé une nouvelle stratégie consistant à forcer une configuration *s-cis* de la chaîne polyméthine afin d'obtenir un déplacement bathochrome sans allonger la chaîne carbonée. Ils ont considéré des dérivés de mérocyanines qui sont des molécules possédant un groupement donneur et un groupement accepteur reliés par un système π conjugué. Ils ont introduit un groupement phényle sur la chaîne polyméthine. Leurs calculs théoriques ont montré que l'ajout d'un substituant volumineux sur cette position (γ , **Figure 4-1**) provoque une gêne stérique trop importante avec le groupement indane-1,3-dione et favorise la configuration *s-cis*. Il en résulte un déplacement d'absorption et d'émission vers de plus basses énergies (environ 40 nm) comparé à la mérocyanine linéaire.

Tan *et coll.*

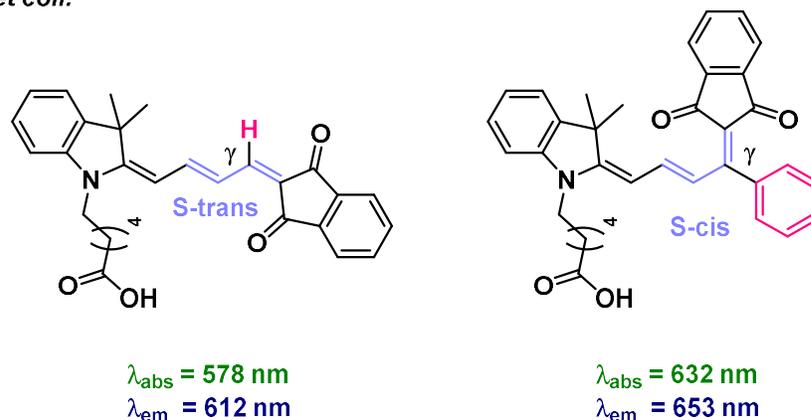


Figure 4-1 : Structures de mérocyanines avec une configuration *s-cis* et une *s-trans*.

Ce résultat nous a conduit à nous intéresser à des polyméthines comportant plusieurs motifs de configuration *s-cis*, représentés sur la **Schéma 4-1** et qui sont la forme protonnée des 1,3(bis)diméthylaminopentalène. La chimie de ces composés était peu décrite, mais nous considérons comme des synthons intéressants pour l'obtention de cyanines originales, par exemple par substitution des groupements diméthylamino par des énamines *N*-hétérocycliques (**Schéma 4-1**, voie **A**). De plus l'hydrogène en position alpha du groupement R est acide offrant une possibilité de substitution électrophile de cette position via la formation d'un intermédiaire pentalène (**Schéma 4-1**, voie **B**).

Polyméthines repliées

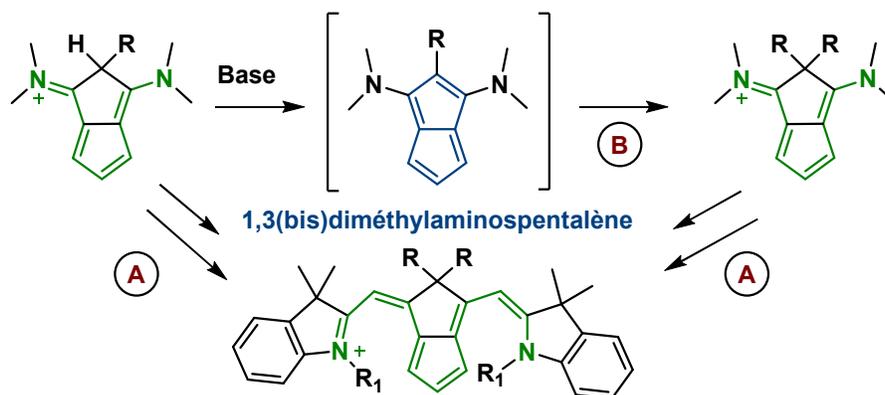
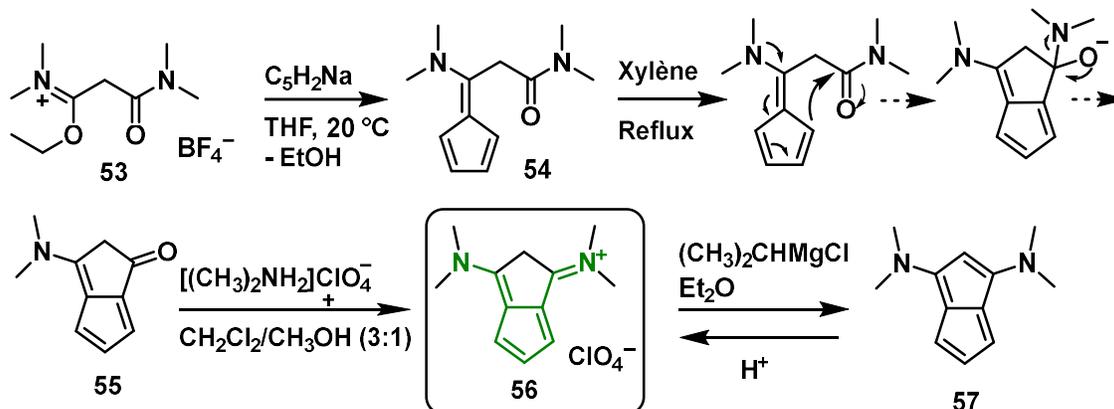


Schéma 4-1 : Structures de différentes polyméthines comportant le motif pentalène.

XIII) Synthèse via la méthode décrite par l'équipe de Hafner

La seule voie de synthèse pour obtenir la polyméthine **56** était celle décrite par l'équipe de K. Hafner dans les années 1960 (Schéma 4-2).¹²⁷ Elle se fait en trois étapes et débute par l'ajout du cyclopentadienyle de sodium sur l'amide **53** pour obtenir le fulvène **54**. Dans le xylène à reflux **54** se cyclise et perd un motif di(méthyl)amino pour former la cétone **55**. Une condensation avec le perchlorate de diméthylamonium dans un mélange CH₂Cl₂/CH₃OH (3 : 1 v/v) permet d'obtenir la polyméthine **56**.

Schéma 4-2 : Voie de synthèse proposée par l'équipe de K. Hafner pour la préparation de la polyméthine **56**.

K. Hafner a montré que l'ajout d'une base forte (ici le chlorure d'isopropylmagnésium) permet de former le 1,3-bis(diméthylamino)pentalène **57**. Ce dernier est décrit comme étant persistant à l'air pendant plusieurs heures à 20 °C et donne une solution bleu foncé dans les solvants aprotiques polaires. Seule la RMN ¹H de ce composé est rapportée. Cependant, l'ajout d'un équivalent d'acide permet le retour à la polyméthine **56** ce qui semble bien confirmer la formation du 1,3-bis(diméthylamino)pentalène **57**.

1) Antiaromaticité et stabilisation des pentalènes

Les pentalènes sont des hydrocarbures antiaromatiques dus à leur système à 8 électrons π . Ils ne respectent pas la loi définie en 1931 par Erich Hückel qui précise que « un hydrocarbure est aromatique s'il est plan et s'il possède $4n + 2$ électrons délocalisables dans un système cyclique ». ¹²⁸ Ils sont très réactifs et peuvent facilement dimériser au-dessus de -196 °C , ce qui rend leur caractérisation problématique. T. Bally *et coll.* en 1997 ont réalisé la synthèse d'un pentalène par photoclivage de son dimère et ont réussi sa caractérisation dans une matrice d'argon (**Schéma 4-3**). ¹²⁹ Un défi de la chimie des pentalènes est de trouver des stratégies de stabilisation afin de pouvoir isoler des dérivés.

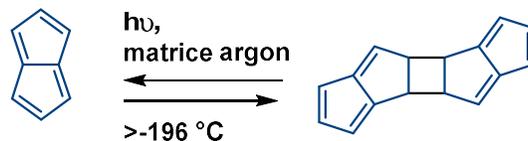
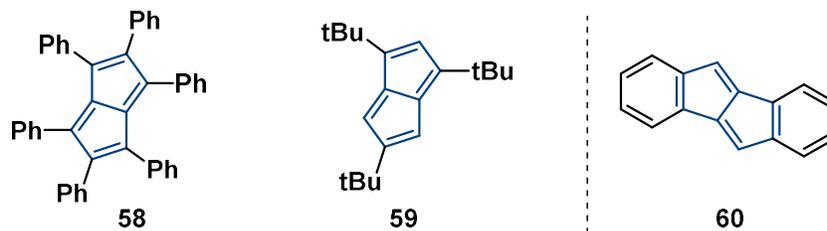


Schéma 4-3 : Dimérisation et photoclivage des pentalènes et leurs dimères.

Une première stratégie pour stabiliser les pentalènes est d'augmenter leur encombrement stérique afin d'éviter leur dimérisation. En 1962, Le Goff *et coll.* ont isolé l'hexaphénylepentalène (**Figure 4-2**, composé **58**) qui est le premier exemple de pentalène stabilisé et isolé. ¹³⁰ Un autre modèle de pentalène stériquement stabilisé et le 1,3,6-tri(tert-butyl)pentalène (**Figure 4-2**, composé **59**) isolé en 1973 par K. Hafner *et coll.* ¹³¹

Une autre stratégie pour stabiliser les pentalènes est la modification de son environnement électronique. Par exemple le composé **60** peut être considéré comme un pentalène benzofusionné. ¹³² Les exemples du 1,4-diamino-3,6-diméthylpentalène-2,5-dicarbonitrile ¹³³ (**Figure 4-2**, composé **61**) ainsi que le 1,3-bis(diméthylamino)pentalène ¹²⁷ (**Figure 4-2**, composé **57**) montrent que les effets électroniques de petits substituants peuvent également apporter de la stabilisation.

Stabilisation stérique



Stabilisation électronique

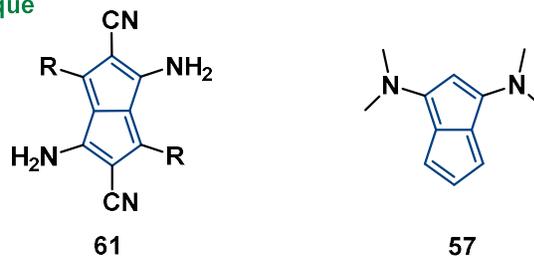


Figure 4-2 : Stabilisation des pentalènes par effet stérique (haut) et effet électronique (bas).

Dans le cas du 1,3-bis(diméthylamino)pentalène **57**, les deux groupements donneurs polarisent la molécule, ce qui stabilise sa structure électronique. En effet, elle possède plusieurs formes mésomères mettant jeu un fragment aromatique cyclopentadienyle et un vinamidinium (**Schéma 4-4**, gauche).

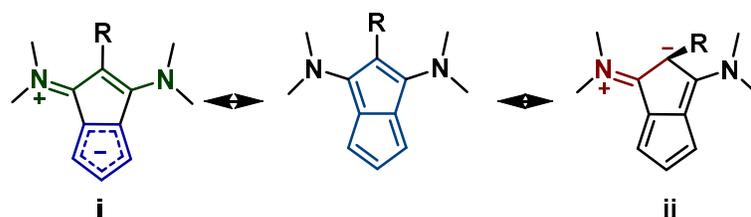


Schéma 4-4 : Formes mésomères des 1,3-bis(diméthylamino)pentalènes

Outre la protonation pour redonner la polyméthine **56**, seule l'hydrogénation du 1,3(bis)diméthylaminopentalène **57** en présence de palladium et sa cycloaddition avec l'acétylènedicarboxylate de diméthyle avait été rapportées (**Schéma 4-5**). Cette dernière réaction conduit à la formation d'un intermédiaire cyclobutène qui se réarrange rapidement pour donner un dérivé cycloheptatriène **62**.

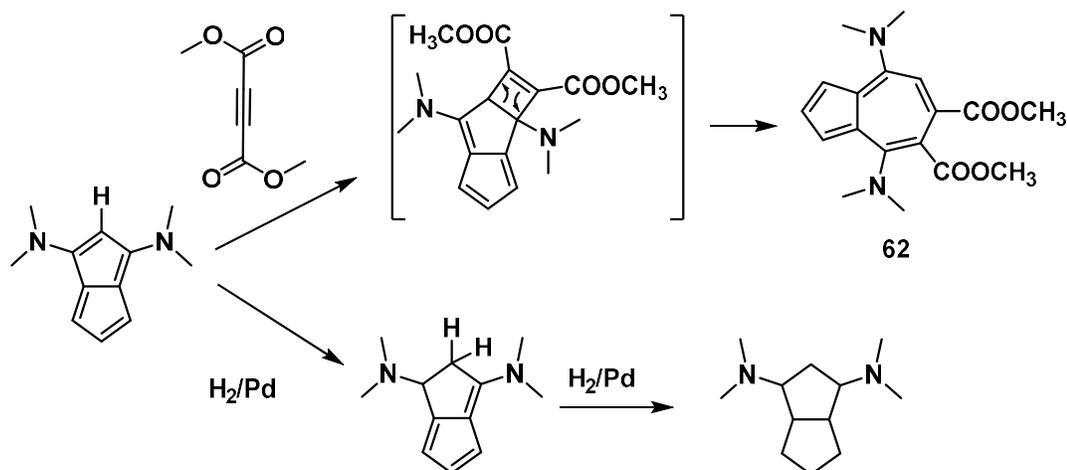


Schéma 4-5 : Réactivité réalisée par K. Hafner sur le 1,3(bis)diméthylaminopentalène **57**.

XIV) Tentatives de synthèses de nouvelles polyméthines

1) Nouvelle voie de préparation des polyméthines **56**

Une seule voie de synthèse était disponible pour la polyméthine **56**, nous avons mis au point une nouvelle approche plus générale permettant d'introduire aisément différents substituants en position 2 du 1,3(bis)diméthylaminopentalène en nous inspirant de la chimie des sels de vinamidinium développée au laboratoire.¹³⁴

Cette synthèse se réalise en trois étapes, une de moins que celle proposée par K. Hafner (**Schéma 4-6**). Pour la première étape, deux équivalents de chlorure d'iminium de phosgène (sel de Viehe) ont été ajoutés sur une solution d'amide dissoute dans le CH₂Cl₂ pour

former un sel de dichlorure d'hydrogène (HCl_2).¹³⁴ Les amides choisis varient avec leurs groupements en alpha les substituants sont : hydrogène, phényle, O-méthoxy, O-phénoxy, O-Benzoyl ainsi que chlore. Nous avons réalisé une métathèse d'anion pour former des sels d'hexafluorophosphate. Les vinamidinium dichloré **63** ont été obtenus comme des solides jaunes avec des rendements allant de 52 à 65%.

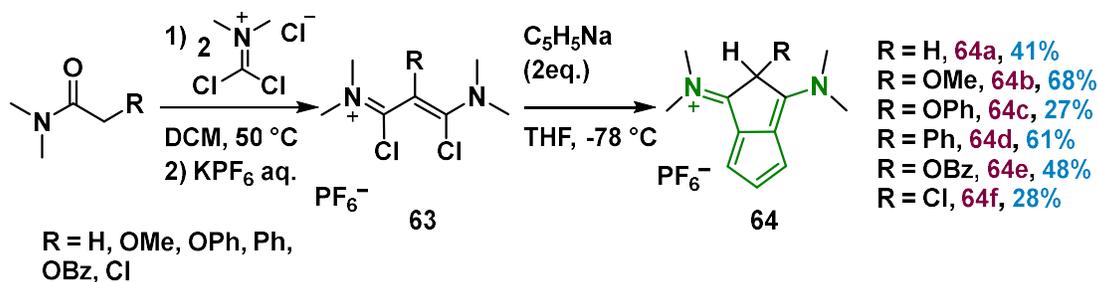


Schéma 4-6 : Nouvelle voie de préparation des polyméthines 64a-64f.

La seconde étape est une cyclisation du pentalène en utilisant deux équivalents de cyclopentadiényle de sodium sur le composé **63** à -78 °C dans le THF. Le mécanisme de la réaction est présenté ci-dessous dans le **Schéma 4-7**. Un premier équivalent agit comme un nucléophile qui attaque le vinamidinium. Le second équivalent agit comme une base pour former le fulvène **65** qui se cyclise pour donner la polyméthine **64** après la migration d'un proton. Les solides obtenus sont marron-beige et ont été synthétisés avec des rendements allant de 27 à 61%.

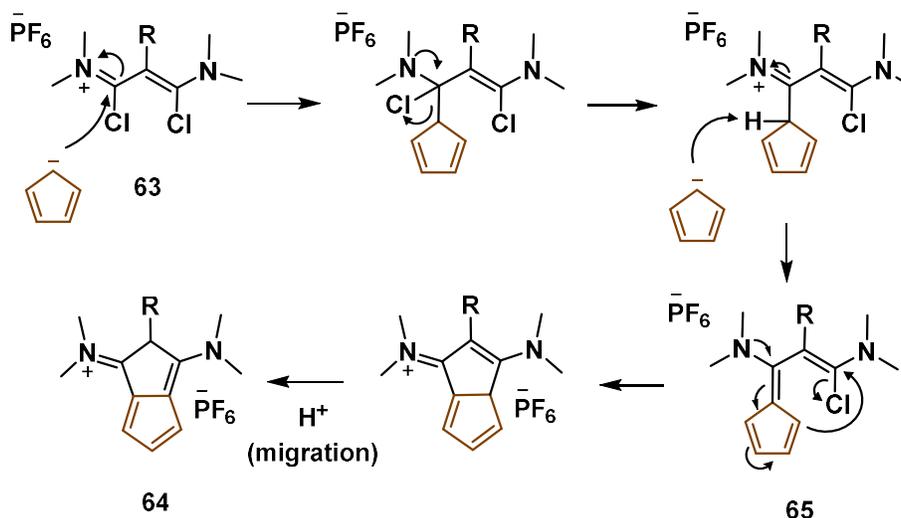


Schéma 4-7 : Mécanisme détaillé de la formation des polyméthines 64.

2) Tentatives d'homologation des 1,3-bis(diméthylamino)pentalènes

Une synthèse classique des cyanines consiste à condenser deux équivalents d'une énamine N-hétérocyclique avec une polyméthine. Nous avons tenté de faire réagir similairement les dérivés **64** (**Schéma 4-8**).

L'énamine **68** a été préparée par alkylation du dérivé indolique **67** par une quantité stœchiométrique d'iodure d'éthyle à reflux du THF pendant 20 heures. L'iminium **67**, isolé avec

un rendement de 66%, a ensuite été mis à réagir avec les polyméthines **64b** et **64f** en présence de différentes bases. Dans les conditions classiques de la chimie des cyanines (ajout d'acétate de sodium dans l'éthanol), aucune réaction n'a lieu.

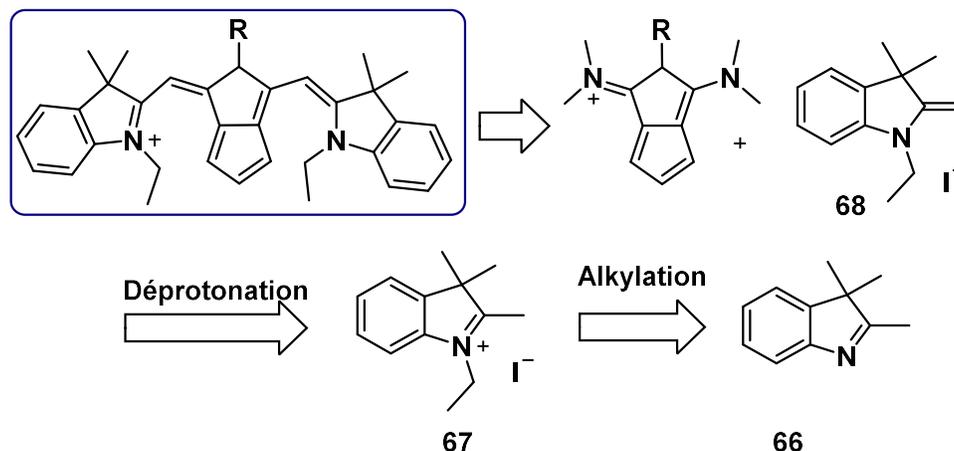


Schéma 4-8 : Rétrosynthèse pour la formation de nouvelles polyméthines à partir des dérivés 64 et d'une énamine N-hétérocyclique

Dans le cas de **64a**, nous avons mélangé l'énamine **68** préalablement isolée sur une solution de **64a** dans l'ACN à reflux (80 °C). D'après l'analyse du brut réactionnelle par RMN ^1H une réaction s'est réalisée. En effet, les protons aromatiques de **64a** (triplet à 6.98 ppm, doublet à 6.9 ppm) sont déplacés. Cependant, les groupements di(méthyl)aminos et les deux protons liés à C2 sont toujours présents. Une nouvelle tentative de synthèse a été réalisée dans le DMF avec un excès de **68** à reflux pendant 2 jours. Le mélange réactionnel a ensuite été lavé avec de l' Et_2O puis l'analyse de son spectre RMN ^1H présente un singulet à 4,0 ppm qui intègre pour un proton (singulet intégrant pour 2 H dans le cas de **64a**). La substitution par **68** des deux groupements di(méthyl)aminos n'a pas abouti. Des tests de cristallisations par diffusion lente dans un mélange ACN/ Et_2O ont été réalisés pour connaître la structure des composés obtenus. Toutefois, aucun monocristal n'a été obtenu. Dans tous les cas, les bruts réactionnels contiennent essentiellement les produits de départ et l'avancement des réactions reste faible. Nous avons supposé que la présence d'un hydrogène acide sur les polyméthines était à l'origine des problèmes rencontrés. Ceci nous a poussés à étudier les bases conjuguées correspondantes des pentalènes stabilisés électroniquement par des groupements donneurs brièvement étudiés par K. Hafner dans les années 1960.¹²⁷

XV) Étude des 1,3(bis)diméthylaminopentalène et leurs formes mésomères

1) Synthèse des 1,3-bis(diméthylamino)pentalènes

K. Hafner avait rapporté la synthèse du 1,3(bis)diméthylaminopentalène **64a** et l'avait seulement caractérisé par RMN ^1H . Il a par la suite publié une structure RX de ce composé.¹³⁵ Mais cette dernière était de très mauvaise qualité : elle présentait une alternance de liaison indiquant un caractère antiaromatique et non la structure polarisée telle représenté sur le **Schéma 4-4**.

Nous avons réalisé la déprotonation des polyméthines **64** avec le bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (KHMDs) dans le THF à basse température

(Schéma 4-9). Les pentalènes **69a-69d** sont des solides verts qui ont été isolés avec des rendements après cristallisation allant de 4 à 50% et ont été entièrement caractérisés. A noter que ces composés sont bien solubles dans la plupart des solvants organiques. Les faibles rendements viennent surtout de l'étape de cristallisation et peuvent être améliorés par concentrations successives des eaux mères.

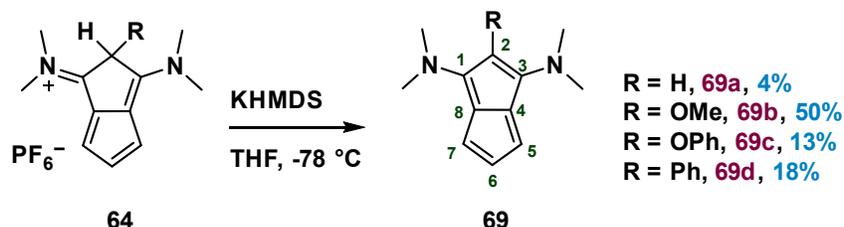


Schéma 4-9 : Déprotonation des polyméthines **64** pour obtenir les composés **69a-69d**.

Nous avons également tenté d'isoler le 2-chloro-1,3-bis(diméthylamino)pentalène **69f**. Les deux premières étapes de la synthèse ont été réalisées suivant la même procédure que précédemment. Le sel de vinamidinium ainsi que la polyméthine **64f** ont été isolés et caractérisés. Lorsque **64f** a été mis à réagir avec un équivalent de KHMDS, la solution devient verte comme attendu mais change rapidement pour devenir marron foncé. Nous avons ensuite réalisé la déprotonation dans un tube RMN (C_6D_6) et avons observé la disparition de **64f** et la formation de **69f**. Par exemple, le pic de H1 situé à 6,27 ppm du précurseur n'est plus présent dans le spectre du 1,3-bis(diméthylamino)pentalène (Figure 4-3). Les signaux caractéristiques des protons du cycle cyclopentadiène qui sont vers 7,0 ppm pour le précurseur se blindent aux alentours de 6,20 ppm. En quelques minutes le produit se décompose pour donner un mélange complexe.

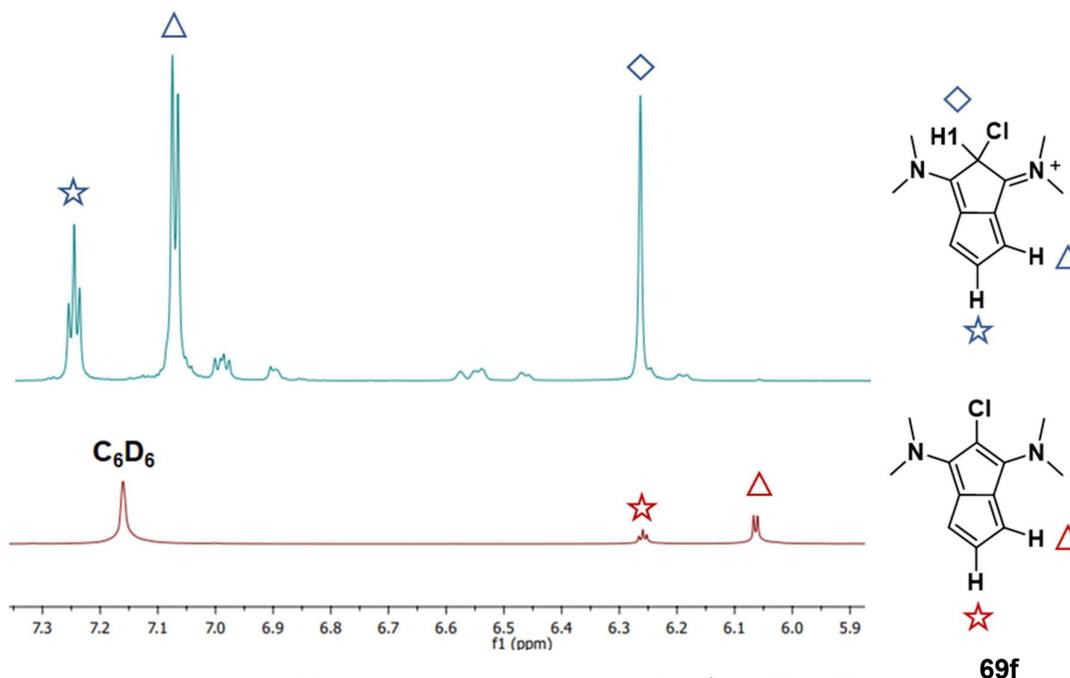


Figure 4-3 : Signaux caractéristiques en RMN 1H de **64f** et **69f**.

De même nous avons tenté la synthèse de **69e**, possédant un groupement benzoate en position 2. La déprotonation du précurseur **64e** conduit à un mélange complexe et le pentalène intermédiaire n'a pas pu être observé.

Nous avons supposé qu'une élimination de l'atome de chlore, ou du benzoate qui est également un groupe partant conduisait à la formation d'un carbène cationique très réactif. Nous avons réalisé des tentatives afin de le piéger. Deux équivalents de soufre ont été ajoutés au pentalène **69f** généré à basse température (**Schéma 4-10**). Nous espérons la formation la thiocétone cationique **70**, cependant aucun signal caractéristique n'a pu être détecté par RMN dans le mélange complexe après décomposition de **69f**. Nous avons ensuite tenté d'aider à l'abstraction d'un ion chlorure par l'ajout d'un équivalent de trifluorométhanesulfonate d'argent(I) en présence de KHMDS. Nous avons observé par RMN ^1H la formation de la forme protonée **64a**. Ce résultat surprenant pourrait être expliqué par une réactivité de type diradicalaire du carbène cationique formé transitoirement.

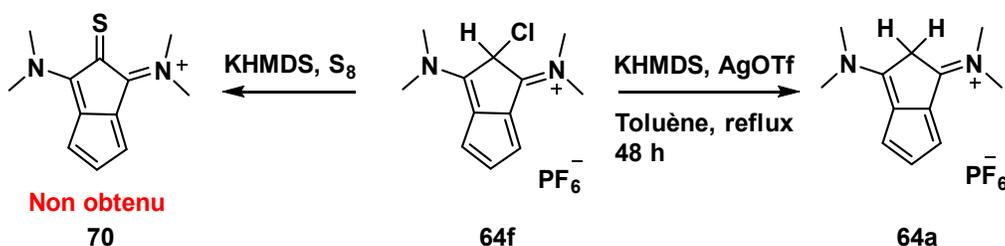


Schéma 4-10 : Tentatives de synthèse pour piéger le carbène.

2) Étude et caractérisation des 1,3-bis(diméthylamino)pentalènes

Nous avons réalisé une étude par diffraction des rayons X d'un cristal de bonne qualité du pentalène **69a** (index R : 5,4 %). Contrairement aux résultats préliminaires publiés par K. Hafner, les longueurs de liaisons C-C correspondent bien à la structure polarisée attendue associant un cycle cyclopentadienyle aromatique et un vinamidinium (**Figure 4-4**).

A noter que la structure du pentalène est légèrement asymétrique. Par exemple les longueurs de liaison entre C1-C2 (140,9 pm) et C2-C3 (141,9 pm) sont différentes. Cela est dû aux deux groupements di(méthyl)aminos qui adoptent des conformations légèrement différentes.

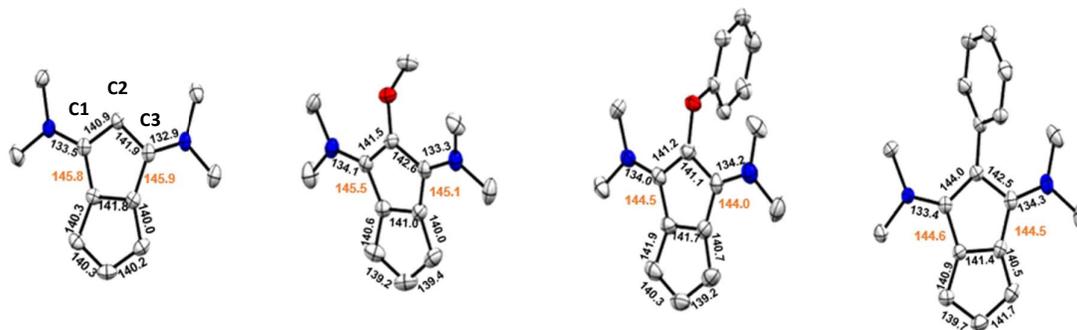


Figure 4-4 : Structure cristallographiques des 1,3-bis(diméthylamino)pentalènes (**69a-69d**) et les longueurs de liaisons du motif pentalène.

Ces tendances de longueur de liaisons ont été retrouvées dans les structures cristallographiques des autres 1,3-bis(diméthylamino)pentalènes **69b-69d**. Cependant, pour ces derniers le cycle n'est pas plan. Une pyramidalisation du carbone C2 (angle α) est observée avec des substituants plus encombrés (**Figure 4-5**). On observe également une distorsion et l'inclinaison du cycle à cinq chaînons (angle β). Cette dernière est certainement une conséquence de la pyramidalisation α , les substituants R poussant le cycle cyclopentadiényle de l'autre côté du plan. En effet, des distorsions semblables à β sont connues dans des alcènes encombrés tels que les norbornadiènes, sesquinorbornadiènes et oxasesquinobornadiènes.¹³⁶

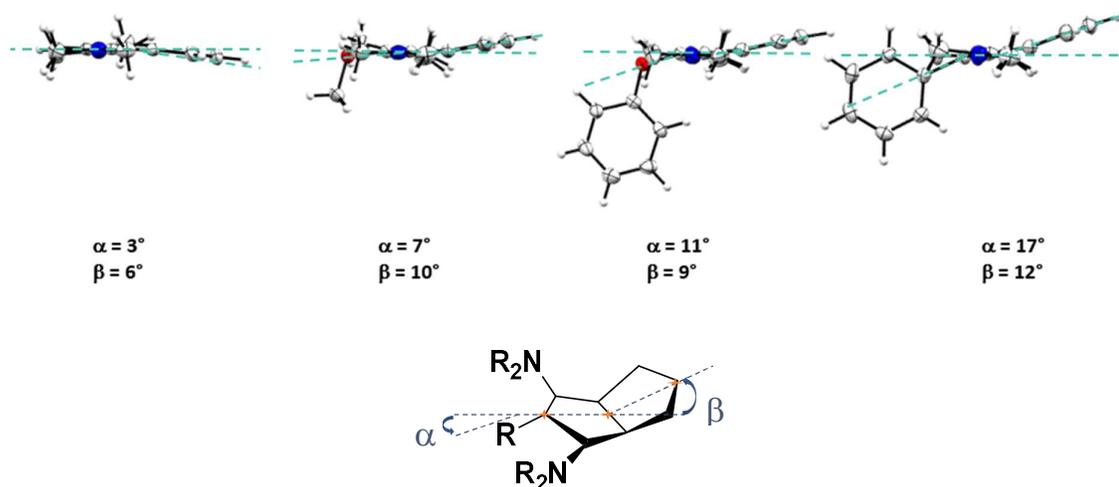


Figure 4-5 : Vu latérales des structures cristallines des 1,3-bis(diméthylamino)pentalènes **69a-69d**.

D. Martin a réalisé des calculs de DFT. Les géométries optimisées reproduisent les structures expérimentales, indiquant que les distorsions observées ne sont pas le résultat de l'environnement cristallographique. La géométrie de **69a**, a été optimisée pour différentes valeurs de l'angle α (**Figure 4-4**). Plus ce dernier augmente, plus les longueurs de liaison de C1-C2 s'allonge et C1-C8 se raccourcit. Ceci est en accord avec un poids plus important d'une forme mésomère ylure **ii** au détriment de la forme polarisée **i**. La Fonction de Localisation Electronique (ELF) de la molécule a été analysée.¹³⁷ Cette méthode permet d'obtenir une partition de la densité électronique et de définir des zones (bassins) qui peuvent être attribuées à des liaisons, des doublets non liants, des électrons, etc.^{138,139} Comme attendu, l'augmentation de l'angle α correspond bien à une augmentation de la population du doublet électronique non liant en position C2 (**Figure 4-4**, sphère rouge). L'analyse ELF des structures optimisées de **69b-69d** indiquent également la présence d'un doublet électronique sur C2 avec une population moyenne d'environ un électron, suggérant un poids équivalent pour les formes mésomères **i** et **ii**.

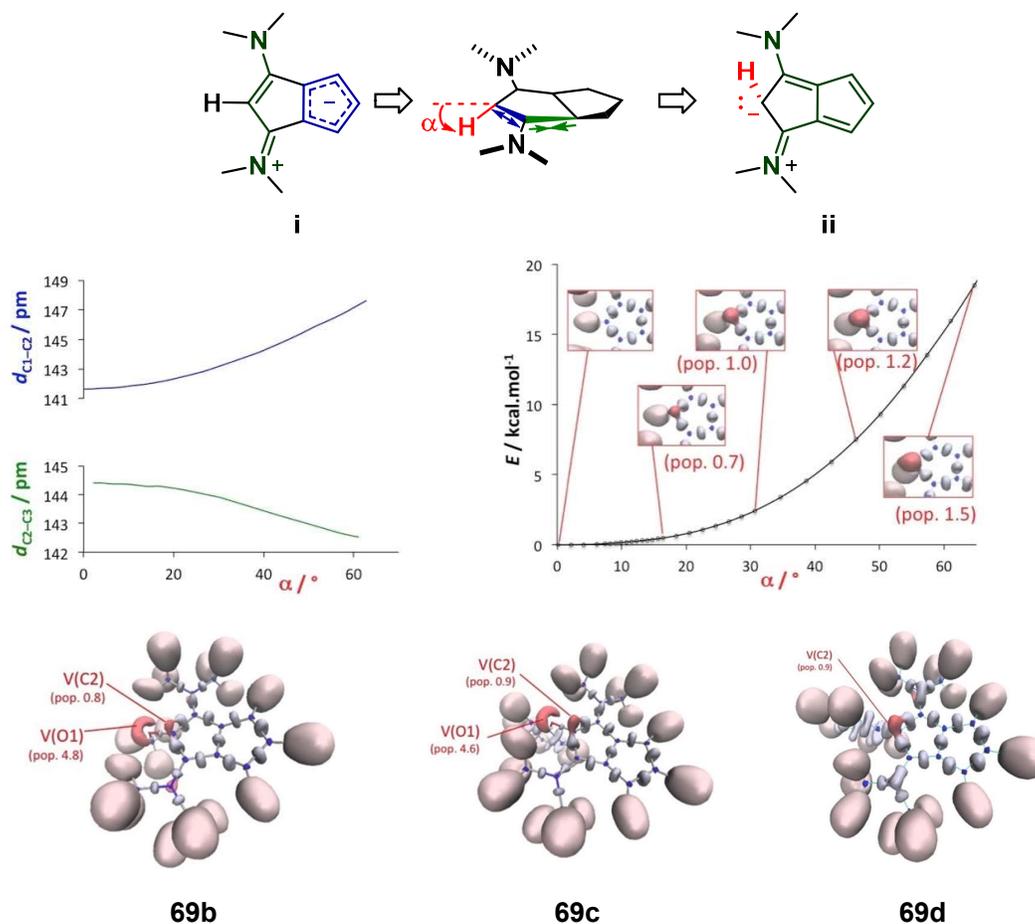


Figure 4-4 : Longueurs des liaisons (C1-C2 et C1-C8) et énergie de l'optimisation de 69a en fonction de l'angle α . Représentations de l'ELF calculé à une isovaleur de 0,80 pour les structures optimisées de 69b-69d. Les volumes rouges : doublets non liants ; bleu : électron de cœur ; beige : bassins des liaisons C-H ; gris : autres liaisons.

Nous avons remarqué que les déplacements chimiques des signaux des spectres RMN ¹H des pentalènes **69a-69d** étaient très sensibles à la polarité du solvant (**Figure 4-5**). Par exemple, dans le cas de **69d** les protons du motif cyclopentadiène correspondent à un doublet et un triplet respectivement à 6,10 ppm et 6,0 ppm dans le benzène deutéré ($\epsilon_r = 2,3$). Ces signaux sont blindés respectivement à 5,9 et 5,6 ppm dans le chloroforme deutéré ($\epsilon_r = 4,8$), 5,4 et 5,7 ppm dans l'acétonitrile deutéré ($\epsilon_r = 37,5$). Ces résultats suggèrent que la polarité du solvant a un contrôle important sur la polarité de la molécule et donc le poids respectif des formes mésomères **i** et **ii** dans sa structure électronique.

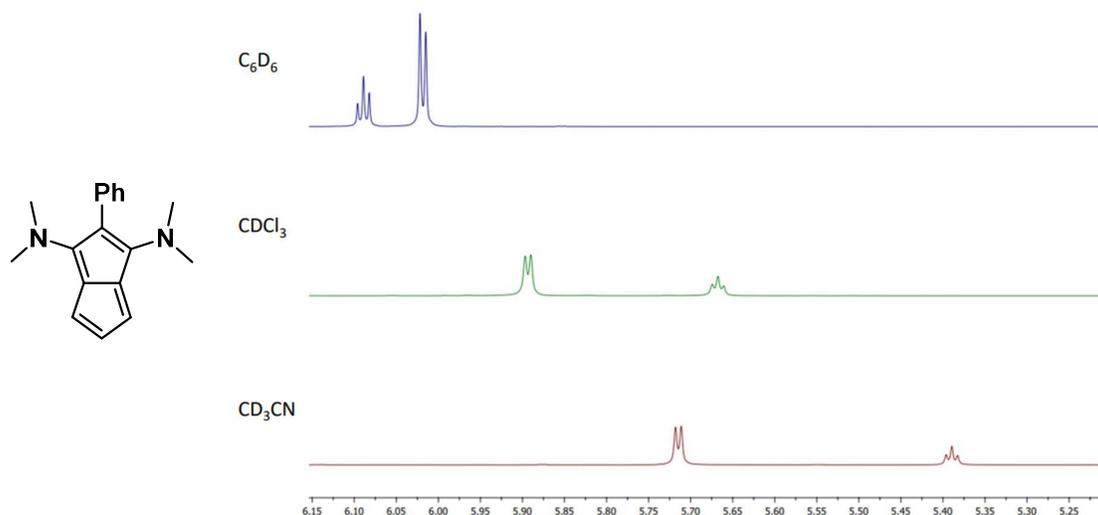


Figure 4-5 : Spectres RMN ^1H du pentalène Ph dans différents solvants (C_6D_6 , CDCl_3 , CD_3CN).

De même, les spectres UV-visible montrent que la polarité du solvant a une influence sur la stabilité relative de l'état excité. En effet, nous avons observé un solvatochromisme négatif (Figure 4-6). Par exemple, la bande d'absorption principale de **69b** subit un déplacement bathochrome de 30 nm lorsque l'on passe du toluène à l'acétonitrile.

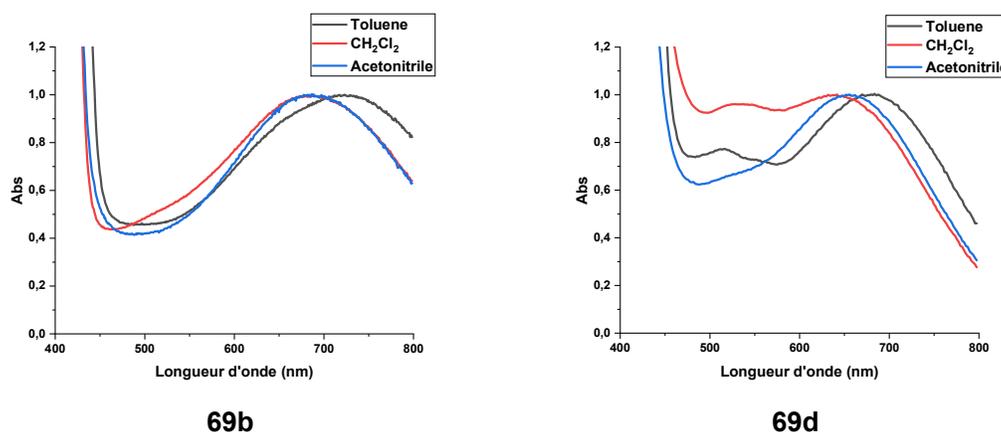


Figure 4-6 : Spectres UV-visible de **69b** et **69d** dans différents solvants (toluène, acétonitrile et dichlorométhane).

3) Étude de la réactivité des 1,3-bis(diméthylamino)pentalènes

La réactivité de ces composés avait été très peu explorée (Schéma 4-5). Comme leur structure électronique suggérait une forte nucléophilie, nous avons fait réagir les 1,3-bis(diméthylamino)pentalènes **69b-69d** avec un agent alkylant. Nous avons ajouté un excès de trifluorométhanesulfonate de méthyle sur une solution de pentalène dans l'éther diéthylique à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Des sels de triflates ont précipité. Ils ont été purifiés par cristallisations et caractérisés. Dans le cas de **69b** et **69c** il se forme les polyméthines **71a** et **71b** résultant d'une alkylation en position 2 (Schéma 4-11).

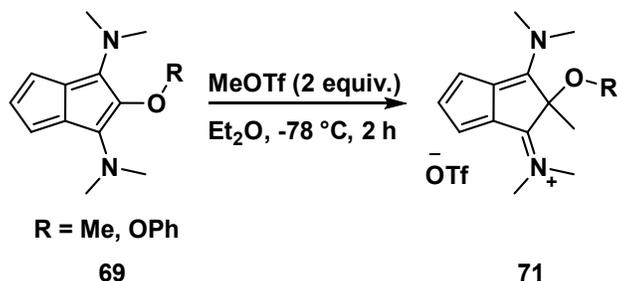


Schéma 4-11 : Méthylation des pentalènes 71a et 71b.

Dans le cas du pentalène **69d** possédant un groupement phényle, la RMN ^1H montre qu'il se forme un mélange du produit d'alkylation en C2 et d'un second composé. Un cristal de ce dernier a pu être obtenu. Bien qu'il soit d'une qualité médiocre (index R = 23,6%), l'analyse par diffraction des rayons X nous a cependant permis de l'identifier. Il s'agit du dimère du produit résultant de l'alkylation en position 4 (**Schéma 4-12**).

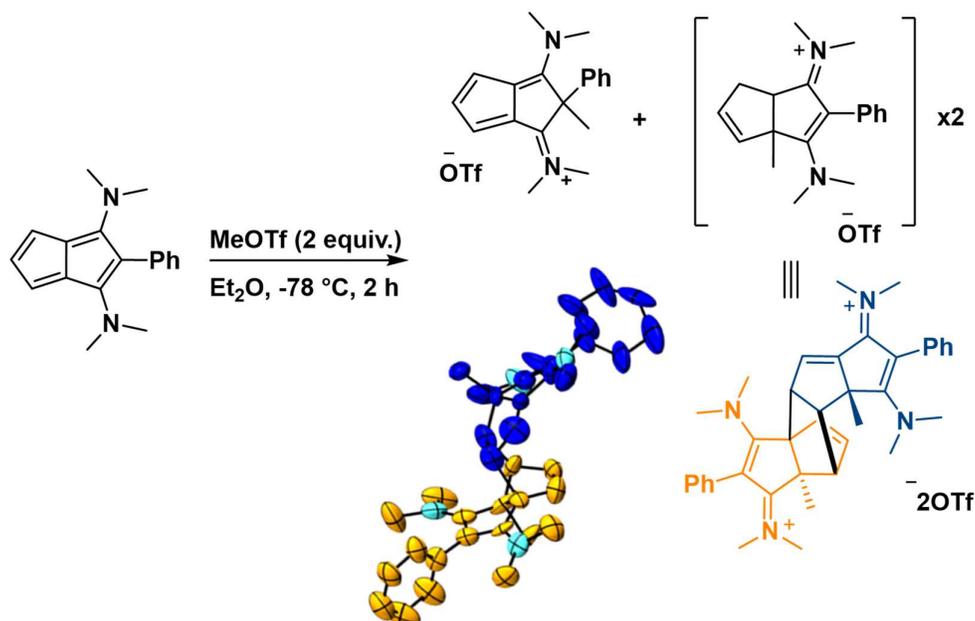


Schéma 4-12 : Méthylation de 69d accompagné de la structure cristallographique de son dimère méthyli.

Nous avons fait réagir deux équivalents de **69b** avec le 1,2-dibromoéthane dans l'espoir de relier deux fragments polyméthines (**Schéma 4-13**). Malheureusement, **69b** agit comme une base et non comme un nucléophile. En effet, après agitation dans le THF pendant 16 heures, le spectre RMN ^1H du brut réactionnel présente seulement la forme protonée **64b**.

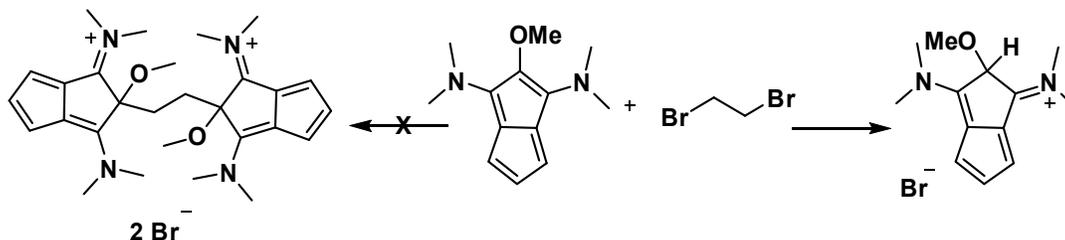


Schéma 4-13 : Réaction entre 69b et le 1,2-dibromoéthane.

Nous avons fait réagir **69b** avec un accepteur de Michael : l'acrylate de méthyle. Après traitement une huile orange est obtenue. Une analyse par spectrométrie de masse (ESI-MS) indique la formation d'un adduit 1 :1 entre les deux composés. Les spectres RMN ^1H et ^{13}C sont cohérents avec la formation du produit **72** résultant de l'addition 1,4 du pentalène suivi d'une cyclisation par l'attaque de l'oxygène de l'énolate formé sur un fragment iminium (**Schéma 4-14**). La RMN indique la formation d'un seul diastéréomère qui n'a pu être identifié ni par une analyse COSY ni par diffraction des rayons X (nous n'avons pas réussi à obtenir des cristaux de qualités suffisantes).

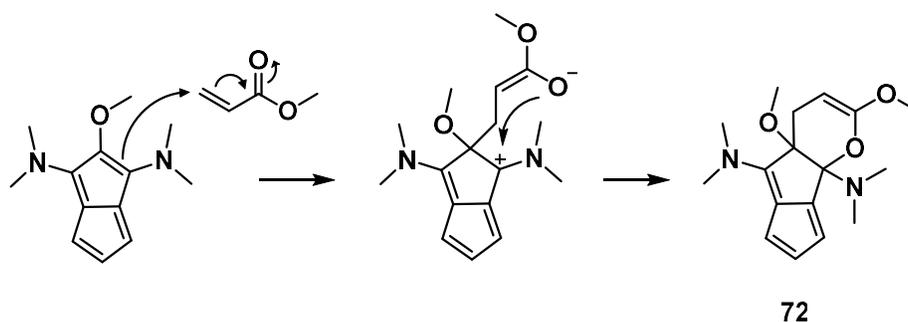


Schéma 4-14 : Mécanisme supposé pour la formation du composé 72.

Les pentalènes antiaromatiques sont connus pour être des ligands de métaux de transition sous leurs formes réduites.¹⁴⁰ Dans le cas des 1,3-bis(diméthylamino)pentalènes, nous avons considéré deux sites de coordination potentiels : le carbone nucléophile en position 2 et le fragment cyclopentadiényle.

Les tests de complexation ont été réalisés sur **69b** et **69d** (**Schéma 4-15**). Dans un premier temps, pour complexer la position C2 nous avons utilisé des complexes d'or (Au(THT)Cl et Au(PPh₃)Cl). Cependant, les spectres de RMN ^1H indiquent la formation de mélanges complexes. Nous avons essayé de cristalliser les produits obtenus mais sans succès. Par la suite le diéthyléthérate de trifluorure de bore a été ajouté sur des solutions de **69b** et **69d** à basse température dans le toluène. Seul les produits protonés **64b** et **64d** ont été assignés par RMN ^1H .

Enfin, deux équivalents de **69b** ont été mélangés avec le [Ru(*p*-cymène)Cl₂]₂. La réaction a été réalisée sur une nuit à reflux, cependant l'analyse par RMN ^1H ne présente aucune modification, les produits majoritaires sont le complexe de [Ru(*p*-cymène)Cl₂]₂ accompagné de **64b**. De même aucune réaction n'est observée après un ajout du chlorure de fer(II).

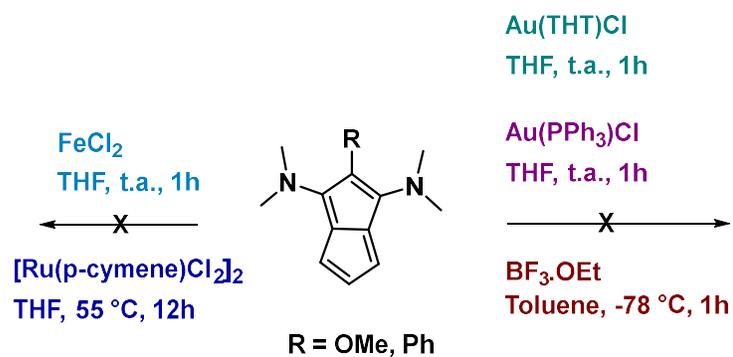


Schéma 4-15 : Tentatives de complexation des composés 69b et 69d.

XVI) Conclusions et perspectives

Au cours de ce chapitre, nous sommes intéressés l'étude d'une série de dérivés de 1,3-bis(diméthylamino)pentalènes. L'étude de leurs monocristaux par diffraction des rayons X a montré qu'ils adoptaient différentes géométries en fonction de leurs substituants entre une forme polarisée composée d'une chaîne vinamidinium liée à un cyclopentadiényle et une forme ylidique. Ces composés sont basiques et nucléophiles. Cependant, peu d'électrophiles permettent de les substituer proprement et sélectivement.

Conclusion Générale

Les cyanines possèdent une photostabilité médiocre et leurs oxydations (ou réductions) conduisent à des processus radicalaires, généralement irréversibles, les rendant peu performantes pour certaines applications. Les travaux décrits dans ce manuscrit portaient sur l'exploration de nouvelles stratégies pour concevoir des cyanines originales, notamment redox-actives et, si possible, stables sous plusieurs degrés d'oxydation. De ce point de vue, l'étude de polyméthines précurseurs de pentalènes s'est révélée décevante, car il nous a été impossible d'introduire un motif N-hétérocyclique (pour obtenir des motifs cyanines) ou de coordiner des métaux (pour obtenir des complexes redox actifs de type ferrocène/ferricénium par exemple). L'étude de la forme pentalène a néanmoins mis à jour des composés à la structure électronique originale, qui échappent à l'antiaromaticité de leur cycle π -conjugué à 8 électrons en adoptant des structures polarisées possédant un fort caractère d'ylure.

Ce travail a aussi permis d'explorer les possibilités offertes par l'extension de la chaîne conjuguée des dérivés d'oxyallyles développés précédemment au laboratoire. La synthèse de bis(iminium)cétones, a permis d'évaluer la viabilité des kétocyanines non-Kekulé correspondantes (formes oxydées à deux électrons) et de leur radicaux cations (formes oxydées à un électron). Les études électrochimiques ont notamment montré que la stabilisation apportée par de simple substituants aminés sans encombrement stériques était insuffisante. Toutefois, nous avons montré le potentiel des azacoumarines en tant que motif redox-actif, même si les cyanines correspondantes sont difficiles d'accès et n'ont pu être obtenues.

Les modèles les plus persistants ont été finalement obtenus par addition de carbènes stables sur le chlorure de cinnamoyle. Même si cette réaction est limitée à l'utilisation de quelques carbènes de type CAAC, elle a permis de synthétiser et de caractériser une cyanine non-Kekulé dérivée des sels de Stenhouse. Ce composé a une chimie redox riche, car il peut exister sous 3 degrés d'oxydation, sous forme cyclisée ou ouverte. Nous avons notamment pu isoler son radical cation oxyallyle, très persistant à l'air.

Chapitre 5 : Partie expérimentale

1) Experimental conditions and instrumentation

A) General methods and materials

Unless otherwise stated, all manipulations were carried out in a dry argon environment using normal Schlenk or dry box methods. Standard solvent drying procedures were used (Na/Benzophenone for diethylether and THF, Na for toluene, and CaH₂ for pentane, CH₂Cl₂, and ACN) under argon.

B) Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy

All NMR spectra were recorded on the NMR-ICMG platform of Grenoble with Bruker Avance 400 or 500 MHz spectrometers at 298 K. Free Induction Decays (FID) were processed by a Fourier transform function and analyzed on MestReNova 6.0.2. Software.¹⁴¹ Chemical shifts (δ) are stated in ppm and are referenced to SiMe₄ (¹H, ¹³C) and CFC₃ (¹⁹F). Coupling constants *J* are given in hertz as positive values. The following abbreviations were used to describe the multiplicities: s = singlet, d = doublet, t = triplet, qua = quadruplet, dd = doublet of doublet, m = multiplet, dt = doublet of triplet, sept = septet, br = broad.

C) High Resolution Mass Spectroscopy

Mass spectrometry analyses were carried out at the DCM mass spectrometry facility with a Finnigan Polaris Q (ThermoQuest) or an Esquire 3000 plus (Brucker Daltonics). The techniques used were electrospray ionization (ESI) or chemical ionization (CI). High-resolution mass spectrometry analyses (HRMS) were conducted using a Bruker maXis mass spectrometer and were performed in positive Electrospray Ionisation (ESI+) mode.

D) Electron Paramagnetic Resonance

X-band EPR spectra were recorded at room temperature with a EMX Bruker spectrometer equipped with a standard ER4102ST Bruker cavity.

E) Single Crystal structure analysis

An Xcalibur Sapphire3 instrument was used to gather single crystal X-ray diffraction data. X-ray diffraction analyses were performed by Dr. Jacques Pecaut at the CEA of Grenoble. Crystallographic structures were drawn with the Mercury 2020.3.0 software.¹⁴² A summary of the data collection and structure refinements is provided in the section of X-ray structures. Published structures are accesible in the Cambridge Crystallographic Data Centre.^{143,144,145}

F) Melting point measurement

Melting points were measured using a Büchi B-545 apparatus system.

G) Ultraviolet-Visible spectroscopy

A Varian Cary 300 Scan UV-visible spectrophotometer was used to measure the UV-visible absorbance spectra of isolated products. Quartz cells with a 1 cm path length were used for the scans covering the spectral range from 250 to 800 nm.

An Avantes Avalight-DH-S-BAL spectrophotometer (2 mm cell) was used to monitor the reaction at low temperature in order to observe **28**.

H) Infrared spectroscopy

Infrared (IR) data were recorded on Perkin-Elmer GS2000 IR spectrophotometer with a Golden-Gate ATR unit in the solid state. Absorption frequency is given in cm^{-1} and only the strongest absorptions are provided.

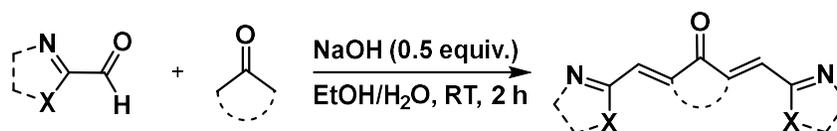
I) Electrochemistry

Electrochemical experiments were carried out in a glovebox under an atmosphere of dry argon at 22 °C (air-conditioned room) employing a Biologic SP-300 potentiostat. An Avantes Avalight-DH-S-BAL spectrophotometer (2 mm cell) was used to analyze electrochemical processes carried out at low temperatures. A silver reference electrode (10^{-3} M AgNO_3 in 0.1 M $[\text{nBu}_4\text{N}]\text{PF}_6$ in CH_3CN) was used. Cyclic voltammetry experiments were performed in 0.1 M $[\text{nBu}_4\text{N}]\text{PF}_6$ CH_3CN solution. A vitreous carbon disk (3 mm in diameter) as working electrode and a platinum wire as auxiliary electrode were employed. All potentials are reported in V vs Fc^+/Fc . Ferrocene was used as standard, and all reduction potentials are reported with respect to the $E_{1/2}$ of the Fc/Fc^+ redox couple.¹⁴⁶ Electrochemical bulk reactions were performed using reticulated vitreous carbon electrode.

For the compound **13** and **28**⁺ an Ivium Compacstat potentiostat was used, the electrochemical EPR experiment was carried out in-situ. The electrochemistry cell was made up of a commercial Wilmad aqueous flat cell sealed with silicon caps and metal wires: platinum wires for the working electrode and silver wires for the counter electrode. Before being measured in the EPR cavity, the cell was fully inflated and then tightly secured in a glove box under an argon atmosphere. The sample volume was 150 μl . In an electrolytic solution of degassed acetonitrile (Fisher Chemical) with TBAPF_6 (Sigma Aldrich) at 0.2 M, the studied compounds were dissolved at a concentration of 1 mM. A ferrocene solution was used at the end of the experiment to control the potential from the pseudo-reference.

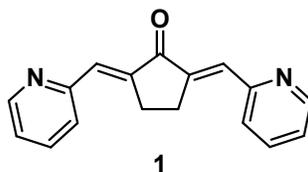
2) Experimental procedures and characterization data

General procedure (G1) for the synthesis of (1, 5, 8a, 8b, 9b, 9c).¹⁴⁷



In a round-bottom flask containing EtOH and water, the corresponding aldehyde (2 equiv.) and ketone (1 equiv.) were dissolved. The reaction was then stirred at room temperature while NaOH (0.5 equiv) solution was added dropwise. The precipitated product was filtered and washed with cold water to afford the corresponding product.

Synthesis of (2*E*,5*E*)-2,5-bis(pyridin-2-ylmethylene)cyclopentan-1-one (1).



Prepared according to the Procedure G1: Cyclopentanone (2.2 mL, 25.0 mmol), picolinaldehyde (5.4 g, 50 mmol) in a mixture of H₂O (50 mL) and EtOH (50 mL) with a solution of NaOH (0.5 g, 12.5 mmol) in water afforded the product **1** as a yellow needle (5.53 g, 21.1 mmol, 84% yield)

M.p (°C): 193-195.

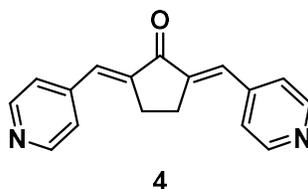
IR ν_{\max} (cm⁻¹): 2939, 2877, 1607, 1580, 1568, 1472, 1424, 1276, 1163, 1147, 1050, 993, 939.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.74 (dd, $J = 4.7, 0.9$ Hz, 2H), 7.73 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 2H), 7.58 – 7.49 (m, 4H), 7.22 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.0$ Hz, 2H), 3.36 (s, 4H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 197.91, 155.33, 150.16, 142.05, 136.42, 131.66, 127.29, 122.93, 27.32.

MS-ESI (m/z): Calc. for C₁₅H₁₆N₄O 262.31. Found 263.15 [M+H]⁺.

Synthesis of (2*E*,5*E*)-2,5-bis(pyridin-4-ylmethylene)cyclopentan-1-one (4).



Prepared according to the Procedure G1: Cyclopentanone (1.0 mL, 12.5 mmol), pyridine-4-carbaldehyde (2.37 mL, 25 mmol) in a mixture of H₂O (25 mL) and EtOH (25 mL) with a solution of NaOH (0.25 g, 6.25 mmol) in water afforded the product **4** as a yellow needle (1.7 g, 6.5 mmol, 53% yield).

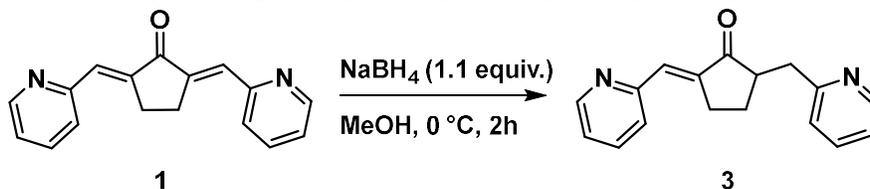
M.p (°C): 210-213.

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 2953, 2913, 1692, 1608, 1630, 1593, 1540, 1505, 1447, 1417, 1223, 1171, 925.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.70 (d, $J = 5.9$ Hz, 4H), 7.49 (s, 2H), 7.41 (d, $J = 5.8$ Hz, 4H), 3.16 (s, 4H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 195.52, 150.61, 142.57, 140.92, 131.71, 124.22, 26.51.

MS-ESI (m/z): Calc. for C₁₅H₁₆N₄O 262.31. Found 263.12 [M]⁺.

Synthesis of (*E*)-2-(pyridin-2-ylmethyl)-5-(pyridin-2-ylmethylene)cyclopentan-1-one (**3**).

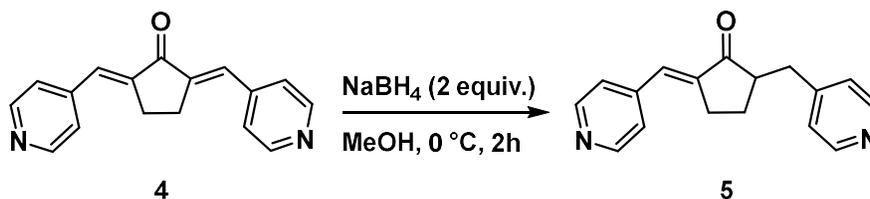
Compound **1** (1.0 g, 3.8 mmol) was dissolved in MeOH (40 mL) and NaBH₄ (0.16 g, 4.2 mmol) was slowly added at 0 °C. The mixture was stirred two hours at room temperature. The solution was quenched with water, extracted with EtOAc (3 x 30 mL) washed with brine (1 x 15mL) and dried over Na₂SO₄ and then dried under vacuum to afford **4** as a yellow solid (0.94 g, 3.6 mmol, 94% yield).

M.p (°C): 164-166.

IR ν_{max} (cm⁻¹): 1705 (C=O).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.69 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.70 (td, *J* = 7.7; 1.7 Hz, 1H), 7.59 (td, *J* = 7.6 ; 1.7 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.12 (dt, *J* = 7.3; 5.0 Hz, 1H), 3.44 (dt, *J* = 9.8; 4.9 Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.62 (m, 1H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 208.1, 159.9, 155.1, 149.9, 149.3, 140.3, 136.3, 136.3, 130.3, 126.8, 123.5, 122.8, 121.3, 48.9, 38.3, 28.1, 26.9.

Synthesis of (*E*)-2-(pyridin-4-ylmethyl)-5-(pyridin-4-ylmethylene)cyclopentan-1-one (**5**).

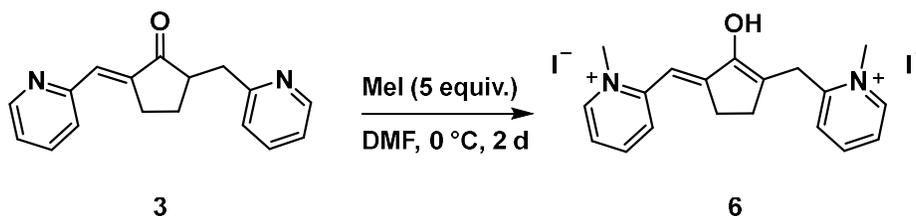
Compound **4** (1.0 g, 3.81 mmol) was dissolved in MeOH (40 mL) and NaBH₄ (0.29 g, 7.62 mmol) was slowly added at 0 °C. The mixture was stirred two hours at room temperature. The solution was quenched with water, extracted with EtOAc (3 x 30 mL) washed with brine (1 x 15mL) and dried over Na₂SO₄ and then dried under vacuum to afford **5** as a yellow oil (0.94 g, 3.6 mmol, 94% yield).

IR ν_{max} (cm⁻¹): 1717 (C=O); 1595 (C=C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.64 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 8.50 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 6 Hz; 2H), 7.31 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 1.58 (m, 1H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 206.4, 150.9, 149.7, 148.9, 142.6, 130.1, 124.4, 124.1, 49.4, 35.2, 27.4, 26.6.

Synthesis of (*E*)-2-((2-hydroxy-3-((1-methylpyridin-1-ium-2-yl)methyl)cyclopent-2-en-1-ylidene)methyl)-1-methylpyridin-1-ium iodide (6**).**



3 (1.86 g, 7.0 mmol) was dissolved in DMF (6 mL), the reaction mixture was cooled down to 0 °C. Methyl iodide (2 mL, 35.2 mmol) was slowly added. After 20 minutes the solution was allowed to warm to room temperature and stirred for 3 days. Et₂O was added and a yellow solid precipitated. After a decantation the solid was washed with CH₂Cl₂ (5 mL) and then dried under vacuum to afford **6** as a yellow solid (1.68 g, 3.1 mmol, 43% yield).

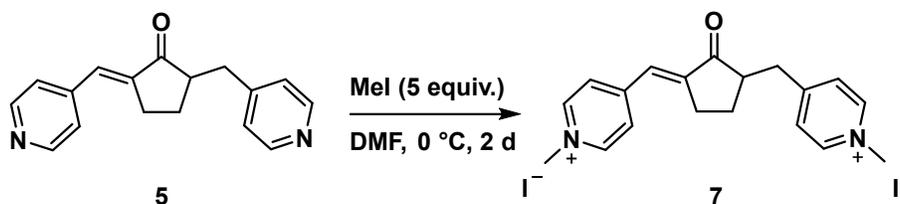
M.p (°C): 191-193.

IR ν_{max} (cm⁻¹): 3000-3500 (OH), 1627 (C=C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.6 (s, 1H), 9.03 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 8.93 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.54 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.44 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 8.03 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.83 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.31 (s, 3H), 4.29 (s, 3H), 4.19 (s, 2H), 2.97 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 2H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 157.4, 155.9, 152.7, 152.3, 147.4, 146.7, 145.9, 144.6, 128.9, 126.9, 126.2, 124.6, 124.2, 55.4, 46.4, 45.9, 31.8, 30.3.

Synthesis of (*E*)-1-methyl-4-((3-((1-methylpyridin-1-ium-4-yl)methyl)-2-oxocyclopentylidene)methyl)pyridin-1-ium iodide (7**).**



5 (0.6 mg, 2.26 mmol) was dissolved in DMF (6 mL), the reaction mixture was cooled down to 0 °C. Methyl iodide (0.7 mL, 11.34 mmol) was slowly added. After 20 minutes the solution was allowed to warm to room temperature and stirred for 2 days. Et₂O was added and a yellow solid precipitated. After a decantation the solid was washed with CH₂Cl₂ (5 mL) and then dried under vacuum to afford **7** as an orange powder (0.658 g, 1.2 mmol, 53% yield).

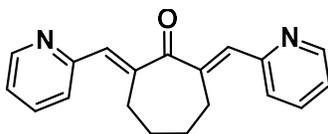
M.p (°C): 162-164.

IR ν_{max} (cm⁻¹): 3041-3545 (OH), 1719 (C=O), 1627 (C=C). (The wide OH signal is present because the final mixture must contain both the ketone and the enol form).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.98 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 8.89 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 8.26 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 4.35 (s, 3H), 4.30 (s, 3H), 3.09 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.20 (m, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 206.2, 160.2, 150.7, 146.7, 145.9, 145.3, 128.2, 127.1, 126.9, 48.3, 48.1, 47.7, 35.1, 27.8, 26.1.

Synthesis of (2*E*,7*E*)-2,7-bis(pyridin-2-ylmethylene)cycloheptan-1-one (8a).



8a

Prepared according to Procedure G1: Cycloheptanone (2.6 mL, 25.0 mmol), picolinaldehyde (4.8 mL, 50.0 mmol) in a mixture of H_2O (50 mL) and EtOH (50 mL) with a solution of NaOH (0.5 g, 12.5 mmol) in water afforded the product **8a** as yellow needles (2.0 g, 6.9 mmol, 28% yield).

M.p. ($^{\circ}\text{C}$): 98-101.

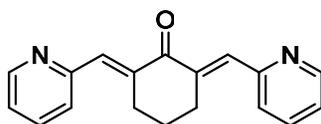
IR ν_{max} (cm^{-1}): 2917, 2853, 1667, 1613, 1578, 1560, 1467, 1426, 1306, 1236, 1145, 916.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.66 (d, J = 4.0 Hz, 4H), 7.67 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.19 – 7.13 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.00 – 1.93 (m, 4H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 200.6, 155.6, 149.6, 146.1, 136.2, 132.8, 126.3, 122.3, 28.5, 28.4.

MS-ESI (m/z): Calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ 290.36. Found 291.18 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Synthesis of (2*E*,6*E*)-2,6-bis(pyridin-2-ylmethylene)cyclohexan-1-one (8b).



8b

Prepared according to Procedure G1: Cyclohexanone (2.59 mL, 25.0 mmol), picolinaldehyde (4.76 mL, 50.0 mmol) in a mixture of H_2O (50 mL) and EtOH (50 mL) with a solution of NaOH (0.5 g, 12.5 mmol) in water afforded the product **8b** as yellow needles (2.8 g, 10.1 mmol, 40% yield).

M.p. ($^{\circ}\text{C}$): 126-128.

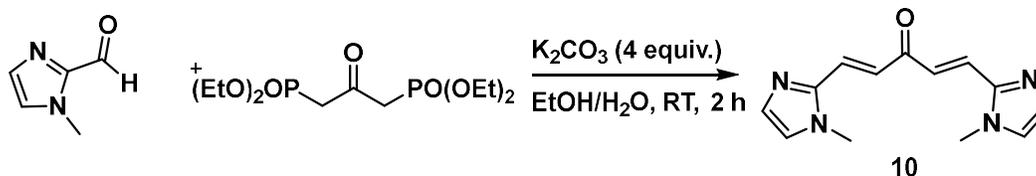
IR ν_{max} (cm^{-1}): 3049, 2937, 2875, 1659, 1608, 1580, 1556, 1472, 1425, 1302, 1276, 1162, 1147, 1074, 1052, 993, 966, 940.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.70 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H), 7.70 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.21 – 7.17 (m, 2H), 3.30 (td, $J = 6.6, 2.0$ Hz, 4H), 1.87 – 1.80 (m, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 191.5, 155.6, 149.6, 140.2, 136.2, 134.1, 127.2, 122.6, 28.6, 22.4.

MS-ESI (m/z): Calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ 276.33. Found 277.22 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Synthesis of (1*E*,4*E*)-1,5-bis(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)penta-1,4-dien-3-one (10).¹⁴⁸



1-methyl-1*H*-imidazole-2-carbaldehyde (0.14 g, 1.24 mmol) and 1,3-bis(diethylphosphonato)acetone (0.21 g, 0.62 mmol) were prepared according to the procedure describe in literature¹⁴⁹ in a mixture of H_2O (5 mL) and EtOH (5 ml) with a solution of K_2CO_3 (0.34 g, 2.5 mmol) in water. Recrystallisation in CH_2Cl_2 /pentane afforded the product **10** as yellow needles (62.0 mg, 0.26 mmol, 41% yield).

M.p. ($^\circ\text{C}$): 190-192.

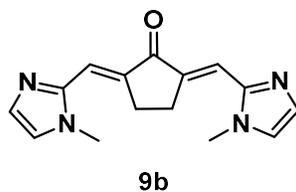
IR ν_{max} (cm^{-1}): 3116, 3093, 1618, 1597, 1576, 1511, 1476, 1410, 1297, 1270, 1207, 963.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.62 – 7.56 (m, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.19 (s, 2H), 7.01 (s, 2H), 3.79 (s, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 188.2, 143.7, 130.8, 127.3, 126.9, 124.2, 33.2.

MS-ESI (m/z): Calc. for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$ 242.28. Found 243.14 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Synthesis of (2*E*,5*E*)-2,5-bis((1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)methylene)cyclopentan-1-one (9b).



Prepared according to Procedure G1: Cyclopentanone (0.44 mL, 5.0 mmol), 1-methyl-1*H*-imidazole-2-carbaldehyde (5.0 g, 10.0 mmol) in a mixture of H_2O (15 mL) and EtOH (15 mL) with a solution of NaOH (0.1 g, 2.5 mmol) in water afforded the product **9b** as yellow needles (0.9 g, 3.4 mmol, 67% yield).

M.p. ($^\circ\text{C}$): 238-240 (decomposition).

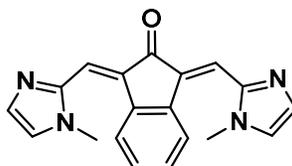
IR ν_{max} (cm^{-1}): 3081, 2950, 1621, 1598, 1473, 1424, 1230.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.36 (s, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.01 (s, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.33 (s, 4H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 196.8, 144.7, 141.1, 131.2, 123.3, 116.0, 33.3, 31.0, 27.1.

MS-ESI (m/z): Calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$ 268.31. Found 269.16 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Synthesis of (1*E*,3*E*)-1,3-bis((1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)methylene)-1,3-dihydro-2*H*-inden-2-one (9c).



9c

Prepared according to Procedure G1: Indenone (0.25 g, 2.0 mmol), 1-methyl-2-imidazolecarboxaldehyde (0.42 g, 4.0 mmol) in a mixture of H_2O (10 mL) and EtOH (10 mL) with a solution of NaOH (40.0 mg, 1.0 mmol) in water afforded the product 9c a brown solid (0.14 g, 0.44 mmol, 22% yield).

M.p. ($^\circ\text{C}$): 273-275 (decomposition).

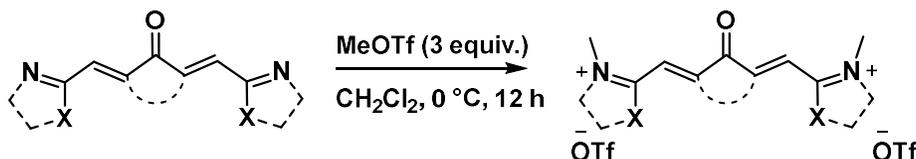
IR ν_{max} (cm^{-1}): 3108, 3089, 3065, 3037, 2946, 1706, 1626, 1612, 1563, 1551, 1504, 1478, 1453, 1422, 1302, 1285, 1112, 1079, 1042, 926.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.75 (dd, $J = 5.8, 3.3$ Hz, 4H), 7.49 (dd, $J = 5.8, 3.3$ Hz, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.89 (s, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 196.0, 143.5, 137.4, 132.6, 130.6, 130.2, 127.2, 123.9, 114.2, 33.9.

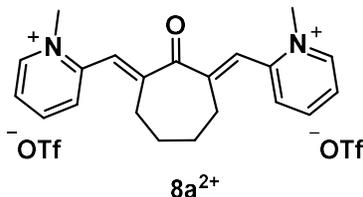
MS-ESI (m/z): Calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$ 316.36. Found 317.24 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

General procedure (G2) for the synthesis of (8a²⁺-8d²⁺, 9a²⁺-9c²⁺).



A Schlenk flask was charged with the ketone (1.0 equiv.) which was dissolved in CH_2Cl_2 (10 mL). At 0 $^\circ\text{C}$ in an ice bath methyl trifluoromethanesulfonate (3.0 equiv.) was added, and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. Solvents were removed and the remaining precipitate was washed with CH_2Cl_2 (10 mL, x3), and dried under vacuum to afford the corresponding product.

Synthesis of 2,2'-((1*E*,1'*E*)-(2-oxocycloheptane-1,3-diylidene)bis(methaneylylidene))bis(1-methylpyridin-1-ium) trifluoromethanesulfonate (**8a**²⁺).



Prepared according to Procedure G2: **8a** (0.29 g, 1.0 mmol) and methyl trifluoromethanesulfonate (0.33 mL, 3.0 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL), afford the product **8a**²⁺ as a yellow precipitate (0.59 g, 0.95 mmol, 94% yield).

M.p. (°C): 167-170.

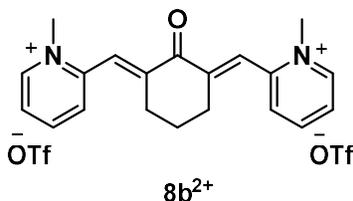
IR ν_{max} (cm⁻¹): 3091, 2971, 2943, 1625, 1576, 1510, 148, 1215, 1105, 955, 938.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.13 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 8.62 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 8.13 (t, *J* = 7.9 Hz, 4H), 7.39 (s, 2H), 4.24 (s, 6H), 2.60 (s, 4H), 1.79 (s, 4H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 195.1, 150.2, 149.3, 147.1, 145.4, 128.7, 126.9, 125.8, 121.9, 119.4, 46.1, 27.2, 27.2.

MS-ESI (*m/z*): Calc. for C₂₁H₂₄N₂O²⁺ 160.22. Found 160.14 [M]²⁺.

Synthesis of 2,2'-((1*E*,1'*E*)-(2-oxocyclohexane-1,3-diylidene)bis(methaneylylidene))bis(1-methylpyridin-1-ium) trifluoromethanesulfonate (**8b**²⁺).



Prepared according to Procedure G2: **8b** (0.28 g, 1.0 mmol) and methyl trifluoromethanesulfonate (0.33 mL, 3.0 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL), afford the product **8b**²⁺ as a yellow precipitate (0.54 g, 0.89 mmol, 89% yield).

M.p. (°C): 188-190.

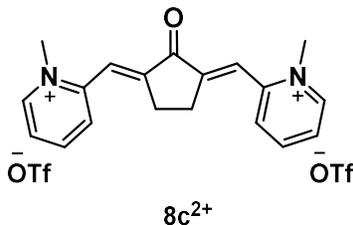
IR ν_{max} (cm⁻¹): 3088, 3065, 2968, 2360, 1677, 1625, 1578, 1513, 1223, 970, 877.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.14 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 8.61 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 8.11 (t, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.62 (d, *J* = 28.9 Hz, 2H), 4.26 (s, 6H), 2.81 (s, 4H), 1.76 (s, 2H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 187.2, 152.5, 150.1, 149.4, 147.1, 146.8, 145.0, 144.4, 135.0, 129.0, 128.4, 127.0, 125.9, 125.5, 121.9, 121.7, 119.3, 46.1, 27.4, 21.3.

MS-ESI (*m/z*): Calc. for C₂₀H₂₂N₂O²⁺ 153.20. Found 153.08 [M]²⁺.

Synthesis of 2,2'-((1*E*,1'*E*)-(2-oxocyclopentane-1,3-diylidene)bis(methaneylylidene))bis(1-methylpyridin-1-ium) trifluoromethanesulfonate (**8c²⁺**).



Prepared according to Procedure G2: **1** (0.21 g, 0.8 mmol) and methyl trifluoromethanesulfonate (0.26 mL, 2.4 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL), afford the product **8c²⁺** as a yellow crystalline solid (0.28 g, 0.47 mmol, 59% yield).

M.p. (°C): 153-156.

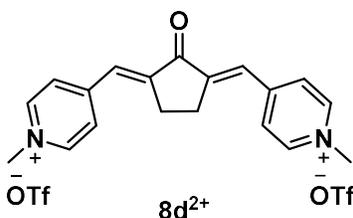
IR ν_{max} (cm⁻¹): 3098, 2973, 2356, 1712, 1636, 1575, 1513, 1456, 1223, 1142, 1027, 986.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 8.63 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 8.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.13 (m, 2H), 7.62 (s, 2H), 4.34 (s, 6H), 3.07 (s, 4H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 193.6, 149.7, 147.4, 147.3, 145.3, 128.5, 127.29, 122.4, 64.9, 46.1, 25.5, 15.1.

MS-ESI (*m/z*): Calc. for C₁₉H₂₀N₂O²⁺ 146.19. Found 146.12 [M]²⁺.

Synthesis of 4,4'-((1*E*,1'*E*)-(2-oxocyclopentane-1,3-diylidene)bis(methaneylylidene))bis(1-methylpyridin-1-ium) trifluoromethanesulfonate (**8d²⁺**).



Prepared according to Procedure G2: **5** (0.26 g, 1.0 mmol) and methyl trifluoromethanesulfonate (0.33 mL, 3.0 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL), afford the product **8d²⁺** as a yellow precipitate (0.51 g, 0.86 mmol, 86% yield).

M.p. (°C): 212-214.

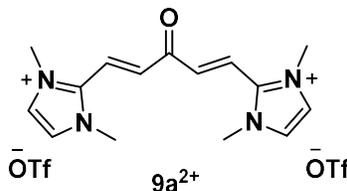
IR ν_{max} (cm⁻¹): 3136, 3062, 2988, 1726, 1641, 1520, 1470, 1221, 964, 931.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.86 (s, 4H), 7.27 (s, 2H), 3.78 (s, 12H), 3.68 (d, *J* = 10.7 Hz, 4H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 203.4, 154.1, 149.5, 146.9, 145.5, 144.9, 144.4, 128.0, 127.5, 127.3, 127.3, 121.9, 119.3, 56.7, 47.6, 47.4, 29.6, 26.1, 25.4.

MS-ESI (m/z): Calc. for $C_{19}H_{20}N_2O^{2+}$ 146.19. Found 146.13 $[M]^{2+}$.

Synthesis of 2,2'-((1*E*,4*E*)-3-oxopenta-1,4-diene-1,5-diyl)bis(1,3-dimethyl-1*H*-imidazol-3-ium) trifluoromethanesulfonate (9a²⁺**).**



Prepared according to Procedure G2: 10 (0.06 g, 0.25 mmol) and methyl trifluoromethanesulfonate (0.08 mL, 0.74 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL), afford the product **9a²⁺** as a yellow precipitate (83 mg, 0.15 mmol, 58% yield).

M.p. (°C): 150-153.

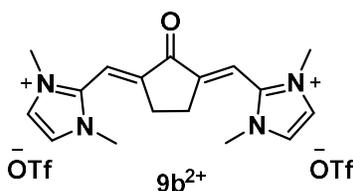
IR ν_{max} (cm⁻¹): 3127, 1639, 1617, 1569, 1517, 1321, 1247, 1173, 1157, 1102, 1025, 967, 774.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.91 (s, 4H), 7.65 – 7.51 (m, 4H), 3.99 (s, 12H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 186.4, 139.5, 135.3, 125.2, 121.9, 121.8, 119.38, 36.4.

MS-ESI (m/z): Calc. for $C_{15}H_{20}N_4O^{2+}$ 136.18. Found 136.14 $[M]^{2+}$.

Synthesis of 2,2'-((1*E*,1'*E*)-(2-oxocyclopentane-1,3-diylidene)bis(methaneylylidene))bis(1,3-dimethyl-1*H*-imidazol-3-ium) trifluoromethanesulfonate (9b²⁺**).**



Prepared according to Procedure G2: 9b (0.1 g, 0.35 mmol) and methyl trifluoromethanesulfonate (0.125 mL, 1.1 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL), afford the product **9b²⁺** as a yellow precipitate (0.17 g, 0.3 mmol, 82% yield).

M.p. (°C): 134-135.

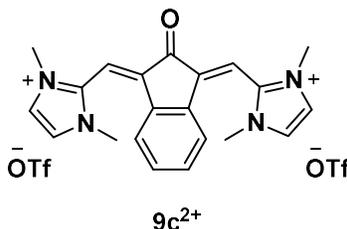
IR ν_{max} (cm⁻¹): 3136, 2973, 2901, 1722, 1581, 1520, 986.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.86 (s, 4H), 7.26 (s, 2H), 3.78 (s, 12H), 2.78 (s, 4H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 191.7, 150.4, 140.9, 124.3, 121.9, 119.3, 112.6, 35.6, 25.9.

MS-ESI (m/z): Calc. for $C_{17}H_{22}N_4O^{2+}$ 149.19. Found 149.09 $[M]^{2+}$.

Synthesis of **2,2'-(((1*E*,3*E*)-2-oxo-1*H*-indene-1,3(2*H*)-diylidene)bis(methaneylidene))bis(1,3-dimethyl-1*H*-imidazol-3-ium) trifluoromethanesulfonate (**9c²⁺**).**



Prepared according to Procedure G2: **9c** (0.14 g, 0.44 mmol) and methyl trifluoromethanesulfonate (0.15 mL, 1.3 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL), afford the product **9c²⁺** as a yellow precipitate (0.20 g, 0.32 mmol, 72%).

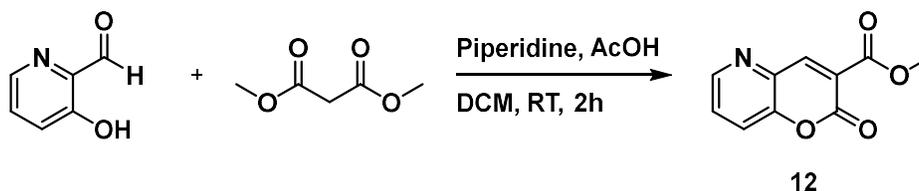
M.p. (°C): 262-265.

IR ν_{max} (cm⁻¹): 3133, 2988, 2901, 1742, 1579, 1521, 1257, 1223, 1151, 1026, 781.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ (ppm): 7.97 (s, 4H), 7.57 (dd, $J = 5.8, 3.1$ Hz, 2H), 7.30 (s, 2H), 6.88 (dd, $J = 5.7, 3.2$ Hz, 2H), 3.74 (d, $J = 14.0$ Hz, 12H).

MS-ESI (m/z): Calc. for $C_{21}H_{24}N_4O^{2+}$ 174.22. Found 173.14 $[M]^{2+}$.

Synthesis of methyl 2-oxo-2*H*-pyrano[3,2-*b*]pyridine-3-carboxylate (12**).¹⁵⁰**



3-hydroxy-2-pyridinecarbaldehyde (0.16 g, 1.3 mmol) and dimethyl malonate (0.15 mL, 1.3 mmol) were added in 15 mL of dichloromethane. Also, two drops of piperidine and two drops of AcOH were added. After two hours at room temperature the solvent was removed under vacuum. EtOAc was added, the solution was heated to solubilize the remaining solid and then was putted in the freezer overnight. Purple crystals were formed, they were filtered and dried under vacuum to afford **12** (67.0 mg, 0.3 mmol, 23% yield).

M.p. (°C): 167-169.

IR ν_{max} (cm⁻¹): 3077, 3045, 2966, 1770, 1585, 1446, 1358.

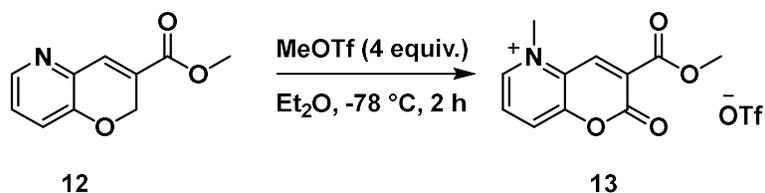
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.70 – 8.66 (m, 2H), 7.68 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.5, 4.5$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 163.4, 157.8, 152.9, 149.7, 148.1, 136.7, 128.0, 124.7, 122.1, 53.6.

HRMS-ESI (m/z): Calc. for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_4\text{N}$ 206.0448. Found 206.0445 $[\text{M}]^+$.

UV-visible (MeCN) (λ_{max} [nm] ϵ [$\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$]): 329 (5.8×10^3).

Synthesis of 3-(methoxycarbonyl)-5-methyl-2-oxo-2H-pyrano[3,2-b]pyridin-5-ium trifluoromethanesulfonate (13).



12 (6.7 mg, 0.33 mmol) was dissolved in dry dichloromethane (10 mL) and the solution was cooled down to 0 °C. Methyl trifluoromethanesulfonate (0.12 mL, 1.32 mmol) was slowly added and the reaction was stirred overnight, a precipitate was formed. Solvents were removed under vacuum and the solid was washed three times with Et_2O and then dried under vacuum to afford **13** as a purple solid (67.0 mg, 0.18 mmol, 55% yield).

M.p. (°C): 152-155.

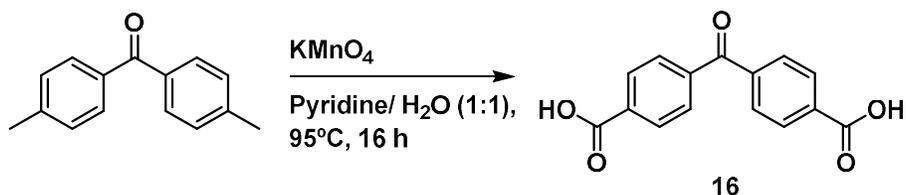
IR ν_{max} (cm^{-1}): 3092, 3063, 1771, 1719, 1613, 1585, 1476, 1435, 1378, 1344, 1260, 1238, 1224, 1148, 1146, 1084, 1029, 1016, 911.

^1H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ (ppm): 8.79 – 8.75 (m, 2H), 8.44 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 8.9, 5.9$ Hz, 1H), 4.47 (s, 3H), 3.96 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CD_3CN) δ (ppm): 162.0, 154.1, 153.3, 146.1, 136.7, 134.6, 130.7, 127.1, 53.9, 46.9.

HRMS-ESI (m/z): Calc. for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{N}$ 220.0604. Found 220.0604 $[\text{M}]^+$.

Synthesis of 4,4'-carbonyldibenzoic acid (16).¹⁵¹

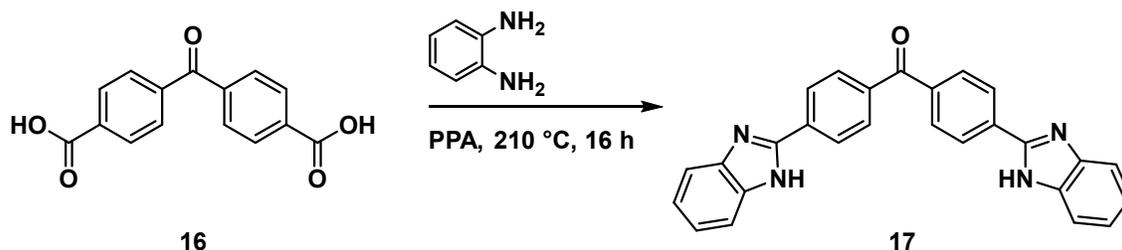


Di-*p*-tolylmethanone (5.1 g, 24.0 mmol) was dissolved a mixture of pyridine/water (100 mL/100 mL) and potassium permanganate (30.0 g, 189.0 mmol) was added. The reaction mixture was stirred 16 hours at 95 °C. The mixture was quenched with methanol, and the solid was filtered and washed with hot water to remove the MnO_2 . The filtrate was acidified to pH = 1 with HCl. The precipitate was dissolved in a 5% NaOH solution. The impurities were filtered and the remaining solution was acidified to pH = 1 with HCl. The precipitate was filtered,

washed with water and dried under vacuum. **16** was obtained as a white solid (6.0 g, 22.0 mmol, 94% yield).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H).

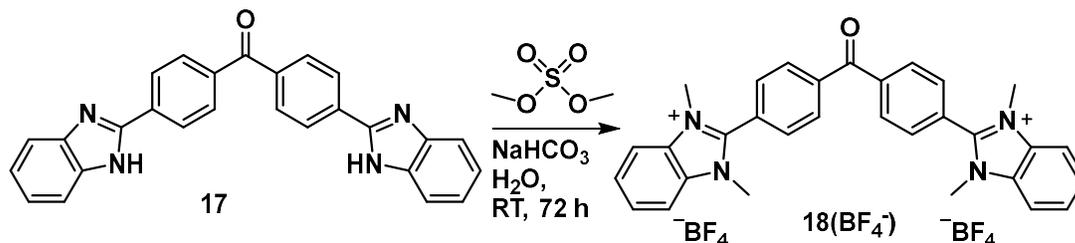
Synthesis of bis(4-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)phenyl)methanone (**17**).¹⁰¹



16 (1.0 g, 3.7 mmol) was mixed with benzene-1,2-diamine (0.8 g, 7.7 mmol) and polyphosphoric acid (16 mL). The reaction mixture was heated at 210 °C for 16 hours. The dark hot oil was poured into an ice/water bath. The remaining precipitate was filtered and added to a 15% NaOH solution. The solution was acidified with. The solid was filtrated and dried under vacuum to obtain **17** as an orange solid (1.5 g, 3.67 mmol, 99% yield)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.40 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H), 7.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 7.64 (dd, $J = 5.8, 3.2$ Hz, 4H), 7.22 (dd, $J = 5.9, 3.0$ Hz, 4H).

Synthesis of 2,2'-(carbonylbis(4,1-phenylene))bis(1,3-dimethyl-1*H*-benzo[d]imidazol-3-ium) (**18**(BF₄⁻)).¹⁵²



17 (0.8 g, 1.87 mmol) and NaHCO₃ (1.9 g, 22.5 mmol) were dissolved in water (30 mL). The dimethyl sulphate (2.4 g, 18.7 mmol) was added dropwise, and the reaction mixture was stirred at RT for 72 hours. The solid was filtered and the filtrate was mixed with a saturated NaBF₄ solution to precipitate the product. The precipitate was filtered and dried under vacuum to afford **18**(BF₄⁻) as an orange powder (0.35 g, 0.54 mmol, 29% yield).

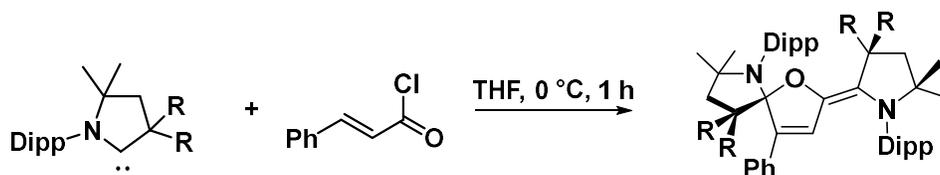
M.p. (°C): 210-213.

IR ν_{max} (cm⁻¹): 3115, 1764, 1487, 1412, 1310, 1275, 1053, 1036, 1001, 973, 934, 746.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): δ 8.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.1$ Hz, 3H), 7.91 (ddd, $J = 19.4, 10.1, 5.0$ Hz, 3H), 7.84 – 7.65 (m, 1H), 4.08 – 3.68 (m, 6H).

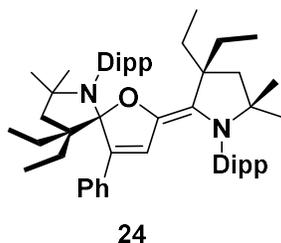
HRMS-ESI (m/z): Calc. for C₃₁H₂₈N₄O²⁺ 236.1129. Found 236.1129 [M]²⁺.

General procedure (G3) for the synthesis of (24, 52).



THF (10 mL) was added to a neat mixture of **CAAC** (3 equiv.) and cinnamoyl chloride (1 equiv.) at 0 °C and the resulting mixture was stirred for 1 h at room temperature (until a green solution and abundant white to pale-yellow precipitate were obtained). The solution was concentrated to dryness under vacuum and the residue was extracted employing pentane (15 mL). The mother liquor was filtered by cannula into a new Schlenk flask (the solid that remained in the first flask is mainly **CAACH-Cl** iminium salt). After evaporation of pentane under vacuum, a yellow to greenish residue remained. Acetonitrile (5 mL) was added and the sticky syrup was pulverized until a pale-yellow powder crashed out and the solution turned slightly green. The solid was filtered through canula and dried under vacuum. At this stage analysis of the solid by means of ^1H NMR showed the presence of hydrolysis product (ca. 15-20%), namely **(CAACH)₂O**, with a characteristic singlet at 4.63 ppm. Note that since 3 equivalents of **CAAC** are employed with the accompanying traces of **(CAACH)₂O**, the presence of such hydrolysis product may not be negligible at this point. In order to remove the hydrolysis product, the pale-yellow solid was dissolved in the minimum amount of toluene and left in the freezer (-20 °C) until colorless crystals of **(CAACH)₂O** appeared (a suitable single-crystal was measured by means of X-ray diffractometry for its unambiguous solid-state characterization). The mother liquor was filtered via canula in cold (sodium chloride-ice bath) and volatiles were removed under vacuum. The obtained solid residue was pulverized in minimum acetonitrile, filtered through canula and dried.

Synthesis of (R,E)-6-(2,6-diisopropylphenyl)-2-(1-(2,6-diisopropylphenyl)-3,3-diethyl-5,5-dimethylpyrrolidin-2-ylidene)-9,9-diethyl-7,7-dimethyl-4-phenyl-1-oxa-6-azaspiro[4.4]non-3-ene (24).



Prepared according to the Procedure G3: CAAC (0.752 g, 2.4 mmol) and cinnamoyl chloride (0.131 g, 0.8 mmol) in dry THF (10 mL) afforded the product **24** as a pale-yellow solid (0.266 g, 1.1 mmol, 44% yield).

M.p. (°C): 159-162.

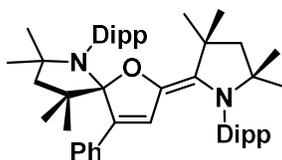
IR ν_{max} (cm⁻¹): 2950, 2871, 1597, 1463.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.23 (dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.04–7.02 (m, 2H), 6.91–6.80 (m, 3H), 6.71 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 5.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.06 (s, 1H), 4.23 (sept, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.22–3.10 (m, 3H), 2.52 (sext, $J = 7.4, 7.1$ Hz, 1H), 2.22–2.12 (m, 3H), 2.07 (dd, $J = 27.7, 12.6$ Hz, 2H), 1.98 (dd, $J = 13.4, 7.8$ Hz, 1H), 1.92 (dd, $J = 12.7, 3.7$ Hz, 2H), 1.82 (sext, $J = 7.7, 7.5$ Hz, 1H), 1.52–1.44 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.32 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.16–1.06 (m, 18H), 0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.89 (td, $J = 7.8, 3.9$ Hz, 6H), 0.86 (s, 3H), 0.76 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), -0.27 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 152.9, 152.4, 149.7, 149.6, 139.0, 138.5, 138.2, 134.6, 134.5, 132.3, 131.4, 131.2, 127.2, 126.7, 126.6, 125.8, 125.3, 125.0, 124.6, 124.4, 118.3, 64.0, 61.7, 57.6, 49.5, 45.6, 43.6, 33.2, 32.8, 31.5, 31.1, 30.4, 29.8, 29.6, 28.2, 27.8, 27.7, 27.4, 26.8, 26.3, 26.2, 26.1, 25.6, 24.2, 22.6, 12.0, 11.0, 10.8, 10.7.

HRMS-ESI (m/z): Calc. for: $\text{C}_{53}\text{H}_{77}\text{ON}_2$ 757.6030. Found 757.6019 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Synthesis of (*R,E*)-6-(2,6-diisopropylphenyl)-2-(1-(2,6-diisopropylphenyl)-3,3,5,5-tetramethylpyrrolidin-2-ylidene)-7,7,9,9-tetramethyl-4-phenyl-1-oxa-6-azaspiro[4.4]non-3-ene (52**).**



52

Prepared according to the Procedure G3: CAAC (1.0 g, 2.7 mmol) and cinnamoyl chloride (0.22 g, 1.3 mmol) in dry THF (30 mL) afforded the product **52** as a pale-yellow solid (0.22 g, 0.4 mmol, 13% yield).

M.p. ($^{\circ}\text{C}$): 145–147.

IR ν_{max} (cm^{-1}): 3054, 2965, 2867, 1630, 1603, 1459, 1379, 1311, 1130, 1049, 960.

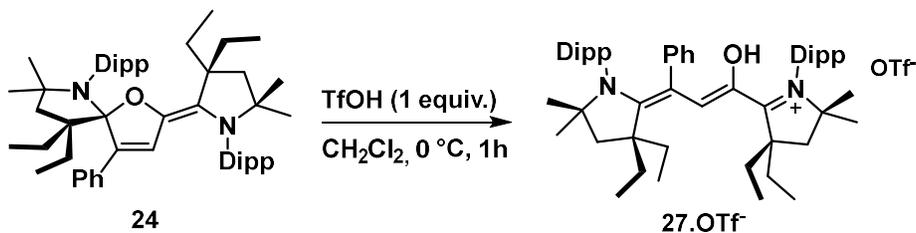
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.24 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 9.3, 4.6$ Hz, 2H), 6.91–6.85 (m, 3H), 6.75 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 5.96 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.96 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.30–4.22 (m, 1H), 3.42–3.34 (m, 1H), 3.31–3.23 (m, 1H), 3.18–3.07 (m, 1H), 2.34 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.05 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.92 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.36 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.17 (td, $J = 11.5, 5.4$ Hz, 7H), 1.11 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.82 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.07 (s, 6H), -0.30 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 153.0, 152.4, 149.5, 149.3, 138.7, 138.6, 138.3, 135.2, 133.0, 132.1, 131.9, 131.0, 127.1, 126.8, 126.5, 126.0, 125.3, 125.0, 124.6, 124.1, 117.5, 63.7, 61.6, 58.0, 54.2, 50.4, 41.8, 33.0, 31.4, 31.0, 30.2, 28.2, 27.6, 27.6, 27.6, 27.4, 27.3, 26.6, 26.4, 26.2, 25.9, 24.8, 24.3, 22.6, 1.1.

HRMS-ESI (m/z): Calc. for: $\text{C}_{49}\text{H}_{68}\text{ON}_2$ 701.5404. Found 701.5394 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

UV-visible (MeCN) (λ_{max} [nm] ϵ [$\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$]): 273 ($1.1 \cdot 10^5$).

Synthesis of 1-(2,6-diisopropylphenyl)-5-((1Z,3Z)-3-(1-(2,6-diisopropylphenyl)-3,3-diethyl-5,5-dimethylpyrrolidin-2-ylidene)-1-hydroxy-3-phenylprop-1-en-1-yl)-4,4-diethyl-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-1-ium trifluoromethanesulfonate (27.OTf).



Compound **24** (0.035 g, 0.046 mmol) was dissolved in 2 mL of CH_2Cl_2 and at 0 °C, trifluoromethanesulfonic acid (0.004 mL, 0.046 mmol) was added. The resulting deep pink-reddish solution was stirred for 1 h at room temperature. The solution was concentrated to dryness under vacuum and diethyl ether (5 mL) was added. Deep pink-violet solid crashed out from the solution; upon standing the formed microcrystals tend to shine, similar to the golden rain, due to the formation of pink plates that are almost translucent-yellowish on one face. The solid was filtered through canula and dried under vacuum. Compound **27.OTf** was isolated as deep pink to violet powder (0.026 g, 0.029 mmol, 62% yield).

M.p. (°C): 196-198.

IR ν_{max} (cm^{-1}): 3497, 2973, 2873, 1519, 1390, 1335, 1267, 1247, 1128, 1030, 874, 697, 636, 564.

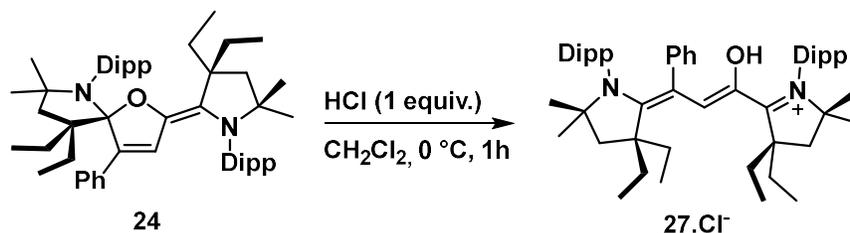
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ (ppm): 7.42 (br, 1H), 7.22 (br, 1H), 7.15 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.7$ Hz, 5H), 6.86 (br, 2H), 6.36 (br, 2H), 2.68 (br, 1H), 2.60 (br, 2H), 2.50 (br, 2H), 2.28-2.14 (br, 8H), 2.04 (br, 4H), 1.33 (s, 3H), 1.20 (br, 21H), 1.12 (br, 12H), 0.74 (br, 6H), 0.67 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , -38 °C) δ (ppm): 7.36 (s, 1H), 7.20 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.96-6.89 (m, 5H), 6.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.30 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.73 (s, 1H), 2.53 (sept, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.44 (sept, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.23 (s, 2H), 2.19 (s, 2H), 2.17-2.08 (m, 4H), 2.05-1.85 (m, 4H), 1.37-1.26 (m, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.23-1.14 (m, 18H), 1.08 (t, $J = 6.3$ Hz, 10H), 0.85-0.78 (m, 2H), 0.67 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 0.61 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3 , -38 °C) δ (ppm): 175.2, 171.5, 146.6, 143.9, 137.0, 134.1, 132.8, 132.3, 130.4, 129.7, 129.2, 128.6, 128.1, 125.5, 123.6, 121.9, 119.4, 109.5, 73.0, 68.3, 54.4, 53.8, 46.4, 44.2, 33.8, 32.9, 29.5, 29.5, 29.3, 28.8, 26.5, 24.8, 24.0, 23.1, 10.0, 8.8.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (470 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -78.0 (s).

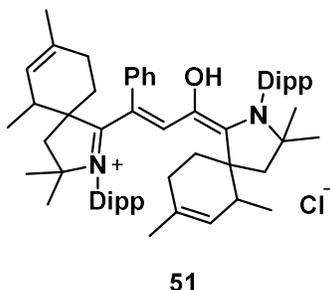
HRMS-ESI (m/z): Calc. for $\text{C}_{53}\text{H}_{77}\text{ON}_2$ 757.6030. Found 757.6020 $[\text{M}-(\text{CF}_3\text{SO}_3)]^+$.

Synthesis of **27.Cl⁻** for single-crystal X-ray diffraction studies:

Compound **24** (0.047 g, 0.06 mmol) was dissolved in 2 mL of CH_2Cl_2 before being mixed with HCl 2 M (0.03 mL, 0.06 mmol) in an ethereal solution at 0 °C. At room temperature, the resultant deep reddish solution was stirred for one hour. Under vacuum, the solution was concentrated to dryness, and 5 mL of diethyl ether was then added. Deep pink-violet solid crashed out from the solution. The solid was vacuum-dried after being filtered through a canula. A saturated solution of salt **27.Cl⁻** in CH_2Cl_2 was overlaid with diethyl ether on top and let to stand overnight at room temperature for slow diffusion in order to produce single crystals.

M.p. (°C): 124.

Synthesis of 2-(2,6-diisopropylphenyl)-1-((1Z,3Z)-3-(2-(2,6-diisopropylphenyl)-3,3,6,8-tetramethyl-2-azaspiro[4.5]dec-7-en-1-ylidene)-1-hydroxy-3-phenylprop-1-en-1-yl)-3,3,6,8-tetramethyl-2-azaspiro[4.5]deca-1,7-dien-2-ium chloride (51**).**

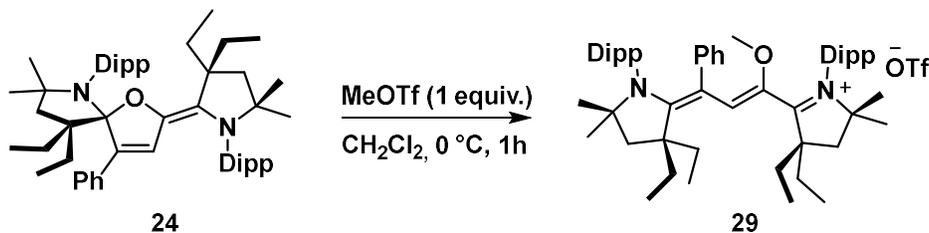


A mixture of compound **50** and hydrolysis of CAAC was dissolved in 2 mL of CH_2Cl_2 before being mixed with HCl 2 M (0.01 mL, 0.02 mmol) in an ethereal solution at 0 °C. At room temperature, the resultant deep reddish solution was stirred for one hour. Under vacuum, the solution was concentrated to dryness, and 5 mL of diethyl ether was then added. Deep pink-violet solid crashed out from the solution. The solid was vacuum-dried after being filtered through a canula. A saturated solution of salt **51** in CH_2Cl_2 was overlaid with diethyl ether on top and let to stand overnight at room temperature for slow diffusion in order to produce single crystals.

M.p. (°C): 127-130.

HRMS-ESI (*m/z*): Calc. for $\text{C}_{59}\text{H}_{81}\text{ON}_2$ 833.6343. Found 833.6336 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$.

Synthesis of 1-(2,6-diisopropylphenyl)-5-((1Z,3Z)-3-(1-(2,6-diisopropylphenyl)-3,3-diethyl-5,5-dimethylpyrrolidin-2-ylidene)-1-methoxy-3-phenylprop-1-en-1-yl)-4,4-diethyl-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-1-ium trifluoromethanesulfonate (29**).**



Compound **24** (0.035 g, 0.046 mmol) was dissolved in 2 mL of CH_2Cl_2 and at 0 °C, methyl trifluoromethanesulfonate (0.005 mL, 0.046 mmol) was added. The resultant reddish mixture was stirred for an hour at room temperature. Under vacuum, the solution was concentrated to dryness, and 5 mL of diethyl ether was then added. A deep pink-violet solid crashed out from the solution. The solid was vacuum-dried after being filtered through a canula. **29** was isolated as a violet solid (22.0 mg, 0.024 mmol, 52% yield).

M.p. (°C): 212-215.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.66 (s, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.95 (m, 3H), 6.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.76 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.71-2.64 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.25 (s, 4H), 2.15-2.01 (m, 4H), 1.98-1.94 (m, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.38-1.28 (m, 5H), 1.37 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.24-1.07 (m, 25H), 0.94 (br s, 5H), 0.78 (br s, 6H), 0.66 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H).

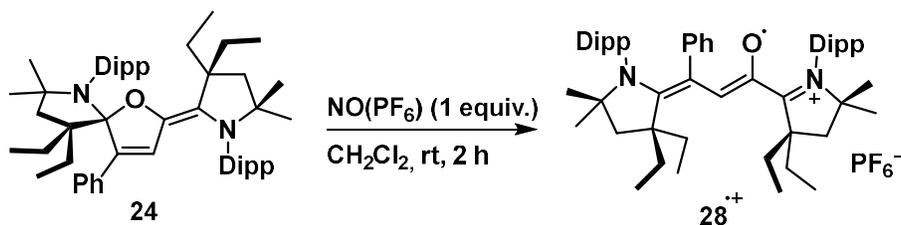
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 178.1, 177.3, 146.8, 144.7, 137.8, 137.3, 137.0, 135.3, 131.2, 129.6, 129.3, 128.9, 127.7, 126.6, 125.6, 125.4, 123.8, 122.5, 113.2, 72.9, 69.4, 59.8, 55.6, 55.2, 46.6, 44.3, 33.9, 33.4, 33.0, 30.0, 29.7, 29.7, 29.5, 29.0, 26.9, 25.3, 24.9, 24.7, 23.3, 10.3, 10.2, 9.6.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376 MHz, CD_3CN) δ (ppm): -79.3 (s).

IR ν_{max} (cm^{-1}): 2970, 2878, 1466, 1389, 1331, 1267, 1248, 1127, 1031, 864, 701, 637.

HRMS-ESI (m/z): Calc. for $\text{C}_{54}\text{H}_{79}\text{ON}_2^+$ 771.6187. Found 771.6176 [M] $^+$.

Synthesis of 28^+ .



In 2 mL of CH_2Cl_2 , compound **24** (0.035 g, 0.046 mmol) was dissolved. Nitrosonium hexafluorophosphate (0.008 g, 0.046 mmol) was then added. At room temperature, the resultant dark red solution was stirred for two hours. The solution was concentrated to ca. 0.5

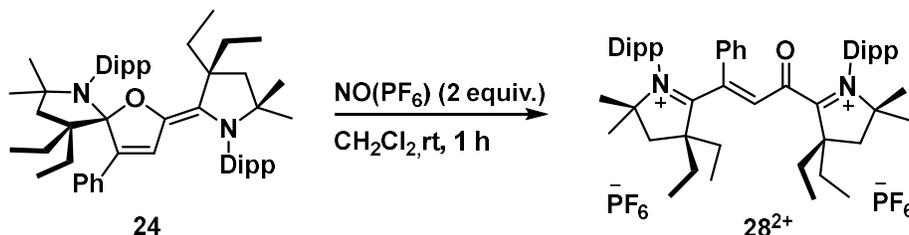
mL under vacuum and diethyl ether (5 mL) was added. Dark red solid crashed out from the solution, washed through a canula, and vacuum-dried. Compound **28²⁺** was isolated as dark red powder (18.0 mg, 0.02 mmol, 43% yield).

M.p. (°C): 142-144.

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 2973, 1473, 1939, 1334, 1255, 1027, 836, 556.

HRMS-ESI (m/z): Calc. for C₅₃H₇₇ON₂²⁺ 757.6030. Found 757.6015 [M+H]⁺.

Synthesis of (*E*)-5,5'-(3-oxo-1-phenylprop-1-ene-1,3-diyl)bis(1-(2,6-diisopropylphenyl)-4,4-diethyl-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-1-ium) hexafluorophosphate (28²⁺**).**



In 2 mL of CH₂Cl₂, compound **24** (0.035 g, 0.046 mmol) was dissolved. Nitrosonium hexafluorophosphate (0.016 g, 0.092 mmol) was then added. At room temperature, the resultant yellow solution was stirred for one hour. The solution was concentrated to ca. 0.5 mL under vacuum and diethyl ether (5 mL) was added. Yellow solid crashed out from the solution and it was filtered through canula and dried under vacuum. Compound **28²⁺** was isolated as yellow powder (0.029 g, 0.03 mmol, 60% yield).

M.p. (°C): 107-110.

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 2980, 2951, 1682, 1622, 1574, 1469, 1394, 1337, 1128, 1045, 834, 556.

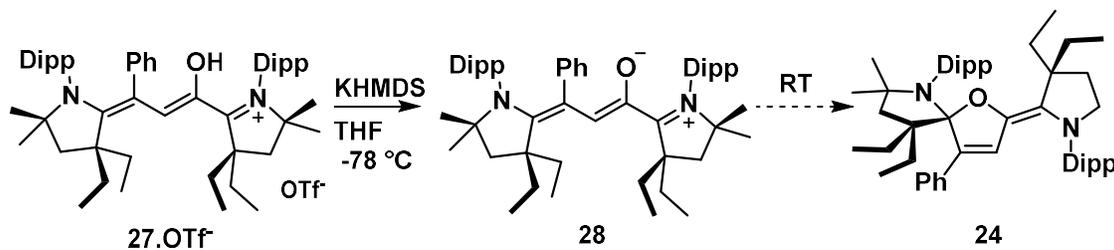
¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 7.74 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.28 (br s, 2H), 2.54 (sept, J = 6.5 Hz, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.48 (sept, J = 6.5 Hz, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.53 (s, 6H), 1.44-1.37 (m, 3H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.98-0.95 (m, 12H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 0.84 (br s, 6H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 192.6, 192.1, 184.8, 150.5, 145.7, 144.8, 133.7, 133.7, 132.3, 132.0, 130.3, 130.1, 129.8, 129.0, 128.5, 128.3, 88.3, 88.1, 62.3, 59.7, 42.2, 40.2, 32.6, 31.2, 30.4, 30.3, 29.2, 29.0, 26.7, 25.4, 25.4, 25.1, 11.1, 9.2.

¹⁹F NMR (470 MHz, CD₃CN) δ (ppm): -72.9 (d, J = 706.4 Hz).

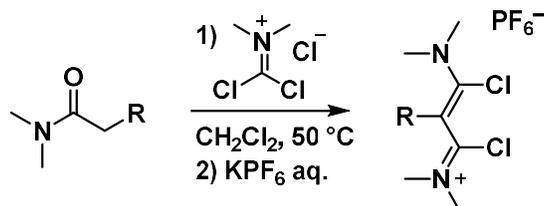
HRMS-ESI (m/z): Calc. for C₅₃H₇₆ON₂²⁺ 378.2973. Found 378.2968 [M-2(PF₆)]²⁺.

Observation of (1*Z*,3*Z*)-3-(1-(2,6-diisopropylphenyl)-3,3-diethyl-5,5-dimethylpyrrolidin-2-ylidene)-1-(1-(2,6-diisopropylphenyl)-4,4-diethyl-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-1-ium-5-yl)-3-phenylprop-1-en-1-olate (**28**):



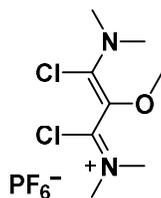
Stenhouse salt **27.OTf** (about 1 mg) was dissolved in 20 mL of dry THF under an argon atmosphere at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ to produce a pink solution ($\lambda_{\text{max}} = 530\text{ nm}$) for the UV-visible spectroscopic observation and characterisation of X. For continuous reaction monitoring, a UV-visible dip probe with a 2-mm passage was installed in the Schlenk flask. Upon addition of an excess of potassium bis(trimethylsilyl)amide in THF the reaction mixture instantaneously turned blue, attributed to oxyallyl **28** ($\lambda_{\text{max}} = 610\text{ nm}$). The reaction mixture was allowed to reach room temperature. The blue color gradually vanished, leading to a colorless solution with a band at 368 nm that is distinctive of close form **24**.

General procedure (G4) for the synthesis of (63b-63f).¹⁵³



N,N-dimethylacetamide (1 equiv.) derivatives were added to a suspension of phosgene iminium chloride (2 equiv.) in dichloromethane. The mixture was heated under reflux overnight. When the solid was dissolved, volatiles were removed under vacuum and the residue was washed three times with diethyl ether then well dried under vacuum. The product was quickly dissolved in cold water and an aqueous saturated solution of KPF_6 was added forming a yellow precipitate. Subsequently the solid was filtered, washed with diethyl ether, and dried under vacuum to yield the corresponding 1,3-dichlorovinamidium salt.

Synthesis of (*E*)-*N*-(1,3-dichloro-3-(dimethylamino)-2-methoxyallylidene)-*N*-methylmethanaminium hexafluorophosphate (**63b**).

**63b**

Prepared according to Procedure G4: 2-methoxy-*N,N*-dimethylacetamide (5.8 g, 50.0 mmol) and phosgene iminium chloride (16.1 g, 100.0 mmol) in CH₂Cl₂ (70 mL) afforded **63b** as a white solid (10.0 g, 27.0 mmol, 54% yield).

M.p. (°C): 169-172.

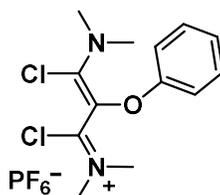
¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 3.63 (s, 3H), 3.32 (s, 12H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 159.3, 123.4, 62.6, 46.5.

HRMS-ESI (*m/z*): Calc. for C₈H₁₅ON₂Cl₂⁺ 225.0556. Found 225.0553 [M]⁺.

UV-visible (MeCN) (λ_{max} [nm] ε [M⁻¹.cm⁻¹]): 216 (8.0*10³).

Synthesis of (*E*)-*N*-(1,3-dichloro-3-(dimethylamino)-2-phenoxyallylidene)-*N*-methylmethanaminium hexafluorophosphate (**63c**).

**63c**

Prepared according to Procedure G4: *N,N*-dimethyl-2-phenoxyacetamide (2.9 g, 16.0 mmol) and phosgene iminium chloride (5.2 g, 32.0 mmol) in CH₂Cl₂ (35 mL) afforded **63c** as a yellow solid (3.6 g, 8.3 mmol, 52% yield).

M.p. (°C): 98-101.

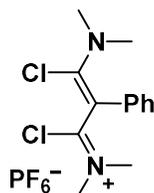
¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 7.41 (t, 2H), 7.15 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.98 (d, 2H) 3.36 (s, 12H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 159.6, 157.9, 131.2, 124.5, 116.9, 115.7, 46.9.

HRMS-ESI (*m/z*): Calc. for C₁₃H₁₇ON₂Cl₂⁺ 287.0713. Found 287.0703 [M]⁺.

UV-visible (MeCN) (λ_{max} [nm] ε [M⁻¹.cm⁻¹]): 397 (1.9*10³).

Synthesis of (Z)-N-(1,3-dichloro-3-(dimethylamino)-2-phenylallylidene)-N-methylmethanaminium hexafluorophosphate (63d).



63d

Prepared according to Procedure G4: *N,N*-dimethyl-2-phenylacetamide (4.4 g, 27.0 mmol) and phosgene iminium chloride (8.7 g, 54.0 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) afforded **63d** as a yellow solid (6.0 g, 14.3 mmol, 53% yield).

M.p. (°C): 104-106.

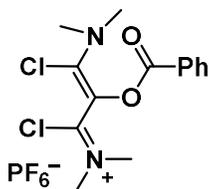
¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 7.43 (m, 3H), 7.27 (dd, *J* = 7.2, 5.7 Hz, 2H), 3.31 (s, 12H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 121.8, 96.4, 91.2, 89.0, 88.3, 62.3, 5.68.

HRMS-ESI (*m/z*): Calc. for C₁₃H₁₇N₂Cl₂⁺ 271.0763. Found 225.0758 [M]⁺.

UV-visible (MeCN) (λ_{max} [nm] ε [M⁻¹.cm⁻¹]): 394 (1.2*10⁴).

Synthesis of (E)-N-(1,3-dichloro-3-(dimethylamino)-2-(phosphaneylcarbonyl)oxy)allylidene)-N-methylmethanaminium hexafluorophosphate (63e).

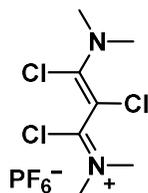


63e

Prepared according to Procedure G4: 2-(dimethylamino)-2-oxoethyl benzoate (4.0 g, 19.1 mmol), and phosgene iminium chloride (6.2 g, 38.2 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) afforded **63e** as a yellow solid (2.1 g, 4.5 mmol, 24 % yield).

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 8.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 8.04 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.40 (s, 12H).

Synthesis of (*E*)-*N*-methyl-*N*-(1,2,3-trichloro-3-(dimethylamino)allylidene)methanaminium hexafluorophosphate (**63f**).

**63f**

Prepared according to Procedure G4: 2-chloro-*N,N*-dimethylacetamide (1.7 g, 13.9 mmol) and phosgene iminium chloride (4.6 g, 27.9 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) afforded **63f** as a yellow solid (3.4 g, 9.0 mmol, 65% yield).

M.p. (°C): 127-130.

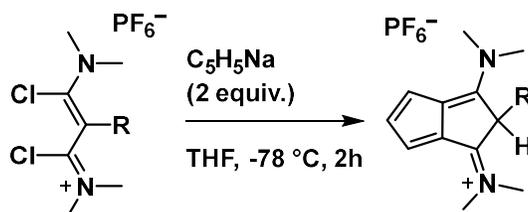
IR ν_{max} (cm⁻¹): 2988, 2943, 1558, 1447, 1427, 1396, 1368, 1281, 1217, 1197, 1144, 1113, 1055, 933, 824.

¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 3.35 (s, 12H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 161.94, 91.58, 47.31

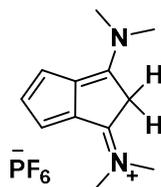
HRMS-ESI (*m/z*): Calc. for C₇H₁₂N₂Cl₃⁺ 229.0061. Found 229.0059 [M]⁺.

General procedure (G5) for the synthesis of (64a-64f).



A stirred solution of 1,3-dichlorovinamidinium salt (1 equiv.) in THF was cooled at -78 °C. A 2.4 M solution of sodium cyclopentadienide (2 equiv.) in THF was added dropwise. After 1 hour, the reaction mixture was warmed up to room temperature. Volatiles were removed under vacuum and the resulting solid was extracted with acetonitrile. Then the solution was dried under vacuum. The solid was recrystallized by slow diffusion of diethyl ether into a saturated acetonitrile solution. The remaining solid was filtered and dried under vacuum to afford the hexafluorophosphate iminium salt.

Synthesis of *N*-(3-(dimethylamino)pentalen-1(2H)-ylidene)-*N*-methylmethanaminium hexafluorophosphate (**64a**).



64a

Prepared according to Procedure G5: 1,3-dichlorovinamidinium salt **63a** (4.0 g, 11.7 mmol) and 2.4 M solution of sodium cyclopentadienide (11.2 mL, 27.0 mmol) in THF (40 mL) afforded **64a** as a brown solid (1.6 g, 4.8 mmol, 41% yield).

M.p. (°C): 165-168 (decomposition).

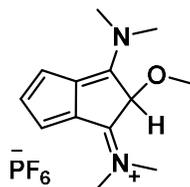
¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 6.98 (m, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.90 (m, *J* = 3.7 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.48 (s, 6H), 3.43 (s, 6H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 163.3, 134.4, 129.6, 122.5, 45.9, 44.2, 43.9.

HRMS-ESI (*m/z*): Calc. for C₁₂H₁₇N₂⁺ 189.1386. Found 189.1382 [M]⁺.

UV-visible (MeCN) (λ_{max} [nm] ε [M⁻¹.cm⁻¹]): 254 (1.2*10⁴), 396 (7.2*10³).

Synthesis of *N*-(3-(dimethylamino)-2-methoxypentalen-1(2H)-ylidene)-*N*-methylmethanaminium hexafluorophosphate (**64b**).



64b

Prepared according to Procedure G5: 1,3-dichlorovinamidinium salt **63b** (5.4 g, 14.6 mmol) and 2.4 M solution of sodium cyclopentadienide (12.2 mL, 29.2 mmol) in THF (50 mL) afforded **64b** as a beige solid (3.6 g, 9.9 mmol, 68% yield).

M.p. (°C): 172-174.

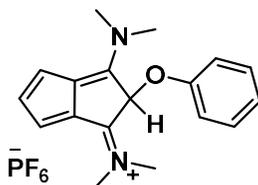
¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 7.24 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H), 6.14 (s, 1H), 3.56 (d, 6H), 3.54 (d, 6H), 3.15 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 161.5, 131.9, 129.0, 123.1, 84.3, 52.7, 46.6, 44.6, 43.2.

HRMS-ESI (*m/z*): Calc. for C₁₃H₁₉ON₂⁺ 219.1492. Found 219.1488 [M]⁺.

UV-visible (MeCN) (λ_{max} [nm] ε [M⁻¹.cm⁻¹]): 274 (2.8*10⁴), 394 (2.1*10⁴).

Synthesis of *N*-(3-(dimethylamino)-2-phenoxy-pentalen-1(2H)-ylidene)-*N*-methylnmethanaminiium hexafluorophosphate (64c).



64c

Prepared according to Procedure G5: 1,3-dichlorovinamidinium salt **63c** (3.6 g, 8.3 mmol) and 2.4 M solution of sodium cyclopentadienide (6.9 mL, 16.6 mmol, 2.0 eq) in THF (20 mL) afforded **64c** as a brown crystalline solid (0.97 g, 2.3 mmol, 27% yield).

M.p. (°C): 208-210.

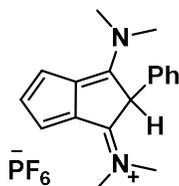
¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 7.23 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.51 (s, 6H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 160.9, 154.1, 138.3, 130.8, 129.0, 126.1, 123.7, 121.1, 121.1, 84.7, 44.4, 43.9.

HRMS-ESI (*m/z*): Calc. for C₁₈H₂₁ON₂⁺ 287.1648. Found 281.1638 [M]⁺.

UV-visible (MeCN) (λ_{max} [nm] ε [M⁻¹.cm⁻¹]): 263 (3.3*10⁴), 397 (2.1*10⁴).

Synthesis of *N*-(3-(dimethylamino)-2-phenyl-pentalen-1(2H)-ylidene)-*N*-methylnmethanaminiium hexafluorophosphate (64d).



64d

Prepared according to Procedure G5: 1,3-dichlorovinamidinium salt **63d** (6.0 g, 14.4 mmol) and 2.4 M solution of sodium cyclopentadienide (12.0 mL, 28.8 mmol) in THF (60 mL) afforded **64d** as a beige solid (3.6 g, 8.8 mmol, 61% yield).

M.p. (°C): 239-242.

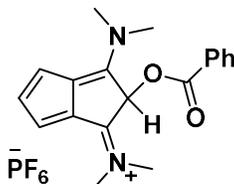
¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 7.47 (m, 3H), 7.33 (m, 2H), 7.18 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 5.77 (s, 1H), 3.45 (s, 6H), 3.25 (s, 6H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 164.9, 136.4, 134.7, 130.2, 129.9, 129.8, 123.6, 117.9, 60.6, 44.5, 43.3.

HRMS-ESI (*m/z*): Calc. for C₁₈H₂₁N₂⁺ 265.1699. Found 265.1703 [M]⁺.

UV-visible (MeCN) (λ_{\max} [nm] ϵ [$M^{-1}.cm^{-1}$]): 264 ($1.4 \cdot 10^4$), 398 ($1.7 \cdot 10^4$).

Synthesis of *N*-(2-(benzoyloxy)-3-(dimethylamino)pentalen-1(2*H*)-ylidene)-*N*-methylmethanaminium hexafluorophosphate (**64e**).



64e

Prepared according to Procedure G5: 1,3-dichlorovinamidinium salt **63e** (2.8 g, 4.6 mmol) and 2.4 M solution of sodium cyclopentadienide (3.8 mL, 9.2 mmol) in THF (40 mL) afforded **64e** as a beige solid (1.0 g, 2.2 mmol, 48% yield).

M.p. (°C): 143-146.

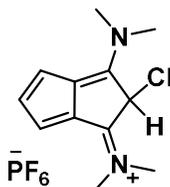
1H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ (ppm): 8.09 (d, 2H), 7.73 (t, 1H), 7.57 (t, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.11 (t, 2H), 3.52 (s, 6H), 3.43 (s, 6H).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (126 MHz, CD_3CN) δ (ppm): 165.5, 160.6, 137.8, 135.8, 131.2, 129.9, 129.0, 128.5, 123.8, 78.6, 44.8, 44.3.

HRMS-ESI (m/z): Calc. for $C_{19}H_{21}O_2N_2^+$ 309.1598. Found 309.1591 [M] $^+$.

UV-visible (MeCN) (λ_{\max} [nm] ϵ [$M^{-1}.cm^{-1}$]): 396 ($2.0 \cdot 10^4$).

Synthesis of *N*-(2-chloro-3-(dimethylamino)pentalen-1(2*H*)-ylidene)-*N*-methylmethanaminium hexafluorophosphate (**64f**).



64f

Prepared according to Procedure G5: 1,3-dichlorovinamidinium salt **63f** (1.5 g, 4.0 mmol) and 2.4 M solution of sodium cyclopentadienide (3.3 mL, 8.0 mmol) in THF (20 mL) afforded **64f** as a beige solid (0.4 g, 1.1 mmol, 28% yield).

M.p. (°C): 246-248.

IR ν_{\max} (cm^{-1}): 2924, 1666, 1613, 1524, 1428, 1415, 1350, 1291, 1113, 1054, 1001, 821.

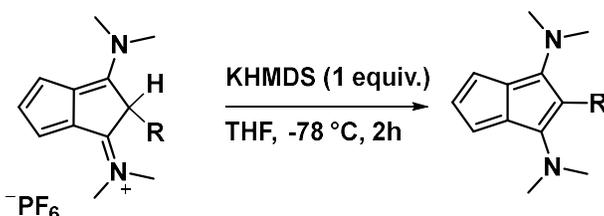
1H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ (ppm): 7.26 (t, 1H), 7.08 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 3.56 (s, 6H), 3.54 (s, 6H)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CD_3CN) δ (ppm): 160.28, 139.07, 128.29, 124.54, 62.01, 44.64, 44.26.

HRMS-ESI (m/z): Calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{Cl}^+$ 223.0997. Found 223.1000 [M] $^+$.

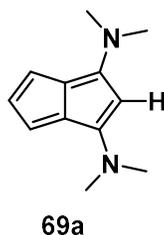
UV-visible (MeCN) (λ_{max} [nm] ϵ [$\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$]): 396 ($2.0 \cdot 10^4$).

General procedure (G6) for the synthesis of (69).



The iminium salt **64** (1 equiv.) was dissolved in THF, and the solution was cooled down to $-78\text{ }^\circ\text{C}$. A solution of potassium bis(trimethylsilyl)amide (1 equiv.) in THF was slowly added onto the first solution. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 1 hour. Volatiles were removed under vacuum and the resulting solid was extracted with toluene. The toluene solution was concentrated and put in the freezer overnight. Green crystals were obtained and dried under vacuum to afford the 1,3-bis(dimethylamino)pentalenes **69**.

Synthesis of N^1,N^1,N^3,N^3 -tetramethylpentalene-1,3-diamine (69a).



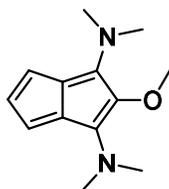
Prepared according to Procedure G6: Iminium salt **64a** (0.7 g, 2.1 mmol) and KHMDS (0.4 g, 2.1 mmol) in THF (10 mL) afforded **69a** as a green crystalline solid (16.0 mg, 0.08 mmol, 4% yield).

M.p. ($^\circ\text{C}$): 119-121.

^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 6.28 (t, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 3.59 (s, 1H), 2.56 (s, 6H) 2.36 (s, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 167.6, 122.1, 119.3, 115.5, 79.1, 40.8, 39.7.

UV-visible (THF) (λ_{max} [nm] ϵ [$\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$]): 276 ($0.7 \cdot 10^4$), 393 ($5.0 \cdot 10^2$).

Synthesis of 2-methoxy- *N*¹,*N*¹,*N*³,*N*³-tetramethylpentalene-1,3-diamine (**69b**).**69b**

Prepared according to Procedure G6: Iminium salt **64b** (1.0 g, 2.8 mmol) and KHMDS (0.55 g, 2.8 mmol) in THF (15 mL) afforded **69b** as a green crystalline solid (0.3 g, 1.4 mmol, 50% yield).

M.p. (°C): 158-162.

¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 6.20 (m, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.71 (s, 12H).

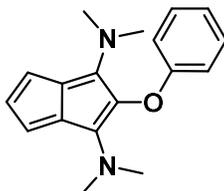
¹³C{¹H} NMR (126 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 160.5, 120.4, 120.0, 116.0, 115.6, 60.5, 40.1.

UV-visible (THF) (λ_{max} [nm] ε [M⁻¹.cm⁻¹]): 342 (2.3*10⁴).

UV-visible (ACN) (λ_{max} [nm] ε [M⁻¹.cm⁻¹]): 395 (2.1*10⁴), 691 (324)

UV-visible (CH₂Cl₂) (λ_{max} [nm] ε [M⁻¹.cm⁻¹]): 339 (7.8*10⁴), 690 (453).

UV-visible (Toluene) (λ_{max} [nm] ε [M⁻¹.cm⁻¹]): 360 (1.5*10⁴), 723 (436).

Synthesis of *N*¹,*N*¹,*N*³,*N*³-tetramethyl-2-phenoxy-pentalene-1,3-diamine (**69c**).**69c**

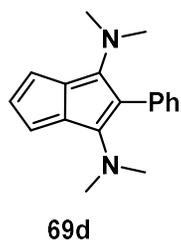
Prepared according to Procedure G6: Iminium salt **64c** (0.97 g, 2.3 mmol) and KHMDS (0.45 g, 2.3 mmol) in THF (15 mL) afforded **69c** as a green crystalline solid (80.0 mg, 0.3 mmol, 13% yield).

M.p. (°C): 110-113 (decomposition).

¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 7.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.14 (m, 2H), 6.83 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.32 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 2.56 (s, 12H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 161.3, 160.9, 130.3, 121.9, 121.1, 116.8, 116.0, 115.3, 41.0.

UV-visible (THF) (λ_{max} [nm] ε [M⁻¹.cm⁻¹]): 277 (2.9*10⁴), 339 (9.0*10³).

Synthesis of *N*¹,*N*¹,*N*³,*N*³-tetramethyl-2-phenylpentalene-1,3-diamine (**69d**).

Prepared according to Procedure G6: Iminium salt **64d** (2.0 g, 4.9 mmol) and KHMDS (0.97 g, 4.9 mmol) in THF (20 mL) afforded **69d** as a green crystalline solid (0.25 g, 0.9 mmol, 18% yield).

M.p. (°C): 178-180.

¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 7.20 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 7.07 (t, 2H), 6.99 (t, 1H), 6.30 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 2.37 (s, 12H).

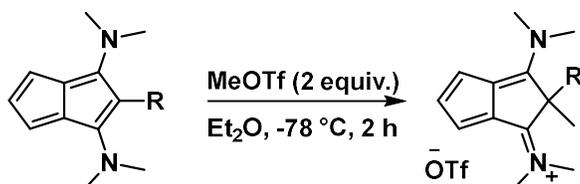
¹³C{¹H} NMR (126 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 166.6, 140.7, 134.6, 126.4, 122.8, 121.0, 116.3, 96.6, 42.9.

UV-visible (THF) (λ_{max} [nm] ε [M⁻¹.cm⁻¹]): 340 (7.1*10³), 397 (1.7*10⁴).

UV-visible (ACN) (λ_{max} [nm] ε [M⁻¹.cm⁻¹]): 334 (3.0*10⁴), 656 (547).

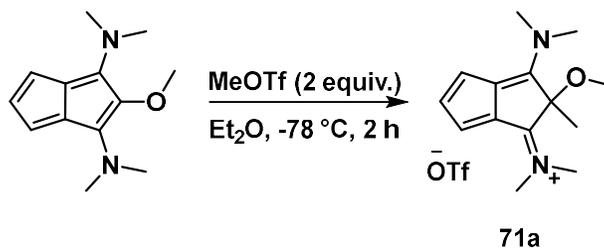
UV-visible (CH₂Cl₂) (λ_{max} [nm] ε [M⁻¹.cm⁻¹]): 339 (1.1*10⁵), 642 (566).

UV-visible (Toluene) (λ_{max} [nm] ε [M⁻¹.cm⁻¹]): 339 (3.6*10⁴), 670 (409).

General procedure (G7) for the synthesis of (**71**).

A stirred solution of pentalene **69** (1 equiv.) in Et₂O (10 mL) was cooled down to -78 °C. Methyl trifluoromethanesulfonate (2 equiv.) was slowly added. After 20 minutes the solution was allowed to warm to room temperature and stirred for 2 hours. The solid was filtrated and washed with Et₂O (3 x 10 mL) and dried under vacuum. The solid was recrystallized by slow diffusion of Et₂O into a saturated CH₂Cl₂ solution to afford the methylated product **71**.

Synthesis of *N*-(3-(dimethylamino)-2-methoxy-2-methylpentalen-1(2*H*)-ylidene)-*N*-methylmethanaminium trifluoromethanesulfonate (71a).



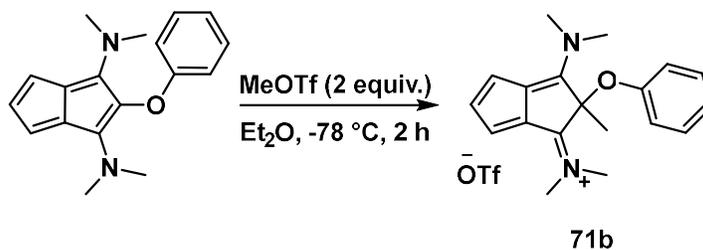
Prepared according to Procedure G7: **69b** (75.0 mg, 0.3 mmol) and methyl trifluoromethanesulfonate (0.07 mL, 0.6 mmol) in Et₂O (10 mL) afforded **71a** as a red crystalline solid (47.0 mg, 0.12 mmol, 41% yield).

M.p (°C): 120-123.

¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 7.21 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 3.65 (s, 6H), 3.55 (d, *J* = 5.7 Hz, 6H), 3.21 (s, 3H), 1.86 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 164.1, 136.8, 126.8, 123.6, 92.2, 54.2, 45.7, 41.65, 24.0.

Synthesis of *N*-(3-(dimethylamino)-2-methyl-2-phenoxy-pentalen-1(2*H*)-ylidene)-*N*-methylmethanaminium trifluoromethanesulfonate (71b).



Prepared according to Procedure G7: **69c** (75.0 mg, 0.3 mmol, 1.0 eq) and methyl trifluoromethanesulfonate (0.07 mL, 0.6 mmol, 2.0 eq) in Et₂O (10 mL) afforded **71b** as a red crystalline solid (47.0 mg, 0.11 mmol, 41% yield).

M.p. (°C): 144-146.

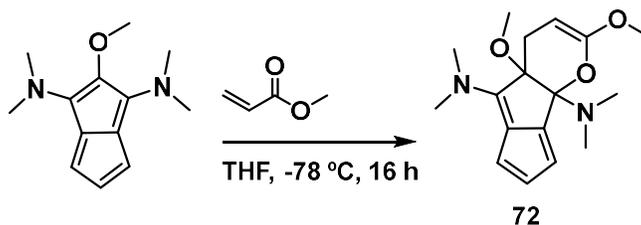
¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 7.27 – 7.20 (m, 4H), 7.10 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.58 (s, 6H), 3.49 (s, 6H), 2.10 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 164.1, 154.8, 137.0, 131.1, 125.8, 124.9, 124.8, 117.3, 90.8, 45.9, 42.4, 25.7

HRMS-ESI (*m/z*): Calc. for C₁₉H₂₃ON₂⁺ 295.1805. Found 295.1796 [M]⁺.

UV-visible (MeCN) (λ_{max} [nm] ε [M⁻¹.cm⁻¹]): 273 (2.7*10⁴), 401 (1.7*10⁴).

Synthesis of 2,4a-dimethoxy-N5,N5,N8b,N8b-tetramethyl-4,4a-dihydro-8bH-pentaleno[1,2-b]pyran-5,8b-diamine (**72**).



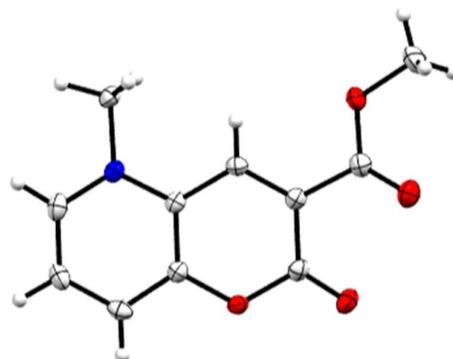
Compound **69b** (106 mg, 0.48 mmol) was dissolved in THF (10mL) and methyl acrylate (53 μ L, 0.58 mmol) was added at -78 °C. The reaction mixture was stirred at RT for 16 hours. The solvent was removed under vacuum and the product was extracted with CH_2Cl_2 and water. Compound **72** was obtained as an orange oil (79 mg, 0.26 mmol, 53% yield).

IR v_{max} (cm⁻¹): 2922, 2360, 1733, 1659, 1552, 1432, 1386, 1364, 12259, 1084, 1081, 984, 794.

MS-ESI (m/z): Calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3^+$ 304.18. Found 305.16 [M]⁺.

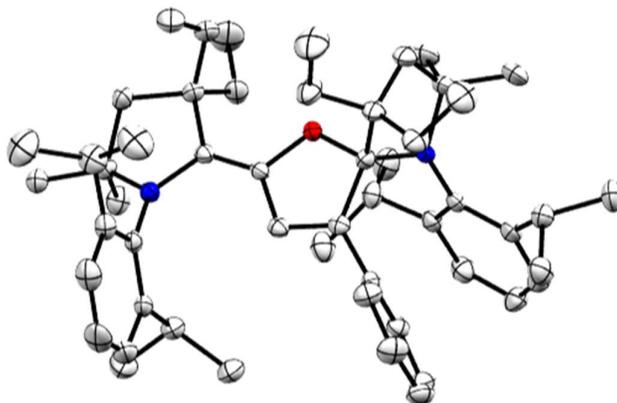
UV-Visible (toluene) (λ_{max} [nm] ϵ [$\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$]): 317 ($1.54 \cdot 10^4$), 388 ($1.08 \cdot 10^4$)

3) X-Ray structures and crystallographic data

Figure 5-1: Solid state structure of **13**. Thermal ellipsoids are set at 50% probability.Table 5-1: Crystal data for **13**.

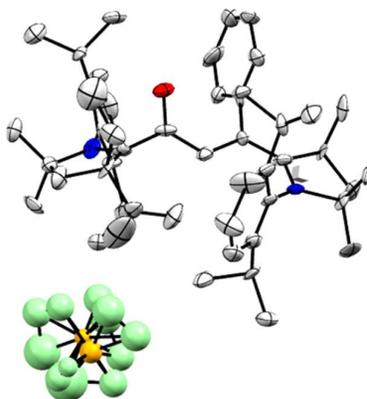
Empirical formula	C ₁₂ H ₁₀ F ₃ NO ₇ S
Formula weight	369.27
Temperature/K	150.00(10)
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /c
a/Å	8.6252(3)
b/Å	14.8347(5)
c/Å	11.8309(4)
α/°	90
β/°	107.815(4)
γ/°	90
Volume/Å³	1441.19(9)
Z	4
ρ_{calc}/cm³	1.702
μ/mm⁻¹	0.299
F(000)	752.0
Crystal size/mm³	0.63 × 0.11 × 0.06
Radiation	Mo Kα (λ = 0.71073)
2θ range for data collection/°	4.54 to 61.016
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 6, -21 ≤ k ≤ 21, -16 ≤ l ≤ 16
Reflections collected	8761
Independent reflections	4374 [R _{int} = 0.0329, R _{sigma} = 0.0671]
Data/restraints/parameters	4374/0/257
Goodness-of-fit on F²	1.022
Final R indexes [I >= 2σ (I)]	R ₁ = 0.0502, wR ₂ = 0.0902
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0814, wR ₂ = 0.1035
Largest diff. peak/hole / e Å⁻³	0.38/-0.42

$$R_1 = \frac{\sum(|F_o| - |F_c|)}{\sum|F_o|}; wR_2 = \left\{ \frac{\sum[w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{\sum[w(F_o^2)^2]} \right\}^{1/2}.$$

Figure 5-2: Solid state structure of **24**. Thermal ellipsoids are set at 50% probability.Table 5-2: Crystal data for **24**.

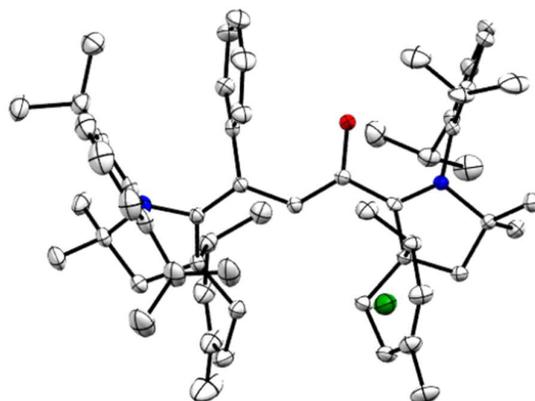
Empirical formula	C ₅₃ H ₇₆ N ₂ O
Formula weight	757.16
Temperature/K	150.00(10)
Crystal system	triclinic
Space group	P-1
a/Å	14.2247(5)
b/Å	18.7107(6)
c/Å	19.0753(10)
α/°	109.830(4)
β/°	93.979(3)
γ/°	103.160(3)
Volume/Å³	4590.5(3)
Z	4
ρ_{calc}/cm³	1.096
μ/mm⁻¹	0.063
F(000)	1664.0
Crystal size/mm³	0.31 × 0.19 × 0.16
Radiation	Mo Kα (λ = 0.71073)
2θ range for data collection/°	3.88 to 52.74
Index ranges	-17 ≤ h ≤ 17, -23 ≤ k ≤ 22, -23 ≤ l ≤ 23
Reflections collected	41469
Independent reflections	18741 [R _{int} = 0.0518, R _{sigma} = 0.0957]
Data/restraints/parameters	18741/0/1617
Goodness-of-fit on F²	1.011
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0595, wR ₂ = 0.0952
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.1188, wR ₂ = 0.1140
Largest diff. peak/hole / e Å⁻³	0.21/-0.20

$$R_1 = \frac{\sum(|F_o| - |F_c|)}{\sum|F_o|}; wR_2 = \left\{ \frac{\sum[w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{\sum[w(F_o^2)^2]} \right\}^{1/2}.$$

Figure 5-3: Solid state structure of **28****. Thermal ellipsoids are set at 50% probability.**Table 5-3:** Crystal data for **28****.

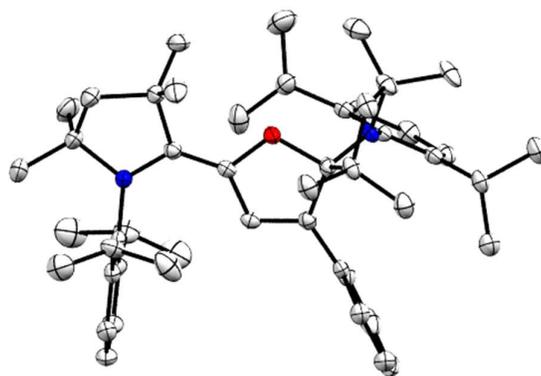
Empirical formula	$C_{54.55}H_{76.91}Cl_{0.91}F_6N_2O_{1.55}P$
Formula weight	962.57
Temperature/K	150.15
Crystal system	monoclinic
Space group	$C2/c$
a/Å	33.5331(19)
b/Å	13.5503(9)
c/Å	23.9619(17)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	102.711(7)
$\gamma/^\circ$	90
Volume/Å³	10621.1(12)
Z	8
$\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$	1.204
μ/mm^{-1}	0.158
F(000)	4120.0
Crystal size/mm³	0.86 × 0.5 × 0.04
Radiation	Mo K α ($\lambda = 0.71073$)
2θ range for data collection/$^\circ$	4.564 to 52.836
Index ranges	$-41 \leq h \leq 39, -16 \leq k \leq 16, -29 \leq l \leq 29$
Reflections collected	11769
Independent reflections	11769 [$R_{\text{int}} = ?$, $R_{\text{sigma}} = 0.1113$]
Data/restraints/parameters	11769/417/697
Goodness-of-fit on F²	1.049
Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.1463, wR_2 = 0.3026$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.2097, wR_2 = 0.3317$
Largest diff. peak/hole / e Å⁻³	0.73/-0.66

$$R_1 = \frac{\sum(|F_o| - |F_c|)}{\sum|F_o|}; wR_2 = \left\{ \frac{\sum[w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{\sum[w(F_o^2)^2]} \right\}^{1/2}.$$

Figure 5-4: Solid state structure of **51**. Thermal ellipsoids are set at 50% probability.**Table 5-4:** Crystal data for **51**.

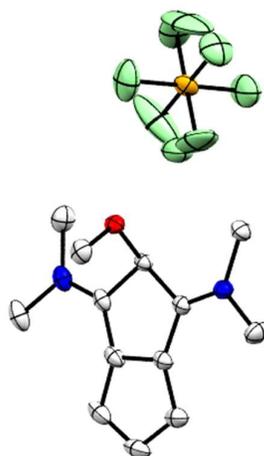
Empirical formula	C ₅₉ H ₈₁ Cl ₁ N ₂ O ₁
Formula weight	958.41
Temperature/K	198(60)
Crystal system	triclinic
Space group	P-1
a/Å	11.0993(3)
b/Å	13.9387(4)
c/Å	19.1998(5)
α/°	99.916(2)
β/°	95.604(2)
γ/°	110.456(2)
Volume/Å³	2701.12(13)
Z	2
ρ_{calc}/cm³	1.178
μ/mm⁻¹	0.211
F(000)	1036.0
Crystal size/mm³	0.5 × 0.28 × 0.18
Radiation	Mo Kα (λ = 0.71073)
2θ range for data collection/°	3.976 to 61.016
Index ranges	-15 ≤ h ≤ 15, -19 ≤ k ≤ 19, -27 ≤ l ≤ 27
Reflections collected	65430
Independent reflections	16462 [R _{int} = 0.0434, R _{sigma} = 0.0483]
Data/restraints/parameters	16462/55/989
Goodness-of-fit on F²	1.020
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0585, wR ₂ = 0.1260
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0896, wR ₂ = 0.1410
Largest diff. peak/hole / e Å⁻³	0.38/-0.46

$$R_1 = \frac{\sum(|F_o| - |F_c|)}{\sum|F_o|}; wR_2 = \left\{ \frac{\sum[w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{\sum[w(F_o^2)^2]} \right\}^{1/2}.$$

Figure 5-5: Solid state structure of **52**. Thermal ellipsoids are set at 50% probability.Table 5-5: Crystal data for **52**.

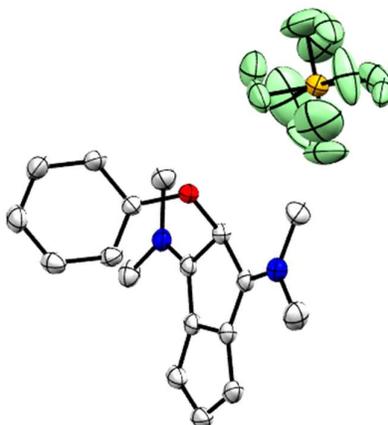
Empirical formula	C ₄₉ H ₆₈ N ₂ O
Formula weight	701.05
Temperature/K	149.8(9)
Crystal system	triclinic
Space group	P-1
a/Å	9.8665(6)
b/Å	12.6136(10)
c/Å	17.5275(14)
α/°	107.196(7)
β/°	90.588(6)
γ/°	92.364(6)
Volume/Å³	2081.5(3)
Z	2
ρ_{calc}/cm³	1.119
μ/mm⁻¹	0.065
F(000)	768.0
Crystal size/mm³	0.26 × 0.06 × 0.06
Radiation	Mo Kα (λ = 0.71073)
2θ range for data collection/°	4.132 to 52.742
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 9, -15 ≤ k ≤ 15, -21 ≤ l ≤ 21
Reflections collected	18924
Independent reflections	8501 [R _{int} = 0.0616, R _{sigma} = 0.1192]
Data/restraints/parameters	8501/0/741
Goodness-of-fit on F²	0.969
Final R indexes [I >= 2σ (I)]	R ₁ = 0.0582, wR ₂ = 0.0768
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.1255, wR ₂ = 0.0963
Largest diff. peak/hole / e Å⁻³	0.19/-0.22

$$R_1 = \frac{\sum(|F_o| - |F_c|)}{\sum|F_o|}; wR_2 = \left\{ \frac{\sum[w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{\sum[w(F_o^2)^2]} \right\}^{1/2}.$$

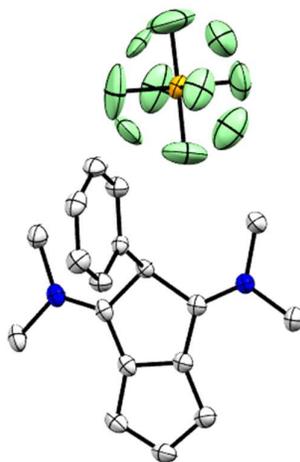
Figure 5-6: Solid state structure of **64b**. Thermal ellipsoids are set at 50% probability.**Table 5-6:** Crystal data for **64b**.

Empirical formula	C ₁₃ H ₁₉ F ₆ N ₂ OP
Formula weight	364.27
Temperature/K	150.00(10)
Crystal system	monoclinic
Space group	C2/c
a/Å	11.6758(2)
b/Å	18.0976(3)
c/Å	15.4304(3)
α/°	90
β/°	107.162(2)
γ/°	90
Volume/Å³	3115.34(10)
Z	8
ρ_{calc}/cm³	1.553
μ/mm⁻¹	0.244
F(000)	1504.0
Crystal size/mm³	0.52 × 0.28 × 0.1
Radiation	Mo Kα (λ = 0.71073)
2θ range for data collection/°	4.29 to 61.016
Index ranges	-16 ≤ h ≤ 16, -25 ≤ k ≤ 25, -22 ≤ l ≤ 21
Reflections collected	17405
Independent reflections	4758 [R _{int} = 0.0262, R _{sigma} = 0.0286]
Data/restraints/parameters	4758/30/305
Goodness-of-fit on F²	1.027
Final R indexes [I >= 2σ (I)]	R ₁ = 0.0435, wR ₂ = 0.1011
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0581, wR ₂ = 0.1090
Largest diff. peak/hole / e Å⁻³	0.46/-0.46

$$R_1 = \frac{\sum(|F_o| - |F_c|)}{\sum|F_o|}; \quad wR_2 = \left\{ \frac{\sum[w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{\sum[w(F_o^2)^2]} \right\}^{1/2}.$$

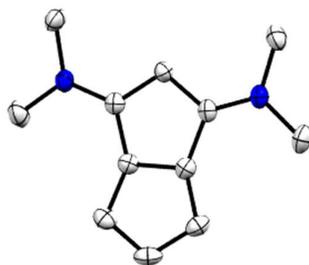
Figure 5-7: Solid state structure of **64c**. Thermal ellipsoids are set at 50% probability.Table 5-7: Crystal data for **64c**.

Empirical formula	C ₁₈ H ₂₁ F ₆ N ₂ OP
Formula weight	426.34
Temperature/K	150.00(14)
Crystal system	triclinic
Space group	P-1
a/Å	10.8824(3)
b/Å	13.4435(4)
c/Å	14.2984(3)
α/°	101.765(2)
β/°	92.091(2)
γ/°	108.839(3)
Volume/Å³	1926.33(10)
Z	4
ρ_{calc}/cm³	1.470
μ/mm⁻¹	0.210
F(000)	880.0
Crystal size/mm³	0.39 × 0.18 × 0.06
Radiation	Mo Kα (λ = 0.71073)
2θ range for data collection/°	3.872 to 56.562
Index ranges	-14 ≤ h ≤ 14, -17 ≤ k ≤ 17, -19 ≤ l ≤ 18
Reflections collected	31156
Independent reflections	9562 [R _{int} = 0.0284, R _{sigma} = 0.0357]
Data/restraints/parameters	9562/258/765
Goodness-of-fit on F²	1.028
Final R indexes [I >= 2σ (I)]	R ₁ = 0.0542, wR ₂ = 0.1223
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0771, wR ₂ = 0.1342
Largest diff. peak/hole / e Å⁻³	0.54/-0.53
$R_1 = \sum(F_o - F_c) / \sum F_o ; wR_2 = \{ \sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_o^2)^2] \}^{1/2}.$	

Figure 5-8: Solid state structure of **64d**. Thermal ellipsoids are set at 50% probability.**Table 5-8:** Crystal data for **64d**.

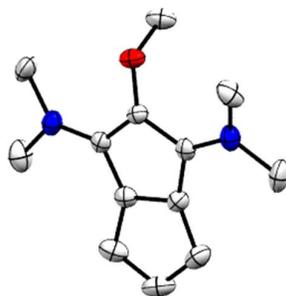
Empirical formula	C ₁₈ H ₂₁ F ₆ N ₂ P
Formula weight	410.34
Temperature/K	150.00(10)
Crystal system	orthorhombic
Space group	Pbca
a/Å	14.2640(4)
b/Å	10.6751(4)
c/Å	24.2599(8)
α/°	90
β/°	90
γ/°	90
Volume/Å³	3694.0(2)
Z	8
ρ_{calc}/cm³	1.476
μ/mm⁻¹	0.212
F(000)	1696.0
Crystal size/mm³	0.44 × 0.25 × 0.045
Radiation	MoKα (λ = 0.71073)
2θ range for data collection/°	4.408 to 56.562
Index ranges	-18 ≤ h ≤ 19, -10 ≤ k ≤ 14, -32 ≤ l ≤ 31
Reflections collected	17985
Independent reflections	4580 [R _{int} = 0.0449, R _{sigma} = 0.0468]
Data/restraints/parameters	4580/48/365
Goodness-of-fit on F²	1.023
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0571, wR ₂ = 0.1226
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0886, wR ₂ = 0.1371
Largest diff. peak/hole / e Å⁻³	0.73/-0.51

$$R_1 = \frac{\sum(|F_o| - |F_c|)}{\sum|F_o|}; wR_2 = \left\{ \frac{\sum[w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{\sum[w(F_o^2)^2]} \right\}^{1/2}.$$

Figure 5-9: Solid state structure of **69a**. Thermal ellipsoids are set at 50% probability.**Table 5-9:** Crystal data for **69a**.

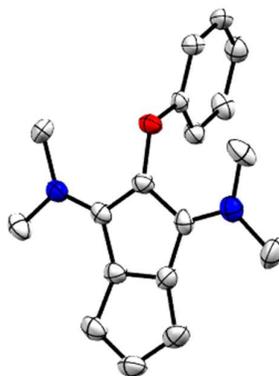
Empirical formula	C ₁₂ H ₁₆ N ₂
Formula weight	188.27
Temperature/K	150.4(8)
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /n
a/Å	7.2053(3)
b/Å	17.5397(7)
c/Å	8.1698(4)
α/°	90
β/°	93.867(5)
γ/°	90
Volume/Å³	1030.14(8)
Z	4
ρ_{calc}/cm³	1.214
μ/mm⁻¹	0.073
F(000)	408.0
Crystal size/mm³	0.243 × 0.114 × 0.05
Radiation	MoKα (λ = 0.71073)
2θ range for data collection/°	4.644 to 56.564
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9, -22 ≤ k ≤ 23, -10 ≤ l ≤ 10
Reflections collected	10628
Independent reflections	2550 [R _{int} = 0.0480, R _{sigma} = 0.0516]
Data/restraints/parameters	2550/0/191
Goodness-of-fit on F²	1.036
Final R indexes [I >= 2σ (I)]	R ₁ = 0.0546, wR ₂ = 0.1110
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0899, wR ₂ = 0.1249
Largest diff. peak/hole / e Å⁻³	0.22/-0.21

$$R_1 = \frac{\sum(|F_o| - |F_c|)}{\sum|F_o|}; wR_2 = \left\{ \frac{\sum[w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{\sum[w(F_o^2)^2]} \right\}^{1/2}.$$

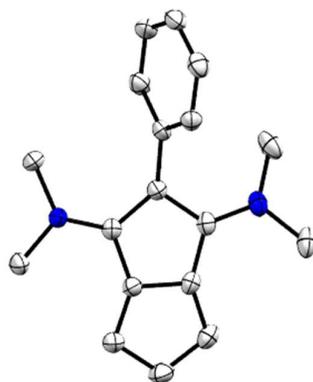
Figure 5-10: Solid state structure of **69b**. Thermal ellipsoids are set at 50% probability.Table 5-10: Crystal data for **69b**.

Empirical formula	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O
Formula weight	218.29
Temperature/K	149(2)
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /n
a/Å	6.2568(4)
b/Å	16.4004(9)
c/Å	11.5901(7)
α/°	90
β/°	101.703(6)
γ/°	90
Volume/Å³	1164.58(12)
Z	4
ρ_{calc}/g/cm³	1.245
μ/mm⁻¹	0.080
F(000)	472.0
Crystal size/mm³	0.494 × 0.23 × 0.022
Radiation	MoKα (λ = 0.71073)
2θ range for data collection/°	4.364 to 56.558
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, -21 ≤ k ≤ 21, -14 ≤ l ≤ 15
Reflections collected	8544
Independent reflections	2887 [R _{int} = 0.0406, R _{sigma} = 0.0536]
Data/restraints/parameters	2887/0/217
Goodness-of-fit on F²	1.042
Final R indexes [I>=2σ (I)]	R ₁ = 0.0557, wR ₂ = 0.1050
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0950, wR ₂ = 0.1200
Largest diff. peak/hole / e Å⁻³	0.22/-0.19

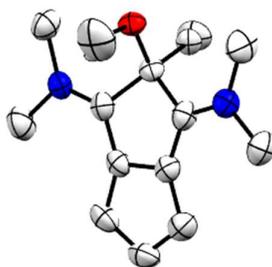
$$R_1 = \frac{\sum(|F_o| - |F_c|)}{\sum|F_o|}; wR_2 = \left\{ \frac{\sum[w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{\sum[w(F_o^2)^2]} \right\}^{1/2}.$$

Figure 5-11: Solid state structure of **69c**. Thermal ellipsoids are set at 50% probability.**Table 5-11:** Crystal data for **69c**.

Empirical formula	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O
Formula weight	280.36
Temperature/K	150.00(14)
Crystal system	triclinic
Space group	P-1
a/Å	7.1310(6)
b/Å	10.4166(9)
c/Å	11.5513(9)
α/°	114.560(9)
β/°	100.463(7)
γ/°	99.920(7)
Volume/Å³	737.39(12)
Z	2
ρ_{calc}/cm³	1.263
μ/mm⁻¹	0.079
F(000)	300.0
Crystal size/mm³	0.44 × 0.14 × 0.11
Radiation	Mo Kα (λ = 0.71073)
2θ range for data collection/°	4.042 to 52.744
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, -13 ≤ k ≤ 12, -14 ≤ l ≤ 14
Reflections collected	6387
Independent reflections	2993 [R _{int} = 0.0660, R _{sigma} = 0.1504]
Data/restraints/parameters	2993/0/270
Goodness-of-fit on F²	0.982
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0720, wR ₂ = 0.1117
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.1564, wR ₂ = 0.1443
Largest diff. peak/hole / e Å⁻³	0.24/-0.24
R ₁ = Σ(F _o - F _c)/Σ F _o ; wR ₂ = {Σ[w(F _o ² - F _c ²) ²]/Σ[w(F _o ²) ²]} ^{1/2} .	

Figure 5-12: Solid state structure of **69d**. Thermal ellipsoids are set at 50% probability.**Table 5-12:** Crystal data for **69d**.

Empirical formula	C ₁₈ H ₂₀ N ₂
Formula weight	264.36
Temperature/K	150.00(10)
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /n
a/Å	8.1009(5)
b/Å	9.7761(5)
c/Å	17.9255(10)
α/°	90
β/°	94.705(5)
γ/°	90
Volume/Å³	1414.83(14)
Z	4
ρ_{calc}/cm³	1.241
μ/mm⁻¹	0.073
F(000)	568.0
Crystal size/mm³	0.277 × 0.197 × 0.101
Radiation	MoKα (λ = 0.71073)
2θ range for data collection/°	4.56 to 61.012
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 11, -13 ≤ k ≤ 13, -25 ≤ l ≤ 24
Reflections collected	13748
Independent reflections	4311 [R _{int} = 0.0638, R _{sigma} = 0.0669]
Data/restraints/parameters	4311/0/261
Goodness-of-fit on F²	1.055
Final R indexes [I >= 2σ (I)]	R ₁ = 0.0722, wR ₂ = 0.1644
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.1167, wR ₂ = 0.1909
Largest diff. peak/hole / e Å⁻³	0.47/-0.23
R ₁ = Σ(F _o - F _c) / Σ F _o ; wR ₂ = {Σ[w(F _o ² - F _c ²) ²] / Σ[w(F _o ²) ²]} ^{1/2} .	

Figure 5-13: Solid state structure of **71a**. Thermal ellipsoids are set at 50% probability.**Table 5-13:** Crystal data for **71a**.

Empirical formula	C _{14.5} H ₂₀ F ₃ N ₂ O ₄ S
Formula weight	375.38
Temperature/K	149.95(10)
Crystal system	triclinic
Space group	P-1
a/Å	10.6645(8)
b/Å	11.8931(8)
c/Å	15.2758(7)
α/°	69.815(6)
β/°	76.354(6)
γ/°	73.475(6)
Volume/Å³	1722.8(2)
Z	4
ρ_{calc}/cm³	1.447
μ/mm⁻¹	0.240
F(000)	784.0
Crystal size/mm³	0.24 × 0.13 × 0.01
Radiation	Mo Kα (λ = 0.71073)
2θ range for data collection/°	3.982 to 52.742
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, -14 ≤ k ≤ 14, -19 ≤ l ≤ 12
Reflections collected	14910
Independent reflections	7035 [R _{int} = 0.0499, R _{sigma} = 0.1100]
Data/restraints/parameters	7035/483/743
Goodness-of-fit on F²	1.006
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0713, wR ₂ = 0.1472
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.1632, wR ₂ = 0.1889
Largest diff. peak/hole / e Å⁻³	0.46/-0.29

$$R_1 = \frac{\sum(|F_o| - |F_c|)}{\sum|F_o|}; wR_2 = \left\{ \frac{\sum[w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{\sum[w(F_o^2)^2]} \right\}^{1/2}.$$

Références

- ¹ C. G. Williams, *Trans. - R. Soc. Edinburgh* **1857**, *21*, 377-401.
- ² A. W. V. Hofmann, *Proc. R. Soc. Lond.* **1863**, *12*, 410-418.
- ³ I. J. Fox, L. G. S. Brooker, D. W. Heseltine, H. E. Essex, E. H. Wood, *Fed. Proc.* **1957**, 16-39.
- ⁴ H. Kuhn, *The Journal of Chemical Physics* **1949**, *17*, 1198-1212.
- ⁵ L. Štacková, P. Štacko, P. Klán, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 7155-7162.
- ⁶ L. Štacková, E. Muchová, M. Russo, P. Slaviček, P. Štacko, P. Klán, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 9776-9790.
- ⁷ A. Levitz, S. T. Ladani, D. Hamelberg, M. Henary, *Dyes and Pigments* **2014**, *105*, 238-249.
- ⁸ L. M. Tolbert, X. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3253-3258.
- ⁹ W. Xu, E. Leary, S. Sangtarash, M. Jirasek, M. T. González, K. E. Christensen, L. Abellán Vicente, N. Agraït, S. J. Higgins, R. J. Nichols, C. J. Lambert, H. L. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 20472–20481.
- ¹⁰ P. A. Bouit, C. Aronica, L. Toupet, B. Le Guennic, C. Andraud, O. Maury, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4328-4335.
- ¹¹ M. Eskandari, J. C. Roldao, J. Cerezo, B. Milián-Medina, J. Gierschner, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2835-2843.
- ¹² R. S. Lepkowicz, O. V. Przhonska, J. M. Hales, J. Fu, D. J. Hagan, E. W. Van Stryland, M. V. Bondar, Y. L. Slominsky, A. D. Kachkovski, *Chemical Physics* **2004**, *305*, 259-270.
- ¹³ A. A. Ishchenko, N. A. Derevyanko, V. M. Zubarovskii, A. I. Tolmachev, *Theor Exp Chem* **1985**, *20*, 415-422.
- ¹⁴ S. Barlow, L. M. Henling, M. W. Day, S. R. Marder, S. R. Marder, *Chem. Commun.* **1999**, 1567-1568.
- ¹⁵ O. V. Przhonska, H. Hu, S. Webster, J. L. Bricks, A. A. Viniychuk, A. D. Kachkovski, Y. L. Slominsky, *Chemical Physics* **2013**, *411*, 17-25.
- ¹⁶ H. Wyler, *Chem. Unserer Zeit* **1969**, *3*, 146–151.
- ¹⁷ H. Musso, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 2843-2853.
- ¹⁸ F. Gandía-Herrero, J. Escribano, F. García-Carmona, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 1030-1036.
- ¹⁹ H. Lee, J. C. Mason, S. Achilefu, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7862-7865.
- ²⁰ S. G. König, R. Krämer, *Eur. J. Chem.* **2017**, *23*, 9306-9312.
- ²¹ A. Levitz, F. Marmarchi, M. Henary, *Photochem Photobiol Sci* **2018**, *17*, 1409-1416.
- ²² C. D. Vanderwal, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9555-9567.
- ²³ Z. Hao, L. Hu, X. Wang, Y. Liu, S. Mo, *Org. Lett.* **2023**, *25*, 7, 1078-1082.
- ²⁴ J. Stenhouse, *Liebigs Ann. Chem.* **1870**, *156*, 197-205.
- ²⁵ S. M. Usama, S. C. Marker, D.-H. Li, D. R. Caldwell, M. Stroet, N. L. Patel, A. G. Tebo, S. Hernot, J. D. Kalen, M. Schnermann, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 27, 14647-14659
- ²⁶ H. S. Choi, K. Nasr, S. Alyabyev, D. Feith, J. H. Lee, S. H. Kim, Y. Ashitate, H. Hyun, G. Patonay, L. Strekowski, M. Henary, J. V. Frangioni, *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, *50*, 6258-6263.
- ²⁷ À partir du site <https://clinicaltrials.gov>, terme cherché ICG.
- ²⁸ M. Lipowska, G. Patonay, L. Strekowski, *Synthetic Communications* **1993**, *23*, 3087-3094.
- ²⁹ Z. Shen, B. Prasai, Y. Nakamura, H. Kobayashi, M. S. Jackson, R. L. McCarley, *ACS Chem. Biol.* **2017**, *12*, 1121-1132.
- ³⁰ T. Geiger, H. Benmansour, B. Fan, R. Hany, F. Nüesch, *Macromolecular Rapid Communications* **2008**, *29*, 651-658.
- ³¹ F. Odobel, T. Baron, W. Naim, I. Nikolinakos, B. Andrin, Y. Pellegrin, D. Jacquemin, S. Haacke, F. Sauvage, *Angewandte Chemie International Edition.* **2022**, *61*, e202207459.
- ³² P.-A. Bouit, D. Rauh, S. Neugebauer, J. L. Delgado, E. D. Piazza, S. Rigaut, O. Maury, C. Andraud, V. Dyakonov, N. Martin, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4806-4809.
- ³³ H. Baumann, T. Hoffmann-Walbeck, W. Wenning, H.-J. Lehmann, C. D. Simpson, H. Mustroph, U. Stebani, T. Telser, A. Weichmann, R. Studenroth, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* **2015**, 1-51.
- ³⁴ E. Hamada, Y. Arai, Y. Shin and T. Ishiguro, United State Patent, **1990**, Patent Number 4,940,618.

- ³⁵ Y. Arai, Y. Shin, T. Ishiguro and E. Hamada, United State Patent, **1991**, Patent Number 5,009,818.
- ³⁶ F. Gan, L. Hou, G. Wang, H. Liu and J. Li, *Materials Science and Engineering B*, **2000**, *76*, 63-68.
- ³⁷ M. Triesscheijn, P. Baas, J. H. M. Schellens, F. A. Stewart, *The Oncologist* **2006**, *11*, 1034-1044.
- ³⁸ J. Atchison, S. Kamila, H. Nesbitt, K. A. Logan, D. M. Nicholas, C. Fowley, J. Davis, B. Callan, A. P. McHale, J. F. Callan, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 2009-2012.
- ³⁹ A. R. Obah Kosso, N. Sellet, A. Baralle, M. Cormier, J.-P. Goddard, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 6964-6968.
- ⁴⁰ A. G. Condie, J. C. González-Gómez, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1464-1465.
- ⁴¹ E. P. Farney, T. P. Yoon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 793-797.
- ⁴² V. P. Srivastava, A. K. Yadav and L. D. S. Yadav, *Synlett*, **2013**, *24*, 0465-0470.
- ⁴³ Y.-Q. Zou, J.-R. Chen, X.-P. Liu, L.-Q. Lu, R. L. Davis, K. A. Jørgensen and W.-J. Xiao, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, 784-788.
- ⁴⁴ N. Sellet, M. Sebbat, M. Elhabiri, M. Cormier, J.-P. Goddard, *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 13759-13762.
- ⁴⁵ J. L. Clark, J. E. Hill, I. D. Rettig, J. J. Beres, R. Ziniuk, T. Y. Ohulchanskyy, T. M. McCormick, M. R. Detty, *Organometallics* **2019**, *38*, 2431-2442.
- ⁴⁶ C. Kütahya, Y. Yagci and B. Strehmel, *ChemPhotoChem*, **2019**, *3*, 1180-1186.
- ⁴⁷ Y. Pang, S. Fan, Q. Wang, D. Oprych, A. Feilen, K. Reiner, D. Keil, Y. L. Slominsky, S. Popov, Y. Zou, B. Strehmel, *Angewandte Chemie International Edition* **2020**, *59*, 11440-11447.
- ⁴⁸ G. W. Byers, S. Gross, P. M. Henrichs, *Photochemistry and Photobiology* **1976**, *23*, 37-43.
- ⁴⁹ A. P. Gorka, R. R. Nani, M. J. Schnermann, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7584-7598.
- ⁵⁰ A. P. Gorka, M. J. Schnermann, *Current Opinion in Chemical Biology* **2016**, *33*, 117-125.
- ⁵¹ A. Toutchkine, D.-V. Nguyen, K. M. Hahn, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2775-2777.
- ⁵² B. R. Renikuntla, H. C. Rose, J. Eldo, A. S. Waggoner, B. A. Armitage, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 909-912.
- ⁵³ S. S. Matikonda, D. A. Helmerich, M. Meub, G. Beliu, P. Kollmannsberger, A. Greer, M. Sauer, M. J. Schnermann, *ACS Cent. Sci.* **2021**, *7*, 1144-1155.
- ⁵⁴ R. Tapia Hernandez, M. C. Lee, A. K. Yadav, J. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 18101-18108.
- ⁵⁵ K. Takechi, P. V. Kamat, R. R. Avirah, K. Jyothish, D. Ramaiah, *Chem. Mater.* **2008**, *20*, 265-272.
- ⁵⁶ J. R. Lenhard, A. D. Cameron, *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 4916-4925.
- ⁵⁷ J. E. H. Buston, H. L. Anderson, F. Marken, *Chem. Commun.* **2001**, 1046-1047.
- ⁵⁸ V. Regnier, D. Martin, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1536-1545.
- ⁵⁹ E. Lee, C. H. Yoon, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 479-481.
- ⁶⁰ W. He, I. R. Herrick, T. A. Atesin, P. A. Caruana, C. A. Kellenberger, A. J. Frontier, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1003-1011.
- ⁶¹ S. Bhargava, J. Hou, M. Parvez, T. S. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3704-3705.
- ⁶² W. K. Chung, S. K. Lam, B. Lo, L. L. Liu, W.-T. Wong, P. Chiu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4556-4557.
- ⁶³ R. Koljak, O. Boutaud, B.-H. Shieh, N. Samel, A. R. Brash, *Science* **1997**, *277*, 1994-1996.
- ⁶⁴ R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1475-1485.
- ⁶⁵ J. M. Pochan, J. E. Baldwin, W. H. Flygare, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1896-1898.
- ⁶⁶ T. Ichino, S. M. Villano, A. J. Gianola, D. J. Goebbert, L. Velarde, A. Sanov, S. J. Blanksby, X. Zhou, D. A. Hrovat, W. T. Borden, W. C. Lineberger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8509-8511.
- ⁶⁷ G. Kuzmanich, F. Spänig, C.-K. Tsai, J. M. Um, R. M. Hoekstra, K. N. Houk, D. M. Guldi, M. A. Garcia-Garibay, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2342-2345.
- ⁶⁸ F. D. Greene, D. B. Sclove, J. F. Pazos, R. L. Camp, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7488-7488.
- ⁶⁹ M. H. J. Cordes, J. A. Berson, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6241-6251.
- ⁷⁰ A. S. Ichimura, P. M. Lahti, A. R. Matlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2868-2875.
- ⁷¹ Hirano, T.; Kumagagi, T.; Miyashi, T.; Akiyama, K.; Ikegama, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1907-1914.
- ⁷² M. Tian, S. Tatsuura, M. Furuki, Y. Sato, I. Iwasa, L. S. Pu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 348-349.
- ⁷³ M. Devillard, V. Regnier, M. Tripathi, D. Martin, *Journal of Molecular Structure* **2018**, *1172*, 3-7.
- ⁷⁴ D. Martin, N. Lassaouque, B. Donnadieu, G. Bertrand, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, 6172-6175.
- ⁷⁵ D. Martin, C. E. Moore, A. L. Rheingold, G. Bertrand, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2013**, *52*, 7014-7017.
- ⁷⁶ J. K. Mahoney, D. Martin, F. Thomas, C. E. Moore, A. L. Rheingold, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7519-7525.
- ⁷⁷ T. Schulz, C. Färber, M. Leibold, C. Bruhn, W. Baumann, D. Selent, T. Porsch, M. C. Holthausen, U. Siemeling, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6834-6836.
- ⁷⁸ V. Regnier, F. Molton, C. Philouze, D. Martin, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 11422-11425.

- ⁷⁹ E. Tomás-Mendivil, M. Devillard, V. Regnier, J. Pecaut, D. Martin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 11516-11520.
- ⁸⁰ K. Yesudas, E. D. Jemmis, K. Bhanuprakash, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 12988-12999.
- ⁸¹ M. J. S. Dewar, *J. Chem. Soc.* **1950**, 2329-2334.
- ⁸² E. B. Knott, *J. Chem. Soc.* **1951**, 1024-1028.
- ⁸³ M. Patanapongpibul, C. Zhang, G. Chen, S. Guo, Q. Zhang, S. Zheng, G. Wang, Q.-H. Chen, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2018**, *26*, 4751-4760.
- ⁸⁴ X. Zhang, S. Guo, C. Chen, G. R. Perez, C. Zhang, M. Patanapongpibul, N. Subrahmanyam, R. Wang, J. Keith, G. Chen, Y. Dong, Q. Zhang, Q. Zhong, S. Zheng, G. Wang, Q.-H. Chen, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, *137*, 263-279.
- ⁸⁵ T. P. Robinson, T. Ehlers, R. B. Hubbard, X. Bai, J. L. Arbiser, D. J. Goldsmith, J. P. Bowen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *3*, 115-117.
- ⁸⁶ M. Traykova, I. Kostova, *International Journal of Pharmacology*, **2005**, *1*, 29-32.
- ⁸⁷ I. Kostova *Curr Med Chem – Anti-Cancer Agents*, **2005**, *5*, 29-46.
- ⁸⁸ I. M. C. M. Rietjens, M. J. Martena, M. G. Boersma, W. Spiegelenberg, G. M. Alink, *Molecular Nutrition & Food Research* **2005**, *49*, 131-158.
- ⁸⁹ K. Ukawa, T. Ishiguro, Y. Wada, A. Nohara, *Heterocycles*, **1986**, *24*, 1931-1941.
- ⁹⁰ E. Valencia, A. Patra, A. J. Freyer, M. Shamma, V. Fajardo, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3163-3166.
- ⁹¹ C. Levrier, M. Balastrier, K. D. Beattie, A. R. Carroll, F. Martin, V. Choomuenwai, R. A. Davis, *Phytochem.* **2013**, *86*, 121-126.
- ⁹² J. K. Mahoney, D. Martin, F. Thomas, C. E. Moore, A. L. Rheingold, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7519-7525.
- ⁹³ N. Kuhn, J. Fahl, R. Boese, G. Henkel, Z. Naturforsch., B: *Chem. Sci.*, **1998**, *53*, 881-886.
- ⁹⁴ Z. R. Turner, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 11461-11468.
- ⁹⁵ Y. Kim, E. Lee, *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 10922-10925.
- ⁹⁶ M. C. Leclerc, S. I. Gorelsky, B. M. Gabidullin, I. Korobkov, R. T. Baker, *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, 8063-8067.
- ⁹⁷ J. Emerson-King, S. A. Hauser, A. B. Chaplin, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 787-789.
- ⁹⁸ S. Styra, M. Melaimi, C. E. Moore, A. L. Rheingold, T. Augenstein, F. Breher, G. Bertrand, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 8441-8446.
- ⁹⁹ V. Lavallo, Y. Canac, C. Präsang, B. Donnadieu, G. Bertrand, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 5705-5709.
- ¹⁰⁰ Y. Long, Y. Zheng, Y. Xia, L. Qu, Y. Yang, H. Xiang, X. Zhou, *ACS Catal.* **2022**, *12*, 4688-4695.
- ¹⁰¹ Y. Xu, X. Cui, F. Zhu, X. Luo, Q. Yin, L. Zhang, *Polymer International* **2014**, *63*, 537-545.
- ¹⁰² J. Stenhouse *Liebigs Ann.*, **1850**, *74*, 278-297.
- ¹⁰³ J. Stenhouse, *Liebigs Ann.*, **1870**, *156*, 197-205.
- ¹⁰⁴ (a) W. König, K. Hey, F. Schulze, E. Silberkweit, K. Trautmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1934**, *67*, 1274-1296; (b) G. Williams, C. L. Wilson, *J. Chem. Soc.*, **1942**, 506-507; (c) A. P. Dillon, K. G. Lewis, *Tetrahedron*, **1969**, *25*, 2035-2039; (d) K. G. Lewis, C. E. Mulquiney, *Aust. J. Chem.*, **1970**, *23*, 2315-2323; (e) K. G. Lewis, *Aust. J. Chem.*, **1973**, *26*, 893-897; (f) K. G. Lewis, C. E. Mulquiney, *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 463-475; (g) K. G. Lewis, C. E. Mulquiney, *Aust. J. Chem.*, **1979**, *32*, 1079-1092, (i) B. R. d'Arcy, K. G. Lewis, C. E. Mulquiney, *Aust. J. Chem.*, **1985**, *38*, 953-965.
- ¹⁰⁵ R. F. A. Gomes, J. A. S. Coelho, C. A. M. Afonso, *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 9170-9186.
- ¹⁰⁶ K. Griffiths, C. W. D. Gallop, A. AbdulSada, A. Vargas, O. Navarro, G. E. Kostakis, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 6358-6361.
- ¹⁰⁷ S. Helmy, S. Oh, F. A. Leibfarth, C. J. Hawker, J. Read de Alaniz, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11316-11329.
- ¹⁰⁸ M. M. Lerch, S. J. Wezenberg, W. Szymanski, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6344-6347.
- ¹⁰⁹ T. Hofmann, *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 932-940.
- ¹¹⁰ S.-W. Li, R. A. Batey, *Chem. Commun.* **2007**, 3759-3761.
- ¹¹¹ R. F. A. Gomes, J. A. S. Coelho, C. A. M. Afonso, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 9170-9186.
- ¹¹² J. P. M. Nunes, C. A. M. Afonso, S. Caddick, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 14975-14978.
- ¹¹³ K. Honda, H. Komizu, M. Kawasaki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 253-254.
- ¹¹⁴ H. S. Patel, G. H. Majmudar, *Eur. Polym. J.*, **1991**, *27*, 89-92.
- ¹¹⁵ V. Lavallo, Y. Canac, C. Präsang, B. Donnadieu, G. Bertrand, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5705-5709.

- ¹¹⁶ V. Regnier, E. A. Romero, F. Molton, R. Jazzar, G. Bertrand, D. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 1109-1117.
- ¹¹⁷ F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin trans. II*, **1987**, S1.
- ¹¹⁸ A. J. Leyhane, M. L. Snapper, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5183-5186.
- ¹¹⁹ G. Gunbas, N. Hafezi, W. L. Sheppard, M. M. Olmstead, I. V. Stoyanova, F. S. Tham, M. P. Meyer, M. Mascal, *Nature Chem* **2012**, *4*, 1018-1023.
- ¹²⁰ Y. Uchimura, T. Shimajiri, Y. Ishigaki, R. Katoono, T. Suzuki, *Chem. Commun.*, **2018**, *54*, 10300-10303.
- ¹²¹ G. Gunbas, N. Hafezi, W. L. Sheppard, M. M. Olmstead, I. V. Stoyanova, F. S. Tham, M. P. Meyer, M. Mascal, *Nat. Chem.*, **2012**, *4*, 1018-1023.
- ¹²² Les valeurs expérimentales pour les constantes isotopiques hyperfines ont été extraites à partir des spectres RPE grâce au logiciel de simulation EasySpin : S. Stoll, A. Schweiger, *J. Magn. Reson.* **2006**, *178*, 42-55.
- ¹²³ L. Delfau, N. Assani, S. Nichilo, J. Pecaut, C. Philouze, J. Broggi, D. Martin, E. Tomás-Mendivil, *ACS Org. Inorg. Au* **2023**, *3*, 136-142.
- ¹²⁴ X. Zeng, G. D. Frey, R. Kinjo, B. Donnadiou, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8690-8696.
- ¹²⁵ E. Tomás-Mendivil, M. M. Hansmann, C. M. Weinstein, R. Jazzar, M. Melaimi, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7753-7756.
- ¹²⁶ V. Lavallo, G. D. Frey, S. Kousar, B. Donnadiou, G. Bertrand, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2007**, *104*, 13569-13573.
- ¹²⁷ K. Hafner, K. F. Bangert, V. Orfanos, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 451-452.
- ¹²⁸ P. R. von Schleyer, H. Jiao, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 209-218.
- ¹²⁹ T. Bally, S. Chai, M. Neuenschwander, Z. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1869-1875.
- ¹³⁰ E. Le Goff, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3975-3976.
- ¹³¹ K. Hafner, H. U. Süss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 575-577.
- ¹³² A. Konishi, M. Yasuda, *Chem. Lett.* **2021**, *50*, 195-212.
- ¹³³ K. Hartke, R. Maiusch *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 2584-2593.
- ¹³⁴ V. Regnier, Y. Planet, C. E. Moore, J. Pecaut, C. Philouze, D. Martin, *Angewandte Chemie International Edition* **2017**, *56*, 1031-1035.
- ¹³⁵ K. Hafner, *Pure Appl. Chem.* **1982**, *54*, 939-956.
- ¹³⁶ S. Vázquez, P. Camps, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5147-5208.
- ¹³⁷ A. D. Becke, K. E. Edgecombe, *J. Chem. Phys.* **1990**, *92*, 5397-5403.
- ¹³⁸ B. Silvi, A. Savin, *Nature* **1994**, *371*, 683-686.
- ¹³⁹ A. Savin, R. Nesper, S. Wengert, T. E. Fässler, *Angew. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1808-1832.
- ¹⁴⁰ S. C. Jones, T. Hascall, S. Barlow, D. O'Hare, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11610-11611.
- ¹⁴¹ M. R. Willcott, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13180-13180.
- ¹⁴² C. F. Macrae, I. J. Bruno, J. A. Chisholm, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. van de Streek, P. A. Wood, *J. Appl. Crystallogr.* **2008**, *41*, 466-470.
- ¹⁴³ F. H. Allen, S. Bellard, M. D. Brice, B. A. Cartwright, A. Doubleday, H. Higgs, T. Hummelink, B. G. Hummelink-Peters, O. Kennard, W. D. S. Motherwell, J. R. Rogers, D. G. Watson, *Acta Crystallogr. B.* **1979**, *35*, 2331-2339.
- ¹⁴⁴ F. H. Allen, *Acta Crystallogr. A: Found. Crystallogr.* **1998**, *54*, 758-771.
- ¹⁴⁵ F. H. Allen, J. E. Davies, J. J. Galloy, O. Johnson, O. Kennard, C. F. Macrae, E. M. Mitchell, G. F. Mitchell, J. M. Smith, D. G. Watson, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1991**, *31*, 187-204.
- ¹⁴⁶ V. V. Pavlishchuk, A. W. Addison, *Inorganica Chimica Acta* **2000**, *298*, 97-102.
- ¹⁴⁷ S. F. P. Braga, É. V. P. Alves, R. S. Ferreira, J. R. B. Fradico, P. S. Lage, M. C. Duarte, T. G. Ribeiro, P. A. S. Júnior, A. J. Romanha, M. L. Tonini, M. Steindel, E. F. Coelho, R. B. de Oliveira, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *71*, 282-289.
- ¹⁴⁸ R. Wang, C. Chen, X. Zhang, C. Zhang, Q. Zhong, G. Chen, Q. Zhang, S. Zheng, G. Wang, Q.-H. Chen, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 4713-4726.
- ¹⁴⁹ B. Corbel, L. Medinger, J.P. Haelters, G. Sturtz, *Synthesis* **1985**, 1048-1051.
- ¹⁵⁰ R. B. Moffet, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3596-3600.
- ¹⁵¹ Y. Long, Y. Zheng, Y. Xia, L. Qu, Y. Yang, H. Xiang, X. Zhou, *ACS Catal.* **2022**, *12*, 4688-4695.
- ¹⁵² H. Quast, S. Ivanova, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. V. Schnering, *Liebigs Ann.* **1996**, 1541-1549.
- ¹⁵³ M. Tripathi, V. Regnier, C. Lincheneau, D. Martin, *New J. Chem.* **2017**, *41*, 15016-15020.