



HAL
open science

Synthèse de nouvelles prodrogues photoactivables ciblant les G-quadruplexes : étude de la photoréaction et design moléculaire pour améliorer la biocompatibilité et l'efficacité d'une nouvelle thérapie anti-cancer

Marine Labro

► To cite this version:

Marine Labro. Synthèse de nouvelles prodrogues photoactivables ciblant les G-quadruplexes : étude de la photoréaction et design moléculaire pour améliorer la biocompatibilité et l'efficacité d'une nouvelle thérapie anti-cancer. Chimie organique. Ecole normale supérieure de lyon - ENS LYON, 2024. Français. NNT : 2024ENSL0020 . tel-04719173

HAL Id: tel-04719173

<https://theses.hal.science/tel-04719173v1>

Submitted on 3 Oct 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.



THESE

en vue de l'obtention du grade de Docteur, délivré par
l'ECOLE NORMALE SUPERIEURE DE LYON

Ecole Doctorale N° 206
Ecole Doctorale de chimie de l'Université de Lyon

Discipline : CHIMIE

Soutenue publiquement le 09/07/2024, par :

Marine LABRO

**Synthèse de nouvelles prodrogues
photoactivables ciblant les G-quadruplexes :
étude de la photoréaction et design
moléculaire pour améliorer la biocompatibilité
et l'efficacité d'une nouvelle thérapie anti-
cancer**

Devant le jury composé de :

FROCHOT, Céline
METIVIER, Rémi
LE BAHERS, Tanguy
MONNEREAU, Cyrille
COLLOT, Mayeul
VERGA, Daniela
GUY, Laure

Directrice de recherche
Directeur de recherche
Professeur des universités
Maître de conférences
Directeur de recherche
Chargée de recherche - HDR
Ingénieure de recherche - HDR

Université de Lorraine
ENS Paris-Saclay
ENS de Lyon
ENS de Lyon
Université de Strasbourg
Institut Curie
ENS de Lyon

Rapporteure
Rapporteur
Examineur
Examineur
Examineur
Examinatrice
Directrice de
thèse

Remerciements

Durant ces trois années et demie au sein du laboratoire de Chimie de l'ENS de Lyon, j'ai eu l'opportunité de travailler sur un projet passionnant alliant chimie organique, photochimie et biologie. Mon épanouissement professionnel et personnel a été rendu possible grâce à l'environnement de travail exceptionnel et au soutien des personnes qui m'ont entourée. À présent, je souhaite exprimer ma gratitude à toutes celles et ceux qui ont contribué à cette aventure.

Tout d'abord, je tiens à remercier profondément mes encadrants de thèse, Laure et Cyrille. Vous m'avez offert une grande autonomie dans mes recherches tout en étant toujours disponibles pour répondre à mes questions et interrogations. Votre écoute, votre enthousiasme et votre soutien ont été déterminants pour la réussite de ce projet nouveau au laboratoire. Laure, merci infiniment pour ton soutien indéfectible, ta confiance et ta sincérité. Tes qualités humaines et ton talent de chercheuse font de toi un modèle que j'admire énormément.

Je souhaite également remercier le comité de direction du laboratoire, Stéphane Parola, Carine Michel et Christophe Bucher, pour m'avoir accueillie, soutenue dans mes projets et pour le cadre de travail exceptionnel que nous avons au laboratoire.

Merci aux membres de mon comité de suivi de thèse, Alla Lemeune et Jérémy Mérad, pour leurs commentaires précieux et suggestions constructives qui ont enrichi mon travail.

Un immense merci à Jean-Christophe et Delphine avec qui j'ai partagé de merveilleux moments de travail à la paillasse. Votre bonne humeur et votre enthousiasme sont contagieux. Merci pour la gestion du laboratoire, vos conseils, et les moments de convivialité passés ensemble. Merci aussi pour les papotages et les chants sur fond de RTL2 ! Je n'aurais pu imaginer meilleurs camarades de labo !)

Je remercie Florence Françon et Natacha Gillet pour m'avoir impliquée dans divers projets de promotion des femmes et des filles en sciences à l'ENS. Cette mission pour l'égalité me tient à cœur et je compte bien la poursuivre dans ma carrière future.

Je suis également reconnaissante envers les organismes ayant soutenu mes participations à des congrès et écoles d'été durant cette thèse : la France Life Imaging, l'école doctorale de chimie de Lyon et le Cancéropôle CLARA. Un remerciement tout particulier à la société française de photobiologie pour son soutien et pour m'avoir proposé de devenir représentante des étudiant·es.

Merci à toute l'équipe du laboratoire pour l'accueil chaleureux et l'environnement de travail stimulant. Je suis particulièrement reconnaissante envers Sandrine pour son aide précieuse avec les structures RMN et la gestion des événements du laboratoire, Christophe pour ses conseils avisés et ses enseignements en électrochimie, Denis pour les discussions stimulantes et son soutien dans mes projets

avec le Japon, ainsi que Floris, Thierry et Jens pour leur collaboration au sein de l'axe 2 du laboratoire. Un grand merci également aux deux Fred pour leur expertise et leur soutien dans le projet nanoscintillateurs, et pour m'offrir l'opportunité de poursuivre ces travaux en post-doctorat.

Je tiens aussi à remercier les nombreux membres permanents du laboratoire : Olivier, Natacha, Akos, Christian, Hélène, Martin, Marie-Françoise, Damien, Clément, ainsi que tous les membres non permanents avec qui j'ai partagé ces années : Shaymaa, Maxime, Geoffrey, Léo, Yannis, Samuel, Max, Jessica, Vivien, Maëliiss, Dina, Mathieu, Margaux, Vincent, Thibault, Lucile, Béné, Théo, Jérémy, Valentin, Nicolas, Rémi, Zeina, Lilian, Louise, Madleen, Marie, Iris, Léa, Raphaël, Mathilde, Salauat, et tant d'autres.

Merci chaleureusement à tous·tes les stagiaires qui ont contribué à ces travaux : Chloé Courdurié, Jean-Maxime Besson, Audrey Pollien, Gaspard Vallet, Marie Bagrel, Juichi Bainvel-Sato, Thomas Hector, Lucine Perlin et Elaura Meraud.

J'exprime ma gratitude à nos nombreux collaborateurs et collaboratrices en France et à l'étranger : Marco Deiana de l'Université de Wrocław en Pologne, Nasim Sabouri de l'Université d'Umeå en Suède, Alexandre Specht et Frédéric Bolze de l'Université de Strasbourg, Olivier Sénèque et Baptiste Chartier du CEA de Grenoble, Frédéric Chaput et Frédéric Lerouge du laboratoire de chimie de l'ENS de Lyon, Marie Frenea-Robin, Pauline Bregigeon et Théo Le Berre de l'école Centrale Lyon, Peter Gilch et Michelle Rademacher de l'Université de Düsseldorf en Allemagne, ainsi que Stéphan Guy, Bruno Baguenard et Charlotte Rivière de l'Institut Lumière Matière de l'Université de Lyon 1.

Je souhaite aussi exprimer ma reconnaissance à des personnes extraordinaires rencontrées au cours de ces années et qui sont devenues des amis chers : Philipp, Michelle et Mandy, rencontrés lors de congrès, et Nelly, rencontrée lors de soirées danses latines. Merci pour les éclats de rire, votre amitié sincère et votre joie de vivre. Merci également à Marc et Lucie, mes compagnons de plongée, et à nous les explos autonomes du niveau 2 désormais obtenu !

Une reconnaissance éternelle envers mes deux parents à qui je dois mes valeurs humaines, ma détermination sans faille, mon envie de toujours me dépasser et de donner le meilleur de moi-même qui m'ont beaucoup servis pendant cette thèse. Mille mercis à mes grands-parents pour les moments de douceur passés à leurs côtés, les week-ends à Narbonne toujours très ressourçants dans mon cocon familial. Merci à mes amis de longue date, Alfio et Xristilla, pour être des amis sur lesquels je peux toujours m'appuyer.

Je souhaite remercier profondément Hugo avec lequel j'ai vécu des moments inoubliables, à jamais gravés dans ma mémoire, tant sous l'eau qu'à gravir des sommets, ainsi que sur la piste de danse. Merci pour les instants de partage de nos passions communes, et pour l'amour et l'amitié vécus ensemble.

Enfin, les mots ne suffisent pas à exprimer toute ma gratitude envers toi Benoît, pour l'amour que tu me donnes au quotidien, pour ton soutien infaillible dans mes moments de doute et de remise en question, pour les précieux moments passés ensemble ainsi que pour ta patience dans mon apprentissage de l'escalade. Je me réjouis de voir ce que l'avenir nous réserve et je croise les doigts pour que tous nos projets ensemble deviennent réalité !

Résumés de la thèse

Synthèse de nouvelles prodrogues photoactivables ciblant les G-quadruplexes : étude de la photoréaction et design moléculaire pour améliorer la biocompatibilité et l'efficacité d'une nouvelle thérapie anti-cancer.

Le cancer est un problème de santé publique majeur : en 2020, il a causé la mort d'environ 10 millions d'individus dans le monde soit l'équivalent d'une mort sur six. Les recherches récentes contre le cancer ont conduit à l'émergence de thérapies innovantes plus ciblées. Ainsi, les dommages collatéraux aux cellules saines et donc les effets secondaires chez les patients traités sont limités, tout en garantissant une efficacité maximale du traitement pour l'éradication de la tumeur.

Dans ces travaux de thèse, nous étudions une nouvelle réaction photochimique originale permettant le développement d'une nouvelle prodrogue anti-cancéreuse photoactivable. À partir d'une molécule hélicoïdale de type bis-quinoléine, une photoréaction intramoléculaire de double S_NAr^* conduit à la formation d'un diazonia étendu, ligand des G-quadruplexes de l'ADN, fluorescent, et capable de générer de l'oxygène singulet cytotoxique. Ainsi, cette réaction photochimique permet le développement d'un traitement anti-cancéreux nouveau à la croisée entre la photothérapie dynamique et le photo-cageage. De plus, la lumière est un stimulus extérieur non-nocif dans une certaine gamme de longueur d'onde (notamment infra-rouge) et qui permet une libération du médicament contrôlé spatio-temporellement ce qui en fait un mode d'action de la prodrogue très ciblé et prometteur.

Dans cette thèse, nous avons appréhendé le mécanisme de la photoréaction par étude de l'effet de différents paramètres expérimentaux physico-chimiques. Aussi, nous avons rationalisé l'influence de la nature du groupe partant sur l'efficacité de la double S_NAr^* sur le rendement quantique de la photoréaction. Ensuite, nous avons amélioré le design de la prodrogue en vue de son application biologique afin de 1) assurer la biocompatibilité du traitement par déclenchement de la photoréaction dans la fenêtre de transparence biologique 2) améliorer l'internalisation cellulaire de la prodrogue 3) développer une thérapie combinée par association de plusieurs agents anticancéreux et mise en place de stratégies de ciblage.

Mots-clés : *Prodrogues, G-quadruplexe, diazonia, photosubstitution, photoréaction, design moléculaire, thérapie anti-cancer, photothérapie dynamique, photo-décageage.*

Development of novel photoactivatable prodrugs targeting G-quadruplexes: study of the photoreaction and molecular design to improve the biocompatibility and efficacy of a new anti-cancer therapy.

Cancer is a major public health problem: in 2020, it caused the death of approximately 10 million people worldwide, equivalent to one in six deaths. Recent research efforts against cancer have led to the emergence of targeted and innovative therapies. These advancements aim to minimize collateral damage to healthy cells and reduce side effects in treated patients, while ensuring maximum treatment efficacy for tumor eradication.

In this thesis, we study a new original photochemical reaction allowing the development of a new photoactivatable anti-cancer prodrug. From a helical molecule of bis-quinoline type, an intramolecular double S_NAr^* photoreaction leads to the formation of an extended diazonia, a G-quadruplexes ligand which is fluorescent and capable of generating cytotoxic singlet oxygen. Thus, this photochemical reaction facilitates the development of a novel anti-cancer treatment at the intersection of photodynamic therapy and photo-uncaging. Furthermore, light serves as a non-harmful external stimulus within a certain range of wavelengths (particularly infrared), allowing controlled spatiotemporal drug release, rendering the prodrug's mode of action highly targeted and promising.

In this thesis, we apprehended the mechanism of the photoreaction by studying the effect of different physico-chemical experimental parameters. Also, we rationalized the influence of the nature of the leaving group on the efficiency of the double S_NAr^* on the quantum yield of the photoreaction. Then, we improved the design of the prodrug for its biological application in order to 1) ensure treatment biocompatibility by triggering the photoreaction in the biological transparency window, 2) enhance prodrug cellular internalization, and 3) develop a combined therapy by associating multiple anticancer agents and implementing targeting strategies.

Keywords : *Prodrugs, G-quadruplex, diazonia, photosubstitution, photoreaction, molecular design, anti-cancer therapy, photo-dynamic therapy, photo-uncaging.*

Sommaire

Abréviations et acronymes.....	1
Introduction générale.....	7
Chapitre 1 : Étude fondamentale de la réaction de photocyclisation par double S_NAr* et des propriétés de photosensibilisation.....	17
I. Étude bibliographique des S_NAr* impliquants un azote pyridinique	19
I.1. Réactions de S_NAr* et S_N2Ar* : mécanisme et influence du groupe partant.....	19
I.1.a. Étude mécanistique des réactions S _N 2Ar sous irradiation (S _N 2Ar*).....	20
I.1.b. Influence de la structure des substrats sur l'efficacité des photoréactions suivant un mécanisme de type S _N 2Ar*.....	23
I.2. Génération de liaisons intramoléculaires C_{Ar}-N⁺_{Ar} par S_N2Ar* (et S_N2Ar) sur des analogues de 1	30
I.2.a. Structures des composés capables de se cycliser par formation de liaison C _{Ar} -N ⁺ _{Ar}	31
I.2.b. Optimisation de la réaction de cyclisation intramoléculaire par le choix des groupes partants des précurseurs 1	34
I.2.c. Optimisation de la réaction de cyclisation intramoléculaire par les effets de substituants des précurseurs 6.....	41
II. Synthèse de molécules à géométrie hélicoïdale possédant différents groupes partants	52
II.1. Stratégies de synthèses possibles pour l'obtention des dérivés oxygénés, azotés et halogénés.....	54
II.2. Synthèse des dérivés oxygénés 1a-1i	58
II.2.a. Synthèse des dérivés 1d, 1e, 1f et 1g à partir des chlorures d'acyle ou chloroformiates correspondants	58
II.2.b. Synthèse de l'ester 1h, précurseur de polymères hydrosolubles.....	60
II.2.c. Synthèse du carbamate 1i.....	61
II.3. Synthèse des dérivés azotés 1j et 1k.....	62

II.4. Synthèse de dérivés halogénés 1g-1i et hydrogéné 1p.....	65
II.4.a. Synthèse des dérivés halogénés et hydrogéné par la stratégie 3 (où la conversion de l'amine en halogène est réalisée sur une tétralone bromée).....	65
II.4.b. Synthèse des dérivés halogénés par la stratégie 2 (à partir d'une molécule de type bis-quinoléine possédant deux anilines réactives)	75
II.4.c. Cas particulier de la synthèse de la molécule hélicoïdale fluorée 1o.....	78
III. Comparaison de l'efficacité de la photoréaction en fonction de la nature du groupe partant et des paramètres physico-chimiques.....	81
III.1. Rappels théoriques pour la mesure de l'efficacité d'une photoréaction : photocinétique, rendement quantique de photoréaction, actinométrie	81
III.1.a. Rendement quantique de photoréaction : définition et détermination expérimentale... 81	
III.1.b. Lois cinétiques des réactions photochimiques (ou photocinétique)..... 83	
III.1.c. Résolution des équations photocinétiques	84
III.2. Approche qualitative : suivi de la fluorescence du photoproduit 2.88	
III.2.a. Considérations théoriques : intensité de fluorescence et concentration..... 89	
III.2.b. Évaluation qualitative de l'efficacité de la photoréaction de 1 vers 2 en fonction de la nature du groupe partant par suivi de fluorescence..... 92	
III.3. Approche quantitative : mesure des rendements quantiques de photoréactions par suivi UV-visible	97
III.3.a. Méthodologie pour la détermination des rendements quantiques de photoréactions.... 97	
III.3.b. Résultats expérimentaux	100
III.3.c. Justification du choix de la longueur d'onde de suivi de la photoréaction pour le calcul du rendement quantique de photoréaction	109
III.3.d. Détermination de $I_0^{\lambda_{irr}}$ par actinométrie (étude de la réaction de NBA en ANBA)..... 112	
III.3.e. Comparaison des résultats des rendements quantiques obtenus par spectroscopie de fluorescence et UV-visible..... 114	
III.4. Solvatochromisme : influence du solvant sur les propriétés spectroscopiques de 1 et 2 et sur la photocyclisation.....	116
III.4.a. Solvatochromisme..... 117	
III.4.b. Influence du solvant sur la photoréaction	122
III.5. Influence de la longueur d'onde d'irradiation sur la photocyclisation	125
III.6. Tentatives de photocyclisation de dérivés de type bis-benzo[h]quinoléine.....	129

IV. Génération d'oxygène singulet : mesure des rendements quantiques 131

- IV.1.a. Mesure du rendement quantique de génération d'oxygène singulet du diazonia 2 par la méthode "directe" 131
- IV.1.b. Absence de génération d'oxygène de la prodroge 1 133

V. Conclusion et perspectives 134

Chapitre 2 : Design moléculaire de la prodroge pour un déclenchement de la réaction photochimique dans un domaine spectral biocompatible.....137

I. Stratégies d'amélioration d'une prodroge activable dans l'UV en une prodroge activable dans un domaine spectral biocompatible par décalage de ses propriétés d'absorption 142

I.1. État de l'art142

- I.1.a. Stratégie pour décaler la longueur d'onde de déclenchement de la réaction photochimique dans le visible par irradiation à 1 photon 142
- I.1.b. Stratégie pour décaler la longueur d'onde de déclenchement de la réaction photochimique dans l'infra-rouge par irradiation à 2 photons 152

I.2. Évaluation des effets de conjugaison et de substituants sur les propriétés d'absorption du chromophore de 1 à partir de dérivés monomériques modèles160

- I.2.a. Synthèse des dérivés monomériques 69 et 70 161
- I.2.b. Propriétés spectroscopiques d'absorption des dérivés monomériques 69 et 70 164

I.3. Stratégies de synthèse de dérivés dimériques substitués et conjugués, évaluation des propriétés spectroscopiques et de la photocyclisation subséquente.....167

- I.3.a. Stratégies de synthèse pour l'obtention de dérivés dimériques substitués en positions 4 et 7 de la quinoléine et sur le cycle phényle..... 168
- I.3.b. Synthèse des dérivés dimériques substitués sur la quinoléine en position 7 170
- I.3.c. Synthèse des dérivés dimériques substitués sur la quinoléine en position 4 173
- I.3.d. Synthèse de dérivés dimériques substitués sur le cycle phényle impliqué dans la liaison biaryle 74g 179
- I.3.e. Comparaison des propriétés spectroscopiques d'absorption des dérivés monomériques et dimériques 181

II. Stratégie pour décaler la longueur d'onde de déclenchement de la réaction photochimique par irradiation de nanoparticules scintillatrices dans le domaine des rayons X 183

II.1. État de l'art183

- II.1.a. Principe de la PDTX pour atteindre des tumeurs profondes 183
- II.1.b. Choix de la nanoparticule scintillatrice 187
- II.1.c. Stratégies de greffage de PS sur les nanoscintillateurs 192
- II.1.d. Design de nanoparticules activables par rayons X pour générer la photoréaction de 1 vers 2199

II.2. Tentative de synthèse du dérivé 92 à greffer sur des nanoparticules scintillatrices205

Chapitre 3 : Développement d'une thérapie combinée par photo-décageage et stratégies de ciblage.....211

I. État de l'art sur le photo-décageage et les stratégies de ciblage en vue du développement d'une thérapie combinée 215

I.1. Concept de photo-décageage et exemples de photocages pour le traitement du cancer.....215

- I.1.a. Principe, historique du photocageage et cahier des charges d'une bonne photocage215
- I.1.b. Exemples d'agents anticancéreux pouvant être engagés *via* un lien photolabile de type PEG, carbamate, carbonate ou ester..... 217

I.2. Stratégie de ciblage pour le développement d'une thérapie combinée224

- I.2.a. Niveaux de ciblage pour un traitement anti-cancéreux..... 225
- I.2.b. Ciblage des cellules cancéreuses (vis-à-vis des cellules saines) 226
- I.2.c. Ciblage d'organites cellulaires stratégiques..... 239

II. Bioconjugaison par réaction de couplage direct (amidification/estérification) et/ou par substitution nucléophile du groupement de ciblage 253

II.1. Tentatives de greffage direct par estérification.....253

II.2. Tentatives de greffage via un lien PEG ou alkyle par réaction de substitution nucléophile.....255

- II.2.a. Greffage de la biotine..... 255
- II.2.b. Greffage du groupement TPP⁺ 257

III. Bioconjugaison par réaction de chimie click pour le greffage de groupements de ciblage.....	260
III.1. Synthèse d'une première génération de plateforme dérivée de 1 pour le greffage de fonctions de ciblage par chimie click	260
III.1.a. Synthèse de 139 portant un lien photolabile de type PEG ₃ -alcyne	260
III.1.b. Réaction de chimie click conduites sur 139.....	261
III.2. Synthèse d'une deuxième génération de plateforme dérivée de 1 pour améliorer l'efficacité de la photoconversion et l'hydrosolubilité	265
III.3. Photoconversion des dérivés portant la biotine 1r et le TAT 1s	266
Conclusion et perspectives.....	271
Partie expérimentale	281
Références.....	355

Abréviations et acronymes

5'-DFUR	5'-deoxy-5-fluorouridine
Ac	Acétyle
ADN	Acide désoxyribonucléique
Asc.	Ascorbique
ANBA	Acide ortho-nitrobenzoïque
APCI	Ionisation chimique à pression atmosphérique (de l'anglais ' <i>Atmospheric-pressure chemical ionization</i> ')
ARN	Acide ribonucléique
ATP	Adénosine triphosphate
BV	Basse vacante
Bu	Butyle
BODIPY	Bore-dipyrométhène
CCM	Chromatographie sur couche mince
C₁₈	Chaîne carbonée de 18 atomes de carbone (R-(CH ₂) ₁₇ -CH ₃)
C_{Ar}	Carbone aromatique
CIS	Conversion intersystème
C₀	Concentration initiale
CPT	Camptothécine
COSY	<i>CO</i> related <i>S</i> pectroscop <i>Y</i>
CuAAC	<i>Copper(I)-catalysed Alkyne-Azide Cycloaddition</i>
CV	Cristal Violet
DCI	Dicyanoimidazole
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
DMAKO-05	1,4-dioxime-5,8-diméthoxynaphthalène
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	N,N-Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DIEA	N,N-Diisopropyléthylamine
DOSY	<i>D</i> iffusion- <i>O</i> rdere <i>d S</i> pectroscop <i>Y</i>
DOTA	Tétraxétane
EDC	1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
éq	Équivalent
ENS	École Normale Supérieure

ESI	Ionisation par électronébuliseur (de l'anglais ' <i>Electrospray ionization</i> ')
Et	Éthyle
eV	Électronvolt
G4	G-quadruplexe
GABA	Acide γ -aminobutyrique
GFLG	Peptide H-Gly-Phe-Leu-Gly-OH
GFP	Protéine fluorescente verte (de l'anglais ' <i>Green Fluorescent Protein</i> ')
Gly	Glycine
h	Heure
HATU	Hexafluorophosphate de (diméthylamino)-N,N-diméthyl(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy)méthaniminium
Hal	Halogène
hex	Hexyle
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Connectivity</i>
HO	Haute occupée
HOBt	Hydroxybenzotriazole
HRMS	Spectrométrie de masse haute résolution (de l'anglais ' <i>High-Resolution Mass Spectrometry</i> ')
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>
IC₅₀	Concentration Inhibitrice Médiane (de l'anglais ' <i>Half maximal inhibitory Concentration</i> ')
iBu	Isobutyle
iPr	Isopropyle
IUPAC	Union internationale de chimie pure et appliquée (de l'anglais ' <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i> ')
LED	Diode électroluminescente (de l'anglais ' <i>light-emitting diode</i> ')
Leu	Leucine
MB	Bleu de méthylène (de l'anglais ' <i>methylene blue</i> ')
MC540	Mérocyanine 540
Me	Méthyle
MLS	<i>Mitochondrial Localization Sequence</i>
min	Minute
N⁺_{Ar}	Azote aromatique chargé positivement
n. d.	Non déterminé
NBA	Nitrobenzaldéhyde
NBS	N-Bromosuccinimide
NFSI	N-fluorobenzènesulfonimide

NLS	<i>Nuclear Localisation Signal</i>
NQO1	<i>NAD(P)H dehydrogenase (quinone) 1</i>
N ou Nu	Nucléophile
P	Groupement Partant
PBS	Tampon phosphate salin (de l'anglais ' <i>Phosphate Buffered Saline</i> ')
PDT	Photothérapie dynamique (de l'anglais ' <i>PhotoDynamic Therapy</i> ')
PDTX	Photothérapie dynamique aux rayons X
PEPPSI	[1,3-Bis(2,6-Diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene] (3-chloropyridyl)palladium(II) dichloride
PEG	Polyéthylène glycol
PEG_n	Polyéthylène glycol de formule - CH ₂ -CH ₂ -(O(CH ₂) ₂) _{n-1} -OMe
PE	Éther de pétrole (de l'anglais ' <i>Petroleum ether</i> ')
Phe	Phénylalanine
Ph	Phényle
PPIX	Protoporphyrine IX
PS	Photosensibilisateur
PyBOP	Benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate
R	Alkyle
RB	Rose bengale
RE	Réticulum Endoplasmique
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RNR	Acide Rétinoïque
ROS	Espèces Réactives de l'Oxygène (de l'anglais ' <i>Reactive Oxygen Species</i> ')
RT	Température ambiante (de l'anglais ' <i>Room Temperature</i> ')
S₀	État fondamental singulet
S₁	Premier état excité singulet
SDS-PAGE	Électrophorèse en gel de polyacrylamide contenant du laurylsulfate de sodium (de l'anglais ' <i>sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis</i> ')
S_EAr	Substitution électrophile aromatique
S_N1	Substitution Nucléophile monomoléculaire
S_N1Ar*	Photosubstitution Nucléophile Aromatique monomoléculaire
S_N2	Substitution Nucléophile bimoléculaire
S_N2Ar*	Photosubstitution Nucléophile Aromatique bimoléculaire
S_NAr	Substitution Nucléophile Aromatique
S_NAr*	Photosubstitution Nucléophile Aromatique
T₁	Premier état excité triplet
TA	Température Ambiante

TAT	<i>Transactivating Transcriptional Activator</i>
TBABr	Bromure de tétrabutylammonium
tBu	Tert-butyle
TFA	Acide trifluoroacétique
Tf	Triflate
TfAA	Anhydride Trifluoroacétique
TPP⁺	Triphénylphosphonium
Ts	Tosyle
UV	Ultra-Violet
WPEA	<i>Wavelength-dependent Photon Efficiency Analysis</i>
XEOL	<i>X-ray-Excited Optical Luminescence</i>

Photochimie

A₁	Réactif A ₁
[A]	Concentration molaire en molécule A (mol.L ⁻¹)
[A]₀	Concentration molaire en molécule A à l'instant initial (mol.L ⁻¹)
[A]_t	Concentration molaire en molécule A à l'instant <i>t</i> (mol.L ⁻¹)
A(λ_{irr})	Absorbance totale de la solution à la longueur d'onde d'irradiation λ _{irr} (sans unité)
A^{réactifA}(λ_{irr}, t)	Absorbance par le réactif A à la longueur d'onde d'irradiation λ _{irr} à l'instant <i>t</i> (sans unité)
α₁	Constante égale à φ _{A→B} I ₀ ^{λ_{irr}} ε _A ^{λ_{irr}} lF(λ _{irr} , t = 0)
α₂	Constante égale à φ _{B→C} I ₀ ^{λ_{irr}} ε _B ^{λ_{irr}} lF(λ _{irr} , t = 0)
α_A	Pente de la tangente à l'origine de la courbe de I _B ^{ém} (λ _{irr}) en fonction du temps égale à $\left(\frac{dI_B^{ém}(\lambda_{irr})}{dt}\right)_0$ (mol.L ⁻¹ .s ²)
c	Célérité de la lumière dans le vide (c = 3,00.10 ⁸ m.s ⁻¹)
ε_A^{λ_{irr}}	Coefficient d'absorption molaire de A à la longueur d'onde d'irradiation λ _{irr} (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)
F(λ_{irr}, t)	Facteur photocinétique (sans unité)
h	Constante de Planck (h = 6,63 x 10 ⁻³⁴ J.s)
I_A^{abs}(λ_{irr}, t)	Densité de flux de photons absorbés par A à la longueur d'onde d'irradiation λ _{irr} et à l'instant <i>t</i> (parfois nommée intensité lumineuse absorbée par A) (mol.L ⁻¹ .s ⁻¹)
I_B^{ém}(λ_{irr}, t)	Densité de flux de photons émis par B lors de son excitation à la longueur d'onde d'irradiation λ _{irr} et à l'instant <i>t</i> (aussi appelée intensité de fluorescence de B) (mol.L ⁻¹ .s ⁻¹)
I₀^{λ_{irr}}	Densité de flux de photons reçue par l'échantillon à la longueur d'onde d'irradiation λ _{irr} (parfois nommée intensité lumineuse incidente) (mol.L ⁻¹ .s ⁻¹)

I_{tot}^{abs}	Densité de flux de photons effectivement absorbés par l'échantillon à la longueur d'onde d'irradiation λ_{irr} ($\text{mol.L}^{-1}.\text{s}^{-1}$)
k_{act}	Constante de vitesse de la réaction d'actinométrie ($\text{mol.L}^{-1}.\text{s}^{-1}$)
$\lambda_{exc}, \lambda_{exc}$	Longueur d'onde d'excitation et maximale d'émission (m)
λ_{irr}	Longueur d'onde d'irradiation (m)
λ_{max}	Longueur d'onde maximale (d'absorption ou d'émission) (m)
λ_{suivi}	Longueur d'onde de suivi
l	Longueur du trajet du chemin optique traversant la solution considérée (souvent assimilée à largeur de la cuvette spectroscopique) (cm)
N_A	Nombre d'Avogadro ($N_A = 6,022 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$)
n^{PS}	Indice de réfraction du milieu dans lequel est solubilisé le PS (sans unité)
$n(A)$	Nombre de moles de molécule A (mol)
P	Puissance rayonnante (W)
q_p^0	Flux de photons (en nombre) incident sur l'échantillon (s^{-1})
q_p^{abs}	Flux de photons (en nombre) absorbés par l'échantillon (s^{-1})
$q_{n,p}^0(\lambda_{irr})$	Flux de photons incident sur l'échantillon à la longueur d'onde d'irradiation λ_{irr} (mol.s^{-1} ou einstein.s^{-1})
$q_{n,p}^{abs}$	Flux de photons absorbés par l'échantillon (mol.s^{-1} ou einstein.s^{-1})
$q_{n,p}^{abs,A}(\lambda_{irr})$	Flux de photons absorbés par le réactif A à la longueur d'onde d'irradiation λ_{irr} (mol.s^{-1} ou einstein.s^{-1})
σ_2	Section efficace d'absorption à deux photons (GM)
t	Temps ou instant t (s)
$v_d(A)$	Vitesse de disparition de la molécule A (mol.s^{-1})
$v_f(B)$	Vitesse de formation de la molécule B (mol.s^{-1})
V	Volume total de solution (L)
$\phi_{A \rightarrow B}$	Rendement quantique de la photoréaction de A vers B (sans unité)
ϕ_F	Rendement quantique de fluorescence (sans unité)
ϕ_s	Rendement de conversion des rayons X en photons (dans l'UV-visible) du nanoscintillateur (nombre de photons par MeV de rayons X absorbés) (sans unité)
ϕ_{trans}	Rendement de transfert énergétique du nanoscintillateur au photosensibilisateur (sans unité)
ϕ_{102}^{PS}	Rendement quantique de génération d'oxygène singulet du photosensibilisateur étudié (sans unité)
$Pente^{PS}$	Pente de la droite affine modélisant l'évolution de l'intensité du signal d'émission en phosphorescence de l'oxygène singulet en fonction de l'absorbance

Introduction générale

Le cancer est un problème de santé publique majeur à l'échelle planétaire : 1 individu sur 5 dans le monde se voit diagnostiquer un cancer au cours de sa vie. Les thérapies anti-cancéreuses prodiguées de nos jours telles que la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie sont très invasives car peu ciblées. Elles causent alors de fait des dommages collatéraux aux cellules saines à l'origine de nombreux effets secondaires indésirables ce qui détériore la qualité de vie des patients traités.

Les chercheurs en oncologie ont ainsi développé de nouveaux médicaments appelés prodrogues : il s'agit de molécules dont l'activité médicamenteuse est déclenchée par l'action d'un stimulus particulier. Une première approche d'ingénierie de ces prodrogues consiste à s'intéresser aux différences des paramètres physico-chimiques des milieux cellulaires des cellules saines et tumorales. Ainsi, le développement de systèmes moléculaires sensibles aux variations des propriétés intracellulaires des cellules cancéreuses ont été développées car elles possèdent 1) un pH faible,¹⁻⁵ 2) une quantité importante de thiols réducteurs⁶⁻¹⁰ et 3) surexpriment certaines enzymes.¹¹ Une autre stratégie consiste à appliquer des stimuli extérieurs tels qu'une irradiation lumineuse. Cette deuxième approche permet une action encore plus ciblée par le praticien qui illumine seulement les zones tumorales. En effet, dans une certaine gamme de longueurs d'onde (en particulier dans l'infra-rouge), la lumière n'est pas toxique pour l'organisme et permet de contrôler spatio-temporellement la libération de médicaments photosensibles ce qui en fait un mode d'action peu invasif donc très prometteur pour le développement de nouvelles thérapies anti-cancéreuses. Certaines prodrogues bénéficient d'un design plus complexe, tirant parti des deux voies de ciblage mentionnées ci-dessus. Ces dernières sont alors activables par action combinée d'un stimulus du milieu intracellulaire et d'une irradiation lumineuse.¹²⁻¹⁴

C'est dans ce contexte que la recherche autour de la photo-pharmacologie^{15,16} et du photo-décageage¹⁷⁻¹⁹ est en plein essor depuis une vingtaine d'années. Dans ces deux domaines de la photobiologie, le mode d'action du traitement repose sur l'activation d'une prodrogue par irradiation lumineuse qui permet de générer localement et de façon photo-contrôlée un médicament. La distinction entre ces deux champs de la photochimie dépend seulement du caractère réversible de la photo-réaction.¹⁷

En parallèle, la photothérapie dynamique (ou PDT) est une thérapie qui utilise la lumière comme source d'énergie pour produire localement du dioxygène singulet (couramment plutôt appelé oxygène singulet) noté $^1\text{O}_2$, forme excitée de l'oxygène, dont la cytotoxicité provoque la mort cellulaire dans la zone tumorale irradiée. D'un point de vue mécanistique, une molécule photosensible appelée photosensibilisateur (noté PS) est excitée par irradiation lumineuse. Elle passe alors de son état fondamental vers son premier état excité singulet de très courte durée de vie qui peut alors évoluer de différentes manières : par désexcitation non radiative, par désexcitation radiative (fluorescence) ou en subissant une conversion intersystème la conduisant vers un état triplet. Depuis cet état triplet de plus longue durée de vie, elle peut, par des processus collisionnels, transférer son énergie au dioxygène qui passe alors de son état fondamental triplet $^3\text{O}_2$ vers son état excité singulet $^1\text{O}_2$ (selon un mécanisme de photothérapie dynamique de type II).

De manière générale, les agents anti-cancéreux, que ce soit dans le cadre des chimiothérapies classiques ou photochimiothérapies ont des modes d’actions variés mais une grande partie d’entre eux ciblent l’ADN ou l’ARN des cellules tumorales pour en inhiber la réplication et conduire à la mort cellulaire. Récemment, les G-quadruplexes (ou G4), qui sont des structures non-canoniques de l’ADN situées, entre autre, à l’extrémité des chromosomes, se sont avérées être des cibles très intéressantes dans le développement de médicaments anticancéreux.^{20,21} Physiologiquement, les G-quadruplexes sont impliqués dans le maintien de la longueur des télomères (situés à l’extrémité des chromosomes) connus pour participer au vieillissement cellulaire. Ces G4 sont des structures à simple brin d’ADN en équilibre entre une forme ‘‘repliée’’ (forme inactive, ne pouvant interagir avec l’enzyme télomérase) et une forme ‘‘dépliée’’. Seule cette forme ouverte peut être lue par l’enzyme télomérase impliquée dans les mécanismes de réplication cellulaire. Ainsi, une stratégie récemment développée pour induire la mort cellulaire consiste à bloquer les G4 dans leur conformation ‘‘repliée’’ grâce à l’interaction du G4 avec des molécules ligands des G4.²² L’interaction entre ces molécules, parfois appelées inhibiteurs, et le G4, alors maintenu sous sa forme repliée, bloque l’équilibre conformationnel ce qui empêche donc la reconnaissance par la télomérase et conduit à l’apoptose.

Récemment, l’équipe du Dr L. Guy a découvert une nouvelle réaction photochimique intramoléculaire prometteuse pour le développement d’un traitement à la croisée entre le photocageage de ligands des G4 et la photothérapie dynamique PDT. Plus précisément, cette photoréaction consiste en une double réaction de substitution nucléophile aromatique intramoléculaire S_NAr permettant la conversion d’une molécule bis-quinoléine **1a** (qui n’interagit pas avec l’ADN, ne génère *a priori* pas d’oxygène singulet, non fluorescente) en une molécule diazonia bis-cationique **2** qui est quant à elle hautement toxique (ligand spécifique des G4, générant du 1O_2 , fluorescente).²³ La photoréaction associée est décrite à la figure 1.

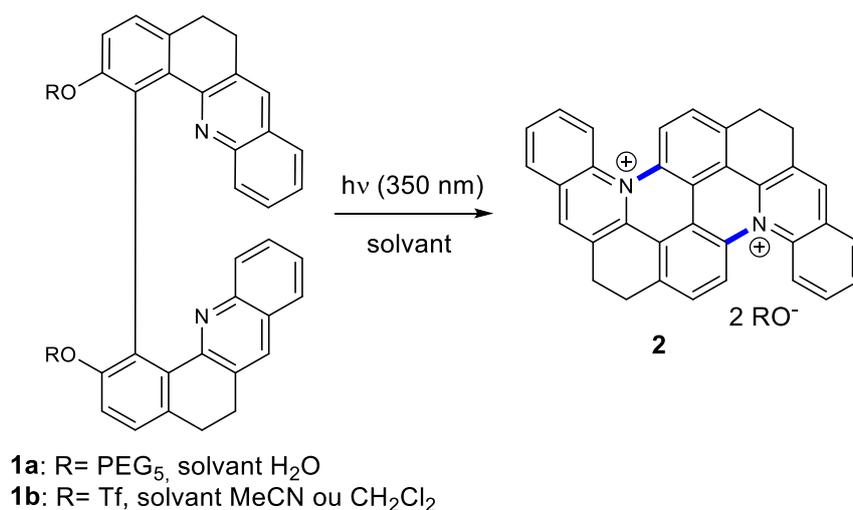


Figure 1. Photoconversion des bis-quinoléines hydrosoluble **1a** et portant un triflate **1b** en diazonia **2**.²³

Plus précisément, chaque atome d'azote des motifs quinoléine attaque de façon croisée le carbone portant le groupement -OR afin de générer deux nouvelles liaisons $C_{Ar}-N^+$ (en bleu sur la figure 1) conduisant à l'hétéroaromatique étendu **2**. La réaction est déclenchée par irradiation dans l'UV (à 350 nm) et n'a jamais été observée par activation thermique. Deux versions de la molécule **1** ont été développées :^{23,25} **1a**, qui est une version hydrosoluble portant des groupements PEG₅ ce qui permet de réaliser la photoréaction dans l'eau et **1b** qui porte des groupements triflate ce qui la rend soluble en milieu organique. Aussi, l'interaction des molécules **1a** et **2** avec l'ADN a été mesurée : alors que **1a** n'interagit pas avec l'ADN (ni sous forme double brin, ni sous forme de G4), **2** interagit sélectivement avec les G4 ce qui lui confère une activité comparable à celle du ligand des G4 de référence Phen-DC3.^{23,24} De plus, **2** est un photosensibilisateur dont le rendement de génération d'oxygène singulet a été mesuré proche de 50% (dans l'eau). Il présente également une fluorescence résiduelle avec un maximum d'émission à 460 nm ($\phi_F = 0,14$).²⁵ L'évolution des propriétés en émission de fluorescence lors de l'irradiation à 350 nm d'une solution de **1a** dont données à la figure 2.

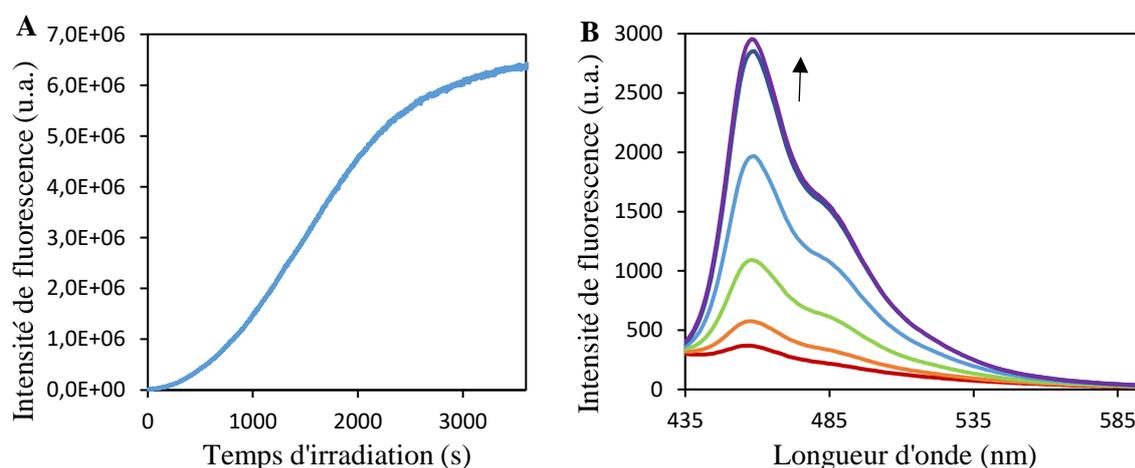


Figure 2. A : Évolution de l'intensité de fluorescence de **1a** ($c = 35 \mu\text{M}$) à 460 nm par excitation continue à 350 nm dans l'eau. B : Évolution du profil de fluorescence de **1a** dans l'eau sous irradiation continue à 350 nm. Figures tirées de la littérature.²⁵

Cette augmentation de la fluorescence au cours de la conversion de **1a** en **2** est observée ici *in operando* lors de l'irradiation dans un spectrofluorimètre d'une cuvette sous agitation. Elle a aussi pu être observée par photoconversion *in cellulosa* dans des cellules fixées HeLa.²³ Ainsi, la formation du photoproduit **2** pourrait être imagée *in cellulosa* voire *in vivo* lors d'un traitement photothérapeutique ce qui représente un avantage conséquent afin de vérifier et localiser la génération de l'activité anticancéreuse.

Cette photoconversion peut également être suivie par spectroscopie UV-visible comme illustré à la figure 3. On observe alors la disparition des bandes caractéristiques du réactif **1a** vers 340 nm et l'apparition de nouvelles bandes de structure complexe entre 400 et 460 nm correspondant au photoproduit **2**.

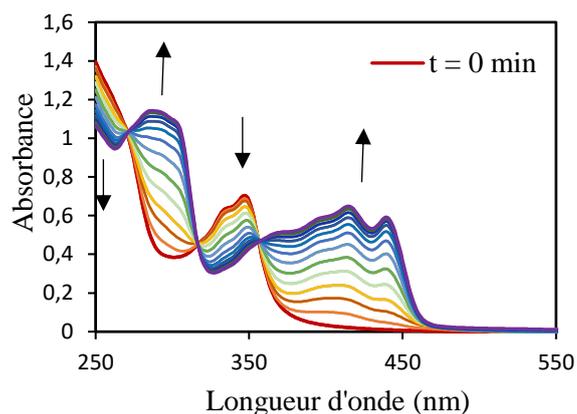


Figure 3. Évolution des spectres UV-visible de **1a** ($c = 35 \mu\text{M}$) par excitation continue à 350 nm dans l'eau pendant 1h. Figure tirée de la littérature.²⁵

La présence de points isobestiques à 273, 318 et 361 nm suggère que une réaction exclusive du réactif vers un unique produit (stoechiométrie 1 pour 1) a lieu.

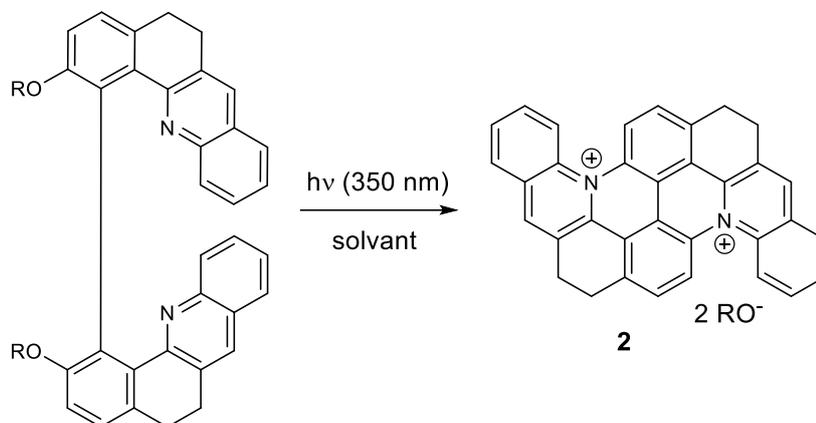
À notre connaissance, seul le groupe de H. Ihmels développe aussi des prodrogues photoactivables s'intercalant à l'ADN ce qui fait de cette thématique de recherche un terrain d'exploration encore quasi vierge.^{13,26–28}

Ainsi, au vu des propriétés intéressantes du réactif **1a** qui n'interagit pas avec l'ADN et n'est pas un photosensibilisateur (supposé en première approximation "non" toxique) et du photoproduit **2** (toxique par interaction sélective avec les G4 et génération d'oxygène singulet, et dont la formation peut être suivie par fluorescence), nous souhaitons développer de nouvelles prodrogues dérivées de **1a** dans le but d'améliorer l'efficacité d'une thérapie anti-cancer basée sur cette photoréaction. En effet, ce système possède encore plusieurs limitations pour envisager un traitement tumoral : 1) la photoréaction ne peut être conduite que par irradiation dans l'UV qui correspond à des gammes de longueur d'onde toxiques pour l'organisme²⁹ et présentant une faible profondeur de pénétration dans les tissus 2) la prodrogue **1a** s'est avérée, sur des tests préliminaires sur cellules HeLa,²³ non internalisable sur cellules vivantes, mais uniquement sur cellules fixées 3) l'efficacité de la photoréaction peut être améliorée tout en conservant une bonne hydrosolubilité des prodrogues dérivées de **1a** développées. En effet, les dérivés de **1b**, même s'ils semblent de façon qualitative se convertir plus rapidement que les dérivés de **1a**, sont uniquement solubles en milieu organique.

Ainsi, la thèse présentée ici a pour but de développer de nouvelles prodrogues dérivées de **1a** afin d'améliorer les propriétés physico-chimiques et la biocompatibilité de la réaction photochimique étudiée en vue d'un traitement anti-cancéreux inspiré du photo-décageage et de la PDT. Les travaux présentés se focalisent sur la synthèse de nouvelles familles de molécules bis-quinoléines dérivées de **1a** notées **1** qui seront de nouvelles prodrogues potentielles. Par l'ingénierie moléculaire et les études spectroscopiques des dérivés synthétisés, nous souhaitons identifier un ou des candidat(s) médicaments

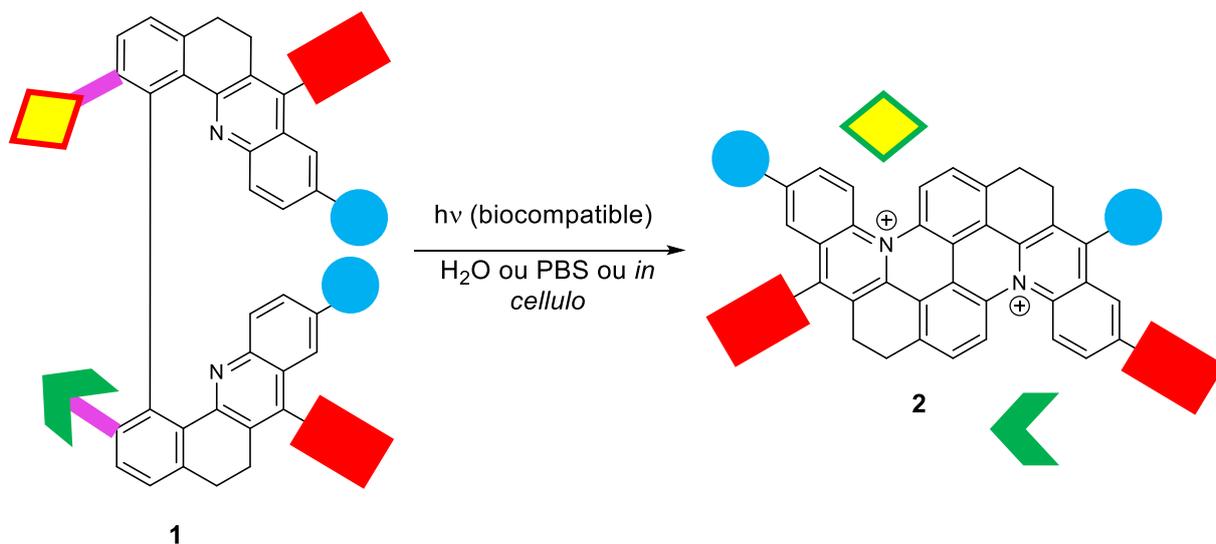
potentiels aux propriétés optimisées pour les tester par la suite en milieux biologiques. La figure 4 illustre les objectifs de la thèse.

Première génération de prodrogues 1



1a: R= PEG₅, solvant H₂O
1b: R= Tf, solvant MeCN ou CH₂Cl₂

Nouvelles générations de prodrogues 1



- Groupement auxochrome (irradiation dans des gammes spectrales biocompatibles)
- Groupement hydrosolubilisant (solvant aqueux ou milieu cellulaire)
- Agent anticancéreux additionnel "cagé" Agent anticancéreux additionnel "décagé"
- Groupement de ciblage (accumulation préférentielle de **1** dans certaines cellules)
- Lien photolabile optimal

Figure 4. Développement de nouvelles générations de prodrogues **1** à partir de la première génération avec les dérivés **1a** et **1b**.

Ces travaux ont été conduits au laboratoire de chimie de l'ENS de Lyon, au sein de l'axe de recherche chimie supramoléculaire et chimie biologique dans l'équipe du Dr. Laure Guy.

Le premier chapitre propose d'améliorer la compréhension de la réaction photochimique de **1** vers **2** et de quantifier son efficacité selon la nature du groupe partant ou lien photolabile choisi. Après avoir synthétisé différents dérivés de **1** portant des groupes partants variés (de nature oxygénée, azotée, halogénée, ou hydrogénée), nous investiguerons l'influence de la nature du groupement partant sur l'efficacité de la photoréaction. Cette dernière sera quantifiée par une approche photocinétique, nous permettant une mesure fiable des rendements quantiques de photoréaction selon une méthodologie inédite au sein de l'équipe. Le solvatochromisme des molécules **1** et **2** sera aussi étudié, et la mesure des rendements quantiques de génération d'oxygène singulet par une nouvelle méthode sera aussi réalisée.

Le deuxième chapitre s'intéresse quant à lui au développement de nouvelles prodrogues afin de permettre un déclenchement de la réaction chimique dans des domaines spectraux biocompatibles. Plus précisément, deux approches distinctes seront étudiées, la première consistant à greffer sur le chromophore des groupements auxochromes permettant de décaler les longueurs d'onde d'absorption du domaine de l'UV au domaine du visible pour essayer ensuite de réaliser la photoconversion par irradiation dans le visible et/ou l'infrarouge par absorption à 1 ou 2 photons. Une deuxième stratégie consistant à greffer les dérivés de prodrogues sur une nanoparticule scintillatrice capable de convertir un rayonnement X incident (à forte pénétration biologique) en une lumière UV qui pourra transmettre son énergie aux prodrogues greffées à sa surface afin de déclencher la photoréaction aux abords des nanoparticules sera aussi investiguée. L'ingénierie moléculaire consiste alors non plus à modifier le chromophore des prodrogues **1** mais à la mise en place de stratégies de fonctionnalisation pour le greffage des prodrogues sur les nanoscintillateurs.

Enfin, le troisième chapitre propose d'élaborer les prodrogues **1** afin de développer une thérapie combinée. En effet, ce type de thérapie a montré une meilleure efficacité en évitant une accoutumance donc une résistance au traitement. Nous envisageons d'utiliser la plateforme **1** bis-quinoléine comme une photocage sur laquelle peuvent être greffés des agents chimiothérapeutiques additionnels possédant une activité complémentaire à celle du diazonia **2** déjà connue. Ces molécules pourraient être greffées au niveau des groupements photolabiles (qui sont les groupements partants dans la double réaction de S_NAr intramoléculaire et les contre-anions du photoproduit **2**) afin de délivrer après photo-irradiation plusieurs équivalents de molécules bioactives. Dans une dernière approche, le greffage de groupements de ciblage des cellules cancéreuses et/ou de certains organites des cellules peut contribuer à améliorer l'efficacité du traitement en favorisant une accumulation préférentielle des prodrogues **1** dans des zones stratégiques. Par la synthèse organique, nous allons alors examiner plusieurs voies nous permettant

d'isoler des dérivés portants des groupements de ciblage intéressants dans le cadre du traitement anticancéreux développé.

Dans ce manuscrit, toutes les prodrogues numérotées 1 sont soit des molécules pour lesquelles la photoréaction a été tentée pour la première fois au cours de cette thèse soit dont les rendements quantiques des photoréactions associées ont été déterminés pour la première fois dans l'équipe (pour 1a et 1b en particulier).

**Chapitre 1 : Étude
fondamentale de la réaction
de photocyclisation par
double S_NAr^* et des
propriétés de
photosensibilisation**

I. Étude bibliographique des S_NAr^* impliquants un azote pyridinique

Les méthodes d'obtention d'azotes quaternaires de type pyridinium ou quinolizinium sont nombreuses et variées en chimie organique.^{30,31} Ce type de réaction a été abondamment utilisé pour l'aménagement structurel de molécules organiques, en particulier récemment dans le cadre de réactions de cyclisations intramoléculaires pour l'obtention, entre autre, de composés à activité biologique.^{32,33} Dans le cadre de ce manuscrit, nous souhaitons étudier en détail la génération concertée de liaisons $C_{Ar}-N^+_{Ar}$ intramoléculaires sur des motifs dérivés de **1** par voie photochimique. Dès lors, il nous semble essentiel d'étudier et comprendre le mécanisme photochimique généralement mis-en-jeu pour des réactions analogues (supposées de S_N2Ar^* intramoléculaire) d'une part, et d'analyser les aspects cinétiques et thermodynamiques des photocyclisations réalisées sur des composés de structure proche d'autre part, afin d'envisager des stratégies pour diversifier et optimiser la photoréaction de **1** vers **2**. Ces deux éléments constitueront le cœur de ce chapitre bibliographique.

I.1. Réactions de S_NAr^* et S_N2Ar^* : mécanisme et influence du groupe partant

De manière assez surprenante, l'étude mécanistique détaillée des réactions de S_NAr^* intramoléculaires entre une pyridine et un arène portant un groupe partant n'est, à notre connaissance, pas décrite à ce jour dans la littérature. Concernant les réactions intermoléculaires, il n'existe, à notre connaissance, que deux équipes ayant étudié spécifiquement l'attaque nucléophile d'une pyridine sur un arène électrophile. Dans les années 1970, les travaux de R. L. Letsinger, O. B. Ramsay, et J. H. McCain s'appuient sur la photoréaction entre une pyridine et des dérivés de nitroanisoles et discutent de la régiosélectivité de la réaction.^{34,35} Ces travaux ne seront pas détaillés plus précisément dans ce chapitre car, dans le cas de la photocyclisation de dérivés de **1** étudiée dans cette thèse, la discussion sur la régiosélectivité n'a pas lieu d'être puisque le site pour la substitution est nécessairement le carbone porteur du groupe partant. Dans les années 2000, G. G. Wubbels et ses collaborateurs étudient la photosubstitution nucléophile aromatique de la pyridine sur des dérivés aromatiques halogénés de la famille des 2-halogéno-4-nitroanisoles³⁶ complétant ainsi leur précédents travaux où le nucléophile choisi était l'ion cyanure.³⁷ Le seul produit observé est alors le pyridinium résultant de la substitution de l'halogène, ce qui se rapproche davantage de la photoréaction étudiée à partir de **1** dans cette thèse. Dans ce cas précis, les auteurs montrent que la réaction mise en jeu suit très probablement un mécanisme de type S_NAr^* et même plus précisément S_N2Ar^* comme nous le postulons également pour la photocyclisation de **1**.

Dans ce qui suit, après un bref rappel sur les aspects mécanistiques des réactions S_NAr^* et plus précisément S_N2Ar^* , nous examinerons plus en détail les travaux et conclusions de l'équipe de G. G. Wubbels sur le mécanisme et les tendances observées pour améliorer les rendements de la réaction photochimique. Par analogie, nous proposerons un mécanisme plausible pour la réaction impliquant les dérivés **1** étudiés dans cette thèse, ce qui nous amènera à envisager des stratégies d'ingénierie moléculaire visant à son optimisation.

I.1.a. Étude mécanistique des réactions S_N2Ar sous irradiation (S_N2Ar^*)

Comme expliqué précédemment, à notre connaissance, l'étude détaillée de mécanismes photochimiques avec création de liaison $C_{Ar}-N_{Ar}^+$ n'est pas décrite pour des réactions intramoléculaires. Ainsi, les travaux présentés ici ne se focaliseront que sur les réactions intermoléculaires où **seul l'aromatique électrophile est considéré photochimiquement excité** ce qui constitue une approximation qui n'est pas légitime pour les dérivés de **1** qui portent à la fois les sites électrophile et nucléophile. Pour cette raison, il est important de garder cette nuance à l'esprit dans notre analyse des deux mécanismes S_NAr^* et S_N2Ar^* .

En 1955, R. O. de Jongh et son équipe découvrent la première réaction de photosubstitution hétérolytique en étudiant les réactions d'hydrolyse des nitrophénylphosphates et nitrophénylsulfates sous irradiation UV.³⁸ Il s'agit de fait de la première réaction de S_NAr^* (ici S_N2Ar^*) reportée dans la littérature. Un phénomène inattendu observé lors de ces premiers travaux conduit le groupe à étudier plus en détail le mécanisme de ce type de photoréaction : la réactivité est notablement exacerbée lorsque le groupement nitro est placé en position méta. Cette tendance, qui contredit les règles connues pour les réactions de substitutions aromatiques à l'état fondamental (pour lesquelles la substitution par un groupement électroattracteur sur positions ortho et para permettent une activation), a par la suite conduit de nombreuses équipes à s'intéresser davantage aux particularités des réactions de type S_NAr au travers de l'étude d'une large diversité d'aromatiques pouvant subir une S_NAr^* . Ces différentes études ont mobilisé des groupes partants aux caractéristiques électroniques et stériques très variées, comme les halogénures X^- , cyanure CN^- , nitrite NO_2^- , sulfate OSO_3^{2-} , sulfoxylylate SO_2^{2-} , alcoolate RO^- . De même, divers nucléophiles ont été mis en jeu tels que les ions hydroxydes HO^- , alcoolate RO^- (notamment méthanolate), hydrure H^- , chlorure Cl^- , sulfite SO_3^{2-} , ainsi que des molécules neutres telles que les amines aliphatiques $R-NH_2$, pyridine, carboxylates $R-COO^-$.^{39,40} Ce large éventail de couples électrophile/nucléophile a permis d'identifier des tendances en terme de réactivité (notamment au sein de la famille des halogènes pour lesquels la réactivité augmente avec l'électronégativité) et de mettre en évidence que certains groupements sont de bien meilleurs partants (notamment nitrite et méthoxy).⁴⁰ Pour autant, aucune étude systématique d'un même composé ne différant que de la nature du groupe partant sur un éventail suffisamment large n'a été, à notre connaissance, reporté dans la littérature, ne

permettant pas de dresser un tableau totalement exhaustif des réactivités expérimentales respectives de ces différents dérivés.

En 1978, N. D. Epiotis et S. Shaik proposent une approche orbitalaire pour décrire le principe des photosubstitutions nucléophiles aromatiques comme le montre la figure 5.^{41,42} L'activation photochimique permet l'excitation de l'accepteur A (ici, l'aromatique) en accepteur excité A^* et s'accompagne de la promotion d'un électron de la HO vers la BV. Ainsi, la HO étant à demie remplie, elle devient susceptible de subir une attaque nucléophile par un donneur D (tant que sa HO est d'énergie supérieure ou égale à celle de A). Ainsi, le transfert électronique peut avoir lieu : l'accepteur devient anionique A^- et le donneur cationique D^+ , leur combinaison aboutissant alors à la création d'une nouvelle liaison.

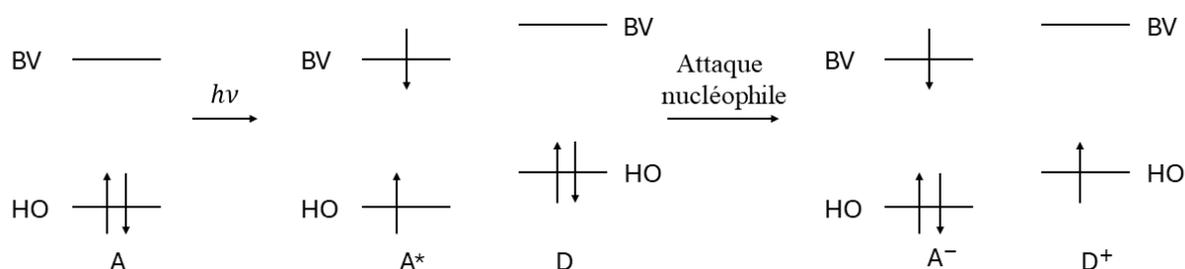


Figure 5. Diagrammes énergétiques de l'accepteur A et du donneur D au cours d'une réaction de S_NAr^* intermoléculaire.^{41,42}

Pour rappel, la distinction majeure entre les réactions de substitution nucléophile d'ordre 1 et 2 dépend du mécanisme par lequel se produit la substitution. Selon un mécanisme de substitution de type S_N1 , la réaction a lieu en deux étapes : une première où le nucléofuge se dissocie de la molécule qui le porte, puis une deuxième où le nucléophile attaque le dérivé déficitaire en électron pour former la nouvelle liaison. Dans le cas d'un mécanisme de type S_N2 , la rupture de la liaison entre le nucléofuge et l'électrophile a lieu en même temps que la formation de la liaison entre le nucléophile et l'électrophile. La réaction a alors lieu en une seule étape concertée. Ainsi, bien que les auteurs ne fassent pas la distinction, il nous semble que les diagrammes énergétiques présentés à la figure 5 sont plutôt ceux associés à une photosubstitution d'ordre 1 de type S_N1Ar^* .

Du point de vue mécanistique, la photosubstitution nucléophile aromatique peut avoir lieu avec attaque directe du nucléophile sur l'aromatique excité dans l'état triplet (ou singulet).^{42,43} Parmi les différents mécanismes des réactions de S_NAr^* ,^{39,42-44} nous n'étudierons que le mécanisme de S_N2Ar^* qui est celui attendu pour la réaction entre une pyridine et un aryle halogéné.³⁶

Le mécanisme général est présenté à la figure 6. Notons que ce mécanisme ne présuppose pas obligatoirement le passage par un état triplet, mais que ce dernier, de longue durée de vie en particulier

dans les composés organiques, est le siège privilégié de nombre de réactions photochimiques.⁴⁵ Dans le cas de l'étude des molécules **1**, cette hypothèse de l'implication d'un état triplet semble vérifiée puisque il a été montré dans une étude précédente que l'inertage du milieu influait favorablement sur la cinétique de la photoréaction.^{25,40}

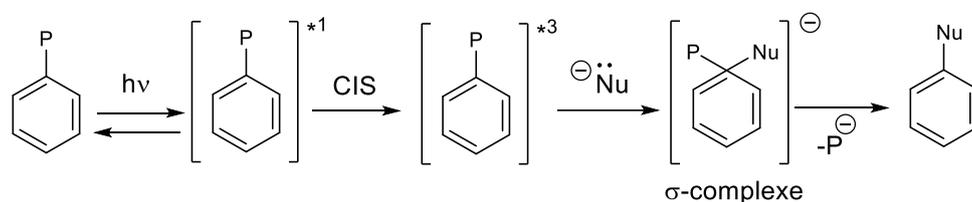


Figure 6. Mécanisme général pour une réaction de S_N2Ar^* entre un aromatique possédant un groupe partant P ($\neq H$) et un nucléophile chargé négativement noté Nu où l'état triplet est réactif.^{42,46}

Une photoirradiation permet d'exciter l'aromatique dans un état singulet qui subit rapidement (échelle de l'ordre de la picoseconde) une conversion intersystème (CIS) vers un état triplet dont la durée de vie, en milieu anaérobie, peut classiquement excéder la milliseconde. Dès lors, le nucléophile considéré dans cet exemple chargé négativement (comme c'est le cas pour la majorité des références bibliographiques) peut alors attaquer en ipso le carbone porteur du groupe partant P conduisant à un σ -complexe anionique intermédiaire de type Meisenheimer qui évolue, par rupture de la liaison $C_{Ar}-P$ vers la formation du produit substitué.

Dans le cas particulier et sensiblement plus exotique des S_N2Ar^* où P est un hydrogène, le mécanisme est finalement assez similaire. Il passe ainsi également par un σ -complexe anionique. Toutefois, dans ce cas particulier le complexe ne peut évoluer que par oxydation conduisant à une réaromatisation avec départ de l'hydrogène sous forme de proton.^{42,47,48} Le mécanisme est représenté à la figure 7. Après photo-excitation de l'aromatique, le nucléophile choisi ici chargé négativement peut attaquer en ipso conduisant à un σ -complexe anionique. Après oxydation (par un oxydant chimique ou par le dioxygène de l'air), on observe une réaromatisation de la molécule accompagnée d'un départ de proton.

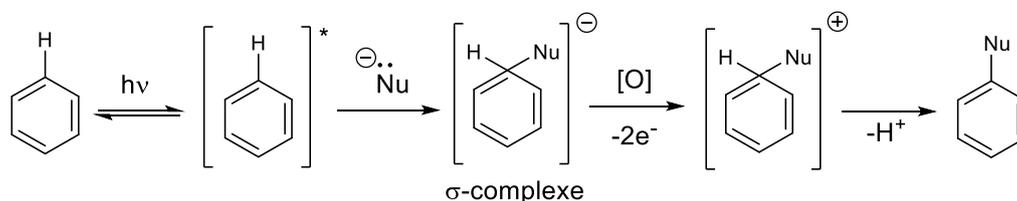


Figure 7. Mécanisme de la réaction de S_N2Ar^* dans le cas d'un couplage direct entre un nucléophile et un aromatique où le partant est un hydrogène.

L'étude du diagramme énergétique de la figure 5 et du mécanisme de la figure 7 nous permettent d'ores et déjà de souligner deux points concernant les réactions de S_N2Ar^* intermoléculaires : 1) l'aryle

aromatique sera d'une part d'autant plus susceptible de subir une attaque nucléophile qu'il sera déficient en électrons de sorte à stabiliser le σ -complexe anionique intermédiairement formé, 2) la force du nucléophile, supposé ici non excité par la lumière, pourra d'autre part être évaluée selon les règles admises pour les S_NAr non photochimique (dans le cas d'une réaction intermoléculaire). Ceci concorde avec les travaux de J. Cornelisse et ses collaborateurs qui mentionnent ces points dès 1975.⁴⁰ Ainsi, nous allons axer notre étude du corpus sur l'analyse des effets de substituants des substrats sur les rendements quantiques de photoréactions ayant lieu par S_N2Ar^* .

I.1.b. Influence de la structure des substrats sur l'efficacité des photoréactions suivant un mécanisme de type S_N2Ar^*

Les travaux dans le domaine de l'étude des S_N2Ar^* se sont majoritairement focalisés sur l'étude de l'influence de la structure du dérivé aromatique électrophile plutôt que sur la comparaison des différents nucléophiles, dans la mesure où seul l'arène est supposé photoexcité. Ainsi, comme le suggérait l'analyse du mécanisme de S_N2Ar^* partie I.1.a, les auteurs notent que les prévisions qui peuvent être faites à l'état fondamental sont très largement valables également par voie photochimique concernant la force des nucléophiles.⁴⁰ Nous ne comparerons donc pas les différents nucléophiles les uns aux autres dans cette partie. Concernant la partie aromatique portant le groupe partant, les modifications structurales peuvent avoir lieu à deux niveaux : 1) concernant les substituants qui y sont greffés en position ortho/méta/para vis-à-vis du groupe partant et 2) concernant la nature du groupe partant.

Dans le cadre de cette thèse, nous n'avons pas étudié la photoréaction de dérivés de **1** où le cycle aromatique porteur du groupe partant est décoré. De plus, les groupes de R. L. Letsinger et de G. G. Wubbels ont tous deux relevé l'activation de la réaction par la présence d'un nitro en méta ce qui est contraire au comportement attendu à l'état fondamental pour les S_NAr .³⁵⁻³⁷ Des travaux ultérieurs ont aussi montré que l'influence des substituants restait difficile à rationaliser sur des critères purement électroniques pour des réactions de S_NAr^* photochimiques s'accompagnant de la création de liaisons $C_{Ar}-N_{Ar}^+$. Nous choisirons donc ici de ne discuter que brièvement les effets des substituants et focaliserons notre étude bibliographique sur l'influence de la nature du groupe partant, elle aussi étudiée par G. G. Wubbels et coll. dans leurs travaux pionniers.³⁶

À ce stade, il nous semble important de rappeler au lecteur la mise en garde suivante (tirée de J. Cornelisse, G. P. De Gunst et E. Havinga⁴⁰) : « on ne devrait pas s'attendre à ce que les tendances relatives aux substituants soient les mêmes à l'état fondamental et à un état excité d'un composé aromatique [...] dans un cas, où le processus est thermique et gouverné par une énergie libre d'activation, et dans l'autre, où il s'agit d'une réaction extrêmement rapide pour laquelle une description basée sur les idées dérivées de la théorie de l'état de transition ne semble pas applicable. »

i. Influence des substituants

En effet, contrairement à la réactivité connue à l'état fondamental pour lesquelles la substitution par des groupements électroattracteurs sur les positions para et ortho de l'aromatique conduit à une activation pour les S_NAr thermique, E. Havinga, R. O. De Jongh et W. Dorst³⁸ ont montré de manière totalement inattendue que c'était en position méta que les groupements électroattracteurs promouvaient le plus efficacement les réactions S_NAr^* .

Pour ce faire, les auteurs ont mesuré la concentration en produit final à l'issue de 20 heures d'irradiation sous la lumière du soleil lors de l'hydrolyse des para, ortho, méta nitro-phénylesulfates et phosphates (à partir de solutions en réactif à 10^{-3} M). La figure 8 résume les résultats obtenus.

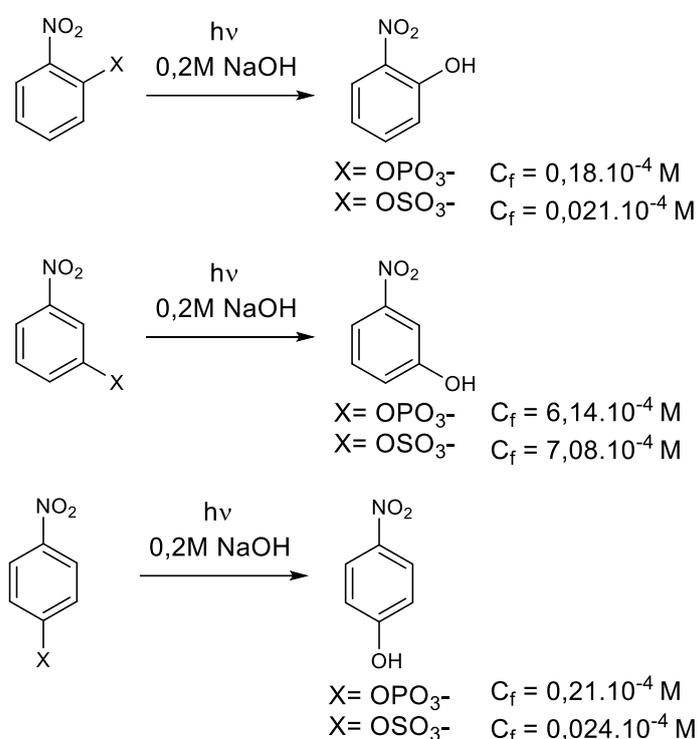


Figure 8. Concentrations finales (C_f) en produit lors de l'hydrolyse basique photochimique des sulfates ou phosphates de 2, 3 et 4-nitrophényles. Résultats pionniers dans l'étude de la régiosélectivité et de l'activation des réactions de S_NAr^* .³⁸

Ces résultats montrent que l'hydrolyse du phényle avec un nitro en méta est de plus de 2 et 3 ordres de grandeur plus rapide dans le cas de groupes partants phosphates et sulfates respectivement que les composés ortho et para substitués.

Par la suite, différents groupes ont tenté de rationaliser ces résultats *a priori* contre intuitifs, par le biais de différents modèles. Nous nous attarderons ici sur deux de ces modèles en particulier : d'une part, la théorie de N. D. Epiotis et S. Shaik⁴¹ et d'autre part celle de H. C. H. A. Van Riel, G. Lodder et E. Havinga.⁴⁹

Le premier modèle de N. D. Epiotis et S. Shaik développé en 1977 explique la régiosélectivité des réactions de S_NAr^* à partir de la théorie des orbitales frontalières. Selon les auteurs, il suffit de calculer, pour chaque atome de carbone du cycle aromatique, la différence entre la valeur absolue du coefficient de la BV et la valeur absolue du coefficient de la HO. Le carbone aromatique pour lequel la différence obtenue est la plus faible est celui qui subira de manière préférentielle la substitution nucléophile. En d'autres termes, les auteurs affirment qu'une substitution aromatique nucléophile photochimique se produira de manière à impliquer une attaque sur le site de la molécule aromatique ayant la plus grande densité électronique de HO, et simultanément, la plus petite densité électronique de la BV. Cette théorie est largement remise en cause, notamment par G. G. Wubbels qui souligne que ce modèle repose sur un calcul d'orbitales à l'état fondamental, alors que ces orbitales ne sont pas impliquées dans une réaction photochimique passant par des états excités.³⁶

Le deuxième modèle, développé par H. C. H. A. Van Riel, G. Lodder et E. Havinga en 1981, propose quant à lui une approche probablement plus rigoureuse, reposant sur les surfaces d'énergies potentielles des états excité et fondamental. Ce modèle peut être qualitativement expliqué à partir de la figure 9. Après photoexcitation de l'aromatique A, ce dernier passe d'un état singulet vers un état triplet A' supposé réactif. L'interaction entre l'aromatique excité A' et le nucléophile conduit à un exciplexe excité noté C'. Dès lors, une désexcitation peut avoir lieu pour conduire au σ -complexe (dans son état fondamental) C qui peut ensuite mener soit aux produits E soit revenir aux deux réactifs (dont A). Ainsi, plus l'écart énergétique entre les points C' et C est faible, plus la probabilité que se forme le σ -complexe (et donc les produits résultants) est élevée. Les auteurs suggèrent que le point C est le plus haut énergétiquement pour le σ -complexe "méta" (moins stable) par rapport aux σ -complexes "ortho" et "para", ce qui explique donc la régiosélectivité méta observée par le fait que la conversion de C' vers C soit ainsi la plus favorable.

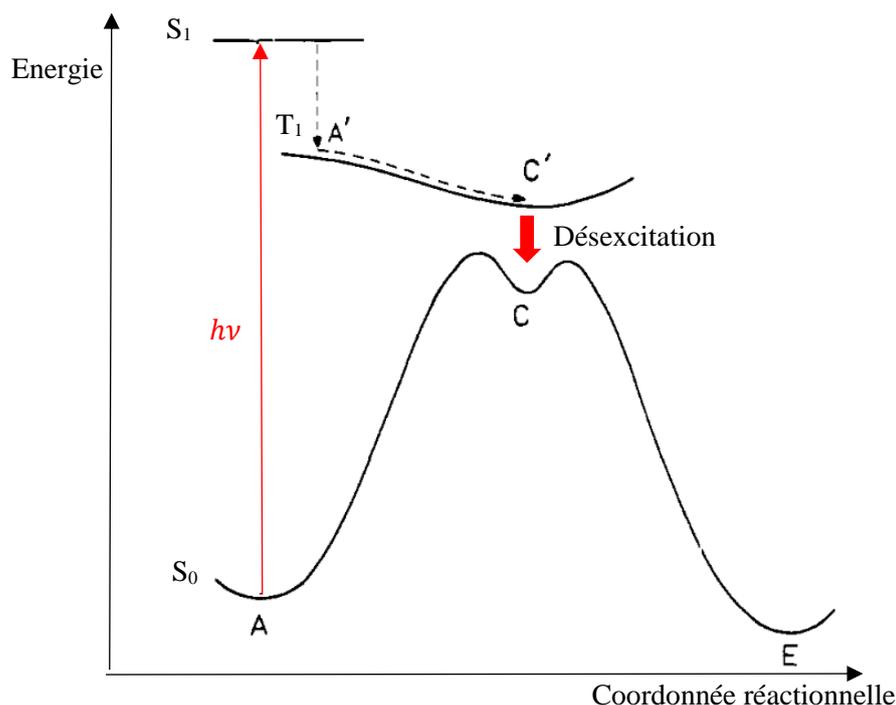


Figure 9. Représentation possible des surfaces d'énergies potentielles lors d'une réaction de S_N2Ar^* .⁴⁹

Toutefois, ce modèle semble toujours partiellement incorrect car basé sur une approximation forte : la règle selon laquelle une conversion non-radiative est d'autant plus favorisée que les écarts énergétiques entre les états considérés sont faibles n'est *a priori* valable que dans le cas où il n'y a pas changement de multiplicité, ce qui n'est pas le cas ici.

Ainsi, G. G. Wubbels et coll. proposent un modèle basé sur l'analyse des coefficients des orbitales à l'état triplet de l'aromatique. Les carbones en para du nitro du 2-chloro-4-nitroanisole ne possèdent en effet pas de densité électronique dans l'état triplet. Ainsi, un nucléophile va préférentiellement créer une nouvelle liaison à deux électrons au niveau de ces carbones pauvres en électrons, d'où la régiosélectivité observée.³⁶

Par la suite, de nombreux travaux ont montré qu'il était possible de potentialiser cet effet de "méta activation" d'un groupement nitro en l'associant à une ortho ou para activation par un groupement méthoxy, permettant ainsi par exemple de limiter la formation de produits secondaires indésirables.^{39,40,46}

Pour conclure, il n'y a pas de consensus parmi les auteurs sur le choix d'un modèle clair et unique pour expliquer la régiosélectivité des réactions S_N2Ar^* . Cependant, un raisonnement sur l'analyse des orbitales des molécules dans leurs états excités et notamment de l'état triplet semble raisonnable. Toutefois, ce mécanisme de S_N2Ar^* est aussi sensible à la nature des réactifs et au solvant choisi. Ainsi, les tendances observées peuvent être totalement inversées (par un changement de mécanisme S_NAr^*

d'un autre type que bimoléculaire) ce qui rend une interprétation globale des relations structure-réactivité et l'établissement de modèles prédictifs rigoureux compliqués.⁴³

ii. Influence du groupe partant : étude des halogénures

Dès 1975, J. Cornelisse et ses collaborateurs⁴⁰ reportent une première étude indiquant une tendance dans la réactivité de différents groupes partants au sein de la série des halogènes (sans toutefois qu'une comparaison systématique de séries de molécules différant uniquement par leur groupe partant P ne soit réalisée). Cet article mentionne que : « le [groupement] fluoro est le plus apte des halogènes à subir une photosubstitution, les groupements chloro et bromo réagissent dans des conditions "favorables" (lorsqu'ils sont activés par d'autres substituants, et que les nucléophiles sont les plus appropriés). L'iodo peut être substitué mais est facilement impliqué dans des chemins réactionnels avec rupture homolytique. ».⁴⁰ Ainsi, la réactivité des réactions de substitution nucléophile aromatique par S_N2Ar* semble évoluer selon l'ordre suivant : **F > Cl ≈ Br > I**.

On peut à ce stade remarquer que, par effet d'atome lourd, la conversion intersystème est plus favorisée à mesure que la masse atomique des halogènes augmente ce qui, en considérant des états excités réactifs à leur état triplet, devrait augmenter les rendements quantiques de photoréaction dans l'ordre I > Br > Cl >> F.⁴⁰ Si il s'agissait de la contribution majeure permettant de justifier la sélectivité et réactivité observées pour la réaction de S_N2Ar*, on observerait une tendance expérimentale rigoureusement inverse à celle décrite par G. G. Wubbels.³⁶

Afin d'affiner cette analyse, il est possible de définir le facteur empirique d'"élément effect" (appelé dans ce manuscrit effet d'élément) qui peut être calculé d'après l'IUPAC⁵⁰ par le rapport des constantes de vitesse de deux réactions de substitution nucléophile qui diffèrent uniquement par la nature de l'élément dans le groupe partant, pris dans la même famille d'éléments chimiques.^{36,37} Cet effet d'élément a permis de résoudre de nombreux mécanismes à l'état fondamental, concernant les réactions de substitution nucléophile sur des substrats aliphatiques S_N2⁵¹ et les réactions de substitution nucléophile aromatique S_N2Ar.⁵²⁻⁵⁴ L'équipe de G. G. Wubbels a été pionnière dans l'étude de cet effet d'élément pour les réactions de substitutions nucléophiles aromatiques activées photochimiquement S_N2Ar*³⁷ pour lesquelles elle a cherché à répondre à la problématique suivante : la cinétique des réactions S_N2Ar* est-elle régie par la polarisabilité du nucléofuge (avec F, Cl < Br < I comme pour les réactions S_N2) ou par la polarisation de la liaison σ et les effets stérique (avec F >> Cl > Br > I comme pour les réactions S_N2Ar) ?

La réaction entre les 2-halo-4-nitroanisoles **3** (avec X = F, Cl, Br, I) et les nucléophiles ions cyanure^{36,37} et hydroxyde et la pyridine³⁶ a été étudiée. La Figure 10 montre la réaction mise en jeu pour passer de l'anisole **3** à l'ion pyridinium **4**.

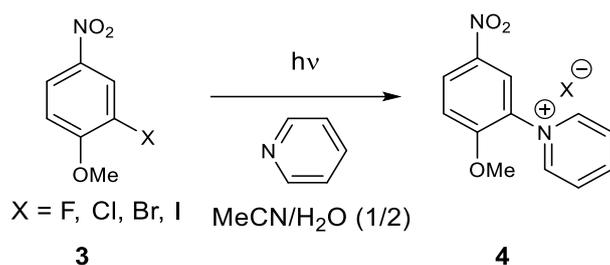


Figure 10. Réaction de photosubstitution des 2-halogéno-4-anisoles **3** par la pyridine conduisant au sel de pyridinium **4** pour l'étude de l'effet d'éléments.³⁶

La structure des précurseurs **3** n'est pas choisie au hasard : en effet, comme présenté au paragraphe I.1.b.i, les réactions de photosubstitution nucléophile aromatique sont favorisées sur ces dérivés par une 'méta activation' du groupement nitro et d'une 'ortho activation' par le groupement méthoxy comme d'autres exemples de la littérature le montrent pour ces réactions.^{39,40,46} Le groupe de G. G. Wubbels propose même une structure plausible de l'état de transition pour la réaction d'un nucléophile avec un état triplet π,π^* sur les dérivés de **3** conduisant au σ -complexe qui permet d'expliquer cette activation.^{36,37}

Le mécanisme de la photoréaction postulé dans le cadre de ces travaux est représenté sur le diagramme de Perrin-Jablonski figure 11.

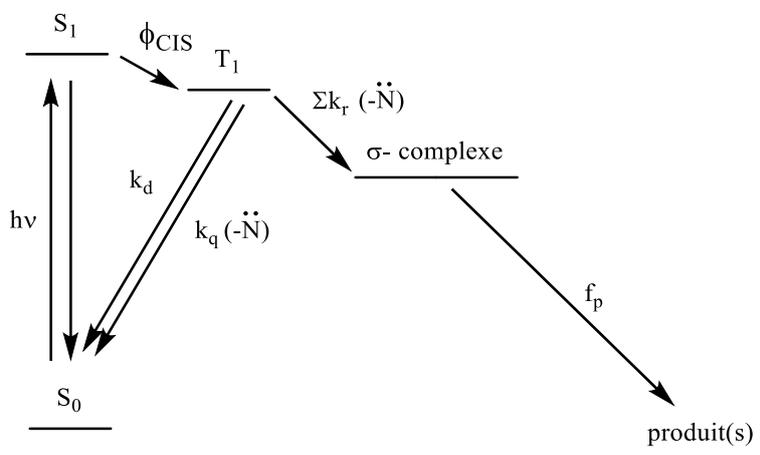


Figure 11. Diagramme de Perrin-Jablonski décrivant la photosubstitution nucléophile aromatique intermoléculaire.^{36,37}

Après excitation de l'aromatique de l'état S_0 vers l'état S_1 , la molécule peut subir une conversion intersystème (avec un rendement noté ϕ_{CIS}) la conduisant à l'état triplet T_1 . À partir de cet état triplet T_1 , le système peut soit se désexciter pour revenir à l'état fondamental S_0 (avec la constante de décroissance k_d qui correspond à l'inverse de la durée de vie naturelle de l'état triplet), soit être désactivé (ou "quenché") par le nucléophile (noté N) vers l'état S_0 ,³⁴ soit conduire au σ -complexe à

l'origine de l'obtention du ou des produit(s). De façon générale, la réaction de l'état triplet de l'aromatique avec un nucléophile conduit à plusieurs produits, alors issus de différents σ -complexes (c'est par exemple le cas lors de l'attaque de l'ion cyanure).³⁷ Ainsi, on associe plusieurs constantes k_r à chaque réaction conduisant au(x) σ -complexe(s) à l'origine des produits observés. Dans le cas particulier où le nucléophile est la pyridine, seul le produit **4** est observé. Dès lors, $\sum k_r = k_x$ où k_x est la constante de vitesse associée à la réaction de l'état excité triplet de l'aromatique vers le σ -complexe. Enfin, le σ -complexe évolue vers les produits avec un rendement de formation des produits noté f_p supposé ici égal à 1 (en l'absence de réactions "de fuite", correspondant à des décompositions du σ -complexe).

La détermination des constantes de vitesse k_x est réalisée en croisant les données obtenues par : 1) spectroscopie d'absorption transitoire (qui fournit la durée de vie de l'état triplet, la constante de décroissance associée notée k_d et le rendement de conversion intersystème ϕ_{CIS}) et 2) le tracé de courbes de Stern-Volmer (dont on déduit k_q et $\sum k_r$). Les valeurs des constantes de vitesse k_x pour l'attaque de la pyridine sur le carbone portant l'halogène X dans l'état triplet du 2-halogéno-4-nitroanisole sont données dans le tableau 1.

2-halogéno-4-nitroanisole 3	k_x ($10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$)	k_x (relatif)	ϕ_{CIS}	$\phi_{CIS} * k_x$ ($10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$)	$\phi_{CIS} * k_x$ (relatif)
2-fluoro-4-nitroanisole	0,63	39	0,62	0,39	61
2-chloro-4-nitroanisole	0,063	3,9	0,90	0,057	8,9
2-bromo-4-nitroanisole	0,057	3,5	0,84	0,048	7,5
2-iodo-4-nitroanisole	0,016	1,0	0,40	0,0064	1,0

Tableau 1 : Constantes de vitesse k_x de **3** (X = F, Cl, Br, I) dans l'état triplet vers le σ -complexe conduisant à **4**, rendements de conversion intersystème ϕ_{CIS} , et produits $\phi_{CIS} * k_x$.³⁶

Ces résultats montrent que les constantes de vitesse k_x pour la réaction de S_N2Ar* de la pyridine sur le carbone porteur de l'halogène de l'état triplet des 2-halogéno-4-nitroanisoles **3** étudiées sont relativement de 39/3,9/3,5/1 pour F/Cl/Br/I respectivement. La tendance selon laquelle la constante de vitesse k_x est bien plus élevée pour le fluor que pour le chlore et le brome puis à l'iode s'étend aux autres nucléophiles étudiés par l'équipe de G. G. Wubbels avec des proportions relatives cohérentes de 27/1,9/1,9/1 (ion CN⁻), 29/2,6/2,4/1 (ion HO⁻) respectivement pour F/Cl/Br/I.³⁶ Il est important de noter que, pour une comparaison relative des rendements quantiques de photoréaction de **3** (depuis son état fondamental) vers **4**, il faut prendre en compte l'efficacité de la conversion intersystème et donc comparer les produits $\phi_{CIS} * k_x$ ce dont les auteurs ne discutent pas. Ainsi, nous avons calculé ces valeurs qui sont résumées dans le tableau 1. Ces valeurs mettent encore mieux en exergue les fortes disparités au sein de la série des halogènes avec des rendements de photoréaction relatifs de

61/8,9/7,5/1,0 pour les halogènes F/Cl/Br/I et confirment globalement très bien la tendance $F \gg Cl \approx Br > I$ décrite en 1975 par l'équipe de J. Cornelisse.⁴⁰

Pour conclure, ces résultats montrent que la tendance de l'effet d'élément est opposée à celle de la substitution aliphatique S_N2 thermique (avec $F < Cl < Br < I$) mais correspond qualitativement plutôt à celle de la substitution aromatique nucléophile S_N2Ar thermique (avec $F \gg Cl > Br > I$) avec lesquelles nous pourrions donc faire des parallèles (voir partie I.2.b.i.). Les nucléophilicités relatives dans les photoréactions sont également similaires à celles de leurs analogues thermiques (bien que de manière générale, les réactions thermiques soient par ailleurs beaucoup plus lentes et avec une efficacité énergétique nettement moindre par rapport à leur équivalent photochimique). Ces résultats soutiennent aussi que l'étape cinétiquement déterminante dans la réaction de photosubstitution d'halogène est la formation du σ -complexe à partir de l'état triplet (et non la formation du-dit état triplet ou le départ de l'halogénure).

Après avoir étudié de façon générale le mécanisme des réactions de S_N2Ar^* que l'on suppose être à l'œuvre pour la photocyclisation de **1** et mis en exergue que la réactivité des groupes partants pris comme des halogénures est $F \gg Cl \approx Br > I$, nous souhaitons analyser si ces résultats sont également vérifiés dans le cas des réactions de substitution nucléophile aromatique intramoléculaire permettant la création d'une telle liaison $C_{Ar}-N^+_{Ar}$ pour la synthèse de quinolininium ou triazininium. Cette comparaison bibliographique sera ici menée sur des réactions de S_N2Ar^* et S_N2Ar (en thermique), les seules systématiquement étudiées à ce jour dans le cas précis des cyclisations intramoléculaires, mais nous avons établi dans ce qui précède que les conclusions sur les réactivités relatives des groupes partants étaient qualitativement proches pour ces deux voies d'activation.

I.2. Génération de liaisons intramoléculaires $C_{Ar}-N^+_{Ar}$ par S_N2Ar^* (et S_N2Ar) sur des analogues de **1**

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques possédant un azote cationique peuvent être obtenus selon trois voies synthétiques majeures : par 1) voie photochimique (ou thermique) pour la génération de liaisons $C_{Ar}-C_{Ar}$ par réaction de Scholl⁵⁵ ou électrocyclisation oxydante ou $C_{Ar}-N^+_{Ar}$ par réaction de S_NAr ^{28,56} 2) métathèse cyclisante^{57,58} et formation de liaisons $C_{Ar}-C_{Ar}$ 3) annélation [4 + 2] catalysée⁵⁹ avec génération concertée des liaisons $C_{Ar}-C_{Ar}$ et $C_{Ar}-N^+_{Ar}$.^{31,60} Au vu de la structure du photoproduit **2** dans le cadre de ce projet, nous décidons de nous focaliser sur les méthodes de génération de liaisons $C_{Ar}-N^+_{Ar}$ par voie photochimique. Nous étendrons aussi l'étude à l'activation thermique, exemple historique et le seul à avoir été étudié en détail, car il présente des similitudes avec l'étude par voie photochimique dans la prédiction de la réactivité comme nous l'avons souligné précédemment.

I.2.a. Structures des composés capables de se cycliser par formation de liaison $C_{Ar}-N^+_{Ar}$

À notre connaissance, aucune cyclisation impliquant directement le motif **5** présenté figure 12 modélisant la cyclisation de dérivés de **1** n'a été décrite à ce jour en dehors des travaux de notre équipe. Toutefois, lorsque le phényle de ce motif porte un groupement partant (avec $X \neq H$), la réaction a lieu selon un mécanisme de S_NAr .^{56,61-64} En revanche, lorsque le carbone impliqué dans la formation de la liaison $C_{Ar}-N^+_{Ar}$ porte un hydrogène, la cyclisation a lieu par C-H activation et électrocyclisation en milieu oxydant.^{26,28,65}

De manière générale, le motif **6**, dans lequel les cycles phényle porteurs du groupe partant et le motif dérivé de la pyridine sont reliés et conjugués par une liaison double, a été très largement étudié comme le souligne la figure 12. Il faut remarquer que la configuration réactive du composé **6** est celle pour laquelle la liaison double est de configuration Z. De manière générale, en raison de leur stabilité, les précurseurs de **6** sont de configuration E à leur état fondamental : une première étape d'activation conduisant à une isomérisation vers l'alcène Z est donc généralement nécessaire mais cette transformation ne sera pas étudiée en détail ici car, pour les composés dérivés de **1**, la conformation réactive n'est pas issue d'une isomérisation mais d'une rotation autour de la liaison biaryle (en rouge sur la figure 12). Seuls les travaux du groupe de S. Inagi décrivent une S_NAr intramoléculaire entre une pyridine et un fluoroarène où la conformation réactive est obtenue par libre rotation autour d'une liaison biaryle selon le motif **7**.^{60,66,67}

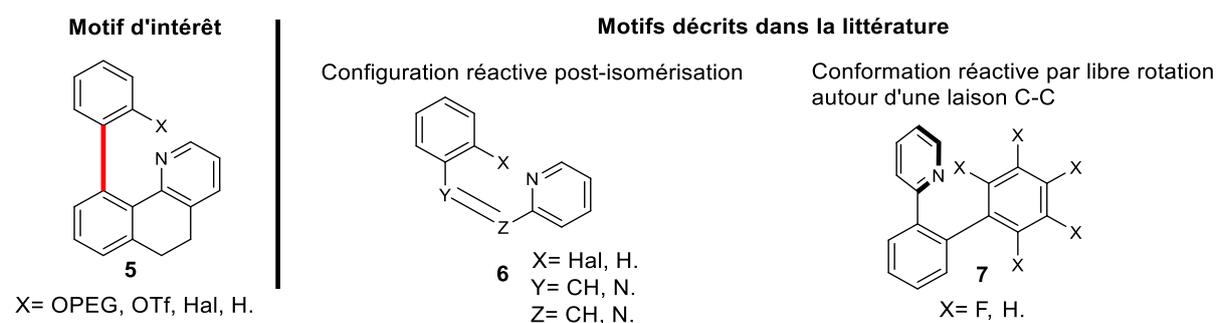
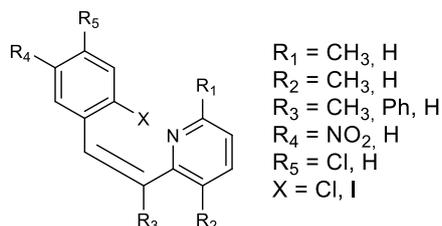
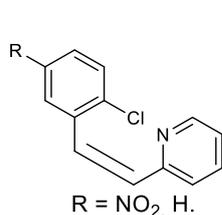


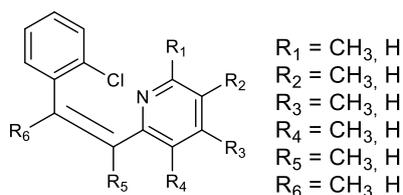
Figure 12. Précurseurs hypothétiques de quinolizinium "modèle" de la réaction d'intérêt dans cette thèse (**5**) et précurseurs de quinolizinium ou triazinium effectivement rencontrés dans la littérature (**6** et **7**).

Les figures 13 et 14 montrent la diversité des composés étudiés dans ce corpus : des composés les plus simples dérivés de la 2-(2-chlorostyryl)pyridine synthétisés par A. Fozard et C. K. Bradsher en 1965¹⁷ vers des composés décorés de divers substituants et groupes partants^{61,63,66,68-70} jusqu'à des matériaux plus étendus avec des précurseurs dimères^{28,66,71} voire polymères⁶⁷.

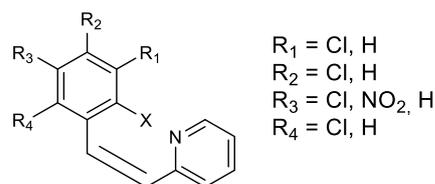
**Premiers précurseurs de diazonium décrits
(A. Fozard et C. K. Bradsher, 1965 et 1966)**



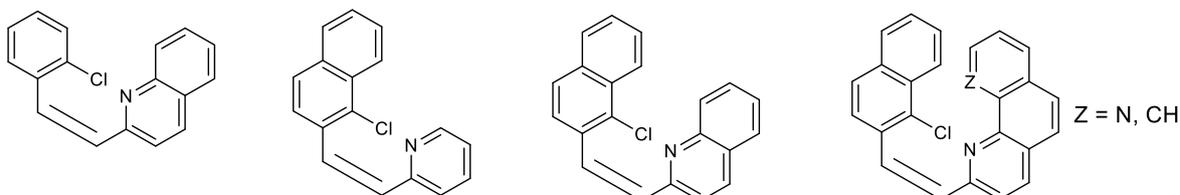
**Précurseurs de quinolizinium mono méthylés
(S. Arai et al., 1991)**



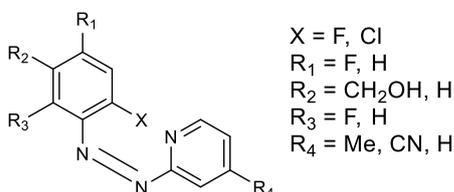
Précurseurs de quinolizinium où le phényle est substitué (K. Benner et al., 2014)



Précurseurs de quinolizinium polycycliques et de nouveaux héliènes azonia (S. Arai et al., 1995 et 1998)



Précurseurs de triazinium (A. Jankowiak et al.)



**Précurseurs d'azatriphénylènes cationiques
(S. Inagi et al., 2017 et 2020)**

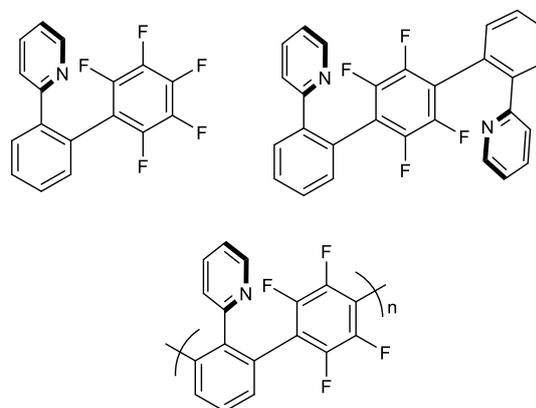


Figure 13. Structures des principaux précurseurs de quinolizinium obtenus par S_NAr intramoléculaire (cas où le groupe partant est un halogénure) représentés dans leur configuration ou conformation réactive.^{61-64,66-70,73-75}

La figure 13 rassemble les travaux des principales équipes ayant étudié la réaction avec un groupe partant halogéné. Parmi ces derniers, les équipes de A. Fozard et C. K. Bradsher sont pionnières dans la synthèse de quinolizinium par voie thermique.^{62,73,74} L'équipe de S. Arai est la première à avoir proposé une activation photochimique de la réaction de cyclisation et compare activations thermique et photochimique sur l'efficacité de la réaction.^{69,70} Elle poursuit ses travaux sur la synthèse d'azonia polycycliques et aromatiques pour la synthèse de nouveaux héliènes.^{64,75} Les travaux de K. Benner

conduits dans l'équipe de H. Ihmels permettent de rationaliser l'effet de la substitution sur le cœur phénylique sur l'efficacité de la cyclisation thermique.⁶³ A. Jankowiak et ses collaborateurs s'intéressent quant à eux à la synthèse de triazonium et à l'effet des substituants sur leur obtention par voies thermique et photochimique. Enfin, l'équipe de S. Inagi a développé des perfluoroaromatiques capables de se cycliser pour la synthèse d'azonia monomériques, dimériques, et polymériques.^{66,67}

La figure 14 regroupe, quant à elle, les structures des composés où la position du partant (des motifs **6** et **7** de la figure 12) est occupée par un hydrogène.

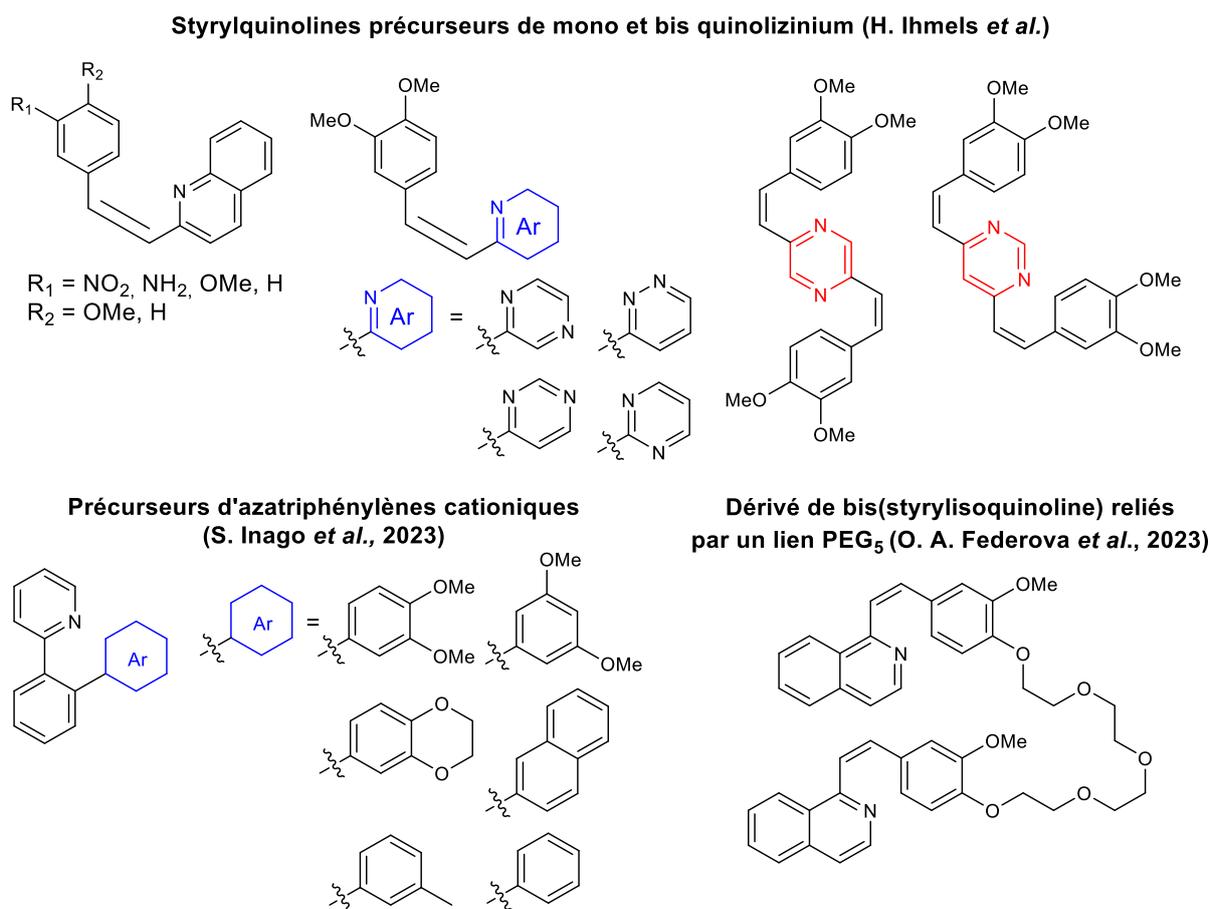


Figure 14. Structures des principaux précurseurs de quinolizinium obtenus par électrocyclisation oxydante (cas où le phényle ou dérivé est substitué par un hydrogène) représentés dans leur configuration ou conformation réactive.^{28,60,65,71}

L'équipe de H. Ihmels a étudié l'électrocyclisation photoactivée de précurseurs de diazonia et l'influence de leur substitution sur l'efficacité de la cyclisation.⁶⁵ Elle a étendu ses travaux à l'étude de molécules monomérique et dimérique et remplace la pyridine par d'autres aromatiques azotés.²⁸ Tout comme l'équipe de O. A. Federova,⁷¹ elle a étudié les propriétés d'interaction des dérivés azonia photogénérés avec l'ADN pour le développement de prodrogues intercalantes de l'ADN,²⁶ ce qui constitue une des cibles des objets développés dans les études présentées dans ce manuscrit. Enfin,

l'équipe de S. Inagi a récemment étudié l'activation électrochimique de l'électrocyclisation oxydante sur des dérivés aromatiques non plus très électrodéficients (avec ses précédents travaux sur des dérivés perfluorés) mais sur des aromatiques électrodonneurs.⁶⁰ C'est à ce jour à notre connaissance la seule équipe ayant décrit une telle électrosynthèse.

Ainsi, nous proposons dans la suite d'examiner les paramètres structuraux et expérimentaux proposés dans ce corpus et d'étudier leur influence sur l'efficacité de la réaction de cyclisation intramoléculaire. Comme indiqué en introduction de ce paragraphe, nous faisons le choix d'examiner aussi et principalement la voie d'activation thermique car, en plus de rassembler la très grande majorité des exemples historiques, elle présente beaucoup d'analogies avec l'activation photochimique comme nous l'avons vu partie I.1.b. En effet, les deux voies passant toutes deux par un mécanisme semblable, soit de S_NAr soit de S_NAr*, les prévisions structure-réactivité sont similaires.

I.2.b. Optimisation de la réaction de cyclisation intramoléculaire par le choix des groupes partants des précurseurs 1

On observe que les deux modifications structurales majeures de la figure 12 sont le choix du groupe partant de la S_N2Ar (généralement choisi comme étant un halogénure) et les substitutions sur le squelette carboné des dérivés de **6** et **7**. Nous choisissons tout d'abord d'examiner l'influence du groupe partant (où la position du groupe partant est occupée par un halogène ou l'hydrogène). Nous prendrons le soin de distinguer les références selon le mode d'activation de la cyclisation, qu'il soit par voies thermique, photochimique, chimique ou électrochimique.

i. Influence du groupe partant (choisi comme un halogénure) sur l'efficacité de la cyclisation

Dans cette partie, nous chercherons à comparer l'efficacité de la photoréaction selon la nature du groupe partant et nous nous focaliserons sur la comparaison de molécules dans lesquelles ce groupe partant est un halogénure. Les références du corpus étudient très rarement l'efficacité de ce type de réactions d'un point de vue cinétique et s'intéressent principalement à la valeur du rendement 'chimique' d'obtention des composés cyclisés en fonction de la nature de l'halogène choisi. Le concept d'effet d'élément (présenté en partie I.1) n'est ainsi pas évaluable ici car il s'agit, en toute rigueur, d'un concept cinétique.

Pour autant, on peut légitimement se demander si la réactivité augmente selon l'ordre F > Cl > Br > I ainsi que montré dans la partie précédente dans un cadre plus général des S_N2Ar ou bien selon l'ordre inverse, les propriétés des halogènes évoluant de façon croissante ou décroissante selon cet ordre (en lien avec leur position dans la classification périodique). Dans le corpus étudié, aucune référence ne compare 3 ou 4 composés avec des halogénures partants différents, et l'influence de l'halogénure comme groupe partant est limitée à la comparaison de deux halogènes. On fera donc l'approximation

que la tendance observée sur ces comparaisons deux à deux des halogènes peut ensuite être étendue à toute la série.

Activation thermique

Ce type d'activation est très largement majoritaire dans la synthèse de dérivés cycliques de quinolizinium, et fera donc l'objet de ce premier paragraphe. Tout d'abord, l'étude des rendements des composés synthétisés par Y. Mettey et J-M. Vierfond,⁵⁶ comparant les S_NAr sur des dérivés bromé et chloré d'une même molécule, dans des conditions par ailleurs identiques (chauffage à 200°C sans solvant pendant moins d'une heure à partir des conditions décrites en 1979)⁷⁶ montre que le chlorure constitue un meilleur groupe partant que le bromure comme en témoigne la comparaison des rendements de synthèse des produits **8** et **9** présentés en figure 15. Les substituants chlorures ont de fait été largement privilégiés en tant que groupe partant dans bon nombre de références ultérieures de la littérature.^{63,64,70,73}

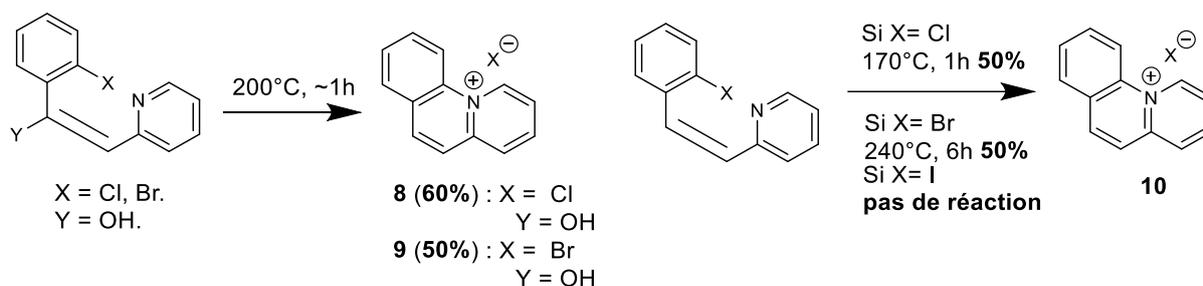


Figure 15. Comparaison des rendements obtenus par voie thermique selon l'halogénure choisi comme groupe partant par comparaison de la synthèse des dérivés **8**, **9** et **10**.^{56,74}

Les travaux de A. Fozard et C. K. Bradsher illustrés figure 15 pour la synthèse de **10** ont conduit à des conclusions similaires.⁷⁴ Dans cette étude, le composé de cyclisation **10** est en effet obtenu avec des conditions opératoires plus dures quand le groupe partant est un bromure plutôt qu'un chlorure (pour un rendement final identique). Pour un rendement isolé de 50% dans les deux cas, le temps de réaction est de 1h avec un chlore contre 6h avec brome, et nécessite un chauffage à 170°C pour le dérivé chloré contre 240°C pour le dérivé bromé. Par ailleurs, la réaction de cyclisation sur un dérivé iodé s'est avérée inefficace quelles que soient les conditions utilisées par les mêmes auteurs. Bien que ces derniers interprètent cette tendance par la gêne stérique, probablement due à la présence de l'atome d'iode dont le rayon atomique est le plus élevé de tous les halogènes qui empêcherait l'isomérisation E/Z de la double liaison précédant l'étape de cyclisation, les observations rassemblées dans le reste de notre étude bibliographique semblent plutôt suggérer que l'iode soit ici aussi le moins bon halogénure partant pour cette réaction de cyclisation activée par S_NAr intramoléculaire.

Cette conclusion est également appuyée par les travaux de l'équipe de S. Inagi, qui réalise la cyclisation par S_NAr intramoléculaire sur des dérivés perfluorés comme nous l'avons vu figure 13.^{66,67}

Dans le cas particulier de la cyclisation de dérivés azo plutôt que d'alcènes, les fluorures sont aussi, selon l'équipe de P. Kaszynski les meilleurs groupes partants.⁶⁸ Il est important de préciser ici que, contrairement à la synthèse des quinolizinium pour laquelle la réaction a lieu selon un mécanisme de type S_N2Ar,⁶⁶ la cyclisation des dérivés azo passe plutôt par une réaction d'électrocyclisation à 6 électrons π .⁶⁸ Pour autant, les calculs de chimie théorique et les énergies libres d'activation ΔG_{298}^\ddagger pour la réaction d'électrocyclisation à 6 électrons π de dérivés azo confirment, pour les dérivés de composés azo chlorés, une énergie d'activation entre 30 et 30 kcal/mol qui est abaissée de 6 à 8 kcal/mol pour les dérivés fluorés.⁶⁸ Ces résultats sont en accord avec les précédents travaux de l'équipe qui a montré que le groupement azo active l'halogène pour subir une attaque nucléophile et souligne que le fluor est particulièrement réactif.⁷⁷

Ainsi, l'observation d'une réactivité semblant évoluer dans l'ordre **F** > **Cl** > **Br** > **I** corrobore un mécanisme de type S_N2Ar intramoléculaire par voie thermique.^{66,78,79}

Activation photochimique

L'influence de la nature du groupe partant sur l'efficacité de la photoréaction est moins étayée que par voie thermique, du fait d'un nombre d'études nettement plus réduit. Malheureusement, aucune référence de ce type de photocyclisation par voie photochimique ne compare directement deux molécules différant seulement par la nature du groupe partant.

L'équipe de S. Arai, dont les travaux concentrent la majorité des publications décrivant l'activation par la lumière pour les dérivés de quinolizinium utilise systématiquement le chlorure comme groupe partant.^{64,69,70,75} Seule l'équipe de P. Kaszynski utilise un fluorure comme groupe partant dans son étude de la réaction d'électrocyclisation activée photochimiquement sur les dérivés azo.^{61,68} Toutefois, l'équipe ne parvient pas à réaliser la photocyclisation seulement en exposant à la lumière les dérivés chloré et fluoré (que ce soit sous la lumière du soleil ou avec une lampe à halogène intense) comme le montre la figure 16. Leur démarche consiste donc à compléter l'activation photochimique par une activation chimique en ajoutant des ions Ag⁺ (un équivalent de AgOTs) dans le cas du dérivé chloré pour l'obtention de **11a** ou des ions Ca²⁺ dans le cas du dérivé fluoré (par ajout de Ca(OTs)₂) pour isoler **11b**. Les auteurs précisent que c'est la combinaison de la lumière et de la présence d'activateur chimique qui permet la cyclisation.

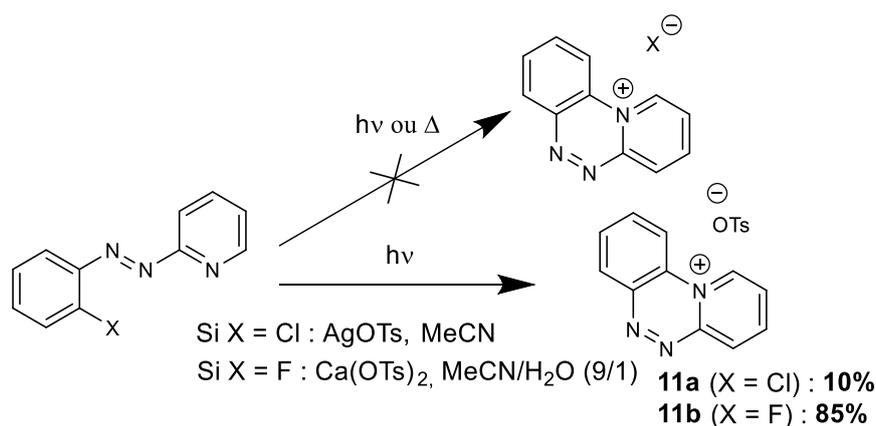


Figure 16. Photoconversion de la 2-(2-chlorophénylazo)pyridine et du 2-(2-fluorophénylazo)pyridine avec et sans ajout d'activateur électrophile conduisant à **11a** et **11b**.⁶⁸

En effet, l'ajout d'ions Ca²⁺ ou Ag⁺ permet une activation électrophile du carbone porteur de l'halogène, jouant ainsi le rôle d'acide de Lewis. Dans le cas du dérivé chloré, les auteurs interprètent le faible rendement de 10% notamment par le fait qu'un miroir d'argent sur forme en surface de la verrerie (ce qui témoigne de la réduction de l'ion Ag⁺ en Ag(s) pour laquelle les auteurs ne proposent pas d'explication). Ce miroir limite progressivement la pénétration de la lumière dans le photoréacteur, phénomène auquel les auteurs attribuent l'inefficacité de la photocyclisation. Dans le cas de la réaction à partir du dérivé fluoré, le solvant utilisé est un mélange d'acétonitrile et d'eau afin de solubiliser le paratoluènesulfonate de calcium. Dans ce cas-ci, le composé est isolé avec un rendement de 85%. Dans la suite de leurs travaux, l'équipe ne s'intéresse donc plus qu'à la réaction avec le fluorure comme groupe partant.⁶¹ Il est intéressant de relever, comme le précise la figure 16, que la cyclisation a aussi été tentée par voie thermique et aucune conversion n'a été observée.

On remarque donc que les halogénures utilisés pour mener la réaction photochimique sont les chlorures et fluorures, en bon accord apparent avec la réactivité identifiée par voie thermique, mais il reste difficile à partir du corpus existant de conclure de manière définitive quant à la réactivité relative des différents halogènes.

ii. Étude du cas particulier de l'électrocyclisation oxydante avec C-H activation

Activation photochimique

La pyridination des arènes activée par voie photochimique en présence de dioxygène et sans photocatalyseur a été récemment décrite pour la formation de liaisons C_{Ar}-N⁺_{Ar} entre un arène et une pyridine par une réaction intermoléculaire.⁸⁰ Le mécanisme fait intervenir deux étapes majeures qui sont la formation d'un complexe "électrodonneur/électroaccepteur" activée par acidification qui permet la création de la liaison C_{Ar}-N⁺_{Ar} puis d'une étape d'oxydation par le dioxygène de l'air (en eau oxygénée) permettant la rupture de la liaison C_{Ar}-H.

Dans le cas particulier des motifs **6** et **7** étudiés ici, un certain nombre de références décrivent l'électrocyclisation suivie d'une oxydation.^{26,28,65,71,72} Le mécanisme proposé pour cette séquence est décrit à la figure 17⁶⁵ et est en adéquation avec celui décrit par l'équipe de M.S. Sanford en 2022.⁸⁰ Il s'agit d'un mécanisme en deux étapes avec une première d'étape d'électrocyclisation et création de la nouvelle liaison carbone-azote. La deuxième étape consiste en une réaromatisation oxydante qui est favorisée en travaillant dans des solutions saturées en air et donc enrichie en dioxygène ou en présence d'un oxydant chimique tel que le réactif de Dess-Martin.

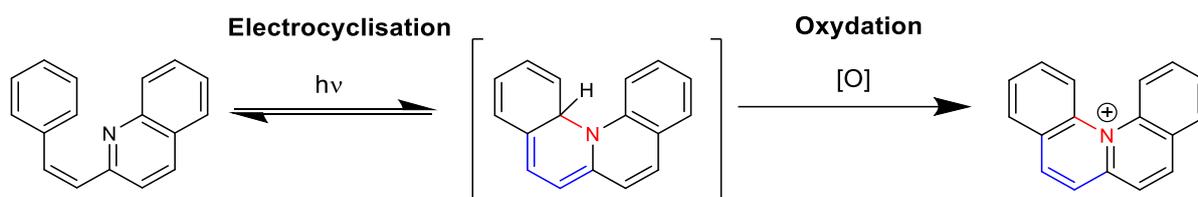
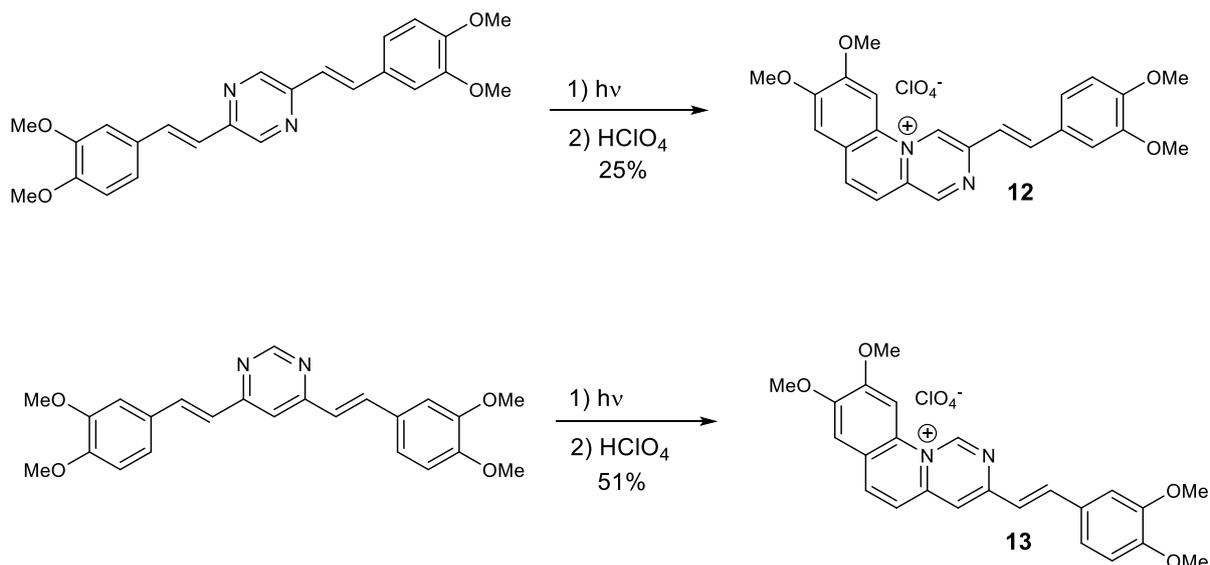


Figure 17. Mécanisme proposé pour la photocyclisation avec un H en position ortho du phényle sur la 2-styrylquinoléine.⁶⁵

En effet, les auteurs précisent que cette réaction d'oxydation peut être favorisée par ajout d'oxydants chimiques iodés ajoutés. Toutefois, ce n'est pas leur méthode de choix pour la synthèse des dérivés quinolizinium car la séparation du sel de quinolizinium des sels oxydants ajoutés dans le milieu est difficile. Aussi, faire buller de l'oxygène pur n'a pas permis d'isoler le dérivé de quinolizinium et a conduit à une photodégradation. Les auteurs ont également essayé de stopper la réaction après l'étape d'électrocyclisation en travaillant dans des solutions désaérées sous argon mais n'ont pas réussi à isoler l'intermédiaire non-chargé.

De manière générale, la réaction menée avec un hydrogène en ortho du phényle conduit à des rendements compris entre 39% et 80% (voir aussi la figure 27).⁶⁵ Comme le montre la figure 18, pour des composés dimériques où deux motifs subissent potentiellement la réaction d'électrocyclisation, les rendements sont généralement plus faibles allant de 25% à 51% pour les dérivés de bis-styrylazines **12** et **13** décrits par le groupe de H. Ihmels.²⁸ D'ailleurs, bien que le design de ces composés ait été conçu de sorte à générer deux motifs quinolizinium, la photocyclisation n'a en pratique lieu que sur un seul des deux styryles. À l'inverse, l'équipe de O. A. Federova a décrit la double photocyclisation d'une molécule possédant deux synthons précurseurs d'intercalants de l'ADN dérivés des isoquinolino[2,1-a]quinolinium reliées entre eux par un lien PEG.⁷¹ C'est à notre connaissance, le seul exemple de bis cyclisation à partir d'un précurseur dimérique. Le produit final **14** est obtenu avec un rendement de 68% en présence de l'oxygène de l'air. La figure 18 rassemble les exemples de photocyclisation pour des composés dimériques dérivés de bis-styryles.

Dérivés de bis-styryle reliés par une pyrazine ou une pyrimidine (T. M. Aliyeu *et al.*, 2016)



Dérivé de bis(styrylisoquinoline) relié par un lien PEG₅ (O. A. Federova *et al.*, 2023)

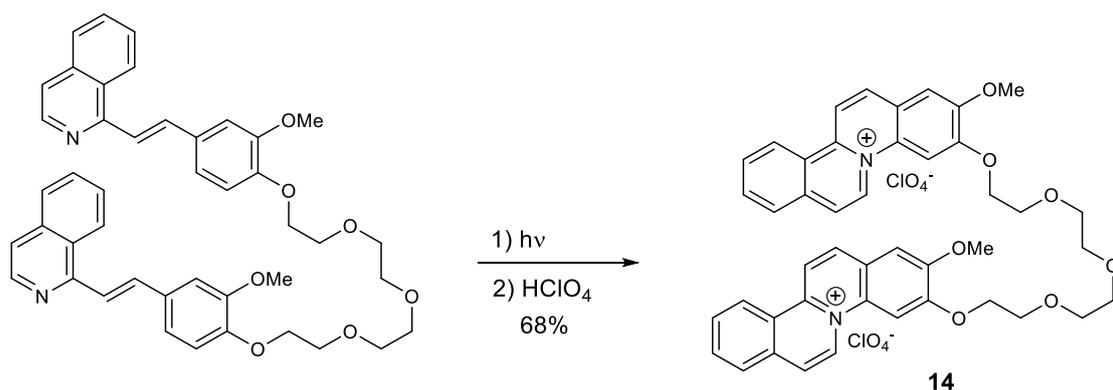


Figure 18. Photoconversion de dérivés de bis-styryles conduisant à **12**, **13** et **14**.^{28,71}

Par ces quelques exemples, nous avons vu que la réaction d'électrocyclisation en milieu oxydant permet d'obtenir, par voie photochimique et à partir de précurseurs ne présentant pas de groupement partant, des composés dérivés de quinolininium avec des rendements modérés à haut par C-H activation. Alternativement, cette réaction de cyclisation oxydante peut être promue par électrolyse.

Activation électrochimique

Récemment, l'équipe de S. Inagi a décrit une nouvelle approche pour forcer la cyclisation intramoléculaire avec S_NAr sur le motif **7** décrit figure 12.⁶⁰ Cette approche permet de travailler avec une plus large gamme de dérivés aromatiques contrairement à leur précédents travaux^{66,67} où la réaction n'était décrite qu'avec un perfluoroaryle particulièrement électroattracteur comme le montre la figure 13. Plus précisément, une oxydation anodique des dérivés de **7** est réalisée dans une cellule

électrochimique avec à l'anode, du feutre de carbone et à la cathode, une électrode de platine dans les conditions usuelles pour la pyridination anodique des arènes comme le montre la figure 19.⁸¹ Cette électrolyse va permettre de forcer les deux étapes clés du mécanisme de la réaction précédemment décrites par voie photochimique et avec une étape d'oxydation chimique à la figure 17 en commençant d'abord par la réaction de transfert d'électron forcé avec oxydation du composé aromatique qui devient un radical cation, puis par la formation de la liaison C_{Ar}-N⁺_{Ar} et réaromatisation par un mécanisme global de type EC. Le cation ainsi formé est principalement localisé sur le cycle phénylique que les effets donneurs des méthoxy stabilisent : il s'agit d'ailleurs des dérivés conduisant aux plus hauts rendements comme le montre la figure 19. À la cathode, on observe la réduction de H⁺ en dihydrogène. Cette approche permet à l'équipe de synthétiser une large gamme de dérivés azatriphénylène cationiques **15**.

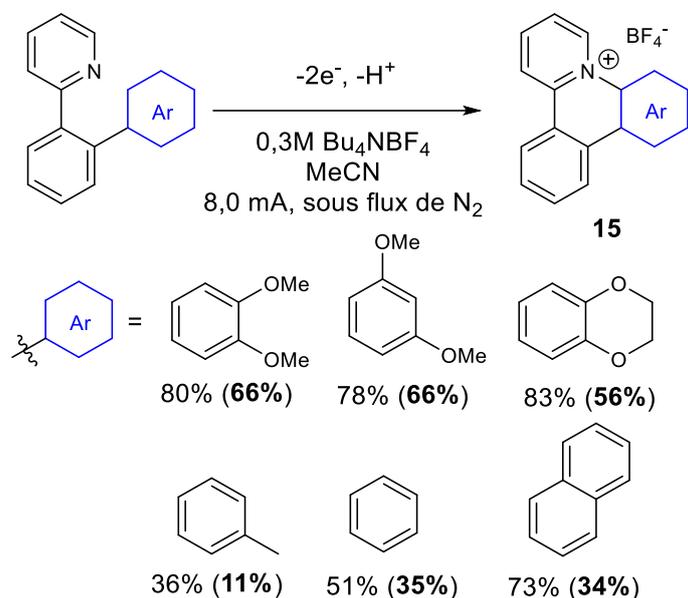


Figure 19. Pyridination intramoléculaire activée électrochimiquement conduisant aux dérivés azatriphénylènes cationiques **15**.⁶⁰ (Rendements RMN et rendements isolés entre parenthèses)

Ces travaux pionniers de S. Inagi constituent une approche innovante dans la génération de nouveaux composés pyridinium par activation électrochimique et permettent de travailler avec une large diversité de cycles aromatiques.

Dans cette partie, nous avons vu que la réaction de cyclisation à partir de précurseurs de pyridinium et quinolininium possédant un H en position ortho était possible. La C-H activation peut avoir lieu par voie photochimique ou électrochimique.

I.2.c. Optimisation de la réaction de cyclisation intramoléculaire par les effets de substituants des précurseurs 6

Dans cette partie, on s'intéresse à évaluer les effets des substituants et en particulier leurs effets électroniques, mésomères, stériques, sur l'efficacité de la réaction de S_NAr par voies thermique et photochimique.

De façon globale, l'idée maîtresse qui ressort de la lecture des différents articles est que le rendement de la réaction de cyclisation peut être amélioré en enrichissant électroniquement le site nucléophile de la molécule et en appauvrissant le site électrophile. On s'attachera, de même qu'en parties I.2.b.i et I.2.b.ii, à distinguer les molécules selon qu'un halogène ou hydrogène soit en position ortho du phényle d'une part, et par type d'activation d'autre part.

i. Influence des substituants sur l'efficacité de la cyclisation dans le cas où le groupe partant est un halogénure

Pour ce type de molécules, nous avons établi que la réaction était d'autant plus favorisée que le groupement partant était électrophile. En effet, le carbone en alpha de l'halogène est le site électrophile de la molécule, tandis que la pyridine est le site nucléophile (grâce à son doublet non-liant) ce qui correspond effectivement à un mécanisme de type S_N2Ar ou S_N2Ar^* . Ainsi, les auteurs ont de manière générale essayé d'appauvrir le phényle (en y greffant des halogènes, groupements nitro, cyano) et d'enrichir la pyridine en y ajoutant des groupements donneurs et notamment des méthyles.

Activation thermique

Dans le cas d'une activation thermique, l'étude de l'effet des substituants a été largement investiguée par différents groupes de recherche depuis la fin des années 1960.^{56,63,69,73,74}

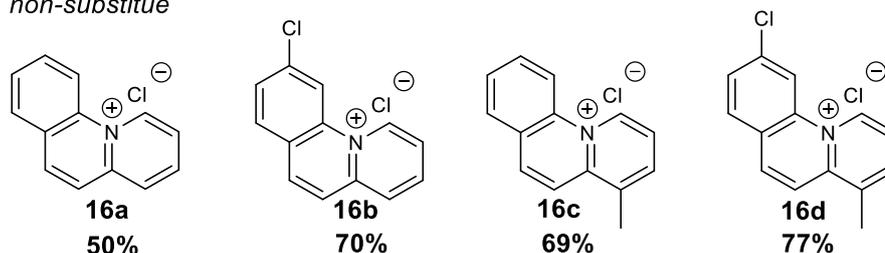
De manière générale, ces études ont porté sur le greffage de substituants aux effets accepteurs sur le phényle siège de l'attaque nucléophile, et l'ajout de groupement donneurs sur la pyridine, ainsi que sur l'effet combiné de ces deux approches lorsqu'elles sont mises en œuvre simultanément.

Décorer le cycle phénylique avec des halogènes, qui sont de forts électroattracteurs inductifs (-I) du fait de leur électronégativité, constitue une stratégie courante. À titre d'exemple, l'équipe de A. Fozard observe une augmentation du rendement de cyclisation de 50% (**16a**) à 70% (**16b**) en ajoutant un atome de chlore en para du phényle comme le montre la figure 20.^{73,74} Les travaux du groupe de H. Ihmels ont investigué l'influence de la position du chlore sur le cycle phényle sur l'efficacité de la cyclisation comme illustré figure 20.⁶³ Une étude comparée de ces deux références bibliographiques permet de conclure qu'une substitution en position méta vis-à-vis de l'halogène partant conduit aux meilleurs rendements de 61% et 70% (**16b**). Une interprétation possible de ces résultats est que cette position

permet à ce que seuls les effets -I interviennent sur l'activation électrophile de la liaison C_{Ar}-Cl. En positions ortho et para vis-à-vis de l'halogène, la compétition entre effets -I et +M des halogènes abaisse le rendement observé. L'électronégativité diminuant avec l'augmentation de masse atomique de l'halogène, le groupe de S. Inagi a choisi d'utiliser un fluoroarène pour appauvrir électroniquement au maximum le cycle phénylique électrophile.⁶⁶

Travaux de A. Fozard et C. K. Bradsher (1965 et 1966)

Composé de référence
non-substitué



Travaux du groupe de H. Ihmels (2014)

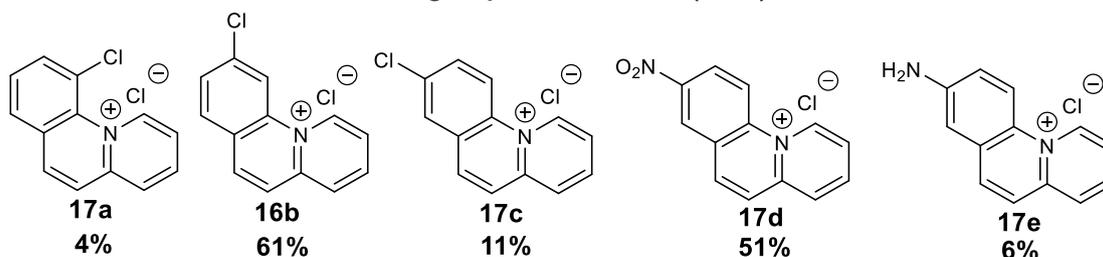


Figure 20. Influence des effets électroattracteurs sur le phényle et électrodonneurs sur la pyridine dans le cas d'une activation thermique conduisant aux familles **16** et **17**.^{63,73,74}

Le groupement nitro constitue pour sa part un exemple d'électroattracteur mésomère (-M) régulièrement introduit au sein des structures sièges de l'attaque nucléophile : localisé préférentiellement en para de l'halogène partant, il permet l'obtention de meilleurs rendements pour des conditions opératoires plus douces au prix toutefois de temps de réaction plus longs.⁷⁴ L'effet est supérieur à celui induit par la substitution par un halogène, ainsi que démontré par l'équipe de H. Ihmels, où le remplacement d'un chlore par un nitro en para de l'halogène permet une augmentation du rendement passant alors de 11% (**17c**) à 51% (**17d**) dans des conditions similaires comme l'illustre la figure 20.⁶³ La perte des effets attracteurs du nitro résultant typiquement d'une réduction en groupement amino (mésomère donneur) entraîne une chute du rendement de cyclisation passant alors de 51% (**17d**) à 6% (**17e**).⁶³ Ces observations sont en adéquation avec les effets activants et désactivants prévus pour les réactions de S_N2Ar à l'état fondamental (où tout effet stabilisant le complexe de Meisenheimer intermédiairement formé favorise la réaction).

Ainsi, selon la position de substitution où est placée le groupement électroattracteur (respectivement en méta ou en para de l'halogène), le groupement activant le plus efficace à choisir diffère pour maximiser le rendement (respectivement chlore ou nitro).

L'effet du greffage de substituants sur la pyridine a été peu étudié par voie thermique.⁷⁴ Le seul résultat reporté à notre connaissance, porte sur l'ajout d'un méthyle en méta de l'azote qui permet une augmentation très modérée du rendement de cyclisation, passant de 50% (**16a**) à 69% (**16c**) comme indiqué figure 20. Toutefois, combiner l'effet attracteur du chlore et l'effet donneur du méthyle permet d'obtenir le meilleur rendement et d'isoler le dérivé cationique avec un rendement de 77% (**16d**) en chauffant à 155°C au lieu de 170°C comme pour le composé de référence non-décoré (**16a**).

L'étude par voie thermique nous fournit donc des tendances en adéquation avec celles observées sur l'effet du groupe partant et corrélées au mécanisme S_N2Ar .

Activation photochimique

L'influence des groupements greffés sur le squelette carboné des dérivés du motif **6** décrit figure 12 sur l'efficacité de la photoréaction a également été étudiée, notamment dans le cadre des travaux du groupe S. Arai qui regroupent la majorité des références publiées sur ce sujet.^{61,64,69,70} Ils ont permis de conclure à un effet où un enrichissement électronique du noyau pyridine nucléophile et appauvrissement du cycle phényle électrophile conduit aux meilleurs rendements de photocyclisation.

Concernant le cas plus spécifique de la synthèse de dérivés de quinolizinium, aucune équipe n'a, à ce jour, investigué l'effet de la substitution sur le cycle phényle porteur de l'halogène.

Par analogie avec les travaux décrits en partie I.1.b, on pourrait raisonnablement supposer que soit observé l'« effet méta » des réactions de S_N2Ar^* avec notamment une activation quand un groupement nitro est placé en méta de l'halogène et ortho des groupements donneurs tels qu'un méthoxy.

Les premiers travaux portant sur l'effet du greffage de groupements donneurs sur le noyau pyridine ont été reportés par le groupe de S. Arai.^{69,70} Il est important de noter que les rendements mesurés impliquent à la fois l'étape d'isomérisation trans vers cis et l'étape de photocyclisation ce qui rend plus difficile l'interprétation de l'effet de substitution sur la seule nucléophilie.

Ces travaux ont donc montré que l'ajout d'un méthyle ne permettait d'augmenter que très faiblement le rendement de la photocyclisation passant de 54% (**18a**) pour le composé de référence à 56% (**18b**) avec un méthyle en ortho de l'azote d'après la figure 21.⁶⁹ Ce résultat semble toutefois concorder avec une activation de la nucléophilie de la pyridine car, malgré la gêne stérique générée par l'introduction de ce méthyle, et l'influence *a priori* négative sur la stabilité de l'isomère cis, siège de la réaction, la réaction a lieu avec un rendement quasiment identique.

Dans la continuité de ces travaux, l'équipe s'est intéressée à l'influence de la position de ce groupement méthyle sur la pyridine.⁷⁰ La figure 21 donne les rendements obtenus pour chacun des composés mono-méthylés **18b-e**. Le composé porteur d'un méthyle en méta de l'azote possède le rendement le plus élevé de 71% (**18c**) et 75% (**18e**) pour les deux régioisomères correspondants. Les auteurs ne proposent pas d'interprétation à ce résultat, mais il semblerait que l'effet inductif donneur soit plus marqué en méta de l'azote, ou que les gênes stériques propres à la substitution en ortho influent défavorablement sur la réaction (isomérisation ou approche du nucléophile).

Composé de référence
non-substitué

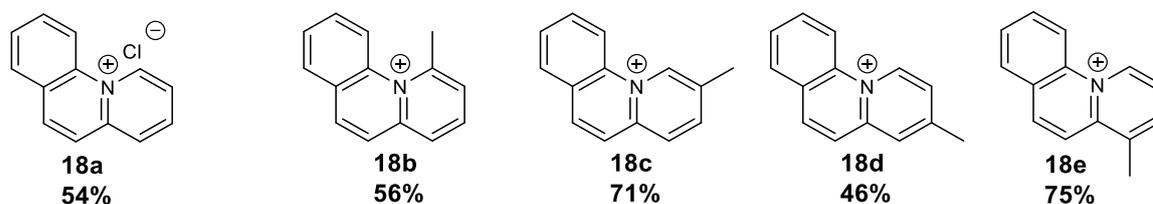


Figure 21. Influence des effets électrodonneurs sur la pyridine dans le cas d'une activation photochimique conduisant à la famille **18**.^{69,70}

L'équipe de S. Arai a ensuite complété ses travaux par la synthèse de nouvelles molécules polycycliques étendues possédant un motif quinolinizinium comme l'illustre la figure 22.⁶⁴ Les rendements, déterminés par spectrophotométrie UV-visible, montrent qu'une extension de l'aromaticité en remplaçant la pyridine par une quinoléine permet d'augmenter le rendement de photocyclisation passant de 54% pour le composé de référence (**19a**) à 67% avec le motif quinoléine (**19b**). À l'inverse, une extension de la conjugaison du côté du phényle en le remplaçant par un naphthalène abaisse légèrement le rendement par rapport à la référence à 48% (**19c**). Ici aussi, la part de l'influence des effets stériques et électroniques dans cette évolution reste difficile à évaluer précisément.

Composé de référence

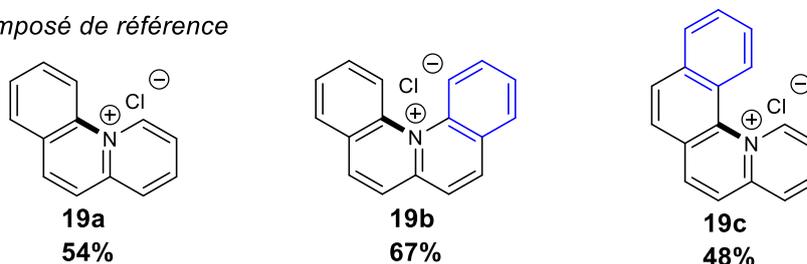


Figure 22. Influence de la conjugaison sur l'efficacité de la photoréaction : étude de la synthèse des dérivés **19**.⁶⁴ (en gras : la liaison C_{Ar}-N_{Ar}⁺ formée)

De plus, la synthèse de composés quinolinizinium plus étendus dérivés des [5] hétéro-hélicènes montre un comportement plus complexe et conduit à la formation d'un deuxième produit de cycloaddition. En effet, la photocyclisation ne s'arrête pas au composé **20**, une deuxième réaction successive de

photocyclohydrogénation oxydante a lieu, résultant probablement d'une préorganisation favorable à la réaction par relâchement d'une contrainte stérique, et conduit au composé **21** comme l'illustre la figure 23.

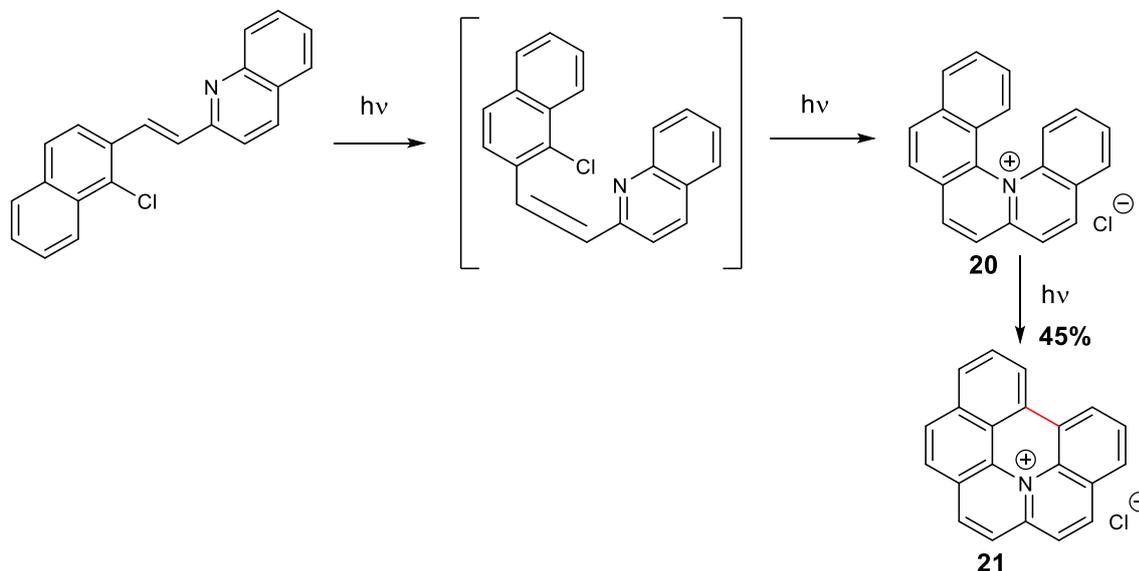


Figure 23. Réactions de photocyclisation successives conduisant à **20** et **21** lorsque le composé de référence est substitué avec une quinoléine et un naphthalène.⁶⁴

Cette instabilité du composé **20** pour conduire par photocyclisations successives au composé **21** est également observée lorsque le précurseur n'est plus l'alcène substitué avec une quinoléine et un chloronaphthalène **21** mais un alcène portant un chlorophényle et une benzo[h]quinoléine comme l'illustre la figure 24 où le composé **22** est isolé avec un rendement de 55%. Remplacer la benzo[h]quinoléine par une 1,10-phénanthroline permet d'éviter cette deuxième électrocyclisation oxydante et conduit au composé **23** isolé avec un rendement de 19%. Ici aussi, la préorganisation de la molécule monocyclisée semble constituer un facteur favorisant la seconde cyclisation.

Ainsi, une extension de la conjugaison du côté du cycle porteur de l'azote (pyridine, quinoléine voire benzo[h]quinoléine) conduit de façon générale à une augmentation du rendement de la photocyclisation malgré la présence de certains produits secondaires induits par une réaction successive de photocyclohydrogénation oxydante cette dernière permet de relacher une contrainte stérique.

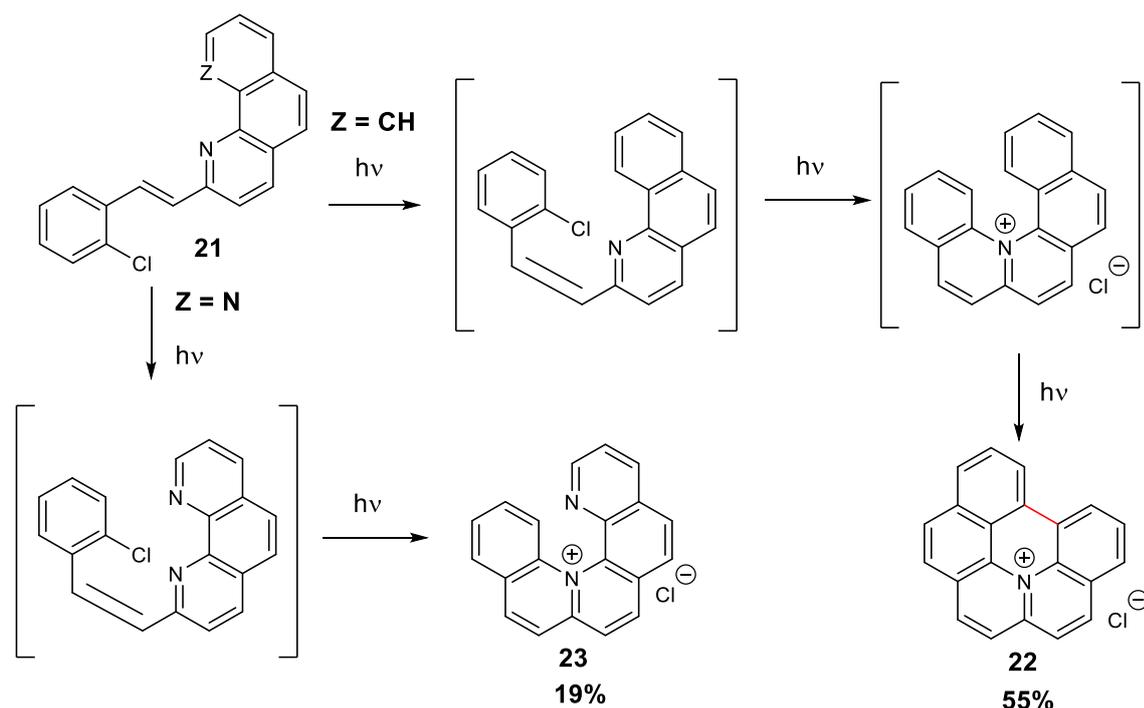


Figure 24. Photocyclisation intramoléculaire de l'alcène **21** portant le chlorophényle et la benzo[h]quinoléine (Z = CH) ou la 1,10 phénanthroline (Z = N) conduisant respectivement à **22** et **23**.⁶⁴

L'équipe de A. Jankowiak s'est, quant à elle, intéressée à la synthèse de dérivés triazonium activée par ajout de $\text{Ca}(\text{OTs})_2$ (avec le groupe partant choisi comme un fluorure) comme le montre la figure 25.⁶¹

Conversions RMN après 1h d'exposition à la lumière du soleil et (rendements isolés)

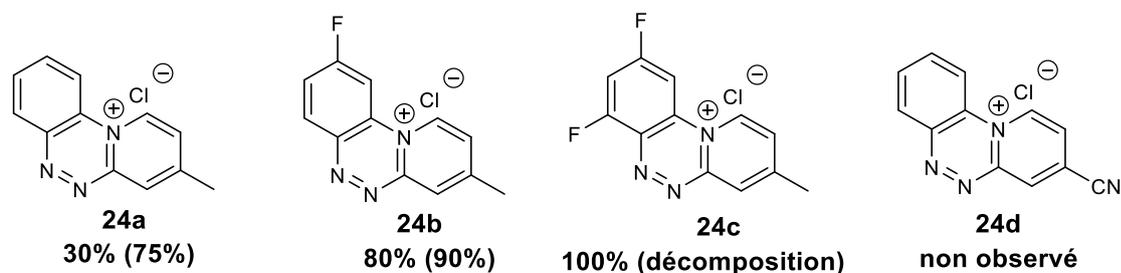


Figure 25. Influence de l'ajout de groupements fluorés sur le chlorophényle et de groupement électroattracteur sur la pyridine sur l'efficacité de la photoréaction conduisant aux dérivés **24**. Conversion (mesurée par RMN) et rendements isolés (entre parenthèses).⁶¹

Un suivi cinétique par RMN permet d'évaluer la conversion d'un dérivé azo substitué avec des atomes de fluor électroattracteurs sur le chlorophényle. Après 1h d'irradiation sous lumière du soleil, la conversion du composé de référence sans fluor est de 30% (**24a**), contre 80% pour le composé mono-fluoré (**24b**) et 100% pour le composé difluoré (**24c**) comme le montre la figure 25. Cependant, ce dernier ne peut être isolé car il se décompose lors du traitement du milieu réactionnel. Ainsi, plus le

cycle porteur de l'halogène partant est appauvri en électrons, plus l'efficacité de la photoréaction est élevée.

Concernant les substitutions sur le motif pyridine, de même que précédemment dans le cas thermique, un enrichissement par le greffage de méthyles permet d'obtenir de hauts rendements de photocyclisation avec des produits méthylés isolés à 75% et 90% (**24a-b**) (mais malheureusement, les auteurs n'ont ici pas comparé avec une référence non-substituée). À l'inverse, greffer un cyano électroattracteur (**24d**) rend la réaction impossible, et seule une décomposition du réactif est observée suite à l'irradiation.

En conclusion, l'ensemble de ces études a montré que les stratégies permettant d'améliorer l'efficacité des réactions de cyclisation par S_NAr par voie thermique ou photochimique sont qualitativement identiques et consistent à appauvrir le site électrophile qui correspond au cycle porteur du groupe partant halogéné (en y greffant des groupements chloro, fluoro ou nitro) et à enrichir le site nucléophile porté par la pyridine ou dérivé (en y greffant des méthyles). Pour cette dernière, une stratégie intéressante consiste à remplacer la pyridine par des dérivés aromatiques azotés plus étendus plus riches en électrons tels que la quinoléine ou benzo[h]quinoléine pour faciliter la photoréaction. Ainsi, les approches thermique et photochimique semblent converger en termes de tendance pour prédire la réactivité des composés capables de se cycliser, en lien avec le mécanisme mis en jeu de S_NAr ou S_NAr^* .

Comparaison des voies thermique et photochimique

Nous cherchons ici à estimer laquelle de l'activation thermique ou photochimique est plus efficace pour permettre la cyclisation des alcènes dérivés de **6**.

L'équipe de S. Arai, pionnière dans l'étude photochimique de la génération de quinolizinium dans les années 1990, a montré que les rendements d'obtention des composés quinolizinium étaient améliorés en passant de la voie thermique (voie historique et la plus ancienne développée par A. Fozard)^{62,73,74} à la voie photochimique comme le montre la figure 26.^{69,70}

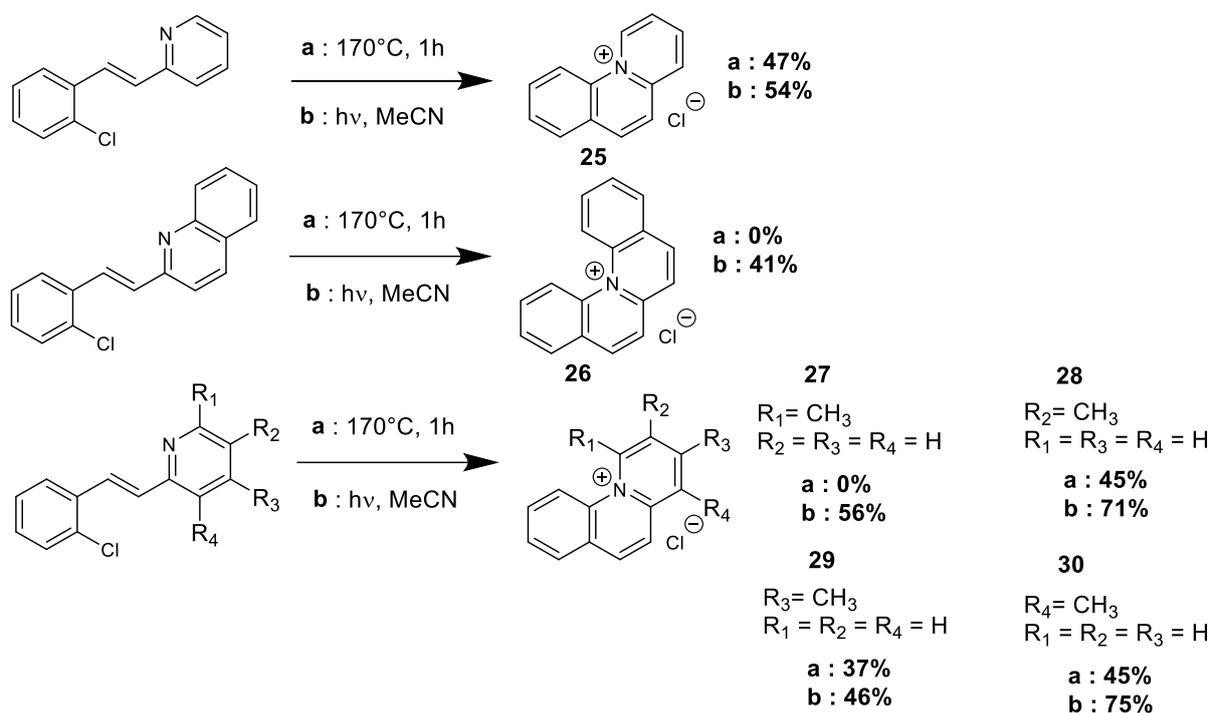


Figure 26. Comparaison de la cyclisation par voies thermique et photochimique (rendements déterminés par spectroscopie UV-visible) : étude des dérivés **25** à **30**.^{69,70}

En particulier, la cyclisation de l'alcène non substitué en chauffant à 170°C permettait l'obtention de **25** avec un rendement de 47% contre 54% sous irradiation lumineuse.⁶⁹ De plus, la synthèse de **26** et **27** n'avait jamais été observée par activation thermique tandis qu'une irradiation a permis leur obtention avec des rendements de 41% et 56% respectivement.⁶⁹ Un an plus tard, le groupe de S. Arai a comparé les rendements par voies thermique et photochimique d'une série d'alcènes (**28**, **29** et **30**) où la pyridine porte les méthyles dans diverses positions. Les résultats présentés figure 26 montrent que les rendements sont systématiquement améliorés en passant d'une activation par la chaleur à la lumière.

Ainsi, tous ces résultats nous mènent à la conclusion qu'une activation photochimique est plus efficace qu'une activation thermique pour générer des diazonia par réaction de substitution nucléophile aromatique intramoléculaire. De plus, la lumière permet de travailler dans des conditions plus douces que par chauffage fort, avec une efficacité énergétique plus élevée, et potentiellement sans solvant, ce qui peut être avantageux pour des applications de commutation moléculaire sur surface ou au sein de films ou matériaux polymères.

Dans cette partie, nous avons examiné en détails les tendances des effets de substitution sur le squelette carboné des dérivés de **6** et mis en évidence l'efficacité notable de l'activation photochimique par rapport à l'activation thermique. La tendance d'évolution des effets de substitutions est effectivement en adéquation avec le postulat d'un mécanisme de type S_NAr . On peut alors légitimement se demander

si, dans le cas de l'électrocyclisation oxydante avec un phényle substitué par un hydrogène en ortho, cette tendance sera également vérifiée.

ii. Influence des substituants sur l'efficacité de la cyclisation avec C-H activation

Comme nous l'avons vu à la partie I.2.b.ii, cette réaction n'est réalisée que par voies photochimique et électrochimique, la voie thermique s'avérant systématiquement inefficace. Pour ce qui concerne l'influence de la substitution du squelette carboné des précurseurs de quinolizinium sur l'efficacité de la photoréaction par C-H activation, seule une référence s'est, à notre connaissance, penchée sur cette question comme illustré figure 27.⁶⁵

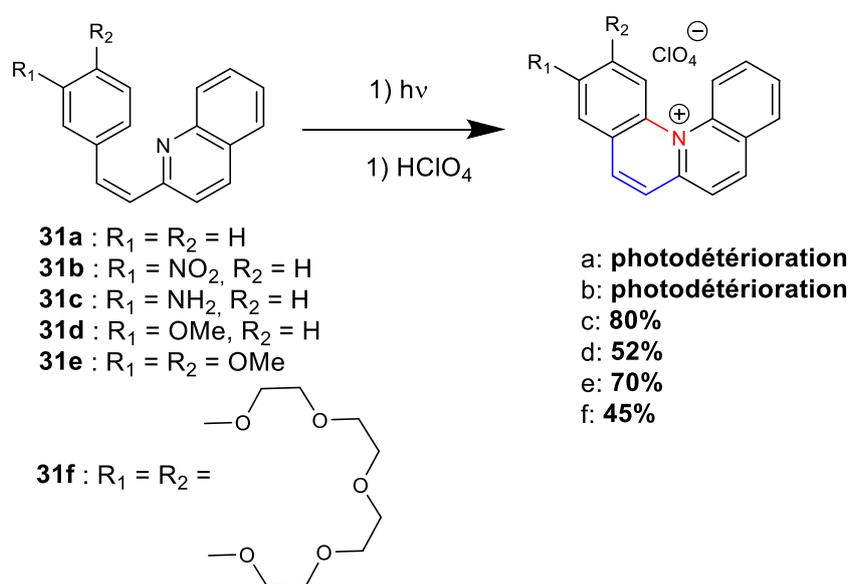


Figure 27. Effets de la substitution des 2-styrylquinoléines **31** sur l'efficacité de la photoréaction d'électrocyclisation oxydante.⁶⁵

On observe que pour les réactifs **31a-b** non substitués ou possédant un groupement électroattracteur (ici nitro), le transfert électronique (présenté dans le mécanisme en partie I.2.b.ii) n'est pas efficace. Ainsi, la photodécomposition des deux dérivés est observée plutôt que la photocyclisation. À l'inverse, l'introduction de groupements électrodonneurs (amino ou méthoxy) sur le phényle permet l'obtention de meilleurs rendement d'électrocyclisation. Plus précisément, le rendement de cyclisation augmente en passant du méthoxy à l'amino de 52% (à partir de **31d**) à 80% (à partir de **31c**). Les auteurs l'interprètent par une augmentation de la force du caractère électrodonneur entre ces deux substituants. La comparaison des composés mono et bi substitués par un groupement méthoxy corrobore cette analyse, avec des rendements augmentant de 52% (à partir de **31d**) à 70% (à partir de **31e**). En revanche, l'introduction de l'éther couronne de **31f** possédant un motif de substitution similaire conduit au produit associé avec un plus faible rendement en raison de la moins bonne photostabilité de ce groupement.

Toutefois, l'étude cinétique de la photoréaction à partir de **31f** dans des conditions bien spécifiques appuie la tendance observée. Les auteurs ont en effet comparé la vitesse de la photoréaction de cette molécule en absence et présence d'ions Mg^{2+} amenés à se coordiner à l'éther couronne.⁶⁵ Ils observent que la photoréaction est plus lente en présence de Mg^{2+} dont le caractère acide de Lewis abaisse l'effet donneur de l'éther couronne sous l'effet de la coordination vis-à-vis de la 2-styrylquinoléine correspondante.

Ainsi, à l'inverse de ce qui est constaté pour des groupes partants de type halogénés, on observe la nécessité de la présence de groupements électrodonneurs sur le cycle phényle pour que la cyclisation ait lieu. En particulier, l'efficacité de la photoréaction augmente avec la force des effets donneurs. Cette tendance est en accord avec le mécanisme de la séquence électrocyclisation/oxydation décrit figure 17. Les effets donneurs des substituants facilitent ainsi l'oxydation de la 2-styrylquinoléine. C'est ainsi que l'équipe de H. Ihmels poursuit ses travaux avec électrocyclisation oxydante de dérivés de styrylquinoléine mono et bi substitués sur des composés possédant deux groupements méthoxy sur le cycle phényle.^{26,28}

Pour conclure, cette étude bibliographique nous a permis de comprendre le mécanisme de la réaction S_N2Ar^* et d'appréhender les effets de substituants et/ou du choix du groupe partant X pris comme un halogène ou un hydrogène. Ceci nous permet de proposer un mécanisme à partir des dérivés de **1** (avec X un halogène) comme le montre la figure 28.

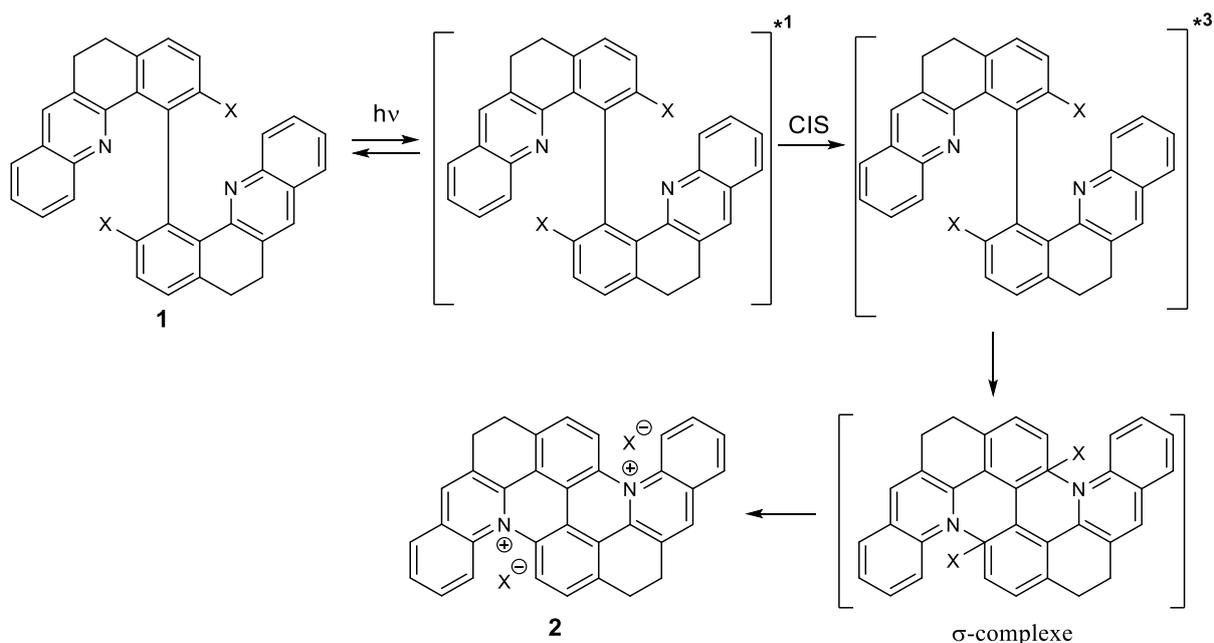
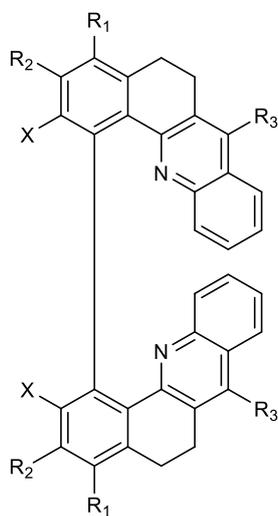


Figure 28. Proposition de mécanisme pour la photoréaction de **1** (représenté dans une conformation réactive) vers **2** avec $X \neq H$.

On suppose que la réaction a lieu depuis un état triplet réactif de par l'influence de l'oxygène sur les courbes cinétiques précédemment démontré par l'équipe.²⁵ Cependant, des manipulations supplémentaires, en présence de *quencher* d'états triplets (comme le sorbate de potassium ou de 2-naphtalène sulfonate de sodium) permettraient de le vérifier.^{82,83} Reste aussi une incertitude concernant l'étape de formation du σ -complexe : a-t-elle lieu en une seule étape concertée ou en deux étapes successives ?

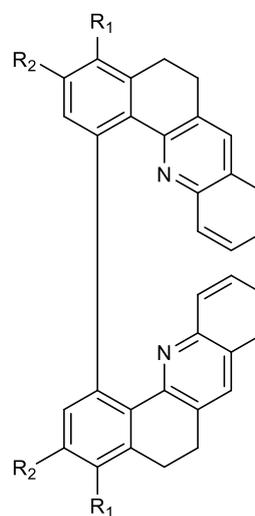
On peut aussi écrire un mécanisme analogue dans le cas où la position du partant est occupée par un hydrogène en rajoutant l'étape d'oxydation du σ -complexe puis de la réaromatisation avec départ de proton (comme décrit figure 17). Concernant nos attentes pour l'efficacité de la photoréaction selon la nature du groupe partant, cette étude bibliographique nous a permis de tirer une tendance seulement au sein de la série des halogènes, avec la réactivité prévue $F \gg Cl \approx Br > I$. Concernant les substitutions préférées dans le cas où P est un halogène, on devrait observer un plus haut rendement de photocyclisation si la quinoléine est décorée de substituants électrodonneurs tandis que l'arène portant le groupe partant est électroappauvri. À l'inverse, dans le cas d'une électrocyclisation oxydante, on prévoit une cyclisation plus facile en greffant des groupements électrodonneurs sur le phényle. Des propositions de structures sont décrites à la figure 29.

Structure optimisée dans le cas où X = Hal



X = Hal
 R₁ = NO₂, Hal
 R₂ = Hal
 R₃ = NH₂, OMe, Me

Structure optimisée dans le cas où X = H



R₁ = OMe, NH₂
 R₂ = OMe, NH₂
 R₃ = NH₂,

Figure 29. Proposition de structures pour les dérivés **1** afin d'optimiser le rendement quantique de photoréaction.

Cependant, il faut noter que ces modifications structurales, dont les effets électroniques influent sur le chromophore, vont causer des changements des propriétés spectroscopiques des dérivés de **1** et

notamment sur le spectre d'absorption UV-visible (et donc les longueurs d'onde d'irradiation pour déclencher la réaction photochimique).

Enfin, une dernière idée peut être de jouer sur l'extension du squelette aromatique de **1** pour améliorer les rendements de photocyclisation et/ou conduire à de nouveaux produits (comme illustré aux figures 23 et 24 de la partie I.2.c.i) avec des réactions successives. Une proposition de photoréactions possibles est donnée à la figure 30.

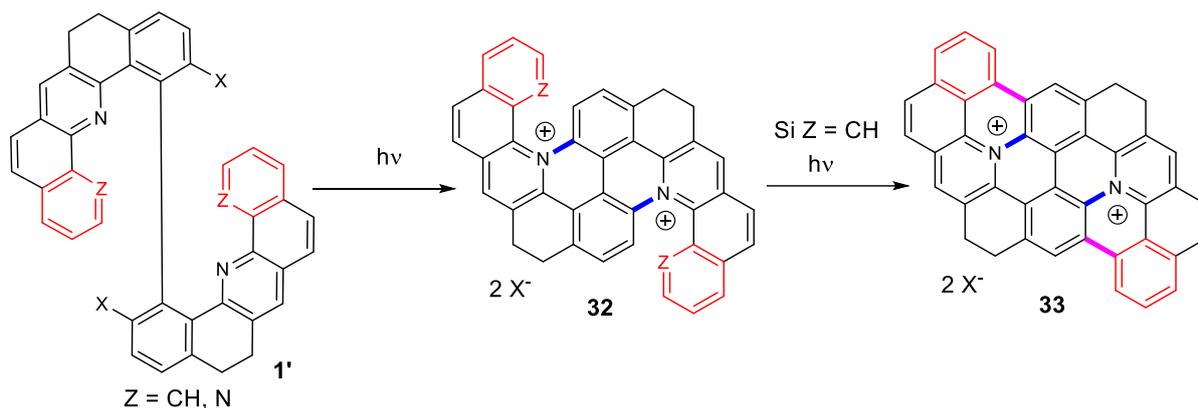


Figure 30. Séquence réactionnelle conduisant aux plateformes étendues **32** et **33** à partir de **1'** dérivé de la 1,10-phénanthroline ou de la benzo[h]quinoléine.

Ainsi, dans le cadre de l'étude du mécanisme de la réaction de **1** vers **2**, nous souhaitons investiguer plusieurs modifications structurales. Plus particulièrement, nous avons commencé par étudier l'influence de la nature du groupe partant sur la possibilité et l'efficacité de la photocyclisation (déterminée par la mesure du rendement quantique de photoréaction). Ainsi, nous avons dû synthétiser les précurseurs associés, et c'est ce que nous proposons de décrire dans la partie suivante.

II. Synthèse de molécules à géométrie hélicoïdale possédant différents groupes partants

Dans cette partie, nous proposons de détailler les stratégies de synthèse nous permettant d'obtenir différentes familles de composés dont les groupes partants diffèrent. Notre groupe a déjà décrit la photoréaction et la synthèse des dérivés **1a** et **1b** où la position décorée du groupe partant de la photoréaction est respectivement un PEG₅ ou un triflate.^{23,25} La figure 31 décrit la synthèse de ces molécules hélicoïdales **1a** et **1b** à partir du dérivé **34** possédant deux fonctions phénol réactives.

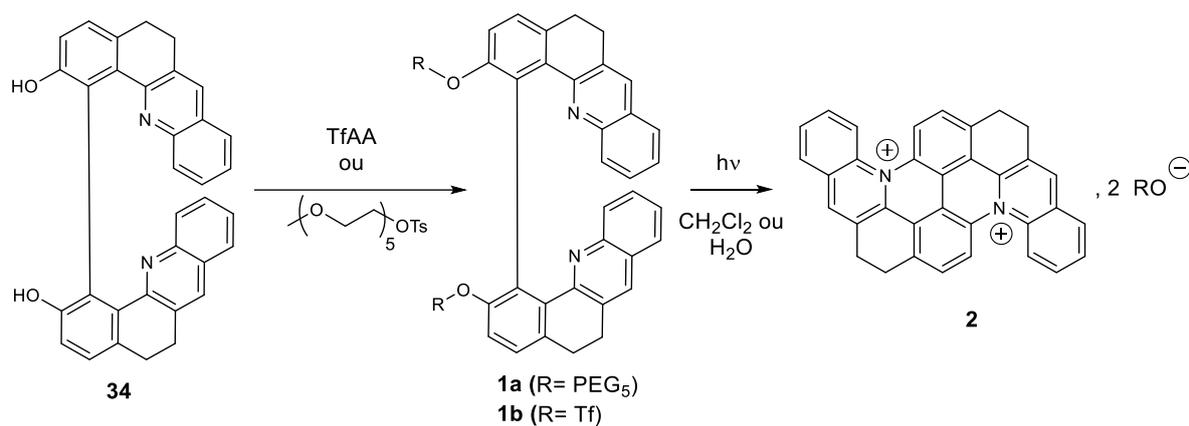


Figure 31. Synthèse des composés **1a** et **1b** à partir de **34** et photocyclisations associées.^{23,25}

Dans cette thèse, nous avons souhaité étendre la photoréaction à d'autres groupes partants choisis de nature oxygénée, azotée et halogénée. En particulier, notre équipe a mis au point la synthèse à grande échelle (plusieurs grammes) de ce précurseur **34**. Nous nous sommes alors inspirés de la stratégie de sa synthèse pour ensuite obtenir les autres familles de dérivés (détaillées en partie II.1). La figure 32 résume les structures synthétisées pour l'étude de l'influence de la nature du groupe partant sur l'efficacité de la photocyclisation.

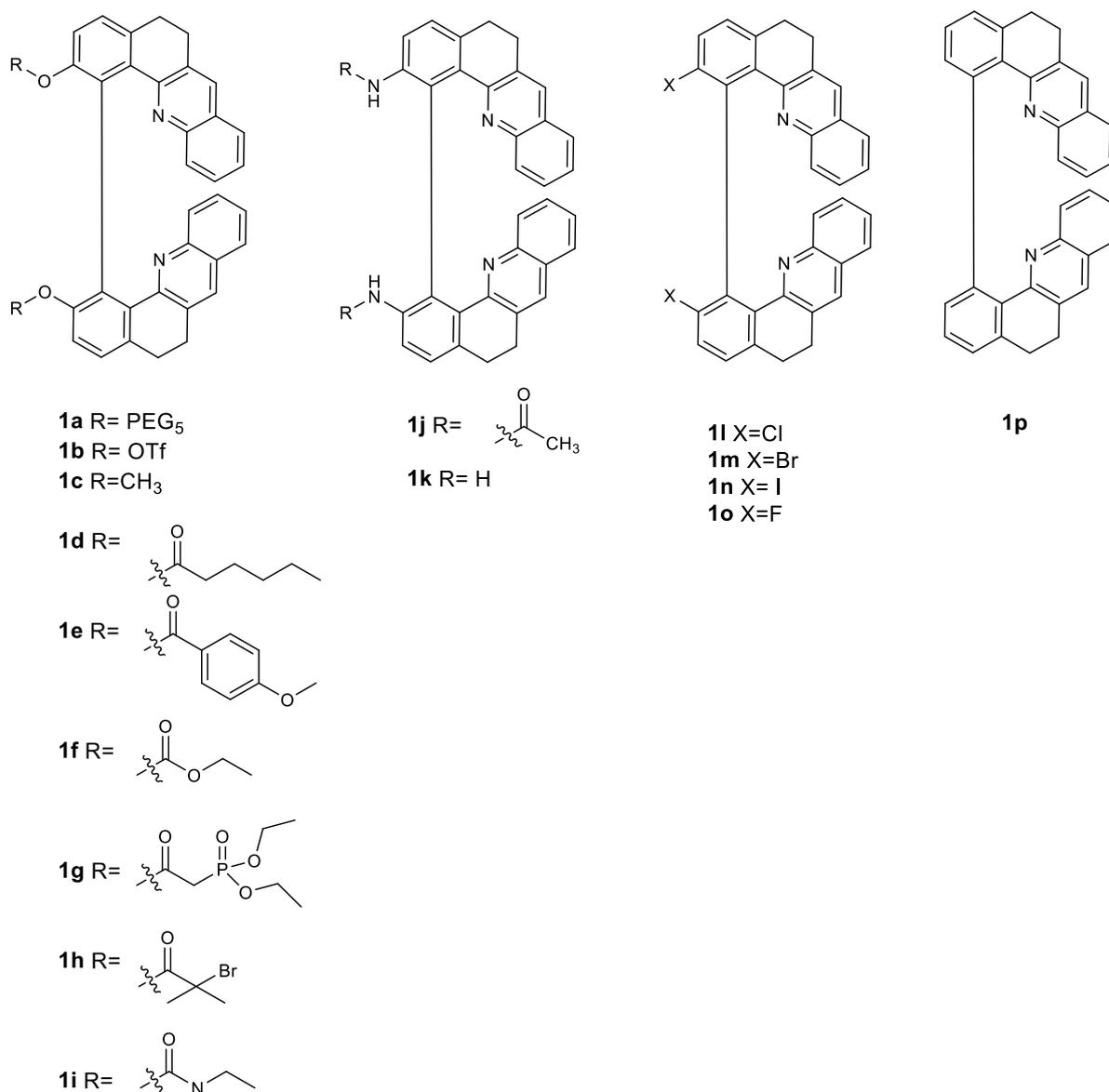


Figure 32. Résumé des composés synthétisés classés par famille (composés oxygénés, azotés, halogénés et hydrogéné) pour comparer l'efficacité de la photoréaction de **1** vers **2**.

Dans cette partie, nous souhaitons expliciter les stratégies de synthèse mises en place pour l'obtention des composés de chaque famille.

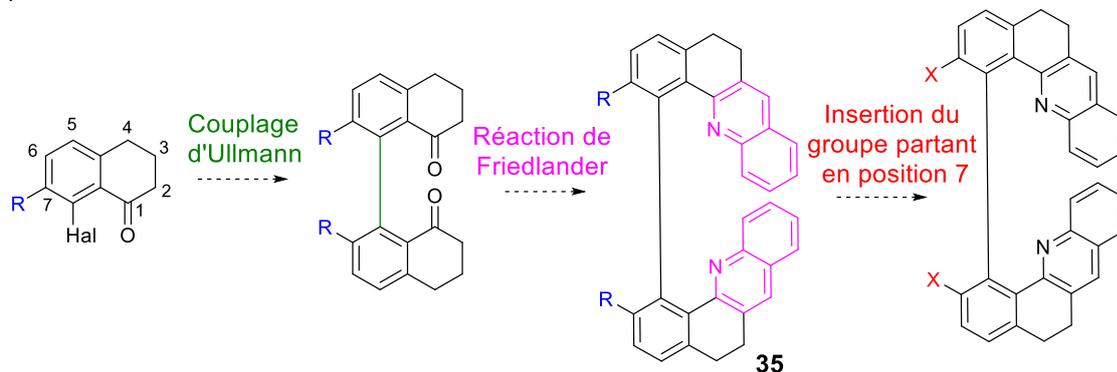
II.1. Stratégies de synthèses possibles pour l'obtention des dérivés oxygénés, azotés et halogénés

A partir des voies de synthèse des dérivés hélicoïdaux précédemment développées par l'équipe de L. Guy, nous savons que l'obtention de ces molécules est possible à partir d'une succession de quatre réactions clefs décrites à la figure 33. Ces étapes sont l'introduction d'un halogène noté Hal en position 8 d'une tétralone commerciale, le couplage d'Ullmann, la réaction de Friedlander et l'insertion du

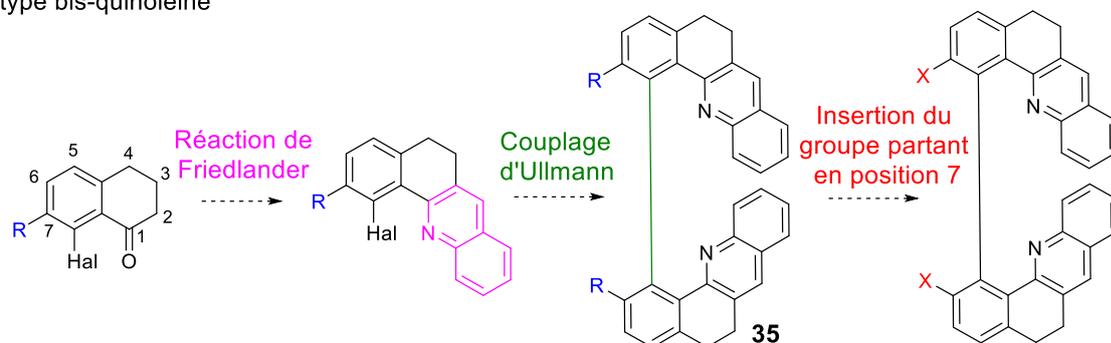
groupement partant en position 7 (d'après la numérotation de la figure 33). En effet, les tétralones commerciales disponibles ne possèdent généralement pas d'halogène en position 8, nécessaire pour le couplage d'Ullmann subséquent. Le couplage d'Ullmann, décrit en 1901 par F. Ullmann et J. Bielecki, est un homocouplage catalysé au cuivre qui permet de rompre deux liaisons carbone-halogène pour former une nouvelle liaison carbone-carbone.^{84,85} Il est bien connu de l'équipe pour coupler deux unités monomériques et former la nouvelle liaison biaryle des composés hélicéniques finaux. La réaction de Friedlander qui nous permet la génération de quinoléines ou dérivés à partir d'une cétone et de 2-aminobenzaldéhyde ou de dérivé de 2-amino carbonyle a été largement décrite dans la littérature depuis sa découverte en 1882.^{86,87} Enfin, l'étape d'insertion du groupe partant en position 7 dépend 1) du choix de la tétralone préceuseuse de la synthèse (choisie comme la 7-amino-1-tétralone ou 7-méthoxy-1-tétralone) et 2) du groupement fonctionnel réactif introduit à partir de ces préceuseurs (généralement phénol ou aniline).

Ainsi, intervertir l'ordre de ces réactions (en particulier, insertion du groupe partant, réaction de Friedlander et couplage d'Ullmann) conduit à 4 stratégies synthétiques majeures décrites figure 33. Jusqu'alors, seules les voies de synthèse 1 et 2 avaient déjà été explorées par l'équipe. Ces deux premières stratégies consistent à introduire le groupement partant dans une dernière étape tandis que les deux autres stratégies veillent à l'introduire au début de la synthèse sur une tétralone.

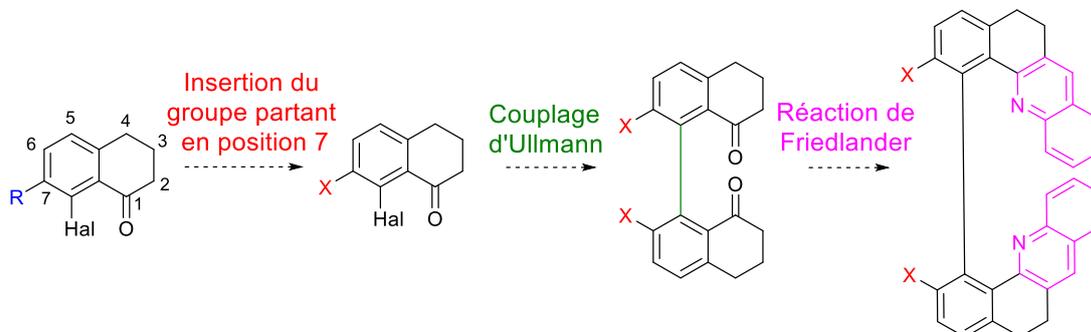
1ère stratégie : Synthèse d'une bis-tétralone puis conversion de R en X sur une molécule de type bis-quinoléine



2ème stratégie : Synthèse du synthon mono-Friedlander puis conversion de R en X sur une molécule de type bis-quinoléine



3ème stratégie : Conversion de R en X sur la tétralone puis synthèse d'une bis-tétralone



4ème stratégie : Conversion de R en X sur la tétralone puis couplage de synthons mono-quinoléine = stratégie peu prometteuse *qui n'a pas été investiguée*

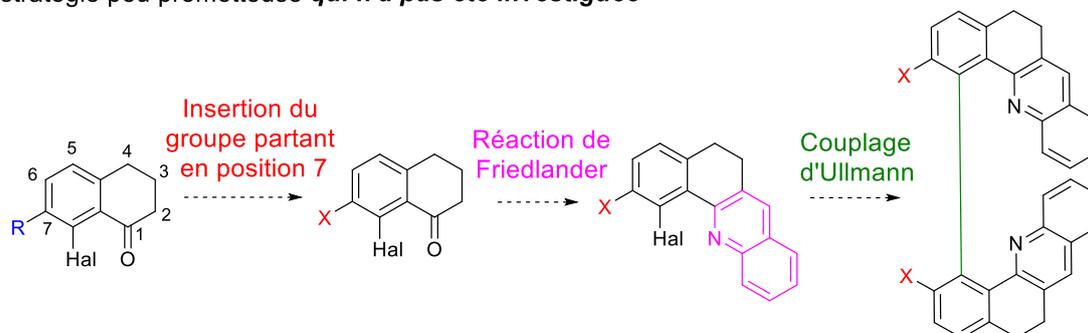
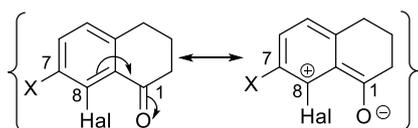


Figure 33. Stratégies envisagées pour la synthèse des molécules hélicoïdales de type « bis-quinoléine ».

La première stratégie s'inspire de la synthèse déjà décrite du dérivé biphénolique **34**.^{23,25} Elle consiste à coupler deux tétralones préalablement halogénées en position 8 puis à réaliser la réaction de Friedlander pour générer les deux quinoléines puis seulement en dernière étape de déprotéger le groupement R et à le convertir en partant souhaité. La deuxième stratégie est analogue. Ici toutefois, le motif quinoléine est généré avant couplage. Cette deuxième stratégie peut s'avérer *a priori* moins efficace concernant le couplage d'Ullmann car les effets électroniques sur la liaison C-Hal diffèrent fortement entre la tétralone et la quinoléine. Comme l'illustre la figure 34.A, bien que la quinoléine soit connue pour être plutôt électroappauvrie, la fonction cétone permet des effets inductifs attracteurs -I et surtout mésomères attracteurs -M qui activent particulièrement la liaison C-Hal pour le couplage d'Ullmann subséquent. Cet effet électroattracteur est d'autant plus utile quand des problèmes de régiosélectivité se posent entre deux halogènes (cas des stratégies 3 et 4 où on aurait un halogène à la place de X).

A. Effets électroattracteurs de la cétone de la tétralone avec X = Hal



B. Sous-produits possibles lors du couplage de deux synthons avec X = Hal

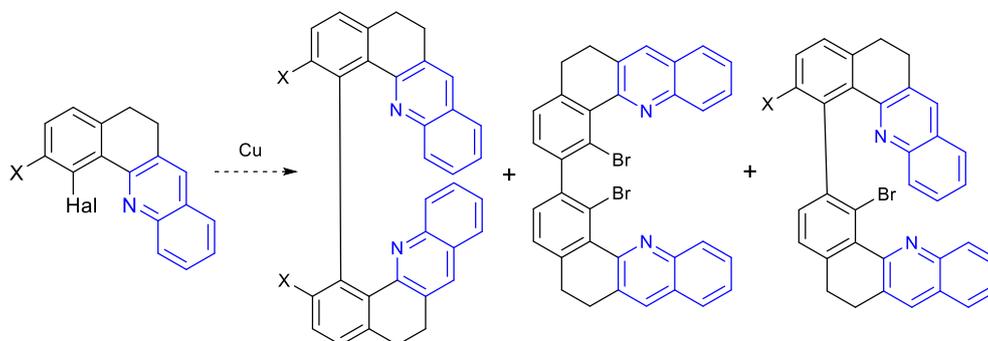


Figure 34. A. Effets électroattracteurs de la cétone qui activent la régiosélectivité du couplage d'Ullmann. B. Sous-produits possibles lors du couplage d'Ullmann de deux synthons de type « mono-quinoléine ».

Ces deux premières stratégies sont intéressantes car elles permettent de synthétiser en grande quantité le dérivé **35** de la figure 33 qui peut ensuite servir de plateforme pour introduire en une seule dernière étape le groupe partant souhaité.

Concernant les stratégies 3 et 4, le groupement partant est introduit sur la tétralone halogénée. Ces voies présentent l'intérêt pour l'expérimentateur de pouvoir optimiser l'introduction de nouveaux groupes partants sur un précurseur de type mono-tétralone relativement simple à synthétiser à grande échelle. La troisième voie consiste à insérer le groupe partant sur une tétralone, à coupler ces deux tétralones pour obtenir une molécule de type bis-tétralone, puis à générer le motif quinoléine en dernière étape.

La quatrième stratégie consiste quant à elle à réaliser le couplage sur deux synthons quinoléines, *a priori* moins efficace comme expliqué précédemment. De plus, dans le cas où X en position 7 est une fonction réactive, non protégée, voire un halogène, la régiosélectivité du couplage d'Ullmann peut être limitée car on ne profite plus de l'activation de la position 8 grâce aux effets électroattracteurs de la tétralone. Des propositions de sous-produits potentiels résultants de réactions sur la position 7 sont présentés à la figure 34.B. Cette quatrième voie de synthèse ne sera donc pas mise en pratique expérimentalement. Seules les 3 premières stratégies de la figure 33 ont été étudiées.

II.2. Synthèse des dérivés oxygénés 1a-1i

La synthèse à grande échelle de l'intermédiaire **34** diphénolique a été précédemment décrite par notre groupe.^{25,88} La synthèse de **34** est réalisée en 4 étapes à partir de la 7-méthoxytétralone commerciale à partir de la première stratégie expliquée figure 33.

Cet intermédiaire clef, permet l'introduction de nombreuses fonctions sur le carbone aromatique porteur du « groupe partant » tels que des groupements pegylés (**1a**) ou méthoxy (**1c**) dont les synthèses ont déjà été décrites.^{23,25,88,89}

Nous avons voulu étendre cette famille des composés oxygénés en développant des dérivés de **1** porteurs de nouvelles fonctions chimiques telles que des esters (linéaire tel que **1d**, aromatique dérivé de l'acide paraméthoxybenzoïque tel que **1e**, ou portant en alpha du carbonyle différents groupements (comme c'est le cas des dérivés **1g** et **1h**), carbamate (comme **1i**) ou carbonate (comme **1f**). Nous proposons dans cette partie de détailler la synthèse de ces composés.

II.2.a. Synthèse des dérivés 1d, 1e, 1f et 1g à partir des chlorures d'acyle ou chloroformiates correspondants

La synthèse de ces composés, obtenus à partir de **34** en présence du chlorure d'acyle ou du chloroformiate correspondant est décrite à la figure 35. Dans ce dernier cas, la synthèse du dérivé possédant la fonction carbonate **1f** est réalisée à partir d'un protocole de la littérature.⁹⁰

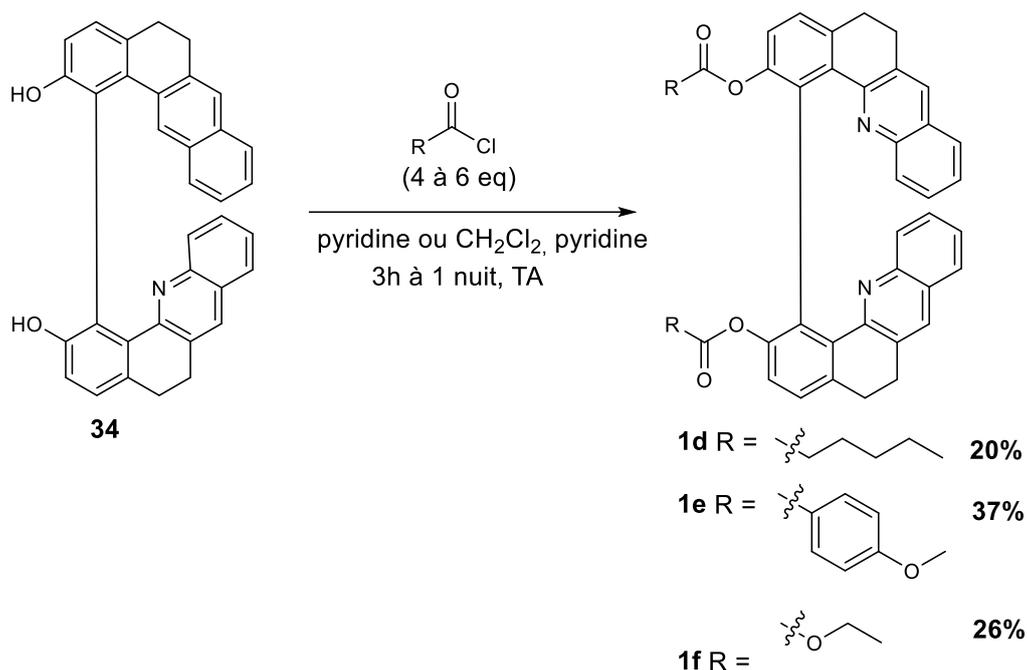


Figure 35. Synthèse des dérivés de **1** possédant des fonctions ester (**1d-e**) ou carbonate (**1f**).

De manière générale, l'intermédiaire **34** diphenolique est mis en présence de chlorure d'hexanoyle, de chlorure de 4-méthoxybenzoyle ou de chloroformiate d'éthyle introduit en large excès (4 à 6 équivalents) dans la pyridine (comme solvant) ou dans un mélange de solvant dichlorométhane/pyridine. La pyridine joue le rôle d'activateur électrophile et de base. Les produits **1d**, **1e** et **1f** sont obtenus avec de faibles rendements (compris entre 20 et 37%).

Plusieurs arguments permettent d'expliquer les faibles rendements obtenus : les réactions ont été lancées une seule fois et sur de petites échelles (de 30 à 100 mg de réactif **34**). De plus, les réactifs chlorure d'acyle ou chloroformiate sont instables et très sensibles à la présence d'eau et sont parfois engagés alors qu'une partie est déjà partiellement hydrolysée (vérifié par RMN). Enfin, les lavages ne suffisent pas à éliminer tout l'excès de réactif chloré ou de son produit d'hydrolyse. Nous avons donc parfois dû lancer deux colonnes afin d'obtenir un degré de pureté acceptable du produit.

Le dérivé **1g** a pu être synthétisé par une méthode analogue. Le but de la synthèse de ce dérivé était de pouvoir ultérieurement déprotéger les phosphonates en acides phosphoniques et tenter de greffer cette molécule à des nanoparticules à base de lanthanides pour lesquels les acides phosphoniques sont des ligands classiquement rencontrés.⁹¹⁻⁹⁴ En effet, la nanoparticule pourrait être utilisée comme un système cargo pour délivrer la molécule **1** pour un traitement thérapeutique potentiel (dont les principes seront décrits ultérieurement dans ce manuscrit au chapitre 2).

Dans ce cas précis, le chlorure d'acyle correspondant n'était pas disponible commercialement. Nous avons donc dû le synthétiser à partir de l'acide carboxylique à partir d'un protocole de la littérature.⁹⁵

La figure 36 décrit le schéma de synthèse complet.⁹⁵ Le chlorure d'acyle **36** est d'abord obtenu par conversion du groupement acide carboxylique de l'acide diéthylphosphonoacétique commercial en présence de chlorure d'oxalyl dans le benzène et en présence de DMF en quantité catalytique. Il est ensuite immédiatement engagé dans la réaction de bis estérification qui permet d'isoler après seulement 50 minutes de réaction le produit **1g** avec un rendement de 57% par réaction de **34** dans le dichlorométhane en présence de pyridine en quantité catalytique.

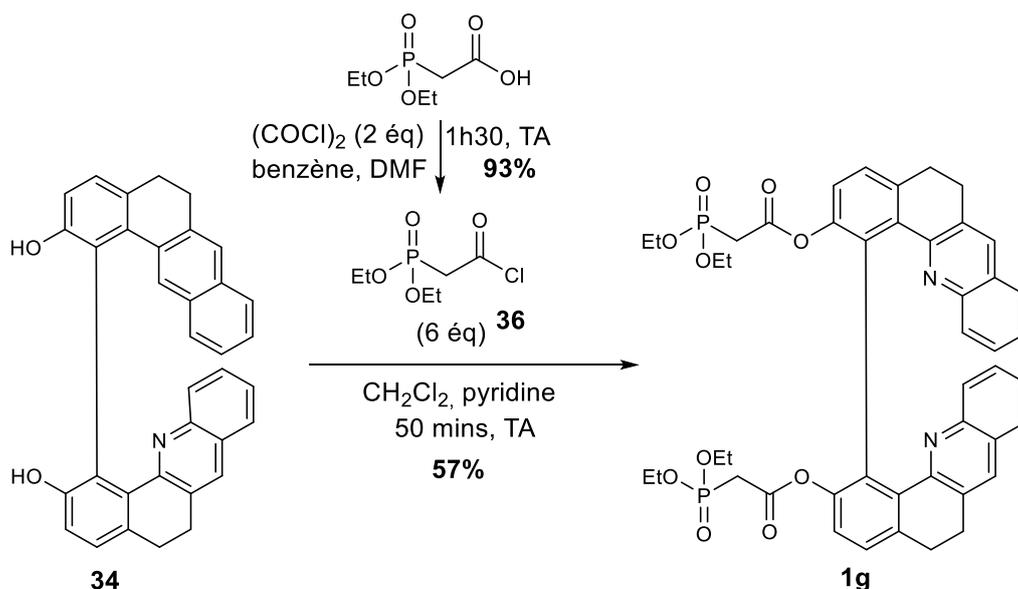


Figure 36. Schéma de synthèse de l'obtention de l'ester porteur des phosphonates **1g** à partir de **34**.

Voyons maintenant comment a été synthétisé le dérivé **1h** à partir cette fois-ci d'un bromure d'allyle.

II.2.b. Synthèse de l'ester **1h**, précurseur de polymères hydrosolubles

De façon analogue à la synthèse des esters décrits précédemment, la synthèse de **1g** est possible par estérification du dérivé **34** bisphénol. Cette fois-ci la réaction est réalisée non pas à partir du chlorure d'acyle correspondant mais du bromure commercial. Dès lors, **34** est dissout dans du dichlorométhane anhydre et mis en réaction avec le bromure de 2-bromoisobutyryle en présence d'une quantité catalytique de pyridine. Le schéma réactionnel associé est décrit à la figure 37. Le produit **1h** est isolé avec un excellent rendement de 83%.

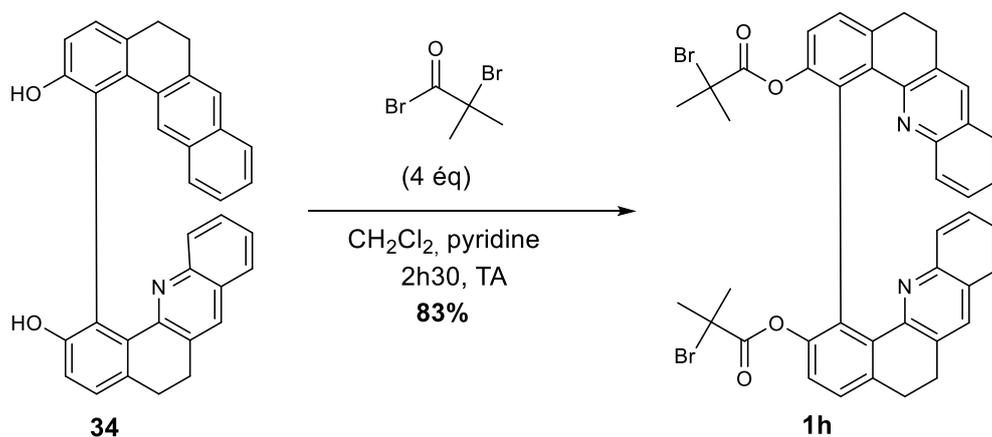


Figure 37. Schéma de synthèse du dérivé **1h** à partir de **34**.

Ce produit **1h** a été développé car c'est un excellent précurseur pour la synthèse subséquente de polymères hydrosolubles selon de précédents travaux développés dans notre laboratoire.⁹⁶

II.2.c. Synthèse du carbamate **1i**

La synthèse du dérivé carbamate a également été réalisée à partir du composé bis phénolique **34**. Comme le montre la figure 38, ce dernier est dissout dans du THF et mis en réaction avec de l'isocyanate d'éthyle en présence d'une quantité catalytique de triéthylamine selon une adaptation d'un protocole de la littérature.⁹⁷

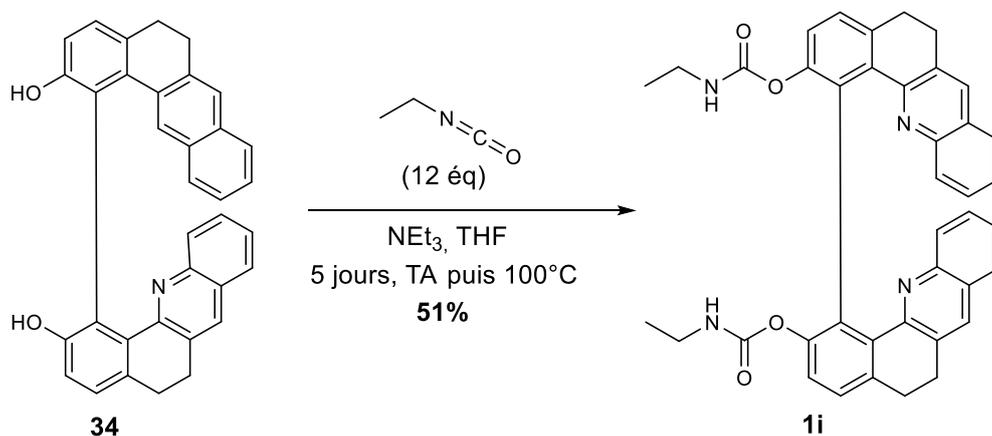


Figure 38. Réaction de conversion du composé bis phénolique **34** en bis carbamate **1i**.

La réaction n'a été testée qu'une seule fois sur une petite quantité (30 mg de réactif **34** engagés). Après une nuit de réaction à TA avec 6 équivalents d'isocyanate, les suivis par spectrométrie de masse et CCM montraient la présence des composés mono (où seule un des deux phénols a réagi) et bis (produit **1i**). La prolongation de la durée de réaction ne conduisant pas à une évolution significative des proportions du mélange, la réaction a été arrêtée. La purification du brut réactionnel permet néanmoins de séparer

les produits de mono et bis condensation, et nous permet finalement d'isoler le produit **1i** avec un rendement assez satisfaisant de 51%.

Nous avons par la suite souhaité nous inspirer de la synthèse de ces dérivés en série oxygénée, dont l'obtention de l'intermédiaire clef **34** est bien connue de l'équipe, pour la synthèse des dérivés azotés, halogénés et hydrogéné que nous proposons d'étudier par la suite.

II.3. Synthèse des dérivés azotés 1j et 1k

La voie de synthèse conduisant à la molécule de type "bis-aniline" **1k** décrite à la figure 39 a été initialement mise au point à petite échelle avant mon arrivée au laboratoire. La synthèse a été reproduite à plus large échelle (échelle du gramme à partir de la tétralone **37**) au cours de cette thèse. La voie de synthèse choisie pour cette molécule est la deuxième voie de synthèse exemplifiée à la figure 33.

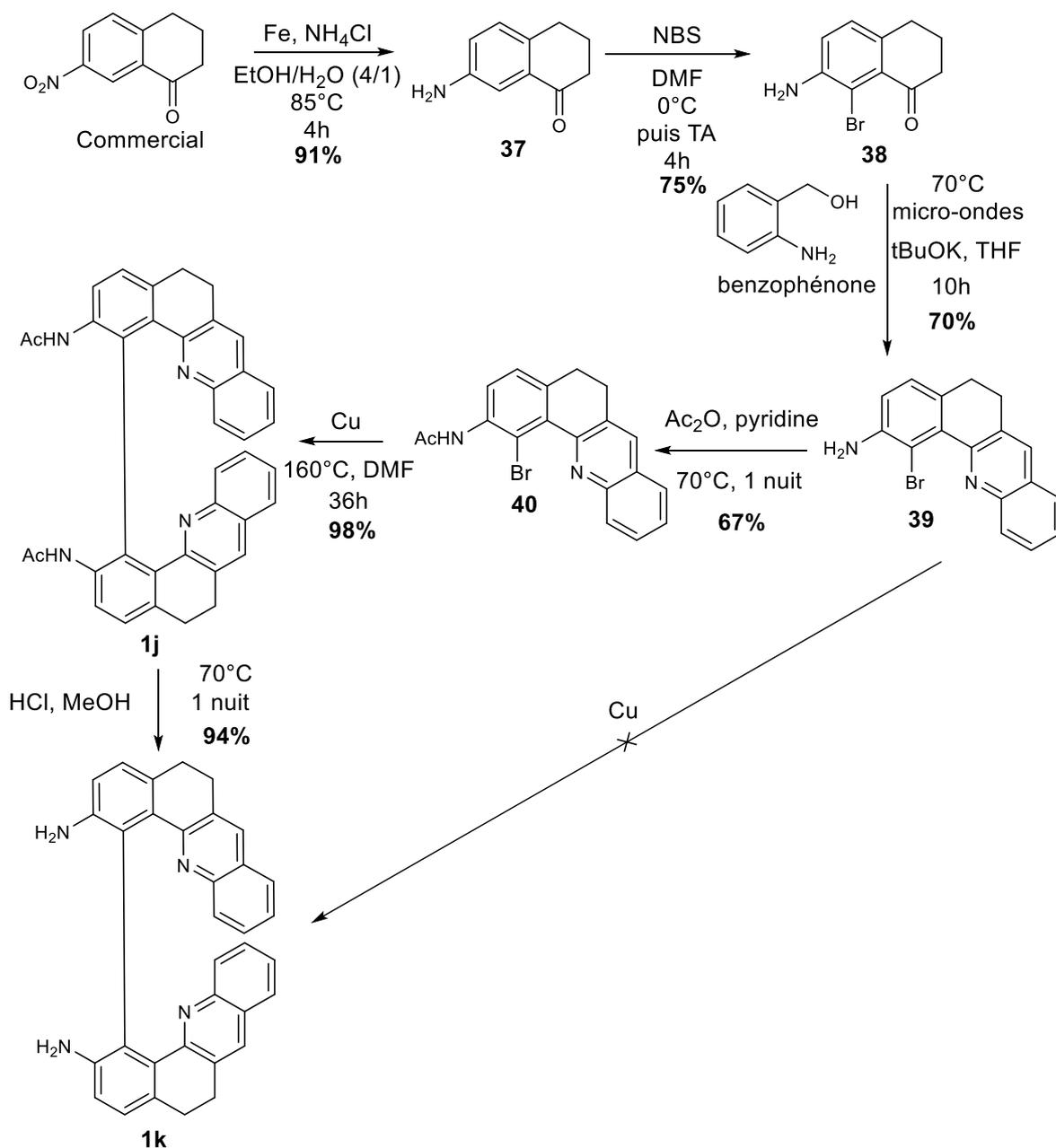


Figure 39. Voie de synthèse pour l'obtention des dérivés en série azotée **1j** et **1k**.

À partir de la 7-nitro-1-tétralone commerciale, une réduction du groupement nitro est réalisée en présence de fer métallique en milieu acide dans un mélange éthanol/eau permettant d'isoler la 7-amino-1-tétralone **37** avec un rendement de 91% après 4h de chauffage à 85°C . Ensuite, une bromation réalisée en présence de N-bromosuccinimide (NBS) donneur de Br^+ , conduit à une fonctionnalisation régiosélective de la position 8. La régiosélectivité en position 8 peut être expliquée par la stabilité de l'intermédiaire de Wheland formé au cours de cette réaction de substitution électrophile aromatique ($\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$), qui bénéficie de l'effet mésomère donneur de l'amine en position 7. De plus, on prend les

précautions de n'introduire qu'un équivalent précisément de NBS et d'ajouter le NBS au goutte à goutte et à froid sur la solution d'amine dans le DMF pour éviter les poly-bromations. Le composé **38** est ainsi isolé avec un rendement de 75%. Ces synthèses ont été conduites de moyenne à large échelles (de 1g à 7g). Le synthon **39** est obtenu par réaction de Friedlander en présence de 2-hydroxyméthylaniline commerciale, de benzophénone et de tert-butanolate de potassium comme le montre la figure 39. La benzophénone permet l'oxydation de la 2-hydroxyméthylaniline en aldéhyde correspondant *in situ*.

Concernant les grandes étapes du mécanisme, on observe tout d'abord la formation d'une imine entre l'amine du 2-aminobenzaldéhyde généré *in situ* et la cétone de la tétralone. Ensuite, la base tert-butanolate de potassium permet un équilibre de tautomérie entre l'imine et l'énamine correspondante qui attaque ensuite l'aldéhyde pour former le cycle. Un deuxième équilibre tautomérique a lieu et conduit à une réaromatisation avec perte d'une molécule d'eau. La réaction de Friedlander est ici menée en combinant activations thermique et micro-ondes. Les micro-ondes permettent de réaliser la réaction de Friedlander à températures plus faibles et pour des temps de réactions plus courts que par activation thermique seule.⁹⁸ Le produit correspondant **39** a été obtenu par une réaction de Friedlander à partir de la tétralone **38** sous irradiation micro-onde (absorption moyenne) à 70 °C pendant 10h en présence de tert-butanolate de potassium, de 2-hydroxyméthyl aniline et de benzophénone avec un rendement de 70% comme le décrit la figure 39.

L'étape suivante consiste à coupler les deux dérivés de quinoléine **39**. Toutefois, le couplage direct n'est pas concluant : en effet, la présence de l'amine réactive peut conduire à une réaction secondaire de couplage de type Ullmann-Goldberg^{99,100} dans lequel un halogénure d'aryle est couplé à une aniline de sorte à former une arylamine. Il faut donc au préalable masquer la réactivité de l'amine en la protégeant en **40**.

La méthode de protection de l'amine choisie ici consiste à la convertir en acétamide par réaction avec l'acide acétique dans la pyridine préalablement distillée qui joue à la fois le rôle de solvant et de base. Après chauffage à 70°C pendant 1 nuit, on obtient l'acétamide **40** avec un rendement de 67% comme l'illustre la figure 39. La réaction a été conduite 2 fois à échelle moyenne (1g et 1,5g). Ce rendement est assez faible pour une réaction de type protection/déprotection. On pourrait essayer de l'améliorer en rajoutant en plus fort excès l'anhydride acétique. Ensuite, la réaction de couplage d'Ullmann est conduite en présence de cuivre en poudre dans le DMF par chauffage à 160°C pendant 36h environ. Le temps de réaction a été augmenté par rapport aux couplages des tétralones car un suivi CCM après 1 nuit montre qu'il reste du réactif. La réaction, quantitative, permet d'obtenir le composé de type bis-Friedlander protégé en acétamide **1j** avec un excellent rendement isolé de 98%. Enfin, la déprotection des acétamides est réalisée par une N-désacétylation catalysée en milieu acide dans le méthanol conduisant à l'intermédiaire bis-aniline **1k** avec un excellent rendement de 94%.^{101,102}

En réalité, cette plateforme **1k** nous permet non seulement le développement de dérivés azotés mais peut aussi servir de précurseur pour une réaction de Sandmeyer qui permet la conversion d'une aniline en dérivé halogéné que nous allons expliciter dans la partie suivante.

II.4. Synthèse de dérivés halogénés **1g-1i** et hydrogéné **1p**

Depuis sa découverte par T. Sandmeyer en 1884¹⁰³ pour la conversion d'une aniline en chlorobenzène (et généralement pour la conversion d'aniline en halogénobenzène), la réaction de Sandmeyer n'a cessé de voir de nouvelles variantes se développer. Elle est aujourd'hui considérée comme une réaction polyvalente permettant la création de liaisons carbone-halogène, carbone-soufre, carbone-phosphore ou encore carbone-bore à partir du groupement amino.¹⁰⁴ En particulier, elle nous intéresse ici pour l'introduction d'halogènes à partir de la fonction aniline.

Dans une première étape, un ion nitrosonium obtenu en présence de nitrite en milieu acide conduit, par réaction avec l'aniline, à un intermédiaire diazonium formé *in situ*. La seconde étape permet la création d'une liaison carbone-halogène par un mécanisme radicalaire avec dégagement gazeux de diazote. Dans la littérature, on observe une large diversité de conditions opératoires pour mener cette réaction. Les acides choisis (H₂SO₄, HCl, HBr, TFA, AcOH), les sources d'ions nitrite (NaNO₂, nitrite d'amyle, nitrite de tertbutyle) et les solvants employés (H₂O, mélange eau-acide chlorhydrique, acétonitrile, DMSO) sont très variés. La réaction peut donc avoir lieu indifféremment en milieu organique ou aqueux.

Avant mon arrivée au laboratoire, la réaction de Sandmeyer n'avait jamais été investiguée dans l'équipe de recherche du Dr L. Guy. Afin de nous familiariser avec cette réaction en deux étapes, nous avons donc commencé par la tenter sur les précurseurs de tétralones obtenus en une seule étape à partir de tétralones commerciales. Ainsi, nous avons développé une voie de synthèse s'inspirant de la stratégie 3 décrite à la figure 33. Une autre voie intéressante consiste à profiter de la synthèse de la molécule bis-aniline **1k** pour réaliser la réaction de Sandmeyer directement sur ce composé, et donc bénéficier d'une plateforme unique permettant l'accès aux différents composés cibles à une étape tardive de la synthèse. Nous proposons donc dans cette partie d'analyser et comparer les deux voies de synthèse ainsi développées.

II.4.a. Synthèse des dérivés halogénés et hydrogéné par la stratégie 3 (où la conversion de l'amine en halogène est réalisée sur une tétralone bromée)

Cette voie de synthèse nous a permis d'isoler les composés bis-chloré **1l**, bis-bromé **1m** et hydrogéné **1p** comme le montre la figure 40.

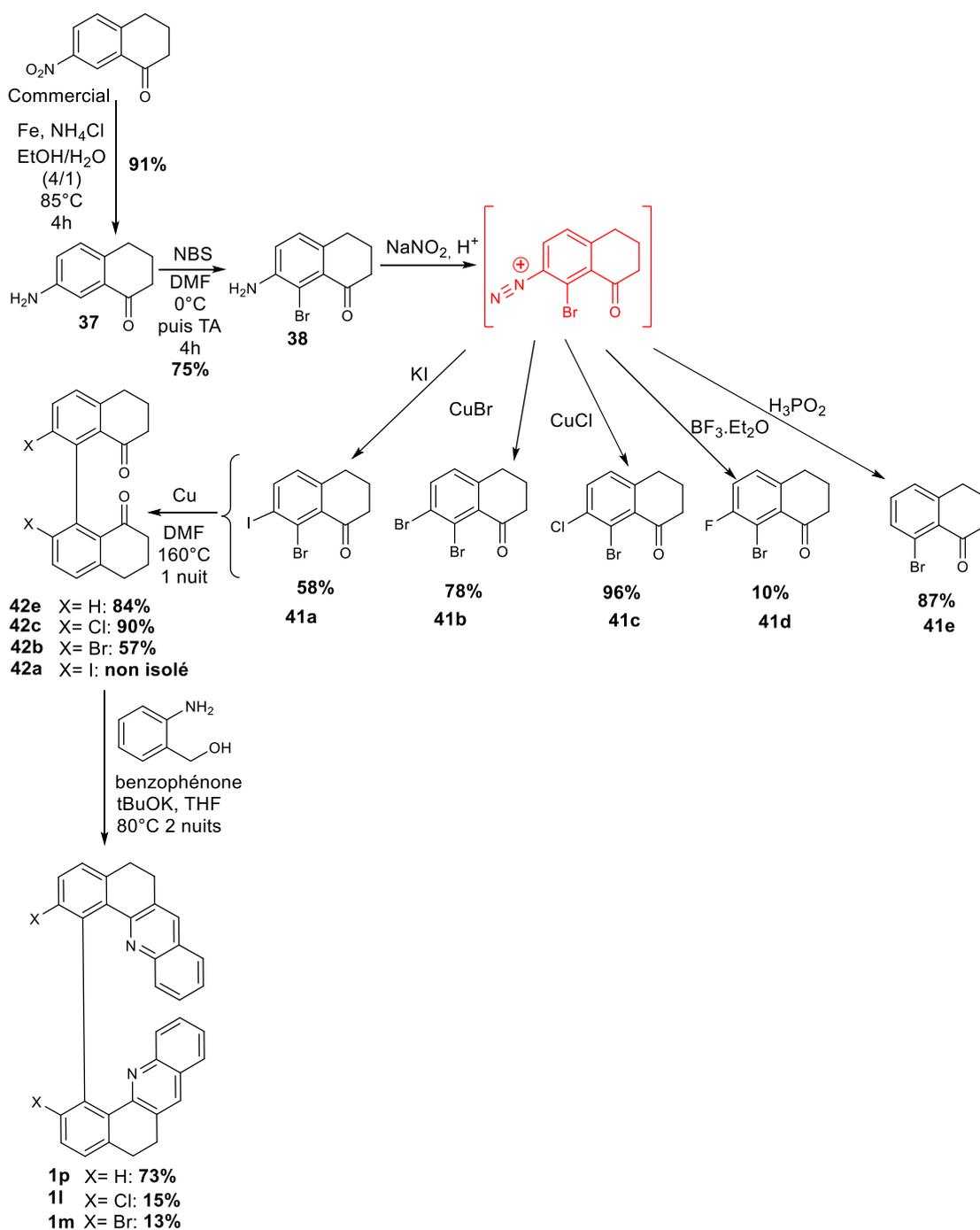


Figure 40. Stratégie de synthèse des dérivés bis-halogénés et hydrogéné où l'halogène est introduit par réaction de Sandmeyer sur une tétralone (3^{ème} stratégie).

Les étapes des réactions pour la synthèse de **37** et **38** à partir de la 7-nitro-1-tétralone commerciale ont déjà été décrites partie II.3 à la figure 39.

Concernant la synthèse des dérivés **41**, la réaction de Sandmeyer permet d'introduire un halogène ou un hydrogène à la place d'une amine en deux étapes successives. La première consiste à générer *in situ* un intermédiaire diazonium. La seconde étape permet l'introduction de l'halogène. Dans

cette partie, nous proposons de décrire la synthèse des intermédiaires chloré **41c**, bromé **41b**, iodé **41a** et enfin fluoré **41e**. Ensuite, les réactions de couplage d'Ullmann et de Friedlander permettent d'isoler les molécules hélicoïdales **1l**, **1m** et **1p**.

i. Synthèse de la tétralone chlorée 41c par réaction de Sandmeyer

Pour les premiers essais de réaction de Sandmeyer, nous avons tout d'abord cherché à nous inspirer de conditions opératoires décrites dans la littérature sur des molécules voisines de la famille des tétralones. Nous avons observé que la réaction avait déjà été conduite sur la 7-amino-1-tétralone **37**.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ C'est donc sur cette molécule que nous avons tenté de reproduire les protocoles déjà décrits comme le montre la figure 41. Les conditions couramment utilisées procèdent en milieu acide aqueux en utilisant de l'acide chlorhydrique concentré en présence de nitrite de sodium puis d'halogénure de cuivre(I). Une première tentative suivant le protocole décrit¹⁰⁷ s'est avérée infructueuse : il consistait à former le diazonium en ajoutant par portions NaNO₂ solide à une solution d'amine dans un mélange eau-acide chlorhydrique puis, d'ajouter à cette solution CuCl dans HCl concentré au goutte à goutte. L'excès de nitrite est vérifié par un test au papier iodé. Après traitement, aucune trace de réactif ni de produit n'est récupérée ni en phase organique ni en phase aqueuse (aucun signal dans les aromatiques en RMN ¹H). L'observation d'un dégagement gazeux violent lors de l'ajout de nitrite laisse penser que le diazonium s'est décomposé avant même qu'il n'ait pu réagir avec l'agent de chloration.

Une seconde procédure, décrite à la figure 41, a été essayée. Cette fois-ci, le nitrite de sodium n'est pas ajouté directement solide mais en solution aqueuse sur la solution d'amine. La solution de diazonium résultante est ensuite ajoutée goutte à goutte sur la solution de CuCl dans HCl.^{105,106} Cette méthode permet d'obtenir le composé **43** avec un rendement de 82%. La procédure a été reproduite sur la tétralone **38** qui nous intéresse pour la suite de la synthèse et a permis d'isoler le produit **41c** avec un excellent rendement de 96% après réaction pendant 2h à TA puis 30 minutes à 60°C.

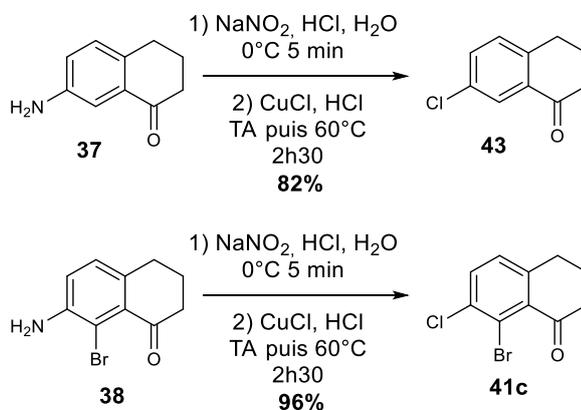


Figure 41. Investigation de la réaction de formation de **41c** par la synthèse de **43** et voie de synthèse de **41c** à partir de la 7-amino-8-bromo-1-tétralone **38**.

L'examen de ces résultats nous permet de souligner deux points importants sur la réaction de Sandmeyer : le diazonium intermédiairement formé semble peu stable, l'ajout de NaNO₂ solide directement génère une réaction apparemment trop brutale dont l'exothermicité conduit probablement à la décomposition du sel de diazonium ; à l'inverse, ajouter le nitrite de sodium dilué en solution permet de former le diazonium de façon plus douce afin de le stabiliser temporairement. En effet, les sels de diazonium sont connus pour être des composés très instables et difficilement isolables, c'est pourquoi on réalise les deux étapes de la réaction de Sandmeyer successivement.^{108,109} Ensuite, ajouter le diazonium sur la solution de CuCl dans HCl plutôt que l'inverse semble optimal : cela permet de s'assurer que l'agent d'halogénéation reste en excès par rapport au sel de diazonium ce qui évite des réactions secondaires potentielles telles que le coupage azoïque si on imagine qu'il reste des fonctions amine libres en solution.

Ces observations nous ont conduit à tenter de synthétiser la tétralone bromée **41b** de façon analogue.

ii. Synthèse de la tétralone bromée 41b par réaction de Sandmeyer

La réaction de Sandmeyer conduisant à la tétralone bromée **41b** a été conduite une première fois en utilisant des conditions opératoires *a priori* semblables à celles optimisées pour l'obtention de la tétralone chlorée **41c**. Ainsi, on ajoute la solution de diazonium préparée dans HCl concentré au goutte à goutte sur une solution de bromure de cuivre(I) dans HCl concentré comme le montre la figure 42.

L'analyse par RMN ¹H du brut réactionnel montre que deux produits majoritaires sont obtenus, car on voit deux systèmes de deux doublets dans les aromatiques (chaque doublet correspondant à 1H aromatique, la molécule en possède 2). Les deux produits sont obtenus en proportions 1/0,3 comme le montre la figure 42. Ceci nous indique que la tétralone chlorée **41c** est un produit secondaire de la réaction. Le chlorure apporté par l'acide chlorhydrique a ainsi réagi sur le diazonium. On peut s'épargner de ce problème en remplaçant toutes les sources de chlorure par du bromure : on forme donc le diazonium dans une solution aqueuse d'HBr, puis ajoute CuBr lui-même en solution dans HBr aqueux, procédure couramment utilisée.^{110,111} La réaction permet alors d'isoler uniquement le produit souhaité **41b** avec un rendement de 78% comme le montre la figure 42.

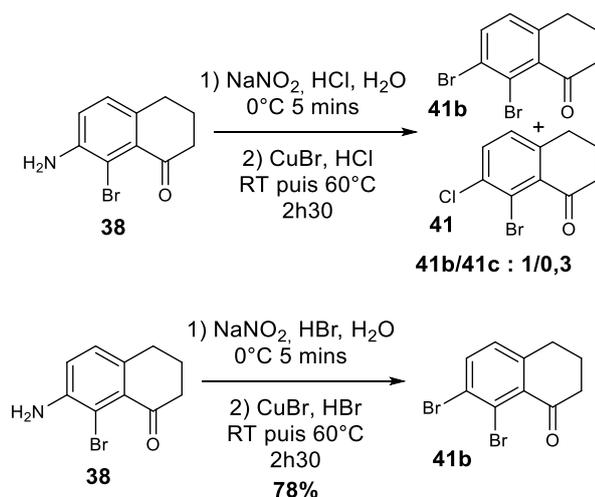


Figure 42. Investigation de la réaction de formation de **41b** et voie de synthèse de **41b** à partir de la 7-amino-8-bromo-1-tétralone **38**.

L'investigation de la synthèse de **41b** nous a permis de mettre en évidence que le choix de l'acide joue un rôle important dans la réaction de Sandmeyer. Au regard de ces conclusions, focalisons-nous désormais sur la réaction de Sandmeyer permettant d'obtenir la tétralone iodée **41a**.

iii. Synthèse de la tétralone iodée **41a** par réaction de Sandmeyer

Comme le montre la figure 43, nous avons tout d'abord commencé par nous inspirer de ce que nous avons appris de la synthèse de la tétralone bromée **41b** et entrepris une synthèse en utilisant HI comme acide pour s'épargner de la formation du produit d'halogénéation secondaire issu du contre-ion de l'acide. L'agent d'iodation couramment utilisé ensuite est KI. Or, on remarque que l'intermédiaire **38** n'est pas du tout soluble dans HI aqueux ce qui rend la formation du diazonium compliquée ; effectivement, dans ces conditions, aucun produit n'a pu être isolé. Ainsi, nous avons retenté la procédure en préparant tout d'abord le diazonium dans HCl puis rajouté la solution résultante sur une solution de KI dans HI la méthode couramment utilisée dans la littérature.^{112,113} La figure 43 montre que cette méthode nous a permis d'obtenir la tétralone iodée **41a** avec un rendement de 58% ce qui est plutôt faible pour une réaction de Sandmeyer. En effet, l'analyse RMN ^1H du brut réactionnel semble montrer la formation d'un produit secondaire possédant 3H aromatiques en proportions 1/0,2 (produit/produit secondaire). Il pourrait s'agir d'un produit de réduction dans la mesure où I^- est un réducteur et que des cristaux de diiode solides sont observés en fin de réaction dans le mélange réactionnel avant neutralisation. La nature de ce sous-produit n'a pas été explorée plus avant.

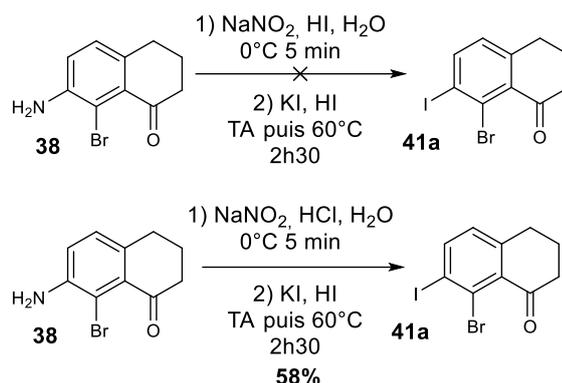


Figure 43. Investigation de la réaction de formation de **41a** et voie de synthèse de **41a** à partir de la 7-amino-8-bromo-1-tétralone **38**.

Enfin, nous avons aussi choisi d'étudier la réaction de génération du dérivé fluoré, comme nous allons le voir maintenant.

iv. Synthèse de la tétralone fluorée **41d** par réaction de Sandmeyer

La synthèse de la tétralone fluorée **41d** a été largement investiguée sans succès. La littérature concernant la réaction de Balz-Schiemann¹¹⁴ (substitution d'un diazonium en fluor) est très étayée. Les réactifs généralement utilisés sont du HF stabilisé^{115,116}, des dérivés de tétrafluoroborate^{117,118} ou de trifluorure de bore.¹¹⁹

Une première tentative a été réalisée : après avoir formé du sel de diazonium, NEt₃.3HF^{115,116} a été utilisé comme agent de fluoration ce qui a finalement conduit à la dégradation du réactif notamment par rupture de la liaison Ar-Br en position 8. Nous avons ensuite essayé d'investiguer la réaction en 2 étapes 1) former et isoler le sel de diazonium 2) l'engager dans la réaction avec l'agent de fluoration.

À cette fin, nous avons utilisé du tétrafluoroborate comme contre ion du sel de diazonium : l'ajout d'une solution aqueuse de NaBF₄ conduit à la précipitation du diazonium tétrafluoroborate, insoluble dans l'eau. Le chauffage du sel isolé est supposé conduire à sa décomposition s'accompagnant de la formation de la liaison C_{Ar}-F.

Ici, si l'ajout d'une solution aqueuse de NaBF₄ dans l'eau conduit effectivement à l'apparition d'un précipité qui pourrait être le sel de diazonium stable avec le contre-ion BF₄⁻ ; la tentative d'isoler ce sel suivant le protocole décrit dans la littérature a cependant échoué.¹¹⁸ Se produit un dégagement gazeux qu'on suppose résulter de la dégradation spontanée du diazonium formé. En effet, les diazonium sont connus pour être plus instables sous forme solide qu'en solution.¹⁰⁸ Une seconde tentative consiste à recommencer la réaction en essayant cette fois-ci d'extraire le produit **41d** dans le toluène plutôt que de l'isoler par filtration. Nous avons alors rajouté du toluène deutéré pour essayer de suivre le transfert de phase du produit par RMN ¹H.¹²⁰ Il est apparu que, malgré un excès de NaBF₄, la phase toluène ne

contenait aucun produit. Nous avons toutefois voulu vérifier que du diazonium s'était bien formé en solution après l'ajout de NaBF₄. Pour cela, nous avons ensuite rajouté du CuBr et HBr au mélange réactionnel biphasique afin d'essayer d'obtenir du produit bromé **41b**. C'est effectivement ce qui a été observé, ce qui nous permet de conclure que la première étape de formation du diazonium s'était déroulée correctement. Seule l'étape d'attaque nucléophile par le fluorure n'a pas lieu sur le sel de diazonium, possiblement car le milieu réactionnel n'a pas été chauffé à haute température (110°C). À l'avenir, on pourrait essayer de chauffer le milieu réactionnel afin de réaliser *in situ* la décomposition du diazonium avec attaque nucléophile du fluorure.

Ensuite, une troisième méthode¹¹⁶ a été explorée comme le montre la figure 44 : l'ion nitrosonium n'est ici non pas formé *in situ* mais est directement introduit comme contre-ion du tétrafluoroborate par l'emploi de tétrafluoroborate de nitrosyle. Le protocole consiste à ajouter une solution d'amine dans du chlorobenzène à une solution de NOBF₄ dans le chlorobenzène et à laisser le milieu réactionnel sous agitation pendant 1h à 0°C. Cette étape permettrait la formation du sel de diazonium avec le tétrafluoroborate. Ensuite, il suffit d'augmenter progressivement la température du mélange jusqu'à observer un dégagement gazeux violent qui correspond à la décomposition du diazonium. Ce phénomène a été observé vers 77°C pour le diazonium **41f**. Après traitement, l'analyse par RMN ¹⁹F laisse penser que du produit est obtenu car le spectre montre la présence d'un singulet à -105,0 ppm, différent du déplacement chimique attendu pour BF₃.Et₂O (vers -149,50 ppm)¹²¹ et dans la zone de déplacement chimique attendue entre -100 ppm et -200 ppm. En effet, la présence de ce signal à -105,0 ppm confirme bien la présence de **41d** dont les caractérisations ont pu être faite lorsqu'il est obtenu selon la méthode décrite plus tard en partie II.4.c. Toutefois, l'analyse du spectre ¹H montre la formation de 3 produits en proportions 1/0,4/0,2. Les deux produits minoritaires correspondent au dérivé fluoré **41d** (comptant pour 0,4) et au réactif **38** (comptant pour 0,2). En revanche, le composé majoritaire (comptant pour 1) n'a pas été identifié par superposition avec les spectres des tétralones connues. Il s'agit possiblement du sel entre le diazonium et le tétrafluoroborate (hypothèse appuyée par le fort déblindage des deux protons aromatiques correspondants). Ainsi, pour des essais futurs, il faudrait d'une part augmenter le nombre d'équivalents de NOBF₄ afin de convertir davantage de réactif **38** en diazonium et d'autre part optimiser la décomposition du sel de diazonium.

Une dernière méthode décrite dans la littérature¹¹⁹ utilisant BF₃.Et₂O a été mise en œuvre et est illustrée figure 44. Dans ce dernier cas, la réaction a lieu en milieu organique : NaNO₂ est remplacé par du tert-butyl nitrite et le milieu aqueux par du chlorobenzène. Après 90 minutes de réaction, on observe la formation du produit souhaité dans le but réactionnel, le spectre RMN ¹⁹F montrant la présence du singulet caractéristique à -105.00 ppm. Le produit a pu être isolé, mais avec un rendement de seulement 10%. Il est possible que tout le diazonium n'ait pas encore réagi au moment de l'arrêt de la réaction. Un suivi cinétique de la conversion pourrait donc être envisagé afin d'obtenir un taux de conversion

optimum. En pratique, nous avons préféré développer en parallèle une autre voie de synthèse détaillée en partie II.4.c qui nous permet d'isoler **41d** avec de biens meilleurs rendements à partir de la 7-fluoro-1-tétralone commerciale. Nous avons donc abandonné la poursuite de l'optimisation de la conversion de **29** et **41d** par réaction de Balz-Schiemann.

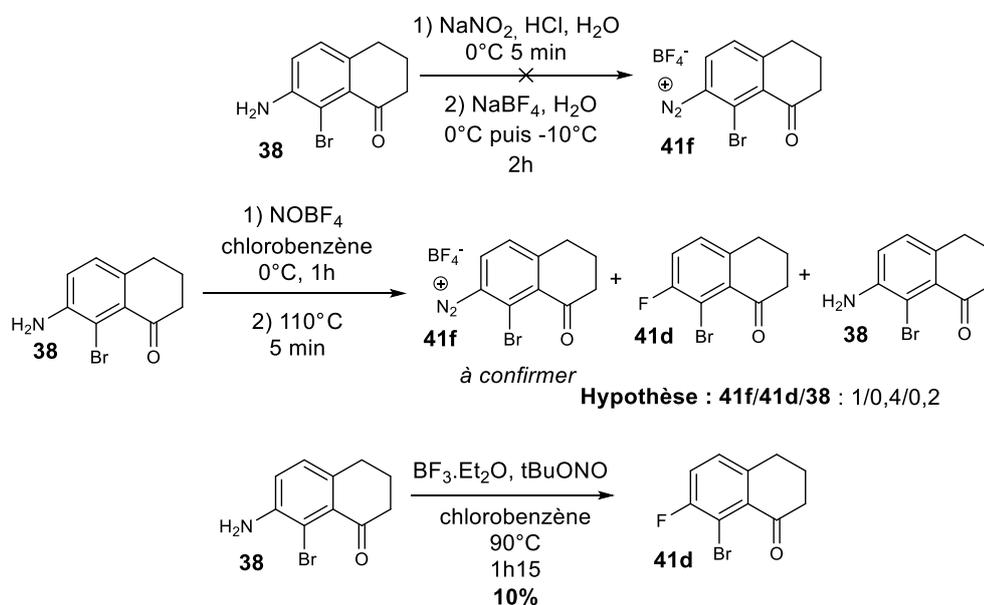


Figure 44. Investigation de la réaction de formation de **41d** et voie de synthèse de **41d** à partir de la 7-amino-8-bromo-1-tétralone **38**.

v. Synthèse de la tétralone hydrogénée **41e** par réaction de Sandmeyer

La figure 45 décrit la synthèse de la tétralone hydrogénée par réaction de Sandmeyer. Le composé **38** est d'abord mis sous agitation dans HCl froid. Y sont ensuite ajoutées successivement une solution de NaNO₂ puis une solution d'acide hypophosphoreux H₃PO₂ diluée à 50% dans l'eau. L'acide hypochloreux agit ici comme un réducteur (dans le couple rédox H₃PO₃(aq)/H₃PO₂(aq) de potentiel standard E° = -0,50V) et permet la réaction de réduction du sel de diazonium en aryle.¹²²

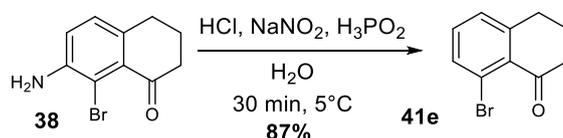


Figure 45. Réaction de Sandmeyer sur la 7-amino-8-bromo-1-tétralone **38** pour la synthèse de la tétralone hydrogéné **41e**.

Une fois les tétralones halogénées en position 7 formées, reste à créer la jonction biaryle par couplage, puis la réaction de Friedlander, afin de former les motifs quinoléine à partir d'une bis-tétralone. Nous proposons d'examiner en détail le couplage des tétralones halogénées pour lequel se posent des problèmes de sélectivité intéressants à discuter.

vi. Couplage des tétralones halogénées

La stratégie adoptée pour former la liaison biaryle à partir de deux tétralones halogénées consiste à réaliser un couplage d'Ullmann catalysé au cuivre.^{84,85} Il permet de former une nouvelle liaison C-C après rupture oxydante de deux liaisons C-Hal. Cette stratégie, déjà utilisée par l'équipe a montré de bons résultats.^{25,88} Cependant, jusqu'alors, le couplage de 2 tétralones di-halogénées **41** pour lequel se posent des problèmes de régio et de chimiosélectivité n'avait jamais été étudié. En effet, le couplage d'Ullmann est d'autant plus facile que l'étape d'addition oxydante du cycle catalytique est rapide : c'est le cas pour une liaison C-Hal fragile donc avec un halogène très polarisable. La réactivité évolue dans le sens I > Br > Cl > F. Ainsi, réaliser une bromation de la position 8 de l'intermédiaire **37** vers **38** comme on le voit figure 40 est un bon choix pour favoriser la chimiosélectivité souhaitée. De plus, la position 8 de la mono-tétralone **38** bénéficie des effets attracteurs mésomères et inductifs de la cétone en position 1 comme illustré figure 34 A précédemment. Ceci tend à fragiliser la liaison C-Br en position 8, ce qui devrait améliorer la régiosélectivité sur cette même position.

Les réactions de couplage ont été conduites par chauffage à reflux des tétralones **41** en présence de cuivre métallique dans le DMF pendant 1 nuit comme le montre la figure 46. La réaction est quasi quantitative et sélective pour les tétralones chlorée **41c** (et hydrogénée **41e**). Concernant la tétralone bromée **41b**, le rendement reste acceptable mais diminue : en effet, les sous-produits de couplage non-sélectifs sont obtenus après séparation (en proportions 29/9/4 pour **42b**/produit de couplage en positions 7-8/produit de couplage en positions 7-7). Concernant la tentative de couplage de la tétralones iodé **41a**, la compétition entre la liaison C-I (très réactive) en position 7 et la liaison C-Br activée par les effets attracteurs de la cétone est très forte et conduit vraisemblablement à un mélange de tous les produits d'homocouplage (comme illustré sur le synthon dérivé de la quinoléine figure 34.B) d'après l'analyse RMN ¹H du brut réactionnel. Cette stratégie est trop peu sélective ce qui nous conduit à abandonner cette voie de synthèse pour l'obtention du produit cible iodé **1n** et à privilégier la 2^{ème} voie synthétique proposée à la figure 33 comme nous le détaillerons partie II.4.b.

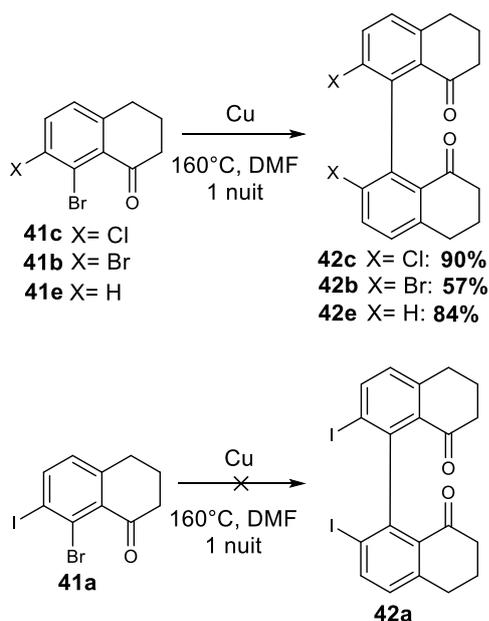


Figure 46. Couplage d'Ullmann sur les tétralones **41a**, **41b**, **41c** et **41e** conduisant aux bis-tétralones **42b**, **42c** et **42e**.

À ce stade, il ne reste plus qu'à introduire les motifs de type quinoléine grâce à la réaction de Friedlander.

vii. Réaction de Friedlander pour l'introduction des motifs quinoléines sur les bis-tétralones **42c**, **42b**, **42e** pour l'obtention des molécules hélicoïdales **1p**, **1l** et **1m**

Les produits chloré **1l**, bromé **1m** et hydrogéné **1p** ont été obtenus par réaction de Friedlander activée par voie thermique comme illustré figure 47 : elle consiste à chauffer le mélange réactionnel à 80°C pendant 2 nuits en présence d'alcool 2-aminobenzyle et de benzophénone pour permettre une oxydation *in situ* de l'alcool en aldéhyde. La molécule **1p** hydrogénée est obtenue avec un bon rendement de 73%. À l'inverse, les rendements observés sont faibles pour les dérivés halogénés chloré et bromé (respectivement 15% et 13%). En effet, malgré avoir doublé le nombre d'équivalents d'amino alcool (4 équivalents), du produit de "mono-quinoléine" où seule une des deux fonctions cétones des bis-tétralones **42c** et **42b** réagit a été observé en spectrométrie de masse. La proportion est difficile à évaluer par étude du spectre ¹H pour lequel on a une superposition importante des signaux. On pourrait y remédier à l'avenir soit en laissant la réaction sous agitation plus longtemps, soit en rajoutant encore plus de réactifs, ou bien en utilisant une seconde voie d'activation fréquemment utilisée par l'équipe basée sur l'irradiation micro-ondes que nous avons déjà présentée précédemment.

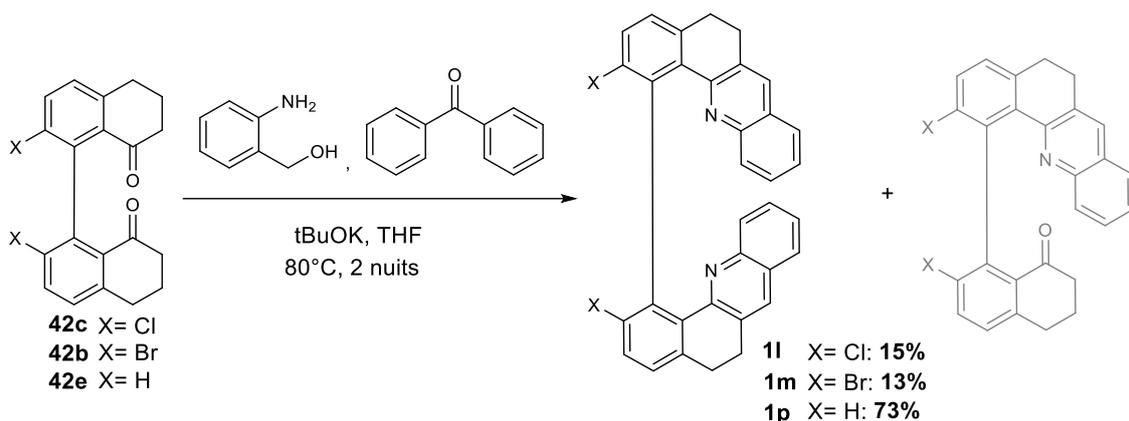


Figure 47. Réaction de Friedlander sur les bis tétralones halogénées **42c** et **42b** et hydrogénée **42e** pour l'obtention des molécules hélicéniques chlorée **1l**, bromée **1m** et hydrogéné **1p** et structure du composé 'mono-quinoléine', sous-produit de la réaction.

La réaction menée par irradiation micro-ondes n'a pas été testée sur les précurseurs **42c** et **42b** au cours de ces travaux car l'objectif principal à ce stade était d'isoler les composés cibles **1l** et **1m**, quel que soit le rendement de cette dernière étape.

Pour conclure sur cette partie II.4.a, nous avons réussi à synthétiser trois parmi les cinq dérivés souhaités, à savoir les dérivés chloré **1l**, bromé **1m** et hydrogéné **1p** grâce à la 3^{ème} stratégie de synthèse proposée dans le plan de travail figure 33. Malgré notre investigation de la réaction de Balz-Schiemann, l'obtention du dérivé fluoré reste compliquée car une trop faible quantité de tétralone di halogénée **41d** a été isolée. Enfin, cette stratégie synthétique n'est pas adaptée pour synthétiser le dérivé **1n** iodé : le couplage d'Ullmann étant trop peu sélectif, il faudrait envisager de coupler les tétralones avant de convertir l'amine en iode. C'est pourquoi une 2^{ème} voie de synthèse a été explorée basée sur la 2^{ème} stratégie synthétique décrite à la figure 33.

II.4.b. Synthèse des dérivés halogénés par la stratégie 2 (à partir d'une molécule de type bis-quinoléine possédant deux anilines réactives)

À partir du composé bis aniline **1k** dont la synthèse est détaillée à la figure 39, nous sommes parvenus à synthétiser les dérivés avec H **1p**, chloré **1l**, bromé **1m** et surtout iodé **1n** par réaction de Sandmeyer. De façon analogue à la conversion de **38** en **41**, la réaction a lieu en deux étapes. La première consiste à générer le diazonium puis la deuxième permet l'halogénéation de ce dernier comme illustré à la figure 48.

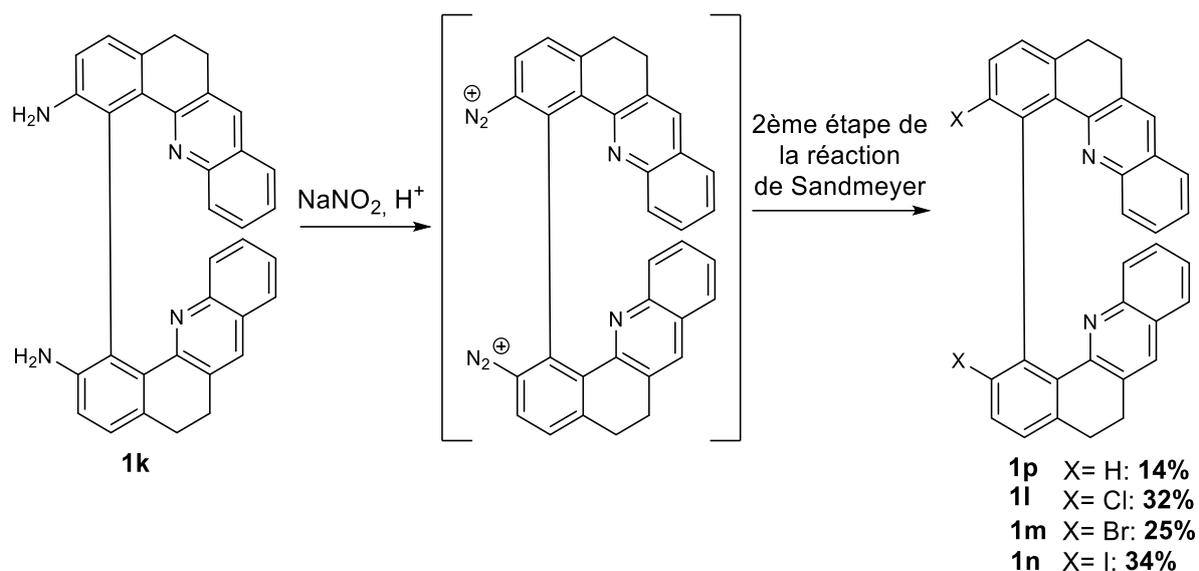


Figure 48. Conversion de la bis-aniline **1k** en molécules hélicoïdales halogénées ou hydrogénée.

La figure 49 récapitule les conditions opératoires utilisées et rendements isolés pour chacun des dérivés **1** obtenus par réaction de Sandmeyer. On observe que tous ces produits sont obtenus avec de faibles rendements sur cette dernière étape (compris entre 14% et 34%). Cette fois-ci, la molécule possède deux fonctions réactives d'où la nécessité de doubler au minimum les nombres d'équivalents pour mener la réaction à terme par rapport aux tétralones **41**. Ces faibles rendements isolés s'expliquent possiblement par la plus grande probabilité de décomposition du diazonium intermédiaire formé (puisque deux fonctions diazonium instables sont formées par équivalent de diazonium). Aussi, nous avons observé une mauvaise solubilité du réactif **1k** dans le mélange aqueux nitrite de sodium acide en présence de NaNO_2 . Ceci s'interprète par le caractère hydrophobe de **1k** et par la protonation des deux quinoléines qui conduisent à un sel amphiphile possiblement insoluble.

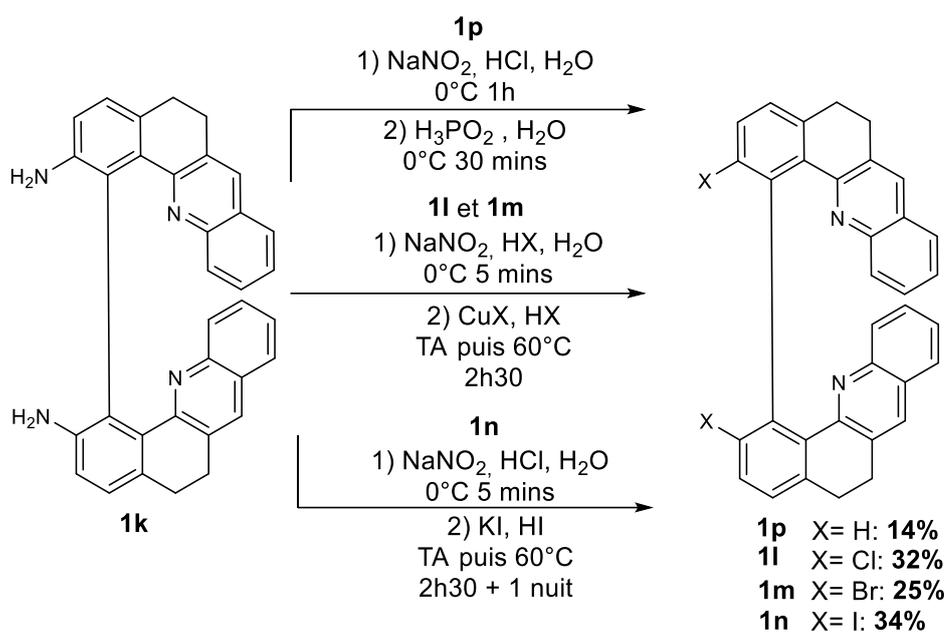


Figure 49. Conditions opératoires pour la conversion de **1k** en **1p**, **1l**, **1m** et **1n**.

La synthèse du composé hydrogéné **1p** été conduite selon les deux étapes de la figure 49. Après formation du sel de diazonium en présence de nitrite de sodium et d'acide chlorhydrique, on observe sa réduction par l'acide hypochloreux comme précédemment décrit en partie II.4.a.v. Le composé **1p** est obtenu avec un rendement de seulement 14% ce qui s'explique notamment par le fait que **1k** a été laissé en présence de NaNO₂ et HCl pendant 1h ce qui est assez long pour observer la décomposition du diazonium (ou de couplages azoïques éventuels). Concernant la synthèse des dérivés chlorés **1l** et bromés **1m**, l'étude de la chloration décrite en partie II.4.a.i et de la bromation expliqué en partie II.4.a.ii avait déjà été investiguée sur la 7-amino-8-chloro-1-tétralone **41c** et 7-amino-8-bromo-1-tétralone **41b**. La première étape de formation du diazonium a dont été réduite à 5 minutes et conduite dans l'acide HX correspondant. L'addition subséquente de CuX dans HX (avec X = Cl ou Br) à TA puis en chauffant à 60°C a permis après purification d'isoler les dérivés chloré **1l** et bromé **1m** avec des rendements respectifs de 32% et 25%. Enfin, le dérivé iodé **1n** est synthétisé par formation du diazonium dans HCl (**1k** est complètement insoluble dans HI). Le suivi de la réaction par spectrométrie de masse n'a pas permis d'observer de pics correspondant au produit après 2h30 de réaction, nous avons donc ajouté des équivalents de tous les réactifs et vérifié au papier amidon la présence d'un excès de nitrite. Après agitation pendant 1h supplémentaire, nous avons observé les pics moléculaires des produits **1n** et d'un produit "mono" converti, possédant un iode sur une position et une aniline libre sur l'autre. Nous avons toutefois décidé d'arrêter la réaction et à procéder aux traitements du milieu réactionnel : aucun transfert de phase n'est observé par ajout de dichlorométhane (lors de l'extraction de la phase aqueuse) dans lequel le produit **1n** n'est que très peu soluble. Il est en revanche plus soluble dans l'acétone, bien plus polaire. Cette observation s'étend aussi à d'autres dérivés iodés (décrits plus tard dans ce manuscrit)

pour lesquels nous avons relevé des solubilités particulières et peu usuelles par rapport à leurs équivalents non-iodés.

Pour conclure sur la deuxième stratégie de synthèse présentée ici (décrite figure 33), elle présente l'avantage de conduire avec de hauts rendements sur toutes les étapes à la plateforme stratégique bis-aniline **1k**. À partir de cette dernière, les rendements de la réaction de Sandmeyer subséquente sont certes faibles (car la molécule **1k** n'est que très peu soluble en milieux aqueux et tend à précipiter en milieu acide ainsi qu'à se décomposer facilement) mais elle permet de moduler facilement le groupement partant en une seule étape de synthèse. Les rendements de cette réaction de Sandmeyer à partir de **1k** sont très vraisemblablement optimisables en conduisant plutôt la réaction de Sandmeyer en milieu organique, mais dans le cadre de notre investigation de l'influence de la nature du groupe partant sur la photokinétique de la réaction, nous n'avons pas besoin de grandes quantités de produits **1**. Cette stratégie nous a ainsi permis d'isoler en quantités suffisantes à l'étude 4 composés dérivés de la réaction de Sandmeyer (sur les 5 ciblés qui sont les dérivés halogénés **1l**, **1m**, **1n**, **1f** et hydrogéné **1p**), c'est pourquoi nous la considérons comme la plus efficace pour la synthèse de ces dérivés par rapport à la 3^{ème} stratégie décrite figure 33. Cependant, il nous reste toujours à conduire la synthèse du dérivé fluoré **1o**.

II.4.c. Cas particulier de la synthèse de la molécule hélicoïdale fluorée **1o**

Toutes nos tentatives de réactions dérivées de la réaction de Balz-Schiemann pour la conversion d'un diazonium en dérivé fluoré ont échoué comme nous l'avons vu à la figure 44 pour la conversion de **38** à **41d** en partie II.4.a.iv.¹¹⁴

Une tentative d'échange d'halogène avec conversion de l'atome de brome en fluor a été d'abord réalisée sur le 9-bromoanthracène utilisé comme modèle et a conduit à la formation du produit 9-fluoroanthracène de façon quantitative selon le protocole de la littérature.¹²³ Nous avons donc essayé de reproduire cette conversion en présence de BuLi et de N-fluorobenzènesulfonimide (NFSI) sur une molécule de type "mono-Friedlander" mais nous n'avons isolé que le produit substitué par un hydrogène issu vraisemblablement de l'attaque du lithien sur des traces d'eau présentes dans le milieu. Nous avons aussi réessayé en remplaçant le THF par du diéther en bouteilles scellée afin de travailler en milieu le plus anhydre possible, mais encore une fois, sans succès.

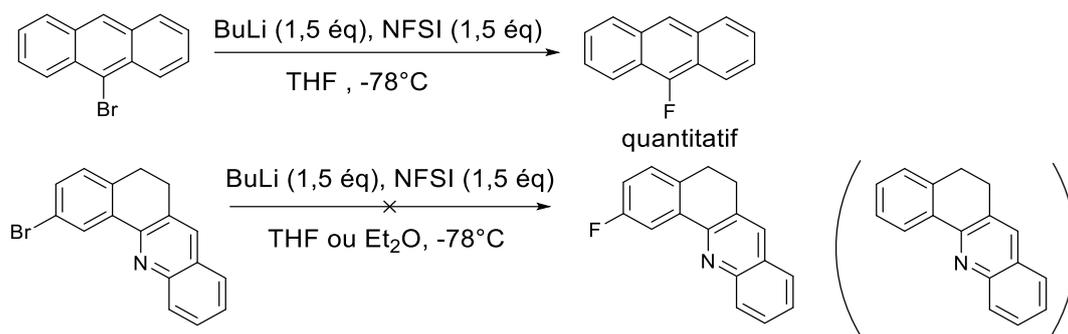


Figure 50. Tentative d'échange d'halogène sur une réaction modèle puis une molécule de type mono-Friedlander.

Ainsi, nous avons souhaité développer une méthode de synthèse du synthon 8-bromo-7-fluoro-1-tétralone à partir d'un réactif commercial possédant déjà un atome de fluor sur son squelette. Nous avons donc développé une voie de synthèse à partir de la 7-fluoro-1-tétralone commerciale permettant une bromation régiosélective de la position 8 de la tétralone. En effet, la bromation directe par le N-bromosuccinimide de la 7-fluoro-1-tétralone commerciale n'était pas sélective sur cette position. Ainsi, en tirant partie d'une méthode de bromation dirigée des tétralones en position 8 passant par un intermédiaire oxime,¹²⁴⁻¹²⁶ nous avons pu réaliser une bromation sélective grâce à l'halogénéation pallado catalysée en présence d'acétate de palladium Pd(OAc)₂. La figure 51 résume la voie de synthèse développée pour la synthèse du dérivé hélicoïdal fluoré **1o** par la 3^{ème} stratégie (de la figure 33).

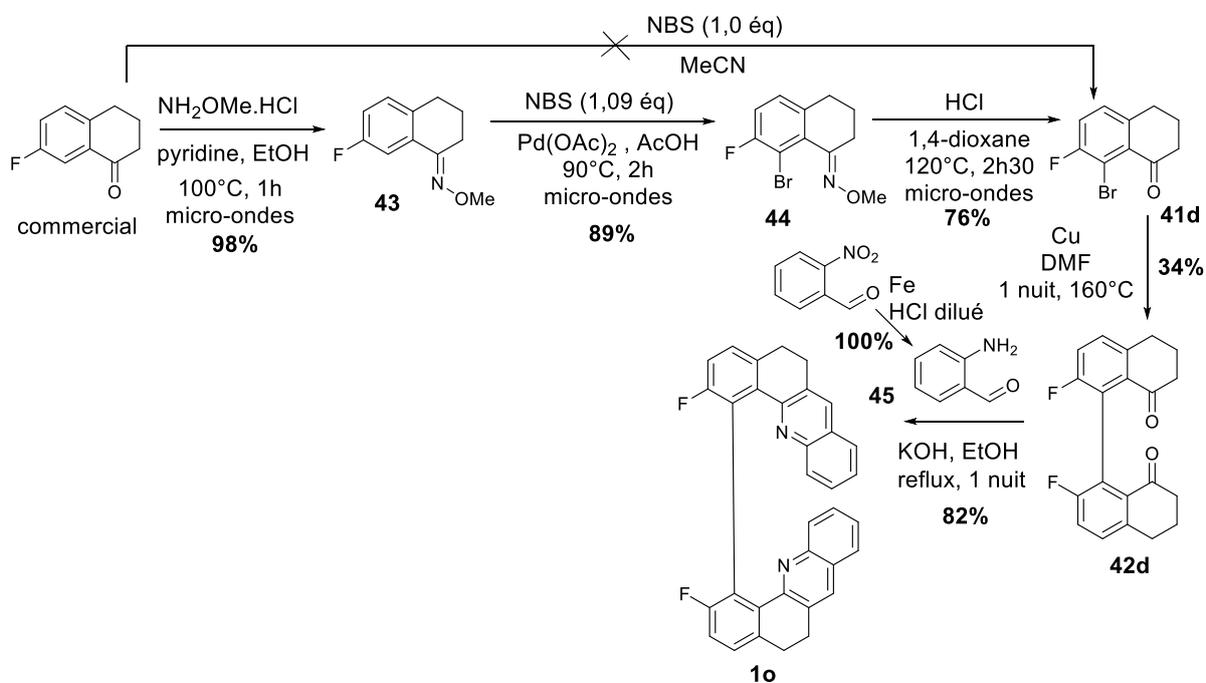


Figure 51. Voie de synthèse pour l'obtention du dérivé hélicoïdal fluoré **1o**.

Dans une première étape, la 7-fluoro-1-tétralone commerciale est convertie en O-méthylloxime **43** en présence de NH₂OMe.HCl dans l'éthanol en présence de pyridine permettant une conversion en réacteur micro-ondes de 98% après 1h de chauffage à 100°C. Ensuite, la bromation régiosélective pallado-catalysée est conduite dans l'acide acétique avec conversion en tétralone bromée **44** avec un rendement de 89%. Enfin, la 8-bromo-7-fluoro-1-tétralone est isolée par acidification dans le dioxane de l'oxime **44** pour conduire à **41d** avec un rendement de 76%. Le couplage d'Ullmann entre deux tétralones **41d** est ensuite mis en œuvre : ici, aucun problème de régiosélectivité des couplages ne se pose car la liaison C-Br est bien plus activée que la liaison C-F pour cet hétérocouplage (en plus de l'effet électroattracteur de la cétone sur la position 8). Ce couplage ne permet cependant d'isoler la bis tétralone bromée **42d** qu'avec un faible rendement de 34% : en effet, après filtration sur célite, et après purification sur colonne de silice, une grande partie de la masse introduite est perdue. Le spectre RMN ¹⁹F du brut réactionnel avant purification montre la présence d'une autre impureté fluorée que nous n'avons pas essayé d'identifier davantage. Enfin, la réaction de Friedlander a été menée en présence du 2-amino-benzaldéhyde **45** préparé au préalable par réduction de Béchamp sur le 2-nitro-benzaldéhyde (réaction totale). La réaction est réalisée dans l'éthanol en présence d'hydroxyde de potassium et laissée au reflux pendant 1 nuit pour conduire au dérivé hélicoïdal fluoré **1o** avec un rendement isolé de 82%.

Pour conclure sur la partie II.4, nous sommes finalement parvenus à isoler tous les produits cibles halogénés et hydrogéné. Les produits bromé **1m**, chloré **1l** et hydrogéné **1p** ont pu être obtenus par différentes voies de synthèses dont la voie numéro 3 qui nous a permis de nous familiariser avec la réaction de Sandmeyer sur des "petites" molécules. Finalement, c'est la voie numéro 2 avec passage par l'intermédiaire bis aniline **1k** qui nous semble la plus intéressante car cette plateforme peut être facilement modulée du groupement partant de notre choix en une seule dernière étape de synthèse. Cette voie nous a ainsi permis d'isoler tous les produits cibles sauf le dérivé fluoré. En effet, le dérivé fluoré est obtenu en partant d'une tétralone commerciale qui porte déjà l'atome d'halogène souhaité puis en isolant la tétralone **41d** par une méthode de bromation régiosélective pallado catalysée avec passage par un intermédiaire oxime. Cette voie de synthèse pourrait d'ailleurs être investiguée pour synthétiser les dérivés bromé, chloré et halogéné avec des rendements vraisemblablement optimisés.

Nous avons donc développé dans les travaux décrits dans cette partie 2 la synthèse de 4 familles de composés cibles, de type dérivés oxygénés, azotés, halogénés et hydrogéné. Cette large gamme de composés est obtenue à partir des plateformes stratégiques bis phénol **34** et bis aniline **1k**. Une voie de synthèse tout à fait inédite jamais explorée par notre équipe avec passage par une oxime puis bromation régiosélective de la position 8 des tétralones ouvre de nouvelles perspectives dans le développement des molécules hélicoïdales développées par l'équipe du Dr L. Guy.

Ainsi, nous proposons à présent d'étudier les propriétés physico-chimiques de ces molécules et d'évaluer 1) si la photoréaction est possible avec de nouveaux types de groupements partants et 2) l'influence de la nature du groupe partant sur l'efficacité quantique de la photoconversion.

III. Comparaison de l'efficacité de la photoréaction en fonction de la nature du groupe partant et des paramètres physico-chimiques

Dans cette partie, on cherche à montrer l'influence de la nature du groupe partant sur l'efficacité de la photoréaction. Du point de vue thermodynamique, on peut évaluer cette 'efficacité' par la mesure du rendement de la réaction (ou d'une photoréaction) qui se définit comme le nombre de moles de produit formé divisé par le nombre de moles de réactif limitant introduit. C'est d'ailleurs ce qui est fait par la majorité des auteurs étudiant les réactions de formation de liaisons C_{Ar}-N_{Ar}⁺ comme nous l'avons vu en partie I.

Ici, on s'intéresse à comparer cette efficacité par une approche de la cinétique des réactions, qui seule peut permettre d'en déterminer une efficacité quantique. Nous montrerons donc dans la suite comment nous avons pu, par une approche qualitative basée sur les propriétés de fluorescence du photoproduit **2**, puis par une approche quantitative consistant à déterminer le rendement quantique de photoréaction noté ϕ , comparer l'efficacité de la photoréaction avec différents groupes partants. Commençons par rappeler les notions de photocinétique et de rendement quantique de photoréaction avant de montrer comment nous l'avons déterminé expérimentalement par l'étude de la photocyclisation des dérivés de **1**.

III.1. Rappels théoriques pour la mesure de l'efficacité d'une photoréaction : photocinétique, rendement quantique de photoréaction, actinométrie

III.1.a. Rendement quantique de photoréaction : définition et détermination expérimentale

Le rendement quantique de photoréaction est exprimé de différentes manières dans la communauté des photochimistes mais s'écrit finalement sous différentes formes équivalentes.

D'après l'IUPAC, le rendement quantique de photoréaction se définit comme la quantité (ou nombre de molécules) de réactif (ici noté A) consommé ou de produit formé (ici noté B) divisé par la quantité (ou nombre) de photons absorbés à une longueur d'onde donnée et pendant un certain intervalle de

temps donné.^{127,128} Ce rendement, noté $\phi_{A \rightarrow B}$, s'exprime sans unité (voir équation (*)), et peut être compris entre 0, pour une absence totale de réaction, et 1, lorsque chaque photon absorbé est converti en une molécule de produit.

On peut alors diviser ce quotient au numérateur et au dénominateur par dt ce qui donne finalement la deuxième version de sa définition correspondant à la variation du nombre de moles de réactif A consommé $dn(A)$ (ou de produit B formé $dn(B)$) par unité de temps divisée par le flux (ou débit) de photons (en moles) absorbés par le réactif A noté $q_{n,p}^{abs}$ et exprimé en $\text{mol} \cdot \text{s}^{-1}$ (ou $\text{einstein} \cdot \text{s}^{-1}$ avec l'unité einstein définie comme étant le nombre de moles de photons).^{129,130}

On peut encore diviser au numérateur et au dénominateur cette expression par le volume total de solution irradiée V , on obtient le rendement quantique de photoréaction "différentiel" qui s'exprime comme la vitesse de disparition du réactif A notée $v_d(A)$ ou la vitesse de formation du produit B notée $v_f(B)$ divisé par la densité de flux de photons absorbés $I_A^{abs}(\lambda_{irr}, t)$ s'exprimant en $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. La valeur du rendement quantique de photoréaction n'est valable que pour une lumière strictement monochromatique et dépend bien entendu de la longueur d'onde d'irradiation λ_{irr} .

$$\begin{aligned} \phi_{A \rightarrow B}(\lambda_{irr}) &= \frac{\text{nombre de molécule A consommée (ou de B formée)}}{\text{nombre de photons absorbés par A}} = \frac{-\frac{dn(A)}{dt} \left(\text{ou } \frac{dn(B)}{dt} \right)}{q_{n,p}^{abs,A}(\lambda_{irr})} \quad (*) \\ &= \frac{-\frac{d[A]}{dt} \left(\text{ou } \frac{d[B]}{dt} \right)}{\frac{q_{n,p}^{abs,A}(\lambda_{irr})}{V}} = \frac{v_d(A) \left(\text{ou } v_f(B) \right)}{\frac{q_{n,p}^{abs,A}(\lambda_{irr})}{V}} = \frac{v_d(A) \left(\text{ou } v_f(B) \right)}{I_A^{abs}(\lambda_{irr}, t)} \end{aligned}$$

Remarque 1 : Le flux de photons (en moles) est lié au flux de photons (en nombre) par la relation suivante : $q_{n,p}^{abs} = \frac{q_p^{abs}}{N_A}$ avec q_p^{abs} le flux de photons (en nombre) en s^{-1} (défini comme le nombre de photons par unité de temps $\frac{dN_p}{dt}$ et N_A le nombre d'Avogadro en mol^{-1}).

Remarque 2 : Le flux de photons absorbés $q_{n,p}^{abs}$ est lié au flux de photons incidents initial arrivant sur l'échantillon $q_{n,p}^0$ et à l'absorbance $A(\lambda_{irr})$ de la solution selon la relation :

$$q_{n,p}^{abs} = q_{n,p}^0(\lambda_{irr})(1 - 10^{-A(\lambda_{irr})}).$$

Remarque 3 : On pose $I_A^{abs}(\lambda_{irr}, t)$ la densité de flux de photons absorbés par A définie comme $\frac{q_{n,p}^{abs,A}(\lambda_{irr})}{V}$ et s'exprimant en $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$.

Se pose maintenant la question de la détermination du rendement quantique de photoréaction $\phi_{A \rightarrow B}$. D'après l'expression (*), il faut connaître à la fois l'intensité de flux de photons absorbés par l'échantillon et la cinétique de la photoréaction. Concernant la détermination du flux de photons

incident sur l'échantillon, $q_{n,p}^0$ peut être facilement déterminé par diverses techniques d'actinométrie que nous détaillerons en partie III.3.d. Cependant, au cours de la photoréaction, les quantités de A et B varient induisant donc une variation au cours du temps de l'absorbance à la longueur d'onde d'irradiation. Dès lors, non seulement les concentrations en A et B dépendent du temps, mais également le flux de photons absorbés $q_{n,p}^{abs}$ ce qui complexifie la détermination du rendement quantique de photoréaction par les équations de cinétique classique. Pour préciser ce point, revenons sur l'étude cinétique des réaction photochimiques.

III.1.b. Lois cinétiques des réactions photochimiques (ou photocinétique)

Dans le cas d'une réaction par voie thermique, il est généralement aisé de déterminer la ou les constante(s) de vitesse des réactions car les équations différentielles qui régissent les processus sont, pour les réactions admettant un ordre, facilement intégrables. Cependant, pour une réaction photochimique, il est nécessaire de prendre en compte la variation du nombre de photons absorbés au cours de la photoréaction. En effet, le nombre de photons absorbés par le réactif varie au cours du temps au fur et à mesure que le réactif A est consommé. Ainsi, la loi cinétique n'est plus une simple relation de proportionnalité entre la vitesse de disparition de A (ou de formation de B) et la concentration en A (à la puissance "p" avec p l'ordre de la réaction), mais ce facteur de proportionnalité (qui est, dans le cas thermique, la constante de réaction k) devient lui-même dépendant du temps ce qui rend l'intégration de la loi cinétique bien plus complexe.

Plus précisément, on exemplifie notre propos en considérant une réaction modèle du réactif A vers le produit B (équation (1)). Dans le cadre d'une réaction thermique, la loi cinétique est régie par l'équation (2) pour une réaction d'ordre p . Cette équation est intégrable et peut être résolue analytiquement.



$$v_d(A) = -\frac{d[A]}{dt} = k [A]^p \text{ avec } k \text{ indépendant de } t \quad (2)$$

avec $v_d(A)$ la vitesse de disparition de A en $\text{mol.L}^{-1}.\text{s}^{-1}$, $[A]$ la concentration en réactif A en mol.L^{-1} , k la constante de vitesse de la réaction de A vers B (unité dépend de l'ordre de la réaction p) et p l'ordre de la réaction (généralement un entier).

Dans le cadre d'une réaction photochimique, la loi de vitesse est décrite selon l'équation (3) :^{131,132}

$$v_d(A) = -\frac{d[A]}{dt} = \phi_{A \rightarrow B} I_A^{abs}(\lambda_{irr}, t) = \phi_{A \rightarrow B} I_0^{\lambda_{irr}} \varepsilon_A^{\lambda_{irr}} l[A] F(\lambda_{irr}, t) \quad (3)$$

Avec $F(\lambda_{irr}, t) = \frac{1 - 10^{-A(\lambda_{irr}, t)}}{A(\lambda_{irr}, t)}$ d'après la définition de l'absorbance.

En effet, la fraction de lumière absorbée par A $I_A^{abs}(\lambda_{irr}, t)$ s'exprime en fonction de l'absorbance par le réactif A notée $A^{réactifA}(\lambda_{irr}, t)$ et de l'absorbance totale de la solution $A(\lambda_{irr}, t)$ tel que :

$$I_A^{abs}(\lambda_{irr}, t) = \frac{A^{réactifA}(\lambda_{irr}, t)}{A(\lambda_{irr}, t)} I_{tot}^{abs}$$

$$= \frac{A^{réactifA}(\lambda_{irr}, t)}{A(\lambda_{irr}, t)} I_0^{\lambda_{irr}} (1 - 10^{-A(\lambda_{irr}, t)}) = \varepsilon_A^{\lambda_{irr}} l[A] I_0^{\lambda_{irr}} F(\lambda_{irr}, t)$$

avec $v_d(A)$ la vitesse de disparition de A en $\text{mol.L}^{-1}.\text{s}^{-1}$, $[A]$ la concentration en réactif A en mol.L^{-1} , $\phi_{A \rightarrow B}$ le rendement quantique de la photoréaction sans unité, $I_A^{abs}(\lambda_{irr}, t)$ la densité de flux de photons absorbés par A (parfois nommée intensité lumineuse absorbée par A) en $\text{mol.L}^{-1}.\text{s}^{-1}$, $I_0^{\lambda_{irr}}$ la densité de flux de photons reçue par l'échantillon (parfois nommée intensité lumineuse incidente) à la longueur d'onde λ_{irr} en $\text{mol.L}^{-1}.\text{s}^{-1}$, I_{tot}^{abs} la densité de flux de photons effectivement absorbés par l'échantillon, $\varepsilon_A^{\lambda_{irr}}$ le coefficient d'absorption molaire de A à la longueur d'onde d'irradiation λ_{irr} en $\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$, l la longueur du trajet du chemin optique traversant la solution considérée en cm, et $F(\lambda_{irr}, t)$ le facteur photocinétique sans unité. Du fait que le facteur photocinétique soit variable dans le temps, cette équation (3) n'est pas facilement intégrable ni résoluble analytiquement.^{133,134} Nous proposons donc de détailler les différentes approximations nous permettant toutefois de la résoudre de manière approchée afin de remonter à la valeur des rendements quantiques des photoréactions avec des précisions acceptables.

III.1.c. Résolution des équations photocinétiques

Plusieurs cas de figure se présentent pour tenter de résoudre les équations photocinétiques (régies de manière générale par l'équation (3)) et déterminer le rendement quantique de photoréaction $\phi_{A \rightarrow B}$:

- 1) Des méthodes de résolution numérique itératives de cette équation (3) peuvent être employées en calculant la concentration en A à l'instant $t + \Delta t$ notée $[A]_{t+\Delta t}$ à partir de $[A]_t$ en faisant tendre Δt vers 0.

Plus précisément, à l'instant initial ($t = 0$), on connaît $I_0^{\lambda_{irr}}$, $\varepsilon_A^{\lambda_{irr}}$, l , et $[A]_0$.

Dès lors, à l'instant $t + \Delta t$: $[A]_{t+\Delta t} = [A]_t + \left[\phi_{A \rightarrow B} I_0^{\lambda_{irr}} \varepsilon_A^{\lambda_{irr}} l[A]_t \left(\frac{1 - 10^{-A(\lambda_{irr}, t)}}{A(\lambda_{irr}, t)} \right) \right] * \Delta t$

- 2) Une autre stratégie consiste à faire des approximations soit en simplifiant la forme du facteur photocinétique directement¹³² soit en se plaçant dans des conditions expérimentales justifiant de telles approximations.¹³⁰

Le tracé de la courbe de $F(\lambda_{irr}, t) = \frac{1 - 10^{-A(\lambda_{irr}, t)}}{A(\lambda_{irr}, t)}$ en fonction de $A(\lambda_{irr}, t)$ est donné à la figure 52.

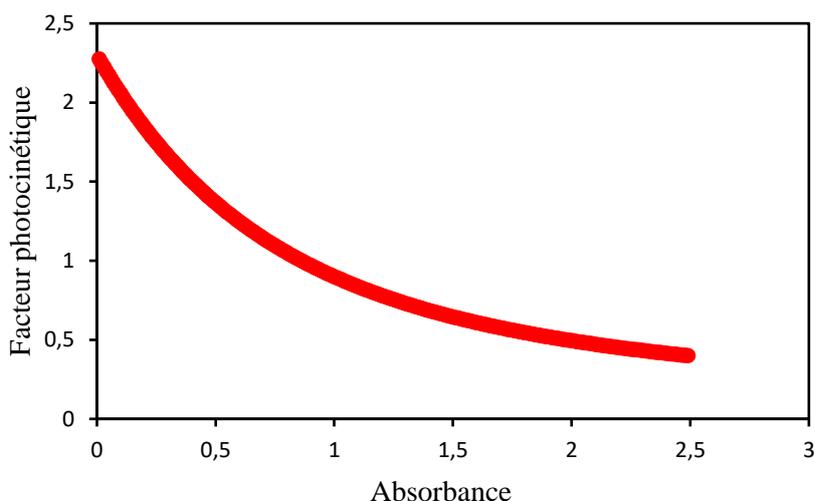


Figure 52. Tracé du facteur photocinétique $F(\lambda_{irr}, t)$ en fonction de l'absorbance $A(\lambda_{irr}, t)$.

On observe qu'il s'agit d'une courbe décroissante en fonction de l'absorbance avec $F(\lambda_{irr}, t)$ qui tend vers 2,3 quand $A(\lambda_{irr}, t)$ tend vers 0 et $F(\lambda_{irr}, t)$ tend vers 0 quand $A(\lambda_{irr}, t)$ tend vers l'infini. Ce comportement corrobore les observations déjà faites par M. H. Deniel, D. Lavabre et J. C. Micheau.¹³¹ On va alors, dans la suite, s'intéresser à deux régimes extrêmes dit d' « absorption totale » ou de « faible absorption » afin de pouvoir approximer le facteur photocinétique $F(\lambda_{irr}, t)$ par un facteur indépendant du temps. Nous allons désormais expliciter ces deux types de régimes, et donner les solutions de résolution de l'équation (3) à partir des simplifications réalisées.

i. Régime d'absorption totale : $A(\lambda_{irr}) > 2$

La première stratégie consiste à concentrer la solution tel que l'absorbance à la longueur d'onde d'irradiation soit toujours supérieure à 2 au cours de l'irradiation (en d'autres termes que plus de 99% des photons parvenant à l'échantillon soit effectivement absorbés par ce dernier). Il est aussi nécessaire que seul A absorbe à cette longueur d'onde (ou de moins, de façon largement majoritaire vis-à-vis de B). Il s'agit du régime dit d'« absorption totale ». Dans ce régime, et d'après la courbe de la figure 52, le facteur photocinétique vaut environ 0,4-0,5. Dès lors, on peut considérer que toute la lumière incidente est absorbée par le réactif A (soit car seul A absorbe à la longueur d'onde d'irradiation soit car au début de la photoréaction, A est très majoritaire devant B) ce qui permet de considérer que la densité de flux de photons absorbés par A est constante, au moins sur un certain intervalle de temps. Dans ce cas, l'équation (3) devient (3'), et la loi cinétique d'ordre zéro obtenue est facilement intégrable pour aboutir sur l'expression du rendement quantique $\phi_{A \rightarrow B}$ de l'équation (4).

$$v_d(A) = -\frac{d[A]}{dt} = \phi_{A \rightarrow B} I_A^{abs}(\lambda_{irr}, t) \approx \phi_{A \rightarrow B} I_0^{\lambda_{irr}} \quad (3')$$

Ainsi, par intégration de cette équation entre $t = 0$ et t , on obtient :

$$[A]_t \approx [A]_0 - \phi_{A \rightarrow B} I_0^{\lambda_{irr}} t$$

$$\text{Soit } \phi_{A \rightarrow B} \approx \frac{[A]_0 - [A]_t}{I_0^{\lambda_{irr}} t} = \frac{[A]_0 - [A]_t}{\frac{q_{n,p}^0}{V} t} = \frac{[A]_0 - [A]_t}{\frac{q_p^0}{V N_A} t} = ([A]_0 - [A]_t) \frac{V N_A}{q_p^0 t} \quad (4)$$

Avec $[A]_t$ et $[A]_0$ les concentrations en réactifs aux instants t et à l'instant initial, q_p^0 le flux de photons incident sur l'échantillon (en nombre) en s^{-1} , t la durée d'irradiation à l'instant t en s, V le volume total de solution irradiée en L et N_A le nombre d'Avogadro en mol^{-1} . L'expression finale donnée dans l'équation (4) est celle généralement trouvée dans la littérature.¹³⁰

Dès lors, un simple tracé de $[A]_t$ en fonction de t donne une droite affine dont la pente permet de déduire le rendement quantique de photoréaction de A vers B noté $\phi_{A \rightarrow B}$ en ayant préalablement déterminé expérimentalement $I_0^{\lambda_{irr}}$. Généralement, la concentration en A au cours du temps peut être facilement établie par un suivi en spectrophotométrie UV-visible, par RMN, ou par chromatographie (l'aire des pics/bandes étant strictement proportionnelle à la concentration en espèce pour ces techniques, et la concentration initiale étant connue).

Cette méthode est la plus simple à appliquer, car le modèle à faire "fitter" (ou plus rigoureusement ajuster la courbe au modèle) est très simple, mais possède toutefois quelques limitations. D'abord, elle nécessite que toute la lumière incidente ne soit absorbée que par le réactif A (ou du moins que l'on puisse considérer sur le temps de l'expérience que B n'absorbe pas, tant que la condition suivante est respectée :¹³⁵ $0,05 * \epsilon_A^{\lambda_{irr}} [A] \geq \epsilon_B^{\lambda_{irr}} [B]$). Cette condition nécessaire n'est pas applicable à tous les systèmes photosensibles. De plus, elle nécessite la préparation de solutions concentrées et donc d'avoir une quantité suffisante de réactif pour préparer une telle solution et aussi que le réactif soit bien soluble dans le solvant choisi. Ainsi, de nombreux auteurs préféreront travailler dans les conditions de régime de faible absorption que nous proposons d'expliquer maintenant.

ii. Régime de faible absorption : $A(\lambda_{irr}) \ll 1$

Une deuxième situation expérimentale permet de simplifier l'écriture du facteur photocinétique, il s'agit cette fois-ci de travailler en solution très diluée. Dans ce cas, le facteur photocinétique est compris entre 2,0 et 2,3 et varie peu. Le critère de validité de ce régime sur l'absorbance à la longueur d'onde d'irradiation ne fait toutefois pas l'unanimité dans la communauté des photochimistes. En effet, le groupe de G. Gescheidt applique cette approximation dès que l'absorbance à la longueur d'onde d'irradiation est inférieure à 0,1,¹³⁶ M. L. Bossi, J. B. Rodriguez et P. F. Aramendia utilisent le critère $A^{\lambda_{irr}} < 0,05$.¹³⁷ Les conditions d'application de M. T. Gandolfi et L. Moggi sont encore plus restrictives avec $A^{\lambda_{irr}} < 0,03$.¹³⁰

Il nous semble pertinent de considérer la validité du modèle dès lors qu'une cinétique de pseudo ordre 1 est observée (que le fit présente une faible incertitude de mesure) avec $A^{\lambda_{irr}} < 0,1$.

Ainsi, l'équation (3) peut être simplifiée comme suit en (3'') :

$$\begin{aligned} v_d(A) &= -\frac{d[A]}{dt} = \phi_{A \rightarrow B} I_A^{abs}(\lambda_{irr}, t) \\ &\approx \phi_{A \rightarrow B} I_0^{\lambda_{irr}} \varepsilon_A^{\lambda_{irr}} l[A] F(\lambda_{irr}, t = 0) \end{aligned} \quad (3'')$$

La résolution de l'équation différentielle donne une cinétique d'ordre 1 pour la concentration en réactif A (équation (5)). Par conservation de la matière, l'équation (6) permet d'en déduire la concentration en B au cours du temps.

$$-\frac{d[A]}{dt} = K[A] \text{ d'où } [A]_t = [A]_0 e^{-Kt} \text{ avec } K = \phi_{A \rightarrow B} I_0^{\lambda_{irr}} \varepsilon_A^{\lambda_{irr}} lF(\lambda_{irr}, t = 0) \quad (5)$$

$$\text{Or } [A]_0 = [A]_t + [B]_t \text{ d'où } [B]_t = [A]_0 - [A]_t = [A]_0(1 - e^{-Kt}) \quad (6)$$

On peut ensuite déduire le rendement quantique de photoréaction de A vers B noté $\phi_{A \rightarrow B}$ en calculant la dérivée en concentration en A à $t = 0$ (équation (7)).

$$\left(\frac{d[A]}{dt}\right)_0 = -K[A]_0 \quad (7)$$

$$= -\phi_{A \rightarrow B} I_0^{\lambda_{irr}} \varepsilon_A^{\lambda_{irr}} lF(\lambda_{irr}, t = 0) = -\phi_{A \rightarrow B} I_0^{\lambda_{irr}} \varepsilon_A^{\lambda_{irr}} l \frac{1 - 10^{-A(\lambda_{irr}, t=0)}}{A(\lambda_{irr}, t = 0)} [A]_0 \quad (8)$$

$$\text{avec } A(\lambda_{irr}, t = 0) = \varepsilon_A^{\lambda_{irr}} l[A]_0$$

Dès lors, on peut isoler la valeur du rendement quantique de photoréaction $\phi_{A \rightarrow B}$ en écrivant (7) = (8) :

$$\left(\frac{d[A]}{dt}\right)_0 = -\phi_{A \rightarrow B} I_0^{\lambda_{irr}} (1 - 10^{-A(\lambda_{irr}, t=0)}) = -K[A]_0 = v_d^{t=0}(A)$$

$$\text{Donc } \phi_{A \rightarrow B} = \frac{K[A]_0}{I_0^{\lambda_{irr}} (1 - 10^{-A(\lambda_{irr}, t=0)})} \quad (9)$$

Cette formule donnée par l'équation (9) est en adéquation avec celle déjà décrite par le groupe de G. Gescheidt.¹³⁶

Analysons la cohérence de cette formule. Pour un dénominateur constant, donc pour une quantité de lumière absorbée par A donnée, plus le terme $K[A]_0$ est positif, plus la vitesse de disparition de A au début de la réaction (notée $v_d^{t=0}(A)$) est élevée, et donc plus le rendement quantique de photoréaction noté $\phi_{A \rightarrow B}$ est haut (on a beaucoup de transformations chimiques de A vers B). À l'inverse, pour un numérateur fixé et donc une cinétique de réaction donnée de A vers B (à l'instant initial), la réaction

photochimique est d'autant plus efficace (avec un rendement quantique de photoréaction $\phi_{A \rightarrow B}$ élevé) que le nombre de photons absorbés nécessaires à la photoréaction est faible.

Ainsi, la détermination de $\phi_{A \rightarrow B}$ peut être réalisée en connaissant $[A]_0$ (c'est le cas quand on prépare la solution), $I_0^{\lambda_{irr}}$ déterminé par actinométrie, $A(\lambda_{irr}, t = 0)$ par lecture directe sur le spectre UV-visible de la solution enregistrée avant irradiation et K qui peut être déterminé en appliquant un fit exponentiel aux évolutions de la concentration en A ou B au cours du temps (généralement proportionnelles à l'absorbance à une longueur d'onde de suivi bien choisie, ou seule l'une des deux espèces absorbe par exemple et/ou par des méthodes de RMN ou chromatographie).

Dans le cadre de ces travaux, les conditions pour se placer en régime de haute absorption ne peuvent pas être appliquée car le photoproduit **2** absorbe de manière non négligeable sur l'ensemble des longueurs d'onde d'irradiation envisageables. Nous avons donc choisi de plutôt se placer dans les conditions de faible absorption.

Nous proposons d'examiner dans la suite la démarche expérimentale mise en œuvre pour déterminer et/ou approximer les rendements quantiques de photoréaction de **1** vers **2** puis de comparer les tendances obtenues en fonction de la nature des groupes partants étudiés. Notre étude se divise en deux parties : la première consiste à évaluer qualitativement les rendements quantiques par suivi de fluorescence (facile à mettre en œuvre, mais présentant une évolution de l'intensité pas strictement proportionnelle à la concentration en espèce émissive) tandis que la deuxième consiste en une mesure plus quantitative par suivi UV-visible.

III.2. Approche qualitative : suivi de la fluorescence du photoproduit 2

Les premières approches cinétiques de la conversion de **1** vers **2** ont été réalisées précédemment dans l'équipe en utilisant le mode cinétique du spectrofluorimètre qui permettait à la fois d'irradier l'échantillon (à 344 nm) et de suivre la formation du produit **2**, fluorescent, en enregistrant le signal d'émission de fluorescence au maxima d'émission du photoproduit **2** (à 460 nm). En effet, on peut en première approximation considérer que cette cinétique de fluorescence correspond à la cinétique de formation du photoproduit **2** puisque c'est le seul produit fluorescent formé en solution par irradiation. Cette technique permet donc de s'affranchir de nombreux artefacts expérimentaux liés à la formation de sous-produits, en se focalisant sur la formation du produit d'intérêt **2**.

Notre première idée est donc de comparer les courbes de fluorescence au cours de l'irradiation d'une solution de **1** sous agitation ce que nous proposons d'investiguer à présent.

III.2.a. Considérations théoriques : intensité de fluorescence et concentration

D'après la définition de l'IUPAC du rendement quantique, donné comme "le nombre d'évènements divisé par le nombre de photons absorbés", le rendement quantique de fluorescence noté ϕ_F se définit comme le nombre de photons émis par fluorescence divisé par le nombre de photons absorbés pendant le même intervalle de temps".^{128,138}

Ainsi, dans le cas où on étudie une espèce B fluorescente, on a la relation suivante :

$$\phi_F = \frac{I_B^{\text{ém}}(\lambda_{\text{irr}})}{I_B^{\text{abs}}(\lambda_{\text{irr}})} = \frac{I_B^{\text{ém}}(\lambda_{\text{irr}})}{I_0^{\lambda_{\text{irr}}} (1 - 10^{-A^{\text{réactifB}}(\lambda_{\text{irr}})})}$$

$$\text{d'où } I_B^{\text{ém}}(\lambda_{\text{irr}}) = \phi_F I_0^{\lambda_{\text{irr}}} (1 - 10^{-A^{\text{réactifB}}(\lambda_{\text{irr}})}) = \phi_F I_0^{\lambda_{\text{irr}}} (1 - 10^{-\varepsilon_B^{\lambda_{\text{irr}}} l [B]}) \quad (10)$$

Avec $I_B^{\text{ém}}(\lambda_{\text{irr}})$ la densité de flux de photons émis par B lors de son excitation à la longueur d'onde λ_{irr} (aussi appelée intensité de fluorescence de B) en mol.L⁻¹.s⁻¹, $I_0^{\lambda_{\text{irr}}}$ la densité de flux de photons reçue par l'échantillon (ou parfois nommée intensité lumineuse incidente) à la longueur d'onde λ_{irr} en mol.L⁻¹.s⁻¹, ϕ_F le rendement quantique de fluorescence de B, $\varepsilon_B^{\lambda_{\text{irr}}}$ le coefficient d'extinction molaire de B à la longueur d'onde d'irradiation λ_{irr} en L.mol⁻¹.cm⁻¹, l la longueur du trajet du chemin optique traversant la solution considérée en cm, et [B] la concentration en B en mol.L⁻¹.

L'équation (10) montre que l'intensité de fluorescence $I_B^{\text{ém}}(\lambda_{\text{irr}})$ et [B] ne sont pas proportionnelles. Ainsi, le suivi cinétique du signal de l'intensité de fluorescence $I_B^{\text{ém}}(\lambda_{\text{irr}})$ au cours de l'irradiation ne nous permet pas de suivre strictement l'évolution de la concentration en [B] de façon quantitative mais seulement de façon qualitative.

À titre indicatif, l'allure de la courbe de la fonction $y(A) = 1 - 10^{-A}$ donnée figure 53 permet de visualiser la relation entre $I_B^{\text{ém}}(\lambda_{\text{irr}})$ et l'absorbance (ici par l'espèce B).

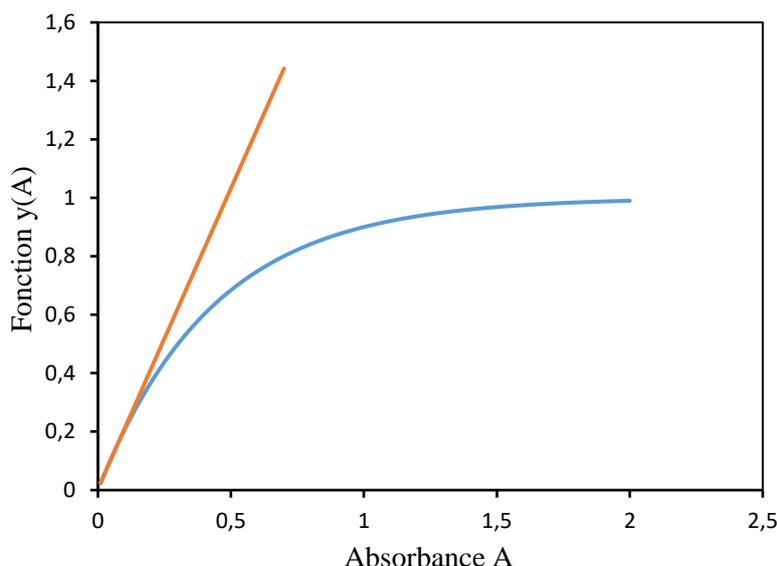


Figure 53. Tracé de la fonction $y(A) = 1 - 10^{-A}$ (bleu) illustrant la relation entre intensité de fluorescence et absorbance (ici proportionnelle à la concentration en espèce fluorescente) et tangente à l'origine (orange).

Ainsi, on observe que la courbe est croissante avec l'absorbance puis semble atteindre un plateau vers 1 pour des absorbances élevées. Pour les valeurs d'absorbance faibles (solutions diluées), la courbe bleue peut être approximée par sa tangente à l'origine (en orange) et donc par un modèle d'évolution linéaire. Cette représentation graphique indique que cette approximation est valable pour des absorbances inférieures à 0,1.

Dans une approche plus mathématique, l'expression donnée par l'équation (10) peut être approximée par (11) dans le cas des solutions diluées par un développement en série de Taylor :

$$I_B^{ém}(\lambda_{irr}) = \phi_F I_0^{\lambda_{irr}} (1 - 10^{-A(\lambda_{irr})})$$

$$\underset{A(\lambda_{irr}) \ll 1}{\approx} \phi_F I_0^{\lambda_{irr}} \ln(10) A(\lambda_{irr}) \approx \phi_F I_0^{\lambda_{irr}} \ln(10) \varepsilon_B^{\lambda_{irr}} l[B] \quad (11)$$

Ainsi, la relation de proportionnalité entre $I_B^{ém}(\lambda_{irr})$ et la concentration en espèce fluorescente, ici B, n'est valable que pour des absorbances faibles (telles que $A < 0,1$ voire $A < 0,05$).

Par ailleurs, on observe expérimentalement un écart entre la tendance prévue par la courbe de la figure 53 et le tracé mesuré de l'intensité de fluorescence en fonction de l'absorbance comme le montre la figure 54. Cet écart est en particulier notable pour des valeurs d'absorbance élevées. L'évolution de l'intensité de fluorescence à absorbance élevée montre que la courbe, au lieu de tendre vers un plateau (courbe bleue) possède un maxima pour une absorbance vers 1 puis décroît pour des absorbances supérieures à 1 (courbe rouge). Ceci s'explique notamment par des considérations géométriques lors de

la mesure liés à des effets dits « de filtre interne en absorption », empêchant la pénétration du faisceau incident jusqu'au centre de la cuvette. Ces effets ne seront pas explicités plus en détail ici.¹³⁸

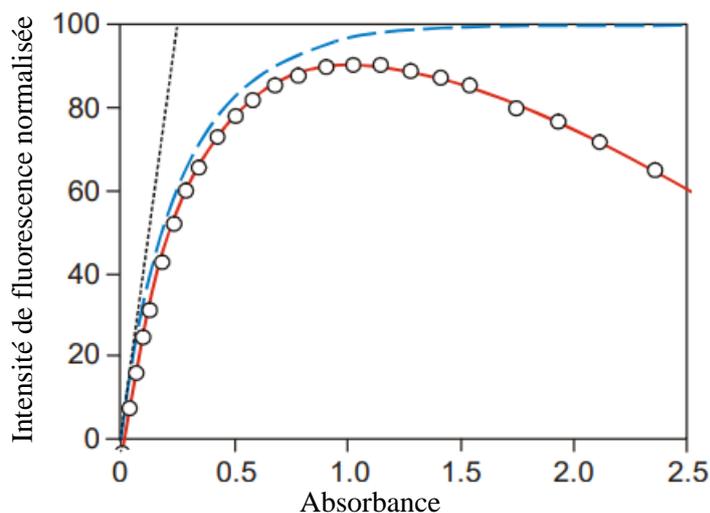


Figure 54. Courbe de calibration expérimentale (tracé de l'intensité de fluorescence en fonction de l'absorbance pour des solutions de sulfate de quinine à différentes concentrations dans H_2SO_4 0,5M (cercles blancs, courbe rouge). Courbe calculée de l'émission de fluorescence en fonction de l'absorbance à partir de l'expression mathématiques (donnée par l'équation (10)) (courbe bleue) et tangente à l'origine des données expérimentales (courbe en pointillés noirs).¹³⁸

Dès lors, une mesure quantitative de la concentration en espèce fluorescente B à partir de l'émission en fluorescence n'est possible qu'à partir de l'application de facteurs correctifs (déduits notamment de courbes de calibration comme celle tracée en rouge figure 54). De plus, des phénomènes additionnels de filtre interne en émission (avec réabsorption possible de la lumière émise par le fluorophore si il y a un recouvrement entre spectres d'absorption d'une des espèces présentes en solution et d'émission de B) tendent à diminuer la fluorescence mesurée et doivent aussi être corrigés. Nous n'examinerons pas en détail les facteurs correctifs qui peuvent être appliqués pour obtenir un signal d'émission de fluorescence quantitatif car nous ne les avons pas déterminés expérimentalement dans ces travaux. En pratique, L. Prodi et A. Credi recommandent finalement d'éviter de réaliser des corrections lourdes sur les signaux d'émission de fluorescence mesuré mais plutôt de se concentrer sur un choix attentif des conditions expérimentales et instrumentales.¹³⁸

C'est donc, avec ces considérations théoriques à l'esprit, que nous proposons de montrer comment une étude expérimentale de la cinétique des réactions par suivi de l'émission de fluorescence nous a permis d'approximer les tendances observées sur l'efficacité des photoréactions de **1** vers **2** étudiées.

III.2.b. Evaluation qualitative de l'efficacité de la photoréaction de **1** vers **2** en fonction de la nature du groupe partant par suivi de fluorescence

Dans cette partie, nous avons souhaité bénéficier de la facilité de mise en œuvre de l'enregistrement des tracés d'émission de fluorescence au cours de l'irradiation d'une solution de **1** directement grâce au mode cinétique du spectrofluorimètre.

i. Méthodologie

Les conditions expérimentales ont été minutieusement choisies pour exploiter avec le plus de justesse possible les courbes d'évolution de fluorescence au cours de l'irradiation des dérivés de **1** :

- 1) On compare des solutions de dérivés de **1** de même absorbance initiale (idéalement inférieure à 0,1) à la longueur d'onde d'irradiation $A(\lambda_{irr}, t = 0)$ et les enregistrements des cinétiques seront faits de manière rapprochée dans le temps (sur 1-2 semaines au plus) de sorte à considérer que la puissance de la lampe du spectrofluorimètre reste inchangée entre les manipulations, sans avoir à mesurer explicitement $I_0^{\lambda_{irr}}$ par actinométrie. On irradie toujours à la même longueur d'onde d'irradiation choisie égale à 344 nm. Dès lors, on peut considérer que la densité de flux de photons absorbé par le réactif **1** noté $I_A^{abs}(\lambda_{irr}, t \approx 0)$ est, du moins au début de l'irradiation, le même pour chaque solution. On irradie à chaque fois une cuvette contenant 2,0 mL de solution, préparée dans le même solvant, et sous agitation.
- 2) Les solutions sont diluées telles que les approximations du régime de faible absorption soient valables (voir partie III.1.c.ii et partie III.2.a). En pratique, on dilue les solutions tel que l'absorbance initiale à la longueur d'onde d'irradiation soit inférieure à 0,1 avec $A(\lambda_{irr}, t = 0) < 0,1$.

Reprenons notre modèle de réaction de A vers B. Ici, A est le réactif **1**, non fluorescent, et B le photoproduit **2**, fluorescent.

Dès lors, l'équation (9') peut être exprimée à partir de l'équation (9) :

$$-\left(\frac{d[A]}{dt}\right)_0 = \left(\frac{d[B]}{dt}\right)_0 = \phi_{A \rightarrow B} I_0^{\lambda_{irr}} (1 - 10^{-A^{réactif A}(\lambda_{irr}, t=0)}) = \phi_{A \rightarrow B} I_A^{abs}(\lambda_{irr}, t = 0) \quad (9')$$

L'injection de la relation (9') dans une forme dérivée de l'équation (11) nous donne accès à la valeur de la tangente à l'origine des courbes de l'évolution de l'intensité de fluorescence notée $I_B^{ém}(\lambda_{irr})$ en fonction du temps d'irradiation :

$$I_B^{ém}(\lambda_{irr})_{A(\lambda_{irr}) \ll 1} \approx \phi_F I_0^{\lambda_{irr}} \ln(10) \varepsilon_B^{\lambda_{irr}} I[B] \quad (11)$$

$$\begin{aligned} \left(\frac{dI_B^{\text{ém}}(\lambda_{\text{irr}})}{dt} \right)_0 &= \phi_F I_0^{\lambda_{\text{irr}}} \ln(10) \varepsilon_B^{\lambda_{\text{irr}}} l \left(\frac{d[B]}{dt} \right)_0 \\ &= \phi_F I_0^{\lambda_{\text{irr}}} \ln(10) \varepsilon_B^{\lambda_{\text{irr}}} l \phi_{A \rightarrow B} I_A^{\text{abs}}(\lambda_{\text{irr}}, t \approx 0) = \alpha_A \end{aligned} \quad (12)$$

Avec ϕ_F le rendement quantique de fluorescence de B sans unité, $I_0^{\lambda_{\text{irr}}}$ la densité de flux de photons reçue par l'échantillon (ou parfois nommée intensité lumineuse incidente) à la longueur d'onde λ_{irr} en $\text{mol.L}^{-1}.\text{s}^{-1}$, $\varepsilon_B^{\lambda_{\text{irr}}}$ le coefficient d'extinction molaire de B à la longueur d'onde d'irradiation λ_{irr} en $\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$, l la longueur du trajet du chemin optique traversant la solution considérée en cm et $I_A^{\text{abs}}(\lambda_{\text{irr}}, t \approx 0)$ la densité de flux de photons absorbés par A à la longueur d'onde λ_{irr} et au début de la photoréaction en $\text{mol.L}^{-1}.\text{s}^{-1}$ (avec $I_A^{\text{abs}}(\lambda_{\text{irr}}, t \approx 0) = I_0^{\lambda_{\text{irr}}} (1 - 10^{-A(\lambda_{\text{irr}}, t=0)})$).

Dès lors, la pente notée α_A de la tangente à l'origine des courbes de $I_B^{\text{ém}}(\lambda_{\text{irr}})$ en fonction du temps d'irradiation de A est proportionnelle à ϕ_F et $\varepsilon_B^{\lambda_{\text{irr}}}$ qui sont supposés identiques quelque soit le dérivé **1** irradié (en faisant l'hypothèse raisonnable que le contre-ion n'influe pas ou peu sur les propriétés d'absorption et d'émission du photoproduit **2**), $I_0^{\lambda_{\text{irr}}}$ et $I_A^{\text{abs}}(\lambda_{\text{irr}}, t \approx 0)$ sont les mêmes pour toutes les solutions, au début de la photoréaction, et car les manipulations sont faites sur le même dispositif à intervalles de temps rapprochés, et l est identique, les mêmes paramètres géométriques et la même cuvette spectroscopique en quartz sont utilisés pour toutes les manipulations.

Dès lors, le rapport de deux pentes α_{A_1} et α_{A_2} des composés A_1 et A_2 nous donne accès au rapport des rendements quantiques de photoréaction associés, ce qui permet d'établir la relation extrêmement simple de l'équation (13) :

$$\frac{\alpha_{A_1}}{\alpha_{A_2}} = \frac{\phi_{A_1 \rightarrow B}}{\phi_{A_2 \rightarrow B}} \quad (13)$$

Cette méthode, dans laquelle est exploitée la valeur de la pente à l'origine, nous semble la plus précise et la plus facile à mettre en oeuvre dans la mesure où nous n'appliquons pas de correction à la courbe de l'émission de fluorescence au cours du temps $I_B^{\text{ém}}(\lambda_{\text{irr}}, t)$. Aussi, l'approximation selon laquelle $I_A^{\text{abs}}(\lambda_{\text{irr}}, t \approx 0)$ est environ identique pour toutes les solutions n'est valable qu'au début de la réaction d'où le choix de n'exploiter que la tangente à l'origine et pas de 'fitter' toute la courbe d'émission de fluorescence.

Ainsi, analysons les résultats de l'application de cette méthode sur les courbes expérimentales obtenues par irradiation dans le spectrofluorimètre.

ii. Résultats expérimentaux

Nous avons donc décidé d'irradier des solutions de même concentration en 6 dérivés hélicoïdaux à savoir ceux avec les groupes partants triflate **1b**, halogénures **1l-o** et ester **1h**. Les spectres d'absorption UV-visible à $t = 0$ sont donnés à la figure 55. On observe que toutes les solutions sont diluées telles que l'absorbance à la longueur d'onde d'irradiation soit inférieure à 0,1 et identique pour chaque espèce.

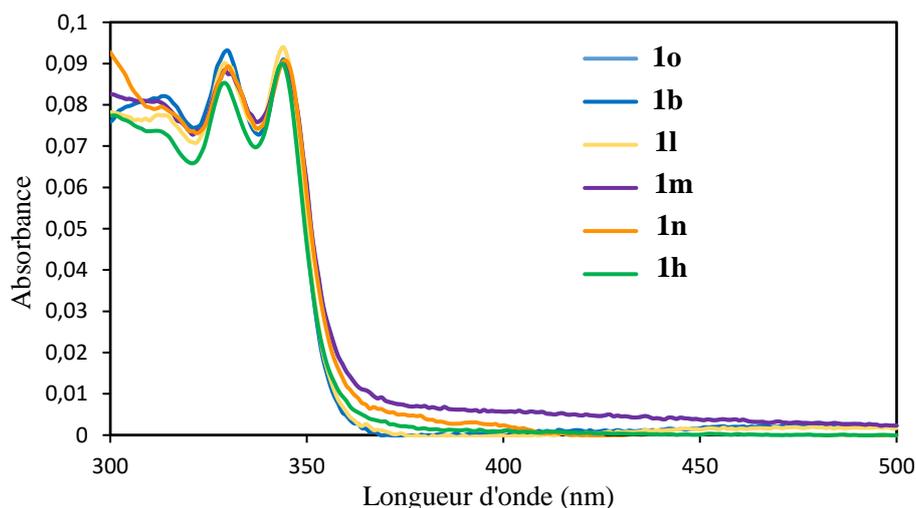


Figure 55. Spectres d'absorption des solutions de **1b**, **1l-o** et **1h** après dilution telle que $A(\lambda_{irr}, t = 0) = 0,09$.

Dès lors, nous avons pu suivre l'évolution de la fluorescence (à 460 nm qui correspond au maximum d'émission de **2**) au cours de l'irradiation à 344 nm de 2,0 mL de solution sous agitation en utilisant le mode cinétique du spectrofluorimètre. Les courbes obtenues sont tracées sur un même graphe après normalisation sur la figure 56.

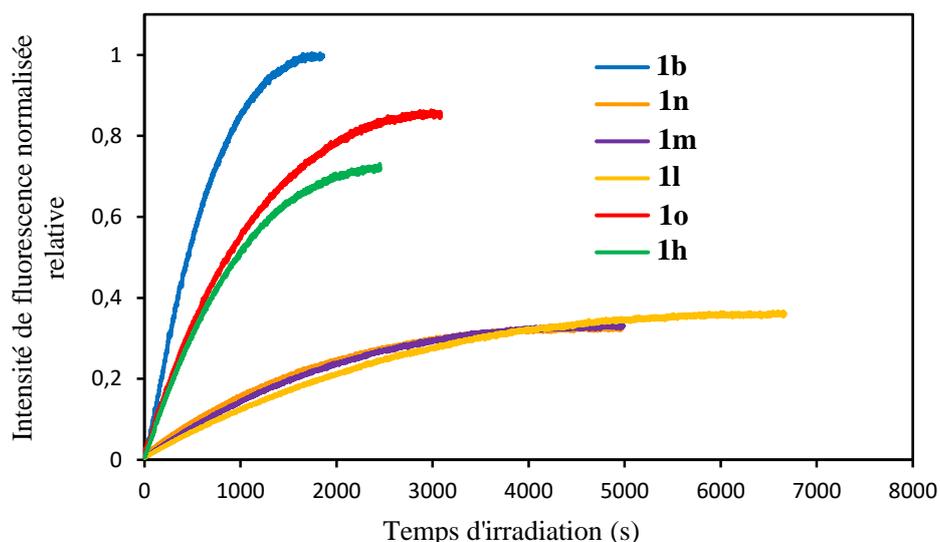


Figure 56. Évolution de l'intensité de fluorescence (à 460 nm) au cours de l'irradiation de solutions de **1** ($A(344 \text{ nm}, t = 0) \approx 0,09$).

Ensuite, nous avons évalué la valeur de la pente à l'origine en appliquant un modèle linéaire sur les premiers points de la courbe (considérés jusqu'à 10% de la valeur maximale plateau). Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 2.

Molécule 1	A (344 nm, $t = 0$)	C_0 (10^{-6} M)	Pente à l'origine (s^{-1}) (nombre de points)	R^2	$\phi_{1 \rightarrow 2}$ (relatifs)
1b	0,091	4,44	884 (96)	0,973	6,1
1l	0,094	7,35	122 (201)	0,996	0,8
1m	0,089	5,05	144 (178)	0,996	1,0
1n	0,915	4,64	162 (112)	0,991	1,1
1o	0,901	7,98	585 (103)	0,966	4,1
1h	0,881	4,55	596 (103)	0,996	4,1

Tableau 2. Approche simplifiée de la détermination des rapports entre rendements quantiques de photoréactions par le suivi en fluorescence.

Ainsi, les résultats du tableau 2 nous montrent tout d'abord que les valeurs des coefficients d'absorption molaires varient beaucoup d'une molécule à l'autre. Le chromophore étant pourtant le même entre chaque molécule, cette observation expérimentale est assez surprenante et peut vraisemblablement s'expliquer par les différences de solubilité et de solvation observées entre les molécules dans le solvant MeCN/H₂O (2/1), ce qui pourrait donc nous conduire à surestimer les concentrations en molécule réellement dissoute dans le milieu réactionnel, et donc fausser nos analyses. Concernant l'analyse des rapports des rendements quantiques, il semblerait que le meilleur groupe partant soit le

triflate **1b** environ 1,5 fois plus rapide que les dérivé fluoré **1o** et ester **1h** eux-même 4 fois plus rapide que les autres halogènes (à savoir le chlorure **1l**, bromure **1m** et iodure **1n**).

Nous décidons de ne pas "fitter" ces courbes car $I_A^{abs}(\lambda_{irr}, t \approx 0)$ est environ identique pour toutes les solutions seulement au début de la réaction. Une observation expérimentale additionnelle appuie cet argument (en plus des raisons explicitées en III.2.b.i) : on observe que, lorsque le plateau en fluorescence est atteint, la photoconversion suivie en UV-visible n'est pas entièrement terminée. En effet, la figure 63 (partie III.3.c) montre la photoconversion d'une solution de **1b** ($C_0 = 89 \mu\text{M}$) dans l'acétonitrile. Le spectre tracé à $t = 1685 \text{ s}$ correspond à celui obtenu au plateau de fluorescence tandis que nous voyons bien que continuer la photoirradiation jusqu'à $t = 2431 \text{ s}$ permet de convertir encore davantage du réactif **1** vers **2**. Effectivement, l'augmentation des bandes vers 400 nm avec conservation des points isobestiques est toujours observée lorsqu'on poursuit l'irradiation. Possiblement, un phénomène de « photobleaching » ou photoblanchiment (diminution de l'intensité d'absorption ou d'émission d'après l'IUPAC)¹²⁸ explique en partie cette observation.

En réalité, bien que le chromophore soit identique après photoirradiation des dérivés de **1**, les contre-ions du composé biscationique **2** seront différents. L'approximation selon laquelle les rendements quantiques de fluorescence ϕ_F et coefficients d'absorption molaires $\epsilon_B^{\lambda_{irr}}$ sont identiques quelle que soit la nature du contre-ion n'est pas nécessairement valable et devrait être vérifiée proprement par une série d'expériences complémentaires. Certes, dans la littérature, plusieurs exemples de dérivés cationiques dont les propriétés d'absorption et d'émission (en solution) dépendent peu de la nature du contre-ion sont décrits.^{139,140} Lorsque de tels changements sont observés, ils sont généralement attribués aux différences de solvation en fonction de la nature du contre-ion et du solvant choisi (puisque le chromophore est identique) qui peut conduire à des phénomènes d'agrégation contrôlés par la polarité du solvant.¹⁴¹ Cependant, les résultats du groupe de J. H. Delcamp qui étudie l'effet du contre-ion sur les propriétés spectroscopiques de dérivés d'indolizine-cyanine montre au contraire une grande variabilité des propriétés d'absorption et d'émission des composés selon la nature du contre-anion.¹⁴² On peut d'ailleurs en profiter pour remarquer que le contre-ion peut aussi jouer un rôle dans la cytotoxicité ou phototoxicité du composé **2** et ses propriétés d'intercalation en vue de son application finale comme ligand de l'ADN anti-cancéreux.^{139,143}

Ainsi, ces résultats préliminaires ne sont pas pleinement concluants, car le modèle appliqué et le traitement des données nécessite de faire beaucoup d'approximations qui ne sont pas entièrement légitimes. De plus, cette technique ne nous permet pas de déterminer une valeur des rendements quantiques de fluorescence ϕ_F mais seulement d'avoir des valeurs relatives en fonction des groupes partants étudiés. Cependant, cette approche, de par sa simplicité de mise en pratique, nous donne des résultats qualitatifs sur la réactivité en fonction de la nature du groupe partant.

Nous pouvons ainsi garder en tête l'ordre des réactivités comparées par ce modèle :



Intéressons-nous à présent à la démarche expérimentale choisie pour la détermination quantitative des rendements quantiques de photoréaction par suivi UV-visible.

III.3. Approche quantitative : mesure des rendements quantiques de photoréactions par suivi UV-visible

L'avantage majeur de la spectroscopie UV-visible (par rapport au suivi en émission de fluorescence) est que l'absorbance est directement proportionnelle à la concentration en espèces en solution (tant qu'on se trouve dans la gamme de linéarité de la loi de Beer-Lambert). À partir des composés **1**, nous avons donc investigué la cinétique de la photoconversion en **2** en se plaçant dans les conditions de faible absorption décrites en partie III.1.c.ii. Nous proposons à présent de décrire notre approche expérimentale puis de présenter les résultats obtenus.

III.3.a. Méthodologie pour la détermination des rendements quantiques de photoréactions

Afin de se placer dans des conditions de faible absorption pour simplifier l'écriture des équations de photocinétique, nous commençons par enregistrer les spectres d'absorption à $t = 0$ pour chaque solution en s'assurant bien que l'absorbance initiale à la longueur d'onde d'irradiation (choisie à 344 nm ou 347 nm pour **1i**) est inférieure à 0,1 (afin d'avoir $A(\lambda_{irr}) \ll 1$).

La figure 57 rassemble les tracés des spectres d'absorption correspondants (tracé du coefficient d'absorption molaire ϵ_A en ordonnée). On remarque que les spectres d'absorption sont tous semblables et impliquent les mêmes transitions électroniques car le chromophore est identique. Seules des faibles variations dans les valeurs des coefficients d'absorption molaires sont relevées.

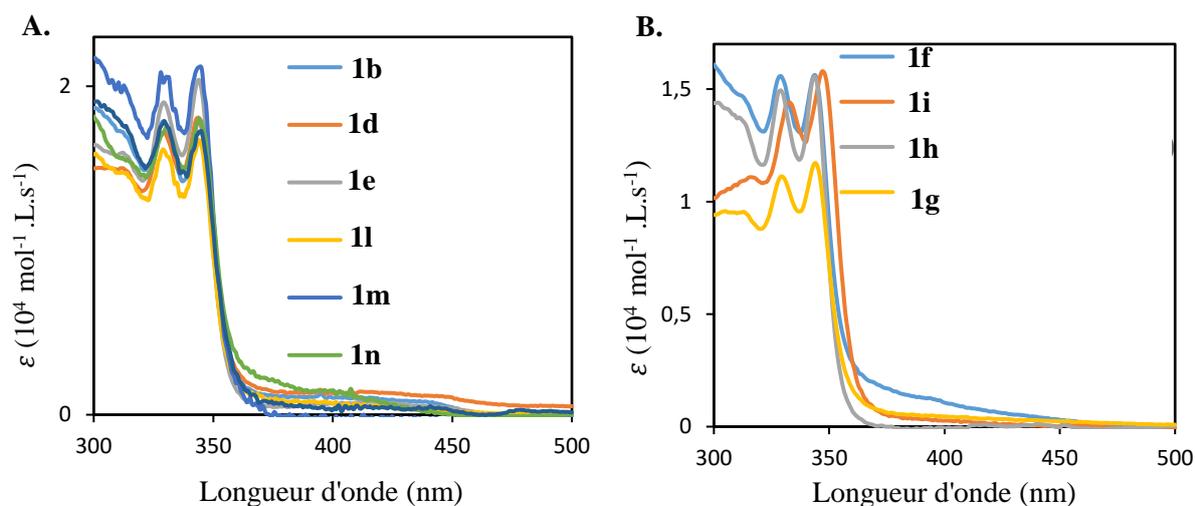


Figure 57. Comparaison des spectres d'absorption initiaux dans un mélange MeCN/H₂O 2/1 des dérivés avec des groupes partants différents. A : triflate **1b**, carboxylate linéaire **1d**, carboxylate aromatique **1e** et les halogénures **1l-n**. B : carbonate **1f**, carbamate **1i**, ester bromé diméthylé **1h** et ester portant les phosphonates **1g**.

Ensuite, nous avons irradié l'ensemble des composés étudiés à la longueur d'onde d'irradiation correspondant au maximum d'absorption à plus haute longueur d'onde. En effet, dans l'optique du traitement anti-cancéreux développé ici, il est plus intéressant d'irradier le plus loin possible dans le "rouge", et avec un produit $\epsilon_A \phi_{1 \rightarrow 2}$ maximisé. Nous reviendrons sur cette optimisation du $\epsilon_A \phi_{1 \rightarrow 2}$ plus tard dans ce chapitre en partie III.5.

En pratique, deux dispositifs d'irradiation ont été mis en place pour cette étude photocinétique : 1) directement dans le spectrofluorimètre (à partir de la lampe à Xénon à 450 mW équipée d'un système de monochromateur (qui fournit environ 2 mW de puissance à 345 nm) 2) en utilisant une LED centrée sur 340 nm (70 mA – 2,3 mW de puissance) focalisée par une lentille sur la cuvette en quartz sous agitation.

Dans un premier temps, nous avons remarqué que les composés phénolique **34**, méthoxy **1c**, dérivés d'amines **1j** et **1k**, et la référence avec H **1p** n'étaient pas capables de se photocycliser sous irradiation. Aucune conversion ni dégradation n'a pu être observée lors de leur irradiation, indiquant une absence complète de photoréactivité sur ces motifs.

En revanche, l'irradiation des autres dérivés nous permet d'observer la photoconversion avec disparition des bandes d'absorption du réactif à 330 nm et 345 nm et l'apparition des nouvelles bandes d'absorption caractéristiques du produit à 400 nm, 413 nm et 439 nm comme exemplifié à la figure 58 lors de l'irradiation de **1b**.

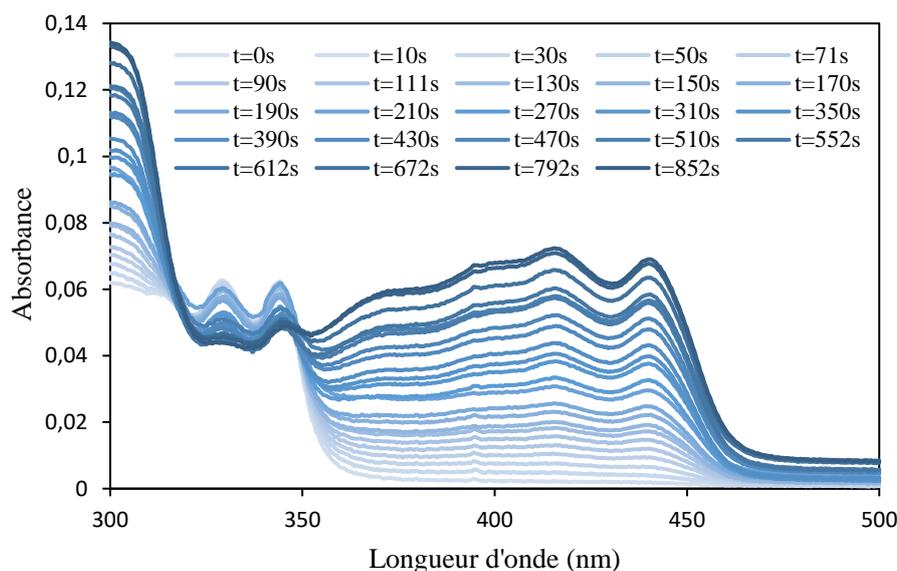


Figure 58. Évolution des spectres d'absorption au cours de l'irradiation d'une solution de **1b** ($C_0 = 3,44 \mu\text{M}$) dans un mélange MeCN/H₂O 2/1.

Ainsi, les spectres UV-visible sont enregistrés manuellement dans un spectromètre UV-visible après différents temps d'irradiation. Malheureusement, contrairement à certains laboratoires et groupes de recherche spécialistes en photochimie notre laboratoire n'est pas équipé d'une plateforme optique pour un enregistrement automatique des spectres UV-visible au cours de la photoréaction comme décrit dans la littérature¹³⁶ ce qui rend ce travail d'enregistrement long et fastidieux.

Pour toutes ces photoconversions, la présence des points isobestiques à 316 nm et 351 nm montrent cependant que la conversion est propre du réactif **1** vers le produit **2** (c'est-à-dire sans formation notable de sous-produit) avec une stœchiométrie inchangée durant la réaction photochimique (d'après la définition et les recommandations de l'IUPAC).¹²⁸ La réaction a été menée dans un mélange d'acétonitrile et d'eau afin de permettre à la fois une bonne solubilisation du réactif **1** (soluble en milieu organique) et du produit **2** (en particulier quand son contre-ion est de nature halogénée, ce qui le rend soluble dans l'eau). En effet, des tentatives de photoréactions des dérivés halogénés dans l'acétonitrile n'ont pas permis de détecter la fluorescence du produit **2**, qui n'était donc vraisemblablement pas soluble dans ces conditions.

Le figure 59 regroupe les spectres obtenus à la fin de la photoconversion des dérivés **1** se photoconvertissant. On observe que les spectres UV-visible obtenus à conversion complète sont quasiment tous superposables entre eux ce qui témoigne de la formation exclusive du produit **2** (dont seule la nature du contre-anion du sel qu'il constitue change). Ces observations correspondent à ce qu'on peut attendre de l'effet d'un contre-anion sur les spectres UV-visible qui diffèrent généralement

peu comme décrit dans la littérature.^{139,140} Pour les dérivés iodé **1n**, bromé **1m** et chloré **1l** et carbamate **1i**, même après de longs temps de réaction, la photoconversion reste incomplète (avec des bandes résiduelles restantes à 345 nm attribuées au réactif). En effet, poursuivre l'irradiation conduit à la perte des points isobestiques ce qui témoigne d'une photodégradation du produit ou d'un photoblanchiment.

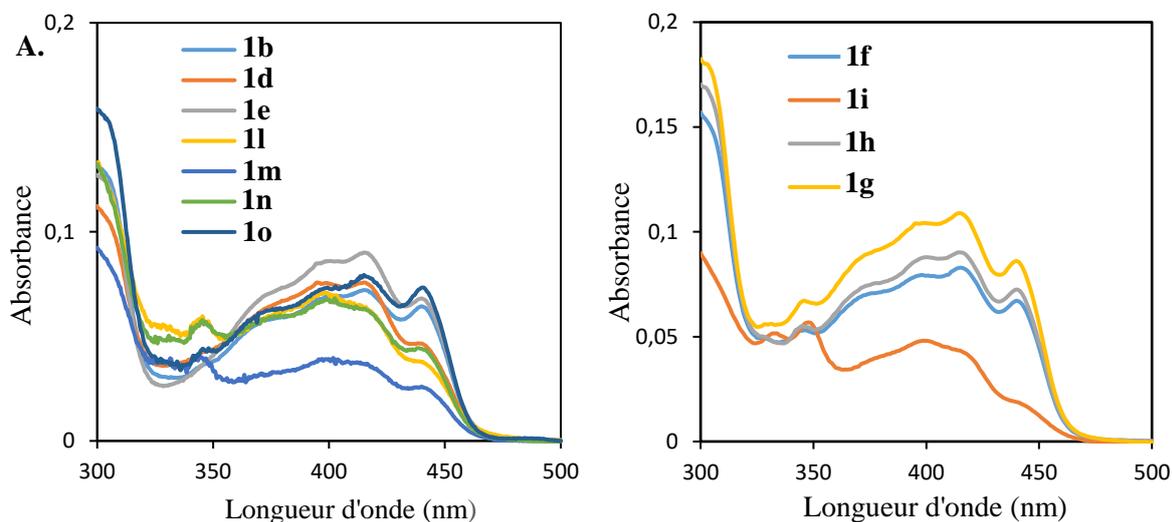


Figure 59. Comparaison des spectres d'absorption finaux dans un mélange MeCN/H₂O 2/1 des dérivés avec des groupes partants différents. A. triflate **1b**, carboxylate linéaire **1d**, carboxylate aromatique **1e** et les halogénures **1l-o**. B. carbonate **1f**, carbamate **1i**, ester bromé diméthylé **1h** et ester portant les phosphonates **1g**.

Pour résumer, on peut remarquer qualitativement trois types de comportements selon la nature des groupements partants lors de l'irradiation des composés **1** : 1) une absence de photoconversion ou photodégradation pour les dérivés azotés **1j** et **1k**, méthoxy **1c**, hydroxyle **34** ou hydrogéné **1p** 2) une photoconversion partielle pour les halogènes les moins efficaces à savoir les dérivés portant des atomes de chlore **1l**, de brome **1m**, d'iode **1n** et le dérivé avec la fonction carbamate **1i** 3) une photoconversion totale pour les meilleurs groupes partants que sont le triflate **1b**, les esters **1d**, **1e**, **1g**, **1h**, la fonction carbonate **1f** et le dérivé fluoré **1o**. Voyons désormais en quoi la détermination des valeurs des rendements quantiques de photocyclisation nous permet d'appuyer cette première observation qualitative.

III.3.b. Résultats expérimentaux

i. Cas général : groupe partant ou lien photolabile différent du PEG

La mesure précise et quantitative du rendement quantique de photocyclisation peut ensuite être réalisée à partir des équations démontrées à la partie III.1.c.ii. à savoir les équations (6) et (9)^{134,136} pour la réaction en une étape de A vers B :

$$\phi_{A \rightarrow B} = \frac{K[A]_0}{I_0^{\lambda_{irr}} (1 - 10^{-A^{\text{réactif}} A(\lambda_{irr})})} \quad (9)$$

$$[B]_t = [A]_0 - [A]_t = [A]_0(1 - e^{-Kt}) \quad (6)$$

Avec $[A]_0$ la concentration initiale en réactif A en mol.L⁻¹, $[A]_t$ et $[B]_t$ les concentrations au cours du temps à l'instant t en réactif A et produit B en mol.L⁻¹, $\phi_{A \rightarrow B}$ le rendement quantique de la photoréaction de A vers B sans unité, $I_0^{\lambda_{irr}}$ la densité de flux de photons reçue par l'échantillon (ou parfois nommée intensité lumineuse incidente) à la longueur d'onde λ_{irr} en mol.L⁻¹.s⁻¹, $\epsilon_A^{\lambda_{irr}}$ le coefficient d'absorption molaire de A à la longueur d'onde d'irradiation λ_{irr} en L.mol⁻¹.cm⁻¹ et $A^{réactifA}(\lambda_{irr}, t = 0)$ l'absorbance de la solution à la longueur d'onde d'irradiation λ_{irr} et à $t = 0$ sans unité.

Dès lors, si on réalise un fit des données de l'absorbance à des longueurs d'onde où seul le produit **2** absorbe par un fit exponentiel, on peut déduire la constante K . La concentration $[A]_0$ est prise comme la concentration calculée lors de la préparation de la solution, $A^{réactifA}(\lambda_{irr}, t = 0)$ est directement tirée du spectre d'absorption du réactif A avant irradiation et $I_0^{\lambda_{irr}}$ est déterminé par actinométrie selon un protocole optimisé dans notre laboratoire et décrite en partie III.3.d.¹⁴⁴

On propose de déduire la constante K grâce à un fit des données à 400 nm, 420 nm et 440 nm avec le modèle suivant :

$$A(\lambda_{suivi}, t) = A_0 + A_1(1 - e^{-Kt}) \quad \text{avec } A_0 \text{ et } A_1 \text{ des constantes de fit} \quad (**)$$

Un exemple de tracé de l'absorbance en fonction du temps d'irradiation est donné à la figure 60.

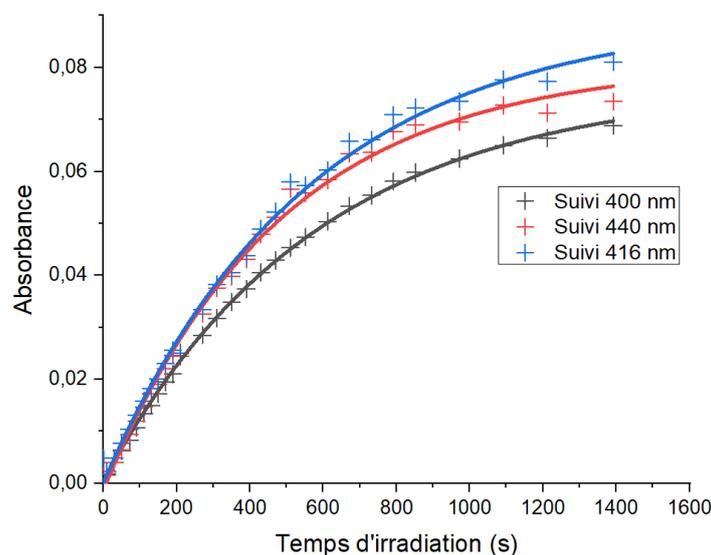


Figure 60. Tracé de l'absorbance à une longueur d'onde donnée (400 nm, 416 nm et 440 nm) en fonction du temps d'irradiation associé à la photoconversion de **1b** ($C_0 = 3,44 \mu\text{M}$) dans un mélange MeCN/H₂O 2/1 (figure 58).

	Suivi à 400 nm (10^{-3} s^{-1})	Suivi à 416 nm (10^{-3} s^{-1})	Suivi à 440 nm (10^{-3} s^{-1})
Constante de fit K	$1,74 \pm 0,02$	$1,84 \pm 0,04$	$2,00 \pm 0,07$

Tableau 3. Valeurs des constantes de fit K selon la longueur d'onde de suivi.

On observe d'après le tableau 3 que les constantes de fit sont légèrement différentes selon la longueur d'onde de tracé, ce qui n'est *a priori*, pas censé être le cas si on suppose que toutes les bandes de 370 nm à 440 nm correspondent à la formation du produit **2** seulement. Nous montrerons en partie III.3.c la présence de produits de photoréactions secondaires qui absorbent peu à 440 nm. Ainsi, nous prendrons la constante de fit associée au suivi à 440 nm pour modéliser la cinétique de formation du produit **2**.

Les valeurs des rendements quantiques calculées selon cette méthode de suivi UV-visible pour les molécules étudiées se photocyclisant sont résumées dans le tableau 4.

Molécule 1	Solvant	K^{LED} (10^{-3} s^{-1})	$\phi_{1 \rightarrow 2}^{LED}$ (%)	K^{fluo} (10^{-3} s^{-1})	$\phi_{1 \rightarrow 2}^{fluo}$ (%)
1k	CH ₃ CN	-	0	-	0
1b	CH ₃ CN	1,50 ± 0,10	5,5	n.d.	n.d.
	CH ₃ CN/H ₂ O (2/1)	2,00 ± 0,07	7,0	2,33 ± 0,08	6,2
	Chloroforme	0,58 ± 0,03	1,6	n.d.	n.d.
	Toluène	0,84 ± 0,04	2,7	n.d.	n.d.
	Ethanol	0,42 ± 0,01	1,7	n.d.	n.d.
1a	CH ₃ CN/H ₂ O (2/1)	n.d.	n.d.	0,26 ± 0,02	0,3
1c	CH ₃ CN	-	0	-	0
1d	CH ₃ CN/H ₂ O (2/1)	n.d.	n.d.	2,84 ± 0,02	7,6
1h	CH ₃ CN/H ₂ O (2/1)	n.d.	n.d.	1,19 ± 0,04	1,3
1e	CH ₃ CN/H ₂ O (2/1)	n.d.	n.d.	4,68 ± 0,06	9,3
1l	CH ₃ CN/H ₂ O (2/1)	0,47 ± 0,01	1,6	n.d.	n.d.
1m	CH ₃ CN/H ₂ O (2/1)	0,55 ± 0,01	1,4	n.d.	n.d.
1n	CH ₃ CN/H ₂ O (2/1)	0,45 ± 0,01	1,4	n.d.	n.d.
1o	CH ₃ CN/H ₂ O (2/1)	0,84 ± 0,01	2,6	n.d.	n.d.
1j	CH ₃ CN	-	0	n.d.	n.d.
1k	CH ₃ CN	-	0	n.d.	n.d.
1p	CH ₃ CN	-	0	n.d.	n.d.
1f	CH ₃ CN/H ₂ O (2/1)	n.d.	n.d.	2,89 ± 0,01	7,5
1i	CH ₃ CN/H ₂ O (2/1)	n.d.	n.d.	0,07 ± 0,04	0,17
1g	CH ₃ CN/H ₂ O (2/1)	n.d.	n.d.	1,45 ± 0,04	1,1

Tableau 4. Constantes cinétiques de photoréactions K^{LED} et K^{fluo} calculées selon le dispositif d'irradiation (LED ou fluorimètre) pour les molécules **1** (suivi à 440 nm) dans différents solvants et rendements quantiques de photoréaction ϕ^{LED} et ϕ^{fluo} associés. (n. d. : non déterminé)

Nous avons tout d'abord vérifié que les deux dispositifs expérimentaux conduisaient bien à des rendements de photoréaction proches. Ainsi, nous avons commencé par irradier le dérivé portant les triflate **1b** dans un mélange CH₃CN/H₂O (2/1). Dans les deux cas, les rendements quantiques obtenus sont très proches et évalués à 7,0% (LED à 340 nm) et 6,2% (spectrofluorimètre à 344 nm). Une amélioration notable des rendements de photoréaction est observée en remplaçant les groupements triflates par les esters **1d** et **1e** qui conduisent tous deux à des rendements plus élevés de respectivement 7,6% et 9,3%. En revanche, les esters **1h** et **1g** sont fortement encombrés stériquement ce qui limite possiblement la libre rotation autour de l'axe biaryle de **1** ce qui peut expliquer les faibles rendements de photocyclisation observés pour ces dérivés (évalués à 1,3% et 1,1%). Aussi, la fonction carbonate, pour laquelle un mécanisme avec départ de CO₂(g) et libération d'éthanoate est attendu, est également

une fonction qui permet une photocyclisation efficace avec un rendement quantique de photoréaction mesuré égal à 7,5% pour le dérivé **1f**. À l'inverse, le carbamate, qui permet la libération de CO₂(g) et d'amine est un moins bon groupe partant, avec un rendement quantique de photoréaction estimé à 0,2% pour **1i**.

Concernant la famille des halogènes, on observe qu'ils sont de moins bons groupes partants que la plupart des dérivés oxygénés, leur rendement quantique de photocyclisation étant systématiquement compris entre 1 et 3%. Les rendements quantiques des dérivés iodé **1n**, bromé **1m** et chloré **1l** sont très proches et compris entre 1,4% et 1,6%. Toutefois, le fluorure conduit à un rendement de photocyclisation deux fois plus élevé par rapport aux autres halogénures et égal à 2,6% pour le dérivé **1o**. La réactivité observée par la comparaison des rendements de photoréaction au sein de la famille des halogènes (avec F > Cl > Br > I) est globalement en adéquation avec celle prévue par l'étude de la littérature en partie I.2.b.i.

Pour conclure, nous avons vu que la méthode de détermination des rendements quantiques de photocyclisation des dérivés **1** par suivi UV-visible nous permet de déduire les groupements partants conduisant aux meilleurs rendements de photocyclisation grâce à un modèle cinétique relativement simple en une seule étape. Les courbes de fit conduisent à de faibles incertitudes sur les valeurs de constantes *K* déduites ce qui semble valider le modèle proposé ici. Concernant la réactivité comparée des groupements partants étudiées, les meilleurs liens ou groupement photolabiles sont les groupements **triflate**, **esters** linéaire ou aromatique et les **carbonates** avec des rendements compris entre 6 et 10%. De plus, les groupements halogénés (excepté le fluor) et esters encombrés (avec des groupements greffés en position alpha) conduisent à de plus faibles rendements quantiques de photoréaction entre 1% et 3%. Enfin, le groupement carbamate est celui conduisant au plus faible rendement de photoréaction inférieur à 1%. En essayant de faire converger le modèle cinétique dans le cas de la molécule pégylée **1a**, nous avons observé un écart expérience-modèle plus grand. Nous proposons donc à présent d'étudier plus en détail le modèle qui peut être appliqué lorsque le groupement partant est de nature pégylée.

ii. Cas particulier du groupe partant PEG (molécule 1a)

Travaux antérieurs

Avant mon arrivée au laboratoire, la photocyclisation du dérivé **1a** avait déjà été étudiée.²⁵ Sa photocinétique avait été évaluée en première approximation, par un suivi de l'évolution temporelle de la fluorescence du photoproduit **2** au cours de son irradiation. La figure 61 montre l'évolution de l'intensité de fluorescence au cours de l'irradiation des dérivés **1a** pégylé et **1b** avec le groupement partant triflate.

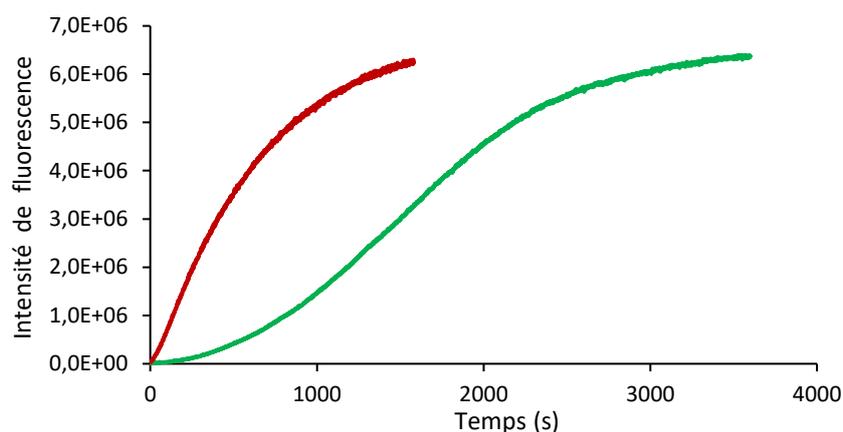


Figure 61. Évolution de l'intensité de fluorescence en fonction du temps sous irradiation à 350 nm de **1b** dans l'acétonitrile (rouge) et de **1a** dans l'eau (vert).²⁵

On remarque que les cinétiques sont assez différentes : pour la molécule **1b** dans l'acétonitrile, l'augmentation de fluorescence suit une courbe de type croissance exponentielle (caractéristique de toutes les molécules étudiées en partie III.3.b.i) contre une courbe sigmoïdale pour le dérivé pégylé **1a** dans l'eau. La signature cinétique sigmoïdale laisse penser que la réaction pourrait être autocatalysée. Ainsi, l'équipe a essayé de réaliser la photocyclisation de **1a** avec et sans ajout de photoproduit **2** mais la cinétique de la photoréaction (évaluée en évolution de fluorescence) et en particulier le temps nécessaire à atteindre le point d'inflexion de la courbe, normalement dépendant de la quantité de photoproduit présent à l'origine, ne s'en est pas trouvée modifiée ce qui exclut l'hypothèse de réaction autocatalysée. De plus, une deuxième expérience dans laquelle la photocyclisation de **1a** en présence d'un ajout de **2** au début de la réaction avec une irradiation non pas à 344 nm mais à 414 nm (maximum d'absorption du photoproduit **2**) a montré que la photoconversion n'avait pas lieu. Ainsi, **2** dans son état excité noté **2*** ne permet pas de déclencher la photoréaction ce qui n'appuie pas, une fois de plus, l'hypothèse de réaction autocatalysée. Dès lors, l'équipe a formulé une nouvelle hypothèse selon laquelle la réaction de photocyclisation du précurseur **1a** aurait lieu en deux étapes avec une première étape de photolyse des PEG et une deuxième étape de photocyclisation. En effet, les PEG sont connus pour être facilement dégradés en conditions fortement oxydantes^{145,146} et d'autant plus lorsque cette oxydation est accompagnée d'une irradiation UV.¹⁴⁷ Dans le cadre de la photoréaction, nous irradiions effectivement dans l'UV et le milieu peut être considéré comme oxydant de par la génération en même temps que la réaction de photocyclisation d'oxygène singulet.

Ainsi, dans cette partie, nous souhaitons investiguer l'hypothèse d'une réaction photochimique en deux étapes successives. Nous tenons également à rappeler à ce stade la mise en garde faite en partie III.2.a selon laquelle assimiler intensité de fluorescence et concentration en photoproduit **2** est incorrect et ne permet pas de quantifier et caractériser proprement la photocinétique (d'autant plus lorsque les

conditions expérimentales de faible absorbance ne sont pas vérifiées, précaution qui n'a pas été prise dans les travaux précédents). Ainsi, les résultats et approches expérimentales réalisées par l'équipe sont remises en question et nous préférons dans cette partie suivre la photocinétique par spectroscopie UV-visible.

En effet, nous observons que l'allure traduisant la photocinétique selon qu'on réalise un suivi en émission de fluorescence ou en absorbance UV-visible rend la tendance sensiblement moins marquée et abrupte en particulier en début de réaction comme l'illustre la figure 62A.

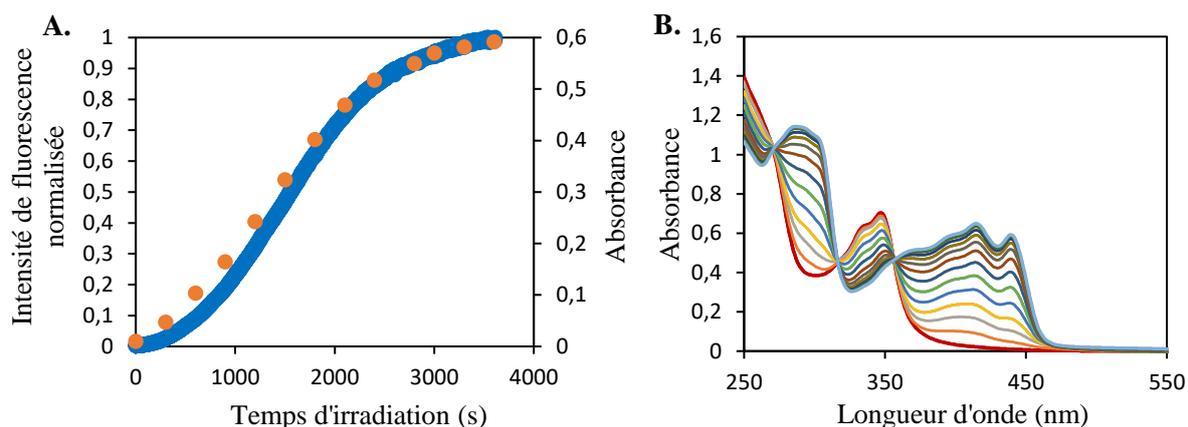


Figure 62. A. Tracé du suivi en émission de fluorescence (normalisé) (courbe bleue) et en augmentation de la bande à 440 nm en UV-visible lors de la photoconversion de droite (en orange). B. Évolution du spectre UV-visible de 1a (C₀ = 35 µM) par excitation continue à 350 nm dans l'eau.

Intéressons-nous donc à présent au modèle photocinétique associé à une photoréaction en 2 étapes et essayons de l'appliquer aux cinétiques observées.

Lois cinétiques de photoréaction pour une réaction en deux étapes

Nous faisons l'hypothèse d'une réaction en deux étapes où A serait le réactif **1**, B un intermédiaire (possiblement résultant d'une photolyse des groupements pégylés sous irradiation) et C le photoproduit final **2**. En reprenant les équations cinétiques montrées en partie III.1.b sur le modèle A donne B, et à partir des travaux de la littérature concernant ces équations cinétiques pour deux réactions successives,^{148,149} nous proposons le modèle cinétique suivant :



$$\frac{d[A]}{dt} = -\phi_{A \rightarrow B} I_A^{abs}(\lambda_{irr}, t) = -\phi_{A \rightarrow B} I_0^{\lambda_{irr}} \varepsilon_A^{\lambda_{irr}} l[A] F(\lambda_{irr}, t) \quad (15)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[B]}{dt} &= \phi_{A \rightarrow B} I_A^{abs}(\lambda_{irr}, t) - \phi_{B \rightarrow C} I_B^{abs}(\lambda_{irr}, t) \\ &= \phi_{A \rightarrow B} I_0^{\lambda_{irr}} \varepsilon_A^{\lambda_{irr}} l[A] F(\lambda_{irr}, t) - \phi_{B \rightarrow C} I_0^{\lambda_{irr}} \varepsilon_B^{\lambda_{irr}} l[B] F(\lambda_{irr}, t) \end{aligned} \quad (16)$$

$$\frac{d[C]}{dt} = \phi_{B \rightarrow C} I_B^{abs}(\lambda_{irr}, t) = \phi_{B \rightarrow C} I_0^{\lambda_{irr}} \varepsilon_B^{\lambda_{irr}} l[B] F(\lambda_{irr}, t) \quad (17)$$

Avec $F(\lambda_{irr}, t) = \frac{1 - 10^{-A(\lambda_{irr}, t)}}{A(\lambda_{irr}, t)}$ d'après la définition de l'absorbance.

Nous avons aussi vu en partie III.1.c.ii que, dans l'hypothèse de conditions de haute dilution (avec $A^{\lambda_{irr}} < 0,1$), le facteur photocinétique pouvait être considéré indépendant du temps et constant égal à sa valeur à $t = 0$. Dès lors, comme pour le passage de l'équation (3) à (3''), on peut simplifier les équations (15), (16) et (17) en (15'), (16') et (17') où les équations différentielles deviennent des équations du premier ordre à coefficients constants facilement résolubles.

$$\frac{d[A]}{dt} = -\phi_{A \rightarrow B} I_0^{\lambda_{irr}} \varepsilon_A^{\lambda_{irr}} l[A] F(\lambda_{irr}, t) \approx -\phi_{A \rightarrow B} I_0^{\lambda_{irr}} \varepsilon_A^{\lambda_{irr}} l[A] F(\lambda_{irr}, t = 0) \quad (15')$$

$$\begin{aligned} \frac{d[B]}{dt} &= I_0^{\lambda_{irr}} \varepsilon_A^{\lambda_{irr}} l[A] F(\lambda_{irr}, t) - \phi_{B \rightarrow C} I_0^{\lambda_{irr}} \varepsilon_B^{\lambda_{irr}} l[B] F(\lambda_{irr}, t) \\ &\approx I_0^{\lambda_{irr}} \varepsilon_A^{\lambda_{irr}} l[A] F(\lambda_{irr}, t = 0) - \phi_{B \rightarrow C} I_0^{\lambda_{irr}} \varepsilon_B^{\lambda_{irr}} l[B] F(\lambda_{irr}, t = 0) \end{aligned} \quad (16')$$

$$\begin{aligned} \frac{d[C]}{dt} &= \phi_{B \rightarrow C} I_0^{\lambda_{irr}} \varepsilon_B^{\lambda_{irr}} l[B] F(\lambda_{irr}, t) \\ &\approx \phi_{B \rightarrow C} I_0^{\lambda_{irr}} \varepsilon_B^{\lambda_{irr}} l[B] F(\lambda_{irr}, t = 0) \end{aligned} \quad (17')$$

On pose alors $a_1 = \phi_{A \rightarrow B} I_0^{\lambda_{irr}} \varepsilon_A^{\lambda_{irr}} lF(\lambda_{irr}, t = 0)$ et $a_2 = \phi_{B \rightarrow C} I_0^{\lambda_{irr}} \varepsilon_B^{\lambda_{irr}} lF(\lambda_{irr}, t = 0)$.

Les équations peuvent alors se simplifier comme suit (avec a_1, a_2 indépendants du temps).

$$\frac{d[A]}{dt} \approx -a_1[A] \quad (15')$$

$$\frac{d[B]}{dt} \approx a_1[A] - a_2[B] \quad (16')$$

$$\frac{d[C]}{dt} \approx a_2[B] \quad (17')$$

La résolution détaillée de ces équations est donnée en partie expérimentale. Nous considérons les conditions initiales suivantes : $[A]_{t=0} = C_0, [B]_{t=0} = [C]_{t=0} = 0$.

Nous obtenons alors après intégrations successives les évolutions temporelles des concentrations en A, B et C suivantes :

$$[A]_t = C_0 e^{-a_1 t} \quad (18)$$

$$[B]_t = \frac{a_1 C_0}{a_2 - a_1} [e^{-a_1 t} - e^{-a_2 t}] \quad (19)$$

$$[C]_t = \frac{C_0}{a_2 - a_1} [a_1 e^{-a_2 t} - a_2 e^{-a_1 t}] + C_0 = C_0 \left[1 - \frac{a_2 e^{-a_1 t} - a_1 e^{-a_2 t}}{a_2 - a_1} \right] \quad (20)$$

Dès lors, nous pouvons relier l'évolution temporelle de l'absorbance (à une longueur d'onde de suivi où seul le photoproduit C absorbe) à l'évolution temporelle de la concentration en photoproduit C :

$$\begin{aligned} A(\lambda_{suivi}, t) &= \varepsilon_C^{\lambda_{suivi}} l [C]_t = \frac{\varepsilon_C^{\lambda_{irr}} l C_0}{a_2 - a_1} [a_1 e^{-a_2 t} - a_2 e^{-a_1 t}] + \varepsilon_C^{\lambda_{irr}} l C_0 \\ &= \varepsilon_C^{\lambda_{suivi}} l C_0 \left[1 - \frac{a_2 e^{-a_1 t} - a_1 e^{-a_2 t}}{a_2 - a_1} \right] \end{aligned} \quad (20')$$

Nous avons donc fait "fitter" nos courbes de photocinétique avec un modèle de la forme $f(t) = Y \left[1 - \frac{a_2 e^{-a_1 t} - a_1 e^{-a_2 t}}{a_2 - a_1} \right]$ et déduit les constantes a_1 et a_2 avec $a_1 = \phi_{A \rightarrow B} I_0^{\lambda_{irr}} \varepsilon_A^{\lambda_{irr}} l F(\lambda_{irr}, t = 0)$ et $a_2 = \phi_{B \rightarrow C} I_0^{\lambda_{irr}} \varepsilon_B^{\lambda_{irr}} l F(\lambda_{irr}, t = 0)$.

D'après notre hypothèse selon laquelle la première étape serait une photolyse des PEG, on peut considérer que le chromophore reste inchangé et donc que $\varepsilon_A^{\lambda_{irr}} = \varepsilon_B^{\lambda_{irr}}$.

Les valeurs des rendements quantiques $\phi_{A \rightarrow B}$ et $\phi_{B \rightarrow C}$ sont ainsi rassemblées dans le tableau 5.

Molécule 1	Solvant	a_1	a_2	$\phi_{A \rightarrow B}$	$\phi_{B \rightarrow C}$
		(10^{-4} s^{-1})	(10^{-4} s^{-1})	(%)	(%)
1a	H ₂ O	4,57 ± 1,49	1,61 ± 0,50	1,22 ± 0,40	0,43 ± 0,13
1s	H ₂ O	8,48 ± 1,51	7,54 ± 2,21	1,13 ± 0,20	1,00 ± 0,29

Tableau 5. Détermination des rendements quantique des deux étapes de la photoréaction de **1** vers **2** dans le cas où le lien photolabile est un PEG.

La molécule **1s** sera présentée dans le chapitre 3 mais est décrite sur l'intercalaire en annexe. Si on considère que la première étape correspond à une photolyse des PEG (hypothèse évidemment simpliste, dans la mesure où plusieurs mécanismes concurrents pourraient intervenir dans ce processus et aboutir à un modèle cinétique beaucoup plus complexe que celui supposé par cette approximation) et la deuxième étape à la réaction de photocyclisation, on peut comparer la valeur du rendement quantique $\phi_{B \rightarrow C}$ aux rendements quantiques mesurés en partie III.3.b.i pour les autres groupements partants. Dès lors, il semble que les PEG sont des groupements partants plutôt mauvais avec des rendements compris entre 0,1 et 1%. On peut remarquer que les incertitudes sur les valeurs de a_1 et a_2 sont élevées mais restent plus faibles que dans le cas d'une hypothèse de réaction en une seule étape suivant une cinétique d'ordre 1, ajustable par un modèle monoexponentiel.

Pour conclure sur la partie III.3.b, nous avons développé deux méthodes pour déterminer les valeurs des rendements quantiques de photoréaction selon que le groupement partant soit un PEG ou non. En

effet, la cinétique et donc le mécanisme de la photoréaction ne semble pas identique entre ces deux familles de composés : pour la majorité des groupements partants, un modèle en une seule étape permet de “*fitter*” les données avec de faibles incertitudes grâce à un modèle mono-exponentiel tandis que dans le cas des dérivés portant un lien PEG, la réaction semble se dérouler en deux étapes successives ce qui peut expliquer l’allure sigmoïdale des cinétiques observées. Les études photocinétiques par absorbance UV-visible montrent que les meilleurs groupements partants sont les **esters**, **carbonate** et **triflate** avec, sans encombrement stérique, des rendements compris entre **6%** et **10%**. Les halogènes sont de moins bons groupes partants avec des rendements compris entre 1% et 3% mais leur évolution suit la tendance attendue au sein de cette famille. Le dérivé portant les liens photolabiles de type carbamate peut quant à lui également être impliqué dans des réactions de photocyclisation mais de manière peu efficace avec un rendement quantique de photoréaction de 0,17%. Enfin, les dérivés azotés, hydrogéné et **34** et portant un méthoxy ne conduisent pas à des réactions de photocyclisation dans les conditions opératoires explorées. Concernant les molécules portant des liens PEG, la tendance observée pourrait être expliquée par un mécanisme en deux étapes impliquant dans un premier temps la photolyse des PEG puis dans un deuxième temps la photocyclisation avec la substitution nucléophile intramoléculaire. Les rendements quantiques de photoréaction sont très faibles et inférieurs à 1% mais l’avantage majeur de ces composés est de permettre une solubilité en milieu aqueux tant du précurseur de photoréaction que du produit cyclisé, un pré-requis important pour assurer la solubilité en milieux biologiques des dérivés que nous développons.

III.3.c. Justification du choix de la longueur d’onde de suivi de la photoréaction pour le calcul du rendement quantique de photoréaction

Comme expliqué en partie III.3.b.i, nous choisissons ici de suivre la photoréaction et d’appliquer le modèle exponentiel sur la courbe de tracé de l’absorbance mesurée à 440 nm en fonction du temps d’irradiation. En effet, l’expérience nous permettant d’isoler le photoproduit **2** montre que des produits secondaires de photodégradation sont formés au cours de l’irradiation (alors même que les points isobestiques sont toujours observés).

*i. Protocole pour isoler le diazonia **2***

L’objectif de cette manipulation est d’isoler proprement le produit **2**. Pour ce faire, on procède à l’irradiation d’une solution concentrée en **1b** dans MeCN ($C_0 = 89 \mu\text{M}$) jusqu’à ce que les points isobestiques ne soient plus préservés. Les spectres d’absorption UV-visible correspondants à 3 temps d’irradiation différents sont donnés à la figure 63. Le spectre obtenu à la fin de la réaction est celui obtenu après 2431s d’irradiation (en gris).

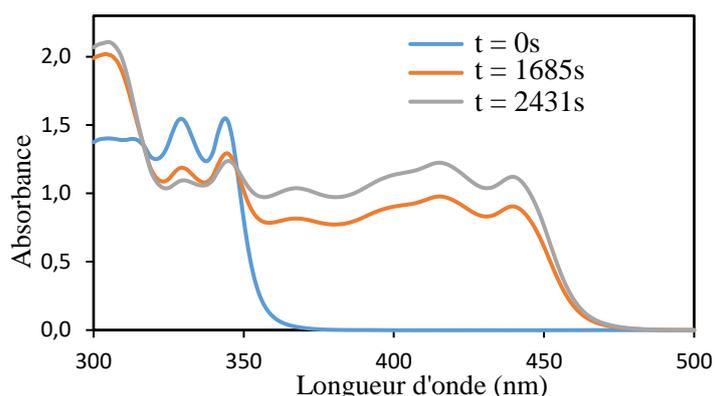


Figure 63. Suivi des spectres d'absorption lors de l'irradiation d'une solution de **1b** ($C_0 = 89 \mu\text{M}$) dans l'acétonitrile.

L'objectif est ensuite de séparer le produit **2** du mélange réactionnel. Notre idée est de réaliser un transfert de phase du produit **2** d'abord soluble en milieu organique grâce aux groupements triflates, puis extrait de la phase organique vers la phase aqueuse par échange de contre-ion, ici, par des chlorures. Le principe est illustré à la figure 64. Le produit cyclisé bicationique peut alors être séparé du précurseur de photocyclisation, strictement organosoluble, et d'éventuels autres produits de photodégradation.

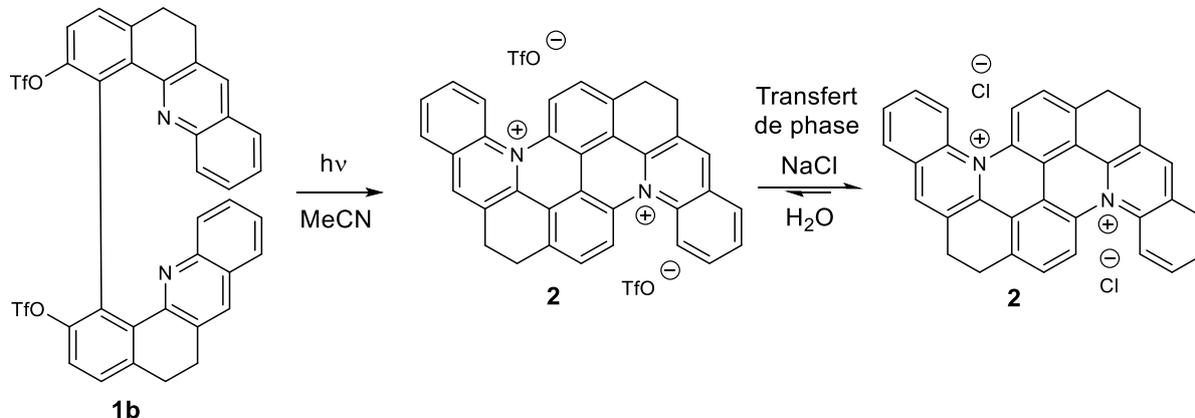


Figure 64. Principe du transfert de phase pour isoler **2**.

Pour ce faire, le contenu de la cuvette spectroscopique (2 mL) est alors évaporé puis repris dans un mélange de 4 mL de CH_2Cl_2 /eau salée 1/1 (NaCl dans H_2O). Ce mélange est laissé sous agitation pendant 10 minutes (temps nécessaire à ce que le spectre UV-visible de la phase organique reste inchangé). La concentration en chlorure de sodium (ici $[\text{NaCl}]_0 = 94 \mu\text{M}$) est choisie telle que NaCl soit le réactif limitant pour l'extraction (supposée complète) de **2**. Ainsi, la concentration de **2** en phase aqueuse est égale à $\frac{[\text{NaCl}]_0}{2} = 47 \mu\text{M}$ (car il faut deux équivalents de NaCl pour un équivalent de diazonia **2**). Cette extraction permet d'obtenir une solution en **2** en phase aqueuse estimée à $47 \mu\text{M}$ sans NaCl en excès. Les spectres d'absorbance en réactif **1b** (normalisé), de la phase organique après extraction de **2**

(post photoirradiation) et de la phase aqueuse contenant, *a priori*, **2** seulement sont donnés à la figure 65.

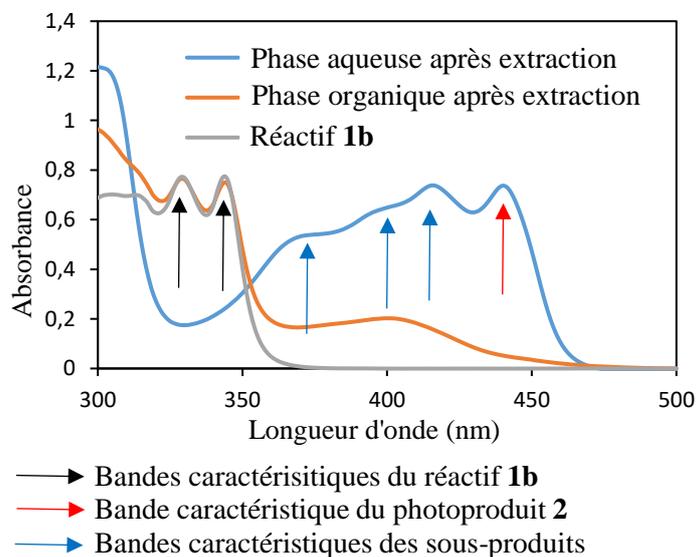


Figure 65. Spectres d'absorption de **1b** avant irradiation (dans MeCN, normalisé), de la phase organique (dans MeCN) après extraction de **2**, de la phase aqueuse (donc de **2** dans l'eau).

ii. *Interprétation de l'expérience et justification du suivi à 440 nm*

On observe que la phase organique possède en plus du réactif **1b** des bandes d'absorption vers 400 nm attribuées à des produits de photodégradation non-identifiés. La formation de ces produits est à l'origine de la déviation des valeurs de constantes cinétiques K lors du suivi à différentes longueurs d'onde (voir tableau 3).

Ces produits secondaires absorbent majoritairement autour de 400 nm comme l'illustre la figure 65.

Ainsi, il apparaît que l'augmentation de la bande d'absorption à 440 nm est caractéristique de la formation du photoproduit **2** et que la contribution de la formation des produits secondaires de photodégradation est faible à cette longueur d'onde de suivi d'où ce choix pour le fit des courbes de l'absorbance en fonction de temps d'irradiation.

La formule du rendement quantique de photocyclisation (donné dans l'équation (9)) fait apparaître la densité de flux de photons reçue par l'échantillon (ou parfois nommée intensité lumineuse incidente) à la longueur d'onde λ_{irr} notée $I_0^{\lambda_{irr}}$ en $\text{mol.L}^{-1}.\text{s}^{-1}$, dont l'estimation précise n'a jusqu'ici pas été explicitée. Nous proposons à présent de détailler la détermination de ce flux de photons par actinométrie.

III.3.d. Détermination de $I_0^{\lambda_{irr}}$ par actinométrie (étude de la réaction de NBA en ANBA)

L'actinométrie est une technique qui consiste à déterminer le flux de photons incident sur un échantillon. La mesure peut être réalisée de façon "absolue" et directe par radiométrie avec utilisation de photodétecteurs (tels que des photomultiplicateurs) ou de détecteurs thermiques (comme les thermocouples). Cependant, ces instruments ne permettent pas de réellement déterminer le flux de photons reçus par un échantillon si le détecteur associé ne couvre pas l'ensemble du volume irradié par le dispositif. Plus généralement, la communauté de photochimistes préfère réaliser une mesure "relative" ou indirecte en réalisant une réaction photochimique sur un système modèle appelé actinomètre chimique dont le rendement de photoréaction est connu et dont le suivi cinétique de la formation du photoproduit est facile. L'avantage majeur des actinomètres chimiques est qu'ils peuvent être irradiés exactement selon les mêmes conditions que l'échantillon à étudier (même cuvette ou photoréacteur, géométrie du dispositif d'irradiation, agitation...). De nombreux actinomètres chimiques existent¹²⁷ mais notre laboratoire a développé une méthode de suivi par irradiation du 2-nitrobenzaldéhyde noté NBA.¹⁴⁴ Sous irradiation UV (entre 280-405nm), le NBA se convertit en acide ortho-nitrobenzoïque ANBA avec un rendement de photoréaction de 0,41.¹⁵⁰

On cherche à se placer dans les conditions d'absorption totale décrite en partie III.1.c.i afin de simplifier l'écriture de l'équation photocinétique ; dès lors, on peut écrire l'équation (3') :

$$v_a(A) = -\frac{d[A]}{dt} = \phi_{A \rightarrow B} I_A^{abs}(\lambda_{irr}, t) \approx \phi_{A \rightarrow B} I_0^{\lambda_{irr}} \quad (3')$$

On a donc une cinétique de pseudo ordre zéro. En intégrant entre l'instant t et l'instant $t = 0$, on a :

$$\frac{d[A]}{dt} \approx \phi_{A \rightarrow B} I_0^{\lambda_{irr}}$$

$$[A]_t - [A]_0 = \phi_{A \rightarrow B} I_0^{\lambda_{irr}} t = k_{act} t$$

$$\text{Soit } k_{act} \approx \phi_{A \rightarrow B} I_0^{\lambda_{irr}} = \phi_{A \rightarrow B} \frac{q_p^0}{V N_A} \quad \text{Soit } q_p^0 = \frac{V N_A k_{act}}{\phi_{A \rightarrow B}} \quad (4)$$

Avec $[A]_t$ et $[A]_0$ les concentrations en réactifs aux instants t et à l'instant initial, q_p^0 le flux de photons incident sur l'échantillon (en nombre) en s^{-1} , $I_0^{\lambda_{irr}}$ la densité de flux de photons reçue par l'échantillon (ou parfois nommée intensité lumineuse incidente) à la longueur d'onde λ_{irr} en $\text{mol.L}^{-1}.\text{s}^{-1}$, k_{act} la constante de vitesse de la réaction d'actinométrie en $\text{mol.L}^{-1}.\text{s}^{-1}$, t la durée d'irradiation à l'instant t en s, V le volume total de solution irradiée en L et N_A le nombre d'Avogadro en mol^{-1} .

Ainsi, il suffit de connaître le volume de solution irradié sous agitation, le rendement quantique de photoréaction tabulé pour la photoréaction considérée, et de déterminer expérimentalement la constante de fit linéaire des données de la concentration en A au cours du temps (ou du produit B).

Dès lors, nous commençons par préparer une solution de 2-nitrobenzaldéhyde dans de l'acétonitrile puis vérifions que son absorbance à la longueur d'onde d'irradiation choisie pour réaliser l'actinométrie est bien supérieure à 2. Ensuite, on place une cuvette spectroscopique contenant 2,0 mL de la solution dans le dispositif d'irradiation sous agitation. On choisit de suivre la conversion du réactif en produit par HPLC : nous allons donc suivre la réaction en préparant les échantillons dans des piluliers dans lesquels on dissout 10 µL de milieu réactionnel dans 50 µL d'acétonitrile. On réalise un prélèvement de solution toutes les 10 minutes d'irradiation pendant 1h. Pour l'HPLC, des travaux exploratoires nous ont conduit à choisir une colonne ZORBAX Eclipse XBD-C8 (porosité 3,5 µM) 3,0 mm x 150 mm et une élution dans un mélange MeCN/H₂O 1/1 avec un débit de 0,5 mL/min (injection 1µL, détection UV 254 nm).

Les temps de rétention du réactif NBA et du photoproduit sont respectivement 3,54 minutes et 0,98 minutes. Dès lors, le ratio des deux pics grâce à la mesure de l'aire sous la courbe nous donne le pourcentage de conversion du NBA en photoproduit correspondant. On peut alors tracer la courbe de la concentration en NBA au cours du temps d'irradiation dont un exemple est donné à la figure 66.

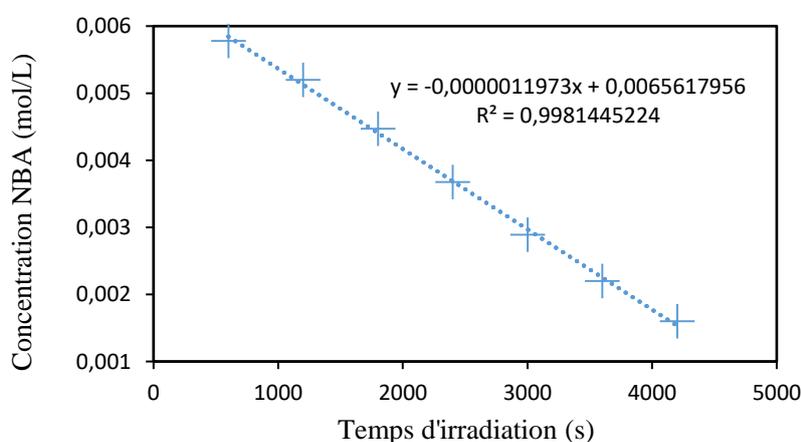


Figure 66. Tracé de la concentration en NBA en fonction du temps d'irradiation et modélisation affine. La pente nous donne accès à la constante de fit d'actinométrie notée k_{act} .

Ainsi, on obtient pour cette expérience $k_{act} = 1,20 \pm 0,06 \cdot 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$.

Dès lors, pour une irradiation de 2,0 mL de solution sous agitation, on peut calculer :

$$q_p^0 = \frac{VN_A k_{act}}{\phi_{A \rightarrow B}} = \frac{2,0 \cdot 10^{-3} \times 6,022 \cdot 10^{-23} \times 1,20 \cdot 10^{-3}}{0,41}$$

$$q_p^0 = 3,5 \cdot 10^{15} \text{ s}^{-1} \text{ ou } I_0^{\lambda_{irr}} = 2,9 \cdot 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$$

Il s'agit de valeurs dont les ordres de grandeurs correspondent à ceux déjà répertoriés dans la littérature pour une source de puissance lumineuse incidente ‘moyenne’.^{144,151} Ce flux de photons peut aussi être converti en puissance rayonnante en watt à partir du flux de photons incident sur l'échantillon q_p^0 (en nombre) en s^{-1} comme suit :^{128,144,151}

$$P = \frac{q_p^0 \cdot h \cdot c}{\lambda}$$

Avec h la constante de Planck ($h = 6,63 \times 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s}$), c la célérité de la lumière dans le vide ($c = 3,00 \times 10^8 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$) et λ la longueur d'onde de la source lumineuse en m. Ici, on obtient :

$$P = \frac{q_p^0 h \cdot c}{\lambda} = \frac{3,52 \cdot 10^{15} \times 6,63 \times 10^{-34} \times 3,00 \times 10^8}{344 \times 10^{-9}}$$

$$P = 2,0 \times 10^{-3} \text{ W}$$

Ainsi, la puissance rayonnante de notre source d'irradiation dans le spectrofluorimètre est de quelques mW ce qui correspond aussi aux valeurs précédemment trouvées sur un système identique dans des travaux de thèse antérieurs du laboratoire.^{144,151}

Ces valeurs sont ensuite réinjectées dans la formule du rendement quantique de photoréaction afin de le déterminer.

Nous proposons finalement de comparer et confronter les données obtenues par suivi de fluorescence et par étude de la cinétique en suivi UV-visible.

III.3.e. Comparaison des résultats des rendements quantiques obtenus par spectroscopie de fluorescence et UV-visible

On souhaite évaluer ici si les résultats préliminaires obtenus lors de l'étude de la photoréaction par le suivi cinétique en émission de fluorescence de la partie III.2 permettent de soutenir les résultats quantitatifs obtenus lors de la détermination propre des rendements de photocyclisation par suivi UV-visible en partie III.3. Les résultats des tableaux 2 et 4 sont donc résumés ci-dessous dans le tableau 5. Y sont reportées les valeurs des rendements quantiques (colonne 1) de photoréaction ainsi que leur comparaison relative (colonne 2) puis les rendements quantiques relatifs déterminés par le suivi en spectrofluorimétrie (colonne 3).

Molécule 1	ϕ^{fluo} (%)	ϕ (relatifs) Suivi UV	ϕ (relatifs) Suivi fluo
1b	6,2	4,4	6,1
1l	1,6	1,1	0,8
1m	1,4	1,0	1,0
1n	1,4	1,0	1,1
1o	2,6	1,8	4,1
1h	1,3	0,9	4,1

Tableau 6. Résumé des résultats sur les rendements quantiques de photoréaction obtenus par suivi de l'intensité de fluorescence (partie III.2) et suivi UV-visible (partie III.3).

Ces résultats montrent que globalement la tendance approchée par le suivi en fluorescence est similaire à celle obtenue en UV-visible avec, à savoir, **OTf** >> **F** >> **Cl** \approx **Br** \approx **I**. Le résultat concernant le bis ester **1h** est plus surprenant et ne nous permet pas de conclure à ce stade sur son efficacité comme groupe partant. Possiblement, pour cette photoréaction à partir de **1h**, le contre-anion du diazonia **2**, dont la nature n'a pas été prouvée, change drastiquement les propriétés d'émission du photoproduit obtenu et les surévalue vraisemblablement. C'est le seul contre-ion des composés étudiés ici dont on peut prédire qu'il est faiblement lié au diazonia (car encombré) et qu'il est possiblement impliqué dans d'autres réactions chimiques subséquentes (telles que des réactions acido-basique).

De plus, une analyse numérique des données obtenues montre que les rapports relatifs entre valeurs des rendements quantiques sont assez différents entre les deux méthodes comparées ici. Ainsi, ces résultats semblent appuyer nos mises-en-garde de la partie III.2 selon lesquelles les rendements quantiques de fluorescence ne sont pas nécessairement tous égaux entre les différents produits **2** selon la nature du contre-anion associé. Pour la comparaison des courbes obtenues par suivi de la cinétique de l'émission de fluorescence, nous préférons donc nous limiter à des interprétations qualitatives des tendances observées, et utiliser la spectrophotométrie d'absorption pour les estimations précises de rendements quantiques.

Pour conclure sur cette partie III.3., nous avons mis au point pour la première fois au laboratoire une méthode de détermination fiable des rendements quantiques de photoréaction par suivi UV-visible. Le suivi par spectroscopie de fluorescence nous permet, quant à lui, d'estimer uniquement qualitativement la photocinétique de la réaction mais sa simplicité de mise en œuvre est très pratique pour l'étude de nouveaux composés (au moins pour estimer la faisabilité de la photoréaction). Nous avons montré que les meilleurs liens photolabiles sont les esters et carbamates et les groupements triflates avec des rendements quantiques de photoréaction plutôt bons estimés entre 6% et 10%. Cependant, le travail d'enregistrement un par un des spectres UV-visible étant long et fastidieux, nous n'avons pas répété de

manière systématique les manipulations pour tous les dérivés **1** présentés. La reproductibilité des mesures pour tous les composés étudiés donnerait plus de crédit à ces mesures pour une détermination précise de la valeur du rendement quantique de photoréaction. Ici, nous souhaitons surtout comparer entre eux les valeurs des rendements quantiques et nous intéresser à des tendances, nous considérons alors nos mesures assez fiables pour une telle étude.

Afin d'améliorer la fiabilité de nos résultats, nous devrions améliorer notre dispositif expérimental pour un tracé automatique des spectres UV-visible enregistrés au cours de l'irradiation continue des composés développés. Cette stratégie est envisageable dans le futur, le laboratoire étant équipé de spectrophotomètre *ocean optics* à fibre optique et détecteur à barette de diodes, permettant une mesure de spectres large bande sur des intervalles de temps inférieurs à la seconde et un suivi continu durant l'irradiation.

Pour la comparaison des rendements quantiques de photoréactions entre différentes espèces, nous avons toujours préparé nos solutions dans un mélange MeCN/H₂O 2/1 afin d'assurer une bonne solubilité du réactif **1** et du photoproduit **2**. Nous nous sommes donc ensuite interrogés sur l'influence du solvant pour l'étude de la réaction photochimique et c'est ce que nous proposons d'étudier dans la partie suivante.

III.4. Solvatochromisme : influence du solvant sur les propriétés spectroscopiques de **1** et **2** et sur la photocyclisation

Dans cette partie, nous cherchons à évaluer le solvatochromisme du réactif **1** (en absorption) et du photoproduit **2** en absorption et en émission ainsi que l'influence du choix du solvant sur la photoréaction de **1** vers **2**. Pour ce faire, nous préparons différentes solutions de **1b** (dérivé triflate) dans les solvants acétonitrile, mélange acétonitrile/eau, chloroforme, toluène, éthanol, DMSO, dichlorométhane, acétone, THF et cyclohexane. Ces solvants possèdent à la fois des polarités (caractérisée par leurs moments dipolaires permanents), pouvoirs dissociants (associées à leur constante diélectrique ϵ_r), proticités et viscosités différents. Bien que le pouvoir dissociant ne soit pas le seul paramètre permettant d'interpréter les phénomènes de solvatochromisme, il est considéré comme l'une des grandeurs de référence dans la littérature. De plus, nous choisissons les solvants tels que leur longueur d'onde de coupure ou "cut-off" (qui correspond à la longueur d'onde UV limite pour laquelle on considère que la détermination de l'absorbance du photoréactif n'a plus de sens car le solvant absorbe trop) soit assez faible et en pratique prise en dessous de 300 nm (sauf pour l'acétone).¹⁵²

Le tableau 7 rassemble les valeurs de longueurs d'onde de coupure et de constantes diélectriques ϵ_r pour les solvants étudiés dans cette partie.

Solvant	Longueur d'onde de coupure (nm)	ϵ_r
CH ₃ CN	190	35,9
CH ₃ CN/H ₂ O (2/1)	/	/
Chloroforme	245	4,8
Toluène	285	2,4
Éthanol	204	24,5
DMSO	277	46,8
Dichlorométhane	233	8,9
Acétone	330	20,6
THF	245	4,8
Cyclohexane	200	2,0

Tableau 7. Propriétés des solvants choisis pour l'étude du solvatochromisme et/ou de la photocinétique de la photoréaction de **1b** vers **2**.

Dans un premier temps, nous évaluerons les effets de solvatochromisme de façon qualitative concernant le réactif **1b** et le photoproduit **2** dans le mélange final obtenu au cours de la photoréaction. Dans un deuxième temps, nous essayerons d'analyser si une tendance concernant les propriétés des solvants choisis peut se dégager concernant l'efficacité de la photoréaction.

III.4.a. Solvatochromisme

i. Spectres d'absorption du réactif 1b en fonction du solvant

Nous avons souhaité dans un premier temps déterminer si les propriétés d'absorption du réactif étaient impactées par le choix du solvant. Ainsi, nous avons enregistré les spectres d'absorption du réactif **1b** à concentrations proches dans différents solvants à savoir dans l'acétone, le chloroforme, le dichlorométhane, l'éthanol, le toluène, le cyclohexane, le DMSO, le THF, l'acétonitrile et un mélange acétonitrile/eau 2/1. Les spectres obtenus sont rassemblés à la figure 67.

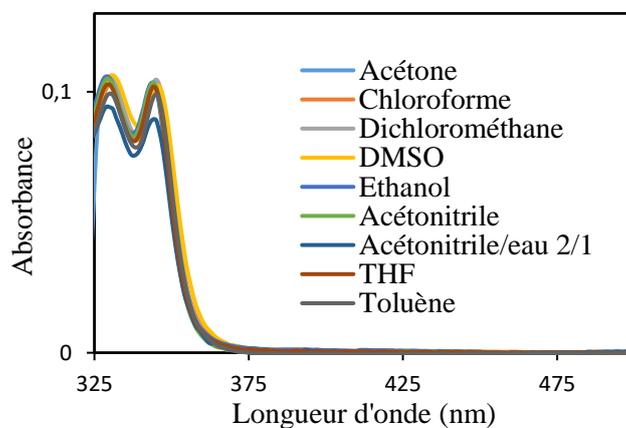


Figure 67. Spectres d'absorption normalisés de **1b** dans différents solvants avant irradiation.

Le solvatochromisme est ici très peu marqué avec des valeurs de longueurs d'ondes d'absorption maximale variant peu en fonction du solvant. Dans le cas de l'étude des dérivés de **1**, le chromophore de la molécule qui lui confère ses propriétés d'absorption est le motif quinoléine. La littérature montre effectivement que la quinoléine ne subit quasiment aucun solvatochromisme concernant sa bande d'absorption la plus élevée vers 312 nm ce qui est en accord avec nos observations.¹⁵³

Un très faible effet bathochrome est observé (notamment dans le cas du DMSO qui est le solvant le plus polaire utilisé ici). Ceci suggère que l'état excité est davantage stabilisé que l'état fondamental par des solvants polaires ce qui réduit la différence énergétique observée entre les deux niveaux d'énergie à l'origine des longueurs d'onde d'absorption maximales notées $\lambda_{max,1}$ et $\lambda_{max,2}$ plus élevées dans le DMSO que dans les autres solvants. Les valeurs numériques de ces longueurs d'onde d'absorption maximales sont données dans le tableau ci-après.

Solvant	ϵ_r	$\lambda_{max,2}$ (nm)	$\lambda_{max,1}$ (nm)
CH ₃ CN	35,9	344	329
CH ₃ CN/H ₂ O (2/1)	/	344	329
Chloroforme	4,8	345	330
Toluène	2,4	345	330
Ethanol	24,5	344	329
DMSO	46,8	346	331
Dichlorométhane	8,9	345	330
Acétone	20,6	344	329
THF	4,8	344	329
Cyclohexane	2,0	344	329

Tableau 8. Solvatochromisme du réactif **1b**.

En résumé, le solvatochromisme du réactif de type bis-quinoléine est très faible et ne permet pas de dégager une tendance selon la polarité du solvant. Intéressons-nous maintenant à l'étude du solvatochromisme du diazonia **2** obtenu après photoconversion.

ii. Spectres d'absorption du photoproduit 2 en fonction du solvant

Afin d'étudier simplement le solvatochromisme du photoproduit **2**, nous réalisons la photoréaction en irradiant les solutions de **1b** dans différents solvants dans le spectrofluorimètre à 344 nm et enregistrons les spectres UV-visible du mélange réactionnel en fin de conversion (suivi par UV-visible et arrêt de la réaction lorsque les points isobestiques ne sont plus observés). Les spectres UV-visible obtenus en fin de réaction sont tracés à la figure 68.

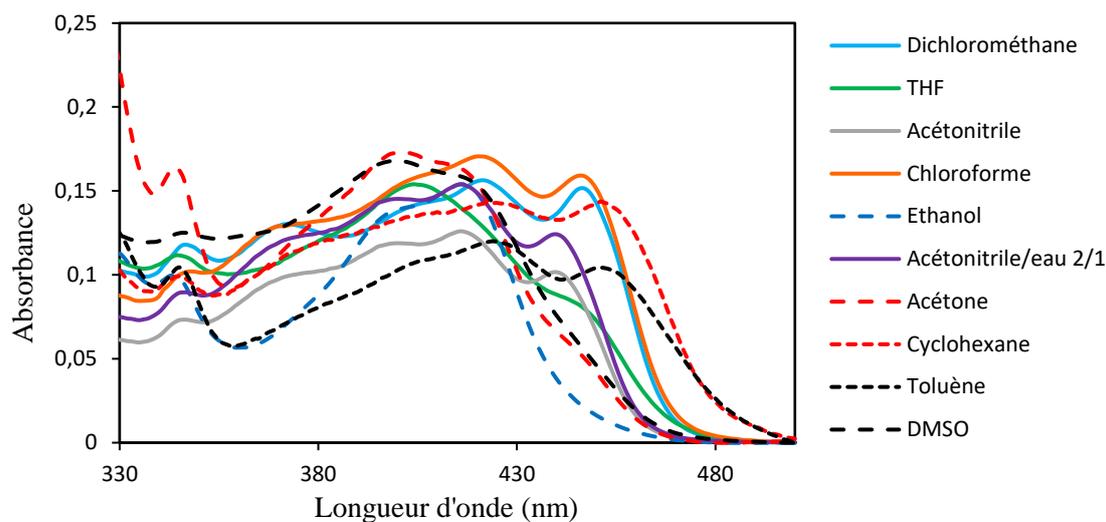


Figure 68. Spectres UV-visible normalisés obtenus en fin de conversion de **1b** dans différents solvants.

Contrairement au cas du réactif **1b**, on observe que le photoproduit **2** dont la signature spectrale se situe entre 370 et 470 nm est bien plus dépendante du choix du solvant à la fois en ce qui concerne l'allure des spectres obtenus et également des longueurs d'onde d'absorption. Nous avons aussi montré précédemment en partie III.3.c que la bande caractéristique du photoproduit est celle située à plus haute longueur d'onde : c'est donc la longueur d'onde qui nous intéressera pour classifier les différents comportements et le solvatochromisme observé. De façon générale, un solvatochromisme négatif est relevé, avec l'augmentation de la polarité du solvant qui décale le spectre d'absorption vers des longueurs d'ondes plus basses donc avec un déplacement hypsochrome. Ce type de propriété est généralement associé à des chromophores électroniquement chargés (typiquement de type mérocyanines), dans lesquels la dissymétrie électronique est plus marquée (et le chromophore donc mieux stabilisé en solvant polaire) à l'état fondamental qu'à l'état excité.¹⁵⁴

On distingue quatre types de spectres UV-visible selon les caractéristiques des solvants sur la figure 68 : 1) les spectres réalisés dans les solvants les plus polaires (DMSO, éthanol, acétone) avec un maximum d'absorption vers 416 nm 2) ceux réalisés dans les solvants acétonitrile et mélange acétonitrile/eau avec une signature spectrale quasiment identique et un maximum d'absorption à 440 nm 3) ceux réalisés dans des solvants de polarité intermédiaire avec des comportements différents selon que les solvants soient halogénés ou non (THF, chloroforme, dichlorométhane) et 4) ceux réalisés dans des solvants très peu polaires (cyclohexane, toluène) avec des bandes d'absorption maximales à 451 nm. Les spectres UV-visibles rassemblés par catégorie sont représentés à la figure 69.

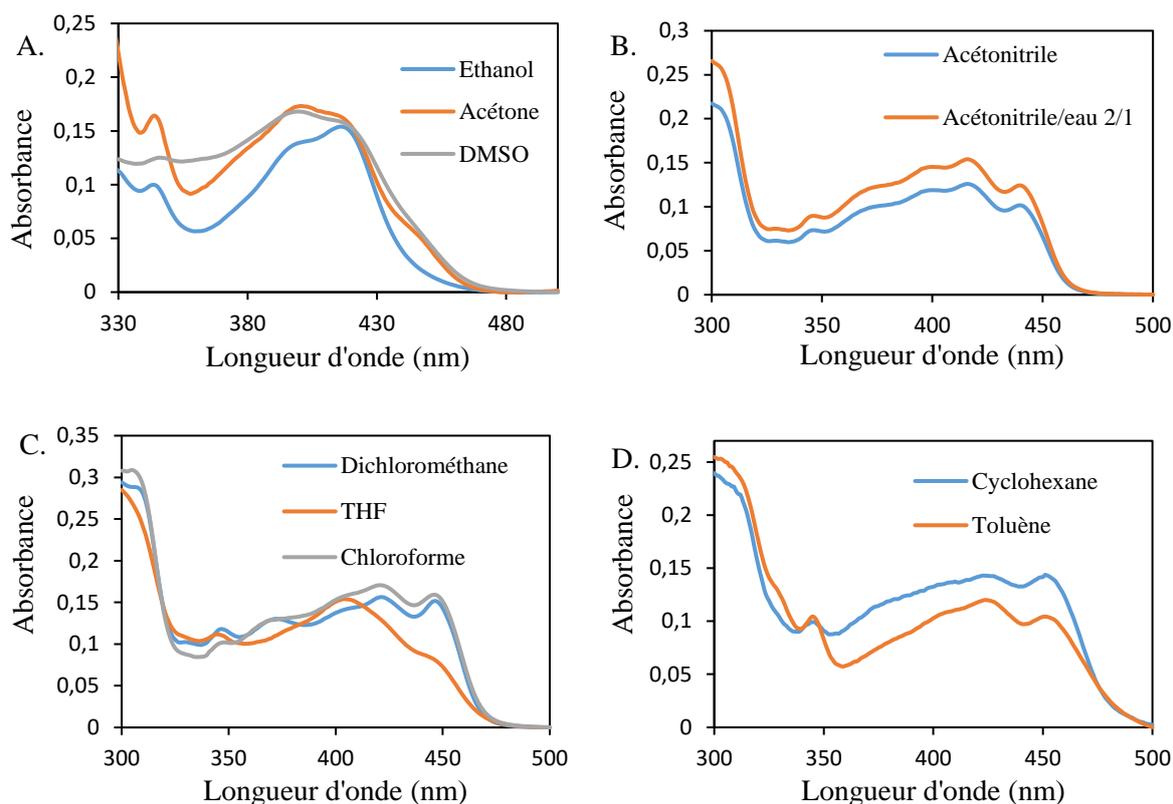


Figure 69. Spectres UV-visibles à la fin des photoconversions de **1b** obtenus dans A. les solvants polaires. B. l'acétonitrile et le mélange acétonitrile/eau 2/1. C. les solvants de polarité intermédiaire. D. les solvants très peu polaires.

Ce solvatochromisme négatif observé est en accord avec les travaux de S. Inagi qui s'intéresse aux sels de pyridinium étendus obtenus par photocyclisation,⁶⁶ de Y. Harima qui étudie des colorants contenant un cycle pyridinium simple,¹⁵⁵ L. Latterini *et al.* qui ont investigué les propriétés photophysiques de dérivés d'hélicénium azotés¹⁴¹ ou encore les benzo[b]quinolizinium développés par H. Ihmels.¹⁵⁶ Le cas particulier des solvants de polarité intermédiaire (figure 69.C) est intéressant à examiner. En effet, le THF et le chloroforme possèdent des constantes diélectriques identiques ($\epsilon_r = 4,8$) et pourtant leur spectre d'absorption sont assez différents. En particulier, le spectre obtenu dans le chloroforme montre un décalage d'absorption dans le rouge avec un effet bathochrome. En effet, les équipes citées précédemment ont également observé cet effet bathochrome avec l'augmentation de la polarité (solvatochromisme positif) en passant d'un solvant non-halogéné comme le THF vers des solvants halogénés comme le chloroforme et le dichlorométhane ici.^{66,155}

Sachant que le photoproduit bicationique **2** est aussi fluorescent, on peut s'intéresser également au solvatochromisme observé en émission de fluorescence.

iii. Spectres d'émission du photoproduit **2** en fonction du solvant

À la fin de la photoconversion, nous avons aussi réalisé des spectres d'émission en fluorescence de sorte à évaluer le fluorosolvatochromisme du photoproduit **2**. Les spectres d'émission sont rassemblés à la figure 70.

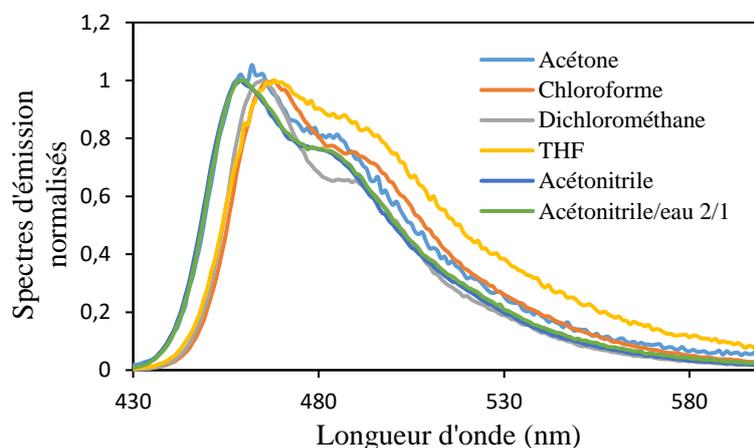


Figure 70. Spectres d'émission à la fin de la photoconversion de **1b** en **2** dans différents solvants ($\lambda_{exc} = 400$ nm).

Les spectres d'émission dans les solvants toluène, éthanol, DMSO, THF et cyclohexane n'ont pas été tracés car le composé **2** ne présente pas de fluorescence mesurable dans ces solvants. Concernant les spectres d'émission tracés à la figure 70, on remarque que de façon générale l'allure des spectres d'émission est quasiment identique quelle que soit la nature du solvant et que le solvatochromisme paraît globalement moins marqué qu'en absorption. Un faible effet de fluorosolvatochromisme est toutefois relevé avec un effet hypsochrome qui augmente avec la polarité du solvant (solvatochromisme ici aussi négatif). C'est un effet déjà décrit dans la littérature pour les dérivés de quinolizinium.^{156,157}

Le tableau 9 récapitule les longueurs d'onde d'absorption et d'émission maximales relevées pour le photoproduit **2** dans les solvants dans lesquels il émet de la fluorescence.

Solvant	ϵ_r	λ_{max} (nm)	$\lambda_{ém}$ (nm)
CH ₃ CN	35,9	440	459
CH ₃ CN/H ₂ O (2/1)	/	440	460
Acétone	20,6	403, 413, 448	461
Dichlorométhane	8,9	446	465
Chloroforme	4,8	446	468
THF	4,8	406, 446	468

Tableau 9. Longueurs d'onde d'absorption maximales et longueurs d'onde d'émission maximales de **2** dans différents solvants.

Pour conclure, on observe que le fluorosolvatochromisme est en parfait accord avec la polarité du solvant et est peu marqué ($\Delta\lambda_{em} < 10$ nm) entre les solvants acétonitrile et THF. La tendance en absorption est aussi celle d'un solvatochromisme négatif avec des comportements particuliers dans le cas des solvants halogénés tels que le dichlorométhane et le chloroforme. Les déplacements de Stokes sont aussi faibles avec $\Delta\lambda \approx 20$ nm pour tous les solvants étudiés (écart en longueur d'onde entre la plus haute longueur d'onde d'absorption du photoproduit "maximum local" caractéristique du photoproduit seulement et la longueur d'onde d'émission) ce qui témoigne d'un faible changement de structure entre les états S₀ et S₁ d'après le principe de Franck-Condon.

Après avoir examiné l'influence du solvant sur les propriétés spectroscopiques des composés **1b** et **2**, nous souhaitons évaluer l'influence du solvant sur la photocinétique de la réaction chimique étudiée.

III.4.b. Influence du solvant sur la photoréaction

Le corpus de texte étudié en parties I.1 et I.2 montre plusieurs résultats intéressants sur les prévisions de la photocinétique de la réaction en fonction de la nature du solvant. De manière générale, les réactions de photosubstitution nucléophiles aromatiques de type S_NAr* sont conduites dans des solvants polaires tels que l'eau, l'acétonitrile ou des mélanges de type tert-butanol/eau, THF/eau ou acétonitrile/eau.³⁹ Pour ces photoréactions "simples" entre un aromatique dérivé du benzène et un nucléophile, ce nucléophile est pris lui-même comme étant le solvant : c'est par exemple le cas de l'étude de la photosubstitution par les alcoolates où les solvants choisis sont le méthanol, l'éthanol, le 2-propanol ou encore le dioxane.⁴⁶

Concernant les références étudiant le motif **6** (figure 12), l'équipe de S. Arai a investigué leur réaction de photocyclisation dans les solvants acétonitrile, benzène, éthanol, sulfolane et formamide.⁷⁰ Le solvant conduisant aux meilleurs rendements de photoréaction est l'acétonitrile avec des rendements de 54% ($\epsilon_r = 35,9$) contre 36% pour le sulfolane ($\epsilon_r = 43,3$), 9% dans le formamide ($\epsilon_r = 108,9$), et 8% dans l'éthanol ($\epsilon_r = 24,5$). De plus, l'irradiation dans le benzène ne conduit à aucune photoconversion. Les auteurs ne proposent pas d'explication pour interpréter ces résultats mais il ne semble pas y avoir de corrélation simple entre le pouvoir dissociant du solvant et l'efficacité de la photoréaction. On note toutefois que les deux solvants pour lesquels les rendements obtenus sont les plus hauts sont des solvants polaires aprotiques (acétonitrile et sulfolane). Une observation similaire est observée pour l'irradiation du motif **7** (figure 12) pour lequel les rendements sont améliorés en remplaçant l'acétonitrile par le DMSO.⁶⁶ Les auteurs ne proposent pas d'interprétation de ce résultat mais poursuivent leurs travaux sur ce motif **7** et le polymère dérivé en réalisant la photoréaction dans le DMSO ($\epsilon_r = 46,8$).⁶⁷ À l'inverse, l'équipe allemande de H. Ihmels qui étudie la photoréaction à partir de mono-styryl hétérocycliques explique que la réaction est plus efficace dans l'eau ($\epsilon_r = 78,3$) polaire, protique que dans l'acétonitrile polaire, aprotique.²⁸

Ainsi, il semble difficile de prédire l'influence du choix du solvant sur la réaction de photocyclisation. En effet, le solvant doit tout d'abord permettre une bonne solubilisation des réactifs et produits. De plus, le solvant joue sur les niveaux énergétiques des réactifs et produits ce qui peut créer des chemins réactionnels à l'état excité plus ou moins favorables (passant éventuellement par des mécanismes à l'état excité différents) et qui semblent difficiles à prédire. Une tendance générale qu'on peut tirer des travaux cités ci-dessus semble indiquer qu'un solvant polaire est plus favorable aux photocyclisations de type S_N2Ar (comme bien établi pour leur équivalent thermique)¹⁵⁸ et que l'acétonitrile semble être un solvant de choix, commun dans un grand nombre de références.^{64,69,70,75}

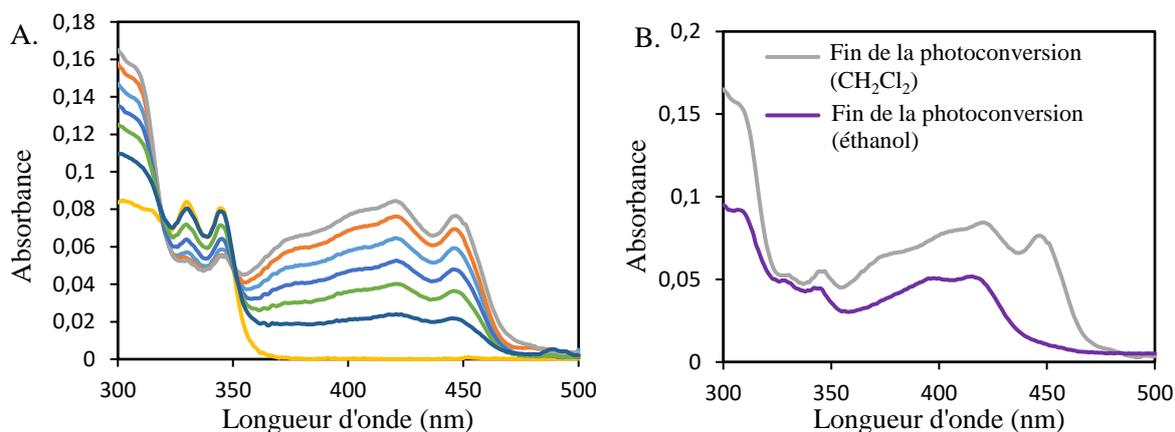
Ainsi, nous avons aussi souhaité investiguer de façon empirique l'influence du solvant sur la photocinétique de la réaction de **1** vers **2**. La détermination des rendements quantiques de photocyclisation en fonction du solvant du tableau 10 n'a été réalisée que pour la molécule **1b**. Appliquer la méthode explicitée en partie III.3.a avec un suivi cinétique de la formation du photoproduit en suivant l'évolution temporelle à une seule longueur d'onde n'a pas de sens ici car on observe un solvatochromisme notable du photoproduit **2**. Ainsi, de façon analogue à ce que nous avons explicité en partie III.3.c, nous supposons que la bande d'absorption caractéristique de la formation du photoproduit est celle à plus haute longueur d'onde d'absorption pour chacune des photoconversions étudiées. C'est celle dont l'augmentation au cours de l'irradiation est caractéristique de la photocinétique (autrement dit, la moins entachée de la formation de potentiels sous-produits). Le tableau 10 rassemble les résultats obtenus en irradiant avec la LED.

Molécule 1	Solvant	ϵ_r	λ_{suivi} (nm)	K^{LED} (10 ⁻³ s ⁻¹)	$\phi_{1 \rightarrow 2}^{LED}$ (%)
1b	CH ₃ CN	35,9	440	1,50 ± 0,10	5,5
	CH ₃ CN/H ₂ O (2/1)	/	440	2,00 ± 0,07	7,0
	Chloroforme	4,8	450	0,58 ± 0,03	1,6
	Toluène	2,4	450	0,84 ± 0,04	2,7
	Éthanol	24,5	420	0,42 ± 0,01	1,7

Tableau 10. Rendements quantiques de photoréaction de **1b** vers **2** selon la nature du solvant.

Ainsi, on observe une grande variabilité de la valeur du rendement quantique de photoréaction selon la nature du solvant. Pas de tendance notable n'est relevée entre le pouvoir dissociant du solvant et la cinétique de la photocyclisation. On remarque seulement que l'acétonitrile et le mélange acétonitrile/eau sont les deux solvants conduisant aux meilleurs rendements quantiques de photoréaction d'où notre choix de réaliser la grande majorité de nos photoconversions dans ces solvants pour l'ensemble de ces travaux (à l'exception notable du cas des composés hydrosolubles, où ces réactions seront conduites dans l'eau pure).

Afin de vérifier que la différence entre les spectres d'absorption est bien liée à un solvatochromisme et non à la formation de produits de nature différente (ou produits de dégradation), nous avons réalisé l'expérience suivante : nous conduisons la photoréaction dans le dichlorométhane, puis nous reprenons après évaporation du solvant le contenu de la cuvette dans de l'éthanol. Nous avons choisi le dichlorométhane car c'est un solvant très volatil (que nous laissons s'évaporer sous la hotte pour éviter de perdre trop de quantité de matière en transférant dans un ballon puis évaporer à l'évaporateur rotatif) puis nous rajoutons après évaporation complète le même volume d'éthanol. Les spectres UV-visible correspondants sont tracés à la figure 71.



La figure 71.A montre que la photoconversion dans le dichlorométhane a lieu correctement, avec peu de photodégradation et conservation des points isobestiques. La figure 71.B montre bien que le produit **2** subit un solvatochromisme marqué après évaporation du dichlorométhane et redissolution dans l'éthanol. La nature du spectre alors obtenu est en accord avec celui obtenu en partie III.4.a.

Pour conclure sur la partie III.4, nous avons étudié d'une part le solvatochromisme des molécules **1b** et **2** dans leur état fondamental. Alors que les spectres d'absorbance du réactif **1** ne témoignent quasiment d'aucun solvatochromisme, le photoproduit **2** est quant à lui bien plus sensible au solvant et un solvatochromisme négatif marqué est observé. Dans les solvants dans lesquels le photoproduit est émissif, le fluorosolvatochromisme de **2** est léger et seul un décalage d'au plus 20 nm est observé entre les maxima d'absorption et d'émission. Nous avons également étudié la photocinétique de la réaction de **1b** vers **2** dans différents solvants mais pas de tendance cohérente avec la polarité des solvants ne peut en être tiré. Il semble simplement que le solvant $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (2/1) soit le solvant permettant d'observer un rendement de photoréaction le plus élevé. C'est d'ailleurs celui qui avait été choisi pour les mesures de rendements quantiques de photoréactions pour l'ensemble des dérivés **1** étudiés en partie III.3.

Un autre paramètre pouvant influencer sur la photokinétique au-delà du solvant pourrait aussi être le choix de la longueur d'onde d'irradiation. C'est ce que nous proposons d'investiguer dans la partie suivante.

III.5. Influence de la longueur d'onde d'irradiation sur la photocyclisation

Dans le cadre de l'étude de la photoconversion de **1** vers **2**, la réaction a le plus souvent été conduite par l'équipe en irradiant à 350 nm dans la bande d'absorption de plus haute longueur d'onde du réactif **1**. Un seul essai d'irradiation à une autre longueur d'onde à savoir, à 414 nm, a été testé en ajoutant à la solution de **1** un peu de photoproduit **2**, initialement pour tester la possibilité d'un éventuel mécanisme d'autocatalyse. Cet essai ne s'est pas avéré fructueux et n'a pas permis d'observer une quelconque réaction par suivi UV-visible.

Depuis ces travaux, nous avons choisi d'irradier plutôt à 344 nm qui correspond à l'un des deux maxima d'absorption du réactif **1**. En effet, il est communément admis que l'utilisation d'une irradiation à l'un des maxima d'absorption de la molécule (longueur d'onde pour lesquelles l'absorption donc le coefficient d'absorption molaire $\epsilon_A^{\lambda_{irr}}$ du réactif A est maximal), en plus d'un rendement quantique de photoréaction élevé participe à optimiser la photoconversion, en maximisant le produit $\phi_{A \rightarrow B} \epsilon_A^{\lambda_{irr}}$ qui apparaît dans les équations photokinétiques décrites précédemment.¹⁵⁹ Ainsi, nous avons souhaité 1) vérifier si la photoréaction pouvait être réalisée à d'autres longueurs d'onde d'irradiation 2) estimer si une autre longueur d'onde pouvait permettre une photocyclisation plus efficace (cinétique améliorée, moins de produits de photodégradation...). Nous avons réalisé cette étude de façon qualitative en suivant le profil de fluorescence au cours de la photoréaction.

Pour ce faire, notre démarche consiste à irradier une solution de **1b** diluée de sorte à ce que l'absorbance à la longueur d'onde d'irradiation soit d'une part inférieure à 0,1 (pour se placer dans l'hypothèse où l'intensité de fluorescence est proportionnelle à la concentration comme nous l'avons vu en partie III.2.a) et d'autre part telle que l'absorbance à la longueur d'onde d'irradiation, qu'on fait ici varier, soit toujours identique. Nous l'avons ici choisie égale à 0,095.

La figure 72 montre un exemple de spectre d'absorption du réactif **1b** dans l'acétonitrile dilué tel que, à la longueur d'onde d'irradiation (ici 290 nm), l'absorbance initiale soit égale à 0,095. Elle montre aussi les différentes longueurs d'onde choisies pour les irradiations présentées dans cette partie (à savoir 280 nm, 290 nm, 300 nm, 329 nm et 344 nm).

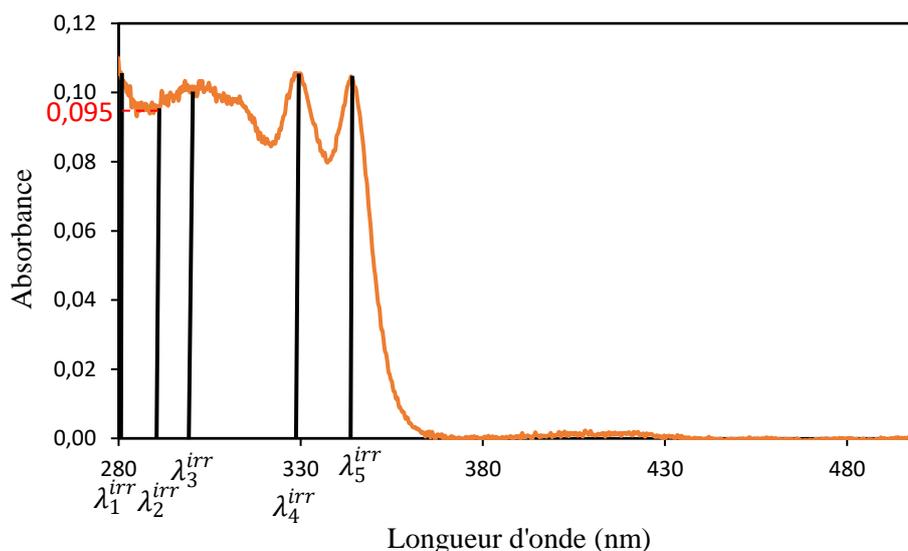


Figure 72. Exemple de spectre UV-visible de **1b** dans l'acétonitrile avant irradiation à $\lambda_2^{irr} = 290$ nm dilué tel que $A(\lambda_2^{irr}) = 0,095$ et autres longueurs d'onde choisies pour l'irradiation.

En effet, au vu de la simplicité de mise en œuvre pour réaliser une cinétique par suivi de l'émission de fluorescence, nous avons choisi, en première approche, d'étudier l'influence de la longueur d'onde d'irradiation par ce suivi spectroscopique. Dès lors, de façon analogue à notre étude photocinétique de la partie III.2.b, et en faisant l'approximation que le débit de photons émis par le spectrofluorimètre est environ identique entre les 5 longueurs d'onde d'irradiation choisies, nous avons enregistré les courbes d'émission de fluorescence à 460 nm caractéristique du photoproduit **2**.

Nous avons enregistré les cinétiques en émission de fluorescence après irradiation aux différentes longueurs d'onde des solutions de **1b** dans l'acétonitrile diluée telles que $A(\lambda_{irr}) = 0,095$. Les courbes obtenues sont représentées à la figure 73.

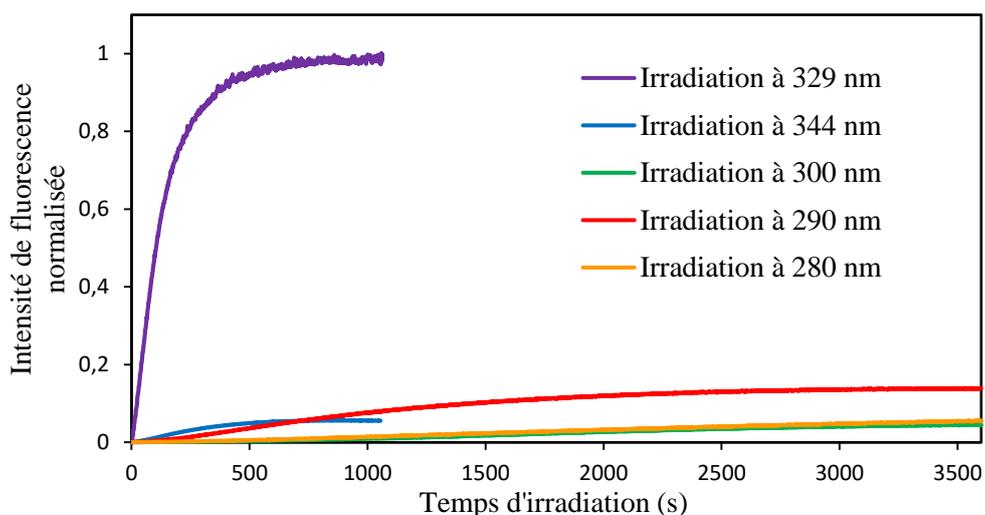


Figure 73. Suivi de l'émission de fluorescence à 460 nm au cours de l'irradiation de solutions de **1b** diluées telles que $A^{\lambda_{irr}} = 0,095$ à différentes longueurs d'onde d'irradiation.

La figure 73 montre qu'irradier à ces 5 longueurs d'onde d'irradiation permet *a priori* de réaliser la photoconversion de **1b** vers **2**. Concernant la photocinétique, nous observons qu'irradier à 329 nm conduit de manière inattendue à une cinétique très rapide par rapport aux longueurs d'onde d'irradiation habituellement choisies égales à 344 nm ou 350 nm. À l'inverse, la cinétique semble assez lente pour des irradiations à 280 nm, 290 nm et 300 nm. La figure 74 confirme la formation du photoproduit **2**.

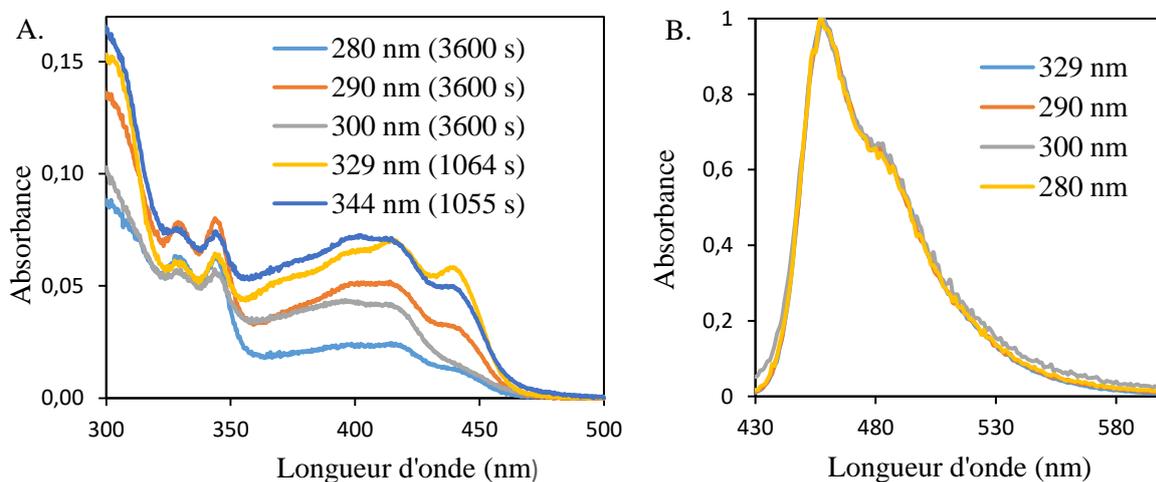


Figure 74. A. Spectres d'absorbance obtenus en fin d'irradiation des solutions de **1b** à différentes longueurs d'onde. B. Spectres d'émission normalisés (excitation à 400 nm) des solutions correspondantes.

En particulier, les spectres d'émission de fluorescence normalisés obtenus en fin d'irradiation nous permettent de confirmer la génération du photoproduit **2** dont la signature spectrale est identique à celle déjà connue après photo irradiation à 350 nm. De plus, l'analyse des spectres UV-visible à la fin de la photoréaction appuient une fois de plus que la cinétique est bien plus lente en irradiant à 280, 290 et

300 nm (après 1h d'irradiation, la solution n'est pas encore totalement photoconvertie). Irradier à 329 nm permet en un temps similaire à l'irradiation à 344 nm d'obtenir le photoproduit quantitativement et surtout, accompagné de moins de photoproduits secondaires. En effet, la bande d'absorption caractéristique du photoproduit **2** à 440 nm présente une intensité plus élevée à l'issue de l'irradiation à 329 nm par rapport à l'irradiation à 344 nm.

Cette investigation de la longueur d'onde d'irradiation optimale pour une réaction photochimique donnée est réalisée par de nombreux auteurs qui mettent en évidence que le spectre d'absorption UV-visible du réactif seul ne permet pas de sélectionner la longueur d'onde d'excitation optimale pour déclencher une photoréaction.¹⁶⁰⁻¹⁶² En effet, les auteurs expliquent que le spectre d'absorption ne représente que l'état fondamental de la molécule et ne révèle pas la transition à partir de laquelle la réaction photochimique subséquente a lieu d'où la nécessité de cette étude.¹⁶⁰ La longueur d'onde d'irradiation peut également avoir une influence sur le type de mécanisme préférentiellement mis en jeu et donc conduire à différents photoproduits à partir d'un même réactif.¹⁶² En particulier, les auteurs insistent sur la nécessité de réaliser des expériences de corrélation longueur d'onde d'irradiation-réactivité pour l'étude des réactions photochimiques grâce à la méthode d' "analyse de l'efficacité des photons en fonction de la longueur d'onde" ou en anglais "*wavelength-dependent photon efficiency analysis (WPEA)*".¹⁶³ Cependant, pour réaliser ces études rigoureusement, les experts du domaine utilisent des lasers pulsés nanosecondes dont peut être contrôlée la longueur d'onde d'irradiation sur une large gamme spectrale allant de l'UV profond à l'IR proche et surtout calibrés tels que le débit de photons incidents sur l'échantillon soit strictement identique pour toute longueur d'onde incidente.¹⁶³

Pour conclure, notre étude de l'influence de la longueur d'onde d'irradiation sur l'efficacité de la réaction photochimique semble montrer qu'une irradiation à 329 nm conduit à une photoconversion plus rapide et plus propre car accompagnée de moins de sous-produits de réaction. Cependant, nous avons conscience des limitations de cette mesure, en particulier, dont le débit de photons incidents arrivant sur l'échantillon diffère. Pour améliorer la fiabilité de ce résultat, on pourrait mesurer par actinométrie pour les différentes longueurs d'onde d'irradiation le débit de photons reçu par l'échantillon. Dans le cadre de ce projet, dont l'objectif final est de développer une application biologique comme anti-cancéreux, nous préférons toutefois continuer à irradier aux longueurs d'onde les plus élevées possibles car les UV plus énergétiques causent davantage de dommages aux cellules et ont une faible profondeur de pénétration. On pourrait alors, à l'avenir, investiguer l'influence de la longueur d'onde d'irradiation sur l'efficacité de la photoréaction dans la gamme de longueurs d'onde supérieures à 350 nm et où le réactif absorbe, même très faiblement.

III.6. Tentatives de photocyclisation de dérivés de type bis-benzo[h]quinoléine

Comme nous l'avons suggéré en fin de partie I.2.c, nous souhaitons investiguer la possible photocyclisation de dérivés hélicoïdaux de motif aromatique plus étendu. Un exemple de photoréaction associée est présenté à la figure 30. Dans l'équipe, une version de type bis-benzo[h]quinoléine **1q** de ce dérivé a déjà été synthétisée²⁵ et nous avons essayé d'induire la photocyclisation de ce dernier comme illustré à la figure 75.

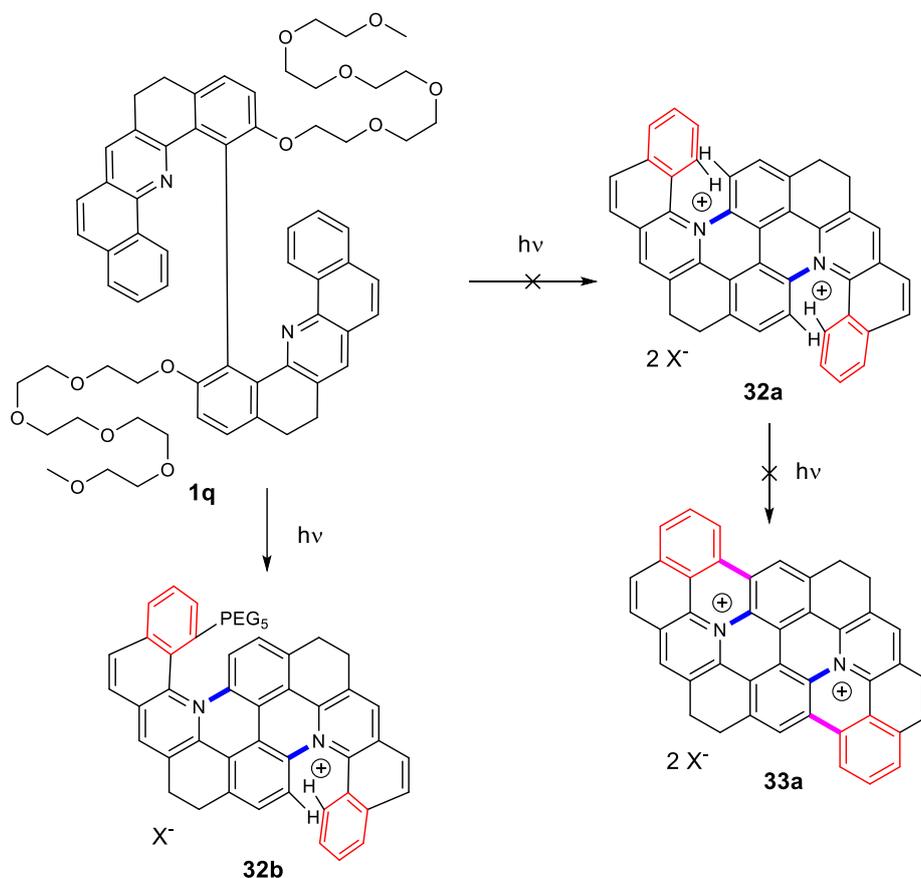


Figure 75. Tentative de photoréaction à partir de **1q** conduisant potentiellement aux plateformes étendues de la benzo[h]quinoléine **32a** et **33a** et produit **32b** possiblement obtenu.

Nous avons commencé par préparer une solution de **1q** dans l'eau avec une concentration de $8 \mu\text{M}$ (car sa solubilité a été estimée à $10 \mu\text{M}$)²⁵ mais nous n'avons pas réussi à y observer les bandes d'absorption caractéristiques du produit même après sonication et longue attente pour atteindre l'équilibre thermodynamique de solubilisation. Nous avons alors enregistré le spectre UV-visible de la solution dans l'acétonitrile, et effectué une irradiation dans ce milieu à 365 nm , avec ouverture maximale des fentes d'excitation. Le spectre d'absorption initial, ainsi que ceux obtenus après différents temps d'irradiation sont présentés à la figure 76.

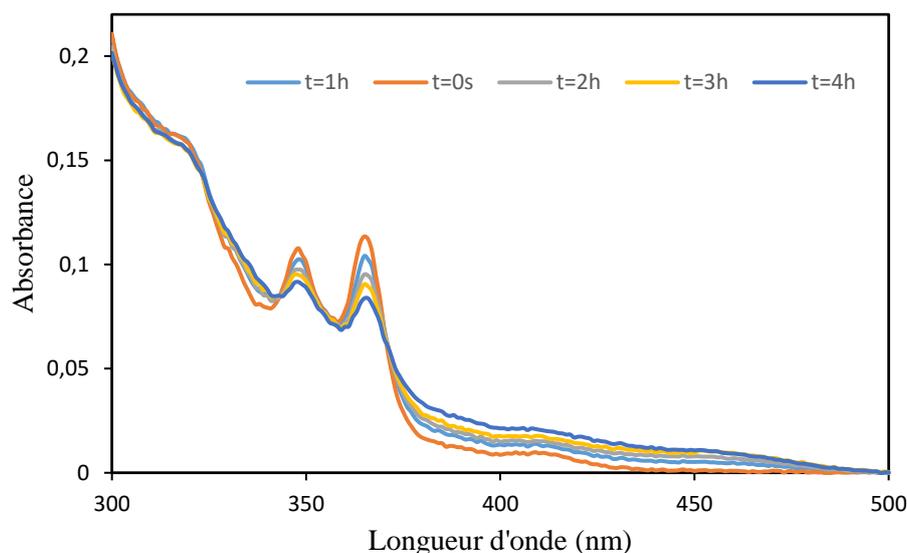


Figure 76. Spectres d'absorption d'une solution de **1q** dans l'acétonitrile ($C_0 = 8 \mu\text{M}$) au cours d'une irradiation continue à 366 nm (dans le spectrofluorimètre).

L'analyse des spectres UV-visible montre la disparition au cours de l'irradiation des bandes caractéristiques du réactif **1q** à 348 et 365 nm au profit de l'apparition de nouvelles bandes vers 400 et 450 nm attribuées à un photoproduit. La présence de points isobestiques suggère une fois de plus que la réaction est propre et a lieu d'un unique produit vers un **unique** réactif. Nous observons qu'après 4h d'irradiation dans le spectrofluorimètre, la réaction semble très peu avancée, avec une conversion très lente par rapport à la photocinétique de son analogue bis-quinoléine **1a** qui est quasiment complète après 3h d'irradiation dans le même dispositif mais dans un mélange acétonitrile/eau (voir dans la partie expérimentale). Un échantillon du milieu réactionnel a été analysé par spectrométrie de masse à haute résolution et montre la présence d'un pic moléculaire à 809,3573 pouvant être attribué au produit monocyclisé **32b** illustré à la figure 75. La formation de ce produit pourrait effectivement expliquer l'absence d'apparition de fluorescence au cours de la photoréaction.

Nous proposons de réaliser cette photoréaction de nouveau en irradiant plus longtemps et à plus grande échelle afin d'isoler, selon une stratégie analogue à celle présentée à la figure 64, du photoproduit, vraisemblablement **32b**. Pour ce faire, nous pourrions travailler, comme pour **1b**, avec une molécule dérivée de **1q** portant des groupements partants de type triflate plutôt que pégylés. Ainsi, après avoir mené la photoréaction à l'échelle du mg, nous pourrions espérer isoler une quantité de photoproduit suffisante pour vérifier que le produit formé est effectivement **32b** et pour le caractériser par RMN.

IV. Génération d'oxygène singulet : mesure des rendements quantiques

Dans le cadre du traitement contre le cancer développé dans ce projet, nous tirons partie de l'aptitude du photoproduit **2** à générer de l'oxygène singulet pour une thérapie inspirée de la PDT.

Deux techniques majeures permettent de mesurer le rendement quantique de génération d'oxygène singulet : une méthode directe consistant à déduire ce rendement directement par mesure du signal de phosphorescence de l'oxygène singulet à 1270 nm (et comparaison avec un composé de référence dont la valeur de génération d'oxygène singulet est tabulée) soit par mesure indirecte en étudiant la cinétique d'une réaction dans laquelle l'oxygène singulet intervient.¹⁶⁴ Précédemment, l'équipe a déjà mesuré le rendement quantique de génération d'oxygène singulet du diazonia **2** dans l'eau par étude de la cinétique de la réaction de conversion du 9,10-dipropionate-anthracène de sodium (DPA) qui est converti en présence d'oxygène singulet en DPA-O₂ ici aussi en comparaison avec la même cinétique obtenue en présence d'un photosensibilisateur de référence.²⁵ Par cette méthode, le rendement quantique de génération d'oxygène singulet dans l'eau a alors été mesuré égal à 48%. Nous avons alors souhaité vérifier si une valeur comparable pouvait être mesurée par la méthode directe en milieu aqueux.

IV.1.a. Mesure du rendement quantique de génération d'oxygène singulet du diazonia **2** par la méthode "directe"

i. Mesure dans l'eau deutérée

Dans cette partie, nous proposons de déterminer le rendement quantique de génération d'oxygène singulet par mesure du signal de phosphorescence de l'oxygène singulet à 1270 nm. Il s'agit d'une bande large, entre 1235 nm et 1315 nm centrée sur 1270 nm. L'intensité du signal mesuré est proportionnelle au rendement quantique de génération d'oxygène singulet, ce qui permet par comparaison avec un composé de référence, d'en déduire ce rendement quantique. Le composé de référence choisi est la phénalénone dont les rendements quantiques de génération d'oxygène singulet sont tabulés dans de nombreux solvants et notamment dans l'eau.¹⁶⁵ Cependant, il est assez difficile de mesurer ce signal de phosphorescence directement dans l'eau car la durée de vie de l'oxygène singulet dans un tel solvant, est très courte, de 3,1 μ s dans l'eau contre 229 μ s dans le chloroforme par exemple.¹⁶⁶ Cette courte durée de vie s'explique par des processus non-radiatifs très marqués, liés à une désexcitation vibrationnelle provoquée par la vibration des liaisons O-H et C-H des solvants.¹⁶⁷ Ainsi, remplacer les protons du solvant par des atomes plus lourds comme le deutérium permet de limiter cet effet, et d'augmenter ainsi les temps de vie observés. En effet, le passage de l'eau à l'eau deutérée permet d'augmenter ce temps de vie de 3,1 μ s à 68 μ s. Ce phénomène est aussi observé dans le cas du

benzène dont la durée de vie passe de 30 ns à 681 μ s en solvant deutéré, et pour le chloroforme passant de 229 μ s à 7000 μ s.¹⁶⁶

ii. *Principe de la mesure*

La mesure de rendements quantiques par comparaison avec une référence (choisie comme la phénalénone ici) peut être réalisée en utilisant l'équation suivante (Eq) :

$$\frac{\phi_{1O_2}^{PS}}{\phi_{1O_2}^{ref}} = \frac{Pente^{PS}}{Pente^{ref}} * \left(\frac{n^{PS}}{n^{ref}}\right)^2 \quad (\text{Eq})$$

Où $\phi_{1O_2}^{PS}$ et $\phi_{1O_2}^{ref}$ sont respectivement les rendements quantiques de génération d'oxygène singulet du photosensibilisateur étudié et de la référence, $Pente^{PS}$ et $Pente^{ref}$ sont les pentes des droites affines modélisant l'évolution de l'intensité du signal d'émission en phosphorescence de l'oxygène singulet en fonction de l'absorbance respectivement du PS et de la référence sans unité et n^{PS} et n^{ref} sont les indices de réfraction des milieux dans lesquels ont été réalisées les mesures pour ces deux molécules sans unité. Dans le cas où la mesure est réalisée dans le même solvant pour les deux composés étudiés (préalable indispensable pour les mesures de génération d'oxygène singulet, pour les raisons explicitées plus haut), le rapport $\frac{n^{PS}}{n^{ref}}$ vaut 1. Cette équation, valable uniquement dans des conditions de faible absorption typiquement telles que $A^{\lambda_{irr}} < 0,1$ est très largement utilisée dans la littérature et a permis à notre laboratoire de mesurer par le passé les valeurs de rendements de génération d'oxygène singulet d'un grand nombre de molécules par la méthode expérimentale associée.¹⁶⁸⁻¹⁷²

iii. *Détermination du rendement quantique de génération d'oxygène singulet du diazonia 2*

Ainsi, nous avons pu tracer l'intensité du signal d'émission en phosphorescence de l'oxygène singulet à 1270 nm en fonction de l'absorbance pour des solutions de phénalénone et de diazonia **2**. Les tracés correspondants sont donnés à la figure 77.

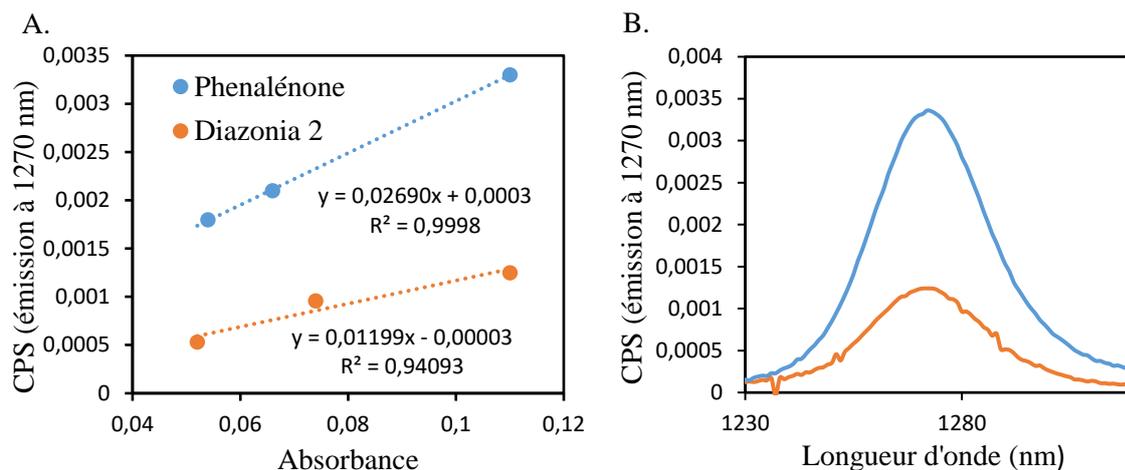


Figure 77. A. Tracé de l'intensité de phosphorescence à 1270 nm en fonction de l'absorbance des solutions de phénalénone et de diazonia **2** à 400 nm dans D₂O. B. Spectres d'émission à 1270 nm en présence de phénalénone (bleu) et de diazonia **2** (orange) dans D₂O à une densité optique de 0,11.

Les tracés de ces courbes et la modélisation affine nous permet de déduire les valeurs des pentes que nous souhaitons déterminer. Alors que le coefficient de corrélation pour le signal de la phénalénone est très bon, ce n'est pas le cas de celui obtenu pour le diazonia **2**. Pour l'améliorer, il aurait été pertinent de mesurer davantage de points, le choix de ne travailler que sur trois points est lié au fait que la faiblesse d'intensité du signal requière des temps d'intégration élevés. De plus, le signal reste malgré ces grands temps d'intégration très bruité et les incertitudes restent d'autant plus fortes que la valeur mesurée est faible. En gardant ces limitations en tête, la régression linéaire nous donne : $Pente^{PS} = 0,01199$ et $Pente^{réf} = 0,02690$ ce qui nous permet de déduire le rendement quantique de génération d'oxygène singulet du diazonia **2** $\phi_{1O_2}^{diazonia\ 2}$ qui vaut 0,44 (avec $\phi_{1O_2}^{phénalénone,D_2O} = 0,98$) ce qui, au vu des incertitudes associées à la mesure, reste dans un ordre de grandeur très proche de celui précédemment mesuré par la méthode indirecte.²⁵

IV.1.b. Absence de génération d'oxygène de la prodrogue **1**

Nous avons aussi souhaité nous assurer que les prodrogues dérivées de **1** ne pouvaient pas générer d'oxygène singulet. Pour ce faire, nous avons préparé deux solutions de phénalénone et de la molécule **1c** à la même densité optique de 0,1 à 350 nm. Nous avons ensuite enregistré le signal de phosphorescence de l'oxygène singulet dans le chloroforme deutéré de ces deux solutions, les spectres sont donnés à la figure 78.

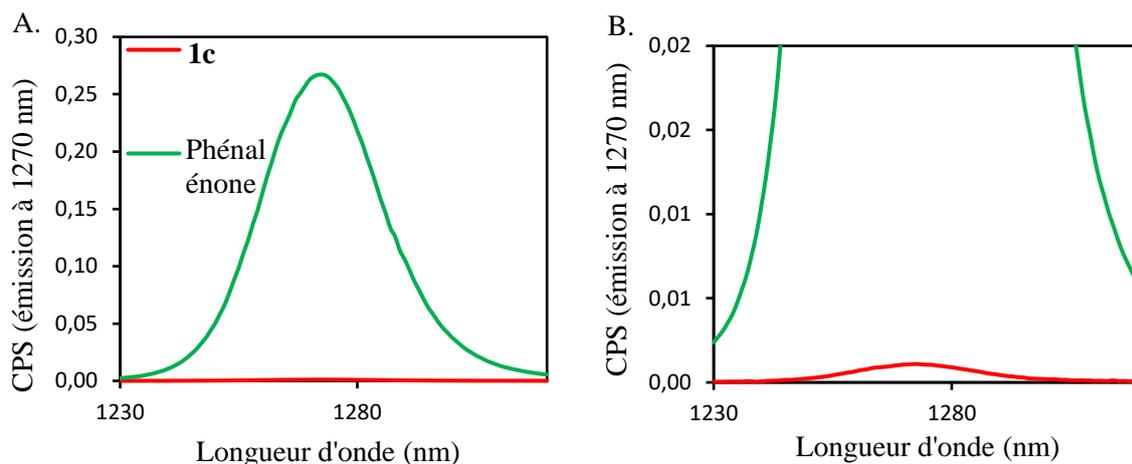


Figure 78. Spectres d'émission en phosphorescence de l'oxygène singulet en présence de phénalénone (en vert) et de **1c** (en rouge) mesurés dans $CDCl_3$ A. complet et B. zoomé.

Le signal en émission de fluorescence du dérivé **1c** est tellement faible qu'il permet de conclure qu'il ne génère pas d'oxygène singulet, au-delà de valeurs de l'ordre de 1%, ce qui est une valeur classique des chromophores et fluorophores sans couplage spin orbite particulier.

Dans cette partie, nous avons d'une part vérifié que les prodrogues dérivées de **1** ne génèrent pas d'oxygène singulet et d'autre part re confirmé une valeur de rendement de génération d'oxygène singulet du diazonia **2** avoisinant 50% dans l'eau en le mesurant cette fois ci par la mesure "directe" qui consiste à mesurer le signal d'émission en phosphorescence du l'oxygène singulet.

V. Conclusion et perspectives

Dans ce chapitre, nous avons étudié la photoréaction de **1** vers **2** impliquant une double réaction de photosubstitution nucléophile aromatique SN_{Ar}^* intramoléculaire sur de nouveaux dérivés de **1** par rapport aux précédents travaux de l'équipe.^{23,25} Nous avons ainsi développé plusieurs familles de dérivés de **1** qui n'avaient jamais été synthétisées auparavant, ces nouveaux dérivés possédant différents liens photolabiles ou groupes partants lors de la substitution. Ainsi, 4 familles de dérivés ont été développées en séries oxygénée, azotée, halogénée et hydrogénée. Par suite, nous avons mis au point une nouvelle méthode de détermination et comparaison de l'efficacité de la photoréaction par des études de photocinétique. L'outil utilisé par la communauté des photochimistes est la valeur du rendement quantique de photoréaction qui n'avait jusqu'alors jamais été mesuré au sein de l'équipe du Dr L. Guy. Cette étude, par suivi UV-visible (et de façon qualitative par suivi de fluorescence), nous a permis d'observer que la photoréaction était possible à partir d'une large gamme de dérivés (la quasi totalité des molécules des familles oxygénés et halogénés) et de conclure que les meilleurs groupements partants étaient les **triflates** et les fonctions **carbonates** et **esters** avec des rendements quantiques de photocyclisation évalués entre 6% et 10%. Nous avons aussi investigué l'influence de différents

paramètres expérimentaux sur la photocyclisation tels que le solvant et la longueur d'onde d'irradiation. Cette étude nous a permis de conclure que le solvant conduisant aux réactions de photocyclisation les plus rapides semblait être un mélange acétonitrile/eau. Quant à la longueur d'onde d'irradiation, il semblerait que des conversions plus rapides et sélectives soient obtenues en irradiant à 329 nm. Enfin, nous avons essayé de photocycliser des molécules hélicoïdales dont le système aromatique était plus étendu, mais sans succès pour ces premières tentatives. Nous avons aussi pu vérifier que **2** génère de l'oxygène singulet avec un rendement proche de 50% dans l'eau.

Concernant les perspectives de ces travaux, nous avons développé des voies de synthèse nous permettant d'obtenir les dérivés **34** et **1k** qui sont des plateformes stratégiques pour le développement de nombreux autres dérivés possédant des groupements partants variés. De plus, une méthode de détermination de rendement quantique de photoréaction a été développée. Elle peut être réemployée pour étudier la photocyclisation de toute nouvelle molécule hélicoïdale développée par l'équipe à l'avenir. Toutefois, le dispositif expérimental pourrait être amélioré de sorte à réaliser le suivi UV-visible en automatique afin d'une part de rendre les expériences moins fastidieuses et entachées d'erreurs potentielles (variation du blanc, manipulation manuelle de la cuve...) et d'autre part d'assurer une meilleure répétabilité des mesures. Concernant l'étude du solvatochromisme, il pourrait être intéressant de déterminer plus précisément le ratio acétonitrile/eau optimal pour la photoréaction et également de mesurer plus rigoureusement le solvatochromisme de la molécule **2** en l'isolant avant de la solubiliser dans différents solvants. Enfin, une étude de type "analyse de l'efficacité des photons en fonction de la longueur d'onde" ou en anglais "*wavelength-dependent photon efficiency analysis (WPEA)*" pourrait être intéressante pour déterminer la longueur d'onde d'irradiation permettant d'optimiser la photoréaction (photocinétique plus rapide, moins de produits secondaires de photodégradation). Aussi, la photocyclisation de nouvelles molécules plus étendues pourrait être encore étudiée. Enfin, le mécanisme de la photoréaction pourrait être davantage investigué par des études en absorption transitoire appuyées par des modélisations en chimie théorique afin de déterminer si la photoréaction a lieu depuis l'état S_1 ou T_1 et si la photocyclisation est concertée ou non.

Une dernière perspective à plus long terme pourrait être de conduire la synthèse de molécules dissymétriques dont un exemple de dérivé **46** générique est donné à la figure 79. En effet, il pourrait être intéressant d'envisager la possibilité d'une "mono" cyclisation dont un exemple de photoréaction correspondante vers un composé mono cationique **47** est illustrée à la figure 79.

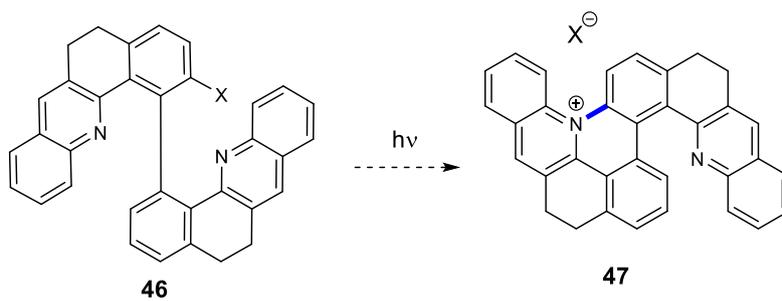


Figure 79. Exemple de précurseur dissymétrique **46** et de réaction de mono-cyclisation pour conduire au composé mono-cyclisé **47**.

**Chapitre 2 : *Design*
moléculaire de la prodrogue
pour un déclenchement de la
réaction chimique dans un
domaine spectral
biocompatible**

Ce chapitre a pour objectif de décrire les stratégies de design moléculaire visant à l'amélioration des performances de la prodrogue **1** que nous souhaitons mettre en oeuvre comme agent anti-cancéreux photoactivable.

En effet, comme déjà explicité en introduction, la photoréaction de **1** vers **2** constitue un système de choix pour de telles applications. Comme l'a déjà démontré notre équipe,²³ **1** est une molécule non fluorescente qui n'interagit pas avec l'ADN, ni sous sa forme double brin, ni sous forme de G4. De plus, elle n'est pas fluorescente. Nous avons également montré dans le chapitre 1 que **1** ne génère pas d'oxygène singulet par irradiation, et ne possède donc pas de propriétés photosensibilisatrices. À l'inverse, la molécule **2** possède une double activité potentiellement cytotoxique, car elle est capable de générer de l'oxygène singulet en plus d'interagir sélectivement avec les G4 de l'ADN. Sa fluorescence relativement intense permet *a priori* de suivre sa formation *in cellulo*. Ainsi, nous espérons au travers de la réaction photochimique étudiée dans cette thèse développer un traitement anti-cancéreux contrôlable spatio-temporellement par activation lumineuse, grâce à un système non-réversible "OFF-ON" et de générer après irradiation un photosensibilisateur capable d'interagir avec les G4 causant ainsi la mort cellulaire par ces deux mécanismes.

Cependant, ce système possède encore des limitations concernant en particulier la longueur d'onde d'activation de la réaction photochimique. En effet, elle est actuellement déclenchée dans la gamme de longueurs d'onde où le réactif **1** absorbe c'est-à-dire dans l'UV (vers 350 nm). Or, ce n'est pas une gamme de longueur d'onde compatible avec des applications biologiques car, d'une part, les UVs peuvent s'avérer partiellement toxiques pour les cellules²⁹ et d'autre part ne pénètrent que très peu dans les tissus *in vivo*. En effet, la figure 80 illustre la très faible pénétration des rayonnements UV (ne pénétrant que de 0,1 mm). À l'inverse, les rayonnements infrarouges peuvent pénétrer de plusieurs mm^{173,174} ce qui a conduit les chercheurs en bioimagerie, PDT et photopharmacologie à concevoir des systèmes nouveaux pour décaler les propriétés optiques des molécules dans l'infra-rouge.^{18,173,175} Cette faible pénétration des rayonnements UV-visible s'explique notamment par l'absorption de l'hémoglobine.¹⁷⁶

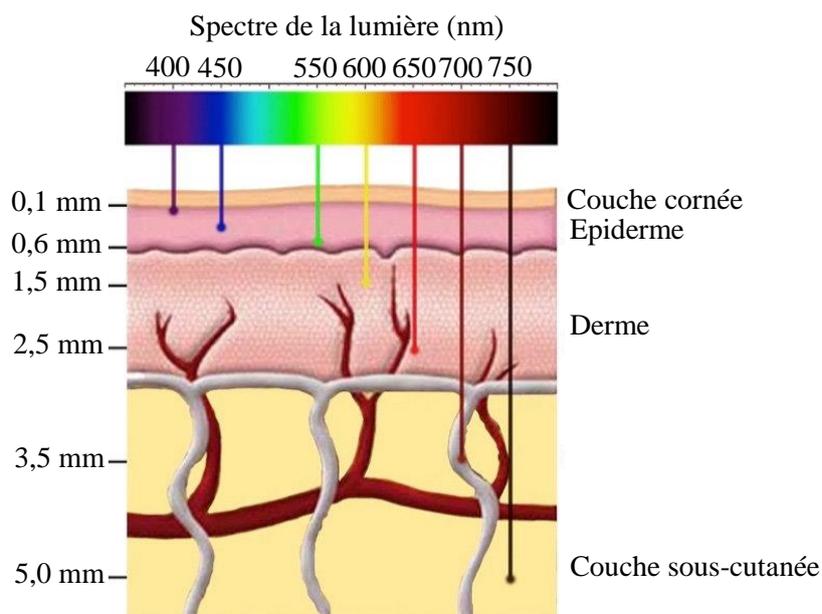


Figure 80. Profondeur de pénétration des rayonnements de 400 nm à 750 nm *in vivo*. Figure adaptée de la littérature.¹⁷⁴

Toutefois, les radiations des domaines du visible et de l'infrarouge ne donnent accès qu'à des profondeurs de pénétration de l'ordre de quelques millimètres au mieux. Pour atteindre des zones de l'organisme plus profondes, plusieurs stratégies sont envisageables :¹⁷⁷ la première consiste à exciter les molécules photosensibles non plus dans la première fenêtre d'infrarouge proche (comprise entre 650 nm et 900 nm) mais dans la deuxième fenêtre d'infrarouge proche parfois appelée infrarouge court (entre 1000 nm et 2000 nm)¹⁷⁸ afin d'atteindre des profondeurs de pénétration de l'ordre de 10 à 15 mm. Une seconde stratégie consiste à exciter la molécule par des rayons X.¹⁷⁹ C'est ainsi que se sont développés ces dernières années des traitements basés sur la PDTX (photothérapie dynamique activée par rayons X) qui consiste à utiliser les rayons X plutôt que la lumière visible pour exciter un photosensibilisateur.¹⁸⁰ En particulier, soit les photosensibilisateurs sont directement excités, soit ils peuvent être greffés à la surface de nanoparticules scintillatrices capables d'émettre des rayonnements visibles par excitation aux rayons X.^{180,181} Le transfert énergétique de la nanoparticule vers le photosensibilisateur permet de l'exciter et donc de générer de l'oxygène singulet cytotoxique. Cette stratégie de greffage sur une nanoparticule est particulièrement pertinente car elle ne nécessite pas de "designer" de nouveau le chromophore du photosensibilisateur mais seulement de lui ajouter des fonctions de greffage. On profite également des avantages des nanoparticules comme cargo et permettant une meilleure internalisation cellulaire.

La PDTX possède cependant l'inconvénient d'être moins sélective des zones irradiées que la PDT conventionnelle puisque le rayonnement n'est pas atténué. Aussi, les rayons X génèrent des ROS par réaction avec l'eau de l'organisme. Ainsi, les développements récents en PDTX consistent à travailler

avec des rayons X peu énergétiques de sorte à cibler uniquement les tissus cancéreux et de limiter l'exposition des tissus sains.

Ainsi, nous proposons dans ce chapitre d'investiguer deux stratégies majeures pour permettre d'activer la prodrogue **1** dans des gammes de longueurs d'onde biocompatibles : 1) modifier les propriétés d'absorption de la prodrogue **1** en jouant sur la structure du chromophore quinoléine afin de déclencher la réaction par absorption à 1 ou 2 photons par irradiation directe dans le visible ou l'infrarouge 2) greffer la molécule **1** sur une nanoparticule scintillatrice qui, soumise à une irradiation aux rayons X de faible énergie (compatibles avec les milieux biologiques), va scintiller en émettant des UV à l'origine de la photoréaction. En terme de *design* moléculaire, la structure du chromophore de **1** reste inchangée et seules des fonctions permettant de la greffer en surface d'une nanoparticule scintillatrice doivent être ajoutées.

La première stratégie consiste à décaler le spectre d'absorption de la molécule vers des longueurs d'onde plus élevées, décalées dans le rouge. Pour ce faire, nous proposons d'étendre la conjugaison au sein du chromophore quinoléine et à y greffer des groupements aux effets '*push-pull*' (donneur-accepteur). Nous sommes conscients que cette stratégie ne permettra pas de décaler le spectre d'absorption de la molécule **1** jusque dans l'infra-rouge mais nous espérons qu'elle pourrait nous permettre de déclencher la photoréaction par irradiation à 2 photons. Cependant, cette optimisation présente un inconvénient majeur : la structure du dérivé biscationique résultant serait très différente de celle du diazonia **2** ce qui devrait modifier les propriétés d'interaction avec l'ADN ou les G4. Pour autant, on s'attend toujours à ce que le produit final reste capable de générer de l'oxygène singulet. Dans cette partie, plusieurs résultats expérimentaux intégrés ont été obtenus par Chloé Courdurié pendant son stage de Master 2.

La deuxième stratégie consiste à déclencher la photoréaction par irradiation dans le domaine des rayons X. En effet, ces rayonnements sont déjà utilisés en radiothérapie. Leur grande profondeur de pénétration dans les tissus *in vivo* en font une source de déclenchement de prodrogues photosensibles ou photosensibilisateurs optimale. Ainsi, nous proposons d'améliorer le *design* de la prodrogue **1** afin de la greffer à la surface de nanoparticules scintillantes : ces objets sont capables d'absorber les rayons X et de convertir ce rayonnement pour l'émission de lumière dans les régions UV-visible. Ainsi, ce rayonnement peut être réabsorbé par des molécules photosensibles ou photosensibilisateurs greffés en leur surface. Dans le cadre strict de la PDT, ce nouveau type de traitement est appelé PDTX. Nous proposons alors d'investiguer des stratégies de *design* des prodrogues **1** pour les greffer sur des nanoparticules scintillantes à base de lanthanides en collaboration avec l'équipe de F. Chaput et F. Lerouge du laboratoire de chimie de l'ENS de Lyon.

Ainsi, nous proposons dans une première partie d'investiguer la littérature concernant ces deux stratégies.

I. Stratégies d'amélioration d'une prodrogue activable dans l'UV en une prodrogue activable dans un domaine spectral biocompatible par décalage de ses propriétés d'absorption

I.1. État de l'art

I.1.a. Stratégie pour décaler la longueur d'onde de déclenchement de la réaction photochimique dans le visible par irradiation à 1 photon

La modulation des propriétés d'absorption (et en particulier de la longueur d'onde d'absorption maximale) de chromophores et/ou de photocages à intérêt biologique a été largement investiguée dans la littérature afin d'améliorer leur activité biologique en tissus profonds par irradiation dans l'infrarouge.^{18,182} Parmi les stratégies étudiées, on peut citer l'augmentation de la longueur de π -conjugaison ou la création de dipôles à transfert de charge intramoléculaire par introduction de groupements à effets '*push-pull*'.

Il est en effet bien documenté que les systèmes aromatiques étendus possédant d'une part du chromophore une entité appelée "donneur" noté D riche en électrons et de l'autre un groupement "accepteur" noté A appauvri en électrons reliés entre eux par un système π -conjugué, pouvait permettre de moduler les propriétés d'absorption des chromophores et notamment de décaler leur spectre d'absorption dans le rouge.¹⁸³ Ces systèmes π -conjugués possèdent en effet une transition dite de transfert de charge intramoléculaire qui se caractérise par une diminution de l'écart énergétique orbitalaire HO-BV à l'origine de l'effet bathochrome observé. Les chromophores ainsi obtenus peuvent être décrits comme un système noté D- π -A avec D le donneur, π un lien entre les deux entités D et A conjuguées assurant la transition intramoléculaire, et A l'accepteur. Les facteurs qui affectent les propriétés d'absorption et d'émission ont été largement étudiés et sont les suivants : 1) la force des unités acceptrice A et donneuse D 2) la longueur et la nature du système π 3) la rigidité du système qui entraîne une planéité éventuelle du chromophore.¹⁸⁴

La littérature est bien étayée concernant les porphyrines, les cyanines, les aza-BODIPY ou encore les benzobisthiadiazole (BBT) qui absorbent dans le rouge.¹⁸⁵ Les dérivés de quinoléines ou autres hétérocycles azotés non chargés, groupes modérément électroattracteurs, ne sont que peu étudiés.

Dans le cadre du développement de la prodrogue **1**, nous souhaitons conserver la quinoléine comme chromophore, et la décorer de substituants aux effets électroniques optimum de sorte à observer ce décalage dans le rouge. Les quinoléines et plus généralement les hétérocycles azotés à 6 chaînons sont connus pour être des groupements électroattracteurs modérés.^{186,187} Ainsi, nous proposons d'investiguer

l'étude du greffage de groupements donneurs sur ce motif quinoléine sur les propriétés d'absorption du chromophore. Dans ce qui suit, après avoir détaillé les 3 facteurs précédemment cités qui permettent de décaler le spectre d'absorption dans le rouge des molécules D- π -A, nous nous intéresserons au cas particulier des quinoléines et dérivés.

i. Facteurs influençant les propriétés d'absorption des chromophores : cas général

Nous souhaitons attirer l'attention du lecteur sur le fait que ce travail de synthèse et de comparaison de différentes ressources bibliographiques pour l'étude de l'influence des propriétés d'absorption est difficile à mener car les auteurs ne mesurent pas souvent les spectres UV-visible de leurs molécules dans les mêmes solvants.

Comparaison des forces des donneurs

Dans le cadre de ce projet, nous avons fixé l'unité acceptrice choisie comme une quinoléine. Nous ne détaillerons donc que l'influence du choix de la force des groupements donneurs. Il s'agit de groupements aux effets inductifs donneurs +I mais surtout mésomères donneurs +M. Couramment, ces groupements sont choisis comme des N,N-dialkylamino (-NR₂), des alkoxy (-OR) ou encore alkyles (-R). Des exemples développés par les groupes de F. Bureš, de F. Würthner et J. W. Perry dans le cadre des travaux concernant l'étude de molécules D- π -A portant différents systèmes π -conjugués et donneurs sont décrits dans la figure 81.^{183,188-190} Ils illustrent l'influence des substituants donneurs sur les longueurs d'onde maximales d'absorption des chromophores étudiés.

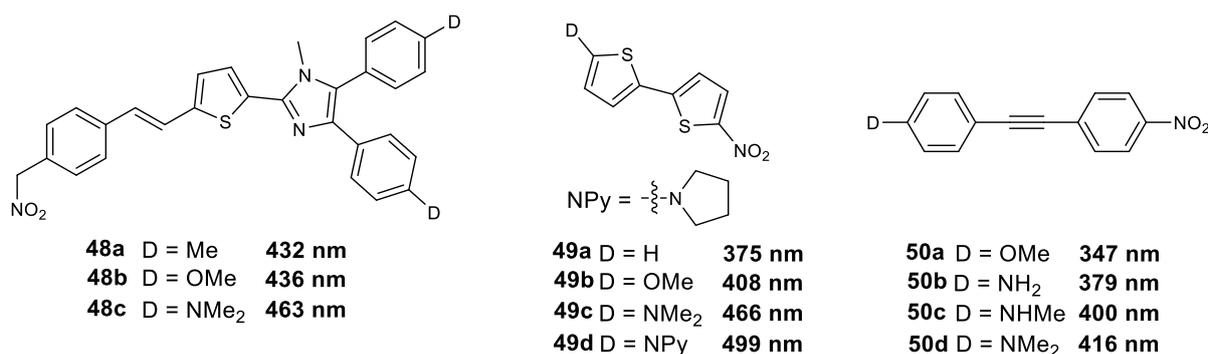


Figure 81. Influence de la force des donneurs sur des chromophores de type D- π -A sur les longueurs d'onde d'absorption maximales (**48** mesurées dans le dichlorométhane, **49** mesurées dans le n-hexane, **50** mesurées dans le chloroforme).^{183,188-190}

Quel que soit le chromophore de type D- π -A étudié, on observe que la force des donneurs évolue selon la tendance **Me** < **OMe** < **NMe₂**. Alors que l'ajout d'un groupement méthoxy permet un décalage dans le rouge notable (33 nm) par rapport à la molécule non substituée comme le montre la comparaison des molécules **49a** et **49b**, seul un faible décalage est observé en passant d'un donneur méthyle au méthoxy

comme le montrent les molécules **48a** et **48b** (avec $\Delta\lambda = 4$ nm). Le décalage est bien plus marqué en passant du groupement méthoxy au groupement diméthylamine (série **48** : $\Delta\lambda = 27$ nm, série **49** : $\Delta\lambda = 58$ nm, série **50** : $\Delta\lambda = 59$ nm). L'analyse de la série **50** est intéressante et souligne que plus l'amine est substituée par des groupements alkyles donneurs (ici des méthyles), plus le décalage dans le rouge est important. Enfin, le groupement 1-pyrrolidino noté -NPy est intéressant et permet un décalage bathochrome encore plus élevé que le le permet -NMe₂ d'après la comparaison de **49c** et **49d** (avec $\Delta\lambda = 33$ nm).

Comparaison des liens du système π -conjugué

Dans cette sous-partie, nous proposons d'investiguer l'influence de la structure du lien du système π -conjugué sur les spectres d'absorption avec un donneur D et un accepteur A donnés.

Les molécules décrites à la figure 82 sont des exemples caractéristiques de molécules aux effets "push-pull" de type D- π -A avec pour donneur D une N,N-diméthylamine et pour accepteur A un dicyanoimidazole (DCI). Les liens π -conjugués étudiés sont représentés en bleu. Nous choisissons de nous restreindre à l'investigation des liens π -conjugués purement carbonés, sans hétéroatome.

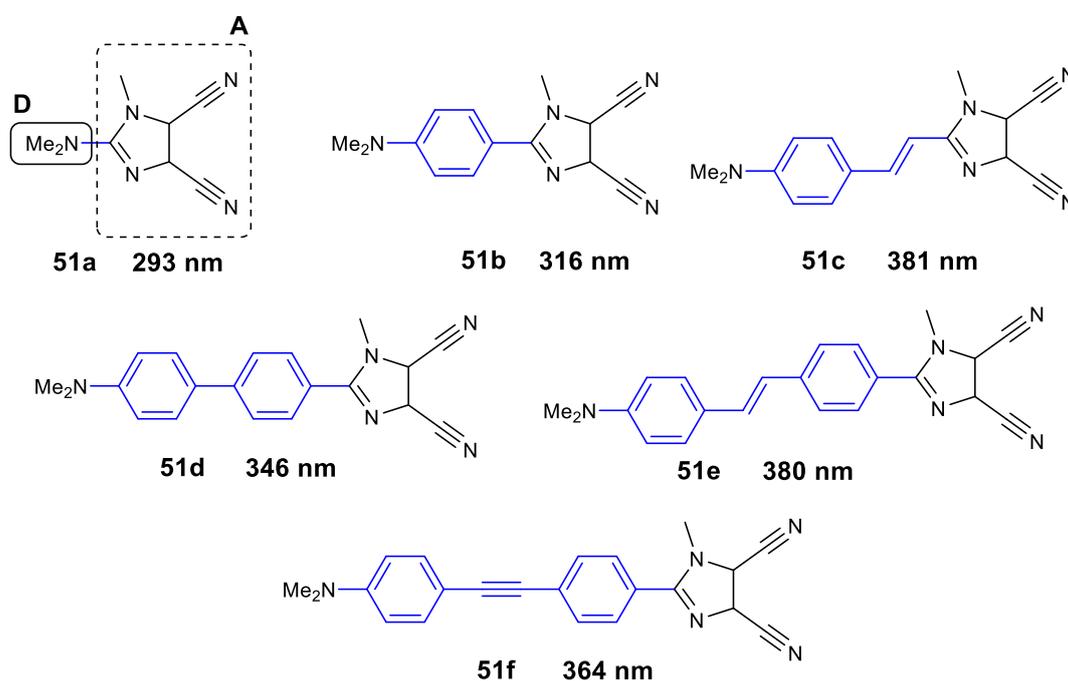


Figure 82. Influence du lien π -conjugué sur les longueurs d'onde maximales d'absorption des chromophores **51** de type D- π -A (avec D la diméthylamine et A le dicyanoimidazole) dans le dichlorométhane.¹⁸³

On observe que, de manière générale, une extension du système aromatique π -conjugué permet un décalage dans le rouge de la longueur d'onde d'absorption (en comparant **51a**, **51b** et les autres dérivés **51**). Ensuite, on remarque aussi que les liens permettant le plus grand décalage dans le rouge sont ceux

présentant une alternance de groupements aromatiques (phényles, en particulier) et vinylène, à savoir les dérivés **51c** et **51e**. À l'inverse, bien que les dérivés **51b** et **51c** possèdent une conjugaison relativement étendue, leurs spectres d'absorption subissent plus modérément l'effet bathochrome. En particulier, le remplacement de la liaison double de configuration E (**51e**) par une liaison triple (**51f**) s'accompagne d'un effet défavorable sur l'amplitude du déplacement bathochrome.

Les variations de planéité des systèmes π -conjugués étudiés constitue une partie de l'origine de ce phénomène. La détermination de structure par rayons X montre en effet que les molécules **51b** et **51d** dont l'accepteur et le donneur sont connectés seulement par des groupement 1,4-phényles possèdent une géométrie non planaire (par rotation autour de la liaison simple) avec des angles de torsions estimés entre 29° et 33° entre les phényles portant les entités D et A, en raison d'interactions stériques importantes entre les cycles aromatiques. Ces torsions conduisent à une diminution de l'efficacité de la conjugaison ce qui peut expliquer un décalage dans le rouge moins marqué.¹⁹¹ À l'inverse, les dérivés **51c**, **51e** et **51f** sont davantage rigides grâce à l'alternance des phényles avec un espaceur vinyle (**51c** et **51e**) ou éthyne (**51f**), du fait d'une π -conjugaison moins affectée par les gênes stériques. Cette planéité est à l'origine des plus grands déplacements bathochromes notés. Le transfert de charge du donneur à l'accepteur semble en particulier plus favorisé dans le cas d'un espaceur vinyle plutôt que d'un lien éthyne, du fait d'un meilleur recouvrement des orbitales π au sein du système.¹⁹²

Ainsi, les liens permettant de maximiser le déplacement bathochrome sont ceux dont la conjugaison est la plus étendue et dont le système π -conjugué est rigidifié par une alternance de cycles phényles et alcyne ou idéalement alcène. Cependant, rajouter ces types de groupements conduit à rendre les composés très hydrophobes et donc peu soluble en milieu biologique. Nous reviendrons en partie I.1.a.iii sur la synthèse de chromophores "push-pull" hydrosolubles.

Pour conclure sur la partie I.1.a.i, nous avons vu que les meilleurs donneurs semblent être ceux de nature azotés tels que la N,N-diméthylamine et que les liens π -conjugués les plus efficaces pour assurer le transfert électronique de D vers A doivent être les plus étendus possibles et plans. Ainsi, des systèmes de choix sont les alternances 1,4-phénylène/éthylène ou 1,4-phénylène/éthynylène.

Nous proposons à présent d'étudier plus précisément les exemples disponibles dans le cas où l'accepteur est une quinoléine, ce qui nous intéresse pour le *design* de la molécule **1**.

ii. *Étude de cas : systèmes push-pull de type D- π -A où l'accepteur est une quinoléine*

Dans la littérature, les dérivés de quinoléines, quinoxalines et quinazolines ont été étudiés.¹⁹³ Nous cherchons dans cette partie à déterminer le choix des groupements donneurs et liens π -conjugués

optimaux à greffer au chromophore quinoléine de la molécule **1** afin d'obtenir les déplacements bathochromes notables.

Influence des groupements donneurs pour décaler le spectre d'absorption dans le rouge

Equivalence des effets "push-pull" entre les positions 2 et 4 des quinoléines

L'influence du donneur et du lien sont majoritairement étudiés par greffage en position 2 des quinoléines et quinoxalines dont le motif **52** est représenté à la figure 83.¹⁹³⁻¹⁹⁶ Or, il ne s'agit pas d'une position que nous pouvons substituer dans le cadre de l'amélioration du *design* des dérivés de **1**. En effet, la figure 83, qui fait figurer la numérotation pour une quinoléine simple (en rouge) et ce report de numérotation sur la molécule **1** (en bleu) montre que cette position n'est pas disponible à des substitutions supplémentaires.

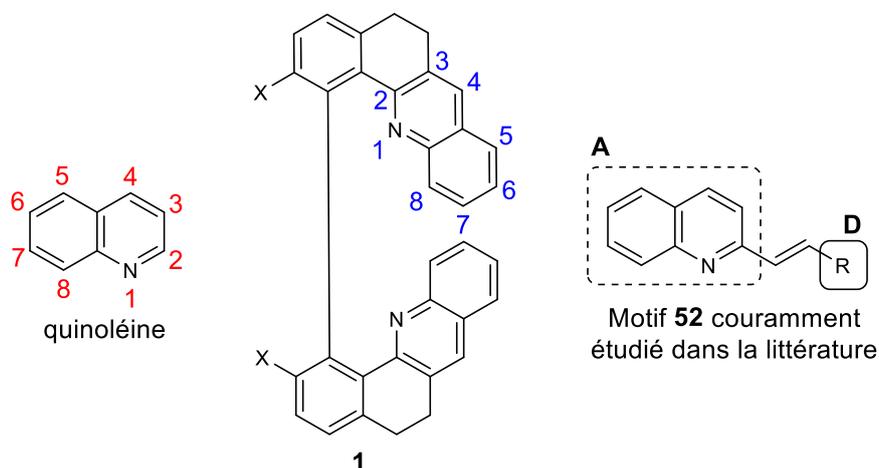


Figure 83. Numérotation du motif quinoléine et positions correspondantes dans **1**. Motif **52** D- π -A couramment étudié dans la littérature.¹⁹³⁻¹⁹⁶

Pour permettre une cyclisation efficace (sans gêne stérique, déjà évoquée en partie III.6 du chapitre 1), nous envisageons de ne pas décorer le motif quinoléine de **1** aux positions 1, 2, 3 et 8. En particulier, les positions 4, 5 et 6 nous semblent les plus intéressantes à substituer car il s'agit de celles permettant une délocalisation et un enrichissement de l'azote nucléophile pour la photocyclisation par mécanisme de photosubstitution nucléophile aromatique subséquente.

Dans ce cadre, les travaux du groupe de S. Achelle ont montré que les propriétés spectroscopiques sont quasiment inchangées selon que les systèmes D- π soient placés en position 2 ou 4 des quinoléines étudiées.¹⁸⁶ La figure 84 résume les structures synthétisées et les maxima d'absorption correspondants.

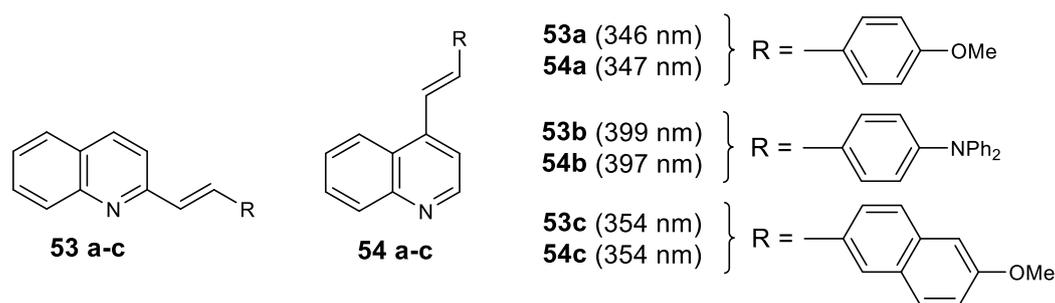


Figure 84. Structures de 2 et 4-styrylquinoléines **53** et **54** de type D- π -A et longueurs d'onde maximales d'absorption dans le chloroforme.¹⁸⁶

Ces données nous confirment que l'influence entre les positions 2 et 4 est négligeable avec un décalage en longueur d'onde de, au plus, 2 nm par comparaison 2 à 2 des dérivés **53** et **54**. De plus, ces travaux confirment, en accord avec les données bibliographiques présentées pour d'autres chromophores "push-pull" en partie I.1.a.i, que les groupements méthoxy permettent un moins bon décalage d'absorption vers le rouge par rapport au groupement N,N-diphénylamine qui décale d'environ 50 nm supplémentaires la longueur d'onde maximale d'absorption. Ainsi, nous proposons de comparer la force des donneurs sur des dérivés apparentés à la famille **53** avec substitution en position 2, dont la littérature est bien plus étayée qu'en position 4.

Comparaison des forces des donneurs

Seul un article propose d'étudier les effets de donneurs où le système π est identique pour toutes les molécules.¹⁹⁵ Les structures étudiées **55** sont récapitulées à la figure 85.

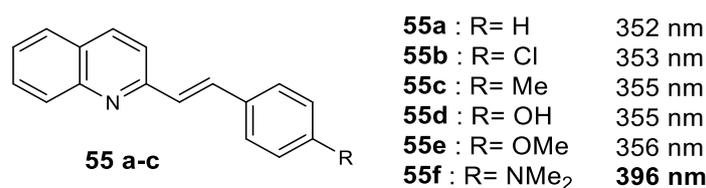


Figure 85. Influence des groupements donneurs sur les longueurs d'onde d'absorption maximales de la famille de styrylquinoléines **55** (mesurées dans le méthanol).²⁰¹

Ces résultats confirment une fois de plus que le groupement permettant le plus fort décalage dans le rouge est le groupement N,N-diméthyle (avec $\Delta\lambda = 44$ nm entre **55a** et **55f**). De façon intéressante, ce résultat montre que l'effet des autres groupements de nature purement alkyle (dérivé **55c**) ou étheroxyde (**55e**) n'ont quasiment aucune influence par rapport à la référence non substituée **55a** avec des décalages en longueur d'onde 4 nm au plus. On observe donc la tendance suivante, ici aussi en accord avec les données bibliographiques détaillées plus haut, concernant le caractère donneur des groupements étudiés : **-NMe₂ >> -OMe \approx -Me > H**.

Le groupement N,N-diméthylamine est d'ailleurs le groupement choisi par le groupe de T. J. J. Müller pour optimiser l'effet 'push-pull' au sein des dérivés de styrylquinoléine qu'il développe.¹⁹⁴ Ce résultat se retrouve aussi dans le cas de l'étude de quinoxalines où les groupements permettant les plus grands décalages dans le rouge sont -NMe₂, -NPh₂ (427 nm) qui sont de meilleurs donneurs que la pipéridine (414 nm).¹⁹⁶ Une explication plausible est la perte de planéité de la molécule en passant d'un groupement -NMe₂ vers la pipéridine où le cycle à 6 induit une torsion entre l'accepteur et le donneur à l'origine de ce léger décalage hypsochrome.

Des résultats qualitativement analogues ont été reportés par le groupe de T. I. Ho lors d'une étude portant sur l'influence des effets donneurs sur des dérivés de phenyléthynylquinoléines décrite à la figure 86.^{197,198} Dans le cas présent, le lien permettant de relier la quinoléine au donneur fait apparaître un éthynyle plutôt qu'un vinyle comme dans la famille de dérivés **55**.

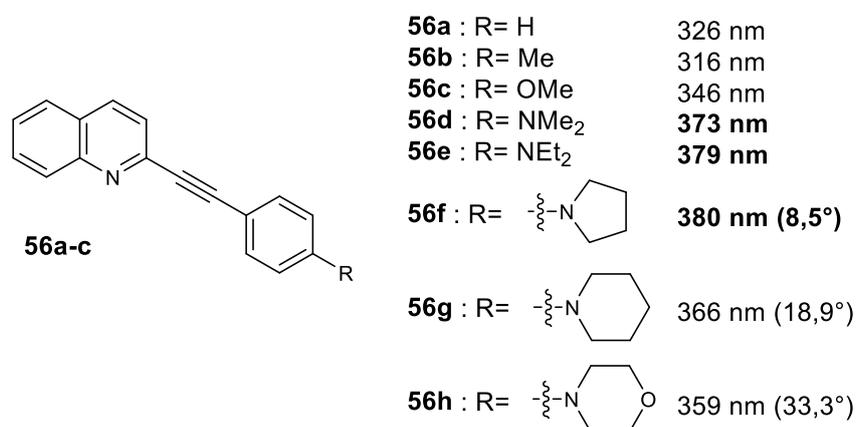


Figure 86. Influence des groupements donneurs sur les longueurs d'onde d'absorption maximales de la famille de phenyléthynylquinoléines **56** (mesurées dans l'acétonitrile).^{197,198}

De même que précédemment, on observe toujours que la force des donneurs évolue selon la tendance -NMe₂ > -OMe > -Me. On relève également que le remplacement des méthyles en éthyles de **56d** vers **56e** ne conduit pas un à grand décalage en longueur d'onde (avec $\Delta\lambda = 6$ nm). Aussi, de même que pour l'étude de la série **49** de la figure 81, on observe que le groupement pyrrolidine -NPy de **56f** est celui qui permet le plus grand décalage bathochrome. Cependant, augmenter la taille du cycle de 5 à 6 entraîne un décalage hypsochrome entre **56f** d'une part et **56g** et **56h** d'autre part. Des simulations de minimisation énergétique de l'état fondamental des molécules ont permis de déterminer l'angle θ correspondant à l'angle de torsion entre le plan de la quinoléine-triple liaison et le phényle-donneur. Les données pour les molécules **56f**, **56g** et **56h** sont reportées à la figure 86. Ainsi, on observe que les molécules sont de plus en plus distordues en passant des molécules **56f** à **56g** puis à **56h** qui est vraisemblablement à l'origine du décalage hypsochrome observé entre ces 3 composés.

Ainsi, il semble que la tendance générale des forces des donneurs soit décroissante selon l'ordre **-NPy** > **-NMe₂** > **-OMe** ≥ **-Me**. À présent, intéressons-nous à l'effet de la chaîne du système π conjugué sur le déplacement bathochrome des maxima d'absorption des dérivés de quinoléines.

Influence de la chaîne carbonée pour décaler l'absorption dans le rouge

À notre connaissance, il n'existe pas d'étude de l'influence de la longueur de l'espaceur π -conjugué directement sur un motif quinoléine. Nous proposons donc dans cette partie d'étudier ce phénomène sur des dérivés de quinazolines et quinoxalines et de supposer qu'il est possible d'étendre les tendances observées au cas des quinoléines.

Influence de la longueur de chaîne : greffage d'oléfines

Le groupe de J. N. Wilson a investigué l'influence de substituants et de la chaîne carbonée sur les propriétés d'absorption de sondes fluorescentes dérivées de N-phényl-4-aminoquinazoline.¹⁹⁹ Les dérivés synthétisés sont décrits à la figure 87.

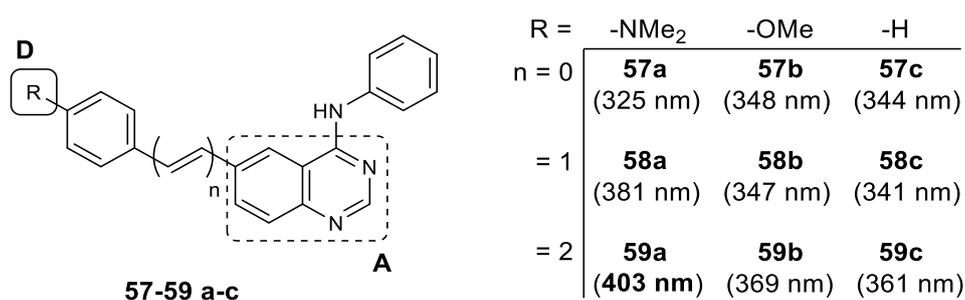


Figure 87. Influence de la longueur de chaîne sur les longueurs d'onde maximales d'absorption de sondes moléculaires dérivées de N-phényl-4-aminoquinazoline **57**, **58** et **59** (dans le chloroforme).¹⁹⁹

Pour chaque famille où R est fixé (au sein de chaque colonne), on observe que plus n est grand et donc la conjugaison augmente, plus le décalage vers le rouge est notable. C'est en particulier le cas de façon marquée lors de l'extension de la chaîne carbonée avec n passant de 1 vers 2 induisant des décalages bathochromes d'environ 20 nm. On profite de ces résultats pour remarquer que, au sein d'une même ligne (espaceur π -conjugué identique, mais changement du groupement électrodonneur), on note de nouveau la tendance décrite précédemment selon laquelle **-NMe₂** est un bien meilleur donneur que le groupement méthoxy.

Influence de la nature de la chaîne carbonée

Les travaux de l'équipe de S. Achelle permettent de rationaliser une tendance sur la nature de la chaîne carbonée.¹⁹³ Les dérivés associés sont décrits à la figure 88.

Comme nous l'avons déjà appréhendé dans la partie I.1.a.i de ce chapitre, nous avons vu que les liens de type oléfines alternées avec un cycle phényle semblent idéaux pour étendre la conjugaison d'une part et garantir une planéité de la molécule d'autre part, deux phénomènes contribuant à un décalage bathochrome notable des longueurs d'onde d'absorption. C'est ainsi que de nombreux dérivés ont été synthétisés avec ce motif (en noir) sur la figure 88.

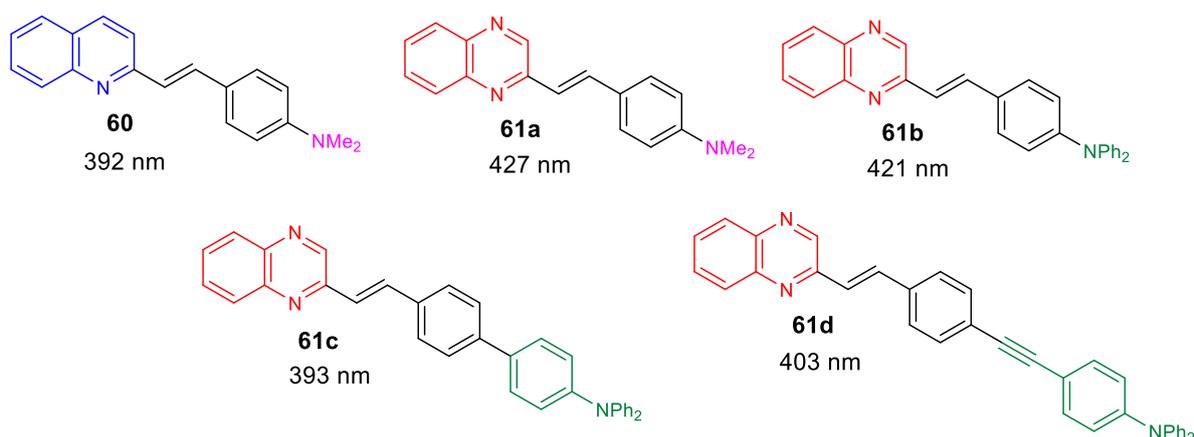


Figure 88. Influence de la nature et longueur de chaîne sur les longueurs d'onde maximales d'absorption de dérivés de quinoléine **60** et de quinoxaline **61** (dans le dichlorométhane).

Nous observons d'abord que le nombre de structures portant des systèmes conjugués est plus étayé sur le motif quinoxaline **61** que sur la quinoléine **60**. On relève d'ailleurs par la comparaison de **60** et **61a** que les longueurs d'onde maximales d'absorption de ces deux molécules sont assez différentes et décalées de 35 nm, soulignant des propriétés électroacceptrices supérieures du groupe quinoxaline. Si on s'intéresse ensuite à l'influence de l'extension de la conjugaison entre **61b**, **61c** et **61d**, on observe dans ce cas précis qu'étendre la conjugaison entraîne un faible décalage hypsochrome vraisemblablement associé à une perte de planéité de la molécule du fait de la présence du motif biphenyle dans les cas de **61b** et **61c**. L'introduction d'un fragment éthyne entre les deux phényles de **61c** permet toutefois d'augmenter la planéité d'où un décalage bathochrome observé entre **61c** et **61d** (avec $\Delta\lambda = 10$ nm). Toutefois, le décalage reste moins marqué que dans le cas de **61a**, ce que l'on peut attribuer à des distorsions dites de Peierls, c'est-à-dire une perte progressive de l'efficacité de conjugaison au-delà d'une certaine longueur de l'enchaînement π .²⁰⁰

Ainsi, les meilleurs liens π -conjugués pour favoriser un déplacement bathochrome des longueurs d'onde d'absorption sont ceux présentés sur la figure 89.

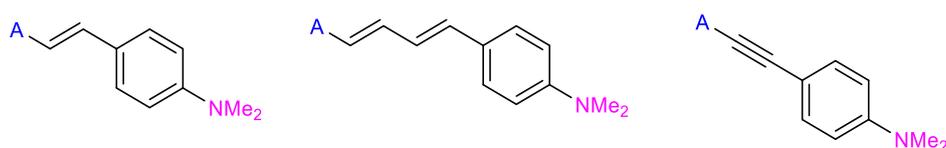


Figure 89. Résumé des meilleurs liens entre l'accepteur A (choisi comme une quinoléine) et le donneur -NMe₂.

Cependant, ces structures aromatiques étendues sont particulièrement hydrophobes ce qui ne contribue pas à améliorer le *design* des prodrogues **1** que nous souhaitons développer qui se doivent d'être hydrosolubles. On s'intéresse alors dans la partie suivante à envisager des stratégies permettant d'améliorer l'hydrosolubilité des chromophores développés tout en conservant ces effets bathochromes.

iii. Vers des chromophores hydrosolubles

Dans le cadre du développement de molécules à intérêt biologique, assurer l'hydrosolubilité des composés développés est un challenge à relever. En effet, nous avons vu que les donneurs ainsi que les liens π -conjugués précédemment décrits sont de nature purement organique et ne favorisent pas l'hydrosolubilité.

Ainsi, l'équipe du Dr O. Maury de notre laboratoire, spécialiste des complexes de lanthanide pour l'imagerie, a développé des ligands de structure D- π -A où le donneur est rendu hydrosoluble. Pour ce faire, les groupements méthyles des groupements O-méthoxy ou N,N-diméthylamine précédemment étudiés sont remplacés par des chaînes PEG.²⁰¹⁻²⁰³ La figure 90 résume les structures de type D- π -A synthétisées et l'influence de la nature du groupement donneur hydrosoluble sur les longueurs d'onde d'absorption.

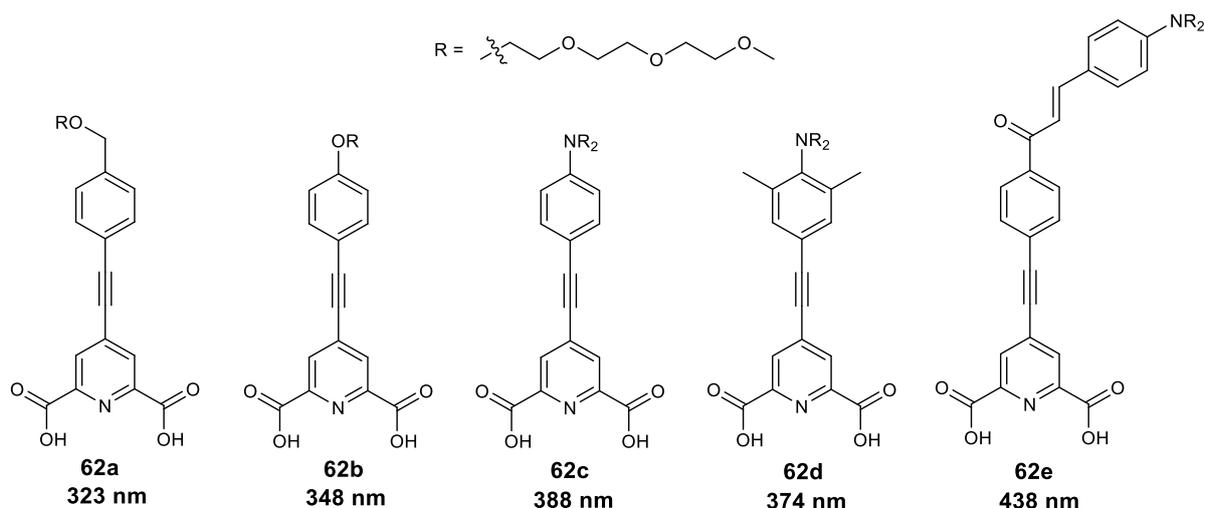


Figure 90. Influence des groupements donneurs hydrosolubilisants de type pégylés sur la longueur d'onde maximale d'absorption de ligands **62** de structures D- π -A.²⁰¹⁻²⁰³

De façon analogue à notre analyse des groupements donneurs de la partie I.1.a.i, nous observons de manière générale que les groupements donneurs de type oxygénés conduisent à des déplacements bathochromes moins prononcés que les groupements de type azotés. De manière attendue, lorsque ce groupement n'est pas directement conjugué avec le système π (comme c'est le cas de **62a**), l'effet bathochrome observé est nettement moins fort que lorsqu'il est directement conjugué au phényle aromatique comme dans **62b**. Comme attendu, le groupement $-NR_2$ est un meilleur donneur que le groupement $-OR$, d'où le décalage de 40 nm notable entre **62b** et **62c**. On observe aussi qu'une extension du système π conjugué tout en conservant la planéité permet un encore meilleur décalage dans le rouge (avec $\Delta\lambda = 60$ nm entre **62c** et **62e**). Enfin, l'ajout de subsituants encombrés en position ortho de l'aromatique porteur du groupe donneur sur le dérivé **62d** par rapport à **62c** entraîne un léger décalage hypsochrome en raison d'une perte de planéité du système π qui apparaît dans ce système du fait d'une gêne stérique entraînant une distorsion du groupe donneur.¹⁹¹ L'équipe de W. Lei propose de manière analogue de remplacer les groupements $-NMe_2$ couramment utilisés comme groupement donneur par des groupements $-N(CH_2)_2OH$ pour améliorer l'hydrosolubilité des chromophores qu'elle développe.²⁰⁴ Cette stratégie de greffer à l'amine des groupements PEG ou acides carboxyliques est aussi utilisée dans le domaine du développement de photocages hydrosolubles.²⁰⁵

I.1.b. Stratégie pour décaler la longueur d'onde de déclenchement de la réaction photochimique dans l'infra-rouge par irradiation à 2 photons

Comme expliqué dans l'introduction de ce chapitre, nous souhaitons déplacer la longueur d'onde d'irradiation des dérivés de **1** de sorte à essayer de générer la photoréaction par irradiation à 2 photons. Ainsi, nous pourrions envisager de générer la photoréaction *in cellulo* puis *in vivo* par une irradiation dans l'infra-rouge, dans la fenêtre de transparence biologique comprise entre 650 nm et 900 nm.²⁰⁶ Une irradiation à 1 photon dans l'UV ou dans le visible possède en effet de nombreuses limitations : comme nous l'avons déjà vu, du point de vue biologique, ces longueurs d'onde, en particulier les UV A peuvent être toxiques²⁹ et ont une faible profondeur de pénétration dans les tissus biologiques (15-20 μ m). Du point de vue de la physique du phénomène, toutes les molécules ou tissus situés sur le trajet optique de la lumière sont exposés aux irradiations. Ceci peut alors engendrer des effets de filtre interne indésirables. Ainsi, des améliorations concernant la résolution spatiale doivent être envisagées.

L'irradiation à 2 photons permet de contrer ces limitations. En effet, ce phénomène physique d'optique non-linéaire consiste à exciter une molécule non pas par absorption d'un unique photon d'énergie donnée mais par l'absorption simultanée de deux photons d'énergie deux fois plus faible, ce qui permet de doubler les longueurs d'onde incidentes pour que la molécule passe de son état fondamental vers son état excité. Ce phénomène étant très peu probable par rapport à une excitation à 1 photon, la résolution spatiale du phénomène est bien plus élevée, et seul un très faible volume de solution est exposé, au

niveau du point focal du laser. La figure 91 représente les diagrammes de Jablonski-Perrin associés aux deux phénomènes. On y observe aussi les volumes de solutions où a lieu le photo-décageage (dont nous détaillerons le principe au chapitre 3) (faisceau violet par irradiation à un photon (1P) à gauche VS ‘point’ rouge par irradiation à deux photons (2P) à droite) ainsi qu’une photo d’une cuvette irradiée par un laser focalisé à 405 nm (processus à un photon, à gauche) et par un laser pulsé à 1050 nm (processus à deux photons, à droite).

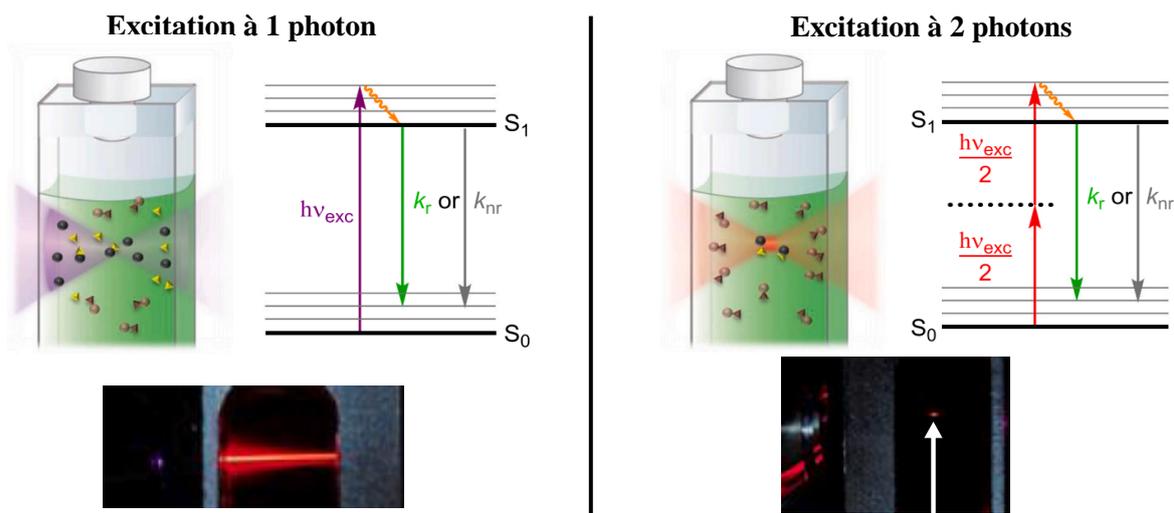


Figure 91. Diagrammes de Jablonski-Perrin simplifiés pour une irradiation à un photon (à gauche) et à deux photons (à droite). Le volume de solution où a lieu le photo-décageage est illustré pour le cas de la libération d'un substrat actif (triangle jaune) protégé par une photocage (disque noir). Les molécules toujours cagées sont représentées en marron. Les photographies illustrent la différence de résolution spatiale entre les deux types d'excitation avec l'exemple d'un colorant émettant dans le rouge lorsqu'il est excité avec un laser focalisé à 405 nm par un processus à un photon (à gauche) et un laser pulsé à 1050 nm par un processus à deux photons (à droite).²⁰⁷

Ainsi, de nombreuses stratégies de *design* de systèmes photosensibles tels que des photocages ont été étudiées de sorte à appliquer les principes connus en photochimie à 1 photon vers ceux à 2 photons.^{207,208} Nous proposons dans cette partie d'illustrer les stratégies de *design* pour favoriser les processus à 2 photons après avoir rapidement introduit les outils permettant de comparer l'efficacité de photoréactions à 2 photons.

i. Approche théorique et outil de description du phénomène d'absorption à deux photons

L'absorption à deux photons est un processus non linéaire dans lequel deux photons de même énergie sont absorbés simultanément. Pour les composés non centro-symétriques, un état virtuel (modélisé par le tracé en pointillés sur le diagramme de Jablonski-Perrin du cas à deux photons de la figure 91) apparaît. Son niveau énergétique correspond environ à la moitié de la différence d'énergie entre les états S_0 et S_1 de la molécule. Cet état virtuel possède une durée de vie très courte ce qui rend le

phénomène d'absorption à deux photons très peu probable de se produire. Ainsi, un débit de photons très élevé est absolument nécessaire pour espérer l'observer. Dans le cas des molécules non centro symétriques (ce qui est le cas de **1**), les transitions à un et deux photons sont identiques ce qui implique que les transitions à deux photons sont observées au double en longueur d'onde de celles connues par absorption à un photon.

L'efficacité d'une photoréaction est évaluée dans un processus à un photon par la donnée du produit $\phi_{A \rightarrow B} \varepsilon_A^{\lambda_{irr}}$ (avec $\varepsilon_A^{\lambda_{irr}}$ le coefficient d'absorption molaire du réactif A et $\phi_{A \rightarrow B}$ le rendement quantique de photoréaction de la réaction de A vers B) qui régit les équations photocinétiques décrites précédemment en partie III.1.b du chapitre 1.¹⁵⁹ Dans le cas d'une photoréaction à deux photons, on s'intéresse au produit $\sigma_2 \phi_{A \rightarrow B}$ noté δ pour évaluer l'efficacité de la photoréaction. Il correspond au produit de la section efficace d'absorption à deux photons notée σ_2 qui s'exprime en Göppert-Mayer (avec $1 \text{ GM} = 10^{-50} \text{ cm}^4 \cdot \text{s} \cdot \text{photons}^{-1}$) et du rendement quantique de la photoréaction de A vers B $\phi_{A \rightarrow B}$. Les rendements quantiques de photoréaction par irradiation à un et deux photons sont supposés identiques car les mêmes états excités sont peuplés quel que soit le mode d'excitation.

Ainsi, en complément de notre étude de la partie I.1.a de ce chapitre, nous proposons de détailler dans la partie suivante l'ingénierie moléculaire permettant d'optimiser les sections efficaces d'absorption à deux photons σ_2 .

ii. *Améliorations structurales pour optimiser la section efficace d'absorption à deux photons σ_2*

Effets électroniques

De même que pour décaler le spectre d'absorption des chromophores étudiés, créer des systèmes 'push-pull' avec des parties électroniquement donneuses notées D et acceptrices notées A permet d'améliorer les sections efficaces observées. La figure 92 montre quelques exemples de molécules de type D- π -A.

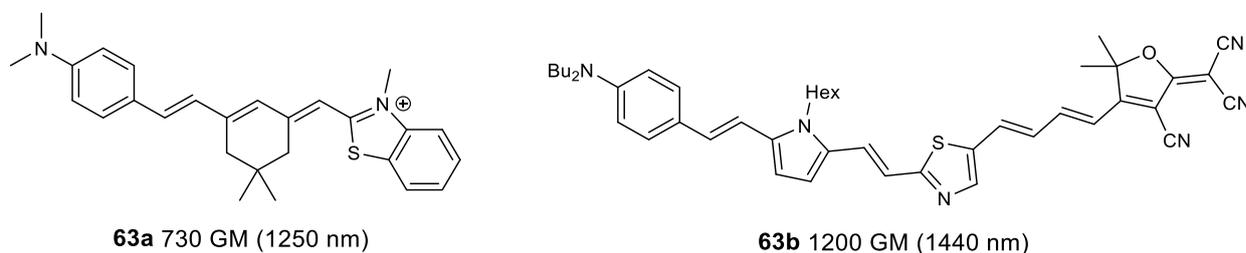


Figure 92. Exemples de sections efficaces d'absorption à deux photons σ_2 de molécules **63** de type D- π -A (et longueurs d'onde maximales d'absorption dans le toluène et le THF).^{209,210}

On observe que les sections efficaces observées pour ce type de dipôle simple D- π -A sont de l'ordre de 1000 GM. Cependant, seuls peu d'exemples associés à de telles structures **63** ont été reportés, car les

études dans le domaine ont rapidement montré que des systèmes plus étendus de la forme D- π -D et/ou des quadrupôles D- π -A- π -D permettaient d'augmenter drastiquement les valeurs des sections efficaces à deux photons observées ce qui n'a pas conduit les auteurs à étudier de façon systématique l'influence des donneurs D et accepteurs A sur les dérivés de type D- π -A.^{211,212} En effet, nous pouvons observer cet effet par la comparaison des molécules dérivés du 9,9-dibutyl-fluorène **64** de la figure 93.

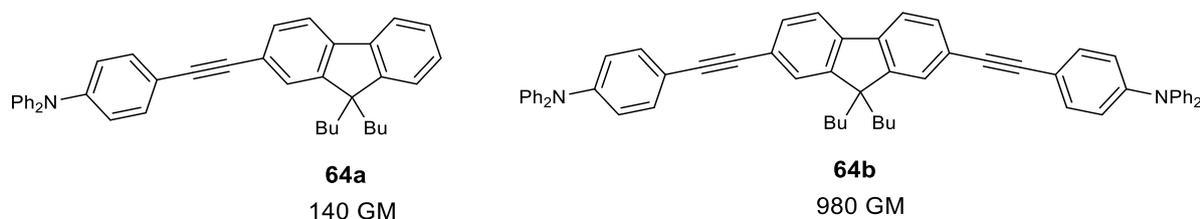


Figure 93. Influence du passage d'un dipôle de type D- π -A (**64a**) vers un quadrupôle de type D- π -A- π -D (**64b**) sur la valeur de la section efficace d'absorption à deux photons σ_2 dans le toluène.²¹⁰

On remarque en effet que pour des unités donneuses et acceptrices identiques, le passage d'un système dipolaire D- π -A vers un quadrupôle de type D- π -A- π -D permet d'augmenter la section efficace en la multipliant par 7 ce qui est assez spectaculaire et dont seuls les effets d'une augmentation de la conjugaison ne peuvent justifier. Ce résultat peut être rationalisé par l'interprétation des équations qui régissent les phénomènes d'absorption à deux photons.²⁰⁷

Nous proposons donc d'illustrer l'influence des substituants donneurs sur des molécules centro symétriques et/ou de type quadrupolaire. La figure 94 propose de comparer des dérivés de la famille **65**.

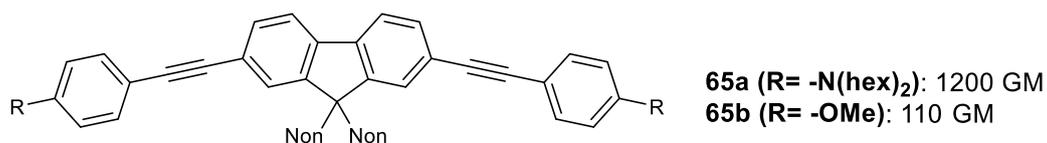


Figure 94. Comparaison des effets de groupements donneurs sur les valeurs des sections efficaces sur des molécules **65** de type D- π -A- π -D dans le toluène. (Non : nonane)²¹³

La substitution des cycles donneurs par un groupement N,N-dihexylamino (**65a**) plutôt que méthoxy (**65b**) entraîne une forte augmentation de la section efficace par un facteur 10. Nous avons observé en partie I.1.a.i qu'il s'agissait effectivement d'un des meilleurs groupements donneurs ce qui semble une fois de plus se confirmer.

De plus, le système π -conjugué qui permet la formation du dipôle intramoléculaire et un transfert de charge efficace entre le donneur D et l'accepteur A joue un rôle prédominant. Ses caractéristiques telles que sa longueur, sa nature, sa planéité et son caractère accepteur ou donneur éventuel ont un rôle

déterminant sur la section efficace d'absorption à deux photons σ_2 . C'est ce que nous proposons d'étudier à présent.

Extension de la conjugaison

Tout comme pour favoriser un décalage bathochrome des longueurs d'onde d'absorption des chromophores étudiés, étendre la conjugaison des composés permet d'augmenter les valeurs des sections efficaces à deux photons σ_2 . En effet, la figure 95 illustre cet effet par l'étude de l'extension de la conjugaison sur des dérivés du E-stilbène substitués avec des groupements N,N-dibutylamines.^{207,208,214,215}

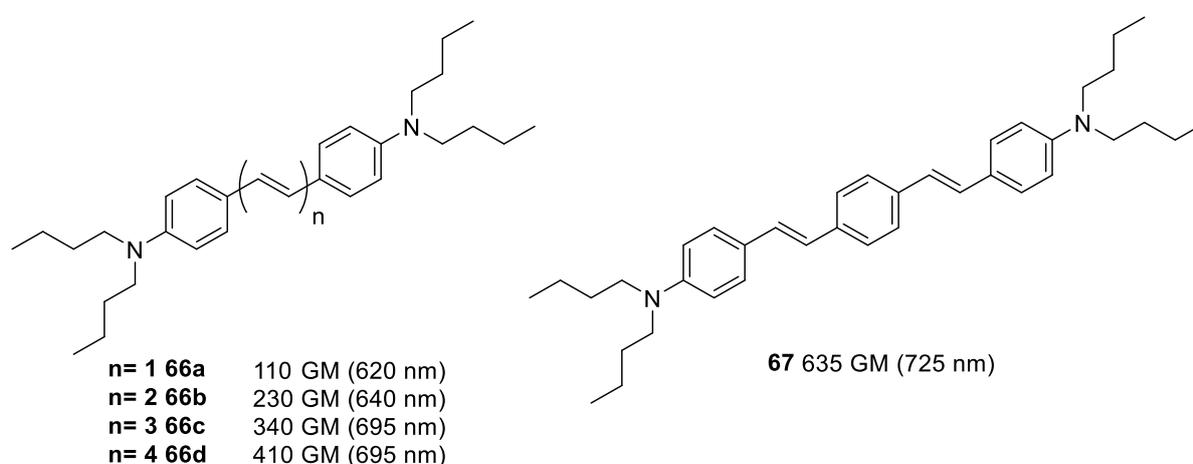


Figure 95. Influence de la conjugaison sur la section efficace σ_2 (en GM) et la longueur d'onde d'absorption maximale (dans le toluène) pour les dérivés **66** et **67**.^{207,208,214,215}

La comparaison des molécules de la famille **66** montre en effet que plus la conjugaison est étendue (par l'ajout de doubles liaisons de configuration E) plus la section efficace σ_2 augmente (et ce quasiment linéaire en fonction de n, le nombre de liaisons doubles conjuguées successivement). En effet, l'augmentation de la longueur de la chaîne permet un transfert électronique de D vers A sur de plus longues distances ce qui augmente la valeur des moments dipolaires d'où l'augmentation des sections efficaces observée.

La comparaison de la famille des composés **66** et de **67** montre qu'étendre la conjugaison avec alternance de liaisons doubles et de groupement phényles permet à la fois un plus grand décalage bathochrome du spectre d'absorption et une augmentation notable de la section efficace σ_2 .

La comparaison entre l'alternance de groupements aromatiques et de liaisons doubles ou triples peut aussi être discuté grâce à la comparaison des molécules dérivées du 9,9-dinonyl-9H-fluorène **65a** et **65c** de la figure 96.

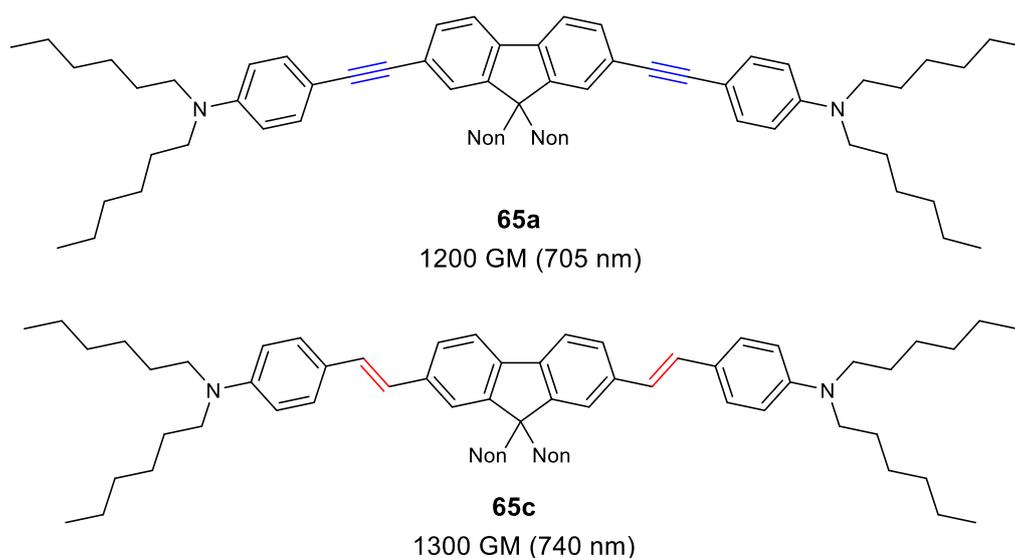


Figure 96. Comparaison des effets des liaisons double et triple du système π -conjugué sur les dérivés **65a** et **65c** et influence sur les sections efficaces et longueurs d'onde d'absorption maximales dans le toluène. (Non : nonane)²¹³

La comparaison des molécules **65a** et **65c** montre que l'enchaînement avec une liaison double permet d'améliorer modérément à la fois la valeur de la section efficace σ_2 et entraîne un décalage des longueurs d'onde d'absorption dans le rouge par rapport à la liaison triple. Une proposition d'interprétation est qu'un meilleur recouvrement apparaît entre les carbones hybridés sp^2 de l'alcène et les carbones des aromatiques (phényles et fluorène) en comparaison avec des carbones hybridés sp de l'alcyne. Ce phénomène est d'ailleurs aussi à l'origine d'une plus grande planéité au sein de la molécule.

Ainsi, tout comme pour améliorer le décalage bathochrome des spectres d'absorption, augmenter la conjugaison, en particulier par une alternance de motifs phényle et doubles liaisons, contribue à améliorer les sections efficaces d'absorption à deux photons σ_2 . Ceci permet également une planéité du système qui semble aussi en faveur d'une augmentation des sections efficaces comme nous proposons de l'examiner plus en détail à présent.

Rigidification et planéité de la molécule

Une stratégie courante pour empêcher les phénomènes de libre rotation éventuels entre deux phényles aromatiques consiste à remplacer le motif diphenyle par des motifs rigides tels que le fluorène (comme pour **65**) ou le dihydrophénanthrène. Ainsi, la conformation est bloquée, et la planéité assurée. La comparaison des dérivés **68** et **65c** de la figure 97 en sont des exemples.²¹⁶

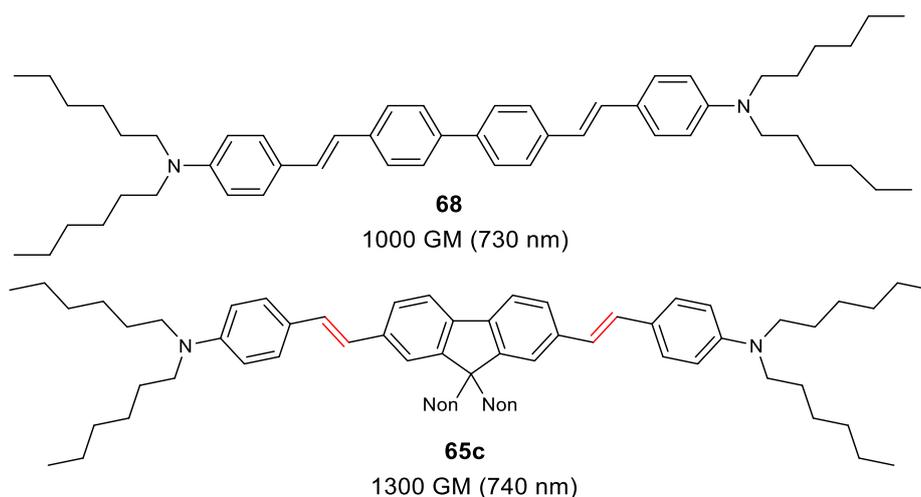


Figure 97. Influence de la planéité et rigidité de la molécule sur sa section efficace d'absorption à deux photons σ_2 dans le toluène. (Non : nonane)

Les molécules **68** et **65c** possèdent le même type de système π -conjugué. Seul le motif diphenyle de **68** est remplacé par un fluorène dans **65c**. Ainsi, un meilleur recouvrement orbitalaire a lieu en forçant la planéité qui entraîne cette augmentation de la section efficace σ_2 de 30%. Les groupements nonane sur **65c** sont greffés de sorte à éviter trop de ' π -stacking' pouvant altérer la solubilité du composé.

En conclusion sur la partie I.1.b.ii, il apparaît que les facteurs permettant d'augmenter les sections efficaces d'absorption à deux photons σ_2 sont proches de ceux permettant un décalage bathochrome des longueurs d'onde d'absorption des chromophores ou photocages étudiés. En particulier, ces paramètres peuvent être résumés selon les 4 points suivants : 1) créer des effets '*push-pull*' intramoléculaires notamment par enrichissement des donneurs (dont les groupements dérivés de N,N-alkylamine sont particulièrement efficaces) 2) concevoir des systèmes quadrupolaires/octupolaires et centro symétriques 3) étendre la conjugaison 4) choisir des systèmes π -conjugués rigides assurant une planéité de la molécule.

Ces stratégies d'amélioration du *design* moléculaire pour favoriser une potentielle photocyclisation à 2 photons sont finalement similaires à ceux permettant de décaler le spectre d'absorption de **1** dans le rouge. Ainsi, nous proposons à la figure 98 des structures de molécules dérivées de **1** qui pourraient vraisemblablement permettre 1) de décaler la longueur d'onde d'absorption dans le rouge 2) d'améliorer la section efficace d'absorption à deux photons 3) de garantir l'hydrosolubilité de la prodrogue **1**. On choisit de substituer les positions 4, 5, et 6 qui ne devraient pas gêner la photocyclisation subséquente. De plus, les dérivés de **1** substitués aux positions 4 ou 5 permettent d'écrire des formes mésomères du motif quinoléine pour lesquelles des charges négatives apparaissent sur l'azote qui devient alors un meilleur nucléophile et donc pour lesquelles on prévoit éventuellement un meilleur rendement de photocyclisation que la version non décorée pour un groupement partant P donné. Ces propositions de

structures laissent apparaître une extension de la conjugaison avec alternance liaisons double ou triple et un groupement donneur dérivé de la N,N-diméthylamine sur laquelle sont greffés des groupements PEG destinés à rendre les dérivés **1** hydrosolubles.

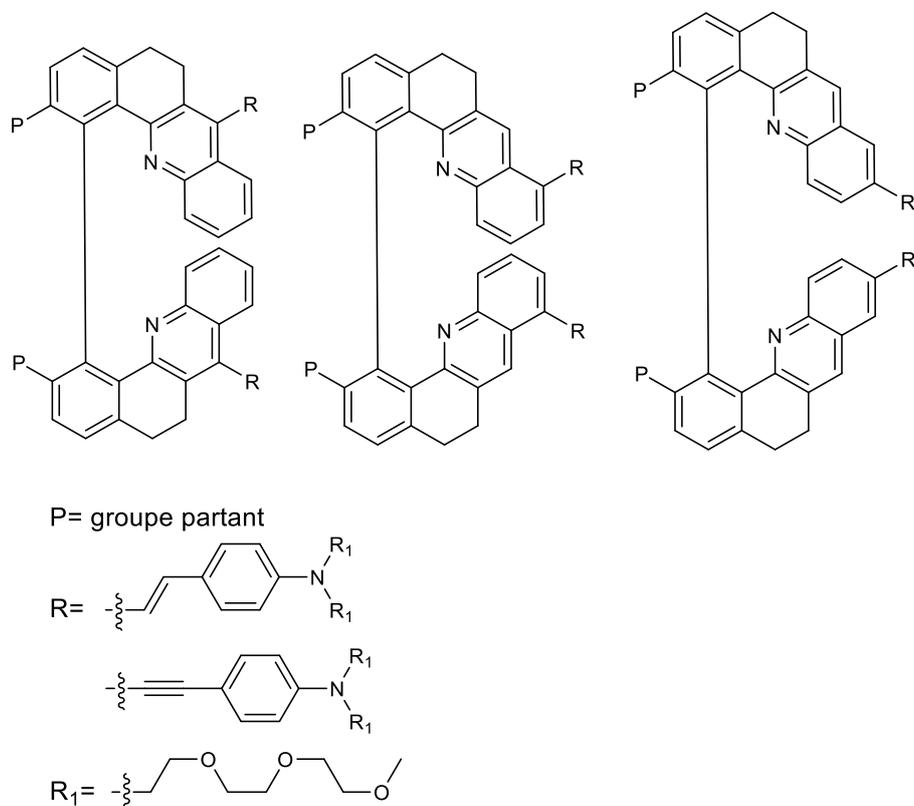


Figure 98. Propositions de structures dérivées de **1** que nous proposons de synthétiser pour rendre la photoréaction activable à 1 photon et/ou 2 photons dans des gammes de longueurs d'onde biocompatibles.

Les stratégies d'obtention de ces trois dérivés sont assez similaires : à partir d'une bis-tétralone, le motif quinoléine substituée peut être facilement généré par le choix judicieux du précurseur de type 2-aminobenzaldéhyde sur lequel on prévoit de greffer un halogène. Ainsi, les réactions de couplage de Suzuki ou de Sonogashira entre le dérivé hélicoïdal halogéné et un précurseur hydrosoluble synthétisé au préalable (dérivé des groupements R) pourrait conduire à la formation des dérivés **1** de la figure 98.

Cependant, cette stratégie d'amélioration de la photoréaction possède une limitation majeure : le photoproduit issu de la réaction de S_NAr^* intramoléculaire des dérivés de la figure 98 conduit à des diazonia totalement nouveaux dont en particulier les propriétés biologiques (ligand de l'ADN et générateur d'oxygène singulet) ne sont pas connues.

Nous proposons de détailler désormais les stratégies synthétiques étudiées pour la synthèse de dérivés de **1** présentés à la figure 98 et de leur équivalent monomérique.

I.2. Évaluation des effets de conjugaison et de substituants sur les propriétés d'absorption du chromophore de **1** à partir de dérivés monomériques modèles

Afin d'évaluer les effets de la conjugaison et des substituants sur les propriétés d'absorption des dérivés de **1**, nous proposons dans un premier temps de travailler sur des dérivés modèles monomériques plus simples à synthétiser. En effet, nous nous attendons à ce que les spectres d'absorption des dérivés monomériques et de leurs équivalents dimériques **1** soient quasiment identiques car l'ajout de la liaison biaryle n'entraîne pas de conjugaison supplémentaire impliquant le chromophore quinoléine. Aussi, on s'attend à ce que la tendance de décalage spectral soit observée de façon semblable entre dérivés monomériques et dimériques. Ainsi, nous avons synthétisé une famille de dérivés monomériques substitués en para de l'azote **69** dont les structures sont données à la figure 99.

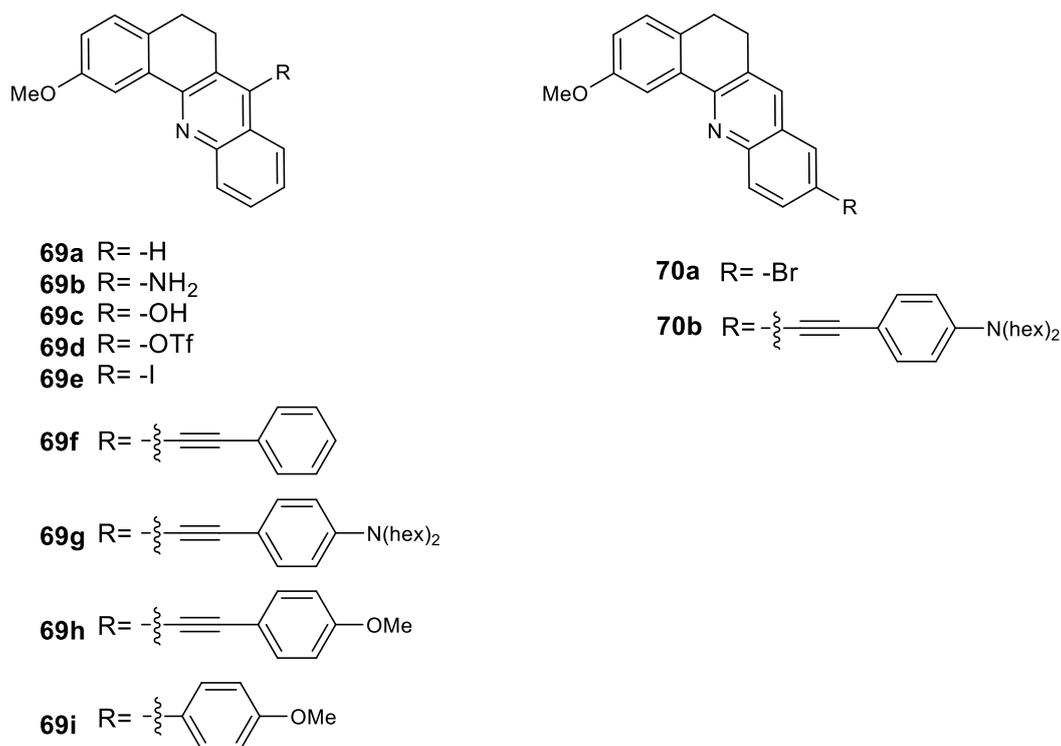


Figure 99. Structures des dérivés monomériques conjugués et fonctionnalisés en para de l'azote (**69**) ou en position 7 de la quinoléine (**70**).

Nous remarquons que les substituants sont greffés majoritairement en position para identifiée comme stratégique pour optimiser le décalage bathochrome des spectres d'absorption mais la molécule **70b** présentant une fonctionnalisation en position 7 de la quinoléine a également été envisagée. De plus, l'influence des effets électroniques est évaluée en greffant des groupements donneurs tels que le groupement amino de **69b** ou attracteur comme le triflate de **69d**. De plus, l'effet de la conjugaison par

la planéité du système sont aussi évalués en comparant les molécules **69h** et **69i** qui possèdent un groupement donneur de type anisole. Enfin, parmi les molécules à la conjugaison étendue **69f**, **69g** et **69h**, l'effet du groupement donneur choisi comme un méthoxy ou N,N-dihexylamine est aussi évalué. Nous proposons alors dans cette partie de décrire dans un premier temps les synthèses nous ayant permis d'isoler ces dérivés monomériques puis d'examiner dans un second temps leurs propriétés spectroscopiques.

I.2.a. Synthèse des dérivés monomériques **69** et **70**

La synthèse des dérivés monomériques est réalisée à partir de la 7-méthoxytétralone commerciale puis par réaction de Friedlander menée avec divers dérivés du 2-aminobenzaldéhyde pour conduire aux dérivés **69** et **70**. Investiguons à présent les stratégies ayant permis l'obtention des dérivés **69**.

i. Voies de synthèse pour l'obtention des dérivés monomériques **69** substitués en position 4 de la quinoléine

Synthèse des dérivés **69a-e** portant directement un groupement électroattracteur ou électrodonneur en para de l'azote sans conjugaison additionnelle

L'obtention du dérivé **69a** a déjà été décrite précédemment par l'équipe.²⁵

La synthèse des dérivés **69b** à **69e** a été conduite selon le schéma réactionnel de la figure 100.

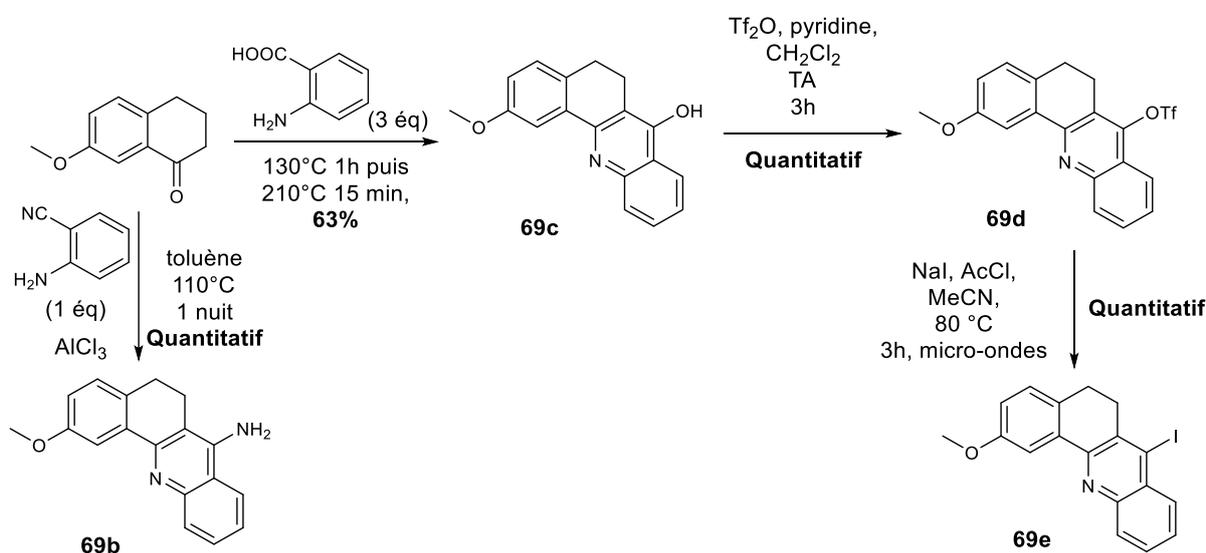


Figure 100. Schéma réactionnel pour la synthèse des dérivés monomériques azotés **69b**, hydroxylé **69c**, portant un triflate **69d** et iodé **69e**.

La synthèse de **69b** a ensuite été conduite par réaction de Friedlander à partir de la 7-méthoxytétralone commerciale en présence de 2-aminobenzonitrile commercial, de chlorure d'aluminium (qui joue le rôle d'acide de Lewis pour activer l'électrophilie du carbone de la fonction nitrile) selon un protocole

adapté de la littérature.²¹⁷ La réaction est conduite à reflux dans le toluène pendant une nuit et permet d'isoler **69b** avec un rendement quantitatif. Concernant la synthèse du dérivé portant un groupement hydroxyle **69c**, la réaction de Friedlander est cette fois-ci menée en présence d'acide anthranilique selon une réaction modifiée de Niementowski à partir d'un protocole adapté de la littérature.²¹⁸ La réaction consiste à chauffer le mélange réactionnel sans solvant dans le ballon ouvert pendant 1h à 130°C puis pendant 15 minutes à 210°C. Ainsi, le déplacement d'équilibre de la réaction est assuré par élimination de l'eau formée comme sous-produit de la réaction par chauffage fort. La purification du mélange réactionnel sur colonne chromatographique, difficile au vu du fort excès d'acide anthranilique ajouté, ne permet d'isoler le dérivé **69c** qu'avec un rendement modéré de 63%. Ensuite, une réaction de triflation est menée en présence d'anhydride triflique et de pyridine (comme base) dans le dichlorométhane pour conduire au dérivé substitué par un triflate **69d** de façon quantitative. Enfin, une dernière étape de conversion du triflate en iode assistée au micro-onde a permis d'obtenir **69e** de façon quantitative.²¹⁹ La réaction, conduite à l'échelle du gramme, est menée sous agitation dans l'acétonitrile pendant 3h sous irradiation micro-ondes avec de l'iodure de sodium comme agent d'iodation et en présence de chlorure d'acétylène. En effet, comme les auteurs le précisent, le succès de cette méthode dépend de l'acylation du cycle azoté. Ainsi, le groupement acétylène active la réaction de S_NAr où l'iode, qui n'est pas connu pour être un excellent nucléophile, va venir réaliser une substitution en ipso.²¹⁹

Ainsi, les dérivés **69d** et **69e** portant respectivement un triflate ou un iode sont des dérivés stratégiques servant de plateformes pouvant être engagées dans des réactions de couplage conduisant aux dérivés conjugués étendus **69f-i** comme nous proposons de l'examiner maintenant.

Synthèse du dérivé **69i** par couplage de Suzuki-Miyaura

Le dérivé **69i** peut être obtenu à partir du dérivé iodé **69e** par couplage de Suzuki-Miyaura. En effet, ce type de couplage permet de condenser deux groupements aryles entre un dérivé halogéné et un acide boronique. La réaction a été conduite par couplage avec un acide boronique dérivé de l'anisole dans le DMF en présence du catalyseur Pd(PPh₃)₄ avec du carbonate de césium comme base selon un protocole développé par des collaborateurs du laboratoire de l'ENS de Lyon.²²⁰ Le schéma réactionnel correspondant est donné à la figure 101.

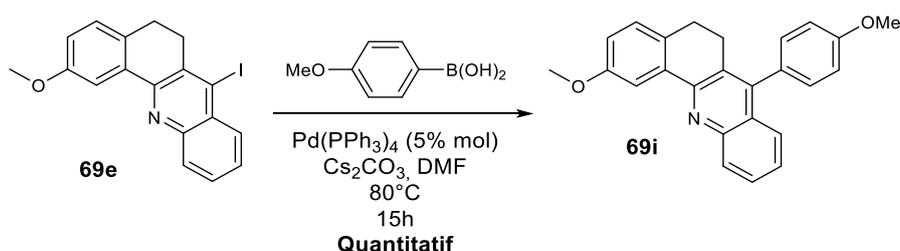


Figure 101. Schéma de synthèse du dérivé monomérique **69i** par couplage de Suzuki-Miyaura.

Le dérivé ainsi synthétisé possède une conjugaison étendue mais non planaire car les deux motifs quinoléine et phényle sont liés entre eux par une liaison simple. Pour apporter de la rigidité au système, on peut envisager de coupler cette fois-ci la quinoléine à un cycle portant un alcyne terminal par couplage de Sonogashira.

Synthèse des dérivés **69f-h** par couplage de Sonogashira

Les couplages de Sonogashira impliquant les plateformes **69d** et **69e** portant les groupements triflate, iodé et un dérivé de phénylacétylène ont été menés selon un protocole développé dans notre laboratoire. Le schéma réactionnel associé est donné à la figure 102.

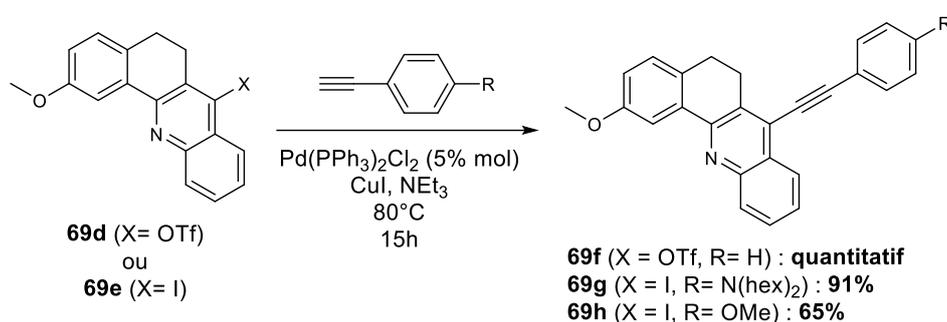


Figure 102. Schéma de synthèse des dérivés monomériques **69f-h** par couplage de Sonogashira.

La réaction consiste à réaliser le couplage à partir de **69d** et/ou de **69e** en présence des catalyseurs $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ et iodure de cuivre (I) dans la triéthylamine jouant à la fois le rôle de solvant et de base. Le mélange réactionnel est chauffé pendant 1 nuit à 80°C et permet d'isoler les dérivés **69f**, **69g** et **69h** avec des rendements de bons à excellents (de 65% à quantitatif).

Enfin, un dernier dérivé non plus substitué en position 4 mais en position 7 de la quinoléine a également été synthétisé afin d'investiguer l'influence de la position sur les propriétés d'absorption des dérivés synthétisés.

ii. Voie de synthèse pour l'obtention du dérivé monomérique **70b** substitué en position 7 de la quinoléine

Le dérivé monomérique substitué en position 7 a pu être obtenu à partir de la réaction de Friedlander menée entre la 7-méthoxytétralone et un 2-aminobenzaldéhyde commercial substitué en position méta. La synthèse de **70b** est réalisée en deux étapes explicitées à la figure 103.

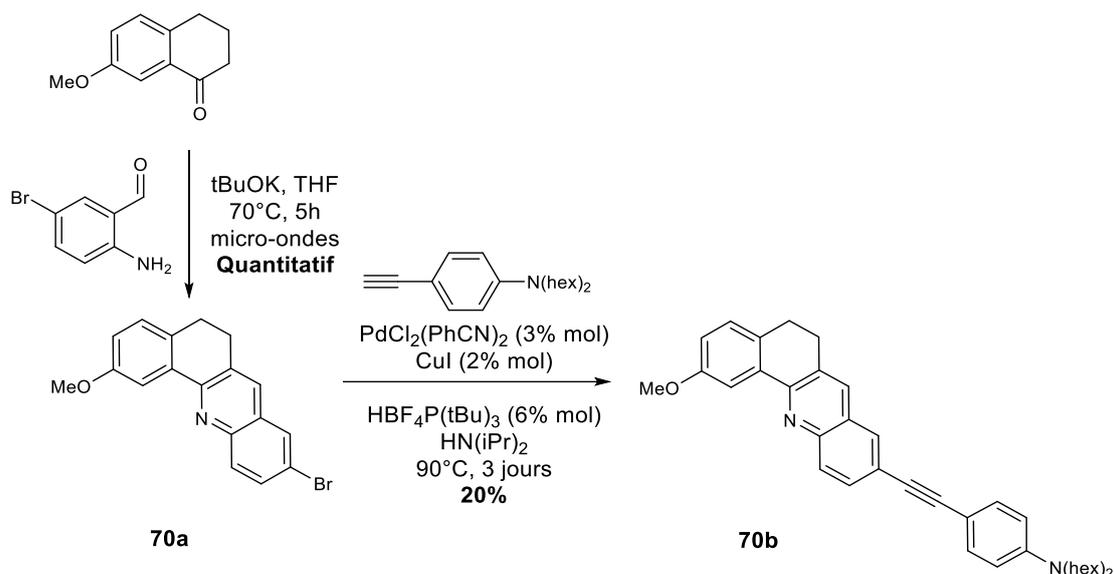


Figure 103. Schéma de synthèse du dérivé monomérique **70b** où la quinoléine est substituée et conjuguée en position 7.

La réaction de Friedlander est menée par réaction de la 7-méthoxytétralone et du 2-amino-5-bromobenzaldéhyde en présence de tert-butanolate de potassium dans le THF selon une procédure analogue à celle décrite dans la littérature.²²¹ Une activation micro-onde a été ici retenue afin d'améliorer les rendements de la réaction de formation de **70a** : c'est une stratégie qui a en effet déjà été décrite pour activer les réactions de Friedlander.^{98,222} Ensuite, la réaction de couplage de Sonogashira a été menée sur le dérivé **70a** portant un brome connu pour être moins réactif qu'un iode. Ainsi, un catalyseur plus réactif basé sur l'utilisation d'un ligand $\text{P}(\text{tBu})_3$ a été utilisé.^{223,224} Le produit n'est toutefois obtenu qu'avec un rendement faible de 20% après deux colonnes de purification bien que la température du milieu réactionnel ainsi que le temps de la réaction aient été augmentés. Ce rendement peut vraisemblablement être amélioré en modifiant les conditions de purification.

I.2.b. Propriétés spectroscopiques d'absorption des dérivés monomériques **69** et **70**

Comme détaillé dans la partie I.1.a, nous avons vu que la nature, la conjugaison et la rigidité des substituants placés sur le motif quinoléine permettaient d'observer des décalages des longueurs d'onde d'absorption maximales. Nous proposons donc d'investiguer cet effet des substituants sur les spectres d'absorption des dérivés **69** et **70**.

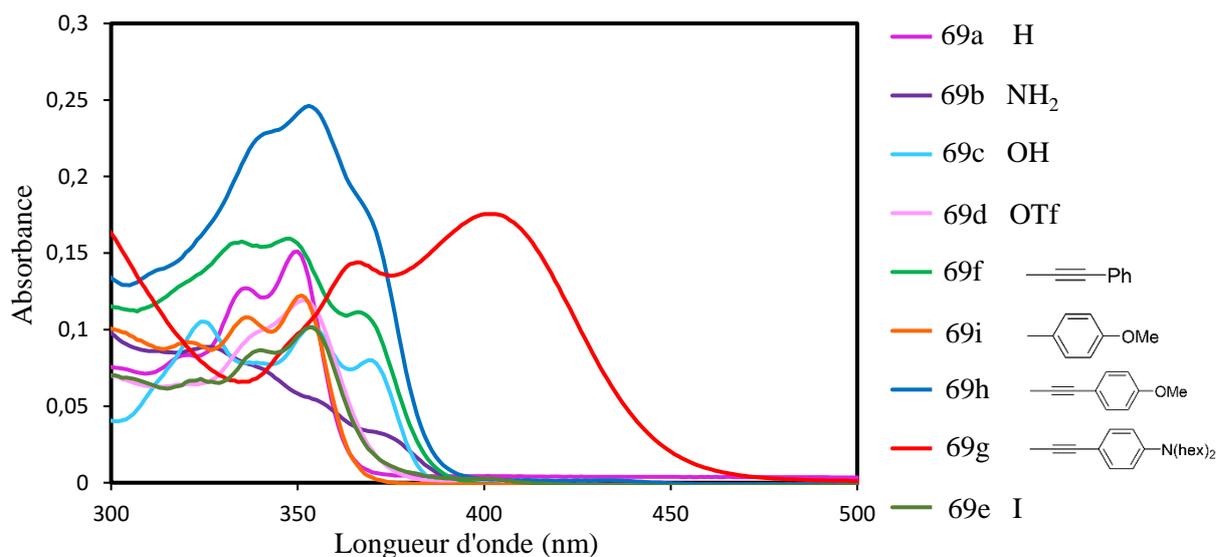


Figure 104. Spectres d'absorption UV-visible des dérivés monosubstitués **69** dans l'acétonitrile ($C_0 \approx 10^{-5}$ M).

Les spectres UV-visibles ainsi obtenus et présentés en figure 104 nous permettent de distinguer 4 familles de dérivés : 1) les composés dans lesquels le substituant ajouté n'influe que très peu sur l'allure des spectres UV-visible par rapport à la référence **69a** (à savoir ceux de **69d**, **69i** et **69e**) à la fois en terme de structure de bandes d'absorption que de position des maxima d'absorption 2) les dérivés présentant une nouvelle structure de bandes avec en particulier apparition d'une nouvelle bande de faible intensité vers 370 nm (correspondant à **69c**, **69f** et **69h**) 3) le dérivé **69g** avec un maximum d'absorption à 403 nm et 4) le dérivé au groupement amino **69b** dont la structure de bande correspond à un transfert de charge plus important.

De manière générale, on observe que les composés conduisant à des déplacements bathochromes sont ceux dont la conjugaison est plus étendue *via* un lien alcyne alterné avec un cycle aromatique additionnel permettant une planéité accrue du système conjugué. En effet, toutes les molécules où seul un substituant est greffé sur le squelette de **69** (qu'il soit d'ailleurs donneur ou accepteur) n'influe que très peu sur le spectre d'absorption des dérivés monomériques. Il en est de même pour le dérivé **69i** non planaire bien que la conjugaison soit augmentée. Enfin, le groupement permettant d'observer le meilleur décalage bathochrome est celui de **69g** avec un système conjugué plan et des effets donneurs assurés par un dérivé N,N-dihexylamine, analogue au groupement N,N-diméthylamine que nous avons identifié comme optimal dans notre étude de la partie I.1.a.i.

Ainsi, nous avons ensuite souhaité étudier l'influence de la position du groupement pour un groupement donné (à savoir le groupement 4-dihexylaminephenylacétylène) sur les propriétés spectroscopiques. Ainsi, nous avons enregistré et comparé les spectres d'absorption des dérivés **69g** et **70b**. Les résultats sont donnés à la figure 105.

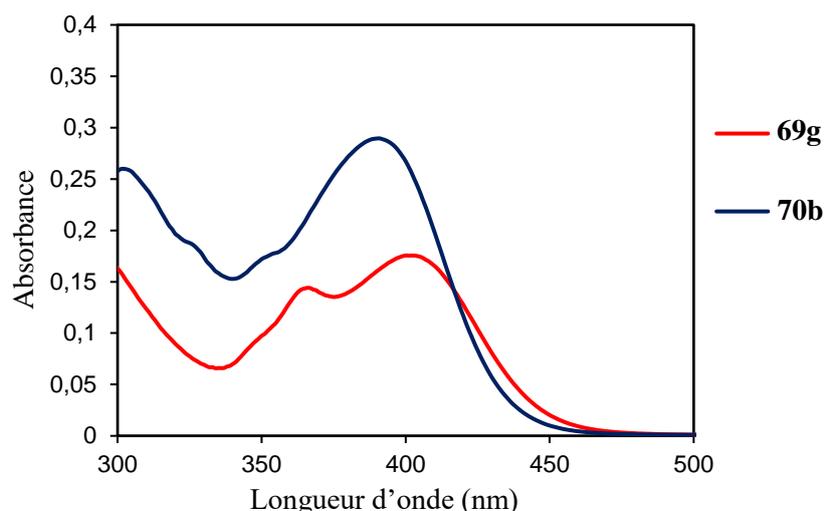


Figure 105. Spectres d'absorption UV-visible de **69g** et **70b** où le groupement 4-dihexylaminephénylacétylène est situé respectivement en positions 4 et 7 de la quinoléine des dérivés monomériques dans l'acétonitrile ($C_0 \approx 10^{-5}$ M).

On observe que la structure des bandes est similaire entre les deux composés avec un léger décalage vers des longueurs d'onde plus faibles en passant du dérivé **69g** à **70b** ($\lambda_{max} = 403$ nm pour **69g** contre $\lambda_{max} = 391$ nm pour **70b**). En effet, cette différence de décalage de longueur d'onde entre la référence **69a** et **70b** (par rapport à **69a** et **69g**) était prévisible car les formes mésomères associées au dérivé **70** ne permettent pas d'écrire une délocalisation totale de la densité électronique vers une forme switterionique, contrairement aux formes mésomères de **69g**. Ainsi, l'effet "push-pull" est significativement moins fort lorsque la quinoléine est substituée en position 7 qu'en position 4 mais le déplacement bathochrome obtenu reste quand même notable par rapport à la référence **69a**.

Pour conclure, nous avons vu que parmi les dérivés monomériques synthétisés, le dérivé **69g** possédant un groupement 4-dihexylaminephénylacétylène est celui permettant d'observer le plus grand décalage du maximum d'absorption (aux longueurs d'onde élevées) d'environ 50 nm par rapport à la référence **69a**. C'est donc ce groupement (ou des groupements dérivés) qui seront utilisés pour le développement de molécules dimériques pour le déclenchement de la photocyclisation à 1 puis 2 photons. De plus, le greffage entre les positions 4 et 7 n'ayant montré qu'une faible différence dans les maxima d'absorption, nous nous intéressons à poursuivre le greffage de ces deux positions.

I.3. Stratégies de synthèse de dérivés dimériques substitués et conjugués, évaluation des propriétés spectroscopiques et de la photocyclisation subséquente

Dans cette partie, nous souhaitons développer une famille de composés dimériques à partir de nos connaissances sur la synthèse et les propriétés spectroscopiques de dérivés monomériques investigués en partie I.2 de ce chapitre. Les propositions de structures cibles sont données à la figure 106.

Nous proposons de greffer sur le chromophore de **1** des motifs dérivés du 4-dihexylaminephénylacétylène en version hydrosoluble. Pour ce faire, nous souhaitons remplacer les groupements hexyles par des PEG₃. On s'attend à ce que ce remplacement n'influe pas sur les effets électroniques 'push-pull' qui s'établissent au sein du chromophore et donc que les spectres d'absorption UV-visible associés restent inchangés. De plus, nous proposons d'introduire comme groupement partant le paraméthoxybenzoate qui d'une part s'est avéré être un excellent groupe partant lors de la mesure des rendements de photoréaction au chapitre 1 et d'autre part sert de groupement modèle pour mesurer les rendements de photolibération de dérivés carboxylates à partir du système photochimique de **1** vers **2** (dans le cadre du photo-décageage développé dans le chapitre 3). En effet, A. Specht et F. Bolze de l'Université de Strasbourg qui sont nos collaborateurs spécialistes en photo-décageage à 1 et 2 photons, ont développé une méthode de mesure de ces rendements par détection et suivi HPLC du paraméthoxybenzoate.

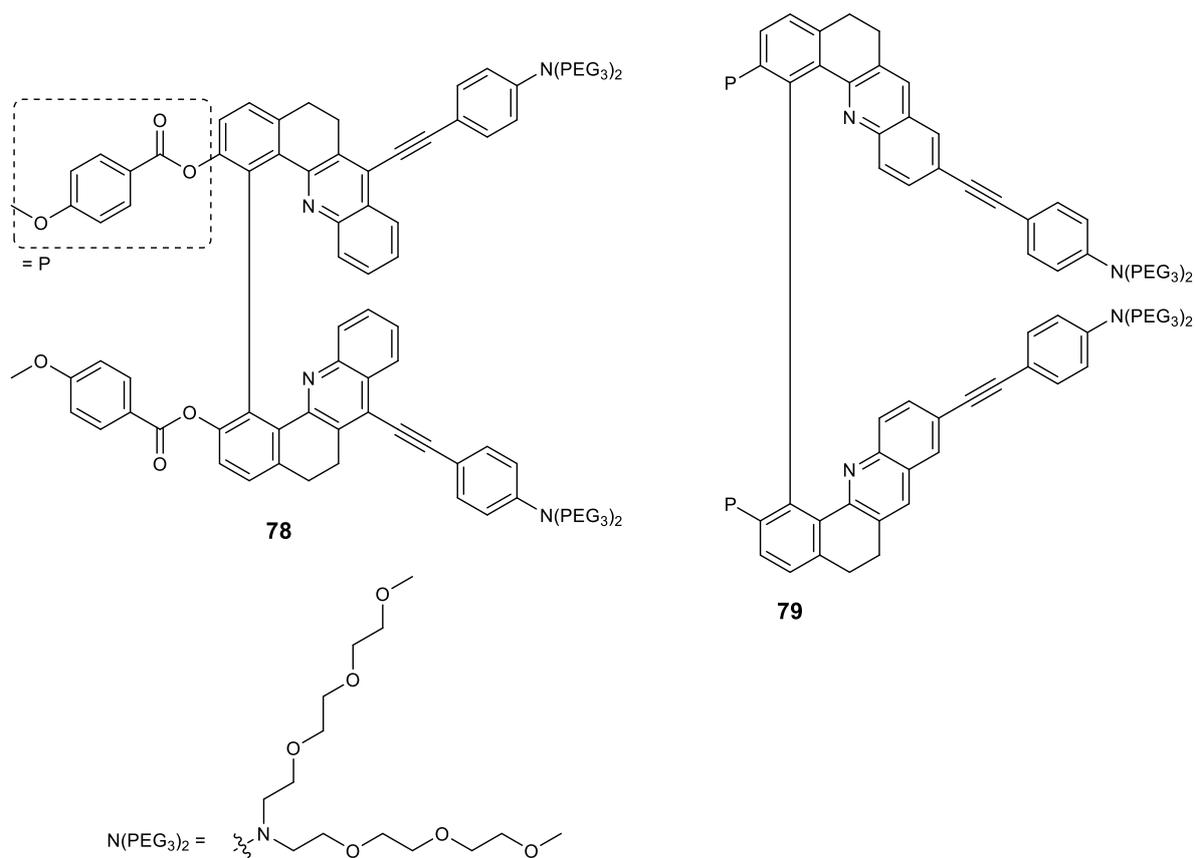
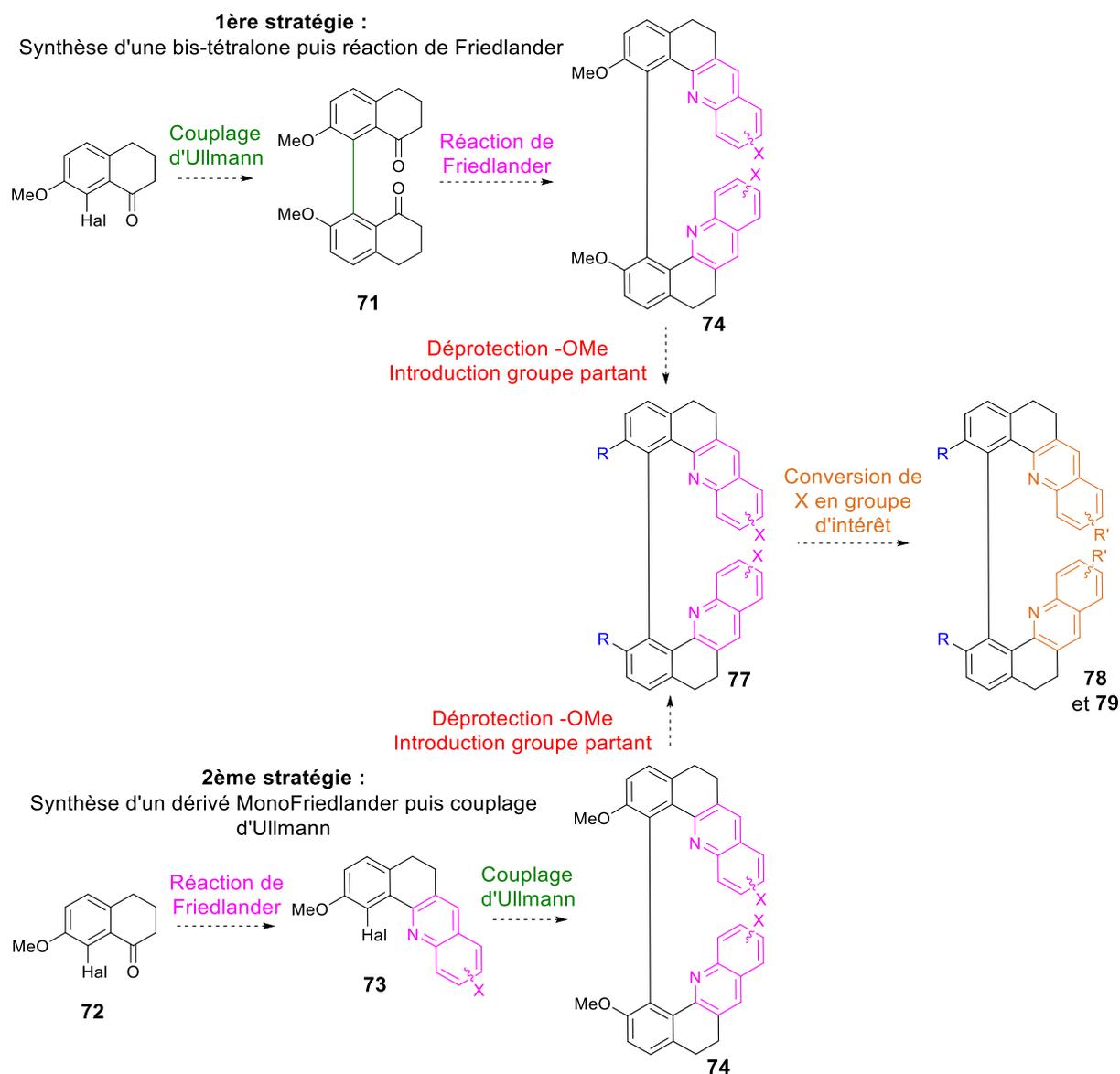


Figure 106. Structures de dérivés cibles **78** et **79** pour le déclenchement de la photoréaction dans le visible et l'infrarouge.

Dans l'objectif de synthétiser les dérivés **78** et **79**, nous avons développé deux voies de synthèse majeures que nous proposons de décrire désormais.

I.3.a. Stratégies de synthèse pour l'obtention de dérivés dimériques substitués en positions 4 et 7 de la quinoléine et sur le cycle phényle

La synthèse des dérivés dimériques substitués en position 4 et 7 a été investiguée selon les deux stratégies synthétiques décrites à la figure 107.



Nous proposons d'investiguer deux voies synthétiques pour la synthèse de dérivés ciblés. La première consiste à réaliser la réaction de Friedlander sur un dérivé de type bis-tétralone puis dans un deuxième temps de déprotéger les groupements -OMe pour introduire les groupements partants d'intérêt.

Ainsi, nous sommes parvenus à synthétiser les dérivés intermédiaires présentés à la figure 108 dans le cadre du développement des molécules **78** et **79**.

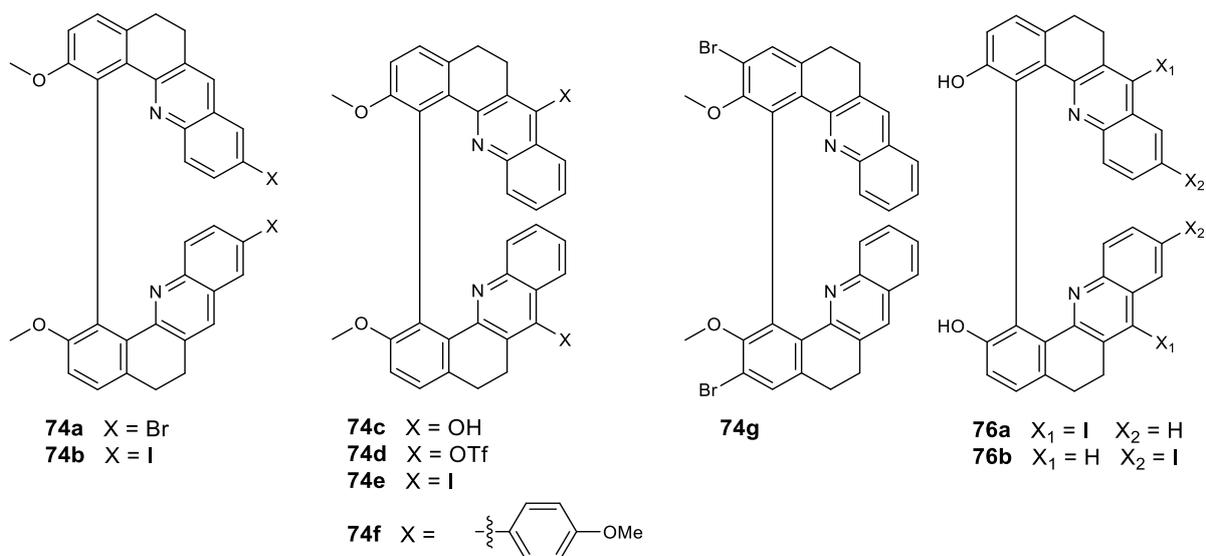


Figure 108. Structures des intermédiaires dimériques synthétisés avec un méthoxy en position du groupe partant de la photocyclisation et substitution sur les cycles phényles (**74g**), en position 7 de la quinoléine (**74a-b**), en position 4 de la quinoléine (**74c-f**) et versions où le méthoxy est déprotégé en phénol avec des substitutions en positions 4 et 7 (**76a-b**).

Nous proposons ainsi de décrire la synthèse des molécules dimériques hélicoïdales ci-dessus, selon le site de la substitution. Nous allons donc dans un premier temps investiguer les stratégies pouvant être mises en place pour la synthèse de tels composés.

I.3.b. Synthèse des dérivés dimériques substitués sur la quinoléine en position 7

i. Synthèse du dérivé bromé **74a**

Le dérivé **74a** a pu être facilement synthétisé en une seule étape à partir de la bis-tétralone **71** déjà décrite précédemment par le groupe.^{25,88}

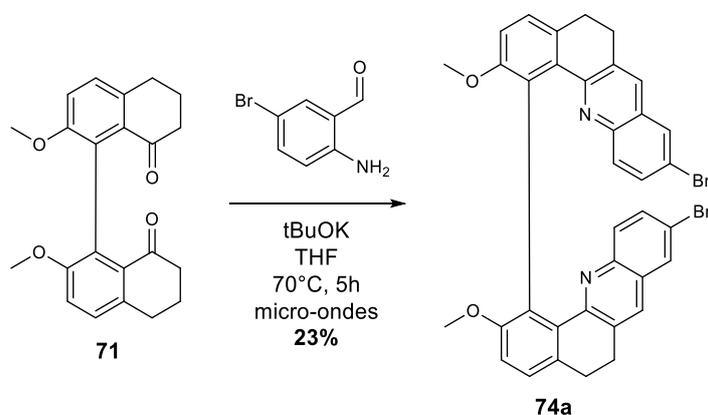


Figure 109. Synthèse du dérivé dimérique bromé en position 7 de la quinoléine **74a**.

Le dérivé **74a** (dont l'équivalent monomérique n'a pas été synthétisé) a été obtenu par réaction de Friedlander au micro-onde après 5h d'agitation dans le THF à 70°C en présence du 2-amino-5-bromobenzaldéhyde. Le rendement de cette étape est très faible et égal à 23% seulement ce qui peut s'expliquer par la purification difficile qui a nécessité deux colonnes chromatographiques. Nous n'avons pas essayé de poursuivre les étapes synthétiques pour conduire à **79** car nous prévoyons une réactivité moyenne du brome pour le couplage de Sonogashira en dernière étape. Nous avons alors souhaité nous concentrer sur la synthèse du dérivé **74b** iodé qui aura certainement une meilleure réactivité comme nous proposons de l'étudier à présent.

ii. Synthèse du dérivé iodé 74b

La synthèse développée pour l'obtention de **79** suit la 1^{ère} stratégie synthétique explicitée à la figure 110. Cette synthèse part de la bis-tétralone **71** déjà décrite par l'équipe du Dr L. Guy.^{25,88}

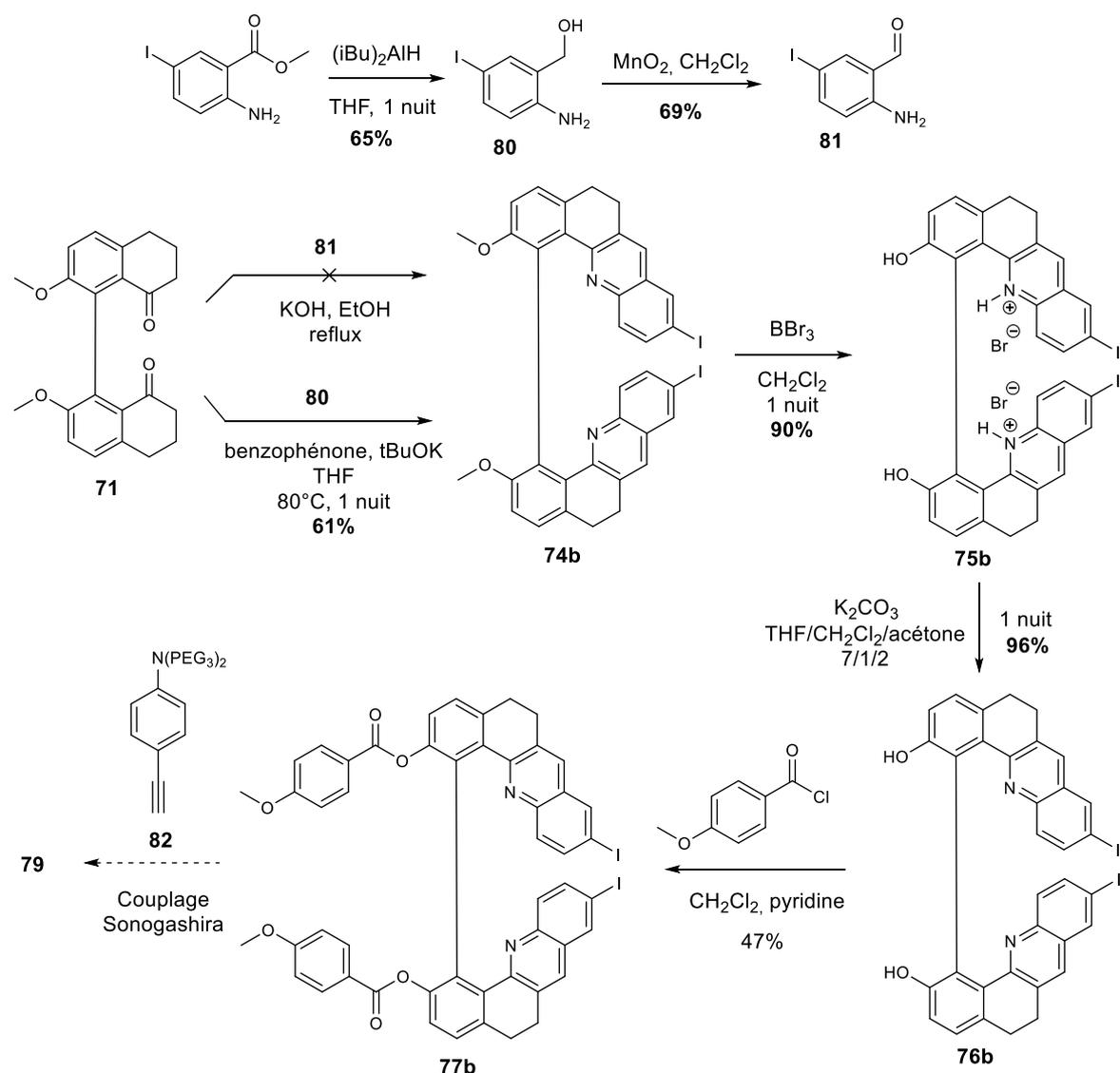


Figure 110. Schéma de synthèse pour l'obtention du dérivé dimérique **79** substitué en position 7 de la quinoléine.

Les précurseurs pour la réaction de Friedlander subséquente n'étant pas commerciaux, ils ont été synthétisés à partir du méthyl-2-amino-5-iodobenzoate suivant des protocoles de la littérature.²²⁵ La première étape consiste à réduire l'ester en alcool primaire en présence d'hydrure de diisobutylaluminium (aussi appelé DIBAL-H) pour conduire à vec un rendement de 65%. Ensuite, une deuxième étape d'oxydation ménagée en présence de MnO₂ permet d'oxyder l'alcool primaire en aldéhyde pour conduire à **81** avec un rendement de 70%. Ainsi, nous avons tenté une première réaction de Friedlander directement à partir de l'aldéhyde **81** en présence de potasse dans l'éthanol mais la réaction ne nous a pas permis de convertir efficacement **71** en **74b** : aucune trace de produit n'est observée par analyse du brut réactionnel par RMN. Cette méthode, utilisant un précurseur de type aldéhydique,²²⁶ est celle privilégiée par notre équipe car elle permet parfois d'observer une précipitation

dans le milieu réactionnel des quinoléines formées et d'éviter des purifications sur colonne difficiles avec un fort excès des réactifs benzophénone et de 2-amino-phénylméthanol. Dès lors, nous avons conduit la synthèse en présence du 2-amino-5-iodophénylméthanol et de benzophénone pour oxyder l'alcool *in situ* en présence de tert-butanolate de sodium. Après réaction pendant une nuit dans le THF, nous avons isolé le dérivé **74b** avec un rendement moyen de 61%. La purification difficile avec l'excès de benzophénone (et de son produit de réduction) et d' amino alcool (et de son produit d'oxydation) explique ce rendement modéré. Ensuite, le groupement méthoxy est déprotégé par du BBr₃ dans le dichlorométhane pendant une nuit pour conduire au sel de pyridinium **75b** (comme déjà observé pour la synthèse du dérivé **34** à partir de **1c**). Ce sel est très faiblement soluble dans le dichlorométhane ainsi que dans l'acétone. Nous avons observé qu'un mélange avec du THF permettait d'améliorer sa solubilité pour conduire, après agitation pendant une nuit dans du carbonate de potassium au dérivé **76b** portant des fonctions phénol réactives. Ce schéma réactionnel a été mené avec succès à l'échelle de plusieurs grammes. Selon un protocole similaire à celui décrit pour la synthèse de **1e** donné à la figure 35, nous avons conduit la réaction d'estérification en présence du chlorure de 4-méthoxybenzoyle qui a permis d'isoler le dérivé **77b** avec un rendement de 47%. Ce faible rendement peut être expliqué par la présence de produit monosubstitué comme sous-produit de la réaction : l'analyse de la RMN du brut réactionnel semble montrer qu'un mélange de 2/1 est obtenu entre le produit final **77b** et le produit de mono estérification. Enfin, la dernière étape est un couplage de Sonogashira entre le dérivé hélicénique **77b** et l'alcyne **82**. Le synthon **82** peut être facilement synthétisé selon un protocole décrit par des collègues du laboratoire.²⁰¹ Cette réaction n'a pas pu être réalisée avant la rédaction de ce manuscrit.

Ainsi, nous avons engagé une voie de synthèse prometteuse pour isoler le dérivé dimérique **79** substitué en position 7 de la quinoléine. La synthèse du dérivé **78** encore plus prometteur avec introduction du groupement dérivé du 4-dihexylaminephenylacétylène en para de l'azote a aussi été examinée et c'est ce que nous proposons de discuter dans la partie suivante.

I.3.c. Synthèse des dérivés dimériques substitués sur la quinoléine en position 4

- i. Synthèse des dérivés dimériques selon la 2^{ème} stratégie synthétique où la réaction de Friedlander est réalisée sur un dérivé mono

Synthèse du dérivé dimérique **74f** possédant une liaison simple C_{Ar}-C_{Ar}

Plutôt que de synthétiser le dérivé **74f** par couplage de Suzuki à partir de **74e** comme nous l'avons fait pour son équivalent monomérique de **69e** vers **69i** à la figure 101, nous avons ici souhaité investiguer une autre stratégie. Nous proposons de réaliser une réaction de Friedlander à partir d'un synthon dérivé

de la 2-aminobenzophénone pour obtenir directement la liaison simple $C_{Ar}-C_{Ar}$. Le schéma de synthèse associé est présenté à la figure 111.

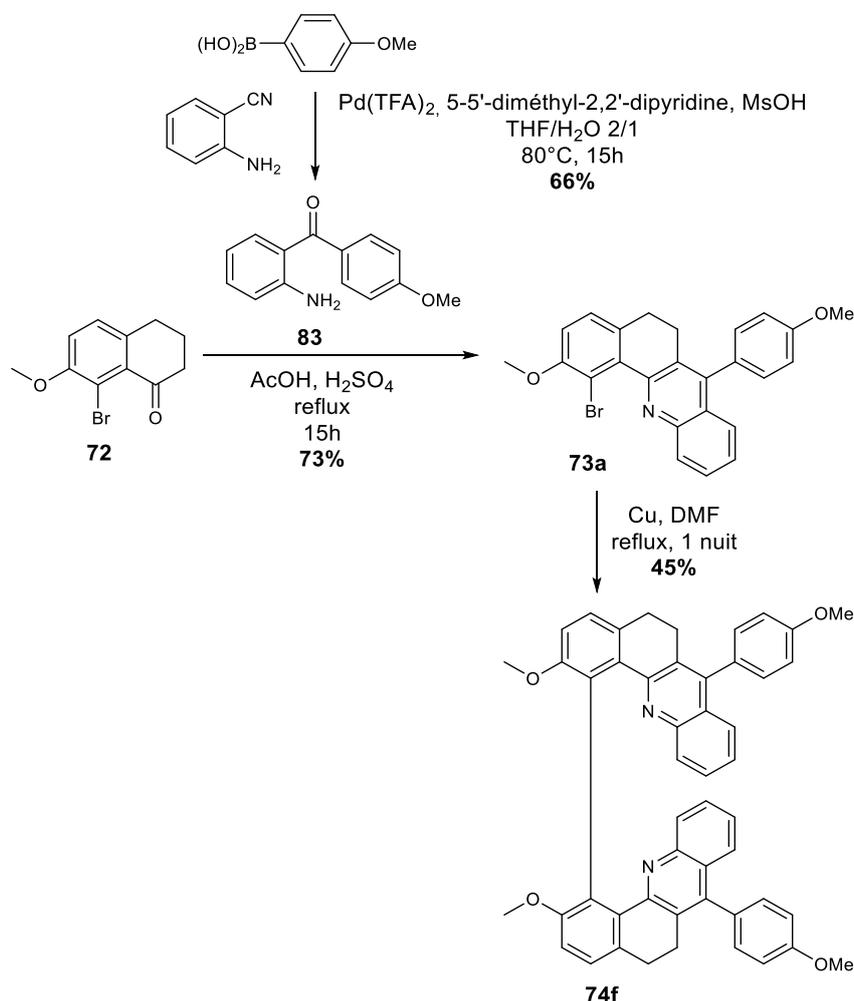


Figure 111. Schéma de synthèse du dérivé dimérique **74f** en réalisant une réaction de Friedlander à partir de la 2-amino-4'-méthoxybenzophénone **83**.

La synthèse de la 8-bromo-7-méthoxy-1-tétralone **72** a déjà été décrite auparavant par l'équipe.^{25,88} La synthèse de la 2-amino-4'-méthoxybenzophénone **83** a été reproduite à partir d'un protocole de la littérature.²²⁷ La réaction de Friedlander est alors réalisée dans l'acide acétique afin d'isoler le dérivé **73a** avec un bon rendement de 73% à partir d'un protocole de la littérature.²²⁸ Par suite, la molécule **73a** est directement engagée dans une réaction de couplage d'Ullmann catalysé au cuivre conduisant à **74f** avec un rendement moyen de 45%. À présent, nous proposons d'évaluer si cette voie de synthèse peut aussi nous permettre d'obtenir des dérivés dimériques portant des fonctions réactives pour des fonctionnalisations subséquentes tels que le dérivé iodé **74e**.

Tentatives de synthèse des dérivés dimériques **74e** iodé et de son équivalent chloré **74h**

Dans l'objectif de nous familiariser encore davantage avec la réaction de Friedlander permettant des substitutions en position 4 de la quinoléine, nous avons souhaité investiguer ces voies synthétiques en travaillant une fois de plus sur des dérivés monomériques. Cette fois-ci, ces dérivés sont "valorisables" pour la suite de la synthèse car ils possèdent un brome en position 8 de la tétralone précurseur **72** ce qui peut permettre un potentiel couplage d'Ullmann plus tard dans la synthèse.

Nous avons alors engagé le schéma réactionnel de la figure 112.

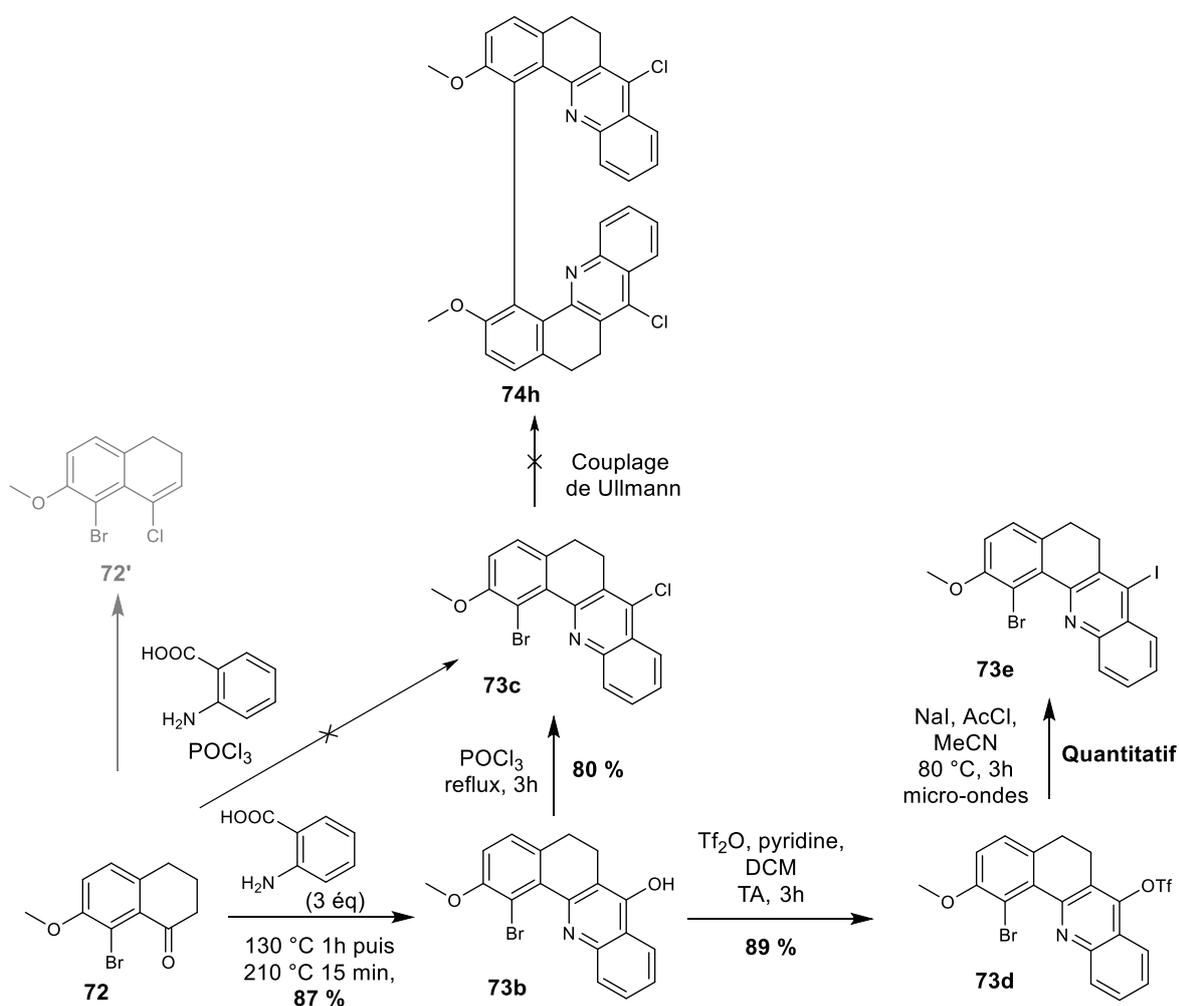


Figure 112. Schéma réactionnel pour la synthèse de **78** par la 2^{ème} voie de synthèse (réaction de Friedlander puis couplage d'Ullmann pour conduire aux dérivés de la famille **74**).

La synthèse de la 8-bromo-7-méthoxy-1-tétralone **72** a déjà été précédemment décrite par l'équipe.^{25,88} Une première tentative pour greffer directement un halogène en para de l'azote lors de la réaction de Friedlander n'a pas été satisfaisante. Les conditions opératoires ont été inspirées de celles décrites en partant de la cyclohexanone et nous en avons vérifié la reproductibilité.²²⁹ La réaction à partir de **72** en

présence d'acide anthranilique et de trichlorure de phosphore conduit à un mélange de **73c** et de **72'** issu de la chloration de la forme énolique de la cétone stabilisée par le cycle aromatique adjacent. Afin d'éviter la formation de ce produit indésirable **72'**, la réaction a été décomposée en deux étapes successives avec une première étape de formation de **73b** où un groupement hydroxyle est en para de l'azote puis de le convertir en halogène. La première étape de **72** à **73b** consiste à réaliser la réaction de Friedlander comme décrit précédemment pour la synthèse de **69c**. La réaction permet d'isoler **73b** avec un très bon rendement de 87%. Ensuite, la chloration en présence de POCl₃ a pu être menée pour isoler finalement **73c** avec un rendement élevé de 80%. Le dérivé **73b** est aussi très intéressant car il peut être engagé dans une séquence de réaction de triflation par l'anhydride triflique dans le dichlorométhane en présence de pyridine puis iodation dans un mélange NaI et chlorure d'acétyle dans l'acétonitrile comme nous l'avons déjà investigué pour la famille **69** pour l'obtention de **69d** puis de **69e**. Ces deux étapes ont été menées dans des conditions réactionnelles analogues pour conduire au dérivé portant le triflate **73d** avec un rendement de 89% puis au dérivé iodé **73e** de façon quantitative.

Ensuite, la réaction de couplage d'Ullmann a pu être tentée pour évaluer la faisabilité de cette stratégie synthétique. Le dérivé chloré **73c** a été engagé dans la réaction de couplage d'Ullmann. Cependant, bien que le chlore soit moins réactif que le brome pour réaliser un couplage d'Ullmann (comme nous l'avons déjà expliqué en partie II.4 du chapitre 1), la réaction s'est montrée non régiosélective et conduit à des mélanges de produits. Ainsi, sachant que l'iode est plus réactif que le brome pour un couplage d'Ullmann, nous n'avons même pas tenté de le coupler et avons finalement décidé d'abandonner cette voie de synthèse. Il aurait pu toutefois être intéressant d'essayer de réaliser le couplage d'Ullmann à partir de **73d** pour lequel le groupement triflate n'aurait peut-être pas été sensible.

Ainsi, de façon analogue au développement de la synthèse du dérivé **79**, nous avons étudié la 1^{ère} stratégie proposée pour isoler le dérivé **78** consistant à réaliser la réaction de Friedlander directement sur la bis-tétralone **71** afin d'éviter ainsi les problèmes de régiosélectivité identifiés.

ii. Stratégie de synthèse des dérivés dimériques selon la 1^{ère} stratégie synthétique où la réaction de Friedlander est réalisée sur un dérivé de bis-tétralone

De façon analogue à ce que nous avons présenté pour la synthèse de **79**, nous proposons ici d'investiguer une voie de synthèse pour laquelle la réaction de Friedlander est menée après couplage donc à partir d'un précurseur de type bis-tétralone **71**. La synthèse est détaillée à la figure 113 et s'inspire de celle des synthons **73e** et **69e** précédemment décrites.

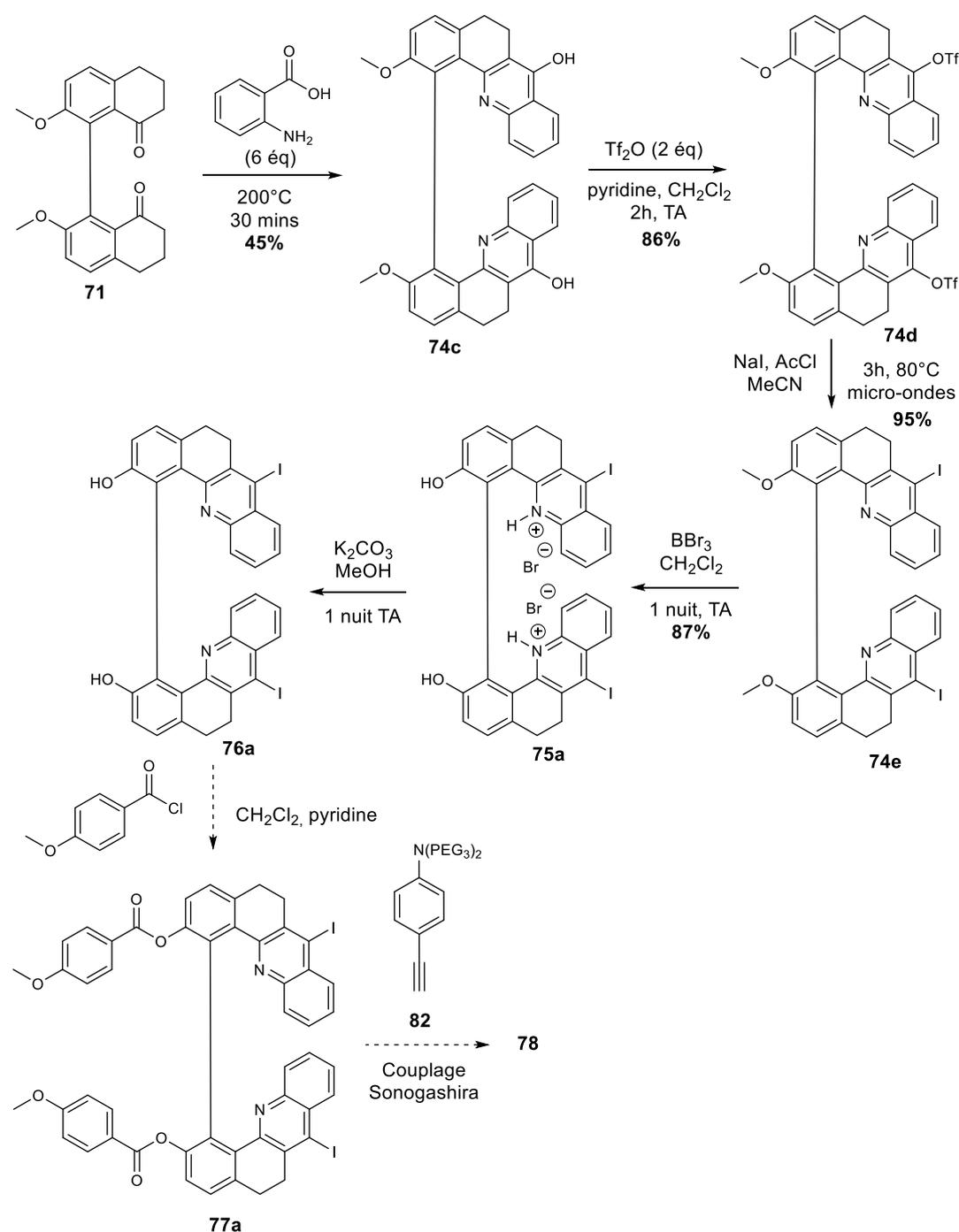


Figure 113. Schéma de synthèse pour l'obtention du dérivé dimérique **78** substitué en para de l'azote.

La bis-tétralone **71** est mise à réagir avec 6 équivalents d'acide anthranilique sans solvant en chauffant à 200 °C pendant une demie heure sans agitation. Le résidu obtenu en fin de chauffage est faiblement soluble dans le dichlorométhane bien qu'il s'agisse d'un des solvants dans lesquels sa solubilité est la plus élevée. L'excès d'acide anthranilique est éliminé sur colonne de silice pour conduire à **74c** avec un rendement faible de 45%. La réaction de triflation subséquente en présence d'anhydride triflique et de pyridine dans le dichlorométhane conduit à **74d** avec un rendement de 86%. Ce dernier est engagé dans

une réaction d'iodation par l'iodure de sodium et de chlorure d'acétyle dans l'acétonitrile qui permet d'isoler **74e** avec un excellent rendement de 95%. La déprotection des groupements méthoxy est réalisée avec une solution de BBr_3 afin de mener au sel **75a** (avec un rendement de 87%) qui, après déprotonation par du carbonate de potassium, mène à **76a**. Ce dernier pourra être engagé de façon analogue à **76b**, dans deux réactions successives d'estérification puis de couplage de Sonogashira afin de conduire au dérivé cible **78**. Ces deux étapes n'ont pas été tentées faute de temps.

Bien que le couplage de Sonogashira n'ait pas été tenté sur un dérivé déprotégé ou fonctionnalisé par un bon groupe partant, nous avons investigué la faisabilité des réactions de couplage à partir de dérivés protégés par un groupement méthoxy de la famille **74**. Nous proposons de discuter des résultats associés dans la sous-partie suivante.

iii. Investigation des réactions de couplages de Suzuki et de Sonogashira sur les dérivés dimériques substitués en position 4 de la quinoléine

Nous avons déjà décrit les réactions de couplage de Suzuki et de Sonogashira conduisant aux dérivés monosubstitués **69i**, **69f-h** et **70** dans les parties I.2.a.i (couplage de Suzuki : conditions 1 avec $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , DMF et couplage de Sonogashira : conditions 2 avec $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI) et I.2.a.ii (couplage de Sonogashira : conditions 3 avec $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$, CuI, $\text{HPF}_4\text{P}(\text{tBu})_3$ et $\text{HN}(\text{iPr})_2$). Ces mêmes conditions ont été essayées sur les plateformes dimériques **74d** et **74e**. Les réactions tentées sont résumées à la figure 114.

On remarque que les conditions opératoires qui fonctionnaient sur les dérivés monomériques ne sont pas efficaces sur les composés dimériques (hormis les conditions menant à **74f** à partir de **74e**). Il apparaît que dans le cas où la réaction ne fonctionne pas, on observe que le réactif ne réagit pas. On suppose que le dérivé dimérique agit comme un ligand coordonnant le palladium du catalyseur ce qui inhibe totalement sa réactivité. En effet, ces molécules hélicoïdales de la famille de **1** ont déjà montré leur aptitude à complexer certains métaux.²⁵ Seules les conditions du couplage de Suzuki ont permis d'observer la conversion de **74e** en **74f** avec un bon rendement de 68%. Une hypothèse plausible pour expliquer ce résultat est que la présence de l'iode en para de l'azote désactive son caractère donneur ce qui permet d'éviter l'empoisonnement du catalyseur. Enfin, nous avons conduit quelques essais préliminaires de réaction de couplage de Sonogashira suivant une nouvelle approche à partir du catalyseur PEPPSI²³⁰ qui se sont avérés prometteurs (voir conditions 4 de la figure 114). En effet, le catalyseur PEPPSI est connu pour permettre de réaliser des réactions de couplage en conditions plus douces. Il possède aussi l'avantage d'être stable à l'air. Le PEPPSI possède un ligand de type carbène N-hétérocyclique (NHC pour '*N-Heterocyclic Carbene*') qui est un ligand neutre, riche en électrons et un excellent σ -donneur π -accepteur. La structure encombrée mais relativement flexible de ce ligand (car les groupements encombrants ne sont pas directement liés au centre métallique) permet de

maintenir un espace suffisant pour chaque étape du cycle catalytique sans qu'il ne soit perturbé.²³⁰ Cet encombrement stérique, et la liaison dative impliquée entre le NHC et le palladium doivent empêcher les dérivés dimères à agir comme ligand sur ce complexe.²³¹

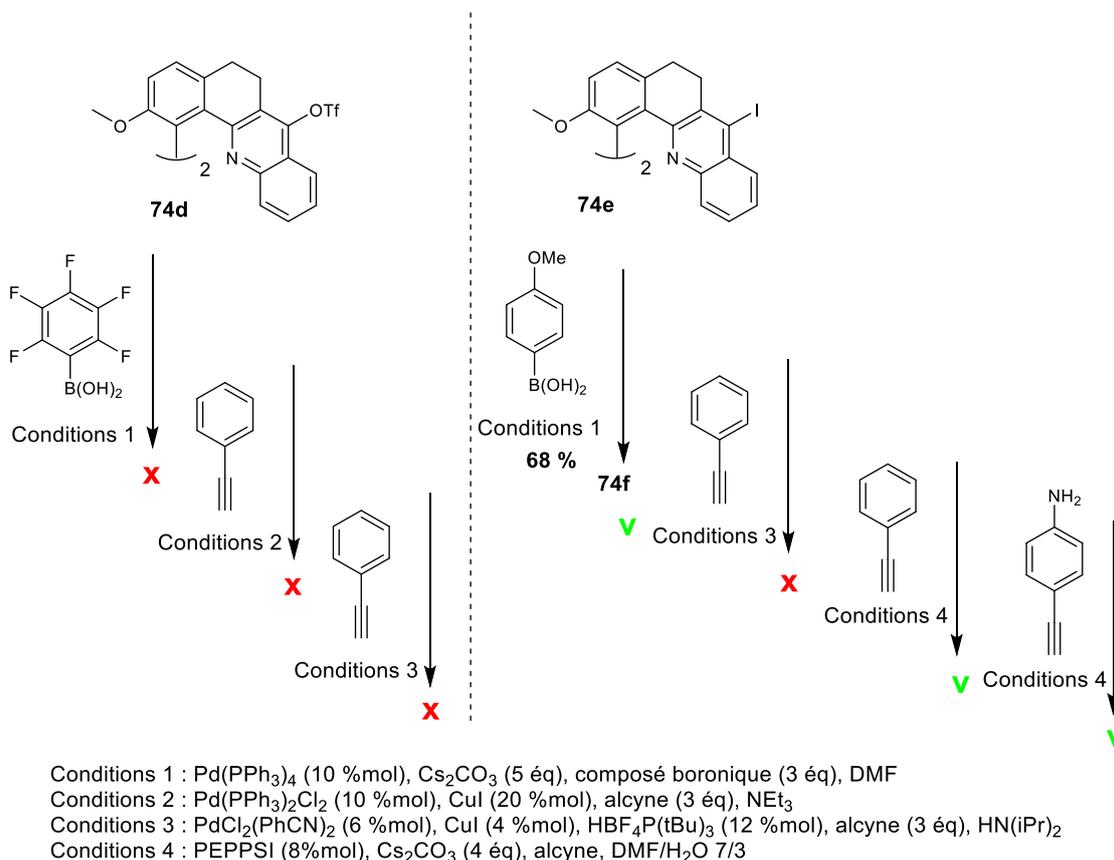


Figure 114. Essais de réactions de couplage de Suzuki-Miyaura et de Sonogashira sur des dérivés dimériques protégés par un méthoxy et fonctionnalisés en para de l'azote.

Ainsi, nous envisageons par la suite de tenter les réactions de couplage de Sonogashira proposées aux figures 110 et 113 selon les conditions 4 de la figure 114.

Enfin, nous avons aussi souhaité investiguer la possibilité de synthétiser des dérivés dimériques non pas substitués sur le chromophore quinoléine mais sur le cycle aromatique portant le groupe partant de la photocyclisation. C'est ce que nous proposons de détailler à présent.

I.3.d. Synthèse de dérivés dimériques substitués sur le cycle phényle impliqué dans la liaison biaryle 74g

i. Synthèse du dérivé 74g portant deux bromes en ortho des groupements méthoxy du cycle aromatique

La synthèse de précurseurs portant des groupements réactifs sur le motif phényle impliqué dans la liaison biaryle n'a ici pas pour objectif de modifier les propriétés d'absorption des molécules.

Effectivement, les effets électroniques de tels groupements ne seront que peu ressentis par le chromophore (car ce cycle et la quinoléine ne sont pas conjugués entre eux). Toutefois, ce type de dérivés pourrait servir de plateforme pour le greffage d'autres groupements hydrosolubilisants par exemple c'est pourquoi il nous a semblé intéressant d'étudier un possible greffage sur ces positions.

La synthèse du précurseur **1c** a déjà été décrite par le groupe du Dr L. Guy.^{25,88} Nous avons pour idée de rajouter un excès de NBS pour conduire à une polybromation sur le cycle phényle (électroenrichi par le groupement méthoxy par rapport à la quinoléine électroappauvrie sur laquelle aucune substitution n'était attendue). Étonnamment, malgré le fort excès de NBS, une bromation sélective de **1c** a pourtant été observée et a permis d'isoler le dérivé symétrique **74g** comme le montre la figure 115. La position substituée est en accord avec le caractère ortho/para orienteur du groupement méthoxy des réactions de S_EAr . Cette position a été confirmée par l'étude des spectres RMN 1D (1H , ^{13}C) et 2D (COSY, HSQC et HMBC).

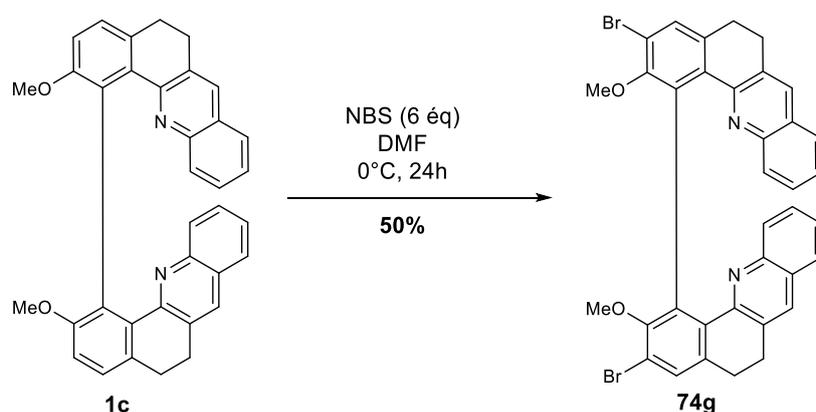


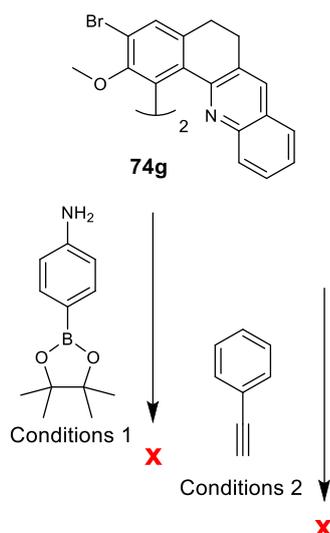
Figure 115. Schéma de synthèse conduisant au dérivé dimérique **74g** substitué en ortho du méthoxy à partir du dérivé non décoré **1c**.

La littérature décrit une bromation sélective sur la position ortho (par rapport au méthoxy) par réaction avec du NBS mais où seul 1,0 équivalent précisément ont été introduits afin d'éviter les réactions de polybromation.²³² Plusieurs conditions expérimentales avaient auparavant été tentées par l'équipe afin de réaliser une bromation sélective de **1c** en utilisant du dibrome (selon le protocole de la littérature)²³³ ou du tribromure de tétrabutylammonium²³⁴ mais elles n'ont pas permis d'isoler le dérivé **74g**.

Nous suggérons dans la suite d'évaluer la réactivité de ce dérivé **74g** dans des réactions de couplage de Suzuki ou de Sonogashira.

ii. Tentatives de couplages de Suzuki ou de Sonogashira à partir de **74g**

Par suite, nous avons voulu évaluer si le dérivé bromé **74g** était réactif pour des réactions de couplage. Les tentatives de synthèse conduites sont résumées à la figure 116.



Conditions 1 : Pd(PPh₃)₄ (10 %mol), Cs₂CO₃ (5 éq), composé boronique (3 éq), DMF
Conditions 2 : Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10 %mol), CuI (20 %mol), alcyne (3 éq), NEt₃

Figure 116. Tentatives de couplages de Suzuki et de Sonogashira sur le dérivé **74g**.

Il apparaît que aucune des réactions de Suzuki ni de Sonogashira tentées n'a permis d'isoler des produits de couplage. De même que pour les conditions étudiées à la figure 116, le réactif est resté intact et nous pensons que le réactif **74g** inhibe aussi les catalyseurs employés. Par faute de temps nous n'avons pas tenté la réaction de couplage avec les conditions 4 de la figure 116 avec le catalyseur PEPPSI qui semblent plus prometteuses. Toutefois, la réactivité du brome étant plus faible que celle d'un iode pour les réactions de couplage, nous pensons qu'il faudrait au préalable convertir l'atome de brome en iode avant de tenter de nouvelles réactions de couplage sur les dérivés de **74g**.

Nous avons donc pu envisager dans cette partie la possibilité de greffer des substituants sur les positions ortho du cycle portant le groupement méthoxy (qui peut être converti en groupement partant).

Maintenant que nous avons tous les composés décrits à la figure 108 en main, nous proposons d'examiner leurs propriétés spectroscopiques.

I.3.e. Comparaison des propriétés spectroscopiques d'absorption des dérivés monomériques et dimériques

Nous avons souhaité vérifier notre hypothèse selon laquelle, les chromophores des dérivés monomériques et dimériques étant identiques, leurs spectres d'absorption, aux coefficients d'absorption près, le sont également. Ainsi, nous avons mesuré les spectres d'absorption des dérivés portant les substituants 4-méthoxyphényles en para de l'azote en version monomère (non bromé) et dimère. Ils sont reportés à la figure 117.

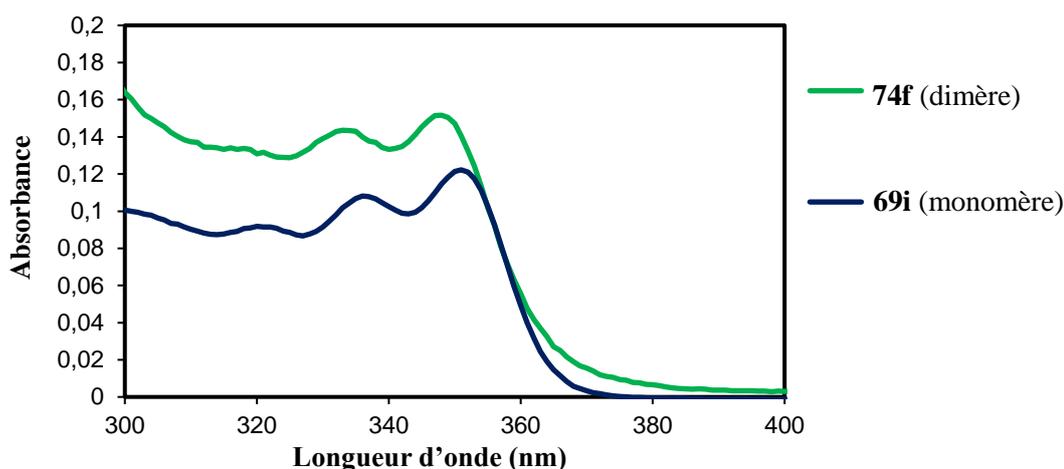


Figure 117. Spectres d'absorption UV-visible des dérivés monomériques **69i** et dimérique **74f** substitués avec un 4-méthoxyphényle en para de l'azote de la quinoléine dans l'acétonitrile ($C_0 \approx 10^{-5}$ M).

Comme nous l'avons supposé, les dérivés mono et bis portant les mêmes substituants possèdent des systèmes de bandes d'absorption identiques. De plus, leur position est aussi quasiment inchangée (pour le dimère, $\lambda_{max} = 347$ nm et pour le monomère, $\lambda_{max} = 350$ nm).

Nous n'avons pas comparé deux à deux tous les spectres d'absorption des dérivés monomérique et dimérique, car nous avons pour objectif dans cette partie de surtout évaluer les effets et tendances générales de effets des substituants comme nous l'avons investigué à partir des dérivés monomères en partie I.2.b.

Pour conclure sur la partie I, nous avons entamé la synthèse de deux dérivés cibles **78** et **79** qui pourront être étudiés pour réaliser la photoconversion par activation à 1 et 2 photons. Seules une ou deux étapes synthétiques sont manquantes pour les isoler. Nous avons investigué deux voies de synthèse majeures pour leur obtention et identifié que celle pour laquelle la réaction de Friedlander est réalisé sur une bis-tétralone est la plus efficace. De plus, les réactions de couplage conduites sur les dérivés dimériques sont bien plus sensibles que sur leur équivalent monomérique car les dérivés hélicéniques peuvent agir comme ligand des catalyseurs utilisés ce qui inhibe leur réactivité. Toutefois, nous avons identifié le catalyseur PEPPSI comme prometteur pour réaliser de telles réactions de couplage.

II. Stratégie pour décaler la longueur d'onde de déclenchement de la réaction photochimique par irradiation de nanoparticules scintillatrices dans le domaine des rayons X

II.1. État de l'art

II.1.a. Principe de la PDTX pour atteindre des tumeurs profondes

i. Position du problème, avantages et inconvénients de la PDTX

Dans le cadre du développement de traitements anti-cancéreux déclenchés par irradiation, il est important d'assurer une pénétration de la lumière dans les tissus *in vivo* assez importante. Comme nous l'avons vu à la figure 80, bien que la lumière infrarouge permette d'améliorer la profondeur de pénétration de la lumière dans les tissus par rapport à la lumière UV, elle reste limitée à quelques millimètres. Des systèmes de fibres optiques²³⁵ permettant d'acheminer la lumière dans les différentes zones de l'organisme ont été développés, mais la faible pénétration de ces rayonnements reste toujours à ce jour un problème majeur en PDT. Ainsi, de nouveaux systèmes permettant d'atteindre des tumeurs plus profondes ont été développés et se divisent en deux catégories :²³⁶ la première stratégie, qui reste conceptuellement proche de celles présentées ci-dessus, consiste à implanter chez les patients des systèmes de LED ou de gels luminescents miniatures pour délivrer la lumière dans les tumeurs profondes. Cette alternative ne sera pas développée plus avant dans le cadre de ce travail de thèse. L'autre stratégie, plus en rupture, rassemble des nanomatériaux agissant comme transducteurs capables de convertir un rayonnement à plus grande pénétration tissulaire en un rayonnement capable d'exciter les molécules photosensibles. Parmi eux, les rayons X, hautement énergétiques (de l'ordre des keV-MeV) et pénétrant jusqu'à plusieurs cm dans les tissus *in vivo*, constituent un rayonnement de choix permettant d'atteindre des tissus profonds de l'organisme, ce qui explique d'ailleurs leur utilisation aussi bien en imagerie de contraste qu'en radiothérapie. Dans un cadre phototherapeutique, ces nanosystèmes convertisseurs d'énergie peuvent s'avérer nécessaires car une excitation directe et non destructive par les rayons X des photosensibilisateurs n'est pas envisageable.

Ce type de thérapie, appelé spécifiquement PDTX dans le cadre des traitements par PDT activables par irradiation dans les rayons X, possède des avantages et des inconvénients importants à mentionner :²³⁶ d'une part, les rayons X ont une excellente pénétration dans les tissus et peuvent conduire au développement de thérapie combinées par couplage de la radiothérapie et de la PDTX.^{237,238} En effet, le groupe de J. Xie a récemment développé des nanoparticules scintillatrices greffées avec le

photosensibilisateur MC540 qui ont montré une double action combinée et synergique permettant une éradication des cancers à long terme, en tuant les cellules ayant développé une radiorésistance par le couplage avec la PDT.²³⁷ L'efficacité de ce type de thérapie combinée a été démontrée *in cellulo* et *in vivo*.^{237,238} Aussi, les nanoparticules sont des objets plutôt robustes qui servent de cargo pour acheminer les molécules organiques jusque dans les zones de la tumeur. Dans ce cadre, grâce à l'effet de rétention amélioré (ou "*Enhanced Permeability and Retention effect*" en anglais) observé dans les tumeurs, les nano-objets de plusieurs dizaines de nm pénètrent préférentiellement dans les tissus biologiques tumoraux plutôt que dans les tissus sains pour lesquels les parois endothéliales des vaisseaux sanguins permettant leur acheminement sont moins poreux ce qui constitue une stratégie de ciblage passif intéressante et qui sera rediscutée au chapitre 3.²³⁹ En revanche, les rayons X énergétiques utilisés en radiothérapie peuvent endommager les tissus sains (à l'origine d'effets secondaires indésirables chez les patients traités par la radiothérapie classique). Cette limitation incite les chercheurs à développer des nanoparticules scintillatrices avec efficacité optimisée pour de faibles doses de rayons X incidents. Ces traitements conduisent toutefois à l'utilisation de nanoparticules et de lanthanides connus pour être toxiques.²³⁶

ii. Principe de la PDTX par utilisation de nanoscintillateurs

Nous souhaitons utiliser une telle stratégie afin de bénéficier des avantages des rayons X pour déclencher la photoréaction étudiée de **1** vers **2**. Ainsi, nous envisageons d'utiliser des nanoparticules scintillatrices qui sont des structures capables de générer un rayonnement dans l'UV-visible par absorption de rayonnements dans la gamme des rayons X, plus énergétiques. Ce phénomène est qualifié de luminescence optique excitée par les rayons X (ou en anglais "*XEOL*" pour "*X-ray emission optical luminescence*"). Le principe consiste alors à greffer les prodrogues capables de se convertir par irradiation dans l'UV sur ces nano-objets scintillateurs : la nanoparticule excitée par les rayons X va réémettre des photons dans le domaine de l'UV eux-mêmes réabsorbés par la prodrogue **1** afin de déclencher la photoréaction. Ce principe, développé dans le cadre de la PDTX¹⁸⁰ depuis une petite vingtaine d'années avec les travaux pionniers de W. Chen et J. Zhang,²⁴⁰ est décrit de façon schématique à la figure 118.A.

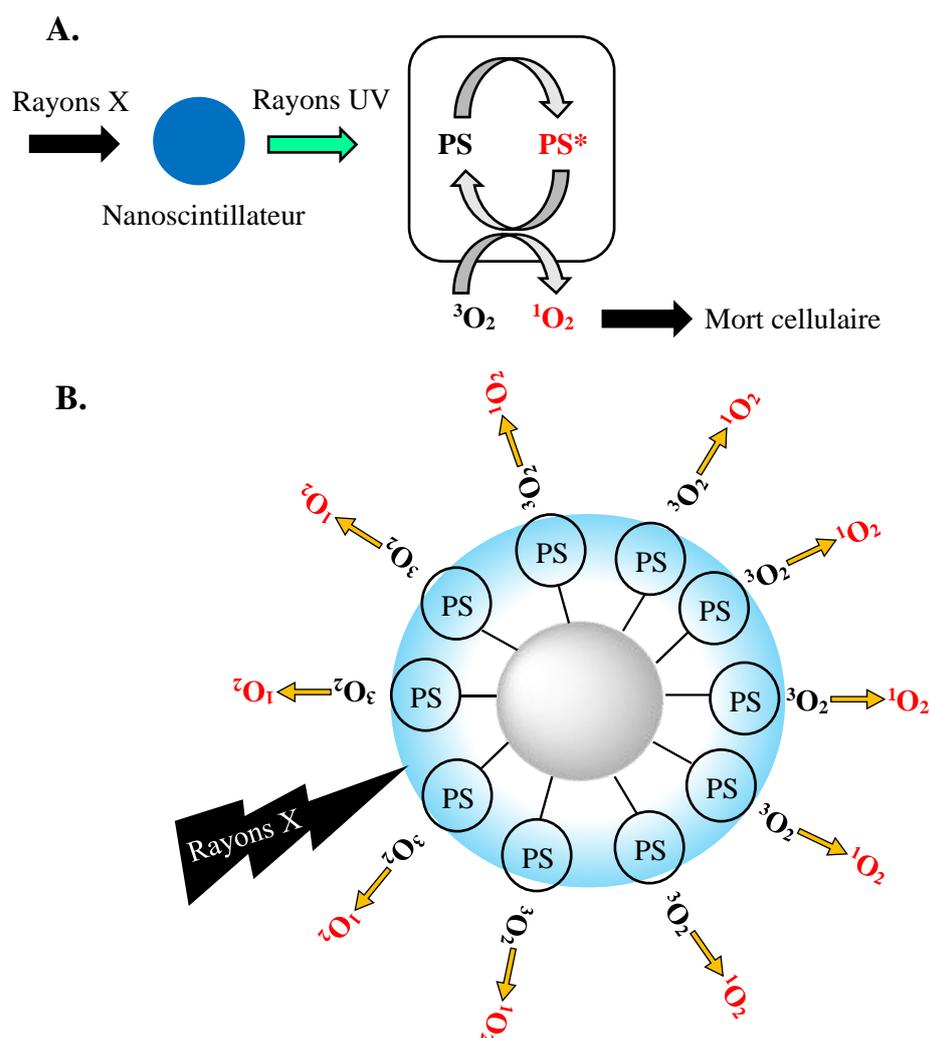


Figure 118. A : Représentation schématique des processus photochimiques impliqués dans en PDTX.²⁴¹ B : Structure schématique d’une nanoparticule scintillatrice utilisée en PDTX.²⁴²

La figure 118.B décrit la structure et le principe de génération d’oxygène singulet par la nanoparticule scintillatrice. La nanoparticule (grise) est décorée, dans cet exemple, par des photosensibilisateur (PS) qui l’entourent. Sous irradiation par rayons X, elle émet une scintillation (cercle bleu clair) dans le domaine de l’UV-visible, rayonnement absorbé par les PS pour générer de l’oxygène singulet.

iii. Résumé des travaux passés en PDTX autour des nanoparticules scintillatrices

Les types de nanoparticules scintillatrices et de photosensibilisateurs greffés sont très variés, avec de nombreuses preuves de concepts reportées ces quinze dernières années dans la littérature comme le résume le tableau 11.

Nano-objet	PS	Expérimentation	Référence
LaF ₃ :Tb ³⁺	MTCP	Photophysique	Liu <i>et al.</i> 2008
LaF ₃ :Tb ³⁺	Rose bengale	Photophysique	Tang <i>et al.</i> 2015
LaF ₃ :Ce ³⁺	PPIX	<i>In vitro</i>	Zou <i>et al.</i> 2014
Gd ₂ O ₂ S:Tb ³⁺	Photofrin II	<i>In vitro</i>	Abliz <i>et al.</i> 2011
Tb ₂ O ₃	Porphyrine	Photophysique	Bulin <i>et al.</i> 2013
Y ₂ O ₃	Psolarène	<i>In vitro</i>	Scaffidi <i>et al.</i> 2011
ZnS : Cu, Co	TBrRh123	<i>In vitro</i>	Ma <i>et al.</i> 2014
ZnO/SiO ₂	TCPP	Photophysique	Crapanzano <i>et al.</i> 2022
CeF ₃	Vertéporfine	<i>In vitro</i>	Clement <i>et al.</i> 2016
QD : CdSe/ZnS	Photofrin	<i>In vitro</i>	Yang <i>et al.</i> 2008
SrAl ₂ O ₄ : Eu ²⁺	Mérocyanine	<i>In vivo</i>	Chen <i>et al.</i> 2015
	540		Wang <i>et al.</i> 2016

MTCP : meso-tetra(4-carboxyphenyl)porphyrine ; PPIX : protoporphyrine IX ; TCPP : meso-tetra(4-carboxyphenyl) porphyrine ; TBrRh123 : tetrabromorhodamine 123.

Tableau 11. Résumé non exhaustif des principaux travaux menés sur la synthèse de nano-objets pour la thérapie par PDTX.²⁴³ Références citées : Liu *et al.*, 2008,²⁴⁴ Tang *et al.* 2015,²⁴⁵ Zou *et al.* 2014,²⁴⁶ Abliz *et al.* 2011,²⁴⁷ Bulin *et al.* 2013,²⁴⁸ Scaffidi *et al.* 2011,²⁴⁹ Ma *et al.* 2014,²⁵⁰ Crapanzano *et al.* 2022,²⁵¹ Clement *et al.*, 2016,²⁵² Yang *et al.* 2008,²⁵³ Chen *et al.* 2015,²⁵⁴ Wang *et al.* 2016.²⁵⁷

Le tableau 11 montre que les types de nanoparticules scintillatrices utilisés peuvent être de nature très diverse : elles peuvent être dérivées des métaux de transition (à base d'oxyde de zinc ZnO ou de ZnS dopées au cuivre et cobalt), de quantum dots (nanoparticules de CdSe entourées d'une coquille de ZnS) mais sont très majoritairement à base de lanthanides (tels que le Gd, Tb, Eu, Ce). En effet, les scintillateurs à base de lanthanides ont d'excellentes propriétés scintillatrices et d'absorption des rayons X. Ainsi, seule une faible dose de rayons X (quelques Gy) peut conduire à générer une scintillation suffisante pour exciter les PS en surface et générer l'action cytotoxique souhaitée. Enfin, le choix de l'ion qui les constitue permet de moduler très facilement leur longueur d'onde d'émission dans l'UV-visible.

Ce tableau nous permet également de remarquer que les photosensibilisateurs associés à ces nano-objets sont très variés. Ils sont choisis de sorte à ce que le couple nanoscintillateur/PS possède un fort recouvrement spectral entre la XEOL et l'absorption du PS et possèdent généralement de hauts rendements quantiques de génération d'oxygène singulet (comme par exemple le rose bengale (RB))

avec $\phi_{1O_2}^{RB} = 0,75$ dans l'eau).²⁵⁵ Certains de ces photosensibilisateurs sont d'ailleurs déjà utilisés en phase clinique comme la Photofrin impliquée dans le traitement du cancer de l'œsophage²⁵⁶ ou encore la vertéporfine pour le cancer du pancréas.²⁵⁷

Enfin, on remarque aussi que l'efficacité du traitement par PDTX a été investiguée et démontrée à la fois *in vitro* et *in vivo*.

Ainsi, comme nous l'avons précisé précédemment, le choix du couple nanoscintillateur/PS est primordial pour assurer un bon transfert d'énergie de la particule vers le photosensibilisateur ou la molécule photosensible. Nous proposons à présent de discuter du choix d'un nanoscintillateur pour le système que nous souhaitons développer, permettant une activation optimisée de la prodrogue **1** comme molécule photosensible à greffer.

II.1.b. Choix de la nanoparticule scintillatrice

Pour optimiser l'efficacité du traitement par PDTX, il faut s'intéresser au rendement quantique total de génération d'oxygène singulet autrement dit aux mécanismes mis en jeu depuis l'irradiation par rayons X jusqu'à la génération d'oxygène singulet finale. Trois phénomènes physiques majeurs sont impliqués dans ce processus à savoir la conversion de l'énergie des rayons X en rayonnement UV-visible par le nanoscintillateur, le transfert énergétique du nanoscintillateur vers le PS, puis la génération d'oxygène singulet à proprement parler à partir du PS. Dans notre cas, le photosensibilisateur ou molécule photosensible étant fixée, nous ne chercherons qu'à optimiser les deux premiers phénomènes cités.

i. Optimisation du rendement quantique de photoréaction et de génération d'oxygène singulet dans le cas de la PDT

En 2009, N. Y. Morgan et ses collaborateurs ont mis en évidence les paramètres photophysiques importants pour optimiser le rendement quantique de génération d'oxygène total à partir d'un tel système nanoscintillateur/photosensibilisateur.²⁵⁸ Ainsi, ils proposent d'utiliser la formule suivante pour définir l'efficacité totale de génération d'oxygène singulet $\phi_{1O_2}^{tot}$:

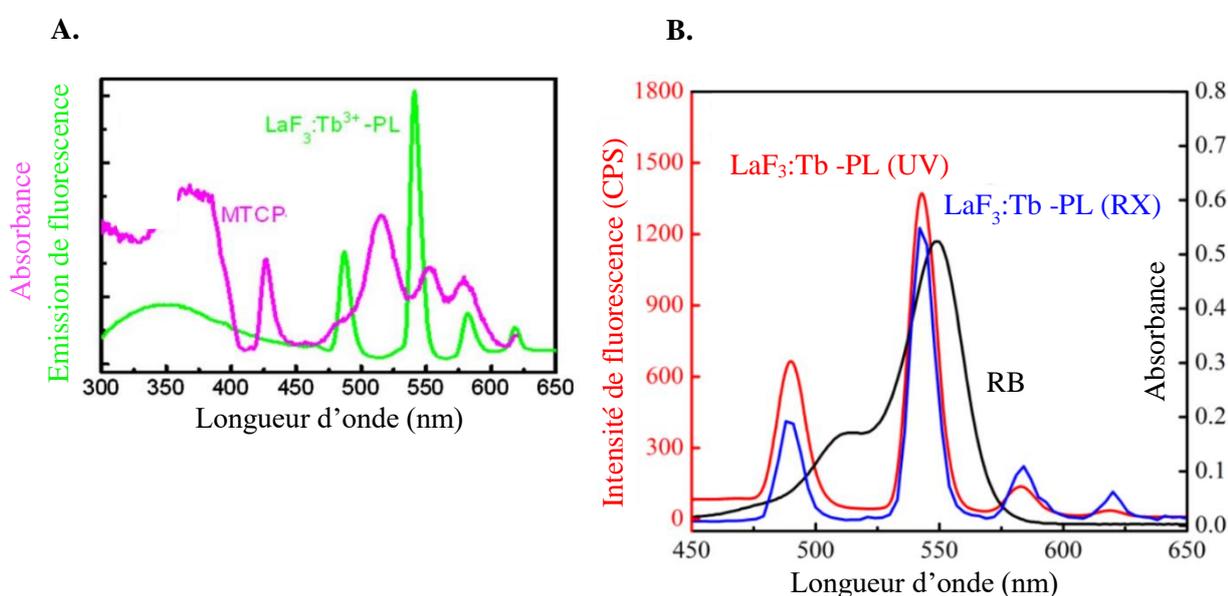
$$\phi_{1O_2}^{tot} = \phi_s * \phi_{trans} * \phi_{1O_2}^{PS} \quad (**)$$

Avec ϕ_s le rendement de conversion des rayons X en photons (dans l'UV-visible) du nanoscintillateur (donné en nombre de photons par MeV de rayons X absorbés), ϕ_{trans} le rendement de transfert énergétique du nanoscintillateur au photosensibilisateur et $\phi_{1O_2}^{PS}$ le rendement quantique de génération d'oxygène singulet par le photosensibilisateur. Ces deux dernières valeurs de rendements sont comprises entre 0 et 1. Dans le cas plus général du nanosystème que nous voulons développer, on peut transformer la formule en la multipliant aussi par le rendement quantique de photoréaction de **1** vers **2**. Les auteurs précisent qu'un choix judicieux des propriétés spectroscopiques et *via* l'ingénierie de

conception du nanoscintillateur choisi conduit généralement à des rendements de transfert énergétiques ϕ_{trans} supérieurs ou égaux à 0,75. Nous proposons d'en détailler les mécanismes pour son optimisation.

ii. *Importance du recouvrement entre XEOL et absorbance de la molécule photosensible pour le transfert énergétique (optimisation de ϕ_{trans})*

Afin que le mécanisme de transfert d'énergie entre la nanoparticule scintillatrice et le photosensibilisateur puisse avoir lieu et soit optimal, il faut d'une part une certaine proximité spatiale (analogue à la décroissance de l'efficacité du transfert par FRET selon une dépendance en $1/r^6$ avec r la distance entre les deux molécules pour lesquelles s'établit le transfert énergétique) et d'autre part que le spectre d'émission de la scintillation par XEOL se superpose le mieux possible au spectre d'absorption de la molécule photosensible. Dans notre cas, la molécule photosensible étant fixée (choisie comme un dérivé de **1**), il reste à choisir une nanoparticule scintillatrice idéale. Un exemple intéressant consiste à comparer les deux premières références du tableau 11 pour lesquelles deux photosensibilisateurs sont comparés (à savoir le rose bengale et la porphyrine MTCP) à nanoscintillateur fixé (à base de terbium $\text{LaF}_3:\text{Tb}^{3+}$).^{244,245} On propose alors d'analyser la superposition des spectres d'émission de fluorescence des nanoscintillateurs avec l'absorption des deux photosensibilisateurs. Les spectres correspondants sont donnés à la figure 119.



On note que les bandes d'émission des nanoscintillateurs ont des maxima à 487, 542 (maximum absolu d'émission), 582 et 620 nm qui correspondent à l'émission du terbium. La figure 119A nous montre que le spectre d'absorption de la MTCP présente des maxima à des longueurs d'ondes légèrement décalées ce qui ne permet pas un transfert énergétique totalement optimal. Toutefois, il existe un recouvrement significatif, entre le maximum d'émission de la nanoparticule à 542 nm et le spectre d'absorption de la MTCP ce qui explique que le phénomène de transfert énergétique a quand même partiellement lieu et a été quantifié égal à 68%. La figure 119B montre quant à elle que le recouvrement entre maximum d'émission en *XEOL* et maximum d'absorption par le rose bengale se recouvrent quasiment parfaitement (le maximum étant une bande large centrée sur 585 nm). Ainsi, le transfert énergétique a pu être mesuré, est supérieur, et est égal à 85%.

Ainsi, nous proposons à présent de présélectionner des nanoscintillateurs de la littérature qui nous semblent plus prometteurs pour envisager un greffage de la prodrogue **1** et déclencher la photoconversion de **1** vers **2** par irradiation par rayons X. Nous nous limiterons dans cette partie à utiliser des nanoparticules à base de lanthanides, dont nos collaborateurs ont une grande expertise.

iii. Choix des meilleures nanoparticules scintillatrices émettant dans la région UV-visible (optimisation de ϕ_{trans} et de ϕ_s)

Le groupe de T. Vo-Dinh a récemment cherché à identifier les nanoscintillateurs pouvant être utilisés pour générer des UV-A, source d'irradiation dont nous avons besoin pour activer la photoréaction de **1** vers **2**.²⁴⁹ Le résumé de ces structures et de certaines de leurs caractéristiques est donné dans le tableau 12.

Nano-objet	λ_{max} (nm)	Photons par MeV (à 662 keV)
CeBr ₃	371	68000
CeCl ₃	350	46000
→ GdAlO ₃ :Ce ³⁺	335-360	9000
K ₂ LaBr ₅ :Ce ³⁺	355-390	40000
→ K ₂ LaCl ₅ :Ce ³⁺	340-375	39650
→ K ₂ LaI ₅ :Ce ³⁺	340-380	29000
LaBr ₃ :Ce ³⁺	355-390	67500
→ LaCl ₃ :Ce ³⁺	330-355	49000
YAlO ₃ :Ce ³⁺	345-395	21000

Tableau 12. Résumé des nanoscintillateurs émettant des UV-A.²⁴⁹

Tout d'abord, en vue de générer la photoréaction de **1** vers **2**, nous avons pour habitude d'irradier à 344 nm qui correspond à un maximum d'absorption des dérivés de **1** (voir les spectres d'absorption dans l'introduction ou au chapitre 1). Ainsi, nous pouvons d'ores et déjà pré-sélectionner 4 nanoscintillateurs à base de lanthanides, et plus précisément dopés cérium, dont l'émission encadre cette longueur d'onde. Il s'agit en particulier des nanomatériaux à base de $\text{GdAlO}_3 : \text{Ce}^{3+}$, $\text{K}_2\text{LaCl}_5 : \text{Ce}^{3+}$ (ou $\text{K}_2\text{LaI}_5 : \text{Ce}^{3+}$) et $\text{LaCl}_3 : \text{Ce}^{3+}$.

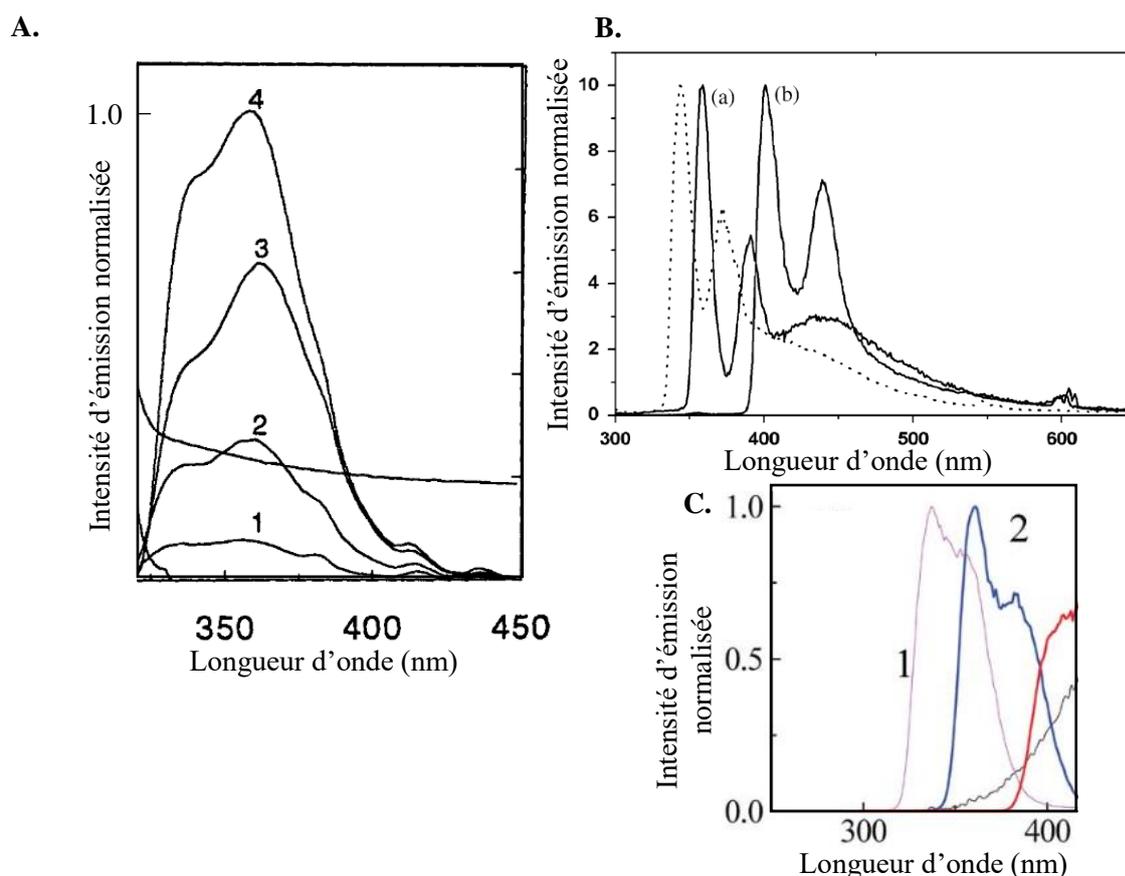


Figure 120. A. Spectres d'émission des nanoscintillateurs de $\text{GdAlO}_3:\text{Ce}$ dopés à 0,02 mol% (1), 0,22 mol% (2), 0,44 mol% (3) et 0,75 mol% (4) en Ce^{3+} .²⁵⁹ B. Spectres d'émission de $\text{K}_2\text{LaBr}_5 : 0,7\% \text{Ce}^{3+}$ (a), de $\text{K}_2\text{LaI}_5 : 0,7\% \text{Ce}^{3+}$ (b) et de $\text{K}_2\text{LaCl}_5 : 0,7\% \text{Ce}^{3+}$ (en pointillés) à 100K.²⁶⁰ C. Spectres d'émission de $\text{LaCl}_3 : \text{Ce}^{3+}$ (1), de $\text{LaBr}_3 : \text{Ce}^{3+}$ (2).²⁶¹

Les spectres d'émission des nanoscintillateurs potentiels sont donnés à la figure 120. On observe que la nanoparticule de GdAlO_3 dopée cérium possède deux bandes d'émission à 340 nm et 360 nm qui assureraient un recouvrement optimal avec le spectre d'absorption de **1**.²⁵⁹ Cependant, comme l'illustre le tableau 12, le rendement de conversion des rayons X en photons UV-A est très faible par rapport aux autres nanoscintillateurs (seulement 9000 photons par MeV à 662 keV contre 68000 pour les meilleurs) ce qui représente une limitation majeure. Concernant les nanoparticules de $\text{K}_2\text{LaX}_5 : 0,7\% \text{Ce}^{3+}$ (avec $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$), bien que le tableau 12 laisse supposer que les gammes de longueur d'onde d'émission sont

quasiment identiques pour les particules de chlorure et d'iodure, l'analyse des spectres données à la figure 120.B apporte une conclusion plus nuancée. En effet, un décalage notable des maxima d'émission est relevé entre ces deux nano-objets : en effet, les nanoparticules de $\text{K}_2\text{LaI}_5 : 0,7\% \text{Ce}^{3+}$ présentent des maxima d'absorption à 401 nm et 439 nm, tandis qu'ils sont centrés sur 344 nm et 372 nm pour celles de $\text{K}_2\text{LaCl}_5 : 0,7\% \text{Ce}^{3+}$.²⁶⁰ De ce fait, seuls les scintillateurs de $\text{K}_2\text{LaCl}_5 : 0,7\% \text{Ce}^{3+}$ pourraient être utilisés dans ce projet. De façon analogue, dans la série des nanoparticules mixtes de lanthane et de cérium, seul le chlorure $\text{LaCl}_3 : \text{Ce}^{3+}$ présente une compatibilité satisfaisante avec l'absorbance de **1**, qui possède un maximum d'émission vers 440 nm.²⁶¹ Concernant les performances de ces deux nanoscintillateurs, le rendement de conversion des rayons X en UV-A est meilleur pour les nano-objets à base de $\text{LaCl}_3 : \text{Ce}^{3+}$ (49000 photons par MeV à 662 keV) que de $\text{K}_2\text{LaCl}_5 : \text{Ce}^{3+}$ (39650 photons par MeV à 662 keV). Cependant, ces deux types de nanoparticules chlorées présentent toutes deux l'inconvénient de se dissoudre totalement dans l'eau.

Du fait des limitations de ces systèmes, nos collaborateurs du groupe de F. Chaput et F. Lerouge au laboratoire de chimie de l'ENS ont développé une grande expertise dans le développement de nanoscintillateurs alternatifs dérivés de $\text{LaF}_3 : \text{Ce}^{3+}$ comme en attestent leurs nombreuses publications sur le sujet.²⁶²⁻²⁶⁵ Ces nanoscintillateurs possèdent des propriétés de luminescence qui coïncident avec le spectre d'absorbance de la prodrogue **1** comme en atteste la figure 121.

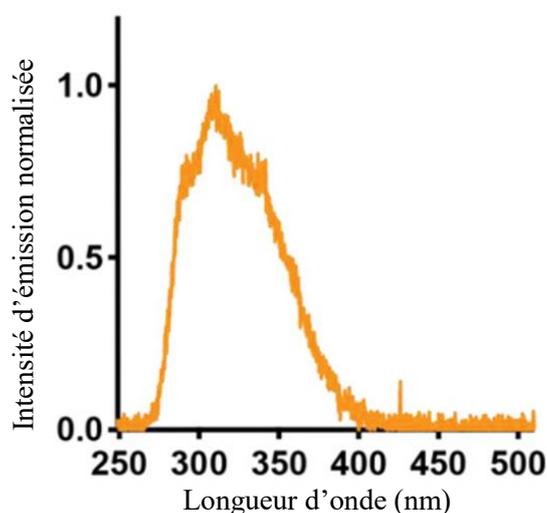


Figure 121. Spectre de radioluminescence des nanoscintillateurs de $\text{LaF}_3 : \text{Ce}^{3+}$. Figure tirée de la littérature.²⁶²

Le spectre d'émission des nanoparticules de $\text{LaF}_3 : \text{Ce}^{3+}$ présente une bande large (entre 280 nm et 380 nm) avec un maximum d'émission à 310 nm. Ainsi, ces propriétés d'émission assureraient un bon recouvrement avec le spectre d'absorption de la prodrogue **1** ce qui en fait un nanoscintillateur très prometteur pour le système que nous souhaitons développer.

Ainsi, nous prévoyons de fonctionnaliser une nanoparticule de $\text{LaF}_3 : \text{Ce}^{3+}$ avec la molécule **1**.

II.1.c. Stratégies de greffage de PS sur les nanoscintillateurs

i. Cas général

Afin de synthétiser une nanoparticule pour la PDTX, il faut s'intéresser aux stratégies pour greffer les photosensibilisateurs aux nanoscintillateurs choisis. Différents types de greffage peuvent être envisagés tels que des greffages en surface ou des procédés d'encapsulation.²⁶⁶ La revue de W. Cai résume les principales stratégies de greffage surfacique utilisées pour divers nanosystèmes.²⁶⁷ Ces résultats sont rassemblés dans le tableau 13.

Nanosystème	PS	Stratégie de greffage
SrAl ₂ O ₄ :Eu ²⁺	MC540	Insertion pores
LaF ₃ :Tb ³⁺	MTCP	Liaisons covalentes
LaF ₃ :Tb ³⁺	RB	Liaisons covalentes
LaF ₃ :Ce ³⁺	PPIX	Interaction physique
CeF ₃	VP	Interaction physique
Tb ₂ O ₃	Porphyrine	Liaisons covalentes
Y ₂ O ₃	Psoralène	Liaisons covalentes

MC540 : mérocyanine 540 ; MTCP : méso-tétra(4-carboxyphenyl)porphyrine ; RB : rose bengale ; PPIX : protoporphyrine IX ; VP : vertéporfine.

Tableau 13. Résumé des nanoparticules utilisées en PDTX (nature du scintillateur, taille, photosensibilisateur associé, et stratégie de fonctionnalisation).²⁶⁷

On remarque que les stratégies de greffage se divisent en 3 catégories : recouvrement de la surface par interaction physique (généralement électrostatique ou interaction hydrophobe),²⁶⁸ insertion du PS dans les pores d'une nanoparticule poreuse,²⁴⁵ conjugaison par liaison covalente. Au-delà d'un greffage surfacique, le PS peut aussi être encapsulé dans un nanoscintillateur mais nous n'investiguerons pas en détails cette stratégie.²⁴⁶

On observe que parmi les nanoscintillateurs pré-sélectionnés à base d'ions de lanthanides, la stratégie de fonctionnalisation la plus couramment utilisée est le greffage du PS par liaison covalente. Ce type de greffage est le plus robuste en milieu biologique et permet d'éviter des relargages indésirables de molécules photosensibles en surface avant que le nano-objet n'ait atteint les zones tumorales.

En particulier, ces molécules interagissent avec la surface des nanoscintillateurs par une interaction avec des groupements dit d'"ancrage" (ou "*anchoring groups*" en anglais). Des groupements très couramment utilisés sont les phosphates ou phosphonates et les catéchols comme nous allons le voir maintenant.

ii. *Greffage de PS par interaction du nanoscintillateur à base de lanthanides avec des groupements de fonctionnalisation*

Groupements dérivés de phosphates ou phosphonates

Les phosphates et phosphonates sont connus pour fortement interagir avec les ions dérivés des lanthanides et sont pour cela couramment utilisés comme ligands des complexes d'euporium ou de terbium.²⁶⁹ Dans le domaine des nanomatériaux dérivés des lanthanides, le phosphate constitue un groupement d'ancrage de choix²⁷⁰ de par sa très bonne interaction avec la surface des nanoparticules de lanthanides (énergie d'adsorption des phosphates de $-90,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$ contre $-77,9 \text{ kcal.mol}^{-1}$ pour les acides carboxyliques et $-80,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ pour les acides sulfoniques).²⁷¹ Divers types de molécules et biomolécules peuvent alors être greffées *via* ces fonctions sur les nanoparticules telles que des petites molécules organiques,²⁷² des photosensibilisateurs comme la chlorine e6²⁷³ ou le rose bengale,²⁷⁴ des agents anticancéreux photoactivables (avec par exemple des complexes de ruthénium (II) capables de générer des ligands de l'ADN),²⁷⁵ des polymères,^{271,276} des groupements PEG,^{277,278} des peptides et notamment des séquences TAT (dont nous détaillerons l'intérêt biologique pour les stratégies de ciblage et d'internalisation au chapitre 3).^{249,279} Ont aussi été développées des molécules possédant plusieurs fonctions d'ancrage phosphates ou phosphonates tels que des dérivés de mono-phosphate, bi-phosphonates et tétra-phosphonates.^{280,281} Des dérivés des fonctions phosphates tels que les thiophosphates peuvent aussi être greffés sur des nanoparticules de $\text{LaF}_3 : \text{Ce}^{3+}$ mais les auteurs ne précisent pas si cette fonction confère un avantage particulier par rapport aux phosphates plus généralement utilisées.²⁸²

La figure 122 montre quelques exemples de molécules greffées sur des nanoparticules dérivées de lanthanides par une fonction d'ancrage de type phosphate (en rose) et phosphonate (en rouge) (représentées ici sous leur forme protonée correspondante et dérivées de l'acide phosphonique ou phosphorique).

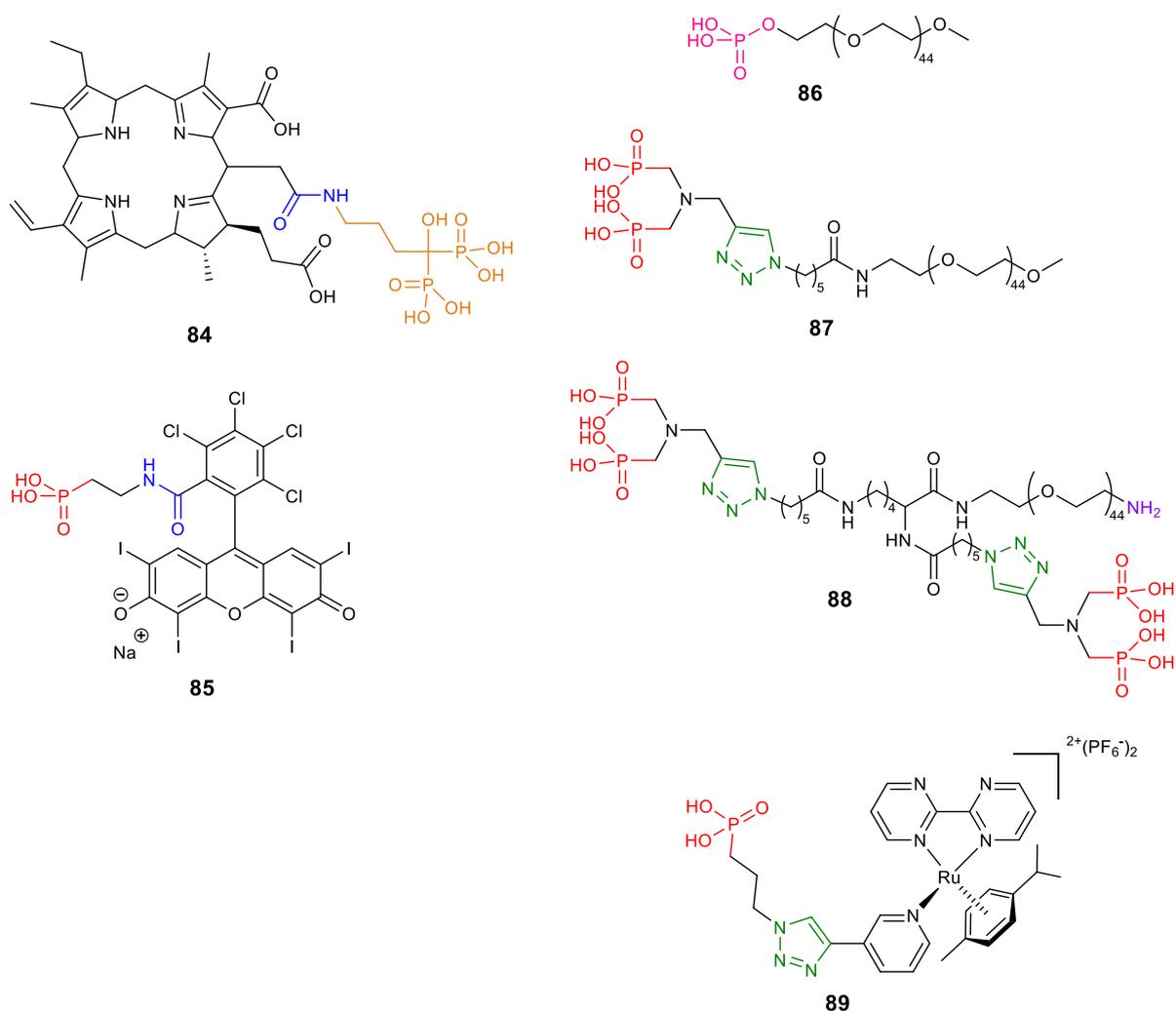


Figure 122. Exemples de molécules greffées par une fonction phosphate ou phosphonate sur des nanoparticules à base de lanthanides (sont représentées ici les formes protonées de ces ligands).^{273,274,281,283}

De manière générale, on observe que les molécules sont greffées *via* une ou plusieurs fonctions d'ancrage phosphate ou phosphonate. Aussi, les groupements phosphorés sont conjugués avec les molécules d'intérêt par des liens de type amide (en bleu) ou des triazoles (en vert) obtenus par chimie click. En particulier, la chlorine e6 a été greffée sur un nanoscintillateur de type $\text{LaF}_3:\text{Ce}^{3+}$ par bioconjugaison et formation d'une liaison amide avec un ligand de type alendronate (en orange) conduisant finalement au ligand de surface **84** déprotoné.²⁷³ De façon analogue, le rose bengale a aussi pu être greffé à des nanoscintillateurs de $\text{NaGdF}_4:\text{Tb}^{3+}$ pour le développement d'un traitement en PDTX.²⁷⁴ En effet, après modification préalable de la surface des nanoscintillateurs avec de l'acide 2-aminoéthylphosphonique, la fonction amine réactive apparente en surface a été couplée avec le rose bengale en présence d'EDC comme agent du couplage conduisant à un greffage final par le dérivé **85** déprotoné. La fonctionnalisation de dérivés pégylés mono, bi et tétrasubstitués a été conduite par le groupe de M. Nitz par réaction de chimie click.²⁸¹ Les auteurs ont choisi cette stratégie synthétique par

cycloaddition 1,3-dipolaire car elle est très efficace pour le greffage de phosphates (pour **86**) et de phosphonates (pour **87** et **88**) avec des rendements d'environ 80% sur ces étapes. L'interaction des dérivés en fonction du nombre de fonctions greffées aux molécules a aussi été investiguée par les auteurs. Ils ont remarqué que les ligands de type monophosphates sont labiles et peuvent facilement être décrochés de la surface des nanoscintillateurs. En revanche, les ligands portant deux groupements fonctionnels tels que **84** ou **87** interagissent bien mieux avec la surface ce qui confère aux nano-objets une bien meilleure robustesse. Enfin, il semblerait qu'augmenter la valence du ligand comme étudié à partir du ligand **88** (qui porte 4 fonctions de fonctionnalisation) ne conduise pas à un meilleur greffage. En effet, l'analyse de la densité de ligands greffés par unité de surface sur les nanoparticules montrent que la densité de ligands par unité de surface est quasiment identique entre les deux types de ligands portant 2 ou 4 groupes fonctionnels, ce qui suggère que seules 2 fonctions phosphorées au plus sont liées à la surface.²⁸⁴ Aussi, on peut remarquer que le ligand **88** a été élaboré avec une fonction amine terminale réactive (en violet) ce qui permet d'envisager la conjugaison de ce dérivé avec des molécules bioactives. De façon analogue, la stratégie synthétique choisie par l'équipe de L. Salassa pour l'ajout d'une fonction phosphonate sur le complexe de ruthénium Ru^{II}-arène photosensible²⁷⁵ conduisant à **89** est aussi une réaction de chimie click, inspirés eux-mêmes par les travaux du groupe de N. R. Branda.²⁸⁵ Cette stratégie par chimie click semble tout à fait pertinente, et de telles réactions sur les dérivés de phosphates ou phosphonates portant un azoture terminal sont bien décrites dans la littérature.²⁸⁶

Groupement catéchol, dopamine et ses dérivés

Les catécholates sont connus pour être d'excellents ligands bidentates des ions lanthanide²⁸⁷ et des ions ferriques.²⁸⁸ Cette forte interaction connue entre les catéchols et les ions fer a d'ailleurs conduit de nombreux chercheurs à greffer des dopamines, qui possèdent en plus du groupement catéchol un groupement amino facilement fonctionnalisable, sur des nanoparticules.²⁸⁹ Ainsi, de nombreux systèmes sur lesquels ont été greffés des dérivés de dopamines sur des particules d'oxyde de fer tels que la magnétite Fe₃O₄ ont été développés.²⁸⁹⁻²⁹¹ Dans le domaine du traitement du cancer par thérapie combinée, des nanoparticules d'oxydes de fer ont été décorées avec des porphyrines agissant comme photosensibilisateurs pour la PDT grâce à une fonction d'ancrage catéchol.²⁹² La porphyrine a été fonctionnalisée par réaction de couplage peptidique avec un dérivé de la dopamine pour donner **90**. Les structures associées sont données à la figure 123.

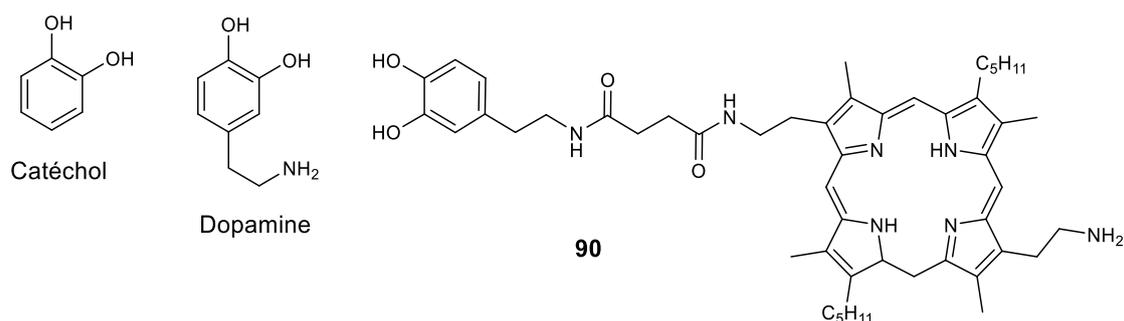


Figure 123. Structures du groupement catéchol, de la dopamine et d'une porphyrine fonctionnalisée par une dopamine.²⁹²

Concernant l'interaction de la dopamine ou des catéchols avec des nanoparticules à base de lanthanides, la littérature est beaucoup moins étendue. Dans ce cas précis, la dopamine est généralement utilisée comme précurseur pour le recouvrement de surface ou nano-objets recouvert d'une couche (ou coquille) de polydopamine (PDA).²⁹³⁻²⁹⁵ Cette stratégie est développée par le groupe de R. Weissleder pour le recouvrement de nanoparticules de ferrite dopées au zinc ZnFe₂O₄ et de lanthanides de NaGdF₄ dopées au Ce³⁺ et Tb³⁺ pour le greffage de biomolécules telles que des anti-corps ou des oligonucléotides.²⁹⁶ C'est une stratégie aussi utilisée par le groupe de Z. Wang pour recouvrir des nanoparticules à conversion ascendante NaGdF₄:Yb³⁺, Er³⁺ d'une couche de PDA, elles-même post fonctionnalisées avec des groupement PEG puis des molécules de doxorubicine.²⁹⁷ Dans le domaine des nanosondes fluorescentes, le groupe de D. Wang a développé, par une stratégie similaire, des nanoscutillateurs de NaYF₄: Yb, Er recouverts d'une couche de nanobilles de polydopamine et de mélanine pour la détection d'antioxydants.²⁹⁷ L'équipe de X. Chen a d'ailleurs aussi utilisé ces mêmes nanoparticules pour le développement d'une sonde détectant le glucose pour le traitement du diabète.²⁹⁸

Un autre exemple intéressant de nanoparticules scintillatrices à but anti-cancéreux dont le cœur est en polydopamine et la coquille, scintillatrice, en NaGdF₄:Yb/Er démontre une fois de plus que l'interaction entre le groupement catéchol des dopamines et les ions de lanthanide est forte.²⁹⁹

À notre connaissance, seul un exemple de nanoparticule de lanthanides interagissant avec une dopamine sans objectif de réaliser un recouvrement par "coating" a été décrit : il s'agit de nanoparticules de NaGdF₄:Tb servant de sondes à dopamines.³⁰⁰

Comparaison des groupements de fonctionnalisation phosphonates et catéchol

À notre connaissance, aucune étude ne comparant directement l'interaction de ces deux groupements de fonctionnalisation avec des nanoparticules dérivées des lanthanides n'est à ce jour décrite dans la littérature. En revanche, cette analyse comparative a déjà été conduite pour le cas de nanoparticules d'oxyde de titane TiO₂,³⁰¹ d'oxydes de fer,^{302,303} ou plus généralement d'oxydes métalliques.³⁰⁴

Les résultats empiriques semblent converger en faveur d'une meilleure interaction du catéchol par rapport au phosphonate sur ces nanoparticules. En effet, le groupe de O. T. Mefford a tenté d'établir une tendance comparative des différents ligands catéchol, phosphonate, sulfonate, thiol, acide carboxylique et silane.³⁰³ Les conclusions générales sont que les ligands polydentates établissent une interaction plus forte que les ligands monodentates avec la surface des oxydes métalliques et que le catéchol est le groupement montrant la plus grande affinité. Les travaux de l'équipe de J. De Roo appuient aussi cette observation.³⁰⁴ Une autre étude menée par l'équipe de E. Guénin établit pour sa part une comparaison entre un groupement biphosphonate et un catéchol.³⁰² Les auteurs justifient le choix d'utiliser un biphosphonate plutôt qu'un mono phosphonate par le fait qu'un catéchol possède deux sites de coordination (ses deux phénols). Cependant, ce raisonnement nous semble erroné, car comme le remarque aussi très justement l'équipe de O. T. Mefford, une fonction phosphonate peut interagir avec la surface des nanoparticules par chacun de ses oxygènes déprotonés, ce qui en fait un ligand bidente.³⁰³ Ainsi, la conclusion des auteurs selon laquelle le catéchol n'est que "faiblement" un meilleur ligand par rapport au biphosphonate montre *a fortiori* que le catécholate est un bien meilleur ligand qu'un phosphonate simple. Cependant, sur TiO₂, la tendance est opposée avec une meilleure interaction des phosphonates par rapport aux catécholates et carboxylates.³⁰¹

Ainsi, la tendance semblant se dégager est que le catéchol est un meilleur groupement chélatant que le groupement phosphonate, mais aucune étude particulière sur le cas des nanoparticules à base de lanthanides ne permet de conclure franchement.

À ce stade de l'étude, on observe alors que deux stratégies de synthèse de telles nanoparticules se distinguent selon que la liaison covalente formée entre la molécule photosensible et la fonction phosphorée d'ancrage soit créée avant interaction avec la nanoparticule ou directement sur une nanoparticule pré-fonctionnalisée. Nous proposons d'explicitier ces deux approches dans la partie suivante.

iii. Stratégies de greffage de PS à partir d'une nanoparticule "libre" ou pré-fonctionnalisée

Deux stratégies de synthèse globale de tels nanosystèmes peuvent être envisagés : la première stratégie consiste à greffer un PS fonctionnalisé avec une fonction d'ancrage directement sur une nanoparticule "nue". La deuxième stratégie propose d'utiliser un nanoscintillateur pré-fonctionnalisé avec des ligands polyfonctionnels portant 1) des fonctions d'ancrage (qui assurent l'interaction entre le ligand et le nanoscintillateur, comme les fonctions phosphorées) et 2) une ou des fonctions de conjugaison (telles que des amines ou azotures libres). Un tel exemple de ligand est donné à la figure 122 où **88** porte quatre groupements phosphonates (en rouge) et un fonction amine terminale (en violet) permettant une potentielle bioconjugaison. Des ligands similaires ont aussi été développés pour la fonctionnalisation

de nanoparticules de GdF_3 par le groupe de F. Chaput et F. Lerouge : les fonctions réactives terminales choisies sont alors des azotures ou des acides carboxyliques³⁰⁵ permettant la création de liaisons covalentes entre ces nanoparticules pré-fonctionnalisées et réactives et la molécule photosensible.

Une illustration de ces deux stratégies est donnée à la figure 124.

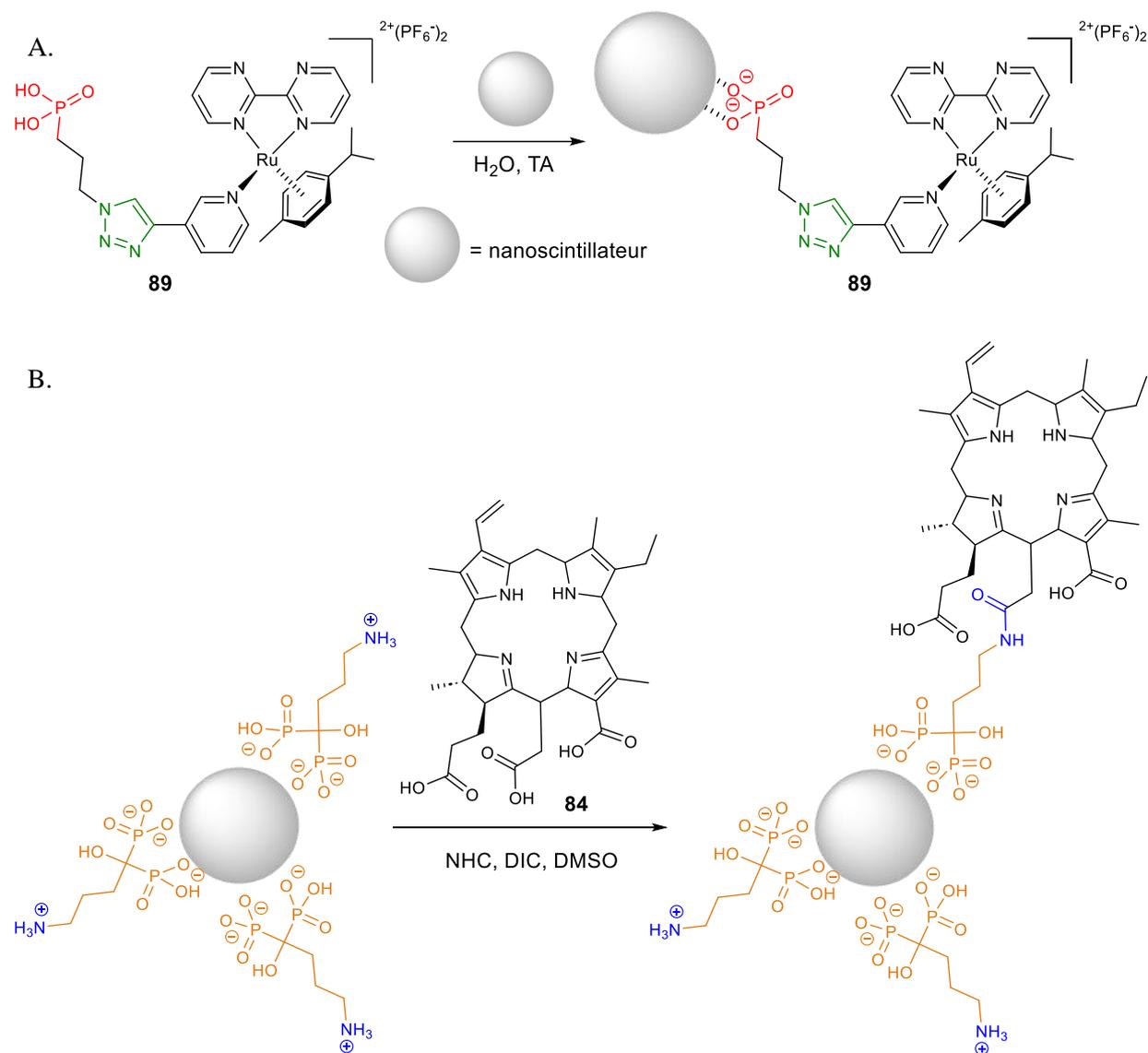


Figure 124. A. Représentation schématique de la synthèse de nanoscintillateurs greffés avec le complexe de ruthénium photosensible **89** à partir d'une nanoparticule libre.²⁷⁵ B. Représentation schématique de la synthèse de nanoparticules de $LaF_3 : Ce^{3+}$ fonctionnalisées avec le PS **84** à partir d'une nanoparticule préfonctionnalisée par des dérivés de l'acide 2-aminoéthylphosphonique.²⁷³

La figure 124A montre que le réactif **89** portant un acide phosphonique terminal est directement mis à réagir avec le nanoscintillateur pour finalement conduire au nano-objet fonctionnalisé avec le complexe de ruthénium photoactivable. La figure 124B présente quant à elle un exemple de nanoparticule préfonctionnalisée avec des groupements amino réactifs apparents qui vont réagir avec **84** par réaction

de couplage. Une stratégie analogue a aussi déjà été mise en place pour le greffage d'une nanoparticule préfonctionnalisée avec des groupement azotures apparents afin de mener ensuite une réaction de chimie click de Huisgen.^{286,305} C'est aussi ce type de stratégie qui est la plus communément développée dans le cadre du greffage de molécules bioactives sur des nanoparticules à conversion ascendante possédant une coquille en polydopamine.^{296,297,306}

Bien que nos collaborateurs aient déjà investigué la deuxième stratégie de réaction de chimie click sur des nanoparticules pré-fonctionnalisées (pour le greffage de fluorophores ou agents de ciblage),³⁰⁵ ils préfèrent, comme l'a fait le groupe de L. Salassa,²⁷⁵ commencer par mener des premières tentatives de greffages de la prodrogue **1** déjà fonctionnalisées avec un ou des groupements d'ancrage. Nous proposons donc dans la partie suivante d'explicitier les stratégies de design de la prodrogue **1** fonctionnalisée avec des phosphonates et des catéchols en vue de leur greffage sur des nanoscintillateurs de $\text{LaF}_3 : \text{Ce}^{3+}$.

II.1.d. Design de nanoparticules activables par rayons X pour générer la photoréaction de 1 vers 2

i. Choix des positions à fonctionnaliser sur la prodrogue 1

Nous avons vu dans le chapitre 1 que nous pouvons fonctionnaliser relativement facilement la position du groupe partant par une grande variété de fonctions photolabiles (ester, carbonate, carbamate). La structure du chromophore n'étant pas modifiée, les propriétés d'absorption restent inchangées et la photoréaction est toujours activée par irradiation dans l'UV à 344 nm. Une première idée consiste donc à envisager une fonctionnalisation des groupements partants par une fonction d'ancrage choisie comme un phosphonate par exemple. On pourrait alors synthétiser la molécule **1** bifonctionnalisée par deux phosphonates, nombre de fonctions apparemment optimal pour assurer une bonne interaction de la molécule photosensible avec la surface du nanoscintillateur d'après ce que nous avons vu précédemment en partie II.1.c.ii conduisant alors au nano-objet illustré à la figure 125. Il convient de noter que ce nano-objet, en plus d'être fonctionnalisé avec les dérivés de molécules **1** sera aussi décoré avec des molécules telles que des chaînes PEG afin d'assurer une bonne dispersion des nanoparticules dans l'eau.

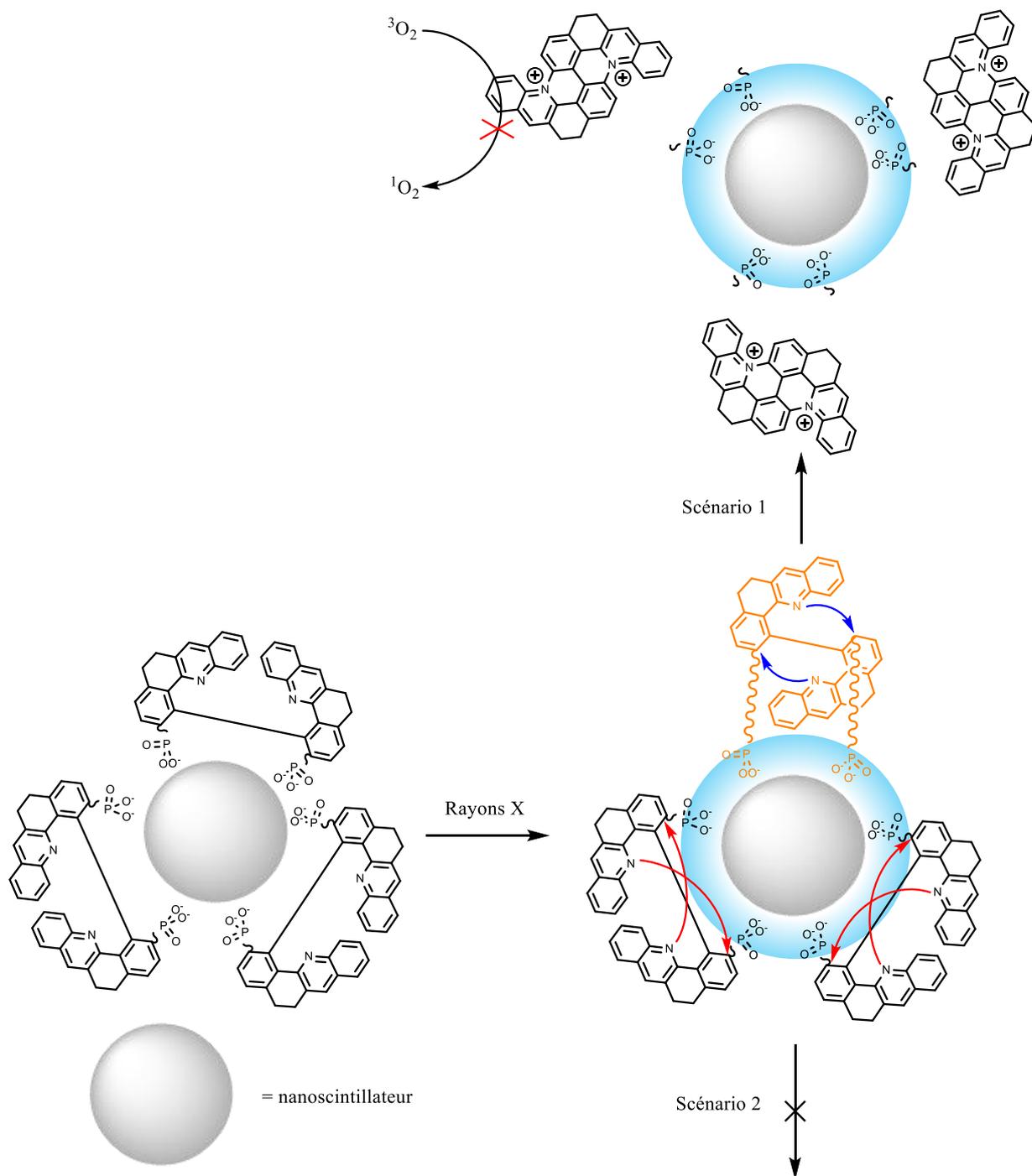
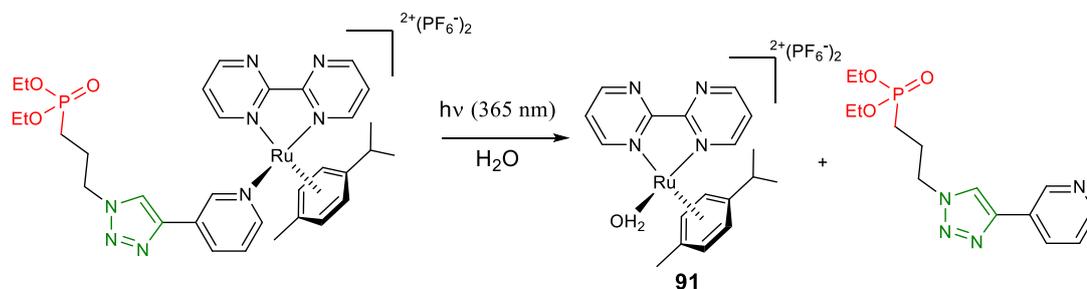


Figure 125. Principe de fonctionnement d'une nanoparticule scintillatrice par irradiation par rayons X greffée avec des dérivés de prodrogues **1** symétriques fonctionnalisées au niveau des deux groupements partants.

Dans cette situation, sous irradiation par rayons X, le nanoscintillateur va ré-émettre une scintillation dans l'UV illustrée par un halo bleu autour de la nanoparticule. Dans un premier scénario, on peut envisager que le lien photolabile soit assez long pour autoriser un degré de liberté au système suffisant pour permettre une rotation autour de la liaison biaryle de la molécule **1** (en orange) nécessaire à la

photoréaction conduisant alors au relargage du diazonia **2**. On prévoit alors que le diazonia **2**, par diffusion, s'éloigne de la nanoparticule jusqu'à atteindre une zone où il n'est plus irradié par la scintillation émise seulement à proximité de la surface de la nanoparticule. Cette situation présente l'inconvénient qu'aucun mécanisme de PDTX ne peut être observé si le photosensibilisateur **2** s'éloigne trop de la nanoparticule scintillatrice : il n'est plus excité et ne peut donc pas générer d'oxygène singulet. En revanche, la libération de **2** *in cellulo* pourrait lui permettre d'agir comme ligand des G4. Cette stratégie s'apparente à celle développée par le groupe de L. Salassa :²⁷⁵ la réaction de photodissociation (par irradiation dans l'UV à 395 nm) d'un dérivé du complexe de ruthénium **89** (où les phosphonates sont protégés) permet la libération du complexe aqua coordonné **91** qui possède une activité biologique en tant que ligand de l'ADN et du photoproduit secondaire associé. Son greffage sur une nanoparticule à conversion ascendante permet de conduire cette photodissociation par irradiation dans l'infrarouge. Les deux réactions associées sont données pour exemple à la figure 126.

A.



B.

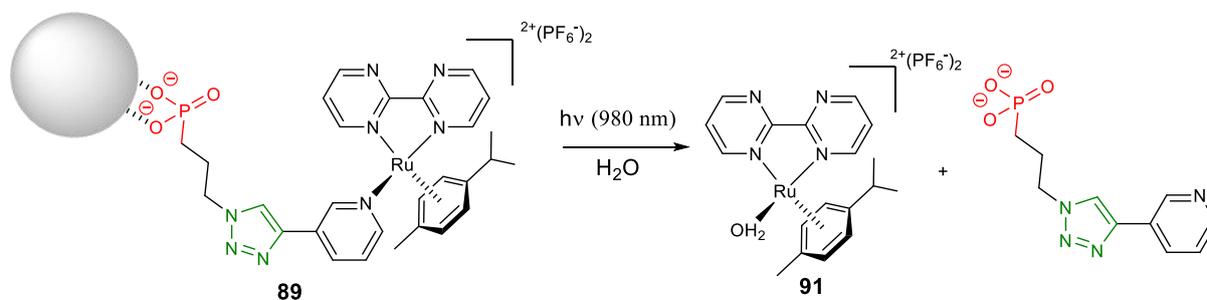


Figure 126. A. Photo-libération du complexe **91** ligand de l'ADN par irradiation UV d'un dérivé de **89**. B. Photo-libération du complexe **91** ligand de l'ADN par irradiation infra-rouge du nanosystème scintillateur.²⁷⁵

Le deuxième scénario consisterait en une absence totale de photoréaction : en effet, si la rotation autour de la liaison biaryle est trop bloquée (par exemple si le lien photolabile est trop court), bien que le transfert énergétique puisse avoir lieu, la photoréaction de **1** vers **2** pourrait être impossible.

Nous pourrions alors envisager d'autres stratégies pour le greffage de groupements de fonctionnalisation phosphorés afin de contrer ces deux limitations : nous pourrions greffer la prodrogue par un seul site, soit au niveau d'un seul bras photolabile soit au niveau d'une nouvelle position de greffage. La figure 127 illustre un exemple de nanoparticule portant ces deux nouvelles prodrogues.

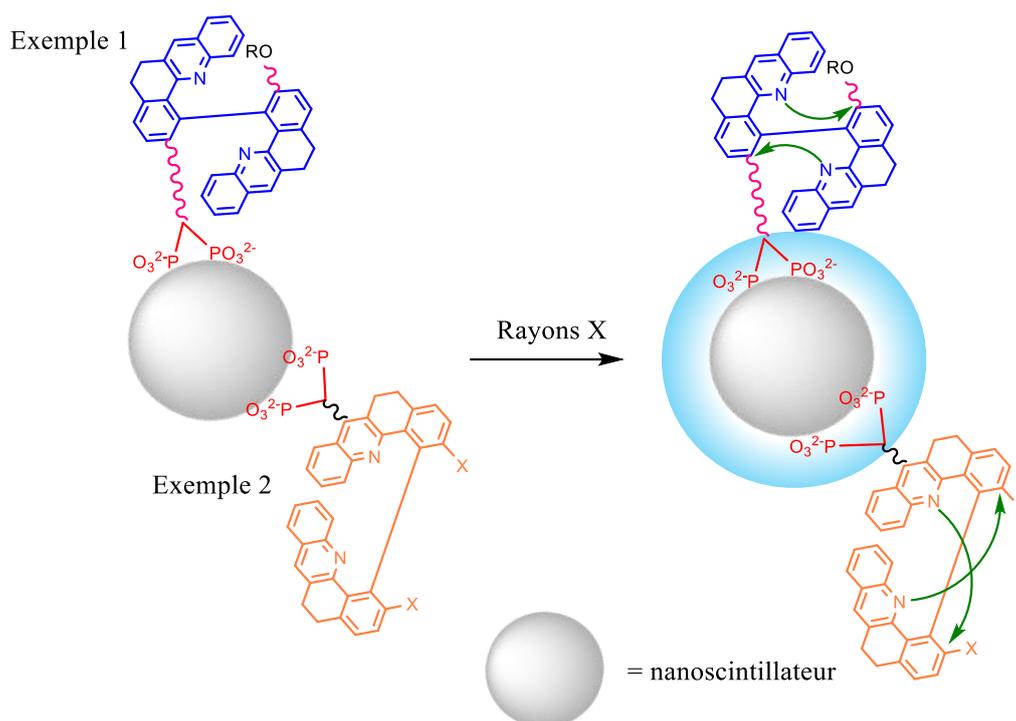


Figure 127. Principe de fonctionnement d'une nanoparticule scintillatrice par irradiation par rayons X greffée avec des dérivés de prodrogues **1** fonctionnalisées au niveau d'un seul des deux groupements partants (bleu) ou sur une autre position d'ancrage (orange) par des fonction biphosphonates geminal (en rouge). Les liens photolabiles sont représentés en rose.

Cette fois-ci la libre rotation autour de la liaison biaryle est permise et la photoréaction devrait avoir lieu. Cependant, la synthèse de molécules dérivées de **1** dissymétriques n'a jamais été réalisée, ce qui ne nous a pas permis d'investiguer la faisabilité de la photoréaction avec deux groupements partants différents (même si nous envisageons qu'elle doit être possible si la fonctionnalisation est relativement éloignée du carbone portant le lien photolabile). Afin de conserver deux fonctions d'ancrage, qui assurent une meilleure interaction de la prodrogue avec la surface de la nanoparticule, on pourrait envisager fonctionnaliser le bras avec un biphosphonate géminale (comme sur **84** et **87** de la figure 122) dont la synthèse est largement décrite dans la littérature.³⁰⁷ En parallèle de ce projet, le dérivé illustré à la figure 127 portant un groupement bisphosphonate pourrait aussi être utilisé dans le cadre du développement d'un traitement ciblé des métastases du cancer des os, les biphosphonates étant connus pour se lier fortement au calcium des os.³⁰⁸

Dans le cas de l'exemple 1 (bleu), le photosensibilisateur **2** peut s'éloigner de la nanoparticule après photoréaction ce qui ne permet vraisemblablement pas d'observer la génération d'oxygène singulet mais seulement d'exploiter l'activité biologique de la molécule **2** en tant que ligand des G4. Ainsi, l'exemple 2 (en orange) doit aussi être envisagé. Il est important de noter que dans le cas où la fonctionnalisation est réalisée au niveau du chromophore quinoléine, une modification des propriétés

d'absorption de la prodrogue **1** peut être observée. Comme nous l'avons vu dans les parties I.1.a et I.1.b de ce chapitre, on peut toutefois limiter ces effets de déplacements des maxima d'absorption en greffant la fonction d'ancrage sans assurer une conjugaison avec le système aromatique de la quinoléine. Dans ce cas, sous réserve que la photocyclisation sur ce type de dérivés dissymétriques substitués en para de l'azote puisse avoir lieu, le diazonia **2** ainsi photo-généré va rester greffé à la nanoparticule à l'origine de l'effet de PDTX qui pourrait être observé. Cependant, restant accroché à la nanoparticule, le diazonia **2** ne pourrait ici pas agir comme ligand des G4.

Nous proposons alors d'identifier des structures cibles qui pourraient être synthétisées pour l'investigation du greffage de la prodrogue **1** sur des nanoscintillateurs.

*ii. Prodrogues **1** cibles pour le greffage sur des nanoscintillateurs*

La littérature est peu documentée concernant la comparaison des groupements phosphonate et phosphate pour le développement de nano-objets pour des applications biologiques.³⁰⁹ En revanche, il s'avère que la littérature est bien plus étayée pour la description des phosphonates^{302,304} à la fois concernant leurs stratégies de synthèse (pour des mono et bi phosphonates geminal) et de greffage sur des surfaces.³⁰⁷ C'est d'ailleurs un groupement de fonctionnalisation fréquemment comparé à d'autres groupements d'ancrage (comme les acides carboxyliques ou les catéchols) : il peut donc être considéré comme un groupement de référence que nous choisirons donc de greffer en premier lieu sur la prodrogue **1**.

Nous proposons alors de synthétiser des dérivés de **1** en y greffant ces fonctions selon les deux stratégies de conjugaison détaillées précédemment, à savoir par couplage de type estérification, et par chimie click. Les dérivés cibles sont donnés à la figure 128.

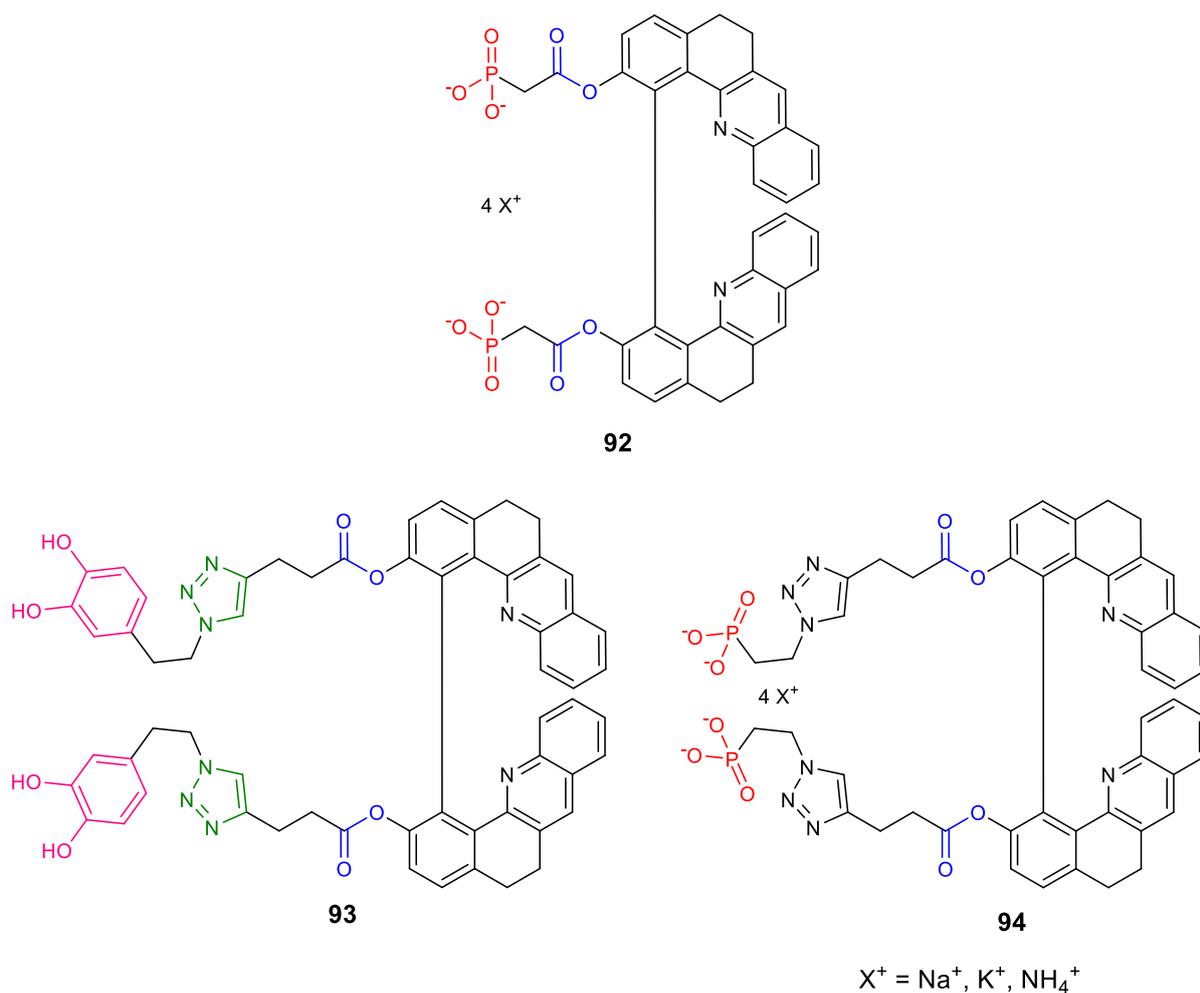


Figure 128. Prodrogues dérivées de **1** cibles portant des fonctionnalisations par des groupements phosphonates ou catéchol.

Dans un premier temps, nous souhaitons nous focaliser sur la synthèse de dérivés portant des groupements d'ancrage sur les deux bras photolabiles ce qui nous permet de développer des molécules symétriques. En effet, à ce jour, nous n'avons encore jamais investigué les stratégies de synthèse de molécules dérivées de **1** dissymétriques possédant deux bras différents. Nous avons choisi pour leur "design" un groupement ester identifié comme l'un des meilleurs liens photolabiles au chapitre 1 (en bleu). Nous envisageons ensuite de greffer les fonctions d'ancrage dérivées des acides phosphoniques (en rouge) pour **92** et **94** et catéchol dérivé de la dopamine (en rose) pour **93**. Conformément à la littérature, nous isolerons le produit sous la forme d'un sel de phosphonate bisdéprotoné avec contre-ion potassium,⁹⁵ sodium,²⁸⁰ ou ammonium.³¹⁰

Deux voies synthétiques, d'une part, de couplage par réaction d'estérification (pour **92**) et d'autre part, par chimie click avec formation du triazole (en vert) (pour **93** et **94**) sont envisagées et étudiées.

Ainsi, nous proposons de décrire à présent les stratégies de synthèse investiguées pour l'obtention des prodrogues dérivées de **1** permettant de déclencher la photoréaction dans des gammes spectrales biocompatibles.

II.2. Tentative de synthèse du dérivé **92** à greffer sur des nanoparticules scintillatrices

La stratégie de synthèse développée en vue d'isoler le dérivé **92** est présentée à la figure 129.

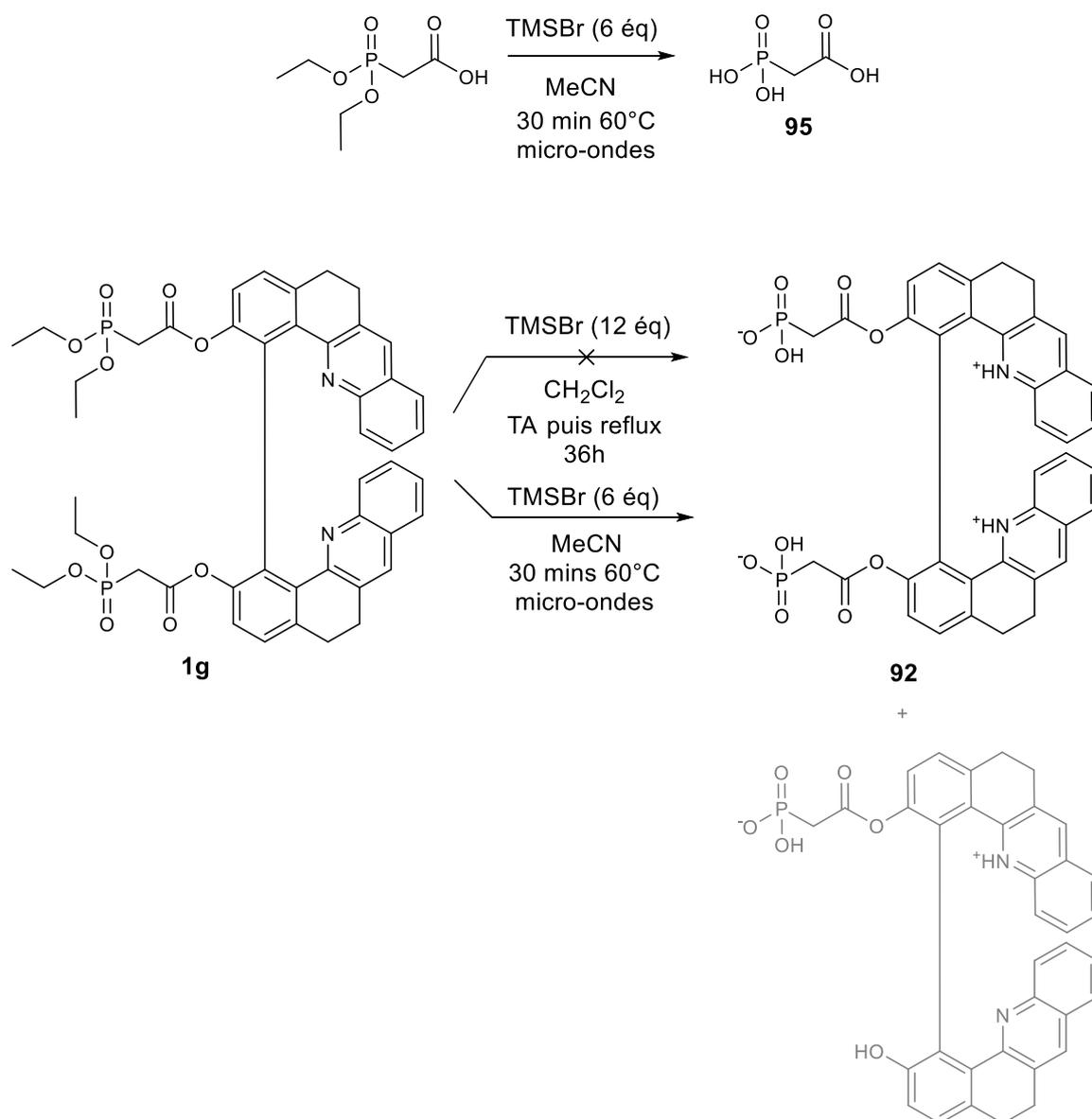


Figure 129. Stratégie de synthèse pour isoler le dérivé **92** portant deux groupements phosphonates par estérification.

Une stratégie classique pour la synthèse de dérivés d'acides phosphoniques consiste à réaliser toute la synthèse à partir de dérivés portant des groupements phosphonates protégés (généralement choisis comme des diéthylphosphonates) puis, de générer l'acide phosphonique associé dans une dernière étape de déprotection.^{95,275,280,281} Nous proposons de nous inspirer de cette stratégie pour la synthèse des dérivés portant des phosphonates déprotégés tels que **92**.

La synthèse du dérivé **1g** a déjà été décrite à la figure 36 du chapitre 1. Plusieurs tentatives de déprotection des diéthylphosphonates ont été conduites. Une première tentative en présence de bromotriméthylsilane dans le dichlorométhane a été conduite selon un protocole de la littérature.³¹¹ Après une nuit sous agitation à température ambiante, un suivi CCM montre que la réaction n'a pas avancé. On poursuit alors la réaction pendant 24h additionnelle au reflux du solvant mais le suivi CCM conduit à la même conclusion et seul du réactif **1g** est finalement isolé. Nous avons alors souhaité conduire cette réaction de déprotection dans des conditions moins douces en travaillant dans l'acétonitrile et sous irradiation micro-ondes selon une procédure de la littérature.³¹² Une réaction modèle conduite sur l'acide diéthylphosphonoacétique commercial (conformément à la littérature) nous a permis de vérifier que ce protocole conduisait effectivement au produit déprotégé souhaité **95**. Nous avons alors reproduit ces conditions opératoires sur **1g** : le brut réactionnel montre qu'un mélange 4/1 entre **92** (représenté ici sous-forme switterionique au vu des pKa des couples mis en jeu à un pH neutre) et le sous-produit mono-hydrolysé est obtenu. En effet, ces groupements esters sont plutôt labiles et fragiles ce qui peut expliquer l'hydrolyse partielle observée. Pour l'instant, nous n'avons pas exploré davantage les techniques de purification éventuelles mais nous nous attendons à des rapports frontaux proches entre ces deux espèces ce qui rend *a priori* les purifications sur colonne chromatographique délicates.

Dans ce chapitre, nous avons investigué deux stratégies majeures pour rendre la photoréaction activable dans des gammes de longueurs d'onde biocompatibles dans le domaine de l'infra-rouge et des rayons X. La première stratégie consiste à décorer le squelette aromatique du chromophore des prodrogues **1** avec des groupements auxochromes : nous avons ainsi développés deux voies de synthèse pour l'obtention des dérivés **78** et **79** que nous sommes proches d'isoler puis d'analyser par irradiation à 1 et 2 photons. La deuxième stratégie propose quant à elle de conserver le chromophore des prodrogues dérivées de **1**, et de rajouter des fonctions de fonctionalisation pour un greffage sur des nanoparticules scintillatrices. De tels nano-objets sont capables de convertir une irradiation aux rayons X qui pénètrent dans les tissus *in vivo* en un rayonnement UV lui-même réabsorbé par les molécules photosensibles à sa surface et permettant le déclenchement de la photoréaction. Nous avons commencé à envisager le greffage des fonctions phosphonates sur les bras photolabiles des dérivés de **1** et les stratégies de synthèse sont encore en investigation.

À court terme, nous proposons de terminer la synthèse des dérivés cible **78** et **79** puis de tester leur efficacité par excitation à 1 et 2 photons. Nous proposons aussi de synthétiser les molécules **92**, **93** et **94** et de tenter de les greffer sur des nanoparticules scintillatrices en collaboration avec le groupe de F. Chaput et F. Lerouge. À plus long terme, nous pourrions envisager, selon la première stratégie, de greffer de nouveaux groupements au lieu des para-méthoxycarboxylate, ayant une activité thérapeutique additionnelle (en s'inspirant du principe de photo-décageage, étudié dans le chapitre 3). Concernant le projet de développement de nanoparticules, nous proposons de synthétiser une famille de molécules dissymétriques afin d'éviter un blocage de la photoréaction par perte de degré de liberté autour de la liaison biaryle et permettre à ce que le photosensibilisateur reste proche de la nanoparticule scintillatrice.

Chapitre 3 : Développement d'une thérapie combinée par photo-décageage et stratégies de ciblage

Les recherches récentes en oncologie ont démontré l'efficacité des thérapies combinées par rapport aux thérapies mono-médicamenteuses.³¹³⁻³¹⁶ La thérapie combinée est un traitement qui consiste à administrer au patient plusieurs agents chimiothérapeutiques de manière simultanée. En effet, les mono-thérapies entraînent rapidement une résistance accrue au médicament chez les patients ce qui amoindrit les effets de la thérapie. L'effet synergique par l'action coopérative de deux ou trois médicaments administrés en même temps, ayant chacun un mode d'action différent, est bien plus efficace qu'une thérapie séquentielle dans laquelle les médicaments sont administrés les uns à la suite des autres.

La thérapie combinée est désormais appliquée dans le domaine de la PDT : ainsi, un photosensibilisateur (PS) est relié à des agents chimio thérapeutiques additionnels greffés au PS.^{317,318} Généralement, les médicaments greffés appartiennent aux familles d'agents chimiothérapeutiques suivantes : intercalants de l'ADN, inhibiteurs de protéines Hsp90 ou kinase, drogues antimétabolites, modulateurs des estrogènes, ou agents cytotoxiques possédant un centre métallique. En plus de l'association d'un photosensibilisateur avec des drogues aux actions thérapeutiques additionnelles, greffer des groupements de ciblage de certaines zones stratégiques de l'organisme (cellules cancéreuses, et certains organites au sein des cellules) permet d'observer une accumulation préférentielle de la prodrogue dans ces zones ce qui augmente la sélectivité et l'efficacité des traitements. Le développement d'une stratégie de ciblage conduit à réfléchir sur les différentes échelles auxquelles il peut se produire. Tout d'abord, on souhaite une accumulation préférentielle de la prodrogue dans les tissus et cellules cancéreuses (vis-à-vis des cellules saines). Ensuite, après pénétration cellulaire, on cherche à favoriser sa localisation dans certains organites stratégiques tels que les mitochondries, le lysosome, le réticulum endoplasmique, la membrane cellulaire ou encore la vascularisation de la tumeur afin de l'empêcher de s'alimenter. Tous ces ciblage présentent un intérêt en oncologie, étroitement lié au type de mécanisme thérapeutique mis en jeu. Nous détaillerons donc les groupements chimiques utilisés permettant un ciblage optimal pour le développement d'une thérapie anti-cancéreuse.

Dans cet axe de recherche de thérapie combinée par association d'un PS avec un agent chimiothérapeutique additionnel, le site actif de ces agents n'est pas protégé avant irradiation. Ainsi, un effet biologique indésirable peut avoir lieu avant même irradiation. Nous cherchons donc à masquer temporairement et avant irradiation l'activité biologique de la drogue chimiothérapeutique afin de créer un vrai système "OFF-ON" photostimulé.

C'est alors que le principe de photocageage pourrait nous offrir une solution. Le photocageage permet de masquer temporairement l'activité d'une molécule biologiquement active en protégeant son site actif, et de ne le démasquer que post-irradiation. Ainsi, nous souhaitons développer un traitement s'inspirant de la thérapie combinée consistant à délivrer plusieurs équivalents de médicaments dont l'activité individuelle est masquée jusqu'à illumination locale. Le greffage de groupements de ciblage

pourrait en plus permettre une accumulation préférentielle de la prodrogue dans certaines zones stratégiques de l'organisme afin d'optimiser la sélectivité du traitement.

Dans ce chapitre, nous proposons d'investiguer les stratégies de *design* de la plateforme **1** pour l'utiliser comme une photocage pour la libération photocontrôlée d'agents chimiothérapeutiques encagés (thérapie combinée) de façon ciblée (par greffage de groupements de ciblages). En effet, la photoréaction de **1** vers **2** permet à partir d'un équivalent de la prodrogue **1** de générer 3 équivalents de nouvelles molécules : le diazonia **2**, qui devient un photosensibilisateur ligand des G4, et deux contre anions que nous souhaitons biologiquement actifs après rupture du lien photolabile. Ce système pourrait alors conduire au développement d'une drogue à la triple ou quadruple action (photosensibilisateur photogénéré, ligand des G4 photogénéré, relargage d'une drogue ayant une action thérapeutique complémentaire à celle du diazonia **2**, groupement de ciblage). La figure 130 illustre la photoréaction de **1** vers **2** où **1** est choisie dissymétrique pour une quadruple action. **1** agit alors à la fois comme une photocage pour l'agent chimiothérapeutique (carré rouge) et possède un groupement de ciblage (triangle orange) reliés à la molécule hélicoïdale par des liens photolabiles (rectangles bleus). Ces liens photolabiles seront choisis à partir des résultats obtenus au chapitre 1 ayant permis de mettre en exergue que les meilleurs liens photolabiles sont les esters et les carbonates (pour la protection de carboxylates et alcoolate). Après photoréaction, **2** est libéré et agit comme un PS ligand des G4, l'agent chimiothérapeutique voit son site actif déprotégé par rupture du lien photolabile et le groupement de ciblage, ayant permis l'internalisation de la molécule vers son organe cible, est libéré sans autre effet particulier attendu.

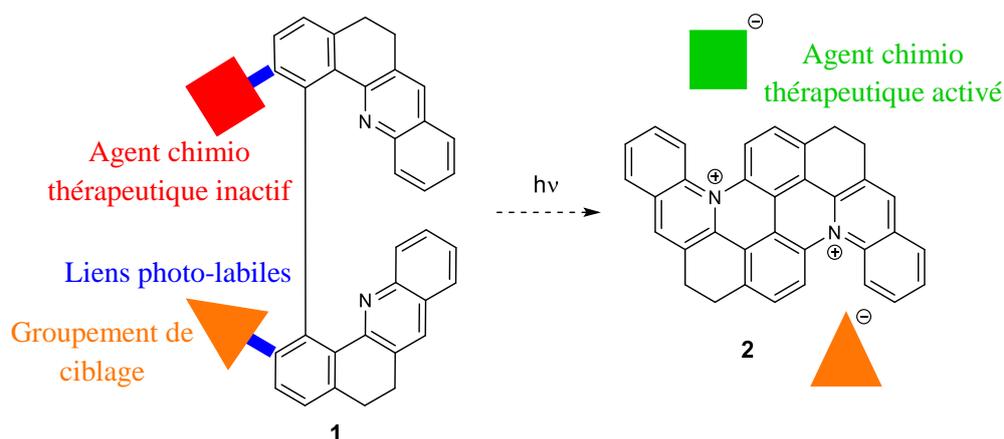


Figure 130. Phtoréaction de **1** vers **2** avec design des groupes partants en vue du développement d'une thérapie combinée.

I. État de l'art sur le photo-décageage et les stratégies de ciblage en vue du développement d'une thérapie combinée

I.1. Concept de photo-décageage et exemples de photocages pour le traitement du cancer

I.1.a. Principe, historique du photocageage et cahier des charges d'une bonne photocage

Le photo-décageage (ou '*photo-uncaging*' en anglais) consiste à masquer temporairement l'activité d'une biomolécule en la liant par liaison covalente à un groupement appelé 'cage moléculaire'. C'est seulement sous irradiation lumineuse à une certaine longueur d'onde qu'une réaction photochimique irréversible se produit et entraîne la dissociation de la 'cage' et de la molécule bioactive qui voit alors son site actif déprotégé et retrouve ainsi son activité. Ceci permet de générer une action biologique locale et temporellement contrôlée. Le principe du cageage (ou '*caging*') puis du décageage photoinduit (ou '*uncaging*') est illustré à la figure 131.³¹⁹

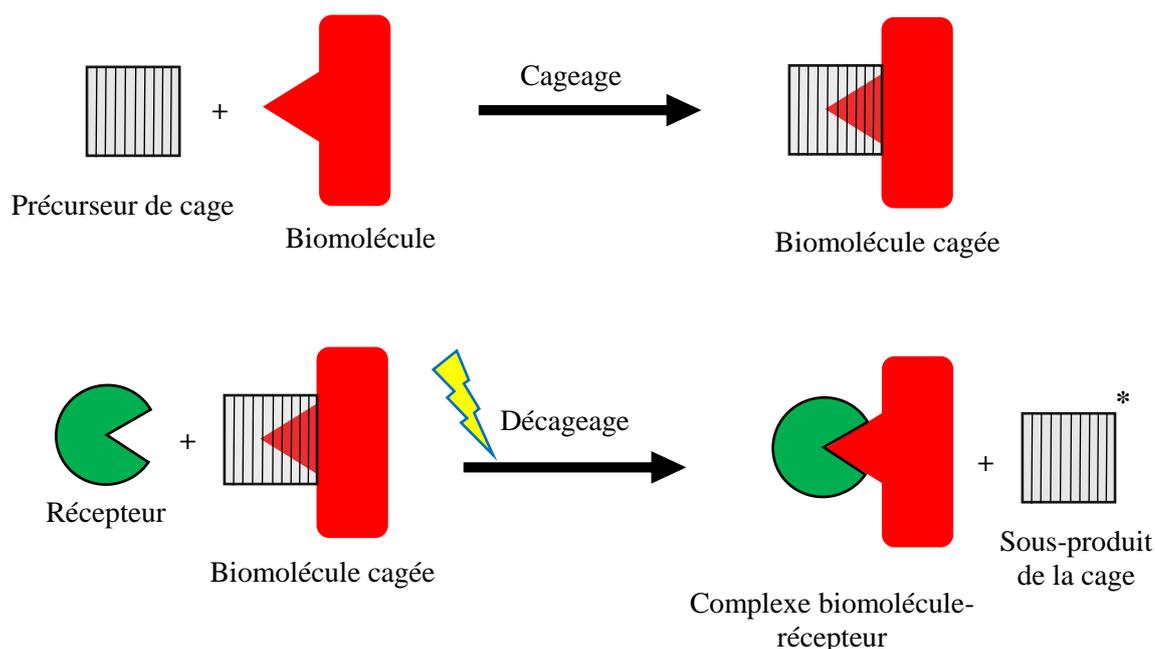


Figure 131. Principe du cageage (haut) et du décageage (bas) par irradiation lumineuse (représentée par un éclair jaune).³¹⁹

Le premier exemple de photocage pour des applications biologiques a été reporté en 1978 pour le cageage et la libération photo-contrôlée de l'Adenosine 5'-triphosphate (ou ATP).³²⁰ L'activation de l'ATP peut être réalisée par irradiation du dérivé **96** à 340 nm comme le montre la figure 132. La photocage utilisée est un dérivé du 2-nitrobenzyle.

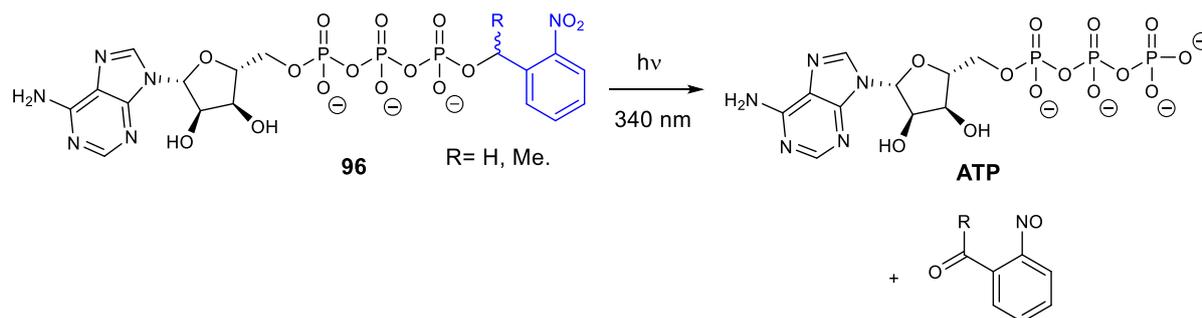


Figure 132. Premier exemple de décaage de l'ATP à partir du dérivé **96** (en bleu : cage dérivée du 2-nitrobenzyle).

Les structures de telles photocages bioactives sont inspirées et dérivées de structures connues de groupements protecteurs photolabiles utiles pour une large variété d'applications et ont servi de modèle pour un grand nombre de photocages développées depuis.³²¹

Les précurseurs de molécules bioactives photoactivables³²² sont nombreux dans la littérature. Malgré les controverses sur la définition d'une "cage" photo-activable, le terme s'est élargi à toute molécule qui, sous photoirradiation subit un clivage d'une liaison covalente. Ainsi, la molécule **1** peut être considérée comme une photocage car elle subit une double réaction de substitution nucléophile aromatique intramoléculaire permettant la rupture de deux liaisons sous irradiation.

Les caractéristiques importantes pour le développement d'une bonne photocage sont décrites ci-après.³²²

- 1) La photocage doit absorber fortement la lumière (coefficients d'absorption molaire et/ou section efficace d'absorption à deux photons élevés) dans la gamme de longueurs d'onde comprises dans le domaine **visible** et/ou l'**infrarouge** pour des applications biologiques.
- 2) La photoréaction doit être sélective (s'accompagnant de peu de sous-produits de photodégradation) et avec un haut rendement de photoréaction.
- 3) La molécule doit être stable et **soluble** dans le solvant choisi avant irradiation (dans le cas des milieux biologiques, dans l'eau ou dans des tampons aqueux aux pH appropriés).
- 4) Dans le cadre plus précis du développement d'une photocage à des fins biologiques, la photocage doit en plus être soluble dans un milieu biologique (donc aqueux), **traverser les membranes** et éventuellement **posséder une affinité particulière avec les sites qu'elle cible**.
- 5) Les produits de la photo-réaction doivent être transparents à la longueur d'onde d'irradiation pour éviter une compétition entre excitation des sous-produits et la photoréaction souhaitée.

Ainsi, les dérivés de **1** sont de potentiels candidats pour le développement de photocages mais leur *design* doit encore être amélioré pour répondre à ces critères. Nous avons déjà investigué dans le chapitre 2 les stratégies d'amélioration du point 1) pour une irradiation dans une gamme spectrale de relative transparence biologique. Concernant le point 2), nous avons examiné au chapitre 1 la photoréaction et montré qu'elle était accompagnée de la formation de peu de sous-produits issus de photodégradations. Nous avons aussi montré que les liens photolabiles potentiels étaient variés, pouvant être des groupements PEG, des carbamates, des carbonates et esters (ces deux derniers conduisant aux valeurs de rendements quantiques de photoréaction les plus élevés). Nous nous proposons donc à présent d'investiguer les différents types de groupements et drogues pouvant être engagés par la molécule hélicoïdale **1** en respectant les points 3), 4) et 5).

I.1.b. Exemples d'agents anticancéreux pouvant être engagés *via* un lien photolabile de type PEG, carbamate, carbonate ou ester

Dans cette partie, nous proposons d'examiner des prodrogues photoactivables de la littérature pour envisager quelles molécules anticancéreuses pourraient être engagées par la plateforme **1**.¹⁷ Nous avons montré au chapitre 1 que la molécule **1** pouvait engager, selon le pH, des fonctions amines (par lien photolabile carbamate), des alcools (par lien photolabile carbonate), des carboxylates (par lien ester). Détaillons à présent les divers exemples de photocages de drogues anticancéreuses de la littérature.

i. Par un lien carbamate

Dans le chapitre 1, nous avons montré que le lien carbamate n'était pas celui permettant une photocyclisation optimale avec un rendement quantique de photoréaction inférieur à 1%. Cependant, le cageage de fonctions amines est particulièrement utile car il permet de protéger une grande variété des drogues anticancéreuses, souvent porteuses de cette fonction chimique.

Dans cette thèse, seul le cageage d'amines primaires portées par un carbone primaire a été étudié. Nous observons que la littérature est bien plus étayée concernant le cageage de médicaments anticancéreux dérivés d'amines primaires portées par des carbones secondaires. Nous proposons donc de distinguer en deux sous-parties le cageage de ces deux types d'amines, en gardant à l'esprit que la preuve de principe de photocyclisation sur une amine primaire portée par un carbone secondaire sera aussi à vérifier sur un réactif modèle à l'avenir.

Cageage d'amines primaires

Nous n'avons de fait trouvé qu'un unique exemple associé au cageage d'une telle fonction portant sur un exemple d'inhibiteurs de CREB.³²³ CREB est une protéine agissant comme un facteur de transcription impliqué dans la transcription de certains gènes. Des études récentes ont montré que les CREB étaient surexprimées dans certains types de cancers.³²⁴ Elles représentent donc des cibles

intéressantes pour le développement de traitements antitumoraux.³²⁵ La figure 133 présente un exemple d'inhibiteur de protéine CREB ainsi que deux exemples de prodrogues photoactivables pour la libération photo-contrôlée d'inhibiteurs de CREB.

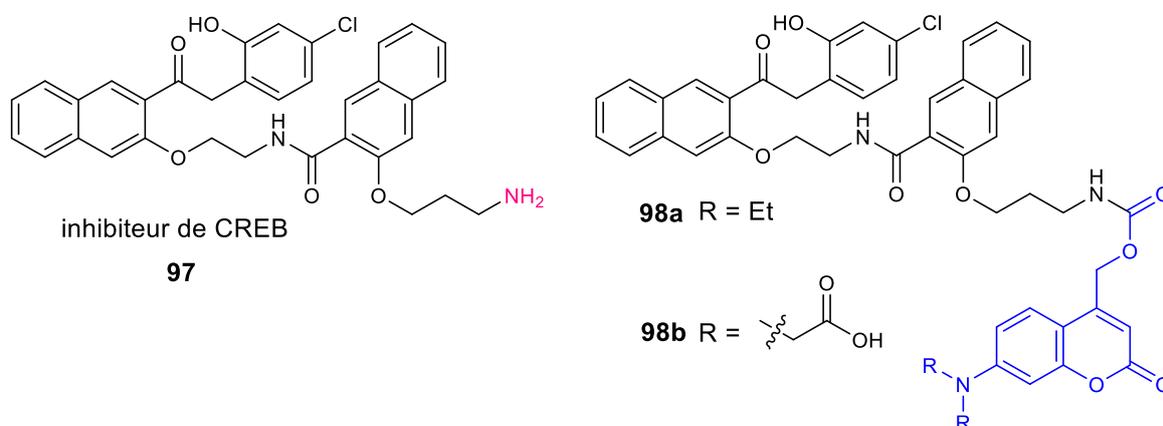


Figure 133. Exemples de prodrogues **98a** et **98b** pour encager un inhibiteur de CREB **97**.³²³

Le groupe de K. Kikuchi a récemment développé un inhibiteur de CREB photo-cagé.³²³ Un dérivé de coumarine est utilisé comme photocage. L'ajout de groupements acides carboxyliques en passant de **98a** à **98b** a permis de rendre les prodrogues ainsi développées solubles dans l'eau et donc en milieu biologique.

Cageage d'amines primaires portées par un carbone secondaire

Au contraire des amines primaires portées par un carbone primaire, le cageage des molécules possédant une amine primaire portée par un carbone secondaire réactive sont nombreux dans la littérature : on relève en particulier les deux agents chimiothérapeutiques très connus en chimie médicinale à savoir la doxorubicine et le paclitaxel. La doxorubicine est une anthracycline intercalante de l'ADN ayant démontré son efficacité sur de nombreux types de cancers tels que les cancers cutanés de type carcinomes, cancers des tissus mous de l'organisme (muscle, vaisseaux sanguins, sang, os...) aussi appelés sarcomes, ou encore des cancers hématologiques.³²⁶ Le paclitaxel fait quant à lui partie de la famille des drogues dites antiméitotiques et affecte les divisions cellulaires en bloquant la dynamique des microtubules. C'est un agent anticancéreux à large spectre utilisé pour les traitements des cancers des seins, des ovaires, de la tête et du cou.

La figure 134 rassemble les structures de ces deux agents anticancéreux et de prodrogues photoactivables associées.

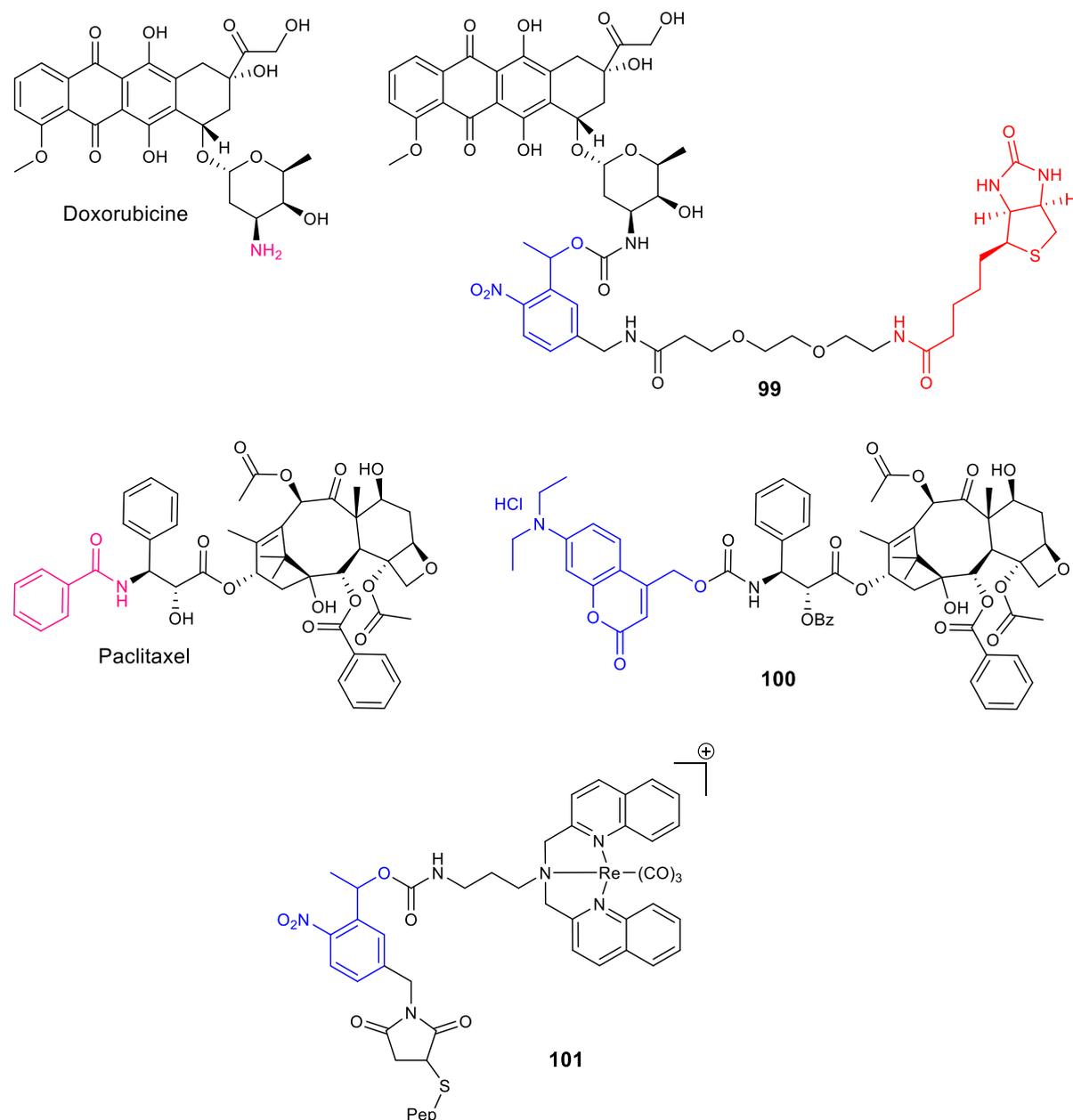


Figure 134. Exemples de prodrogues pour cager la doxorubicine³²⁷ (**99**), le paclitaxel³²⁸ (**100**) et un complexe de rhénium (**101**)³²⁹ via des liens carbamates.

La doxorubicine voit son activité chuter lors du blocage de la fonction amine (en rose) sur le cycle à 6 glycomimétique. Dès lors, S. Esener et ses collaborateurs ont proposé d'encager cette fonction par une cage de la famille des ortho-nitrophényles.³²⁷ De plus, la molécule **99** est aussi décorée d'une biotine (en rouge) reliée à un espaceur dérivé du PEG. Cette modification structurale a pour objectif d'améliorer l'interaction de **99** avec les membranes cellulaires et de favoriser un ciblage des cellules cancéreuses. Concernant le paclitaxel, le site actif qu'il est nécessaire de protéger pour limiter son action biologique ne fait pas l'unanimité dans la communauté mais il semblerait se situer sur la plus longue chaîne latérale d'après des études de relation structure-activité.³³⁰ Le premier exemple d'encagement du paclitaxel a

ainsi été décrit en 2006 avec la protection de la fonction amide (en rose) par greffage d'une cage dérivée d'une coumarine.³²⁸ Sous irradiation, **100** subit dans une première étape le départ de la cage coumarine (en bleu) et de CO₂ qui conduit à un premier intermédiaire isotaxel qui évolue ensuite spontanément par migration d'acyle O-N vers le paclitaxel. En raison des problèmes de solubilité en milieu biologique observés, la structure de la prodrogue a ensuite été améliorée, et les auteurs ont cette fois-ci choisi de protéger plutôt la fonction alcool de cette même chaîne latérale, comme nous le verrons en partie I.1.b.ii de ce chapitre.

Aussi, le melphalan qui est un agent alkylant dérivé de la famille des moutardes azotées a aussi pu être engagé pour le développement de liposomes photoactivables qui servent de cargo.³³¹

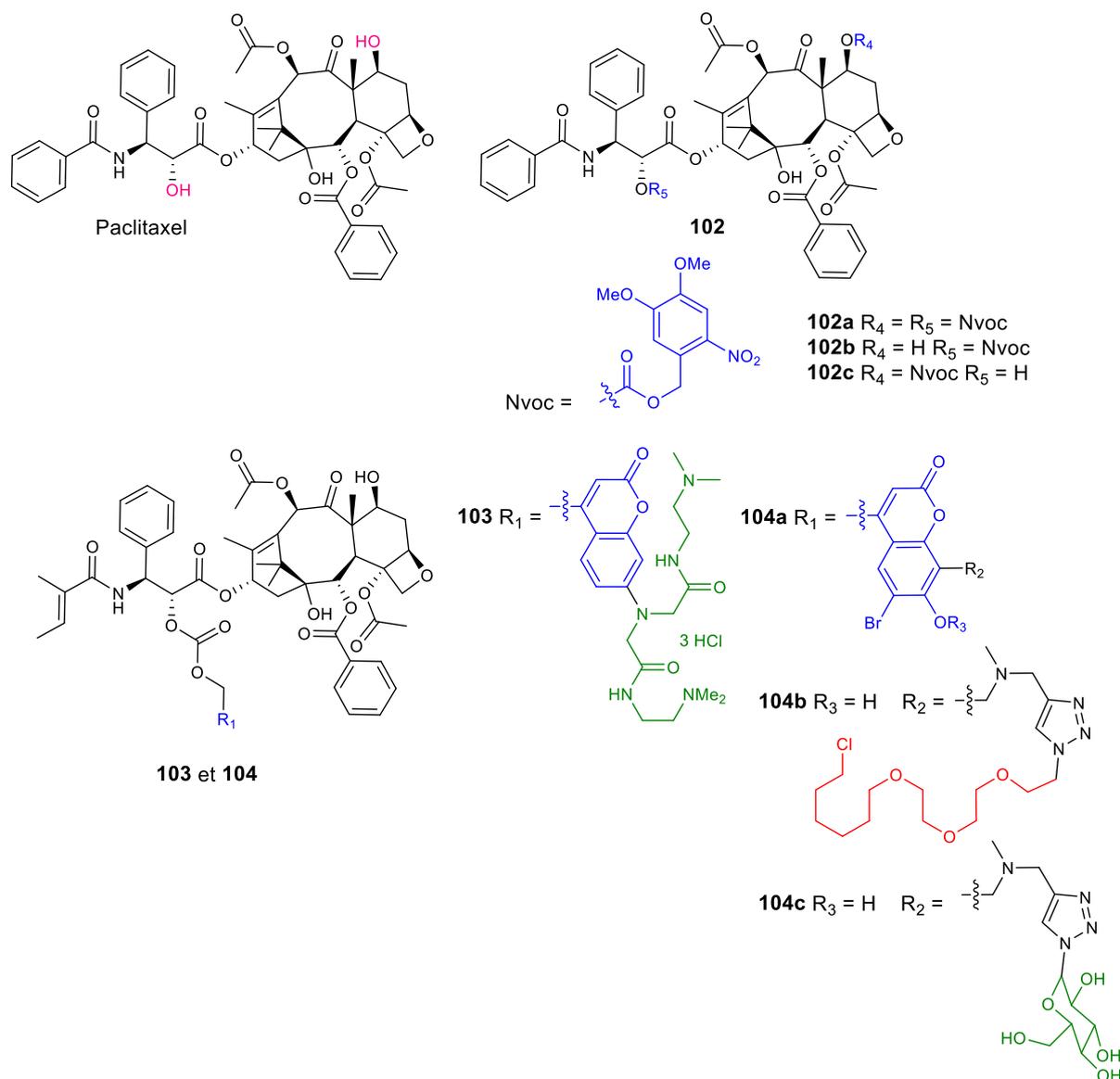
De plus, des exemples de drogues dérivées de complexes métalliques protégés par une fonction carbamate ont aussi été décrits. L'équipe de G. Gasser a développé une famille de complexes de ruthénium II encagés par une cage dérivée des ortho-nitrobenzyles. Ces complexes sont aussi reliés à une bombésine qui est un peptide de ciblage des membranes des cellules HeLa.³³² De façon analogue, le groupe a aussi développé des complexes de rhénium I photo-cagés et ciblant les cellules cancéreuses dont la molécule **101** est un exemple.³²⁹

Pour conclure, les carbamates constituent une fonction polyvalente pour le greffage de nombreux agents anticancéreux sur des photocages, et ce parmi les agents reconnus parmi les plus efficaces tels que la doxorubicine. Cependant, nous n'avons pas à ce jour vérifié que la photoréaction était possible avec des amines primaires portées par des carbones secondaires, bien que, nous ne voyons *a priori* pas de limitation évidente.

Afin d'optimiser l'activité biologique de notre photocage, nous préférons la choisir telle que les liens photolabiles soient parmi ceux permettant des rendements quantiques de photoréaction parmi les plus élevés, à savoir les carbonates et esters. Ainsi, nous proposons dans les parties suivantes d'examiner ces deux types de lien et d'envisager quelles drogues pourraient être greffées à la photocage **1**.

ii. Par un lien carbonate

À notre connaissance, peu d'exemples de la littérature décrivent la protection d'alcools secondaires protégés par une fonction carbonate. Une fois de plus, nous n'avons pas essayé la photoréaction sur un alcool secondaire, mais nous ne voyons *a priori* pas de limitation à sa faisabilité. Un premier exemple connu est la protection du paclitaxel pour lequel deux alcools peuvent potentiellement être cagés. Les exemples associés sont rassemblés à la figure 135.


 Figure 135. Exemples de prodrogues pour cager le paclitaxel via un lien carbonate.^{333–335}

Les molécules des familles **102** et **103** sont composées de photocages dérivées de coumarines (en bleu). En particulier, le dérivé **103** a été synthétisé dans la poursuite de travaux sur le développement de la première prodrogue photoactivable de paclitaxel afin de rendre cette fois-ci la molécule hydrosoluble (groupe vert).³³⁵ C'est effectivement le cas, mais il est aussi observé que le carbonate, contrairement au carbamate, n'est pas stable à pH physiologique (20% de relargage de paclitaxel après 8h d'incubation dans du PBS, pH = 7,4, 37°C).³²⁸ Les dérivés **104b** et **104c** sont obtenus par chimie click. Ainsi, peuvent être greffés en une seule étape des groupements de ciblage tels que un ligand Halotag pour un ciblage cellulaire de **104b** (groupe rouge) ou des fonctions hydrosolubilisantes tels qu'un sucre (groupe vert) de **104c**.³³³

Le groupe de A. Del Campo a synthétisé les dérivés monosubstitués **102b** et **102c** ainsi que le dérivé de paclitaxel bisubstitué pour lequel les deux alcools secondaires sont protégés **102a**.³³⁴ Les photocages choisies appartiennent à la famille des ortho-nitrobenzyles. L'activité biologique du paclitaxel n'a pu être complètement inhibée avant photoirradiation que dans le cas du dérivé biprotégé **102a** ce qui montre que le photocageage du paclitaxel est vraisemblablement plus compliqué que pour d'autres drogues où un seul site de protection suffit à réaliser un vrai système OFF-ON.

Le deuxième agent thérapeutique protégé par une fonction carbonate est la camptothécine dont la structure est représentée à la figure 136. C'est un alcaloïde qui bloque la prolifération cellulaire des cellules cancéreuses par inhibition de l'ADN topoisomérase 1.

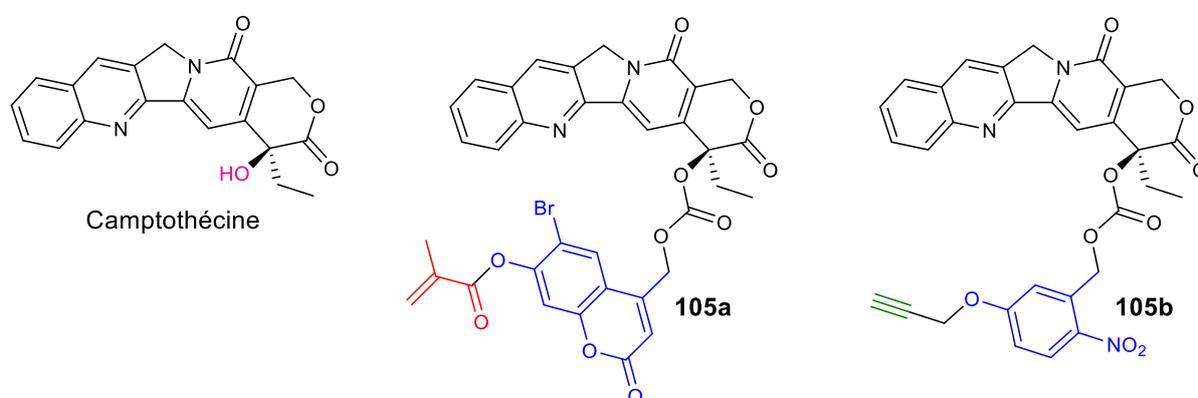


Figure 136. Exemples de précurseurs de prodrogues pour cager la camptothécine par un lien carbonate.^{336,337}

Dans le dérivé **105a**, la camptothécine a été encagée au sein d'un système photoactivable dérivé de coumarine (en bleu). De plus, la molécule possède un groupement méthacrylate (en rouge) permettant d'engager **105a** dans une réaction de polymérisation. Par ce biais, les auteurs ont pu synthétiser un copolymère hydrosoluble portant la camptothécine cagée.³³⁷ Un deuxième synthon **105b** dans lequel la camptothécine est cagée cette fois-ci par un dérivé d'ortho-nitrobenzyle (en bleu) a été développé.³³⁶ La fonction alcyne terminale (en vert) permet aux auteurs de fonctionnaliser et de greffer le dérivé **105b** à la surface de nano-objets possédant des micelles réticulées.³³⁶

Nous avons ainsi montré que des dérivés anticancéreux tels que le paclitaxel ou la camptothécine pourraient être encagés par une liaison carbonate à la prodrogue **1**. Cependant, il semblerait que le groupement carbonate soit moins robuste que le groupement carbamate à pH physiologique par incubation à 37°C, ce qui pourrait s'avérer limitant dans le cadre de futures applications.³²⁸

Toujours dans l'optique de développer une photocage dont le rendement quantique de décageage serait le plus élevé, mais qui présente également la meilleure stabilité possible en absence de photoactivation, examinons à présent quelles molécules pourraient être cagées par le deuxième lien photolabile le plus efficace pour la photoréaction de **1** vers **2** à savoir le lien ester.

iii. Par un lien ester

Le cageage d'esters par cageage du neurotransmetteur acide glutamique représente l'un des exemples pionniers du domaine de photo-décageage.^{205,338-340} De façon analogue, d'autres neurotransmetteurs tels que le tryptophane ou le GABA ont aussi été encagés et peuvent être relargués par irradiation à 2 photons.³⁴¹

Le cageage d'esters a aussi été étendu dans la recherche contre le cancer avec en particulier le développement de photocages pour l'acide caféique et le chlorambucil.^{12,83,342} L'acide caféique possède plusieurs modes d'action comme anticancéreux et permet notamment de bloquer le processus de néo-angiogénèse.³⁴³ Le chlorambucil quant à lui est un agent alkylant de la famille des moutardes azotées. Aussi, le groupe de J. Baker a développé un dérivé de méthotrexate cagé par un dérivé de la famille des ortho-nitrobenzyle destiné à être greffé sur un dendrimère.³⁴⁴ Le méthotrexate est un dérivé de l'acide folique : ainsi, il pénètre facilement dans les cellules par voie de transport actif des folates et inhibe ensuite la dihydrofolate réductase bloquant ainsi la réplication cellulaire. La figure 137 rassemble les structures de ces dérivés de drogues cagés par lien ester.

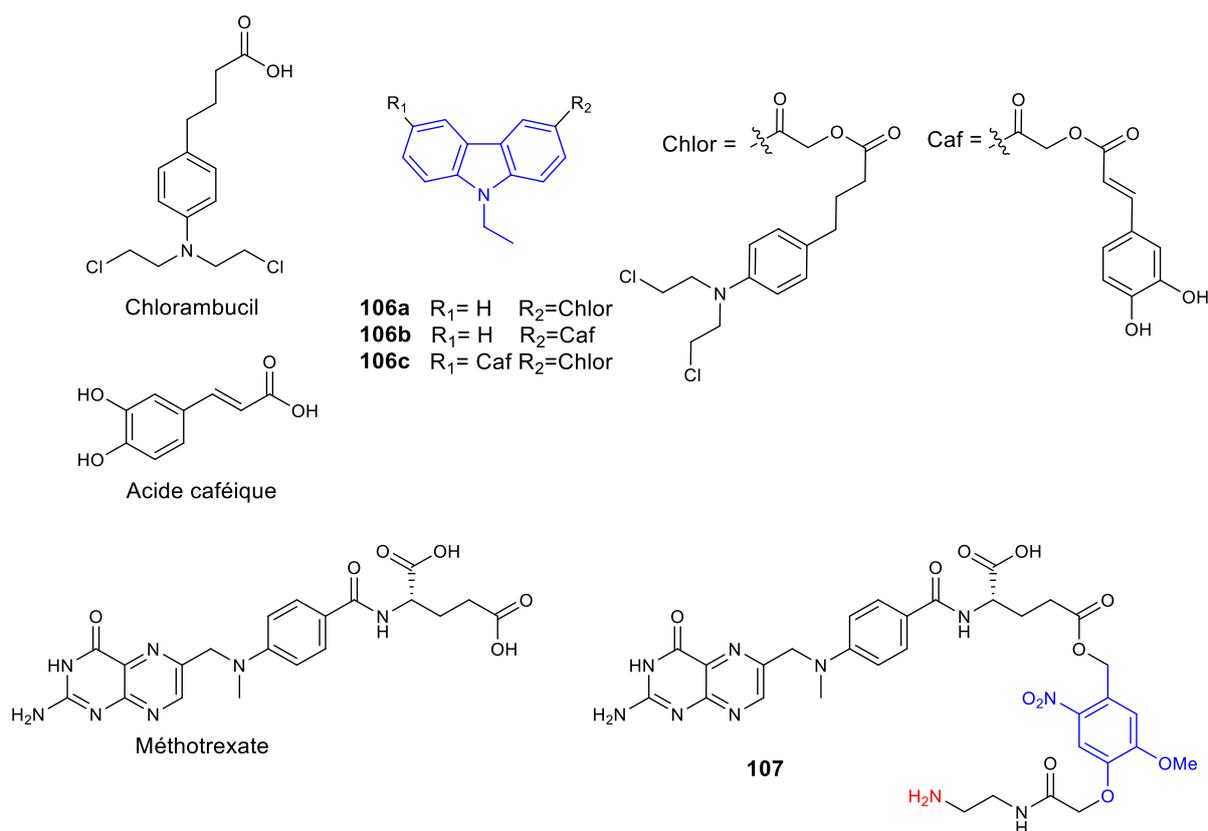


Figure 137. Exemples de prodrogues et précurseurs pour cager le chlorambucil, l'acide caféique et le méthotrexate.^{12,83,342,344}

Les dérivés **106a** et **106b** sont des dérivés où seul un unique agent anticancéreux est greffé tandis que le dérivé **106c** cage deux molécules bioactives à la fois. La cage utilisée cette fois-ci est du type

carbazole (en bleu).⁸³ Les études biologiques ont une fois de plus montré que l'action synergique des deux drogues permet d'observer une plus grande mortalité cellulaire à partir de la photoirradiation du dérivé bisubstitué par rapport aux dérivés monosubstitués **106a** et **106b** en accord avec les résultats connus des thérapies combinées consistant à administrer au patient plusieurs agents médicamenteux dans un même schéma thérapeutique.

Le dérivé **107** permet quant à lui de cager le méthotrexate par une cage dérivée de l'ortho-nitrobenzyle (en bleu).³⁴⁴ La fonction amine terminale (en rouge) permet ensuite le greffage de la drogue photoactivable sur des nano-cargos dérivés de dendrimères.

Ainsi, le cageage de molécules anticancéreuses telles que l'acide caféique, le chlorambucil et le méthotrexate peut être réalisé grâce au lien photolabile ester. Cependant, bien que les auteurs des précédentes références n'aient pas spécifiquement abordé ce point, il nous semble important de rappeler la sensibilité des groupements esters en milieu aqueux qui peuvent facilement s'hydrolyser. C'est d'ailleurs l'une des stratégies utilisée par l'équipe S. Bonnet pour permettre le développement d'une prodrogue qui devient fluorescente seulement après rupture de cette liaison ester en milieu intracellulaire par réaction avec l'enzyme esterase.³⁴⁵ Il a d'ailleurs été montré que ces enzymes estérases sont surexprimées dans les cellules cancéreuses^{346,347} ce qui pourrait nuire à la photoréaction visant à la libération conjointe des différentes composantes thérapeutiques.

Nous avons montré dans cette partie I.1.b qu'une grande variété d'agents anticancéreux pouvaient être greffés à la plateforme **1** selon la nature du lien photolabile choisi. Peuvent ainsi être cagés par lien carbamate, carbonate ou esters des agents anticancéreux tels que la doxorubicine, le paclitaxel, le chlorambucil, la camptothécine ou le méthotrexate.

Nous avons au cours de cette étude du corpus observé que certains auteurs ajoutaient en plus de la cage et de la molécule anticancéreuse cagée des fonctions destinées au ciblage de certaines cellules (comme **99** qui porte une biotine). Dans le cadre du développement de thérapies combinées, le *design* de photocages portant un groupement de ciblage est effectivement une stratégie courante.³¹⁷ Nous proposons dans la partie suivante de détailler les stratégies de ciblage pouvant être développées pour améliorer l'efficacité de la prodrogue **1**.

I.2. Stratégie de ciblage pour le développement d'une thérapie combinée

Bien que les sources de lumière utilisées pour les thérapies dérivées de la PDT puissent être focalisées, les stratégies de ciblage sont bénéfiques afin d'éviter qu'une irradiation accidentelle aux alentours de la tumeur cause des dommages aux cellules saines environnantes. Le ciblage va permettre une accumulation privilégiée et/ou exclusive de la prodrogue dans les cellules tumorales ce qui, même sous

irradiation infra-rouge plus diffuse, permettra de générer une toxicité locale uniquement dans les cellules cancéreuses. La figure 138 permet d'illustrer la différence entre un traitement par photothérapie dynamique conventionnel et un traitement ciblé au niveau de la tumeur.

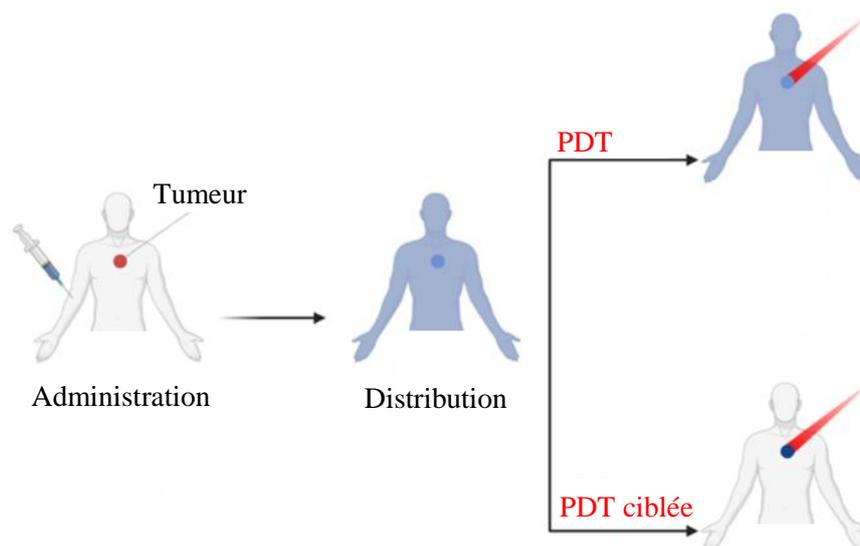


Figure 138. Principe général d'une thérapie (par PDT) ciblée.³⁴⁸

Comme le montre la figure 138, dans le cadre de la PDT traditionnelle, le photosensibilisateur (représenté en bleu ici) est distribué dans tout l'organisme à la fois dans la tumeur, mais aussi dans les tissus sains environnants. À l'inverse, dans le cas de la thérapie ciblée, la molécule photosensible est distribuée d'abord dans tout l'organisme *via* le réseau sanguin puis finit par s'accumuler exclusivement dans la tumeur ce qui va limiter la génération d'une toxicité photoinduite accidentelle dans les cellules saines à proximité des cellules tumorales, aussi bien que d'une toxicité en absence de lumière ("*dark toxicity*" en anglais) dans d'autres zones saines de l'organisme.

Essayons à présent d'analyser à quels niveaux de l'organisme peuvent intervenir des stratégies de ciblage pour une efficacité maximale d'une prodrogue anti-cancéreuse.

I.2.a. Niveaux de ciblage pour un traitement anti-cancéreux

Dans le cadre du développement de photosensibilisateurs ou photocages pour un traitement contre le cancer, différentes cibles intervenant à différents niveaux de la distribution de la drogue peuvent être envisagées. Plus précisément, après administration de la prodrogue *in vivo*, elle doit résister à la clairance rénale et hépatique, puis pénétrer dans les cellules, avec une accumulation spécifique dans les cellules cancéreuses (premier niveau de ciblage à l'échelle cellulaire). Ensuite, après endocytose, la molécule est internalisée et peut alors cibler certains organites cellulaires stratégiques tels que les mitochondries, le lysosome, le cytoplasme, le réticulum endoplasmique (deuxième niveau de ciblage, à l'échelle du noyau).³⁴⁹ Peuvent aussi être ciblées la vascularisation de la tumeur qui se développe très

rapidement en raison de l'action proliférative rapide des cellules tumorales ou encore leur membrane cellulaire. La figure 139 illustre les différents niveaux où peuvent être intégrées des stratégies de ciblage avec pour exemple une prodrogue (cercle vert) conçue pour un ciblage dual des cellules tumorales et des mitochondries.

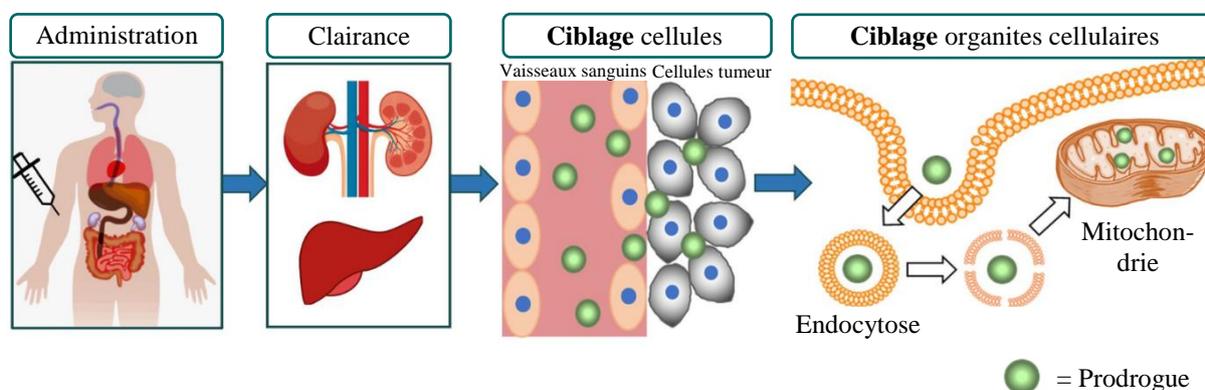


Figure 139. Barrières à traverser pour une prodrogue ciblant les mitochondries des cellules cancéreuses à partir de son administration. Figure adaptée de la littérature.³⁵⁰

Nous proposons donc dans les parties suivantes d'analyser quelles cibles semblent les plus prometteuses pour un traitement anti-tumoral le plus efficace possible.

I.2.b. Ciblage des cellules cancéreuses (vis-à-vis des cellules saines)

Pour favoriser une sélectivité de la pénétration de la prodrogue **1** dans les cellules tumorales plutôt que dans les cellules saines, il est nécessaire d'analyser les différences structurales entre ces deux types de cellules et c'est ce que nous proposons d'investiguer désormais.

i. Ciblage passif et actif

Les stratégies de ciblage peuvent se diviser en deux catégories selon que les drogues soient décorées de groupement(s) de ciblage ou non :

- Le ciblage passif consiste à profiter de la rapide prolifération des cellules cancéreuses et donc des anomalies structurales au niveau des tissus tumoraux pour favoriser l'internalisation des drogues. En effet, les tumeurs ayant une activité anormalement intensive, elles développent très rapidement leurs vaisseaux sanguins pour répondre à leurs besoins en oxygène et nutriments. Ces vaisseaux sont alors fragiles et possèdent des pores particulièrement gros (de 100 à 600 nm) à l'origine de l'effet de perméabilité et de rétention amélioré (ou *'Enhanced Permeability and Retention effect'* en anglais) observé dans les tumeurs. Ainsi, des nano-objets de plusieurs dizaines de nm rentreront préférentiellement dans les tissus voisins des cellules tumorales plutôt que dans les cellules saines pour lesquelles la vascularisation est moins poreuse.²³⁹ Concernant le développement de petites molécules organiques telles que des photosensibilisateurs, il est

beaucoup plus difficile de rationaliser et de favoriser un ciblage passif à moins de les encapsuler elles même dans des nanoparticules.³⁵¹

- Le ciblage actif implique quant à lui une conjugaison de groupements de ciblage spécifiques sur les prodrogues développées. Ainsi, différents groupements peuvent être greffés sur ces prodrogues tels que des anticorps, des ligands, des peptides, des acides nucléiques, des vitamines qui peuvent se lier directement avec les récepteurs surfaciques membranaires surexprimés par les cellules cancéreuses.³⁵¹⁻³⁵³

Dans le cadre de ce chapitre, nous souhaitons évaluer quels groupements pourraient être greffés sur la prodrogue **1** pour une accumulation privilégiée dans les cellules cancéreuses puis dans certains organites stratégiques par un ciblage actif.

ii. Groupements pouvant être greffés pour un ciblage des cellules cancéreuses

Nous nous limiterons dans cette partie à l'analyse des stratégies de conjugaison pour lesquelles la prodrogue ou photosensibilisateur est directement relié au groupement de ciblage. En effet, une autre stratégie consistant à greffer le PS et le groupement de ciblage sur un nanomatériau (liposome, nanoparticule) ne sera pas examinée dans cette partie.

Comme expliqué précédemment, afin de favoriser le ciblage des cellules cancéreuses, il faut que le groupement greffé sur la prodrogue possède une certaine affinité avec des récepteurs surfaciques membranaires surexprimés par la tumeur ce qui conduira à la formation d'un complexe entre ces récepteurs et la prodrogue. Cette dernière sera alors internalisée par endocytose contrôlée.

Parmi les récepteurs les plus surexprimés en surface des tumeurs, on compte les récepteurs de transferrine, les récepteurs de facteurs de croissance de l'épiderme, ainsi que les récepteurs de vitamines comme le folate, la vitamine B12 ou encore la biotine.^{351,354,355} Nous proposons de mettre en évidence les groupements ou biomolécules pouvant être greffés sur les prodrogues ou photosensibilisateurs en fonction du récepteur surfacique ciblé.

Protéines pour le ciblage des récepteurs de transferrine et des facteurs de croissance épidermique

L'utilisation de protéines comme unité de ciblage est particulièrement intéressant car 1) elles sont faciles à synthétiser et à faible coût 2) peuvent être conjuguées à une large variété de drogues et photosensibilisateurs grâce à la chimie de conjugaison 3) possèdent une haute constante d'affinité entre la drogue et les récepteurs et 4) permettent une pharmacocinétique optimale et une bonne internalisation.³⁴⁸ On s'intéresse alors aux exemples de photosensibilisateurs conjugués directement avec des protéines pour le ciblage des récepteurs de transferrine (10 fois plus exprimés chez les cellules cancéreuses que les cellules saines) et de facteurs de croissance épidermique (jusqu'à 100 fois plus exprimés).

La transferrine est une glycoprotéine permettant le transport des ions Fe^{3+} dans le plasma sanguin dans la cellule. Ainsi, un premier photosensibilisateur de type hématorporphyrine a été greffé à une transferrine.³⁵⁶ Peu d'autres exemples de PS auxquels sont greffés directement une transferrine ont été décrits au-delà d'une chlorine e6 ayant démontré son efficacité sur des cellules de cancer du sein³⁵⁷ et un complexe de ruthénium II.³⁵⁸ En effet, les systèmes visant ce type de récepteurs sont généralement des nano-objets tels que des liposomes ou nanoparticules polymériques ou inorganiques.³⁵⁹

En ce qui concerne le ciblage des EGFR (''Epidermal Growth Factor Receptors'' en anglais), la littérature est bien plus étayée concernant le greffage direct de photosensibilisateurs à des protéines cibles. Les photosensibilisateurs couramment décrits sont les phtalocyanines.³⁶⁰⁻³⁶⁵ Ce type de traitement a déjà démontré son efficacité concernant le ciblage de lignées cellulaires HT29, HCT116 et A431.^{362,362,363}

Cependant, la limitation majeure de l'utilisation des peptides pour les conjuguer avec des agents anticancéreux réside dans leur faible stabilité *in vivo*. En effet, les enzymes de l'organisme digèrent partiellement ces protéines ce qui rend ces systèmes peu robustes.³⁶⁶

De plus, il est important de préciser que la manipulation de protéines nécessite des techniques de synthèse, de purification et de caractérisation de biochimie telles que la synthèse peptidique sur phase solide, la purification sur résine à exclusion stérique, et la caractérisation par électrophorèse SDS-PAGE plutôt peu communes dans un laboratoire de chimie organique classique, dans lesquels sont généralement synthétisés les photosensibilisateurs. Ainsi, n'ayant ni l'expertise ni le matériel dans le laboratoire de chimie de l'ENS de Lyon, nous n'investiguons pas plus en détail ces fonctionnalisations qui, si elle venait à être réalisées, serait conduites en collaboration avec des collègues biochimistes. De façon analogue, des anticorps peuvent aussi être greffés pour un ciblage des tumeurs,^{309,367} mais pour les mêmes raisons que pour les protéines, nous n'étudierons pas plus en détail leur utilisation.

Ainsi, nous préférons nous focaliser sur les stratégies de greffage de plus petites molécules organiques, nous permettant d'utiliser les techniques de caractérisation et de synthèse de chimie organique classiques.

Vitamines (vitamine B12, acide folique, biotine) pour le ciblage des récepteurs de nutriments

Les cellules cancéreuses, présentant des cycles de croissance et de division extrêmement rapides, ont besoin d'un apport conséquent en nutriments. Ainsi, elles possèdent sur leur surface un nombre élevé de récepteurs spécifiques de ces nutriments. Les agents anticancéreux possédant un groupement associé à une vitamine devraient donc être préférentiellement internalisés par les cellules cancéreuses par rapport aux cellules saines. Parmi ces vitamines, la vitamine B12, l'acide folique, la biotine et la riboflavine sont des vitamines essentielles pour la division cellulaire.³⁵⁵ Leurs structures sont données à la figure 140.

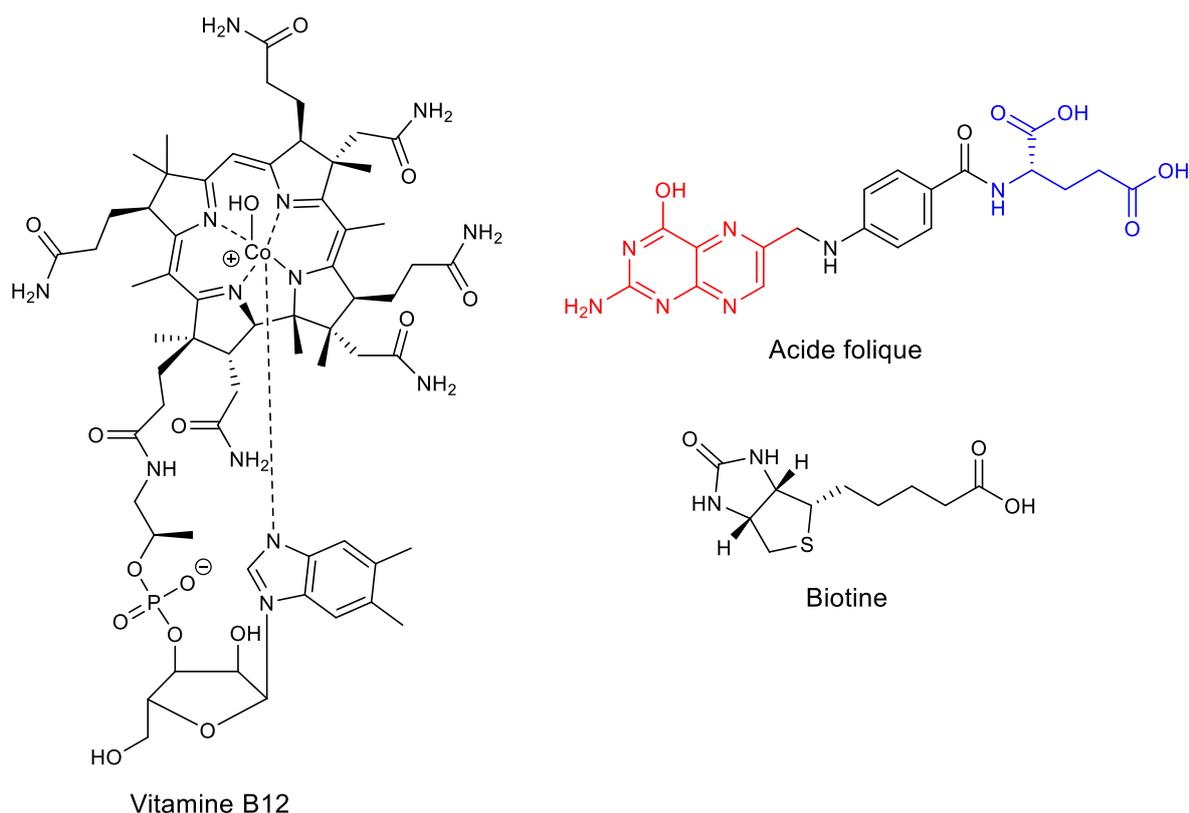


Figure 140. Structure des vitamines pouvant être greffées pour un ciblage des cellules cancéreuses (pour l'acide folique : groupement ptérine en rouge et acide L-glutamique en bleu).

La vitamine B12 (ou cobalamine) est un cofacteur enzymatique essentiel pour la méthionine synthase. Cette enzyme est impliquée dans les voies de production des folates, principale source de carbone cellulaire pour la synthèse des nucléotides et de l'ADN.³⁵⁵ Un seul exemple de greffage de cette vitamine sur des phtalocyanines a été reporté³⁶⁸ et peu d'exemple de greffage de cette vitamine sur des PS ont été décrits. Le spectre UV-visible de la vitamine B12 présente un maximum à 367 nm au sein d'une bande d'absorption intense qui s'étend de 340 nm à 380 nm. Ainsi, il ne nous semble pas judicieux de greffer cette vitamine à la prodrogue **1** qui risquerait d'absorber une trop grande partie de la lumière incidente nécessaire à la photoréaction.³⁶⁹

L'acide folique (ou vitamine B9) est une vitamine impliquée dans la synthèse des bases nucléiques constituant l'ADN et l'ARN du matériel génétique. De nombreux agents anticancéreux greffés avec un acide folique ont été développés.³⁷⁰ Dans le domaine de la PDT, une phtalocyanine soluble en milieu aqueux a aussi été synthétisée et a montré une sélectivité des cellules cancéreuses *in vitro* et *in vivo*.³⁷¹ Le groupe de K. Melcher a montré par cristallisation de complexes des récepteurs de folate humains et de l'acide folique que le groupement ptéroate s'insère et interagit avec le récepteur de folate tandis que le groupement glutamate est exposé au solvant.³⁷²

Par ailleurs, ce nutriment possède l'inconvénient majeur que les récepteurs de folate ne sont pas surexprimés pour tous les types de cancer : ils sont effectivement surexprimés dans le cas des cancers des ovaires (82%), des poumons (66%) et de l'endomètre (64%) ou encore de la thyroïde (48%) mais cette surexpression est peu marquée pour les cancers du sein (34%) ou du mésothélium (21%).³⁷³

Enfin, un dernier nutriment très couramment utilisé dans le cadre du développement de thérapies ciblant les cellules cancéreuses est la biotine. La biotine (ou vitamine B7) agit comme une co-enzyme pour les enzymes carboxylases impliquées dans la gluconéogenèse et dans la préparation des acides gras et des acides aminés.³⁷⁴ La biotine n'est pas synthétisable naturellement par l'Homme et nécessite donc d'être ingérée via l'alimentation. De nombreux exemples de prodrogues activables en milieu acide,¹ par une enzyme (comme NQO1 dont les concentrations sont particulièrement élevées dans les cellules cancéreuses),¹¹ en milieu réducteur (comme dans le milieu intracellulaire riche en thiols)³⁷⁵ photo-activables^{12,327,376} et de photosensibilisateurs³⁷⁷⁻³⁷⁹ greffés avec une biotine sont décrits dans la littérature. C'est en particulier le cycle uréido de la biotine qui interagit avec ces cibles et qui permet l'interaction avec les récepteurs ou autres protéines surfaciques.³⁸⁰ Ces récepteurs de biotine sont surexprimés dans davantage de lignées cellulaires cancéreuses que les récepteurs de folate et de vitamines B12 et le greffage par une biotine permet aussi une meilleure internalisation cellulaire.³⁵⁵ En effet, G. Russell-Jones et ses collaborateurs ont comparé l'efficacité de biopolymères dérivés avec un folate, une vitamine B12 et une biotine *in vitro* et *in vivo*. Les résultats concernant l'internalisation des drogues montrent que le dérivé portant la biotine est internalisé par davantage de lignées cellulaires que les autres macromolécules (cancer du colon, des poumons et des ovaires). Concernant la cytotoxicité, elle est aussi plus élevée pour le dérivé portant la biotine, puis l'acide folique puis la vitamine B12. Concernant les études chez l'animal, une injection de polymère greffé avec une biotine conduit aussi aux tumeurs les moins massives après 30 jours post-injection.

Ainsi, il apparaît que la **biotine** est la vitamine la plus prometteuse à greffer sur une biomolécule pour favoriser une accumulation sélective dans les cellules cancéreuses.³⁸¹ C'est donc le motif que nous chercherons à greffer dans un premier temps à la prodrogue **1** dans le cadre du développement d'une thérapie combinée avec stratégie de ciblage des cellules cancéreuses.

Intéressons-nous donc à présent aux stratégies synthétiques de greffage de la biotine à des prodrogues et/ou agents anticancéreux.

iii. Stratégies de conjugaison des groupements de ciblage

Deux stratégies majeures de conjugaison des groupements de ciblage peuvent être envisagées. La première consiste à greffer directement le motif de ciblage sur la molécule organique d'intérêt tel qu'un photosensibilisateur ou une prodrogue par exemple tandis que la deuxième stratégie consiste à greffer le photosensibilisateur et les groupements de ciblage à un nano-objet tel que des nanoparticules, des

dendrimères, des polymères ou des liposomes qui serviront alors de cargo.³⁷⁴ Dans cette partie, nous nous focalisons uniquement sur la première stratégie, illustrée à la figure 141, dans laquelle la prodrogue est greffée à un groupement de ciblage qui va être reconnu grâce aux récepteurs surfaciques sur la membrane cellulaire des cellules cancéreuses.

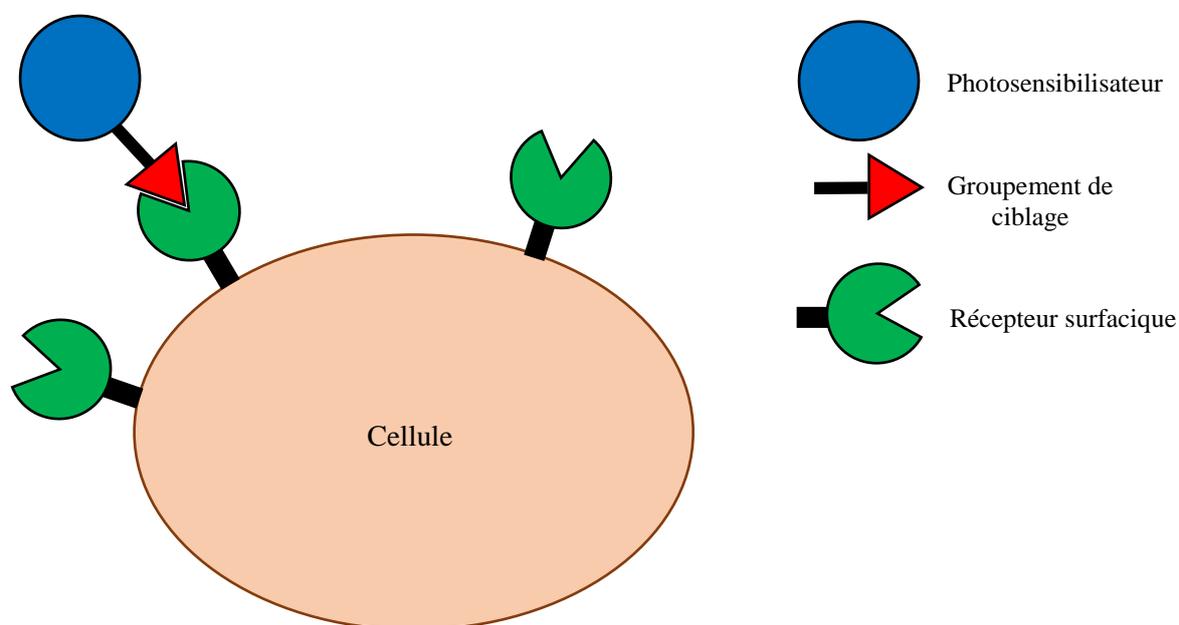


Figure 141. Stratégies de conjugaison de groupements de ciblage à des photosensibilisateurs dans le cadre de la PDT.³⁴⁸

La biotine possède une fonction acide carboxylique terminale qui peut alors être directement engagée dans des réactions d'estérification ou d'amidification pour greffer la biotine telle quel à des photosensibilisateurs ou prodrogues possédant des fonctions alcool ou amine terminales réactives. Ces réactions de couplage sont généralement activées en présence d'un agent de couplage activateur électrophile tel que le HATU, EDC, NHS ou le DCC (avec ou sans HOBt) en présence de base (catalytique) comme la DIPEA, DMAP.^{377,379,382-385} Deux exemples de structures résultantes sont présentées à la figure 142.

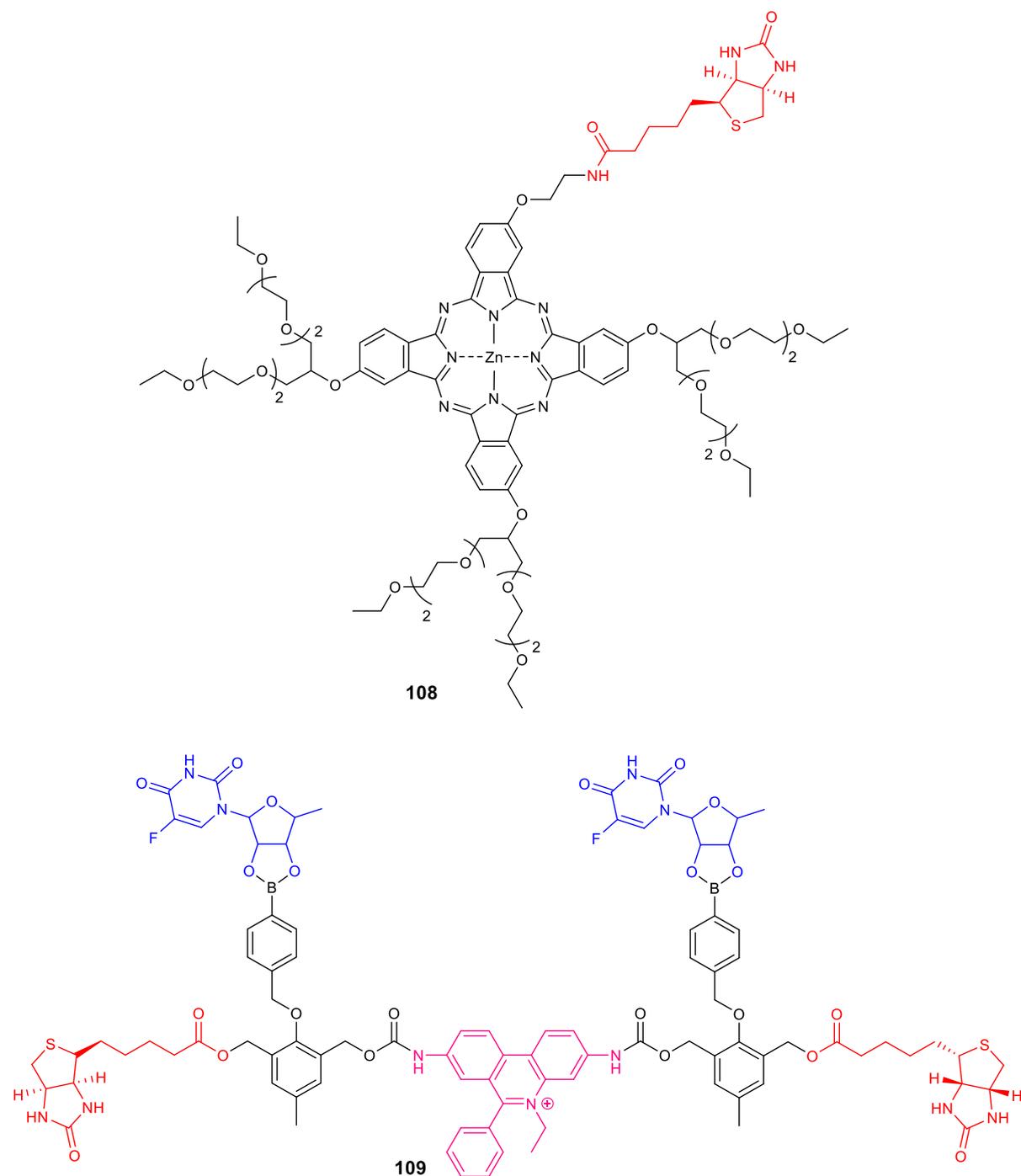


Figure 142. Structure d'agents anticancéreux (le photosensibilisateur **108** et la prodrogue **109** activée en milieu mitochondrial) portant des biotines comme groupements de ciblage des cellules cancéreuses conjuguées par amidification ou estérification.^{377,384}

Le groupement biotine a été greffé sur une phthalocyanine possédant une amine terminale libre pour donner **108**. Cette dernière a ensuite été comparée à son équivalent sans la biotine et s'est avérée mieux internalisée par des cellules du cancer de foie et du col de l'utérus et davantage cytotoxique que son équivalent non décoré. L'introduction de groupements PEG a par ailleurs permis d'améliorer la solubilité en milieu aqueux et d'éviter les phénomènes d'aggrégation.³⁷⁷ Concernant le dérivé **109**, il

s'agit ici d'une prodrogue portant deux groupements biotines activable en présence de H_2O_2 (qui est surexprimée dans les mitochondries).³⁸⁴ En milieu oxydant, deux équivalents de la drogue 5'-DFUR (ou 5'-deoxy-5-fluorouridine) (en bleu) sont libérés. Elle possède également un groupement éthidium (en rose) qui sert de groupement de ciblage des mitochondries dont nous reparlerons en partie I.2.c.ii. L'efficacité de la molécule **109** a été prouvée *in vivo* chez la souris.

Une autre stratégie pour la conjugaison de la fonction biotine repose sur l'utilisation de la chimie click par cyclisation 1,3-dipolaire de Huisgen de type CuAAC (''Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition''). De nombreux exemples de la littérature sont décrits où la biotine est d'abord fonctionnalisée avec un azoture terminal^{1,11,12,386} ou une fonction alcyne terminale³⁷⁵ par réaction d'estérification ou d'amidification avant conjugaison à la molécule d'intérêt. La réaction de cyclisation est ensuite réalisée en présence sulfate de cuivre catalytique et d'ascorbate de sodium (qui permet de réduire le cuivre II en cuivre I) dans différents solvants tels que des mélanges THF/ H_2O ou EtOH/ H_2O , dans le DMF ou encore le méthanol. Des exemples de structures de prodrogues résultantes sont donnés à la figure 143.

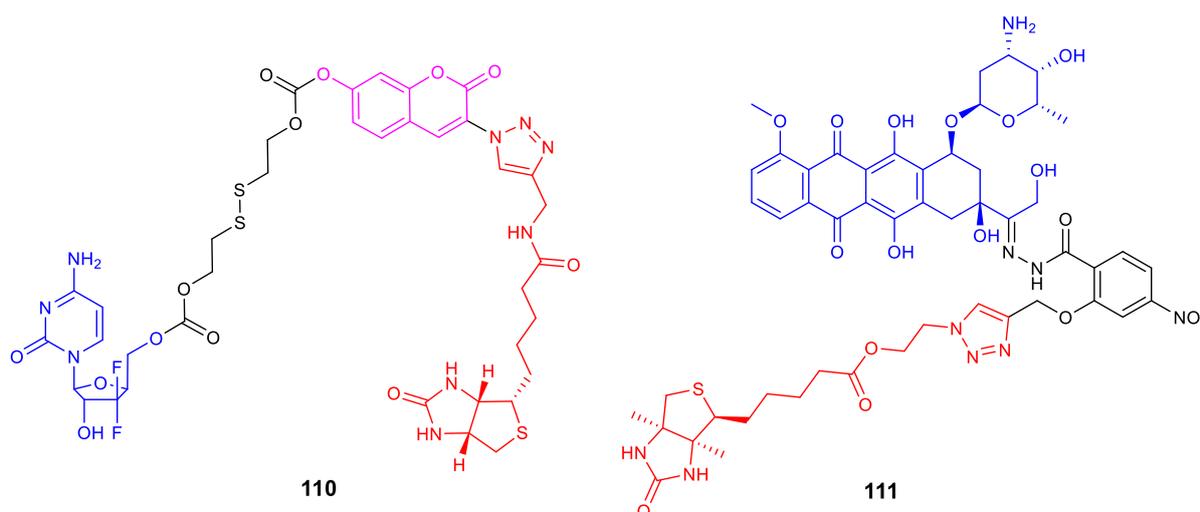


Figure 143. Structures des prodrogues **110** et **111** portant un groupement de ciblage de type biotine greffé par chimie click.^{1,375}

La prodrogue **110** a été obtenue par réaction click entre une coumarine (en rose) sur laquelle la position 3 est fonctionnalisée par un groupement azoture et le synthon portant la biotine, qui possède un alcyne terminal en bout de chaîne.³⁷⁵ Ce synthon est préalablement obtenu par réaction d'amidification entre la biotine et la propargylamine. La prodrogue **110**, va subir, en présence des thiols du milieu intracellulaire, une rupture homolytique au niveau de son pont disulfure. Ainsi, une cascade réactionnelle conduisant à la libération de la gemcitabine (en bleu) et à une fluorescence exaltée de la coumarine est observée. La localisation de la génération de l'anticancéreux peut ainsi être imagée *in cellulo*. De façon similaire, la prodrogue photoactivable **111** a été synthétisée par réaction click entre

un dérivé de doxorubicine (en rouge) greffé avec une fonction alcyne terminale et un synthon portant une biotine fonctionnalisée avec un azoture terminal.¹ Ce synthon est obtenu par estérification avec le 2-azido éthanol intermédiairement formé. Le principe d'activation de cette prodrogue repose sur la différence de pH entre les cellules cancéreuses plutôt acides (dont le pH est évalué vers 5,5-6)³⁸⁷ et les cellules saines (évalué à 7,4). Dans les cellules cancéreuses, l'imine est alors hydrolysée, ce qui conduit d'une part à la libération de la doxorubicine activée, et d'autre part à une apparition de fluorescence par disparition du phénomène de *quenching* résultant de la présence du motif nitrobenzène de **111**.

Les synthons de biotine greffés sur **110** et **111** (groupement en rouge) comportent toutefois des liens amide ou ester hydrolysables, pouvant donc subir l'action de la biotinidase. Cette enzyme permet en effet la dégradation des sources de biotines de l'alimentation (protéines biotinylées converties par dégradation protéolytique en biocytine qui est le substrat de l'enzyme biotinidase) en biotine par clivage du lien amide.³⁸⁸ Ainsi, ces synthons pourraient être métabolisés avant même que les prodrogues n'aient atteint les cellules cancéreuses. Pour y remédier, le groupe de A. N. Hulme a synthétisé de nouveaux synthons dérivés de la biotine portant un alcyne ou un azoture terminal mais sans liaison ester ni amide.³⁸⁶ Ces synthons ont été greffés sur des complexes de gadolinium macrocycliques de type Gd-DOTA utilisés comme agents de contraste pour l'imagerie IRM. Ils ont démontré leur résistance à l'hydrolyse par la biotinidase ce qui fait du cycle triazole un excellent groupement isostère d'une liaison amide. Un exemple de structure de complexe de gadolinium correspondant **112** est représenté à la figure 144.

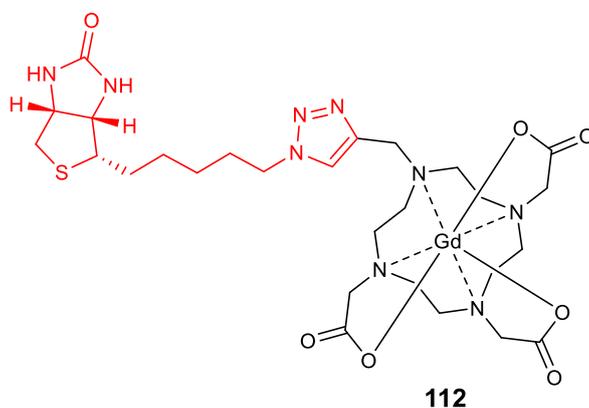


Figure 144. Structure d'un agent de contraste dérivé du Gd-DOTA portant un groupement de ciblage de type biotine greffé par chimie click et résistant à la biotinidase.³⁸⁶

Enfin, un dernier dérivé très couramment utilisé pour le greffage du motif biotine a été développé. Il s'agit d'un synthon où la biotine est reliée à la fonction terminale réactive (généralement azoture^{376,389} pour une conjugaison par chimie click, tosylate⁸ pour un greffage par substitution nucléophile, amine^{9,390} pour une amidification) via un lien pégylé. Les groupements PEG sont utilisés à la fois pour améliorer l'hydrosolubilité des drogues synthétisées et éloigner la partie biotine de la molécule

thérapeutique afin d'éviter qu'elles n'interagissent entre elles.³⁹¹ Des travaux d'investigation de la longueur de chaîne PEG idéale dans le cadre de l'étude du greffage d'un photosensibilisateur de type phtalocyanine à un acide folique (reliés entre eux par une chaîne PEG) ont pu montrer qu'une longue chaîne PEG possédant de 18 à 45 unités éthylènes glycol facilite l'internalisation cellulaire. Les auteurs l'expliquent par une diminution du log P associé qui serait à l'origine de la meilleure cytotoxicité observée.^{369,392} Les travaux de l'équipe de S. C. Li remettent en cause cette explication : ils ont en effet choisi d'investiguer l'influence de la longueur du lien espaceur entre le DMAKO-05 (un anticancéreux dérivé de l'alkannine) et la biotine en utilisant cette fois-ci non pas un lien PEG mais une chaîne carbonée simple.³⁹³ Les auteurs ont observé une augmentation de la cytotoxicité avec la longueur de la chaîne (à 4, 6 ou 8 carbones) alors que le log P des dérivés augmente également. Ainsi, c'est plutôt l'argument en faveur d'une augmentation de la distance entre l'anticancéreux et le groupement de ciblage, permettant une meilleure interaction de ce dernier avec son biomarqueur cible, qui semble expliquer la cytotoxicité observée.

Des exemples de molécules bioactives obtenues par greffage d'un tel synthon biotine-PEG sont données à la figure 145.

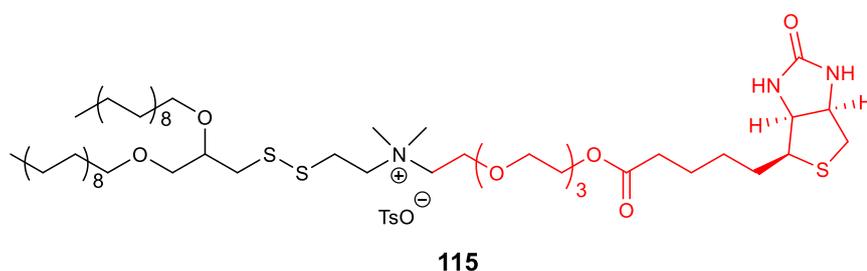
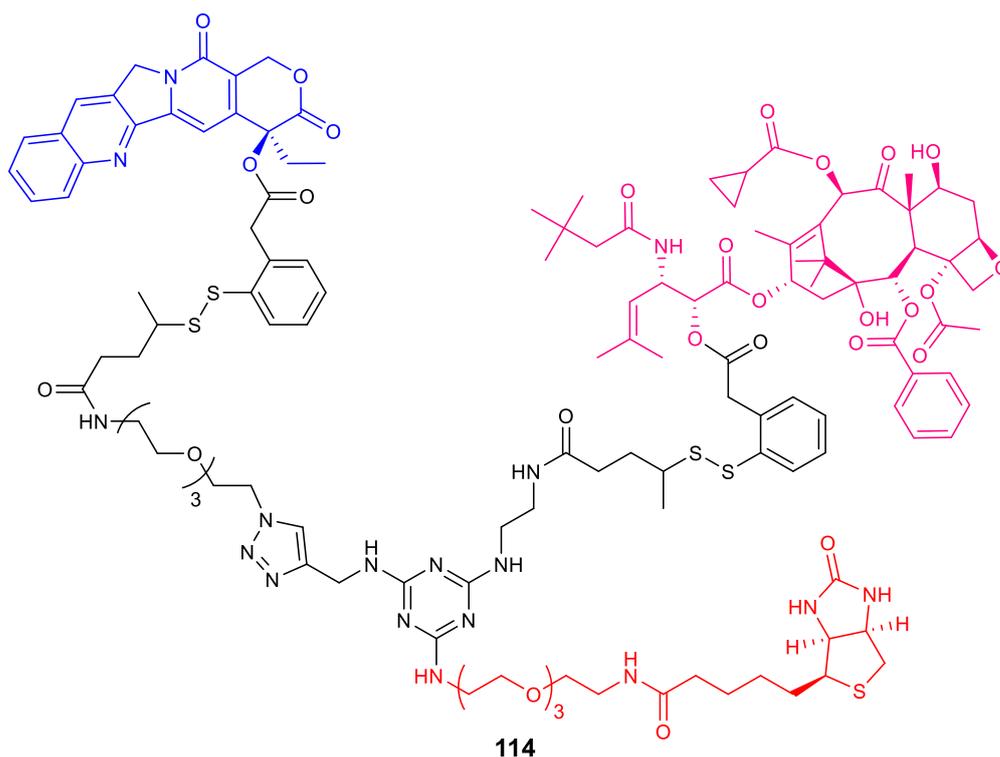
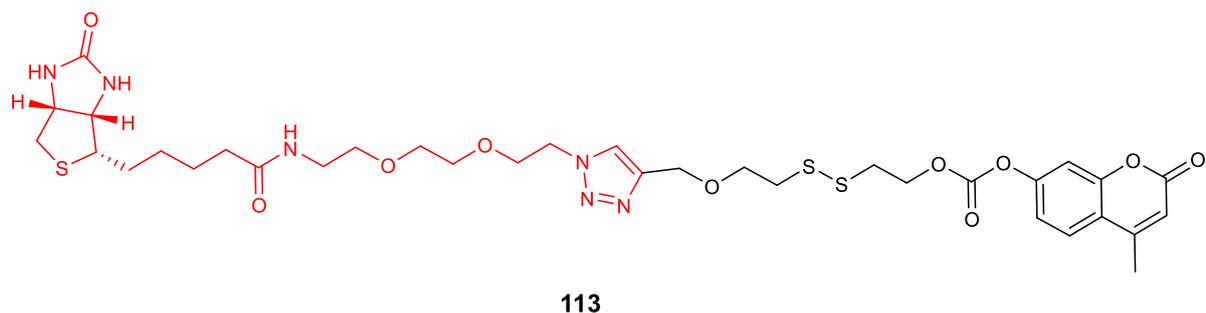


Figure 145. Structures de sonde moléculaire (**113**) de prodrogue (**114**) et de dérivé de lipide (**115**) portant des groupements de ciblage de biotine liés à un lien PEG.⁸⁻¹⁰

On constate que le dérivé **113** est constitué d'une partie biotine pégylée (en rouge) fonctionnalisée par un groupement azoture terminal, qui a été greffé à la deuxième partie de la molécule (en noir) qui correspond à la coumarine possédant un lien disulfure par réaction de chimie click.¹⁰ En milieu tumoral réducteur, le lien disulfure est rompu ce qui permet de libérer une coumarine libre qui devient fluorescente (après substitution nucléophile intramoléculaire du thiol formé sur le carbonate afin de

libérer un cycle à 5 de type thiolactone). L'augmentation de fluorescence témoignant de la pénétration de la sonde en milieu intracellulaire a effectivement lieu préférentiellement dans les cellules tumorales. En ce qui concerne la prodrogue **114**, son lien PEG-biotine est greffé par réaction de substitution nucléophile aromatique entre l'amine terminale du synthon biotine-NH-PEG₃-NH₂ et le chlorure cyanurique.⁹ Il s'agit d'une molécule qui s'inscrit dans l'émergence de nouvelles prodrogues pour la thérapie combinée comportant une molécule de camptothécine (ou CPT) (en bleu), une molécule de SB-T-1214 (en rose) dérivée du taxol et le groupement de ciblage portant la biotine (en rouge). Les deux drogues anticancéreuses CPT et taxoïde sont libérées, de façon analogue à **110**, par activation, en milieu intracellulaire avec la présence de thiols qui viennent rompre le lien disulfure. Enfin, le groupe de A. Arbuzova a décrit la synthèse de dérivés de lipides greffés à un synthon TsO-PEG₃-biotine pour le développement de liposomes cargo pour le transport de molécules anticancéreuses (ici la doxorubicine).⁸ La molécule **115** est obtenue par réaction de substitution nucléophile avec attaque de la N,N-diméthylamine sur le groupement tosylate du synthon porteur de la biotine. Les liposomes alors formés, encagent des agents anticancéreux. Une fois à l'intérieur des cellules cancéreuses, le clivage du pont disulfure conduit à une déstabilisation de la membrane du liposome qui permet la libération des agents cancéreux qu'il contenait.

Les travaux du groupe de K. Stubbs sont particulièrement intéressants car ils mettent en évidence les échecs synthétiques rencontrés par l'équipe dans leur objectif de greffage d'une biotine avec un lien PEG au thalidomide.³⁹¹ 3 réactions ont été envisagées et sont décrites à la figure 146.

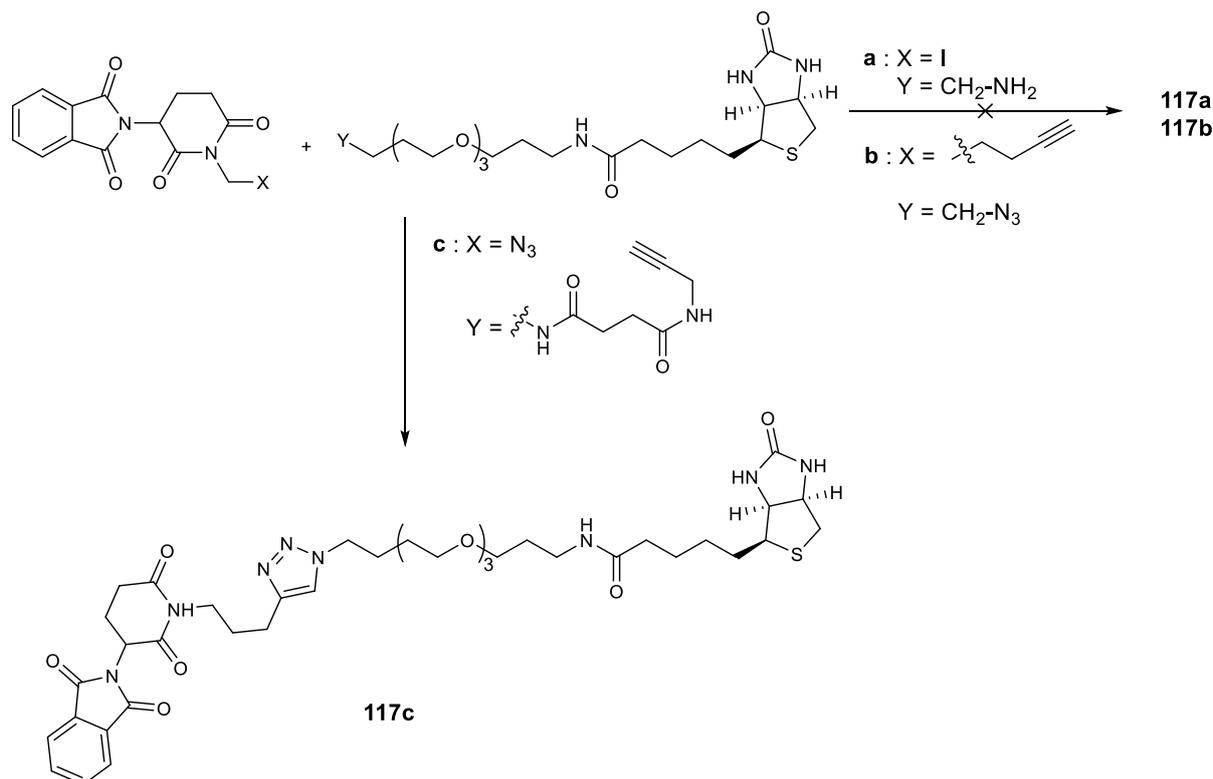


Figure 146. Tentatives de conjugaison entre un dérivé de thalidomide et un lien biotine-PEG par réaction de substitution nucléophile (a), de cycloaddition 1,3 dipolaire dans le cas où l'alcyne est porté par la biotine (b) ou par le thalidomide (c).³⁹¹

Les auteurs ont tenté une réaction de substitution nucléophile entre une amine terminale avec départ de iode par SN₂, mais aucune réaction n'est observée même à des temps de réaction de plusieurs jours (conditions a). Dans un second temps, une première réaction de cycloaddition de Huisgen a été tentée entre un dérivé de la biotine portant l'azoture et le dérivé de thalidomide portant l'alcyne terminal. De même, cette réaction n'a pas conduit au produit souhaité : les auteurs l'interprètent en expliquant que l'azoture n'était pas assez éloigné du motif biotine ce qui gêne l'approche de l'alcyne (conditions b). Cette proposition semble invalidée par les exemples **113**, **114** et **115** dans lesquels cette distance est plus courte. Toutefois, un nouveau dérivé de biotine portant cette fois-ci un azoture terminal a été synthétisé. La thalidomide a vu sa chaîne carbonée rallongée avec une chaîne de type butane diamide et porte un alcynes terminal. Cette fois-ci, ces conditions de réaction click ont permis d'isoler le produit **117c** (conditions c).

Pour conclure sur la partie I.2.b.iii, nous avons vu que la biotine pouvait être conjuguée à des dérivés organiques selon trois stratégies majeures : couplage direct sur la biotine par amidification/estérification sur un dérivé portant une amine ou un alcool terminal, par réaction de chimie click (cycloaddition 1,3-dipolaire) par du cuivre I où l'alcyne ou l'azoture peuvent être tous deux portés par le motif biotine. Enfin, une dernière stratégie consiste à greffer à la biotine un bras hydrosolubilisant de type PEG puis à coupler (par réaction d'amidification/estérification ou chimie click) ce synthon.

De plus, comme illustré à travers la figure 139, nous avons montré que le ciblage intervenait à deux échelles, d'abord au niveau des cellules avec internalisation préférentielle par les cellules tumorales puis ensuite, au niveau de certains organites cellulaires stratégiques. Nous proposons donc à présent d'investiguer quels sont les meilleurs organites à cibler, d'identifier les groupements de ciblages d'intérêt et de décrire les méthodes synthétiques de greffage associées.

I.2.c. Ciblage d'organites cellulaires stratégiques

Dans le domaine de la photothérapie dynamique, l'accumulation du photosensibilisateur dans certains organites spécifiques des cellules conditionne grandement l'impact du traitement sur la mort cellulaire. En effet, le groupe de M. S. Baptista a récemment montré l'importance et l'efficacité du ciblage de certains organites cellulaires spécifiques par la comparaison de l'action des photosensibilisateurs bleu de méthylène (MB) et cristal violet (CV).³⁹⁴ Bien que le MB soit un bien meilleur générateur d'oxygène singulet que le CV, l'activité cytotoxique du CV et du MB sont comparables. En effet, alors que le CV génère 10 fois moins d'oxygène singulet que le MB, sa localisation ciblée dans les mitochondries explique d'après les auteurs son activité similaire à celle du MB. Ainsi, il semble que la localisation cellulaire du photosensibilisateur soit au moins aussi importante que la réactivité photochimique du PS (en terme de rendement quantique de génération de $^1\text{O}_2$) afin de générer la mort cellulaire. De manière générale, outre les mitochondries, les organites et compartiments généralement visés en PDT sont les lysosomes, le réticulum endoplasmique, et le noyau.^{317,395} Commençons alors par rappeler la structure d'une cellule et le rôle des différents éléments qui la constitue.

i. Structure d'une cellule eucaryote, rôle des organites et organites cibles pour le développement d'une thérapie anti-cancer

La structure générale d'une cellule eucaryote est donnée à la figure 147. Elle est composée d'un noyau, du cytoplasme et d'une membrane cellulaire.³⁹⁵ Le noyau de la cellule contient la majorité de l'ADN cellulaire et stocke le génome. Il est le siège de la réplication, de la transcription et des processus métaboliques qui régulent l'expression des gènes. Ensuite, la membrane cellulaire constitue une barrière protectrice entre le milieu intra et extra cellulaire en séparant le cytoplasme du reste de l'environnement. Cette membrane est constituée d'une double couche phospholipidique comportant des protéines surfaciques diverses pour le transport de molécules et ions du milieu extra vers le milieu intracellulaire et du cholestérol. Le cytoplasme contient quant à lui le cytosol et les organites qui sont des sous-compartiments cellulaires tels que les mitochondries, les lysosomes, le réticulum endoplasmique, les ribosomes et l'appareil de Golgi.

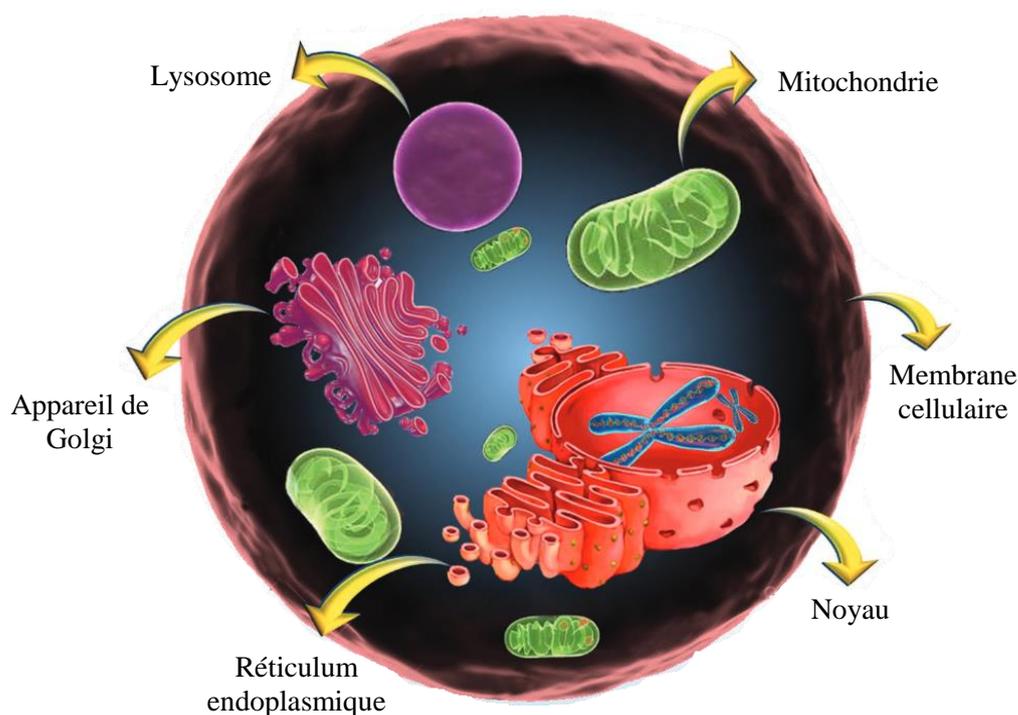


Figure 147. Structure d'une cellule eucaryote et organites. Figure adaptée de la littérature.³⁹⁶

Les lysosomes renferment de nombreuses enzymes destinées à la digestion cellulaire. Ils sont impliqués dans la dégradation et le recyclage de macromolécules et résidus issus de l'activité des autres organites. En comparaison avec les cellules saines, les cellules cancéreuses possèdent davantage de lysosomes, d'un plus grand volume ce qui rend leur membrane plus fragile. La destruction de leur paroi permet la libération de molécules telles que les cathepsines qui peuvent alors générer la mort cellulaire par apoptose une fois relâchées dans le cytosol.³⁹⁷

Le réticulum endoplasmique (RE) est quant à lui le siège de la fabrication, du repliement et des modifications post-traductionnelles des protéines. Il s'agit du plus gros organe des cellules. La difficulté dans la compréhension des mécanismes³⁹⁸ ayant lieu dans cet organe et donc dans le *design* des groupements de ciblage ont conduit à ce que peu de chercheurs s'intéressent à cibler cet organe.

Les mitochondries constituent le réservoir énergétique des cellules, elles génèrent une grande quantité d'ATP (par phosphorylation oxydante de la chaîne respiratoire) qui apporte l'énergie nécessaire pour de nombreux processus cellulaires. L'exposition des mitochondries aux espèces réactives de l'oxygène (*'Reactive Oxygen Species'* ou ROS) induit une perméabilisation de sa membrane qui conduit à la dispersion de cytochrome C dans le cytosol à l'origine du déclenchement de l'apoptose.³⁹⁹ Elles sont aussi impliquées dans la régulation de la prolifération des cellules et dans la mort cellulaire programmée.³⁹⁵ De plus, elles ont un rôle essentiel dans la tumorigénèse ce qui en fait des cibles attractives pour des traitements anticancer.⁴⁰⁰ Il s'agit d'ailleurs d'une des cibles les plus intéressantes et couramment utilisées pour le *design* moléculaire en PDT.³¹⁷ En effet, les cellules cancéreuses sont

connues pour être hypoxiques : le peu de dioxygène présent dans les cellules tumorales se concentre alors dans les mitochondries où a lieu la respiration. C'est donc un organite stratégique pour que s'y déroule l'action d'un photosensibilisateur destiné à générer de l'oxygène singulet $^1\text{O}_2$ en milieu tumoral.

Enfin, la prodrogue **1**, faisant l'objet de notre étude génère après photoconversion un diazonia **2** ligand des G4 de l'ADN. L'ADN étant notamment localisé dans le noyau, il peut s'avérer intéressant de le cibler également. Le noyau cellulaire est le centre de pilotage de la modulation de la cellule où est située la machinerie de la transcription du génome.⁴⁰¹ Ainsi, son activité a un rôle majeur dans les processus métaboliques et régule l'expression génétique. Au delà de l'effet oxydatif du photosensibilisateur **2**, la stabilisation des G4 par des ligands adaptés bloque l'activité de l'enzyme télomérase ce qui bloque la transcription et conduit à l'apoptose.

Ainsi, au vu de l'analyse du rôle des organites dans les processus cellulaires, il nous semble que les **mitochondries** et le **noyau** sont les organites les plus intéressants à cibler dans le cadre du développement d'une thérapie basée sur la photoréaction de **1** vers **2**, photosensibilisateur et ligand des G4. Il s'agit d'ailleurs de deux organites pour lesquels peuvent être mises en place des stratégies de ciblage "directes" autrement dit par conjugaison directe de groupements sur les molécules organiques d'intérêt, alors que les lysosomes et le réticulum endoplasmique sont plus couramment ciblés par ciblage indirect (avec transport par un nano-objet servant de cargo), comme l'illustre la figure 148.

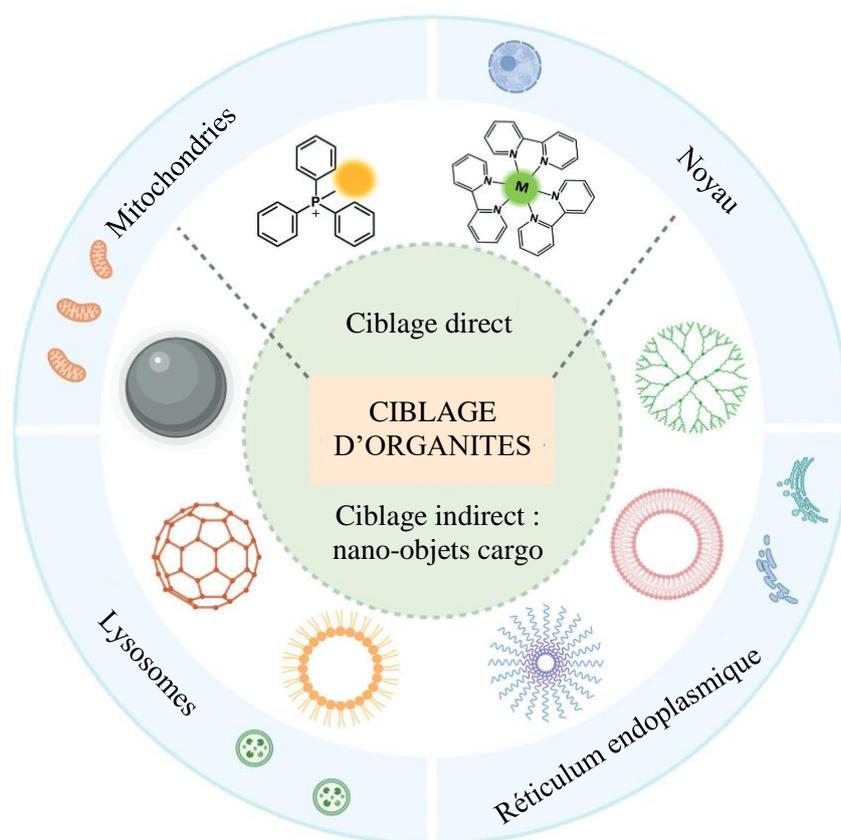


Figure 148. Résumé des stratégies de ciblage d'organites : organites cible majeurs en thérapie anti-cancer et stratégies de ciblage (direct ou indirect). Figure adaptée de la littérature.³⁹⁵

Ainsi, nous proposons dans la suite de décrire les stratégies de *design* pour cibler le noyau et les mitochondries puis d'envisager les groupements de ciblage associés.

ii. Stratégies et groupements de ciblage direct du noyau et des mitochondries

Le noyau

Le noyau est le cœur des cellules eucaryote et contient la majorité de l'ADN donc du matériel génétique. Le noyau est composé de trois composants majeurs : l'enveloppe nucléaire ou plus simplement la membrane du noyau, le nucleolus et la matrice nucléaire qui contient les G4 et l'ADN double brin.⁴⁰² La membrane possède des pores de faible diamètre (environ 10 μm) qui permettent seulement les échanges de petites molécules. Ainsi, la pénétration de la membrane à double couche est relativement difficile ce qui nécessite que les substances possèdent des propriétés physico-chimiques particulières concernant leur taille, forme et charge de surface qui sont alors des facteurs déterminants pour la pénétration nucléaire.³⁹⁵

Parmi les stratégies de ciblage du noyau, la littérature est très étayée concernant des stratégies de ciblage indirect avec utilisation de nano-drogues^{396,403-406} ou de métallo-complexes utilisés comme photosensibilisateurs.^{395,402} Concernant les petites molécules organiques, peu d'exemples sont décrits.⁴⁰⁷

Nous choisissons dans cette partie de nous limiter au greffage des groupements ou fonctions de ciblage du noyau à des molécules organiques comme nous le ferons sur **1**.

Les dérivés permettant un ciblage du noyau se divisent généralement en deux catégories : d'une part, des petites biomolécules telles que l'acide trans-rétinoïque et d'autre part, les peptides tel que le peptide TAT et le peptide NLS qui induisent une pénétration nucléaire *via* les protéines membranaires de type importine.³⁹⁵ Les récepteurs nucléaires sont une vaste famille de protéines composés de récepteurs de stéroïdes, de récepteurs d'hormones thyroïdiennes et récepteurs d'acide rétinoïque.

L'acide-trans rétinoïque est reconnu par des récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïque (RNR) à l'origine de la transcription des gènes dans le noyau.⁴⁰⁸ Un premier exemple *a priori* concluant montrant un ciblage sélectif du noyau en greffant l'acide rétinoïque à une protéine⁴⁰⁹ semble remis en question par les travaux du groupe de H. Vicente qui a étudié le greffage de l'acide 13-cis-rétinoïque sur des porphyrines, soit directement au photosensibilisateur soit via un lien PEG.⁴¹⁰ Aucun de ces deux dérivés n'a montré une accumulation préférentielle dans les noyaux.

Aussi, les peptides NLS (pour "*Nuclear Localization Signal*") sont de courtes séquences d'acides aminés qui peuvent interagir avec les protéines de transport situées à la surface des noyaux assurant ainsi une internalisation des milieux extra vers intra nucléaire.^{407,411-414}

Deux exemples de ces molécules greffées avec les peptides (VQRKRQKLMP-NH₂) et TAT sont donnés à la figure 149.

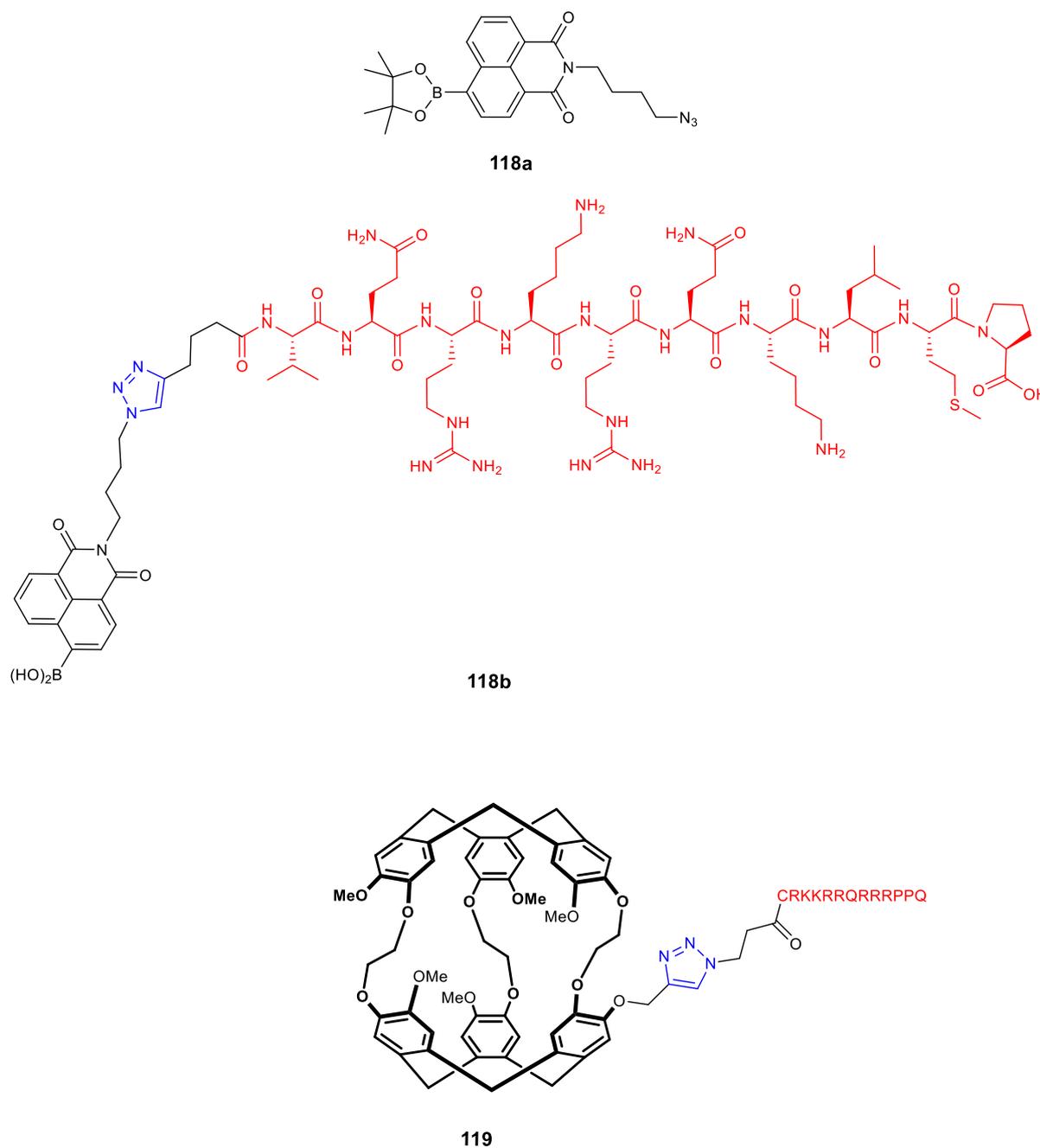


Figure 149. Structure de sondes moléculaires décorées avec des peptides NLS et TAT.^{415,416}

L'exemple des sondes fluorescentes à H_2O_2 **118** montre l'effet de la localisation dirigée des dérivés greffés avec des peptides NLS.⁴¹⁵ Le groupe de T. Yi a d'abord développé le dérivé de 1,8-naphtalimide **118a** portant une fonction azoture terminale comme plateforme pour greffer des groupements de ciblage ou autres biomolécules facilement sur la sonde fluorescente par chimie click. Afin de quantifier de potentiels dommages à l'ADN par stress oxydant, les auteurs ont souhaité développer une version de la prodrogue s'accumulant exclusivement dans le noyau des cellules. Le greffage par chimie click (avec formation du cycle triazole en bleu) d'un peptide NLS (en rouge) pour donner la molécule **118b** a ainsi permis d'observer une accumulation spécifique de la sonde moléculaire dans le noyau. De façon

analogue, le cryptophane **119** a été greffé avec un peptide TAT (en rouge) connu pour être à la fois un peptide aidant à la pénétration cellulaire ("Cell Penetrating Peptide" en anglais)⁴¹⁷⁻⁴²⁰ et ciblant les noyaux.⁴²¹ Cette sonde biomoléculaire à xénon *in vivo* a aussi montré son accumulation majoritaire dans les noyaux de différentes lignées cellulaires cancéreuses ou non.⁴¹⁶ On observe que cette fois-ci encore, le peptide a été greffé à un cryptophane possédant un alcyne terminal afin de générer, par chimie click, le dérivé **119**.

Envisageons à présent le greffage de groupements de ciblage pour une accumulation spécifique dans les mitochondries.

Les mitochondries

Les mitochondries sont des organites impliqués dans la prolifération cellulaire donc intéressant à cibler dans le cadre du développement d'une thérapie anti-cancer. Comme le montre la figure 150, les mitochondries possèdent deux membranes, une membrane interne (en jaune) et une membrane externe (en orange), chacune constituée d'une couche bilipidique.⁴²² Ainsi, la mitochondrie est divisée en deux compartiments que sont la matrice (en rose) et la région intermembranaire (en blanc). En comparaison avec le potentiel de la membrane cellulaire, le potentiel membranaire des mitochondries est particulièrement élevé (potentiel membranaire cellulaire estimé à 30-60 mV contre 150-180 mV pour le potentiel membranaire des mitochondries). Ce potentiel étant négatif, l'intérieur des membranes est chargé négativement ce qui favorise l'internalisation des dérivés chargés positivement. Par ailleurs, la membrane étant constitué de lipides, elle attire davantage les composés hydrophobes.

De plus, en comparaison avec les cellules saines, les cellules cancéreuses voient leur membrane encore plus polarisée (potentiel pour les cellules saines à -150 mV contre -220 mV pour les cellules cancéreuses) ce qui peut participer à améliorer encore davantage la sélectivité vers les mitochondries des dérivés conçus pour cibler aussi les cellules cancéreuses.⁴²³

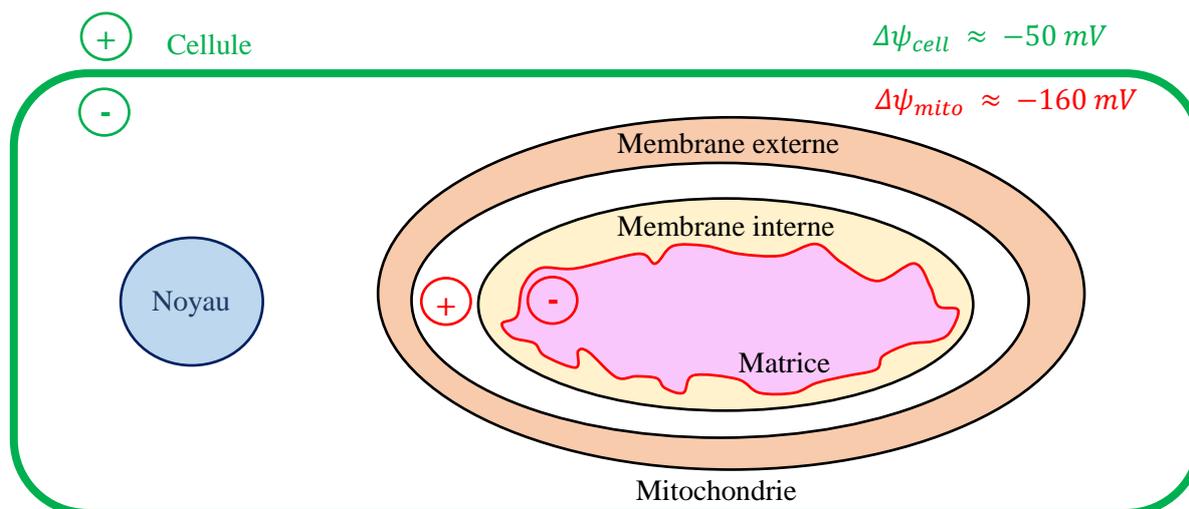


Figure 150. Structure d'une mitochondrie au sein d'une cellule, potentiels membranaires (de la cellule et des mitochondries) d'une cellule saine.⁴²²

Ainsi, les groupements chimiques couramment utilisés pour cibler les mitochondries sont généralement des peptides cationiques ou directement des cations hydrophobes.⁴²⁴ La figure 151 résume les principaux groupement de ciblage des mitochondries décrits dans la littérature greffés à la doxorubicine ou à des photosensibilisateurs dérivés des porphyrines.⁴²⁵⁻⁴²⁷

pas.⁴²⁶ Il présente aussi une bonne internalisation cellulaire. Cependant, **121c** ne s'accumule pas dans les mitochondries et n'est observé que dans les lysosomes. Concernant les dérivés **121a** et **121b** portant des cations lipophiles de type guanidinium et bis guanidinium, ils sont quant à eux localisés dans les mitochondries mais aussi dans les lysosomes et le réticulum endoplasmique ce qui témoigne d'une faible sélectivité. À l'inverse, le groupement triphénylphosphonium (TPP⁺) greffé sur **120b** permet une bonne internalisation et surtout une excellente sélectivité avec une localisation exclusive dans les mitochondries (alors que la doxorubicine libre se localise dans le noyau).⁴²⁷ De plus, le dérivé **120b** possède un IC₅₀ quatre fois plus faible que la doxorubicine libre après 48h et 72h d'incubation. Le groupement TPP⁺ semble alors être un excellent groupement de ciblage des mitochondries et particulièrement sélectif de cet organite. De fait, il s'agit du groupement le plus couramment utilisé pour un ciblage des mitochondries et est d'ailleurs considéré comme le groupement de ciblage des mitochondries de référence.^{422,424,429}

Ainsi, nous proposons dans le cadre de ce projet de cibler les noyaux par greffage de **protéines de type NLS** (en particulier des **protéines TAT** pouvant être synthétisées et greffées par des collaborateurs à Grenoble, équipe de O. Sénèque) et les mitochondries par greffage du groupement TPP⁺. Examinons alors les stratégies synthétiques pouvant être mises en place pour le greffage de tels groupements.

iii. Stratégies de conjugaison des peptides TAT et groupement triphénylphosphonium TPP⁺

Comme nous l'avons déjà appréhendé avec la biotine en partie I.2.b.iii, les principales stratégies de conjugaison de groupements procèdent par réaction de couplage direct de type amidification/estérification ou par réaction de chimie click. Nous proposons donc de montrer des exemples de greffage des groupements cibles selon ces deux stratégies.

[Bioconjugaison par réaction de couplage \(amidification/estérification\)](#)

Dans le cadre du développement de prodrogues conjuguées avec le peptide TAT, quelques exemples sont reportés avec greffage par réaction d'amidification comme illustré à la figure 152.^{430,431}

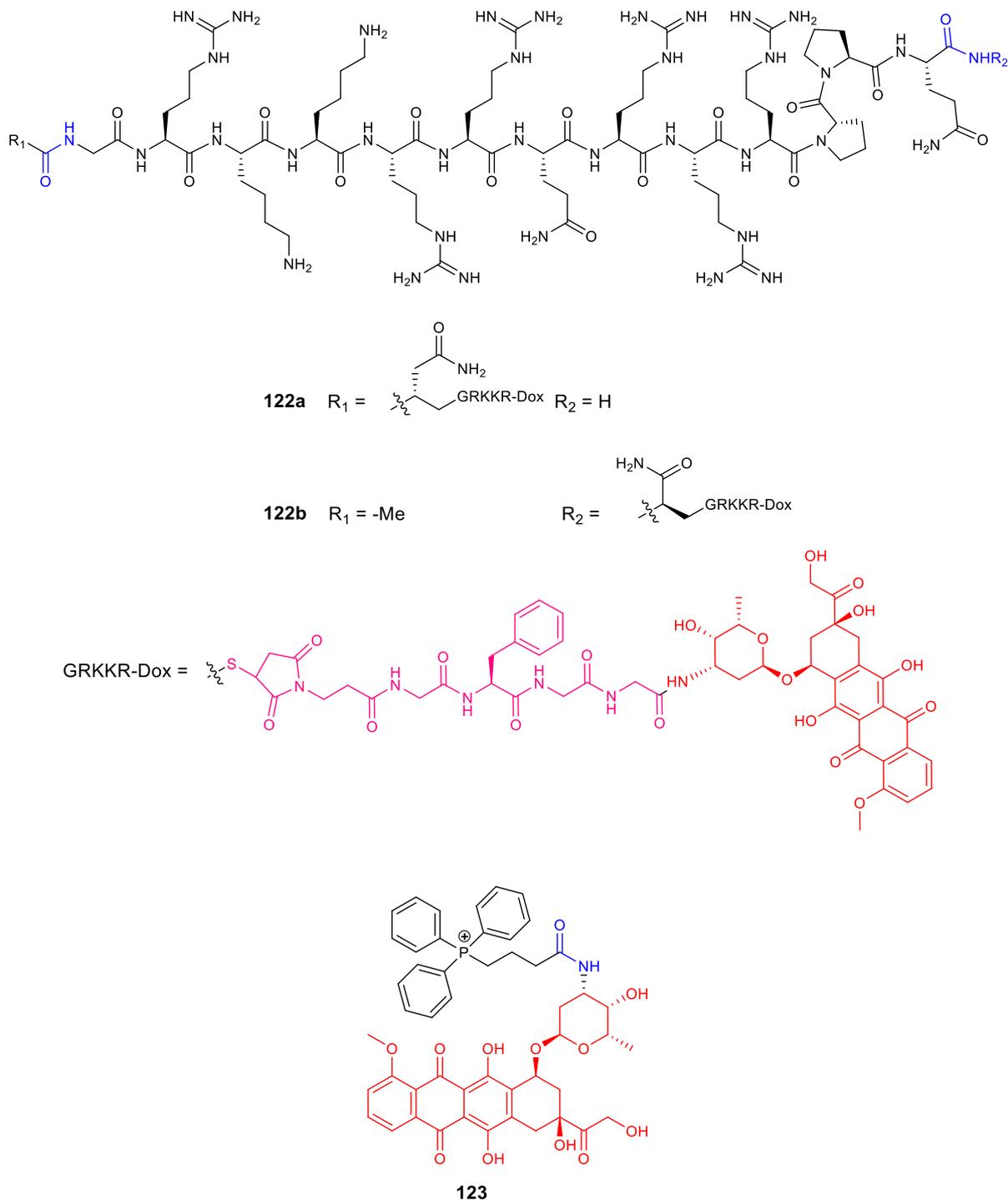


Figure 152. Structures de dérivés portant des groupements de ciblage avec un bout de TAT (122) ou TPP⁺ (123) obtenus par réaction d'amidification.^{430,431}

Au vu de la structure du peptide TAT, il peut être intéressant d'investiguer si un greffage par le N-terminal ou le C-terminal de la séquence peptidique a une influence sur l'activité des drogues développées. Il s'agit de l'un des objectifs des travaux du groupe de H. Cui qui a greffé la doxorubicine sur ces deux positions de la séquence TAT par réaction d'amidification (pour former les liaisons amides en bleu).⁴³⁰ Les dérivés **122** correspondent ainsi à des prodrogues de doxorubicine (en rouge) greffées

sur le peptide TAT sur l'azote terminal pour **122a** ou le carbone terminal pour **122b**. Un peptide GFLG (en rose) a été greffé entre le TAT et la doxorubicine afin d'être clivé par des enzymes assurant ainsi le départ de l'agent anticancéreux lors de l'endocytose. Les résultats biologiques ont montré que la pénétration cellulaire était très largement supérieure dans le cas où l'agent anticancéreux était relié par le C terminal de la chaîne TAT comme dans **122b**. Toutefois, du fait de la conception même de cette prodrogue dans laquelle la doxorubicine est libérée et dissociée du TAT lors de l'endocytose, le groupement de ciblage des noyaux n'intervient pas et ne permet donc pas d'observer une accumulation spécifique dans cet organite.

Concernant le greffage du groupement triphénylphosphonium, une réaction directe d'amidification (où le lien amide est en bleu) peut avoir lieu entre une amine terminale (ici, de la doxorubicine en rouge) et l'acide carboxylique du précurseur commercial (3-carboxypropyl)triphénylphosphonium. Cette réaction a permis d'isoler le dérivé de doxorubicine **123** portant un groupement TPP⁺. Ce dérivé s'accumule préférentiellement dans les mitochondries par rapport à la doxorubicine libre.⁴²⁷

Cette stratégie de conjugaison directe par amidification n'est pourtant pas la plus courante dans la littérature, notamment car plusieurs fonctions réactives pour cette réaction de couplage peuvent être en compétition (particulièrement dans le cas de séquences peptidiques) ce qui pose des problèmes de chimio- et régiosélectivité. Ainsi, la voie la plus courante est celle consistant à greffer le groupement de ciblage par chimie click comme nous l'analysons à présent.

Bioconjugaison par chimie click et formation d'un cycle triazole

La chimie click est considérée comme une stratégie polyvalente pour la bioconjugaison.⁴³²⁻⁴³⁴ Elle permet en effet de greffer en une seule étape un groupement de ciblage assez facilement car il s'agit d'une réaction orthogonale à la plupart des fonctions présentes sur les biomolécules. Ainsi, les travaux du groupe de A. Nadler ont permis de développer un nouveau concept où la chimie click permet de greffer, à une photocage et en une seule étape un groupement de ciblage d'organites avant libération de la drogue par photo décageage.⁴³⁵ Le principe est présenté à la figure 153.

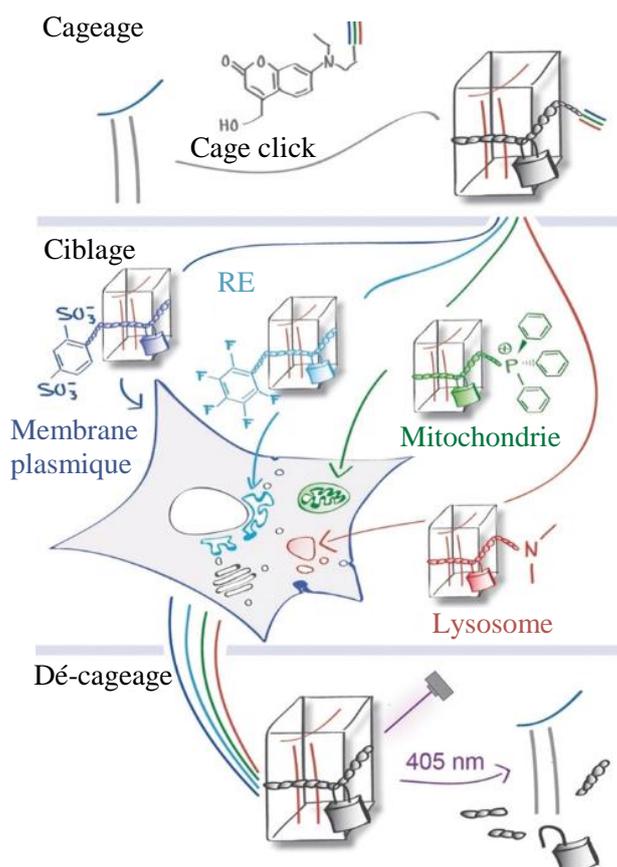


Figure 153. Représentation schématique du photocageage et décageage avec ciblage d'organites. Figure adaptée de la littérature.⁴³⁵

Après cageage de messagers lipidiques (tels que l'acide arachidonique ou la sphingosine) sur une cage dérivée de coumarine portant une fonction alcyne terminale réactive, quatre types de groupements peuvent être greffés à cette cage polyvalente afin d'assurer sa distribution dans des organites spécifiques (à savoir ici la membrane plasmique, le réticulum endoplasmique (RE), les mitochondries et les lysosomes). Ensuite, après localisation et accumulation de la prodrogue photoactivable dans l'organe cible, les messagers lipidiques peuvent être relargués par irradiation à 405 nm. On remarque une fois de plus que le groupement de ciblage des mitochondries est le TPP⁺. Ainsi, développer des plateformes portant un alcyne terminal ou un azoture terminal permet en une étape synthétique seulement de moduler ses propriétés d'internalisation dans des organites spécifiques des cellules. Nous souhaitons nous inspirer de ces travaux dans le cadre du développement de la prodrogue **1**.

C'est cette stratégie qui est aussi couramment utilisée pour le greffage de peptides tels que le TAT^{415,416} et pour d'autres exemples de molécules à intérêt biologique tels que des agents anticancéreux⁴³⁶ ou pour l'internalisation de protéines telles que la GFP ('Green Fluorescent Protein').⁴³⁷ Cette stratégie se retrouve aussi largement dans le cas de greffage de groupements TPP⁺ en synthétisant au préalable un synthon portant un azoture terminal.^{435,438,439} Des exemples de ces dérivés sont donnés à la figure 154.

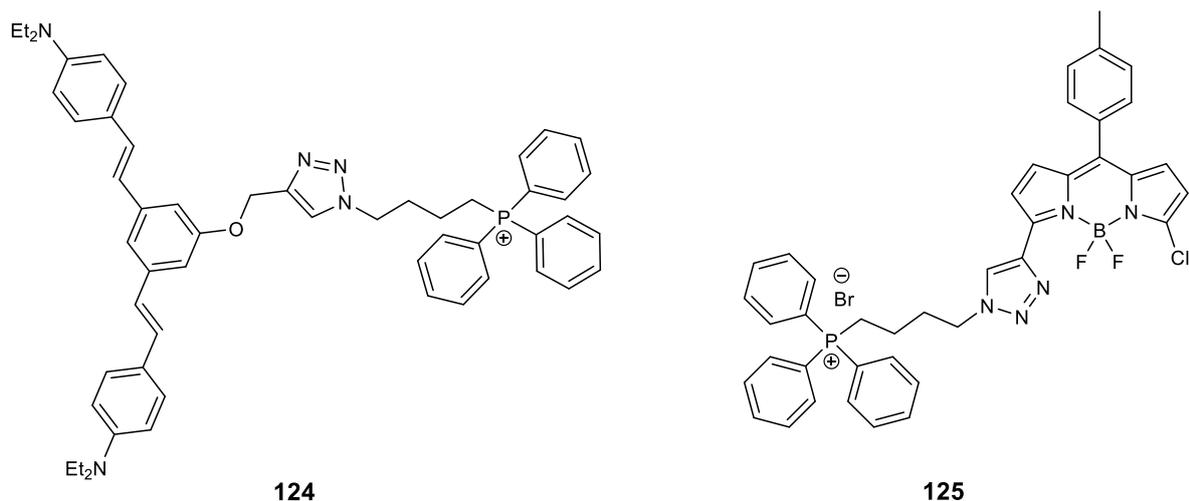


Figure 154. Structures de photosensibilisateur **124** ou de sonde à glutathion **125** ciblant les mitochondries obtenus par chimie click.^{438,439}

Le dérivé **124** est un photosensibilisateur activable par irradiation à 2 photons pour un traitement anti-tumoral localisé.⁴³⁹ Ce photosensibilisateur, photoactivable sous irradiation dans l'infrarouge, a démontré une excellente accumulation dans les mitochondries. De façon similaire, le dérivé de BODIPY **125** a pu être utilisé comme sonde fluorescente pour la détection sélective de glutathion exclusivement dans les mitochondries.⁴³⁸ Ces deux dérivés sont obtenus par réaction de chimie click CuAAC à partir du même synthon de TPP⁺ portant un azide terminal.

Ainsi, cette stratégie synthétique de chimie click nous semble être la plus polyvalente nous permettant de greffer en une seule étape orthogonale aux fonctions chimiques des biomolécules un groupement de ciblage, à la fois des cellules cancéreuses comme nous l'avons vu précédemment en partie I.2.b.iii. mais également plus spécifiquement d'organites d'intérêt thérapeutique au sein de ces cellules.

Pour conclure sur la partie I.2.c nous proposons donc de cibler à la fois les cellules cancéreuses et ces organites d'intérêt en greffant des fonctions de ciblage des noyaux d'une part avec greffage d'un **peptide TAT** (réalisé par nos collaborateurs de l'équipe du Dr O. Sénèque) et le ciblage des mitochondries d'autre part par greffage du groupement TPP⁺.

L'ensemble des considérations développées dans cette partie I.2 nous amène à envisager la synthèse des cibles moléculaires décrite en figure 155, avec pour objectif général de cibler les cellules cancéreuses (biotine) ou plus spécifiquement des organites d'intérêt de ces cellules comme le noyau (peptide TAT) ou les mitochondries (TPP⁺).

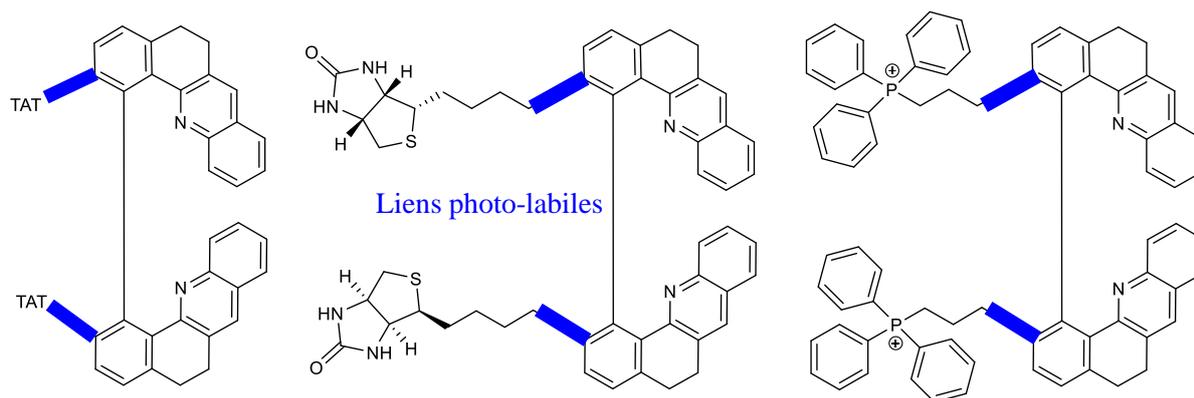


Figure 155. Propositions de structures dérivées de **1** choisies de développer pour cibler les noyaux, les cellules cancéreuses et les mitochondries.

Dans un premier temps, nous nous focaliserons pour des raisons synthétiques sur des structures symétriques avec deux unités de ciblage identiques sur chacun des bras. Dans un second temps, ce projet pourra évoluer vers la synthèse de molécules dissymétriques où chaque bras pourrait porter une fonction de ciblage différente comme décrit en stratégie duale dans la littérature.^{379,440,441}

Nous pourrions alors étendre les structures synthétisées au développement de cages **1** capables de libérer des agents anticancéreux additionnels liés à **1** *via* les liens photolabiles PEG, carbonate, carbamate, et ester.

II. Bioconjugaison par réaction de couplage direct (amidification/estérification) et/ou par substitution nucléophile du groupement de ciblage

II.1. Tentatives de greffage direct par estérification

Plusieurs réactions de couplage de la biotine par estérification à partir de la plateforme **34** ont été tentées mais aucune ne nous permis d'isoler le produit **126**. Les conditions réactionnelles essayées sont récapitulées à la figure 156.

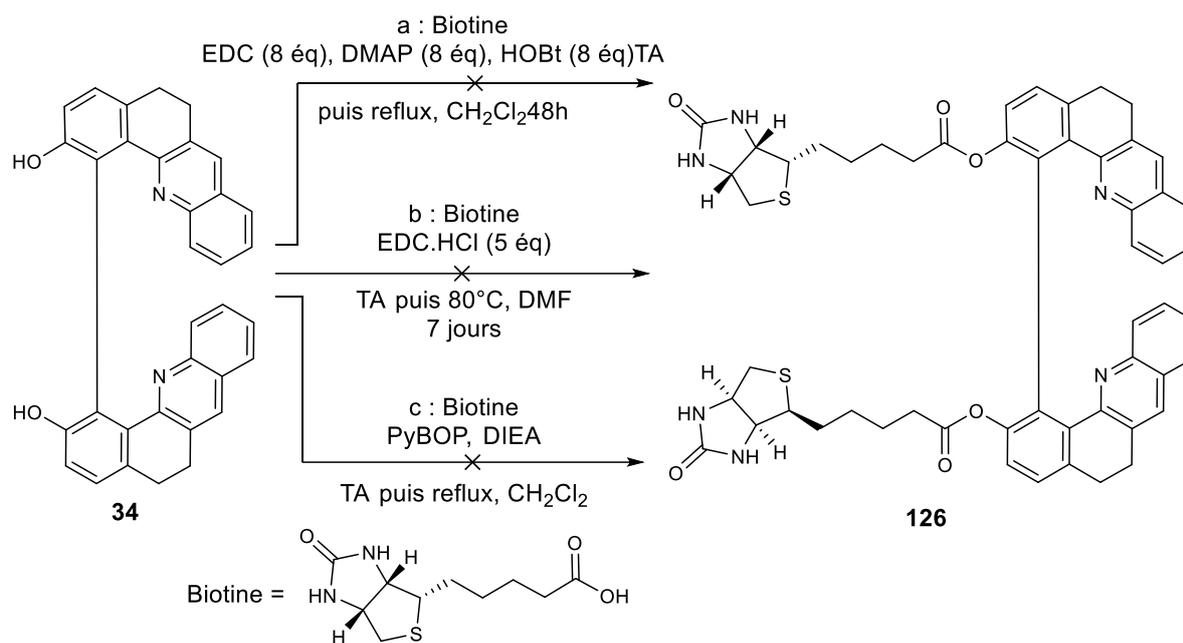


Figure 156. Tentatives d'estérification pour le greffage de la biotine sur la plateforme **34**.

Une première tentative de réaction d'estérification de Steglich a été conduite en présence de biotine, d'EDC et de DMAP dans le dichlorométhane selon un protocole adapté de la littérature.³⁸⁵ Le suivi CCM montrant une absence de conversion, nous avons doublé le nombre d'équivalents, chauffé le milieu réactionnel et laissé tourner la réaction pendant 48h sans succès. Après 24h, nous avons aussi rajouté du HOBT comme agent de couplage mais aucune évolution n'a été relevée. Nous avons lors de cet essai observé que la biotine était faiblement soluble dans le dichlorométhane et avons donc préféré tenter un nouveau protocole dans le DMF en présence de EDC.HCl.⁴⁴² L'avantage de cet agent de couplage est qu'il est très soluble dans le DMF, mais également dans l'eau (tout comme son sous-produit de réaction, ce qui permet de les éliminer facilement par lavages en fin de réaction). Après avoir laissé la réaction sous agitation pendant 7 jours et chauffé, seul le réactif **34** a pu être finalement isolé. Enfin, une dernière tentative avec l'agent PyBOP en présence de DIEA (N,N-diisopropyléthylamine) a aussi été tentée mais, de même, seul du réactif de départ est obtenu en fin de réaction.⁴⁴³

Ainsi, ces trois tentatives se sont avérées infructueuses : il semblerait que la réactivité des phénols de **34** pour réaliser des réactions d'estérification soit faible. En dehors des réactions sur carbonyles très activés du point de vue électrophile (comme des chlorures d'acyle décrits au chapitre 1), il semble difficile de mener une réaction d'estérification directement sur **34**. Jusqu'alors, toutes nos tentatives de synthèse ou de génération de chlorure d'acyle *in situ* précédentes ayant échouées, nous n'avons pas tenté de synthétiser le chlorure d'acyle dérivé de la biotine, bien que plusieurs références décrivent sa synthèse.^{444,445}

Bien que ce lien ester aurait été *a priori* parmi les meilleurs liens photolabiles pour l'efficacité de la photoréaction (comme décrit au chapitre 1), nous savons que des réactions de SN_2 sur des chaînes pegylées portant un groupement partant tosylo sont envisageables pour greffer des groupements partants sur la plateforme **34**.^{23,25} Nous savons aussi que le groupement PEG, bien qu'il ne soit pas le meilleur groupement partant pour la photoréaction, permet d'améliorer l'hydrosolubilité des dérivés synthétisés ce qui est important dans notre développement de prodrogues photoactivables. Nous proposons alors d'investiguer les stratégies de greffage de groupements de ciblage par ce biais.

II.2. Tentatives de greffages via un lien PEG ou alkyle par réactions de substitution nucléophile

II.2.a. Greffage de la biotine

Nous avons examiné un exemple de greffage de la biotine via une molécule de type TsO-PEG₃-biotine.⁸ Nous avons alors souhaité synthétiser une molécule de ce type pour essayer ensuite de la greffer *a posteriori* sur le dérivé **34** selon une procédure dérivée de celle permettant d'obtenir **1a**. Pour ce faire, nous avons essayé de reproduire les protocoles de la littérature selon le schéma réactionnel de la figure 157.

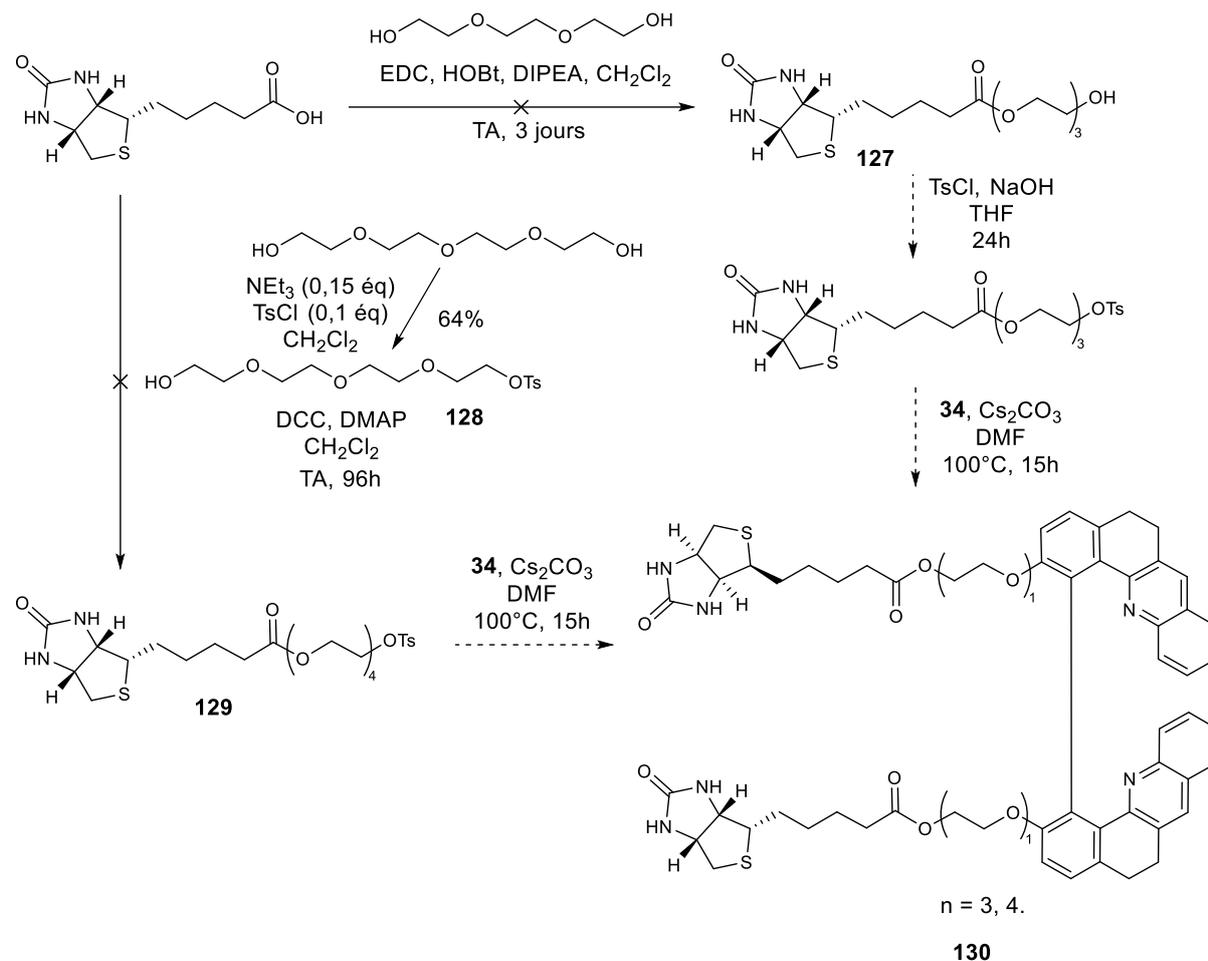


Figure 157. Stratégie envisagée pour le greffage d'une biotine via un lien PEG par substitution nucléophile sur un groupe partant tosylate.

Afin d'obtenir le dérivé **130** cible, nous avons investigué les deux voies de synthèse décrites à la figure 157 à partir du tétraéthylène glycol. La première consiste à d'abord coupler ce PEG à la biotine (en passant par **127**) puis à convertir l'alcool terminal en tosylate tandis que le deuxième consiste à inverser ces deux étapes.

Dans un premier temps, nous avons étudié la première stratégie et tenté de synthétiser le dérivé **127** en suivant un protocole de la littérature développé par Z. Gu et S. Zhang en remplaçant le solvant de la réaction du protocole qui était le DMSO par du dichlorométhane.^{446,447} Ces nouvelles conditions réactionnelles ne nous ont pas permis d'isoler le produit **127**. Seuls les réactifs de départ sont obtenus en fin de réaction après 3 jours sous agitation.

Nous avons aussi étudié la deuxième approche et tenté un couplage de la biotine avec un PEG dissymétrique.^{448,449} La chaîne PEG dissymétrique **128** est obtenue par réaction entre un excès de tétraéthylène glycol en présence de chlorure de tosylo (réactif limitant) et de triéthylamine dans le dichlorométhane.⁴⁵⁰ Le produit **128** est isolé avec un rendement de 64%. Ce synthon peut ensuite être

engagé dans une réaction de couplage avec la biotine en présence des agents de couplage DCC, DMAP dans le dichlorométhane (comme décrit dans la littérature) et une fois de plus, seuls les réactifs ont été observés à la fin de la réaction après 96h de réaction à TA.

Pour ces deux stratégies, la réaction impliquant la biotine est menée dans le dichlorométhane alors qu'elle nous semble faiblement soluble dans ce solvant (solide blanc en suspension lorsque l'on agite, même au reflux). Ainsi, nous pensons qu'il n'est pas intéressant de poursuivre l'étude de réactions impliquant la biotine dans ce solvant, bien que de nombreuses références bibliographiques décrivent de protocoles dans le dichlorométhane. Il semblerait intéressant de plutôt le remplacer par du DMF ou du THF qui sont aussi couramment utilisés dans la littérature pour des réactions de couplage de la biotine.^{442,451}

Nous avons aussi tenté une approche similaire pour le greffage du groupement triphénylphosphonium TPP⁺ comme nous proposons de l'analyser maintenant.

II.2.b. Greffage du groupement TPP⁺

i. Greffage via un lien alkyle

Dans un premier temps, nous avons pensé greffer le groupement TPP⁺ à la plateforme bisquinoléine via un lien alkyle (et lien photolabile ester). Pour ce faire, nous avons étudié la voie de synthèse du dérivé **133** comme illustré à la figure 158.

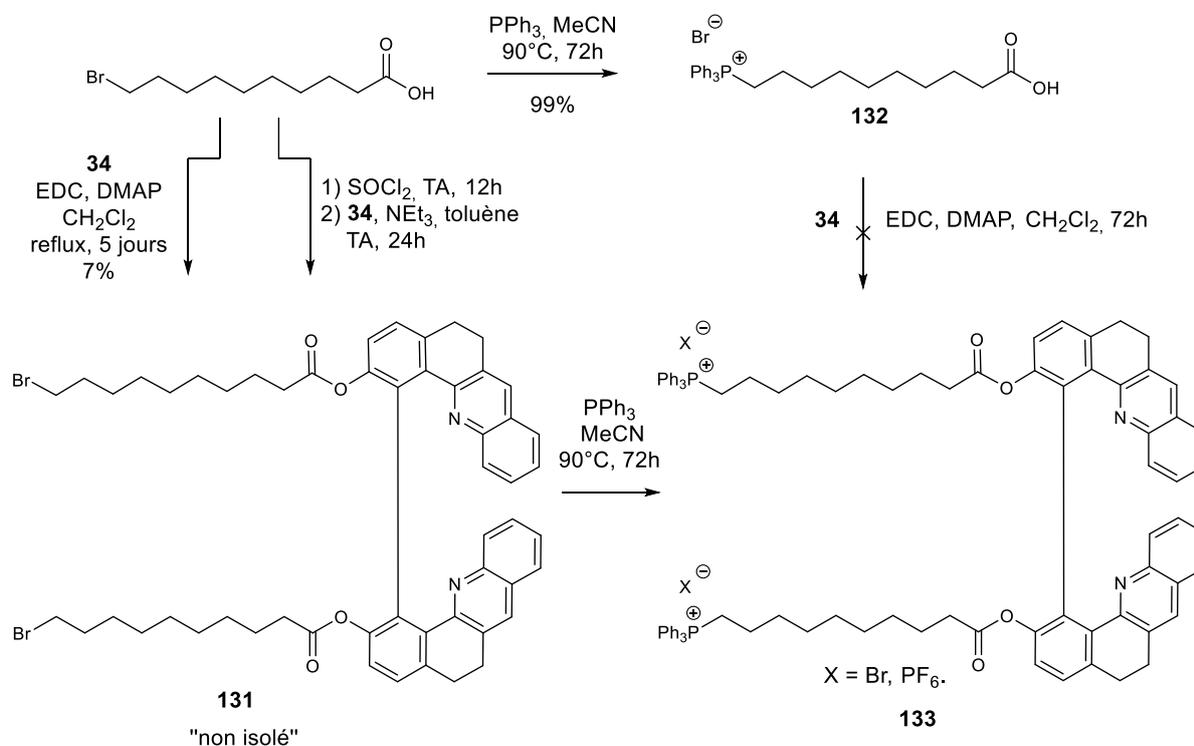


Figure 158. Voie de synthèse pour greffer le groupement TPP⁺ via une chaîne alkyle et un lien photolabile ester à la plateforme bis-phénol **34**.

Ici aussi, nous avons examiné deux voies de synthèse : la première consistant à convertir le brome de l'acide 10-bromodécanoïque en TPP⁺ puis de greffer ce synthon sur **34** par estérification, la deuxième consistant à d'abord greffer le bras portant le brome puis à le convertir en PPh₃⁺ dans un second temps.

Concernant la synthèse du bromure de 9-carboxynonyl-triphénylphosphonium **132**, nous avons reproduit une procédure de la littérature nous ayant permis d'isoler le dérivé avec un excellent rendement de 99% par réaction avec le triphénylphosphine dans l'acétonitrile à chaud.⁴⁵² Nous avons ensuite tenté le couplage de ce dérivé **132** avec la plateforme bis-phénol **34** sans succès : nous avons tenté de mener l'estérification de Steglich dans des conditions analogues à celles décrites à la figure 157 pour le greffage de la biotine mais elles ne nous ont pas permis d'isoler le produit final et seul un mélange des deux réactifs a été obtenu en fin de réaction.

La deuxième stratégie a aussi été explorée en commençant par conduire la réaction d'estérification avec l'acide 10-bromodécanoïque. Une première tentative avec les conditions d'estérification de Steglich nous a permis d'isoler du produit final **131** avec un mauvais rendement de seulement 7% (très peu de réactif **34** a été converti). Sachant que les réactions d'estérification sur **34** étant plus efficaces à partir des chlorures d'acyle correspondants, nous avons voulu investiguer une deuxième réaction en générant *in situ* le chlorure d'acyle puis en le couplant à **34**. Cette voie synthétique nous a permis d'obtenir une fraction de colonne contenant du **131** avec un rendement modéré de 50%. Cette fraction n'est pas parfaitement propre et contient toujours de l'excès de l'acide 10-bromodécanoïque que nous n'avons pas réussi à éliminer malgré plusieurs lavages. L'analyse du brut réactionnel montre aussi qu'une partie du réactif **34** n'a pas réagi. Nous avons quand même tenté la substitution du brome par la triphénylphosphine sur cette fraction partiellement impure. Nous avons observé la disparition du réactif **131** par suivi CCM et avons repéré des pics correspondant au produit en spectrométrie de masse mais n'avons pas réussi à solubiliser le brut réactionnel dans des solvants deutérés pour l'analyser par RMN (solvants testés : CDCl₃, D₂O, DMSO-d₆). Nous avons donc tenté d'améliorer sa solubilité par échange de contre-ion par transfert de phase, une stratégie commune pour solubiliser les ions de type pyridinium ou acridinium en milieu organique.⁴⁵³ Ainsi, nous avons ajouté un mélange CH₂Cl₂/H₂O 1/1 au brut réactionnel et un excès de sel KPF₆ (au moins 5 équivalents) pour essayer de forcer un transfert de phase et/ou une solubilisation en milieu organique mais sans succès. D'autres contre-ions auraient aussi pu être employés tels que les ions TfO⁻, BF₄⁻ ou SbF₆⁻.⁴⁵⁴

Les difficultés rencontrées pour solubiliser le produit **133** nous ont amenés à revoir le *design* de la prodrogue : nous avons en effet choisi de greffer un groupement triphénylphosphonium à une longue chaîne alkyle pour favoriser l'internalisation du groupement de ciblage qui s'ancre mieux dans les mitochondries quand la chaîne alkyle est plutôt longue.⁴²² Cependant, ce dérivé risque de ne pas d'être soluble en milieux aqueux ce qui rend son application en milieu biologique difficile. Ainsi, nous avons

proposé une nouvelle structure pour la prodrogue portant un groupement de ciblage de type TPP⁺ issue d'un greffage *via* un lien PEG comme nous l'examinons désormais.

ii. Greffage *via* un lien pégylé

Dans la littérature, des exemples de cargo où le groupement TPP⁺ est conjugué *via* un groupement PEG à des dendrimères ont montré une bonne accumulation dans les mitochondries.⁴⁵⁵ Dès lors, nous avons souhaité synthétiser des synthons où le groupement TPP⁺ est relié à une chaîne pégylée comme illustré à la figure 159.

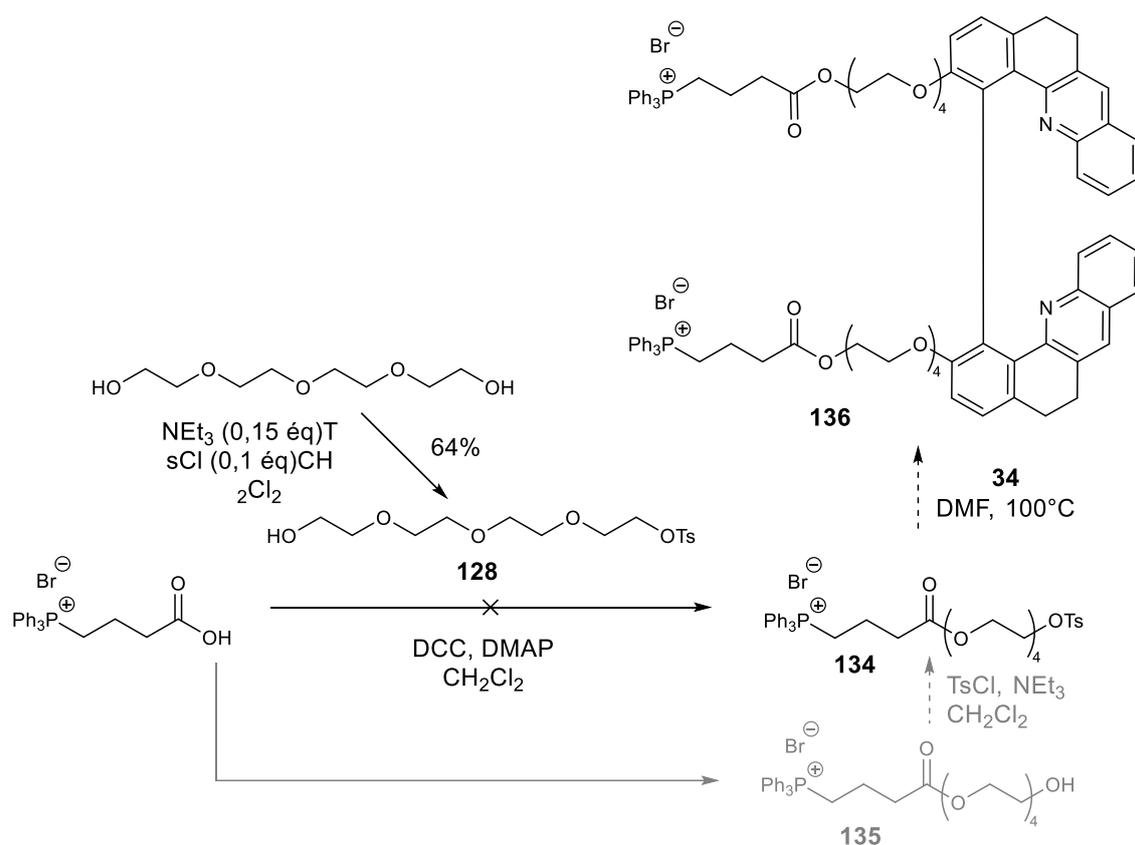


Figure 159. Voie de synthèse pour greffer le groupement TPP⁺ via une chaîne pégylée à la plateforme bis-phénol **34**.

Pour ce faire, nous nous sommes inspirés d'un protocole de la littérature⁴⁵⁵ et avons essayé de coupler le bromure de 3-carboxypropyl-triphénylphosphonium commercial au PEG dissymétrique **128**. Une analyse par RMN DOSY nous a permis d'observer que ce n'est pas le dérivé **134** qui a pu être isolé mais **135**, son analogue ayant perdu le groupement tosylate. Nous pourrions relancer une réaction de tosylation pour convertir **135** en **134** puis tenter le greffer ce synthon sur **34** pour isoler **136** mais nous n'avons pas poursuivi l'investigation dans ce sens ayant découvert une nouvelle stratégie par chimie click bien plus prometteuse comme illustré dans la partie III de ce chapitre.

En conclusion sur la partie II, nous avons vu que les stratégies de greffage de groupements cibles selon les stratégies investiguées ne nous ont pas permis d'isoler des dérivés cible. En effet, les réactions d'estérification sur **34**, à partir des acides carboxyliques et à l'aide d'agents de couplage semblent peu efficaces car aucune conversion n'est observée. De plus, cette approche de couplage direct nous conduit à développer des stratégies différentes pour le greffage de chacun des groupements cibles souhaités. Ainsi, cette stratégie n'est pas très polyvalente et nous préférons développer des voies synthétiques nous permettant de greffer seulement en une seule étape un groupement de ciblage de notre choix sur une plateforme unique. Pour ce faire, nous avons développé des voies synthétiques par chimie click en nous inspirant des concepts développés par le groupe de A. Nadler.⁴³⁵

III. Bioconjugaison par réaction de chimie click pour le greffage de groupements de ciblage

III.1. Synthèse d'une première génération de plateforme dérivée de **1 pour le greffage de fonctions de ciblage par chimie click**

III.1.a. Synthèse de **139 portant un lien photolabile de type PEG₃-alcyne**

Nous avons entrepris la synthèse d'un dérivé de **1** portant des fonctions alcynes terminales permettant la conjugaison de groupements par chimie click. La synthèse du dérivé **139** est décrite à la figure 160. Le choix d'un alcyne portant un azoture comme fonction terminale de greffage pour réaliser les réactions de chimie click s'inspire de la stratégie du groupe de A. Nadler, les synthons de ciblage des organites y ayant été déjà décrits avec un azoture terminal (pour être greffés sur une plateforme/photocage portant un alcyne terminal). La synthèse du dérivé **139** est décrite à la figure 160.

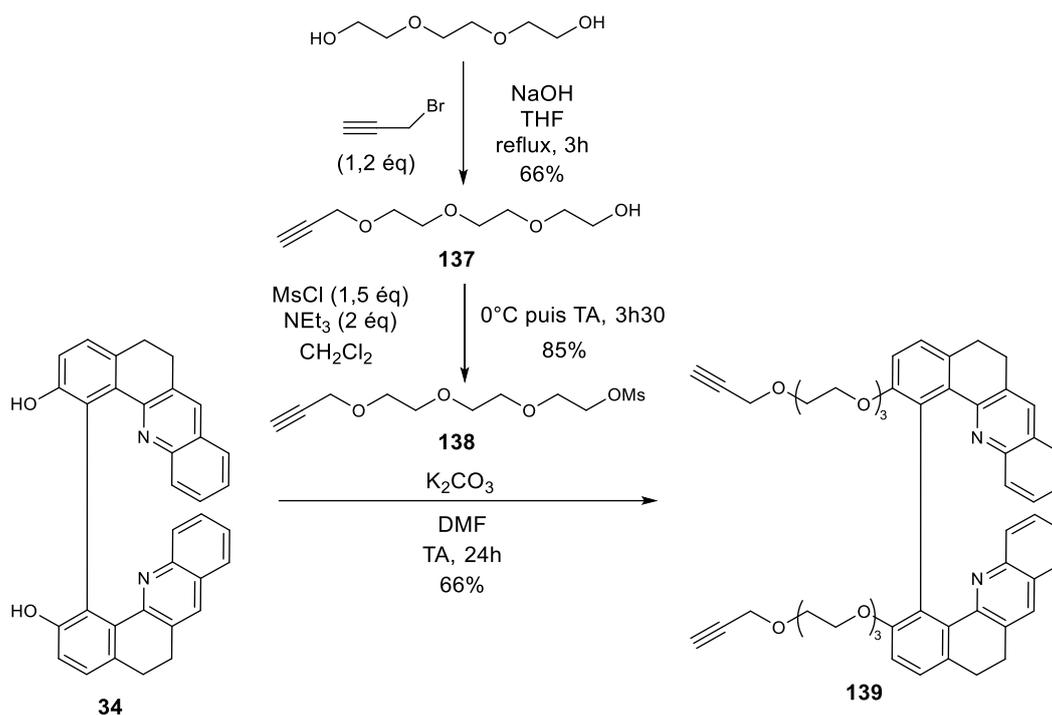


Figure 160. Synthèse de la plateforme **139** portant un lien photolabile PEG₃-alcyne.

La synthèse de **139** est conduite par réaction de substitution nucléophile entre **34** et le synthon **138** préalablement isolé. Ce synthon est obtenu en deux étapes à partir du triéthylène glycol commercial qui subit une monoconversion par réaction avec le bromure de propargyle dans le THF en présence de NaOH comme base pour donner **137** avec un rendement de 66% selon une procédure inspirée de la littérature.⁴⁵⁶ Nous avons alors conduit une mono mésylation par réaction avec le chlorure de mésyle en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane ici aussi selon une procédure de la littérature⁴⁵⁷ nous ayant permis d'isoler **138** avec un excellent rendement de 85%. Ensuite, de façon analogue au développement de **1**, nous avons conduit la réaction de greffage des liens PEG **138** par réaction dans le DMF en présence de carbonate de potassium par réaction à température ambiante pendant 24h ce qui nous a permis d'isoler **139** avec un rendement modéré de 66%.

Ainsi, nous avons ensuite pu tenter de réaliser des réactions de chimie click sur cet intermédiaire **139**, comme nous proposons de l'analyser à présent.

III.1.b. Réaction de chimie click conduites sur **139**

i. Synthèse du dérivé portant une biotine **1r** par chimie click

Nous avons lancé la réaction entre **139** et un synthon de biotine **141** portant une fonction azoture terminale comme illustré à la figure 161.

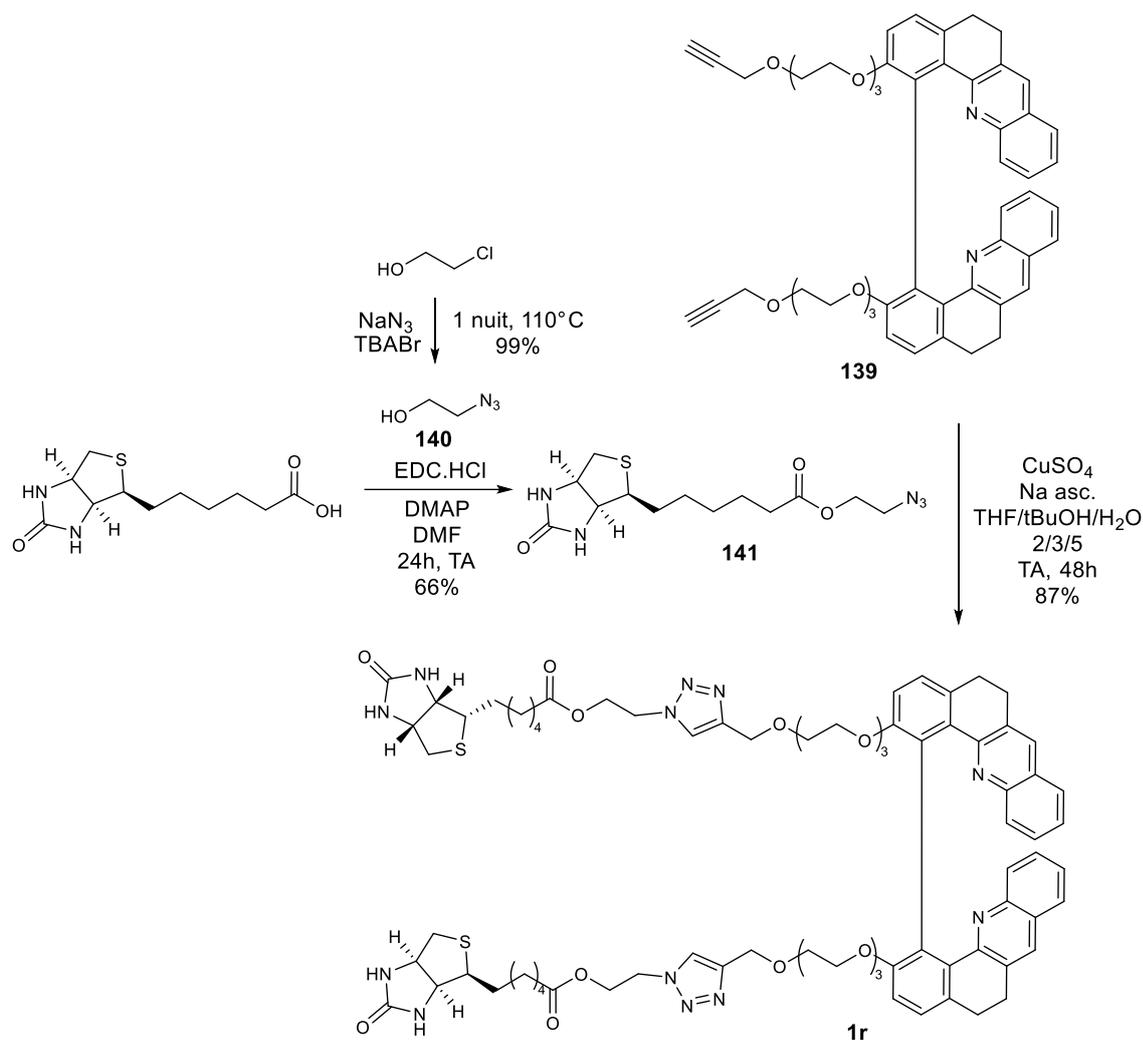


Figure 161. Schéma de synthèse du dérivé portant deux molécules de biotine obtenu par chimie click **1r**.

L'intermédiaire **141** est obtenu en deux étapes à partir du 2-chloroéthanol d'abord converti en 2-azidoéthanol selon un protocole de la littérature⁴⁵⁸ par réaction avec l'azoture de sodium en présence de tribromure de tétrabutylammonium qui conduit après 1 nuit de réaction à 110°C au produit **140** avec un excellent rendement de 99%. Ensuite, cet intermédiaire peut être couplé avec la biotine en présence de l'agent de couplage EDC.HCl en présence de DMAP dans le DMF pendant 1 nuit pour conduire à **141** avec un rendement de 66% selon une procédure déjà décrite.¹ Enfin, la réaction de chimie click est conduite sur la plateforme **139** par réaction avec le synthon **141** catalysée par du sulfate de cuivre, en présence du réducteur ascorbate de sodium dans un mélange de solvant THF/tBuOH/H₂O 2/3/5 assurant une bonne solubilité de tous les réactifs. Après 48h de réaction à température ambiante, le dérivé portant les deux groupements biotine **1r** est obtenu avec un très bon rendement de 87%. Comme nous le verrons ultérieurement en partie III.3, nous avons caractérisé la possibilité de procéder à la photoréaction sur le dérivé **1r**, avant de l'envoyer à nos collaborateurs du groupe de M. Deiana à Varsovie pour tester son efficacité biologique sur cellules vivantes.

ii. Synthèse du dérivé portant un TAT **1s** par chimie click

La synthèse du dérivé **1s** a été conduite par nos collaborateurs O. Sénèque et B. Chartier au laboratoire de chimie et biologie des métaux du CEA de Grenoble selon la procédure décrite à la figure 162.

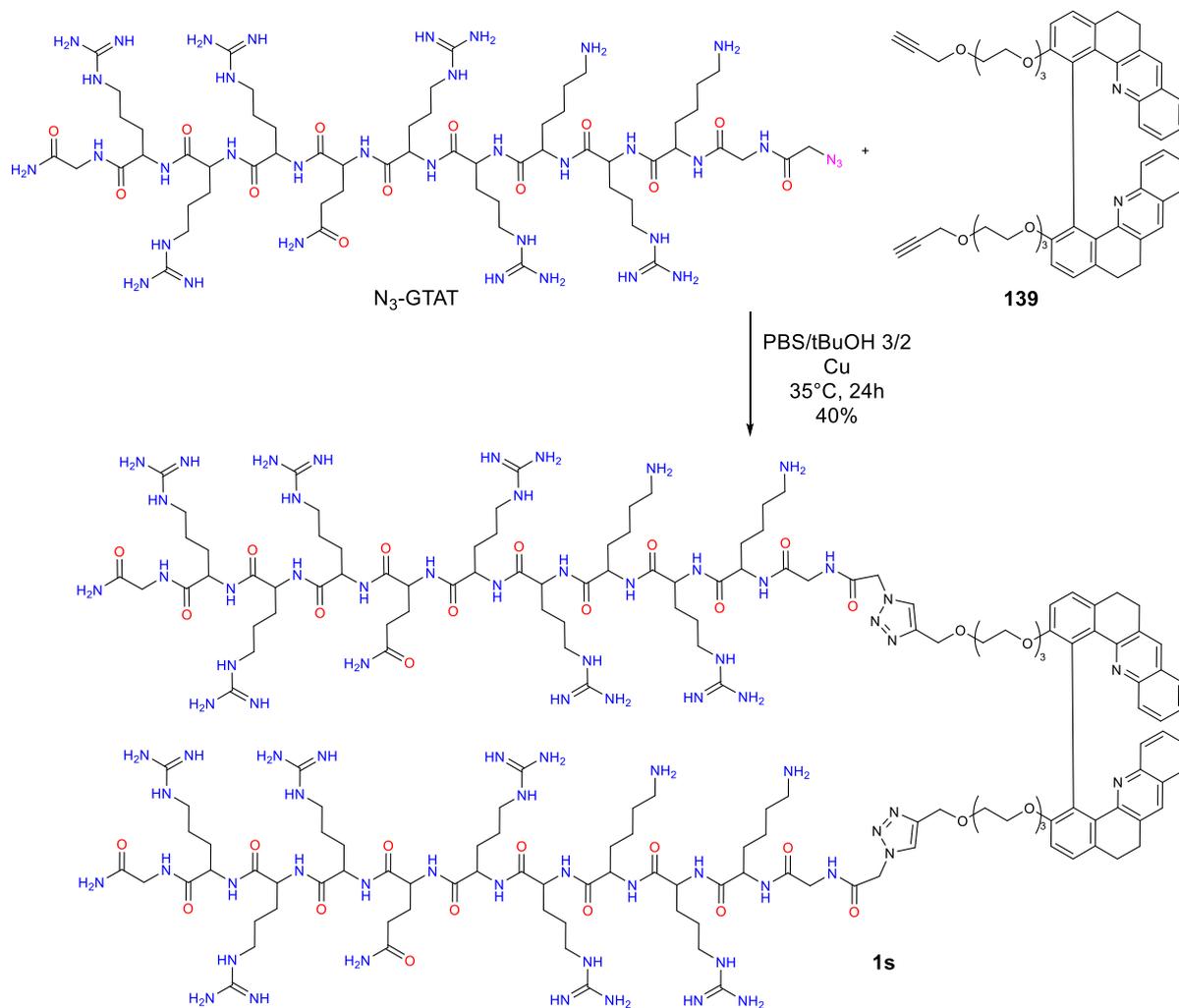


Figure 162. Synthèse du dérivé portant deux groupements TAT obtenu par chimie click **1s**.

Pour ce faire, l'équipe a au préalable synthétisé le **N₃-GTAT** (**N₃CH₂-GRKKRRQRRRG-NH₂**) par élongation peptidique utilisant une procédure standard de synthèse peptidique sur support solide par la stratégie Fmoc/tBu à l'aide d'un synthétiseur automatique de peptides.⁴⁵⁹ Ensuite, la réaction de chimie click a été réalisée sur la plateforme **139** dans un mélange PBS/tBuOH afin d'assurer la bonne solubilité des deux réactifs et en présence de cuivre métallique. Le cuivre (I) est généré *in situ* par oxydation par le tert-butanol. Le dérivé **1s** est finalement isolé avec un rendement de 40%. Cette molécule a aussi été envoyée en Pologne dans l'équipe de M. Deiana pour caractériser son efficacité biologique.

iii. Tentatives de synthèse de dérivés portant un TPP⁺ par chimie click

Afin d'isoler un dérivé portant une fonction terminale de type triphénylphosphonium, plusieurs tentatives ont été entreprises comme le décrit la figure 163.

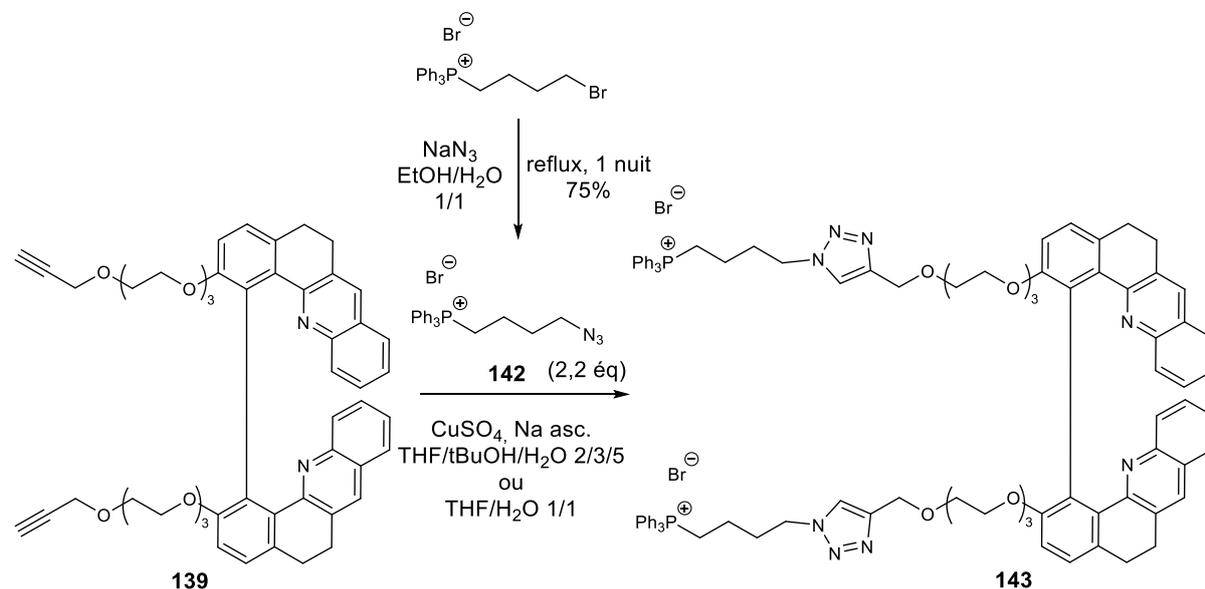


Figure 163. Tentatives de synthèse du dérivé portant les groupements triphénylphosphonium TPP⁺ par chimie click **143**.

Nous avons conduit la réaction de chimie click entre la plateforme bis-alcyne **139** et l'azoture **142**. Ce dernier est obtenu par conversion préalable du bromure de 4-bromobutyltriphenylphosphonium en bromure de 4-azidobutyltriphenylphosphonium **142** en présence de NaN_3 dans un mélange éthanol/eau. Il est isolé avec un rendement de 75% selon une procédure de la littérature.⁴³⁹ Ensuite, ce synthon peut être engagé dans la réaction de chimie click, d'abord menée dans les conditions de solvant décrites pour l'obtention de **1r**. Le suivi de la réaction peut être facilement menée par RMN du phosphore. Bien que la structure autour de cet atome ne soit que peu modifiée lors de la réaction de couplage, deux signaux différents peuvent être distingués : alors que l'un d'entre eux semble correspondre à celui du réactif **142**, un nouveau singulet apparaît et pourrait correspondre à celui d'un nouveau produit, possiblement de **143**. Le suivi par spectrométrie de masse ne nous permet pas d'observer les produits potentiels de la réaction. En revanche, la RMN du proton du brut réactionnel semble indiquer que le produit **143** a bien été obtenu (par analyse des protons dans la région des aromatiques vers 7 ppm). Nous avons alors essayé plusieurs techniques de purification pour tenter de l'isoler. Des suivis par CCM sur silice, phase inverse C₁₈ et alumine ne permettent pas de faire migrer les produits dans des mélanges d'éluant constitués seulement de solvants organiques. Une première tentative sur colonne de silice en utilisant un mélange d'éluant MeCN/H₂O/KNO₃ classiquement utilisé pour la migration de cations sur colonne n'a pas permis d'isoler le produit. Une deuxième expérience a été lancée cette fois-ci dans un mélange de solvants THF/H₂O 1/1 selon une procédure de la littérature.⁴⁶⁰ Cette fois-ci, nous avons ajouté un large

excès de dérivé **142** (9 équivalents) pour être sûr que la conversion est bien complète au vu de la technique de purification envisagée. L'analyse du brut réactionnel après évaporation montre qu'un mélange 6/1 entre **142** et le produit final **143** est obtenu. Nous avons alors tenté de purifier le résidu en le divisant en trois. Le premier tiers est impliqué dans une chromatographie échangeuse de cations (Amberjet 1000H) après avoir montré sur une réaction modèle que le dérivé commercial 4-bromobutyltriphénylphosphonium semblait pouvoir s'y accrocher puis en être décroché par lavage avec HCl 10%. Le deuxième tiers est quant à lui engagé dans une chromatographie à exclusion stérique avec la résine Sephadex LH-20 mais sans succès. Enfin, le dernier tiers est engagé dans une méthode de lavage sélectif : le résidu est dissous dans le dichlorométhane et une précipitation sélective du produit **143** par ajout de HCl.Et₂O a permis d'éliminer une partie du dérivé **142** en excès mais sans pouvoir isoler avec une pureté satisfaisante le composé **143**. Nous pourrions à l'avenir, dans le cadre d'expériences à plus larges échelles, tenter de répéter les lavages. Nous pourrions également tenter de purifier le produit par chromatographie en augmentant la quantité de méthanol utilisée jusqu'à 35% comme décrit dans la littérature,⁴³⁵ ou par dialyse.

Ainsi, nous avons vu dans cette partie que la synthèse d'une plateforme unique **139** permettait d'envisager l'obtention, avec des rendements de synthèse globalement satisfaisant, d'une gamme de dérivés de **1** porteurs de fonctions de ciblage de différents types. En particulier deux dérivés ont pu être isolés : le premier, **1r**, porte des groupements de ciblage biotine classiquement utilisés pour le ciblage des cellules cancéreuses, et le deuxième **1s** avec un peptide TAT réputé pour cibler les noyaux des cellules. L'analyse des bruts réactionnels obtenus en fin de réaction lors du greffage du synthon portant le groupement TPP⁺ montre que la conversion est quantitative mais la purification du dérivé cible **143** a posé des difficultés qui n'ont pu être complètement résolues pour le moment. Nous avons remarqué que le dérivé **1r** n'est cependant pas très soluble en milieu biologique aqueux. Ainsi, nous avons investigué la synthèse de nouvelles plateformes dérivées de **139** à la fois plus hydrosolubles et portant un lien photolabile plus efficace, comme nous proposons de le décrire à présent.

III.2. Synthèse d'une deuxième génération de plateformes dérivées de **1 pour améliorer l'efficacité de la photoconversion et l'hydrosolubilité**

Nous avons décidé d'améliorer le *design* de la première plateforme **139** 1) en améliorant son hydrosolubilité en rallongeant la longueur de la chaîne pégylée et 2) en remplaçant le lien photolabile pégylé par un lien de type carbonate plus efficace d'après notre étude au chapitre 1. Ainsi, nous avons développé la synthèse d'une nouvelle plateforme **146** décrite à la figure 164.

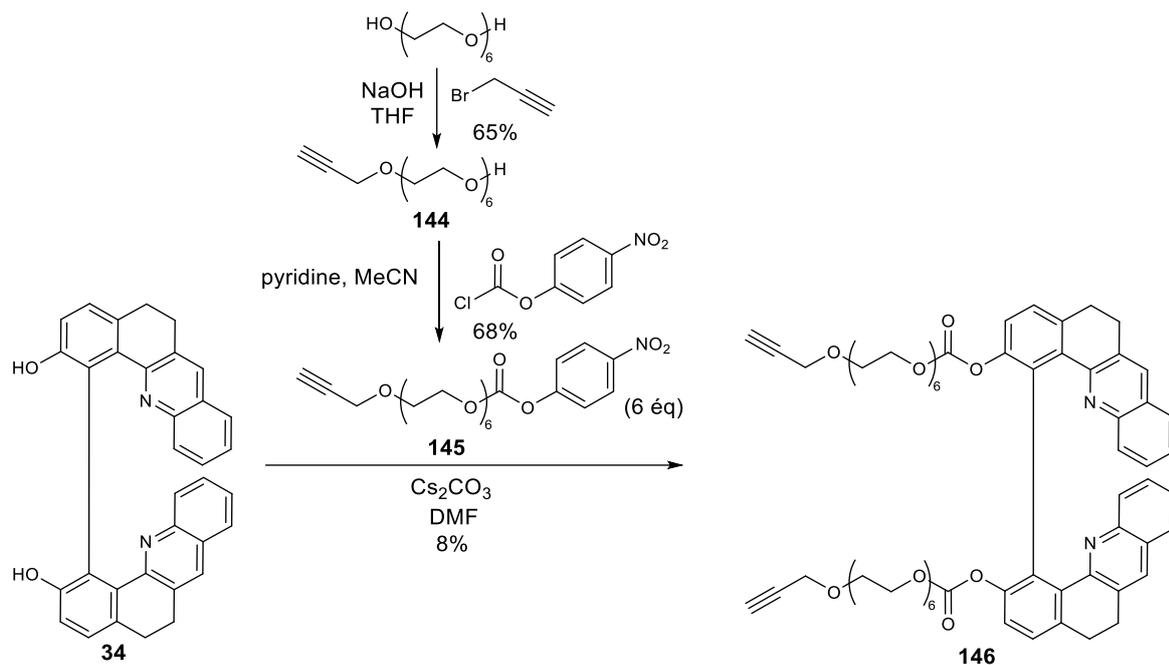


Figure 164. Synthèse d'une nouvelle génération de plateforme pour la chimie click avec une plus longue chaîne PEG et un lien photolabable carbonate **146**.

Le dérivé **146** est obtenu par réaction entre le dérivé bis-phénol **34** et le synthon **145** dont la synthèse en deux étapes est décrite dans la littérature.⁴⁵⁷ L'héxaéthylène glycol est monoconverti en **144** selon le même protocole que celui précédemment décrit pour l'obtention de **128** avec un rendement de 65%.⁴⁵⁶ Ensuite, ce dérivé est mis en réaction avec du chloroformate de 4-nitrophényle en présence de pyridine dans l'acétonitrile afin de générer la liaison carbonate conduisant à **145** avec un rendement de 68%. La réaction de couplage entre **34** et **145** est alors conduite dans le DMF en présence de carbonate de césium afin de conduire au dérivé **146** avec un rendement pour le moment insatisfaisant de 8%. La réaction ayant été conduite une unique fois sur petite échelle, seuls quelques milligrammes de produit **146** ont été isolés ce qui ne nous a pas permis d'envisager mener des réactions de chimie click sur ce dérivé, mais il semble prometteur pour le développement de plateformes pour des réactions de chimie click aux propriétés optimisées.

Ainsi, nous proposons à présent d'examiner la faisabilité de la photoconversion sur les dérivés isolés dans cette partie III.2.

III.3. Photoconversion des dérivés portant la biotine **1r** et le **TAT 1s**

Nous avons souhaité évaluer si la photoréaction des prodrogues synthétisées dans ce chapitre était possible, en particulier en solvant aqueux modélisant les milieux biologiques dans lesquels ces dérivés seront dissous.

Concernant le dérivé portant la biotine **1r**, nous ne sommes pas parvenus à le solubiliser même à une concentration inférieure au μM ni dans l'eau, ni dans le PBS. Au vu des difficultés de solubilité rencontrées, nous avons finalement décidé d'appréhender la photoconversion du dérivé **1r** en la réalisant dans le mélange de solvants utilisé au chapitre 1 à savoir le mélange acétonitrile/eau qui permet d'assurer une bonne solubilisation du réactif **1r** et du photoproduit **2**. Les suivis UV-visible et en émission de fluorescence sont données à la figure 165.

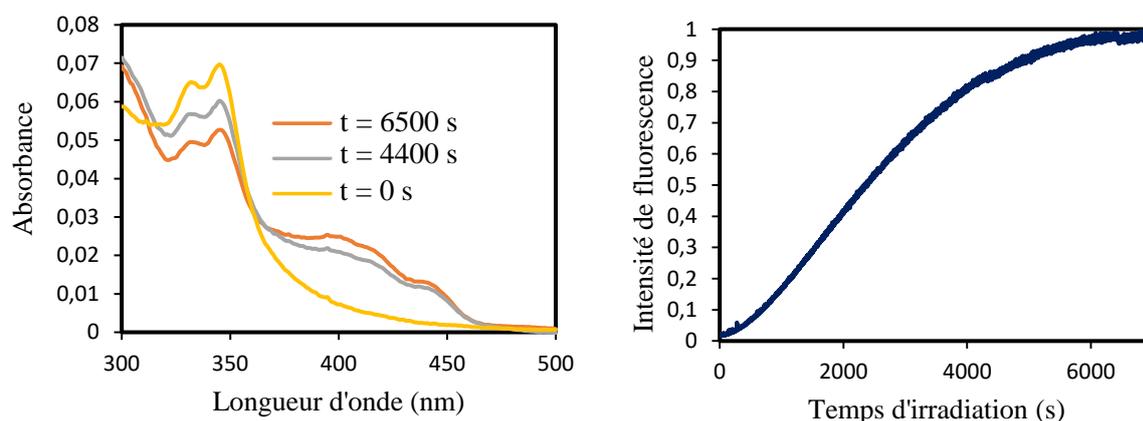


Figure 165. Évolution des spectres UV-visible et de la fluorescence (émission à 460 nm) lors de l'irradiation à 345 nm d'une solution de dérivé portant les groupements biotine **1r** ($C_0 = 3,29 \mu\text{M}$) dans un mélange MeCN/H₂O 2/1.

On observe que la photoconversion a lieu, mais procède assez lentement. La présence de bandes résiduelles attribuées au réactif vers 340 nm montre que la présence est incomplète même après 6500 secondes d'irradiation. En effet, la bande vers 440 nm attribuée au produit (comme nous l'avons vu au chapitre 1) augmente peu en intensité. De plus, au vu des conditions opératoires choisies ici (avec $A(\lambda_{irr}, t = 0) < 0,1$), on peut approximer que la cinétique de formation du produit peut être assimilée à celle de l'augmentation de l'intensité de fluorescence. On retrouve alors l'allure sigmoïdale caractéristique de la photocyclisation dans les cas où les liens photolabiles sont des PEG comme discuté en partie III.3.b.ii du chapitre 1.

À l'inverse, aucun problème de solubilité en milieux aqueux n'a été relevé pour la solubilisation du dérivé **1s** portant les groupements partants TAT. Nous avons donc pu apprécier la photocyclisation associée par irradiation dans du tampon PBS. Les suivis spectroscopiques sont décrits à la figure 166.

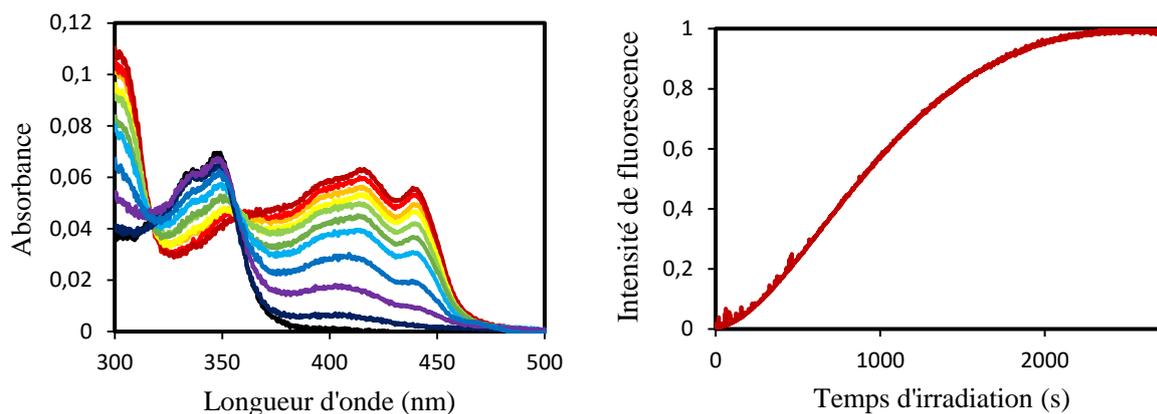


Figure 166. Évolution des spectres UV-visible et de la fluorescence (émission à 460 nm) lors de l'irradiation pendant 2700 s à 348 nm d'une solution de dérivé portant les groupements TAT **1s** ($C_0 = 3,73 \mu\text{M}$) dans du tampon PBS.

Dans ce cas ci, la conversion est bien plus efficace, propre et rapide. La bande d'absorption à 440 nm témoignant de la formation du produit **2** présente une croissance continue au cours de l'irradiation, tandis que les bandes du réactif disparaissent aussi progressivement. De même, on retrouve une allure de l'évolution du signal de fluorescence sigmoïdale caractéristiques des liens photolabiles pégylés.

Ainsi, nous pouvons d'abord conclure que la photoréaction peut être réalisée pour les deux dérivés **1r** et **1s** conçus et isolés avec des groupements de ciblage. L'équipe n'a jamais tenté auparavant la photoconversion sur des molécules portant des groupements partants avec des masses moléculaires aussi élevées. Ces groupes auraient pu induire une potentielle gêne stérique bloquant la photocyclisation, mais ce n'est pas ce qui a été observé. Le spectre d'absorption ainsi que le spectre d'émission de la solution en fin d'irradiation attestent de la formation du diazonia **2**. On remarque par ailleurs que la photoréaction est bien plus propre et efficace dans le cas du dérivé portant les groupements de ciblage des noyaux TAT **1s** en comparaison avec le dérivé portant les biotines **1r**, mais les difficultés à trouver un solvant solubilisant efficacement ce dernier pourraient être à l'origine de ce phénomène.

Pour conclure sur ce chapitre, nous avons synthétisé deux molécules conçues pour le développement d'une stratégie de thérapie combinée où les dérivés de **1** portent des fonctions de ciblage. Ces deux dérivés avec des groupements biotine pour **1r** ou des séquences peptidiques TAT pour **1s** peuvent se photocycliser pour conduire au diazonia **2**. La mauvaise solubilité de **1r** en milieu aqueux, et sa cinétique de photocyclisation lente nous ont amené au *design* de deux générations de plateformes pour la chimie click : les liens photolabiles de nature PEG₃ de **139** ne sont pas optimaux et ont été remplacés par des liens carbonates reliés à des PEG₆ pour le développement de **146**. Reste à poursuivre l'investigation d'une part du greffage d'agents chimiothérapeutiques additionnels (dont nous avons détaillé et proposé des structures dans la partie I.1.b.i) pour utiliser la molécule biaryle comme une

photocage pour la libération photocontrôlée de drogues et d'autre part de la dissymétrisation des dérivés de **1** afin de greffer deux groupements différents sur chaque bras suivant les principes du ciblage double (ou "*dual targeting*" en anglais) récemment développés.^{12,379,382,382,384,440,461}

Conclusion générale et perspectives

Dans le cadre de ces travaux de thèse sur un sujet pluridisciplinaire mêlant (bio)chimie organique et photochimie, nous avons développé de nouvelles familles de prodrogues photoactivables **1** pour le traitement contre le cancer. Ces molécules sont en effet capables de se convertir par une irradiation lumineuse en un diazonia **2** par double réaction de substitution nucléophile aromatique intramoléculaire. Le photoproduit **2** possède en particulier deux activités biologiques très intéressantes : il s'agit à la fois d'un photosensibilisateur (dont le rendement de génération d'oxygène singulet vaut environ 50% dans l'eau) et d'un ligand des G4 conduisant à l'apoptose par blocage de l'activité de l'enzyme télomérase.

Cependant, les prodrogues **1** et la réaction photochimique subséquente présentent des limitations pour conduire à une application en tant que traitement anti-tumoral : la photoréaction n'est pas activable dans une gamme de longueurs d'onde biocompatible et les précurseurs de **1** ne sont généralement ni hydrosolubles ni internalisables facilement. De plus, le *design* de la prodrogue peut aussi être amélioré dans le cadre du développement d'un traitement inspiré de la thérapie combinée, qui consiste à délivrer de manière simultanée plusieurs médicaments. Les prodrogues développées peuvent aussi être décorées de plusieurs motifs de ciblage cellulaire et/ou d'organites cellulaires afin de favoriser une accumulation lors de la biodistribution des médicaments dans des zones stratégiques de l'organisme limitant ainsi les effets secondaires. Par l'ingénierie moléculaire, nous avons alors synthétisé de nouvelles structures présentées à la figure 167 pour le développement d'un traitement à la croisée entre la PDT et le photo-décageage.

Dans le premier chapitre, nous avons investigué les paramètres influant sur la photoréaction de **1** vers **2**. En particulier, nous avons voulu comparer l'influence du groupe partant de la substitution nucléophile sur l'efficacité de la photoréaction. Pour ce faire, nous avons mis au point une méthode de détermination des rendements quantiques de photoréaction, qui n'avait jusqu'alors jamais été développée dans le laboratoire. Ce rendement quantique permet de comparer la photocinétique des réactions et nous a permis de hiérarchiser la photolabilité des groupements partants choisis de nature oxygénée, azotée, halogénée et portant un hydrogène. Par cette étude, nous pouvons conclure que les meilleurs liens photolabiles sont les **esters**, les **carbonates** et le **triflate** avec des rendements quantiques de photoréaction compris entre 6 et 10%. Ces photocinétiques suivent un modèle en une ou deux étapes photochimiques successives selon la nature du lien photolabile (en particulier, si pégylé). Enfin, le suivi cinétique de la fluorescence du photoproduit **2** au cours de sa formation permet, dans des conditions expérimentales particulières en conditions de faible absorption, d'approcher de manière qualitative la photocinétique et l'efficacité des photoréactions étudiées. De plus, le solvatochromisme des molécules **1** et **2** a aussi été analysé et la photocinétique en fonction de la nature du solvant étudiée. Il apparaît qu'un mélange de solvant **acétonitrile/eau** conduit aux photocinétiques les plus rapides. Nous avons aussi appréhendé l'influence de la longueur d'onde d'irradiation sur l'efficacité de la photocyclisation : des résultats préliminaires montrent qu'une irradiation à 329 nm permettrait une photoréaction plus

efficace qu'à la longueur d'onde d'irradiation plus communément choisie par notre équipe à 344 nm. Nous avons également étudié la possibilité de réaliser une photoréaction sur des dérivés de prodrogues **1** où le chromophore quinoléine est remplacé par une benzo[h]quinoléine plus étendue. Les résultats montrent que la photocyclisation peut avoir lieu, mais semble bien plus lente comparée à son équivalent quinoléine. Ce chapitre nous a aussi permis de postuler un mécanisme plausible pour cette photoréaction.

Dans le deuxième chapitre, deux stratégies d'ingénierie moléculaires ont été envisagées afin de permettre de déclencher la photoréaction dans un domaine spectral biocompatible : la première consiste à greffer des groupements auxochromes sur la plateforme des prodrogues **1** de sorte à décaler le spectre d'absorption des dérivés vers des longueurs d'onde plus élevées dans le visible ou le rouge. Les molécules cibles **78** et **79** pourraient ensuite être irradiées à 1 ou 2 photons. La synthèse d'équivalents monomériques a été conduite et a permis de déterminer que le groupement auxochrome choisi pour **78** et **79** permettrait un décalage bathochrome des maximas d'absorption d'environ 50 nm. Des difficultés synthétiques, notamment pour conduire les réactions de couplage sur les équivalents dimériques dérivés de **1** par inhibition quasi-systématique des catalyseurs métalliques employés a entravé notre avancée sur ces synthèses mais nous avons désormais identifié une stratégie synthétique à partir du catalyseur PEPPSI intéressante. La deuxième stratégie s'inspire quant à elle du principe de PDTX consistant à utiliser une source de rayons X pour générer une activité cytotoxique par génération d'oxygène singulet. Par une collaboration en interne dans notre laboratoire, nous proposons donc de greffer des dérivés de prodrogue **1** sur des nanoscintillateurs à base de lanthanides. Ces nanoparticules sont capables de convertir un rayonnement incident par rayons X en une irradiation UV qui pourrait permettre de générer la photoréaction sur des prodrogues greffées à leur surface. Des molécules cibles **92**, **93** et **94** portant des groupements phosphonates et catéchol ont été identifiées et sont en cours de synthèse.

Enfin, une dernière approche s'inspirant des principes de la thérapie combinée avec association de plusieurs agents chimiothérapeutiques et greffage de fonctions de ciblage a été étudiée. En effet, nous avons envisagé utiliser la prodrogue **1** comme une photocage permettant la libération simultanée de 3 molécules à partir d'un seul équivalent de cette prodrogue. En particulier, les différents liens photolabiles envisagés au chapitre 1 permettraient de "cager" des anticancéreux tels que la doxorubicine ou le chlorambucil par exemple. Nous avons finalement synthétisé, par une approche originale utilisant la chimie click, deux dérivés portant des groupements de ciblage : le dérivé **1r** porte des molécules de biotine destinées à favoriser une accumulation préférentielle dans les cellules tumorales, et le dérivé **1s** est greffé avec des groupements TAT permettant une meilleure internalisation cellulaire et un ciblage des noyaux. La synthèse de dérivés portant des groupements TPP⁺ ciblant les mitochondries est possible, mais les purifications de ces composés très polaires sont encore à améliorer.

Les propriétés biologiques des dérivés **1r** et **1s** sont actuellement en cours d'étude en collaboration avec l'équipe de M. Deiana à Varsovie en Pologne.

La figure 167 résume les prodrogues **1** synthétisées et irradiées pour la première fois dans cette thèse.

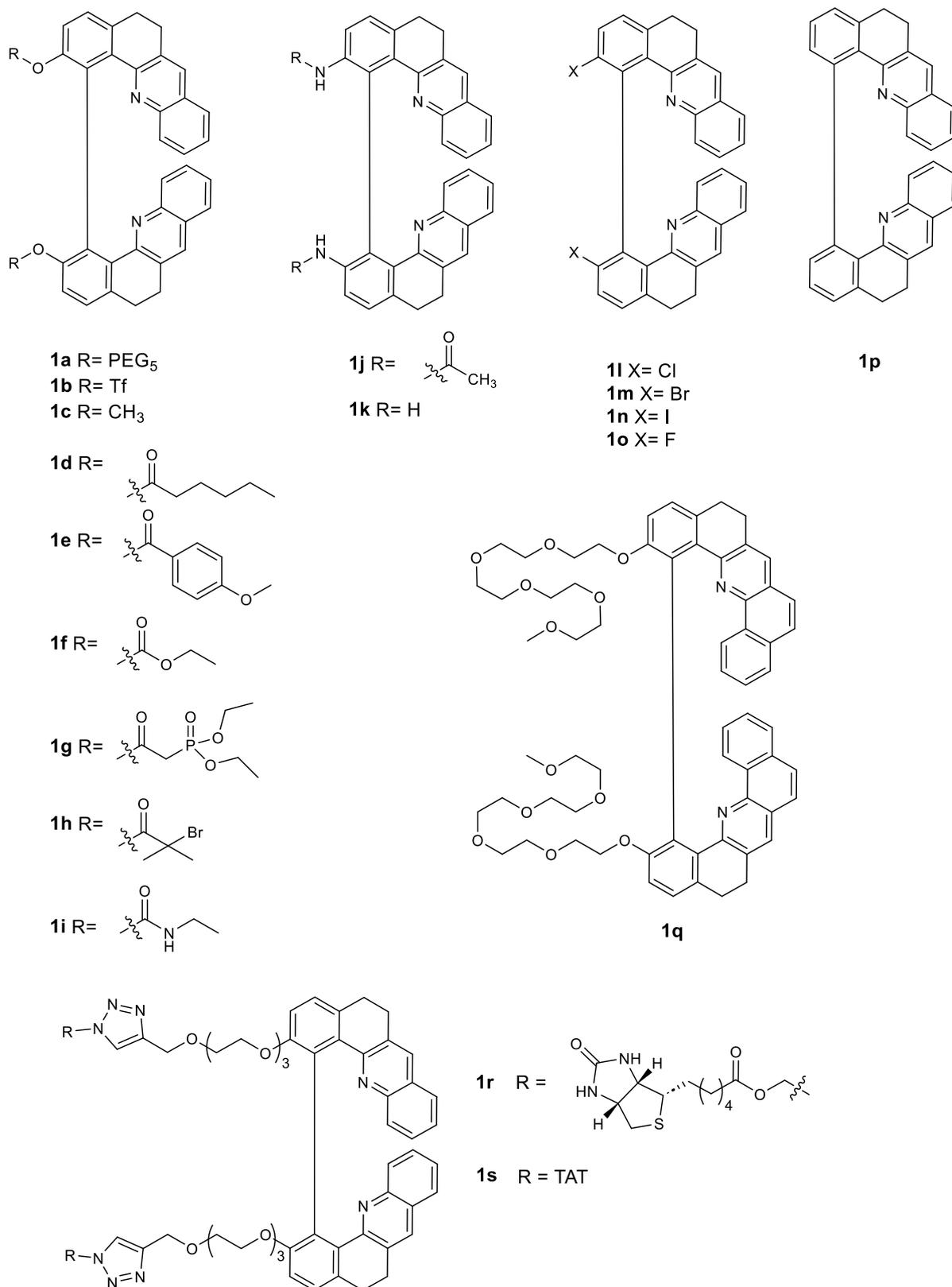


Figure 167. Résumé des prodrugs **1** dont la photoconversion a été étudiée.

Plusieurs molécules plateformes décrites à la figure 168 portant des fonctions libres réactives ont aussi été synthétisées et permettraient d'élargir la famille de nouvelles prodrugs **1** à l'avenir.

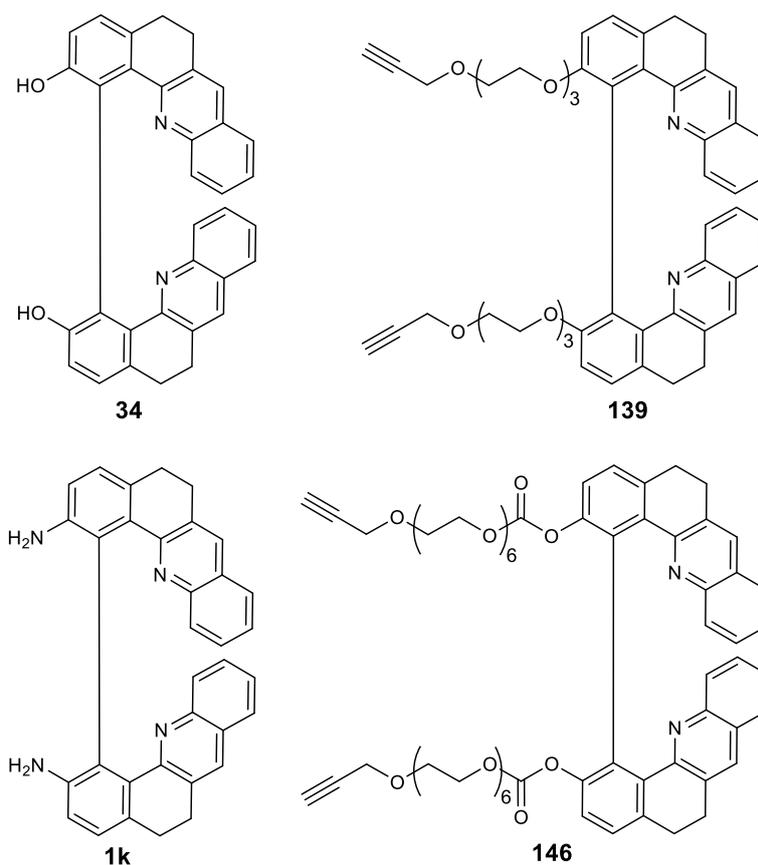


Figure 168. Plateformes stratégiques pour le développement de nouvelles prodrogues **1** à l'avenir.

Concernant les perspectives de ces travaux, nous proposons d'abord à court terme d'achever la synthèse des dérivés cibles **78**, **79**, **92**, **93**, **94** puis d'étudier leurs propriétés photochimiques (par irradiation à 1 ou 2 photons) mais aussi de les greffer sur des nanoparticules scintillatrices (pour **92**, **93** et **94**). Nous envisageons également de trouver une méthode de purification du dérivé **143** ciblant les mitochondries puis de tester ses propriétés photophysiques et biologiques sur cellules vivantes.

À plus long terme, il nous semble pertinent d'utiliser les plateformes décrites à la figure 168 pour étendre encore davantage les familles de prodrogues **1** pouvant être synthétisées notamment en y greffant de nouveaux groupements de ciblage d'organites, ou des nouvelles drogues anticancéreuses dans le cadre du développement de la plateforme **1** comme photocage. La synthèse de nouveaux dérivés avec des chromophores plus étendus est aussi envisagée afin de développer de nouveaux dérivés diazonia dont l'interaction avec les G4 pourrait être plus forte.

Une stratégie additionnelle qui nous semble très intéressante dans le cadre de ce projet consiste à développer des dérivés de **1** dissymétriques et portant deux bras photolabiles différents et/ou une seule fonction photolabile sur un seul des bras afin d'observer si la synthèse d'un azonia simple serait possible. Des propositions de structures associées sont données dans cette thèse aux figures 4, 79 et 127.

De manière plus générale sur cette photoréaction (et au delà des applications biologiques proposées de ces travaux), nous prévoyons également de déterminer plus précisément le mécanisme de la réaction par des expériences d'absorption transitoire appuyées par des modélisations de chimie quantique. La synthèse de nouveaux dérivés de **1** substitués par un hydrogène au niveau de la position du groupe partant est aussi à envisager dans le futur pour tenter de déclencher la photoréaction par voie électrochimique.

Partie expérimentale

1. General remarks

All experiments were conducted under normal atmospheric conditions. Most of reagents were used as received, without further purification, unless otherwise specified. Anhydrous solvents were dried over molecular sieves or were obtained with a drying solvent station by passage through an activated alumina column followed by an argon flush. Experiments under micro-waves were run with a Biotage Initiator 2.5 microwave synthesizer. Analytical thin layer chromatography was performed on glass plates coated with 0.25-mm 230-400 mesh silica gel containing a fluorescent indicator. Column chromatography was performed using silica gel (spherical neutral, particle's size of 63-210 μm).

NMR spectra (^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P) were recorded at 400.14 MHz or 300.13 MHz (^1H), 100.62 MHz (^{13}C), 161.98 MHz (^{31}P) or 282.40 MHz (^{19}F) with a Bruker Avance III 400 MHz spectrometer equipped with a Prodigy broad band probe or a Bruker Avance III 300 MHz spectrometer. Data were listed in parts per million (ppm) and were reported relative to tetramethylsilane. Residual solvent peaks were used as internal standard. The ^1H spectra were calibrated so that the solvent peak is at 7.26 ppm in CDCl_3 , 1.94 ppm in CD_3CN , 2.50 ppm in DMSO-d_6 and 3.31 ppm in MeOD. The ^{13}C spectra were calibrated so that the solvent peak is at 77.16 ppm in CDCl_3 , 1.32 ppm in CD_3CN , 39.52 ppm in DMSO-d_6 and 49.00 ppm in MeOD.

Low resolution mass spectrometry Low resolution mass spectra were recorded on a 1260 infinity LC/MS spectrometer equipped with a 6120 quadrupole.

HRMS-ESI mass spectra were recorded in positive-ion mode (or negative) on a hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometer with an Electrospray Ionization (ESI) ion source by the Mass Spectrometry Center, Institute of Chemistry, Villeurbanne.

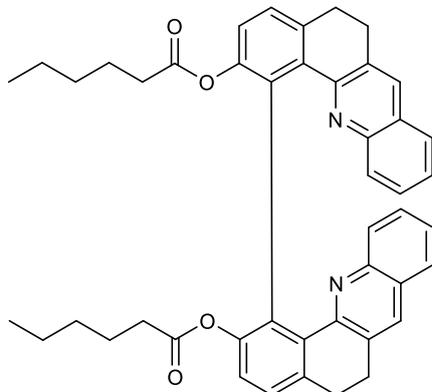
UV-Vis spectra were recorded on Jasco V-650 and Chirascan spectrophotometers, respectively, at room temperature, and using a 1- or 0.2-cm path length quartz cells. Spectra were measured in the 220-450 nm wavelength range with an 0.5 nm increment and a 1 s integration time. Spectra were processed with Chirascan software, baseline-corrected.

Emission spectra were measured using Horiba-Jobin-Yvon Fluorolog-3 fluorimeter. The luminescence was excited by unpolarized light from a 450 W xenon continuous wave (CW) lamp and detected at an angle of 90° for measurements of dilute solutions (10 mm quartz cuvette) either by using a Hamamatsu R928, or by using a nitrogen-cooled InGAs detector. Spectra were corrected for both excitation source light-intensity variation and emission spectral responses.

List of molecules already described in the literature : **4**,²³ **1a**,²³ **1b**,²³ **1c**,^{25,88} **1q**,²⁵ **36**,⁹⁵ **37**,^{462,463} **38**,^{462,463} **45**,²²⁶ **69a**,²²⁶ **71**,^{25,88} **72**,^{25,88} **80**,²²⁵ **81**,²²⁵ **83**,²²⁷ **91**,⁴⁵⁶ **138**,⁴⁵⁷ **141**,⁴⁵⁸ **144**,⁴⁵⁶ **145**,⁴⁵⁷

2. Synthesized compounds

1d - 5,5',6,6'-tetrahydro-[1,1'-bibenzo[c]acridine]-2,2'-diyl dihexanoate

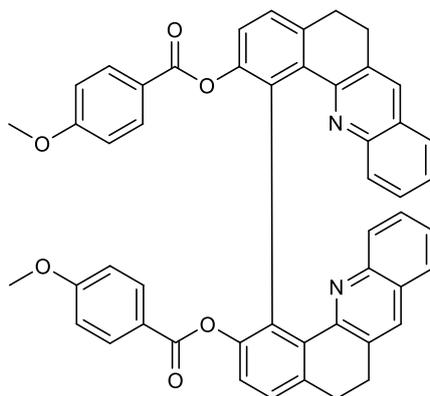


Under argon at 0°C, hexanoyl chloride (85 μ L, 0.66 mmol) is added dropwise to a solution of **34**²³ (54.2 mg, 0.11 mmol) and pyridine (35 μ L) in CH₂Cl₂ (2.2 mL) and the solution is stirred during three hours at room temperature. The resultant solution is then washed with NH₄Cl (3x10mL) and NaOH (1M, 3x10mL). After drying over Na₂SO₄, the solution is concentrated under reduced pressure to give the crude product, which is purified by chromatography over silica gel eluted with a gradient of CH₂Cl₂/Et₂O from 99:1 to 96:4, giving a pale yellow solid (14.8 mg, 20%).

¹H-NMR (400.14 MHz, CDCl₃): δ = 0.79 (6H, t, J = 6.93 Hz), 1.21 (12H, m, J = 4.49 Hz), 1.46 (4H, m, J = 3.59 Hz), 1.96 (2H, m, J = 6.30 Hz), 2.28 (4H, t, J = 7.57 Hz), 2.55 (2H, m, J = 4.83 Hz), 2.77 (4H, q, J = 4.45 Hz), 7.24 (2H, q, J = 3.50 Hz), 7.32 (6H, q, J = 8.22 Hz), 7.38 (2H, m, J = 2.76 Hz), 7.43 (2H, s), 7.48 (2H, d, J = 7.95 Hz).

¹³C-NMR (100.62 MHz, CDCl₃): δ = 14.03 (CH₃), 22.48 (CH₂), 24.52 (CH₂), 28.93 (CH₂), 29.33 (CH₂), 31.32 (CH₂), 34.50 (CH₂), 123.13 (CH), 125.87 (CH), 126.32 (CH), 126.54 (CH), 126.84 (Cq), 127.86 (CH), 129.88 (CH), 130.90 (Cq), 131.52 (Cq), 131.79 (CH), 134.55 (Cq), 137.27 (Cq), 146.62 (Cq), 148.95 (Cq), 153.12 (Cq), 172.02 (Cq).

HMRS (ESI) [M+H]⁺ : calcd. For C₄₆H₄₅N₂O₄; 689.3374 found : 689.3372.

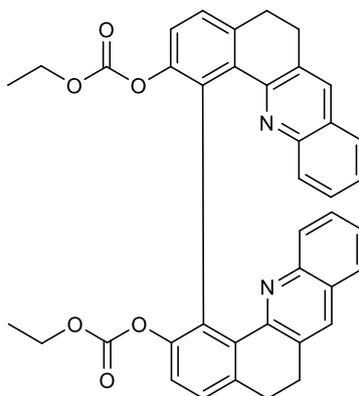
1e - 5,5',6,6'-tetrahydro-[1,1'-bibenzo[c]acridine]-2,2'-diyl bis(4methoxybenzoate)

Under argon at 0°C, 4-methoxybenzoyl chloride (141.0 mg, 0.84 mmol) is added dropwise to a solution of **34**²³ (101.8 mg, 0.21 mmol) and pyridine (70 μ L) in CH₂Cl₂ (2.2 mL) and the solution is stirred during three hours at room temperature. The resultant solution is then washed with NH₄Cl (3x10mL) and NaOH (1M, 3x10mL). After drying over Na₂SO₄, the solution is concentrated under reduced pressure to give the crude product, which is purified by chromatography over silica gel eluted with a gradient of CH₂Cl₂/Et₂O from 100:0 to 90:10, giving a brown solid (59.1 mg, 37%).

¹H-NMR (400.14 MHz, CDCl₃): δ = 2.58 (4H, m, J = 5.88 Hz), 2.90 (4H, m, J = 4.84 Hz), 3.81 (6H, s), 6.76 (4H, d, J = 8.92 Hz), 7.30 (6H, M), 7.39 (4H, m), 7.53 (4H, m), 7.59 (2H, s), 7.65 (4H, d, J = 8.9 Hz).

¹³C-NMR (100.62 MHz, CDCl₃): δ = 29.27 (CH₂), 29.49 (CH₂), 55.50 (CH₃), 113.46 (2xCH), 122.61 (Cq), 122.81 (CH), 125.85 (CH), 126.36 (CH), 126.40 (CH), 127.05 (Cq), 127.85 (CH), 129.95 (CH), 131.47 (Cq), 131.60 (Cq), 132.06 (CH), 132.20 (2xCH), 134.41 (Cq), 137.11 (Cq), 146.89 (Cq), 148.56 (Cq), 153.30 (Cq), 163.38 (Cq), 163.89 (Cq).

HMRS (ESI) [M+H]⁺ : calcd. For C₅₀H₃₇N₂O₆; 761.2646 found : 761.2640.

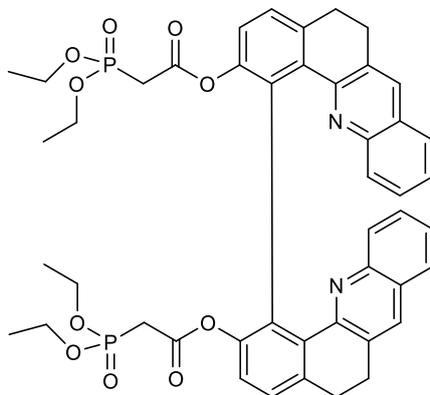
1f - diethyl (5,5',6,6'-tetrahydro-[1,1'-bibenzo[c]acridine]-2,2'-diyl) dicarbonate

At 0°C, ethyl chloroformate (36 μ L, 0.378 mmol) is added dropwise to a solution of **34**²³ (30 mg, 0.061 mmol) and pyridine (154 μ L, 1.909 mmol) in CH₂Cl₂ (1.2 mL) and the solution is kept under stirring overnight at room temperature. The resultant solution is then washed with NH₄Cl (3x5mL) and NaOH (1M, 3x5mL). After drying over Na₂SO₄, the solution is concentrated under reduced pressure to give the crude product, which is purified by chromatography over silica gel eluted with a gradient of CH₂Cl₂/Et₂O from 100:0 to 1:1, giving a yellow solid (10 mg, 26%).

¹H-NMR (400.14 MHz, CDCl₃): δ = 1.18 (6H, t, J = 7.1 Hz), 2.20-2.24 (2H, m), 2.65-2.71 (2H, dt, J = 14.5, 5.3 Hz), 2.84 (4H, m), 4.07 (4H, q, J = 7.1 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.26-7.32 (2H, m), 7.34-7.39 (6H, m), 7.48-7.50 (4H, m).

¹³C-NMR (100.62 MHz, CDCl₃): δ = 14.23 (CH₃), 29.08 (CH₂), 29.42 (CH₂), 64.32 (CH₂), 122.30 (CH), 125.87 (CH), 126.32 (CH), 126.91 (Cq), 127.00 (CH), 127.80 (CH), 129.89 (CH), 130.38 (Cq), 131.52 (Cq), 131.88 (CH), 134.51 (Cq), 137.61 (Cq), 146.67 (Cq), 149.21 (Cq), 153.09 (Cq), 153.40 (Cq).

HMRS (ESI) [M+H]⁺ : calcd. for C₄₀H₃₃N₂O₆, 637.2333; found, 637.2340.

1g - 5,5',6,6'-tetrahydro-[1,1'-bibenzo[c]acridine]-2,2'-diyl bis(2-(diethoxyphosphoryl)acetate)

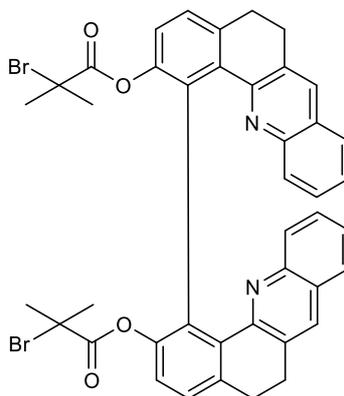
Under argon at 0°C, diethyl (2-chloro-2-oxoethyl)phosphonate **36**⁹⁵ (438 mg, 2.037 mmol) is added dropwise to a solution of **34** (171 mg, 0.347 mmol) and pyridine (123 μ L, 1.525 mmol) in CH₂Cl₂ (7.7 mL) and the solution is kept under stirring for 50 minutes at room temperature. The resultant solution is then washed twice with NH₄Cl and three times with NaOH 1M. After drying over Na₂SO₄, the solution is concentrated under reduced pressure to give the crude product, which is purified by chromatography over silica gel eluted with a gradient of CH₂Cl₂/acetone from 9:1 to 3:7, giving a beige solid (167 mg, 57%).

¹H NMR (400.14 MHz, CDCl₃): δ = 1.1 (6H, td, J = 7.1, 2.4 Hz), 1.6 (1H, td, J = 14.6, 8.5 Hz), 2.3 (1H, td, J = 14.6, 4.3 Hz), 2.58 (2H, dd, J = 9.1, 4.3 Hz), 2.87 (1H, dd, POCH₂COO, J = 14.4, 40.2 Hz), 2.94 (1H, dd, POCH₂COO, J = 14.5, 40.2 Hz), 3.88-4.02 (4H, m), 7.07 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.13-7.20 (2H, m), 7.23-7.28 (3H, m), 7.35 (1H, dd, J = 8.1, 1.0 Hz).

¹³C NMR (100.62 MHz, CDCl₃): δ = 16.35 (2 x POCH₂CH₃, d, $^3J_{P-C}$ =6.28 Hz), 28.65 (2 x CH₂), 29.21 (2x CH₂), 34.24 (2 x POCH₂COO, d, $^1J_{P-C}$ =133.10 Hz), 62.73 (POCH₂CH₃, d, J =6.15 Hz), 62.90 (POCH₂CH₃, d, J =6.21 Hz), 122.81 (2xCH), 125.97 (2xCH), 126.31 (2xCH), 126.75 (2xCq), 126.95 (2xCH), 127.91 (2xCH), 129.72 (2xCH), 130.17 (2xCq), 131.47 (2xCq), 131.75 (2xCH), 134.72 (2xCq), 137.87 (2xCq), 146.45 (2xCq), 148.89 (2xCq), 152.75 (2xCq), 164.84 (Cq, d, $^2J_{P-C}$ =6.07 Hz, POCH₂COO).

³¹P-NMR (161.98 MHz, CDCl₃): δ = -19,58.

HMRS (ESI) [M+H]⁺ : calcd. For C₄₆H₄₇N₂O₁₀P₂; 849.2700 found : 849.2701.

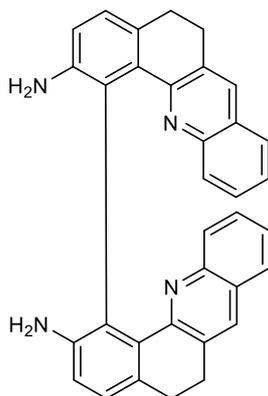
1h - 5,5',6,6'-tetrahydro-[1,1'-bibenzo[c]acridine]-2,2'-diyl bis(2-bromo-2-methylpropanoate)

Under argon at 0°C, 2-bromoisobutyryl bromide (225 μ L, 1.81 mmol) is added dropwise to a solution of **34**²³ (233 mg, 0.45 mmol) and pyridine (148 μ L, 1.834 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) and the solution is kept under stirring for 2h30 at room temperature. The resultant solution is then washed three times with NH_4Cl and five times with NaOH 1M. After drying over Na_2SO_4 , the solution is concentrated under reduced pressure to give the final product, a beige solid (295 mg, 83%).

¹H NMR (400.14 MHz, CDCl_3): δ = 1.51 (6H, s), 1.72 (6H, s), 2.80-2.86 (2H, m), 2.92-3.04 (6H, m), 7.19 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.29 (2H, ddd, J = 7.5, 6.8, 1.2 Hz), 7.35-7.39 (4H, m, J = 2.8 Hz), 7.54 (2H, dd, J = 8.2, 1.0 Hz), 7.68 (2H, s).

¹³C NMR (100.62 MHz, CDCl_3): δ = 29.33 (CH_2), 29.45 (CH_2), 29.89 (CH_3), 30.35 (CH_3), 56.20 (Cq), 121.96 (CH), 125.81 (CH), 126.33 (CH), 126.56 (CH), 126.89 (Cq), 127.77 (CH), 129.66 (CH), 130.80 (Cq), 131.14 (Cq), 132.22 (CH), 134.65 (Cq), 137.34 (Cq), 146.67 (Cq), 147.77 (Cq), 152.94 (Cq), 169.40 (Cq).

HMRS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd. For $\text{C}_{42}\text{H}_{35}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_4$, 789.0958; found, 789.0953.

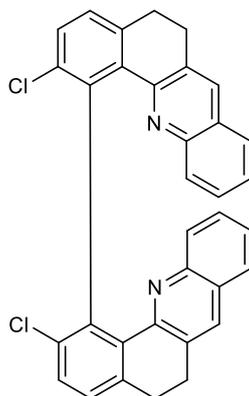
1k - 5,5',6,6'-tetrahydro-[1,1'-bibenzo[c]acridine]-2,2'-diamine

A solution of 6,5 g (11,2 mmol) of compound **1j** dissolved in 210 ml of methanol and 70 ml of HCl_{conc} was stirred at 90°C overnight. Methanol was evaporated and at the pH is adjust to 10 by careful addition of NaOH 10 M at 0°C . The solution is washed with CH_2Cl_2 and the organic phase is dried over Na_2SO_4 , the solution is concentrated under reduced pressure. The product precipitate upon stirring in Et_2O for 3 hours. The solid was filtered off and washed with Et_2O to give 4.3g of a pure solid (80%).

$^1\text{H-NMR}$ (400.14 MHz, CDCl_3): δ = 1.92-2.00 (2H, m), 2.53 (2H, dt, J = 14.4, 4.32 Hz), 2.58-2.74 (4H, m), 3.89 (4H, bs), 6.95 (1H, d, J = 7.94 Hz), 7.13 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.26-7.31 (4H, m), 7.38 (2H, ddd, J = 8.7, 6.9, 1.4 Hz), 7.43 (2H, s), 7.48 (2H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 MHz, CDCl_3): δ = 29.24 (CH_2), 29.61 (CH_2), 116.69 (CH), 125.53 (CH), 125.65 (Cq), 126.28 (CH), 126.69 (Cq), 127.09 (CH), 127.56 (CH), 129.68 (CH), 131.51 (Cq), 131.57 (CH), 132.28 (Cq), 133.62 (Cq), 145.44 (Cq), 146.79 (Cq), 154.27 (Cq).

HRMS (APCI) $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd. for $\text{C}_{34}\text{H}_{27}\text{N}_4$, 491.2230; found, 491.2221.

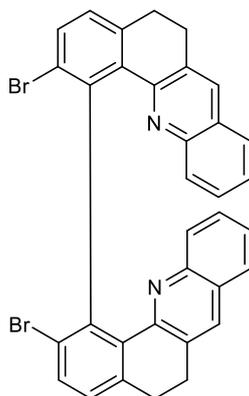
1l - 2,2'-dichloro-5,5',6,6'-tetrahydro-1,1'-bibenzo[c]acridine

NaNO_2 (66 mg, 0.96 mmol) dissolved in water (1 mL) was added to an ice-cold solution of **1k** (157 mg, 0.32 mmol) in HCl_{conc} (1 mL) over a period of 5 minutes. The resultant cold solution was then added slowly to an ice-cold solution of CuCl (108 mg, 1.09 mmol) in HCl_{conc} (1 mL), whereafter the resultant solution was stirred at room temperature for 2 hours and at 60° C for 30 minutes. After cooling at 0° C, the reaction mixture was extracted 3 times by CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by chromatography over silica gel with a gradient of $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ from 100:0 to 95:5, giving a yellow solid (55 mg, 32%).

$^1\text{H-NMR}$ (400.14 MHz, CDCl_3): δ = 2.29 (2H, m), 2.74 (2H, dt, J = 14.4, 5.4 Hz), 2.93-2.81 (4H, m), 7.17 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.29-7.32 (4H, m), 7.38 (2H, ddd, J = 9.33, 6.88, 1.37 Hz), 7.48-7.56 (6H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 MHz, CDCl_3): δ = 29.09 (CH_2), 29.51 (CH_2), 126.02 (CH), 126.43 (CH), 126.94 (Cq), 127.49 (CH), 127.92 (CH), 129.59 (CH), 129.72 (CH), 131.51 (Cq), 132.12 (CH), 134.64 (Cq), 134.76 (Cq), 138.84 (Cq), 139.68 (Cq), 146.61 (Cq), 152.88 (Cq).

HMRS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd. For $\text{C}_{34}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_2$; 529.1233 found : 529.1229.

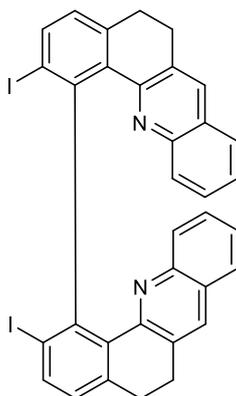
1m - 2,2'-dibromo-5,5',6,6'-tetrahydro-1,1'-bibenzo[c]acridine

NaNO₂ (21 mg, 0.31 mmol) dissolved in water (0.5 mL) was added to an ice-cold solution of **1k** (50 mg, 0.10 mmol) in HBr_{conc} (0.5 mL) over a period of 5 minutes. The resultant cold solution was then added slowly to an ice-cold solution of CuBr (50 mg, 0.35 mmol) in HBr_{conc} (0.5 mL), whereafter the resultant solution was stirred at room temperature for 2 hours and at 60° C for 30 minutes. The reaction was followed by mass spectroscopy. After cooling at 0°C, the reaction mixture was extracted 3 times by CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by chromatography over silica gel with a gradient of CH₂Cl₂/EtOAc from 100:0 to 98:8, giving a yellow solid (16 mg, 25%).

¹H-NMR (400.14 MHz, CDCl₃): δ = 2.43-2.54 (2H, m), 2.87 (6H, m), 7.17 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.30 (2H, t, J = 7.0 Hz), 7.38 (2H, t, J = 7.37 Hz), 7.52 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.58 (2H, s), 7.70 (2H, d, J = 8.0 Hz).

¹³C-NMR (100.62 MHz, CDCl₃): δ = 29.17 (CH₂), 29.64 (CH₂), 126.02 (CH), 126.45 (CH), 126.99 (Cq), 127.74 (CH), 127.90 (CH), 129.72 (CH), 131.44 (Cq), 132.17 (CH), 132.67 (CH), 135.07 (Cq), 139.37 (Cq), 143.21 (Cq), 146.64 (Cq), 152.72 (Cq).

HRMS (APCI) [M+H]⁺ : calcd. for C₃₄H₂₃Br₂N₂, 617.0223; found, 617.0217.

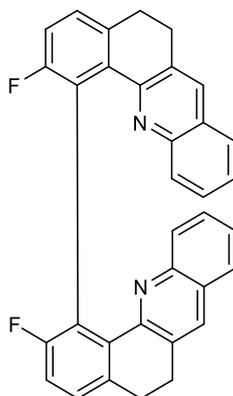
1n - 2,2'-diiodo-5,5',6,6'-tetrahydro-1,1'-bibenzo[c]acridine

NaNO₂ (16 mg, 0.23 mmol) dissolved in water (0.5 mL) was added to an ice-cold solution of **1k** (50 mg, 0.10 mmol) in HCl_{conc} (1 mL) over a period of 5 minutes. The resultant cold solution was then added slowly to an ice-cold solution of KI (60 mg, 0.36 mmol) in HI_{conc} (0.5 mL), whereafter the resultant solution was stirred at room temperature for 2 hours and at 60° C for 30 minutes. Mass spectrometry (MS) used to monitor the conversion showed only the mono-iodo product. Thus, additional NaNO₂ (16 mg, 0.23 mmol) dissolved in water (0.5 mL) was added and the reaction medium was stirred for 1 hour until the expected product was observed by MS. After cooling at 0°C, water was added in the reaction mixture and the aqueous phase was removed. Then, acetone was added in the round-bottom flask to collect the product. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by chromatography over silica gel with a gradient of EP/Acetone from 98:2 to 1:1, giving a yellow solid (25 mg, 34%).

¹H-NMR (400.14 MHz, CDCl₃): δ = 2.68-2.77 (2H, m), 2.88-3.02 (6H, m), 7.07 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.29 (2H, ddd, J = 8.4, 6.8, 1.3 Hz), 7.37 (2H, ddd, J = 8.3, 8.2, 1.5 Hz), 7.53 (2H, dd, J = 8.0, 1.0 Hz), 7.64 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 7.9 Hz).

¹³C NMR (100.62 MHz, CDCl₃): δ = 29.29 (CH₂), 29.77 (CH₂), 103.37 (Cq), 125.98 (CH), 126.46 (CH), 127.05 (Cq), 127.87 (CH), 128.07 (CH), 129.68 (CH), 131.30 (Cq), 132.22 (CH), 135.26 (CH), 139.26 (Cq), 140.18 (Cq), 146.65 (Cq), 149.80 (Cq), 152.42 (Cq).

HRMS (APCI) [M+H]⁺ : calcd. for C₃₄H₂₃I₂N₂, 712.9945; found, 712.9948.

1o - 2,2'-difluoro-5,5',6,6'-tetrahydro-1,1'-bibenzo[c]acridine

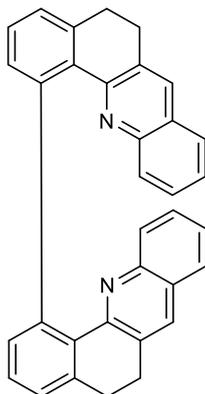
45²²⁶ (129 mg, 1.06 mmol, 4.2 eq) and potassium tert-butoxide (405 mg, 7.22 mmol, 29 eq) are added to a solution of compound **42d** (81 mg, 0.25 mmol) in EtOH (10 mL) and the solution is heated to 80°C for 1 night. After cooling, the solvent was evaporated and water and CH₂Cl₂ are added. The aqueous phase is extracted 3 times with CH₂Cl₂. After drying over Na₂SO₄, the solution is concentrated under reduced pressure to give the crude product, which is purified by chromatography over silica gel eluted with a gradient of CH₂Cl₂/EtOAc from 100:0 to 95:5, giving a yellow solid (100 mg, 81 %).

¹H-NMR (400.14 MHz, CD₃CN) : δ = 1.89 (2H, m, J = 1.1 Hz), 2.58 (2H, td, J = 4.5, 14.9 Hz), 2.76 (4H, m), 7.13 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.31 (2H, t, J = 8.9 Hz), 7.42 (6H, m), 7.58 (4H, m).

¹³C-NMR (100.62 MHz, CDCl₃): δ = 28.85 (CH₂), 29.07 (CH₂), 115.79 (CH, d, J=23.50 Hz), 126.03 (CH), 126.48 (CH), 126.94 (Cq), 127.71 (CH, d, J=8.79 Hz), 127.97 (CH), 129.68 (CH), 131.59 (Cq), 132.05 (CH), 134.70 (Cq), 135.94 (Cq), 146.46 (Cq), 152.98 (Cq), 159.67 (Cq), 162.05 (Cq).

¹⁹F-NMR (CD₃CN): δ = -117.76.

HMRS (ESI) [M+H]⁺ : calcd. for C₃₄H₂₃F₂N₂; 497.1824 found : 497.1826.

1p - 2,2'-difluoro-5,5',6,6'-tetrahydro-1,1'-bibenzo[c]acridine

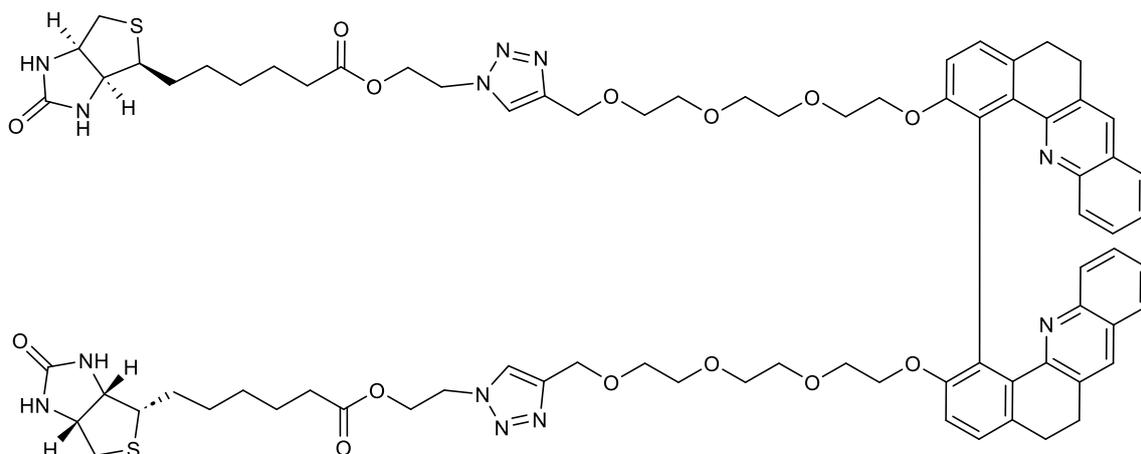
NaNO₂ (15 mg, 0.22 mmol) dissolved in water (0.42 mL) was added with to an ice-cold solution of **1k** (54 mg, 0.11 mmol) in a solution of HCl (0.71g dissolved in 0,34 mL of water) over a period of 5 minutes. After stirring for 1 hour at 0°C, a solution of H₃PO₂ (276 mg, 0.22 mL, 4.18 mmol) in water (0.21 mL) is added slowly, whereafter the resultant solution was stirred at 0°C for 30 minutes. After addition of water, the reaction mixture was extracted 3 times by CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by chromatography over silica gel with a gradient of CH₂Cl₂/EtOAc from 100:0 to 9:1, giving a green solid (7 mg, 14%).

¹H-NMR (400.14 MHz, CDCl₃): δ = 1.46 (4H, td, J = 21.4, 5.3 Hz), 2.24 (2H, dt, J = 14.5, 6.6 Hz), 2.66-2.54 (4H, m), 7.19-7.24 (4H, d, J = 8.0 Hz), 7.26 (2H, d, J = 7.1 Hz), 7.32 (2H, td, J = 7.5, 0.8 Hz), 7.40 (2H, ddd, J = 8.4, 7.0, 1.2 Hz), 7.46 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.54-7.58 (2H, m), 7.66 (2H, d, J = 7.5 Hz).

¹³C-NMR (100.62 MHz, CDCl₃): δ = 28.01 (CH₂), 29.28 (CH₂), 125.59 (CH), 125.92 (CH), 126.33 (CH), 126.70 (Cq), 127.68 (CH), 129.43 (CH), 129.67 (CH), 130.26 (CH), 131.46 (CH), 131.84 (Cq), 132.86 (Cq), 140.08 (Cq), 143.31 (Cq), 146.02 (Cq), 153.46 (Cq).

HRMS (APCI) [M+H]⁺ : calcd. for C₃₄H₂₅N₂, 461.2012; found, 461.2009.

1r

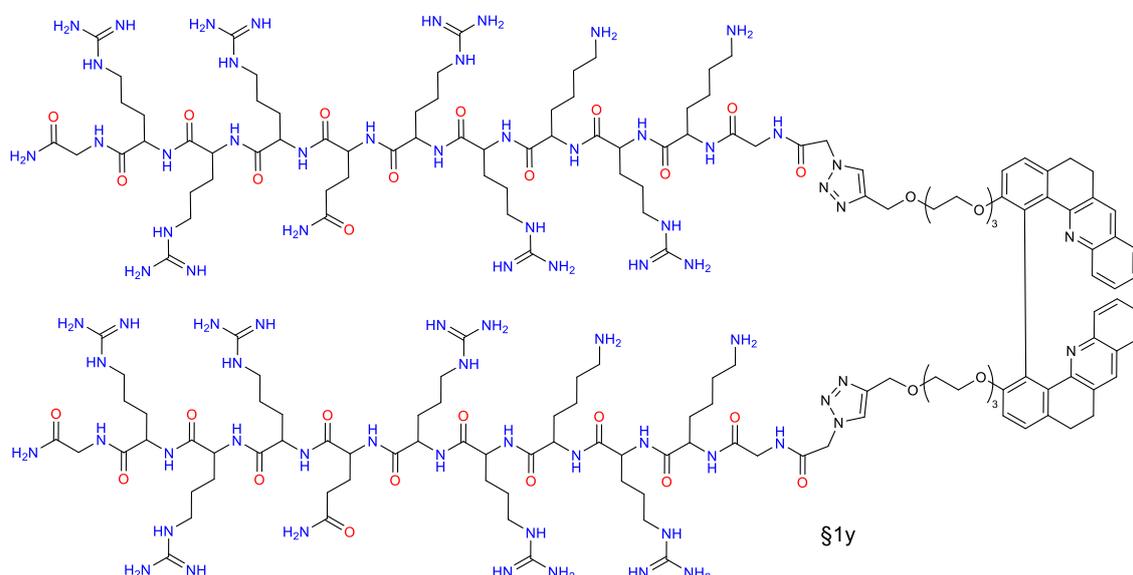


A solution of CuSO₄ (12 mg, 0,07 mmol) and sodium ascorbate (7 mg, 0,04 mmol) in THF/tBuOH/H₂O 2/3/5 (0,5 mL) was added to a solution of **139** (110 mg, 0,132 mmol) and **141**⁴⁵⁸ (100 mg, 0,319 mmol) in THF/tBuOH/H₂O 2/3/5 (1 mL). The resulting mixture is stirred overnight for 2 days, and then concentrated *in vacuo*. The residue is kept under the hood for one week which led to a color change. A brown solid was obtained (168 mg, 87%).

¹H-NMR (400.14 MHz, CDCl₃): δ = 1.34-1.96 (16H, m, -OCO-CH₂-(CH₂)₄-), 2.26-2.34 (6H, m, -C_{Ar}-CH₂-CH₂-C_{Ar}- + -OCO-CH₂-), 2.45-2.52 (2H, m, -C_{Ar}-CH₂-CH₂-C_{Ar}-) 2.65-2.74 (4H, m, -C_{Ar}-CH₂-CH₂-C_{Ar}-), 2.83-2.94 (4H, m, -S-CH₂-CH-), 3.05-3.11 (2H, m, -S-CH-CH₂), 3.29-3.72 (20H, m, -O-CH₂-CH₂-O-), 4.10 (4H, m, -C_{Ar}-O-CH₂-), 4.24-4.28 (2H, m, -NH-CH-), 4.53-4.72 (14H, m, -COO-CH₂-CH₂-N- + -C_{Ar}-CH₂-O- + -NH-CH-), 5.30 (2H, bs, NH), 6.23 (2H, bs, NH), 7.08 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.28 (2H), 7.33-7.42 (4H), 7.46 (2H, m), 7.67 (2H, s, -N-CH-CH-).

¹³C-NMR (100.62 MHz, DMSO-d₆): δ = 24.77 (2xCH₂), 28.28 (CH₂), 28.37 (CH₂), 29.25 (2xCH₂, -C_{Ar}-CH₂-CH₂-C_{Ar}-), 33.75 (CH₂), 40.68 (CH₂, -S-CH₂-CH-), 49.21 (CH₂, -COO-CH₂-CH₂-N-), 55.63 (CH, -S-CH-CH₂-), 60.22 (CH, -NH-CH-), 62.06 (CH, -NH-CH-), 62.41 (CH₂, -COO-CH₂-CH₂-N-), 64.70 (CH₂, -N-CH-CH₂-O-), 69.83 (2xCH₂, -(O-CH₂-CH₂)₃-), 69.90 (CH₂, -(O-CH₂-CH₂)₃-), 70.48 (CH₂, -(O-CH₂-CH₂)₃-), 70.61 (CH₂, -(O-CH₂-CH₂)₃-), 70.66 (CH₂, -(O-CH₂-CH₂)₃-), 123.59 (CH, -N-CH-CH-), 115.05 (CH), 125.67 (CH), 126.38 (CH), 126.66 (CH), 127.68 (CH), 129.58 (CH), 130.58 (Cq), 131.54 (CH), 132.13 (Cq), 133.56 (2xCq), 145.56 (Cq), 146.45 (Cq), 153.86 (Cq), 157.45 (Cq), 163.92 (Cq, -NH-CO-NH-), 173.23 (-CH₂-COO-CH₂-).

N₃GTAT (N₃CH₂GRKKRRQRRRG-NH₂): Peptide elongation was performed using standard SPPS procedure using Fmoc/*t*Bu chemistry on an automated peptide synthesizer (CEM Liberty1 Microwave Peptide Synthesizer) under microwave irradiation following protocols established by CEM⁴⁵⁹ with double coupling. Fmoc removal was performed using 20 % piperidine in DMF. Couplings were performed using 4-fold molar excess of Fmoc-L-amino acid (0.2 M in DMF), 3.6-fold molar excess of HCTU (0.45 M in DMF) and 8-fold molar excess of DIEA (2 M in NMP). Removal of acid-labile side chain protecting groups and resin cleavage were performed using TFA/H₂O/TIS (94:3:3 v/v/v, 2 mL) for 2 h. The solvent was evaporated under reduced pressure and cold Et₂O was added to precipitate the peptide. The suspension was centrifuged, the solid was washed twice with Et₂O to give N₃GTAT peptide as the TFA salt. This peptide was used without further purification step.

1s

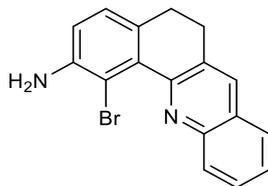
139 (2 mg, 2.4 μ mol) and **N₃GTAT** (11.7 mg, 4.8 μ mol) were dissolved in H₂O PBS/*t*BuOH mixture (60/40 1 mL) with micropowder of copper. The solution was stirred at 35 degrees for 24h. The solution was centrifuged and the supernatant was directly purified by RP-HPLC to give **1s** (5.5 mg, 0.9 μ mol) as the TFA salt in 40% yield.

HPLC (anal.): $t_R = 7.50$ min.

LRMS (ESI⁺): $m/z = 782.1$ (5+), 651.9 (6+), 558.8 (7+), 489.3 (8+) Calcd for [C₁₇₀H₂₈₀N₇₄O₃₄]⁺⁼ 781.9 [M+5H]⁵⁺, 651.8 [M+6H]⁶⁺, 558.8 [M+7H]⁷⁺, 489.1 [M+8H]⁸⁺

HPLC purifications: Analytical HPLC/LRMS analyses were performed on an Agilent Infinity 1260 II system equipped with a 6125 MS (ESI) detector using a Waters XBridge BEH130 C18 (2.5 μ m, 75 mm \times 4.6 mm). Preparative HPLC separations were performed on a VWR LaPrepS system using Waters XBridge Peptide BEH130 C₁₈ (5 μ m, 150 mm \times 19 mm) or Waters XBridge Peptide BEH130 C₁₈ (5 μ m, 150 mm \times 10 mm) columns at flow rates of 14 or 6 mL/min, respectively. Mobile phase

consisted in a gradient of solvent A (0.1 % TFA in H₂O) and B (0.1 % TFA in MeCN/H₂O 9:1). For analytical separations, the method consisted in 5% B during 1 min followed by a 5 to 100 % B gradient in 13 min at 1 mL/min. Eluate was monitored by electronic absorption at 214, 280 and 331 nm as well as by LRMS(ESI⁺) detection.

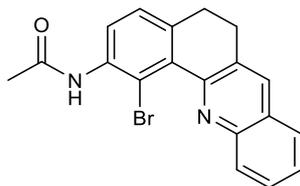
39 - 1-bromo-5,6-dihydrobenzo[c]acridin-2-amine

38^{462,463} (15.1g, 62.9 mmol), 2-aminobenzaldehyde (11.4 g, 94.3 mmol) and potassium hydroxide (4.62 g, 82.3 mmol) in absolute ethanol (60 mL) are refluxed for 2 h. After cooling at room temperature, 60 mL of methanol are added, the formed solid was filtered off and washed 3 times with methanol (10 mL) leading to 17.6 g of a brown pure solid. After evaporation of the filtrates, the residue was dissolved in dichloromethane (30 mL) and this organic phase is washed by water (30 mL). The organic phase is separated and the aqueous phase extracted twice with dichloromethane (30 mL). The combined organic phases were concentrated under reduced pressure to give a second batch which was purified on silica gel with a CHCl₃/AcOEt gradient from 100/0 to 8/2 giving 2.3. g of a yellow solid after an additional washing with methanol. A brown solid is obtained (19.9g, 97%).

¹H-NMR (400.14 MHz, CDCl₃) : δ = 2.81 (2H, m), 2.98 (2H, m), 4.36 (2H, bs), 6.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.52 (1H, ddd, J = 7.7, 7.0, 1.5 Hz), 7.67 (1H, ddd, J = 7.7, 7.0, 1.5 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.94 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 8.4 Hz).

¹³C-NMR (100.62 MHz, CDCl₃): δ = 29.81 (CH₂), 30.21 (CH₂), 108.78 (Cq), 116.73 (CH), 126.92 (CH), 127.11 (CH), 127.59 (CH), 127.79 (Cq), 128.89 (CH), 129.79 (CH), 132.94 (Cq), 133.16 (CH), 134.18 (Cq), 145.25 (Cq), 146.77 (Cq), 153.68 (Cq).

HRMS (APCI) [M+H]⁺ : calcd. for C₁₇H₁₄BrN₂, 325.0335; found, 325.0329.

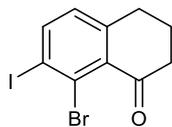
40 - N-(1-bromo-5,6-dihydrobenzo[c]acridin-2-yl)acetamide

39 (13.5 g, 41.2 mmol) was dissolved in 150 ml of distilled pyridine. Acetic anhydride (5.0 mL, 51 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred overnight at 80°C. After cooling, the solvents were evaporated and the crude was placed in a mixture of acetone and pentane. The resulting solid was filtered, then washed twice with pentane yielding 12.4g of a brown solid (82%).

¹H-NMR (400.14 MHz, CDCl₃): δ = 2.28 (3H, s), 2.90-2.88 (2H, m), 3.03-3.00 (2H, m), 7.28 (1H, m), 7.54 (1H, ddd, J = 7.6, 6.8, 1.1 Hz), 7.68 (1H, ddd, J = 7.7, 6.8, 1.4 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.97 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.33 (1H, d, J = 8.1 Hz).

¹³C-NMR (100.62 MHz, CDCl₃): δ = 25.12 (CH₃), 29.53 (CH₂), 29.88 (CH₂), 113.15 (Cq), 122.75 (CH), 127.01 (CH), 127.01 (CH), 127.47 (CH), 127.66 (Cq), 128.90 (CH), 129.49 (CH), 132.44 (Cq), 133.21 (CH), 133.85 (Cq), 136.40 (Cq), 138.81 (Cq), 146.54 (Cq), 152.90 (Cq), 168.47 (Cq).

HRMS (APCI) [M+H]⁺ : calcd. for C₁₉H₁₆BrN₂O, 367.0441; found, 367.0437.

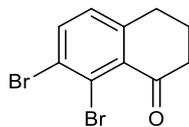
41a - 8-bromo-7-iodo-1-tetralone or 8-bromo-7-iodo-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one

NaNO₂ (67 mg, 0.97 mmol) dissolved in water (1 mL) was added to an ice-cold solution of **38** (208 mg, 0.86 mmol) in HCl_{conc} (1 mL) over a period of 5 minutes. The resultant cold solution was then added slowly to an ice-cold solution of KI (244 mg, 1.47 mmol) in HI_{conc} (aq.) (1 mL), whereafter the resultant solution was stirred at room temperature for 2 hours and at 60° C for 30 minutes. After cooling at 0°C, the reaction mixture was extracted 3 times by CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. A black solid was obtained (178 mg, 58%).

¹H NMR (400.14 MHz, CDCl₃): δ = 2.10 (2H, m, J = 6.5 Hz), 2.71 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.91 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.92 (1H, d, J = 8.1 Hz).

¹³C NMR (100.62 MHz, CDCl₃): δ = 22.57 (CH₂), 30.78 (CH₂), 39.66 (CH₂), 105.47 (Cq), 128.51 (Cq), 129.71 (CH), 134.48 (Cq), 143.55 (CH), 146.77 (Cq), 196.49 (Cq).

HRMS (APCI) [M+H]⁺: calcd. for C₁₀H₉BrIO, 350.8876; found, 350.8878.

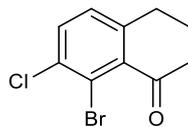
41b - 7,8-dibromo-1-tetralone or 7,8-dibromo-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one

NaNO₂ (114 mg, 1.65 mmol) dissolved in water (2 mL) was added to an ice-cold solution **38** (349 mg, 1.45 mmol) in HBr_{conc} (2 mL) over a period of 5 minutes. The resultant cold solution was then added slowly to an ice-cold solution of CuBr (358 mg, 2.50 mmol) in HBr_{conc} (2 mL), whereafter the resultant solution was stirred at room temperature for 2 hours and at 60° C for 30 minutes. After cooling at 0°C, the reaction mixture was extracted 3 times by CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by chromatography over silica gel with CHCl₃, giving a brown solid (343 mg, 78%).

¹H NMR (300.13 MHz, CDCl₃): δ = 2.07-2.13 (2H, m), 2.71 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.91 (2H, t, J = 6.1 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.2 Hz).

¹³C NMR (100.62 MHz, CDCl₃): δ = 22.58 (CH₂), 30.70 (CH₂), 39.90 (CH₂), 124.13 (Cq), 127.24 (Cq), 129.36 (CH), 134.34 (Cq), 136.88 (CH), 145.96 (Cq), 196.49 (Cq).

HRMS (APCI) [M+H]⁺: calcd. for C₁₀H₉Br₂O, 304.9015; found, 304.8990.

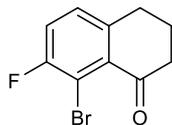
41c - 8-bromo-7-chloro-1-tetralone or 8-bromo-7-chloro-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one

NaNO₂ (196 mg, 2.84 mmol) dissolved in water (3 mL) was added to an ice-cold solution of **38** (603 mg, 2.50 mmol) in HCl_{conc} (3 mL) over a period of 5 minutes. The resultant cold solution was then added slowly to an ice-cold solution of CuCl (422 mg, 4.26 mmol) in HCl_{conc} (3 mL), whereafter the resultant solution was stirred at room temperature for 2 hours and at 60° C for 30 minutes. After cooling at 0°C, the reaction mixture was extracted 3 times by CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by chromatography over silica gel with CH₂Cl₂, giving a yellow solid (623 mg, 96%).

¹H NMR (400.14 MHz, CDCl₃): δ = 2.10 (2H, m), 2.71 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.94 (2H, t, J = 6.1 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.2 Hz).

¹³C NMR (100.62 MHz, CDCl₃): δ = 22.71 (CH₂), 30.73 (CH₂), 40.10 (CH₂), 122.27 (Cq), 129.07 (CH), 133.62 (CH), 133.98 (Cq), 136.11 (Cq), 145.40 (Cq), 196.62 (Cq).

HRMS (ESI) [M+H]⁺: calcd. for C₁₀H₈BrClO, 359.0600; found, 359.0598.

41d - 8-bromo-7-fluoro-1-tetralone or 8-bromo-7-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one

According to a similar procedure described in the literature,¹²⁶ a solution of **44** (1,005 g, 3,693 mmol), in 1,4-dioxane (17 mL) and 6M aqueous HCl (1.5 mL) was stirred at 120 °C for 90 min under microwave irradiation (27.7 mL), then the whole was cooled, and the solvent was evaporated. The residue was diluted with water, washed with water, NaOH and extracted 3 times with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by chromatography over silica gel with a gradient of EP/CH₂Cl₂ from 8:2 to 6:4, giving a brown solid (685 mg, 76%).

¹H-NMR (400.14 MHz, CDCl₃) : δ = 2.10 (2H, m), 2.70 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.96 (2H, m), 7.19 (2H, d, J = 6.6 Hz).

¹³C-NMR (100.62 MHz, CDCl₃): δ = 22.74 (CH₂), 30.40 (CH₂), 39.93 (CH₂), 109.39 (Cq, d, J = 21.0 Hz), 119.90 (CH, d, J = 24.4 Hz), 129.16 (CH, d, J = 7.5 Hz), 132.43 (Cq), 142.47 (Cq, d, J = 3.4 Hz), 158.66 (Cq, J = 244.9 Hz), 196.47 (Cq).

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -105.016.

HMRS (ESI) [M+H]⁺ : calcd. For C₁₀H₉BrFO; 242.9815 found : 242.9819

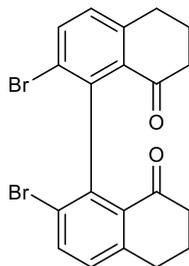
41e - 8-bromo-1-tetralone or 8-bromo-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one

NaNO₂ (329 mg, 4.51 mmol) dissolved in water (9 mL) was added to a cold solution of **38** (994 mg, 4.15 mmol) in HCl_{conc} (13 mL) over a period of 5 minutes. Then, H₃PO₂ is added and kept under stirring for 30 minutes at 5°C. The residue is diluted in water and extracted 3 times by CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by chromatography over silica gel with EP:CH₂Cl₂ 2:8, giving a brown solid (816 mg, 87%).

¹H NMR (400.14 MHz, CDCl₃): δ = 2.06-2.13 (4H, m), 2.69 (4H, t, J = 6.6 Hz), 2.96 (4H, t, J = 6.1 Hz), 7.19-7.22 (4H, m), 7.53-7.56 (2H, m).

¹³C NMR (100.62 MHz, CDCl₃): δ = 22.59 (CH₂), 31.00 (CH₂), 40.11 (CH₂), 122.02 (Cq), 128.34 (CH), 131.17 (Cq), 132.94 (CH), 134.08 (CH), 147.28 (Cq), 196.77 (Cq).

HRMS (ESI) [M+H]⁺ : calcd. For C₁₀H₁₀BrO 224.9910; found, 224.9909.

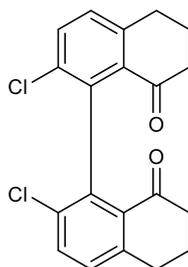
42b - 2,2'-dibromo-6,6',7,7'-tetrahydro-[1,1'-binaphthalene]-8,8'(5H,5'H)-dione

41b (307 mg, 1.01 mmol) is dissolved in dried DMF (2.3 mL) and Cu powder (142 mg, 2.24 mmol) is added. The mixture is heated to 160°C and stirred overnight. The mixture is filtered over Celite and washed with CH₂Cl₂. The filtrate is washed twice with NH₄Cl and the combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by chromatography over silica gel with a gradient of CHCl₃/EP from 7:3 to 100:0, giving a brown solid (128 mg, 57%).

¹H NMR (300.13 MHz, CDCl₃): δ = 2.04-2.15 (4H, m), 2.46-2.53 (4H, m), 2.98 (4H, t, J = 6.2 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.69 (2H, d, J = 8.2 Hz).

¹³C NMR (100.62 MHz, CDCl₃): δ = 23.13 (CH₂), 30.68 (CH₂), 39.75 (CH₂), 122.34 (Cq), 129.72 (CH), 132.66 (Cq), 136.82 (CH), 143.71 (Cq), 144.57 (Cq), 197.23 (Cq).

HRMS (APCI) [M+H]⁺ : calcd. for C₂₀H₁₇Br₂O₂, 446.9590; found, 446.9596.

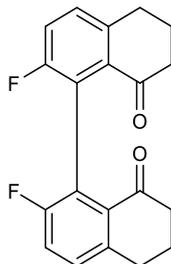
42c - 2,2'-dichloro-6,6',7,7'-tetrahydro-[1,1'-binaphthalene]-8,8'(5H,5'H)-dione

41c (322 mg, 1.24 mmol) is dissolved in dried DMF (2.7 mL) and Cu powder (175 mg, 2.75 mmol) is added. The mixture is heated to 160°C and stirred overnight. The mixture is filtered over Celite and washed with CH₂Cl₂. The filtrate is washed twice with NH₄Cl and the combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. A black solid is obtained (201 mg, 90 %).

¹H NMR (400.14 MHz, CDCl₃): δ = 2.07-2.15 (4H, m), 2.49-2.54 (4H, m), 3.00-3.03 (4H, m), 7.24 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.2 Hz).

¹³C NMR (100.62 MHz, CDCl₃): δ = 23.12 (CH₂), 30.57 (CH₂), 39.84 (CH₂), 129.46 (CH), 133.57 (CH), 131.71 (Cq), 132.19 (Cq), 139.95 (Cq), 143.99 (Cq), 197.50 (Cq).

HRMS (ESI) [M+H]⁺: calcd. for C₂₀H₁₇Cl₂O₂, 357.9442; found, 357.9445.

42d - 2,2'-difluoro-6,6',7,7'-tetrahydro-[1,1'-binaphthalene]-8,8'(5H,5'H)-dione

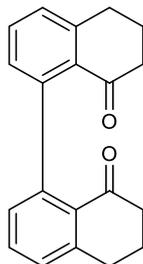
Compound **41d** (402 mg, 1.66 mmol) is dissolved in dried DMF (3.4 mL) and Cu powder (218 mg, 3.43 mmol, 2.1 eq) is added. The mixture is heated to 160°C and stirred overnight. The mixture is filtered over Celite and washed with CH₂Cl₂. The filtrate is washed twice with NH₄Cl and the combined organic layers is dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue is purified by chromatography over silica gel with CH₂Cl₂, giving a yellow solid (91 mg, 34%).

¹H-NMR (400.14 MHz, CD₃CN) : δ = 1.85 (4H, m), 2.35 (4H, m), 2.90 (4H, t, J = 6.0 Hz), 7.17 (2H, m), 7.26 (2H, dd, J = 8.5, 5.4 Hz).

¹³C-NMR (100.62 MHz, CDCl₃): δ = 22.99 (CH₂), 30.08 (CH₂), 39.68 (CH₂), 119.60 (CH, d, J = 23.9 Hz), 123.79 (Cq, d, J = 16.9 Hz), 129.57 (CH, d, J = 8.1 Hz), 131.82 (Cq), 140.79 (Cq), 157.90 (Cq, d, J = 241.9 Hz), 197.86 (Cq).

¹⁹F-NMR (CD₃CN): δ = -119.00.

HMRS (ESI) [M+H]⁺ : calcd. for C₂₀H₁₇F₂O₂; 327.1191 found : 327.1192.

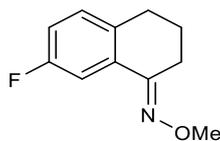
42e - 6,6',7,7'-tetrahydro-[1,1'-binaphthalene]-8,8'(5H,5'H)-dione

41e (703 mg, 3.12 mmol) is dissolved in dried DMF (2.5 mL) and Cu powder (803 mg, 12.48 mmol) is added. The mixture is heated to 160°C and stirred for 3 nights. The mixture is filtered over Celite and washed with CH₂Cl₂. The filtrate is washed twice with NH₄Cl and the combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by chromatography over silica gel with CH₂Cl₂, giving a black solid (378 mg, 84%).

¹H NMR (400.14 MHz, CDCl₃): δ = 1.92-2.10 (4H, m), 2.32-2.49 (4H, m), 2.84-3.02 (4H, m), 6.81 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.13 (2H, dd, J = 0.6, 7.6 Hz), 7.32 (2H, m).

¹³C NMR (100.62 MHz, CDCl₃): δ = 23.10 (CH₂), 30.85 (CH₂), 40.12 (CH₂), 127.71 (CH), 127.98 (CH), 130.61 (Cq), 132.13 (CH), 144.83 (Cq), 145.14 (Cq), 198.52 (Cq).

HRMS (ESI) [M+H]⁺ : calcd. For C₂₀H₁₉O₂ 291.1380; found, 291.1382.

43 - (E)-7-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one O-methyl oxime

According to the procedure described in the literature,¹²⁶ a mixture of commercial 7-fluoro-1-tetralone (297 mg, 1.81 mmol), $\text{NH}_2\text{OMe}\cdot\text{HCl}$ (233 mg, 2.79 mmol, 1.5 eq.), pyridine (0.18 mL) in EtOH (3.66 mL) was stirred at 100 °C for 60 min under microwave irradiation, then the whole was cooled, and the solvent was evaporated in vacuum. The resultant was diluted with 10% aqueous HCl and extracted 3 times with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. A transparent liquid was obtained (337 mg, 96%).

$^1\text{H-NMR}$ (400.14 MHz, CDCl_3) : δ = 1.85 (2H, m), 2.72 (4H, t, J = 6.6 Hz), 6.96 (1H, dt, J = 8.4, 2.8 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 8.4, 5.7 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 10.3, 2.7 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 MHz, CDCl_3): δ = 21.58 (CH_2), 24.00 (CH_2), 29.19 (CH_2), 62.28 (CH_3), 110.53 (CH, d, J = 22.9 Hz), 116.21 (CH, d, J = 22.0 Hz), 130.10 (CH, d, J = 7.8 Hz), 132.50 (Cq, d, J = 7.9 Hz), 135.25 (Cq, d, J = 2.8 Hz), 153.34 (Cq, d, J = 2.8 Hz), 161.52 (Cq, d, J = 243.1 Hz).

$^{19}\text{F-NMR}$ (282.40 MHz, CDCl_3): δ = -116.39.

HMRS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FNO}$; 194.0976 found : 194.0972

44 - (E)-8-bromo-7-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one O-methyl oxime

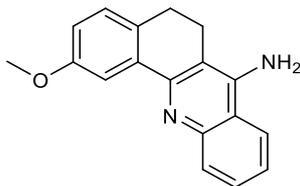
According to a similar procedure described in the literature,¹²⁶ a mixture of **43** (1.150 g, 5.95 mmol), Pd(OAc)₂ (67 mg, 0.298 mmol, 5 mol%), NBS (1,154 g, 6,48 mmol, 1.09 equiv.) in AcOH (40 mL) was stirred at 90 °C for 2h under microwave irradiation, then the whole was cooled to RT. The resultant mixture was diluted with water, washed with water, NaOH and extracted 3 times with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by chromatography over silica gel with EP/CH₂Cl₂ 7:3, giving a transparent oil (1.441 g, 89%).

¹H-NMR (400.14 MHz, CDCl₃) : δ = 1.75 (2H, m, J = 4.3 Hz), 2.61 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.75 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.05 (3H, s), 6.99 (1H, m), 7.06 (1H, m).

¹³C-NMR (100.62 MHz, CDCl₃): δ = 21.26 (CH₂), 24.77 (CH₂), 30.50 (CH₂), 62.51 (CH₃), 108.07 (Cq, d, J = 21.3 Hz), 115.80 (CH, d, J = 24.2 Hz), 127.82 (CH, d, J = 8.0 Hz), 132.51 (Cq, s), 139.02 (Cq, d, J = 3.3 Hz), 152.92 (Cq, d, J = 2.0 Hz), 158.76 (Cq, d, J = 242.9 Hz).

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -104.08.

HMRS (ESI) [M+H]⁺ : calcd. for C₁₁H₁₂BrFNO; 272.0081 found : 272.0082

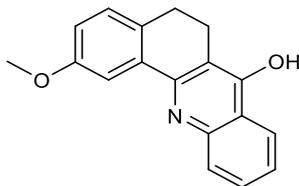
69b - 2-methoxy-5,6-dihydrobenzo[c]acridin-7-amine

Commercial 7-methoxy-1-tetralone (400 mg, 2.27 mmol), commercial 2-aminobenzonitrile (268 mg, 2.27 mmol) and aluminium chloride (133 mg, 2.27 mmol) are dissolved in toluene (5 mL). The reaction mixture is heated to 110°C overnight. The resulting precipitate is filtered and washed once with NaOH (1M). A yellow solid is obtained (620 mg, 100%).

¹H NMR (300.13 MHz, MeOD): δ = 2.91 (2H, m), 3.00 (2H, m), 3.94 (3H, s), 7.16 (1H, dd, J = 2.5, 8.4 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.67 (1H, m), 7.74 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.92 (1H, m), 8.10 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.37 (1H, dd, J = 8.5, 0.7 Hz).

¹³C NMR (100.67 MHz, MeOD): δ = 22.5 (CH₂), 27.4 (CH₂), 56.3 (CH₃), 111.1 (Cq), 111.7 (CH), 119.2 (CH), 120.8 (CH), 124.1 (CH), 127.6 (CH), 128.9 (Cq), 130.9 (CH), 133.6 (Cq), 134.6 (CH), 139.2 (Cq), 160.8 (Cq).

HRMS (ESI) [M+H]⁺ : calcd. For C₁₈H₁₆N₂O 277.1335; found, 277.1332.

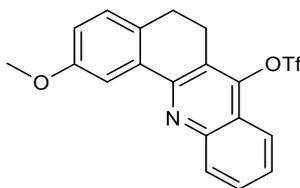
69c - 2-methoxy-5,6-dihydrobenzo[c]acridin-7-ol

Commercial 7-methoxy-1-tetralone (900 mg, 5.10 mmol), commercial anthranilic acid (2.097 g, 13.3 mmol) are heated for one hour at 130°C and for 15 minutes at 210°C (while keeping the round-bottom flask open). The reaction mixture is dissolved in CH₂Cl₂ and evaporated. Cold CH₂Cl₂ is then added and the resulting precipitate is then filtered and washed with CH₂Cl₂. A pink solid is obtained (889 mg, 63%).

¹H NMR (300.13 MHz, CDCl₃): δ = 2.83 (2H, m), 2.94 (2H, m), 3.88 (3H, s), 6.95 (1H, dd, J = 2.6, 8.2 Hz), 7.17 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.36 (2H, m), 7.41 (1H, m), 7.60 (1H, m), 8.41 (1H, dd, J = 1.2, 8.1 Hz).

¹³C NMR (100.67 MHz, MeOD): δ = 21.2 (CH₂), 28.2 (CH₂), 56.1 (CH₃), 106.9 (Cq), 110.8 (CH), 117.4 (CH), 118.0 (Cq), 119.4 (CH), 124.8 (CH), 126.1 (CH), 130.6 (CH), 133.1 (CH), 133.5 (Cq), 141.0 (Cq), 160.5 (Cq).

HRMS (ESI) [M+H]⁺ : calcd. For C₁₈H₁₅NO₂ 278.1176; found, 278.1176.

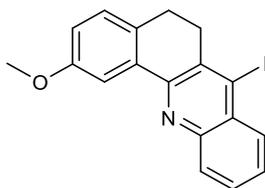
69d - 2-methoxy-5,6-dihydrobenzo[c]acridin-7-yl trifluoromethanesulfonate

Under argon, **69c** (889 mg, 3.20 mmol) and pyridine (0.57 mL, 6.4 mmol) are dissolved in CH₂Cl₂ 15 mL). At 0°C, triflic anhydride is added (1.05 mL, 6.40 mmol) and the reaction mixture is kept under stirring for 3 hours at room temperature. HCl (9%) is added (1 mL) and the reaction mixture is extracted with CH₂Cl₂ 3 times (3x15 mL). The combined organic layers are washed with NaOH (1M) and saturated NaCl and were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. A brown solid is obtained (1.310g, 100%).

¹H NMR (300.13 MHz, CDCl₃): δ = 2.95 (2H, m), 3.23 (2H, m), 3.96 (3H, s), 6.99 (1H, dd, J = 2.8, 8.3 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.62 (1H, m), 7.76 (1H, m), 8.00 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.20 (1H, d, J = 8.2 Hz).

¹³C NMR (100.67 MHz, CDCl₃): δ = 23.8 (CH₂), 26.4 (CH₂), 55.7 (CH₃), 110.2 (CH), 117.8 (CH), 120.9 (CH), 123.6 (Cq), 117.2 (Cq), 120.4 (Cq), 121.3 (Cq), 127.8 (CH), 129.2 (CH), 129.8 (CH), 130.2 (CH), 131.4 (Cq), 134.7 (Cq), 148.7 (Cq), 154.8 (Cq), 159.3 (Cq).

HRMS (ESI) [M+H]⁺ : calcd. For C₁₉H₁₄F₃NO₄S 410.0668; found, 410.0668.

69e - 7-iodo-2-methoxy-5,6-dihydrobenzo[c]acridine

Acetyl chloride (0.18 mL, 1.6 mmol) is added to a solution of **69d** (443 mg, 1.1 mmol) and sodium iodide (2595 mg, 17.3 mmol) in acetonitrile (25 mL). The reaction mixture is heated to 70°C and stirred for 3 hours under microwave irradiation, then the whole was cooled to RT. Water is added, and the reaction mixture is extracted three times with CH₂Cl₂ (3x 15 mL). The organic layers are combined and washed with NaOH (1M), Na₂SO₃, Na₂S₂O₃ and water. Then they were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. A yellow solid is obtained (415 mg, 100%).

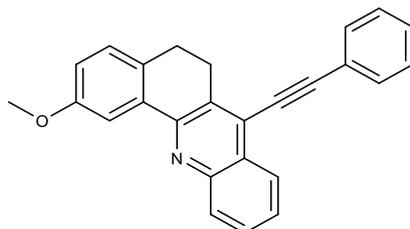
¹H NMR (300.13 MHz, CDCl₃): δ = 2.97 (2H, m), 3.31 (2H, m), 3.95 (3H, s), 6.97 (1H, dd, J = 8.3, 2.8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.56 (1H, m), 7.67 (1H, m), 8.07 (1H, m), 8.07 (1H, m), 8.11 (1H, d, J = 2.8 Hz).

¹³C NMR (100.67 MHz, CDCl₃): δ = 27.6 (CH₂), 36.1 (CH₂), 55.7 (CH₃), 110.3 (CH), 117.5 (CH), 117.8 (Cq), 127.8 (CH), 128.8 (CH), 129.5 (CH), 129.9 (CH), 132.4 (CH), 130.5 (Cq), 131.7 (Cq), 135.2 (Cq), 135.9 (Cq), 147.5 (Cq), 152.7 (Cq), 159.2 (Cq).

HRMS (ESI) [M+H]⁺ : calcd. For C₁₈H₁₄INO₂ 388.0193; found, 388.0190.

General procedure A : Sonogashira coupling

Compound **69d** or **69e** (1 eq) is dissolved triethylamine and the solution is degassed with argon for 20 minutes. Alkyne (1.5 eq per reactive function), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5% mol) and CuI (10% mol) are then added. The solution is heated to 80°C and stirred overnight. The resulting mixture is then filtered and evaporated. The crude residue is then purified over silica gel.

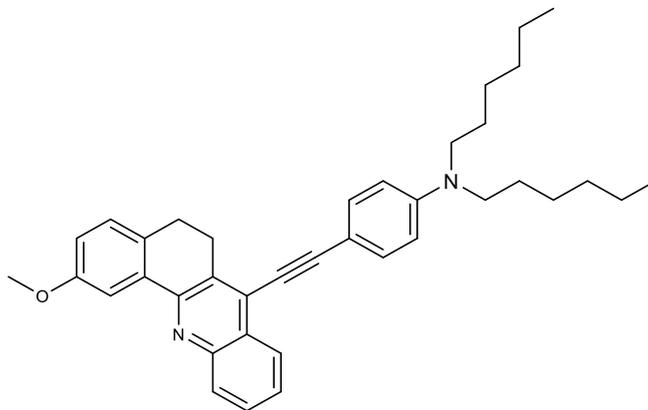
69f - 2-methoxy-7-(phenylethynyl)-5,6-dihydrobenzo[c]acridine

Compound **69f** has been prepared according to the general procedure A from **69d** (60 mg, 0.15 mmol) with commercial phenylacetylene (0.025 mL, 0.23 mmol). The crude residue is purified by chromatography over silica gel with CH₂Cl₂, giving a brown solid (54 mg, 100%).

¹H NMR (300.13 MHz, CDCl₃): δ = 3.00 (2H, m), 3.41 (2H, m), 3.97 (3H, s), 6.97 (1H, dd, J = 8.3, 2.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.44 (3H, m), 7.58 (1H, m), 7.70 (3H, m), 8.16 (1H, s), 8.17 (1H, m), 8.32 (1H, dd, J = 8.2, 1.0 Hz).

¹³C NMR (100.67 MHz, CDCl₃): δ = 27.2 (CH₂), 27.7 (CH₂), 55.7 (CH₃), 84.3 (Cq), 102.3 (Cq), 109.8 (CH), 117.2 (CH), 122.7 (Cq), 125.8 (CH), 126.8 (CH), 127.0 (Cq), 127.3 (Cq), 128.7 (2xCH), 129.1 (CH), 129.1 (CH), 129.3 (CH), 130.0 (CH), 131.9 (Cq), 132.0 (2xCH), 132.7 (Cq), 135.6 (Cq), 147.0 (Cq), 152.9 (Cq), 159.2 (Cq).

HRMS (ESI) [M+H]⁺ : calcd. For C₂₆H₁₉NO 362.1539; found, 362.1539.

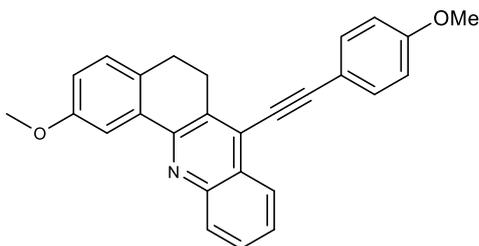
69g - N,N-dihexyl-4-((2-methoxy-5,6-dihydrobenzo[c]acridin-7-yl)ethynyl)aniline

Compound **69g** has been prepared according to the general procedure A from **69e** (185 mg, 0.48 mmol) with the corresponding alkyne (204 mg, 0.72 mmol). The crude residue is purified by chromatography over reverse phase silica gel (C₁₈) with MeOH/CH₂Cl₂ 9/1 giving a yellow solid (238 mg, 91%).

¹H NMR (300.13 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (6H, m), 1.34 (12H, m), 1.60 (4H, m), 2.98 (2H, m), 3.34 (4H, m), 3.40 (2H, m), 3.97 (3H, s), 6.64 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 8.3, 2.8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.55 (3H, m), 7.66 (1H, m), 8.13 (2H, m), 8.33 (1H, dd, J = 8.1, 1.0 Hz).

¹³C NMR (100.67 MHz, CDCl₃): δ = 14.2 (2xCH₃), 22.8 (2xCH₂), 26.9 (2xCH₂), 27.0 (CH₂), 27.3 (2xCH₂), 27.6 (CH₂), 31.8 (2xCH₂), 51.2 (2xCH₂), 55.8 (CH₃), 82.7 (Cq), 100.8 (Cq), 104.9 (Cq), 107.9 (Cq), 109.8 (CH), 111.4 (2xCH), 117.1 (CH), 126.0 (Cq), 126.1 (CH), 126.4 (CH), 127.5 (Cq), 128.9 (CH), 129.0 (CH), 129.8 (CH), 132.0 (Cq), 133.4 (2xCH), 135.9 (Cq), 143.9 (Cq), 145.7 (Cq), 151.7 (Cq), 159.2 (Cq).

HRMS (ESI) [M+H]⁺ : calcd. For C₃₈H₄₄N₂O 545.3526; found, 545.3526.

69h - 2-methoxy-7-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-5,6-dihydrobenzo[c]acridine

Compound **69h** has been prepared according to the general procedure A from **69e** (40 mg, 0.10 mmol) with the corresponding alkyne (20 mg, 0.15 mmol). The crude residue is purified by chromatography over silica gel with CH₂Cl₂/PE 1/1, giving a brown solid (26 mg, 65%).

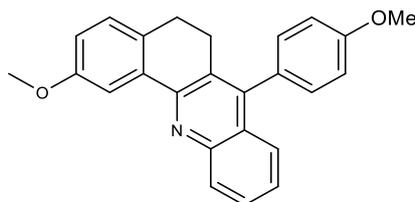
¹H NMR (300.13 MHz, CDCl₃): δ = 2.99 (2H, m), 3.40 (2H, m), 3.88 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.97 (3H, m), 7.21 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.72-7.55 (2H, m), 8.15 (1H, s), 8.16 (1H, d, J = 10.8 Hz), 8.33 (1H, dd, J = 8.3, 1.0 Hz).

¹³C NMR (100.67 MHz, CDCl₃): δ = 27.3 (CH₂), 27.7 (CH₂), 55.6 (CH₃), 55.8 (CH₃), 83.3 (Cq), 102.8 (Cq), 109.9 (CH), 114.4 (2xCH), 114.8 (Cq), 117.3 (CH), 125.9 (CH), 126.8 (CH), 127.4 (Cq), 127.6 (Cq), 129.1 (CH), 129.1 (CH), 129.9 (CH), 131.9 (Cq), 132.3 (Cq), 133.6 (2xCH), 135.6 (Cq), 146.9 (Cq), 152.8 (Cq), 159.2 (Cq), 160.6 (Cq).

HRMS (ESI) [M+H]⁺ : calcd. For C₂₇H₂₁NO₂ 392.1645, found, 392.1642.

General procedure B : Suzuki coupling

Iodinated compound (1 eq) and boronic acid are dissolved in DMF and the solution is degassed with argon for 20 minutes. Cesium carbonate (2.5 eq) and Pd(PPh₃)₄ (5% mol) are then added. The solution is then heated to 90°C and stirred overnight. The resulting mixture is then filtered and evaporated. The crude residue is then purified over silica gel.

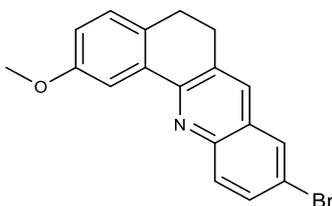
69i - 2-methoxy-7-(4-methoxyphenyl)-5,6-dihydrobenzo[c]acridine

Compound **69i** has been prepared according to the general procedure B from **69e** (40 mg, 0.10 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (24 mg, 0.15 mmol). The crude residue is purified by chromatography over silica gel with CH₂Cl₂/PE 2/8, giving an orange solid (37 mg, 100%).

¹H NMR (300.13 MHz, CDCl₃): δ = 2.83 (4H, m), 3.92 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.95 (1H, dd, J = 8.2, 2.7 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.24 (2H, d, J = 9.8 Hz), 7.38 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.64 (1H, m), 8.18 (2H, m).

¹³C NMR (100.67 MHz, CDCl₃): δ = 27.0 (CH₂), 27.6 (CH₂), 55.5 (CH₃), 55.7 (CH₃), 110.1 (CH), 114.1 (2xCH), 117.0 (CH), 126.2 (CH), 126.3 (CH), 128.5 (CH), 128.7 (Cq), 128.9 (CH), 129.2 (Cq), 129.8 (CH), 130.9 (2CH), 131.9 (Cq), 136.3 (Cq), 145.4 (Cq), 147.3 (Cq), 153.2 (Cq), 159.2 (Cq), 159.4 (Cq).

HRMS (ESI) [M+H]⁺ : calcd. For C₂₅H₂₁NO₂ 368.1645, found, 368.1642.

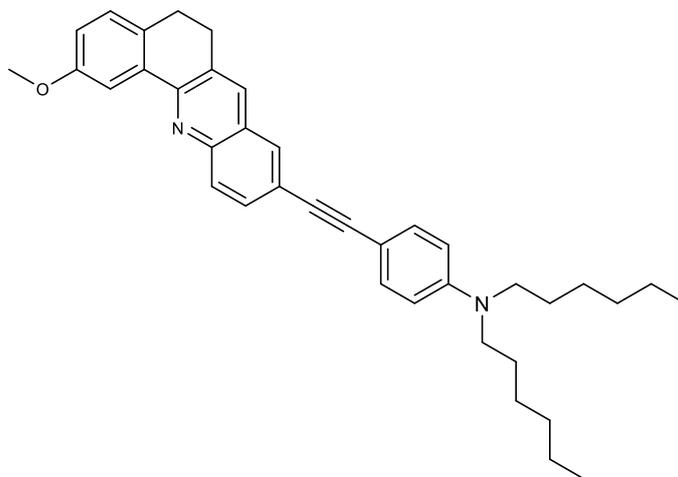
70a - 9-bromo-2-methoxy-5,6-dihydrobenzo[c]acridine

Commercial 7-methoxy-1-tetralone (100 mg, 0,57 mmol), commercial 2-amino-5-bromobenzaldehyde (227 mg, 1,13 mmol) and tBuOK (127 mg, 1,13 mmol) dissolved in DMF (3 mL) was stirred at 70 °C for 5h under microwave irradiation, then the whole was cooled to RT. NaOH (1M, 10 mL) is added and then the resulting mixture is extracted three times with CH₂Cl₂ (3x15 mL). The combined organic layers are washed with saturated NaCl. Then, they were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. A brown solid is obtained (190 mg, 100%).

¹H NMR (300.13 MHz, CDCl₃): δ = 2.90 (2H, m), 3.05 (2H, m), 3.91 (3H, s), 6.92 (1H, dd, J = 8.3, 2.7 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.9, 2.2 Hz), 7.75 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.7 Hz).

¹³C NMR (100.67 MHz, CDCl₃): δ = 27.4 (CH₂), 29.1 (CH₂), 55.6 (CH₃), 109.7 (CH), 117.3 (CH), 119.9 (Cq), 129.0 (CH), 129.0 (Cq), 129.2 (CH), 131.2 (CH), 131.8 (Cq), 132.0 (Cq), 132.1 (CH), 132.7 (CH), 135.4 (Cq), 146.1 (Cq), 153.8 (Cq), 159.2 (Cq).

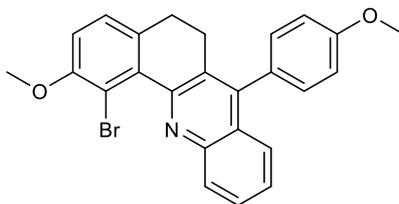
HRMS (ESI) [M+H]⁺ : calcd. For C₁₈H₁₄BrNO 340.0332, found, 340.0327.

70b - N,N-dihexyl-4-((2-methoxy-5,6-dihydrobenzo[c]acridin-9-yl)ethynyl)aniline

70a (60 mg, 1.18 mmol) is dissolved diisopropylamine (2 mL) and the solution is degassed with argon for 20 minutes. The corresponding alkyne (75 mg, 0.26 mmol), Pd(PhCN)₂Cl₂ (3% mol), CuI (2% mol) and HBF₄P(tBu)₃ (6% mol) are then added. The reaction mixture is heated and stirred for 3 days. After filtration and concentration *in vacuo*, the residue is purified by chromatography over reverse phase silica gel (C₁₈) with MeOH/CH₂Cl₂ 9/1 giving a yellow solid (20 mg, 20%).

¹H NMR (300.13 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (6H, m), 1.33 (12H, m), 1.60 (4H, m), 2.95 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.29 (4H, m), 3.96 (3H, s), 6.59 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 8.3, 2.8 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.7, 1.8 Hz), 7.86 (2H, m), 8.06 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.8 Hz).

¹³C NMR (100.67 MHz, CDCl₃): δ = 14.2 (2xCH₃), 22.8 (2xCH₂), 26.9 (2xCH₂), 27.3 (2xCH₂), 27.6 (CH₂), 29.2 (CH₂), 31.9 (2xCH₂), 51.1 (2xCH₂), 55.7 (CH₃), 87.5 (Cq), 92.3 (Cq), 108.6 (Cq), 109.7 (CH), 111.4 (2xCH), 117.2 (CH), 122.2 (Cq), 127.9 (Cq), 129.1 (CH), 129.4 (2xCH), 131.3 (Cq), 131.7 (CH), 132.0 (Cq), 133.1 (2xCH), 133.3 (CH), 135.7 (Cq), 146.8 (Cq), 148.2 (Cq), 153.4 (Cq), 159.2 (Cq).

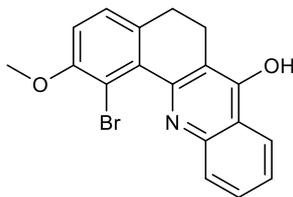
73a - 1-bromo-2-methoxy-7-(4-methoxyphenyl)-5,6-dihydrobenzo[c]acridine

1 drop of sulfuric acid is added to a solution of 8-bromo-7-methoxy-1-tetralone **72**^{25,88} (70 mg, 0.27 mmol) and **83** (120 mg, 0.53 mmol) in acetic acid (1 mL). The reaction mixture is heated to 120 °C and kept under stirring overnight. NaOH (1M) is added and the mixture is extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic layers are dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue is purified by chromatography over silica gel with PE/AcOEt 9/1. A yellow solid is obtained (87 mg, 73%).

¹H NMR (300.13 MHz, CDCl₃): δ = 2.73 (4H, m), 3.91 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.07 (2H, m), 7.18 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.26 (2H, m), 7.42 (1H, m), 7.53 (1H, dd, J = 8.4, 1.0 Hz), 7.66 (1H, m), 8.21 (1H, m).

¹³C NMR (100.67 MHz, CDCl₃): δ = 27.6 (CH₂), 29.7 (CH₂), 55.5 (CH₃), 57.0 (CH₃), 112.8 (CH), 114.1 (2xCH), 126.2 (CH), 126.7 (CH), 127.0 (CH), 127.3 (Cq), 128.5 (CH), 129.0 (Cq), 129.8 (CH), 130.4 (Cq), 131.2 (2xCH), 135.4 (Cq), 135.6 (Cq), 144.6 (Cq), 146.2 (Cq), 153.1 (Cq), 156.5 (Cq), 159.5 (Cq).

HRMS (ESI) [M+H]⁺ : calcd. For C₂₅H₂₀BrNO₂ 446.0750; found, 446.0753.

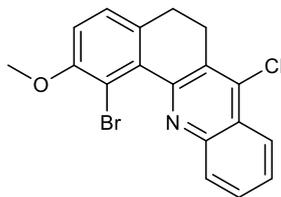
73b - 1-bromo-2-methoxy-5,6-dihydrobenzo[c]acridin-7-ol

72^{25,88} (100 mg, 0.40 mmol), commercial anthranilic acid (165 g, 1.20 mmol) are heated for one hour at 130°C and for 15 minutes at 210°C (while keeping the round-bottom flask open). The reaction mixture is dissolved in NaOH (1M) and extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic layers are dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue is purified by chromatography over silica gel with CH₂Cl₂/AcOEt 1/1. A brown solid is obtained (113 mg, 87%).

¹H NMR (400.14 MHz, CDCl₃): δ = 2.79 (2H, m), 2.90 (2H, m), 3.96 (3H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.35 (3H, m), 7.61 (1H, m), 8.42 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.92 (1H, s).

¹³C NMR (100.67 MHz, CDCl₃): δ = 20.1 (CH₂), 29.4 (CH₂), 56.9 (CH₃), 109.2 (Cq), 113.2 (CH), 117.5 (CH), 120.1 (Cq), 123.7 (CH), 124.4 (Cq), 126.4 (CH), 128.6 (CH), 129.4 (Cq), 131.9 (CH), 136.2 (Cq), 137.9 (Cq), 141.1 (Cq), 155.4 (Cq), 177.0 (Cq).

HRMS (ESI) [M+H]⁺ : calcd. For C₁₈H₁₄BrNO₂ 356.0281; found, 356.0278.

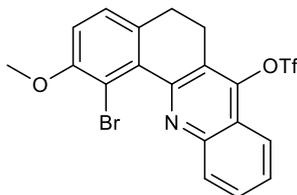
73c - 1-bromo-7-chloro-2-methoxy-5,6-dihydrobenzo[c]acridine

73b (113 mg, 0.30 mmol) and POCl₃ (0.10 mL, 1.10 mmol) are refluxed for 3 hours. The reaction mixture is dissolved in NaOH (1M) and extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic layers are dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue is purified by chromatography over silica gel with CH₂Cl₂/AcOEt 1/1. A brown solid is obtained (90 mg, 80%).

¹H NMR (400.14 MHz, CDCl₃): δ = 2.92 (2H, m), 3.23 (2H, m), 3.97 (3H, s), 7.07 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.80 (1H, m), 7.92 (1H, m), 8.33 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.70 (1H, d, J = 6.6 Hz).

¹³C NMR (100.67 MHz, CDCl₃): δ = 26.8 (CH₂), 28.7 (CH₂), 57.1 (CH₃), 112.7 (Cq), 114.4 (CH), 124.4 (CH), 125.9 (Cq), 127.5 (CH), 128.1 (CH), 128.5 (CH), 130.9 (CH), 131.1 (Cq), 135.2 (Cq), 135.4 (Cq), 151.9 (Cq), 155.8 (Cq), 156.7 (Cq).

HRMS (ESI) [M+H]⁺ : calcd. For C₁₈H₁₃BrClNO 373.9942; found, 373.9935.

73d - 1-bromo-2-methoxy-5,6-dihydrobenzo[c]acridin-7-yl trifluoromethanesulfonate

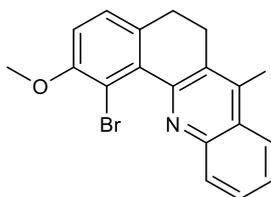
Under argon, **73b** (78 mg, 0.22 mmol) and pyridine (0.04 mL, 0.44 mmol) are dissolved in CH₂Cl₂ (1 mL). At 0°C, triflic anhydride is added (0.07 mL, 0.44 mmol) and the reaction mixture is kept under stirring for 3 hours at room temperature. HCl (9%) is added (1 mL) and the reaction mixture is extracted with CH₂Cl₂ 3 times (3x15 mL). The combined organic layers are washed with NaOH (1M) and saturated NaCl and were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. A brown solid is obtained (95 mg, 89%).

¹H NMR (400.14 MHz, CDCl₃): δ = 2.87 (2H, m), 3.12 (2H, m), 3.97 (3H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.69 (1H, m), 7.79 (1H, m), 8.03 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.4 Hz).

¹³C NMR (100.67 MHz, CDCl₃): δ = 24.5 (CH₂), 28.6 (CH₂), 57.0 (CH₃), 113.5 (CH), 120.7 (CH), 125.5 (Cq), 127.4 (CH), 128.5 (CH), 130.0 (CH), 130.3 (CH), 133.9 (Cq), 134.5 (Cq), 147.6 (Cq), 148.4 (Cq), 154.3 (Cq), 156.7 (Cq), 112.4 (Cq), 117.2 (Cq), 121.0 (Cq).

¹⁹F NMR (CDCl₃, 282.40 MHz): δ = -72.80.

HRMS (ESI) [M+H]⁺ : calcd. For C₁₉H₁₃BrF₃NO₄S 487.9774; found, 487.9776.

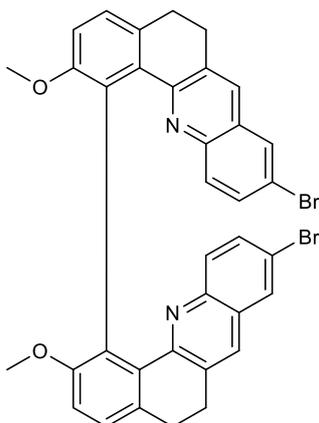
73e - 1-bromo-7-iodo-2-methoxy-5,6-dihydrobenzo[c]acridine

Acetyl chloride (0.02 mL, 0.20 mmol) is added to a solution of **73d** (64 mg, 0.13 mmol) and sodium iodide (300 mg, 2.00 mmol) in acetonitrile (3 mL). The reaction mixture is heated to 70°C and stirred for 3 hours under microwave irradiation, then the whole was cooled to RT. Water is added, and the reaction mixture is extracted three times with CH₂Cl₂ (3x 15 mL). The organic layers are combined and washed with NaOH (1M), Na₂SO₃, Na₂S₂O₃ and water. Then they were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. A brown solid is obtained (60 mg, 100%).

¹H NMR (400.14 MHz, CDCl₃): δ = 2.85 (2H, m), 3.19 (2H, m), 3.93 (3H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.59 (1H, m), 7.68 (1H, m), 8.06 (2H, dd, J = 16.2, 8.2 Hz).

¹³C NMR (100.67 MHz, CDCl₃): δ = 29.5 (CH₂), 36.6 (CH₂), 57.0 (CH₃), 113.3 (CH), 127.0 (CH), 128.4 (CH), 129.5 (CH), 130.0 (CH), 132.4 (CH), 112.5 (Cq), 116.1 (Cq), 130.1 (Cq), 134.5 (Cq), 135.2 (Cq), 137.7 (Cq), 146.5 (Cq), 152.5 (Cq), 156.5 (Cq).

HRMS (ESI) [M+H]⁺ : calcd. For C₁₈H₁₃BrINO 465.9298; found, 465.9285.

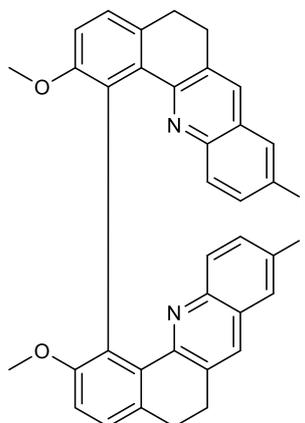
74a - 9,9'-dibromo-2,2'-dimethoxy-5,5',6,6'-tetrahydro-1,1'-bibenzo[c]acridine

Bis-tetralone **71**^{25,88} (100 mg, 0.29 mmol), commercial 2-amino-5-bromobenzaldehyde (232 mg, 1.16 mmol) and tBuOK (130 mg, 1.16 mmol) in THF (4 mL) are stirred at 70 °C for 5h under microwave irradiation, then the whole was cooled to RT. NaOH (1M) is added and the resulting mixture is extracted three times with CH₂Cl₂ (3x 15 mL). The combined organic layers are washed with saturated NaCl, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue is purified by chromatography over silica gel with CH₂Cl₂/AcOEt 98/2. A green solid is obtained (45 mg, 23%).

¹H NMR (300.13 MHz, CDCl₃): δ = 2.65 (2H, m), 3.71 (6H, m), 7.04 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.23 Hz), 7.28 (2H, s), 7.42 (2H, dd, J = 9.0, 2.1 Hz), 7.61 (2H, d, J = 2.1 Hz).

¹³C NMR (100.67 MHz, CDCl₃): δ = 28.9 (CH₂), 29.4 (CH₂), 56.8 (CH₃), 112.8 (CH), 119.3 (Cq), 126.6 (CH), 128.4 (CH), 130.5 (CH), 131.1 (CH), 131.4 (CH), 127.7 (Cq), 133.0 (Cq), 133.1 (Cq), 145.1 (Cq), 154.5 (Cq), 158.5 (Cq).

HRMS (ESI) [M+H]⁺ : calcd. For C₃₆H₂₆Br₂N₂O₂ 677.0434, found, 677.0438.

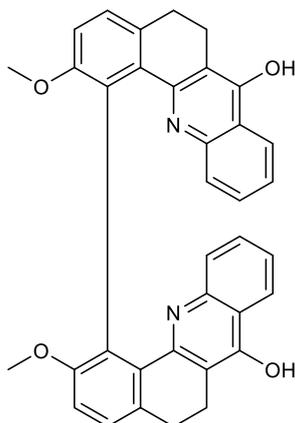
74b - 9,9'-diiodo-2,2'-dimethoxy-5,5',6,6'-tetrahydro-1,1'-bibenzo[c]acridine

Under argon, benzophenone (1.54 g, 8.47 mmol) and tBuOK (900 mg, 8.02 mmol) were added to a solution of bis-tetralone **71**²²⁵ (742 mg, 2.11 mmol) and **80**²²⁵ (2.11 g, 8.47 mmol) in anhydrous THF (30 mL). The resulting mixture is stirred 80 °C under argon overnight. The mixture is concentrated *in vacuo* and the crude residue is purified by chromatography over silica gel with CH₃Cl/Et₂O from 100/0 to 9/1. A brown solid is obtained (995 mg, 61%).

¹H NMR (400.14 MHz, CDCl₃): δ = 1.73 (2H, m), 2.47 (2H, dt, J = 14.5, 4.1 Hz), 2.66 (4H, dd, J = 4.1, 8.9 Hz), 3.84 (6H, s), 6.91 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.25 (2H, m), 7.59 (2H, dd, J = 8.8, 1.9 Hz), 7.84 (2H, d, J = 1.9 Hz).

¹³C NMR (100.67 MHz, CDCl₃): δ = 28.95 (CH₂), 29.43 (CH₂), 56.82 (CH₃), 90.93 (Cq), 112.81 (CH), 126.55 (CH), 128.32 (Cq), 129.26 (Cq), 130.25 (CH), 131.43 (CH), 132.99 (Cq), 133.07 (Cq), 133.17 (Cq), 135.11 (CH), 136.35 (CH), 145.41 (Cq), 154.61 (Cq), 158.52 (Cq).

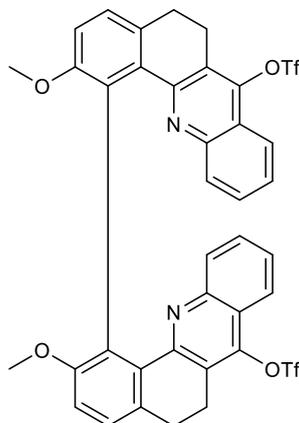
HRMS (ESI) [M+H]⁺ : calcd. For C₃₄H₂₃I₂N₂, 712.9945; found, 712.9948.

74c - 2,2'-dimethoxy-5,5',6,6'-tetrahydro-[1,1'-bibenzo[c]acridine]-7,7'-diol

Bis-tetralone **71**²²⁵ (250 mg, 0.71 mmol), commercial anthranilic acid (588 g, 4.29 mmol) are heated for one hour to 200°C for 30 minutes (while keeping the round-bottom flask open). The reaction mixture is dissolved in CH₂Cl₂ and acetone and concentrated *in vacuo*. The crude residue is purified by chromatography over silica gel with CH₂Cl₂/Acetone from 100/1 to 1/1. A brown solid is obtained (180 mg, 45%).

¹H NMR (400.14 MHz, CDCl₃): δ = 2.58 (2H, m), 2.90 (6H, m, J = 6.2 Hz), 3.72 (6H, s), 6.38 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.18 (4H, m), 7.39 (2H, m), 7.56 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.16 (2H, m), 8.24 (2H, d, J = 8.1 Hz).

¹³C NMR (100.67 MHz, CDCl₃): δ = 20.07 (CH₂), 29.15 (CH₂), 56.68 (CH₃), 113.19 (CH), 116.89 (CH), 119.69 (Cq), 121.41 (Cq), 123.58 (CH), 124.05 (Cq), 126.35 (CH), 129.51 (Cq), 130.61 (CH), 131.87 (CH), 135.03 (Cq), 137.86 (Cq), 141.31 (Cq), 156.51 (Cq), 176.89 (Cq).

74d - 2,2'-dimethoxy-5,5',6,6'-tetrahydro-[1,1'-bibenzo[c]acridine]-7,7'-diyl bis(trifluoromethanesulfonate)

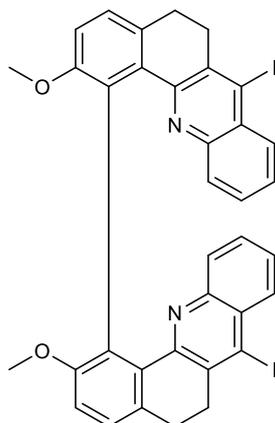
Under argon, **74c** (109 mg, 0.20 mmol) and pyridine (0.06 mL, 0.67 mmol) are dissolved in anhydrous CH_2Cl_2 (1.4 mL). At 0°C , triflic anhydride is added (0.10 mL, 0.61 mmol) and the reaction mixture is kept under stirring for 2 hours at room temperature. HCl (10%) is added (1 mL) and the reaction mixture is extracted with CH_2Cl_2 3 times (3×10 mL). The combined organic layers are washed with NaOH (1M) and saturated NaCl and were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. A brown solid is obtained (139 g, 86%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 1.88 (2H, m), 2.73 (4H, dd, J = 5.0, 7.9 Hz), 2.85 (2H, m), 3.76 (6H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.25 (4H, m), 7.47 (4H, m), 7.75 (2H, m).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.67 MHz): δ = 24.1 (CH_2), 28.0 (CH_2), 56.7 (CH_3), 113.2 (CH), 120.5 (CH), 120.1 (Cq), 124.6 (Cq), 126.8 (CH), 127.3 (CH), 129.0 (Cq), 129.3 (CH), 129.6 (CH), 132.5 (Cq), 132.8 (Cq), 147.5 (Cq), 147.7 (Cq), 155.2 (Cq), 158.2 (Cq).

$^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282 MHz): δ = -73.18.

HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd. For $\text{C}_{38}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2$ 817.1108; found, 817.1103.

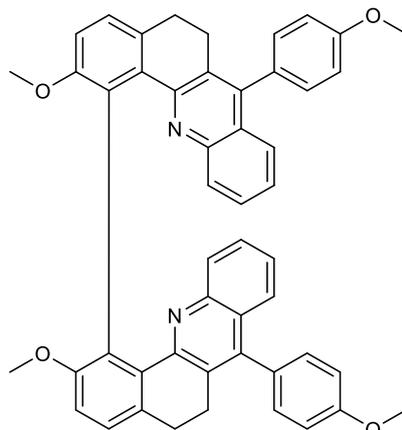
74e - 7,7'-diiodo-2,2'-dimethoxy-5,5',6,6'-tetrahydro-1,1'-bibenzo[c]acridine

Acetyl chloride (27 μL , 0.38 mmol) is added to a solution of **74d** (188 mg, 0.23 mmol) and sodium iodide (90 mg, 0.60 mmol) in acetonitrile (0.7 mL). The reaction mixture is heated to 80°C and stirred for 3 hours under microwave irradiation, then the whole was cooled to RT. Water is added, and the reaction mixture is extracted three times with CH_2Cl_2 (3x 5 mL). The organic layers are combined and washed with Na_2CO_3 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and water. Then they were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. A brown solid is obtained (170 mg, 95%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300.13 MHz): δ = 0.84-0.94 (2H, m), 2.44-2.53 (6H, m), 3.94 (6H, s), 7.11-7.14 (2H, m), 7.15-7.20 (4H, m), 7.417.44 (4H, m), 7.81-7.84 (2H, m).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100.67 MHz): δ = 28.72 (CH_2), 35.60 (CH_2), 56.86 (CH_3), 113.07 (CH), 114.53 (Cq), 126.22 (CH), 127.12 (CH), 128.47 (CH), 128.93 (Cq), 129.04 (Cq), 129.96 (CH), 131.77 (CH), 132.67 (Cq), 132.84 (Cq), 137.23 (CH), 146.41 (CH), 152.83 (CH), 158.60 (CH).

HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd. for $\text{C}_{36}\text{H}_{26}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 773.0156; found, 773.0150.

74f - 2,2'-dimethoxy-7,7'-bis(4-methoxyphenyl)-5,5',6,6'-tetrahydro-1,1'-bibenzo[*c*]acridine**Procedure 1 : Ullmann coupling**

Compound **73a** (127 mg, 0.28 mmol) is dissolved in 8 mL of anhydrous DMF. Copper (powder, 72 mg, 1.14 mmol) is added and the mixture is stirred overnight at 160°C. After cooling, the reaction mixture was filtered through celite and the celite was washed with dichloromethane, the filtrate is then concentrated *in vacuo*. CH₂Cl₂ is then added and the organic layer is washed with NH₄Cl_{sat}, NaOH (1M) and NaCl_{sat}. The combined organic layers are dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue is purified by chromatography over silica gel with PE/AcOEt 7/3. A yellow solid is obtained (46 mg, 45%).

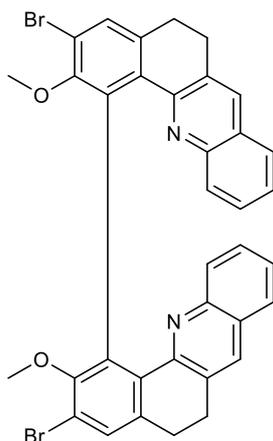
Procedure 2 : Suzuki coupling

Compound **74f** has been prepared according to the general procedure B from **74c** (24 mg, 0.03 mmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (14 mg, 0.09 mmol). The crude residue is purified by chromatography over silica gel with AcOEt/PE 8/2, giving an orange solid (15 mg, 68%).

¹H-NMR (400.14 MHz, CDCl₃): δ = 2.73 (8H, m), 3.91 (6H, s), 3.96 (6H, s), 6.92 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.07 (4H, m), 7.18 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.26 (4H, m), 7.42 (2H, m), 7.53 (2H, dd, J = 8.4, 1.0 Hz), 7.66 (2H, m), 8.21 (2H, m).

¹³C-NMR (100.67 MHz, CDCl₃): δ = 27.6 (CH₂), 29.7 (CH₂), 55.5 (CH₃), 57.0 (CH₃), 112.4 (Cq), 112.8 (CH), 114.1 (2xCH), 126.2 (CH), 126.7 (CH), 127.0 (CH), 127.3 (Cq), 128.5 (CH), 129.0 (Cq), 129.8 (CH), 130.4 (Cq), 131.2 (2xCH), 135.4 (Cq), 135.6 (Cq), 144.6 (Cq), 146.2 (Cq), 153.1 (Cq), 156.5 (Cq), 159.5 (Cq).

HRMS (ESI) [M+H]⁺: calcd. For C₂₅H₂₀BrNO₂ 446.0750; found, 446.0753.

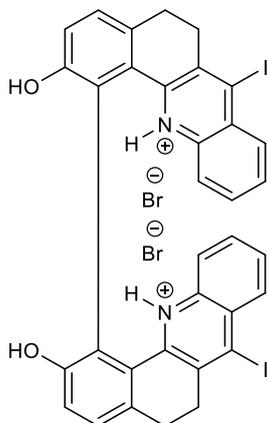
74g - 2,2'-dimethoxy-3,3'-dibromo-5,5',6,6'-tetrahydro-1,1'-bibenzo[c]acridine

At 0°C, **1c**^{25,88} (300 mg, 0.6 mmol) is solubilized in DMF (1.5 mL) and N-bromosuccimide (640 mg, 3.6 mmol) is added. The mixture is stirred 24 h at room temperature. The solvent is evaporated and extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic layers are washed with NaOH (1M), saturated NaCl and then dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude residue is then purified by chromatography over silica gel with CH₂Cl₂ giving a yellow solid (184 mg, 50%).

¹H NMR (300.13 MHz, CDCl₃): δ = 1.74 (2H, m), 2.45 (2H, dt, J = 12.3, 3.8 Hz), 2.68 (4H, m), 3.74 (6H, s), 7.24 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.32 (2H, m), 7.37 (2H, s), 7.45 (4H, m), 7.58 (2H, s).

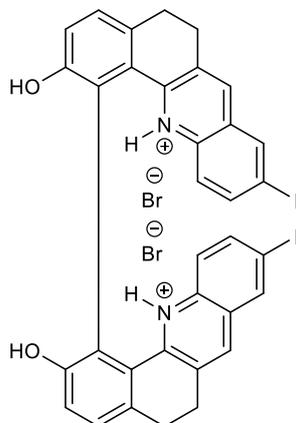
¹³C NMR (100.67 MHz, CDCl₃): δ = 28.7 (CH₂), 28.9 (CH₂), 60.1 (CH₃), 118.1 (Cq), 126.1 (CH), 126.5 (CH), 126.6 (Cq), 128.2 (CH), 129.4 (CH), 130.9 (CH), 131.5 (Cq), 131.9 (CH), 132.9 (Cq), 135.2 (Cq), 137.1 (Cq), 146.3 (Cq), 152.6 (Cq), 155.1 (Cq).

HRMS (ESI) [M+H]⁺ : calcd. For C₃₆H₂₆Br₂N₂O₂ 677.0394, found, 677.0375.

75a - 2,2'-dihydroxy-7,7'-diiodo-5,5',6,6'-tetrahydro-[1,1'-bibenzo[c]acridine]-12,12'-dium bromide

Under argon at 0 °C, a solution of BBr_3 (1 M in CH_2Cl_2 , 4.46 mL, 4.46 mmol) is added dropwise to a solution of **74e** (420 mg, 0.54 mmol) in dry CH_2Cl_2 (6 mL). The mixture is stirred overnight at room temperature, then quenched at 0°C by dropwise addition of EtOH (10 mL). Et₂O (10 mL) is added making **75a** precipitate. The orange precipitate is filtered off and washed with Et₂O (10 mL) and not purified further (425 mg, 87 %).

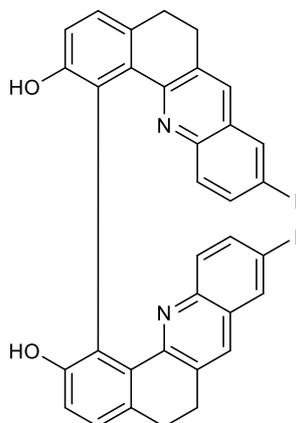
HRMS (APCI) $[\text{M}^+\text{H}]^+$: calcd. For $\text{C}_{34}\text{H}_{23}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_2$, 744.9843; found, 744.9857.

75b - 2,2'-dihydroxy-9,9'-diiodo-5,5',6,6'-tetrahydro-[1,1'-bibenzo[c]acridine]-12,12'-dium bromide

Under argon at 0 °C, a solution of BBr₃ (1 M in CH₂Cl₂, 7.5 mL, 7.5 mmol) is added dropwise to a solution of **74b** (470 mg, 0.61 mmol) in dry CH₂Cl₂ (10 mL). The mixture is stirred for 15 h at room temperature, then quenched at 0°C by dropwise addition of EtOH (20 mL). Et₂O (20 mL) is added making **75b** precipitate. The yellow precipitate is filtered off and washed with Et₂O (20 mL) and not purified further (498 mg, 90 %).

¹H NMR (CDCl₃, 400,14 MHz): δ = 2.89 (4H, m), 5.16 (1H, bs), 6.92 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 8.8, 1.9 Hz), 8.30 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.42 (1H, s).

HRMS (ESI) [M'+H]⁺ : calcd. For C₃₄H₂₂BrI₂N₂O₂; 822.8949, found : 822.8944.

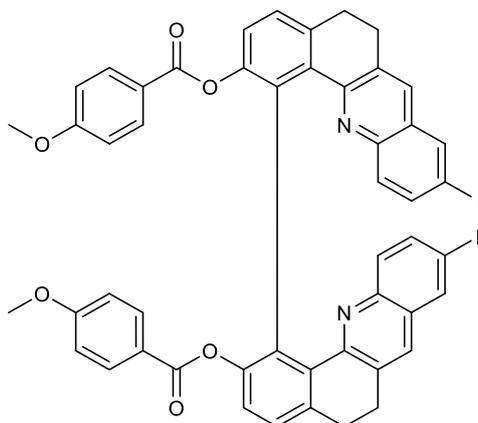
76b - 9,9'-diiodo-5,5',6,6'-tetrahydro-[1,1'-bibenzo[c]acridine]-2,2'-diol

75b (570 mg, 0.63 mmol) is dissolved in THF/CH₂Cl₂/acetone 7/1/2 (21 mL) and K₂CO₃ (435 mg, 3.15 mmol) is added. The reaction is stirred overnight at RT. The mixture is then filtrated and the filtrate is evaporated *in vacuo* to give a brown solid (466 mg, 96%).

¹H NMR (400.14 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.21-1.30 (2H, m), 1.76-1.90 (6H, m), 6.01 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.07 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.28 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.82 (2H, s), 6.88 (2H, dd, J = 8.9, 2.0 Hz), 7.26 (2H, d, J=1.90 Hz).

¹³C NMR (100.67 MHz, DMSO-d₆): δ = 28.87 (CH₂), 29.36 (CH₂), 91.85 (Cq), 116.74 (CH), 126.51 (CH), 127.46 (Cq), 128.52 (Cq), 130.91 (CH), 130.97 (CH), 131.13 (Cq), 133.11 (Cq), 133.64 (Cq), 135.47 (CH), 136.67 (CH), 145.00 (Cq), 155.01 (Cq), 155.44 (Cq).

HRMS (ESI) [M+H]⁺ : calcd. For C₃₄H₂₃I₂N₂O₂; 774.9843, found : 774.9842.

77b - 9,9'-diiodo-5,5',6,6'-tetrahydro-[1,1'-bibenzo[c]acridine]-2,2'-diyl bis(4-methoxybenzoate)

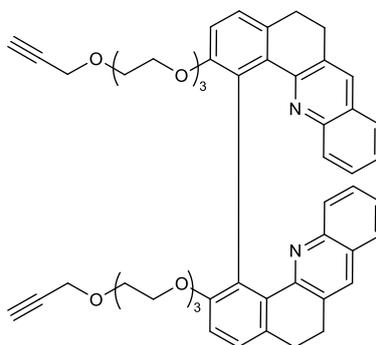
Under argon at 0°C, 4-methoxybenzoyl chloride (91 mg, 0.54 mmol) is added dropwise to a solution of **76b** (100 mg, 0.13 mmol) and pyridine (179 μ L) in CH_2Cl_2 (5.6 mL) and the solution is stirred overnight at room temperature. The resultant solution is then washed with NH_4Cl (3x10mL) and NaOH (1M, 3x10mL). The resulting residue is then washed with Et_2O /pentane 1/5, the resulting precipitate is filtered and washed again with Et_2O /pentane 1/5. The crude residue is purified by chromatography over silica gel with CH_2Cl_2 /AcOEt from 100/0 to 99/1. A brown solid is obtained (63 mg, 47%).

$^1\text{H NMR}$ (400.14 MHz, CDCl_3): δ = 2.56 (4H, m), 2.89 (4H, m), 3.81 (6H, s) 6.74-6.78 (2H, m), 6.99 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.48 (2H, s), 7.59-7.64 (6H, m, J =3.28 Hz), 7.91 (2H, d, J = 1.9 Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (100.67 MHz, CDCl_3): δ = 29.23 (2x CH_2), 55.51 (CH_3), 91.43 (Cq), 113.50 (CH), 122.37 (Cq), 123.20 (CH), 126.51 (CH), 128.75 (Cq), 130.89 (CH), 131.56 (CH), 132.14 (2xCq), 132.27 (CH), 133.99 (Cq), 135.19 (CH), 136.70 (CH), 137.15 (Cq), 145.70 (Cq), 148.48 (Cq), 153.76 (Cq), 163.46 (Cq), 163.77 (Cq).

HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd. For $\text{C}_{50}\text{H}_{35}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_6$; 1013.0579, found : 1013.0557.

139 - 2,2'-bis(2-(2-(2-(prop-2-yn-1-yloxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)-5,5',6,6'-tetrahydro-1,1'-bibenzo[c]acridine

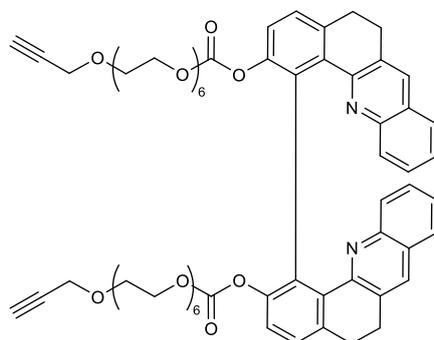


A solution of **138**⁴⁵⁷ (838 mg, 3,15 mmol) in DMF (10 mL) was added to a solution of **34**²³ (492 mg, 0,99 mmol) and Cs₂CO₃ (875 mg, 2,69 mmol) in DMF (37 mL) at room temperature. The resulting mixture is heated to 100°C and kept under stirring overnight. The solvent is evaporated *in vacuo* and the residue is dissolved in CH₂Cl₂ and filtered. The filtrate is concentrated *in vacuo*. The crude residue is purified by chromatography over silica gel with CH₂Cl₂/AcOEt from 100/0 to 1/1. A yellow oil is obtained (547 mg, 66%).

¹H NMR (400.14 MHz, CDCl₃): δ = 1.93 (2H, m), 2.32 (1H, t, J = 2.4, OCH₂CCH), 2.52 (2H, dt, J = 14.6, 4.7 Hz), 2.69-2.73 (4H, m), 3.37-3.44 (8H, m), 3.50-3.54 (4H, m), 3.56-3.59 (8H, m), 4.07-4.14 (8H, m), 7.07 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.29 (2H, m), 7.35 (2H, m), 7.39 (2H, s), 7.46 (2H, d, J = 7.8 Hz).

¹³C NMR (100.62 MHz, CDCl₃): δ = 29.29 (CH₂), 29.41 (CH₂), 58.49 (OCH₂CHC), 69.22 (CH₂), 69.67 (CH₂), 69.83 (CH₂), 70.32 (CH₂), 70.61 (CH₂), 70.74 (CH₂), 74.58 (OCH₂CCH), 79.87 (OCH₂CCH), 114.74 (CH), 125.57 (CH), 126.30 (2 x CH), 126.67 (Cq), 127.59 (CH), 129.69 (CH), 131.50 (CH), 132.10 (Cq), 133.38 (Cq), 133.64 (Cq), 146.53 (Cq), 153.98 (Cq), 157.43 (Cq).

HRMS (ESI) [M+H]⁺ : calcd. for C₅₂H₅₃N₂O₈, 833.3796; found, 833.3806.

146 - di(3,6,9,12,15,18-hexaoxahenicos-20-yn-1-yl) (5,5',6,6'-tetrahydro-[1,1'-bibenzo[c]acridine]-2,2'-diyl) bis(carbonate)

A solution of **145**⁴⁵⁷ (202 mg, 0.42 mmol) in DMF (2 mL) was added to a solution of **34**²³ (60 mg, 0.122 mg) and Cs₂CO₃ (103 mg, 0.32 mmol) in DMF at room temperature. The resulting mixture is heated to 100°C and kept under stirring overnight. The solvent is evaporated *in vacuo* and the residue is dissolved in CH₂Cl₂ and filtered. The filtrate is concentrated *in vacuo*. The crude residue is purified by chromatography over silica gel with CH₂Cl₂/Acetone from 100/0 to 1/1. The best fractions were further purified by solubilizing in the minimum of CH₂Cl₂ and adding HCl.Et₂O. The supernatant is removed and the residue is washed once with Et₂O. CH₂Cl₂ and Na₂CO₃ are added and the organic layers is dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Then, a brown oil is obtained (11 mg, 8%).

¹H NMR (400.14 MHz, CDCl₃): δ = 2.01-2.18 (2H, m), 2.35 (2H, t, OCH₂CCH), 2.59-2.65 (2H, dt, J = 14.7, 5.4 Hz), 2.75-2.79 (4H, m), 3.47-3.61 (44H, m), 4.00-4.13 (8 H, m), 7.12 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.22 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.25-7.32 (6H, m), 7.417.43 (2H, m), 7.43 (2H, s).

¹³C NMR (100.62 MHz, CDCl₃): δ = 28.92 (CH₂), 29.28 (CH₂), 58.40 (OCH₂CCH), 67.33 (OCOOCH₂), 68.67 (CH₂), 69.12 (CH₂), 70.49 (CH₂), 70.55-70.58 (8 CH₂), 74.55 (OCH₂CCH), 79.69 (OCH₂CCH), 122.14 (CH), 125.79 (CH), 126.22 (CH), 126.79 (Cq), 126.90 (CH), 127.72 (CH), 129.70 (CH), 130.19 (Cq), 131.38 (Cq), 131.81 (CH), 134.41 (Cq), 137.58 (Cq), 146.51 (Cq), 149.01 (Cq), 152.90 (Cq), 153.26 (Cq).

HRMS (ESI) [M+H]⁺ : calcd. For C₆₆H₇₇N₂O₁₈; 1185.5166 found : 1185.5164.

3. Photophysical studies

UV-Vis spectra were recorded on Jasco V-770 spectrophotometer at room temperature, and using a 1 cm path length quartz cell. UV-visible spectra were measured in the 250-500 nm wavelength range with an 0.5 or 1 nm increment and a 1 s integration time. The solution (2 mL) was stirred continuously with a magnetic bar driven by a variable-speed stepper motor in the 1 cm x 1 cm quartz cell closed with a Teflon bung. The irradiation has been performed by using two different setups, either directly in a spectrofluorometer or with a LED emitting at 340 nm.

The solutions were freshly prepared by diluting the solid in spectroscopic grade solvent in 20 mL amber volumetric flasks.

Monochromatic irradiation setup n°1 corresponds to a collimated LED at 340 nm (DUV340-SD353EN from Rothner thermostated by a Pelletier and which power is controlled by the current around 70 mA) focused on the cuvette thanks to a lens. The monitoring of the photoconversion is conducted by recording the evolution of UV-visible absorption spectra at various irradiation time.

Monochromatic irradiation set up n°2 corresponds to a Fluorolog FL3-221 with a 450-mW Xe lamp. A solution of reactant is irradiated at 344nm (14 nm spectral width) under stirring in a quartz spectroscopic cuvette directly in the spectrofluorometer. The monitoring of the photoconversion has been conducted by recording the evolution of the fluorescence and/or the UV-visible absorption spectra at various irradiation time.

Determination of the photon flux of the sources Actinometry has been performed on both set up by using nitrobenzaldehyde as a chemical actinometer as described in the literature.¹⁴⁴

Kinetic model The kinetic of formation of **1b**, **1d**, **1e**, **1f**, **1g**, **1i**, **1h** is fitted following by the mono-exponential function (one-step model):

$$f(t) = a_1 + (a_0 - a_1)e^{-kt}$$

The kinetic of formation of **1a**, **1s** is fitted following by the bis-exponential function (two-step model):

$$f(t) = C_0 \left(1 + \frac{1}{k_2 - k_1} \right) (k_1 e^{-k_2 t} - k_2 e^{-k_1 t})$$

Photoconversion of 1a

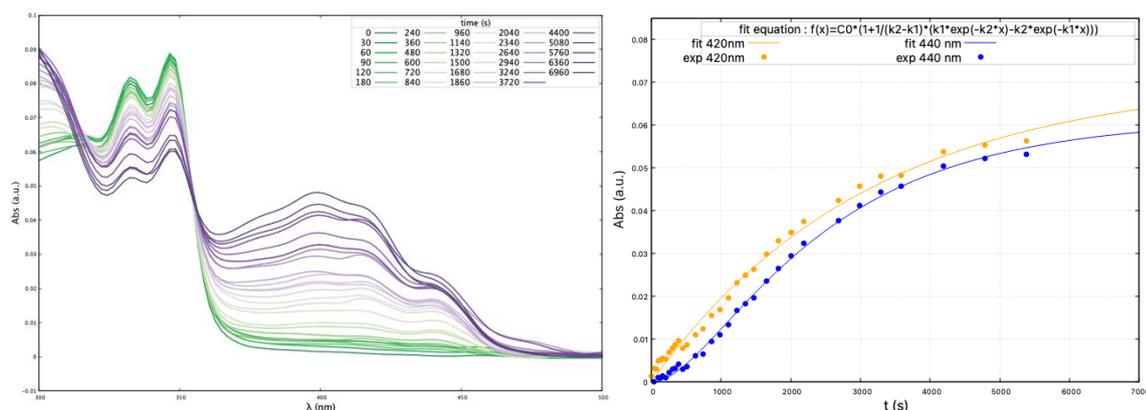


Figure S1 Left UV/Vis spectral evolution of a MeCN /H₂O 2/1 solution of **1a** under irradiation at 340 nm ($C = 2.70 \mu\text{M}$), $T = 298\text{K}$ with setup n°2 ($I_0 = 1.175 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1} \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$). Right Absorbance evolution at 420 and 440 nm over time of irradiation and corresponding kinetic modelling curves (bis-exponential kinetic model).

Photoconversion of 1b

- in toluene

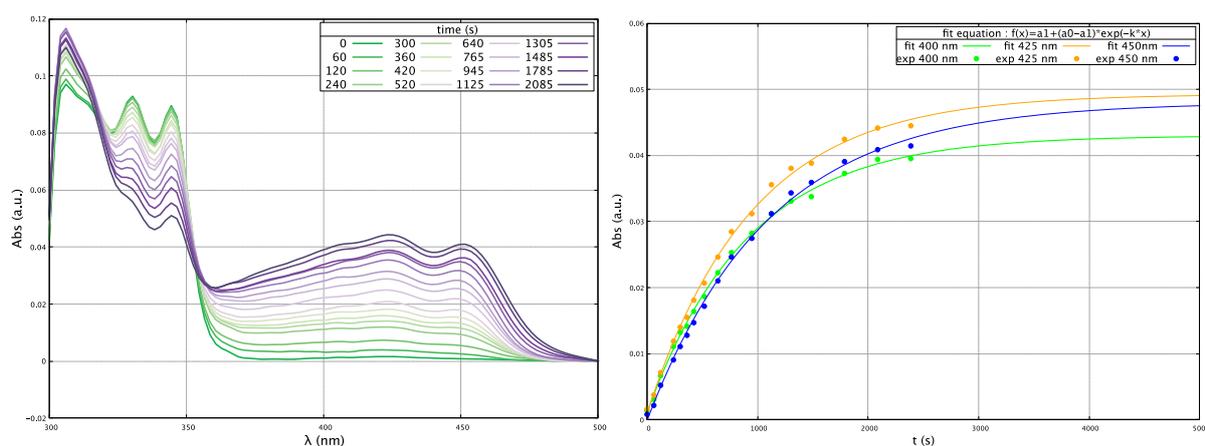


Figure S2 Left UV/Vis spectral evolution of a toluene solution of **1b** under irradiation at 344 nm ($C = 5.15 \mu\text{M}$), $T = 298\text{K}$ with setup n°1 ($I_0 = 9.80 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1} \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$). Right Absorbance evolution at 425 and 450 nm over time of irradiation and corresponding kinetic modelling curves (mono-exponential kinetic model).

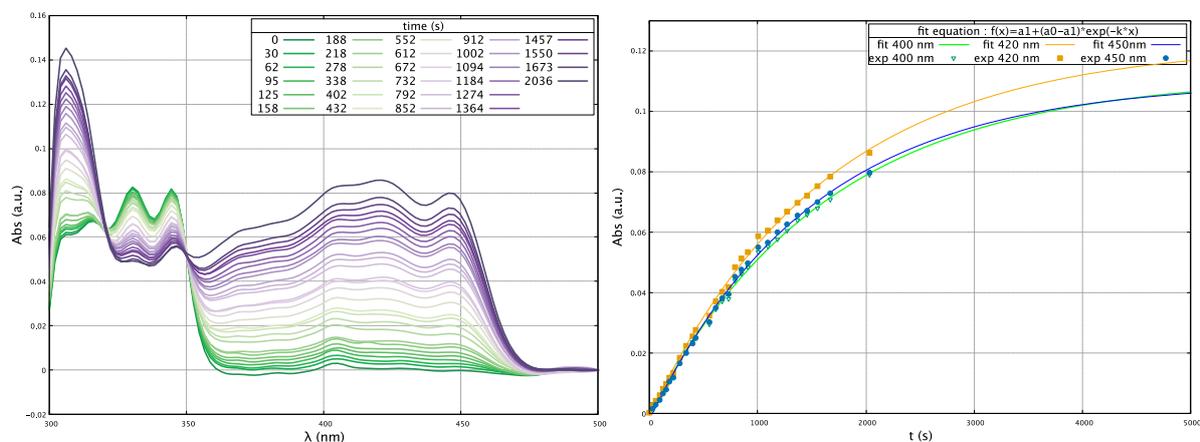
• in CHCl_3 

Figure S2 Left UV/Vis spectral evolution of a chloroform solution of **1b** under irradiation at 344 nm ($C = 3.89 \mu\text{M}$, $T = 298\text{K}$ with setup n°1 ($I_0 = 9.80 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1} \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)). Right Absorbance evolution at 400, 420 and 450 nm over time of irradiation and corresponding kinetic modelling curves (mono-exponential kinetic model).

• in DMSO

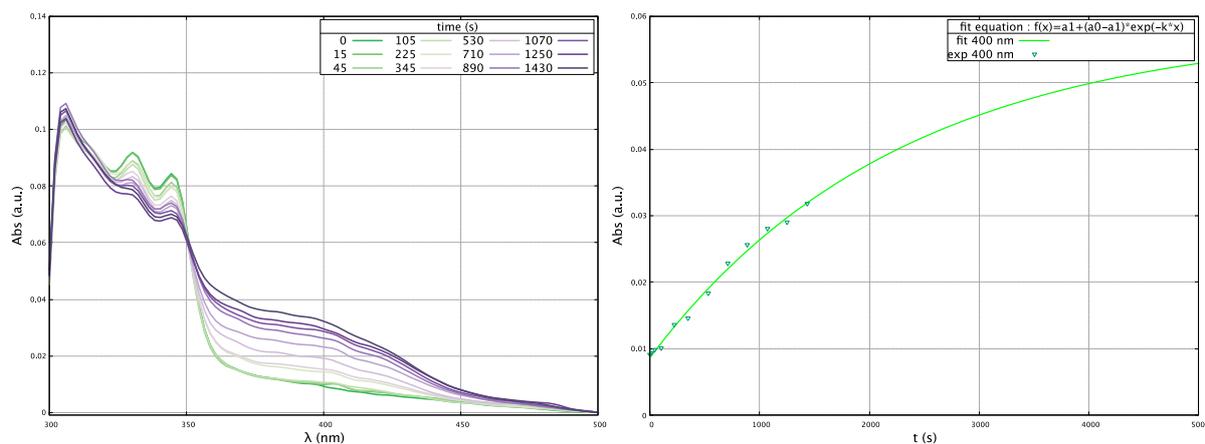


Figure S4 Left UV/Vis spectral evolution of a DMSO solution of **1b** under irradiation at 344 nm ($C = 3.69 \mu\text{M}$, $T = 298\text{K}$ with setup n°1 ($I_0 = 9.80 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1} \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)). Right Absorbance evolution at 400 nm over time of irradiation and corresponding kinetic modelling curve (mono-exponential kinetic model).

- in EtOH

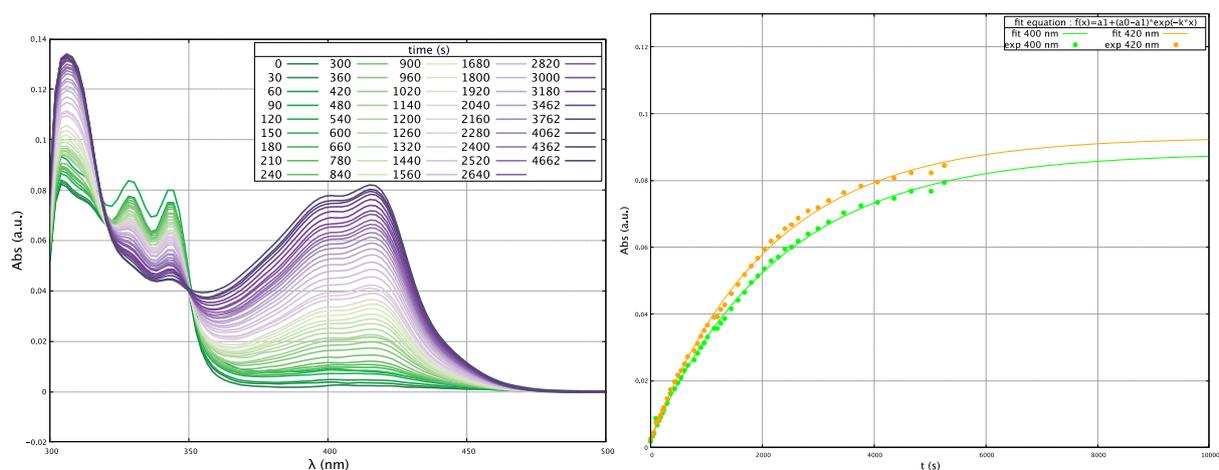


Figure S5 *Left* UV/Vis spectral evolution of an ethanol solution of **1b** under irradiation at 340 nm ($C = 5.1 \mu\text{M}$), $T = 298\text{K}$ with setup n°1 ($I_0 = 9.80 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1} \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$). *Right* Absorbance evolution at 400 and 420 nm over time of irradiation and corresponding kinetic modelling curves (mono-exponential kinetic model).

- in MeCN /H₂O 2/1 setup n°1 and set up n°2

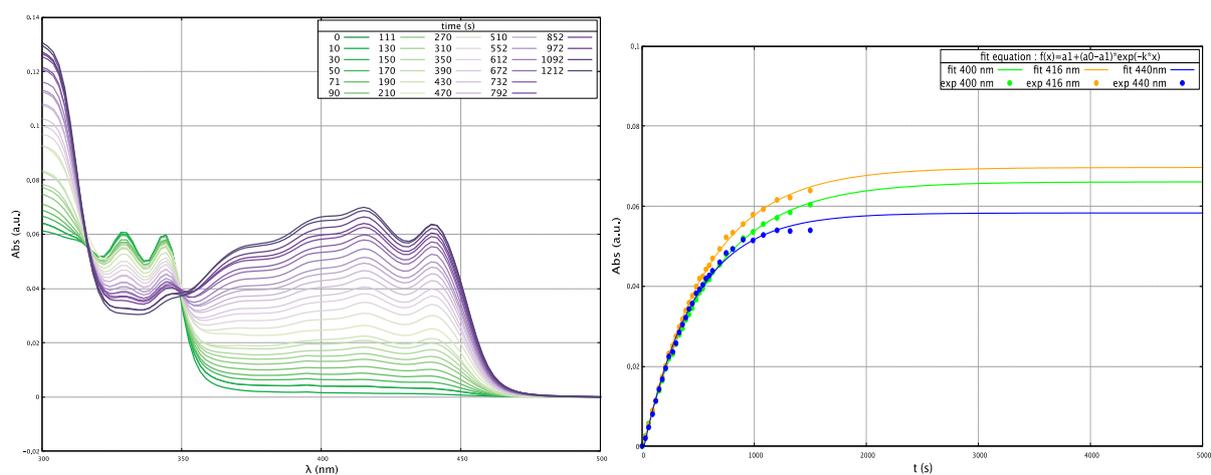


Figure S6 *Left* UV/Vis spectral evolution of a MeCN /H₂O 2/1 solution of **1b** under irradiation at 344 nm ($C = 3.44 \mu\text{M}$), $T = 298\text{K}$ with setup n°2 ($I_0 = 1,39 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1} \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$). *Right* Absorbance evolution at 400, 416 and 440 nm over time of irradiation and corresponding kinetic modelling curves (mono-exponential kinetic model).

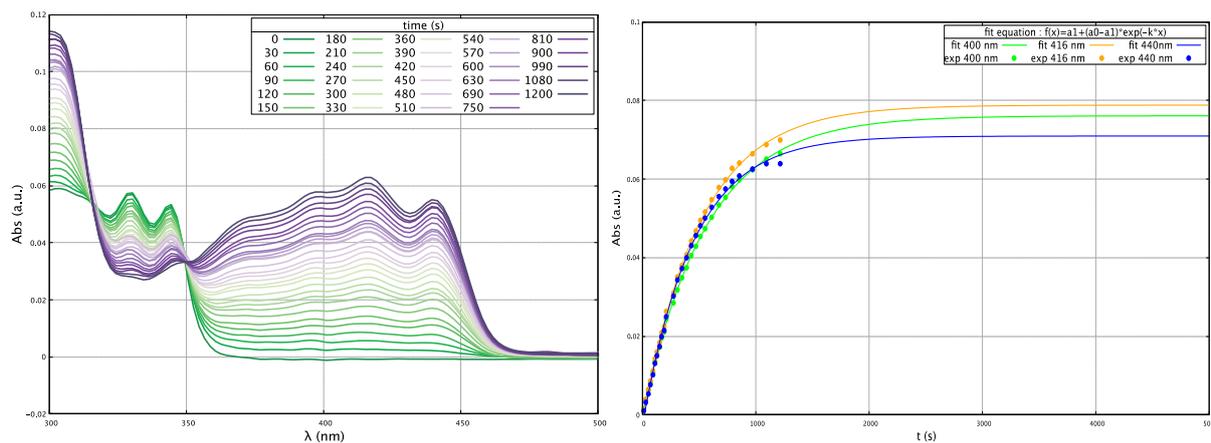


Figure S7 Left UV/Vis spectral evolution of a MeCN /H₂O 2/1 solution of **1b** under irradiation at 344 nm ($C= 3.50 \mu\text{M}$), $T = 298\text{K}$ with setup n°1 $I_0 = 9.80 \cdot 10^{-7} \text{ s}^{-1} \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$). Right Absorbance evolution at 400, 416 and 440 nm over time of irradiation and corresponding kinetic modelling curves (mono-exponential kinetic model).

• in MeCN

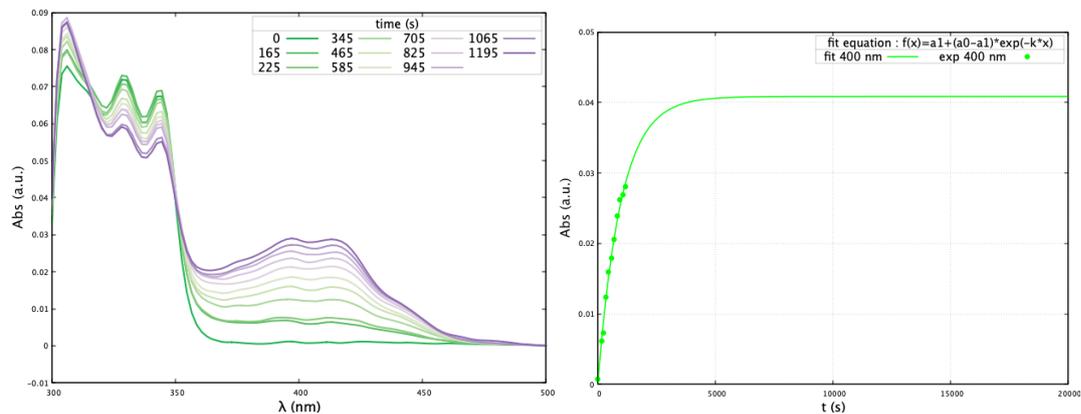


Figure S8 Left UV/Vis spectral evolution of a MeCN solution of **1b** under irradiation at 344 nm ($C= 6.94 \mu\text{M}$), $T = 298\text{K}$ with setup n°1 $I_0 = 9.80 \cdot 10^{-7} \text{ s}^{-1} \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$). Right Absorbance evolution at 400 nm over time of irradiation and corresponding kinetic modelling curves (mono-exponential kinetic model).

Photoconversion of 1d

- in MeCN/H₂O 2/1 setup n°1 and set up n°2

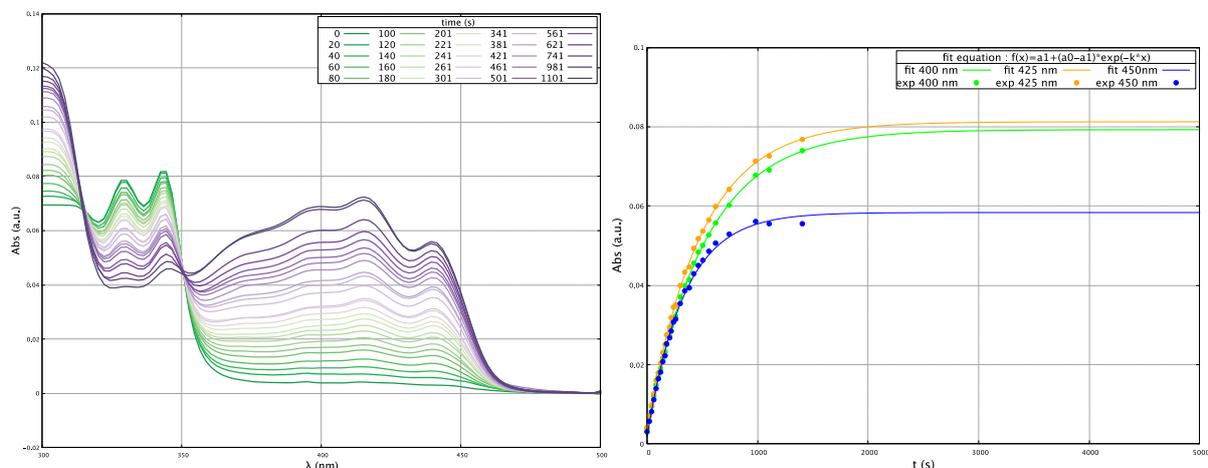


Figure S9 Left UV/Vis spectral evolution of a MeCN /H₂O 2/1 solution of **1d** under irradiation at 344 nm ($C=4.8 \mu\text{M}$), $T = 298\text{K}$ with setup n°2 ($I_0 = 1.39 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1} \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$). Right Absorbance evolution at 400 nm and 416 nm over time of irradiation and corresponding kinetic modelling curves (mono-exponential kinetic model).

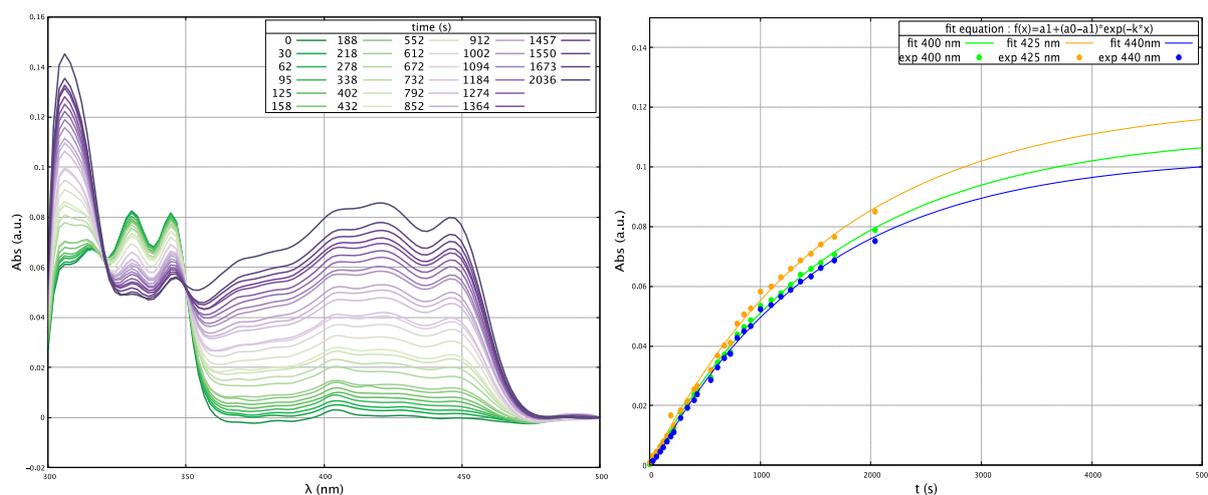


Figure S10 Left UV/Vis spectral evolution of a MeCN /H₂O 2/1 solution of **1d** under irradiation at 340 nm ($C= 6.69 \mu\text{M}$), $T = 298\text{K}$ with setup n°1 ($I_0 = 9.80 \cdot 10^{-7} \text{ s}^{-1} \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$). Right Absorbance evolution at 400, 425 and 440 nm over time of irradiation and corresponding kinetic modelling curves (mono-exponential kinetic model).

Photoconversion of 1e

- in MeCN/H₂O 2/1

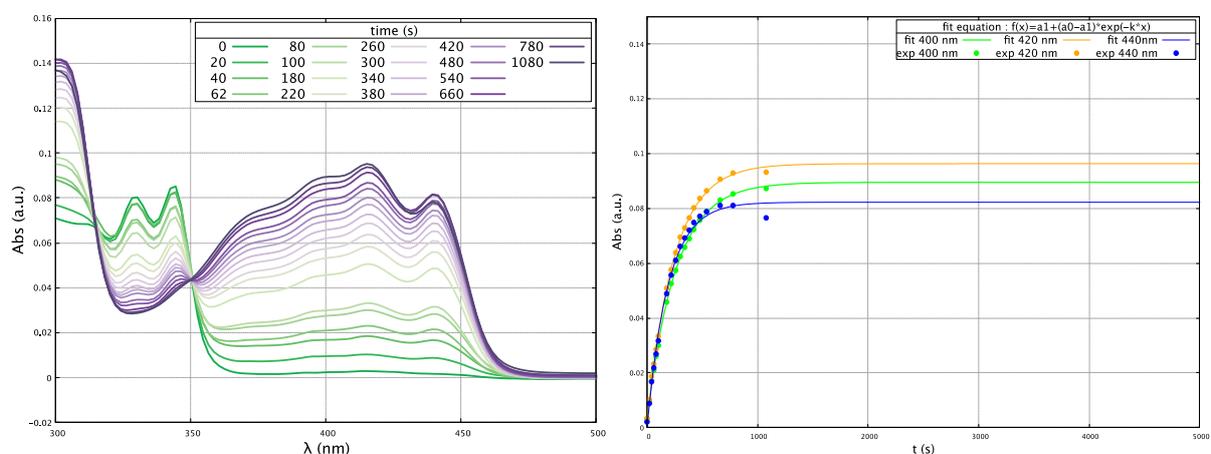


Figure S11 Left UV/Vis spectral evolution of a MeCN /H₂O 2/1 solution of **1e** under irradiation at 344 nm ($C = 4.34 \mu\text{M}$), $T = 298\text{K}$ with setup n°2 ($I_0 = 1.39 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1} \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$). Right Absorbance evolution at 400 nm and 416 nm over time of irradiation and corresponding kinetic modelling curves (mono-exponential kinetic model).

Photoconversion of 1f

- in MeCN/H₂O 2/1

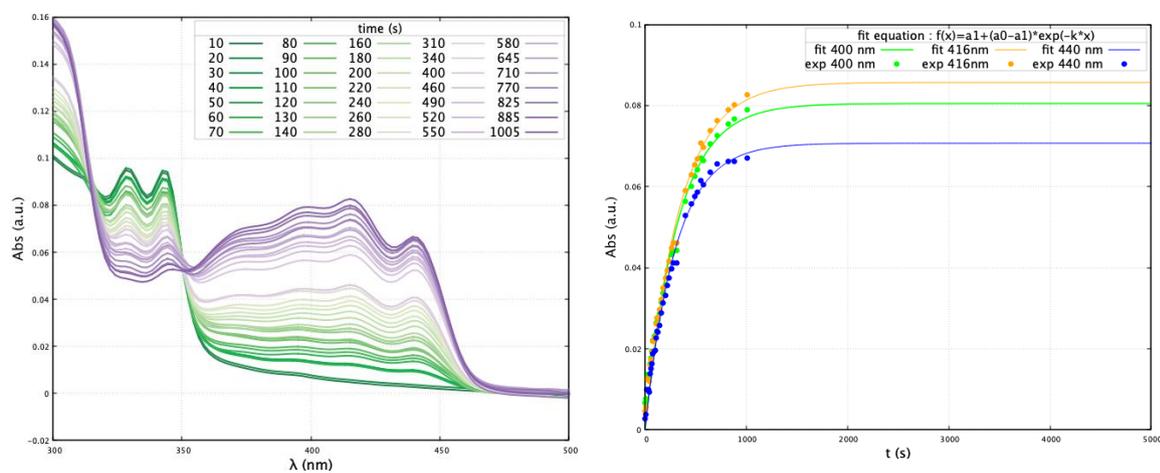


Figure S12 Left UV/Vis spectral evolution of a MeCN/ H₂O 2/1 solution of **1f** under irradiation at 345 nm ($C = 6.22 \mu\text{M}$), $T = 298\text{K}$ with setup n°1 ($I_0 = 1.121 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1} \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$). Right Absorbance evolution at 400, 416 and 440 nm over time of irradiation and corresponding kinetic modelling curves (mono-exponential kinetic model).

Photoconversion of **1g**

- in MeCN/H₂O 2/1

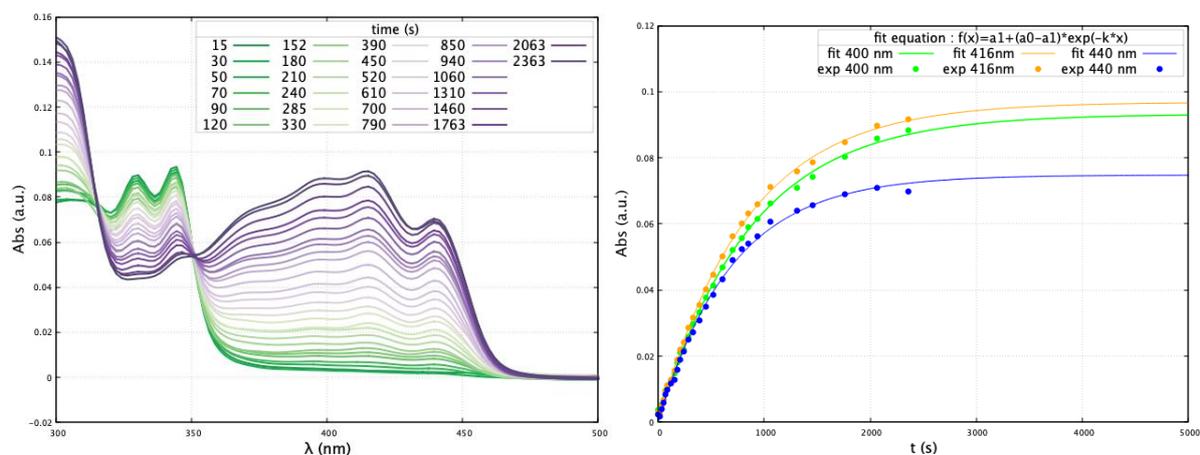


Figure S13 *Left* UV/Vis spectral evolution of a MeCN/ H₂O 2/1 solution of **1g** under irradiation at 344 nm ($C= 4.58 \mu\text{M}$), $T = 298\text{K}$ with setup $n^\circ 1$ ($I_0 = 2.921 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1} \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$). *Right* Absorbance evolution at 400, 416 and 440 nm over time of irradiation and corresponding kinetic modelling curves (mono-exponential kinetic model).

Photoconversion of **1h**

- in MeCN/H₂O 2/1

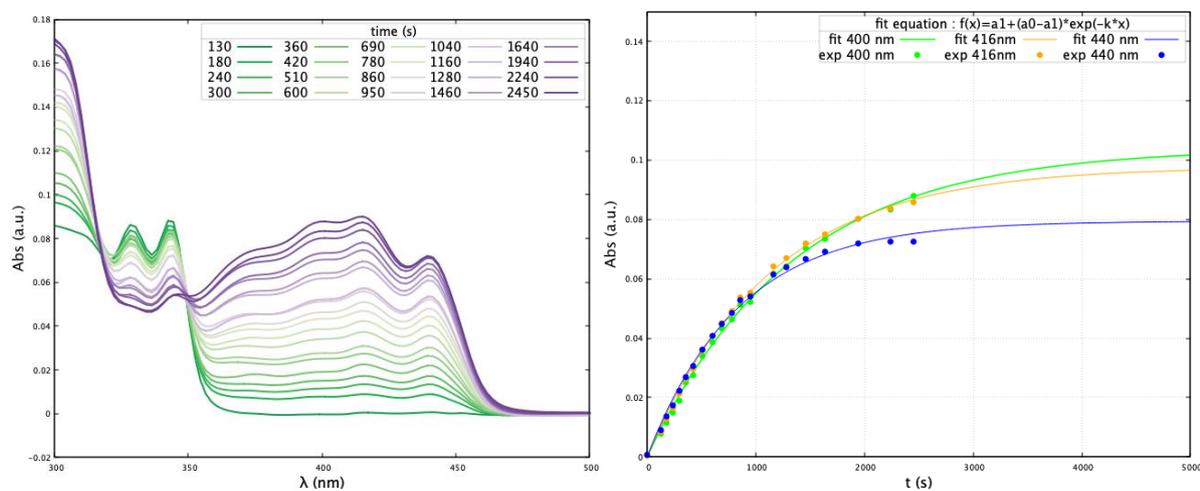


Figure S14 *Left* UV/Vis spectral evolution of a MeCN/ H₂O 2/1 solution of **1h** under irradiation at 344 nm ($C= 5.95 \mu\text{M}$), $T = 298\text{K}$ with setup $n^\circ 1$ ($I_0 = 2.921 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1} \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$). *Right* Absorbance evolution at 400, 416 and 440 nm over time of irradiation and corresponding kinetic modelling curves (mono-exponential kinetic model).

Photoconversion of **1i**

- in MeCN/H₂O 2/1

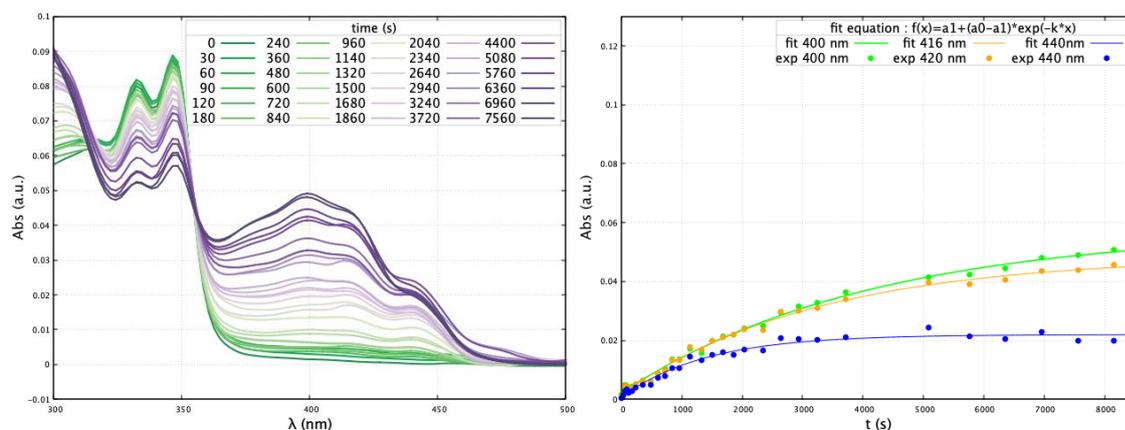


Figure S15 Left UV/Vis spectral evolution of a MeCN/ H₂O 2/1 solution of **1i** under irradiation at 347 nm ($C= 5.65 \mu\text{M}$), $T = 298\text{K}$ with setup $n^\circ 1$ ($I_0 = 1.271 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1} \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$). Right Absorbance evolution at 400, 416 and 440 nm over time of irradiation and corresponding kinetic modelling curves (mono-exponential kinetic model).

Photoconversion of **1l**

- in MeCN/H₂O 2/1

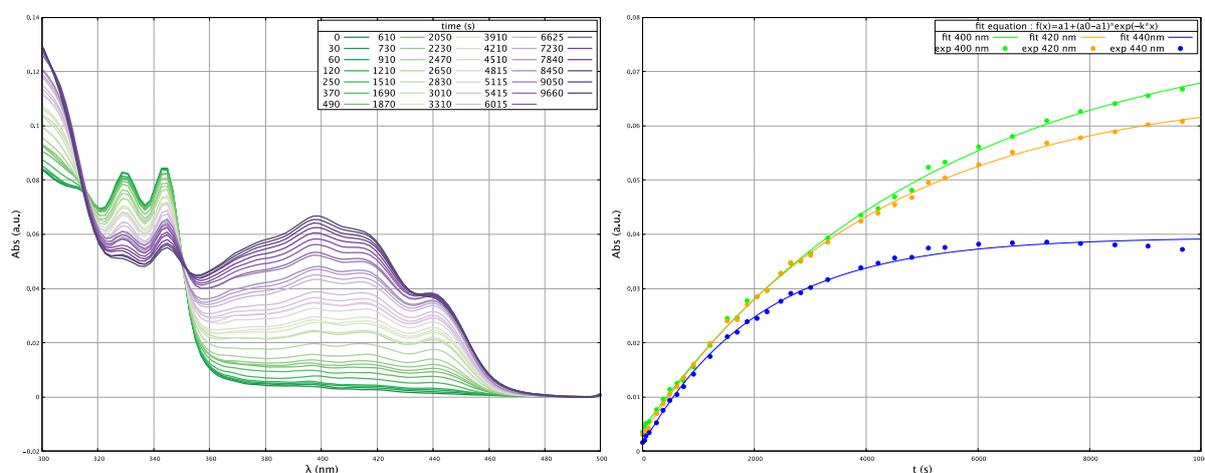


Figure S16 Left UV/Vis spectral evolution of a MeCN/ H₂O 2/1 solution of **1l** under irradiation at 344 nm ($C= 5.24 \mu\text{M}$), $T = 298\text{K}$ with setup $n^\circ 1$ ($I_0 = 9.80 \cdot 10^{-7} \text{ s}^{-1} \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$). Right Absorbance evolution at 400 nm, 420 nm and 440 nm over time of irradiation and corresponding kinetic modelling curves (mono-exponential kinetic model).

Photoconversion of 1m

- in MeCN/H₂O 2/1

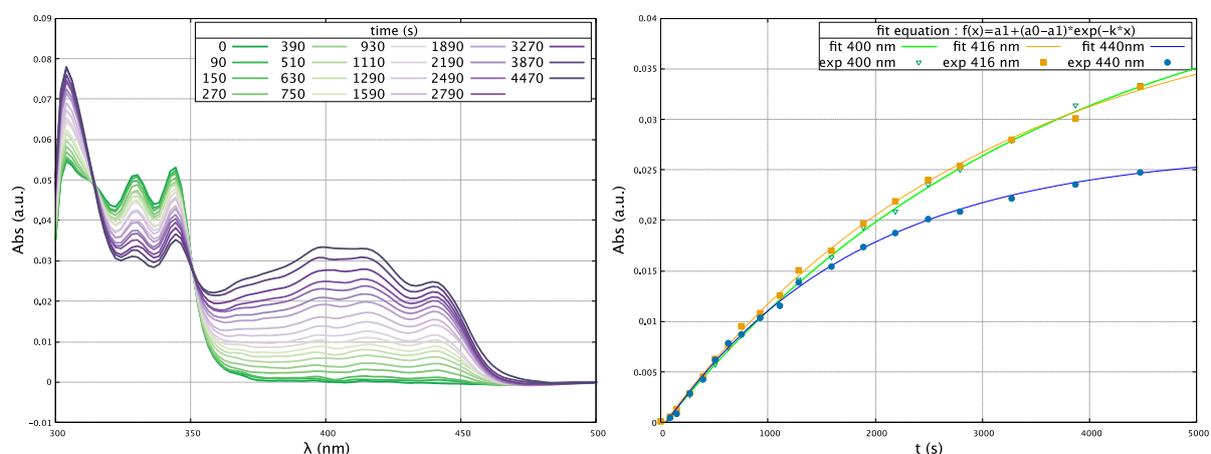


Figure S17 Left UV/Vis spectral evolution of a MeCN /H₂O 2/1 solution of **1m** under irradiation at 340 nm ($C = 2,53 \mu\text{M}$), $T = 298\text{K}$ with setup n°1 ($I_0 = 9.80 \cdot 10^{-7} \text{ s}^{-1} \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$). Right Absorbance evolution at 400, 416 and 440 nm over time of irradiation and corresponding kinetic modelling curves (mono-exponential kinetic model).

Photoconversion of 1n

- in MeCN/H₂O 2/1

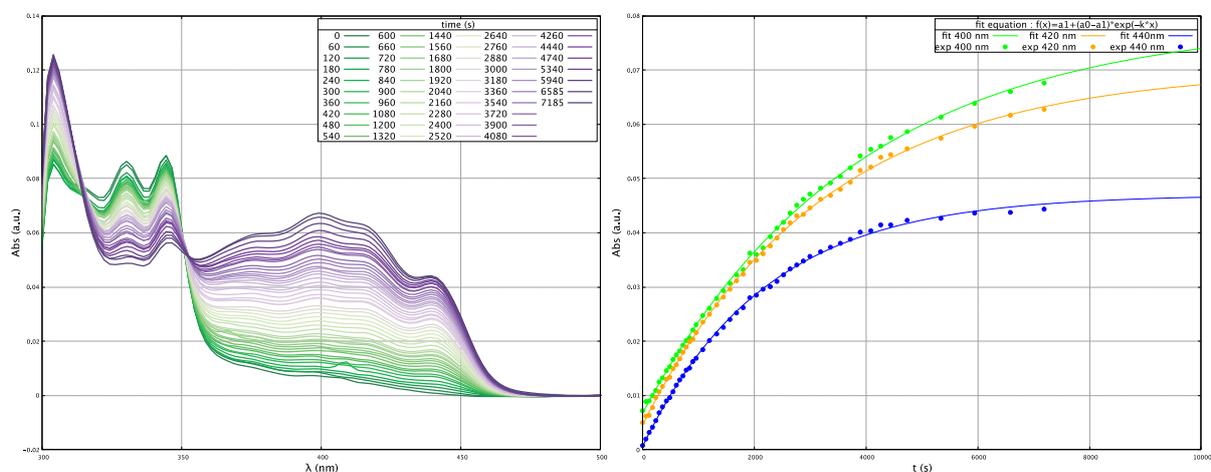


Figure S18 Left UV/Vis spectral evolution of a MeCN /H₂O 2/1 solution of **1n** under irradiation at 340 nm ($C = 5.0 \mu\text{M}$), $T = 298\text{K}$ with setup n°1 ($I_0 = 9.80 \cdot 10^{-7} \text{ s}^{-1} \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$). Right Absorbance evolution at 400, 420 and 440 nm over time of irradiation and corresponding kinetic modelling curves (mono-exponential kinetic model).

Photoconversion of 1o

- in MeCN/H₂O 2/1

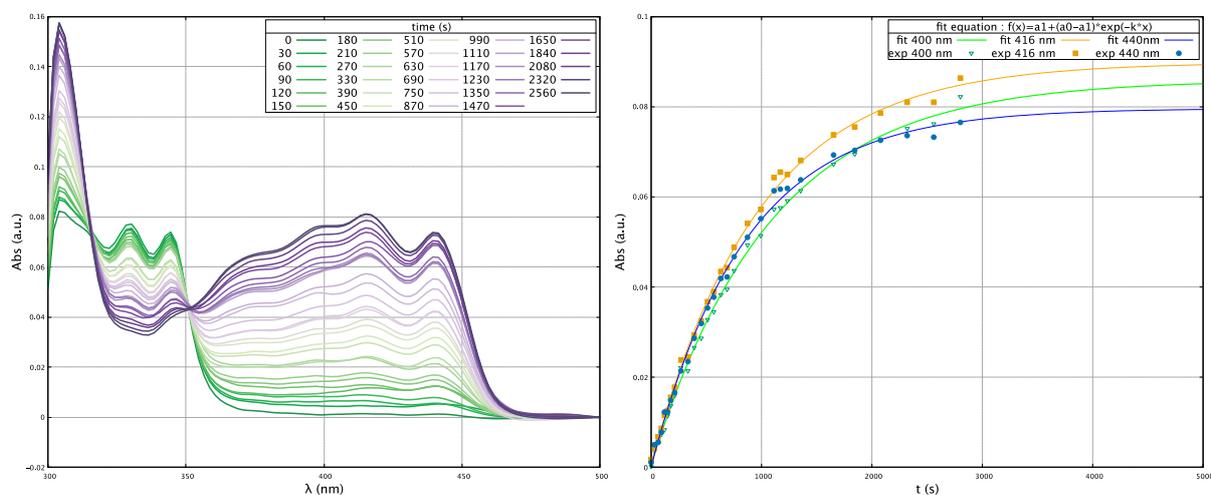


Figure S19 *Left* UV/Vis spectral evolution of a MeCN /H₂O 2/1 solution of **1o** under irradiation at 340 nm ($C=4.33 \mu\text{M}$), $T=298\text{K}$ with setup n^o1 ($I_0=9.80 \cdot 10^{-7} \text{ s}^{-1} \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$). *Right* Absorbance evolution at 400 nm, 416 nm and 440 nm over time of irradiation and corresponding kinetic modelling curves (mono-exponential kinetic model).

Photoconversion of 1s

- PBS buffer

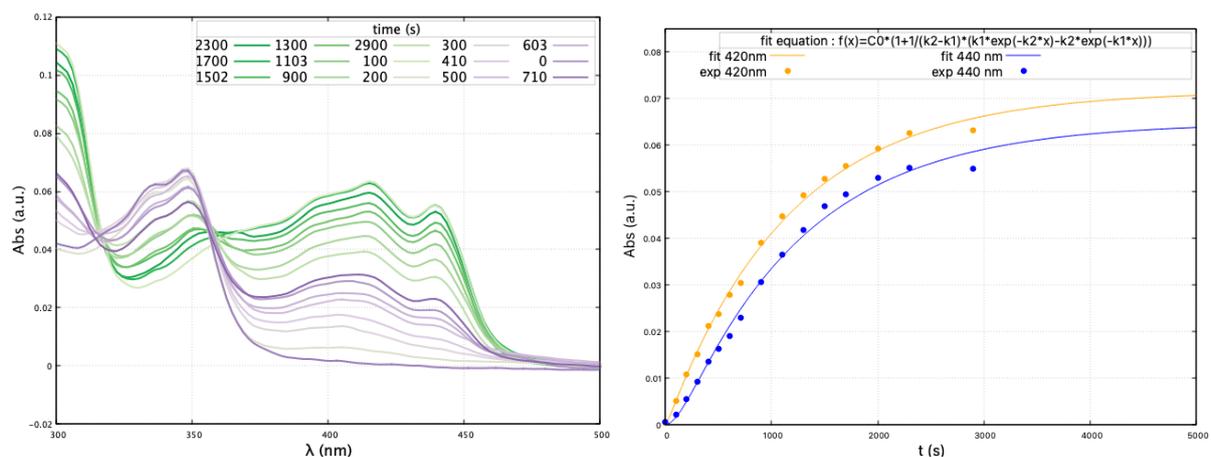


Figure S20 *Left* UV/Vis spectral evolution of a solution of **1s** in PBS buffer under irradiation at 348 nm ($C=5.7 \mu\text{M}$), $T=298\text{K}$ with setup n^o1. *Right* Absorbance evolution at 420 and 440 nm over time of irradiation and corresponding kinetic modelling curves (bis-exponential kinetic model).

Resolution of photokinetic equations within the framework of the model of two successive photoreactions $A \rightarrow B \rightarrow C$

We need to solve the following system of 3 equations:

$$\frac{d[A]}{dt} \approx -a_1[A] \quad (15')$$

$$\frac{d[B]}{dt} \approx a_1[A] - a_2[B] \quad (16')$$

$$\frac{d[C]}{dt} \approx a_2[B] \quad (17')$$

We start by solving (15'):

$$\frac{d[A]}{dt} \approx -a_1[A] \quad (15')$$

By integrating a first-order equation without a constant term, we have $[A]_t = \alpha e^{-a_1 t}$ with α being a constant.

α is deduced from the initial conditions such that: $[A]_{t=0} = C_0 = \alpha$

Hence the equation (18) :

$$[A]_t = C_0 e^{-a_1 t} \quad (18)$$

Then we solve (16') in which we re-inject (18) :

$$\frac{d[B]}{dt} \approx a_1[A] - a_2[B] \quad (16')$$

$$\frac{d[B]}{dt} \approx a_1 C_0 e^{-a_1 t} - a_2[B] \quad (16')$$

This is a differential equation with a non-constant right-hand side (of exponential form).

Solution of the following homogeneous equation: $\frac{d[B]}{dt} + a_2[B] = 0$

We obtain, similarly to (18) :

$[B]_h = \beta e^{-a_2 t}$ with β a constant to be determined after combining homogeneous and particular solutions and with the initial conditions.

Solution of the particular equation: we apply the method of variation of the constant: $[B]_{part} = \beta(t) e^{-a_2 t}$ we re-inject it in equation (16') :

$$\frac{d[B]}{dt} = \frac{d\beta}{dt} e^{-a_2 t} - a_2 \beta(t) e^{-a_2 t} = a_1 C_0 e^{-a_1 t} - a_2 \beta(t) e^{-a_2 t} \quad (16')$$

$$\frac{d\beta}{dt} = a_1 C_0 e^{(a_2 - a_1)t} \quad (16')$$

By integration : $\beta(t) = \frac{a_1 C_0}{a_2 - a_1} e^{(a_2 - a_1)t} + \gamma$ with γ an integration constant taken to be equal to 0.

Hence, the particular solution is: $[B]_{part} = \frac{a_1 C_0}{a_2 - a_1} e^{-a_1 t}$

Finally, the general solution for the evolution of the concentration of B is the sum of homogeneous and particular solutions:

$$[B]_t = [B]_h + [B]_{part}$$

$$[B]_t = \beta e^{-a_2 t} + \frac{a_1 C_0}{a_2 - a_1} e^{-a_1 t}$$

With the initial condition $[B]_{t=0} = 0$, we deduce the constant β :

$$[B]_{t=0} = \beta + \frac{a_1 C_0}{a_2 - a_1} = 0 \text{ d'où } \beta = -\frac{a_1 C_0}{a_2 - a_1}$$

Hence the expression for $[B]_t$ from equation (19) :

$$[B]_t = -\frac{a_1 C_0}{a_2 - a_1} e^{-a_2 t} + \frac{a_1 C_0}{a_2 - a_1} e^{-a_1 t} = \frac{a_1 C_0}{a_2 - a_1} [e^{-a_1 t} - e^{-a_2 t}] \quad (19)$$

Finally, we can solve equation (17') by re-injecting equation (19) :

$$\frac{d[C]}{dt} \approx a_2 [B] = \frac{a_2 a_1 C_0}{a_2 - a_1} [e^{-a_1 t} - e^{-a_2 t}] \quad (17')$$

This equation can be directly integrated, and we obtain:

$$[C]_t = \frac{C_0}{a_2 - a_1} [a_1 e^{-a_2 t} - a_2 e^{-a_1 t}] + \delta$$

Initial conditions allow us to deduce the integration constant δ :

$$[C]_{t=0} = \frac{C_0}{a_2 - a_1} (a_1 - a_2) + \delta = 0 \text{ d'où } \delta = C_0$$

So finally the expression of equation (20) :

$$[C]_t = \frac{C_0}{a_2 - a_1} [a_1 e^{-a_2 t} - a_2 e^{-a_1 t}] + C_0 \quad (20)$$

Références

- (1) Park, S.; Kim, E.; Kim, W. Y.; Kang, C.; Kim, J. S. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 9343.
- (2) Huang, X.; Liao, W.; Xie, Z.; Chen, D.; Zhang, C. Y. *Mater. Sci. Eng. C* **2018**, *90*, 27.
- (3) Bogdanov, A.; Bogdanov, A.; Chubenko, V.; Moiseenko, F. *Front. Oncol.* **2022**, *12*.
- (4) Mao, J.; Li, Y.; Wu, T.; Yuan, C.; Zeng, B.; Xu, Y.; Dai, L. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2016**, *8*, 17109.
- (5) Shi, J.; Liu, Y.; Wang, L.; Gao, J.; Zhang, J.; Yu, X.; Ma, R.; Liu, R.; Zhang, Z. *Acta Biomater.* **2014**, *10*, 1280.
- (6) Zhao, J.; Hua, W.; Xu, G.; Gou, S. *J. Inorg. Biochem.* **2017**, *176*, 175.
- (7) Lee, M. H.; Sessler, J. L.; Kim, J. S. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2935.
- (8) Goldenbogen, B.; Brodersen, N.; Gramatica, A.; Loew, M.; Liebscher, J.; Herrmann, A.; Egger, H.; Budde, B.; Arbuzova, A. *Langmuir* **2011**, *27*, 10820.
- (9) Vineberg, J. G.; Zuniga, E. S.; Kamath, A.; Chen, Y.-J.; Seitz, J. D.; Ojima, I. J. *Med. Chem.* **2014**, *57*, 5777.
- (10) Jung, D.; Maiti, S.; Hong Lee, J.; Hae Lee, J.; Seung Kim, J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3044.
- (11) Shin, W. S.; Han, J.; Verwilt, P.; Kumar, R.; Kim, J.-H.; Kim, J. S. *Bioconjug. Chem.* **2016**, *27*, 1419.
- (12) Venkatesh, Y.; Karthik, S.; Rajesh, Y.; Mandal, M.; Jana, A.; Singh, N. D. *P. Chem. – Asian J.* **2016**, *11*, 3482.
- (13) Dohmen, C.; Ihmels, H. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 5799.
- (14) Feng, W.; Gao, C.; Liu, W.; Ren, H.; Wang, C.; Ge, K.; Li, S.; Zhou, G.; Li, H.; Wang, S.; Jia, G.; Li, Z.; Zhang, J. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 9434.
- (15) Hüll, K.; Morstein, J.; Trauner, D. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 10710.
- (16) Velema, W. A.; Szymanski, W.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2178.
- (17) Dunkel, P.; Ilaš, J. *Cancers* **2021**, *13*, 3237.
- (18) Josa-Culleré, L.; Llebaria, A. *ChemPhotoChem* **2021**, *5*, 296.
- (19) Xiong, H.; Xu, Y.; Kim, B.; Rha, H.; Zhang, B.; Li, M.; Yang, G.-F.; Kim, J. S. *Chem* **2023**, *9*, 29.
- (20) Kosiol, N.; Juranek, S.; Brossart, P.; Heine, A.; Paeschke, K. *Mol. Cancer* **2021**, *20*, 40.
- (21) Nakanishi, C.; Seimiya, H. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2020**, *531*, 45.
- (22) Shinohara, K.; Sannohe, Y.; Kaieda, S.; Tanaka, K.; Osuga, H.; Tahara, H.; Xu, Y.; Kawase, T.; Bando, T.; Sugiyama, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3778.
- (23) Deiana, M.; Mosser, M.; Le Bahers, T.; Dumont, E.; Dudek, M.; Denis-Quanquin, S.; Sabouri, N.; Andraud, C.; Matczyszyn, K.; Monnereau, C.; Guy, L. *Nanoscale* **2021**, *13*, 13795.
- (24) De Cian, A.; DeLemos, E.; Mergny, J.-L.; Teulade-Fichou, M.-P.; Monchaud, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1856.
- (25) Mosser, M. *Molécules chirales à géométrie hélicoïdale : synthèse et modulation de leurs propriétés spectroscopiques par leur environnement*. These de doctorat, Lyon, 2019.

- (26) Berdnikova, D. V.; Aliyev, T. M.; Paululat, T.; Fedorov, Y. V.; Fedorova, O. A.; Ihmels, H. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4906.
- (27) Berdnikova, D. V.; Heider, J.; Ihmels, H.; Sewald, N.; Pithan, P. M. *ChemPhotoChem* **2020**, *4*, 520.
- (28) Aliyev, T. M.; Berdnikova, D. V.; Fedorova, O. A.; Gulakova, E. N.; Stremmel, C.; Ihmels, H. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9075.
- (29) McMillan, T. J.; Leatherman, E.; Ridley, A.; Shorrocks, J.; Tobi, S. E.; Whiteside, J. R. J. *Pharm. Pharmacol.* **2010**, *60*, 969.
- (30) Rodig, O. R. In *Chemistry of Heterocyclic Compounds*; John Wiley & Sons, Ltd, **1974**; 309.
- (31) Sucunza, D.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10126.
- (32) Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937.
- (33) J. Borpatra, P.; Deka, B.; L. Deb, M.; K. Baruah, P. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 3445.
- (34) Letsinger, R. L.; McCain, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6425.
- (35) Letsinger, R. L.; Ramsay, O. B.; McCain, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2945.
- (36) Wubbels, G. G.; Brown, T. R.; Babcock, T. A.; Johnson, K. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1925.
- (37) Wubbels, G. G.; Johnson, K. M.; Babcock, T. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2803.
- (38) Havinga, E.; de Jongh, R. O.; Dorst, W. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1956**, *75*, 378.
- (39) Havinga, E.; Cornelisse, J. *Pure Appl. Chem.* **1976**, *47*, 1.
- (40) Cornelisse, J.; De Gunst, G. P.; Havinga, E. In *Advances in Physical Organic Chemistry*; Gold, V., Ed.; Academic Press, **1975**; Vol. 11, 225.
- (41) Epiotis, N. D.; Shaik, S. J. *Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 29.
- (42) Horspool, W. M.; Lenci, F. *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology, Volumes 1 & 2*; CRC Press, **2003**.
- (43) Cornelisse, J.; Lodder, G.; Havinga, E. *Rev. Chem. Intermed.* **1979**, *2*, 231.
- (44) Delaire, J.; Piard, J.; Méallet-Renault, R.; Clavier, G. *Photophysique et photochimie: Des fondements aux applications*; EDP Sciences, **2017**.
- (45) Sasikumar, D.; John, A. T.; Sunny, J.; Hariharan, M. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 6122.
- (46) Cornelisse, J.; Havinga, E. *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 353.
- (47) Huertas, I.; Gallardo, I.; Marquet, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 279.
- (48) Cervera, M.; Marquet, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7591.
- (49) Van Riel, H. C. H. A.; Lodder, G.; Havinga, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7257.
- (50) Muller, P. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1077.
- (51) Lowry, T. H.; Richardson, K. S. *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*; Harper & Row, **1987**.
- (52) Senger, N. A.; Bo, B.; Cheng, Q.; Keeffe, J. R.; Gronert, S.; Wu, W. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9535.
- (53) Bordwell, F. G.; Hughes, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5991.
- (54) Bunnett, J. F.; Merritt, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5967.
- (55) Wu, D.; Feng, X.; Takase, M.; Haberecht, M. C.; Müllen, K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11379.

- (56) Mettey, Y.; Vierfond, J.-M.; Baudry, M.; Cochet, C.; Sarrouilhe, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 961.
- (57) Núñez, A.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4125.
- (58) Alvarez-Builla, J. J. *Org. Chem.* **2009**.
- (59) Luo, C.-Z.; Gandeepan, P.; Cheng, C.-H. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8528.
- (60) Ohno, Y.; Ando, S.; Furusho, D.; Hifumi, R.; Nagata, Y.; Tomita, I.; Inagi, S. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 3951.
- (61) Jankowiak, A.; Obijalska, E.; Kaszynski, P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1873.
- (62) Fozard, A.; Bradsher, C. K. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2346.
- (63) Benner, K.; Ihmels, H.; Kölsch, S.; Pithan, P. M. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1725.
- (64) Arai, S.; Ishikura, M.; Yamagishi, T. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1998**, *0*, 1561.
- (65) Gulakova, E. N.; Berdnikova, D. V.; Aliyev, T. M.; Fedorov, Y. V.; Godovikov, I. A.; Fedorova, O. A. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5533.
- (66) Asanuma, Y.; Eguchi, H.; Nishiyama, H.; Tomita, I.; Inagi, S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1824.
- (67) Shida, N.; Nishimi, H.; Asanuma, Y.; Tomita, I.; Inagi, S. *Polym. J.* **2020**, *52*, 1401.
- (68) Jankowiak, A.; Obijalska, E.; Kaszynski, P.; Pieczonka, A.; Young, V. G. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3317.
- (69) Arai, S.; Tabuchi, K.; Arai, H.; Yamagishi, T.; Hida, M. *Chem. Lett.* **1991**, *20*, 1355.
- (70) Arai, S.; Arai, H.; Tabuchi, K.; Yamagishi, T.; Hida, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 215.
- (71) Saifutiarova, A. E.; Gulakova, E. N.; Fedorov, Yu. V.; Fedorova, O. A. *Russ. Chem. Bull.* **2023**, *72*, 1701.
- (72) Sinan, M.; Panda, M.; Ghosh, A.; Dhara, K.; Fanwick, P. E.; Chattopadhyay, D. J.; Goswami, S. J. *Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5185.
- (73) Fozard, A.; Bradsher, C. K. *Chem. Commun.* **1965**, 288.
- (74) Fozard, A.; Bradsher, C. K. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2346.
- (75) Arai, S.; Ishikura, M.; Sato, K.; Yamagishi, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 1081.
- (76) Vierfond, J.-M.; Mettey, Y.; Joubin, R.; Mioque, M. J. *Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 753.
- (77) Fryszkowska, A.; Tilford, R. W.; Guo, F.; Kaszynski, P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2327.
- (78) Koch, A. S.; Feng, A. S.; Hopkins, T. A.; Streitwieser, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1409.
- (79) You, F.; Twieg, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8759.
- (80) Lasky, M. R.; Salvador, T. K.; Mukhopadhyay, S.; Remy, M. S.; Vaid, T. P.; Sanford, M. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202208741.
- (81) Morofuji, T.; Shimizu, A.; Yoshida, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5000.
- (82) Zhu, Y.; Pavlos, C. M.; Toscano, J. P.; Dore, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4267.
- (83) Venkatesh, Y.; Rajesh, Y.; Karthik, S.; Chetan, A. C.; Mandal, M.; Jana, A.; Singh, N. D. P. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11168.
- (84) Ullmann, F.; Bielecki, J. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 2174.
- (85) Fanta, P. E. *Chem. Rev.* **1946**, *38*, 139.
- (86) Friedlaender, P. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, *15*, 2572.

- (87) Marco-Contelles, J.; Pérez-Mayoral, E.; Samadi, A.; Carreiras, M. do C.; Soriano, E. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2652.
- (88) Bensalah-Ledoux, A.; Pitrat, D.; Reynaldo, T.; Srebro-Hooper, M.; Moore II, B.; Autschbach, J.; Crassous, J.; Guy, S.; Guy, L. *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22*, 3333.
- (89) Guy, L.; Mosser, M.; Pitrat, D.; Mulatier, J.-C.; Kukułka, M.; Srebro-Hooper, M.; Jeanneau, E.; Bensalah-Ledoux, A.; Baguenard, B.; Guy, S. *Molecules* **2023**, *28*, 7322.
- (90) Reddy, G. R.; Avadhani, A. S.; Rajaram, S. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4134.
- (91) Berret, J.-F.; Graillot, A. *Langmuir* **2022**, *38*, 5323.
- (92) Mutin, P. H.; Guerrero, G.; Vioux, A. *J. Mater. Chem.* **2005**, *15*, 3761.
- (93) Neouze, M.-A.; Schubert, U. *Monatshefte Für Chem. - Chem. Mon.* **2008**, *139*, 183.
- (94) Mutin, P. H.; Guerrero, G.; Vioux, A. *Comptes Rendus Chim.* **2003**, *6*, 1153.
- (95) Song, Y.; Liu, C.-I.; Lin, F.-Y.; No, J. H.; Hensler, M.; Liu, Y.-L.; Jeng, W.-Y.; Low, J.; Liu, G. Y.; Nizet, V.; Wang, A. H.-J.; Oldfield, E. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3869.
- (96) Rouillon, J.; Ali, L.; Hadj-Kaddour, K.; Marie-Luce, R.; Onofre, M.; Denis-Quanquin, S.; Jean, M.; Albalat, M.; Vanthuynne, N.; Micouin, G.; Banyasz, A.; Gary-Bobo, M.; Monnerau, C.; Andraud, C. **2022**.
- (97) Semenov, V. V.; Zolotareva, N. V.; Domrachev, G. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 500.
- (98) Jia, C.-S.; Zhang, Z.; Tu, S.-J.; Wang, G.-W. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 104.
- (99) Goldberg, I. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, *39*, 1691.
- (100) Lindley, J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1433.
- (101) Gabe, Y.; Urano, Y.; Kikuchi, K.; Kojima, H.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3357.
- (102) Ilizirov, Y.; Formanovsky, A.; Mikhura, I.; Paitan, Y.; Nakonechny, F.; Nisnevitch, M. *Molecules* **2018**, *23*, 3152.
- (103) Sandmeyer, T. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 1633.
- (104) Akhtar, R.; Zahoor, A. F.; Rasool, N.; Ahmad, M.; Ali, K. G. *Mol. Divers.* **2022**, *26*, 1837.
- (105) Karlsson, O.; Linschoten, M.; Nystroem, J.-E. US6265397 (B1), **2001**.
- (106) Karlsson, O.; Linschoten, M.; Nyström, J.-E. *European Union* EP1012140B1, **2004**.
- (107) Stetsovykh, O.; Mutombo, P.; Švec, M.; Šámal, M.; Nejedlý, J.; Císařová, I.; Vázquez, H.; Moro-Lagares, M.; Berger, J.; Vacek, J.; Stará, I. G.; Starý, I.; Jelínek, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 940.
- (108) Sheng, M.; Frurip, D.; Gorman, D. J. *Loss Prev. Process Ind.* **2015**, *38*, 114.
- (109) Schotten, C.; Leprevost, S. K.; Yong, L. M.; Hughes, C. E.; Harris, K. D. M.; Browne, D. L. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 2336.
- (110) Kirsch, P.; Bremer, M.; Heckmeier, M.; Tarumi, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1989.
- (111) Kleemann, H.-W. US2005043401 (A1), **2005**.
- (112) Jiang, S.; Yan, T.-S.; Han, Y.-C.; Cui, L.-Q.; Xue, X.-S.; Zhang, C. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11691.
- (113) Chung, S. S. W.; Wang, X.; Roberts, S. S.; Griffey, S. M.; Reczek, P. R.; Wolgemuth, D. J. *Endocrinology* **2011**, *152*, 2492.
- (114) Balz, G.; Schiemann, G. *Berichte Dtsch. Chem. Ges. B Ser.* **1927**, *60*, 1186.
- (115) Coe, P.; Waring, T.; Mercier, C. WO9741083 (A1), **1997**.

- (116) Milner, D. J. EP0430434 (A2), **1991**.
- (117) Aitken, R. A.; Hodgson, P. K. G.; Morrison, J. J.; Oyewale, A. O. J. Chem. Soc. Perkin 1 **2002**, 402.
- (118) Barker, M. D.; Demaine, D. A.; House, D.; Inglis, G. G. A.; Johnston, M. J.; Jones, H. T.; Macdonald, S. J. F.; Mclay, I. M.; Shanahan, S.; Skone, P. A.; Vinader, M. V. WO2004071389 (A2), **2004**.
- (119) Garel, L.; Saint-Jalmes, L. Tetrahedron Lett. **2006**, 47, 5705.
- (120) Taniguchi, T.; Imoto, M.; Takeda, M.; Nakai, T.; Mihara, M.; Iwai, T.; Ito, T.; Mizuno, T.; Nomoto, A.; Ogawa, A. Heteroat. Chem. **2015**, 26, 411.
- (121) Hsieh, M.-T.; Lee, K.-H.; Kuo, S.-C.; Lin, H.-C. Adv. Synth. Catal. **2018**, 360, 1605.
- (122) Kornblum, N.; Kelley, A. E.; Cooper, G. D. J. Am. Chem. Soc. **1952**, 74, 3074.
- (123) Chauvin, J.-P. R.; Pratt, D. A. Angew. Chem. Int. Ed. **2017**, 56, 6255.
- (124) Kalyani, D.; Dick, A. R.; Anani, W. Q.; Sanford, M. S. Org. Lett. **2006**, 8, 2523.
- (125) Kalyani, D.; Dick, A. R.; Anani, W. Q.; Sanford, M. S. Tetrahedron **2006**, 49, 11483.
- (126) Ohwada, T.; Tani, N.; Sakamaki, Y.; Kabasawa, Y.; Otani, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. Proc. Natl. Acad. Sci. **2013**, 110, 4206.
- (127) Kuhn, H. J.; Braslavsky, S. E.; Schmidt, R. Pure Appl. Chem. **2004**, 76, 2105.
- (128) Braslavsky, S. E. Pure Appl. Chem. **2007**, 79, 293.
- (129) C. Scaiano, J. Chem. Soc. Rev. **2023**, 52, 6330.
- (130) Gandolfi, M. T.; Moggi, L. In *The Exploration of Supramolecular Systems and Nanostructures by Photochemical Techniques*; Ceroni, P., Ed.; Lecture Notes in Chemistry; Springer Netherlands: Dordrecht, **2012**; 67.
- (131) Crano, J. C.; Guglielmetti, R. J. *Organic Photochromic and Thermochromic Compounds: Volume 2: Physicochemical Studies, Biological Applications, and Thermochromism*; Springer US, **1999**.
- (132) Mauser, H.; Gauglitz, G. *Photokinetics: Theoretical Fundamentals and Applications*; Elsevier, **1998**.
- (133) Jackson, R. L.; Lishan, D. G. J. Phys. Chem. **1984**, 88, 5986.
- (134) Maafi, M.; Brown, R. J. Photochem. Photobiol. Chem. **2007**, 187, 319.
- (135) Stranius, K.; Börjesson, K. Sci. Rep. **2017**, 7, 41145.
- (136) Stadler, E.; Eibel, A.; Fast, D.; Freißmuth, H.; Holly, C.; Wiech, M.; Moszner, N.; Gescheidt, G. Photochem. Photobiol. Sci. **2018**, 17, 660.
- (137) Bossi, M. L.; Rodríguez, J. B.; Aramendía, P. F. J. Photochem. Photobiol. Chem. **2006**, 179, 35.
- (138) Ceroni, P. *The Exploration of Supramolecular Systems and Nanostructures by Photochemical Techniques*; Springer Science & Business Media, **2011**.
- (139) Passeri, R.; Aloisi, G. G.; Elisei, F.; Latterini, L.; Caronna, T.; Fontana, F.; Sora, I. N. Photochem. Photobiol. Sci. **2009**, 8, 1574.
- (140) Mule, R. D.; Roy, R.; Mandal, K.; Chopra, D.; Dutta, T.; Sancheti, S. P.; Shinde, P. S.; Banerjee, S.; Koner, A. L.; Bhowal, R.; Senthilkumar, B.; Patil, N. T. Chem. – Eur. J. **2022**, 28, e202200632.
- (141) J. Photochem. Photobiol. Chem. **2011**, 222, 307.

- (142) Gayton, J. N.; Autry, S.; Fortenberry, R. C.; Hammer, N. I.; Delcamp, J. H. *Molecules* **2018**, *23*, 3051.
- (143) Broadwater, D.; Bates, M.; Jayaram, M.; Young, M.; He, J.; Raithel, A. L.; Hamann, T. W.; Zhang, W.; Borhan, B.; Lunt, R. R.; Lunt, S. Y. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 1.
- (144) Rouillon, J.; Arnoux, C.; Monnereau, C. *Anal. Chem.* **2021**, *93*, 2926.
- (145) Qin, G.; Cai, C. *Chem. Commun.* **2009**, 5112.
- (146) Ulbricht, J.; Jordan, R.; Luxenhofer, R. *Biomaterials* **2014**, *35*, 4848.
- (147) Santos, L. C.; Poli, A. L.; Cavaleiro, C. C. S.; Neumann, M. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 1467.
- (148) Vinogradov, L. Z.; Krasheninnikov, A. A.; Shablya, A. V. *J. Appl. Spectrosc.* **1989**, *50*, 39.
- (149) Maafi, M.; Maafi, W. J. *Pharm. Sci.* **2016**, *105*, 3537.
- (150) Galbavy, E. S.; Ram, K.; Anastasio, C. J. *Photochem. Photobiol. Chem.* **2010**, *209*, 186.
- (151) Rouillon, J. Chromophores présentant une émission à l'état solide induite à deux photons : synthèses et études de la dynamique des états excités en solution et en agrégats. These de doctorat, Lyon, 2020.
- (152) Reichardt, C.; Welton, T. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*; John Wiley & Sons, **2011**.
- (153) dos Santos, G. C.; Servilha, R. O.; de Oliveira, E. F.; Lavarda, F. C.; Ximenes, V. F.; da Silva-Filho, L. C. *J. Fluoresc.* **2017**, *27*, 1709.
- (154) Kulinich, A. V.; Mikitenko, E. K.; Ishchenko, A. A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 3444.
- (155) Ooyama, Y.; Asada, R.; Inoue, S.; Komaguchi, K.; Imae, I.; Harima, Y. *New J. Chem.* **2009**, *33*, 2311.
- (156) Tian, M.; Ihmels, H. *Synthesis* **2009**, s.
- (157) Pithan, P. M.; Decker, D.; Sardo, M. S.; Viola, G.; Ihmels, H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 854.
- (158) Terrier, F. *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 77.
- (159) Hansen, M. J.; Velema, W. A.; Lerch, M. M.; Szymanski, W.; Feringa, B. L. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3358.
- (160) Kislyak, A.; Frisch, H.; Gernhardt, M.; Van Steenberge, P. H. M.; D'hooge, D. R.; Barner-Kowollik, C. *Chem. – Eur. J.* **2020**, *26*, 478.
- (161) Fast, D. E.; Lauer, A.; Menzel, J. P.; Kelterer, A.-M.; Gescheidt, G.; Barner-Kowollik, C. *Macromolecules* **2017**, *50*, 1815.
- (162) Marschner, D. E.; Frisch, H.; Offenloch, J. T.; Tuten, B. T.; Becer, C. R.; Walther, A.; Goldmann, A. S.; Tzvetkova, P.; Barner-Kowollik, C. *Macromolecules* **2018**, *51*, 3802.
- (163) Irshadeen, I. M.; Walden, S. L.; Wegener, M.; Truong, V. X.; Frisch, H.; Blinco, J. P.; Barner-Kowollik, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 21113.
- (164) Li, B.; LIN, H.; Chen, D.; Wilson, B.; GU, Y. *J. Innov. Opt. Health Sci.* **2013**, *6*, 1330002.
- (165) Schmidt, R.; Tanielian, C.; Dunsbach, R.; Wolff, C. *J. Photochem. Photobiol. Chem.* **1994**, *79*, 11.
- (166) Schmidt, R.; Shafii, F.; Hild, M. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 2599.
- (167) Schweitzer, C.; Schmidt, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1685.

- (168) Galland, M.; Le Bahers, T.; Banyasz, A.; Lascoux, N.; Duperray, A.; Grichine, A.; Tripier, R.; Guyot, Y.; Maynadier, M.; Nguyen, C.; Gary-Boho, M.; Andraud, C.; Monnereau, C.; Maury, O. *Chem. – Eur. J.* **2019**, *25*, 9026.
- (169) Lanoë, P.-H.; Gallavardin, T.; Dupin, A.; Maury, O.; Baldeck, P. L.; Lindgren, M.; Monnereau, C.; Andraud, C. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6275.
- (170) Abad Galán, L.; Castán, J. M. A.; Dalinot, C.; Simón Marqués, P.; Blanchard, P.; Maury, O.; Cabanetos, C.; Bahers, T. L.; Monnereau, C. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2020**, *22*, 12373.
- (171) Galland, M.; Riobé, F.; Ouyang, J.; Saleh, N.; Pointillart, F.; Dorcet, V.; Le Guennic, B.; Cador, O.; Crassous, J.; Andraud, C.; Monnereau, C.; Maury, O. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2019**, *2019*, 118.
- (172) Mettra, B. Ingénierie, photophysique et fonctionnalisation de chromophores pour la biophotonique non linéaire in-vivo. phdthesis, Ecole normale supérieure de lyon - ENS LYON, 2015.
- (173) Owens, E. A.; Lee, S.; Choi, J.; Henary, M.; Choi, H. S. *WIREs Nanomedicine Nanobiotechnology* **2015**, *7*, 828.
- (174) Wang, Æ.; Liu, G.; Leung, K.; Loffroy, R.; Lu, P.-X.; Wáng, Y.-X. *Curr. Pharm. Des.* **2015**, *21*.
- (175) Abe, M.; Chitose, Y.; Jakkampudi, S.; Thuy, P.; Lin, Q.; Van, B.; Yamada, A.; Oyama, R.; Sasaki, M.; Katan, C. *Synthesis* **2017**, *49*, 3337.
- (176) Kobayashi, H.; Ogawa, M.; Alford, R.; Choyke, P. L.; Urano, Y. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2620.
- (177) Ren, X.-D.; Hao, X.-Y.; Li, H.-C.; Ke, M.-R.; Zheng, B.-Y.; Huang, J.-D. *Drug Discov. Today* **2018**, *23*, 1791.
- (178) Shaw, P. A.; Forsyth, E.; Haseeb, F.; Yang, S.; Bradley, M.; Klausen, M. *Front. Chem.* **2022**, *10*.
- (179) Boekestijn, I.; Van Oosterom, M.; Dell'Oglio, P.; van Velden, F.; Pool, M.; Maurer, T.; Rietbergen, D.; Buckle, T.; Leeuwen, F. W. B. *Cancer Imaging* **2022**, *22*.
- (180) Larue, L.; Mihoub, A. B.; Youssef, Z.; Colombeau, L.; Acherar, S.; André, J. C.; Arnoux, P.; Baros, F.; Vermandel, M.; Frochot, C. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2018**, *17*, 1612.
- (181) Fan, W.; Huang, P.; Chen, X. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 6488.
- (182) Rémond, M.; Zheng, Z.; Jeanneau, E.; Andraud, C.; Bretonnière, Y.; Redon, S. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 9965.
- (183) Bureš, F. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 58826.
- (184) M. Essam, Z.; Ersoy Ozmen, G.; Setiawan, D.; Rizkianty Hamid, R.; El-Aal, R. M. A.; Aneja, R.; Hamelberg, D.; Henary, M. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 1835.
- (185) Shen, J.; He, W. *Coord. Chem. Rev.* **2023**, *483*, 215096.
- (186) Ibrahim Mohamed Allaoui, Z.; le Gall, E.; Fihey, A.; Plaza-Pedroche, R.; Katan, C.; Robin-le Guen, F.; Rodríguez-López, J.; Achelle, S. *Chem. – Eur. J.* **2020**, *26*, 8153.
- (187) Khalid, M.; Ali, A.; Jawaria, R.; Adnan Asghar, M.; Asim, S.; Usman Khan, M.; Hussain, R.; Rehman, M. F. ur; J. Ennis, C.; Safwan Akram, M. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 22273.
- (188) Kulhánek, J.; Bureš, F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 25.
- (189) Würthner, F.; Effenberger, F.; Wortmann, R.; Krämer, P. *Chem. Phys.* **1993**, *173*, 305.
- (190) Stiegman, A. E.; Graham, E.; Perry, K. J.; Khundkar, L. R.; Cheng, L. T.; Perry, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7658.
- (191) Grabowski, Z. R.; Rotkiewicz, K.; Rettig, W. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3899.

- (192) Kushmerick, J. G.; Holt, D. B.; Pollack, S. K.; Ratner, M. A.; Yang, J. C.; Schull, T. L.; Naciri, J.; Moore, M. H.; Shashidhar, R. J. *Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10654.
- (193) Nosova, E. V.; Achelle, S.; Lipunova, G. N.; Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. *Russ. Chem. Rev.* **2019**, *88*, 1128.
- (194) Cinar, R.; Nordmann, J.; Dirksen, E.; J. Müller, T. *J. Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2597.
- (195) Wang, L.-Y.; Chen, Q.-W.; Zhai, G.-H.; Wen, Z.-Y.; Zhang, Z.-X. *Dyes Pigments* **2007**, *72*, 357.
- (196) Achelle, S.; Barsella, A.; Baudequin, C.; Caro, B.; Robin-le Guen, F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4087.
- (197) Elangovan, A.; Yang, S.-W.; Lin, J.-H.; Kao, K.-M.; Ho, T.-I. *J. Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1597.
- (198) Elangovan, A.; Chen, T.-Y.; Chen, C.-Y.; Ho, T.-I. *Chem. Commun.* **2003**, 2146.
- (199) Dhuguru, J.; Liu, W.; Gonzalez, W. G.; Babinchak, W. M.; Miksovskaja, J.; Landgraf, R.; Wilson, J. N. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4940.
- (200) Pascal, S.; David, S.; Andraud, C.; Maury, O. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 6613.
- (201) D'Aléo, A.; Picot, A.; Baldeck, P. L.; Andraud, C.; Maury, O. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 10269.
- (202) D'Aléo, A.; Bourdolle, A.; Brustlein, S.; Fauquier, T.; Grichine, A.; Duperray, A.; Baldeck, P. L.; Andraud, C.; Brasselet, S.; Maury, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6622.
- (203) D'Aléo, A.; Picot, A.; Beeby, A.; Gareth Williams, J. A.; Le Guennic, B.; Andraud, C.; Maury, O. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 10258.
- (204) Xiao, H.; Li, H.; Chen, M.; Wang, L. *Dyes Pigments* **2009**, *83*, 334.
- (205) Boinapally, S.; Huang, B.; Abe, M.; Katan, C.; Noguchi, J.; Watanabe, S.; Kasai, H.; Xue, B.; Kobayashi, T. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7822.
- (206) Weissleder, R. *Nat. Biotechnol.* **2001**, *19*, 316.
- (207) Klausen, M.; Blanchard-Desce, M. J. *Photochem. Photobiol. C Photochem. Rev.* **2021**, *48*, 100423.
- (208) Bort, G.; Gallavardin, T.; Ogden, D.; Dalko, P. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4526.
- (209) Beverina, L.; Fu, J.; Leclercq, A.; Zojer, E.; Pacher, P.; Barlow, S.; Van Stryland, E. W.; Hagan, D. J.; Brédas, J.-L.; Marder, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7282.
- (210) Ehrlich, J. E.; Wu, X. L.; Lee, I.-Y. S.; Hu, Z.-Y.; Röckel, H.; Marder, S. R.; Perry, J. W. *Opt. Lett.* **1997**, *22*, 1843.
- (211) Barzoukas, M.; Blanchard-Desce, M. J. *Chem. Phys.* **2000**, *113*, 3951.
- (212) Pawlicki, M.; Collins, H. A.; Denning, R. G.; Anderson, H. L. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **2009**, *48*, 3244.
- (213) Mongin, O.; Porrès, L.; Charlot, M.; Katan, C.; Blanchard-Desce, M. *Chem. – Eur. J.* **2007**, *13*, 1481.
- (214) Albota, M.; Beljonne, D.; Brédas, J.-L.; Ehrlich, J. E.; Fu, J.-Y.; Heikal, A. A.; Hess, S. E.; Kogej, T.; Levin, M. D.; Marder, S. R.; McCord-Maughon, D.; Perry, J. W.; Röckel, H.; Rumi, M.; Subramaniam, G.; Webb, W. W.; Wu, X.-L.; Xu, C. *Science* **1998**, *281*, 1653.
- (215) Rumi, M.; Ehrlich, J. E.; Heikal, A. A.; Perry, J. W.; Barlow, S.; Hu, Z.; McCord-Maughon, D.; Parker, T. C.; Röckel, H.; Thayumanavan, S.; Marder, S. R.; Beljonne, D.; Brédas, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9500.

- (216) Aujard, I.; Benbrahim, C.; Gouget, M.; Ruel, O.; Baudin, J.-B.; Neveu, P.; Jullien, L. *Chem. – Eur. J.* **2006**, *12*, 6865.
- (217) Riazimontazer, E.; Sadeghpour, H.; Nadri, H.; Sakhteman, A.; Tüylü Küçükılınç, T.; Miri, R.; Edraki, N. *Bioorganic Chem.* **2019**, *89*, 103006.
- (218) Zhou, J.; Hu, X.; Zhang, H.; Qian, H.; Huang, W.; Qi, F.; Zhang, Y. *Lett. Drug Des. Discov.* **6**, 623.
- (219) Bissember, A. C.; Banwell, M. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4893.
- (220) Placide, V.; Bui, A. T.; Grichine, A.; Duperray, A.; Pitrat, D.; Andraud, C.; Maury, O. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 4918.
- (221) Nagayama, K.; Komatsu, E. WO2020145294A1, **2020**.
- (222) Muscia, G. C.; Bollini, M.; Carnevale, J. P.; Bruno, A. M.; Asís, S. E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8811.
- (223) Hundertmark, T.; Littke, A. F.; Buchwald, S. L.; Fu, G. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1729.
- (224) Piechowska, J.; Gryko, D. T. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10220.
- (225) Alabaster, C. T.; Bell, A. S.; Campbell, S. F.; Ellis, P.; Henderson, C. G.; Roberts, D. A.; Ruddock, K. S.; Samuels, G. M. R.; Stefaniak, M. H. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2048.
- (226) Li, A.-H.; Ahmed, E.; Chen, X.; Cox, M.; Crew, A. P.; Dong, H.-Q.; Jin, M.; Ma, L.; Panicker, B.; Siu, K. W.; Steinig, A. G.; Stolz, K. M.; Tavares, P. A. R.; Volk, B.; Weng, Q.; Werner, D.; Mulvihill, M. J. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *5*, 61.
- (227) Chen, J.; Ye, L.; Su, W. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8204.
- (228) Dubroeuq, M.-C.; Renault, C.; Le, F. G. US4499094A, **1985**.
- (229) Zhu, J.; Yang, H.; Chen, Y.; Lin, H.; Li, Q.; Mo, J.; Bian, Y.; Pei, Y.; Sun, H. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2018**, *33*, 496.
- (230) Reddy, M. V. K.; Reddy, P. V. G.; Reddy, C. S. *New J. Chem.* **2016**, *40*, 5135.
- (231) Altenhoff, G.; Goddard, R.; Lehmann, C. W.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3690.
- (232) Nguyen, Q.-H.; Guo, S.-M.; Royal, T.; Baudoin, O.; Cramer, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2161.
- (233) Evans, O. R.; Manke, D. R.; Lin, W. *Chem. Mater.* **2002**, *14*, 3866.
- (234) Vlassa, M.; Silberg, I. A.; Custelceanu, R.; Culea, M. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 3493.
- (235) Kim, M. M.; Darafsheh, A. *Photochem. Photobiol.* **2020**, *96*, 280.
- (236) Sun, B.; Bte Rahmat, J. N.; Zhang, Y. *Biomaterials* **2022**, *291*, 121875.
- (237) Wang, G. D.; Nguyen, H. T.; Chen, H.; Cox, P. B.; Wang, L.; Nagata, K.; Hao, Z.; Wang, A.; Li, Z.; Xie, J. *Theranostics* **2016**, *6*, 2295.
- (238) Ahmad, F.; Wang, X.; Jiang, Z.; Yu, X.; Liu, X.; Mao, R.; Chen, X.; Li, W. *ACS Nano* **2019**, *13*, 10419.
- (239) Greish, K. J. *Drug Target.* **2007**, *15*, 457.
- (240) Chen, W.; Zhang, J. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2006**, *6*, 1159.
- (241) Bakhmetyev, V. V.; Minakova, T. S.; Mjakin, S. V.; Lebedev, L. A.; Vlasenko, A. B.; Nikandrova, A. A.; Ekimova, I. A.; Eremina, N. S.; Sychov, M. M.; Ringuede, A. *Eur. J. Nanomedicine* **2016**, *8*, 173.
- (242) Kirsanova, D. Y.; Gadzhimagomedova, Z. M.; Maksimov, A. Y.; Soldatov, A. V. *Mini-Rev. Med. Chem.* **21**, 677.

- (243) Toussaint, M. Thérapies par rayonnements appliquées au cas du glioblastome : Intérêt du suivi par spectroscopie et imagerie de diffusion par résonance magnétique. Vers une thérapie bimodale. phdthesis, Université de Lorraine, 2016.
- (244) Liu, Y.; Chen, W.; Wang, S.; Joly, A. G. *Appl. Phys. Lett.* **2008**, *92*, 043901.
- (245) Tang, Y.; Hu, J.; Elmenoufy, A. H.; Yang, X. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2015**, *7*, 12261.
- (246) Zou, X.; Yao, M.; Ma, L.; Hossu, M.; Han, X.; Juzenas, P.; Chen, W. *Nanomed.* **2014**, *9*, 2339.
- (247) Abliz, E.; Collins, J. E.; Bell, H.; Tata, D. B. J. *X-Ray Sci. Technol.* **2011**, *19*, 521.
- (248) Bulin, A.-L.; Truillet, C.; Chouikrat, R.; Lux, F.; Frochot, C.; Amans, D.; Ledoux, G.; Tillement, O.; Perriat, P.; Barberi-Heyob, M.; Dujardin, C. *J. Phys. Chem. C* **2013**, *117*, 21583.
- (249) Scaffidi, J. P.; Gregas, M. K.; Lauly, B.; Zhang, Y.; Vo-Dinh, T. *ACS Nano* **2011**, *5*, 4679.
- (250) Ma, L.; Zou, X.; Bui, B.; Chen, W.; Song, K. H.; Solberg, T. *Appl. Phys. Lett.* **2014**, *105*, 013702.
- (251) Crapanzano, R.; Villa, I.; Mostoni, S.; D'Arienzo, M.; Credico, B. D.; Fasoli, M.; Lorenzi, R.; Scotti, R.; Vedda, A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2022**, *24*, 21198.
- (252) Clement, S.; Deng, W.; Camilleri, E.; Wilson, B. C.; Goldys, E. M. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 19954.
- (253) Yang, W.; Read, P. W.; Mi, J.; Baisden, J. M.; Reardon, K. A.; Lerner, J. M.; Helmke, B. P.; Sheng, K. *Int. J. Radiat. Oncol.* **2008**, *72*, 633.
- (254) Chen, H.; Wang, G. D.; Chuang, Y.-J.; Zhen, Z.; Chen, X.; Biddinger, P.; Hao, Z.; Liu, F.; Shen, B.; Pan, Z.; Xie, J. *Nano Lett.* **2015**, *15*, 2249.
- (255) DeRosa, M. C.; Crutchley, R. J. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *233–234*, 351.
- (256) Moghissi, K.; Dixon, K.; Stringer, M.; Thorpe, J. A. C. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* **2009**, *6*, 159.
- (257) Huggett, M. T.; Jermyn, M.; Gillams, A.; Illing, R.; Mosse, S.; Novelli, M.; Kent, E.; Bown, S. G.; Hasan, T.; Pogue, B. W.; Pereira, S. P. *Br. J. Cancer* **2014**, *110*, 1698.
- (258) Morgan, N. Y.; Kramer-Marek, G.; Smith, P. D.; Camphausen, K.; Capala, J. *Radiat. Res.* **2009**, *171*, 236.
- (259) Dorenbos, P.; Bougrine, E.; Haas, J. T. M. D.; Eijk, C. W. E. V.; Korzhik, M. V. *Radiat. Eff. Defects Solids* **1995**.
- (260) van Loef, E. V. D.; Dorenbos, P.; van Eijk, C. W. E.; Krämer, K. W.; Güdel, H. U. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. Accel. Spectrometers Detect. Assoc. Equip.* **2005**, *537*, 232.
- (261) de Haas, J. T. M.; Dorenbos, P. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **2008**, *55*, 1086.
- (262) Bulin, A.-L.; Broekgaarden, M.; Chaput, F.; Baisamy, V.; Garrevoet, J.; Busser, B.; Brueckner, D.; Youssef, A.; Ravanat, J.-L.; Dujardin, C.; Motto-Ros, V.; Lerouge, F.; Bohic, S.; Sancey, L.; Elleaume, H. *Adv. Sci.* **2020**, *7*, 2001675.
- (263) Aubrun Fulbert, C.; Chaput, F.; Stelse-Masson, S.; Henry, M.; Chovelon, B.; Bohic, S.; Brueckner, D.; Garrevoet, J.; Moriscot, C.; Gallet, B.; Vollaie, J.; Nicoud, O.; Lerouge, F.; Denis-Quanquin, S.; Jaurand, X.; Jacquet, T.; Nomezine, A.; Jossierand, V.; Coll, J.-L.; Ravanat, J.-L.; Elleaume, H.; Bulin, A.-L. *Small Sci. n/a*, 2400041.
- (264) Bulin, A.-L.; Chaput, F.; Broekgaarden, M.; Ravanat, J.-L.; Sancey, L.; Elleaume, H. In *10th International Conference on Luminescent Detectors and Transformers of Ionizing Radiation*; Prague, Czech Republic, **2018**.
- (265) Cuau, L. Synthèse et étude de nanoparticules hybrides pour l'imagerie et le traitement combinés du cancer par scanner spectral à comptage photonique. These de doctorat, Lyon, École normale supérieure, 2023.

- (266) Chen, H.; Sun, X.; Wang, G. D.; Nagata, K.; Hao, Z.; Wang, A.; Li, Z.; Xie, J.; Shen, B. *Mater. Horiz.* **2017**, *4*, 1092.
- (267) Kamkaew, A.; Chen, F.; Zhan, Y.; Majewski, R. L.; Cai, W. *ACS Nano* **2016**, *10*, 3918.
- (268) Chen, M.-H.; Jenh, Y.-J.; Wu, S.-K.; Chen, Y.-S.; Hanagata, N.; Lin, F.-H. *Nanoscale Res. Lett.* **2017**, *12*, 62.
- (269) Martinon, T. L. M.; Pierre, V. C. *Chem. – Asian J.* **2022**, *17*, e202200495.
- (270) Zhu, X.; Zhang, H.; Zhang, F. *ACS Mater. Lett.* **2022**, *4*, 1815.
- (271) Duong, H. T. T.; Chen, Y.; Tawfik, S. A.; Wen, S.; Parviz, M.; Shimoni, O.; Jin, D. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 4842.
- (272) Schäfer, H.; Ptacek, P.; Kömpe, K.; Haase, M. *Chem. Mater.* **2007**, *19*, 1396.
- (273) R. Cooper, D.; Kudinov, K.; Tyagi, P.; K. Hill, C.; E. Bradforth, S.; L. Nadeau, J. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 12441.
- (274) Zhang, W.; Zhang, X.; Shen, Y.; Shi, F.; Song, C.; Liu, T.; Gao, P.; Lan, B.; Liu, M.; Wang, S.; Fan, L.; Lu, H. *Biomaterials* **2018**, *184*, 31.
- (275) Ruggiero, E.; Garino, C.; Mareque-Rivas, J. C.; Habtemariam, A.; Salassa, L. *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22*, 2801.
- (276) Que, Y.; Feng, C.; Lu, G.; Huang, X. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2017**, *9*, 14647.
- (277) Boyer, J.-C.; Manseau, M.-P.; Murray, J. I.; Van Veggel, F. C. J. M. *Langmuir* **2010**, *26*, 1157.
- (278) Guay-Bégin, A.-A.; Chevallier, P.; Faucher, L.; Turgeon, S.; Fortin, M.-A. *Langmuir* **2012**, *28*, 774.
- (279) Yao, C.; Wei, C.; Huang, Z.; Lu, Y.; El-Toni, A. M.; Ju, D.; Zhang, X.; Wang, W.; Zhang, F. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2016**, *8*, 6935.
- (280) Zhao, G.; Tong, L.; Cao, P.; Nitz, M.; Winnik, M. A. *Langmuir* **2014**, *30*, 6980.
- (281) Cao, P.; Tong, L.; Hou, Y.; Zhao, G.; Guerin, G.; Winnik, M. A.; Nitz, M. *Langmuir* **2012**, *28*, 12861.
- (282) Jacobsohn, L. G.; Toncelli, A.; Sprinkle, K. B.; Kucera, C. J.; Ballato, J. J. *Appl. Phys.* **2012**, *111*, 074315.
- (283) Ansari, A. A.; Parchur, A. K.; Chen, G. *Coord. Chem. Rev.* **2022**, *457*, 214423.
- (284) Tong, L.; Lu, E.; Pichaandi, J.; Cao, P.; Nitz, M.; Winnik, M. A. *Chem. Mater.* **2015**, *27*, 4899.
- (285) Boyer, J.-C.; Carling, C.-J.; Chua, S. Y.; Wilson, D.; Johnsen, B.; Baillie, D.; Branda, N. R. *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18*, 3122.
- (286) Tao, P.; Viswanath, A.; Li, Y.; Siegel, R. W.; Benicewicz, B. C.; Schadler, L. S. *Polymer* **2013**, *54*, 1639.
- (287) Zhu, D.-H.; Kappel, M. J.; Raymond, K. N. *Inorganica Chim. Acta* **1988**, *147*, 115.
- (288) Kawabata, T.; Schepkin, V.; Haramaki, N.; Phadke, R. S.; Packer, L. *Biochem. Pharmacol.* **1996**, *51*, 1569.
- (289) Sedó, J.; Saiz-Poseu, J.; Busqué, F.; Ruiz-Molina, D. *Adv. Mater.* **2013**, *25*, 653.
- (290) Yuen, A. K. L.; Hutton, G. A.; Masters, A. F.; Maschmeyer, T. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 2545.
- (291) Xie, J.; Xu, C.; Xu, Z.; Hou, Y.; Young, K. L.; Wang, S. X.; Pourmand, N.; Sun, S. *Chem. Mater.* **2006**, *18*, 5401.
- (292) Gu, H.; Xu, K.; Yang, Z.; K. Chang, C.; Xu, B. *Chem. Commun.* **2005**, *0*, 4270.

- (293) Lee, H.; Dellatore, S. M.; Miller, W. M.; Messersmith, P. B. *Science* **2007**, *318*, 426.
- (294) Nurunnabi, M.; Khatun, Z.; Nafiujjaman, M.; Lee, D.; Lee, Y. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2013**, *5*, 8246.
- (295) Hong, S.; Kim, K. Y.; Wook, H. J.; Park, S. Y.; Lee, K. D.; Lee, D. Y.; Lee, H. *Nanomed.* **2011**, *6*, 793.
- (296) Park, Y. I.; Kim, E.; Huang, C.-H.; Park, K. S.; Castro, C. M.; Lee, H.; Weissleder, R. *Bioconjug. Chem.* **2017**, *28*, 33.
- (297) Liu, F.; He, X.; Lei, Z.; Liu, L.; Zhang, J.; You, H.; Zhang, H.; Wang, Z. *Adv. Healthc. Mater.* **2015**, *4*, 559.
- (298) Liu, Y.; Tu, D.; Zheng, W.; Lu, L.; You, W.; Zhou, S.; Huang, P.; Li, R.; Chen, X. *Nano Res.* **2018**, *11*, 3164.
- (299) Yan, S.; Zeng, X.; Tang, Y.; Liu, B.-F.; Wang, Y.; Liu, X. *Adv. Mater.* **2019**, *31*, 1905825.
- (300) Ling, X.; Shi, R.; Zhang, J.; Liu, D.; Weng, M.; Zhang, C.; Lu, M.; Xie, X.; Huang, L.; Huang, W. *ACS Sens.* **2018**, *3*, 1683.
- (301) Zeininger, L.; Portilla, L.; Halik, M.; Hirsch, A. *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22*, 13506.
- (302) Guénin, E.; Lalatonne, Y.; Bolley, J.; Milosevic, I.; Platas-Iglesias, C.; Motte, L. *J. Nanoparticle Res.* **2014**, *16*, 2596.
- (303) Davis, K.; Cole, B.; Ghelardini, M.; Powell, B. A.; Mefford, O. T. *Langmuir* **2016**, *32*, 13716.
- (304) Deblock, L.; Goossens, E.; Pokratath, R.; De Buysser, K.; De Roo, J. *JACS Au* **2022**, *2*, 711.
- (305) Karpati, S. Development of a multimodal nanoprobe for the comprehension of post-stroke inflammation. phdthesis, Université de Lyon, 2019.
- (306) Wang, D.; Chen, C.; Ke, X.; Kang, N.; Shen, Y.; Liu, Y.; Zhou, X.; Wang, H.; Chen, C.; Ren, L. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2015**, *7*, 3030.
- (307) Queffélec, C.; Petit, M.; Janvier, P.; Knight, D. A.; Bujoli, B. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3777.
- (308) Hochdörffer, K.; Abu Ajaj, K.; Schäfer-Obodozie, C.; Kratz, F. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 7502.
- (309) Marques, A. C.; Costa, P. J.; Velho, S.; Amaral, M. H. *J. Controlled Release* **2020**, *320*, 180.
- (310) Pérez-Pérez, M.-J.; Balzarini, J.; Rozenski, J.; De Clercq, E.; Herdewijn, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1115.
- (311) Hoffman, D. P.; Lee, O. P.; Millstone, J. E.; Chen, M. S.; Su, T. A.; Creelman, M.; Fréchet, J. M. J.; Mathies, R. A. *J. Phys. Chem. C* **2013**, *117*, 6990.
- (312) Mustafa, D.; Overhulse, J. M.; Kashemirov, B. A.; McKenna, C. E. *Molecules* **2023**, *28*, 3497.
- (313) Bozic, I.; Reiter, J. G.; Allen, B.; Antal, T.; Chatterjee, K.; Shah, P.; Moon, Y. S.; Yaqubie, A.; Kelly, N.; Le, D. T.; Lipson, E. J.; Chapman, P. B.; Diaz, L. A.; Vogelstein, B.; Nowak, M. A. *eLife* **2013**, *2*, e00747.
- (314) Mokhtari, R. B.; Homayouni, T. S.; Baluch, N.; Morgatskaya, E.; Kumar, S.; Das, B.; Yeger, H. *Oncotarget* **2017**, *8*, 38022.
- (315) Devita Jr, V. T.; Young, R. C.; Canellos, G. P. *Cancer* **1975**, *35*, 98.
- (316) Delbaldo, C.; Michiels, S.; Syz, N.; Soria, J.-C.; Le Chevalier, T.; Pignon, J.-P. *JAMA* **2004**, *292*, 470.
- (317) Otvagin, V. F.; Kuzmina, N. S.; Kudriashova, E. S.; Nyuchev, A. V.; Gavryushin, A. E.; Fedorov, A. Yu. *J. Med. Chem.* **2022**, *65*, 1695.
- (318) Verma, S.; Watt, G. M.; Mai, Z.; Hasan, T. *Photochem. Photobiol.* **2007**, *83*, 996.

- (319) Sommer, T.; Dittmar, G. In *Encyclopedic Reference of Genomics and Proteomics in Molecular Medicine*; Springer: Berlin, Heidelberg, **2006**; 1964.
- (320) Kaplan, J. H.; Forbush, B. I.; Hoffman, J. F. *Biochemistry* **1978**, *17*, 1929.
- (321) Wang, P. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 452.
- (322) Klán, P.; Šolomek, T.; Bochet, C. G.; Blanc, A.; Givens, R.; Rubina, M.; Popik, V.; Kostikov, A.; Wirz, J. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 119.
- (323) Imoto, T.; Kawase, A.; Minoshima, M.; Yokoyama, T.; Bito, H.; Kikuchi, K. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 22.
- (324) Xie, F.; Li, B. X.; Kassenbrock, A.; Xue, C.; Wang, X.; Qian, D. Z.; Sears, R. C.; Xiao, X. J. *Med. Chem.* **2015**, *58*, 5075.
- (325) Xiao, X.; Li, B. X.; Mitton, B.; Ikeda, A.; Sakamoto, K. M. *Curr. Cancer Drug Targets* **2010**, *10*, 384.
- (326) Carvalho, C.; Santos, R. X.; Cardoso, S.; Correia, S.; Oliveira, P. J.; Santos, M. S.; Moreira, P. I. *Curr. Med. Chem.* *16*, 3267.
- (327) Ibsen, S.; Zahavy, E.; Wrasdilo, W.; Berns, M.; Chan, M.; Esener, S. *Pharm. Res.* **2010**, *27*, 1848.
- (328) Skwarczynski, M.; Noguchi, M.; Hirota, S.; Sohma, Y.; Kimura, T.; Hayashi, Y.; Kiso, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4492.
- (329) Leonidova, A.; Pierroz, V.; Rubbiani, R.; Lan, Y.; Schmitz, A. G.; Kaech, A.; Sigel, R. K. O.; Ferrari, S.; Gasser, G. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 4044.
- (330) Kingston, D. G. I.; Snyder, J. P. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2682.
- (331) Brion, A.; Chaud, J.; Klimezak, M.; Bolze, F.; Ohlmann, L.; Léonard, J.; Chassaing, S.; Frisch, B.; Kichler, A.; Heurtault, B.; Specht, A. *Bioconjug. Chem.* **2023**, *34*, 1304.
- (332) Mari, C.; Pierroz, V.; Leonidova, A.; Ferrari, S.; Gasser, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, *2015*, 3879.
- (333) Suzuki, A. Z.; Sekine, R.; Takeda, S.; Aikawa, R.; Shiraishi, Y.; Hamaguchi, T.; Okuno, H.; Tamamura, H.; Furuta, T. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 451.
- (334) Gropeanu, R. A.; Baumann, H.; Ritz, S.; Mailänder, V.; Surrey, T.; Del Campo, A. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e43657.
- (335) Noguchi, M.; Skwarczynski, M.; Prakash, H.; Hirota, S.; Kimura, T.; Hayashi, Y.; Kiso, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5389.
- (336) Hu, X.; Tian, J.; Liu, T.; Zhang, G.; Liu, S. *Macromolecules* **2013**, *46*, 6243.
- (337) A. Shaw, P.; Klausen, M.; Bradley, M. *Polym. Chem.* **2024**, *15*, 54.
- (338) Specht, A.; Thomann, J.-S.; Alarcon, K.; Wittayanan, W.; Ogden, D.; Furuta, T.; Kurakawa, Y.; Goeldner, M. *ChemBioChem* **2006**, *7*, 1690.
- (339) Senda, N.; Momotake, A.; Arai, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 2384.
- (340) Shembekar, V. R.; Chen, Y.; Carpenter, B. K.; Hess, G. P. *Biochemistry* **2005**, *44*, 7107.
- (341) Korzycka, K. A.; Bennett, P. M.; Cueto-Diaz, E. J.; Wicks, G.; Drobizhev, M.; Blanchard-Desce, M.; Rebane, A.; Anderson, H. L. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2419.
- (342) Venkatesh, Y.; Nandi, S.; Shee, M.; Saha, B.; Anoop, A.; Pradeep Singh, N. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 6121.
- (343) Espíndola, K. M. M.; Ferreira, R. G.; Narvaez, L. E. M.; Silva Rosario, A. C. R.; da Silva, A. H. M.; Silva, A. G. B.; Vieira, A. P. O.; Monteiro, M. C. *Front. Oncol.* **2019**, *9*.

- (344) Choi, S. K.; Thomas, T. P.; Li, M.-H.; Desai, A.; Kotlyar, A.; Baker, J. R. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2012**, *11*, 653.
- (345) van Geest, E. P.; Götzfried, S. K.; Klein, D. M.; Salitra, N.; Popal, S.; Husiev, Y.; Van der Griend, C. J.; Zhou, X.; Siegler, M. A.; Schneider, G. F.; Bonnet, S. *Photochem. Photobiol.* **2023**, *99*, 777.
- (346) Afrimzon, E.; Deutsch, A.; Shafran, Y.; Zurgil, N.; Sandbank, J.; Pappo, I.; Deutsch, M. *Clin. Exp. Metastasis* **2008**, *25*, 213.
- (347) Dong, H.; Pang, L.; Cong, H.; Shen, Y.; Yu, B. *Drug Deliv.* **2019**, *26*, 416.
- (348) Ulfo, L.; Costantini, P. E.; Di Giosia, M.; Danielli, A.; Calvaresi, M. *Pharmaceutics* **2022**, *14*, 241.
- (349) Van Straten, D.; Mashayekhi, V.; De Bruijn, H. S.; Oliveira, S.; Robinson, D. J. *Cancers* **2017**, *9*, 19.
- (350) Liew, S. S.; Qin, X.; Zhou, J.; Li, L.; Huang, W.; Yao, S. Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 2232.
- (351) Solban, N.; Rizvi, I.; Hasan, T. *Lasers Surg. Med.* **2006**, *38*, 522.
- (352) Schmitt, F.; Juillerat-Jeanneret, L. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2012**, *12*, 500.
- (353) Kydd, J.; Jadia, R.; Velpurisiva, P.; Gad, A.; Paliwal, S.; Rai, P. *Pharmaceutics* **2017**, *9*, 46.
- (354) Agarwal, A.; Saraf, S.; Asthana, A.; Gupta, U.; Gajbhiye, V.; Jain, N. K. *Int. J. Pharm.* **2008**, *350*, 3.
- (355) Russell-Jones, G.; McTavish, K.; McEwan, J.; Rice, J.; Nowotnik, D. J. *Inorg. Biochem.* **2004**, *98*, 1625.
- (356) Hamblin, M. R.; Newman, E. L. *J. Photochem. Photobiol. B* **1994**, *26*, 45.
- (357) Cavanaugh, P. G. *Breast Cancer Res. Treat.* **2002**, *72*, 117.
- (358) Kaspler, P.; Lazic, S.; Forward, S.; Arenas, Y.; Mandel, A.; Lilge, L. *Photochem. Photobiol. Sci. Off. J. Eur. Photochem. Assoc. Eur. Soc. Photobiol.* **2016**, *15*, 481.
- (359) Li, J.; Zhang, Z.; Zhang, B.; Yan, X.; Fan, K. *Biomater. Sci.* **2023**, *11*, 3394.
- (360) Lutsenko, S. V.; Feldman, N. B.; Finakova, G. V.; Posypanova, G. A.; Severin, S. E.; Skryabin, K. G.; Kirpichnikov, M. P.; Lukyanets, E. A.; Vorozhtsov, G. N. *Tumor Biol.* **1999**, *20*, 218.
- (361) Y. Xue, E.; H. Wong, R. C.; T. Wong, C. T.; Fong, W.-P.; P. Ng, D. K. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 20652.
- (362) Yu, L.; Wang, Q.; Wong, R. C.-H.; Zhao, S.; Ng, D. K. P.; Lo, P.-C. *Dyes Pigments* **2019**, *163*, 197.
- (363) Chu, J. C. H.; Fong, W.-P.; Wong, C. T. T.; Ng, D. K. P. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 2064.
- (364) Kim, J.; Won, Y.; Goh, S.-H.; Choi, Y. J. *Mater. Chem. B* **2016**, *4*, 6787.
- (365) Kim, J.; Chae, J.; Kim, J. S.; Goh, S.-H.; Choi, Y. *Int. J. Pharm.* **2016**, *513*, 584.
- (366) Ayo, A.; Laakkonen, P. *Pharmaceutics* **2021**, *13*, 481.
- (367) G. Fernandes, S. R.; Fernandes, R.; Sarmiento, B.; R. Pereira, P. M.; C. Tomé, J. P. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 2579.
- (368) Mantareva, V.; Iliev, I.; Sulikovska, I.; Durmuş, M.; Angelov, I. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 4400.
- (369) Thapa, P.; Li, M.; Karki, R.; Bio, M.; Rajaputra, P.; Nkepan, G.; Woo, S.; You, Y. *ACS Omega* **2017**, *2*, 6349.
- (370) Vlahov, I. R.; Leamon, C. P. *Bioconjug. Chem.* **2012**, *23*, 1357.

- (371) Li, Y.; Wang, J.; Zhang, X.; Guo, W.; Li, F.; Yu, M.; Kong, X.; Wu, W.; Hong, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7681.
- (372) Chen, C.; Ke, J.; Zhou, X. E.; Yi, W.; Brunzelle, J. S.; Li, J.; Yong, E.-L.; Xu, H. E.; Melcher, K. *Nature* **2013**, *500*, 486.
- (373) Xia, W.; Low, P. S. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 6811.
- (374) Ren, W. X.; Han, J.; Uhm, S.; Jang, Y. J.; Kang, C.; Kim, J.-H.; Kim, J. S. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10403.
- (375) Maiti, S.; Park, N.; Han, J. H.; Jeon, H. M.; Lee, J. H.; Bhuniya, S.; Kang, C.; Kim, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4567.
- (376) Guo, Z.; Ma, Y.; Liu, Y.; Yan, C.; Shi, P.; Tian, H.; Zhu, W.-H. *Sci. CHINA Chem.* **2018**, *61*, 1293.
- (377) Balçık-Erçin, P.; Çetin, M.; Göksel, M.; Durmuş, M. *New J. Chem.* **2020**, *44*, 3392.
- (378) Li, J.; Zeng, L.; Xiong, K.; W. Rees, T.; Jin, C.; Wu, W.; Chen, Y.; Ji, L.; Chao, H. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 10972.
- (379) Pan, L.; Wang, S.; Xie, M.; Liang, M.; Yu, L.; Du, B.; Ye, X.; Luo, Y.; Quan, Y.-Y.; Huang, Z.-S. *Mater. Des.* **2023**, *235*, 112441.
- (380) DeChancie, J.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5419.
- (381) Maiti, S.; Paira, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *145*, 206.
- (382) Huang, M.; Pu, Y.; Peng, Y.; Fu, Q.; Guo, L.; Wu, Y.; Zheng, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127151.
- (383) Kim, T.; Jeon, H. M.; Le, H. T.; Kim, T. W.; Kang, C.; Kim, J. S. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7690.
- (384) Kumar, R.; Han, J.; Lim, H.-J.; Ren, W. X.; Lim, J.-Y.; Kim, J.-H.; Kim, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17836.
- (385) De, B. J.; Parada, L. F.; Lim, S. K.; Liang, Q.; Wang, H.-Y.; Shi, Y. *WO2017100525A1*, **2017**.
- (386) Germeroth, A. I.; Hanna, J. R.; Karim, R.; Kundel, F.; Lowther, J.; Neate, P. G. N.; Blackburn, E. A.; Wear, M. A.; Campopiano, D. J.; Hulme, A. N. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7700.
- (387) Manchun, S.; Dass, C. R.; Sriamornsak, P. *Life Sci.* **2012**, *90*, 381.
- (388) Hymes, J.; Wolf, B. *Clin. Chim. Acta* **1996**, *255*, 1.
- (389) Bhuniya, S.; Hee Lee, M.; Mi Jeon, H.; Hye Han, J.; Hong Lee, J.; Park, N.; Maiti, S.; Kang, C.; Seung Kim, J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7141.
- (390) Purushothaman, B.; Lee, J.; Hong, S.; Song, J. M. *J. Nanobiotechnology* **2020**, *18*, 102.
- (391) G. Stewart, S.; J. Braun, C.; E. Polomska, M.; Karimi, M.; J. Abraham, L.; A. Stubbs, K. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4059.
- (392) Nkepong, G.; Bio, M.; Rajaputra, P.; Awuah, S. G.; You, Y. *Bioconjug. Chem.* **2014**, *25*, 2175.
- (393) Huang, G.; Meng, Q.-Q.; Zhou, W.; Zhang, Q.-J.; Dong, J.-Y.; Li, S.-S. *Chin. Chem. Lett.* **2017**, *28*, 453.
- (394) Oliveira, C. S.; Turchiello, R.; Kowaltowski, A. J.; Indig, G. L.; Baptista, M. S. *Free Radic. Biol. Med.* **2011**, *51*, 824.
- (395) Li, Z.; Zou, J.; Chen, X. *Adv. Mater.* **2023**, *35*, 2209529.
- (396) Chen, W.-H.; Luo, G.-F.; Zhang, X.-Z. *Adv. Mater.* **2019**, *31*, 1802725.
- (397) Fehrenbacher, N.; Jäättelä, M. *Cancer Res.* **2005**, *65*, 2993.

- (398) Voeltz, G. K.; Rolls, M. M.; Rapoport, T. A. *EMBO Rep.* **2002**, *3*, 944.
- (399) Wu, S.; Xing, D. J. *X-Ray Sci. Technol.* **2012**, *20*, 363.
- (400) Dong, L.; Gopalan, V.; Holland, O.; Neuzil, J. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 7941.
- (401) Woringer, M.; Darzacq, X.; Izeddin, I. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2014**, *20*, 112.
- (402) Huynh, M.; Vinck, R.; Gibert, B.; Gasser, G. *Adv. Mater.* *n/a*, 2311437.
- (403) Long, X.; Zhang, X.; Chen, Q.; Liu, M.; Xiang, Y.; Yang, Y.; Xiao, Z.; Huang, J.; Wang, X.; Liu, C.; Nan, Y.; Huang, Q. *Front. Pharmacol.* **2022**, *13*.
- (404) Tiwari, R.; Jain, P.; Asati, S.; Haider, T.; Soni, V.; Pandey, V. J. *Drug Deliv. Sci. Technol.* **2018**, *48*, 383.
- (405) Wang, H.; Li, Y.; Bai, H.; Shen, J.; Chen, X.; Ping, Y.; Tang, G. *Adv. Funct. Mater.* **2017**, *27*, 1700339.
- (406) Pan, L.; Liu, J.; Shi, J. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 6930.
- (407) Hu, C.; Xu, S.; Song, Z.; Li, H.; Liu, H. *Chemosensors* **2023**, *11*, 125.
- (408) Berbis, P. *Ann. Dermatol. Vénérologie* **2010**, *137*, S97.
- (409) Hamy, F.; Verwaerde, P.; Helbecque, N.; Formstecher, P.; Henichart, J. P. *Bioconjug. Chem.* **1991**, *2*, 375.
- (410) Sibrian-Vazquez, M.; Jensen, T. J.; Vicente, M. G. H. *Bioconjug. Chem.* **2007**, *18*, 1185.
- (411) Sun, Y.; Xian, L.; Xing, H.; Yu, J.; Yang, Z.; Yang, T.; Yang, L.; Ding, P. J. *Drug Target.* **2016**, *24*, 927.
- (412) Chen, S.; Cao, R.; Xiang, L.; Li, Z.; Chen, H.; Zhang, J.; Feng, X. *Biomater. Sci.* **2023**, *11*, 6436.
- (413) Kumar, N.; Sharma, A. K.; Guleria, M.; Shelar, S. B.; Chakraborty, A.; Rakshit, S.; Kolay, S.; Satpati, D.; Das, T. *Mol. Pharm.* **2024**.
- (414) Akhlynina, T. V.; Jans, D. A.; Statsyuk, N. V.; Balashova, I. Y.; Toth, G.; Pavo, I.; Rosenkranz, A. A.; Naroditsky, B. S.; Sobolev, A. S. *Int. J. Cancer* **1999**, *81*, 734.
- (415) Wen, Y.; Liu, K.; Yang, H.; Li, Y.; Lan, H.; Liu, Y.; Zhang, X.; Yi, T. *Anal. Chem.* **2014**, *86*, 9970.
- (416) Seward, G. K.; Wei, Q.; Dmochowski, I. J. *Bioconjug. Chem.* **2008**, *19*, 2129.
- (417) Futaki, S.; Ohashi, W.; Suzuki, T.; Niwa, M.; Tanaka, S.; Ueda, K.; Harashima, H.; Sugiura, Y. *Bioconjug. Chem.* **2001**, *12*, 1005.
- (418) Sibrian-Vazquez, M.; Jensen, T. J.; Hammer, R. P.; Vicente, M. G. H. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1364.
- (419) Zaro, J. L.; Vekich, J. E.; Tran, T.; Shen, W.-C. *Mol. Pharm.* **2009**, *6*, 337.
- (420) Vivès, E.; Schmidt, J.; Pèlerin, A. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Rev. Cancer* **2008**, *1786*, 126.
- (421) Vivès, E.; Brodin, P.; Lebleu, B. J. *Biol. Chem.* **1997**, *272*, 16010.
- (422) Zielonka, J.; Joseph, J.; Sikora, A.; Hardy, M.; Ouari, O.; Vasquez-Vivar, J.; Cheng, G.; Lopez, M.; Kalyanaraman, B. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 10043.
- (423) Guo, X.; Yang, N.; Ji, W.; Zhang, H.; Dong, X.; Zhou, Z.; Li, L.; Shen, H.-M.; Yao, S. Q.; Huang, W. *Adv. Mater.* **2021**, *33*, 2007778.
- (424) Battogtokh, G.; Cho, Y.-Y.; Lee, J. Y.; Lee, H. S.; Kang, H. C. *Front. Pharmacol.* **2018**, *9*.
- (425) Chamberlain, G. R.; Tulumello, D. V.; Kelley, S. O. *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8*, 1389.

- (426) Sibrian-Vazquez, M.; Nesterova, I. V.; Jensen, T. J.; Vicente, M. G. H. *Bioconjug. Chem.* **2008**, *19*, 705.
- (427) Han, M.; Vakili, M. R.; Soleymani Abyaneh, H.; Molavi, O.; Lai, R.; Lavasanifar, A. *Mol. Pharm.* **2014**, *11*, 2640.
- (428) Fonseca, S. B.; Pereira, M. P.; Mourta, R.; Gronda, M.; Horton, K. L.; Hurren, R.; Minden, M. D.; Schimmer, A. D.; Kelley, S. O. *Chem. Biol.* **2011**, *18*, 445.
- (429) Wang, J.; Li, J.; Xiao, Y.; Fu, B.; Qin, Z. *RSC Med. Chem.* **2020**, *11*, 858.
- (430) Zhang, P.; Cheetham, A. G.; Lock, L. L.; Cui, H. *Bioconjug. Chem.* **2013**, *24*, 604.
- (431) Puckett, C. A.; Barton, J. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3564.
- (432) Thirumurugan, P.; Matosiuk, D.; Jozwiak, K. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4905.
- (433) Kaur, J.; Saxena, M.; Rishi, N. *Bioconjug. Chem.* **2021**.
- (434) Mashayekh, K.; Shiri, P. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 13459.
- (435) Wagner, N.; Stephan, M.; Höglinger, D.; Nadler, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13339.
- (436) Leonidova, A.; Pierroz, V.; Adams, L. A.; Barlow, N.; Ferrari, S.; Graham, B.; Gasser, G. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 809.
- (437) Nischan, N.; Herce, H. D.; Natale, F.; Bohlke, N.; Budisa, N.; Cardoso, M. C.; Hackenberger, C. P. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1950.
- (438) Liu, X.-L.; Niu, L.-Y.; Chen, Y.-Z.; Zheng, M.-L.; Yang, Y.; Yang, Q.-Z. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 1072.
- (439) Ni, Y.; Zhang, H.; Chai, C.; Peng, B.; Zhao, A.; Zhang, J.; Li, L.; Zhang, C.; Ma, B.; Bai, H.; Lim, K.-L.; Huang, W. *Adv. Healthc. Mater.* **2019**, *8*, 1900212.
- (440) Chen, W.-H.; Xu, X.-D.; Luo, G.-F.; Jia, H.-Z.; Lei, Q.; Cheng, S.-X.; Zhuo, R.-X.; Zhang, X.-Z. *Sci. Rep.* **2013**, *3*, 3468.
- (441) Zhao, X.; Huang, Y.; Yuan, G.; Zuo, K.; Huang, Y.; Chen, J.; Li, J.; Xue, J. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 866.
- (442) Lohse, J.; Swier, L. J. Y. M.; Oudshoorn, R. C.; Médard, G.; Kuster, B.; Slotboom, D.-J.; Witte, M. D. *Bioconjug. Chem.* **2017**, *28*, 913.
- (443) Coste, J.; Campagne, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4253.
- (444) Muñoz, F. J.; Rumero, Á.; Sinisterra, J. V.; Santos, J. I.; André, S.; Gabius, H.-J.; Jiménez-Barbero, J.; Hernáiz, M. J. *Glycoconj. J.* **2008**, *25*, 633.
- (445) Gil de Montes, E.; Istrate, A.; Navo, C. D.; Jiménez-Moreno, E.; Hoyt, E. A.; Corzana, F.; Robina, I.; Jiménez-Osés, G.; Moreno-Vargas, A. J.; Bernardes, G. J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 6196.
- (446) Li, B.; Yu, Y.; Xiang, F.; Zhang, S.; Gu, Z. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, *10*, 16282.
- (447) Pang, J.; Wu, F.; Liao, C.; Gu, Z.; Zhang, S. *Biomacromolecules* **2017**, *18*, 1956.
- (448) Egger, H.; Eble, A.; Liebscher, J.; Herrmann, A.; Loew, M.; Arbuzova, A.; Brodersen, N. *WO2011039144A1*, **2011**.
- (449) Brodersen, N.; Arbuzova, A.; Herrmann, A.; Egger, H.; Liebscher, J. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7763.
- (450) Trinh, T. T.; Oswald, L.; Chan-Seng, D.; Lutz, J.-F. *Macromol. Rapid Commun.* **2014**, *35*, 141.
- (451) Li, K.; Lin, J.; Qiu, L.; Liu, Q. *CN112125921A*, **2020**.
- (452) Thiele, C. *EP2680005A1*, **2014**.

- (453) Hu, J.; Ward, J. S.; Chaumont, A.; Rissanen, K.; Vincent, J.-M.; Heitz, V.; Jacquot de Rouville, H.-P. *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 23406.
- (454) Karak, P.; Rana, S. S.; Choudhury, J. *Chem. Commun.* **2021**, *58*, 133.
- (455) Singh, Y.; Viswanadham, K. K. D. R.; Pawar, V. K.; Meher, J.; Jajoriya, A. K.; Omer, A.; Jaiswal, S.; Dewangan, J.; Bora, H. K.; Singh, P.; Rath, S. K.; Lal, J.; Mishra, D. P.; Chourasia, M. K. *Mol. Pharm.* **2019**, *16*, 3744.
- (456) Michel, O.; Ravoo, B. J. *Langmuir* **2008**, *24*, 12116.
- (457) Goswami, L. N.; Houston, Z. H.; Sarma, S. J.; Jalisatgi, S. S.; Hawthorne, M. F. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1116.
- (458) Norberg, O.; Deng, L.; Aastrup, T.; Yan, M.; Ramström, O. *Anal. Chem.* **2011**, *83*, 1000.
- (459) Palasek, S. A.; Cox, Z. J.; Collins, J. M. J. *Pept. Sci.* **2007**, *13*, 143.
- (460) Chen, H.; He, X.; Su, M.; Zhai, W.; Zhang, H.; Li, C. J. *Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 10157.
- (461) Liu, Y.; Hui, Y.; Ran, R.; Yang, G.-Z.; Wibowo, D.; Wang, H.-F.; Middelberg, A. P. J.; Zhao, C.-X. *Adv. Healthc. Mater.* **2018**, *7*, 1800106.
- (462) Bingchu, D.; Hejun, L.; Hongbo, F.; Yiqian, C.; Hua, W. CN101928281A, **2010**.
- (463) Dharmarajan, N.; Bai, Z.; Tsou, A. H.; Shah, R. K.; Hagadorn, J. R. US2020172717A1, **2020**.