

**ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES**

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

(ICPEES – UMR7515)

**THÈSE** présentée par :

**Corentin MARET**

soutenue le : **02 octobre 2020**

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

Discipline/ Spécialité : Chimie

**Synthèse de nouveaux fluorophores  
organiques : des BODIPYs aux systèmes bio  
inspirés**

**THÈSE dirigée par :**

**Dr. Gilles Ulrich**

Directeur de recherche CNRS, Université de Strasbourg

**RAPPORTEURS :**

**Pr. Pierre-Yves Renard**

Professeur, Université de Rouen

**Dr. Emmanuel Gras**

Chargé de recherche CNRS, Université de Toulouse

**EXAMINATEUR :**

**Dr. Andrey Klymchenko**

Directeur de recherche CNRS, Université de Strasbourg





# Remerciement

Mes premiers remerciements vont pour mes chefs, Antoinette et Gilles. Vraiment merci à vous. Gilles, tes nombreux conseils ainsi que toutes les discussions animées que nous avons eues resteront gravés dans ma mémoire. J'espère que ta créativité et ton énergie continueront de faire rêver des petits jeunes en recherche de science ou tout autre dérivé de ta connaissance ! Antoinette, je vais garder cette partie courte, mais tu connais très bien l'histoire. Je ne pourrais jamais assez te remercier pour la confiance que tu as placée en moi. Merci pour ces très belles années, tu m'auras profondément marqué. Un jour, peut-être, j'apprendrais à écrire et tu seras fière de moi. On se rappellera aussi toujours de cette histoire de pomme, et j'ai le sentiment que cette histoire sera à tout jamais collée à mon étiquette ! Vous m'avez suivie sur ce qui constitue une grande partie de ma vie (1/5 au moment où j'écris ces lignes !) et j'ai grandi et mûri à vos côtés ! J'espère que nos chemins se recroiseront dans l'avenir, avoir à nouveau l'occasion de discuter de tout et de rien entre vos deux bureaux.

Je tiens ensuite à remercier les Dr. Emmanuel GRAS, Andrey KLYMCHENKO et le Pr. Pierre-Yves RENARD, membres de mon jury de thèse, pour avoir pris le temps d'évaluer mon travail.

Le COMBO, même deux mois plus tard, ça me fait toujours étrange de me dire que je n'y suis plus. Mes très chères collègues de ces dernières années, MERCI ! Ces années n'auraient jamais eu la même saveur sans vous. Mustapha, Wenziz, Alexandra, Julien, Maxime, Vincent, Fabien, Marie, Timothée, Lazare Nicolas (je sais tu n'es pas au COMBO, mais tu es à l'étage, même combat^^) merci à vous tous. J'ai de très bon souvenirs avec chacun d'entre vous et j'espère que ce ne sont pas les derniers ! (une fameuse randonnée à vélo par exemple !) Votre implication auprès de moi m'a aidé au quotidien, que ce soit scientifiquement ou amicalement. Un merci particulier pour Wenziz et Mustapha, qui ont passé particulièrement de temps à me transmettre leurs connaissances, et vos (mauvaises) blagues. Je n'oublie pas non plus mes nombreux stagéritos ! Ian le premier, même si ça aura été compliqué j'ai beaucoup aimé travailler avec toi, même si je ne le ferais plus jamais aha. Nathalie, ça aura été super la première partie, je regrette un peu plus la deuxième mais je garde tout de même un très bon souvenir ! Nathan, ça aura été assez court mais j'ai beaucoup aimé travailler avec toi, je te souhaite le meilleur !

Tutut, tutut si tu savais le plaisir que j'ai eu de te rencontrer au CRL en anglais. Toutes ces années Tutut tu les auras bien marquées. Tellement de choses à dire que je ne sais plus quoi écrire si ce n'est que j'ai adoré passer ces 8 années avec toi, on se sera suivi de près ! J'espère que nous n'en sommes qu'à nos débuts ! De toute façon, maintenant que c'est fini, la vie ça va être facile hein ?.....

Notre trio (avec Maxime) aura changé la face de la fac de Chimie crois-le-moi le bien. D'ailleurs Maxime, merci à toi aussi de m'avoir carry pendant toute la licence, sans toi je ne serais jamais arrivé jusqu'au Master, aucun doute. Tu

m'as même appris à écrire, c'est pour dire ! Je n'aurais jamais pensé aussi bien m'entendre avec le fils du diable aha. Même si ces trois dernières années nos relations ont été plus éparées, j'espère qu'on arrivera toujours à s'attraper dans le futur !

D'ailleurs, ces nombreuses années de fac (8 quand même !) n'auraient pas été aussi joyeuses sans toutes ces rencontres, que ce soit à la kafet ou en cours. J'aimerais toutes les citer, mais il en a tellement ! Thibault, Maxime, Balthazar, Dylan, Gael, Morgane, Laura, Thomas, Yannick, Erika, Emeline, Benji, Valentin, Arnaud, Ian, Maïwenn, Morane, Fréd, Guigui, Aurélien, Julien, Pierre, Fabien T, Fabien C, Popov, Raphael, Alexander, Tim, Thibaut, Wenziz, Alexandra, Seb et sûrement plein d'autres que j'oublie, cœur sur vous.

Que seraient des remerciements sans un s/o à tous mes pirates de la Robertsau et autre FNIFard en herbe ! Grâce à vous l'idiotie régnera un jour sur le monde. Nos chemins divergent mais nos cœurs restent fidèles à notre doctrine.

Merci à mes parents et mon frère d'avoir su supporter mes sautes d'humeur et autres ralages, promis, maintenant que c'est fini, j'arrête (ou pas).

Et enfin, pour finir, merci à Élodie, pour à peu près tout. Tu m'auras suivie et supporter depuis le début et pour encore longtemps je l'espère.

## Table des matières

|                                                     |    |
|-----------------------------------------------------|----|
| Remerciement .....                                  | 3  |
| Liste des acronymes et abréviations.....            | 9  |
| Chapitre 1 Introduction .....                       | 11 |
| I. La lumière .....                                 | 11 |
| II. La fluorescence .....                           | 12 |
| II.1. Absorption de lumière.....                    | 13 |
| II.2. Désexcitation.....                            | 17 |
| II.2.1. Les désexcitations radiatives .....         | 18 |
| II.2.2. Les désexcitations non radiatives.....      | 22 |
| II.2.2.1. Transfert de charge intramoléculaire..... | 22 |
| II.2.2.2. Transfert de proton à l'état excité.....  | 24 |
| II.2.2.3. AIE et ACQ.....                           | 26 |
| II.2.2.4. Photochromisme .....                      | 27 |
| II.2.2.5. Transfert d'électron photoinduit .....    | 29 |
| II.2.2.6. Excimères et exciplexes .....             | 30 |
| II.2.2.7. Transfert d'énergie .....                 | 31 |
| III. Occurrence de la fluorescence .....            | 34 |
| III.1. Historique de la fluorescence .....          | 34 |
| III.2. La fluorescence au quotidien.....            | 38 |
| IV. Les fluorophores.....                           | 41 |
| IV.1. Les fluorophores organiques .....             | 42 |
| IV.1.1. Naturels.....                               | 42 |
| IV.1.1.1. GFP (Green fluorescent protein) .....     | 42 |

|           |                                                         |    |
|-----------|---------------------------------------------------------|----|
| IV.1.1.2. | Flavonols.....                                          | 44 |
| IV.1.1.3. | Coumarines.....                                         | 47 |
| IV.1.1.4. | Porphyrines.....                                        | 48 |
| IV.1.1.5. | Carboline .....                                         | 49 |
| IV.1.2.   | Synthétiques.....                                       | 51 |
| IV.1.2.1. | Cyanines .....                                          | 51 |
| IV.1.2.2. | Xanthène.....                                           | 52 |
| IV.1.2.3. | BODIPY.....                                             | 53 |
| V.        | Application des fluorophores à l'imagerie médicale..... | 54 |
| V.1.      | Introduction.....                                       | 54 |
| V.2.      | La conception du fluorophore .....                      | 59 |

## Chapitre 2 Synthèse de BODIPY fusionné pour le marquage *in vivo* ..... 63

|        |                                                           |    |
|--------|-----------------------------------------------------------|----|
| I.     | Introduction .....                                        | 63 |
| I.1.   | Les marqueurs in vivo .....                               | 63 |
| I.2.   | Les BODIPYs comme marqueurs .....                         | 67 |
| I.3.   | Les BODIPYs fusionnés.....                                | 70 |
| I.3.1. | La condensation directe d'isoindole.....                  | 71 |
| I.3.2. | La condensation d'isoindoles masqués.....                 | 72 |
| I.3.3. | La condensation de Paal-Knorr.....                        | 74 |
| I.4.   | Objectifs de la recherche.....                            | 77 |
| II.    | Synthèse et étude de dibenzofuraneBODIPYs .....           | 78 |
| II.1.  | Synthèse de dibenzofuraneBODIPY .....                     | 79 |
| II.2.  | Propriétés spectroscopiques des dibenzofuraneBODIPY ..... | 90 |
| III.   | Vers un BODIPY [a,b]-fusionné .....                       | 94 |
| III.1. | Couplage oxydant sur le dibenzofuraneBODIPY .....         | 95 |

|                                                                                                    |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| III.2 Couplage oxydant sur la dicétone.....                                                        | 97         |
| IV. Fusion de thiophène sur le noyau BODIPY .....                                                  | 101        |
| V. Fusion de flavone sur le noyau BODIPY.....                                                      | 109        |
| <b>Chapitre 3 Étude systématique de dérivés de <math>\beta</math>-carboline.....</b>               | <b>117</b> |
| I. Introduction .....                                                                              | 117        |
| I.1. Les alcaloïdes.....                                                                           | 117        |
| I.2. Les $\beta$ -carboline.....                                                                   | 118        |
| I.2.1 Les propriétés biologiques des $\beta$ -carboline.....                                       | 119        |
| I.2.2. La biosynthèse des $\beta$ -carboline.....                                                  | 122        |
| I.2.3. Synthèse des $\beta$ -carboline.....                                                        | 123        |
| I.2.4. Les propriétés spectroscopiques des $\beta$ -carboline.....                                 | 125        |
| II. Comparaison des effets de substitution sur les propriétés optiques des $\beta$ -carboline..... | 129        |
| II.1. Les 1-aryl- $\beta$ -carboline.....                                                          | 129        |
| II.1.1. Synthèse.....                                                                              | 129        |
| II.1.2. Études spectroscopiques.....                                                               | 132        |
| II.2. Les 1-styryl- $\beta$ -carboline.....                                                        | 136        |
| II.2.1. Synthèse.....                                                                              | 136        |
| II.2.2. Études spectroscopiques.....                                                               | 138        |
| II.3. Les 1-éthynyl- $\beta$ -carboline.....                                                       | 143        |
| II.3.1 Synthèse.....                                                                               | 143        |
| II.3.2. Études spectroscopiques.....                                                               | 145        |
| II.4. Études comparatives .....                                                                    | 149        |
| II.5. Dérivatisation du motif 1-styryle- $\beta$ -carboline .....                                  | 151        |
| II.5.1. Substituant méthoxy.....                                                                   | 151        |
| II.5.2. Substituant phénol .....                                                                   | 156        |

|                                                                   |            |
|-------------------------------------------------------------------|------------|
| II.5.3. les 3-styryl- $\beta$ -carboline.....                     | 157        |
| II.5.4. Homologation .....                                        | 158        |
| III. Complexes de bore issu du squelette $\beta$ -carboline ..... | 163        |
| <b>Conclusion générale .....</b>                                  | <b>171</b> |
| <b>Références bibliographiques.....</b>                           | <b>175</b> |
| <b>Experimental part .....</b>                                    | <b>195</b> |
| Instrumentation .....                                             | 195        |
| NMR spectroscopy .....                                            | 195        |
| Absorption and emission spectroscopy .....                        | 195        |
| General methods and reagents .....                                | 196        |
| Synthetic procedures .....                                        | 196        |
| Chapitre II .....                                                 | 196        |
| Chapitre III.....                                                 | 231        |

# Liste des acronymes et abréviations

|               |                                                  |                   |                                           |
|---------------|--------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------|
| $\epsilon$    | Coefficient d'absorption molaire                 | QD-LED            | Quantum dots light-emitting diode         |
| $\lambda$     | Longueur d'onde                                  | OLED              | Organic light-emitting diode              |
| c             | Célérité de la lumière                           | GFP               | Green fluorescent protein                 |
| $\nu$         | Fréquence                                        | Ar                | Aryle                                     |
| eV            | Électron volt                                    | CDCl <sub>3</sub> | Chloroforme deutérié                      |
| $\Delta_{ss}$ | Déplacement de Stokes                            | DDQ               | 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone |
| $\Phi_f$      | Rendement quantique de fluorescence              | DMSO              | Diméthylsulfoxyde                         |
| $K_r$         | Constante de vitesse de transition radiative     | THF               | Tétrahydrofurane                          |
| $K_{nr}$      | Constante de vitesse de transition non-radiative | DMF               | Diméthylformamide                         |
| $\tau$        | Temps de vie                                     | dppf              | Di(phénylphosphino)ferrocène              |
| LUMO          | Lowest unoccupied molecular orbital              | RMN               | Résonance magnétique nucléaire            |
| HOMO          | Highest occupied molecular orbital               | p-TsOH            | Acide p-toluènesulfonique                 |
| Hz            | Hertz                                            | IR                | Infra-rouge                               |

|        |                                              |                   |                         |
|--------|----------------------------------------------|-------------------|-------------------------|
| B      | Brillance                                    | UV                | Ultra-violet            |
| M      | Mol.L <sup>-1</sup>                          | ppm               | Partie par million      |
| AIE    | Aggregation-induced emission                 | DCM               | Dichlorométhane         |
| ACQ    | Aggregation caused quenching                 | NCS               | N-chlorosuccinimide     |
| ESIPT  | Excited state intramolecular proton transfer | TFA               | Acide trifluoroacétique |
| ICT    | Internal charge transfert                    | Et <sub>3</sub> N | Triéthylamine           |
| PET    | Photoinduced electron transfert              | pKa               | Constante d'acidité     |
| BODIPY | Boron dipyrromethene                         | Bz                | Benzoyle                |



# Chapitre 1 Introduction

Les travaux de recherche effectués lors de ma thèse portent sur la synthèse de nouvelles molécules fluorescentes appliquées au marquage biologique. Dans le présent chapitre d'introduction, vont d'abord être détaillées le principe général de la fluorescence et les différents mécanismes qui composent ce phénomène. Il s'en suivra une présentation de différentes familles de fluorophores, pour finir avec les applications des fluorophores au domaine médical.

## I. La lumière

La lumière est un phénomène physique qui peut être considéré de deux façons : soit comme une onde électromagnétique, soit comme un flux de particules énergétiques. En 1865, J.C. Maxwell décrit la lumière comme étant une onde électromagnétique caractérisée par l'équation :

$$\lambda = \frac{c}{\nu}$$

Avec  $\lambda$  la longueur d'onde exprimée en mètre,  $c$  la célérité ou la vitesse exprimée en  $\text{m.s}^{-1}$  ( $299\,792\,458\,\text{m.s}^{-1}$ ), et  $\nu$  la fréquence exprimée en  $\text{cm}^{-1}$ .

En 1926, G.N. Lewis propose une nouvelle définition, considérant le caractère corpusculaire de la lumière. Il nomma ces grains énergétiques les photons. L'équation suivante permet de relier la quantité d'énergie des photons avec la longueur d'onde du rayonnement :

$$E = \frac{h * c}{\lambda} = h * \nu$$

Avec  $E$  l'énergie exprimée en joule et  $h$  la constante de Planck égale à  $6,626.10^{-34}\,\text{J.s}^{-1}$ .

La lumière est donc une onde électromagnétique et une particule, qui peut être caractérisée soit par sa longueur d'onde, soit par son énergie. Plus la longueur d'onde est faible, plus l'énergie est élevée. Communément, le terme de lumière est utilisé pour décrire la partie du spectre électromagnétique auquel les yeux humains sont sensibles, à savoir un intervalle de longueurs

d'onde compris environ entre 380 et 780 nm (Figure 1-1). Ces longueurs d'onde correspondent aux valeurs maximales d'émission du soleil à la surface de la terre.

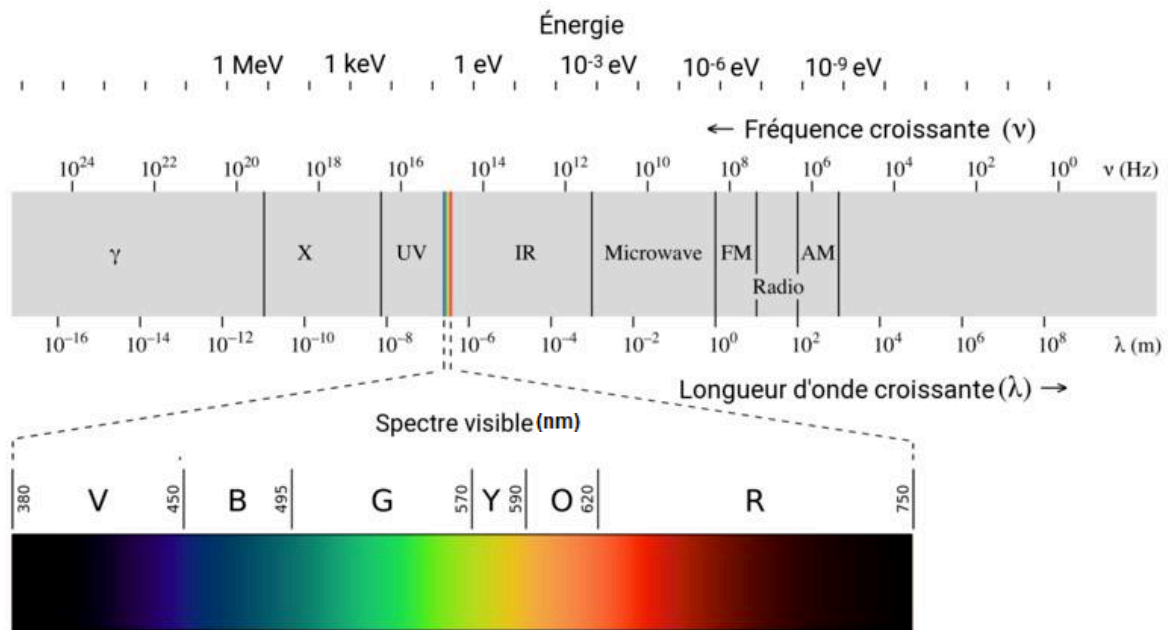


Figure 1-1 Spectre électromagnétique avec un zoom sur le domaine du visible <sup>[1]</sup>

## II. La fluorescence

Cette partie a été inspirée par deux ouvrages traitant du sujet : Molecular Fluorescence : Principles and Applications écrit par Bernard Valeur et Mario Nuno Berberan Santos <sup>[2]</sup> ainsi que Principles of Fluorescence Spectroscopy écrit par Joseph Raymond Lakowicz <sup>[3]</sup>

L'émission de lumière par une substance est un phénomène physique pouvant suivre plusieurs mécanismes : l'incandescence et la luminescence

- L'incandescence, caractérisée par une émission de lumière liée à la température d'un corps. Par exemple, la lave des volcans apparaît rouge, car la pierre (principal constituant de la lave) chauffée à de hautes températures émet de la lumière infrarouge et rouge. Ce phénomène est aussi à l'origine de la lumière du soleil, ou du métal en fusion. La couleur

de la lumière émise est corrélée avec la température qui est corrélée à l'énergie ; par exemple, le bleu indique des températures et une énergie plus élevées que le rouge.

- La luminescence n'implique pas de notion de température. En effet, elle est la conséquence de la désexcitation radiative d'une substance dans son état excité. Plusieurs types de luminescence peuvent être distingués selon le phénomène qui a permis à la molécule d'entrer dans l'état excité. Par exemple, l'électroluminescence résulte de l'excitation d'une substance par un champ électrique, la chimiluminescence résulte de l'excitation par une réaction chimique. Ce dernier phénomène est observable chez les lucioles. L'oxydation de la luciférine catalysée par les luciférases permet le passage à l'état excité de la luciférine, émettant ainsi un photon. La photoluminescence est probablement le plus répandu des phénomènes de luminescence. Elle intervient lorsque la promotion d'un électron à l'état excité est causée par l'absorption d'un autre photon.

Dans le cadre de ces travaux, il ne sera question que de la photoluminescence, et surtout de molécules excitées par de la lumière.

## II.1. Absorption de lumière

Les molécules et les atomes peuvent interagir avec la lumière via le phénomène d'absorption. Lorsqu'une substance absorbe un photon d'énergie adéquate, un de ses électrons est promu dans une orbitale vacante de plus haute énergie. La molécule ayant absorbé un photon sera dite dans un état excité. Ce phénomène est appelé transition électronique et est commun à toutes les molécules et atomes. D'un point de vue physique, lorsqu'une source lumineuse irradie une molécule, l'onde électromagnétique incidente, composée de photons (notés  $h\nu$ ), si elle est d'énergie correspondante à la transition électronique, entre en résonnance avec les électrons. En absorbant le photon, la substance passe dans un l'état excité.

Pour illustrer ce phénomène et en dépeindre la complexité, un exemple avec une molécule basique est présenté figure 1-2 : le formaldéhyde.

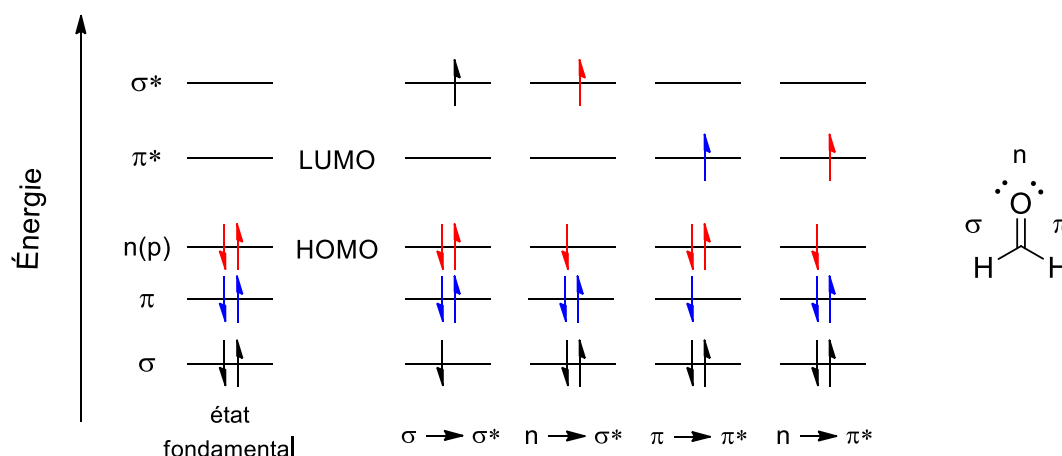


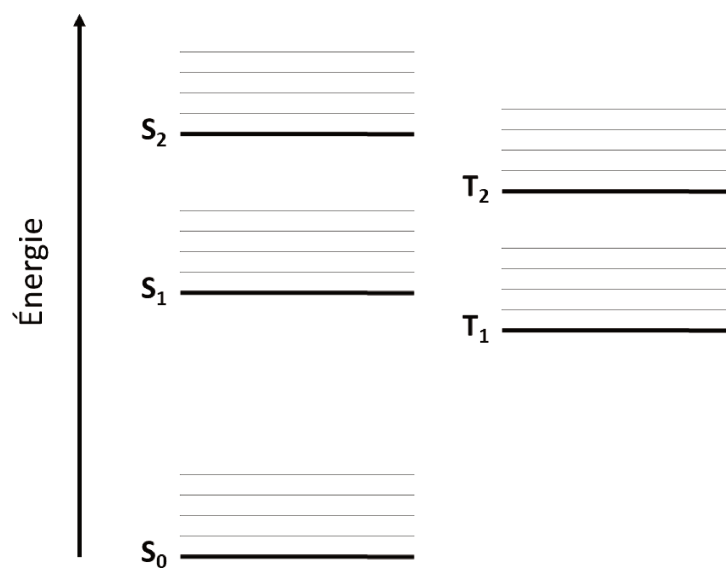
Figure 1-2 Diagrammes des orbitales frontières et des transitions possibles de la liaison C=O du formaldéhyde

Cet exemple est très intéressant car la faible complexité de cette molécule permet de lister toutes les transitions électroniques possibles. Le formaldéhyde possède les cinq orbitales les plus communément rencontrées dans les composés organiques. Deux orbitales liantes :  $\pi$  et  $\sigma$ , deux orbitales antiliantes  $\pi^*$  et  $\sigma^*$  et deux orbitale non liante n. Les transitions depuis l'orbitale  $\sigma$  sont les plus énergétiques, entraînant la dégradation de la molécule, ne seront pas discutées ici car ne relevant pas du domaine énergétique de l'UV-visible, contrairement aux transitions  $n \rightarrow \pi^*$  ou  $\pi \rightarrow \pi^*$ . De plus, la réalisation de transitions si énergétiques entraîne la dégradation de la molécule. En spectroscopie d'absorption, la majorité des transitions électroniques observées sera entre les orbitales HOMO (de l'anglais Highest Occupied Molecular Orbitals) et LUMO (de l'anglais Lowest Unoccupied Molecular Orbitals). Ce sont les orbitales frontières de la molécule dans son état fondamental. Elles font l'objet principal d'étude en spectroscopie d'absorption. Dans le cas du formaldéhyde, la HOMO correspond à l'orbital n et la LUMO à l'orbital  $\pi^*$ , la transition électronique correspondante sera donc notée  $n \rightarrow \pi^*$  et sera la transition de plus basse énergie pour ce composé. Ainsi, dans le cas du formaldéhyde, la transition  $n \rightarrow \pi^*$  sera réalisée par des photons d'une longueur d'onde de 270 nm et la transition  $\pi \rightarrow \pi^*$  par des photons d'une longueur d'onde de 185 nm.<sup>[4]</sup>

Le spin de l'électron reste inchangé lors du passage à l'état excité en accord avec le principe de Pauli. Le spin total de la molécule est donc nul même dans l'état excité. Il est possible de calculer la multiplicité de spin avec l'équation suivante :

$$M = 2S + 1$$

Avec  $M$  la multiplicité de spin, et  $S$  le spin total de la molécule. Le résultat de cette équation, pour la plupart des molécules neutres, est égal à 1, car le spin total de la molécule est inchangé. Lorsque  $M$  est égal à 1, la molécule est dite dans un état singulet (noté  $S_0$  pour l'état fondamental,  $S_1, S_2, S_3, \dots$  pour les états excités). À l'état fondamental, le spin d'un électron ne peut pas s'inverser, mais il est possible que cela se produise à l'état excité. Cette inversion de spin à l'état excité est appelée croisement intersystème. Si le spin s'inverse, la multiplicité de spin de la molécule sera égale à 3. La molécule sera alors dite dans un état triplet. Selon la règle de Hund, le premier état triplet est plus bas en énergie que le premier état singulet excité, permettant à ce phénomène d'être favorable (Figure 1-3). Le croisement intersystème a une faible occurrence pour les composés organiques, mais pas pour les complexes métalliques. Ce phénomène est dû au couplage spin-orbite, il est donc favorisé en présence d'atomes lourds, comme des halogènes ou des métaux de transition.



*Figure 1-3 Représentation schématique des niveaux d'énergie singulet et triplet*

L'immense majorité des molécules sont dans un état singulet à l'état fondamental. Il existe cependant des exceptions, comme le dioxygène, dont l'état fondamental est triplet.

Expérimentalement, l'absorption d'une substance à une longueur d'onde donnée est définie par l'équation suivante :

$$A(\lambda) = \log \frac{I_{\lambda}^0}{I_{\lambda}}$$

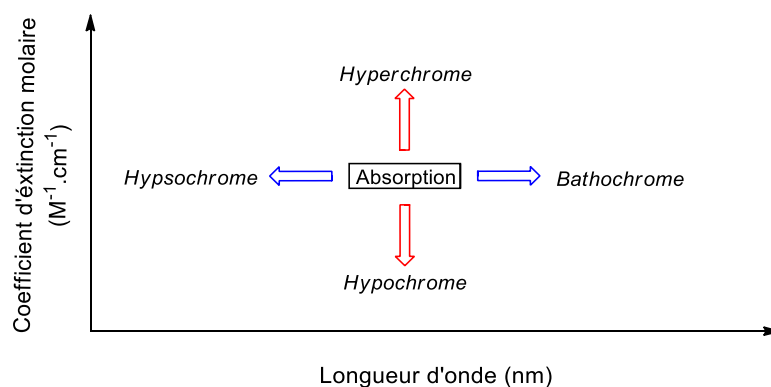
Où  $I_{\lambda}^0$  correspond à l'intensité lumineuse incidente et  $I_{\lambda}$  correspond à l'intensité lumineuse transmise.

Dans la majorité des cas en solution diluée, l'équation précédente peut-être décrite par la loi de Beer-Lambert

$$A(\lambda) = \varepsilon(\lambda) * c * l$$

Où  $\varepsilon(\lambda)$  est le coefficient d'absorption molaire pour une longueur d'onde définie exprimée en  $M^{-1}.cm^{-1}$ ,  $l$  la longueur du milieu absorbant exprimée en cm et  $c$  la concentration de l'échantillon exprimée en  $mol.L^{-1}$  (ou M).  $A(\lambda)$  est donc une valeur sans dimension et est linéairement proportionnelle à la concentration de la molécule en solution. Dans le cas où  $A(\lambda)$  ne varie pas proportionnellement à la concentration, il est possible que plusieurs espèces soient en solution ou que l'espèce analysée soit sujette à la formation d'agrégat. Cette équation n'est valable que pour de faibles concentrations d'espèce en solution, ainsi les valeurs d'absorbance supérieure à 2 sont considérées comme ne respectant plus la linéarité dans la loi de Beer-Lambert. Il est à noter que  $\varepsilon(\lambda)$  exprime la capacité d'une molécule à absorber la lumière à une longueur d'onde donnée, et donc la probabilité d'effectuer une transition électronique avec une lumière incidente de longueur d'onde  $\lambda$ .

Expérimentalement, ces mesures sont effectuées sur un spectromètre UV-visible, qui balaye le spectre UV-visible et permet de mesurer quelle quantité de lumière est absorbée par l'échantillon. Ce type d'appareil permet d'obtenir des spectres d'absorption. Le spectre est un outil graphique permettant de relier l'absorbance ou le coefficient d'extinction molaire à la longueur d'onde. Le spectre est constitué de différentes bandes, matérialisant les différentes transitions électroniques du composé analysé. Ces bandes peuvent être affectées et déplacées par différents mécanismes. (Figure 1-4).



*Figure 1-4 Les différents déplacements observés sur un spectre*

En rouge, les variations du coefficient d'extinction molaire, appelées déplacement hyperchrome dans le cas d'une augmentation et hypochrome dans le cas d'une diminution. Pour les variations des longueurs d'onde, ces déplacements sont appelés déplacement hypsochrome quand l'énergie de la bande augmente, et déplacement bathochrome lorsqu'elle diminue (Figure 1-4).

## II.2. Désexcitation

Lorsqu'une substance a absorbé un photon, plusieurs mécanismes existent pour promouvoir son retour à l'état fondamental. Ils sont tous liés à une perte d'énergie de la molécule et sont listés figure 1-5. Une molécule aura toujours tendance à retourner vers son état fondamental, car il est, par définition, le plus bas en énergie et donc le plus stable.

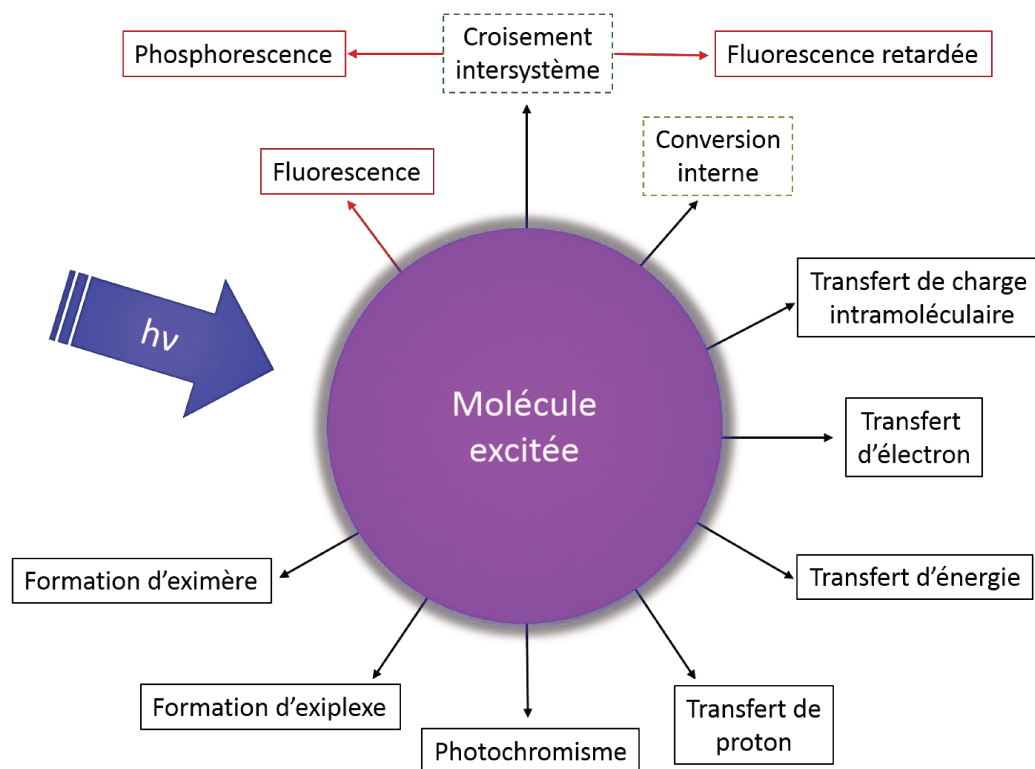


Figure 1-5 Voies de désexcitation pour une espèce excitée

Les voies de désexcitation de l'état excité sont classées en deux catégories : les désexcitations radiatives (en rouge) et les désexcitations non-radiatives (en noir). Les désexcitations radiatives sont responsables de la luminescence. Les désexcitations non-radiatives sont tous les phénomènes de désexcitation ne s'accompagnant pas d'émission directe de lumière.

### II.2.1. Les désexcitations radiatives

Les différents chemins de désexcitations radiatives sont représentés sur le diagramme de Perrin-Jablonski (Figure 1-6).



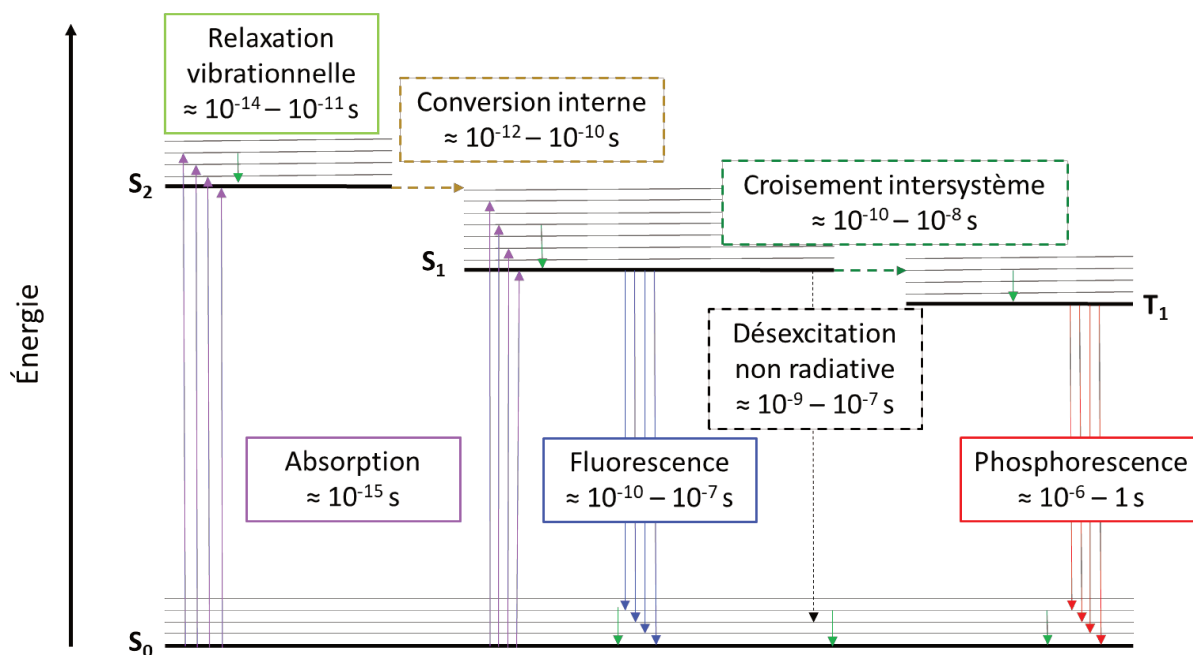


Figure 1-6 Diagramme de Jablonski-Perrin

Sur ce diagramme, l'état fondamental ( $S_0$ ), ainsi que trois états excités ( $S_1$ ,  $S_2$  et  $T_1$ ) sont représentés avec leur état vibrationnel respectif. Le phénomène d'absorption est extrêmement rapide, de l'ordre de la femtoseconde ce qui est beaucoup plus rapide que les autres processus. Ce processus est plus rapide que le mouvement des atomes. La très grande majorité des molécules est à l'état vibrationnel le plus bas à température ambiante. Lors de l'absorption, il est possible d'atteindre n'importe quel niveau vibrationnel d'un état excité donné.

Après l'absorption, deux phénomènes non-radiatifs peuvent se produire : la relaxation vibrationnelle et la conversion interne. La conversion interne permet la transition entre différents niveaux énergétiques de même spin (par exemple  $S_2 \rightarrow S_1$ ). Il est à noter que ce phénomène autorise la transition  $S_1 \rightarrow S_0$ , qui est majoritaire pour les composés non-luminescents. Lorsqu'un électron est localisé à un niveau vibrationnel  $x$ , la relaxation vibrationnelle permet, grâce à une dissipation d'énergie notamment due à la collision avec le solvant, de retourner vers l'état vibrationnel de plus basse d'énergie. Ces deux phénomènes combinés permettent aux électrons dans l'état excité de rejoindre l'état vibrationnel le plus bas de l'état excité  $S_1$  dans des gammes de temps de l'ordre de la picoseconde.

La fluorescence correspond à la désexcitation radiative associée à la transition  $S_1 \rightarrow S_0$  selon la loi de Kasha. Il est à noter qu'il existe des cas où l'émission de la transition  $S_2 \rightarrow S_0$  est observée, l'azulène par exemple.<sup>[5]</sup> Les écarts énergétiques entre les niveaux vibrationnels sont très faibles ; le spectre de fluorescence est donc très similaire au spectre d'absorption. Le terme d'image miroir est même utilisé. Cette similitude n'est vraie que pour le profil de ces bandes, car leurs énergies sont différentes. Cette différence est due aux phénomènes de conversions internes et de relaxation vibrationnelle, qui dissipe un peu d'énergie à l'état excité. La conséquence est qu'un décalage de longueur d'onde sera observé entre les deux spectres, avec la bande de fluorescence subissant un effet bathochrome (donc avec une énergie plus basse). Cette différence entre les maxima d'absorption de plus basse énergie et d'émission de plus haute énergie est appelée le déplacement de Stokes et est exprimée par la relation suivante :

$$\Delta_{SS} = \frac{1}{\lambda_{\text{émi}}^{\text{max}}} - \frac{1}{\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}}}$$

Où  $\lambda_{\text{émi}}^{\text{max}}$  est la longueur d'onde du maximum de l'émission,  $\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}}$  est la longueur d'onde du maximum de l'absorption et  $\Delta_{SS}$  le déplacement de Stokes, exprimé en  $\text{cm}^{-1}$ .

Le déplacement de Stokes reflète en partie la capacité de la molécule à se réorganiser à l'état excité. Lorsqu'une molécule change de conformation dans l'état excité, de l'énergie sera dissipée. Ainsi, plus le changement de conformation sera important, plus le déplacement de Stokes sera potentiellement grand. À l'inverse avec une molécule très rigide, peu d'énergie sera dissipée et le déplacement de Stokes sera faible.

La fluorescence est en compétition avec un autre phénomène radiatif, la phosphorescence. Ce phénomène correspond à la transition  $T_1 \rightarrow S_0$ . Pour que l'état triplet puisse être peuplé, il faut que le spin de l'électron s'inverse, ce qui est impossible selon le principe de Pauli. Ce principe est vrai à l'état fondamental, mais pas à l'état excité où un phénomène non-radiatif appelé croisement intersystème peut permettre la transition  $S_1 \rightarrow T_1$ . Ce phénomène correspond donc au changement de spin de l'électron, rendu possible par le couplage spin-orbite, mais également à cause du niveau d'énergie plus bas de l'état triplet. Ce phénomène peut être favorisé par un long temps de vie de l'état excité  $S_1$  ou par l'introduction d'atomes lourds, favorisant le couplage spin-orbite. La transition électronique responsable de la phosphorescence,  $T_1 \rightarrow S_0$ , est très lente, à cause de

l'inversion de spin, normalement interdite. L'état  $T_1$  possède donc un long temps de vie (100 ns à plusieurs secondes), il est donc commun que la phosphorescence ne soit pas observée en solution à température ambiante à cause de désexcitations non-radiative ou de collisions avec le solvant. À noter que ce phénomène en solution ne peut être observé qu'en solution dégazée. En effet, lorsque de l'oxygène est dissous dans le solvant, il y a génération d'oxygène singulet par interaction entre l'oxygène triplet et la molécule dans son état triple. La phosphorescence est plus couramment observée à l'état solide, ou encore à de basses températures. Ainsi, comme le niveau énergétique de  $T_1$  est plus faible que celui de  $S_1$ , plus d'énergie est dissipée. La longueur d'onde d'émission de phosphorescence subira donc un déplacement bathochrome par rapport à la fluorescence.

La très longue durée de vie de l'état  $T_1$  peut permettre l'émergence d'un autre phénomène, la fluorescence retardée. Elle est provoquée par un deuxième croisement intersystème : la transition  $T_1 \rightarrow S_0$ . Cette dernière est possible seulement si les niveaux énergétiques des deux états sont proches et qu'un apport d'énergie suffisant est fournis au système. Cette transition permet à certains composés de présenter uniquement la bande correspondant à la transition  $S_1 \rightarrow S_0$ , mais avec des temps de vie de l'ordre de celle de la phosphorescence.

Pour mieux appréhender les phénomènes émissifs, il est important de définir certaines grandeurs physiques décrivant ces événements.

Le temps de vie  $\tau$  : il décrit la durée de vie de l'état excité  $S_1$ . Les phénomènes d'émission de lumière sont eux-mêmes du même ordre de temps que l'absorption ( $\approx$  femtoseconde), la fluorescence est un phénomène plus lent, car lié à la durée de vie de l'état excité  $S_1$ . Pour des molécules organiques fluorescentes, ce temps de vie est compris entre  $10^{-10}$  et  $10^{-7}$  s, cette valeur peut être mesurée expérimentalement en mesurant la décroissance temporelle de l'intensité de fluorescence. Le temps de vie peut être décrit par l'équation suivante.

$$\tau = \frac{1}{K_r + K_{nr}}$$

Où  $\tau$  est le temps de vie décrit en seconde,  $K_r$  est la constante de vitesse associée aux phénomènes radiatifs et  $K_{nr}$  est la constante de vitesse associée aux phénomènes non-radiatifs, toutes les deux exprimés en  $s^{-1}$ .

Les constantes de vitesse  $K$  : composé de deux membres  $K_{nr}$  et  $K_r$ , ces constantes décrivent la vitesse des mécanismes radiatifs et non-radiatifs de la molécule excitée.

Le rendement quantique  $\varphi$  : il décrit l'efficacité du processus de fluorescence. Il est représenté par le nombre de photons absorbés sur le nombre de photons réémis et peut donc être décrit en fonction des constantes de vitesse :

$$\varphi = \frac{K_r}{K_r + K_{nr}}$$

La brillance  $B$  : elle est un moyen d'évaluer l'efficacité globale d'un fluorophore. Plus un fluorophore est brillant, plus il est facile de le détecter. La brillance est décrite par le produit du coefficient d'extinction molaire avec le rendement quantique de fluorescence.

$$B = \varphi * \varepsilon$$

## **II.2.2. Les désexcitations non radiatives**

### **II.2.2.1. Transfert de charge intramoléculaire**

Le transfert de charge intramoléculaire (ICT pour Internal Charge Transfer) est un phénomène qui résulte de l'augmentation de la polarité d'une molécule lors du passage à l'état excité. Ce transfert de charge est possible dans le cas de molécules possédant des groupements donneurs et attracteurs. La présence de ces deux groupements engendre un réarrangement prononcé de la densité électronique lors du passage à l'état excité. Les molécules de solvant autour du fluorophore s'adaptent à ce changement de polarité en alignant leur moment dipolaire avec celui de la molécule. Il en résulte une perte d'énergie, car la stabilité est augmentée par ce réarrangement. Ce phénomène a pour conséquence l'apparition d'une bande supplémentaire et/ou un déplacement bathochrome de la bande d'émission (Figure 1-7).

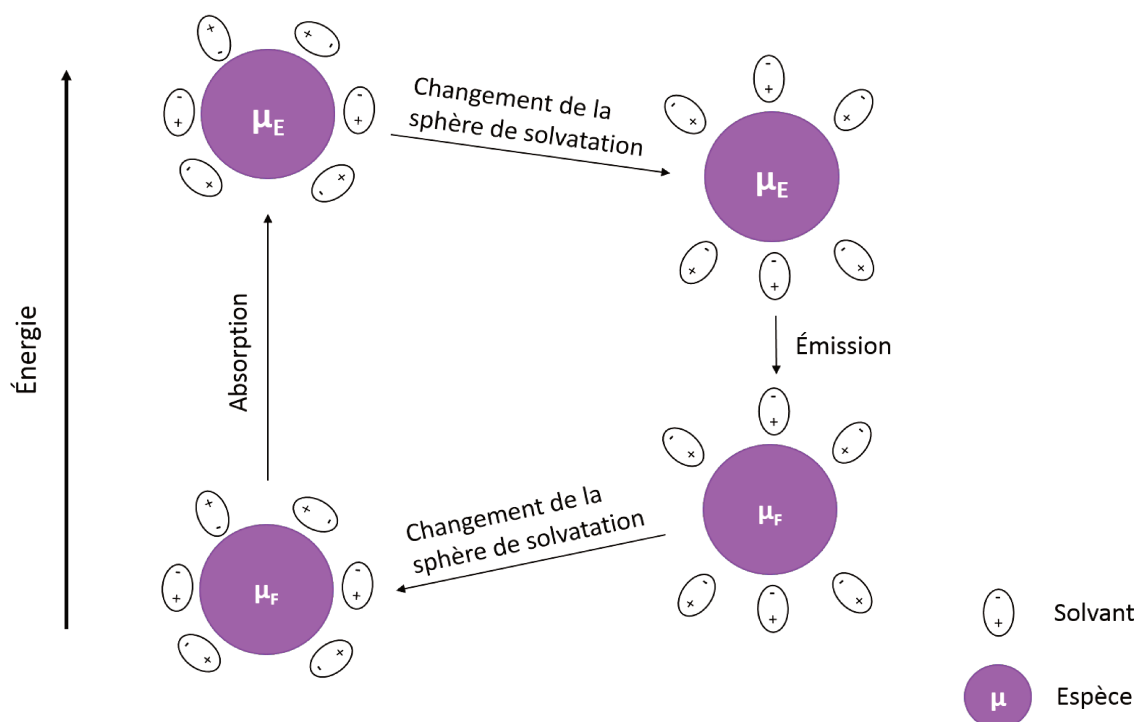


Figure 1-7 Réorganisation du solvant induit par l'ICT

Ce phénomène est fortement influencé par la nature du solvant. Un solvant polaire aura un effet plus marqué sur le transfert, car il stabilise mieux l'état excité, plus polaire. La viscosité du solvant est aussi un facteur déterminant, ainsi un solvant visqueux ne permet pas un réarrangement assez rapide des molécules de solvant, ayant pour conséquence la disparition du phénomène. Le transfert de charge intramoléculaire est une application du principe de Franck-Condon, stipulant que l'état excité est stabilisé par la solvation dans un solvant polaire. Les interactions fortes avec la sphère de solvation vont diminuer le rendement quantique de manière proportionnelle avec la polarité du solvant.<sup>[6]</sup>

D'un point de vue expérimental, un déplacement bathochrome associé à une chute du rendement quantique proportionnelle à l'augmentation de polarité du solvant sera associé avec un phénomène d'ICT. Ce phénomène est couramment appelé solvatochromisme.

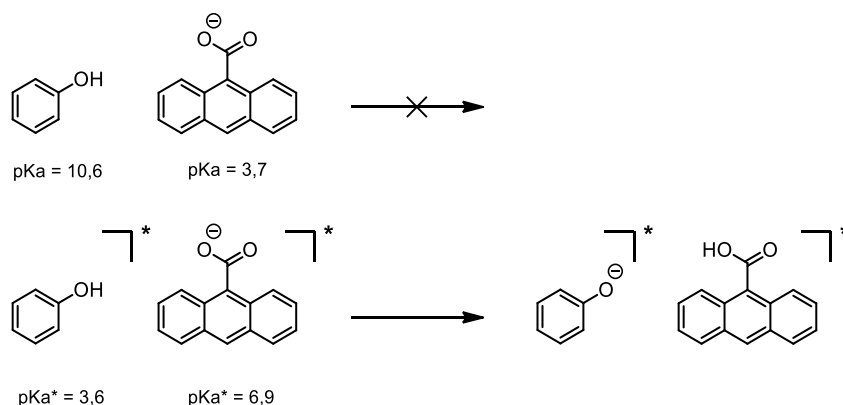
Le caractère protique du solvant est un facteur influençant le phénomène d'ICT, premièrement par leur polarité importante et deuxièmement par leur capacité à donner ou accepter une liaison hydrogène. La liaison hydrogène aura de forts effets sur les orbitales n, devenant la HOMO, et ainsi aura une forte influence sur les propriétés spectroscopiques des composés. Ces influences sont

proportionnelles à la capacité du solvant à donner des liaisons hydrogène. Ainsi, ce phénomène peut être appliqué à la détection d'eau par exemple.<sup>[7]</sup> Il y a aussi un impact sur la solubilité, les liaisons hydrogène étant un facteur solubilisant.

Les paramètres physiques du solvant jouent un rôle important dans l'émission de lumière, tel que l'agitation moléculaire par exemple. Une augmentation de la température augmente les chemins de désexcitation non-radiative, et se traduit par une diminution du rendement quantique. Au contraire, une baisse de la température permet d'observer une augmentation de l'intensité de fluorescence et des phénomènes non-observables à température ambiante, comme la phosphorescence de certains composés organiques. La viscosité du solvant est aussi un facteur déterminant. En présence de liaison aryl-aryl présentant une rotation non contrainte, une augmentation de la viscosité du solvant permet de restreindre cette rotation, et ainsi étendre le système  $\pi$  conjugué.

#### **II.2.2.2. Transfert de proton à l'état excité**

Le transfert de proton photoinduit consiste en une réaction acido-basique à l'état excité. Lorsqu'une molécule est à l'état excité, la répartition des électrons en son sein est modifiée. Cette transformation entraîne des changements de stabilité pour les bases et acides conjugués, et ainsi provoque une modification des constantes d'acidité de ces derniers. Les acides deviennent plus acides, et les bases plus basiques, favorisant de nouvelles réactions acido-basiques, impossibles à l'état fondamental. L'exemple figure 1-8 présente un couple phénol/carboxylate. Les pKa à l'état fondamental ne permettent pas d'échange de protons entre les deux espèces, mais lorsque les molécules sont à l'état excité, l'échange de protons entre les deux espèces devient favorable.



*Figure 1-8 Transfert de proton à l'état excité*

Le transfert de proton peut avoir lieu entre une molécule excitée et une molécule de solvant, ou encore se produire de manière intramoléculaire (ESIPT pour Excited State Intramolecular Proton Transfer). Lorsque le donneur et l'accepteur de proton sont reliés par un système  $\pi$  conjugué, l'échange de proton peut provoquer une délocalisation électronique au sein de la molécule (Figure 1-9). Ce phénomène permet notamment d'avoir potentiellement deux espèces différentes à l'état excité, et d'observer l'émission de fluorescence de l'une des deux formes, voire des deux simultanément. Ce phénomène permet de générer d'importants déplacements de Stokes, car l'espèce absorbant la lumière n'est pas forcément la même que celle qui émet la fluorescence. Ce type de système peut être appliqué pour la production de fluorophores avec une émission blanche : sur tout le spectre visible.<sup>[8]</sup>

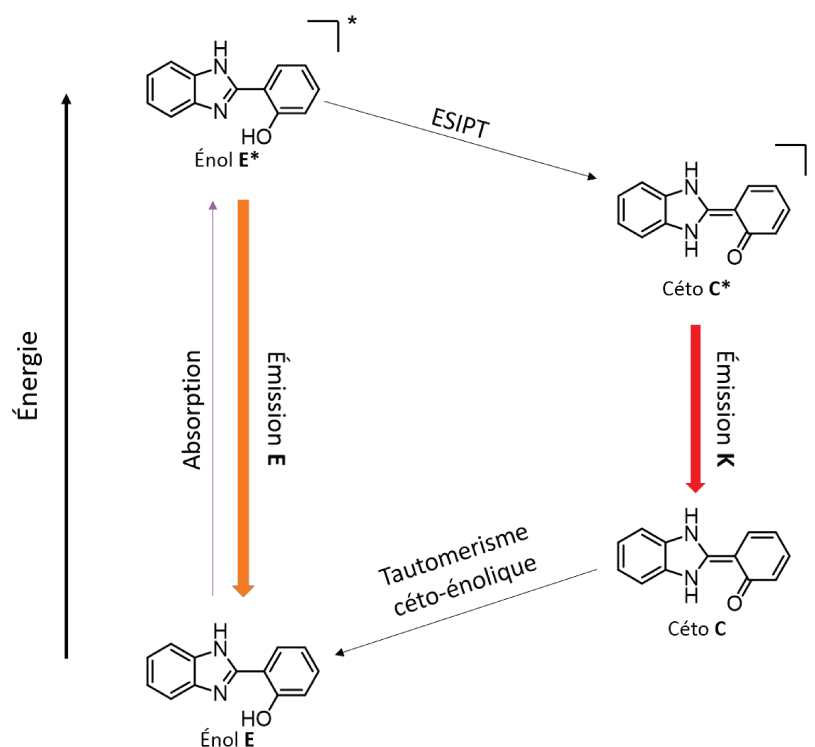


Figure 1-9 Transfert intramoléculaire de proton à l'état excité (ESIPT)

### II.2.2.3. AIE et ACQ

L'extinction de fluorescence par agrégation est appelée ACQ (pour Aggregation Caused Quenching).<sup>[9]</sup> Les molécules présentant un ACQ sont des molécules polyaromatiques planes pouvant facilement s'assembler grâce aux interactions de  $\pi$ -stacking. Le mécanisme de l'ACQ est mal connu, il semble que ce terme soit utilisé pour décrire plusieurs types d'extinction de fluorescence. Ce phénomène peut être observé en solution, soit avec grande concentration de molécule, soit par ajout d'un solvant hydrophobe, défavorisant les interactions avec le solvant (Figure 1-10). L'ACQ peut être diminuée par ajout de substituant non-plans, empêchant ainsi les interactions de  $\pi$ -stacking.

Un autre phénomène d'agrégation existe : l'émission induite par agrégation (AIE pour Aggregation Induced Emission).<sup>[10]</sup> Ce phénomène est l'inverse de l'ACQ. Lorsque les molécules sont agrégées, elles deviennent émissives. Ainsi, lorsque la molécule est en solution dans un solvant apolaire, aucune émission n'est observée. Mais lorsque de l'eau est ajoutée, des agrégats se forment et l'émission apparaît. Un exemple typique de molécule présentant ce phénomène est le tétraphényléthylène.<sup>[11]</sup> En solution diluée dans un solvant apolaire, la rotation des groupements



phényles entraîne la désexcitation non-radiative de l'état excité. À l'état solide ou agrégé, la rotation des phényles se trouve bloquée, provoquant ainsi l'émission de fluorescence du composé. La figure 1-10 montre deux molécules, une présentant un AIE et l'autre un ACQ solubilisée dans l'acétonitrile avec différentes proportions d'eau. Pour le cas de l'ACQ, l'augmentation de la proportion d'eau provoque des agrégats et donc éteint la fluorescence proportionnellement. Pour le cas de l'AIE, l'augmentation du pourcentage d'eau provoque une agrégation, empêchant la rotation de la liaison N-N, et donc une apparition de fluorescence.<sup>[12]</sup>

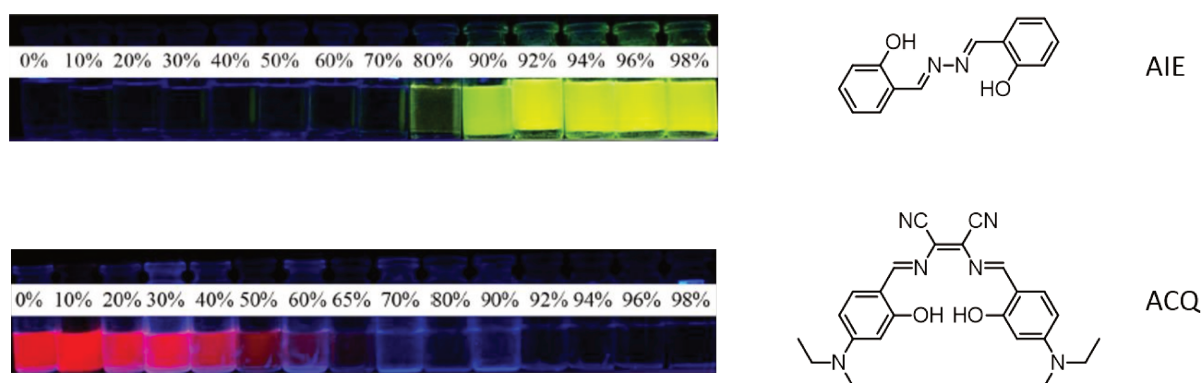


Figure 1-10 Fluorescence de solutions dans le MeCN avec différents pourcentages d'eau <sup>[12]</sup>

#### II.2.2.4. Photochromisme

Le photochromisme est un phénomène de transformation chimique réversible induite par irradiation lumineuse. Deux photochromismes sont distingués, le type T (pour Thermique) ou la transformation de A en B est induit par irradiation lumineuse. L'espèce B n'est pas stable thermiquement et se transforme en A au bout d'un intervalle de la milliseconde à la minute. Le type P (pour Photochimique), l'espèce B est stable thermiquement. Pour réaliser la transformation retour, il est nécessaire d'irradier à nouveau le composé avec de la lumière, pouvant être d'une longueur d'onde différente que précédemment. Le changement de A vers B s'accompagne d'un changement des propriétés du composé, notamment de son spectre d'absorption, mais aussi du moment dipolaire, et même des propriétés acides-bases dans certains cas. Les applications du photochromisme sont principalement dans le domaine de la chimie supramoléculaire <sup>[13]</sup> même si il existe d'autres applications comme la photopharmacologie ou encore l'optochimie. Les fonctions photochromiques y ont un rôle d'interrupteurs, de portes logiques ou encore de machines chimiques. Ce type d'activation est intéressant, car elle ne nécessite pas l'intervention de produit

chimique extérieur pour transformer la molécule. Plusieurs types de réactions peuvent avoir lieu, quatre mécanismes principaux sont connus pour les composés photochromiques :

- L'isomérisation Z/E : des composés tels que les azobenzènes ou les stilbènes peuvent, sous irradiation lumineuse, isomériser leurs doubles liaisons (Figure 1-11). Le processus d'isomérisation est négligeable à température ambiante, mais est possible à plus haute température. Il est à noter que l'utilisation des stilbènes peut être problématique, l'isomère Z peut, sous irradiation lumineuse, se cycliser et s'oxyder de manière irréversible.

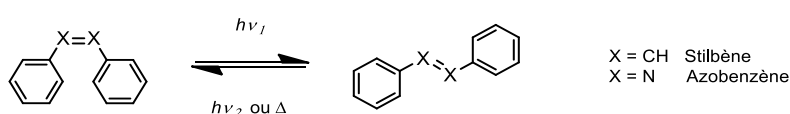


Figure 1-11 Isomérisation photoinduite de stilbène et d'azobenzène

- Électrocyclisation : des réactions d'électrocyclisation à 6 électrons  $\pi$  peuvent être observés lors d'irradiation lumineuse de dérivés diaryléthène. C'est le cas du Z stilbène, mais la réaction d'oxydation parasite conduisant au phénanthrène<sup>[14]</sup> ne permet pas une réversibilité de l'électrocyclisation. Des thiophènes substitués par des groupements méthyls en position  $\alpha$  sont utilisés pour éviter l'oxydation parasite et avoir une stabilité accrue (Figure 1-12).<sup>[15]</sup> Ils sont thermiquement stables et ne peuvent donc être convertis d'une forme à l'autre que par une irradiation lumineuse.

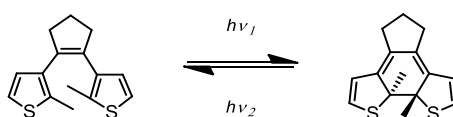


Figure 1-12 Électrocyclisation à 6 électrons  $\pi$  d'un dithiényléthène

- Rupture de liaison C-O : les spiropyranes sont des composés photochromiques capables de se transformer en mérocyanines lors de la rupture d'une liaison C-O spiranique (Figure 1-13). La transformation en mérocyanine augmente largement la polarité grâce à la formation d'un zwitterion et rend la molécule sensible au pH de l'environnement.<sup>[16]</sup> Les

mérocyanines se convertissent thermiquement en spiropyranes. Ce processus prend plusieurs minutes à température ambiante.

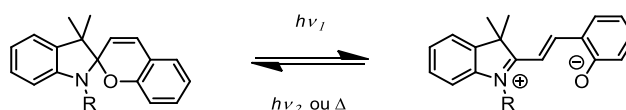


Figure 1-13 Ouverture photoinduite d'une spiropyrane en mérocyanine

- **Dimérisation** : certains composés aromatiques ont la propriété de dimériser sous irradiation lumineuse par un mécanisme de cycloaddition. C'est notamment le cas des coumarines ou de l'anthracène (Figure 1-14). La formation du dimère d'anthracène est réversible thermiquement et photochimiquement.<sup>[17]</sup> Les coumarines possèdent un photochromisme de type P, mais ce système présente tout de même une réversibilité seulement partielle due à des chemins de dégradation impliquant notamment le dégagement de CO<sub>2</sub>.<sup>[18]</sup>

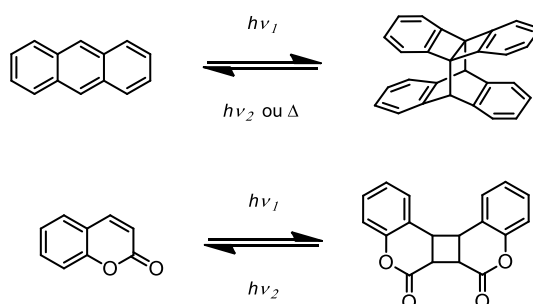


Figure 1-14 Exemples de dimérisation photoinduite

### II.2.2.5. Transfert d'électron photoinduit

Le transfert d'électrons photoinduit ou PET (pour Photoinduced Electron Transfer) est un phénomène par lequel un électron peut être transféré à partir d'un composé dans son état excité vers une molécule à l'état fondamental. Ce transfert a lieu entre un accepteur A et un donneur D d'électron, formant ainsi un état à charge séparé noté (D<sup>+</sup>A<sup>-</sup>). Le retour à l'état fondamental est non radiatif dans la plupart des couples, même s'il existe des cas dans lequel le complexe formé peut être émissif (exciplexe). Deux cas sont envisageables en fonction du potentiel redox des couples.

Le PET oxydant lorsque l'espèce excitée est donneuse d'électron et le PET réducteur lorsque l'espèce excitée est acceptrice d'électron (Figure 1-15).

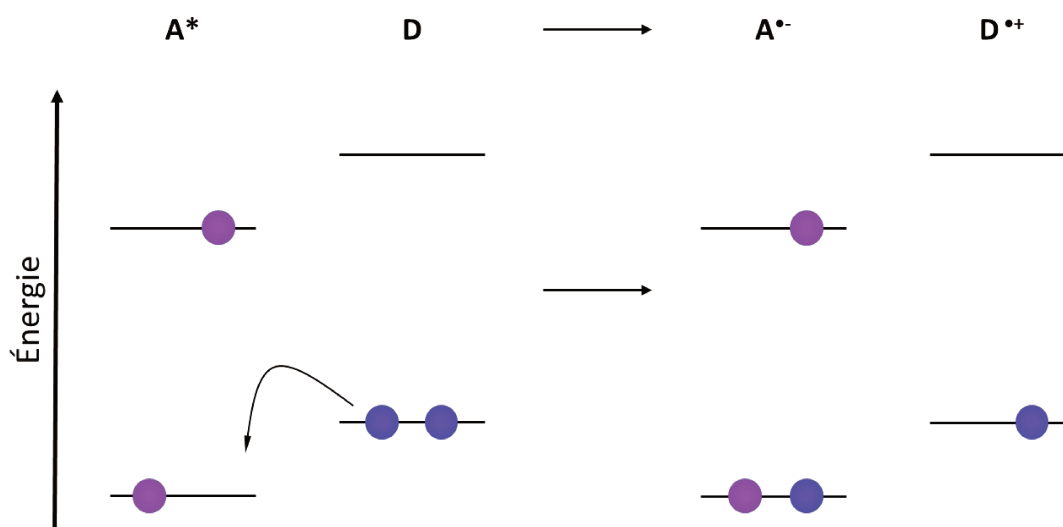


Figure 1-15 Schéma d'un transfert d'électron photoinduit réducteur

La synthèse photochimique s'appuie sur le phénomène de PET pour promouvoir la génération de radicaux.<sup>[19]</sup> Cette méthode permet la génération de radicaux dans des conditions douces, permettant un meilleur contrôle de la réactivité.

#### II.2.2.6. Excimères et exciplexes

Les excimères (pour **excited dimer**) et les exciplexes (pour **excited complex**) sont des dimères de molécules à l'état excité. Ils résultent de la collision entre une molécule à l'état excité et une molécule à l'état fondamental. Cette collision forme un dimère ou un complexe comportant les deux molécules se partageant l'énergie de l'état excité. Ils sont représentés par la notation (MM)\* pour les excimères et (DA)\* pour les exciplexes. Ces regroupements se forment par collision intermoléculaire, les paramètres tels que le solvant, la température et la viscosité ainsi que la concentration de la solution jouent un rôle majeur dans leurs formations. La polarité du solvant affecte aussi ces phénomènes. Ainsi plus le solvant est polaire, plus l'émission du complexe sera décalée vers le rouge et faible en intensité. La fluorescence est éteinte dans la plupart des solvants à haute polarité. Il existe tout de même plusieurs exemples d'exciplexes décrits comme luminescents dans l'eau.<sup>[20]</sup>

L'émission de ce type de complexes est majoritairement déplacée vers les plus basses énergies par rapport à l'émission du monomère. Pour les excimères, une fois la lumière émise, le complexe est dissocié à nouveau en deux monomères. Dans le cas des exciplexes, il peut être observé en lieu et place de l'émission, la séparation du complexe résultant en une paire ionique  $A^- D^+$ . Un cas d'école d'exciplexes est le couple diéthylaniline/anthracène.<sup>[21]</sup> Dans cet exemple, illustré figure 1-16, la diéthylaniline donne un électron à l'anthracène excité. Dans ce cas l'addition de diéthylaniline éteint la fluorescence du monomère d'anthracène qui apparaît comme une bande structurée à environ 400 nm, progressivement remplacée par la fluorescence de l'exciplexe, une bande large et peu structurée à 490 nm. Plus la concentration de diéthylaniline augmente, plus la fluorescence de l'anthracène disparaît au profit de celle de l'exciplexe.

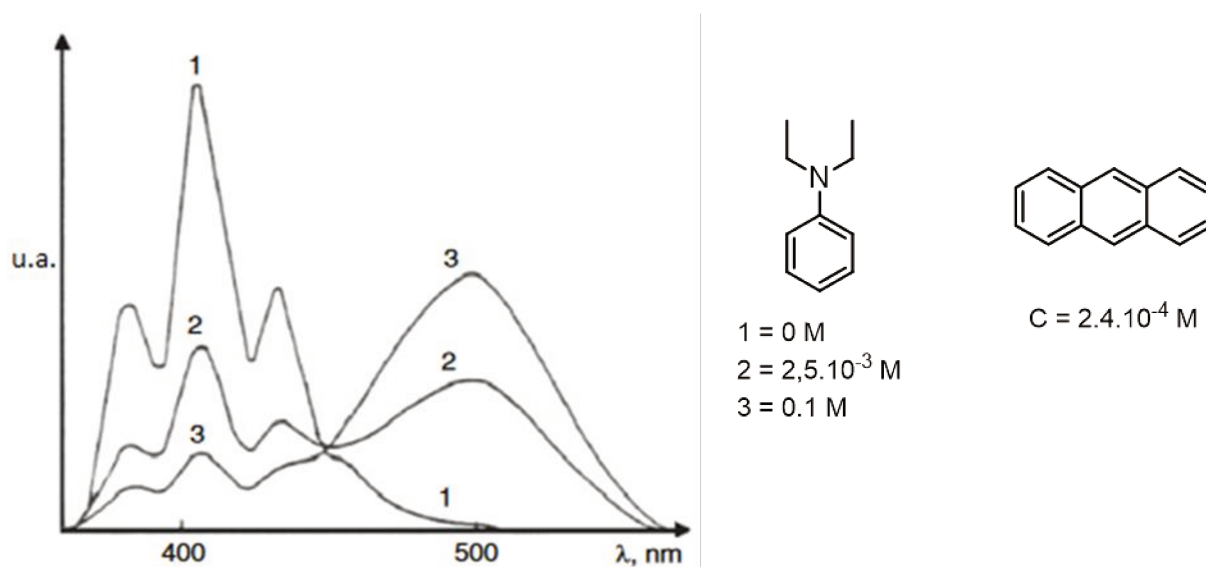
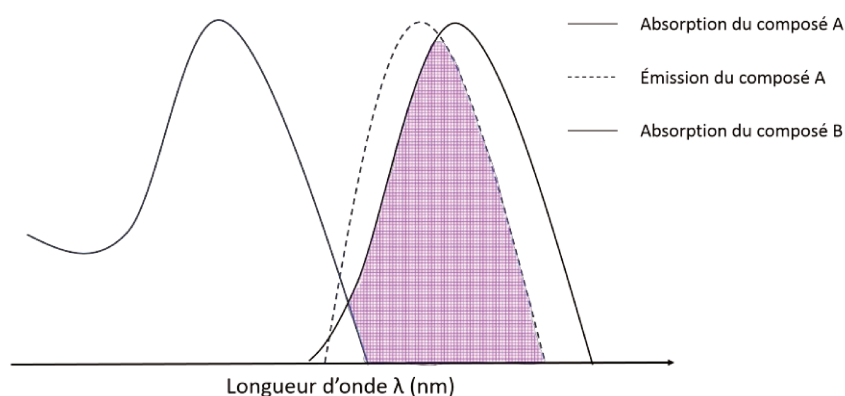


Figure 1-16 Exemple d'exciplexe d'anthracène avec différentes concentrations de diéthylaniline<sup>[21]</sup>

### II.2.2.7. Transfert d'énergie

Le transfert d'énergie est un processus d'échange d'énergie depuis un état excité. Cet échange peut être réalisé par émission d'un photon par le donneur et absorption de l'accepteur. Ce transfert d'énergie peut aussi être réalisé sans l'émission de photon, par des processus non-radiatif ;

soit par interaction coulombienne (mécanisme de Förster), soit par recouvrement orbitalaire (mécanisme de Dexter). Pour réaliser ce transfert, une des premières conditions est le recouvrement au moins partiel de la bande d'émission du donneur d'énergie avec la bande d'absorption de l'accepteur (Figure 1-17). Ce recouvrement indique que des transitions vibroniques sont de même énergie pour les deux molécules, elles sont alors dites en « résonance ». Le donneur est nécessairement une molécule fluorescente, mais l'accepteur à juste besoin d'absorber la lumière à la longueur d'onde d'émission du donneur.



*Figure 1-17 Mise en évidence du recouvrement spectral entre l'absorption et l'émission de deux composés*

### Mécanisme de Dexter

Le transfert d'énergie selon Dexter (figure 1-18), décrit en 1953, est un double transfert d'électrons par recouvrement orbitaires.<sup>[22]</sup> Les particularités de ce transfert d'électrons sont dues au recouvrement des orbitales des accepteurs et des donneurs. Ainsi, il est uniquement efficace aux distances auxquelles les orbitales se recouvrent (max 10 Å), et éteint totalement la fluorescence du donneur. Ce transfert possède aussi la particularité de peupler ou dépeupler les états triplets. En effet, ce transfert d'électrons va être influencé par les niveaux énergétiques des orbitales, rendant possible le transfert d'état triplet, ce qui est impossible par le mécanisme de Förster.

La constante de vitesse associée à ce transfert peut être exprimée selon la formule suivante :

$$k_{Dexter} = K e^{(-\beta R_{DA})}$$

avec  $K$  le facteur expérimental,  $\beta$  le facteur d'atténuation du transfert et  $R_{DA}$  la distance entre le donneur et l'accepteur

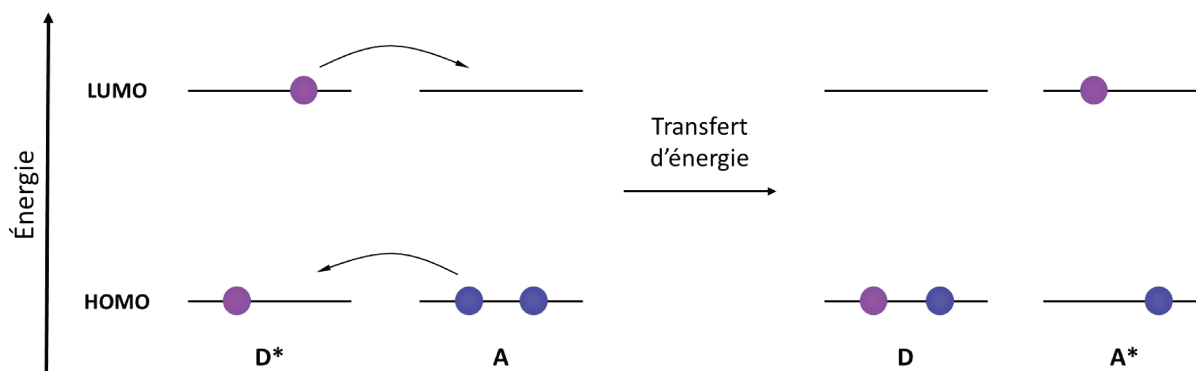


Figure 1-18 Schéma d'un transfert d'énergie selon le mécanisme de Dexter

### Mécanisme de Förster

Le transfert d'énergie par le mécanisme de Förster fonctionne par résonance entre deux dipôles (Figure 1-19).<sup>[23]</sup> Lorsque la molécule donneuse est excitée, elle crée un champ électrique par l'action de son dipôle. La molécule acceptrice peut alors entrer en résonance avec ce champ électrique, permettant alors son passage à l'état excité, accompagné par le retour à l'état fondamental de la molécule donneuse (Figure 1-19). Le mécanisme étant basé sur des interactions de champs électriques implique que son emploi peut être efficace à de très longues distances, jusqu'à 100 Å. Il est à noter que son efficacité varie très fortement avec la distance ( $1/d^6$ ). La dépendance de ce transfert d'énergie avec la distance permet à cet outil d'être très utilisé pour mesurer la taille ou la distance entre des biomolécules. En mesurant la diminution de fluorescence de la molécule donneuse, il est possible de déterminer précisément la distance entre les molécules donneuse et acceptrice.

La constante de vitesse associée à ce transfert peut être exprimée selon la formule suivante :

$$k_{\text{Förster}} = \alpha \frac{k^2 k_{rD}^0 J}{R_{DA}^6}$$

avec  $\alpha$  est une constante dépendante de la concentration et de paramètres physiques du solvant,  $R_{DA}^6$  la distance entre le donneur et l'accepteur,  $k^2$  le facteur d'orientation des dipôles (compris

entre 0 et 4),  $k_{rD}^0$  la constante de vitesse des phénomènes radiatifs du donneur et  $J$  le recouvrement spectral entre le donneur et l'accepteur.

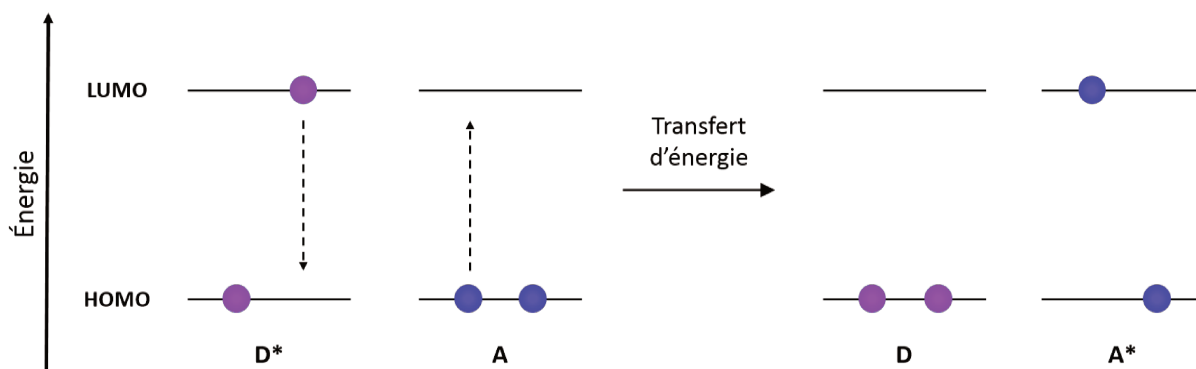


Figure 1-19 Schéma d'un transfert d'énergie selon le mécanisme de Förster

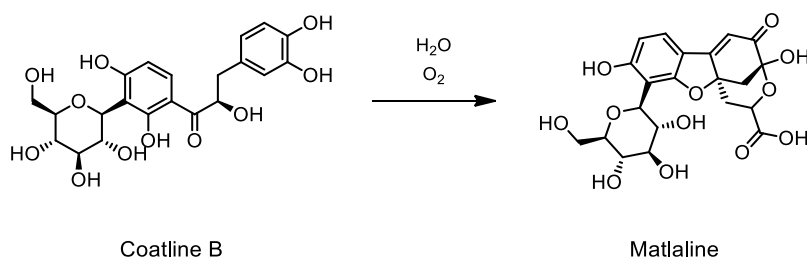
## III. Occurrence de la fluorescence

### III.1. Historique de la fluorescence

La fluorescence est, comme présentée plus tôt, l'émission de lumière accompagnant le retour à l'état fondamental d'une molécule excitée. La première mention d'un objet luminescent se retrouve dans un texte chinois de la dynastie de Song (960 – 1279). Il est question d'une relique bouddhiste brillante et diffusant une lumière vive.<sup>[24]</sup> La première trace écrite moderne faisant référence à la fluorescence provient du botaniste Nicolas Monardes et est datée de 1565. Il observa que les décoctions d'un bois du Mexique, le *Lignum nephriticum*, présentaient des reflets bleus sous certaines conditions d'éclairage. L'origine de cette fluorescence ainsi que la molécule responsable ont longtemps été inconnues. La fluorescence de cette décoction était alors utile pour vérifier que le bois n'était pas contrefait. Nous savons aujourd'hui que l'arbre autrefois appelé *Lignum nephriticum*, aujourd'hui appelé *Eysenhardtia polystachya*, contient une molécule de la famille des hydroxydihydrochalcones, la coactine B, en relativement grande quantité (1 % du poids sec). Cette molécule n'est pas fluorescente, mais en présence d'oxygène et d'eau, dans



des conditions légèrement basiques, une oxydation quantitative a lieu (Figure 1-20).<sup>[25]</sup> La molécule obtenue, la matlaline, présente une fluorescence bleue de haute intensité.



*Figure 1-20 Transformation de la coatline B en Matlaline*

D'autres décoctions végétales de différentes couleurs ont par la suite été découvertes. Par exemple, la décoction alcoolique de certaines feuilles d'arbres présente une couleur rouge lorsqu'elles sont observées à 90° de l'incidence lumineuse. Cette couleur est due à la chlorophylle présente dans les feuilles. Durant les siècles suivants, il y a peu de découvertes majeures sur la fluorescence. Les observations de décoction fluorescente sont réalisées, avec la découverte de la fluorescence du pétrole, ou encore des décoctions de bois de santal.<sup>[26]</sup> Des organismes bioluminescents sont découverts partout dans le monde.

Plusieurs matériaux luminescents sont fabriqués, comme par exemple les pierres de Bologne. Ce matériau a été découvert aux alentours de 1603 par un cordonnier italien, Vincenzo Cascariolo.<sup>[26]</sup> Les pierres ont été calcinées avec du charbon dans un four. Après calcination, lorsque la pierre est exposée à la lumière de la lune ou du soleil, elle reste brillante pendant plusieurs minutes. Ce phénomène est dû à la phosphorescence du matériau obtenu, le sulfure de baryum. Bien que les observations de différents matériaux luminescents se multiplient, l'explication du phénomène restera encore inconnue pour plusieurs siècles.

L'apparition du terme de fluorescence remonte à l'année 1852, où un célèbre article « On the Change of Refrangibility of Light » a été publié par Sir George Gabriel Stokes.<sup>[27]</sup> Dans ce papier, il fait référence à une solution de quinine qui, selon un certain angle, semble émettre une lumière bleue. Il observe même que lorsque la lumière est décomposée à l'aide d'un prisme, la solution de quinine émet de la lumière bleue lorsqu'elle est exposée au rayonnement au-delà de la lumière bleue, c'est-à-dire la lumière ultraviolette (Figure I-21 a). Il émet le postulat que ce phénomène est

lié à la dispersion de la lumière dans la solution de quinine. Pour nommer ce phénomène, il décida de fusionner deux mots : la fluorite et l'opalescence, donnant fluorescence. Le terme fluorite fait référence à un minéral composé de  $\text{CaF}_2$ , un des premiers minéraux luminescents connus (Figure 1-21 b). L'opalescence est un phénomène observé sur des hydrates de silicate (opale), qui brillent de couleurs différentes selon l'angle auquel elles sont observées (Figure 1-21 c). On sait aujourd'hui que l'opalescence est due à la diffusion de la lumière à travers les différents hydrates de silicate et que la luminescence de la fluorite est due à la phosphorescence de traces de lanthanide dans le minéral. La description complète du phénomène de fluorescence sera établie bien plus tard, notamment par Max Plank et Albert Einstein.

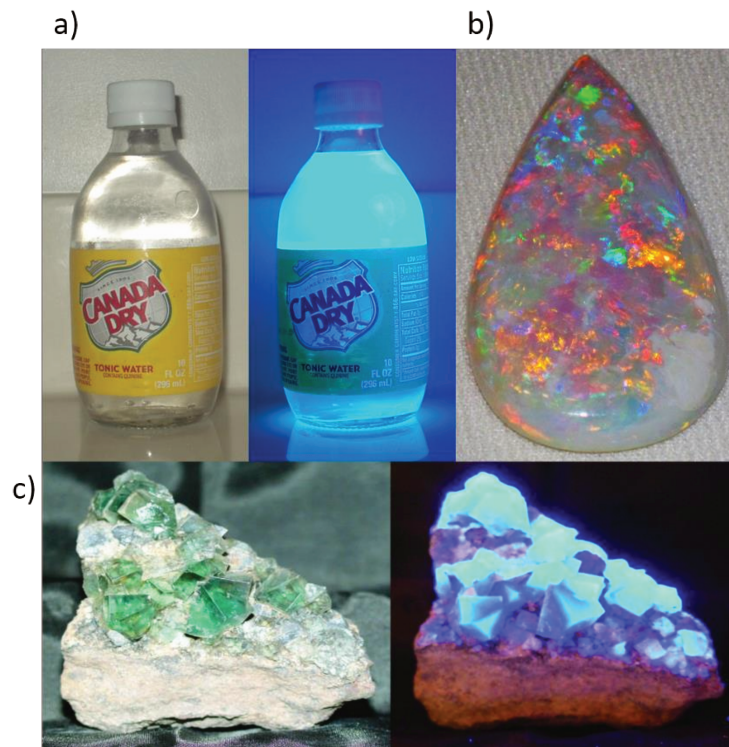


Figure 1-21 (a) Bouteille de soda sous une lumière naturelle et sous lumière UV <sup>[28]</sup>  
(b) Une opale présentant un phénomène d'opalescence <sup>[29]</sup>  
(c) Cristaux de fluorites sous une lumière naturelle et sous lumière UV <sup>[30]</sup>

Une autre découverte de cet article est que la lumière incidente est de plus haute énergie que la lumière réémise par la solution. Ce phénomène est aujourd'hui appelé le déplacement de Stokes (Figure 1-22).

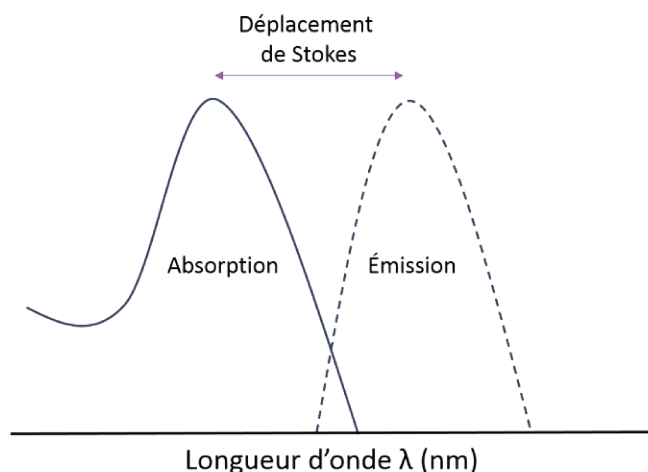


Figure 1-22 Représentation graphique du déplacement de Stokes

Peu de temps après les travaux de Stokes, les premières applications de la fluorescence commencent à émerger. Edmond Becquerel, en 1857, a théorisé la conception du tube fluorescent. Ce type de lampe, encore utilisée de nos jours, consiste en un tube recouvert de substance fluorescente. Un courant électrique excite du mercure à l'état gazeux, émettant ainsi une lumière ultraviolette, absorbée ensuite par les molécules fluorescentes du tube. La lumière émise par ces prototypes n'était pas encore assez intense pour une application large. Les tubes fluorescents utilisés de nos jours utilisent des ions de terre rare telle que  $\text{Eu}^{\text{II}}$ ,  $\text{Eu}^{\text{III}}$  et  $\text{Tb}^{\text{III}}$ . Plusieurs applications pratiques virent aussi le jour à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle. Göppelsröder rapporte en 1868 l'utilisation d'un dérivé de 3-hydroxyflavone, le morin, pour détecter des ions aluminium (Figure 1-23).<sup>[31]</sup> Le morin n'est pas fluorescent en solution, mais avec la présence de sels d'aluminium, l'intensité de fluorescence augmente drastiquement.

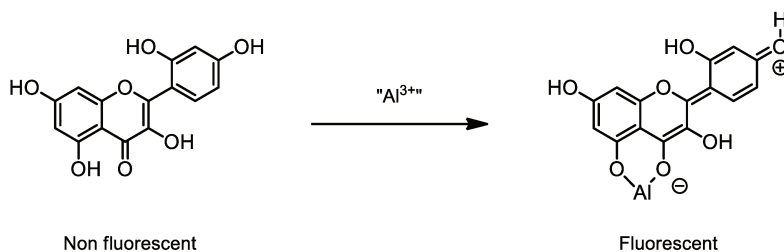
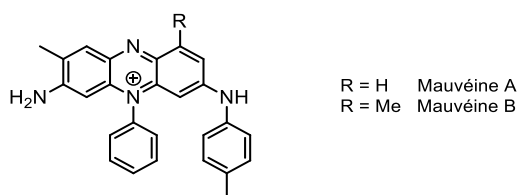


Figure 1-23 Complexation d'aluminium III par le morin, une hydroflavone

La première synthèse d'un composé fluorescent remonte à l'année 1856. Sir William Henry Perkin cherchait un moyen de synthétiser de la quinine à partir d'aniline issue de goudron de houille. Lors de l'oxydation d'un mélange d'aniline et de toluidine par du dichromate de potassium, il obtint une poudre noire qui, solubilisée dans l'alcool, présentait une couleur violette. Le composé ainsi obtenu, la mauvéine, fut la première molécule fluorescente synthétisée.<sup>[32]</sup> Cette découverte va mettre en place les bases de l'industrie chimique moderne. Avant cette découverte, tous les pigments étaient extraits de la faune ou de la flore. Cette invention permit l'apparition de nouvelles couleurs ainsi que la diminution drastique des coûts de production des pigments textiles. La structure exacte de la mauvéine n'a pas été élucidée avant 1994. Elle l'a été grâce à des analyses de spectrométrie de masse, ainsi que par RMN 2D.<sup>[33]</sup> Il s'agit d'un mélange de deux composés, issue de la condensation de deux molécules d'aniline, une de p-toluidine et une d'o-toluidine pour le composé majoritaire, la mauvéine A. La différence avec la mauvéine B est le remplacement d'une molécule d'aniline par une d'o-toluidine (Figure 1-24).



*Figure 1-24 Structure du premier pigment synthétique : la mauvéine*

Le nouvel essor apporté par la synthèse de ce premier composé a donné naissance à toute l'industrie chimique moderne. Avec elle les synthèses de nombreuses familles de molécules organiques fluorescentes furent développées.

## III.2 La fluorescence au quotidien

Les molécules fluorescentes et les recherches qui y sont associées sont des domaines de pointe. Elles se retrouvent principalement pour le marquage biologique, les panneaux solaires ou encore dans les LED organiques. Les applications de la fluorescence au quotidien ne sont néanmoins pas en reste.

Les azurants optiques sont une classe de molécules fluorescentes utilisées pour « blanchir » le blanc. Depuis très longtemps les artisans ont été confrontés à la problématique du blanc. En effet, la grande majorité des blancs naturels présentent des imperfections jaune ou rose. Dans l'antiquité, déjà deux blancs étaient distingués : *candidus* et *albus*. *Candidus* correspond au blanc parfait et étincelant, *albus* correspond au blanc naturel, pur et nuancé.<sup>[34]</sup> Cette distinction souligne déjà à l'antiquité la volonté d'obtenir un blanc « plus blanc que blanc ». Les azurants optiques sont des molécules fluorescentes bleues, absorbant de la lumière ultraviolette. Ils sont utilisés sur des papiers ou des lessives pour permettre d'obtenir un blanc visuellement plus pur. Le blanc, pour l'œil humain, correspond à un mélange de l'ensemble du spectre visible. Or, les fibres constituant des tissus et du papier, notamment issues de la cellulose, absorbent légèrement dans la gamme du bleu. Cette absorption leur donne une teinte jaune. L'ajout d'un composé fluorescent émettant dans le bleu permet par addition de couleur d'obtenir un blanc plus éclatant.

Les azurants n'ont pas une grande durée de vie, ils se dégradent rapidement à la lumière du aux phénomènes de photoblanchiment. Pour que le tissu blanc garde toujours un blanc éclatant, il faut renouveler souvent l'ajout d'azurant. C'est pourquoi la plupart des lessives contiennent un pourcentage d'azurant optique dans leur composition, afin qu'à chaque lavage, la couche d'azurant puisse être renouvelée.<sup>[35]</sup> De nombreux azurants sont décrits dans la littérature, mais industriellement, deux azurants sont prédominants : le DSBP et le DAS 1 (Figure I-25).

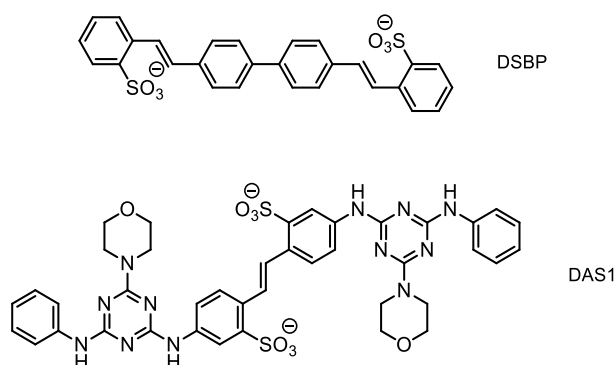
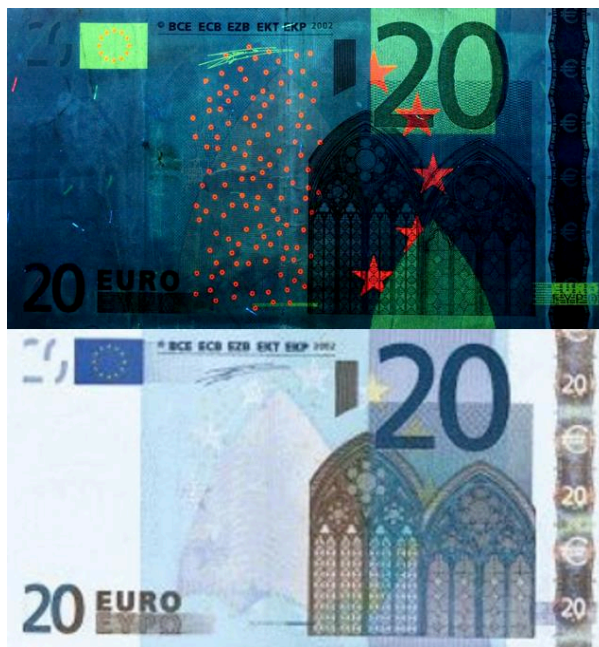


Figure 1-25 Structures de deux azurants optiques utilisés dans la lessive. Le DAS1 (pour 4,4'-bis[4-anilino-6-morpholino-1,3,5-triazin-yl]amino]stilbène-2,2'-disulfonate) et le DSBP (pour 4,4'-bis(2-sulfostyryl)biphényl)

La structure de ces fluorophores comporte plusieurs groupements sulfonates. Cela leur permet de mieux interagir avec la cellulose afin de se fixer et d'avoir une meilleure solubilité dans l'eau.<sup>[36]</sup>

Les billets de banque représentent une autre application de la fluorescence au quotidien. En effet, placé sous une lumière UV, des motifs fluorescents apparaissent. Ces encres représentent une sécurité supplémentaire pour empêcher la contrefaçon de la monnaie (Figure 1-26).



*Figure 1-26 Billet de 20 euro sous lumière ultraviolette*

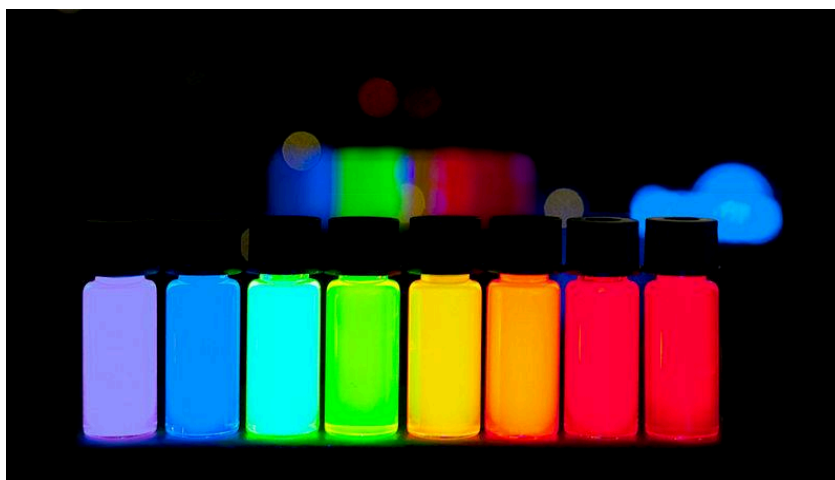
Les billets de banque sont marqués à l'aide d'encres fluorescentes spécifiques. Ces encres sont le plus souvent constituées de molécules luminescentes inorganiques ou organométalliques, leur signature visuelle étant très difficile à imiter. Les quantum dots, ainsi que les complexes de lanthanides sont les fluorophores les plus utilisés pour cette application.<sup>[37]</sup>

Les billets de banque ne sont pas les seuls produits à être protégés à l'aide d'encres fluorescentes. Selon les pays, certains documents officiels et financiers sont protégés par diverses encres. Elles se retrouvent aussi pour protéger des produits contrôlés par l'état comme l'alcool ou encore le tabac.

La fluorescence se retrouve également dans les écrans dits OLED (pour Organic Light Emitting Device) dans lequel la lumière est émise par des molécules fluorescentes. Cette technologie permet d'obtenir de meilleurs contrastes, des lumières plus naturelles ainsi qu'un coût environnemental moins élevé. Les molécules fluorescentes se retrouvent aussi dans certaines technologies de panneaux solaires. Les cellules solaires organiques possèdent l'avantage d'être plus légères, moins polluantes et peuvent être transparentes.

## IV. Les fluorophores

Ils existent énormément de structures différentes pour les fluorophores. On peut distinguer trois grands groupes qui varient par la nature des atomes constituant le système fluorescent : les systèmes inorganiques, organométalliques et organiques. Les travaux réalisés durant cette thèse se sont concentrés sur les fluorophores organiques. Les molécules luminescentes inorganiques et organométalliques existent et sont nombreuses, la grande majorité fonctionne par des mécanismes différents de la fluorescence. En effet, la plupart des complexes organométalliques émettent de la lumière fonctionnent par phénomène de phosphorescence. Ceci est dû à la présence d'un atome lourd, augmentant le couplage spin-orbite, et ainsi la probabilité de croisement intersystème, ainsi qu'aux ligands qui permettent de transférer de l'énergie vers le centre métallique (LMCT ou MLCT). De par leurs longs temps de vie, ces complexes trouvent des applications dans l'imagerie médicale en temps résolu, ainsi que dans le domaine du photovoltaïque.<sup>[38]</sup>



*Figure 1-27 Solution de quantum dots de différentes tailles sous une lumière UV<sup>[39]</sup>*

Les quantum dots constituent un système luminescent inorganique. Ce sont de petits semi-conducteurs, d'une taille de quelques nanomètres, constitués d'un alliage métallique et ce structurant de manière similaires aux atomes, avec un noyau et une couche externe. Ils sont souvent considérés comme des atomes artificiels. Leurs propriétés photophysiques sont liées à la



taille des particules. La longueur d'onde de la luminescence de ces systèmes dépend uniquement du diamètre de « l'atome ». Ainsi, plus le diamètre est grand, plus les longueurs d'onde d'émissions sont décalées vers le rouge (Figure 1-27). Les quantum dots fonctionnent de façon analogue aux fluorophores organiques. Lors de l'excitation, un électron est promu vers la bande de conductance, lors de son retour vers la bande de valence, il émet un photon. La longueur d'onde du photon dépend de la différence énergétique entre les deux bandes. Les quantum dots ont de nombreuses applications concrètes, comme le marquage biologique<sup>[40]</sup>, le photovoltaïque<sup>[41]</sup>, les QD-LED (Quantum Dots LED)<sup>[42]</sup> et les qubits (bits quantique)<sup>[43]</sup>.

## IV.1. Les fluorophores organiques

Les fluorophores organiques constituent le plus grand des trois groupes. Depuis leur découverte à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, d'innombrables molécules organiques fluorescentes ont été synthétisées. Ces molécules possèdent la particularité d'être constituées d'un ou plusieurs groupements chromophoriques (groupement pouvant absorber la lumière). Ces groupements sont constitués d'enchaînements de doubles liaisons et/ou de cycles (hétéro)aromatiques, étant donné que, énergétiquement, ce sont les électrons  $\pi$  qui interagissent avec la lumière visible pour permettre l'absorption. La grande variété des fluorophores permet des applications variées, que ce soit dans le domaine de la biologie pour des marquages<sup>[44]</sup> ou la détection d'analyte<sup>[45]</sup>, ou encore dans le domaine de l'optoélectronique, avec les panneaux solaires<sup>[46]</sup> ou les dispositifs OLED<sup>[47]</sup>.

### IV.1.1 Naturels

Les fluorophores naturels sont d'un grand intérêt. La nature est une source d'inspiration infinie pour les chimistes, notamment grâce à la grande diversité des molécules rencontrées chez les organismes vivants. Plusieurs exemples sélectionnés vont être présentés dans la suite de ce chapitre.

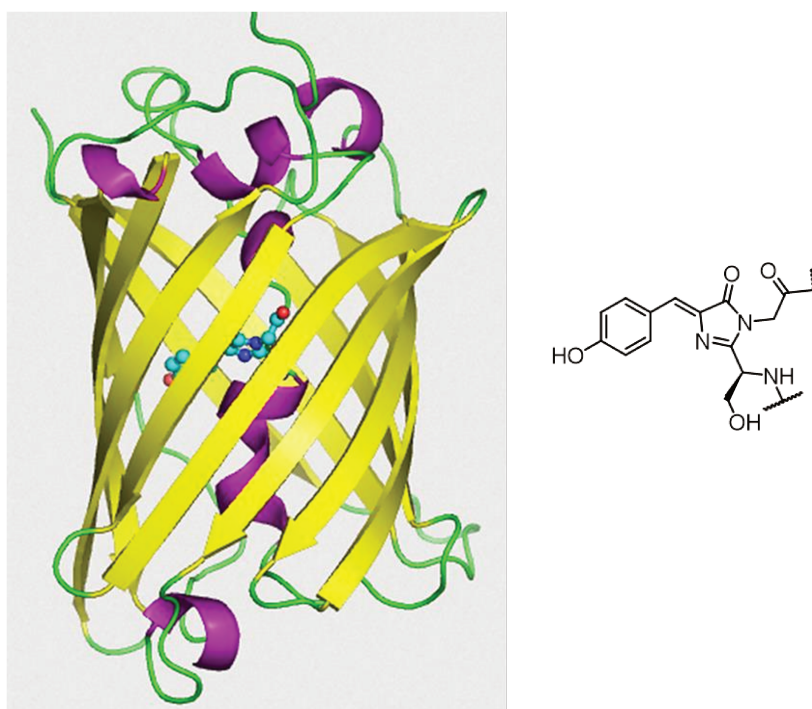
#### IV.1.1.1 GFP (Green fluorescent protein)

La GFP est une protéine fluorescente de couleur verte. Cette protéine se retrouve dans une méduse appelée *aequorea victoria* originaire des côtes ouest d'Amérique du Nord. Dans la méduse, la



fluorescence verte de la GFP est provoquée par une cascade bioluminescente mettant en œuvre une autre protéine, l'aequorine. Cette dernière en réagissant avec des ions calcium, émet une lumière bleue qui est transférée à la GFP qui émet à son tour une lumière verte par un mécanisme de type BRET (Bioluminescence Resonance Energy Transfert).<sup>[48]</sup> Les découvertes de la GFP ainsi que sa structure et son fonctionnement ont valu à Osamu Shimomura, Martin Chalfie et Roger Tsien le prix Nobel de chimie en 2008.

Le mécanisme de fluorescence de la GFP est dû à présence d'un fluorophore enfermé à l'intérieur de la structure de la protéine. Cette « cage », constituée de feuillets  $\beta$  permet au fluorophore d'évoluer dans un environnement contrôlé et apolaire, ce qui évite l'extinction de fluorescence. Le fluorophore au cœur de la protéine résulte de la condensation de trois acides aminés préorganisés : une tyrosine, une serine et une glycine (Figure 1-28). Il est à noter que deux formes existent, l'une neutre et l'autre anionique, excités respectivement à 395 et 475 nm et émettant à 504 nm.<sup>[49]</sup>



*Figure 1-28 Structure quaternaire de la GFP et représentation du chromophore actif*

Depuis la découverte de la structure de la protéine dans les années 60, de nombreux groupes ont réalisé des modifications du fluorophore, permettant ainsi d'obtenir différentes couleurs,

notamment du bleu et du jaune. Ces modifications ont été obtenues en modifiant la série d'acides aminés impliqués dans la formation du fluorophore.

La principale application de la GFP (et des autres protéines fluorescentes issues du même squelette) est l'imagerie médicale et l'étude des biomolécules. Lorsque la GFP est encodée ou greffée à une autre protéine, elle va permettre de suivre son cycle de vie grâce à l'observation de la fluorescence de la GFP.<sup>[50]</sup>

#### **IV.1.1.2. Flavonols**

Les flavonoïdes sont une classe omniprésente de métabolites secondaires du règne végétal. Leur structure générale est constituée de trois cycles, deux sous-unités benzéniques (A et B) et un noyau pyrane (C) (Figure 1-29). L'acide aminé phénylalanine est le réactif de départ du processus métabolique conduisant à la biosynthèse des dérivés de flavonoïdes. Or, cet acide aminé n'est pas produit par les animaux, mais uniquement par les plantes, expliquant la faible occurrence de ces métabolites chez les animaux.<sup>[51]</sup> Les principaux membres de la famille des flavonoïdes sont présentés figure 1-29. Cette famille de composé, de par la grande diversité structurale rencontrée, constitue la principale classe de composés phénoliques naturels. Elles constituent une grande partie des pigments dans le règne végétal et possèdent des propriétés médicinales remarquables. Les propriétés médicinales des flavonoïdes sont aussi variées que leurs structures, avec des activités anti-inflammatoires, anti-diabétique, anti-cancéreuses, neuroprotective, etc.<sup>[52]</sup>

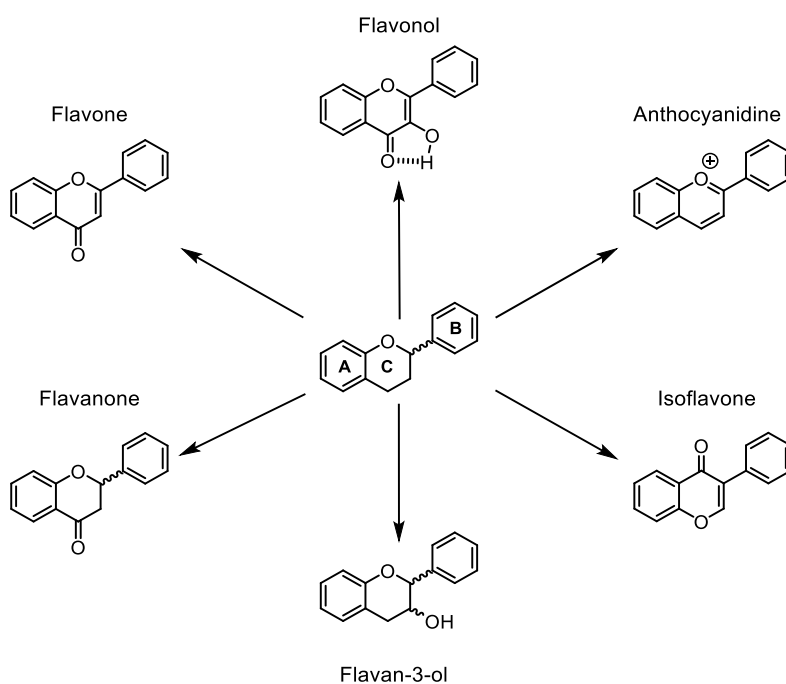


Figure 1-29 Structures des principaux flavonoïdes

Les flavonols sont une sous-catégorie des flavonoïdes. La présence d'une cétone avec groupement émol en alpha sur le cycle pyranique C permet une liaison hydrogène intramoléculaire forte. Cette liaison donne lieu à des propriétés spectroscopiques singulières. Lors de l'absorption de ces composés, la transition  $\pi \rightarrow \pi^*$  s'accompagne d'un transfert de charge à l'état excité ainsi que d'un ESIPT entre l'hydroxy en position 3 et la cétone en position 4. Ce qui se traduit par une émission duale de la forme tautomère et de la forme normale (Figure 1-30).

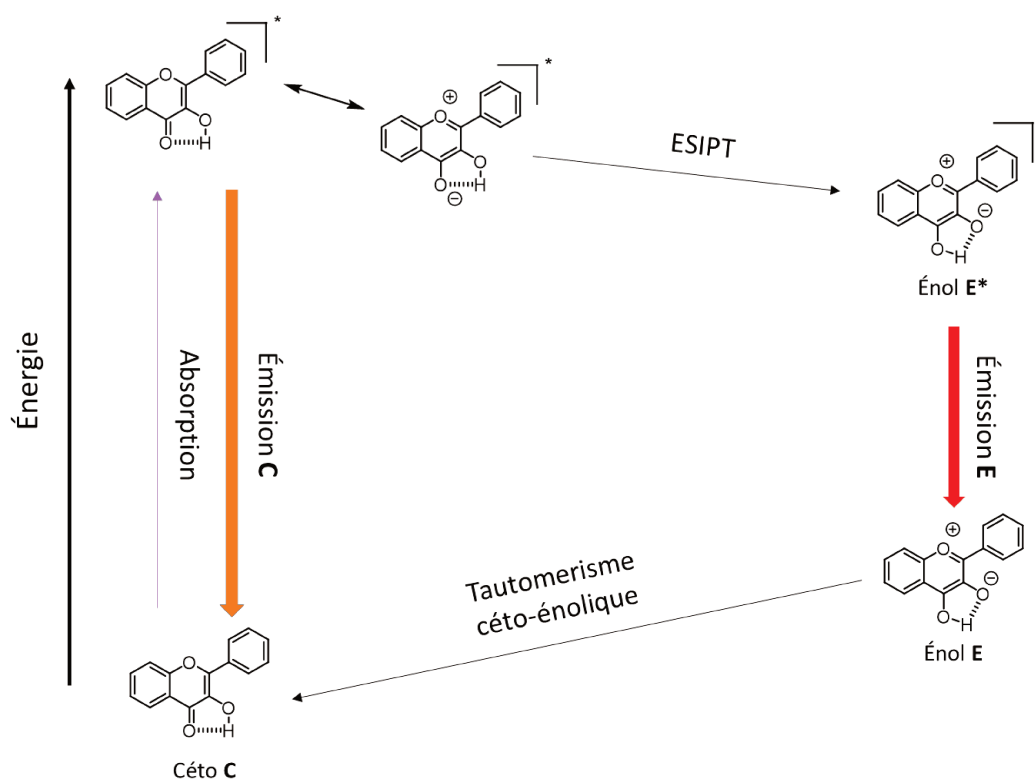


Figure 1-30 Phénomène d'ICT et d'ESIPT sur un flavonols à l'état excité

Les flavonols sont des fluorophores très sensibles à leurs environnements. Cette propriété leur permet de nombreuses applications dans le domaine du marquage biologique. Ainsi, certains dérivés de flavonols peuvent être utilisés pour marquer des membranes cellulaires et déterminer leur environnement proche, ou encore suivre des changements conformationnels de protéines.<sup>[53]</sup> Les résultats peuvent être lus en mesurant la différence de ratio entre les deux formes C et E, et ainsi permettre de déterminer quel est l'environnement direct de la sonde (Figure 1-31).

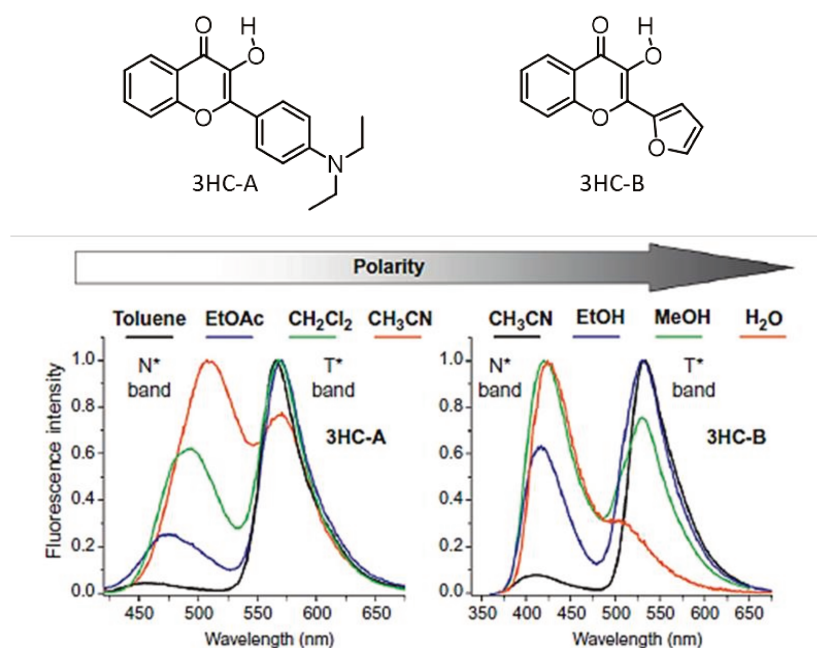


Figure 1-31 Deux sondes flavonols sensibles à l'environnement <sup>[53]</sup>

Les deux flavonols présentés figure 1-31 montrent une grande sensibilité de leurs bandes d'émission à la polarité (échelle  $E_{30}$ )<sup>[54]</sup> et à la proticité du solvant. L'état N\* est favorisé sur 3HC-A, ceci est dû à la présence du groupement diéthylamino, substituant très donneur sur le cycle B. L'augmentation de la polarité du solvant favorise cet état, qui est éteint dans les solvants protiques. À l'inverse, la molécule 3HC-B, possède un substituant moins polaire qui lui permet d'être utilisé dans les solvants protiques et polaires.

#### IV.1.1.3. Coumarines

Les 2H-chromène-ones ou coumarines sont une classe de composés naturels dérivés du squelette des flavonoïdes. Les coumarines présentent de nombreuses activités biologiques. Par exemple, le Psoralène, une furanocoumarine, présente une activité photosensibilisante utilisée dans certaines thérapies contre le psoriasis ou le cancer de la peau. Un autre exemple de coumarine avec d'importantes activités biologiques est la warfarine, un puissant anticoagulant très utilisé en médecine (Figure 1-32)

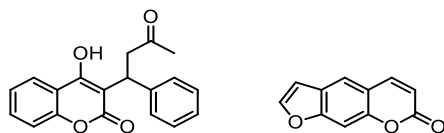


Figure 1-32 Structures de deux coumarines d'importances médicales : la Warfarine (à gauche) et le Psoralène (à droite)

Les coumarines non substituées ne présentent quasiment aucune fluorescence<sup>[55]</sup>, une substitution de la position 7 (Figure 1-33) par un groupement riche en électrons permet l'apparition d'un phénomène d'ICT. Ainsi, la plupart des coumarines naturelles et synthétiques présenteront un phénol ou une aniline en position 7. Cette caractéristique rend les coumarines très sensibles à leurs environnements. De plus, de hauts rendements quantiques de fluorescence et une émission modulable à travers le spectre visible permettent aux coumarines de nombreuses applications : azurants optiques<sup>[56]</sup>, colorants lasers<sup>[57]</sup> ou encore la détection chimique<sup>[58]</sup>. La détection chimique est l'application la plus répandue. Des centaines d'exemples de coumarines substituées existent pour la détection d'analytes comme les anions, les cations métalliques ou encore les ROS (Reactive Oxygen Species). Plusieurs exemples sont présentés figure 1-33 : le mercure interagit avec le groupement éther de vinyle pour libérer le phénol, le cyano réagit par addition sur l'accepteur de Mickael dicyanovinylène et les ions ClO<sup>-</sup> permettent l'oxydation des positions 3 et 4.

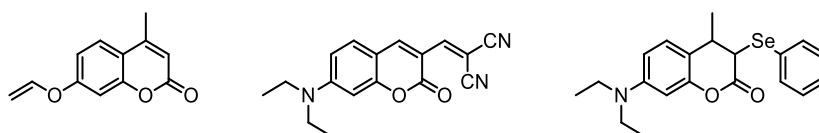
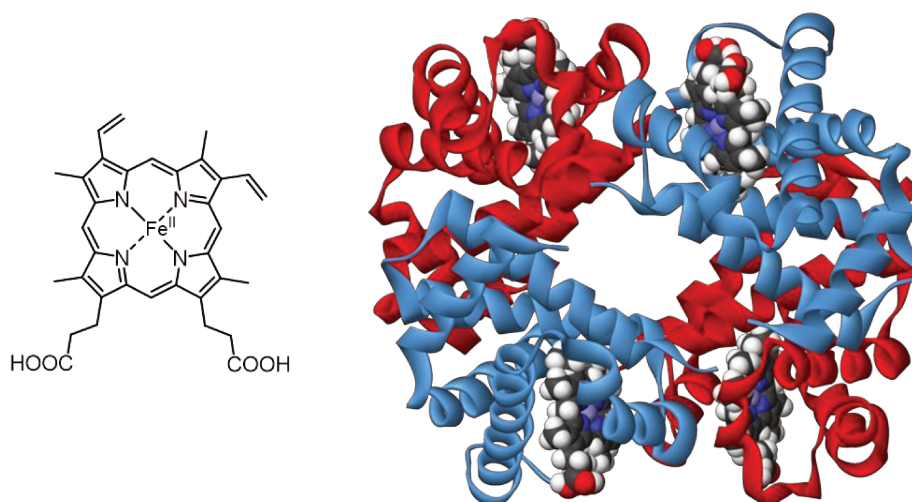


Figure 1-33 De gauche à droite, détection de  $Hg_2^+$ ,  $CN^-$ ,  $HClO^-$ ,<sup>[58]</sup>

#### IV.1.1.4. Porphyrines

Les porphyrines sont une classe de composés naturels hétéro-macrocycliques. Elles sont composées de quatre unités pyrroliques connectées entre elles en position  $\alpha$  par des ponts méthines. Ce sont des molécules particulièrement répandues chez les organismes aérobies. Chez l'homme, cette structure est principalement présente dans le sang où elle permet le transport de gaz dans l'organisme. Dans le corps humain, la porphyrine qui permet le transport du dioxygène est l'hème qui est contenue dans l'hémoglobine (Figure 1-34).



*Figure 1-34 Structure de l'hémoglobine, et de la principale porphyrine la constituant, l'hème<sup>[59]</sup>*

Une des propriétés principales des porphyrines est leur capacité à complexer différents métaux dans leur cavité centrale qui leurs attribuent différentes propriétés en fonction de l'atome. Par exemple la chlorophylle, qui est aussi une porphyrine, complexe un atome de magnésium en son cœur, contrairement à l'atome de fer présent dans l'hème. Elle ne transporte pas l'oxygène, mais est un élément essentiel de la photosynthèse chez les plantes.

Le précurseur de la biosynthèse des porphyrines dans le corps est l'acide  $\delta$ -aminolévulinique (5-amino-4-oxopentanoic acid). Il est aussi utilisé dans le domaine du marquage in vivo, car il va provoquer une accumulation de protoporphyrine IX, qui est hautement fluorescente. Cet aspect le rend notamment utile pour le guidage en chirurgie.

#### **IV.1.1.5. Carboline**

Les carbolines sont une classe d'alcaloïdes dérivés du noyau indole. Ce sont des métabolites secondaires des plantes, mais elles se retrouvent aussi de manière endogène chez les animaux, principalement dans le cerveau. Les carbolines sont constituées d'un indole fusionné avec une pyridine en positions 2 et 3 de l'indole. Quatre isomères de positions se distinguent :  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  et  $\gamma$  (Figure 1-35).

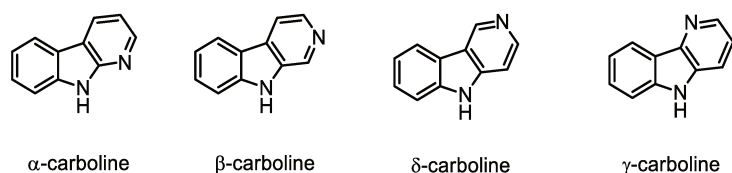


Figure 1-35 Structures des quatre isomères de carboline

Les  $\beta$ -carbolines sont les isomères les plus répandus, cette prédominance est due à la condensation d'un acide aminé, le tryptophane avec un aldéhyde. Il est estimé qu'un quart de tous les alcaloïdes serait issu du noyau carboline.<sup>[60]</sup> Les  $\beta$ -carbolines se distinguent aussi par leurs nombreuses activités biologiques<sup>[61]</sup>, ainsi que par leurs signatures hautement fluorescentes. Non fonctionnalisées, elles sont des émetteurs bleus, mais il est possible de moduler leurs propriétés avec une fonctionnalisation appropriée. Les  $\beta$ -carbolines sont d'ailleurs en partie responsables de la fluorescence des scorpions.<sup>[62]</sup> Dans l'exemple figure 1-36, un dérivé de  $\beta$ -carboline est utilisé pour la détection d'eau dans des échantillons.<sup>[63]</sup> Cette sonde est ratiométrique et permet de mesurer des concentrations d'eau de 0,1 wt% à 20 wt%. Elle fonctionne tout d'abord par décomplexation de l'atome de bore, puis par l'établissement de différents réseaux de liaisons hydrogènes autour de l'atome d'azote de la pyridine. Ces différentes interactions permettent d'observer des modifications dans le spectre d'émission de la molécule.

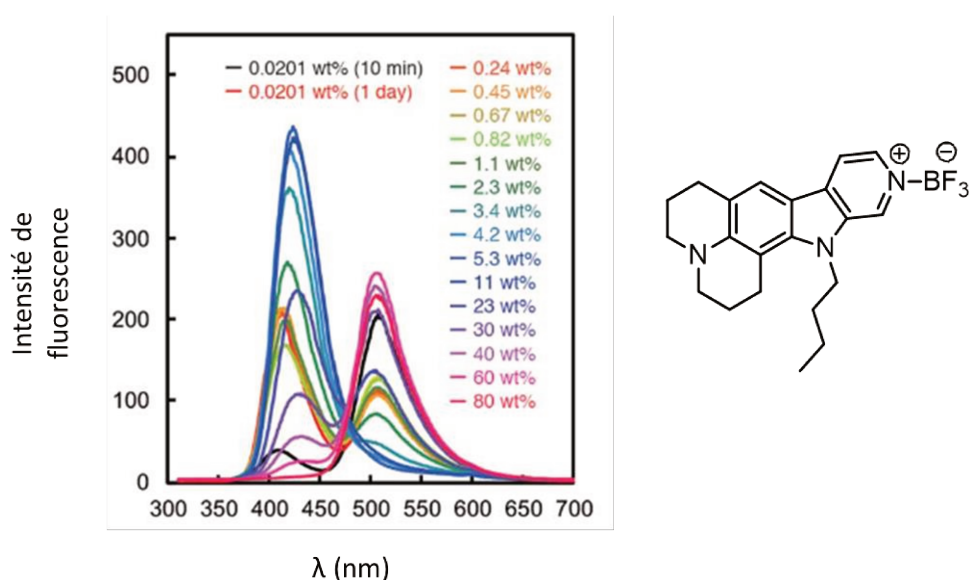


Figure 1-36 Sonde à base de  $\beta$ -carboline pour la détection d'eau. Spectre d'émission enregistré dans l'acétonitrile ( $\lambda_{\text{exc}} = 302$ ) avec différentes quantités d'eau <sup>[63]</sup>



Les propriétés pharmacologiques des  $\beta$ -carboline sont très étudiées, mais pas leurs propriétés optiques. La dernière partie de ces travaux est consacrée à l'étude systématique de dérivés de  $\beta$ -carboline.

### IV.1.2. Synthétiques

Comme décrit précédemment, le premier fluorophore synthétique, la fluorescéine, a été synthétisé il y a plus de 100 ans. Dès lors, la recherche sur le sujet n'a cessé de s'intensifier. Il existe à ce jour un très grand nombre de familles de fluorophores synthétiques. La suite de ce chapitre propose de présenter trois familles de fluorophores parmi les plus répandues.

#### IV.1.2.1. Cyanines

Les cyanines sont une classe de fluorophores synthétiques. Elles sont constituées d'une chaîne carbonée  $\pi$  conjuguée avec un nombre impair de carbones connectant deux groupements, un électro donneur et un électro accepteur (Figure 1-37).<sup>[64]</sup>

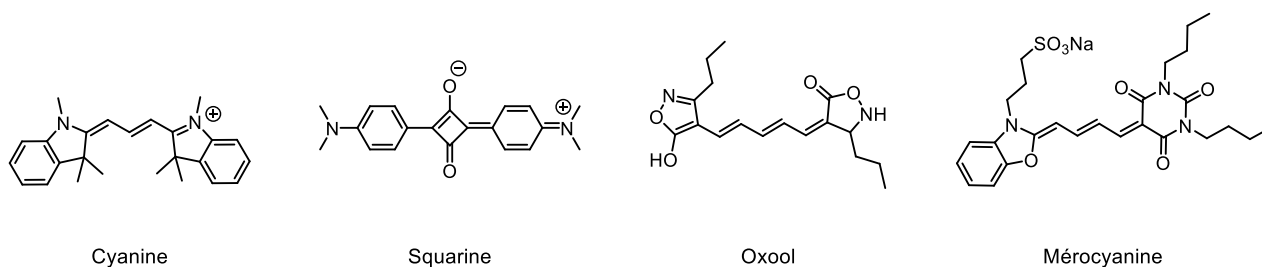


Figure 1-37 Différents exemples de molécules de la famille des cyanines

Les cyanines peuvent être classées en fonction du nombre de carbones entre les deux hétérocycles : les monométhines, les triméthines, les pentaméthines et les hépatméthines. L'allongement de la chaîne d'une double liaison entraîne un déplacement bathochrome d'environ 100 nm ; cela permet d'obtenir un contrôle précis sur les longueurs d'onde d'absorption et d'émission. Les cyanines peuvent ainsi couvrir tout le spectre UV-visible, et même du proche infrarouge. Les cyanines possèdent également de très forts coefficients d'absorption molaire. De nombreuses applications sont possibles pour ces dernières : dans le domaine du photovoltaïque<sup>[65]</sup>, pour le stockage de données<sup>[66]</sup>, ou encore pour le marquage biologique<sup>[67]</sup>.

La chaîne polyméthine est constituée de plusieurs enchaînements d'alcènes de configuration E. Cette configuration permet de garder une gêne stérique minimum. Cependant, les cyanines sont

sujettes à l'isomérisation de leurs doubles liaisons sous différentes conditions ayant parfois pour conséquence la dégradation de la molécule.<sup>[68]</sup> De plus, le haut degré de liberté de la chaîne polyméthine conduit facilement à une dissipation de l'énergie ce qui ne permet pas aux cyanines d'atteindre de hauts rendements quantiques. La rigidification de la chaîne polyméthine est une solution élégante à ce problème (Figure 1-38). Elle permet une augmentation significative des rendements quantiques ainsi qu'une stabilité accrue face à l'isomérisation et diminue le photoblanchiment.<sup>[69]</sup>

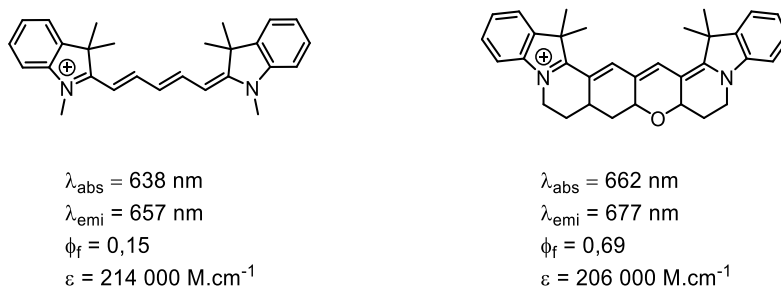


Figure 1-38 Propriétés optiques dans le méthanol de deux cyanines pentaméthines <sup>[69]</sup>

#### IV.1.2.2. Xanthène

Les fluorophores dérivés du xanthène (Figure 1-39) forment une des plus anciennes familles de fluorophores synthétiques. La fluorescéine (Figure 1-39), un fluorophore dérivé du xanthène, a été synthétisée pour la première fois par Adolf Von Baeyer en 1871 à partir d'anhydride phtalique et de résorcinol. S'en est suivie la synthèse de la première rhodamine (Figure 1-39), un dérivé azoté de la fluorescéine, en 1887. À partir de là, de nombreux fluorophores dérivés du xanthène ont été synthétisés.

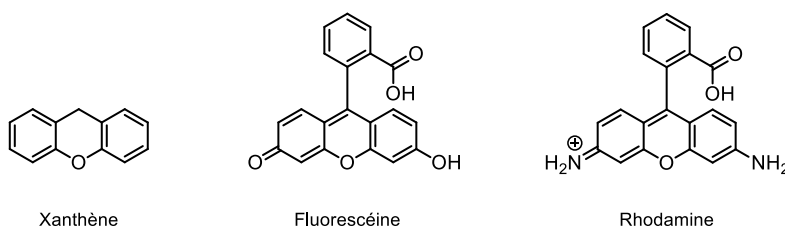


Figure 1-39 Structure du xanthène ainsi que des principaux fluorophores dérivés de ce squelette

La fluorescéine et la rhodamine ne présentent pas de fluorescence à l'état neutre. Ce sont seulement les dérivés cationiques (pour la rhodamine) et anioniques (pour la fluorescéine) qui sont capables d'émettre de la lumière. Un réarrangement du groupement spirolactone permet la conjugaison entre le donneur (phénol/ate) et l'accepteur (la cétone). Ce phénomène est présenté figure 1-40 avec la fluorescéine comme exemple. Ce phénomène permet donc de facilement créer des fluorophores dits OFF/ON, en tirant parti du pH ou de la fonctionnalisation spécifique pour pouvoir déclencher l'ouverture de la spirolactone, et ainsi allumer la fluorescence.<sup>[70]</sup> Il est notable que ces molécules soient sensibles au photoblanchiment.<sup>[71]</sup>

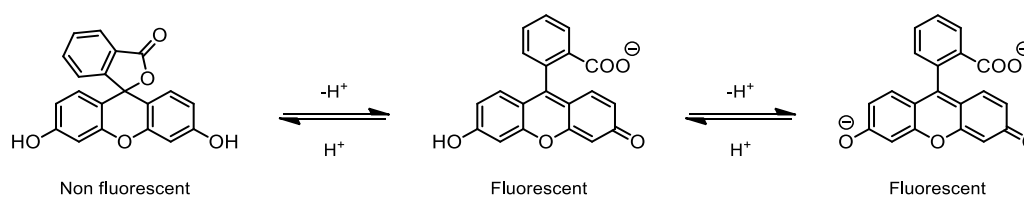


Figure 1-40 Schéma de la fluorescéine et ses différents anions

La fonctionnalisation de ces molécules permet de moduler efficacement leurs propriétés. Ainsi, la substitution de l'atome central d'oxygène, une conjugaison étendue ou encore une rigidification de structure permettent des déplacements bathochromes importants, permettant de couvrir une grande partie du spectre visible au proche infrarouge.<sup>[72]</sup> Cette diversité, combinée à de hauts coefficients d'absorption molaire ainsi que de bons rendements quantiques fait de cette famille d'excellents candidats pour le marquage biologique.<sup>[73]</sup> Ces molécules sont par contre très sensibles à la lumière et se dégradent rapidement sous irradiation.

#### IV.1.2.3. BODIPY

Les BODIPYs (pour BOron DIPYromethenes), ou 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène, sont une famille de fluorophores synthétiques. Formellement, ils correspondent à une cyanine monométhine complexant un atome de bore. Les BODIPYs sont une marque déposée par l'entreprise Invitrogen.<sup>[74]</sup> La première synthèse d'un BODIPY fut reportée par Treibs et Kreuzer en 1968.<sup>[75]</sup> Elle a été réalisée en condensant du 2,4-diméthylpyrrole en présence d'anhydride acétique

et de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  ce qui conduit à la formation d'un dipyrrométhane, qui s'oxyde en dipyrométhène pour finalement complexer un atome de bore (Figure 1-41).

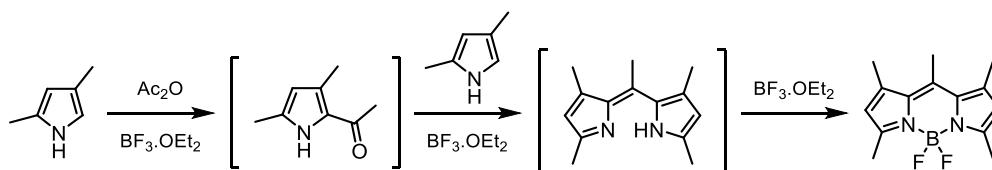


Figure 1-41 Première synthèse du BODIPY par Treibs et Kreuzer <sup>[75]</sup>

Les propriétés spectroscopiques de cette famille de molécules sont excellentes : de très bonnes propriétés d'absorptions ( $60\,000 < \epsilon < 250\,000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ ), un faible impact de la polarité du milieu sur la fluorescence, de très bons rendements quantiques pouvant même atteindre 100 %, ainsi qu'une grande photo-stabilité. Ce dernier point contraste par rapport à la famille de molécules dont les BODIPYs sont issus : les cyanines. En effet, l'immobilisation de la chaîne monométhine par l'atome de bore central empêche les désexcitations non radiatives ainsi que l'isomérisation *cis-trans*.

En outre, l'avantage principal de la famille des BODIPYs est la possibilité de fonctionnalisation sur toutes les positions, permettant une ingénierie précise des propriétés photophysiques de ces composés.<sup>[76]</sup> Cela permet notamment l'utilisation des BODIPY dans de nombreuses applications, par exemple dans le domaine du marquage biologique<sup>[77]</sup>, du photovoltaïque<sup>[78]</sup> et comme photosensibilisateur pour la formation d'oxygène singulet.<sup>[79]</sup>

## V. Application des fluorophores à l'imagerie médicale

### VI. Introduction

Le diagnostic médical a été de tout temps un domaine de recherche très actif. La nécessité de découvrir la cause et les symptômes d'une maladie est une question de la plus haute importance. Aujourd'hui, les techniques de diagnostics sont nombreuses et très répandues. L'imagerie médicale regroupe les méthodes permettant d'observer le corps humain. Elle permet d'observer l'intérieur d'un organisme, de manière *ex vivo* ou *in vivo*. La première forme d'imagerie médicale remonte à l'utilisation des rayons X par Wilhelm Röntgen à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle.<sup>[80]</sup> Dès lors, énormément d'efforts de recherche ont été déployés pour permettre l'essor de cette méthode. De nombreuses technologies différentes cohabitent désormais. On peut notamment citer le marquage aux radio-isotopes, les rayons X, l'échographie, l'IRM, marquages fluorescents, etc. Toutes ces méthodes fonctionnent en parallèle, elles ne permettent pas de détecter les mêmes phénomènes. En effet, chacune de ces méthodes s'appuie sur des phénomènes physiques bien spécifiques, la visualisation de ces phénomènes ne permet pas les mêmes observations. Par exemple, les rayons X sont retenus par les parties denses du corps, on identifie donc les os. L'IRM, quant à elle, s'appuie principalement sur la détection de l'eau dans le corps, et les parties molles, riches en eau seront donc plus identifiables mais l'utilisation de différents produits de contraste permet d'autres observations.

Les sondes fluorescentes représentent une méthode de diagnostic singulière par rapport aux autres, notamment pour sa précision. Il est en effet possible de marquer les phénomènes, autant *in vivo* que *ex vivo*, avec une précision à l'échelle moléculaire, cellulaire ou encore macroscopique. Le fonctionnement général consiste à mesurer la fluorescence d'une molécule, exogène ou endogène. Selon le type d'interaction que la molécule va avoir avec la cible, plusieurs phénomènes peuvent être observés en fonction de la spécificité de la sonde fluorescente. Plusieurs modes de détections existent pour ces sondes :

- Les sondes ON/OFF : ces sondes fonctionnent par extinction de leur fluorescence lors de l'interaction avec leurs analytes. Cette technologie est peu utilisée car elle donne lieu à de nombreux faux positifs/négatifs. En effet, comme exposé précédemment, il existe beaucoup de facteurs différents pouvant éteindre la fluorescence au vu de la complexité des milieux biologiques. Il existe tout de même un certain nombre de ces sondes qui sont utiles. Elles sont principalement utilisées *ex vivo* pour la détection d'analytes. Le groupe de Xu a par

exemple synthétisé une sonde ON/OFF pour la détection de sulfure d'hydrogène en très faible quantité (Figure 1-42).<sup>[81]</sup> Lors de la réaction, un déplacement bathochrome de l'absorption ainsi qu'une extinction quasi-totale de la fluorescence sont observés.

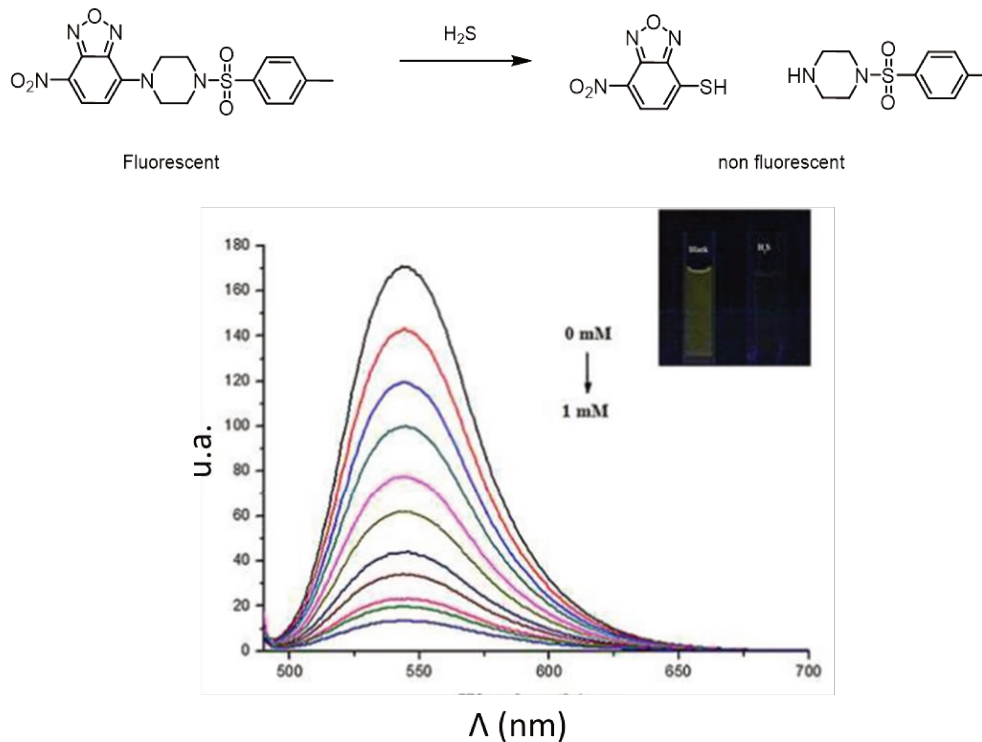


Figure 1-42 Sonde ON/OFF pour la détection de  $H_2S$ . Spectre enregistré dans un mélange acétonitrile/PBS (1/2 v :v) avec addition progressive de  $H_2S$  <sup>[81]</sup>

- Les sondes OFF/ON : ces sondes fonctionnent par apparition de leur fluorescence lors de l'interaction avec un analyte. Ces sondes sont couramment appelées fluorogènes. Ces types de sondes sont très sensibles et permettent de détecter des traces infimes de composés. La fiabilité de ces sondes est accrue car la réponse se traduit par l'apparition de la fluorescence. Malgré cette amélioration, ces sondes ne permettent pas de quantifier la réponse, juste son observation. Dans l'exemple présenté figure 1-43, la sonde est non fluorescente. En réagissant avec les ions hypochlorites, la sonde est transformée en acide pyrène-1-oïque. Ce composé montre une forte fluorescence bleue.<sup>[82]</sup>

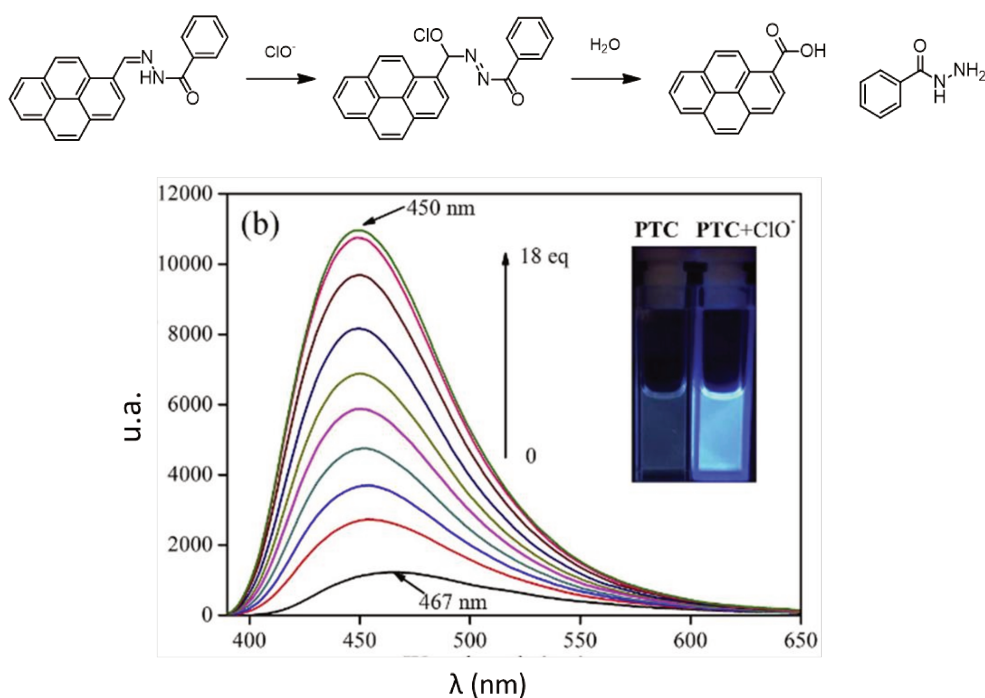


Figure 1-43 Exemple de sonde pour les ions  $\text{ClO}^-$  [82]

- Les sondes ratiométriques : ces sondes, comme les précédentes, reposent sur la détection d'un analyte. Contrairement aux deux autres, la réponse à la détection sera matérialisée par un déplacement bathochrome ou hypsochrome de la bande d'absorption et/ou d'émission. Cela permet d'établir un rapport entre l'intensité des différentes bandes et il est ensuite possible d'en déduire la concentration en analyte. L'avantage de cette technologie est que la réponse dépend de la concentration en analyte, et est indépendante de la concentration de la sonde contrairement aux sondes OFF/ON. Les déplacements de la bande peuvent être induits par différents facteurs, comme par exemple un changement d'environnement, un transfert de proton, une interaction avec un cation ou un anion, ou encore une variation de pH. Ce type de détection est plus précis car un déplacement spécifique de la bande est associé avec un phénomène précis. Dans l'exemple figure 1-44, une sonde basée sur un squelette flavone synthétisée par le groupe de Shi permet la détection d'ions fluorures.<sup>[83]</sup> Cette détection est très sensible, et des niveaux de fluorures de l'ordre de  $1 \mu\text{M}$  peuvent être détectés et la concentration peut être calculée grâce au rapport entre deux bandes d'absorption distinctes.

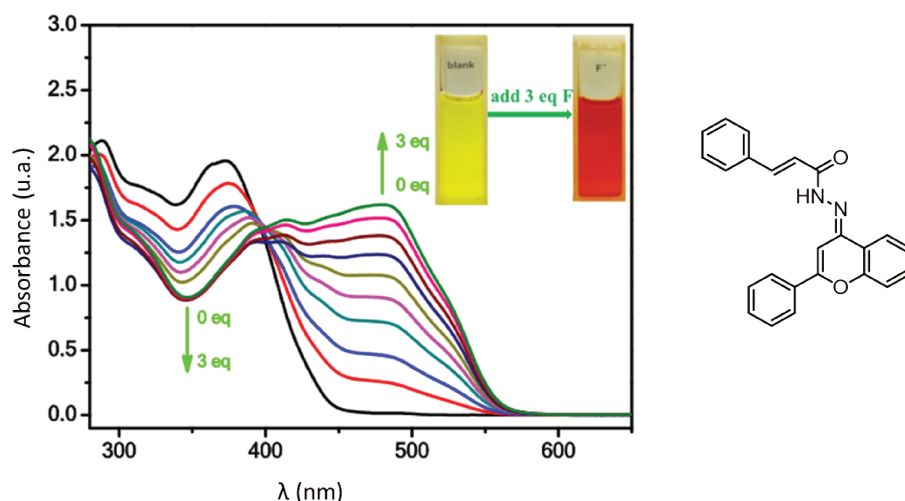


Figure 1-44 Sonde radiométrique de détection des ions fluorures. Spectre d'absorption enregistré dans le THF <sup>[83]</sup>

- Les marqueurs : ces sondes, contrairement aux autres présentées précédemment, ne présentent pas de reconnaissances spécifiques pour un analyte. Elles se greffent via des liens covalents et non-transformables à différents types de molécules. Elles ont notamment la possibilité d'être conjuguées à un médicament ou à une biomolécule, permettant de visualiser cette dernière via la fluorescence du marqueur. La fonction permettant le greffage va dépendre des fonctions réactives de la cible, la plupart du temps des amines, des thiols ou encore des alcools. L'exemple figure 1-45 montre un dérivé de BODIPY portant un ester activé, permettant la conjugaison avec une biomolécule portant un résidu lysine. <sup>[84]</sup>

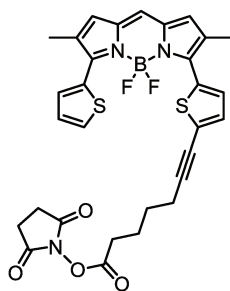


Figure 1-45 Marqueur des résidus lysine basé sur un squelette BODIPY <sup>[84]</sup>



## V.2. La conception du fluorophore

Les fluorophores organiques présentent des avantages uniques pour une application au domaine de l'imagerie. Leurs très grandes résolutions spatiales, la rapidité de la réponse, leurs sensibilités, ainsi que les très nombreuses possibilités de structures et de modifications en font des candidats idéals. Des caractéristiques précises doivent être respectées pour des applications à l'imagerie médicale :

- **Fonctionnalisable** : il est important que le squelette de la sonde choisie soit fonctionnalisable dans plusieurs positions. Ces fonctionnalisations peuvent être utiles pour moduler les propriétés photochimiques, ajouter des groupements solubilisant ou encore des fonctions de greffage. L'idéal étant la possibilité de modifier le fluorophore à des stades avancés de la synthèse.
- **Être hydrosoluble** : la très grande majorité des analyses biologiques sont réalisées dans des milieux aqueux. Les fluorophores organiques étant constitués de système insaturé, à base de carbone, possédant principalement un caractère apolaire, ainsi qu'une géométrie plane rendent problématiques leur solubilisation dans un milieu aqueux. Ce problème peut être résolu en fonctionnalisant la sonde avec des groupements solubilisants. Ces groupements peuvent être de nature variés, par exemple, l'introduction d'une charge à la structure permet une plus grande affinité avec les solvants polaires. Globalement, les substituants solubilisant sont soit polaires, soit chargés, soit donneurs/accepteurs de liaison hydrogène. Il est aussi possible de rajouter des groupements avec un fort encombrement stérique, permettant d'éviter l'agrégation et ainsi l'extinction de la fluorescence.
- **Stabilité et toxicité** : il est nécessaire, pour une application au domaine médical, que le fluorophore ne soit pas toxique dans les gammes de concentrations effectives. Il est aussi primordial que le composé soit stable dans le milieu de détection ainsi que stable au phénomène de photoblanchiment dans les gammes de temps de la mesure.
- **Être brillant** : les échantillons biologiques, ou les tissus animaux sont des environnements complexes, dans lesquelles énormément de molécules différentes existent, dont un certain nombre de molécules fluorescentes. Il est donc nécessaire, pour obtenir un bon contraste,

que le fluorophore possède une émission intense de manière à apparaître clairement au-dessus du bruit de fond. Une bonne brillance permettra d'observer plus clairement la cible avec des concentrations plus faibles de fluorophore.

- Longueurs d'onde d'absorption et d'émission : les longueurs d'onde d'utilisation des fluorophores sont un paramètre très important. La présence d'autres molécules fluorescentes dans les échantillons biologiques peut provoquer des pertes de signal s'il y a recouvrement des spectres d'absorption ou d'émission conduisant à des mécanismes de transfert d'électrons ou d'énergie. Dans le domaine du marquage *in vivo*, il est nécessaire que les fluorophores possèdent des longueurs d'onde d'absorption et d'émission d'au moins 650 nm (Figure 1-46).<sup>[85]</sup> Cette contrainte est due à deux facteurs, l'absorption des tissus, notamment provoquée par les porphyrines présentes dans le sang ainsi que la diffusion de la lumière dans les tissus.

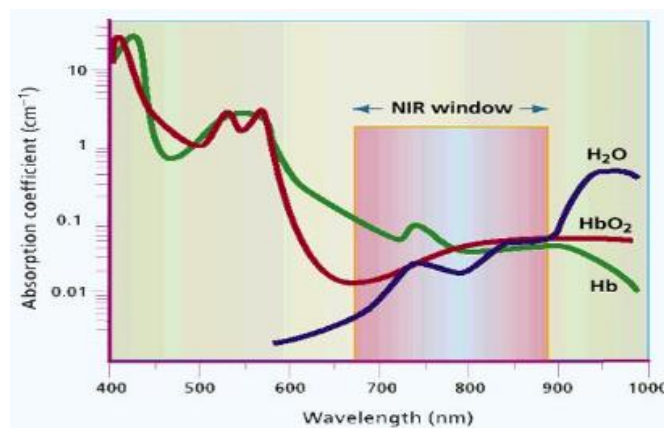


Figure 1-46 Fenêtre thérapeutique du proche infrarouge <sup>[85]</sup>

Il est à noter que les facteurs retenus pour la conception de fluorophore vont dépendre des applications souhaitées. Par exemple, il n'est pas intéressant pour toutes les sondes de posséder une solubilité dans l'eau. Certaines sondes sont utilisées pour visualiser des milieux faiblement polaires, comme des membranes cellulaires. La conception d'une sonde repose dans sur une combinaison de différents facteurs spécifiques à la cible souhaitées.





# Chapitre 2 Synthèse de BODIPY fusionné pour le marquage *in vivo*

## I. Introduction

### I.1. Les marqueurs *in vivo*

Les sondes fluorescentes pour le marquage *in vivo* doivent répondre à un cahier des charges précis. Notamment éviter certains problèmes majeurs : le manque de pénétration dans les tissus, la diffusion de la lumière dans les tissus, leur auto-fluorescence, l'absorption de certaines molécules endogènes ainsi qu'un mauvais rapport signal sur bruit.<sup>[86]</sup> Ces problèmes sont notamment dus aux tissus, l'hémoglobine et l'eau, qui absorbent la lumière. L'imagerie par fluorescence a donc longtemps été cantonnée à une application *in vitro*. Pour s'affranchir de ces problématiques, il est possible, via l'ingénierie moléculaire, de moduler la gamme dans laquelle les molécules sont fluorescentes. Dans la région du visible, les corps absorbent le rayonnement UV-Visible contrairement à l'infrarouge pour lequel ils sont relativement transparents.<sup>[85]</sup> Pour les corps qui absorbent moins la lumière, les distances de pénétration sont plus élevées et la résolution augmente. Le développement de nouvelles sondes fluorescentes émettant dans l'infrarouge est donc un axe essentiel de recherche aujourd'hui. De plus il existe un nombre limité de sondes efficaces à ce jour.<sup>[87][88]</sup>

Deux régions peuvent être distinguées dans ce domaine :

- Le proche infrarouge, situé dans une gamme entre 650 et 900 nm
- L'infrarouge, compris entre 1000 et 1700 nm

La gamme de l'infrarouge semble être la plus intéressante, car elle offre la meilleure transparence des tissus.<sup>[89]</sup> Elle possède néanmoins un grand désavantage lié au principe même de fluorescence. Car dès lors que les longueurs d'onde d'émission sont dans le domaine de l'infrarouge, le phénomène de fluorescence est en compétition avec la vibration des liaisons. Lorsque le gap énergétique HOMO LUMO est assez faible, l'énergie de vibration des liaisons est suffisante pour promouvoir des transitions  $S_1 \rightarrow S_0$  et être en compétition avec le phénomène de fluorescence. Donc, plus ce gap est faible (ce qui est corrélé avec des longueurs d'onde d'absorption et d'émission plus grandes), plus la part des désexcitations non-radiatives sera importante.<sup>[90]</sup> Cela provoque une diminution de l'efficacité de la fluorescence (diminution du rendement quantique). Pour ces fluorophores, les rendements quantiques sont en deçà de 1 %, cela signifie que pour chaque centaine de photons absorbés par la molécule, moins de 1 sera réémis. Cette chute conduit à une baisse d'efficacité des fluorophores : une brillance moins élevée.

Ce phénomène existe aussi dans le domaine du proche infrarouge, mais dans une moindre mesure. Un écart se crée entre les deux groupes, avec d'un côté une meilleure pénétration des tissus et de l'autre une plus grande intensité de signal.

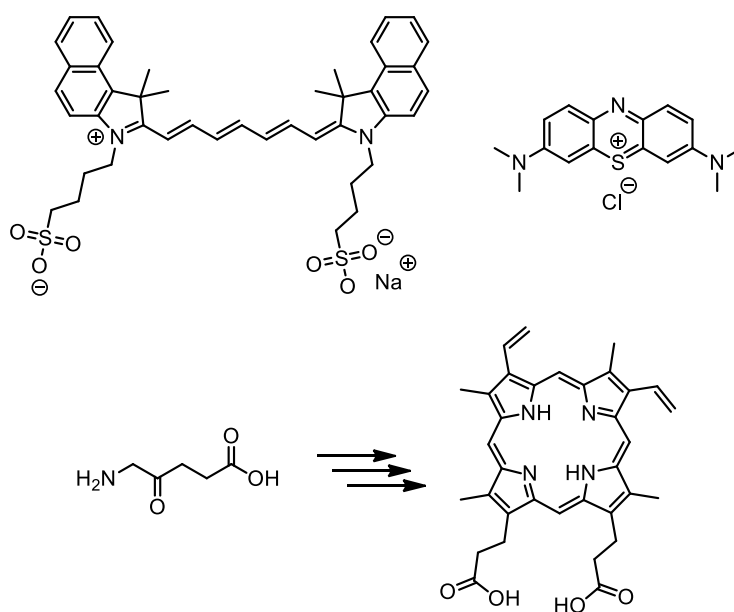


Figure 2-1 Structure de deux fluorophores émettant dans l'infrarouge : le vert d'indocyanine (ICG), le bleu de méthylène (MB) ainsi que l'acide  $\delta$ -aminolévulinique (5-ALA), une molécule profluorescente

À ce jour, seules deux molécules fluorescentes et une molécule pro fluorescente dans le domaine du proche infrarouge sont autorisées par la FDA, l'IGC, MB, et le 5-ALA (Figure 2-1).<sup>[87]</sup> Les applications des molécules dont la fluorescence se situe dans l'infrarouge sont nombreuses dans le domaine biologique, comme par exemple la microscopie de fluorescence, la détection, ainsi que le marquage ; la demande pour ces nouvelles molécules est donc forte. Cela s'explique par le faible nombre de fluorophores autorisés. Cependant il est à noter la difficulté synthétique que de tels systèmes représentent.

Dans le cas des fluorophores organiques, pour permettre l'absorption et l'émission de photons de basse énergie, deux principaux leviers peuvent être actionnés. L'augmentation du système de délocalisation  $\pi$  permet la diminution du gap HOMO LUMO par hybridation des orbitales et/ou l'ajout d'hétéroatomes à la structure des fluorophores contribue à l'augmentation de leur densité électronique.

Les candidats potentiels comme marqueur dans ce domaine doivent néanmoins respecter certains critères. Leurs longueurs d'onde d'absorption et d'émission doivent se situer dans le rouge ou le proche infrarouge, leur brillance doit être la plus élevée possible et ils doivent présenter une bonne stabilité (photo)chimique pour résister autant à la lumière qu'aux conditions physiologiques de la zone de marquage.

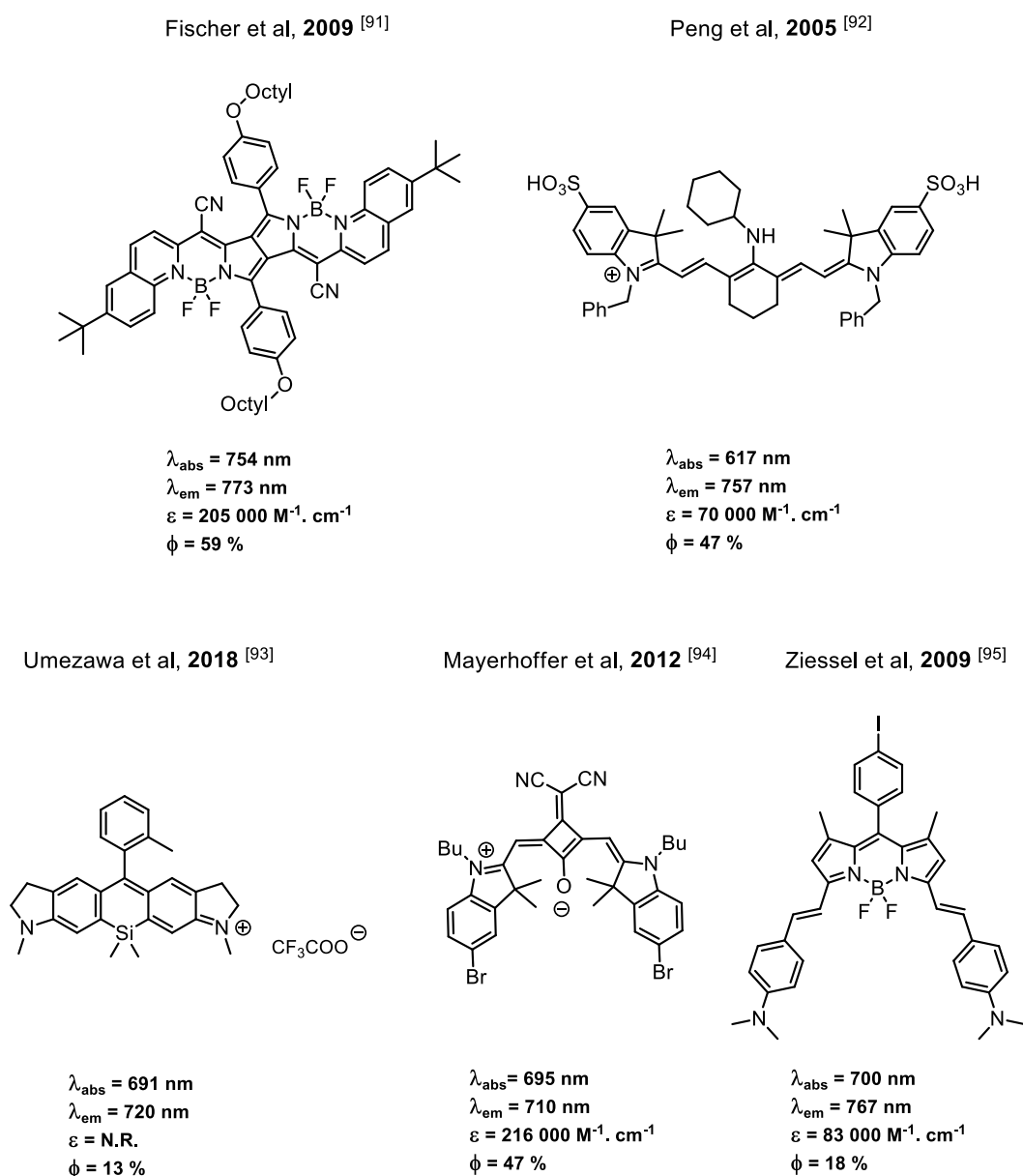


Figure 2-2. Quelques exemples de fluorophores organiques émettant dans le proche infrarouge, ainsi que leurs propriétés spectroscopiques mesurées en solution diluée <sup>[91][92][93][94][95]</sup>

Le fluorophore doit être peu toxique et posséder une bonne solubilité en milieu physiologique.<sup>[96]</sup> Parmi les systèmes les plus étudiés, on peut citer les cyanines, les squarines, les rhodamines, les PPCy (pyrrolopyrroles cyanines), les BODIPYs. Toutes ces molécules peuvent être utilisées dans le domaine du marquage *in vivo*. Chaque famille possède ses spécificités qu'elles soient synthétiques, de stabilité ou de solubilité. Dans les exemples présentés figure 2-2, les fluorophores doivent subir des modifications pour être utilisables en tant que marqueur. En effet la plupart des fluorophores ne possèdent pas de reconnaissance spécifique, il est donc nécessaire de les fonctionnaliser en vue



d'un greffage. Pour parvenir à un tel résultat, plusieurs fonctions sont communément utilisées. Le choix de cette fonction doit se faire en fonction du partenaire de greffage : chaque situation est spécifique. On peut par exemple citer les esters activés pour greffer des amines libres, ou encore les maléimides pour la conjugaison avec des thiols. Ce type de fonction est essentiel pour réaliser la connexion entre le fluorophore et une molécule active. Le choix de fonction de greffage est donc un point essentiel dans l'application de cette méthode.

## I.2. Les BODIPYs comme marqueurs

La famille de molécules que nous avons sélectionnées pour cette application est celle des BODIPYs. Cette famille présente l'avantage d'être très diversifiée ; autant dans l'approche synthétique que dans la modulation des propriétés spectroscopiques via l'ingénierie de la structure moléculaire. Une analogie structurale est partagée avec l'indacène et les porphyrines. Ceci explique que deux nomenclatures cohabitent, se basant sur ces deux différents analogues structuraux (Figure 2-3). La réactivité des BODIPYs peut être résumée à celle d'un cycle hétéro-aromatique riche en électrons. Les réactions de substitution électrophile aromatique sont favorisées dans les positions 2, 3, 5 et 6. Il est aussi notable que les atomes de fluor portés par le bore en position 4 sont sensibles à l'attaque de nucléophiles forts, comme les organolithiens ou les organomagnésiens. Le BODIPY en lui-même est stable dans une large gamme de conditions, même si des dégradations peuvent être observées en milieu fortement basique ou acide.<sup>[97]</sup>

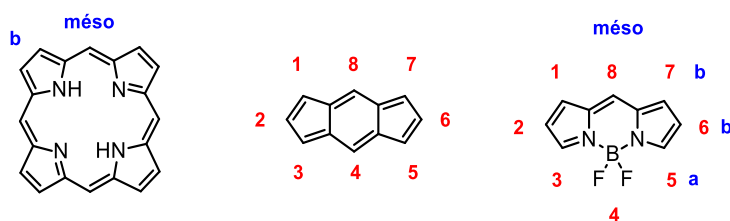


Figure 2-3. De gauche à droite : une porphyrine, un indacène et un BODIPY

La synthèse des BODIPYs consiste dans la majorité des cas en la condensation de deux dérivés du pyrrole sur un composé carbonylé (aldéhyde, ortho ester, chlorure d'acyle) en présence d'un acide (de Lewis ou de Bronsted) suivi d'une oxydation (pour l'aldéhyde) puis de la complexation d'un

atome de bore par le dipyrrométhène formé. Du fait de la réactivité du pyrrole, une seule position  $\alpha$  doit être libre lors de la condensation. Cela permet d'éviter la polymérisation des pyrroles. Un développement issu de la chimie des porphyrines, notamment en réalisant la condensation en milieux aqueux, permet d'obtenir ces BODIPYs non substitués en  $\alpha$  avec des rendements corrects.<sup>[98]</sup>

Les BODIPYs sont très peu phosphorescents, en effet, le peuplement de l'état triplet  $T_1$  par croisement inter-système n'est pas favorable, et n'intervient que lorsque des atomes lourds sont intégrés à la structure. Ces effets ne sont pas forcément intéressants pour une utilisation en tant que marqueur. Les structures pouvant atteindre leur état triplet trouvent un grand intérêt pour la génération d'oxygène singlet. Zaho Menglong et son équipe ont préparé des aza-BODIPYs possédant différents halogènes dans leurs structures. De telles molécules ont permis de combiner trois applications : un marqueur fluorescent, un agent pour la photothérapie dynamique grâce au croisement inter-système apporté par les atomes lourds et enfin pour la photothérapie thermique du fait de chemin de désexcitation non-radiative apportée par les chaînes alkyle (Figure 2-4).<sup>[99]</sup>

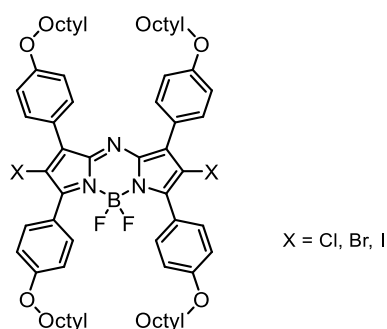
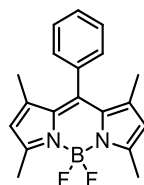
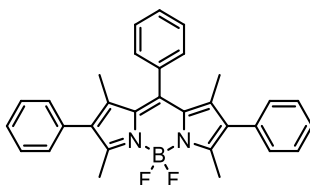


Figure 2-4. Aza-BODIPY synthétisé par Zhao et al<sup>[99]</sup>

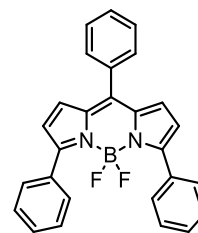
Les BODIPYs présentent une forte bande d'absorption caractéristique correspondant à la transition  $S_0 \rightarrow S_1$ , cette bande présente un épaulement, conséquence des états vibroniques du niveau d'énergie  $S_1$ . L'émission est dans une grande partie des cas l'image miroir de l'absorption, et correspond à la transition  $S_1 \rightarrow S_0$ . De faibles déplacements de Stokes sont observés pour cette famille (de l'ordre de  $600 \text{ cm}^{-1}$ ). C'est une conséquence de la rigidification de la structure. Plus la structure est rigide, moins la molécule se réarrange à l'état excité. Très peu d'énergie est donc dissipée, avec pour conséquence que le photon réémis par la molécule seront d'énergie proche.

Kollmansberger et al. 1997 <sup>[100]</sup>

$\lambda_{\text{abs}} = 497 \text{ nm}$   
 $\lambda_{\text{em}} = 505 \text{ nm}$   
 $\varepsilon = 79\,400 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$   
 $\phi = 60 \% (\text{MeCN})$

Li et al. 2013 <sup>[101]</sup>

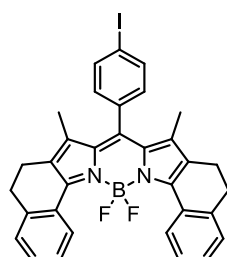
$\lambda_{\text{abs}} = 528 \text{ nm}$   
 $\lambda_{\text{em}} = 555 \text{ nm}$   
 $\varepsilon = 26\,000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$   
 $\phi = 33 \% (\text{PhMe})$

Rohan et al. 2006 <sup>[102]</sup>

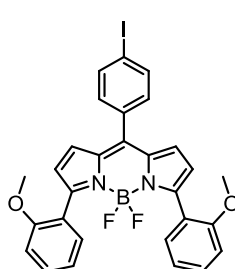
$\lambda_{\text{abs}} = 557 \text{ nm}$   
 $\lambda_{\text{em}} = 589 \text{ nm}$   
 $\varepsilon = \text{N.R.}$   
 $\phi = 42 \% (\text{PhMe})$

*Figure 2-5. Quelques exemples de BODIPYs substitués par des phényles, ainsi que leurs propriétés spectroscopiques mesurées en solution diluée ( $\sim 10^{-6} \text{ M}$ ) <sup>[100][101][102]</sup>*

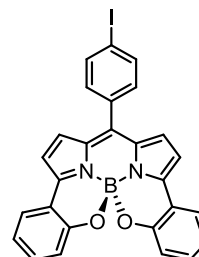
Le BODIPY non fonctionnalisé possède des longueurs d'onde d'absorption et d'émission avoisinant 500 nm. Il est donc nécessaire de moduler la structure pour permettre un large déplacement bathochrome et ainsi atteindre le proche infrarouge. Des études sur la fonctionnalisation des BODIPYs montrent que plusieurs facteurs sont importants, et que toutes les positions de fonctionnalisation n'ont pas le même effet sur les propriétés spectroscopiques.<sup>[76]</sup> Par exemple, la position méso présente peu d'intérêt lorsqu'il s'agit de moduler ces dernières car l'angle dièdre entre des substituants phényles –par exemple et le squelette BODIPY est proche de  $90^\circ$ , il n'y a donc que très peu de recouvrement orbitalaire entre les deux systèmes  $\pi$ , donc peu de délocalisation électronique. Avec le même raisonnement, il est possible de classer les positions par leurs impacts sur le déplacement bathochrome obtenu. Ainsi, les positions 3 et 5 sont les positions possédant la plus forte influence sur les propriétés spectroscopiques des BODIPYs. (Figure 2-5)

Chen et al. **2000** <sup>[103]</sup>

$\lambda_{\text{abs}} = 619 \text{ nm}$   
 $\lambda_{\text{em}} = 639 \text{ nm}$   
 $\epsilon = 146\,000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$   
 $\phi = 72 \% (\text{PhMe})$

Kim et al. **1999** <sup>[104]</sup>

$\lambda_{\text{abs}} = 550 \text{ nm}$   
 $\lambda_{\text{em}} = 597 \text{ nm}$   
 $\epsilon = 35\,000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$   
 $\phi = 7 \% (\text{PhMe})$



$\lambda_{\text{abs}} = 630 \text{ nm}$   
 $\lambda_{\text{em}} = 654 \text{ nm}$   
 $\epsilon = 46\,000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$   
 $\phi = 41 \% (\text{PhMe})$

Figure 2-6. Quelques exemples de BODIPYs substitués par des phényle, ainsi que leurs propriétés spectroscopiques mesurées en solution diluée ( $\sim 10^{-6} \text{ M}$ ) <sup>[103][104]</sup>

Si l'angle dièdre entre les substituants phényles et le cœur du BODIPY est diminué en bloquant la rotation des substituants, la coplanarité des deux systèmes  $\pi$  augmente. Donc le recouvrement orbitalaire devient plus efficace entraînant une diminution des chemins de désexcitations non-radiatives (rotation). Une augmentation du rendement quantique est observée, ainsi qu'un déplacement bathochrome et hyperchrome (Figure 2-6). La nature des substituants portés par ces groupements aromatiques va aussi grandement influencer sur les propriétés optiques des BODIPYs. Ainsi, un substituant mésomère donneur va provoquer de fort déplacement bathochrome, comme les substituants diméthylamino par exemple. <sup>[105]</sup>

### I.3. Les BODIPYs fusionnés

Comme nous l'avons souligné précédemment, le fait d'augmenter la coplanarité entre les substituants et le squelette BODIPY permet de profondes modifications des propriétés d'absorption et d'émission. L'annulation de cycle aromatique au noyau pyrrolique est une méthode efficace pour induire ces modifications. Cela permet autant d'augmenter la rigidité que la taille du système  $\pi$  de la molécule, ayant pour conséquence un déplacement bathochrome et hyperchrome.

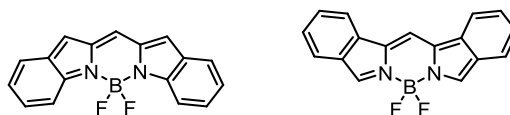


Figure 2-7. De gauche à droite, BODIPY [b]-fusionné et BODIPY [a]-fusionné

Dans la figure 2-7 sont représentés les deux isomères envisageables pour la fusion de cycle aromatique : la fusion [a] et [b]. Plusieurs différences existent entre ces deux isomères de position, notamment leur voie de synthèse. Il y a également des différences notables sur leurs propriétés spectroscopiques. Les BODIPYs b-fusionnés ayant un gap HOMO LUMO plus faible sont habituellement utilisés dans le domaine de l'optoélectronique ainsi que les cellules solaires.<sup>[106]</sup> Alors que la forme a-fusionnée, avec ses hauts rendements quantiques et coefficients d'absorption molaire élevés sont des candidats potentiels pour le marquage biologique *in vivo*. Les possibilités synthétiques de fonctionnalisation ainsi que de précédentes études du laboratoire<sup>[105][107]</sup> nous ont poussés à nous concentrer sur l'isomère de position [a] qui est moins investigué par les chercheurs.

Plusieurs voies de synthèse sont envisageables pour la synthèse de ce type de composé, les quatre principales vont être discutées dans la suite de ce chapitre.

### 1.3.1. La condensation directe d'isoindole

Cette méthodologie repose sur le même principe que la synthèse classique des BODIPYs, à savoir la condensation d'un dérivé du pyrrole. Cette façon de faire semble attractive, mais la faible stabilité des isoindoles rend difficile leur manipulation et donc la condensation directe. Les isoindoles non N-substitués possèdent une forme tautomère qui illustre une de leurs réactivités principales : leur électrophilie (Figure 2-8)

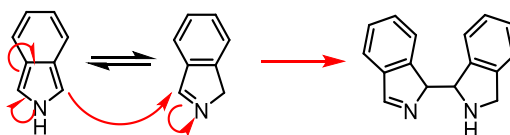


Figure 2-8 Mécanisme de polymérisation des isoindoles

La présence de cette forme tautomère permet donc à l'isoindole de s'autocondenser pour conduire à des polymères (Figure 2-8). Ce problème de polymérisation fait que très peu de méthodes

existent pour la synthèse directe de BODIPY a-fusionné. Parmi les exemples dans la littérature, nous trouvons un BODIPY phénanthrène synthétisé par le groupe de Descalzo (Figure 2-9).<sup>[86]</sup> L'isoindole est obtenu par réaction de Barton-Zard, condensé en présence de dérivés de benzaldéhyde, puis oxydé. Enfin la complexation a permis d'obtenir le BODIPY correspondant avec un rendement compris entre 7 et 15 %.

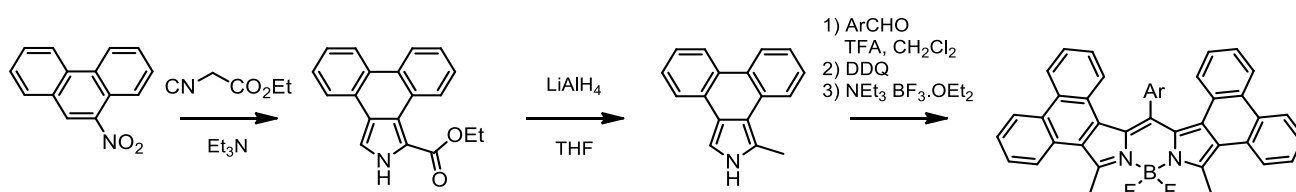
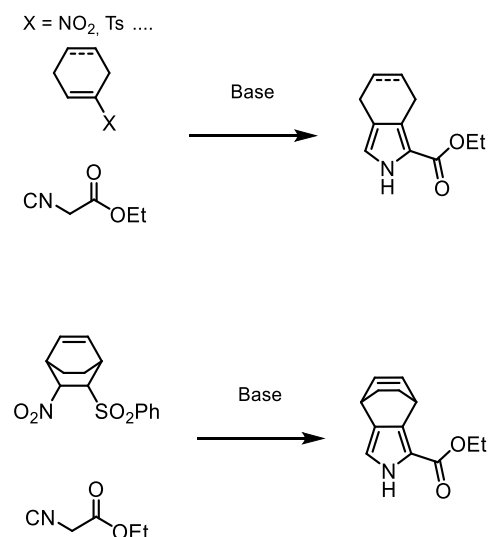


Figure 2-9 Synthèse d'un BODIPY phénanthrène réalisé par le groupe de Descalzo <sup>[86]</sup>

En plus du problème inhérent à la réactivité d'isoindole, cette stratégie de synthèse n'est pas générale. La synthèse de Barton-Zard qui a permis d'obtenir le substrat figure 2-9 ne fonctionne que sur certains dérivés riches en électrons. Le nitrobenzène par exemple ne peut pas réagir dans ces conditions à cause d'une trop faible réactivité.

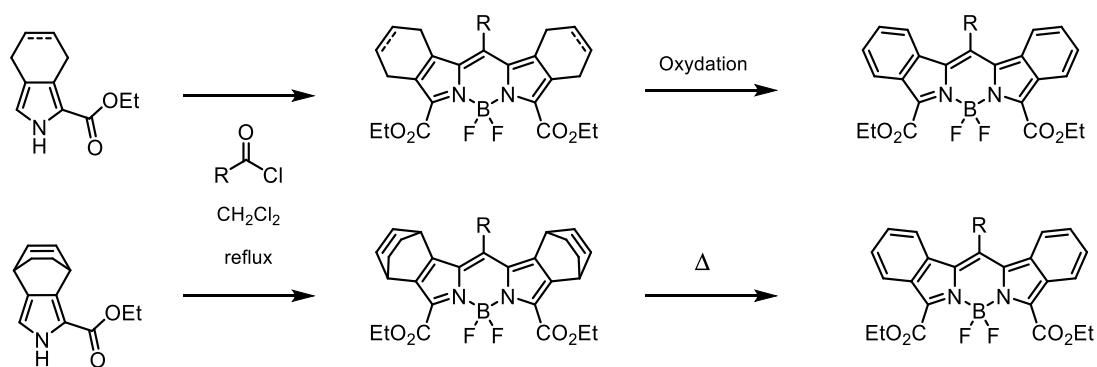
### 1.3.2. La condensation d'isoindoles masqués

La synthèse utilisant des isoindoles masqués est une stratégie permettant de s'affranchir de la réactivité spécifique de cette famille de molécules. Au lieu d'un isoindole, très réactif, l'intermédiaire utilisé est un pyrrole substitué dans les positions 3 et 4. Deux groupements protecteurs peuvent être envisagés (Figure 2-10) : le di ou tetrahydropyrrole, ainsi que le cyclohexène, adduit de la réaction de Diels Alder. La synthèse de ce type de dérivé s'appuie sur une réaction spécifique à la chimie des pyrroles : la réaction de Barton-Zard. Un ester d'isocyanate est mis en réaction avec un aromatique ou un alcène activé en présence d'une base. Des variantes de cette réaction ont été développées permettant l'accès à d'autres précurseurs. Cette réaction, malgré son utilité, présente un certain nombre d'inconvénients : l'utilisation de dérivés d'isocyanate par exemple, qui sont chers et malodorants, ainsi que le besoin d'un substrat activé pour réagir.



*Figure 2-10 Synthèse d'isoindole via la méthode de Barton-Zard avec un précurseur di(tétra)hydrocyclohexane (en haut) ou un dicyclohexène (en bas)*

Différents isoindoles masqués peuvent être distingués (figure 2-11). Une première stratégie consiste en l'aromatisation d'un cyclohex(ène/ane). Dans le deuxième cas, la réaromatisation est réalisée par une réaction de rétro Diels-Alder. Cette réaction s'effectue par traitement thermique de la molécule, avec des rendements allant de très bon à quantitatif. De cette manière, pour les deux méthodes, ce sont des pyrroles qui réagissent. L'unité « isoindole » est formée après la synthèse du dipyrrométhène ou du BODIPYs. (Figure 2-11)



*Figure 2-11 Synthèse de DibenzoBODIPY à partir de deux précurseurs di(tétra)hydrocyclohexane (en haut) ou un dicyclohexène (en bas)*

Cette méthode est très utilisée dans la synthèse de BODIPYs [a]-fusionnés. De nombreux exemples de molécules remarquables sont disponibles dans la littérature. Le groupe d'Okujima (figure 2-12) a

synthétisé, en utilisant la stratégie de rétro Diels-Alder, plusieurs BODIPYs émettant dans le proche infrarouge et ayant une bonne solubilité dans les solvants organiques.<sup>[108]</sup>

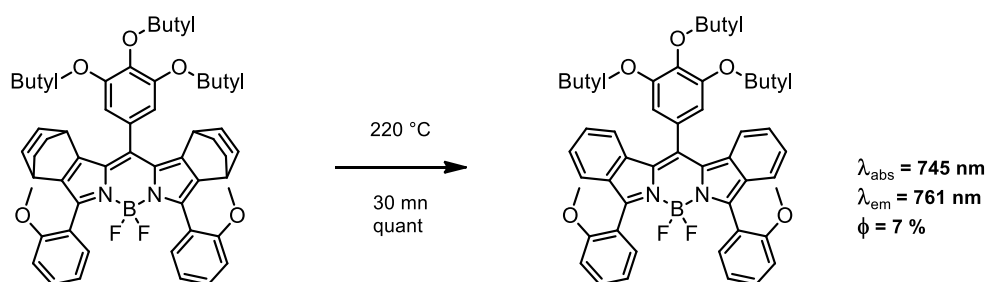


Figure 2-12 Aromatisation par réaction de rétro Diels-Alder lors de la synthèse d'un DibenzoBODIPY réalisé par Okujima et al<sup>[108]</sup>

### 1.3.3. La condensation de Paal-Knorr

La condensation de Paal-Knorr est une réaction très courante en chimie hétérocyclique. Elle permet notamment d'accéder à des hétérocycles aromatiques à 5 membres comme les furanes, les thiophènes ou encore les pyrroles. Cette méthode s'appuie sur une réaction de cyclisation à partir d'une dicétone 1,4 après introduction de l'hétéroatome (pour le pyrrole et le thiophène). En remplaçant la dicétone aliphatique par une dicétone aromatique la réaction permet de synthétiser des isoindoles. Il est donc possible de s'affranchir de la chimie des pyrroles tout au long de la synthèse, évitant ainsi les problèmes inhérents de polymérisation. Dans le cas de ce système, l'isoindole n'est jamais isolé. En effet, il va directement s'autocondenser pour former un dipyrrométhane qui va rapidement s'oxyder à l'air pour conduire à un dipyrrométhène, qui par complexation d'une molécule de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  fournira le BODIPY correspondant (Figure 2-13)



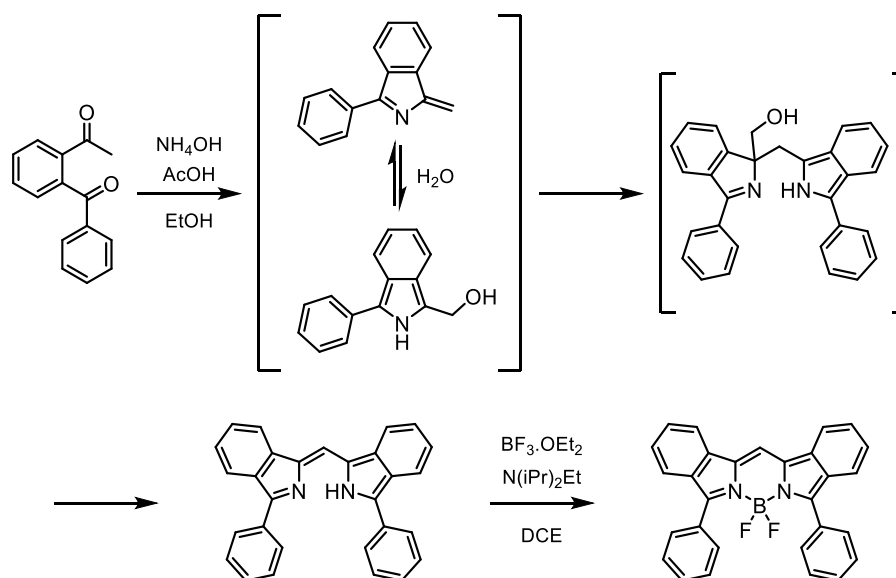


Figure 2-13 Mécanisme de formation du DibenzoBODIPY par condensation de Paal Knorr

Cette synthèse permet notamment d'obtenir des BODIPYs fonctionnalisés par des aryles en position 3 et 5. Or, ce sont ces positions qui vont avoir le plus grand impact sur les propriétés spectroscopiques des BODIPYs. La modification de ces groupements devrait permettre une modulation importante des propriétés des molécules obtenues. Il est aussi à noter que la position méso est non fonctionnalisée avec cette méthode, et probablement non fonctionnalisable d'après de précédents travaux réalisés au laboratoire.

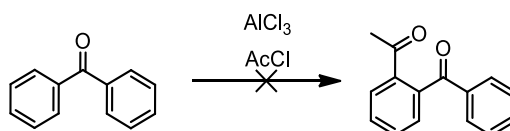


Figure 2-14 Essai infructueux d'acylation de Friedel-Crafts

L'obtention du motif 1,4-dicétone aromatique s'avère difficile. Par exemple, une acétylation de benzophénone ne permet pas d'accéder à la dicétone 1,4 aromatique. En effet la fonction cétone déjà présente sur la molécule diminue la densité électronique du cycle aromatique ce qui ne permet pas d'effectuer une acylation de Friedel Crafts (Figure 2-14). Il existe cependant plusieurs méthodes pour l'obtention de tels systèmes :

1) La C-H activation est une méthode de choix. Elle permet l'accès rapide à de nouvelles fonctions sans passer par une préfonctionnarisation. Elle permet en présence d'un groupement directeur, l'activation d'une liaison C-H. Un exemple d'activation a été utilisé par le groupe de Yamazawa pour synthétiser un naphtho BODIPY [a]-fusionné (Figure 2-15) présentant d'excellentes propriétés spectroscopiques et émettant dans la gamme de l'infrarouge.<sup>[109]</sup> Cette méthode, très élégante présente néanmoins le défaut d'être peu tolérante vis-à-vis de nombreux groupes fonctionnels.<sup>[110]</sup>

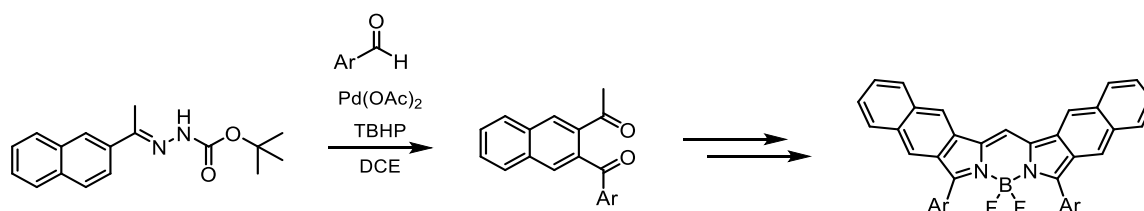


Figure 2-15 Synthèse d'une dicétone 1,4 aromatique par C-H activation réalisée par Yamazawa et al<sup>[109]</sup>

2) Une autre méthode utilise une réaction de transposition au tétraacétate de plomb sur une hydrazone substituée décrite pour la première fois par Antigoni Kotali et al (Figure 2-16).<sup>[111]</sup>

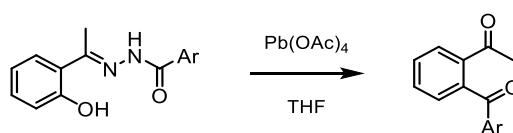


Figure 2-16 Réaction de transposition au plomb réalisée par Tsoungas et al<sup>[111]</sup>

Le mécanisme de cette réaction a par la suite été étudié par Katritzky et al à l'aide d'un marquage à l'oxygène 18, prouvant la nature intramoléculaire du mécanisme.<sup>[112]</sup> Cette méthode a été utilisée par l'entreprise Molecular Probes (propriété de Thermo-Fisher) pour breveter la première synthèse de DibenzoBODIPYs. Elle a été largement reprise par de nombreux groupes de recherches pour synthétiser tout un catalogue de DibenzoBODIPYs.<sup>[113]</sup>

## I.4. Objectifs de la recherche

Pour développer de nouvelles sondes pour le marquage *in vivo*, nous avons souligné l'importance des caractéristiques des fluorophores. Il faut qu'ils soient brillants, stables et surtout excitables dans le domaine de l'infrarouge. Malgré la grande activité de recherche autour de ce type de sondes fluorescentes, seuls deux composés sont généralement utilisés à ce jour. Le besoin de nouvelles molécules efficaces et largement disponibles est donc un enjeu important.

Nous détaillerons dans ce chapitre la synthèse de nouveaux dérivés de DibenzoBODIPY. Ces dérivés seraient des candidats potentiels pour le marquage biologique. Nous n'aborderons pas dans ce chapitre toute la partie sur les fonctions de greffage.

Ces recherches s'inscrivent dans la continuité de travaux déjà entamés au laboratoire, notamment par le Dr.Khelladi.<sup>[114]</sup> Ainsi une partie de ces travaux ont été réalisés sous sa supervision.

Dans un premier temps, nous avons souhaité réaliser la fusion d'un motif furane sur le DibenzoBODIPY, et ainsi créer une nouvelle famille : les DibenzofuraneBODIPYs. Deux isomères de position ont été synthétisés. Un des deux isomères est un candidat potentiel pour une réaction de couplage oxydant intramoléculaire. Les essais de cette transformation seront discutés dans ce chapitre.

La deuxième partie de ce chapitre va être consacrée à la fusion de nouveaux motifs inédits sur les noyaux BODIPYs. Il sera d'abord discuté de la fusion d'un thiophène, motif connu pour sa haute densité électronique, pouvant donc fournir des déplacements bathochromes importants. L'autre motif, fusionner le noyau flavone sur le BODIPY, pourrait permettre quant à lui de nombreuses possibilités de post-fonctionnalisation, ainsi qu'un ajout inédit à cette famille de molécules.

## II. Synthèse et étude de dibenzofuraneBODIPYs

Dans un premier temps, nous allons discuter de la synthèse des dibenzofuraneBODIPYs.

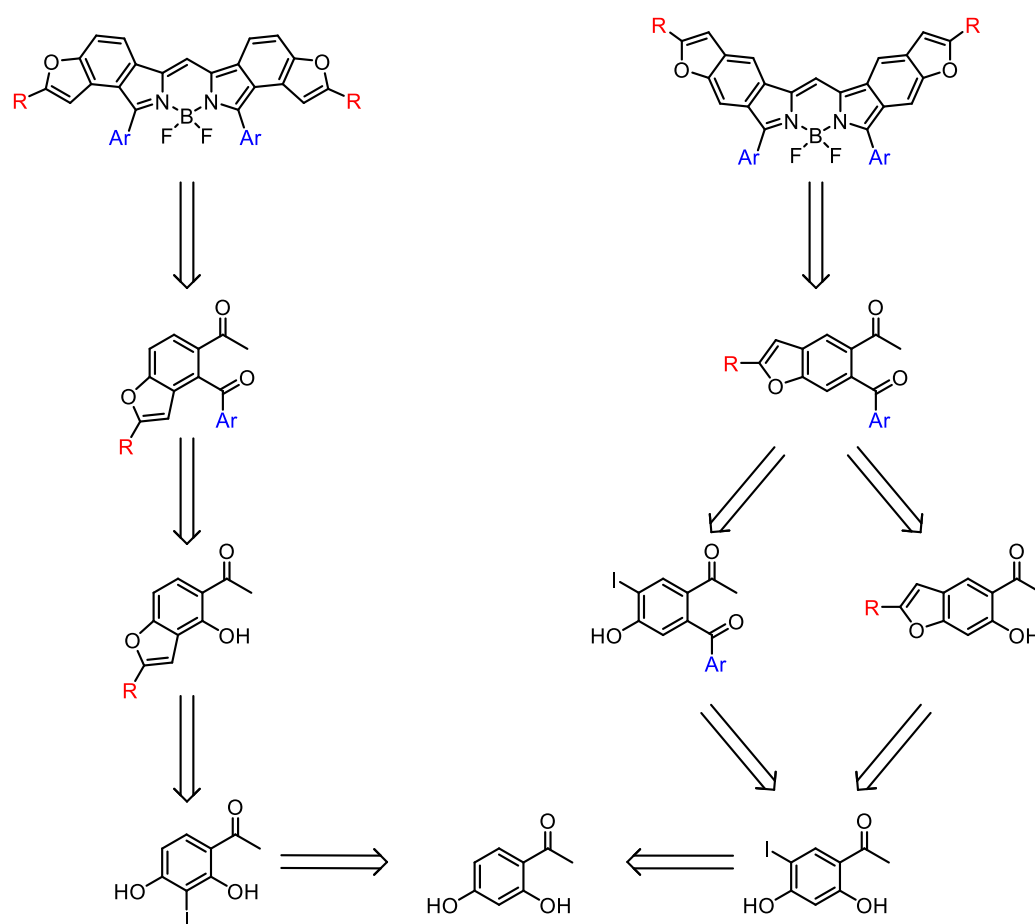


Figure 2-17 Analyse rétrosynthétique de la synthèse des dibenzofuraneBODIPYs

Deux isomères de position peuvent être obtenus pour le dibenzofuraneBODIPY, à partir de la réaction régiosélective d'iodation sur le même produit de départ, la dihydroxyacétophénone figure 2-17. Il est à noter que deux séquences réactionnelles existent. Elles diffèrent par l'ordre de formation du benzofurane. Dans un cas, le benzofurane est formé avant la synthèse de la dicétone, cette voie est commune pour les deux isomères. Avec l'autre voie de synthèse, applicable

uniquement à l'isomère 5, la dicétone est obtenue avant le benzofurane. Pour l'isomère possédant l'iode en position 3, une seule possibilité est envisageable. En effet cet isomère est instable. Lors de l'étape de condensation de l'hydrazone sur la cétone, la réaction de déshalogénéation est observée de manière quantitative.

## II.1. Synthèse de dibenzofuraneBODIPY

La synthèse débute par la iodation de la 2,4-dihydroxyacétophénone **1**, via une réaction de substitution électrophile aromatique avec ICl. Cette réaction a permis d'accéder aux deux isomères de position 2 et 2' (Figure 2-18). Ces deux isomères ont été valorisés car ils permettent d'atteindre les deux différents isomères de dibenzofuranBODIPY. La réaction a déjà fait l'objet d'une optimisation par un précédent doctorant.<sup>[114]</sup>

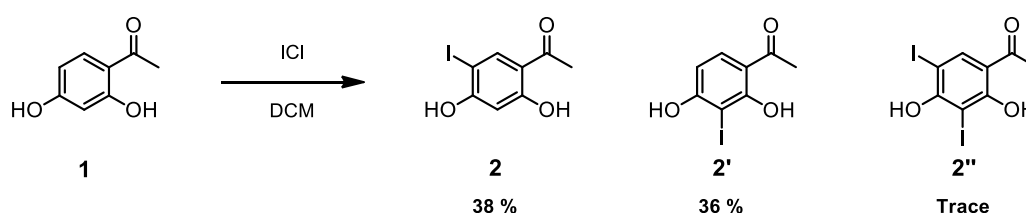
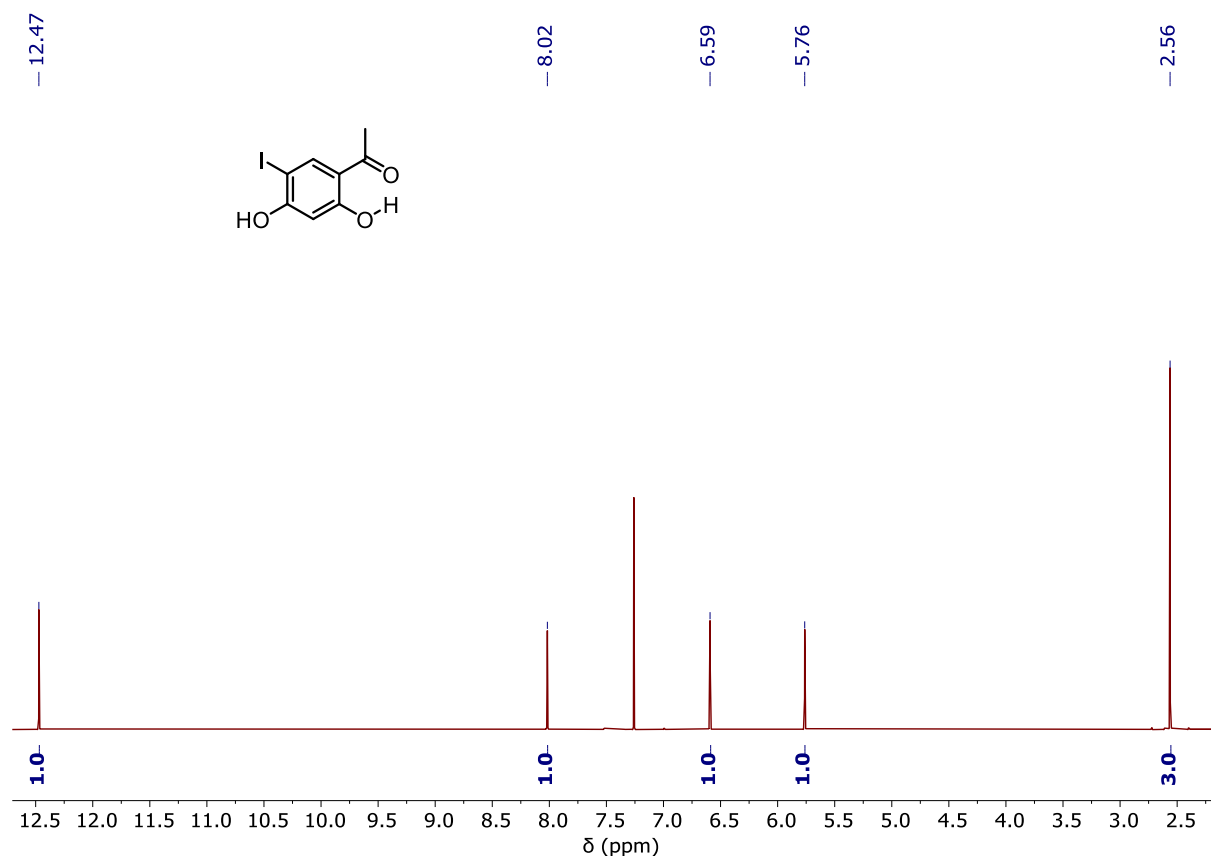


Figure 2-18 Iodation de la 2,4-dihydroxyacétophénone **1**

Malgré l'encombrement stérique de la position 3, les deux isomères **2** et **2'** sont obtenus dans les mêmes proportions lors de la réaction d'iodation (Figure 2-18). Le dérivé bis iodé **2''** est obtenu en très faible quantité ; mais lorsque l'ajout d'ICl est trop rapide, une plus grande proportion de ce dernier a été observée. Les molécules **2**, **2'** et **2''** ont été caractérisées par spectroscopie RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ). Ces analyses mettent en lumière la formation du produit souhaité, ainsi que la présence d'une liaison hydrogène entre le proton phénolique et l'oxygène du carbonyle. Le signal du proton subit un fort déblindage, ainsi qu'un affinement du signal, caractéristique d'une liaison hydrogène forte. On peut aisément différencier les deux protons phénoliques (Figure 2-19) : celui en ortho de l'iode, avec un déplacement chimique observé de 5,76 ppm et celui en ortho de la cétone avec un déplacement de 12,47 ppm. Ces éléments permettent de confirmer la régiosélectivité de la réaction.

Figure 2-19 Spectres RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) du composé 2

Les deux isomères d'iodation en main, la synthèse se poursuit par la formation de la sous-unité furyl. Elle débute par une réaction de couplage de Sonogashira, l'alcyne ainsi formé réagit dans une réaction de cyclisation intramoléculaire avec les phénols en ortho (Figure 2-20). Il est notable que les catalyseurs utilisés lors de la réaction de Sonogashira : cuivre et palladium, ont tous deux une affinité pour les triples liaisons. Leur présence va permettre de catalyser la cyclisation grâce à l'activation électrophile de la triple liaison, permettant à la réaction d'être effectuée *one pot*.

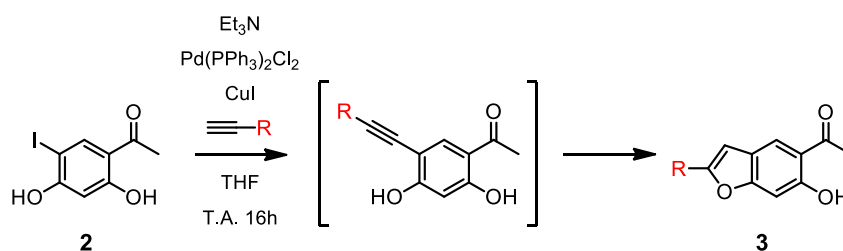
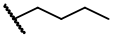
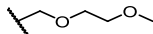
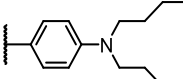


Figure 2-20 Schéma de synthèse du composé 3

Lors de l'optimisation de cette réaction, nous avons observé une forte diminution du rendement lors du chauffage de la réaction. Il est probable que l'iode ne soit pas stable lors d'un chauffage prolongé dans ces conditions. Nous avons aussi observé des rendements inférieurs lorsque le solvant (THF) a été remplacé par le toluène ou le DMF. Des tests ont aussi été réalisés avec un autre catalyseur, le  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ , mais aucune différence significative n'a été observée. Cette méthode a été utilisée pour synthétiser trois dérivés de benzofuranes avec des rendements bons à excellents (Tableau 2-1).

|    | R                                                                                 | Rendement (%) |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 3a |  | 62            |
| 3b |  | 75            |
| 3c |  | 93            |

*Tableau 2-1 Rendements de l'étape couplage de Sonogashira-cyclisation sur le composé 2*

Les molécules ont ensuite été caractérisées par spectroscopie RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) ainsi que par spectroscopie infrarouge et spectrométrie de masse (HRMS). Une signature singulière est observée sur le spectre RMN  $^1\text{H}$ , permettant d'élucider précisément la structure.

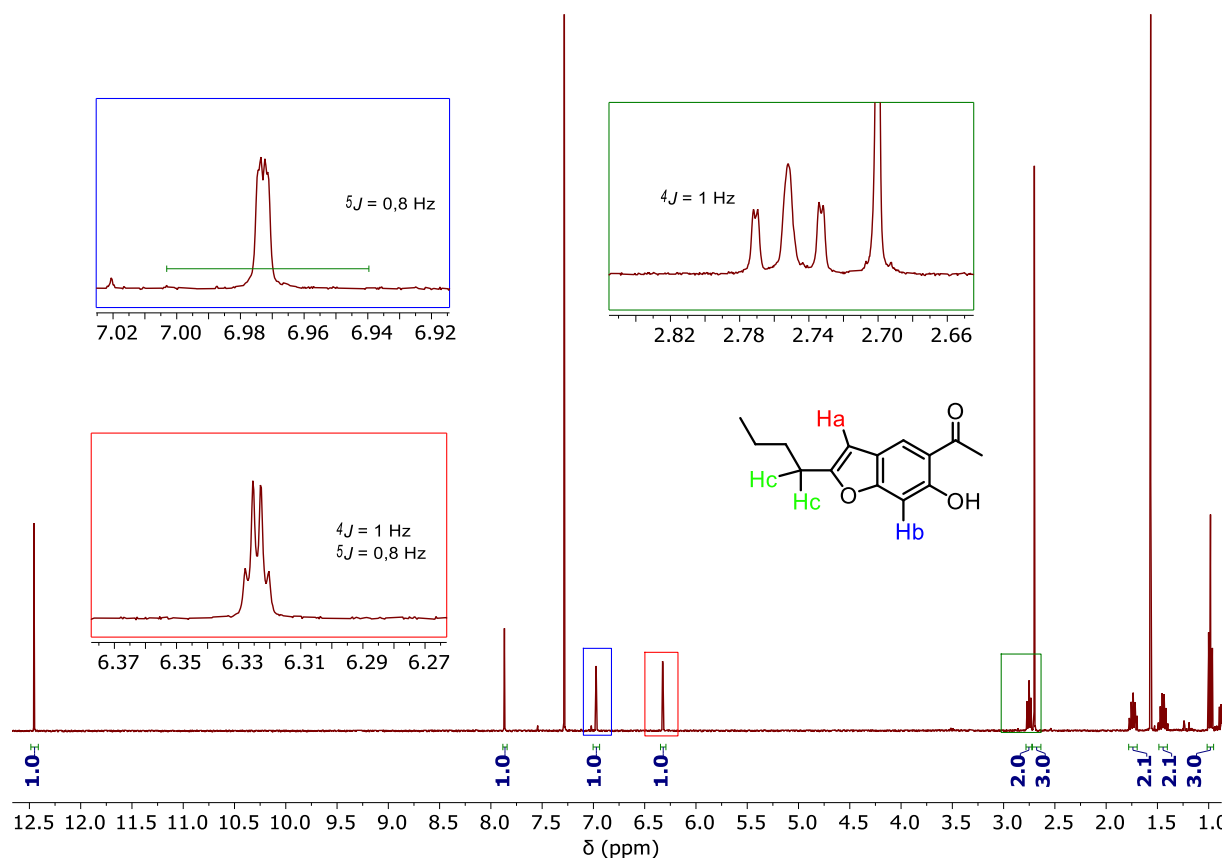


Figure 2-21 Spectre RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) du composé **3a**

Sur le spectre présenté figure 2-21, plusieurs changements sont observables par rapport au produit **2**. En effet, le signal à 5.76 ppm correspondant au phénol en ortho de l'iode a disparu. L'apparition de 9 protons aliphatiques qui correspondent à la chaîne butyle est observée, ainsi qu'un nouveau proton aromatique. Ce proton apparaît sous la forme d'un doublet de doublet avec respectivement des constantes de couplages de 1,0 et 0,8 Hz. L'analyse du spectre nous montre que ce proton (Ha) couple d'une part avec deux protons aliphatiques (Hc) en  $^4J$  ainsi qu'avec un proton aromatique en  $^5J$ . Ce couplage est possible car les deux protons sont en conformation « zig-zag ». Ce type d'interaction est typique des benzofuranes.<sup>[115]</sup>

Lorsque nous avons synthétisé les benzofuranes **3'** avec les conditions vues précédemment, seules des traces de composés ont été observées. Une explication peut être une position plus encombrée, rendant l'addition oxydante du palladium sur la liaison carbone iode plus difficile. Un nouveau travail d'optimisation (Tableau 2-2) a donc été effectué pour cet isomère.



|   | Température      | Solvant | Base               | Catalyseur                                         | Produit   |
|---|------------------|---------|--------------------|----------------------------------------------------|-----------|
| 1 | T.A.             | THF     | Et <sub>3</sub> N  | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | trace     |
| 2 | 0 °C             | THF     | Et <sub>3</sub> N  | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | trace     |
| 3 | T.A.             | THF     | Et <sub>2</sub> NH | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | trace     |
| 4 | T.A.             | THF     | Et <sub>3</sub> N  | Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>                            | trace     |
| 5 | T.A. puis 100 °C | Toluène | Et <sub>3</sub> N  | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 1         |
| 6 | 50 °C            | THF     | Et <sub>3</sub> N  | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 1         |
| 7 | T.A.             | DMF     | Et <sub>3</sub> N  | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 3' (30 %) |
| 8 | T.A. puis 65 °C  | DMF     | Et <sub>3</sub> N  | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 3' (40 %) |

*Tableau 2-2 Optimisations de l'étape de Sonogashira-cyclisation sur le composé 2'*

Les différents essais dans le THF et le toluène avec modification de la base, du catalyseur et de la température ont été infructueux. Il a même été observé que le chauffage fournissait le produit déshalogéné **1**. Le DMF, sûrement grâce à sa polarité élevée, a permis d'obtenir le produit cyclisé **3'** avec des rendements modestes (entrée 7), mais ce produit reste en mélange avec le produit non cyclisé. Pour pallier ce problème, il a été décidé de chauffer la réaction après que le couplage ait été effectué (après une nuit) (entrée 8). Ceci a permis d'augmenter le rendement de la réaction de 10 %. Une dernière modification a permis d'améliorer ce résultat. Une fois la réaction réalisée avec les conditions 8, neutralisée et lavée, l'huile brute obtenue a été dissoute dans le toluène, du PtCl<sub>2</sub> a été ajoutée (2 mol %) puis la réaction a été chauffée une nuit à 100 °C, le platine agissant ici comme un catalyseur pouvant activer la triple liaison. De cette façon, le produit intermédiaire non cyclisé est complètement consommé permettant une purification aisée. Le produit **3'** a été obtenu avec 51 % de rendement (Tableau 2-3). Il est intéressant de noter que le produit de cyclisation avec le phénol en position 2 n'a jamais été observé (Figure 2-22). Il est probable que cette sélectivité s'explique par la liaison hydrogène avec l'oxygène de la cétone. Cette liaison pourrait en effet diminuer la cinétique de déprotonation, or si le phénol en position 4 est déprotonné, le pKa du phénol en position 2 augmente, rendant ainsi la déprotonation par la triéthylamine impossible, et la cyclisation correspondante de même.

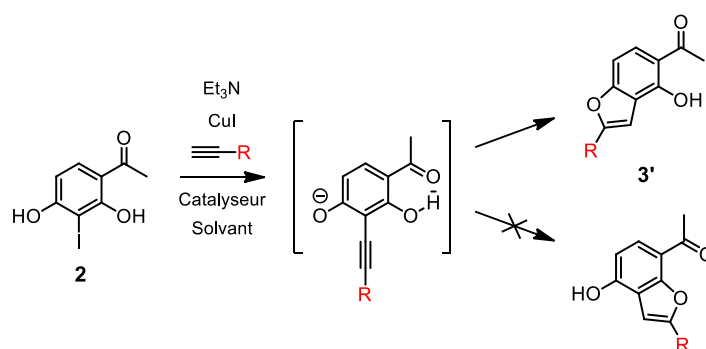


Figure 2-22 Mise en évidence de la réactivité observée pour le couplage de Sonogashira sur le composé **2'**

|             | R | Rendement (%) |
|-------------|---|---------------|
| <b>3'a</b>  |   | 51            |
| <b>3'b</b>  |   | 26            |
| <b>3'a'</b> |   | 36            |

Tableau 2-3 Rendements de l'étape de couplage de Sonogashira-cyclisation sur le composé **2'**

La synthèse se poursuit avec la préparation de différents hydrazides substitués (Figure 2-23). Ces molécules ont été préparées à partir des esters éthyliques correspondants par addition nucléophile d'hydrazine monohydrate. Les carbohydrazines **4** correspondantes ont été obtenues avec de bons rendements (Tableau 2-4).

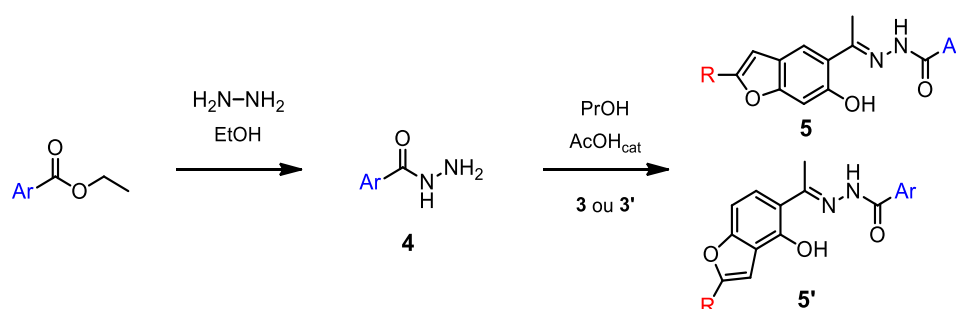


Figure 2-23 Schéma de synthèse des composés **5** et **5'**

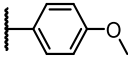
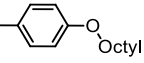
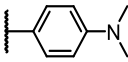
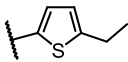
|     | Ar                                                                                | Rendement (%) |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 4A  |  | 70            |
| 4A' |  | 74            |
| 4T  |  | 91            |
| 4D  |  | 70            |

Tableau 2-4 Rendements obtenus pour les carbohydrazides 4

La condensation des carbohydrazides 4 sur les benzofuranes 3 a été réalisée par catalyse acide, dans le propanol au reflux (Figure 2-23). Les hydrazones 5 résultantes ont été obtenues avec des rendements moyen à très bon (Tableau 2-5). C'est à cette étape de la synthèse qu'est introduit le groupement Ar sur la molécule. Les rendements relativement faibles sont expliqués par l'utilisation de modes opératoires non optimisés pour les dérivés du benzofurane, néanmoins les produits n'ayant pas réagi ont pu être récupérés dans la plupart des cas. Les rendements peuvent être améliorés en utilisant un excès de carbohydrazide. Seul l'isomère E a été observé, ce phénomène est probablement dû à la liaison hydrogène intramoléculaire entre l'azote et le phénol, organisant l'hydrazone formée.

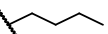
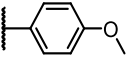
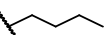
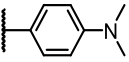
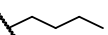
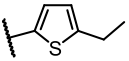
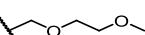
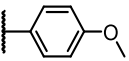
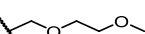
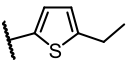
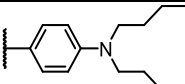
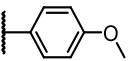
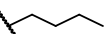
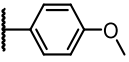
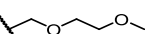
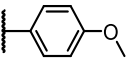
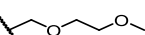
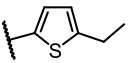
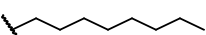
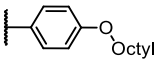
|        | R                                                                                   | Ar                                                                                  | R (%) |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 5aA    |  |  | 72    |
| 5aD    |  |  | 56    |
| 5aT    |  |  | 58    |
| 5bA    |  |  | 64    |
| 5bT    |  |  | 72    |
| 5cA    |  |  | 62    |
| 5'aA   |  |  | 60    |
| 5'bA   |  |  | 55    |
| 5'bT   |  |  | 77    |
| 5'a'A' |  |  | 42    |

Tableau 2-5 Rendements obtenus pour les produits 5 et 5'

Les hydrazones **5** obtenues ont ensuite été traitées par du tétraacétate de plomb dans le THF (Figure 2-24). Lors de l'ajout du  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  au milieu réactionnel, le dégagement gazeux est quasiment instantané. La génération de diazote gazeux est attendue lors de cette réaction, l'observation de ce dégagement permet de confirmer la réactivité du substrat. Les dicétones **6** correspondantes sont obtenues avec de très bons rendements. (Tableau 2-6)

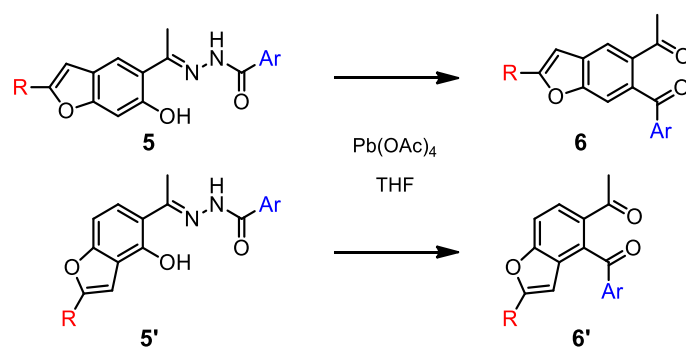


Figure 2-24 Schéma de synthèse des composés **6** et **6'**

|               | R | Ar | R (%) |
|---------------|---|----|-------|
| <b>6aA</b>    |   |    | 77    |
| <b>6aD</b>    |   |    | 84    |
| <b>6aT</b>    |   |    | 68    |
| <b>6bA</b>    |   |    | 85    |
| <b>6bT</b>    |   |    | 62    |
| <b>6cA</b>    |   |    | 52    |
| <b>6'aA</b>   |   |    | 92    |
| <b>6'bA</b>   |   |    | 82    |
| <b>6'bT</b>   |   |    | 83    |
| <b>6'a'A'</b> |   |    | 96    |

Tableau 2-6 Rendements obtenus pour les produits **6** et **6'**

Les dicétones ont été caractérisées par spectroscopie RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ), par infrarouge et HRMS. L'infrarouge est une méthode de choix pour analyser cette réaction parce que la transformation de l'hydrazone en dicétone est facile à observer à travers la modification des bandes CO ( $\approx 1600\text{ cm}^{-1}$ ).

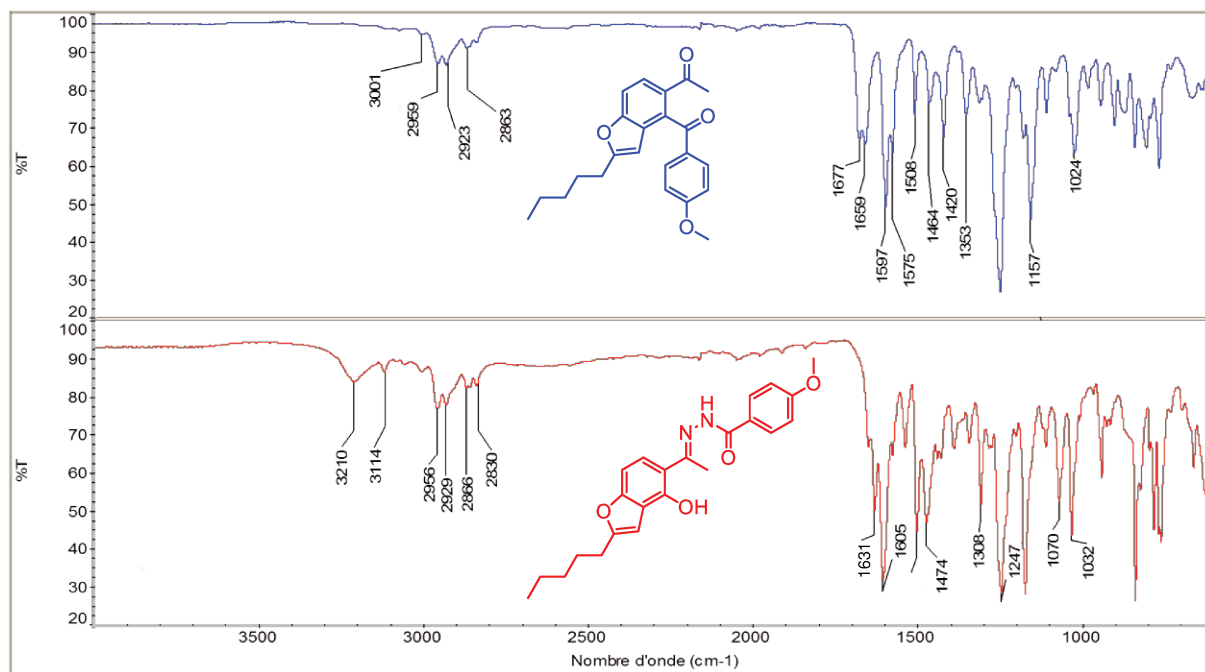
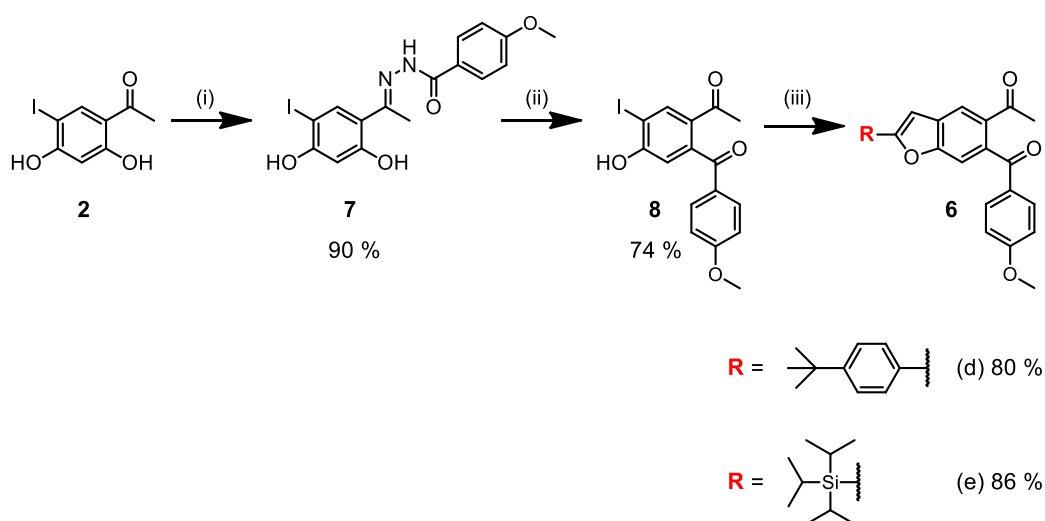


Figure 2-25 Spectres infrarouge (transmittance) des composés **5'aA** et **6'aA**

Des analyses par spectres infrarouge (figure 2-25) montrent la disparition de la bande correspondant à la liaison OH à  $3210\text{ cm}^{-1}$ , ainsi que le déplacement de la bande des carbonyles et imines, passant de  $1631\text{ cm}^{-1}$  et  $1605\text{ cm}^{-1}$  à  $1677\text{ cm}^{-1}$  et  $1659\text{ cm}^{-1}$ . Cette augmentation du nombre d'onde traduit la conversion de l'imine et de l'amide vers deux cétones. Il est aussi possible de suivre cette transformation à l'aide de la spectroscopie RMN du  $^{13}\text{C}$ . En effet le carbone de l'imine et de l'amide possède des déplacements respectifs de 163,7 et 162,2 ppm pour le composé **5'aA**, alors que les carbones des carbonyles de **6'aA** ont une valeur de déplacement chimique de 197,7 et 195,9 ppm ce qui est caractéristique de ce type de carbone.

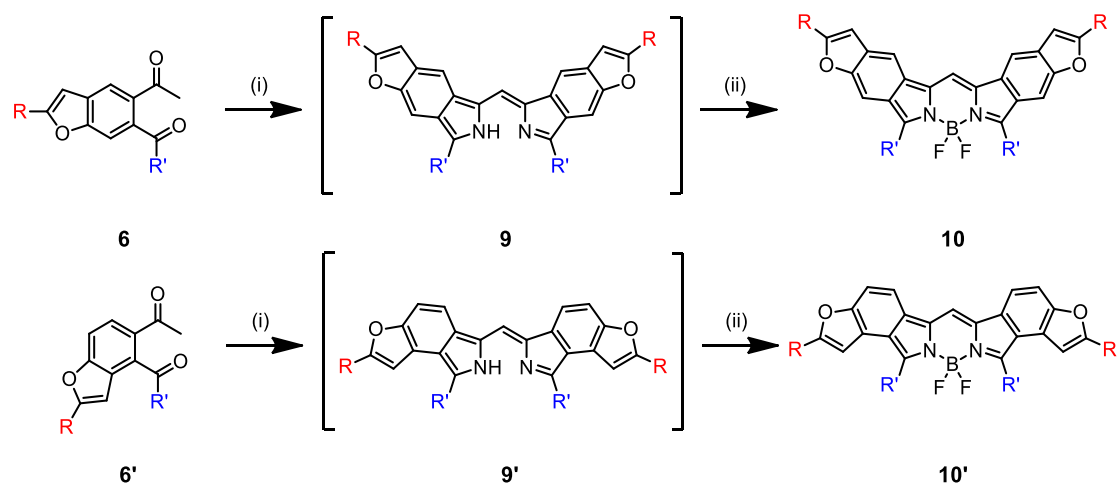
Une autre voie de synthèse est envisageable pour l'obtention de **5**. La séquence couplage de Sonogashira/cyclisation menant à la fusion d'un furane peut être réalisée après la formation de la dicétone (Figure 2-26). Cette stratégie offre de meilleurs rendements, autant pour la formation de l'hydrazone que pour le couplage de Sonogashira. La différence de rendements peut s'expliquer par le traitement de la réaction de condensation. En effet pour obtenir l'hydrazone, plusieurs

lavages au pentane et à l'éthanol ont été réalisés. Or, l'ajout de groupements solubilisants sur le benzofurane permet à une partie de l'hydrazone d'être solubilisée lors des lavages. Le produit 7 quant à lui ne se solubilise que très peu dans ces solvants, permettant une purification simplifiée ainsi qu'une augmentation globale des rendements. Les meilleurs résultats de couplage peuvent être expliqués par l'appauvrissement électronique de la liaison carbone-iode dans le cas du produit 8. En effet le substituant en para passe de mésomère donneur à mésomère accepteur, favorisant ainsi la réaction d'addition oxydante du palladium sur la liaison carbone-iode. Un autre avantage de cette méthode est l'introduction tardive du groupement **R**. Malgré ces avantages, la méthodologie n'est pas compatible avec l'iode en position 3. En effet, l'iode dans cette position s'est montré sensible au chauffage au-delà de 40 °C. La réaction de condensation entre la cétone et l'hydrazone conduit donc au produit déshalogéné dans le cas de cet isomère.



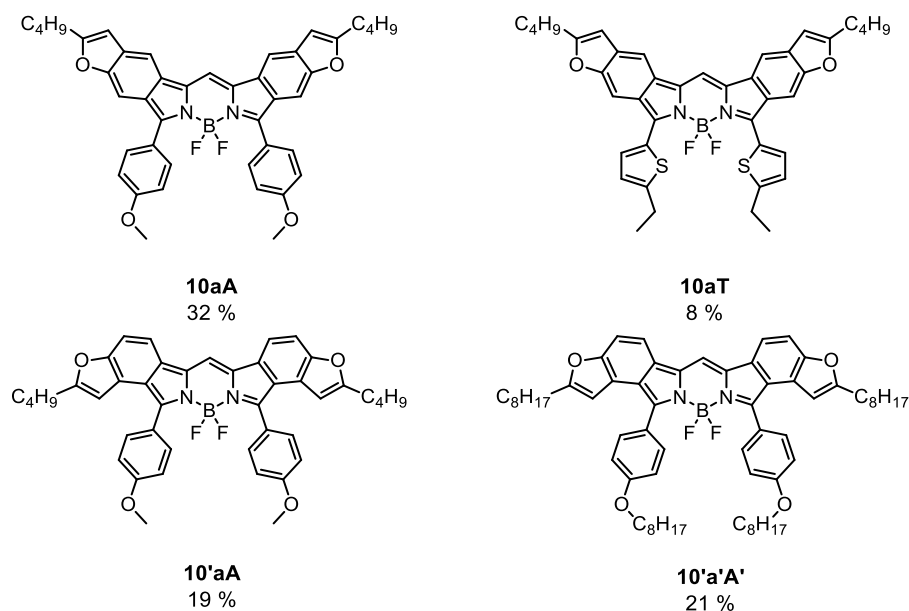
*Figure 2-26 Voie de synthèse alternative du composé 6*  
*réactif et conditions : (i)  $\text{PrOH}$ ,  $\text{AcOH}_{\text{cat}}$ , 100 °C, 16h ; (ii)  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ , THF, T.A., 2h ; (iii)  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CuI}$ , THF, T.A., 16h.*

Une fois les différentes dicétones 6 et 6' obtenues, leurs condensations ont été réalisées en présence d'ammoniaque aqueux et d'acide acétique pour former l'isoindole correspondant qui, en se condensant sur lui-même, conduit au dipyrrométhène 9. Après un rapide traitement pour éliminer les sels, le dipyrrométhène a été complexé avec  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  pour former les différents BODIPYs 10. (Figure 2-27)



*Figure 2-27 Schémas de synthèse des composés **10** et **10'***  
*Réactifs et conditions : (i) : EtOH, AcOH, NH<sub>4</sub>OH, 70 °C, 2h. (ii) : DCE, BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>, (iPr)<sub>2</sub>NEt, T.A., 15 h.*

Cette dernière réaction s'est révélée problématique. Il s'est avéré que peu de groupements fonctionnels sont tolérés. Seuls quatre BODIPYs ont été obtenus avec des rendements entre 8 et 32 % sur deux étapes (Figure 2-28).



*Figure 2-28 Structures des quatre dibenzofuraneBODIPYs obtenus*

Une explication possible serait l'instabilité des produits formés ou de l'un des intermédiaires. De plus, il est impossible de suivre la réaction de formation du dipyrrométhène car cet intermédiaire

n'est pas stable. Cela ne permet ni de l'isoler ni de le caractériser, donc de quantifier l'étape de condensation. Le dipyrrométhène se dégrade même en solution, ce qui rend toute manipulation problématique. Il est tout de même notable que le dipyrrométhène semblât s'être formé dans la majorité des cas. Lors de la réaction de condensation, un solide bleu noir précipitait. Il avait une couleur très intense en solution, ce qui indiquerait la formation du dipyrrométhène. Cette observation nous a conduits à penser que c'est l'étape de complexation qui était l'étape limitante de cette synthèse.

La dicétone **8** peut aussi être utilisée pour synthétiser le BODIPY **12** correspondant (Figure 2-29). Cela permettrait d'introduire le furane en post fonctionnalisation, directement sur le BODIPY. Malgré de nombreuses tentatives sur le phénol nu comme protégé par un groupement TIPS, il n'a pas été possible d'obtenir les BODIPYs correspondants. La présence d'un hydroxyle semble problématique lors de la complexation du BODIPY. En effet, même s'il n'a pas été caractérisé, le dipyrrométhène **11** correspondant semblait avoir été formé. Après la condensation, un solide bleu noir, bleu vert en solution, s'était formé ce qui semblait correspondre à la présence d'un dipyrrométhène.

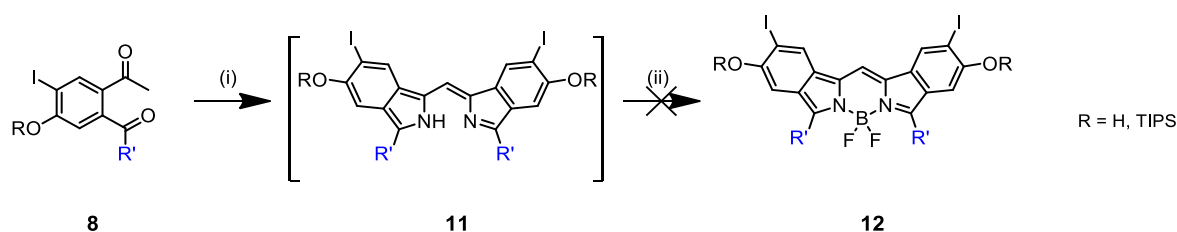


Figure 2-29 Schéma de synthèse du composé **12**

## II.2. Propriétés spectroscopiques des dibenzofuraneBODIPY

Malgré les difficultés rencontrées, quatre nouveaux BODIPYs ont pu être obtenus. Leurs propriétés spectroscopiques s'avèrent remarquables. En effet, malgré les longueurs d'onde d'émission dans le domaine du proche infrarouge, de basse énergie, leurs rendements quantiques et les coefficients d'extinction molaire sont élevés, compris entre 12 et 49 % et entre 138 000 et 151 000 M<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>.



|                | $\lambda_{\text{abs}}^{(1)}$<br>(nm) | $\epsilon^{(2)}$<br>( $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ ) | $\lambda_{\text{em}}^{(3)}$<br>(nm) | $\Phi_f^{(4)}$<br>(%) | $\Delta\text{ss}^{(5)}$<br>( $\text{cm}^{-1}$ ) | $\tau^{(6)}$<br>(ns) | $K_r^{(7)}$<br>( $10^8 \text{ s}^{-1}$ ) | $K_{\text{nr}}^{(8)}$<br>( $10^8 \text{ s}^{-1}$ ) |
|----------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>10aA</b>    | 700                                  | 149 000                                                      | 725                                 | 39                    | 493                                             | 5,29                 | 0,73                                     | 1,15                                               |
| <b>10'aA</b>   | 689                                  | 151 000                                                      | 709                                 | 49                    | 473                                             | 5,29                 | 0,93                                     | 0,96                                               |
| <b>10aT</b>    | 746                                  | 144 000                                                      | 788                                 | 16                    | 712                                             | 3,10                 | 0,52                                     | 2,71                                               |
| <b>10'a'A'</b> | 686                                  | 138 000                                                      | 709                                 | 12                    | 473                                             | 5,27                 | 0,23                                     | 1,67                                               |

Tableau 2-7 Propriétés optiques des BODIPYs **10aA**, **10'aA**, **10aT** et **10'a'A'** dans le DCM à 25 °C. (1) Longueur d'onde d'absorption. (2) Coefficient d'absorption molaire. (3) Longueur d'onde d'émission. (4) Rendement quantique de fluorescence. (5) Déplacement de Stokes. (6) Temps de vie de l'état excité. (7) Constante de vitesse des phénomènes de désexcitation radiative calculée à partir de :  $K_r = \Phi_f/\tau$  (8) Constante de vitesse des phénomènes de désexcitation non radiative calculée à partir de :  $K_{\text{nr}} = (1-\Phi_f)/\tau$

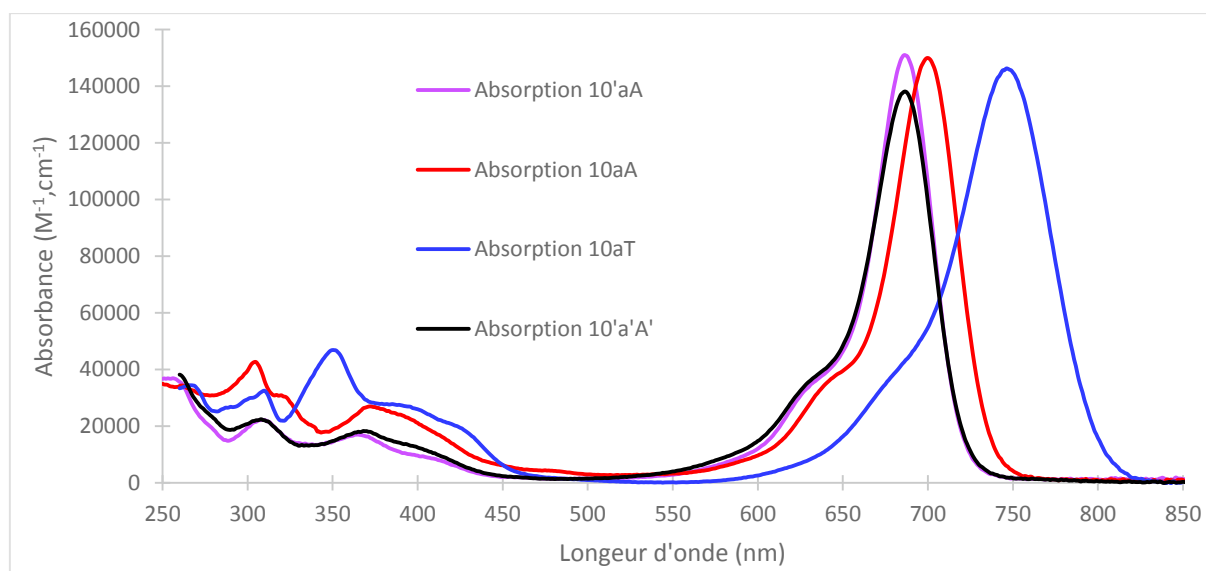


Figure 2-30 Spectres d'absorption des composés **10aA**, **10aT**, **10'aA** et **10'a'A'** enregistrés dans le DCM

Les spectres d'absorption des quatre BODIPY obtenus sont présentés figure 2-30. Ils possèdent tous le profil typique des BODIPYs, à savoir une absorption intense résultant de la transition  $S_0 \rightarrow S_1$ , avec un épaulement résultant de la bande vibrationnelle des BODIPYs. Les coefficients d'extinction molaire sont particulièrement élevés pour des DibenzoBODIPYs, avec des valeurs allant de 138 000 à 151 000  $M^{-1}.cm^{-1}$ . Concernant l'influence des positions 3 et 5 du BODIPY, la comparaison du BODIPY **10aT** avec **10aA** montre un important effet bathochrome de l'absorption de 46 nm (Tableau 2-7). Cette augmentation est corrélable avec l'augmentation de la densité électronique du substituant aromatique thiophène. Le BODIPY **10aD** aurait probablement présenté un déplacement bathochrome encore plus important du fait de l'ajout d'un groupement diméthylamino, qui est mésomère donneur.

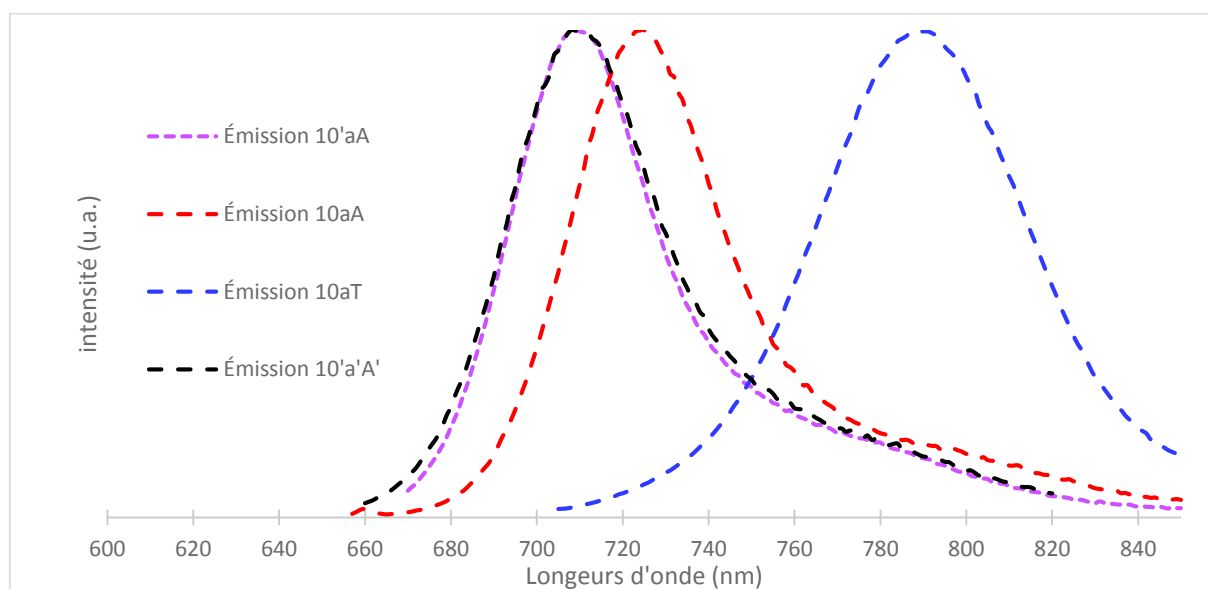
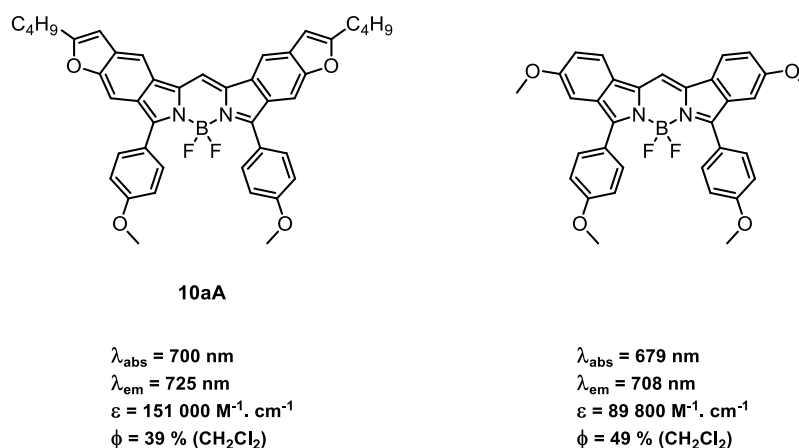


Figure 2-31 Spectres d'émission des composés **10aA**, **10aT**, **10'aA** et **10'a'A'** enregistrés dans le DCM à 25 °C

Les spectres d'émission des quatre BODIPY obtenus sont présentés figure 2-31. Ils sont le résultat de la transition  $S_1 \rightarrow S_0$ , et sont donc l'image miroir de l'absorption, cette similarité est conséquence de la grande rigidité des BODIPYs. Les déplacements de Stokes sont très similaires pour les BODIPY **10aA**, **10'aA** et **10'a'A'**, avec des valeurs proches de 500  $cm^{-1}$ . Le BODIPY **10aT** quant à lui montre un déplacement de Stokes bien plus important. Ces valeurs sont relativement faibles pour des fluorophores organiques et sont dues à la rigidité des BODIPYs. Peu de changement de conformation sont observés à l'état excité, donc peu de dissipation d'énergie. La diminution du

rendement quantique est corrélable avec l'augmentation des longueurs d'onde d'absorption et d'émission, ainsi le composé **10aT** présente un rendement quantique de fluorescence plus bas que son homologue **10aA**. L'apparition d'autres chemins de désexcitation mène aussi à la diminution du phénomène de fluorescence. Il est à noter une forte diminution du rendement quantique de fluorescence du composé **10'a'A'**, liée aux chaînes alkyles (C8) qui permettent à la molécule de dissiper son énergie par voie thermique plus facilement. Les temps de vie sont de l'ordre de la nanoseconde. En outre une comparaison intéressante peut être faite avec le BODIPY **10aA** et le BODIPY tétraméthoxy (Figure 2-32). L'effet bathochrome est plus faible qu'escompté, par contre l'effet hyperchrome est très important. Une augmentation est mesurée de près de 60 000 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup> pour le coefficient d'absorption molaire. Un déplacement bathochrome d'environ 20 nm est notable ainsi qu'une diminution du rendement quantique pour le benzofurane, probablement liée à la possible dissipation d'énergie induite par la présence des chaînes alkyles.



*Figure 2-32 Comparaisons des propriétés spectroscopiques de **10aA** et du BODIPY tétraméthoxy*

Les BODIPYs qui ont été synthétisés possèdent de très bonnes propriétés spectroscopiques, il reste néanmoins intéressant de continuer à travailler sur ce squelette. Plusieurs possibilités sont envisageables, comme par exemple rendre le système plus rigide en réalisant des fusions de cycle, ou encore en modifiant le groupement furane par un autre hétérocycle. Ces essais sont détaillés dans la suite de ce chapitre.

### III. Vers un BODIPY [a,b]-fusionné

Au vu des précédents résultats, la modification des substituants des dibenzofuraneBODIPYs semble être problématique. Malgré les nombreux essais sur ces systèmes, il n'a pas été possible de modifier significativement leurs propriétés. Nous avons donc décidé de nous tourner vers d'autres stratégies pour améliorer les propriétés de ces fluorophores. Nous allons dans un premier temps augmenter la coplanarité par fusion oxydante intramoléculaire. L'objectif de cette partie est la synthèse d'un BODIPY [a,b]-fusionné. À notre connaissance, aucun BODIPY de ce type n'a jamais été synthétisé.

Le couplage oxydant est une méthode permettant de créer une liaison C-C sans pré-fonctionnalisation, c'est-à-dire à partir de deux liaisons C-H, en effectuant une double activation. Cette technique a été employée à de nombreuses reprises au laboratoire pour fusionner des groupements aromatiques sur le noyau BODIPY ou sa périphérie.<sup>[116][116]</sup>

Reporté dans la littérature dès 1868,<sup>[117]</sup> le couplage oxydant a suscité un vif intérêt. Avant l'avènement des couplages pallado-catalysés, peu de méthode existaient pour la formation de liaison aromatique-aromatique. Cette réaction, bien que longtemps mal comprise, a été d'un grand intérêt pour la synthèse de différents composés  $\pi$  étendu.<sup>[118][119]</sup>

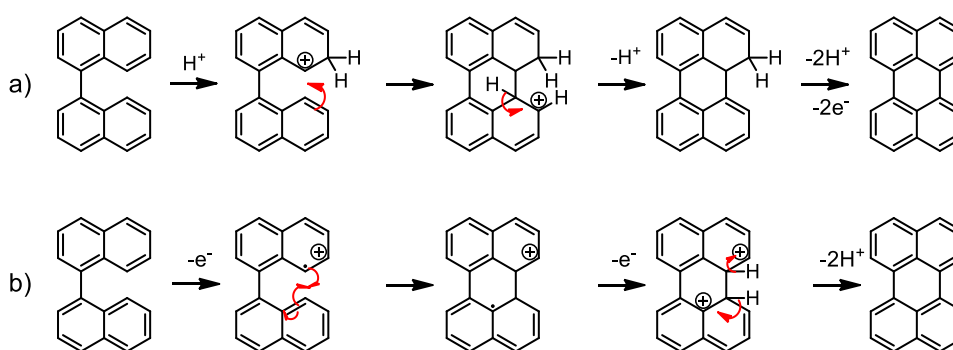


Figure 2-33 Deux mécanismes réactionnels pour la réaction de couplage oxydant

Dans la littérature, deux hypothèses s'opposent quant au mécanisme de cette transformation. Leurs différences résident dans l'intermédiaire engagé (Figure 2-33). Dans un cas, il passerait par un intermédiaire cationique, dans un autre par un intermédiaire radicalaire. D'après Grzybowski,

les deux mécanismes résulteraient de conditions réactionnelles différentes.<sup>[120]</sup> L'utilisation d'acide de Lewis puissant couplé à de hautes températures favoriserait un intermédiaire cationique. Au contraire des conditions oxydantes plus douces favoriseraient un intermédiaire radicalaire. Malgré cela, des confusions restent possibles, car le composé le plus utilisé pour ces réactions,  $\text{FeCl}_3$ , est un acide de Lewis et un oxydant, ce qui rend l'élucidation de son mécanisme d'action difficile à déterminer.

Pour réaliser ces réactions, deux critères principaux sont à considérer :

- la densité électronique : seuls les aromatiques riches en électrons peuvent réagir dans ce type de réactions.
- la préorganisation : la réaction est largement favorisée lorsqu'elle se déroule de manière intramoléculaire. De plus la formation d'un cycle à 6 chaînons lors de la réaction est favorisée.

### III.1. Couplage oxydant sur le dibenzofuraneBODIPY

Dans le cas de notre BODIPY 10'aA, la structure plane, conséquente de la conjugaison électronique, fait que les unités furane et anisole sont proches spatialement (Figure 2-34). L'angle dièdre entre ces deux unités n'a pas pu être mesuré. De nombreux essais de cristallisation ont été réalisés, sans obtenir de cristaux suffisamment gros pour réaliser une structure aux rayons X. Nous pouvons néanmoins en faire une approximation avec les données de la littérature sur des composés de structures similaires.<sup>[105]</sup> Un angle dièdre d'environ  $57^\circ$  entre le corps indacène du BODIPY et les substituants anisole est mesuré pour le BODIPY tetraméthoxy (Figure 2-32). Au vu des similarités structurales des composés, il est probable que l'angle soit du même ordre, avec un degré de liberté important. L'arrangement spatial est donc favorable pour la formation d'une liaison carbone-carbone entre l'anisole et le furane. L'anisole est un cycle riche en électrons, et devrait donc réagir convenablement. Le furane quant à lui peut s'avérer problématique. Malgré une grande réactivité, c'est un cycle pauvre en électron, conséquence de la grande électronégativité de l'atome d'oxygène.

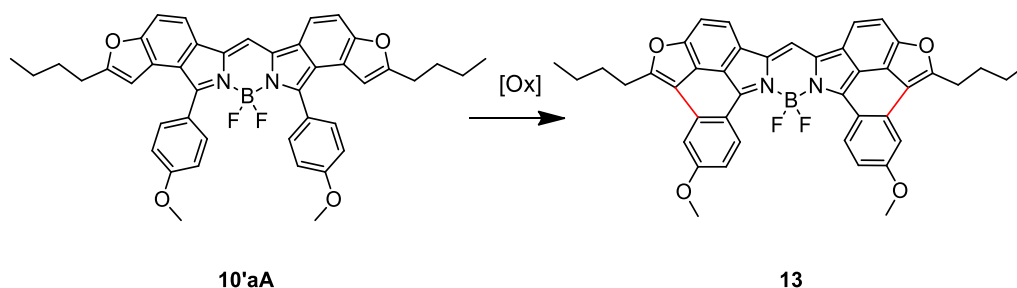


Figure 2-34 Réaction de couplage oxydant sur le BODIPY 10'aA

|          | oxydant                               | Eq  | solvant                 | Temps | Produit     |
|----------|---------------------------------------|-----|-------------------------|-------|-------------|
| <b>1</b> | FeCl <sub>3</sub>                     | 4   | DCM                     | T.A.  | dégradation |
| <b>2</b> | FeCl <sub>3</sub>                     | 8   | DCM                     | T.A.  | dégradation |
| <b>4</b> | FeCl <sub>3</sub>                     | 10  | DCM                     | 40 °C | dégradation |
| <b>5</b> | FeCl <sub>3</sub>                     | 20  | DCM + MeNO <sub>2</sub> | T.A.  | dégradation |
| <b>6</b> | PIFA/BF <sub>3</sub> OEt <sub>2</sub> | 4/4 | DCM                     | T.A.  | dégradation |

Tableau 2-8 Conditions réactionnelles testées pour le couplage oxydant du BODIPY 10'aA

Les premiers essais ont été conduits en suivant des procédures décrites au laboratoire, utilisant un excès de FeCl<sub>3</sub> dans le dichlorométhane (Tableau 2-8). Les expériences ont montré que malgré l'augmentation de l'excès de FeCl<sub>3</sub> combinée à une augmentation de la température, la molécule ne réagit pas et se dégrade même partiellement. Une alternative décrite dans la littérature pour augmenter la réactivité du système consiste à utiliser un système DCM/MeNO<sub>2</sub>. Cette combinaison permet de modifier le potentiel d'oxydation de FeCl<sub>3</sub>,<sup>[121]</sup> cela pourrait permettre l'oxydation souhaitée; mais sans succès pour ce substrat. La combinaison PIFA/BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> est aussi décrite comme efficace pour des couplages oxydants sur des BODIPYs,<sup>[122]</sup> malheureusement sans résultat probant pour ce substrat.

Cependant il est à noter que lors de ces expériences, l'apparition d'un précipité noir insoluble a été observée. Il est possible que ce précipité ait été le produit souhaité. Malheureusement, tous nos essais pour le solubiliser se sont soldés par des échecs. Pour pallier ce problème, une solution pouvait être d'augmenter la solubilité du BODIPY. Une nouvelle molécule a donc été synthétisée, le BODIPY 10'a'A' avec 4 chaînes octyles, augmentant sa solubilité dans les solvants organiques. Plusieurs essais de couplage oxydant ont été menés dans les conditions précédentes, sans donner de résultat probant.

Une autre voie a été explorée pour augmenter la solubilité du système : la substitution sur l'atome de bore. Cette méthodologie a été développée au laboratoire. Elle permet de substituer les atomes de fluor par des chaînes carbonées, notamment des alcynes. Les avantages de cette substitution sont multiples. En plus de permettre d'augmenter le nombre de groupements solubilisants sans modifier les propriétés spectroscopiques du BODIPY, elle rend la molécule plus stable et empêche le stacking (grâce à l'encombrement stérique sur le bore tétraédrique). Les essais menés pour substituer le bore sur différents dibenzofuranBODIPYs n'ont jamais conduit au produit escompté. Quel que soit l'organomagnésien utilisé, aucune réaction n'a été observée.

## III.2 Couplage oxydant sur la dicétone

Pour simplifier le système et outrepasser d'éventuels problèmes de solubilité, la réaction a été testée sur la dicétone 6'aA (Figure 2-35). Une plus grande simplicité synthétique ainsi qu'un degré de liberté de rotation plus élevé devraient permettre une meilleure réactivité de ce substrat.

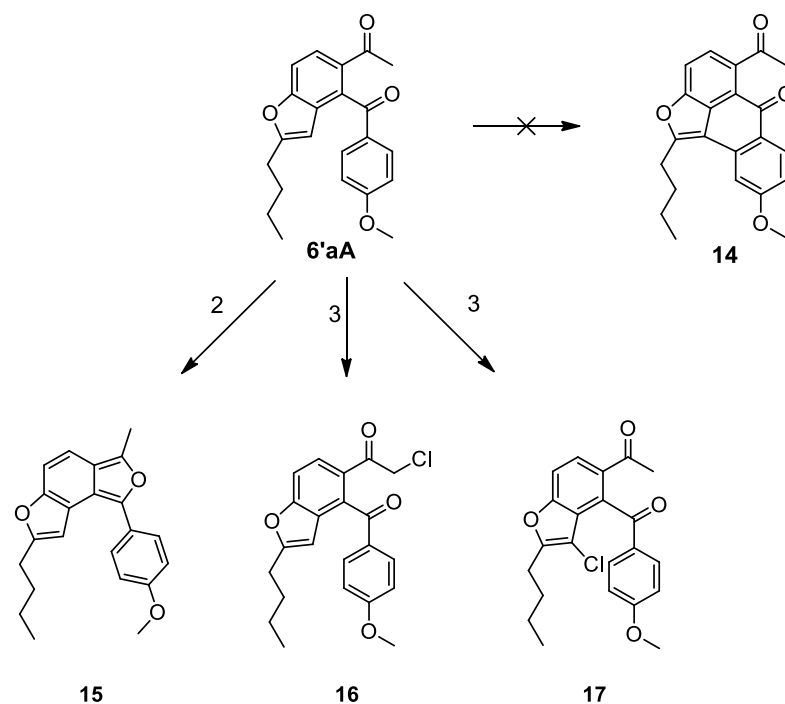


Figure 2-35 Schéma de synthèse du couplage oxydant réalisé sur la dicétone **6'aA**

|          | oxydant                               | eq  | solvant                 | temps | produit         |
|----------|---------------------------------------|-----|-------------------------|-------|-----------------|
| <b>1</b> | FeCl <sub>3</sub>                     | 2,5 | DCM                     | T.A.  | Pas de réaction |
| <b>2</b> | FeCl <sub>3</sub>                     | 2,5 | DCE                     | 80 °C | <b>15</b>       |
| <b>3</b> | FeCl <sub>3</sub>                     | 20  | DCM + MeNO <sub>2</sub> | T.A.  | <b>16 et 17</b> |
| <b>4</b> | PIFA/BF <sub>3</sub> OEt <sub>2</sub> | 1/2 | DCM                     | T.A.  | Pas de réaction |

Tableau 2-9 Conditions réactionnelles pour le couplage oxydant de **6'aA**

Dans les mêmes conditions que pour le BODIPY, aucun couplage oxydant intramoléculaire n'a eu lieu en présence ni de PIFA/BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>, ni FeCl<sub>3</sub> (Tableau 2-9, entrée **1** et **4**). Lorsque la réaction a été chauffée, un produit unique **15** a été obtenu en faible quantité. L'analyse RMN <sup>1</sup>H nous montre qu'aucun changement de multiplicité n'a été observé. On observe tout de même un changement



de déplacement chimique, notamment sur le méthyl en  $\alpha$  de la cétone. L'analyse du spectre  $^{13}\text{C}$  montre la disparition des signaux caractéristiques des cétones, à environ 195 ppm. Ces signaux se sont transformés en signaux aromatiques (Figure 2-36). L'analyse du spectre de masse montre un produit majoritaire avec un poids moléculaire de  $334,4 \text{ g.mol}^{-1}$ . Cette masse correspond à celle du composé de départ moins un atome d'oxygène. Cette dernière analyse nous a permis de déduire la structure de la molécule **15**, produit de l'auto-condensation des cétones, conduisant à un isobenzofurane.

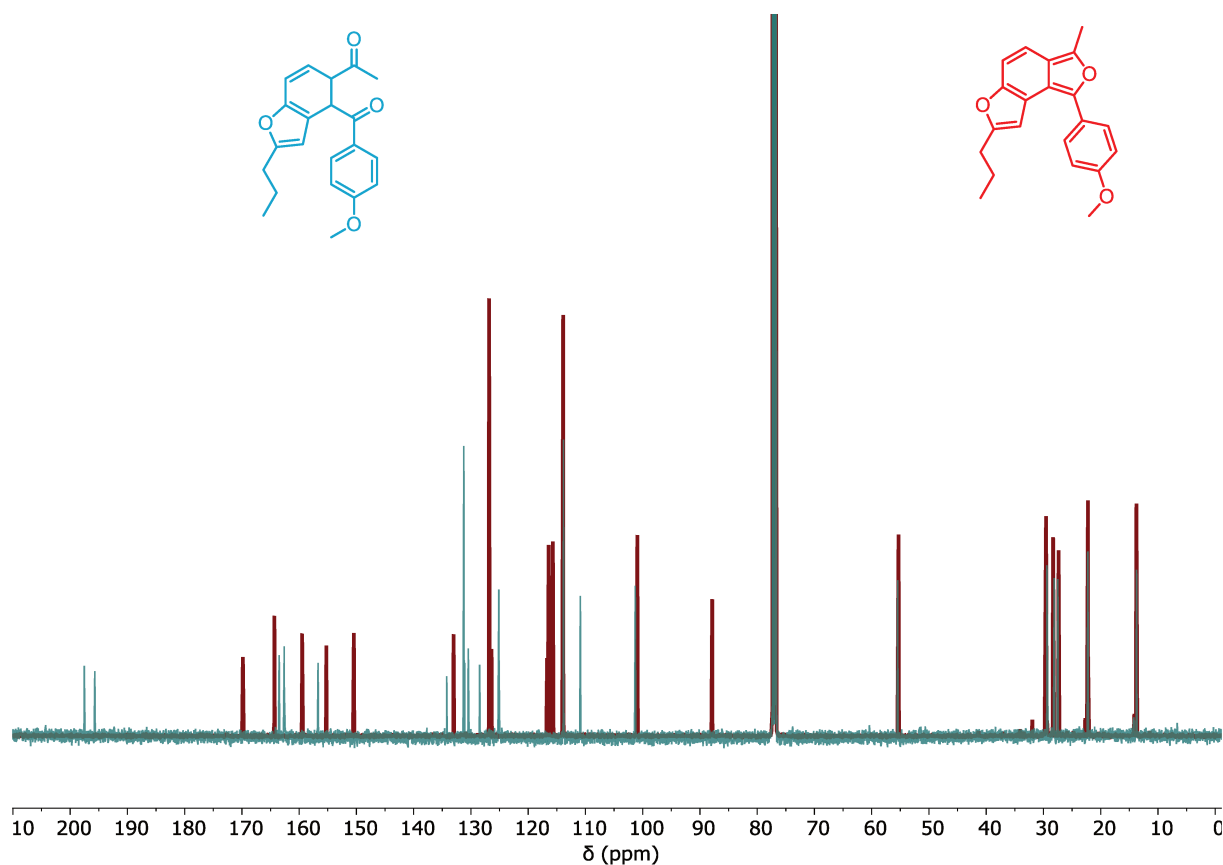


Figure 2-36 Superposition des spectres RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) des composés **6'aA** et **15**

Lorsque  $\text{FeCl}_3$  est mis en large excès avec le nitrométhane comme co-solvant, deux produits **16** et **17** ont été obtenus. Ce sont les produits de chloration sur le méthyle  $\alpha$  du carbonyl ainsi que la position 3 du furane. Leurs structures ont été déterminées avec la combinaison de la RMN  $^1\text{H}$  et de

la spectrométrie de masse, qui nous a permis d'observer la distribution isotopique typique des atomes de chlore.

Ces résultats nous ont amenés à conclure que le substrat ne peut pas être transformé avec les stratégies choisies. Il reste néanmoins d'autres oxydants pouvant permettre cette transformation, et une étude plus large était nécessaire pour conclure à une impossibilité de cette transformation. Nous pensons que les causes de cet échec peuvent être liées à la faible densité électronique localisée sur le groupement furane. Remplacer ce dernier par un thiophène pouvait constituer une solution (Figure 2-37). Des couplages oxydants thiophène-thiophène ou thiophène-anisole ont déjà été réalisés au laboratoire.<sup>[106]</sup> Ces résultats étaient encourageants quant à la faisabilité d'une telle réaction.

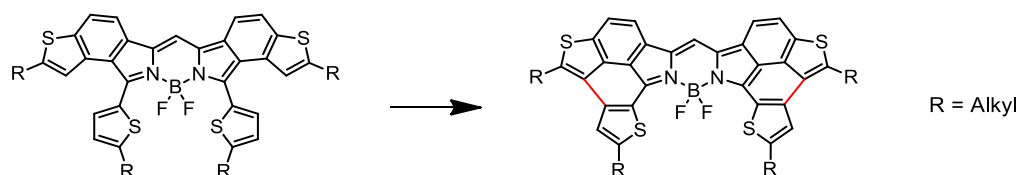


Figure 2-37 Perspectives de couplage oxydant thiophène-thiophène

Une autre alternative pouvait être l'utilisation d'un autre type de réaction, comme les réactions pallado-catalysées (Figure 2-38). En effet, comme nous l'avons vu dans cette partie, la position la plus réactive sur la molécule finale est la position 3 du furane. Il serait donc facile d'halogéniser cette position. Avec un halogène en position 3 du benzofurane, il serait aisé d'imaginer un couplage de Heck intramoléculaire entre les sous-unités furane et anisole, permettant d'accéder au produit de fusion souhaité.

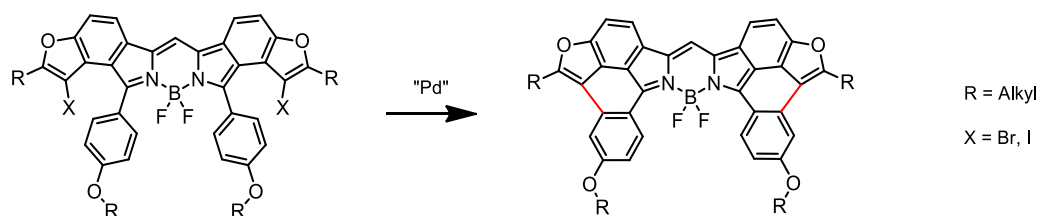


Figure 2-38 Perspectives d'un couplage de Heck intramoléculaire

## IV. Fusion de thiophène sur le noyau BODIPY

Comme explicité dans l'introduction, l'objectif de cette partie est la synthèse de DibenzoBODIPYs fusionné par des hétérocycles. Dans cette partie, nous allons nous concentrer sur la modification de la nature de l'hétérocycle fusionné. La synthèse d'un BODIPY fusionné par un benzothiophène avait déjà été entreprise au laboratoire, sans succès. La synthèse a débuté par la synthèse du benzothiophène à partir de l'acide thiosalicylique en présence d'acétylacétonate de fer (III) (Figure 2-39). Cette réaction permet d'obtenir le motif hydroxyacétophénone sur le benzothiophène avec de très bons rendements. S'en suit une réaction de condensation entre la cétone et le carbohydrazide d'anisole pour former l'hydrazone correspondante. Lors de l'étape de transposition au plomb, la dicétone ne se forme pas. Malgré de nombreux essais dans différentes conditions, la dicétone correspondante n'a été obtenue qu'à l'état de traces. Un produit rouge semble cependant se former. L'analyse par spectrométrie de masse montre un produit majoritaire : le thioindigo. Ces travaux laissent à penser que la transposition n'est pas efficace lorsqu'elle est réalisée sur un thiophène.

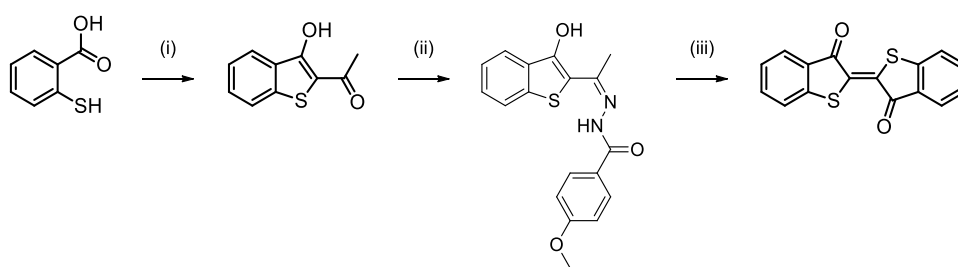


Figure 2-39 Schéma de synthèse d'un benzothiophène dicétone effectuée au laboratoire par le Dr Khelladi <sup>[114]</sup>  
réactifs et conditions : (i) éthylène glycol,  $\text{Fe}(\text{acac})_3$ , 120 °C, 5h ; (ii)  $\text{PrOH}$ ,  $\text{AcOH}_{\text{cat}}$ , 100 °C, 16h ; (iii)  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ , THF, T.A., 2h

Nous nous sommes appuyés sur le postulat que cette réaction parasite n'est possible qu'avec ce substrat spécifique. Utiliser un isomère de position pouvait être la solution pour pallier ce problème. De plus le problème n'avait pas été rencontré avec les dérivés benzofurane. Nous nous sommes fixés comme objectif la synthèse de leur équivalent benzothiophène (Figure 2-40).

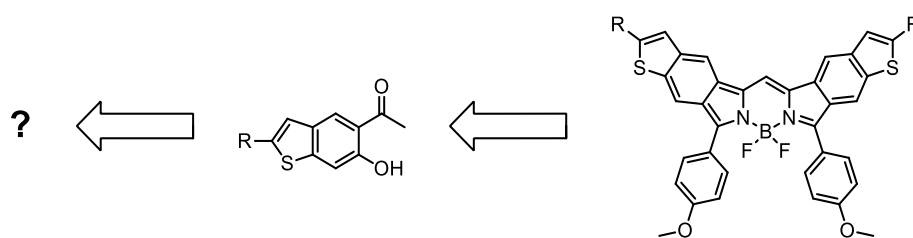


Figure 2-40 Analyse rétrosynthétique de la synthèse du dibenzothiophèneBODIPY

Plusieurs solutions synthétiques existaient dans la littérature pour la synthèse de benzothiophènes substitués. Elles devaient cependant être compatibles avec la présence d'un groupement phénol et d'une cétone. Aucun exemple dans la littérature ne semblait l'être avec les fonctionnalités spécifiques. Il a donc fallu définir notre propre route. En nous appuyant sur les travaux effectués dans la première partie de ce chapitre, nous nous sommes proposé de développer une synthèse analogue à celle des benzofuranes. Cette synthèse s'appuie sur une étape clef : le couplage de Sonogashira suivie d'une cyclisation *in situ*. Cette réaction est décrite dans une seule publication.<sup>[123]</sup> Ce choix a été motivé par la faible disponibilité commerciale des produits soufrés, ainsi que des hydroxyacétophénones ne permettant que peu d'approches directes.

Dans la littérature, plusieurs méthodes sont présentées pour l'introduction d'un atome de soufre sur un noyau aromatique. La majorité de ces méthodes s'appuie sur des réactivités de type nucléophilie/électrophilie, qui pourrait s'avérer problématique avec les autres fonctions présentes sur la molécule. La méthodologie choisie repose sur le réarrangement de Kwart-Newmann, permettant la transformation d'un phénol en thiophénol (Figure 2-41). La synthèse va donc dans un premier temps, consister en la transformation du 5-iodo-2,4-dihydroxyacétophénone en 5-iodo-4-thio-2-hydroxyacétophénone.

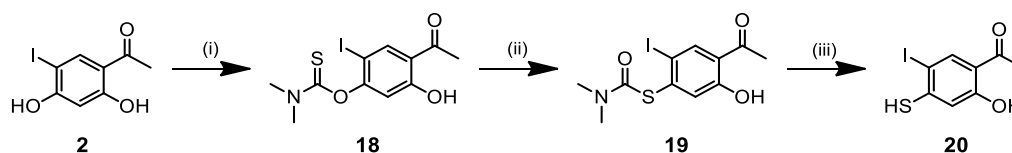


Figure 2-41 Schéma de synthèse du produit 20

Réactifs et conditions : (i) : Chlorure de diméthylthiocarbamoyl, DABCO, DMF, T.A. 2h. (ii) : NMP, 170 °C, 20 mn, M.W. (iii) : KOH, MeOH, reflux, 2h.

La synthèse a débuté par la réaction du chlorure de diméthylthiocarbamoyl avec le phénol **2** en présence de DABCO. Le produit **18** a été obtenu avec d'excellents rendements. Lors de cette réaction, seul le phénol en position 4 semblait être réactif. En effet, malgré un excès de chlorure de diméthylthiocarbamoyl, le produit d'addition sur la position 2 n'a jamais été observée. Cette observation corrobore une théorie formulée plus tôt dans ce chapitre : la liaison hydrogène intramoléculaire avec la cétone diminue la cinétique de déprotonation du phénol en position 2. Il est même possible que cette liaison intramoléculaire augmente le pKa de manière assez importante pour ne pas permettre la déprotonation par des amines.

Le passage de **18** à **19** met en place un réarrangement appelé réarrangement de Kwart-Newmann. Ce réarrangement se réalise à haute température, environ 250 °C. Ces hautes températures s'expliquent par le mécanisme de réarrangement (Figure 2-42). En effet, l'intermédiaire réactionnel est non aromatique, il faut donc apporter assez d'énergie au système pour passer la barrière énergétique. La présence d'un groupement électro-accepteur en para, ainsi que d'un substituant encombré en position 2 sont des facteurs favorisant la formation de l'intermédiaire.<sup>[124]</sup> En chauffage conventionnel, sans groupement activant, les températures nécessaires sont aux alentours de 250 °C. La réaction a été effectuée aux micro-ondes. Ce changement a permis d'abaisser encore le temps ainsi que la température de la réaction. Le produit **18** a été mis en réaction à 170 °C pendant 20 mn sous irradiation micro-onde pour obtenir le produit **19** avec 93 % de rendement.

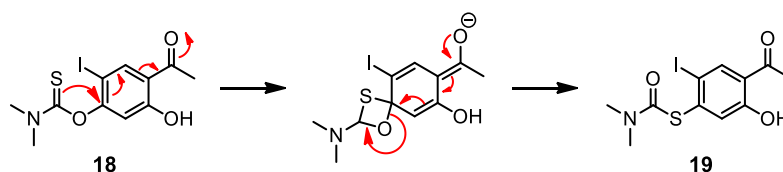


Figure 2-42 Mécanisme réactionnel du réarrangement de Kwart-Newmann transformation de **18** en **19**

Le produit a été caractérisé par RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  et par HRMS. On observe plusieurs différences en RMN  $^1\text{H}$  entre les deux produits (Figure 2-43). Notamment, le proton en  $\alpha$  du diméthylthiocarbamoyl subit un déplacement de près de 0,6 ppm. On observe une différence de résolution sur le signal des protons des méthyles portés par le thiocarbamoyle. Le signal est moins résolu pour le composé **19** que pour composé **18**.

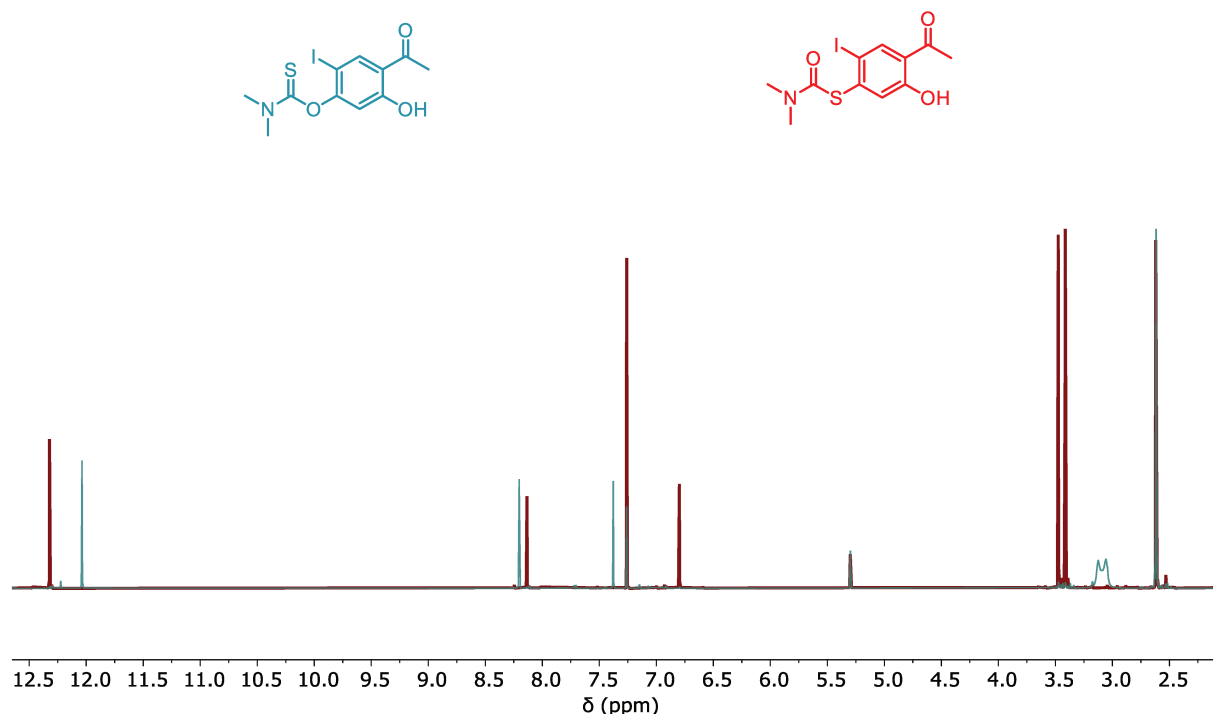


Figure 2-43 Superposition des spectres RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) des composés 18 et 19

La transformation de 19 en 20 consiste en l'hydrolyse du groupement protecteur. Cette hydrolyse a été réalisée en condition basique à chaud, fournissant le produit 20 avec 85 % de rendement. Cette synthèse présente de nombreux avantages comme la simplicité de sa mise en place et des produits utilisés, ainsi que par les hauts rendements observés. Il est notable que cette séquence de trois réactions ne nécessite qu'une seule étape de purification finale, permettant d'obtenir le thiol depuis le phénol avec un rendement global de 72 %. Le thiol 20 a été caractérisé par RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C et HRMS. La signature spécifique du thiophénol est facilement observable en RMN <sup>1</sup>H, avec un singulet intégrant pour un proton à 4,39 ppm.

La réaction suivante, qui devait être un couplage de Sonogashira, n'a pas fourni les résultats escomptés. Au cours des expériences menées, à chaque fois le produit d'oxydation, le dithiane, a été obtenu. Le thiol est probablement oxydé par le cuivre (I) ou le palladium (II). Dans la littérature, un seul exemple de transformation d'iodo thiophénol en benzothiophène existe.<sup>[123]</sup>

Après plusieurs essais dans ces conditions (Figure 2-44), seules des traces du composé recherché ont été isolées. Cet échec est potentiellement lié à la présence de l'hydroxyacétophénone sur la molécule, parasitant la réaction. Il est à noter que la publication ne présente pas des fonctions similaires.

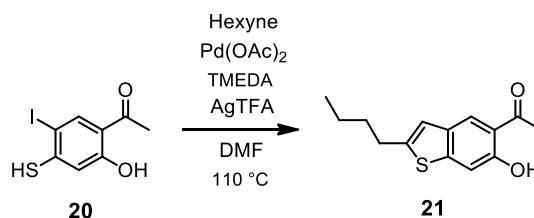


Figure 2-44 Schéma de synthèse du benzothiophène **21** avec les conditions de Chen et al.<sup>[123]</sup>

Les résultats obtenus semblent montrer l'impossibilité de réaliser le couplage de Sonogashira sur le thiol libre, il a donc été nécessaire de trouver une route alternative. Nous avons donc fait le choix d'utiliser des dérivés de thiols protégés. Une grande variété de groupements protecteurs existe pour les thiols, notamment via la formation de thioéther.<sup>[125]</sup> Le choix a été fait, dans l'optique de raccourcir le plus possible la synthèse, d'utiliser les différentes intermédiaires obtenues lors de la synthèse du thiol **20**. Ces intermédiaires ont l'avantage d'être facilement accessibles. Leur synthèse est déjà optimisée et de plus le groupement thiocarbamate permet d'efficacement masquer la réactivité de la fonction thiophénol.

Les premiers essais de couplages ont donc été réalisés sur l'intermédiaire **18** (Figure 2-45).

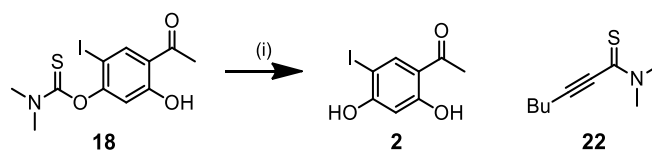


Figure 2-45 Schéma réactionnels du couplage de Sonogashira sur le composé **18**  
Réactifs et conditions : (i) : hexyne,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ , hexyne,  $\text{CuI}$ , THF, T.A., 16h.

La réaction de couplage de Sonogashira entre l'intermédiaire **18** et l'hexyne n'a pas fourni l'alkyne souhaité. Le produit déprotégé **2** a été récupéré. Après purification, le produit **22**, majoritaire, a été isolé. Ce produit est issu du couplage entre le thiocarbamoyl et l'alkyne. Le couplage de

Sonogashira ne semble donc pas pouvoir être effectué sur cet intermédiaire, la réaction parasite étant plus favorable.

La suite des essais a été effectuée avec l'intermédiaire **19** (Figure 2-46).

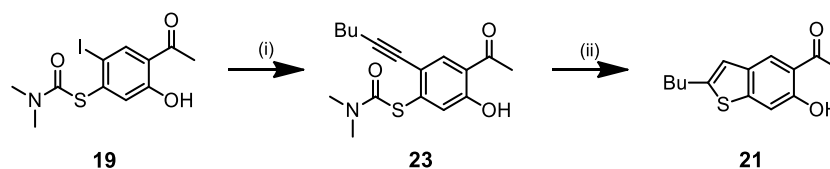


Figure 2-46 Schéma de synthèse du composé **21**

Réactifs et conditions : (i) :  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ , hexyne,  $\text{CuI}$ , THF, T.A., 16h. (ii) :  $\text{KOH}$ , MeOH, 80 °C, 1h.

Le composé **23** couplé a été obtenu sous forme d'une huile noire avec un rendement de 51 %. Une optimisation de conditions réactionnelles a été entreprise, mais aucune condition plus efficace n'a été trouvée. Il est possible que les faibles rendements soient dus à des réactions impliquant le groupement protecteur. En effet, la proximité avec l'alcyne pourrait par exemple permettre l'addition de l'atome d'oxygène sur la triple liaison, ou encore simplement l'hydrolyse du groupement protecteur lors de la chromatographie. Le composé **23** a ensuite été mis en réaction d'hydrolyse, formant ainsi le benzothiophène cible **21** avec un rendement de 30 %. Cette réaction n'a pas été optimisée, le faible rendement obtenu est sûrement lié aux conditions réactionnelles dures dans lesquelles l'hydrolyse est effectuée. En effet l'utilisation d'un nucléophile fort, comme le méthanolate de sodium, s'avère problématique en présence d'un alcyne. Le méthanolate peut facilement s'additionner sur ce dernier. Malgré ces faibles rendements, le composé **21** a été caractérisé par RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  et HRMS. Les mêmes spécificités sont observées sur le spectre  $^1\text{H}$  que pour le produit **3a** (Figure 2-21). Seuls les déplacements chimiques sont légèrement différents.

La suite de la synthèse est présentée figure 2-47.



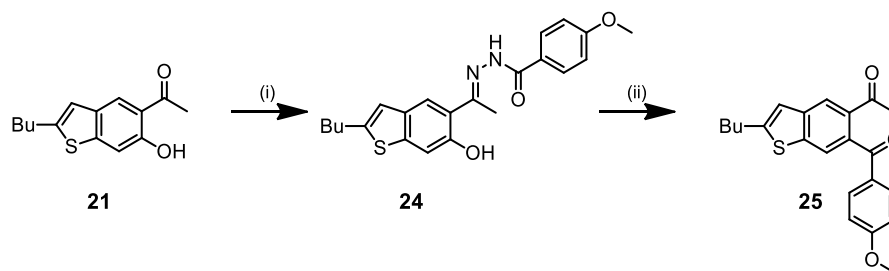


Figure 2-47 Schéma réactionnels de la synthèse du composé **25**  
 Réactifs et conditions : (i) : PrOH, AcOH, 100 °C, 16 h. (ii) : THF, Pb(OAc)<sub>4</sub>, T.A. 1 h.

La réaction de condensation de l'hydrazone sur la cétone a fourni des résultats étonnamment mauvais. L'hydrazoyle **24** est obtenu avec un rendement de 46 %. Une fois l'hydrazoyle obtenu, la réaction de transposition au plomb a pu être réalisée. Nous avons constaté avec plaisir son efficacité et obtenu la dicétone **25** avec 95 % de rendement. Le problème rencontré lors des anciens travaux du laboratoire vient bien du positionnement de la fonction réactive. En effet la caractérisation <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C et HRMS nous confirme bien l'obtention du composé **25**. La transposition au plomb est possible en la présence d'un noyau thiophène, il semble cependant que la faisabilité de cette réaction dépende de la position des autres fonctions réactives.

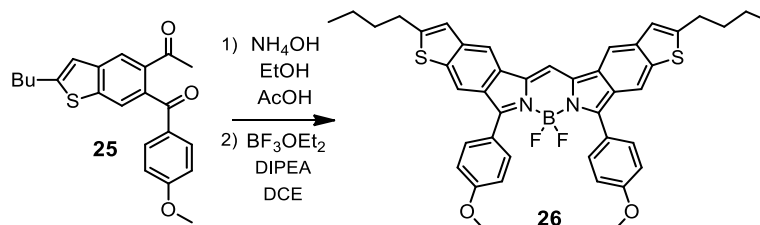


Figure 2-48 Schéma de synthèse du BODIPY **26**

La réaction suivante (Figure 2-48) a été réalisée dans les conditions décrites précédemment. La formation du dipyrrométhène semble avoir été efficace, la présence d'un précipité coloré a été observée. La complexation, quant à elle ne semble pas avoir eu lieu. En effet après la réaction, la majorité du produit semble s'être dégradée. Une tache faiblement colorée a tout de même été observée sur CCM et un produit a été isolé par chromatographie sur colonne. Les analyses <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C n'ont pas permis de confirmer la structure du produit. Des analyses <sup>11</sup>B et <sup>19</sup>F nous ont permis de mettre en évidence la présence d'un BODIPY malgré une très faible résolution des signaux. Cette mauvaise résolution pourrait être due à un double effet : manque de solubilité du produit, ainsi

qu'à la très faible quantité obtenue. Malgré ces difficultés, le produit **26** a pu être caractérisé par spectroscopie de masse haute résolution (HRMS) (Figure 2-49). Cette analyse nous permet de confirmer la structure du BODIPY **26**. En effet, un recouvrement quasi-parfait entre le spectre théorique et le spectre expérimental est observé.

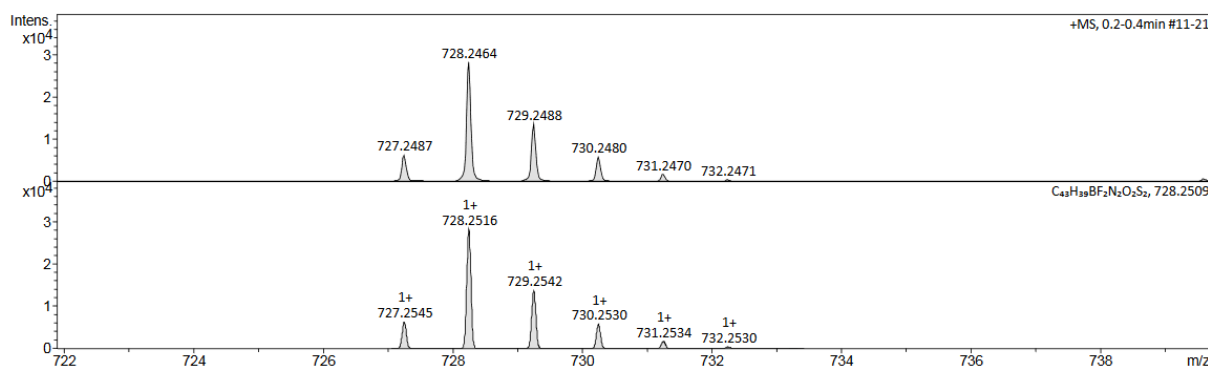


Figure 2-49 Spectre de masse de la molécule **26**.  
Haut : spectre expérimental, bas : spectre théorique

Malgré la confirmation de la présence du produit par spectroscopie de masse. Nous n'avons pas pu faire d'analyse des données spectroscopiques du composé. Cette synthèse ne semble pas permettre l'obtention de quantité significative de produit, notamment à cause des faibles rendements obtenus en début de synthèse lors de la formation de l'alcyne et du benzothiophène. Il pourrait malgré tout être intéressant de refaire cette molécule avec des chaînes alkyles plus longues, en insérant des fonctions octyloxy à la place des méthoxy par exemple. Cette modification pourrait peut-être augmenter le rendement lors de la réaction de formation du BODIPY, et aussi conduire à une plus grande solubilité, permettant la caractérisation complète du produit.

La fusion de thiophène sur le noyau BODIPY semble compromise, probablement du faite de la trop grande densité électronique empêchant la complexation efficace de l'atome de bore par le dipyrrométhène. Il devrait tout de même être possible de fusionner d'autres cycles, moins riches en électrons, ou au moins masquer les fonctionnalités riches lors de la complexation du bore.

## V. Fusion de flavone sur le noyau BODIPY

Les flavones sont une famille de molécules très présentes dans le règne végétal. Ces molécules sont connues depuis longtemps pour leurs nombreuses propriétés thérapeutiques, notamment des propriétés anti-oxydantes, anti-tumorales, anti-inflammatoires, anti-microbiennes ou encore anti-VIH.<sup>[126]</sup> En plus de toutes les formidables propriétés thérapeutiques de ces composés, ils sont aussi responsables de la couleur de certaines plantes : ce sont des pigments. En tant que telles, les flavones sont des pigments jaunes. La famille des flavonoïdes, dont les flavones sont issues, compte dans ses membres d'autres fluorophores et pigments. Parmi ces derniers, les deux d'intérêts principaux sont les flavonols et les anthocyanidines (Figure 2-50).

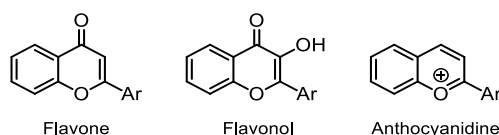


Figure 2-50 Structures des principaux flavonoïdes

Nous allons nous concentrer principalement sur la synthèse de flavones dans cette partie. Ces molécules d'intérêt peuvent être synthétiquement issues de la flavone par différentes transformations chimiques (Figure 2-51). Ce qui permet théoriquement de transformer la flavone de manière post synthétique.

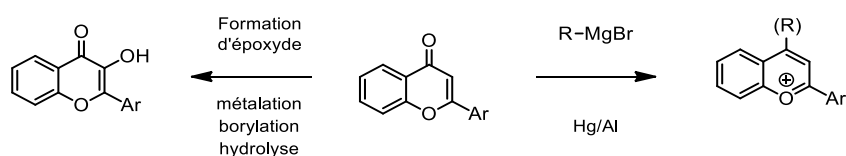


Figure 2-51 Différentes stratégies de transformations de flavones en anthocyanidines ou en flavonols

De nombreuses méthodes existent pour la synthèse des flavones. Les plus répandues sont la réaction de Claisen-Schmidt, le réarrangement de Baker-Venkatarman ou encore la réaction d'Allan-Robinson. Elles permettent d'obtenir une grande variété de flavones avec un large éventail

de substitution. Elles s'appuient toutes sur le motif hydroxyacétophénone. Cela se comprend aisément en observant la structure d'une flavone, très proche de celle de l'hydroxyacétophénone.

Dans cette partie, nous proposons de fusionner une flavone à notre squelette dibenzoBODIPY. Pour réaliser cette fusion, une autre méthode doit être utilisée pour la synthèse de la sous-unité flavone. Le squelette benzofurane, développé précédemment, se différencie de celui de la flavone par la seule addition d'une molécule de monoxyde de carbone. Un couplage de Sonogashira avec insertion de monoxyde de carbone permet d'obtenir le motif flavone avec une très grande efficacité en partant d'un produit déjà disponible au laboratoire, la 5-iodo-2,4-dihydroxyacétophénone (Figure 2-52).

Plusieurs publications utilisent cette méthode pour la synthèse de flavones. Nous avons donc commencé par tester les différentes conditions décrites dans la littérature. Cependant, une limitation technique nous a empêchés de tester la plupart d'entre elles. En effet, le matériel disponible au laboratoire ne permet pas d'utiliser le monoxyde de carbone à des pressions supérieures à 1 bar. Or la majorité des méthodes décrivent des pressions allant de 2 à 100 bar.<sup>[127][128]</sup>

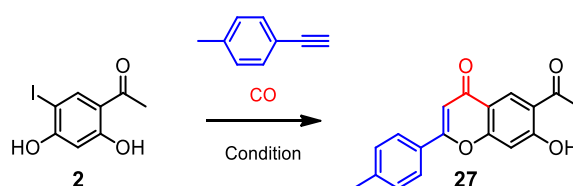


Figure 2-52 Schéma de synthèse de la flavone 27

|   | "Pd"                                                     | base               | solvant            | additif         | Température | rendement |
|---|----------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|-----------------|-------------|-----------|
| 1 | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (5 %) | DBU                | Et <sub>2</sub> NH | Thiourée + DPPP | T.A.        | 10 %      |
| 2 | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (5 %) |                    | Et <sub>2</sub> NH | Thiourée + DPPP | T.A.        | rien      |
| 3 | Pd/C (1 %)                                               | NEt <sub>2</sub> H | Toluène            |                 | T.A.        | rien      |
| 4 | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (5 %) | Et <sub>3</sub> N  | Toluène            |                 | 80 °C       | 17 %      |

|   |                                                           |                   |     |             |       |     |
|---|-----------------------------------------------------------|-------------------|-----|-------------|-------|-----|
| 5 | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (10 %) | Et <sub>3</sub> N | THF | DMAP 0.1 eq | 40 °C | 30% |
| 6 | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (10 %) | Et <sub>3</sub> N | THF | DMAP 0.1 eq | 60 °C | 39% |
| 7 | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (10 %) | Et <sub>3</sub> N | THF | DMAP 1 eq   | 60 °C | 70% |

*Tableau 2-10 Optimisation des conditions réactionnelles pour la formation de 27*

Les premières conditions testées ont été rapportées par le groupe de Miao et Yang.<sup>[129]</sup> Ils utilisent le couple DPPP/thiourée, qui devrait légèrement désactiver le catalyseur. Avec cette activité réduite, l'étape d'insertion de monoxyde de carbone devrait être plus contrôlable. Les résultats obtenus n'étaient cependant pas concluants, ne permettant l'obtention de **27** qu'avec un rendement de 10 % (Tableau 2-10). Une autre publication a démontré que l'utilisation du palladium sur charbon avec de très faibles charges catalytiques permettait une conversion efficace.<sup>[130]</sup> Ces conditions réactionnelles ne se sont pas révélées efficaces sur notre substrat ; ces conditions étaient favorisées par l'augmentation de la pression, ce qui était impossible en pratique pour nous.

Une nouvelle méthode a dû être développée pour permettre la synthèse du produit **27**. Les premiers tests ont été effectués dans des conditions classiques pour le couplage de Sonogashira, sous une atmosphère de monoxyde de carbone. À notre grand étonnement, la réaction a fonctionné et le composé **27** a été obtenu avec un rendement de 17 %. Lors de cette réaction, une partie du produit s'est transformé en aurone, qui est le produit de cyclisation 5-exo-dig au lieu de la 6-endo-dig, fournissant la flavone. Pour pallier ce problème, l'équipe de Yoshida utilise de la DMAP en quantité catalytique.<sup>[131]</sup> Le mécanisme qu'il propose présenté figure 2-53, montre que l'assistance d'un nucléophile permet de favoriser l'addition 6-endo-trig, pour obtenir majoritairement la flavone. Les premiers essais menés montrent une augmentation de presque 100 % de rendement avec l'ajout d'une quantité catalytique de DMAP. D'autres essais nous ont montré que l'augmentation à la fois de la température et de la charge en DMAP permettait d'obtenir la flavone **27** avec un rendement de 70 %.

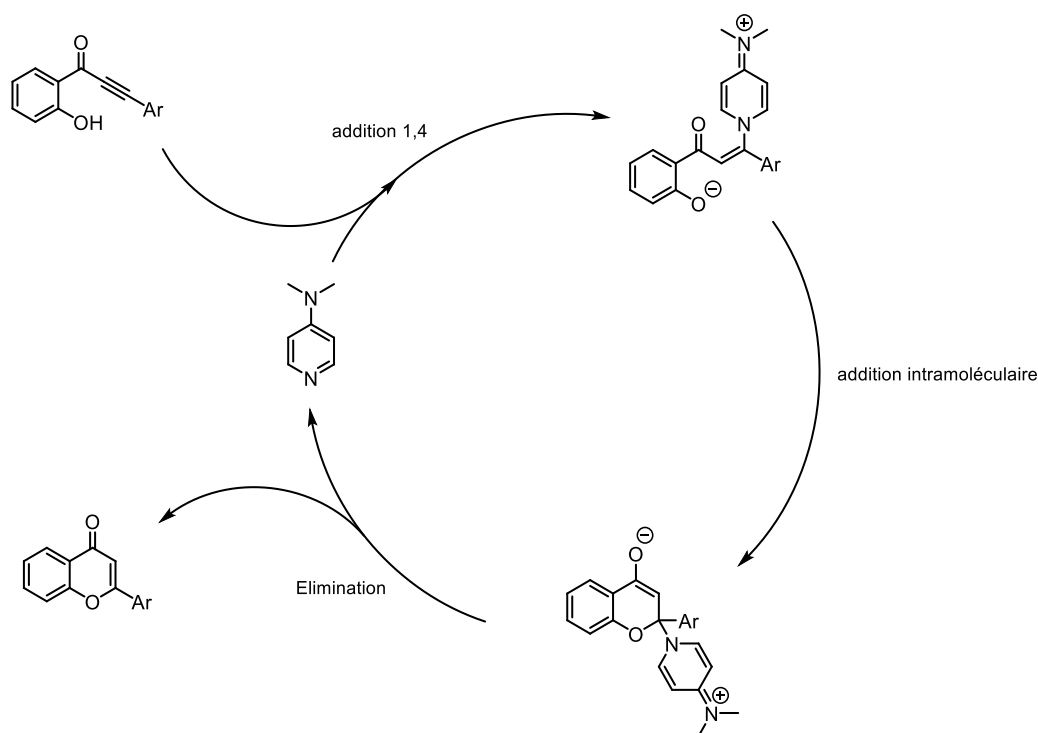


Figure 2-53 Cycle catalytique de formation de la flavone à partir de l'ynone proposée par Yoshida et al<sup>[131]</sup>

La synthèse de la dicétone **29** a été entreprise (Figure 2-54). L'étape de condensation se déroule sans problème, malgré la présence d'un deuxième groupement carbonyle. La cétone conjuguée de la flavone ne semble que très peu réactive aux nucléophiles. Les carbohydrazides **28** ont été obtenus pour les dérivés méthoxy et octyloxy avec respectivement un rendement de 75 % et de 83 %. La synthèse se poursuit avec le réarrangement au plomb, qui encore une fois supporte très bien les différentes substitutions sur la molécule, fournissant les dicétones **29** avec d'excellents rendements.

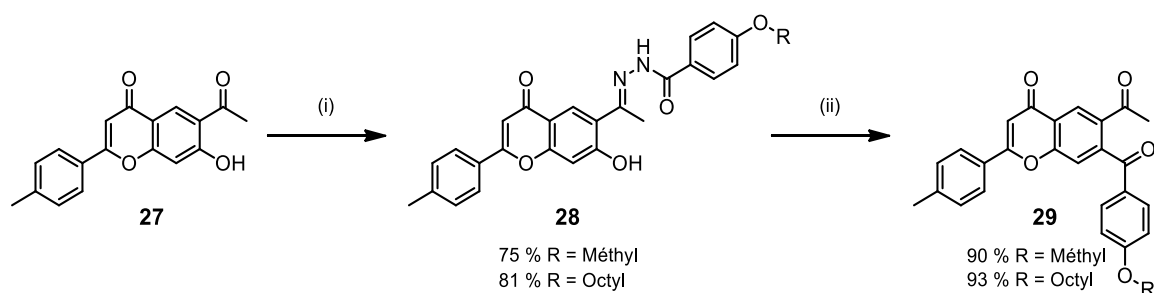
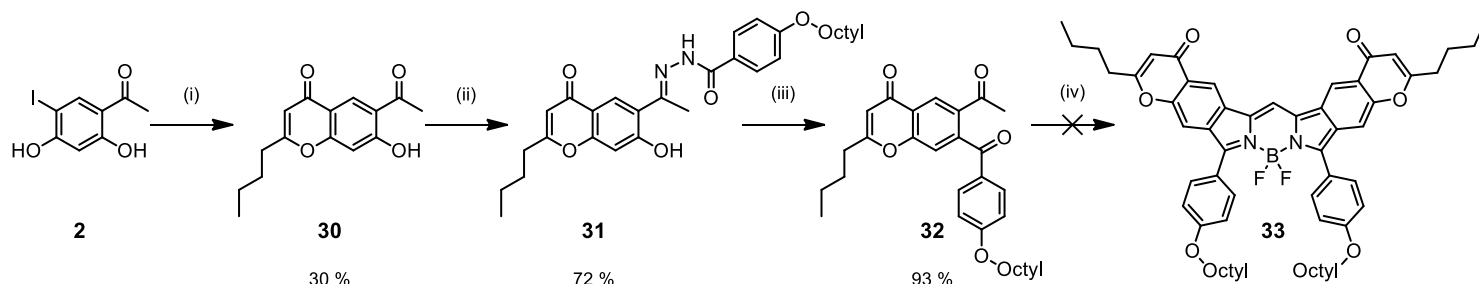


Figure 2-54 Schéma de synthèse des dicétones **29**  
réactifs et conditions : (i)  $\text{PrOH}$ ,  $\text{AcOH}_{\text{cat}}$ ,  $100^\circ\text{C}$ ,  $16\text{h}$  ; (ii)  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ ,  $\text{THF}$ , T.A.,  $2\text{h}$

La réaction de formation du dipyrrométhène semble quant à elle problématique. Dans le cas des composés bis flavone, le précipité noir se formant au cours de la réaction semble ne pas être soluble dans les solvants organiques. De plus, la formation du précipité est bien plus lente que pour les autres dipyrrométhènes. Cela semble indiquer un problème de solubilité des intermédiaires formés. La réaction de complexation a tout de même été réalisée : mais du fait de la non-solubilité des produits, aucune réaction n'a été observée. Ces observations ont été faites avec les substituant methyloxy et octyloxy.

Pour pallier ce problème, un produit avec un plus grand nombre de groupements solubilisant a été synthétisé (Figure 2-55)



**Figure 2-55 Schéma de synthèse du BODIPY 33**

*Réactifs et conditions : (i) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, hexyne, THF, DMAP, Et<sub>3</sub>N, CO (1 atm), 14h, 60 °C  
(ii) PrOH, AcOH, 100 °C. (iii) THF, Pb(OAc)<sub>4</sub>, T.A. (iv) EtOH, AcOH, NH<sub>4</sub>OH, 70 °C, 2 h. puis DCE, BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>, (iPr)<sub>2</sub>NEt, T.A., 15 h.*

La synthèse débute par la formation de la flavone 30 avec un rendement de 30 %. Le rendement de cette réaction est très inférieur à celui décrit précédemment. Cette chute peut être expliquée par le changement d'alcyne utilisé. Le passage d'un alcyne aromatique à un alcyne aliphatique modifie profondément la réactivité, ce qui se traduit par une chute du rendement. Le spectre RMN <sup>1</sup>H (Figure 2-56) du produit 30 nous permet de déduire la structure de la molécule obtenue. Une différence avec le spectre du dérivé furane est à noter. En effet dans le cas du furane, le proton Ha couple avec les protons Hb, or ce n'est pas le cas pour cette molécule. Cet indice montre qu'il y a eu une modification structurale (Figure 2-21).

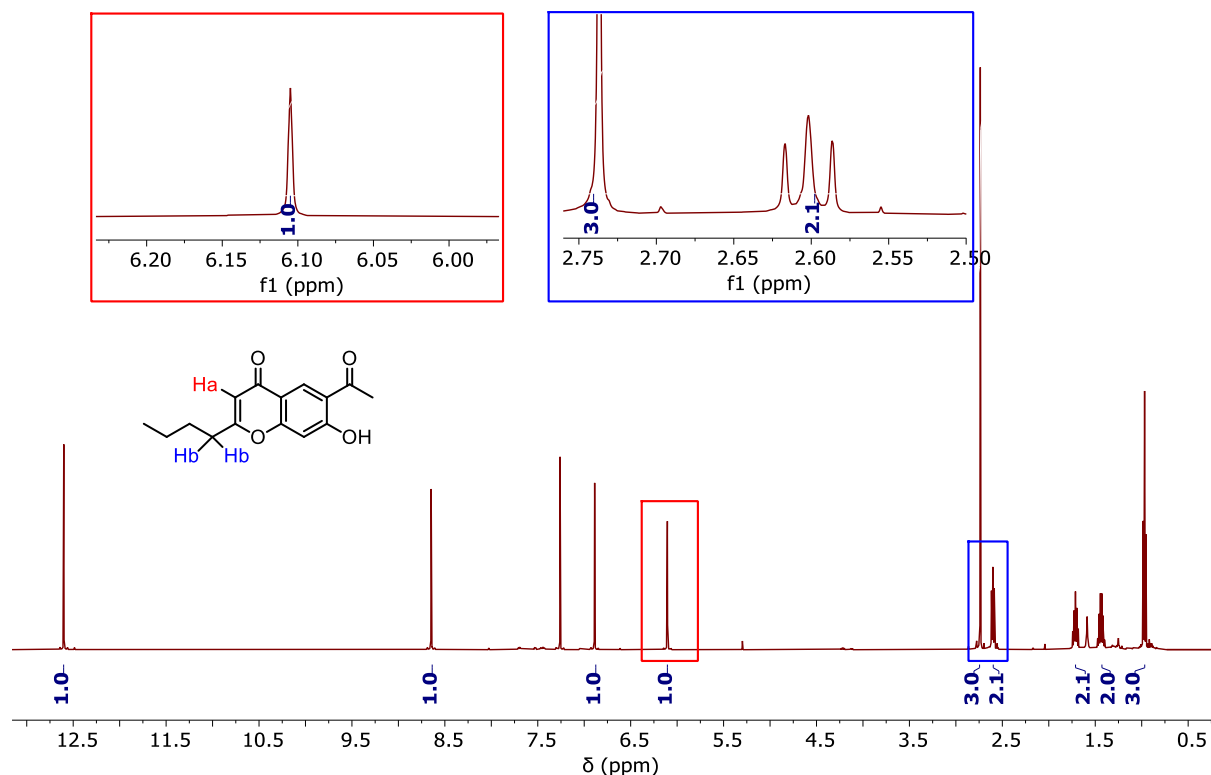


Figure 2-56 Spectre RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) du composé **30**

Les étapes de condensation et de transposition au plomb ne posent aucune difficulté, fournissant les produits correspondants avec respectivement 72 % et 93 %. La formation du dipyrrométhène semble plus concluante cette fois-ci. Tout le produit de départ est consommé en deux heures. Le précipité, lorsqu'il est mis en solution, possède une couleur vert profond. Ces indices nous laissent à penser que le dipyrrométhène s'est correctement formé. Lors de la réaction de complexation, comme dans beaucoup d'autres cas, nous observons un passage du bleu vert à du brun noir. Le suivi CCM montre la consommation du dipyrrométhène, mais aucune trace du BODIPY **33**, ni via CCM, ni sur les spectres RMN.

Malgré les difficultés rencontrées dans la synthèse de BODIPY fusionné par des flavones, nous avons développé une méthodologie unique et efficace pour la synthèse de flavones polysubstituées. Cette méthodologie pourrait avoir plusieurs applications, notamment pour la synthèse de bisflavones fusionnées hétérosubstituées. En effet comme nous l'avons souligné plus tôt, les flavones peuvent aisément être synthétisées à partir de l'hydroxyacétophénone



correspondante. De tels composés ont déjà reçu l'attention de la communauté scientifique, mais très peu d'exemples de composés dissymétriques existent à ce jour. Il pourrait être intéressant de développer un tel axe. Il est même envisageable de synthétiser des composés bisflavanoles ou bisanthocyanines dissymétriques avec les méthodes utilisées précédemment. Ces composés n'ont jamais été décrits dans la littérature scientifique. Ils pourraient tout à fait présenter des propriétés spectroscopiques remarquables.



# Chapitre 3 Étude systématique de dérivés de $\beta$ -carboline

## I. Introduction

### I.1. Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont une classe de composés naturels, cycliques, comportant au moins un atome d'azote. Ils possèdent la plupart du temps un caractère basique même s'il existe des exemples avec un caractère neutre ou acide. Connus pour être principalement produits par les plantes en tant que métabolites secondaires, ils en sont un moyen de défense.<sup>[132]</sup> Les alcaloïdes sont aussi présents dans d'autres organismes comme les champignons, les bactéries ou les animaux. Ils représentent environ 20 % des molécules naturelles connues.<sup>[133]</sup> Ils n'existe pas de classification universellement acceptée, mais le consensus classe les alcaloïdes en cinq catégories distinctes :<sup>[134]</sup>

- les alcaloïdes vrais : ils contiennent au moins un atome d'azote intégré à un hétérocycle et sont issus d'un acide aminé,
- les protoalcaloïdes : ils contiennent un atome d'azote, mais ce dernier n'est pas compris dans un hétérocycle, et ils sont aussi issus d'acides aminés,
- les alcaloïdes polyamines : ce sont des composés azotés issus de composés polyamines comme putrescine, la spermidine ou encore la spermine,
- les alcaloïdes peptidiques : ce sont des composés azotés issus ou possédants un fragment peptidique,
- les pseudoalcaloïdes : ils contiennent un atome d'azote (hétérocyclique ou non), mais ne sont pas dérivés d'un acide aminé.

Les alcaloïdes possèdent de remarquables propriétés sur les organismes. Ils sont notamment toxiques, mais, utilisés à faible dose, ils peuvent être de formidables remèdes. Des traces d'utilisation de plantes sont observées tout au long de l'histoire humaine, mais ce n'est qu'à partir du XIX<sup>ème</sup> siècle que les extractions concentrées d'alcaloïdes ont commencé, notamment grâce aux progrès de la chimie.<sup>[135]</sup> Le pavot à morphine (*papaver somniferum*) illustre bien ce propos. Utilisé depuis plus de deux mille ans exclusivement pour le latex, il est utile pour traiter différents types de douleurs. La première description précise de l'extraction de morphine à partir du pavot date de 1817 et a été réalisée par le chimiste allemand Sertürner. Peu de temps après, en 1819, le terme alcaloïde est inventé et la morphine en est le premier représentant. La formule brute du composé est ensuite déduite en 1847 par August Lauren, puis enfin sa structure a été déterminée en 1925 par Sir Robert Robinson, ce qui lui a valu le prix Nobel de chimie en 1947. Se sont suivies de nombreuses recherches avec notamment la synthèse de nombreux dérivés semi-synthétiques à partir des différents alcaloïdes du pavot.<sup>[136]</sup>

## I.2. Les $\beta$ -carbolines

Parmi les différents acides aminés dont les alcaloïdes sont issus, le tryptophane est l'un des plus courants. Environ 12 000 alcaloïdes sont connus et plus de 4 000 d'entre eux sont dérivés du noyau indolique.<sup>[133]</sup> Parmi cette grande variété d'alcaloïdes, nous allons explorer plus en détail le sous-groupe des  $\beta$ -carbolines.

Les  $\beta$ -carbolines sont des alcaloïdes issus du tryptophane, composés de trois cycles fusionnés (Figure 3-1) : le noyau indole, dérivé du tryptophane, et un noyau pyridine/pipéridine, issu de la condensation de l'amine terminale de l'acide aminé avec un dérivé du carbonyle *via* une réaction de Pictet Spangler. Les  $\beta$ -carbolines sont distinguées en sous-groupes par les insaturations présentes sur le cycle C (Figure 3-1) ; ainsi se distinguent les tétrahydro- $\beta$ -carbolines, les dihydro- $\beta$ -carbolines et les  $\beta$ -carbolines. Le focus de ce chapitre se limitera seulement aux  $\beta$ -carbolines, et non aux composés saturés.

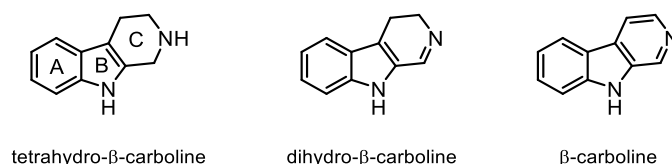


Figure 3-1 Structure générale des différentes β-carbolines

La prévalence des β-carbolines est très grande, elles se retrouvent en effet dans énormément de plantes en tant que métabolites secondaires.<sup>[60]</sup>

### I.2.1 Les propriétés biologiques des β-carbolines

Des traces ancestrales de l'utilisation de β-carbolines se retrouvent dans certaines cultures indigènes d'Amérique du Sud. En effet, une liane contenant un mélange de β-carbolines et d'autres alcaloïdes, *Banisteriopsis caapi*, est utilisée dans une boisson traditionnelle appelée ayahuasca. Cette boisson consiste en un mélange de cette liane et d'une autre plante contenant un alcaloïde spécifique, la N,N-diméthyltryptamine. L'action inhibitrice des β-carbolines sur l'enzyme monoamine oxydase permet l'action de l'autre alcaloïde, transformant la boisson en un puissant hallucinogène. Cette boisson est consommée depuis plus de 3 000 ans par les peuples indigènes d'Amazonie et est utilisée pour des rites chamaniques ainsi que comme remède.<sup>[137]</sup>

D'autres plantes contenant des alcaloïdes dérivés du squelette β-carboline sont utilisées pour leurs propriétés médicinales. Des traces de son utilisation se retrouvent notamment à l'est du bassin méditerranéen particulièrement avec la rue de Syrie (*Peganum harmala*). 3 à 4% du poids sec de ces graines sont constitués d'harmaline, d'harmine ou encore d'harmol (Figure 3-2). Cette plante est particulièrement utilisée en Iran, où elle sert notamment à traiter le diabète, l'hypertension, ou encore des maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson.<sup>[138]</sup>

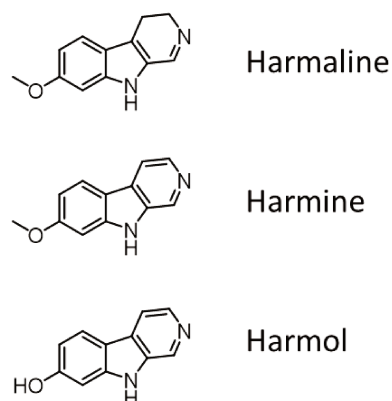


Figure 3-2 Rue de Syrie et ces principaux alcaloïdes<sup>[139]</sup>

Deux autres  $\beta$ -carbolines, l'harmane et le norharmane (Figure 3-3) se retrouvent très largement dans l'alimentation. Ils sont présents dans des aliments comme la viande, les fruits ou encore le café. Ils se retrouvent aussi en quantité significative dans les boissons alcoolisées fermentées ou encore dans la fumée de cigarette. Cette quasi-omniprésence, même dans de faibles quantités, fait que cette molécule se retrouve dans presque tous les organismes vivants. Il est d'ailleurs intéressant de noter qu'étant donné le caractère lipophile et la capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique de ces molécules, il y a une bien plus forte concentration d'harmane et de norharmane dans le cerveau que dans le sang, de l'ordre de 55 fois supérieur.<sup>[140]</sup> Il semblerait qu'une partie de ces  $\beta$ -carbolines ne soit pas issue uniquement de l'alimentation, mais également produite de manière endogène chez certains organismes.

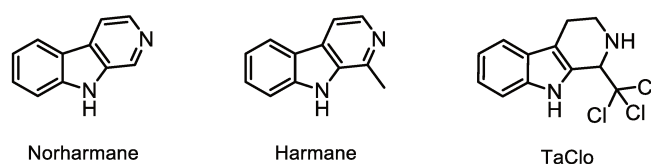


Figure 3-3 Structure de différentes  $\beta$ -carbolines

Le spectre des effets des  $\beta$ -carbolines sur le système nerveux des organismes vivants est très large. Un des effets les plus reportés est l'inhibition réversible de la monoamine oxydase A (MAO A). Cette enzyme est considérée comme une cible thérapeutique clef. En effet, elle catalyse l'oxydation de certains neurotransmetteurs comme la dopamine, la sérotonine ou encore la norépinéphrine.

Cette inhibition induit une augmentation des niveaux de neurotransmetteurs dans le cerveau permettant de traiter des maladies liées à leurs déficits, comme la maladie de Parkinson.<sup>[141]</sup> Ces propriétés inhibitrices font des  $\beta$ -carboline de bons candidats pour traiter la dépression ainsi que les troubles de l'humeur.<sup>[142]</sup> Ces propriétés inhibitrices sont cependant dangereuses, car la MAO A permet aussi l'élimination de certaines molécules exogènes comme la tyramine. Le syndrome des mangeurs de fromage consiste en une crise hypertensive liée à l'inhibition de MAO suivie de consommation de fromage ou autre nourriture riche en tyramine, et peut résulter en la mort dans certaines conditions.<sup>[143]</sup>

De nombreuses autres activités sont remarquables pour les dérivés de  $\beta$ -carboline. Les principales activités sont : intercalant de l'ADN, interaction avec les récepteurs de l'adrénaline, de la dopamine et des benzodiazépines, anti-tumorale, anti-virale, anti-microbienne et anti-thrombotique.<sup>[61]</sup> Ces très nombreuses activités en font une molécule de grand intérêt pour la recherche médicale. Malgré ses nombreuses activités, elle représente aussi une source d'interaction toxique avec les organismes. Ainsi les patients souffrant de tremblement essentiel possèdent des taux sanguins de  $\beta$ -carboline plus élevés que des patients sains.<sup>[144]</sup> Plusieurs cas d'intoxication animale et humaine sont reportés dans la littérature. Les effets d'interaction avec l'ADN sont aussi connus pour être mutagènes et provoquer des cancers.<sup>[138]</sup> Ces effets indésirables existent, mais ne semblent pas contrebalancer les effets positifs grâce à la faible occurrence des effets négatifs.<sup>[145]</sup>

Le TaClo (1-trichlorométhyl-1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carboline) (Figure 3-3) est une tétrahydro- $\beta$ -carboline possédant une très forte neurotoxicité. Son nom vient de la contraction de tryptamine (Ta) et du Chloral (Clo), car elle résulte de la condensation de ces deux molécules. Cette carboline peut être formée *in vivo* car certaines expositions, comme au médicament hypnotique hydrate de chloral ou alors le solvant industriel trichloréthylène peuvent être des sources de chloral dans l'organisme. Le chloral réagit ensuite avec la tryptamine dans l'organisme pour former le TaClo.<sup>[146]</sup> Les propriétés neurotoxiques du TaClo sont comparables à celles du MPP<sup>+</sup> (1-méthylpyridinium-4-phényl). La haute lipophilicité des  $\beta$ -carboline et du TaClo en particulier leur permet de se concentrer dans le cerveau. Le TaClo et ses métabolites présentent une grande neurotoxicité.<sup>[147]</sup> Ces effets sont notamment la destruction des neurones dopaminergiques de la *substantia nigra*, ainsi que des dysfonctionnements des mitochondries par stress oxydant.<sup>[148]</sup> Ces actions provoquent notamment la maladie de Parkinson ainsi que d'autres troubles moteurs.

Les  $\beta$ -carbolines, malgré des effets globalement positifs et neuroprotecteurs, peuvent s'avérer toxiques. La similarité structurale avec le MPP<sup>+</sup>, un puissant neurotoxique, appelle tout de même à la prudence quant à l'utilisation des  $\beta$ -carbolines pour des traitements.

### **1.2.2. La biosynthèse des $\beta$ -carbolines**

Les  $\beta$ -carbolines naturelles possèdent plusieurs voies de biosynthèse probables. Elles résultent de la condensation d'un dérivé du tryptophane (tryptamine, N-acétyltryptamine) avec un dérivé carbonyle (aldéhyde,  $\alpha$ -ketoacide) *via* la réaction de Pictet Spangler. Cette réaction est catalysée par une enzyme spécifique : la pictet spenglerase.<sup>[149]</sup> Cette enzyme est présente chez la plupart des organismes capables de synthétiser des carbolines. Certains microorganismes utilisent cependant un autre type d'enzyme pour la formation de  $\beta$ -carbolines. Par exemple, il a été récemment décrit que *Marinac tinospora thermotolerans*, une bactérie possédant une enzyme McbB, capable de catalyser la transformation de L-tryptophane et d'oxaloacétaldéhyde en 1-acétyl- $\beta$ -carboline et en 1-acétyl-3-carboxyl- $\beta$ -carboline.<sup>[150]</sup> Cette dernière enzyme catalyse aussi bien la réaction de Pictet-Spengler que la décarboxylation/aromatisation subséquente. Dans les autres organismes, les mécanismes d'aromatisation et de décarboxylation ne sont pas encore très bien connus, mais il semble que plusieurs mécanismes enzymatiques et non enzymatiques soient à l'œuvre.<sup>[151]</sup> Une autre route biosynthétique vers les dihydro- $\beta$ -carbolines et les  $\beta$ -carbolines est la réaction de Bischler-Napieralski, elle est également catalysée par une enzyme. Les différents mécanismes conduisant aux  $\beta$ -carbolines sont recensés figure 3-4.



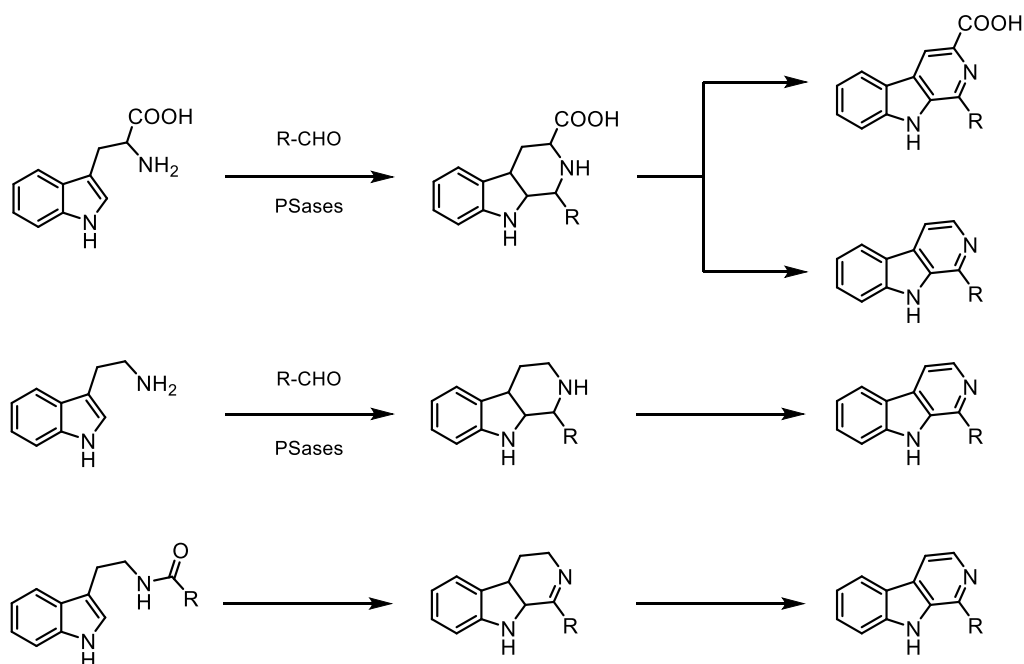


Figure 3-4 Différentes biosynthèses des  $\beta$ -carboline

Les produits des biosynthèses ne sont pas forcément les  $\beta$ -carboline, mais peuvent aussi bien être les dérivés dihydro ou tétrahydro- $\beta$ -carboline. Les composés peuvent ensuite subir différentes modifications sur le squelette  $\beta$ -carboline ou sur le groupement R pour conduire aux alcaloïdes correspondants.

### 1.2.3. Synthèse des $\beta$ -carboline

Plusieurs stratégies de synthèse existent pour la synthèse du squelette  $\beta$ -carboline. D'un point de vue rétrosynthétique, trois voies de synthèse sont possibles et utilisées (Figure 3-5)

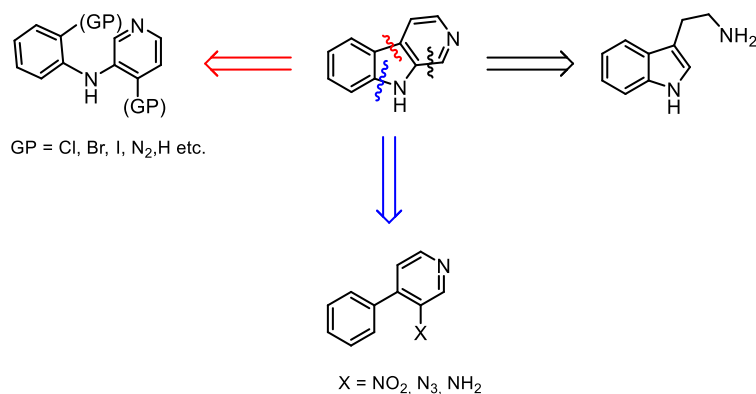


Figure 3-5 Trois stratégies de synthèse pour la synthèse de  $\beta$ -carboline

La voie de cyclisation rouge consiste en un couplage paladocatalysé de type Heck.<sup>[152]</sup> Il existe aussi des exemples sans préfonctionnalisation<sup>[153]</sup> ainsi que des exemples avec la formation d'une fonction diazo comme groupe partant d'une réaction de substitution électrophile aromatique.<sup>[154]</sup> Cette stratégie de synthèse reste cependant généralement peu exploitée.

La voie de cyclisation bleue consiste en l'attaque d'un résidu azoté sur le cycle pyridine vers le cycle benzénique. Deux réactions sont possibles pour réaliser cette transformation, une réaction de Cadogan soit avec un azoture<sup>[155]</sup> ou un nitro<sup>[156]</sup>, soit un couplage paladocatalysé de type Buchwald-Hartwig.<sup>[157]</sup>

La voie de cyclisation noire, la même que pour la biosynthèse, est de loin la plus utilisée pour la synthèse de  $\beta$ -carbolines. Comme pour les systèmes biologiques, les deux méthodes permettant cette connexion sont la réaction de Pictet-Spengler et la réaction de Bischler-Napieralski.

La réaction de Pictet-Spengler est de loin la plus répandue. Le mécanisme de cette réaction est présenté figure 3-6.

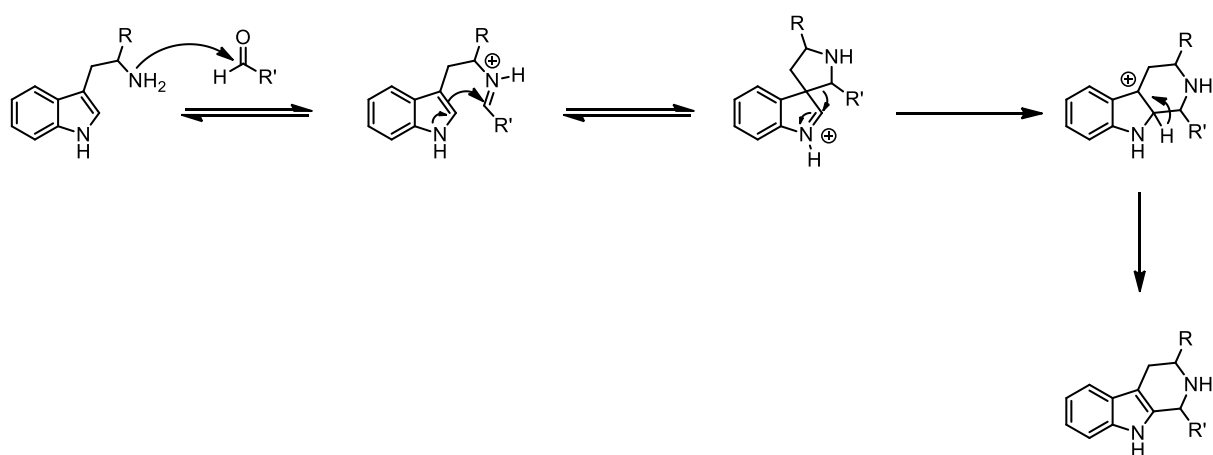


Figure 3-6 Mécanisme de la réaction de Pictet-Spengler

La réaction commence par la condensation de l'amine sur un aldéhyde en condition acide. L'imminium ainsi formé subit une réaction d'addition par la position 3 de l'indole, qui est la position la plus réactive. L'intermédiaire spiro ainsi formé est ensuite réarrangé pour former un cycle à 6 chaînons qui, par l'élimination d'un proton, forme la tétrahydro- $\beta$ -carboline. S'ensuit une

réaction d'aromatisation pour obtenir la  $\beta$ -carboline. Certaines méthodes permettent aussi de décarboxyler l'acide carboxylique en position 3, lorsque le réactif utilisé est le tryptophane.

La réaction de Pictet Spengler peut être réalisée avec énormément de réactifs différents, notamment avec des acides de Lewis et de Brønsted.<sup>[158]</sup> Pour l'aromatisation, plusieurs méthodes existent, comme par exemple NCS/TEA,<sup>[159]</sup> Pd/C,<sup>[160]</sup> KMnO<sub>4</sub><sup>[161]</sup> etc. Il existe aussi des méthodes *one pot* combinant la réaction de Pictet-Spengler et l'aromatisation comme par exemple le couple DMSO/I<sub>2</sub>/TFA,<sup>[162]</sup> O<sub>2</sub>/NMP.<sup>[163]</sup>

#### 1.2.4. Les propriétés spectroscopiques des $\beta$ -carboline

En plus de leurs propriétés biologiques singulières, les  $\beta$ -carboline présentent une intense fluorescence bleue, elle se retrouve chez certains organismes riches en  $\beta$ -carboline. C'est notamment le cas de certaines espèces de scorpion Figure 3-7. Cette fluorescence peut permet de détecter les scorpions la nuit à l'aide d'une lampe UV. Le rôle de cette fluorescence pour le scorpion n'est pas clair à ce jour, mais plusieurs hypothèses cohabitent.<sup>[164]</sup>

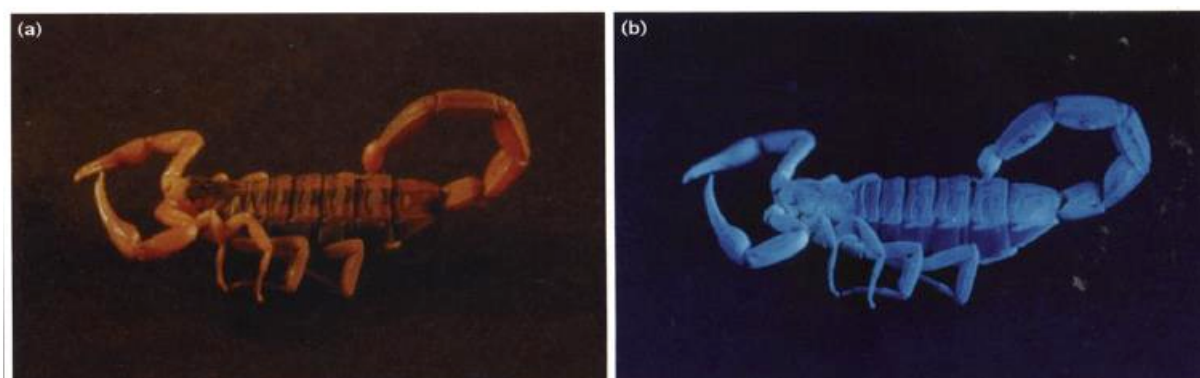


Figure 3-7 Photo d'un scorpion, le *Centruroides vittatus* sous éclairage normal (a) et sous lampe UV (b) <sup>[62]</sup>

Chez le scorpion, les  $\beta$ -carboline sont concentrées dans les cuticules. Leur présence résulte du processus oxydant subi par les protéines, qui donne sa dureté à la carapace. Les extraits éthanoliques montrent notamment la présence de norharmane. Les études de fluorescence en solution ne correspondent pas exactement à la couleur observée chez le scorpion. Ce décalage est probablement dû aux changements d'environnement lors de l'analyse des composés

fluorescents.<sup>[62]</sup> Le passage d'un environnement rigide (la carapace) à un environnement liquide peut changer fortement les propriétés des fluorophores.

Les propriétés des  $\beta$ -carbolines en spectroscopie d'absorptions et d'émissions sont singulières grâce à l'existence de plusieurs formes. L'harmine, une  $\beta$ -carboline naturelle, permet de visualiser les différentes formes acides-bases existantes. La spectroscopie de fluorescence permet en effet d'observer la forme neutre, cationique, anionique et zwitterionique (Figure 3-8). La spectroscopie d'absorption quant à elle ne permet pas d'observer la forme zwitterionique qui ne se forme qu'à l'état excité.

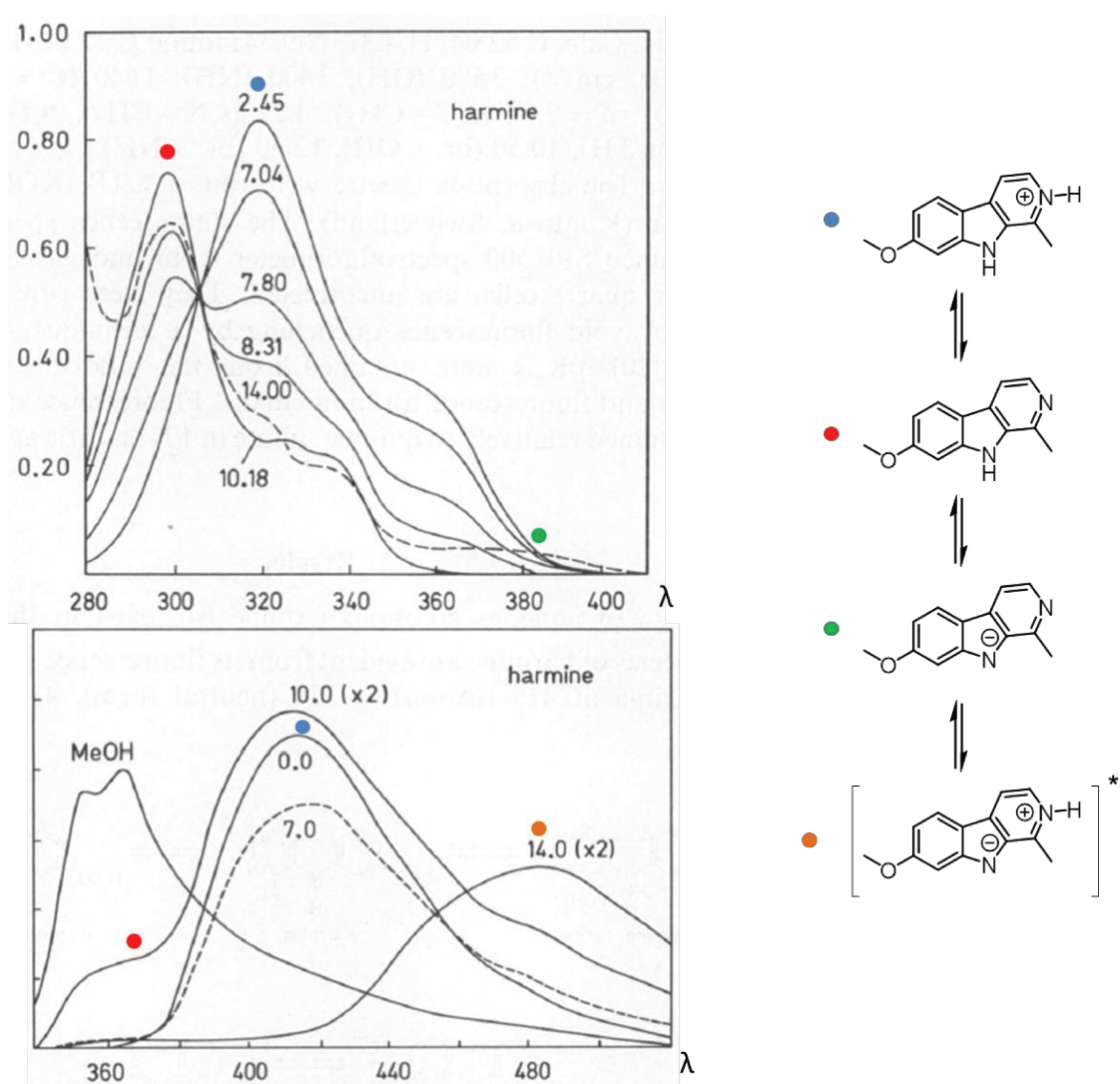


Figure 3-8 Spectres d'absorption de l'harmine enregistrés dans l'eau à plusieurs pH (en haut à gauche). Spectres d'émission de l'harmine dans l'eau et le méthanol à différents pH, excitation à 305 nm (en bas à gauche). Les différents couples acides/bases de l'harmine (à droite)<sup>[165]</sup>

Le spectre d'absorption montre trois bandes distinctes en fonction du pH. Entre 2,45 et 7,04, seule l'espèce acide dont le maximum d'absorption se situe à 320 nm est visible. Un léger épaulement est observé à 360 nm. L'espèce neutre, observable à partir d'un pH de 7,8 jusqu'à 14, subit un déplacement hypsochrome par rapport à l'espèce cationique avec un maximum d'absorption à 298 nm. Entre un pH de 7,8 et 8,31 un équilibre est observé entre les formes cationiques et neutres. À pH 14, un équilibre entre la forme anionique et la forme neutre est observé. Le maximum d'absorption de l'espèce anionique se situe à 375 nm, le pH doit être supérieur à 14 pour observer uniquement l'espèce anionique (pH  $\approx$  16). L'observation du spectre d'émission correspond bien aux observations faites sur le spectre d'absorption. Il est à noter que la bande observée à pH 14 correspond à la forme zwitterionique de la molécule possédant une plus faible fluorescence que le composé cationique ou neutre, ainsi qu'un déplacement bathochrome prononcé avec un maximum d'émission à 480 nm. Le spectre dans le méthanol montre la fluorescence de la forme neutre, une bande structurée avec un maximum d'émission à 366 nm. La forme cationique possède un maximum d'émission à 420 nm.<sup>[165]</sup>

Des études récentes remettent en question l'existence de la forme zwitterionique. Des expériences sur différentes  $\beta$ -carboline en mélange avec de l'hexafluoroisopropanol (HFIP) semblent montrer la prédominance d'une forme quinoïde comme étant à l'origine de la bande la plus basse en énergie (Figure 3-9). Cependant pour observer cette bande, un donneur de liaison hydrogène fort doit être présent (ici le HFIP) de plus, selon la polarité du solvant, une forme zwitterionique semble aussi exister. Cette émission de basse énergie résulte donc de l'ICT entre les formes zwitterionique et quinoïde (figure 3-9).<sup>[166]</sup>

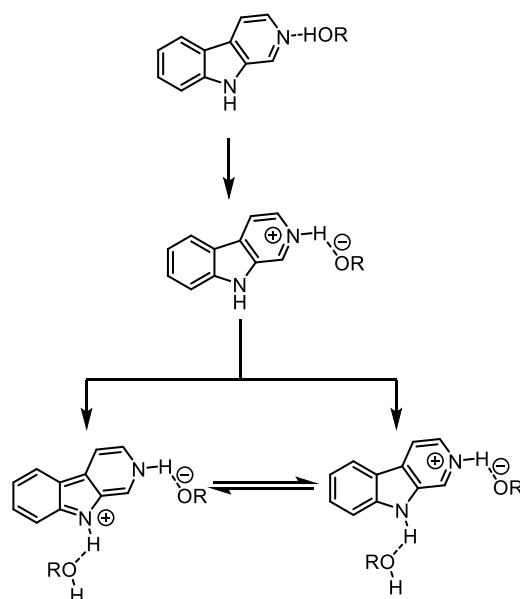


Figure 3-9 représentation des différentes formes émissives de  $\beta$ -carboline selon Sánchez et al<sup>[166]</sup>

En comparaison avec les propriétés biologiques, les propriétés optiques des  $\beta$ -carbolines sont très peu étudiées. Nous nous sommes donc proposés d'étudier plus en détail l'effet de la fonctionnalisation sur les propriétés optiques. Cette étude s'inscrit dans la lignée du développement de nouveaux marqueurs. Ce type de squelette peut être très intéressant à explorer, en effet, les  $\beta$ -carbolines sont reconnues par l'organisme. Elles traversent les différentes barrières du corps, notamment la barrière hémato-encéphalique. Elles offrent de plus la possibilité de reconnaître leurs environnements proches grâce à une sensibilité prononcée à la polarité des milieux. La modification et la dérivation des structures des  $\beta$ -carbolines peuvent permettre un déplacement de la longueur d'onde d'absorption et d'émission, permettant une possible application en tant que marqueur biologique, *in vitro* ou *in vivo*.

## II. Comparaison des effets de substitution sur les propriétés optiques des $\beta$ -carbolines

Dans cette partie, nous allons nous concentrer sur la synthèse de dérivés de  $\beta$ -carboline substituée en position 1. La synthèse des dérivés aryles, styryles et éthynyles va être discutée.

### II.1. Les 1-aryl- $\beta$ -carbolines

#### II.1.1. Synthèse

La synthèse de  $\beta$ -carbolines fonctionnalisées en position 1 a été réalisée à partir du tryptophane ou de la tryptamine et de l'aldéhyde correspondants. La méthode utilisée dépend notamment de l'aldéhyde car cette réaction s'est avérée être très dépendante du substrat.

Dans un premier temps, la synthèse de la molécule **1** a été réalisée *one pot*, par condensation de la tryptamine sur le p-anisaldéhyde en présence de dioxygène (Figure 3-10).

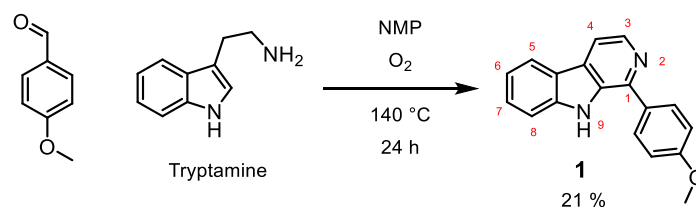
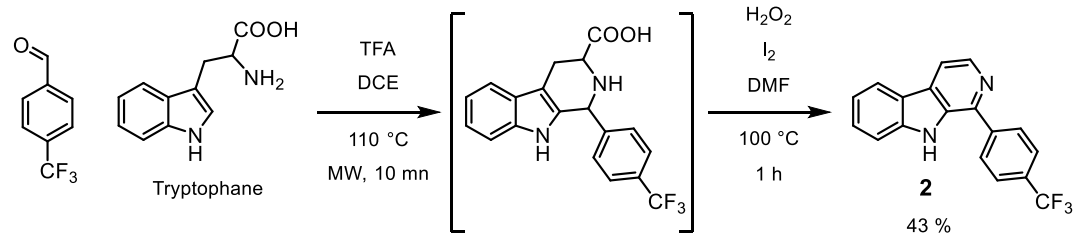


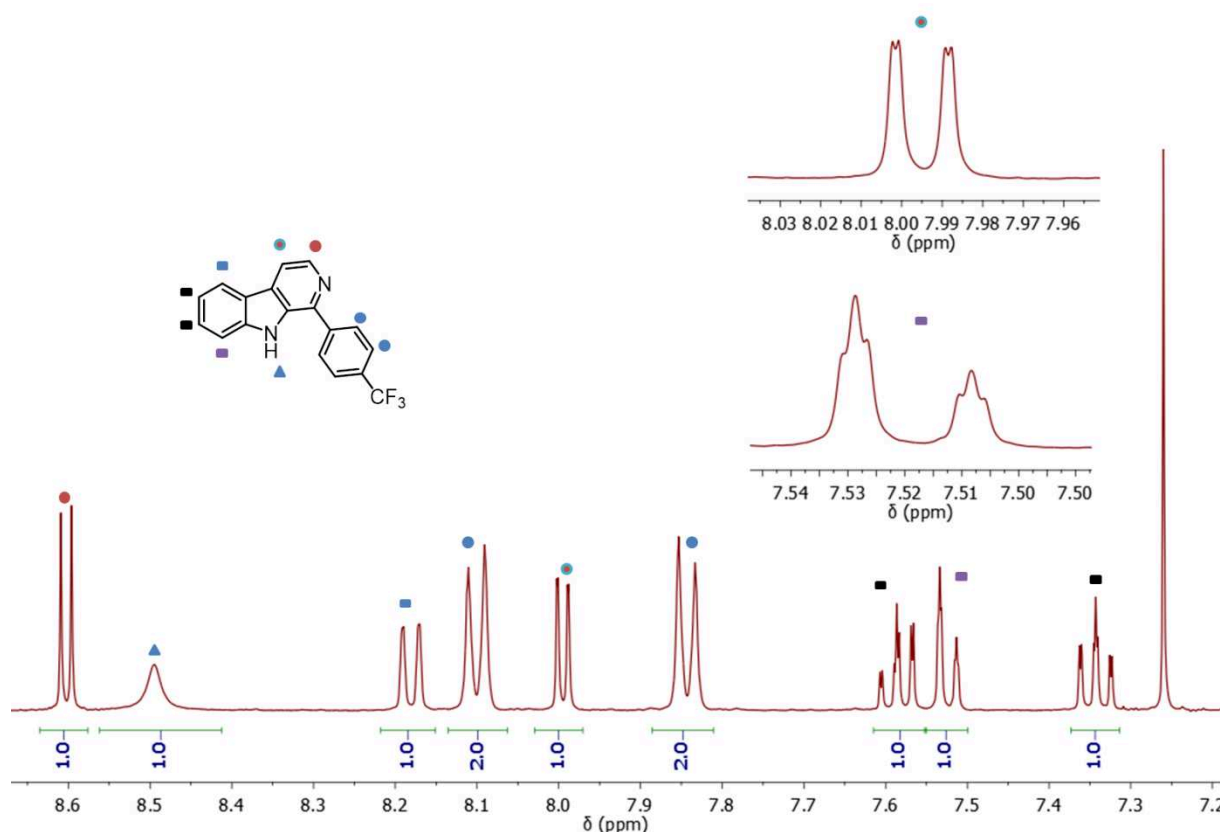
Figure 3-10 Schéma de synthèse du composé **1**

Cette méthode, bien que n'offrant pas de bons rendements, présente tout de même l'avantage d'être *one pot* et de conduire au composé **1** avec 21 % de rendement après purification sur colonne chromatographique. Cette méthode n'a cependant pas été efficace pour les autres dérivés qui ont dû être synthétisés par d'autres méthodes.

La synthèse du dérivé **2** est décrite figure 3-11.


 Figure 3-11 Schéma de synthèse du composé **2**

Cette séquence réactionnelle en deux étapes a débuté par une condensation de Pictet-Spengler en milieu acide. La tétrahydro- $\beta$ -carboline correspondante n'a pas été caractérisée. La réaction a été traitée, puis le produit brut a directement été utilisé dans la réaction d'aromatisation. Il est intéressant de souligner que la réaction d'aromatisation permet aussi la décarboxylation concomitante de la position 3. Le produit **2** a été obtenu avec 43 % de rendement sur deux étapes.


 Figure 3-12 Spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) du composé **2**

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **2** (Figure 3-12) nous permet de confirmer la structure moléculaire. Plusieurs signatures spécifiques des  $\beta$ -carbolines apparaissent sur ce spectre. Les protons de la



pyridine (8,6 et 8,0 ppm) sont facilement identifiables grâce à leurs hauts déplacements chimiques provoqués par le déblindage induit par l'azote de la pyridine ainsi que par leur profil de couplage. Le proton porté par l'azote de l'indole (8,5 ppm) est aussi caractéristique de par son large signal dû à sa labilité et sa capacité à réaliser des liaisons hydrogène. Une signature singulière est observée sur le proton en positions 4 (8,0 ppm). Ce proton présente un couplage avec le proton indolique en  $^5J$ . Ce couplage est analogue à celui observé sur les benzofuranes (cf chapitre 2). Un autre couplage avec le proton indolique, en  $^4J$ , est observé pour le proton en position 8.

La synthèse du composé **3** est décrite figure 3-13.

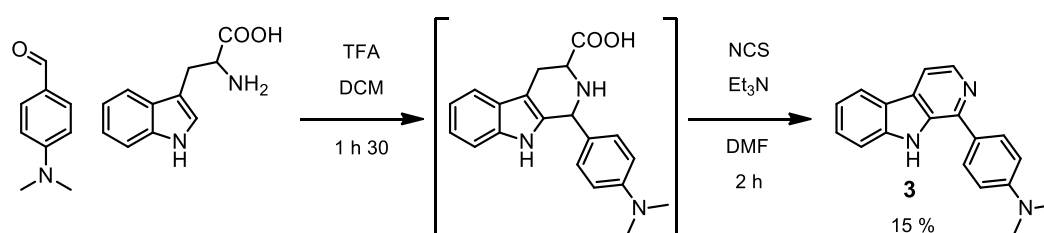


Figure 3-13 Schéma de synthèse du composé **3**

Cette synthèse s'est avérée plus problématique que les deux autres. Plusieurs méthodes ont été testées car il a été difficile de condenser le tryptophane sur le diméthylaminobenzaldéhyde. En effet, la réaction de Pictet-Spengler est plus efficace avec des aldéhydes pauvres en électrons car l'imine se forme plus facilement et est plus réactive. Le composé **3** a tout de même pu être isolé avec un rendement de 15 % sur deux étapes.

Ces trois molécules ont ensuite été étudiées et comparées par spectroscopie d'absorption et d'émission.

### II.1.2. Études spectroscopiques

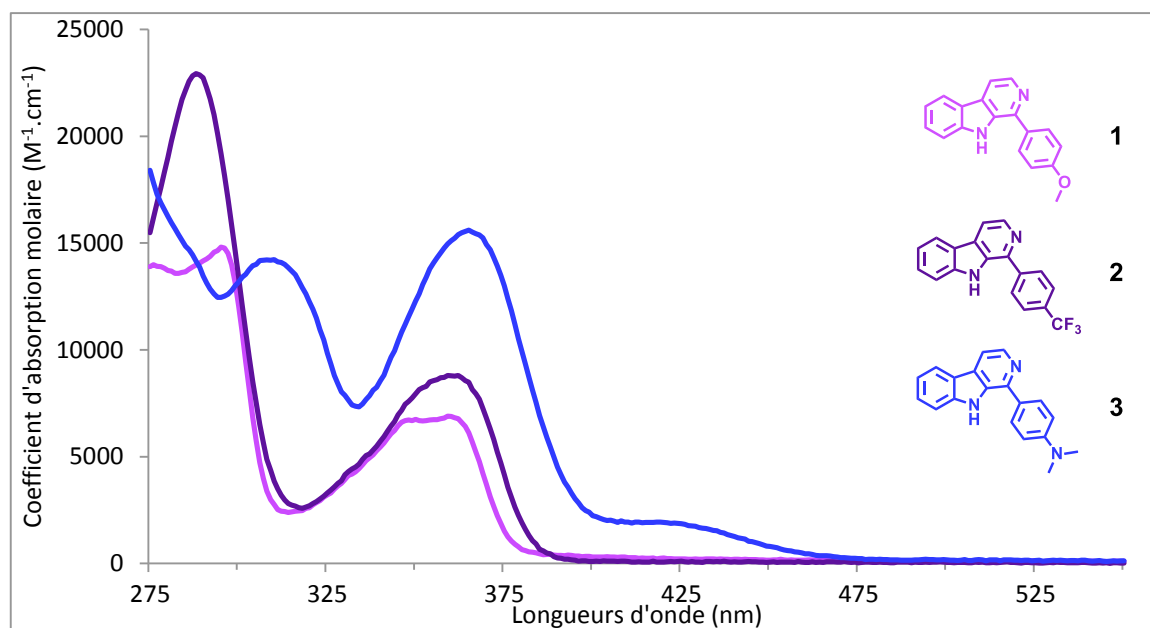


Figure 3-14 spectres d'absorption des composés 1, 2 et 3, enregistrés dans l'éthanol

Tous les spectres d'excitation recouvrent convenablement les spectres d'absorption, ils ne seront donc pas présentés au long de ce chapitre. Les spectres d'absorption des trois carbolines (Figure 3-14) montrent une bande principale à *ca* 360 nm qui devrait correspondre à la transition  $S_0 \rightarrow S_1$ . La longueur d'onde de la bande ne semble que peu affectée par les effets électroniques du substituant en position 1. Les maximums d'absorption sont de 359 nm pour 1, 362 nm pour 2 et 365 nm pour 3. Le substituant en position 1 semble avoir une forte influence sur le coefficient d'extinction molaire. Un fort déplacement hyperchrome est observé pour la molécule 3 portant le substituant diméthylamino. Deux bandes supplémentaires sont aussi observées sur cette molécule, une de plus haute énergie *ca* 300 nm et un épaulement à *ca* 420 nm.

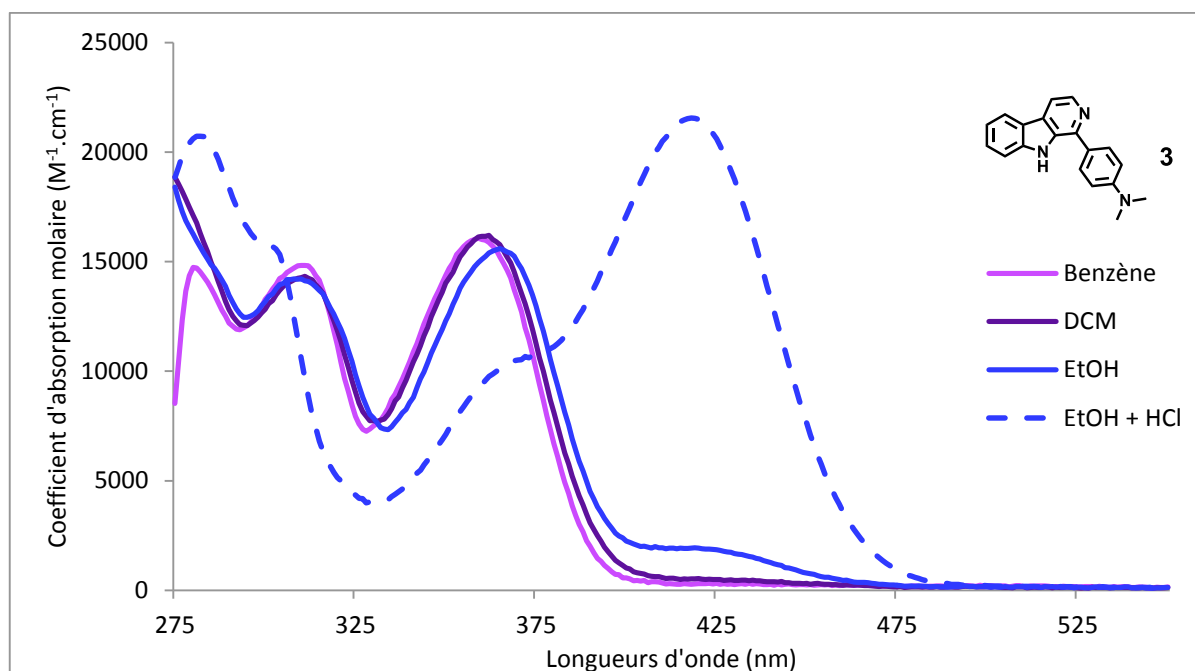


Figure 3-15 Spectre d'absorption du composé 3 enregistrés dans différents solvants

Une très faible sensibilité à l'environnement est observée pour l'absorption du composé 3 (Figure 3-15). Une bande avec un déplacement bathochrome apparaît sur le spectre dans l'éthanol. Cet épaulement semble correspondre à la bande du spectre de la molécule protonée. Il est possible que la capacité de l'éthanol à faire des liaisons hydrogène permette à la bande correspondant au cation d'apparaître sur le spectre. Le spectre d'excitation ne se superpose pas avec le spectre d'absorption pour cet épaulement à *ca* 420 nm, ce qui indique que l'épaulement ne correspond pas à l'espèce émissive. Le spectre d'absorption de la molécule protonée dans l'éthanol a été obtenu en faisant buller du  $HCl_g$  dans la solution. L'épaulement observé dans l'éthanol (trait plein) semble bien correspondre à l'absorption du produit protoné (trait pointillé). Un fort déplacement bathochrome et hyperchrome de l'absorption est relevé sur ce spectre. Par rapport à l'éthanol, la bande principale a subi un déplacement bathochrome de 53 nm et hyperchrome de  $6000 M^{-1} \cdot cm^{-1}$ . Avec les autres substituants, un déplacement bathochrome de la bande d'absorption est aussi observé : 27 nm pour 1 et 25 nm pour 2, mais pas de modification du coefficient d'extinction molaire pour ces derniers. Il est possible que pour le composé portant le substituant diméthylamino, les deux fonctions basiques (l'aniline et la pyridine) puissent être protonées. Cependant, la protonation avec un acide moins fort comme l'acide acétique a fourni le même spectre, ce qui n'est pas un argument allant dans le sens d'une double protonation. En effet, le pKa de l'acide acétique (*ca*

4,76) permet effectivement de protoner la pyridine, mais pas l'aniline. Or, si l'aniline était également protonée, le caractère mésomère donneur de ce dernier serait inexistant, créant une différence dans le spectre d'émission/absorption. Ces résultats sont des suppositions basées sur ces expériences. Pour confirmer ces observations, il serait nécessaire de réaliser des titrages acido-basiques pour déterminer les pKa des fonctions acides, ainsi que des calculs de TD/DFT pour attribuer plus justement les bandes d'absorption et d'émission.

L'émission des trois composés dans l'éthanol et dans l'éthanol en présence de  $\text{HCl}_g$  sont présentées figure 3-16

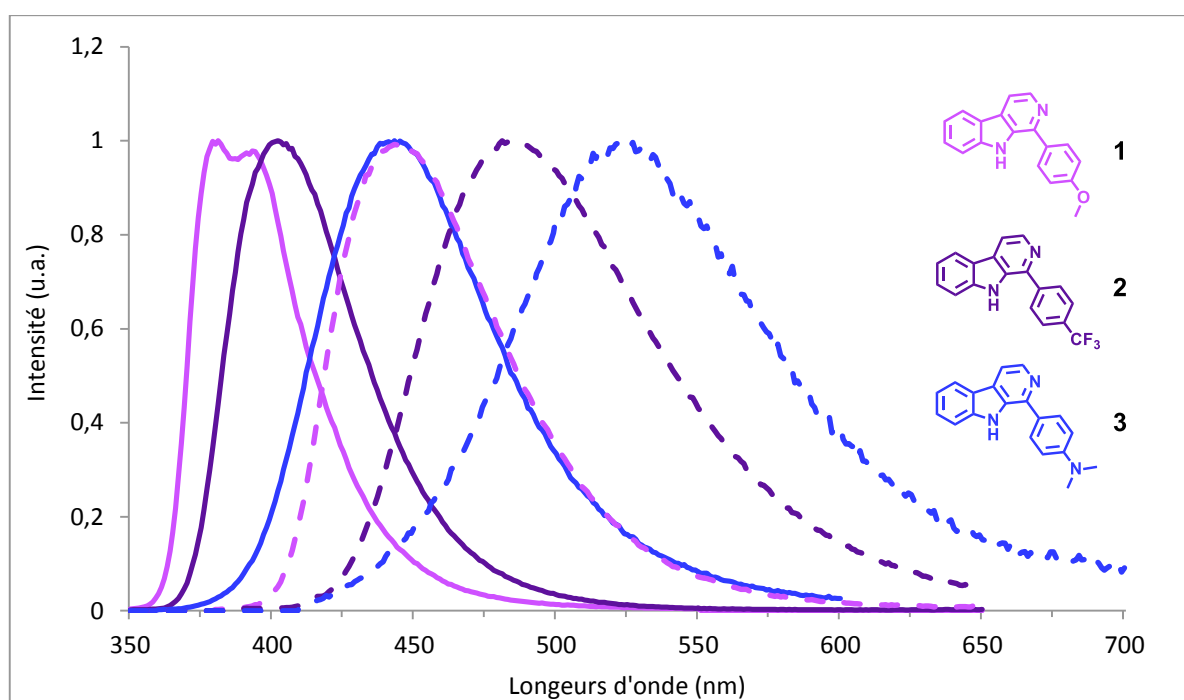


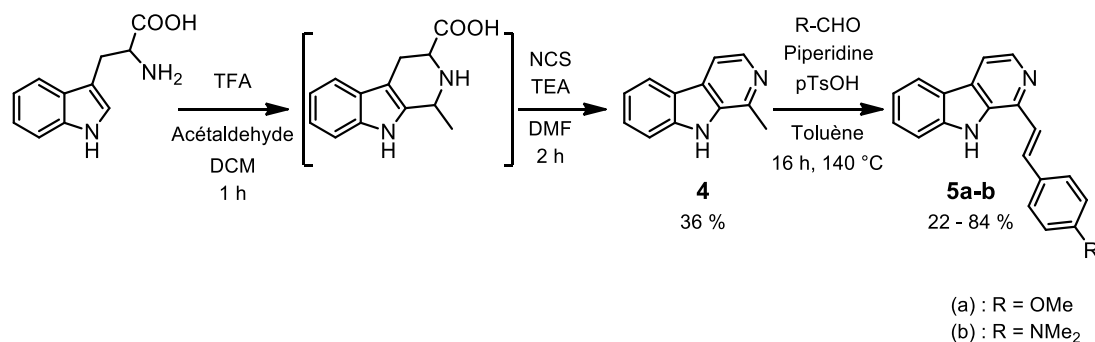
Figure 3-16 Spectres d'émission des composés **1,2** et **3** enregistrés dans l'éthanol (trait plein) et dans l'éthanol avec  $\text{HCl}_g$  (trait pointillé) à 25 °C

Hormis pour le composé **1**, avec une bande plus fine structurée, tous les spectres d'émission présentent le même profil général avec une bande large. Le déplacement bathochrome de l'absorption pour la forme protonée se retrouve sur l'émission de manière plus marquée. Les fréquences de l'écart des maxima d'émission entre les formes protonée et non protonée sont :  $3774\text{ cm}^{-1}$  pour **1**,  $4085\text{ cm}^{-1}$  pour **2** et  $3576\text{ cm}^{-1}$  pour **3**. Ces écarts semblent peu influencés par la substitution du groupement aryle et se retrouvent tous dans le même ordre de grandeur. Les bandes d'émissions des espèces protonées couvrent une large partie du spectre, avec des

envergures de 200 nm environ. Une forte chute du rendement quantique est observée pour les espèces protonées (Tableau 3-1). De cette étude préliminaire, il semble se dégager que la substitution par un groupement diméthylamino est la plus singulière : déplacement bathochrome, augmentation du coefficient d'absorption molaire, augmentation du rendement quantique et large déplacement de Stokes (*ca* 4000 cm<sup>-1</sup>).

|   | $\lambda_{\text{abs}}^{(1)}$<br>(nm) | $\epsilon^{(2)}$<br>(M <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> ) | $\lambda_{\text{em}}^{(3)}$<br>(nm) | $\Phi_f^{(4)}$<br>(%) | $\Delta_{\text{ss}}^{(5)}$<br>(cm <sup>-1</sup> ) | $\tau^{(6)}$<br>(ns) | $K_r^{(7)}$<br>(10 <sup>-8</sup> s <sup>-1</sup> ) | $K_{\text{nr}}^{(8)}$<br>(10 <sup>-8</sup> s <sup>-1</sup> ) | Solvant  |
|---|--------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------|
| 1 | 354                                  | 7300                                                     | 374                                 | 21                    | 1510                                              | 5,51                 | 0,38                                               | 1,43                                                         | Benzène  |
|   | 354                                  | 7700                                                     | 374                                 | 23                    | 1510                                              | 5,81                 | 0,39                                               | 1,33                                                         | DCM      |
|   | 359                                  | 6900                                                     | 381                                 | 22                    | 1608                                              | 1,74                 | 1,26                                               | 4,48                                                         | EtOH     |
|   | 386                                  | 7100                                                     | 445                                 | 6                     | 3435                                              | 15,18                | 0,04                                               | 0,62                                                         | EtOH+HCl |
| 2 | 355                                  | 10100                                                    | 386                                 | 28                    | 2262                                              | 1,25                 | 2,24                                               | 5,76                                                         | Benzène  |
|   | 362                                  | 8800                                                     | 402                                 | 26                    | 2748                                              | 3,09                 | 0,84                                               | 2,39                                                         | EtOH     |
|   | 387                                  | 6500                                                     | 481                                 | 13                    | 5049                                              | 6,79                 | 0,19                                               | 1,29                                                         | EtOH+HCl |
| 3 | 359                                  | 16100                                                    | 413                                 | 52                    | 3642                                              | 2,43                 | 2,14                                               | 1,98                                                         | Benzène  |
|   | 362                                  | 16200                                                    | 430                                 | 61                    | 4368                                              | 3,38                 | 1,80                                               | 1,15                                                         | DCM      |
|   | 365                                  | 15600                                                    | 442                                 | 48                    | 4772                                              | 2,74                 | 1,75                                               | 1,90                                                         | EtOH     |
|   | 418                                  | 21600                                                    | 525                                 | 15                    | 4875                                              | 14,19                | 0,11                                               | 0,60                                                         | EtOH+HCl |

Tableau 3-1 Propriétés optiques des  $\beta$ -carboline 1,2 et 3 dans différents solvants à 25 °C.  
 (1) Longueur d'onde d'absorption. (2) Coefficient d'absorption molaire. (3) Longueur d'onde d'émission. (4) Rendement quantique de fluorescence. (5) Déplacement de Stokes. (6) Temps de vie de l'état excité. (7) Constante de vitesse des phénomènes de désexcitation radiative calculée à partir de :  $K_r = \Phi_f/\tau$  (8) Constante de vitesse des phénomènes de désexcitation non radiative calculée à partir de :  $K_r = (1-\Phi_f)/\tau$



15,8 Hz, alors que l'isomère Z (ou cis) possède une constante de couplage de 12,3 Hz. Ce problème d'isomérisation des composés styryles a été décrit dans l'introduction. Ce type de photochromisme est observé sur la plupart des composés styryles (cf chapitre 1)

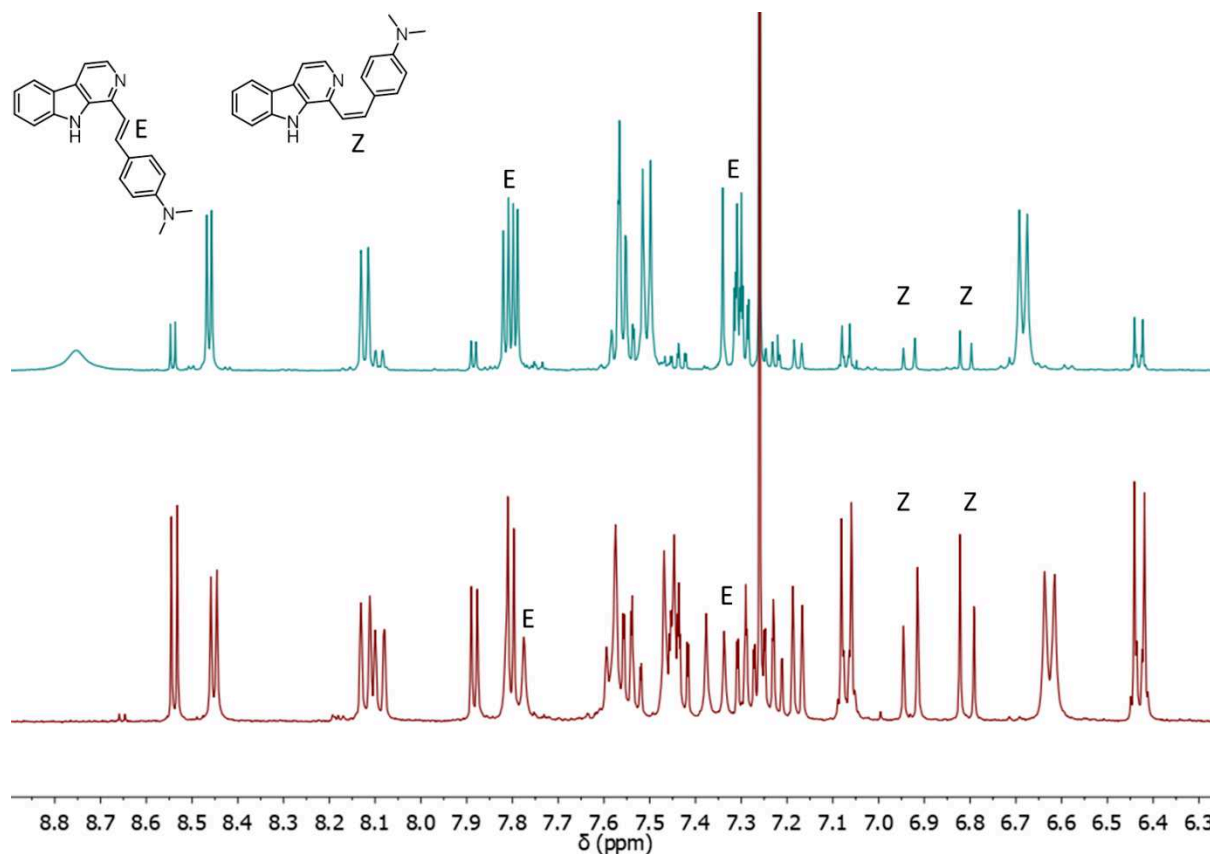


Figure 3-18 Spectres RMN 1H (400 MHz,  $CDCl_3$ ) d'un mélange du composé **5b** et de son isomère

Pour vérifier si le problème est bien lié à un photochromisme, un tube RMN a été exposé à des rayonnements ultra-violets (365 nm) pendant 20 mn. Le résultat est concluant, une forte exposition lumineuse a pour effet d'isomériser la double liaison. Des essais de réaction et de purification à l'abri de la lumière ont donc été effectués l'isomère était toujours formé lors de la purification. Des essais sur alumine ont conduit à des résultats similaires. Afin de purifier les composés **5a** et **5b**, ont été mise en place des recristallisations successives avec le système DCM/cyclohexane ou DCM/éthanol. Les réactions ainsi que les purifications ont été conduites à l'abri de la lumière. Cette méthode permet d'obtenir les produits souhaités purs, mais avec de plus faibles rendements.

## II.2.2. Études spectroscopiques

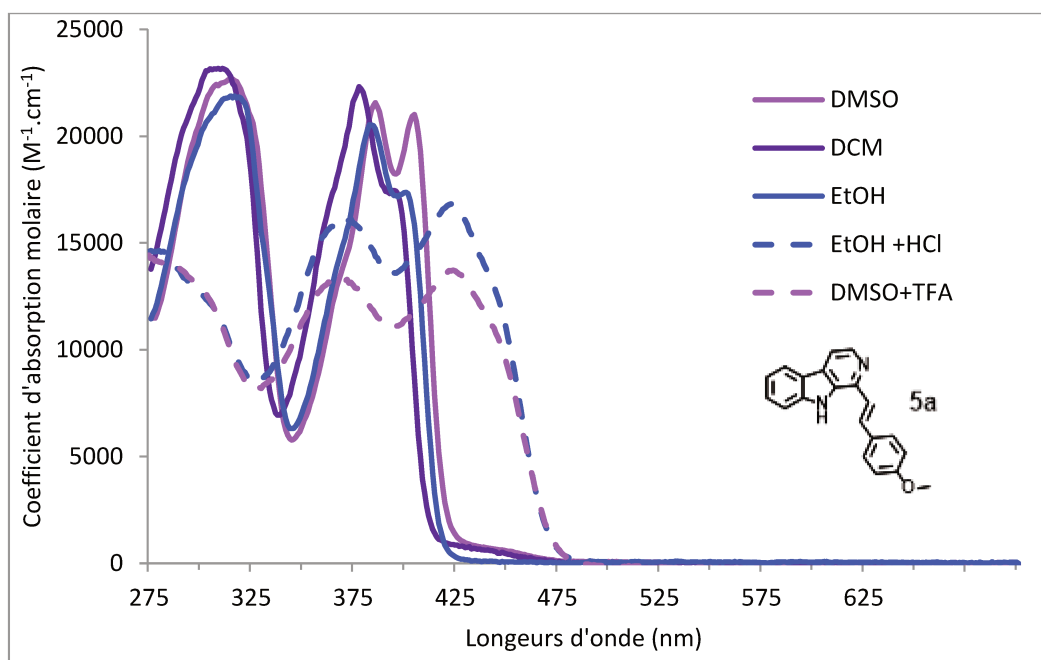


Figure 3-19 Spectres d'absorption du composé **5a** enregistré dans différents solvants.

La figure 3-19 présente les spectres d'absorption de la molécule **5a** dans différents solvants. Un comportement similaire aux composés aryles est observé. En effet, peu de déplacement de la bande d'absorption est noté lors du changement de solvant avec la bande de plus basse énergie à *ca* 380 et 400 nm. L'ajout d'un espaceur alcène a permis un déplacement bathochrome de l'absorption d'environ 25 nm. L'absorption est structurée comme avec le composé **1** ce qui semble être une spécificité du groupement anisole. La protonation dans l'éthanol donne un résultat étonnant. L'étude des spectres d'excitation indique que les deux bandes distinctes (366 et 415 nm) peuvent être attribuées à deux espèces différentes. Le comportement est exactement le même dans le système DMSO + TFA, avec une chute notable du coefficient d'absorption molaire. Deux bandes distinctes sont observées malgré un excès de proton, qui devrait totalement protoner la molécule. Des calculs de TD/DFT pourraient permettre de déterminer la nature de ces deux bandes ainsi que la nature des espèces émissives.



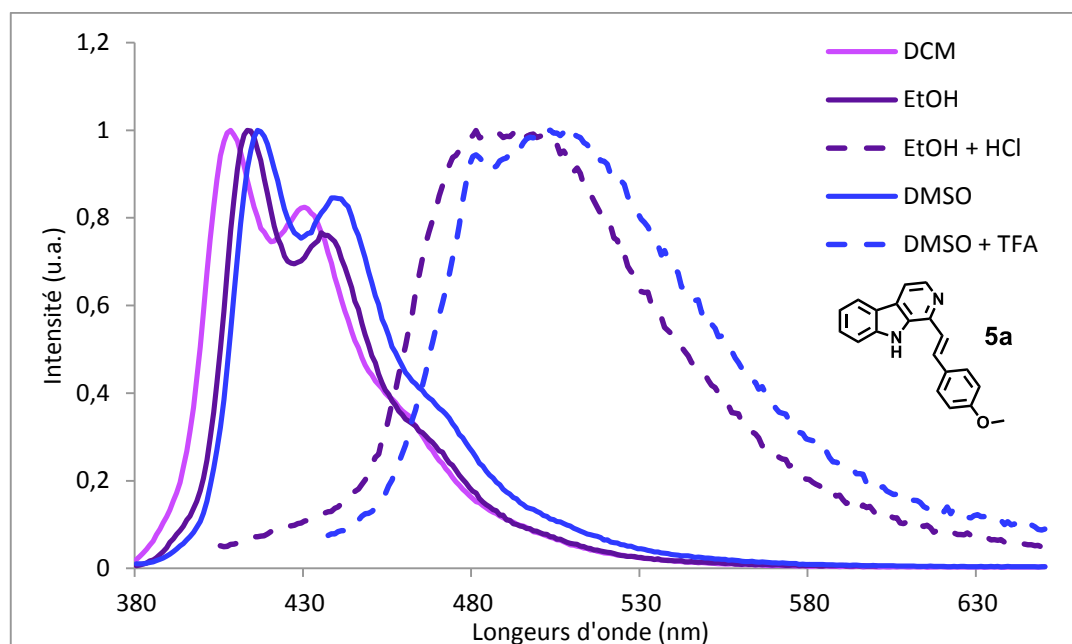


Figure 3-20 Spectres d'émission du composé **5a** dans différents solvants enregistrés à 25 °C

Les spectres d'émission du composé **5a** enregistré dans différents solvants est présenté figure 3-20. Par rapport au composé aryle **1**, un déplacement bathochrome de 30 nm est observé pour l'absorption et l'émission. L'émission de ce composé est d'abord caractérisée par un très faible déplacement de Stokes pour les formes neutres, ainsi qu'un très faible solvatochromisme. L'émission est le résultat de la transition  $S_1 \rightarrow S_0$  et la structuration est bien conservée pour les composés neutres. Le rendement quantique est faible dans le dichlorométhane, mais augmente pour l'éthanol et le DMSO. Cette augmentation, accompagnée par le très faible solvatochromisme, montre que la fluorescence n'est pas issue d'un état émissif d'ICT. Le rendement quantique est le plus élevé dans le DMSO, un solvant très visqueux. Cela peut être dû à une libre rotation du substituant méthoxy, créant des chemins de désexcitation non radiative plus importants dans les solvants peu visqueux. Le  $K_r$  est le plus élevé pour le DMSO et le  $K_{nr}$  le plus bas par rapport aux autres solvants, ce qui corrobore cette théorie. Cette désexcitation est moins importante dans les solvants visqueux. Un très large changement est observé lors de la protonation. Les deux systèmes (EtOH + HCl et DMSO + TFA) sont très similaires dans leurs comportements. Les composés sont très peu émissifs, et présentent de plus grands déplacements de Stokes que leurs homologues non protonés. L'émission a perdu sa structuration et il est de plus observé que les spectres d'excitation recouvrent mal les spectres d'absorption pour les composés protonés (Figure 3-21). Cela peut aussi

être dû à la faible intensité de l'émission de ces composés, le signal se confondant avec le bruit de fond.

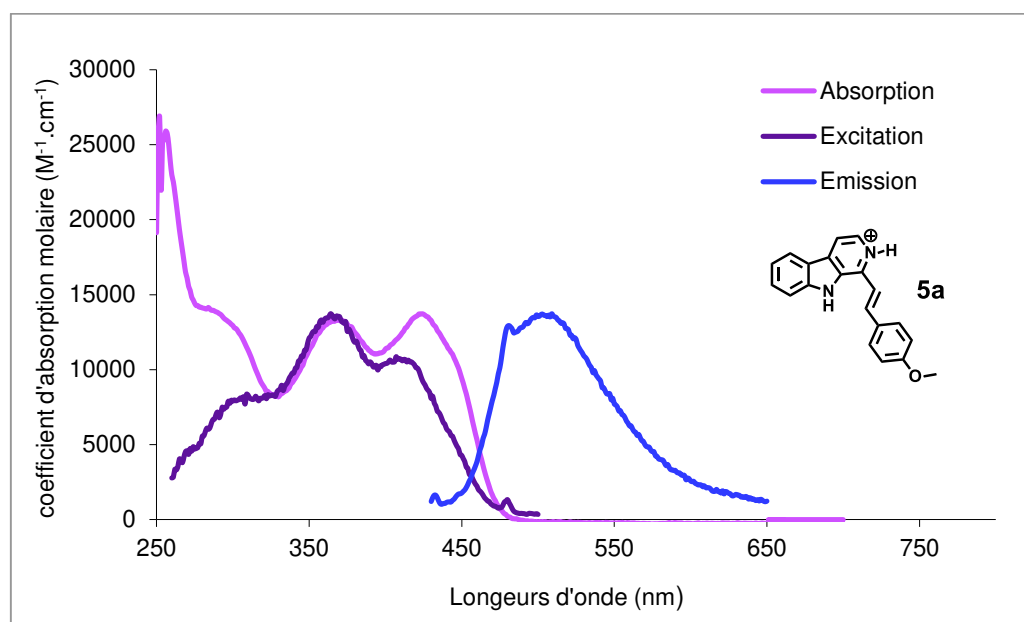


Figure 3-21 Spectres d'absorption, d'émission et d'excitation du composé **5a** dans le DMSO avec TFA

|           | $\lambda_{\text{abs}}^{(1)}$<br>(nm) | $\epsilon^{(2)}$<br>( $\text{M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ ) | $\lambda_{\text{em}}^{(3)}$<br>(nm) | $\Phi_{\text{f}}^{(4)}$<br>(%) | $\Delta\text{ss}^{(5)}$<br>( $\text{cm}^{-1}$ ) | $\tau^{(6)}$<br>(ns) | $K_{\text{r}}^{(7)}$<br>( $10^8 \text{ s}^{-1}$ ) | $K_{\text{nr}}^{(8)}$<br>( $10^8 \text{ s}^{-1}$ ) | Solvant    |
|-----------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------|
| <b>5a</b> | 377                                  | 22300                                                  | 408                                 | 12                             | 2015                                            | 3,40                 | 0,35                                              | 2,59                                               | DCM        |
|           | 382                                  | 20500                                                  | 413                                 | 31                             | 1964                                            | 1,64                 | 1,89                                              | 4,21                                               | EtOH       |
|           | 423                                  | 16800                                                  | 495                                 | 1                              | 3438                                            | 12,74                | 0,008                                             | 0,77                                               | EtOH + HCl |
|           | 385                                  | 21600                                                  | 416                                 | 56                             | 1935                                            | 2,17                 | 2,58                                              | 2,03                                               | DMSO       |
|           | 424                                  | 13700                                                  | 503                                 | 2                              | 3704                                            | 10,40                | 0,02                                              | 0,94                                               | DMSO + TFA |
| <b>5b</b> | 396                                  | 20500                                                  | 451                                 | 6                              | 3079                                            | 3,84                 | 0,16                                              | 2,45                                               | Benzène    |
|           | 394                                  | 18000                                                  | 487                                 | 5                              | 4846                                            | 4,56                 | 0,11                                              | 2,08                                               | DCM        |

|     |       |     |    |      |       |      |      |            |
|-----|-------|-----|----|------|-------|------|------|------------|
| 396 | 16400 | 506 | 9  | 5411 | 2,88  | 0,31 | 3,16 | EtOH       |
| 474 | 8800  | 623 | 23 | 4482 | 20,68 | 0,11 | 0,37 | EtOH + HCl |
| 418 | 20800 | 517 | 10 | 4581 | 6,48  | 0,15 | 1,39 | DMSO       |
| 487 | 25200 | 643 | 20 | 5496 | 15,70 | 0,18 | 0,51 | DMSO + TFA |

Tableau 3-2 Propriétés optiques des  $\beta$ -carbolines **5a** et **5b** dans différents solvants à 25 °C. (1) Longueur d'onde d'absorption. (2) Coefficient d'absorption molaire. (3) Longueur d'onde d'émission. (4) Rendement quantique de fluorescence. (5) Déplacement de Stokes. (6) Temps de vie de l'état excité. (7) Constante de vitesse des phénomènes de désexcitation radiative calculée à partir de :  $K_r = \Phi_f/\tau$  (8) Constante de vitesse des phénomènes de désexcitation non radiative calculée à partir de :  $K_{nr} = (1-\Phi_f)/\tau$

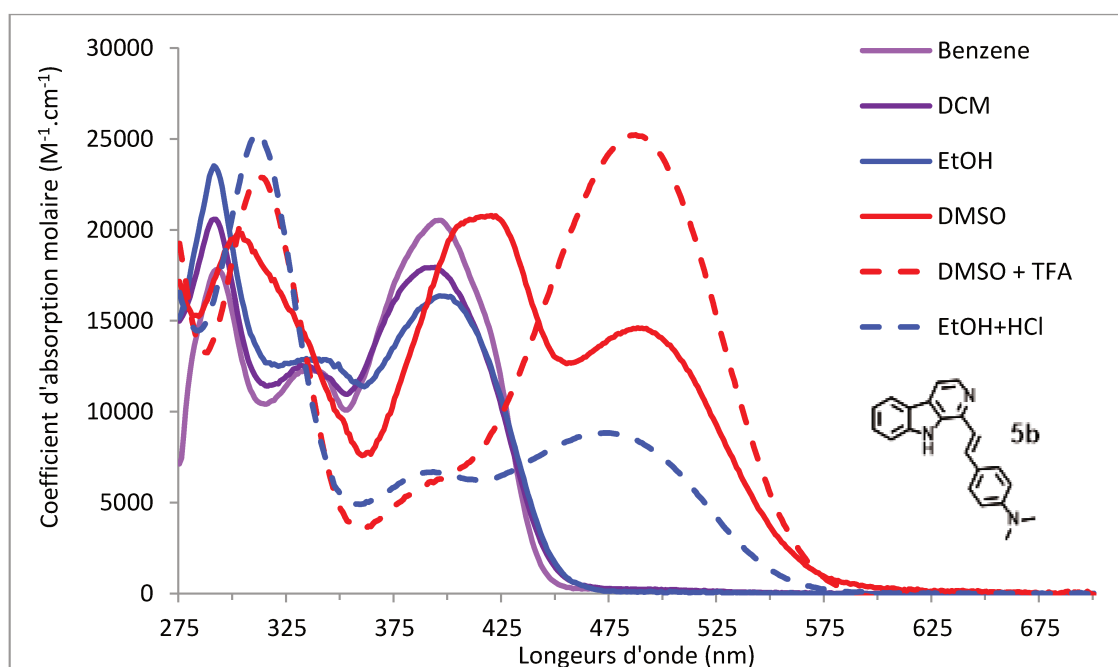


Figure 3-22 Spectres d'absorption de la molécule **5b** enregistrés dans différents solvants

La figure 3-22 présente les spectres d'absorption de la molécule **5b** dans différents solvants. Contrairement au composé **5a**, la bande principale n'est pas structurée, mais elle est de longueur d'onde similaire (ca 400 nm). Un déplacement hyperchrome est observé avec la diminution de la polarité, exception faite pour le DMSO. Le profil du spectre dans le DMSO est atypique. En effet, un déplacement hyperchrome et bathochrome est observé ainsi que l'apparition d'une deuxième bande de plus basse énergie (ca 485 nm) qui semble correspondre à l'espèce protonée. Ceci est vérifié avec l'addition de TFA au DMSO. Ce phénomène peut être observé dans le DMSO grâce à sa

grande constante diélectrique, permettant aux traces d'eau d'être dissociées et ainsi de protoner l'azote de la pyridine. Dans le cas du spectre enregistré dans l'éthanol acidifié avec HCl, le comportement est similaire à celui de la molécule **5a** : un déplacement hypochrome ainsi que la présence des espèces protonées et non protonées. Un test réalisé avec une protonation dans l'éthanol en présence de TFA comme acide a été effectué et a donné des résultats similaires à ceux observés dans DMSO + TFA. Il est possible que l'espèce protonée soit moins soluble avec le chlorure comme contre-ion.

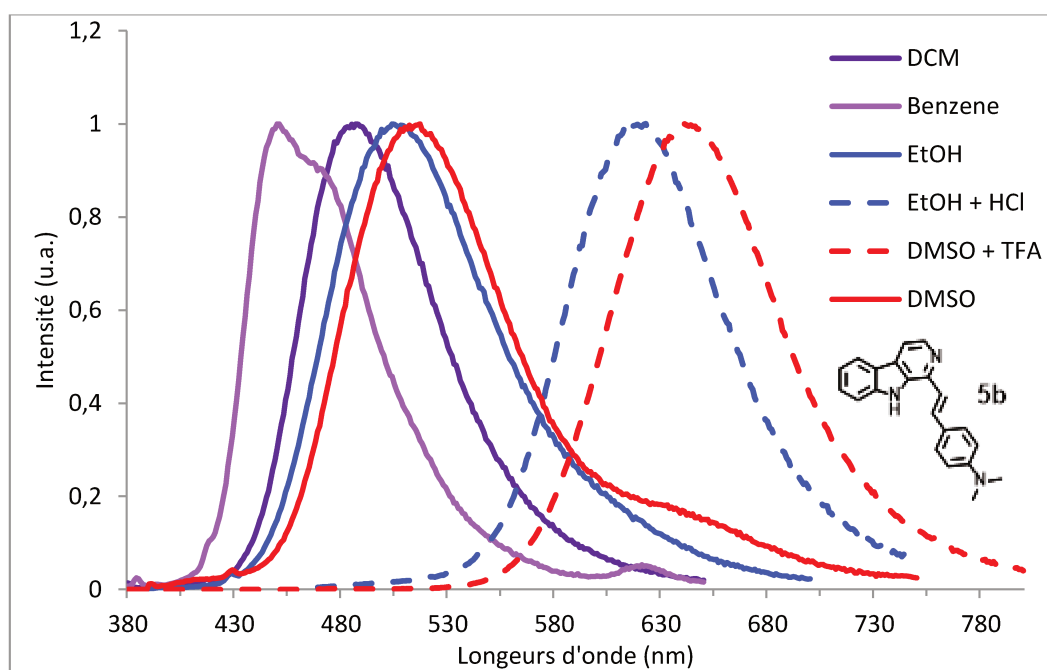


Figure 3-23 Spectres d'émission du composé **5b** enregistrés dans différents solvants à 25 °C

Les spectres d'émission du composé **5b** dans différents solvants sont présentés figure 3-23. Un effet solvatochromique très important est observé, avec une différence de 66 nm entre l'émission dans le DCM et le DMSO. Un déplacement bathochrome d'environ 50 nm est observé par rapport au dérivé aryle **3**. Les rendements quantiques augmentent lors de la protonation, en plus d'un très grand déplacement bathochrome de 124 nm pour le DMSO. Une très grande différence est observée avec l'émission du composé **5a**, notamment un fort solvatochromisme ainsi que de très grands déplacements bathochromes pour le composé portant le substituant diméthylamino. Le solvatochromisme semble plus important lorsque l'espèce est protonée, un déplacement bathochrome passant de 11 nm pour l'espèce neutre, à 20 nm pour l'espèce protonée est observé. Il est possible que ce comportement soit dû à un état d'ICT. Il est à souligner que les espèces

protonées possèdent un très long temps de vie par rapport aux espèces neutres, ainsi que des rendements quantiques plus élevés. Cela se traduit par une conservation des  $K_r$  et une diminution du  $K_{nr}$  pour les espèces protonées ce qui est un comportement tout à fait singulier et valorisable pour une application en tant que marqueur. Il est prévu de réaliser des calculs de TD/DFT avec l'équipe du Pr. D. Jacquemin afin de pouvoir attribuer justement les transitions électroniques correspondant à l'absorption et à l'émission.

## II.3. Les 1-éthynyl- $\beta$ -carboline

### II.3.1 Synthèse

L'étude s'est ensuite poursuivie par la synthèse de dérivés ethynyles (Figure 3-24).

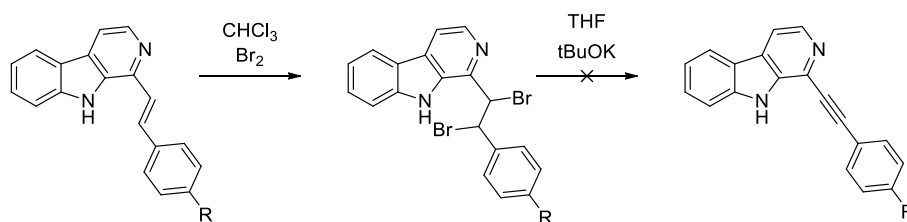


Figure 3-24 Synthèse envisagée pour la synthèse des dérivés ethynyles

La première voie de synthèse envisagée pour la synthèse des dérivés ethynyles utilise les dérivés styryles comme produit de départ. La stratégie consiste à réaliser une double bromation de l'alcène suivie d'une double élimination. Plusieurs tentatives ont été conduites, mais il n'a été possible d'identifier ni l'intermédiaire dibromé ni le produit final. Nous nous sommes donc tournés vers une autre voie de synthèse, mettant en œuvre un couplage de Sonogashira à partir de la 1-bromo- $\beta$ -carboline.

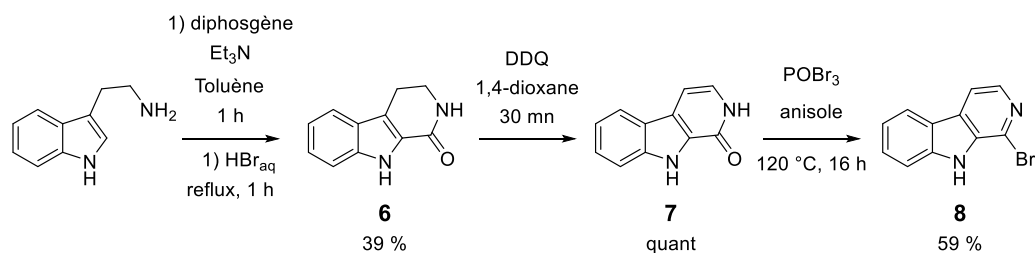


Figure 3-25 Schéma de synthèse du composé **8**

La synthèse de **8** a été réalisée en 3 étapes (Figure 3-25). La tryptamine a d'abord été mise en réaction avec le diphosgène pour former un chlorure de carbamoyle intermédiaire. Cet intermédiaire réactionnel réagit ensuite avec  $\text{HBr}_{\text{aq}}$  pour former l'intermédiaire **6** avec 39 % de rendement. Cette réaction est une version modifiée de la réaction de Bischler–Napieralski. La molécule **6** est ensuite oxydée en présence de DDQ pour obtenir l'intermédiaire **7** de manière quantitative. Le traitement de **7** par  $\text{POBr}_3$  dans l'anisole a permis d'obtenir le dérivé bromé **8** avec un rendement de 59 %. L'anisole est utile ici pour protéger la carboline contre les poly-bromations. Lorsque la réaction est conduite dans le  $\text{POBr}_3$  pur, un produit tribromé en position 1,4 et 6 est obtenu.<sup>[167]</sup> Les couplages de Sonogashira avec différents alcynes ont ensuite été effectués (Figure 3-26).

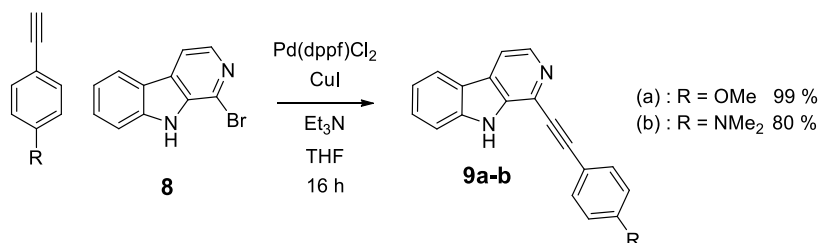


Figure 3-26 Schéma de synthèse des composés **9a-b**

Le couplage de Sonogashira s'est avéré très efficace avec le substrat **8**. Les dérivés **9b** et **9a** ont été obtenus avec 99 et 80 % de rendement respectivement.

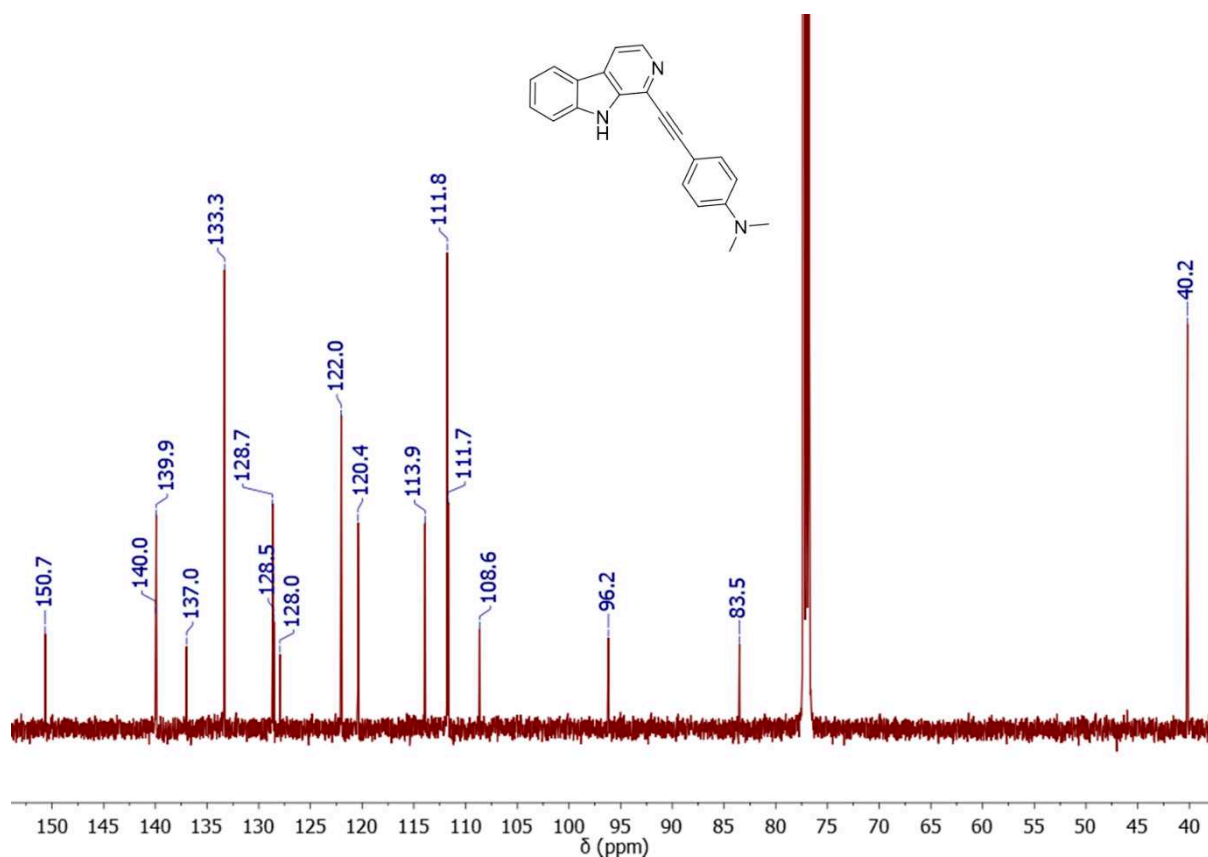


Figure 3-27 Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **9b** enregistré dans le  $\text{CDCl}_3$

Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **9b** (Figure 3-27) présente les caractéristiques principales de la molécule. Les pics à 83,5 et 96,2 ppm correspondent aux carbones de l'alcyne. Ils sont reconnaissables par leur faible intensité ainsi que par leurs déplacements chimiques spécifiques. Les carbones portés par le système AB sont aussi facilement reconnaissables de par l'intensité de leurs signaux. Le pic d'un carbone n'apparaît pas sur ce spectre. Il est possible qu'il soit confondu avec le pic à 122,0 de déplacement chimique. En effet, l'intensité de ce pic semble correspondre à l'addition de l'intensité d'un pic de carbone tertiaire et d'un carbone quaternaire.

### II.3.2. Études spectroscopiques

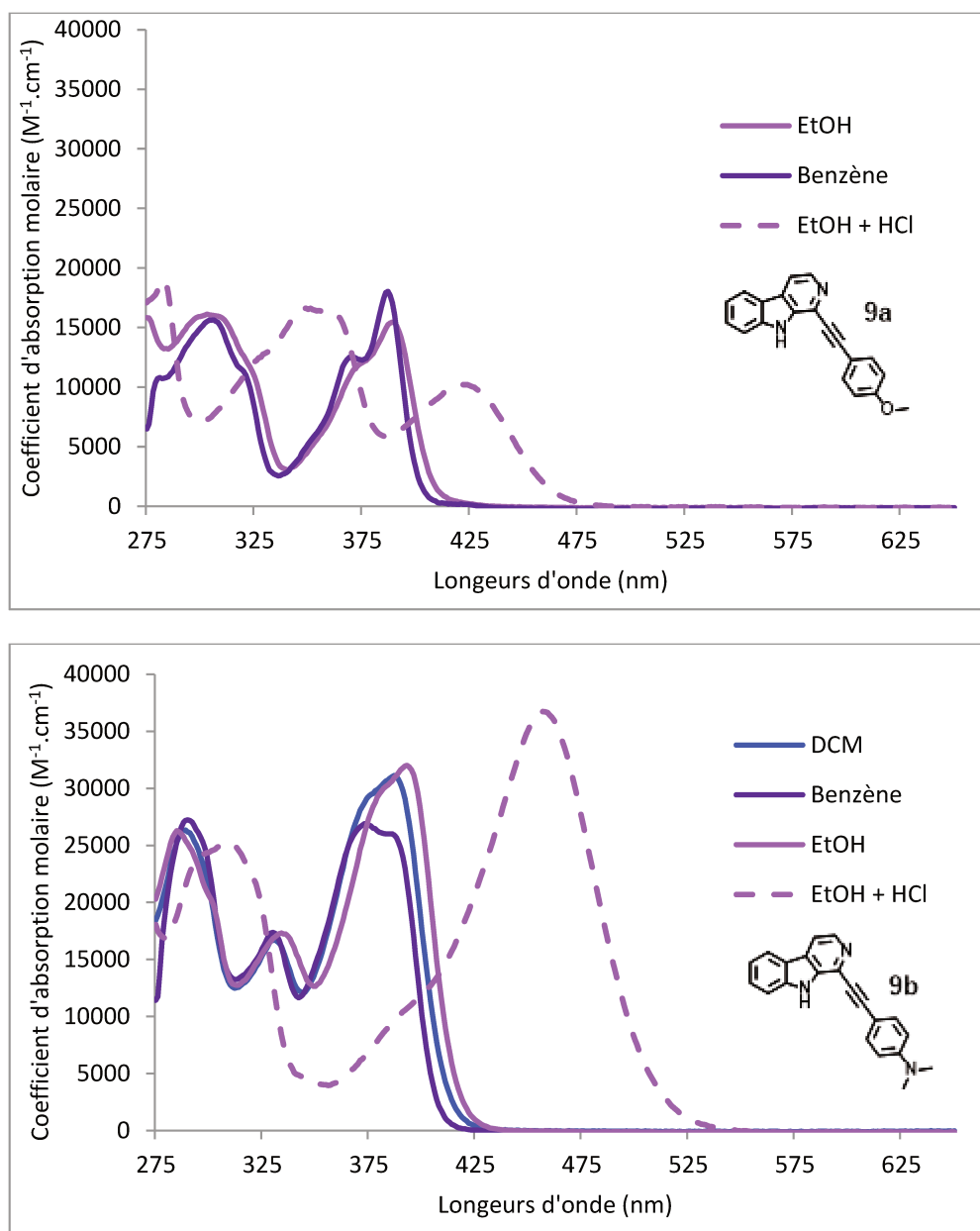


Figure 3-28 Spectres d'absorption des composés **9a** (haut) et **9b** (bas) enregistrés dans différents solvants

Les profils des courbes d'absorption (Figure 3-28) des composés **9a** et **9b** sont similaires, très peu de déplacement de la longueur d'onde est observé entre les deux molécules ni en modifiant le solvant. Ils sont également similaires à ceux des analogues substitués par un anisole, les produits **1** et **5a**. Il est observé une absorption à *ca* 390 nm, structurée, ainsi que deux bandes de plus haute énergie. Une nette différence de coefficient d'absorption molaire est notée entre les deux composés éthynyles, allant du simple au double pour le composé **9b**. Lors du passage en milieu acide, les différences entre les deux composés s'affirment. Le composé **9a** présente un



déplacement bathochrome de la bande d'absorption d'environ 30 nm avec une grande chute du coefficient d'absorption molaire. Deux bandes de plus haute énergie se démarquent. Pour le composé **9b** le déplacement bathochrome est d'environ 65 nm lors du passage en milieu acide. Une forte augmentation du coefficient d'absorption molaire ainsi qu'un élargissement de la bande d'absorption sont observés.

|           | $\lambda_{\text{abs}}^{(1)}$<br>(nm) | $\epsilon^{(2)}$<br>(M <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> ) | $\lambda_{\text{em}}^{(3)}$<br>(nm) | $\Phi_f^{(4)}$<br>(%) | $\Delta\text{ss}^{(5)}$<br>(cm <sup>-1</sup> ) | $\tau^{(6)}$<br>(ns) | $K_r^{(7)}$<br>(10 <sup>8</sup> s <sup>-1</sup> ) | $K_{\text{nr}}^{(8)}$<br>(10 <sup>8</sup> s <sup>-1</sup> ) | Solvant    |
|-----------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------|
| <b>9b</b> | 387                                  | 31100                                                    | 449                                 | 85                    | 3568                                           | 1,55                 | 5,48                                              | 0,97                                                        | DCM        |
|           | 375                                  | 26800                                                    | 412                                 | 80                    | 2394                                           | 2,43                 | 3,29                                              | 0,82                                                        | Benzène    |
|           | 393                                  | 32000                                                    | 471                                 | 60                    | 4214                                           | 5,03                 | 1,19                                              | 0,79                                                        | EtOH       |
|           | 457                                  | 36700                                                    | nr                                  |                       |                                                |                      |                                                   |                                                             | EtOH + HCl |
| <b>9a</b> | 386                                  | 18200                                                    | 405                                 | 15                    | 1215                                           | 1,56                 | 0,96                                              | 5,45                                                        | Benzène    |
|           | 388                                  | 15700                                                    | 425                                 | 5                     | 2244                                           | 2,76                 | 0,18                                              | 3,44                                                        | EtOH       |
|           | 421                                  | 10300                                                    | 525                                 | 1                     | 4705                                           | 11,32                | 0,009                                             | 0,87                                                        | EtOH + HCl |

Tableau 3-3 Propriétés optiques des  $\beta$ -carboline **9a** et **9b** dans différents solvants à 25 °C. (1) Longueur d'onde d'absorption. (2) Coefficient d'absorption molaire. (3) Longueur d'onde d'émission. (4) Rendement quantique de fluorescence. (5) Déplacement de Stokes. (6) Temps de vie de l'état excité. (7) Constante de vitesse des phénomènes de désexcitation radiative calculée à partir de :  $K_r = \Phi_f/\tau$  (8) Constante de vitesse des phénomènes de désexcitation non radiative calculée à partir de :  $K_r = (1-\Phi_f)/\tau$

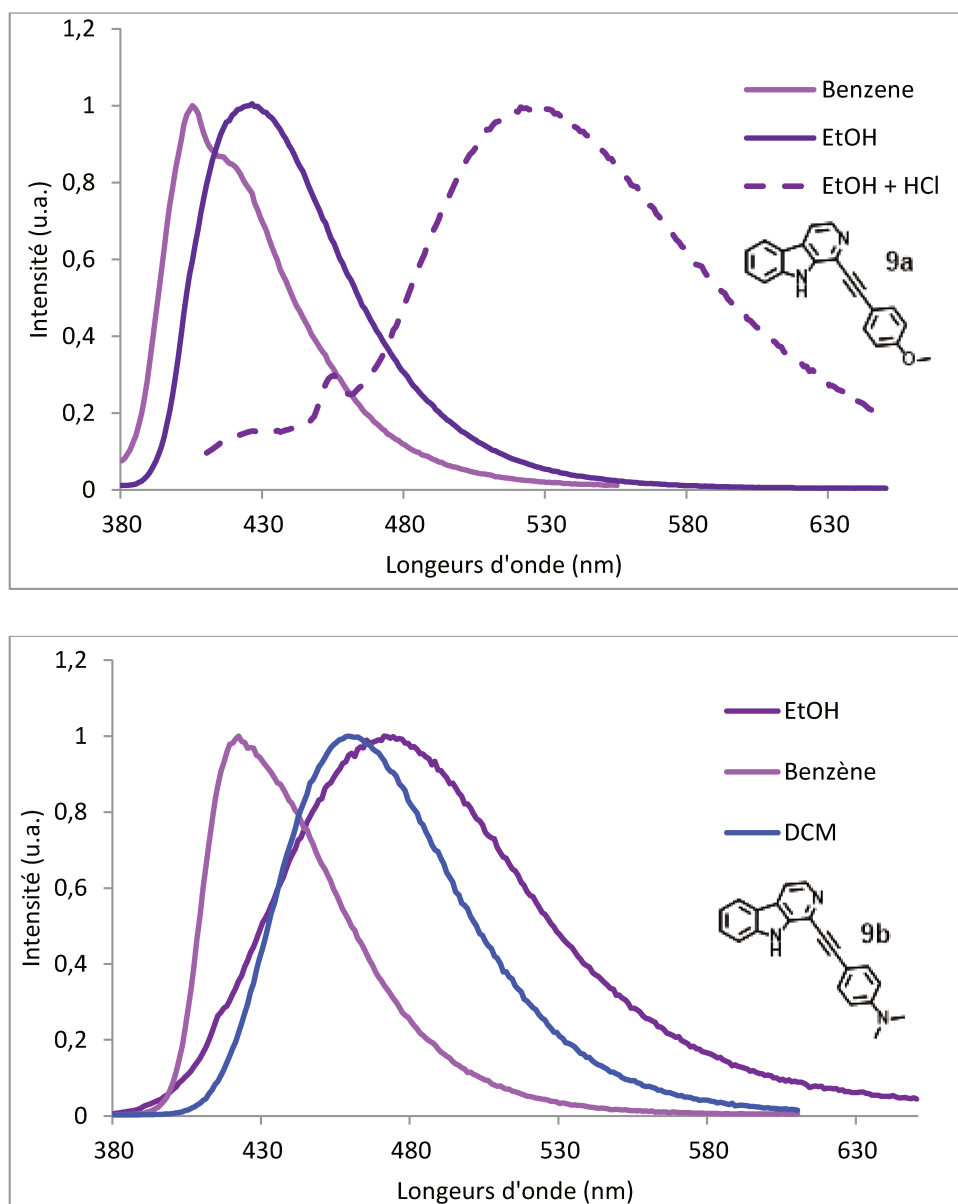


Figure 3-29 Spectres d'émission des composés **9a** (haut) et **9b** (bas) enregistrés dans différents solvants à 25 °C

Les spectres d'émission des molécules **9b** et **9a** sont présentés figure 3-29. Le composé **9a**, comme les autres dérivés méthoxy, présente une émission structurée contrairement à **9b**. Dans le cas de **9a**, l'émission dans le benzène est l'image miroir de l'absorption, contrairement aux autres solvants. Ce phénomène est présent car la molécule est très rigide, cela indique aussi une signature spécifique de la transition  $S_1 \rightarrow S_0$ . Les deux molécules présentent un solvatochromisme, mais il est nettement plus marqué pour le composé **9b**. Le produit **9b** présente de très hauts rendements

quantiques par rapport aux autres dérivés diméthylamino **3** et **5b**, mais contrairement à ces derniers, la forme protonée de **9b** n'est pas émissive. Il est tout de même intéressant de remarquer la similitude des courbes dans le DCM et l'éthanol, mais avec une bande bien plus large dans le cas de l'éthanol. La molécule **9a** possède des rendements quantiques bien plus faibles et la forme protonée n'est que très peu émissive. L'absorption et l'émission de la molécule **9a** subissent un déplacement bathochrome par rapport au dérivé styryle **5a**, contrairement à ce qui est observé dans le cas des substituants diméthylamino.

## II.4. Études comparatives

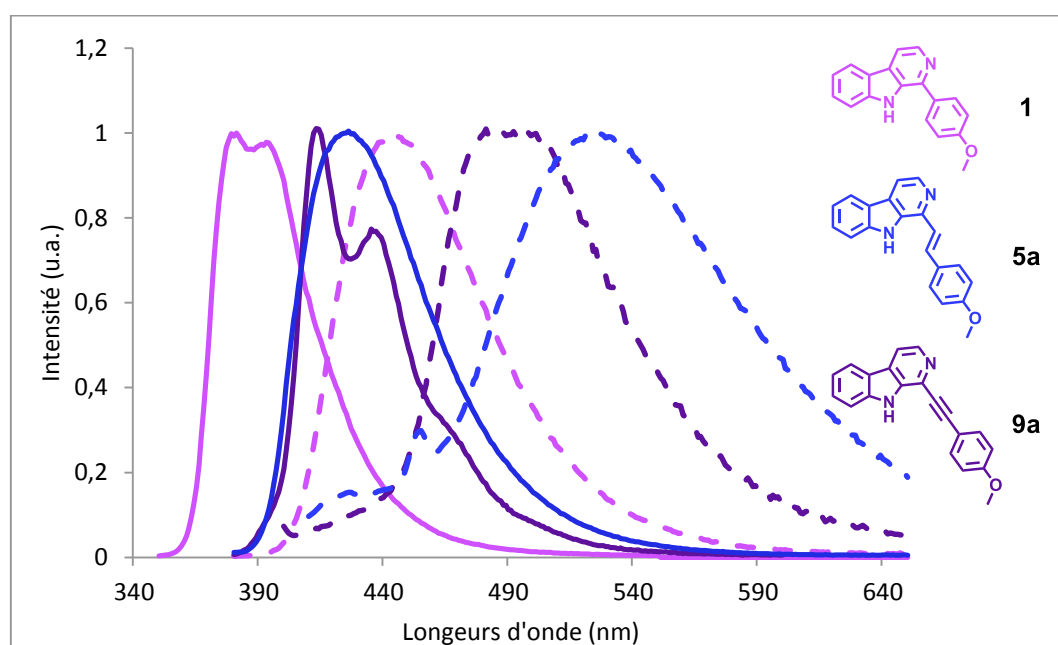


Figure 3-30 Spectres d'émission des composés **1**, **5a** et **9a** enregistrés dans l'éthanol (trait plein) et dans l'éthanol avec HClg (trait pointillé) à 25 °C

La figure 3-30 présente les spectres d'émission des dérivés méthoxy **1**, **5a** et **9a** dans l'éthanol avec et sans ajout de HClg. Le composé arylé **1** possède les émissions de plus haute énergie, suivie par le dérivé styryle. Les composés **5a** et **9a** possèdent des longueurs d'onde d'émission similaires. Le composé éthyne est intéressant, car son émission est très large et couvre une grande partie du spectre visible. Cependant, le très faible rendement quantique de cette molécule (1 %) rend cette propriété moins remarquable pour ces longueurs d'onde. De manière générale, tous les dérivés de

l'anisole étudiés possèdent des rendements quantiques et des déplacements de Stokes relativement faibles. Le coefficient d'extinction molaire est aussi faible par rapport aux dérivés portant un substituant diméthylamino. Aucun des composés ne semble fluorescent à l'état solide, mais aucune mesure de vérification n'a été effectuée.

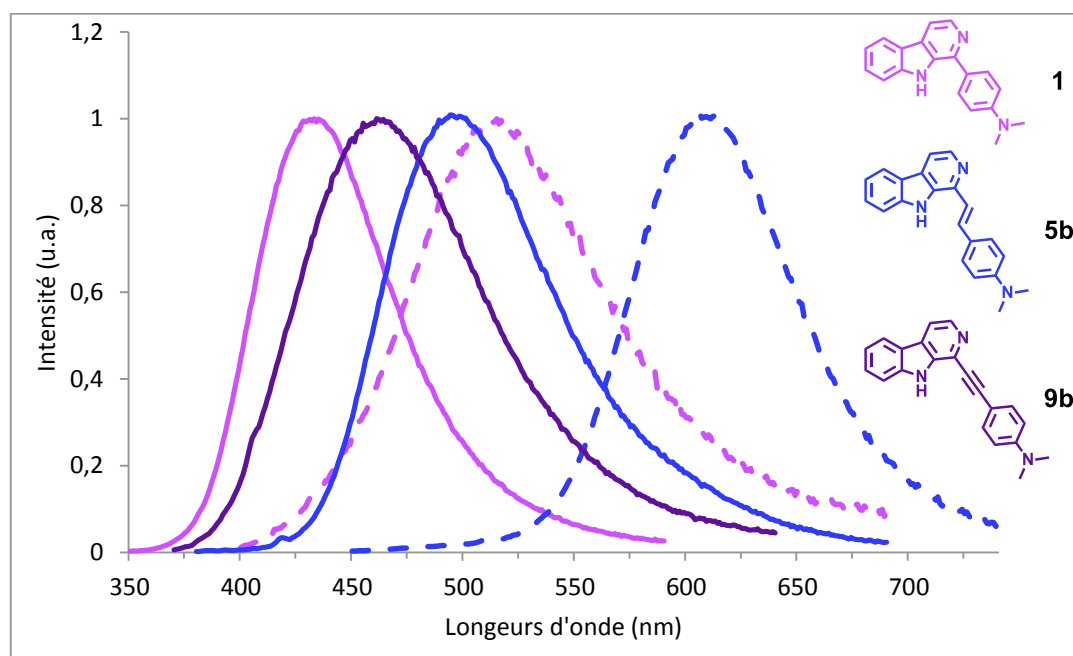


Figure 3-31 Spectres d'émission des composés **3**, **5b** et **9b** enregistrés dans l'éthanol (trait plein) et dans l'éthanol avec  $HCl_9$  (trait pointillé) à 25 °C

L'étude des dérivés portant un substituant diméthylamino est présentée figure 3-31. Un déplacement bathochrome de l'émission similaire aux dérivés de l'anisole est observé. Le déplacement est régulier à chaque changement de fonction avec une augmentation de la longueur d'onde de *ca* 30 nm pour les composés non protonés. Le composé **9b**, lorsqu'il est protoné, n'est pas émissif. Les composés **3** et **5b** possèdent des rendements quantiques élevés, de 40 à 85 % selon le solvant. Par contre lors de la protonation, le rendement quantique chute à 15 %, pour le composé **3** et le composé **9b** s'éteint complètement. Le comportement inverse est observé sur le dérivé **5b**, les rendements quantiques sont faibles, mais une augmentation est observée lors de la protonation. Cette augmentation des rendements quantiques à l'état protonné, additionnée de longueurs d'onde d'émission aux frontières du rouge rend très intéressante l'étude des composés portant un substituant styryle en position 1. Ces composés pourraient, avec les bonnes fonctionnalisations, être utilisés comme sonde pH ou comme marqueur pour l'imagerie *in vivo*.

Une forte limitation à leurs potentiels de développements reste leurs relatives instabilités, ainsi que les problématiques liées à leurs purifications. Aucun des composés ne semble fluorescent à l'état solide, mais aucune mesure de vérification n'a été effectuée.

## II.5. Dérivatisation du motif 1-styryl- $\beta$ -carboline

### II.5.1. Substituant méthoxy

Pour explorer plus en détail les propriétés des 1-styryl- $\beta$ -carboline, les synthèses de plusieurs substrats a été entreprise afin de moduler leurs propriétés optiques. Les premières tentatives ont consisté en l'introduction de substituant méthoxy sur différentes positions de la molécule. La première synthèse a consisté en l'introduction d'un groupement méthoxy en position 5 du squelette carboline. La synthèse a débuté par la synthèse de la tryptamine correspondante (Figure 3-32).

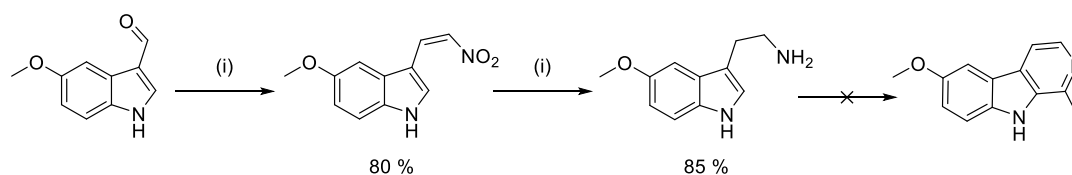


Figure 3-32 Schéma de synthèse d'une tryptamine substituée  
Réactifs et conditions : (i)  $\text{MeNO}_2$ ,  $\text{NH}_4\text{OAc}$ , reflux, 2h. (ii)  $\text{LiAlH}_4$ , THF, 16h.

La synthèse a débuté par la condensation de nitrométhane sur l'aldéhyde en position 3 de l'indole en milieu basique pour obtenir l'intermédiaire nitrostyrène avec 80 % de rendement. Le composé a ensuite été réduit pour donner la tryptamine avec 85 % de rendement. Ensuite, plusieurs méthodes ont été testées pour la synthèse de la  $\beta$ -carboline correspondante. Malheureusement, il a été impossible d'isoler le composé cible.

Une autre voie de synthèse a été utilisée pour introduire un groupement méthoxy en position 4. La stratégie est présentée figure 3-33.

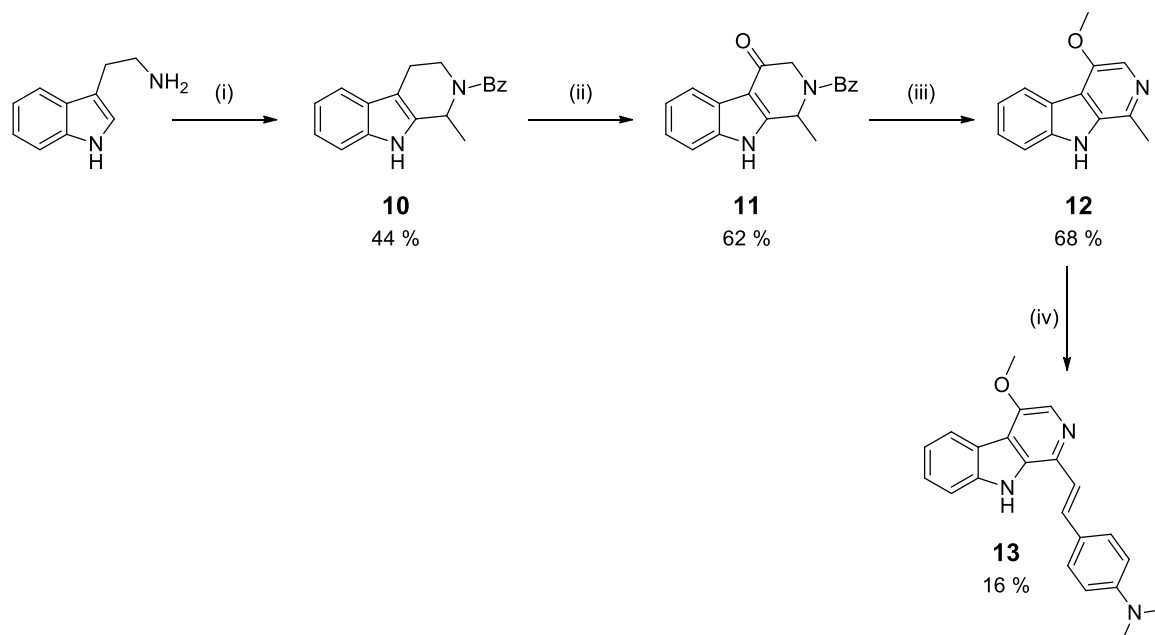


Figure 3-33 Schéma de synthèse de la carboline **13**

Réactifs et conditions : (i) acétaldéhyde, TFA, DCM, t.a., 1 h 30 puis pyridine, chlorure de benzyle, benzène, 16h. (ii) DDQ, THF/H<sub>2</sub>O (9/1), -78 °C, 1 h puis t.a., 16 h. (iii) pTsOH, 2,2-diméthoxypropane, p-chloranile, t.a., 16 h. (iv) 4-diméthylaminobenzaldéhyde, pTsOH, piperidine, toluène, 140 °C, 16 h.

La synthèse a débuté par la formation d'une tétrahydro- $\beta$ -carboline dont l'azote a été protégé par un groupement benzoate. L'intermédiaire **10** a été obtenu avec un rendement de 44 %. L'étape suivante a consisté en l'oxydation par le DDQ de la position 4 de la tétrahydro- $\beta$ -carboline pour fournir l'intermédiaire **11** avec 62 % de rendement. Cette réaction nécessite la présence d'un groupement électroattracteur sur la position 2. En effet, l'oxydation au DDQ des tétrahydro- $\beta$ -carbolines peut être réalisée autant sur la position 1 que la position 4, car une très faible différence de potentiel d'oxydation électrochimique existe entre les deux positions. Or, l'oxydation de la position 1 conduit à une 2-acetyltryptamine et non pas à la  $\beta$ -carboline **11**. La présence d'un groupement électroattracteur sur la position 1 permet de limiter cette oxydation parasite.<sup>[168]</sup> La synthèse s'est poursuivie par la formation d'un éther d'énol, suivi par une oxydation au *p*-chloranile pour donner la  $\beta$ -carboline **12** avec 68 % de rendement. Cette carboline a ensuite été mise en réaction de Knoevenagel avec le 4-diméthylaminobenzaldéhyde pour donner le composé **13** avec 16 % de rendement. Malgré de nombreux essais, il n'a pas été possible d'étudier les propriétés spectroscopiques de la molécule **13**. Le composé obtenu est une poudre noire très peu

soluble, semblant se dégrader rapidement en solution. Il a tout de même été possible d'affirmer la formation du composé avec des analyses HRMS ainsi que par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ .

La synthèse du dérivé portant un groupement méthoxy en position 7 a été directe. En effet, il a été possible d'utiliser l'harmine, un alcaloïde naturel disponible commercialement. La synthèse a donc uniquement consisté en la condensation de Knoevenagel correspondante (Figure 3-34)

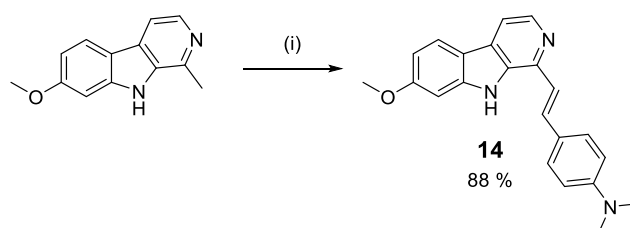


Figure 3-34 Schéma de synthèse de la  $\beta$ -carboline **14**  
Réactifs et conditions : (i) 4-diméthylaminobenzaldéhyde,  $p\text{TsOH}$ , piperidine, toluène, 140  $^{\circ}\text{C}$ , 16 h.

Le composé **14** a été obtenu avec 88 % de rendement. Les spectres d'absorption sont présentés figure 3-35.

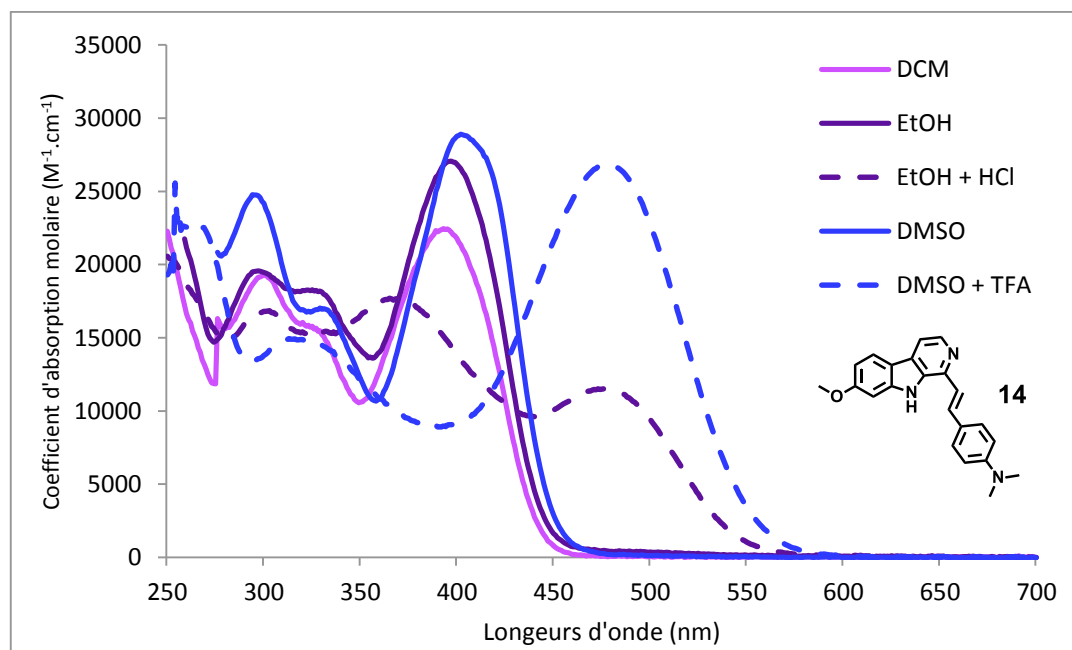


Figure 3-35 Spectres d'absorption de la molécule **14** enregistrés dans différents solvants

Le profil général des bandes d'absorptions correspond à celui observé pour le composé **5b**, peu de solvatochromisme, ainsi qu'un déplacement hyperchrome avec l'augmentation de la polarité du

solvant. Comme pour la molécule **5b**, la protonation avec  $\text{HCl}_g$  dans l'éthanol n'est pas complète, une bande de plus basse énergie (ca 370 nm) apparaît également. Le comportement est différent avec le système DMSO + TFA. Il est de plus à noter que le spectre dans le DMSO a été enregistré avec un ajout de triéthylamine, pour observer uniquement la bande correspondante au composé neutre. Les propriétés spectroscopiques du composé **14** sont reportées dans le tableau 3-4. Il est à souligner que les coefficients d'absorption molaire sont plus élevés que pour le composé **5b**.

|           | $\lambda_{\text{abs}}^{(1)}$<br>(nm) | $\epsilon^{(2)}$<br>( $\text{M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ ) | $\lambda_{\text{em}}^{(3)}$<br>(nm) | $\Phi_f^{(4)}$<br>(%) | $\Delta\text{ss}^{(5)}$<br>( $\text{cm}^{-1}$ ) | $\tau^{(6)}$<br>(ns) | $K_r^{(7)}$<br>( $10^8 \text{ s}^{-1}$ ) | $K_{nr}^{(8)}$<br>( $10^8 \text{ s}^{-1}$ ) | Solvant    |
|-----------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|------------|
| <b>14</b> | 395                                  | 22400                                                  | 479                                 | 5                     | 4439                                            | 2,94                 | 0,17                                     | 3,23                                        | DCM        |
|           | 397                                  | 27100                                                  | 499                                 | 5                     | 5148                                            | 4,33                 | 0,12                                     | 2,19                                        | EtOH       |
|           | 473                                  | 11500                                                  | 607                                 | 26                    | 4667                                            | 11,85                | 0,22                                     | 0,62                                        | EtOH + HCl |
|           | 402                                  | 28900                                                  | 501                                 | 18                    | 4915                                            | 2,81                 | 0,64                                     | 2,92                                        | DMSO       |
|           | 477                                  | 26800                                                  | 627                                 | 26                    | 5015                                            | 15,96                | 0,16                                     | 0,46                                        | DMSO + TFA |
| <b>5b</b> | 394                                  | 18000                                                  | 487                                 | 5                     | 4846                                            | 4,56                 | 0,11                                     | 2,08                                        | DCM        |
|           | 396                                  | 16400                                                  | 506                                 | 9                     | 5411                                            | 2,88                 | 0,31                                     | 3,16                                        | EtOH       |
|           | 474                                  | 8800                                                   | 623                                 | 23                    | 4482                                            | 20,68                | 0,11                                     | 0,37                                        | EtOH + HCl |
|           | 418                                  | 20800                                                  | 517                                 | 10                    | 4581                                            | 6,48                 | 0,15                                     | 1,39                                        | DMSO       |
|           | 487                                  | 25200                                                  | 643                                 | 20                    | 5496                                            | 15,70                | 0,18                                     | 0,51                                        | DMSO + TFA |

Tableau 3-4 Propriétés optiques des composés **5b** et **14** dans différentes solvant à 25 °C. (1) Longueur d'onde d'absorption. (2) Coefficient d'absorption molaire. (3) Longueur d'onde d'émission. (4) Rendement quantique de fluorescence. (5) déplacement de Stokes. (6) Temps de vie de l'état excité. (7) Constante de vitesse des phénomènes de désexcitation radiative calculée à partir de :  $K_r = \Phi_f/\tau$  (8) Constante de vitesse des phénomènes de désexcitation non radiative calculée à partir de :  $K_r = (1-\Phi_f)/\tau$



L'émission du composé **14** est solvatochromique, ce phénomène est observé autant pour le composé neutre que protoné. Comme le composé **5b**, les rendements quantiques ainsi que les temps de vie augmentent beaucoup lors du passage à l'état protoné. Les déplacements bathochromes de 75 nm pour l'absorption et de 126 nm pour l'émission sont observés pour les spectres dans le DMSO. C'est dans ce solvant que sont observés les déplacements bathochrome, hyperchrome et les rendements quantiques les plus importants.

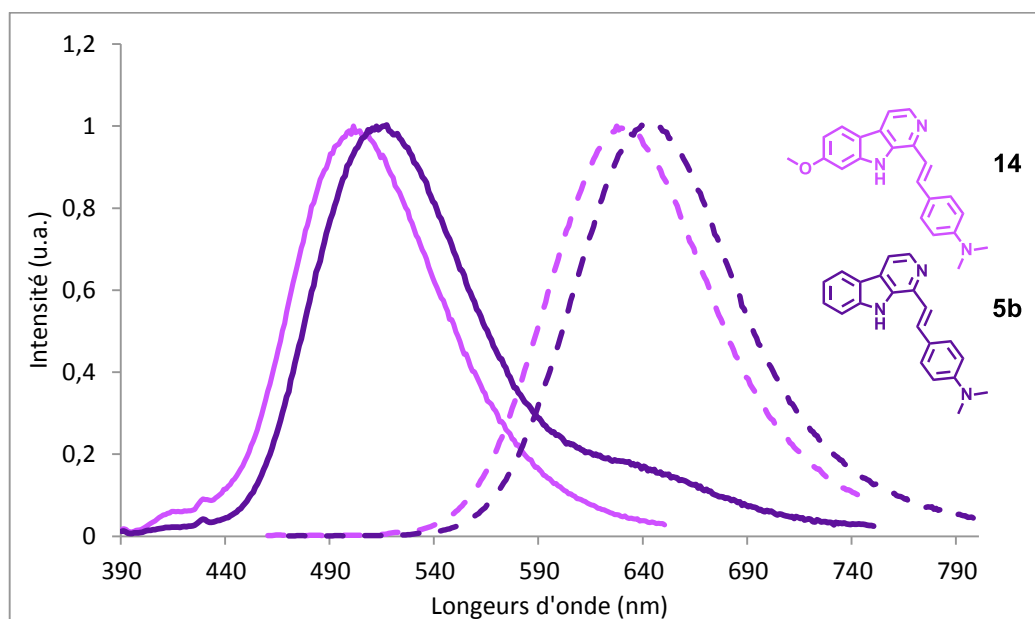


Figure 3-36 Spectres d'émission des composés **5b** et **14** enregistrés dans le DMSO (trait plein) et dans le DMSO avec TFA (trait pointillé), à 25 °C

Les spectres présentés figure 3-36 correspondent aux émissions des composés **5b** et **14** dans le DMSO avec et sans TFA. Un faible déplacement hypsochrome est observé pour le composé **14**. Ce comportement est le même dans les autres solvants étudiés. L'introduction d'un groupement méthoxy sur cette position a un très faible impact sur le rendement quantique, le coefficient d'absorption molaire ainsi que le temps de vie, mais provoque un faible déplacement hypsochrome. Il resterait tout de même intéressant d'étudier les possibles modifications de propriétés pour les autres positions fonctionnalisables par des groupements méthoxys.

La combinaison d'un grand déplacement bathochrome lors du passage à l'état protoné, des augmentations des rendements quantiques, des temps de vie, des déplacements de Stokes ainsi qu'une diminution des phénomènes non radiatifs font de cette molécule un bon candidat pour une sonde pH ratiométrique. De plus, cet effet semble être affecté positivement par l'augmentation

de la constante diélectrique du solvant. Il est donc possible qu'avec une bonne fonctionnalisation, il soit possible d'effectuer ce type de détection en milieu aqueux. Il est aisé de modifier le groupement porté par l'oxygène en position 7 ou encore l'azote en position 9. Une étude de titrage acido-basique permettrait de déterminer exactement le pKa de la pyridine ainsi que du groupement diméthylamino. Dans l'optique d'en faire une sonde pH ratiométrique, il serait envisageable de moduler les pKa de ces deux fonctions afin d'avoir différentes réponses en fonction du pH. Par exemple, l'ajout d'un groupement méthoxy en ortho du diméthylamino a pour effet d'approcher son pKa de 7 au lieu d'environ 11.<sup>[169]</sup>

### II.5.2. Substituant phénol

La présence d'une fonction acide sur cette famille pourrait permettre d'obtenir un composé avec des propriétés acido/basique plus étendues, avec notamment la possibilité de former des zwitterions qui pourraient avoir une grande solubilité dans l'eau ainsi que des propriétés optiques uniques. Le phénol semble être un bon candidat. En effet, il possède un pH proche de 10 et sous la forme de phénate, c'est un excellent groupe mésomère donneur, très riche en électrons. Cela pourrait se traduire par de larges déplacements bathochromes en milieu basique. De plus, il est possible de moduler le pH de la fonction phénol grâce à une fonctionnalisation par un chlore en ortho permettant d'atteindre des pKa d'environ 7.

Plusieurs solutions permettent l'introduction d'un groupement phénol. La première stratégie explorée est le remplacement du réactif 4-diméthylaminobenzaldéhyde par du 4-hydroxybenzaldéhyde (Figure 3-37) dans la réaction de condensation de Knoevenagel

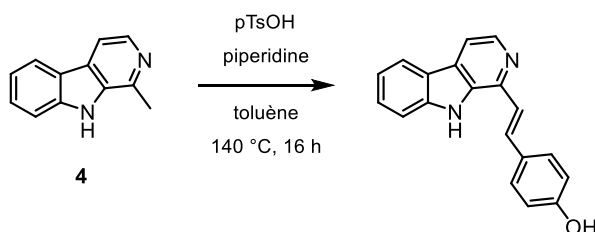


Figure 3-37 Tentative de synthèse d'un dérivé styryle

Les conditions réactionnelles utilisées sont les mêmes que précédemment. Le remplacement du groupement diméthylamino par un groupement phénol n'a pas spécialement affecté la réaction.

Cependant, la solubilité du produit change énormément. Or, étant donné que la purification de ces composés ne peut être réalisée par chromatographie, un changement de solubilité entraîne des problèmes. Malgré plusieurs essais avec différents systèmes de solvant, il n'a pas été possible d'obtenir la  $\beta$ -carboline cible avec une pureté satisfaisante pour les études spectroscopiques.

Une autre position peut être fonctionnalisée par un phénol. L'harmine utilisée précédemment peut aisément être déméthylée. Cette réaction a été réalisée avec HBr à reflux pour obtenir l'harmol avec 88 % de rendement. Ce composé a ensuite été utilisé pour former le composé styryle avec le 4-diméthylaminobenzaldéhyde. Malgré nos tentatives, les mêmes problèmes de solubilité que précédemment se sont posés, et il n'a pas été possible de purifier le composé.

### II.5.3. les 3-styryl- $\beta$ -carbolines

La prochaine étude a porté sur la position du groupement styryle. Il est possible, avec un groupement méthyl en position 3, de réaliser le composé styryle en position 3, ou même en position 1 et 3. La synthèse de ces composés est présentée figure 3-38

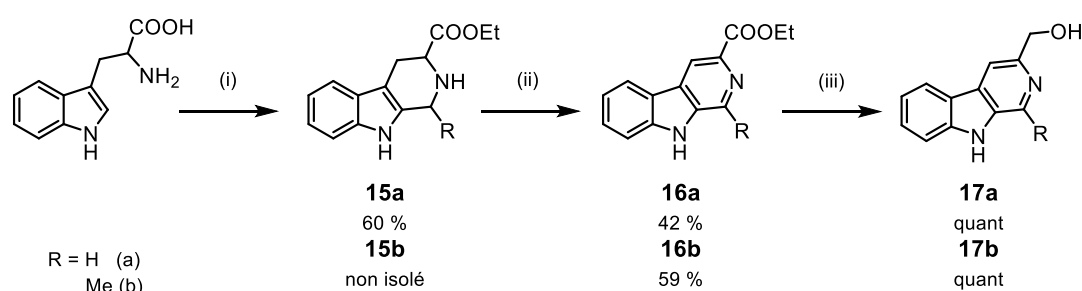


Figure 3-38 Schéma de synthèse des  $\beta$ -carboline 17a et 17b

Réactifs et conditions **17a** : (i) NaOH<sub>aq</sub>, formaldéhyde, 38 °C, 24 h. puis SOCl<sub>2</sub>, EtOH, reflux, 5 h. (ii) Soufre, xylène, 140 °C, 24 h. (iii) LiAlH<sub>4</sub>, THF t.a., 3 h.

Réactifs et conditions **17b** : (i) Acétaldéhyde, TFA, DCM, t.a. 2h. puis SOCl<sub>2</sub>, EtOH, reflux, 5 h. (ii) KMnO<sub>4</sub>, THF, t.a., 16h. (iii) LiAlH<sub>4</sub>, THF t.a., 3 h.

La synthèse a débuté par la formation de la tétrahydro- $\beta$ -carboline suivie d'une estérification de l'acide carboxylique. La synthèse a continué par une réaction d'oxydation pour obtenir le composé 16a avec 42 % et le composé 16b avec 59 % de rendement depuis le tryptophane. Les deux composés ont ensuite été réduits par l'action de LiAlH<sub>4</sub> pour obtenir les alcools benzyliques 17a et 17b avec des rendements quantitatifs. Ces composés se sont cependant révélés problématiques. En effet, ils sont très peu solubles, ce qui a empêché toute caractérisation ainsi que toute

manipulation. Plusieurs tentatives pour les réduire, les substituer ou encore les oxyder ont été réalisées. Cependant, aucune de ces tentatives n'a abouti à cause de l'insolubilité de ces derniers. Il a donc été impossible de préparer les composés portant un méthyl en position 3. Une autre stratégie aurait été envisageable depuis l'ester via une monoréduction permettant d'obtenir l'aldéhyde, puis l'addition d'hydrazone pour former l'imine et enfin une réduction de Wolf-Kishner aurait probablement permis d'obtenir le composé cible. Dans la littérature, la synthèse de ces composés a uniquement été réalisée en utilisant d'autres méthodes de synthèse, par exemple en formant la  $\beta$ -carboline à partir de la méthyle pyridine,<sup>[155]</sup> ou en utilisant de l' $\alpha$ -methyltryptamine.<sup>[170]</sup>

#### II.5.4. Homologation

Le nombre d'insaturations influe généralement sur les propriétés optiques des fluorophores, comme il a déjà été abordé dans l'introduction avec l'exemple des cyanines. Dans ce cas, l'ajout d'une double liaison supplémentaire à la chaîne polyméthine provoque des déplacements bathochrome importants, de l'ordre d'une centaine de nanomètres. Nous nous sommes donc proposé de réaliser la synthèse d'un tel composé (Figure 3-39).

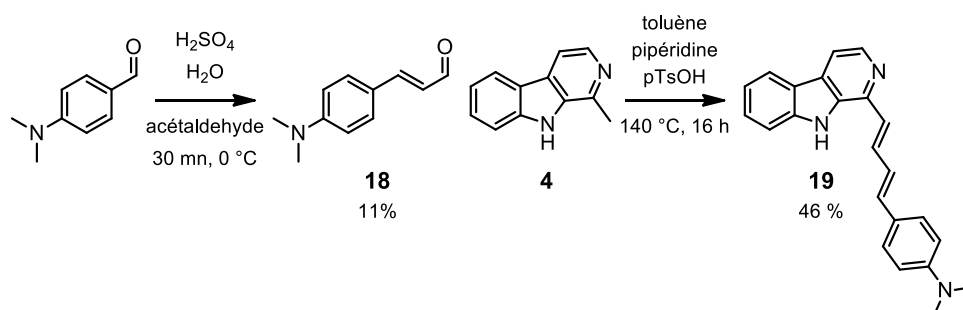


Figure 3-39 Schéma de synthèse de la  $\beta$ -carboline 19

La synthèse a commencé par la préparation du cinnamaldéhyde dérivé du 4-diméthylaminobenzaldéhyde 18. L'acétaldéhyde a été condensé sur le benzaldéhyde correspondant en milieu acide. Le composé 18 a été isolé avec 11 % de rendement après de nombreuses recristallisations dans l'éthanol. En effet, le produit obtenu était un mélange des produits cis et trans, qui ont été difficiles à séparer. L'aldéhyde ainsi obtenu a ensuite réagi avec la 1-méthyl- $\beta$ -carboline 4 pour donner le composé 19 avec 46 % de rendement. L'analyse RMN  $^1\text{H}$  du

composé **19** n'a malheureusement pas été exploitable malgré plusieurs tentatives. Les analyses UV-visible ainsi que les spectres d'excitation montrent que l'espèce émissive n'est pas pure. L'étude n'a pas été poursuivie car l'espèce émissive pouvant correspondre à la 1-styryl- $\beta$ -carboline montrait de très faible déplacement par rapport au composé **5b**. Les maxima d'émission sont de 513 nm dans le DMSO et 642 nm dans le DMSO + TFA ce qui représente un déplacement hypsochrome de 4 nm pour le composé non protoné et pas de modification pour le composé protoné par rapport à **5b**. Ces résultats sont tout de même incertains du fait de l'analyse d'un produit impur. Mais il semble raisonnable que ce type de modification ne soit pas utile pour moduler les propriétés spectroscopiques des carbolines.

Puisque l'instabilité des dérivés styryles a été problématique pour les étapes de purification, nous avons voulu synthétiser un analogue de la fonction styryle pour en étudier les propriétés optiques. Le système benzofurane semble pouvoir se substituer au styryle. En effet les furanes présentent un caractère diénophile, montrant la faible conjugaison avec la partie aryle. Nous avons voulu tester si ce caractère pouvait être extrapolé aux benzofurane, auquel cas ils auraient un comportement similaire aux composés styryles (Figure 3-40).

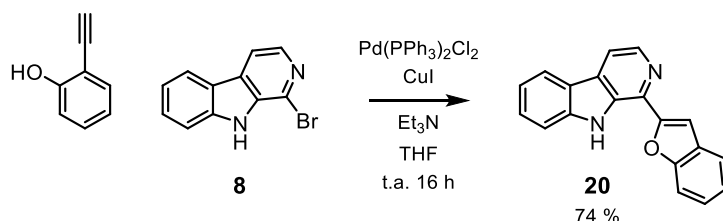


Figure 3-40 Schéma de synthèse de la molécule **20**

La synthèse a débuté par la synthèse de l'alcyne préparé à partir du 2-iododphénol. L'alcyne obtenu a ensuite été couplé avec la 1-bromo- $\beta$ -carboline **8** dans une réaction de couplage de Sonogashira suivie d'une cyclisation *in situ* pour obtenir le produit **20** avec 74 % de rendement.

Les propriétés d'absorption et d'émission de la molécule **20** sont consignées dans le tableau 3-5

|           | $\lambda_{\text{abs}}^{(1)}$<br>(nm) | $\varepsilon^{(2)}$<br>(M <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> ) | $\lambda_{\text{em}}^{(3)}$<br>(nm) | $\Phi_f^{(4)}$<br>(%) | $\Delta\text{ss}^{(5)}$<br>(cm <sup>-1</sup> ) | $\tau^{(6)}$<br>(ns) | $K_r^{(7)}$<br>(10 <sup>8</sup> s <sup>-1</sup> ) | $K_{\text{nr}}^{(8)}$<br>(10 <sup>8</sup> s <sup>-1</sup> ) | Solvent    |
|-----------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------|
| <b>20</b> | 388                                  | 21700                                                       | 395                                 | 56                    | 456                                            | 2,17                 | 2,58                                              | 2,03                                                        | DCM        |
|           | 392                                  | 18600                                                       | 404                                 | 68                    | 757                                            | 3,04                 | 2,24                                              | 1,05                                                        | DMSO       |
|           | 418                                  | 15300                                                       | 497                                 | 20                    | 3802                                           | 5,90                 | 0,39                                              | 1,36                                                        | DMSO+TFA   |
|           | 390                                  | 24100                                                       | 403                                 | 50                    | 827                                            | 3,30                 | 1,52                                              | 1,52                                                        | EtOH       |
|           | 415                                  | 25300                                                       | 479                                 | 33                    | 3219                                           | 10,08                | 0,37                                              | 0,66                                                        | EtOH + HCl |
| <b>1</b>  | 354                                  | 7300                                                        | 374                                 | 21                    | 1510                                           | 5,51                 | 0,38                                              | 1,43                                                        | Benzène    |
|           | 354                                  | 7700                                                        | 374                                 | 23                    | 1510                                           | 5,81                 | 0,39                                              | 1,33                                                        | DCM        |
|           | 359                                  | 6900                                                        | 381                                 | 22                    | 1608                                           | 1,74                 | 1,26                                              | 4,48                                                        | EtOH       |
|           | 386                                  | 7100                                                        | 445                                 | 6                     | 3435                                           | 15,18                | 0,04                                              | 0,62                                                        | EtOH+HCl   |
| <b>5a</b> | 377                                  | 22300                                                       | 408                                 | 12                    | 2015                                           | 3,40                 | 0,35                                              | 2,59                                                        | DCM        |
|           | 382                                  | 20500                                                       | 413                                 | 31                    | 1964                                           | 1,64                 | 1,89                                              | 4,21                                                        | EtOH       |
|           | 423                                  | 16800                                                       | 495                                 | 1                     | 3438                                           | 12,74                | 0,008                                             | 0,77                                                        | EtOH + HCl |
|           | 385                                  | 21600                                                       | 416                                 | 56                    | 1935                                           | 2,17                 | 2,58                                              | 2,03                                                        | DMSO       |
|           | 424                                  | 13700                                                       | 503                                 | 2                     | 3704                                           | 10,40                | 0,02                                              | 0,94                                                        | DMSO + TFA |

Tableau 3-5 Propriétés optiques des composés **20**, **1** et **5a** dans différents solvant à 25 °C.  
 (1) Longueur d'onde d'absorption. (2) Coefficient d'absorption molaire. (3) Longueur d'onde d'émission. (4) Rendement quantique de fluorescence. (5) déplacement de Stokes. (6) Temps de vie de l'état excité. (7) Constante de vitesse des phénomènes de désexcitation radiatives calculé à partir de :  $K_r = \Phi_f/\tau$  (8) Constante de vitesse des phénomènes de désexcitation non radiatives calculé à partir de :  $K_r = (1-\Phi_f)/\tau$

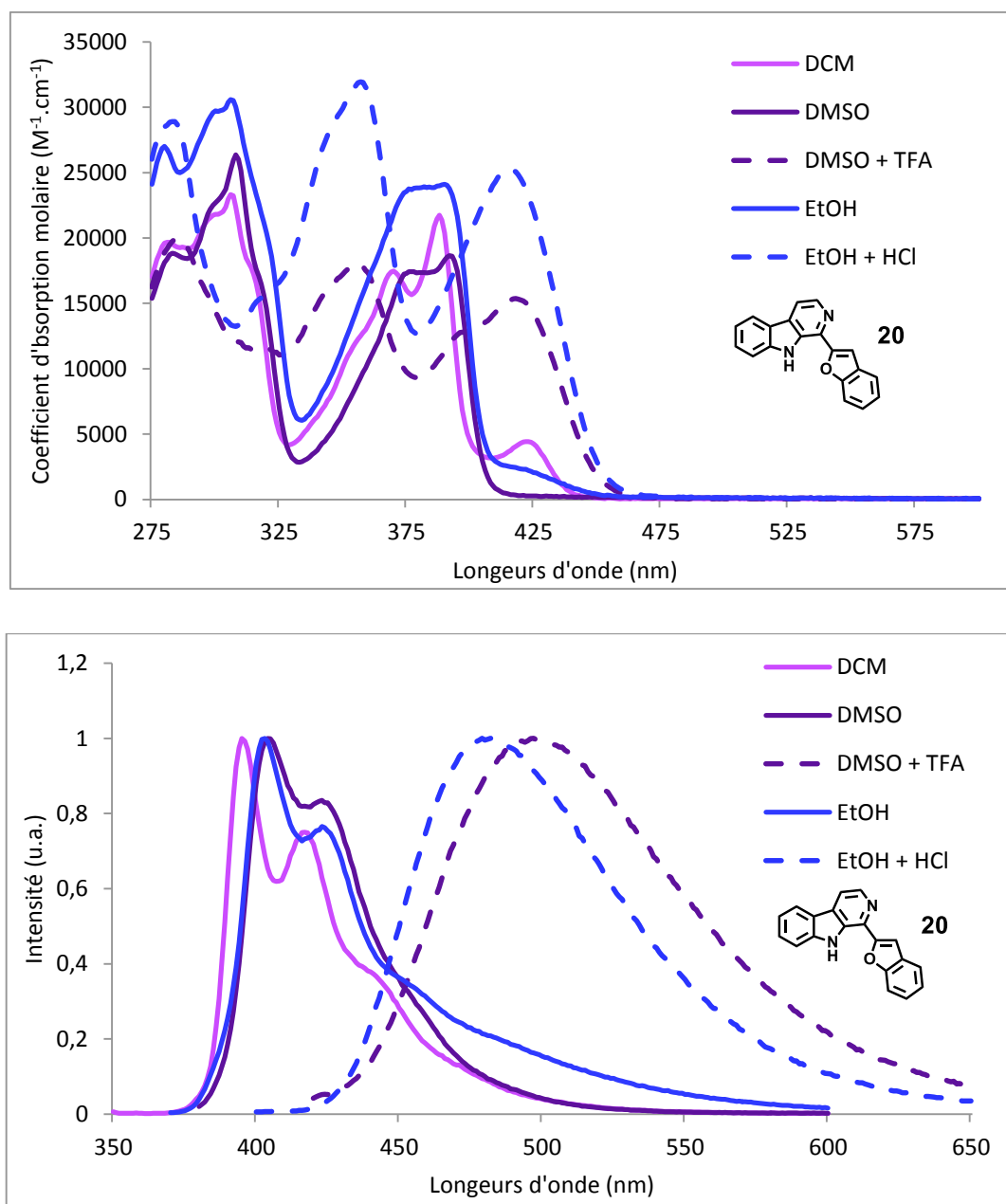


Figure 3-41 Spectres d'absorption et d'émission du composé **20** enregistrés dans différents solvants à 25 °C

Les spectres d'absorption et d'émission sont présentés figure 3-41. L'absorption de plus basse énergie possède un maximum à *ca* 390 nm avec un profil structuré dans le DCM. Un léger effet bathochrome est observé avec l'augmentation de la polarité du solvant. Lors de la protonation, un déplacement bathochrome de 25 nm pour la bande de plus basse énergie est observé, cette bande présente une structuration dans le DMSO + TFA mais pas dans l'EtOH + HCl. L'émission est l'image miroir de l'absorption et présente une structure fine dans le DCM. Les maxima d'émission sont

sensibles à l'environnement, lors de l'augmentation de la polarité du solvant, un déplacement bathochrome est observé. Les déplacements de Stokes sont les plus bas relevés pour la famille des  $\beta$ -carbolines, montrant une certaine rigidité dans la structure, cette différence peut être due à l'absence de groupement pouvant dissiper l'énergie à l'état excité. Lors de la protonation, un large déplacement bathochrome est observé d'environ 90 nm. L'émission perd sa structuration, le rendement quantique diminue et les déplacements de Stokes sont multipliés par quatre.

La molécule **20** peut être comparée aux dérivés portant un substituant anisole, notamment les molécules **1** et **5a**. Par rapport à la molécule **1**, un déplacement bathochrome de l'absorption et de l'émission, ainsi qu'un fort déplacement hyperchrome sont observés. Les rendements quantiques sont aussi largement plus élevés pour la molécule **20**. Par rapport à la molécule **5a**, les valeurs d'absorption et d'émission ainsi que les coefficients d'absorption molaire sont proches, que ce soit à l'état protoné ou neutre. La molécule **20** présente néanmoins des rendements quantiques bien plus importants, principalement à l'état protoné. En effet le composé **5a** avec 1 et 2 % de rendement quantique à l'état protoné le rend très peu émissif, contrairement à la molécule **20** avec 20 et 33 % de rendement quantique à l'état protoné. Le composé **20** apporte donc des avantages par rapport à son analogue styryle. Il présente en effet des propriétés optiques similaires, mais avec une structure plus rigide, des rendements quantiques plus élevés ainsi qu'une stabilité accrue, permettant les purifications par colonne chromatographique. Il pourrait être intéressant de synthétiser un dérivé de **20** portant un substituant diméthylamino en para. Ce composé devrait avoir des propriétés similaires à la molécule **5b** et **14**, mais avec une plus grande stabilité.



### III. Complexes de bore issu du squelette $\beta$ -carboline

Dans cette partie va être présentée la synthèse de différents complexes de bore sur le squelette  $\beta$ -carboline. La structure des  $\beta$ -carboline permet, avec les bonnes fonctionnalisations, de créer une pince permettant de complexer un atome de bore de manière analogue aux BODIPYs (Figure 3-42).<sup>[171]</sup>

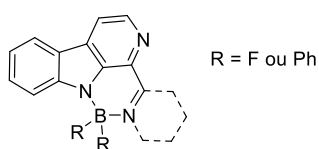


Figure 3-42 Schéma général du complexe de bore

Notre étude a commencé par la synthèse du système le plus simple pour former la pince, une imine en position 1 (Figure 3-43).

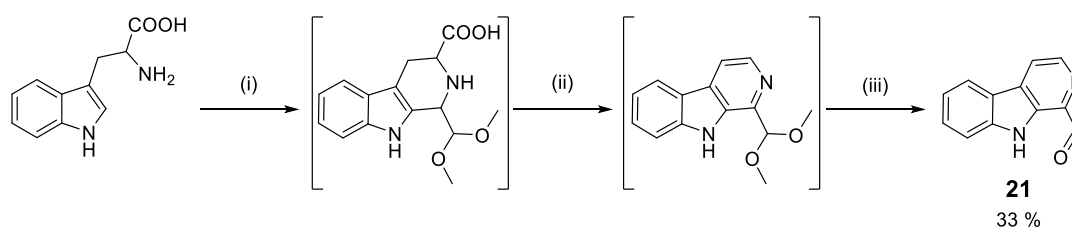


Figure 3-43 Schéma de synthèse du composé **21**

(i) 2,2-diméthoxyacétaldéhyde, TFA DCM, t.a., 2 h. (ii) NCS, TEA, DMF, t.a., 2h. (iii) AcOH, H<sub>2</sub>O, reflux, 1h.

La voie la plus commune pour obtenir une imine est la condensation d'une amine sur un aldéhyde. La synthèse a donc débuté par la formation de l'aldéhyde **21**. C'est un alcaloïde naturel aussi appelé la Kumujancine C, qui se retrouve notamment dans les racines de *Picrasma quassioides*.<sup>[172]</sup> Le tryptophane est condensé sur le 2,2-diméthoxyacétaldéhyde en présence de TFA. La tétrahydro- $\beta$ -carboline ainsi obtenus est ensuite traité avec NCS en présence de triéthylamine pour permettre l'aromatisation et la décarboxylation de la molécule, conduisant à l'intermédiaire  $\beta$ -carboline. Cet

intermédiaire est ensuite déprotégé par action de l'acide acétique pour obtenir le composé **21** avec 33 % de rendement sur trois étapes.

La synthèse s'est poursuivie avec la condensation de la toluidine sur le produit **21** en milieu acide pour former l'imine **22** avec 98 % de rendement (Figure 3-44). Plusieurs tentatives ont ensuite été conduites pour effectuer la complexation de l'imine **22**. La liaison hydrogène entre l'imine et l'azote indolique nous permet de ne former qu'un seul isomère. Les premières tentatives ont été réalisées avec  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  en milieu basique en modifiant le nombre d'équivalents ainsi que la température de réaction. Aucun produit comportant un atome de bore n'a pu être détecté et le produit de départ était dégradé. D'autres essais ont été effectués en utilisant du triphénylborane, mais de ce cas également, aucun produit ne semblait se former.

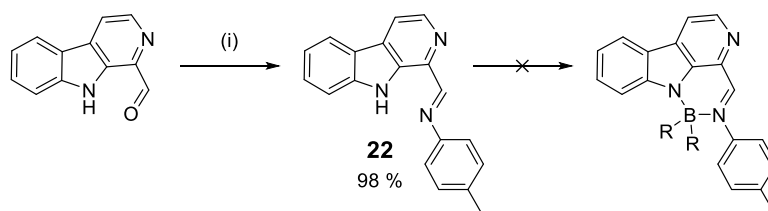


Figure 3-44 Tentative de synthèse d'un complexe de bore

Notre étude a continué avec la synthèse de nouveau substrat permettant la complexation d'un atome de bore. Notre choix suivant s'est porté sur un dérivé de carboline portant une pyridine en position 1 (Figure 3-45).

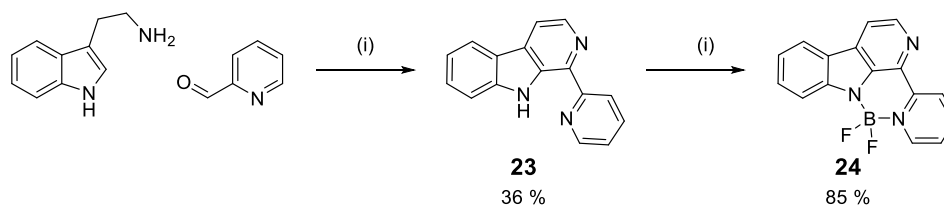


Figure 3-45 Schéma de synthèse du complexe de bore **24**

Réactifs et conditions : anisole, reflux, 2h, puis Pd/C, reflux, 20 h. (ii)  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{NiPr}_2\text{Et}$ , DCE, reflux, 2h.

La synthèse a débuté par la formation *one pot* de la  $\beta$ -carboline cible avec un rendement de 36 % par réaction entre la tryptamine et la 2-formylpyridine en présence de palladium sur charbon. Et enfin une réaction de complexation a permis l'obtention du complexe de bore **24** avec un

rendement de 85 %. L'incorporation du groupement  $\text{BF}_2$  a été vérifiée à l'aide de la RMN  $^{11}\text{B}$  et  $^{19}\text{F}$ . Le spectre RMN  $^1\text{H}$  montre la disparition du signal correspondant au NH pyrrolique, ainsi qu'un déplacement de presque tous les protons.

Le ligand ainsi que le complexe ont ensuite été étudiés en spectroscopie d'absorption et d'émission (Tableau 3-6) :

|           | $\lambda_{\text{abs}}^{(1)}$<br>(nm) | $\epsilon^{(2)}$<br>( $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ) | $\lambda_{\text{em}}^{(3)}$<br>(nm) | $\Phi_f^{(4)}$<br>(%) | $\Delta\text{ss}^{(5)}$<br>( $\text{cm}^{-1}$ ) | $\tau^{(6)}$<br>(ns) | $K_r^{(7)}$<br>( $10^8 \text{ s}^{-1}$ ) | $K_{\text{nr}}^{(8)}$<br>( $10^8 \text{ s}^{-1}$ ) | Solvant    |
|-----------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------|
| <b>23</b> | 379                                  | 13300                                                      | 414                                 | 1                     | 2231                                            | 3,68                 | 0,03                                     | 2,69                                               | DMSO       |
|           | 376                                  | 12700                                                      | nr                                  |                       |                                                 |                      |                                          |                                                    | EtOH       |
|           | 401                                  | 7200                                                       | 490                                 | 3                     | 4529                                            | 5,43                 | 0,06                                     | 1,79                                               | EtOH + HCl |
| <b>24</b> | 419                                  | 13400                                                      | 499                                 | 57                    | 3826                                            | 8,12                 | 0,70                                     | 0,53                                               | DCM        |
|           | 415                                  | 13800                                                      | 505                                 | 38                    | 4294                                            | 3,68                 | 1,03                                     | 1,68                                               | DMSO       |
|           | 417                                  | 14000                                                      | 503                                 | 30                    | 4100                                            | 5,43                 | 0,55                                     | 1,29                                               | EtOH       |
|           | 426                                  | 9700                                                       | nr                                  |                       |                                                 |                      |                                          |                                                    | EtOH + HCl |

Tableau 3-6 Propriétés optique des composés **23** et **24** dans différents solvants à 25 °C. (1) Longueur d'onde d'absorption. (2) Coefficient d'absorption molaire. (3) Longueur d'onde d'émission. (4) Rendement quantique de fluorescence. (5) Déplacement de Stokes. (6) Temps de vie de l'état excité. (7) Constante de vitesse des phénomènes de désexcitation radiative calculée à partir de :  $K_r = \Phi_f/\tau$  (8) Constante de vitesse des phénomènes de désexcitation non radiative calculée à partir de :  $K_{\text{nr}} = (1-\Phi_f)/\tau$

Le ligand **23** n'est pas fluorescent dans l'éthanol, et est très peu fluorescent dans les autres solvants. Les déplacements de Stokes sont relativement faibles ainsi que les coefficients d'absorption molaire. Lors de la complexation, de très nets déplacements bathochrome sont observés. Les spectres d'émission de la molécule **24** dans différents solvants sont présentés figure 3-46.

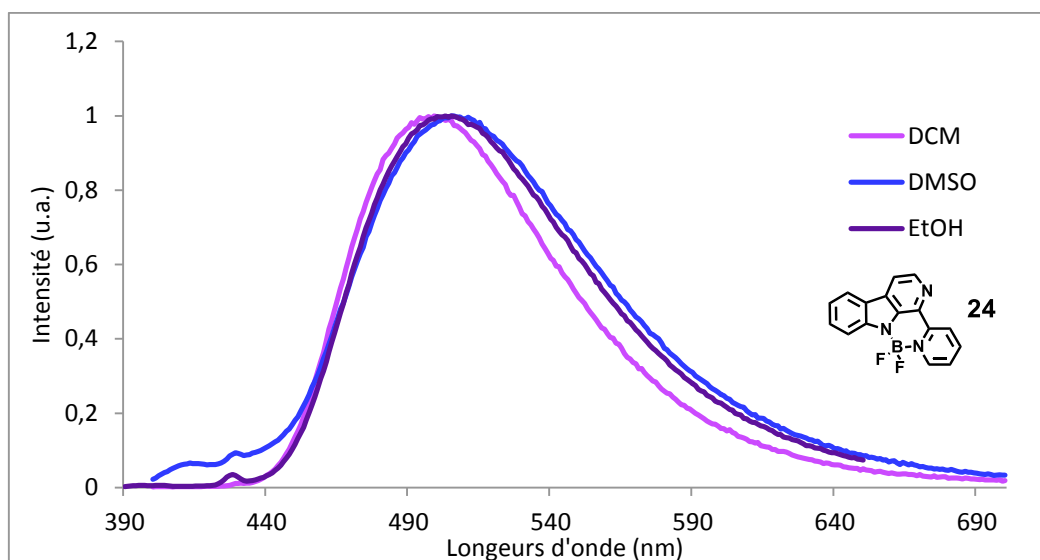
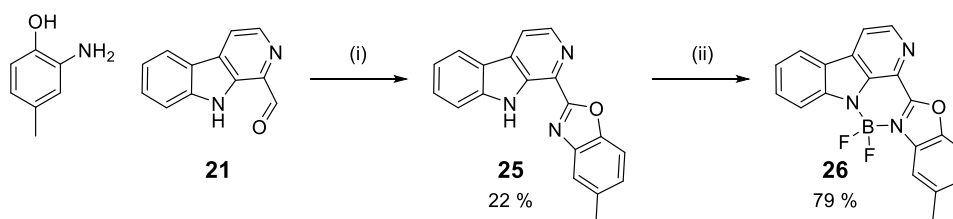


Figure 3-46 Spectres d'émission de la molécule **24** enregistrés dans différents solvants à 25 °C

Le solvatochromisme observé pour le ligand disparaît lors de la complexation avec le groupement  $\text{BF}_2$ . L'émission du composé est très large et présente de grands déplacements de Stokes. Lorsque la molécule a été protonée à l'aide de  $\text{HCl}$ , le spectre d'absorption subit un léger déplacement bathochrome. Cependant, le spectre d'excitation ne recouvre pas le spectre d'absorption, mais recouvre cependant bien le spectre d'absorption de la molécule non protonée. Cela signifie que c'est l'espèce neutre qui émet, et que l'espèce protonée est soit peu émissive, soit non émissive. La protonation éteint donc la fluorescence lorsque la molécule est complexée, contrairement au cas du ligand qui s'allume lors de la protonation.

Fort de ce succès, la synthèse d'autres dérivés a été entreprise, notamment avec la série des benzazoles. Cette famille de molécules possède un atome d'azote hybridé  $\text{sp}^2$  nécessaire à la synthèse du complexe de bore.

Plusieurs tentatives ont été effectuées pour la synthèse des benzothiazoles et des benzimidazole, mais aucune n'a donné des résultats exploitables. Nous allons donc uniquement aborder la synthèse des benzoxazoles (Figure 3-47).



*Figure 3-47 Schéma de synthèse du composé **26***

*Réactifs et conditions : 2-amino-4-méthylphénol, dioxygène, charbon actif, xylène, 140 °C, 24 h. (ii)  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{NiPr}_2\text{Et}$ , DCE, reflux, 2h.*

La synthèse a débuté par la condensation du 2-amino-4-méthylphénol sur le produit **21**. La réaction est conduite sous atmosphère d'oxygène pour permettre l'oxydation du substrat. Le benzoxazole-carboline est obtenu avec 22 % de rendement. Il est intéressant de noter que sur ce ligand, ainsi que sur la molécule **23**, un fort déblindage du proton NH, ainsi qu'un affinement du signal est observé sur les spectres RMN  $^1\text{H}$ . Cet effet est probablement dû à une liaison hydrogène intramoléculaire avec l'azote présent sur ces ligands. La synthèse s'est ensuite poursuivie avec la complexation du ligand, permettant d'obtenir le composé **26** avec 79 % de rendement.

Le ligand ainsi que le complexe ont ensuite été étudiés en spectroscopie d'absorption et d'émission (Tableau 3-7):

|    | $\lambda_{\text{abs}}^{(1)}$<br>(nm) | $\varepsilon^{(2)}$<br>(M <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> ) | $\lambda_{\text{em}}^{(3)}$<br>(nm) | $\Phi_f^{(4)}$<br>(%) | $\Delta\text{ss}^{(5)}$<br>(cm <sup>-1</sup> ) | $\tau^{(6)}$<br>(ns) | $K_r^{(7)}$<br>(10 <sup>8</sup> s <sup>-1</sup> ) | $K_{nr}^{(8)}$<br>(10 <sup>8</sup> s <sup>-1</sup> ) | Solvant    |
|----|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------|
|    | 390                                  | 19200                                                       | 433                                 | 23                    | 2546                                           | 4,92                 | 0,47                                              | 1,57                                                 | DMSO       |
| 25 | 389                                  | 18900                                                       | 426                                 | 6                     | 2232                                           | 5,36                 | 0,11                                              | 1,75                                                 | EtOH       |
|    | 422                                  | 12300                                                       | 528                                 | 2                     | 4757                                           | 6,24                 | 0,03                                              | 1,57                                                 | EtOH + HCl |
|    | 429                                  | 15200                                                       | 509                                 | 20                    | 3663                                           | 4,65                 | 0,43                                              | 1,72                                                 | DCM        |
| 26 | 429                                  | 14500                                                       | 519                                 | 8                     | 4042                                           | 8,87                 | 0,09                                              | 1,04                                                 | DMSO       |
|    | 425                                  | 15400                                                       | 524                                 | 5                     | 4445                                           | 5,91                 | 0,08                                              | 1,61                                                 | EtOH       |
|    | 427                                  | 14300                                                       | nr                                  |                       |                                                |                      |                                                   |                                                      | EtOH + HCl |

Tableau 3-7 Propriétés optiques des composés **23** et **24** dans différents solvants à 25 °C. (1) Longueur d'onde d'absorption. (2) Coefficient d'absorption molaire. (3) Longueur d'onde d'émission. (4) Rendement quantique de fluorescence. (5) Déplacement de Stokes. (6) Temps de vie de l'état excité. (7) Constante de vitesse des phénomènes de désexcitation radiative calculée à partir de :  $K_r = \Phi_f/\tau$  (8) Constante de vitesse des phénomènes de désexcitation non radiative calculée à partir de :  $K_{nr} = (1-\Phi_f)/\tau$

Le ligand **25** possède un profil d'absorption et d'émission caractéristique des 1-aryl- $\beta$ -carbolines. La bande d'absorption de plus basse énergie possède un profil structuré pour les composés neutres. L'émission est très large dans le cas du composé protoné, mais ce dernier n'est que peu fluorescent.

Le comportement général du complexe **26** est très proche de celui du complexe **24**. Le complexe de bore correspondant possède des propriétés optiques similaires au ligand lorsqu'il est protoné. Les longueurs d'onde d'absorption et d'émission ainsi que le déplacement de Stokes sont très proches. Tout comme le complexe **24**, aucun solvatochromisme n'est observé, que ce soit lors du changement de solvant ou lors de la protonation. Une large chute du rendement quantique est observée lors du passage aux solvants les plus polaires comme le DMSO et l'éthanol. Il est aussi intéressant d'observer que dans ces solvants, une bande d'émission de plus haute énergie est observée à *ca* 430 nm. Après avoir réalisé le spectre d'excitation de cette bande, nous avons

constaté qu'il correspondait à l'espèce décomplexée. Lorsque les solutions vieillissent, la proportion de produit décomplexé augmente. Cela peut expliquer la large baisse de rendements quantiques pour ces solvants. Des essais sur le complexe **24** ont conduit aux mêmes résultats, mais avec une cinétique de dégradation plus faible.

Les propriétés de ce type de complexes peuvent être intéressantes, il a notamment été noté que ces composés sont fluorescents à l'état solide, mais cette propriété n'a malheureusement pas encore pu être explorée. Cependant, le phénomène de décomplexation observé dans les solvants polaires montre une certaine fragilité de ce type de molécules ce qui réduit considérablement leurs potentielles applications.





# Conclusion générale

Les travaux réalisés durant cette thèse, financée par une allocation de recherche du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, ont porté sur la synthèse de nouveaux fluorophores organiques se basant sur des squelettes originaux. Un important travail de synthèse a été réalisé au cours de cette thèse. De nouvelles stratégies de synthèse ont été développées dans le cadre de cette recherche. Les molécules synthétisées ont été étudiées par spectroscopie d'absorption et d'émission afin de déterminer leurs intérêts pour différentes applications comme le marquage biologique par exemple.

Dans un premier temps, nos travaux se sont concentrés sur la synthèse de dibenzofuraneBODIPYs. Cette nouvelle famille de molécule est issue d'un squelette bien connu au laboratoire, les dibenzoBODIPY. L'ajout de deux groupements furane sur cette molécule a engendré de grands changements, premièrement au niveau de la synthèse. En effet, les différentes substitutions envisagées pour ces molécules n'ont pas pu être réalisées à cause de problèmes sur l'étape finale. Sur plusieurs dizaines de composés prévus initialement, seuls quatre ont pu être isolés. L'étude des propriétés optiques de ces quatre composés a été réalisée. Leurs propriétés sont singulières de par les hauts rendements quantiques de fluorescence ainsi que de hauts coefficients d'extinction molaire couplés à des longueurs d'onde d'absorption et d'émission situées dans la gamme du proche infrarouge. Ces propriétés en font de très bons candidats pour une future application dans le domaine du marquage fluorescent *in vivo*.

Dans un second temps, nos travaux ont consisté en la dérivatisation du système dibenzofuraneBODIPY. Des études sur la fusion des cycles aromatiques permettant hypothétiquement de conduire à un BODIPY a-b-fusionné ont été menées. Malheureusement, il semble que les substrats que nous avons sélectionnés pour cet objectif ne puissent pas être transformés par les méthodes choisies.

Nous avons ensuite essayé de modifier la partie furane de ces molécules à l'aide de nouvelles méthodes développées pour cet objectif. Les intermédiaires ainsi synthétisés n'ont malheureusement pas permis d'obtenir les BODIPYs correspondants. Dans des projets secondaires

qui ont été conduits, à l'aide de stagiaires, plusieurs tentatives pour valoriser ces intermédiaires ont été entreprises.

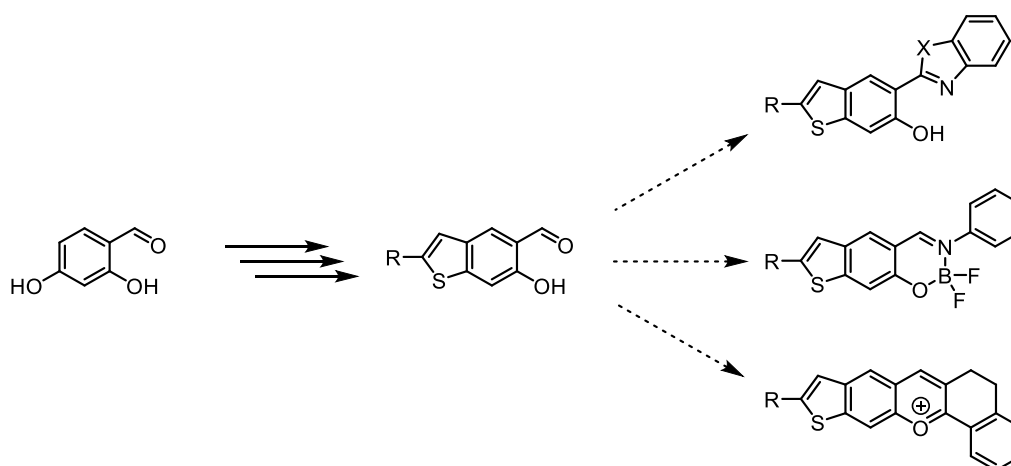


Figure 4-0-1 tentatives de synthèse d'un salicylaldehyde benzothiophène et structures des fluorophores envisagés

D'abord, nous avons commencé par dériver le motif benzothiophène (Figure 4-1). Ce motif est très intéressant, car il existe peu de benzothiophènes commerciaux, et les méthodes utilisées pour les synthétiser ne sont pas compatibles avec tous les groupements fonctionnels. Nous nous étions donc proposé de synthétiser le salicylaldehyde du benzothiophène. Les salicylaldehydes sont en effet des plateformes très diverses permettant la synthèse de plusieurs fluorophores d'intérêt (Figure 4-1). La synthèse des salicylaldehydes s'est avérée plus problématique que celle de l'hydroxyacétophénone et il n'a été possible d'isoler l'aldéhyde correspondant qu'à l'état de trace ; le projet a donc été abandonné.

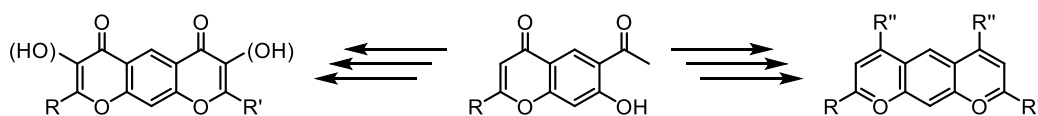


Figure 4-2 tentatives de fonctionnalisation du squelette hydroxyacétophénone-flavone

Nous avons ensuite tenté de valoriser les flavones précédemment synthétisées (Figure 4-2). Dans la littérature, il existe des exemples de bis hydroxy-flavones homo-substituées. Ces molécules présentent des propriétés spectroscopiques très intéressantes, notamment UV-Visible et de fluorescence. Nous nous sommes figurés que grâce à la synthèse que nous avons développée, il

était possible de facilement obtenir des bis-hydroxy-flavones ou des bis flavilium hétéro substitués, permettant peut-être d'observer des propriétés spectroscopiques inédites. Malgré un grand nombre de synthèses entreprises pour la préparation de ces composés, les trop faibles solubilités et les difficultés à purifier les intermédiaires nous ont poussés à abandonner ce projet.

Enfin, dans la dernière partie de ces travaux, nous avons entrepris l'étude d'une famille de fluorophore naturel : les  $\beta$ -carboline. Cette famille de fluorophore est intéressante de par leurs structures contenant un noyau pyridine. Cette particularité donne à la molécule des propriétés acide base qui ont de fortes répercussions sur les propriétés spectroscopiques.

Notre étude a débuté par la synthèse de différentes  $\beta$ -carboline substituées en position 1. Nous avons observé que la substitution par un groupement mésomère donneur comme le 4-diméthylaminophényle conférait des propriétés très intéressantes à ces molécules, notamment de fort déplacement bathochrome lors de la protonation. Différents espaceurs en position 1 ont été ajoutés à la structure et il a été trouvé que l'espaceur éthène donne les propriétés optiques les plus intéressantes. Les molécules obtenues montrent toutes de très larges déplacements de Stokes, que ce soit à l'état neutre ou protoné. Les déplacements bathochromes lors de la protonation sont très importants, allant jusqu'à 150 nm. Cette propriété peut être très intéressante pour créer des sondes pH radiométrique pouvant être solubles dans l'eau.

Les composés 1-styryles- $\beta$ -carboline obtenus ne semblent pas être très stables face au photochromisme. Nous prévoyons donc pour pallier ce problème de synthétiser des analogues benzofuranes de ces molécules, notamment avec un substituant 4-diméthylamino, permettant de très bonnes propriétés avec une stabilité accrue.

Une autre partie des travaux sur les  $\beta$ -carboline a consisté en la réalisation d'un complexe de bore sur le squelette 1-aryle- $\beta$ -carboline. Ces composés ne semblent pas présenter tous les avantages associés aux complexes de bore. Ils perdent leurs propriétés acide-base avec la complexation. De plus, le complexe de bore en lui-même est peu stable en solution. Il est cependant à noter que ces composés semblent être fluorescents à l'état solide. Cette propriété va faire l'objet de travaux futurs.



# Références

## bibliographiques

- 1 Philip Ronan Gringer, Situation du visible dans le spectre électromagnétique, [https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:EM\\_spectrumrevised\\_fr.png](https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:EM_spectrumrevised_fr.png), (accessed 17 May 2020).
- 2 B. Valeur, Molecular Fluorescence Principles and Applications, *Molecular Fluorescence*, 2001.
- 3 J. R. Lakowicz, Principles of fluorescence spectroscopy, Springer, New York, 3rd ed., 2006.
- 4 P. Chaquin, in *Cours d'atomistique, liaison chimique et spectroscopie*.
- 5 A. Prlj, T. Begušić, Z. T. Zhang, G. C. Fish, M. Wehrle, T. Zimmermann, S. Choi, J. Roulet, J.-E. Moser and J. Vaniček, Semiclassical Approach to Photophysics Beyond Kasha's Rule and Vibronic Spectroscopy Beyond the Condon Approximation. The Case of Azulene, *J. Chem. Theory Comput.*, 2020, **16**, 2617–2626.
- 6 R. Misra and S. Bhattacharyya, Intramolecular Charge Transfer, Wiley-VCH 2018.
- 7 R. V. Pereira, A. P. Garcia Ferreira and M. H. Gehlen, Excited-State Intramolecular Charge Transfer in 9-Aminoacridine Derivative, *J. Phys. Chem. A*, 2005, **109**, 5978–5983.
- 8 J. Massue, D. Jacquemin and G. Ulrich, Molecular Engineering of Excited-state Intramolecular Proton Transfer (ESIPT) Dual and Triple Emitters, *Chem. Lett.*, 2018, **47**, 1083–1089.
- 9 J. Qi, X. Hu, X. Dong, Y. Lu, H. Lu, W. Zhao and W. Wu, Towards more accurate bioimaging of drug nanocarriers: turning aggregation-caused quenching into a useful tool, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2019, **143**, 206–225.

- 10 S. Suzuki, S. Sasaki, A. S. Sairi, R. Iwai, B. Z. Tang and G. Konishi, Principles of Aggregation-Induced Emission: Design of Deactivation Pathways for Advanced AIEgens and Applications, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, **59**, 9856–9867.
- 11 D. D. La, S. V. Bhosale, L. A. Jones and S. V. Bhosale, Tetraphenylethylene-Based AIE-Active Probes for Sensing Applications, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2018, **10**, 12189–12216.
- 12 X. Ma, R. Sun, J. Cheng, J. Liu, F. Gou, H. Xiang and X. Zhou, Fluorescence Aggregation-Caused Quenching versus Aggregation-Induced Emission: A Visual Teaching Technology for Undergraduate Chemistry Students, *J. Chem. Educ.*, 2016, **93**, 345–350.
- 13 X. Yao, T. Li, J. Wang, X. Ma and H. Tian, Recent Progress in Photoswitchable Supramolecular Self-Assembling Systems, *Advanced Optical Materials*, 2016, **4**, 1322–1349.
- 14 R. Srinivasan and J. C. Powers, Mechanism of the Photochemical Formation of Phenanthrene from *cis*-Stilbene in the Vapor Phase, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, **85**, 1355–1356.
- 15 M. Kleinwächter, E. Teichmann, L. Grubert, M. Herder and S. Hecht, Oxidative and reductive cyclization in stiff dithienylethenes, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2018, **14**, 2812–2821.
- 16 L. Kortekaas, J. Chen, D. Jacquemin and W. R. Browne, Proton-Stabilized Photochemically Reversible *E* / *Z* Isomerization of Spiropyrans, *J. Phys. Chem. B*, 2018, **122**, 6423–6430.
- 17 J. Ferguson and A. W.-H. Mau, A spectroscopic study of the photodimerization of anthracene sandwich dimers in dianthracene, *Molecular Physics*, 1974, **27**, 377–387.
- 18 T. Wolff and H. Görner, Photocleavage of dimers of coumarin and 6-alkylcoumarins, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 2010, **209**, 219–223.
- 19 L. Buzzetti, G. E. M. Crisenza and P. Melchiorre, Mechanistic Studies in Photocatalysis, *Angewandte Chemie International Edition*, 2019, **58**, 3730–3747.

- 20 J. P. Dinnocenzo, A. Mark and S. Farid, Emissive Organic Exciplexes in Water, *J. Org. Chem.*, 2019, **84**, 7840–7850.
- 21 A. P. Demchenko and P. R. Callis, Eds., *Advanced fluorescence reporters in chemistry and biology I: fundamentals and molecular design*, Springer, Heidelberg ; New York, 2010.
- 22 D. L. Dexter, A Theory of Sensitized Luminescence in Solids, *The Journal of Chemical Physics*, 1953, **21**, 836–850.
- 23 T. Förster, Zwischenmolekulare Energiewanderung und Fluoreszenz, *Annalen der Physik*, 1948, **437**, 55–75.
- 24 H. S. Virk, History of Luminescence from Ancient to Modern Times, *DDF*, 2015, **361**, 1–13.
- 25 A. U. Acuña, F. Amat-Guerri, P. Morcillo, M. Liras and B. Rodríguez, Structure and Formation of the Fluorescent Compound of *Lignum nephriticum*, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 3020–3023.
- 26 B. Valeur, M. N. Berberan-Stanos, A Brief History of Fluorescence and Phosphorescence before the Emergence of Quantum Theory, *J. Chem. Educ.* 2011, **88**, 731–738
- 27 G. G. Stokes, On the Change of Refrangibility of Light, *Philosophical Transactions of the royal Society of London*, **142**, 463–562.
- 28 Splarka, Bottle of tonic water, under regular and UV light (shows fluorescence of quinine)., [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tonic\\_water\\_uv.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tonic_water_uv.jpg), (accessed 1 May 2020).
- 29 James St. John, Precious opal (Coober Pedy Opal Field, South Australia) 6, <https://www.flickr.com/photos/jsjgeology/34386716332>, (accessed 1 May 2020).
- 30 Fluorite under white (left) and shortwave UV-light (right) from Weardale, England, [https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Fluorit\\_uv\\_hg.jpg](https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Fluorit_uv_hg.jpg), (accessed 1 May 2020).

- 31 F. Göppelsröder, Über eine fluorescirende Substanz aus dem Kuba-holze (Fortsetzung) and über Fluoreszenzanalyse, *J. Prakt. Chem.*, 1868, 104, 10–27.
- 32 D. M. Jameson, *Introduction to Fluorescence*, Taylor & Francis., 2014.
- 33 O. Meth-Cohn and M. Smith, What did W. H. Perkin actually make when he oxidised aniline to obtain mauveine?, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1994, 5.
- 34 B. Guineau, Du «bleu pâle» au «blanc azuré». Aux origines de l'azurage optique, *bsnaf*, 1995, 1993, 79–94.
- 35 J. B. Kramer, S. Canonica, J. Hoigné and J. Kaschig, Degradation of Fluorescent Whitening Agents in Sunlit Natural Waters, *Environ. Sci. Technol.*, 1996, 30, 2227–2234.
- 36 T. Poiger, F. G. Kari and W. Giger, Fate of Fluorescent Whitening Agents in the River Glatt, *Environ. Sci. Technol.*, 1999, 33, 533–539.
- 37 P. Kumar, S. Singh and B. K. Gupta, Future prospects of luminescent nanomaterial based security inks: from synthesis to anti-counterfeiting applications, *Nanoscale*, 2016, 8, 14297–14340.
- 38 F. L. Thorp-Greenwood, An Introduction to Organometallic Complexes in Fluorescence Cell Imaging: Current Applications and Future Prospects, *Organometallics*, 2012, 31, 5686–5692.
- 39 Antipoff, Quantum dots with vivid colours stretching from violet to deep red are being currently manufactured at PlasmaChem GmbH at a large scale, [https://fr.m.wikipedia.org/wiki/Fichier:Quantum\\_Dots\\_with\\_emission\\_maxima\\_in\\_a\\_10-nm\\_step\\_are\\_being\\_produced\\_at\\_PlasmaChem\\_in\\_a\\_kg\\_scale.jpg](https://fr.m.wikipedia.org/wiki/Fichier:Quantum_Dots_with_emission_maxima_in_a_10-nm_step_are_being_produced_at_PlasmaChem_in_a_kg_scale.jpg), (accessed 5 May 2020).
- 40 C. Zhu, Z. Chen, S. Gao, B. L. Goh, I. B. Samsudin, K. W. Lwe, Y. Wu, C. Wu and X. Su, Recent advances in non-toxic quantum dots and their biomedical applications, *Progress in Natural Science: Materials International*, 2019, 29, 628–640.



- 41 E. Scalise, Tailoring the electronic properties of semiconducting nanocrystal-solids, *Semicond. Sci. Technol.*, 2020, **35**, 013001.
- 42 T. Davidson-Hall and H. Aziz, Perspective: Toward highly stable electroluminescent quantum dot light-emitting devices in the visible range, *Appl. Phys. Lett.*, 2020, **116**, 010502.
- 43 X. Zhang, H.-O. Li, K. Wang, G. Cao, M. Xiao and G.-P. Guo, Qubits based on semiconductor quantum dots, *Chinese Phys. B*, 2018, **27**, 020305.
- 44 M. V. Sednev, V. N. Belov and S. W. Hell, Fluorescent dyes with large Stokes shifts for super-resolution optical microscopy of biological objects: a review, *Methods Appl. Fluoresc.*, 2015, **3**, 1-28.
- 45 E. Oliveira, E. Bértolo, C. Núñez, V. Pilla, H. M. Santos, J. Fernández-Lodeiro, A. Fernández-Lodeiro, J. Djafari, J. L. Capelo and C. Lodeiro, Green and Red Fluorescent Dyes for Translational Applications in Imaging and Sensing Analytes: A Dual-Color Flag, *ChemistryOpen*, 2018, **7**, 9–52.
- 46 J. Calbo, in *Photoenergy and Thin Film Materials*, ed. X.-Y. Yang, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, 2019, pp. 49–119.
- 47 P. Zassowski, P. Ledwon, A. Kurowska, A. P. Herman, M. Lapkowski, V. Cherpak, Z. Hotra, P. Turyk, K. Ivaniuk, P. Stakhira, G. Sych, D. Volyniuk and J. V. Grazulevicius, 1,3,5-Triazine and carbazole derivatives for OLED applications, *Dyes and Pigments*, 2018, **149**, 804–811.
- 48 D. C. Prasher, V. K. Eckenrode, W. W. Ward, F. G. Prendergast and M. J. Cormier, Primary structure of the *Aequorea victoria* green-fluorescent protein, *Gene*, 1992, **111**, 229–233.
- 49 T. I. Wood, D. P. Barondeau, C. Hitomi, C. J. Kassmann, J. A. Tainer and E. D. Getzoff, Defining the Role of Arginine 96 in Green Fluorescent Protein Fluorophore Biosynthesis, *Biochemistry*, 2005, **44**, 16211–16220.

- 50 M. Zimmer, Green Fluorescent Protein (GFP): Applications, Structure, and Related Photophysical Behavior, *Chem. Rev.*, 2002, **102**, 759–782.
- 51 F. Ververidis, E. Trantas, C. Douglas, G. Vollmer, G. Kretzschmar and N. Panopoulos, Biotechnology of flavonoids and other phenylpropanoid-derived natural products. Part I: Chemical diversity, impacts on plant biology and human health, *Biotechnol. J.*, 2007, **2**, 1214–1234.
- 52 J. Higdon, Flavonoids, <https://lpi.oregonstate.edu/mic/dietary-factors/phytochemicals/flavonoids>, (accessed 5 May 2020).
- 53 A. S. Klymchenko and Yves. Mely, in *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, Elsevier, 2013, vol. 113, pp. 35–58.
- 54 C. Reichardt, Solvatochromic Dyes as Solvent Polarity Indicators, *Chem. Rev.*, 1994, **94**, 2319–2358.
- 55 W. W. Mantulin and P.-Soon. Song, Excited states of skin-sensitizing coumarins and psoralens. Spectroscopic studies, *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, **95**, 5122–5129.
- 56 A. Dorlars, C.-W. Schellhammer and J. Schroeder, Heterocycles as Structural Units in New Optical Brighteners, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1975, **14**, 665–679.
- 57 A. Costela, I. Garcia-Moreno, J. M. Figuera, F. Amat-Guerri, R. Sastre, Polymeric Matrices for Lasing Dyes : Recent Developments, 1998, **18**, 63-84.
- 58 D. Cao, Z. Liu, P. Verwilt, S. Koo, P. Jangjili, J. S. Kim and W. Lin, Coumarin-Based Small-Molecule Fluorescent Chemosensors, *Chem. Rev.*, 2019, **119**, 10403–10519.
- 59 Benjah-bmm27, Structure de l'hémoglobine, et de la principales porphyrine la constituant, l'hème, <https://fr.m.wikipedia.org/wiki/Fichier:Haemoglobin-3D-ribbons.png>, (accessed 25 June 2020).

- 60 D. Singh, S. Sharma, M. Kumar, I. Kaur, R. Shankar, S. K. Pandey and V. Singh, An AcOH-mediated metal free approach towards the synthesis of bis-carbolines and imidazopyridoindole derivatives and assessment of their photophysical properties, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2019, **17**, 835–844.
- 61 R. Cao, W. Peng, Z. Wang and A. Xu,  $\beta$ -Carboline Alkaloids: Biochemical and Pharmacological Functions, *Current Medicinal Chemistry*, 2007, **14**, 479–500.
- 62 S. J. Stachel, S. A. Stockwell and D. L. Van Vranken, The fluorescence of scorpions and cataractogenesis, *Chemistry & Biology*, 1999, **6**, 531–539.
- 63 K. Imato, T. Enoki and Y. Ooyama, Development of an intramolecular charge transfer-type colorimetric and fluorescence sensor for water by fusion with a julolidine structure and complexation with boron trifluoride, *RSC Adv.*, 2019, **9**, 31466–31473.
- 64 B. Le Guennic and D. Jacquemin, Taking Up the Cyanine Challenge with Quantum Tools, *Acc. Chem. Res.*, 2015, **48**, 530–537.
- 65 P.-A. Bouit, D. Rauh, S. Neugebauer, J. L. Delgado, E. D. Piazza, S. Rigaut, O. Maury, C. Andraud, V. Dyakonov and N. Martin, A “Cyanine–Cyanine” Salt Exhibiting Photovoltaic Properties, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 4806–4809.
- 66 M. Heilemann, E. Margeat, R. Kasper, M. Sauer and P. Tinnefeld, Carbocyanine Dyes as Efficient Reversible Single-Molecule Optical Switch, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 3801–3806.
- 67 C. Pavlik, N. C. Biswal, F. C. Gaenzler, M. D. Morton, L. T. Kuhn, K. P. Claffey, Q. Zhu and M. B. Smith, Synthesis and fluorescent characteristics of imidazole–indocyanine green conjugates, *Dyes and Pigments*, 2011, **89**, 9–15.
- 68 J. S. Holt, Structural characterization of the Brooker’s merocyanine/ $\beta$ -cyclodextrin complex using NMR spectroscopy and molecular modeling, *Journal of Molecular Structure*, 2010, **965**, 31–38.

- 69 M. S. Michie, R. Götz, C. Franke, M. Bowler, N. Kumari, V. Magidson, M. Levitus, J. Loncarek, M. Sauer and M. J. Schnermann, Cyanine Conformational Restraint in the Far-Red Range, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 12406–12409.
- 70 X. Chen, T. Pradhan, F. Wang, J. S. Kim and J. Yoon, Fluorescent Chemosensors Based on Spiroring-Opening of Xanthenes and Related Derivatives, *Chem. Rev.*, 2012, **112**, 1910–1956.
- 71 H. C. Ishikawa-Ankerhold, R. Ankerhold and G. P. C. Drummen, Advanced Fluorescence Microscopy Techniques—FRAP, FLIP, FLAP, FRET and FLIM, *Molecules*, 2012, **17**, 4047–4132.
- 72 L. Wang, W. Du, Z. Hu, K. Uvdal, L. Li and W. Huang, Hybrid Rhodamine Fluorophores in the Visible/NIR Region for Biological Imaging, *Angewandte Chemie International Edition*, 2019, **58**, 14026–14043.
- 73 L. D. Lavis, Teaching Old Dyes New Tricks: Biological Probes Built from Fluoresceins and Rhodamines, *Annu. Rev. Biochem.*, 2017, **86**, 825–843.
- 74 R. P. Haugland, The Handbook. A Guide to Fluorescence Probes and Labeling Technologie, Molecular Probes, 10<sup>th</sup> edition, invitrogen, carlsbad, CA, 2005.
- 75 A. Treibs and F.-H. Kreuzer, Difluorboryl-Komplexe von Di- und Tripyrrylmethenen, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1968, **718**, 208–223.
- 76 G. Ulrich, R. Ziessel and A. Harriman, The Chemistry of Fluorescent Bodipy Dyes: Versatility Unsurpassed, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 1184–1201.
- 77 E. Bodio, F. Denat and C. Goze, BODIPYS and aza-BODIPY derivatives as promising fluorophores for *in vivo* molecular imaging and theranostic applications, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 2019, **23**, 1159–1183.

- 78 D. Ho, R. Ozdemir, H. Kim, T. Earmme, H. Usta and C. Kim, BODIPY-Based Semiconducting Materials for Organic Bulk Heterojunction Photovoltaics and Thin-Film Transistors, *ChemPlusChem*, 2018, **84**, 18-71.
- 79 M. A. Filatov, Heavy-atom-free BODIPY photosensitizers with intersystem crossing mediated by intramolecular photoinduced electron transfer, *Org. Biomol. Chem.*, 2020, **18**, 10–27.
- 80 Röntgen, Über eine neue art von strahlen, Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1896  
[https://www.xtal.iqfr.csic.es/Cristalografia/archivos\\_10/Uber\\_eine\\_neue\\_art\\_von\\_strahlen\\_ocr.pdf](https://www.xtal.iqfr.csic.es/Cristalografia/archivos_10/Uber_eine_neue_art_von_strahlen_ocr.pdf), (accessed 15 May 2020).
- 81 Z. Xu, Z. Wu, H. Tan, J. Yan, X. Liu, J. Li, Z. Xu, C. Dong and L. Zhang, Piperazine-tuned NBD-based colorimetric and fluorescent turn-off probes for hydrogen sulfide, *Anal. Methods*, 2018, **10**, 3375–3379.
- 82 Y. Zhu, K. Wang, X. Wu, Y. Sun, X. Gong, D. Cao, R. Guan and Z. Liu, A highly sensitive turn-on fluorescent probe for real-time detecting hypochlorite and its application in living cells, *Talanta*, 2020, **209**, 120548.
- 83 H. Shi, F. Zhao, X. Chen, S. Yang, J. Xing, H. Chen, R. Zhang and J. Liu, Colorimetric and ratiometric sensors derivated from natural building blocks for fluoride ion detection, *Tetrahedron Letters*, 2019, **60**, 151330.
- 84 A. Poirel, P. Retailleau, A. De Nicola and R. Ziessel, Synthesis of Water-Soluble Red-Emitting Thienyl-BODIPYs and Bovine Serum Albumin Labeling, *Chem. Eur. J.*, 2014, **20**, 1252–1257.
- 85 R. Weissleder, A clearer vision for in vivo imaging, *Nat Biotechnol*, 2001, **19**, 316–317.
- 86 A. B. Descalzo, H.-J. Xu, Z. Shen and K. Rurack, Red/Near-infrared Boron-Dipyrromethene Dyes as Strongly Emitting Fluorophores, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2008, **1130**, 164–171.

- 87 R. R. Zhang, A. B. Schroeder, J. J. Grudzinski, E. L. Rosenthal, J. M. Warram, A. N. Pinchuk, K. W. Eliceiri, J. S. Kuo and J. P. Weichert, Beyond the margins: real-time detection of cancer using targeted fluorophores, *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, **14**, 347–364.
- 88 S. Hameed and Z. Dai, Near-infrared fluorescence probes for surgical navigation, *Materials Today Chemistry*, 2018, **10**, 90–103.
- 89 S. Zhu, R. Tian, A. L. Antaris, X. Chen and H. Dai, Near-Infrared-II Molecular Dyes for Cancer Imaging and Surgery, *Adv. Mater.*, 2019, 1900321.
- 90 A. Zampetti, A. Minotto and F. Cacialli, Near-Infrared (NIR) Organic Light-Emitting Diodes (OLEDs): Challenges and Opportunities, *Adv. Funct. Mater.*, 2019, **29**, 1807623.
- 91 G. M. Fischer, M. Isomäki-Krondahl, I. Göttker-Schnetmann, E. Daltrozzo and A. Zumbusch, Pyrrolopyrrole Cyanine Dyes: A New Class of Near-Infrared Dyes and Fluorophores, *Chem. Eur. J.*, 2009, **15**, 4857–4864.
- 92 X. Peng, F. Song, E. Lu, Y. Wang, W. Zhou, J. Fan and Y. Gao, Heptamethine Cyanine Dyes with a Large Stokes Shift and Strong Fluorescence: A Paradigm for Excited-State Intramolecular Charge Transfer, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 4170–4171.
- 93 K. Umezawa, M. Kamiya and Y. Urano, A Reversible Fluorescent Probe for Real-Time Live-Cell Imaging and Quantification of Endogenous Hydropolysulfides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, **57**, 9346–9350.
- 94 U. Mayerhöffer, B. Fimmel and F. Würthner, Bright Near-Infrared Fluorophores Based on Squaraines by Unexpected Halogen Effects, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 164–167.
- 95 R. Ziessel, G. Ulrich, A. Harriman, M. A. H. Alamiry, B. Stewart and P. Retailleau, Solid-State Gas Sensors Developed from Functional Difluoroboradiazaindacene Dyes, *Chem. Eur. J.*, 2009, **15**, 1359–1369.

- 96 M. S. T. Gonçalves, Fluorescent Labeling of Biomolecules with Organic Probes, *Chem. Rev.*, 2009, **109**, 190–212.
- 97 Y. S. Marfin, S. D. Usoltsev and E. V. Rumyantsev, in *BODIPY Dyes - A Privilege Molecular Scaffold with Tunable Properties*, eds. J. Bañuelos-Prieto and R. Sola Llano, IntechOpen, 2019.
- 98 T. Rohand, E. Dolusic, T. H. Ngo, W. Maes, W. Dehaen, Efficient synthesis of arylidipyrromethanes in water and their application in the synthesis of corroles and dipyrromethenes, *Arkivoc*, 2007, 307–324.
- 99 M. Zhao, Y. Xu, M. Xie, L. Zou, Z. Wang, S. Liu and Q. Zhao, Halogenated Aza-BODIPY for Imaging-Guided Synergistic Photodynamic and Photothermal Tumor Therapy, *Adv. Healthcare Mater.*, 2018, **7**, 1800606.
- 100 M. Kollmannsberger, T. Gareis, S. Heintz, J. Daub and J. Breu, Electrogenerated Chemiluminescence and Proton-Dependent Switching of Fluorescence: Functionalized Difluoroboradiazas-indacenes, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1997, **36**, 1333–1335.
- 101 Z. Li, Y. Chen, X. Lv and W.-F. Fu, A tetraphenylethene-decorated BODIPY monomer/dimer with intense fluorescence in various matrices, *New J. Chem.*, 2013, **37**, 3755.
- 102 T. Rohand, W. Qin, N. Boens and W. Dehaen, Palladium-Catalyzed Coupling Reactions for the Functionalization of BODIPY Dyes with Fluorescence Spanning the Visible Spectrum, *Eur. J. Org. Chem.*, 2006, **2006**, 4658–4663.
- 103 J. Chen, A. Burghart, A. Derecskei-Kovacs and K. Burgess, 4,4-Difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (BODIPY) Dyes Modified for Extended Conjugation and Restricted Bond Rotations, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 2900–2906.
- 104 H. Kim, A. Burghart, M. B. Welch, J. Reibenspies and K. Burgess, Synthesis and spectroscopic properties of a new 4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (BODIPY®) dye, *Chem. Commun.*, 1999, 1889–1890.

- 105 G. Ulrich, S. Goeb, A. De Nicola, P. Retailleau and R. Ziessel, Synthesis of Bisisoindolomethene Dyes Bearing Anisole or Ethylthiophene Residues for Red and Near-IR Fluorescence, *Synlett*, 2007, 10, 1517–1520.
- 106 Q. Huauilmé, A. Sutter, S. Fall, D. Jacquemin, P. Lévêque, P. Retailleau, G. Ulrich and N. Leclerc, Versatile synthesis of  $\alpha$ -fused BODIPY displaying intense absorption in the NIR region and high electron affinity, *J. Mater. Chem. C*, 2018, 6, 9925–9931.
- 107 M. Khelladi, N. Leclerc, D. Jacquemin, A. De Nicola and G. Ulrich, Synthesis and spectral properties of non-symmetrical red and near IR emitter dibenzoBODIPYs, *Tetrahedron Letters*, 2018, 59, 878–881.
- 108 T. Okujima, Y. Shida, K. Ohara, Y. Tomimori, M. Nishioka, S. Mori, T. Nakae and H. Uno, Synthesis of NIR-emitting O-chelated BODIPYs fused with benzene and acenaphthylene, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 2014, 18, 752–761.
- 109 S. Yamazawa, M. Nakashima, Y. Suda, R. Nishiyabu and Y. Kubo, 2,3-Naphtho-Fused BODIPYs as Near-Infrared Absorbing Dyes, *J. Org. Chem.*, 2016, 81, 1310–1315.
- 110 S. Sharma, A. Kim, J. Park, M. Kim, J. H. Kwak, Y. H. Jung, J. S. Park and I. S. Kim, Pd(ii)-catalyzed direct C–H acylation of N-Boc hydrazones with aldehydes: one-pot synthesis of 1,2-diacylbenzenes, *Org. Biomol. Chem.*, 2013, 11, 7869.
- 111 G. Tsoungas, Oxidation of N-arylhidrazones of O-hydroxyl Ketones With Lead(IV)acetate : A Facile Route to Aromatic O-diketones, *Tetrahedron Letters*, 28, 4321–4322.
- 112 A. R. Katritzky, P. A. Harris and A. Kotali, Mechanism of the replacement of phenolic hydroxyl by carbonyl on lead tetraacetate treatment of o-hydroxyaryl ketone acylhydrazones, *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 5049–5051.
- 113 L. Jean-Gérard, W. Vasseur, F. Scherninski and B. Andrioletti, Recent advances in the synthesis of [ a ]-benzo-fused BODIPY fluorophores, *Chem. Commun.*, 2018, 54, 12914–12929.



- 114 M. Khelladi, These de doctorat, Synthèses et propriétés de dibenzoBODIPYs : orthogonalité et chiralité, Strasbourg, 2016.
- 115 M. Ibrahim, A. Hassan and S. Salim, Long range spin coupling benzofurane, *J Chem Soc Pak*, 1982, 4, 155–158.
- 116 E. Heyer, P. Retailleau and R. Ziessel,  $\alpha$ -Fused Dithienyl BODIPYs Synthesized by Oxidative Ring Closure, *Org. Lett.*, 2014, 16, 2330–2333.
- 117 J. Löwe, Ellagic acid synthesis, *Z Chem*, 1868, 603–604.
- 118 J. Ramakrishna, L. Karunakaran, S. V. K. Paneer, A. M. Chennamkulam, V. Subramanian, S. Dutta and P. Venkatakrishnan, Conveniently Synthesized Butterfly-Shaped Bitriphenylenes and their Application in Solution-Processed Organic Field-Effect Transistor Devices: Conveniently Synthesized Butterfly-Shaped Bitriphenylenes and their Application in Solution-Processed Organic Field-Effect Transistor Devices, *Eur. J. Org. Chem.*, 2020, 6, 662–673.
- 119 J. L. Ferguson, M. A. Squire and C. M. Fitchett, Photochemical and oxidative cyclisation of tetraphenylpyrroles, *Org. Biomol. Chem.*, 2017, 15, 9293–9296.
- 120 M. Grzybowski, K. Skonieczny, H. Butenschön and D. T. Gryko, Comparison of Oxidative Aromatic Coupling and the Scholl Reaction, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, 52, 9900–9930.
- 121 C. Özen, Y. Shoji, T. Fukushima and S. Maeda, A Theoretical Study on the Mechanism of the Oxidative Deborylation/C–C Coupling Reaction of Borepin Derivatives, *J. Org. Chem.*, 2019, 84, 1941–1950.
- 122 S. Rihn, M. Erdem, A. De Nicola, P. Retailleau and R. Ziessel, Phenyliodine(III) Bis(trifluoroacetate) (PIFA)-Promoted Synthesis of Bodipy Dimers Displaying Unusual Redox Properties, *Org. Lett.*, 2011, 13, 1916–1919.

- 123 J. Chen, H. Xiang, L. Yang and X. Zhou, Synthesis of 2-substituted benzo[b]thiophene via a Pd-catalyzed coupling of 2-iodothiophenol with phenylacetylene, *RSC Advances*, 2017, 7, 7753–7757.
- 124 G. Lloyd-Jones, J. Moseley and J. Renny, Mechanism and Application of the Newman-Kwart O→S Rearrangement of *O*-Aryl Thiocarbamates, *Synthesis*, 2008, 5, 661–689.
- 125 P. G. M. Wuts, Ed., in *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2014, pp. 837–894.
- 126 M. Singh and O. Silakari, in *Key Heterocycle Cores for Designing Multitargeting Molecules*, Elsevier, 2018, pp. 133–174.
- 127 S. Xu, H. Sun, M. Zhuang, S. Zheng, Y. Jian, W. Zhang and Z. Gao, Divergent synthesis of flavones and aurones via base-controlled regioselective palladium catalyzed carbonylative cyclization, *Molecular Catalysis*, 2018, 452, 264–270.
- 128 Q. Yang and H. Alper, Synthesis of Chromones via Palladium-Catalyzed Ligand-Free Cyclocarbonylation of *o*-Iodophenols with Terminal Acetylenes in Phosphonium Salt Ionic Liquids, *J. Org. Chem.*, 2010, 75, 948–950.
- 129 H. Miao and Z. Yang, Regiospecific Carbonylative Annulation of Iodophenol Acetates and Acetylenes To Construct the Flavones by a New Catalyst of Palladium–Thiourea–dppp Complex, *Org. Lett.*, 2000, 2, 1765–1768.
- 130 F. Zhu, Y. Li, Z. Wang and X.-F. Wu, Highly efficient synthesis of flavones via Pd/C-catalyzed cyclocarbonylation of 2-iodophenol with terminal acetylenes, *Catal. Sci. Technol.*, 2016, 6, 2905–2909.
- 131 M. Yoshida, Y. Fujino, K. Saito and T. Doi, Regioselective synthesis of flavone derivatives via DMAP-catalyzed cyclization of *o*-alkynoylphenols, *Tetrahedron*, 2011, 67, 9993–9997.

- 132 H. Z. Levinson, The defensive role of alkaloids in insects and plants, *Experientia*, 1976, **32**, 408–411.
- 133 P. F. Rosales, G. S. Bordin, A. E. Gower and S. Moura, Indole alkaloids: 2012 until now, highlighting the new chemical structures and biological activities, *Fitoterapia*, 2020, **143**, 104558.
- 134 Neelabh, in *Encyclopedia of Animal Cognition and Behavior*, eds. J. Vonk and T. Shackelford, Springer International Publishing, Cham, 2019, pp. 1–3.
- 135 D. Dalton, L. Mascavage and M. Wilson, in *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*.
- 136 K. Brook, J. Bennett and S. P. Desai, The Chemical History of Morphine: An 8000-year Journey, from Resin to de-novo Synthesis, *Journal of Anesthesia History*, 2017, **3**, 50–55.
- 137 J. Hamill, J. Hallak, S. M. Dursun and G. Baker, Ayahuasca: Psychological and Physiologic Effects, Pharmacology and Potential Uses in Addiction and Mental Illness, *Current Neuropsychopharmacology*, 2019, **17**, 108–128.
- 138 M. Moloudizargari, P. Mikaili, S. Aghajanshakeri, M. Asghari and J. Shayegh, Pharmacological and therapeutic effects of *Peganum harmala* and its main alkaloids, *Phcog Rev*, 2013, **7**, 199–213.
- 139 Yuriy75, *Peganum harmala Baikonur*,  
[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Peganum\\_harmala\\_Baikonur\\_01.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Peganum_harmala_Baikonur_01.jpg), (accessed 18 June 2020).
- 140 P. Piechowska, R. Zawirska-Wojtasiak and S. Mildner-Szkudlarz, Bioactive  $\beta$ -Carbolines in Food: A Review, *Nutrients*, 2019, **11**, 814–824.
- 141 M. F. Santillo, Y. Liu, M. Ferguson, S. N. Vohra and P. L. Wiesenfeld, Inhibition of monoamine oxidase (MAO) by  $\beta$ -carbolines and their interactions in live neuronal (PC12) and liver (HuH-7 and MH1C1) cells, *Toxicology in Vitro*, 2014, **28**, 403–410.

- 142 M. B. H. Youdim and Y. S. Bakhle, Monoamine oxidase: isoforms and inhibitors in Parkinson's disease and depressive illness: Monoamine oxidase, *British Journal of Pharmacology*, 2009, **147**, S287–S296.
- 143 T. S. Sathyanarayana Rao and V. K. Yeragani, Hypertensive crisis and cheese, *Indian J Psychiatry*, 2009, **51**, 65–66.
- 144 E. D. Louis, W. Zheng, E. C. Jurewicz, D. Watner, J. Chen, P. Factor-Litvak and M. Parides, Elevation of blood -carboline alkaloids in essential tremor, *Neurology*, 2002, **59**, 1940–1944.
- 145 J. N. Picada, A. T. Henriques and J. A. P. Henriques, Genotoxic effects of structurally related  $\beta$ -carboline alkaloids, *Mutation Research*, 1997, **379**, 135–149.
- 146 P. C. Keane, P. S. Hanson, L. Patterson, P. G. Blain, P. Hepplewhite, A. A. Khundakar, S. J. Judge, P. J. Kahle, F. E. N. LeBeau and C. M. Morris, Trichloroethylene and its metabolite TaClo lead to degeneration of substantia nigra dopaminergic neurones: Effects in wild type and human A30P mutant  $\alpha$ -synuclein mice, *Neuroscience Letters*, 2019, **711**, 134437.
- 147 P. Riederer, P. Foley, G. Bringmann, D. Feineis, R. Bruckner and M. Gerlach, Biochemical and pharmacological characterization of 1-trichloromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-h-carboline: a biologically relevant neurotoxin?, *European Journal of Pharmacology*, 2002, **16**.
- 148 Y. Yang, B. Pang, Z. Liu, J. Li, Z. Zhang, R. Zhang, X. Hou, H. Guo, L. Chi, Q. Pang and T. Xin, 1-Trichloromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline (TaClo) Induces the Apoptosis of Dopaminergic Neurons via Oxidative Stress and Neuroinflammation, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, **2019**, 1–12.
- 149 R. Roddan, J. M. Ward, N. H. Keep and H. C. Hailes, Pictet–Spenglerases in alkaloid biosynthesis: Future applications in biocatalysis, *Current Opinion in Chemical Biology*, 2020, **55**, 69–76.

- 150 T. Mori, S. Hoshino, S. Sahashi, T. Wakimoto, T. Matsui, H. Morita and I. Abe, Structural Basis for  $\beta$ -Carboline Alkaloid Production by the Microbial Homodimeric Enzyme McbB, *Chemistry & Biology*, 2015, **22**, 898–906.
- 151 H. Rommelspacher, C. Wernicke and J. Lehmann, in *Isoquinolines And Beta-Carbolines As Neurotoxins And Neuroprotectants*, eds. L. Antkiewicz-Michaluk and H. Rommelspacher, Springer US, Boston, MA, 2012, pp. 105–113.
- 152 A. Khan, R. Karim, H. Dhimane and S. Alam, Mild and Efficient Synthesis of Functionalized Carbazoles via a DBU-Assisted Sequence Involving Cu- and Pd-Catalyzed Coupling Reactions, *ChemistrySelect*, 2019, **4**, 6598–6605.
- 153 J. R. Etukala, E. V. K. S. Kumar and S. Y. Ablordeppey, A short and convenient synthesis and evaluation of the antiinfective properties of indoloquinoline alkaloids: 10 *H* -Indolo[3,2- *b* ]quinoline and 7 *H* -indolo[2,3- *c* ]quinolines, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2008, **45**, 507–512.
- 154 R. A. Abramovitch, Tryptamines, Carbolines, and Related Compounds Part VII. Internuclear Cyclization Onto a Pyridine Ring, *Can. J. Chem.*, 1960, **38**, 2273–2276.
- 155 V. Yu. Shuvalov, V. A. Elisheva, A. S. Belousova, E. V. Arshinov, L. V. Glyzdinskaya, M. A. Vorontsova, S. A. Chernenko, A. S. Fisyuk and G. P. Sagitullina,  $\beta$ -Carbolines: synthesis of harmine, harmine alkaloids and their structural analogs by thermolysis of 4-aryl-3-azidopyridines and investigation of their optical properties, *Chem Heterocycl Comp*, 2020, **56**, 73–83.
- 156 D. Limbach, M. Geffe and H. Detert, Synthesis of Carbolines via Microwave-Assisted Cadogan Reactions of Aryl-Nitropyridines, *ChemistrySelect*, 2018, **3**, 249–252.
- 157 D. L. Boger, S. R. Duff, J. S. Panek and M. Yasuda, Inverse electron demand Diels-Alder reactions of heterocyclic azadienes. Studies on the total synthesis of lavendamycin:

- investigative studies on the preparation of the CDE .beta.-carboline ring system and AB quinoline-5,8-quinone ring system, *J. Org. Chem.*, 1985, 50, 5782–5789.
- 158 A. Sharma, M. Singh, N. N. Rai and D. Sawant, Mild and efficient cyanuric chloride catalyzed Pictet–Spengler reaction, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2013, 9, 1235–1242.
- 159 A. Kamal, M. Sathish, A. V. G. Prasanthi, J. Chetna, Y. Tangella, V. Srinivasulu, N. Shankaraiah and A. Alarifi, An efficient one-pot decarboxylative aromatization of tetrahydro- $\beta$ -carbolines by using N-chlorosuccinimide: total synthesis of norharmane, harmane and eudistomins, *RSC Advances*, 2015, 5, 90121–90126.
- 160 S. Eagon and M. O. Anderson, Microwave-Assisted Synthesis of Tetrahydro- $\beta$ -carbolines and  $\beta$ -Carbolines: Microwave-Assisted Synthesis of  $\beta$ -Carbolines and Congeners, *Eur. J. Org. Chem.*, 2014, 2014, 1653–1665.
- 161 Y. Ling, J. Guo, Q. Yang, P. Zhu, J. Miao, W. Gao, Y. Peng, J. Yang, K. Xu, B. Xiong, G. Liu, J. Tao, L. Luo, Q. Zhu and Y. Zhang, Development of novel  $\beta$ -carboline-based hydroxamate derivatives as HDAC inhibitors with antiproliferative and antimetastatic activities in human cancer cells, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, 144, 398–409.
- 162 M. Wang, D. X. Zheng, M. Gao, G. D. Hutchins and Q.-H. Zheng, Synthesis of carbon-11-labeled bivalent  $\beta$ -carbolines as new PET agents for imaging of cholinesterase in Alzheimer's disease, *Applied Radiation and Isotopes*, 2011, 69, 678–685.
- 163 S. Ramu, S. Srinath, A. A. kumar, B. Baskar, K. Ilango and K. K. Balasubramanian, Metal free one pot synthesis of  $\beta$ -carbolines via a domino Pictet-Spengler reaction and aromatization, *Molecular Catalysis*, 2019, 468, 86–93.
- 164 D. D. Gaffin, L. A. Bumm, M. S. Taylor, N. V. Popokina and S. Mann, Scorpion fluorescence and reaction to light, *Animal Behaviour*, 2012, 83, 429–436.

- 165 O. S. Wolfbeis and E. Förlinger, The pH-Dependence of the Absorption and Fluorescence Spectra of Harmine and Harmol: Drastic Differences in the Tautomeric Equilibria of Ground and First Excited Singlet State, *Zeitschrift für Physikalische Chemie*, 1982, **129**, 171–183.
- 166 A. Sánchez Coronilla, C. Carmona, M. A. Muñoz and M. Balón, Singlet Excited State Pyridinic Deprotonation of the N9-methylbetacarboline Cations in Aqueous Sodium Hydroxide Solutions, *J Fluoresc*, 2010, **20**, 163–170.
- 167 F. Bracher and D. Hildebrand, 1,9-dimetalated- $\beta$ -carbolines. Versatile building blocks for the total synthesis of alkaloids, *Tetrahedron*, 1994, **50**, 12329–12336.
- 168 K. Takasu, T. Shimogama, C. Saiin, H.-S. Kim, Y. Wataya, R. Brun and M. Ihara, Synthesis and Evaluation of  $\beta$ -Carbolinium Cations as New Antimalarial Agents Based on p-Delocalized Lipophilic Cation (DLC) Hypothesis, 2005, **53**, 9.
- 169 A. Sutter, M. Elhabiri and G. Ulrich, Fluorescent pH-Responsive Probes Based on Water-Soluble Boron-Dipyrromethene (BODIPY) Derivatives, Featuring Long-Wavelength Emission, *Chem. Eur. J.*, 2018, **24**, 11119–11130.
- 170 J. Zhang, L. Li, W. Dan, J. Li, Q. Zhang, H. Bai and J. Wang, Synthesis and Antimicrobial Activities of 3-Methyl- $\beta$ -Carboline Derivatives, *Natural Product Communications*, 2015, **10**, 899–902.
- 171 D. Frath, J. Massue, G. Ulrich and R. Ziessel, Luminescent Materials: Locking  $\pi$ -Conjugated and Heterocyclic Ligands with Boron(III), *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, **53**, 2290–2310.
- 172 V. Singh and S. Batra, 1-Formyl-9H- $\beta$ -Carboline: A Useful Scaffold for Synthesizing Substituted- and Fused  $\beta$ -Carbolines, *Current Organic Synthesis*, 2012, **9**, 513–528.





# Experimental part

## Instrumentation

### NMR spectroscopy

$^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR,  $^{11}\text{B}$  NMR and  $^{19}\text{F}$  NMR spectra were recorded on a Bruker Avance 300, 400 and 500 MHz spectrometers at room temperature.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  chemical shifts are reported to the delta scale in ppm relative to the residual peak of the perdeuterated solvent. Most of NMR experiments were conducted either in  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta(^1\text{H}) = 7.26$  ppm,  $\delta(^{13}\text{C}) = 77.2$  ppm),  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  ( $\delta(^1\text{H}) = 5.32$  ppm,  $\delta(^{13}\text{C}) = 53.5$  ppm), benzene- $\text{d}_6$  ( $\delta(^1\text{H}) = 7.16$  ppm,  $\delta(^{13}\text{C}) = 128.0$  ppm), methanol- $\text{d}_4$  ( $\delta(^1\text{H}) = 3.31$  ppm,  $\delta(^{13}\text{C}) = 49.0$  ppm) and  $\text{DMSO-}d_6$  ( $\delta(^1\text{H}) = 2.50$  ppm,  $\delta(^{13}\text{C}) = 39.7$  ppm).  $^{11}\text{B}$  NMR was calibrated with the borosilicate glass of the NMR tubes.

### Absorption and emission spectroscopy

Absorption spectra were recorded using a Shimadzu UV-3600 dual beam grating spectrophotometer with a  $1\text{ cm}^2$  quartz cell. Steady-state emission and excitation spectra were recorded at  $25\text{ }^\circ\text{C}$  unless specified on a HORIBA JobinYvon FluorMax 4P spectrofluorimeter. All fluorescence spectra were corrected. The fluorescence quantum yield ( $\Phi_F$ ) was determined using the following equation:

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

$I$  denotes the integral of the corrected fluorescence spectra,  $OD$  the optical density at the excitation wavelength and  $\eta$  the refractive index of the used solvent. Depending on the emission wavelength of the compound, the references used was chosen to fit with the closest reference. The reference was either quinine sulphate ( $\Phi_F = 0.55$  in  $1\text{M H}_2\text{SO}_4$ ,  $\lambda_{\text{ex}} = 366\text{ nm}$ )<sup>[1]</sup>, rhodamine 6G ( $\Phi_F =$

0.88 in EtOH,  $\lambda_{\text{ex}} = 488 \text{ nm}$ )<sup>[l]</sup>, cresyl violet ( $\Phi_{\text{F}} = 0.50$  in EtOH,  $\lambda_{\text{ex}} = 546 \text{ nm}$ )<sup>[l]</sup> or a reported BODIPY dye ( $\Phi_{\text{F}} = 0.49$  in DCM,  $\lambda_{\text{ex}} = 650 \text{ nm}$ )<sup>[m]</sup>.

## General methods and reagents

Anhydrous solvents were obtained by distillation over several drying agents. THF and Et<sub>2</sub>O were distilled over sodium and benzophenone, DCM over CaH<sub>2</sub>, DCE over P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, DMF over KOH under reduced pressure and toluene over sodium.

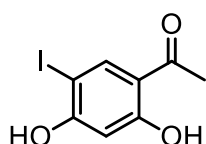
Purifications were performed with standard silica gel (0.200-0.063 mm). Plates of silica gel precoated with a fluorescent indicator were used for thin layer chromatography.

All reagents were purchased from commercial sources and used without further purifications unless specified.

## Synthetic procedures

### Chapitre II

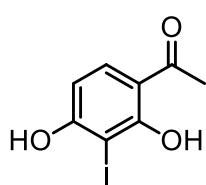
#### Compound 2 <sup>[a]</sup>



2,4-Dihydroxyacetophenone (1.000 g, 7.23 mmol) was suspended in DCM (20 mL). A solution of ICl (1.180 g, 7.23 mmol) in DCM (20 mL) was added dropwise over 1.5 hour and the suspension was stirred overnight at room temperature. The solution was treated with a saturated sodium thiosulfate aqueous solution and the DCM was then evaporated. The aqueous phase was extracted twice with ethyl acetate then the combined organic phases were washed with water and brine. The solvent was removed by rotary evaporation and the crude product was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/PE 15:85 then 25:75) to give 2 and 2' as white solids respectively with 38 % (0.700 g) and 36 % (0.650 g).

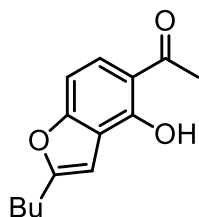
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 12.47 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 2.56 (s, 3H),  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 201.9, 165.4, 161.1, 141.0, 117.0, 103.7, 73.7, 26.52.

### Compound 2' <sup>[a]</sup>



2':  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) :  $\delta$  = 13.77 (s, 1H), 7.70 (d,  $^3J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.62 (d,  $^3J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.15 (bs, 1H), 2.59 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 202.4, 163.7, 161.8, 132.8, 114.3, 107.0, 77.9, 26.3.

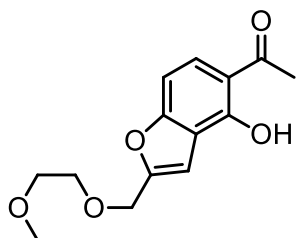
### Compound 3'a



The iodine derivative 2' (1.200 g, 4.31 mmol), hexyne (1.42 mL, 12.96 mmol) and  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (330 mg, 0.43 mmol) in DMF/ $\text{Et}_3\text{N}$  (30/3 mL) were placed in a Schlenk tube. The solution was degassed with argon during 15 min, and  $\text{CuI}$  (84 mg, 0.43 mmol) was then added. The mixture was stirred at room temperature overnight. The residue was washed with water and extracted with  $\text{AcOEt}$  (3x). The organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$  and the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was then dissolved in toluene and  $\text{PtCl}_2$  (11 mg, 0.04 mmol) was added and the mixture was stirred at reflux overnight. After cooling, the mixture was filtered through a pad of celite, and the solvent was removed by rotary evaporation. The product was purified by column chromatography on silica gel (cyclohexane/toluene/ $\text{AcOEt}$  70:25:5) to give 3'a as a yellow solid (0.550 g, 51 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 13.15 (s, 1H), 7.57 (d,  $^3J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (dd,  $^3J$  = 8.8 Hz,  $^5J$  = 0.8 Hz, 1H), 6.59 (d,  $^5J$  = 0.8 Hz, 1H), 2.76 (t,  $^3J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.75 – 1.69 (m, 2H), 1.46 – 1.39 (m, 2H), 0.96 (t,  $^3J$  = 7.5 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 204.3, 159.7, 159.7, 158.1, 126.2, 118.9, 114.4, 103.5, 100.1, 29.8, 28.2, 27.1, 22.4, 14.0. HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$  found : 233.1172  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculated : 233.1154.

### Compound 3'b

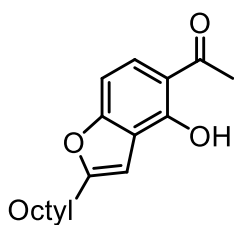


The iodine derivative **2'** (1.000 g, 3.59 mmol), 3-(2-methoxyethoxy)prop-1-yne (1.00 mL, 9.96 mmol) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 mg, 0.36 mmol) in DMF/Et<sub>3</sub>N (20/2 mL) were placed in a Schlenk tube. The solution was degassed with argon during 15 min, and CuI (68 mg, 0.36 mmol) were then added. The mixture was stirred at room temperature overnight.

The residue was washed with water and extracted with AcOEt (3x). The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub> and the solvent was removed by rotary evaporation. The product was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/AcOEt 80:20) to give **3'b** as a yellow oil (220 mg, 23 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 13.24 (s, 1H), 7.64 (d, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, <sup>5</sup>J = 0.8 Hz, 1H), 6.91 (d, <sup>5</sup>J = 0.8 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.73 – 3.67 (m, 2H), 3.58 – 3.52 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.65 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 204.1, 160.0, 158.7, 154.0, 127.2, 118.1, 114.4, 104.2, 103.8, 71.9, 69.7, 65.5, 59.1, 26.9. HRMS (ESI-TOF) C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> found : 303.0629 [M+K]<sup>+</sup>, calculated : 303.0659.

### Compound 3'a'



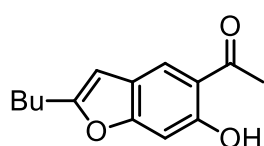
The iodine derivative **2'** (2.000 g, 7.19 mmol), decyne (3.90 mL, 21.61 mmol) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 mg, 0.72 mmol) in DMF/Et<sub>3</sub>N (30/7 mL) were placed in a Schlenk tube. The solution was degassed with argon during 15 min, and CuI (140 mg, 0.72 mmol) were then added. The mixture was stirred at room

temperature overnight. The residue was washed with water and extracted with AcOEt (3x). The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub> and the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was then dissolved in benzene and PtCl<sub>2</sub> (5 mg, 0.02 mmol) was added. The mixture was stirred under reflux for 5 hours. After cooling, the mixture was filtered through a pad of celite, and the solvent was removed by rotary evaporation. The product was purified twice by column

chromatography on silica gel with first (DCM/PE 40:60) then (DCM/toluene/PE 25:25:50) to give **3'a** as a brown oil (730 mg, 36 %).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 13.16 (s, 1H), 7.57 (d,  $^3J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (dd,  $^3J$  = 8.8,  $^5J$  = 0.9 Hz, 1H), 6.58 (dd,  $^4J$  = 1.1 Hz,  $^5J$  = 0.9 Hz, 1H), 2.75 (td,  $^3J$  = 7.6,  $^4J$  = 1.1 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.76 – 1.70 (m, 2H), 1.40 – 1.27 (m, 10H), 0.88 (t,  $^3J$  = 7.2 Hz, 3H),  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 204.2, 159.6, 159.5, 158.0, 126.0, 118.7, 114.3, 103.4, 99.9, 31.9, 29.3, 29.2, 29.1, 28.3, 27.6, 26.9, 22.7, 14.12. HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3$  found 289.1813  $[\text{M}+\text{H}^+]$ , calculated 289.1798

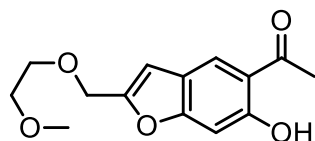
### Compound **3a**



The iodine derivative **2** (1.000 g, 3.59 mmol), hexyne (1.14 mL, 9.96 mmol) and  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (250 mg, 0.36 mmol) in THF/ $\text{Et}_3\text{N}$  (20/2 mL) were placed in a Schlenk tube. The solution was degassed with argon during 15 min, and  $\text{CuI}$  (68 mg, 0.36 mmol) were then added. The mixture was stirred at room temperature overnight. The residue was washed with water and extracted with  $\text{AcOEt}$  (3x). The organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$  and the solvent was removed by rotary evaporation. The product was purified by column chromatography on silica gel (PE/DCM, 60:40) to give **3a** as a brown oil (520 mg, 62 %).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 12.42 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 2.68 (t,  $^3J$  = 7.7 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.63 – 1.57 (m, 2H), 1.43 – 1.36 (m, 2H), 0.93 (t,  $^3J$  = 7.4 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 204.0, 160.8, 160.6, 159.5, 122.6, 121.9, 116.5, 101.5, 99.3, 29.5, 28.0, 26.7, 22.3, 13.8. HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$  found : 233.1167  $[\text{M}+\text{H}]$ , calculated : 233.1172.

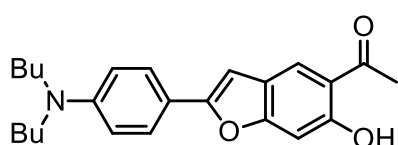
### Compound 3b



The iodine derivative **2** (1.000 g, 3.59 mmol), hexyne (1.00 mL, 9.96 mmol) and  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (250 mg, 0.36 mmol) in THF/ $\text{Et}_3\text{N}$  (30/3 mL) were placed in a Schlenk tube. The solution was degassed with argon during 15 min, and  $\text{CuI}$  (68 mg, 0.36 mmol) were then added. The mixture was stirred at room temperature overnight. The residue was washed with water and extracted with AcOEt (3x). The organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$  and the solvent was removed by rotary evaporation. The product was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/DCM/PE, 20:30:50) to give **3b** as a brown oil (720 mg, 75 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 12.44 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.73 – 3.67 (m, 2H), 3.61 – 3.55 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.67 (s, 3H),  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 204.2, 161.4, 160.1, 155.5, 124.0, 121.0, 117.2, 105.8, 100.0, 72.1, 70.1, 65.7, 59.3, 27.0. HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_5$  found : 287.0890  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , calculated : 287.0865.

### Compound 3c

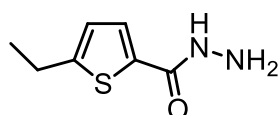


The iodine derivative **2** (1.000 g, 3.59 mmol), N,N-dibutyl-4-ethynylaniline (1.200 g, 5.23 mmol) and  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (250 mg, 0.36 mmol) in THF/ $\text{Et}_3\text{N}$  (30/3 mL) were placed in a Schlenk tube. The solution was degassed with argon during 15 min, and  $\text{CuI}$  (68 mg, 0.36 mmol) was then added. The mixture was stirred at room temperature overnight. The residue was washed with water and extracted with AcOEt (3x). The organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$  and the solvent was removed by rotary evaporation. The product was purified by column chromatography on silica gel (DCM/PE 50:50) to afford **3c** as a brown oil (1.280 g, 93 %).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 12.49 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64 (d,  $^3J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.68 (d,  $^3J$  = 8.9 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 3.34 (t,  $^3J$  = 7.6 Hz, 4H) 2.68 (s, 3H), 1.64 – 1.57 (m, 4H), 1.41 – 1.33 (m, 4H), 0.97 (t,  $^3J$  = 7.5 Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 203.9, 160.9, 159.7, 158.4, 148.7, 126.4, 123.2,

122.3, 116.9, 116.7, 111.6, 99.6, 96.9, 51.0, 29.6, 27.0, 20.6, 14.2. HRMS (ESI-TOF)  $C_{24}H_{29}NO_3$  found : 380.2208  $[M+H]^+$ , calculated : 380.2220.

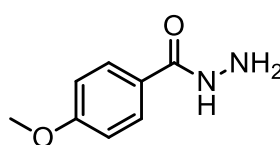
#### Compound 4T<sup>[b]</sup>



Hydrazine monohydrate (4.0 mL, 81.52 mmol) was added dropwise to a solution of ethyl 5-ethylthiophène-2-carboxylate (5.000 g, 27.20 mmol) in ethanol (10 mL). The mixture was refluxed for 12 hours, and then the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was treated with water and extracted with DCM (3x). The organic extract was washed with water and dried over  $MgSO_4$ . The solvent was removed by rotary evaporation and the residue was purified by recrystallization from boiling cyclohexane to afford 4T as a white solid (3.220 g, 70 %).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  = 7.36 (d,  $^3J$  = 3.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.77 (d,  $^3J$  = 3.6 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 2.85 (q,  $^3J$  = 7.3 Hz, 2H), 1.31 (t,  $^3J$  = 7.3 Hz, 3H)

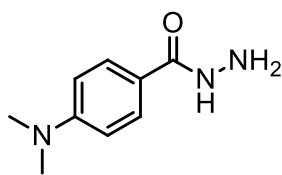
#### Compound 4A<sup>[b]</sup>



Hydrazine monohydrate (2.7 mL, 55.56 mmol) was added dropwise to a solution of ethyl 4-methoxybenzoate (2.000 g, 11.11 mmol) in ethanol (10 mL). The mixture was refluxed for 12 hours, and then the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was treated with water and extracted with DCM (3x). The organic extract was washed with water and dried over  $MgSO_4$ . The solvent was removed by rotary evaporation and the residue was purified by recrystallization from boiling cyclohexane to afford 4A as a white solid (1.300 g, 70 %).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  = 7.71 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (bs, 1H), 6.92 (d,  $^3J$  = 8.6, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.48 (bs, 2H)

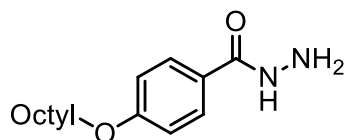
### Compound 4D <sup>[b]</sup>



Hydrazine monohydrate (7.6 mL, 155.40 mmol) was added dropwise to a solution of ethyl 4-dimethylaminobenzoate (6.000 g, 31.08 mmol) in ethanol (20 mL). The mixture was refluxed for 12 hours, and then the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was treated with water and extracted with DCM (3x). The organic extract was washed with water and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed by rotary evaporation and the residue was purified by recrystallization from boiling methanol to afford **4D** as a white solid (5.100 g, 91 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.65 (d, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, 2H), 7.37 (bs, 1H), 6.66 (d, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, 2H), 3.02 (s, 6H)

### Compound 4A' <sup>[b]</sup>

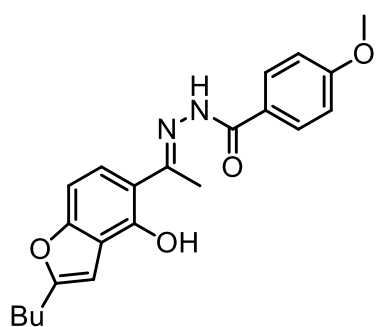


Hydrazine monohydrate (9.6 mL, 185.10 mmol) was added dropwise to a solution of ethyl 4-octyloxybenzoate (10.300 g, 37.04 mmol) in ethanol (20 mL). The mixture was refluxed for 20 hours, and then the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was treated with water and extracted with EtOAc (3x). The organic extract were washed with water and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed by rotary evaporation and the residue was purified twice by column chromatography on silica gel (DCM/PE 80:20) then (DCM/EtOH 90:10) to afford **4A'** as a white solid (7.240 g, 74 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.54 (bs, 1H), 7.72 (bs, 2H), 6.92 (d, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, 2H), 3.99 (t, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 2H), 2.14 (bs, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.48 - 1.22 (m, 10H), 0.88 (t, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 3H).



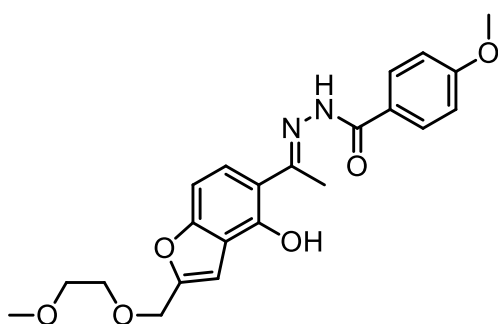
## Compound 5'aA



A mixture of **3'a** (250 mg, 1.05 mmol) and 4-methoxybenzohydrazide **4A** (175 mg, 1.05 mmol) was stirred in refluxing propanol (2 mL) and acetic acid (0.1 mL) overnight. After cooling, the suspension was centrifuged, washed several times with diethyl ether then pentane. The compound **5'aA** was obtained as a yellow powder (250 mg, 60 %).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 14.26 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 7.94 (d,  $^3J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.08 (d,  $^3J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.04 (dd,  $^3J$  = 8.7 Hz,  $^5J$  = 0.6 Hz, 1H), 6.64 (bs, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.76 (t,  $^3J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.70 – 1.65 (m, 2H), 1.40 – 1.35 (m, 2H), 0.92 (t,  $^3J$  = 7.5 Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 163.7, 162.2, 158.9, 158.3, 156.0, 153.1, 130.1, 125.0, 124.0, 118.3, 113.7, 112.0, 102.1, 99.9, 55.5, 29.3, 27.3, 21.7, 14.5, 13.7. HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2$  found : 381.1809  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculated : 381.1802.

## Compound 5'bA



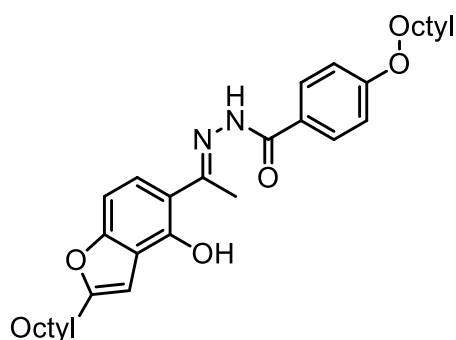
A mixture of **3'b** (820 mg, 3.10 mmol) and 4-methoxybenzohydrazide **4A** (515 mg, 3.10 mmol) was stirred in refluxing propanol (4 mL) and acetic acid (0.2 mL) overnight. After cooling, the suspension was centrifuged, washed several times with diethyl ether then pentane. The compound **5'bA** was obtained as a

yellow powder (700 mg, 55 %).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 13.62 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.83 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (d,  $^3J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.99 (d,  $^3J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.97 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 162.9, 157.5, 153.1, 129.4,

129.2, 129.1, 124.9, 124.3, 118.7, 114.2, 112.6, 104.6, 102.8, 71.9, 69.5, 65.6, 59.1, 55.5, 13.0. HRMS (ESI-TOF)  $C_{22}H_{24}O_6N_2$  found : 413.1707  $[M+H]^+$ , calculated : 413.1692.

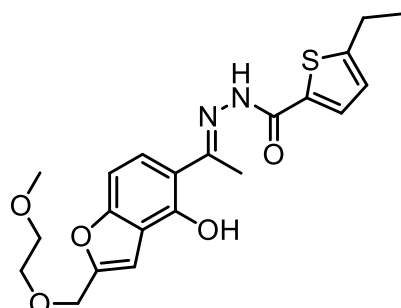
### Compound 5'a'A'



A mixture of 3'a' (660 mg, 2.40 mmol) and 4-octyloxybenzohydrazide 4A' (635 mg, 2.40 mmol) was stirred in refluxing propanol (5 mL) and acetic acid (0.5 mL) overnight. After cooling, the suspension was centrifuged, washed several times with diethyl ether then pentane. The compound 5'a'A' was obtained as a yellow powder (502 mg, 42 %).

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  = 13.48 (bs, 1H), 8.83 (bs, 1H), 7.82 (d,  $^3J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.31 (d,  $^3J$  = 9.0 Hz, 1H), 6.98 – 6.94 (m, 3H), 6.60 (bs, 1H), 4.02 (t,  $^3J$  = 6.6 Hz, 2H), 2.74 (t,  $^3J$  = 7.1 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.84 – 1.69 (m, 4H), 1.49 – 1.23 (m, 20H), 0.93 – 0.86 (m, 6H).  $^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  = 162.5, 158.8, 156.9, 156.0, 129.4, 129.2, 128.8, 124.8, 123.0, 119.5, 114.6, 112.5, 102.4, 100.1, 68.3, 31.9, 31.8, 29.4, 29.3, 29.2, 29.2, 28.4, 27.7, 26.0, 22.7, 14.1, 13.0. HRMS (ESI-TOF)  $C_{33}H_{46}O_4N_2$  found : 535.3518  $[M+H]^+$ , calculated : 535.3530

### Compound 5'bT

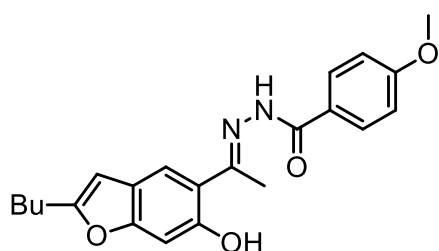


A mixture of 3'b (190 mg, 0.73 mmol) and 5-ethylthiophene-2-carbohydrazide 4B (125 mg, 0.73 mmol) was stirred in refluxing propanol (2 mL) and acetic acid (0.1 mL) overnight. After cooling, the suspension was centrifuged, washed several times with diethyl ether then pentane. The compound 5'bT was obtained as a yellow powder (230 mg, 77 %).

$^1H$  NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ) :  $\delta$  = 14.21 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 7.87 (d,  $^3J$  = 3.8 Hz, 1H), 7.58 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.11 (dd,  $^3J$  = 8.7 Hz,  $^5J$  = 0.7 Hz, 1H), 6.99 (d,  $^3J$  = 3.8 Hz, 1H), 6.97 (bs, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.60

(m, 2H), 3.49 – 3.45 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.91 – 2.86 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.28 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta = 159.4, 156.9, 154.2, 154.1, 134.5, 134.4, 130.8, 125.7, 125.4, 118.1, 104.3, 102.9, 71.6, 69.4, 65.4, 64.9, 58.6, 23.5, 16.1, 15.7, 15.2$ . HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{N}_2\text{S}$  found : 417.1479  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculated : 417.1471.

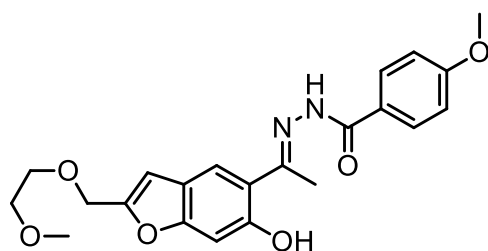
### Compound 5aA



A mixture of **3a** (750 mg, 3.25 mmol) and 4-methoxybenzohydrazide (540 mg, 3.25 mmol) was stirred in refluxing propanol (6 mL) and acetic acid (0.3 mL) overnight. After cooling, the suspension was centrifuged, washed several times with diethyl ether then pentane. The compound **5aA** was obtained as a yellow powder (880 mg, 72 %).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta = 13.56$  (bs, 1H), 11.14 (bs, 1H), 7.94 (d,  $^3J = 8.6$  Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.08 (d,  $^3J = 8.6$  Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.72 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.65 – 1.59 (m, 2H), 1.40 – 1.36 (m, 2H), 0.92 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta = 163.6, 162.2, 158.6, 158.3, 156.8, 155.7, 130.0, 124.9, 120.5, 120.0, 116.0, 113.7, 101.8, 98.6, 55.4, 29.2, 27.2, 21.6, 14.4, 13.6$ . HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ . Found : 381.1767  $[\text{M}+\text{H}]$ , calculated : 381.1809.

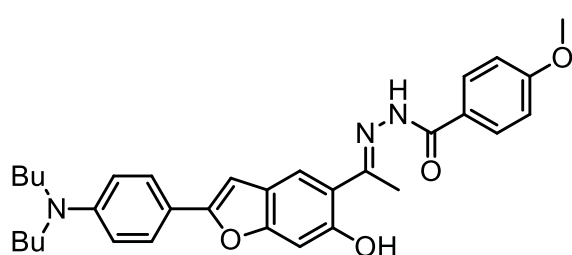
### Compound 5bA



A mixture of **3b** (720 mg, 2.71 mmol) and 4-methoxybenzohydrazide (450 mg, 2.71 mmol) was stirred in refluxing propanol (6 mL) and acetic acid (0.3 mL) overnight. After cooling, the suspension was centrifuged, washed several times with diethyl ether then pentane. The compound **5bA** was obtained as a yellow powder (720 mg, 64 %).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 12.97 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.80 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.95 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.73 – 3.67 (m, 2H), 3.61 – 3.55 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.53 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 163.1, 157.4, 154.1, 129.6, 129.4, 124.9, 120.4, 120.2, 116.4, 114.3, 105.9, 100.2, 72.1, 69.9, 65.8, 59.3, 55.6, 13.1. HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{N}_2$  found : 413.1707 [M+H], calculated : 413.1692.

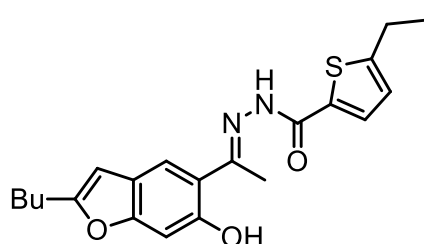
### Compound 5cA



A mixture of **3c** (500 mg, 1.31 mmol) and 4-methoxybenzohydrazide (217 mg, 1.31 mmol) was stirred in refluxing propanol (4 mL) and acetic acid (0.2 mL) overnight. After cooling, the suspension was centrifuged, washed several times with diethyl ether then pentane. The compound **5cA** was obtained as a yellow powder (430 mg, 62 %).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 12.93 (bs, 1H), 8.85 (bs, 1H), 7.80 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (d,  $^3J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.95 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 2H), 6.66 (d,  $^3J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.31 (t,  $^3J$  = 7.7 Hz, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.35 – 1.22 (m, 8H), 0.97 (t,  $^3J$  = 7.3 Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 163.0, 157.3, 156.9, 148.4, 129.4, 129.3, 126.2, 125.0, 122.5, 118.9, 117.5, 116.0, 114.3, 111.7, 99.9, 97.2, 55.7, 51.0, 29.7, 20.6, 14.2, 13.1. HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4$  found : 528.2839 [M+H]<sup>+</sup>, calculated : 528.2857.

## Compound 5aT

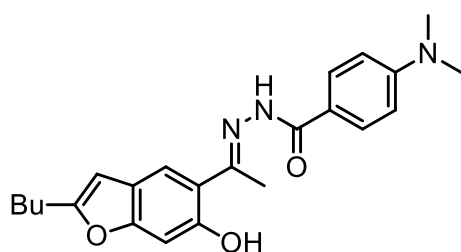


A mixture of **3a** (440 mg, 1.89 mmol) and 5-ethylthiophene-2-carbohydrazide (520 mg, 3.05 mmol) was stirred in refluxing propanol (3 mL) and acetic acid (0.2 mL) overnight. After cooling, the suspension was centrifuged, washed several times with diethyl ether then pentane. The compound **5aT** was

obtained as a yellow powder (490 mg, 58 %).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 13.36 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 7.87 (d,  $^3J$  = 3.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.01 – 6.97 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 2.88 (t,  $^3J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.71 (q,  $^3J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.69 – 1.62 (m, 2H), 1.38 – 1.35 (m, 2H), 1.29 (t,  $^3J$  = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (t,  $^3J$  = 7.5 Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 158.6, 156.8, 155.8, 153.8, 134.1, 130.3, 124.9, 120.6, 120.2, 101.8, 98.6; 29.2, 27.3, 21.7, 15.7, 14.7, 13.6. **HRMS** (ESI-TOF)  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$  found : 385.1580  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculated : 385.1580.

## Compound 5aD

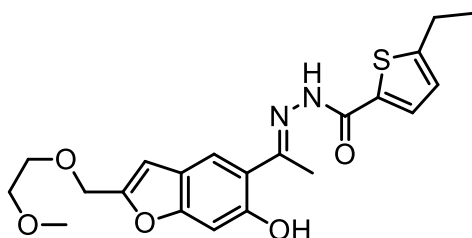


A mixture of **3a** (400 mg, 1.72 mmol) and 4-(dimethylamino)benzohydrazide (308 mg, 1.72 mmol) was stirred in refluxing propanol (3 mL) and acetic acid (0.2 mL) overnight. After cooling, the suspension was centrifuged, washed several times with diethyl ether then

pentane. The compound **5aD** was obtained as a yellow powder (380 mg, 53 %).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 12.88 (bs, 1H), 8.80 (bs, 1H), 7.76 (d,  $^3J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.69 (d,  $^3J$  = 8.9 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 3.04 (s, 6H), 2.71 (t,  $^3J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.73 – 1.67 (m, 2H), 1.45 – 1.58 (m, 2H), 0.95 (t,  $^3J$  = 7.4 Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 159.5, 157.6, 156.8, 153.2, 129.3, 121.3, 119.2, 118.9, 116.0, 111.3, 101.5, 99.8, 40.3, 29.9, 28.3, 22.5, 14.0, 13.0. **HRMS** (ESI-TOF)  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}_3$  found : 394.2119  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculated : 394.2125

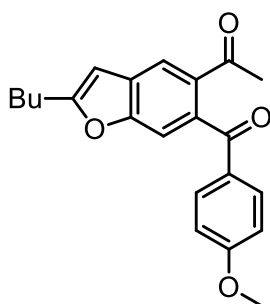
### Compound 5bT



A mixture of **3b** (250 mg, 0.72 mmol) and 5-ethylthiophene-2-carbohydrazide (390 mg, 0.72 mmol) was stirred in refluxing propanol (2 mL) and acetic acid (0.2 mL) overnight. After cooling, the suspension was centrifuged, washed several times with diethyl ether then pentane. The compound **5bT** was obtained as a yellow powder (440 mg, 72 %).

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 13.47 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.87 (d,  $^3J$  = 3.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.98 (d,  $^3J$  = 3.6 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.61 – 3.57 (m, 2H), 3.50 – 3.45 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.87 (q,  $^3J$  = 7.4 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.27 (t,  $^3J$  = 7.4 Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 158.8, 158.5, 157.6, 156.3, 154.0, 153.8, 134.0, 130.4, 125.0, 121.4, 119.8, 116.6, 105.9, 98.9, 71.2, 68.9, 64.5, 58.1, 23.1, 15.7, 14.7. HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{N}_2\text{S}$  found: 417.1479  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculated: 417.1476.

### Compound 6aA

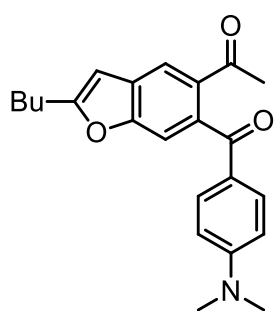


$\text{Pb}(\text{OAc})_4$  (320 mg, 0.72 mmol) was added in two portions to a solution of **5aA** (250 mg, 0.65 mmol) in anhydrous THF (20 mL). The mixture was stirred for 1 hour, filtered and the solvent was removed by rotary evaporation. Water was used to treat the residue then was extracted with DCM (3x). The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel. (DCM/cyclohexane 85 : 15) to give **6aA** (180 mg, 77 %) as a yellow oil.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.98 (s, 1H), 7.73 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.87 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.79 (t,  $^3J$  = 7.4 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.75 – 1.70 (m, 2H), 1.43 – 1.39 (m, 2H), 0.95 (t,  $^3J$  = 7.4 Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 198.5, 196.2, 163.3, 163.2, 155.7, 136.8, 133.5,

131.7, 130.7, 129.9, 122.2, 113.7, 111.2, 102.4, 55.5, 29.6, 28.2, 27.7, 22.3, 13.8. HRMS (ESI-TOF)  $C_{22}H_{22}O_4$ . Found : 351.1629 [M+H], calculated : 351.1591.

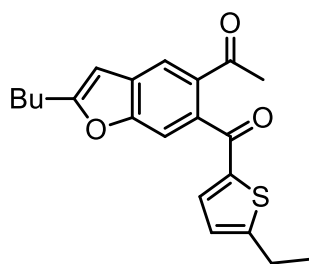
### Compound 6aD



$Pb(OAc)_4$  (430 mg, 0.98 mmol) was added in two portions to a solution of **5aD** (350 mg, 0.88 mmol) in anhydrous THF (20 mL). The mixture was stirred for 45 minutes, filtered and the solvent was removed by rotary evaporation. Water was used to treat the residue then was extracted with DCM (3x). The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel. (PE/DCM/AcOEt 45:45:10) to give **6aD** (211 mg, 69 %) as a brown oil.

$^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  = 7.96 (s, 1H), 7.70 (d,  $^3J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.62 (d,  $^3J$  = 8.9 Hz, 2H), 6.49 (d,  $^5J$  = 0.9 Hz, 1H), 3.05 (s, 6H), 2.81 (t,  $^3J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.78 – 1.73 (m, 2H), 1.45 – 1.39 (m, 2H), 0.97 (t,  $^3J$  = 7.4 Hz, 3H),  $^{13}C$  RMN (126 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  = 199.4, 195.9, 163.1, 155.7, 153.6, 137.4, 134.3, 132.2, 129.8, 125.6, 121.9, 111.5, 110.9, 102.5, 40.3, 29.8, 28.5, 28.4, 22.5, 13.9. HRMS (ESI-TOF)  $C_{23}H_{25}O_3N$  found : 364.1896 [M+H] $^+$ , calculated : 364.1907.

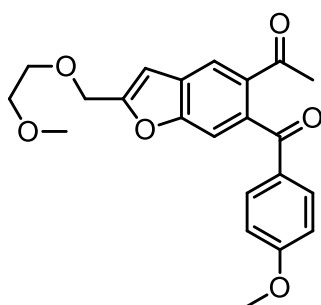
### Compound 6aT



$\text{Pb}(\text{OAc})_4$  (380 mg, 0.86 mmol) was added in two portions to a solution of **5aT** (300 mg, 0.77 mmol) in anhydrous THF (20 mL). The mixture was stirred for 1 hour, filtered and the solvent was removed by rotary evaporation. Water was used to treat the residue then was extracted with DCM (3x). The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel. (cyclohexane/AcOEt 80:20) to give **6aT** (230 mg, 84 %) as a yellow oil.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.94 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.18 (d,  $^3J$  = 3.8 Hz, 1H), 6.75 (d,  $^3J$  = 3.8 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 2.87 (q,  $^3J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.81 (t,  $^3J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.75 – 1.70 (m, 2H), 1.45 – 1.40 (m, 2H), 1.35 (t,  $^3J$  = 7.6 Hz, 3H), 0.94 (t,  $^3J$  = 7.6 Hz, 3H),  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 198.7, 189.1, 163.3, 158.0, 155.9, 142.1, 135.9, 134.8, 133.8, 130.3, 125.0, 122.1, 111.6, 102.5, 29.7, 28.4, 28.2, 24.3, 22.4, 15.6, 13.7. HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}$  found : 355.1360  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculated : 355.1362.

### Compound 6bT



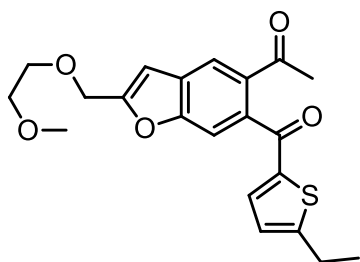
$\text{Pb}(\text{OAc})_4$  (650 mg, 1.47 mmol) was added in two portions to a solution of **5bA** (510 mg, 1.23 mmol) in anhydrous THF (20 mL). The mixture was stirred for 2 hours, and the solvent was removed by rotary evaporation. Water was used to treat the residue then was extracted with DCM (3x). The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel. (DCM/AcOEt 80:20) to give **6bA** (400 mg, 85 %) as a yellow oil.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 8.07 (s, 1H), 7.74 (d,  $^3J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 6.89 (d,  $^3J$  = 8.3 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 – 3.70 (m, 2H), 3.64 – 3.58 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$



NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 198.4, 196.1, 163.6, 157.9, 156.33, 138.3, 134.0, 131.9, 130.7, 129.0, 123.3, 113.9, 112.0, 106.1, 72.1, 70.3, 65.9, 59.4, 55.7, 27.9. HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_6$  found : 383.1489  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculated: 383.1477.

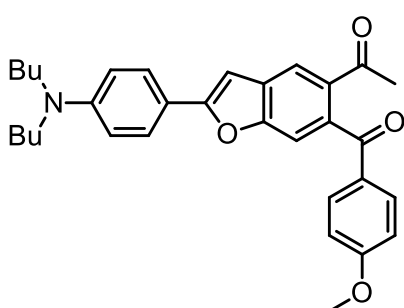
### Compound 6bT



$\text{Pb}(\text{OAc})_4$  (475 mg, 1.07 mmol) was added in two portions to a solution of **5bT** (410 mg, 0.98 mmol) in anhydrous THF (20 mL). The mixture was stirred for 2 hours, filtered and the solvent was removed by rotary evaporation. Water was used to treat the residue then was extracted with DCM (3x). The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel. (DCM/AcOEt 80:20) to give **6bT** (250 mg, 68 %) as a yellow oil.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 8.03 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.17 (d,  $^3J$  = 3.7 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.77 (d,  $^3J$  = 3.7 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.77 - 3.72 (m, 2H), 3.62 - 3.55 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.89 (q,  $^3J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.34 (t,  $^3J$  = 7.5 Hz, 3H),  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CHCl}_3$ ) :  $\delta$  = 198.7, 189.0, 158.3, 158.0, 156.0, 142.0, 137.2, 134.9, 134.4, 129.3, 125.1, 123.1, 112.2, 106.1, 72.1, 70.4, 65.9, 59.4, 28.4, 24.3, 15.7. HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{S}$  found: 387.1261  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculated: 387.1265.

### Compound 6cA

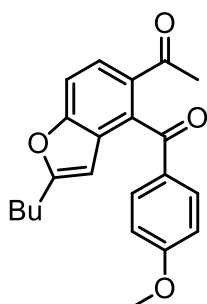


$\text{Pb}(\text{OAc})_4$  (325 mg, 0.73 mmol) was added in two portions to a solution of **5cA** (350 mg, 0.66 mmol) in anhydrous THF (20 mL). The mixture was stirred for 45 minutes, filtered and the solvent was removed by rotary evaporation. Water was used to

treat the residue then was extracted with DCM (3x). The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel. (DCM/PE/AcOEt 85:10:5) to give **6cA** (170 mg, 52 %) as a brown oil.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.98 (s, 1H), 7.78 (d,  $^3J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.70 (d,  $^3J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.91 (d,  $^3J$  = 8.9 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.69 (d,  $^3J$  = 8.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.81 (t,  $^3J$  = 7.7 Hz, 4H), 2.55 (s, 3H), 1.63 – 1.58 (m, 4H), 1.40 – 1.36 (m, 4H), 0.98 (t,  $^3J$  = 7.3 Hz, 6H),  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 199.0, 196.4, 163.5, 160.8, 155.6, 149.2, 136.4, 134.4, 132.0, 131.3, 131.0, 127.0, 121.8, 116.3, 113.9, 111.6, 111.5, 97.6, 55.7, 51.0, 29.6, 28.0, 20.5, 14.2. **HRMS** (ESI-TOF)  $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{O}_4\text{N}$  found: 498.2624  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculated : 498.2639

### Compound 6'aA

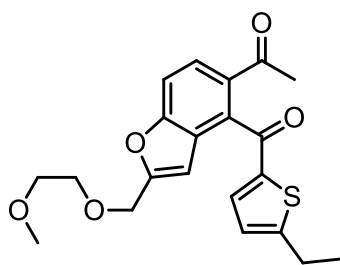


$\text{Pb}(\text{OAc})_4$  (390 mg, 0.87 mmol) was added in two portions to a solution of **5'aA** (300 mg, 0.78 mmol) in anhydrous THF (20 mL). The mixture was stirred for 2 hours, filtered and the solvent was removed by rotary evaporation. Water was used to treat the residue then was extracted with DCM (3x). The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel.

(DCM/cyclohexane 60:40) to give **6'aA** (250 mg, 92 %) as a transparent oil.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.83 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (d,  $^3J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.54 (dd,  $^3J$  = 8.6 Hz,  $^5J$  = 0.8 Hz, 1H), 6.91 (d,  $^3J$  = 8.9 Hz, 2H), 6.22 (d,  $^5J$  = 0.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.74 (t,  $^3J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.72 – 1.65 (m, 2H), 1.43 – 1.37 (m, 2H), 0.94 (t,  $^3J$  = 7.6 Hz, 3H),  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 197.7, 195.9, 163.4, 162.8, 156.9, 134.4, 131.4, 131.3, 130.7, 128.7, 125.3, 114.0, 111.1, 101.5, 55.7, 29.6, 28.3, 27.7, 22.4, 13.9. **HRMS** (ESI-TOF)  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_4$  found : 351.1591  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculated: 351.1595.

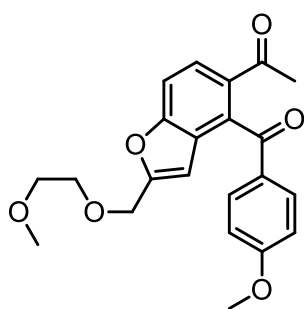
## Compound 6'bT



Pb(OAc)<sub>4</sub> (240 mg, 0.54 mmol) was added in two portions to a solution of 5'bT (195 mg, 0.46 mmol) in anhydrous THF (15 mL). The mixture was stirred for 1 hour, filtered and the solvent was removed by rotary evaporation. Water was used to treat the residue then was extracted with DCM (3x). The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel. (DCM/AcOEt 90:10) to give 6'bT (150 mg, 83%) as a oil.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.78 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, <sup>5</sup>J = 0.6 Hz, 1H), 6.96 (d, <sup>3</sup>J = 3.7 Hz, 1H), 6.65 (dt, <sup>3</sup>J = 3.7 Hz, <sup>4</sup>J = 0.9 Hz, 1H), 6.57 (d, <sup>5</sup>J = 0.6 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.65 – 3.60 (m, 2H), 3.54 – 3.49 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.81 (qd, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J = 0.9 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.26 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 3H), <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 197.5, 188.3, 158.0, 157.0, 156.9, 141.7, 134.3, 134.3, 131.5, 127.7, 126.1, 125.0, 112.0, 105.2, 71.8, 70.1, 65.6, 59.1, 27.8, 24.2, 15.4. HRMS (ESI-TOF) C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>S found : 409.1080 [M+Na]<sup>+</sup>, calculated : 409.1084.

## Compound 6'ba

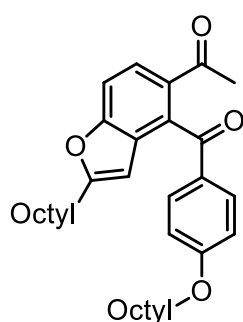


Pb(OAc)<sub>4</sub> (790 mg, 1.79 mmol) was added in two portions to a solution of 5'ba (620 mg, 1.50 mmol) in anhydrous THF (30 mL). The mixture was stirred for 2 hours, filtered and the solvent was removed by rotary evaporation. Water was used to treat the residue then was extracted with DCM (3x). The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel. (DCM/AcOEt 85:15) to give 6'ba (470 mg, 82%) as a oil.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.80 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 1H), 7.63 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 2H), 7.53 (dd, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, <sup>5</sup>J = 0.8 Hz, 1H), 6.81 (d, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, 2H), 6.44 (d, <sup>5</sup>J = 0.8 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.69 – 3.63

(m, 2H), 3.57 – 3.51 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.56 (s, 3H),  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 197.6, 195.4, 163.8, 157.3, 157.1, 135.5, 131.6, 131.5, 130.5, 127.8, 126.4, 114.1, 111.9, 105.3, 72.0, 70.2, 65.8, 59.3, 55.7, 27.8. HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_6$  found : 383.1489  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculated: 383.1472.

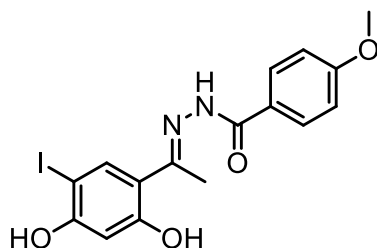
### Compound 6'a'A'



$\text{Pb}(\text{OAc})_4$  (421 mg, 0.95 mmol) was added in two portions to a solution of 5'a'A' (450 mg, 0.86 mmol) in anhydrous THF (30 mL). The mixture was stirred for 1 hour, filtered and the solvent was removed by rotary evaporation. Water was used to treat the residue then was extracted with DCM (3x). The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel (DCM/EP 70:30) to give 6'a'A' (415 mg, 96%) as a oil.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.80 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.71 (d,  $^3J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.51 (dd,  $^3J$  = 8.6 Hz,  $^5J$  = 0.9 Hz, 1H), 6.86 (d,  $^3J$  = 8.9 Hz, 1H), 6.20 (dd,  $^4J$  = 1.0 Hz,  $^5J$  = 0.9 Hz, 1H), 3.98 (t,  $^3J$  = 6.5 Hz, 2H), 2.73 (td,  $^3J$  = 6.8 Hz,  $^4J$  = 1.0 Hz, 2H), 1.80 – 1.74 (m, 2H), 1.70 – 1.64 (m, 2H), 1.46 – 1.21 (m, 20H), 0.89 – 0.84 (m, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 197.6, 195.7, 163.2, 162.6, 156.7, 134.3, 131.3, 131.2, 130.2, 128.5, 125.1, 114.3, 110.9, 101.3, 68.3, 31.8, 29.3, 29.3, 29.2, 29.1, 28.5, 27.5, 27.3, 26.0, 22.7, 22.7, 14.1. HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{O}_4$  found : 527.3110  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , calculated : 527.3132.

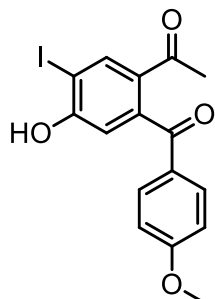
## Compound 7



A mixture of **2** (2.450 g, 8.78 mmol) and 4-methoxybenzohydrazide (1.460 g, 8.78 mmol) was stirred in refluxing propanol (7 mL) and acetic acid (0.3 mL) overnight. After cooling, the suspension was centrifuged, washed several times with diethyl ether then pentane. The compound **7** was obtained as a yellow powder (3.350 g, 90 %).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 13.65 (s, 1H), 11.08 (bs, 1H), 10.79 (bs, 1H), 7.91 (d,  $^3J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.06 (d,  $^3J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.40 (s, 3H),  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 164.1, 162.7, 161.2, 159.4, 157.4, 138.4, 130.5, 125.4, 114.9, 114.1, 103.6, 72.4, 55.9, 14.5. HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}_2\text{I}$  found : 427.0152  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculated : 427.0149

## Compound 8

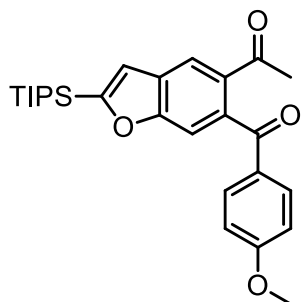


$\text{Pb}(\text{OAc})_4$  (1.720 g, 3.90 mmol) was added in three portions to a solution of **7** (1.500 g, 3.52 mmol) in anhydrous THF (30 mL). The mixture was stirred for 1 hour, filtered and the solvent was removed by rotary evaporation. Water was used to treat the residue then was extracted with DCM (3x). The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel.

(DCM/cyclohexane/AcOEt 50:40:10) to give **8** (1.030 g, 73 %) as a pink powder.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 8.21 (s, 1H), 7.73 (d,  $^3J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.91 (d,  $^3J$  = 8.9 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.50 (s, 3H),  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 195.5, 1950.0, 164.0, 158.8, 143.4, 140.8, 131.8, 130.9, 129.4, 114.6, 113.9, 85.1, 55.6, 26.9. HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{I}$  found : 396.9925  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculated : 396.9931

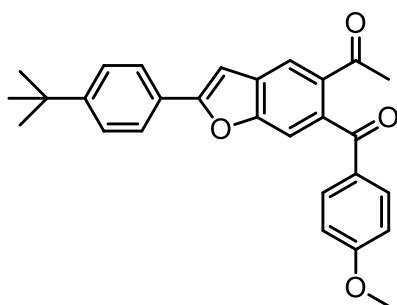
### Compound 6dA



The iodine derivative **8** (200 mg, 0.50 mmol), (triisopropylsilyl)acetylene (0.34 mL, 1.52 mmol) and  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (35 mg, 0.05 mmol) in THF/ $\text{Et}_3\text{N}$  (8/1 mL) were placed in a Schlenk tube. The solution was degassed with argon during 15 min, and  $\text{CuI}$  (10 mg, 0.05 mmol) was then added. The mixture was stirred at room temperature overnight. The residue was washed with water and extracted with  $\text{AcOEt}$  (3x). The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed by rotary evaporation. The product was purified by chromatography on silica gel ( $\text{DCM/PE/Et}_2\text{O}$ , 30:60:10) to give **6dA** as a brown oil (196 mg, 86 %).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.81 (s, 1H), 7.71 (d,  $^3J$  = 8.9 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.88 (d,  $^3J$  = 8.9 Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.17 (m, 21H),  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 195.8, 195.3, 163.6, 160.2, 144.3, 133.6, 131.5, 139.8, 139.6, 114.5, 113.8, 110.5, 101.6, 98.9, 55.5, 27.0, 18.7, 11.2. HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Si}$  found : 451.228  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculated : 451.2299.

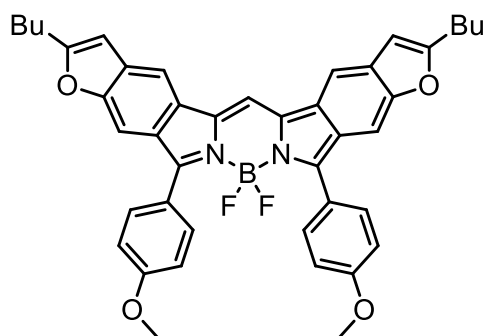
### Compound 6eA



The iodine derivative **8** (400 mg, 1.01 mmol), 4-tert-butylphenylacetylene (0.52 mL, 3.03 mmol) and  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (73 mg, 0.10 mmol) in THF/ $\text{Et}_3\text{N}$  (15/1.5 mL) were placed in a Schlenk tube. The solution was degassed with argon during 15 min, and  $\text{CuI}$  (19 mg, 0.10 mmol) was then added. The mixture was stirred at room temperature overnight. The residue was washed with water and extracted with  $\text{AcOEt}$  (3x). The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed by rotary evaporation. The product was purified by column chromatography on silica gel ( $\text{DCM/PE/Et}_2\text{O}$ , 30:60:10) to give **6eA** as a brown oil (340 mg, 80 %).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 8.07 (s, 1H), 7.82 (d,  $^3J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.78 (d,  $^3J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.51 (d,  $^3J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.91 (d,  $^3J$  = 8.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.37 (s, 9H),  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 198.5, 195.9, 163.4, 159.3, 155.7, 152.9, 137.5, 134.2, 131.8, 130.6, 130.2, 136.7, 126.0, 125.1, 122.5, 113.7, 111.7, 100.7, 55.5, 34.9, 31.2, 27.8. HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{O}_4$  found: 427.1886  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculated: 427.1904

### Compound 10aA

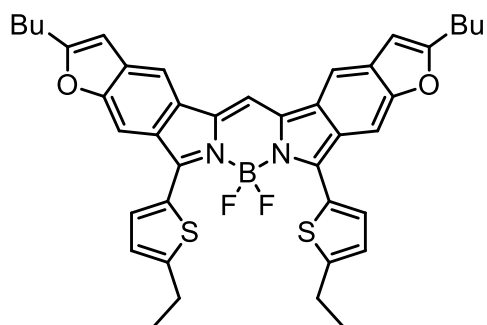


The compound 6aA (460 mg, 1.31 mmol) was dissolved in ethanol (45 mL) and acetic acid (20 mL). A 33 % aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{OH}$  (15 mL) was added dropwise and the mixture was stirred at 70 °C for 3 hours. The precipitate was centrifuged and washed with water then with a bit of cold ethanol. The powder was dried for several hours.

Without further purification, the residue was dissolved in anhydrous DCE (20 mL).  $N,N$ -diisopropylethylamine (0.4 mL) and boron trifluoride-diethyl etherate (0.5 mL) were successively added and the solution was stirred overnight. After cooling a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was added and allowed to vigorously stir for 1 hour. The organic extract was washed with water then evaporated by rotary evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel (DCM/cyclohexane 80:20) to give 10aA (150 mg, 32%) as a blue solid.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) :  $\delta$  = 7.98 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 4H), 7.70–7.65 (m, 5H), 6.78 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 4H), 6.26 (s, 2H), 3.24 (s, 6H), 2.52 (t,  $^3J$  = 7.4 Hz, 4H), 1.60 – 1.54 (m, 4H), 1.30 – 1.34 (m, 4H), 0.84 (t,  $^3J$  = 7.4 Hz, 6H).  $^{11}\text{B}$  NMR (128 MHz  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) :  $\delta$  = 2.80 (t,  $^1J$  = 32.1 Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) :  $\delta$  = 163.5, 160.5, 154.4, 132.9, 131.9, 128.2, 113.5, 108.8, 103.2, 102.1, 59.3, 29.3, 28.3, 22.2, 13.6. HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{43}\text{H}_{39}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_4$ . Found : 696.2914  $[\text{M}^+]$ , calculated : 696.2973. UV-Vis (DCM)  $\lambda$  nm ( $\epsilon$ ,  $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ): 700 (149500).

### Compound 10aT

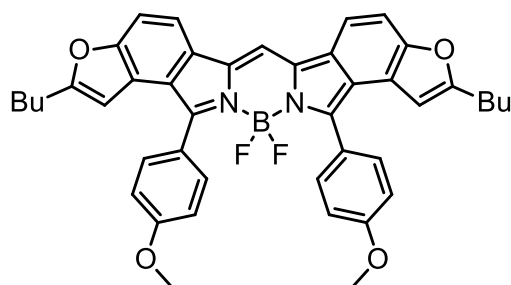


The compound **6aT** (190 mg, 0.53 mmol) was dissolved in ethanol (12 mL) and acetic acid (8 mL). A 33 % aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{OH}$  (6 mL) was added dropwise and the mixture was stirred at 70 °C for 3 hours. The precipitate was centrifuged and washed with water then with a bit of cold ethanol. The powder was dried for several hours.

Without further purification, the residue was dissolved in anhydrous DCE (10 mL).  $\text{N,N}$ -diisopropylethylamine (0.5 mL) and boron trifluoride-diethyl etherate (0.6 mL) were successively added and the solution was stirred overnight. After cooling a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was added and allowed to vigorously stir for 1 hour. The organic extract was washed with water then evaporated by rotary evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel (DCM/cyclohexane 70:30) to give **10aT** (15 mg, 8 %) as a blue solid.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) :  $\delta$  = 8.24 (d,  $^3J$  = 3.7 Hz, 2H), 7.87 (s, 2H), 7.64 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 6.71 (d,  $^3J$  = 3.7 Hz, 2H), 6.14 (s, 2H), 2.59 (q,  $^3J$  = 7.6 Hz, 4H) 2.52 (t,  $^3J$  = 7.6 Hz, 4H), 1.62-1.58 (m, 4H), 1.32-1.26 (m, 4H), 1.11 (t,  $^3J$  = 7.6 Hz, 6H), 0.85 (t,  $^3J$  = 7.6 Hz, 6H),  $^{11}\text{B NMR}$  (128 MHz  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) :  $\delta$  = 2.94 (t,  $^1J$  = 33.6 Hz).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) :  $\delta$  = 163.6, 155.1, 151.3, 133.3, 132.6, 131.4, 130.8, 128.8, 125.2, 10.8, 103.6, 102.4, 29.9, 28.9, 23.8, 22.7 16.1, 14.1. **HRMS (ESI-TOF)**  $\text{C}_{41}\text{H}_{39}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$  found : 704.2490  $[\text{M}]^+$ , calculated : 704.2516. **UV-Vis** (DCM)  $\lambda$  nm ( $\epsilon$ ,  $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ): 746 (144000).

### Compound 10'aA



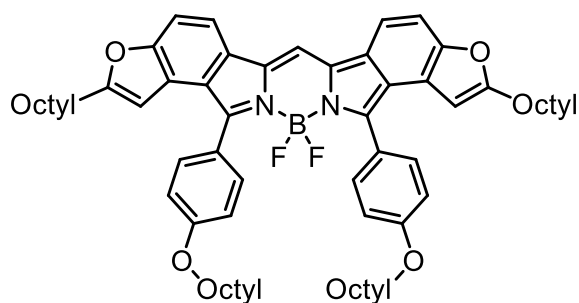
The compound **6'aA** (130 mg, 0.37 mmol) was dissolved in ethanol (10 mL) and acetic acid (6 mL). A 33 % aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{OH}$  (4.5 mL) was added dropwise and the mixture was stirred at 70 °C for 3 hours. The precipitate was centrifuged and washed with water then with a bit of cold ethanol. The powder was dried for several hours. Without further



purification, the residue was dissolved in anhydrous DCE (15 mL). N,N-diisopropylethylamine (0.4 mL) and boron trifluoride-diethyl etherate (0.4 mL) were successively added and the solution was stirred overnight. After cooling a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was added and allowed to vigorously stir for 1 hour. The organic extract was washed with water then evaporated by rotary evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel (DCM/cyclohexane 65:35) to give 10'aA (20 mg, 19 %) as a blue solid.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) :  $\delta$  = 8.07 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.60 (dd,  $^3J$  = 8.7 Hz,  $^5J$  = 0.7 Hz, 2H), 7.49 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 2H), 6.91 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 4H), 6.48 (d,  $^5J$  = 0.7 Hz, 2H), 3.31 (s, 6H), 2.55 (t,  $^3J$  = 7.6 Hz, 4H), 1.62 – 1.57 (m, 4H), 1.28 – 1.22 (m,  $^3J$  = 7.5 Hz, 4H), 0.85 (t,  $^3J$  = 7.4 Hz, 6H),  $^{11}\text{B}$  NMR (128 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) :  $\delta$  = 2.59 (t,  $^1J$  = 31.8 Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) :  $\delta$  = 161.4, 160.8, 154.2, 151.7, 132.9, 132.1, 129.5, 125.5, 124.5, 123.4, 114.9, 114.8, 114.5, 114.2, 102.5, 55.0, 30.6, 28.8, 22.9, 14.2, HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{43}\text{H}_{39}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_4$  found : 696.2973  $[\text{M}]^+$ , calculated : 696.3005. UV-Vis (DCM)  $\lambda$  nm ( $\epsilon$ ,  $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ): 686 (151000).

#### Compound 10'aA'



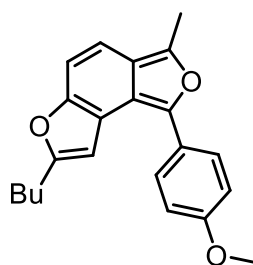
The compound 6'aA' (380 mg, 0.75 mmol) was dissolved in ethanol (15 mL) and acetic acid (12 mL). A 33 % aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{OH}$  (8 mL) was added dropwise and the mixture was stirred at 70 °C for 5 hours. The precipitate was centrifuged and washed with water then with a

bit of cold ethanol. The powder was dried for several hours. Without further purification, the residue was dissolved in anhydrous DCE (10 mL). N,N-diisopropylethylamine (0.4 mL) and boron trifluoride-diethyl etherate (0.3 mL) were successively added and the solution was stirred overnight. After cooling a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was added and allowed to vigorously stir for 1 hour. The organic extract was washed with water then evaporated

by rotary evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel (DCM/cyclohexane 60:40) to give 10'a'A' (80 mg, 21 %) as a blue solid.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) :  $\delta$  = 8.01 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 4H), 7.52 – 7.47 (m, 3H), 7.39 (d,  $^3J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 4H), 6.43 (s, 2H), 3.53 (t,  $^3J$  = 6.4 Hz, 4H), 2.49 (t,  $^3J$  = 7.6 Hz, 4H), 1.63– 1.50 (m, 8H), 1.36 – 1.14 (m, 40H), 0.95 – 0.86 (m, 12H).  $^{11}\text{B}$  NMR (160 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) :  $\delta$  = 2.62 (t,  $^1J$  = 31.7 Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) :  $\delta$  = 160.4, 160.1, 153.5, 151.0, 132.2, 131.4, 128.9, 124.6, 123.8, 123.7, 122.7, 114.3, 114.0, 113.7, 101.9, 67.5, 31.9, 31.9, 29.4, 29.4, 29.3, 29.3, 29.2, 29.2, 28.5, 27.9, 26.1, 22.8, 22.7, 14.0, 14.0. HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{65}\text{H}_{83}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_4$  found : 1004.6464  $[\text{M}]^+$ , calculated : 1004.6419 UV-Vis (DCM)  $\lambda$  nm ( $\epsilon$ ,  $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ): 686 (138000).

## Compound 15

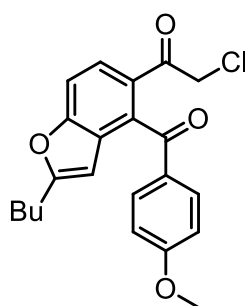


To a solution of 6'aA (40 mg, 0.11 mmol) in anhydrous DCE (30 mL) was added  $\text{FeCl}_3$  (45 mg, 0.29 mmol), then the solution was refluxed for 4 hours. After cooling the reaction was neutralized with water and extracted with DCM (3x). The organic layer was washed twice with water, dried over magnesium sulfate then the solvent was removed by rotary evaporation.

The residue was purified by column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 80:20) to obtain 15 as a yellow oil.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.64 (dd,  $^3J$  = 8.3,  $^5J$  = 0.9 Hz, 1H), 7.35 (d,  $^3J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.15 (d,  $^3J$  = 8.3 Hz, 1H), 6.96 (d,  $^5J$  = 0.9 Hz, 1H), 6.85 (d,  $^3J$  = 8.9 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.85 (t,  $^3J$  = 7.1 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.80 – 1.72 (m, 2H), 1.47 – 1.40 (m, 2H), 0.96 (t,  $^3J$  = 7.4 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 169.8, 164.3, 159.5, 155.3, 150.4, 133.0, 126.8, 126.4, 116.7, 116.4, 115.7, 113.9, 100.9, 87.9, 55.3, 29.6, 28.3, 27.4, 22.2, 13.8. MS (ESI-TOF)  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_3$  found : 373.14  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , calculated : 357.15

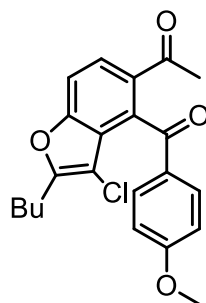
## Compound 16



$\text{FeCl}_3$  (960 mg, 5.92 mmol) was dissolved in anhydrous nitromethane (5 mL) and was added dropwise to a solution of **6'aA** (100 mg, 0.29 mmol) in anhydrous DCM (5 mL). The mixture was stirred for 5 hours then was neutralized with water and the organic layer was washed with brine. The organic extract was dried over magnesium sulfate then the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel (PE/AcOEt 80:20) to obtain **16** and **17** as a transparent oil.

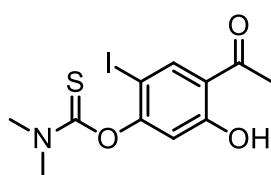
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.79 – 7.91 (m, 3H), 7.57 (dd,  $^3J$  = 8.6 Hz,  $^5J$  = 1.0 Hz, 1H), 6.91 (d,  $^3J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.21 (dd,  $^5J$  = 1.0 Hz,  $^4J$  = 0.9 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.75 (dt,  $^3J$  = 7.6 Hz,  $^4J$  = 0.9 Hz, 2H), 1.74 – 1.64 (m, 2H), 1.45 – 1.33 (m, 2H), 0.93 (t,  $^3J$  = 7.3 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 194.8, 191.4, 163.8, 163.0, 156.9, 134.9, 131.6, 130.0, 129.0, 128.5, 124.5, 113.9, 111.3, 101.4, 55.5, 46.3, 29.4, 28.1, 22.2, 13.7. HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClO}_4$  found : 385.1169  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculated : 385.1201.

## Compound 17



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.89 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.74 (d,  $^3J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.56 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 1H), 6.90 (d,  $^3J$  = 9.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.70 (t,  $^3J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.76 – 1.66 (m, 2H), 1.45 – 1.33 (m, 2H), 0.94 (t,  $^3J$  = 7.3 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 197.0, 194.5, 171.2, 163.3, 157.2, 155.3, 134.4, 131.7, 131.3, 130.9, 126.4, 124.7, 113.8, 111.5, 107.8, 55.4, 29.2, 27.6, 25.6, 22.2, 13.7. HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClO}_4$  found : 385.1168  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculated : 385.1201.

## Compound 18

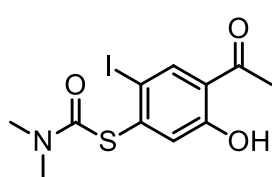


**2** (1.500 g, 5.39 mmol) and DABCO (910 mg, 8.11 mmol) were dissolved in anhydrous DMF (15 mL) then dimethylthiocarbamoyl chloride (1.003 g, 8.11 mmol) was added in four portions. The mixture was allowed to stir for 2.5 hours. The reaction was then neutralized by addition of water. The

suspension was filtered, washed with water and dried to afford **18** (1.861 g, 94 %) as a white solid.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 12.32 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.44 (2s, 6H), 2.62 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 202.7, 184.8, 163.6, 159.3, 140.9, 120.0, 114.7, 78.7, 43.5, 39.3, 26.8. HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NSO}_3$  found : 365.9659  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculated : 365.9655.

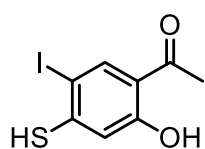
### Compound 19



**18** ( 1.760g, 4.81 mmol) was dissolved in NMP (25 mL) in a microwave reaction vessel. The mixture was heated by microwave irradiation at 170 °C for 30 minutes. After cooling to room temperature, the reaction mixture was poured into crushed ice then was filtered and washed with water. The product was then dried to afford **19** (1.660 g, 94 %) as a brown solid.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 12.04 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.09 (2s, 6H), 2.62 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 203.1, 164.1, 161.8, 143.4, 140.8, 127.0, 121.6, 93.0, 37.1, 26.8. HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NSO}_3$  found : 365.9657  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculated : 365.9655.

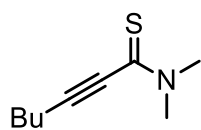
### Compound 20



KOH (253 mg, 4.51 mmol) was dissolved in methanol (20 mL) and the solution was degassed with argon for 20 minutes. **19** (200 mg, 0.55 mmol) was added and the mixture was refluxed for 1 hour under argon atmosphere. 1M HCl aqueous solution was added until the reaction reached pH 2-3 then the precipitate was centrifuged and washed with water. The residue was purified by column chromatography on silica gel (DCM/PE 40:60) to obtain **20** (136 mg, 84 %) as a white powder

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 12.44 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 2.81 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 202.4, 162.0, 149.2, 141.0, 119.2, 116.8, 83.0, 26.4. HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_8\text{H}_7\text{SO}_2$  found : 293.9193  $[\text{M}]^+$ , calculated : 293.9206.

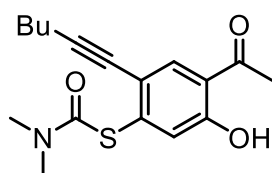
## Compound 22



The iodine derivative **18** (200 mg, 0.55 mmol), hexyne (0.21 mL, 1.65 mmol) and  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (40 mg, 0.05 mmol) in anhydrous THF/ $\text{Et}_3\text{N}$  (10/0.5 mL) were placed in a Schlenk tube. The solution was degassed with argon during 15 min, and  $\text{CuI}$  (11 mg, 0.05 mmol) was then added. The mixture was stirred at room temperature overnight. The residue was washed with water and extracted with  $\text{AcOEt}$  (3x). The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed by rotary evaporation. The product was purified by column chromatography on silica gel (PE/DCM, 60:40) to give **22** as a brown solid.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.51 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.45 (t,  $^3J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.63 – 1.51 (m, 2H), 1.50 – 1.38 (m, 2H), 0.92 (t,  $^3J$  = 7.2 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 178.7, 101.2, 79.3, 43.8, 41.1, 29.9, 22.1, 19.5, 13.5.

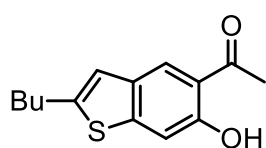
## Compound 23



The iodine derivative **19** (100 mg, 0.34 mmol), hexyne (0.1 mL, 0.83 mmol) and  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (21 mg, 0.03 mmol) in THF/ $\text{Et}_3\text{N}$  (10/1 mL) were placed in a Schlenk tube. The solution was degassed with argon during 15 min, and  $\text{CuI}$  (6 mg, 0.03 mmol) was then added. The mixture was stirred at room temperature overnight. The residue was washed with water and extracted with  $\text{AcOEt}$  (3x). The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed by rotary evaporation. The product was purified by column chromatography on silica gel (PE/ $\text{AcOEt}$ , 85:15) to give **23** (45 mg, 51 %) as a brown oil.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 12.16 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.43 (t,  $^3J$  = 6.9 Hz, 2H), 1.62 – 1.55 (m, 2H), 1.54 – 1.45 (m, 2H), 0.95 (t,  $^3J$  = 7.0 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 203.9, 164.7, 160.8, 140.3, 134.5, 125.5, 119.6, 119.6, 93.9, 77.9, 37.0, 30.7, 26.8, 21.9, 19.2, 13.7. HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$  found : 320.1246  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculated : 320.1281.

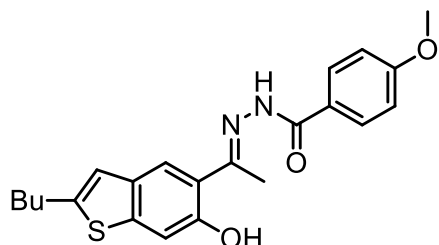
## Compound 21



KOH (140 mg, 2.5 mmol) was dissolved in methanol (8 mL) and the solution was degassed with argon for 20 minutes. **23** (94 mg, 0.31 mmol) was added and the mixture was refluxed for 1 hour under argon atmosphere. 1M HCl aqueous solution was added until the reaction reached pH 2-3 then the precipitate was centrifuged and washed with water. The residue was purified by column chromatography on silica gel (DCM/PE 50:50) to obtain **21** (22 mg, 30 %) as a yellow powder.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 12.08 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.90 (d,  $^4J$  = 1.0 Hz, 1H), 2.85 (td,  $^3J$  = 7.5 Hz,  $^4J$  = 1.0 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.76 – 1.64 (m, 2H), 1.45 – 1.36 (m, 2H), 0.96 (t,  $^3J$  = 7.4 Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 204.4, 158.1, 148.1, 145.6, 132.9, 124.9, 119.8, 118.0, 109.9, 32.9, 30.4, 26.7, 22.2, 13.8. HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{SO}_2$  found : 249.0934  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculated : 249.0944.

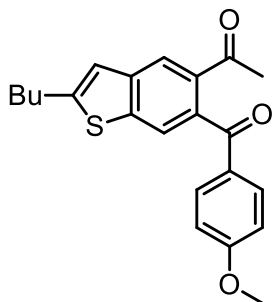
## Compound 24



A mixture of **21** (135 mg, 0.55 mmol) and 4-methoxybenzohydrazide (90 mg, 0.55 mmol) was stirred in refluxing propanol (3 mL) and acetic acid (0.2 mL) overnight. After cooling, the suspension was centrifuged, washed several times with diethyl ether then pentane. The compound **24** (100 mg, 46 %) was obtained as a yellow powder.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 8.98 (bs, 2H), 7.83 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.98 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 3H), 6.85 (d,  $^4J$  = 0.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.84 (td,  $^3J$  = 7.5,  $^4J$  = 0.9 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.75 – 1.66 (m, 2H), 1.48 – 1.37 (m, 2H), 0.95 (t,  $^3J$  = 7.4 Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 162.9, 151.7, 144.4, 143.1, 137.1, 132.8, 130.0, 124.7, 121.6, 119.7, 117.4, 114.2, 109.9, 100.9, 77.3, 77.0, 76.8, 55.5, 33.0, 30.4, 22.2, 13.8, 12.8. HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{SO}_3$  found : 419.1403  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , calculated : 419.1400.

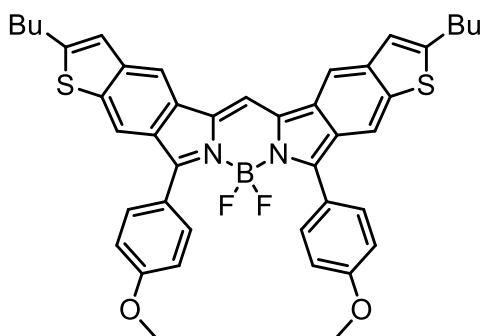
## Compound 25



$\text{Pb}(\text{OAc})_4$  (111 mg, 0.25 mmol) was added in two portions to a solution of **24** (87 mg, 0.22 mmol) in anhydrous THF (10 mL). The mixture was stirred for 1 hour and the solution was filtered and the solvent was removed by rotary evaporation. Water was used to treat the residue then was extracted with DCM (3x). The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel (DCM) to give **25** (78 mg, 96 %) as a yellow oil.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.13 (s, 1H), 7.78 – 7.72 (m, 3H), 7.14 (dd,  $^4J$  = 0.8 Hz,  $^5J$  = 0.9 Hz, 1H), 6.89 (d,  $^3J$  = 8.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.95 (td,  $^3J$  = 7.6 Hz,  $^4J$  = 0.8 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.81 – 1.71 (m, 2H), 1.48 – 1.40 (m, 2H), 0.97 (t,  $^3J$  = 7.4 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 198.7, 196.3, 163.4, 150.8, 142.4, 140.5, 135.6, 135.0, 131.7, 130.7, 123.8, 122.4, 120.7, 113.7, 55.5, 33.1, 30.6, 27.6, 22.2, 13.8. HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{SO}_3$  found : 389.1174  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , calculated : 389.1182.

## Compound 26

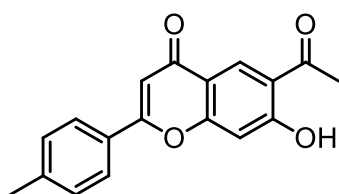


The compound **25** (67 mg, 0.18 mmol) was dissolved in ethanol (10 mL) and acetic acid (3 mL). A 33 % aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{OH}$  (2.2 mL) was added dropwise and the mixture was stirred at 80 °C for 4 hours. The precipitate was centrifuged and washed with water then with a little bit of cold ethanol. The powder was dried for several hours. Without further purification, the residue was dissolved in anhydrous DCE (5 mL).  $\text{N,N}$ -diisopropylethylamine (0.1 mL) and boron trifluoride-diethyl etherate (0.1 mL) were successively added and the solution was stirred overnight. After cooling a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was added and allowed to vigorously stir for 1 hour. The organic extract was washed

with water then evaporated by rotary evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel (DCM/cyclohexane 90:10) to give **26** as a black solid.

HRMS (ESI-TOF)  $C_{43}H_{39}S_2O_2N_2BF_2$  found : 728.2464  $[M+H]^+$ , calculated : 728.2516.

### Compound 27

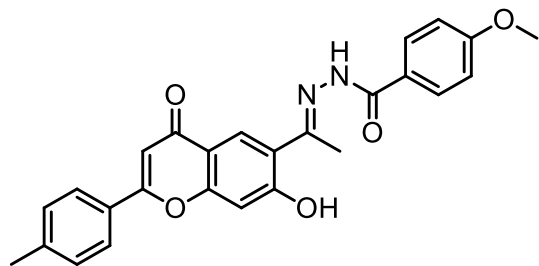


The iodine derivative **2** (1.000 g, 3.59 mmol), 4-methylphenylacetylene (0.9 mL, 7.18 mmol), DMAP (440 mg, 3.59 mmol) and  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (73 mg, 0.10 mmol) in anhydrous THF/ $Et_3N$  (25/2 mL) were placed in a two necked flask. The solution was degassed with CO during 15 min then was stirred at 60 °C overnight under CO atmosphere. The residue was washed with water and extracted with DCM (3x). The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed by rotary evaporation. The product was purified by column chromatography on silica gel (DCM/PE/AcOEt, 30:55:15) to give **27** (713 mg, 67 %) as a yellow solid.

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  = 12.68 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.83 (d,  $^3J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.36 (d,  $^3J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).  $^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  = 204.9, 177.4, 166.1, 163.9, 160.7, 142.7, 130.8, 127.9, 126.3, 118.5, 116.1, 106.6, 105.3, 104.8, 27.0, 21.6. HRMS (ESI-TOF)  $C_{18}H_{14}O_4$  found : 295.0968  $[M+H]^+$ , calculated : 295.0965.



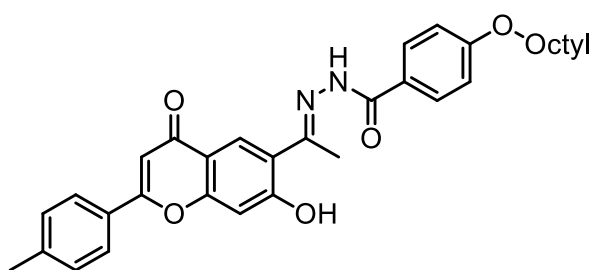
## Compound 28



A mixture of **27** (180 mg, 0.62 mmol) and 4-methoxybenzohydrazide (72 mg, 0.62 mmol) was stirred in refluxing propanol (3 mL) and acetic acid (0.2 mL) overnight. After cooling, the suspension was centrifuged, washed several times with diethyl ether then pentane. The compound **28** (205 mg, 75 %) was obtained as a yellow powder.

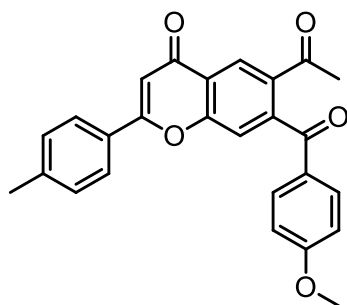
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 14.44 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.03 – 7.95 (m, 4H), 7.40 (d,  $^3J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (d,  $^3J$  = 8.9 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 176.7, 164.8, 162.8, 157.8, 142.5, 130.7, 130.2, 128.7, 126.7, 126.1, 119.3, 116.1, 114.2, 106.6, 105.0, 56.0, 21.5, 14.8. HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_2$  found : 443.1595  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculated : 443.1601.

## Compound 28'



A mixture of **27** (405 mg, 1.38 mmol) and 4-octyloxybenzohydrazide (364 mg, 1.38 mmol) was stirred in refluxing propanol (5 mL) and acetic acid (0.5 mL) overnight. After cooling, the suspension was centrifuged, washed several times with diethyl ether then pentane. The compound **28'** (603 mg, 81 %) was obtained as a yellow powder.

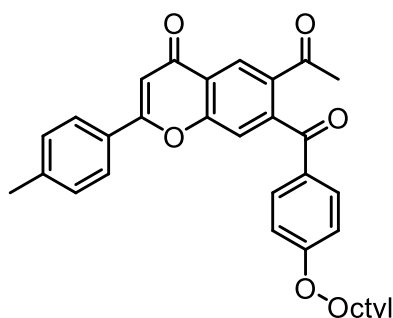
## Compound 29



Pb(OAc)<sub>4</sub> (177 mg, 0.40 mmol) was added in two portions to a solution of **28** (158 mg, 0.36 mmol) in anhydrous THF (15 mL). The mixture was stirred for 45 minutes, filtered and the solvent was removed by rotary evaporation. Water was used to treat the residue then was extracted with DCM (3x). The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel. (DCM/EP/AcOEt 60:20:20) to give **29** (132 mg, 89 %) as a yellow oil.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 8.77 (s, 1H), 7.81 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (d, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.34 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 2H), 6.92 (d, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).  
<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 196.5, 194.4, 164.5, 163.8, 157.8, 146.7, 143.1, 133.8, 131.6, 130.0, 129.5, 128.2, 128.1, 126.3, 123.6, 118.3, 114.0, 107.5, 55.6, 27.2, 21.6. HRMS (ESI-TOF) C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> found : 435.1210 [M+Na]<sup>+</sup>, calculated : 435.1203.

## Compound 29'

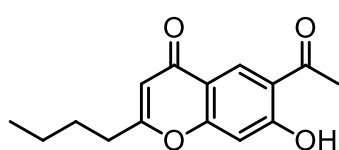


Pb(OAc)<sub>4</sub> (488 mg, 1.10 mmol) was added in two portion to a solution of **28'** (540 mg, 1.00 mmol) in anhydrous THF (40 mL). The mixture was stirred for 45 minutes, filtered and the solvent was removed by rotary evaporation. Water was used to treat the residue then was extracted with DCM (3x). The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was purified by chromatography on silica gel. (DCM/AcOEt 98:2) to give **29'** (475 mg, 93 %) as a yellow oil.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 8.77 (s, 1H), 7.81 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (d, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.34 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 2H), 6.90 (d, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.01 (t, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H),

2.45 (s, 3H), 1.84 – 1.74 (m, 2H), 1.49 – 1.40 (m, 2H), 1.39 – 1.25 (m, 8H), 0.88 (t,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 195.2, 194.4, 177.3, 165.2, 157.1, 148.2, 146.8, 143.3, 143.1, 133.8, 131.6, 130.0, 129.3, 128.2, 126.4, 124.0, 118.4, 114.4, 107.5, 68.4, 31.8, 29.3, 29.2, 29.1, 27.2, 26.0, 22.7, 21.6, 14.1$ . HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{O}_5$  found : 511.2471  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculated : 511.2479.

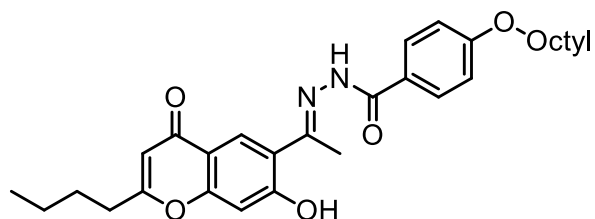
### Compound 30



The iodine derivative **2** (500 mg, 1.80 mmol), hexyne (0.62 mL, 5.38 mmol), DMAP (220 mg, 1.80 mmol) and  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (65 mg, 0.18 mmol) in anhydrous THF/ $\text{Et}_3\text{N}$  (10/1 mL) were placed in a two necked flask. The solution was degassed with CO during 15 min then was stirred at 60 °C overnight under CO atmosphere. The residue was washed with water and extracted with DCM (3x). The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed by rotary evaporation. The product was purified by column chromatography on silica gel (PE/AcOEt, 80:20) to give **30** (141 mg, 30 %) as a white solid.

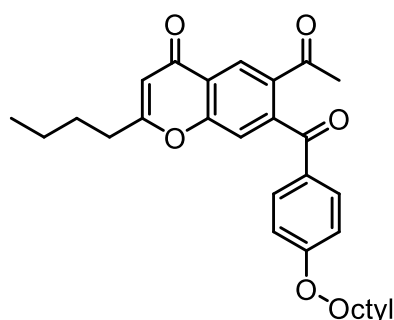
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 12.60$  (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.60 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 2H), 1.77 – 1.67 (m, 2H), 1.49 – 1.38 (m, 2H), 0.97 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 204.5, 177.3, 170.1, 165.9, 160.9, 130.9, 118.4, 116.5, 109.5, 105.1, 33.9, 28.7, 27.0, 22.1, 13.7$ . HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4$  found : 261.1109  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculated : 261.1121.

### Compound 31



A mixture of **30** (300 mg, 1.15 mmol) and 4-octyloxybenzohydrazide (305 mg, 1.15 mmol) was stirred in refluxing propanol (4 mL) and acetic acid (0.4 mL) overnight. After cooling, the suspension was centrifuged, washed several times with diethyl ether then pentane. It was washed with little cold ethanol when needed. The compound **31** (421 mg, 72 %) was obtained as a yellow powder.

### Compound 32

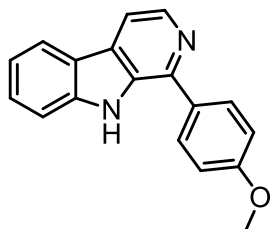


$\text{Pb}(\text{OAc})_4$  (400 mg, 0.90 mmol) was added in two portions to a solution of **31** (415 mg, 0.82 mmol) in anhydrous THF (15 mL). The mixture was stirred for 45 minutes and the solution was filtered and the solvent was removed by rotary evaporation. Water was used to treat the residue then it was extracted with DCM (3x). The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel. (DCM/EP 80:20) to give **32** (364 mg, 93 %) as a oil.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 8.72 (s, 1H), 7.69 (d,  $^3J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.89 (d,  $^3J$  = 8.9 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.00 (t,  $^3J$  = 6.6 Hz, 2H), 2.65 (t,  $^3J$  = 7.7 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.85 – 1.68 (m, 4H), 1.49 – 1.39 (m, 4H), 1.39 – 1.20 (m, 8H), 0.97 (t,  $^3J$  = 7.3 Hz, 3H), 0.88 (t,  $^3J$  = 7.2, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 196.5, 194.5, 177.1, 170.8, 163.5, 158.1, 146.6, 133.6, 131.5, 129.3, 128.2, 123.3, 118.2, 114.4, 110.6, 68.4, 34.0, 31.8, 29.3, 29.2, 29.1, 28.8, 27.2, 26.0, 22.7, 22.1, 14.1, 13.7. HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_5$  found : 478.2579  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculated : 478.2567.

## Chapitre III

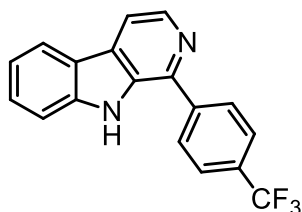
### Compound 1 <sup>[c]</sup>



Tryptamine (80 mg, 0.50 mmol) and 4-anisaldehyde (70  $\mu$ L, 0.55 mmol) were dissolved in NMP (3 mL), and the solution was degased with O<sub>2</sub> for 10 minutes and then heated at 140 °C for 24 hours under oxygen atmosphere. Upon cooling, water was added and the solution was extracted several times with AcOEt. The combined organic extract was washed with a saturated solution aqueous of sodium bicarbonate, dried over magnesium sulfate and the solvent was removed by rotary evaporation. The crude was purified by column chromatography on silica gel (EP/AcOEt 75:25) to obtain **1** (28 mg, 21 %) as a yellow powder.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 8.58 (bs, 1 H), 8.54 (d, <sup>3</sup>*J* = 5.3 Hz, 1H), 8.16 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.0 Hz, 1H), 7.97 – 7.85 (m, 3H), 7.62 – 7.45 (m, 2H), 7.32 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.8 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.0 Hz, 1H), 7.12 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.7 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H).

### Compound 2 <sup>[d]</sup>

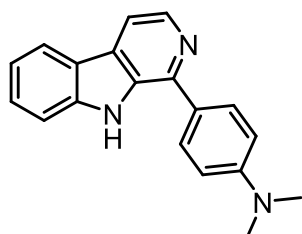


Tryptophane (408 mg, 2.01 mmol) and 4-(trifluoromethyl)benzaldehyde (0.55 mL, 4.02 mmol) were dissolved in DCE (5 mL), TFA (0.31 mL, 4.02 mmol) was added and the mixture was heated with microwave irradiation at 110 °C for 10 minutes. The solvent was removed by rotary evaporation, water was added and the solution was extracted with AcOEt (3x). The organic layer was dried with magnesium sulfate and the solvent was removed by rotary evaporation. The crude product was then dissolved in DMF (10 mL), the H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.22 mL, 0.20 mmol) and I<sub>2</sub> (50 mg, 0.20 mmol) were added and the mixture was heated at 100 °C for 1 hour. The reaction was neutralized with a saturated aqueous solution of sodium thiosulfate (5 mL), and extracted several times with AcOEt. The combined organic extract was washed several times with a saturated aqueous solution of sodium carbonate and was dried over magnesium sulfate. The

solvent was removed by rotary evaporation and the residue was purified by column chromatography on silica gel (DCM/EP 70:30) to give **2** (269 mg, 43 %) as a brown solid.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 8.60 (d,  $^3J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.49 (bs, 1H), 8.18 (dd,  $^3J$  = 8.0 Hz,  $^4J$  = 1.0 Hz, 1H), 8.10 (d,  $^3J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.99 (dd,  $^3J$  = 5.2 Hz,  $^5J$  = 1.0 Hz, 1H), 7.84 (d,  $^3J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.59 (ddd,  $^3J$  = 8.0 Hz,  $^3J$  = 7.0 Hz,  $^4J$  = 1.0 Hz, 1H), 7.52 (ddd,  $^3J$  = 8.0 Hz,  $^4J$  = 1.0 Hz,  $^5J$  = 1.0 Hz, 1H), 7.34 (ddd,  $^3J$  = 8.0 Hz,  $^3J$  = 7.0 Hz,  $^4J$  = 1.0 Hz, 1H).

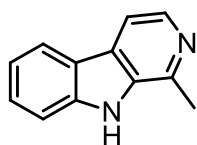
### Compound 3



Tryptophan (408 mg, 2.01 mmol) was suspended in DCM (5 mL), trifluoroacetic acid (0.5 mL) was added and the solution became limpid. 4-dimethylaminobenzaldehyde (596 mg, 4.02 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours. The solvent was removed by rotary evaporation, a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was then added. The mixture was filtered and washed several times with water, and was further dried with vacuum pump. After all water has been evaporated, the white solid was dissolved in anhydrous DMF (15 mL) and triethylamine (0.6 mL, 4.82 mmol). A solution of N-chlorosuccinimide (402 mg, 3.01 mmol) in DMF (15 mL) was added dropwise to the solution and stirred 2 hours. After completion, water (50 mL) was added and the mixture was extracted with AcOEt (5 X). The combined organic extract was washed several times with a saturated aqueous solution of sodium carbonate and was dried over magnesium sulfate. The solvent was removed by rotary evaporation and the residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/PE 45:55) to give **3** (83 mg, 15 %) as a red solid.

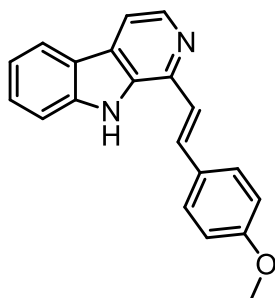
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 8.60 – 8.48 (m, 2H), 8.15 (d,  $^3J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.93 – 7.83 (m, 3H), 7.58 – 7.47 (m, 2H), 7.30 (ddd,  $^3J$  = 8.0 Hz,  $^3J$  = 6.7 Hz,  $^4J$  = 1.1 Hz, 1H), 6.91 (d,  $^3J$  = 8.8 Hz, 2H), 3.06 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 150.9, 140.5, 133.2, 129.7, 129.3, 129.1, 128.4, 122.5, 121.9, 121.7, 120.1, 112.7, 112.6, 112.5, 111.4, 40.4. HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3$  found : 288.1503  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculated : 288.1495.

## Compound 4



Tryptophan (5.000 g, 24.48 mmol) was suspended in DCM (40 mL), trifluoroacetic acid (4 mL) was added and the solution became limpid. Acetaldehyde (2.7 mL, 30.00 mmol) was added dropwise and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The solvent was removed by rotary evaporation, a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was then added. The mixture was filtered and washed several times with water, and was further dried with vacuum pump. After all water has been evaporated, the white solid was dissolved in anhydrous DMF (50 mL) and triethylamine (11.5 mL, 82.51 mmol). A solution of N-chlorosuccinimide (6.870 g, 51.45 mmol) in DMF (15 mL) was added dropwise to the solution and stirred 2 hours. After completion, water (200 mL) was added and the mixture was extracted with AcOEt (5 X). The combined organic extract was washed several times with a saturated aqueous solution of sodium carbonate and was dried over magnesium sulfate. The solvent was removed by rotary evaporation and the residue was purified by column chromatography on silica gel (DCM/AcOEt/EtOH 50:45:5) to give **4** (1.610 g, 36 %) as a brown solid.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 8.69 (bs, 1H), 8.36 (d,  $^3J$  = 5.4 Hz, 1H), 8.12 (d,  $^3J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (d,  $^3J$  = 5.4 Hz, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 2H), 7.32 (ddd,  $^3J$  = 7.8 Hz,  $^3J$  = 5.8 Hz,  $^4J$  = 1.4 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H).

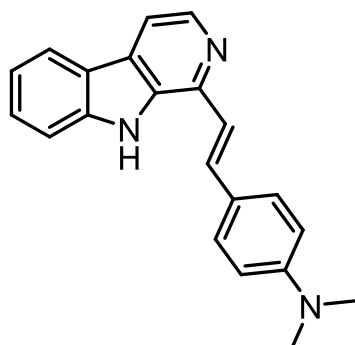
Compound 5a<sup>[e]</sup>

To a solution of **4** (100 mg, 0.55 mmol) and 4-methoxybenzaldehyde (224 mg, 1.65 mmol) in toluene was added piperidine (1 mL) and catalytic amount of pTsOH.H<sub>2</sub>O (1 to 5 mg). The flask was equipped with a Dean Strak apparatus and was then heated to 140 °C overnight in the dark. After cooling the reaction was treated with a saturated aqueous solution of sodium carbonate and extracted with DCM (3x). The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate then brine and the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was dissolved in EtOH, acidified with a 37% aqueous

solution of HCl, evaporated, and then dissolved in 0.5 M HCl solution and wash with DCM until DCM wash became colorless. The aqueous solution is then basified with a saturated aqueous solution of sodium carbonate and extracted three times with DCM. The combined DCM extracts were then evaporated with addition of ethanol. The product was then purified by two recrystallisation from DCM/cyclohexane to give **5a** as a yellow solid (140 mg, 84 %).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 8.61 (s, 1H), 8.51 (d,  $^3J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.16 (d,  $^3J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.91 – 7.81 (m, 2H), 7.65 – 7.55 (m, 4H), 7.43 (d,  $^3J$  = 15.9 Hz, 1H), 7.34 (ddd,  $^3J$  = 7.9 Hz,  $^3J$  = 5.8 Hz,  $^4J$  = 1.2, 1H), 6.95 (d,  $^3J$  = 8.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H).

### Compound **5b**

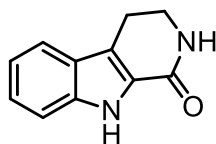


To a solution of Harman **4** (182 mg, 1.00 mmol) and 4-dimethylaminobenzaldehyde (448 mg, 3.00 mmol) in toluene (5 mL) was added piperidine (1 mL) and catalytic amount of pTsOH.H<sub>2</sub>O (1 to 5 mg). The flask was equipped with a Dean Strak apparatus and was then heated to 140 °C overnight in the dark. After cooling the reaction was treated with a saturated aqueous solution of sodium carbonate and extracted with DCM (3x). The

organic layer was washed a saturated aqueous solution of sodium carbonate then brine and the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was dissolved in EtOH, acidified with a 37% aqueous solution of HCl, evaporated, and then dissolved in 0.5 M HCl aqueous solution and wash with DCM until DCM wash became colorless. The aqueous solution is then basified with a saturated aqueous solution of sodium carbonate and extracted with DCM (3x). The combined DCM extracts were then evaporated with addition of ethanol. The product was then purified by two recrystallizations from DCM/cyclohexane to give **5b** (70 mg, 22 %) as a red solid.

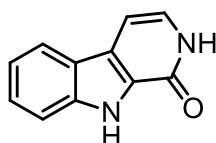
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 8.93 (bs, 1H), 8.51 (d,  $^3J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.16 (d,  $^3J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.86 – 7.80 (m, 2H), 7.63 – 7.49 (m, 4H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 6.67 (d,  $^3J$  = 8.4 Hz, 2H), 2.99 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 150.6, 140.9, 140.2, 139.4, 133.7, 133.6, 129.5, 128.4, 128.3, 124.9, 122.1, 121.8, 120.2, 118.3, 112.8, 112.2, 111.6, 40.3. HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3$  found : 314.1645  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculated : 314.1652.



Compound 6 <sup>[f]</sup>

Trypatmine (3.000 g, 18.72 mmol) was suspended in anhydrous toluene (250 mL) and heated at 80 °C until complete dissolution. The solution was degased with argon until it reached room temperature. First triethylamine (6.3 mL, 45.20 mmol) was added, then a solution of diphosgene (1.4 mL, 11.25 mmol) in anhydrous toluene (15 mL) over 5 minutes and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. 47 % aqueous HBr solution (4.3 mL, 39.64 mmol) was rapidly added and the reaction was refluxed 1 hour. The mixture was then cooled to 0 °C with an ice bath and hydrolyzed with water. The resulting solution was extracted with DCM and washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate. The organic layer was dried with magnesium sulfate and the solvent was removed by rotary evaporation. The product was purified by recrystallization from warm AcOEt to obtain 6 (1.36 g, 39 %) as a white powder.

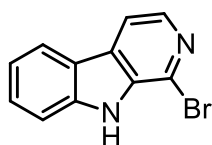
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 9.64 (bs, 1H), 7.60 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.1 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.1 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.0 Hz, 1H), 7.31 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 8.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.1 Hz, 1H), 7.15 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 8.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.1 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.75 - 3.69 (m, 2H), 3.07 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, 2H).

Compound 7 <sup>[f]</sup>

a solution of 6 (1.090 g, 5.85 mmol) in 1,4-dioxane (60 mL), cooled to approximately 10 °C with a water bath was degased with argon for 15 minutes. A second solution of DDQ (1.600 g, 7.02 mmol) in 1,4-dioxane (60 mL), cooled to approximately 10 °C with a water bath was degased with argon for 15 mn and then added dropwise to the first one. The mixture was stirred at room temperature for another 30 min, extracted with AcOEt (3x) and washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate. The organic layer was dried with magnesium sulfate and the solvent was removed by rotary evaporation to obtain 7 (1.15 g, quant) as a brown powder.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 11.97 (s, 1H), 11.44 (bs, 1H), 8.08 (d,  $^3J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d,  $^3J$  = 6.7 Hz, 1H), 7.46 (ddd,  $^3J$  = 8.2 Hz,  $^3J$  = 6.9 Hz,  $^4J$  = 1.2 Hz, 1H), 7.23 (ddd,  $^3J$  = 8.2 Hz,  $^3J$  = 6.9 Hz,  $^4J$  = 1.2 Hz, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 1H), 7.04 (d,  $^3J$  = 6.7 Hz, 1H).

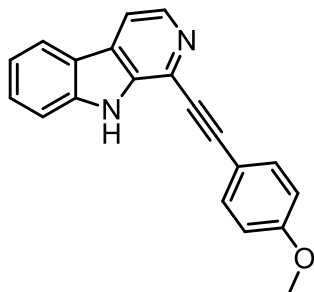
### Compound 8 [g]



To a solution of 7 (200 mg, 1.09 mmol) in anisole (3 mL),  $\text{POBr}_3$  (2.170 g 7.60 mmol) was added and the reaction was heated at 130 °C overnight. Upon cooling, the reaction mixture was slowly poured into a saturated aqueous solution of sodium carbonate and extracted with AcOEt (3x). The organic layer was dried with magnesium sulfate and the solvent was removed by rotary evaporation. The product was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/DCM/EP 10:30:60) to obtain 8 (159 mg, 59 %) as a white powder.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 8.40 (bs, 1H), 8.24 (d,  $^3J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (dd,  $^3J$  = 8.0 Hz,  $^4J$  = 1.1 Hz, 1H), 7.93 (dd,  $^3J$  = 5.2 Hz,  $^5J$  = 0.8 Hz, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 2H), 7.34 (ddd,  $^3J$  = 8.0 Hz,  $^3J$  = 6.3 Hz,  $^4J$  = 1.1 Hz, 1H).

### Compound 9a

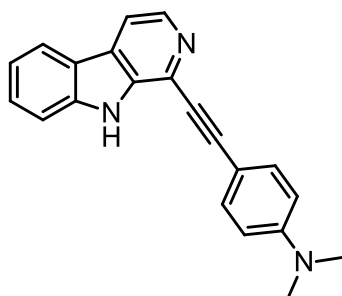


The bromine derivative 8 (40 mg, 0.16 mmol), 4-ethynylanisole (63 mg, 0.48 mmol) and  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (12 mg, 0.02 mmol) in THF/ $\text{Et}_3\text{N}$  (5/0.5 mL) were placed in a Schlenk tube. The solution was degassed with argon for 15 min, and CuI (5 mg, 0.02 mmol) was then added. The mixture was stirred at room temperature overnight. The residue was washed with a saturated aqueous solution of sodium carbonate and extracted with DCM (3x). The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed by rotary evaporation. The product was purified twice by column chromatography on

silica gel (AcOEt/DCM/EP/Et<sub>3</sub>N, 10:30:60:1) then (AcOEt/toluene/PE/Et<sub>3</sub>N 20:50:30:1) to give **9a** (48 mg, 99 %) as a yellow solid.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 8.73 (bs, 1H), 8.49 (d, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, 1H), 8.13 (d, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 1H), 7.91 (d, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, 1H), 7.65 – 7.54 (m, 4H), 7.38– 7.28 (m, 1H), 6.90 (d, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 160.2, 140.2, 139.8, 133.6, 129.1, 128.8, 128.3, 127.3, 125.3, 122.0, 121.9, 120.4, 114.4, 114.1, 111.8, 94.5, 84.1, 55.4. HRMS (ESI-TOF) C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O found : 299.1165 [M+H]<sup>+</sup>, calculated : 299.1179.

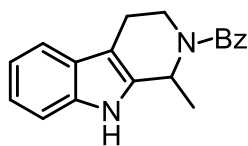
### Compound 9b



The bromine derivative **8** (60 mg, 0.24 mmol), 4-ethynyldimethylaniline (70 mg, 0.48 mmol) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mg, 0.02 mmol) in THF/Et<sub>3</sub>N (5/0.5 mL) were placed in a Schlenk tube. The solution was degassed with argon for 15 min, and CuI (12 mg, 0.02 mmol) was then added. The mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours. The residue was washed with a saturated aqueous solution of sodium carbonate and extracted with DCM (3x). The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed by rotary evaporation. The product was purified twice by column chromatography on silica gel (AcOEt/DCM/PE, 20:30:50) then (DCM/Et<sub>3</sub>N/PE 30:5:65) to give **9b** (60 mg, 80 %) as a yellow solid.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 8.59 (bs, 1H), 8.47 (d, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, 1H), 8.13 (dd, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J = 0.9 Hz, 1H), 7.88 (dd, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, <sup>5</sup>J = 0.7 Hz, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 4H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 6.69 (d, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, 2H), 3.03 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 150.65, 139.97, 139.91, 136.98, 133.30, 128.66, 128.54, 127.96, 122.02, 120.40, 113.92, 111.77, 111.69, 108.63, 96.19, 83.51, 40.18. HRMS (ESI-TOF) C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub> found : 312.1484 [M+H]<sup>+</sup>, calculated : 312.1495.

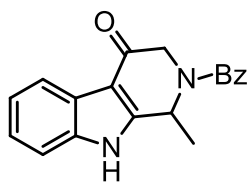
### Compound 10 <sup>[h]</sup>



To a solution of tryptamine (2.00 g, 12.48 mmol) in DCM (30 mL) and TFA (3 mL), acetaldehyde (2.7 mL, 49.92 mmol) was added dropwise. The reaction was stirred for 1.5 hours. After the solvent was removed by rotary evaporation, a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was added and the solution was extracted with AcOEt (3x). The organic layer was dried with magnesium sulfate and the solvent was removed by rotary evaporation. The crude product was dissolved in benzene (20 mL) with pyridine (3.0 mL, 37.44 mmol). Benzyl chloride (2.2 mL, 18.75 mmol) was then added dropwise and the mixture was allowed to stir overnight. The solvent was removed by rotary evaporation, a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was added and the solution was extracted with DCM (3x). The organic layer was further washed with a 0.1 M HCl aqueous solution, dried with magnesium sulfate and the solvent was removed by rotary evaporation. The crude was purified by column chromatography on silica gel (DCM/AcOEt/PE 50:20:30) to give 10 (1.580 g, 44 %) as a yellow solid.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 8.14 (bs, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 6H), 7.33 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 – 7.08 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.01 - 3.82 (m, 1H), 3.54 - 3.36 (m, 1H), 2.97 – 2.62 (m, 2H) 1.61 (s, 3H).

### Compound 11 <sup>[h]</sup>

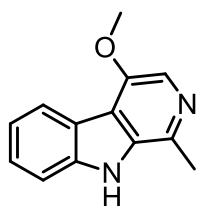


Compound 10 (1.50 g, 5.13 mmol) and DDQ (5.82 g, 25.65 mmol) were mixed together until a uniform color was observed. The powders were cooled on a dry ice/acetone bath and a solution of THF/H<sub>2</sub>O (9:1, 45 mL) was added slowly over 20 minutes. The reaction was stirred at -78 °C for 1 h, and then allowed to stir at room temperature overnight. The solvent was removed by rotary evaporation. The residue was neutralized with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and extracted with CHCl<sub>3</sub> (3x). The combined organic phases were washed with brine, dried over magnesium sulfate and the solvent was removed by rotary evaporation. The crude was purified by

column chromatography on silica gel (DCM/AcOEt/PE 50:25:25) to give **11** (0.97 g, 62 %) as a white solid.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 10.17 (s, 1H), 8.17 (d,  $^3J$  = 6.4 Hz, 1H), 7.61 – 7.42 (m, 5H), 7.35 – 7.25 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 4.44 (d,  $^3J$  = 17.5 Hz, 1H), 4.21 (d,  $^3J$  = 17.5 Hz, 1H), 1.75 (d,  $^3J$  = 6.9 Hz, 3H).

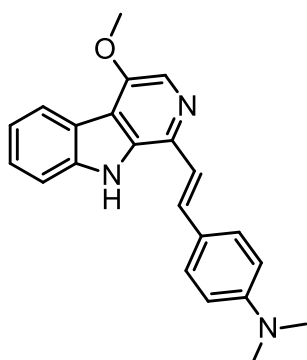
### Compound **12** <sup>[h]</sup>



A solution of p-toluenesulfonic acid monohydrate (350 mg, 1.83 mmol) in benzene (70 ml) was heated with a Dean Stark apparatus under argon for 2 hours. Upon cooling 2,2-dimethoxypropane (0.5 mL, 4.06 mmol) was added, followed by **11** (400 mg, 1.31 mmol), and the resulting mixture was stirred for 45 minutes. P-chloranil (676 mg, 2.75 mmol) was added in one portion and the solution was stirred overnight. The solvent was removed by rotary evaporation. The residue was neutralized with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and extracted with  $\text{CHCl}_3$  (3x). The combined organic phases were washed with brine, dried over magnesium sulfate and the solvent was removed by rotary evaporation. The crude was purified by chromatography on silica gel (DCM/MeOH 95:5) to obtain **12** (190 mg, 68 %) as a white solid.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 9.04 (bs, 1H), 8.33 (dd,  $^3J$  = 7.9 Hz,  $^4J$  = 1.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 – 7.43 (m, 2H), 7.34 – 7.26 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.76 (s, 3H).

### Compound **13**

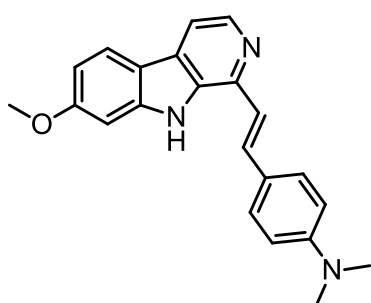


To a solution of **12** (78 mg, 0.37 mmol) and 4-dimethylaminobenzaldehyde (165 mg, 1.11 mmol) in toluene (5 mL) was added piperidine (1 mL) and catalytic amount of pTsOH.H<sub>2</sub>O (1 to 5 mg). The flask was equipped with a Dean Stark apparatus and was then heated to 140 °C overnight in the dark. After cooling the reaction

mixture was treated with a saturated aqueous solution of sodium carbonate and extracted with DCM (3x). The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate then brine and the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was dissolved in EtOH, acidified with a 37% aqueous solution of HCl, evaporated, and then dissolved in a 0.5 M HCl aqueous solution and wash with DCM until DCM wash became colorless. The aqueous solution is then basified with a saturated aqueous solution of sodium carbonate and extracted with DCM (3x). The combined DCM extract was then evaporated with addition of ethanol. The product was then purified by recrystallization from DCM/cyclohexane then DCM/EtOH to give **13** (20 mg, 16 %) as a red solid.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 8.67 (s, 1H), 8.35 (d,  $^3J$  = 7.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.63 (d,  $^3J$  = 15.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 4H), 7.33 (d,  $^3J$  = 6.3 Hz, 1H), 6.75 (d,  $^3J$  = 8.4 Hz, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.02 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 160.6, 150.7, 150.2, 131.3, 130.8, 128.0, 127.1, 125.3, 124.1, 123.8, 121.6, 121.3, 120.2, 118.7, 117.9, 112.3, 111.6, 56.1, 30.9. HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$  found : 344.1749  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculated : 344.1757.

#### Compound 14



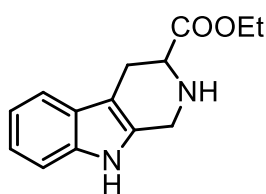
To a solution of Harmine (106 mg, 0.50 mmol) and p-dimethylaminobenzaldehyde (224 mg, 1.50 mmol) in toluene (5 mL) was added piperidine (1 mL) and catalytic amount of pTsOH.H<sub>2</sub>O (1 to 5 mg). The flask was equipped with a Dean Stark apparatus and was then heated to 140 °C overnight in the dark. After cooling the reaction was treated with a saturated aqueous

solution of sodium carbonate and extracted with DCM (3x). The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate then brine and the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was dissolved in EtOH, acidified with a 37% aqueous solution of HCl, evaporated, and then dissolved in a 0.5 M HCl aqueous solution and wash with DCM until DCM wash became colorless. The aqueous solution is then basified with a saturated aqueous

solution of sodium carbonate and extracted with DCM (3x). The combined DCM extracts were then evaporated with addition of ethanol. The product was then purified by recrystallization from DCM/cyclohexane then DCM/EtOH to give **14** (50 mg, 29 %) as a red solid.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 8.66 (s, 1H), 8.43 (d,  $^3J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.77 (d,  $^3J$  = 15.8 Hz, 1H), 7.70 (d,  $^3J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.49 (d,  $^3J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.29 (d,  $^3J$  = 15.8 Hz, 1H), 7.01 (d,  $^4J$  = 2.1 Hz, 1H), 6.91 (dd,  $^3J$  = 8.6 Hz,  $^4J$  = 2.1 Hz, 1H), 6.68 (d,  $^3J$  = 8.8 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.99 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 160.9, 150.6, 141.8, 140.2, 139.6, 133.6, 133.4, 129.7, 128.3, 125.0, 122.6, 118.4, 115.9, 112.2, 112.1, 109.6, 94.9, 58.5, 40.3. HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$  found : 344.1744  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculated : 344.1757.

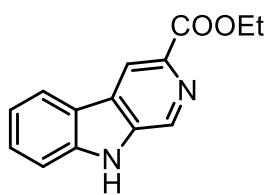
### Compound **15a** <sup>[j]</sup>



To a solution of tryptophan (10.000 g, 48.97 mmol) in 0.4 M NaOH (120 mL), formaldehyde (37% in water, 5.6 mL, 68.56 mmol) was added and the mixture was heated at 38 °C for 24 hours then at reflux for 3 hours. Upon cooling, the reaction mixture was acidified with AcOH until reaching a pH of 2-3. The mixture was filtered and washed with water. The white gel obtained was then dissolved in anhydrous ethanol (150 mL), then  $\text{SOCl}_2$  (15.1 mL, 208 mmol) was slowly added and the reaction was heated at reflux for 5 hours. The solvent was removed by rotary evaporation. A saturated aqueous solution of sodium carbonate was added and the solution was extracted with AcOEt (3x). The organic layer was further washed brine, dried with magnesium sulfate and the solvent was removed by rotary evaporation to give **15a** (7.208 g, 60 %) as a white solid.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.76 (bs, 1H), 7.49 (d,  $^3J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (d,  $^3J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.20 – 7.07 (m, 2H), 4.26 (qd,  $^3J$  = 7.1 Hz,  $J$  = 1.3 Hz, 2H), 4.19 – 4.07 (m, 2H), 3.84 – 3.68 (m, 1H), 3.14 (dd,  $^3J$  = 15.3 Hz,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 2.97 – 2.83 (m, 1H), 1.33 (t,  $^3J$  = 7.1 Hz, 3H).

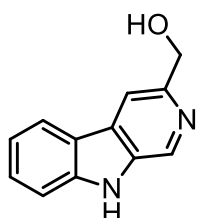
### Compound 16a <sup>[j]</sup>



To a solution of **15a** (17.208 g, 29.50 mmol) in xylene, sulfur (2.840 g, 88.50 mmol) is added and the mixture was heated at 140 °C for 24 hours. The reaction was then cooled to 0 °C and filtered, washed with PE and purified by column chromatography on silica gel (AcOEt 100) to obtain **16a** (3.050 g, 42 %) as a yellow powder.

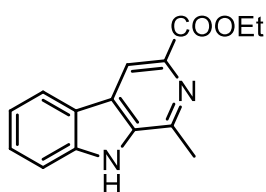
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.96 (s, 1H), 9.13 (d, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, 1H), 8.92 (d, <sup>5</sup>J = 0.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, <sup>5</sup>J = 1.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, 1H), 7.61 (ddd, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, 1H), 7.37 (ddd, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, 1H), 4.56 (q, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2H), 1.49 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 3H).

### Compound 17a



To a solution of **16a** (980 mg, 4.08 mmol) in anhydrous THF (100 mL) at 0 °C, LiAlH<sub>4</sub> (333 mg, 8.77 mmol) was added in five portion, the solution was then allowed to warm to room temperature and was stirred for 3 hours. Water was slowly added to hydrolyse excess of LiAlH<sub>4</sub>, MeOH was added and after 1 hour the solution was filtered to obtain **17a** (976 mg, quant) as a grey powder.

### Compound 16b <sup>[i]</sup>



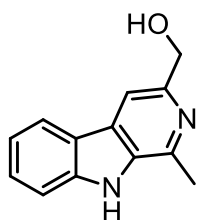
Tryptophan (7.000 g, 34.28 mmol) was suspended in DCM (100 mL), trifluoroacetic acid (10 mL) was added and the solution became limpid. Acetaldehyde (7.5 mL, 137.10 mmol) was added dropwise and the mixture



was stirred at room temperature for 2 hours. The solvent was removed by rotary evaporation. A saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was added. The mixture was filtered and the solid was washed several times with water, and was further dried with the vacuum of the pump. Then the white solid was dissolved in anhydrous ethanol (200 mL)  $\text{SOCl}_2$  (12.3 mL, 171.00 mmol) was added slowly and the reaction was heated at reflux for 5 hours. The solvent was removed by rotary evaporation. A saturated aqueous solution of sodium carbonate was added and the solution was extracted with AcOEt (3x). The organic layer was further washed with brine, dried with magnesium sulfate and the solvent was removed by rotary evaporation. The crude product was then dissolved in anhydrous THF (100 mL), then  $\text{KMnO}_4$  (13.580 g, 86.0 mmol) was added and the suspension was stirred overnight. The reaction mixture was filtered, the solid washed several times with THF, the combined THF extracts were evaporated by rotary evaporation. The product was purified by chromatography on silica gel (PE/DCM/EtOH 50:45:5) to obtain **16b** (4.950 g, 57 %) as a white solid.

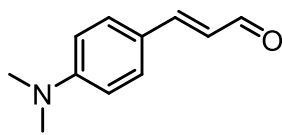
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 9.43 (bs, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.18 (d,  $^3J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 2H), 7.34 (ddd,  $^3J$  = 8.1 Hz,  $^3J$  = 5.0 Hz,  $J$  = 3.1 Hz, 1H), 4.50 (q,  $^3J$  = 7.1 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.42 (t,  $^3J$  = 7.1 Hz, 3H).

### Compound 17b



To a solution of **16b** (1.500 g, 5.89 mmol) in anhydrous THF (100 mL) at 0 °C,  $\text{LiAlH}_4$  (480 mg, 12.66 mmol) was added in five portions. The solution was then allowed to warm to room temperature and was stirred for 3 hours. Water was slowly added to hydrolyze the excess of  $\text{LiAlH}_4$ , MeOH was added and after 1 hour the solution was filtered to obtain **17b** (1.25 g, quant) as a grey powder.

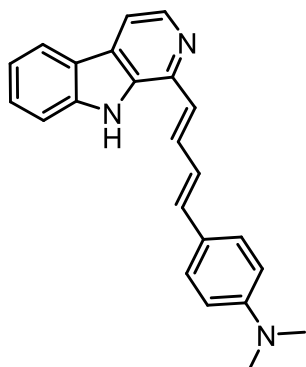
### Compound 18



To a solution 4-dimethylaminobenzaldehyde (5.000 g, 33.51 mmol) in  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$  (25/1 mL) cooled at 0 °C, acetaldehyde (5.6 mL, 104.26 mmol) was added dropwise over 10 minutes. The solution was kept at 0 °C for another 30 minutes, and then poured in icy water, basified to pH 12 with a saturated aqueous solution of sodium carbonate. The mixture was filtered and the solid was washed with water several times. The crude powder was then recrystallized several times from boiling EtOH to afford **18** (645 mg, 11%) as a red solid.

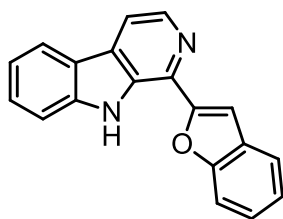
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 9.63 (d,  $^3J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (d,  $^3J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.41 (d,  $^3J$  = 15.6 Hz, 1H), 6.79 (d,  $^3J$  = 8.9 Hz, 2H), 6.58 (dd,  $^3J$  = 15.6 Hz,  $^3J$  = 7.8 Hz, 1H), 3.09 (s, 6H).

### Compound 19



To a solution of Harmane **4** (91 mg, 0.50 mmol) and 4-dimethylaminocinnamaldehyde **18** (260 mg, 1.50 mmol) in toluene (5 mL) was added piperidine (1 mL) and catalytic amount of pTsOH.H<sub>2</sub>O (1 to 5 mg). The flask was equipped with a Dean Strak apparatus and was then heated to 140 °C overnight in the dark. After cooling the reaction was treated with a saturated aqueous solution of sodium carbonate and extracted with DCM (3x). The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate then brine and the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was dissolved in EtOH, acidified with a 37% aqueous solution of HCl, evaporated, and then dissolved in a 0.5 M HCl aqueous solution and wash with DCM until DCM wash became colorless. The aqueous solution is then basified with a saturated aqueous solution of sodium carbonate and extracted with DCM (3x). The combined DCM extracts were then evaporated with addition of ethanol. The product was then purified by recrystallization from DCM/cyclohexane then DCM/EtOH to give **19** (78 mg, 46 %) as a black solid.

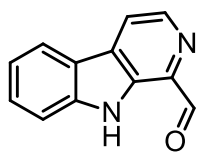
## Compound 20



The bromine derivative 8 (50 mg, 0.20 mmol), 2-ethynylphenol (71 mg, 0.60 mmol) and  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (15 mg, 0.02 mmol) in THF/ $\text{Et}_3\text{N}$  (5/0.5 mL) were placed in a Schlenk tube. The solution was degassed with argon for 15 min, and  $\text{CuI}$  (5 mg, 0.02 mmol) was then added. The mixture was stirred at room temperature overnight. The residue was washed with a saturated aqueous solution of sodium carbonate and extracted with DCM (3x). The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed by rotary evaporation. The product was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/DCM/PE, 10:30:60) to give 20 (42 mg, 74 %) as a yellow solid.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.52 (s, 1H), 8.55 (d,  $^3J$  = 5.1 Hz, 1H), 8.18 (dd,  $^3J$  = 7.9 Hz,  $^4J$  = 1.0 Hz, 1H), 7.96 (dd,  $^3J$  = 5.1,  $^4J$  = 1.0 Hz, 1H), 7.77 – 7.68 (m, 2H), 7.69 – 7.64 (m, 2H), 7.62 (ddd,  $^3J$  = 8.2 Hz,  $^3J$  = 7.0 Hz,  $^4J$  = 1.2 Hz, 1H), 7.41 (ddd,  $^3J$  = 8.2 Hz,  $^3J$  = 7.0 Hz,  $^4J$  = 1.2 Hz, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 156.1, 155.1, 140.5, 139.5, 133.0, 132.3, 130.7, 128.9, 128.5, 125.0, 123.6, 121.9, 121.8, 121.3, 120.4, 114.6, 111.7, 111.3, 104.9. HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$  found : 285.1012  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculated : 285.1022.

## Compound 21

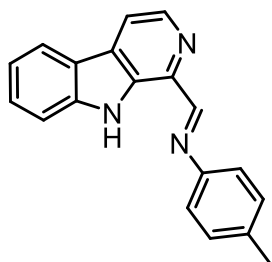


Tryptophane (5.000 g, 24.48 mmol) was suspended in DCM (50 mL), trifluoroacetic acid (5 mL) was added and the solution became limpid. 2,2-Dimethoxyacetaldehyde solution 60 % wt. in  $\text{H}_2\text{O}$  (5.1 mL, 29.42 mmol) was added dropwise and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The solvent was removed by rotary evaporation and a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate was added. The mixture was filtered and the solid washed several times with water, and further dried with a vacuum pump. After all water was evaporated, the white solid was dissolved in anhydrous DMF (30 mL) and triethylamine (6.1 mL, 61.25 mmol). A solution of N-chlorosuccinimide (4.930 g, 51.45 mmol) in DMF (15 mL) was added dropwise and the mixture was stirred for 2 hours. After completion, the reaction was neutralized with water and extracted with AcOEt (5 X). The combined organic extracts were washed several times with a saturated aqueous solution of sodium

carbonate and was dried over magnesium sulfate. The solvent was removed by rotary evaporation and the residue was suspended in H<sub>2</sub>O/AcOH (30 mL/20 mL). The solution was refluxed for 1 hour. Acetic acid was removed by rotary evaporation and the mixture was neutralized with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate. The suspension obtained was filtered, washed with water then purified by column chromatography on silica gel (DCM/AcOEt/EP 40:20:40) to give **21** (1.560 g, 33 %) as a yellow solid.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 10.37 (s, 1H), 10.06 (bs, 1H), 8.65 (d, <sup>3</sup>J = 5.0 Hz, 1H), 8.24 – 8.13 (m, 2H), 7.70 – 7.53 (m, 2H), 7.38 (ddd, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, 1H).

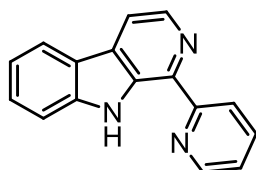
#### Compound 22



To a solution of **21** (200 mg, 1.02 mmol) in EtOH (15 mL) was added p-toluidine (268 mg, 2.55 mmol) and catalytic amount of pTsOH.H<sub>2</sub>O (1 to 5 mg), the mixture was refluxed for 1 hour. The cooled mixture was then evaporated and purified by column chromatography on silica gel (DCM/EP 60:40) to give **22** (280 mg, 33 %) as a yellow solid.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 10.70 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.51 (d, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (dd, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, 1H), 7.98 (dd, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, <sup>5</sup>J = 0.6 Hz, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 2H), 7.31 – 7.20 (m, 5H), 2.36 (s, 3H).

#### Compound 23

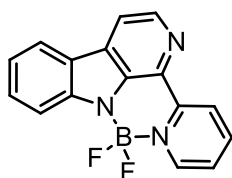


To a solution of tryptamine (1.620 g, 10.11 mmol) in anisole was added 2-carboxypyridine (1.070 g, 9.98 mmol) and the mixture was refluxed for 2 hours. Pd/C (2.000 g, 5% wt.) was then added and the mixture was refluxed for 20 hours. After completion, the reaction was neutralized with water and extracted with AcOEt (3 X). The combined organic extracts were washed several times with a

saturated aqueous solution of sodium carbonate and was dried over magnesium sulfate. The solvent was removed by rotary evaporation and the residue was purified by column chromatography on silica gel (DCM/MeOH 95:5) to give **23** (889 mg, 36 %) as a yellow solid.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 11.38 (s, 1H), 8.83 (ddd,  $^3J$  = 4.9 Hz,  $^4J$  = 1.8 Hz,  $^5J$  = 0.9 Hz, 1H), 8.79 (d,  $^3J$  = 8.2 Hz, 1H), 8.58 (d,  $^3J$  = 5.1 Hz, 1H), 8.20 (dd,  $^3J$  = 8.2 Hz,  $^4J$  = 1.6 Hz, 1H), 8.06 (dd,  $^3J$  = 5.1 Hz,  $^5J$  = 0.7 Hz, 1H), 7.94 (ddd,  $^3J$  = 8.2 Hz,  $^3J$  = 7.5 Hz,  $^4J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (d,  $^3J$  = 4.9 Hz, 1H), 7.61 (ddd,  $^3J$  = 8.2 Hz,  $^3J$  = 7.5 Hz,  $^4J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 2H).

### Compound 24

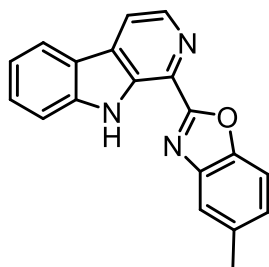


To a solution of **23** (100 mg, 0.41 mmol) in anhydrous DCE (10 mL), was added NN-diisopropylethylamine (0.22 mL, 1.23 mmol) and boron trifluoride-diethyl etherate (0.25 mL, 2.04 mmol) then the mixture was refluxed for 2 hours.

After completion, the reaction was neutralized with a saturated aqueous solution of sodium carbonate and extracted with DCM (3 X). The combined organic extracts were washed several times with a saturated aqueous solution of sodium carbonate and was dried over magnesium sulfate. The solvent was removed by rotary evaporation and the residue was purified by column chromatography on silica gel (DCM/EP 70:30) to give **24** (103 mg, 86 %) as a yellow solid.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.05 (d,  $^3J$  = 8.3 Hz, 1H), 8.99 (d,  $^3J$  = 5.6 Hz, 1H), 8.58 (d,  $^3J$  = 5.0 Hz, 1H), 8.30 (ddd,  $^3J$  = 8.3 Hz,  $^3J$  = 7.4 Hz,  $^4J$  = 1.6 Hz, 1H), 8.18 (dd,  $^3J$  = 8.3 Hz,  $^4J$  = 1.6 Hz, 1H), 8.11 (d,  $^3J$  = 5.0 Hz, 1H), 7.96 (dd,  $^3J$  = 7.5 Hz,  $^4J$  = 1.0 Hz, 1H), 7.74 (ddd,  $^3J$  = 7.5 Hz,  $^3J$  = 5.6 Hz,  $^4J$  = 1.0 Hz, 1H), 7.66 (ddd,  $^3J$  = 8.3 Hz,  $^3J$  = 7.1 Hz,  $^4J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.36 (ddd,  $^3J$  = 7.5 Hz,  $^3J$  = 7.5 Hz,  $^4J$  = 1.0 Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 150.8, 144.3, 142.9, 142.3, 139.5, 136.3, 131.0, 129.7, 129.4, 124.1, 122.7, 122.3, 121.5, 120.9, 118.4, 114.5.  $^{11}\text{B}$  NMR (160 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.66 (t,  $^1J$  = 30.9 Hz). HRMS (ESI-TOF)  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{BF}_2$  found : 294.1008  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calculated : 294.1011.

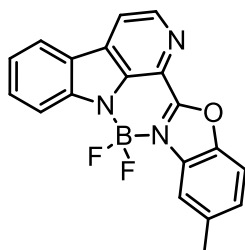
## Compound 25



To a solution of **21** (400 mg, 2.03 mmol) in xylene (5 mL) 2-amino-4-methylphenol (221 mg, 1.88 mmol) and active charcoal (200 mg) were added then the mixture was stirred at 140 °C under oxygen atmosphere for 24 hours. The mixture was then filtered through a pad of celite, evaporated then purified by column chromatography on silica gel (DCM/AcOEt/EP 15:30:55) to give **25** (135 mg, 22 %) as a yellow solid.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 10.52 (s, 1H), 8.66 (d, <sup>3</sup>J = 5.0 Hz, 1H), 8.19 (dd, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, 1H), 8.11 (dd, <sup>3</sup>J = 5.0 Hz, <sup>5</sup>J = 0.7 Hz, 1H), 7.71 – 7.59 (m, 4H), 7.35 (ddd, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.6, 148.6, 141.9, 140.8, 139.4, 135.2, 134.9, 130.5, 129.2, 128.5, 127.2, 122.0, 121.4, 120.7, 119.9, 117.0, 112.1, 110.8, 21.6.

## Compound 26



To a solution of **25** (74 mg, 0.25 mmol) in anhydrous DCE (10 mL), was added NN-diisopropylethylamine (0.13 mL, 0.75 mmol) and boron trifluoride-diethyl etherate (0.15 mL, 1.24 mmol) then the mixture was refluxed for 2 hours. After completion, the reaction was neutralized with a saturated aqueous solution of sodium carbonate and extracted with DCM (3 X). The combined organic extracts were washed several times with a saturated aqueous solution of sodium carbonate and was dried over magnesium sulfate. The solvent was removed by rotary evaporation and the residue was purified by column chromatography on silica gel (DCM/AcOEt/EP 50:20:30) to give **26** (68 mg, 79 %) as a yellow solid.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 8.70 (d, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, 1H), 8.25 – 8.16 (m, 2H), 8.01 – 7.96 (m, 2H), 7.76 – 7.68 (m, 2H), 7.47 – 7.37 (m, 2H), 2.61 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 148.1, 144.7, 144.7, 140.8, 140.7, 138.5, 131.6, 131.5, 130.2, 129.2, 122.8, 122.6, 121.5, 120.8, 120.3, 117.2, 114.7, 111.8, 77.3, 77.0, 76.8, 21.7. <sup>11</sup>B NMR (160 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 2.83 (t, <sup>1</sup>J = 31.3 Hz). HRMS (ESI-TOF) C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>OBF<sub>2</sub> found : 348.1107 [M+H]<sup>+</sup>, calculated : 348.1118.

- [a] J. P. Grealis, H. Müller-Bunz, Y. Ortin, M. Casey, M. J. McGlinchey, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 332–347.
- [b] M. Khelladi, N. Leclerc, D. Jacquemin, A. De Nicola, G. Ulrich, *Tetrahedron Letters* **2018**, 59, 878–881.
- [c] B. E. Love, P. S. Raje, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3219–3222.
- [d] S. Eagon, M. O. Anderson, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 1653–1665.
- [e] R. Cao, W. Yi, Q. Wu, X. Guan, M. Feng, C. Ma, Z. Chen, H. Song, W. Peng, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, 18, 6558–6561.
- [f] F. Bracher, Hildebrand, D, *Liebigs ann chem* **1992**, 1315–1319.
- [g] F. Bracher, D. Hildebrand, *Tetrahedron* **1994**, 50, 12329–12336.
- [h] K. Takasu, T. Shimogama, C. Saiin, H.-S. Kim, Y. Wataya, R. Brun, M. Ihara, **2005**, 53, 9.
- [i] R. Cao, W. Peng, H. Chen, X. Hou, H. Guan, Q. Chen, Y. Ma, A. Xu, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, 40, 249–257.
- [k] C. Braestrup, M. Nielsent, C. E. Olsen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1980**, 5.
- [l] J. Olmsted, *J. Phys. Chem.*, **1979**, 83, 2581–2584
- [m] G. Ulrich, S. Goeb, A. De Nicola, P. Retailleau, R. Ziessel, Synlett, **2007**, 1517–1520

# Synthèse de nouveaux fluorophores organiques : des BODIPYs aux systèmes bio inspirés

## Résumé

Ces travaux de thèse concernent la synthèse et l'étude des propriétés photophysiques de plusieurs fluorophores organiques. Dans la première partie, l'étude se concentre sur le squelette BODIPY, plus précisément les BODIPY-[a]-fusionnés. Plusieurs synthèses sont décrites, notamment sur la fusion de noyaux furanes, flavones ainsi que thiophènes à la structure BODIPY-[a]-fusionné. Ce chapitre présente également les propriétés photophysiques des molécules obtenues. Dans le deuxième chapitre, les travaux se concentrent sur la synthèse et l'étude de nouveaux dérivés de  $\beta$ -carboline. L'étude se concentre sur la substitution de la position 1. Ces molécules présentent un comportement singulier lors de la protonation de l'azote, permettant des déplacements bathochromes et hyperchromes de l'absorption ainsi que de grand déplacement de Stokes. Plusieurs dérivés ont ainsi pu être synthétisés et étudiés en spectroscopie UV-Vis et de fluorescence.

**Mots clés :** Synthèse organique, Fluorescence, BODIPY, Carboline, Infra-rouge, Bio-inspiré

## Résumé en anglais

This doctoral thesis concerns the synthesis and photophysical studies of several organic fluorophores. For the first part, the study focuses on the BODIPYs backbone, precisely on [a]-fused-dibenzoBODIPYs. Different substitutions are described, most notably on the fusion of furane, flavone and thiophene on the scaffold. This chapter also features the photophysical properties of the obtained compounds. In the second part, the focus was the synthesis and study of new  $\beta$ -carboline derivatives. The study mainly focuses on the position 1 substitution. Those compounds show unexpected protonation response, allowing a large bathochromic and hyperchromic shift of the absorption and large Stokes shift. Several derivatives have been synthesized and studied in UV-vis and fluorescence spectroscopy.

**Keywords :** Organic synthesis, Fluorescence, BODIPY, Carboline, Infra-red, bio-inspired