



**HAL**  
open science

# Synthèse et étude de systèmes mutlichromophoriques à base de Bodipy

Olivier Galangau

► **To cite this version:**

Olivier Galangau. Synthèse et étude de systèmes mutlichromophoriques à base de Bodipy. Autre. École normale supérieure de Cachan - ENS Cachan, 2011. Français. NNT: 2011DENS0058 . tel-00670073

**HAL Id: tel-00670073**

**<https://theses.hal.science/tel-00670073>**

Submitted on 14 Feb 2012

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

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

ENSC : 146052

**THESE DE DOCTORAT  
DE L'ECOLE NORMALE SUPERIEURE DE CACHAN**

Présentée par

Monsieur GALANGAU OLIVIER

**pour obtenir le grade de**

**DOCTEUR DE L'ECOLE NORMALE SUPERIEURE DE CACHAN**

Domaine :

CHIMIE

**Sujet de la thèse :**

**Synthèses et études de systèmes multichromophoriques à base de Bodipy<sup>®</sup>**

Thèse présentée et soutenue à Cachan le 07/12/2011 devant le jury composé de :

NAKATANI K.	Professeur	
ANDRAUD C.	Directrice de Recherche	Rapporteur
ULRICH G.	Directeur de Recherche	Rapporteur
YU P.	Chargé de recherches	
McCLENAGHAN N.	Chargé de recherches	
CLAVIER G.	Chargé de recherches	
DUMAS-VERDES C.	PRAG recherche	
AUDEBERT P.	Professeur	

Laboratoire de Photophysique et de Photochimie Supramoléculaire et Macromoléculaires  
ENS CACHAN/CNRS/UMR 8531  
61, avenue du Président Wilson, 94235 CACHAN CEDEX (France)



# **Table des matières**



<b><u>TABLE DES MATIERES</u></b> .....	<b>1</b>
<b><u>LISTE DES ABREVIATIONS</u></b> .....	<b>9</b>
<b><u>INTRODUCTION GENERALE</u></b> .....	<b>13</b>
<b><u>CHAPITRE I : LA REACTIVITE DES BODIPY. SYNTHESSES, PROPRIETES ET DOMAINES D'APPLICATIONS</u></b> .....	<b>17</b>
<b><u>PARTIE 1 : PRESENTATION DU NOYAU BODIPY ET DE SES ANALOGUES ; HISTORIQUE ET SYNTHESE</u></b> .....	<b>19</b>
1. HISTORIQUE ET CONTEXTE GENERAL.....	19
2. VOIES DE SYNTHESE DES BODIPY. ....	20
2.1. BODIPY SYMETRIQUES .....	20
2.2. BODIPY DISSYMETRIQUES .....	23
2.3. LE LIGAND DIPYRROMETHENE. ....	23
3. DERIVES ANALOGUES DU BODIPY : LES AZABODIPY. ....	24
3.1. VOIES DE SYNTHESSES DES AZABODIPY. ....	24
3.2. PROPRIETES SPECTROSCOPIQUES ET APPLICATIONS DES AZABODIPY.....	25
<b><u>PARTIE 2 : METHODES DE FONCTIONNALISATION DU BODIPY</u></b> .....	<b>27</b>
1. METHODES DE FONCTIONNALISATION DIRECTE (SYNTHESSES CONVERGENTES). ....	27
1.1. FONCTIONNALISATION PAR UN ALDEHYDE OU UN DERIVE D'ACIDE : MODULATION DE LA POSITION <i>MESO</i> . ....	27
1.2. FONCTIONNALISATION PAR LE PYRROLE PRECURSEUR. ....	29
1.2.1. QUELQUES CRITERES STRUCTURAUX.....	29
1.2.2. SYNTHESE DE BODIPY A BASE DE SOUS-UNITES PYRROLIQUES A SYSTEME $\pi$ ETENDU. ....	30
1.2.2.1. SYNTHESE D'ISO-INDOLES ET DE PYRROLES SPIRO-FLUORENES.....	30
1.2.2.2. SYNTHESSES ET UTILISATION DE PYRROLES STYRILIQUES. ....	31
1.2.3. SYNTHESE ET UTILISATION DE PYRROLES SUBSTITUES PAR DES GROUPES ENCOMBRES, PAR REACTION DE TROFIMOV.....	32
1.3. CONCLUSIONS. ....	36
2. METHODES DE POST-FONCTIONNALISATION.....	37
2.1. UTILISATION DE LA REACTIVITE DES POSITIONS $\alpha$ ET $\beta$ DES PARTIES PYRROLIQUES. ....	37
2.1.1. FONCTIONNALISATION DES POSITIONS $\alpha$ PAR $S_NA_R$ .....	37
2.1.2. FONCTIONNALISATION DES POSITIONS $\beta$ . ....	39
2.2. UTILISATION DE LA REACTIVITE ACIDE DES SOUS STRUCTURES PYRROLIQUES : LES POSITIONS $\alpha$ ET $\beta'$ METHYLEES.....	42
2.2.1. FONCTIONNALISATION DES POSITIONS $\alpha$ .....	42
2.2.3. FONCTIONNALISATION DES POSITIONS $\alpha$ PAR OXYDATION DES CHAINES LATERALES. ....	46
2.3. UTILISATION DE LA REACTIVITE DE LA POSITION <i>MESO</i> .....	47
3. CHIMIE DU BORE : SUBSTITUTION DES ATOMES DE FLUOR. ....	47
3.1. SUBSTITUTION PAR DES CYANURES ET DES DERIVES ORGANOMETALLIQUES AROMATIQUES....	48
3.2. SUBSTITUTION PAR DES ALCYNURES. ....	50
3.3. SUBSTITUTION PAR DES ALCOOLS ET ALCOOLATES.....	51

3.4. REVERSIBILITE DE LA SUBSTITUTION.....	53
--	----

### **PARTIE 3 : CORRELATION STRUCTURE - PROPRIETES PHOTOPHYSIQUES. .... 54**

<b>1. LE PHENOMENE DE FLUORESCENCE : PRINCIPE ET RAPPEL DES PARAMETRES IMPORTANTS ET DES PHENOMENES D'ANNIHILATION DE FLUORESCENCE. ....</b>	<b>54</b>
1.1. LE PRINCIPE DE LA FLUORESCENCE. ....	54
1.2. STRUCTURE DES ETATS EXCITES. ....	55
1.3. LES PRINCIPAUX PHENOMENES D'EXTINCTION DE FLUORESCENCE. ....	56
1.3.2. EXTINCTION PAR TRANSFERT ENERGIE : MECANISMES DE TRANSFERT DE TYPE FÖRSTER ET DEXTER. ....	57
<b>2. RAPPEL DES PROPRIETES SPECTROSCOPIQUES USUELLES DE DEUX COMPOSES MODELES DE BODIPY.....</b>	<b>58</b>
<b>3. CONSEQUENCES DE LA FONCTIONNALISATION, SUR LES PROPRIETES PHOTOPHYSIQUES DU BODIPY.....</b>	<b>60</b>
3.1. CAS DE LA POSITION MESO. ....	60
3.2. CAS DE LA FONCTIONNALISATION DE L'ATOME DE BORE. ....	62
3.2.1. SUBSTITUTION PAR DES GROUPES ALKYL. ....	62
3.2.2. SUBSTITUTION PAR DES GROUPES ARYLS. ....	62
3.2.3. SUBSTITUTION PAR DES ALCYNES. ....	63
3.2.4. SUBSTITUTION PAR DES GROUPES ALKOXY. ....	63
3.3. CAS DES POSITIONS $\beta$ . ....	64
3.4. CAS DES POSITIONS $\alpha$ ET $\beta'$ METHYLEES, DU NOYAU. ....	66
3.5. CAS DES BODIPY INCORPORANT DES PYRROLES OU APPARENTES UTILISES LORS D'UNE FONCTIONNALISATION DIRECTE. ....	68
3.5.1. BODIPY « ENCOMBRES ». ....	68
3.5.2. BODIPY MUNIS DE PYRROLES A SYSTEMES $\pi$ ETENDUS. ....	69
<b>4. CONCLUSION SUR LA CORRELATION ENTRE LA STRUCTURE ET LES PROPRIETES SPECTROSCOPIQUES.....</b>	<b>70</b>

### **PARTIE 4 : DOMAINES D'APPLICATIONS. .... 72**

<b>1. APPLICATION A LA DETECTION D'ESPECES : MISE EN PRATIQUE DU PHENOMENE DE TEP....</b>	<b>72</b>
<b>2. MISE A PROFIT DU DECALAGE VERS LE ROUGE DES PROPRIETES PHOTOPHYSIQUES.....</b>	<b>75</b>
2.1. INTERET DE LA ZONE 650 NM - 900 NM DU SPECTRE ELECTROMAGNETIQUE.....	75
2.2. EXEMPLES D'APPLICATIONS EN IMAGERIE CELLULAIRE.....	76
2.3. APPLICATIONS A LA THERAPIE PHOTODYNAMIQUE (TPD). ....	77
2.3.1. PRINCIPE.....	77
2.3.2. EXEMPLE DE COMPOSE IMPLIQUE DANS UN PROCESSUS DE TPD. ....	77
<b>3. UTILISATION DES BODIPY COMME COLORANT POUR LE PHOTOVOLTAÏSME ORGANIQUE. ....</b>	<b>78</b>
3.1. LES PROPRIETES « REDOX » DU BODIPY. ....	79
3.2. LES CELLULES PHOTOVOLTAÏQUES ORGANIQUES : PRINCIPE ET CARACTERISTIQUES IMPORTANTES. ....	80
3.3. EXEMPLES DE COLORANT POUR CELLULES PHOTOVOLTAÏQUES A BASE DE BODIPY.....	81
3.3.1. LES CELLULES PHOTOVOLTAÏQUES ORGANIQUES DE TYPE GRÄTZEL.....	81
3.3.2. LES CELLULES PHOTOVOLTAÏQUES « TOUT ORGANIQUE » A HETEROJONCTION. ....	82
3.4. EXEMPLES DE COLORANT AUX PROPRIETES D'ABSORPTION PANCHROMATIQUES. ....	83
3.4.1. UTILISATION D'UNE EXTENSION DE LA CONJUGAISON. ....	83
3.4.2. UTILISATION DE TRANSFERTS D'ENERGIE SUCCESSIFS. ....	84
<b>4. CONCLUSIONS. ....</b>	<b>86</b>

### **PARTIE 5 : CONCLUSION GENERALE SUR LE CHAPITRE ; OBJECTIFS. .... 87**

1. CONCLUSION.....	87
2. HISTORIQUE DES TRAVAUX EFFECTUES AU LABORATOIRE : UN PREMIER TRAVAIL SUR LA MODULATION INTRINSEQUE DE LA FLUORESCENCE.....	88
3. DE NOUVELLES PERSPECTIVES DE RECHERCHE : LA MODULATION EN LONGUEUR D'ONDE ET / OU EN INTENSITE DE LA FLUORESCENCE PAR COUPLAGE A UNE AUTRE ENTITE.....	89

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES DU CHAPITRE ..... 91**

**CHAPITRE II : VERS LE CONTROLE DES PROPRIETES D'EMISSION ..... 97**

**PARTIE 1 : LA MODIFICATION STRUCTURALE COMME PREMIERE APPROCHE DU CONTROLE DES PROPRIETES D'EMISSION : LE DECALAGE DES PROPRIETES SPECTROSCOPIQUES VERS LE ROUGE. .... 99**

1. CAHIER DES CHARGES : INGENIERIE MOLECULAIRE.....	99
2. SYNTHESE ET ETUDE DU SYNTHON 1. ....	101
3. APPLICATION A LA CONDENSATION DE TYPE KNEVENAGEL.....	102
3.1. SCHEMA GENERAL ET RESULTATS DE SYNTHESE.....	102
3.2. CAS PARTICULIER DE L'ALDEHYDE F. ....	105
3.3. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES DE TRAVAIL. ....	107
4. SPECTROSCOPIE A 1 PHOTON.....	108
4.1. SPECTROSCOPIE STATIONNAIRE ET RESOLUE EN TEMPS A 1 PHOTON : PROPRIETES PHOTOPHYSIQUES DE LA FAMILLE.....	108
4.2. ETUDE DE SOLVATOCHROMISME SUR LES COMPOSES 3D ET 3C.....	110
4.3. CAS PARTICULIER DU COMPOSE 3B.....	112
5. MODELISATION MOLECULAIRE.....	114
6. CONCLUSION.....	120
7. MESURE DE SECTION EFFICACE D'ABSORPTION A DEUX PHOTONS. ....	121
7.1. GENERALITES ET RAPPEL DE LA TECHNIQUE. ....	121
7.2. MESURE DE SECTION EFFICACE D'ABSORPTION A DEUX PHOTONS DE 2A.....	124

**PARTIE 2 : LE CONTROLE DES PROPRIETES D'EMISSION PAR FORMATION D'AGREGATS EN SOLUTION AQUEUSE. .... 127**

1. ENJEUX ET OBJECTIFS.....	127
2. ASPECTS SYNTHETIQUES.....	128
3. EFFET D'UN SURFACTANT (SDS) SUR UNE SUSPENSION DE BILLES GREFFEES EN SURFACE..	131
4. ETUDES EN SPECTROSCOPIE DE FLUORESCENCE STATIONNAIRE DU COMPORTEMENT DES BILLES EN SOLUTION DANS L'EAU.....	132
4.1. CAS DES BILLES 4 <sub>100</sub> . ....	133
4.1.1. UTILISATION DU TX-100 COMME SURFACTANT. ....	133
4.1.2. UTILISATION DU SDS COMME SURFACTANT.....	134
4.2. SPECTRES D'EMISSION DE FLUORESCENCE DES BILLES 4 <sub>90</sub> . ....	135
4.2.1. EXCITATION A 495 NM. ....	136
4.3. SPECTRES D'EMISSION DE FLUORESCENCE DES BILLES 4 <sub>50</sub> . ....	138
4.4. SPECTRES D'EXCITATION DES BILLES. ....	141
4.5. EXCITATION DES BILLES 4 <sub>90</sub> ET 4 <sub>50</sub> A 385 NM. ....	142
4.5.1. CAS DES BILLES 4 <sub>90</sub> . ....	142
4.5.2. CAS DES BILLES 4 <sub>50</sub> . ....	143
4.6. ETUDE DU TRANSFERT D'ENERGIE DANS LE CAS DES BILLES MIXTES.....	145
4.6.1. SUPERPOSITION DES SPECTRES D'EMISSION DU BODIPY ET D'EXCITATION DE L'AZABODIPY.	

4.6.2.	SPECTRES D'EXCITATION DE FLUORESCENCE DES BILLES 4 <sub>90</sub> .....	145
4.6.3.	SPECTRES D'EXCITATION DE FLUORESCENCE DES BILLES 4 <sub>50</sub> .....	147
<b>5.</b>	<b>RESULTATS DE SPECTROSCOPIE RESOLUE EN TEMPS. ....</b>	<b>150</b>
5.1.	CAS DE 4 <sub>100</sub> .....	150
5.2.	CAS DES BILLES 4 <sub>50</sub> .....	153
5.2.1.	DECLINS DE FLUORESCENCE DES BODIPY.....	153
5.2.2.	DECLINS DE FLUORESCENCE DES AZABODIPY. EMISSION COLLECTEE A 725 NM. ....	155
<b>6.</b>	<b>CONCLUSION GENERALE.....</b>	<b>158</b>

### **PARTIE 3 : LE CONTROLE DE LA FLUORESCENCE PAR LA CHELATION D'ANIONS... 162**

<b>1.</b>	<b>CHOIX DU CHELATEUR.....</b>	<b>162</b>
<b>2.</b>	<b>SYNTHESES ET ETUDES SPECTROSCOPIQUES DE SYSTEMES DIPYRRANE - BODIPY.....</b>	<b>163</b>
2.1.	SYNTHESE.....	163
2.2.	ETUDE DES PROPRIETES SPECTROSCOPIQUES DES COMPOSES 8 ET 9 EN SOLUTION.....	165
3.	MODELISATION ORBITALAIRE DE 8.....	166
4.	ETUDES SPECTROSCOPIQUES REALISEES EN PRESENCE D'ANIONS.....	167
4.1.	EN PRESENCE DE 500 EQUIVALENTS.....	167
4.2.	EN PRESENCE DE 5000 EQUIVALENTS.....	169
<b>5.</b>	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>170</b>

### **PARTIE IV CONCLUSIONS GENERALES SUR LE CHAPITRE. .... 171**

### **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES DU CHAPITRE ..... 173**

### **CHAPITRE III : LA MODULATION DU SIGNAL DE FLUORESCENCE PAR CHANGEMENT D'ETAT « REDOX »..... 175**

#### **PARTIE I : LE COUPLAGE A LA S-TETRAZINE. .... 177**

<b>1.</b>	<b>LA S-TETRAZINE : SYNTHÈSE ET PROPRIÉTÉS.....</b>	<b>177</b>
1.1.	PRÉSENTATION ET SYNTHÈSE.....	177
1.2.	PROPRIÉTÉS SPECTROSCOPIQUES.....	179
1.3.	PROPRIÉTÉS ÉLECTROCHIMIQUES ET NOTION « D'ÉLECTROFLUOROCHROMISME ». ....	180
<b>2.</b>	<b>SYNTHESES ET ETUDES DES SYSTEMES BICHROMOPHORQUES. ....</b>	<b>181</b>
2.1.	ASPECT SYNTHÉTIQUE.....	181
2.2.	PROPRIÉTÉS SPECTROSCOPIQUES.....	182
2.3.	PROPRIÉTÉS ÉLECTROCHIMIQUES.....	184
2.4.	CONCLUSION SUR LA NATURE DU PHÉNOMÈNE RESPONSABLE DE L'EXTINCTION DE LA FLUORESCENCE.....	186
<b>3.</b>	<b>MODELISATION MOLECULAIRE.....</b>	<b>187</b>
<b>4.</b>	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>189</b>

#### **PARTIE II : LE COUPLAGE NON-CONJUGUE AU FERROCENE. .... 192**

<b>1.</b>	<b>ÉTAT DE L'ART ET CRITÈRES STRUCTURAUX.....</b>	<b>192</b>
<b>2.</b>	<b>ASPECT SYNTHÉTIQUE.....</b>	<b>194</b>
2.1.	SYNTHESES DES PRECURSEURS.....	194
2.2.	SYNTHESES DU PYRROLE.....	196
2.3.	ESSAIS DE SYNTHÈSE DU BODIPY CORRESPONDANT.....	202
<b>3.</b>	<b>PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DES COMPOSÉS 17 ET 19.....</b>	<b>203</b>

3.1.	ANALYSES PAR VOLTAMPEROMETRIE CYCLIQUE. ....	203
3.2.	ANALYSES SPECTROPHOTOMETRIQUES. ....	204
3.3.	MODELISATION MOLECULAIRE. ....	205
4.	CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES. ....	206

**PARTIE III : LE COUPLAGE CONJUGUE AU FERROCENE. .... 208**

1.	ASPECT SYNTHETIQUE. ....	208
2.	PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES. ....	209
2.1.	CARACTERISATIONS SPECTROPHOTOMETRIQUES. ....	209
2.2.	CARACTERISATION ELECTROCHIMIQUE. ....	210
3.	MODELISATION MOLECULAIRE. ....	212
3.1.	OPTIMISATION DE LA GEOMETRIE DE 20. ....	212
3.2.	MODELISATION ORBITALAIRE. ....	213
3.3.	MODELISATION DES TRANSITIONS ELECTRONIQUES (TD-DFT). ....	214
3.4.	MODELISATION DU DIRADICAL CATION. ....	215
4.	ETUDES SPECTRO-ELECTROCHIMIQUES PAR DES METHODES STATIONNAIRES. ....	216
4.1.	SPECTROPHOTOMETRIE D'ABSORPTION. ....	216
4.2.	SPECTROSCOPIE DE FLUORESCENCE. ....	217
5.	CONCLUSIONS. ....	219

**PARTIE IV : CONCLUSION GENERALE DU CHAPITRE. .... 220**

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES DU CHAPITRE. .... 221**

**CHAPITRE IV : PHOTOCHROMISME ET MODULATION DE LA FLUORESCENCE .... 223**

**PARTIE I : GENERALITES SUR LES PHOTOCHROMES. .... 225**

1.	PRINCIPE DU PHOTOCHROMISME. ....	225
1.1.	DEFINITION ET CARACTERISTIQUES GENERALES. ....	225
1.2.	PHOTOCHROMES SELECTIONNES. ....	226
1.2.1.	LES AZOBENZENES : ISOMERISATION <i>CIS</i> - <i>TRANS</i> . ....	226
1.2.2.	LES ANILES : TRANSFERT DE PROTONS PHOTOINDUIT. ....	227
1.2.3.	LES PHOTOCHROMES A CYCLISATION INTRAMOLECULAIRE. ....	227
2.	ÉTAT DE L'ART ET OBJECTIFS. ....	228

**PARTIE II : ETUDE DU COUPLAGE DE BODIPY A DES PHOTOCHROMES. .... 230**

1.	COUPLAGE AUX AZOBENZENES. ....	230
1.1.	FONCTIONNALISATION EN POSITION <i>MESO</i> DU BODIPY PAR LIEN DIRECT. ....	230
1.1.1.	ANALYSE RETRO-SYNTHEIQUE. ....	230
1.1.2.	SYNTHESES. ....	231
1.2.	FONCTIONNALISATION EN POSITION <i>MESO</i> DU BODIPY PAR LIEN INDIRECT : POST-FONCTIONNALISATION. ....	234
1.3.	FONCTIONNALISATIONS SUR LES AUTRES POSITIONS DU NOYAU BODIPY. ....	237
1.3.1.	SYNTHESE D'UN PYRROLE AZOBENZENE. ....	238
1.3.2.	UTILISATION DE LA REACTIVITE DES POSITIONS $\alpha$ METHYLEES DE BODIPY. ....	240
1.3.3.	COUPLAGE ORGANOMETALLIQUE SUR LES POSITIONS $\beta$ D'UN NOYAU BODIPY. ....	241
1.3.4.	CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES SUR LES FONCTIONNALISATIONS DES AUTRES POSITIONS DU NOYAU BODIPY. ....	242

<b>2. COUPLAGES AUX ANILES.....</b>	<b>242</b>
2.1. TESTS PRELIMINAIRES : FONCTIONNALISATION PAR LA POSITION <i>MESO</i> .....	243
2.2. UTILISATION DE LA REACTIVITE DE POSITIONS $\alpha$ METHYLEES DE BODIPY.....	245
2.3. CONCLUSION.....	245
<b>3. COUPLAGES A UNE CLASSE DE PHOTOCHROMES A FERMETURE ELECTRO-CYCLIQUE A 6 CENTRES.....</b>	<b>246</b>
3.1. INTRODUCTION DU PHOTOCHROME PAR LA POSITION <i>MESO</i> DU BODIPY.....	247
3.2. FORMATION D'UN PHOTOCHROME PAR REACTION SUR LES POSITIONS $\beta$ DU NOYAU BODIPY..	247
3.3. CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	249
<b><u>PARTIE III : CONCLUSIONS GENERALES DU CHAPITRE.....</u></b>	<b><u>249</u></b>
<b><u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES DU CHAPITRE .....</u></b>	<b><u>251</u></b>
<b><u>ANNEXES AU CHAPITRE .....</u></b>	<b><u>253</u></b>
SPECTRES RMN DU COMPOSE 40 : $^{11}\text{B}$ , $^{19}\text{F}$ , $^{13}\text{C}$ , DEPT 135, COSY ET HMQC.....	255
<b><u>CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES DE RECHERCHES.....</u></b>	<b><u>259</u></b>
<b><u>PUBLICATIONS .....</u></b>	<b><u>267</u></b>
<b><u>PARTIE EXPERIMENTALE.....</u></b>	<b><u>269</u></b>
<b>1. SYNTHESES.....</b>	<b>271</b>
1.1. GENERALITES : SOLVANTS, REACTIFS, PURIFICATIONS ET INSTRUMENTS D'ANALYSES POUR LA SYNTHSE ORGANIQUE.....	271
1.2. SYNTHSE DU SYNTHON 1.....	272
1.3. PROCEDURE GENERALE POUR LES SYNTHESSES DE TYPE KNØVENAGEL : COMPOSES 2A, 3A, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F, 20 ET 40.....	273
1.4. PROCEDURES DE SYNTHESSES DES DERIVES SPECIFIQUES AU CHAPITRE II : COMPOSES 4 A 9. ..	282
1.5. PROCEDURES DE SYNTHESSES DES DERIVES SPECIFIQUES AU CHAPITRE III : COMPOSES 10 A 19. 291	
1.6. PROCEDURES DE SYNTHESSES DES DERIVES SPECIFIQUES AU CHAPITRE IV : COMPOSES 21 A 40. 306	
<b>2. ETUDES SPECTROSCOPIQUES STATIONNAIRES A UN PHOTON.....</b>	<b>322</b>
2.1. SPECTROSCOPIE D'ABSORPTION : INSTRUMENTATION.....	322
2.2. SPECTROSCOPIE D'ABSORPTION : MESURE DES COEFFICIENTS D'EXTINCTION MOLAIRE.....	323
2.3. SPECTROSCOPIE D'EMISSION DE FLUORESCENCE.....	323
<b>3. ETUDES SPECTROSCOPIQUES STATIONNAIRE A DEUX PHOTONS : MESURE DE SECTION EFFICACE D'ABSORPTION A DEUX PHOTONS.....</b>	<b>326</b>
3.1. LA TECHNIQUE DITE DU « Z-SCAN ».....	326
3.2. LA TECHNIQUE DITE TPEF : INSTRUMENTATION ET DEMARCHE EXPERIMENTALE.....	327
<b>4. ETUDES SPECTROSCOPIQUES RESOLUES EN TEMPS.....</b>	<b>329</b>
4.1. MESURE DES DUREES DE VIE DE FLUORESCENCE : RAPPEL SUR LE PRINCIPE.....	329
4.2. MESURE DES DUREES DE VIE DE FLUORESCENCE : MONTAGE EXPERIMENTAL.....	330
4.3. MESURE DES DUREES DE VIE DE FLUORESCENCE : TRAITEMENT DES DONNEES.....	333
<b>5. MODELISATIONS MOLECULAIRES.....</b>	<b>334</b>
<b>6. MESURE DE VOLTAMPEROMETRIE CYCLIQUE.....</b>	<b>335</b>
<b>7. TRAITEMENT DES BILLES GREFFEES <math>4_{100}</math>, <math>4_{90}</math> ET <math>4_{50}</math>.....</b>	<b>336</b>
7.1. DETERMINATION DU TITRE MASSIQUE DES SUSPENSIONS AQUEUSES DE BILLES OBTENUES... 336	

7.2.	DETERMINATION DES TAILLES DE PARTICULES DANS LE CAS DES BILLES $4_{100}$ . .....	336
7.3.	PROCEDURE DE TITRATION DES SUSPENSIONS DE BILLES, LORS DE L'AJOUT DE SURFACTANT.	337

# Liste des abréviations

- A : accepteur  
APTS : acide *para*-toluène sulfonique  
Aza : AzaBodipy  
AZB: azobenzène  
9-BBN : 9-borabicyclo(3.3.1)nonane  
Boc : *tert*-butyl carbamate  
Bod : Bodipy  
BV : orbitale moléculaire la plus basse vacante  
CCM : chromatographie sur couche mince  
CMC : concentration micellaire critique  
D : donneur  
DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane  
DBU : 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene  
DCE : dichloroéthane  
DCM : dichlorométhane  
DDL : diffusion dynamique de la lumière  
DDQ : 2,3-dichloro-5,6-dicyanoquinone  
DEA : diéthylamine  
DFT : density functional theory  
DIAD : diisopropyl azodicarboxylate  
DIPEA : diisopropyléthylamine  
DIPC : *N,N'*-diisopropylcarbodiimide  
DMAP : diméthylaminopyridine  
DMF : diméthylformamide  
DMSO : diméthyl sulfoxide  
DPTS : *para* toluène sulfonate de 4-*N,N*-diméthylaminopyridinium  
dtbpy : 4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridine  
ECS : électrode au calomel saturée  
EDC : 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide  
ESI : electron spray ionisation  
EWG : « electron withdrawing group » en anglais, groupe électroattracteur



Hb : hémoglobine  
HbO<sub>2</sub> : hémoglobine oxygénée  
HeLa : cellules cancéreuses de type Henrietta Lacks  
HMBC : heteronuclear multiple bound correlation  
HMQC : heteronuclear multiple quanta correlation  
HO : orbitale moléculaire la plus haute occupée  
HRMS : High resolution mass spectroscopy  
HT29 : human colon adenocarcinoma grade II cell line  
IC<sub>50</sub> : concentration de la substance espèce active qui correspond à une inhibition de 50% de la cible  
IR : infrarouge  
OF : orbitales frontières  
ONL : optique non linéaire  
Ox. : oxydant  
PEA : propyléthylamine  
PIFA : phenyliodine bis(trifluoroacetate)  
PM : photomultiplicateur  
POE : polyoxyde d'éthylène  
PPSM : photophysique photochimie supramoléculaires et macromoléculaires  
PS : polystyrène  
Rdt : rendement  
RMN : résonance magnétique nucléaire  
SDS : sodium dodecyl sulfate  
S<sub>E</sub>A<sub>r</sub> : substitution électrophile aromatique  
S<sub>N</sub>A<sub>r</sub> : substitution nucléophile aromatique  
t. a. : température ambiante  
TBAF : bromure de tétrabutylammonium  
TBAPF<sub>6</sub> : hexafluorophosphate de tétrabutylammonium  
TD-DFT : time dependent density functional theory  
TEP : transfert d'électron photoinduit  
TFA : acide trifluoroacétique  
THF : tétrahydrofuranne  
TIRF : total internal reflection fluorescence  
TMB : trimésitylBodipy

TMDS : tétraméthyl disilyloxane

TPD : thérapie photodynamique

TPEF : two photon excited fluorescence

UV : ultra-violet



# **Introduction générale**



La fluorescence est une technique qui connaît un franc succès au regard du nombre de publications y faisant référence : une recherche sur le site Web of Knowledge<sup>SM</sup> avec ce mot clef et limitée à la dernière décennie (2000-2010) renvoie à 184 955 articles. Sur cette même période, 1242 articles traitent d'un fluorophore en particulier : le Bodipy. Cette « sonde fluorescente » est très réputée dans les domaines de la photochimie et de la photophysique, d'abord, pour ses propriétés spectroscopiques remarquables ( $\epsilon$  importants, rendements quantiques élevés compris entre 0,6 et 1), mais aussi pour les nombreuses possibilités de modifications fonctionnelles qu'offre son noyau hétérocyclique.

Notre projet de recherche s'est donné pour objectifs la **synthèse** et l'**étude** des propriétés spectroscopiques de « systèmes multichromophoriques », incorporant ce fluorophore et un ou plusieurs autres chromophores, dans le but de **moduler** les caractéristiques photophysiques du Bodipy, par interaction avec son partenaire chromophore. Cette démarche s'inscrit dans la lignée des systèmes dits « logiques », où une molécule centrale voit ses caractéristiques propres modulées par *interaction* avec un ou plusieurs partenaires qui ne répondent qu'à des *stimuli* très particuliers (acidité du milieu, sensibilité à des molécules, aux ions...). Cette problématique de travail étant très large, nous nous sommes restreints à un nombre limité de méthodes de modulation, en rapport direct avec le savoir faire du laboratoire PPSM de l'ENS de Cachan : complexation, formation d'agrégats, électrochimie et photocommutation.

La modulation des propriétés de luminescence du Bodipy peut être réalisée de deux façons : soit en **intensité** uniquement (le fluorophore est alternativement « éteint » et « allumé »), soit en **intensité et en longueur d'onde**, auquel cas les paramètres photophysiques intrinsèques du Bodipy sont également perturbés. Ce contrôle des propriétés ne peut être obtenu que par la compréhension de l'influence sur les propriétés électroniques du fluorophore que peuvent avoir la nature et le lieu des fonctionnalisations.

Notre exposé s'articule selon quatre chapitres, dont le premier, présentera une étude bibliographique relative aux possibilités de fonctionnalisation du noyau Bodipy à ses propriétés physico chimiques, ainsi qu'à ses domaines d'applications les plus récents. Plus particulièrement, nous montrerons les corrélations existantes entre l'aménagement fonctionnel du noyau et ses propriétés spectroscopiques.

Le second chapitre expose les résultats de synthèse ainsi que les propriétés spectroscopiques observées en matière de modulation de la fluorescence :

-soit par modification de la structure chimique (extension de conjugaison) d'un synthon Bodipy particulier possédant une réactivité exacerbée de ses positions méthylées ;  
-soit par application de deux stimuli externes : la désagrégation de fluorophores par ajout de surfactants en milieu aqueux et la complexation d'anions en milieu organique.

Le troisième chapitre de cette étude est consacré à la synthèse de dyades BODIPY - molécule électroactive et à leur modulation de fluorescence par modification de l'état « rédox ». Les systèmes ont été conçus afin que, à l'état neutre, le Bodipy n'est pas ou peu émissif. Il faudra donc réduire ou oxyder son partenaire pour réactiver la fluorescence du BODIPY. Dans cette optique, deux types de chromophores ont été utilisés : la *s*-tétrazine et le ferrocène. Concernant ce dernier, deux natures de lien ont été envisagées en synthétisant un système « Bodipy-ferrocène » conjugué et en tentant de synthétiser un pyrrole ferrocénophane (lien non conjugué).

Enfin, le dernier chapitre, plus exploratoire, décrit les différentes tentatives de couplage d'un Bodipy avec des photochromes. Le but recherché est que la phototransformation du photochrome entraîne une modulation des propriétés de fluorescence du BODIPY. Trois types de photochromes ont été utilisés : les azobenzènes, les aniles et des photochromes à cyclisation péricycliques à 6 centres.

# **Chapitre I : La réactivité des Bodipy. Synthèses, propriétés et domaines d'applications**



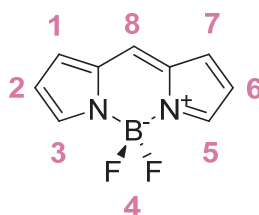


Ce chapitre a pour but de présenter la réactivité et les possibilités d'aménagement fonctionnel du noyau Bodipy. A travers cette étude bibliographique, nous présentons également la corrélation entre les propriétés photophysiques du noyau et ses fonctionnalités, et certains des grands domaines d'applications au sein desquels il joue un rôle majeur.

## **Partie 1 : présentation du noyau Bodipy et de ses analogues ; historique et synthèse.**

### **1. Historique et contexte général.**

Le noyau Bodipy (Figure 1) pour « **BoronDiPyrromethen** » ou encore 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indacène est une espèce polycyclique hétéro-aromatique composée de 2 sous unités pyrroliques, complexées par les atomes d'azote à un groupe difluoroborane, BF<sub>2</sub>. L'atome de bore de ce dernier adopte une géométrie tétraédrique et impose aux deux unités pyrroliques d'être coplanaires.



**Figure 1** Structure et numérotation officielle du Bodipy

Kreibs décrit la première synthèse<sup>1</sup> en 1968 par condensation en milieu acide du 2,4-diméthylpyrrole sur le 2-acétylpyrrole et fait état des propriétés de fluorescence observées, lorsque le système est complexé à l'atome de bore. Le nombre des publications et brevets rapportés sur les dérivés Bodipy depuis une dizaine d'années atteste de sa grande utilité dans différents domaines de la photophysique. Le Bodipy est en effet connu pour sa grande photostabilité, sa large capacité à collecter l'énergie lumineuse, grâce à des coefficients d'extinction molaires de l'ordre de  $3 \cdot 10^3$  à  $8 \cdot 10^3$  L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup> et surtout, pour ses forts rendements quantiques (0,6 - 1,0) d'émission de fluorescence.<sup>2,3,4,5</sup> La numérotation officielle (IUPAC) du noyau aromatique est présentée en Figure 1.

<sup>1</sup> Treibs, A. K., F. H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 718, 208.

<sup>2</sup> Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4891.

<sup>3</sup> Benstead, M.; Mehl, G. H.; Boyle, R. W. *Tetrahedron* **2011**, 67, 3573.

Par analogie à la nomenclature courante des porphyrines et des pyrroles, la position 8 est souvent appelée position *méso*, les positions 3 et 5 positions  $\alpha$  et les positions 2 et 6 positions  $\beta$ . Les positions 1 et 7 seront appelées positions  $\beta'$ .

Avant de nous intéresser plus en détails à l'aménagement fonctionnel dont elle a été l'objet, attardons nous sur les voies de synthèses de cette famille de fluorophores.

## 2. Voies de synthèse des Bodipy.

La majorité des publications de synthèse de Bodipy concerne celles de dérivés symétriques où les unités pyrroliques comportent des substituants identiques. Néanmoins, la formation de noyaux dissymétriques a déjà fait l'objet d'études poussées, mais utilisent une voie de synthèse différente.<sup>2</sup> Il est donc nécessaire d'envisager différentes stratégies de synthèse, en fonction de la nature de la molécule cible.

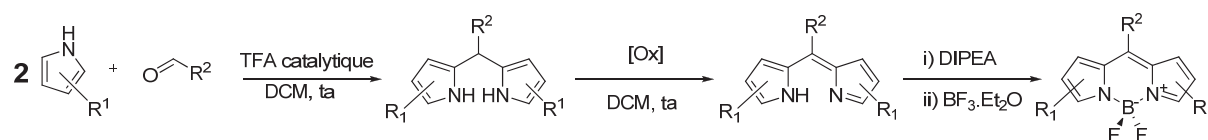
### 2.1. Bodipy symétriques.

Les Bodipy symétriques peuvent résulter de la condensation de deux molécules de pyrrole soit sur une fonction **aldéhyde**, soit avec une fonction **dérivée d'un acide carboxylique**. Ces deux voies impliquent des étapes réactionnelles légèrement différentes.

L'autocondensation de deux unités pyrroles carboxaldéhydes peut également conduire à des Bodipy symétriques, mais non substitués en position méso.

#### 2.1.1. Synthèse à partir d'aldéhydes.

Cette voie de synthèse monotope<sup>6</sup>, majoritairement reproduite dans la littérature se décompose selon un ensemble de 4 étapes successives (Figure 2).



**Figure 2** Synthèse de Bodipy à partir d'aldéhydes

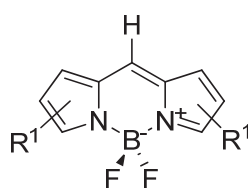
<sup>4</sup> Wood, T. E.; Thompson, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1831.

<sup>5</sup> Ziessel, R.; Ulrich, G.; Harriman, A. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 496.

<sup>6</sup> Monotope : Réaction en plusieurs étapes successives effectuées dans le même récipient, sans isolement des produits intermédiaires. <http://www.culture.gouv.fr/culture/dglf/cogeter/18-04-01-chimie.htm>

Elle débute par la condensation de 2 équivalents de pyrrole sur 1 équivalent d'aldéhyde, en présence d'une quantité catalytique d'acide. *Little et coll.*<sup>7</sup> ont démontré que l'acide trifluoroacétique conduisait aux meilleurs résultats. L'intermédiaire dipyrrométhane est alors formé.

La deuxième étape est une oxydation par des dérivés de quinones (DDQ ou chloranil) aboutissant au dipyrrométhène. *Burgess et coll.*<sup>2</sup> rapportent que l'utilisation du chloranil, analogue chloré du DDQ, semble moins destructrice. En effet, même si peu de références l'évoquent, il n'est pas rare d'isoler après purification un Bodipy résultant d'un clivage oxydant, dont la position méso présente un atome d'hydrogène à la place du substituant carboné R<sup>2</sup> attendu (Figure 3), que nous appellerons communément le « Bodipy H ».



**Figure 3** Bodipy H obtenu par clivage oxydant

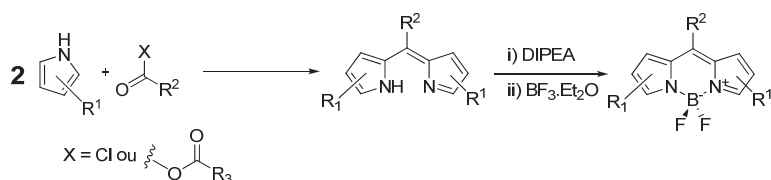
Le mécanisme d'oxydation n'étant pas encore complètement établi, l'idée d'une oxydation radicalaire reste possible. *Mula et coll.*<sup>8</sup> ont, en 2007, observé l'apparition d'un tel composé après des essais de photodégradation. Ils ont d'ailleurs proposé un mécanisme par voie radicalaire où la coupure homolytique a lieu en position 8 du noyau. Enfin, les deux dernières étapes consistent à déprotoner l'un des pyrroles par une base (Et<sub>3</sub>N ou DIPEA) puis à complexer les deux noyaux aromatiques par ajout d'un excès de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O.

### 2.1.2. Synthèse à partir de dérivés d'acides (chlorures ou anhydrides d'acides).

Le dipyrrométhène peut être directement obtenu par condensation de deux équivalents de pyrrole sur un chlorure d'acide ou un anhydride, suivie d'une réorganisation des systèmes électroniques  $\pi$  (Figure 4). Les deux dernières étapes, identiques à la précédente voie de synthèse, consistent à déprotoner puis complexer la molécule, de façon à former le Bodipy correspondant.

<sup>7</sup> Little, B. J.; Miller, M. A.; Hung, C. H.; Wagner, R. W.; O'Shea, D. F.; Boyle, P. D.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1391.

<sup>8</sup> Mula, S.; Ray, A. K.; Banerjee, M.; Chaudhuri, T.; Dasgupta, K.; Chattopadhyay, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2146.

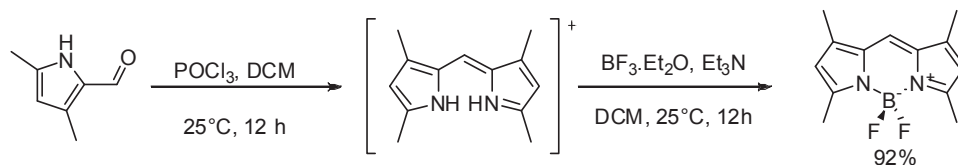


**Figure 4** Synthèse de Bodipy à partir de dérivés d'acides

Cette voie de synthèse présente l'avantage d'éviter l'étape d'oxydation du dipyrrométhane, et diminue ainsi les risques de dégradation. L'un des inconvénients majeurs réside dans la grande réactivité du dérivé d'acide. Elle interdit, en pratique, la présence de fonctions nucléophiles sur le pyrrole. L'instabilité des anhydrides et des chlorures d'acide expliquent aussi pourquoi la littérature ne rapporte que peu d'exemples de synthèses de Bodipy par cette voie, en comparaison avec la précédente.

### 2.1.3. Synthèse par auto-condensation du formyl pyrrole.

Il est intéressant de citer une dernière voie de synthèse, mise au point par *Burgess et son équipe*<sup>9</sup> en 2008. Celle-ci se fonde sur la condensation en condition acide de 2-formylpyrroles sur lui-même (Figure 5).



**Figure 5** Exemple d'auto-condensation de formyl pyrrole (ici, le 3,5-diméthyl-2-formylpyrrole)

Les auteurs ont ainsi pu synthétiser toute une gamme de Bodipy à partir de pyrroles substitués par des chaînes aliphatiques, mais aussi par des groupes aromatiques, avec des rendements assez variables allant de quelques traces seulement, à 92 %. Ces résultats s'expliquent par la réactivité du formyl pyrrole dont les propriétés nucléophiles sont modulées par la nature des substituants.

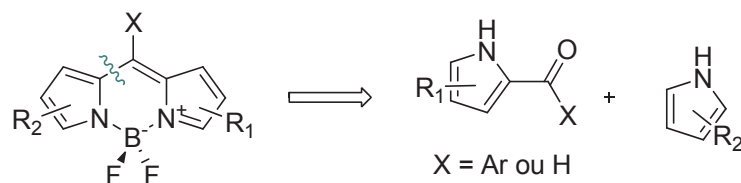
Il faut cependant remarquer que cette synthèse interdit toute substitution en position *méso*.

<sup>9</sup> Wu, L.; Burgess, K. *Chem. Comm.* **2008**, 4933.

## 2.2. Bodipy dissymétriques.

Les publications relatives à la synthèse directe de Bodipy dissymétriques (nature des noyaux pyrroliques différente) sont relativement rares en comparaison de celles qui rapportent la synthèse de Bodipy symétriques. Ceci provient en partie du fait que ces synthèses ont fait l'objet de brevets.<sup>10</sup>

La stratégie de synthèse diffère complètement de la précédente (Figure 6).



**Figure 6** Analyse rétrosynthétique pour l'obtention de dérivés dissymétriques du Bodipy

Elle repose sur la condensation d'un pyrrole sur un second portant un groupe carbonyle dont la nature aldéhyde ou cétone est déterminée par le substituant ( $X = H$  ou aromatique). La difficulté réside dans l'obtention de cet intermédiaire, et plus particulièrement dans l'obtention de dérivés cétopyrroliques aromatiques<sup>11</sup> qui sont généralement rapportés comme instables au cours du temps.

Une seconde méthode plus récente, dérivée de la première, utilise la réactivité de l'alcool correspondant au cétopyrrole, pour mener à la formation du dipyrrométhane intermédiaire. Une étape d'oxydation au moyen de dérivés des quinones, suivie de l'étape de chélation aboutit aux dérivés Bodipy correspondants.<sup>12</sup>

## 2.3. Le ligand dipyrrométhène.

Il est à noter que certaines revues scientifiques s'attardent sur la caractérisation des propriétés du ligand dipyrrométhène.<sup>4</sup> Thomson *et coll.*<sup>13</sup> indiquent que la chélation par  $BF_2$  peut apparaître comme une méthode de protection du ligand. Ils ont été à l'origine des premières conditions de déprotection, par irradiation sous micro-onde pendant 40 minutes

<sup>10</sup> Pour des références complètes, voir page 91

<sup>11</sup> Nicolaou, K. C.; Claremon, D. A.; Papahatjis, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4647.

<sup>12</sup> Sobenina, L. N.; Vasil'tsov, A. M.; Petrova, O. V.; Petrushenko, K. B.; Ushakov, I. A.; Clavier, G.; Meallet-Renault, R.; Mikhaleva, A. I.; Trofimov, B. A. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2524.

<sup>13</sup> Crawford, S. M.; Thompson, A. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1424.

dans un mélange de <sup>t</sup>BuOK (6 équivalents) / <sup>t</sup>BuOH à 92 °C (92 % de rendement). Des structures auto-assemblées, induites par chélation du dipyrrométhène à des centres métalliques ont également été rapportées.

### 3. Dérivés Analogues du Bodipy : les AzaBodipy.

Les AzaBodipy sont des analogues structuraux des Bodipy où la position *méso* est occupée par un atome d'azote qui participe par l'intermédiaire de son orbitale p à la délocalisation électronique du système aromatique (Figure 7). Ces entités ont été largement étudiées par *O'Shea et coll.*<sup>14</sup> pour leurs propriétés photophysiques similaires à celles du Bodipy. Leurs spectres d'absorption et d'émission sont toutefois nettement décalés vers le rouge par effet bathochrome dû à la participation de l'orbitale p de l'atome d'azote central.

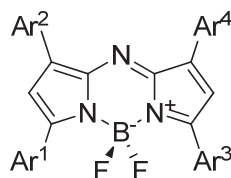


Figure 7 Exemple d'aza-bodipy

#### 3.1. Voies de synthèse des AzaBodipy.

Deux voies essentielles de synthèse de l'azadipyrrométhène existent à l'heure actuelle permettant d'obtenir des produits symétriques ou dissymétriques.

##### 3.1.1. Synthèse des dérivés dissymétriques.

En 2005 *O'Shea et coll.*<sup>15</sup> ont rapporté la synthèse de dérivés dissymétriques dont l'analyse rétro-synthétique est exposée ci-dessous (Figure 8).

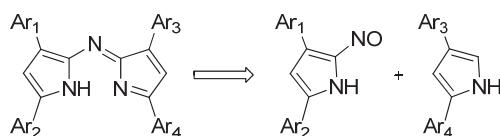


Figure 8 Analyse rétro-synthétique pour la synthèse d'Azadipyrrométhènes dissymétriques

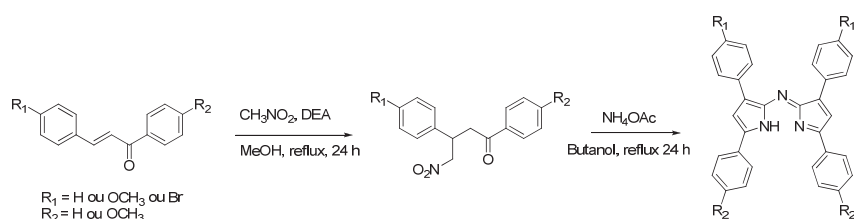
<sup>14</sup> Gorman, A.; Killoran, J.; O'Shea, C.; Kenna, T.; Gallagher, W. M.; O'Shea, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10619.

<sup>15</sup> Hall, M. J.; McDonnell, S. O.; Killoran, J.; O'Shea, D. F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5571.

L'ingéniosité de cette synthèse réside dans la « nitrosation » sélective de la position  $\alpha$  du pyrrole. Sa condensation en milieu acétique avec un autre pyrrole permet par la suite d'obtenir l'aza-dipyrrométhène correspondant.

### 3.1.2. Synthèse des dérivés symétriques.

*Gorman et coll.* ont publié en 2004 la synthèse optimisée d'Azadipyrrométhènes symétriques à partir de chalcones<sup>14</sup> par chauffage au reflux dans un mélange  $\text{NH}_4\text{OAc}$  / Butanol (Figure 9).



**Figure 9** Synthèse des dérivés AzaBodipy symétriques

Deux étapes finales de déprotonation puis de complexation par  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , identiques à celles évoquées dans le cas de la synthèse de Bodipy, permettent d'obtenir l'AzaBodipy correspondant.

### 3.2. Propriétés spectroscopiques et applications des AzaBodipy.

Du point de vue des caractéristiques physico-chimique, la participation de l'azote au système électronique confère à ce fluorophore des propriétés spectroscopiques décalées vers le rouge en absorption ( $\sim 680 \text{ nm}$ ) et en émission ( $\sim 700 \text{ à } 730 \text{ nm}$ ). Les rendements quantiques de fluorescence obtenus sont toutefois de l'ordre de 0,35 mais restent largement acceptables. Du fait de ses caractéristiques spectroscopiques, les AzaBodipy ont été employés comme agent de contraste dans le cadre d'études d'imagerie cellulaire, en temps réel.<sup>16</sup> Des études *in vitro*<sup>14</sup> et *in vivo*<sup>17</sup> de thérapie photodynamique ont également été réalisées.

<sup>16</sup> Murtagh, J.; Frimannsson, D. O.; O'Shea, D. F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5386.

<sup>17</sup> McDonnell, S. O.; Hall, M. J.; Allen, L. T.; Byrne, A.; Gallagher, W. M.; O'Shea, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16360.



Plus récemment, l'équipe du Professeur O'Shea en collaboration avec celle du PPSM de l'ENS de Cachan s'est attelée à développer un système de fluorophores supportés sur billes de polystyrène, inertes, dans le but de les utiliser comme sondes fluorescentes en milieu biologique.<sup>18</sup> Les avantages de cette méthode d'introduction de sondes fluorescentes sont multiples. D'une part le greffage de plusieurs unités fluorescentes améliore les propriétés de détection du système (en comparaison avec une seule unité AzaBodipy). D'autre part, il est possible de contrôler la répartition dans l'organisme des objets fluorescents, en jouant sur sa taille. Par ailleurs, à travers le greffage d'unités AzaBodipy dont les propriétés photophysiques répondent au pH du milieu, nos deux groupes ont été à même de démontrer que, malgré le greffage par lien covalent aux billes, la photophysique des fluorophores est conservée et peut être modulée par le milieu extérieur.

---

<sup>18</sup> Palma, A.; Tasiar, M.; Frimannsson, D. O.; Vu, T. T.; Méallet-Renault, R.; O'Shea, D. F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3638.

## **Partie 2 : Méthodes de fonctionnalisation du Bodipy.**

Cette partie a pour objectif d'aborder l'ensemble des possibilités d'aménagement fonctionnel qu'offre le noyau Bodipy. Nous avons pris le parti de diviser les méthodes d'aménagement fonctionnel en deux groupes, en rapport avec la méthode de synthèse. En effet, le Bodipy peut être l'objet final de la synthèse alors qualifiée de **convergente (ou fonctionnalisation directe)**, ou encore, il peut servir de substrat à de nouvelles réactions ; il subit alors une série de **post-fonctionnalisations**.

### **1. Méthodes de fonctionnalisation directe (synthèses convergentes).**

Pour pouvoir fonctionnaliser, par voie directe, le noyau Bodipy, il est nécessaire de se rapporter à sa synthèse. Les deux partenaires essentiels l'aldéhyde ou le dérivé d'acide et les pyrroles peuvent servir de support d'introduction des fonctions.

#### **1.1. Fonctionnalisation par un aldéhyde ou un dérivé d'acide : modulation de la position *méso*.**

Les substituants en position *méso* sont introduits au moyen d'un aldéhyde (ou dérivé d'acide) pré-fonctionnalisé, lors de la synthèse du noyau Bodipy (cf précédemment). De nombreuses fonctions chimiques ont pu être introduites : des sites chélatants<sup>19,20,21</sup>, des groupes aromatiques électroattracteurs<sup>22,23</sup>, des groupes aromatiques encombrés<sup>24</sup>, des groupes

---

<sup>19</sup> Rurack, K.; Kollmannsberger, M.; Resch-Genger, U.; Daub, J. r. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 968.

<sup>20</sup> Qi, X.; Jun, E. J.; Xu, L.; Kim, S.-J.; Joong Hong, J. S.; Yoon, Y. J.; Yoon, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2881.

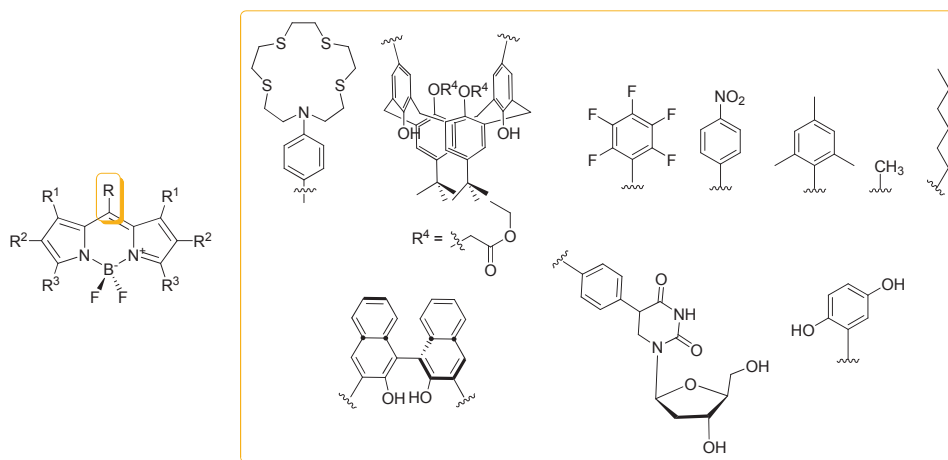
<sup>21</sup> Kim, H. J.; Kim, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7051.

<sup>22</sup> Ziessel, R.; Bonardi, L.; Retailleau, P.; Ulrich, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3093.

<sup>23</sup> Zhou, X. F.; *Acta Crystallogr. Sect. E: Struct. Rep. Online*, **2010**, E66, o757.

<sup>24</sup> Meallet-Renault, R.; Clavier, G.; Dumas-Verdes, C.; Badre, S.; Shmidt, E.; Mikhaleva, A.; Laprent, C.; Pansu, R.; Audebert, P.; Trofimov, B. *Russ. J. Gen. Chem.* **2008**, *78*, 2247.

asymétriques binaphtols,<sup>25</sup> des groupes aromatiques électrodonneurs<sup>26,27</sup> et des groupes aliphatiques<sup>28,29</sup> (Figure 10).



**Figure 10** Exemples de fonctionnalisation du Bodipy en *méso*

Une large gamme de fonctionnalités peut être ainsi greffée sur le noyau Bodipy (groupes aromatiques donneurs ou accepteurs, groupes aliphatiques).

Le groupe introduit en position *méso* peut par ailleurs posséder des fonctions pouvant être utiles pour un arrangement fonctionnel ultérieur (post-fonctionnalisation), notamment pour des couplages organométalliques.<sup>30,31,32</sup> Ainsi, l'introduction d'un groupe 4-iodophényl a été réalisée par *Ziessel et coll.*<sup>33</sup> (Figure 11) avec de bons rendements.

<sup>25</sup> Beer, G.; Rurack, K.; Daub, J. *Chem. Comm.* **2001**, 1138.

<sup>26</sup> Sun, Z.-N.; Liu, F.-Q.; Chen, Y.; Tam, P. K. H.; Yang, D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2171.

<sup>27</sup> Ehrenschwender T.; Wagenknecht H.-A. *Synthesis* **2008**, *22*, 3657.

<sup>28</sup> Costela, A.; García-Moreno, I.; Pintado-Sierra, M.; Amat-Guerri, F.; Sastre, R.; Liras, M.; Arbeloa, F. L. p.; Prieto, J. B.; Arbeloa, I. L. p. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 8118.

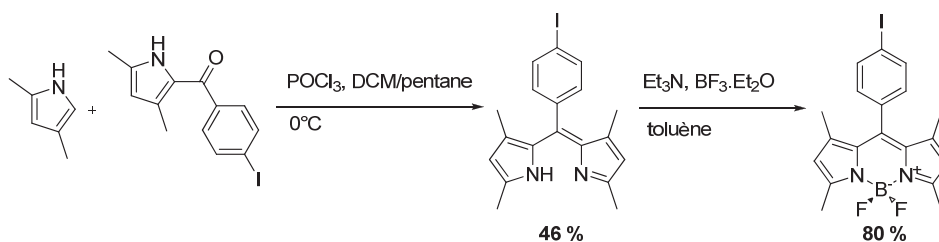
<sup>29</sup> Nepomnyashchii, A. B.; Cho, S.; Rossky, P. J.; Bard, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17550.

<sup>30</sup> Tahtaoui, C.; Thomas, C.; Rohmer, F.; Klotz, P.; Duportail, G.; Mely, Y.; Bonnet, D.; Hibert, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 269.

<sup>31</sup> Ulrich, G.; Ziessel, R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2070.

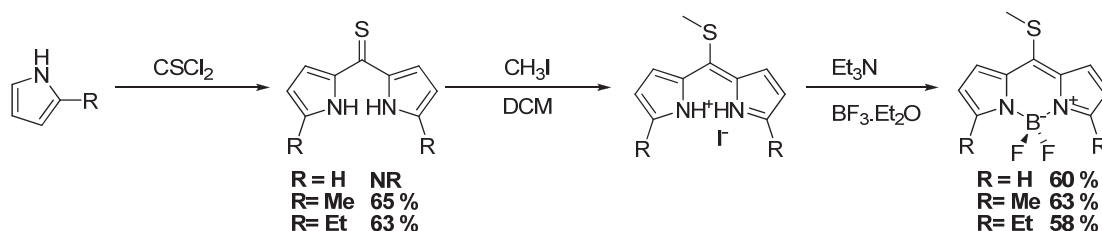
<sup>32</sup> Ulrich, G.; Ziessel, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1949.

<sup>33</sup> Diring, S. P.; Ziessel, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1203.



**Figure 11** Synthèse du dérivé 4-iodophényl Bodipy par *Ziessel et coll.*

Par ailleurs, *Biellman et coll.*<sup>34</sup> rapporte la synthèse originale, d'un Bodipy fonctionnalisé en *méso* par un groupe thiométhyl, qui servira par la suite de substrat de départ à des couplages de Liebeskind-Srögl (Figure 12).



**Figure 12** Fonctionnalisation par un groupe thiométhyl de *Biellman et coll.*

## 1.2. Fonctionnalisation par le pyrrole précurseur.

La fonctionnalisation du noyau Bodipy par voie directe peut reposer également sur la nature des fonctions portées par les sous-unités pyrroles. Cependant, certains critères d'ordre structuraux doivent être respectés pour conduire à la synthèse du Bodipy correspondant, par déprotonation puis complexation.

### 1.2.1. Quelques critères structuraux.

Pour la synthèse de Bodipy, le pyrrole doit présenter simultanément deux caractéristiques :

- au moins une position  $\alpha$  doit être libre.
- le pyrrole doit se trouver sous sa forme NH.

Beaucoup d'exemples de synthèses de Bodipy à base de pyrroles commerciaux (2,4-diméthylpyrrole et 2,4-diméthyl-3-éthylpyrrole) ont été évoqués. Ceci est dû au fait que la synthèse de pyrrole, quoique riche, variée et en perpétuelle évolution au regard du nombre de revues publiées ces dernières années, reste tout de même une chimie particulièrement délicate

<sup>34</sup> Goud, T. V.; Tutar, A.; Biellmann, J.-F. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5084.

à mettre en œuvre. En effet, lorsque le pyrrole se trouve sous sa forme N-H (celle que l'on qualifiera « d'utile » dans la synthèse de Bodipy) la possibilité que ce dernier puisse se dégrader et s'oxyder (formation de N-oxypyrrole) est non négligeable. Ainsi, lors des synthèses de pyrroles, la dernière étape consiste souvent en une déprotection du groupe N-H.

La littérature concernant la synthèse de pyrroles étant très importante, ce manuscrit n'a pas la prétention de les décliner toutes. On ne s'intéressera qu'aux voies de synthèses récentes, permettant de respecter les deux critères précédents et ayant conduit à la synthèse de Bodipy.

Pour se faire, deux grandes voies de synthèse seront étudiées : la première fondée sur l'obtention de pyrroles ou de molécules apparentées appelées iso-indole utilisées dans la synthèse de Bodipy à système  $\pi$  étendu, et la seconde utilisant la synthèse de Trofimov de pyrroles encombrés en vue d'étude de la fluorescence à l'état solide.

## **1.2.2. Synthèse de Bodipy à base de sous-unités pyrroliques à système $\pi$ étendu.**

### **1.2.2.1. Synthèse d'iso-indoles et de pyrroles spiro-fluorènes.**

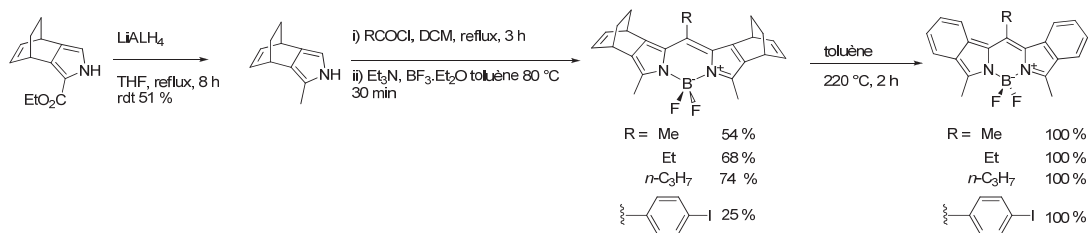
C'est en 2001 que l'un des premiers exemples de synthèse de Bodipy à partir d'un dérivé iso-indole a été rapporté par *Wada et coll.*<sup>35</sup>

En effet, ils sont à l'origine de la synthèse en quatre étapes des dérivés Bodipy à partir du motif 4,7-dihydro-4,7-éthano-2H-isoindole carboxylate (Figure 13) avec des rendements globaux de 13 % à 38 %. La première étape consiste en la réduction de l'ester éthylique par le tétrahydroaluminate de lithium ( $\text{LiAlH}_4$ ), pour conduire au dihydro-isoindole correspondant, portant un groupe méthyl sur l'une de ses positions  $\alpha$ .

La condensation de deux équivalents du dihydro-isoindole sur un chlorure d'acide  $\text{RCOCl}$  dont la nature du groupe R varie, permet d'obtenir un premier dérivé Bodipy, avec des rendements modérés à bons en fonction de la taille du groupe R.

---

<sup>35</sup> Wada, M.; Ito, S.; Uno, H.; Murashima, T.; Ono, N.; Urano, T.; Urano, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6711.

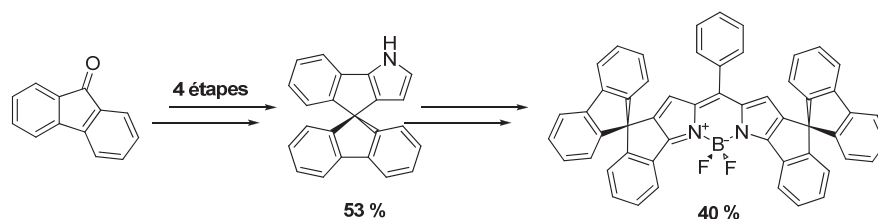


**Figure 13** Schéma de synthèse du Bodipy par *Wada et coll.*

L'originalité de ce travail réside dans le fait que *Wada et coll.* ont obtenu les dérivés finaux à système  $\pi$  étendu, par réaction finale de rétro-Diels Alder quantitative.

Descalzo et coll.<sup>36</sup> ont également décrit la synthèse d'un Bodipy isoindolo-phénanthrène en utilisant le même processus de réduction d'une fonction ester pour conduire à des Bodipy isoindolo-phénanthrène. Les rendements globaux de formation des Bodipy demeurent finalement très faibles, leur formation étant *a posteriori* délicate du fait d'une probable gêne stérique et d'un manque de solubilité du réactif isoindole.

La synthèse d'autres dérivés pyrroles à système  $\pi$  étendu a également été rapportée par *Ohe et coll* en 2010.<sup>37</sup> Ces derniers ont développé la synthèse complète d'un pyrrole spirofluorène en 4 étapes, en partant de la fluorenone avec un rendement global de 53 %. La synthèse du Bodipy correspondant a quant à elle été menée avec succès (40 % de rendement global, Figure 14).



**Figure 14** Pyrrole spirofluorène et Bodipy associé (les rendements globaux de synthèse sont également fournis).

### 1.2.2.2. Synthèses et utilisation de pyrroles styriliques.

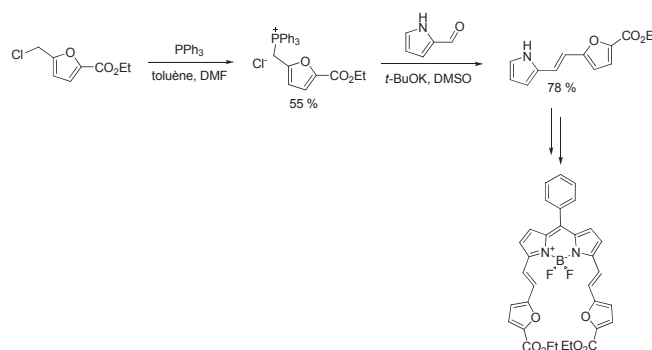
*Rurack et coll.*<sup>38</sup> ont rapporté la synthèse de pyrroles (et des Bodipy correspondants) à chaînes styriliques en utilisant des réactions de Wittig entre le 2 formyl pyrrole commercial et des ylures de phosphonium complémentaires.

<sup>36</sup> Descalzo, A. B.; Xu, H. J.; Xue, Z. L.; Hoffmann, K.; Shen, Z.; Weller, M. G.; You, X. Z.; Rurack, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1581.

<sup>37</sup> Kowada, T.; Yamaguchi, S.; Ohe, K. *Org. Lett.* **2009**, *12*, 296.

<sup>38</sup> Rurack, K.; Kollmannsberger, M.; Daub, J. *New J. Chem.* **2001**, *25*, 289.

*Prasad et coll.*<sup>39</sup> ont adopté la même stratégie de synthèse pour obtenir des fluorophores dont la position *méso* était fonctionnalisée par des thiophènes, avec des rendements plus importants (Figure 15).



**Figure 15** Synthèse adoptée par *Prasad et coll.* pour la formation de pyrroles styriliques et des Bodipy correspondants

Ainsi l'obtention de Bodipy à système aromatique étendu a été rendue possible du fait de l'utilisation des pyrroles correspondants. Les rendements de synthèse sont assez variables, mais dans l'ensemble, demeurent relativement modérés. En effet, des étapes préalables de préparation du substrat de départ sont nécessaires (réduction, fabrication des ylures de phosphonium...) ce qui a pour conséquence la chute du rendement global. Toutefois, il faut noter que le pyrrole de départ est commercial.

### 1.2.3. Synthèse et utilisation de pyrroles substitués par des groupes encombrés, par réaction de Trofimov.

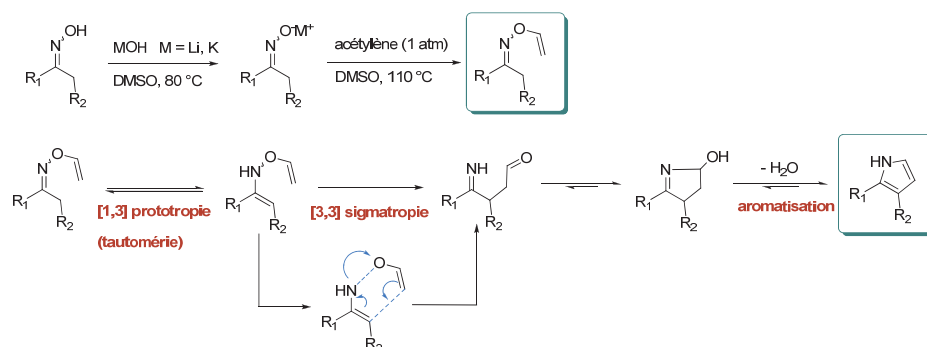
La synthèse de Bodipy à partir de pyrroles hautement fonctionnalisés non commerciaux a été développée grâce à la synthèse de pyrroles par réaction de Trofimov.<sup>40</sup>

Parmi la longue liste de synthèses de pyrroles répertoriées, l'une des plus « prometteuses et des plus sous employées », selon *Camp et coll.*<sup>41</sup> correspond à la synthèse de pyrroles dite « de Trofimov », du nom du concepteur de cette voie de synthèse. Originellement, cette réaction est fondée sur la capacité d'une oxime dont le carbone en  $\beta$  comprend un hydrogène labile, à réagir avec l'acétylène gazeux en conditions « super basiques » pour conduire, par voie thermique, à un pyrrole, par suite de multiples réarrangements. Le mécanisme supposé

<sup>39</sup> Kim, S.; Ohulchansky, T. Y.; Baev, A.; Prasad, P. N. *J Mat. Chem.* **2009**, *19*, 3181.

<sup>40</sup> Trofimov, B. A. In *Advances in Heterocyclic Chemistry. Preparation of Pyrrole from Ketoximes and Acetylenes*; Katritzky, A. R., Ed.; Academic: San Diego, 1990; Vol. 51, 177-301.

de cette réaction est exposé Figure 16. Le solvant de la réaction (DMSO) agit de façon à dissocier la base alcaline (hydroxyde de potassium ou de lithium) et forme la « superbase », de manière à ce que l'oxime soit déprotonée. L'acétylène introduit peut alors subir l'addition de l'oximate et former un intermédiaire *O*-vinyl non isolé lors de la réaction. Le chauffage intensif (110 °C pendant 5 h) permet d'obtenir le pyrrole souhaité. Le processus est donc divisé en 2 étapes, mais la réaction demeure monotope, ce qui apporte l'avantage considérable de ne pas devoir purifier l'intermédiaire *O*-vinyl.



**Figure 16** Mécanisme supposé de la réaction de Trofimov (en bleu pointillé sont représentées les liaisons se rompant et se formant)

Le procédé thermique avancé par *Trofimov et coll.*<sup>40</sup> se fonde sur une première étape de prototropie [1,3]. Cet équilibre est alors déplacé vers la formation du produit du fait de la sigmatropie [3,3] qui aboutit à la formation irréversible d'un intermédiaire imino-aldéhyde. Ce dernier subit alors une réaction de condensation de Paal-Knorr qui est rendue favorable, après déshydratation, par l'aromatisation menant au pyrrole.

Les groupes  $R_1$  et  $R_2$  peuvent être de nature variée (alcanes, aryles) ce qui permet d'obtenir une large diversité de pyrroles disubstitués.

Des versions plus innovantes ont été rapportées dans la littérature. *Camp et coll.*<sup>41,42</sup> ont ainsi publié en 2010 un travail d'optimisation des conditions opératoires qui visait à utiliser l'irradiation sous micro onde comme moyen d'activation de la réaction de Trofimov.

Plusieurs publications récentes relatent l'implication croissante des pyrroles issus de la réaction de Trofimov,<sup>43</sup> dans la synthèse de Bodipy. *Burgess et coll.*<sup>44</sup> ont ainsi préparé des dérivés dihydroindoles rigides, par réaction de Trofimov Figure 17.

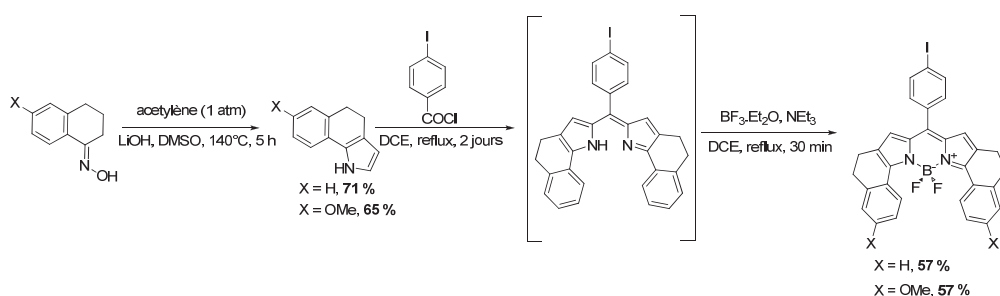
<sup>41</sup> Ngwerume, S.; Camp, J. E. *J. Org. Chem.*, 75, 6271.

<sup>42</sup> Ngwerume, S.; Camp, J. E. *Chem. Comm.* 2011, 47, 1857.

<sup>43</sup> Wang, H.-Y.; Mueller, D. S.; Sachwani, R. M.; Kapadia, R.; Londino, H. N.; Anderson, L. L. *J. Org. Chem.* 2011, 76, 3203.

<sup>44</sup> Chen, J.; Burghart, A.; Derecskei-Kovacs, A.; Burgess, K. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 2900.





**Figure 17** Exemples de pyrroles synthétisés par réaction de Trofimov, par *Burgess et coll.* dans le but de fabriquer un Bodipy

Les équipes de recherche du laboratoire PPSM, en collaboration avec celle du Prof. Trofimov ont également œuvré à la synthèse de dérivés encombrés de Bodipy. C'est au moyen de la réaction de Trofimov que des pyrroles incorporant des fonctions de natures variées (groupe aromatique, hétéro-aromatique et aliphatique) ont été conçus avec succès : xyllyl, mésityl,<sup>45</sup> paracyclophanyl,<sup>46</sup> benzothiényl,<sup>47</sup> phénanthryl,<sup>48</sup> ferrocényl<sup>48</sup> et adamantanyl.<sup>49</sup>

Les rendements de synthèse des pyrroles varient très fortement (Figure 18). La réaction permet non seulement l'introduction de groupes en position  $\alpha$  mais offre également la possibilité de fonctionnaliser la position  $\beta$  adjacente, en jouant sur la longueur de chaîne de la cétone de départ.

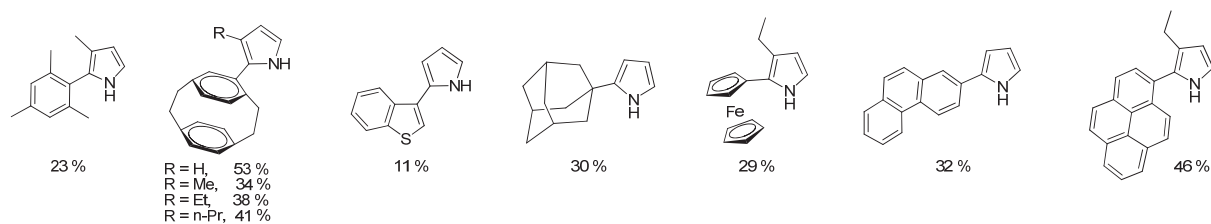
<sup>45</sup> Meallet-Renault, R.; Clavier, G.; Dumas-Verdes, C.; Badre, S.; Shmidt, E.; Mikhaleva, A.; Laprent, C.; Pansu, R.; Audebert, P.; Trofimov, B. *Russ. J. Gen. Chem.* **2008**, *78*, 2247.

<sup>46</sup> Schmidt, E. Y.; Zorina, N. V.; Zaitsev, A. B.; Mikhaleva, A. b. I.; Vasil'tsov, A. M.; Audebert, P.; Clavier, G.; Méallet-Renault, R.; Pansu, R. B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5489.

<sup>47</sup> Schmidt, E. Y.; Trofimov, B. A.; Mikhaleva, A. b. I.; Zorina, N. V.; Protsuk, N. I.; Petrusenko, K. B.; Ushakov, I. A.; Dvorko, M. Y.; Méallet-Renault, R.; Clavier, G.; Vu, T. T.; Tran, H. T. T.; Pansu, R. B. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5823.

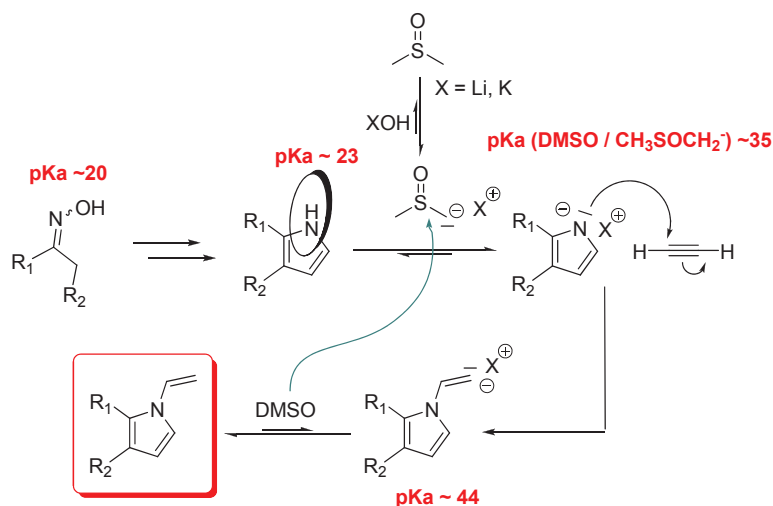
<sup>48</sup> Yu. Schmidt, E.; Zorina, N. V.; Yu. Dvorko, M.; Protsuk, N. I.; Belyaeva, K. V.; Clavier, G.; Méallet-Renault, R.; Vu, T. T.; Mikhaleva, A. b. I.; Trofimov, B. A. *Chem. Eur. J* **2011**, *17*, 3069.

<sup>49</sup> Trofimov, B. A.; Schmidt, E. Y.; Zorina, N. V.; Senotrusova, E. Y.; Protsuk, N. I.; Ushakov, I. A.; Mikhaleva, A. b. I.; Méallet-Renault, R.; Clavier, G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4362.



**Figure 18** Exemples de pyrroles synthétisés au moyen de la réaction de Trofimov

Il faut également remarquer qu'il n'est pas rare d'isoler, en parallèle du pyrrole attendu, un produit issu d'une sur-réaction : le *N*-vinyl pyrrole.<sup>50</sup> En effet, en considérant le pK du couple PyNH/PyN<sup>-</sup> évalué dans le DMSO à 23 et celui du couple CH<sub>3</sub>SOCH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>SOCH<sub>2</sub><sup>-</sup> évalué à 35, on constate aisément que l'équilibre acido-basique favorise la formation de la base conjuguée du pyrrole (Figure 19). Cette espèce intermédiaire est alors à même de pouvoir à son tour attaquer l'acétylène pour finalement conduire au *N*-vinyl pyrrole.



**Figure 19** Formation du *N*-vinyl pyrrole

La formation de ce composé n'est pas rédhibitoire. En effet, la déprotection du *N*-vinyl pyrrole peut être exécutée de manière simple, mais est rarement totale (Figure 20). Le processus de déprotection monotope utilise l'addition de sels de mercure (II) sur le carbone vinylique le plus éloigné du pyrrole. La réduction du système par NaBH<sub>4</sub> conduit au pyrrole déprotégé.<sup>48</sup>

<sup>50</sup> *The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Part 2; Pyrroles. Vinylpyrroles*; Jones, R. A., Ed.; Wiley: New York, 1992; Vol. 48, 131-298.



**Figure 20** Exemple de déprotection du groupe vinylique

Pour conclure, on comprend d'où vient l'intérêt que la réaction de Trofimov a suscité auprès de groupes spécialistes des Bodipy. En effet, elle génère des pyrroles dont la fonctionnalisation peut être extrêmement variée, avec des rendements modérés voire bons dans certains cas. De plus, elle forme bien souvent un pyrrole directement « utile », à savoir pour lequel aucun traitement de déprotection de l'azote n'est nécessaire pour la suite réactionnelle. Cependant, dans certains cas, le composé *N*-vinyl est majoritairement obtenu, mais sa formation n'est pas toujours limitante puisque des conditions de déprotection existent.

### 1.3. Conclusion.

Au final, deux grandes voies de fonctionnalisation directe du Bodipy se distinguent. La première utilise la fonctionnalisation par sa position méso qui dépend du composé aldéhyde (ou dérivé d'acide) employé. La seconde est fondée sur la synthèse de nouvelles unités pyrroliques (ou apparentées). Les deux voies peuvent bien sûr être conjointement utilisées.

## 2. Méthodes de post-fonctionnalisation.

Les voies de post-fonctionnalisation du noyau Bodipy sont multiples et font appel à sa réactivité, en tant que dérivé aromatique : une multitude de méthodes a été développée afin d'affecter sélectivement les positions du squelette Bodipy (Figure 21).

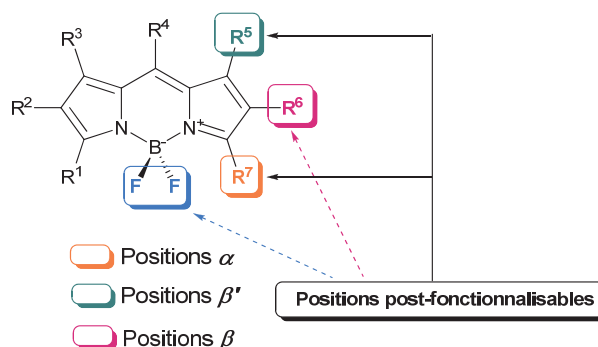


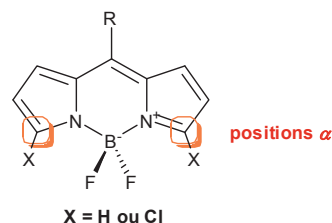
Figure 21 Positions post-fonctionnalisables du Bodipy

Nous évoquerons la réactivité du noyau par position fonctionnalisable.

### 2.1. Utilisation de la réactivité des positions $\alpha$ et $\beta$ des parties pyrroliques.

De nombreuses publications récentes font état d'une réactivité diversifiée des positions  $\alpha$  et  $\beta$  du noyau.

#### 2.1.1. Fonctionnalisation des positions $\alpha$ par $S_NAr$ .



L'étude de la réactivité de ces positions est récente mais a fait l'objet de nombreuses publications. Plusieurs équipes ont démontré que le Bodipy pouvait subir des  $S_NAr$  sur cette position, lorsque  $X = H$  ou  $Cl$ . En effet, la proximité d'atomes d'azotes chélatés tend à appauvrir en électron les atomes de carbone en position  $\alpha$  qui peuvent alors être attaqués par un nucléophile.

Ainsi *Boens et coll.*<sup>51a,51b</sup> ont largement exploité cette réactivité. En partant d'un substrat dichloré, plusieurs variétés de nucléophiles anioniques ont été testées (amidures primaires et

<sup>51</sup> (a) Rohand, T.; Baruah, M.; Qin, W.; Boens, N.; Dehaen, W. *Chem. Comm.* **2006**, 266.

(b) Baruah, M.; Qin, W.; Vallée, R. A. L.; Beljonne, D.; Rohand, T.; Dehaen, W.; Boens, N. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4377.

secondaires, alcoolates, carbanions...) et l'optimisation des conditions opératoires a permis l'obtention sélective des produits de mono ou de di-substitution (Figure 22).

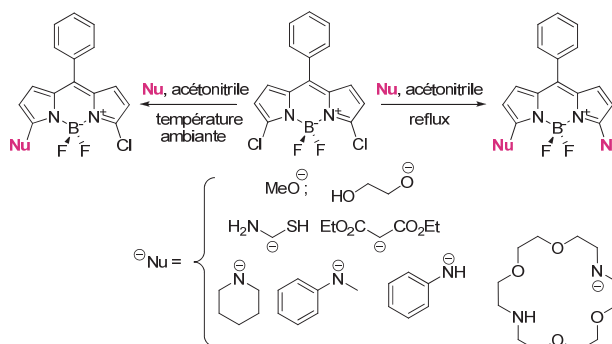


Figure 22 Exemples de  $S_NAr$  sur le Bodipy

Les rendements avoisinent 70 % de façon générale. *Burgess et coll.*<sup>52</sup> ont également rapporté des résultats similaires.

Plus récemment, *Dehaen et coll.*<sup>53</sup> ont réalisé une  $S_NAr$  similaire, mais sur un substrat ne portant aucun groupe partant. Seuls les composés issus de la mono-substitution ont pu être isolés avec des rendements de l'ordre de 10 à 80 % selon la nature du nucléophile (Figure 23).

Une large variété de nucléophiles a été testée dans différentes conditions opératoires. L'aromatisation finale s'effectue selon les auteurs par oxydation par le dioxygène.

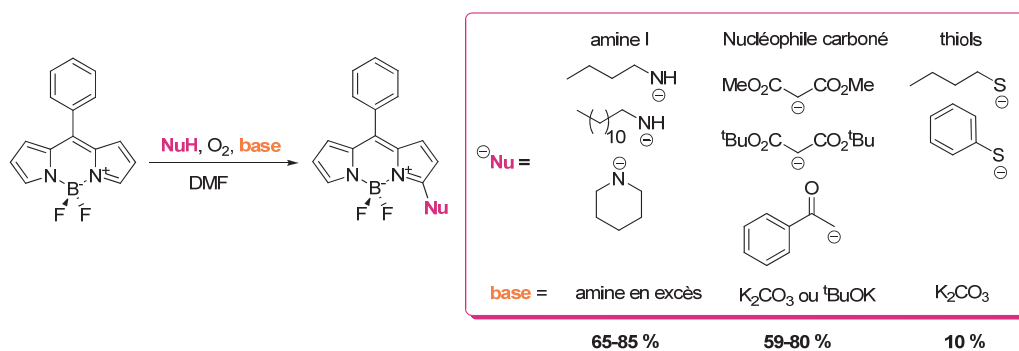


Figure 23 Méthodologie de  $S_NAr$  développée par *Dehaen et coll.*, sur des substrats sans groupe partant

Les derniers résultats relatifs à une  $S_NAr$  en position  $\alpha$  du Bodipy ont été publiés par la même équipe, qui a additionné en quantité catalytique un éther couronne au milieu réactionnel, le 18-c-6.<sup>54</sup> La synthèse de dérivés mono-styryliques, à partir d'un Bodipy non

<sup>52</sup> Li, L.; Nguyen, B.; Burgess, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3112.

<sup>53</sup> Volker Leen, V. Z. G., Wim M. Deborggraeve, Noel Boens and Wim Dehaen *Chem. Comm.* **2010**, 4908.

<sup>54</sup> Leen, V.; Van der Auweraer, M.; Boens, N. I.; Dehaen, W. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1470.

fonctionnalisé et d'un nucléophile non aromatique dérivé du nitrostyrène, a ainsi été réalisée au moyen d'une activation nucléophile de ce dernier (Figure 24).

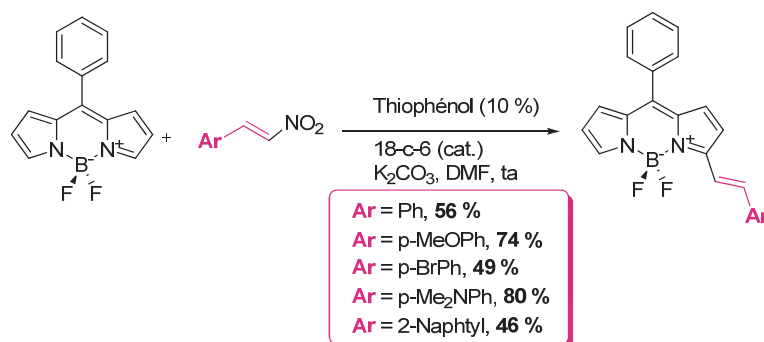
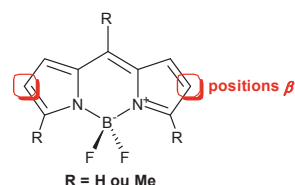


Figure 24 Dernières conditions établies par Dehaen et coll.

Une large gamme d'aromatiques a été testée, et les rendements de réaction associés s'échelonnent de 49 % à 80 %. Le meilleur résultat est obtenu pour le composé  $\text{Ar} = p\text{-(CH}_3\text{)}_2\text{NPh}$  du fait de son caractère donneur d'électron qui augmente la nucléophilie de l'intermédiaire.

### 2.1.2. Fonctionnalisation des positions $\beta$ .



La réactivité de ces positions est désormais bien connue et exploitée à travers la synthèse de Bodipy aux propriétés plus spécifiques (hydrosolubilité, systèmes à caractère donneur-accepteur). En effet, la littérature rapporte que, sur des substrats portant des méthyles en  $\alpha$  et  $\beta'$ , le carbone en  $\beta$  est le site de réactions type  $\text{S}_{\text{E}}\text{A}_{\text{r}}$  diverses, telles que les sulfonations, les nitrations et/ou les halogénations (bromation, iodation).<sup>2</sup> Quelques exemples sont explicités en Figure 25. Ces réactions présentent des rendements de synthèse modérés à excellents.

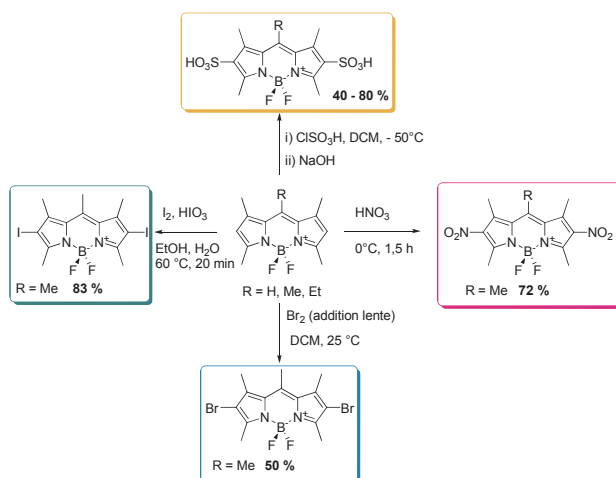
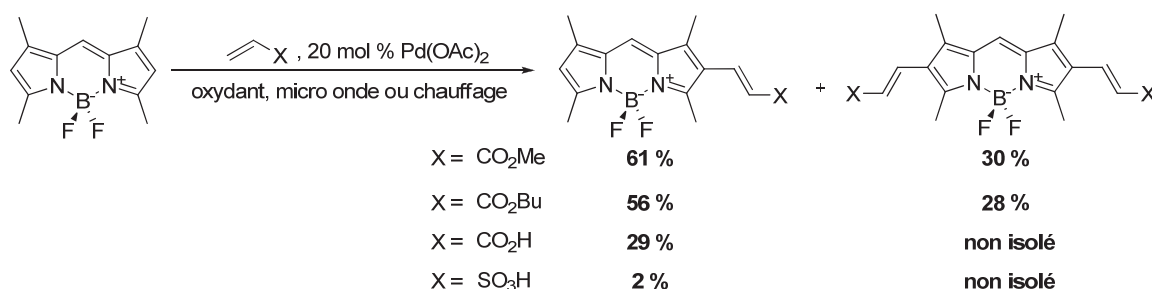


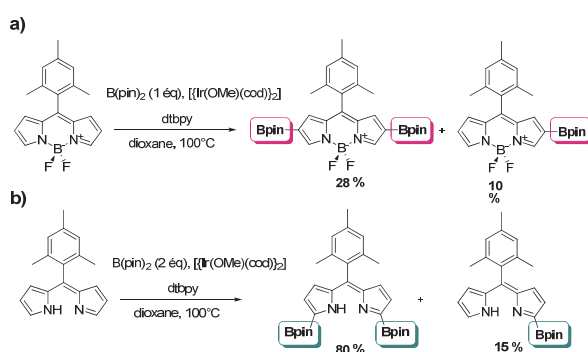
Figure 25 Exemples de  $\text{S}_{\text{E}}\text{A}_{\text{r}}$  : (or) sulfonation, (rose) nitration, (bleu) bromation, (vert) iodation

L'activation de cette liaison C-H, au moyen de couplages de type Heck a mené à la synthèse d'une famille de dérivés mono ou di-substitués avec des rendements très variables, en fonction de la nature chimique du groupe vinylique inséré (Figure 26).<sup>55</sup>



**Figure 26** Exemples de couplage de type Heck par activation de la liaison C-H

Un exemple de post-fonctionnalisation régiosélective des positions  $\beta$  utilise l'insertion dans la liaison C-H d'un borane, par utilisation d'un catalyseur à base d'iridium (Figure 27). Comme démontré par *Osuka et coll.*<sup>56</sup> le groupe BF<sub>2</sub> chélatant le ligand dipyrrométhène induit une sélectivité  $\alpha / \beta$  différente de celle observée dans le cas du ligand libre.

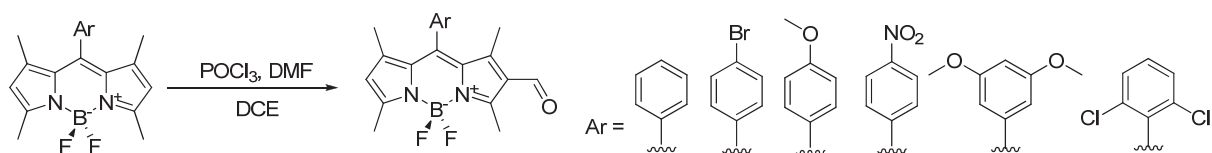


**Figure 27** Boration régiosélective (a) cas du ligand chélaté, (b) cas du ligand libre, mise en évidence par *Osuka et coll.*

Plus récemment, une réaction de formylation dans les conditions opératoires de Vilsmyer - Haack a été réalisée sur ces positions conduisant sélectivement au composé mono-formylé (Figure 28). Une série de Bodipy a été obtenue avec de très bons rendements de l'ordre de 90 %, mais il faut néanmoins relever que les expérimentateurs ont introduit jusqu'à 400 équivalents de POCl<sub>3</sub> dans le milieu réactionnel.

<sup>55</sup> Thivierge, C.; Bandichhor, R.; Burgess, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2135.

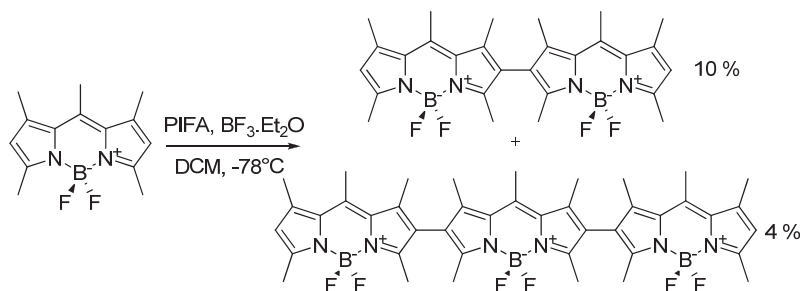
<sup>56</sup> Chen, J.; Mizumura, M.; Shinokubo, H.; Osuka, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5942.



**Figure 28** Série de dérivés Bodipy formylée en  $\beta$

*Jiao et coll.*<sup>57</sup> justifie le fait de n'isoler que le produit issu de la mono-formylation, en invoquant une désactivation de la nucléophilie de l'autre position  $\beta$  par effet mésomère électroattracteur du groupe carbonylé nouvellement introduit.

La participation à des processus radicalaires a également été récemment étudiée dans le but de synthétiser des systèmes oligomères de Bodipy. *Ziessel et coll.*<sup>58</sup> ont réussi la dimérisation et trimérisation d'un noyau pentaméthyl Bodipy dont les positions  $\beta$  sont vacantes (Figure 29), avec des rendements modestes.



**Figure 29** Oligomérisation par la position  $\beta$

Parallèlement, *Bard et coll.*<sup>59</sup> ont développé la synthèse d'oligomères identiques en utilisant dans le DCM à température ambiante un agent radicalaire :  $\text{FeCl}_3$ . Les rendements de synthèse associés sont nettement supérieurs (27 % pour le dimère dans le meilleur des cas et 9 % pour le trimère) mais n'en demeurent pas moins modérés.

<sup>57</sup> Jiao, L.; Yu, C.; Li, J.; Wang, Z.; Wu, M.; Hao, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7525.

<sup>58</sup> Rihn, S.; Erdem, M.; De Nicola, A.; Retailleau, P.; Ziessel, R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1916.

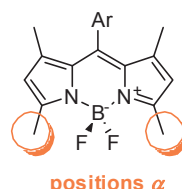
<sup>59</sup> Nepomnyashchii, A. B.; Bröring, M.; Ahrens, J.; Bard, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8633.



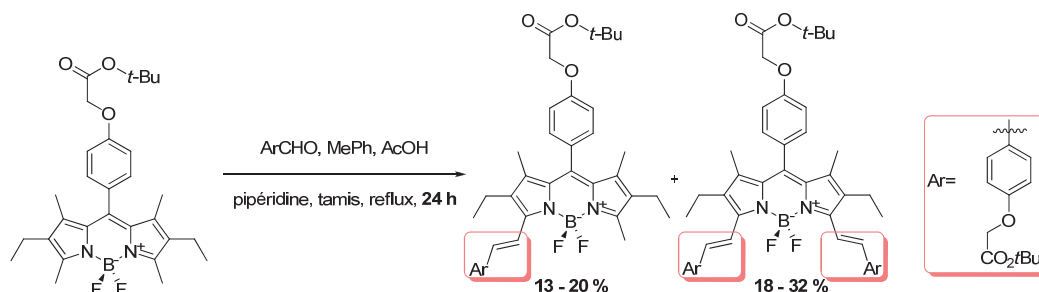
## 2.2. Utilisation de la réactivité acide des sous structures pyrroliques : les positions $\alpha$ et $\beta'$ méthylées.

Une nouvelle méthode utilisant les propriétés acides des positions  $\alpha$  et  $\beta'$  méthylées a été mise au point par *Akkaya et coll.*, puis optimisée par *Ziessel et coll.* dans le but de post-fonctionnaliser le noyau Bodipy, en agrandissant son squelette, au moyen d'une réaction de type Knoevenagel.

### 2.2.1. Fonctionnalisation des positions $\alpha$ .



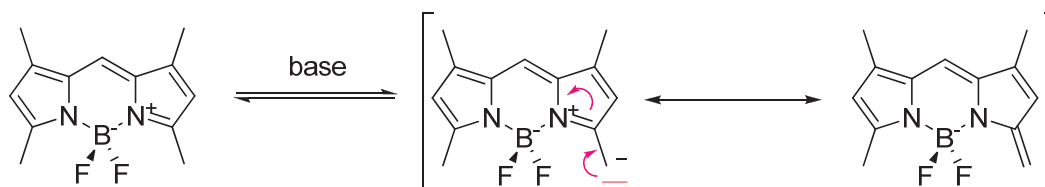
Les conditions opératoires sont similaires à celles usuellement utilisées dans le cas de réaction de type Knoevenagel. Une solution de toluène contenant le Bodipy, l'aldéhyde aromatique, la base (pipéridine) et l'acide qui active la formation de l'iminium intermédiaire (acide acétique ou APTS) est portée à reflux pendant 24 h. Afin de déplacer l'équilibre vers la formation des produits, l'eau formée au cours de la réaction est éliminée du milieu par un appareil de type Dean-Stark ou alors en introduisant un desséchant ( $\text{MgSO}_4$  anhydre ou tamis moléculaire) dans le système réactionnel (Figure 30).



**Figure 30** Premières conditions opératoires utilisées par *Akkaya et coll.* pour l'extension de la conjugaison du Bodipy  $\alpha$ -méthylé par condensation sur des aldéhydes aromatiques

La littérature<sup>2</sup> rapporte les faits expérimentaux suivants : après 24 h de reflux du système hétéroazéotropique, le milieu réactionnel contient un mélange de produits de mono et de di-substitution pour lesquels la stéréochimie du lien éthylénique est exclusivement E. Aucun diastéréoisomère Z n'a encore été isolé. La réaction procède, semble-t-il, selon un processus similaire à une réaction de Knoevenagel. La catalyse acide induit la formation d'un iminium pipéridine intermédiaire, qui subit l'addition du Bodipy préalablement déprotoné. L'élimination d'eau conduit au produit conjugué ; la stéréochimie doit être fixée par la formation du composé le plus stable, celui qui présente la gêne stérique la plus faible

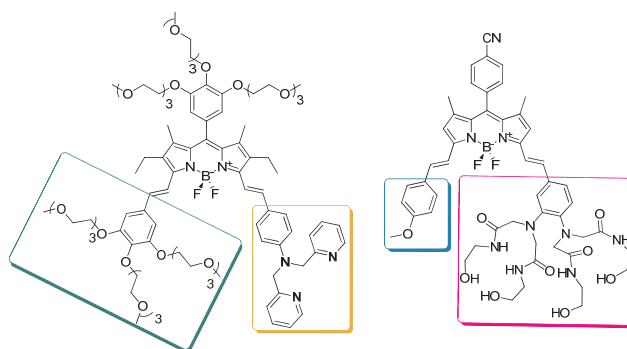
(contrôle thermodynamique de la réaction). Ce raisonnement présuppose que les positions méthylées impliquées présentent une certaine acidité, comme l'ont suggéré *Akkaya et coll.*<sup>60</sup> D'après l'étude des formes mésomères (Figure 31), la charge négative est possiblement délocalisée sur le cycle, ce qui soutient l'idée selon laquelle la base conjuguée du Bodipy peut être formée par action d'une base faible (pipéridine).



**Figure 31** Analyse des formes mésomères d'un Bodipy  $\alpha$ -méthylé

Ce processus étant symétriquement reproductible sur l'autre méthyle en position  $\alpha$ , on peut alors logiquement en conclure qu'un produit de di-substitution peut être synthétisé, au moyen d'une seconde condensation, sur la deuxième position  $\alpha$ . Malgré les tentatives successives de synthèse d'un seul adduit (mono ou di-substitué), **la réaction reste encore difficile à contrôler et produit un mélange de ces deux composés.**

Néanmoins, *Akkaya et coll.*<sup>61</sup> ont tourné à leur avantage le fait de générer des adduits de mono-substitution, en les recyclant dans une nouvelle réaction de type Knoevenagel, avec un nouvel aldéhyde aromatique. Ceci a permis la synthèse de nombreux dérivés dissymétriques (Figure 32).



**Figure 32** Exemples de Bodipy di-substitués dissymétriques<sup>62</sup>

Très récemment, une voie d'optimisation de la réaction a été découverte. *Chang et coll.*<sup>63</sup> ont développé une gamme d'adduits issus d'une condensation assistée par irradiation aux

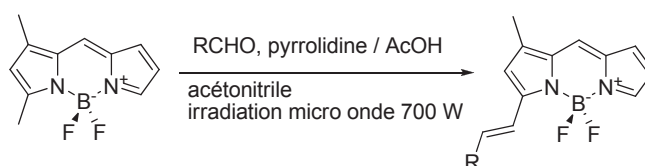
<sup>60</sup> Dost, Z.; Atilgan, S.; Akkaya, E. U. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8484.

<sup>61</sup> Atilgan, S.; Ozdemir, T.; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4065.

<sup>62</sup> Cheng, T.; Wang, T.; Zhu, W.; Yang, Y.; Zeng, B.; Xu, Y.; Qian, X. *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 3915.

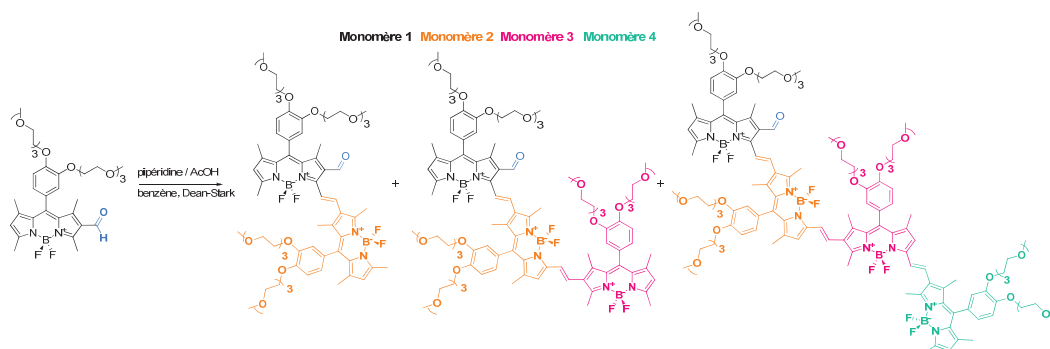
<sup>63</sup> Lee, J.-S.; Kim, H. K.; Feng, S.; Vendrell, M.; Chang, Y.-T. *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 2339.

micro ondes (Figure 33). Plus de 300 composés ont été ainsi synthétisés, avec pour chacun des rendements de synthèse de l'ordre 95 % !



**Figure 33** Schéma réactionnel des réactions de type Knœvenagel en position  $\alpha$ , activées par micro ondes

Cette réaction a même été intégrée dans un processus de polycondensation visant à fabriquer des systèmes multichromophoriques, ne comprenant que des Bodipy. Le travail de *Liu et coll.*<sup>64</sup> s'est fondé à la fois sur la possibilité de formuler en  $\beta$  le noyau, et sur l'utilisation de cette fonction aldéhyde au sein de la réaction de type Knœvenagel (Figure 34).

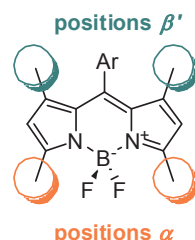


**Figure 34** Exemple de polycondensation au moyen de la réaction de type Knœvenagel, développée par *Liu et coll.*

La longueur de chaîne paraît difficilement contrôlable puisque les auteurs isolent plusieurs oligomères de Bodipy simultanément (di- jusqu'à tétramères). L'obtention de produits de mono-condensation de type Knœvenagel provient d'une gêne stérique accrue lorsqu'un deuxième monomère est « greffé ». Par conséquent, la 2<sup>ème</sup> position méthylée du monomère 1 ne peut être engagée dans une nouvelle condensation.

<sup>64</sup> Zhu, S.; Zhang, J.; Vegesna, G. K.; Pandey, R.; Luo, F.-T.; Green, S. A.; Liu, H. *Chem. Comm.* **2011**, 47, 3508.

## 2.2.2. Fonctionnalisation des positions $\alpha$ et $\beta'$ .



Une analyse des formes mésomères du tétraméthylBodipy montre que la déprotonation des hydrogènes en  $\beta'$  est également envisageable (Figure 35).

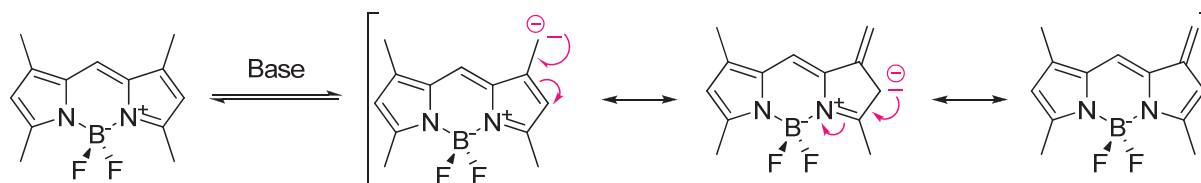
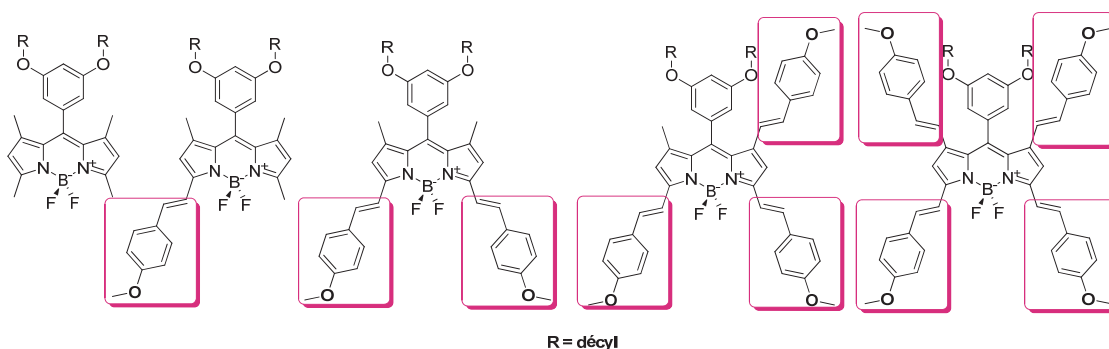


Figure 35 Formes mésomères du 1,3,5,7-tétraméthyl Bodipy

*Akkaya et coll.*<sup>65</sup> ont développé la synthèse de dérivés tétra-substitués par condensation de type Knoevenagel. Pour preuve du caractère acide des positions  $\alpha$  et  $\beta'$ , ils ont comparé les déplacements chimiques en RMN  $^1\text{H}$ , entre les méthyls des positions  $\alpha$  et ceux des positions  $\beta'$  dans le cas du tétraméthyl Bodipy. Ils rapportent que dans le  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_\alpha = 2,52$  ppm alors que  $\delta_{\beta'} = 2,41$  ppm et en concluent que cette différence, bien que faible, traduit une réactivité similaire pour les deux positions, avec un caractère moins prononcé pour les positions  $\beta'$ .

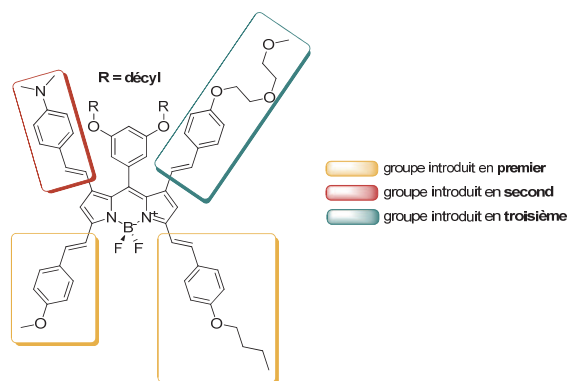
En se plaçant dans les mêmes conditions opératoires que le cas précédent et en fonction du nombre d'équivalents d'aldéhyde, *Akkaya et coll.* ont isolé les produits de mono-(1 éq. d'aldéhyde ajouté), di- (2 éq.), tri-(3 éq.) et de tétra-substitution (4 éq.) (Figure 36) de la condensation du para-anisalaldéhyde sur le noyau Bodipy. Les rendements de synthèse publiés sont de 33 % (mono-substitué), 55 % (di-substitué), 9,5 % (tri-substitué) et 11 % (tétra-substitué). En effet, la gêne stérique du groupe phényle en *méso* empêche une approche correcte des réactifs et par conséquent diminue fortement le rendement de synthèse des condensations en position  $\beta$ , en plus d'une réactivité déjà amoindrie.

<sup>65</sup> Buyukcakir, O.; Bozdemir, O. A.; Kolemen, S.; Erbas, S.; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4644.



**Figure 36** Synthèse de dérivés Bodipy styriliques par *Akkaya et coll.*

*Ziessel et coll.*<sup>66</sup> ont réalisé la synthèse de dérivés tétra-substitués du même type, mais de composés dissymétriques. En émettant l'hypothèse que les 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> condensations ne se déroulent pas simultanément à la 1<sup>ère</sup> et à la 2<sup>ème</sup>, du fait de l'écart de réactivité des deux positions, ils ont proposé la synthèse d'un Bodipy substitué de trois groupes styriliques différents, au moyen de condensations successives sur le noyau de départ, par trois aldéhydes aromatiques différents (Figure 37). Ainsi, le composé obtenu a été isolé sous forme d'un mélange de régioisomères (1/1), avec un rendement global de 4 % sur 5 étapes. Les deux étapes réactionnelles supplémentaires concernent la post-fonctionnalisation (*O*-alkylation) des fonctions phénol des groupes styriliques inférieures.



**Figure 37** Dérivé Bodipy tétra-substitué dissymétrique

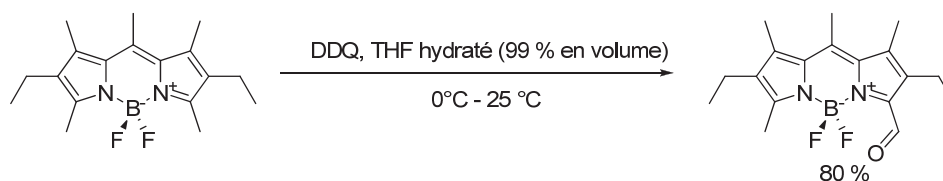
### 2.2.3. Fonctionnalisation des positions $\alpha$ par oxydation des chaînes latérales.

De façon plus anecdotique, le Bodipy peut subir également une oxydation de la position méthylée en  $\alpha$ . *Boyer et coll.*<sup>67</sup> ont rapporté l'un des rares exemples, en 1994 (Figure 38). Cette équipe a obtenu avec un excellent rendement le produit issu d'une mono-oxydation. La

<sup>66</sup> (a) Bura, T.; Retailleau, P.; Ulrich, G.; Ziessel, R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1109. (b) Bura, T.; Hablot, D.; Ziessel, R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2370.

<sup>67</sup> Sathyamoorthi, G.; Wolford, L. T.; Haag, A. M.; Boyer, J. H. *Heteroatom Chem.* **1994**, *5*, 245.

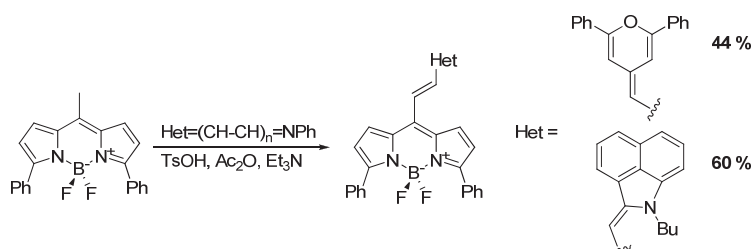
réaction est régiosélective, et ne touche que la position méthylée en  $\alpha$ . Cette post-fonctionnalisation donne accès à toute la richesse de la réactivité des groupes carbonyles.



**Figure 38** Oxydation des chaînes latérales développée par *Boyer et coll.*

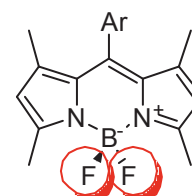
### 2.3. Utilisation de la réactivité de la position *méso*.

La littérature rapporte les travaux originaux de *Kovtun et coll.*<sup>68</sup> qui exploitent la réactivité des dérivés du *méso* méthyl Bodipy, par réaction de type Knoevenagel (Figure 39).



**Figure 39** Synthèse des dérivés Bodipy cyanines par *Kovtun et coll*

### 3. Chimie du bore : substitution des atomes de fluor.



L'étude de la fonctionnalisation du noyau ne saurait être complète sans évoquer la substitution des atomes de fluor, par d'autres groupes (carbonés ou alkoxy). Plusieurs revues rassemblent les principaux résultats sur ce sujet en continuelle évolution.<sup>2,69</sup>

Il est à noter que le groupe de *Piers et coll.*<sup>70,71</sup> a concentré ses études sur la substitution du bore par d'autres éléments, comme des atomes d'hydrogène.

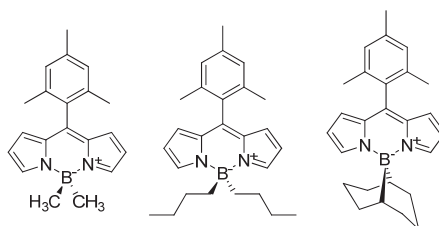
<sup>68</sup> Yakubovskiy, V. P.; Shandura, M. P.; Kovtun, Y. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2009, 3237.

<sup>69</sup> Ulrich, G.; Ziessel, R.; Harriman, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1184.

<sup>70</sup> Bonnier, C.; Piers, W. E.; Parvez, M.; Sorensen, T. S. *Chem. Comm.* **2008**, 4593.

<sup>71</sup> Bonnier, C.; Piers, W. E.; Parvez, M. *Organometallics*, **2011**, 30, 1067.

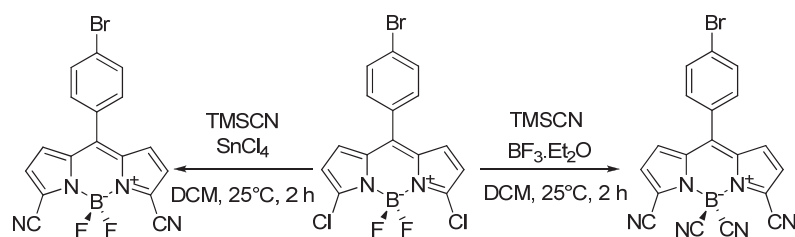
L'obtention de dialkyl-Borane Bodipy a été réalisée avec succès, par réaction de complexation entre le ligand dypyrrométhène et des dérivés borés, portant des groupes plus ou moins encombrés : méthyls, *n*-butyls et 9-BBN (Figure 40).<sup>2</sup>



**Figure 40** Représentation des Bodipy portant des groupes alkyls à la place des atomes de fluor

### 3.1. Substitution par des cyanures et des dérivés organométalliques aromatiques.

De façon inattendue, *Burgess et coll.*<sup>52</sup> ont observé la substitution assistée par  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , des atomes fluorés par des groupes cyano (Figure 41) conjointement à la réaction de substitution correspondante sur le dypyrrométhène, avec un rendement de 71 %.

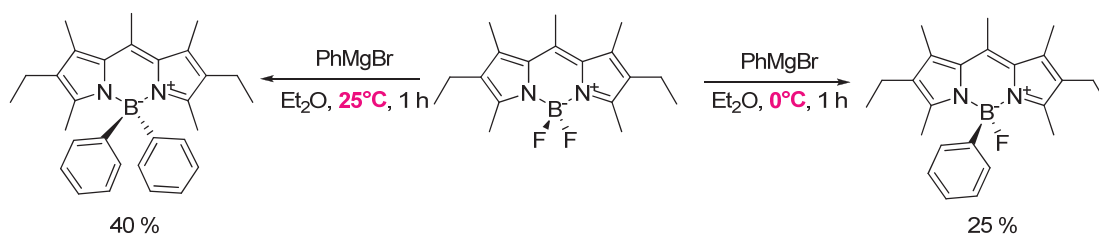


**Figure 41** Substitution activée par ajout d'un acide de Lewis

Dans les mêmes conditions opératoires, l'ajout de  $\text{SnCl}_4$  provoque la  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ , par les cyano, sur les deux positions chlorées du dypyrrométhène, sans modification de la substitution de l'atome de bore.

La substitution des atomes de fluor par des groupes aromatiques a également été rapportée par *Ziessel et coll.*<sup>72</sup> qui ont utilisé un dérivé organomagnésien aromatique et sont parvenus à contrôler, en modulant la température de la réaction, la mono ou la di-substitution des atomes de fluor (Figure 42).

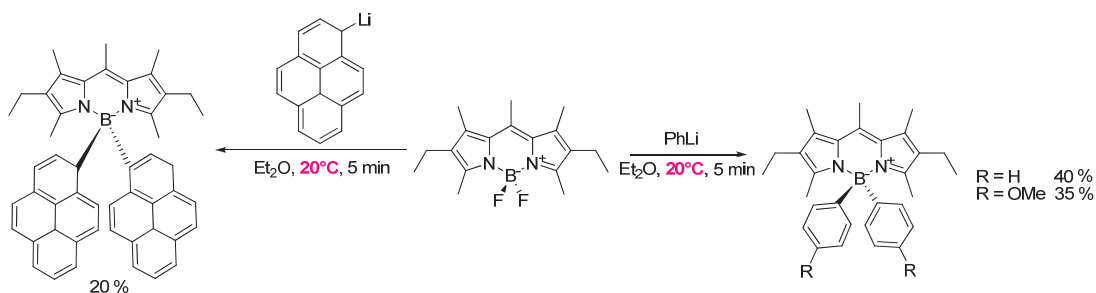
<sup>72</sup> Goze, C.; Ulrich, G.; Mallon, L. J.; Allen, B. D.; Harriman, A.; Ziessel, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10231.



**Figure 42** Substitution des atomes de fluor par PhMgBr, développée par *Ziessel et coll.*

Une grande variété d'aromatiques a ainsi été reliée au bore.

L'utilisation de dérivés lithiens aromatiques a également fait l'objet d'études approfondies (Figure 43).



**Figure 43** Substitution des atomes de fluor par des réactifs organolithiens aromatiques

Les composés di-substitués ont été les seuls composés isolés et observés durant la réaction (suivi CCM). De plus la réaction, plus rapide (5 minutes) que dans le cas des réactifs organomagnésiens, nécessite d'être arrêtée, par addition d'eau dans le milieu. En effet, à plus longue échéance, l'apparition de composés rouges polaires (correspondant sans doute au ligand dipyrrométhène) a été constatée.

Du fait de rendements de réaction modérés, dus en partie à la gêne stérique importante autour de l'atome de bore, *Ziessel et coll.* ont préféré introduire un espaceur alcyne entre l'atome de bore et les groupes aromatiques.



### 3.2. Substitution par des alcynures.

Ziessel *et coll.*<sup>73</sup> ont beaucoup œuvré au développement des conditions opératoires en vue de remplacer les atomes de fluor par des chaînes alcynes, dans le but d'amoinrir la gêne stérique créée par la présence de nouveaux groupes aromatiques sur l'atome de bore. Les groupes portés par la liaison alcyne sont de natures variées : aromatique, silyls, iode, chaînes POE...

Deux exemples sont explicités en Figure 44.

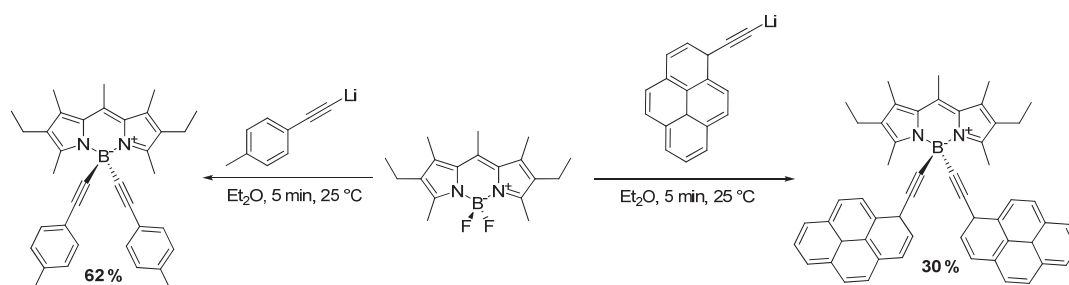


Figure 44 Substitution des atomes de fluor par des alcynures fonctionnalisés

Ziessel *et coll.* ont su tourner à leur avantage cette nouvelle manière d'introduire des fonctions réactives sur le noyau. Ils ont en effet obtenu des dérivés intermédiaires silylés, à partir desquels d'autres réactions (couplage, dimérisation, complexation...) peuvent avoir lieu ultérieurement (Figure 45).

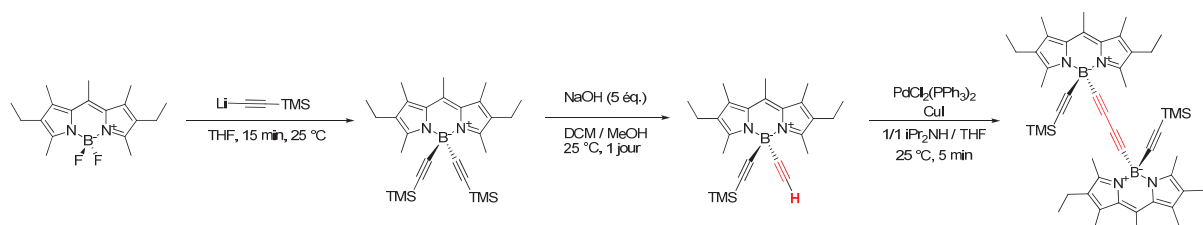


Figure 45 Exemple d'utilisation de la réactivité des alcynes

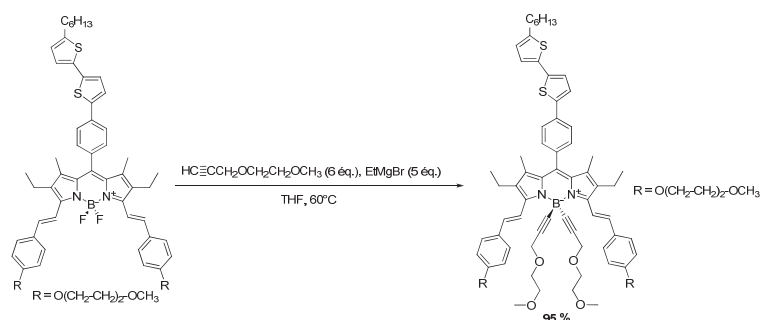
Ainsi, la réactivité des alcynes vrais est entièrement conservée et mise à profit par homocouplage. Les groupes silylés encore présents peuvent également être retirés par hydrolyse et servir dans le greffage avec des fluorophores différents (pyrène par exemple).

<sup>73</sup> (a) Ulrich, G.; Goze, C.; Guardigli, M.; Roda, A.; Ziessel, R. *Angew. Chem., Int., Ed.*, **2005**, *44*, 3694. (b)

Goze, C.; Ulrich, G.; Ziessel, R. *Synthesis*, **2007**, *6*, 936. (c) Ziessel, R.; Ulrich, G.; Harriman, A. *New J. Chem.*

**2007**, *31*, 496.

Plus récemment, le greffage d'alcynes à chaînes POE a également pu être appliqué à des Bodipy comportant des fonctions plus variées<sup>74</sup> avec des rendements de l'ordre de 95 % (Figure 46) dans le but d'améliorer leur hydrosolubilité.



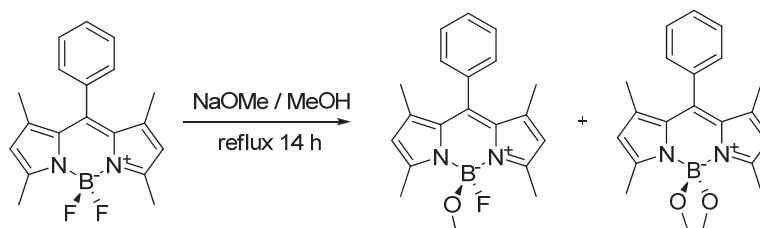
**Figure 46** Substitution sur les Bodipy styriques

### 3.3. Substitution par des alcools et alcoolates.

La littérature fait également état de substitutions des atomes de fluor par des groupes nucléophiles oxygénés. En effet, deux groupes de recherche se sont plus particulièrement intéressés à la substitution soit par des alcoolates pré-formés en conditions basiques, soit par des alcools grâce à une activation de la liaison B-F par un acide de Lewis,  $AlCl_3$ .

#### 3.3.1. Conditions basiques : utilisation d'alcoolates.

*Nagano et coll.*<sup>75</sup> ont utilisé, en premier, du méthanolate de sodium dans le méthanol à reflux, ce qui a sélectivement permis la mono- ou di-substitution des atomes de fluor (Figure 47), en fonction du temps de réaction.



**Figure 47** Substitution des fluors par des groupes méthoxy

En effet, les auteurs rapportent qu'au bout de 3,5 h de réaction, 68 % de produit de mono-substitution est isolé (contre 5 % pour le di-sibstitué) et qu'à plus de 14 h de réaction, la

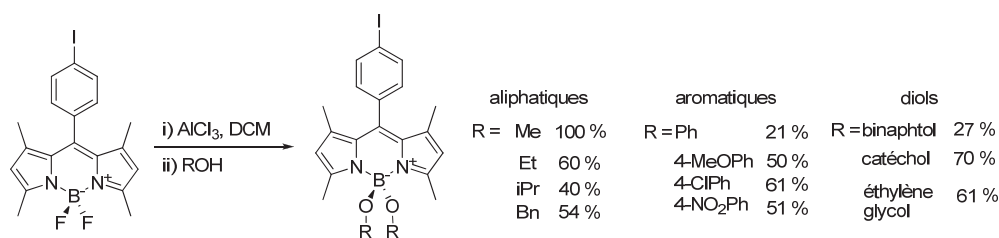
<sup>74</sup> Rousseau, T.; Cravino, A.; Ripaud, E.; Leriche, P.; Rihn, S.; De Nicola, A.; Ziessel, R.; Roncali, J. *Chem. Comm.* **2010**, 46, 5082.

<sup>75</sup> Y. Gabe, T. U., Y. Urano, H. Kojima, T. Nagano *Anal Bioanal Chem* **2006**, 386, 621.

tendance est inversée, 52 % de produit de di-substitution est obtenu (contre 37 % de mono-substitué).

### 3.3.2. Conditions acides : utilisation des alcools.

Les conditions établies par *Nagano et coll.* sont limitées, de part le fait qu'elles rendent impossible leur application à des alcools solides (phénols) ou visqueux. C'est pourquoi, *Hibert et coll.*<sup>76</sup> ont développé des conditions acides de substitution où la liaison B-F est activée par un acide de Lewis fort tel que  $\text{AlCl}_3$  (Figure 48).



**Figure 48** Substitution par des alkoxy en condition acide

La réaction n'aboutit qu'à la formation des composés di-substitués et tolère toutes les variétés d'alcools (chaîne alcane, volumineux, phénols et diols). Les rendements associés s'étalent de 21 % à 100 %. La substitution par des groupes alkoxy à chaînes volumineuses fait diminuer le rendement réactionnel, alors que la nature des phénols (attracteur ou donneur) mis en jeu semble ne pas interférer.

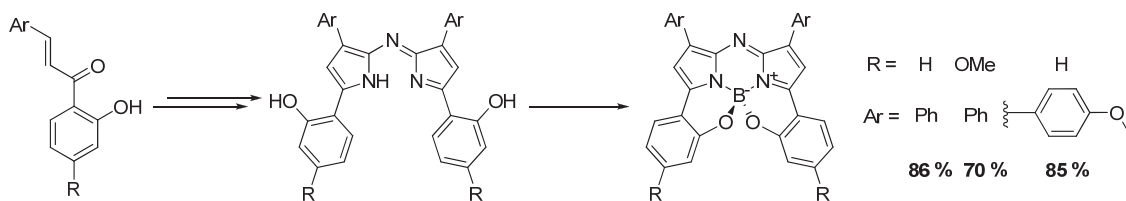
### 3.3.3. Substitution des atomes de fluor par des alkoxy dans le cas des AzaBodipy.

En se basant sur les travaux préalables de *Burgess et coll.*<sup>77</sup> sur la mise au point de conditions de substitution des atomes de fluor, *O'Shea et coll.* en collaboration avec *Burgess et coll.* ont également rapporté la synthèse d'un azaBodipy substitué intramoléculairement par des atomes d'oxygène à la place des atomes de fluor (Figure 49).<sup>78</sup>

<sup>76</sup> Tahtaoui, C.; Thomas, C.; Rohmer, F.; Klotz, P.; Duportail, G.; Mely, Y.; Bonnet, D.; Hibert, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 269.

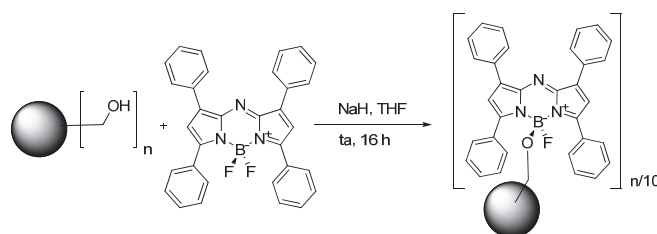
<sup>77</sup> Kim, H.; Burghart, A.; B. Welch, M.; Reibenspies, J.; Burgess, K. *Chem. Comm.* **1999**, 1889.

<sup>78</sup> Loudet, A.; Bandichhor, R.; Burgess, K.; Palma, A.; McDonnell, S. O.; Hall, M. J.; O'Shea, D. F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4771.



**Figure 49** Synthèses d'AzaBodipy pour lesquels les atomes de fluor ont été remplacés intramoléculairement par des oxygènes

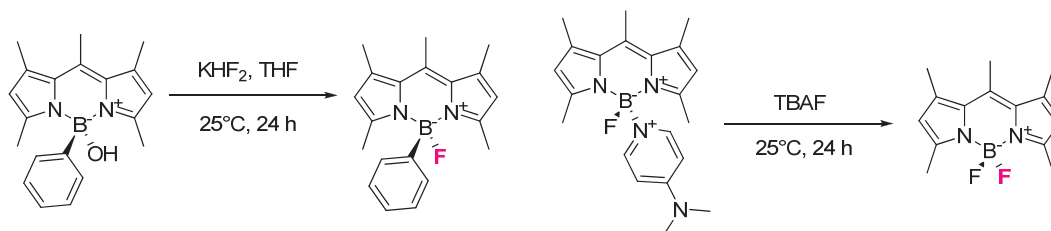
Plus récemment, l'équipe du Prof. O'Shea s'est plus particulièrement intéressée au greffage d'AzaBodipy sur des nano-objets comportant des fonctions alcools primaires. La méthode de greffage envisagée repose sur la substitution des atomes de fluor, par les fonctions alcools, dans des conditions basiques fortes (Figure 50).



**Figure 50** Méthode de greffage des azaBodipy sur des billes nano- et micrométriques fonctionnalisées par des fonctions alcools primaires

### 3.4. Réversibilité de la substitution.

Il est fort intéressant de noter que peu de références bibliographiques font mention de la possibilité de « re-fluorer » la position 4 du Bodipy. Il s'agit en l'occurrence des travaux de *Gabbai et coll.*<sup>79,80</sup> qui ont réussi à substituer un groupe hydroxy ou pyridinium portés par l'atome de bore, par un atome de fluor (Figure 51).



**Figure 51** Techniques de "re-fluorination" des Bodipy

<sup>79</sup> Hudnall, T. W.; Lin, T.-P.; Gabbai, F. P. *J. Flu. Chem.* **2010**, *131*, 1182.

<sup>80</sup> Hudnall, T. W.; Gabbai, F. P. *Chem. Comm.* **2008**, 4596.

## **Partie 3 : Corrélation structure - propriétés photophysiques.**

Nous venons de voir l'ensemble des possibilités, en termes synthétiques, de fonctionnalisation du noyau Bodipy. Il nous faut donc à présent établir quelles sont les conséquences photophysiques de ces fonctionnalisations. Nous évoquerons dans un premier temps les principaux paramètres, en matière de fluorescence, à considérer. Puis nous nous attacherons à décliner par site de fonctionnalisation, les différentes tendances observées concernant les propriétés photophysiques.

### **1. Le phénomène de fluorescence : principe et rappel des paramètres importants et des phénomènes d'annihilation de fluorescence.**

#### **1.1. Le principe de la fluorescence.**

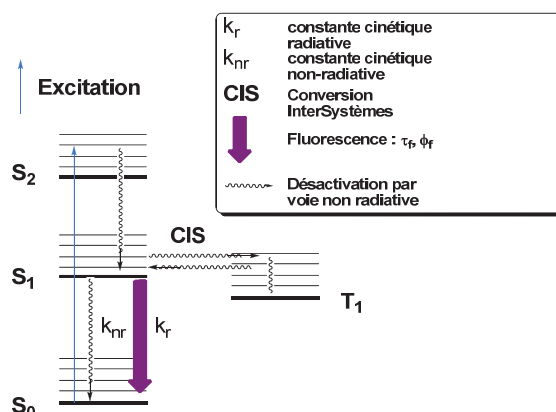
Le phénomène de fluorescence consiste en l'émission de lumière par un composé préalablement porté dans un état excité singulet par absorption d'énergie (lumineuse ou autre). La désexcitation de l'état excité  $S_1$  vers l'état fondamental  $S_0$ , s'accompagne de l'émission de photons, dont l'énergie est proportionnelle à l'écart énergétique entre ces états. Il est usuellement observé que l'état excité émissif (à partir duquel il y a émission de lumière) correspond à l'état excité de plus basse énergie  $S_1$ , et se fait à partir de son état vibrationnel de plus basse en énergie (règle de Kasha).

De manière à clairement caractériser le phénomène, deux paramètres expérimentaux décrivent l'efficacité du processus : le rendement quantique de fluorescence en termes d'énergie ( $\phi_f$ , rapport du nombre de photons émis sur le nombre de photons absorbés) et la durée de vie de fluorescence en termes cinétiques ( $\tau_f = \frac{1}{k_r + k_{nr}}$  où  $k_r$  et  $k_{nr}$  sont les constantes cinétiques de désactivation par voie radiative et non radiative.  $\tau_f$  traduit la durée de vie de l'état excité).

Le rendement quantique de fluorescence peut s'exprimer également :

$\phi_f = k_r * \tau_f = \frac{k_r}{k_r + k_{nr}} = \frac{\tau_f}{\tau_r}$  où  $\tau_r$  est la durée de vie radiative (propre uniquement à l'émission).

Plusieurs phénomènes sont connus pour perturber l'émission de fluorescence, tels que les désactivations par voie non-radiative ( $k_{nr}$ ) ou encore la propension à passer de l'état excité singulet ( $S_1$ ) vers l'état excité triplet ( $T_1$ ) par conversion inter-systèmes ou CIS (Figure 52).



**Figure 52** Diagramme de Perrin-Jablonsky relatif à l'émission de fluorescence et aux processus pouvant perturber ce phénomène

## 1.2. Structure des états excités.

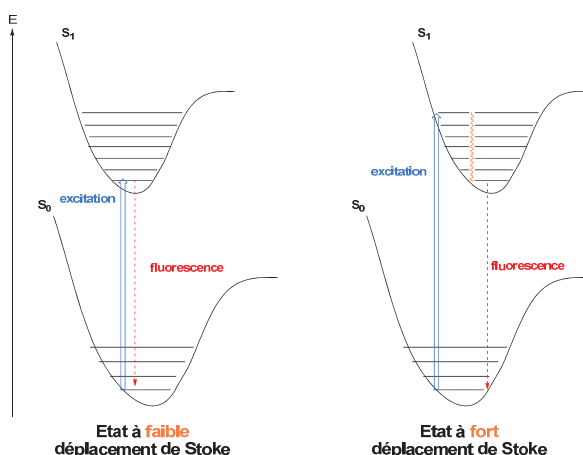
L'efficacité de fluorescence est directement reliée à la nature de l'état excité  $S_1$ , à partir duquel il y a désexcitation. En effet, plus les possibilités de désactivation par voie non radiative (vibrations, déformations de liaison et d'angle) sont nombreuses, moins le processus sera efficace. Par ailleurs, lorsque l'état excité subit une modification structurale ou électronique importante, ceci se manifeste par un décalage prononcé vers le rouge du maximum d'émission par rapport au maximum d'absorption. Afin de caractériser pleinement ce paramètre, les photochimistes ont introduit la notion de déplacement de Stokes ( $\Delta\bar{\nu}$ )<sup>81</sup> qui

$$s'exprime ainsi : \Delta\bar{\nu} (\text{cm}^{-1}) = \frac{1}{\lambda_{\text{em}}^{\text{max}}} - \frac{1}{\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}}}.$$

La réorganisation électronique et/ou structurale entre l'état excité issu de l'absorption d'un photon (état de Franck-Condon pour lequel la géométrie est identique à celle de l'état

<sup>81</sup> Stokes' Shift en anglais.

fondamental) et l'état excité de plus basse énergie peut être illustrée par le tracé des courbes de potentiels (Figure 53).



**Figure 53** Représentation des courbes de potentiels expliquant l'effet de la réorganisation électronique sur les propriétés d'émission, dans deux cas extrêmes.

### 1.3. Les principaux phénomènes d'extinction de fluorescence.

Dans le cadre d'un système composé d'un donneur (D) et d'un accepteur (A), plusieurs phénomènes sont responsables de la désactivation par voie non radiative de l'état excité  $S_1$  ne donnant lieu à aucune émission.

#### 1.3.1. Extinction par transfert d'électrons photo-induit (TEP).

Lorsque ces deux unités sont considérées comme **indépendantes électroniquement**, il est possible d'envisager, à l'état excité, des transferts d'électrons en fonction de l'architecture orbitale du système (D-A)\* où D est bon donneur d'électrons et A électroattracteur.

En effet, lorsqu'on s'intéresse aux orbitales frontières de chaque sous-espèce, deux cas généraux sont à distinguer en fonction du chromophore D ou A excité (Figure 54).

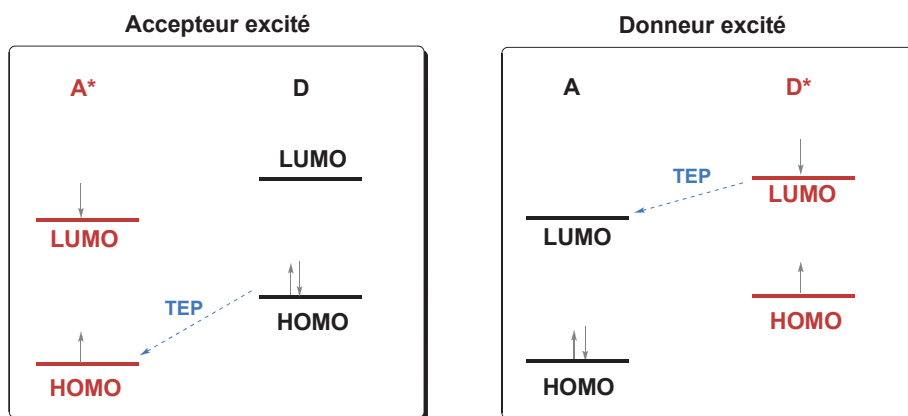


Figure 54 Représentation simplifiée des processus de transfert TEP entre un donneur et un accepteur

Un transfert de ce type conduit dans chaque cas, à des espèces radicalaires transitoirement chargées. Il est possible de prédire l'existence de ce phénomène par la comparaison des potentiels rédox à l'état excité, des deux chromophores. Ces potentiels peuvent être obtenus en utilisant les équations de Rhem-Weller, dans le cas où la solvation est négligée :

-pour le donneur, son potentiel d'oxydation à l'état excité devient :  $E_{D^+/D^*}^0 = E_{D^+/D}^0 - \Delta E_{00}(D)$

-pour l'accepteur, son potentiel de réduction à l'état excité devient :  $E_{A^*/A^-}^0 = E_{A/A^-}^0 + \Delta E_{00}(A)$

où  $\Delta E_{00}$  représente la différence d'énergie entre les niveaux vibrationnels les plus bas, de l'état excité et de l'état fondamental.

### 1.3.2. Extinction par transfert énergie : mécanismes de transfert de type Förster et Dexter.

D'autres mécanismes de transfert par voie non-radiative expliquent l'extinction de la fluorescence de composés D-A, au moyen de transferts fondés sur des interactions énergétiques entre le Donneur et l'Accepteur (dipôle - dipôle et électronique). Dans chacun des cas, on invoque un transfert de l'excitation du Donneur vers l'Accepteur comme raison de la disparition de la fluorescence du donneur (si A est fluorescent, sa fluorescence est observée).

#### 1.3.2.1. Transfert d'énergie de type Förster.

Le transfert d'excitation s'effectue comme un processus **résonnant** entre D\* et A. Le processus inverse est rendu impossible, du fait d'une relaxation vibrationnelle de A\*. La théorie de Förster se fonde sur des interactions entre les dipôles ponctuels de chacune des



espèces pour modéliser le transfert d'énergie qui implique une distance suffisamment grande. Plusieurs conditions influent sur l'efficacité de cet échange :

- L'orientation relative des dipôles.
- La distance R séparant les dipôles.
- Le recouvrement spectral entre le spectre d'émission du donneur et d'émission de l'accepteur qui rend compte d'un bon accord entre les niveaux énergétiques.

De ces considérations, la cinétique du transfert ( $k_{dd}$ ) selon la théorie de Förster est

caractérisée par :  $k_{dd} = \frac{1}{\tau_D^0} * \left(\frac{R_0}{R}\right)^6$  où  $R_0$  est appelé rayon de Förster qui contient le facteur d'orientation et le recouvrement spectral, R étant la distance entre les deux chromophores et  $\tau_D^0$  la durée de vie de fluorescence du Donneur en l'absence d'Accepteur.

### 1.3.2.2. Transfert d'énergie de type Dexter.

Le transfert de type Dexter met en jeu un **échange d'électrons** entre  $D^*$  et A. Par voie de conséquence, ce mécanisme implique que les chromophores soient relativement proches dans l'espace pour favoriser un recouvrement des orbitales responsables de l'échange.

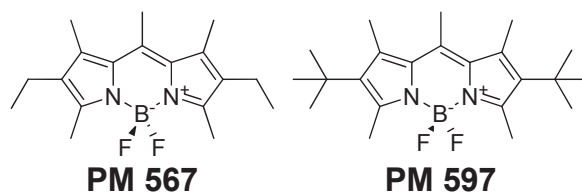
A l'inverse de la théorie de Förster, un recouvrement spectral entre le spectre d'émission de D et d'absorption de A n'est pas essentiel pour que l'échange soit viable.

On peut donc usuellement considérer qu'à courte distance, le mécanisme d'échange d'électrons de type Dexter devient prépondérant vis-à-vis de celui de type Förster. Néanmoins, à courte distance ce dernier demeure actif. Il convient mieux alors de dire que seulement dans des cas extrêmes (fluorophores éloignés ou très proches) l'un des deux mécanismes l'emporte. On admet usuellement qu'en dessous de  $R = 10 \text{ \AA}$ , le mécanisme de type Dexter devient prépondérant.

## 2. Rappel des propriétés spectroscopiques usuelles de deux composés modèles de Bodipy.

Nous avons choisi de décrire les propriétés physicochimiques du Bodipy en s'appuyant sur les travaux réalisés par *Arbeloa et coll.*<sup>28</sup> Ces travaux portent sur la caractérisation des

propriétés photophysiques des composés commerciaux PM567 et PM597 (Figure 55) qui peuvent alors être considérés comme des fluorophores modèles de la famille.



**Figure 55** Bodipy commerciaux PM567 et PM597

Le spectre d'absorption de PM567 est composé de deux bandes d'absorption principales, dont les maxima sont situés vers 520 nm et 370 nm (Tableau 1).

**Tableau 1** Résultats photophysiques relatifs au PM567, en solution dans du DCM<sup>28</sup>

	$\lambda_{\max}^{\text{abs}}$ (nm)	$\lambda_{\max}^{\text{em}}$ (nm)	$\epsilon$ (L. mol <sup>-1</sup> . cm <sup>-1</sup> )	$\Delta\bar{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )	$\phi_f$
S <sub>0</sub> ⇒S <sub>1</sub>	521	538	75 10 <sup>3</sup>	607	0,99
S <sub>0</sub> ⇒S <sub>2</sub>	371	-	64 10 <sup>2</sup>	-	-

Le coefficient d'extinction molaire de la transition de plus basse énergie avoisine les 80 000 L. mol<sup>-1</sup>. cm<sup>-1</sup>. Cette transition implique les deux orbitales frontières (HO et BV), de nature  $\pi$  et  $\pi^*$  respectivement (transition autorisée de spin). Par ailleurs il est communément admis que cette transition est associée au peuplement du niveau S<sub>1</sub> (conservation du spin).

En ce qui concerne la seconde, de plus haute en énergie, la valeur de  $\epsilon$  observée, plus faible que la précédente, a été attribuée à la transition S<sub>0</sub>⇒S<sub>2</sub> du noyau (Tableau 1).

Un seul maximum d'émission est observé, sous la forme d'une bande d'émission parfaitement symétrique (image miroir) du spectre d'absorption. Le déplacement de Stokes  $\Delta\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) observé est faible, preuve qu'à l'état excité aucune réorganisation profonde de la molécule ne se produit.

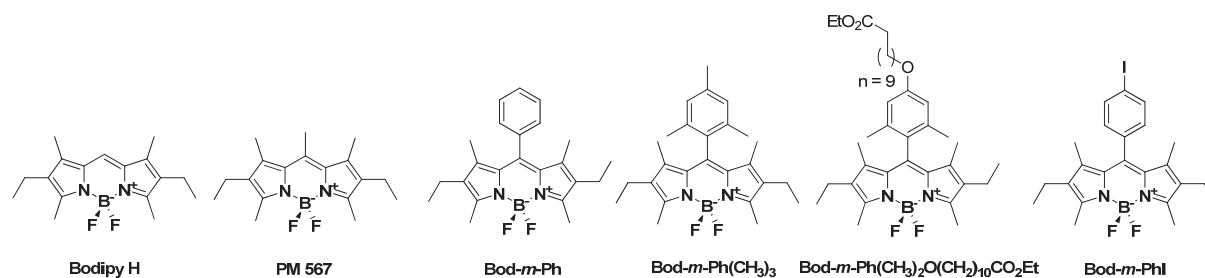
Des études de solvatochromisme (en solution) sur le composé PM 597 ont montré que ses propriétés photophysiques sont peu influencées par la nature du solvant.<sup>29</sup> Un décalage hypsochrome des bandes d'absorption et d'émission d'environ 8 nm est généralement observé dans les solvants polaires, ceci provenant d'une meilleure stabilisation de l'état fondamental par rapport à celle de l'état excité S<sub>1</sub>.

Par la suite, les valeurs de  $\lambda_{\max}^{\text{abs}}$  et  $\lambda_{\max}^{\text{em}}$  qui seront renseignées ne se rapporteront qu'à la transition de plus basse énergie, S<sub>0</sub>⇒S<sub>1</sub>.

### 3. Conséquences de la fonctionnalisation, sur les propriétés photophysiques du Bodipy.

#### 3.1. Cas de la position méso.

Les propriétés spectroscopiques des Bodipy représentés en Figure 56 sont données en Tableau 2.



**Figure 56** Structures des composés Bodipy H, PM 567, Bod-*m*-Ph, Bod-*m*-Ph(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Bod-*m*-Ph(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CO<sub>2</sub>Et et Bod-*m*-PhI

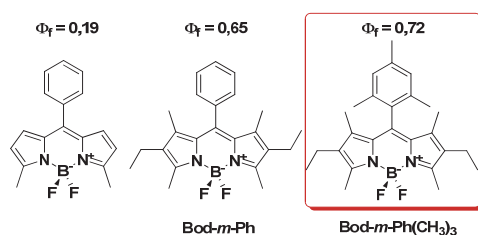
Par rapport au Bodipy H, l'introduction d'un groupe aromatique ou aliphatique déplace légèrement les maxima (Tableau 2) vers le bleu. Cet effet est d'ailleurs plus sensible lorsque le méthyle est remplacé par un phényle.

De plus, en comparant les maxima d'absorption du Bod-*m*-Ph et de Bod-*m*-Ph(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CO<sub>2</sub>Et, on constate que l'introduction d'un groupe *p*-phénoxy (à effet mésomère donneur) en *méso* du Bodipy provoque un décalage des maxima vers le bleu de 23 nm en absorption et 32 nm en émission. Un groupe *p*-iodophényle déplace peu les maxima : aucun changement n'est observé en absorption et un décalage de 7 nm vers le bleu est constaté en émission.

**Tableau 2** Propriétés spectroscopiques de Bodipy dont la substitution de la position *méso* varie

$S_0 \Rightarrow S_1$	$\lambda_{\max}^{\text{abs}}$ (nm)	$\lambda_{\max}^{\text{em}}$ (nm)
Bodipy H	531	538
PM567	521	538
Bod- <i>m</i> -Ph <sup>82</sup>	524	544
Bod- <i>m</i> -Ph(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	526	535
Bod- <i>m</i> -Ph(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CO <sub>2</sub> Et	501	512
Bod- <i>m</i> -PhI	524	537

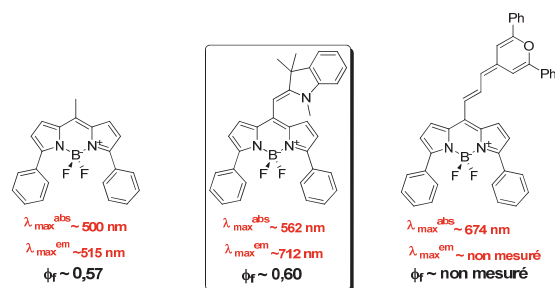
Par ailleurs, l'augmentation du rendement quantique de fluorescence, avec l'encombrement stérique autour de la position *méso* a été démontrée par plusieurs équipes, en particulier au sein du laboratoire (Figure 57).

**Figure 57** Influence de la gêne stérique autour de la position *méso*. Rendements quantiques mesurés dans le DCM.

La rotation du phényl peut servir de voie de désactivation non-radiative du Bodipy à l'état excité. L'introduction des groupes méthyle sur les positions  $\beta'$  voisines de la position *méso* limite le mouvement du substituant phényl en *méso*. Le meilleur résultat est obtenu lorsque toutes les positions au voisinage de la *méso* sont encombrées ( $\beta'$  et sur le cycle phényl).

Les travaux de *Kovtun et coll.*<sup>68</sup> décrivent les propriétés photophysiques radicalement différentes sur des Bodipy cyanines, où une extension de conjugaison est réalisée sur la position *méso*. En comparaison de celles du Bodipy « père » (molécule de gauche Figure 58), le Bodipy (molécule encadrée Figure 58) présente un maximum d'absorption (respectivement d'émission) situé à 562 nm, avec un  $\epsilon$  associé de  $40.10^3 \text{ L. mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$  (respectivement à 712 nm) avec un rendement quantique de fluorescence de 0,60.

<sup>82</sup> Chaudhuri, T.; Mula, S.; Chattopadhyay, S.; Banerjee, M. *Spectrochim. Acta Part A* **2010**, 2, 739.



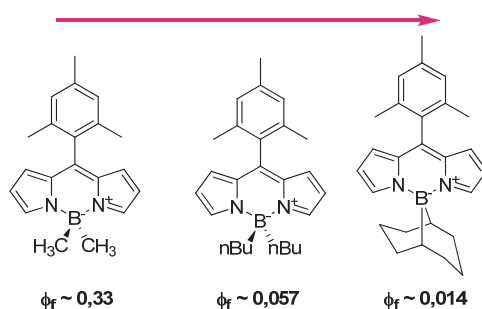
**Figure 58** Propriétés spectroscopiques des Bodipy cyanines développées par *Kovtun et coll.* Données spectroscopiques relatives à des mesures en solution dans le DCM

## 3.2. Cas de la fonctionnalisation de l'atome de bore.

### 3.2.1. Substitution par des groupes alkyls.

*Lindsey et coll.*<sup>83</sup> ont étudié la corrélation entre l'encombrement stérique au niveau de l'atome de bore et les valeurs de rendement quantique (Figure 59) d'une série de Bodipy alkyls.

Augmentation de l'encombrement stérique autour de l'atome de bore



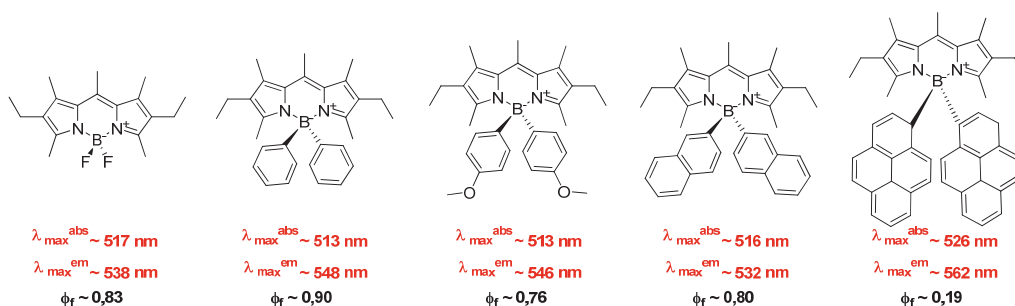
**Figure 59** Corrélation entre les valeurs de rendement quantique des B-alkyls et l'encombrement stérique du bore

Les auteurs observent que plus l'encombrement stérique est important au niveau du bore, plus le rendement quantique est diminué. Ils attribuent cette diminution à une perte de planéité du Bodipy, lorsque l'encombrement devient trop important autour de l'atome de bore.

### 3.2.2. Substitution par des groupes aryls.

La Figure 60 compare l'évolution des propriétés spectroscopiques de Bodipy substitués sur la position 4 par des groupes aryls.<sup>2,72</sup>

<sup>83</sup> Kee, H. L.; Kirmaier, C.; Yu, L.; Thamyongkit, P.; Youngblood, W. J.; Calder, M. E.; Ramos, L.; Noll, B. C.; Bocian, D. F.; Scheidt, W. R.; Birge, R. R.; Lindsey, J. S.; Holten, D. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 20433.

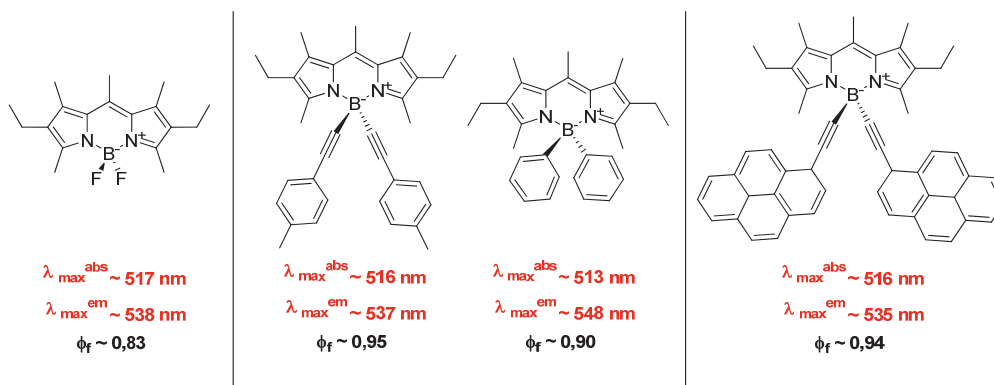


**Figure 60** Comparaison des propriétés spectroscopiques des B-aryls Bodipy

Les maxima sont très peu influencés par la présence de systèmes aromatiques sur le bore. Cependant, la présence de groupes pyrényles fait chuter le rendement quantique de fluorescence. Il a été proposé que la gêne stérique générée entraîne la perte de planarité du ligand dipyrrométhène, et provoque la diminution drastique du rendement quantique.

### 3.2.3. Substitution par des alcynes.

L'introduction d'espaces alcynes sur l'atome de bore du Bodipy modifie peu les maxima d'absorption et d'émission par rapport à leur équivalent fluoré (Figure 61).<sup>2</sup>

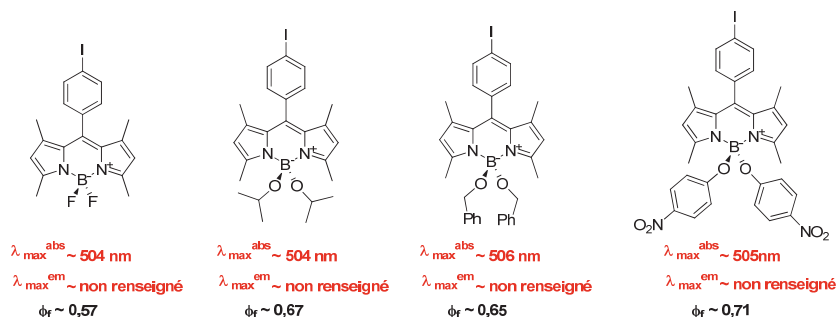


**Figure 61** Influence de la substitution par des alcynes sur le bore du Bodipy

Par ailleurs, en comparant les cas du Bodipy pyrényle (Figure 14) et du Bodipy alcyne pyrényle (Figure 61), on note que l'introduction d'un espaceur alcyne augmente le rendement quantique. Ceci peut être attribué au fait que la substitution de l'atome de bore, par un espaceur alcyne, diminue son encombrement stérique.

### 3.2.4. Substitution par des groupes alkoxy.

Une étude similaire démontre que les maxima d'absorption sont très peu modifiés par l'introduction de groupes alkoxy à la place des atomes de fluor, quelle que soit la nature du groupe (Figure 62).<sup>76</sup> Par ailleurs, il a été constaté une augmentation du rendement quantique de fluorescence par rapport au composé fluoré d'origine.

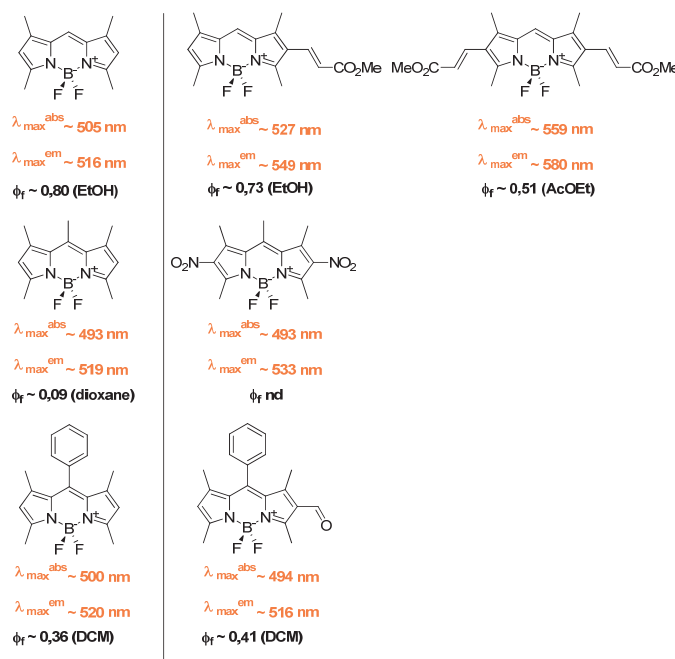


**Figure 62** Comparaison des propriétés spectroscopiques de Bodipy en fonction des groupes alkoxy

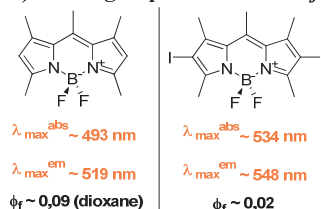
### 3.3. Cas des positions $\beta$ .

L'introduction de fonctions en position  $\beta$  des Bodipy entraîne une modification des propriétés spectroscopiques fonction de la nature de l'effet électronique du groupe fonctionnel greffé (Figure 63) :

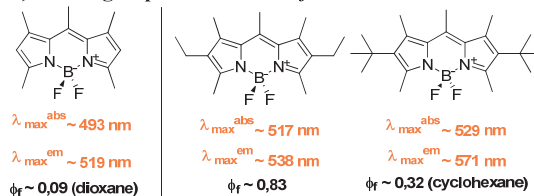
#### a) cas des groupes à effet *mésomère attracteur*.



#### b) cas des groupes à effet *inductif attracteur*.



#### c) cas des groupes à effet *inductif donneur*.



**Figure 63** Influence de la substitution en  $\beta$  (a) par des groupes mésomères attracteurs. (b) par des groupes mésomères donneurs et (c) par des groupes inductifs donneurs.





- **Cas a : effet -M.**

La mono-substitution du noyau par un groupe acrylate sur cette position du cycle entraîne un décalage bathochrome des maxima d'absorption (22 nm) et d'émission (33 nm). La seconde substitution provoque un décalage supplémentaire vers le rouge des maxima d'absorption (32 nm) et d'émission (31 nm). En tout, il est possible de déplacer les maxima vers le rouge de 54 nm en absorption et 64 nm en émission. Par ailleurs, les rendements quantiques de fluorescence demeurent importants.

A l'inverse, la fonctionnalisation par des groupes de type nitro ou aldéhyde ne semble pas modifier grandement les propriétés. Aucun décalage spectral en absorption n'est observé par rapport aux Bodipy de référence, dans les deux cas. Il semble difficile de rationaliser ces résultats étant donné que l'aldéhyde provoque un léger déplacement vers le bleu (4 nm), alors que les groupes nitro provoquent un déplacement vers le rouge de 14 nm.

- **Cas b : effets -I + M.**

La iodation des deux positions entraîne un déplacement marqué des maxima d'absorption (48 nm) et d'émission (22 nm). L'effet majeur porte sur le rendement quantique, pour lequel on observe une extinction de fluorescence, généralement attribuée à un effet « d'atomes lourds » : l'atome d'iode facilite alors la conversion inter-systèmes rapide de l'état  $S_1$  du Bodipy vers l'état  $T_1$ . De là, des désactivations par voie non-radiative annihilent la phosphorescence, à température ambiante, du Bodipy.

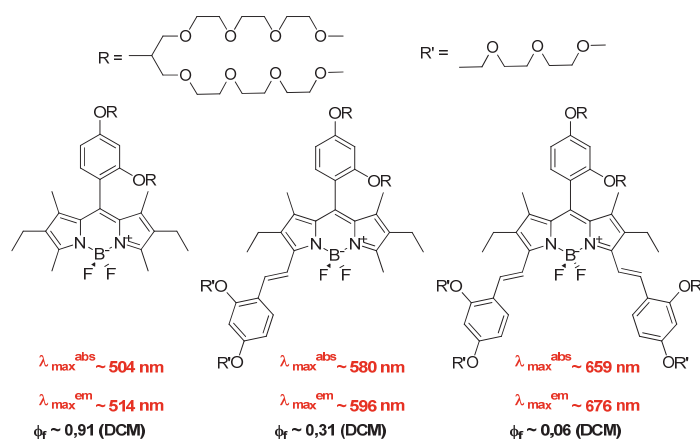
- **Cas c : effet + I.**

Il est à noter que la présence de groupes alkyls, inductifs donneurs, décalent les maxima vers le rouge. Le décalage est d'autant plus important que l'effet donneur +I est important. Toutefois, cet effet demeure très limité sur les propriétés spectroscopiques du noyau.

### **3.4. Cas des positions $\alpha$ et $\beta'$ méthylées, du noyau.**

Comme présenté dans la partie synthèse, les positions  $\alpha$  méthylées offrent la possibilité de réaliser des condensations de type Knoevenagel sur des aldéhydes aromatiques divers. Cette méthode de fonctionnalisation donne accès en une ou deux étapes à des Bodipy dont le système  $\pi$  est étendu par des groupes aryles styryles aromatiques. Les conséquences sur les propriétés photophysiques sont importantes : les produits de mono- et di-substitution voient

leurs maxima d'absorption et d'émission fortement décalés vers le rouge, en comparaison avec ceux du Bodipy parent (Figure 64).<sup>84</sup>



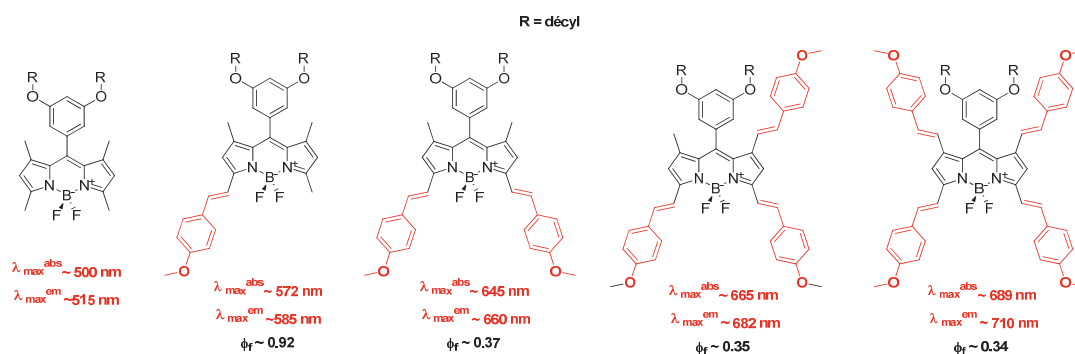
**Figure 64** Propriétés photophysiques de Bodipy à système  $\pi$  étendu par des aryls styryls

Les maxima d'absorption sont décalés de plus de 70 nm vers le rouge, par la première condensation (maximum d'émission décalé de 80 nm). La seconde condensation déplace les maxima de 80 nm supplémentaires par rapport au composé monosubstitué, en absorption et en émission, vers le rouge. Ainsi, en seulement une étape de synthèse, on peut déplacer les maxima de 160 nm par rapport à ceux du Bodipy de départ. En comparaison des déplacements bathochromes observés précédemment, on note que cette position semble affecter beaucoup plus les propriétés électroniques.

Concernant les rendements quantiques, on enregistre de façon générale une baisse conséquente de sa valeur. De façon générale, le rapprochement des niveaux  $S_0$  et  $S_1$  favorise des désactivations par voie non-radiative plutôt que par émission de photons. Cependant, les caractéristiques générales des propriétés d'absorption sont conservées (coefficients d'extinction molaire importants  $\sim 80 \cdot 10^3$  à  $1 \cdot 10^5 \text{ L. mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ ).<sup>60</sup>

De surcroît, *Akkaya et coll.*<sup>65</sup> ont également rapporté l'effet de la 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> substitutions en position  $\beta'$  sur les propriétés photophysiques (Figure 65).

<sup>84</sup> Zhu, S.; Zhang, J.; Vegesna, G.; Luo, F.-T.; Green, S. A.; Liu, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 438.



**Figure 65** Influence des multiples condensations sur les propriétés photophysiques

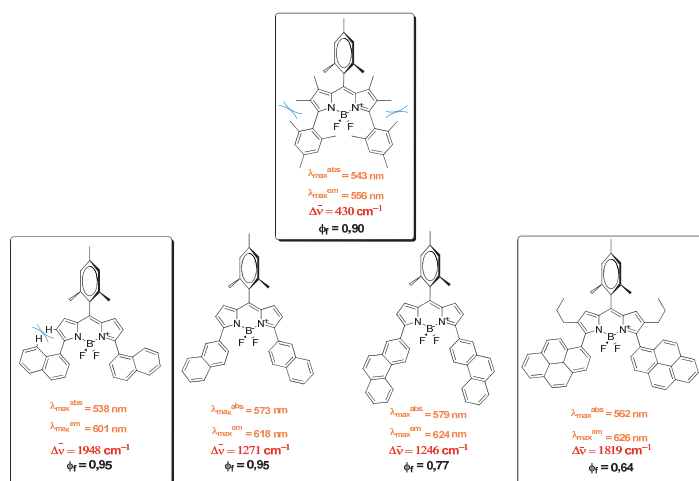
Les 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> condensations ne décalent chacune les maxima d'absorption et d'émission que d'environ 20 nm et 25 nm respectivement. Les composés présentent encore les caractéristiques majeures des Bodipy, à savoir des coefficients d'extinction molaire importants (de  $60 \cdot 10^3$  à  $130 \cdot 10^3$  L. mol<sup>-1</sup>. cm<sup>-1</sup>) et des rendements quantiques raisonnables, bien que nettement plus faibles que celui du Bodipy issu de la 1<sup>ère</sup> condensation mais qui tendent à demeurer constants.

### 3.5. Cas des Bodipy incorporant des pyrroles ou apparentés utilisés lors d'une fonctionnalisation directe.

#### 3.5.1. Bodipy « encombrés ».

Le travail qui a été développé au PPSM, en collaboration avec *Trofimov et coll.* s'est concentré sur la synthèse et les études photophysiques de dérivés Bodipy encombrés.<sup>85</sup> Les propriétés spectroscopiques en solution ont été étudiées. Les composés présentent tous des  $\epsilon$  importants (de  $80 \cdot 10^3$  à  $110 \cdot 10^3$  L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>) ; les  $\lambda_{\max}^{\text{abs}}$  s'étalent de 538 nm à 579 nm démontrant ainsi un léger déplacement bathochrome sur les transitions électroniques. Ceci peut s'expliquer par la possibilité de conjugaison plus ou moins grande, existante entre le noyau Bodipy et les substituants aromatiques (Figure 66).

<sup>85</sup> Vu T. T., *Optimisation des propriétés émissives du BODIPY en phase condensée par modulation de la nature des substituants* (Doctorat - ENS de Cachan), 12/07/2011.



**Figure 66** Caractéristiques spectroscopiques des Bodipy : (en haut) le trimésitylBodipy (TMB), (en bas de gauche à droite) 1-naphtyl, 2-naphtyl, phénanthryl, pyrényl.

Par exemple, dans le cas du 1-naphtyl et du TMB, ce recouvrement n'est pas permis du fait d'une gêne stérique trop forte, qui dans le cas du 2-naphtyl n'apparaît pas.

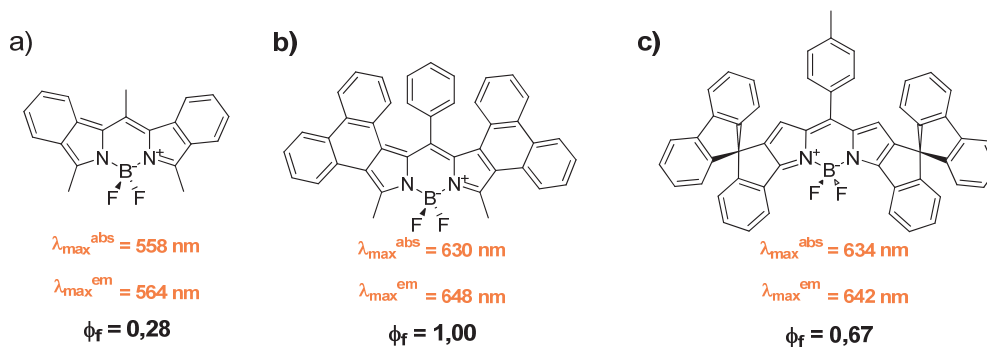
Les rendements quantiques de fluorescence mesurés pour la majorité sont excellents ( $\sim 0,90$ ), sauf dans le cas du pyrène, pour lequel des désactivations par rotation des chaînes latérales sont suspectées d'être à l'origine de la baisse observée.

En termes de déplacement de Stokes, deux cas extrêmes ont été observés. Ainsi, les Bodipy 1-naphtyl et pyrényl présentent les valeurs les plus importantes, synonyme d'une réorganisation à l'état excité qui vise à aplanir le système. A l'inverse, le TMB présente la plus petite valeur de déplacement de Stokes de la série. En effet, l'interaction stérique très forte entre les groupes alkyls empêche l'établissement d'une structure plane à l'état excité.

Remarquons enfin, que dans le cas du Bodipy pyrényl, aucune fluorescence due à l'unité pyrénique n'a été enregistrée. Ainsi, un transfert d'énergie du pyrène vers le noyau Bodipy désactive ce groupe aromatique.

### 3.5.2. Bodipy munis de pyrroles à système $\pi$ étendu.

Les travaux des équipes de *Wada*,<sup>35</sup> *Descalzo*,<sup>36</sup> et *Ohe*<sup>37</sup> font tous appels à la synthèse de dérivés de pyrroles, dont le système  $\pi$  est très étendu et rigide (Figure 67).

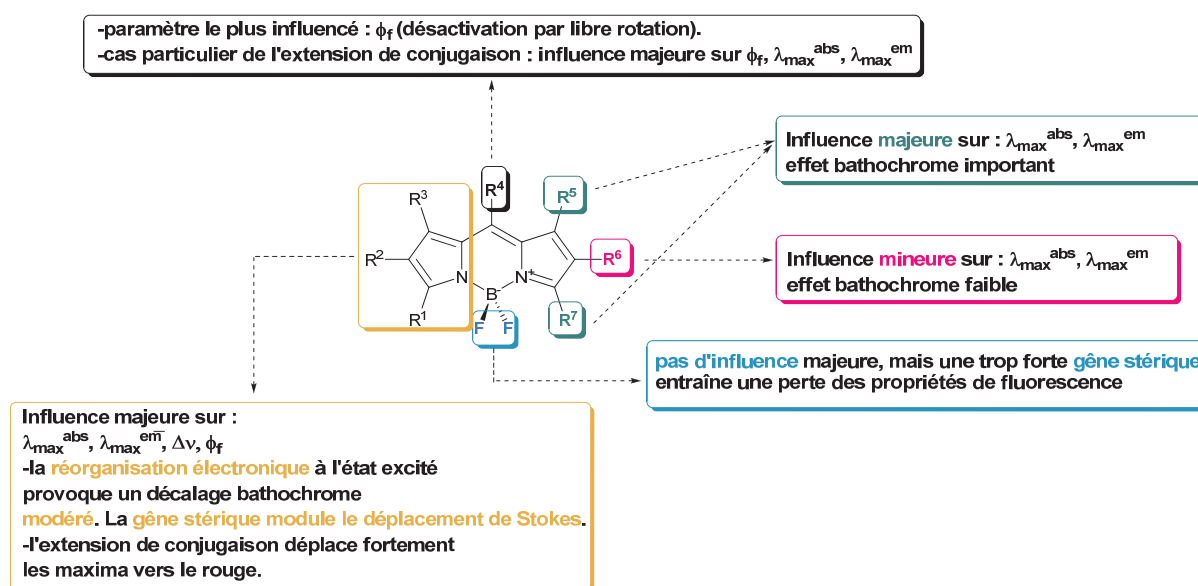


**Figure 67** Propriétés photophysiques des Bodipy aromatiques étendus synthétisés par (a) *Wada et coll.*, (b) *Descalzo et coll.*, (c) *Ohe et coll.*

Ainsi, du fait de l'augmentation de la conjugaison du noyau avec les groupes aromatiques, les maxima d'absorption et d'émission subissent des décalages bathochromes de 37 à 119 nm en absorption et de 26 à 110 nm en émission, par rapport aux maxima du PM567. Dans le cas de (a), le rendement quantique est bien inférieur aux deux autres mais reste raisonnable. Les déplacements de Stokes sont faibles dans tous les cas ( $190 \text{ cm}^{-1}$  à  $440 \text{ cm}^{-1}$ ) ce qui suggère que peu de réorganisation s'opère à l'état excité dans ces trois systèmes rigides.

#### 4. Conclusion sur la corrélation entre la structure et les propriétés spectroscopiques.

La fonctionnalisation du noyau peut avoir de nombreuses conséquences sur l'ensemble de ses propriétés photophysiques. Par ailleurs, il est possible d'établir une corrélation entre les propriétés photophysiques du noyau, et ses sites de fonctionnalisation (Figure 68).



**Figure 68** Influences des sites de fonctionnalisation sur les propriétés photophysiques du Bodipy

La nature  $\pi$ - $\pi^*$  de la transition  $S_0 \Rightarrow S_1$  n'étant pas modifiée par l'ajout de nouvelles fonctions, le coefficient d'extinction molaire qui lui est associé demeure toujours important.

## Partie 4 : Domaines d'applications.

Les Bodipy ont extensivement été utilisés en tant que marqueurs fluorescents de molécules biologiques d'intérêt, comme des protéines, ou bien en tant que colorant laser. Boyle *et coll.*<sup>3</sup> ont passé récemment en revue ces multiples applications, que nous qualifierons de « classiques ». Nous avons choisi de concentrer cette étude bibliographique sur les applications plus contemporaines utilisant des Bodipy telles que : l'imagerie biomédicale, les thérapies photodynamiques et le photovoltaïsme organique.

### 1. Application à la détection d'espèces : mise en pratique du phénomène de TEP.

La littérature rapporte un très grand nombre de systèmes de détection d'espèces moléculaires (radicaux, oxydants, acides) ou ioniques (cations), à base de Bodipy. Une revue a été très récemment publiée sur ce sujet.<sup>86</sup> Dans chaque cas, le Bodipy est associé à un partenaire (Donneur D ou Accepteur A) avec lequel il réalise un TEP. Le système est donc éteint (non-fluorescent) lorsque le TEP est actif. Ce n'est que lors de la détection de l'entité chimique que le TEP est annihilé, et que le système se « rallume » (Figure 69).

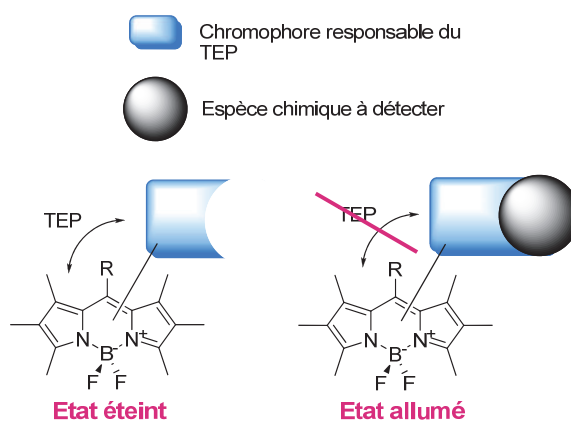
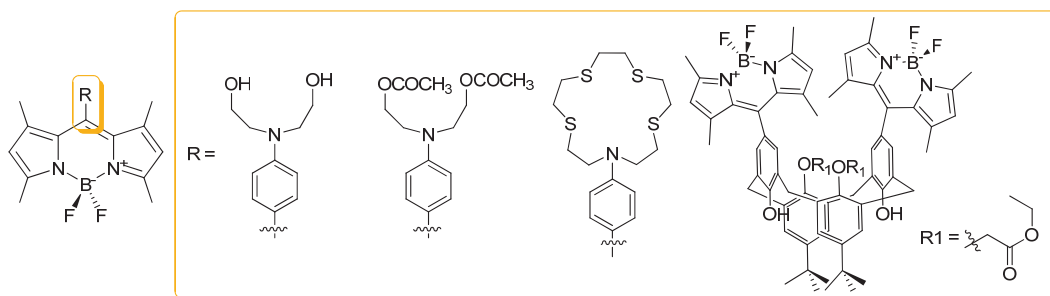


Figure 69 Schéma illustratif du mode de fonctionnement de capteurs fluorescents à base de Bodipy

Sur la base de cet exemple générique, de nombreux travaux ont démontré l'efficacité de Bodipy fluoroionophores en matière de détection de cations (Figure 70).

<sup>86</sup> Boens, N.; Leen, V.; Dehaen, W. *Chem. Soc. Rev.*, 10.1039/C1CS15132K

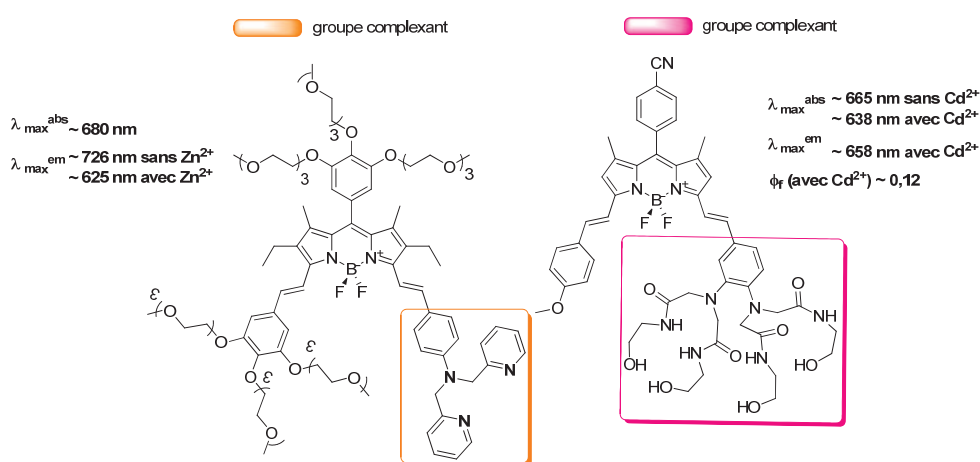


**Figure 70** Exemple de capteurs de cations, de gauche à droite ( $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ )

Dans les trois premiers cas, l'azote des groupes chélatants joue le rôle de donneur d'électrons. C'est lorsque celui-ci est impliqué dans la chélation du cation que le TEP n'est plus réalisable.

A l'inverse, *Kim et coll.*<sup>87</sup> rapportent que c'est lors de la formation du complexe calix[4]arène-cation que le TEP a lieu dans le sens Bodipy  $\Rightarrow$  complexe. Le système est donc inversé par rapport aux précédents : il fluoresce sans métal et est éteint avec.

Tous ces exemples utilisent la position méso comme site de fixation du groupe chélatant. Cependant, d'autres groupes comme *Akkaya et coll.*<sup>61</sup> ou *Qian et coll.*<sup>62</sup> ont développé des capteurs positionnés sur des groupes styriliques (Figure 71).



**Figure 71** Capteur de métaux développé par *Akkaya et coll.* (à gauche) et *Qian et coll.* (à droite).

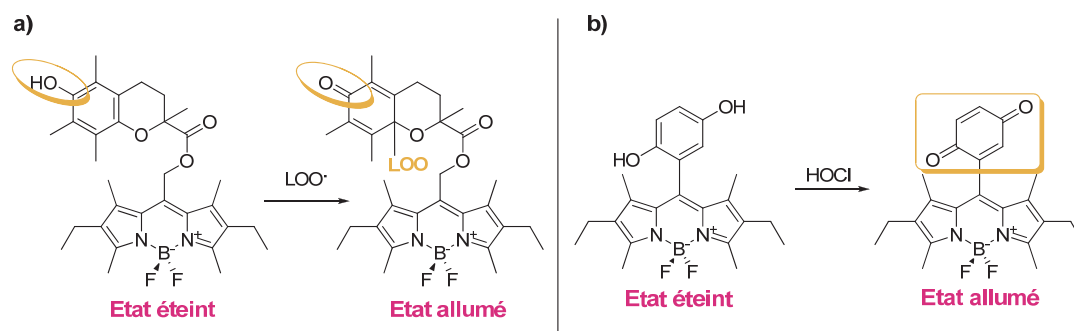
D'autres systèmes ont été rendus sensibles aux espèces radicalaires et oxydantes (Figure 72).<sup>88,89</sup>

<sup>87</sup> Kim, H. J.; Kim, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7051.

<sup>88</sup> Oleynik, P.; Ishihara, Y.; Cosa, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1842.

<sup>89</sup> Sun, Z.-N.; Liu, F.-Q.; Chen, Y.; Tam, P. K. H.; Yang, D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2171.





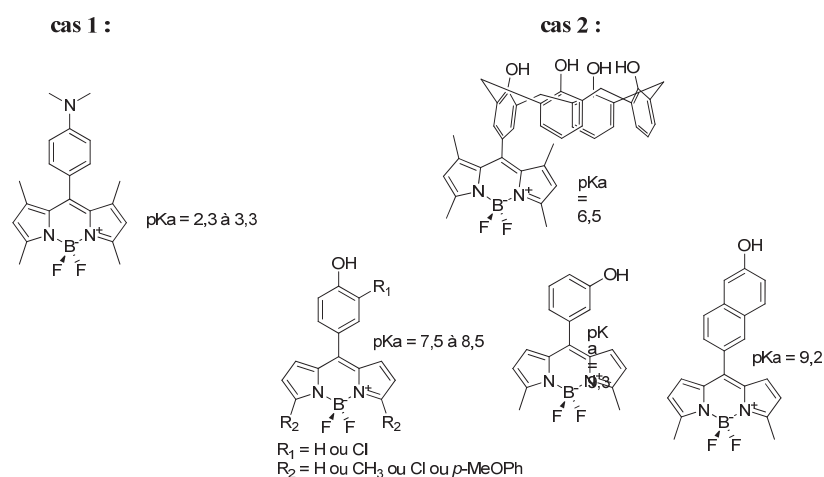
**Figure 72** Bichromophores Bodipy pour la détection d'espèces oxydantes : (a) avec un coeur chromanol, (b) avec un motif dihydroquinone

Dans le cas (a), le chromanol sensible aux espèces oxydantes est oxydé en présence d'espèces radicalaires. Sous sa forme réduite, un TEP annihile la fluorescence du Bodipy. Après oxydation en quinone, le TEP disparaît et la fluorescence du Bodipy est retrouvée.

Dans le cas (b), le fonctionnement est similaire : le Bodipy dihydroquinone est éteint par TEP. L'oxydation du motif *méso* en diquinone supprime le TEP. La Bodipy re-fluoresce.

L'extinction de la fluorescence a aussi été mise en pratique pour la détection de l'acidité des milieux. Ainsi, sous une forme neutre, le système Bodipy subit un TEP qui annihile sa fluorescence. Ce n'est que lorsque le groupe donneur est protoné (milieu acide) que le Bodipy fluoresce à nouveau (Figure 73 cas 1).<sup>90</sup>

Inversement, certains systèmes fluorescent à l'état neutre : ce n'est que lorsqu'il y a déprotonation (milieu basique) du groupe sensible à la basicité du milieu, qu'un TEP annihile la fluorescence du Bodipy (Figure 73 cas 2).<sup>91</sup>

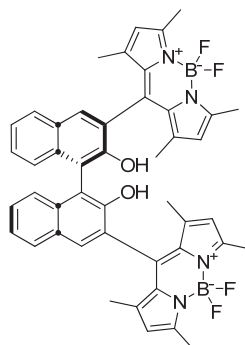


**Figure 73** Représentation des différents Bodipy sensibles au pH et leur pKa associé

<sup>90</sup> Baki, C. N.; Akkaya, E. U. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1512.

<sup>91</sup> Baruah, M.; Qin, W.; Basarić, N.; De Borggraeve, W. M.; Boens, N. I. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4152.

*Beer et coll.* ont synthétisé un dimère de Bodipy couplé par sa position *méso* à un dérivé 1,1'-binaphtol connu pour sa chiralité  $C_2$  (Figure 74).



**Figure 74** Représentation du dimère de Bodipy couplé au 1,1'-binaphtol

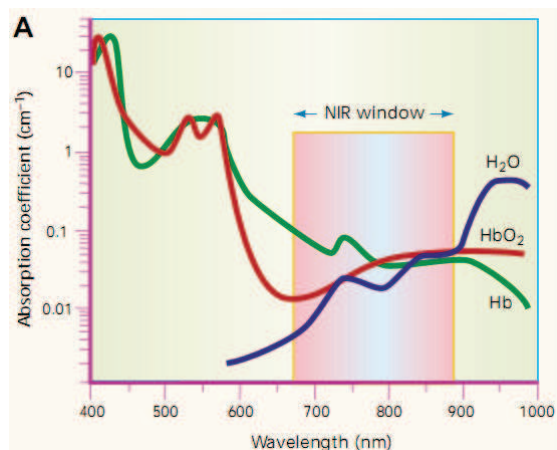
Les auteurs ont notamment observé la reconnaissance « énantiosélective » de la *S*-PEA ( $K_s = 226 \text{ M}^{-1}$ ) par le dimère fluorescent (avec la *R*-PEA,  $K_s = 161 \text{ M}^{-1}$ ).

## 2. Mise à profit du décalage vers le rouge des propriétés photophysiques.

### 2.1. Intérêt de la zone 650 nm - 900 nm du spectre électromagnétique.

Depuis quelques années<sup>92</sup>, un nouvel objectif en matière de synthèse de fluorophores consiste à fabriquer et étudier de nouveaux systèmes fluorescents possédant des propriétés spectrales (absorption et émission) décalées vers le rouge. En effet, le besoin croissant de sonder les milieux biologiques par des techniques non-invasives (luminescence de composés organiques) a encouragé les biochimistes à développer la fabrication de composés hydrosolubles capables d'absorber et d'émettre là où les tissus vivants et l'eau n'interfèrent pas, à savoir entre 650 nm et 900 nm (Figure 75).

<sup>92</sup> Eliseeva, S. V.; Bunzli, J.-C. G. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 189.



**Figure 75** Fenêtre spectrale des tissus biologiques (Hb = hémoglobine, HbO<sub>2</sub> = hémoglobine oxygéné)<sup>93</sup>

C'est pourquoi les Bodipy à système  $\pi$  étendu, dont les propriétés spectrales sont comprises dans cette gamme, ont été au cœur de nombreuses applications, notamment dans le cas d'imagerie cellulaire, et de thérapie photodynamique. Nous détaillerons par la suite ces deux utilisations.

Nous verrons par ailleurs que deux stratégies ont été employées afin de pouvoir incorporer dans les milieux biologiques hydrophiles ces fluorophores hydrophobes : par fonctionnalisation par des groupes hydrosolubilisants ou par encapsulation dans des nano ou micro objets biocompatibles.

## 2.2. Exemples d'applications en imagerie cellulaire.

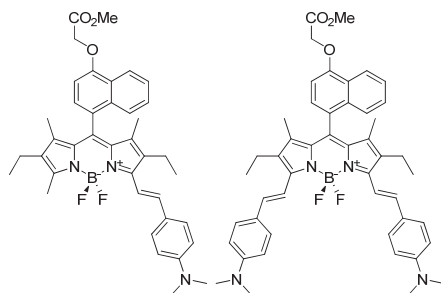
Du fait de l'hydrophobicité de leurs composés aromatiques *Descalzo et coll.*<sup>36</sup> ont encapsulé leur dérivé Bodipy dans des nanoparticules et microparticules (de taille 300 nm et 1,2  $\mu$ m) de polystyrène et ont fait transiter les fluorophores dans les milieux aqueux jusqu'aux cellules, où ces dernières ont absorbé, par endocytose, le système bille+fluorophore.

Les auteurs ont clairement établi que le comportement spectral du Bodipy n'était pas modifié par son encapsulation au sein des billes, même lorsque les billes sont plongées dans une solution aqueuse.

*Prasad et coll.*<sup>94</sup> ont étudié le comportement de composés mono-et di-styriyliques (Figure 76), en présence de cellules HeLa, avec 0,1% de DMSO.

<sup>93</sup> Weissleder, R. *Nat. Biotechnol.*, **2001**, *19*, 316.

<sup>94</sup> Qingdong Zheng, G. X. Prasad, N. P. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5812.



**Figure 76** Marqueurs fluorescents utilisés par *Prasad et coll.*

D'après les images réalisées sous microscope confocal, les fluorophores sont clairement intégrés à la cellule, sans aucun dommage pour ces dernières, même après 4 h d'incubation (toxicité nulle des fluorophores).

## 2.3. Applications à la thérapie photodynamique (TPD).

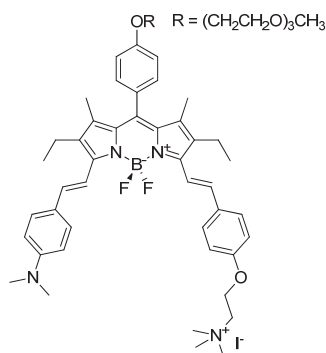
### 2.3.1. Principe.

La thérapie photodynamique (TPD) utilise la photogénération localisée de molécules d'oxygène singulet ( $^1\text{O}_2$ ) afin de détruire des cellules tumorales. Cette espèce est reconnue pour sa propriété fortement oxydante. De façon générale, pour générer cet intermédiaire clé, on le produit *in situ* par transfert d'énergie d'un fluorophore porté à l'état triplet  $T_1$  vers l'oxygène triplet ( $^3\text{O}_2$ ) des tissus.

### 2.3.2. Exemple de composé impliqué dans un processus de TPD.

Le point essentiel étant de trouver le fluorophore adéquat (absorption dans la gamme 650-900 nm, production de  $^1\text{O}_2$ ) *Ng et coll.*<sup>95</sup> proposent d'utiliser des Bodipys styryliques, substitués d'atomes d'iodes sur les positions  $\beta$  du cycle, de manière à favoriser le passage à l'état  $T_1$  par effet « d'atome lourd. » (Figure 77).

<sup>95</sup> He, H.; Lo, P.-C.; Yeung, S.-L.; Fong, W.-P.; Ng, D. K. P. *Chem. Comm.* **2011**, 47, 4748.



**Figure 77** Exemple de Bodipy utilisé par *Ng et coll.* dans le cadre de TPD.

La solubilité de ce composé a été d'abord investiguée. Aucun agrégat n'est apparu dans le milieu de culture. Ensuite, ce Bodipy a été clairement identifié dans la membrane cellulaire (cellules de type HT29 temps d'incubation de 2 h). En effet, selon les auteurs, le composé est retenu préférentiellement dans la membrane lipidique du fait de sa charge positive.

La cytotoxicité du composé a été étudiée. Son  $IC_{50}^{96}$  (concentration du composé nécessaire pour tuer 50 % des cellules) a été évaluée à 15 nM, lorsque les échantillons sont irradiés. En absence de lumière, aucune toxicité n'est observée, ce qui confirme la biocompatibilité de ce type de molécules.

En guise de comparaison, la valeur du  $IC_{50}$  de composés modèles tels que le *pheorphobie a* est estimée à 0,5  $\mu$ M, ou celle du *porfimer de sodium* à 4,6  $\mu$ g mL.<sup>1,95</sup>

Ces travaux ne sont qu'un exemple de Bodipy employé en TPD. D'autres fluorophores comme les AzaBodipy ont fait l'objet d'études similaires.<sup>14,17</sup>

### 3. Utilisation des Bodipy comme colorant pour le photovoltaïsme organique.

De nombreux systèmes (cellules photovoltaïques organiques, génération d'hydrogène à partir d'eau) nécessitent l'emploi de chromophores, capables de collecter l'énergie lumineuse (absorption de photons) pour la transformer sous forme d'électrons ou d'énergie. Certains exemples de tels chromophores sont bien connus désormais, comme le  $Ru(bipy)_3$  et ses dérivés.<sup>97</sup> En effet, ils font partie d'une classe de chromophores utilisés notamment, dans le

<sup>96</sup> Plus la concentration est faible, meilleure est l'efficacité du processus.

<sup>97</sup> (a) Clifford, J. N.; Martinez-Ferrero, E.; Viterisi, A.; Palomares, E. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1635. (b) Hagfeldt, A.; Boschloo, G.; Sun, L.; Kloo, L.; Pettersson, H. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6595.

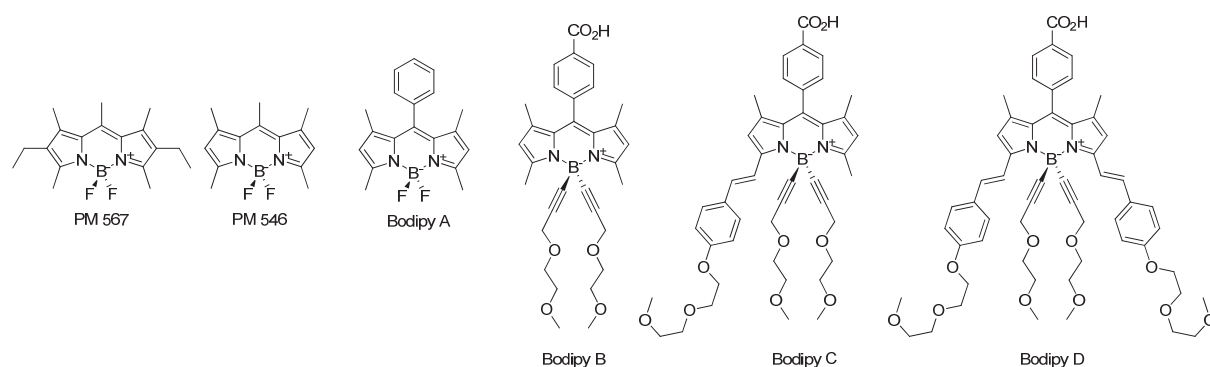
domaine des cellules photovoltaïques organiques, sur lequel nous nous concentrerons. Néanmoins, ces derniers, bien que montrant des efficacités record, en matière de production d'énergie électrique, présentent l'inconvénient de ne pas suffisamment absorber la lumière du soleil (spectre solaire non couvert entièrement).

C'est pourquoi de récents travaux tentent de remplacer ces chromophores par d'autres comme les Bodipy, dont les capacités d'absorption sont plus importantes et les caractéristiques de donneur d'électrons ou d'énergie sont modulables, comme nous allons le présenter dans le paragraphe suivant.

### 3.1. Les propriétés « rédox » du Bodipy.

Le photovoltaïsme organique repose en partie sur le transfert d'un électron du colorant vers un accepteur. Le caractère « donneur-accepteur » des Bodipy se manifeste à travers ses potentiels d'oxydation et de réduction.

*Bard et coll.*<sup>98</sup> ont particulièrement étudié les propriétés rédox des Bodipy commerciaux, dont celles du PM567 et du PM546 (Figure 82). De façon générale, lorsque le noyau de base du Bodipy est entièrement substitué (PM 567), le dérivé présente une vague d'oxydation réversible vers 1 V (référence ECS), et une vague de réduction vers -1,25 V (référence ECS). Lorsque les positions  $\beta$  du cycle ne sont plus substituées (PM546), l'oxydation n'est plus réversible, résultat attribué par les auteurs à des processus de dégradation (ils ont par ailleurs observé un dépôt sur l'électrode de travail au cours du temps).



**Figure 78** Structures des Bodipy PM 567, PM 546 étudiés par *Bard et coll.*, A étudié par *Daüb et coll.* B,C et D étudiés par *Ziessel et coll.*

<sup>98</sup> Lai, R. Y.; Bard, A. J. *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 5036.

Nous avons regroupé, dans le Tableau 3, les potentiels d'oxydation et de réduction rapportés pour les cinq Bodipy de la Figure 82.

**Tableau 3** Potentiels d'oxydation et de réduction des Bodipy PM 567, PM 546, A, B et C référencés par rapport à l'ECS

	PM 567	PM 546	A	B	C	D
$E_{ox}$ (V)	0,95	1,12	1,15	0,94	0,70	0,59
$E_{red}$ (V)	-1,37	-1,22	-1,19	-1,19	-1,07	-0,98

Lorsqu'on compare les potentiels de A à ceux de PM 567, il apparaît que la fonctionnalisation de la position méso par un phényl modifie peu les potentiels. Par ailleurs, en comparant A et B, on constate que la fonctionnalisation du bore par des groupes alcynes fait peu varier les potentiels.

L'augmentation de la conjugaison du noyau, illustrée par la série de molécules B, C et D, entraîne une diminution du potentiel d'oxydation (le Bodipy donne un électron plus facilement) et une augmentation du potentiel de réduction (le Bodipy acquiert un électron plus facilement).

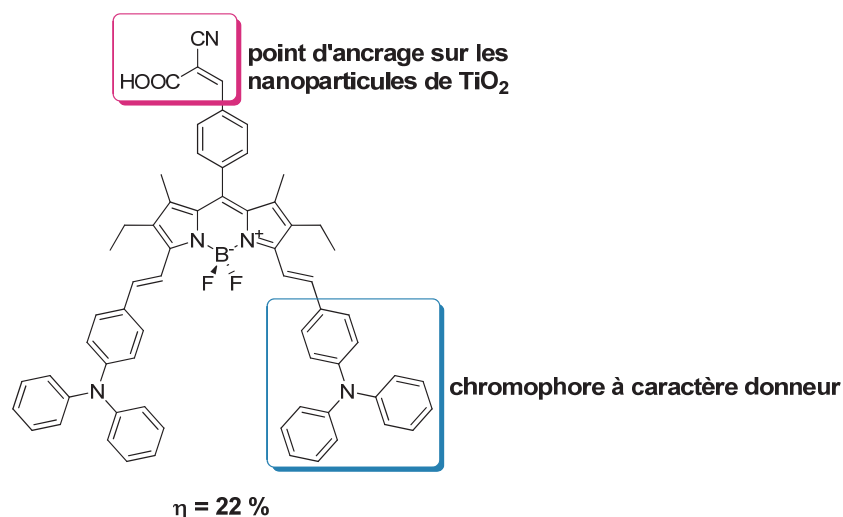
### 3.2. Les cellules photovoltaïques organiques : principe et caractéristiques importantes.

Il existe deux types principaux de dispositifs photovoltaïques organiques. Les cellules dites de type « Grätzel » mélangeant support inorganique ( $TiO_2$ ,  $I_3^-/I^-$ ) et colorant organique et les cellules de type « tout organique à hétérojonction » pour lesquelles le colorant est dispersé dans une matrice conductrice d'électrons, elle-même en mélange avec un matériau accepteur de « trous ». Dans chaque cas, le colorant a pour rôle de collecter l'énergie lumineuse, et de créer une séparation de charges de manière à générer l'électron et le trou qui seront par la suite délocalisés. Deux paramètres sont essentiels pour l'obtention d'efficacités importantes : le colorant doit pouvoir **capter un maximum d'énergie lumineuse** et il doit également favoriser la **séparation de charges** ainsi que le transfert d'électron vers l'accepteur.

### 3.3. Exemples de colorant pour cellules photovoltaïques à base de Bodipy.

#### 3.3.1. Les cellules photovoltaïques organiques de type Grätzel.

Dans ce type de dispositif, le colorant est adsorbé à la surface de nanoparticules de  $\text{TiO}_2$  par un lien quasi covalent (COOH). Une fois le colorant porté dans son état excité, celui-ci transmet son électron aux nanoparticules acceptrices. Le colorant est ramené dans son état fondamental neutre par réaction rédox avec le couple  $\text{I}_3^-/\text{I}^-$ . Pour de telles applications, les travaux communs des équipes d'Akkaya et coll.<sup>99</sup> et Grätzel et coll.<sup>100</sup> démontrent l'efficacité d'un Bodipy styrilique (couverture du spectre solaire et caractère donneur d'électrons) dont la structure est dessinée en Figure 79.



**Figure 79** Exemple de Bodipy ayant donné la meilleure efficacité de génération de courant photoinduit (22 %) développé par Akkaya et coll.<sup>99</sup>.

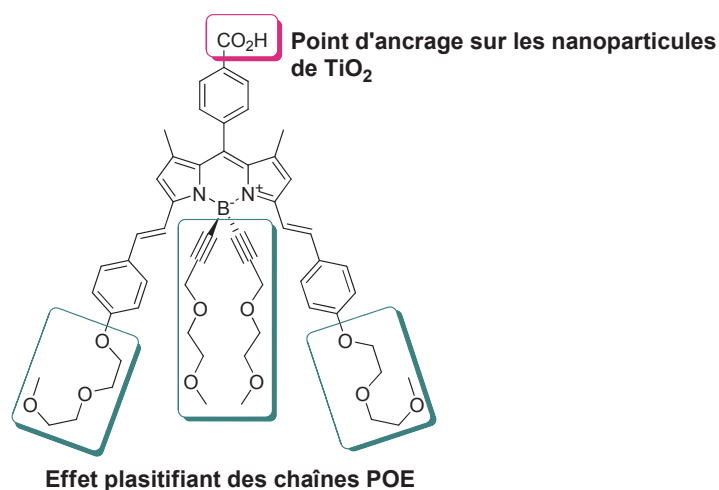
Les groupes styriliques combinent à la fois le caractère électro-donneur, favorisant ainsi la formation d'un état excité à transfert de charge, aux propriétés d'absorption élargies à toute une gamme du spectre solaire du fait de l'absorption des unités triphénylamine situées entre 400 et 500 nm et de celle du Bodipy au-delà de cette gamme. Par ailleurs, l'ajout de groupes styriliques sur le noyau Bodipy permet d'optimiser les valeurs de son potentiel d'oxydation, de manière à rendre le transfert d'électron thermodynamiquement favorable.

<sup>99</sup> Erten-Ela, S.; Yilmaz, M. D.; Icli, B.; Dede, Y.; Icli, S.; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3299.

<sup>100</sup> Kolemen, S.; Bozdemir, O. A.; Cakmak, Y.; Barin, G.; Erten-Ela, S.; Marszalek, M.; Yum, J.-H.; Zakeeruddin, S. M.; Nazeeruddin, M. K.; Gratzel, M.; Akkaya, E. U. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 949.



Ziessel *et coll.*<sup>101</sup> ont élaboré une molécule de structure voisine, où une fonctionnalisation du bore par des chaînes POE (Figure 80) facilite le dépôt des colorants à la surface des nanoparticules, par formation de films.



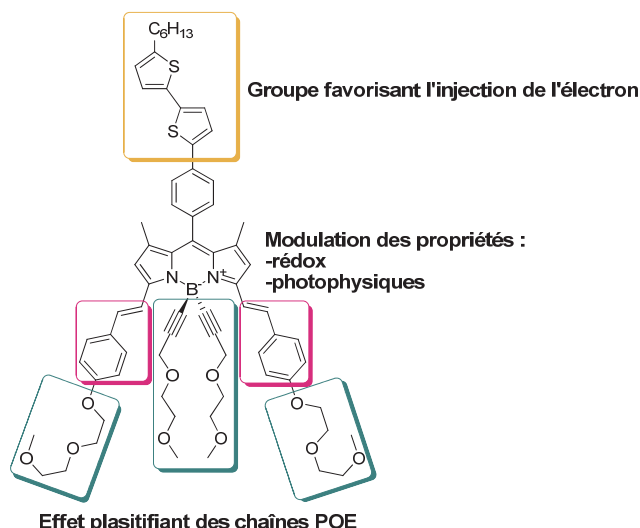
**Figure 80** Bodipy développé par Ziessel *et coll.* dans le cadre de dispositifs photovoltaïques organiques de type Grätzel

### 3.3.2. Les cellules photovoltaïques « tout organique » à hétérojonction.

Le composé donnant les meilleurs résultats en matière de génération de courant photoinduit (pouvoir de conversion évalué à 2,20 %) a été mis au point par Ziessel, Roncali *et coll.*<sup>102</sup> Les auteurs combinent plusieurs fonctionnalisations dans le but d'améliorer les performances du dispositif (Figure 81).

<sup>101</sup> Kumaresan, D.; Thummel, R. P.; Bura, T.; Ulrich, G.; Ziessel, R. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6335.

<sup>102</sup> Rousseau, T.; Cravino, A.; Ripaud, E.; Leriche, P.; Rihn, S.; De Nicola, A.; Ziessel, R.; Roncali, J. *Chem. Comm.* **2010**, *46*, 5082.



**Figure 81** Exemple de colorant utilisé par *Ziessel et coll.* dans des dispositifs "tout organique" à hétérojonction

Le Bodipy employé voit ses propriétés spectrales décalées par effet bathochrome (conjugaison des styryles) et ses propriétés rédox modulées par extension de conjugaison. Des chaînes POE sont rajoutées sur le bore qui ne modifient pas les propriétés photophysiques et facilitent (comme précédemment) la formation de films (amélioration du dépôt du colorant). Enfin, la fonctionnalisation *méso* par un groupe bithiophène favorise l'injection de l'électron du Bodipy\* vers le polymère accepteur.

### 3.4. Exemples de colorant aux propriétés d'absorption panchromatiques.

Dans le but de capter un maximum d'énergie lumineuse afin de la restituer sous forme électrique, un nouveau domaine de recherche consiste à développer des systèmes aux propriétés d'absorption dites « panchromatiques », à savoir capable de collecter l'ensemble du spectre lumineux du visible (et au-delà, dans le domaine de l'IR).

Deux grandes stratégies s'opposent. La première se fonde sur l'augmentation de conjugaison qui décale les maxima d'absorption, alors que la seconde va plutôt employer une cascade de chromophores qui établissent des transferts d'énergie successifs vers un Bodipy accepteur final.

#### 3.4.1. Utilisation d'une extension de la conjugaison.

Plusieurs groupes se sont intéressés à l'utilisation de la réactivité de type Knoevenagel des positions  $\alpha$  et  $\beta'$  méthylées, dont *Liu et coll.*<sup>64</sup> Les composés tétramériques de Bodipy ainsi

formés présentent des propriétés d'absorption étendues de 300 nm à 800 nm, avec de larges bandes d'absorption dans la zone des 500 à 800 nm.

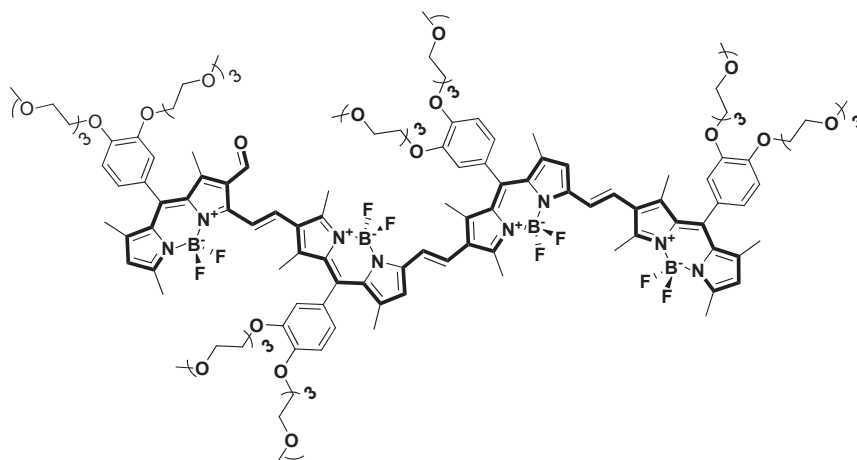


Figure 82 Composé tétramérique développé par Liu *et coll.*

Sur une base de travail similaire, Akkaya *et coll.*<sup>103</sup> ont relié par les positions  $\beta$  des Bodipy par des liens acétylènes (Figure 83).

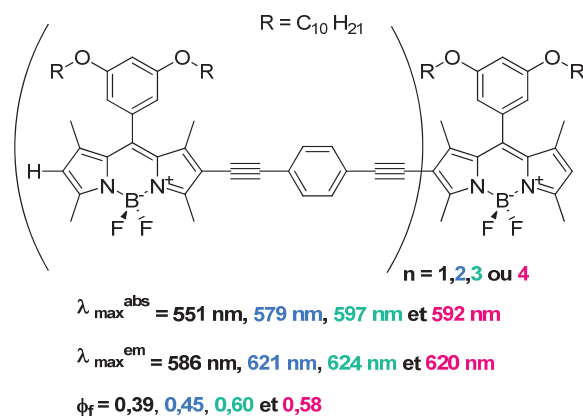


Figure 83 Exemples de polyBodipy panchromatiques reliés par leur position  $\beta$

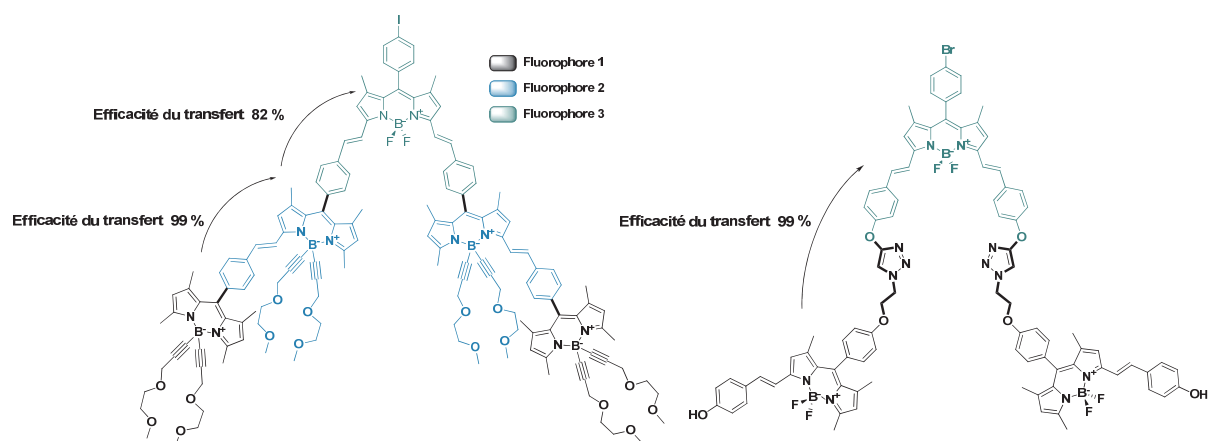
Malgré un décalage effectif du maximum principal, de 50 nm environ, la plage de longueur d'onde atteinte n'égale pas la précédente. Ce résultat confirme que les positions  $\beta$  n'ont que peu d'influence sur les caractéristiques photophysiques du noyau.

### 3.4.2. Utilisation de transferts d'énergie successifs.

Plusieurs équipes ont réussi la synthèse de dérivés pluriBodipy, soit en utilisant directement la réactivité de type Knœvenagel des positions méthylées, soit en la combinant avec une série de

<sup>103</sup> Cakmak, Y.; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2008**, *11*, 85.

réaction de chimie « click », permettant un assemblage rapide des unités fluorophores (Figure 84).<sup>104,105</sup>



**Figure 84** Systèmes panchromatiques développés par (gauche) *Ziessel et coll.* et par (droite) *Qian et coll.*

Dans les deux cas, le spectre d'absorption correspond à la somme des spectres d'absorption de chacun des fluorophores pris individuellement. Ainsi, les spectres couvrent l'ensemble de la gamme du proche UV et du visible (de 300 nm à 700 nm). Cependant, certaines zones sont peu « couvertes » du fait des valeurs faibles des coefficients d'extinction molaire (zone autour de 400 nm). Les efficacités de transfert d'énergie ont été évaluées à 82 % et 99 % respectivement dans les deux cas. Ces systèmes panchromatiques n'ont pas encore été employés dans des dispositifs photovoltaïques mais sont très prometteurs dans le cadre d'applications photovoltaïques.

<sup>104</sup> Bura, T.; Retailleau, P.; Ziessel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6659.

<sup>105</sup> Zhang, X.; Xiao, Y.; Qian, X. *Org. Lett.* **2007**, *10*, 29.

#### **4. Conclusion.**

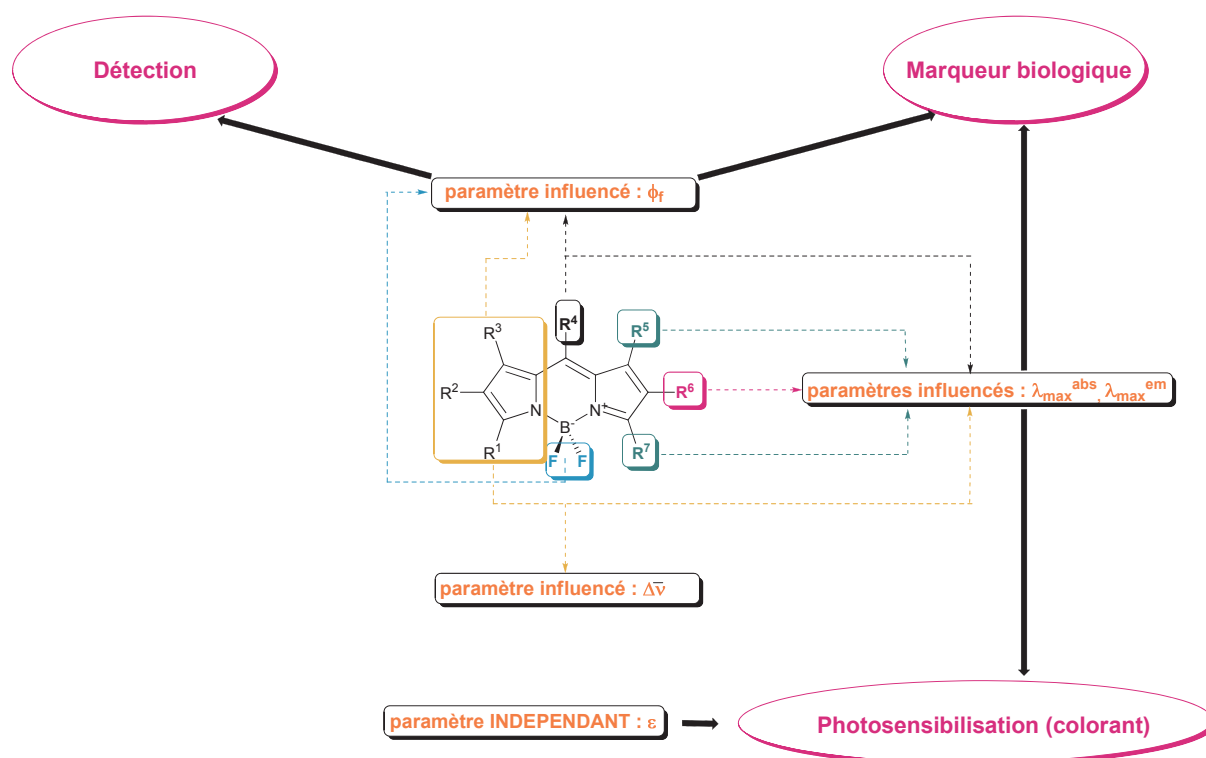
Les propriétés physicochimiques du Bodipy ont été mises à profit à travers diverses applications. Sa biocompatibilité, mainte fois évoquée, a fait de lui un fluorophore particulièrement efficace en matière de marquage biologique. D'autres groupes de recherche ont utilisé la possibilité d'éteindre ou d'allumer sa fluorescence à volonté par contrôle du phénomène responsable de son extinction (TEP) dans des dispositifs de détection d'espèces moléculaires ou ioniques variées.

Par ailleurs, le domaine dans lequel le noyau Bodipy fait actuellement l'objet de nombreux développements concerne la fabrication de dispositifs photovoltaïques organiques, combinant plusieurs paramètres essentiels. Il faut pouvoir absorber sur une large gamme de longueur d'onde, ce que la post-fonctionnalisation du noyau Bodipy autorise désormais. Il faut pouvoir former un état excité à transfert de charge, phénomène accentué par la présence de groupes styriliques conjugués au noyau. Enfin, le pouvoir oxydo-réducteur peut lui aussi être modulé par cette modification chimique du squelette. A travers la synthèse optimisée de systèmes à cascade de transferts d'énergie, le noyau Bodipy revêt un intérêt particulier pour ses propriétés d'absorption panchromatiques.

## Partie 5 : conclusion générale sur le chapitre ; objectifs.

### 1. Conclusion.

Nous avons vu à quel point il est possible de fonctionnaliser les différentes positions du noyau Bodipy. Ceci permet de moduler les paramètres intrinsèques qui caractérisent ses propriétés photophysiques, en particulier sa fluorescence. La littérature rapporte l'existence de nombreuses applications mettant à profit ces différents paramètres, comme la détection de systèmes moléculaires ou ioniques, ou encore comme les dispositifs de collection de l'énergie lumineuse (absorption panchromatique). Il est ainsi possible de résumer l'ensemble du chapitre par le schéma exposé en Figure 85.



**Figure 85** Vision schématique de l'influence de la fonctionnalisation sur les paramètres photophysiques et leurs implications dans les diverses applications

Ainsi, les domaines d'application du Bodipy nécessitent de contrôler ses propriétés photophysiques, au moyen de fonctionnalisations spécifiques du noyau, en vue d'optimiser les dispositifs expérimentaux visés.

## 2. Historique des travaux effectués au laboratoire : un premier travail sur la modulation intrinsèque de la fluorescence.

Les premières tentatives de modulation des propriétés spectroscopiques de fluorescence du Bodipy au laboratoire ont été abordées à travers l'étude de la formation d'agrégats, à l'état solide.<sup>106</sup> En effet, il avait été constaté que lorsqu'un Bodipy non substitué de groupes encombrés était encapsulé, ses propriétés d'émission étaient dépendantes de sa concentration au sein des billes. La diminution de la fluorescence observée avait été alors en partie attribuée à la formation d'agrégats au sein des billes. Les systèmes n'étaient donc pas optimaux pour l'application d'imagerie à laquelle ils se destinaient.

L'étude de la modulation des propriétés d'émission des Bodipy s'est par conséquent orientée vers la synthèse et la caractérisation spectroscopique, en solution et à l'état solide, de Bodipy comprenant des groupes encombrés. Cette étude a été menée à l'aide d'une collaboration fructueuse avec l'équipe du Professeur Trofimov. Une série de pyrroles munis de groupes aromatiques plus ou moins encombrés a été synthétisée. Il a été démontré que les propriétés de fluorescence des Bodipy, en solution, pouvaient être retrouvées à l'état solide dans le cas de fluorophores très encombrés. Notre équipe a clairement établi<sup>85</sup> la corrélation existant entre l'encombrement autour du Bodipy et sa capacité à émettre à l'état solide. Le Bodipy est en effet capable de former différents types d'agrégats, à l'état solide, au moyen d'interactions dipôle-dipôle entre Bodipy au sein du solide. Selon l'arrangement des fluorophores, les propriétés d'émission de ceux-ci sont modifiées (extinction et/ou décalage spectral) par rapport au fluorophore en solution. L'introduction de groupes encombrés a alors permis de s'affranchir plus ou moins des interactions intermoléculaires dans le solide, restaurant partiellement les propriétés de fluorescence des Bodipy en solution. Il est à noter que cette première tentative de modulation intrinsèque de la fluorescence du Bodipy s'est concrétisée à l'aide d'une stratégie de **fonctionnalisation convergente**, débutant avec les synthèses des pyrroles encombrés.

---

<sup>106</sup> (a) Badré S., *Étude de dérivés de Bodipy à l'état solide et en matrice polymère : vers la réalisation de nanocapteurs*. (Doctorat - ENS de Cachan), 01/10/2007 [électronique]. <http://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00199576/fr> (2011). (b) Méallet-Renault R., *Caractérisation de billes de latex fluorescentes pour l'élaboration de nanocapteurs* (Doctorat - ENS de Cachan), 20/03/2000 [électronique]. <http://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00371478/fr> (2011)

### 3. De nouvelles perspectives de recherche : la modulation en longueur d'onde et / ou en intensité de la fluorescence par couplage à une autre entité.

Notre démarche s'inscrit naturellement dans la continuité de cette présentation générale de la réactivité et des méthodes de fonctionnalisation du noyau Bodipy. Il s'appuie également sur les travaux précédemment effectués et le savoir faire pratique développé au laboratoire, autant en termes de synthèses qu'en termes spectroscopiques.

Ce projet vise la synthèse et l'étude de systèmes multichromophoriques à base de Bodipy dans le but d'en moduler ses propriétés spectroscopiques. Nous avons choisi de coupler le Bodipy à un ou plusieurs partenaires chromophoriques qui modifient, en intensité et/ou en longueur d'onde, les propriétés d'absorption et d'émission du fluorophore. Ce chromophore a été choisi pour sa sensibilité à un facteur externe, qui, lorsqu'il est appliqué au système, favorise un retour aux propriétés usuelles du fluorophore. Le processus se doit donc d'être réversible. La modulation des propriétés spectroscopiques peut se manifester de différentes manières : il est possible qu'elle n'intervienne qu'en termes de diminution ou d'augmentation de l'intensité de fluorescence, ou bien, qu'elle modifie les paramètres intrinsèques de l'absorption et de la fluorescence du fluorophore. Concernant cet aspect, nous avons vu à travers cette étude bibliographique que les systèmes conjugués influent beaucoup plus sur la spectroscopie intrinsèque du Bodipy que les systèmes déconjugués qui n'en modifient que l'intensité. L'objectif est donc double : d'une part, synthétiser des systèmes multichromophoriques en tenant compte de la nature du lien (conjuguée ou non conjuguée) espaçant le chromophore du Bodipy, et d'autre part, établir l'effet de la modulation, son origine, et démontrer sa réversibilité.

Pour démarrer notre étude, nous avons restreint le cadre de ce projet aux grandes thématiques développées au laboratoire PPSM, à savoir, la formation d'agrégats, la complexation, la photocommutation et l'activation de la fluorescence par des techniques électrochimiques. Ce manuscrit développe ainsi trois voies possibles de modulation des propriétés spectroscopiques de Bodipy, s'appuyant sur les différentes expertises du laboratoire.

Le chapitre II expose ainsi les résultats concernant la modulation des propriétés d'absorption et d'émission par « **post-fonctionnalisation** » des positions  $\alpha$  méthylées, d'un synthon Bodipy particulier ayant montré une acidité exacerbée sur ces positions. Nous



études également dans ce chapitre l'influence de **l'agrégation et de la désagrégation** micellaire, en milieu aqueux, de Bodipy et AzaBodipy greffés en surface de billes de taille nanométrique. Enfin, nous terminons ce premier volet sur la synthèse d'un composé incorporant un motif dipyrane **chélateur d'anions** et un motif Bodipy.

Le troisième chapitre est consacré à la modulation des propriétés spectroscopiques de Bodipy, au moyen de **techniques électrochimiques**. Le but de cette méthodologie est de moduler réversiblement les propriétés du Bodipy en modifiant l'état d'oxydation du chromophore partenaire. Dans cette optique, nous avons couplé le Bodipy à deux entités électrochimiquement activables : le ferrocène et la *s*-tétrazine, molécule colorée de petite taille potentiellement fluorescente, particulièrement étudiée au laboratoire.

Enfin, le dernier chapitre se focalise sur la modulation des propriétés spectroscopiques du Bodipy par **interaction avec des photochromes**. Le but est de « photocommuter » l'émission du fluorophore en réalisant la phototransformation du photochrome. Dans cette optique, nous avons incorporé des photochromes en rapport avec le savoir faire du laboratoire : les azobenzènes, les aniles et les photochromes impliqués dans des réactions péricycliques à six centres.

# Références bibliographiques du chapitre

- [1] Treibs, A. K., F. H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 718, 208.
- [2] Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4891.
- [3] Benstead, M.; Mehl, G. H.; Boyle, R. W. *Tetrahedron* **2011**, 67, 3573.
- [4] Wood, T. E.; Thompson, A. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 1831.
- [5] Ziessel, R.; Ulrich, G.; Harriman, A. *New J. Chem.* **2007**, 31, 496.
- [7] Littler, B. J.; Miller, M. A.; Hung, C. H.; Wagner, R. W.; O'Shea, D. F.; Boyle, P. D.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1391.
- [8] Mula, S.; Ray, A. K.; Banerjee, M.; Chaudhuri, T.; Dasgupta, K.; Chattopadhyay, S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2146.
- [9] Wu, L.; Burgess, K. *Chem. Comm.* **2008**, 4933.
- [10] (a) Kang et al., *Fluorescent fatty acids derived from dipyrrometheneboron difluoride dyes*, US5338854, August 16, 1994.
- [10] (b) Kang et al., *Long wavelength chemically reactive dipyrrometheneboron difluoride dyes and conjugates*, US5451663, Sept. 19, 1995.
- [10] (c) Haughland et al., *Chemically reactive dipyrrometheneboron difluoride dyes*, US4774339, Sept. 27, 1998.
- [10] (d) Kang et al., *Long wavelength chemically reactive dipyrrometheneboron difluoride dyes and conjugates*, US5274113, Dec. 28, 1993.
- [10] (e) Kang et al., *Ethenyl substituted dipyrrometheneboron difluoride dyes and their synthesis*, US5187288, Feb. 16, 1993.
- [10] (f) Haughland et al., *Long wavelength heteroaryl-substituted dipyrrometheneboron difluoride dyes*, US5248782, Sept. 28, 1993.
- [10] (g) Haughland et al., *Dipyrrometheneboron difluoride labeled fluorescent microparticules*, US5723218, Mar. 3, 1998.
- [11] Nicolaou, K. C.; Claremon, D. A.; Papahatjis, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4647.
- [12] Sobenina, L. N.; Vasil'tsov, A. M.; Petrova, O. V.; Petrushenko, K. B.; Ushakov, I. A.; Clavier, G.; Meallet-Renault, R.; Mikhaleva, A. I.; Trofimov, B. A. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2524.
- [13] Crawford, S. M.; Thompson, A. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1424.
- [14] Gorman, A.; Killoran, J.; O'Shea, C.; Kenna, T.; Gallagher, W. M.; O'Shea, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10619.
- [15] Hall, M. J.; McDonnell, S. O.; Killoran, J.; O'Shea, D. F. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5571.

- [16] Murtagh, J.; Frimannsson, D. O.; O'Shea, D. F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5386.
- [17] McDonnell, S. O.; Hall, M. J.; Allen, L. T.; Byrne, A.; Gallagher, W. M.; O'Shea, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16360.
- [18] Palma, A.; Tasiar, M.; Frimannsson, D. O.; Vu, T. T.; Méallet-Renault, R.; O'Shea, D. F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3638.
- [19] Rurack, K.; Kollmannsberger, M.; Resch-Genger, U.; Daub, J. r. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 968.
- [20] Qi, X.; Jun, E. J.; Xu, L.; Kim, S.-J.; Joong Hong, J. S.; Yoon, Y. J.; Yoon, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2881.
- [21] Kim, H. J.; Kim, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7051.
- [22] Ziesel, R.; Bonardi, L.; Retailleau, P.; Ulrich, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3093.
- [23] Zhou, X. F.; *Acta Crystallogr. Sect. E: Struct. Rep. Online*, **2010**, E66, o757.
- [24] Meallet-Renault, R.; Clavier, G.; Dumas-Verdes, C.; Badre, S.; Shmidt, E.; Mikhaleva, A.; Laprent, C.; Pansu, R.; Audebert, P.; Trofimov, B. *Russ. J. Gen. Chem.* **2008**, *78*, 2247.
- [25] Beer, G.; Rurack, K.; Daub, J. *Chem. Comm.* **2001**, 1138.
- [26] Sun, Z.-N.; Liu, F.-Q.; Chen, Y.; Tam, P. K. H.; Yang, D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2171.
- [27] Ehrenschwender T.; Wagenknecht H.-A. *Synthesis* **2008**, *22*, 3657.
- [28] Costela, A.; García-Moreno, I.; Pintado-Sierra, M.; Amat-Guerri, F.; Sastre, R.; Liras, M.; Arbeloa, F. L. p.; Prieto, J. B.; Arbeloa, I. L. p. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 8118.
- [29] Nepomnyashchii, A. B.; Cho, S.; Rossky, P. J.; Bard, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17550.
- [30] Tahtaoui, C.; Thomas, C.; Rohmer, F.; Klotz, P.; Duportail, G.; Mely, Y.; Bonnet, D.; Hibert, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 269.
- [31] Ulrich, G.; Ziesel, R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2070.
- [32] Ulrich, G.; Ziesel, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1949.
- [33] Diring, S. P.; Ziesel, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1203.
- [34] Goud, T. V.; Tutar, A.; Biellmann, J.-F. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5084.
- [35] Wada, M.; Ito, S.; Uno, H.; Murashima, T.; Ono, N.; Urano, T.; Urano, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6711.
- [36] Descalzo, A. B.; Xu, H. J.; Xue, Z. L.; Hoffmann, K.; Shen, Z.; Weller, M. G.; You, X. Z.; Rurack, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1581.
- [37] Kowada, T.; Yamaguchi, S.; Ohe, K. *Org. Lett.* **2009**, *12*, 296.
- [38] Rurack, K.; Kollmannsberger, M.; Daub, J. *New J. Chem.* **2001**, *25*, 289.
- [39] Kim, S.; Ohulchansky, T. Y.; Baev, A.; Prasad, P. N. *J. Mat. Chem.* **2009**, *19*, 3181.

- [40] *Advances in Heterocyclic Chemistry. Preparation of Pyrrole from Ketoximes and Acetylenes*; Katritzky, A. R., Ed.; Academic: San Diego, 1990; Vol. 51, 177-301.
- [41] Ngwerume, S.; Camp, J. E. *J. Org. Chem.*, **75**, 6271.
- [42] Ngwerume, S.; Camp, J. E. *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 1857.
- [43] Wang, H.-Y.; Mueller, D. S.; Sachwani, R. M.; Kapadia, R.; Londino, H. N.; Anderson, L. L. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3203.
- [44] Chen, J.; Burghart, A.; Derecskei-Kovacs, A.; Burgess, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2900.
- [45] Meallet-Renault, R.; Clavier, G.; Dumas-Verdes, C.; Badre, S.; Shmidt, E.; Mikhaleva, A.; Laprent, C.; Pansu, R.; Audebert, P.; Trofimov, B. *Russ. J. Gen. Chem.* **2008**, *78*, 2247.
- [46] Schmidt, E. Y.; Zorina, N. V.; Zaitsev, A. B.; Mikhaleva, A. b. I.; Vasil'tsov, A. M.; Audebert, P.; Clavier, G.; Méallet-Renault, R.; Pansu, R. B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5489.
- [47] Schmidt, E. Y.; Trofimov, B. A.; Mikhaleva, A. b. I.; Zorina, N. V.; Protsuk, N. I.; Petrushenko, K. B.; Ushakov, I. A.; Dvorko, M. Y.; Méallet-Renault, R.; Clavier, G.; Vu, T. T.; Tran, H. T. T.; Pansu, R. B. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5823.
- [48] Yu. Schmidt, E.; Zorina, N. V.; Yu. Dvorko, M.; Protsuk, N. I.; Belyaeva, K. V.; Clavier, G.; Méallet-Renault, R.; Vu, T. T.; Mikhaleva, A. b. I.; Trofimov, B. A. *Chem. Eur. J* **2011**, *17*, 3069.
- [49] Trofimov, B. A.; Schmidt, E. Y.; Zorina, N. V.; Senotrusova, E. Y.; Protsuk, N. I.; Ushakov, I. A.; Mikhaleva, A. b. I.; Méallet-Renault, R.; Clavier, G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4362.
- [50] *The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Part 2; Pyrroles. Vinylpyrroles*; Jones, R. A., Ed.; Wiley: New York, 1992; Vol. 48, 131-298.
- [51] (a) Rohand, T.; Baruah, M.; Qin, W.; Boens, N.; Dehaen, W. *Chem. Comm.* **2006**, 266.
- [51] (b) Baruah, M.; Qin, W.; Vallée, R. A. L.; Beljonne, D.; Rohand, T.; Dehaen, W.; Boens, N. I. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4377.
- [52] Li, L.; Nguyen, B.; Burgess, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3112.
- [53] Volker Leen, V. Z. G., Wim M. Deborggraeve, Noel Boens and Wim Dehaen *Chem. Comm.* **2010**, 4908.
- [54] Leen, V.; Van der Auweraer, M.; Boens, N. I.; Dehaen, W. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1470.
- [55] Thivierge, C.; Bandichhor, R.; Burgess, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2135.
- [56] Chen, J.; Mizumura, M.; Shinokubo, H.; Osuka, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5942.
- [57] Jiao, L.; Yu, C.; Li, J.; Wang, Z.; Wu, M.; Hao, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7525.
- [58] Rihn, S.; Erdem, M.; De Nicola, A.; Retailleau, P.; Ziessel, R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1916.

- [59] Nepomnyashchii, A. B.; Bröring, M.; Ahrens, J.; Bard, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8633.
- [60] Dost, Z.; Atilgan, S.; Akkaya, E. U. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8484.
- [61] Atilgan, S.; Ozdemir, T.; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4065.
- [62] Cheng, T.; Wang, T.; Zhu, W.; Yang, Y.; Zeng, B.; Xu, Y.; Qian, X. *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 3915.
- [63] Lee, J.-S.; Kim, H. K.; Feng, S.; Vendrell, M.; Chang, Y.-T. *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 2339.
- [64] Zhu, S.; Zhang, J.; Vegesna, G. K.; Pandey, R.; Luo, F.-T.; Green, S. A.; Liu, H. *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 3508.
- [65] Buyukcakir, O.; Bozdemir, O. A.; Kolemen, S.; Erbas, S.; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4644.
- [66] (a) Bura, T.; Retailleau, P.; Ulrich, G.; Ziesel, R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1109.
- [66] (b) Bura, T.; Hablot, D.; Ziesel, R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2370.
- [67] Sathyamoorthi, G.; Wolford, L. T.; Haag, A. M.; Boyer, J. H. *Heteroatom Chem.* **1994**, *5*, 245.
- [68] Yakubovskiy, V. P.; Shandura, M. P.; Kovtun, Y. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 3237.
- [69] Ulrich, G.; Ziesel, R.; Harriman, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1184.
- [70] Bonnier, C.; Piers, W. E.; Parvez, M.; Sorensen, T. S. *Chem. Comm.* **2008**, 4593.
- [71] Bonnier, C.; Piers, W. E.; Parvez, M. *Organometallics*, **2011**, *30*, 1067.
- [72] Goze, C.; Ulrich, G.; Mallon, L. J.; Allen, B. D.; Harriman, A.; Ziesel, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10231.
- [73] (a) Ulrich, G.; Goze, C.; Guardigli, M.; Roda, A.; Ziesel, R. *Angew. Chem., Int., Ed.*, **2005**, *44*, 3694.
- [73] (b) Goze, C.; Ulrich, G.; Ziesel, R. *Synthesis*, **2007**, *6*, 936.
- [73] (c) Ziesel, R.; Ulrich, G.; Harriman, A. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 496.
- [74] Rousseau, T.; Cravino, A.; Ripaud, E.; Leriche, P.; Rihn, S.; De Nicola, A.; Ziesel, R.; Roncali, J. *Chem. Comm.* **2010**, *46*, 5082.
- [75] Y. Gabe, T. U., Y. Urano, H. Kojima, T. Nagano *Anal Bioanal Chem* **2006**, *386*, 621.
- [76] Tahtaoui, C.; Thomas, C.; Rohmer, F.; Klotz, P.; Duportail, G.; Mely, Y.; Bonnet, D.; Hibert, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 269.
- [77] Kim, H.; Burghart, A.; B. Welch, M.; Reibenspies, J.; Burgess, K. *Chem. Comm.* **1999**, 1889.

- [78] Loudet, A.; Bandichhor, R.; Burgess, K.; Palma, A.; McDonnell, S. O.; Hall, M. J.; O'Shea, D. F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4771.
- [79] Hudnall, T. W.; Lin, T.-P.; Gabbai, F. P. *J. Flu. Chem.* **2010**, *131*, 1182.
- [80] Hudnall, T. W.; Gabbai, F. P. *Chem. Comm.* **2008**, 4596.
- [82] Chaudhuri, T.; Mula, S.; Chattopadhyay, S.; Banerjee, M. *Spectrochim. Acta Part A* **2010**, *2*, 739.
- [83] Kee, H. L.; Kirmaier, C.; Yu, L.; Thamyongkit, P.; Youngblood, W. J.; Calder, M. E.; Ramos, L.; Noll, B. C.; Bocian, D. F.; Scheidt, W. R.; Birge, R. R.; Lindsey, J. S.; Holten, D. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 20433.
- [84] Zhu, S.; Zhang, J.; Vegesna, G.; Luo, F.-T.; Green, S. A.; Liu, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 438.
- [85] Vu T. T., *Optimisation des propriétés émissives du BODIPY en phase condensée par modulation de la nature des substituants* (Doctorat - ENS de Cachan), 12/07/2011.
- [86] Boens, N.; Leen, V.; Dehaen, W. *Chem. Soc. Rev.*, 10.1039/C1CS15132K
- [87] Kim, H. J.; Kim, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7051.
- [88] Oleynik, P.; Ishihara, Y.; Cosa, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1842.
- [89] Sun, Z.-N.; Liu, F.-Q.; Chen, Y.; Tam, P. K. H.; Yang, D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2171.
- [90] Baki, C. N.; Akkaya, E. U. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1512.
- [91] Baruah, M.; Qin, W.; Basarić, N.; De Borggraeve, W. M.; Boens, N. I. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4152.
- [92] Eliseeva, S. V.; Bunzli, J.-C. G. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 189.
- [93] Weissleder, R. *Nat. Biotechnol.*, **2001**, *19*, 316.
- [94] Qingdong Zheng, G. X. Prasad, N. P. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5812.
- [95] He, H.; Lo, P.-C.; Yeung, S.-L.; Fong, W.-P.; Ng, D. K. P. *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 4748.
- [97] (a) Clifford, J. N.; Martinez-Ferrero, E.; Viterisi, A.; Palomares, E. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1635.
- [97] (b) Hagfeldt, A.; Boschloo, G.; Sun, L.; Kloo, L.; Pettersson, H. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6595.
- [98] Lai, R. Y.; Bard, A. J. *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 5036.
- [99] Erten-Ela, S.; Yilmaz, M. D.; Icli, B.; Dede, Y.; Icli, S.; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3299.

- [100] Kolemen, S.; Bozdemir, O. A.; Cakmak, Y.; Barin, G.; Erten-Ela, S.; Marszalek, M.; Yum, J.-H.; Zakeeruddin, S. M.; Nazeeruddin, M. K.; Gratzel, M.; Akkaya, E. U. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 949.
- [101] Kumaresan, D.; Thummel, R. P.; Bura, T.; Ulrich, G.; Ziessel, R. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6335.
- [102] Rousseau, A. C.; Ripaud, E.; Leriche, P.; Rihn, S.; De Nicola, A.; Ziessel, R.; Roncali, J. *Chem. Comm.* **2010**, *46*, 5082.
- [103] Cakmak, Y.; and Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2008**, *11*, 85.
- [104] Bura, T.; Retailleau, P.; Ziessel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6659.
- [105] Zhang, X.; Xiao, Y.; Qian, X. *Org. Lett.* **2007**, *10*, 29.
- [106] (a) Badré S., *Étude de dérivés de Bodipy à l'état solide et en matrice polymère : vers la réalisation de nanocapteurs*. (Doctorat - ENS de Cachan), 01/10/2007 [électronique].  
<http://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00199576/fr> (2011).
- [106] (b) Méallet-Renault R., *Caractérisation de billes de latex fluorescentes pour l'élaboration de nanocapteurs* (Doctorat - ENS de Cachan), 20/03/2000 [électronique].  
<http://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00371478/fr> (2011)

## **Chapitre II : Vers le contrôle des propriétés d'émission**





Ce second chapitre présente nos travaux en matière de modulation des propriétés spectroscopiques de Bodipy, de trois manières distinctes :

- par extension de conjugaison au moyen d'une réaction de type Knoevenagel dont il a déjà été fait mention dans le chapitre précédent.
- par formation d'agrégats et par désagrégation en milieu aqueux de fluorophores greffés sur des supports de tailles nanométriques.
- par complexation d'anions.

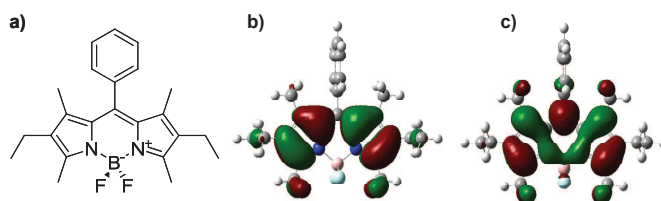
## **Partie 1 : La modification structurale comme première approche du contrôle des propriétés d'émission : le décalage des propriétés spectroscopiques vers le rouge.**

### **1. Cahier des charges : ingénierie moléculaire.**

Connaissant la réactivité des différentes positions du Bodipy et l'influence de chacune d'entre elles sur les propriétés d'émission, nous nous sommes intéressés à la chimie des positions  $\alpha$  méthylées, impliquées dans des condensations de type Knoevenagel. C'est cette transformation qui induit le plus grand décalage spectral des maxima avec le minimum d'efforts synthétiques (I.Partie3.). Deux conditions devaient être **conjointement** respectées pour le Bodipy initial :

- Présenter un décalage vers le rouge avant extension de la conjugaison.
- Favoriser l'acidité des positions  $\alpha$ , de façon à améliorer leur réactivité vis à vis de la réaction de Knoevenagel.

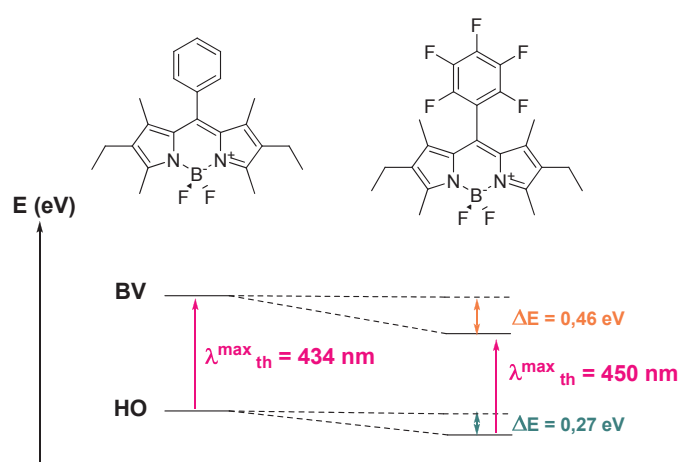
La modélisation des orbitales frontières d'un composé modèle, le **Bod-*m*-Ph** par calcul DFT (théorie des fonctions de densité), permet de mieux appréhender le comportement électronique du noyau Bodipy (Figure 86).



**Figure 86** Représentation du composé modèle **Bod-*m*-Ph** (a) et de ses orbitales HO (b) et BV (c)

On note que la répartition électronique dans l'orbitale BV est non-nulle sur la position *méso*, alors que, dans le cas de la HO, elle est contenue dans un plan nodal passant également par l'atome de bore. L'introduction d'un groupe électro-attracteur en position 8 devrait donc favoriser un abaissement en énergie de l'orbitale BV et induire ainsi un effet bathochrome. C'est pourquoi, nous avons choisi d'étudier l'effet sur cette position d'un groupe pentafluorophényle particulièrement attracteur, du fait de la présence des cinq atomes de fluor, à effet inductif -I.

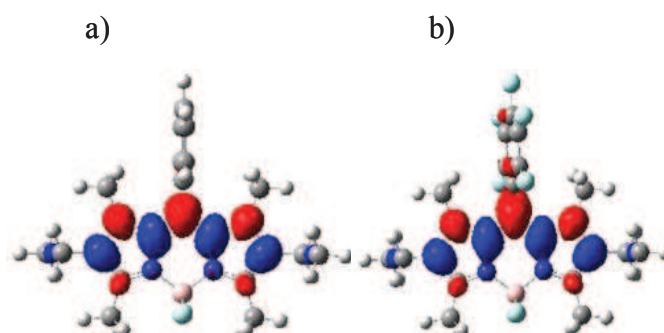
La comparaison des calculs DFT réalisés sur le composé modèle et sur le Bodipy **1**, indique que l'orbitale BV devrait être plus stabilisée en énergie que l'orbitale HO, de 0,19 eV (Figure 87).



**Figure 87** Evolution comparée des énergies des orbitales frontières entre les composés **Bod-*m*-Ph** et **1**.

L'effet bathochrome attendu est également retranscrit par le calcul TD-DFT. L'introduction du groupe attracteur en position *méso* induit un décalage théorique de 16 nm.

En Figure 88 sont représentées les différences de densité électronique totale, dans le cas de la transition électronique donnant naissance au premier état excité (transition électronique  $S_0 \Rightarrow S_1$ ) pour le composé modèle et le composé **1**.



**Figure 88** Comparaison des différences de **densité électronique totale** entre le premier état excité et l'état fondamental : **Bod-*m*-Ph** (a) et molécule **1** (b)

Les **lobes bleus** représentent la **diminution de densité** au cours de la transition et les **rouges** son **augmentation**.

Au premier abord, on peut constater que les densités électroniques se déplacent de façon similaire quel que soit le composé étudié. Le lobe de densité électronique en position *méso* semble plus important en présence du groupe pentafluorophényle. Par ailleurs, la nature de la transition de plus basse énergie reste inchangée par l'introduction du groupe pentafluoré.

Les calculs indiquent donc qu'un décalage vers le rouge, avant extension du système  $\pi$  du fluorophore, est induit par l'introduction en position 8 du Bodipy du groupe pentafluorophényle.

## 2. Synthèse et étude du synthon 1.

La synthèse du composé **1** utilise les conditions usuelles (cf chapitre précédent) de condensation entre des pyrroles et un aldéhyde aromatique, suivie par une oxydation et une complexation (Figure 89).

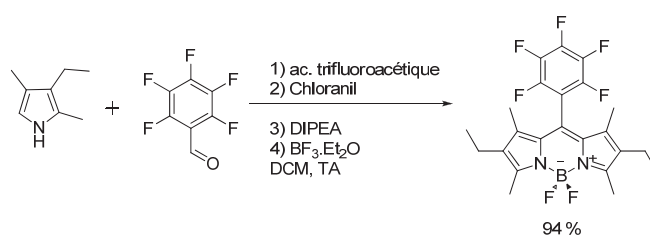
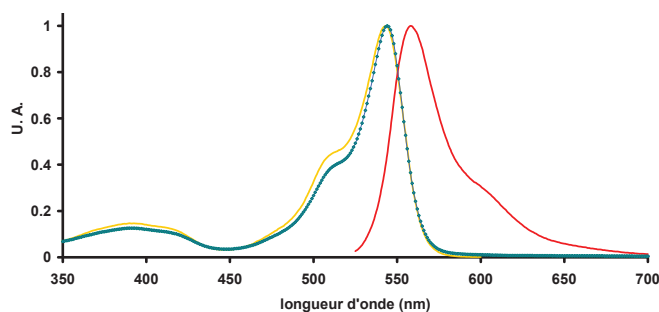


Figure 89 Synthèse du composé **1**

La synthèse est reproductible et permet d'obtenir en 4 étapes monotopes avec des rendements excellents le Bodipy désiré. Le meilleur rendement de synthèse est obtenu lorsque le pyrrole est fraîchement distillé et que l'oxydation au chloranil est très rapidement réalisée (quelques minutes). Malgré ces précautions, il a été couramment observé la formation du Bodipy-H correspondant dont nous avons fait mention dans le chapitre précédent.

Il est également possible de réaliser la synthèse à l'échelle du gramme, avec des rendements inférieurs aux précédents, en moyenne d'environ 70 %.

La Figure 90 regroupe les spectres d'absorption et d'émission et d'excitation de fluorescence du produit **1**. Les spectres d'absorption et d'émission de **1** sont symétriques et les spectres d'excitation et d'absorption se superposent parfaitement. Les maxima d'absorption et d'émission sont positionnés à 544 nm et à 558 nm, respectivement.



**Figure 90** Spectres d'absorption (pointillé bleu), d'émission (rouge continu) et d'excitation (continu jaune) normalisés de la molécule **1** dans le DCM

Le coefficient d'extinction molaire est de  $52\,000\text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ , valeur classique pour un Bodipy. Le rendement quantique de fluorescence mesuré est de 0,99 dans le même solvant.

La comparaison des propriétés spectroscopiques avec le composé **Bod-*m*-Ph<sup>1</sup>** confirme que l'effet bathochrome supposé a bien lieu (Tableau 4). On observe ainsi un décalage des maxima de 20 nm en absorption, proche de la valeur trouvée par le calcul (16 nm), et de 14 nm en émission.

**Tableau 4** Comparaison des propriétés spectroscopiques des composés **Bod-*m*-Ph** et **1** dans le DCM

Molécules	$\lambda_{\text{max}}^{\text{abs}}$ (nm)	$\lambda_{\text{max}}^{\text{em}}$ (nm)
<b>1</b>	544	558
<b>Bod-<i>m</i>-Ph</b>	524	544

### 3. Application à la condensation de type Knœvenagel.

#### 3.1. Schéma général et résultats de synthèse.

Nous avons tenté d'appliquer les conditions opératoires de mono- et di-substitution du Bodipy, par ses positions  $\alpha$  méthylées, établies dans la littérature (cf chapitre précédent). Dans cette optique, nous avons tenté de faire réagir la 4-hydroxybenzaldéhyde avec **1**, en présence de pipéridine et d'acide acétique en quantité catalytique. **Aucun avancement de réaction n'a alors été observé** par suivi CCM.

Nous avons alors modifié les conditions opératoires et, en supprimant l'acide acétique, nous avons observé la consommation des réactifs ainsi que la formation de composés bleus

<sup>1</sup> Chaudhuri, T.; Mula, S.; Chattopadhyay, S.; Banerjee, M. *Spectrochim. Acta Part A* **2010**, 2, 739.

et/ou verts qui après purification ont été identifiés comme les produits de mono-substitution et de di-substitution. Nous avons alors fait varier la nature de l'aldéhyde (Figure 91).

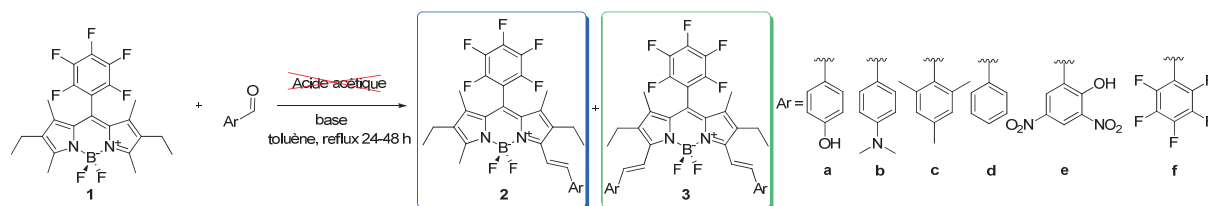


Figure 91 Schéma de synthèse des dérivés styriliques

Les résultats obtenus avec l'ensemble des aldéhydes sont résumés dans le Tableau 5.

Tableau 5 Résumé des résultats de synthèse des composés styriliques 2 et 3 à partir de 1.

Aldéhydes aromatiques	Temps de réaction (h)	Nb d'équivalents de base	Rdt en produit monosubstitué 2a-f (%)	Rdt en produit disubstitué 3a-f (%)
a	48	2	31	37
b	48	3	0	38
c	48	4	NI <sup>§</sup>	21
d	24	2	NI <sup>§</sup>	13
e	48	4	0	36
f	24	2	NI <sup>§</sup>	NI <sup>§</sup>

<sup>§</sup>NI = Non - Isolé

Dans tous les cas, deux équivalents d'aldéhyde aromatique ont été introduits. De façon générale, la réaction est arrêtée lorsque le suivi CCM montre que l'ensemble du synthon **1** a été consommé (après 24 à 48 h de réaction en général). A la fin de la réaction, nous avons toujours isolé les produits de **di-substitution** avec des rendements variant de 13 % à 38 %. Ces rendements sont comparables à ceux de la littérature. Néanmoins, il est rapporté que, contrairement à notre cas, un mélange de mono et de di-substitués est souvent obtenu dans des proportions 2/3 (mono) et 1/3 (di). Or, dans la situation qui nous concerne, le composé **2** n'est isolé que dans un seul cas (cf ci après).

Plusieurs résultats particuliers sont à relever :

i) La condensation sur l'aldéhyde **a** donne naissance à un mélange de produits mono-et di-substitués séparables par colonne chromatographique. En faisant varier le nombre d'équivalents d'aldéhyde **a**, de 1 à 3 équivalents, aucune modification réactionnelle n'est observée : il y a toujours formation simultanée de produits de mono-substitution (bleu) et de di-substitution (vert). La formation d'un sel en milieu basique pourrait rendre insoluble **2a** qui

ne réagirait plus par la suite. Majoritairement les composés disubstitués ont été obtenus, sans doute car l'extension de conjugaison due à la première condensation doit activer la seconde.

ii) La condensation sur le mésityl aldéhyde **c** aboutit à la formation d'une espèce di-substituée avec un rendement de réaction modeste (13 %). La répétition de cette réaction a toujours donné des résultats proches. Ceci peut s'expliquer par le fait que la réactivité de l'aldéhyde **c** est largement diminuée par l'encombrement stérique imposé par les groupes méthyles adjacents.

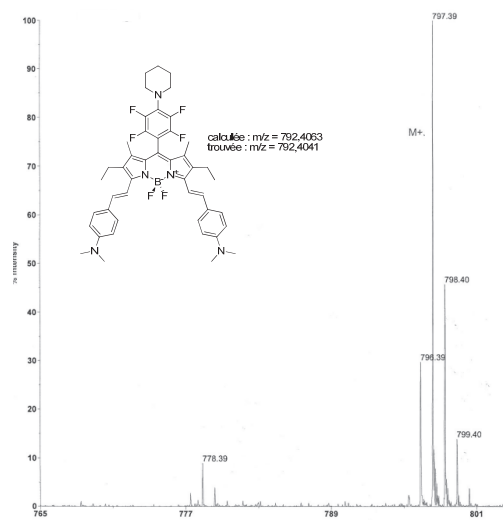
iii) Aucun adduit de condensation n'a été isolé dans le cas de l'aldéhyde **f**, dans ces conditions. En réalité, d'après le suivi CCM de la réaction, le Bodipy **1** n'est pas consommé, alors qu'au contraire l'aldéhyde disparaît. Nous verrons plus tard comment le composé **3f** a été obtenu.

iv) Dans le cas de l'aldéhyde **b**, nous sommes parvenus à isoler un sous-produit notable avec 7 % de rendement. Ce composé plus polaire que **3b** a été identifié comme un Bodipy styrilique équivalent à **3b**, dont une des positions fluorées a subi une réaction de  $S_NAr$  de la pipéridine. En effet, l'analyse RMN  $^1H$  fait apparaître les signaux caractéristiques de la pipéridine (massifs situés à 1,69 ppm et 3,03 ppm intégrant pour 6 H et 4 H). Nous avons eu confirmation par mesure de spectrométrie de masse, de la présence d'une sous-unité pipéridine (Figure 92). Cette réaction secondaire n'est pas surprenante sur de tels substrats, puisqu'elle fait partie intégrante de la chimie dite « click ».<sup>2</sup> *Mc Clenagan et coll.*<sup>3</sup> ont d'ailleurs mis très récemment à profit cette réaction sur un composé de structure similaire à celle de **1**.

---

<sup>2</sup> Hendrickx, E.; Zhang, Y.; B. Ferrio, K.; A. Herlocker, J.; Anderson, J.; R. Armstrong, N.; A. Mash, E.; P. Persoons, A.; Peyghambarian, N.; Kippelen, B. *J. Mat. Chem.* **1999**, *9*, 2251.

<sup>3</sup> Vives, G.; Giansante, C.; Bofinger, R.; Raffy, G.; Guerzo, A. D.; Kauffmann, B.; Batat, P.; Jonusauskas, G.; McClenaghan, N. D. *Chem. Comm.* 10.1039/c1cc13778f



**Figure 92** Spectre de masse du sous-produit de la réaction de **1** avec l'aldéhyde **b**

Nous avons ainsi réussi à trouver de nouvelles conditions opératoires adaptées à notre synthèse originale du synthon **1**, permettant d'obtenir une famille de composés majoritairement di-substitués, avec des rendements convenables. Contrairement à ce qui a été observé dans la littérature, nous avons réussi la synthèse de dérivés styriliques portant des groupes électro-attracteurs (aldéhyde nitro). D'autre part, grâce à la réactivité particulière du synthon **1**, nous avons démontré qu'il était également possible de fonctionnaliser le noyau pentafluoré de la position méso par des réactions de type chimie « click ».

La particularité de la réaction impliquant l'aldéhyde **f** fait l'objet d'une étude plus approfondie dans la suite de cette partie.

### 3.2. Cas particulier de l'aldéhyde **f**.

Comme nous l'avons évoqué plus haut, le Bodipy **1** n'est pas consommé lors de la réaction alors que l'aldéhyde pentafluoré a disparu. Par conséquent, l'aldéhyde pentafluoré ne peut plus être engagé dans une réaction de condensation car il est consommé par une autre réaction parasite. Par ailleurs, puisqu'il est possible de réaliser une réaction de  $S_NAr$  sur l'une des positions fluorées du Bodipy, nous avons alors imaginé que cette réaction pouvait avoir lieu entre la pipéridine et l'aldéhyde pauvre en électron. Pour vérifier notre hypothèse, nous avons changé la base du milieu et réalisé la condensation en optant pour de nouvelles bases non-nucléophiles et de  $pK_a^4$  équivalent voire supérieur (Tableau 6). Nous avons travaillé avec

<sup>4</sup> Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456.



la DABCO base encombrée de pKa équivalent et la DBU base encombrée de pKa =12 supérieur à celui de la pipéridine (pKa = 9).

**Tableau 6** Résumé des résultats de synthèse pour la condensation sur l'aldéhyde **f**

Entrées	Nature de la base	pKa	Température de réaction (°C)	temps de réaction (h)	Rdt de synthèse (après purification)
1	pipéridine	9	reflux	24	pas d'avancement réactionnel
2	DABCO	9	ta	24	pas d'avancement réactionnel
3	DABCO	9	reflux	24	23 %
4	DBU	12	ta	< 5 minutes	dégradation
5	DBU	12	0°C	5 minutes	10 %

L'emploi de bases plus encombrées permet l'apparition de produit de di-substitution, mais avec des conditions réactionnelles plus ou moins éloignées de celles utilisées précédemment.

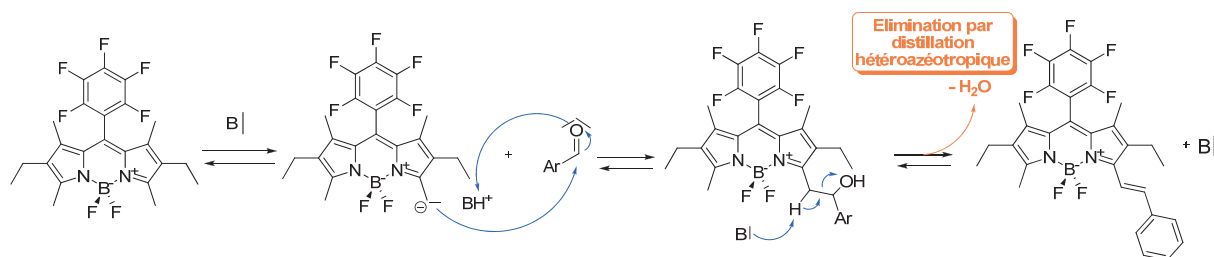
Ainsi, lors de l'emploi de DABCO, on observe après 24 h de reflux la formation du composé **3f** avec un rendement de 23 %, sans consommation totale des réactifs (entrée 3). A l'inverse, à température ambiante, l'emploi de DBU ne mène pas à la formation de **3f** : on observe la dégradation complète du milieu (entrée 4). Nous avons réitéré la réaction à 0°C (entrée 5). **3f** a été obtenu avec un rendement de 10 % en quelques minutes.

La valeur du pKa influe directement sur la réactivité de **1**. L'utilisation d'une base plus forte (DBU) entraîne une réaction vive et difficilement contrôlable, alors qu'une base de force plus faible (DABCO) permet d'obtenir le composé dans des conditions voisines de celles précédemment évoquées. De plus, le caractère non nucléophile des bases DABCO et DBU permet de greffer le motif pentafluorobenzène sans réaction parasite.

Sur la base de ces travaux, nous avons tenté d'imaginer un mécanisme réactionnel rendant compte de l'influence de la force de la base sur la réaction.

La suppression de la catalyse acide nous permet d'éliminer toute formation d'iminium intermédiaire. L'influence du pKa de la base sur la réaction soutient l'idée que la

déprotonation du groupe méthyle du Bodipy constitue la première étape, pour que celui-ci puisse s'additionner à l'aldéhyde aromatique (Figure 93).



**Figure 93** Mécanisme réactionnel supposé

L'élimination d'une molécule d'eau, en condition basique, entraîne alors le système vers la formation d'un produit particulièrement conjugué. De plus, l'eau est retirée du milieu par un appareil de Dean-Stark qui déplace les équilibres vers la formation des produits.

### 3.3. Conclusions et perspectives de travail.

Nous avons mis au point une voie de synthèse modifiée pour la fonctionnalisation du noyau Bodipy, par utilisation de la réactivité de ses positions  $\alpha$  méthylées. Le dérivé **1** démontre une réactivité différente puisque dans les conditions usuelles de condensation sur ces positions, aucun produit n'a été obtenu.

Lorsque l'acide acétique a été retiré du milieu, une famille de groupes styriliques de nature variée a pu être introduite avec des rendements satisfaisants. Pour la première fois, des dérivés attracteurs forts ont été employés avec succès.

D'un point de vue mécanistique, l'influence du pKa de la base sur les rendements réactionnels prouve que la première étape consiste en la déprotonation des positions méthylées, dont l'acidité a été augmentée par l'introduction du groupe attracteur inductif pentafluoro. Le cas extrême de l'aldéhyde **f** et de la DBU illustre bien ce comportement : la réaction n'est plus contrôlable à température ambiante.

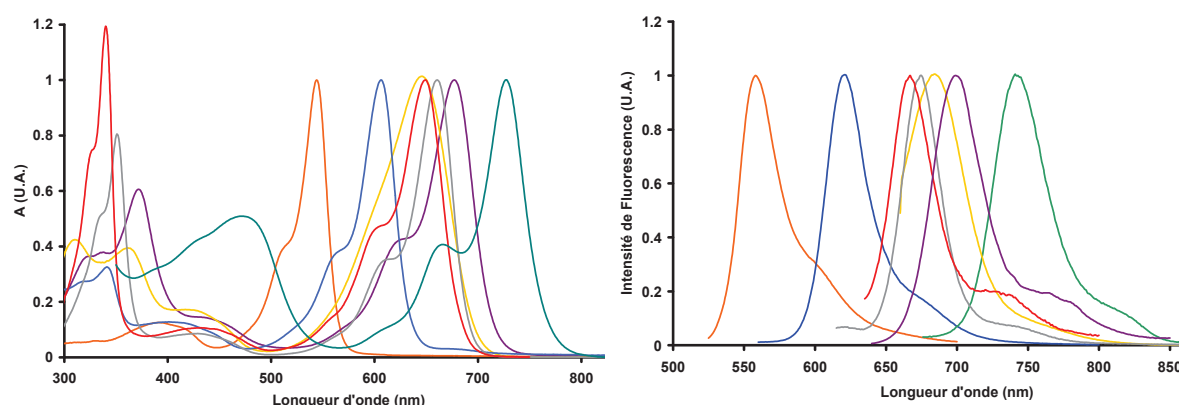
L'hypothèse mécanistique précédente suggère que la base est recyclée par le système réactionnel. De manière à valider ce mécanisme, il serait intéressant de réitérer ces réactions, en employant une quantité catalytique de base.

Après avoir attentivement détaillé les caractéristiques synthétiques de cette réaction, nous allons nous concentrer sur les propriétés spectroscopiques de ces dérivés.

## 4. Spectroscopie à 1 photon.

### 4.1. Spectroscopie stationnaire et résolue en temps à 1 photon : propriétés photophysiques de la famille.

La superposition des spectres d'absorption normalisés et des spectres d'émission normalisés, des composés synthétisés, exception faite de **3b**, est représentée en Figure 94.



**Figure 94** Spectres d'absorption normalisés (à gauche) et spectres d'émission normalisés (à droite) : **1** (orange), **2a** (bleu), **3f** (rouge), **3d** (gris), **3c** (jaune), **3a** (prune), **3e** (vert)

Les résultats spectroscopiques sont rassemblés dans le Tableau 7.

**Tableau 7** Résultats de spectroscopie stationnaire de la famille classés par ordre de longueurs d'onde d'émission croissantes.

molécules	$\lambda_{\max}^{\text{abs}}$ (nm)	$\epsilon \times 10^{-3}$ (L. mol <sup>-1</sup> . cm <sup>-1</sup> )	$\lambda_{\max}^{\text{em}}$ (nm) <sup>a</sup>	$\Phi_f$	$\tau_f$ (ns)	$\Delta\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	$k_r^{\S}$ (10 <sup>8</sup> s <sup>-1</sup> )	$k_{nr}^{\S}$ (10 <sup>8</sup> s <sup>-1</sup> )
<b>1</b>	544	52	558	0,99	-	461	-	-
<b>2a</b>	606	26	621	0,82	7,7	399	1,06	0,24
<b>3f</b>	648	56	668	-	-	-	-	-
<b>3d</b>	661	80	675	0,59	5,6	314	1,05	0,73
<b>3c</b>	646	55	685	1,00	4,8	881	2,08	-
<b>3a</b>	677	81	700	0,66	3,2	506	2,08	1,05
<b>3e</b>	727	64	742	0,15	2,2	278	0,68	3,87

<sup>§</sup>  $k_r = \Phi_f / \tau_f$  et  $k_{nr} = (1 - \Phi_f) / \tau_f$

Tous ces composés présentent les caractéristiques usuelles des Bodipy, à savoir des bandes d'absorption intenses  $S_0 \Rightarrow S_1$  sur lesquelles nous avons concentré nos études.

Les propriétés de luminescence sont également comparables aux propriétés usuelles des Bodipy. Les rendements quantiques mesurés ont en effet des valeurs très importantes,

exception faite du composé **3e** pour lequel le rendement quantique est étonnamment plus faible (0,15).

Les faibles déplacements de Stokes mesurés suggèrent, conformément au cas standard des Bodipy, qu'une faible réorganisation géométrique à l'état excité a lieu. Néanmoins **3c** présente le déplacement de Stokes le plus important ( $881 \text{ cm}^{-1}$ ). De plus, son maximum d'absorption est positionné plus bas en longueur d'onde que celui de **3d**, mais le maximum d'émission de **3c** est plus décalé vers le rouge que celui de **3d**. Ces faits démontrent qu'à l'état excité, le substrat tend à se réorganiser pour atteindre une structure de plus basse énergie. Nous n'avons pas encore clairement établi la nature de cette structure, mais il semblerait probable qu'à l'état excité les deux sous-unités (Bodipy et styriliques) tendent à partager le même plan.

Les cas des composés **2a** et **3a** en comparaison avec **1** démontrent l'effet de l'introduction d'un premier groupement styrilique (décalage vers le rouge de 62 nm en absorption, 63 nm en émission) puis d'un second (décalage de 133 nm en absorption, 142 nm en émission). Le décalage maximum est obtenu pour le composé **3e**, pour lequel les parties styriliques sont substituées par des groupes nitro, à effet mésomère électro-attracteurs.

Tous les déclinés de fluorescence enregistrés sont ajustables par une fonction mono-exponentielle, ce qui suggère qu'une seule espèce est émissive. Par ailleurs, les constantes cinétiques relatives aux désexcitations radiatives ( $k_r$ ) et non-radiatives ( $k_{nr}$ ) ont été calculées à partir des données expérimentales issues de la mesure du rendement quantique de fluorescence et de la durée de vie de fluorescence. Dans la majorité des cas, excepté **3e**, les valeurs de  $k_r$  sont comprises entre 1 et  $2 \times 10^8 \text{ s}^{-1}$  en accord avec leur fort rendement quantique de fluorescence. En guise de comparaison, les valeurs usuelles de  $k_r$  des Bodipy sont de l'ordre de  $2,5 \times 10^8 \text{ s}^{-1}$ .

La cinétique des processus de désactivation est par ailleurs plus lente (excepté **3e**) puisque les  $k_{nr}$  ne dépassent pas  $1,05 \times 10^8 \text{ s}^{-1}$ . A contrario, **3e** présente une valeur de  $k_{nr} = 3,87 \times 10^8 \text{ s}^{-1}$  qui suggère que les propriétés d'émission de ce composé sont moins efficaces du fait d'une désactivation par des processus non-radiatifs.

Pour résumer, le décalage vers le rouge est donc effectif. En fonction de la nature de l'aldéhyde, il devient possible de modifier ces propriétés spectrales, en absorption et en émission tout en conservant de bonnes capacités d'absorption et d'émission. Néanmoins, l'utilisation de dérivés trop attracteurs entraîne un décalage trop prononcé vers le proche IR (cas de **3e**) et semble favoriser des désactivations par voies non radiatives.

Par ailleurs, nous avons observé dans le cas de **3c**, une influence du solvant sur la position du maximum d'absorption. Par conséquent, nous avons tenté de rationaliser ce comportement dans les cas **3c** et **3d** par des études de solvatochromisme.

#### 4.2. Etude de solvatochromisme sur les composés **3d** et **3c**.

Les spectres d'absorption dans 6 solvants différents ont été enregistrés (acétonitrile, cyclohexane, DMSO, méthanol, toluène, DCM).

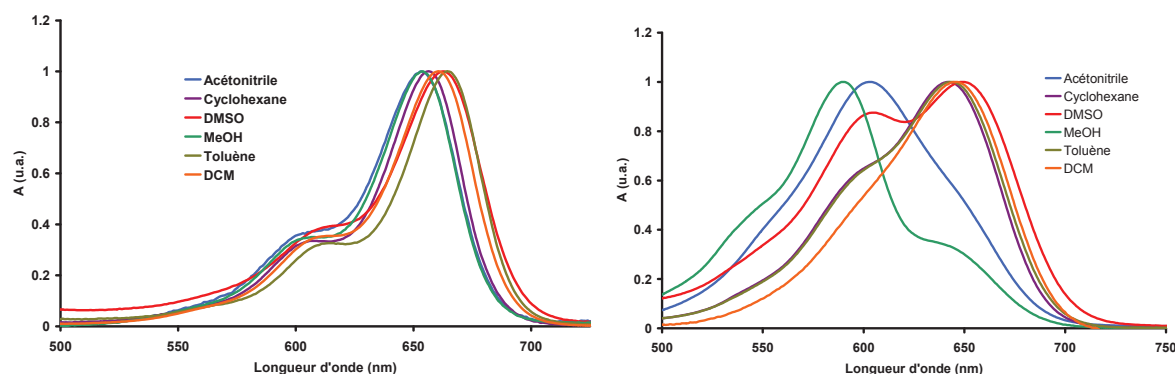


Figure 95 Spectres d'absorption normalisés de **3d** (gauche) et **3c** (droite) dans les 6 différents solvants

A la lumière de ces résultats, l'influence du solvant est minime sur **3d**, en comparaison du cas de **3c**, pour lequel on observe des variations plus fortes de la position du maximum d'absorption.

Dans un premier temps, nous avons tenté de trouver une corrélation entre les déplacements observés pour chacun des chromophores avec le paramètre  $E_T(30)$ .<sup>5</sup> Aucune tendance claire n'a pu être établie, ce qui nous a conduits à utiliser un modèle plus complexe, tel que celui développé par *Catalán et coll.*<sup>5</sup> Selon cette approche, les propriétés spectroscopiques peuvent être influencées par une série de quatre paramètres expérimentaux : la polarisabilité (SP), le moment dipolaire (SdP), l'acidité (SA) et la basicité (SB) du solvant. Le nombre d'onde d'absorption  $\bar{\nu}$  (exprimée en  $\text{cm}^{-1}$ ) est alors fonction de ces paramètres selon l'équation :

$$\bar{\nu} = \bar{\nu}_0 + a \cdot SP + b \cdot SdP + c \cdot SA + d \cdot SB$$

où  $\bar{\nu}_0$  est le nombre d'onde d'absorption du composé en phase gaz, et  $a$ ,  $b$ ,  $c$  et  $d$  représentent les coefficients de régression qui pondèrent l'influence de chacun des paramètres sur  $\bar{\nu}$ . Ils

<sup>5</sup> Catalán, J. J. *Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 5951.

sont propres à la molécule et donc invariants selon les solvants. Ils peuvent être de signe négatif ou positif.

La détermination de cet ensemble de paramètres a été réalisée par application de la méthode des moindres carrés, en minimisant la valeur de :

$$\sum_i (\overline{\nu}_{\text{exp}} - \overline{\nu}_{\text{cal}})_i^2$$

où  $\overline{\nu}_{\text{exp}}$  est la valeur expérimentale du nombre d'onde associée à la transition électronique,  $\overline{\nu}_{\text{cal}}$  celle calculée, correspondant à la transition électronique et  $i$  représente alors le solvant d'étude. Nous avons finalement tracé  $\overline{\nu} = f(\overline{\nu}_{\text{exp}})$  et ajusté le nuage de points obtenus par une droite.

*Catalàn et coll.* ont établi les valeurs des paramètres SP, SdP, SA et SB pour chacun des solvants (Tableau 8).

**Tableau 8** Tableaux des valeurs des paramètres de solvation déterminées par *Catalàn et coll.*

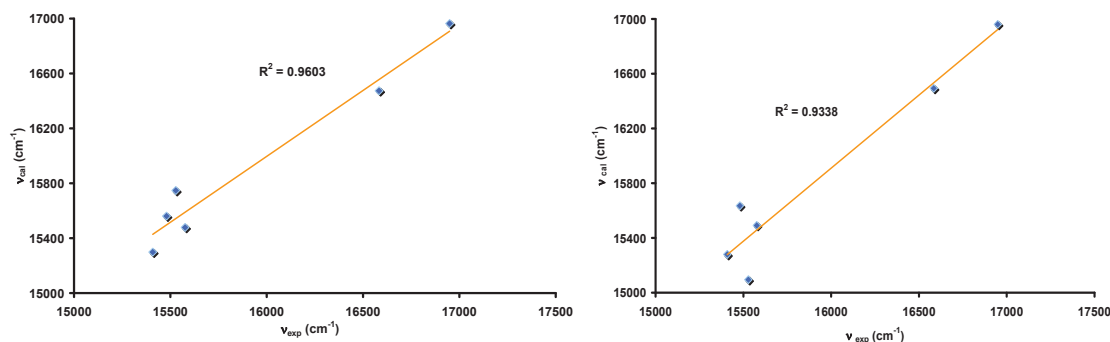
Solvants	$\lambda_{\text{max}}^{\text{abs}}$ (nm) <b>3c</b>	$\lambda_{\text{max}}^{\text{abs}}$ (nm) <b>3d</b>	SP	SdP	SA	SB
méthanol	590	654	0,608	0,904	0,605	0,545
acétonitrile	603	653	0,645	0,974	0,044	0,286
cyclohexane	642	656	0,683	-	-	0,073
DCM	646	661	0,761	0,769	0,04	0,178
DMSO	649	663	0,83	1	0,072	0,647
Toluène	644	664	0,782	0,284	-	0,128

Les meilleurs ajustements ont été obtenus avec pour valeurs des coefficients :

-cas de **3c** :  $\overline{\nu} = 19744 - 6194 \times SP + 821 \times SdP + 665 \times SA - 297 \times SB$

-cas de **3d** :  $\overline{\nu} = 16337 - 1636 \times SP - 1 \times SdP - 249 \times SA + 187 \times SB$

Les régressions linéaires sont satisfaisantes dans les deux cas, avec des valeurs de coefficients  $R^2 > 0,93$  (Figure 96).



**Figure 96** Corrélation entre les longueurs d'onde expérimentales et calculées selon la méthode de *Catalán et coll.* dans le cas de **3d** (à gauche) et **3c** (à droite)

Dans chacun des cas, il s'est avéré que le paramètre de **polarisabilité du solvant (SP)** était prédominant. Ainsi, dans le cas du composé **3d**, les faibles variations de la position du maximum d'absorption observées pourraient être la conséquence d'une stabilisation de l'état excité plus ou moins favorable par rapport à l'état fondamental.

Dans le cas de **3c**, la variation du maximum d'absorption s'explique par la combinaison de deux facteurs. Le solvant favorise l'établissement d'une structure plane à l'état excité et doit également stabiliser sa nouvelle organisation électronique.

Pour résumer, nous avons mis en évidence et étudié le phénomène de solvatochromisme de **3c**. La polarisabilité du solvant semble le facteur déterminant. A notre connaissance, il s'agit de la première étude de ce type, portant sur des composés Bodipy styriliques.

### 4.3. Cas particulier du composé **3b**.

Ce composé porte un groupe diméthylamino benzène qui est connu pour annihiler la fluorescence par TEP (cf chapitre précédent) ou transfert de charge (si les entités sont conjuguées). Dans notre cas, nous attendions une extinction de la fluorescence de **3b** du fait d'un transfert de charge de la partie aniline vers le Bodipy.

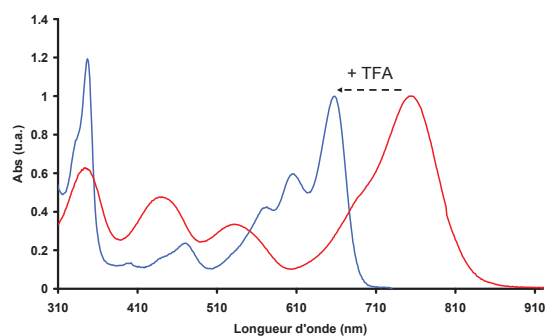
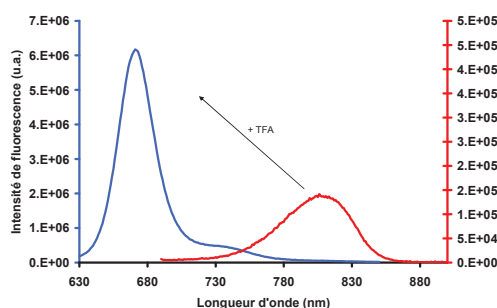
Lors de l'étude photophysique en solution, **3b** a présenté une émission de fluorescence trop faible pour que son rendement quantique puisse être calculé avec précision. Ce n'est que lorsque nous avons ajouté 2 équivalents d'acide trifluoroacétique que la fluorescence a été restaurée (Tableau 9). Il est à noter qu'à plus haute quantité d'acide (10 éq.), nous avons observé une dégradation lente du composé, en solution.

**Tableau 9** Résultats spectroscopiques de **3b** en solution dans le DCM

molécules	$\lambda_{\max}^{\text{abs}}$ (nm)	$\epsilon \times 10^{-3}$ (L. mol <sup>-1</sup> . cm <sup>-1</sup> )	$\lambda_{\max}^{\text{em}}$ (nm)	$\Phi_f$	$\tau_f$ (ns)	$\Delta\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	$k_r$ (10 <sup>8</sup> s <sup>-1</sup> )	$k_{nr}$ (10 <sup>8</sup> s <sup>-1</sup> )
<b>3b</b>	754	62	808	-	-	886	-	-
<b>3b + TFA</b>	658	-	671	0,34	6,2	294	0,54	1,07

Le composé **3b** présente les maxima d'absorption et d'émission les plus décalés vers le rouge de la famille de Bodipy styriliques, imputable aux effets mésomères donneurs des groupements anilines. En milieu acide l'émission de fluorescence est augmentée de près de 45 fois par rapport au composé en milieu neutre (Figure 97 et Figure 98).

L'ajout contrôlé de l'acide a permis d'observer d'une part le décalage vers le bleu des maxima et, d'autre part, a rendu possible la mesure d'un rendement quantique de fluorescence, mesuré à 0,34.

**Figure 97** Spectres d'absorption normalisés de **3b** (rouge) et **3b + 2H<sup>+</sup>** (bleu)**Figure 98** Spectres d'émission de fluorescence de **3b** (rouge, échelle de droite) et **3b + 2H<sup>+</sup>** (bleu, échelle de gauche)

Ces propriétés font donc de ce composé un bon candidat en matière de détection de l'acidité des milieux organiques.



## 5. Modélisation moléculaire.

### 5.1. Optimisations géométriques.

La géométrie de l'ensemble de la famille nouvellement synthétisée a été également modélisée, par utilisation de calculs DFT (B3LYP) dans la base 6-31g(d). Pour toutes les géométries minimisées, le noyau Bodipy est plan et le bore présente une géométrie tétraédrique, de sorte que les fluors se situent chacun de part et d'autre du Bodipy. Le groupe méso pentafluorophényle est maintenu à la quasi-perpendiculaire du noyau Bodipy, comme attendu (répulsion électronique des méthyles en positions adjacentes), en formant avec le plan du noyau des angles variant de 74° à 89° en fonction du substrat. Pour tous les composés, exception faite de **3c**, les doubles liaisons et le groupe aromatique sont compris dans le même plan.

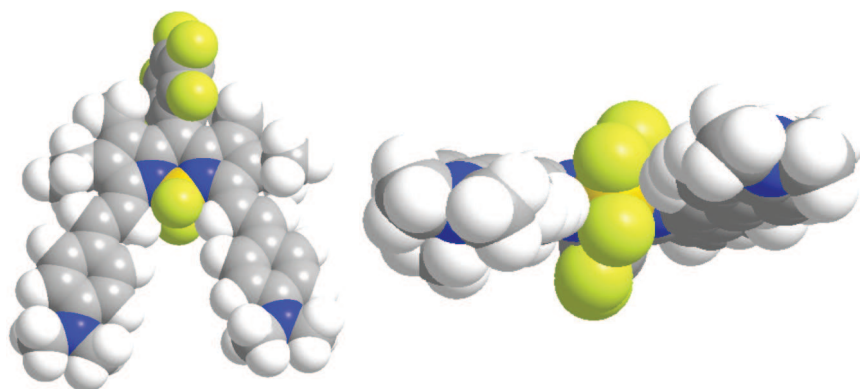
Les principales différences observées entre chacune des structures se situent au niveau des doubles liaisons. Celles-ci ne sont pas complètement coplanaires avec le noyau mais présentent un angle qui varie en fonction des groupes styriliques associés. Nous avons regroupé dans le Tableau 10 les valeurs théoriques des angles entre le groupe styrilique et le noyau du Bodipy.

**Tableau 10** Récapitulatif des angles théoriques calculés entre le plan du groupe styrilique et celui du noyau du Bodipy

	<b>2a</b>	<b>3a</b>	<b>3b</b>	<b>3b+2H<sup>+</sup></b>	<b>3c</b>	<b>3d</b>	<b>3e</b>	<b>3f</b>
Angle (°)	12	18	10	13	16 <sup>*</sup>	23	29	25

\*le groupe mésityle n'est pas coplanaire à la double liaison.

Les valeurs d'angle calculées varient de 10 à 29°. Le plus petit angle est obtenu dans le cas de **3b** (Figure 99). De façon générale, il est intéressant de noter que pour les groupes styriliques donneurs (**2a**, **3a-c**) l'angle formé est plus faible que dans les cas de groupes sans aucun effet électronique (**3d**) ou que dans les cas des groupes à effets attracteurs (mésomère et électronique) comme **3e** et **3f**.



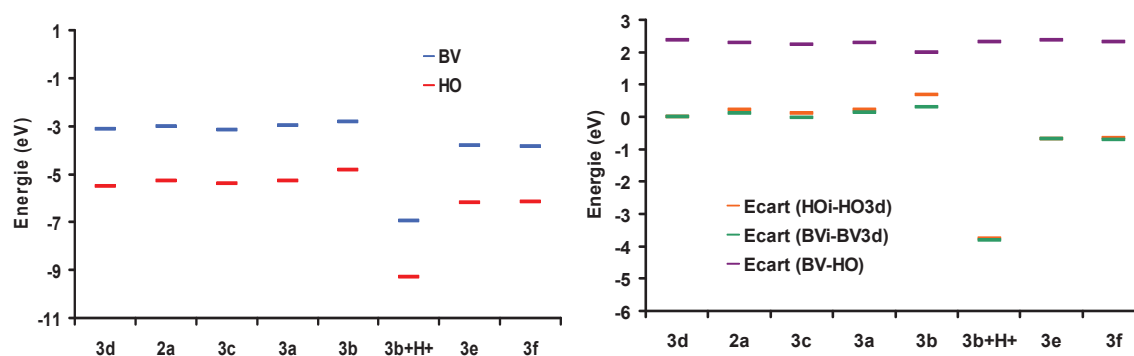
**Figure 99** Représentation du composé **3b** vu de face (gauche) et vu dans le plan du Bodipy (droite)

Il nous faut tout de même préciser que dans le cas de **3c**, la modélisation moléculaire nous a donné des résultats surprenants, en désymétrisant la molécule : l'un des groupes styriliques fait un angle de  $16^\circ$  alors que l'autre est expulsé du plan par un angle de  $24^\circ$ . Dès lors, nous avons considéré que le calcul ne représentait sans doute pas la réalité. Nous avons également examiné le cas d'une géométrie extrême, où le groupe mésityle formerait un angle de  $90^\circ$  avec le plan du Bodipy, mais cette dernière a donné des résultats éloignés des propriétés électroniques réellement mesurées du composé.

Comme il est possible de l'observer sur la Figure 99, il semblerait qu'une interaction de type liaison hydrogène entre un fluor et un hydrogène du pont éthylénique mène également à cette non-coplanarité du système électronique.

## 5.2. Modélisation des orbitales moléculaires.

Nous avons également procédé à la comparaison des niveaux d'énergie des orbitales frontières qui sont mises en jeu lors de la transition  $S_0 \Rightarrow S_1$ . Nous avons également comparé les énergies des orbitales moléculaires HO et BV de chacun des composés par rapport à celles du composé référence de la famille, à savoir **3d** (Figure 100 et Tableau 11).



**Figure 100** Evolution des énergies associées aux orbitales HO et BV (gauche). Evolution des écarts énergétiques  $HO_i-HO_{3d}$ ,  $BV_i-BV_{3d}$  et de l'écart  $BV_i - HO_i$  (droite)

Au premier abord, nous avons constaté que l'écart BV/HO diminue lorsqu'on passe du composé **1** aux autres composés mono ou di-styriliques. De plus, le plus petit écart d'énergie BV/HO est obtenu dans le cas de **3b**. Ce résultat n'est pas surprenant puisque ce composé présente le déplacement bathochrome le plus important de la série.

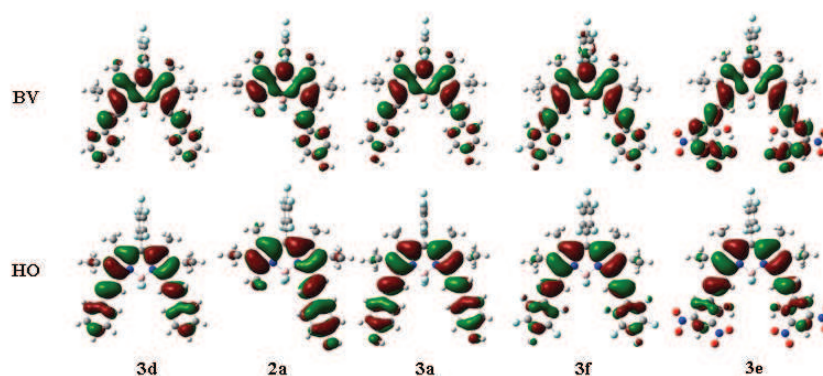
**Tableau 11** Récapitulatif des écarts énergétiques représentés dans la Figure 100

	<b>3d</b>	<b>2a</b>	<b>3c</b>	<b>3a</b>	<b>3b</b>	<b>3b+H<sup>+</sup></b>	<b>3e</b>	<b>3f</b>
<b>Orbitales</b>	<b>Energie (eV)</b>	<b>Energie (eV)</b>	<b>Energie (eV)</b>	<b>Energie (eV)</b>	<b>Energie (eV)</b>	<b>Energie (eV)</b>	<b>Energie (eV)</b>	<b>Energie (eV)</b>
BV	-3,13	-3,01	-3,17	-2,99	-2,84	-6,95	-3,82	-3,83
HO	-5,51	-5,29	-5,41	-5,29	-4,82	-9,28	-6,19	-6,16
$\Delta(BV - HO)$	2,38	2,28	2,24	2,3	1,98	2,33	2,37	2,33
$\Delta(HO_i - HO_{3d})$	0	0,22	0,1	0,22	0,69	-3,77	-0,68	-0,65
$\Delta(BV_i - BV_{3d})$	0	0,12	-0,04	0,14	0,29	-3,82	-0,69	-0,7

Nous avons également constaté que même si l'écart HO/BV tend à se stabiliser autour de 2,5 eV, les composés **2a**, **3c**, **3a** et **3b** présentent tous un écart  $\Delta(HO_i - HO_{3d}) \geq \Delta(BV_i - BV_{3d})$ . Ceci suggère qu'en comparaison de la HO<sub>3d</sub> les HO<sub>i</sub> sont plus déstabilisées que les BV<sub>i</sub>, par l'effet donneur des groupes styriliques. A l'inverse, dans les cas de **3b+H<sup>+</sup>**, **3e** et **3f** l'énergie des BV<sub>i</sub> décroît. Ceci implique que le déplacement bathochrome est dû à une stabilisation plus importante de la BV que celle de leur HO, ce qui est en accord avec la nature des groupes attracteurs portés par les unités styriliques.

Concernant le cas de **3f**, l'écart HO/BV calculé est inférieur à celui présenté par le composé **3d**, ce qui traduit l'effet des rapprochements des Orbitales Frontières (OF) par augmentation de la conjugaison. **3f** présente des similitudes avec **3e**. La stabilisation de sa HO est toutefois moins importante que dans le cas de **3e**

Nous avons également représenté graphiquement les OF des composés **3d**, **2a**, **3a**, **3e** et **3f** (Figure 101).



**Figure 101** Représentation des HO et BV des composés **3d**, **2a**, **3a**, **3e** et **3f**

Dans tous les cas nous avons constaté la délocalisation des OF sur les parties styriliques. Les orbitales de type HO présentent des similitudes avec celles de **1** : la position 8 appartient à un plan nodal. A l'inverse, dans la BV, cette position présente une densité électronique importante.

Dans le cas des composés **2a** et **3a** (groupes styriliques donneurs) nous avons observé une délocalisation de HO plus importante sur les unités styriliques que dans la BV. La position des densités électroniques illustre ici le caractère donneur-accepteur de **2a**. Inversement, dans le cas de **3e**, la BV présente une densité plus importante sur les parties styriliques, en comparaison de la HO. Ce composé présente ainsi un caractère « donneur-accepteur » mais inversé par rapport à **2a**.

### 5.3. Modélisation des transitions électroniques.

Les transitions électroniques ont été également modélisées par calcul de type TD-DFT en employant la méthode de hybride PBE0. La base 6-311+g(d,p) a été utilisée. Ce niveau de calcul est reconnu pour bien retranscrire la nature des transitions dans le cas de molécules organiques à caractère donneur-accepteur.<sup>6</sup> Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 7.

<sup>6</sup> (a) Barone, V.; Polimeno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1724.

(b) Jacquemin, D.; Perpète, E. A.; Ciofini, I.; Adamo, C. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 326.

**Tableau 12** Comparaison des maxima d'absorption calculés et mesurés

molécule	$\lambda_{\max}^{\text{abs}}$ (nm)	$\lambda_{\text{calc}}^{\text{abs}}$ (nm)	R (%) <sup>#</sup>	f
<b>1</b>	544	450	17,3	0,50
<b>2a</b>	606	536	11,6	0,84
<b>3f</b>	647	598	7,6	0,81
<b>3d</b>	661	577	12,7	0,86
<b>3c</b>	646	623	3,6	0,78
<b>3a</b>	677	599	11,5	0,87
<b>3e</b>	727	616 (642) <sup>§</sup>	15 (12) <sup>§</sup>	0,47 (0,89) <sup>§</sup>
<b>3b</b>	754	699 (776) <sup>*</sup>	12,1 (-2,9) <sup>*</sup>	0,79 (0,89) <sup>*</sup>
<b>3b + 2H<sup>+</sup></b>	658	607	7,8	0,87

<sup>§</sup> Les valeurs indiquées entre parenthèses sont le résultat de calculs tenant compte du solvant ici acétone (modèle mathématique employé : IEFPCM).

<sup>\*</sup> Les valeurs indiquées entre parenthèses sont le résultat de calculs tenant compte du solvant ici DCM (modèle mathématique employé : IEFPCM).

<sup>#</sup> Ecart à la mesure calculé selon la formule :  $R = \frac{(\lambda_{\max}^{\text{abs}} - \lambda_{\text{calc}}^{\text{abs}})}{\lambda_{\max}^{\text{abs}}} \times 100$ .

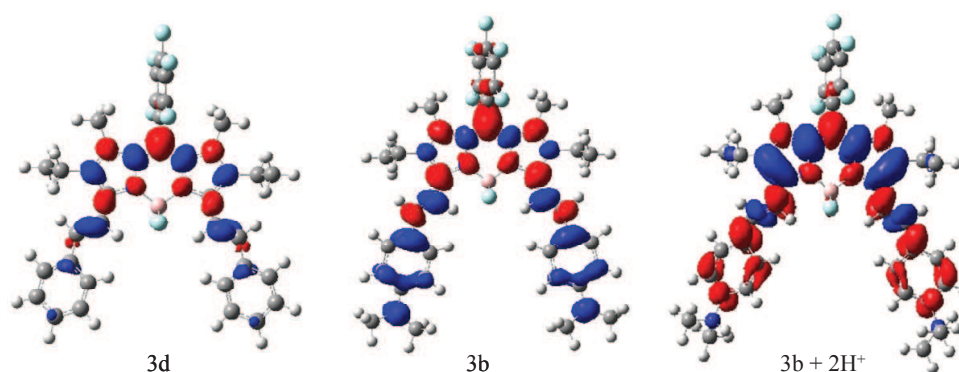
Pour l'ensemble de la série, la transition de plus basse énergie se situe entre 536 nm et 700 nm. Les forces d'oscillateur « f » associées à ces transitions sont relativement fortes, traduisant ainsi les valeurs élevées de coefficients d'extinction molaire mesurées.

De plus, les absorptions calculées correspondent à des transitions de nature  $\pi - \pi^*$ . L'évolution du positionnement des maxima en fonction de la substitution et de la nature des groupes corrèle bien avec les faits expérimentaux. En effet, le Bodipy **1** présente le maximum le plus bas, puis la première condensation déplace le maximum d'absorption de **2a** de 86 nm (62 nm expérimentalement). En poursuivant dans la série, le maximum de **3a** est encore plus décalé vers le rouge : 63 nm (71 nm expérimentalement). La progression des énergies associées à ces transitions suit celle observée expérimentalement, exception faite du composé **3c**, pour lequel la géométrie de plus basse énergie ne correspondrait pas à celle de la molécule en solution.

Nous avons également rajouté un paramètre de modélisation des effets du solvant (IEFPCM) sur les transitions, de manière à tenir compte de l'influence de la solvation sur les propriétés photophysiques des composés **3b** et **3e**, du fait de leur nature polaire. La nature des transitions respectives de chacun n'est pas modifiée, alors que les valeurs se rapprochent plus de celles

mesurées expérimentalement. Le calcul se rapproche donc de la réalité même si le comportement électronique demeure inchangé.

Pour justifier l'hypothèse d'un transfert de charge photoinduit à l'état excité pour le composé **3b** nous avons modélisé la différence de densité électronique totale entre le 1<sup>er</sup> état excité et l'état fondamental (Figure 102). Trois cas sont illustrés, celui de **3b**, de **3b + 2H<sup>+</sup>** et enfin celui de la référence chimique de la série, **3d**.



**Figure 102** Comparaison des différences de densité électronique totale entre le 1<sup>er</sup> état excité et l'état fondamental dans les cas de **3d**, **3b** et **3b + 2H<sup>+</sup>**

Dans le cas de **3b**, la densité électronique diminue (bleu) au niveau des sous unités styriliques, alors qu'elle se retrouve à l'état excité (rouge) localisée sur le noyau Bodipy. En comparaison avec **3d**, ce mouvement de densité est bien plus amplifié chez **3b**, ce qui reflète bien le fort caractère donneur des fonctions anilines. Lors de la protonation, il y a une quasi-inversion du mouvement, puisqu'à l'état excité la densité se retrouve répartie sur le noyau Bodipy et les groupes styriliques.

Pour résumer, les études théoriques corrélient avec les faits expérimentaux, excepté **3c**, pour lequel le calcul peine à trouver une géométrie proche de la réalité. Les tendances photophysiques constatées sont bien retranscrites par le calcul et les phénomènes à l'origine du déplacement bathochrome observé dans chaque cas ont été élucidés : HO déstabilisées dans le cas des composés à caractère donneur et BV stabilisées avec les composés à caractère accepteur.

## 6. Conclusion.

Notre but initial était de décaler le plus possible vers le rouge les propriétés photophysiques du noyau Bodipy au moyen d'une fonctionnalisation des positions  $\alpha$  méthylées. Dans cette optique, nous avons établi que le composé **1** subit un premier décalage (sans post-fonctionnalisation) par l'introduction, en position *méso*, d'un groupe électro-attracteur pentafluorobenzène. Nous avons développé avec succès une méthodologie de post-fonctionnalisation et synthétisé une famille de composés dont les propriétés montrent un décalage bathochrome plus ou moins prononcé. Nous avons ainsi apporté la preuve que le groupe pentafluoré en position *méso* augmentait la réactivité des positions méthylées.

Par ailleurs, à l'aide de groupes styriliques diversement fonctionnalisés (substituants donneurs, accepteurs ou encombrés) nous avons réussi à moduler les caractéristiques photophysiques de la famille. Pour citer les exemples les plus extrêmes, l'introduction de groupes très donneurs d'électrons ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N) annihile la fluorescence du noyau alors que l'introduction de groupes à effet attracteur mésomère a tendance à partiellement éteindre la fluorescence, tout en maintenant des rendements quantiques raisonnables (**3e**, 0,15). Nous avons également rapporté un phénomène de solvatochromisme d'un Bodipy styrilique particulier : le composé **3c**.

Nous avons procédé à des études de modélisation théorique (géométrie et orbitale) pour tous les composés, de manière à pleinement comprendre leur comportement électronique. Toutes retranscrivent convenablement les faits expérimentaux observés, apportant la preuve de la validité des modèles que nous avons utilisés dans le cadre de nos études.

Au-delà des caractéristiques photophysiques, il est possible de post-fonctionnaliser ces dérivés au moyen de réaction de type « click » chimie, sur les positions fluorées du groupe *méso*. C'est ainsi que *Mc Clenaghan et coll.*<sup>3</sup> ont fonctionnalisé un Bodipy équivalent à **1**. D'autres fonctionnalités peuvent être utilisées, comme les fonctions phénols des composés **2a** et **3a**, sur lesquelles il est envisageable, par exemple, de greffer des chaînes POE de manière à augmenter le caractère hydrophile de la molécule (utile en imagerie cellulaire).

## 7. *Mesure de section efficace d'absorption à deux photons.*

Sur la base des résultats précédents, les calculs théoriques semblent indiquer que **2a** présente des propriétés électroniques à caractère donneur-accepteur importantes, essentielles dans le domaine de l'ONL ou de l'imagerie à deux photons. Ceci nous a confortés dans l'idée de réaliser des mesures de section efficace d'absorption à deux photons sur ce composé.

### 7.1. **Généralités et rappel de la technique.**

Depuis sa prédiction théorique en 1930 par M. Göpper-Mayer,<sup>7</sup> le phénomène d'absorption à 2 photons par des chromophores organiques a fait l'objet d'intenses recherches.<sup>8,9</sup> De nombreuses applications en ont découlé, telles que la microscopie à deux photons, l'imagerie cellulaire à deux photons,<sup>10</sup> la thérapie photodynamique à deux photons...

#### 7.1.1. **Principe de l'absorption à 2 photons.**

Ce phénomène photophysique repose sur la capacité d'un chromophore à absorber 2 photons. Cette absorption peut être soit simultanée, soit séquencée (absorption de l'un puis de l'autre photon) et elle peut être soit résonante (on atteint un état excité défini) soit hors résonance (on atteint un état virtuel). Par la suite, nous nous placerons dans le cas d'une absorption **résonante et simultanée** de deux photons. Alors que l'absorption de lumière à un photon est une fonction linéaire de l'intensité incidente, l'absorption à 2 photons dépend du **carré de l'intensité** incidente. C'est pourquoi, il n'est observable que sous irradiation intense et plus particulièrement avec un laser **focalisé**, à impulsions régulières. En effet, le but d'un tel appareillage est de créer localement et suffisamment longtemps une densité importante de photons, de façon à favoriser l'absorption des deux photons (Figure 103).

---

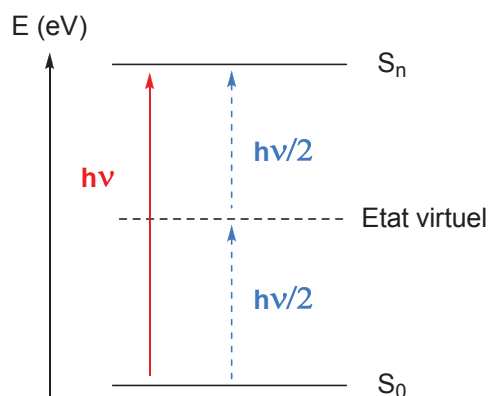
<sup>7</sup> Göppert-Mayer, M. *Ann. Phys.*, **1931**, 401, 273.

<sup>8</sup> Didier, P.; Ulrich, G.; Mely, Y.; Ziessel, R. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 3639.

<sup>9</sup> Porrès, L.; Mongin, O.; Blanchard-Desce, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1913.

<sup>10</sup> Zheng, Q.; Xu, G.; Prasad, P. N. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 5812.





**Figure 103** Schéma de principe de l'absorption à 2 photons : en rouge, l'absorption 1 photon ; en bleu, l'absorption à 2 photons

Les molécules qui répondent à cette excitation deux photons se décomposent en deux sous-catégories : les centrosymétriques (symétrie  $D_{2h}$ ) et les non-centrosymétriques. En fonction de cette différence de symétrie, le processus d'absorption à deux photons diffère. Nous nous restreindrons au second cas, puisque les molécules que nous avons étudiées sont de cette catégorie.

L'efficacité d'une molécule à absorber deux photons est caractérisée par la valeur maximale de la **section efficace moléculaire d'absorption à 2 photons**,  $\delta$ , exprimée en GM ( $1 \text{ GM} = 10^{-50} \text{ cm}^4 \text{ s photon}^{-1} \text{ molécule}^{-1}$ ) ou bien par la donnée de son spectre d'absorption à deux photons.

*Anderson et coll.*<sup>11</sup> ont résumé l'ensemble des recommandations à suivre pour maximiser la valeur de la section efficace d'absorption à deux photons d'une molécule :

- Le chromophore doit présenter une structure  $\pi$  conjuguée la plus longue possible.
- Il doit également présenter un caractère « donneur-accepteur » le plus fort possible, au moyen de groupes donneurs et attracteurs placés à chaque extrémité, de façon à augmenter son caractère quadrupolaire. Plus précisément, les structures démontrées pour être les plus efficaces sont plus précisément des structures D- $\pi$ -A- $\pi$ -D ou A- $\pi$ -D- $\pi$ -A (molécules présentant un transfert de charges symétrique de la périphérie vers le centre de la molécule ou vice-versa, comme théoriquement prédit par Albota et al.<sup>12</sup> et vérifié expérimentalement depuis.

<sup>11</sup> Pawlicki, M.; Collins, H. A.; Denning, R. G.; Anderson, H. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3244.

<sup>12</sup> Albota, M.; Beljonne, D.; Brédas, J.-L.; Ehrlich, J. E.; Fu, J.-Y.; Heikal, A. A.; Hess, S. E.; Kogej, T.; Levin, M. D.; Marder, S. R.; McCord-Maughon, D.; Perry, J. W.; Röckel, H.; Rumi, M.; Subramaniam, G.; Webb, W. W.; Wu, X.-L.; Xu, C. *Science* **1998**, *281*, 1653.

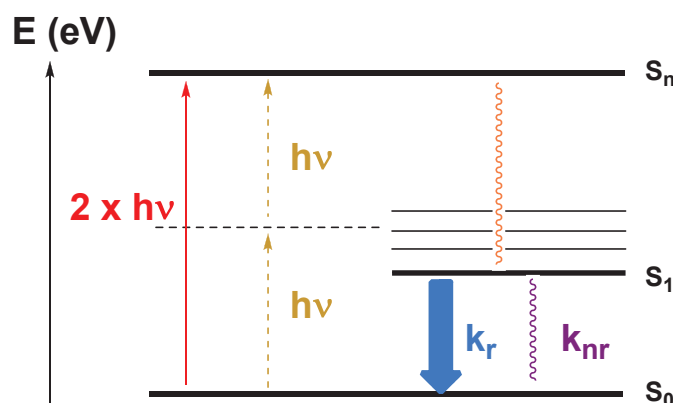
Par conséquent, nous avons souhaité tester les capacités de **2a** dans ce domaine ; le caractère donneur étant assuré par le groupe phénol styrilique, et le caractère accepteur par le groupe pentafluorobenzène en position 8. *Ziessel et coll.*<sup>8</sup> ont déjà prouvé que les Bodipy styriliques présentaient des sections efficaces à deux photons modestes mais intéressantes (~ 70 GM). Le but de notre étude est de comparer ces résultats avec les composés **2a**.

### 7.1.2. Technique de mesure d'une section efficace d'absorption à deux photons.

Il existe deux types de méthode de mesure de section efficace d'absorption à deux photons. Dans un souci de concision, nous ne présenterons que celle que nous avons utilisée, à savoir, la méthode dite « TPEF ».

### 7.1.3. La technique TPEF (pour Two-Photon Excited Fluorescence).

Cette méthode permet une mesure **rapide** de l'**efficacité** du processus d'absorption non linéaire. En effet, elle utilise la comparaison des spectres de fluorescence obtenus par excitation à deux photons d'une référence, dont les propriétés en « deux photons » sont connues, et d'un échantillon d'étude.<sup>13</sup> Ainsi, en termes pratiques, cette méthode revient à enregistrer les spectres d'excitation à deux photons du fluorophore. Il est à noter que le spectre d'émission de fluorescence (par excitation à deux photons) doit correspondre à celui obtenu par excitation ordinaire, puisque l'émission de fluorescence respecte la règle de Kasha (Figure 104).



**Figure 104** Généralités du processus d'excitation à deux photons et d'émission à deux photons

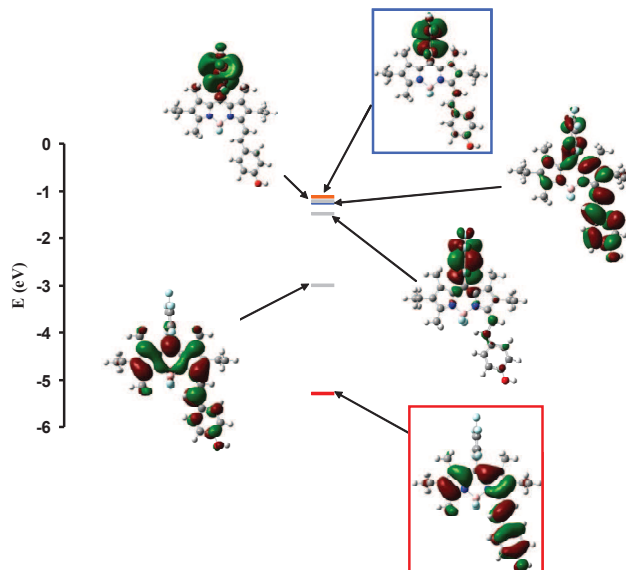
<sup>13</sup> Albota, M.; Xu, C.; Webb, W. W. *Appl. Opt.* **1998**, *37*, 7352.

Cette technique expérimentale **relative** à une référence, dispense donc l'expérimentateur de connaître la « fonction d'appareil » (énergie et durée d'une impulsion, dépendance en longueur d'onde du détecteur). Toutefois, il est important de noter que pour éviter la surestimation de  $\delta_{max}$  du fait de l'émission de fluorescence issue d'une excitation mono photonique, il est nécessaire de vérifier la linéarité de l'intensité de fluorescence à 2 photons collectée, avec le **carré de l'intensité** du laser excitateur. A la vue de ces considérations pratiques, nous avons opté pour cette technique. Ce travail a été conduit en collaboration avec la Dr. C. FIORINI du CEA Saclay.

Le montage expérimental que nous avons utilisé est présenté en partie expérimentale.

## 7.2. Mesure de section efficace d'absorption à deux photons de **2a**.

Nous avons employé comme source excitatrice un laser Titane-Saphir dont la gamme de longueur d'onde s'étale de façon générale entre 700 nm et 900 nm. En termes d'énergie, cela correspond à la gamme couverte par la bande  $S_0 \Rightarrow S_2$  de **2a**. Or, cette transition d'après les calculs est dominée par un transfert de charge des parties styriliques vers l'unité pentafluorée en *méso* (Figure 105).



**Figure 105** Modélisation des orbitales mises en jeu lors de la transition optique  $S_0 \Rightarrow S_2$  du Bodipy **2a**

Dans le but de démontrer l'influence de l'augmentation du système  $\pi$  conjugué, nous avons procédé à la mesure des sections efficaces à deux photons du composé **1** et **2a**, en solution dans le DCM. Dans les deux cas, nous avons travaillé avec des solutions d'absorbance maximale égale à 0,1 (prise au maximum d'absorption de la bande  $S_0 \Rightarrow S_1$ ). La

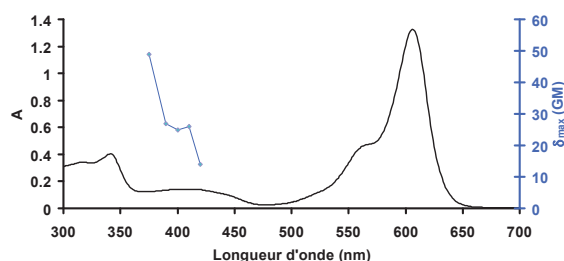
référence employée est une solution aqueuse à pH 13 de fluorescéine, d'absorbance maximale égale à 0,8.

**Tableau 13** Mesure de section efficace d'absorption à deux photons des composés **1** et **2a**

molécules	$\delta_{\max}$ (GM)
<b>1</b>	8
<b>2a</b>	49
fluorescéine	38

Les deux composés présentent des sections efficaces d'absorption à deux photons non nulles. Les  $\delta_{\max}$  ont été obtenus pour la même longueur d'onde d'excitation, à 750 nm. L'écart entre les valeurs mesurées tend à confirmer que plus la conjugaison augmente, meilleur est la section efficace d'absorption à deux photons. En comparaison de celles mesurées par *Ziessel et coll.* (70 GM) cette valeur est inférieure, du fait d'une conjugaison moins étendue.

La superposition des spectres d'absorption à un et deux photons (Figure 106) semble indiquer que la forme du spectre d'absorption ne varie pas trop lorsque le composé absorbe deux photons (décalage de 20 nm). Ceci suggère que les états excités « pompés » lors de l'absorption ne diffèrent pas vraiment de ceux atteints par excitation à un photon.



**Figure 106** Spectres d'absorption 1 photon et 2 photons du composé **2a**

### 7.3. Conclusions.

Les résultats démontrent qu'il y a bien absorption à deux photons et que celle-ci est amplifiée par l'extension de conjugaison combinée au caractère donneur-accepteur de **2a**. Une très faible partie du spectre a été balayée lors de cette étude. C'est pourquoi, en premier lieu, de nouveaux tracés de spectres d'excitation à deux photons doivent être réalisés, dans les zones 350 nm à 600 nm. Par ailleurs, il nous faut encore vérifier la bonne linéarité de  $I_{\text{fluorescence}}$  en fonction de  $I_0^2$  ( $I_0$  intensité incidente du laser). C'est pourquoi il faut considérer ces résultats comme préliminaires.

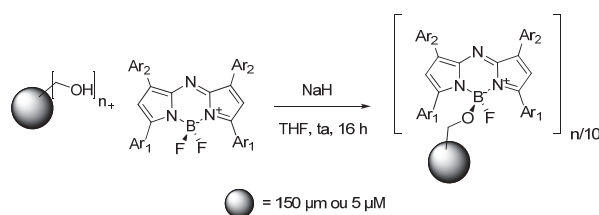
La valeur de  $\delta_{\max} = 49$  GM est relativement satisfaisante, en comparaison de celle observée par *Ziessel et coll.* Ajouté au fait qu'il n'existe pas encore de modèle théorique prédisant l'aptitude d'une molécule non centrosymétrique à absorber deux photons, **2a** peut être considéré comme un fluorophore prometteur en la matière.

## Partie 2 : Le contrôle des propriétés d'émission par formation d'agrégats en solution aqueuse.

### 1. Enjeux et objectifs.

La fabrication d'assemblages de fluorophores et la vectorisation de ces derniers représentent l'un des sujets de recherche les plus actifs depuis ces dernières années. Parmi les groupes très impliqués en ce domaine, celui du Prof. O'Shea de l'University College of Dublin utilise les propriétés spectroscopiques avantageuses d'un analogue du Bodipy, l'AzaBodipy.

Très récemment, nos équipes ont conjointement développé un senseur du pH dans les milieux biologiques, basé sur le greffage d'AzaBodipy sur des nanoparticules commerciales de taille définie.<sup>14</sup> Le greffage du fluorophore avait alors lieu au moyen de fonctions alcools primaires, par substitution d'un fluor en condition basique (Figure 107).



**Figure 107** Conditions opératoires de greffage des AzaBodipy

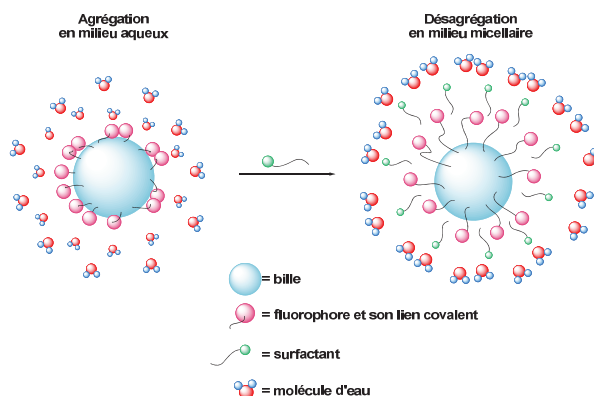
La caractérisation de la liaison covalente nouvellement créée (B-O) étant délicate, les auteurs ont proposé de réaliser la substitution des fluors par du méthanol, dans les mêmes conditions. Nous avons tenté, selon ces mêmes protocoles, de greffer des Bodipy sur les deux types de billes. Malheureusement, les réactions de greffage et de substitution n'ont jamais abouti. Nous nous sommes donc retournés vers un autre procédé de greffage utilisant des billes de polystyrène fonctionnalisées en surface par des fonctions acide carboxylique.

L'idée vise à mimer le phénomène d'endocytose (ingestion de composés par des cellules) comme stimulus activateur de la fluorescence. La thèse du Dr. A. Palma a déjà établi que cette approche est viable. L'explication de ce processus repose sur le fait que lors de l'ingestion de la bille, la cellule crée une micelle autour de celle-ci. Dans le compartiment extracellulaire

<sup>14</sup> Palma, A.; Tasiar, M.; Frimannsson, D. O.; Vu, T. T.; Méallet-Renault, R.; O'Shea, D. F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3638.

(milieu aqueux), les fluorophores sont agrégés et ne fluorescent que très peu. La micelle se désagrège (milieu apolaire) et permet un retour de la fluorescence.

Nous présenterons dans ce présent manuscrit les résultats relatifs à des systèmes modèles, au sein desquels des surfactants serviront à construire les micelles (Figure 108).



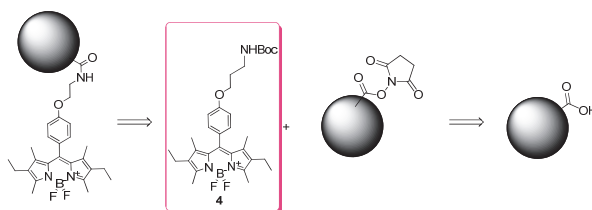
**Figure 108** Principe de fonctionnement de la réactivation de la fluorescence par contrôle de la désagrégation

Ces études préalables sont nécessaires avant d'envisager une incorporation dans des milieux biologiques.

## 2. Aspects synthétiques.

Etant donné la nature des billes employées (PS-COOH) et la nature du milieu d'étude (eau), nous avons choisi d'utiliser un lien covalent et non hydrolysable, à savoir le lien peptidique, de façon à ne pas dégrader les assemblages de fluorophores.

L'analyse rétrosynthétique résume la démarche de greffage adoptée (Figure 109).



**Figure 109** Analyse rétrosynthétique du greffage des Bodipy en surface des billes

La protection de la fonction amine par un groupe *tert*-butyloxycarbonyle est au préalable nécessaire pour pouvoir, d'une part, ne pas interférer lors de la seconde étape et, d'autre part, ne pas former de complexes borés lors de la synthèse finale du Bodipy. Cette protection est quantitative. L'étherification (2<sup>ème</sup> étape) s'inspire de conditions de type Mitsunobu afin de réaliser la substitution de la fonction alcool par l'aldéhyde phénolique. Cet adduit est obtenu avec un rendement de 51 %. Finalement, la synthèse de **4** s'effectue selon la voie classique

d'obtention des Bodipy à partir d'aldéhyde aromatique, mais avec un rendement extrêmement faible de 1 % (Figure 110).

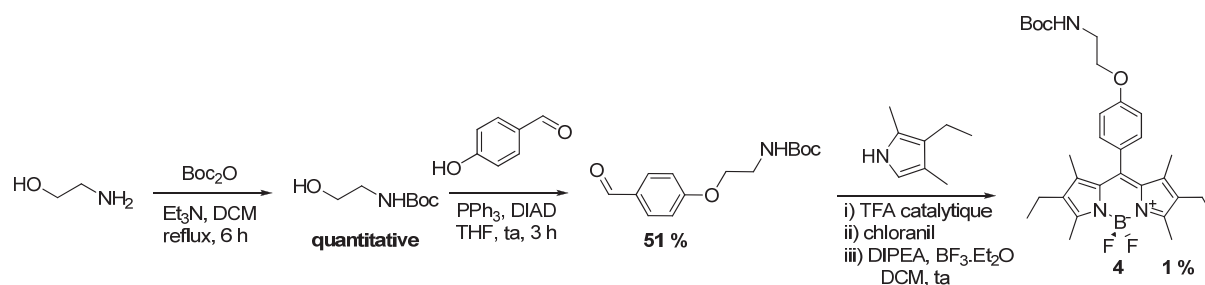


Figure 110 Synthèse de 4

Ce résultat peut en partie s'expliquer par le fait que l'ajout de trifluorure de bore active la déprotection de l'amine (complexe bleu) qui forme par la suite un complexe aminotétrafluoroborate. Nous avons donc été forcés pour cette dernière étape, de travailler à froid (0°C).

Nous avons procédé au greffage de 4 en surface des billes pré-activées comme l'indique la Figure 111.

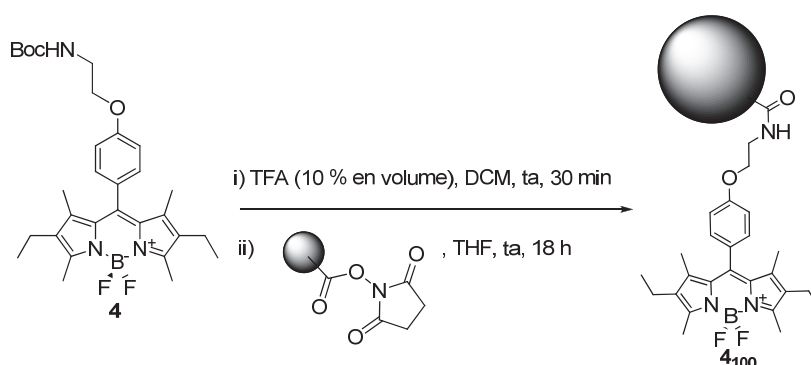


Figure 111 Greffage de 4 en surface

Les billes que nous avons utilisées sont commerciales et sont annoncées avec un diamètre de 200 nm. Ces billes sont fonctionnalisées en surface par des fonctions acide carboxylique (densité de fonction de surface de 0,188 mmol. g<sup>-1</sup>) que nous avons activées par des fonctions esters, au moyen d'une réaction d'esterification (Figure 112).

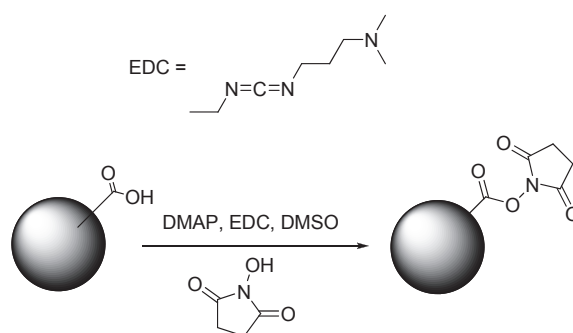
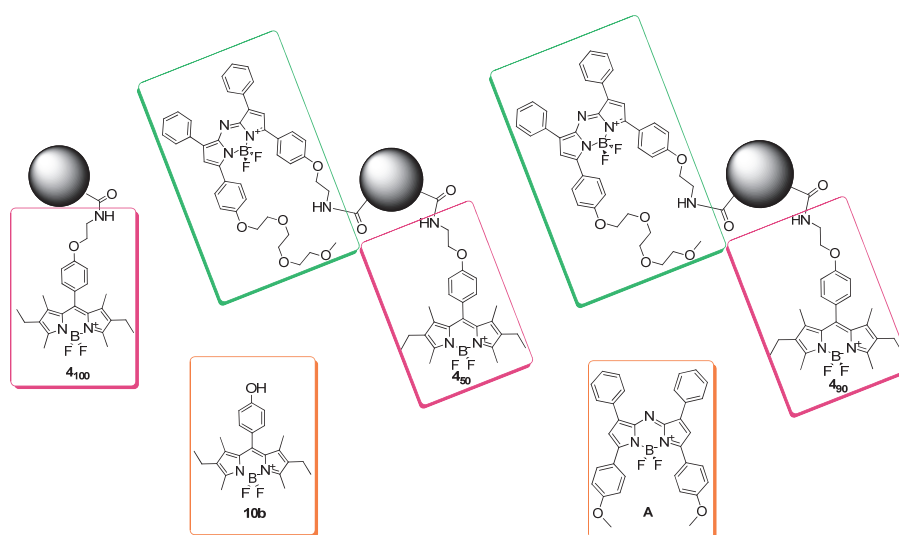


Figure 112 Méthode d'activation des billes



La formation de la liaison peptidique est réalisée en une suite réactionnelle démarrant par la déprotection, en milieu acide TFA, de l'amine. Après lavage basique et évaporation du solvant, l'intermédiaire non-isolé est ensuite dissous dans du THF anhydre et mélangé, sous agitation, aux billes pré-activées. Nous avons également synthétisé de manière identique des billes « mixtes » Bodipy / AzaBodipy. Les proportions des fluorophores introduits dans la solution sont 50/50 (**4<sub>50</sub>**) et 90/10 (**4<sub>90</sub>**) en Bodipy / AzaBodipy. De manière à éliminer les fluorophores en excès qui n'auraient pas réagi, nous avons fait précipiter dans l'eau ces fluorophores libres, puis nous avons filtré les suspensions aqueuses de billes sur des cartouches de silice de pores suffisamment grands pour laisser passer les billes, mais pas les solides. En l'absence de moyen de caractérisation fiable, nous ferons l'hypothèse que la réactivité des deux fluorophores est identique et, donc, que leur ratio demeure inchangé dans la composition finale des billes (Figure 113).



**Figure 113** Représentation des 3 systèmes de billes **4<sub>100</sub>**, **4<sub>50</sub>** et **4<sub>90</sub>**. Composés modèles utilisés (orange)

Les caractéristiques des billes et les quantités de fluorophores introduites sont réunies dans le

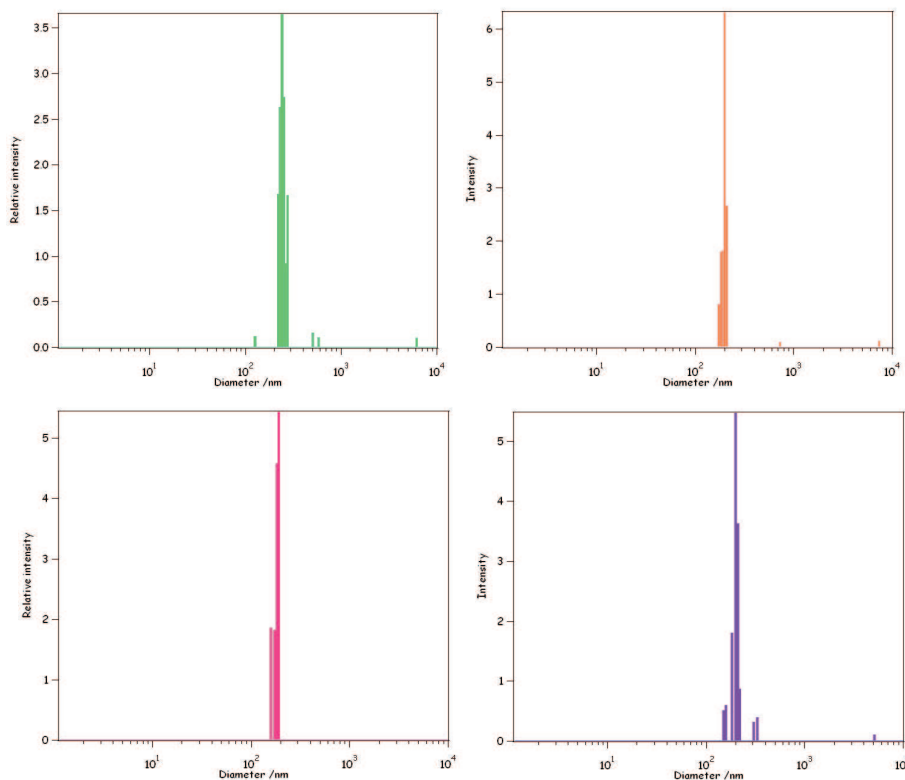
Tableau 14.

**Tableau 14** Caractéristiques des billes étudiées

	nb de moles totales de fonction (mmol)	Nb d'éq. de fluorophores		Titre massique des suspensions (mg / mL)
<b>4<sub>100</sub></b>	$4,0 \cdot 10^{-3}$	1,1		2,0
<b>4<sub>90/10</sub></b>	$4,7 \cdot 10^{-3}$	1,0	0,1	2,3
<b>4<sub>50/50</sub></b>	$4,0 \cdot 10^{-3}$	0,55	0,55	0,7

### 3. Effet d'un surfactant (SDS) sur une suspension de billes greffées en surface.

Nous avons dans un premier temps investigué le comportement des billes en présence de surfactant ionique (SDS), en analysant par diffusion dynamique de la lumière (DDL) les billes  $4_{100}$  (Figure 114). Nous avons souhaité vérifier l'effet de l'ajout de surfactant sur une suspension aqueuse de billes greffées ( $4_{100}$ ), à différentes concentrations en SDS.



**Figure 114** Mesure de diamètre par DDL en fonction de la quantité de SDS dans le milieu. 0 x CMC (haut gauche), 1,2 x CMC (haut droite), 2,2 x CMC (bas gauche) et 2,6 x CMC (bas droite).

Au départ, les billes ne semblent pas être agrégées même si aucun surfactant n'est présent en solution (distribution centrée autour de 200 nm). L'ajout de surfactant n'a que très peu d'influence sur les distributions (taille et poids). Elles demeurent plutôt étroites et rassemblées autour de leur valeur initiale. Ainsi, au dessus de la CMC du surfactant, chaque bille est englobée par une micelle.

#### 4. Etudes en spectroscopie de fluorescence stationnaire du comportement des billes en solution dans l'eau.

Deux surfactants ont été employés pour ces études : un tensioactif neutre, le Triton X-100 (TX-100) et un tensioactif ionique le SDS dans le but de comparer l'effet de la nature du surfactant sur le comportement des billes (Figure 115).

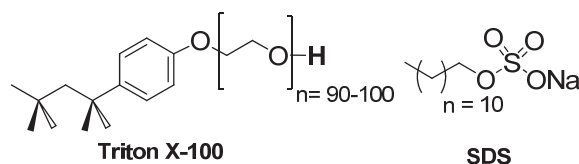


Figure 115 Représentation du TX-100 et du SDS

Dans chacun des cas, l'évolution des maxima d'intensité de fluorescence sera représentée en fonction de la quantité de surfactant ajoutée. Celle-ci sera exprimée en nombre de fois la CMC du tensioactif ( $n_{\text{CMC}}$ ). Puisque ces objets diffusent la lumière, les spectres d'absorption des fluorophores greffés sur billes sont peu exploitables (Figure 116).

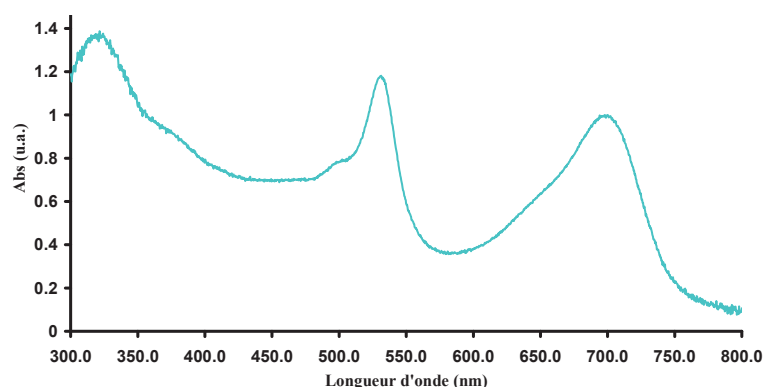


Figure 116 Spectre d'absorption normalisé sur l'absorbance maximale atteinte à 700 nm, réalisé sur les billes **4<sub>50</sub>** en suspension dans l'eau à 3,2 x CMC à l'aide d'une sphère d'intégration. Effet de la diffusion de la lumière sur les spectres d'absorption

Pour palier à ce manque nous avons réalisé des spectres d'excitation de fluorescence des billes.

Nous n'avons pas pu déterminer les propriétés spectroscopiques des deux fluorophores greffés. C'est pourquoi nous avons pris comme modèles le Bodipy **10b** (chapitre suivant) et l'AzaBodipy A (Figure 113). Leurs caractéristiques spectroscopiques sont présentées en Tableau 15.

**Tableau 15** Caractéristiques spectroscopiques des composés modèles **10b** et **A**

	$\lambda_{\max}^{\text{abs}}$ (nm)	$\epsilon \times 10^{-3}$ (L. mol <sup>-1</sup> . cm <sup>-1</sup> )	$\lambda_{\max}^{\text{em}}$ (nm)	$\Phi_f$
<b>10b</b>	525 <sup>*</sup>	82 <sup>*</sup>	537 <sup>*</sup>	0,80 <sup>*</sup>
<b>A</b>	696 <sup>§</sup>	85 <sup>§</sup>	727 <sup>§</sup>	0,36 <sup>#</sup>

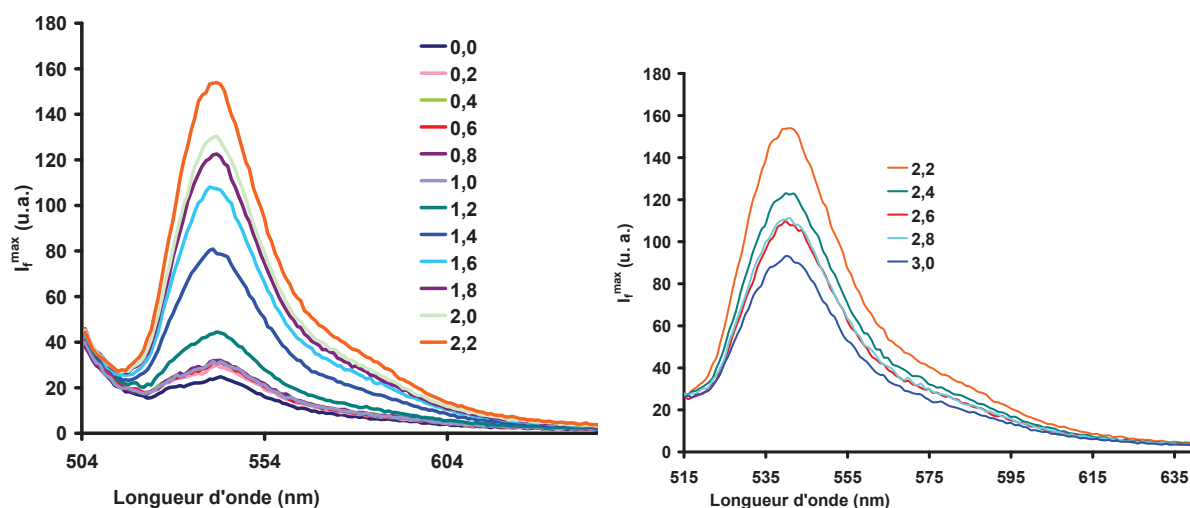
<sup>\*</sup>Dans le DCM. <sup>§</sup> Dans l'eau. <sup>#</sup>Dans le CHCl<sub>3</sub>

#### 4.1. Cas des billes 4<sub>100</sub>.

##### 4.1.1. Utilisation du TX-100 comme surfactant.

Dans un premier temps nous avons choisi d'exciter le système à 495 nm, où usuellement le Bodipy absorbe, de manière à obtenir la totalité du spectre d'émission de fluorescence des billes.

Sans surfactant, une bande d'émission de faible intensité, située à 540 nm, apparaît. Les ajouts successifs de TX-100 à la suspension aqueuse de billes activent la fluorescence du Bodipy (Figure 117).



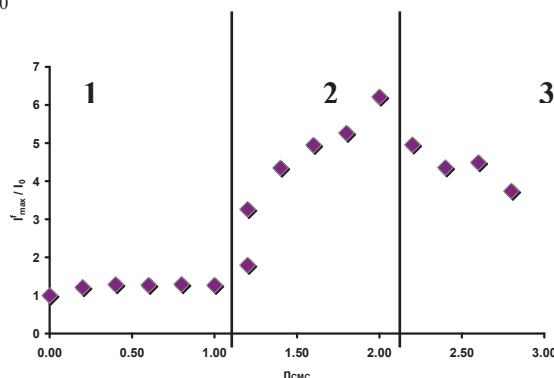
**Figure 117** Spectres d'émission de fluorescence de 4<sub>100</sub> de 0 × CMC à 2,2 × CMC (gauche) et de 2,2 × CMC à 3 × CMC (droite). Excitation fixée à 495 nm

Au départ, sans ajout de surfactant, l'émission de fluorescence collectée est faible, mais non nulle.

Entre 0 x CMC et 1 x CMC, l'intensité de fluorescence n'est pas modifiée. C'est à partir de 1 x CMC qu'elle augmente **graduellement** avec l'ajout de surfactant jusqu'à 2 x CMC. De

façon plus surprenante, l'ajout d'un excès de surfactant conduit à une diminution de l'intensité lumineuse émise par rapport à sa valeur maximale à 2 x CMC. En revanche, le maximum d'émission est situé à 540 nm et n'évolue pas au cours de l'ajout.

La Figure 118 représente l'évolution du rapport de l'intensité lumineuse maximale de fluorescence à 540 nm  $\frac{I_f^{\max}}{I_0}$  avec  $I_0$  pris à 0 x CMC.



**Figure 118** Représentation graphique de l'évolution du rapport  $\frac{I_f^{\max}(540\text{nm})}{I_0}$ . Excitation fixée à 495 nm

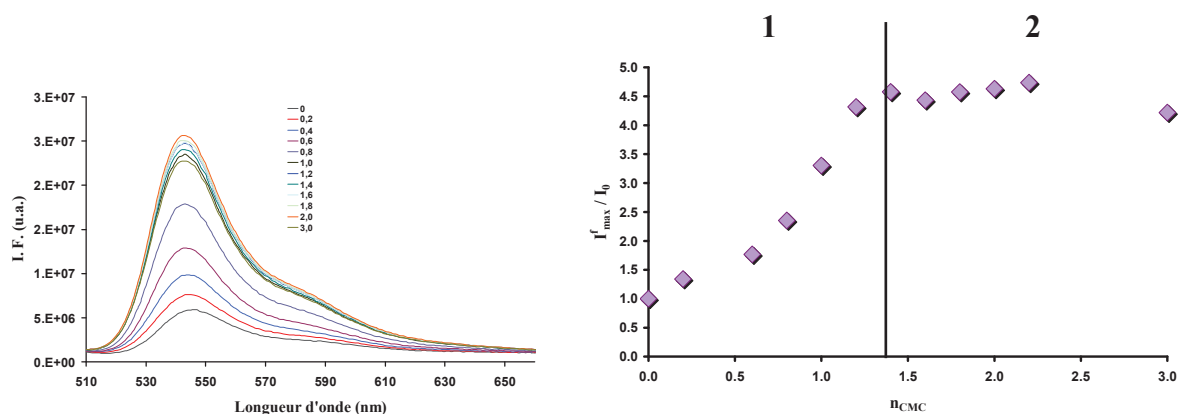
L'évolution du rapport des intensités peut se décomposer en 3 sous régimes. Jusqu'à la formation des premières micelles, l'intensité ne varie pas (régime 1). Puis à la première micelle, la désagrégation en surface de la bille s'opère jusqu'à 2 x CMC et s'accompagne d'une augmentation de la fluorescence (régime 2). Le gain maximal du rapport  $\frac{I_f^{\max}(540\text{nm})}{I_0}$  est de 6, à 2 x CMC.

Enfin, l'ajout supplémentaire de surfactant mène à une extinction graduelle de fluorescence, par un processus encore inexpliqué (régime 3).

Un léger effet de dynamique micellaire a également été relevé. En effet, la valeur de l'intensité maximale de fluorescence à 540 nm augmente au cours du temps (10 h d'expérimentation). Néanmoins, ce phénomène demeure tout à fait négligeable au regard du faible pourcentage de fluorescence gagné (2 %). On peut donc considérer que le système atteint rapidement son équilibre.

#### 4.1.2. Utilisation du SDS comme surfactant.

Nous avons procédé de la même manière en remplaçant cette fois le TX-100 par le SDS. Les résultats expérimentaux sont exposés Figure 119.



**Figure 119** Spectres d'émission de fluorescence de  $4_{100}$  de 0 x CMC à 3 x CMC (à gauche). Représentation graphique de l'évolution du rapport  $\frac{I_f^{\max}(540\text{nm})}{I_0}$  (à droite). Excitation fixée à 495 nm

Dans ces conditions, deux régimes se dessinent. L'augmentation du signal de fluorescence a lieu dès les premiers ajouts et atteint un maximum à 1x CMC (régime 1). Le *ratio*  $\frac{I_f^{\max}}{I_0}$  augmente en effet de façon douce, jusqu'à atteindre sa valeur maximale après la formation des premières micelles. L'intensité de fluorescence ne varie plus après la CMC (régime 2).

Par ailleurs, l'augmentation de l'intensité maximale de fluorescence n'atteint que 4,5 fois sa valeur initiale, pour 2,2 x CMC, alors que pour la même quantité de TX-100, le système atteignait 6 fois sa valeur initiale.

Pour résumer, les fluorophores Bodipy sont au moins en partie désagrégés par ajout de surfactant. La fluorescence est exaltée après l'assemblage des premières micelles qui se forment autour de billes individuelles. A plus forte quantité de tensioactifs, le comportement des billes devient plus erratique.

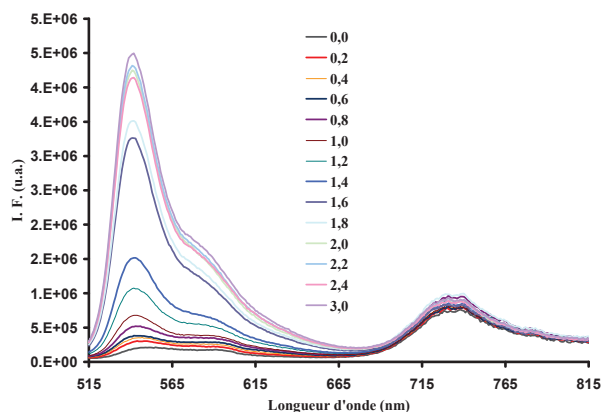
Par la suite, nous n'avons utilisé que le TX-100 comme composé tensioactif pour l'étude des billes mixtes. En effet, les études préliminaires menées par le Professeur O'Shea et son équipe ont démontré que les meilleurs résultats de restauration de la fluorescence étaient obtenus en employant ce surfactant dans le cas des AzaBodipy.

## 4.2. Spectres d'émission de fluorescence des billes $4_{90}$ .

Les mesures des spectres d'émission de fluorescence des billes  $4_{90}$  (billes comportant 90 % de Bodipy et 10 % d'AzaBodipy) ont été réalisées dans les mêmes conditions que précédemment. Nous avons étudié le système à deux longueurs d'onde différentes : à 495 nm de manière à exciter le Bodipy et à 660 nm de manière à exciter sélectivement l'azaBodipy.

### 4.2.1. Excitation à 495 nm.

Les spectres d'émission obtenus avec une excitation fixée à 495 nm sont regroupés Figure 120.



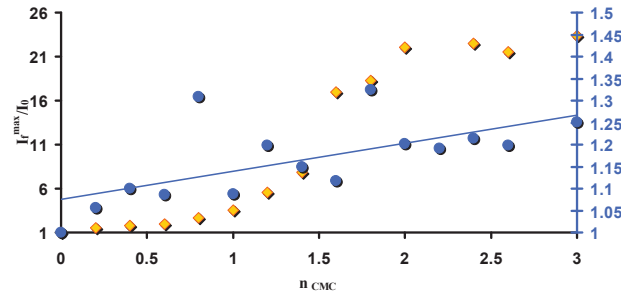
**Figure 120** Spectres d'émission de fluorescence de  $4_{90}$  de 0x CMC à 3 x CMC. Excitation fixée à 495 nm. Surfactant utilisé : TX-100

Deux maxima d'émission sont enregistrés, positionnés à 541 nm pour le Bodipy, similaire à ce qui a été vu dans le cas des billes  $4_{100}$ , et autour de 730 nm pour l'AzaBodipy.

Pour le Bodipy, l'intensité de fluorescence augmente avec l'ajout de surfactant, mais après la limite des 2 x CMC, l'intensité ne chute pas. Parallèlement, nous avons observé un léger décalage du maximum vers le bleu, de 2 nm. Ce phénomène n'avait pas été observé précédemment.

A l'inverse, les dérivés AzaBodipy ne semblent pas être influencés par l'ajout de surfactant. En effet, l'intensité maximale de fluorescence varie très peu avec la quantité de surfactant.

Les tracés des variations des rapports  $\frac{I_f^{\max}}{I_0}$  (Bodipy) et  $\frac{I_f^{\max}}{I_0}$  (AzaBodipy) en fonction de la quantité de surfactant ont été réalisés (Figure 121).



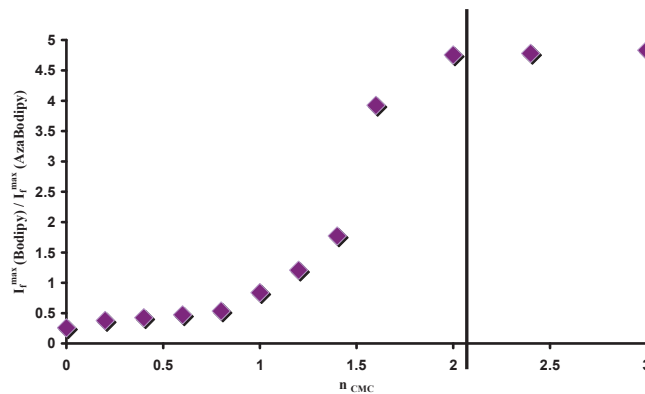
**Figure 121** Evolutions comparées des rapports :  $\frac{I_f^{\max}}{I_0}$  (Bodipy) points jaunes (échelle de gauche),

$$\frac{I_f^{\max}}{I_0} \text{ (AzaBodipy) points bleus (échelle de droite). Excitation fixée à 495 nm}$$

Malgré le bruit, ces tracés confirment à nouveaux que l'AzaBodipy voit une très faible augmentation de sa fluorescence (1,25 fois) avec l'ajout de surfactant. Quant au Bodipy, l'augmentation de sa fluorescence est beaucoup plus perceptible : il gagne jusqu'à 20 fois sa valeur initiale d'intensité de fluorescence, ce qui est très supérieur au cas des billes 4<sub>100</sub>.

Le tracé du rapport  $\frac{I_f^{\max} \text{ Bodipy}}{I_f^{\max} \text{ AzaBodipy}}$  nous renseigne également sur la nature du système

(Figure 122). Le *ratio* atteint une valeur limite lorsque les Bodipy sont désagrégés en surface, vers 2 x CMC. Pour des ajouts plus importants de surfactant, la valeur du rapport n'évolue plus, les tensioactifs n'ont plus d'effets.



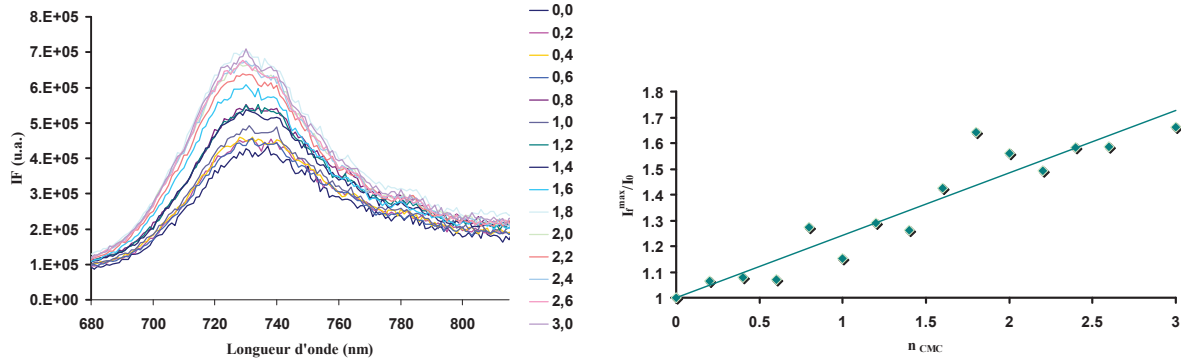
**Figure 122** Evolution du rapport  $\frac{I_f^{\max} \text{ Bodipy}}{I_f^{\max} \text{ AzaBodipy}}$ . Excitation fixée à 495 nm

Pour résumer, l'ajout de tensioactifs induit une restauration de la fluorescence du Bodipy (x 20). L'AzaBodipy voit lui aussi sa fluorescence augmentée, mais dans une moindre mesure (x 1,25).



### 4.2.2. Excitation à 660 nm.

Nous avons ensuite excité les unités AzaBodipy sélectivement, par irradiation à 660 nm. Les spectres d'émission de fluorescence où seules les unités AzaBodipy sont excitées montrent des résultats similaires au cas où l'excitation est fixée à 495 nm (Figure 123).



**Figure 123** Spectres d'émission de fluorescence (à gauche) ; excitation fixée à 660 nm. Evolution du rapport

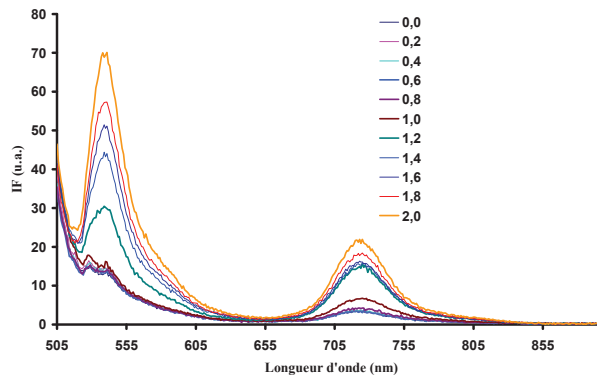
$$\frac{I_f^{max}}{I_0} \text{ (AzaBodipy) en fonction de } n_{CMC} \text{ (à droite).}$$

La longueur d'onde maximale d'émission est identique à celle observée précédemment (732 nm). Le signal de fluorescence augmente continuellement. A 3 x CMC il est 1,7 fois supérieur à l'intensité émise initialement, contre 1,25 fois dans le cas d'une excitation à 495 nm. Les AzaBodipy se comportent donc de la même manière quelle que soit la longueur d'onde d'excitation.

### 4.3. Spectres d'émission de fluorescence des billes 4<sub>50</sub>.

#### 4.3.1. Excitation à 495 nm.

Nous avons analysé les propriétés spectroscopiques des billes mixtes Bodipy / AzaBodipy en mélange 50 / 50 (Figure 124).



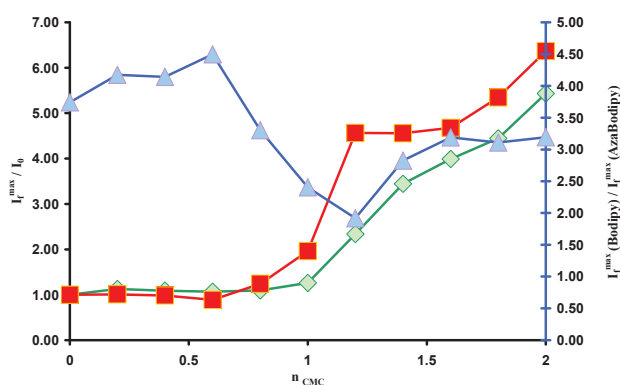
**Figure 124** Spectres d'émission de fluorescence de 4<sub>50</sub> de 0 x CMC à 2 x CMC. Excitation fixée à 495 nm

En excitant à 495 nm, deux émissions de fluorescence sont collectées : une centrée à 540 nm imputable au Bodipy, et une autre centrée à 725 nm issue de l'AzaBodipy.

Plus la quantité de TX-100 augmente dans la cuve, plus l'intensité de fluorescence augmente synonyme que les fluorophores se désagrègent de la surface.

L'émission des unités azaBodipy est modifiée avec les ajouts de TX-100, ce qui contraste avec le cas précédent.

Nous avons tracé l'évolution des intensités maximales des deux fluorophores, en fonction du taux de CMC (Figure 124). Pour le Bodipy, cette variation s'opère de manière similaire à {4<sub>100</sub> + TX-100} alors que l'AzaBodipy subit une augmentation brutale de l'intensité maximale émise après 1,2 x CMC.



**Figure 125** Evolutions comparées des rapports :  $\frac{I_f^{max}}{I_0}$  à 540 nm (Bodipy) courbe verte,

$\frac{I_f^{max}}{I_0}$  à 725 nm (AzaBodipy) courbe rouge et  $\frac{I_f^{max}(540\text{ nm})}{I_f^{max}(725\text{ nm})}$  courbe bleue. Excitation fixée à 495 nm

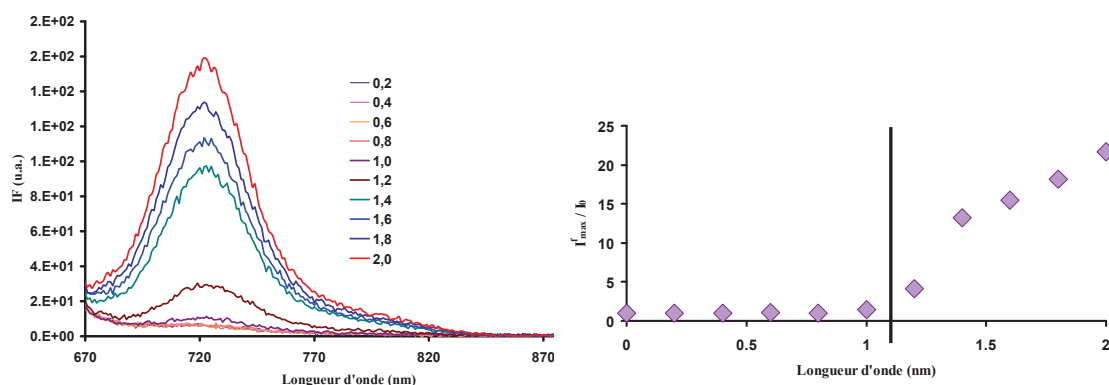
Les rapports  $\frac{I_f^{max}}{I_0}$  à 540 nm (Bodipy) et  $\frac{I_f^{max}}{I_0}$  à 725 nm (AzaBodipy) présentent une évolution similaire. A partir de 1 x CMC, les ratios augmentent du fait de la désagrégation des fluorophores. Il est à noter que celle de l'AzaBodipy est plus brutale que celle du Bodipy. A 2 x CMC, les gains en intensité de fluorescence sont du même ordre pour les deux fluorophores. L'AzaBodipy gagne jusqu'à 4,5 fois en intensité alors que le Bodipy gagne jusqu'à 4 fois son intensité initiale.

Nous avons également étudié l'évolution du rapport  $\frac{I_f^{max}\text{Bodipy}}{I_f^{max}\text{AzaBodipy}}$  significatif du comportement relatif des fluorophores. Ce rapport voit sa valeur plus ou moins constante dans la gamme 0 x CMC - 0,6 x CMC, pour laquelle les fluorophores ne se désagrègent pas.

Après 0,6 x CMC, le rapport chute brutalement du fait que les fluorophores AzaBodipy commencent à être libérés en surface, alors que les Bodipy demeurent sous forme d'agrégats. Enfin, après 1,2 x CMC, les Bodipy sont libérés de leurs agrégats, ce qui explique la remontée de la valeur du rapport.

#### 4.3.2. Excitation à 660 nm.

Nous avons procédé à l'enregistrement des spectres d'émission de fluorescence des sous-unités AzaBodipy greffées sur les billes, en excitant à une longueur d'onde au-delà des bandes d'absorption du Bodipy. Cette émission sélective de l'AzaBodipy a été rendue possible en excitant le système à 660 nm, dans sa bande  $S_0 \Rightarrow S_1$  (Figure 126).



**Figure 126** Spectres d'émission de fluorescence de  $4_{50}$  (gauche). Evolution du rapport  $\frac{I_f^{\max}}{I_0}$  à 725 nm (AzaBodipy) au cours de l'ajout (droite). Excitation fixée à 660 nm

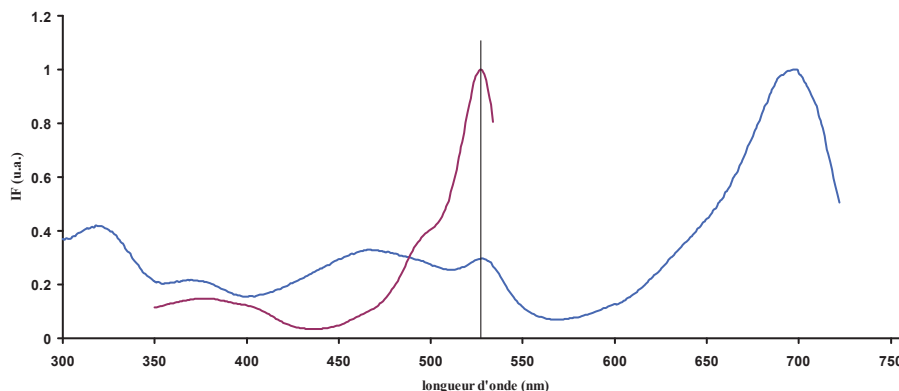
La bande est centrée vers 725 nm. Son intensité augmente nettement après ajout de surfactants. Celle-ci se produit à partir de 1 x CMC, ce qui montre que dès la formation des premières micelles, la désagrégation des AzaBodipy s'effectue comme cela était observé en excitant à 495 nm (Figure 126). De façon surprenante, à 2 x CMC, l'intensité de fluorescence mesurée est presque 25 fois supérieure à celle collectée initialement, ce qui contraste encore avec les résultats précédents.

Pour résumer, le comportement des fluorophores Bodipy paraît identique au cas des billes  $4_{100}$ , en longueur d'onde (émission à 540 nm) et en termes d'évolution de l'intensité de fluorescence avec la quantité de surfactant. Les fluorophores azaBodipy montrent un comportement différent en fonction des types de billes. Dans le cas où ils sont minoritaires (billes  $4_{90}$ ), les fluorophores ne sont pas grandement influencés par la présence de surfactants

et fluorescent même en leur absence en présentant un maximum d'intensité de fluorescence vers 732 nm. A l'inverse, dans les billes **4<sub>50</sub>**, le maximum de fluorescence est décalé vers le bleu (725 nm) et l'ajout de surfactant favorise une augmentation de la fluorescence.

#### 4.4. Spectres d'excitation des billes.

De manière à vérifier le choix des longueurs d'onde d'excitation employées précédemment, nous avons superposé les spectres d'excitation des unités Bodipy et AzaBodipy (Figure 127).



**Figure 127** Superposition des spectres d'excitation normalisés : du Bodipy ( $\lambda_{\max}^{em} = 540\text{nm}$  ; courbe violette) de l'AzaBodipy ( $\lambda_{\max}^{em} = 725\text{nm}$  ; courbe bleue) pris dans le cas des billes **4<sub>50</sub>** à 3 x CMC du TX-100

Le spectre d'excitation des unités AzaBodipy (bleu) fait apparaître une bande centrée à 698 nm ( $S_0 \Rightarrow S_1$ ), puis la bande  $S_0 \Rightarrow S_2$  vers 460 nm à la droite de laquelle on observe un épaulement inhabituel à 540 nm. En lui superposant le spectre d'excitation des unités Bodipy, nous avons constaté tout d'abord, que cet épaulement est dû aux Bodipy qui participent donc à l'émission des fluorophores azaBodipy, ce qui est un signe de transfert d'énergie du Bodipy vers l'azaBodipy.

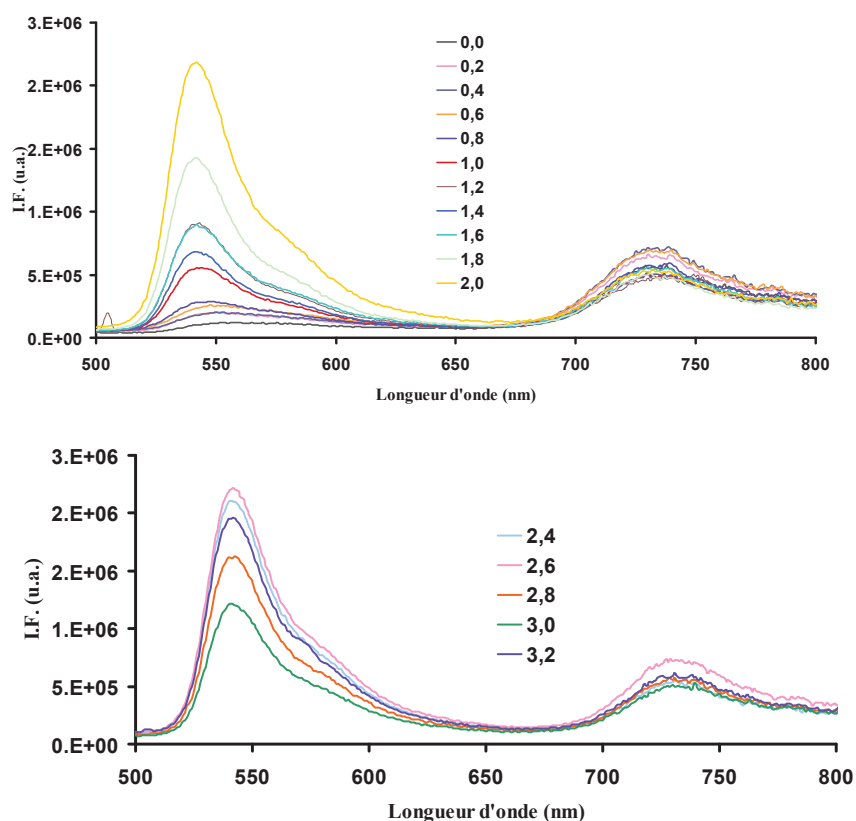
Par ailleurs, nous avons remarqué que la longueur d'onde d'excitation choisie pour les unités Bodipy (495 nm) n'était pas spécifique puisque les deux fluorophores absorbent dans cette zone du spectre.

De manière à n'exciter que les unités Bodipy et dans le but de mieux étudier le transfert d'énergie entre les fluorophores, nous avons réitéré les études des propriétés d'émission des systèmes **4<sub>90</sub>** et **4<sub>50</sub>** en excitant sélectivement les Bodipy à 385 nm.

## 4.5. Excitation des billes $4_{90}$ et $4_{50}$ à 385 nm.

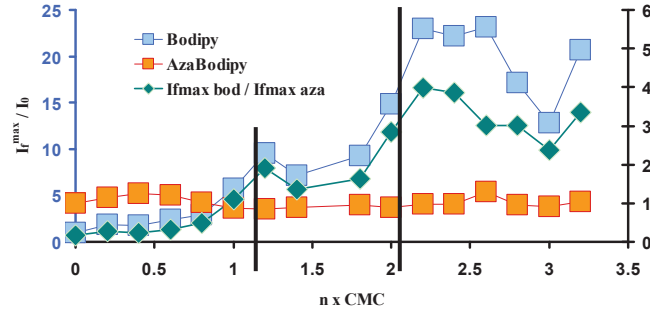
### 4.5.1. Cas des billes $4_{90}$ .

Nous avons enregistré les spectres d'émission en fonction de l'ajout de surfactant (TX-100). Les spectres présentent deux bandes d'émission, vers 540 nm attribuée aux Bodipy et vers 730 nm, attribuée aux AzaBodipy (Figure 128).



**Figure 128** Spectres d'émission de fluorescence de  $4_{90}$  de  $0 \times \text{CMC}$  à  $2,2 \times \text{CMC}$  (haut) et de  $2,2 \times \text{CMC}$  à  $3,2 \times \text{CMC}$  (bas). Excitation fixée à 385 nm

A partir de  $1 \times \text{CMC}$ , l'intensité de fluorescence du Bodipy augmente graduellement, du fait de la désagrégation des fluorophores.  $2 \times \text{CMC}$  marque un changement de son comportement, celui-ci devient plus aléatoire et difficile à rationaliser. L'azaBodipy connaît une évolution similaire à celle observée précédemment (excitation à 495 nm). Il ne semble pas influencé par la présence de tensioactifs. Son émission est centrée vers 730 nm, comme précédemment. Tous ces résultats sont regroupés en Figure 129.



**Figure 129** Evolution des rapports  $\frac{I_f^{\max}}{I_0}$  à 540 nm (Bodipy) courbe bleue. L'échelle associée est à gauche en bleu.  $\frac{I_f^{\max}}{I_0}$  à 730 nm (AzaBodipy) courbe orange et  $\frac{I_f^{\max}(540 \text{ nm})}{I_f^{\max}(730 \text{ nm})}$  courbe verte, en fonction de la quantité de surfactant ajoutée. Excitation fixée à 385 nm

Dans le cas du Bodipy, 3 régimes apparaissent. De 0 x CMC à 1 x CMC (régime 1), l'ajout de surfactant provoque un léger gain en intensité de fluorescence. A partir de 1 x CMC jusqu'à 2 x CMC (régime 2), l'intensité croît avec l'ajout de surfactant jusqu'à sa valeur maximale d'approximativement 25 fois la valeur initiale à 2 x CMC. Enfin, après 2 x CMC (régime 3), l'intensité varie beaucoup et de manière assez aléatoire.

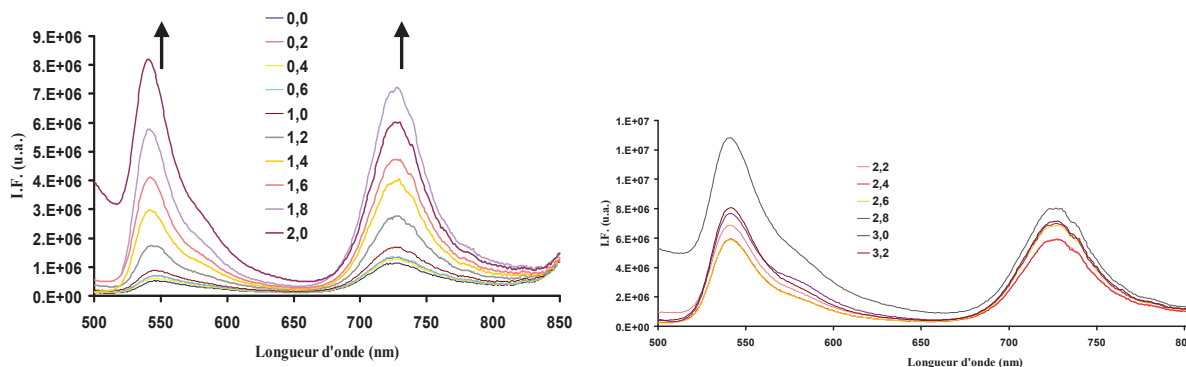
Dans le cas de l'AzaBodipy, l'intensité de fluorescence ne varie quasiment pas au cours de l'ajout. L'excitation sélective du Bodipy à 385 nm donne lieu à l'émission des deux fluorophores. En comparaison des expériences précédentes, les caractéristiques de leur luminescence sont identiques.

Le rapport des intensités maximales (courbe verte) évolue de façon parallèle à celui relatif aux Bodipy et traduit le fait que les Bodipy fluorescent beaucoup plus en fin d'ajout.

#### 4.5.2. Cas des billes 4<sub>50</sub>.

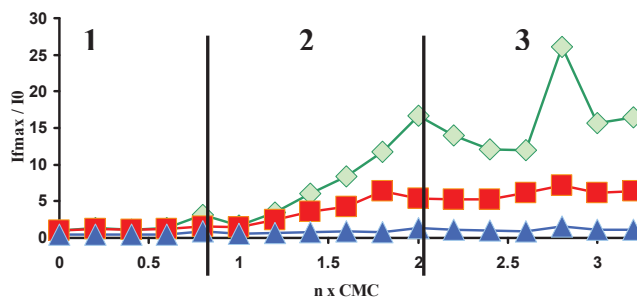
De manière similaire, nous avons procédé à l'étude des propriétés d'émission du système 4<sub>50</sub>.

Les deux fluorophores répondent à l'ajout de surfactant par une augmentation de leur intensité de fluorescence, du fait de leur désagrégation (Figure 130). Les deux fluorophores émettent de façon maximale vers 540 nm et 725 nm. Il est à noter qu'un transfert d'énergie entre Bodipy et azaBodipy s'opère encore, puisque la fluorescence de l'azaBodipy est collectée, alors que l'excitation est sélective du Bodipy.



**Figure 130** Spectres d'émission en présence de tensioactifs des billes  $4_{50}$ , (à gauche) entre 0,0 x CMC et 2,0 x CMC et (à droite) entre 2,2 x CMC et 3,2 x CMC. Excitation fixée à 385 nm

Trois régimes se dessinent comme dans le cas de l'excitation à 495 nm. Jusqu'à 1 x CMC, l'intensité de fluorescence ne varie pas beaucoup (régime 1). Il faut attendre la formation des premières micelles pour que la désagrégation s'opère et permettent aux fluorophores d'émettre (Figure 131). Ce second régime prend fin à 2 x CMC, après quoi, le comportement des espèces devient plus difficile à caractériser (régime 3). C'est à 2 x CMC que le Bodipy atteint sa valeur maximale d'intensité de fluorescence, soit près de 20 fois sa valeur initiale. Ce résultat contraste avec le cas précédent d'une excitation à 495 nm.



**Figure 131** Evolution des rapports  $\frac{I_f^{\max}}{I_0}$  à 540 nm (Bodipy) courbe verte,

$\frac{I_f^{\max}}{I_0}$  à 730 nm (AzaBodipy) courbe rouge et  $\frac{I_f^{\max}(540 \text{ nm})}{I_f^{\max}(730 \text{ nm})}$  courbe bleue, en fonction de la quantité de surfactant ajoutée. Excitation fixée à 385 nm

Le comportement des AzaBodipy est assez similaire au cas d'une excitation à 495 nm : leur intensité de fluorescence augmente jusqu'à atteindre une valeur maximale de 5 fois la valeur initiale, à 2 x CMC. Le rapport des intensités (courbe bleue) ne varie pas au cours de l'ajout.

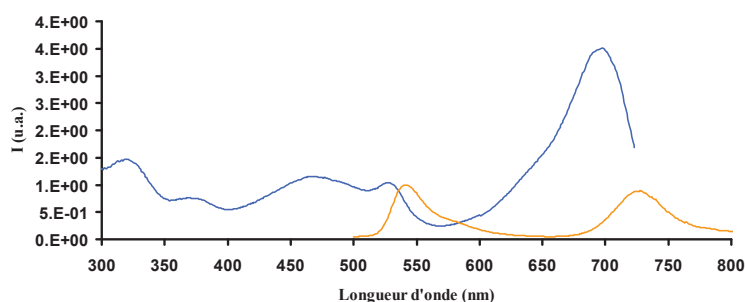
Les deux fluorophores fluorescent à 540 nm d'une part et 725 nm d'autre part. Le phénomène de désagrégation permet une restauration des propriétés émissives des deux chromophores, après la formation des premières micelles. Le maximum d'intensité est obtenu pour  $\sim 2 \times \text{CMC}$  du TX-100.

Par ailleurs, nous avons également mis en évidence dans le cas des deux billes mixtes la présence d'un transfert d'énergie du Bodipy vers l'azaBodipy, puisqu'en excitant sélectivement le Bodipy, la luminescence de l'azaBodipy est collectée. Nous allons maintenant détailler certaines caractéristiques de ce transfert.

#### 4.6. Etude du transfert d'énergie dans le cas des billes mixtes.

##### 4.6.1. Superposition des spectres d'émission du Bodipy et d'excitation de l'azaBodipy.

Nous avons superposé le spectre d'émission du système {Bodipy+AzaBodipy} à celui d'excitation de l'AzaBodipy, de manière à vérifier l'étendue du recouvrement spectral nécessaire au transfert d'énergie (Figure 132).



**Figure 132** Représentation du recouvrement spectral entre le spectre d'émission du Bodipy (jaune) et d'excitation de l'azaBodipy (bleu) du système  $\{4_{50} + 3,2 \times \text{CMC}\}$

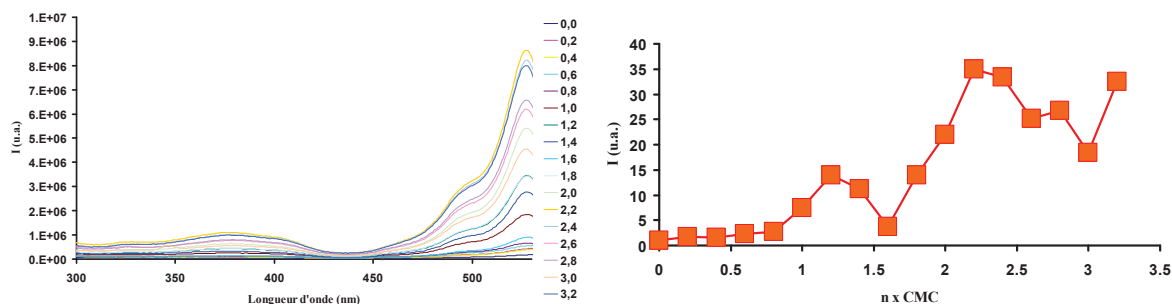
Même s'il apparaît comme étant faible, le recouvrement des spectres vers 580 nm autorise un transfert d'énergie du Bodipy vers l'azaBodipy.

##### 4.6.2. Spectres d'excitation de fluorescence des billes $4_{90}$ .

Nous avons tracé l'évolution des spectres d'excitation des unités Bodipy et azaBodipy, en fonction de la quantité de tensioactifs ajoutée de manière à caractériser le transfert.

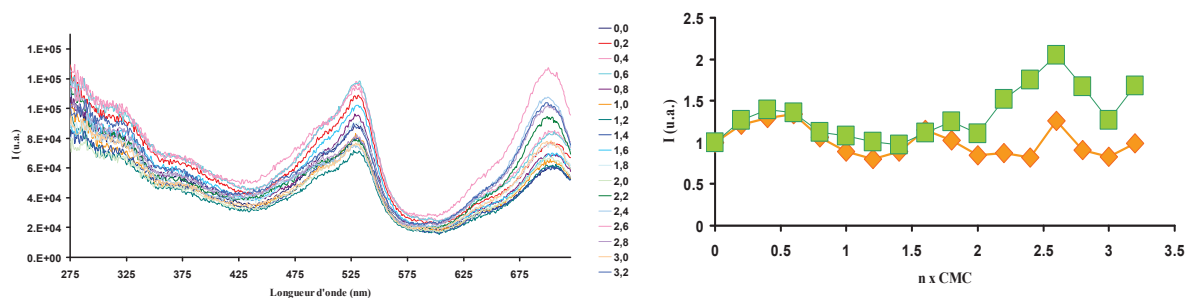


Les spectres sont présentés Figure 133 pour le Bodipy et Figure 134 pour l'AzaBodipy. Plus la quantité de surfactant augmente, plus la fluorescence est restaurée, donc plus l'intensité des bandes des fluorophores augmente.



**Figure 133** Spectres d'excitation des billes  $4_{90}$  en fonction de la quantité de tensioactifs ajoutée (à gauche). Evolution du rapport  $\frac{I(530\text{nm})}{I_0}$  en fonction de la quantité de surfactants ajoutée (à droite). Emission collectée à 540 nm

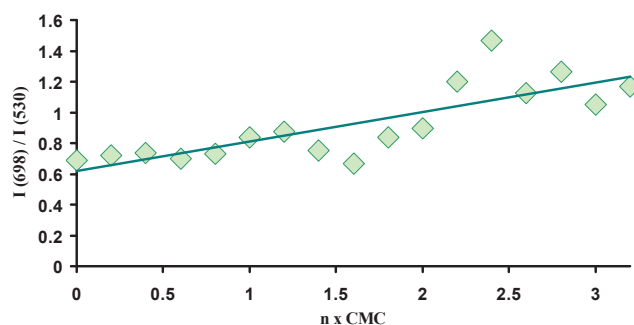
Pour le Bodipy, nous avons constaté que les spectres d'excitation de fluorescence présentent les caractéristiques usuelles de celui d'un Bodipy en solution : la bande principale centrée à 530 nm présente un épaulement à sa gauche, alors que la bande  $S_0 \Rightarrow S_2$  du Bodipy fait son apparition vers 375 nm. L'évolution du rapport  $\frac{I(530\text{nm})}{I_0}$  au cours de l'ajout illustre bien qu'à partir de 1 x CMC, la désagrégation des fluorophores s'opère et s'accompagne d'une augmentation graduelle de la fluorescence, donc de l'intensité des spectres d'excitation.



**Figure 134** Spectres d'excitation des billes  $4_{90}$  (à gauche) et évolution des rapports  $\frac{I(530)}{I_0}$  en jaune et  $\frac{I(698)}{I_0}$  en vert, en fonction de la quantité de TX-100. Emission collectée à 732 nm

Dans le cas des AzaBodipy, le signal est beaucoup plus bruité du fait que nous avons conservé les mêmes tailles de fente pour exécuter nos mesures, alors que la proportion en AzaBodipy est faible (10 %). A première vue, les constatations précédentes peuvent être faites de nouveau : la fluorescence étant restaurée, les intensités des bandes sur le spectre

d'excitation sont augmentées. Toutefois, on note que les rapports d'intensité pour les deux espèces sont quasi invariants lors de l'ajout. En particulier, nous avons mesuré l'évolution de  $\frac{I_{(698\text{ nm})}}{I_{(530\text{ nm})}}$  relatif à l'efficacité du transfert d'énergie. En effet,  $I_{(698\text{ nm})}$  livre une information quant à la capacité de l'azaBodipy à luminescer lorsqu'il est excité **directement** dans sa bande principale, alors que  $I_{(530\text{ nm})}$  renseigne sur la capacité de l'azaBodipy à fluorescer par excitation **indirecte**, au moyen du transfert d'énergie (Figure 135).

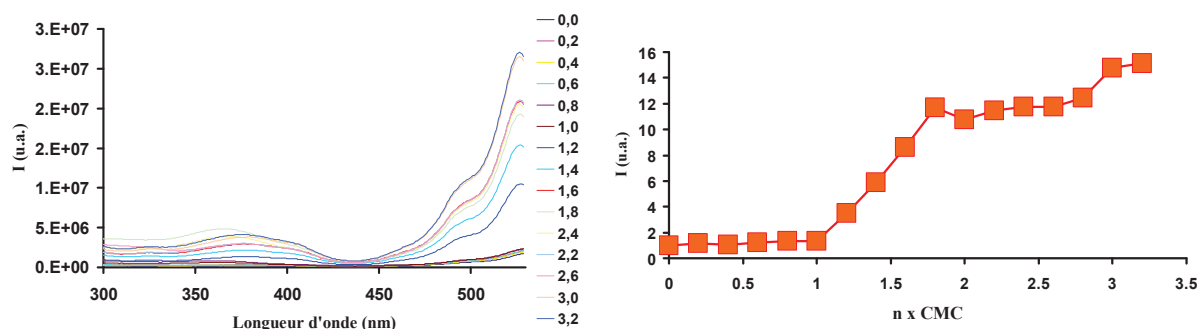


**Figure 135** Représentation de l'évolution du rapport  $\frac{I_{(698\text{ nm})}}{I_{(530\text{ nm})}}$  avec la quantité de TX-100 dans les billes **4<sub>90</sub>**

Le rapport varie faiblement au cours de l'ajout. Il démarre à 0 x CMC à  $\sim 0,7$ , pour atteindre finalement, à 3,2 x CMC, la valeur de 1,2. L'efficacité du transfert d'énergie varie donc peu au cours de l'ajout.

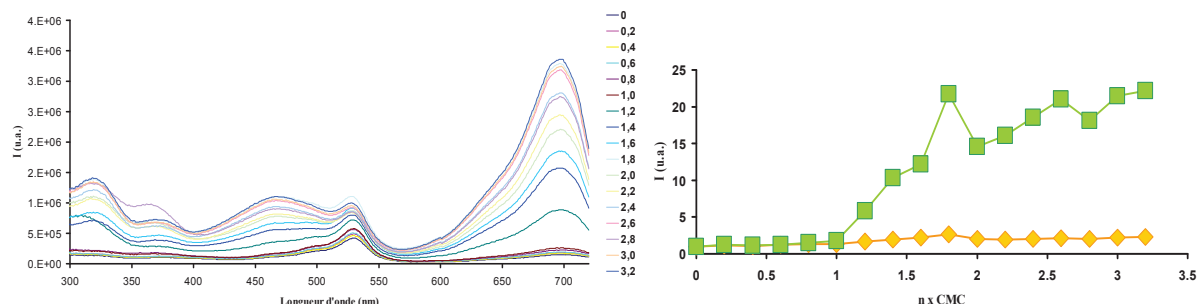
#### 4.6.3. Spectres d'excitation de fluorescence des billes **4<sub>50</sub>**.

Nous avons procédé de manière similaire pour étudier le transfert d'énergie dans les billes **4<sub>50</sub>**. Nous avons représenté l'évolution des spectres d'excitation des Bodipy et azaBodipy (Figure 136 et Figure 137).



**Figure 136** Spectres d'excitation du Bodipy (à gauche) et évolution du rapport  $\frac{I(530nm)}{I_0}$  en fonction de l'ajout de surfactant. Emission collectée à 540 nm

La désagrégation des fluorophores provoque une augmentation de l'intensité des bandes sur le spectre d'excitation. Les différentes caractéristiques usuelles des Bodipy sont retrouvées comme dans le cas précédent (bande  $S_0 \Rightarrow S_1$  située à 530 nm, avec son épaulement et  $S_0 \Rightarrow S_2$  positionnée vers 375 nm). L'intensité finale vaut à proximativement 16 fois sa valeur initiale, ce qui est similaire à ce que nous avons observé en émission en excitant à 385 nm (cf précédemment).



**Figure 137** Spectres d'excitation des billes 4<sub>50</sub> (à gauche) et évolution des rapports  $\frac{I(530)}{I_0}$  en jaune et

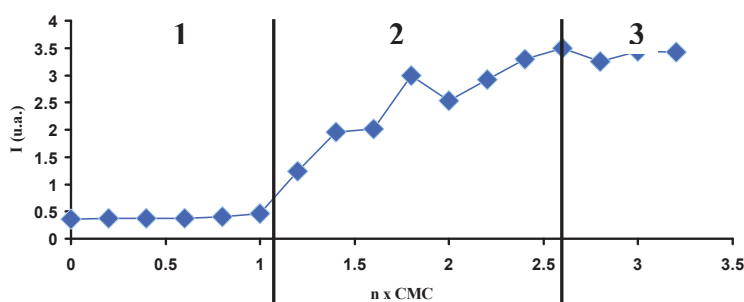
$\frac{I(698)}{I_0}$  en vert, en fonction de la quantité de TX-100. Emission collectée à 732 nm.

Les spectres d'excitation des AzaBodipy voient croître, avec l'augmentation du taux de surfactant, les bandes caractéristiques de l'azaBodipy (bandes  $S_0 \Rightarrow S_1$  située à 698 nm et  $S_0 \Rightarrow S_2$  positionnée vers 470 nm). On observe également l'apparition de la bande  $S_0 \Rightarrow S_1$  du Bodipy à 530 nm.

Il est intéressant de noter qu'à 0 x CMC, le spectre d'excitation de l'azaBodipy correspond à celui du Bodipy. Ceci suggère qu'au départ, l'azaBodipy émet principalement grâce au transfert d'énergie. L'évolution des rapports illustre l'augmentation de l'intensité à 732 nm à

partir de 1 x CMC (formation des micelles). L'intensité finale atteint 20 fois sa valeur initiale, ce qui contraste avec les résultats d'émission en excitant à 385 nm. Inversement, ces résultats confirment ce que nous avons observé en émission pour une excitation à 660 nm. Il faut remarquer que parallèlement l'intensité du spectre d'excitation de la partie Bodipy à 530 nm est peu modifiée.

Pour apprécier l'efficacité du transfert au cours de l'ajout, nous avons tracé l'évolution du rapport  $\frac{I_{(698\text{ nm})}}{I_{(530\text{ nm})}}$  en fonction de la quantité de tensioactifs (Figure 138).



**Figure 138** Représentation de l'évolution du rapport  $\frac{I_{(698\text{ nm})}}{I_{(530\text{ nm})}}$  avec la quantité de TX-100 dans les billes **4<sub>50</sub>**

Le comportement des fluorophores peut se décomposer en trois régimes.

Jusqu'à 1 x CMC, le rapport est constant et inférieur à 1, ce qui suggère que la fluorescence par excitation directe est moins performante que par transfert d'énergie jusqu'à la formation des premières micelles (régime 1). Puis après 1 x CMC, le rapport augmente, dépasse rapidement 1 puis atteint la valeur finale d'environ 3,0 (régime 2). Enfin, le rapport se stabilise autour de 3,5 (régime 3). Cette évolution implique que l'efficacité de transfert, traduite par le rapport  $\frac{I_{(698\text{ nm})}}{I_{(530\text{ nm})}}$ , est modifiée au cours de l'ajout et que la fluorescence par excitation directe de l'azaBodipy devient plus efficace (à partir de 1 x CMC) puis prépondérante (à 3,2 x CMC).

Pour résumer, nous avons sélectivement excité les chromophores Bodipy des billes **4<sub>90</sub>** et **4<sub>50</sub>**, à 385 nm. Deux fluorescences ont été enregistrées l'une imputable aux Bodipy et l'autre aux azaBodipy, du fait d'un transfert d'énergie, autorisé par le recouvrement spectral entre l'émission du Bodipy et l'absorption des unités azaBodipy. Ce transfert a été caractérisé par le

tracé de l'évolution du rapport  $\frac{I_{(698\text{ nm})}}{I_{(530\text{ nm})}}$  sur les spectres d'excitation qui reflète l'efficacité relative du transfert. Dans le cas des billes **4<sub>90</sub>** ce dernier n'est pas grandement modifié lors de l'ajout de surfactant. L'AzaBodipy fluoresce aussi bien par excitation directe que par excitation du Bodipy, puis par transfert avec ou sans surfactant.

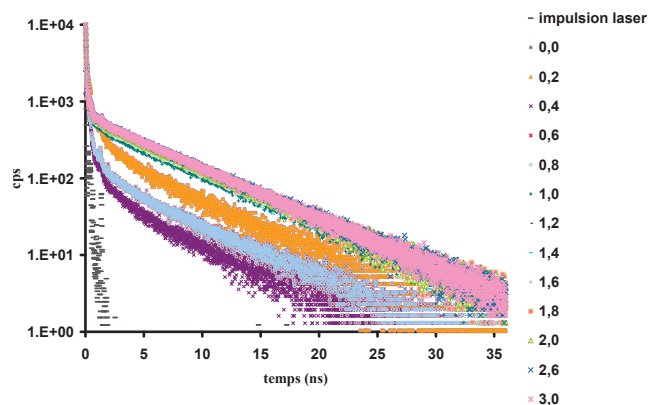
Concernant les billes **4<sub>50</sub>**, le rapport  $\frac{I_{(698\text{ nm})}}{I_{(530\text{ nm})}}$ , qui traduit l'efficacité de l'AzaBodipy à émettre soit par excitation directe, soit par transfert d'énergie, est inférieur à 1 au départ puis augmente pour atteindre 3,5. Ceci traduit le fait que l'azaBodipy semble mieux fluorescer par excitation directe dans sa bande, que par excitation indirecte, après désagrégation micellaire. Lorsque les fluorophores sont désagrégés, ils ont tendance à s'éloigner les uns des autres ; on peut ainsi imaginer que l'éloignement provoque une diminution de l'efficacité de transfert d'énergie entre Bodipy et AzaBodipy et favorise simultanément la restauration de la fluorescence de l'AzaBodipy lorsque celui-ci est directement excité.

## ***5. Résultats de spectroscopie résolue en temps.***

De manière à pleinement caractériser les systèmes de billes nous avons procédé à des mesures de déclins de fluorescence sur les billes **4<sub>100</sub>** et **4<sub>50</sub>**.

### **5.1. Cas de **4<sub>100</sub>**.**

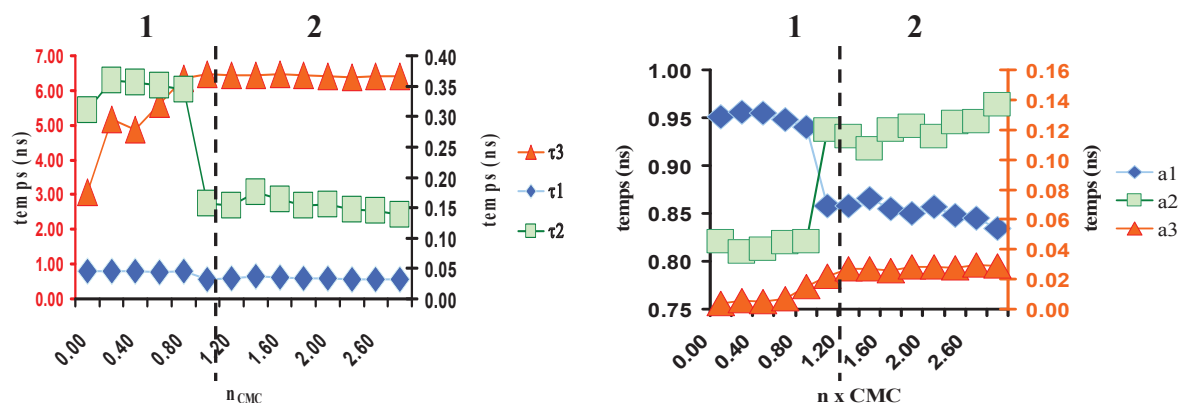
Comme nous l'avons vu précédemment et contrairement au cas {**4<sub>100</sub>** + TX-100}, le maximum d'intensité de fluorescence pour {**4<sub>100</sub>** + SDS} est atteint après 1 x CMC, et ne varie plus à plus haute quantité de surfactant. Le système paraissant plus simple, nous avons employé le SDS comme surfactant lors de la prise de mesure des durées de vie des billes **4<sub>100</sub>**. Les déclins de fluorescence fonction de la quantité de SDS ajoutée sont regroupés Figure 139.



**Figure 139** Déclins de fluorescence des billes  $4_{100}$  (surfactant SDS, excitation à 495 nm)

Tous les profils enregistrés présentent l'allure de systèmes multiexponentiels. L'évolution globale se divise en deux régimes. Entre 0 x CMC et 1 x CMC (régime 1), les déclins sont grandement modifiés. Une contribution longue du déclin semble en effet prendre une part de plus en plus importante dans le signal de durée de vie global. Puis entre 1 x CMC et 3 x CMC (régime 2), les déclins ne sont alors plus modifiés.

La déconvolution des déclins en utilisant un modèle triexponentiel a permis d'extraire les valeurs des trois durées de vie associées : une durée de vie courte  $\tau_1$  (bleue), une durée de vie intermédiaire  $\tau_2$  (courbe verte) et une durée de vie longue  $\tau_3$  (courbe rouge), ainsi que leurs poids respectifs (Figure 140).



**Figure 140** Représentation de l'évolution des durées de vie (gauche) et de leurs poids normalisés (droite) en fonction de la quantité de SDS

Alors que  $\tau_1$  demeure inférieure à 0,05 ns et présente le poids le plus important, la durée de vie  $\tau_2$  diminue de 0,35 ns à 0,15 ns après 1 x CMC.

$\tau_3$  présente des variations importantes. Elle démarre à 3 ns pour se stabiliser à partir de la CMC autour de 6 ns (fin du régime 1). Une telle valeur n'est pas sans rappeler celle des Bodipy en solution. Cependant,  $\tau_3$  correspond au plus faible coefficient (3 %), ce qui tendrait

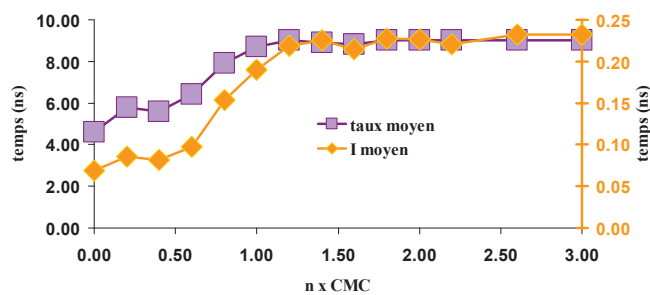
à démontrer que peu de fluorophores Bodipy peuvent retrouver les caractéristiques usuelles de leur fluorescence, malgré l'ajout de quantités supplémentaires de SDS.

Pour décrire de manière plus globale le comportement des billes  $4_{100}$  nous avons également rapporté Figure 141, l'évolution de la durée de vie moyenne calculée comme suit :

$$\tau_{moy} = \frac{\int t \times F(t)}{\int F(t)}$$

où  $F(t)$  est l'intensité de fluorescence émise et peut être accessible en mesurant l'air sous la courbe du déclin. L'intensité de la durée de vie moyenne est calculée comme suit :

$$I_{moy} = \frac{\alpha_1 \tau_1 + \alpha_2 \tau_2 + \alpha_3 \tau_3}{\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3}$$



**Figure 141** Représentation graphique de l'évolution de la durée de vie moyenne et de l'intensité de la durée de vie moyenne à rapporter à l'échelle de droite

La première accorde beaucoup de poids à la durée de vie la plus longue, alors que la seconde correspond à la moyenne arithmétique des durées de vie.

Après la valeur de 1 x CMC, la durée de vie moyenne (courbe violette) atteint un palier autour de 6 ns (à l'image de  $\tau_3$ ) pour ne plus être modifiée, par l'ajout supplémentaire de SDS. A l'inverse,  $I_{moy}$  reste très faible durant l'ajout ( $< 1$ ).

De l'ensemble de ces résultats, nous pouvons en conclure que, d'une part, nous avons retrouvé le comportement sous deux régimes distincts des billes  $4_{100}$  et que, d'autre part, le système fait apparaître une durée de vie comparable à celle d'un Bodipy en solution, mais qui demeure très minoritaire au sein du système triexponentiel. Par conséquent, les billes sont très largement éteintes par des phénomènes d'annihilation encore incompris.

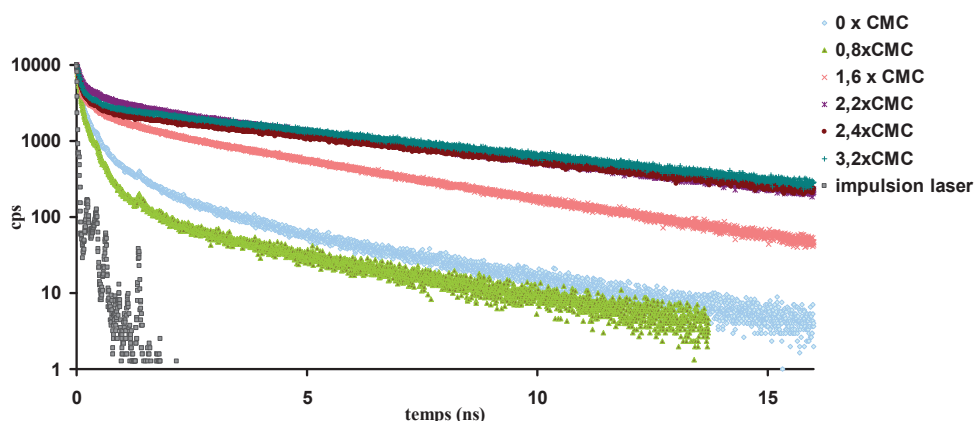
La nature exacte des espèces émissives associées aux durées de vie  $\tau_1$  et  $\tau_2$  doit encore être déterminée.

## 5.2. Cas des billes 4<sub>50</sub>.

Nous avons effectué les mesures des déclin de fluorescence des Bodipy et des AzaBodipy greffés en surface des billes 4<sub>50</sub>, en fonction de l'ajout de TX-100 comme surfactant. Dans chaque cas, seule la longueur d'onde de détection a été modifiée. L'excitation a été effectuée à 495 nm, zone pour laquelle deux émissions étaient détectables à 540 nm et 725 nm.

### 5.2.1. Déclins de fluorescence des Bodipy.

La Figure 142 expose les profils des déclin de fluorescence enregistrés à 540 nm.

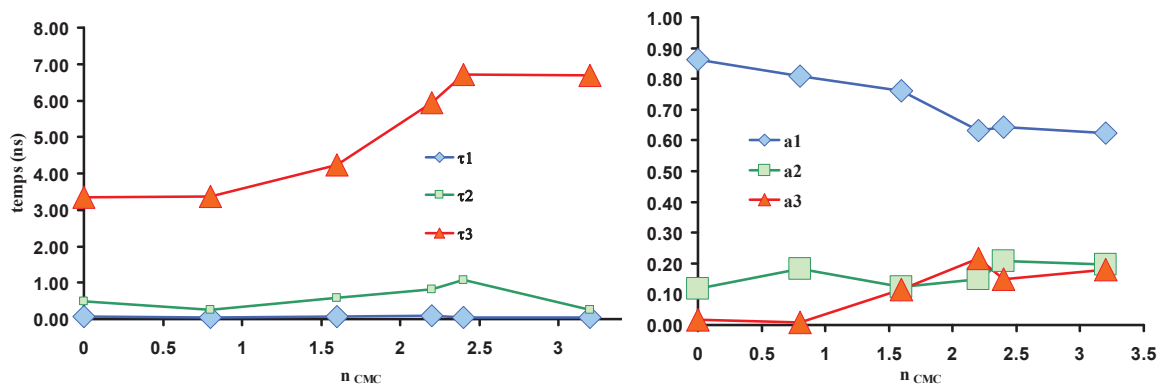


**Figure 142** Déclins de fluorescence associés aux fluorophores Bodipy dans les billes 4<sub>50</sub>. Excitation fixée à 495 nm et émission collectée à 540 nm

Les profils sont comparables à ceux observés précédemment. Les systèmes demeurent systématiquement multiexponentiels, même si une tendance vers une composante longue de plus en plus importante se dessine, à fort taux de surfactant.

L'ajustement par une fonction tri-exponentielle des déclin nous a permis d'aboutir, de même que précédemment, aux tracés des évolutions de 3 durées de vie (et de leurs poids respectifs) en fonction du taux de TX-100 (Figure 143).





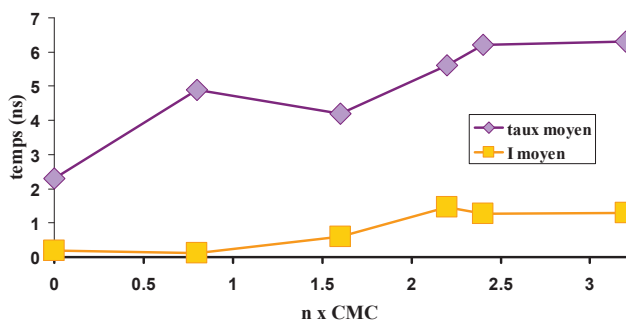
**Figure 143** Représentation graphique de l'évolution des durées de vie (gauche) et de leurs poids normalisés (droite) en fonction de l'ajout de TX-100

La durée de vie  $\tau_1$  constitue la plus faible de la série et ne change pas lors de l'ajout (0,05 ns). La seconde durée de vie  $\tau_2$  change peu lors de l'ajout et stagne autour de 1 ns.

$\tau_3$  subit des variations très importantes entre 0 x CMC et 2 x CMC, pour enfin se stabiliser après 2 x CMC vers 7 ns. A nouveau, cette durée de vie se rapproche de celle d'un Bodipy en solution mais elle demeure associée au coefficient le plus faible (0,2).

Les trois populations associées montrent une évolution légèrement différente du cas précédent.  $a_1$  associé à la durée de vie la plus courte demeure majoritaire, ce qui signifie qu'une majorité de fluorophores se désactive très rapidement. Les deux autres coefficients nettement inférieurs, tendent à s'égaliser, après 1,5 x CMC, et atteignent la valeur d'environ 0,2. Ceci contraste avec le cas des billes  $4_{100}$  où  $a_3$  avoisinait 0,02. Donc, dans ce cas, 10 fois plus de fluorophores luminescent de façon usuelle, après 1,5 x CMC.

La durée de vie moyenne se rapproche de la valeur de  $\tau_3$  alors que  $I_{moy}$  se stabilise autour de 1 ns (Figure 144) au lieu de 0,25 pour le cas des billes  $4_{100}$ . Les Bodipy des billes  $4_{50}$  répondent donc, en moyenne, mieux au phénomène de désagrégation.

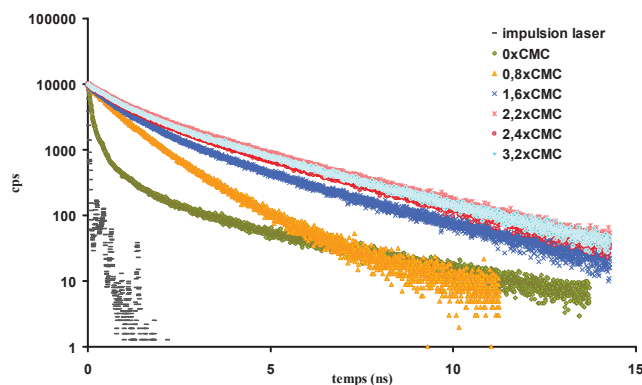


**Figure 144** Représentation de la durée de vie moyenne (violet) et de l'intensité de la durée de vie moyenne (jaune) en fonction de la quantité de surfactant ajoutée

Les coefficients pondérateurs associés aux durées de vie indiquent que la population caractérisée par une durée de vie longue demeure la plus minoritaire au long de l'ajout. Le système est par conséquent faiblement rallumé par la désagrégation.

### 5.2.2. Déclins de fluorescence des AzaBodipy. Emission collectée à 725 nm.

Simultanément, nous avons enregistré les déclins de fluorescence des AzaBodipy (Figure 145).

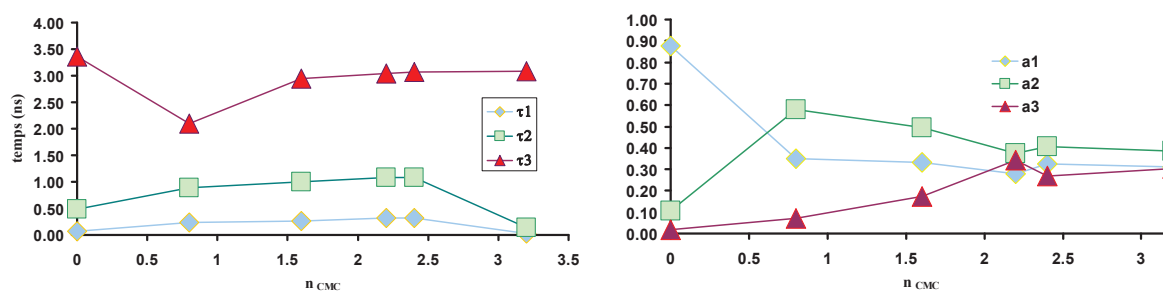


**Figure 145** Représentation des déclins de fluorescence. Excitation fixée à 495 nm. Emission collectée à 725 nm

Les déclins ont été analysés au moyen d'un modèle multi-exponentiel. Une première tentative de déconvolution en une somme de deux exponentielles n'a pas donné de résultats satisfaisants. L'ajout d'une troisième exponentielle a permis de mieux ajuster les courbes de déclin.

A 0 x CMC, le système est fortement éteint mais une composante longue de faible poids apparaît en fin de déclin. L'ajout de tensioactifs jusqu'à atteindre les 3,2 x CMC aboutit à des déclins qui ne varient plus et dont la composante longue est comparable aux deux autres. Ceci contraste avec le comportement des Bodipy.

De même que précédemment, nous avons tracé l'évolution des trois durées de vie (et de leurs poids respectifs) fonction de l'ajout de TX-100 (Figure 146).



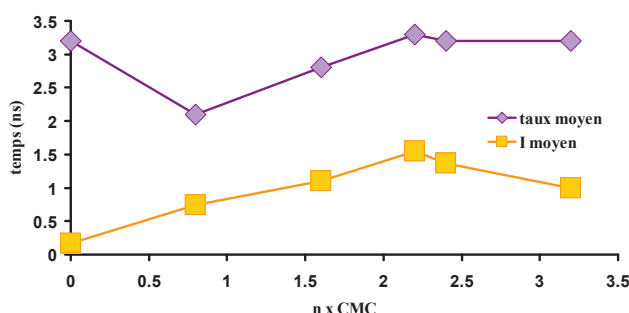
**Figure 146** Représentation graphique des durées de vie (gauche) et de leurs poids respectifs (droite) en fonction de l'ajout de tensioactif TX-100. Excitation fixée à 495 nm. Emission collectée à 725 nm

Les deux premières durées de vie,  $\tau_1$  (bleu) et  $\tau_2$  (vert) sont quasi invariantes jusqu'à l'ajout de 2,5 x CMC. Lorsqu'une quantité supplémentaire de tensioactifs est ajoutée,  $\tau_1$  et  $\tau_2$  diminuent (<0,5 ns).

La durée de vie  $\tau_3$  est longue (rouge) et n'est quasiment pas modifiée au cours de l'ajout. Elle oscille entre 3,5 ns et 3 ns. Le poids qui lui est associé augmente avec l'ajout de TX-100 pour atteindre la valeur de 0,35. Cette durée de vie rappelle celle des AzaBodipy libres en solution et suggère que cette population correspond à celle des fluorophores désagrégés.

Du point de vue de l'évolution des poids de chaque durée de vie, il est intéressant de noter que tous convergent vers une même valeur finale d'environ 0,3 qui est atteinte dès 2 x CMC. Ainsi, nous avons constaté que l'effet de la désagrégation par ajout de TX-100 sur les fluorophores azaBodipy était plus efficace que dans le cas des Bodipy.

En termes de durée de vie moyenne et d'intensité de la durée de vie moyenne (Figure 147), on constate que la durée de vie moyenne tend vers la valeur de 3 ns. Ceci suggère que globalement, les fluorophores AzaBodipy répondent mieux au phénomène de désagrégation.



**Figure 147** Représentation graphique de la durée de vie moyenne et de l'intensité de la durée de vie moyenne lors de l'ajout

Pour résumer, nous avons enregistré les déclins de fluorescence associés aux deux fluorophores, sur deux types de billes. Dans tous les cas de figure, un modèle tri-exponentiel nous a permis d'ajuster les déclins. Dans le cas du Bodipy, plus la désagrégation joue son rôle et plus une composante longue du déclin se dégage : 6,5 ns dans  $4_{100}$  et 7,0 ns dans  $4_{50}$ . Le coefficient pondérateur qui lui est associé est cependant très faible et reste minoritaire durant l'ajout de surfactant, ce qui confirme que le Bodipy est globalement éteint.

Dans le cas de l'azaBodipy, nous avons constaté un comportement différent des propriétés d'émission en présence de TX-100. Une composante longue du déclin, qui rappelle la durée

de vie du fluorophore en solution, est quasi invariante au long de l'ajout ( $\sim 3,5$  ns). Le poids associé à cette composante augmente significativement avec la proportion de tensioactifs.

Concernant le processus de transfert d'énergie entre le Bodipy et l'azaBodipy, il nous est impossible de conclure quant à sa nature et ses caractéristiques (efficacité et cinétique de transfert) car aucun temps de montée n'a été observé sur les divers déclinés de fluorescence des AzaBodipy.

## 6. Conclusion générale.

Nous avons greffé avec succès deux types de fluorophores à la surface de billes commerciales, de 200 nm de diamètre, par lien covalent (liaison peptidique). Trois billes contenant des proportions d'azaBodipy et de Bodipy variables ont été étudiées en spectroscopie par des méthodes stationnaires et résolues en temps. L'intensité de fluorescence, quel que soit le fluorophore, est augmentée par ajout de tensioactifs (SDS ou TX-100). Nous avons vérifié qu'en absence comme en présence de surfactant, il n'y avait pas formation d'agrégats, ce qui suggère, d'une part, qu'après la CMC du tensioactif une bille s'entoure d'une couche de surfactant, et d'autre part, la formation de cette couche autour de la nanoparticule provoque donc la désagrégation des fluorophores greffés en surface, se manifestant par une augmentation du signal de fluorescence.

Dans le cas des billes **4<sub>100</sub>** les propriétés stationnaires des Bodipy sont fortement influencées par la nature du tensioactif. Lorsque le TX-100 est utilisé, la valeur de 1 x CMC marque une augmentation de l'intensité fluorescence nette jusqu'à une valeur plafond. A partir de 2 x CMC, le comportement des Bodipy est plus erratique et difficilement rationalisable.

Dans le cas du SDS, la CMC marque à nouveau une augmentation nette de l'intensité émise, puis après 2 x CMC, un plafond est atteint et l'intensité ne varie plus.

Dans le cas des billes mixtes, alors que pour **4<sub>90</sub>** l'intensité de fluorescence de l'azaBodipy est quasi invariante au cours de l'addition de TX-100, dans le cas des billes **4<sub>50</sub>** ce fluorophore présente un comportement similaire à celui du Bodipy. D'un point de vue pratique, les billes **4<sub>90</sub>** présentent un système bi-chromophorique dont un seul fluorophore, le Bodipy, voit son intensité varier en fonction de la nature de l'environnement. De telles caractéristiques sont recherchées dans le cadre de systèmes ratiométriques.

Du point de vue des mesures résolues en temps, des modèles tri-exponentiels ont été employés pour ajuster les courbes de déclin. Il apparaît une composante longue (~ 7 ns) sur les déclins, dans le cas des Bodipy, en surface des billes **4<sub>50</sub>** et **4<sub>100</sub>**, avec l'ajout de tensioactifs. Ces valeurs rappellent celles de durées de vie des Bodipy en solution. Cependant, le poids associé à ces durées de vie demeure minoritaire, ce qui suggère que la population de fluorophores émettant de façon « usuelle » est relativement faible même après ajout.

Dans le cas des azaBodipy, le système semble répondre plus favorablement à la désagrégation puisque dès le départ, une composante longue est observée (~3,5 ns) et demeure invariante au

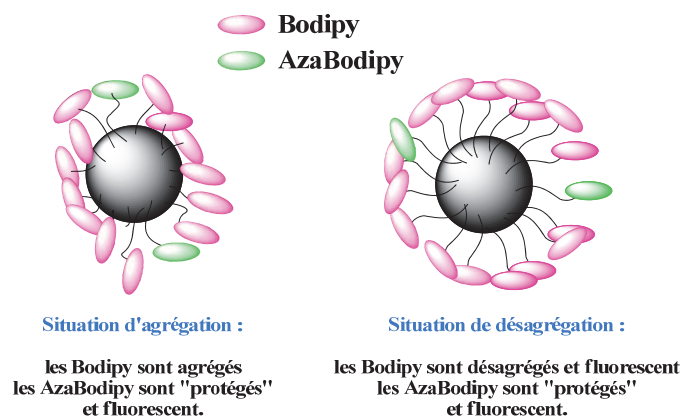
cours de l'ajout de TX-100. Le poids associé augmente avec la quantité de tensioactifs, ce qui suggère que la désagrégation s'opère plus efficacement sur l'azaBodipy que sur le Bodipy, lorsque le tensioactif est le TX-100, ce qui est également observé en spectroscopie stationnaire puisque l'intensité de fluorescence du fluorophore s'accroît brutalement après la CMC (billes 4<sub>50</sub>).

Nous avons également prouvé qu'un transfert d'énergie du Bodipy vers l'azaBodipy avait lieu, même si le recouvrement spectral était jugé faible. En excitant à 385 nm, longueur d'onde d'excitation sélective du Bodipy, nous avons constaté que l'azaBodipy fluoresçait. Dans le but d'apprécier l'évolution du transfert au cours de l'ajout, nous avons calculé et tracé l'évolution du rapport des intensités traduisant la capacité de l'azaBodipy à émettre soit par excitation directe dans sa bande à 698 nm, soit par excitation indirecte à travers le transfert. En fonction de la composition des billes, les évolutions diffèrent. Dans le cas de 4<sub>90</sub>, le rapport croît très légèrement avec la quantité de surfactant. Ceci suggère que le taux de transfert varie peu tout au long de la désagrégation.

A l'inverse, dans le cas 4<sub>50</sub>, le rapport subit d'importantes perturbations. Au départ, il est en accord avec le fait que l'azaBodipy émet plus s'il est excité par transfert d'énergie, plutôt que par excitation dans sa bande à 698 nm. Dès la formation des premières micelles sa valeur change pour atteindre un plateau à 2 x CMC. Dès lors, l'azaBodipy désagrégé, émet plus lorsqu'il est excité par excitation directe que par transfert d'énergie. Nous avons également tenté d'apporter des précisions quant à la cinétique et l'efficacité du transfert, mais aucun temps de montée n'a été observé lors de la mesure des déclin de fluorescence des unités azaBodipy des billes 4<sub>50</sub>.

Ces résultats expérimentaux permettent de proposer une hypothèse sur la répartition des fluorophores à la surface, dans le cas de chacune des billes mixtes.

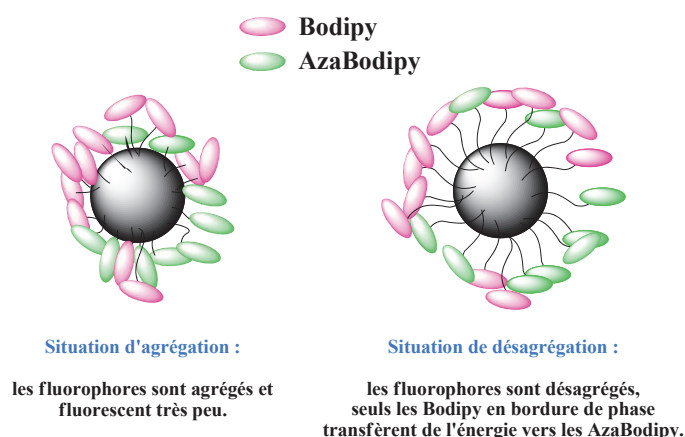
Pour les billes 4<sub>90</sub>, on peut conclure du fait que les AzaBodipy soient peu sensibles à l'effet de désagrégation micellaire, que ces fluorophores sont dispersés à la surface, au sein d'ensembles riches en Bodipy. Ces derniers les « protègeraient » de l'agrégation provoquée par l'eau environnante et également de la désagrégation.



**Figure 148** Schéma de principe expliquant la répartition des fluorophores à la surface des billes, pour les billes mixtes  $4_{90}$

Dans le cas des billes  $4_{50}$ , les proportions en fluorophores étant équivalentes, il est légitime de penser que deux répartitions de surface peuvent avoir lieu :

- une pour laquelle les fluorophores sont également répartis
- une seconde pour laquelle les fluorophores forment par endroit des zones plus riches en fluorophore particulier (nous l'appellerons zone à « ségrégation de phase »). Néanmoins, il nous faut éliminer la première hypothèse car, s'il y avait une répartition homogène des chromophores, la désagrégation micellaire devrait entraîner une augmentation de la fluorescence de chacun des composés, accompagnée d'un transfert d'énergie invariant au cours de l'ajout puisque les Bodipy émettent de manière plus intense. Or, ce n'est pas ce que nous avons constaté. Il semblerait alors que les résultats expérimentaux décrivent un système à « ségrégation de phase » où des zones riches en Bodipy et AzaBodipy se forment.



**Figure 149** Schéma de principe expliquant la répartition des fluorophores à la surface des billes, pour les billes mixtes  $4_{50}$

L'évolution de l'efficacité de transfert peut donc être interprétée comme suit : au départ, les fluorophores agrégés n'émettent que très peu, les Azabodipy fluorescent essentiellement grâce au transfert d'énergie. Après désagrégation, les fluorophores situés au sein de leur phase peuvent fluorescer plus intensément. Ceci est suggéré par le fait que les AzaBodipy, après dépassement de la CMC, fluorescent plus efficacement par excitation directe dans leur bande à 660 nm. En bordure de phase, les Bodipy continuent à transférer de l'énergie vers les AzaBodipy voisins, ce qui explique que le transfert ne soit pas modifié au cours de l'ajout.



## Partie 3 : Le contrôle de la fluorescence par la chélation d'anions.

La troisième partie de ce chapitre explore la possibilité d'activer ou de désactiver la fluorescence par la complexation d'ions, au moyen de sites spécifiques. L'idée de départ de notre réflexion s'inspire des travaux effectués au laboratoire en matière de synthèse et d'études de fluoroionophores.<sup>15</sup> Néanmoins, nous nous sommes particulièrement intéressés aux systèmes chélateurs d'anions.

### 1. Choix du chélateur.

L'un des groupes de recherches actif en matière dans la mise au point de chélateur d'anions est celui dirigé par *Sessler*. Ses travaux exploitent la capacité des structures polypyrroles à capter les anions de nature variée.<sup>16</sup> Ainsi, les dipyranes, structures voisines de celles du Bodipy et les calix-pyrroles, offrent la possibilité de complexer des anions avec de bonnes constantes d'association.

Les dipyranes sont issus de synthèses très similaires à celles des Bodipy. Il s'agit de l'addition de deux équivalents de pyrroles sur une cétone, catalysée par l'acide trifluoroacétique (Figure 150).

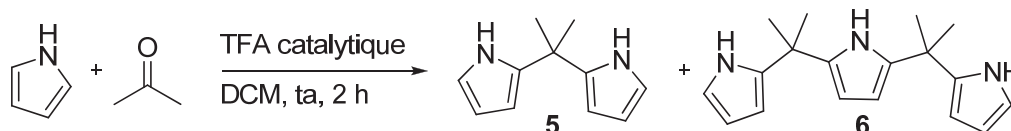


Figure 150 Conditions opératoires de synthèse du dipyrane et du tripyrane

La formation du dipyrane **5** s'accompagne de celle du tripyrane **6**, qui peut également servir d'agent de chélation pour des anions plus gros. L'avantage de tels systèmes réside dans le fait que les positions  $\alpha$  des pyrroles vacantes aux extrémités peuvent encore être fonctionnalisées (formylation par exemple).<sup>17</sup>

<sup>15</sup> Leray, I.; Valeur, B. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 3525.

<sup>16</sup> Bucher, C.; Zimmerman, R. S.; Lynch, V.; Král, V.; Sessler, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2099.

<sup>17</sup> Sessler, J. L.; Roznyatovskiy, V.; Pantos, G. D.; Borisova, N. E.; Reshetova, M. D.; Lynch, V. M.; Khrustalev, V. N.; Ustynyuk, Y. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5277.

D'autres systèmes à base de multiples pyrroles directement reliés entre eux par une liaison C-C ont également attiré notre attention. *Kita et coll.*<sup>18</sup> ont en effet contrôlé la dimérisation du pyrrole, par voie radicalaire, en employant un dérivé d'iode hypervalent, le PIFA. Or, *Sessler et coll.*<sup>19</sup> ont démontré que ce type de système (2,2'-bipyrrole) jouait le rôle de chélatant, dont la constante d'association était modulée par la délocalisation électronique entre les pyrroles.

Forts de ces résultats, nous avons décidé d'utiliser en **première approche**, ces deux types de complexant dans le but d'y intégrer des Bodipy.

## 2. Synthèses et études spectroscopiques de systèmes dipyrane - Bodipy.

Nous avons souhaité obtenir des Bodipy possédant en position *méso* des fonctions pyrroles ; il a fallu pour cela réaliser la synthèse « usuelle » de Bodipy en utilisant des pyrroles formylés. Deux synthèses ont été effectuées, la première a utilisé le diformyl dipyrane comme synthon (synthèse convergente du Bodipy) alors que dans la deuxième voie de synthèse nous avons tenté de dimériser un Bodipy comprenant une unité pyrrole en *méso* (post fonctionnalisation du Bodipy).

### 2.1. Synthèse.

Nous avons tout d'abord synthétisé le composé **8**, après 3 étapes réactionnelles (Figure 151).

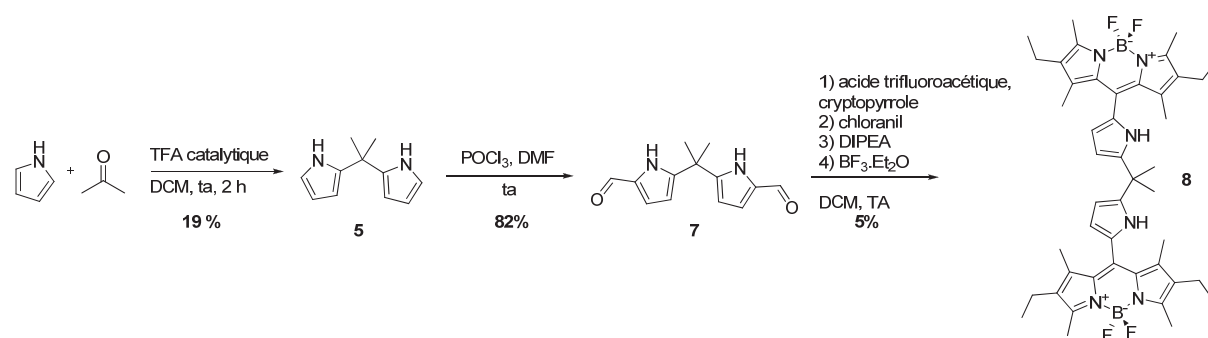


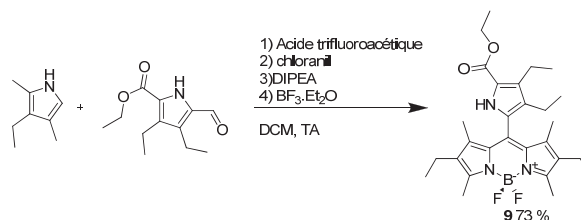
Figure 151 Schéma de synthèse du composé 8

<sup>18</sup> Dohi, T.; Morimoto, K.; Maruyama, A.; Kita, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2007.

<sup>19</sup> Seidel, D.; Lynch, V.; Sessler, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1422.

La synthèse de **5** s'effectue avec un rendement de 19 % et **6** a également été isolé à hauteur de 3 % de rendement. L'étape de formylation de **5** pour obtenir le composé **7** s'est effectuée à l'aide de conditions usuelles de formylation de Vilsmyer-Haack pour obtenir le produit diformylé avec un excellent rendement (82 %). La dernière étape de synthèse des 2 sous unités Bodipy à partir des fonctions aldéhydes a été réalisée dans les conditions usuelles. Le produit recherché n'a pu être isolé qu'avec un rendement de 5 %. En effet, après ajout de l'agent de boration, le milieu réactionnel semble se dégrader (de nombreuses taches selon le suivi CCM). Par ailleurs, l'étape de purification finale tend à indiquer que le produit se dégrade en contact avec la silice.

Nous avons également procédé à la synthèse du Bodipy **9** à partir d'un 2-formylpyrrole pour la synthèse duquel nous nous sommes référés à la littérature (Figure 152).<sup>20,21</sup>



**Figure 152** Synthèse du composé **9**

Le composé **9** a été obtenu avec un rendement global de 73 %. De manière à dimériser ce composé par couplage radicalaire, nous avons tenté de saponifier puis décarboxyler la position  $\alpha$  du pyrrole. Malheureusement toutes nos tentatives ont échoué. Un premier essai a utilisé des conditions douces de saponification des esters éthyliques, en ajoutant du LiOH à une solution de Bodipy **9** dans du THF. Le suivi CCM a montré une dégradation complète du réactif.

Une seconde tentative a consisté à mélanger dans de l'acétonitrile la molécule **9**, avec du TMSCl et du NaI. En effet de tels systèmes réactionnels sont connus pour générer *in situ* un acide de Lewis fort, le TMSI, capable de réaliser une saponification.<sup>22</sup> A nouveau, **9** a été consommé mais dégradé par le milieu.

Par conséquent, les tests réalisés en présence d'anions ne seront effectués qu'avec **8**. La molécule **9** servira de molécule référence.

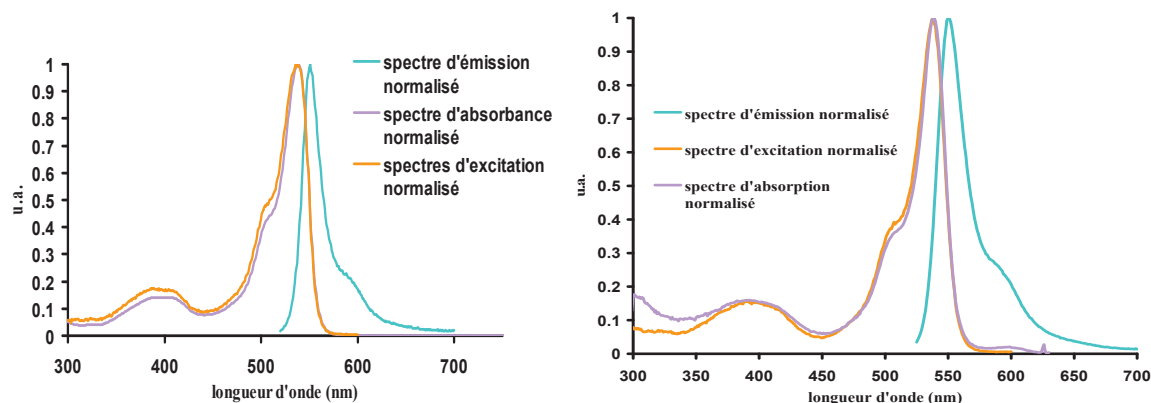
<sup>20</sup> Sessler, J. L. M., A.; Johnson, M. R. *Organic Synthesis* **1998**, Coll. Vol. 9, 242.

<sup>21</sup> Wang, Y.; Yang, Z.-Y.; Chen, Z.-N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 48, 298.

<sup>22</sup> Olah, G. A.; Narang, S. C.; Gupta, B. G. B.; Malhotra, R. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1247.

## 2.2. Etude des propriétés spectroscopiques des composés **8** et **9** en solution.

Les propriétés d'absorption UV-visible et d'émission de fluorescence de **8** et **9** ont été investiguées (Figure 153).



**Figure 153** Superposition des spectres normalisés d'absorption, d'excitation et d'émission de fluorescence pour **8** (gauche), et **9** (droite) en solution dans le DCM

Dans les deux cas les spectres d'absorption et d'émission sont images l'un de l'autre dans un miroir. Les spectres d'excitation et d'absorption se superposent bien également. Les spectres sont classiques de ce type de composé : bandes intenses et étroites. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 16.

**Tableau 16** Résumé des résultats spectroscopiques des composés **8** et **9**

molécule	$\lambda_{\max}^{\text{abs}}$ (nm)	$\epsilon \times 10^{-3}$ (L. mol <sup>-1</sup> . cm <sup>-1</sup> )	$\lambda_{\max}^{\text{em}}$ (nm) <sup>a</sup>	$\Phi_f$	$\tau_f$ (ns)	$\Delta\bar{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )	$k_r$ (10 <sup>8</sup> s <sup>-1</sup> )	$k_{nr}$ (10 <sup>8</sup> s <sup>-1</sup> )
s								
<b>9</b>	538	63	551	0,55	5,5	439	1	0,8
<b>8</b>	539	162	551	0,07	0.85	442	0,01	0,11

Les maxima d'absorption et d'émission des deux composés sont positionnés de manière similaire. Par voie de conséquence, les « Stokes shifts » calculés le sont aussi. **8** présente un coefficient d'extinction molaire plus de deux fois supérieur à celui de **9**. Ceci implique que les deux unités Bodipy dans le dimère **8** sont électroniquement déconnectées. La comparaison des rendements quantiques de fluorescence et des durées de vie de chacun nous renseigne quant aux propriétés de luminescence de **8** et **9**. Là où **9** à l'état excité se désactive essentiellement par fluorescence ( $\Phi_f = 0,55$ ) en 5,5 ns, l'état excité S<sub>1</sub> de **8** subit une désactivation non radiative très efficace ( $\Phi_f = 0,07$ ) et rapide ( $\tau_f < 1$  ns).

### 3. Modélisation orbitalaire de **8**.

La structure électronique de **8** a fait l'objet d'études plus approfondies. La modélisation moléculaire dans le vide par une méthode hybride DFT (B3LYP) utilisant la base de calcul 6-31g donne une géométrie pour laquelle la planéité des noyaux Bodipy est respectée. Les atomes de bore appartiennent également au même plan et adoptent une géométrie tétraédrique. Les angles dièdres formés entre les plans des pyrroles (en *méso*) et des Bodipy avoisinent les 75°.

Les parties pyrroliques du dipyranne semblent préférentiellement être positionnées comme indiqué Figure 154, avec les liaisons NH adoptant des orientations opposées.

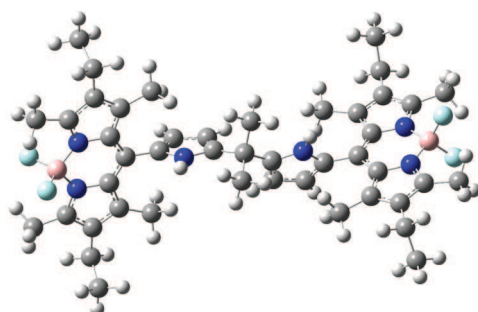


Figure 154 Géométrie de plus basse énergie de **8** déterminée dans le vide

Nous avons procédé également à la construction du diagramme orbitalaire de la molécule **8** (Figure 155).

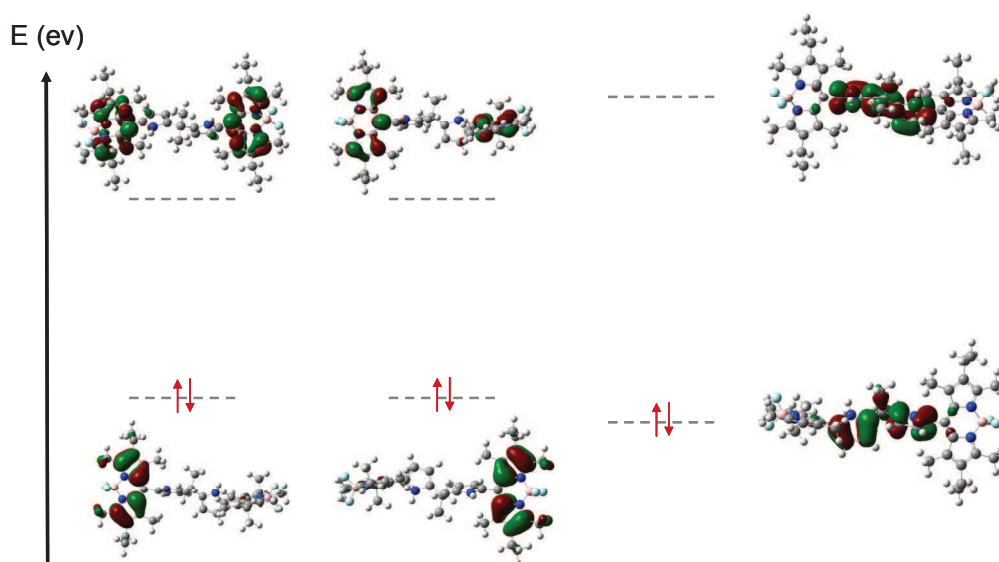


Figure 155 Répartition énergétique et représentation des orbitales moléculaires dans la structure électronique de **8**

A la vue du diagramme, nous pouvons conclure que le calcul a instauré de lui-même une séparation des fluorophores comme deux entités indépendantes.

Par conséquent, 3 sous-systèmes se sont dessinés : deux dégénérés sont centrés sur les Bodipy et l'autre sur le dipyranne. Les  $HO_{\text{Bodipy}}$  et  $BV_{\text{Bodipy}}$  sont divisées en 2 orbitales dégénérées, relatives chacune à un fluorophore.

Les orbitales propres au dipyranne encadrent, en termes d'énergie, celles du Bodipy. Les  $HO_{\text{dipyranne}}$  et  $BV_{\text{dipyranne}}$  ne sont pas dégénérées puisque la structure moléculaire montre un recouvrement partiel des orbitales du dipyranne. La disposition énergétique des orbitales semble donc ne pas permettre la possibilité de transfert électronique photoinduit, capable d'annihiler la fluorescence des Bodipy. D'autres modélisations employant des bases plus étendues (6-311+g(d,p)), ou intégrant des modèles mimant l'effet de solvant (modèle IEFPCM) n'ont pour l'heure pas convergé.

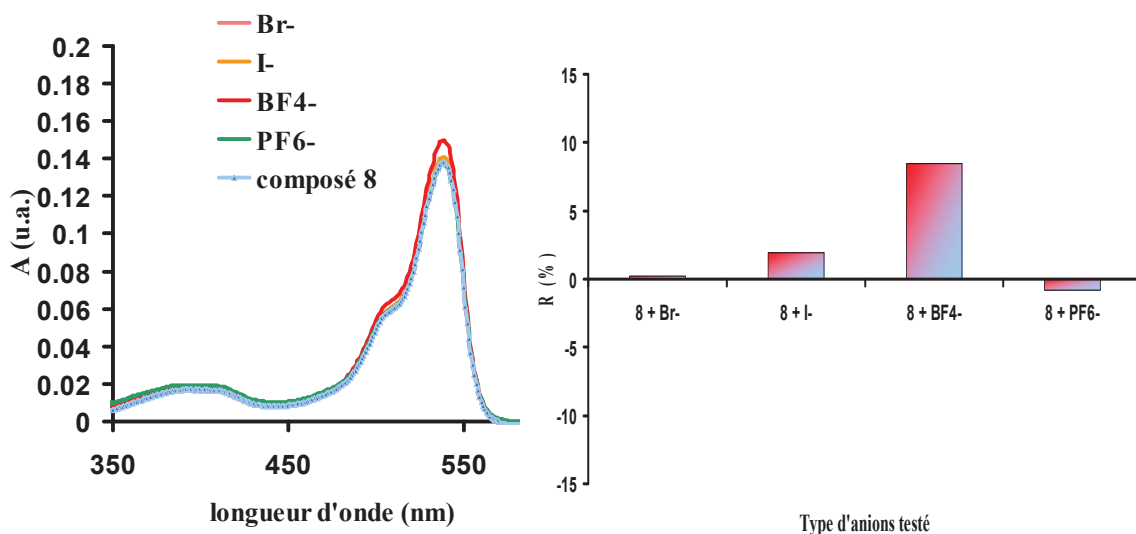
#### **4. Etudes spectroscopiques réalisées en présence d'anions.**

De manière à appréhender la sensibilité de **9** aux anions, nous nous sommes d'abord attelés à enregistrer des spectres d'absorption et d'émission du composé en présence de divers anions ( $\text{Br}^-$ ,  $\text{I}^-$ ,  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{PF}_6^-$ ), dans deux cas de figure : les anions ont été introduits à hauteur de 500 équivalents, puis 5000 équivalents.

La totalité des manipulations a été réalisée à **concentration constante** en agent de chélation **8**. Dans chacun des cas, des solutions dans le DCM de sels d'anions de tétrabutyl ammonium ont été employées.

##### **4.1. En présence de 500 équivalents.**

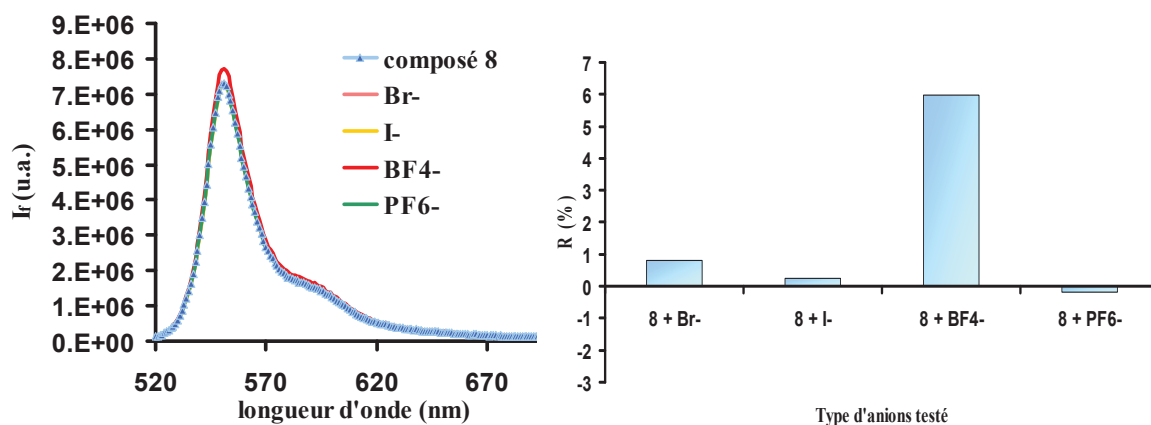
Les spectres d'absorption et d'émission ne montrent que de très faibles variations par rapport à ceux de **8**, seul en solution (Figure 156).



**Figure 156** Spectres d'absorption comparés de **8** en présence d'anions (à gauche). Pourcentage d'écart des absorbances maximales (mesurées à 538 nm) en fonction de l'anion considéré (droite)

Aucun déplacement bathochrome ou hypsochrome n'est observé concernant le maximum d'absorption. Seule la valeur de l'absorption maximale est modifiée. Le capteur semble répondre de manière plus importante en présence d'ions tétrafluoroborate. Nous avons constaté une augmentation de l'absorbance maximale à 538 nm, de près de 10 % mais quel que soit l'anion considéré de très faibles variations ont été observées.

Nous avons suivi une démarche similaire afin d'étudier les propriétés de fluorescence de **8** en présence des mêmes anions (Figure 157).



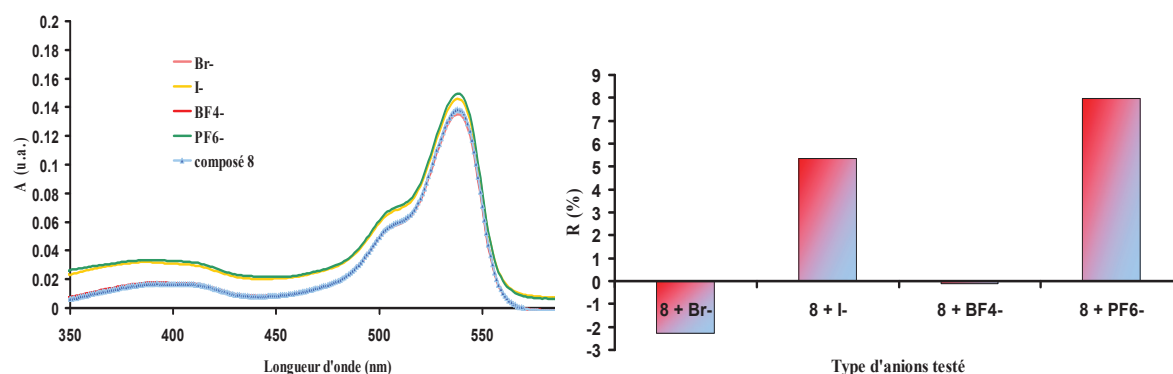
**Figure 157** Spectres d'émission de fluorescence comparés de **8** en présence d'anions (à gauche) excitation fixée à 520 nm. Pourcentage d'écart des valeurs des intensités maximales d'émission (mesurées à 551 nm) en fonction de l'anion considéré (droite)

Les résultats sont assez similaires aux précédents. Aucun déplacement spectral n'est constaté. Les variations des intensités maximales de fluorescence sont faibles quels que soient

les anions étudiés. C'est l'anion tétrafluoroborate qui semble affecter le plus le capteur **8**. En effet, nous avons mesuré une augmentation de 6 % du signal de fluorescence.

#### 4.2. En présence de 5000 équivalents.

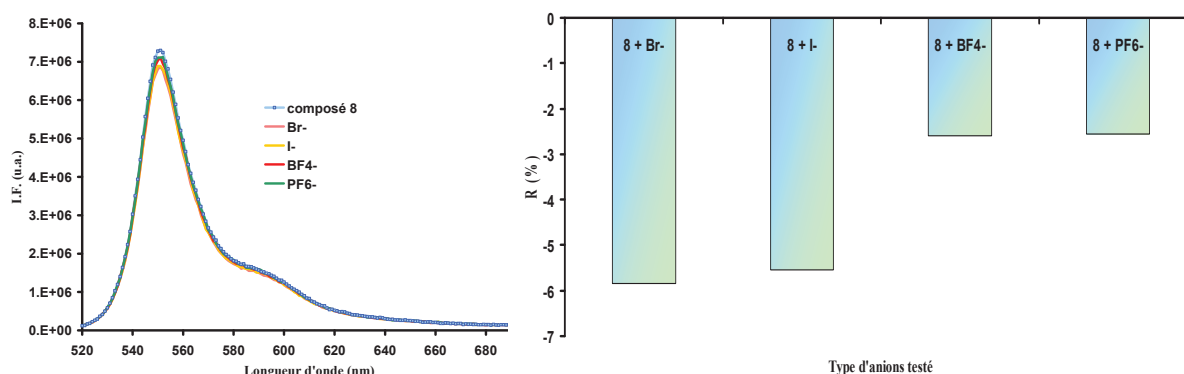
Les mêmes études ont eu lieu à plus forte dose en anion. La sélectivité semble être changée (Figure 158).



**Figure 158** Spectres d'absorption comparés de **8** en présence d'anions (à gauche). Pourcentage d'écart des absorbances maximales (mesurées à 538 nm) en fonction de l'anion considéré (droite)

De nouveau aucun déplacement spectral des maxima d'absorption n'a été observé. A 5000 équivalents d'anions, la sélectivité semble s'inverser au profit des autres anions. Alors que les ions tétrafluoroborates n'ont plus d'effet, les ions hexafluorophosphates donnent lieu à une augmentation de 8 % contre 5 % pour les ions iodures. A l'inverse les ions bromures donnent lieu à une diminution de 2 % de l'absorbance à 538 nm.

Nous avons également observé des variations du signal de fluorescence en fonction de la nature de l'anion (Figure 159).



**Figure 159** Spectres d'émission de fluorescence comparés de **8** en présence d'anions (à gauche), excitation fixée à 520 nm. Pourcentage d'écart des valeurs des intensités maximales d'émission (mesurées à 551 nm) en fonction de l'anion considéré (droite)



Le Bodipy **8** est peu sensible aux anions, et plus aucune sélectivité ne semble gouverner le comportement du capteur. Chaque anion mène à une diminution du signal de fluorescence de quelques %.

## **5. Conclusion.**

Une synthèse multi-étapes, dont certaines nécessitent une optimisation des conditions opératoires, a permis d'obtenir une première ébauche d'un système bichromophorique capable de capter des anions, le composé **8**. En solution sans anion, des désactivations annihilent sa fluorescence. La structure orbitalaire issue de la modélisation DFT ne nous renseigne pas quant à la nature du mécanisme d'extinction. Par ailleurs, même si la géométrie dans le vide de la molécule ne semble pas favoriser la chélation d'anions, les positions relatives des orbitales suggèrent qu'en cas de modifications des niveaux d'énergies du dipyrrene par chélation d'anions, un mécanisme de TEP pourrait éteindre la fluorescence des Bodipy.

Le comportement de **8** en présence d'anions demeure très difficile à rationaliser. Aucune sélectivité claire ne peut être établie. De plus, compte tenu des variations d'intensité de fluorescence notamment ( $< 10\%$ ), et de la quantité d'anions nécessaire pour les induire, le système ne semble pas encore suffisamment efficace pour se prêter à de telles applications. A l'avenir, un travail de plus grande ampleur concernera le design de molécules plus efficaces et plus sélectives dans la capture d'anions.

## **Partie IV Conclusions générales sur le chapitre.**

Au cours de ce chapitre, il a été démontré que les propriétés de fluorescence du Bodipy pouvaient être **accordées** (en longueur d'onde) au moyen d'une extension de sa conjugaison. La variété des aldéhydes aromatiques sur lesquels condenser le Bodipy **1**, ainsi que la modification des conditions opératoires usuelles a mené à la synthèse de fluorophores dont les longueurs d'ondes d'absorption peuvent être modulées et notamment être décalées vers le rouge. Concernant le mécanisme réactionnel dans ces nouvelles conditions, on peut suggérer que la réaction acido-basique directe de déprotonation du Bodipy tient lieu de première étape. Ainsi, des composés portant notamment des groupes attracteurs ont pu être synthétisés et caractérisés. Nous avons illustré à l'aide de cette méthode de post fonctionnalisation le rôle de plateforme synthétique du noyau Bodipy. Sur la base de résultats de calculs de DFT dont nous avons établi la validité, nous avons également mis à profit le caractère donneur-accepteur d'un composé particulier (molécule **2a**) dans la mesure de sa section efficace à deux photons.

Ce chapitre a présenté la possibilité de manipuler la structure moléculaire du Bodipy pour en modifier les propriétés spectroscopiques, mais il a aussi rapporté l'influence sur les propriétés photophysiques du Bodipy de la formation d'agrégats en solution aqueuse. En effet, dans l'optique de fabriquer des agents d'imagerie de fluorescence *in vivo*, nous avons développé des systèmes éteints en solution aqueuse (fluorophores sous formes d'agrégats) dont la fluorescence a été rallumée par ajout de surfactant. Il a été démontré que la formation de micelles autour des billes restaurait partiellement la fluorescence du Bodipy, en comparaison de celle de l'azaBodipy, pour lequel le TX-100 s'est montré particulièrement efficace. Même si globalement la fluorescence est faible, un système de type ratiométrique a été décrit, dont les propriétés sont intéressantes dans le cadre d'applications utilisant une sensibilité à la polarité.

Pour terminer, les toutes premières tentatives de développements d'un capteur d'anions ont été présentées. Même si le choix de l'unité chélatante ne semble pas le plus approprié *a posteriori*, nous avons observé une extinction de la fluorescence inattendue du composé **8** qui demeure encore inexplicée. Aucune tendance ni sélectivité du capteur n'a pu être mise en évidence.

Ce chapitre s'est en grande partie fondé sur l'étude de la modulation de la fluorescence du Bodipy à l'état neutre, par divers moyen : fonctionnalisation, agrégation / désagrégation,

chélation d'anions. Le chapitre qui va suivre concerne, lui, l'étude de la modification des propriétés de fluorescences par activation / désactivation électrochimique.

# Références bibliographiques du chapitre

- [1] Chaudhuri, T.; Mula, S.; Chattopadhyay, S.; Banerjee, M. *Spectrochim. Acta Part A* **2010**, *2*, 739.
- [2] Hendrickx, E.; Zhang, Y.; B. Ferrio, K.; A. Herlocker, J.; Anderson, J.; R. Armstrong, N.; A. Mash, E.; P. Persoons, A.; Peyghambarian, N.; Kippelen, B. *J. Mat. Chem.* **1999**, *9*, 2251.
- [3] Vives, G.; Giansante, C.; Bofinger, R.; Raffy, G.; Guerzo, A. D.; Kauffmann, B.; Batat, P.; Jonusauskas, G.; McClenaghan, N. D. *Chem. Comm.* 10.1039/c1cc13778f.
- [4] Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456.
- [5] Catalán, J. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 5951.
- [6] (a) Barone, V.; Polimeno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1724.
- [6] (b) Jacquemin, D.; Perpeète, E. A.; Ciofini, I.; Adamo, C. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 326.
- [7] Göppert-Mayer, M. *Ann. Phys.*, **1931**, *401*, 273.
- [8] Didier, P.; Ulrich, G.; Mely, Y.; Ziessel, R. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3639.
- [9] Porrès, L.; Mongin, O.; Blanchard-Desce, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1913.
- [10] Zheng, Q.; Xu, G.; Prasad, P. N. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5812.
- [11] Pawlicki, M.; Collins, H. A.; Denning, R. G.; Anderson, H. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3244.
- [12] Albota, M.; Beljonne, D.; Brédas, J.-L.; Ehrlich, J. E.; Fu, J.-Y.; Heikal, A. A.; Hess, S. E.; Kogej, T.; Levin, M. D.; Marder, S. R.; McCord-Maughon, D.; Perry, J. W.; Röckel, H.; Rumi, M.; Subramaniam, G.; Webb, W. W.; Wu, X.-L.; Xu, C. *Science* **1998**, *281*, 1653.
- [13] Albota, M.; Xu, C.; Webb, W. W. *Appl. Opt.* **1998**, *37*, 7352.
- [14] Palma, A.; Tasiar, M.; Frimannsson, D. O.; Vu, T. T.; Méallet-Renault, R.; O'Shea, D. F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3638.
- [15] Leray, I.; Valeur, B. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 3525.
- [16] Bucher, C.; Zimmerman, R. S.; Lynch, V.; Král, V.; Sessler, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2099.
- [17] Sessler, J. L.; Roznyatovskiy, V.; Pantos, G. D.; Borisova, N. E.; Reshetova, M. D.; Lynch, V. M.; Khrustalev, V. N.; Ustynyuk, Y. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5277.
- [18] Dohi, T.; Morimoto, K.; Maruyama, A.; Kita, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2007.
- [19] Seidel, D.; Lynch, V.; Sessler, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1422.
- [20] Sessler, J. L. M., A.; Johnson, M. R. *Organic Synthesis* **1998**, *Coll. Vol. 9*, 242.
- [21] Wang, Y.; Yang, Z.-Y.; Chen, Z.-N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *48*, 298.

[22] Olah, G. A.; Narang, S. C.; Gupta, B. G. B.; Malhotra, R. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1247.

# **Chapitre III : La modulation du signal de fluorescence par changement d'état « rédox »**



Ce chapitre a pour objectif l'étude de systèmes multichromophoriques au sein desquels le Bodipy sera couplé à un partenaire moléculaire électrochimiquement activable. Ainsi la modification de l'état rédox du partenaire du Bodipy pourrait permettre une modulation de la fluorescence.

Au cours de notre étude, deux groupes électroactifs ont été étudiés : les *s*-tétrazines et des dérivés du ferrocène.

## Partie I : Le couplage à la *s*-tétrazine.

### 1. La *s*-tétrazine : synthèse et propriétés.

#### 1.1. Présentation et synthèse.

La 1,2,4,5-tétrazine ou *s*-tétrazine se présente sous la forme d'un noyau aromatique très électrodéficient à 6 atomes dont quatre d'azotes positionnés de façon symétrique (Figure 160). La première synthèse de ce noyau hétéroaromatique a été réalisée par Pinner<sup>1</sup> à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle. Elle met en jeu la condensation d'hydrazine sur le benzonitrile pour donner naissance à un intermédiaire hydrogéné qui par oxydation-aromatisation donne le noyau attendu (Figure 160).

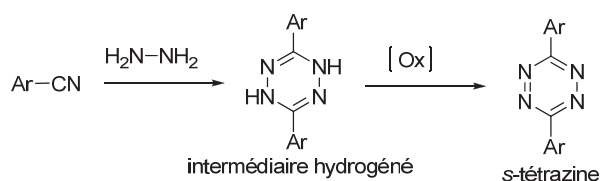


Figure 160 Schéma de synthèse de la *s*-tétrazine

Ces dérivés sont particulièrement connus pour leurs implications dans des réactions de Diels-Alder à demande inverse (pour la synthèse de pyridazines).<sup>2</sup> D'autres utilisent ses propriétés explosives du fait de sa forte teneur en azote.<sup>3</sup> Préalablement à notre projet, au laboratoire

<sup>1</sup> Pinner, A. *Chem. Ber.* **1893**, 26, 2126.

<sup>2</sup> Pour une revue : Boger, D. L. *Chem. Rev.* **1986**, 86, 781.

<sup>3</sup> Exemples récents : a) Chavez, D. E.; Hiskey, M. A.; Gilardi, R. D. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2889. b) Huynh, M. H. V.; Hiskey, M. A.; Chavez, D. E.; Naud, D. L.; Gilardi, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12537. c) Talawar, M. B.; Sivabalan, R.; Senthikumar, N.; Prabhu, G.; Asthana, S. N. *J. Hazard. Mater.* **2004**, 113, 11. d) Ali, A.



PPSM, le Professeur Audebert et son équipe ont entrepris un travail de synthèse et d'études des propriétés spectroscopiques et électrochimiques extensifs de ce noyau.<sup>4</sup> En particulier, l'équipe du Pr. Audebert a astucieusement optimisé la synthèse d'un sytnhon, la 1,4-dichloro-*s*-tétrazine, en 5 étapes dont une seule nécessite une purification (Figure 161).

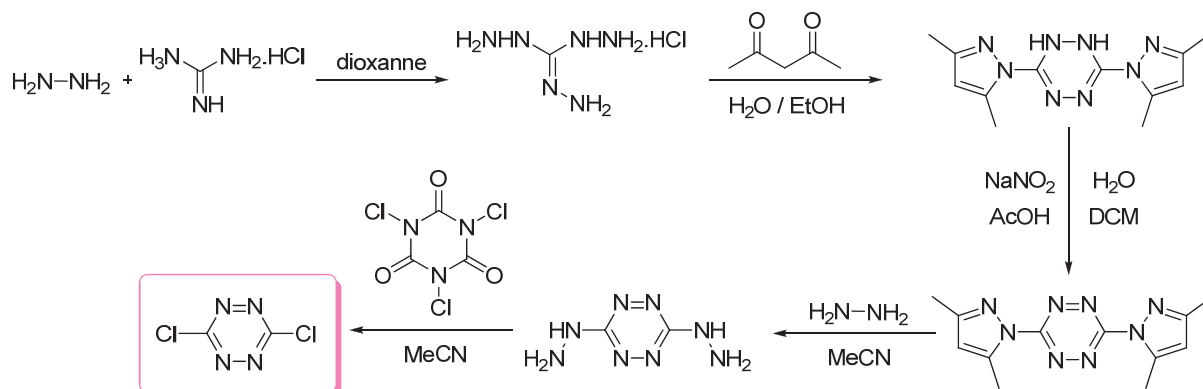


Figure 161 Synthèse de la dichloro-*s*-tétrazine

Ce synton peut subir dans des conditions douces des  $S_NAr$  par des nucléophiles divers (alcools, phénols, thiols ou amines I, II) pour donner naissance à des familles de dérivés symétriques et dissymétriques, en fonction des conditions opératoires (Figure 162).<sup>5</sup>

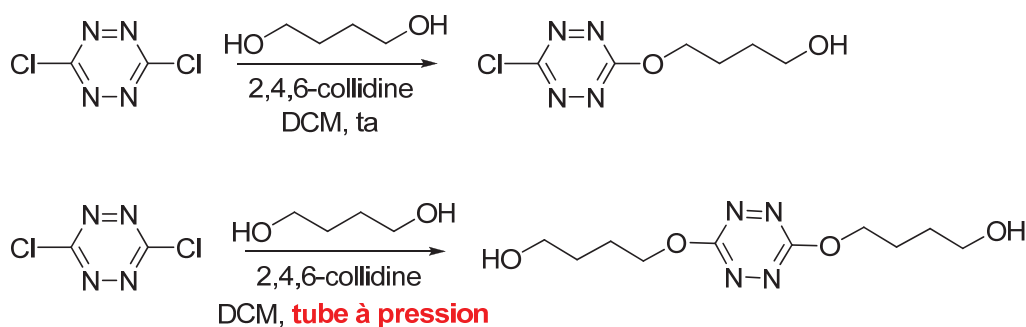


Figure 162 Conditions opératoires menant à la mono- ou la di-substitution

En effet, il a été démontré que l'utilisation de la 2,4,6-collidine comme base dans le DCM à température ambiante a donné les meilleurs résultats en matière de mono-substitution lorsque le nucléophile utilisé était un alcool. Pour que la seconde s'opère, il faut souvent durcir les conditions opératoires, en chauffant et/ou en utilisant un tube à pression. En particulier, l'utilisation de phénols permet d'obtenir de façon relativement sélective une mono-

N.; Son, S. F.; Hiskey, M. A.; Nau, D. L. *J. Propul. Power* **2004**, *20*, 120. e) Loebbecke, S.; Schupper, H.; Schweikert, W. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2003**, *72*, 453.

<sup>4</sup> Pour un exemple de revue : Clavier, G.; Audebert, P. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3299.

<sup>5</sup> Novak, Z.; Bostai, B.; Csekei, M.; Lorincz, K.; Kotschy, A. *Heterocycle* **2003**, *60*, 2653.

substitution ou une di-substitution. Par ailleurs, les propriétés spectroscopiques singulières de la *s*-tétrazine ont été largement investiguées par l'équipe du Pr. Audebert.

## 1.2. Propriétés spectroscopiques.

Les dérivés tétrazines présentent plusieurs bandes d'absorption UV-visible. La transition de plus basse énergie se situe de façon générale autour de 520 nm et présente un coefficient d'extinction molaire très faible ( $\sim 500 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ ). Il a été démontré que cette absorption correspond à une transition  $n-\pi^*$ , ce qui explique sa faible intensité. Celle-ci est légèrement influencée par des effets de solvatation, mais n'est pas modifiée par la substitution du noyau. Une seconde bande nettement plus intense ( $\epsilon \sim 1500 \text{ L. mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ ), correspondant à une transition  $\pi-\pi^*$ , apparaît dans le domaine de l'UV (vers 300 à 350 nm). La position de cette dernière dépend fortement des substituants portés par le noyau aromatique.

Des propriétés de luminescence (fluorescence) ont également été rapportées pour un grand nombre de dérivés tétrazines. Plus particulièrement, les tétrazines substituées par des hétéroatomes ont présenté des propriétés de fluorescence exacerbées : dans le meilleur des cas (3-chloro-6-méthoxy-*s*-tétrazine) le rendement quantique de fluorescence peut atteindre 0,38. L'efficacité de fluorescence est directement reliée à la nature des substituants portés par le noyau.<sup>6</sup> De plus, en ce qui concerne la durée de vie associée, celle-ci a été mesurée à près de 160 ns pour la 3-chloro-6-méthoxy-*s*-tétrazine. Ce phénomène surprenant doit être attribué au fait que puisque l'excitation est fortement défavorisée (interdiction par symétrie), le retour vers l'état fondamental l'est tout autant sans que des processus non radiatifs (conversion intersystème) n'interfèrent.

Cependant, une tout autre singularité de la tétrazine nous a intéressés : il a été démontré qu'il était possible d'annihiler sa fluorescence par l'introduction d'un donneur d'électron (du fait de l'électro-déficié du noyau hétéroaromatique) ou bien par voie électrochimique.<sup>7</sup>

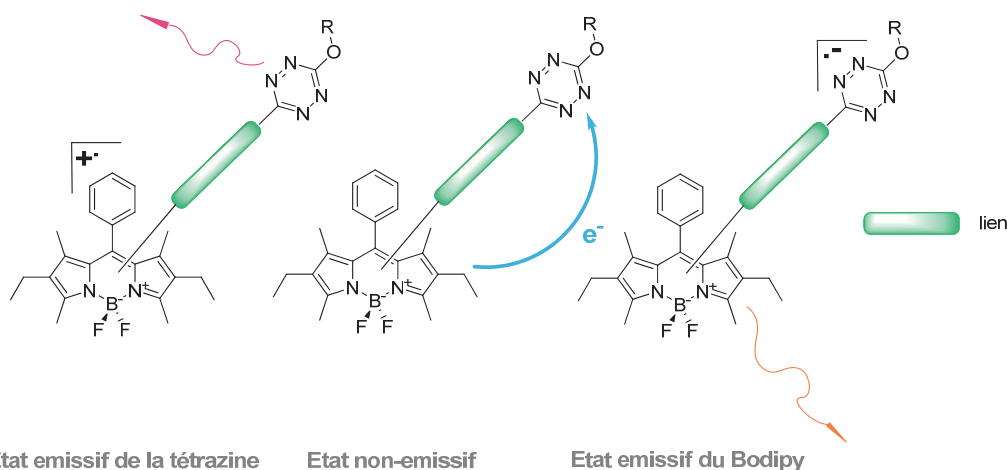
---

<sup>6</sup> Gong, Y.-H.; Miomandre, F.; Méallet-Renault, R.; Badré, S.; Galmiche, L.; Tang, J.; Audebert, P.; Clavier, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6121.

<sup>7</sup> Kim, Y.; Do, J.; Kim, E.; Clavier, G.; Galmiche, L.; Audebert, P. *J. Electroanal. Chem.* **2009**, 632, 201.

### 1.3. Propriétés électrochimiques et notion « d'électrofluorochromisme ».

La tétrazine présente un potentiel de réduction en radical anion relativement bas (-0,48 V dans le meilleur des cas), ce qui confirme le caractère électro-déficient du système aromatique. Les processus électrochimiques sont, de façon générale, réversibles. La capacité de la tétrazine à accepter des électrons a également été mis au jour par des mesures d'extinction de sa fluorescence en présence de donneur d'électrons. Il en ressort que plus le donneur est fort, meilleure sera la cinétique de l'extinction de la fluorescence de la tétrazine.<sup>8</sup> C'est sur la base de ces propriétés que notre projet a visé l'obtention de systèmes bi-chromophoriques {Bodipy-tétrazine} au sein desquels les deux unités seraient mutuellement éteintes par transfert d'électron réciproque. En effet, le Bodipy jouerait le rôle du donneur d'électrons alors que la tétrazine, celui de l'accepteur. Cette entité bi-chromophorique peut alors être envisagée selon 3 états rédox distincts (Figure 163).



**Figure 163** Schéma de principe du concept d'électrofluorochromisme appliqué au bi-chromophore

La possibilité d'oxyder (ou de réduire) le Bodipy en son radical cation (ou la tétrazine en son radical anion) nous donnerait l'opportunité de rallumer la tétrazine (ou le Bodipy). Ce phénomène de contrôle de la fluorescence par électrochimie a été baptisé « électrofluorochromisme ».

<sup>8</sup> Audebert, P.; Miomandre, F.; Clavier, G.; Vernieres, M. C.; Badre, S.; Méallet-Renault, R. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5667.

## 2. Synthèses et études des systèmes bichromophoriques.

### 2.1. Aspect synthétique.

En se basant sur la réactivité de la tétrazine ( $S_NAr$ ), nous avons fait le choix d'utiliser la nucléophilie de dérivés Bodipy comportant en *méso* des fonctions phénols, en positions *o*, *m* ou *p* (Figure 164).

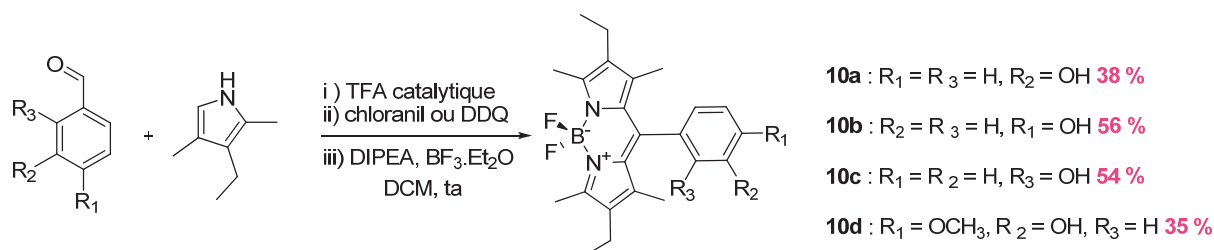


Figure 164 Synthèse des Bodipy **10a**, **10b**, **10c** et **10d**

Ces Bodipy ont été synthétisés à partir des aldéhydes correspondants, selon des synthèses monotopes usuelles avec des rendements de 35 % à 56 %.

La 3,6-dichloro-*s*-tétrazine a servi de substrat de départ à toutes les  $S_NAr$  engagées. La synthèse de systèmes mono-substitués a été accomplie dans tous les cas à température ambiante, dans le DCM, en présence de *s*-collidine (Figure 165). Seule la synthèse de **11c** a nécessité une modification des conditions opératoires.

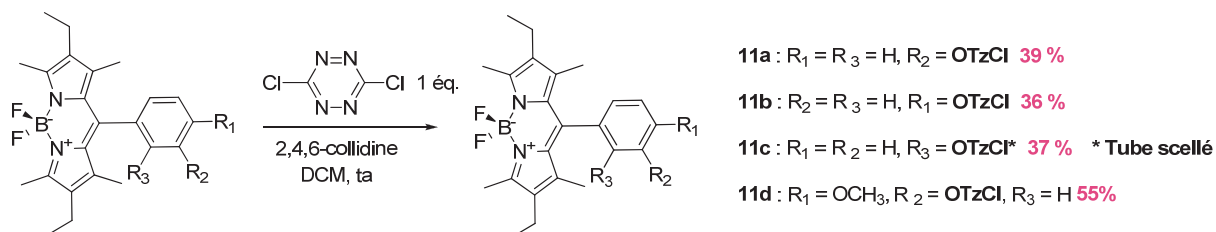


Figure 165 Synthèse des adduits de mono-substitution **11a**, **11b**, **11c**, et **11d**.

En effet, à température ambiante, le suivi CCM du milieu réactionnel comprenant **10c** ne montre aucune évolution. Le blocage cinétique semble être dû à l'encombrement stérique de la position en *ortho* du Bodipy.

Les produits de di-substitution ont été obtenus en utilisant 2 équivalents de Bodipy et en chauffant, dans un tube scellé, le milieu réactionnel. Il est à noter que dans le cas de **10a**, la di-substitution sur la tétrazine s'opère à température ambiante, mais à vitesse plus réduite (Figure 166). En revanche, **12b** ne peut être obtenu que par chauffage.

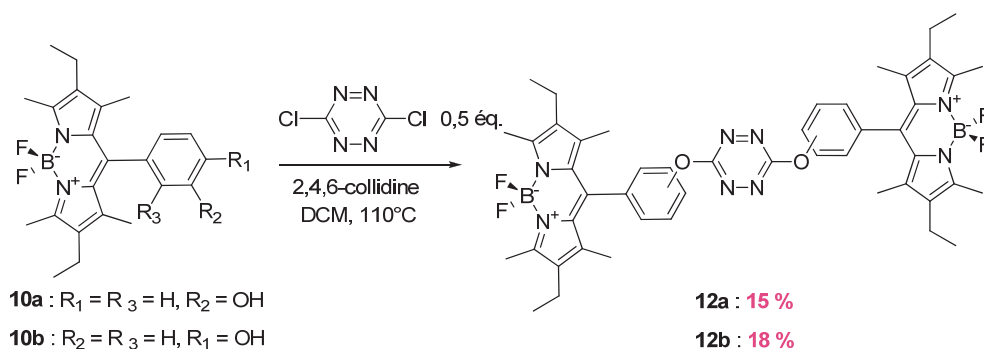


Figure 166 Synthèse des adduits de di-substitution **12a**, **12b**.

Les rendements de réaction sont relativement faibles mais peuvent s'expliquer par la perte de réactivité de la tétrazine après sa mono-substitution par un atome d'oxygène.

## 2.2. Propriétés spectroscopiques.

Nous avons caractérisé les propriétés photophysiques de ces systèmes. L'ensemble des résultats spectroscopiques est rassemblé dans le Tableau 17.

Tableau 17 Données spectroscopiques des séries **10a-d**, **11a-d** et **12a-b** dans le DCM

Molécules	$\lambda_{\max}^{\text{abs}}$ (nm)	$\epsilon \times 10^3$ ( $L \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ )	$\lambda_{\max}^{\text{em}}$ (nm) <sup>[a]</sup>	$\Phi_f$ <sup>[b]</sup>
<b>10a</b>	378, 526	56	537	0,80
<b>10b</b>	372, 525	82	537	0,80
<b>10c</b>	381, 530	83	544	0,80
<b>10d</b>	376, 525	74	536	0,70
<b>11d</b>	375, 528	69	537	0,05
<b>11a</b>	375, 528	63	538	0,02
<b>11b</b>	378, 528	78	538	0,04
<b>11c</b>	384, 533	66	545	n.d. <sup>[c]</sup>
<b>12a</b>	377, 523	n.d. <sup>[c]</sup>	534	n.d. <sup>[c]</sup>
<b>12b</b>	375, 528	164	544	0,02

[a] longueur d'onde d'excitation fixée à 530 nm. [b] Référence : Rhodamine 590 dans MeOH ( $\Phi_f = 0,83$ ).

[c] n.d. = non déterminé

Les Bodipy **10a-d** présentent des spectres d'absorption et d'émission usuels, avec des maxima d'absorption positionnés entre 525 et 530 nm pour la transition de plus basse énergie. Les

coefficients d'extinction molaires associés à cette bande sont eux aussi caractéristiques de la transition  $\pi\text{-}\pi^*$  des Bodipy. Les rendements quantiques de fluorescence associés à chacun des composés sont importants, de 0,70 à 0,80, comme attendu.

Les composés issus de la mono-substitution **11a-d** présentent en absorption les mêmes caractéristiques que **10a-d**. En effet, la bande d'absorption associée à la transition  $n\text{-}\pi^*$  de la tétrazine (située aux alentours de 520 nm), et de coefficient d'extinction molaire beaucoup plus faible est masquée par la transition  $\pi\text{-}\pi^*$  du Bodipy.

En émission, la présence d'une tétrazine provoque l'effondrement du rendement quantique de fluorescence de l'édifice moléculaire. La mesure des spectres d'excitation confirme que l'émission de fluorescence résiduelle est attribuée au Bodipy et non à la tétrazine. La somme des spectres d'absorption de **10a** et de la 3-chloro-6-méthoxy-s-tétrazine (Cl-TzOMe) correspond au spectre de **11a** (Figure 167).

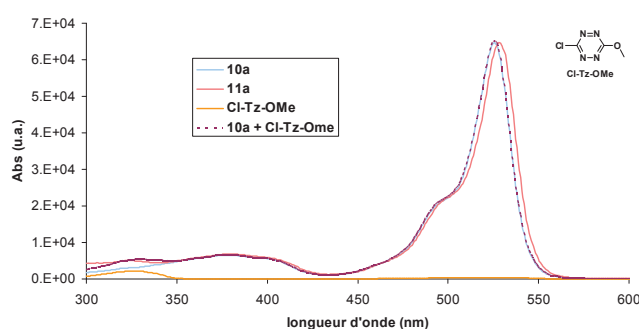


Figure 167 Superposition des spectres de **11a**, **10a**, Cl-Tz-OMe et **10a** + Cl-Tz-OMe

Il n'y a donc pas formation d'un état à transfert de charge. Les unités sont indépendantes du point de vue de leurs propriétés spectroscopiques.

Dans le cas de **12b**. Le coefficient d'extinction molaire  $\epsilon$  est pratiquement égal au double de celui mesuré pour **11b**. Ceci suggère à nouveau que puisque les absorbances s'additionnent, nous pouvons considérer que les chromophores sont indépendants.

La mesure du rendement quantique de **11b** dans un solvant apolaire (méthylcyclohexane) a également été réalisée, dans le but de confirmer l'hypothèse d'une annihilation de la fluorescence, par TEP. Aucune variation du rendement quantique n'a été constatée, ce qui laisserait supposer qu'un second processus d'annihilation de fluorescence interviendrait ou que la cinétique de transfert électronique  $k_{\text{TEP}}$  reste grande malgré l'utilisation d'un solvant apolaire. Une étude à basse température permettrait de conclure.

### 2.3. Propriétés électrochimiques.

Les potentiels d'oxydation et de réduction des composés ont été déterminés par voltampérométrie cyclique dans le DCM en présence, comme sel de fond, de Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub> à la concentration de 0,1M. La vitesse de balayage a été fixée à 100 mV/s, et les potentiels sont référencés par rapport au couple Ag<sup>+</sup> (10<sup>-2</sup> M)/Ag.

Pour les composés multichromophoriques, trois vagues sont observées (Tableau 18) : dans les hauts potentiels l'oxydation du Bodipy en radical cation (BOD $\rightleftharpoons$ BOD<sup>+</sup>), dans les valeurs proches de -0,8 V la réduction de la tétrazine en radical anion (Tz $\rightleftharpoons$ Tz<sup>-</sup>) et enfin, vers les bas potentiels, la réduction du Bodipy en radical anion (BOD $\rightleftharpoons$ BOD<sup>-</sup>).

**Tableau 18** Récapitulatif des potentiels de demi-vague d'oxydation et de réduction des composés **10a-d**, **11a-d** et **12a-b** Vs Ag<sup>+</sup>(10<sup>-2</sup> M)/Ag

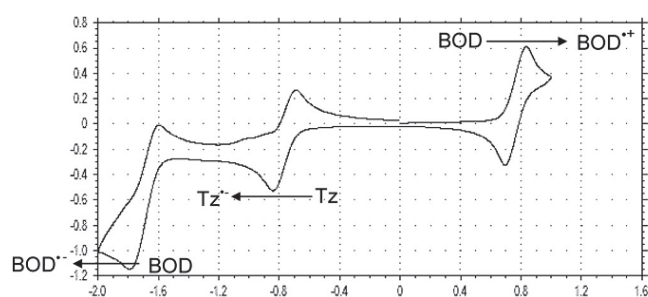
Molécules <sup>[a]</sup>	E <sup>0</sup> <sub>ox</sub> (V)	E <sup>0</sup> <sub>red 1</sub> (V)	E <sup>0</sup> <sub>red 2</sub> (V)
<b>10a</b>	0,73	-	-1,76
<b>10b</b>	0,74	-	-1,70
<b>10c</b>	0,75	-	-1,52
<b>10d</b>	0,70	-	-1,70 <sup>[b]</sup>
<b>11d</b>	0,75	-0,81 (m, OMe)	-1,65
<b>11a</b>	0,76	-0,76 (m)	-1,70
<b>11b</b>	0,76	-0,71 (p)	-1,70 <sup>[b]</sup>
<b>11c</b>	0,73	-0,79 (o)	-1,70 <sup>[b]</sup>
<b>12a</b>	0,75	-0,90	-1,63
<b>12b</b>	0,73	-0,88	-1,65
<b>Cl-Tz-OMe</b>	-	-0,99	
<b>Tz-(OMe)<sub>2</sub></b>	-	-1,25	

[a] toutes les mesures ont été faites en présence de TBAPF<sub>6</sub> sur électrode de Pt, sauf les composés **10a-d** pour lesquels une électrode d'or a été employée. [b] systèmes partiellement réversibles.

Les deux premières vagues sont totalement réversibles, contrairement à la vague de réduction du Bodipy (Figure 168). Ceci montre que son radical anion semble, dans ces conditions, plus instable que celui de la tétrazine. En comparaison avec les pics de **10a-d**, les valeurs des pics d'oxydation et de réduction du Bodipy ne sont pas modifiées par la présence du noyau tétrazine dans les cas des composés **11a-d**. Par ailleurs, pour les mêmes composés,

aucune évolution n'a été observée en fonction de la position, sur le phényl en *méso*, du groupe tétrazinoxy. En revanche, le changement de position sur le phényl semble plus affecter les valeurs des pics de réduction de la tétrazine (famille **11a-d**) puisqu'on observe une variation de 0,1 V entre **11b** et **11d**.

La di-substitution ne modifie pas non plus le comportement électrochimique du Bodipy : les valeurs des potentiels d'oxydation et de réduction demeurent similaires. Cependant, la présence de deux noyaux Bodipy dans **12a-b** contre un seul dans **11a-b**, abaisse le potentiel de réduction de la tétrazine, comme dans le cas du passage de la chlorométhoxytétrazine (Cl-Tz-OMe) à la diméthoxytétrazine (Tz-(OMe)<sub>2</sub>). L'augmentation du nombre d'oxygène comme substituant enrichit la densité électronique du noyau tétrazine par effet (mésomère) donneur.



**Figure 168** Cyclovoltamogramme du composé **11b** dans une solution de DCM contenant 0,1 M de Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub>. Les potentiels sont référencés à l'électrode Ag<sup>+</sup> (10<sup>-2</sup> M)/Ag. Vitesse de balayage de 100 mV/s

Il semblerait donc que les systèmes soient indépendants puisque les paramètres relatifs aux Bodipy restent inchangés. Ceux de la tétrazine sont équivalents à leurs modèles.

Par ailleurs, nous avons mesuré les courants de réduction de la tétrazine  $i_{red}^{Tz}$  et les courants d'oxydation des Bodipy  $i_{ox}^{Bodipy}$  dans le cas de deux composés : **11b** et **12b**. Ces paramètres sont significatifs des quantités d'électrons échangés lors des processus électrochimiques observés. Dans le cas de **11b**, il suffit d'un électron pour oxyder la molécule et un seul électron pour la réduire ( $i_{red}^{Tz}=1$  et  $i_{ox}^{Bodipy}=1$ ), alors que dans le cas de **12b**, il faut deux fois plus d'électron pour l'oxyder que pour la réduire ( $i_{red}^{Tz}=1$  et  $i_{ox}^{Bodipy}=2$ ). Ces mesures corrélient bien avec la quantité relative de Bodipy dans les systèmes multichromophoriques.

Pour résumer, on peut clairement identifier deux systèmes électrochimiquement différents (potentiels suffisamment éloignés) correspondant à chacun des chromophores. Chaque fluorophore conserve donc sa propre électro-activité.



## 2.4. Conclusion sur la nature du phénomène responsable de l'extinction de la fluorescence.

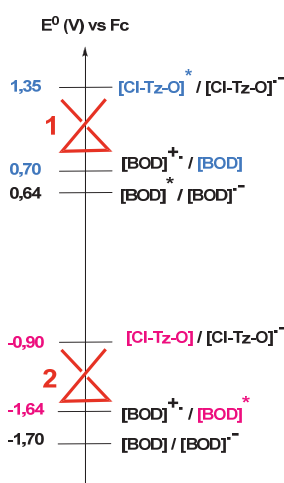
A l'aide de la combinaison des propriétés photophysiques et électrochimiques, nous avons positionné sur une échelle de potentiel le classement des différents couples rédox mis en jeu (Figure 169).

Les potentiels des états excités ont été établis à l'aide des équations Rhem-Weller, en négligeant l'effet de solvant :

-pour le donneur, son potentiel d'oxydation à l'état excité devient :  $E_{D^+/D^*}^0 = E_{D^+/D}^0 - \Delta E_{00}(D)$ ,

-pour l'accepteur, son potentiel de réduction à l'état excité devient :  $E_{A^*/A^-}^0 = E_{A^*/A^-}^0 + \Delta E_{00}(A)$ ,

où  $\Delta E_{00}$  représente la différence d'énergie entre les niveaux vibrationnels les plus bas de l'état excité et de l'état fondamental.  $\Delta E_{00}$  a été mesuré par spectrophotométrie d'absorption, en prenant la longueur d'onde d'absorption maximale.



**Figure 169** Echelle de potentiels des couples à l'état fondamental (bleu) et excité (noir) référencés par rapport au ferrocène. Les valeurs de potentiels impliquant des espèces neutres sont les moyennes de celles rapportées dans le **Tableau 18**. Les potentiels des états excités ont été calculés à l'aide de la valeur expérimentale de  $\lambda_{\max}^{abs}$  associée

Le positionnement relatif des couples indique que la thermodynamique prédit l'extinction de la fluorescence du bi-chromophore par des transferts électroniques. Deux « règles de gamma » apparaissent quand on excite le Bopdipy ou la tétrazine. Le Bodipy sert alors de donneur d'électrons. Dans un cas (gamma 1), la tétrazine excitée Tz\* voit sa fluorescence inhibée par transfert d'électron du Bodipy à l'état fondamental vers Tz\*. En revanche, dans le second cas (gamma 2) le Bodipy excité BOD\* voit sa fluorescence éteinte par TEP du BOD\* vers la tétrazine à l'état fondamental.

Par ailleurs, il est théoriquement possible, selon ce diagramme, de retrouver la fluorescence de chacun des chromophores en jouant sur leur état rédox. Si le Bodipy est oxydé en BOD<sup>+</sup>, la règle du gamma 1 ne s'applique pas et la fluorescence de la tétrazine devrait être obtenue par une excitation sélective de cette dernière. Parallèlement, si la tétrazine est réduite en Tz<sup>-</sup>, la règle de gamma 2 ne s'applique plus, et par excitation sélective du Bodipy, nous devrions pouvoir retrouver ses propriétés de fluorescence.

### 3. *Modélisation moléculaire.*

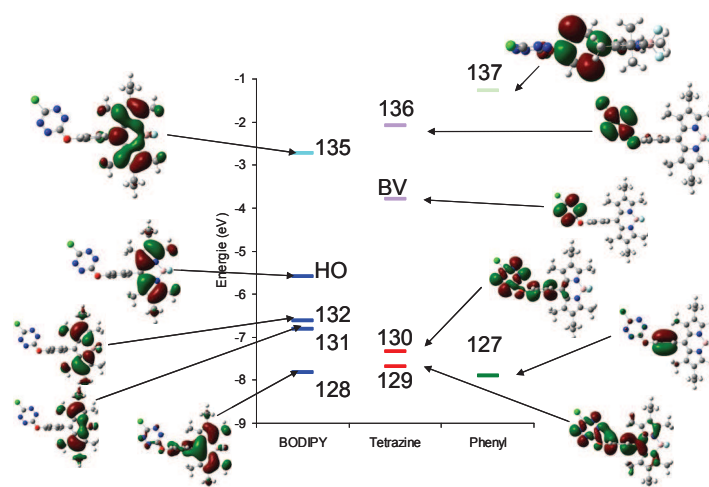
Des calculs quantiques (modélisations DFT et TD-DFT) ont été menés sur les composés **11a-d** (méthode B3LYP, base de calcul 6-31+G(d)). Quel que soit le bichromophore de la série envisagé, les sous-unités Bodipy, phényloxy et tétrazine ont été trouvées comme étant plus ou moins perpendiculaires les unes aux autres. Ce résultat n'est pas surprenant pour les cycles phényles et Bodipy, puisque ceci est dû à l'encombrement stérique autour de la position méso (groupes méthyles sur les positions adjacentes β') qui force le phényle à rester dans un plan quasi-perpendiculaire (angles mesurés entre les plans de 81 à 87°).

Concernant les angles formés entre la Tz et le phényle, ils avoisinent les 87° dans le cas de **11b** et 77° dans les cas de **11a** et **11c**. L'angle semble donc dépendre de la position de la Tz sur le cycle phényloxy, mais dans tous les cas, les plans sont suffisamment à la perpendiculaire pour être considérés comme indépendants. Cet effet doit être attribué à l'atome d'oxygène qui tend à forcer la perpendicularité des deux cycles. La variation de l'angle entre les plans Tz et phényle peut être imputée à la proximité plus ou moins grande du Bodipy par rapport à la Tz. Dans le cas de **11c**, la combinaison de deux facteurs géométriques (libre rotation bloquée du phényloxy et présence de la tétrazine) en ortho se traduit par l'apparition d'un signal moins résolu et plus élargi sur le spectre RMN <sup>19</sup>F. Il est à noter que dans le cas du Bodipy parent **10c**, la libre rotation du phényloxy en *méso* bloquée par un trop fort encombrement stérique, fait déjà apparaître un dédoublement du quadruplet attendu (système de spins nucléaires de type ABX). Les atomes de fluors ne sont plus équivalents.

La modélisation des orbitales moléculaires de la série indique que les jeux d'orbitales de chaque chromophore demeurent localisés sur leur sous parties respectives. L'arrangement spatial de la Tz et du Bodipy empêche donc que les systèmes n'interagissent entre eux, par recouvrement orbitalaire (Figure 170).

La HO de chaque système multichromophorique est toujours centrée sur le noyau Bodipy, à l'image de **11b** et en accord avec le caractère électro-donneur de cette espèce. L'orbitale non-

liante du groupe tétrazine se situe plus bas en énergie que la précédente. En revanche, les orbitales BV de ces entités moléculaires sont centrées sur le noyau Tz.



**Figure 170** Diagramme d'énergie et classement des OM du composé **11b**

La disposition des orbitales corrèle bien avec la possibilité d'un TEP réciproque entre Bodipy et Tz. En effet, la première OM vacante centrée sur le Bodipy (135) est bien supérieure en énergie à la BV centrée sur la Tz. De même, la première OM occupée centrée sur la Tz (130) est plus basse que la HO centrée sur le Bodipy.

Ce schéma orbitalaire illustre donc bien les comportements électrochimiques et photophysiques établis précédemment (TEP).

Les modélisations des transitions électroniques par TD-DFT confirment également les résultats expérimentaux relevés en spectroscopie UV-Visible (Tableau 19).

**Tableau 19** Tableau récapitulatif des transitions calculées centrées sur le Bodipy pour la série et de leur force d'oscillateur associée

Molécules	$\lambda_{\max}^{\text{abs}}$ (nm)	f
	phase gaz (solvatation)	
<b>10a</b>	437 (450)	0,48
<b>10b</b>	437 (450)	0,49
<b>10c</b>	439 (452)	0,49
<b>10d</b>	437 (453)	0,47
<b>11d</b>	439 (452)	0,47
<b>11a</b>	440 (452)	0,46
<b>11b</b>	439 (452)	0,47
<b>11c</b>	443 (455)	0,44
<b>12a</b>	431 (n.d.)	0,88
<b>12b</b>	431 (n.d.)	0,90

La transition de plus basse énergie localisée sur la tétrazine se situe vers 550 nm et présente une force d'oscillateur extrêmement faible ( $f = 0,002 - 0,004$ ), en accord avec la transition  $n-\pi^*$  faiblement permise du noyau hétéroaromatique. La seconde absorption, localisée sur le noyau Bodipy se positionne autour de 440 nm et est associée à une force d'oscillateur très forte ( $f = 0,44 - 0,47$ ). La reconstruction des spectres confirme les données expérimentales : l'absorption de la tétrazine est masquée par celle du Bodipy.

#### **4. Conclusion.**

Pour résumer une famille de composés mono-et di-chromophorique a été synthétisée, où la position relative des deux chromophores a pu être variée.

La mesure des rendements quantiques des systèmes {Bodipy-Tz} montre que les fluorophores sont éteints. Cependant, un signal résiduel de fluorescence à la sous-unité Bodipy a été détecté.

Les analyses physicochimiques (UV-Visible, électrochimiques) des bichromophores démontrent que les fluorophores sont indépendants électroniquement l'un de l'autre. En effet, le spectre d'absorption du bichromophore est égal à la somme des spectres de chacune des sous-unités. De plus, la faible variation des potentiels électrochimiques d'oxydation et de

réduction des deux entités suggère que les deux noyaux Bodipy et tétrazine conservent leur électro-activité propre. Par voie de conséquence, et à l'aide des équations de Rhem-Weller, le report des potentiels calculés des couples permet d'établir qu'un transfert d'électron peut être à l'origine de l'extinction de fluorescence de l'entité bichromophorique.

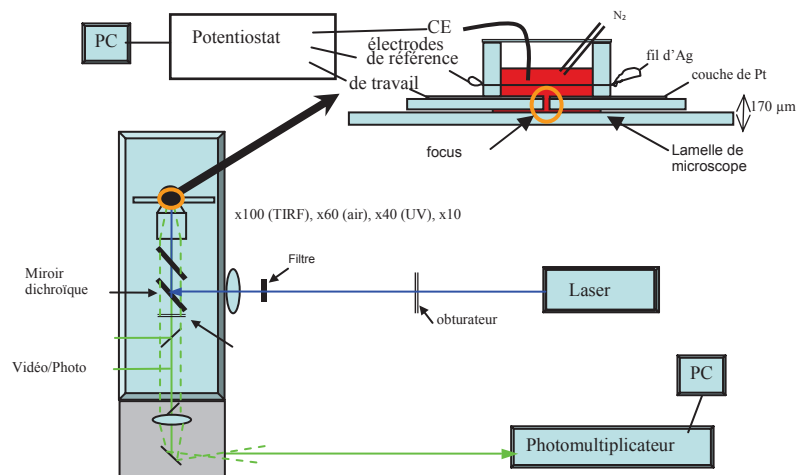
Les calculs quantiques théoriques abondent également dans ce sens. La répartition dans l'espace des chromophores conduit à l'indépendance des systèmes orbitaux : les plans des deux noyaux sont perpendiculaires.

Les premières tentatives de détection d'une réponse photophysique sous contrainte électrochimique sont en cours d'analyse. Lorsque le milieu est soumis à un potentiel où seule la tétrazine est réduite, des modifications au cours du temps du spectre d'absorption du bichromophore sont observées. Par analogie au comportement spectro-électrochimique de la 2-chloro-5-méthoxytétrazine, l'apparition d'une nouvelle bande d'absorption pourrait être attribuée au radical anion de la Tz.

Nous avons souhaité procéder aux premières manipulations de détection de la fluorescence par application d'un potentiel de réduction. La difficulté réside essentiellement dans le fait de pouvoir sonder (en excitation et en détection) la couche de diffusion aux abords de l'électrode, typiquement de quelques micromètres. C'est pourquoi nous avons choisi d'utiliser un dispositif de microscopie de fluorescence à réflexion interne totale, communément appelé TIRF<sup>9</sup>, pour lequel il est possible d'exciter une couche fine de solution, de l'ordre de quelques centaines de nanomètres (Figure 171).

---

<sup>9</sup> Miomandre, F.; Lépicié, E.; Munteanu, S.; Galangau, O.; Audibert, J. F.; Méallet-Renault, R.; Audebert, P.; Pansu, R. B. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2011**, *3*, 690.



**Figure 171** Schéma du dispositif TIRF utilisé pour la détection de fluorescence en fonction du potentiel électrochimique. CE = contre électrode

Le dispositif utilise un système d'épifluorescence couplé à un montage à trois électrodes particulier. Deux électrodes sont plongées dans la solution (contre électrode et électrode de référence  $\text{Ag}^+/\text{Ag}$ ). L'électrode de travail est constituée d'une fine couche de platine ( $\sim 25$  nm) déposée sur une lame de verre. La zone proche de l'électrode de travail est sondée par formation d'une onde évanescente à sa surface résultant d'une excitation laser. Pour l'heure, deux composés ont été étudiés, la 2-chloro-5-méthoxytétrazine et le Bodipy 1, de manière à valider le dispositif expérimental. Il en résulte que par application d'un potentiel donné, il est réversiblement possible d'éteindre ou rallumer la fluorescence de ces espèces. L'étude des bichromophores reste à faire.

## Partie II : Le couplage non-conjugué au ferrocène.

Forts de l'expérience acquise après ce premier travail et dans l'optique de simplifier le système tout en utilisant des groupes électro-actifs aux propriétés connues, nous avons pris le parti de coupler de façon judicieuse le Bodipy à des dérivés ferrocènes. Ces derniers présentent en effet des systèmes électrochimiquement réversibles d'oxydation du Fe(II) en Fe(III), à potentiel inférieur à celui du Bodipy. Par ailleurs, la chimie des ferrocènes autorise également la synthèse de composés conjugués comme non-conjugués, ce qui demeure intéressant du point de vue des comportements électroniques et surtout photophysiques (décalage en longueur d'onde).

### 1. Etat de l'art et critères structuraux.

La littérature rapporte l'existence de tentatives de couplages de Bodipy à des ferrocènes. La première (plus rapide en termes d'étapes de synthèse) utilise la fonctionnalisation du site en *méso*.<sup>10</sup> Peña-Cabrera *et coll.* ont en effet exploité le couplage pallado-catalysé de type Liebeskind-Srögl pour insérer le ferrocène en position 8, avec un rendement de réaction de 98 % (Figure 172).

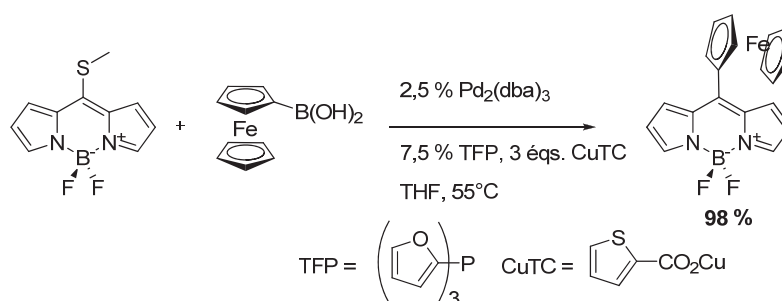


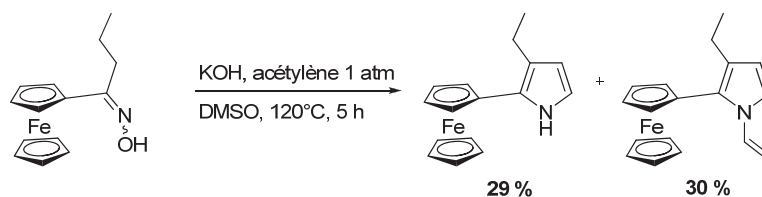
Figure 172 Synthèse d'un Bodipy ferrocène par Peña-Cabrera *et coll.*

Cependant, aucune étude de spectro-électrochimie n'a été jointe à cette synthèse.

Beaucoup plus récemment, Trofimov *et coll.* en collaboration avec notre laboratoire ont publié la synthèse d'un pyrrole substitué en 2 par un ferrocène.<sup>11</sup> Les rendements de réaction sont de 29 % pour le pyrrole déprotégé, et 30 % pour le *N*-vinylé (Figure 173).

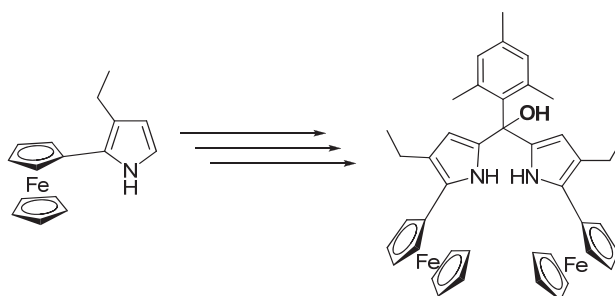
<sup>10</sup> Peña-Cabrera, E.; Aguilar-Aguilar, A. I.; González-Domínguez, M.; Lager, E.; Zamudio-Vázquez, R.; Godoy-Vargas, J. N.; Villanueva-García, F. N. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3985.

<sup>11</sup> Yu. Schmidt, E.; Zorina, N. V.; Yu. Dvorko, M.; Protsuk, N. I.; Belyaeva, K. V.; Clavier, G.; Méallet-Renault, R.; Vu, T. T.; Mikhaleva, A. b. I.; Trofimov, B. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3069.



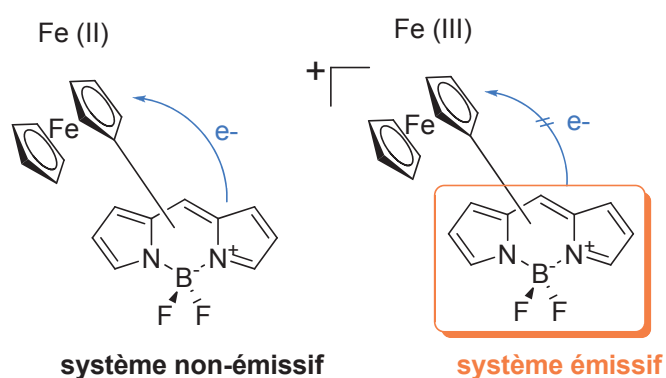
**Figure 173** Synthèse des pyrroles (déprotégé et *N*-vinylé) 2-ferrocényl

Par ailleurs, les auteurs rapportent également que la synthèse de Bodipy à partir de ces substrats et du mésitylaldéhyde se solde par un échec. En effet, ils isolent un produit intermédiaire, encore jamais rapporté jusqu'alors (Figure 174).



**Figure 174** Tentative de synthèse de Bodipy-ferrocène

Le but de notre système moléculaire (Figure 175), vise à fabriquer un interrupteur électrochimique à deux états électroniques possibles : l'un neutre (non émissif) et l'autre chargé (émissif). La fluorescence devrait alors être éteinte puis retrouvée en fonction de l'état électronique du ferrocène.



**Figure 175** Principe de fonctionnement de l'interrupteur moléculaire Bodipy-ferrocène

La conservation d'un lien non-conjugué entre les sous-unités garantit l'indépendance des propriétés respectives de chacune (le système est donc plus simple à étudier). Simultanément, il est fondamental, pour la viabilité du transfert électronique, de maintenir les deux espèces à courte distance.



Sur la base de ces deux critères structuraux nous avons opté pour la synthèse novatrice d'un pyrrole ferrocénophanyl (Figure 176). En effet, la position relative des deux unités dans l'espace semble interdire toute interaction électronique par délocalisation électronique, tout en maintenant leur proximité.

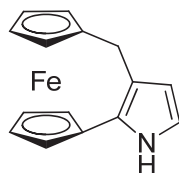


Figure 176 Molécule cible : Pyrrole ferrocénophanyl

## 2. Aspect synthétique.

### 2.1. Synthèses des précurseurs.

Forts de notre collaboration, nous nous sommes naturellement dirigés vers une synthèse de Trofimov. Par une rapide analyse rétrosynthétique du composé cible (Figure 177), nous avons fait le choix de partir du [3]-ferrocénophan-1-one **15**, dont la synthèse a été décrite par *Watts et coll.*<sup>12</sup> Ce groupe de recherche a réalisé simultanément, à  $-78^{\circ}\text{C}$ , l'addition de type Mickael 1,4 et une réaction de type Friedel et Craft, entre le ferrocène et le chlorure d'acide de l'acide acrylique. Dans ces conditions, les auteurs obtiennent jusqu'à 46 % de rendement en cétone ciblée, à l'échelle du gramme. Malheureusement, nous n'avons pas été à même de reproduire cette synthèse. Malgré plusieurs tentatives, aucun des réactifs n'a été consommé.

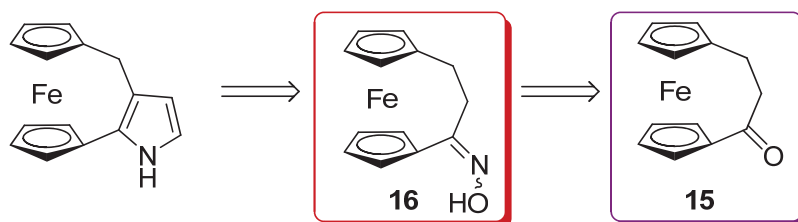


Figure 177 Analyse rétrosynthétique du pyrrole ciblé

*Kasahara et coll.*<sup>13</sup> ont achevé la synthèse du [3]-ruthénocénophan-1-one à l'aide d'une synthèse multi-étapes, partant du ruthénocène carboxaldéhyde. Sur la base de ces travaux, nous avons réalisé la synthèse du composé **15**, en partant du ferrocène carboxaldéhyde (Figure 178).

<sup>12</sup> Crawford, W.; Turbitt, T. D.; Watts, W. E. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *46*, 852.

<sup>13</sup> Kamiyama, S.-I.; Suzuki, T. M.; Kimura, T.; Kasahara, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1978**, *3*, 909.

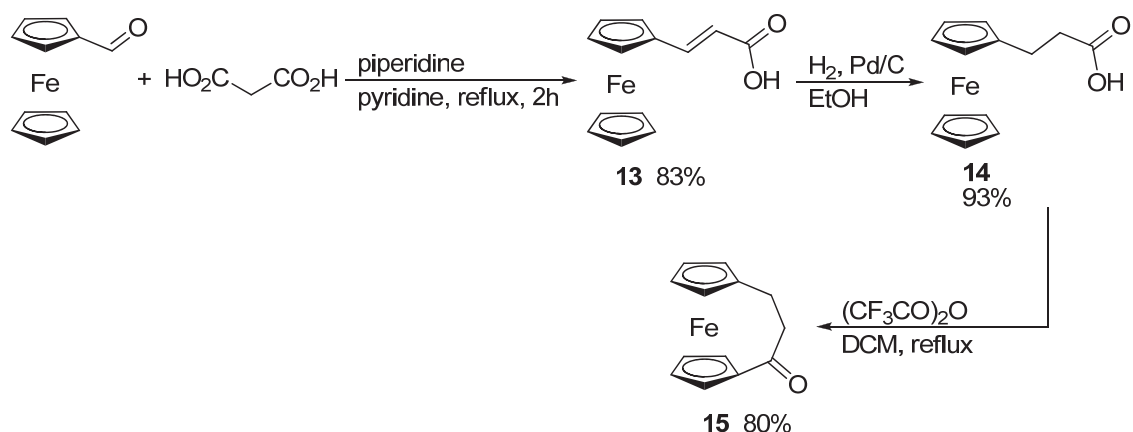


Figure 178 Schéma de synthèse de **15**

L'aldéhyde du ferrocène subit, dans la pyridine, une synthèse malonique, suivi d'une décarboxylation, qui aboutit à la formation de **13**, avec un rendement de 83 % (après optimisation). Cet acide acrylique est alors réduit par hydrogénation catalytique (Figure 179). Dans un premier temps, les conditions employées ont été insatisfaisantes, du fait de la formation de produit secondaire **14'** avec un rendement de 10% et d'un rendement modéré pour **14**. Ce dernier a été obtenu avec un rendement de 93 % en remplaçant le catalyseur au platine par du palladium sur charbon (10 % en masse).

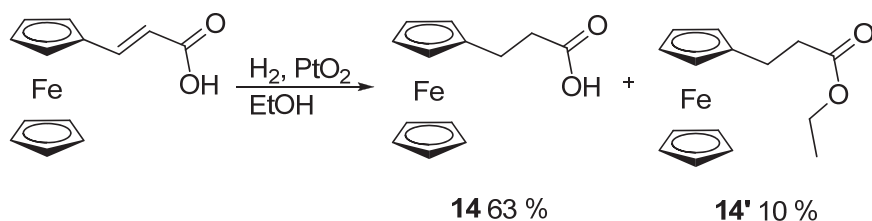


Figure 179 Premières conditions opératoires employées pour l'hydrogénation de **13**

De manière à rendre quantitative la réaction et à compléter notre étude, nous avons tenté de changer de solvant et de source d'hydrogène. Lorsque le solvant a été remplacé par de l'acétate d'éthyle, le milieu s'est brusquement dégradé. Enfin, lorsque la source d'hydrogène a été remplacée par de l'hydrazine en solution dans l'eau, le milieu s'est également dégradé. Une teinte bleue est apparue, synonyme de l'oxydation du ferrocène en ferrocinium.

La cyclisation intramoléculaire de Friedel-Craft de **14** s'opère en ajoutant un large excès d'anhydride trifluoroacétique dans le milieu. Les meilleurs résultats ont été obtenus pour des solutions les plus diluées possibles de façon à favoriser le processus intramoléculaire et dans lesquelles le réactif est parfaitement soluble. Nous avons essayé de chauffer à plus haute température en changeant le DCM par du DCE. Ces conditions n'ont conduit qu'à la

diminution du rendement de réaction (60 %). De même, le cyclohexane (utilisé pour l'équivalent ruthénocène) n'a donné aucun résultat (dégradation complète après chauffage).

Il est intéressant de noter qu'en comparaison de la méthode de *Watts et coll.* (45 % de rendement) nous avons synthétisé **15** à l'échelle du gramme, avec un rendement global amélioré de 62 %.

La synthèse de l'oxime **16** précurseur clé de la réaction de Trofimov a été effectuée dans des conditions extrêmement douces et a donné d'excellents résultats (Figure 180).

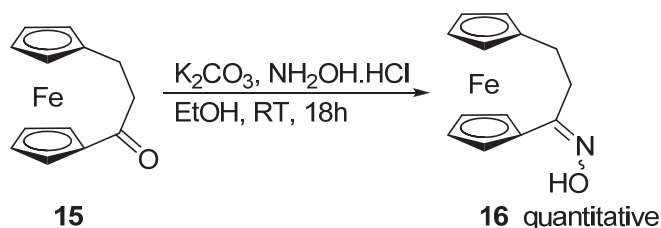


Figure 180 Synthèse de l'oxime **15**

## 2.2. Synthèses du pyrrole.

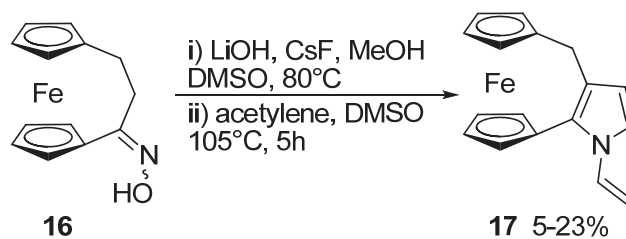
Nous avons tout d'abord tenté de traiter le précurseur **16** dans les conditions usuelles développées par *Trofimov et coll.*, à savoir en solution dans le DMSO avec de la potasse (Figure 181) et sous flux d'acétylène, à 105°C pendant 5 h.



Figure 181 Synthèse de Trofimov utilisant la potasse comme base

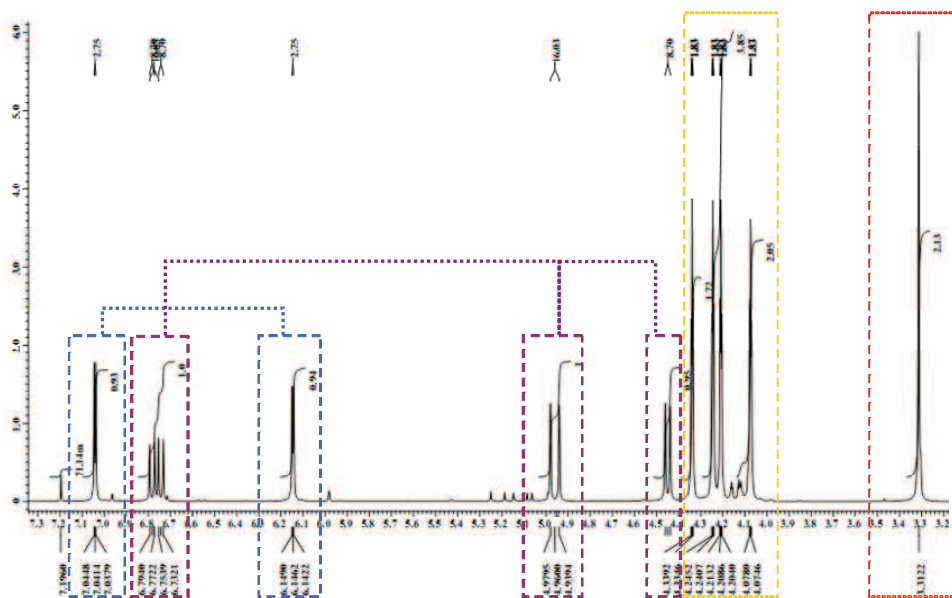
Malheureusement, le suivi CCM du milieu réactionnel n'a montré aucune évolution au cours de la réaction, même après ajout d'une quantité de base supérieure aux quantités stoechiométriques.

Nous avons par la suite mis en pratique d'autres conditions opératoires, utilisant un mélange de CsF et de LiOH, qui ont donné des résultats encourageants (Figure 182). Ces conditions ont été établies de façon à limiter la déoximation du composé *O*-vinyloxime intermédiaire.



**Figure 182** Synthèse du composé **17**

Nous sommes parvenus à isoler le dérivé *N*-vinylé du pyrrole cible, à savoir la molécule **17** avec un rendement de 23 %. Le spectre RMN  $^1\text{H}$  de **17** (Figure 183) présente quatre sous groupes de signaux caractéristiques des sous parties de la molécule. Le singulet à 3,31 ppm intègre pour les 2 H du « pont  $\text{CH}_2$  » du ferrocénophane, alors que les triplets positionnés de 4,09 à 4,34 ppm sont significatifs de la présence du ferrocène au sein de l'édifice. Par ailleurs, une série de deux doublets, positionnés à 4,45 ppm et 4,96 ppm, intégrant chacun pour 1 H, de constantes de couplage bien différentes ( $J_{cis} = 16,03 \text{ Hz}$  et  $J_{trans} = 8,70 \text{ Hz}$ ) indique clairement la présence du groupe vinylique. Il s'agit en effet, du couplage *cis* (constante la plus faible) et *trans* (constante la plus forte) des protons du groupe. Parallèlement, un multiplet, observé à 6,76 ppm, décomposable en doublet de doublet, dont les constantes de couplage sont identiques, intégrant pour 1 H confirme également sa présence. Finalement, on retrouve également un jeu de deux doublets (6,15 et 7,04 ppm), de constantes égales à 2,75 Hz que l'on peut attribuer aux protons du pyrrole : ces déplacements chimiques correspondent aux valeurs tabulées pour les protons du pyrrole.



**Figure 183** Spectre RMN  $^1\text{H}$  de **17** dans le  $\text{CDCl}_3$  : protons relatifs à l'unité  $\text{CH}_2$  du « pont » (rouge), au ferrocène (jaune), au pyrrole (bleu) et au groupe vinyle (prune)

De plus, l'analyse du spectre RMN des  $^{13}\text{C}$  indique le bon nombre de signaux.

Les spectres 2D HMQC (courte distance) et HMBC (longue distance) ont également été enregistrés et ont permis une attribution complète de tous les signaux (cf partie expérimentale pour plus de détails).

Enfin, l'analyse par spectrométrie de masse (ESI-HRMS) a confirmé la structure : un pic moléculaire a été trouvé pour  $m/z = 289,0555$  ( $m/z_{\text{calc}} = 289,0554$  ; formule brut associée  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}^{56}\text{Fe}$ ).

Nous n'avons néanmoins jamais isolé le pyrrole, en dépit de plusieurs tentatives. Un suivi CCM de la réaction indique une consommation des réactifs et l'apparition de deux taches : une jaune correspondant au vinylpyrrole (à  $R_f \sim 1$ ) et une marron qui correspondrait au pyrrole (à  $R_f = 0.6$ ). Cependant, les tentatives de purification de ce produit sur gel de silice ou d'alumine (pourtant réputée pour moins dégrader les pyrroles) n'ont conduit qu'à la dégradation du produit.

Le composé **15** a été également isolé. En effet, la « désoximation » est un résultat courant de cette réaction, sans doute dû au fait de l'hydrolyse de l'oxime à cette température par les traces non négligeables d'eau présente dans le DMSO.

Etant donné l'apparente instabilité du pyrrole, nous avons décidé de prolonger le temps de réaction (de 5h passage à 6 h) de manière à former exclusivement le vinylpyrrole stable. Après traitement, nous avons isolé, en plus du vinylpyrrole **15** obtenu avec 5 % de rendement, un produit inattendu avec 8 % de rendement : le composé **18** identifié comme étant le *N*-vinyl-2-méthyl pyrrole ferrocenophane (Figure 184).

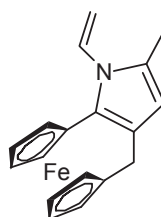
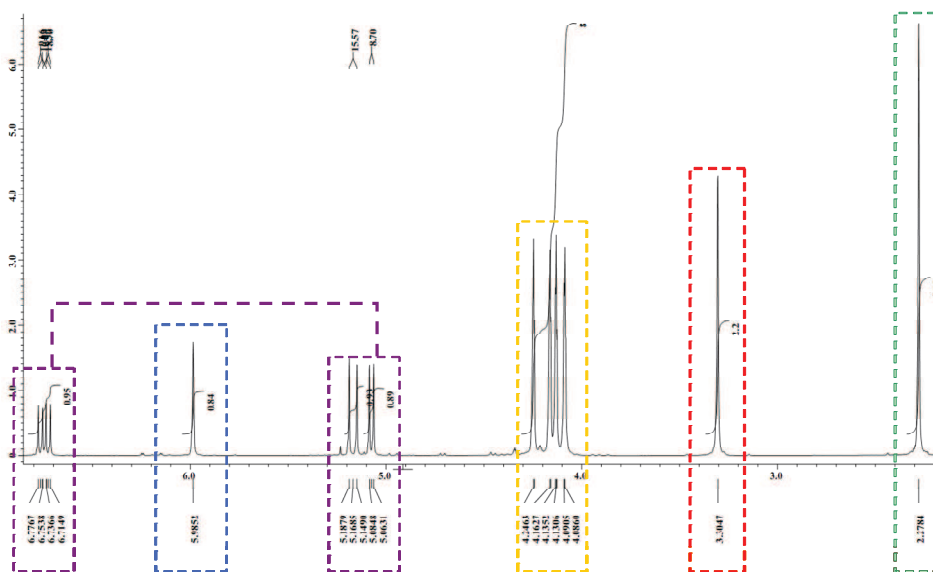


Figure 184 Composé **18**

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  de **18** (Figure 184) comprend outre les signaux relatifs à la sous partie ferrocénophane, hydrogènes des cyclopentadiényles situés entre 4,0 et 4,3 ppm qui intègrent pour 8 H et le signal singulet situé à 3,3 ppm qui intègre pour 2 H, un **unique** signal singulet à 5,98 ppm relatif à la partie pyrrolique (intégration de 1 H).

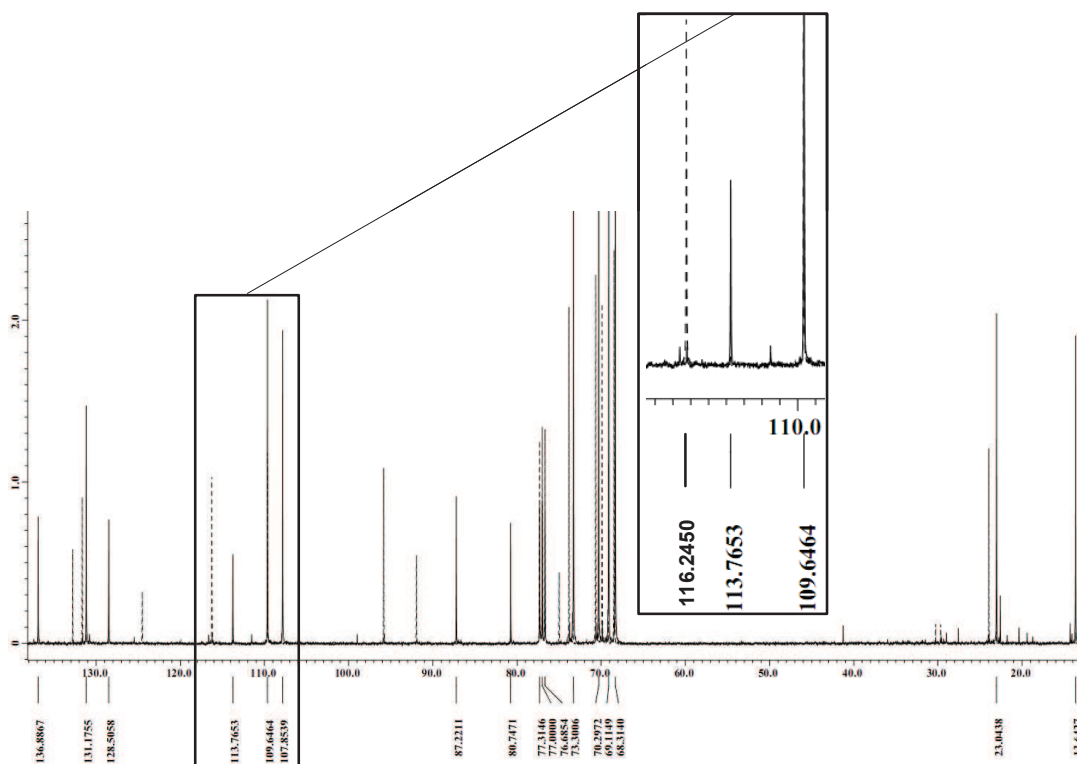


**Figure 185** Spectre RMN  $^1\text{H}$  de **18** dans le  $\text{CDCl}_3$  : protons relatifs à l'unité ferrocénophane (jaune), au pyrrole (bleu), au groupe vinyle (prune) et au méthyle (rouge)

Par comparaison avec le spectre RMN  $^1\text{H}$  de **17**, la disparition d'un doublet correspondant à un proton pyrrolique, au profit d'un singulet aliphatique intégrant pour 3 H positionné à 2,28 ppm confirme qu'une des positions libres du pyrrole en **17** a été méthylée dans le cas de **18**.

En revanche, les signaux caractéristiques du groupe vinylique sont toujours présents, quoique légèrement décalés : deux doublets intégrant pour 1 H (de constantes de couplage  $J_{\text{trans}} = 15,57$  Hz et  $J_{\text{cis}} = 8,70$  Hz) d'une part, et d'autre part un doublet de doublet ( $J_{\text{trans}} = 15,80$  Hz et  $J = 8,93$  Hz).

La superposition des deux spectres RMN  $^{13}\text{C}$  de **17** et de **18** confirme la présence d'un  $\text{CH}_3$  supplémentaire (Figure 186).



**Figure 186** Superposition des spectres RMN  $^{13}\text{C}$  dans le  $\text{CDCl}_3$ , de **17** (ligne discontinue) et **18** (ligne continue)

On y observe l'apparition à 13,6 ppm d'un nouveau pic dans la zone des aliphatiques (corrélation au singulet à 2,28 ppm établie par RMN HMQC). L'enregistrement des spectres 2D HMQC des deux composés a permis d'identifier les signaux relatifs aux positions pyrroliques  $\alpha$  et  $\beta$  de chacun des composés.

Par conséquent, les signaux des positions  $\beta$  respectives (109,6 ppm) à chacun des composés **17** et **18**, ne sont pas déplacés. A l'inverse, le signal à 116,2 ppm de **17**, associé à la position  $\alpha$  du pyrrole disparaît au profit d'un signal attribué à un carbone quaternaire (établie par analyse d'un spectre DEPT 135) et positionné à  $\delta$  inférieur (113,8 ppm).

Les résultats de spectroscopie de masse (ESI-HRMS) ont également confirmé cette hypothèse :  $m/z_{\text{mesuré}} = 303,0707$  ;  $m/z_{\text{calc}} = 303,0710$ , pour la formule brute  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}^{56}\text{Fe}$ .

La littérature n'a encore jamais rapporté un résultat comparable à celui-ci, c'est pourquoi il nous a été difficile d'établir clairement le mécanisme réactionnel qui pourrait lui donner naissance. Cependant, compte tenu des données de pKa, des résultats établis quant à la chimie du soufre, et plus particulièrement des sulfoxydes, nous avons proposé un mécanisme de formation de **18** (Figure 187).

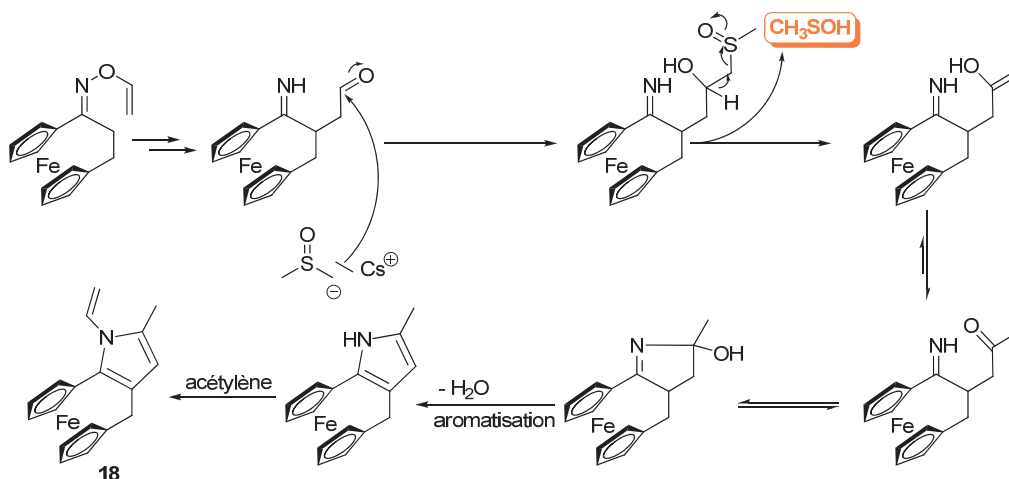


Figure 187 Mécanisme supposé pour la formation de **18**

Selon *Trofimov et coll.*<sup>14</sup> et en accord avec les valeurs de pKa calculées dans le DMSO<sup>15</sup>, la formation du *O*-vinyl oxime s'accompagne simultanément d'une déprotonation du DMSO. Cet anion MeSOCH<sub>2</sub>Cs peut alors attaquer l'imino-aldéhyde intermédiaire. En accord avec la littérature spécifique à la chimie des sulfoxydes,<sup>16</sup> l'élimination de type E<sub>1cb</sub> d'une molécule d'acide méthanesulfénique mènerait à la formation d'un énol. Du fait de l'équilibre céto-énolique, l'intermédiaire évoluerait ainsi vers sa forme cétone plus stable, pour subir la condensation de Paal-Knorr usuellement invoquée dans le mécanisme de la réaction de Trofimov.

Pour expliquer la non-reproductibilité des résultats de la synthèse de **17**, deux hypothèses peuvent être envisagées : soit le *O*-vinyl oxime intermédiaire clé de la réaction est difficile à fabriquer, soit la cyclisation finale (lors de la condensation de Paal-Knorr) est l'étape limitante du procédé. Nous avons par conséquent pris le parti de séparer les étapes de formation du *O*-vinyl oxime et celle de fabrication du pyrrole en tant que telle, en s'inspirant des travaux de *Camp et coll.*<sup>17</sup>

La synthèse du dérivé **19** a été réalisée au moyen de conditions basiques douces, en ajoutant à une solution d'oxime **16** et d'un acétylène activé (le dicarboxylate), une quantité stœchiométrique de base, la DABCO (Figure 188).

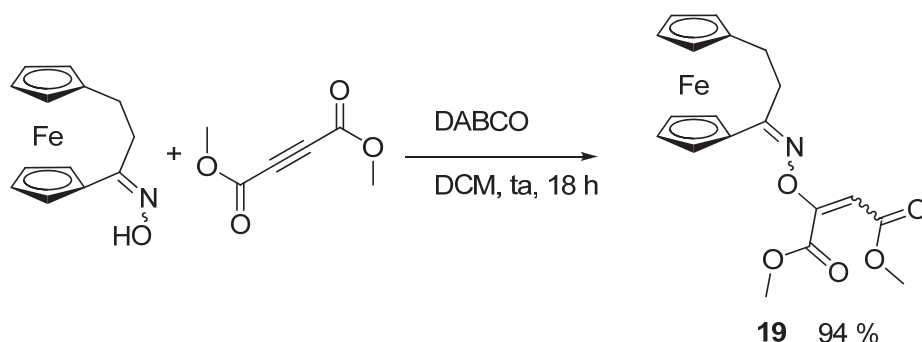
<sup>14</sup> Schmidt, E. Y.; Zorina, N. V.; Zaitsev, A. B.; Mikhaleva, A. b. I.; Vasil'tsov, A. M.; Audebert, P.; Clavier, G.; Méallet-Renault, R.; Pansu, R. B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5489.

<sup>15</sup> Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456.

<sup>16</sup> Johnson, C. R.; Schroeck, C. W.; Shanklin, J. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 7424.

<sup>17</sup> Ngwerume, S.; Camp, J. E. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6271.





**Figure 188** Synthèse de **19**

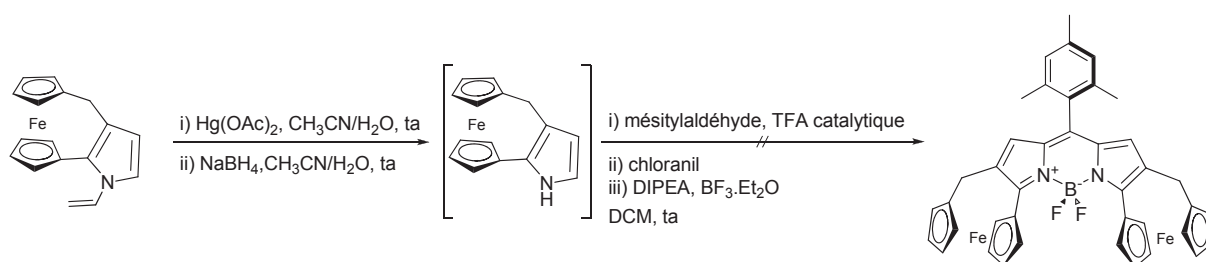
La molécule **19** a été isolée avec d'excellents rendements de synthèse (94 %). Une seule fraction est collectée à l'issue de la purification par colonne chromatographique contenant un mélange de diastéréoisomères non séparables. De plus, la réaction est parfaitement reproductible.

Par la suite, nous avons tenté de convertir **19** en pyrrole dicarboxylate correspondant, en chauffant le mélange dissous dans du toluène, dans un tube scellé à 120°C (température de bain). Malheureusement, après purification seule la ferrocénophanone **15** a été isolée.

A la vue de ces résultats, nous avons la confirmation que la cyclisation, étape clé de la réaction de Trofimov, limite grandement la formation du pyrrole. L'hypothèse d'une tension de « cycle » trop importante du pont carboné semble la plus appropriée pour expliquer ces résultats.

### 2.3. Essais de synthèse du Bodipy correspondant.

Comme évoqué dans le Chapitre I, il est possible de déprotéger, le *N*-vinyl pyrrole en pyrrole correspondant. Etant donné l'instabilité chimique du pyrrole déprotégé, nous avons pris le parti de travailler en synthèse monotope, en commençant par déprotéger le pyrrole, puis en synthétisant le Bodipy dans la foulée, sans purification (Figure 189).



**Figure 189** Déprotection de **17** et tentative de synthèse du Bodipy correspondant

Le mésitylaldéhyde (groupe encombré de nature) a été ici employé comme partenaire de la réaction.

Nous avons procédé à un suivi CCM pour chacune des étapes évoquées. Lors de l'ajout de  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$  une seconde tache est apparue à  $R_f$  inférieur à celui de **17**. Après 3 heures de réaction à  $25^\circ\text{C}$ , l'ajout lent de  $\text{NaBH}_4$  a terminé le processus réactionnel, sans que la totalité du réactif **17** ait été consommée (suivi CCM). Une fois le brut réactionnel extrait au DCM, l'aldéhyde est additionné. L'ajout de TFA a provoqué l'apparition d'une tache de plus en plus importante (suivi CCM), très polaire ( $R_f \sim 0$ ). Cependant, l'ajout de chloranil s'est accompagné d'une dégradation complète du milieu, l'ajout de DIPEA et de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  ne modifiant rien.

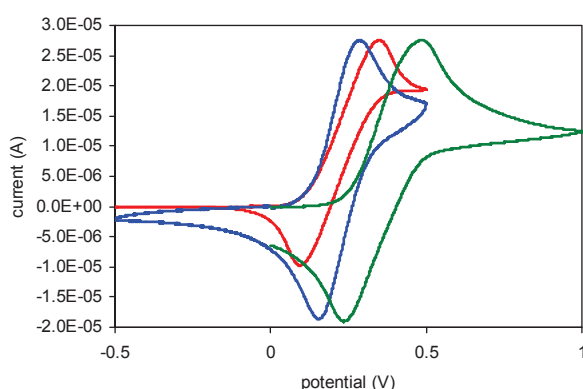
Puisque le composé **17** semble le seul composé viable, nous avons procédé à des analyses électrochimiques et spectrophotométriques de manière à caractériser pleinement ses propriétés électroniques.

### 3. Propriétés physico-chimiques des composés **17** et **19**.

#### 3.1. Analyses par voltampérométrie cyclique.

Les comportements électrochimiques de solutions dans le DCM des molécules **17** et **19** préalablement dégazées ont été enregistrés en référence à l'électrode d'argent.

Les voltamogrammes présentent tous l'allure de systèmes réversibles jusqu'à 1 V (Figure 190).



**Figure 190** Voltamogrammes de **Fc** (rouge), **17** (bleu) and **19** (vert). Solvant DCM. vs.  $\text{Ag}^+/\text{Ag}$ .

Dans chaque cas une seule vague d'oxydation est enregistrée autour de 0,3 V, correspondant à celle du ferrocène, même lorsque les potentiels sondés avoisinent les 2 V.

**Tableau 20** Potentiels de demi-vague du ferrocène, du pyrrole **17**, du vinyl oxime ester **19** et de la ferrocénophane **15** dissous dans le DCM

	ferrocene	17	19	15 <sup>(a)</sup>	[3]-ferrocénophane <sup>(a)</sup>
$E_{ox}^{1/2}$ (V)	0.35	0.28	0.49	0.66	0.37
$(\Delta E^{1/2})^{(b)}$		(-0.07)	(0.14)	(0.22)	(-0.07)
$E_{red}^{1/2}$ (V)	0.10	0.16	0.23	-	-
$i_{ox}/i_{red}$	1.1	1.0	1.5	-	-

(a) Données issues de la ref 18, enregistrées dans l'acétonitrile;  $E_{ox}^{1/2}$  (ferrocène) = 0.44V.

(b)  $\Delta E^{1/2} = E_{ox}^{1/2}$  (molécules) -  $E_{ox}^{1/2}$ (ferrocène)

De plus, la répétition des cycles d'oxydation / réduction (dans la gamme -0,5 V / + 1 V) ne montre aucune évolution du voltamogramme, ce que nous avons interprété comme un gage de stabilité du radical cation de **17**. Par ailleurs, à plus hautes valeurs de potentiels sondées (jusqu'à 2 V), aucun processus électrochimique n'est apparu dans le cas de **17**, résultat indiquant que l'unité pyrrolique n'échange aucun électron. Nous avons également constaté que **17** est plus aisément oxydé que **15**, **19** et que le ferrocène lui-même. De plus, en comparaison de la valeur du potentiel d'oxydation de demi-vague du [3]-ferrocénophane<sup>18</sup>, nous en avons conclu que du point de vue électrochimique, la sous-partie pyrrolique n'affectait pas les propriétés électroniques du ferrocène. En effet, en comparant les écarts de valeurs de  $E_{ox}^{1/2}$  pour **17** et le [3]-ferrocénophane, par rapport au ferrocène, on constate que ceux-ci sont égaux.

Dans le composé **19**, la présence d'un groupe attracteur semble au contraire influencer les propriétés « rédox » de la sous unité ferrocène. De façon similaire au composé **15**<sup>18</sup>, mais dans une moindre mesure, l'effet électro-attracteur de la fonction oxime a décalé la valeur du pic de demi-vague vers de plus forts potentiels.

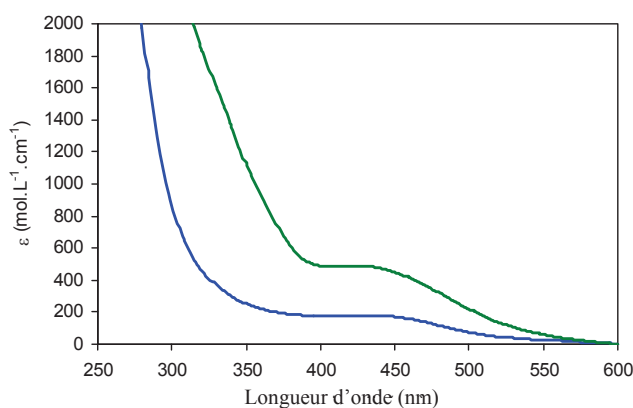
Le rapport  $i_{ox}/i_{red}$  pour **17** a été évalué à 1,1. Ceci tend à prouver que le même nombre d'électron est échangé entre les formes cationique et neutre de la molécule. Néanmoins, dans le cas de **19**, ce rapport avoisine les 1,5, ce qui suggère que son radical cation subit des processus de dégradations.

### 3.2. Analyses spectrophotométriques.

Les deux composés (**17** et **19**) présentent des bandes d'absorption larges (Figure 191) centrées vers 425 nm associées à des coefficients d'extinction molaires faibles :  $180 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$

<sup>18</sup> Fujita, E.; Gordon, B.; Hillman, M.; Nagy, A. G. *J. Organomet. Chem.* **1981**, 218, 105.

(et 490 L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>) pour **17** (et respectivement **19**). Ces valeurs sont en accord avec une transition électronique de type d-d\* (Tableau 21).



**Figure 191** Spectres d'absorption des molécules **17** (bleu) et **19** (vert) en solution dans du DCM

**Tableau 21** Maxima d'absorption et coefficients d'extinction molaires de **17**, **19** et **Fc** mesurés en solution dans le DCM

	<b>17</b>	<b>19</b>	<b>ferrocene<sup>(a)</sup></b>
$\lambda_{\text{max, d-d}^*}^{\text{abs}}$ (nm)	429	423	441
$\epsilon$ (L. mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )	180	490	148

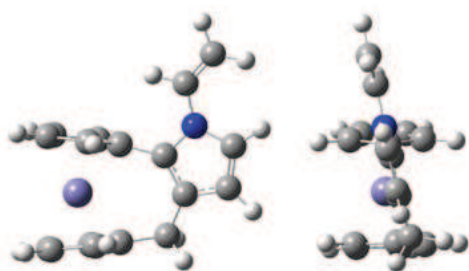
(a) Données issues de la réf 19

Contrairement à **17**, le spectre de **19** présente un épaulement à 340 nm, attribué en général à la bande à transfert de charge du métal vers le ligand. L'absorption de la partie *N*-vinyle pyrrole de **17** n'a pas pu être clairement attribuée, mais la littérature situe cette transition  $\pi$ - $\pi^*$  autour de 250 nm, ce qui entre en concurrence avec l'absorption du solvant. Les caractéristiques de **17** se rapprochent de celles du ferrocène, ce qui indique qu'aucune interaction électronique entre le pyrrole et la partie ferrocène au sein de **17** ne semble s'établir.

### 3.3. Modélisation moléculaire.

L'optimisation géométrique par utilisation de la méthode DFT B3LYP, utilisant la base Lanl2dz (reconnue pour être la plus adaptée aux molécules comprenant des éléments de transition) a également confirmé nos hypothèses de travail. La structure de plus basse énergie (dans le vide) positionne, comme attendu, les sous unités à la quasi-perpendicularité (angle de 100°) comme indiqué en Figure 192.

<sup>19</sup> Rabie, U. M. *Spectrochim. Acta Part A* **2009**, 74, 746.



**Figure 192** Géométrie optimisée de **17**. Vue de face (gauche), vue de côté (droite)

Les cycles cyclopentadiényles ne sont plus totalement coplanaires (à l'inverse du ferrocène) mais forment un angle d'approximativement  $14^\circ$ . Une valeur similaire ( $9^\circ$ ) a été observée dans la structure cristalline de **15**.<sup>20</sup> Ces faits illustrent bien l'influence du pont carboné à trois chaînons sur l'angle formé par les cyclopentadiènes. Cet effet est d'autant plus important pour **17** que le pont contient une double liaison C=C du pyrrole.

#### 4. *Conclusions et perspectives.*

Nous avons mis à profit la réaction de Trofimov dans le but de synthétiser un nouveau pyrrole ferrocénophane aux propriétés électroniques définies. Seul le dérivé *N*-vinyl a pu être isolé avec des rendements faibles et variables (de 5% à 25 %). Parallèlement, un tout nouveau sous-produit de la réaction (composé **18**) a également été caractérisé. Nous avons tenté d'élaborer un mécanisme qui expliquerait son apparition, mais des études supplémentaires doivent être menées. Afin de prouver sa véracité, il faudra réitérer la réaction de Trofimov en solvant DMSO deutéré. La non reproductibilité de la réaction conjuguée aux faibles rendements de synthèse de **17**, laisse penser que l'étape de formation du pyrrole est difficile, sans doute du fait d'une tension de cycle trop importante. La littérature rapporte la possibilité d'allonger ce pont par homologation au diazométhane. Ceci pourrait constituer une première solution quant à la synthèse d'un substrat plus adapté aux conditions de la réaction de Trofimov.

Une première tentative de synthèse du Bodipy correspondant s'est soldée par un échec sans doute du fait de l'utilisation d'un oxydant fort. Une autre solution sera de condenser ce pyrrole sur un dérivé d'acide (chlorure par exemple), permettant ainsi d'éviter l'étape délicate d'oxydation.

<sup>20</sup> Barr, T. H.; Watts, W. E. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 6111.

A la vue de l'ensemble des propriétés physico-chimiques rapportées (électrochimiques, absorption UV-Visible, optimisation géométrique), nous pouvons en déduire que les deux systèmes pyrrole et ferrocène sont indépendants électroniquement l'un de l'autre. Bien que moins accessibles en termes synthétiques que la famille des Bodipy-Tétrazine (cf partie précédente), ces molécules semblent très prometteuses dans le domaine de l'électrofluorochromisme.

## Partie III : Le couplage conjugué au ferrocène.

Nous avons procédé à la synthèse et l'étude d'un système {Bodipy-ferrocène} où les deux entités sont conjuguées. Nous avons utilisé une réactivité préalablement étudiée du Bodipy (Chapitre II.Partie I.), fondée sur les propriétés acides des positions  $\alpha$  et  $\beta$  méthylées de **1**. Simultanément, *Ziessel et coll.*<sup>21</sup> et *Zhu et coll.*<sup>22</sup> ont également proposé la synthèse et l'étude de deux dérivés apparentés (les mono- et di-substitués).

### 1. Aspect synthétique.

Le composé **20** a été obtenu dans les conditions usuelles de condensation établies au chapitre II, avec un temps de réaction de 24 à 48 h (Figure 193). Les meilleurs rendements ont été obtenus pour des temps de réaction de 30 h environ. Au-delà, de nouveaux sous-produits apparaissent (suivi CCM).

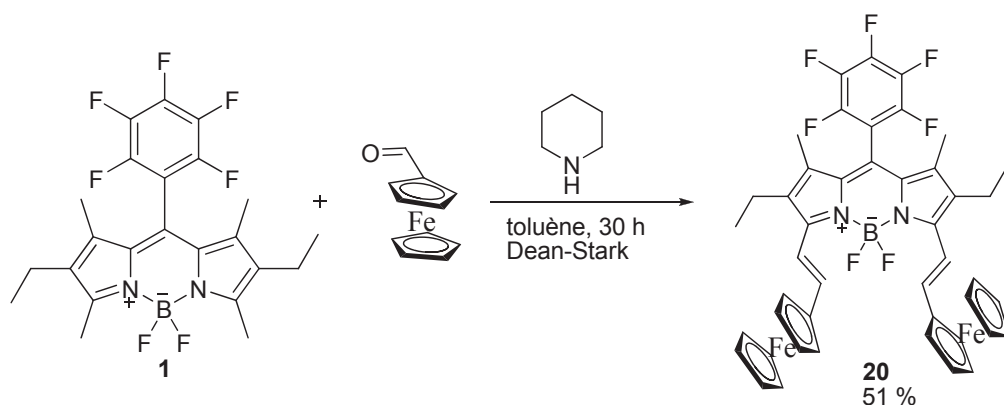


Figure 193 Synthèse du composé **20**

Les rendements de synthèse sont excellents compte tenu de ceux relatifs aux composés comparables publiés dans la littérature, et atteignent jusqu'à 51 % après optimisation des conditions de purification. Là encore, un sous produit issu de la  $S_NAr$  sur l'une des positions fluorées du groupe pentafluorobenzène a été isolé (20 % de rendement) et caractérisé par spectroscopie de masse haute résolution (ESI). En effet, un produit correspondant à  $m/z = 927,2561$  a été obtenu (formule chimique  $C_{50}H_{48}BN_3F_6^{56}Fe_2$ ;  $m/z_{calc} = 927,2544$ ) en

<sup>21</sup> Ziessel, R.; Retailleau, P.; Elliott, K. J.; Harriman, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10369.

<sup>22</sup> Yin, X.; Li, Y.; Li, Y.; Zhu, Y.; Tang, X.; Zheng, H.; Zhu, D. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8373.

comparaison de celui de l'ion moléculaire de **20** sans unité pipéridine ( $m/z_{\text{exp}} = 862,1712$ ). Nous avons par suite procédé aux études photophysiques et électrochimiques du composé **20**.

## 2. Propriétés physico-chimiques.

### 2.1. Caractérisations spectrophotométriques.

**20** présente un spectre d'absorption décalé vers le rouge ( $\lambda_{\text{max}}^{\text{abs}} = 740 \text{ nm}$ ) par rapport à **1**, ce qui confirme que l'effet bathochrome provoqué par l'extension de conjugaison du cycle Bodipy aux cyclopentadiènes est efficace (Figure 193). Il est à noter, qu'en comparaison des composés étudiés en chapitre II, le déplacement bathochrome observé est supérieur à celui constaté dans le cas de **3b**, incorporant des motifs diméthylanilines à effet donneur mésomère d'électrons.

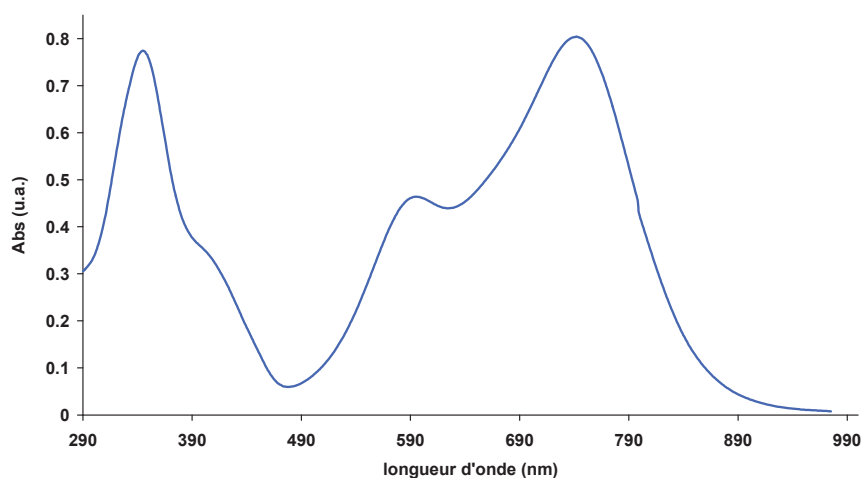


Figure 194 Spectre d'absorption dans le DCM de **20**

Le coefficient d'extinction molaire a été estimé à  $29\,000 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ , valeur cohérente avec la transition de type  $\pi\text{-}\pi^*$  centrée sur le noyau Bodipy.

Néanmoins, le spectre d'absorption présente également deux bandes supplémentaires aux alentours de  $590 \text{ nm}$  ( $\epsilon \approx 17\,000 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ) et  $340 \text{ nm}$  ( $\epsilon \approx 28\,000 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ). Celle de plus haute énergie présente les caractéristiques d'une bande associée à une transition de nature  $\pi\text{-}\pi^*$ , relative aux unités ferrocènes. Rappelons que les transitions situées dans cette zone, dans le cas des Bodipy étendus, se concentrent sur les sous-unités styriliques. La bande à transfert de charge de type métal $\Rightarrow$ ligand ne semble pas apparaître ici. Il nous est difficile de

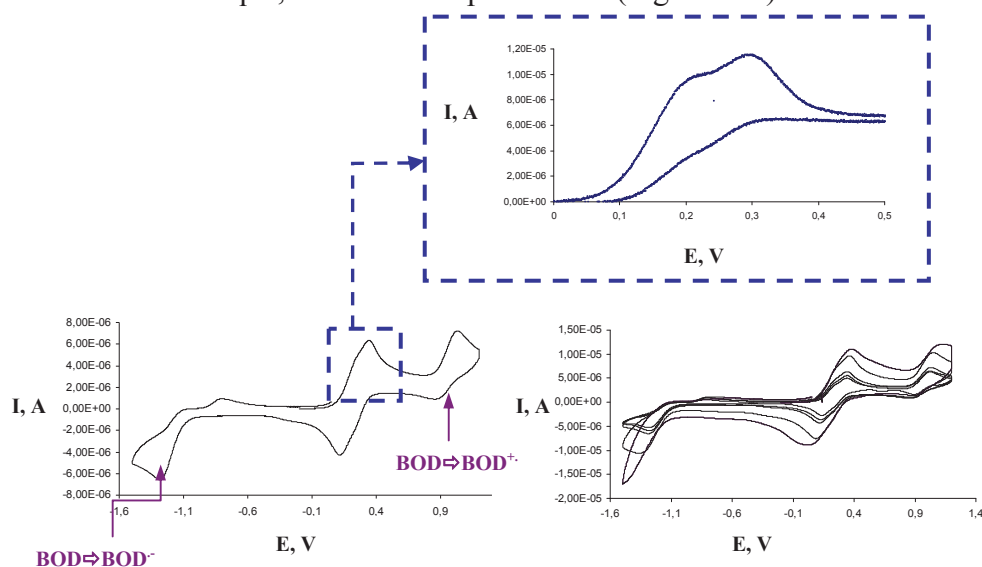


pouvoir conclure sur ce point, étant donné que de façon générale, ces transitions sont affectées d'un coefficient d'extinction molaire faible. La bande pourrait donc être masquée par l'absorption du Bodipy. Il nous est également difficile de conclure quant au positionnement de la bande d'absorption de type d-d\* du ferrocène. Étant centrée sur les orbitales du métal, elle ne devrait pas être modifiée par l'extension de conjugaison. *Rabie et coll.*<sup>19</sup> la situent dans le DCM à 441 nm. Encore une fois, puisque celle-ci est caractérisée par une faible valeur de  $\epsilon$ , elle devrait être occultée par les bandes du Bodipy.

Nous avons également investigué les propriétés de fluorescence de ce composé. Aucun signal n'a pu être détecté, quelle que soit la longueur d'onde excitatrice. Ce fait expérimental confirme donc qu'il y a, comme attendu, une annihilation totale de la fluorescence à l'état neutre.

## 2.2. Caractérisation électrochimique.

Des études par voltampérométrie cyclique ont permis d'identifier clairement d'un point de vue électrochimique, les différents partenaires (Figure 195).



**Figure 195** Cyclovoltammogramme de **20** (gauche) à vitesse de balayage fixée à  $80 \text{ mV} \cdot \text{s}^{-1}$  ; Cyclovoltammogramme de **20** (droite). Conditions opératoires : DCM,  $0,1 \text{ M}$  de  $\text{TBAPF}_6$ , vitesse de balayage comprise entre  $40$  à  $600 \text{ mV} \cdot \text{s}^{-1}$  ; électrode de travail : électrode de carbone, contre électrode : fil d'étain, électrode de référence :  $0,1 \text{ M Ag}^+/\text{Ag}$ .

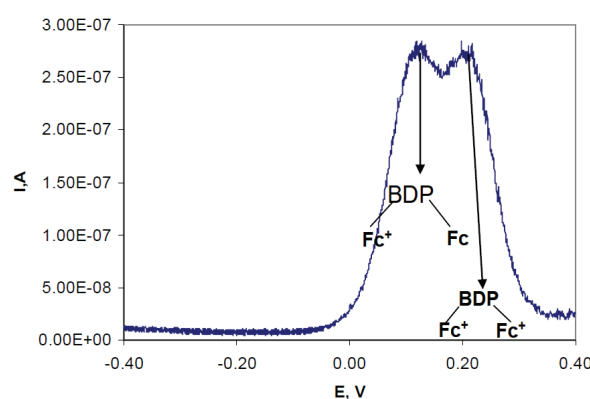
Les cyclovoltammogrammes mettent en évidence un premier couple à un potentiel intermédiaire, correspondant aux ferrocènes.

Aux hauts potentiels, l'oxydation réversible du Bodipy en son radical cation  $\text{BOD}^+$  fait son apparition vers  $0,9 \text{ V}$ . Enfin, dans les bas potentiels, la réduction du Bodipy en radical anion semble cette fois ne pas être complètement réversible, vers  $-1,1 \text{ V}$ .

L'allure du cyclovoltamogramme ne varie pas avec la vitesse de balayage, et nous avons observé une relation de linéarité entre les valeurs des courants cathodiques et anodiques, en fonction de la vitesse de balayage, ce qui suggère que le système est réversible. De plus, la faible augmentation constatée de la valeur du pic anodique du ferrocène avec la vitesse de balayage procède par transfert de deux électrons. La valeur de 1,4 a été mesurée pour le rapport des courants cathodiques et anodiques ( $\frac{I_p^a}{I_p^c} = 1,4$ ) et la différence des potentiels de pics

atteint la valeur de 20 mV (contre 29 mV dans le cas idéal). L'ensemble de ces faits expérimentaux confirme bien qu'il s'agit d'un transfert réversible.

Nous avons également procédé à une analyse de voltampérométrie différentielle pulsée, de manière à mieux observer la réponse des ferrocènes au sein du système (Figure 196).



**Figure 196** Voltamogramme différentiel pulsé de **20**

Dans la zone des potentiels d'oxydation des ferrocènes en ferrocinium correspondant, deux pics **successifs** d'oxydation sont alors visibles. L'oxydation d'un ferrocène influence donc celle du second, ce qui traduit l'établissement d'une « communication » entre les éléments électro-actifs par le biais de la conjugaison avec le Bodipy. En effet, retirer un premier électron rend légèrement moins favorable l'oxydation du deuxième ferrocène.

Pour terminer nous avons réuni dans un même tableau les valeurs des différences d'énergie HO-BV extraites par voie électrochimique et par les mesures de spectrophotométries (Tableau 22).

**Tableau 22** Comparaison des écarts d'énergie HO-BV obtenus à partir des mesures électrochimiques et spectrophotométriques

$E_p^{ox}$ (V)	$E_p^{red}$ (V)	HOMO (eV)	LUMO (eV)	gap CV (eV)	gap UV-Vis (eV)
0,32 <sup>a</sup>	-1,26 <sup>b</sup>	-4,90 <sup>c</sup>	-3,32 <sup>d</sup>	1,58 <sup>e</sup>	1,67 <sup>f</sup>

<sup>a</sup>Potentiel de pic de la première oxydation (ferrocène).

<sup>b</sup>Potentiel de pic de la réduction (Bodipy).

<sup>c</sup>Calculé à partir de  $E_{\text{HOMO}} = -(e(E_{\text{ox}}) + 4,58)$ , le potentiel de l'électrode d'argent dans le vide est de 4,58 V.

<sup>d</sup>Calculé à partir de  $E_{\text{LUMO}} = -(e(-E_{\text{red}}) + 4,58)$

<sup>e</sup>Calculé à partir de  $E_{\text{gap}} = E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$  où les énergies ont été déterminées à partir des CV.

<sup>f</sup>Calculé à partir de  $E_{\text{gap}} = h\nu = \frac{hc}{\lambda} = \frac{1240}{\lambda_{\text{max}}^{\text{abs}}}$  à partir des données spectrophotométriques.

Les écarts déterminés par les deux voies d'analyse demeurent assez proches. Les techniques électrochimiques et spectrophotométriques se rejoignent, prouvant ainsi leur efficacité dans la caractérisation des propriétés de **20**.

### 3. Modélisation moléculaire.

#### 3.1. Optimisation de la géométrie de **20**.

Nous avons procédé dans un premier temps à la modélisation géométrique de la molécule **20** en utilisant la méthode DFT B3LYP et la base de calcul Lanl2dz.

Le calcul impose au cycle pentafluorophényle situé en *méso*, d'être positionné à la quasi-perpendiculaire du cycle Bodipy du fait de la gêne stérique engendrée par les deux méthyles adjacents. De plus, l'atome de bore adopte bien une géométrie tétraédrique locale, tout en se maintenant dans le plan du cycle Bodipy. Les ponts vinyliques partagent également le même plan que celui du Bodipy (angle dièdre mesuré de 13°, valeur comparable à celles calculées au chapitre II). De plus, les groupes vinyliques forment également un angle dièdre de 8° avec les plans des cyclopentadiènes du ferrocène via les doubles liaisons. Tous ces faits suggèrent qu'une conjugaison s'établit entre le Bodipy et les ferrocènes.

Par ailleurs, deux géométries (*cis* ou *trans*) peuvent être adoptées par la molécule, en fonction de la répartition de part et d'autre du plan du Bodipy des unités ferrocènes (Figure 197). La comparaison de leur énergie respective ( $\Delta E = E_{\text{cis}} - E_{\text{trans}} = +0,08$  eV) nous a permis de déterminer que, dans le vide, la structure comportant les ferrocènes de part et d'autre du plan du noyau semblait la plus stable. Ce très faible écart en faveur de la forme *trans* peut trouver une explication dans le fait que cette disposition interdit toute gêne stérique entre les ferrocènes. Néanmoins, la très faible différence d'énergie calculée laisse penser que les deux

géométries restent valables. Par la suite, nous avons fait le choix de ne travailler qu'avec la géométrie *trans* car les propriétés électroniques des deux formes doivent être très proches.

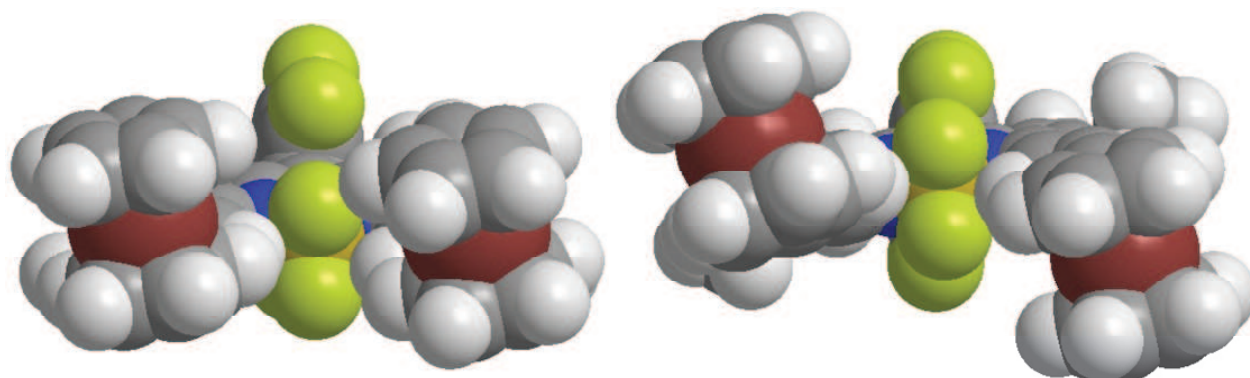


Figure 197 Représentation des deux géométries possibles pour **20** *cis* (gauche) et *trans* (droite)

### 3.2. Modélisation orbitalaire.

Un jeu d'orbitales frontières a pu être déduit de la modélisation du composé **20** (Figure 198).

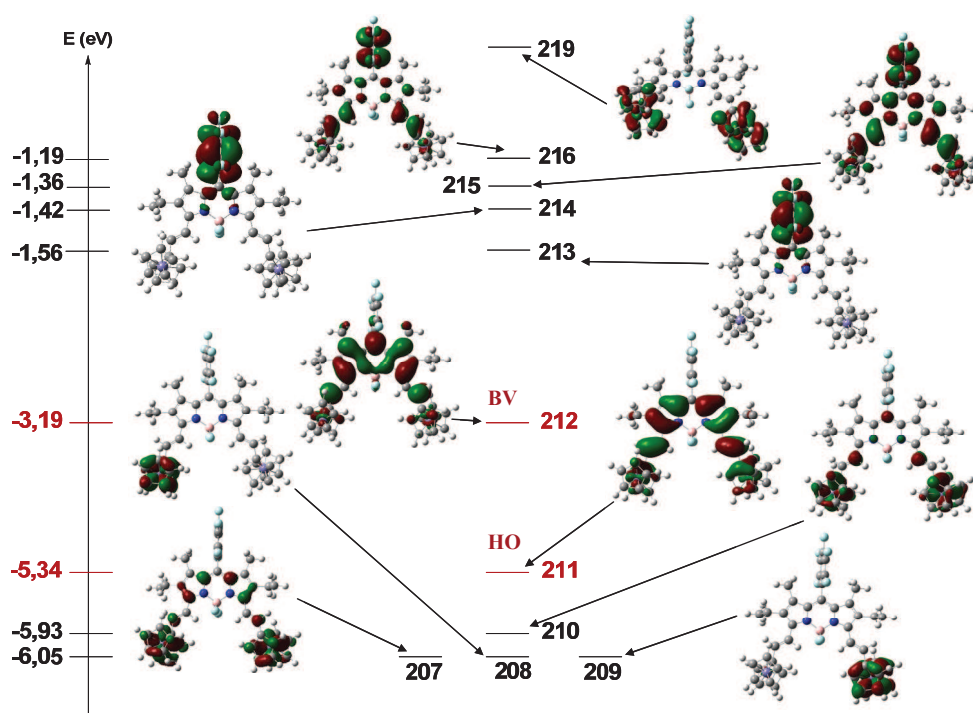


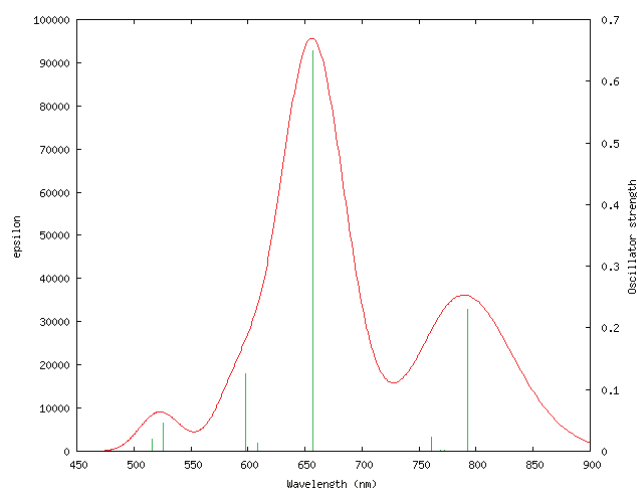
Figure 198 Diagramme orbitalaire de **20** (en rouge les orbitales frontières)

Les orbitales frontières (OM 211 et 212) se localisent essentiellement sur la partie Bodipy, bien que, comme attendu, cette densité s'est partiellement répartie sur les groupes ferrocènes, par le biais du pont vinylique. L'écart BV-HO calculé est de 2 eV, valeur proche de celles obtenues expérimentalement.

Les orbitales moléculaires centrées sur le ferrocène sont positionnées plus bas en termes d'énergie ( $\approx -6$  eV).

### 3.3. Modélisation des transitions électroniques (TD-DFT).

Nous avons procédé à une modélisation des 12 premières transitions électroniques de **20** au moyen d'un calcul de type TD-DFT, en tenant compte de la solvation (IEFPCM = DCM), grâce à la méthode PBE1PBE en attribuant des bases différentes, en fonction de la nature des noyaux. Ainsi, les atomes de fer ont été modélisés au moyen de la base Lanl2dz, alors que pour les autres la base 6-31+g(d,p) a été employée. Le spectre calculé à partir des transitions obtenues par le calcul est représenté Figure 199.



**Figure 199** Spectre d'absorption calculé de **20** (largeur à mi-hauteur fixée à  $1500\text{ cm}^{-1}$  pour chaque transition)

Trois transitions dont les forces d'oscillateurs sont importantes ressortent du lot (Tableau 23). Elles sont représentées par des traits verts sur la Figure 199.

**Tableau 23** Forces d'oscillateur et orbitales impliquées dans les principales transitions modélisées de **20**

Transition	$\lambda_{calc}(nm)$	f	OM impliquées (%)
1	792	0,23	HO $\Rightarrow$ BV (26) ; HO-4 $\Rightarrow$ BV (-13) ; HO-1 $\Rightarrow$ BV+8 (10)
2	657	0,65	HO $\Rightarrow$ BV (44) HO-2 $\Rightarrow$ BV+7 (-10) ; HO-7 $\Rightarrow$ BV+8 (9) ; HO-7 $\Rightarrow$ BV (-7) ;
3	598	0,13	HO-7 $\Rightarrow$ BV+8 (7)

Le calcul fait état de deux transitions à 792 nm et 657 nm, pour lesquelles la participation des orbitales HO et BV est importante. Plus particulièrement, la transition à 657 nm présente un fort taux de HO / BV (44%) et peut donc être identifiée comme étant celle du noyau

Bodipy. Le calcul traduit bien la conjugaison avec les cyclopentadiènes (ferrocène) en décalant par effet bathochrome, le maximum d'absorption théorique par rapport à celui calculé pour le composé **1** (544 nm).

La transition à 598 nm implique des OM centrées sur le ferrocène qui rappelle la transition électronique de type d-d\* centrée sur le fer. Cette hypothèse semble être confirmée par le fait qu'aucune participation des orbitales frontières à la transition n'a été constatée.

Néanmoins, le spectre d'absorption expérimental ne présente pas de bande centrée à 800 nm. Le calcul nous induit ici en erreur. Les travaux de *Dreuw et coll.*<sup>23</sup> témoignent du fait que les méthodes de type TD-DFT associées aux fonctions de corrélation (B3LYP, PBE1PBE...) retranscrivent assez mal les transferts de charge, ce qui conduit, de façon générale, à un positionnement énergétique erroné des transitions théoriques correspondantes. Cette équipe attribue cet effet à la mauvaise modélisation du transfert d'électron par la fonction de corrélation (ou d'échange) électronique.

Pour résumer, la modélisation moléculaire (géométrique et orbitale) suggère bien l'établissement d'une conjugaison entre les unités ferrocènes qui corrèle avec le décalage du maximum d'absorption expérimental. Cependant, il reste encore difficile de clairement associer la nature des transitions aux bandes expérimentales observées. Le calcul tend à exacerber une transition d'une intensité faible, de type transfert de charge, qui indique que les modèles théoriques ne sont pas encore assez fiables.

### 3.4 Modélisation du diradical cation.

Nous avons procédé également au tracé théorique de la densité de spin dans le cas de  $20^{2+}$  (méthode : B3LYP, base de calcul : Lan12dz, multiplicité de spin = 3, charge : 2+), dans le but de bien vérifier que dans ces conditions seuls les ferrocènes sont oxydés. La différence de densité de spin correspond à la différence entre les spins  $\alpha$  et  $\beta$ .

Des tentatives de modélisation des transitions électroniques (TD-DFT) de l'espèce dicationique ont toutes échoué. Le calcul a établi sans équivoque que la densité de spin célibataire est localisée sur les atomes de fer (Figure 200).

---

<sup>23</sup> Dreuw, A.; Head-Gordon, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4007.

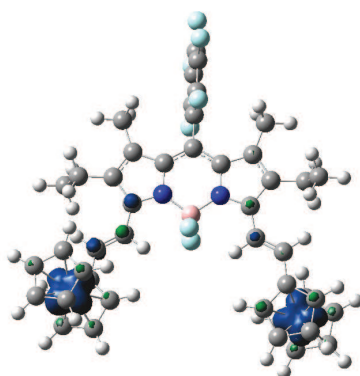


Figure 200 Différence de densité de spin calculée pour  $20^{2+}$

#### 4. Etudes spectro-électrochimiques par des méthodes stationnaires.

Notre but étant de rallumer la fluorescence par modification de l'état d'oxydation des groupes ferrocènes, la fin de cette partie présente l'ensemble des résultats préliminaires spectroscopiques obtenus en oxydant les ferrocènes par voie chimique et électrochimique.

##### 4.1 Spectrophotométrie d'absorption.

Nous avons procédé à l'ajout successif d'une solution de  $\text{FeCl}_3$  dissous dans du DCM (jusqu'à 2 équivalents), de manière à oxyder progressivement les ferrocènes en ferrocinium. Au départ, on reconnaît en noir le spectre d'absorption de **20** sans oxydant.

La bande à 745 nm disparaît au cours de l'ajout au profit d'une nouvelle bande située à 683 nm. Celle à 345 nm disparaît également pour laisser place à de nouvelles centrées à 360 nm et 320 nm (Figure 201).

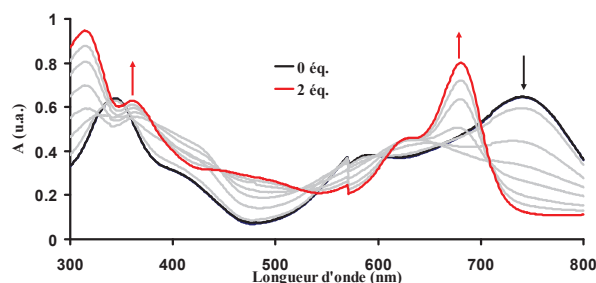
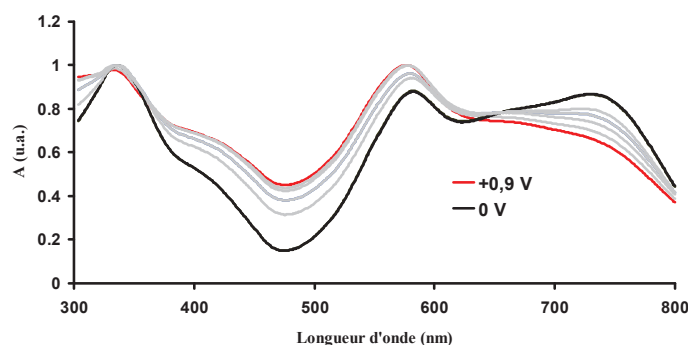


Figure 201 Suivis spectrophotométriques de l'oxydation de **20** par  $\text{FeCl}_3$

Les mêmes variations ont été observées pour des composés voisins par *X. Yin et coll.*<sup>22</sup>

Le même type d'expérience a été réalisé en utilisant un montage électrochimique couplé à un spectrophotomètre. Lorsque le mélange est soumis à un potentiel de +0,9V (vs  $\text{Ag}^+/\text{Ag}$ ), une évolution différente de la précédente des bandes d'absorption est constatée (Figure 202).



**Figure 202** Spectro-électrochimie d'absorption de **20** : spectre initial (0 V, courbe noire), spectre après une hydrolyse d'une durée de 5000 s (0,9 V, courbe rouge)

L'électrolyse de la solution à 0,9 V durant 5000 s permet de passer de la courbe noire à la courbe rouge.

La bande positionnée à 745 nm diminue au cours de l'électrolyse, pour laisser place à de nouvelles situées à 680 nm et 580 nm environ. La bande située à 345 nm se déplace à 320 nm. Les bandes à 680 et 320 nm étaient présentes après oxydation chimique. Cependant, on note de très grandes différences entre les spectres d'absorption finaux lors d'une oxydation par voie chimique ou par voie électrochimique, en termes d'allure, car dans le second cas, une nouvelle bande à 580 nm, absente des autres spectres obtenus par oxydation chimique, fait son apparition.

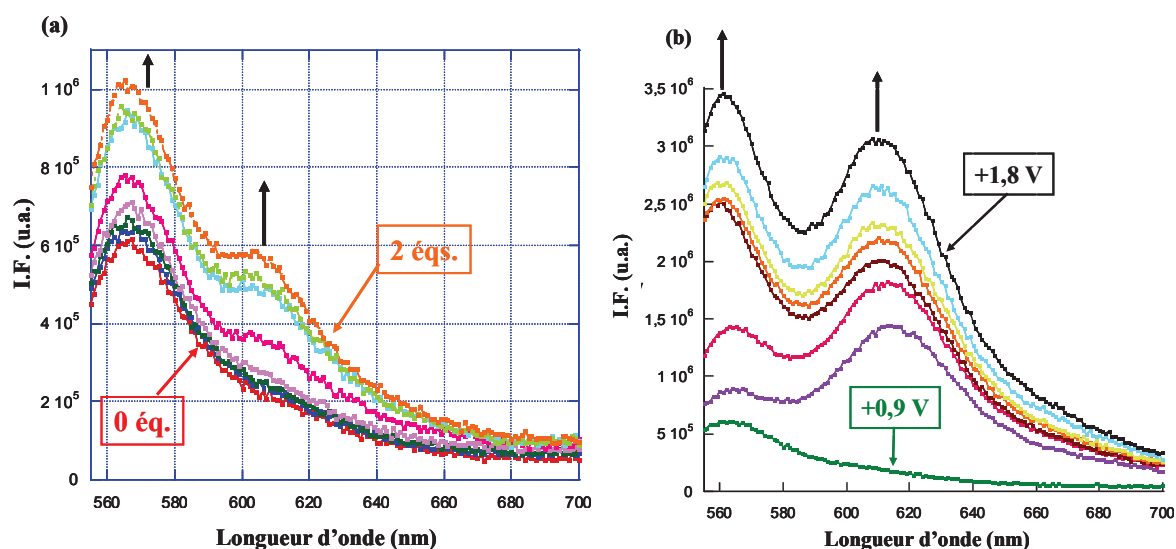
Dans les conditions d'électrolyse à un potentiel de +0,9 V, l'oxydation du Bodipy est réalisable, ce qui peut expliquer que, dans la zone des 700 à 800 nm, une large bande d'absorption apparaisse.

## 4.2 Spectroscopie de fluorescence.

En parallèle des études en absorption, nous avons tenté de détecter l'augmentation de la fluorescence du Bodipy au cours de l'oxydation par ajout de  $\text{FeCl}_3$  à la solution ou par application d'un potentiel électrolytique.

Dans les deux cas, nous avons balayé la zone de 550 nm à 700 nm, en émission, en excitant à environ 540 nm (Figure 203).





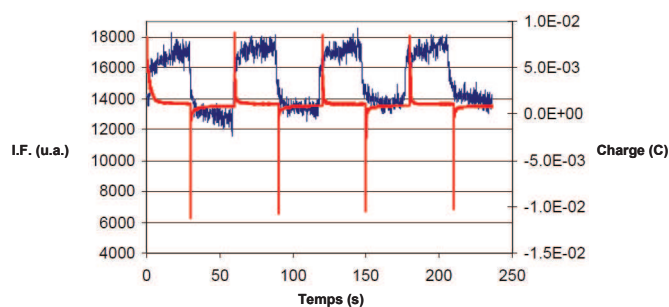
**Figure 203** Spectres d'émission de fluorescence. (a) oxydation par voie chimique,  $\lambda_{exc} = 545 \text{ nm}$  ; (b) oxydation par voie électrochimique,  $\lambda_{exc} = 540 \text{ nm}$

Dans le cas d'une oxydation par voie chimique, une seule bande d'émission a été observée à 570 nm, accompagnée d'un épaulement vers 600 -610 nm.

Dans le cas d'une oxydation par voie électrochimique, deux signaux de luminescence ont été enregistrés vers 570 nm et 610 nm. De plus, l'intensité des bandes de fluorescence a cru avec la valeur du potentiel appliqué (0,9 V à 1,8 V), symptomatique du fait qu'il est bien corrélé à l'augmentation de l'intensité des bandes d'émission.

L'existence des deux bandes d'émission, ainsi que leur nature, demeure encore inexpliquées. En plus de la difficulté théorique de compréhension du système, se rajoutent les difficultés techniques quant aux manières de détecter le signal lumineux.

Nous avons évoqué précédemment l'existence d'un montage de type TIRF ayant servi à la détection de fluorescence sous application de créneaux de potentiels. Nous avons réemployé ce dispositif afin de démontrer qu'une corrélation existait bien entre l'état rédox des ferrocènes et les propriétés de fluorescence du composé **20** (Figure 204).



**Figure 204** Détection de la fluorescence émise par **20** (bleu), dans le cadre d'un dispositif TIRF, sous application d'un potentiel crénelé (rouge), entre -0,4 V et 1,2 V.

L'apparition d'un signal lumineux est bien corrélée à l'application du potentiel positif de +1,2 V. Par ailleurs, l'application d'un potentiel négatif de -0,4 V permet de faire disparaître le signal de fluorescence. L'expérience a été renouvelée avec succès sur plusieurs cycles. Cela démontre que la fluorescence est réversiblement allumée, puis éteinte par cycle entre potentiels positifs et négatifs respectivement.

## **5. Conclusions.**

Nous avons synthétisé avec d'excellents rendements, et au moyen d'une réaction aux conditions maîtrisées, un Bodipy relié à deux unités ferrocènes par un lien  $\pi$  conjugué. A l'état neutre, ce composé ne présente aucune émission de fluorescence.

A l'état oxydé, l'allure des spectres d'absorption est proche de ce qui a été rapporté dans la littérature, que l'oxydation soit chimiquement induite ( $\text{FeCl}_3$ ) ou électrochimiquement provoquée. Le phénomène physique à l'origine de la bande d'absorption à 683 nm (en conditions chimiques) ne semble pas se reproduire de la même façon en conditions électrochimiques, où par ailleurs, une bande induite par oxydation apparaît vers 580 nm.

Les expériences préliminaires de détection de fluorescence, après oxydation des ferrocènes, ont été menées avec succès. Deux signaux de fluorescence ont pu être enregistrés, ce qui tend à démontrer qu'une fois les ferrocènes oxydés, la fluorescence peut être retrouvée. Nous avons particulièrement démontré la réversibilité du processus lors de l'utilisation du dispositif TIRF.

Les difficultés techniques (collection de la lumière, zone sondée aux abords de l'électrode) nous ont poussés vers le développement de montages expérimentaux plus adaptés à l'aide de collaborations, nationales et internationales.

## **Partie IV : Conclusion générale du Chapitre.**

Ce chapitre s'est focalisé sur l'étude de la modulation des propriétés photophysiques de systèmes chromophoriques en fonction de l'état « rédox » de l'un des deux partenaires. Bien que les phénomènes électrochromes soient connus, peu de systèmes « électrofluorochromes » ont été rapportés dans la littérature scientifique.

Nous avons fait le choix de coupler au Bodipy deux molécules particulières : la tétrazine et le ferrocène. Dans chacun des cas, nous avons pris soin de vérifier qu'une extinction de la fluorescence du système à l'état neutre avait lieu, de manière quasi-totale. Nous avons tenté d'apporter les premières preuves de l'influence de l'état rédox du partenaire électro-actif en rallumant la fluorescence des systèmes soit par réaction avec un oxydant (cas du composé **20**), soit par application d'un potentiel électrochimique. Pour ce faire, nous avons développé un dispositif d'excitation et de détection de la fluorescence au voisinage de la surface de l'électrode de type TIRF. Cette expérience a montré avec succès qu'il était possible, dans un cas au moins, de rallumer la fluorescence du Bodipy par oxydation du partenaire électro-actif, de façon **réversible**. Nous sommes à l'heure actuelle, à la recherche de dispositifs expérimentaux plus performants pour détecter la fluorescence (amélioration du rapport signal sur bruit).

Concernant les couplages avec les ferrocènes, deux types de lien ont été envisagés. La première idée de synthèse d'un pyrrole ferrocénophane (par réaction de Trofimov) a abouti à un précurseur de la molécule attendue, mais pas au Bodipy. Cependant, les propriétés physicochimiques de ce précurseur laissent penser que nous sommes sur la bonne voie pour synthétiser un bichromophore où le Bodipy est décorrélé du ferrocène.

Ces nouveaux objectifs (synthèses et études d'interrupteurs moléculaires), de part leur complexité synthétique et de part les difficultés techniques qu'ils nous ont obligés à surmonter, ont contribué à la fondation de partenariats fructueux entre notre laboratoire et des équipes de recherches extérieures. Le design de cellules électrochimiques adaptées à l'enregistrement de spectres d'absorption et d'émission de fluorescence constitue désormais une priorité en la matière.

# Références bibliographiques du chapitre.

- [1] Pinner, A. *Chem. Ber.* **1893**, 26, 2126.
- [2] Pour une revue : Boger, D. L. *Chem. Rev.* **1986**, 86, 781.
- [3] (a) Chavez, D. E.; Hiskey, M. A.; Gilardi, R. D. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2889. (b) Huynh, M. H. V.; Hiskey, M. A.; Chavez, D. E.; Naud, D. L.; Gilardi, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12537. (c) Talawar, M. B.; Sivabalan, R.; Senthilkumar, N.; Prabhu, G.; Asthana, S. N. *J. Hazard. Mater.* **2004**, 113, 11. (d) Ali, A. N.; Son, S. F.; Hiskey, M. A.; Nau, D. L. *J. Propul. Power* **2004**, 20, 120. (e) Loebbecke, S.; Schupper, H.; Schweikert, W. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2003**, 72, 453.
- [4] Pour un exemple de revue : Clavier, G.; Audebert, P. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 3299.
- [5] Novak, Z.; Bostai, B.; Csekei, M.; Lorincz, K.; Kotschy, A. *Heterocycle* **2003**, 60, 2653.
- [6] Gong, Y.-H.; Miomandre, F.; Méallet-Renault, R.; Badré, S.; Galmiche, L.; Tang, J.; Audebert, P.; Clavier, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6121.
- [7] Kim, Y.; Do, J.; Kim, E.; Clavier, G.; Galmiche, L.; Audebert, P. *J. Electroanal. Chem.* **2009**, 632, 201.
- [8] Audebert, P.; Miomandre, F.; Clavier, G.; Vernieres, M. C.; Badre, S.; Méallet-Renault, R. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 5667.
- [9] Miomandre, F.; Lépiciér, E.; Munteanu, S.; Galangau, O.; Audibert, J. F.; Méallet-Renault, R.; Audebert, P.; Pansu, R. B. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2011**, 3, 690.
- [10] Peña-Cabrera, E.; Aguilar-Aguilar, A. I.; González-Domínguez, M.; Lager, E.; Zamudio-Vázquez, R.; Godoy-Vargas, J. N.; Villanueva-García, F. N. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3985.
- [11] Yu. Schmidt, E.; Zorina, N. V.; Yu. Dvorko, M.; Protsuk, N. I.; Belyaeva, K. V.; Clavier, G.; Méallet-Renault, R.; Vu, T. T.; Mikhaleva, A. b. I.; Trofimov, B. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 3069.
- [12] Crawford, W.; Turbitt, T. D.; Watts, W. E. *J. Organomet. Chem.* **1976**, 46, 852.
- [13] Kamiyama, S.-I.; Suzuki, T. M.; Kimura, T.; Kasahara, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1978**, 3, 909.
- [14] Schmidt, E. Y.; Zorina, N. V.; Zaitsev, A. B.; Mikhaleva, A. b. I.; Vasil'tsov, A. M.; Audebert, P.; Clavier, G.; Méallet-Renault, R.; Pansu, R. B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5489.
- [15] Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 456.

- [16] Johnson, C. R.; Schroeck, C. W.; Shanklin, J. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 7424.
- [17] Ngwerume, S.; Camp, J. E. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6271.
- [18] Fujita, E.; Gordon, B.; Hillman, M.; Nagy, A. G. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *218*, 105.
- [19] Rabie, U. M. *Spectrochim. Acta Part A* **2009**, *74*, 746.
- [20] Barr, T. H.; Watts, W. E. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 6111.
- [21] Ziessel, R.; Retailleau, P.; Elliott, K. J.; Harriman, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10369.
- [22] Yin, X.; Li, Y.; Li, Y.; Zhu, Y.; Tang, X.; Zheng, H.; Zhu, D. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8373.
- [23] Dreuw, A.; Head-Gordon, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4007.

## **Chapitre IV : Photochromisme et modulation de la fluorescence**



Ce chapitre a pour objectif la synthèse de systèmes multichromophoriques pour lesquels un noyau Bodipy sera couplé à un partenaire moléculaire photochrome, c'est à dire photochimiquement activable. Parmi les nombreux photochromes existants, nous nous sommes focalisés sur ceux pour lesquels le PPSM possède une expertise : les azobenzènes et les aniles. Une nouvelle classe de photochrome de type P, synthétisée par le Dr. Pei YU, sera également abordée.

Le but est de pouvoir observer une extinction de la fluorescence du Bodipy quand le photochrome est sous une forme et de pouvoir la réactiver par « phototransformation » de ce dernier.

## **Partie I : Généralités sur les photochromes.**

### ***1. Principe du photochromisme.***

#### **1.1. Définition et caractéristiques générales.**

Les espèces capables de « changer de couleur sous l'action de la lumière »<sup>1</sup> sont appelées entités photochromiques. Il s'agit de composés existant sous deux formes A et B, chacune possédant des propriétés photophysiques différentes (longueurs d'onde d'absorption différente). Le « photochromisme » implique également la notion de **réversibilité** du processus (passage de B vers A).<sup>2</sup>

Le processus chimique de passage de l'état A à l'état B peut être de nature variée (transfert de proton, réaction péri cyclique, isomérisation...) mais dans tous les cas, la barrière d'activation de la réaction requiert une énergie apportée par absorption de lumière (en général UV). Le processus de retour est autorisé par voie thermique et/ou photochimique. Dans ce dernier cas, des radiations lumineuses issues du visible sont généralement employées (Figure 205).<sup>3</sup>

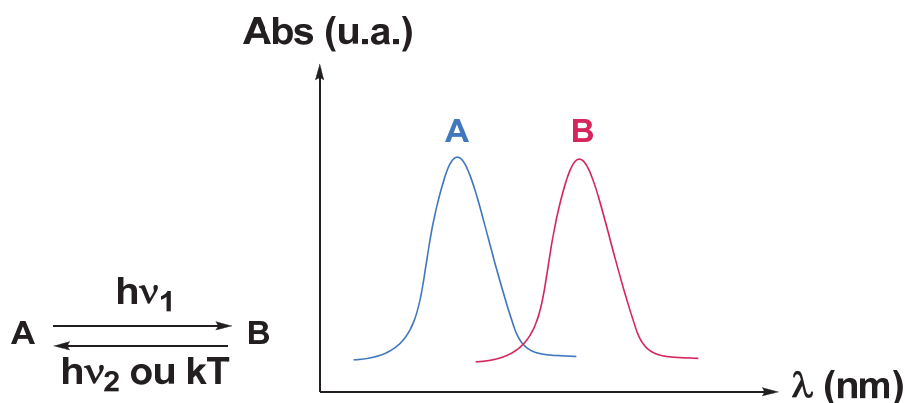
---

<sup>1</sup> <http://www.cnrtl.fr/definition/photochromisme>.

<sup>2</sup> Bouas-Laurent, H.; Dürr, H. *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 639.

<sup>3</sup> Raymo, F. M.; Tomasulo, M. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 327.





**Figure 205** Schématisation du phénomène de photochromisme et spectres associés aux formes A et B

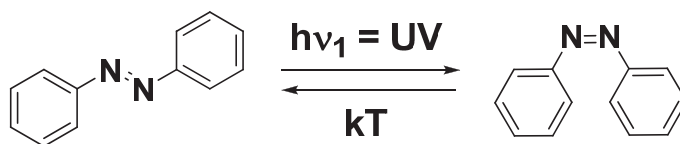
Il existe une seconde classification non pas basée sur la nature de la réaction photochimique qui s'opère lors de la « phototransformation »  $A \rightleftharpoons B$ , mais sur la méthode d'activation de la réaction retour  $B \rightarrow A$ . Ainsi, on distingue les photochromes de type P pour lesquels la réaction retour n'est que photochimiquement réalisable, de ceux de type T où la réaction s'opère par rapport d'énergie thermique et/ou photochimique.

## 1.2. Photochromes sélectionnés.

L'expertise du laboratoire PPSM et ses collaborations externes dans le domaine du photochromisme nous ont conduit à concentrer nos études sur trois familles que nous allons détailler selon la nature de la réaction photochimique induisant le passage d'une forme à l'autre.

### 1.2.1. Les azobenzènes : isomérisation *cis* - *trans*.

Les azobenzènes (AZB), analogues azotés du stilbène, présentent, un pont diazo,  $N=N$ , séparant deux groupes phényles (Figure 206).



**Figure 206** Isomérisation *cis* - *trans* des azobenzènes par activation photochimique

La caractéristique principale de cette famille est de pouvoir réaliser, par activation photochimique, une **isomérisation *trans* - *cis* réversible**. Le retour vers la forme initiale *trans* s'opère préférentiellement par activation thermique.

### 1.2.2. Les aniles : transfert de protons photoinduit.

Les aniles sont des composés colorés issus de la condensation d'une aniline sur un dérivé de l'aldéhyde salicylique. Il en résulte la formation d'une imine A capable, à l'état excité, de subir un transfert de proton photoinduit, accompagné d'une réorganisation des systèmes  $\pi$ . Cela conduit à l'apparition d'une seconde forme colorée B de type amine-cétone (Figure 207).<sup>4</sup> Le retour vers la forme A est alors photochimiquement et thermiquement réalisable.

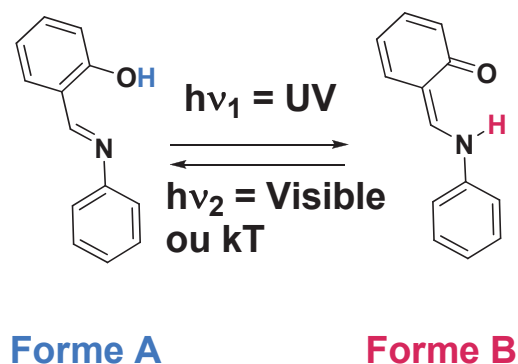


Figure 207 Photochromisme des aniles

### 1.2.3. Les photochromes à cyclisation intramoléculaire.

Une certaine classe de composés photochromes regroupe l'ensemble des colorants dont le processus réactionnel de passage de la forme A à la forme B correspond à une réaction de cyclisation intramoléculaire à 6 centres, induite photochimiquement. En grand leader du domaine, les diaryls éthènes développés au départ par *Irie et coll.*<sup>5</sup> font encore l'objet de nombreuses recherches. Il est à noter que pour ces photochromes, le retour thermique de la forme B vers la forme A n'existe pas. Seule une nouvelle activation photochimique permet de rouvrir le cycle aromatique (Figure 208).

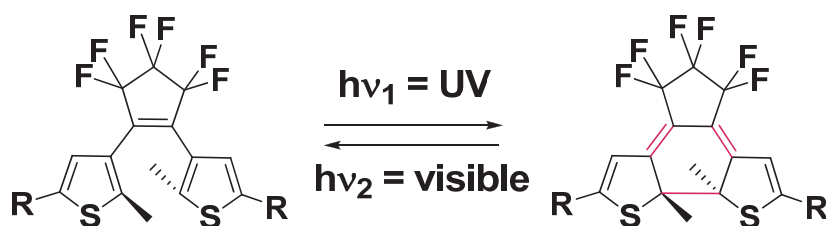


Figure 208 Photochromisme des diaryls éthènes

<sup>4</sup> Sliwa M., *Spectroscopie transitoire et photo-commutation des propriétés optiques non linéaires de second ordre de cristaux photochromes d'anils, corrélation structure-propriétés* (Doctorat - ENS de Cachan), 09/12/2005 [électronique]. <http://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00133784/fr> (2010).

<sup>5</sup> Irie, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1685.

D'autres entités photochromiques basées sur le même principe ont été synthétisées par le Dr. P. Yu (laboratoire LCI de l'ICMMO, Université Paris XI) et étudiées au laboratoire. De structures chimiques différentes, ces composés utilisent également une réaction péri cyclique à 6 centres, mais qui peut être sélectivement orientée en fonction de leur substitution (Figure 209).

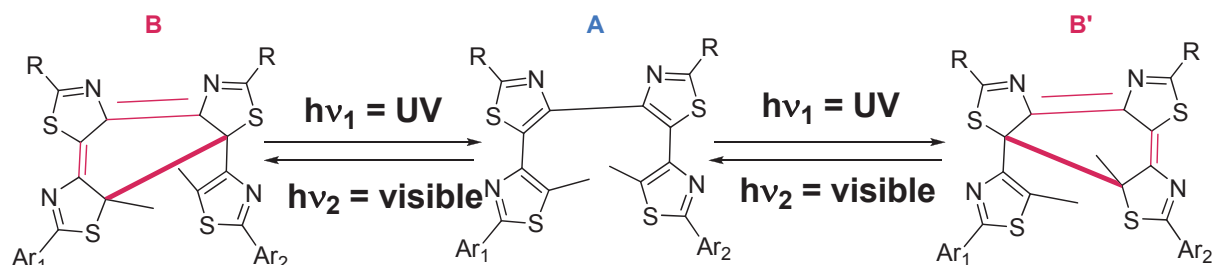


Figure 209 Photochromisme des composés développés par Pei et coll.

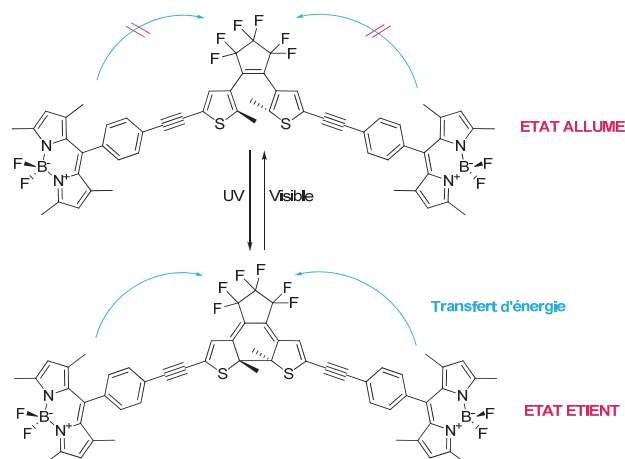
## 2. Etat de l'art et objectifs.

Le comportement des photochromes (réversibilité du changement d'état) a suscité beaucoup de curiosité chez les scientifiques. La propriété de basculement (d'un état vers l'autre) a été mise à profit dans de nombreuses applications (dispositifs de stockage de l'information, modification de l'indice de réfraction des milieux, dispositifs couplant des techniques photochimiques et électrochimiques, influence du photochromisme sur les propriétés cristallines et sur les constantes de formation de complexe dans le cas de capteurs métalliques de cations).<sup>5</sup>

La synthèse et l'étude de systèmes mêlant photochromes et fluorophores a encouragé la fabrication de dispositifs d'écriture et de lecture à deux états : « allumé » et « éteint ». L'idée originale du processus réside dans le fait qu'une des deux formes annihile la fluorescence du donneur par transfert d'énergie et/ou transfert d'électron. La seconde, en revanche, n'interfère pas avec l'émission du fluorophore.

Neckers et coll.<sup>6</sup> ont publié la synthèse et l'étude d'un bichromophore diaryl éthène - Bodipy possédant ces deux états ; lorsque le photochrome se trouve dans son état ouvert le Bodipy est émissif. Mais la fermeture du diaryl éthène provoque l'extinction de la fluorescence par transfert d'énergie (Figure 210).

<sup>6</sup> Golovkova, T. A.; Kozlov, D. V.; Neckers, D. C. *J.Org.Chem.* **2005**, 70, 5545.



**Figure 210** Interrupteurs moléculaires à base de Bodipy et de diaryl éthène (*Neckers et coll.*)

Nos objectifs ont été de synthétiser et étudier les interactions entre photochromes et Bodipy, en fonction de la nature du photochrome et de la position qu'il occupe sur le noyau fluorescent. Nous projetons en effet de pouvoir moduler les propriétés de fluorescence du Bodipy, en activant / désactivant les transferts d'électrons et/ou d'énergie s'opérant entre le Bodipy et le photochrome, selon que ce dernier est sous sa forme A ou B. Le choix des espèces photochromes est motivé par la nature de l'effet perturbateur généré par chacune de ces espèces sur la fluorescence du Bodipy. Les AZB sont connus pour annihiler la fluorescence par transfert d'électron et/ou par transfert d'énergie, comme les photochromes développés par *Yu et coll.* Le recouvrement spectral entre les bandes d'émission du Bodipy et les bandes d'absorption (selon la forme A ou B) du photochrome devra être maximal.

Dans le cas particulier des aniles, après passage à la forme B (transfert de proton à l'état excité), une fonction amine II apparaît. Or, ce type de fonction est connu pour annihiler la fluorescence de chromophores par TEP. Nous espérons donc pouvoir observer une diminution de la fluorescence du Bodipy, lorsque l'anile sera sous sa forme B.

## Partie II : Etude du couplage de Bodipy à des photochromes.

### 1. Couplage aux azobenzènes.

#### 1.1. Fonctionnalisation en position *méso* du Bodipy par lien direct.

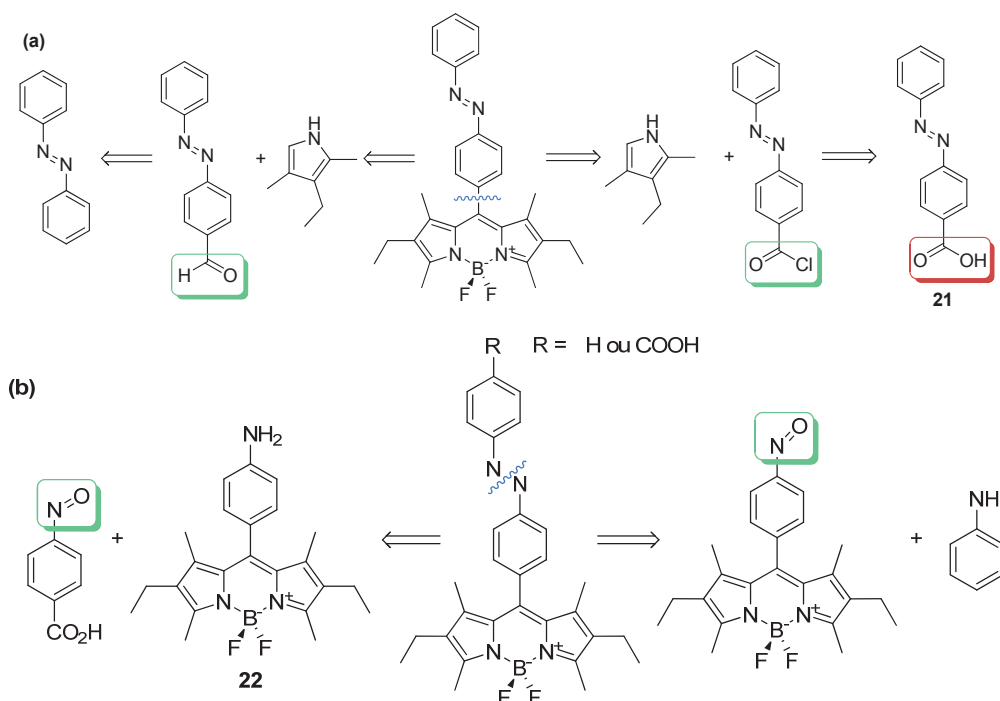
Comme décrit dans le chapitre I, la fonctionnalisation en position *méso* constitue une voie de synthèse rapide et directe. Elle est donc la première abordée ici.

##### 1.1.1. Analyse rétro-synthétique.

Différentes voies de synthèse peuvent être envisagées :

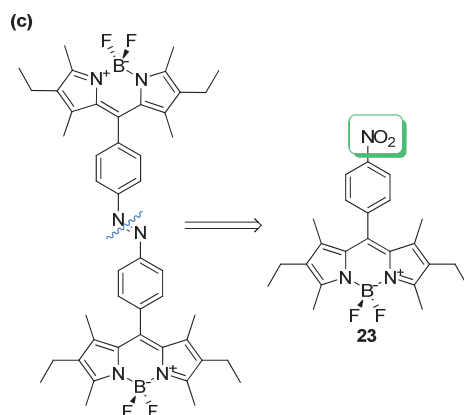
-une fonctionnalisation « directe » par un aldéhyde ou chlorure d'acide porté par l'AZB (voie a).

-une post-fonctionnalisation d'un Bodipy par condensation azoïque entre un dérivé nitroso et une aniline (voie b).



**Figure 211** Analyses rétro-synthétiques proposées. (a) à partir d'aldéhydes ou de dérivés d'acide, (b) utilisant la synthèse d'un diazoïque

Il est également possible d'envisager la synthèse d'un AZB symétrique, portant deux unités Bodipy, à partir d'un dérivé Bodipy comportant un phényle substitué par un groupe nitro (Figure 212).

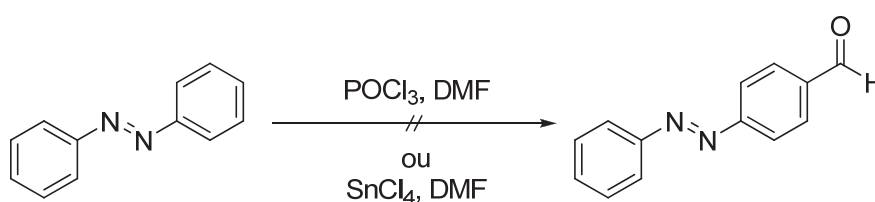


**Figure 212** Analyse rétro-synthétique proposée pour l'obtention d'AZB-Bodipy symétriques

### 1.1.2. Synthèses.

- **Voie a.**

La voie (a), *a priori* la plus simple, a tout d'abord été explorée. Nous avons essayé d'obtenir l'AZB formylé afin de réaliser la synthèse directe du Bodipy. A partir de l'AZB non-substitué commercial, nous avons tenté de formyler le noyau aromatique dans des conditions usuelles de Vilsmeier-Haack. Deux types de conditions opératoires ont été utilisés (Figure 213) :



**Figure 213** Tentative de formylation de l'AZB

D'après le suivi CCM, les réactifs n'ont jamais été consommés lors de la réaction, sans doute du fait d'une trop faible réactivité de l'AZB. Il est à noter que nous sommes parvenus ultérieurement, à synthétiser cet aldéhyde par une autre voie (cf § 1.3.2 de cette partie), sans avoir eu le temps de le tester dans la synthèse directe du Bodipy.

Nous nous sommes ensuite tournés vers le remplacement de la fonction aldéhyde par un chlorure d'acide. Plusieurs méthodes de formation monotopes de nitroso à partir de dérivés nitro, dans un premier temps réduits en amino alcool correspondant, puis réoxydés en nitroso,

ont été publiées.<sup>7,8</sup> Cependant, celle utilisant l'Oxone<sup>®</sup> est réputée pour être beaucoup plus douce et compatible avec les fonctionnalités usuelles. Ainsi, l'oxydation douce par l'Oxone<sup>®</sup> de l'acide *p*-aminobenzoïque, en milieu bi-phasique DCM/Eau, produit dans un premier temps le dérivé nitroso instable.<sup>9</sup> Celui-ci subit dans la foulée un couplage diazoïque en milieu acide acétique glacial, en présence d'aniline.

Le produit diazoïque final **21** est obtenu par précipitation sans aucune purification ultérieure (Figure 214), en deux étapes successives avec un rendement global de 85 %.

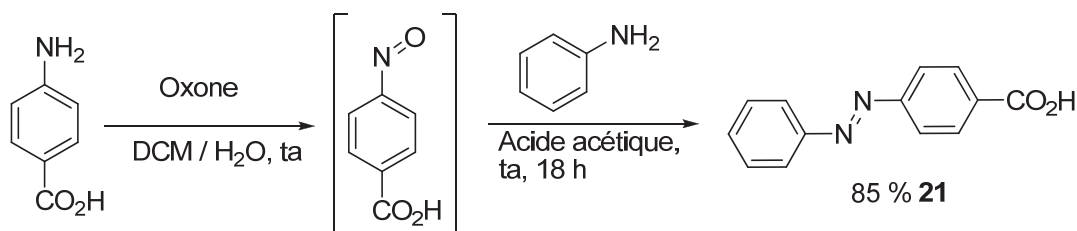


Figure 214 Synthèse de **21**

Ce composé est alors transformé quantitativement (suivi CCM), en chlorure d'acide correspondant, à l'aide d'un mélange  $\text{SOCl}_2$  / DCM. Il n'est pas isolé et est directement utilisé dans la suite réactionnelle. La condensation sur deux équivalents de cryptopyrrole commercial est alors mise en oeuvre. Cependant, l'introduction de l'agent de chélation boré a complètement dégradé le milieu, du fait d'une complexation probable du  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  en excès, sur les azotes de la partie AZB.

Nous en avons donc conclu que l'introduction du photochrome azobenzène doit se faire après la formation du noyau du Bodipy. Nous nous sommes alors tournés vers la seconde voie de synthèse.

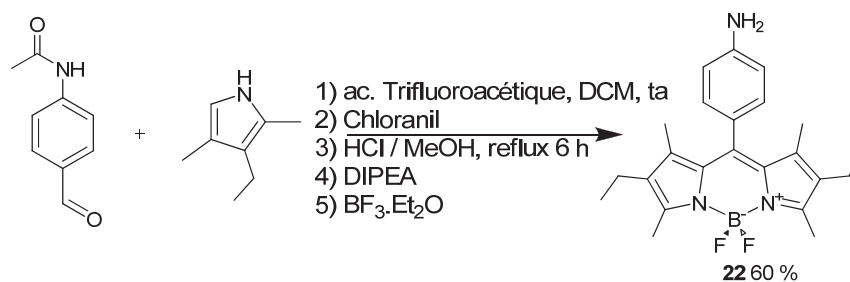
- **Voie b.**

Dans un premier temps, nous avons mis au point la synthèse du composé **22** (Figure 215). Celle-ci a été accomplie grâce à la procédure usuelle de formation de Bodipy tout en y incorporant la déprotection de la fonction amide après la formation du noyau dipyrrométhène. La réaction atteint un rendement global de 60 %, sur cinq étapes, avec une seule purification finale.

<sup>7</sup> Wang, S.; Advincula, R. C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3831.

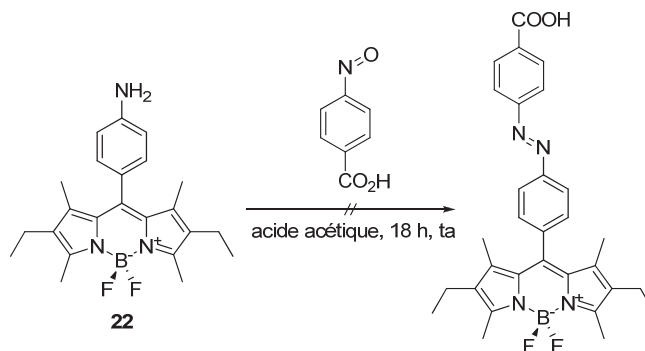
<sup>8</sup> Davey, M. H.; Lee, V. Y.; Miller, R. D.; Marks T. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4976.

<sup>9</sup> Priewisch, B.; Rück-Braun, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2350.



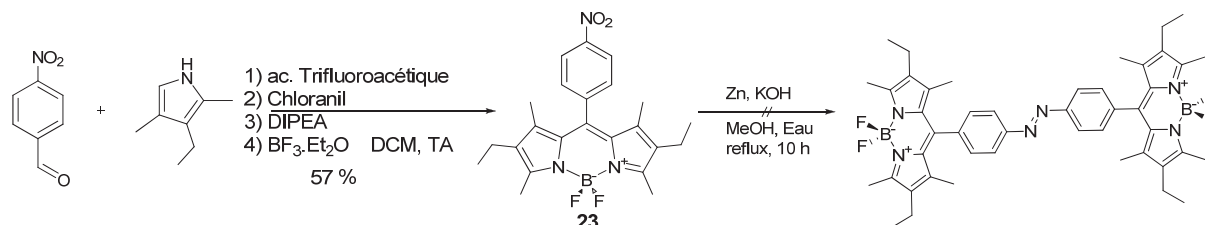
**Figure 215** Synthèse de **22**

Une première tentative de formation du nitroso Bodipy, dans des conditions identiques aux précédentes (Oxone<sup>®</sup>), n'a donné aucun résultat probant (dégradation du fluorophore). Nous avons également essayé de condenser le Bodipy aniline sur l'acide 4-nitroso benzoïque, mais sans succès (Figure 216). Aucun avancement réactionnel n'a été observé.



**Figure 216** Tentative de couplage diazoïque entre **22** et l'acide 4-nitroso benzoïque

Nous avons alors tenté d'obtenir le motif diazo par homo-couplage réducteur d'un précurseur nitro Bodipy.<sup>10</sup> Le nitro Bodipy **23** est synthétisé à partir du 4-nitrobenzaldéhyde commercial (Figure 217) à la suite d'une synthèse classique monotope, avec 57 % de rendement global. Suivant la procédure publiée par *Robinson et Bigelow* nous avons alors tenté la synthèse de l'AZB correspondant, par couplage réducteur.

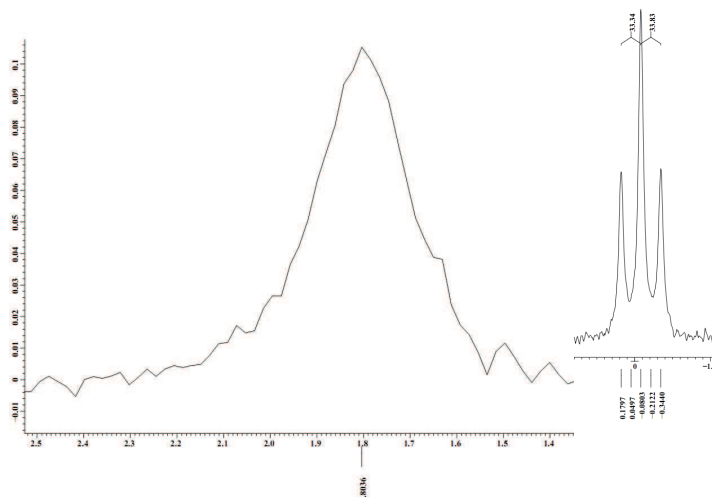


**Figure 217** Utilisation des conditions de Robinson et Bigelow pour la synthèse d'un AZB-Bodipy symétrique

<sup>10</sup> Bigelow, H. E.; Robinson, D. B. *Org. Synth.* **1955**, *Coll. Vol.* 3, 103.



Le suivi CCM de la réaction nous a indiqué que le composé **23** a bien été consommé par le système réactionnel. Plusieurs taches positionnées à  $R_f < 0,5$  dans l'acétate d'éthyle sont apparues ( $R_f \sim 1$  pour **23** dans les mêmes conditions). L'analyse RMN  $^1\text{H}$  de la fraction collectée correspondant à la tache de  $R_f \sim 0,2$ , après purification, regroupe les signatures des groupes aliphatiques du Bodipy et des groupes aromatiques de l'AZB. Cependant, les RMN des noyaux  $^{19}\text{F}$  et  $^{11}\text{B}$  attestent du fait que plus aucun signal fluor n'est détecté, alors qu'un singulet large, à  $\delta = 1,80$  ppm est enregistré (Figure 218) en RMN  $^{11}\text{B}$ .



**Figure 218** RMN du  $^{11}\text{B}$  obtenue à la suite de la synthèse de Bigelow et Robinson (gauche). (droite) spectre  $^{11}\text{B}$  du Bodipy **23**

La disparition des signaux fluorés, concomitante avec celle du triplet au profit d'un singulet large pour le bore suggère que les atomes de fluor ont été substitués, sans doute par des hydroxydes (NaOH). Cependant, aucune analyse de masse ou analyse élémentaire n'a été effectuée pour confirmer ou infirmer nos propos.

## 1.2. Fonctionnalisation en position *méso* du Bodipy par lien indirect : post-fonctionnalisation.

Nous avons envisagé deux types de liens entre le noyau Bodipy et l'AZB : le lien ester et le lien acétylène (Figure 219).

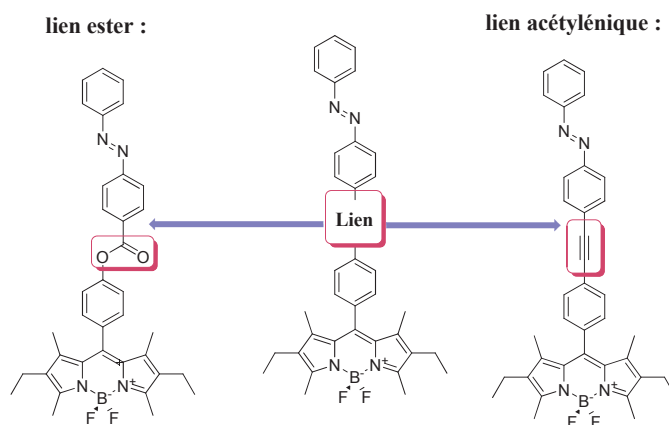


Figure 219 Molécules cibles à liens ester et acétylénique

### 1.2.1. Essais de synthèses du lien ester.

Nous avons envisagé de coupler par réaction d'estérification directe un Bodipy phénol (**10b**), dont la synthèse a déjà été explicitée, avec le chlorure d'acide de **21** (Figure 220).

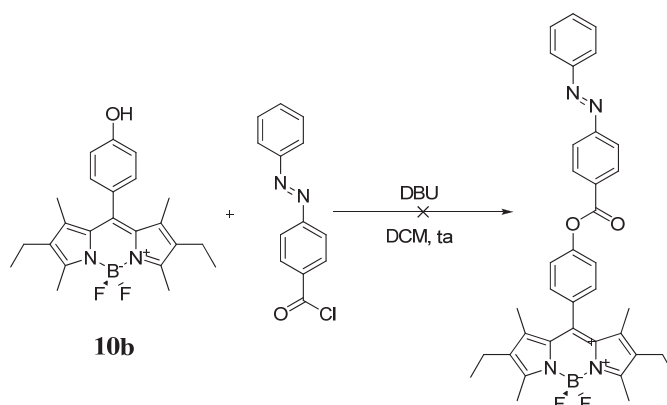


Figure 220 Tentative d'estérification de **10b** par le chlorure d'acide de **21**

Nous avons fait réagir **10b** et **21** en présence de DBU, à température ambiante. Le suivi CCM indique la disparition partielle des réactifs et la création de nouvelles espèces à  $R_f$  faible ( $R_f \approx 0$ ) et à  $R_f$  important ( $R_f \approx 1$ ). Après de multiples tentatives de purification, le produit s'est dégradé.

Nous avons tenté, en parallèle, d'utiliser des conditions opératoires douces d'estérification. Pour cela, nos travaux se sont inspirés de ceux de *Stupp et de ses collaborateurs*,<sup>11</sup> qui emploient une activation au DPTS / DIPIC, dans le DCM à température ambiante. Malheureusement, dans ces conditions, aucun avancement réactionnel n'a été perceptible par suivi CCM.

<sup>11</sup> Huggins, K. E.; Son, S.; Stupp, S. I. *Macromolecules* **1997**, *30*, 5305.

### 1.2.2. Essais de synthèse du lien acétylénique.

Nous avons choisi de réaliser ce couplage entre le noyau Bodipy et le photochrome par réaction de Sonogashira connue pour donner, en général, des rendements importants. Par conséquent, notre démarche s'est inspirée des procédures déjà rapportées dans la littérature. Ainsi, nous avons suivi les travaux de *Rück-Braun et coll.*<sup>9</sup> pour la synthèse d'AZB dissymétriques substitués par un atome de brome. La synthèse du dérivé 4-nitrosobromobenzène, à partir de la bromoaniline, suivi de sa condensation en milieu acétique avec l'aniline commerciale a conduit à la précipitation du composé **24**, obtenu sans étape de purification avec un rendement 92 % (Figure 221).

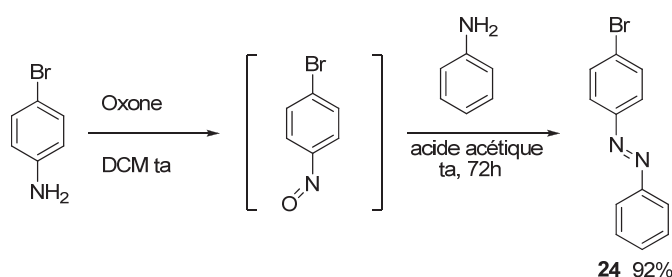


Figure 221 Synthèse de **24**

Le composé **24** a été converti, grâce à un couplage de Sonogashira avec le TMS acétylène, en composé **25** avec un rendement de 30 % (Figure 222).

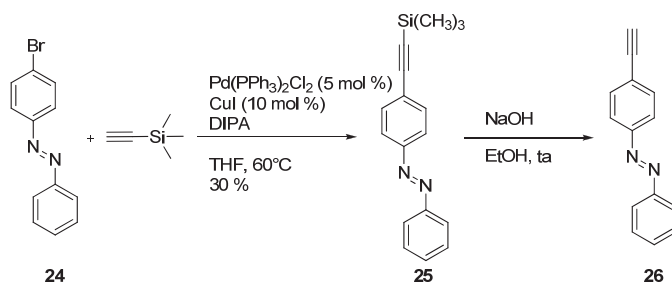


Figure 222 Synthèse de **25** et **26**

Puis nous avons effectué la déprotection de **25** en condition basique douce pour conduire quantitativement à l'acétylène vrai **26** (Figure 222).

En parallèle, la synthèse du Bodipy **27** a été entreprise : à partir du 4-bromobenzaldéhyde et du cryptopyrrole commercial, nous sommes parvenus à obtenir **27** avec un rendement global de 51 % (Figure 223).



**Figure 223** Synthèse du Bodipy **27**

Pour terminer, nous avons procédé à l'étape de couplage finale, par réaction de Sonogashira. Contrairement à ce qui était attendu, aucun avancement réactionnel n'a été constaté (suivi CCM).

Sur cette base, nous avons décidé de réaliser la même séquence réactionnelle, mais en partant cette fois du Bodipy **27**. Nous avons donc tenté de coupler **27** au TMS acétylène dans les mêmes conditions mais aucun avancement réactionnel n'a été constaté par suivi CCM. Nous en avons donc conclu que la réactivité de **27**, vis-à-vis de l'addition oxydante du métal dans la liaison C-Br, semblait complètement inhibée.

### 1.2.3. Fonctionnalisation en *méso* du Bodipy : conclusion.

Pour l'heure toutes nos tentatives de greffage en position *méso* du Bodipy ont été vaines (instabilité des composés, manque de réactivité...). Néanmoins, beaucoup de voies de synthèse demeurent encore inexplorées : par exemple, il serait envisageable de réitérer la séquence réactionnelle organométallique en employant le dérivé iodé plus réactif, d'un coût plus important, mais dont l'efficacité en matière de couplage organométallique a été démontré par *Ziessel et coll.* (cf Chapitre I).

### 1.3. Fonctionnalisations sur les autres positions du noyau Bodipy.

Il est possible de fonctionnaliser le Bodipy sur d'autres positions que celle en *méso*. Deux possibilités synthétiques se sont offertes à nous. La fonctionnalisation par un AZB peut être réalisée :

-soit par synthèse d'un pyrrole portant le photochrome

-soit par utilisation de la propriété acide des groupes méthyles en positions 3,5 du Bodipy.

De plus, un couplage organométallique sur les positions  $\beta$  peut également être envisagé, avec un Bodipy approprié.

### 1.3.1. Synthèse d'un pyrrole azobenzène.

Nous avons souhaité obtenir un dérivé Bodipy final incorporant dans sa structure deux unités diazophényles directement liées aux sous unités pyrroles par leurs positions  $\alpha$ . Nous envisagions alors de profiter d'un effet bathochrome des substituants.

Comme l'indique l'analyse rétro-synthétique (Figure 224), cette démarche nécessite d'une part la synthèse d'un pyrrole dont les deux positions  $\alpha$  demeurent libres et, d'autre part, celle d'un sel de diazonium.

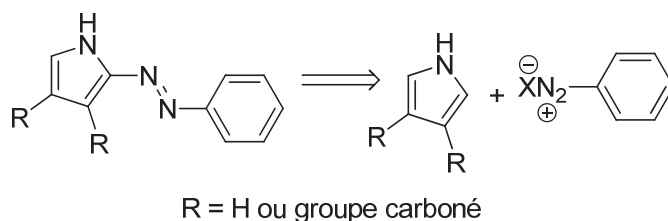


Figure 224 Proposition d'analyse rétro-synthétique pour la formation d'un pyrrole azobenzène

Par conséquent, nous avons opté pour la synthèse du 3,4-diéthylpyrrole, composé **31**, élaboré par *Sessler et coll.*<sup>12</sup> La réaction d'addition nucléophile du nitropropane sur le propanal conduit ainsi au composé **28**, qui est acétylé en **29**. Ce dernier subit une réaction de cycloaddition avec l'isocynoacétate d'éthyle pour donner le pyrrole carboxylate **30** avec un excellent rendement de 99 %. La déprotection par saponification, suivie d'une décarboxylation entraîne la formation de **31**, avec un rendement de 47 % sur ces deux étapes.

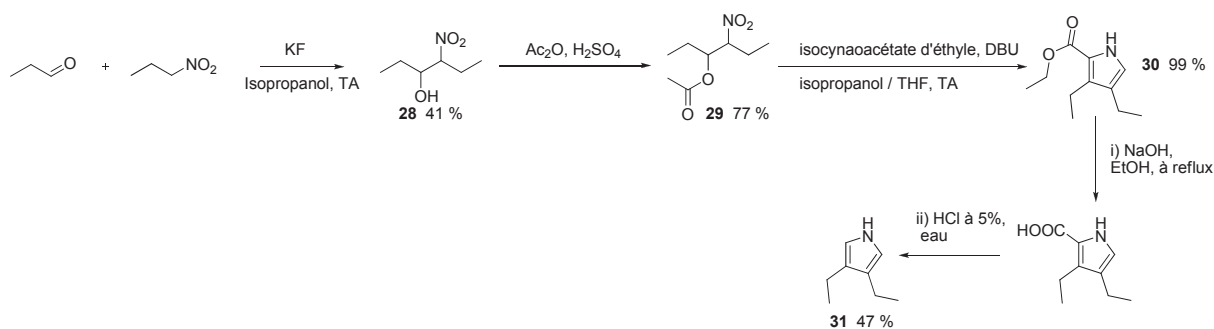


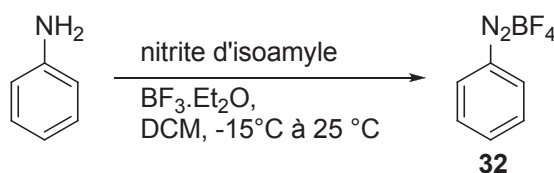
Figure 225 Étapes réactionnelles aboutissant à la synthèse de **31**

Concernant la préparation du sel de diazonium, nous avons adopté la démarche de *Doyle et coll.*<sup>13</sup> qui rapportent des conditions simples de formation de tels dérivés (Figure 226), qui précipitent dans le DCM. Par ailleurs les auteurs rapportent une grande stabilité de ces sels à

<sup>12</sup> Sessler, J. L. M., A.; Johnson, M. R. *Organic Synthesis* **1998**, Coll. Vol. 9, 242.

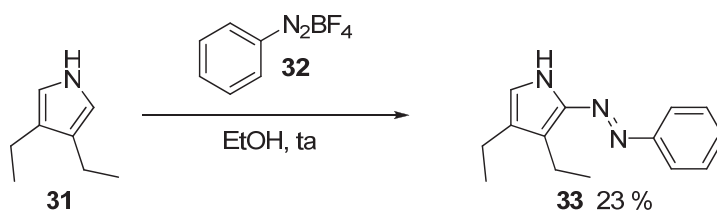
<sup>13</sup> Doyle, M. P.; Bryker, W. J. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1572.

l'air libre, ce qui facilite leur conservation au laboratoire. La synthèse de **32** a été ainsi réalisée de façon quantitative.



**Figure 226** Synthèse de *Doyle et coll.* des sels tétrafluoroborés d'aryl diazonium

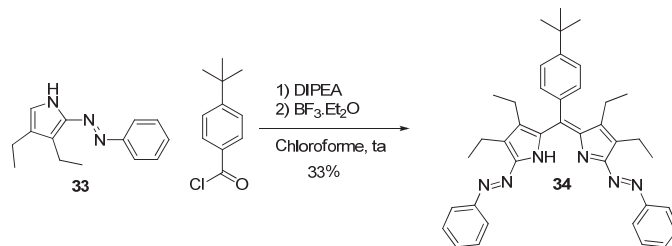
Le pyrrole **31** est immédiatement mis en réaction, à température ambiante dans l'éthanol, avec le composé **32** (Figure 227) pour obtenir le pyrrole AZB souhaité, avec un rendement modéré de 23 %.



**Figure 227** Synthèse de **33**

Ceci peut partiellement s'expliquer, d'une part, par la dégradation rapide du sel **en solution** (hydrolyse partielle du sel du fait de l'eau résiduelle), et d'autre part, par formation du composé disubstitué, même si dans notre cas, seulement quelques traces de ce composé ont été observées.

Afin d'éviter toutes conditions oxydantes fortes, incompatibles avec les AZB (possibilité de formation de N-oxy AZB), la synthèse du Bodipy a été envisagée sans étape oxydante, donc à partir de chlorure d'acide. Les propriétés nucléophiles du composé **33** sont ainsi utilisées lors de la synthèse du dipyrrométhène, par condensation de deux équivalents de **33** sur le chlorure de l'acide 4-tert-butylbenzoïque commercial (Figure 228).



**Figure 228** Synthèse du dipyrrométhène **34**

Le dérivé dipyrrométhène non complexé a été isolé. Des tentatives ultérieures de chélation n'ont mené à aucun résultat probant car il y a dégradation du milieu d'après le suivi CCM.

En conclusion, il semble que l'ajout de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  soit problématique lorsque plusieurs sites de chélation (pont azoté de l'AZB) entrent en compétition avec le dipyrrométhène. La stratégie de post-fonctionnalisation de noyaux Bodipy par l'entité AZB devrait être plus probante.

### 1.3.2. Utilisation de la réactivité des positions $\alpha$ méthylées de Bodipy.

La fonctionnalisation du noyau Bodipy au moyen d'une condensation de type Knoevenagel implique un dérivé aldéhyde. Nous avons déjà mentionné l'impossibilité de formylation directe du noyau AZB, mais nous avons trouvé dans la littérature récente une méthodologie de déprotection des aldéhydes, rapportée par *Lemaire et coll.*<sup>14</sup>

Cette technique combine l'activation par un acide de Lewis ( $\text{TiCl}_4$ ) d'une fonction amide I et sa réduction concomitante par un donneur d'hydrure peu réactif, le TMDS.

Par conséquent, nous avons, dans un premier temps, synthétisé un dérivé azobenzène portant une fonction amide I, le composé **35** (Figure 229), à partir des produits commerciaux correspondants et selon la méthode par passage au nitroso préalablement explicitée.

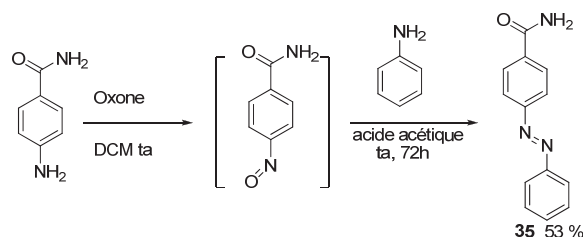


Figure 229 Synthèse de **35**

La réduction de l'amide I en aldéhyde a ensuite été réalisée selon le protocole de l'équipe de *Lemaire et coll.* (Figure 230). Le composé **36** est alors obtenu avec un rendement de 30 % dans le meilleur des cas lorsque les conditions réactionnelles sont forcées (large excès d'acide de Lewis et de TMDS).

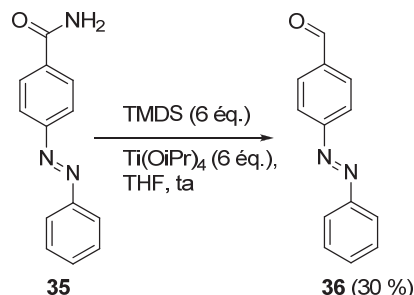


Figure 230 Réduction de l'amide **35** en aldéhyde **36**

<sup>14</sup> Laval, S.; Dayoub, W.; Favre-Reguillon, A.; Demonchaux, P.; Mignani, G.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2092.

L'aldéhyde **36** a servi par la suite de substrat à une condensation de type Knoevenagel, engageant le Bodipy **1** comme partenaire réactionnel. Le suivi CCM suggère qu'un produit semble se former. En effet, nous avons constaté l'apparition d'une tache (verte) à  $R_f \approx 0,3$ , dans le DCM, caractéristique du produit de di-condensation. Malgré tous nos efforts pour forcer les conditions réactionnelles, très peu de produit s'est formé et il n'a pas pu être isolé par chromatographie. La réaction semble être bloquée par un manque de réactivité de l'aldéhyde AZB **36**.

### 1.3.3. Couplage organométallique sur les positions $\beta$ d'un noyau Bodipy.

Nous avons également envisagé de coupler l'AZB sur la position  $\beta$  du noyau Bodipy par couplages organométalliques. Dans le but d'activer la réactivité de cette position, nous avons choisi de l'halogéner en utilisant les conditions mises au point par *Akkaya et coll.*<sup>15</sup> sur des Bodipy possédant des positions  $\beta$  libres. Cette technique d'iodation douce en milieu alcool présente l'avantage de conduire à la formation des dérivés mono et/ou di-iodé, en fonction des conditions opératoires employées (nombre d'équivalents de  $I_2$  /  $HIO_3$ ). Un couplage organométallique de type Sonogashira à l'aide d'un AZB acétylène devrait dès lors permettre d'obtenir le composé cible.

Le Bodipy **37** a été synthétisé, au moyen d'une séquence réactionnelle standard monotope (Figure 231), avec un rendement global de 32 %.

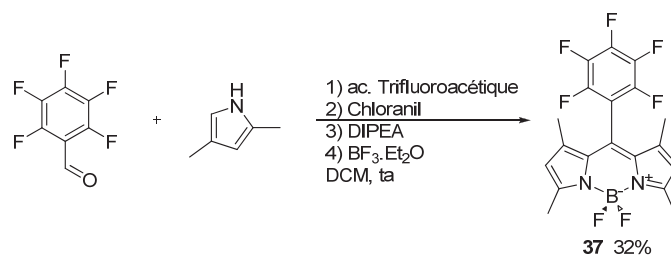
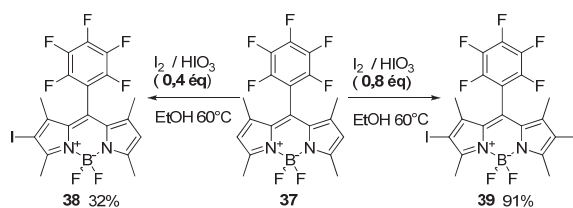


Figure 231 Synthèse de **37**

L'utilisation des conditions opératoires de l'équipe du *Prof. Akkaya* a permis d'isoler les composés monoiodé **38** et diiodé **39** avec des rendements respectifs de 32 % et 91 % (Figure 232). Un mélange de **38** et **39** est obtenu. Cependant, il est possible de favoriser la formation de l'un ou l'autre en fonction du nombre d'équivalents de  $I_2$  et de  $HIO_3$  par rapport à celui du Bodipy de départ.

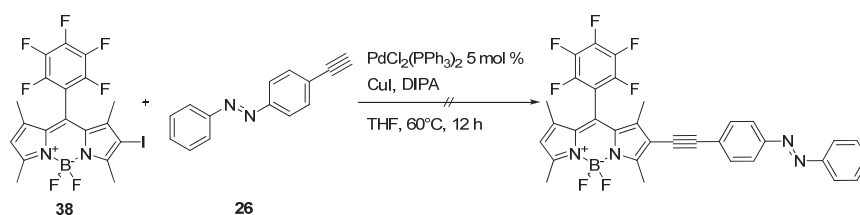
<sup>15</sup> Cakmak, Y.; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 85.





**Figure 232** Synthèse des composés **38** et **39**

Pour terminer, nous avons tenté le couplage de **38** et **26** par réaction organopalladiée de Sonogashira (Figure 233).



**Figure 233** Tentative de fonctionnalisation de **38** par **26**

Le suivi CCM indique que les réactifs sont consommés (disparitions nettes des réactifs), mais aucun produit d'intérêt n'a pu être isolé : le mélange réactionnel semble s'être dégradé.

### 1.3.4. Conclusions et perspectives sur les fonctionnalisations des autres positions du noyau Bodipy.

En dépit de l'exploration de différentes voies de couplage utilisant la réactivité des Bodipy, nous n'avons pas pu isoler de composés cibles. Une multitude de conditions opératoires pourraient encore faire l'objet de tests plus approfondis. En effet, l'avènement de nouvelles méthodes de couplage (Sonogashira sans cuivre, irradiation micro-onde...) laisse entrevoir de nouvelles perspectives de recherches quant au couplage de ces deux unités.

Cependant, cette étude nous a amenés à synthétiser des composés nouveaux (les composés **34** ou encore **38** et **39**). Leurs synthèses nécessitent encore l'optimisation des conditions opératoires, afin d'en améliorer les rendements.

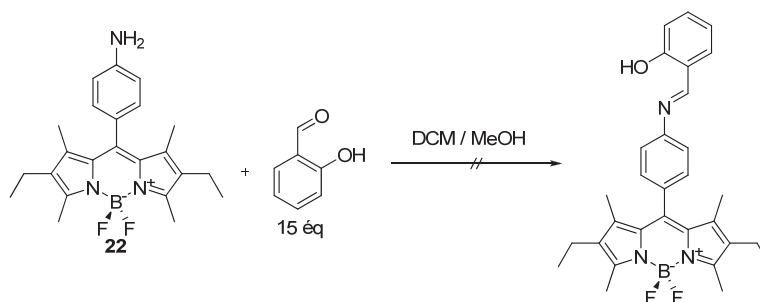
## 2. Couplages aux aniles.

La solution la plus directe pour coupler le noyau Bodipy à un noyau photochrome de type anile est de synthétiser un Bodipy incorporant un motif aniline en position méso. La formation de l'anile se fait alors par condensation du Bodipy aniline sur un aldéhyde dérivé de

l'aldéhyde salicylique. Ce raisonnement a également conduit les équipes de *Ziessel et coll.*<sup>16</sup> et *Wang et coll.*<sup>17</sup> à procéder de manière similaire.

### 2.1. Tests préliminaires : fonctionnalisation par la position *méso*.

Le point de départ de la synthèse réutilise le Bodipy aniline **22**, dont la synthèse a été évoquée précédemment. Selon les conditions proposées par *Wang et son équipe*, nous avons fait rentrer en réaction **22** et l'aldéhyde salicylique (Figure 234).

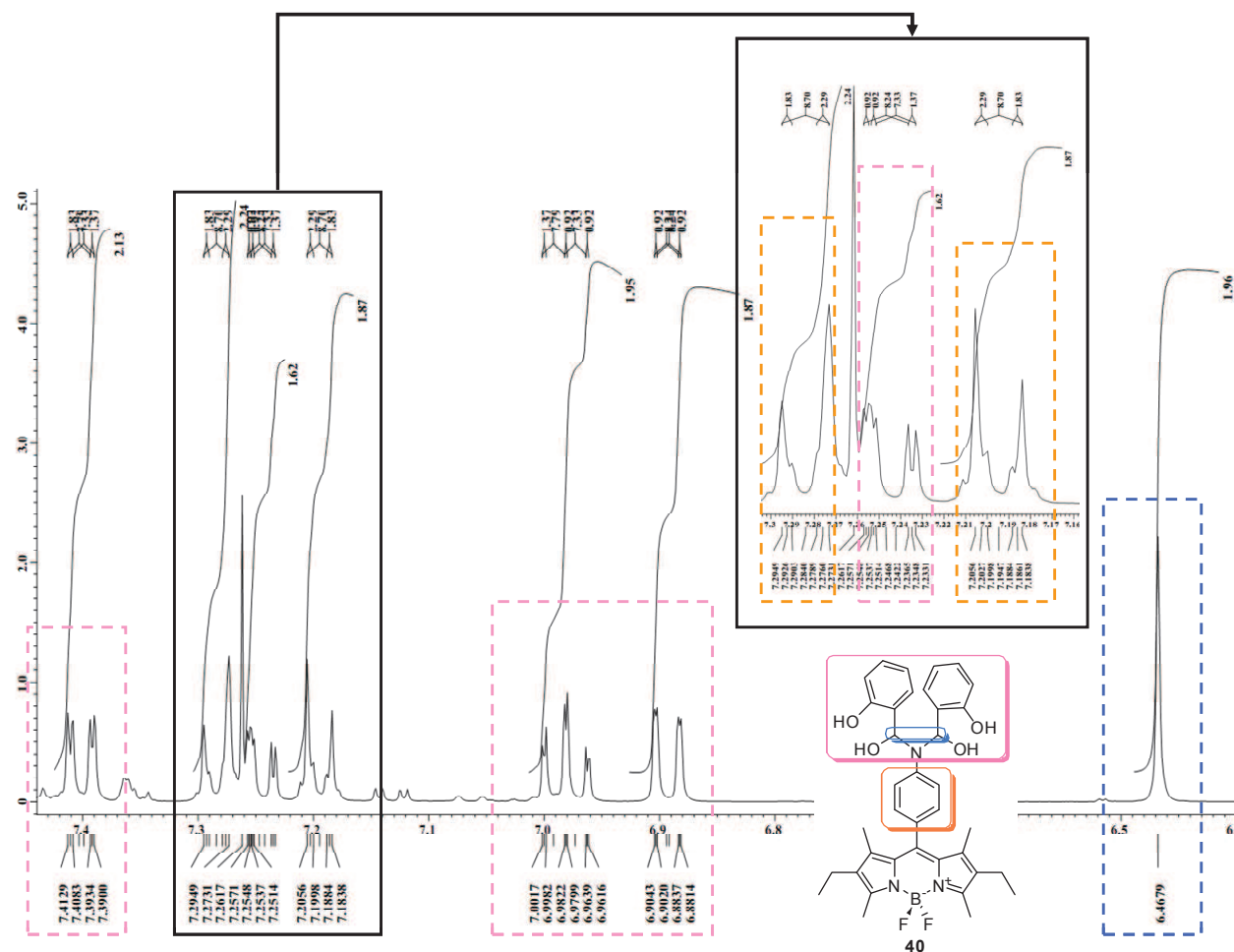


**Figure 234** Tentative de synthèse d'un anil à partir de **22**

Mais alors que ces conditions ont elles-mêmes été établies pour les Bodipy, nous avons été dans l'incapacité d'isoler le produit attendu. A la place, un produit de réaction a été récolté à hauteur de 17 % de rendement, semblant correspondre, d'après l'analyse RMN <sup>1</sup>H dans le chloroforme deutéré, au composé de di-addition **40**. A notre connaissance, la synthèse de ce produit n'a pas été rapportée dans la littérature.

<sup>16</sup> Frath, D.; Azizi, S. b.; Ulrich, G.; Retailleau, P.; Ziessel, R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3414.

<sup>17</sup> Wang, D.; Shiraishi, Y.; Hirai, T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2545.



**Figure 235** Zone des signaux aromatiques du spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **40**. Attribution des signaux : signaux phényl (orange), signaux « aniles » (rose et bleu).

D'après les intégrations, nous avons constaté deux fois plus de protons imputables à la partie « anile » (rose), par rapport à ceux associés aux signaux du Bodipy. En particulier, le signal singlet, à environ 8 ppm, attribué au proton en  $\alpha$  de la fonction imine a été remplacé par un signal singlet **intégrant pour deux protons**, situés à **6,47 ppm** (encadré bleu).

Les spectres RMN  $^{13}\text{C}$ , DEPT 135 et HMQC sont présentés en annexe. Tous confirment la présence de groupes aromatiques supplémentaires par rapport au Bodipy initial. Le signal proton précédent a été ainsi corrélé au signal carbone situé à **81,1 ppm** (corrélation HMQC). Le spectre HMQC nous a également permis de clairement discriminer les signaux du phényl en *méso* des autres signaux.

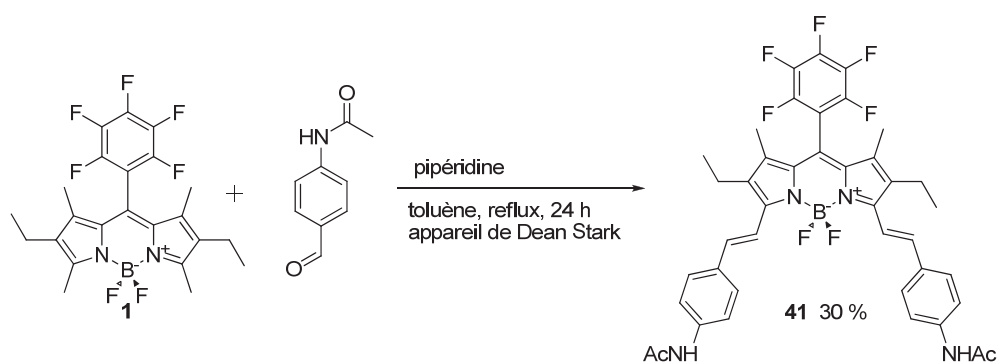
Les RMN des noyaux  $^{19}\text{F}$  et  $^{11}\text{B}$  confirment la présence des atomes de fluors d'une part et de la présence du groupe  $\text{BF}_2$  d'autre part (annexe). Nous procédons actuellement à une analyse par spectrométrie de masse de manière à confirmer notre hypothèse.

En conclusion, il faudrait sans doute diminuer le nombre d'équivalents d'aldéhyde. De plus, comme le suggère *Ziessel et coll.*, l'utilisation d'un solvant de réaction de type éthanol

anhydre devrait permettre de faire précipiter le Bodipy anile souhaité, sans besoin de purification par colonne chromatographique (risques d'hydrolyse et de dégradation accrus).

## 2.2. Utilisation de la réactivité de positions $\alpha$ méthylées de Bodipy.

Nous avons également souhaité profiter de la réactivité de ces positions pour doter le Bodipy de groupes styriliques aniles. Pour cela, nous nous sommes inspirés des travaux de *Wang et coll.*<sup>18</sup> Ainsi, le Bodipy **1** a été mis en réaction avec le *N*-acétyl-4-aminobenzaldéhyde commercial, en présence de pipéridine. Nous sommes parvenus à synthétiser le composé di-substitué **41** avec un rendement de 30 % (Figure 236).



**41** subit, dans un deuxième temps, une étape de déprotection quantitative des fonctions amides par hydrolyse, dans un mélange HCl / MeOH / Eau. Comme le suggèrent *Wang et coll.*, le dipyrrométhène se voit décomplexé et une dernière étape de re-chélation doit s'opérer. Cependant, nous ne sommes pas parvenus à re-chélater le système moléculaire. En effet, après ajout de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , plusieurs taches apparaissent sur plaque CCM. Le milieu semble se dégrader.

## 2.3. Conclusion.

Malgré une chimie en apparence plus simple, nos tentatives de couplage sont restées vaines jusqu'à présent. Le couplage en méso a été finalement réalisé par *Ziessel et coll.*, qui ont utilisé seulement quelques équivalents d'aldéhydes et non pas un large excès, sans doute afin de s'affranchir de la formation du produit dont nous avons relaté l'existence.

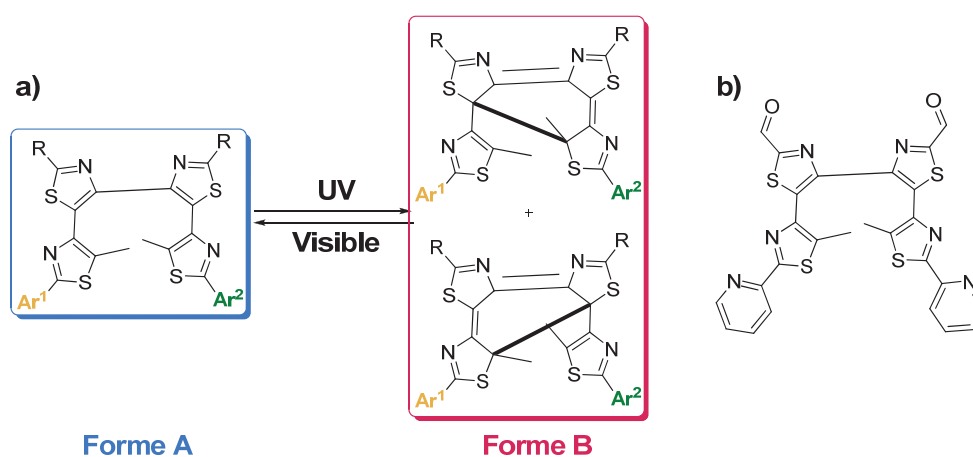
<sup>18</sup> Wang, D.; Shiraishi, Y.; Hirai, T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2545.

Quant à la fonctionnalisation au moyen de groupes styriliques, les expériences préliminaires ne sont pas concluantes.

### 3. Couplages à une classe de photochromes à fermeture électro-cyclique à 6 centres.

Les photochromes de type P ont la propriété de n'être activables que par voie photochimique. A ce titre, les composés développés par le *Dr. Yu Pei* (Université Paris Sud, Orsay, laboratoire de Chimie Inorganique) se cyclisent lors de la « phototransformation », au moyen d'une réaction péricyclique à 6 centres qui est réversible par absorption de photons d'énergie moindre (Figure 237).

Leur particularité provient essentiellement du fait que selon la nature des substituants aromatiques, leur fermeture de cycle peut être régiosélectivement orientée. Par ailleurs, il est possible de fonctionnaliser les groupes thiazoles centraux par une large gamme de groupes fonctionnels divers. Il est notamment possible d'y introduire une fonction aldéhyde (Figure 237).



**Figure 237** (a) Photochromes développés par *Pei et coll.* (b) composé photochrome comportant des fonctions aldéhydes

Il est également important de noter que ces photochromes possèdent une efficacité de photoconversion évaluée à 50 % et des propriétés spectroscopiques particulièrement adaptées au transfert d'énergie du Bodipy vers le photochrome, lorsque celui-ci se trouve sous sa forme fermée. En effet, ce composé présente, dans cette forme, une bande d'absorption située vers 640 nm qui autoriserait un recouvrement partiel avec la bande d'émission du Bodipy (~540 nm) et une extinction de sa fluorescence (système analogue à celui de *Neckers et coll.*).<sup>6</sup>

### 3.1. Introduction du photochrome par la position méso du Bodipy.

Notre première tentative de couplage s'est appuyée sur la synthèse du noyau Bodipy à partir des fonctions aldéhydes déjà présentes sur le composé photochrome et de quatre équivalents de pyrrole (Figure 238).

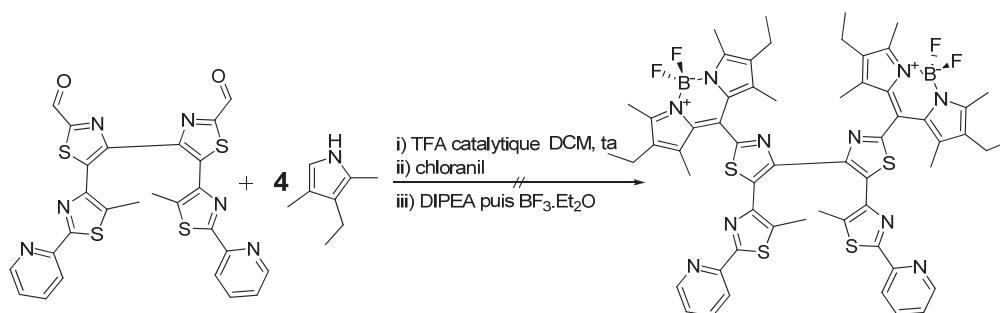


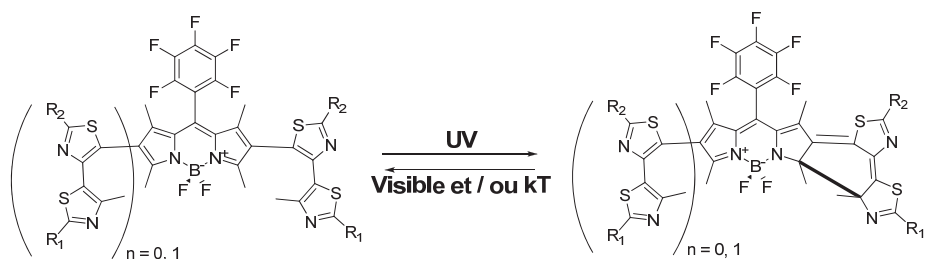
Figure 238 Tentative de couplage de Bodipy au photochrome de type P

Les conditions de synthèses usuelles de Bodipy ont été employées ; l'étape de complexation s'est avérée très problématique, car plusieurs sites de chélation (base de Lewis) sont présents sur la molécule (atomes de soufre et d'azote).

Pour contourner cette difficulté, l'une des options sera d'adopter une stratégie de post-fonctionnalisation du Bodipy, comme celle développée en chapitre II (réaction de type Knœvenagel sur les positions  $\alpha$  méthylées).

### 3.2. Formation d'un photochrome par réaction sur les positions $\beta$ du noyau Bodipy.

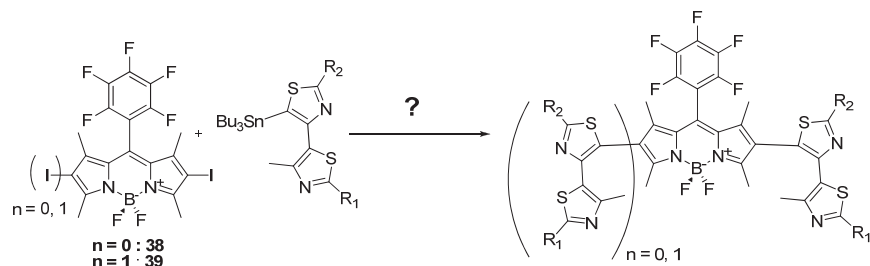
Nous avons eu l'idée de faire participer le Bodipy à la réaction photochromique par un de ses pyrroles : cela constituerait un moyen novateur pour éteindre et rallumer à volonté les propriétés de luminescence de la diade ou de modifier ses propriétés par extension de sa conjugaison. Pour cela, nous avons choisi de lier directement le fluorophore à une partie du noyau photochrome (Figure 239). Une des sous-unité pyrrole du Bodipy pourrait alors être impliquée dans la réaction péricyclique.



**Figure 239** Projet de synthèse d'un Bodipy photochrome

Il est assez difficile de prévoir les propriétés photophysiques de chacune des formes. Néanmoins, nous pourrions nous attendre à un déplacement bathochrome des bandes des bandes d'absorption du Bodipy après la phototransformation du photochrome.

Ainsi, nous avons pensé utiliser les composés **38** et **39** qui portent tous deux un (ou plusieurs) atome(s) d'iode particulièrement réactif(s) et sont par conséquent adaptés aux conditions de couplages organométalliques de type Stille (Figure 240).



**Figure 240** Couplage de type Stille appliqué à **38** et **39**.

Pour l'heure, les expériences préliminaires semblent indiquer que les réactifs ne sont pas consommés au cours de la réaction (suivi CCM).

Récemment, *Shinokubo et coll.*<sup>19</sup> ont mis au point une technique de couplage organométallique (Suzuki-Miyaura) sur des substrats Bodipy possédant en  $\beta$  des atomes de brome. Nous avons bon espoir, à l'aide de ces conditions, d'obtenir la molécule cible.

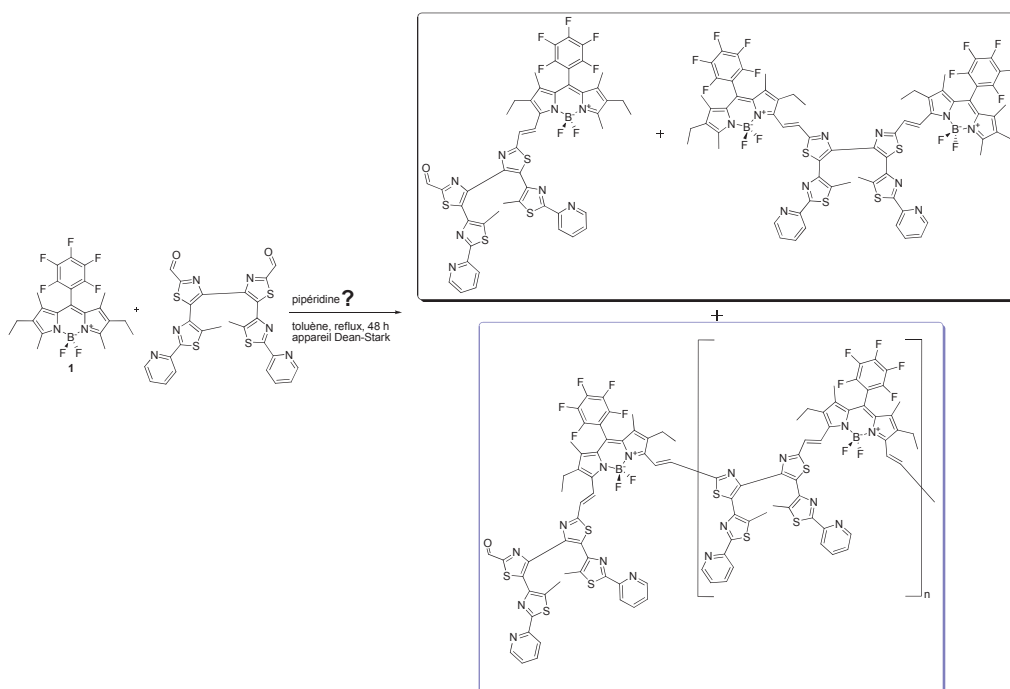
<sup>19</sup> Hayashi, Y.; Yamaguchi, S.; Cha, W. Y.; Kim, D.; Shinokubo, H. *Org. Lett.* **2010**, *13*, 2992.

### 3.3. Conclusion et perspectives.

Les premières tentatives de synthèse à partir du dérivé photochrome P d'un Bodipy doivent encore être améliorées. En effet, la chélation n'est pas sélective et dégrade les produits. Nous n'avons d'autre choix que d'utiliser des méthodes de post-fonctionnalisation des Bodipy.

Le couplage par les positions  $\beta$ , par réaction de Stille, reste prometteur mais nécessite une optimisation complète des conditions opératoires.

Par ailleurs, une condensation de type Knœvenagel entre l'aldéhyde photochrome et le Bodipy **1** pourrait être envisagée (Figure 241).



**Figure 241** Perspectives de travail : couplage au photochrome par réaction de condensation de type Knœvenagel. En noir, les produits de mono et di-substitution. En mauve, les produits de polycondensations

Dans ce cas, plusieurs produits sont attendus : les produits de mono et di-substitution, mais également des oligomères issus de polycondensations.

## **Partie III : Conclusions générales du Chapitre.**

Dans l'optique de pouvoir moduler les propriétés photophysiques du Bodipy, nous avons tenté de le coupler à des entités photochromiques de nature variée.

Nous avons rencontré un certain nombre de problèmes de synthèse qui ont permis de dégager la nécessité d'effectuer la synthèse du Bodipy avant l'introduction du photochrome



(post-fonctionnalisation), ces derniers présentant de nombreux sites de chélation (base de Lewis), problématique lors de la complexation avec  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ .

Dès lors, certaines synthèses mériteraient d'être modifiées :

-pour les aniles : nous aurions plus de succès, à priori, en adoptant les conditions établies par *Ziessel et coll.*, à savoir diminuer la quantité d'aldéhyde (2 éq.) et changer de solvant pour opter pour l'éthanol, afin d'obtenir le produit par précipitation.

-pour les photochromes à fermeture électro-cyclique : la possibilité de post-fonctionnaliser le Bodipy **1** par des réactions de type Knœvenagel sur le photochrome aldéhyde paraît encourageante dans l'optique d'un couplage favorisant le décalage bathochrome des propriétés photophysiques.

Nous avons également démarré les premières réactions de couplages organométalliques sur les positions  $\beta$  du Bodipy, pour lesquelles des conditions opératoires issues des travaux de *Shinokubo et coll.* sont très prometteuses.

-pour les AZB : la réaction de post-fonctionnalisation des positions  $\alpha$  méthylées par l'aldéhyde azobenzène s'est montrée encourageante pour notre étude. Au moyen d'une optimisation des conditions opératoires, il devrait être possible d'atteindre les molécules ciblées.

# Références bibliographiques du chapitre

- [1] <http://www.cnrtl.fr/definition/photochromisme>.
- [2] Bouas-Laurent, H.; Dürr, H. *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 639.
- [3] Raymo, F. M.; Tomasulo, M. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 327.
- [4] Sliwa M., *Spectroscopie transitoire et photo-commutation des propriétés optiques non linéaires de second ordre de cristaux photochromes d'anils, corrélation structure-propriétés* (Doctorat - ENS de Cachan), 09/12/2005 [électronique]. <http://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00133784/fr> (2010).
- [5] Irie, M. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1685.
- [6] Golovkova, T. A.; Kozlov, D. V.; Neckers, D. C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5545.
- [7] Priewisch, B.; Rück-Braun, K. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2350.
- [8] Wang, S.; Advincula, R. C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3831.
- [9] Davey, M. H.; Lee, V. Y.; Miller, R. D.; Marks T. J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4976.
- [10] Bigelow, H. E.; Robinson, D. B. *Org. Synth.* **1955**, Coll. Vol. 3, 103.
- [11] Huggins, K. E.; Son, S.; Stupp, S. I. *Macromolecules* **1997**, 30, 5305.
- [12] Sessler, J. L. M., A.; Johnson, M. R. *Organic Synthesis* **1998**, Coll. Vol. 9, 242.
- [13] Doyle, M. P.; Bryker, W. J. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1572.
- [14] Laval, S.; Dayoub, W.; Favre-Reguillon, A.; Demonchaux, P.; Mignani, G.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2092.
- [15] Cakmak, Y.; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2009**, 11, 85.
- [16] Frath, D.; Azizi, S. b.; Ulrich, G.; Retailleau, P.; Ziessel, R. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3414.
- [17] Wang, D.; Shiraishi, Y.; Hirai, T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2545.
- [18] Wang, D.; Shiraishi, Y.; Hirai, T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2545.
- [19] Hayashi, Y.; Yamaguchi, S.; Cha, W. Y.; Kim, D.; Shinokubo, H. *Org. Lett.* **2010**, 13, 2992.



## **Annexes au chapitre**



Spectres RMN du composé 40 :  $^{11}\text{B}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT 135, COSY et HMQC

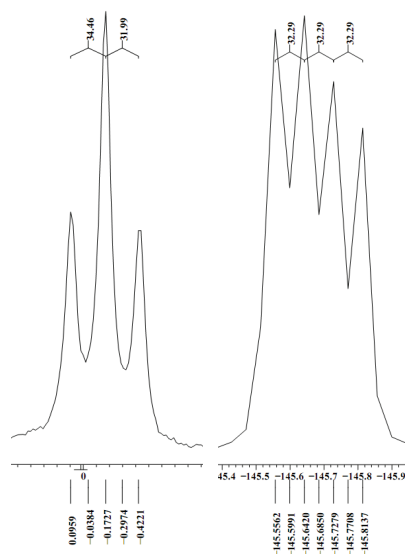


Figure 242 Spectres RMN  $^{11}\text{B}$  et  $^{19}\text{F}$

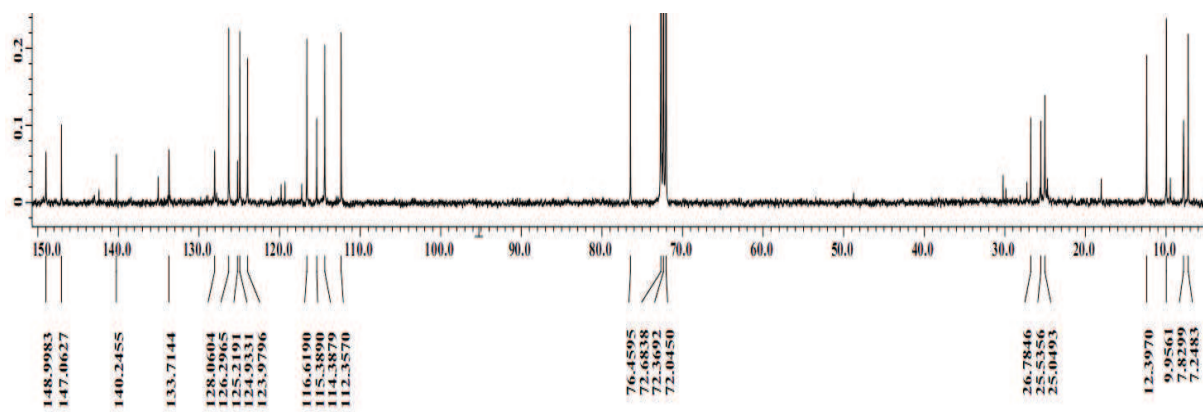


Figure 243 Spectre RMN  $^{13}\text{C}$

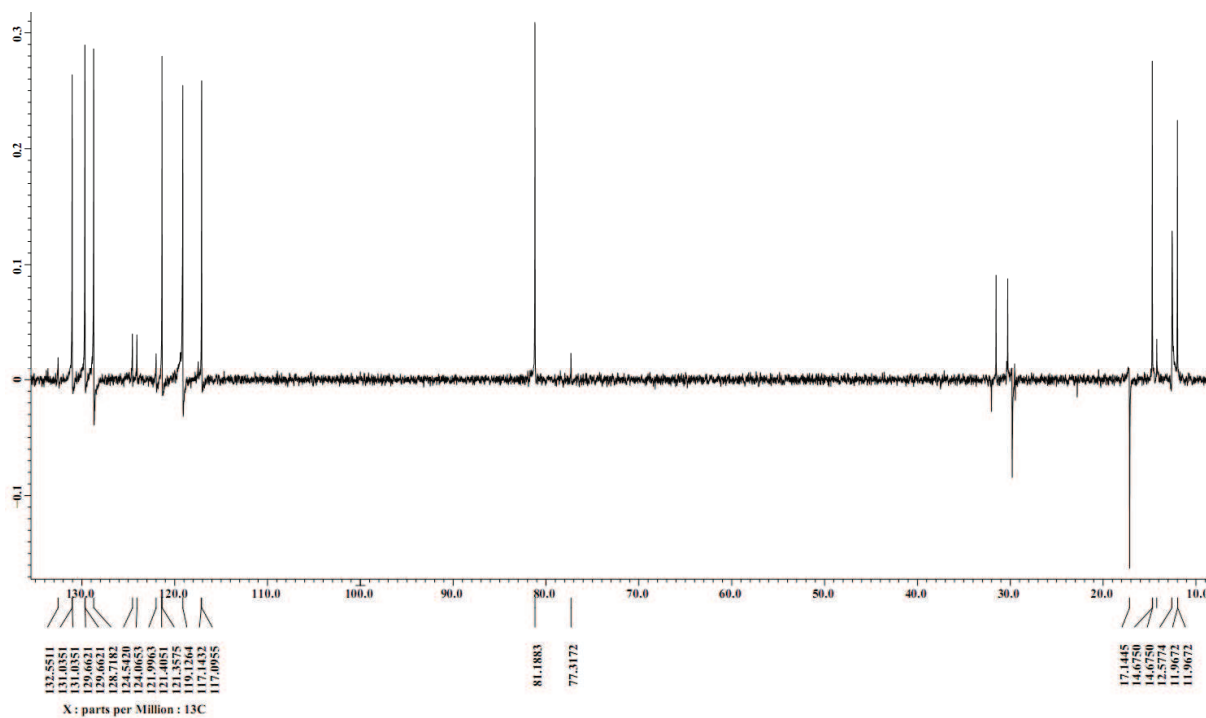


Figure 244 Spectre RMN DEPT 135

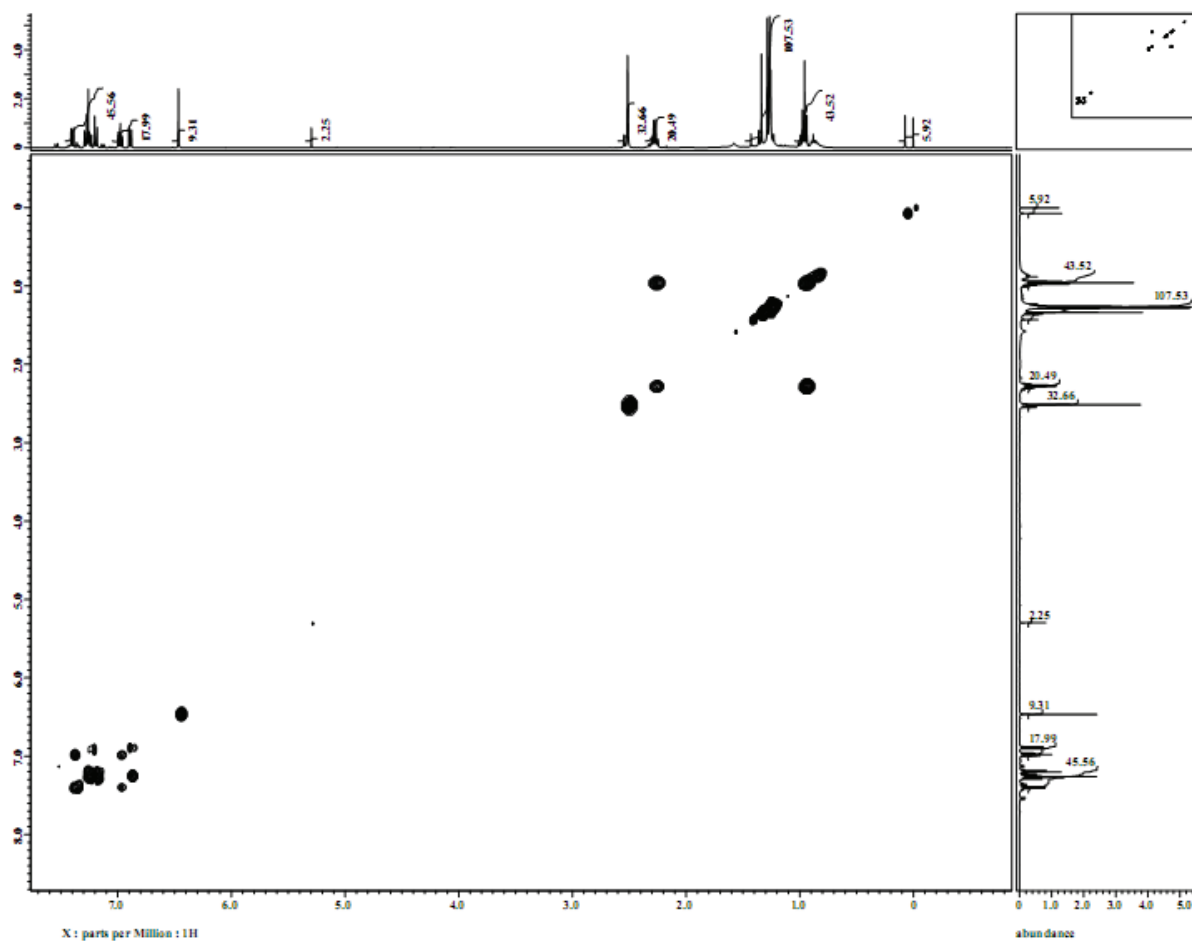


Figure 245 Spectre RMN COSY

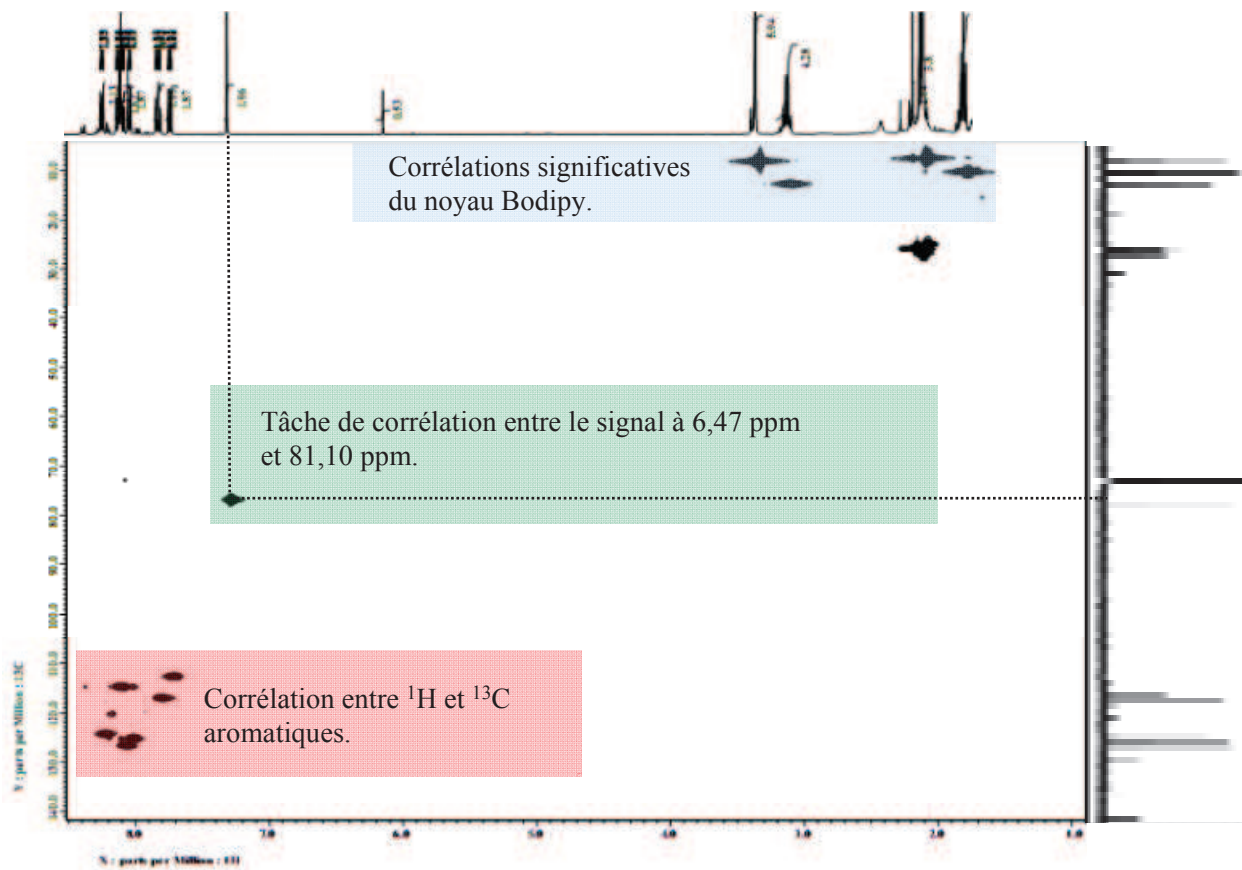


Figure 246 Spectre RMN HMQC





# **Conclusion générale et perspectives de recherches**



Notre étude avait pour cadre global la modulation des propriétés de fluorescence du noyau Bodipy. Dans cette optique nous avons entrepris de contrôler ses propriétés photophysiques soit par une post-fonctionnalisation de son noyau, soit en le couplant avec un autre chromophore partenaire dont nous avons fait varier la nature.

Le premier chapitre bibliographique détaille les méthodes de synthèses et de fonctionnalisations du noyau fluorescent et leurs conséquences sur les paramètres intrinsèques de la fluorescence du Bodipy. Ce travail bibliographique a notamment permis de montrer qu'un large éventail de réactions est utilisable. Cette étude a en parallèle mis en valeur son rôle de plateforme fonctionnelle dans le cadre d'applications récentes et variées.

Dans le second chapitre, trois méthodes de modulation des propriétés d'émission ont été explorées :

*-par extension de conjugaison* : nous avons « designé » et mis au point une méthodologie de post-fonctionnalisation d'un Bodipy original substitué par un groupe pentafluorophényle en position *méso* (composé **1**). Cette molécule présente une réactivité acide exacerbée des positions  $\alpha$  méthylées des sous-unités pyrroles. Ainsi, une famille de composés (mono ou di-substitués) a pu être synthétisée avec de bons rendements, par condensation de type Knœvenagel. Tous présentent des propriétés spectroscopiques décalées vers le rouge supérieures à celles de leurs homologues de la littérature. Nous avons pu établir clairement le lien de causalité entre la nature des groupes aromatiques ajoutés (électrodonneurs, électro-accepteurs) et le décalage des maxima d'absorption et d'émission, à l'aide de calculs DFT et TD-DFT. Nous avons également observé dans le cas du composé **3b** une extinction quasi-totale de sa fluorescence, imputable à un transfert de charge à l'état excité des parties diméthylanilines vers le cœur du Bodipy. La fluorescence a alors été restaurée par ajout d'acide au milieu organique, ce qui constitue une première méthode de modulation selon l'acidité du milieu.

Par ailleurs, le composé « donneur-accepteur » (**2a**), a fait l'objet de mesures préliminaires de section efficace d'absorption à deux photons.

Cette stratégie de post-fonctionnalisation pourrait être poursuivie notamment en couplant le décalage bathochrome provoqué par l'extension de conjugaison avec l'encombrement stérique de la molécule. On pourrait ainsi synthétiser une nouvelle famille de fluorophores émissifs dans la zone des 600 à 900 nm et encombrés, donc capables de prévenir la formation

d'agrégats non fluorescents à l'état solide : cela pourrait améliorer les performances des Bodipy dans les domaines des cellules photovoltaïques ou des lasers à colorants.

Il est possible d'envisager également une fonctionnalisation par condensation de Knoevenagel sur les positions  $\beta'$  du Bodipy **1**. Ceci permettrait d'exploiter la réactivité de ces positions dans le but de synthétiser de nouveaux fluorophores aux propriétés spectroscopiques toujours plus décalées vers le rouge.

*-désagrégation en milieu aqueux :* grâce à une collaboration avec l'équipe du Prof. O'Shea, nous avons greffé en surface de billes fonctionnalisées par des esters activés, des Bodipy et AzaBodipy en proportions variables. Pour cela, nos travaux ont tout d'abord consisté en la synthèse non optimisée d'un Bodipy approprié (composé **4**). Puis trois types de billes (**4**<sub>100</sub>, **4**<sub>90</sub> et **4**<sub>50</sub>) ont été obtenus puis étudiés par des méthodes de spectroscopie stationnaire et résolue en temps, en présence de surfactants de natures différentes : le SDS (ionique) et le TX-100 (neutre).

Nous avons constaté une nette augmentation de l'intensité de fluorescence après dépassement de la CMC des surfactants. Ce projet visait une application d'imagerie cellulaire. La formation de micelles mime alors le phénomène d'endocytose. L'ajout de surfactant désagrège les noyaux fluorescents de la surface de la bille, ce qui provoque la restauration de leur luminescence. **Les systèmes semblent donc être de bons candidats pour une application de ce type.**

Les déclins demeurent complexes dans tous les cas. Pour chaque bille, ils ont été déconvolués en trois durées de vie, dont une longue ( $\sim 6$  ns après la CMC). Son poids relatif augmente avec l'ajout de surfactant, mais demeure faible. Globalement les déclins sont rapides ( $I_{\text{moy}} \leq 1$ ), ce qui montre que les fluorophores sont majoritairement peu émissifs.

Un transfert d'énergie entre les unités Bodipy et AzaBodipy a été mis en évidence. Nous avons constaté une modification du transfert selon les taux de greffages relatifs en fluorophores. Le recouvrement spectral entre les fluorophores est cependant faible. De manière à favoriser un transfert d'énergie, il serait intéressant de changer de fluorophore Bodipy, en décalant son spectre d'émission vers le rouge de manière à optimiser les recouvrements spectraux. Dans cette optique, il pourrait être envisagé de greffer un mélange d'AzaBodipy et de composé **2a**.

*-par chélation d'anions :* nous avons également proposé un premier exemple de bichromophore capable de chélater des anions en milieu organique. Cette molécule regroupe

un motif dipyrrométhane central (site de chélation) relié à deux motifs Bodipy par leur position *méso*.

Les propriétés photophysiques du système démontrent bien que Bodipy et dipyrrométhane sont indépendants électroniquement et qu'en absence d'anion, le système est globalement éteint. Dans le but de rallumer les fluorophores, nous avons testé toute une gamme d'anions mais peu de modifications des intensités comme des positions des maxima d'absorption et d'émission ont été observées. La complexation n'a donc pas lieu : ces travaux s'orienteront vers la synthèse de systèmes chélatants plus performants.

Le troisième chapitre est dédié à la modulation de la fluorescence du Bodipy par modification de l'état « rédox » d'un partenaire électrosensible (« électrofluorochromisme »). Deux partenaires électro-actifs ont été envisagés : la *s*-tétrazine et le ferrocène.

Concernant le couplage à la *s*-tétrazine, nous avons adopté une fonctionnalisation en position *méso* du Bodipy par un phénol qui garantit l'indépendance électronique des partenaires, en réalisant une série de S<sub>N</sub>A<sub>T</sub> sur la 3,6-dichloro-*s*-tétrazine. A l'état neutre, le système est quasi totalement éteint (0,02 de rendement quantique). Les mesures conjointes de spectrophométrie d'absorption et de potentiels électrochimiques, soutenues par les calculs de DFT, attestent de l'annihilation réciproque de la fluorescence des deux fluorophores par TEP. La restauration des propriétés de luminescence du Bodipy, par réduction du groupe tétrazine font actuellement l'objet d'études.

Concernant le couplage au ferrocène, deux méthodes ont été investiguées : la synthèse d'un pyrrole ferrocénophane inédit et l'exploitation de la réactivité des positions  $\alpha$  méthylées des pyrroles du cycle, vis-à-vis d'aldéhydes aromatiques.

-*pyrrole ferrocénophane* : une synthèse en cinq étapes a permis d'obtenir avec un rendement global de 14 % le vinylpyrrole ferrocénophane, à l'aide notamment, de la synthèse dite de Trofimov. Le *N*-vinylpyrrole ferrocénophane méthylé en position 2 du pyrrole, composé **18**, a également été isolé. Afin de vérifier le mécanisme proposé pour la formation de ce composé, il faudrait réaliser la réaction dans les mêmes conditions, en présence de DMSO d<sup>6</sup>, ce qui permettrait de confirmer ou non que l'obtention de **18** résulte d'une participation du solvant à la réaction.

Pour expliquer les faibles rendements en composé **17**, nous avons suggéré que la tension du pont carboné est trop importante et rend la réaction de formation du pyrrole difficile. Pour

palier à cette difficulté, il est envisageable de diminuer la tension du pont en l'allongeant par une réaction d'homologation, déjà rapportée par *Hisatome et coll.*<sup>1</sup>

*-couplage par réaction de type Knævenagel*: au moyen de la méthode développée précédemment (cf Chapitre II), nous avons couplé de façon conjuguée, le ferrocène et le noyau Bodipy, avec de bons rendement (51 %). Le système est complètement éteint sous sa forme neutre. Les modélisations DFT des transitions optiques (TD-DFT) et des orbitales ne sont, pour l'heure, pas suffisamment probantes pour clairement établir le mécanisme d'extinction de la fluorescence du Bodipy.

Cependant, les premières manipulations de retour à la fluorescence par oxydation des ferrocènes ont également été présentées. Deux méthodes ont été employées, soit par voie chimique (utilisation de FeCl<sub>3</sub>) soit par voie électrochimique. Les résultats (spectres d'absorption, d'émission) divergent en fonction de la méthode choisie, mais la fluorescence est restaurée. Ce projet a également conduit notre équipe à développer un système inédit de microscopie de fluorescence de type TIRF, couplant techniques électrochimiques et montage d'épifluorescence. Les expériences préliminaires de détection de la réapparition de la fluorescence avec ce dispositif donnent des résultats encourageants. Nous avons, en effet, **réversiblement rallumé puis éteint la fluorescence de ce système à l'aide de ce montage original**. Les difficultés pratiques rencontrées pour exciter et détecter la fluorescence proche de la surface des électrodes sont détaillées. Des analyses complémentaires doivent être réalisées dans le but de comprendre les divergences de résultats entre les deux méthodes d'oxydation. Il sera notamment essentiel de déterminer la nature de l'espèce formée lors de chacune de ces manipulations.

Enfin, le quatrième chapitre aborde l'étude de la photocommutation de la fluorescence du Bodipy. Nous avons tenté de coupler au fluorophore des photochromes de nature variée : des azobenzènes, des aniles et des photochromes à cyclisation péricyclique à 6 centres. Malgré de multiples stratégies de synthèse, aucun produit d'intérêt n'a encore pu être isolé. Sur la base de ces difficultés synthétiques, notamment lors de l'utilisation d'un excès de d'agent de chélation (BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O), il est clairement apparu que la voie de synthèse pertinente doit s'orienter vers la **post-fonctionnalisation du Bodipy**.

---

<sup>1</sup> Hisatome, M.; Hillman, M. J. *Organomet. Chem.* **1981**, 212, 217.

De nouveaux travaux de synthèse vont être engagés dans le but d'intégrer le photochrome à la structure du Bodipy. En effet, nous projetons de provoquer simultanément à la phototransformation du photochrome-Bodipy, une modulation de la longueur d'onde de la fluorescence et / ou de son intensité. Ceci implique qu'un lien conjugué s'établisse entre le photochrome et le Bodipy. D'un point de vue synthétique, la post-fonctionnalisation du noyau Bodipy par des réactions de type Knœvenagel par exemple, peut être envisagée. Des couplages organométalliques par les positions  $\beta$  des Bodipy **38** et **39** peuvent également être employés.

Ces travaux ont conduit à trois articles publiés et un autre soumis :

-Dumas-Verdes, C.; Miomandre, F.; Lépicier, E.; Galangau, O.; Vu, T. T.; Clavier, G.; Méallet-Renault, R.; Audebert, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2525.

-Galangau O.; Dumas-Verdes C.; Meallet-Renault R.; Clavier G. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4646.

-Miomandre, F.; Lépicier, E.; Munteanu, S.; Galangau, O.; Audibert, J. F.; Méallet-Renault, R.; Audebert, P.; Pansu, R. B. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2011**, 3, 690.

-Galangau, O.; Dumas-Verdes, C.; Schmidt, E. Y.; Trofimov, B. A.; Clavier, G. ***N-vinyl ferrocenophane pyrrole: synthesis, physical and chemical properties***, en soumission.





# **Publications**



## BODIPY-Tetrazine Multichromophoric Derivatives

Cécile Dumas-Verdes,<sup>[a]</sup> Fabien Miomandre,<sup>\*[a]</sup> Eve Lépiciér,<sup>[a]</sup> Olivier Galangau,<sup>[a]</sup>  
Thanh Truc Vu,<sup>[a]</sup> Gilles Clavier,<sup>[a]</sup> Rachel Méallet-Renault,<sup>[a]</sup> and Pierre Audebert<sup>\*[a]</sup>

**Keywords:** Heterocycles / Dyes/Pigments / Fluorescence / Electrochemistry / Density functional calculations / Chromophores

New dyes based on BODIPY and tetrazine fluorophores connected through a phenyl spacer have been synthesized and their absorption, emission and electrochemical properties characterized. BODIPY can be reversibly oxidized into a stable cation radical whereas tetrazine can be reduced to a stable anion radical. The electrochemical and absorption studies demonstrate that both fluorophores behave independently. The bichromophoric compounds show an expected

very weak emission by the BODIPY core that is quenched by the phenoxytetrazine mainly through energy transfer. DFT calculations and spectroelectrochemistry experiments demonstrate that photoinduced electron transfer and energy transfer remain possible when the tetrazine moiety is reduced electrochemically, which prevents switching on of the fluorescence of the BODIPY unit.

### Introduction

The search for new fluorescent multichromophoric systems attracts much attention because of their potential applications in various domains such as light-harvesting,<sup>[1]</sup> sensors<sup>[2]</sup> or solar concentrators.<sup>[3]</sup> One area of interest is the possibility of controlling the fluorescence output by an external stimulus such as light, electrical potential or chemicals (proton, metals, etc.). A recent emerging trend is to control the luminescence through the redox state of the system. Several examples of molecular probes based on the redox modification of a moiety attached to the fluorophore have been reported.<sup>[4]</sup> The principle is based on the modulation of photoinduced electron transfer (PET) from or to the fluorophore. This PET is possible with one state of the side-group and is cancelled after its redox modification and it has been reported to be especially sensitive to the linker length and solvent polarity among other factors.<sup>[5]</sup> Such approaches are applicable in areas such as molecular switches or in the detection of redox-active compounds (e.g., peroxides, NO<sub>x</sub> or metals). In addition, we recently demonstrated that the fluorescence of tetrazines (TZs) could also be electrochemically switched on and off in a reversible way.<sup>[6]</sup> TZ derivatives are presently developed in our laboratory especially for their long-lifetime emission properties associated with their high electron affinity giving rise to a very stable anion radical that is not fluorescent.<sup>[7]</sup> However, the absorp-

tion coefficient of TZ is rather low. Among other possible candidates as redox-switchable fluorophores, BODIPY (4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indacene) derivatives are interesting because of their very good spectroscopic properties, namely strong UV/Vis absorption and quite sharp fluorescence bands with high quantum yields ( $\Phi_f > 0.7$ ). They are also relatively insensitive to the polarity and pH of their environment and small modifications of their structures enable tuning of their fluorescence features.<sup>[8]</sup> Their synthesis is relatively straightforward starting from pyrrole heterocycles and they can be post-modified at various positions even though the synthesis and photophysical properties of the fully unsubstituted BODIPY core has been reported only very recently.<sup>[9]</sup> Consequently, these dyes are widely used to label proteins<sup>[10]</sup> and DNA.<sup>[11]</sup> Other applications use BODIPY dyes as fluorescent switches,<sup>[12]</sup> chemosensors,<sup>[13]</sup> laser dyes<sup>[14]</sup> and solar cell concentrators.<sup>[15]</sup> BODIPY is also interestingly used in dyads<sup>[16]</sup> and multichromophoric or oligomeric fluorescent compounds<sup>[17]</sup> in which the intrinsic properties of BODIPY can be tuned. Cakmak and Akkaya have described some BODIPY oligomers<sup>[17b]</sup> in which the boradiazaindacene dyes were converted into phenylethynyl-BODIPY oligomers. As the number of repeating units increases, peak absorption and emission wavelengths are shifted to the red end of the visible spectrum. Such oligomers are very bright red-emitting fluorophores. Arbeloa and co-workers designed multichromophoric dyes with borondipyromethene (BODIPY) and poly-*p*-phenylene (di- and tri-*p*-phenylene) groups in the same molecule.<sup>[18]</sup> One of the bichromophoric dyes appeared to be sensitive to the environmental acidity/basicity and could be applied as a proton sensor. Thus, the aim of this work was to present new bichromophoric derivatives

[a] Laboratoire PPSM, CNRS UMR8531, Ecole Normale Supérieure de Cachan, PRES UniverSud, 61 Avenue du Président Wilson, 94235 Cachan, France  
Fax: +33-1-47402454  
E-mail: mioman@ppsm.ens-cachan.fr

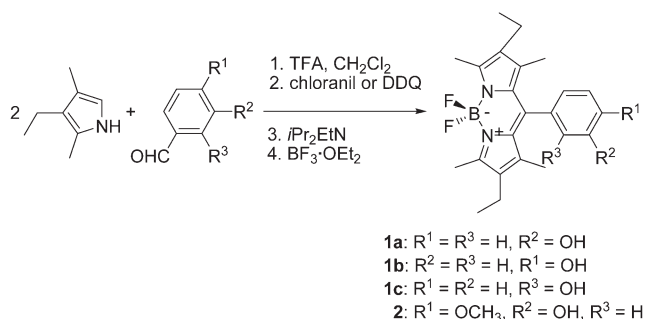
Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.200900874>.

comprising one or two BODIPY units and one TZ moiety. The absorption wavelengths of TZ compounds are in the same range as those of BODIPY, but have much lower absorption coefficients. Thus, it can be expected that the association of a donor (BODIPY) and an acceptor (TZ) chromophore in the same molecule leads to photoinduced electron transfer, which, in turn, is likely to be modulated by the redox state of each moiety. For this reason we have synthesized various BODIPY-TZ derivatives differing from each other by the nature of the linker and the relative positions of the two chromophores. The photophysical, electrochemical and absorption spectroelectrochemical properties of these new dyes have been investigated and compared with their parent monochromophoric derivatives. Theoretical calculations have also been performed to better understand the spectroscopic and electrochemical features of these new compounds.

## Results and Discussion

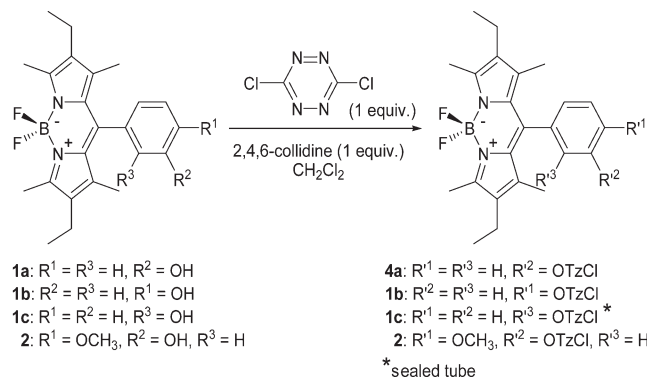
### Synthesis

The BODIPY derivatives were synthesized using a classic one-pot route: condensation of an aldehyde with 2 equiv. of cryptopyrrole followed by oxidation (either with DDQ or chloranil), deprotonation with DIPEA and finally complexation with boron trifluoride to give BODIPYs **1a**, **1b**, **1c** and **2** in overall yields of around 55%.

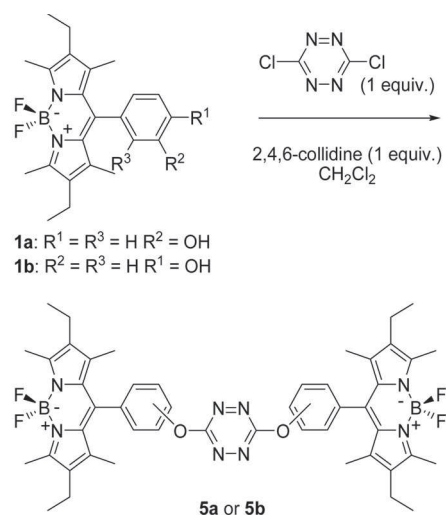


The main difficulty of this process was to cope with the partial polymerization of pyrrole when using TFA: the controlled addition of this carbonyl activator circumvented this problem. Another issue was the oxidation step using DDQ as we usually isolated the oxidized cleaved compound bearing a hydrogen atom at the C-8 (*meso*) position in large quantities. The use of chloranil was successful in limiting this oxidative cleavage.

The multi-gram synthesis of dichlorotetrazine Cl<sub>2</sub>TZ has previously been performed in our laboratory starting from di(pyrazol-1-yl)-*s*-tetrazine.<sup>[7,19]</sup> The electron-deficient core of Cl<sub>2</sub>TZ undergoes nucleophilic substitution with a variety of compounds to give mono- or disubstituted products depending on the nucleophile used. In this work, with the exception of **4c** (due to steric hindrance), the mono-substitution proceeded at atmospheric pressure in the presence of 1 equiv. of 2,4,6-collidine and 1 equiv. of Cl<sub>2</sub>TZ with yields of around 36%.



The second substitution of Cl<sub>2</sub>TZ is usually more difficult as once a chlorine has been substituted by an oxygen, the reactivity of the tetrazine ring decreases due to the electron-donating mesomeric effect of the oxygen atom. Thus, the bichromophoric dyes **5a** and **5b** were synthesized in a sealed tube. The *ortho*-coupled bis-BODIPY compound could not be obtained by this reaction as a result of steric hindrance.



### Absorption and Emission Spectroscopy

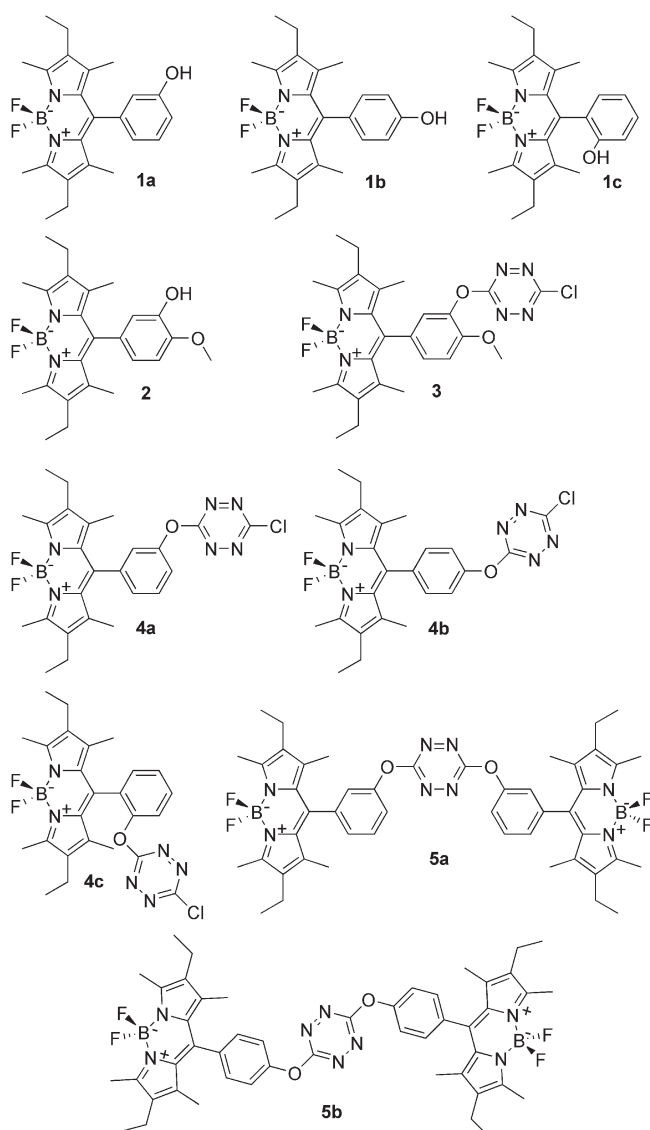
Table 1 shows the spectroscopic features of the various compounds represented in Scheme 1. The BODIPY derivatives **1a–c** and **2** display standard spectra for such fluorophores with an intense band in the visible region located at around 525 nm (corresponding to a  $\pi \rightarrow \pi^*$  transition) with a vibrational shoulder at a higher energy. A second, less intense band is located in the UV region at around 375 nm. Note that despite the use of different phenols the spectroscopic features of the BODIPY chromophores **1** and **2** are very similar, in agreement with the orthogonal arrangement of the dipyrin moiety in relation to the phenol ring.

The absorption spectra of the bichromophoric molecules **3** and **4** exhibit a broad maximum in the UV domain corresponding to transitions located both in the tetrazine core and the BODIPY unit. A second maximum located in the visible region is very similar to those observed in the parent

Table 1. Spectroscopic data for the investigated compounds **1–5**: absorption wavelengths, absorption coefficients at 530 nm, emission wavelengths and quantum yields.

Compound <sup>[a]</sup>	$\lambda_{\text{abs}}$ [nm]	$\epsilon_{530}$ [L·mol <sup>-1</sup> ·cm <sup>-1</sup> ]	$\lambda_{\text{em}}$ [nm] <sup>[b]</sup>	$\phi^{\text{c}}$
<b>1a</b>	378, 526	56000	537	0.80
<b>1b</b>	372, 525	82000	537	0.80
<b>1c</b>	381, 530	83000	544	0.80
<b>2</b>	376, 525	74000	536	0.70
<b>3</b>	375, 528	69000	537	0.05
<b>4a</b>	375, 528	63000	538	0.02
<b>4b</b>	378, 528	78000	538	0.04
<b>4c</b>	384, 533	66000	545	n.d.
<b>5a</b> <sup>[d]</sup>	377, 523	n.d.	534	n.d.
<b>5b</b>	375, 528	164000	544	0.02

[a] All measurements in dichloromethane. [b] Excitation wavelength: 530 nm. [c] Measured with Rhodamine 590 in methanol as the standard ( $\phi_f = 0.83$ ). [d] Determined in acetonitrile.



Scheme 1. Structures of the investigated compounds **1–5**.

BODIPY compounds **1a–c** and **2**. Note that the measured absorption coefficients for this latter transition are in the region of 70000 L·mol<sup>-1</sup>·cm<sup>-1</sup>, in agreement with classical

values for BODIPY  $\pi \rightarrow \pi^*$  transitions. The  $n \rightarrow \pi^*$  transition of the tetrazine core, which lies in the same wavelength range, has a much lower absorption coefficient and is thus hidden underneath that of BODIPY. The spectra of compounds **3** and **4a–c** correspond to the sum of their individual components (see Figure 1, A), which demonstrates that no charge transfer state is observed. In the case of compound **5b**, the absorption coefficient for the visible band is nearly twice that of compound **4b**, as expected for a bichromophoric species with two independent chromophores.

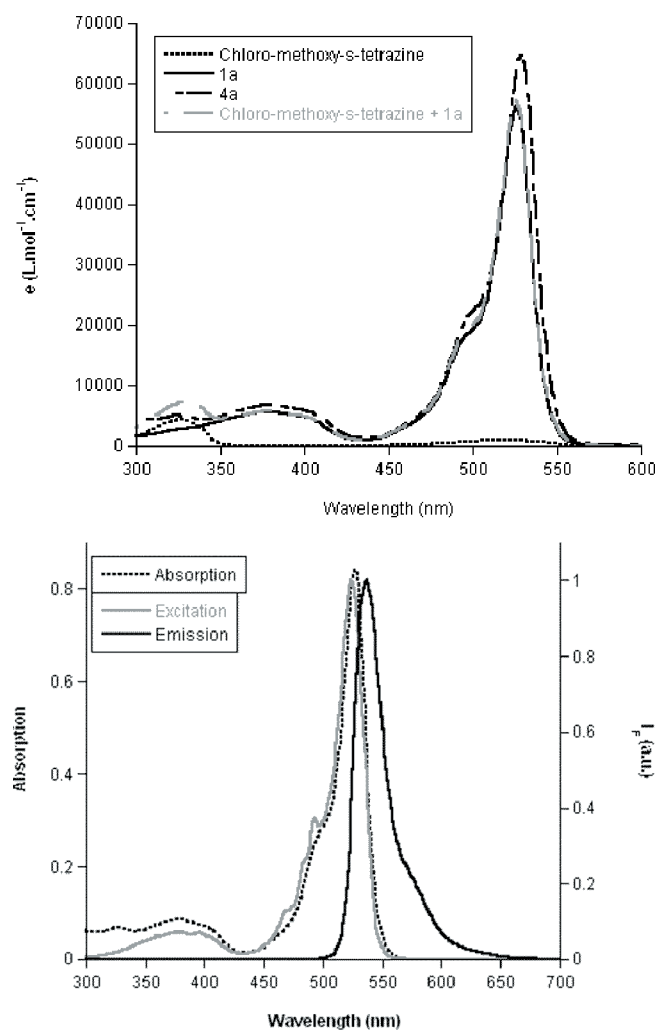


Figure 1. A) Absorption spectra of: chloromethoxy-s-tetrazine (from ref.<sup>[3]</sup>), **1a**, **4a** and chloromethoxy-s-tetrazine + **1a**. B) Comparison of the absorption, emission ( $\lambda_{\text{exc}}$ ) and excitation spectra ( $\lambda_{\text{exc}}$ ) of **4b**.

Luminescence spectra were recorded in solution (dichloromethane) and display an emission maximum at around 540 nm, which can be ascribed mainly to the BODIPY fluorophore (see Figure 1, B). The luminescence results clearly evidence fluorescence quenching by the tetrazine moiety. Indeed the quantum yield changes from 0.70–0.80 in **1** and **2** (classic value for BODIPY) to 0.02–0.04 for BODIPY-TZ compounds **3** and **4**. This quenching is due to an intramolecular process because no variation in the quantum yield was observed for pure BODIPY in the presence of added

chloromethoxytetrazine. One could expect that the rather strong electron-accepting power of the tetrazine ring would be responsible for the excited-state quenching of the BODIPY moiety through a redox process (see Figure 3). Nevertheless, the quantum yield measured for **4b** in an apolar solvent such as methylcyclohexane is exactly the same as in dichloromethane, which makes the assumption of an energy-transfer mechanism more likely. In addition, excitation spectra (Figure 1, B) as well as monoexponential decays with a lifetime of around 5 ns for **4b** (from time-resolved fluorescence experiments not shown) clearly evidence that the residual luminescence is due to BODIPY and not the chlorophenoxy-TZ moiety.

One could have expected an influence of the position of substitution of the tetrazine on the fluorescence quantum yield. Indeed, other groups have shown such an effect on a BODIPY derivative with a different acceptor, namely maleimide.<sup>[20]</sup> It appears that in our case the fluorescence quenching is similarly efficient in all cases. Because conjugation is known to be more efficient through *para* rather than *meta* coupling, this result is also in favour of quenching by energy transfer, the similar values for the quantum yields corroborating the fact that the quenching moiety lies at approximately the same distance from the BODIPY core in the *meta*- and *para*-linked compounds (actually calculations show a difference of 15% for the TZ-BODIPY distances in both **4a** and **4b**, which is within the uncertainty for the determination of the quantum yield).

## Electrochemistry

A typical cyclic voltammogram for a BODIPY-TZ compound is displayed in Figure 2. Three pairs of peaks can be identified corresponding to the oxidation of BODIPY into its cation radical (near +0.8 V), the reduction of TZ into its anion radical (near -0.75 V) and the reduction of BODIPY into its anion radical (near -1.7 V). The first two peaks are fully reversible as far as concerns the backward versus forward current, although the peak-to-peak separation is greater than 60 mV due to both the uncompensated ohmic drop and sluggish electron transfer, whereas the final peak is only partially reversible, which shows that the anion radi-

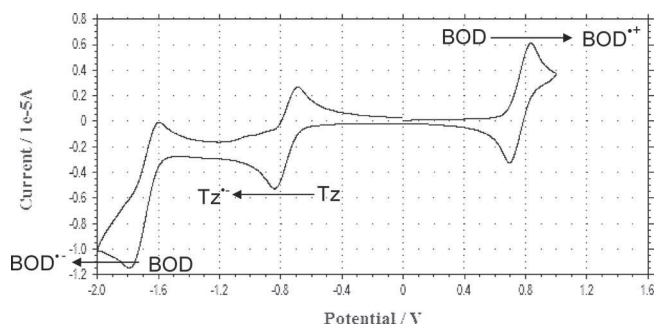


Figure 2. Cyclic voltammetry of compound **4a** in dichloromethane + 0.1 M  $\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ . Potentials are referenced to  $\text{Ag}^+$  ( $10^{-2}$  M)/Ag. Scan rate: 100 mV/s.

cal of BODIPY is less stable under these experimental conditions than the tetrazine anion radical.

The redox potentials for the compounds shown in Scheme 1 are reported in Table 2. A comparison of the data for compounds **4a–c** shows that the various standard potentials are almost insensitive to the position of substitution on the phenyl ring, especially those of BODIPY. When comparing the results obtained for BODIPY-TZ compounds **3–5** with those for chloromethoxy-*s*-tetrazine ( $E^\circ = -0.99$  V vs.  $\text{Fc}^{[7]}$ ) and for the parent BODIPYs (compounds **1** and **2**), it is clear that the mutual influence of each redox moiety on the standard potential of the other one is weak but more sensitive for the TZ reduction. This means that the apparent conjugation between BODIPY and TZ is not effective in the various bichromophoric compounds, first because the ether linker disrupts the conjugation and secondly because the two subunits are not coplanar (see below for details). The more positive values for the tetrazine reduction potential in the bichromophoric dyes (compared with chloromethoxy-*s*-tetrazine) can be explained by the electron-withdrawing character of the BODIPY-phenyl subunit, as previously observed in BODIPY-ruthenium polypyridine dyes.<sup>[16d]</sup> This effect is the most sensitive in the case of the *para* linkage in **4b**, whereas for **3** it is partially cancelled by the donor character of the methoxy group on the phenyl ring. In addition, the bis-BODIPY compounds **5a** and **5b** also display unexpectedly high values for the reduction potential of TZ compared with dimethoxy-*s*-TZ tetrazine ( $E^\circ = -1.25$  V vs.  $\text{Fc}^{[7]}$ ): substituting a chlorine by a methoxy group on the TZ core leads to a negative potential shift of about 250 mV, whereas for **5a** and **5b** the shift is much lower (140–170 mV), which confirms that the BODIPY-phenyl unit is much less donating than the methyl group. This is confirmed by the relative positions of the TZ-located LUMOs in compounds **4b** and **5b** compared with the corresponding BODIPY-located HOMOs (see Table 3): the difference between **4b** and **5b** is 0.24 eV, similar to the corresponding difference in the redox potentials (170 mV). The BODIPY reduction is nearly not affected by the TZ subunit, with all the corresponding potentials in the same range except for **1c** in which it is likely a hydrogen bond

Table 2. Electrochemical data for investigated compounds **1–5**. Potentials are referenced to  $\text{Ag}^+$  (0.01 M)/Ag. The reference electrode was checked versus Fc as recommended by IUPAC (between 60 and 90 mV vs. Fc).

Compound <sup>[a]</sup>	$E^\circ_{\text{ox}}$ [V]	$E^\circ_{\text{red1}}$ [V]	$E^\circ_{\text{red2}}$ [V]
<b>1a</b>	0.73	–	-1.76
<b>1b</b>	0.74	–	-1.70
<b>1c</b>	0.75	–	-1.52
<b>2</b>	0.70	–	-1.70 <sup>[b]</sup>
<b>3</b>	0.75	-0.81	-1.65
<b>4a</b>	0.76	-0.76	-1.70
<b>4b</b>	0.76	-0.71	-1.70 <sup>[b]</sup>
<b>4c</b>	0.73	-0.79	-1.70 <sup>[b]</sup>
<b>5a</b>	0.75	-0.90	-1.63
<b>5b</b>	0.73	-0.88	-1.65

[a] All measurements in dichloromethane + TBAPF<sub>6</sub> on Pt, except for **1** which was on Au. [b] Ill-defined because not fully reversible.



Table 3. Energy differences (in eV) between the various frontier orbitals of compounds **3–5** and their constitutive fragments.

	$\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$	$\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ (BODIPY)	$\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ (TZ)	$\Delta E_{\text{HOMO(BODIPY)-HOMO(TZ)}}$	$\Delta E_{\text{LUMO(BODIPY)-LUMO(TZ)}}$
<b>3</b>	1.93	2.88	3.69	1.76	0.96
<b>4a</b>	1.80	2.88	3.57	1.77	1.08
<b>4b</b>	1.82	2.88	3.55	1.74	1.06
<b>4c</b>	1.88	2.85	3.61	1.72	0.97
<b>5a–5b</b>	2.04	2.90	3.52	1.48	0.86

stabilizes the anion radical of BODIPY. Finally, the results of a comparison of the relative current peaks for the TZ reduction with the BODIPY oxidation in **4b** (Figure 2) and **5b** (see the Supporting Information) are in accord with the expected 1:1 and 1:2 exchanged electron ratio, which shows that both moieties maintain their own electroactivity in the bichromophoric compounds.

The electrochemical and spectroscopic data have allowed the relative redox properties of the various neutral, ionic and excited states of both chromophores to be identified. The results are summarized on a redox scale in Figure 3. The oxidation potentials of the anion radical of BODIPY (to the excited BODIPY) and of BODIPY itself (to its cation radical) are found to be close, consistent with the electron being removed from the same orbital. Similarly, the reduction potential of BODIPY (to its anion radical) is close to that of the BODIPY cation radical (to the excited BODIPY) as the electron is added to the same orbital in both cases. The lack of fluorescence of the bichromophoric species could be predicted when one looks at the redox potentials. Indeed, in any case, the absorption of one photon leads to an excited state in which an electron-transfer process from the BODIPY to the TZ ring is thermodynamically favoured. However, in the case of BODIPY fluorescence, which is the main fluorophore in these dyes due to

its much higher absorption coefficient, the driving force for PET is only  $-0.74$  eV, which could explain why the quenching mechanism is dominated by energy transfer.

### Theoretical Calculations

Quantum chemical calculations were carried out on bichromophores **3** and **4a–c**. Density functional theory (DFT) and time-dependant density functional theory (TD-DFT) calculations at the B3LYP level of theory and with the 6-31+G(d) basis set were performed. For all the bichromophores **3** and **4a–c**, the three subunits (BODIPY, phenyl and *s*-tetrazinyloxy) are found to be more or less perpendicular to each other (see Figure 4). This is due to steric hindrance in the case of BODIPY and the phenyl. Indeed, the methyl groups at the 1- and 7-positions of the BODIPY ring force the *meso* substituent (i.e., the phenyl ring) out of the plane of the BODIPY (calculated angle between the planes is between 81 and 87°). On the other hand, the angle between the phenyl and the tetrazinyloxy moieties is a result of the propensity of the oxygen atom to force the two adjacent rings to be nearly perpendicular, but this angle is found to depend on the position of the tetrazinyloxy group on the phenyl. Indeed, in the case of **4b**, the angle is calculated at 87° but decreases to 77° for **4a** and **4c**. This is due to the proximity of the BODIPY ring and its methyl substituents, which causes some steric hindrance. The close proximity of the tetrazine and BODIPY rings is very pronounced in the case of **4c**, as reflected by the loss of symmetry of the two fluorine atoms seen in the  $^{19}\text{F}$  NMR spectrum. Indeed a multiplet corresponding to an ABX spin system is observed instead of the usual quartet. The geometry optimization also clearly shows that the tetrazine ring lies on one side of the BODIPY and is approximately 6 Å from one fluorine atom with no possibility of free rotation around the BODIPY ring.

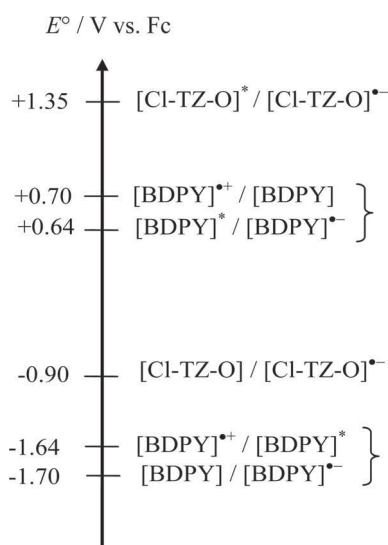


Figure 3. Redox scale for the neutral, ionic and excited-state BODIPY (BDPY) and tetrazine (TZ) couples vs. ferrocene (Fc). The potentials for the couples involving neutral species are average values from Table 2. Those involving excited-state species were calculated from  $E_{0-0}$  values extracted from the spectroscopic data.

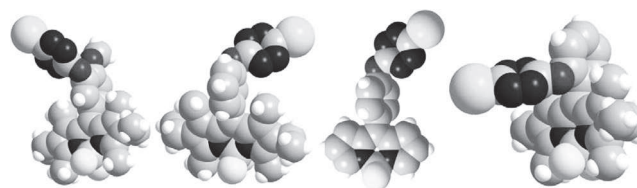


Figure 4. Calculated geometries of BODIPY-TZ compounds **3**, **4a**, **4b** and **4c** (from left to right).

The molecular orbitals are found to be localized on each subunit because electronic interactions are prevented by



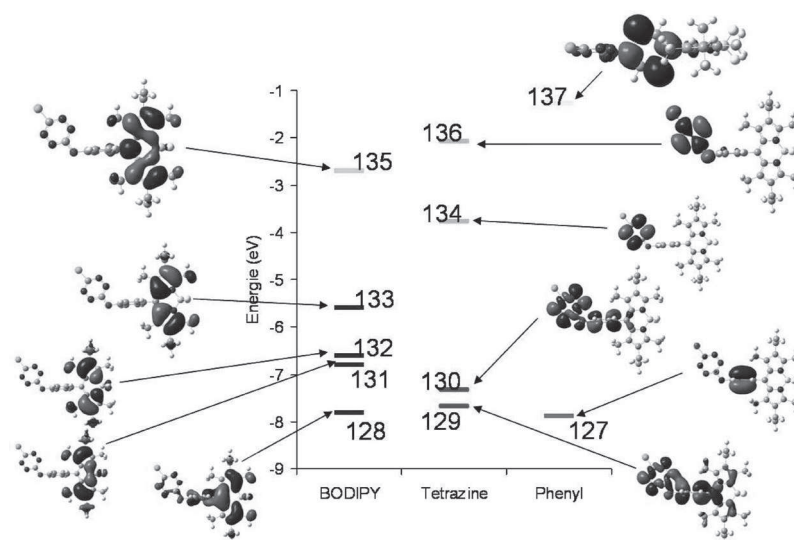


Figure 5. Energy diagram and representation of the main molecular orbitals of the various fragments in compound **4b**: LUMO (135), HOMO (133), HOMO-1 (132), HOMO-2 (131) and HOMO-5 (128) for the BODIPY core. LUMO+1 (136), LUMO (134), HOMO (130) and HOMO-1 (129) for the TZ core. LUMO (137) and HOMO (127) for the phenyl ring. As shown in the diagram, (133) and (134) correspond to the HOMO and LUMO, respectively, of compound **4b**.

their spatial arrangement (Figure 5). Indeed, sets of orbitals can be extracted that correspond to BODIPY, tetrazine and the phenyl ring. The highest occupied molecular orbital (HOMO) is always centred on the BODIPY core, which reflects its electron-donating ability. The non-bonding orbital of the tetrazine is found at a lower energy. Contrariwise, the lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) is centred on the s-tetrazine ring and the BODIPY centred one is found at a higher energy, which corroborates the electrochemistry results. The energy gap between the HOMO and the LUMO centred on BODIPY does not change with the substitution pattern and is found to be 2.88 eV. Only in the case of **4c** is this gap smaller (2.85 eV). Such values are slightly overestimated compared with those determined from the electrochemical and spectroscopic data (2.4 eV). Nevertheless, the evolution with molecular structure agrees well with the experimental data. Indeed, the position of the absorption band does not depend upon substitution. The small red shift observed for compound **4c** compared with the others is supported by the smaller gap derived from the calculations. This is probably due to the close spatial proximity of the TZ ring. On the other hand, the energy gap between the HOMO and the LUMO centred on the tetrazine is dependent on the nature of the phenyl ring. Indeed, in the case of **3**, the presence of an additional methoxy substituent increases the energy of the LUMO by approximately 0.1 eV because of the more electron-donating nature of the phenyl ring. Hence the BODIPY ring is less affected by a change in the position of the substituents than TZ, which is confirmed by the oxidation potential (and to a lesser extent by its reduction potential) of BODIPY remaining constant whereas the reduction potential of TZ changes from  $-0.71$  V for **4b** to  $-0.81$  V for **3**. These results are consistent with the calculated changes in the various MO energies.

TD-DFT was also implemented to calculate the wavelengths associated with the electronic transitions in the various compounds (Table 4). The results for **3–5** reveal the presence of a first transition localized on the tetrazine ring at around 550 nm but its calculated oscillator strength is very small (0.002–0.004). A second intense transition is found at around 440–445 nm ( $f = 0.44–0.47$ ) and is localized on the BODIPY. Thus, reconstructed spectra only show the BODIPY-centred band, which completely overshadows that of the tetrazine. This is in agreement with the experimental UV/Vis results.

Table 4. Calculated absorption wavelengths and oscillator strengths ( $f$ ) using TD-DFT for all investigated compounds **1–5**.

Compound	$\lambda_{\text{abs}}$ [nm] gaseous (solvated)	$f$
<b>1a</b>	437 (450)	0.48
<b>1b</b>	437 (450)	0.49
<b>1c</b>	439 (452)	0.49
<b>2</b>	437 (453)	0.47
<b>3</b>	439 (452)	0.47
<b>4a</b>	440 (452)	0.46
<b>4b</b>	439 (452)	0.47
<b>4c</b>	443 (455)	0.44
<b>5a</b>	431 (n.d.)	0.88
<b>5b</b>	431 (n.d.)	0.90

### UV/Vis Spectroelectrochemistry

The evolution of the spectroscopic features of a bichromophoric BODIPY-tetrazine compound upon electrochemical reduction was investigated and compared with those of the corresponding individual chromophores. As shown in Figure 6, the UV/Vis spectrum of the bichromophore **4b** is largely similar to that of the individual chromophore **1b** as a result of the much higher absorption coefficient of the BODIPY chromophore compared with TZ. Nevertheless,

the spectroelectrochemical behaviour upon electrochemical reduction is different. Compound **1b** exhibits no variation in absorption in the wavelength range explored, whereas **4b** displays an increase in absorbance in the 550–650 nm range. This variation can be ascribed to the absorption of the anion radical of the TZ moiety, as chloromethoxy-*s*-tetra-

zine shows the same behaviour under similar conditions (see Figure 7). In this latter case, the appearance of new bands in the 550–650 nm and near-UV ranges is correlated to the decrease of the main absorption band, as evidenced by the isosbestic points at around 470 and 550 nm. It is thus likely that the new growing bands are actually related

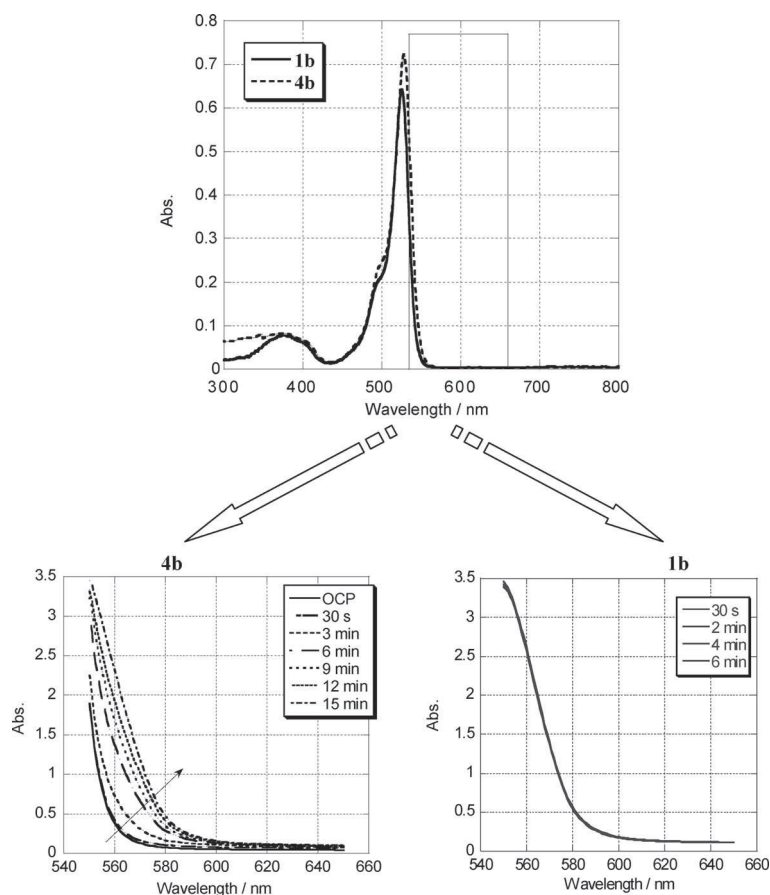


Figure 6. Spectroelectrochemical analysis of compounds **1b** and **4b** in dichloromethane. Top: at open circuit potential (OCP); bottom: at  $-1.2$  V for the various electrolysis times displayed.

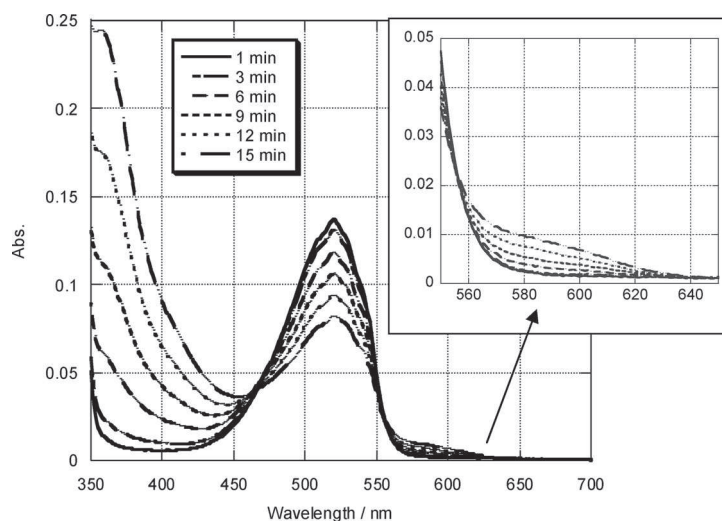


Figure 7. Spectroelectrochemical analysis of chloromethoxy-*s*-tetrazine under the same conditions as Figure 6. Inset: magnification of the 550–650 nm range.

to the electrogenerated anion radical of TZ and not to by-products (e.g., formed by the counter-electrode reaction). Further evidence for this rationale comes from the lack of variation in the absorbance of compound **1b**, which is consistent with the fact that the applied potential is not negative enough to allow electrochemical reduction of the BODIPY unit (see Table 2). A consequence of this behaviour is an overlap between the emission band of BODIPY and the absorption band of the anion radical of TZ. Hence, quenching by energy transfer is likely to occur when reducing the TZ in addition to PET from TZ<sup>-</sup> to the excited BODIPY. These two processes could explain the impossibility of switching on the luminescence of the bifluorophoric compounds upon reduction of TZ, as evidenced by epifluorescence microscopy coupled to electrochemistry experiments.<sup>[21]</sup>

## Conclusions

Multichromophoric BODIPY-tetrazine derivatives have been synthesized and their photophysical and electrochemical properties investigated. It appears that both chromophores behave almost independently from the spectroscopic and electrochemical points of view. This result is supported by theoretical calculations that show the absence of conjugation through the phenyl ring for geometrical reasons. The absorption properties are dominated by those of BODIPY, which is thus the main emitting species. As expected the bifluorophoric derivatives exhibit very low emission quantum yields, most probably because of energy transfer rather than PET between the excited BODIPY core and the TZ moiety. Upon reduction of TZ, the system remains non-fluorescent due to both PET and a possible energy transfer from the TZ anion radical to the excited BODIPY, as evidenced by absorption spectroelectrochemistry. A detailed survey is in progress to elucidate the quenching mechanisms because interactions between the two chromophores seem to lead to rather complex behaviour.

## Experimental Section

**General:** All solvents were dried on an automatic M. Braun SPS-800 instrument. All compounds were characterized by the usual analytical methods: <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F and <sup>10</sup>B NMR spectra were recorded with either a Bruker Avance (300 MHz) or a JEOL ECS (400 MHz) spectrometer. All chemical shifts are referenced to Me<sub>4</sub>Si (*J* values are given in Hz). Melting points were measured with a Kofler melting-point apparatus. IR spectra were measured with a Nicolet Avatar 330 FT-IR spectrometer. Mass spectra were measured at the CNRS Imagif platform (Waters spectrometer).

**Synthesis of BODIPY (Procedure A):** A few drops of trifluoroacetic acid were added to a dichloromethane solution of cryptopyrrole (2 equiv.) and aldehyde (1 equiv.). The dark reaction mixture was stirred at room temperature until total disappearance of the aldehyde. The oxidising agent (DDQ or chloranil, 1 equiv.), then 5 min later DIPEA (7 equiv.) and finally trifluoroborate etherate (11 equiv.) were successively added. The mixture was filtered through a pad of silica or used crude. The filtrate was concentrated

and the residue purified by chromatography on silica or alumina gel or by automatic chromatography to afford BODIPY.

**Synthesis of BODIPY-TZ Derivatives (Procedure B):** A dry solution of BODIPY (1 equiv.) and dichloro-*s*-tetrazine (Cl<sub>2</sub>Tz; 1 equiv.) was stirred and then 2,4,6-collidine (1 equiv.) was added. The mixture was allowed to stand either under atmospheric pressure or under a higher pressure (in a sealed tube) until no more evolution. The crude product was purified on silica gel to afford the bifluorophoric derivatives.

**2,6-Diethyl-4,4-difluoro-8-(*m*-hydroxyphenyl)-1,3,5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indacene (1a):** The reaction was carried out using procedure A starting with cryptopyrrole (1500 mg) and 3-hydroxybenzaldehyde (750 mg). Purification on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) afforded 940 mg of **1a** (yield 38%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.34 (dd, *J* = 8.2, *J* = 7.8 Hz, 1 H<sub>ar</sub>), 6.93 (ddd, *J* = 8.2, *J* = 2.8, *J* = 0.9 Hz, 1 H<sub>ar</sub>), 6.86 (ddd, *J* = 7.3, *J* = 2.3, *J* = 0.9 Hz, 1 H<sub>ar</sub>), 6.77 (dd, *J* = 2.8, *J* = 1.4 Hz, 1 H<sub>ar</sub>), 5.01 (br. s, 1 H, OH), 2.53 (s, 6 H, CH<sub>3</sub>), 2.30 (q, *J* = 7.8 Hz, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.37 (s, 6 H, CH<sub>3</sub>), 0.98 (t, *J* = 7.8 Hz, 6 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 156.6, 153.5, 139.8, 138.6, 136.8, 134.0, 133.0 (C<sub>ar</sub>), 132.8, 120.2 (C<sub>ar</sub>), 115.6 (C<sub>ar</sub>), 115.1 (C<sub>ar</sub>), 16.9, 14.4, 12.5, 11.4 ppm. <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -145.6 (q, *J*<sub>F-B</sub> = 32.3 Hz) ppm. <sup>11</sup>B NMR (128 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -0.17 (t, *J* = 33.2 Hz) ppm. HRMS: calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>BF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O [M + Na]<sup>+</sup> 419.2082; found 419.2097.

**2,6-Diethyl-4,4-difluoro-8-(*p*-hydroxyphenyl)-1,3,5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indacene (1b):** The reaction was carried out using procedure A starting with cryptopyrrole (1.0 g) and 4-hydroxybenzaldehyde (500 mg). Purification on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) afforded 900 mg of **1b** (yield 56%); m.p. >290 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.12 (d, *J* = 8.24 Hz, 2 H<sub>ar</sub>), 6.95 (d, *J* = 8.24 Hz, 2 H<sub>ar</sub>), 2.53 (s, 6 H, CH<sub>3</sub>), 2.31 (q, *J* = 7.5 Hz, 4 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.35 (s, 6 H, CH<sub>3</sub>), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 6 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 156.48, 153.79, 140.54, 138.64, 132.97, 131.39, 129.93 (C<sub>ar</sub>), 128.17, 116.29 (C<sub>ar</sub>), 17.35, 14.90, 12.76, 12.12 ppm. <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -145.68 (q, *J* = 32 Hz, BF<sub>2</sub>) ppm. <sup>11</sup>B NMR (128 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -0.13 (t, *J* = 32 Hz) ppm. IR: ν̄ = 3473 (OH), 2961, 2926, 2864 (C-H), 1614, 1537, 1474 (C=C, C=N), 1436, 1402, 1370, 1312, 1278, 1266, 1216, 1186 (B-F), 1160, 1114, 1090, 1058 (C-O), 965, 948, 918, 867, 831, 813, 799, 759, 698, 662 cm<sup>-1</sup>. HRMS: calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>BF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O [M + Na]<sup>+</sup> 419.2082; found 419.2097.

**2,6-Diethyl-4,4-difluoro-8-(*o*-hydroxyphenyl)-1,3,5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indacene (1c):** The reaction was carried out using procedure A starting with cryptopyrrole (1.0 g) and salicylaldehyde (500 mg). Purification on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/petroleum ether, 65:35) afforded 870 mg of **1c** (yield 54%); m.p. - (dec.). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.38 (s, 1 H<sub>ar</sub>), 7.30 (ddd, *J* = 7.50, *J* = 1.65 Hz, 1 H<sub>ar</sub>), 7.06 (dd, *J*<sub>a</sub> = 7.79, *J*<sub>b</sub> = 2 Hz, 1 H<sub>ar</sub>), 6.95 (m, 2 H, H<sub>ar</sub>, OH), 2.48 (s, 6 H, CH<sub>3</sub>), 2.29 (q, *J* = 7.5 Hz, 4 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 6 H, CH<sub>3</sub>), 0.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 6 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 153.81, 153.70, 138.44, 136.42, 132.64, 131.24 (C<sub>ar</sub>), 130.72, 129.71 (C<sub>ar</sub>), 122.45, 121.02 (C<sub>ar</sub>), 116.75 (C<sub>ar</sub>), 17.17, 14.77, 12.47, 11.01 ppm. <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -147 (dq, *J*<sub>F-F</sub> = 148.8, *J*<sub>B-F1</sub> = 32, *J*<sub>B-F2</sub> = 33.23 Hz) ppm. <sup>11</sup>B NMR (128 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -0.37 (t, *J* = 33.22 Hz) ppm. IR: ν̄ = 3488 (OH), 2964, 2928, 2870, 1533, 1474 (C=C, C=N), 1448, 1403, 1388, 1376, 1368, 1312, 1287, 1273, 1260, 1183 (B-F), 1160, 1115, 1104, 1056, 963, 869, 831, 800, 760, 710, 659 cm<sup>-1</sup>. HRMS: calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>BF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O [M]<sup>+</sup> 396.2165; found 396.2179.



**2,6-Diethyl-4,4-difluoro-8-(*m*-hydroxy-*p*-methoxyphenyl)-1,3,5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (2):** The reaction was carried out using procedure A starting with cryptopyrrole (750 mg) and 3-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde (460 mg). Purification on silica gel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) afforded 450 mg of **2** (yield 35%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.92 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.82 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.73 (dd,  $J$  = 8.2,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 3.95 (s, 3 H, O- $\text{CH}_3$ ), 2.50 (s, 6 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.29 (q,  $J$  = 7.4 Hz, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.37 (s, 6 H,  $\text{CH}_3$ ), 0.96 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 6 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 153.56, 146.99, 146.37, 140.03, 138.55, 132.68, 131.09, 128.70, 120.16, 114.82, 111.03, 56.05, 17.16, 14.73, 12.57, 11.84 ppm. IR:  $\tilde{\nu}$  = 2967, 2923, 1540, 1476, 1405, 1190, 1066, 1057, 978, 756  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS: calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_2$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  449.2188; found 449.2190.

**8-[*m*-(*p*-Chloro-*s*-tetrazinyloxy)-*p*-methoxyphenyl]-2,6-diethyl-4,4-difluoro-1,3,5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (3):** The reaction was carried out using procedure B starting with **2** (285 mg) and  $\text{TzCl}_2$  (100 mg, 1 equiv.) Purification by chromatography on silica gel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /petroleum ether, 6:4) afforded 200 mg of **3** (yield 55%); m.p. – (dec.).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.10 (m, 3 H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 3.68 (s, 3 H, O- $\text{CH}_3$ ), 2.72 (s, 6 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.14 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.28 (s, 6 H,  $\text{CH}_3$ ), 0.81 (m, 6 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 167.71, 165.29, 153.98, 152.64, 141.02, 138.37, 137.94, 133.01, 130.86, 127.96 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 125.39 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 122.22 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 113.46 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 56.15, 17.00, 14.62, 12.47, 12.06 ppm. IR:  $\tilde{\nu}$  = 2969, 2900, 1542, 1476, 1441, 1354, 1321, 1191, 1066, 979  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS: calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{BClF}_2\text{N}_6\text{O}_2$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  563.1921; found 563.1931.

**8-[*m*-(*p*-Chloro-*s*-tetrazinyloxy)phenyl]-2,6-diethyl-4,4-difluoro-1,3,5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (4a):** The reaction was carried out using procedure B starting with **1a** (400 mg) and  $\text{TzCl}_2$  (150 mg, 1 equiv.). Purification by chromatography on silica gel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /petroleum ether, 95:5) afforded 200 mg of **4a** (yield 39%) and 130 mg of **5a** (15%); m.p. – (dec.).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.67 (dd,  $J$  = 8.1,  $J$  = 7.4 Hz, 1 H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.43 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.36 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1 H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.28 (s, 1 H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 2.53 (s, 6 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.33 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.45 (s, 6 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.01 (t,  $J$  = 7.5 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 167.57, 165.35, 154.31, 152.32, 138.15, 138.10, 137.43, 133.07, 131.08, 130.33, 127.08, 121.25, 121.20, 16.96, 14.51, 12.43, 11.77 ppm. HRMS: calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{BF}_2\text{N}_6\text{O}$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  533.1815; found 533.1827.

**8-[*p*-(*p*-Chloro-*s*-tetrazinyloxy)phenyl]-2,6-diethyl-4,4-difluoro-1,3,5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (4b):** The reaction was carried out using procedure B starting with **1b** (200 mg) and  $\text{TzCl}_2$  (76 mg). Purification by chromatography on silica gel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /petroleum ether, 5:5) afforded 92 mg of **4b** (yield 36%); m.p. – (dec.).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.44 (m, 4 H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 2.53 (s, 6 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.32 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.38 (s, 6 H,  $\text{CH}_3$ ), 0.99 (t,  $J$  = 7.5 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 167.55, 165.45, 154.24, 152.09, 138.31, 138.21, 134.67, 133.14, 130.68, 130.40 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 121.73 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 17.08, 14.63, 12.54, 11.95 ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = –145.61 (q,  $J_{\text{F-B}}$  = 33 Hz) ppm.  $^{11}\text{B}$  NMR (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = –0.21 (t,  $J_{\text{B-F}}$  = 33 Hz) ppm. IR:  $\tilde{\nu}$  = 2968, 2928, 2870 (C–H), 1536, 1474 (C=C, C=N), 1434, 1389, 1371, 1353, 1319, 1273, 1186 (B–F), 1114, 1157, 1080 (C–Cl), 1059 (C–O), 1034, 1019, 972, 933, 890, 851, 817, 802, 763, 720, 694, 661  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS: calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{BF}_2\text{N}_6\text{O}$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  533.1815; found 533.1826.

**8-[*o*-(*p*-Chloro-*s*-tetrazinyloxy)phenyl]-2,6-diethyl-4,4-difluoro-1,3,5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (4c):** The reaction was carried out using procedure B starting with **1b** (600 mg) and

$\text{TzCl}_2$  (113 mg) in a sealed tube at 125 °C. Purification by chromatography on silica gel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /petroleum ether, 5:5) afforded 145 mg of **4c** (yield 37%); m.p. – (dec.).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.91 (ddd,  $J_{\text{g}}$  = 8.24,  $J_{\text{m}}$  = 7.33,  $^4J$  = 1.83 Hz, 1 H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.78 (ddd,  $J_{\text{g}}$  = 7.79,  $J_{\text{m}}$  = 7.33,  $^4J$  = 0.92 Hz, 1 H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.73 (dd,  $J_{\text{g}}$  = 7.33,  $^4J$  = 1.83 Hz, 1 H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.68 (dd,  $J_{\text{g}}$  = 8.24,  $^4J$  = 0.92 Hz, 1 H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 2.78 (s, 6 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.59 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.78 (s, 6 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.28 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 6 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 167.40, 165.35, 154.87, 150.17, 138.23, 133.36, 132.79, 130.62, 131.40, 131.10, 128.33, 127.42, 122.39, 17.41, 14.86, 12.88, 11.80 ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = –145.6 (large multiplet) ppm.  $^{11}\text{B}$  NMR (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = –0.40 (t,  $J$  = 33 Hz) ppm. IR:  $\tilde{\nu}$  = 2966, 2928, 2871 (C–H), 1535, 1473 (C=C, C=N), 1434, 1404, 1389, 1371, 1352, 1319, 1272, 1186 (B–F), 1157, 1114, 1080 (C–Cl), 1059, 1035, 1019, 972, 933, 890, 852, 817, 764, 720, 695, 659  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS: calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{BClF}_2\text{N}_6\text{O}$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  510.1898; found 510.1912.

**2,6-Diethyl-4,4-difluoro-1,3,5,7-dimethyl-8-[*o*-phenyloxy-*p*-(*p*PCB)-*s*-tetrazine]-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (5a):** Compound **5a** was prepared along with **4a** in the reaction described above to give 200 mg of **4a** (yield 39%) and 130 mg of **5a** (15%); m.p. – (dec.).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.64 (dd,  $J$  = 7.7,  $J$  = 8.0 Hz, 2 H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.42 (dd,  $J$  = 7.8,  $J$  = 2.0 Hz, 2 H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.32 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2 H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.25 (s, 2 H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 2.56 (s, 12 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.34 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 8 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.43 (s, 12 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.02 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 12 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 167.35, 154.24, 153.01, 138.18, 137.87, 137.69, 132.99, 130.94, 130.37, 126.52, 121.17 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 121.16 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 16.98, 14.40, 12.35, 11.64 ppm. IR:  $\tilde{\nu}$  = 2969, 2901, 1541, 1475, 1406, 1382, 1320, 1190, 1066, 979  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS: calcd. for  $\text{C}_{48}\text{H}_{52}\text{B}_2\text{F}_4\text{N}_8\text{O}_2$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  893.4233; found 893.4258.

**2,6-Diethyl-4,4-difluoro-1,3,5,7-dimethyl-8-[*o*-phenyloxy-*p*-(*p*PCB)-*s*-tetrazine]-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (5b):** The reaction was carried out using procedure B starting with **2** (630 mg) and  $\text{TzCl}_2$  (90 mg) in a sealed tube at 125 °C. Purification by chromatography on alumina gel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /petroleum ether, 5:5) afforded 92 mg of **5b** (yield 18%); m.p. – (dec.).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.12 (d,  $J$  = 7.79 Hz, 4 H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.94 (d,  $J$  = 7.79 Hz, 4 H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 2.54 (s, 12 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.32 (q,  $J$  = 7.33 Hz, 8 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.38 (s, 12 H,  $\text{CH}_3$ ), 0.99 (t,  $J$  = 7.30 Hz, 12 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 167.54, 154.47, 153.09, 138.79, 138.48, 134.40, 133.36, 131.00, 130.54 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 121.82 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 27.93, 22.86, 15.52, 14.86 ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = –145.64 (q,  $J$  = 33 Hz) ppm.  $^{11}\text{B}$  NMR (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = –15 (t,  $J$  = 33 Hz) ppm. IR:  $\tilde{\nu}$  = 2965, 2925, 2870 (C–H), 1540, 1474 (C=C, C=N), 1404, 1373, 1318, 1262, 1187 (B–F), 1115, 1063 (C–O), 1019, 978, 924, 885, 849, 808, 783, 758, 734, 701  $\text{cm}^{-1}$ . MS (TOF ES+): calcd. for  $[\text{C}_{48}\text{H}_{52}\text{B}_2\text{F}_4\text{N}_8\text{O}_2 + \text{Na}]^+$  893.4233; found 893.425.

**Photophysical Measurements:** The solvents used were purchased from Sigma–Aldrich and were all of spectroscopic grade. Excitation and emission spectra were measured with a SPEX Fluorolog-3 (Jobin–Yvon) spectrometer. A right-angle configuration was used and the optical density was adjusted to below 0.1 to avoid reabsorption artefacts. Fluorescence decay curves in solution were obtained using a time-correlated single-photon counting method using a titanium-sapphire laser pumped by an argon ion laser (Tsunami, by Spectra-Physics, 82 MHz, 1 ps pulse width, repetition rate lowered to 4 MHz with a pulse-peaker, a doubling crystal was used to reach 495 nm excitation). The Levenberg–Marquardt algorithm was used for the non-linear least-squares fit.

**Electrochemistry and Absorption Spectroscopy:** Solvents (SDS, HPLC grade) and electrolyte salts (tetrabutylammonium hexafluoro-

rophosphate from Fluka, puriss.) were used without further purification. Cyclic voltammetry was performed in a three-electrode cell with a potentiostat (CH Instruments 600) driven by a PC. Platinum or gold disk electrodes (1 mm diameter) were used as working electrodes, whereas platinum wire and Ag<sup>+</sup> (0.01 M in acetonitrile)/Ag were used, respectively, as the counter and reference electrodes. All the investigated solutions were deaerated by argon-bubbling for at least 5 min before performing the electrochemical measurements.

Absorption spectra were recorded with a Cary 500 (Varian) spectrophotometer in 1 cm optical length quartz cuvettes. Absorption spectroelectrochemistry was performed in the same cuvette using an ITO plate as the working electrode, a Mg wire as a sacrificial anodic counter-electrode and an Ag wire as a pseudo-reference electrode.

**Quantum Chemical Calculations:** Calculations were performed with the Gaussian 03 software<sup>[22]</sup> at the MESO calculation centre of the ENS Cachan (Nec TX7 with 32 processors of type Itanium 2). All calculations were performed at the B3LYP/6-31+G(d) of theory.

**Supporting Information** (see also the footnote on the first page of this article): **S1:** CV of compound **5b** in dichloromethane (scan rate: 100 mV/s). **S2:** Spin density from B3LYP calculations performed on the cation radical, anion radical and dianion of **4b**.

- [1] a) L. Flamigni, J. P. Collin, J. P. Sauvage, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 857; b) A. Sautter, B. K. Kaletas, D. G. Schmid, R. Dobrawa, M. Zimine, G. Jung, I. H. M. Van Stokkum, L. De Cola, R. M. Williams, F. Wurthner, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6719; c) J. Baffreau, S. Leroy-Lhez, N. Van Anh, R. M. Williams, P. Hudhomme, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4974; d) J. Baffreau, S. Leroy-Lhez, P. Hudhomme, M. M. Groeneveld, I. H. M. Van Stokkum, R. M. Williams, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 13123; e) F. Würtner, *Chem. Commun.* **2004**, 1564.
- [2] a) A. P. De Silva, N. H. Q. Gunaratne, T. Gunlaugsson, A. J. M. Huxley, C. P. McCoy, J. T. Rademacher, T. E. Rice, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1515; b) B. K. Kaleta, R. M. Williams, B. König, L. De Cola, *Chem. Commun.* **2002**, 776; c) A. P. De Silva, N. H. Q. Gunaratne, C. P. McCoy, *Nature* **1993**, *364*, 42.
- [3] a) W. G. J. H. M. Van Sark, K. W. J. Barnham, L. H. Slooff, A. J. Chatten, A. Buchtemann, A. Meyer, S. J. McCormack, R. Koole, D. J. Farrell, R. Bose, E. E. Bende, A. R. Burgers, T. Budel, J. Quilitz, M. Kennedy, T. Meyer, C. D. M. Donega, A. Meijerink, D. Vanmaekelbergh, *Optics Express* **2008**, *16*, 21773; b) M. J. Currie, J. K. Mapel, T. D. Heidel, S. Goffri, M. A. Baldo, *Science* **2008**, *321*, 226.
- [4] a) R. L. Zhang, Z. L. Wang, Y. S. Wu, H. B. Fu, J. N. Yao, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3065; b) T. Suzuki, A. Migita, H. Higushi, H. Kawai, T. Fujiwara, K. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6837; c) A. C. Benniston, G. Copley, K. J. Elliot, R. W. Harrington, W. Clegg, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2705; d) S. Leroy-Lhez, L. Perrin, J. Baffreau, P. Hudhomme, *C. R. Chim.* **2006**, *9*, 240.
- [5] a) H. Oevering, M. N. Paddon-Row, M. Heppener, A. M. E. Oliver, E. Cotsaris, J. W. Verhoeven, N. S. Hush, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3258; b) R. M. Williams, J. M. Zwieter, J. W. Verhoeven, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4093; c) M. T. Indelli, C. Chiorboli, F. Flamigni, L. De Cola, F. Scandola, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 5630; d) T. Nakamura, J. Ikemoto, M. Fujitsuka, Y. Araki, O. Ito, K. Takimiya, Y. Aso, T. Otsubo, *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 14365.
- [6] a) Y. Kim, E. Kim, G. Clavier, P. Audebert, *Chem. Commun.* **2006**, 3612; b) F. Miomandre, R. Meallet-Renault, J. J. Vachon, R. B. Pansu, P. Audebert, *Chem. Commun.* **2008**, 1913.
- [7] P. Audebert, F. Miomandre, G. Clavier, M. C. Vernières, S. Badré, R. Meallet-Renault, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5667.
- [8] a) A. Loudet, K. Burgess, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891; b) T. E. Wood, A. Thompson, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1831.
- [9] a) I. J. Arroyo, R. Hu, G. Merino, B. Zhong Tang, E. Pea-Cabrera, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5719; b) A. Schmitt, B. Hinkeldey, M. Wild, G. Jung, *J. Fluoresc.* **2009**, *19*, 755; c) K. Trama, H. Yana, H. A. Jenkins, S. Vassiliev, D. Bruce, *Dyes Pigm.* **2009**, *82*, 392.
- [10] a) J. Karolin, L. B.-A. Johansson, L. Strandberg, T. Ny, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7801; b) R. P. Haugland, *Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals*, 6th ed., Molecular Probes, Eugene, OR, **1996**; c) K. Tan, L. Jaquinod, R. Paolesse, S. Nardis, C. Di Natale, A. Di Carlo, L. Prodi, M. Montalti, N. Zaccheroni, K. M. Smith, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1099; d) M.-c. Yee, S. C. Fas, M. M. Stohlmeyer, T. J. Wandless, K. A. Cimprich, *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 29053; e) R. W. Wagner, J. S. Lindsey, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 1373.
- [11] M. L. Metzker, WO Patent WO/2003/066812, **2003**.
- [12] a) T. A. Golovkova, D. V. Kozlov, D. C. Neckers, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5545; b) C. Trieflinger, K. Rurack, J. Daub, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2288; c) H. Rohr, C. Trieflinger, K. Rurack, J. Daub, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 689; d) A. Ambroise, R. W. Wagner, P. D. Rao, J. A. Riggs, P. Hascoat, J. R. Diers, J. Seth, R. K. Lammi, D. F. Bocian, D. Holten, J. S. Lindsey, *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 1023; e) G. Beer, C. Niederalt, S. Grimme, J. Daub, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3252.
- [13] a) K. Yamada, Y. Nomura, D. Citterio, N. Iwasawa, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6956; b) J. D. Blakemore, R. Chitta, F. D'Souza, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1977.
- [14] a) M. Álvarez, A. Costela, I. García-Moreno, F. Amat-Guerri, M. Liras, R. Sastre, F. López Arbeloa, J. Bañuelos Prieto, I. López Arbeloa, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2008**, *7*, 802; b) A. Costela, I. García-Moreno, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2008**, *198*, 192; c) I. García-Moreno, F. Amat-Guerri, M. Liras, A. Costela, L. Infantes, R. Sastre, F. López Arbeloa, J. Bañuelos Prieto, Í. López Arbeloa, *Adv. Funct. Mater.* **2007**, *17*, 3088.
- [15] T. Rousseau, A. Cravino, T. Bura, G. Ulrich, R. Ziessel, J. Roncali, *Chem. Commun.* **2009**, 1673.
- [16] a) R. Ziessel, B. D. Allen, D. B. Rewinska, A. Harriman, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7382; b) S. Hattori, K. Ohkubo, Y. Urano, H. Sunahara, T. Nagano, Y. Wada, N. V. Tkachenko, H. Lemmetyinen, S. Fukuzumi, *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 15368; c) A. C. Benniston, G. Copley, A. Harriman, D. B. Rewinska, R. W. Harrington, W. Clegg, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7174; d) M. Galleta, F. Puntoriero, S. Campagna, C. Chiorboli, M. Quesada, S. Goeb, R. Ziessel, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 4348.
- [17] a) M. Broring, R. Kruger, S. Link, C. Kleeberg, S. Kohler, X. Xie, B. Ventura, L. Flamigni, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2976; b) Y. Cakmak, E. U. Akkaya, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 85.
- [18] J. Bañuelos, F. Lopez Arbeola, T. Arbeloa, S. Salleres, F. Amat-Guerri, M. Liras, I. Lopez Arbeola, *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 10816.
- [19] D. E. Chavez, R. D. Gilardi, M. A. Hiskey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1791.
- [20] T. Matsumoto, Y. Urano, T. Shoda, H. Kojima, T. Nagano, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3375.
- [21] F. Miomandre, E. Lépicier, O. Galangau, C. Dumas-Verdes, P. Audebert, R. Méallet-Renault, R. B. Pansu, manuscript submitted.
- [22] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P.

Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara,

M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, *Gaussian 03, Revision C.02*, Gaussian Inc., Wallingford, CT, **2004**.

Received: July 31, 2009

Revision Received: January 13, 2010

Published Online: March 26, 2010

# Rational design of visible and NIR distyryl-BODIPY dyes from a novel fluorinated platform†

Olivier Galangau, Cécile Dumas-Verdes, Rachel Méallet-Renault and Gilles Clavier\*

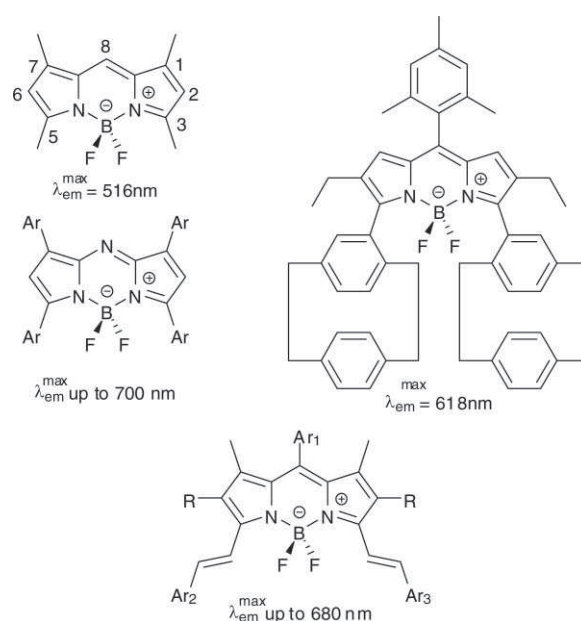
Received 31st March 2010, Accepted 30th June 2010

DOI: 10.1039/c004812g

A new series of distyryl-BODIPY has been rationally designed and synthesised from a novel fluorinated platform, 8-pentafluorophenylBODIPY, which has enhanced reactivity in the presence of both electron rich, and for the first time, electron deficient aldehydes. The pentafluorobenzene leads to larger red shifts of absorption and emission compared to previously reported analogues. The reactivity and spectroscopic results have been rationalised with quantum mechanics calculation. The fluorescence sensitivity of one derivative to acidity is also presented.

## Introduction

Near-infrared fluorophores are the object of intense research because of their potential applications in many domains. Indeed, this range of the electromagnetic spectrum is seldom used because of the lack of suitable chromophores while applications such as photodynamic therapy or non-invasive imaging probes would benefit greatly from such molecules.<sup>1</sup> Photovoltaism also needs molecules capable of absorbing this tail of the solar spectrum<sup>2</sup> and OLED<sup>3</sup> research is in need of pure red emitting fluorophores. 4,4-Difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indacene, commonly known as the trademarked name BODIPY, has been recognised as a very convenient fluorophore in many areas. Among them, BODIPYs are commercially available as biological labels and laser dyes.<sup>4</sup> But many derivatives have been developed for other applications such as light harvesting,<sup>5</sup> fluoroionophores,<sup>6</sup> fluorescent switches,<sup>7</sup> photosensitisers<sup>8</sup> and energy transfer cassettes.<sup>9</sup> This interest in the BODIPY core stems from its outstanding photophysical properties, namely high absorption coefficient and fluorescence quantum yield, good photostability, and little sensitivity to the medium (weak solvatochromism and halochromism).<sup>10</sup> In addition, its synthesis allows for relatively easy modification of the substituents around the diazaindacene core. Indeed, this can be done by varying the nature of the starting pyrroles (providing they're available) or carbonyl derivative (aldehyde or acid chloride), as well as by post-functionalization in various positions. Depending on their location on the BODIPY core, these substituents can have a strong influence on the position of the absorption and emission maxima which can shift from *ca.* 500 nm for a simple derivative to 620 nm for compounds substituted by large aromatics (Fig. 1). Very important shifts toward the NIR end of the visible spectra have been recently achieved by two approaches. One is the replacement of the *meso* carbon (*i.e.* in position 8) by a nitrogen atom yielding the so called aza-BODIPY.<sup>11</sup> Several research groups have also developed a synthetic approach which is based on a Knoevenagel type condensation between selected aldehydes and a BODIPY



**Fig. 1** Representative BODIPY derivatives and their maximum emission wavelength (numbers on the left structure refers to the common numbering of the diaza-*s*-indacene moiety).

comprising two methyl groups in the 3 and 5 positions.<sup>12</sup> The reaction affords, depending on the conditions, the mono or distyryl substituted derivatives.

As part of our research on BODIPY derivatives for solid state fluorescence,<sup>13</sup> we decided to investigate this reaction for our needs. We also reasoned that enhancing the donor acceptor balance between the styryl and BODIPY part would further shift its fluorescence toward the red. For this purpose, a careful examination of the electron density change upon excitation of the BODIPY revealed that in the excited state, the carbon in position 8 experiences a marked increase in electron density. We then surmised that introducing a strong electron acceptor such as pentafluorobenzene on that position would increase the emission's bathochromic shift compared to similar reported distyryl BODIPY. Preliminary calculations also demonstrated an increase in the partial charge of the 3 and 5 methyl protons when going from phenyl to pentafluorophenyl which should result in a

PPSM, ENS Cachan, CNRS, UniverSud, 61 av President Wilson, F-94230, CACHAN, France. E-mail: gilles.clavier@ppsm.ens-cachan.fr; Fax: 33 1 47 40 24 54; Tel: 33 1 47 40 27 02

† Electronic supplementary information (ESI) available: NMR spectra, spectroscopic results and molecular modelling. See DOI: 10.1039/c004812g

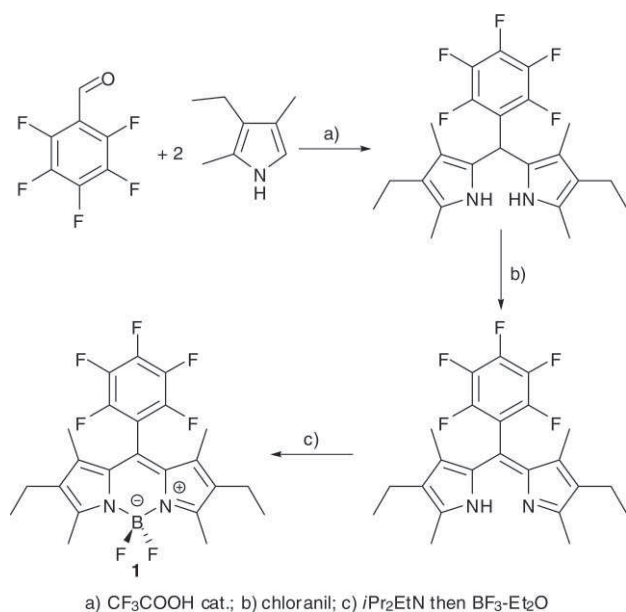


higher reactivity. Herein, we will present the optimised synthesis of BODIPY **1**, its subsequent derivatisation with styryl using aldehydes of different nature and the photophysical properties in solution of the obtained red emissive fluorophores.

## Results and discussion

### Synthesis

The starting pentafluorophenyl BODIPY was synthesised according to the three step one-pot classical approach starting from pentafluorobenzaldehyde and two equivalents of 3-ethyl-2,4-dimethylpyrrole in the presence of a catalytic amount of trifluoroacetic acid followed by oxidation and complexation with boron difluoride (Scheme 1). The oxidation step was first done using dichlorodicyano-benzoquinone (DDQ). But this oxidant revealed to be problematic because a lot of a side BODIPY product with a hydrogen atom in the 8 position was obtained. It was concluded that this oxidant causes extensive cleavage of the carbon-carbon bond and was replaced by the less reactive chloranil. The exposition time was also optimised and the reaction was shortened to a few minutes. BODIPY **1** was thus obtained in 90% overall yield.



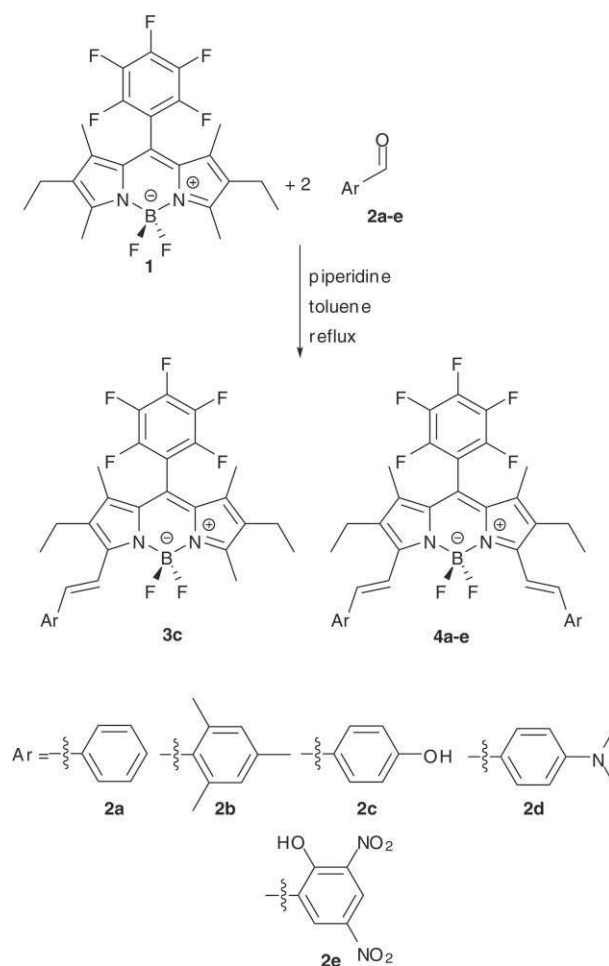
**Scheme 1** Synthesis of the pentafluorophenyl substituted BODIPY **1**.

The introduction of two styryl groups was then attempted with benzaldehyde and other aryl aldehydes with electron rich substituents following reported procedures using piperidine and acetic acid in refluxing toluene and Dean–Stark apparatus to remove water.<sup>12</sup> Unfortunately, in our hands, this reaction did not give satisfactory results as the expected product was obtained in very low yields together with many other side products which were very difficult to isolate in pure form. The reaction was repeated with success, but after removal of acetic acid from the media and using two equivalents of piperidine. Surprisingly, the only product isolated was the disubstituted one in 13% yield. The monostyryl has been detected as traces on TLC in the form of a blue spot but could not be recovered after chromatography (Table 1 entry 1).

**Table 1** Reaction conditions and yields for the Knoevenagel reaction with BODIPY **1**

Entry	Aldehyde	Reaction time (h)	Eq. piperidine	Yield <b>3a–e</b> (%)	Yield <b>4a–e</b> (%)
1	<b>2a</b>	24	2	not isolated	13
2	<b>2a</b>	48	4	not isolated	not isolated
3	<b>2b</b>	48	3	no reaction	no reaction
4	<b>2b</b>	48	4	not isolated	21
5	<b>2c</b>	48	2	31	37
6	<b>2c</b>	72	4	9	0
7	<b>2d</b>	48	3	0	38
8	<b>2e</b>	48	4	0	36

Longer reaction times and excess base only afforded a complex mixture of products from which the desired compound could not be isolated. The scope of the reaction was then studied using different aromatic aldehydes (Scheme 2 and Table 1).



**Scheme 2** Synthesis of mono- and distyryl-BODIPY derivatives from BODIPY **1**.

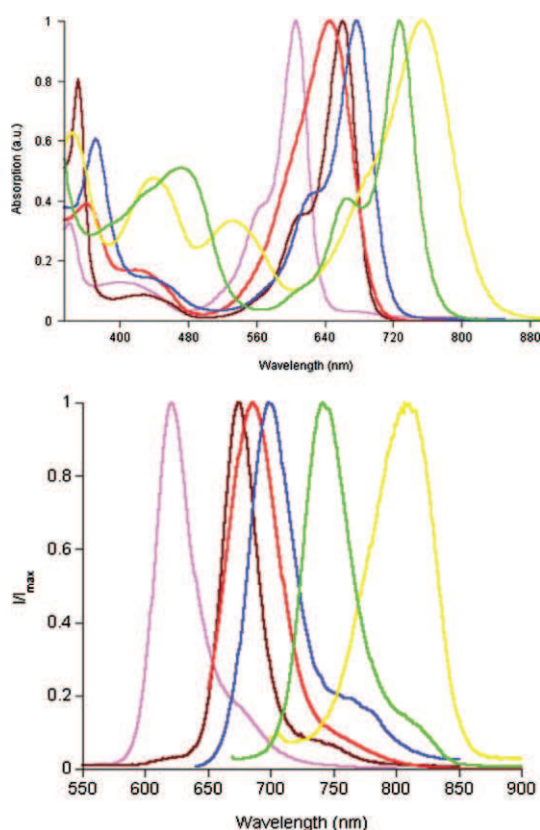
The reaction was carried out satisfactorily with the bulky mesitaldehyde, the electron donating *p*-hydroxy- and *p*-dimethylamino-benzaldehyde. More notably, the electron deficient 3,5-dinitrosalicylaldehyde also reacted to give **4e** in reasonable yield (36%). To the best of our knowledge, this is the first time that an electron deficient aldehyde successfully undergoes Knoevenagel reaction with a BODIPY. In any case the major, if not only, product



isolated after column chromatography is the green coloured dialkenyl derivative. The singly substituted blue coloured one was only obtained in sizable amount with hydroxybenzaldehyde (Table 1 entry 5). Reaction times vary from one to two days and it is best to use equimolar amounts of base and aldehyde. In some cases (entries 4, 7 and 8 in Table 1), a side product could be detected. It was isolated after column chromatography in 6.5% yield with aldehyde **2d**.  $^{19}\text{F}$  NMR and mass spectrometry revealed that the product is a BODIPY where a fluorine atom on the *meso* benzene has been substituted by piperidine. This is not surprising if one considers that penta-fluorobenzene can undergo nucleophilic substitution with amines.<sup>14</sup> Despite the potential usefulness of this reaction for the functionalization of BODIPY it was not studied further. In order to avoid obtaining such side product, we repeated the reaction with **2d** (Table 1 entry 7) with non nucleophilic bases. DBU only led to degradation of the starting BODIPY. DABCO led to a slower reaction than piperidine because the mono substituted derivative **3d** was the only isolated compound in poor yield (15%) after 24 h reaction time and no evidence of disubstituted product could be seen on TLC.

### Spectroscopic studies

Absorption and emission spectra of all compounds have been recorded in solution in dichloromethane, except **4e** which is poorly soluble in this solvent and was studied in acetone instead (Fig. 2). They all possess characteristic features of BODIPY: intense visible  $\text{S}_1 \leftarrow \text{S}_0$  absorption band, narrow emission band and a small



**Fig. 2** Normalised absorption (top) and emission (bottom) spectra of compounds **3c** (pink), **4a** (brown), **4b** (red), **4c** (blue), **4d** (yellow) and **4e** (green).

**Table 2** Photophysical properties in dichloromethane solution

	$\lambda^{\text{abs}} / \text{nm}$	$\epsilon \times 10^{-3} / \text{mol L}^{-1} \text{cm}^{-1}$	$\lambda^{\text{em}} / \text{nm}$	$\phi_{\text{F}}$	$\tau_{\text{F}}^b$	$\Delta\bar{\nu} / \text{cm}^{-1}$	$k_{\text{r}}^c / 10^8 \text{s}^{-1}$	$k_{\text{nr}}^c / 10^8 \text{s}^{-1}$
<b>1</b>	544	52	558	0.99	—	461	—	—
<b>3c</b>	606	26	621	0.82	7.7 <sup>f</sup>	399	1.06	0.24
<b>4a</b>	661	80	675	0.59	5.6	314	1.05	0.73
<b>4b</b>	646	55	685	1.00	4.8	881	2.08	0.00
<b>4c</b>	677	81	700	0.66	3.2	506	2.08	1.05
<b>4d</b>	754	62	808	— <sup>d</sup>	—	886	—	—
<b>4d + H<sup>+</sup></b>	658	—	671	0.34	6.2	294	0.54	1.07
<b>4e<sup>e</sup></b>	727	64	742	0.15	2.2 <sup>f</sup>	278	0.68	3.87

<sup>a</sup> Excitation was set equal to  $\lambda^{\text{abs}}$ ; <sup>b</sup>  $\lambda_{\text{ex}} = 695 \text{ nm}$ ; <sup>c</sup>  $k_{\text{r}} = \Phi_{\text{F}} / \tau_{\text{F}}$ ;  $k_{\text{nr}} = (1 - \Phi_{\text{F}}) / \tau_{\text{F}}$ ; <sup>d</sup> Too small to be measured accurately; <sup>e</sup> Recorded in acetone; <sup>f</sup>  $\lambda_{\text{ex}} = 495 \text{ nm}$ .

Stokes shift ( $\Delta\bar{\nu}$ ). Fluorescence excitation spectra are identical to absorption ones and are mirror image of the fluorescence emission (see ESI†) which indicates that the emitting species are the same as the absorbing ones. First of all, it is interesting to note that the spectroscopic characteristics of BODIPY **1** differ from those of the related derivative bearing a phenyl ring in the 8 position. Indeed both absorption and fluorescence maxima are shifted toward the red by 20 nm and the fluorescence quantum yield is improved as it is close to unity for **1** as compared to  $\approx 0.85$  for the non fluorinated analog.<sup>7a,15</sup> Hence the introduction of an electron withdrawing group on the *meso* position does indeed influence the spectroscopic behaviour of the BODIPY core because of a better stabilisation of the lowest unoccupied molecular orbital (*vide infra*).

Introduction of styryl groups induces a red shift of both absorption (from 60 up to 200 nm) and emission (from 60 up to 250 nm) maxima. The amplitude depends on the aromatic used (Table 2). Hence by simply choosing the proper starting aldehyde one can turn BODIPY **1** into a fluorophore whose emission can be tuned along the visible spectra from 600 to 800 nm highlighting the usefulness of this simple transformation. When compared to non fluorinated analogues, a bathochromic shift in favour of BODIPY **4a–e** is observed.<sup>12,16</sup> This shift ranges from 20 up to 55 nm depending on the nature of the styryl group and is attributed to a better stabilisation of the LUMO in BODIPY **4a–e** by the electron withdrawing pentafluorophenyl moiety. Interestingly, other parameters (absorption coefficient, fluorescence quantum yield and lifetime) are comparable to related dialkenyl BODIPY.

**4b** possess the highest absorption energy in this series and a relatively large Stokes shift (880  $\text{cm}^{-1}$ ) when compared to other BODIPY. It has been shown that, a mesityl group directly connected to a BODIPY is orientated perpendicular to the BODIPY plane because of the two *ortho* methyl groups.<sup>13c</sup> In the case of **4b**, it is likely that a similar situation is found in the ground state between the mesityl and the ethenyl as its absorption band is higher in energy than that of **4a**. But a geometrical rearrangement toward a more planar structure must take place in the excited state because its fluorescence emission maximum lies lower in energy than that of **4a**.

The absorption solvatochromism of BODIPY **4a** and **b** have been studied in 6 different solvents (Table 3). In the case of **4a**, only a weak dependence on the solvent has been found (254  $\text{cm}^{-1}$ ) as observed for most BODIPY derivatives. On the other hand, **4b** displays a larger shift (1541  $\text{cm}^{-1}$ ). No clear fit could be found with usual solvent parameters such as  $E_{\text{T}}(30)$  or electric dipolar moment

**Table 3** Comparison of experimental and calculated results for the absorption maxima

	$\lambda_{\max}^{\text{abs}}/\text{nm}^a$	$\lambda_{\text{calc}}^{\text{abs}}/\text{nm}^b$	R (%) <sup>c</sup>	$f_{\text{calc}}^b$
<b>1</b>	544	450	17.3	0.50
<b>3c</b>	606	536	11.6	0.84
<b>4a</b>	661	577	12.7	0.86
<b>4b</b>	646	623	3.6	0.78
<b>4c</b>	677	599	11.5	0.87
<b>4d<sup>d</sup></b>	754	699 (776)	7.3 (-2.9)	0.79 (0.89)
<b>4d + 2H<sup>+</sup></b>	658	607	7.8	0.87
<b>4e<sup>e</sup></b>	727	616 (642)	15.3 (11.1)	0.47 (0.56)

<sup>a</sup> Experimental value; <sup>b</sup> Calculated value (PBE0/6-311+g(d,p)); <sup>c</sup> Reliability factor;

$$R = \frac{(\lambda_{\max}^{\text{abs}} - \lambda_{\text{calc}}^{\text{abs}})}{\lambda_{\max}^{\text{abs}}} \times 100.$$

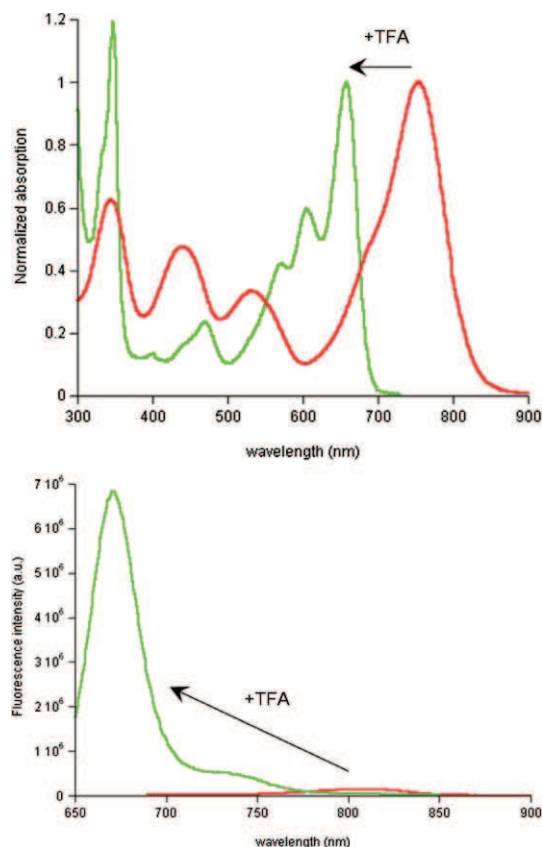
<sup>d</sup> Values in parenthesis have been obtained in dichloromethane (IEFPCM method). <sup>e</sup> Values in parenthesis have been obtained in acetone (IEFPCM method)

for either molecule. We thus turned to a generalized treatment of the solvent effect recently proposed by Catalán<sup>17</sup> which is based on four orthogonal empirical scales: the solvent polarizability (*SP*), dipolarity (*SdP*), acidity (*SA*) and basicity (*SB*). The absorption wavenumber ( $\bar{\nu}$ ) is fitted with these solvent parameters according to the equation:

$$\bar{\nu} = \bar{\nu}^{\circ} \mp aSP \mp bSdP \mp cSA \mp dSB$$

where  $\bar{\nu}^{\circ}$  is the gas phase wavenumber, and *a*, *b*, *c* and *d* are the regression coefficients describing the sensitivity of  $\bar{\nu}$  to the different parameters. In both cases we obtained satisfactory results ( $R^2 > 0.96$ ) with this approach (see ESI for details<sup>†</sup>). From this treatment, it can be seen that the *SP* (solvent polarizability) parameter is predominant in both cases. It is not very surprising because, this parameter has been developed to describe the inductive and dispersive components of solute–solvent interactions.<sup>18</sup> In particular, it is well adapted to describe the solvatochromism of nonpolar solute. This fits with the observation that the  $S_1 \leftarrow S_0$  transition of BODIPY **4a** is essentially located on the BODIPY (*vide infra*). The larger shift for BODIPY **4b** is thus attributed to the ability of the solvents to stabilise a planar structure between the BODIPY and the alkenyles.

BODIPY **4d** presents the red most spectra of the series but is only weakly fluorescent. In fact, its fluorescence quantum yield was not determined because of large errors in its measurement. We attribute this weak fluorescence to an efficient quenching of the excited state by electron transfer from the donor nitrogen atoms to the BODIPY acceptor. The presence of the two amine functions prompted the study of its sensitivity to the acidity of the medium. The addition of 2 eq. of trifluoroacetic acid induced a dramatic effect on its photophysical properties (Fig. 3). The absorption and fluorescence spectra are shifted hypsochromically by 96 nm and 137 nm respectively. Furthermore the fluorescence intensity is increased by 45 fold even though it is not fully protonated as seen by comparing the absorption and excitation spectra which are clearly different (Fig. S20<sup>†</sup>). Thus BODIPY **4d** is a good candidate for developing near IR acidity sensors.



**Fig. 3** Absorption (normalised, top) and fluorescence (bottom) spectra of **4d** (red) and **4d** + 2 eq. of trifluoroacetic acid (green) in dichloromethane (fluorescence spectra were recorded in the same conditions).

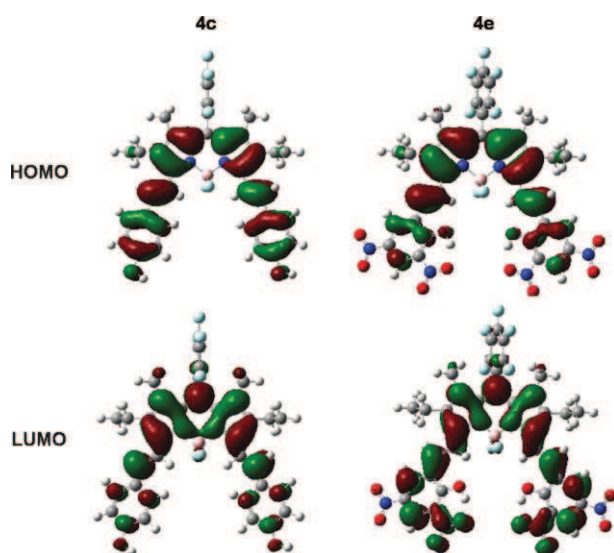
### Molecular modelling

Geometry of BODIPY **1** has been optimised by DFT method (B3LYP) using the 6-31g(d) basis set and compared to a non fluorinated model. They have very similar minimised structure to the *meso* phenyl ring orthogonal to the planar BODIPY core and a tetragonal boron (see ESI<sup>†</sup>). The HOMO and LUMO of BODIPY **1** are lower in energy than those of the non fluorinated counterpart by 0.27 and 0.42 eV respectively. This does explain the bathochromic shift observed for BODIPY **1**.

All the geometry of the styryl compounds have been optimised using the same method. In all cases, the BODIPY core was found to be planar and the boron atom to be tetrahedral with the two fluorine atoms perpendicular to the BODIPY plane. As expected from the size of the substituents, the pentafluorophenyl is nearly perpendicular to the BODIPY plane with angles varying from 74 to 89°. The main discrepancies are found on the relative orientation of the styryl substituents *viz.* the BODIPY. Indeed the double bonds are found to be slightly out of plane from the BODIPY by an angle which strongly depends on the appended aromatic unit. They are found to be almost coplanar in the case of BODIPY **4d** (9.6°) while a twist of 28.6° is found in **4e** with intermediate situation for the other derivatives. The twist is then related to electron donating strength of the aromatic. It must be noted that for BODIPY **4b** the calculation tends to a dissymmetrical structure with one styryl at 15.8° which is similar to the phenol and one at 23.6°. This result is surprising and is probably not a good picture

of the actual structure of the molecule. An alternate geometry where the mesityl groups are fixed at a  $90^\circ$  angle has also been tested but gave poor results for the electronic properties. Finally the pendant aromatic moieties are also close to planarity with the double bond (angle  $< 10^\circ$ ) except in the case of the mesityl **4b** where the *ortho* substituents force the phenyl ring out of plane by an angle of  $30^\circ$ .

Inspection of the molecular orbitals involved in the electronic transitions shows that the electronic delocalisation on the styryl substituents is linked to both their geometrical and electronic features. Indeed, in the case of derivatives **3c**, **4a**, **4c** and **4d** where the aromatic are electron donating groups the HOMOs are fully delocalised on the BODIPY and styryl moieties (Fig. 4). Contrariwise, in the case of **4b** the steric hindrance of the methyl groups on the mesityl moieties limit the delocalization to the double bond and in **4e** where the substituent is electron withdrawing, the orbital is mainly localized on the BODIPY core. Conversely, the lowest unoccupied MOs are localized on the BODIPY for **3c**, and **4a–d** and on the overall BODIPY-styryl part for **4e**. The next orbitals (HOMO–1 and LUMO+1) are all mainly localized on the styryl substituents.

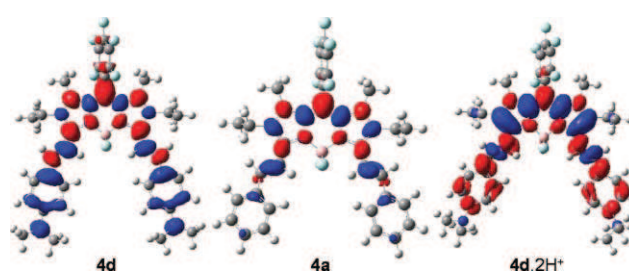


**Fig. 4** HOMO (top) and LUMO (bottom) of BODIPY **4c** (left) and **4d** (right).

Vertical absorptions of the derivatives were investigated by TDDFT method (Table 3). The PBE0 functional with 6-311+g(d,p) basis set was used because it has been shown to yield good results for organic molecules.<sup>19</sup> The first transition is found between 530 and 700 nm with an associated oscillator strength  $f$  around 0.8 (except for **4e** where it is only 0.47) which is consistent with the observed intense visible first transition for the BODIPY. The mono substituted derivative **3c** has the lowest calculated transition at 536 nm. The additional styryl in **4c** shifts this absorption toward the red by 63 nm (71 nm experimentally). The energy progression of the calculated transitions matches the experimental one except in the case of **4b**. The reason probably lies in a large difference between the geometry obtained in the minimization and the actual structure in solution. Solvent effects have been included in two cases, **4d** and **4e**, using IEFPCM model because of their highly polar nature. The calculated values are

closer to the observed ones but the nature of the transitions remains essentially unchanged.

Electronic densities differences between the first excited state and the ground state for neutral and protonated BODIPY **4d** (Fig. 5) clearly illustrate the different nature of the electronic transition. In the case of the neutral form a charge transfer occurs from the aniline rings to the BODIPY core. The final density is mainly located on the *meso* carbon. Contrariwise, the protonation of **4d** induces a reversal of the density shift as it starts from the BODIPY core and redistributes more evenly on the overall molecule. An intermediate situation is found for **4a** where the phenyl rings play a minor role in the electronic transition demonstrating the important role played by the nature of the aromatic rings on the electronic properties of this series of BODIPY.



**Fig. 5** Calculated electron density changes accompanying the first electronic excitation of BODIPY **4d** (left) **4a** (middle) and **4d. 2H<sup>+</sup>** (right). The blue and red lobes signify decreases and increases respectively in electron density accompanying the electronic transition. Their areas indicate the magnitude of the electron density change.

## Conclusions

A new series of styryl appended BODIPY derivatives has been rationally designed and obtained from a new platform made of pentafluorophenyl BODIPY. BODIPY **1** can be synthesised in good overall yield and thanks to the strategic position of the fluorinated benzene, it displays good reactivity toward the Knoevenagel condensation as seen from the quasi exclusive formation of distyryl derivatives. A series of aromatic aldehydes has been used in the condensation both with electron donating groups and, for the first time, electron withdrawing ones. The derivatives obtained have clear BODIPY like spectroscopy. A charge transfer occurs in the first excited state as seen from the quantum mechanic calculations. Applicability of this BODIPY is exemplified by the important fluorescence change of BODIPY **4d** upon acidification. The BODIPY of this series should display good two photon absorption cross section. Work is in progress to introduce other substituents such as bulky or electroactive groups in order to expand the field of applicability of distyryl BODIPY to solid state fluorescence or electrochemical control of emission.<sup>20</sup>

## Experimental

### General methods

Analytical thin-layer chromatography was performed on pre-coated plates (silica gel 60, 0.25 mm, F-254). All reagents were purchased from Sigma-Aldrich Chemical Co. and were used as



received. All solvents were purchased from SDS and were used as received. Column chromatographic separations were performed using 60–230 mesh silica gel. NMR spectra were recorded on a JEOL ECS 400 MHz spectrometer. The spectra were taken with TMS as a proton standard reference (0 ppm). For  $^{13}\text{C}$  spectra, central peak of the residual solvent multiplets were used as a chemical shift reference ( $\text{CDCl}_3$ : 77.00 ppm and  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ : 205.87 ppm and 30.60 ppm). Melting points (MPs) were obtained without correction with a Kofler melting point apparatus. IR spectra were measured with a Nicolet Avatar 330 FT IR. Mass spectra were measured at the CNRS Imagif platform.

**4,4-Difluoro-2,6-diethyl-1,3,5,7-dimethyl-8-perfluorophenyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (1).** In a three necked round bottom flask charged with 100 mL of dichloromethane (DCM), were dissolved kryptopyrrole (1.0 g, 8.12 mmol, 2 eq.), perfluorobenzaldehyde (0.796 mg, 4.06 mmol, 1 eq.) and few drops of trifluoroacetic acid (TFA). When the aldehyde was consumed (monitored by TLC), add quickly the oxidation reagent chloranil (0.998 mg, 4.06 mmol, 1 eq.). After 5 min, diisopropylethylamine (3.67 g, 28.4 mmol, 7 eq.) was added. After 15 min, the boron trifluoride diethyl etherate (6.34 g, 44.6 mmol, 11 eq.) was dissolved. Purification was performed on column chromatography (silica gel,  $R_f$  0.41) using mixture of petroleum ether and dichloromethane (70/30, v/v) as eluent. The orange fluorescent fraction was collected and the removal of the solvents afforded 0.930 mg as a gold solid (mp = 204–205 °C). Yield: 94%.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02 (t, 6H,  $J = 7.56$  Hz), 1.51 (s, 6H), 2.34 (q, 4H,  $J = 7.63$  Hz), 2.54 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.18, 11.35, 12.66, 14.46, 121.21, 130.42, 134.01, 136.65, 156.21;  $^{11}\text{B}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.27 (t,  $^1J^{11}\text{B}-^{19}\text{F} = 31.99$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -160.02 (m, 2F), -151.30 (t, 1F,  $^3J^{19}\text{F}-^{19}\text{F} = 20.95$  Hz), -145.59 (q, 2F,  $^1J^{19}\text{F}-^{11}\text{B} = 32.75$  Hz), -139.40 (dd, 2F,  $^3J^{19}\text{F}-^{19}\text{F} = 23.12$  Hz;  $^3J^{19}\text{F}-^{19}\text{F} = 7.22$  Hz), FTIR:  $\nu_{\text{C}=\text{C},\text{Ar}} = 1545$   $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C}=\text{N}} = 1497$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{BN}_2\text{F}_7$  493.1662 found 493.1679.

**General procedure for Knoevenagel type reaction.** All reactions were carried out in a 100 mL three necked round bottom flask. Any water formed during the reaction was azeotropically removed by using Dean–Stark apparatus. In every case 10 mL of toluene as solvent was used in the reaction. After disappearance of the aldehyde (as monitored by TLC) solvent was removed under reduced pressure and crude products were purified by column chromatography.

**(4a).** A mixture of BODIPY **1** (200 mg, 0.43 mmol, 1 eq.), benzaldehyde (125 mg, 1.28 mmol, 3eq) and piperidine (72 mg, 0.85 mmol, 2 eq.) in toluene was refluxed for 24 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (dichloromethane/cyclohexane, 1/9, v/v). **4a** was isolated as a dark powder (36 mg, yield 13%, mp > 260 °C).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.21 (t, 6H,  $J = 7.46$  Hz,  $\text{CH}_3-\text{CH}_2$ ), 1.57 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.66 (q, 4H,  $J = 7.48$  Hz,  $\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 7.29–7.44 (m, 8H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$  and  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 7.64 (d, 4H,  $J = 7.79$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.78 (d, 2H,  $J = 16.49$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.73, 14.06, 18.42, 119.01, 119.73, 127.58, 128.84, 129.06, 132.82, 134.97, 137.09, 137.34, 145.57, 152.08;  $^{11}\text{B}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.17 (t,  $J = 33.23$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -159.55 (m), -150.62 (m), -138.82 (m), -138.73 (m), -138.65 (q,  $J = 32.29$  Hz); IR:

$\nu_{\text{C}=\text{C},\text{Ar}} = 1614$   $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C}=\text{N}} = 1496$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{37}\text{H}_{30}\text{BN}_2\text{F}_7$  646.2390, found 646.2357.

**(4b).** A mixture of BODIPY **1** (227 mg, 0.48 mmol, 1eq), mesitaldehyde (214 mg, 1.45 mmol, 3 eq.) and piperidine (164 mg, 1.93 mmol, 4 eq.) was refluxed in toluene for 48 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (dichloromethane/petroleum ether 25/75, v/v). The first fraction afforded compound **4b** as a copper-red solid (71 mg, yield 21%, mp > 260 °C).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20 (t, 6H,  $J = 7.56$  Hz), 1.58 (s, 6H), 2.30 (s, 6H), 2.46 (s, 12H), 2.66 (q, 4H,  $J = 7.56$  Hz), 6.94 (broad signal s, 4H), 7.33 (d, 2H,  $J = 16.94$  Hz), 7.41 (d, 2H,  $J = 16.94$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.68, 14.14, 18.53, 21.07, 21.40, 119.20, 124.60, 132.39, 132.50, 133.52, 134.42, 135.98, 136.85, 136.98, 137.55, 152.23;  $^{11}\text{B}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.12 (t,  $J = 33.22$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -159.64 (m), -150.75 (m), -139.12 (m), -138.73 (q,  $J = 32.29$  Hz); FTIR:  $\nu_{\text{C}=\text{C},\text{Ar}} = 1606$   $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C}=\text{N}} = 1496$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{43}\text{H}_{42}\text{BN}_2\text{F}_7$  730.3329, found 730.3321.

**(3c) and (4c).** A mixture of BODIPY **1** (100 mg, 0.21 mmol, 1 eq.), *p*-hydroxybenzaldehyde (50 mg, 0.43 mmol, 2 eq.) and piperidine (0.034 mg, 0.43 mmol, 2 eq.) was refluxed in toluene for 48 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (ethyl acetate/petroleum ether 1/9, v/v). A blue coloured fraction containing **3c** was collected first (35 mg, yield 31%, mp > 260 °C).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.03 (t, 3H,  $J = 7.64$  Hz), 1.18 (t, 3H,  $J = 7.64$  Hz), 1.53 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.35 (q, 2H,  $J = 7.64$  Hz), 2.58 (s, 3H), 2.62 (q, 2H,  $J = 7.64$  Hz), 6.85 (d, 2H,  $J = 8.70$  Hz), 7.22 (d, 1H,  $J = 16.94$  Hz), 7.48 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 7.57 (d, 1H,  $J = 16.94$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.63, 10.94, 14.08, 14.14, 14.54, 17.14, 18.35, 23.99, 115.78, 117.39, 117.66, 129.06, 130.00, 131.37, 134.05, 134.49, 136.47, 136.95, 151.59, 156.60, 156.82;  $^{11}\text{B}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.019 (t,  $J = 33.22$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -159.72 (m), -150.19 (m), -142.34 (m), -138.86 (q,  $J = 32.29$  Hz); FTIR:  $\nu_{\text{O}-\text{H}} = 3496$   $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C}=\text{C},\text{Ar}} = 1599$   $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C}=\text{N}} = 1498$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{BN}_2\text{OF}_7$  574.2026, found 574.2030. A green fraction was then collected and afforded **4c** (50 mg, yield 37%, mp > 260 °C).  $^1\text{H}$  NMR ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  1.16 (t, 6H,  $J = 7.5$  Hz), 1.64 (s, 6H), 2.69 (q, 4H,  $J = 7.5$  Hz), 6.95 (d, 4H,  $J = 8.7$  Hz), 7.38 (d, 2H,  $J = 16.94$  Hz), 7.52 (d, 4H,  $J = 8.7$  Hz), 7.63 (d, 2H,  $J = 16.94$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  10.11, 13.51, 18.04, 116.07, 116.65, 128.92, 129.17, 131.17, 132.46, 134.77, 137.03, 137.33, 137.44, 151.96, 159.12;  $^{11}\text{B}$  NMR ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  0.27 (t,  $J = 34.46$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  -161.52 (m), -152.68 (s), -141.90 (m), -138.30 (q,  $J = 32.29$  Hz); FTIR:  $\nu_{\text{O}-\text{H}} = 3515$   $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C}=\text{C},\text{Ar}} = 1595$   $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C}=\text{N}} = 1500$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{37}\text{H}_{30}\text{BN}_2\text{O}_2\text{F}_7$  678.2289, found 678.2271.

**(4d).** A mixture of BODIPY **1** (200 mg, 0.43 mmol, 1 eq.), *N,N*-dimethyl-4-aminobenzaldehyde (128 mg, 0.85 mmol, 2 eq.) and piperidine (109 mg, 1.28 mmol, 3 eq.) in toluene was refluxed for 48 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (dichloromethane/petroleum ether, 5/5, v/v). **4d** was isolated as a brown solid (118 mg, yield 38%, mp > 260 °C).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20 (t, 6H,  $J = 7.56$  Hz), 1.53 (s, 6H), 2.65 (q, 4H,  $J = 7.48$  Hz,

6.74 (d, 4H,  $J = 8.7$  Hz), 7.26 (d, 2H,  $J = 16.94$  Hz), 7.55 (d, 4H,  $J = 8.7$  Hz), 7.63 (d, 2H,  $J = 16.94$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.58, 14.04, 18.58, 40.34, 112.17, 115.61, 125.76, 126.14, 129.09, 134.33, 135.65, 137.25, 150.97, 151.77;  $^{11}\text{B}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.34 (t,  $J = 34.46$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -160.19 (m), -151.61 (m), -139.29 (q,  $J = 32.29$  Hz), -138.64 (d,  $J = 34.46$  Hz); FTIR:  $\nu_{\text{C}=\text{C}, \text{Ar}} = 1588 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C}=\text{N}} = 1496 \text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{41}\text{H}_{40}\text{BN}_4\text{F}_7$  732.3234, found 732.3265.

**(4d).** A mixture of BODIPY **1** (100 mg, 0.21 mmol, 1 eq.), 3,5-dinitrosalicylic aldehyde (100 mg, 0.47 mmol, 2.2 eq) and piperidine (69 mg, 0.85 mmol, 4eq) was refluxed in toluene during 48 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was purified by column chromatography (ethyl acetate/cyclohexane, 8/2, v/v). **4e** was isolated as a green-dark solid (63 mg, yield: 36%, mp > 260 °C).  $^1\text{H}$  NMR ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  1.12 (t, 6H,  $J = 7.33$  Hz), 1.57 (s, 6H), 2.33 (q, 4H,  $J = 7.33$  Hz), 7.71 (d, 4H,  $J = 16.49$  Hz), 7.86 (d, 2H,  $J = 2.75$  Hz), 8.11 (d, 4H,  $J = 2.98$  Hz), 8.44 (d, 2H,  $J = 2.98$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  9.97, 13.72, 17.86, 119.78, 123.97, 128.26, 130.31, 132.43, 133.02, 133.42, 135.71, 136.07, 136.52, 137.44, 152.09, 171.21;  $^{11}\text{B}$  NMR ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  0.077 (t,  $J = 33.22$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  -137.92 (q,  $J = 32.29$  Hz), -142.04 (m), -149.63 (m), -158.78 (s); IR:  $\nu_{\text{C}=\text{C}, \text{Ar}} = 2853 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{O}-\text{H}} = 3513 \text{ cm}^{-1}$ .

### UV-vis and fluorescence spectroscopy

All the spectroscopic experiments were carried out in spectroscopic grade solvents from SDS and at concentrations ca.  $10 \mu\text{mol L}^{-1}$  for absorption spectra and ca.  $1 \mu\text{mol L}^{-1}$  for fluorescence spectra. UV-vis. absorption spectra were recorded on a Varian Cary 500 spectrophotometer. Fluorescence emission and excitation spectra were measured on a SPEX fluorolog-3 (Horiba-Jobin-Yvon). For emission fluorescence spectra, the excitation wavelengths were set equal to the maximum of the corresponding absorption spectra. For excitation fluorescence spectra, the emission wavelengths were set equal to the maximum of the corresponding emission spectra. For the determination of the relative fluorescence quantum yields ( $\Phi_f$ ), only dilute solutions with an absorbance below 0.1 at the excitation wavelength  $\lambda_{\text{ex}}$  were used. Sulforhodamine 101 in ethanol, ( $\Phi_f = 0.9$ ) was used as fluorescence standard for **1** and **3c** and tetraphenylazadiopyromethene boron dimethoxyde in chloroform ( $\Phi_f = 0.31$ )<sup>21</sup> was used as fluorescence standard for **4a–e**. The fluorescence decay curves were obtained with a time-correlated single-photon-counting method using a titanium/sapphire laser (82 MHz, fundamental wave: 695–1000 nm, repetition rate lowered to 4 MHz by a pulse-peaker, 1 ps pulse width) pumped by an argon ion laser. 695 nm excitation was obtained directly from the fundamental wave. A doubling crystal was used to reach 495 nm excitation.

### Molecular modelling

All calculations were performed with the Gaussian 03 program<sup>22</sup> *in vacuo* on a Nec TX7 with 32 processors Itanium 2 of the MESO centre of the ENS Cachan. Geometries have been obtained at the B3LYP/6-31g(d) level and electronic properties (molecular orbitals and vertical transitions) with PBO functional and the 6-311g+(d,p) basis set as suggested in ref. 23. Surfaces have been

generated with the cubgen module of Gaussian and visualized with GaussView 3.0 of Gaussian Inc.

### Acknowledgements

We are indebted to Arnaud Brosseau for his assistance with the time resolved spectroscopy measurements.

### References

- 1 R. Weissleder, *Nat. Biotechnol.*, 2001, **19**, 316.
- 2 H. Hoppe and N. S. Sariciftci, *J. Mater. Res.*, 2004, **19**, 1924.
- 3 (a) T. K. Hatwar, J. P. Spindler, M. L. Ricks, R. H. Young, Y. Hamada, N. Saito, K. Mameno, R. Nishikawa, H. Takahashi and G. Rajeswaran, in *Organic Light-Emitting Materials and Devices VII*, ed. Z. H. Kafafi and P. A. Lane, SPIE, Bellingham, 2004, p. 233; (b) *Organic Light Emitting Devices*, ed. K. Müllen and U. Scherf, Wiley-VCH, Weinheim, 2006; (c) H. Langhals, O. Krotz, K. Polborn and P. Mayer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**, 2427.
- 4 *The Handbook — A Guide to Fluorescent Probes and Labeling Technologies*, Invitrogen, Molecular ProbesTM, <http://probes.invitrogen.com/handbook/>.
- 5 (a) A. Harriman, L. J. Mallon, S. Goebb and R. Ziessel, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2007, **9**, 5199; (b) X. Zhang, Y. Xiao and X. Qian, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 29; (c) S. Zrig, P. Remy, B. Andrioletti, E. Rose, I. Asselberghs and K. Clays, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 1563.
- 6 (a) A. Coskun and E. U. Akkaya, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 10464; (b) K. Yamada, Y. Nomura, D. Citterio, N. Iwasawa and K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 6956; (c) T. W. Hudnall and F. P. Gabbai, *Chem. Commun.*, 2008, 4596; (d) L. Zeng, E. W. Miller, A. Pralle, E. Y. Isacoff and C. J. Chang, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 10; (e) M. Yuan, W. Zhou, X. Liu, M. Zhu, J. Li, X. Yin, H. Zheng, Z. Zuo, C. Ouyang, H. Liu, Y. Li and D. Zhu, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 5008; (f) S. Atilgan, T. Ozdemir and E. U. Akkaya, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 4065.
- 7 (a) H. Röhr, C. Triefflinger, K. Rurack and J. Daub, *Chem.–Eur. J.*, 2006, **12**, 689; (b) H. Sunahara, Y. Urano, H. Kojima and T. Nagano, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 5597; (c) M. Tomasulo, E. Deniz, R. J. Alvarado and F. M. Raymo, *J. Phys. Chem. C*, 2008, **112**, 8038.
- 8 T. Yogo, Y. Urano, Y. Ishitsuka, F. Maniwa and T. Nagano, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 12162.
- 9 (a) A. Loudet, R. Bandichhor, L. Wu and K. Burgess, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 3642; (b) A. Harriman, A. Mallon and R. Ziessel, *Chem.–Eur. J.*, 2008, **14**, 11461; (c) J. Y. Han, O. Gonzalez, A. Aguilar-Aguilar, E. Pena-Cabrera and K. Burgess, *Org. Biomol. Chem.*, 2009, **7**, 34.
- 10 (a) A. Loudet and K. Burgess, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 4891; (b) G. Ulrich, R. Ziessel and A. Harriman, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 1184.
- 11 (a) L. H. Thoresen, H. J. Kim, M. B. Welch, A. Burghart and K. Burgess, *Synlett*, 1998, 1276; (b) A. Loudet, R. Bandichhor, K. Burgess, A. Palma, S. O. McDonnell, M. J. Hall and D. F. O'Shea, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 4771; (c) W. L. Zhao and E. M. Carreira, *Chem.–Eur. J.*, 2006, **12**, 7254; (d) J. Killoran, S. O. McDonnell, J. F. Gallagher and D. F. O'Shea, *New J. Chem.*, 2008, **32**, 483.
- 12 (a) A. Coskun and E. U. Akkaya, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 4947; (b) R. Ziessel, G. Ulrich, A. Harriman, M. A. H. Alamiry, B. Stewart and P. Retailleau, *Chem.–Eur. J.*, 2009, **15**, 1359; (c) S. Erten-Ela, M. D. Yilmaz, B. Icli, Y. Dede, S. Icli and E. U. Akkaya, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 3299; (d) E. Deniz, G. C. Isbasar, O. A. Bozdemir, L. T. Yildirim, A. Siemiarczuk and E. U. Akkaya, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 3401; (e) W. Qin, T. Rohand, W. Dehaen, J. N. Clifford, K. Driesen, D. Beljonne, B. VanAverbeke, M. VanderAuweraer and N. Boens, *J. Phys. Chem. A*, 2007, **111**, 8588; (f) H. C. Kang and R. P. Haugland *US Pat.* 5,451,663, 1995.
- 13 (a) T. T. Vu, S. Badré, C. Dumas-Verdes, J.-J. Vachon, C. Julien, P. Audebert, E. Y. Senotrusova, E. Y. Schmidt, B. A. Trofimov, R. B. Pansu, G. Clavier and R. Méallet-Renault, *J. Phys. Chem. C*, 2009, **113**, 11844; (b) E. Y. Schmidt, B. A. Trofimov, A. b. I. Mikhaleva, N. V. Zorina, N. I. Protzuk, K. B. Petrushenko, I. A. Ushakov, M. Y. Dvorko, R. Méallet-Renault, G. Clavier, T. T. Vu, H. T. T. Tran and R. B. Pansu, *Chem.–Eur. J.*, 2009, **15**, 5823; (c) S. Badré, V. Monnier, R. Méallet-Renault, C. Dumas-Verdes, E. Y. Schmidt, A. b. I. Mikhaleva, G. Laurent, G. Levi, A. Ibanez, B. A. Trofimov and R. B. Pansu, *J. Photochem. Photobiol., A*, 2006, **183**, 238.

- 14 For a recent example on corrole see: T. Hori and A. Osuka, *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, 2379.
- 15 (a) Y. Gabe, Y. Urano, K. Kikuchi, H. Kojima and T. Nagano, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 3357; (b) S. Mula, A. K. Ray, M. Banerjee, T. Chaudhuri, K. Dasgupta and S. Chattopadhyay, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 2146.
- 16 (a) K. Rurack, D. Kollmannsberger and J. Daub, *New J. Chem.*, 2001, **25**, 289; (b) S. Atilgan, I. Kutuk and T. Ozdemir, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 892; (c) Z. Dost, S. Atilgan and E. U. Akkaya, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 8484; (d) J.-Y. Liu, H.-S. Yeung, W. Xu, X. Li and D. K. P. Ng, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 5421.
- 17 J. Catalán, *J. Phys. Chem. B*, 2009, **113**, 5951.
- 18 J. Catalán and H. Hopf, *Eur. J. Org. Chem.*, 2004, 4694.
- 19 (a) V. Barone and A. Polimeno, *Chem. Soc. Rev.*, 2007, **36**, 1724; (b) D. Jacquemin, E. A. Perpète, I. Ciofini and C. Adamo, *Acc. Chem. Res.*, 2009, **42**, 326.
- 20 F. Miomandre, R. Meallet-Renault, J. J. Vachon, R. B. Pansu and P. Audebert, *Chem. Commun.*, 2008, 1913.
- 21 A. Palma, M. Tasiar, D. O. Frimannsson, T. T. Vu, R. Méallet-Renault and D. F. O'Shea, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 3638.
- 22 M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez and J. A. Pople, *GAUSSIAN 03 (Revision C.02)*, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2004.
- 23 (a) V. Barone and A. Polimeno, *Chem. Soc. Rev.*, 2007, **36**, 1724; (b) D. Jacquemin, E. A. Perpète, I. Ciofini and C. Adamo, *Acc. Chem. Res.*, 2009, **42**, 326.



# Electrochemical Monitoring of the Fluorescence Emission of Tetrazine and Bodipy Dyes Using Total Internal Reflection Fluorescence Microscopy Coupled to Electrochemistry

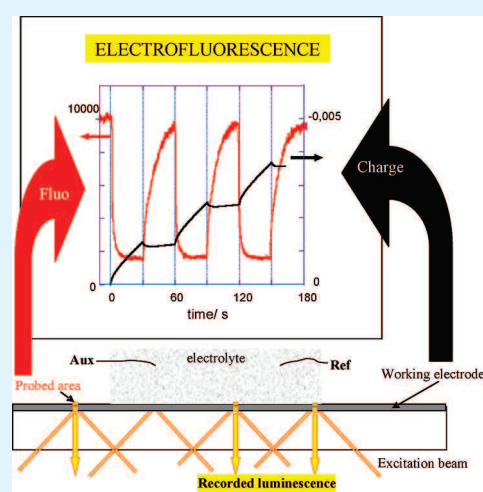
F. Miomandre,\* E. Lépiciier, S. Munteanu,<sup>§</sup> O. Galangau, J. F. Audibert, R. Méallet-Renault, P. Audebert, and R. B. Pansu\*

P.P.S.M., CNRS UMR 8531, PRES UniverSud, Ecole Normale Supérieure de Cachan, 61 Avenue du Président Wilson, 94235 CACHAN Cedex, France

**S** Supporting Information

**ABSTRACT:** A very sensitive technique where an electrochemical cell is coupled to a total internal reflection fluorescence microscopy setup is described and applied for the first time to the electrochemical monitoring of the fluorescence of organic dyes in solution. It is shown that this setup basically allows both spatial and time resolution for the recorded fluorescence signal as a function of the electrode potential: indeed the variations of the emission intensity are recorded within the diffusion layer for a classical cyclic voltammetry or chronoamperometry experiment inducing the redox conversion of an emissive form into a non emissive one (and conversely). Simultaneously, the variations of the emissive state lifetime are measured to discriminate between a mechanism involving only the conversion into a non emissive form from one involving a quenching between the emitter and the electrogenerated species. The results concerning the investigation of the electrochemical monitoring of the fluorescence properties for two types of original dyes are presented, demonstrating the possibility to switch on and off the emission in a fully reversible way and to investigate in depth the mechanisms associated to this switch.

**KEYWORDS:** TIRF microscopy, fluorescence, electrochemistry, bora-diaza-indacene (Bodipy), tetrazine



## INTRODUCTION

The electrochemical monitoring of the fluorescence properties of organic chromophores has known a growing interest during the past few years, with possible applications in the design of new “electrofluorochromic” displays, on the model of the pioneering device made by Kim and Audebert.<sup>1</sup> Bodipy-quinone,<sup>2</sup> Bodipy-ferrocene,<sup>3</sup> ferrocene-diimide,<sup>4,5</sup> and various TTF derivative dyes<sup>6</sup> were recently used as examples to evidence the reversible and stable electrochemical control of the fluorescence properties: the principle of this electrochemically triggered modulation is usually based on the emission quenching by photoinduced electron transfer (PET) in donor–acceptor dyads that is likely to be canceled when the redox state of the donor or acceptor moiety is changed. However, a straightforward fluorescence modulation can also be envisaged with organic dyes provided that their reduction (oxidation) takes place in a reasonable potential range.<sup>7</sup> In all cases where the fluorophore is not grafted on the electrode surface, the detection issue comes from the usually low proportion of fluorophores concerned by the electrochemical switch compared to the bulk concentration, namely, those in the diffusion layer of the electrode. The achievement of a good signal-to-noise ratio depends on the

ability to record the fluorescence only in a space very close to the electrode surface, typically a few micrometers. Moreover, the proper understanding of the quenching mechanism requires the record of both the emission intensity and lifetime synchronously with the electrochemical signal. In other words, it would be convenient to record simultaneously the space- and time-resolved fluorescence intensity along with the Coulombic charge, when a potential modulation is applied to a working electrode of an electrochemical cell. We recently proposed a setup coupling epifluorescence microscopy with a three-electrodes electrochemical cell for such a purpose.<sup>8</sup> Besides the coupling of confocal scanning fluorescence microscopy with electrochemistry appeared also very successful to investigate the electrochemical monitoring of the photophysical properties of organic dyes up to the single molecule level.<sup>9</sup> In these two cases, the recorded conversion was not complete, because of residual emission of species remaining in their initial redox state. In this paper, we describe the use of a different configuration of the electrochemistry

**Received:** October 11, 2010

**Accepted:** January 5, 2011

**Published:** February 11, 2011

coupled fluorescence microscopy setup, based on total internal reflection fluorescence (TIRF). Such a configuration allows one to excite only a very thin layer (typically a few hundreds nm) through the evanescent wave propagating in the low refracting index medium, namely the solution in the present case. TIRF is well-known to be a very sensitive technique which can be successfully undertaken to investigate adsorption processes<sup>10</sup> or single molecule detection<sup>11</sup> and was widely developed for biological issues.<sup>12</sup> Nevertheless only a few examples involving the coupling of TIRF microscopy with electrochemical methods can be found in the literature:<sup>13–17</sup> in most cases, the electrochemical signal is used to force the adsorption of the fluorophore onto the electrode surface,<sup>13,14</sup> that is, electrochemistry and TIRF are not actually in situ coupled. When electrochemical control is implemented it is applied to fluorophores grafted on the electrode.<sup>17</sup> In our case, the electrochemical signal is intended to monitor the fluorescence of a dye in solution such that both signals are recorded in situ in a synchronous way. In the present paper, we aim to demonstrate the higher sensitivity of TIRF configuration in the issue of the electrochemical monitoring of the fluorescence of a chromophore located in solution compared to the previous detection mode used for the same purpose.<sup>8</sup> Simultaneous measurements of the variations of fluorescence intensity and lifetime upon the electrochemical signal lead to deep insight into the possible quenching mechanism and this point will be also discussed.

This technique is applied to the investigation of two types of organic fluorophores in solution: tetrazine (Tz)<sup>18</sup> and boradiazaindacene (Bodipy).<sup>19</sup> These compounds are especially interesting as they are electroactive both in reduction (Tz, Bodipy) and oxidation (Bodipy) with production of ion radical species with various stabilities and also because their photophysical features are now relatively well described in the literature<sup>20–22</sup> while being significantly different. The relation between the electrochemical behaviors of the dyes and their fluorescence modulation features will be discussed in this paper.

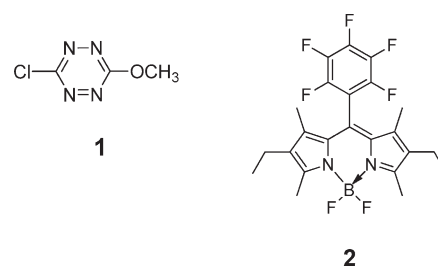
## EXPERIMENTAL SECTION

**Synthesis.** The two organic dyes used for these experiments are shown in the Scheme 1.

The synthesis of chloromethoxy-*s*-tetrazine **1** has been described elsewhere,<sup>20</sup> as well as its main electrochemical and photophysical features.

**Synthesis of 4,4-Difluoro-2,6-diethyl-1,3,5,7-tetramethyl-8-perfluorophenyl-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indacene **2**.** In a three necked round-bottom flask charged with 100 mL of dichloromethane (DCM), were dissolved cryptopyrrole (1.0 g, 8.12 mmol, 2 equiv), perfluorobenzaldehyde (0.796 mg, 4.06 mmol, 1 equiv), and few drops of trifluoroacetic acid (TFA). When the aldehyde was consumed (monitored by TLC), the chloranil oxidation reagent (0.998 mg, 4.06 mmol, 1 equiv) was quickly added. After 5 min, diisopropylethylamine (3.67 g, 28.4 mmol, 7 equiv) was added. After 15 min, boron trifluoride diethyl etherate (6.34 g, 44.6 mmol, 11 equiv) was dissolved. Purification was performed on column chromatography (silica gel,  $R_f = 0.41$ ) using mixture of petroleum ether and dichloromethane (70/30, v/v) as the eluent. The orange fluorescent fraction was collected and the solvent removal afforded 0.930 mg of **2** as a gold solid (mp = 204–205 °C). Yield: 94%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.02 (t, 6H,  $J = 7.56$  Hz), 1.51 (s, 6H), 2.34 (q, 4H,  $J = 7.63$  Hz), 2.54 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 10.18, 11.35, 12.66, 14.46, 121.21, 130.42, 134.01, 136.65, 156.21. <sup>11</sup>B NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): -0.27 (t,  $^1J_{11B-19F} = 31.99$  Hz). <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): -160.02 (m, 2F), -151.30 (t, 1F,  $^3J_{19F-19F} = 20.95$

Scheme 1. Formulae of the Investigated Compounds



Hz), -145.59 (q, 2F,  $^1J_{19F-11B} = 32.75$  Hz), -139.40 (dd, 2F,  $^3J_{19F-19F} = 23.12$  Hz;  $^3J_{19F-19F} = 7.22$  Hz). FTIR:  $\nu_{C=C,Ar} = 1545$  cm<sup>-1</sup>,  $\nu_{C=N} = 1497$  cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI): calculated for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>BN<sub>2</sub>F<sub>7</sub> 493.1662, found 493.1679.

### Fluorescence Microscopy Coupled to Electrochemistry.

The setup used is represented in the Scheme 2. It consists in the association of a classical three electrodes electrochemical cell with an epifluorescence microscope setup.<sup>6</sup> An electrochemical cell containing the analyte solution (concentration 1.5 mM) is stuck on the surface of a microscope glass slide (170  $\mu$ m thick), which has been coated by a thin platinum layer using a cathodic pulverization apparatus: the estimated metal thickness is 25 nm (from AFM measurements) and its transmittance is  $\sim 10\%$ . This platinum coated glass slide plays the role of the working electrode, while platinum and silver wires dipped into the cell are used, respectively, as counter and pseudoreference electrodes. The area near the electrode surface is probed through the evanescent wave of the excitation laser beam under TIRF conditions; the penetration depth  $d$  can be estimated through the equation

$$d = \frac{\lambda}{4\pi} \frac{1}{\sqrt{n_1^2 \sin^2 \theta - n_2^2}} \quad (1)$$

where  $\lambda$  is the excitation wavelength (515 nm),  $n_1$  is the refractive index of glass (1.5),  $n_2$  is the refractive index of the solvent used (1.341 for acetonitrile), and  $\theta$  is the incident angle.

The pulsed laser source is an Ytterbium TPulse200 from Amplitude Systèmes (Pessac, France) with the following features: 1030 nm (wavelength), 390 fs (pulse width), 10 MHz (pulse frequency), 260 nJ per pulse. The photon energy is doubled to 515 nm by a BBO crystal and injected in the microscope (Nikon, TE2000U) through the epillumination port. For TIRF illumination, a 100 $\times$  objective (APO from Nikon, numerical aperture 1.45) is used. The fluorescence is recorded perpendicularly to the surface in a reverse microscope configuration. The sample is first lit up with a collimated beam in a Köhler configuration. This is done by focusing the laser beam in the back focal plane of the objective with the excitation tube lens ( $f = 300$  mm). The incidence angle of the beam at the sample is then decreased by moving the laser focus in the back focal plane away from the optical axis. The focus is moved by translating the excitation tube lens until the excitation beam is reflected by the sample on the spatial filter pinhole plane.

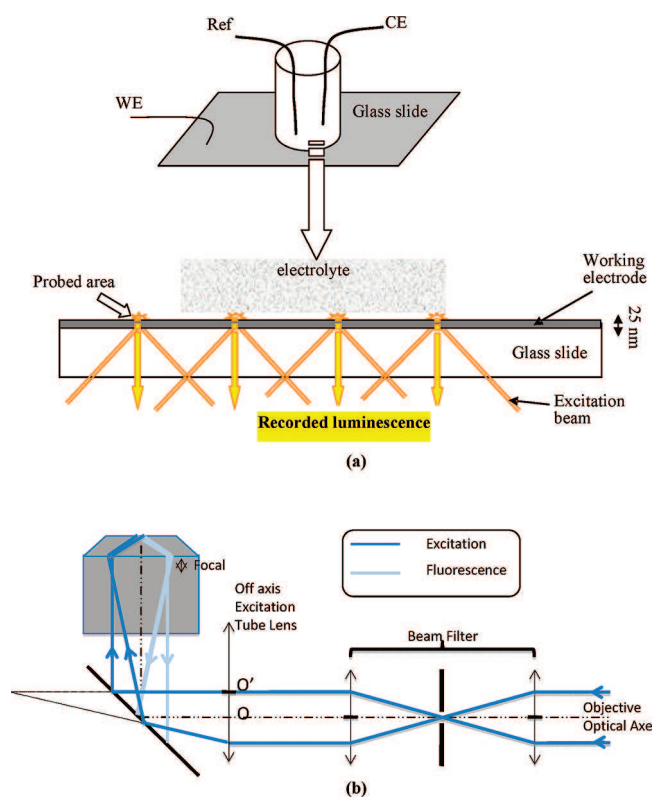
The fluorescence photons are collected through a side port of the microscope and imaged on the surface of a time and space resolved single photon counting photomultiplier (256  $\times$  256 pixel quadrant anode detector from Europhoton GmbH, Berlin). Data are treated using IgorPro software from Wavemetrics (Oregon).

Lifetime measurements are performed according to time correlating single photon counting: each photon is recorded with its position and arrival time on the photocathode. Fluorescence decays are reconstructed from delay time histograms in the 100 ns period (see Supporting Information for details).

The emission spectra are recorded in two ways. An optical fiber (200  $\mu$ m in diameter for UV–vis transport) is placed in the image plane of one of the side port of the microscope. The optical fiber selects the light



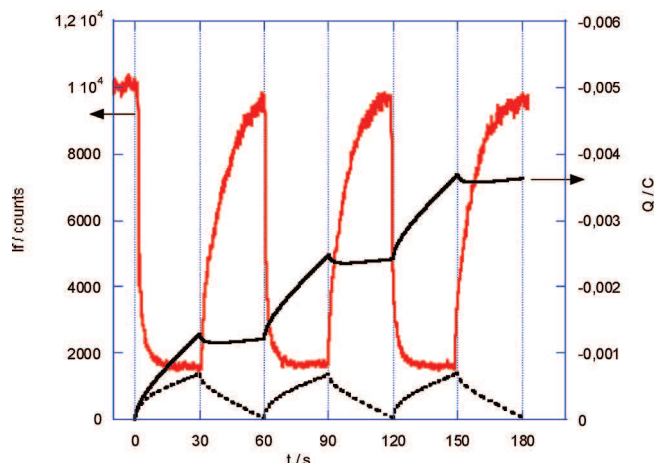
**Scheme 2.** (a) Scheme of the Electrochemical Cell (Top) and Platinum Coated Microscope Slide Used for TIRF Measurements (Bottom) and (b) Optical Path for the Excitation and Emitted Beams in the Epifluorescence Set-Up



coming from a circle in the image whose diameter is 5% that of the view field. The light is transferred to an Ocean Optics Spectrometer (USB2000+UV-vis). Fluorescence spectra, as well as transmission intensities, are acquired with the SpectraSuite software. Alternatively a slit is placed on the image plane of the side port of the microscope that is imaged by the quadrant anode detector. In the Fourier space, a grating is placed that makes a spectrum imaged on the quadrant anode detector. This allows us to make video of the nanosecond time-resolved fluorescence spectra.

## RESULTS AND DISCUSSION

**Tetrazine.** First, we have checked that the application of an electrochemical modulation between two values of potential inducing no redox change for the fluorophore had actually no influence on the recorded intensity, thus eliminating possible artifacts due to, for example, bleaching phenomena (see Supporting Information). Figure 1 displays the simultaneous variations of fluorescence intensity and redox charge recorded for a staircase potential signal between 0 and  $-0.9$  V (3 cycles of 30 s) applied to a solution of **1** in acetonitrile. These two potential values correspond respectively to the absence of reduction and the complete reduction of chloromethoxytetrazine **1** at the electrode surface (see the corresponding CV in figure 2A). One can see that the fluorescence intensity is actually modulated by the applied potential. Such a modulation had been already measured in the wide field transmission mode,<sup>8</sup> but with a much smaller amplitude than in the present case. Here the modulation is fully reversible, both from the fluorescence and electrochemistry points of view, once the redox charge is corrected from natural



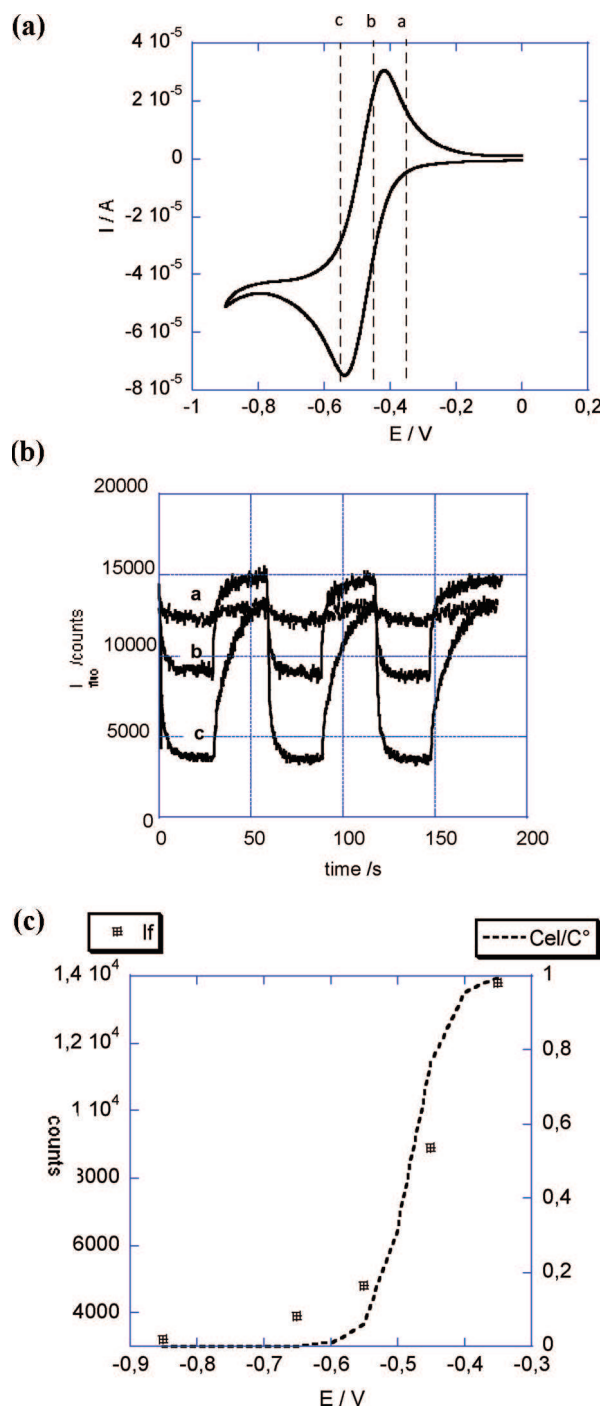
**Figure 1.** Simultaneous record of fluorescence intensity (left scale) and redox charge (right scale) for a solution of **1** in acetonitrile submitted to potential staircase signals between 0 and  $-0.9$  V (3 cycles of 60 s). The dashed line is the redox charge after subtraction of the background current.

diffusion effects.<sup>23</sup> The initial value of the fluorescence signal is recovered on the time period. The origin of the fluorescence intensity in the “off” state will be discussed below.

The influence of the applied potential is shown in Figure 2: the lower value of the fluorescence intensity decreases when the electrode potential becomes more negative (Figure 2B); the trend is confirmed by comparing the variation of the electrode concentration in neutral tetrazine predicted by Nernst law with the one of the fluorescence intensity (Figure 2C). The slight shift between both curves can be assigned to the fact that fluorescence is not recorded strictly at the interface but in an area close to it. The thickness of this area corresponds to the penetration depth of the evanescent wave associated with the excitation beam and can be estimated to a few hundreds of nanometers.

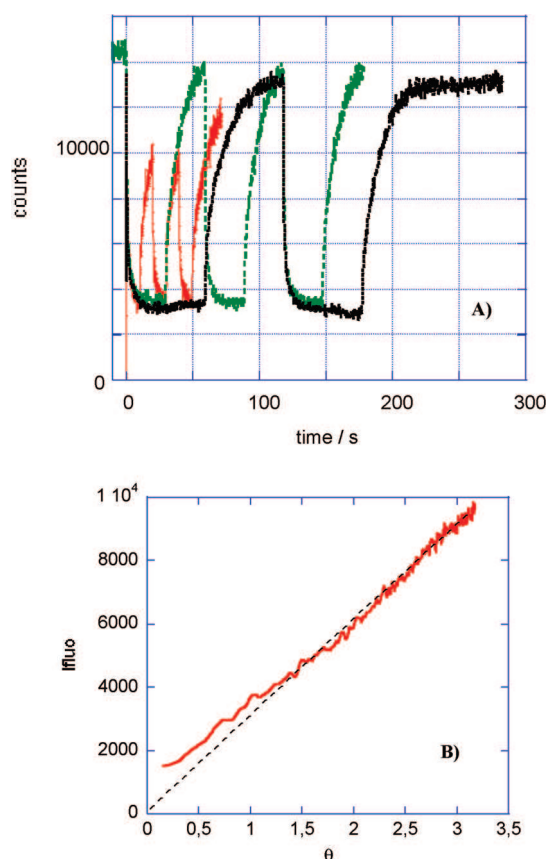
Figure 3A shows the variation of the fluorescence intensity with the time period of the potential signal. For the two longer periods, the initial fluorescence intensity is recovered while the shortest time is not sufficient to reach back the initial value. One can check that the extreme intensity values are not modified when the potential is stepped between the same values. Looking closer to the shape of the variations of the fluorescence intensity, one can notice that the decrease upon reduction is always steeper than the increase upon reoxidation.

In first approximation, one could assume that the fluorescence intensity is proportional to the concentration in neutral tetrazine, which is in turn related to the Coulombic charge. When looking more closely at the reoxidation step, the fluorescence intensity  $I_f$  varies linearly with the reoxidation charge (corrected from natural convection effects), which in turn varies linearly with  $\theta = ((\tau)^{1/2} - (t)^{1/2} + (t - \tau)^{1/2})$ , where  $\tau$  is the reversal time.<sup>24</sup> This linearity between  $I_f$  and  $\theta$  is evidenced in figure 3B. This variation is characteristic of a diffusional process for the electroactive species, and the result is that the rate of the fluorescence recovery is limited by the diffusion rate of the neutral form at the interface vicinity. This process is not valid to explain the variation of fluorescence upon reduction, since  $I_f$  does not vary in a linear way with the square root of time, as the Coulombic charge (corrected from natural convection effects) does. Thus an additional process must contribute to the fluorescence decay as discussed further.

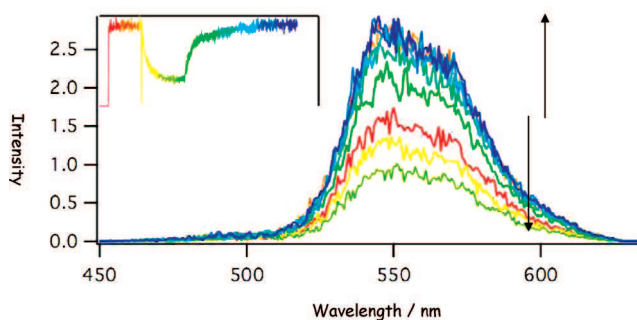


**Figure 2.** (A) CV of **1** in acetonitrile (scan rate = 50 mV/s) recorded in the TIRF cell. Potential values (a–c used for curves B) are reported on the graph. (B) Variation of fluorescence intensity for double potential steps (30 s each) from 0 to the following values (V): (A) –0.35, (B) –0.45, and (C) –0.55. (C) Fluorescence intensity in the reduced state (squares) and normalized concentration of **1** at the electrode surface according to Nernst equation (dashed line) as functions of final potential.

Besides, it would be interesting to ascribe the nonzero value for the intensity in the reduced state, either to incomplete electrochemical conversion or to possible fluorescence of the anion radical of tetrazine. Such a discrimination was also intriguing in the case of the confocal microscopy configuration.<sup>9</sup> The evidence

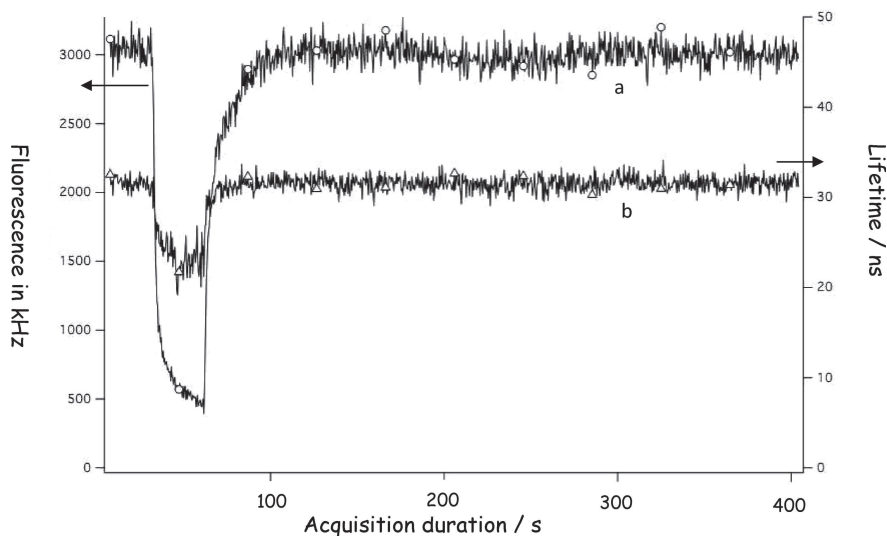


**Figure 3.** (A) Variation of the fluorescence intensity with time of compound **1** in acetonitrile for 3 periods of the potential staircase signal: 10, 30, and 60 s. Potential is stepped between 0 and –0.8 V. (B) Variation of the fluorescence intensity with  $\theta = ((\tau)^{1/2} - (t)^{1/2} + (t - \tau)^{1/2})$  for the first reoxidation potential step (from –0.85 to 0 V).



**Figure 4.** Variation of the emission spectrum of **1** recorded simultaneously to the fluorescence intensity (inset) for a double potential step between 0 and –0.8 V. The various colors correspond to the various times in the inset.

for correct assignment was given by the compared rate of photon collection upon reduction and oxidation. In the present case, the clue is provided by the analysis of lifetime and spectral variation associated to the electrochemical signal. Figure 4 shows the emission spectra recorded at several times of the double step potential. In the spectral region of interest, only one broad emission band corresponding to the neutral tetrazine can be seen: the intensity of this band gradually decreases and increases upon reduction and oxidation, without any changes in the shape



**Figure 5.** Evolution of the fluorescence lifetime (b, right scale) along with the fluorescence intensity (a, left scale) for a double step potential between 0 and  $-0.85$  V.

nor appearance of new bands. This result is consistent with the presence of only one fluorophore (the neutral tetrazine) and thus the background intensity is not the result of a weaker emission coming from the anion radical but rather to either incomplete redox conversion, as already mentioned by Ackermann<sup>9</sup> or to residual fluorescence coming from out of the diffusion layer. Another possibility in the case of tetrazines could arise from the regeneration of the neutral form through oxidation of the anion radical by residual oxygen on long time scales: this assumption is corroborated by the lower backward currents actually observed for CV recorded at the end of the electrofluorochromic experiments compared to the one recorded just after argon bubbling. This could explain the much higher fluorescence level in the “off” state observed for tetrazines compared to Bodipy (see below). However there is no influence from the fluorophore concentration, which makes unlikely any contribution from energy transfer between fluorophores during the emission lifetime, despite the especially long value of this latter for compound 1.

Figure 5 displays the variation of the fluorescence lifetime associated to the double step potential. This curve is obtained by computing the average delay of the fluorescence photons with respect to the laser pulse at several times of the electrochemical signal.<sup>25</sup> A weak but significant modulation of the lifetime with the time (and thus with the potential) is evidenced. This means that the gradual disappearance of the fluorophore upon electrochemical reduction is not the only explanation of the overall intensity decay: there is also a contribution due to quenching phenomena. This quenching is not due to residual oxygen gas since the fluorescence quantum yield of tetrazine derivatives is not sensitive to oxygen and in the present case, the same behavior was observed for the freshly degassed solution. Moreover the modulated signal clearly involves the electrochemical reaction in the quenching process. It is likely that the electrogenerated species (anion radical) contributes to the quenching either by electron transfer (the anion radical is able to reduce the Tz excited state) or energy transfer (if the main absorption band of the anion radical overlaps the emission band of the tetrazine). As mentioned before, this lifetime modulation does not depend on the emission wavelength thus confirming the assumption of a single fluorophore in the investigated range (450–700 nm). This

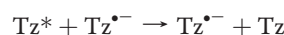
quenching process is the key factor in the dissymmetry observed between the fluorescence drop and recovery stages, since this is more pronounced as the applied potential is more negative. The faster the anion radical is produced the steeper the fluorescence drop is while the recovery appears slower. Thus it is likely that the electrogenerated species takes part to the quenching mechanism and thus contribute to the rate of the intensity drop. Looking at the amplitude of the lifetime variation, one can assess the quenching rate assuming a dynamic quenching following Stern–Volmer equation:<sup>26</sup>

$$\frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau_0} + k_Q[Q] \quad (2)$$

where  $[Q]$  is the quencher concentration,  $k_Q$  is the quenching rate, and  $\tau_0$  is the fluorescence lifetime in absence of quenching. Here the quencher is the electrogenerated species, thus the lifetime modulation amplitude  $\Delta\tau = \tau_0 - \tau$  can be expressed as a function of the concentration of electrogenerated anion radical by rearranging eq 2 into

$$\frac{\Delta\tau}{\tau} = k_Q\tau_0[\text{Tz}^{\bullet-}] \quad (3)$$

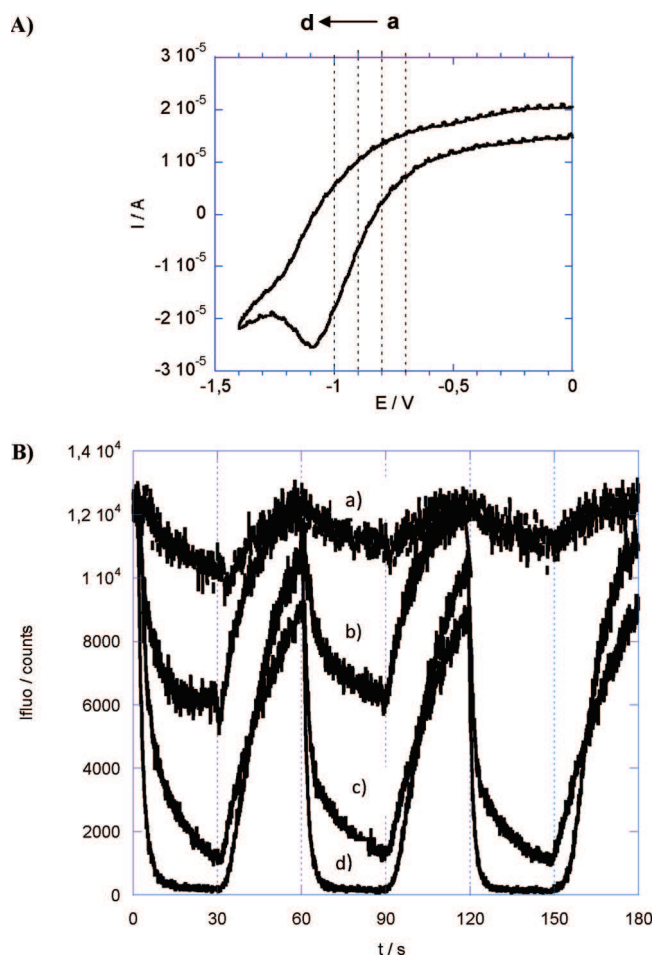
If the concentration of anion radical is taken equal to its electrode surface value, namely the bulk concentration of neutral Tz (1.5 mM), one can estimate the quenching rate to be  $k_Q \cong 10^{10} \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , which is precisely the order of magnitude for diffusion limited bimolecular rate constants. Thus the amplitude of the lifetime modulation is compatible with a dynamic quenching taking place according to the following equation:



Indeed, as the quenching reaction regenerates the quencher, it is likely that it operates at the maximal diffusion limited rate constant calculated above, despite the diffusion of the electrogenerated anion radical.

If one assumes that the anion radical concentration follows the same variation with time as the Coulombic charge,<sup>27</sup> then the plot of  $\Delta\tau/\tau = f(t^{1/2})$  should be linear at least for the initial times where natural convection can be neglected (see Supporting Information). Despite the noise caused by the difficulty to

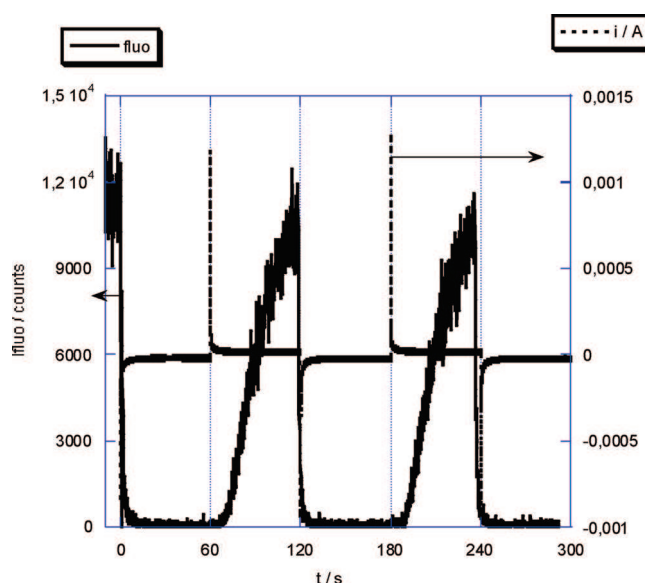




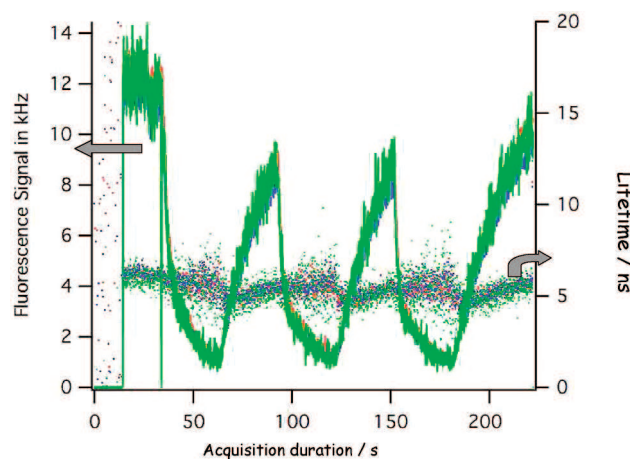
**Figure 6.** (A) CV of compound **2** in acetonitrile (50 mV/s) in TIRF cell. (B) Variation of the fluorescence intensity for compound **2** corresponding to double potential steps from 0 to the following values (V): (a)  $-0.7$ , (b)  $-0.8$ , (c)  $-0.9$ , and (d)  $-1$ .

measure lifetimes as the fluorescence signal collapses, the linear fit is acceptable. The same trend is also observed for the plot of  $1/I_F = f(t^{1/2})$ , in agreement with the Stern–Volmer equation coupled to a diffusion limited concentration of quencher in the probed area.

**Bodipy.** Figure 6 shows the variation of fluorescence intensity upon reduction–reoxidation of compound **2**. As shown in the CV (Figure 6A), Bodipy **2** bears a non reversible reduction in these experimental conditions, with the electrogenerated anion radical consumed by a following chemical reaction. Figure 6B displays the fluorescence modulation as a function of the applied potential in double step chronoamperometry: it is clear that the switch off is very efficient for **2** as it starts even for potentials corresponding to the foot of the redox wave, and is complete for potentials below the reduction peak. Figure 7 shows the modulation for potential corresponding to full electrochemical conversion. While switch off is very fast and complete (fluorescence intensity is almost zero in the reduced state), switch on upon reoxidation is very slow, with a final intensity still below the initial one after times as long as 60 s, contrariwise to the Tz case where the initial intensity was recovered after 30 s (see Figure 3). Indeed the absence of electrogenerated anion radical in the diffusion layer upon reoxidation leads to a delay in the fluorescence recovery. When looking at the lifetime variation corresponding



**Figure 7.** Variation of fluorescence intensity (left scale) and current (right scale) for compound **2** in acetonitrile when applying double potential steps from 0 and  $-1.1$  V (2.5 cycles of 120 s each are shown).



**Figure 8.** Variations of fluorescence intensity (left scale) and lifetime (right scale) of **2** in acetonitrile for double step potentials between 0 and  $-0.9$  V (60 s each). The blue, green and red curves are associated with emission wavelengths (540, 570, and 620 nm, respectively).

to the reduction at half peak potential (figure 8), one can notice a much lower amplitude ( $\sim 10\%$ ) compared to the Tz case. Once again the absence of electrogenerated species in the diffusion layer prevents the quenching mechanism to occur simultaneously to the fluorescence decrease due to the consumption of the emissive form (neutral). In that case, the fluorescence decay is mainly due to the disappearance of the emissive form. The much lower fluorescence level reached in the reduced state compared to the Tz case could be related to a more efficient conversion but lower background fluorescence resulting from irradiation outside of the diffusion layer can not be ruled out since lower excitation energy is required to generate the Bodipy fluorescence.

A similar behavior is observed for the oxidation of **2**, showing that the fluorescence can be monitored also in the reverse way: a fast decrease of fluorescence intensity is associated with oxidation

of 2 with a final value gradually decreasing when the applied potential becomes more positive. The fluorescence recovery is much slower upon backward reduction especially when the oxidation has been performed at the highest potential values (see Supporting Information). So it seems that the different electrochemical behaviors observed for both dyes leads to various features in the fluorescence modulation, especially as far as the kinetics is concerned. Additional investigations are in progress to quantify the relation between electrochemical and fluorescence kinetics, as well as the role of dye concentration and incidence angle.

## CONCLUSION

We have demonstrated the efficiency and high sensitivity of TIRF microscopy coupled to electrochemistry in the monitoring of fluorescence properties for two organic dyes in solution. Reversible switch of the fluorescence intensity with high amplitude modulation can be obtained upon potential step signals in the time range of a few seconds. The amplitude of the modulation is directly related to the potential limit value and dependent on the reversible character of the electrochemical reaction. A synchronous modulation of the fluorescence lifetime with the intensity is recorded in the case of tetrazine, evidencing a quenching process, which is ascribed to electron transfer reactions between the excited neutral fluorophore and the electrogenerated anion radical. For Bodipy, a very fast fluorescence drop is observed for reduction and oxidation without lifetime modulation due to unstable electrogenerated species in the experimental conditions. All these promising results are likely to be extended to other systems like redox functionalized or multicomponent fluorophores, in the aim to develop multistate "electrofluorochromic" devices.

## ASSOCIATED CONTENT

**S Supporting Information.** Fluorescence decays of 1 and details on the numerical fits for calculation of lifetimes. Analysis of the chronocoulograms of 1, electrofluorescence curves of 1 for a lower concentration, and CV and electrofluorescence curves for oxidation of 2. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

## AUTHOR INFORMATION

### Corresponding Author

\*E-mail: [mioman@ppsm.ens-cachan.fr](mailto:mioman@ppsm.ens-cachan.fr) (F.M.); [pansu@ppsm.ens-cachan.fr](mailto:pansu@ppsm.ens-cachan.fr) (R.B.P).

### Present Addresses

<sup>§</sup>LECA, ESPCI, Paris.

## ACKNOWLEDGMENT

The authors are very grateful to A. Brosseau (PPSM) for the deposition of the platinum layers and the thickness control by AFM. Dr G. Clavier is also acknowledged for fruitful discussion.

## REFERENCES

- (1) Kim, Y.; Kim, E.; Clavier, G.; Audebert, P. *Chem. Commun.* **2006**, 3612–3614.
- (2) Benniston, A. C.; Copley, G.; Elliot, K. J.; Harrington, R. W.; Clegg, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2705.
- (3) Rao, M.; Pavan Kumar, K.; Ravikanth, M. *J. Organomet. Chem.* **2010**, 695, 863.
- (4) Zhang, R. L.; Wang, Z. L.; Wu, Y. S.; Fu, H. B.; Yao, J. N. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3065–3068.
- (5) Sun, L.; Tian, H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 9227–9231.
- (6) Canevet, D.; Sallé, M.; Zhang, G.; Zhang, D. Q.; Zhu, D. B. *Chem. Commun.* **2009**, 17, 2225.
- (7) Dias, M.; Hudhomme, P.; Levillain, E.; Perrin, L.; Sahin, Y.; Sauvage, F. X.; Wartelle, C. *Electrochem. Commun.* **2004**, 6, 325–330.
- (8) Miomandre, F.; Meallet-Renault, R.; Vachon, J. J.; Pansu, R. B.; Audebert, P. *Chem. Commun.* **2008**, 16, 1913.
- (9) Lei, C.; Hu, D.; Ackerman, E. J. *Chem. Commun.* **2008**, 5490–5492.
- (10) Tang, Y. J.; Chen, Y.; Yao, M. N.; Zou, Z. X.; Han, G. B.; Li, Y. Q. *J. Fluoresc.* **2008**, 18, 261–267.
- (11) Ruckstuhl, T.; Rankl, M.; Seeger, S. *Manipulation Anal. Biomol. Cells Tissues* **2003**, 4962, 126–134.
- (12) Trache, A.; Meininger, G. A. *Current Protocols in Microbiology*; John Wiley & Sons, 2008, Chapter 2, Unit 2A.2.1–2A.2.2.
- (13) Asanov, A. N.; Wilson, W. W.; Odham, P. B. *Anal. Chem.* **1998**, 70, 1156–1163.
- (14) Li, L.; Tian, X. Z.; Zou, G. Z.; Shi, Z. K.; Zhang, X. L.; Jin, W. R. *Anal. Chem.* **2008**, 80, 3999–4006.
- (15) Amatore, C.; Arbault, S.; Chen, Y.; Crozatier, C.; Lemaitre, F.; Verchier, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 4000–4003.
- (16) Loete, F.; Vuillemin, B.; Oltra, R.; Chaumont, D.; Bourillot, E. *Electrochem. Commun.* **2006**, 8, 1016–1020.
- (17) Salverda, T. M.; Patil, A. V.; Mizzon, G.; Kuznetsova, S.; Zauner, G.; Akkic, N.; Canters, G. W.; Davis, J. J.; Heering, H. A.; Aartsma, T. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 5776–5779.
- (18) Audebert, P.; Clavier, G. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 3299.
- (19) Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4891.
- (20) Audebert, P.; Miomandre, F.; Clavier, G.; Vernières, M. C.; Badré, S.; Méallet-Renault, R. *Chem.—Eur. J.* **2005**, 11, 5667–5673.
- (21) Golovkova, T. A.; Kozlov, D. V.; Neckers, D. C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5545.
- (22) Trieflinger, C.; Rurack, K.; Daub, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 2288.
- (23) For the timescales used in these chronocoulometric measurements natural convection leads to a steady-state current, that is, an additional charge varying linearly with time (see Supporting Information for details)
- (24) Bard, A. J.; Faulkner *Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications*, 2nd ed.; Wiley: New York, 2000.
- (25) The real fluorescence lifetime of 1 in the experimental conditions was estimated to 127 ns by fitting the decays (see Supporting Information). Lifetime values measured during the electrochemical switch are underestimated because integrating dark current. Nevertheless this does not influence the relative variations.
- (26) Valeur, B. *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*; Wiley: New York, 2001.
- (27) This is reasonable since the fluorescence is measured in a fixed volume close to the electrode surface, theoretically equal to the electrode area  $\times$  the penetration depth ( $A \times d$ ). Thus the electrogenerated species concentration in this volume should be proportional to the injected charge.

# **Partie expérimentale**



## 1. Synthèses.

### 1.1. Généralités : solvants, réactifs, purifications et instruments d'analyses pour la synthèse organique.

#### 1.1.1. Solvants et réactifs.

Tous les solvants ont été achetés chez SDS et utilisés tels quels sans traitement supplémentaire. Les solvants secs ont été obtenus soit par distillation (dans des conditions usuelles de séchage), soit par utilisation d'un appareil *M. Braun SPS-800*.

Les réactifs de départ d'origine commerciale ont été utilisés sans traitement supplémentaire.

#### 1.1.2. Purifications et analyses.

Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées sur plaque de silice de type F-254, gel de silice 60, 2,25 mm.

Les colonnes chromatographiques ont été réalisées à l'aide de silice de diamètre 60-230  $\mu\text{m}$  ou bien de diamètre 40-63  $\mu\text{m}$ . Les purifications sur colonne automatique ont été réalisées à l'aide du *combi flash retrieve*, de cartouches de silice pré-plaquées de marque *Flash column*.

Les températures de fusion ont été mesurées à l'aide d'un banc Köfler.

Les spectres infrarouges ont été enregistrés à l'aide d'un appareil Nicolet Avatar 330 FT IR.

Les mesures de spectrométrie de masse ont été réalisées aux services de spectrométrie de masse IMAGIF de Gif-sur-Yvette ou CRMPO de l'université de Rennes I.

L'ensemble des spectres de résonance magnétique (RMN) ont été enregistrés à l'aide d'un appareil de marque JEOL ECS 400 Mhz. Pour les spectres proton, les pics du TMS ont servi de référence (0 ppm). Pour les spectres du carbone, les pics résiduels dus aux solvants ont servi de référence ( $\text{CDCl}_3$ : pic central du triplet à 77.00 ppm.  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ : 205.87 ppm et 30.60 ppm).

***Dans le cas de composés aromatiques fluorés, les signaux des atomes de carbone associés ne sont visualisables du fait de multiples couplages avec les atomes de fluors adjacents. Ils***



*ne sont donc pas répertoriés dans les listes de signaux présentées. Pour palier à ce problème, nous proposons d'analyser les signaux des atomes de fluor.*

L'attribution partielle des signaux protons et carbones indicés est issue d'une interprétation des spectres « une dimension » proton et carbone. Lorsque le composé a été complètement caractérisé par des techniques de RMN « 2 dimensions  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  » (COSY, HMQC, HMBC), la description expérimentale s'en trouve spécifiée par la mention : *attribution par RMN 2D*.

## 1.2. Synthèse du synthon 1.

*Synthèse du 4,4-difluoro-2,6-diethyl-1,3,5,7-dimethyl-8-perfluorophenyl-4-bora-3a,4a-diazas-indacène : composé 1*

Dans un ballon tricol rodé, dissoudre successivement dans 100 ml de DCM, du kryptopyrrole (1,0 g ; 8,12 mmol ; 2 éq.) et du perfluorobenzaldéhyde (0,8 g ; 4,06 mmol ; 1 éq.). Ajouter une quantité catalytique (quelques gouttes) d'acide trifluoroacétique. Lorsque tout l'aldéhyde a réagi (suivi par CCM, DCM comme éluant) ajouter rapidement du chloranil (0,998 g ; 4,06 mmol ; 1 éq.).

Après 5 minutes environ d'agitation, ajouter de la DIPEA (3,67 g ; 28,4 mmol ; 7 éq.).

Après 15 minutes de réaction, rajouter du trifluoroborate d'éther diéthylique, goutte à goutte à l'aide d'une seringue (6,34 g ; 44,6 mmol ; 11 éq.).

Lorsque la réaction n'évolue plus, évaporer sous vide le brut réactionnel jusqu'à obtention d'un solide.

Chromatographier sur colonne de silice le brut réactionnel (gel de silice, élution avec un mélange de DCM et d'EP, 1,3/1 v/v). La fraction de  $R_f = 0,41$  de couleur orange est collectée. Les fragments sont regroupés et les solvants évaporés sous vide jusqu'à obtention d'un solide aux reflets dorés (0,930 g ; rdt de 94 %).

$T_{\text{fusion}} = 204\text{-}205\text{ }^\circ\text{C}$

Caractéristiques RMN :

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,02  $\text{H}_{\text{al,Ethyl}}$  (t, 6H,  $J = 7,56$  Hz) ; 1,51  $\text{H}_{\text{al,méthyl}}$  (s, 6H) ; 2,34  $\text{H}_{\text{al,Ethyl}}$  (q, 4H,  $J = 7,63$  Hz) ; 2,54  $\text{H}_{\text{al,méthyl}}$  (s, 6H).

$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 10,18 ( $\text{C}_{\text{al}}$ ) ; 11,35 ( $\text{C}_{\text{al}}$ ) ; 12,66 ( $\text{C}_{\text{al}}$ ) ; 14,46 ( $\text{C}_{\text{al}}$ ) ; 121,21 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ) ; 130,42 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ) ; 134,01 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ) ; 136,65 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ) ; 156,21 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ).

$^{11}\text{B}$  (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : -0,27 (t,  $^1J_{^{11}\text{B}-^{19}\text{F}} = 31,99$  Hz).

$^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : -160,02 (m, 2F), -151,30 (t, 1F,  $^3J_{^{19}\text{F}-^{19}\text{F}} = 20,95$  Hz) ;  
-145,59 (q, 2F,  $^1J_{^{19}\text{F}-^{11}\text{B}} = 32,75$  Hz) ; -139,40 (dd, 2F,  $^3J_{^{19}\text{F}-^{19}\text{F}} = 23,12$  Hz ;  
 $^3J_{^{19}\text{F}-^{19}\text{F}} = 7,22$  Hz).

IR :  $\nu_{\text{C-H, Aliphatique}} = 2871$   $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=C, Ar}} = 1545$   $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=N}} = 1497$   $\text{cm}^{-1}$

HRMS (ESI) :  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{BN}_2\text{F}_7$  [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] :  $m/z_{\text{théorique}} = 493.1662$  ;  $m/z_{\text{exp}} = 493.1679$ .

### 1.3. Procédure générale pour les synthèses de type Knœvenagel : composés **2a**, **3a**, **3b**, **3c**, **3d**, **3e**, **3f**, **20** et **40**.

Toutes les réactions ont été effectuées dans un ballon tricol rodé de 25 mL et ont nécessité l'emploi d'un appareil Dean-Stark, afin de déplacer l'équilibre de réaction en retirant l'eau générée par la réaction. Le volume réactionnel employé était de 10 mL à 15 mL sauf mention différente.

Après disparition de l'aldéhyde (observée par CCM), les bruts réactionnels ont été évaporés sous vide puis purifiés par colonne chromatographique sur silice.

*Synthèse du 3-[(4'-hydroxy)phényléthényl]-2,6-diéthyl-4,4-difluoro-1,5,7-triméthyl-8-(pentafluorophényl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène : composé **2a***

Dans du toluène, un mélange de Bodipy **1** (100 mg, 0,21 mmol, 1 éq.), de *para*-hydroxybenzaldéhyde (50 mg, 0,43 mmol, 2 éq.) et de pipéridine (0,034 mg, 0,43 mmol, 2 éq.) est chauffé à reflux pendant 48 h. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi jusqu'à température ambiante et évaporé sous vide. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique (AcOEt/EP, 1/9, v/v).

La fraction bleue (correspondante au composé **2a**) est d'abord récoltée puis évaporée sous vide (35 mg, rdt 31 %).

$T_{\text{fusion}} > 260$  °C

Rf = 0,5 (AcOEt / EP, 3/7, % volumique)

Caractéristiques RMN :

-  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,03 (t, 3H,  $J = 7,64$  Hz) ; 1,18 (t, 3H,  $J = 7,64$  Hz) ; 1,53 (s, 3H) ; 1,55 (s, 3H) ; 2,35 (q, 2H,  $J = 7,64$  Hz) ; 2,58 (s, 3H) ; 2,62 (q, 2H,  $J = 7,64$  Hz) ;

6,85 (d, 2H,  $J = 8,70$  Hz) ; 7,22 (d, 1H,  $J = 16,94$  Hz) ; 7,48 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz) ; 7,57 (d, 1H,  $J = 16,94$  Hz).

$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 10,63 ; 10,94 ; 14,08 ; 14,14 ; 14,54 ; 17,14 ; 18,35 ; 23,99 ; 115,78 ; 117,39 ; 117,66 ; 129,06 ; 130,00 ; 131,37 ; 134,05 ; 134,49 ; 136,47 ; 136,95 ; 151,59 ; 156,60 ; 156,82.

$^{11}\text{B}$  (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : -0,019 (t,  $^1J_{^{11}\text{B}-^{19}\text{F}} = 33,22$  Hz).

$^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : -159,72 (m) ; -150,19 (m) ; -142,34 (m) ; -138,86 (q,  $^1J_{^{19}\text{F}-^{11}\text{B}} = 32,29$  Hz).

IR :  $\nu_{\text{O-H}} = 3496 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C-H}}$ , Aliphatique et Aromatique = 2845 à 2930  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=C}}$ , Ar = 1599  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=N}} = 1498 \text{ cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) :  $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{BN}_2\text{OF}_7$   $[\text{M}]^+$  :  $m/z_{\text{théorique}} = 574,2026$  ;  $m/z_{\text{exp}} = 574,2030$ .

*Synthèse du 3,5-[(4'-hydroxy)phényléthényle]-2,6-diéthyl-4,4-difluoro-1,7-diméthyl-8-(pentafluorophényl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène : composé 3a*

La fraction verte est ensuite récoltée, puis évaporée sous vide donnant ainsi le composé **3a** (50 mg, rdt 37 %).

$T_{\text{fusion}} > 260^\circ\text{C}$

Rf = 0,1 (AcOEt / EP, 3/7, % volumique)

Caractéristiques RMN :

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  (ppm) : 1,16 (t, 6H,  $J = 7,5$  Hz) ; 1,64 (s, 6H) ; 2,69 (q, 4H,  $J = 7,5$  Hz) ; 6,95 (d, 4H,  $J = 8,7$  Hz) ; 7,38 (d, 2H,  $J = 16,94$  Hz) ; 7,52 (d, 4H,  $J = 8,7$  Hz) ; 7,63 (d, 2H,  $J = 16,94$  Hz)

$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  (ppm) : 10,11 ; 13,51 ; 18,04 ; 116,07 ; 116,65 ; 128,92 ; 129,17 ; 131,17 ; 132,46 ; 134,77 ; 137,03 ; 137,33 ; 137,44 ; 151,96 ; 159,12

$^{11}\text{B}$  (128 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  (ppm) : 0,27 (t,  $^1J_{^{11}\text{B}-^{19}\text{F}} = 34,46$  Hz)

$^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  (ppm) : -161,52 (m) ; -152,68 (s) ; -141,90 (m) ; -138,30 (q,  $^1J_{^{19}\text{F}-^{11}\text{B}} = 32,29$  Hz)

IR:  $\nu_{\text{O-H}} = 3515 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C-H}}$ , Aliphatique et Aromatique = 2832 à 2925  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=C}}$ , Ar = 1595  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=N}} = 1500 \text{ cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) :  $\text{C}_{37}\text{H}_{30}\text{BN}_2\text{O}_2\text{F}_7$   $[\text{M}]^+$  :  $m/z_{\text{théorique}} = 678,2289$  ;  $m/z_{\text{exp}} = 678,2271$ .

*Synthèse du 3,5-[4'-(N,N'-diméthylamino)phényléthényl]-2,6-diéthyl-4,4-difluoro-1,7-triméthyl-8-(pentafluorophényl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène : composé 3b*

Dans du toluène, un mélange de Bodipy **1** (200 mg, 0,43 mmol, 1 éq.), de N,N-diméthyl-4-aminobenzaldéhyde (128 mg, 0,85 mmol, 2 éq.) et de pipéridine (109 mg, 1,28 mmol, 3 éq.) est porté à reflux pendant 48h. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi jusqu'à température ambiante puis évaporé sous vide. Le brut réactionnel est purifié par colonne chromatographique (DCM/EP, 5/5, v/v). La fraction verte, non fluorescente est récoltée et évaporée jusqu'à obtention d'un composé solide marron (118 mg, rdt 38%).

$T_{\text{fusion}} > 260^{\circ}\text{C}$

Rf = 0,2 (DCM/EP, 1/1, v/v)

Caractéristiques RMN :

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,20 (t, 6H,  $J = 7,56$  Hz) ; 1,53 (s, 6H) ; 2,65 (q, 4H,  $J = 7,48$  Hz) ; 6,74 (d, 4H,  $J = 8,7$  Hz) ; 7,26 (d, 2H,  $J = 16,94$  Hz) ; 7,55 (d, 4H,  $J = 8,7$  Hz) ; 7,63 (d, 2H,  $J = 16,94$  Hz).

$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 10,58 ; 14,04 ; 18,58 ; 40,34 ; 112,17 ; 115,61 ; 125,76 ; 126,14 ; 129,09 ; 134,33 ; 135,65 ; 137,25 ; 150,97 ; 151,77.

$^{11}\text{B}$  (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,34 (t,  $^1J_{^{11}\text{B}-^{19}\text{F}} = 34,46$  Hz).

$^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : -160,19 (m) ; -151,61 (m) ; -139,29 (q,  $^1J_{^{19}\text{F}-^{11}\text{B}} = 32,29$  Hz) ; -138,64 (d,  $^3J_{^{19}\text{F}-^{19}\text{F}} = 34,46$  Hz)

IR :  $\nu_{\text{C=C, Ar}} = 1588$   $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C-H, Aliphatique et Aromatique}} = 2869 - 2958$   $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=N}} = 1496$   $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) :  $\text{C}_{41}\text{H}_{40}\text{BN}_4\text{F}_7$   $[\text{M}]^+$  :  $m/z_{\text{théorique}} = 732,3234$  ;  $m/z_{\text{exp}} = 732,3265$ .

*Synthèse du 3,5-[4'-(N,N'-diméthylamino)phényléthényl]-2,6-diéthyl-4,4-difluoro-1,7-triméthyl-8-[2,3,5,6-tétrafluoro-4-pipéridinophényl]-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène :*

La deuxième fraction verte est ensuite collectée. Les solvants sont évaporés et donnent une poudre marron cuivrée (m= 22 mg, rdt de 7 %).

$T_{\text{fusion}} > 260^{\circ}\text{C}$

Rf = 0,1 (DCM/EP, 1/1, v/v).

Caractéristiques RMN :

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1,18 (t, 6H,  $J = 7,56$  Hz) ; 1,57 (s, 6H) ; 1,69 (m, 6 H) ; 2,64 (q, 4H,  $J = 7,48$  Hz) ; 3,03 (s, 12 H) ; 3,30 (m, 4H) ; 6,73 (d, 4H,  $J = 8,24$  Hz) ; 7,23 (m) ; 7,55 (d, 4H,  $J = 8,7$  Hz) ; 7,63 (d, 2H,  $J = 17,40$  Hz).

$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 10,54 ; 14,06 ; 18,57 ; 22,70 ; 23,99 ; 26,46 ; 19,71 ; 40,35 ; 52,46 ; 112,18 ; 115,82 ; 125,85 ; 128,94 ; 133,84 ; 136,26 ; 136,71 ; 150,82 ; 151,40.

HRMS (ESI) :  $\text{C}_{41}\text{H}_{40}\text{BN}_4\text{F}_6$   $[\text{M}]^+$  :  $m/z_{\text{théorique}} = 792,4063$  ;  $m/z_{\text{exp}} = 792,4041$ .

*Synthèse du 3,5-[(2',4',6'-triméthyl)phényléthényl]-2,6-diéthyl-4,4-difluoro-1,7-diméthyl-8-(pentafluorophényl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène : composé 3c*

Un mélange de Bodipy **1** (227 mg, 0,48 mmol, 1 éq.), de mésitylaldéhyde (214 mg, 1,45 mmol, 3 éq.) et de pipéridine (164 mg, 1,93 mmol, 4 éq.) est chauffé à reflux du toluène pendant 48 h. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi jusqu'à température ambiante et le solvant évaporé sous vide. Le brut est alors purifié par colonne chromatographique (DCM/EP, 25/75, v/v). La première fraction est collectée, puis évaporée sous vide jusqu'à obtention d'un solide rouge cuivre (71 mg, rdt 21 %).

$T_{\text{fusion}} > 260$  °C.

Rf = 0,8 (DCM/EP, 1/1, v/v).

Caractéristiques RMN :

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,20 (t, 6H,  $J = 7,56$  Hz) ; 1,58 (s, 6H) ; 2,30 (s, 6H) ; 2,46 (s, 12H) ; 2,66 (q, 4H,  $J = 7,56$  Hz) ; 6,94 (singulet élargi, 4H) ; 7,33 (d, 2H,  $J = 16,94$  Hz) ; 7,41 (d, 2H,  $J = 16,94$  Hz).

$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 10,68 ( $\text{C}_{\text{al}}$ ) ; 14,14 ( $\text{C}_{\text{al}}$ ) ; 18,53 ( $\text{C}_{\text{al}}$ ) ; 21,07 ( $\text{C}_{\text{al}}$ ) ; 21,40 ( $\text{C}_{\text{al}}$ ) ; 119,20 ; 124,60 ; 132,39 ; 132,50 ; 133,52 ; 134,42 ; 135,98 ; 136,85 ; 136,98 ; 137,55 ; 152,23.

$^{11}\text{B}$  (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,12 (t,  $^1J_{^{11}\text{B}-^{19}\text{F}} = 33,22$  Hz).

$^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : -159,64 (m) ; -150,75 (m) ; -139,12 (m) ; -138,73 (q,  $^1J_{^{19}\text{F}-^{11}\text{B}} = 32,29$  Hz).

IR:  $\nu_{\text{C-H}}$ , Aliphatique et Aromatique = 2853 - 2930  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=C}}$ , Ar = 1606  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1496  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) :  $\text{C}_{43}\text{H}_{42}\text{BN}_2\text{F}_7$   $[\text{M}]^+$  :  $m/z_{\text{théorique}} = 730,3329$  ;  $m/z_{\text{exp}} = 730,3321$ .

*Synthèse du 3,5-phényléthényl-2,6-diéthyl-4,4-difluoro-1,7-diméthyl-8-(pentafluorophényl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène : composé 3d*

Un mélange de Bodipy **1** (200 mg, 0,43 mmol, 1 éq.), de benzaldéhyde (125 mg, 1,28 mmol, 3éq.) et de pipéridine (72 mg, 0,85 mmol, 3éq.) dans du toluène est porté à reflux pendant 24 h. Le brut réactionnel est alors refroidi jusqu'à température ambiante, puis le solvant évaporé sous vide. Le brut réactionnel est ensuite purifié par colonne chromatographie (DCM/Cy, 1/9, v/v). **3d** est obtenu sous la forme d'une poudre noire (36 mg, rdt de 13 %).

$T_{\text{fusion}} > 260$  °C.

Rf = 0,7 (DCM/EP, 1/1, v/v)

Caractéristiques RMN :

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,21 (t, 6H,  $J = 7,46$  Hz) ; 1,57 (s, 6H) ; 2,66 (q, 4H,  $J = 7,48$  Hz) ; 7,29–7,44 (m, 8H) ; 7,64 (d, 4H,  $J = 7,79$  Hz) ; 7,78 (d, 2H,  $J = 16,49$ Hz).

$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 10,73 ( $\text{C}_{\text{al}}$ ) ; 14,06 ( $\text{C}_{\text{al}}$ ) ; 18,42 ( $\text{C}_{\text{al}}$ ) ; 119,01 ; 119,73 ; 127,58 ; 128,84 ; 129,06 ; 132,82 ; 134,97 ; 137,09 ; 137,34 ; 145,57 ; 152,08.

$^{11}\text{B}$  (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,17 (t,  $^1J_{^{11}\text{B}-^{19}\text{F}} = 33,23$  Hz).

$^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : -159,55 (m), -150,62 (m), -138,82 (m), -138,73 (m), -138,65 (q,  $^1J_{^{19}\text{F}-^{11}\text{B}} = 32,29$  Hz).

IR :  $\nu_{\text{C-H}}$ , Aliphatique et Aromatique = 2927 - 2964  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=C}}$ , Ar = 1614  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1496  $\text{cm}^{-1}$

HRMS (ESI) :  $\text{C}_{37}\text{H}_{30}\text{BN}_2\text{F}_7$   $[\text{M}]^+$  :  $m/z_{\text{théorique}} = 646,2390$  ;  $m/z_{\text{exp}} = 646,2357$ .

*Synthèse du 3,5-[(2'-hydroxy-3',5'-dinitro)phényléthényl]-2,6-diéthyl-4,4-difluoro-1,7-triméthyl-8-(pentafluorophényl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène : composé 3e*

Un mélange de Bodipy **1** (100 mg, 0,21 mmol, 1 éq.), de 3,5-dinitro-2-hydroxybenzaldéhyde (100 mg, 0,47 mmol, 2,2 éq.) et de pipéridine (69 mg, 0,85 mmol, 4 éq.) dissous dans du toluène est porté à reflux pendant 48 h. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi jusqu'à température ambiante, puis évaporé sous vide. Le brut réactionnel est ensuite purifié sur colonne chromatographie (AcOEt/Cy, 8/2, v/v). La fraction verte est isolée, puis évaporée sous vide jusqu'à obtention d'un solide vert foncé (63 mg, rdt 36 %).

$T_{\text{fusion}} > 260$  °C.

Rf = 0,30 (AcOEt / EP, 4/1, v/v).

Caractéristiques RMN :

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  (ppm) : 1,12 (t, 6H,  $J = 7,33$  Hz) ; 1,57 (s, 6H) ; 2,33 (q, 4H,  $J = 7,33$  Hz) ; 7,71 (d, 2H,  $J = 16,49$  Hz) ; 7,86 (d, 2H,  $J = 2,75$  Hz) ; 8,11 (d, 2H,  $J = 15,11$  Hz) ; 8,44 (d, 2H,  $J = 2,98$  Hz).

$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  (ppm) : 9,97 ; 13,72 ; 17,86 ; 119,78 ; 123,97 ; 128,26 ; 130,31 ; 132,43 ; 133,02 ; 133,42 ; 135,71 ; 136,07 ; 136,52 ; 137,44 ; 152,09 ; 171,21

$^{11}\text{B}$  (128 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  (ppm) : 0,07 (t,  $^1J_{^{11}\text{B}-^{19}\text{F}} = 33,22$  Hz)

$^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  (ppm) : -137,92 (q,  $^1J_{^{19}\text{F}-^{11}\text{B}} = 32,29$  Hz) ; -142,04 (m) ; -149,63 (m) ; -158,78 (s)

IR:  $\nu_{\text{O-H}} = 3513 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C-H, Aliphatique et Aromatique}} = 2853 - 2925 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=C, Ar}} = 1589 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=N}} = 1479 \text{ cm}^{-1}$ .

*Synthèse du 3,5-[(2',3',4',5',6'-pentafluoro)phényléthényl]-2,6-diéthyl-4,4-difluoro-1,7-triméthyl-8-(pentafluorophényl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène : composé 3f*

Dans un ballon monocol rodé, on verse 5 mL de toluène sec. On y dissout du Bodipy 1 (50 mg, 0,1 mmol, 1 éq.) puis du pentafluorobenzaldéhyde (26  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol, 2 éq.) et enfin du DABCO (24 mg, 0,2 mmol, 2 éq.). Le ballon est surmonté d'un appareil de Dean-Stark et on porte le mélange à reflux pendant 24 h.

On concentre ensuite le milieu réactionnel sous pression réduite puis on purifie le mélange par colonne chromatographique (alumine, DCM/EP, 1/1, v/v). Seule la fraction verte a pu être collectée. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite. On obtient ainsi le composé souhaité ; m = 20 mg, rdt de 23 %.

Rf = 0,8 (DCM / EP, 1/1, v/v).

Caractéristiques RMN :

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,22  $\text{H}_{\text{éthyl}}$  (t, 3H,  $J = 7,33$  Hz) ; 1,59  $\text{H}_{\text{méthyl}}$  (s, 6H) ; 2,63  $\text{H}_{\text{éthyl}}$  (q, 4H, 7,56 Hz) ; 7,26  $\text{H}_{\text{vinylique}}$  (d, 2H,  $J = 16,94$  Hz) ; 7,98  $\text{H}_{\text{vinylique}}$  (d, 2H,  $J = 16,94$  Hz).

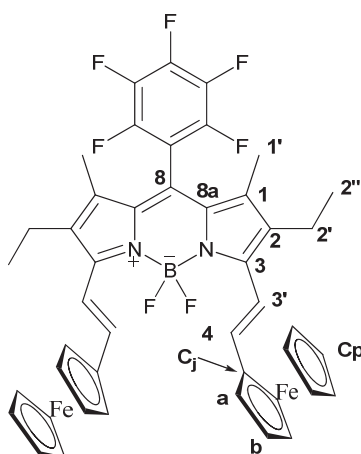
$^{11}\text{B}$  (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : -0,01 (t,  $^1J_{^{11}\text{B}-^{19}\text{F}} = 33,23$  Hz)

$^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : -162,13 (s, 4F) ; -158,93 (s, 2F) ; -153,64 (s, 2F) ; -149,68 (s, 1F) ; -141,00 (s, 4F) ; -139,16 (q,  $^1J_{^{19}\text{F}-^{11}\text{B}} = 32,29$  Hz) ; -138,56 (s, 2F).

Synthèse du 3,5-(ferrocénylethényl)-2,6-diéthyl-4,4-difluoro-8-(pentafluorophényl)-1,7-diméthyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène : **composé 20**.

Un mélange de Bodipy **1** (200 mg, 0,43 mmol, 1 éq.), de ferrocène carboxaldéhyde (182 mg, 0,86 mmol, 2éq.) et de pipéridine (164 mg, 0,86 mmol, 2 éq.) dans du toluène sec est porté à reflux pendant 48 h (consommation totale de l'aldéhyde). Le brut réactionnel est alors refroidi jusqu'à température ambiante, puis le solvant évaporé sous vide. Le brut réactionnel est ensuite purifié par colonne chromatographie (gel de silice, DCM/EP, 1/3, v/v) une première fois. Afin de purifier les fractions bleues non fluorescentes récupérées après cette première colonne, une deuxième purification par colonne chromatographique sur gel de silice est réalisée (AcOEt/Cy, 1/9, v/v ou encore DCM/EP, 1/1 à 2,5/1, v/v). Après évaporation on obtient un solide noir, m = 187 mg, rdt de 51 %).

La première fraction bleue nuit est collectée, puis analysée en RMN 2D.



$T_{\text{fusion}} = 114\text{ }^{\circ}\text{C}$

Rf = 0,65 (DCM / EP, 1/1, v/v).

Caractéristiques RMN : (attribution par RMN 2D)

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,68 (t, 6H,  $J = 7,79$  Hz, 2''); 1,51 (s, 6H, 1'); 2,60 (q, 4H,  $J = 7,79$  Hz, 2'); 4,22 (s, 10H, Cp); 4,44 (t, 4H,  $J = 1,83$  Hz, a); 4,64 (t, 4H,  $J = 1,83$  Hz, b); 7,19 (d, 2H,  $^3J_{\text{trans}} = 16,49$  Hz, 3'); 7,33 (d, 2H,  $^3J_{\text{trans}} = 16,49$  Hz, 4).

$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 10,69 ( $\text{C}_{1'}$ ); 14,26 ( $\text{C}_{2''}$ ); 18,34 ( $\text{C}_{2'}$ ); 68,12 ( $\text{C}_a$ ); 69,83 ( $\text{C}_p$ ); 70,58 ( $\text{C}_b$ ); 83,03 ( $\text{C}_j$ ); 116,68 ( $\text{C}_8$  ou  $\text{C}_2$ ); 117,25 ( $\text{C}_4$ ); 132,50 ( $\text{C}_2$  ou  $\text{C}_8$ ); 134,56 ( $\text{C}_1$ ); 135,87 ( $\text{C}_{8a}$ ); 137,68 ( $\text{C}_{3'}$ ); 151,24 ( $\text{C}_3$ ).



$^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : -183,73 (m, 4F) ; -151,22 (signal large, 1F) ; -159,98 (signal large, 2F).

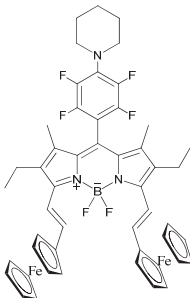
$^{11}\text{B}$  (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : -0,25 (t,  $^1J_{11\text{B}-^{19}\text{F}} = 33,23$  Hz).

HRMS (ESI) : formule brute supposée  $\text{C}_{45}\text{H}_{38}\text{BF}_7\text{N}_2\text{Fe}_2$   $[\text{M}]^+$  :  $m/z_{\text{th}} = 862,1710$  ;  $m/z_{\text{exp}} = 862,1712$ .

IR :  $\nu_{\text{C}=\text{C}, \text{Ar}} = 1609 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C}=\text{N}} = 1497 \text{ cm}^{-1}$ .

*Synthèse du 3,5-(ferrocénylethényl)-2,6-diéthyl-4,4-difluoro-8-[2,3,5,6-tétrafluoro-4-pipéridinophényl]-1,7-diméthyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène.*

La seconde fraction bleue est collectée. Après évaporation des solvants, on obtient une poudre brune correspondant au produit de sur-réaction.



Rf = 0,60 (DCM / EP, 1/1, v/v).

Caractéristiques RMN :

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 1,18 (t, 6H,  $J = 7,79$  Hz) ; 1,57 (s, 6H) ; 1,72 (m, 6H) ; 2,60 (q, 4H,  $J = 7,79$  Hz) ; 3,30 (m, 4H) ; 4,23 (s, 10H) ; 4,44 (t, 4H,  $J = 1,83\text{Hz}$ ) ; 4,65 (t, 4H,  $J = 1,83$  Hz) ; 7,17 (d, 2H,  $^3J_{\text{trans}} = 16,49$  Hz) ; 7,33 (d, 2H,  $^3J_{\text{trans}} = 16,03$  Hz)

HRMS (ESI) :  $\text{C}_{50}\text{H}_{48}\text{BN}_3\text{F}_6^{56}\text{Fe}_2$   $[\text{M}]^+$  :  $m/z_{\text{th}} = 927,2544$  ;  $m/z_{\text{exp}} = 927,2561$ .

*Synthèse du 3,5-[(2',3',4',5',6'-pentafluoro)phénylethényl]-2,6-diéthyl-4,4-difluoro-1,7-triméthyl-8-(pentafluorophényl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène : composé 41*

Dans un ballon mono colrodé, on verse 10 mL de toluène sec. On y dissout le Bodipy **1** (200 mg, 0,43 mmol, 1 éq.) puis l'aldéhyde (139 mg, 0,85 mmol, 2 éq.) et enfin la pipéridine (72 mg, 0,85 mmol, 2 éq.). Le ballon est ensuite surmonté d'un appareil de Dean-Stark et on porte le mélange à reflux pendant 24 h.

On concentre à sec ensuite le milieu réactionnel sous pression réduite puis on purifie le mélange par colonne chromatographique (silice, CHCl<sub>3</sub> puis CHCl<sub>3</sub>/AcOEt, 1/1, v/v). Seule la fraction verte est collectée. Les solvants sont ensuite évaporés sous pression réduite. On obtient ainsi le composé souhaité (m = 97 mg, rdt de 30 %).

Rf ≤ 0,1 (DCM).

Caractéristiques RMN :

<sup>1</sup>H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ (ppm) : 1,19 H<sub>éthyl</sub> (t, 3H, J = 7,56 Hz) ; 1,68 H<sub>méthyl</sub> (s, 6H) ; 2,72 H<sub>éthyl</sub> (q, 4H, 7,79 Hz) ; 7,44 H<sub>vinyle</sub> (d, 2H, J = 16,49 Hz) ; 7,63 H<sub>Ar</sub> (d, 4H, J = 8,70 Hz) ; 7,72-7,8 H<sub>vinyle</sub> + H<sub>Ar</sub> (m, 6H).

<sup>11</sup>B (128 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ (ppm) : 0,27 (t, <sup>1</sup>J<sub>11B-19F</sub> = 34,46 Hz)

<sup>19</sup>F (376 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ (ppm) : -161,45 (s, 2F) ; -152,57 (s, 1F) ; -141,86 (s, 2F) ; -138,01 (q, <sup>1</sup>J<sub>19F-11B</sub> = 32,29 Hz).

## 1.4. Procédures de synthèses des dérivés spécifiques au chapitre II : composés 4 à 9.

### *Synthèse du N-Boc-N-méthylaminoéthanol.*

Dans un ballon tricol rodé, on verse 50 mL de DCM sec. On y dissout de l' aminoéthanol (1 mL, 17 mmol, 1 éq.) puis de la triéthylamine (3,6 mL, 26 mmol, 1,5 éq.). Le système est surmonté d'un réfrigérant et d'une ampoule de coulée isoabre latérale ; le tout est placé sous flux d'argon dans un premier temps puis maintenu sous argon tout au long de la manipulation.

On agite environ 10 minutes le milieu de façon à bien dissoudre les réactifs dans le solvant. Placer le mélange réactionnel à 0 °C, puis additionner à l'aide de l'ampoule de coulée une solution de DCM (10 mL) d'anhydride Boc<sub>2</sub>O (3,6 mL, 17 mmol, 1 éq.).

Le bain est ensuite retiré après l'addition, puis on porte à reflux le mélange pendant 6 h à 18 h. Le milieu est ensuite concentré sous vide, et l'huile obtenue est purifiée par colonne chromatographique (silice, AcOEt/EP, 1/1 à AcOEt pur, v/v). Plusieurs essais ont été réalisés, donnant des rdt de 26 % pour le premier (6 h de reflux) puis de 100 % pour le second (18 h de reflux).

Caractéristiques RMN :

<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1,44 H<sub>t-Butyl</sub> (s, 9 H) ; 3,27 (singulet large, 2H) ; 3,67 H<sub>OH</sub> (singulet large) ; 5,33 H<sub>NH</sub> (singulet large, 1 H).

<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 28,19 (C<sub>méthyl</sub>) ; 42,86 (C<sub>méthylénique, NH</sub>) ; 61,79 (C<sub>méthylénique, OH</sub>) ; 79,27 (C<sub>q, t-Butyl</sub>) ; 156,62 (C<sub>q, carbamate</sub>).

### *Synthèse du tert-butyl 2-(4-formylphenoxy)ethylcarbamate.*

Dans un ballon monocol, préalablement séché à l'étuve et muni d'une olive, on verse 10 mL de THF anhydre. On y dissout le 4-hydroxybenzaldéhyde (0,758 g, 6,2 mmol, 1 éq.) puis l'alcool (1,000 g, 6,2 mmol, 1 éq.) et de la triphénylphosphine (1,790 g, 6,8 mmol, 1,1 éq.). On ajoute à cette solution, au goutte à goutte le DIAD (1,2 mL, 6,2 mmol, 1 éq.), puis on laisse la réaction sous agitation et sous argon pendant 3 h. Le brut est par la suite porté à sec sous pression réduite, puis purifié par chromatographie sur colonne (silice, DCM puis AcOEt/EP, 1/4, v/v). La fraction collectée n'étant pas propre, celle-ci est

redissoute dans du DCM puis lavée avec une solution basique (NaOH, 0,1 M). La phase aqueuse (devenue brune) et la phase organique (devenue limpide) sont décantées, et la phase organique collectée, séchée sur MgSO<sub>4</sub> anhydre puis filtrée. Les solvants sont évaporés sous pression réduite pour donner une poudre blanche pure correspondant au composé attendu (0,844 g, rdt de 51 %).

Rf = 0,4 (AcOEt/EP, 1/4, v/v).

Caractéristiques RMN :

<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1,39 H<sub>t-Butyl</sub> (s, 9 H) ; 3,50 (singulet large, 2H) ; 4,05 (singulet large, 2H) ; 6,74 H<sub>NH</sub> (singulet large, 1 H) ; 6,95 (d, J = 7,8 Hz, 2H) ; 7,78 (d, J = 9,6 Hz, 2H) ; 9,82 H<sub>aldéhyde</sub>(s, 1H).

<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 28,40 (C<sub>méthyl</sub>) ; 39,92 (C<sub>méthylénique, NH</sub>) ; 69,91 (C<sub>méthylénique, OH</sub>) ; 79,74 (C<sub>q, t-Butyl</sub>) ; 114,78 (CH<sub>Ar</sub>) ; 130,17 (C<sub>q,aldéhyde</sub>) ; 132,05 (CH<sub>Ar</sub>) ; 155,96 (C<sub>q, carbamate</sub>) ; 163,65 (C<sub>q,éther</sub>) ; 190,89 (C<sub>aldéhyde</sub>).

#### *Synthèse du Bodipy tert-butyl 2-(4-formylphenoxy)ethylcarbamate : composé 4.*

Dans un ballon tricol, on dissous dans 20 mL de DCM sec, le kryptopyrrole (0,488 mL, 3,6 mmol, 2 équ) puis l'aldéhyde (480 mg, 1,8 mmol, 1 équ.). On ajoute une quantité catalytique d'acide trifluoroacétique. Le suivi CCM indiquant que les réactifs ont été consommés (1 h environ), on ajoute rapidement le chloranil (445 mg, 1,8 mmol, 1 équ.) en une seule fois. On laisse l'oxydation se faire pendant quelques minutes puis on ajoute la base (0,95 mL, 5,4 mmol, 3 équ.). On laisse la réaction sous agitation pendant 15 minutes et on ajoute lentement, au goutte à goutte, l'agent de chélation (0,223 mL, 1,8 mmol, 1 équ.) à 0°C. On laisse la réaction pendant 1 h, et lorsque le suivi CCM ne montre aucune évolution on évapore les solvants sous pression réduite. Le brut est alors purifié par colonne chromatographique (silice, DCM/EP, 1,5/1, v/v) puis la fraction fluorescente jaune est collectée. Elle est purifiée une deuxième fois par plaque préparative de silice (DCM) pour donner 11 mg d'un solide rouge une fois les solvants évaporés (rdt de 1 %).

Rf = 0,6 (DCM).

Caractéristiques RMN :

<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0,98 (t, J = 7,56 Hz, 6H) ; 1,32 (s, 6H) ; 1,47 (s, 9H) ; 2,28 (q, J = 7,48 Hz, 4H) ; 2,52 (s, 6H) ; 3,59 (singulet large, 2H) ; 4,08 (singulet large, 2H) ; 6,98 (d, J = 8,24 Hz, 2H) ; 7,16 (d, J = 8,24 Hz, 2H).

## **Procédure générale de déprotection et de greffage sur les billes pré-activées.**

### *-Déprotection.*

Les fluorophores Bodipy (4) et AzaBodipy utilisés pour le greffage sur les billes (cf chapitre II) ont été dissous dans DCM (cf procédures individuelles). On ajoute, à température ambiante, de l'acide trifluoroacétique (10 % en volume) au goutte à goutte.

Un suivi CCM (silice DCM) a été effectué de manière à observer la disparition des fluorophores protégés. On note l'apparition d'une nouvelle tache à  $R_f = 0$  dans les deux cas. Lorsque le réactif est complètement consommé, le milieu organique est lavé par une solution aqueuse de  $\text{NaHCO}_3$  pour être ensuite séchée sur sulfate de magnésium anhydre et filtré sur coton.

Le filtrat est concentré sous pression réduite pour donner un solide qui sera directement utilisé par la suite.

### *-Greffage.*

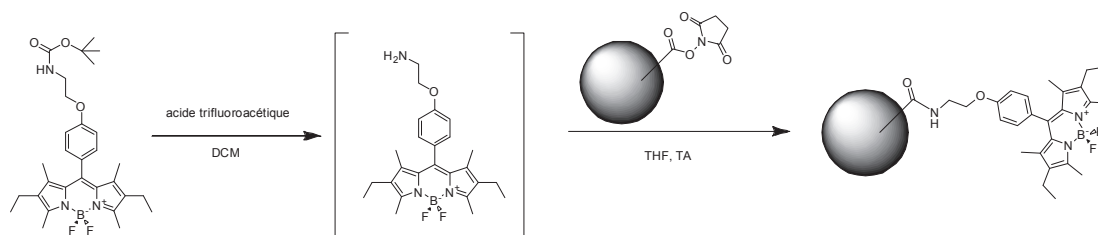
La quantité totale de fluorophore est choisie de façon à ce qu'elle place les molécules à greffer en excès (1,1 éq.) par rapport aux billes pré-activées (1 éq.). Le mélange de fluorophore est ainsi dissous dans du THF fraîchement distillé ; les billes sont ensuite ajoutées et le tout est réalisé sous atmosphère d'argon.

Le milieu est ensuite soniqué 5 minutes environ jusqu'à obtenir une fine poudre dispersée dans le solvant. Enfin, le mélange est agité pendant 18 h à 72 h (en fonction de la manipulation).

A la fin de la réaction, on ajoute 5 mL d'eau distillée. Le milieu perd de sa fluorescence et un précipité se forme. On évapore sous vide le THF ; puis la solution aqueuse est filtrée sur cartouche 2 fois, de façon à s'assurer de ne plus avoir dans le milieu de fluorophore libre.

Le filtrat est directement injecté dans des fioles jaugées de 10 mL, que l'on complètera au trait par ajout d'eau distillée.

*Formation des billes greffées Bodipy : composé 4<sub>100</sub>.*



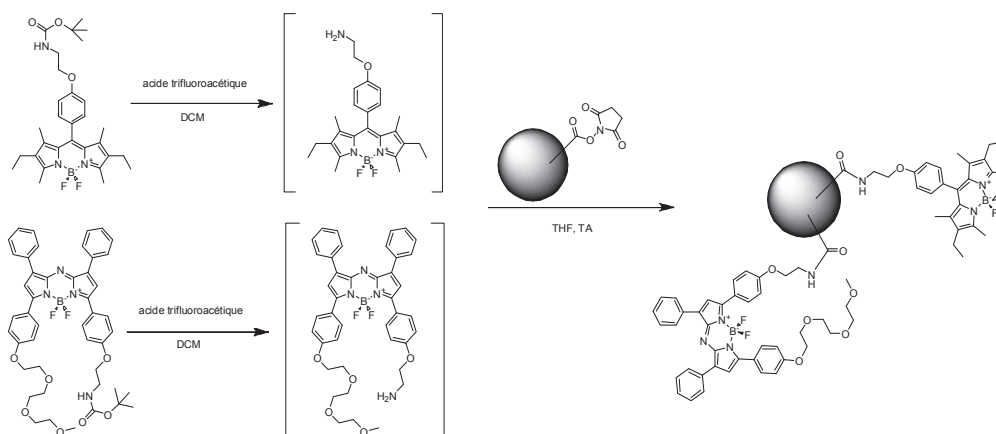
*-Déprotection.*

Dans un ballon monocol rodé, on verse 3,6 mL de DCM, dans le quel on dissous 2,4 mg de Bodipy. On ajoute au goutte à goutte l'acide trifluoroacétique (10 % en volume, soit 0,4 mL).

*-Greffage.*

La quantité de billes utilisée est de 20 mg ; le volume de solvant de 3 mL. Le milieu est agité pendant 72 h à TA. On applique la suite de la procédure générale de greffage. L'ajout d'eau provoque l'apparition d'un précipité cuivre, correspondant au Bodipy en excès insoluble. On procède à l'évaporation du THF, lorsque le milieu devient rose et perd sa fluorescence, on arrête l'évaporation.

### Formation des billes 1/1 Bodipy / Azabodipy : composé 450.



#### -Déprotection.

Dans un premier ballon mono col rodé, on verse 1,8 mL de DCM, dans le quel on dissous 1,2 mg de Bodipy. On ajoute au goutte à goutte l'acide trifluoroacétique (10 % en volume, soit 0,2 mL).

Parallèlement, dans un second ballon mono col rodé, on verse 1,8 mL de DCM, dans lequel on dissous 1,8 mg d'Azabodipy. On ajoute au goutte à goutte 0,2 mL d'acide.

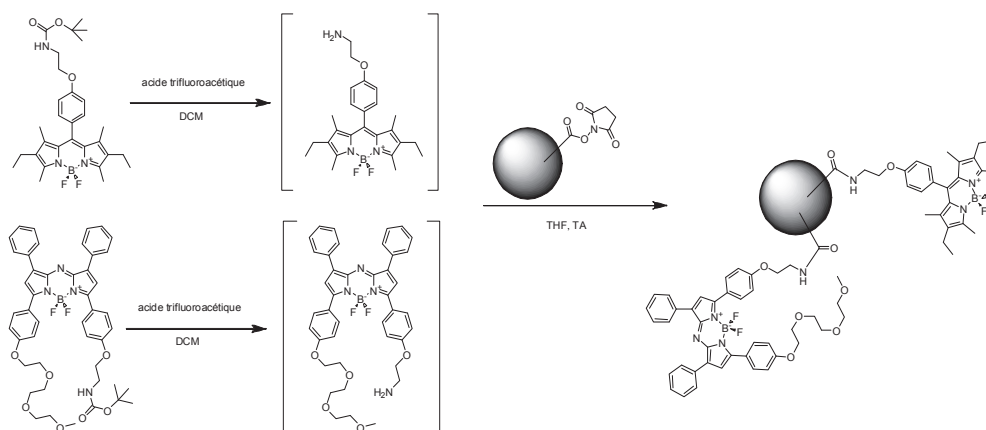
Les fractions sont traitées comme évoqué dans la procédure générale précédente.

#### -Greffage.

La quantité de billes utilisée est de 20 mg ; le volume total de solvant est de 3 mL et les 2 fluorophores sont successivement dissous par ajout de l'un (dissous dans le THF) dans l'autre.

Le milieu est agité pendant 18 h à TA. On applique la suite de la procédure générale de greffage. L'ajout d'eau ne provoque pas l'apparition d'un précipité. L'évaporation du THF sous pression réduite s'accompagne de l'assombrissement du milieu.

Formation des billes 9/1 Bodipy / Azabodipy : **composé 490**.



**-Déprotection.**

Dans un premier ballon mono col rodé, on verse 4,1 mL de DCM, dans le quel on dissout 2,7 mg de Bodipy. On ajoute au goutte à goutte l'acide trifluoroacétique (10 % en volume, soit 0,45 mL).

Parallèlement, dans un second ballon mono col rodé, on verse 0,45 mL de DCM, dans lequel on dissout 0,45 mg d'Azabodipy. On ajoute au goutte à goutte 0,05 mL d'acide.

Les fractions sont traitées comme évoqué dans la procédure générale précédente.

**-Greffage.**

La quantité de billes utilisée est de 25 mg ; le volume total de solvant de 4 mL et les 2 fluorophores sont successivement dissous par ajout de l'un (dissout dans le THF) dans l'autre.

Le milieu est agité pendant 18 h à TA. L'ajout d'eau provoque l'apparition d'un précipité. L'évaporation du THF est arrêtée lorsque le milieu prend une teinte sombre et qu'aucune fluorescence n'est observée sous la lampe du laboratoire.



*Synthèse du diméthyl-1,1-dipyrrométhane : composé 5.*

Dans un ballon monocol rodé, on verse 20 mL de DCM sec. Le milieu est ensuite dégazé à l'argon pendant 15 à 20 minutes. On mélange les réactifs, à savoir du pyrrole fraîchement distillé (3,0 mL, 43 mmol, 2,5 éq.) et de l'acétone sec (1,3 mL, 17 mmol, 1 éq.) sous atmosphère d'argon puis on ajoute au goutte à goutte l'acide trifluoroacétique en quantité catalytique.

On agite ensuite pendant 2 h le milieu sous argon avant de rajouter un excès de triéthylamine pour arrêter la réaction. L'excédant de pyrrole est éliminé par distillation rapide dite « trap-trap ».

Le brut réactionnel, sous forme d'huile jaune est alors purifié par colonne chromatographique (silice, DCM/EP de 0/1 à 1/1, v/v). Les fractions beiges sont alors collectées et les solvants évaporés sous vide. La deuxième fraction beige correspond au produit attendu ( $m = 579$  mg, rdt de 19 %).

Rf = 0,2 (DCM/EP, 1/1, v/v).

Caractéristiques RMN :

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,66  $\text{H}_{\text{méthyl}}$  (s, 6H) ; 6,15-6,22  $\text{H}_{\text{Ar}}$  (m, 4H) ; 6,55  $\text{H}_{\text{Ar}}$  (m, 2H) ; 7,43  $\text{H}_{\text{NH}}$  (singulet large, 2H).

$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 29,38 ( $\text{C}_{\text{méthyl}}$ ) ; 35,27 ( $\text{C}_{\text{q, méthyl}}$ ) ; 103,94 ( $\text{C}_{\text{H, Ar}}$ ) ; 107,56 ( $\text{C}_{\text{H, Ar}}$ ) ; 117,23 ( $\text{C}_{\text{H, Ar}}$ ) ; 139,23 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ).

*Synthèse du tripyrrane : composé 6.*

Le tripyrrane **6** a été obtenu à la suite de la procédure de synthèse précédente. Il correspond à la première fraction collectée lors de l'étape de purification. Il a été récolté à hauteur de 124 mg, soit un rdt de 3 %.

Rf = 0,4 (DCM/EP, 1/1, v/v).

Caractéristiques RMN :

$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 29,06 ( $\text{C}_{\text{méthyl}}$ ) ; 35,14 ( $\text{C}_{\text{q, méthyl}}$ ) ; 102,76 (superposition de tous les signaux aromatiques,  $\text{C}_{\text{H, Ar}}$ ) ; 138,42 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ).

*Synthèse du dicarboxy-4-diméthyl-1,1-dipyrrométhane : composé 7.*

Dans un ballon tricol rodé, préalablement séché à l'étuve, puis placé sous flux d'argon, on verse 5 mL de DMF anhydre. On y dissout le dipyrrométhane **5** (m = 579mg, 3,3 mmol, 1 éq.). Le milieu est refroidi à l'aide d'un bain d'eau glacée, puis on y ajoute le trichlorure d'oxyde de phosphine (3,2 mL, 31 mmol, 10 éq.). Le mélange est ensuite agité à 0 °C pendant 1 h puis on le laisse revenir à température ambiante, tout en continuant l'agitation pendant encore 2 h à TA.

La réaction est stoppée par ajout de 100 mL d'eau glacée (l'ajout se fait de façon précautionneuse). On neutralise cette phase aqueuse par ajout d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de potassium, de façon à obtenir un pH neutre (lors de l'addition, on refroidit le mélange à l'aide d'un bain de glace). Un précipité blanc apparaît. Celui-ci est essoré sur fritté puis recueilli (m = 628 mg, rdt 82 %).

Rf = 0,33 (DCM/EtOH, 100/1, v/v)

Caractéristiques RMN :

<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1,76 H<sub>méthyl</sub> (s, 6H) ; 6,23 H<sub>Ar</sub> (m, 2H) ; 6,87 H<sub>Ar</sub> (m, 2H) ; 9,28 H<sub>ald</sub> (s, 2H) ; 10,71 H<sub>NH</sub> (singulet large, 2H).

<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 28,44 (C<sub>méthyl</sub>) ; 36,45 (C<sub>q, méthyl</sub>) ; 108,49 (C<sub>H, Ar</sub>) ; 122,65 (C<sub>H, Ar</sub>) ; 132,74 (C<sub>q</sub>) ; 147,94 (C<sub>q</sub>) ; 179,50 (C<sub>aldéhyde</sub>).

*Synthèse du 4,4'-(2'',6''-diéthyl-4'',4''-difluoro-1'',3'',5'',7''-diméthyl-4''-bora-3''a,4''a-diaza-s-indacène)-1,1'-diméthyl-dipyrrométhane : composé 8.*

Dans un ballon monocol, on verse 40 mL de DCM sec. On y dissout le kryptopyrrole (731 µL, 5,4 mmol, 4 éq.), puis l'aldéhyde **7** (312 mg, 1,4 mmol, 1 éq.) et enfin on y ajoute une quantité catalytique d'acide trifluoroacétique. Lorsque tout l'aldéhyde a été consommé (suivi par CCM), on ajoute le chloranil en une fois (666 mg, 2,7 mmol, 2 éq.) puis la DIPEA (3,3 mL, 19 mmol, 14 éq.) 2 à 3 minutes après. Le milieu réactionnel est agité pendant 15 minutes. On ajoute enfin, le trifluoroborate de diéthyléther (1,8 mL, 15 mmol, 11 éq.) et on suit l'évolution de la réaction par suivi CCM (DCM/EP, 1/1, v/v).

Lorsque le milieu n'évolue plus, on évapore le solvant, puis on purifie le milieu par colonne chromatographique (silice, DCM/EP, 1/1 à 4/1, v/v). On collecte la fraction

fluorescente majoritaire de couleur orange sombre, pour obtenir après évaporation des solvants sous pression réduite le produit souhaité (m = 49 mg, rdt 5 %).

Rf = 0,44 (DCM/EP, 1/1, v/v).

Caractéristiques RMN : (attribution par RMN 2 dimensions)

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,88  $\text{H}_{\text{éthyl}}$  (t, 12H,  $J = 7,56$  Hz) ; 1,33  $\text{H}_{\text{méthyl, Bodipy}}$  (s, 12H) ; 1,66  $\text{H}_{\text{méthyl, dipyranne}}$  (s, 6H) ; 2,16  $\text{H}_{\text{éthyl}}$  (q, 8H,  $J = 7,48$  Hz) ; 2,42  $\text{H}_{\text{méthyl, Bodipy}}$  (s, 12H) ; 5,95  $\text{H}_{\text{Ar}}$  (dd, 2H,  $J = 2,25$  Hz) ; 6,07  $\text{H}_{\text{Ar}}$  (dd, 2H,  $J = 2,25$  Hz) ; 7,80  $\text{H}_{\text{NH}}$  (singulet large, 2H).

$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 10,67 ( $\text{C}_{\text{aliphatique}}$ ) ; 12,64 ( $\text{C}_{\text{aliphatique}}$ ) ; 14,64 ; 17,16 ; 29,89 ; 35,77 ; 105,43 ; 109,78 ; 122,67 ; 132,20 ; 132,97, 138,53, 140,25 ; 140,87 ; 154,40.

HRMS (ESI) :  $\text{C}_{45}\text{H}_{56}\text{N}_6\text{F}_4\text{B}_2$   $[\text{M}]^+$  :  $m/z_{\text{th}} = 778,4683$  ;  $m/z_{\text{exp}} = 778,4691$ .

*Synthèse du 8-(éthyl-2'-carboxylate-3',4'-diéthylpyrrolyl)-2,6-diéthyl-4,4-difluoro-1,3,5,7-diméthyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène : composé 9.*

Dans un ballon tricol rodé, on verse 50 mL de DCM sec. On y dissout le kryptopyrrole (257  $\mu\text{L}$ , 1,9 mmol, 2 éq.) puis l'aldéhyde (213 mg, 0,95 mmol, 1 éq.). On ajoute une quantité catalytique d'acide trifluoroacétique (4 gouttes). Le brut est suivi par CCM (silice DCM). Lorsque tout l'aldéhyde de départ est consommé, on ajoute rapidement en une seule fois le chloranil (235 mg, 0,95 mmol, 1 éq.). On laisse la réaction se faire durant 2 à 3 minutes maximum puis on ajoute la DIPEA (1,17 mL, 6,7 mmol, 7 éq.). Après 15 minutes d'agitation, on rajoute le trifluoroborate de diéthyléther (1,2 mL, 10,5 mmol, 11 éq.). Lorsque le milieu n'évolue plus en CCM, on le concentre, puis on le purifie par colonne chromatographique (silice, DCM). La fraction fluorescente orange est collectée. Les solvants sont évaporés sous pression réduite. On obtient une poudre rouge (m = 375 mg, rdt 79 %).

Rf = 0,43 (DCM)

Caractéristiques RMN :

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,00 (q résultant de la superposition de 2 triplets, 6+3 H) ; 1,17  $\text{H}_{\text{éthyl, py}}$  (t, 3H,  $J = 7,56$  Hz) ; 1,36  $\text{H}_{\text{éthyl, ester}}$  (t, 3H,  $J = 7,33$  Hz) ; 1,46  $\text{H}_{\text{méthyl, py}}$  (s, 6H) ; 2,33 (m résultant de la superposition de 2 quadruplets, 4+2 H) ; 2,52  $\text{H}_{\text{méthyl, py}}$  (s, 6H) ; 2,80  $\text{H}_{\text{éthyl, py}}$  (q, 2H,  $J = 7,48$  Hz) ; 4,30  $\text{H}_{\text{éthyl, ester}}$  (q, 2H,  $J = 7,18$  Hz) ; 8,71  $\text{H}_{\text{N-H}}$  (singulet large, 1H).

$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 10,12 ; 12,70 ; 14,32 ; 14,69 ; 15,04 ; 16,16 ; 17,21 ; 17,43 ; 18,52 ; 60,47 ; 118,79 ; 125,02 ; 125,57 ; 129,02 ; 131,92 ; 133,09 ; 133,81 ; 138,43 ; 154,70 ; 162,09.

$^{-19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : -145,60 (dq,  $^2J_{^{19}\text{F}-^{19}\text{F}} = 113,03$  Hz,  $^1J_{^{19}\text{F}-^{11}\text{B}} = 32,29$  Hz).

$^{-11}\text{B}$  (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : -0,21 (t,  $^1J_{^{11}\text{B}-^{19}\text{F}} = 33,23$  Hz).

HRMS (ESI) : formule brute supposée  $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  :  $m/z_{\text{th}} = 498,3098$  ;  $m/z_{\text{exp}} = 498,3106$ .

IR :  $\nu_{\text{NH,pyrrole}} = 3489$   $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C-H,Al et Ar}} = 2962-3208$ ,  $\nu_{\text{C=N,Ar}} = 1662$   $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{C=C,Ar}} = 1462-1541$   $\text{cm}^{-1}$ .

## 1.5. Procédures de synthèses des dérivés spécifiques au chapitre III : composés 10 à 19.

### *Procédure A de synthèse des dérivés Bodipy phénoliques.*

Une quantité catalytique d'acide trifluoroacétique (quelques gouttes) a été ajoutée à une solution dans le DCM de kryptopyrrole (2 éq.) et d'hydroxybenzaldéhyde (1 éq.). Le mélange réactionnel pourpre est ensuite agité jusqu'à consommation complète de l'aldéhyde. Ajouter successivement l'agent d'oxydation (DDQ ou chloranil, 1 éq.) rapidement, puis 5 minutes plus tard, la DIPEA (7 éq.) et finalement 15 minutes après l'agent de chélation (11 éq.).

Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite. Il est ensuite utilisé soit tel quel pour une purification par technique chromatographique, soit pré filtré sur un bloc de silice.

Les filtrats (ou brut réactionnel) sont ensuite purifiés par chromatographie sur colonne de silice, d'alumine basique ou encore par chromatographie automatique.

*Synthèse du 4,4-difluoro-8-(m-hydroxyphenyl)-2,6-diethyl-1,3,5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène : composé 10a.*

Ce composé a été synthétisé selon la **procédure A** en utilisant 1500 mg de kryptopyrrole et 750 mg de *m*-hydroxybenzaldéhyde. La purification s'est faite par colonne chromatographique sur silice, en éluant au DCM. Le Bodipy **10a** a été obtenu à hauteur de 940 mg, soit un rendement de 38 %.

Caractéristiques RMN :

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,98  $\text{H}_{\text{al}}$ , éthyl (t, 6H,  $J = 7,8$  Hz) ; 1,37  $\text{H}_{\text{al}}$ , méthyl (s, 6H) ; 2,30  $\text{H}_{\text{al}}$ , éthyl (q, 4 H,  $J = 7,8$  Hz) ; 2,53  $\text{H}_{\text{al}}$ , méthyl (s, 6H) ; 5,01  $\text{H}_{\text{alcohol}}$  (singulet large, 1H) ; 6,77  $\text{H}_{\text{Ar}}$  (dd, 1H,  $J = 2,8$  Hz,  $J = 1,4$  Hz) ; 6,86  $\text{H}_{\text{Ar}}$  (ddd, 1H,  $J = 7.3$  Hz,  $J = 2.3$  Hz,  $J = 0.9$  Hz) ; 6,93  $\text{H}_{\text{Ar}}$  (ddd, 1H,  $J = 8,2$  Hz,  $J = 2,8$  Hz,  $J = 0,9$  Hz) ; 7,34 (dd, 1H,  $J = 8,2$  Hz,  $J = 7,8$  Hz).

$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 11,4 ( $\text{C}_{\text{al}}$ ) ; 12,5 ( $\text{C}_{\text{al}}$ ) ; 14,4 ( $\text{C}_{\text{al}}$ ) ; 16,9 ( $\text{C}_{\text{al}}$ ) ; 115,1 ; 115,6 ; 120,2 ; 132,8 ; 133,0 ; 134,0 ; 136,8 ; 138,6 ; 139,8 ; 153,5 ; 156,6.

$^{11}\text{B}$  (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : -0,17 (t,  $^1J_{^{11}\text{B}-^{19}\text{F}} = 33,2$  Hz).

$^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : -145,6 (q,  $^1J_{^{19}\text{F}-^{11}\text{B}} = 32,3$  Hz).

HRMS (ESI) :  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{BF}_2\text{N}_2\text{ONa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  :  $m/z_{\text{th}} = 419,2082$  ;  $m/z_{\text{exp}} = 419,2097$ .

*Synthèse du 2,6-Diethyl-4,4-difluoro-8-(p-hydroxyphenyl)-1,3,5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene : compose 10b.*

Ce composé a été synthétisé selon la procédure A en utilisant 1000 mg de cryptopyrrole et 500 mg de *p*-hydroxybenzaldéhyde. La purification a été réalisée sur gel de silice, en éluant au DCM. Le Bodipy **10b** (solide rouge) a été obtenu à hauteur de 900 mg, soit un rendement de 56 %.

$T_{\text{fusion}} > 260$  °C

Caractéristiques RMN :

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,98 (t, 6H,  $J = 7,5$  Hz) ; 1,35 (s, 6H) ; 2,31 (q, 4H,  $J = 7.5$  Hz,) ; 2,53 (s, 6H) ; 6,95 (d, 2H,  $J = 8,24$  Hz) ; 7,12 (d, 2H,  $J = 8,24$  Hz).

$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 12,12 ; 12,76 ; 14,90 ; 17,35 ; 116,29 ; 128,17 ; 129,93 ; 131,39 ; 132,97 ; 138,64 ; 140,54 ; 153,79 ; 156,48.

$^{11}\text{B}$  (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : -0,13 (t,  $^1J_{^{11}\text{B}-^{19}\text{F}} = 32,00$  Hz)

$^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : -145,68 (q,  $^1J_{^{19}\text{F}-^{11}\text{B}} = 32,00$  Hz)

IR :  $\nu_{\text{OH}} = 3473$   $\text{cm}^{-1}$   $\nu_{\text{C}=\text{C}, \text{Ar}} = 1474$   $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C}=\text{N}} = 1436$   $\text{cm}^{-1}$

HRMS (ESI) : formule brute supposée  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{BF}_2\text{N}_2\text{ONa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  :  $m/z_{\text{th}} = 419,2082$  ;  $m/z_{\text{exp}} = 419,2097$ .

*Synthèse du 2,6-Diethyl-4,4-difluoro-8-(o-hydroxyphenyl)-1,3,5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene : composé 10c.*

Ce composé a été synthétisé selon la procédure A en utilisant 1000 mg de cryptopyrrole et 500 mg d'aldéhyde salicylique. La purification a été réalisée sur gel de silice, en éluant avec un mélange de DCM/EP (65/35, v/v). Le Bodipy **10c** (solide rouge) a été obtenu à hauteur de 870 mg, soit un rendement de 54%.

$T_{\text{fusion}} > 260\text{ }^{\circ}\text{C}$

Caractéristiques RMN :

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,96 (t, 6H,  $J = 7,5$  Hz, 6H) ; 1,42 (s, 6H) ; 2,29 (q, 4H,  $J = 7,5$  Hz) ; 2,48 (s, 6H) ; 6,95 (m, 2H) ; 7,06 (dd,  $J_a = 7,79$  Hz,  $J_b = 2$  Hz) ; 7,30 (ddd, 1H,  $J = 7,50$  Hz,  $J = 1,65$  Hz) ; 7,38 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 11,01 ; 12,47 ; 14,77 ; 17,17 ; 116,75 ; 121,02 ; 122,45 ; 129,71 ; 130,72 ; 131,24 ; 132,64 ; 136,42 ; 138,44 ; 153,70 ; 153,81.

$^{11}\text{B}$  (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) -0,37 (t,  $^1J_{^{11}\text{B}-^{19}\text{F}} = 33,22$  Hz)

$^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) -147 (dq,  $^2J_{^{19}\text{F}-^{19}\text{F}} = 148,8$  Hz,  $^1J_{^{19}\text{F}_a-^{11}\text{B}} = 32,00$  Hz,

$^1J_{^{19}\text{F}_b-^{11}\text{B}} = 33,23$  Hz).

IR :  $\nu_{\text{OH}} = 3488\text{ cm}^{-1}$   $\nu_{\text{C}=\text{C}, \text{Ar}} = 1474\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C}=\text{N}} = 1474\text{ cm}^{-1}$

HRMS (ESI) : formule brute supposée  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}]^+$  :  $m/z_{\text{th}} = 396,2165$  ;  $m/z_{\text{exp}} = 396,2179$ .

*Synthèse du 2,6-Diéthyl-4,4-difluoro-8-(m-hydroxy-p-méthoxyphényl)-1,3,5,7-diméthyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène : composé 10d.*

Ce composé a été synthétisé selon la procédure A en utilisant 750 mg de cryptopyrrole et 460 mg d'hydrox-3-méthoxy-4-benzaldéhyde (460 mg). La purification a été réalisée sur gel de silice, en éluant avec du DCM. Le Bodipy **10d** correspondant a été obtenu à hauteur de 450 mg, soit un rendement de 35%.

Caractéristiques RMN :

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,96 (t, 6H,  $J = 7,4$  Hz) ; 1,37 (s, 6H) ; 2,29 (q, 4 H,  $J = 7,4$  Hz) ; 2,50 (s, 6H) ; 3,95 (s, 3H) ; 6,73 (dd,  $J = 8,2$ ,  $J = 1,8$  Hz) ; 6,82 (d, 1H,  $J = 1,8$  Hz) ; 6,92 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz).

$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 11,84 ; 12,57 ; 14,73 ; 17,16 ; 56,05 ; 111,03 ; 114,82 ; 120,16 ; 128,70 ; 131,09 ; 132,68 ; 138,55 ; 140,03 ; 146,37 ; 146,99 ; 153,56.

IR :  $\nu_{\text{C-H}}$ , Aliphatique et Aromatique = 2967-2923  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{C=C}}$ , Ar = 1476  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1407  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) : formule brute supposée  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  :  $m/z_{\text{th}}$  = 449,2188 ;  $m/z_{\text{exp}}$  = 449,2190.

### ***Procédure B de couplage des dérivés Bodipy phénoliques avec la 3,6-dichloro-s-tétrazine.***

A une solution de Bodipy (1éq.) et de dichloro-s-tétrazine (1éq.) dans du DCM sec, agitée à température ambiante, est ajoutée de la 2,4,6-collidine (1éq.).

Le mélange réactionnel est ensuite soit maintenu à température ambiante et pression atmosphérique, soit placé sous agitation et sous pression dans un tube scellé chauffé. La réaction est arrêtée lorsque plus aucune évolution du mélange réactionnel n'est observée. Le brut réactionnel est ensuite évaporé sous pression réduite, puis purifié par colonne chromatographique.

*Synthèse 8-[m-(p-chloro-s-tétrazyloxy)phényl]-2,6-diéthyl-4,4-difluoro-1,3,5,7-diméthyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène : composé 11a*

Ce composé a été synthétisé selon la procédure B en utilisant 400 mg de **10a** et 150 mg (1éq.) de dichlorotétrazine. La purification a été réalisée sur gel de silice, en éluant avec un mélange de DCM/EP (95/5, v/v). Le dérivé bichromophorique **11a** correspondant a été obtenu à hauteur de 200 mg, soit un rendement de 39 %.

$T_{\text{fusion}} > 260$  °C

Caractéristiques RMN :

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,01 (t,  $J = 7,5$  Hz) ; 1,45 (s, 6H) ; 2,33 (q, 4H,  $J = 7,5$  Hz) ; 2,53 (s, 6H) ; 7,28 (s, 1H) ; 7,36 (d, 1H,  $J = 7,4$  Hz) ; 7,43 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz) ; 7,67 (dd, 1H,  $J = 8,1$  Hz,  $J = 7,4$  Hz).

$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 11,77 ; 12,43 ; 14,51 ; 16,96 ; 121,20 ; 121,25 ; 127,08 ; 130,33 ; 131,08 ; 133,07 ; 137,43 ; 138,10 ; 138,15 ; 152,32 ; 154,31 ; 165,35 ; 167,57.

HRMS (ESI) :  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{BF}_2\text{N}_6\text{ONa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  ;  $m/z_{\text{th}}$  = 533,1815 ;  $m/z_{\text{exp}}$  = 533,1827.

*Synthèse du 8-[p-(p-chloro-s-tétrazinyloxy)phényl]-2,6-diéthyl-4,4-difluoro-1,3,5,7-diméthyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène : composé 11b*

Ce composé a été synthétisé selon la procédure B en utilisant 200 mg de Bodipy **10b** et de 76 mg de dichlorotétrazine. Les réactifs ont été dissous dans du DCM (10 mL), puis le mélange, versé dans un tube scellé chauffé à 125°C (température de bain). La purification a été réalisée sur gel de silice, en éluant avec un mélange de DCM/EP (1/1, v/v). Le dérivé bichromophorique **11b** correspondant a été obtenu à hauteur de 92 mg, soit un rendement de 36 %.

$T_{\text{fusion}} > 260\text{ °C}$

Caractéristiques RMN :

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,99 (t, 6H,  $J = 7,5$  Hz) ; 1,38 (s, 6H) ; 2,32 (q, 4H,  $J = 7,5$  Hz) ; 2,53 (s, 6H) ; 7,44 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 11,95 ; 12,54 ; 14,63 ; 17,08 ; 121,73 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ) ; 130,40 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ) ; 130,68 ; 133,14 ; 134,67 ; 138,21 ; 138,31 ; 152,09 ; 154,24 ; 165,45 ; 167,55.

$^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : -145,61 (q,  $^1J_{^{19}\text{F}-^{11}\text{B}} = 33,00$  Hz).

$^{11}\text{B}$  (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : -0,21 (t,  $^1J_{^{11}\text{B}-^{19}\text{F}} = 33,00$  Hz).

IR :  $\nu_{\text{C-H}}$ , Aliphatique et Aromatique = 2968-2870  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) :  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{BClF}_2\text{N}_6\text{O}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  :  $m/z_{\text{th}} = 533,1815$  ;  $m/z_{\text{exp}} = 533,1826$ .

*Synthèse du 8-[o-(p-chloro-s-tétrazinyloxy)phényl]-2,6-diéthyl-4,4-difluoro-1,3,5,7-diméthyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène : composé 11c*

Ce composé a été synthétisé selon la procédure B en utilisant 600 mg de Bodipy **10c** et 113 mg de dichlorotétrazine. Les réactifs ont été dissous dans du DCM (10 mL), puis le mélange, versé dans un tube scellé chauffé à 125°C (température de bain). La purification a été réalisée sur gel de silice, en éluant avec un mélange de DCM/EP (1/1, v/v). Le dérivé bichromophorique **11c** correspondant a été obtenu à hauteur de 145 mg, soit un rendement de 37 %.

$T_{\text{fusion}} > 260\text{ °C}$

Caractéristiques RMN :



$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,28 (t, 6H,  $J = 7,5$  Hz) ; 1,78 (s, 6H) ; 2,59 (q, 4H,  $J = 7,5$  Hz) ; 2,78 (s, 6H) ; 7,68 (dd, 1 H,  $J_g = 8,24$  Hz,  $^4J = 0,92$  Hz) ; 7,73 (dd, 1H,  $J_g = 7,33$  Hz,  $^4J = 1,83$  Hz) ; 7,78 (ddd, 1H,  $J_g = 7,79$  Hz,  $J_m = 7,33$  Hz,  $^4J = 0,92$  Hz) ; 7,91 (ddd, 1H,  $J_g = 8,24$  Hz,  $J_m = 7,33$  Hz,  $^4J = 1,83$  Hz).

$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 11,80 ; 12,88 ; 14,86 ; 17,41 ; 122,39 ; 127,42 ; 128,33 ; 130,62 ; 131,10 ; 131,40 ; 132,79 ; 133,36 ; 138,23 ; 150,17 ; 154,87 ; 165,35 ; 167,40.

$^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : -145,6 (m large).

$^{11}\text{B}$  (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : -0,40 (t,  $^1J_{^{11}\text{B}-^{19}\text{F}} = 33$  Hz).

IR :  $\nu_{\text{C-H}}$ , Aliphatique et Aromatique = 2966-2871  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=C}}$ , Ar = 1535  $\text{cm}^{-1}$ , 1473  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=N}} = 1434$   $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) :  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{BClF}_2\text{N}_6\text{O}$   $[\text{M}]^+$  :  $m/z_{\text{th}} = 510,1898$  ;  $m/z_{\text{exp}} = 510,1912$ .

*Synthèse 8-[m-(p-chloro-s-tétrazinyloxy)-p-méthoxyphényl]-2,6-diéthyl-4,4-di-fluoro-1,3,5,7-diméthyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène : composé 11 d*

Ce composé a été synthétisé selon la procédure B en utilisant 285 mg de Bodipy **10d** et 100 mg (1 équ.) de dichlorotétrazine. La purification a été réalisée sur gel de silice, en éluant avec un mélange de DCM/EP (3/2, v/v). Le dérivé bichromophorique **11d** correspondant a été obtenu à hauteur de 200 mg, soit un rendement de 55%.

$T_{\text{fusion}} > 260$  °C.

Caractéristiques RMN :

$^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,81 (m, 6H) ; 1,28 (s, 6H) ; 2,14 (m, 4H) ; 2,72 (s, 6H) ; 3,68 (s, 3H) ; 7,10 (m, 3H).

$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 12,06 ; 12,47 ; 14,62 ; 17,00 ; 56,15 ; 113,46 ; 122,22 ; 125,39 ; 127,96 ; 130,86 ; 133,01 ; 137,94 ; 138,37 ; 141,02 ; 152,64 ; 153,98 ; 165,29 ; 167,71.

IR :  $\nu_{\text{C-H}}$ , Aliphatique et Aromatique = 2960-2900  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=C}}$ , Ar = 1542  $\text{cm}^{-1}$ , 1476  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=N}} = 1441$   $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) :  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{BClF}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{Na}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  :  $m/z_{\text{th}} = 563,1921$  ;  $m/z_{\text{exp}} = 563,1931$ .

*Synthèse du 2,6-Diéthyl-4,4-difluoro-1,3,5,7-diméthyl-8-[m-phényloxy-p-(pPCB)-s-tétrazine]-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène : **composé 12a***

Ce composé a été isolé à la suite de la réaction de mono substitution de la TzCl<sub>2</sub>, et a été obtenu à hauteur de 130 mg, soit avec un rendement de 15%.

T<sub>fusion</sub> > 260 °C

Caractéristiques RMN :

<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1,02 (t, 12 H, J = 7,3 Hz) ; 1,43 (s, 12H) ; 2,34 (q, 8H, J = 7,3 Hz) ; 2,56 (s, 12H) ; 7,25 (s, 2H) ; 7,32 (d, 2H, J = 8,0 Hz) ; 7,42 (dd, 2H, J = 7,8 Hz, J = 2,0 Hz) ; 7,64 (dd, 2H, J = 7,7 Hz, J = 8,0 Hz).

<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 11,64 ; 12,35 ; 14,40 ; 16,98 ; 121,16 ; 121,17 ; 126,52 ; 130,37 ; 130,94 ; 132,99 ; 137,69 ; 137,87 ; 138,18 ; 153,01 ; 154,24 ; 167,35.

IR : ν<sub>C-H</sub>, Aliphatique et Aromatique = 2969-2901 cm<sup>-1</sup>; ν<sub>C=C</sub>, Ar = 1541 cm<sup>-1</sup>, 1474 cm<sup>-1</sup>; ν<sub>C=N</sub> = 1406 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI) : C<sub>48</sub>H<sub>52</sub>B<sub>2</sub>F<sub>4</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> : m/z<sub>th</sub> = 893,4233 ; m/z<sub>exp</sub> = 893,4258.

*Synthèse du 2,6-Diéthyl-4,4-difluoro-1,3,5,7-diméthyl-8-[p-phényloxy-p-(pPCB)-s-tétrazine]-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène : **composé 12b***

Ce composé a été synthétisé selon la procédure B en utilisant 630 mg de Bodipy **10b** et 90 mg de dichlorotétrazine. Les réactifs ont été dissous dans du DCM (10 mL), puis le mélange est versé dans un tube scellé chauffé à 125°C (température de bain). La purification a été réalisée sur gel de silice, en éluant avec un mélange de DCM/EP (1/1, v/v). Le dérivé bichromophorique **12b** correspondant a été obtenu à hauteur de 92 mg, soit un rendement de 18 %.

T<sub>fusion</sub> > 260 °C.

Caractéristiques RMN :

<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0,99 (t, 12H, J = 7,3 Hz) ; 1,38 (s, 12H) ; 2,32 (q, 8H, J = 7,3 Hz) ; 2,54 (s, 12H) ; 6,94 (d, 4H, J = 7,79 Hz) ; 7,12 (d, 4H, J = 7,79 Hz).

<sup>-13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) : 14,86 ; 15,52 ; 22,86 ; 27,93 ; 121,82 (C<sub>Ar</sub>) ; 130,54 (C<sub>Ar</sub>) ; 131,00 ; 133,36 ; 134,40 ; 138,48 ; 153,09 ; 154,47 ; 167,54.

<sup>-19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) : -145,64 (q, <sup>1</sup>J<sub>19F -11B</sub> = 33,00 Hz).

$^{-11}\text{B}$  (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) -0,15 (t,  $^1J_{^{11}\text{B}-^{19}\text{F}} = 33,00$  Hz).

IR :  $\nu_{\text{C-H}}$ , Aliphatique et Aromatique = 2965-2870  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=C}}$ , Ar = 1540  $\text{cm}^{-1}$ , 1474  $\text{cm}^{-1}$ ;  
 $\nu_{\text{C=N}} = 1373$   $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) :  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{BClF}_2\text{N}_6\text{O}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  :  $m/z_{\text{th}} = 893,4233$  ;  $m/z_{\text{exp}} = 893,425$ .

### *Synthèse de l'acide 3-ferrocényl-prop-2-énoïque : composé 13*

Dans un ballon tricol rodé de 250 mL, verser 100 mL de pyridine de synthèse. Y dissoudre l'aldéhyde (6,00 g, 28 mmol), puis l'acide malonique (2,92 g, 28 mmol) et enfin la pipéridine (2,39 g 28 mmol). Porter le mélange à reflux du solvant, sous atmosphère inerte pendant 2 h.

Laisser le brut revenir à température ambiante, puis le diluer avec une solution aqueuse de soude à 2M (jusqu'à obtenir un volume total de 500 mL). Un dégagement gazeux apparaît. Laisser sous agitation durant une nuit le mélange réactionnel.

Une fois qu'aucun dégagement gazeux n'est observé, acidifier le mélange jusqu'à obtention d'un pH neutre voire acide. Un précipité rouge se forme. Le dissoudre dans du chloroforme et décanter le milieu à l'aide d'une ampoule à décanter.

Séparer les phases. La phase aqueuse est lavée au chloroforme plusieurs fois (3 x 200 mL) jusqu'à obtention d'une phase aqueuse jaune pâle.

Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, puis filtrées et évaporées sous vide. Une poudre rouge est alors obtenue correspondant au produit attendu **13** ( $m = 5,93$  g, 83 %).

$T_{\text{fusion}} = 208^\circ\text{C}$ .

Caractéristiques RMN : (pour faciliter la dissolution dans le chloroforme deutéré, une étape de sonication pendant 5 min s'est avérée nécessaire).

$^{-1}\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4,18 (s, 5H) ; 4,45 (s, 2H) ; 4,53 (s, 2H) ; 6,04 (d, 1H,  $^3J_{\text{trans}} = 15,57$  Hz) ; 7,70 (d, 1H,  $^3J_{\text{trans}} = 15,57$  Hz).

$^{-13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 68,89 ; 69,77 ; 76,69 ; 78,09 ; 113,67 ; 148,62 ; 172,08.

IR :  $\nu_{\text{OH}} = 2582-2926$   $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{C=O}} = 1659$   $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{C=C}} = 1607$   $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) :  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_2$   $^{56}\text{Fe}$   $[\text{M}]^+$  :  $m/z_{\text{th}} = 256,0187$  /  $m/z_{\text{exp}} = 256,0183$ .

### Synthèse de l'acide 3-ferrocényl propionique (1) : composé 14

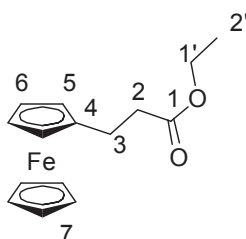
Verser 200 mL d'éthanol absolu dans la cuve du réacteur sous pression. Ajouter l'acide ferrocényl acrilique **13** (2 g, 7,81 mmol), puis l'oxyde de platine (0,089 g, 0,4 mmol). Disposer la cuve dans son compartiment puis agiter le milieu de façon à obtenir un vortex profond.

Procéder à plusieurs purges à l'azote (3 fois) puis gazer/dégazer 2 fois au dihydrogène avant de mettre sous pression de dihydrogène (2,5 bars).

Après 4 h de manipulation à température ambiante, le suivi CCM (silice DCM) montre que la réaction est terminée (conversion totale), et que deux sous produits apparaissent.

Le brut est alors transvasé dans un ballon monocol pour être évaporé sous vide. Il est ensuite purifié par filtration sur silice, en éluant dans un premier temps au DCM pour décrocher le premier produit, puis à l'AcOEt pour décrocher le second. Les fractions sont ensuite évaporées sous vide.

Fraction 1 : issue de l'évaporation du premier produit, il se présente sous la forme d'une huile jaune et a été obtenu à hauteur de 0,23 , soit un rendement de 10%.



R<sub>f</sub> = 0,77 (DCM)

Caractéristiques RMN : (attribution par RMN <sup>2</sup>D)

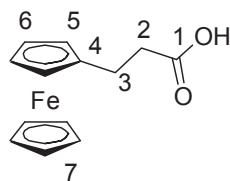
<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1,23 (t, 3H, J = 7,33 Hz, 2') ; 2,50 (m, 2H, 2 ou 3) ; 2,63 (m, 2H, 2 ou 3) ; 4,03-4,10 (massif, 11H, 7+6+5+1').

<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 14,42 (C<sub>2'</sub>) ; 24,95 (C<sub>3</sub>) ; 35,78 (C<sub>2</sub>) ; 60,37 (C<sub>1'</sub>) ; 67,45 (C<sub>5</sub>) ; 68,02 (C<sub>6</sub>) ; 68,62 (C<sub>7</sub>) ; 87,57 (C<sub>4</sub>) ; 173,07 (C<sub>1</sub>).

IR : ν<sub>C=O</sub> = 1725 cm<sup>-1</sup> ; ν<sub>C-H, Aromatique et aliphatique</sub> = 2974-2852 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI) : C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub><sup>56</sup>FeNa [M+Na]<sup>+</sup> : m/z<sub>th</sub> = 309,0554 ; m/z<sub>exp</sub> = 309,0568.

Fraction 2: issue de l'évaporation du second produit, il se présente sous la forme d'un solide jaune et a été obtenu à hauteur de m=1,26 g, soit un rendement de 63 %.



$T_{\text{fusion}} = 150^{\circ}\text{C}$ .

R<sub>f</sub> = 0,32 (DCM).

Caractéristiques RMN : (attribution par RMN 2D)

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2,60-2,67 (massif, 4H, 2+3) ; 4,10-4,17 (massif, 11H, 9+5+6).

$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 24,59 ( $\text{C}_3$ ) ; 35,39 ( $\text{C}_2$ ) ; 67,68 ( $\text{C}_5$ ) ; 68,16 ( $\text{C}_6$ ) ; 68,85 ( $\text{C}_9$ ) ; 87,51 ( $\text{C}_4$ ) ; 179,32 ( $\text{C}_1$ ).

IR :  $\nu_{\text{OH}} = 2636\text{-}3090\text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{C=O}} = 1700\text{ cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) :  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_2^{57}\text{Fe} [\text{M}]^+$  :  $m/z_{\text{th}} = 258,0270$  ;  $m/z_{\text{exp}} = 258,0285$ .

#### *Synthèse de l'acide 3-ferrocényl propionique (2) : composé 14*

Verser 250 mL d'éthanol absolu dans la cuve de grande taille du réacteur sous pression. Ajouter l'acide ferrocényl acrilique (2g, 7,81 mmol), puis le Pd/C (10% en masse) (0,083g, 0,1 mmol). Disposer la cuve dans son compartiment puis agiter le milieu de façon à obtenir un vortex profond.

Procéder à plusieurs purges à l'azote (3 fois) puis gazer/dégazer 2 fois au dihydrogène avant de mettre sous pression de dihydrogène (2,5 bars).

Après 3h de manipulation à température ambiante, le suivi CCM montre que la réaction est terminée (conversion totale), et qu'un seul produit est obtenu.

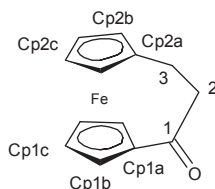
Le brut est ensuite filtré sur un pack de silice, le filtrat est collecté puis évaporé sous vide jusqu'à obtention d'un solide jaune (m=1,87g, soit un rdt de 93%). Les caractéristiques RMN correspondent à celles du produit 14 (fraction 2 précédemment évoquée).

### Synthèse du [3]-ferrocénophan-1-one (1) : composé 15

Sous atmosphère inerte, verser dans un ballon rôdé du DCM sec (80 mL). Dissoudre l'acide-3-ferrocényl propionique **14** (100 mg, 0,39 mmol), puis ajouter l'anhydride trifluoroacétique (814 mg, 10 éq., 3,9 mmol). Chauffer à reflux sous argon jusqu'à ce que le suivi CCM indique la consommation totale du réactif **14**.

A la fin de la réaction, concentrer le mélange sous pression réduite. Purifier le brut réactionnel par colonne chromatographique (gel de silice, DCM). La fraction la plus polaire est récupérée ( $R_f = 0,38$  dans le DCM), puis le solvant évaporé sous pression réduite jusqu'à obtention d'un produit solide jaune qui cristallise à l'évaporateur rotatif ( $m=56$  mg, rdt = 60 %).

$$T_{\text{fusion}} = 163 \text{ }^\circ\text{C}.$$



Caractéristiques RMN : (attribution par RMN 2D)

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2,94 (m, 4H, 2+3) ; 4,02 (t, 2H,  $J = 1,83$  Hz, Cp1b ou Cp1c) ; 4,37 (t, 2H,  $J = 1,83$  Hz, Cp2b) ; 4,60 (t, 2H,  $J = 1,83$  Hz, Cp1b ou Cp1c) ; 4,83 (t, 2H,  $J = 1,83$  Hz, Cp2c).

$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 31,75 ( $\text{C}_2$  ou  $\text{C}_3$ ) ; 44,15 ( $\text{C}_2$  ou  $\text{C}_3$ ) ; 69,35 ( $\text{C}_{\text{Cp1b}}$  ou  $\text{C}_{\text{Cp1c}}$ ) ; 70,39 ( $\text{C}_{\text{Cp2c}}$ ) ; 71,20 ( $\text{C}_{\text{Cp1b}}$  ou  $\text{C}_{\text{Cp1c}}$ ) ; 72,77 ( $\text{C}_{\text{Cp2b}}$ ) ; 74,10 ( $\text{C}_{2a}$ ) ; 88,11 ( $\text{C}_{1a}$ ) ; 211,92 ( $\text{C}_1$ ).

IR :  $\nu_{\text{C=O}} = 1656 \text{ cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) :  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}^{56}\text{Fe} [\text{M}+\text{H}]^+$  :  $m/z_{\text{th}} = 241,0325$  ;  $m/z_{\text{exp}} = 241,0316$ .

### Synthèse du [3]-ferrocénophan-1-one (2) : composé 15

La procédure précédente a été appliquée dans les mêmes conditions, mais d'une part en remplaçant le DCM par du DCE (200 mL) de température d'ébullition plus élevée et d'autre part en modifiant les quantités de réactifs ( $m_{\text{acide}} = 500$  mg, 1,94 mmol ;  $m_{\text{anhydride}} = 4,07$  g, 19,4 mmol). Après une nuit de reflux, le brut est purifié. On obtient un rendement de 65 %.

### Synthèse du 6-oxo{3}(1,1')ferrocenophane oxime : **composé 16**

Dans un ballon tricol rodé, verser 150 mL d'éthanol absolu. Dissoudre la ferrocénophanone (m=2,4 g, 10 mmol), puis l'hydroxylamine (1,4 g, 20 mmol, 2éq.) et enfin rajouter le K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,83 g, 40 mmol, 4éq.). Laisser sous agitation le mélange réactionnel pendant une nuit à température ambiante.

De façon à retirer les solides surnageant, à la fin de la réaction (consommation totale de la cétone) on procède à une filtration sur coton, puis à l'évaporation des solvants sous pression réduite. On obtient ainsi un solide doré, mélange de deux diastéréoisomères Z/E, à hauteur de 2,3 g soit avec un rdt brut de 91%.

T<sub>fusion</sub> >260 °C.

R<sub>f</sub> = 0,10 (DCM).

Caractéristiques RMN :

<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2,45 (m, 4H) ; 2,82 (m, 2H) ; 2,99 (m, 2H) ; 4,05 (m, 4H) ; 4,21 (dd, 2H, J<sup>a</sup> = 1,60 Hz, J<sup>b</sup> = 1,83 Hz) ; 4,26 (dd, 2H, J<sup>a</sup> = 1,60 Hz, J<sup>b</sup> = 1,83 Hz) ; 4,49 (dd, 2H, J<sup>a</sup> = 1,37 Hz, J<sup>b</sup> = 1,83 Hz) ; 4,52 (dd, 2H, J<sup>a</sup> = 1,37 Hz, J<sup>b</sup> = 1,83 Hz) ; 8,33 (singulet large, 1H, OH) ; 8,73 (singulet large, 1H, OH).

<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 26,92 ; 27,83 ; 32,14 ; 39,99 ; 68,65 ; 68,95 ; 70,39 ; 70,65 ; 75,94 ; 86,30 ; 88,56 ; 158,38 ; 160,17.

IR : ν<sub>O-H</sub> = 3000 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI) : C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sup>56</sup>Fe [M+H]<sup>+</sup> : m/z<sub>th</sub> = 256,0351 ; m/z<sub>exp</sub> = 256,0357.

### Synthèse du 2,3-{3}ferrocénophanyl N-vinylpyrrole : **composé 17**

Une suspension de CsF (268 mg, 1,76 mmol, 1éq), de LiOH (42,2 mg, 1,76 mmol, 1éq.) de méthanol sec (57 mg, 1,76 mmol, 1éq) et d'oxime (m=450 mg, 1,76 mmol, 1éq.) dans du DMSO sec (5-10 mL) est disposée dans un tube de Schlenk. Ce dernier est relié par sa sortie à un premier barboteur vide puis à un second plongeant dans une solution de KOH/DMSO visant à piéger le surplus d'acétylène.

Le mélange est dans un premier temps chauffé à 80 °C et maintenu sous pression réduite afin de distiller le méthanol et de fabriquer ainsi l'oximate dans des conditions superbasiques.

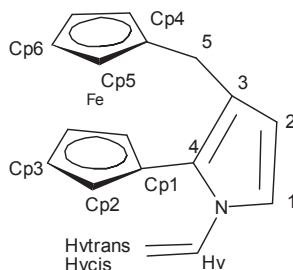
Pour s'assurer que tout le méthanol a disparu, on place le système sous rampe à vide tout en agitant pendant 15 minutes.

On fait ensuite circuler le courant d'acétylène dans le milieu maintenu sous vive agitation.

On porte le milieu entre 100-105 °C (température de bain) pendant 5 h.

Le milieu est ensuite refroidi, puis dilué à l'eau (50 mL) puis extrait à l'éther diéthylique (3x20 mL) jusqu'à ce que la phase organique résultante ne soit plus très colorée. On procède ensuite à une étape de pré-séchage (lavage à l'aide d'une solution NaCl saturée) puis on réunit les phases organiques et on les sèche sur MgSO<sub>4</sub> anhydre. On procède à une filtration, puis le filtrat est évaporé sous pression réduite.

Le brut est purifié par colonne chromatographique (gel d'alumine basique, DCM/EP, 1/1, v/v puis DCM/AcOEt, 1/1, v/v, enfin AcOEt). La première fraction jaune est collectée puis les solvants évaporés sous pression réduite. On obtient ainsi un produit cristallisé (m=111 mg, rdt de 23%).



T<sub>décomposition</sub> = 88 °C.

R<sub>f</sub> = 0,90 (DCM/EP, 1/1, v/v)

Caractéristiques RMN : (attribution par RMN 2D)

<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3,31 (s, 2H, 5) ; 4,09 (t, *J* = 1,83 Hz, 2H, Cp6) ; 4,23 (t, *J* = 1,83 Hz, Cp2 ou Cp3) ; 4,25 (t, *J* = 1,83 Hz, 2H, Cp5) ; 4,34 (t, *J* = 1,83 Hz, 2H, Cp2 ou Cp3) ; 4,45 (d, 1H, *J* = 8,70 Hz, Hvcis) ; 4,96 (d, 1H, *J* = 16,03 Hz, Hvtrans) ; 6,15 (d, 1H, *J* = 2,75 Hz, 2) ; 6,76 (dd, 1H, *J*<sub>cis</sub> = 8,70 Hz, *J*<sub>trans</sub> = 16,03 Hz, Hv) ; 7,04 (d, 1H, *J* = 2,75 Hz, 1).

<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 24,14 (C<sub>5</sub>) ; 66,67 (C<sub>Cp6</sub>) ; 70,10 (C<sub>Cp2</sub> ou C<sub>Cp3</sub>) ; 70,85 (C<sub>Cp5</sub>) ; 74,02 (C<sub>Cp2</sub> ou C<sub>Cp3</sub>) ; 75,18 (C<sub>Cp1</sub>) ; 92,14 (C<sub>Cp4</sub>) ; 96,02 (C<sub>vtrans/vcis</sub>) ; 109,85 (C<sub>2</sub>) ; 116,44 (C<sub>1</sub>) ; 124,71 (C<sub>4</sub>) ; 131,84 (C<sub>v</sub>) ; 132,98 (C<sub>3</sub>).

IR : ν<sub>C-H,Ar</sub>=3094 cm<sup>-1</sup> ; ν<sub>C-H</sub>=2894 cm<sup>-1</sup> ; ν<sub>C=N,Ar</sub>=1635 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI) : C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sup>56</sup>Fe [M+H]<sup>+</sup> : m/z<sub>th</sub> = 289,0554 ; m/z<sub>exp</sub> = 289,0555.



### Synthèse du 2,3-{3}ferrocénophanyl-2-méthyl-N-vinylpyrrole : composé 18

Une suspension de CsF (0,6 g, 3,9 mmol, 1 éq.), de LiOH (0,1 mg, 3,9 mmol, 1 éq.) de méthanol sec (125 mg, 3,9 mmol, 1 éq) et d'oxime (m=1 g, 3,9 mmol, 1 éq.) dans du DMSO sec (5-10 mL) est disposée dans un tube de Schlenk. Ce dernier sera relié par sa sortie à un premier barboteur vide puis un second plongeant dans une solution de KOH/DMSO visant à piéger le surplus d'acétylène sous forme d'acétylénure.

Le mélange est dans un premier temps chauffé à 80 °C et maintenu sous pression réduite afin de distiller le méthanol et de fabriquer ainsi l'oximate dans des conditions superbasiques.

Pour s'assurer que tout le méthanol a disparu, on place le système sous rampe à vide tout en agitant pendant 15 minutes.

On fait ensuite circuler le courant d'acétylène dans le milieu maintenu sous vive agitation.

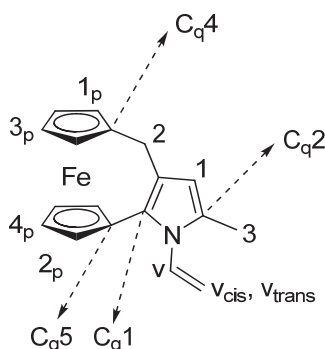
On porte le milieu entre 100-105 °C (température de bain) pendant 6 h.

Le milieu est ensuite refroidi, dilué à l'eau (50 mL) puis extrait à l'éther diéthylique (3x20 mL) jusqu'à ce que la phase organique résultante ne soit plus très colorée. On procède ensuite à une étape de pré-séchage (lavage à l'aide d'une solution NaCl saturée) puis on réunit les phases organiques et on les sèche sur MgSO<sub>4</sub> anhydre. On procède à une filtration, puis le filtrat est évaporé sous pression réduite.

Le brut est purifié par colonne chromatographique (gel de silice, DCM/EP, 1/9 à 4/6, v/v). La première fraction jaune est collectée puis les solvants évaporés sous pression réduite. On obtient ainsi un produit cristallisé jaune (m=183 mg, rdt de 8%).

Rf = 1 (DCM/EP, 1/1, v/v)

Caractéristiques RMN : (attribution par RMN 2D)



<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 2,28 (s, 3H, 3) ; 3,30 (s, 2H, 2) ; 4,08 (t, J = 1,83 Hz, 2H, H<sub>p4</sub>) ; 4,13 (t, J = 1,83 Hz, H<sub>p3</sub>) ; 4,16 (t, J = 1,83 Hz, 2H, H<sub>p2</sub>) ; 4,25 (t, J = 1,83 Hz, 2H,

H<sub>p</sub>1) ; 5,07 (d, 1H,  $J = 8,70$  Hz,  $v_{cis}$ ) ; 5,17 (d, 1H,  $J = 15,57$  Hz,  $v_{trans}$ ) ; 5,98 (s, 1H, 1) ; 6,74 (dd, 1H,  $J_{cis} = 8,70$  Hz,  $J_{trans} = 16,03$  Hz, v).

<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) 13,64 (3) ; 23,04 (2) ; 68,31 (4<sub>p</sub>) ; 69,11 (3<sub>p</sub>) ; 70,30 (2<sub>p</sub>) ; 73,30 (1<sub>p</sub>) ; 80,75 (C<sub>q</sub>5) ; 87,22 (C<sub>q</sub>4) ; 107,85 ( $v_{trans/vcis}$ ) ; 109,65 (1) ; 113,77 (C<sub>q</sub>3) ; 128,51 (C<sub>q</sub>2) ; 131,18 (v) ; 136,89 (C<sub>q</sub>1).

IR :  $\nu_{C-H} = 2920$  cm<sup>-1</sup> ;  $\nu_{C-H,Ar} = 3072$  cm<sup>-1</sup> ;  $\nu_{C=N,Ar} = 1640$  cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI) : C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sup>56</sup>Fe [M]<sup>+</sup> :  $m/z_{th} = 303,0710$  ;  $m/z_{exp} = 303,0707$ .

### Synthèse du 6-oxo{3}(1,1')ferrocénophane vinylcarboxylate oxime : **composé 19**

Dans un ballon monocol rodé, préalablement séché à l'étuve et placé sous flux argon, on verse 7 mL de DCM sec.

On y dissout l'oxime **15** précédemment synthétisée (m = 130 mg, 0,51 mmol, 1 équ.) puis la DABCO (m = 5,7 mg, 0,05 mmol, 0,1 équ.).

On refroidit le milieu à l'aide d'un bain glace/sel. On ajoute alors, une solution de d'acétylène activé (63  $\mu$ L, 0.51 mmol, 1 équ.) dans du DCM (2 mL).

L'ajout est effectué sur une période de 5 minutes environ puis on laisse le milieu revenir à température ambiante. Après agitation pendant 18 h, le brut réactionnel est concentré sous pression réduite, puis purifié par colonne chromatographique (silice, CHCl<sub>3</sub>). On collecte la fraction jaune. Après évaporation des solvants on obtient 190 mg d'une huile visqueuse jaune, soit un rdt de 94 %.

R<sub>f</sub> = 0,5 (chloroform)

Caractéristiques RMN : (attribution des aliphatiques et des quaternaires par RMN DEPT 135)

La présence d'un mélange de diastéréoisomères provoque le dédoublement des signaux en carbone comme en proton. L'interprétation de la structure du composé a été faite sur la seule base du spectre carbone, le spectre proton étant trop complexe pour donner lieu à une interprétation fiable.

<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 27,23 (C<sub>méthylénique</sub>) ; 28,45 (C<sub>méthylénique</sub>) ; 33,80 (C<sub>méthylénique</sub>) ; 39,11 (C<sub>méthylénique</sub>) ; 51,47 (C<sub>méthyl, ester</sub>) ; 52,50 (C<sub>méthyl, ester</sub>) ; 68,67 - 68,86 - 69,50 - 70,28 - 70,39 - 70,58 - 70,74 (C<sub>p + q</sub>) ; 76,68 (C<sub>q</sub>) ; 85,91 (C<sub>q, vinylique</sub>) ; 88,48 (C<sub>q, vinylique</sub>) ; 105,10 (C<sub>H, vinylique</sub>) ; 105,44 (C<sub>H, vinylique</sub>) ; 153,73 (C<sub>q, oxime</sub>) ; 153,90 (C<sub>q, oxime</sub>) ; 162,78 (C<sub>q, ester</sub>) ; 163,68 (C<sub>q, ester</sub>) ; 164,60 (C<sub>q, ester</sub>) ; 165,60 (C<sub>q, ester</sub>).

IR :  $\nu_{\text{CH, Ar et Al}} = 2951 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{C=O, ester}} = 1721 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{C=N}} = 1673 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{C=C}} = 1433 - 1649 \text{ cm}^{-1}$ .  
HRMS (ESI) :  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_5$   $^{56}\text{FeNa} [\text{M}+\text{Na}]^+$  :  $m/z_{\text{th}} = 420,0510$  /  $m/z_{\text{exp}} = 420,0509$ .

## 1.6. Procédures de synthèses des dérivés spécifiques au chapitre IV : composés 21 à 40.

*Synthèse du 4-carboxyazobenzène : composé 21*

-Synthèse du nitroso intermédiaire :

On dissout l'acide 4-aminobenzoïque (3 g, 22 mmol, 1 éq.) dans 40 mL de DCM. On ajoute à cette solution une solution d'Oxone<sup>®</sup> dans l'eau (27 g, 44 mmol, 2 éq. dans 160 mL d'eau), au goutte à goutte, à l'aide d'une ampoule de coulée isobare. Le milieu réactionnel est agité ainsi pendant 4 h, à TA.

Un précipité jaune apparaît, celui-ci est essoré sur fritté, puis trituré à l'eau et essoré jusqu'à obtention d'une poudre.

-Synthèse du diazo :

Le dérivé nitroso (500 mg, 3,4 mmol, 2 éq.) précédemment synthétisé est dissous dans 10 mL d'acide acétique. Sous agitation on ajoute l'aniline (151  $\mu\text{L}$ , 1,7 mmol, 1 éq.). Le mélange devient jaune. Après une nuit à TA, on ajoute un peu d'eau ; un précipité se forme. On l'essore sur fritté pendant une nuit ( $m = 320 \text{ mg}$ , soit un rdt brut de 85 %).

Rf = 0,1 (DCM)

HRMS (ESI) : formule brute supposée  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$  :  $m/z_{\text{th}} = 227,0821$  ;  $m/z_{\text{exp}} = 227,0812$ .

Un manque de solubilité (même à chaud, 40 °C, dans le DMSO) empêche une bonne lecture des spectres RMN). C'est sur la base de l'évolution de la synthèse (répertoriée auparavant dans la littérature), du résultat issu de l'analyse de spectrométrie de masse et de la mesure du Rf que l'on peut considérer que la molécule attendue a été obtenue.

*Synthèse de 8-(4'-aminophényl)-2,6-diéthyl-4,4-difluoro-1,3,5,7-diméthyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène : composé 22*

Dans un ballon tricol rodé, on verse 50 mL de DCM sec. On y dissous sous agitation, du *para*-acétamidobenzaldéhyde (500 mg, 3,1 mmol, 1 éq.), du kryptopyrrole (827  $\mu$ L, 6,2 mmol, 2 éq.) puis une quantité catalytique d'acide trifluoroacétique.

Une fois l'aldéhyde consommé (suivi CCM : silice, DCM), on ajoute en une seule fois le dérivé chloranil (750 mg, 3,1 mmol, 1 éq.) ; le milieu devient pourpre. Après quelques minutes de réaction, le mélange est filtré sur célite et le filtrat est évaporé sous pression réduite.

On dissous alors le solide brut dans du méthanol (50 mL) puis on ajoute sous agitation une solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique. On porte alors le mélange à reflux pendant 6 h.

On évapore alors les solvants sous pression réduite. On verse 50 mL de DCM et on neutralise la phase aqueuse par ajout modéré d'une solution saturée de  $\text{KHCO}_3$ . On décante alors le milieu biphasique, puis on lave la phase organique par de l'eau (25 mL) puis on sèche la phase organique sur sulfate de magnésium anhydre. Après filtration, on évapore le filtrat sous pression réduite.

On redissous le tout dans 50 mL de DCM, on additionne la DIPEA (3,8 mL, 21 mmol, 7 éq.), puis 15 minutes après on ajoute le trifluoroborate de diéthyléther (4,2 mL, 34 mmol, 11 éq.).

Lorsque la réaction est terminée, on évapore le brut sous pression réduite puis on le purifie par colonne chromatographique (silice,  $\text{CHCl}_3$ ) ( $m = 730$  mg, rdt 60 %).

Rf = 0,50 (chloroform).

Caractéristiques RMN :

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,99  $\text{H}_{\text{méthyl, éthyl}}$  (t, 6H,  $J = 7,56$  Hz) ; 1,41  $\text{H}_{\text{méthyl}}$  (s, 6H) ; 2,29  $\text{H}_{\text{éthyl}}$  (q, 4H,  $J = 7,56$  Hz) ; 2,53  $\text{H}_{\text{méthyl}}$  (s, 6H) ; 6,78  $\text{H}_{\text{Ar}}$  (d, 2H,  $J = 8,24$  Hz) ; 7,01  $\text{H}_{\text{Ar}}$  (d, 2H,  $J = 8,24$  Hz).

$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 12,19 ( $\text{C}_{\text{aliphatique}}$ ) ; 12,72 ( $\text{C}_{\text{aliphatique}}$ ) ; 14,91 ( $\text{C}_{\text{aliphatique}}$ ) ; 17,36 ( $\text{C}_{\text{aliphatique}}$ ) ; 115,69 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ) ; 125,84 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ) ; 129,48 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ) ; 131,64 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ) ; 138,79 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ) ; 141,32 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ) ; 147,11 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ) ; 153,46 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ).

$^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : -145,60 (q,  $^1J_{^{19}\text{F}-^{11}\text{B}} = 32,29$  Hz).

$^{11}\text{B}$  (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : -0,13 (t,  $^1J_{^{11}\text{B}-^{19}\text{F}} = 34,46$  Hz).

*Synthèse du [8-(4-nitro)phényl]-2,6-diéthyl-1,3,5,7-diméthyl-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène : composé 23*

Dans un ballon tricol rodé, dissoudre dans 100 ml de DCM, du kryptopyrrole (1,0 g ; 8,1 mmol ; 2 éq.) et du perfluorobenzaldéhyde (0,619 g ; 4,1 mmol ; 1 éq.). Ajouter quelques gouttes d'acide trifluoroacétique. Lorsque tout l'aldéhyde a réagi (suivi par CCM, DCM) ajouter rapidement du chloranil (0,998 g ; 4,1 mmol ; 1 éq.).

Après 5 minutes d'agitation, ajouter de la DIPEA (5 mL ; 29 mmol ; 7 éq.).

Après 15 minutes de réaction, rajouter du trifluoroborate d'éther diéthylique, goutte à goutte à l'aide d'une seringue (5,7 mL ; 45 mmol ; 11 éq.).

Lorsque la réaction n'évolue plus, évaporer sous vide le brut réactionnel jusqu'à obtention d'un solide.

Chromatographier sur colonne de silice le brut réactionnel (gel de silice, élution avec un mélange de DCM et d'EP, 2/3, v/v). La fraction de  $R_f = 0,90$  (dans du DCM) de couleur rouge est collectée. Les fragments sont regroupés et les solvants évaporés sous vide jusqu'à obtention d'un solide rouge (1 g ; rdt 57%).

$T_{\text{fusion}} = 174 \text{ }^\circ\text{C}$ .

$R_f = 0,9$  (DCM).

Caractéristiques RMN :

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,95  $\text{H}_{\text{méthyl, éthyl}}$  (t, 6H,  $J = 7,56$  Hz) ; 1,25  $\text{H}_{\text{méthyl}}$  (s, 6H) ; 2,28  $\text{H}_{\text{éthyl}}$  (q, 4H,  $J = 7,56$  Hz) ; 2,51  $\text{H}_{\text{méthyl}}$  (s, 6H) ; 7,51  $\text{H}_{\text{Ar}}$  (d, 2H,  $J = 8,24$  Hz) ; 8,35  $\text{H}_{\text{Ar}}$  (d, 2H,  $J = 8,70$  Hz).

$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 11,83 ( $\text{C}_{\text{aliphatique}}$ ) ; 12,39 ( $\text{C}_{\text{aliphatique}}$ ) ; 14,40 ( $\text{C}_{\text{aliphatique}}$ ) ; 16,88 ( $\text{C}_{\text{aliphatique}}$ ) ; 124,13 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ) ; 129,77 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ) ; 129,85 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ) ; 133,33 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ) ; 136,77 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ) ; 137,60 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ) ; 142,64 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ) ; 148,07 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ) ; 154,70 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ).

$^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : -145,60 (massif).

$^{11}\text{B}$  (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : -0,23 (t,  $^1J_{^{11}\text{B}-^{19}\text{F}} = 33,23$  Hz).

IR :  $\nu_{\text{CH, Ar et Al}} = 2967\text{-}2868 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{C=C}} = 1536 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{C=N}} = 1472 \text{ cm}^{-1}$ .

## Synthèse du 4-bromoazobenzène : **composé 24**

### -Synthèse du nitroso intermédiaire :

On dissout la 4-bromoaniline (2,5 g, 15 mmol, 1 éq.) dans 45 mL de DCM. On ajoute à cette solution une solution d'Oxone<sup>®</sup> dans l'eau (18 g, 29 mmol, 2 éq. dans 180 mL d'eau), au goutte à goutte, à l'aide d'une ampoule de coulée isobare. Le milieu réactionnel est agité ainsi pendant 4 h, à TA.

Après décantation, la phase aqueuse est lavée au DCM (2x50 mL). Les phases organiques sont réunies et lavées avec une solution aqueuse de HCl 1M, puis une solution de bicarbonate de sodium et enfin de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre puis filtrée. Le filtrat est concentré sous pression réduite jusqu'à obtention d'un solide vert ( $m = 2,5$  g soit un rdt brut de 92 %). Le produit est utilisé directement pour la suite.

### -Synthèse du diazo :

Le dérivé nitroso (2,5 g, 13 mmol, 2 éq.) précédemment synthétisé est directement dissous dans 30 mL d'acide acétique. Sous agitation on ajoute l'aniline (613  $\mu$ L, 6,7 mmol, 1 éq.). Le mélange devient jaune. Après une nuit à TA, on ajoute un peu d'eau ; un précipité se forme. On ajoute alors de l'éther diéthylique, de façon à solubiliser tout le solide formé. On décante et lave la phase organique avec de l'eau. On la sèche sur sulfate de magnésium anhydre, puis la filtre. Le filtrat est concentré sous pression réduite. On obtient un solide jaune ( $m = 1,5$  g, soit un rdt brut de 86 %).

Rf = 0,87 (DCM / EP, 1/1, v/v).

Caractéristiques RMN :

<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 7,52 (d, 2H,  $J = 7,79$  Hz) ; 7,65 (dd, 2H,  $J = 9,16$  Hz,  $J = 2,29$  Hz) ; 7,78 (signal large, 1H) ; 7,81 (d, 2H,  $J = 8,70$  Hz) ; 7,92 (dd, 2H,  $J = 8,24$  Hz,  $J = 1,6$  Hz).

### *Synthèse du 4-triméthylsilyléthynylazobenzène : composé 25*

Dans un tube de Schlenk, l'azobenzène **24** (500 mg, 1,9 mmol, 1 éq.) est dissous dans 15 mL de THF fraîchement distillé. On y ajoute la DIPA (7 mL, 49 mmol, 26 éq.) puis on purge le système par 3 fois en réalisant une série de vide/argon. On ajoute ensuite les catalyseurs de cuivre (I) et de palladium ; on reproduit la série de vide/argon par 3 fois. Puis on additionne enfin l'acétylène vrai (268  $\mu$ L, 1,9 mmol, 1 éq.) ; on termine par une nouvelle série de vide/argon.

Après une nuit à 66 °C (température de bain), le mélange est concentré sous pression réduite pour être purifié par colonne chromatographique (silice, EP à EP/DCM, 1/1, v/v). La seconde fraction jaune donne le produit attendu : m = 121 mg, rdt de 23 %.

Rf = 0,70 (DCM / EP, 1/1, v/v).

Caractéristiques RMN :

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,33  $\text{H}_{\text{TMS}}$  (s, 9H) ; 7,51 (multi, 3H) ; 7,64 (d, 2H,  $J = 8,24$  Hz) ; 7,90 (d, 2H,  $J = 8,70$  Hz) ; 7,94 (d, 2H,  $J = 6,87$  Hz).

$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : -0,08 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ) ; 96,95 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , acétylène) ; 104,67 ( $\text{C}_{\text{q}}$ , acétylène) ; 122,77 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ) ; 122,92 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ) ; 125,70 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ) ; 129,04 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ) ; 131,19 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ) ; 132,73 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ) ; 151,83 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ) ; 152,53 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ).

### *Synthèse du 4-éthynylazobenzène : composé 26*

Dans un ballon monocol, rodé, on verse 10 mL d'éthanol absolu, dans lequel on a dissous auparavant le réactif silylé (320 mg, 1,1 mmol, 1 éq.). On rajoute une solution éthanolique (5 mL) d'hydroxyde de sodium (667 mg de NaOH, soit 11 mmol, 10 éq.) au mélange sous agitation. On laisse la réaction se faire pendant 1h à TA. Le suivi CCM (EP) indique qu'au bout d'une heure tout est consommé ; un seul produit est présent dans le milieu.

On dilue alors le milieu à l'aide d'une solution de NaCl saturée, puis on l'extrait par 2x10 mL de DCM. Les phases organiques sont recombinaées pour être séchées sur sulfate de magnésium anhydre et filtrées. Le filtrat est ensuite évaporé sous pression réduite pour donner un produit marron - jaune, pur. La réaction est quantitative.

$T_{\text{fusion}} = 68$  °C.

Rf = 0,50 (EP)

Caractéristiques RMN : (par comparaison avec le spectre  $^1\text{H}$  du précurseur)

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 3,23  $\text{H}_{\text{acétylène}}$  (s, 1H) ; 7,51 (multi, 3H) ; 7,64 (d, 2H,  $J = 8,24$  Hz) ; 7,90 (d, 2H,  $J = 8,70$  Hz) ; 7,94 (d, 2H,  $J = 6,87$  Hz).

*Synthèse du 8-(4'-bromophényl)-2,6-diéthyl-4,4-difluoro-1,3,5,7-diméthyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène : composé 27*

Dans un ballon tricol rodé, dissoudre successivement dans 150 ml de DCM, du kryptopyrrole (1,5 g ; 12 mmol ; 2 éq.) et du 4-bromobenzaldéhyde (1,1 g ; 6,1 mmol ; 1 éq.). Ajouter quelques gouttes d'acide trifluoroacétique. Lorsque tout l'aldéhyde a réagi (suivi par CCM, DCM) ajouter rapidement du chloranil (1,5 g ; 6,1 mmol ; 1 éq.).

Après 5 minutes environ de mélange, ajouter de la DIPEA (6 mL ; 37 mmol ; 6 éq.).

Après 15 minutes de réaction, rajouter du trifluoroborate d'éther diéthylique, goutte à goutte à l'aide d'une seringue (4 mL ; 24 mmol ; 6,5 éq.).

Lorsque la réaction n'évolue plus, évaporer sous vide le brut réactionnel jusqu'à obtention d'un solide.

Chromatographier le brut réactionnel sur colonne de silice (DCM/EP, 1/1, v/v). La fraction fluorescente est collectée. Les fragments sont regroupés et les solvants évaporés sous vide jusqu'à obtention d'un solide rouge (1,7 g ; rdt de 51%).

Rf = 0,80 (DCM).

Caractéristiques RMN :

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,97  $\text{H}_{\text{méthyl, éthyl}}$  (t, 6H,  $J = 7,79$  Hz) ; 1,31  $\text{H}_{\text{méthyl}}$  (s, 6H) ; 2,29  $\text{H}_{\text{éthyl}}$  (q, 4H,  $J = 7,56$  Hz) ; 2,53  $\text{H}_{\text{méthyl}}$  (s, 6H) ; 7,17  $\text{H}_{\text{Ar}}$  (d, 2H,  $J = 8,24$  Hz) ; 7,64  $\text{H}_{\text{Ar}}$  (d, 2H,  $J = 8,70$  Hz).

*Synthèse du 4-nitrohexan-3-ol : composé 28*

Dans un ballon tricol rouge de 250 mL, surmonté d'une garde à chlorure de calcium, équipé d'une ampoule de coulée isobare latérale et d'un thermomètre rodé, dissoudre le propionaldéhyde (21,8 mL, 300 mmol, 1 éq.) dans 45 mL d'isopropanol. Au préalable, la verrerie aura été conservée froide (au réfrigérateur ou bien placée dans un bain d'eau glacée) de façon à perdre le moins possible d'aldéhyde par évaporation de ce dernier.

Sous forte agitation du milieu, lui le fluorure de potassium (871 mg, 0,015 mmol,  $5 \cdot 10^{-5}$  éq.) finement divisé. Verser ensuite le nitropropane, au goutte à goutte. La réaction est alors



exothermique, disposer un bain d'eau glacée sous le ballon de façon à maintenir la température du milieu en dessous de 40 °C.

30 minutes après l'ajout environ, retirer le bain et laisser la réaction sous agitation pendant 18 h environ. Le brut devient alors orange.

Filtrer le mélange réactionnel sur coton, de façon à éliminer les particules en suspension de catalyseur, puis concentrer le filtrat sous pression réduite. On ajoute ensuite de l'eau (50 mL) puis la phase aqueuse ainsi obtenue est extraite par de l'éther diéthylique (3x100 mL).

Les phases organiques sont récupérées, réunies, puis séchées sur sulfate de magnésium anhydre puis filtrées sur coton pour être finalement concentrées sous pression réduite.

L'huile obtenue est alors distillée sous pression réduite. Lorsque toutes les vapeurs les plus volatiles ont été retirées du milieu, l'huile restante dans le ballon (qui s'évapore à 65-75 °C sous une pression de 3 mbar) contient le produit désiré (m = 17,936 g, rdt 41 %).

Caractéristiques RMN :

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,88-0,96  $\text{H}_{\text{CH}_3}$  (m, 6H) ; 1,37-1,53  $\text{H}_{\text{CH}_2}$  (m, 2H) ; 1,76-1,92  $\text{H}_{\text{CH}_2}$  (m, 2H) ; 3,76-3,77  $\text{H}_{\text{OH}}$  (m, 1H) ; 4,29-4,32  $\text{H}_{\text{nitro}}$  (m, 1H).

La présence de carbones asymétriques rend les spectres plus complexes. On attend la superposition des spectres des diastéréoisomères, soit un ensemble de 12 signaux carbones.

$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 9,34 ( $\text{C}_{\text{al}}$ , méthyl) ; 9,79 ( $\text{C}_{\text{al}}$ , méthyl) ; 9,98 ( $\text{C}_{\text{al}}$ , méthyl) ; 10,27 ( $\text{C}_{\text{al}}$ , méthyl) ; 21,56 ( $\text{C}_{\text{al}}$ , méthylénique) ; 23,53 ( $\text{C}_{\text{al}}$ , méthylénique) ; 26,17 (d,  $\text{C}_{\text{al}}$ , méthylénique) ; 72,99 ( $\text{C}_{\text{OH}}$ ) ; 73,43 ( $\text{C}_{\text{OH}}$ ) ; 93,63 ( $\text{C}_{\text{nitro}}$ ) ; 94,21 ( $\text{C}_{\text{nitro}}$ ).

#### *Synthèse de l'acétate de 4-nitrohexan-3-yl : composé 29*

Dans un ballon tricol, muni d'un thermomètre et d'une ampoule de coulée isobare, on met sous agitation l'huile précédemment obtenue (17,94 g, 122 mmol, 1 éq.). On lui ajoute une quantité catalytique d'acide sulfurique (650  $\mu\text{L}$ , 12,2 mmol, 0,1 éq.). On dispose le ballon dans un bain d'eau glacée, puis on ajoute lentement à l'aide de l'ampoule de coulée latérale, l'anhydride acétique (24,14 mL, 256 mmol, 2,1 éq.). L'ajout doit se faire de façon à éviter un échauffement trop important du milieu (garder la température en dessous de 60°C).

Lorsque tout l'anhydride a été versé, le milieu est agité pendant 2 à 3 h. Pour éliminer l'acide acétique formé et l'anhydride en excès, on concentre le milieu à l'évaporateur rotatif (que l'on aura pris soin de piéger avec une solution basique aqueuse). Puis on procède à une distillation sous pression réduite, en prenant soin de chauffer prudemment le brut à distiller. Les fractions bouillant à 100 °C environ, sous une pression de 10-15 mmHg sont recueillies (17,67 g, rdt 77%).

Caractéristiques RMN :

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,65-0,79  $\text{H}_{\text{méth}}$  (m, 6H) ; 1,42-1,92  $\text{H}_{\text{méth}}$  et  $\text{H}_{\text{méthylénique}}$  (m, 7H) ; 4,40  $\text{H}_{\text{OAc}}$  (singulet large, 1H) ; 4,96-5,09  $\text{H}_{\text{nitro}}$  (m, 1H).

Tous les signaux sont dédoublés du fait de la présence de stéréoisomères (16 signaux sont attendus).

$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8,50 ( $\text{C}_{\text{al}}$ ) ; 9,36 ( $\text{C}_{\text{al}}$ ) ; 9,69 ( $\text{C}_{\text{al}}$ ) ; 10,02 ( $\text{C}_{\text{al}}$ ) ; 20,26 (d,  $\text{C}_{\text{al}}$ ) ; 21,16 ( $\text{C}_{\text{al}}$ ) ; 23,00 ( $\text{C}_{\text{al}}$ ) ; 23,49 ( $\text{C}_{\text{al}}$ ) ; 73,35 ( $\text{C}_{\text{OAc}}$ ) ; 73,58 ( $\text{C}_{\text{OAc}}$ ) ; 90,69 ( $\text{C}_{\text{nitro}}$ ) ; 91,05 ( $\text{C}_{\text{nitro}}$ ) ; 169,49 ( $\text{C}_{\text{q, c=O}}$ ) ; 169,83 ( $\text{C}_{\text{q, c=O}}$ ).

*Synthèse de l'éthyl-3,4-diéthyl-1H-pyrrole-2-carboxylate : composé 30*

Dans un ballon tricol rodé, muni d'une ampoule de coulée isobare latérale, d'un thermomètre et d'une garde au chlorure de calcium, on dissout l'acétate de 4-nitrohexan-3-yl (6g, 32 mmol, 1éq.) et l'isocynoacétate d'éthyle (2,9 mL, 26 mmol, 0,83 éq.) dans un mélange de THF et d'isopropanol (16 mL et 14 mL respectivement). On plonge le montage dans un bain d'eau glacée en prévention de la réaction exothermique que déclenchera l'addition de DBU.

On ajoute lentement la DBU (8,9 mL, 59 mmol, 1,9 éq.) en prenant soin de ne pas dépasser les températures de 20-30°C. Lorsque l'addition est terminée, on retire le bain et on laisse la réaction sous agitation pendant 4 h (jusqu'à atteindre une couleur orange foncée).

Les solvants sont ensuite éliminés par évaporation sous vide, puis le résidu obtenu est dilué par ajout d'eau tiède (30 mL). On ajoute alors de l'éther diéthylique (30 mL) au milieu devenu biphasique. On sépare les phases par décantation, puis la phase aqueuse est extraite plusieurs fois par de l'éther diéthylique (5x30 mL). Les phases organiques sont ensuite réunies, lavées par une solution d'acide chlorhydrique à 10 %, puis séchées sur sulfate de

magnésium anhydre. Enfin, on filtre sur coton et on évapore les solvants pour obtenir un brut de réaction qu'on utilisera par la suite sans traitement supplémentaire. (m = 6,1g, rdt brut = 99 %).

Caractéristiques RMN :

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,13  $\text{H}_{\text{éthyl, py}}$  (t, 3H,  $J = 7,56$  Hz) ; 1,19  $\text{H}_{\text{éthyl, ester}}$  (t, 3H,  $J = 7,10$  Hz) ; 1,34  $\text{H}_{\text{éthyl, py}}$  (t, 3H,  $J = 7,33$  Hz) ; 2,43  $\text{H}_{\text{éthyl, py}}$  (q, 2H,  $J = 7,48$  Hz) ; 2,74  $\text{H}_{\text{éthyl, py}}$  (q, 2H,  $J = 7,48$  Hz) ; 4,30  $\text{H}_{\text{éthyl, ester}}$  (q, 2H,  $J = 7,18$  Hz) ; 6,66  $\text{H}_{\text{py}}$  (s, 1H) ; 9,11  $\text{H}_{\text{NH}}$  (singulet large, 1H).

$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 14,52 ( $\text{C}_{\text{al}}$ ) ; 14,97 ( $\text{C}_{\text{al}}$ ) ; 15,53 ( $\text{C}_{\text{al}}$ ) ; 18,03 ( $\text{C}_{\text{al}}$ ) ; 18,22 ( $\text{C}_{\text{al}}$ ) ; 59,87 ( $\text{C}_{\text{al, ester}}$ ) ; 118,70 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ) ; 119,44 ( $\text{C}_{\text{H, Ar}}$ ) ; 126,83 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ) ; 132,55 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ) ; 161,84 ( $\text{C}_{\text{q, ester}}$ ).

*Synthèse du 3,4-diéthyl-1H-pyrrole : composé 31*

#### Etape 1 :

Dans un ballon monocol rodé, on dissous le pyrrole (3 g, 15,4 mmol, 1éq.) protégé dans 30 mL d'éthanol absolu. On ajoute ensuite sous agitation une solution de soude (1,8 g dans 15 mL d'eau, 46,1 mmol, 3 éq.). On adapte un réfrigérant à eau, puis on porte à reflux le mélange pour la nuit (18 h).

On concentre le milieu sous pression réduite, puis on dissous l'huile résultante dans le minimum d'eau ; on ajoute alors solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 5 % jusqu'à atteindre un pH de 5. Un précipité rose se forme, et de façon à récupérer le maximum de solide, le milieu est refroidi à l'aide d'un bain de glace. Ce précipité est ensuite filtré sur fritté, puis séché à l'air.

Caractéristiques RMN :

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  (ppm) : 1,11  $\text{H}_{\text{méthyl}}$  (t, 3H,  $J = 7,56$  Hz) ; 1,30  $\text{H}_{\text{méthyl}}$  (t, 3H,  $J = 7,10$  Hz) ; 2,43  $\text{H}_{\text{éthyl}}$  (q, 2H,  $J = 7,48$  Hz) ; 2,76  $\text{H}_{\text{éthyl}}$  (q, 2H,  $J = 7,48$  Hz) ; 6,79  $\text{H}_{\text{py}}$  (s, 1H) ; 10,37  $\text{H}_{\text{acide}}$  (singulet large, 1H).

$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  (ppm) : 15,41 ( $\text{C}_{\text{al}}$ ) ; 15,96 ( $\text{C}_{\text{al}}$ ) ; 18,51 ( $\text{C}_{\text{al}}$ ) ; 18,58 ( $\text{C}_{\text{al}}$ ) ; 121,07 ( $\text{C}_{\text{H, Ar}}$ ) ; 126,87 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ) ; 133,41 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ) ; 163,88 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ) ; 206,49 ( $\text{C}_{\text{acide}}$ ).

### Etape 2 :

On installe un montage à distillation. Le produit rose intermédiaire est dispersé dans 100 mL d'eau que l'on porte à ébullition prudemment. Lorsque le mélange commence à bouillir, le précipité se redissout et une effervescence vive apparaît. La température de haut de colonne mesurée est 100 °C, pour une température de bain de 135-145°C. Le distillat devenu jaune et biphasique est ensuite extrait à l'éther diéthylique (5x20 mL) et les phases organiques regroupées sont séchées sur sulfate de magnésium anhydre. On les filtre sur coton et on évapore les solvants pour obtenir le pyrrole déprotégé sous forme d'huile jaune (m = 888 mg, rdt 47 %) que l'on conservera sous atmosphère inerte au réfrigérateur.

### Caractéristiques RMN :

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,25  $\text{H}_{\text{éthyl, py}}$  (t, 6H,  $J = 7,56$  Hz) ; 2,52  $\text{H}_{\text{éthyl, py}}$  (q, 4H,  $J = 7,48$  Hz) ; 6,56  $\text{H}_{\text{py}}$  (s, 2H).

$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 14,59 ( $\text{C}_{\text{al}}$ ) ; 18,44 ( $\text{C}_{\text{al}}$ ) ; 114,55 ( $\text{C}_{\text{H, Ar}}$ ) ; 124,49 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ).

### *Synthèse du sel de tétrafluoroborate de phényldiazonium : composé 32*

Dans un ballon monocol surmonté d'une ampoule de coulée isobare et préalablement placé sous argon, on dissout dans 10 mL de DCM sec du trifluoroborate d'éther diéthylique (1,9 mL, 16 mmol, 1,5 éq.) à -15 °C (bain glace / acétone). On verse l'aniline goutte à goutte (0,98 mL, 11 mmol, 1 éq.). Il est possible qu'un précipité rose pâle se forme ; dans ces conditions il faut ajouter quelques millilitres de DCM sec pour le redissoudre. On verse ensuite goutte à goutte une solution (5 mL) de nitrite d'isoamyl (1,7 mL, 13 mmol, 1,2 éq.) dissous dans du DCM. Un solide jaune apparaît. A la fin de l'addition, on maintient la température du milieu à -15°C pendant encore 10 minutes, puis on laisse le milieu revenir à température ambiante. Afin de faire précipiter le sel on rajoute une grande quantité de pentane (40 mL). Le solide est essoré, puis lavé deux ou trois fois par trituration sur un fritté avec de l'éther diéthylique sec. Le solide est récupéré et séché sous rampe à vide. Il sera ultérieurement conservé sous cloche à vide et sous atmosphère sèche. On obtient 2 g de produit soit un rendement de 100 %.

### Caractéristiques RMN :

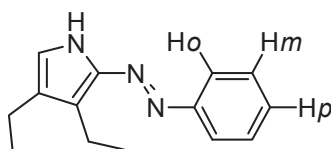
$^1\text{H}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  (ppm) : 8,07 (t,  $J = 8,25$  Hz, 2H) ; 8,37 (td,  $J_a = 7,56$  Hz,  $J_b = 1,15$  Hz, 1 H) ; 8,83 (d, 7,79 Hz, 2H).

$^{11}\text{B}$  (128 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ (ppm) : -1,9 (s).

$^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$ (ppm): -150,02 (s).

*Synthèse du (E)-3,4-diéthyl-2-(phényldiazényl)-1H-pyrrole : composé 33*

Dans un ballon monocol rodé, surmonté d'une garde desséchante, on dissout dans de l'éthanol absolu (20 mL) le diéthyl pyrrole **31** (100 mg, 0,8 mmol, 1 éq.) et le sel de diazonium **32** (156 mg, 0,8 mmol, 1 éq.). On laisse le milieu sous agitation à TA pendant 24 h, puis le brut est ensuite concentré sous pression réduite. La purification est effectuée par colonne chromatographique sur alumine basique ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{EP}$ , 3/1, v/v). La première fraction rouge est alors collectée ( $m = 42$  mg, rdt 23 %).



$R_f = 0,52$  ( $\text{DCM}/\text{EP}$ , 1/1, v/v).

Caractéristiques RMN :

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,31  $\text{H}_{\text{méthyl, py}}$  (t, 3H,  $J = 7,56$  Hz) ; 1,36  $\text{H}_{\text{méthyl, py}}$  (t, 3H,  $J = 7,56$  Hz) ; 2,70  $\text{H}_{\text{éthyl, py}}$  (q, 2H,  $J = 7,64$  Hz) ; 2,92  $\text{H}_{\text{éthyl, py}}$  (q, 2H,  $J = 7,64$  Hz) ; 6,65  $\text{H}_{\text{py}}$  (s, 1H) ; 7,32  $\text{H}_p$  (dd, 1H,  $J = 5,95$  Hz,  $J = 8,70$  Hz) ; 7,45  $\text{H}_m$  (dd, 2H,  $J = 7,33$  Hz,  $J = 7,79$  Hz) ; 7,78  $\text{H}_o$  (d, 2H,  $J = 8,24$  Hz).

*Synthèse du [8-(para tert-butyl)phényl]-2,3-diéthyl-1-diazophényl-3a,4a-diaza-s-indacène : composé 34*

Dans un ballon tricol rodé, séché au préalable à l'étuve, on verse 50 mL de chloroforme sec conservé sur tamis moléculaire. Le montage est ensuite surmonté d'un réfrigérant, puis dégazé à l'argon pendant 15 min environ. On dissout ensuite le pyrrole **33** (184 mg, 2 éq., 0,81 mmol) puis le chlorure d'acide (111  $\mu\text{L}$ , 1,5 éq., 0,61 mmol). On prendra soin de maintenir le milieu sous atmosphère inerte tout au long de la réaction. On porte ensuite le milieu à reflux (reflux léger). Au bout de 1 heure, le milieu est devenu bleu. On ajoute ensuite la DIPEA (141  $\mu\text{L}$ , 0,81 mmol, 2 éq.) puis on laisse le milieu sous agitation pendant 15 minutes environ. On ajoute ensuite le trifluoroborate de diéthyléther (124  $\mu\text{L}$ , 1 mmol, 2,5 éq.) et

on suit l'évolution de la réaction par CCM. Lorsque le milieu n'évolue plus (1 heure environ), on évapore le brut réactionnel sous pression réduite puis on le purifie par colonne chromatographique (silice, DCM/EP, 2,3/1, v/v). La fraction violette est collectée, puis les solvants évaporés sous vide pour donner un solide rouge, correspondant au final au produit non-chélaté **34**. (m = 86 mg, rdt de 33 %).

Rf = 0,84 (DCM)

Caractéristiques RMN :

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ (ppm) Le spectre montre une dérive des shims trop importante pour pouvoir donner lieu à une interprétation correcte. Par conséquent, l'analyse de structure se fera par l'étude du seul spectre carbone.

$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 15,84 ( $\text{C}_{\text{aliphatique}}$ ) ; 16,64 ( $\text{C}_{\text{aliphatique}}$ ) ; 17,43 ( $\text{C}_{\text{aliphatique}}$ ) ; 18,33 ( $\text{C}_{\text{aliphatique}}$ ) ; 31,27 ( $\text{C}_{\text{méthyl, tert-Butyl}}$ ) ; 35,20 ( $\text{C}_{\text{q, tert-Butyl}}$ ) ; 121,84 ( $\text{C}_{\text{H, Ar}}$ ) ; 125,41 ( $\text{C}_{\text{H, Ar}}$ ) ; 126,01 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ) ; 127,34 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ) ; 127,88 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ) ; 128,79 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ) ; 129,12 ( $\text{C}_{\text{H, Ar}}$ ) ; 129,54 ( $\text{C}_{\text{H, Ar}}$ ) ; 130,66 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ) ; 143,47 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ) ; 152,98 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ) ; 156,55 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ) ; 166,81 ( $\text{C}_{\text{q}}$ ).

Aucun signal  $^{11}\text{B}$  n'a été détecté.

*Synthèse du 4-amidoazobenzène : composé 35*

-Synthèse du nitroso intermédiaire :

On dissout l'acide 4-aminobenzoïque (3 g, 22 mmol, 1 éq.) dans 40 mL de DCM. On ajoute à cette solution une solution d'Oxone<sup>®</sup> dans l'eau (27 g, 44 mmol, 2 éq. dans 160 mL d'eau), au goutte à goutte, à l'aide d'une ampoule de coulée isobare. Le milieu réactionnel est agité ainsi pendant 4 h, à TA.

Un précipité jaune apparaît. Celui-ci est essoré sur fritté et séché jusqu'à obtention d'une poudre (m = 2,8 g, rdt brut de 84 %).

### Synthèse du diazo :

Le dérivé nitroso (2g, 13 mmol, 2 éq.) précédemment synthétisé est directement dissous dans 40 mL d'acide acétique. Sous agitation on ajoute l'aniline (608  $\mu$ L, 6,2 mmol, 1 éq.). Le mélange devient jaune. Après une nuit à TA, on ajoute de l'eau (100 mL) ; un précipité se forme.

On ajoute alors de l'éther diéthylique, de façon à solubiliser tout le solide formé. On décante et pour éliminer la formation d'émulsions, on filtre le milieu biphasique sur célite. Le filtrat est alors à nouveau décanté.

La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, puis filtrée. Le filtrat est concentré sous pression réduite.

On obtient un solide jaune ( $m = 900$  mg, soit un rdt de 60 % ; l'analyse CCM ne montrant aucune autre tache).

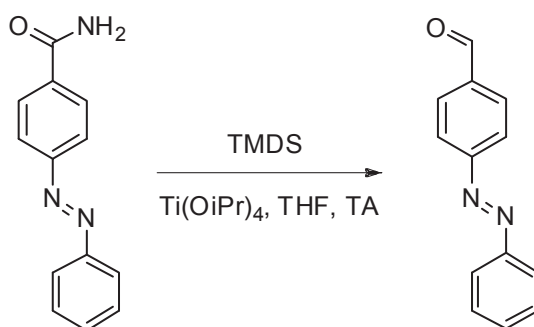
Rf = 0,4 (DCM / EtOH, 100/1, v/v)

Caractéristiques RMN :

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2,80 (s, 2H) ; 7,60 (m, 3H) ; 7,97 (m, 4H) ; 8,13 (d, 2H,  $J = 8,70$  Hz).

HRMS (ESI) :  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{ONa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  :  $m/z_{\text{th}} = 248,0799$  ;  $m/z_{\text{exp}} = 248,0800$ .

### *Synthèse du 4-formylazobenzène : composé 36*



Dans un ballon monocol rodé, on verse 5 mL de THF anhydre fraîchement distillé puis on place le système réactionnel sous flux d'argon. On veille à ce que le ballon soit bien dégazé. On dissout le dérivé diazoïque (500 mg, 2,2 mmol, 1 éq.), le tétraisopropoxyde de titane (IV) (650  $\mu$ L, 2,2 mmol, 1 éq.) et le TMDS (346  $\mu$ L, 2,2 mmol, 1 éq.) ; entre chaque ajout, le milieu est à nouveau dégazé violemment.

L'avancement réactionnel est suivi par CCM (DCM / EtOH ; 4 / 1 ; v/v). Après une nuit sous agitation à TA, on rajoute une 2<sup>ème</sup> équivalent de chacun des réactifs (TMDS /

Ti(OiPr)<sub>4</sub>). Le milieu est encore laissé sous agitation, à température ambiante pendant encore 12 h.

Le brut est porté à sec par évaporation du solvant sous pression réduite, puis purifié par colonne chromatographique (silice, DCM puis AcOEt).

La fraction jaune attendue est obtenue par élution au DCM ; une fois collectée, le passage à l'acétate d'éthyle en tant que solvant d'élution décroche le composé diazoïque de départ.

La première fraction jaune est collectée, réunie puis les solvants évaporés sous pression réduites jusqu'à obtention d'une poudre jaune (m = 38 mg, rdt de 8 %).

Un autre essai en partant de 400 mg de composé diazoïque de départ, de 2,6 mL de Ti(OiPr)<sub>4</sub> (5 éq.) et de 2,5 mL de TMDS (6 éq.) à 60°C sous atmosphère inerte a donné après utilisation des mêmes conditions de purification une masse de 111 mg d'aldéhyde attendu (rdt 30 %).

Rf = 0,82 (DCM).

Caractéristiques RMN :

<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 7,54 H<sub>Ar</sub> (massif, 3H) ; 7,97 H<sub>Ar</sub> (massif, 2H) ; 8,04 H<sub>Ar</sub> (massif, 4H) ; 10,11 H<sub>aldéhydique</sub> (s, 1H).

<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 123,25 (C<sub>HAr</sub>) ; 123,33 (C<sub>HAr</sub>) ; 129,23 (C<sub>HAr</sub>) ; 130,69 (C<sub>HAr</sub>) ; 131,98 (C<sub>HAr</sub>) ; 137,46 (C<sub>q</sub>) ; 152,55 (C<sub>q</sub>) ; 155,91 (C<sub>q</sub>) ; 191,60 (C<sub>aldéhydique</sub>).

### *Synthèse du 4,4-difluoro-8-pentafluorophényl-1,3,5,7-diméthyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène (1) : composé 37*

Le protocole suivi pour la synthèse de ce composé est similaire à celui déjà évoqué en début de partie expérimentale.

Dans 100 mL de DCM sec, on dissous sous agitation le 1,4-diméthylpyrrole (1g, 21,02 mmol, 2 éq.) puis le pentafluorobenzaldéhyde (1,03 g, 10,51 mmol, 1 éq.).

La réaction est catalysée par l'ajout de quelques gouttes d'acide trifluoroacétique. On suit l'évolution du mélange par CCM. Lorsque les réactifs sont entièrement consommés, on ajoute en une fois le chloranil (1,29 g, 10,51 mmol, 1 éq.). Le mélange prend une teinte mauve pourpre. On laisse la réaction se faire durant quelques minutes (moins de 5 minutes) puis on ajoute la DIPEA (6,42 mL, 73,6 mmol, 7éq.). Le mélange devient jaune et est laissé sous agitation pendant 15 minutes environ. On ajoute finalement au goutte à goutte la solution de BF<sub>3</sub> dans l'éther (7,11 mL, 116 mmol, 11 éq.), le mélange redevient pourpre.



Lorsque la réaction ne montre plus aucune évolution, on évapore le brut réactionnel sous vide jusqu'à obtention d'un solide.

Le mélange est ensuite purifié par colonne chromatographique (gel de silice, DCM/EP, 1/1, v/v). La fraction verte fluorescente est collectée, puis les solvants sont évaporés pour obtenir une poudre rouge (m=689 mg, rdt 32 %).

$T_{\text{fusion}} = 200\text{ °C}$ .

$R_f = 0,54$  (DCM / EP, 1/1, v/v).

Caractéristiques RMN :

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ (ppm) 1,62 (s, 6H) ; 2,57 (s, 6H) ; 6,06 (s, 2H)

*Synthèse du 4,4-difluoro-8-pentafluorophényl-2-iodo-1,3,5,7-diméthyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène : composé 38*

Un mélange de Bodipy **37** (134 mg, 0,32 mmol, 1 éq.) et de diiode (33 mg, 0,13 mmol, 0,4 éq.) dans 75 mL d'éthanol absolu est agité dans un ballon monocol à température ambiante. On lui ajoute une solution aqueuse d'acide iodique (23 mg, 0,13 mmol, 0,4 éq. dans 1 mL d'eau distillée). Le mélange prend une teinte rouge sombre. Il est ensuite agité à TA et est suivi par CCM (DCM/EP, 1/1, v/v).

Lorsque tout le Bodipy de départ a réagi (quelques heures), on ajoute une solution saturée de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  afin d'éviter une sur-réaction. Le mélange est ensuite extrait au chloroforme, puis la phase organique récupérée et est séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le brut est filtré sur coton, puis le filtrat évaporé sous vide.

On procède ensuite à une colonne chromatographique (gel de silice, DCM/EP, 1/1, v/v) puis à une chromatographie sur plaque préparative (silice, DCM/EP, 1/1, v/v). La fraction rose non fluorescente est récupérée. Le produit est désorbé de la silice en la dissolvant dans du DCM, puis on filtre sur fritté le mélange. On obtient après évaporation sous vide des solvants 56 mg d'une poudre rouge correspondant au produit de mono-iodation, avec un rendement de 32 %.

$T_{\text{fusion}} = 120\text{ °C}$ .

$R_f = 0,66$  (DCM/EP, 1/1, v/v).

Caractéristiques RMN :

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) : 1,62 (s, 3H) ; 1,64 (s, 3H) ; 2,58 (s, 3H) ; 2,65 (s, 3H) ; 6,13 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 13,86 ; 15,08 ; 15,95 ; 16,10 ; 122,33 ; 123,47 ; 130,36 ; 131,72 ; 141,90 ; 143,45 ; 156,91 ; 157,86 ; 160,26.

$^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : -158,95 (s, 2F) ; -149,68 (s, 1F) ; -145,64 (q, 2F,  $^1J_{\text{F}-^{11}\text{B}} = 32,29$  Hz) ; -138,99 (s, 2F).

$^{11}\text{B}$  (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : -0,40 (t,  $^1J_{\text{B}-^{19}\text{F}} = 31,99$  Hz).

IR :  $\nu_{\text{C}=\text{C},\text{Ar}} = 1494 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{C}=\text{N},\text{Ar}} = 1655 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{C}-\text{H},\text{Al}} = 2924 \text{ cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) :  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{BF}_7\text{IN}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  le brut réactionnel :  $m/z_{\text{th}} = 563,0002$  ;  $m/z_{\text{exp}} = 563,0001$ .

*Synthèse du 4,4-difluoro-8-pentafluorophenyl-2,6-diiodo-1,3,5,7-diméthyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène : composé 39*

Un mélange de Bodipy **37** (300 mg, 0,72 mmol, 1 éq.) et de diiode (147 mg, 0,58 mmol, 0,8 éq.) dans 100 mL d'éthanol absolu est agité dans un ballon monocol à température ambiante. On lui ajoute une solution aqueuse d'acide iodique (102 mg, 0,58 mmol, 0,8 éq. dans 2 mL d'eau distillée). Le mélange prend une teinte rouge sombre. Il est ensuite chauffé à 60 °C et est suivi par CCM (DCM/EP, 1/1, v/v).

Lorsque tout le Bodipy de départ a réagi, on ajoute une solution saturée de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  afin d'éviter une sur-réaction. Le mélange est ensuite extrait au chloroforme, puis la phase organique récupérée et séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Le brut est filtré sur coton, puis le filtrat évaporé sous vide.

On procède ensuite à une colonne chromatographique (gel de silice, DCM/EP, 1/4, v/v). La première fraction rose non fluorescente est collectée. On obtient après évaporation sous vide des solvants 439 mg d'une poudre rouge correspondant au produit de di-iodation **39**, avec un rendement de 91 %.

Rf = 0,76 (DCM/EP, 1/1, v/v).

T<sub>fusion</sub> = 260 °C.

Caractéristiques RMN :

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 1,64 (s, 6H) ; 2,67 (s, 6H)

$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 16,34 ; 16,45 ; 87,21 ; 122,59 ; 131,02 ; 143,88 ; 159,27

$^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) -158,48 (s, 2F) ; -148,90 (s, 1F) ; -145,38 (q, 2F,  $^1J_{\text{F}-^{11}\text{B}} = 32,29$  Hz) ; -138,77 (s, 2F).

$^{11}\text{B}$  (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) -0,48 (t,  $^1J_{\text{B}-^{19}\text{F}} = 31,99$  Hz).

IR :  $\nu_{\text{C-H,Ar}}=2922 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{C=C,Ar}} = 1497 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{\text{C=N,Ar}}=1656 \text{ cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) :  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{BF}_7\text{I}_2\text{N}_2$   $[\text{M}]^+$  :  $m/z_{\text{th}} = 665,6066$  ;  $m/z_{\text{exp}} = 665,9069$ .

*Synthèse du 4,4-difluoro-8-[4-(N,N-dihydroxybenzyl)phényl]-2,6-diéthyl-1,3,5,7-diméthyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène : composé 40*

Dans un ballon monocol, on dissout le Bodipy **22** (150 mg, 0,4 mmol, 1 éq.) et l'aldéhyde salicylique (695 mg, 5,7 mmol, 15 éq.) dans un mélange de DCM/MeOH (1,5/1, v/v). Le milieu est agité à température ambiante et suivi par CCM (DCM/EP). Lorsque la réaction n'avance plus, on évapore le mélange sous pression réduite. On purifie ensuite le milieu par colonne chromatographie (gel de silice : DCM/EP  $[\text{Et}_3\text{N}]$ , 4/6, v/v [2 mL pour un litre d'éluant] ; le gel est soniqué pendant 10 minutes pour que la neutralisation de la silice soit la plus efficace possible).

La fraction plus polaire peu fluorescente (cf plus bas pour les conditions) est collectée et les solvants évaporés. On obtient 40 mg de produit, soit un rendement de 17 %.

Rf = 0,35 (DCM/EP, 1/1,v/v).

Caractéristiques RMN :

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 0,96 (t,  $J = 7,56 \text{ Hz}$ , 6H) 1,26 (s, 6H) ; 2,28 (q,  $J = 7,48 \text{ Hz}$  4H) ; 2,51 (s, 6H) ; 6,46 (s, 2H) ; 6,89 (dd,  $J_a = 8,24 \text{ Hz}$ ,  $J_b = 1,15 \text{ Hz}$ , 2H) ; 6,95 (td,  $J_a = J_b = 7,33 \text{ Hz}$ ,  $J_c = 1,10 \text{ Hz}$ , 2H) ; 7,18-7,43 (m, 10H).

$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 11,89 ; 12,47 ; 14,59 ; 17,03 ; 81,10 ; 117,00 ; 119,03 ; 120,03 ; 121,26 ; 128,62 ; 129,57 ; 129,97 ; 130,93 ; 132,70 ; 138,35 ; 144,88 ; 151,70 ; 153,64.

$^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) -145,68 (q, 2F,  $^1J_{^{19}\text{F}-^{11}\text{B}} = 32,29 \text{ Hz}$ ).

$^{11}\text{B}$  (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) -0,17 (t,  $^1J_{^{11}\text{B}-^{19}\text{F}} = 33,23 \text{ Hz}$ ).

## 2. Etudes spectroscopiques stationnaires à un photon.

### 2.1. Spectroscopie d'absorption : instrumentation.

Les spectres d'absorption ont été enregistrés sur un spectrophotomètre UV / Visible / proche infrarouge à double faisceau Cary 500 (Varian, Palo Alto, CA, USA). Le domaine spectral des deux lampes (arc deutérium pour l'UV et halogène au tungstène pour le visible)

s'étend de 175 à 3300 nm avec une précision inférieure à 0,05 nm. Les cuves utilisées sont en quartz de chez B. Thuet (Bodelsheim, France), de trajet optique 1 cm, de volume 4 mL avec les quatre faces polies et transparentes.

## **2.2. Spectroscopie d'absorption : mesure des coefficients d'extinction molaire.**

Toutes les études spectroscopiques en solution ont été réalisées dans des solvants de qualité « spectro grade », achetés chez SDS pour des concentrations d'environ 10  $\mu\text{mol. L}^{-1}$ , de manière à demeurer dans le domaine de linéarité de la loi de Beer-Lambert.

Les coefficients d'absorption molaires des fluorophores présentés dans ce manuscrit ont été déterminés par diminution progressive de la concentration du fluorophore en solution. Une solution mère est préparée en dissolvant 2 à 10 mg du composé étudié dans 5 à 10 mL d'un solvant de qualité spectroscopique, de manière à obtenir une première concentration de l'ordre du  $\mu\text{mol. L}^{-1}$ . Une première mesure est effectuée avec cet échantillon. Puis, on retire du milieu un volume donnée de solution, qu'on remplace par le même volume de solvant. Les volumes ajoutés sont variables, de 50  $\mu\text{L}$  à 250  $\mu\text{L}$ . Un spectre d'absorption est acquis à chaque nouvel ajout. Le coefficient d'absorption molaire  $\varepsilon(\lambda)$  est alors déterminé grâce à la loi de Beer-Lambert (cf ci-dessous) sur au moins 10 mesures. La régression linéaire est effectuée avec le logiciel de traitement Microsoft Excel 2003.

$$A(\lambda) = \varepsilon_{\lambda} \cdot l \cdot c$$

où  $A(\lambda)$  est l'absorbance à la longueur d'onde  $\lambda$ ,  $l$  la longueur du trajet optique,  $\varepsilon_{\lambda}$  le coefficient d'absorption molaire (en  $\text{L. mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ ) et  $c$  la concentration de la solution en fluorophore. Les coefficients d'absorption molaires de ce manuscrit ont été mesurés au maximum d'absorption de la bande d'absorption correspondante.

## **2.3. Spectroscopie d'émission de fluorescence.**

### **2.3.1. Généralités sur l'instrumentation et les conditions de mesure.**

Les spectres d'émission et d'excitation ont été enregistrés sur un spectrofluorimètre FLUOROMAX-3 de Jobin-Yvon. L'interface informatique est un micro-ordinateur sous MS-

Windows 98, doté du logiciel DataMax V.1.03 de Galactic Industries Corporation & Instruments S.A.Inc. La lampe d'excitation est une lampe à arc Xénon de 450 W dont le domaine spectral s'étend de 200 à 900 nm. Les monochromateurs d'excitation et d'émission sont constitués de réseaux à 1200 traits.  $\text{mm}^{-1}$  (la dispersion est de  $3,77 \text{ nm. mm}^{-1}$ ) blazés respectivement à 330 nm et 500 nm, et dont les bandes passantes sont ajustées séparément au moyen de fentes de 0,25 à 5,0 mm (soit de 0,9 à 18,9 nm). La détection de la fluorescence est assurée par un photomultiplicateur.

Tous les spectres d'émission ( $I_{\text{Fluo}}$ ) et d'excitation ( $I_{\text{Exc}}$ ) sont corrigés de la variation spectrale de l'intensité d'excitation et de la sensibilité de détection selon  $I_{\text{Fluo}} = (S.c)/R$  et  $I_{\text{Exc}} = S/(R.c)$  respectivement. S est le signal brut détecté ; R est une fraction du faisceau d'excitation prélevé sur celui-ci grâce à une lame semi-réfléchissante placée sur le trajet optique et recueillie sur une photodiode ; enfin c correspond à la fonction de correction rendant compte de la différence de sensibilité du détecteur selon la longueur d'onde.

Dans le cas d'une étude spectroscopique en solution, le signal d'émission est collecté perpendiculairement à l'excitation. Les échantillons sont étudiés à des concentrations telles que l'absorbance à la longueur d'onde d'excitation de la fluorescence<sup>1</sup>

soit toujours inférieure à 0,1. Cette précaution permet d'éviter les effets de réabsorption de la fluorescence. En termes pratiques, nous avons essentiellement travaillé avec des solutions dont la concentration était de l'ordre de 1  $\mu$ M.

Les mêmes cuves que celles mentionnées plus haut ont été utilisées pour la mesure des spectres de fluorescence.

### 2.3.2. Mesure des rendements quantiques de fluorescence.

Le rendement quantique de fluorescence  $\phi_F$  est défini comme ci dessous :

$$\phi_F = \frac{\text{nombre de photons émis}}{\text{nombre de photons absorbés}}.$$

Sa détermination est fondée sur la comparaison du spectre d'émission de la molécule d'intérêt, avec celui d'une référence, dont le rendement quantique est connu. Le fluorophore de référence est choisi tel que son émission soit proche de celle de la molécule étudiée, de manière à s'affranchir des phénomènes de non-linéarité de la détection par le photomultiplicateur.

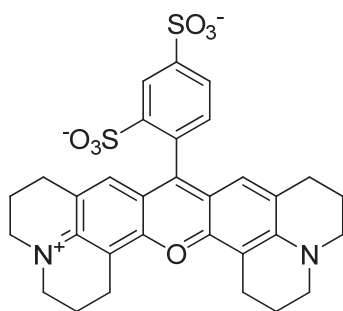
Les concentrations des deux chromophores sont ensuite ajustées de manière à avoir des absorptions semblables à une longueur d'onde d'excitation donnée. L'absorbance des deux solutions à la longueur d'onde d'excitation est toujours inférieure à 0,1 afin d'éviter une éventuelle réabsorption entre les molécules fluorescentes<sup>1</sup>. L'écart maximal toléré entre les deux absorbances est de 10 %.

Deux références ont été utilisées : la sulforhodamine 101<sup>2</sup> dans l'éthanol ( $\phi_f = 0,90$ ) dont les maxima d'absorption et d'émission se situent respectivement à 575 nm et 592 nm et le diméthoxyborotetraphénylazadipyrrométhène, dans le chloroforme ( $\phi_f = 0,31$ ), dont les maxima sont situés à 653 nm et 674 nm. Les structures chimiques des références sont représentées en Figure PE 1 .

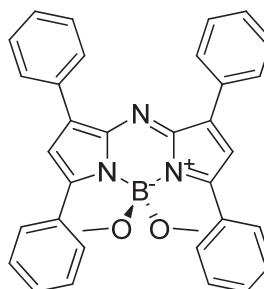
---

<sup>1</sup> Valeur, B. *Molecular fluorescence Principles and applications*, Wiley VCH, 2001.

<sup>2</sup> Sauer, M.; Han, K. T.; Müller, R.; Nord, S.; Schulz, A.; Seeger, S.; Wolfrum, J.; Arden-Jacob, J.; Deltau, G.; Marx, N. J.; Zander, C.; Drexhage, K. H. *J. Fluoresc.* **1995**, 5, 247.



**Sulforhodamine 101**



**diméthoxyborotétraphénylazadipyrrométhène**

**Figure PE 1** Structures chimiques des références employées pour la détermination des rendements quantiques de fluorescence

Le rendement quantique de fluorescence a été calculé selon l'équation suivante :

$$\phi_{BODIPY} = \phi_{référence} \frac{S_{BODIPY} * A_{référence}}{S_{référence} * A_{BODIPY}} \left( \frac{n_{BODIPY}}{n_{référence}} \right)^2$$

où  $\Phi$  est le rendement quantique de fluorescence, S l'intégrale sous la courbe des spectres d'émission de fluorescence, A l'absorbance de la solution à la longueur d'onde d'excitation et n l'indice de réfraction du solvant.

Les indices de réfraction du dichlorométhane, du méthanol et de l'éthanol sont respectivement de 1,4240, 1,3290 et 1,3611.<sup>3</sup>

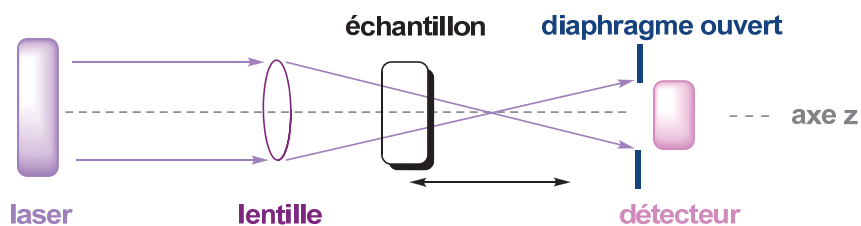
### 3. Etudes spectroscopiques stationnaire à deux photons : mesure de section efficace d'absorption à deux photons.

Il existe deux méthodes de mesure de la section efficace d'absorption à deux photons. Même si nous nous sommes servis que de la seconde méthode, nous rappelons également le fonctionnement de la première.

#### 3.1. La technique dite du « Z-scan ».

Cette technique se base sur la mesure de la variation d'intensité lumineuse enregistrée par un détecteur, en fonction de la position le long d'un axe z d'un échantillon éclairé par un laser focalisé (Figure PE 2).

<sup>3</sup> Stiel, H.; Teuchner, K.; Paul, A.; Freyer, W.; Leupold, D. *J. Photochem. Photobio., A* **1994**, *80*, 289.



**Figure PE 2** Principe de mesure de section efficace d'absorption à deux photons par technique de "Z-scan"

La variation d'intensité lumineuse est directement reliée aux effets non linéaires de l'absorption à deux photons. Néanmoins, cette technique expérimentale tend à surestimer les valeurs des  $\delta_{max}$  du fait de deux paramètres difficilement contrôlables :

-d'une part, l'intensité lumineuse peut être perdue si le faisceau laser se défocalise (détecteur trop éloigné, diaphragme du détecteur trop étroit).

-d'autre part, des procédés photochimiques concurrentiels à l'absorption à deux photons peuvent consommer une partie de l'intensité lumineuse incidente (absorption des états excités).

D'autres limitations techniques (effet thermique sur les lentilles) produisent des artefacts incontournables.

### 3.2. La technique dite TPEF : instrumentation et démarche expérimentale.

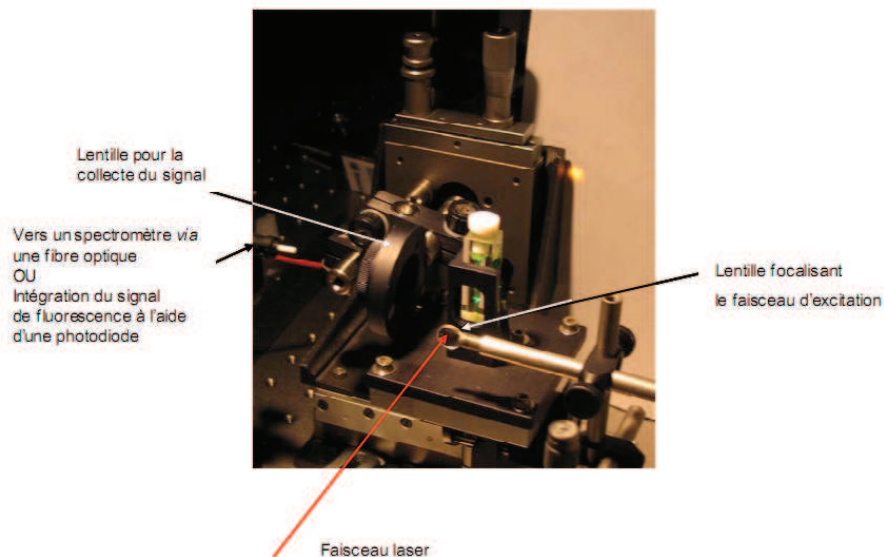
Cette technique est utilisée dans le cas de molécules fluorescentes.

- Source excitatrice :

Nous avons employé un laser Titane-Saphir (Tsunami, Spectra-Physics) accordable en longueur d'onde (700 nm - 900 nm) délivrant des impulsions femtosecondes de la largeur temporelle de 90 fs, avec un taux de répétition de 76 MHz.

Pour réaliser l'absorption de deux photons, le faisceau excitateur est focalisé à l'aide d'une lentille d'une distance focale de 20 mm (Figure PE 3). C'est précisément à cette distance que la cuve contenant l'échantillon est centrée (cuve à 4 faces polies de 1 cm de long et de 2 mm de large).





**Figure PE 3** Montage expérimental utilisé par l'équipe du CEA pour la mesure de section efficace d'absorption à deux photons

- Détection :

De manière à s'affranchir du faisceau transmis et puisque la fluorescence est isotrope, nous avons détecté l'émission de fluorescence à  $90^\circ$  par rapport au faisceau excitateur. Cette émission de fluorescence est focalisée sur un détecteur au moyen d'une lentille de grande ouverture numérique, achromatique dans la plage de longueurs d'onde étudiée.

Deux méthodes de détection sont alors envisageables. La première, que nous n'avons pas utilisée, envoie la lumière émise vers un spectrofluorimètre, à l'aide d'une fibre optique. Il est donc alors possible d'enregistrer des spectres d'émission de fluorescence, sous excitation à deux photons. Cependant, du fait de la sensibilité du spectrofluorimètre, du comportement spectral des réseaux et de la transmission de la fibre, les résultats obtenus sont souvent entachés d'erreurs et ne servent donc le plus souvent qu'à obtenir des résultats qualitatifs.

La seconde méthode permet l'obtention de résultats quantitatifs en mesurant l'intensité totale de la fluorescence émise, à l'aide d'une photodiode (Hamamatsu), avec un rendement quantique invariant sur la plage de longueurs d'onde étudiée. Nous avons mesuré aux bornes de la photodiode la tension électrique générée après chaque excitation. Cette tension électrique est alors directement proportionnelle au nombre de photons détectés. Afin d'améliorer le rapport signal/bruit de l'appareillage, nous avons essayé de nous affranchir de la diffusion du faisceau excitateur, en intercalant un premier filtre passe-bas (CVI) et un second coloré schott (BG40).

- Démarche expérimentale :

Nous avons déterminé les sections efficaces d'absorption à deux photons des composés **1** et **2a** en comparant les résultats obtenus à ceux d'un composé référence : la fluorescéine. Pour chaque point, nous avons consécutivement mesuré l'intensité émise par la référence, le Bodipy **1** et le Bodipy **2a**. Dans ces conditions, on peut affirmer que la puissance du laser ne varie pas d'un échantillon à l'autre. Par ailleurs, on considère que la quantité de lumière collectée, par la lentille à grande ouverture, demeure invariante quelque soit l'échantillon étudié.

## 4. Etudes spectroscopiques résolues en temps.

### 4.1. Mesure des durées de vie de fluorescence : rappel sur le principe.

La durée de vie est, par définition, le temps moyen pendant lequel le fluorophore reste à l'état excité. De quelques dizaines de picosecondes à quelques centaines de nanosecondes, cette durée de vie dépend de la nature du fluorophore, mais également de son état chimique (formes acido-basiques, complexées, agrégées) et de son environnement.

Il existe deux techniques de mesure de la durée de vie des fluorophores : la *fluorimétrie de phase*, utilisant une lumière excitatrice modulée sinusoïdalement, et la *fluorimétrie impulsionnelle* dans laquelle l'échantillon est excité par un train d'impulsions lumineuses très courtes délivrées par une lampe flash ou un laser, de largeur à mi-hauteur allant de la microseconde à la femtoseconde.

Cette dernière technique, fondée sur la méthode du comptage de photons uniques corrélés en temps, sera utilisée dans le cadre de ce travail afin d'étudier la dynamique des états excités.

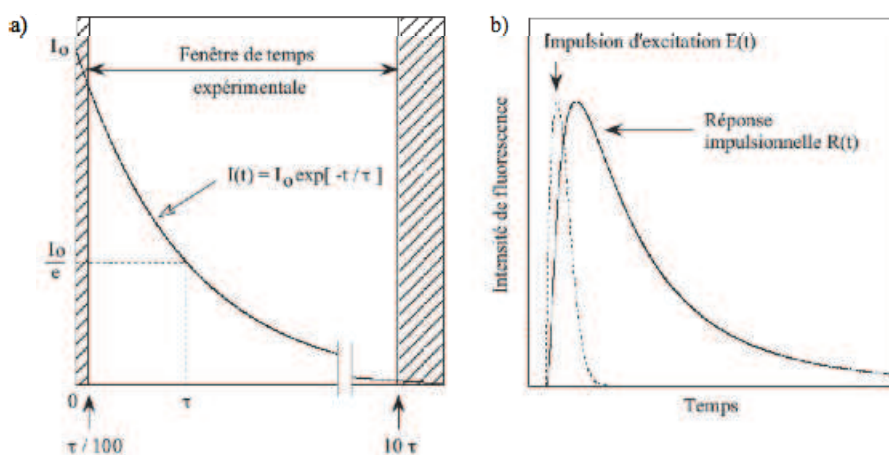
Le déclin de fluorescence est l'évolution dans le temps de l'intensité de fluorescence, suite de l'impulsion excitatrice. Dans le plus simple des cas, la réponse de l'échantillon décroît de façon simplement exponentielle comme présenté à la **Figure PE 4(a)**. Cependant le déclin est plus généralement une fonction plus complexe, se présentant sous la forme d'une somme d'exponentielles discrètes (**Equation PE1**).

$$I_F(t) = \sum_i \alpha_i e^{-\frac{t}{\tau_i}} \quad \text{Equation PE1}$$

où  $I_F(t)$  représente le déclin de fluorescence,  $\alpha_i$  et  $\tau_i$  sont respectivement les facteurs pré-exponentiels et les constantes de temps (ou durées de vie) de chacune des exponentielles.

Lorsque la durée de l'impulsion n'est pas suffisamment courte au regard des durées de vie du système pour la considérer comme infiniment brève, la réponse  $R(t)$  mesurée est un produit de convolution de la fonction d'excitation  $E(t)$  et du déclin  $I_F(t)$  obtenu pour une excitation par une fonction  $\delta$  de Dirac. Ce deuxième cas est illustré à la **Figure PE 4(b)**

$$R(t) = E(t) \otimes I_F(t) = \int_{-\infty}^t E(t') I_F(t-t') dt'$$

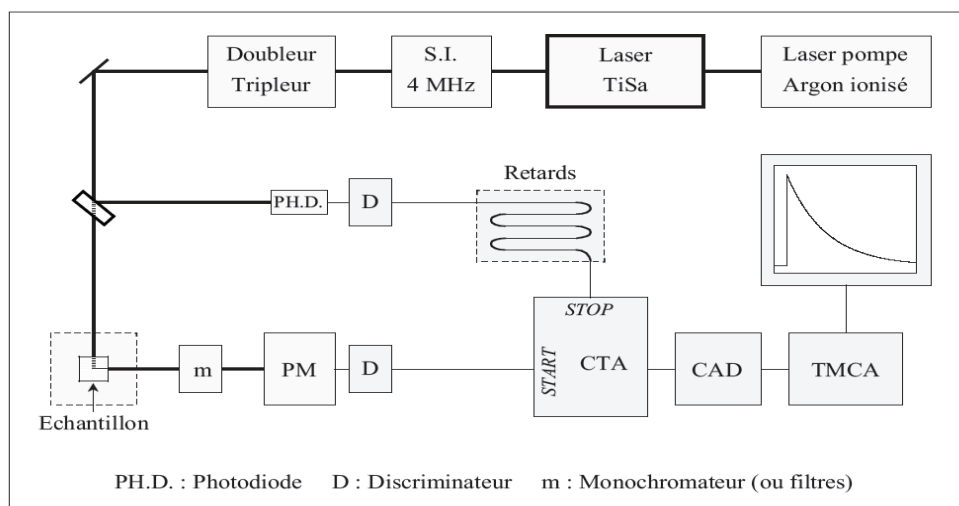


**Figure PE 4** Déclin de fluorescence pour une impulsion (a) infiniment brève et (b) de largeur temporelle non négligeable devant la durée de vie du fluorophore.

#### 4.2. Mesure des durées de vie de fluorescence : montage expérimental.

La durée de vie de fluorescence en solution est mesurée grâce à la technique du comptage de photons uniques corrélés en temps. Cette méthode repose sur le fait que *la probabilité de détecter un photon à un instant  $t$  après une impulsion d'excitation est proportionnelle à l'intensité de fluorescence à cet instant*. Ainsi en mesurant les intervalles de temps entre l'excitation et la détection d'un seul photon pour un grand nombre d'impulsions et en convertissant ces intervalles de temps en des signaux d'amplitude proportionnelle, l'histogramme de ces amplitudes permet de reconstruire la courbe de déclin de fluorescence.

Le montage utilisé pour mesurer les déclins de fluorescence est détaillé **Figure PE 5**. La source d'excitation utilisée pendant la durée de ces travaux de recherche est un laser Titane-Saphir accordable, à modes bloqués, composé d'un barreau de saphir dopé par des ions titanes (Tsunami, Spectra Physcis) délivrant des impulsions de 1,3 ps de largeur à mi-hauteur. La pompe est constituée d'un laser à argon ionisé.



**Figure PE 5** Montage expérimental pour l'acquisition des déclin de fluorescence. S.I. : sélecteur d'impulsion ; PH.D. : Photodiode ; D : Discriminateur ; m : monochromateur (ou filtres) ; PM : photomultiplicateur ; CTA : Convertisseur Temps-Amplitude ; CAD : Convertisseur Analogique-Digital ; TMCA : carte d'acquisition.

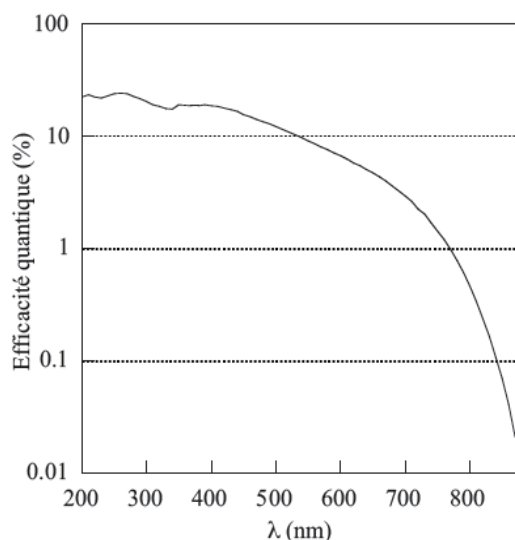
Les impulsions sont générées avec un taux de récurrence de 80 MHz et dans un domaine de longueurs d'onde compris entre 700 et 1000 nm. Le taux de répétition du train d'impulsions du laser est ramené à 4MHz (soit 250 ns entre deux impulsions) à l'aide d'un sélecteur d'impulsions (SI) acousto-optique (modèle 3980, Spectra Physics). Cette disposition est nécessaire afin de permettre aux molécules ayant de longues durées de vie de relaxer totalement avant d'être à nouveau excitées par l'impulsion suivante.

Le faisceau passe ensuite dans un module comprenant des cristaux non linéaires permettant de doubler et de tripler les fréquences. Les gammes de longueurs d'onde d'excitation accessibles sont alors respectivement de 420 à 500 nm et 280 à 330 nm.

La fluorescence est collectée à 90° par rapport au faisceau d'excitation. Le domaine de longueurs d'onde d'observation est sélectionné grâce à un monochromateur à réseau holographique (Jobin-Yvon H10). Des filtres sont éventuellement utilisés afin d'isoler le signal de fluorescence de la diffusion parasite du faisceau laser.

Les photons de fluorescence sont détectés par un photomultiplicateur (PM) à galette de microcanaux (Hamamatsu Multi Channel Plate R3809U). L'efficacité quantique du photomultiplicateur est donnée en Figure PE 6.

La perte de résolution est principalement due à la dispersion des temps de transit des photo-électrons dans le PM. La courbe de déclin résultante présente alors une légère distorsion au voisinage du temps zéro dû à cette fonction d'appareil.



**Figure PE 6** Efficacité quantique du photomultiplicateur en fonction de la longueur d'onde.

Un discriminateur à fraction constante, placé derrière le PM, permet de sélectionner les signaux qui ont une amplitude convenable (élimination d'une partie du bruit et des impulsions parasites). Le signal électrique délivré par le PM est envoyé à la chaîne de comptage et déclenche (START) le convertisseur temps-amplitude (CTA) (Tennelec TC864).

Une partie du faisceau d'excitation est prélevée et envoyée sur une photodiode, également associée à un discriminateur à fraction constante. L'impulsion délivrée par celui-ci caractérise l'instant d'émission d'une impulsion laser. Elle est retardée par des câbles BNC et une boîte à retards réglables de 0,5 à 32 ns et arrête le CTA (STOP). Celui-ci délivre alors une impulsion dont la hauteur est proportionnelle à l'intervalle de temps qui s'est écoulé entre le signal START et le signal STOP.

Le convertisseur analogique digital (CAD) placé derrière le CTA a deux fonctions : numériser l'impulsion fournie par le CTA et définir le nombre de canaux sur lequel le déclin de fluorescence se construit.

Les signaux sont envoyés sur un micro-ordinateur par l'intermédiaire d'une carte d'acquisition (TMCA) fournie avec le logiciel. Le nombre de canaux sur lequel est enregistré le déclin est en général 4096. Les retards sont choisis de façon à faire apparaître dans la fenêtre d'observation le bruit de fond localisé sur les 50 à 100 premiers canaux, le déclin complet sur les 3500 canaux suivants et le bruit résiduel sur les derniers canaux.

Le temps d'acquisition d'une courbe de déclin est de quelques minutes à une heure selon l'intensité de fluorescence du composé étudié. Pour chaque mesure, nous avons arrêté l'enregistrement des déclins une fois que la valeur de  $10^4$  coups par seconde a été atteinte. Par ailleurs, le déclin dépend du flux de photons émis par l'échantillon et ne doit pas dépasser

environ 5 % (5 photons détectés pour 100 impulsions) afin d'éviter « l'effet d'empilement » (plus d'un photon arrivant sur la photocathode par impulsion laser) qui fausse la statistique du comptage.

### 4.3. Détermination des durées de vie de fluorescence : traitement des données.

Les composés dont la durée de vie de fluorescence ont été mesurées ont été excités à deux longueurs d'excitation différentes : à 695 nm ou 495 nm. Ces longueurs d'ondes ont été obtenues, pour la première, à partir du fondamental du laser, et pour la seconde, à l'aide d'un cristal doubleur de fréquences.

Les déclinés enregistrés ont été traités à l'aide de deux logiciels : *IGOR Pro version 6* ou *Globals*. Dans les deux cas nous avons analysé les courbes de déclin de fluorescence par une somme d'exponentielles discrètes. L'intensité de fluorescence en fonction du temps devient :

$$I_F(t) = \sum_i \alpha_i \exp\left(-\frac{t}{\tau_i}\right)$$

où  $\alpha_i$  sont les coefficients préexponentiels et  $\tau_i$  les constantes de temps associés.

L'ajustement numérique des différents paramètres du modèle s'effectue selon la méthode des moindres carrés non linéaire. Le critère déterminant est la quantité  $\chi_R^2$ , qui mesure l'erreur entre les données expérimentales et le modèle mathématique :

$$\chi_R^2 = \frac{\sum R_i^2}{N-n} \text{ avec } R_i = \frac{I_F^{\text{exp}} - I_F^{\text{calc}}}{\sqrt{I_F^{\text{exp}}}}$$

où  $R_i$  sont les résidus pondérés (dans le cas du comptage de photons),  $N$  est le nombre de points expérimentaux et  $n$  le nombre de paramètres à ajuster.

Un ajustement numérique satisfaisant doit fournir une valeur de  $\chi_R^2$  proche de 1, c'est-à-dire comprise entre 0,8 et 1,2 puisque la statistique de comptage suit une distribution de Poisson.

Un critère  $\chi_R^2$  inférieur à 0,75 est révélateur d'un trop faible taux de comptage.

Les valeurs de  $\chi_R^2$  obtenues après ajustement des courbes de déclinés, dans le cas de la famille de Bodipy styriliques présentée en chapitre II (composés **2a** et **3a-f**), ont toutes avoisiné la valeur de 1,0.

Les valeurs de  $\chi_R^2$  obtenues après ajustement des courbes de déclinés, dans les cas **4<sub>100</sub>** et **4<sub>50</sub>** sont regroupées respectivement en Tableau 24 et Tableau 25.

**Tableau 24** Valeurs de  $\chi_{Bod}^2$  dans le cas des Bodipy greffés sur les billes **4<sub>100</sub>**. Surfactant = SDS

$\frac{n \times}{CMC}$	0.00	0.20	0.40	0.60	0.80	1.00	1.20	1.40	1.60	1.80	2.00	2.20	2.60	3.00
$\chi_{Bod}^2$	1.12	1.45	1.50	1.54	1.55	1.40	1.35	1.20	1.31	1.25	1.24	1.26	1.27	1.23

**Tableau 25** Valeurs de  $\chi_{Bod}^2$  dans le cas des Bodipy greffés sur les billes **4<sub>50</sub>**. Surfactant = TX-100

$\frac{n \times}{CMC}$	0	0.8	1.6	2.2	2.4	3.2
$\chi_{Bod}^2$	2.51	1.99	1.71	1.22	1.04	1.02
$\chi_{Aza}^2$	2.29	1.24	1.10	1.01	0.98	1.03

## 5. Modélisations moléculaires.

Les modélisations quantiques des molécules ont été effectuées avec le logiciel Gaussian (Gaussian 03, Revision C.02) au Meso-centre de l'ENS de Cachan (NecTX7 équipé de 32 processeurs Itanium 2). Les géométries ont été optimisées avec la méthode de la densité de la fonctionnelle hybride B3LYP et la base 6-31G(d), ou bien avec la méthode PBE0PBE et la base 6-311+G(d,p). Des calculs de fréquence ont été réalisés pour confirmer l'obtention d'une géométrie correspondant à un minimum d'énergie.

La modélisation des transitions optiques a été effectuée par des calculs de TD-DFT, utilisant le niveau théorique PBE0PBE, 6-311+G(d,p). Les représentations des orbitales et les énergies associées ont été extraites à partir de ces calculs.

Les résultats ont été visualisés avec le logiciel Gaussview (version 3.0). Au sein d'une même famille, les orbitales moléculaires sont représentées avec la même valeur d'isodensité.

## 6. Mesure de voltampérométrie cyclique.

La méthode de voltampérométrie consiste à appliquer une rampe de potentiel à une vitesse de balayage constante, partant d'un potentiel où aucune réaction n'a lieu, puis parcourant les potentiels d'oxydo-réduction des molécules présentes dans la solution et atteindre finalement un potentiel où à nouveau aucune réaction électrochimique n'a lieu.

Un cycle retour est ensuite effectué<sup>4</sup>. Les potentiels d'oxydation et de réduction de l'espèce étudiée peuvent ainsi être déterminés à partir du voltamogramme.

Le montage utilisé est constitué de trois électrodes :

- une électrode de référence  $\text{Ag} / \text{Ag}^+$  ( $10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$ ) à potentiel, par définition, fixé
- une électrode de travail (fil de platine) où l'espèce électroactive étudiée est oxydée ou réduite.
- une contre-électrode constituée d'un fil de platine : elle permet de fermer le circuit d'électrolyse et d'éviter de faire circuler un courant dans l'électrode de référence.

Le balayage linéaire en potentiels est effectué à l'aide d'un potentiostat (CH Instruments 600B) connecté à la cellule électrochimique et piloté par un ordinateur.

Les solvants utilisés (dichlorométhane ou acétonitrile sec) ont été achetés chez SDS en tant que solvant « spectro grade » et redistillés au besoin.

Les mesures de potentiels d'oxydoréduction ont été réalisées après un temps de dégazage de 5 minutes, par barbotage d'azote dans le milieu.

Pour s'assurer de la conduction du courant au sein du milieu, un sel de fond ou électrolyte support est ajouté, dans notre cas l'hexafluorophosphate de tétrabutyl ammonium. Afin de contrôler le potentiel de référence de l'électrode  $\text{Ag}^+ / \text{Ag}$  (recommandation IUPAC), nous avons introduit une faible quantité de ferrocène, dont le potentiel d'oxydation est invariant en fonction de la nature du solvant.

---

<sup>4</sup> Miomandre, F. ; Sadki, S. ; Audebert, P. ; Méallet- Renault, R. *Electrochimie : des concepts aux applications*, Paris, Dunod, 2005.



## **7. Traitement des billes greffées 4<sub>100</sub>, 4<sub>90</sub> et 4<sub>50</sub>.**

### **7.1. Détermination du titre massique des suspensions aqueuses de billes obtenues.**

La mesure du titre massique des solutions de billes greffées a été effectuée à l'aide d'un appareil de lyophilisation dans le cas des billes Bodipy et 1/1 Bodipy / Azabodipy. Dans le cas des billes 9/1, Bodipy / Azabodipy, l'évaporation de l'eau à l'étuve sous 110 °C a été utilisée.

Pour chaque type de billes greffées, on verse 1 mL de solution dans 3 contenants tarés préalablement ; on évapore l'eau selon la technique choisie. La valeur du titre est prise comme la moyenne des différents résultats obtenus.

Ainsi on obtient :

$$- t_{4_{100}} = 2 \text{ mg/mL}$$

$$- t_{4_{90}} = 0,7 \text{ mg/mL}$$

$$- t_{4_{50}} = 2,3 \text{ mg/mL}$$

### **7.2. Détermination des tailles de particules dans le cas des billes 4<sub>100</sub>.**

La taille des particules en suspension a été déterminée avec un granulomètre DLS135 de marque Cordouan (Bordeaux, France).

Ces principales caractéristiques sont :

- gamme de taille de particules : 2 à 6000 nm
- gamme de concentration des échantillons : 0,001 % à 40 % en volume
- gamme de température d'analyse : +15 à +70 °C
- diode laser : 75 mW à 658 nm
- liquide de la suspension : eau ou solvant organique
- logiciel d'analyse : REAN (développer par Cordouan)

Au préalable, les différents échantillons contenant les billes, et le cas échéant le surfactant, sont soniqués 5 minutes. Avant chaque prise de mesure, l'échantillon est agité

vigoureusement. Une à deux goutte de solution de billes  $4_{100}$  de titre massique égal à 0,02 mg / mL sont déposées sur la surface d'analyse.

### 7.3. Procédure de titration des suspensions de billes, lors de l'ajout de surfactant.

Pour chaque type de solution de billes, on procède de la façon suivante. Une solution mère de surfactant, la solution S (SDS ou TX-100) de concentration égale à 10 x CMC du surfactant utilisé est préparée puis soniquée pendant 5 à 10 minutes afin de complètement dissoudre le tensioactif.

Chaque échantillon est fabriqué comme suit :

-ajout d'un **volume de suspension de billes identique** tel que le titre final en billes soit égal à 0,02 mg/mL (Tableau 26).

-ajout du volume de solution S (0  $\mu$ L pour la première à 1200  $\mu$ L pour la dernière) correspondant à une augmentation 0,2 x CMC par ajout.

Chaque solution est ensuite ramenée à 4 mL par addition d'eau distillée. Avant chaque prise de mesure, les solutions échantillons sont agitées vigoureusement et soniquées pendant quelques minutes.

**Tableau 26** Préparation des échantillons

billes	$4_{100}$	$4_{90}$	$4_{50}$
Volume de suspension ajouté ( $\mu$ L)	40	35	116