

THÈSE

présentée à

l'Université de Strasbourg — École Doctorale EDSC
Laboratoire de Chimie Organique et Spectroscopie Avancée
UMR 7515 CNRS - UDS

par

M. Alexandre HAEFELE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

DISCIPLINE : CHIMIE

MÉTHODES DE FONCTIONNALISATION DE
BORADIAZAINDACÈNES POUR DES APPLICATIONS SPÉCIFIQUES

soutenue le 22 avril 2010

devant la commission d'examen composée de :

Dr. Chantal ANDRAUD	Rapporteur externe
Pr. Pierre-Yves RENARD	Rapporteur externe
Pr. Mir Wais HOSSEINI	Rapporteur interne
Dr Gilles ULRICH	Directeur de Thèse
Dr Raymond ZIESSEL	Directeur de Thèse

Remerciements

Le travail de thèse présenté dans ce manuscrit a été réalisé au Laboratoire de Chimie Organique et Spectroscopies Avancées, situé à l'École Européenne de Chimie, Polymères et Matériaux de Strasbourg (Université de Strasbourg).

Je tiens à remercier chaleureusement le Dr. Raymond Ziessel pour m'avoir accueilli au sein de son équipe. Je tiens à le remercier tout particulièrement pour sa disponibilité et son encadrement tout au long de ces années.

J'adresse mes remerciements les plus respectueux à Mme Chantal Andraud et Messieurs Pierre-Yves Renard et Mir Wais Hosseini pour avoir accepté de juger ce travail et pour leur message d'encouragement à la fin de la rédaction de ce manuscrit.

Merci au Pr. Anthony Harriman et à toute son équipe pour les nombreuses mesures photophysiques effectuées et à venir. Merci également au Dr. Pascal Retailleau pour l'efficacité avec laquelle il détermine les structures cristallographiques et pour les réponses qu'il m'a apportées.

Je remercie le Dr. Michel Schmidt pour les différentes expériences RMN mais également pour la gentillesse et la disponibilité dont il fait preuve au quotidien.

Je remercie également tous les membres du laboratoire et en premier lieu le Dr. Gilles Ulrich, avec qui j'ai passé d'agréables années sous sa direction. Son encadrement, son enthousiasme et ses connaissances scientifiques ont été un atout majeur pour la réussite de cette thèse. Je tiens aussi à saluer ses différents coups de gueule et anecdotes que l'on surnomme affectueusement "Wiki-Ulrich" et qui m'ont toujours fait beaucoup sourire. Ça me manquera...

Un grand merci au Dr. Antoinette De Nicola avec qui je me suis toujours bien entendu aussi bien en tant qu'étudiant qu'en tant que collègue et dont les conseils avisés en chimie organique m'ont été plus que précieux. Je tiens à la remercier également pour son honnêteté, sa franchise et les "coups de pied aux fesses" qu'elle m'a donnés pendant cette thèse et particulièrement

Remerciements

pendant la rédaction du manuscrit.

Merci à tous les autres membres du laboratoire permanents ou de passage : Franck, Loïc, Steph, Pascal, Soumya, Jub, Batcha, Song-Lin, "P'ti Alex", Denis, "Kremer", Thomas, Matthieu, Alexandra, Alexandre, Delphine, la petite dernière Nathalie et j'en oublie tellement... Un merci tout particulier à "l'intermittente du labo", membre du "labo 2 et demi", Sandra ainsi qu'aux espagnols Mauri et Juan avec qui j'ai beaucoup apprécié travailler, discuter et chanter (comme une casserole...) Enfin bref... merci à tous pour la bonne ambiance qui a régné toutes ces années autant au labo qu'en dehors.

Merci à mes proches et amis qui m'ont toujours soutenu et encouragé : Régis, Céline, "Dut'", Laure, Julie, John, Sylvie, Simon et d'autres encore... avec qui j'ai passé d'excellentes années à l'université.

Je tiens à remercier mes parents, Fernande et Michel, ainsi que mes frères Matthieu et Thomas pour leur présence et leur soutien qui me sont indispensables.

Enfin, j'ai gardé le plus grand merci pour la fin. Il revient à Lucie, qui est à mes côtés depuis plusieurs années. Je ne saurai jamais assez la remercier pour la patience dont elle a fait preuve pendant ces années de thèse et particulièrement pendant la rédaction de ce mémoire. J'espère un jour pouvoir lui apporter autant de soutien et d'amour qu'elle m'en a apportés pendant les moments difficiles. Merci beaucoup, beaucoup, beaucoup ma doudou, je t'aime.

Table des matières

Remerciements	iii
Liste des figures	xi
Liste des tableaux	xvii
1 Introduction générale	1
1 La luminescence	2
1.1 Absorption d'énergie : excitation	2
1.2 Devenir de l'état excité	3
1.2.1 La fluorescence	6
1.2.2 La phosphorescence	7
1.2.3 Transfert d'énergie	8
1.2.4 Transfert d'électron	9
2 Les différentes familles de photoluminophores	11
2.1 Luminophores inorganiques	11
2.2 Les complexes organo-métalliques	12
2.3 Les fluorophores organiques	13
2.3.1 Les polyaromatiques	13
2.3.2 Les coumarines	14
2.3.3 Les dérivés du xanthène	14
2.3.4 Les cyanines	16
3 Les BODIPYs	16
3.1 Propriétés physico-chimiques	17
3.2 Applications	23
3.2.1 Détection	23

	3.2.2	Marquage biologique	25
	3.2.3	Autres applications	26
4		Objectifs du travail de thèse	27
	4.1	Transfert d'énergie	27
	4.2	Bioconjugaison d'un BODIPY	27
	4.3	Développement d'une nouvelle méthode de fonctionnalisation	28
	4.4	Synthèse et résolution d'un BODIPY chiral	29
2		Application au transfert d'énergie, les concentrateurs	31
1		Introduction	31
	1.1	Travail exploratoire	33
	1.2	Systèmes cibles	34
2		Synthèse et propriétés de l'accepteur	35
	2.1	Synthèse	35
	2.2	Propriétés physico-chimiques	37
	2.2.1	Caractérisation RMN	37
	2.2.2	Structure cristallographique	38
	2.2.3	Comportement photophysique	39
3		Vers la synthèse de concentrateurs	40
	3.1	Choix de la stratégie de synthèse	40
	3.2	Synthèse divergente	41
	3.3	Synthèse du donneur et de l'espaceur	43
	3.4	Étape finale	44
	3.5	Étude spectroscopique avancée	47
	3.5.1	Spectroscopie d'absorption UV-Visible	47
	3.5.2	Propriétés d'émission des systèmes modèles	48
	3.5.3	Propriétés d'émission des triades et étude du transfert énergétique	50
	3.6	Synthèse et étude d'une tétrade	57
	3.6.1	Synthèse et caractérisation	57
	3.6.2	Propriétés photophysiques	59
		En solution	59
		Dans un polymère dopé	61

3.7	Conclusion	62
4	Système dendritique	64
4.1	Introduction	64
4.2	Synthèse et caractérisation	65
4.2.1	Stratégie de synthèse	65
4.2.2	Synthèse du dendron	66
4.2.3	Synthèse de l'accepteur central	68
4.2.4	Synthèse du dernier concentrateur	69
4.2.5	Caractérisation	70
4.3	Conclusion	73
3	Méthodologie de synthèse appliquée à la carbonylation catalysée au palla-	
	dium	75
1	Introduction	75
1.1	Problématique	75
1.2	La carbonylation catalysée au palladium	77
2	Développement de la méthodologie	79
2.1	Fonctionnalisation en position 8 "méso"	79
2.2	Fonctionnalisation en position 2-6 : positions β -pyrroliques	81
2.3	Fonctionnalisation des substituants portés par le bore	82
2.4	Synthèse de produits mixtes	83
2.5	Produits secondaires possibles	85
2.6	Étude photophysique	86
2.6.1	Absorption UV-Visible	86
2.6.2	Propriétés d'émission et temps de vie	87
2.7	Résumé	88
3	Application à la synthèse de protéines marquées	91
3.1	Introduction	91
3.2	Synthèse et propriétés	93
3.2.1	Synthèse	93
3.2.2	Propriétés photophysiques	94
3.3	Synthèse du peptide sur support solide	95

3.3.1	Technique	95
3.3.2	Synthèse du peptide β -amyloïde 1-42 humain marqué	96
3.3.3	Tests de détection et résultats	97
	Tests sur des cellules de type PC12	97
	Tests sur des érythrocytes	99
4	Conclusion	100
4	Fonctionnalisation en position 3,5	101
1	Introduction	101
2	Synthèse et mise en évidence du dérivé bromé	102
	Étude RMN ^1H	102
3	Développement de la méthodologie	104
3.1	Formation de liaisons C-O et C-S	104
3.1.1	Alcools aliphatiques	104
3.1.2	Addition d'eau	109
3.1.3	Alcools benzyliques	110
3.1.4	Alcools α,β -insaturés	111
3.1.5	Thiol	112
3.1.6	Propriétés photophysiques	112
	Absorption UV-visible	112
	Propriétés d'émission	113
3.2	Formation de liaisons C-N et C-P	114
3.2.1	Amines secondaires	114
3.2.2	Amines primaires et tertiaire	117
3.2.3	Azoture de sodium	118
3.2.4	Substrats phosphorés	119
3.2.5	Propriétés photophysiques	120
	Absorption UV-visible	120
	Propriétés d'émission	120
3.2.6	Cas des BODIPYs diéthylamino	122
	Dosage en absorption	123
	Dosage en émission	125

	Comportement électrochimique	127
3.3	Formation de liaisons C-C	130
4	Applications	131
4.1	Composés mixtes	131
4.2	Solubilité dans l'eau	132
4.3	Macrocycles de BODIPY	133
4.4	Additions 1,3-dipolaires	134
5	Conclusion	137
5	Synthèse et étude de BODIPYs chiraux comportant un bore stéréogène	139
1	Introduction	139
1.1	Chiralité : Définition	140
1.2	Dédoublment	142
1.3	Propriétés	142
1.3.1	Pouvoir rotatoire	143
1.3.2	Excès énantiomérique	144
1.3.3	Dichroïsme circulaire	144
1.4	Application aux complexes de bore	145
2	Stratégie de synthèse	145
2.1	Dissymétriser l'indacène	146
2.2	Différencier les groupements portés par le bore	146
3	Synthèse de BODIPYs asymétriques	147
3.1	1 ^{ère} voie	147
3.1.1	Molécule cible et stratégie	147
3.1.2	Synthèse	148
3.2	2 ^e voie	150
3.2.1	Molécule cible et stratégie	150
3.2.2	Synthèse et propriétés du mélange racémique	150
3.3	3 ^e voie	153
3.3.1	Molécule cible et stratégie	153
3.3.2	Synthèse et propriétés du mélange racémique	154
4	Dédoublment et caractérisation	160

Table des matières

4.1	Dédoublement	160
4.2	Propriétés physico-chimiques des énantiomères	161
4.2.1	Caractérisation RMN	161
4.2.2	Propriétés spectroscopiques	162
4.2.3	Dichroïsme circulaire	163
5	Conclusion	164
	Conclusion générale	167
	Partie expérimentale	185
	Annexes	249

Liste des figures

1.1	Niveaux énergétiques des orbitales moléculaires du formaldéhyde.	2
1.2	Chemins de désexcitation possibles pour une molécule dans son état excité. . . .	4
1.3	Représentation des phénomènes d'absorption et de croisement inter-système. . .	4
1.4	Diagramme de Perin-Jablonski.	6
1.5	Positionnement relatif des bandes d'absorption et de fluorescence.	6
1.6	Positionnement relatif des bandes d'absorption et de phosphorescence.	7
1.7	Mécanisme de transfert d'énergie décrit par Dexter.	8
1.8	Mécanisme de transfert d'énergie décrit par Förster.	9
1.9	Mécanisme de transfert d'électron oxydant et réducteur.	10
1.10	Principe de fonctionnement du tube fluorescent.	11
1.11	Les nanocristaux fluorescents : compositions chimiques et domaines d'applications.	12
1.12	Structures et spectres d'émission de différents complexes de lanthanide.	13
1.13	Propriétés photophysiques de quelques hydrocarbures polycycliques.	14
1.14	Structure de la coumarine et système décrit par Wang et coll.	14
1.15	Structure chimique des dérivés du xanthène.	15
1.16	Synthèse des dérivés "TokyoGreen".	15
1.17	Structure générale d'une cyanine.	16
1.18	Structure générale d'un BODIPY.	17
1.19	Relation entre la structure d'une cyanine et celle d'un BODIPY.	17
1.20	Modification des propriétés spectroscopiques par ajout de substituants alkyles. .	18
1.21	Substitution électrophile aromatique sur les positions 2,6.	18
1.22	Chloration et substitution des positions 3,5.	19
1.23	Formation de motifs styryles sur les positions 3,5.	19
1.24	Fonctionnalisation de la position méso.	20
1.25	Substitution des fluors.	21

1.26	Représentation de plusieurs BODIPYs et leurs propriétés spectroscopiques. . . .	22
1.27	Sondes pour la détection de NO décrites par l'équipe de Nagano.	23
1.28	Sondes ratio-métriques pour la détection d'ions Hg ²⁺ décrites par l'équipe d'Ak- kaya.	24
1.29	Sonde fluorescente pour la localisation de tumeurs du cancer du poumon.	25
1.30	Système supramoléculaire élaboré par l'équipe du Professeur D'Souza.	26
1.31	Représentation schématique des assemblages multichromophoriques obtenus. . .	27
1.32	Problématique de la compatibilité de la fonctionnalisation du bore avec la pré- sence d'un carbonyle.	28
1.33	Nouvelle méthode de fonctionnalisation en position 3,5.	28
1.34	Synthèse schématique d'un BODIPY asymétrique.	29
2.1	Système multichromophorique élaboré par J. S. Lindsey.	31
2.2	Concentrateurs d'énergie poly-métalliques étudiés par les équipes de S. Campa- gna et V. Sundström.	32
2.3	Système synthétisé lors du stage de Master.	33
2.4	Concentrateurs cibles.	34
2.5	Synthèse standard de BODIPY par condensation pyrrolique.	35
2.6	Synthèse de l'accepteur difluoré 6	36
2.7	Synthèse de l'accepteur diiodé A	37
2.8	Spectre RMN ¹ H du composé A	37
2.9	Structure cristallographique du composé A	38
2.10	Propriétés spectroscopiques du composé A	39
2.11	Stratégies de synthèse des concentrateurs.	41
2.12	Synthèse des synthons 8 et 10	42
2.13	Synthèse de l'espaceur sur l'accepteur A	42
2.14	Synthèse des différents donneurs D_n	43
2.15	Synthèse des espaceurs modèles Sp₁ et Sp₃	44
2.16	Étape finale de la synthèse des concentrateurs D_nA	45
2.17	Spectre RMN ¹ H du concentrateur D₂A	46
2.18	Spectres d'absorption des tandems donneur/espaceur D_n	47
2.19	Spectres d'absorption des triades D_nA	48
2.20	Spectres de fluorescence de la série D_nA dans le MTHF à 77 K.	51

2.21	Déclins de fluorescence des triades D_nA	51
2.22	Évolution de la constante de vitesse de transfert énergétique en fonction de la longueur de l'espaceur.	52
2.23	Exemples de déclins de fluorescence des composés D_0 et D_0A	53
2.24	Absorption transitoire de D_1 après excitation de l'espaceur.	54
2.25	a) Spectres d'émission des triades D_nA après excitation dans l'espaceur; b) Absorption transitoire du concentrateur D_1A après excitation de l'espaceur.	55
2.26	Représentation schématique des transferts énergétiques intervenant dans les triades D_nA suite à une excitation de l'espaceur.	56
2.27	Synthèse de la tétrade $PyDA$	58
2.28	Spectre RMN 1H de la tétrade $PyDA$	59
2.29	Spectres d'absorption et d'émission de la tétrade $PyDA$	60
2.30	Spectres d'émission enregistrés pour différentes concentrations de $PyDA$ dans un film de polymère.	61
2.31	Un dendrimère cible.	65
2.32	Rétrosynthèse convergente pour la formation du dendrimère cible.	66
2.33	Synthèse du dendron $PyVR$	67
2.34	Synthèse de l'accepteur triiodé $B-I_3$	68
2.35	Éssai de couplage du dendron $PyVR$ sur l'accepteur $B-I_3$	69
2.36	Synthèse du dendrimère $PyVRA$	70
2.37	Spectres RMN 1H des composés modèles PyV , R et $PyVR$	71
2.38	Spectre RMN 1H du dendrimère $PyVRA$	72
3.1	Différentes fonctions biocompatibles obtenues à partir d'un acide carboxylique.	76
3.2	Synthèses de BODIPY-acides.	76
3.3	Propositions pour les mécanismes de carboalkoxylation et d'amidation.	77
3.4	Molécules cibles.	78
3.5	Formation de carbonyle en position 8.	80
3.6	Structure cristallographique de 18b	81
3.7	Insertion de carbonyle en position 2.	81
3.8	Structure cristallographique de 24d	82
3.9	Formation du composé 26	83
3.10	Carbonylation sur les substituants portés par le bore.	83

3.11 Formation du composé 30	84
3.12 Formation du composé 32	85
3.13 Formation du dérivé α -céto amide 33	85
3.14 Spectres d'absorption des différents composés carbonylés.	86
3.15 Spectres d'émission des différents composés carbonylés.	88
3.16 Rétrosynthèse schématique de l'amyloïde marquée.	92
3.17 Structure de l'acide aminé marqué envisagé.	92
3.18 Synthèse de la lysine marquée.	93
3.19 Spectres d'absorption et d'émission des composés 19 , 20a et 20c	94
3.20 Représentation schématique de la synthèse d'un peptide marqué sur support solide.	96
3.21 Fluorescence du peptide $A\beta$ 1-42 marqué en présence de cellules PC12.	97
3.22 Indices spectraux des différents échantillons de cellules PC12.	98
3.23 Indices spectraux des différents échantillons d'érythrocytes.	99
4.1 Travaux de Kleinspehn et coll.	101
4.2 Schéma récapitulatif de la transformation envisagée.	102
4.3 Étude RMN ^1H de la réaction de bromation	103
4.4 Mono- et di-substitutions par des alcools aliphatiques.	105
4.5 Structures des produits mono-fonctionnalisés obtenus.	106
4.6 Structures des produits bis-fonctionnalisés obtenus.	106
4.7 Test de régio-selectivité de la réaction de bromation	107
4.8 Spectres RMN ^1H de composé fonctionnalisés par un alcool.	108
4.9 Mono- et di substitutions par addition d'eau.	109
4.10 Spectres RMN ^1H d'un BODIPY-alcool.	110
4.11 Substitution par des alcools benzyliques.	111
4.12 Substitution par des alcools α,β -insaturés.	111
4.13 Substitution par le dodécane-thiol.	112
4.14 Propriétés d'absorption des composés fonctionnalisés par des alcools.	113
4.15 Propriétés d'émission des composés fonctionnalisés par des alcools.	114
4.16 Substitution par des amines secondaires.	115
4.17 Synthèse du BODIPY ponté 50a	116
4.18 Spectres RMN ^1H de composés fonctionnalisés par des amines.	117
4.19 Essai d'introduction de l'ammoniac.	117

4.20 Synthèse des azido-BODIPYs.	118
4.21 Synthèse des BODIPY-phosphonates	119
4.22 Propriétés d'absorption des composés fonctionnalisés par des amines.	120
4.23 Propriétés d'émission des composés fonctionnalisés par des amines.	121
4.24 Spectres d'absorption des BODIPYs diéthylamino dans trois solvants.	122
4.25 Dosage en absorption du dérivé mono-diéthylamino.	123
4.26 Dosage en absorption du dérivé bis-diéthylamino.	124
4.27 Spectres d'absorption calculés lors du dosage du dérivé bis-diéthylamino.	125
4.28 Dosage en émission.	125
4.29 Voltampérogrammes des composés 25 et 48a	127
4.30 Voltampérogramme du composé 48b	128
4.31 Substitution par le 2,4-diméthylpyrrole.	130
4.32 Synthèse du composé mixte 54	131
4.33 Déprotection des acétals sur les BODIPY-galactoses.	132
4.34 Possibilité de synthèse des composés BODIPY-sulfobétaïnes.	133
4.35 Saponification de l'ester 49a	133
4.36 Formation de macrocycle de BODIPY : Méthode 1.	134
4.37 Formation de macrocycle de BODIPY : Méthode 2.	134
4.38 Cycloadditions 1,3-dipolaires.	135
4.39 Structure de la β -cyclodextrine-acétylénique.	136
4.40 Formation du cycloadduit 58	136
5.1 Représentation schématique d'un BODIPY comportant un bore stéréogène.	139
5.2 Exemples d'objets chiraux.	140
5.3 Exemple de l'acide tartrique.	141
5.4 Différentes origines de la chiralité.	141
5.5 Exemples de composition de phases stationnaires chirales.	142
5.6 Principe du pouvoir rotatoire	143
5.7 Principe du dichroïsme circulaire	145
5.8 Dissymétrisation de l'indacène.	146
5.9 Exemples de différenciation des groupements portés par le bore.	147
5.10 Stratégie de synthèse initiale pour la formation d'un BODIPY chiral.	147
5.11 Premier essai de synthèse d'un BODIPY asymétrique.	148

5.12	Formation du racémate 61	149
5.13	Formation du mélange diastéréo-isomérique 62	149
5.14	Deuxième stratégie de synthèse pour la formation d'un BODIPY chiral.	150
5.15	Test de la réaction d'oxydation.	150
5.16	Synthèse du mélange racémique 65rac	151
5.17	Essais de dédoublement de 65rac	152
5.18	Spectres RMN ¹ H des composés 63 , 65rac et 67	152
5.19	Chromatogramme du mélange 65rac	153
5.20	Troisième stratégie de synthèse pour la formation d'un BODIPY chiral.	154
5.21	Synthèse de l'aldéhyde 68	154
5.22	Structure cristallographique du composé 68	155
5.23	Synthèse racémique de 70rac	155
5.24	Spectres RMN ¹ H des composés 11 , 68 , 69 et 70rac	157
5.25	Spectres d'absorption et d'émission de l'aldéhyde 68	158
5.26	Spectres d'absorption et d'émission des composés 11 , 68 , 69 et 70rac	159
5.27	Chromatogramme du mélange 70rac	160
5.28	Chromatogrammes de 70a et 70b	161
5.29	Spectres RMN ¹ H des composés 70a et 70b	162
5.30	Propriétés spectroscopiques des composés 70a et 70b	163
5.31	Spectres de dichroïsme circulaire de 70rac et des deux énantiomères.	163

Liste des tableaux

2.1	Données spectroscopiques des différents concentrateurs et leurs intermédiaires. . .	49
2.2	Données spectroscopiques relatives au transfert énergétique du donneur vers l'ac- cepteur dans les triades D_nA	52
2.3	Données spectroscopiques relatives au transfert énergétique issu de l'espaceur dans les triades D_nA	57
3.1	Données spectroscopiques des composés carbonylés.	90
3.2	Récapitulatif des données photophysiques des différents intermédiaires.	95
4.1	Données spectroscopiques des composés fonctionnalisés par des alcools.	115
4.2	Données spectroscopiques des composés fonctionnalisés par des amines.	121
4.3	Données spectroscopiques des diéthylamino-BODIPYs.	126

Chapitre 1

Introduction générale

Les travaux de cette thèse s'orientent autour de la synthèse et l'utilisation de composés organiques luminescents de type boradiazaïndacène (ou BODIPY) pour différentes applications. La première application présentée dans ce manuscrit est l'absorption et la concentration d'énergie lumineuse qui suscite un intérêt grandissant pour la transformation de cette énergie en énergie chimique (ex : production d'hydrogène) ou électrique (cellules photovoltaïques). Dans cette optique, la synthèse d'édifices multichromophoriques a été réalisée et l'étude photophysique a permis de déterminer l'efficacité des transferts excitoniques dans ces assemblages (**Chapitre 2**). Dans un deuxième temps, la fonctionnalisation de BODIPYs par carbonylation catalysée au palladium sera étudiée et une application dans le marquage de polypeptides sera présentée (**Chapitre 3**). Une nouvelle méthode de fonctionnalisation de ces composés fluorescents a été mise au point, permettant de substituer une ou deux des positions α -pyrroliques sélectivement (**Chapitre 4**). Enfin, la synthèse et la résolution d'un BODIPY comportant un bore tétravalent asymétrique sera décrite (**Chapitre 5**).

L'objet de ce premier chapitre d'introduction est tout d'abord de revenir sur des notions et définitions associées à la relation entre la lumière et la matière. Nous verrons plus particulièrement les phénomènes d'absorption et d'émission intervenant sur des molécules organiques. Enfin nous passerons en revue les principales familles de composés fluorescents et nous détaillerons plus particulièrement celle des BODIPYs en décrivant les principales propriétés physico-chimiques ainsi que quelques applications.

1 La luminescence^{1,2}

La luminescence est le terme général pour décrire l'émission de lumière ultraviolette, visible ou infrarouge à partir d'une espèce dans un état électroniquement excité. Suivant le mode d'excitation, celle-ci peut prendre plusieurs noms : radioluminescence (radiation ionisante), électroluminescence (champ électrique), sonoluminescence (ultra-sons)... Nous nous intéresserons plus particulièrement, dans ce chapitre et ce travail de thèse, à la photoluminescence dont l'excitation s'effectue par absorption de photon(s) et qui se divise en deux types, la fluorescence et la phosphorescence.

1.1 Absorption d'énergie : excitation

Lorsqu'une molécule est irradiée avec de la lumière, le champ électrique de cette onde électromagnétique peut entrer en résonance avec le nuage électronique de la molécule et être absorbé. Ceci a pour conséquence de promouvoir un électron de la molécule dans une orbitale moléculaire vacante et anti-liante de plus haute énergie. Il existe différents types de transition électronique dont quelques unes sont représentées dans la **Figure 1.1**, prenant comme exemple la molécule de formaldéhyde.

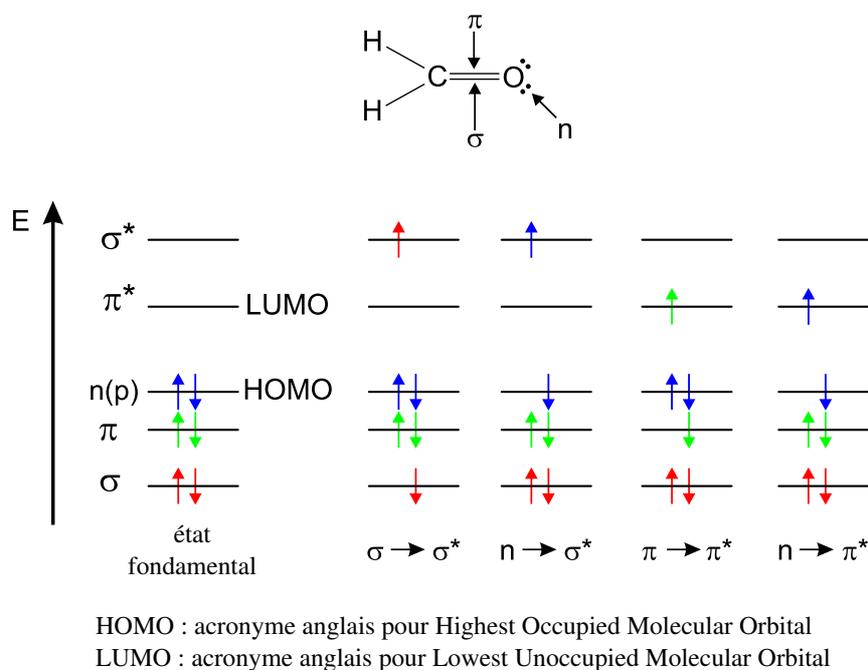


Figure 1.1 – Niveaux énergétiques des orbitales moléculaires du formaldéhyde.

Deux orbitales d'importance particulière en spectroscopies d'absorption et d'émission sont

l'orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie (HOMO en anglais) et l'orbitale moléculaire vacante de plus basse énergie (LUMO en anglais). Ces deux orbitales sont définies pour un composé dans son état fondamental.

Expérimentalement, l'efficacité d'absorption à une longueur d'onde λ est déterminée par son absorbance $A(\lambda)$ (sans unité) définie par :

$$A(\lambda) = \log \frac{I_{\lambda}^0}{I_{\lambda}} \quad (1.1)$$

où I_{λ}^0 et I_{λ} sont les intensités lumineuses qui entrent et qui sortent du milieu absorbant respectivement.

Dans beaucoup de cas, l'absorbance suit la loi de Beer-Lambert :

$$A(\lambda) = \log \frac{I_{\lambda}^0}{I_{\lambda}} = \varepsilon(\lambda)lc \quad (1.2)$$

où $\varepsilon(\lambda)$ est le coefficient d'extinction molaire ($\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), c est la concentration (M) de l'espèce absorbante et l est la longueur traversée par le rayon lumineux dans le milieu absorbant (cm). À une longueur d'onde donnée, l'absorbance varie donc linéairement avec la concentration. Si cette variation ne suit pas la loi de Beer-Lambert, cela indique la formation d'agrégats à des concentrations élevées ou la présence d'une autre espèce absorbante, liée par exemple à la formation d'une nouvelle espèce sous irradiation (transformation photochimique).

Le coefficient d'extinction molaire $\varepsilon(\lambda)$ est défini pour une longueur d'onde donnée, pour un solvant et une température et représente une caractéristique importante pour définir l'absorption d'un composé.

1.2 Devenir de l'état excité

Une fois qu'une molécule est excitée, celle-ci peut retourner à l'état fondamental de différentes manières schématisées sur la **Figure 1.2**.

Les transitions impliquant l'émission d'un photon (fluorescence et phosphorescence) sont dites radiatives, toutes les autres sont des transitions non-radiatives. La conversion interne (notée généralement CI) est une transition entre deux états électroniques de même multiplicité (voir **Figure 1.4**). En solution, cette transition est suivie d'une relaxation vers le niveau vibrationnel le plus stable de l'état électronique final et l'énergie est perdue par échauffement du solvant, soit par vibrations inter-atomiques, soit à la suite de collisions entre l'espèce excitée et les molécules de solvant.

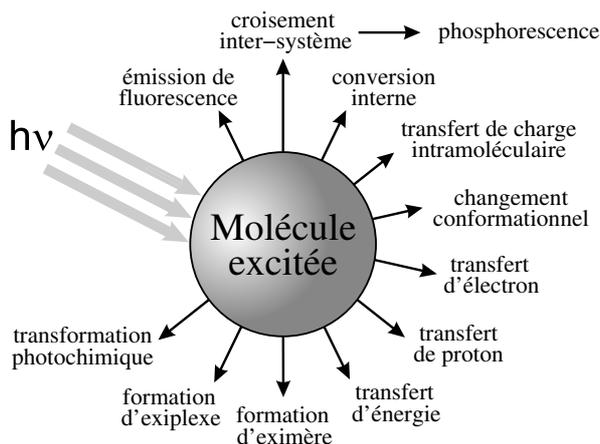


Figure 1.2 – Chemins de désexcitation possibles pour une molécule dans son état excité.

Au contraire, le croisement inter-système (généralement notée CIS) est une transition entre deux états électroniques de multiplicité différentes (**Figure 1.3**). Cette transition est théoriquement interdite et sa probabilité est donc faible. Cependant, cette probabilité peut avoisiner l'unité dans le cas d'un couplage spin-orbite non négligeable amené par la présence d'atomes lourds tels que les halogènes ou les métaux de transitions, par exemple.

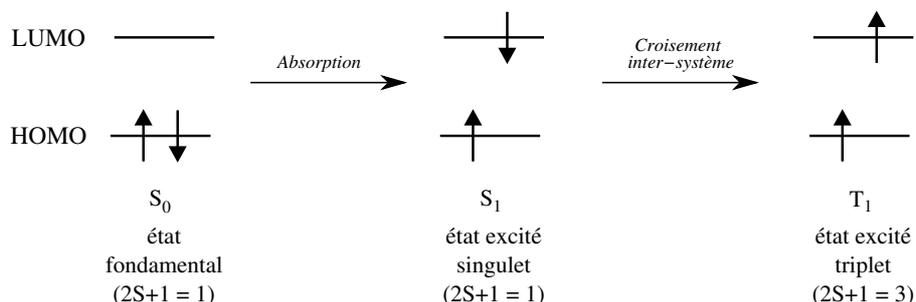


Figure 1.3 – Représentation des phénomènes d'absorption et de croisement inter-système.

Le transfert de charge intramoléculaire, quant à lui, aboutit à un dipôle à l'état excité qui est sensible à la polarité du solvant. Cela se traduit généralement par une modification des propriétés d'absorption et/ou d'émission, déplaçant les maxima vers les plus grandes longueurs d'onde (effet bathochrome) dans le cas de solvants plus polaires.

Le transfert d'électron photoinduit (ou PET pour Photoinduced Electron Transfer) génère un état à charge séparées qui sera détaillé dans le paragraphe 1.2.4 (page 9).

Le transfert de proton présente un cas particulier qui est le transfert de proton intramoléculaire dans l'état excité (ou ESIPT pour Excited State Intramolecular Proton Transfer). Ce dernier aboutit à une forme tautomère dans l'état excité qui peut, dans certains cas, être émissive.^{3,4}

La formation d'exiplexe est l'association d'une espèce dans l'état excité et d'un autre composé du milieu. Si ce composé n'est autre qu'une molécule identique à celle dans l'état excité le terme d'eximère (dimère dans l'état excité) est alors utilisé. Cette association a pour conséquence la modification des propriétés photophysiques et/ou électrochimiques.

Dans le cas des transitions radiatives, sont introduits deux grandeurs très importantes : le temps de vie de l'état excité et le rendement quantique d'émission notés τ et Φ .

Le temps de vie de l'état excité définit la fenêtre de temps durant laquelle tous les phénomènes dynamiques sont observables (transitions radiatives et non radiatives). Dans le cas de luminescence, l'intensité décroît en suivant une courbe mono-exponentielle (à condition qu'une seule espèce soit présente à l'état excité) et est décrite par :

$$I_F(t) = I_F^0 \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \quad (1.3)$$

où $I_F(t)$ correspond à l'intensité de luminescence au temps t et I_F^0 est l'intensité de luminescence initiale.

La constante de vitesse d'une transition radiative est notée k_r et la plupart du temps, les constantes de vitesse des transitions non radiatives sont rassemblées dans le terme k_{nr} . Le temps de vie peut également s'écrire comme l'inverse de la somme de toutes les constantes de vitesse des différents chemins de désactivation :

$$\tau = \frac{1}{k_r + k_{nr}} \quad (1.4)$$

Le rendement quantique d'émission est le rapport du nombre de photon émis pendant toute la durée du déclin sur le nombre de photons absorbés initialement. Il est donné par :

$$\Phi = \frac{k_r}{k_r + k_{nr}} = k_r \tau \quad (1.5)$$

En pratique, le rendement quantique du composé étudié est déterminé par comparaison avec un composé fluorescent de référence, dont il est souhaitable qu'il puisse être excité à la même longueur d'onde, et que son spectre d'émission couvre le même domaine que celui du composé à étudier.

Le diagramme de Perin-Jablonski est un moyen classique de schématiser les différents niveaux énergétiques des états excités ainsi que leurs principaux chemins de désactivation (**Figure 1.4**).

Les états électroniques singulets et triplets du plus bas au plus haut en énergie sont notés S_0 (état fondamental), S_1 , S_2, \dots, S_n et T_1 , T_2, \dots, T_n respectivement. Il est intéressant de noter

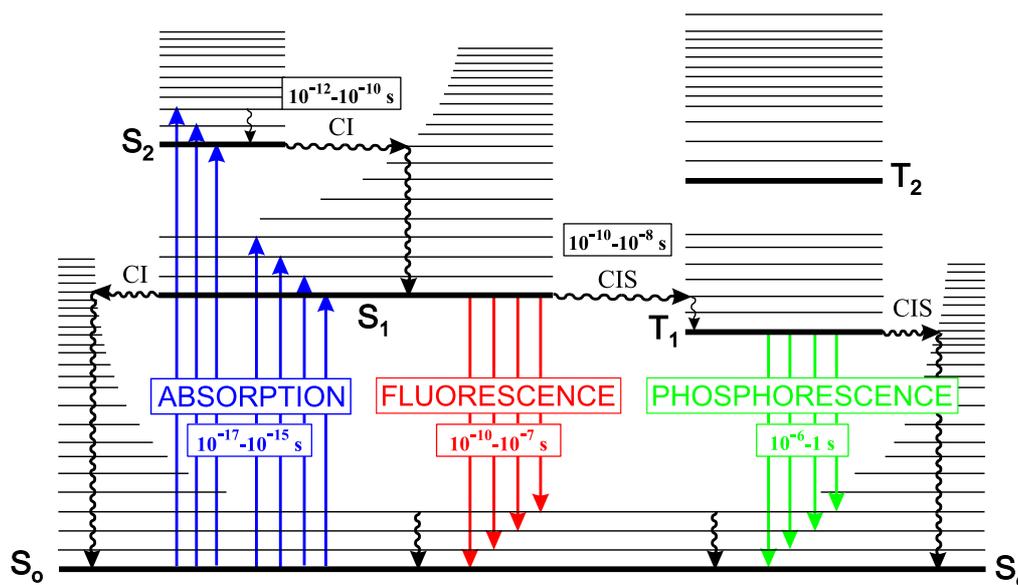


Figure 1.4 – Diagramme de Perin-Jablonski.

que la différence d'énergie entre les états S_0 et S_1 est équivalente à la différence d'énergie entre les deux orbitales moléculaire frontières HOMO et LUMO.

1.2.1 La fluorescence

Le phénomène de fluorescence est le retour à l'état fondamental S_0 à partir de l'état excité singulet S_1 . Il n'est pas possible d'observer l'émission des états excités singulets d'énergie supérieure ($S_2, S_3 \dots$) car la vitesse de relaxation par conversion interne (10^{-12} - 10^{-10} s) est très supérieure à celle de l'émission de photon (10^{-10} - 10^{-7} s). Le spectre d'émission ne dépend donc pas de la longueur d'onde d'excitation (si une seule espèce est présente à l'état fondamental). L'énergie du photon émis est toujours plus basse que celle de celui qui a été absorbé à cause de la relaxation vibrationnelle dans l'état excité. La différence d'énergie entre les maxima des transitions $S_0 \rightarrow S_1$ et $S_1 \rightarrow S_0$ est appelé déplacement de Stokes (Δ_S / cm^{-1}).

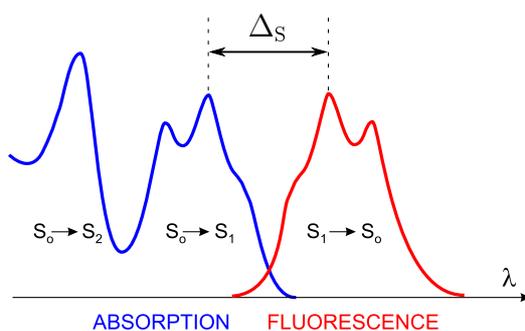


Figure 1.5 – Positionnement relatif des bandes d'absorption et de fluorescence.

Comme pour l'absorption, le spectre de fluorescence correspond à l'enveloppe des transitions à partir de différents niveaux vibrationnels (**Figure 1.4**). En général, les différences entre les niveaux vibrationnels de l'état fondamental et de l'état excité sont similaires, ce qui fait que le spectre de fluorescence ressemble souvent à l'image miroir de la première bande d'absorption. La fluorescence d'un composé se caractérise généralement par des temps de vie courts (quelques ns à quelques centaines de ns) et par des déplacements de Stokes faibles dus à une faible différence de structure entre l'état fondamental et l'état excité.

1.2.2 La phosphorescence

Après un croisement inter-système, la molécule se retrouve dans un état excité triplet à partir duquel les mêmes types de transitions radiatives et non radiatives peuvent avoir lieu. Le phénomène de phosphorescence est le retour à l'état fondamental à partir du premier état excité triplet et est noté $T_1 \rightarrow S_0$. Comme le croisement inter-système, cette transition est interdite par la règle de spin et se caractérise donc par des temps de vie beaucoup plus longs que pour la fluorescence (quelques μs à plusieurs ms). Les constantes de vitesse de cette transition sont comprises entre 10^{-6} et 1 s ou plus long, ce qui fait que la phosphorescence est plus sensible aux phénomènes de désactivation non radiative induits par exemple par la présence de dioxygène qui, dans son état fondamental, se trouve dans un état triplet et peut réagir avec la molécule excitée. Ceci a pour conséquence la formation de l'oxygène dans son état singulet et le retour à l'état fondamental de l'entité excitée, sans émission de photon.

De plus, le niveau énergétique de l'état triplet étant plus bas que l'état singulet (règle de Hund), le spectre de phosphorescence se trouve à plus basse énergie et présente un déplacement de Stokes plus important (**Figure 1.6**). Contrairement à la fluorescence, les niveaux vibration-

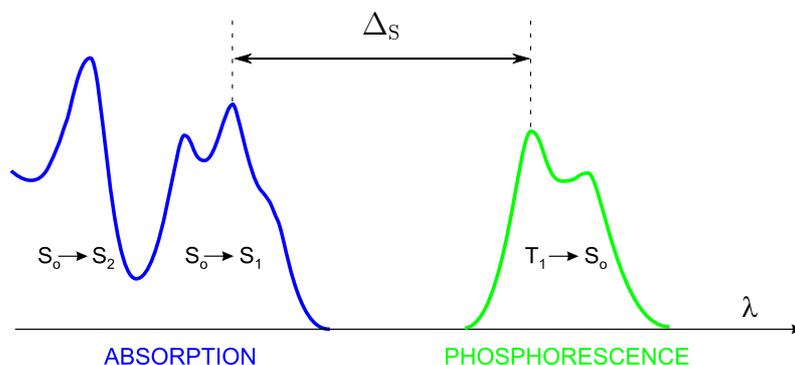


Figure 1.6 – Positionnement relatif des bandes d'absorption et de phosphorescence.

nels de l'état triplet et de l'état fondamental sont différents donc le spectre de phosphorescence ne ressemble généralement pas à l'image miroir de la première bande d'absorption.

Spectre d'excitation d'une molécule luminescente

Le spectre d'excitation représente la variation d'intensité de luminescence observée à une longueur d'onde donnée en fonction de la longueur d'onde d'excitation. La luminescence étant généralement proportionnelle à la quantité de photons absorbée, si ce spectre d'excitation se superpose au spectre d'absorption, cela indique qu'il n'y a qu'une seule espèce présente à l'état fondamental.

1.2.3 Transfert d'énergie

Une molécule dans son état excité peut également transférer son énergie à une autre molécule (transfert inter-moléculaire) ou à un autre fragment de la même molécule (transfert intramoléculaire). Il existe deux mécanismes de transfert d'énergie : le mécanisme de Dexter⁵ et le mécanisme de Förster⁶ dont les théories ont été décrites dans les années cinquante.

Mécanisme de Dexter

Ce mécanisme est décrit comme un double échange d'électron entre un donneur d'énergie (D) et un accepteur (A). Ce mécanisme nécessite un bon recouvrement orbitalaire entre les deux entités. La liaison de deux fragments par un système conjugué favorise ce mécanisme.

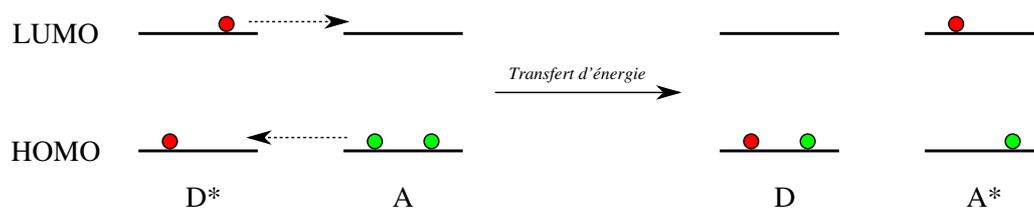


Figure 1.7 – Mécanisme de transfert d'énergie décrit par Dexter.

La constante de vitesse de ce mécanisme peut être décrite par :

$$k_{Dexter} = K \exp(-\beta R_{DA}) \quad (1.6)$$

où K est un facteur expérimental, R_{DA} est la distance séparant le donneur et l'accepteur et β est un facteur d'atténuation de l'efficacité de transfert lié à la nature et à la taille d'un espaceur conjugué.

Les constantes de vitesse des transfert d'énergie par échange d'électron sont en général rapides mais la dépendance exponentielle à la distance R_{DA} rend ce mécanisme efficace que sur des distances très courtes ($<10 \text{ \AA}$).

Mécanisme de Förster

Ce mécanisme, appelé mécanisme coulombique ou de résonance, définit un transfert d'énergie par interaction dipôle-dipôle. Il ne nécessite donc pas de recouvrement orbitalaire et peut s'effectuer "à travers l'espace".

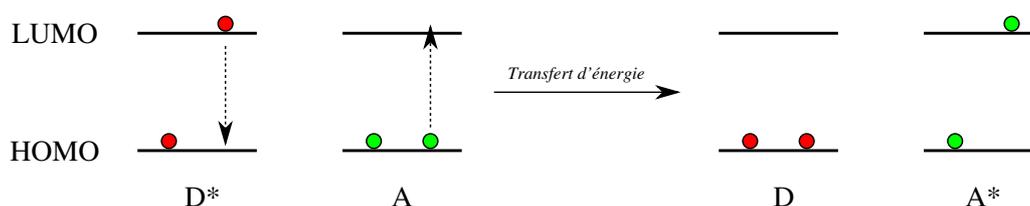


Figure 1.8 – Mécanisme de transfert d'énergie décrit par Förster.

La constante de vitesse de ce mécanisme peut s'écrire de la façon suivante :

$$k_{Förster} = \alpha \frac{\kappa^2 k_D^0 J}{R_{DA}^6} \quad (1.7)$$

où α est une constante expérimentale (concentration, indice de réfraction du solvant...), κ est le facteur d'orientation des dipôles, k_D^0 est la constante de vitesse de l'émission du donneur en l'absence d'accepteur, J correspond au recouvrement entre l'émission du donneur et l'absorption de l'accepteur appelé recouvrement spectral et R_{DA} est la distance séparant D et A.

Les constantes de vitesse de transfert par résonance sont plus faibles que celles par échange d'électron mais la dépendance en $1/R_{DA}^6$ permet à ce mécanisme d'être efficace sur de plus longues distances (jusqu'à 100 \AA).

1.2.4 Transfert d'électron

Une molécule dans son état excité peut également perdre son excédent d'énergie par un transfert d'électron. Dans le cas d'une excitation par absorption de lumière le terme de transfert d'électron photoinduit est utilisé (ou PET : Photinduced Electron Transfer). Ce phénomène est à l'origine de beaucoup de réaction photochimique et joue un rôle majeur dans la photosynthèse et les systèmes artificiels de transformation d'énergie solaire.

Si l'état excité de la molécule est émissif, un PET a généralement pour conséquence la diminution, voire l'extinction, de luminescence, ce qui permet d'étudier le processus de transfert d'électron avec une grande précision. Suivant les niveaux d'énergie respectifs des deux fragments impliqués, le PET peut être soit oxydant soit réducteur vis à vis du fluorophore (**Figure 1.9**).

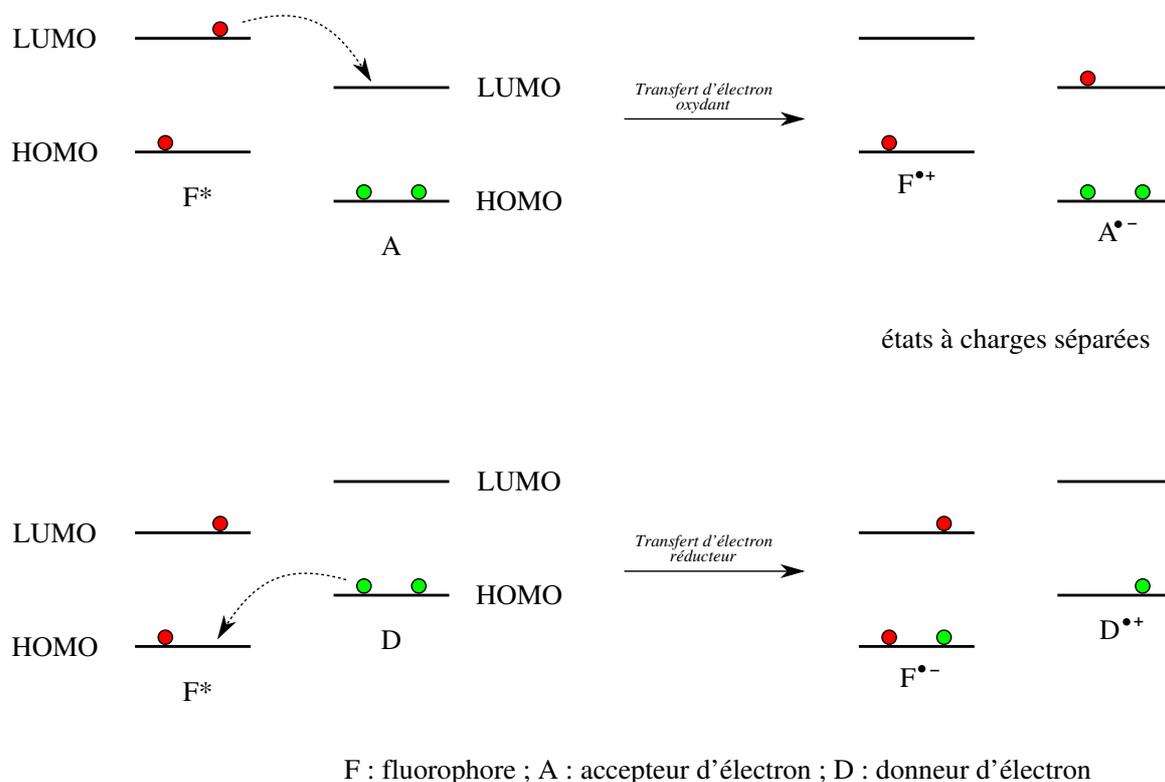


Figure 1.9 – Mécanisme de transfert d'électron oxydant et réducteur.

Dans les deux cas, ce transfert aboutit à un état à charges séparées où les deux fragments se trouvent sous leur forme radical anion et radical cation. La recombinaison de ces charges (transfert d'électron du radical anion vers le radical cation) conduit à l'état fondamental par un chemin de désactivation non radiatif. À partir des données spectroscopiques et électrochimiques, il est possible de déterminer si un PET est thermodynamiquement favorisé, ce qui permet dans certains cas de justifier l'extinction de fluorescence observée. Un exemple sera décrit plus en détails dans le **Chapitre 4** (page 122).

2 Les différentes familles de photoluminesphores

Les composés photoluminescents peuvent avoir des natures très différentes allant du dérivé inorganique aux composés complètement organiques en passant, bien sûr, par les complexes organo-métalliques.

2.1 Luminophores inorganiques

Il existe l'ion uranyle (UO_2^+) qui présente un état triplet émissif dont le temps de vie long (quelques μs à plusieurs ms) permet d'étudier des phénomènes beaucoup plus lents qu'avec des émetteurs singulet ou même d'autres émetteurs triplet.⁷ Il présente également la particularité d'avoir un état triplet émissif insensible au dioxygène, ce qui permet son utilisation dans des milieux aérés. Cette particularité vient du fait que les orbitales 5f de l'atome d'uranium (responsables de la luminescence) soient protégées stériquement par les atomes d'oxygène et par un écran électronique dû aux orbitales atomiques des couches supérieures.⁸ En revanche, ces composés présentent deux désavantages majeurs : un faible coefficient d'extinction molaire ($\approx 10 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) et une grande sensibilité au pH.

Les sels de lanthanides (Eu^{3+} , Tb^{3+} ...) sont également luminescents dans la région visible et infrarouge du spectre lumineux. Seulement leur luminescence est issue de transitions $f - f$ interdites par les règles de spin et de Laporte, ce qui les rend difficiles à promouvoir dans l'état excité. Ils sont généralement utilisés sous la forme de complexes avec un photosensibilisateur. Leur utilisation est néanmoins possible dans des dispositifs tels que les tubes fluorescents (**Figure 1.10**). Dans ces derniers, les vapeurs de mercure dans l'état excité émettent majoritairement de la lumière ultraviolette qui est captée par une poudre fluorescente qui tapisse

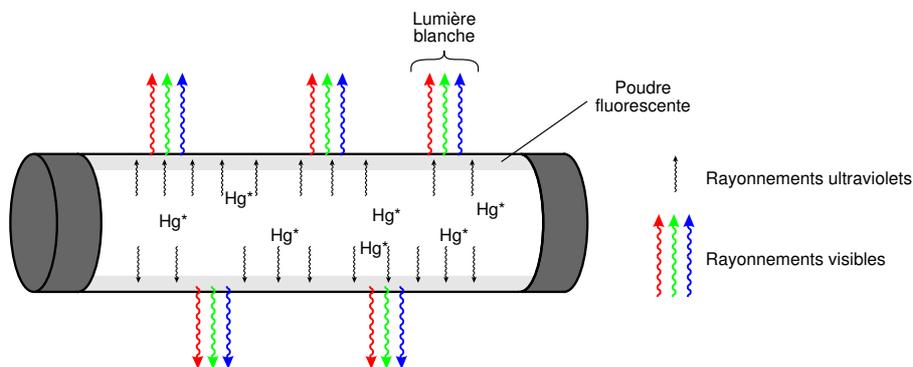


Figure 1.10 – Principe de fonctionnement du tube fluorescent.

les parois intérieures du tube. Un mélange adéquat de différents sels de lanthanide (Tb^{3+} , Ce^{3+} : $LaPO_4$ pour les émissions verte et bleue et Eu : Y_2O_3 pour le rouge) permet d'obtenir une lumière blanche.

Dans le domaine de la biologie, les luminophores inorganiques les plus utilisés sont les nanocristaux luminescents (ou quantum dots) qui présentent des grandeurs de quelques nanomètres.^{9,10} Les propriétés de ces composés dépendent essentiellement de leur composition chimique, de leur taille et de leurs fonctions de surface (**Figure 1.11**). Ils sont particulièrement résistants à la photodégradation et certains atteignent des rendements quantiques de l'ordre de 50 à 60%. La fonctionnalisation spécifique de ces composés a longtemps posé problème mais des progrès récents dans ce domaine ont permis leur utilisation dans des applications biologiques notamment l'imagerie médicale.¹¹

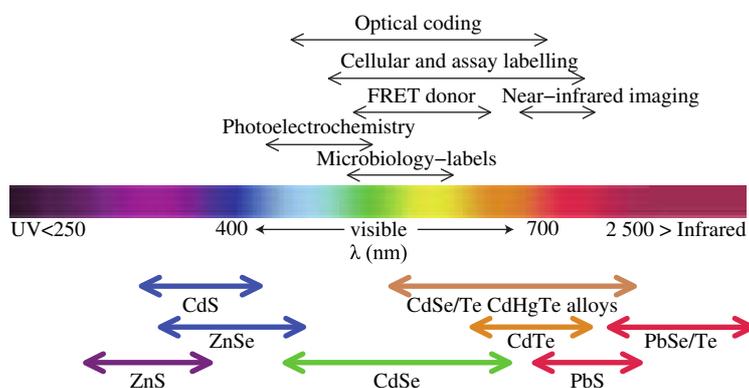


Figure 1.11 – Représentation des différentes compositions chimiques de nanocristaux en fonction de leur propriétés photophysiques ainsi que leurs domaines d'applications biologiques.¹⁰

2.2 Les complexes organo-métalliques

Les complexes organo-métalliques luminescents peuvent être divisés en deux principaux sous-groupes : les complexes de métaux de transition et les complexes de lanthanide. Les complexes de métaux de transition (Ru , Os , Pt , Cu^I , $Ir...$) se caractérisent par la possibilité de moduler leur propriétés photophysiques en changeant de ligands ou en modifiant les groupements électro-donneur/attracteur sur ces derniers.¹²⁻²¹ Ces complexes organo-métalliques sont en général des émetteurs triplets.

Les propriétés spectroscopiques des complexes de lanthanide sont, quant à elles, essentiellement reliées à la nature de l'ion. Le spectre d'émission d'un lanthanide présente les différentes transitions $f - f$ sous la forme de raies très fines et caractéristiques de chaque ion pouvant aller

du visible (Eu, Tb, Dy, Sm) jusqu'au proche infrarouge (Yb, Nd, Er).^{22,23} L'émission de ces complexes se caractérise également par des temps de vie longs (quelques μs jusqu'à plusieurs ms) permettant de réaliser des expériences de microscopie en temps résolu particulièrement intéressantes dans le domaine de l'imagerie en milieu biologique où le seuil de détection est abaissé.²⁴⁻²⁶

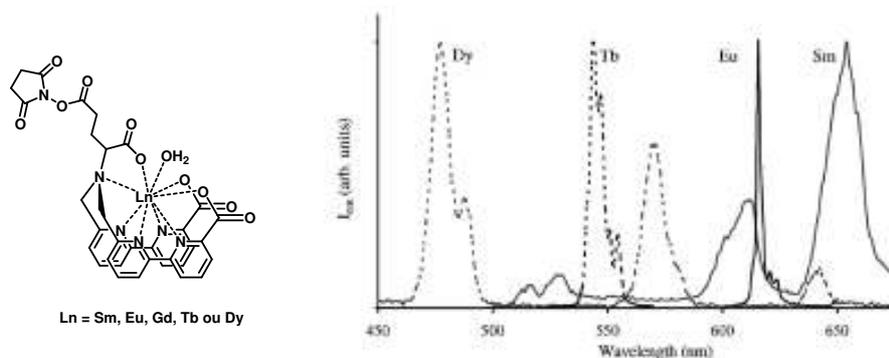


Figure 1.12 – Structures et spectres d'émission de différents complexes de lanthanide obtenus au laboratoire et utilisés comme sondes lumineuses.²⁵

2.3 Les fluorophores organiques

Les composés organiques luminescents présentent en général un état émissif singulet, les rendant par conséquent fluorescents. La plupart des fluorophores organiques possèdent un système aromatique ou conjugué. La modification du système conjugué ainsi que l'ajout de substituants électro donneur (ou accepteur) permettent de moduler les propriétés spectrales de ces composés. Il se divisent en plusieurs grandes familles.

2.3.1 Les polyaromatiques

Tout d'abord, les fluorophores organiques les plus simples sont sans doute les hydrocarbures polycycliques.²⁷ Ils présentent de bons coefficients d'absorption molaire et de bons rendements quantiques grâce à leur squelette rigide qui défavorise les chemins de désactivation non radiatifs. Les quelques exemples de la **Figure 1.13** illustrent bien le déplacement vers les plus grandes longueurs d'onde des maxima d'absorption et d'émission avec l'extension de la conjugaison (déplacement bathochrome).

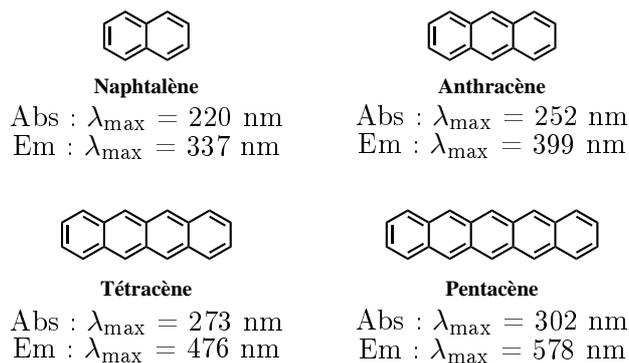


Figure 1.13 – Propriétés photophysiques de quelques hydrocarbures polycycliques.

2.3.2 Les coumarines

La coumarine seule présente un rendement de fluorescence particulièrement faible, mais grâce à une fonctionnalisation adéquate, les dérivés de coumarine peuvent présenter une fluorescence dans la région du bleu au vert (400-550 nm). Par exemple, l'introduction de deux groupements électro-donneur et électro-attracteur génère un transfert de charge photoinduit qui améliore considérablement les propriétés d'émission. Cette particularité photophysique a permis l'utilisation de dérivés de coumarines pour la détection d'ions.^{28,29}

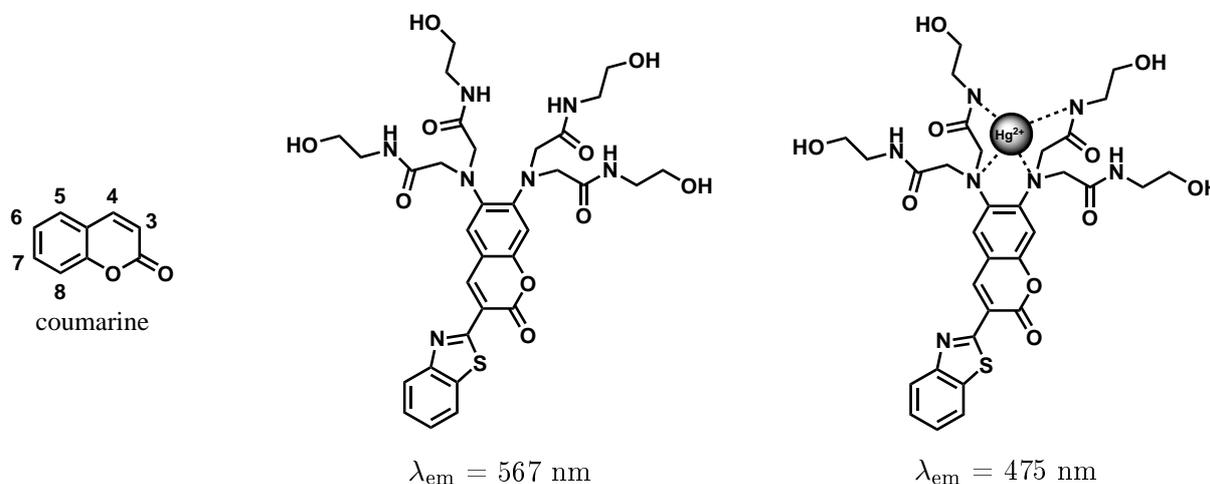


Figure 1.14 – Structure de la coumarine et système décrit par Wang et coll.²⁸

2.3.3 Les dérivés du xanthène

Le motif xanthène est à l'origine de deux autres grandes familles de fluorophores organiques très connues : les rhodamines et les dérivés de la fluorescéine. Ces composés présentent généralement des bandes d'absorption et d'émission relativement fines et des déplacements de Stokes

faibles. Leur luminescence provient essentiellement d'états singlets émissifs et présente des rendements quantiques élevés et des temps de vie courts.

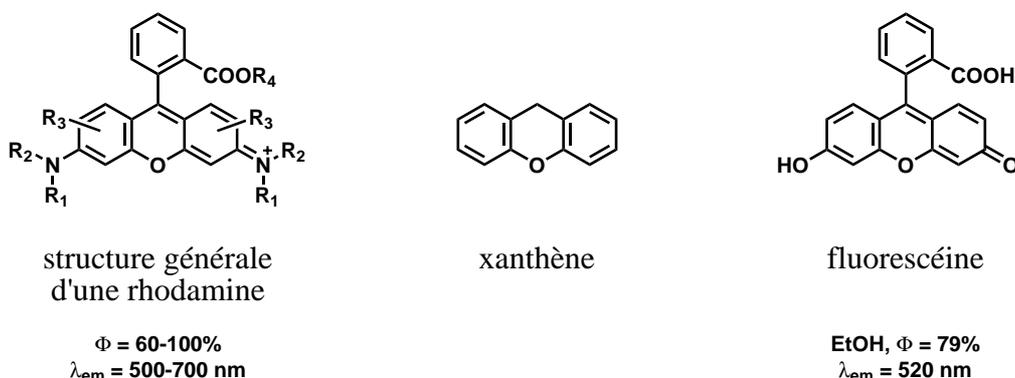


Figure 1.15 – Structure chimique des dérivés du xanthène.

Les dérivés de rhodamine sont généralement utilisés pour le marquage biologique. Ils sont photostables et insensibles aux variations de pH. Cependant, leur utilisation est limitée car ils sont très peu solubles dans l'eau.³⁰

Les dérivés de la fluorescéine sont, quant à eux, solubles et très fluorescents en solution aqueuse. Leurs propriétés photophysiques ($\lambda_{max} = 494 \text{ nm}$) font de ce type de fluorophore un candidat de choix pour des analyses de type microscopie confocale.³¹ Mais les dérivés de la fluorescéine présentent plusieurs inconvénients, le principal étant leur photodégradation suite à une longue irradiation (photoblanchiment). De plus, leur fluorescence est très sensible au pH et est considérablement réduite dans le cas d'un pH inférieur à 7.

Récemment, l'équipe de Nagano a développé une famille de molécules dérivées de la fluorescéine, qu'ils ont appelée "TokyoGreen".³² Les modifications apportées interviennent au niveau du phényle sur lequel ils ont remplacé l'acide carboxylique par un groupement méthyle ou méthoxy. La position ortho de ce groupement est indispensable pour conserver l'orthogonalité entre le phényle et le fragment xanthène et ainsi obtenir les mêmes caractéristiques d'émission que la

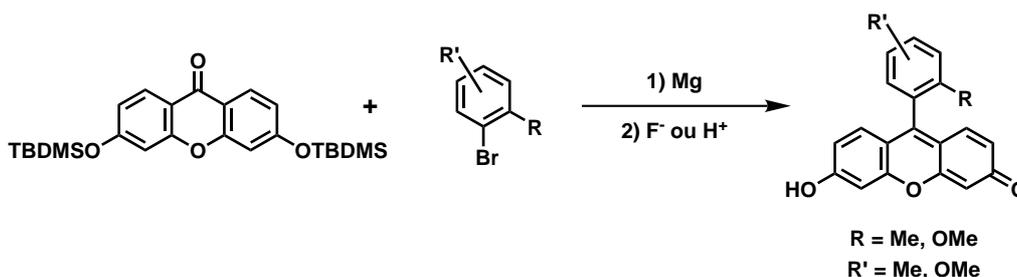
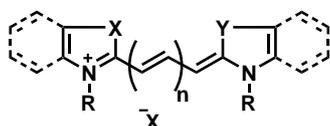


Figure 1.16 – Synthèse des dérivés "TokyoGreen".³²

fluoréscéine d'origine. En ajoutant différents groupements plus ou moins électro-donneur, il est possible de modifier finement les propriétés photophysiques de ce fluorophore. L'introduction de fonctions spécifiques sur ces composés a permis leur utilisation dans le domaine de l'imagerie médicale par fluorescence.^{33,34}

2.3.4 Les cyanines

Une des dernières principales classes de fluorophores organiques est la famille des cyanines, dont la structure générale est représentée ci-dessous. Ces colorants sont appelés polyméthines en raison de la présence du motif (-CH=).



X, Y = O, S, C(CH₃)₂ ou C=CH₂

R = alkyl

Figure 1.17 – Structure générale d'une cyanine.

Ces composés sont relativement faciles à synthétiser^{35,36} et présentent généralement des coefficients d'extinction molaire très élevés ($> 100\ 000\ \text{cm}^{-1}$). En modifiant le nombre, n , de doubles liaisons entre les deux hétérocycles, il est possible de couvrir une large gamme spectrale (400-1500 nm), ce qui a fait de ces composés la principale source de fluorophores organiques absorbant et émettant dans le proche infrarouge.³⁷ Néanmoins leur squelette flexible de doubles liaisons engendre une perte de rendement quantique ($\Phi < 30\%$) notamment dans les régions du proche-infrarouge et de l'infrarouge où les désactivations non-radiatives vibrationnelles sont privilégiées.^{38,39}

3 Les BODIPYs

BODIPY[®] est une marque déposée par la firme Invitrogen-Molecular Probes.⁴⁰ Ce nom regroupe les dérivés du 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène ou **BO**ro**DIPY**rométhène dont la structure générale est donnée ci dessous.

La numérotation des positions suit celle de l'indacène et la position 8 du BODIPY est souvent nommée "pseudo-més" par analogie avec sa grande sœur la porphyrine.

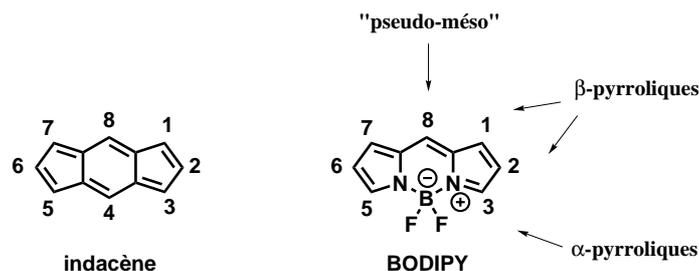


Figure 1.18 – Structure générale d'un BODIPY.

La première synthèse de ce type de composé remonte à 1968 avec les travaux de Treibs et Kreuzer.⁴¹ Mais ce n'est qu'à la fin des années 1980⁴² qu'une attention particulière a été portée sur ces composés. Depuis, leur fonctionnalisation a intensément été étudiée et leur polyvalence est montrée par le nombre d'applications différentes dans lesquelles ils ont fait leur apparition allant du colorant pour laser au marquage biologique en passant par des systèmes opto-électroniques.^{43–45}

Les BODIPYs font partie de la famille des cyanines et peuvent être considérés comme des dérivés monométhines complexés autour d'un fragment BF_2 . Cette structure moléculaire permet d'obtenir les caractéristiques photophysiques des cyanines ($\epsilon > 50\,000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) tout en améliorant les rendements quantiques ($\Phi > 70\%$) grâce à la suppression de chemins de désactivation par vibration non radiatifs, liée à la rigidification de la structure moléculaire.

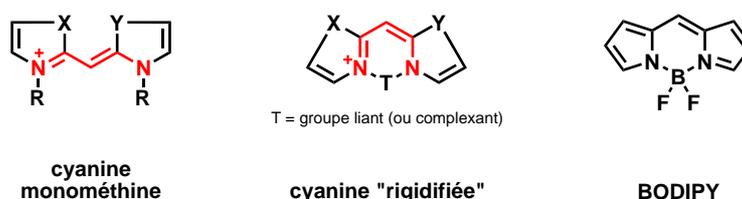


Figure 1.19 – Relation entre la structure d'une cyanine et celle d'un BODIPY.

3.1 Propriétés physico-chimiques

Il a fallu attendre l'année 2009 au cours de laquelle trois groupes indépendants ont décrit la synthèse et la caractérisation du BODIPY sans substituant.^{46–48} Les différentes structures cristallographiques présentées montrent un cœur indacène complètement plan et un atome de bore tétraédrique. Il a été montré que le composé est stable photochimiquement mais pas thermiquement où il se dégrade au delà de $50 \text{ }^\circ\text{C}$. Ce dernier absorbe à 503 nm et émet à 512 nm avec un rendement quantique d'environ 90% dans le dichlorométhane. Les dérivés

de BODIPYs étant généralement solubles en milieu organique, le BODIPY sans substituant présente la particularité d'être soluble dans l'eau où il est également très fluorescent (voir **Figure 1.20**).

Ce qui fait la polyvalence des BODIPYs, c'est la possibilité de modifier à volonté les propriétés spectroscopiques des composés en changeant les substituants sur le cœur indacène. Ces derniers peuvent être introduits directement lors de la formation du BODIPY mais cela nécessite généralement d'effectuer des modifications sur le pyrrole dont la chimie est particulièrement difficile. Dans le cas des BODIPYs les plus simples, les substituants sont souvent des chaînes alkyles qui déplacent les maxima d'absorption et d'émission de quelques nanomètres par effet inductif donneur (**Figure 1.20**).



Figure 1.20 – Modification des propriétés spectroscopiques par ajout de substituants alkyles.

Mais le principal avantage des BODIPYs réside dans leur stabilité chimique qui autorise une grande variété de modifications post-synthétiques permettant, soit d'introduire des fonctions spécifiques (solubilisantes, ligands, fonctions activées pour le marquage, etc...), soit d'étendre le système conjugué pour modifier les propriétés spectrales.

Par exemple, les positions β -pyrroliques (numérotées 2,6), lorsqu'elles ne sont pas substituées, sont sensibles à l'action d'électrophiles (**Figure 1.21**). L'utilisation de l'acide chlorosulfonique a notamment permis de former des dérivés solubles dans l'eau.⁴⁹ De la même façon, il est possible d'introduire des halogènes sur ces positions qui peuvent être sujets à des modifications ultérieures (couplages catalysés au palladium, ...).^{42,50}

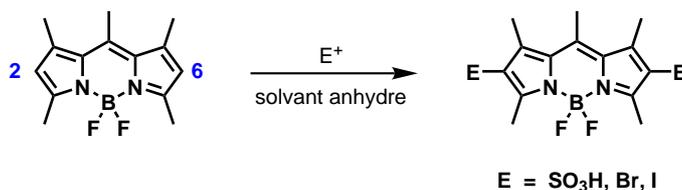


Figure 1.21 – Substitution électrophile aromatique sur les positions 2,6.

Les positions α -pyrroliques (numérotées 3,5) peuvent également être facilement fonctionnalisées. Une méthode consiste à chlorer ces positions sur le dipyrrométhane intermédiaire avant la formation du BODIPY proprement dite (**Figure 1.22**).^{51,52} Les dérivés chlorés peuvent ensuite être transformés, soit par substitution nucléophile aromatique soit par des réactions de couplage catalysées au palladium.⁵³

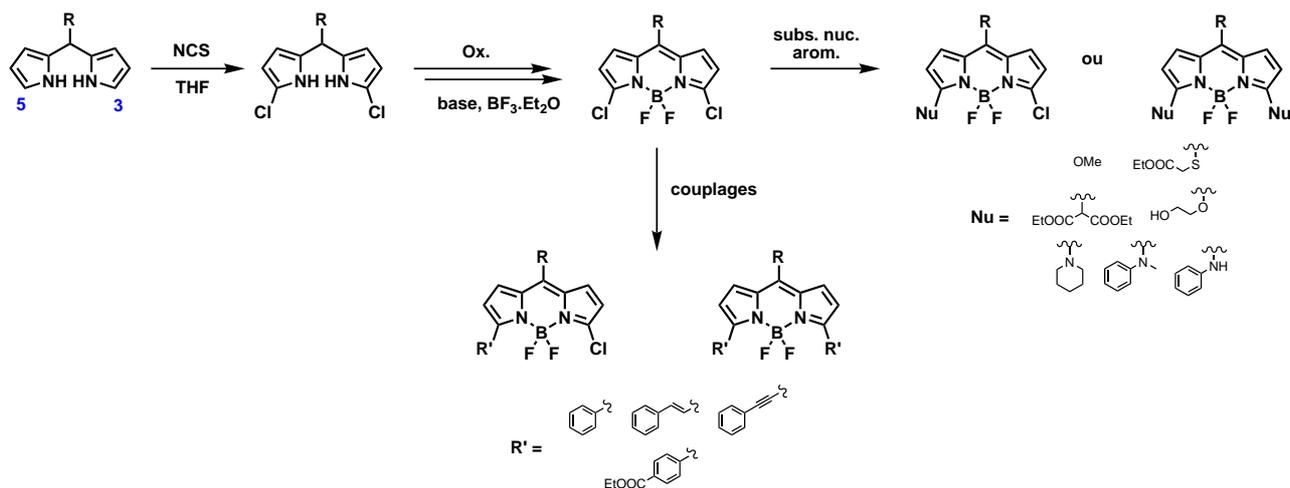


Figure 1.22 – Chloration et substitution des positions 3,5.

Les BODIPYs possédant des méthyles en positions 3 et 5 peuvent subir une modification chimique tirant partie de leur caractère nucléophile. Ces derniers peuvent réagir avec différents aldéhydes aromatiques pour former des motifs styryles (**Figure 1.23**).^{54,55} Cette réaction est compatible avec un grand nombre d'aldéhydes, ce qui permet d'introduire facilement des fonctions spécifiques en plus de l'augmentation du système conjugué déplaçant les maxima d'absorption et d'émission vers le rouge (minimum 50 nm par fragment styryle créé, voir **Figure 1.26b**).

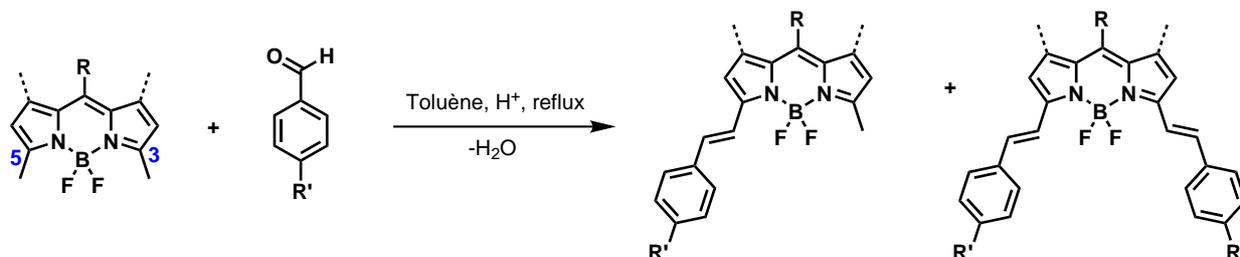


Figure 1.23 – Formation de motifs styryles sur les positions 3,5.

Quant à la position pseudo-mésos, elle peut également être fonctionnalisée de façon post-synthétique par la substitution d'un groupement thiométhoxy (**Figure 1.24**).⁵⁶⁻⁵⁸ Cette modification fait intervenir une réaction de couplage croisé catalysée au palladium développée par Liebeskind et coll. Cette dernière permet de coupler des thioéthers (ou thioesters) avec différents organostannanes ou acides boroniques dans des conditions de réaction neutres.⁵⁹⁻⁶¹

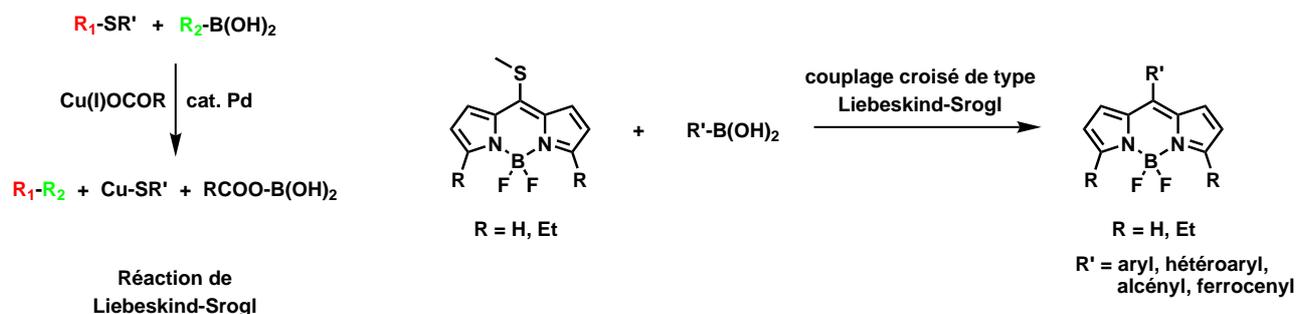


Figure 1.24 – Fonctionnalisation de la position méso.

À tous ces composés, il est possible d'ajouter une dernière modification : la substitution des fluors (**Figure 1.25**). Les premiers essais ont été décrits par Murase et coll.⁶² durant lesquels ils ont remplacé les fluors par des groupements aryles. Au laboratoire, cette méthodologie a été étendue à d'autres aryles et aux alcynes par l'utilisation de réactifs de Grignard ou de lithiens.⁶³⁻⁶⁵ Il est également possible de remplacer les deux fluors par des alcoolates⁶⁶⁻⁶⁸ ou des thiolates.⁶⁸ Par cette transformation, il a, par exemple, été possible d'introduire des chromophores auxiliaires qui permettent d'augmenter virtuellement le déplacement de Stokes grâce à un transfert d'énergie quasi quantitatif.^{69,70}

Il est également possible d'étendre la conjugaison d'un BODIPY en fusionnant un cycle benzénique sur le pyrrole formant ainsi un cœur bis-isoindole.^{71,72} En ajoutant deux groupements aryles en positions 3 et 5, il est possible de déplacer la fluorescence des composés jusque dans le rouge ($\lambda_{em} > 650$ nm) ou le proche infra-rouge ($\lambda_{em} > 820$ nm, voir **Figure 1.26c**).

Une autre méthode pour déplacer les maxima d'absorption et d'émission vers le rouge a été décrite par Boyer et Morgan.⁷³ Elle consiste en la formation de dérivés appelés aza-BODIPY dans lesquels le carbone en position 8 est remplacé par un azote. Le doublet non liant de l'azote semble inclus dans le système conjugué de la cyanine et participe probablement à la réduction de l'intervalle énergétique HOMO-LUMO comparé à celui de BODIPYs comportant les mêmes substituants (**Figure 1.26d**). Des méthodologies de préparation et de fonctionnalisation de tels composés par les équipes de Carreira^{74,75} et O'Shea⁷⁶⁻⁷⁸ ont permis l'émergence de dérivés

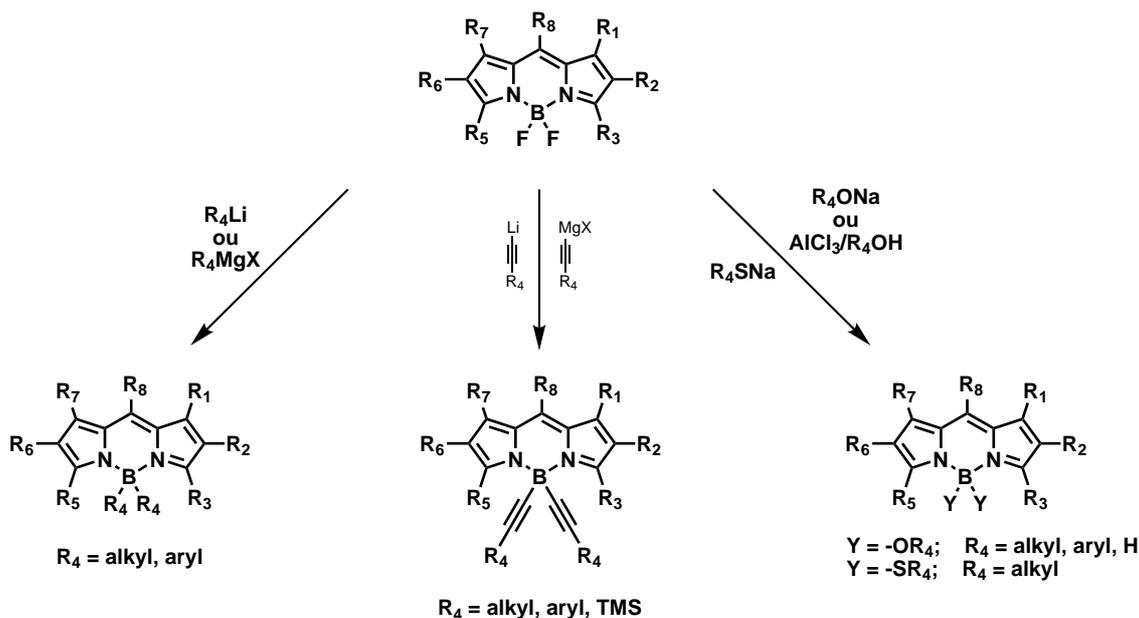


Figure 1.25 – Substitution des fluors.

utilisés notamment dans le domaine de la photothérapie dynamique⁷⁹⁻⁸¹ ou dans le domaine de l'optique non linéaire, notamment l'absorption à deux photons.⁸²

La stabilité des BODIPYS et la possibilité de moduler finement leurs propriétés photophysiques grâce à une grande diversité de réactions possibles font de ces composés d'excellents candidats pour beaucoup d'applications dont quelques unes seront détaillées dans les paragraphes suivants.

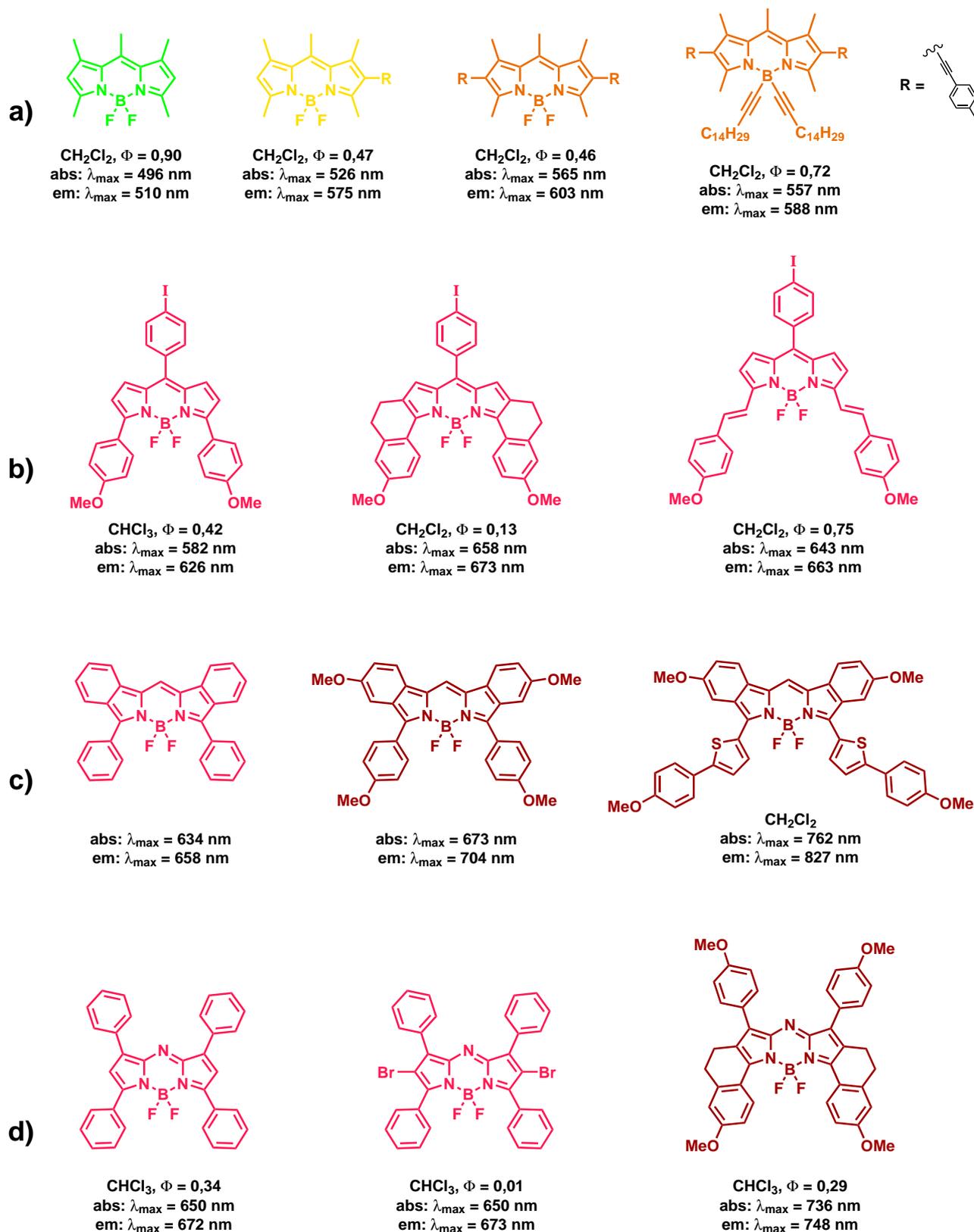


Figure 1.26 – Représentation de plusieurs BODIPYs et leurs propriétés spectroscopiques. a) et b) BODIPYs possédant un cœur dipyrrométhène ; c) BODIPYs possédant un cœur bis-indole ; d) dérivés aza-BODIPYs.

3.2 Applications

Les luminophores en général, et les BODIPYs en particulier, trouvent de nombreuses applications en biologie dans les domaines de la détection d'analytes et le marquage de protéines, d'anticorps, de vecteurs de médicaments, etc....

3.2.1 Détection

Le phénomène de fluorescence est particulièrement intéressant dans le domaine de la détection d'analytes car il permet d'obtenir des sondes présentant une très grande sensibilité. Ces sondes permettent généralement de détecter des analytes un million de fois moins concentrés que des techniques basées sur la modification de l'absorption. La détection peut être fondée sur deux principes différents : soit l'extinction ou l'augmentation de fluorescence en présence de l'analyte, soit la modification de la longueur d'onde d'émission.

Dans le premier cas, le changement des propriétés de fluorescence fait intervenir en général un transfert d'électron photoinduit qui peut être perturbé par la présence de l'analyte. Cette technique permet de détecter des concentrations très faibles mais la détermination de ces concentrations n'est pas possible.

L'équipe de Nagano a, par exemple, décrit plusieurs sondes pour la détection spécifique de NO basées sur ce principe de fluorophore éteint/allumé.^{83,84} Dans les dérivés DAMBO et DAMBOO, le fragment ortho-diamino-phényle en position 8 génère un transfert d'électron photoinduit qui a pour conséquence l'extinction de la fluorescence du BODIPY. Sous l'action de monoxyde d'azote, ce fragment réagit pour former un motif triazine dont le potentiel d'oxydation est plus élevé. Ce fragment n'est donc plus suffisamment réducteur pour effectuer le transfert d'électron vers le BODIPY dans l'état excité qui retrouve alors ses propriétés de fluorescence.

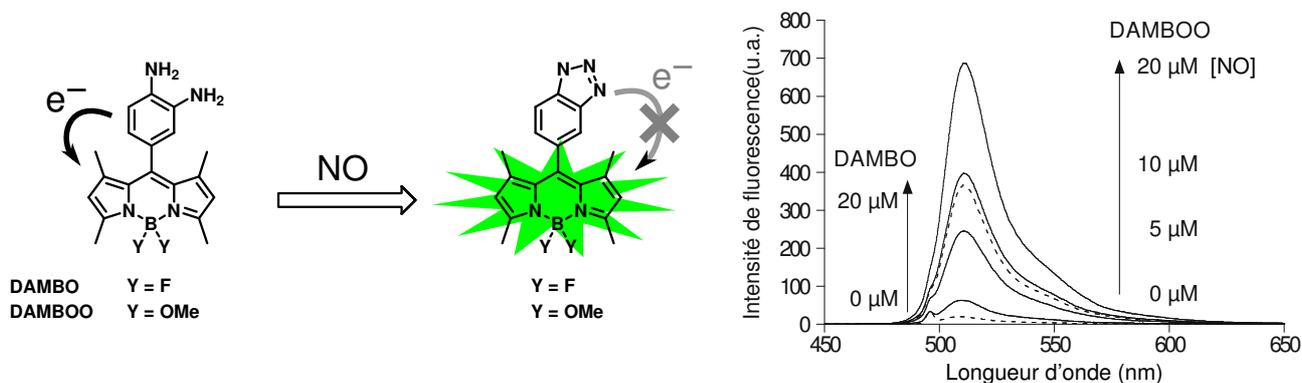


Figure 1.27 – Sondes pour la détection de NO décrites par l'équipe de Nagano.^{83,84}

Dans la deuxième grande classe de détecteur fluorescent, souvent appelés sondes ratio-métriques, l'émission est issue d'un transfert de charge photoinduit dû à la présence d'un moment dipolaire important dans la molécule. La présence de l'analyte va modifier ce moment dipolaire et, par conséquent, la longueur d'onde d'émission de la sonde. Cette méthode présente l'avantage de pouvoir effectuer des mesures ratio-métriques entre les émissions sans analyte et en présence de celui-ci, ce qui permet, d'une part, de détecter l'analyte et, d'autre part, de déterminer sa concentration avec une grande précision.

L'équipe d'Akkaya, par exemple, a développé plusieurs sondes ratio-métriques basées sur ce principe.⁸⁵⁻⁸⁷ Le système présenté dans la **Figure 1.28** est composé de deux BODIPYs de niveaux d'énergie différents reliés par un espaceur de type oligo-éthynyl phényle. L'irradiation à 520 nm du dérivé de plus haute énergie entraîne un transfert d'énergie vers le BODIPY accepteur qui fluoresce à 675 nm en l'absence d'ion Hg^{2+} et à 600 nm, une fois l'ion complexé par le ligand spécifique. Ceci permet de conserver une longueur d'onde d'excitation constante et d'observer les modifications du spectre d'émission en fonction de la quantité d'ion ajoutée.

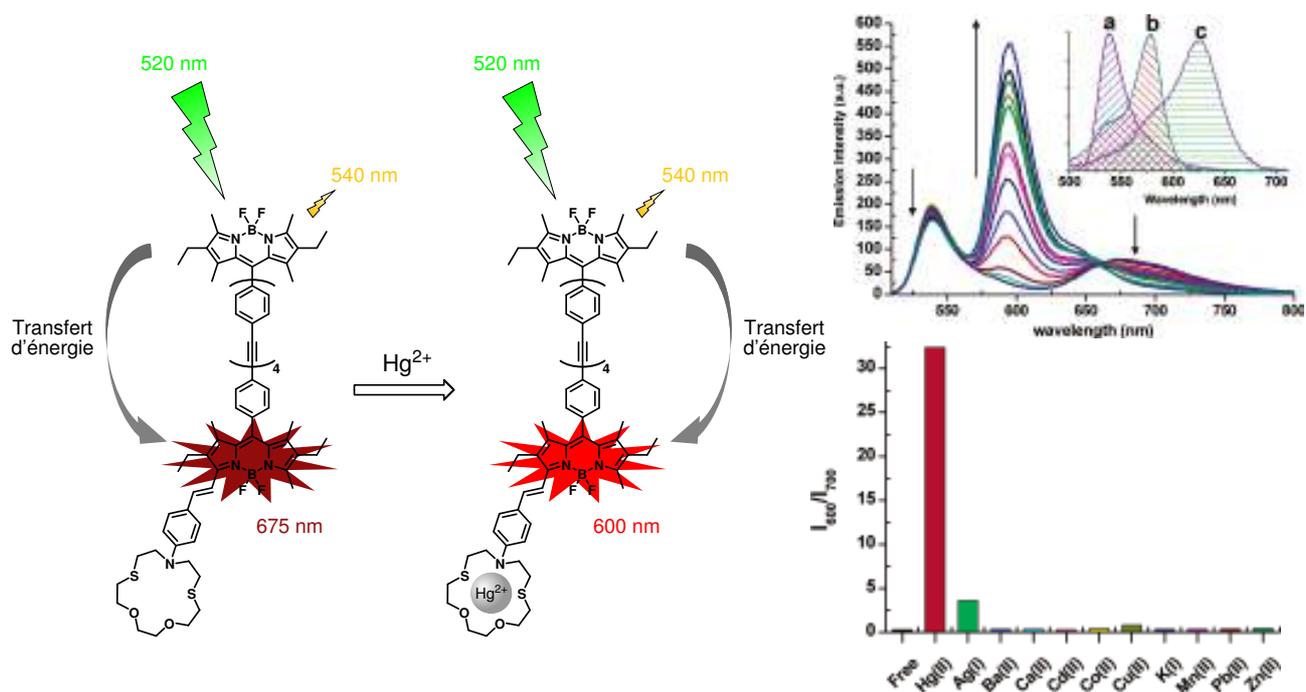


Figure 1.28 – Sondes ratio-métriques pour la détection d'ions Hg^{2+} décrites par l'équipe d'Akkaya.⁸⁶

Grâce à la grande diversité de fonctionnalisation, les BODIPYs ont également pu être utilisés, entre autres, pour la détection de variations de pH,^{88,89} d'ions,⁵² de métaux lourds,^{90,91} de métaux de transition,^{92,93} ou de variations de polarité du milieu,^{94,95}

3.2.2 Marquage biologique

La famille des BODIPYs a déjà été utilisée comme sondes fluorescentes pour le marquage de protéines, de nucléotides, et pour la préparation d'enzymes, d'acide gras ou encore de phospholipides fluorescents.^{96,97} Pour le marquage de protéines, une extinction de fluorescence a été observée pour les BODIPYs difluorés à cause de phénomènes d'aggrégation.⁴⁰ Ce problème a pu être contourné en augmentant l'encombrement stérique autour de l'atome de bore en introduisant des substituants.⁷⁰ La possibilité d'introduire diverse fonctions spécifiques sur les BODIPYs et la possibilité de changer leurs propriétés spectroscopiques permettront, sans doute, leur utilisation dans le domaine de l'imagerie multi-couleur.^{98,99}

Récemment, dans ce domaine de l'imagerie, Urano et coll. ont décrit une sonde "activable" capable de détecter les cellules tumorales du cancer du poumon (**Figure 1.29**).¹⁰⁰ Une sonde activable est un fluorophore qui émet de la lumière uniquement lorsqu'il a atteint sa cible. Dans ces travaux, ils ont greffé un BODIPY sensible au pH à un anticorps reconnu par les cellules cancéreuses. Le BODIPY ne s'illumine qu'une fois à l'intérieur de la cellule où le pH est plus acide. Ils ont réalisé des tests *in vitro* et *in vivo* et ont pris plusieurs clichés par microscopie de fluorescence qui montrent la différence entre la sonde **PhBDP** qui fluoresce en permanence (voir photo de gauche) et la sonde **DiEtNBDP** (photo de droite). Avec la sonde activable, il n'y a pas de fluorescence parasite due à la présence de molécules qui ne sont pas entrées dans la cellule, ce qui facilite le diagnostic et permet un traitement plus localisé.

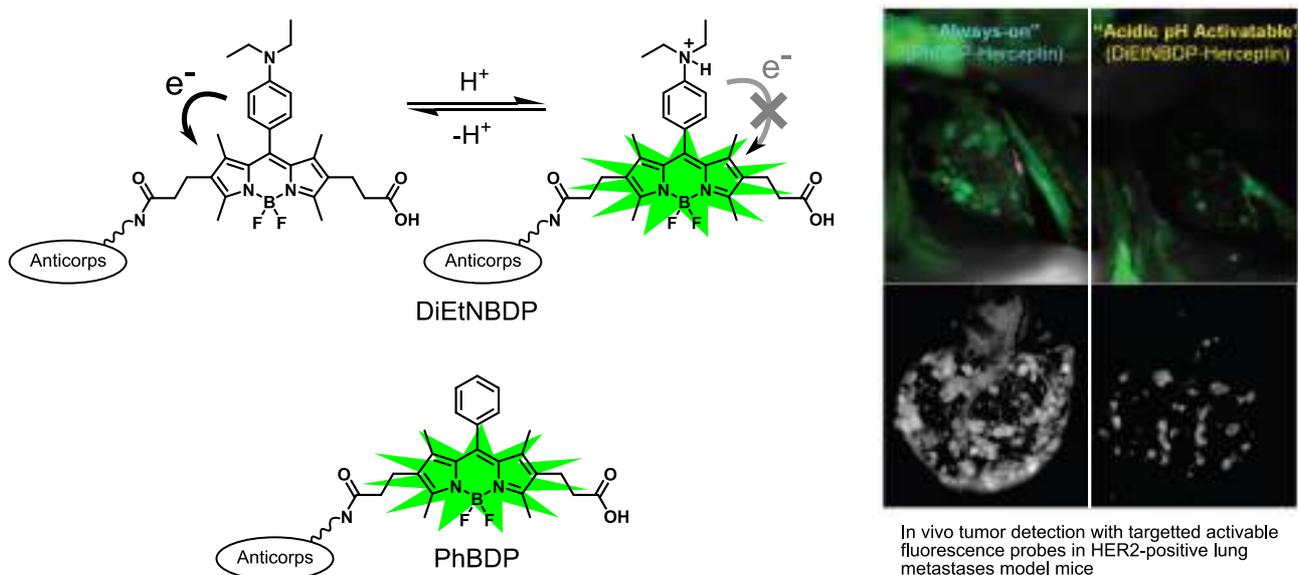


Figure 1.29 – Sonde fluorescente pour la localisation de tumeurs du cancer du poumon.¹⁰⁰

3.2.3 Autres applications

Mais l'utilisation des BODIPYs ne se limite pas aux applications en biologie. Ils ont également des applications dans des domaines à la frontière avec la physique, notamment dans l'élaboration de nouveaux matériaux pour la conversion d'énergie lumineuse en énergie chimique ou électrique grâce à des propriétés d'oxydo-réduction intéressantes. En effet, la plupart d'entre eux possèdent des potentiels de réduction et d'oxydation complètement réversibles et accessibles avec des électrodes standards.

Ces différentes propriétés électrochimiques ont permis l'utilisation des BODIPYs dans plusieurs systèmes opto-électroniques tels que des interrupteurs moléculaires,¹⁰¹⁻¹⁰⁴ les diodes électroluminescentes organiques (OLED)¹⁰⁵⁻¹¹⁴ ou les cellules photovoltaïques¹¹⁵⁻¹²¹ mais également en tant qu'antennes moléculaires pour les systèmes photosynthétiques artificiels.¹²²⁻¹²⁶

Dans ce dernier domaine, F. D'Souza a élaboré un système composé d'un BODIPY, d'une porphyrine de zinc et d'un dérivé du fullerène qui jouent les rôles respectivement de donneur d'énergie, de donneur d'électron et d'accepteur d'électron.¹²⁷ Dans ce modèle photosynthétique, l'énergie absorbée par l'antenne (ici le BODIPY) est transférée avec une efficacité de 97% vers l'état excité singulet de la porphyrine. En présence du fullerène, cette dernière se désexcite en transférant un électron formant ainsi un état à charges séparées. Grâce à différents composés modèles et à des études photophysiques en temps résolu, le temps de vie de cet état à charges séparées a été mesuré à 23 μ s.

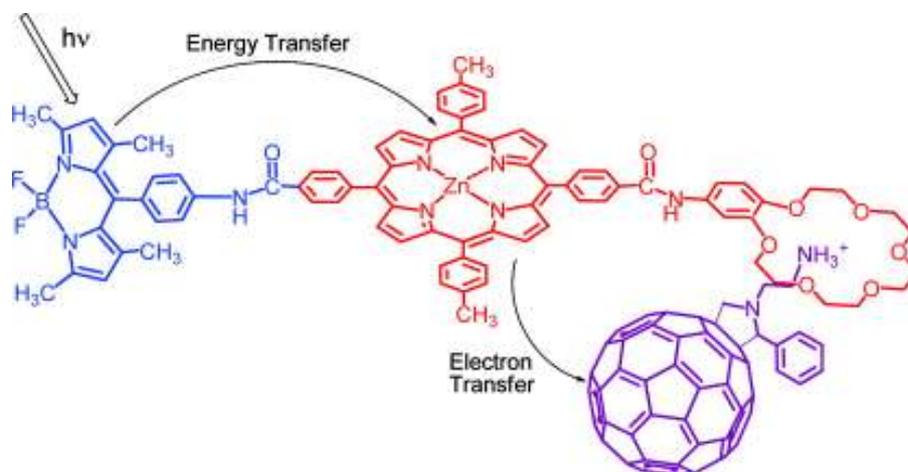


Figure 1.30 – Système supramoléculaire élaboré par l'équipe du Professeur D'Souza.¹²⁷

4 Objectifs du travail de thèse

Ce travail de thèse s'oriente autour de la fonctionnalisation de fluorophores de type BODIPY pour différentes applications.

4.1 Transfert d'énergie

Le but de ce premier projet, était d'associer plusieurs chromophores de niveaux d'énergie différents afin de créer un gradient d'énergie capable de transférer efficacement toute l'énergie absorbée vers le chromophore de plus basse énergie. Dans un premier temps (**Chapitre 2**), une série de systèmes multichromophoriques de différentes tailles a été réalisée par une synthèse itérative qui a permis de contrôler la taille de l'espaceur. L'étude photophysique approfondie de ces composés nous a permis de déterminer les mécanismes de transfert d'énergie et a montré que plus de 80% de l'énergie absorbée était transférée vers le chromophore de plus basse énergie même dans le cas du système où le donneur et l'accepteur sont distants d'environ 40 Å (**Figure 1.31a**). Par la suite, nous nous sommes intéressés à l'arrangement dendritique de tels édifices et la synthèse d'un dendrimère purement organique comportant jusqu'à quatre chromophores différents a été réalisée (**Figure 1.31b**).

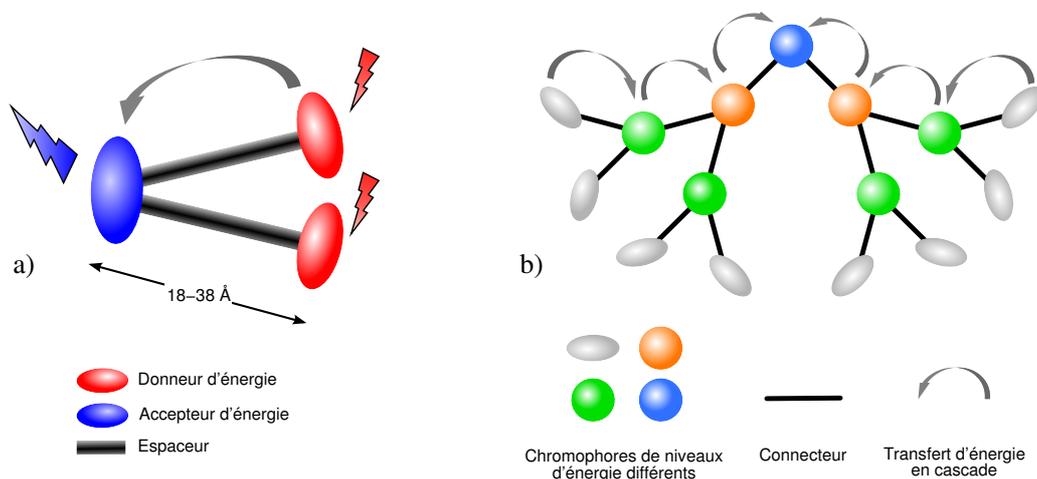


Figure 1.31 – Représentation schématique des assemblages multichromophoriques obtenus.

4.2 Bioconjugaison d'un BODIPY

Le but de ce projet était d'introduire une fonction bioconjugable comportant un carbonyle sur un BODIPY. La problématique de ce projet était l'incompatibilité d'une telle fonction avec

la réaction de substitution des fluors (addition d'anions) dont nous voulions tirer partie pour introduire des groupements solubilisant dans l'eau et encombrant pour éviter les phénomènes d'agrégation. Il nous fallait donc trouver une transformation permettant d'introduire une fonction bioconjugable comportant un carbonyle et compatible avec les BODIPYs fonctionnalisés sur le bore. Nous avons pour cela mis au point une réaction de carbonylation catalysée au palladium sur les BODIPYs (**Chapitre 3**). Cette réaction permet d'introduire de nouveaux substituants sur des dérivés halogénés par l'intermédiaire d'une connection ester ou amide (**Figure 1.32**). Dans ces conditions douces (Pd^{II} , base, CO : 1 atm., 70 à 100 °C), seuls les alcools et les amines primaires sont efficaces. Cette méthodologie a permis de marquer le résidu aminé d'une lysine qui a ensuite été utilisé pour la synthèse automatisée d'un polypeptide.

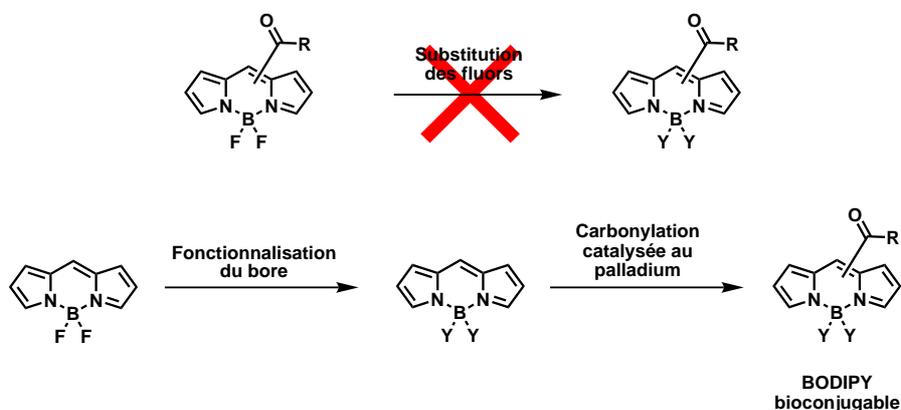


Figure 1.32 – Problématique de la compatibilité de la fonctionnalisation du bore avec la présence d'un carbonyle.

4.3 Développement d'une nouvelle méthode de fonctionnalisation

Ensuite une nouvelle méthode de fonctionnalisation post-synthétique des positions 3,5, exploitant le caractère nucléophile des méthyles, a été mise point (**Chapitre 4**). Elle permet

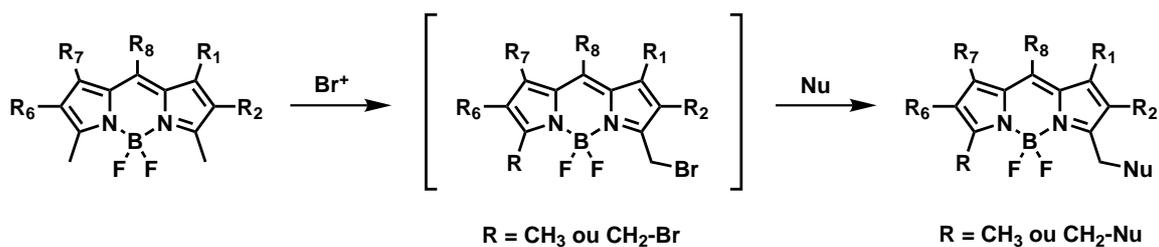


Figure 1.33 – Nouvelle méthode de fonctionnalisation en position 3,5.

de connecter sélectivement un seul, ou deux nouveaux substituants de façon non conjuguée. L'étude photophysique des dérivés obtenus a montré que, pour la plupart des substituants introduits, les propriétés spectrales restaient inchangées par rapport au précurseur.

4.4 Synthèse et résolution d'un BODIPY chiral

Enfin, grâce aux différentes méthodologies mises au point au laboratoire et observées dans la littérature, un BODIPY comportant un bore tétravalent stéréogène a été synthétisé, sous la forme d'un mélange racémique, puis dédoublé (**Chapitre 5**). Ce projet a nécessité l'élaboration de plusieurs dérivés asymétriques pour finalement en avoir un suffisamment soluble et comportant des groupements suffisamment différents pour obtenir une bonne séparation par chromatographie sur support chiral. Une étude spectroscopique ainsi que la caractérisation des deux énantiomères seront présentées.

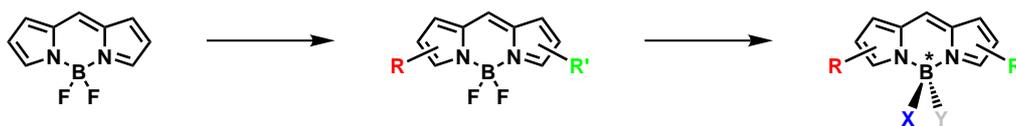


Figure 1.34 – Synthèse schématique d'un BODIPY asymétrique.

Chapitre 2

Application au transfert d'énergie, les concentrateurs

1 Introduction

L'élaboration de systèmes multichromophoriques capables de concentrer en un point l'énergie lumineuse absorbée est une étape cruciale dans le développement de nouveaux systèmes photosynthétiques artificiels.¹²⁸ Dans ce domaine, les photosensibilisateurs peuvent avoir différentes natures. La plupart sont inspirés du système naturel et utilisent des métaux de transition généralement complexés par des ligands de type porphyrine. Ainsi, J. S. Lindsey a élaboré une série de fils moléculaires constitués d'une succession de méso-arylporphyrines de zinc(II), reliées entre elles par des ponts éthylnes, et d'un chromophore initial.¹²⁶ L'excitation du fluorophore organique initie un transfert d'énergie le long de l'axe moléculaire pour aboutir à l'émission du chromophore de plus basse énergie, une porphyrine base libre (non métallée). Lors de ce processus, l'exciton transite très rapidement par l'ensemble des porphyrines de zinc(II) avec

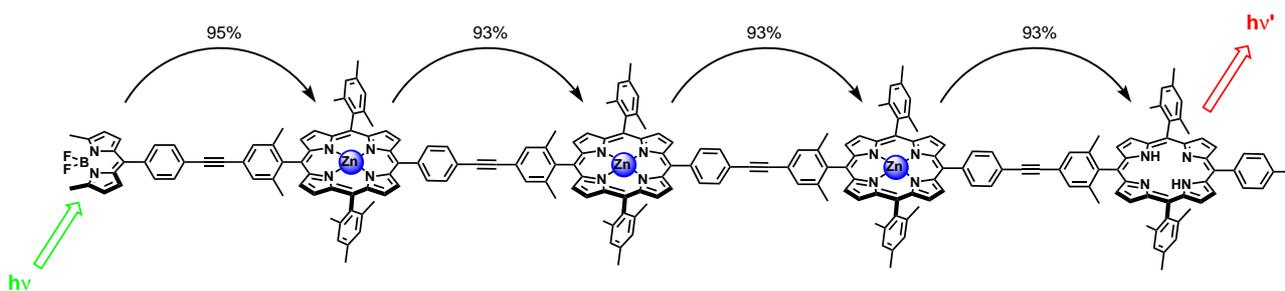


Figure 2.1 – Système multichromophorique élaboré par J. S. Lindsey.¹²⁶

une efficacité globale de 76%. L'utilisation de tels édifices dans les systèmes photosynthétiques artificiels est particulièrement intéressante, car ces derniers permettraient de conduire l'énergie absorbée en périphérie, jusqu'à un centre réactionnel, sur de grandes distances grâce à des efficacités quasi quantitatives.

D'autres édifices comportant des complexes polypyridiniques de ruthénium et d'osmium^{129–132} ont été mis au point et ont montré une bonne efficacité. Les équipes de S. Campagna et V. Sundström ont, par exemple, synthétisé et étudié une antenne moléculaire poly-métallique constituée de trois complexes de ruthénium autour d'un complexe octaédrique d'osmium central.^{133,134} Ils ont montré que l'énergie absorbée par les fragments ruthénés était transférée quantitativement vers le complexe d'osmium plus bas en énergie. L'efficacité de ce système vient de la vitesse de transfert extrêmement rapide ($k_{TE} \leq 60$ fs) et en ajoutant des chromophores de plus haute énergie à la périphérie du cœur OsRu₃, ils ont pu améliorer les capacités de concentration de leur système dans la région UV, tout en conservant des rapidités et des efficacités de transfert excellentes.

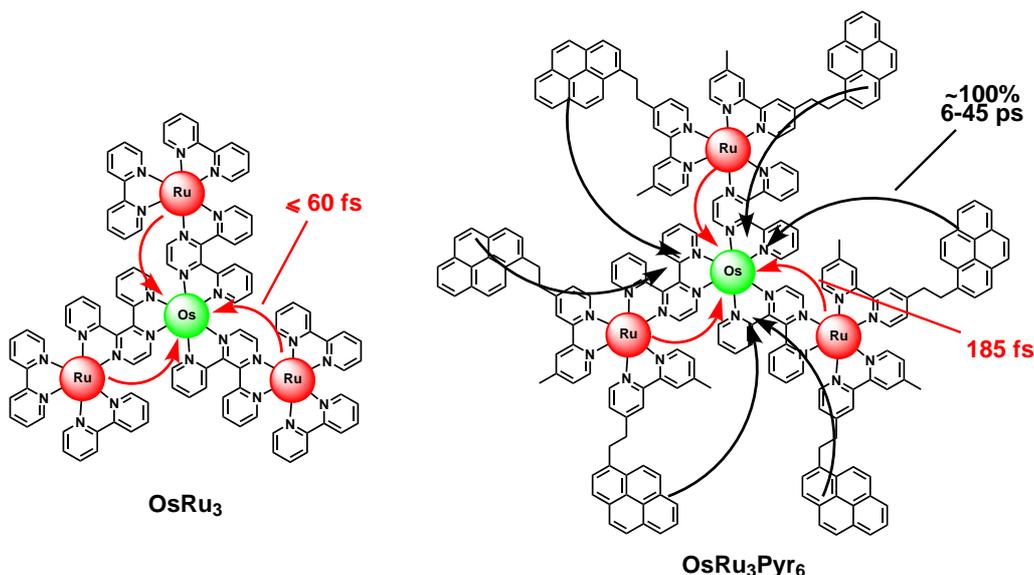


Figure 2.2 – Concentrateurs d'énergie poly-métalliques étudiés par les équipes de S. Campagna et V. Sundström.^{133,134} Pour des raisons de simplicité, les charges des complexes ont été omises.

Une alternative aux métaux précieux et particulièrement onéreux est l'élaboration de systèmes basés uniquement sur des chromophores organiques. Cela nécessite l'utilisation de chromophores particulièrement stables chimiquement et photochimiquement tels que le pérylène-diimide^{135–139} ou les BODIPYs par exemple.^{43,45,140–142}

Avec la connaissance et le savoir-faire du laboratoire sur la synthèse de polyades autour

de dérivés BODIPYs,¹⁴³⁻¹⁴⁷ nous nous sommes proposés d'élaborer un concentrateur d'énergie lumineuse réalisé entièrement à partir de chromophores organiques. Une série de composés de différentes tailles comportant trois chromophores différents, ou triades, a été synthétisée afin d'étudier l'efficacité des transferts intramoléculaires et de mieux comprendre les mécanismes mis en jeu.

1.1 Travail exploratoire

Dans notre projet initial, lors de mon stage de MASTER, nous nous étions proposés de préparer des diades organiques à une dimension s'apparentant à des fils moléculaires. Ceux-ci étaient constitués de deux fluorophores de type BODIPY reliés par l'intermédiaire d'espaces de type dibutoxy-diéthynyl-phényle au niveau du bore.

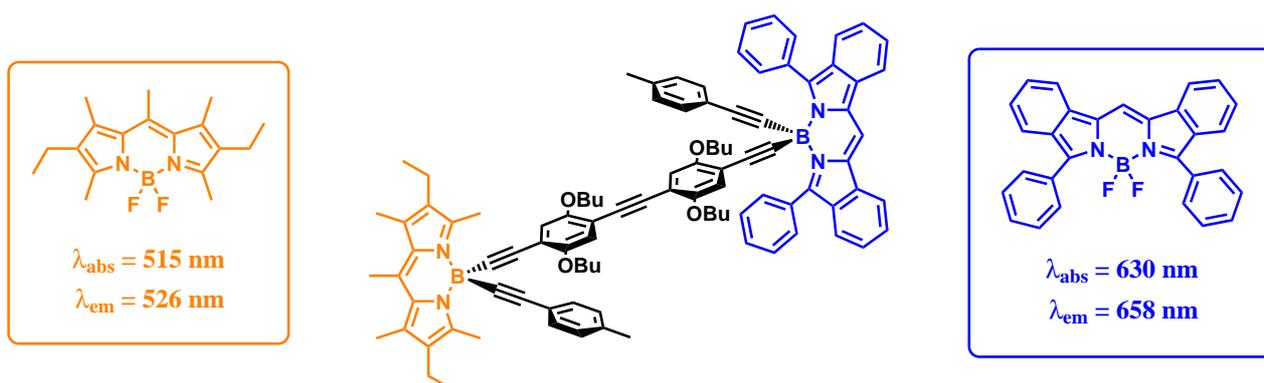


Figure 2.3 – Système synthétisé lors du stage de Master.

Cependant, nous avons été confrontés à des problèmes de faibles rendements dès le début de la synthèse. Les précurseurs de BODIPY, hétéro-di-substitués sur le bore, nécessitaient une substitution simultanée des deux fluors par deux anions différents et n'étaient obtenus qu'avec des rendements de 12 et 18%. Ces rendements faibles nous ont permis d'obtenir uniquement le fil de plus petite taille comprenant deux unités éthynyl-phényles entre les deux fluorophores. L'étude photophysique de cette diade a été aisée car celle-ci présente une bonne solubilité et un transfert d'énergie efficace du donneur vers l'accepteur a pu être mis en évidence.

Nous nous sommes alors intéressés à des édifices moléculaires proches structurellement mais plus accessibles synthétiquement.

1.2 Systèmes cibles

Pour contourner ces problèmes de rendements faibles d'hétéro-di-substitution des fluors, nous nous sommes proposés de synthétiser des édifices composés d'un accepteur sur lequel sont attachés, par l'intermédiaire du bore, deux bras identiques formés d'un espaceur de type éthynyl-phényle et d'un donneur.

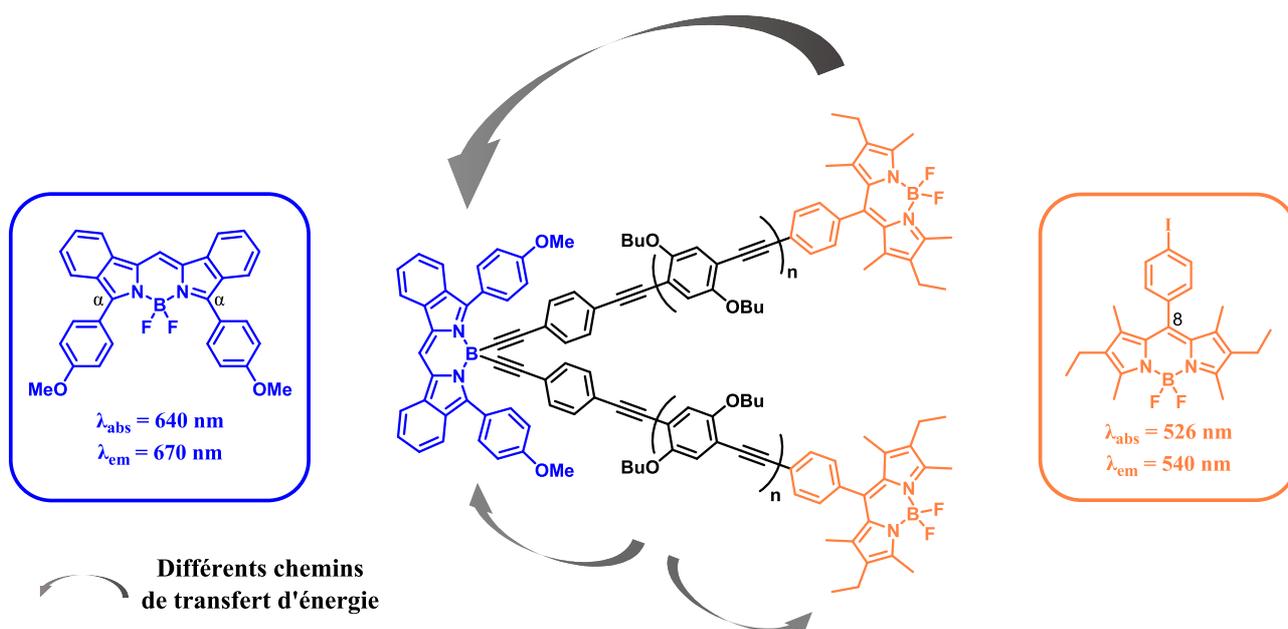


Figure 2.4 – Concentrateurs cibles.

La structure de l'accepteur a légèrement changé et les deux phényles en positions α -pyrroliques sur le BODIPY accepteur précédent sont remplacés par deux groupements anisoles. Ils ont deux intérêts, ils déplacent les maxima d'absorption et d'émission du fluorophore vers le rouge d'environ 10 nm et ils nous ont également servis de sonde pour les caractérisations par RMN. L'espaceur est constitué d'un enchaînement conjugué de triples liaisons et de phényles substitués deux fois par des groupements butoxy pour améliorer la solubilité des composés finaux. Cette structure conjuguée fait de l'espaceur un chromophore supplémentaire à part entière. Enfin, la structure du donneur est conservée mais la liaison avec l'espaceur est différente qui, pour des raisons de simplicité synthétique, se situe au niveau de sa position 8 (ou "pseudo-mésos"). Cette connection en position méso nous a également permis d'introduire des chromophores supplémentaires en remplaçant les quatre fluors périphériques.

2 Synthèse et propriétés de l'accepteur

2.1 Synthèse

La méthode communément utilisée pour la synthèse d'un BODIPY symétrique difluoré est une condensation pyrrolique et est représentée ci dessous :

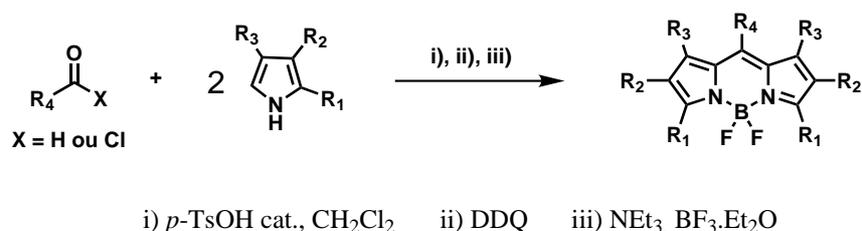


Figure 2.5 – Synthèse standard de BODIPY par condensation pyrrolique.

La première variante conduisant au dipyrrométhène intermédiaire est une condensation de deux unités pyrroles sur un aldéhyde en présence d'une quantité catalytique d'acide *p*-toluènesulfonique suivie d'une oxydation avec la dichloro-dicyano-quinone (DDQ). Une autre méthode consiste à condenser le pyrrole sur un chlorure d'acide formant ainsi directement le dipyrrométhène après élimination d'une molécule d'eau sans passer par une étape d'oxydation. La limitation de cette approche réside dans la difficulté à obtenir le pyrrole de départ avec les substituants souhaités.

Cette réaction n'est pas adaptée à la synthèse des dérivés bis-isoindoleméthènes car les rendements de condensation d'un isoindole sur un aldéhyde (ou un chlorure d'acide) sont très faibles. Il est toutefois possible de réaliser ce type de BODIPY par condensation d'un tétrahydrobicycloisoindole sur un aldéhyde suivie par une rétro-cyclisation de type Diels-Alder.¹⁴⁸ En 1995, une autre méthode^{71,72,149} permettant d'accéder à ces composés a été brevetée par la firme Invitrogen-Molecular Probes dont nous nous sommes inspirés pour synthétiser le dérivé difluoré **6** (**Figure 2.6**). Cette approche est intéressante car elle permet, d'une part, de s'affranchir de la modification du pyrrole et, d'autre part, de synthétiser les BODIPYs en grande quantité (plusieurs grammes) en raison du faible coût des réactifs de départ et de la possibilité de purifier les différents intermédiaires par de simples recristallisations.

La première étape est la formation de l'hydrazide **2** par réaction d'hydrazine dans l'éthanol à reflux sur le 4-méthoxybenzoate d'éthyle **1**. L'étape suivante consiste à condenser cet hydrazide avec un dérivé commercial de l'acétophénone. Cette réaction, réalisée à chaud et sans

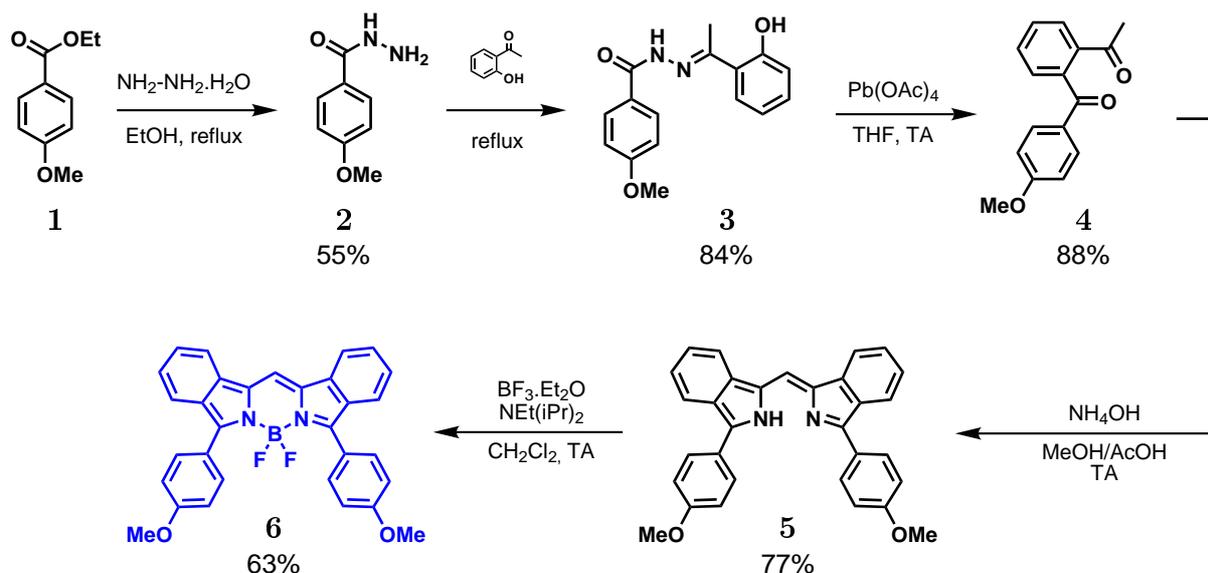


Figure 2.6 – Synthèse de l'accepteur difluoré **6**.

solvant, aboutit à la formation de l'hydrazone **3** avec 84% de rendement. Le traitement de cette hydrazone par du tétraacétate de plomb provoque une migration intramoléculaire^{150,151} et conduit au dérivé benzodickétone **4** (88%). La condensation de ce composé avec de l'ammoniac aqueux dans un mélange méthanol/acide acétique conduit au bis-isoindoleméthène **5** avec un rendement de 77%. Le mécanisme de cette étape n'a pas encore été élucidé totalement et il semblerait que l'intermédiaire bis-isoindoleméthane apparaisse à la suite de l'élimination soit de formaldéhyde¹⁵² soit de méthanol.¹⁵³ Enfin, le dérivé difluoré **6** a été obtenu après la complexation du trifluorure de bore en présence de la base d'Hünig.

Grâce à la chimie de substitution des fluors développée au laboratoire,⁷⁰ nous avons envisagé d'introduire les fonctions de greffage sur le bore. Cette substitution se faisait initialement à l'aide de lithiens à basse température mais cette méthode n'est malheureusement pas utilisable sur les BODIPYs de type bis-isoindole car les lithiens entraînent leur décomposition. Une méthode alternative a ensuite été développée au laboratoire basée sur les travaux de Soulié et coll. dans lesquels la substitution d'atomes de fluor sur des bores trigonaux s'effectuait à l'aide de réactifs de Grignard.¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ De plus, les travaux de Milton Smith sur des complexes de bore β -diimines ont montré que la substitution des fluors était plus efficace avec des réactifs de Grignard qu'avec des lithiens.¹⁵⁷ La méthodologie mise au point au laboratoire sur ces dérivés bis-isoindoles,¹⁴⁶ nous a ouvert la voie vers la formation de l'accepteur **A** (Figure 2.7).

L'anion du 4-iodophénylacétylène¹⁴⁶ a d'abord été préparé par action du bromure d'éthylmagnésium dans le THF anhydre à 60 °C. Le réactif de Grignard a ensuite été canulé sur une

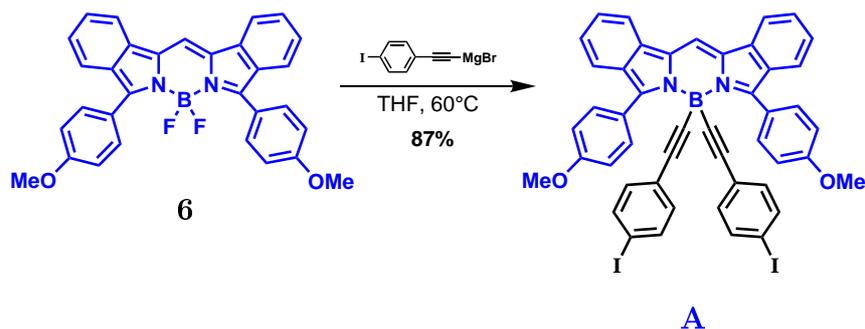


Figure 2.7 – Synthèse de l'accepteur diiodé **A**.

solution du précurseur di-fluoré à température ambiante. Après avoir été agité pendant une nuit à 60 °C, l'accepteur diiodé **A** a été isolé avec un rendement de 87%.

2.2 Propriétés physico-chimiques

Tous les composés ont été caractérisés par spectroscopie RMN ^1H , ^{13}C , ^{11}B , spectrométrie de masse et microanalyse.

2.2.1 Caractérisation RMN

Le spectre RMN ^1H de **A** est représenté sur la **Figure 2.8** qui permet d'identifier clairement les signatures caractéristiques de ce composé.

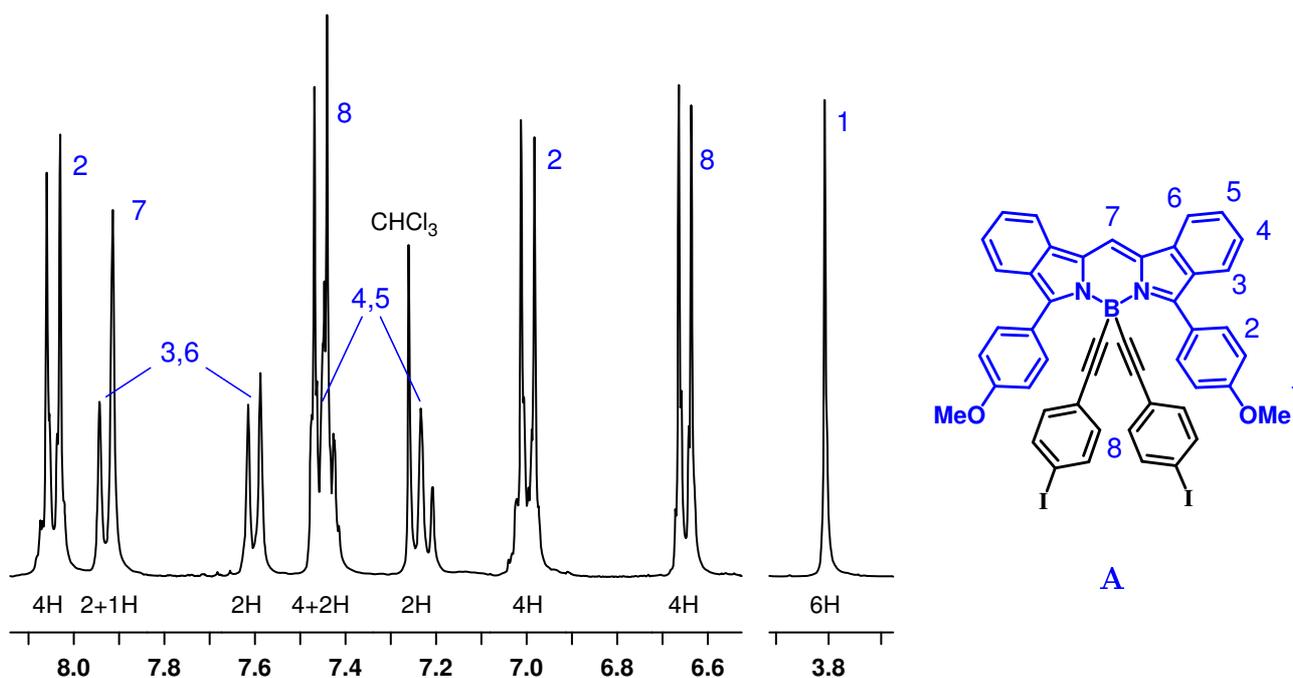


Figure 2.8 – Spectre RMN ^1H du composé **A** (CDCl_3 , TA, 300MHz).

Le composé **A** présente un singulet caractéristique complètement isolé à 3,80 ppm qui intègre pour 6 protons et qui correspond aux deux groupements méthoxy (protons **1**). Ces derniers sont équivalents à cause de la symétrie de la molécule. Les autres signaux se situent dans la région aromatique du spectre. Le signal le plus aisé à attribuer est l'unique singulet à 7,90 ppm qui correspond à l'hydrogène **7** en position "pseudo-méso" du BODIPY. Les massifs correspondant aux motifs isoindoles sont au nombre de quatre : deux doublets et deux triplets. Les deux doublets sont facilement attribués aux protons **3** et **6** dû à leur unique couplage en 3J . Un des deux triplets chevauche légèrement le pic résiduel de solvant non deutéré mais reste clairement identifiable à 7,25 ppm. L'autre triplet a pu être mis en évidence par l'intégration du massif à 7,45 ppm (7H) qui contient également une partie du système AB correspondant aux protons des 4-iodophényles numérotés **8**. Les protons des groupes anisoles se manifestent par un autre système AB constitué des doublets à 7,00 et 8,05 ppm intégrant au total pour 8H. Sur ces signaux correspondant aux deux systèmes AB, peuvent être observés des couplages fins en 4J . L'attribution des deux systèmes AB a pu être réalisée grâce aux modifications ultérieures intervenant sur les iodes.

2.2.2 Structure cristallographique

Des monocristaux du composé **A**, obtenus par évaporation lente d'un mélange dichlorométhane/cyclohexane, ont permis d'obtenir sa structure cristallographique par diffraction des rayons X déterminée en collaboration avec le Dr. Pascal RETAILLEAU à Gif sur Yvette.

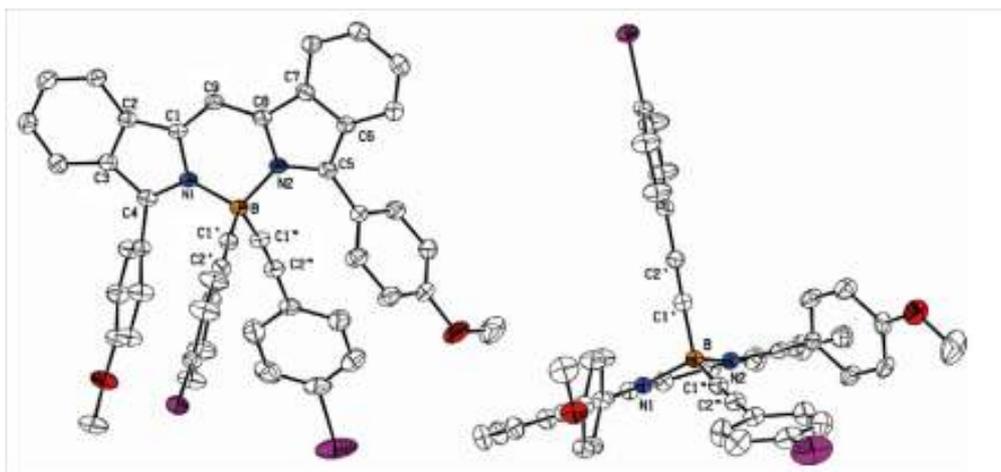


Figure 2.9 – Représentations ORTEP du composé **A**. Les ellipsoïdes thermiques sont représentés à 50% de probabilité.

Les angles autour du bore sont de $106,7(3)^\circ$ (N1BN2), $111,2(3)^\circ$ (C1'BC1''), $108,1(3)^\circ$ (N1BC1') et $111,8(4)^\circ$ (N2BC1'') et les distances B-N et B-C sont comprises entre $1,573(7)$ et $1,597(6)$ Å. Ces différentes données font de la géométrie autour du bore un tétraèdre presque parfait. Comme observé précédemment,¹⁵⁸ les liaisons N1-C4 et N2-C5 ($d = 1,351$ et $1,340$ Å) présentent un caractère prononcé de double liaison comparées aux liaisons N1-C1 et N2-C8 qui sont sensiblement plus longues ($d = 1,404$ et $1,411$ Å). Une longueur de liaison moyenne de $1,399$ Å entre les atomes des deux isoindoles et un angle dièdre de seulement $9,6^\circ$ entre ces derniers, indiquent une délocalisation complète sur le coeur bis-isoindole. Les alcynes liés au bore gardent une longueur de liaison typique de triple liaison ($d \approx 1,20$ Å). Enfin, les groupements anisoles présentent des angles dièdres de $67,9^\circ$ et $73,5^\circ$ par rapport au plan de l'indacène.

2.2.3 Comportement photophysique

La **Figure 2.10** représente les spectres d'absorption, d'émission et d'excitation de l'accepteur **A** enregistrés dans le dichlorométhane à température ambiante.

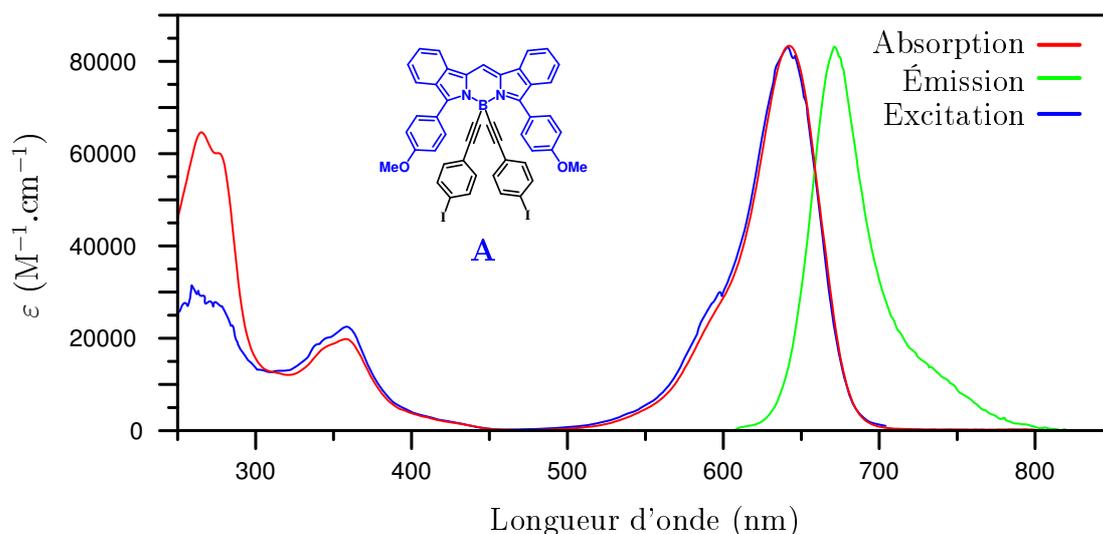


Figure 2.10 – Superposition des spectres d'absorption, d'émission et d'excitation du composé **A** (CH_2Cl_2 , TA).

Le BODIPY **A** présente une bande d'absorption intense ($\epsilon = 82\,000 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) de plus basse énergie à 640 nm correspondant à la transition $S_0 \rightarrow S_1$ ($\pi \rightarrow \pi^*$). Cette bande présente un épaulement vibronique du côté des plus hautes énergies, vers 600 nm , qui reflète la nature polyméthine du BODIPY et provient des vibration C-C, typiques des colorants de type cyanine.¹⁵⁹ Dans la région UV, le spectre présente une première bande d'absorption à 360 nm ($20\,000 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) qui pourrait correspondre à une bande de transfert de charge entre les groupements

anisoles et le bis-isoindoleméthène. Enfin, la bande d'absorption de plus haute énergie (260 nm) correspond aux transitions de type $\pi \rightarrow \pi^*$ centrées sur les groupements éthynyl-phényles.

Une excitation dans la bande de plus basse énergie entraîne une émission du BODIPY à 670 nm ($\Phi = 80\%$) qui correspond à la désactivation radiative $S_1 \rightarrow S_0$. La forme de cette émission est la parfaite image miroir de la bande d'absorption $S_0 \rightarrow S_1$, ce qui montre que les niveaux vibrationnels sont les mêmes dans l'état fondamental et l'état excité. De plus, le déplacement de Stokes faible de 30 nm (700 cm^{-1}) indique que les états fondamental et excité sont proches structurellement et qu'il n'y a pas de réorganisation majeure dans l'état excité. Le temps de vie mesuré pour la molécule **A** est de 7,1 ns, qui est une valeur légèrement supérieure à celles observées pour les analogues di-pyrrométhènes ($\approx 5 \text{ ns}$) mais reste tout de même en accord avec un état émissif singulet caractéristique de la majorité des BODIPYs. Le spectre d'excitation se superpose parfaitement au spectre d'absorption ce qui confirme que l'émission observée vient bien du composé **A** et que toutes les absorptions participent à la fluorescence.

Avant de voir en détails la synthèse des espaceur et accepteur, intéressons nous aux différentes stratégies de synthèse possibles.

3 Vers la synthèse de concentrateurs

3.1 Choix de la stratégie de synthèse

La connection des différents chromophores par des liaisons triples permet d'envisager la construction des concentrateurs en associant différents synthons via un couplage croisé de type Sonogashira (**Figure 2.11**).

La voie A, divergente, propose de construire l'espaceur sur l'accepteur par une synthèse itérative constituée de couplages croisés et de déprotections puis de lier le donneur dans une étape finale. La deuxième voie est, quant à elle, convergente et passe par l'élaboration d'une diade donneur/espaceur qui est couplée sur les deux sites de l'accepteur en fin de synthèse.

Notre choix s'est porté initialement sur la première voie de synthèse. Cette possibilité présente, certes, la difficulté de réaliser les réactions sur deux sites réactionnels ayant pour conséquence de diminuer inévitablement le rendement de chaque étape. Mais l'avantage est de pouvoir lier, dans l'étape finale, différents donneurs et ainsi d'étudier le transfert énergétique non seulement en fonction de la distance mais également en fonction du niveau énergétique du donneur.

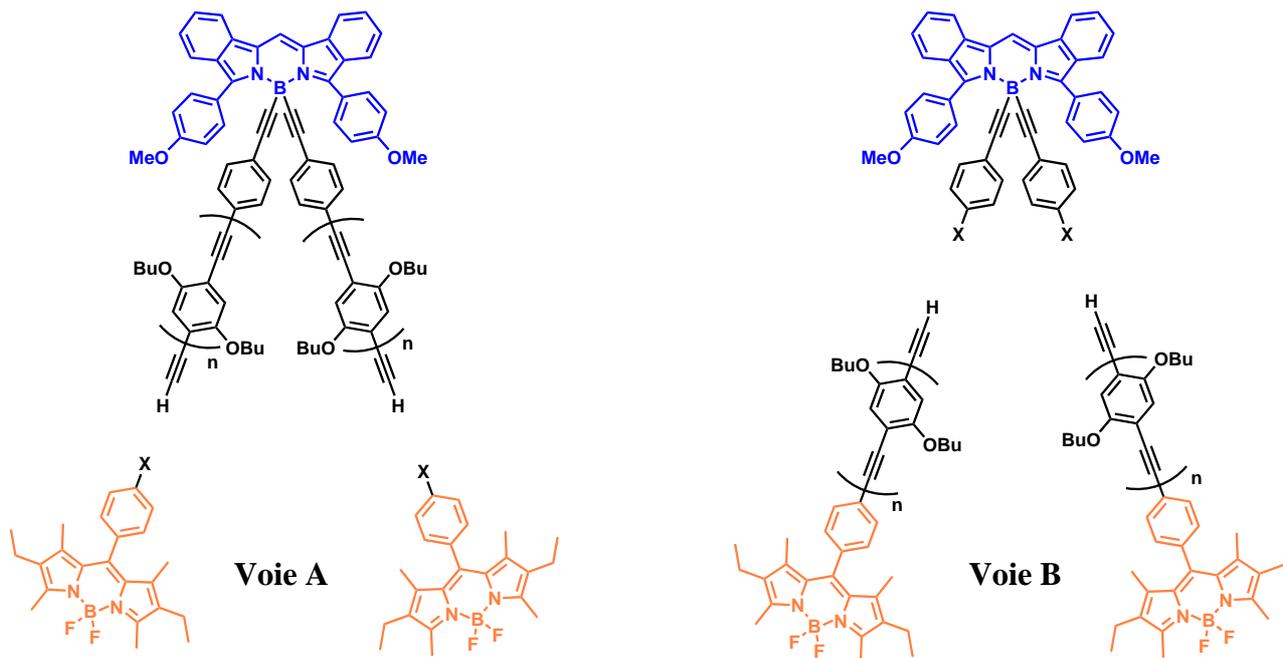
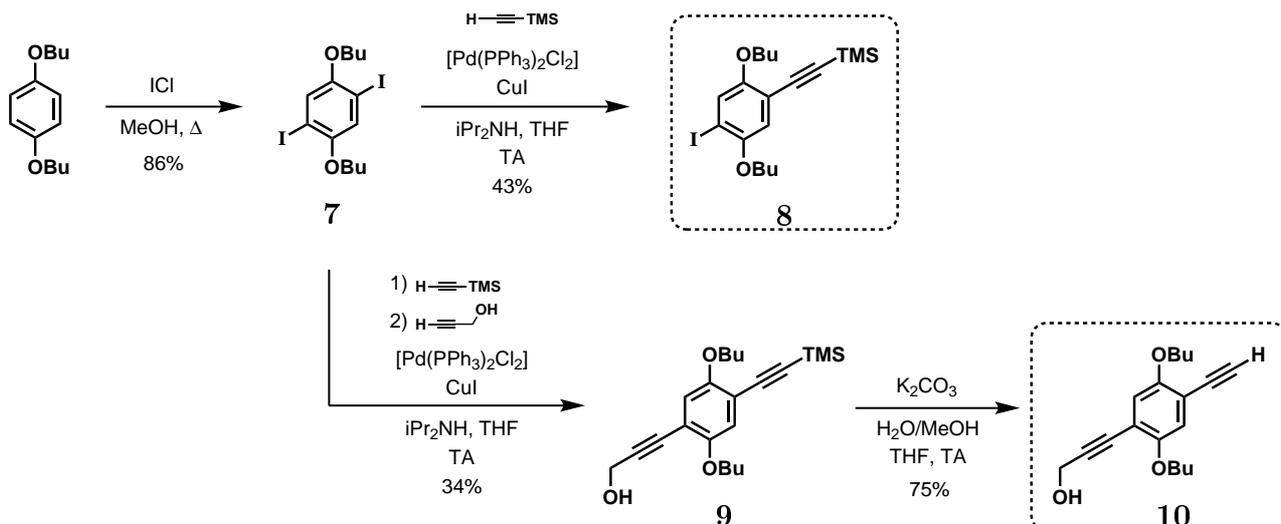


Figure 2.11 – Stratégies de synthèse des concentrateurs.

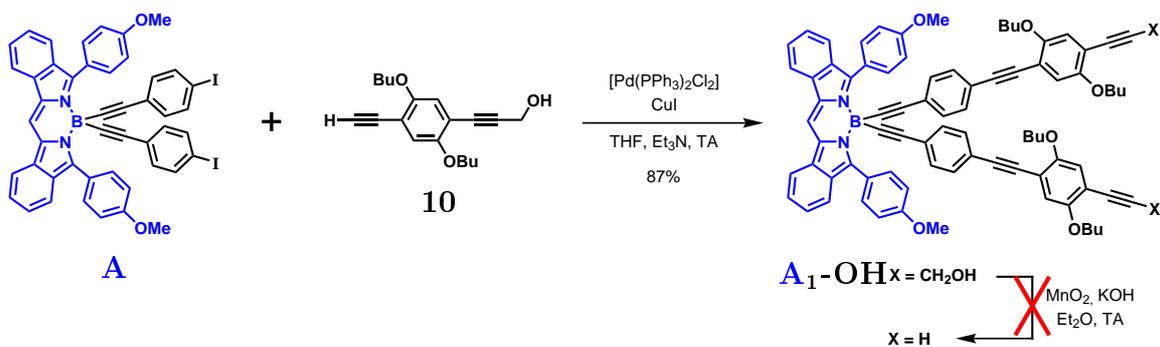
3.2 Synthèse divergente

L'élaboration de l'espaceur sur l'accepteur **A** nécessite la synthèse des deux synthons-clés **8** et **10** (Figure 2.12). Le premier est utilisé dans la synthèse itérative proprement dite tandis que le second (**10**) est uniquement nécessaire pour le couplage de la première sous-unité éthynyl-phényle sur l'accepteur **A**. Ce dernier présente une fonction alcyne vrai permettant le couplage avec les iodes de l'accepteur et une fonction acétylénique protégée pour pouvoir contrôler le nombre de sous unités qui seront couplées. Leur synthèse s'effectue en plusieurs étapes à partir du 1,4-dibutoxybenzène. Lors de la première étape commune, ce dernier est iodé deux fois par substitution électrophile aromatique à l'aide de chlorure d'iode dans le méthanol.¹⁶⁰ L'étape suivante, menant au synthon **8** avec 43% de rendement, est un couplage croisé de type Sonogashira avec le triméthysilylacétylène qui permet de différencier les deux iodes du 2,5-dibutoxy-1,4-diiodobenzène **7**. Il a été possible de séparer les différents produits de cette réaction grâce à la présence des chaînes butoxy car la même réaction effectuée sur le 1,4-diiodobenzène engendre un mélange de produits inséparables par chromatographie sur colonne. Le composé **9** est préparé dans les mêmes conditions mais au lieu d'isoler l'intermédiaire **8**, celui-ci est directement transformé, in situ, par ajout d'un excès d'alcool propargylique. Le composé **9** est ensuite facilement séparé des deux sous-produits homo-biscouplés grâce à la différence de polarité apportée par un nombre différent de fonction alcool. Le groupement silylé

Figure 2.12 – Synthèse des synthons **8** et **10**.

est ensuite déprotégé en milieu basique dans un mélange H₂O/MeOH/THF pour donner le synthon **10** avec 75% de rendement.

La première sous-unité éthyngyl-phényle a été ajoutée sur l'accepteur **A** par réaction de couplage croisé de type Sonogashira entre les deux iodures et la molécule **10** en présence d'une quantité catalytique de [Pd(PPh₃)₂Cl₂] et de CuI (Figure 2.13). Le diol **A₁-OH** a été isolé avec un rendement de 87%. L'étape de déprotection par oxydation des alcools à l'aide de MnO₂ puis décarboxylation a malheureusement été un échec. Le produit déprotégé a été observé en solution (par CCM) mais l'évaporation à sec de celle-ci conduit à la dégradation du composé, ce qui avait déjà été observé au laboratoire¹⁶¹ pour ce type de BODIPYs. Nous nous sommes donc tournés vers la stratégie convergente, impliquant la synthèse de diades donneur/espaceur.

Figure 2.13 – Synthèse de l'espaceur sur l'accepteur **A**.

3.3 Synthèse du donneur et de l'espaceur

Le BODIPY de départ **11**, le 4,4-difluoro-8-(4-iodophényl)-1,3,5,7-tetraméthyl-2,6-diéthyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène,¹⁶² a été synthétisé en deux étapes par condensation pyrrolique standard (illustrée page 35). Les deux étapes ont été réalisées en un pot à partir du Kryptopyrrole (2,4-diméthyl-3-éthylpyrrole) et du chlorure de 4-iodobenzoyl commercial. Le sel d'hydrochlorure de dipyrrométhène obtenu intermédiairement est alors successivement déprotoné en présence de triéthylamine et complexé par l'ajout d'un excès de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Le composé **11** est isolé par chromatographie sur colonne de silice avec un rendement global de 54% après recristallisation dans un mélange dichlorométhane/cyclohexane. Ce dernier a ensuite été transformé en son dérivé alcyne vrai D_0 par une réaction de couplage avec le triméthylsilylacétylène suivie d'une déprotection en milieu basique (84% pour deux étapes).

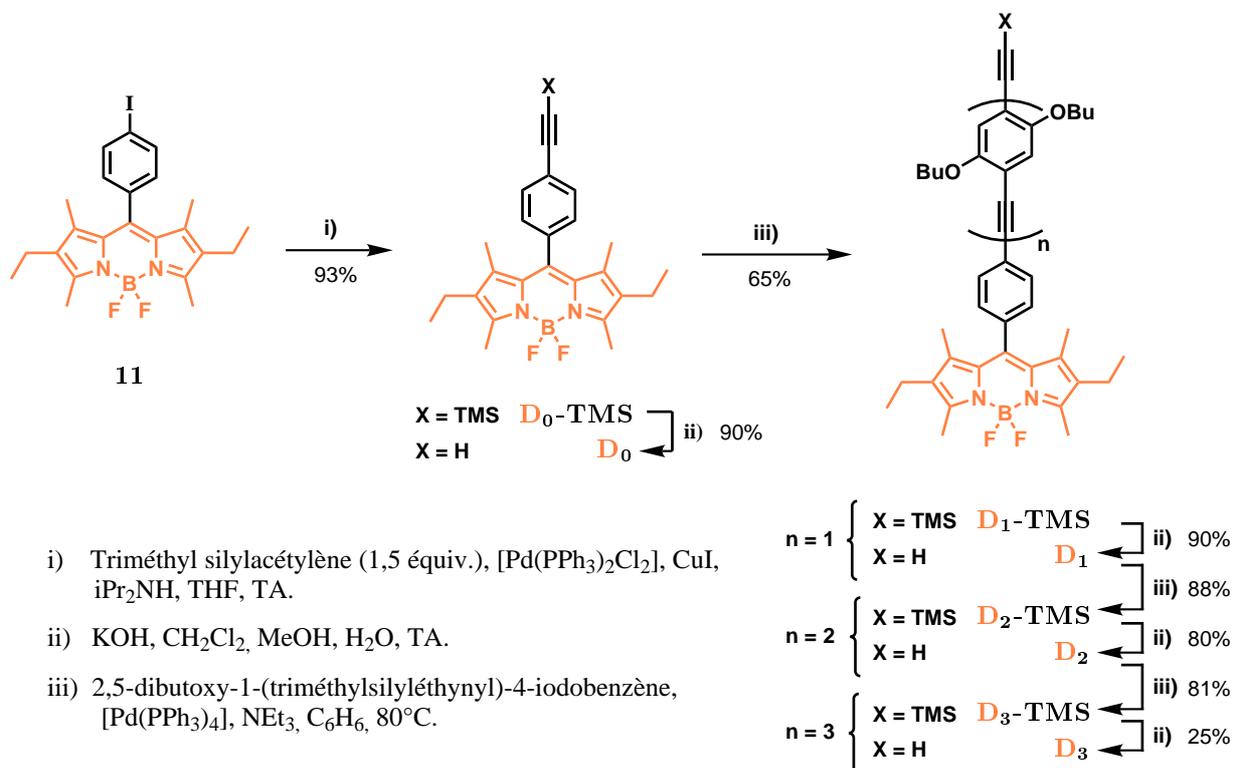


Figure 2.14 – Synthèse des différents donneurs D_n .

Une succession de réactions de couplage sur D_0 entrecoupées d'étapes de déprotection, a permis d'obtenir les dérivés $\text{D}_1\text{-TMS}$, $\text{D}_2\text{-TMS}$ et $\text{D}_3\text{-TMS}$ avec d'excellents rendements (Figure 2.14), le chiffre en indice représentant le nombre de sous-unités dibutoxy-éthynyl-phényles constituant chaque espaceur. Les conditions optimales mettaient en jeu, dans un mélange benzène/triéthylamine, le catalyseur $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$. Ce dernier permet de diminuer la ré-

action parasite d' homo-couplage du dérivé alcyne. La déprotection des différents intermédiaires en milieu basique a permis la formation des alcynes **D**₁, **D**₂ et **D**₃. Cette méthode itérative nous a permis de parfaitement maîtriser la longueur de chaque espaceur.

Dans le but de faciliter l'interprétation des études photophysiques des concentrateurs, deux espaceurs modèles ne comprenant ni le donneur ni l'accepteur ont été synthétisés (**Figure 2.15**). Ainsi l'espaceur modèle **Sp**₁ a été obtenu par un couplage croisé entre l'iodotoluène et l'intermédiaire diacétylène **13** qui, lui a été obtenu après un couplage et une déprotection du précurseur diiodé **7**. Ensuite, suivant le même protocole que précédemment, deux nouvelles sous-unités éthynyl-phényles ont été ajoutées par couplage de l'intermédiaire **8** suivi d'une déprotection en milieu basique. Enfin, le même couplage d'iodotoluène en présence du catalyseur [Pd(PPh₃)₄] a permis d'obtenir le deuxième espaceur modèle **Sp**₃.

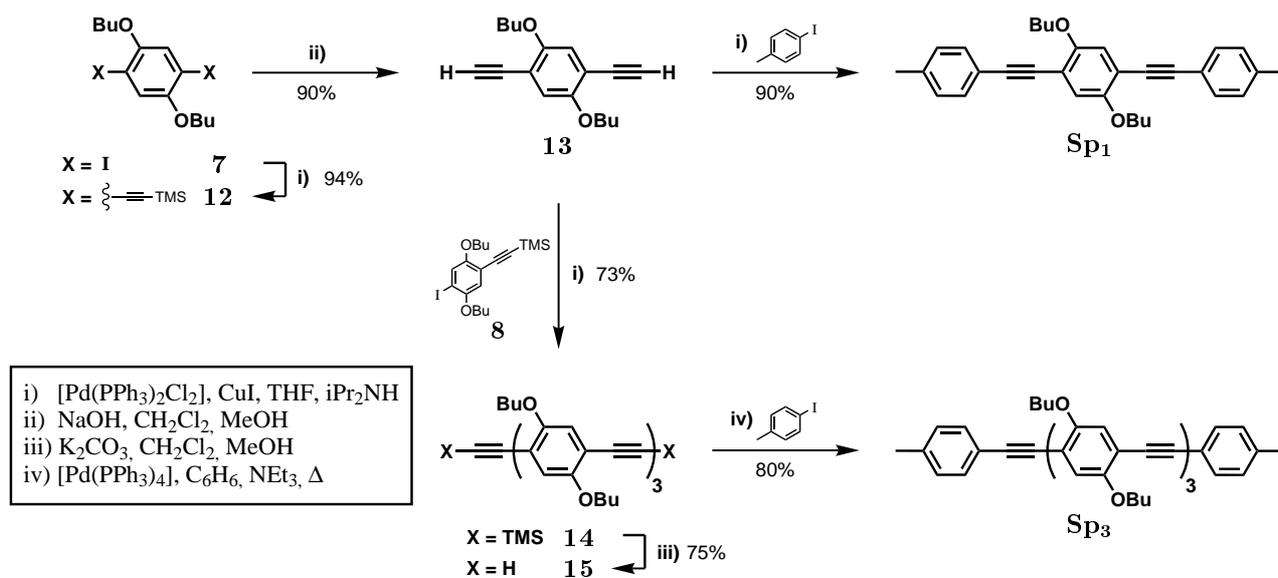


Figure 2.15 – Synthèse des espaceurs modèles **Sp**₁ et **Sp**₃.

3.4 Étape finale

L'utilisation de [Pd(PPh₃)₄] (5 mol%) a permis de faire réagir les deux iodures de l'accepteur **A** avec les différents alcynes terminaux **D**₀, **D**₁, **D**₂ et **D**₃ pour former les molécules **D**₀**A**, **D**₁**A**, **D**₂**A** et **D**₃**A** avec des rendements acceptables compris entre 31% et 76% (**Figure 2.16**).

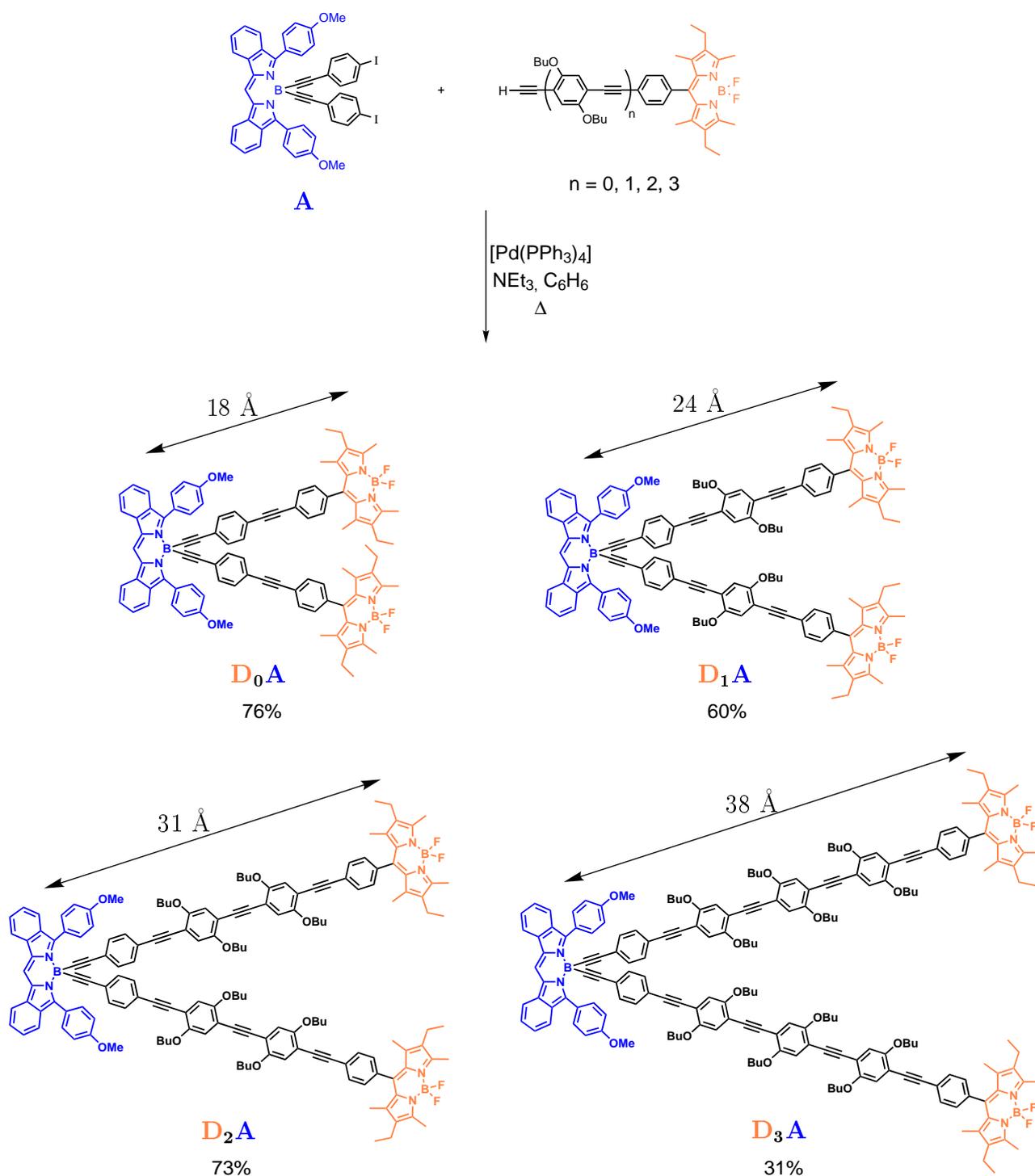


Figure 2.16 – Étape finale de la synthèse des concentrateurs D_nA . Les distances indiquées (bore-bore) ont été déterminées à l'aide du logiciel TURBOMOLE en utilisant la méthode PM3.

Tous les intermédiaires et produits finaux ont été caractérisés sans ambiguïté par les méthodes traditionnelles. À titre d'exemple, le spectre RMN ^1H de **D₂A** représenté sur la **Figure 2.17**.

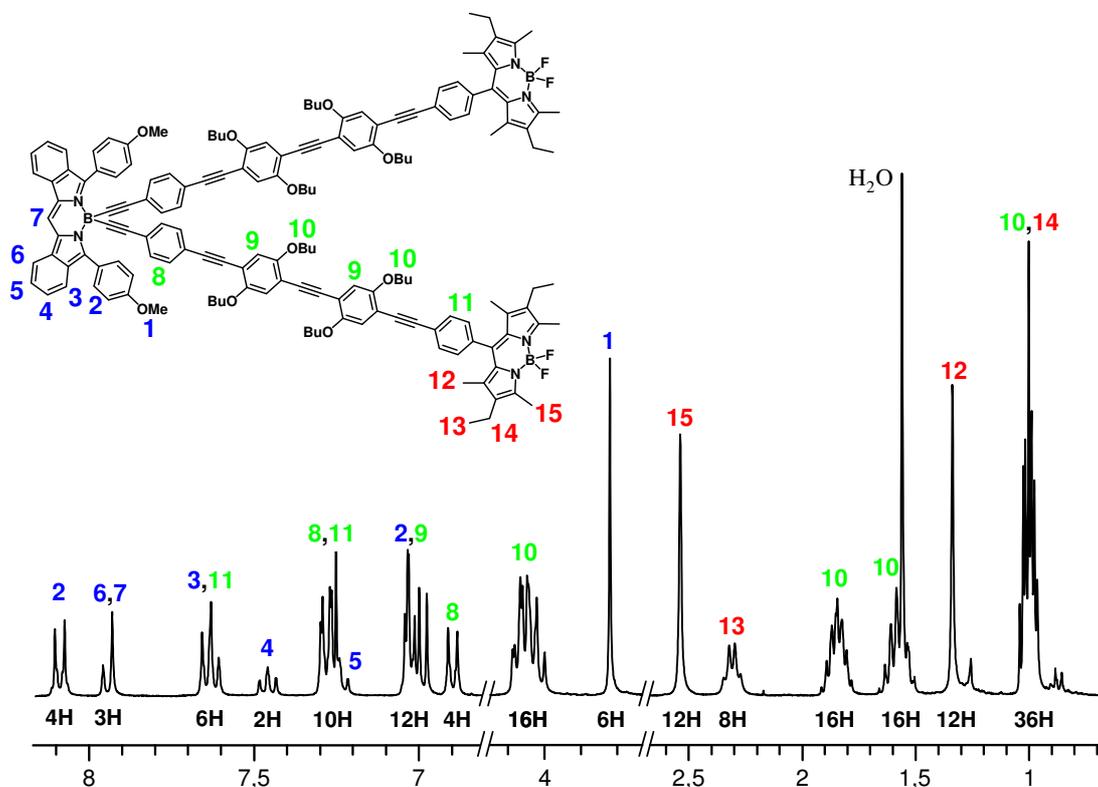


Figure 2.17 – Spectre RMN ^1H du concentrateur **D₂A** (CDCl_3 , TA).

La bonne résolution de ce spectre indique que le composé est parfaitement soluble et qu'il ne se forme aucun agrégat grâce notamment aux chaînes butoxy. L'interprétation est rendue relativement simple car chaque BODIPY possède des déplacements chimiques très différents. Les signaux de la partie acceptrice (en **bleu**) sont tous dans la région aromatique mis à part le singulet correspondant aux groupements méthoxy qui permet de calibrer les intégrales du spectre et de s'assurer facilement du bon rapport donneur/accepteur de 2 pour 1. Quant au BODIPY donneur, tous ses signaux (en **rouge**) sont dans la partie aliphatique du spectre. Le singulet à 1,3 ppm est caractéristique de ce BODIPY et nous apporte des informations supplémentaires. Tout d'abord son intégrale de 12H confirme qu'il y a bien deux fragments donneurs pour un accepteur. La valeur particulièrement basse de son déplacement chimique est la conséquence d'une orientation quasi perpendiculaire du phényle en position pseudo-méso par rapport au plan de l'indacène. Les méthyles **12** se retrouvent donc dans le cône de blindage du phényle et leur déplacement chimique s'en trouve diminué. Finalement, le nombre de sous-

unités éthyanyl-phényles est confirmé par l'intégration des massifs correspondant aux chaînes butoxy.

3.5 Étude spectroscopique avancée

Les propriétés photophysiques de ces systèmes ont été étudiées en collaboration avec l'équipe du professeur Anthony HARRIMAN, à l'université de Newcastle.

3.5.1 Spectroscopie d'absorption UV-Visible

Les spectres d'absorption des différents modèles D_n , enregistrés dans le dichlorométhane à température ambiante, sont représentés sur la **Figure 2.18**.

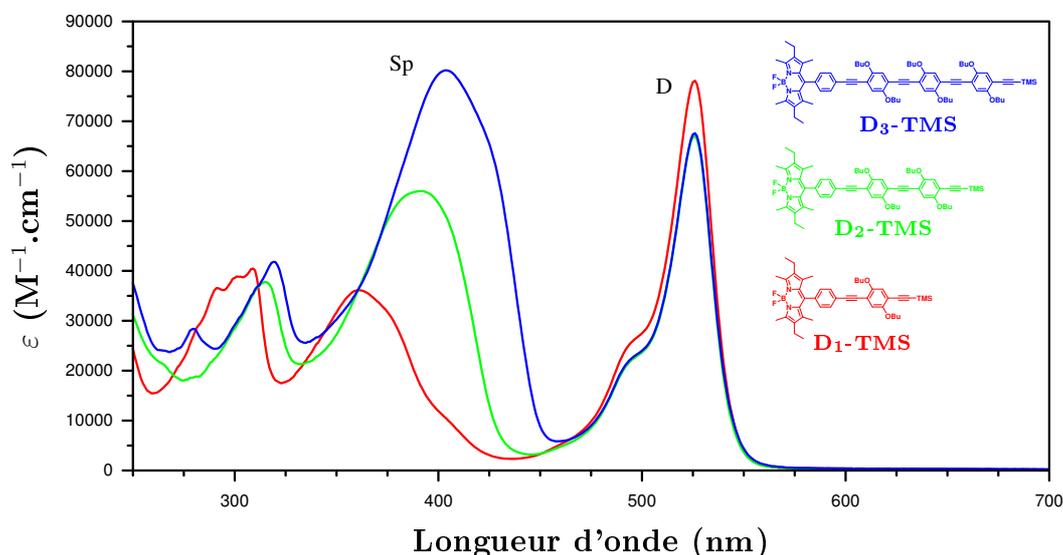


Figure 2.18 – Spectres d'absorption des tandems donneur/espaceur D_n (CH_2Cl_2 , TA).

La transition $S_0 \rightarrow S_1$ du BODIPY donneur est facilement reconnaissable à 526 nm dont le niveau énergétique reste inchangé tout au long de la série. Ceci indique que la position quasi perpendiculaire du phényle en position pseudo-méso ne favorise pas la conjugaison électronique et la formation d'un chromophore unique étendu. En revanche, la bande d'absorption attribuée à l'espaceur change considérablement dans la série, le maximum d'absorption se déplaçant progressivement vers les plus basses énergies. Ceci est un effet connu¹⁶³⁻¹⁶⁵ pour les composés polyaromatiques et reflète l'augmentation de la conjugaison électronique. La transition $S_0 \rightarrow S_2$ du BODIPY, qui apparaît dans la région du proche UV,^{166,167} est complètement occultée par l'absorption de l'espaceur sauf dans le cas de $D_1\text{-TMS}$ où un épaulement peut être observé à 410 nm.

Les spectres d'absorption de la série D_nA sont représentés sur la **Figure 2.19** et ont été normalisés par rapport à la bande d'absorption de l'accepteur.

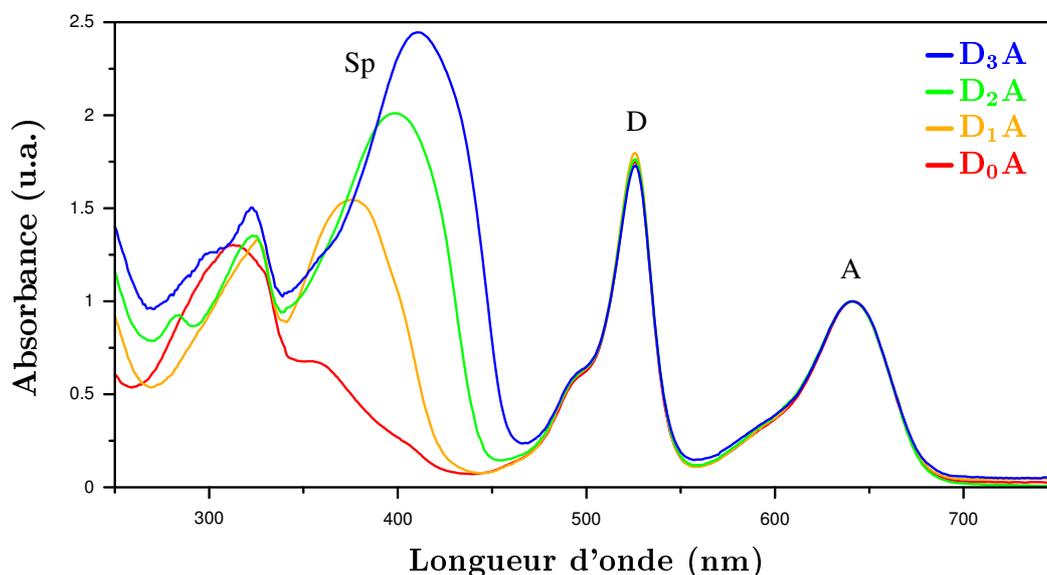


Figure 2.19 – Spectres d'absorption des triades D_nA (CH_2Cl_2 , THF).

La bande d'absorption de l'accepteur est facilement identifiable à 640 nm. Les spectres d'absorption correspondent à la somme des absorptions des différents modèles de la série D_n et de l'accepteur. Enfin, la bande correspondante à l'espaceur subit les mêmes effets bathochrome et hyperchrome tout au long de la série additionnés d'un déplacement supplémentaire d'environ 12 nm dû à la présence de groupements éthynylphényles sur l'accepteur. Ces différents édifices sont raisonnablement solubles et aucun signe d'aggrégation n'est observé.

3.5.2 Propriétés d'émission des systèmes modèles

Tandem donneur/espaceur

Des spectres de fluorescence ont été enregistrés pour chacun des composés de la série D_n en excitant le BODIPY donneur à 510 nm. Toutes les bandes d'émission se situent aux environs de 545 nm et présentent un déplacement de Stokes d'environ 560 cm^{-1} (**Tableau 2.1**). Les rendements quantiques sont très bons ($> 79\%$) et semblent légèrement dépendant de la longueur de l'espaceur, les modèles avec des espaceurs plus longs présentant des rendements quantiques plus élevés. En revanche, une diminution de la durée des temps de vie est observée à mesure que l'espaceur s'allonge passant de 5,4 ns pour D_0 à 3,7 ns pour D_3 . Mais dans tous les cas, ces temps de vie ont été mesurés sur des déclinés de fluorescence mono-exponentiels. De telles propriétés engendrent une légère augmentation de la constante de désactivation radiative

(k_r) avec l'augmentation du nombre de sous-unité dans l'espaceur, alors que la constante de désactivation non radiative (k_{nr}) correspondante évolue dans le sens inverse.

L'excitation directe dans la bande d'absorption de l'espaceur, donne naissance à une émission de la partie BODIPY à température ambiante comme à 77 K. Aucune ou très peu d'émission résiduelle attribuée à l'espaceur n'est observée. De plus, les spectres d'excitation enregistrés pour la série D_n sont tous superposables à leur spectre d'absorption correspondant sur la plage 260-520 nm. De telles observations, sont le signe d'un transfert efficace d'énergie de l'espaceur vers le donneur. En effet, en comparant les rendements quantiques, ce transfert d'énergie intramoléculaire est estimé à plus de 99%.

Espaceur seul

Les espaceurs modèles Sp_1 et Sp_3 ont été étudiés et leur spectre d'émission présente une structure vibrationnelle. Les déplacements de Stokes diminuent avec l'augmentation de la longueur des molécules, ce qui indique que les changements structuraux entre les états fondamental et excité sont de plus en plus faibles (**Tableau 2.1**). Ceci s'explique probablement par le fait que les différentes sous-unités adoptent une géométrie coplanaire dans l'état fondamental.

Tableau 2.1 – Données spectroscopiques des différents composés ($CHCl_3$, TA).

Composé	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	Φ (%)	τ (ns)	$k_r^{c)}$ ($10^7 s^{-1}$)	$k_{nr}^{c)}$ ($10^7 s^{-1}$)	$\Delta_S^{d)}$ (cm^{-1})
A	658	692	73	7,1	10,28	3,80	745
D₀A	652	684 ^{a)}	72	8,1	8,89	3,46	720
D₁A	652	682 ^{a)}	74	8,2	9,02	3,17	675
D₂A	652	682 ^{a)}	74	8,5	8,71	3,06	675
D₃A	652	684 ^{a)}	70	7,2	9,72	4,17	720
D₀	528	544 ^{b)}	79	5,4	14,63	3,89	560
D₁	528	544 ^{b)}	84	4,1	20,49	3,90	560
D₂	528	544 ^{b)}	87	4,2	20,71	3,10	560
D₃	528	544 ^{b)}	89	3,7	24,05	2,97	560
Sp₁	408	421	92	1,5	61,33	5,33	730
Sp₃	445	455	69	1,1	62,73	28,18	460

a) Excitation à 620 nm. b) Indépendant de la longueur d'onde d'excitation. c) $k_r = \Phi/\tau$, $k_{nr} = (1-\Phi)/\tau$

d) Déplacement de Stokes

3.5.3 Propriétés d'émission des triades et étude du transfert énergétique

Excitation dans l'accepteur

L'excitation directe de l'accepteur ($\lambda_{\text{ex}} = 620 \text{ nm}$) sur les différents membres de la série $\mathbf{D}_n\mathbf{A}$ engendre une luminescence caractéristique de l'accepteur \mathbf{A} . Cette émission se situe aux alentours de 685 nm et présente un déplacement de Stokes moyen de 680 cm^{-1} (**Tableau 2.1**). Les rendements quantiques et temps de vie moyens (72% et 7,9 ns, respectivement) sont du même ordre de grandeur que les valeurs mesurées pour le composé \mathbf{A} et les déclin de fluorescence enregistrés sont tous mono-exponentiels. En résumé, ni la longueur de l'espaceur, ni la présence du BODIPY donneur n'a d'influence notable sur les propriétés photophysiques de l'accepteur. Les mêmes conclusions sont tirées des expériences menées dans le méthyltétrahydrofurane (MTHF) à 77 K ou dans d'autres solvants organiques à température ambiante.

Excitation dans le donneur

Les différentes données concernant le transfert énergétique du donneur vers l'accepteur sont rassemblées dans le **Tableau 2.2** (page 52).

Une série de spectres d'émission des triades $\mathbf{D}_n\mathbf{A}$, dans le chloroforme et à température ambiante, a été enregistrée en excitant à 490 nm correspondant à la bande d'absorption du donneur et où l'accepteur est transparent. Les fluorescences caractéristiques des deux BODIPYs sont observées ($\lambda_{\text{em}} = 540 \text{ nm}$ et 685 nm). Un comportement similaire est observé lors de l'étude des mêmes composés dans le MTHF à 77 K dont les spectres sont représentés sur la **Figure 2.20**. Ces différentes bandes d'émission présentent une structure vibrationnelle constituée de plusieurs épaulements du côté des plus grandes longueurs d'onde. Ces épaulements correspondent aux transitions radiatives intervenant entre l'état excité et les différents niveaux vibrationnels de l'état fondamental.

Les rendements quantiques et les temps de vie de la fluorescence du donneur (Φ_{D} et τ_{D}) sont considérablement réduits par rapport à leur diade correspondante dans la série \mathbf{D}_n et sont clairement dépendant de la longueur de l'espaceur (**Figure 2.21a**). Les valeurs mesurées passent de $\Phi_{\text{D}} = 2,7\%$ et $\tau_{\text{D}} = 0,20 \text{ ns}$ pour $\mathbf{D}_0\mathbf{A}$ (contre 79% et 5,4 ns pour \mathbf{D}_0) à 17,5% et 0,71 ns pour la triade la plus longue $\mathbf{D}_3\mathbf{A}$. Quant à la fluorescence centrée à 685 nm, celle-ci est attribuée à l'émission de l'accepteur et conserve les mêmes caractéristiques que dans le cas de l'accepteur seul \mathbf{A} . En revanche, son déclin de fluorescence montre distinctement une

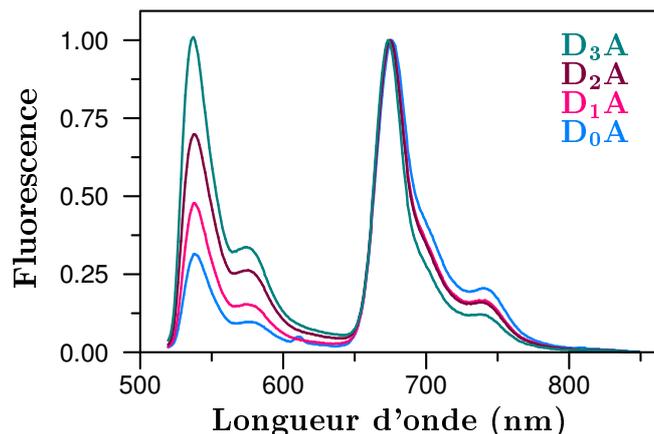


Figure 2.20 – Spectres de fluorescence de la série D_nA dans le MTHF à 77 K ($\lambda_{\text{ex}} = 490$ nm); spectres normalisés à 685 nm.

augmentation de l'intensité après le pulse d'excitation à 490 nm (**Figure 2.21b**), ce qui est le signe d'un transfert d'énergie du donneur vers l'accepteur. De plus, ces propriétés photophysiques sont indépendantes de la concentration, ce qui exclut les phénomènes intermoléculaires. La probabilité du transfert d'énergie intramoléculaire a été calculée en comparant les spectres d'excitation et celle-ci diminue à mesure que l'espaceur s'allonge passant de 95% pour D_0A à 80% pour D_3A .

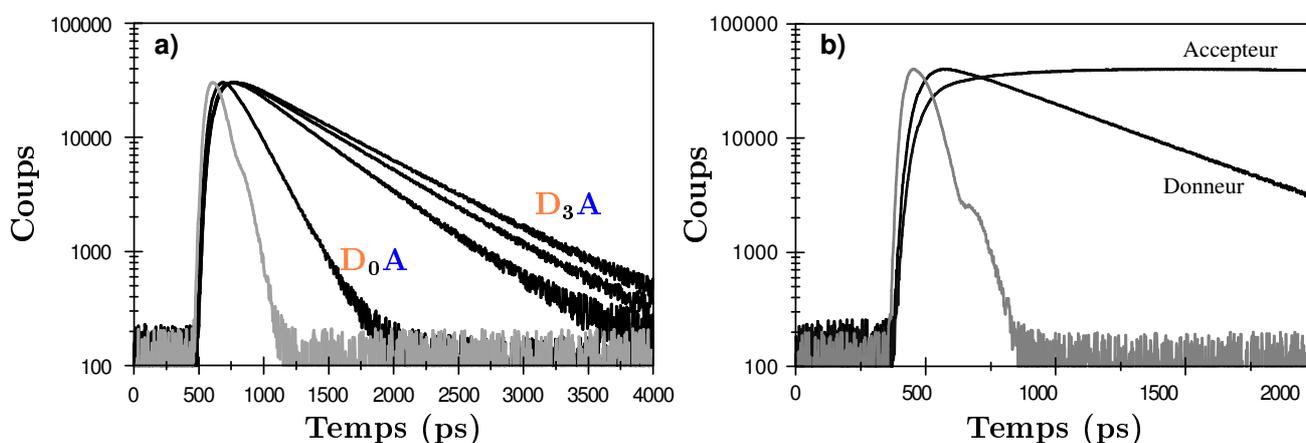


Figure 2.21 – a) Déclins de fluorescence de la partie donneur des triades D_nA ; b) Déclins de fluorescence de D_1A ($\lambda_{\text{ex}} = 490$ nm, CHCl_3 , TA). Le temps de réponse de l'appareil est représenté par le tracé en gris.

Intéressons nous maintenant à la détermination du mécanisme de ce transfert. La **Figure 2.22** montre comment évolue la constante de vitesse du transfert (k_{ET}) en fonction de la distance séparant les donneurs de l'accepteur mesurée entre les atomes de bore ($d_{\text{B-B}}$).

Dans les deux cas, k_{ET} est divisée par 4 pour une extension de la distance Bore-Bore de 20 Å.

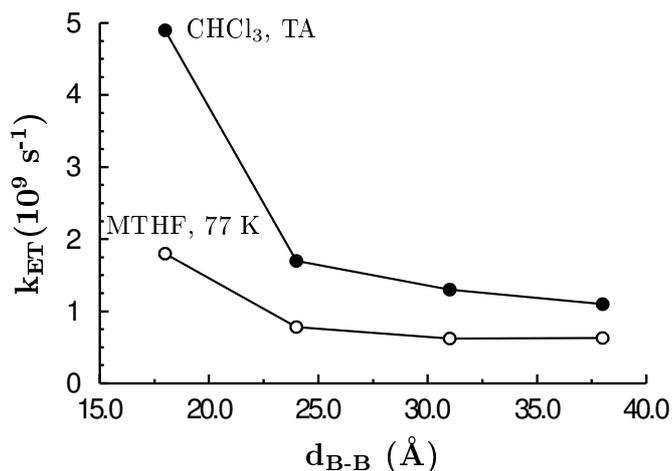


Figure 2.22 – Évolution de k_{ET} en fonction de la longueur de l'espaceur.

La contribution principale intervient entre D_0A et D_1A et les allongements supplémentaires de l'espaceur ont une contribution faible dans la diminution de k_{ET} . La forme de ces courbes ne correspond ni à une décroissance exponentielle (mécanisme de Dexter¹) ni à une décroissance inversement proportionnelle à d_{B-B}^6 (mécanisme de Förster²) mais pourrait correspondre à une combinaison des deux mécanismes. Après une étude théorique menée par l'équipe du Pr. Harriman, il a été montré que le transfert était essentiellement dû à un transfert à travers les liaisons de type Dexter malgré la géométrie tétraédrique du bore et l'angle dièdre de 80° en position méso du donneur qui empêchent un bon recouvrement orbitalaire. La contribution du mécanisme coulombique de Förster n'excède pas 15% dans la série D_nA .

Tableau 2.2 – Données spectroscopiques relatives au transfert énergétique du donneur vers l'accepteur dans les triades D_nA ($CHCl_3$, TA).

Composé	d_{B-B} (Å)	Φ^a (%)	τ^a (ns)	k_{ET} ($10^9 s^{-1}$)	P_{ET}^b (%)	ΔE_{SS}^c (cm^{-1})
D_0A	18	2,7	0,20	4,9	95	3670
D_1A	24	10,0	0,52	1,7	88	3610
D_2A	31	13,0	0,64	1,3	85	3575
D_3A	38	17,5	0,71	1,2	80	3500

a) Rendement quantique et temps de vie de fluorescence du **BODIPY donneur**. b) Probabilités de transfert estimées à partir des spectres d'excitation. c) Différence d'énergie entre les états S1 du donneur et de l'accepteur.

Excitation dans l'espaceur

Les différentes données concernant le transfert énergétique issu de l'espaceur sont rassemblées dans le **Tableau 2.3** (page 57). Pour s'affranchir au maximum de l'excitation directe du BODIPY donneur dans la transition $S_0 \rightarrow S_2$ ($\lambda_{\text{abs.}} \approx 400$ nm), toutes les expériences ont été menées en excitant à 310 nm.

Dans le cas des diades D_n , il est difficile d'étudier la fluorescence venant de l'espaceur après une excitation dans l'UV à cause d'un transfert d'énergie quasi quantitatif vers la partie BODIPY et le temps de vie associé à l'émission résiduelle est trop court ($\tau_E < 30$ ps) pour pouvoir être mesuré par les appareils utilisés. Le temps de vie de l'émission de la partie BODIPY reste équivalent à celui mesuré pour une excitation à 490 nm et le déclin de cette luminescence ne montre pas d'augmentation d'intensité après le pulse d'excitation (**Figure 2.23**).

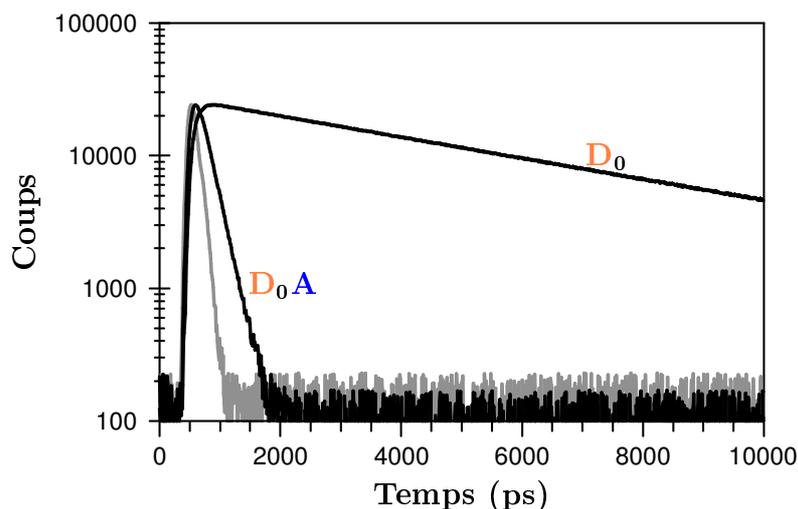


Figure 2.23 – Exemples de déclin de fluorescence du donneur dans D_0 et D_0A ($\lambda_{\text{ex}} = 310$ nm, CHCl_3 , TA).

Une étude par spectroscopie d'absorption transitoire a permis de calculer la vitesse de transfert entre l'espaceur et le BODIPY dans la série D_n . Une expérience en particulier permet de visualiser l'extinction de la bande d'absorption d'un chromophore due à la formation de son état excité. Après le pulse d'excitation, l'absorption de l'échantillon, qui est maintenant dans l'état excité, est mesurée après différents délais. À ces différentes valeurs mesurées est soustraite la valeur de l'absorption de l'échantillon dans l'état fondamental. Il en résulte une courbe de la différence d'absorption en fonction du temps où $\Delta A = 0$ correspond à l'échantillon dans son état fondamental et $\Delta A < 0$ correspond à l'extinction de la bande d'absorption et donc à la formation de l'état excité.

La **Figure 2.24** représente l'extinction de la transition $S_0 \rightarrow S_1$ du BODIPY dans D_1 à 528 nm après excitation de l'espaceur à 310 nm.

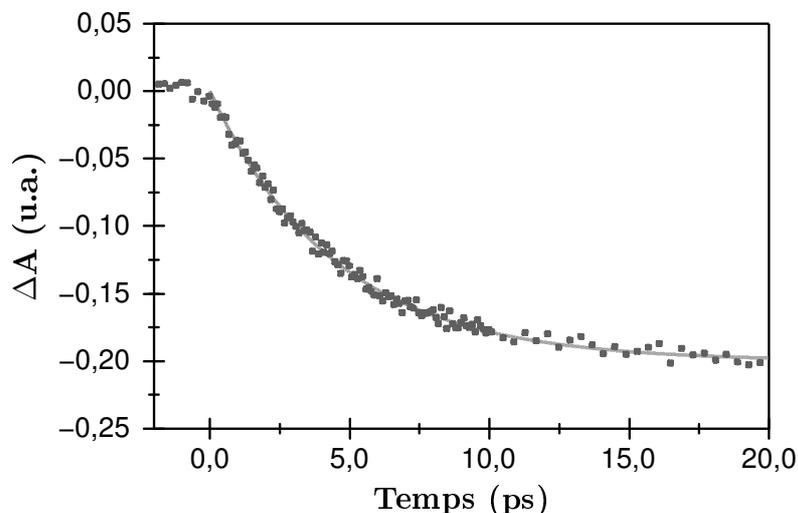


Figure 2.24 – Extinction de la bande d'absorption du BODIPY (528 nm) dans D_1 par un laser ($\lambda_{\text{ex}} = 310$ nm, CHCl_3 , TA).

Les courbes obtenues pour les diades D_n correspondent à des processus mono-exponentiels, ce qui a permis de remonter jusqu'aux constantes de vitesse du transfert d'énergie entre l'espaceur et le BODIPY. Même si le transfert est très rapide dans tous les cas, ces vitesses sont très dépendantes de la longueur de l'espaceur et diminuent avec l'allongement de ce dernier. Dans le cas de D_0 , le recouvrement spectral entre l'émission de l'espaceur et la transition $S_0 \rightarrow S_1$ du BODIPY est quasi nul alors qu'il est plutôt bon dans le cas de la transition $S_0 \rightarrow S_2$. Ces données semblent indiquer que le transfert se ferait préférentiellement par l'intermédiaire du deuxième état excité (S_2) du BODIPY. Ce phénomène a déjà été observé avec les dérivés BODIPY-polyaromatiques synthétisés au laboratoire^{145,168} sauf dans le cas du BODIPY-pérylène où l'émission du pérylène est plus basse en énergie que le niveau S_2 et transfère donc directement vers l'état excité S_1 du BODIPY. C'est également la cas pour D_3 , où le transfert d'énergie vers le premier état excité (S_1) du BODIPY est plus favorable. Enfin, pour les diades intermédiaires, le transfert peut se faire vers les deux états excités.

Des études similaires ont été menées sur les triades et l'excitation dans l'espaceur des différentes triades D_nA engendre trois fluorescences distinctes attribuées à l'espaceur, au donneur et à l'accepteur (**Figure 2.25a**). Il est intéressant de noter que les rendements quantiques de l'émission résiduelle du donneur sont inférieurs à ceux obtenus après excitation du donneur. Cette observation indique que l'état excité centré sur l'espaceur ne transfère pas son énergie

sélectivement vers le donneur mais transfère aussi directement vers l'accepteur. Notons que le transfert vers l'accepteur ne peut se faire que vers l'état S_2 de l'accepteur car le recouvrement spectral avec la transition $S_0 \rightarrow S_1$ est proche de zéro. Les spectres d'absorption transitoire de la triade D_1A , représentant l'extinction de la bande d'absorption de l'accepteur (**Figure 2.25b**), montrent bien que l'état excité S_1 se forme en deux étapes distinctes. Une première partie des états excités apparaît juste après le pulse d'excitation à 310 nm, correspondant à un transfert direct de l'espaceur vers l'accepteur comme celui observé dans la série D_n , et la deuxième étape est bien plus lente et correspond clairement au transfert énergétique du BODIPY donneur vers l'accepteur.

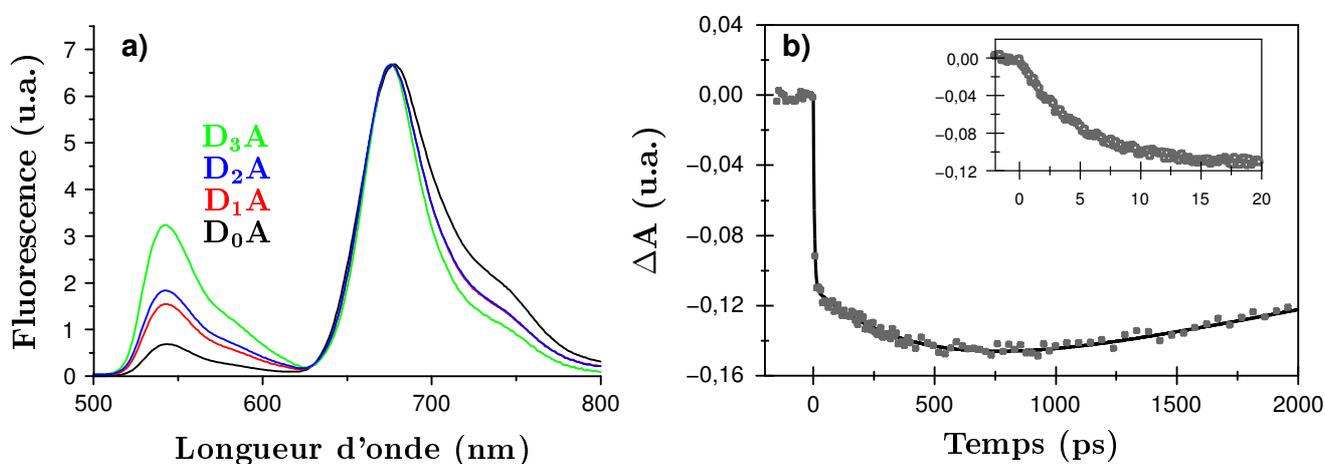


Figure 2.25 – a) Spectres d'émission des triades D_nA après excitation dans l'espaceur ($\lambda_{\text{ex}} = 310$ nm, CHCl_3 , TA); b) Extinction de la bande d'absorption $S_0 \rightarrow S_1$ du BODIPY accepteur dans D_1A après excitation de l'espaceur par un laser ($\lambda_{\text{ex}} = 310$ nm, CHCl_3 , TA). L'encart montre un agrandissement de la courbe sur les 20 premières picosecondes après le pulse d'excitation.

Pour déterminer la distribution du transfert, il faut étudier en détails le spectre d'émission des triades. Seulement, il est difficile de s'affranchir de l'excitation partielle des deux BODIPYs différents lorsque l'on irradie l'espaceur car ces derniers ne sont pas complètement transparents à ces longueurs d'onde. Pour pouvoir mesurer et prendre en compte cette excitation partielle, le spectre de fluorescence des triades est comparé à celui d'un mélange équimolaire des composés de référence correspondants. Enfin à l'aide des données obtenues sur les diades D_n , il est possible de déterminer la répartition du transfert entre les deux extrémités de l'accepteur (**Tableau 2.3**). Celle-ci est en faveur du transfert vers le BODIPY donneur dans le cas de D_0A et D_1A et s'inverse dans le cas de D_2A (65/35, 55/45 et 45/55 respectivement). Ces répartitions des états

excités semblent corrélés assez bien avec l'évolution du recouvrement spectral entre l'émission de l'espaceur et les transitions $S_0 \rightarrow S_2$ de deux BODIPYs (**Tableau 2.3**). Enfin dans le cas de **D₃A**, la distribution penche de nouveau du côté du transfert vers le BODIPY donneur (55/45) et ceci est vraisemblablement dû à un meilleur recouvrement spectral avec le niveau S_1 du BODIPY donneur.

Un schéma rassemblant tous les transferts énergétiques observés après excitation dans l'espaceur est représenté sur la **Figure 2.26**. Après une irradiation à 310 nm, l'état excité de la triade est majoritairement localisé sur l'espaceur qui transfère quantitativement son énergie, non seulement, vers les états S_1 et S_2 du donneur mais également vers l'état S_2 de l'accepteur. Les moyennes des constantes de vitesse de ces transferts pour les quatre triades sont très élevées (10^{11} s^{-1}) et reflètent leur très grande efficacité. Dans un deuxième temps, l'énergie localisée sur le donneur est transférée efficacement vers l'état S_1 de l'accepteur avec une constante de vitesse moyenne de l'ordre de 10^9 s^{-1} qui est environ dix fois plus grande que la constante de vitesse radiative (k_r) du BODIPY donneur. Enfin, l'énergie concentrée sur l'accepteur est émise sous la forme de lumière ($\lambda = 652 \text{ nm}$) avec une grande efficacité ($\Phi > 70\%$) qui est la conséquence d'une constante de vitesse radiative élevée, proche de 10^{10} s^{-1} .

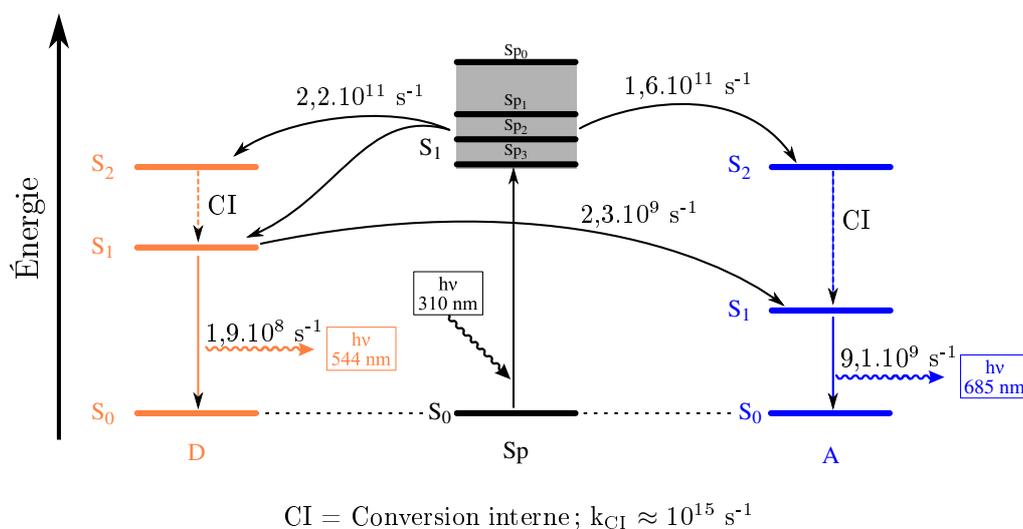


Figure 2.26 – Représentation schématique des transferts énergétiques intervenant dans les triades **D_nA** suite à une excitation de l'espaceur. Les constantes de vitesses données sont les valeurs moyennes pour les quatre triades.

Tableau 2.3 – Données spectroscopiques relatives au transfert énergétique issu de l'espaceur dans les triades **D_nA** (CHCl₃, TA).

Composé	τ_E (ps)	$P_{ET}(D)^a$ (%)	$P_{ET}(A)^a$ (%)	$J_{DA}(S_1)$ (10 ⁻⁴ cm)	$J_{DA}(S_2)$ (10 ⁻⁴ cm)
D₀	2,3	100	-	7,30 ^b	42,6 ^b
D₁	4,5	100	-	12,50 ^b	22,0 ^b
D₂	7,3	100	-	18,30 ^b	6,3 ^b
D₃	11,5	100	-	24,10 ^b	0,9 ^b
D₀A	1,6	65	35	0,06 ^c	27,0 ^c
D₁A	2,1	55	45	0,07 ^c	17,0 ^c
D₂A	4,2	45	55	0,09 ^c	9,5 ^c
D₃A	4,9	55	45	0,10 ^c	4,6 ^c

a) Probabilités de transfert vers **D** ou **A**, déterminées à partir des spectres d'excitation. b) Valeurs du recouvrement spectral entre l'espaceur et le donneur ou c) entre l'espaceur et l'accepteur.

Une fois les différents transferts énergétiques prouvés, nous nous sommes intéressés à l'extension de la capacité à récolter de la lumière en substituant les atomes de fluors périphériques par de nouveaux chromophores.

3.6 Synthèse et étude d'une tétrade

3.6.1 Synthèse et caractérisation

Nous avons pensé qu'il était préférable d'emprunter une voie de synthèse convergente en introduisant les pyrènes dès le début de la synthèse plutôt que d'effectuer la substitution des quatre fluors en même temps sur **D₀A** (**Figure 2.27**). Pour cette synthèse, l'intermédiaire **PyD-TMS** a été préparé en deux étapes constituées d'une première substitution des fluors du composé **11** par deux équivalents de bromure d'éthynylpyrène magnésium, préparé à partir de 1-éthynylpyrène¹⁶⁹ et de bromure d'éthyle magnésium, et d'un couplage croisé de type Sonogashira avec le triméthylsilylacétylène catalysé par [Pd(PPh₃)₂Cl₂] et CuI (70% sur deux étapes). Après une déprotection du groupement TMS en milieu basique, l'alcyne vrai **PyD** a été mis à réagir dans des conditions douces de couplage catalysé par [Pd(PPh₃)₄] pour former la tétrade **PyDA** avec 50% de rendement.

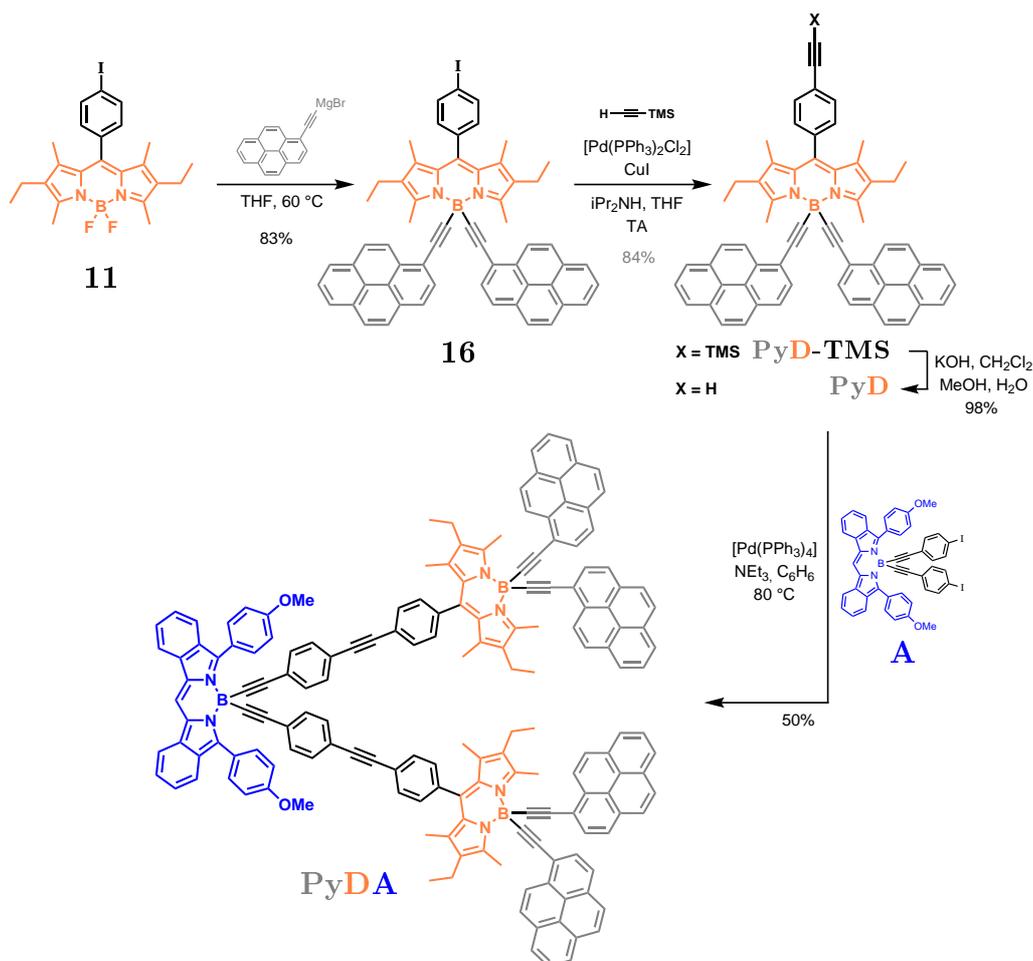


Figure 2.27 – Synthèse de la tétrade **PyDA**.

Tous les intermédiaires étaient connus ou ont été caractérisés sans ambiguïté par les techniques RMN, spectrométrie de masse et microranalyse. La tétrade **PyDA** a été complètement caractérisée par les mêmes méthodes et en premier lieu par son spectre RMN ^1H qui est représenté sur la **Figure 2.28**.

La haute résolution de ce spectre reflète la bonne solubilité du composé et l'absence d'agrégat. Dans la partie aliphatique du spectre, sont rassemblés les différents signaux qui caractérisent les groupements alkyles du BODIPY donneur. Les déplacements chimiques et les intégrales de ces signaux sont identiques à ceux observés pour **D₀A** mis à part le signal **13** qui est légèrement déblindé et apparaît à 3,10 ppm (contre 2,5 ppm pour **D₀** ou **D₀A**) à cause du cône de déblindage des triples liaisons $\text{C}\equiv\text{C}$. Le signal des groupements méthoxy (**1**) qui nous a servi de sonde est observé à 3,8 ppm. Et enfin, dans la partie aromatique du spectre, les différents signaux sont attribués sans problème en comparant les spectres des précurseurs. Le massif à 8 ppm, intégrant pour 39H, correspond pour 32H aux différentes unités pyrène et pour 7H au

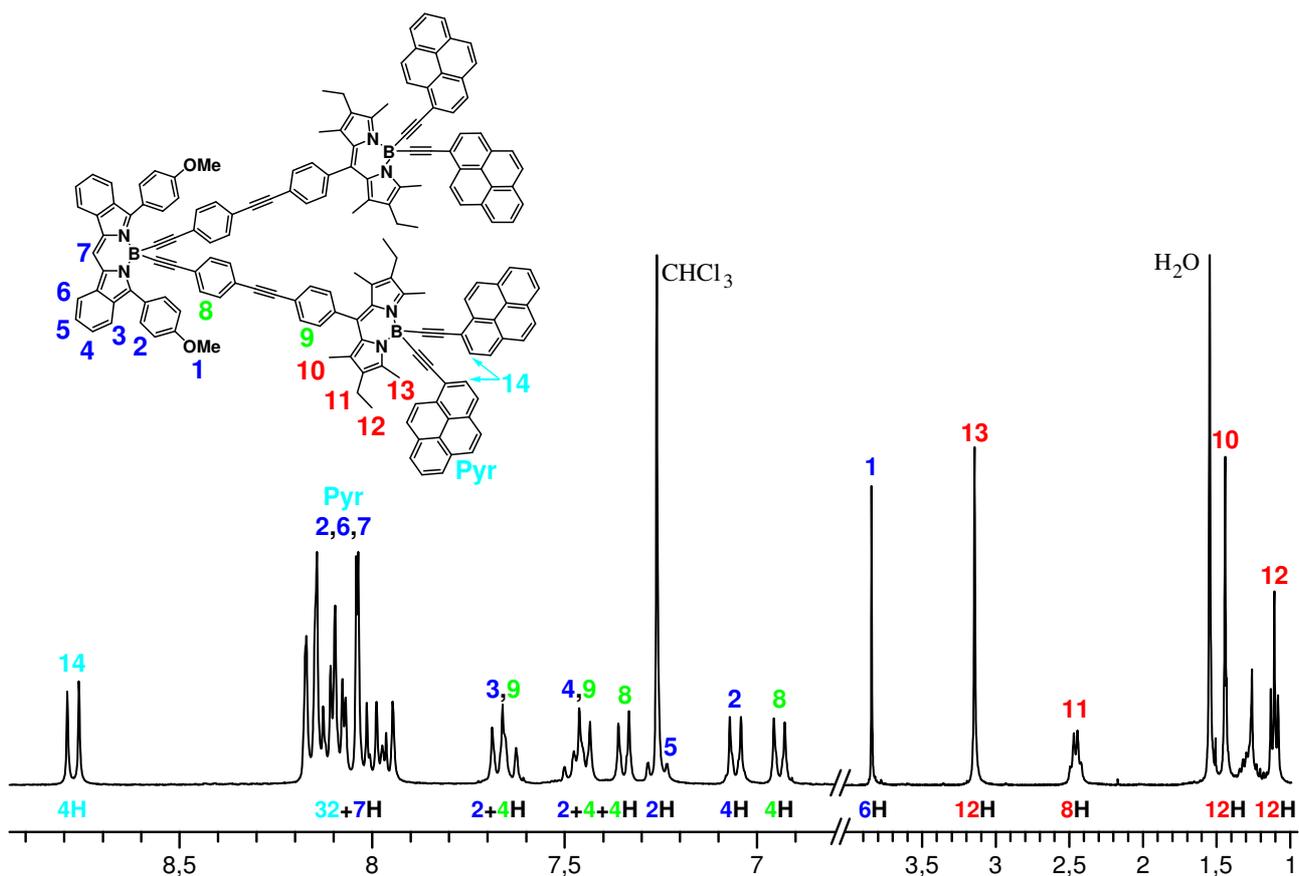


Figure 2.28 – Spectre RMN ^1H de la tétrade **PyDA** (CDCl_3 , TA).

BODIPY accepteur. Le rapport de 4 pour 1 du nombre de pyrènes par rapport à l'accepteur est déterminé grâce au doublet le plus déblindé à 8,8 ppm qui correspond aux protons **14**.

3.6.2 Propriétés photophysiques

En solution

Les propriétés d'absorption et d'émission de la tétrade **PyDA** en solution dans le chloroforme à température ambiante ont été étudiées (**Figure 2.29**). Elles sont très proches de son homologue triade **D₀A**.

Le spectre d'absorption présente les bandes caractéristiques des différents chromophores présents sur la molécule avec des intensités en accord avec leur nombre. Le BODIPY accepteur apparaît à 645 nm et ne présente aucune perturbation particulière comparé à l'accepteur isolé **A**. La bande d'absorption à 522 nm est attribuée au BODIPY donneur et l'introduction des pyrènes sur celui-ci n'affecte pas non plus ses propriétés photophysiques. Les pyrènes, quant à eux, apparaissent sous la forme d'un massif dans la région du proche UV contenant une séquence

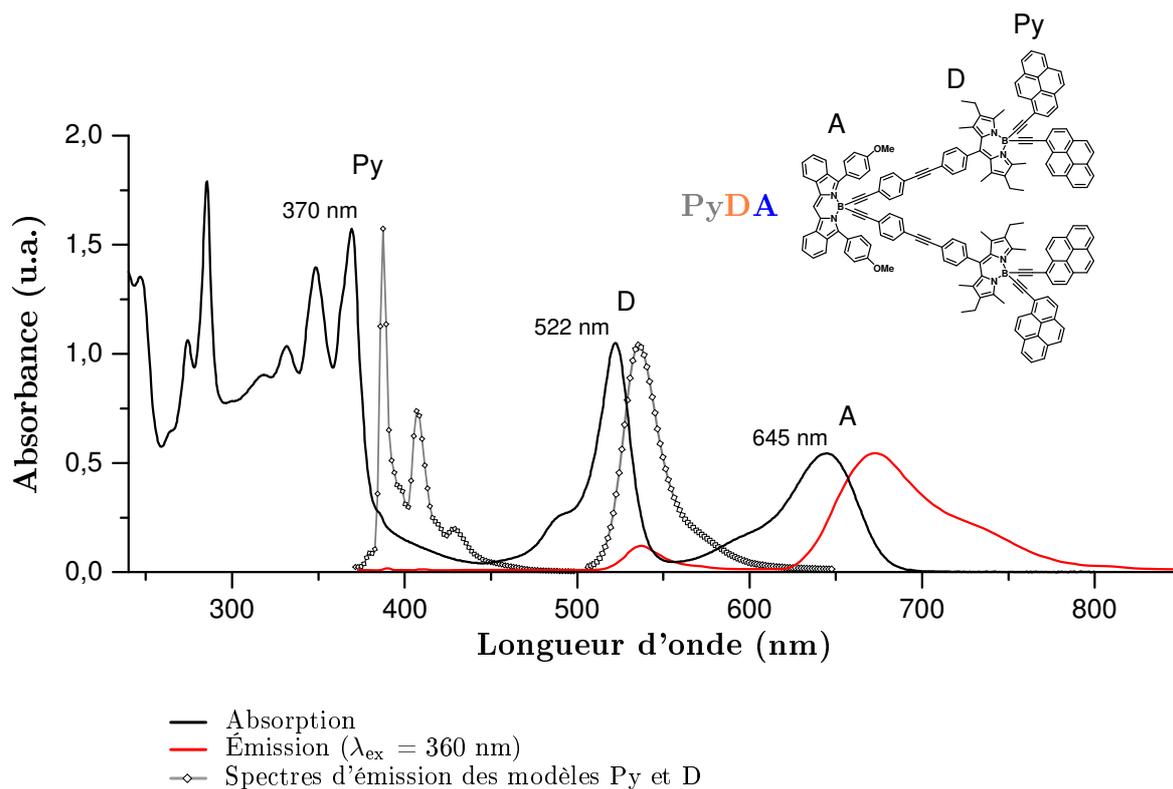


Figure 2.29 – Spectres d'absorption et d'émission de la tétrade PyDA.

vibronique très bien résolue avec un pic de plus basse énergie centré à 370 nm. L'absorption de l'espaceur est confondue avec les transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ des pyrènes et contribue légèrement à l'absorption vers 400 nm.

La luminescence du BODIPY accepteur est observée à 672 nm après excitation de ce même chromophore à 600 nm. Le temps de vie de fluorescence est de 7,5 ns dans le chloroforme à température ambiante et est comparable à ceux trouvés pour l'accepteur dans les triades D_nA . L'excitation de la tétrade dans le BODIPY donneur engendre deux bandes de fluorescence distinctes à 670 nm et 537 nm qui sont attribuées sans ambiguïté aux BODIPYs accepteur et donneur respectivement. Le temps de vie de l'émission centrée à 537 nm a été mesuré à 0,27 ns qui est considérablement plus court que celui observé pour le composé modèle D_0 ($\tau = 5,4$ ns) mais qui est plus long que celui observé pour la triade D_0A ($\tau = 0,20$ ns). La cause de la diminution du temps de vie est un transfert d'énergie du donneur vers l'accepteur dont la constante de vitesse a été estimée à $3,5 \cdot 10^9 \text{ s}^{-1}$. Celle-ci est légèrement plus faible que dans le cas de D_0A ($k_{ET} = 4,9 \cdot 10^9 \text{ s}^{-1}$), ce qui pourrait s'expliquer par une perturbation de la géométrie ou des propriétés électroniques du système comme l'on montré des études électrochimiques effectuées sur les BODIPY-pyrènes.⁶⁹ Cet effet est toutefois faible et la probabilité de transfert

reste élevée et vaut 95%. Notons que ce transfert intramoléculaire est confirmé par une exacte superposition des spectres d'absorption et d'excitation.

Enfin, l'irradiation de la tétrade dans la région du proche UV (absorption des pyrènes) donne naissance à une émission très faible à environ 404 nm attribuée à la sous-unité pyrène. Le temps de vie de cette émission résiduelle est trop court (< 30 ps) et n'a pas pu être mesuré directement en solution dans le chloroforme. Les spectres d'excitation enregistrés pour l'émission des deux BODIPYs donneur (537 nm) et accepteur (670 nm) montre qu'un transfert d'énergie du pyrène vers ces derniers a lieu. Un premier transfert intervient logiquement entre le pyrène et le BODIPY donneur proche qui transfère à son tour vers l'accepteur terminal. Il est raisonnable de penser que le mécanisme de ce premier transfert soit une combinaison des processus à travers l'espace et à travers les liaisons comme dans le cas des diades élaborées au laboratoire.^{145,168}

La tétrade **PyDA** a ensuite été introduite dans un polymère de type poly(méthylméthacrylate) qui a pu être façonné en de minces films d'une épaisseur d'environ 100 μm . Quatre films ont ainsi été préparés avec différentes concentrations en **PyDA** allant de 10 μM à 30 mM.

Propriétés photophysiques dans un polymère dopé

Les propriétés d'absorption de la tétrade **PyDA** dans le polymère sont similaires à celles observées en solution. Les maxima d'émission restent inchangés et la région 450-750 nm des spectres d'émission des différents films préparés sont représentés sur la **Figure 2.30**.

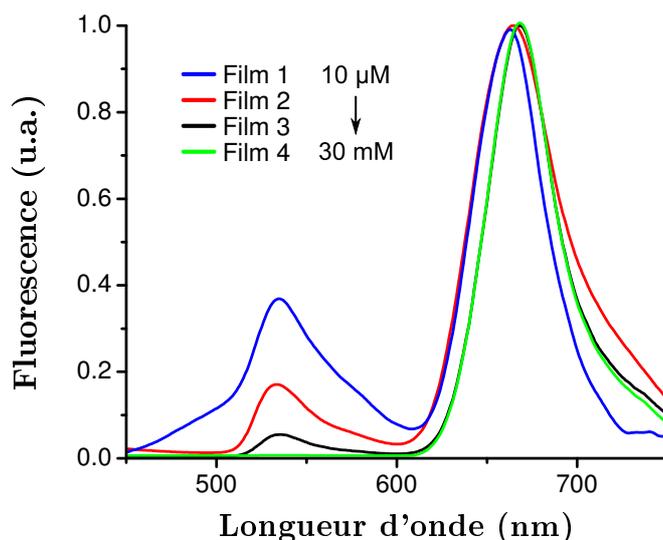


Figure 2.30 – Spectres d'émission enregistrés pour différentes concentrations de **PyDA** dans un film de polymère ($\lambda_{\text{ex}} = 358$ nm).

Une irradiation du film le moins concentré dans la bande d'absorption du pyrène, engendre

les émissions résiduelles des pyrènes et du BODIPY donneur à hauteur de respectivement 2% et 10% de l'émission totale. Les 88% restant correspondent à l'émission centrée à 670 nm attribuée au BODIPY accepteur. L'augmentation du dopage du polymère a pour conséquence d'augmenter ce pourcentage jusqu'à atteindre 99% de l'émission totale pour le film le plus concentré. Cette modification du spectre de fluorescence pourrait s'expliquer par l'apparition de processus intermoléculaires dus au rapprochement des molécules dans la matrice solide du polymère. En effet, la distance moyenne estimée entre deux molécules pour une distribution hétérogène dans le polymère le plus concentré est d'environ 35 Å. Cette distance est du même ordre de grandeur que la distance séparant les chromophores à l'intérieur d'une molécule et donc, sachant que la distribution est hétérogène, la distance séparant deux molécules doit certainement être plus courte que la moyenne de 35 Å. Ceci facilite grandement les phénomènes de transfert intermoléculaire ainsi que d'autres phénomènes de migration d'énergie à travers le polymère (= transfert entre fluorophores de même nature). L'étude sur cette migration d'énergie n'a pas encore été effectuée mais il est possible qu'elle ait lieu sur plusieurs centaines d'Angströms, ce qui est idéal pour un photosensibilisateur mais qui pourrait s'avérer insuffisant pour un concentrateur d'énergie solaire efficace.

3.7 Conclusion

Dans la première partie de ce chapitre, quatre triades de longueurs différentes intégralement organiques ont été conçues, synthétisées et étudiées. Après une première voie de synthèse divergente qui n'a pas fonctionné, une voie de synthèse convergente a rapidement été adoptée qui a consisté à construire l'espaceur sur le BODIPY accepteur. La longueur de l'espaceur a parfaitement été contrôlée grâce à un enchaînement de couplages croisés catalysés au palladium suivis de déprotections compatibles avec la présence d'un BODIPY. Le couplage de ces différentes diades (espaceur-donneur) avec le BODIPY accepteur, comportant deux sites de réaction, a permis de former quatre triades (donneur-espaceur-accepteur) séparant le donneur et l'accepteur par des distances allant de 18 Å à 38 Å.

Ces composés ont ensuite été étudiés par spectroscopie d'absorption, d'émission et d'absorption transitoire. Il a été montré que l'absorption des BODIPYs était peu affectée par l'introduction d'un espaceur, soit en position pseudo-méso, soit sur le bore, ce qui présente le grand avantage de pouvoir définir les différentes absorptions dès la conception de tels systèmes multichromophoriques. Seule l'absorption de l'espaceur subit deux effets bathochrome et hy-

perchrome dus à l'augmentation du système conjugué. L'énergie absorbée par ces composés est très efficacement concentrée sur le BODIPY accepteur grâce à plusieurs transferts énergétiques présentant des efficacités supérieures à 80%. Il a été montré que cette énergie passait préférentiellement à travers les liaisons malgré l'angle dièdre proche de 90° en position méso du donneur et la géométrie tétraédrique du bore sur l'accepteur.

Afin d'améliorer encore la capacité de concentration de l'énergie lumineuse de ces composés, un chromophore supplémentaire, le pyrène, a été intégré. Une telle tétrade (pyrène-donneur-espaceur-accepteur) a été synthétisée de façon convergente en introduisant le nouveau chromophore sur l'atome de bore du BODIPY donneur dès le début de la synthèse puis, par une étape de couplage, ces différents chromophores ont été assemblés. L'étude spectroscopique en solution de ce dernier composé a révélé que l'essentiel des photons absorbés entre 370 nm et 520 nm était efficacement transféré vers l'accepteur final. Enfin, pour s'approcher un peu plus d'une application des photo-sensibilisateurs organiques, cette tétrade a été incorporée à différentes concentrations dans des films de polymère. Il s'avère qu'avec une concentration suffisante du composé, des processus intermoléculaires apparaissent permettant de diminuer les émissions résiduelles jusqu'à obtenir une émission de l'accepteur représentant 99% de l'émission totale.

4 Système dendritique

Dans la deuxième partie de ce chapitre dédié aux concentrateurs d'énergie lumineuse, nous nous sommes proposés de mettre au point un système dendritique constitué d'un gradient de chromophores organiques.

4.1 Introduction

Dans le domaine des systèmes multichromophoriques, les avantages de cette structure dendritique se situent au niveau de leur application et plus précisément lors de la préparation de dispositifs tels que les OLEDs (diodes électroluminescentes organiques) ou les cellules photovoltaïques organiques, par exemple. Les dendrimères sont généralement utilisés comme alternative aux molécules simples ou aux polymères conjugués.¹⁷⁰ Ils présentent l'avantage d'avoir une structure moléculaire bien définie, ce qui facilite la compréhension de la relation structure/propriété, contrairement aux polymères conjugués qui présentent des longueurs très différentes et dont les fonctions terminales sont souvent difficiles à identifier. De plus dans le cas de concentrateurs d'énergie, la préparation étape par étape de ces composés permet une grande liberté de design moléculaire et d'introduire un gradient de chromophores dans chaque branche dendritique.^{171,172} Par contre, au niveau de la préparation des dispositifs, une méthode généralement utilisée pour déposer les chromophores uniques est la sublimation qui permet d'obtenir un dispositif avec très peu de défauts mais au cours de laquelle une grande partie du composé est perdue. Les dendrimères tout comme les polymères se présentent sous la forme d'un solide amorphe qui permet d'éviter au maximum les défauts liés à la déposition des pigments par des procédés de type spin-coating ou d'impression jet d'encre, contrairement aux chromophores simples qui pourraient cristalliser et introduire des défauts supplémentaires.

Les deux natures principales des édifices dendritiques concentrateurs de lumière sont les systèmes organométalliques basés sur des complexes de métaux de transition photoactifs^{133,173-176} ou des systèmes purement organiques présentant des chromophores de niveaux énergétiques différents.^{171,177-182} Dans tous les cas, l'énergie absorbée par les chromophores de plus haute énergie situés en périphérie est transférée très efficacement vers le cœur qui est généralement la seule espèce émettrice.

Molécule cible

Dans ce contexte, nous nous sommes proposés de mettre au point un édifice dendritique dont le centre serait composé d'un BODIPY accepteur à partir duquel partent trois branches constituées de trois autres chromophores de niveaux énergétiques différents. En périphérie se trouvent plusieurs sous-unités pyrène qui sont les chromophores qui absorbent la lumière de plus haute énergie.

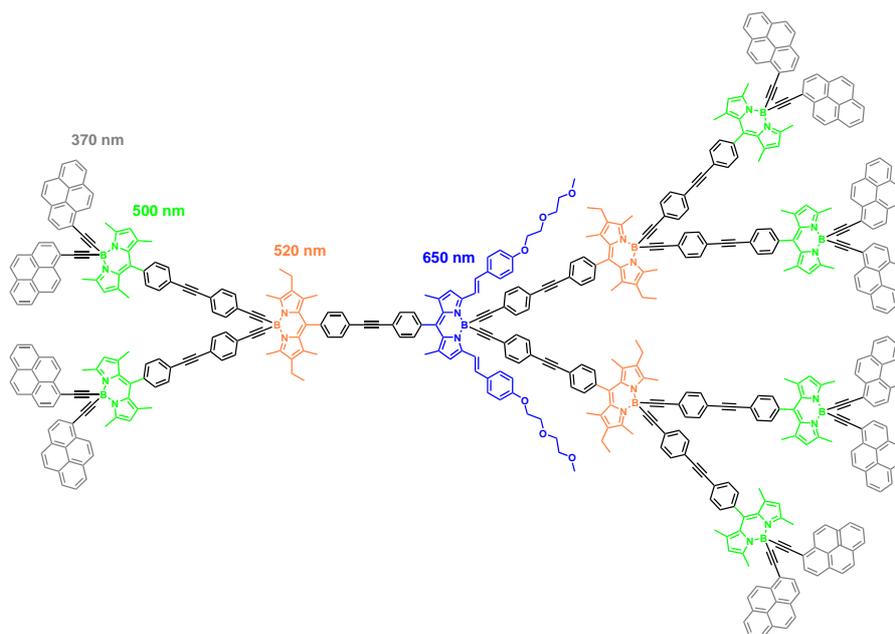


Figure 2.31 – Une molécule cible possible avec les longueurs d'onde d'absorption des différents chromophores.

4.2 Synthèse et caractérisation

4.2.1 Stratégie de synthèse

La voie de synthèse la plus efficace, et généralement la plus utilisée pour ce genre d'édifice, est une synthèse convergente au cours de laquelle les chromophores en périphérie sont introduits en premier. Les différents chromophores présents sur la molécule cible et représentés sur la **Figure 2.32** ont été choisis et placés en fonction de leur propriétés photophysiques. Un gradient de niveaux énergétiques est ainsi construit allant du plus haut en énergie à la périphérie vers le plus bas en énergie au centre. Deux unités pyrènes (en gris) et le tétraméthyle-BODIPY (en vert) seront donc assemblés en premier. La connection de cette diade au chromophore intermédiaire

de plus basse énergie se fera par l'intermédiaire d'un couplage catalysé au palladium. Enfin une dernière réaction de couplage entre le "dendron" et l'accepteur triodé permettra d'obtenir le système cible.

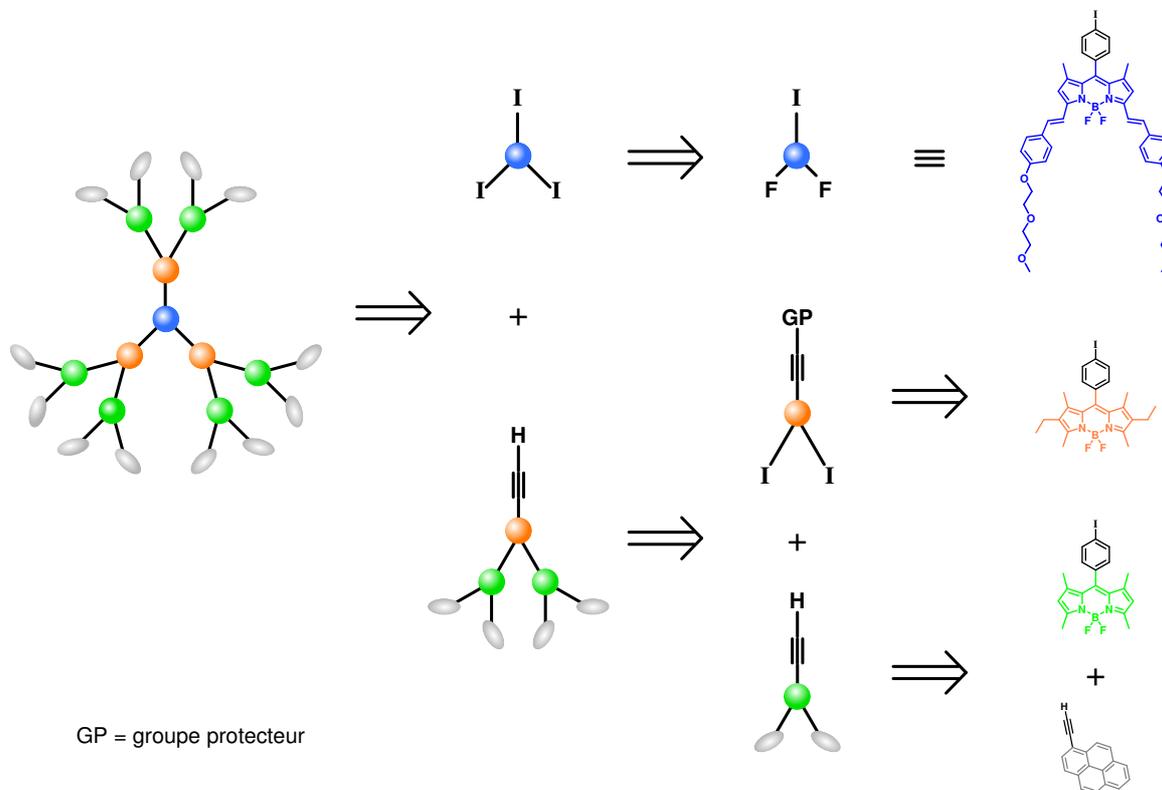


Figure 2.32 – Rétrosynthèse convergente pour la formation du dendrimère.

4.2.2 Synthèse du dendron

L'élaboration du dendron **PyVR** a été menée par des modifications effectuées en parallèle sur les deux BODIPYs **V** et **11** (Figure 2.33). La première étape a été la connection des deux chromophores de plus haute énergie par substitution des fluors sur **V** à l'aide de bromure d'éthynylpyrène magnésium. L'intermédiaire **PyV-I** a été obtenu avec 89% de rendement et son atome d'iode en position méso a ensuite été remplacé par un alcyne vrai, fonction nécessaire à l'assemblage avec le chromophore suivant, par une réaction de couplage avec le triméthylsilylacétylène suivi d'une déprotection en milieu basique (rendement pour deux étapes : 65%).

Parallèlement, le BODIPY **11** a été mis à réagir dans des conditions de couplage avec le triéthylsilylacétylène pour modifier l'iodure aromatique en position pseudo-méso avant d'en ajouter deux autres sur l'atome de bore. Ces derniers sont introduits sur le dérivé **R-F₂** de la même façon que pour la formation du BODIPY bis-indole diiodé **A** (cf page 37), grâce à l'ajout

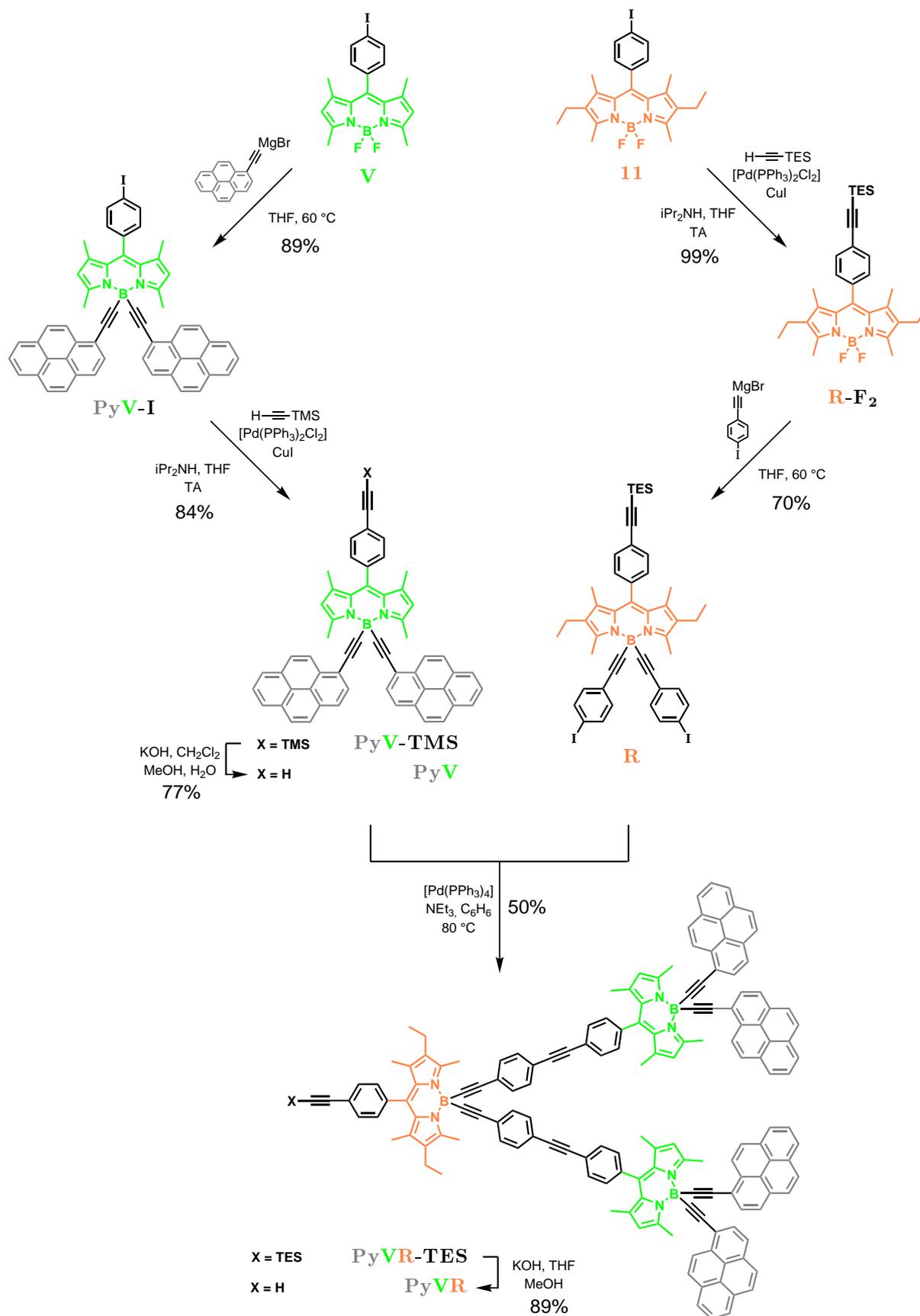


Figure 2.33 – Synthèse du dendron PyVR.

de bromure de 4-iodophénylacétylène magnésium. Il est intéressant de noter que le groupe protecteur TES est compatible avec les conditions fortement nucléophile et anhydre induites par l'utilisation du réactif de Grignard, ce qui nous a permis d'obtenir, avec 70% de rendement, l'intermédiaire **R**, possédant deux sites de fonctionnalisation. Les différents chromophores ont ensuite été assemblés, avec 50% de rendement, à l'aide d'une nouvelle étape de couplage catalysée par l'espèce $[Pd(PPh_3)_4]$ pour limiter l'apparition du sous-produit d'homocouplage. Le dendron **PyVR** a finalement été obtenu après la déprotection du groupement TES en milieu basique (non anhydre) avec 89% de rendement.

4.2.3 Synthèse de l'accepteur central

La synthèse de l'accepteur central **B-I₃** a été réalisée en deux étapes à partir du BODIPY **V** (**Figure 2.34**). La première étape a été une condensation de type Knoevenagel, avec élimination d'eau, entre le BODIPY **V** et le dérivé du benzaldéhyde **17** obtenu au laboratoire.¹¹⁸ Le rendement de cette étape n'est que de 29% car un seul équivalent d'aldéhyde a été utilisé et, en plus du produit di-condensé **B-IF₂**, 30% de produit mono-condensé et 40% de produit de départ ont été récupérés. L'accepteur triiodé **B-I₃** a été obtenu grâce à l'introduction des deux sites de fonctionnalisation supplémentaires par action du réactif de Grignard du 4-iodophénylacétylène.

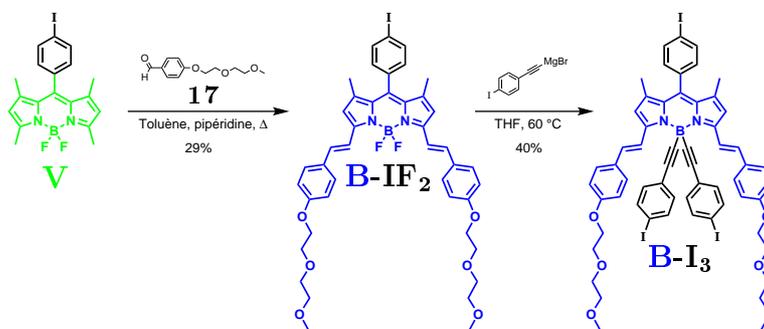


Figure 2.34 – Synthèse de l'accepteur triiodé **B-I₃**.

Malheureusement, la dernière étape qui consistait à coupler trois équivalents du dendron **PyVR** autour de l'accepteur triiodé a posé problème au niveau de la solubilité du produit d'arrivée. La réaction a été catalysée par l'espèce $[Pd(PPh_3)_4]$ dans le benzène à 80 °C qui est un très bon solvant pour l'accepteur comme pour le dendron **PyVR**. Seulement, au bout de quelques heures, il s'est formé un résidu insoluble dans les conditions de réaction qui a été prélevé, solubilisé dans le dichlorométhane et analysé par CCM. Il a été impossible de déterminer si la réaction était complète car le composé se dégradait à mesure qu'il migrait. Différents

supports et éluants ont été testés mais aucune combinaison n'a donné d'information supplémentaire. De plus, une étude par spectroscopie UV-visible a montré que le résidu contenant un composé substitué une, deux ou trois fois, n'était pas stable en solution dans le dichlorométhane sous irradiation UV ($\lambda = 254 \text{ nm}$, 6 W, $c \approx 10^{-6} \text{ M}$).

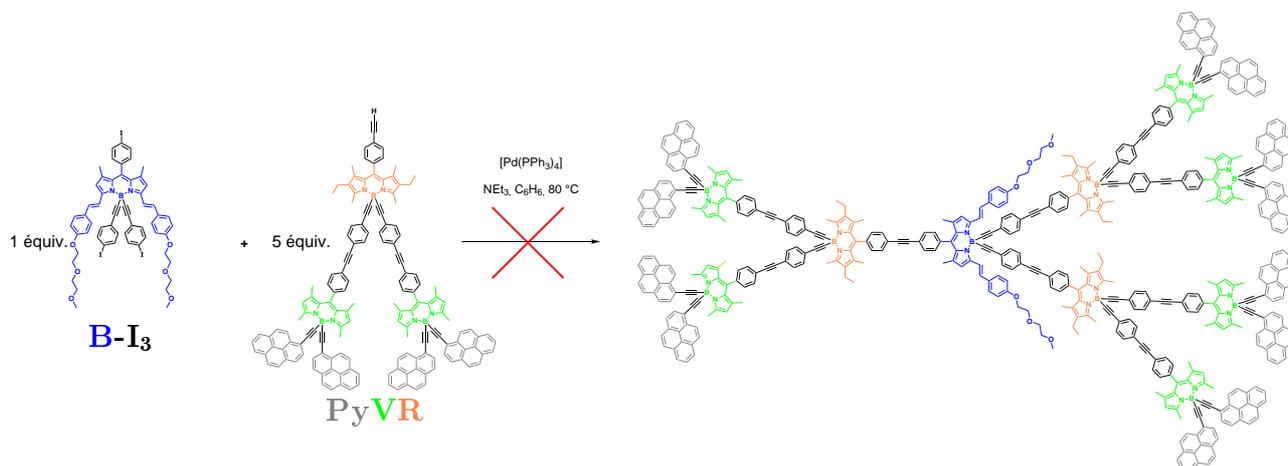


Figure 2.35 – Éssai de couplage du dendron **PyVR** sur l'accepteur **B-I₃**.

Pour contourner ces problèmes de solubilité et de stabilité, nous avons pensé qu'il était préférable de ne coupler que deux dendrons sur un accepteur plus robuste. Nous avons donc choisi de réutiliser le composé **A** décrit dans le paragraphe 2.1 (cf page 35).

4.2.4 Synthèse du dernier concentrateur

La réaction de couplage entre l'accepteur **A** et le dendron a été réalisée dans les mêmes conditions que précédemment par catalyse au palladium dans un mélange benzène/triéthylamine à 80°C et au bout de 18h le même résidu insoluble a été obtenu. Ce dernier n'est soluble que dans le dichlorométhane et légèrement dans le toluène et les produits de ce mélange ne sont stables ni sur silice, ni sur alumine. Il était donc impossible de chromatographier ce mélange et la purification n'a pu se faire que grâce à des recristallisations successives dans des solvants polaires et apolaires. Une première précipitation par ajout de toluène sur une solution du mélange dans le dichlorométhane a permis d'éliminer la majorité de l'excès de réactif **PyVR** utilisé dans la réaction. Ensuite deux précipitations par diffusion de cyclohexane dans des solutions de benzène/ CH_2Cl_2 et CH_2Cl_2 pur suivi d'une dernière recristallisation par diffusion d'éthanol dans le dichlorométhane ont permis d'obtenir le concentrateur final **PyVRA** avec 36% de rendement.

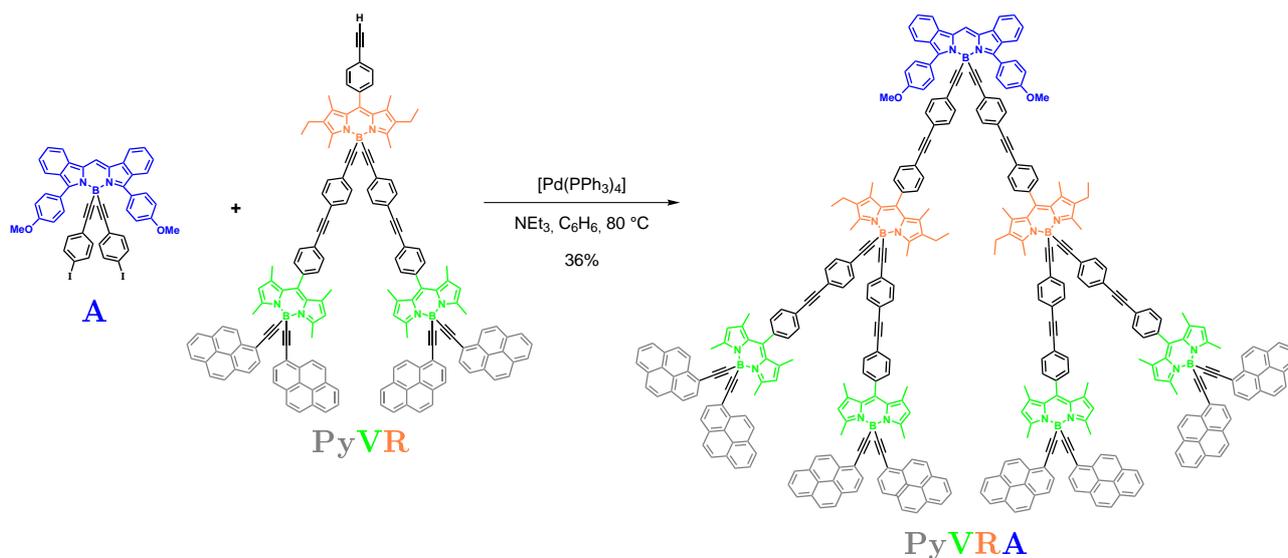


Figure 2.36 – Synthèse du dendrimère **PyVRA**.

4.2.5 Caractérisation

Les différents intermédiaires et la molécule finale ont été caractérisés par les différentes spectroscopie RMN, spectrométrie de masse et analyse élémentaire. La bonne solubilité de l'ensemble des composés nous a permis d'obtenir des spectres RMN 1H particulièrement bien résolus même pour les molécules les plus grandes de la fin de la synthèse. Ces spectres confirment la structure et la pureté des composés isolés.

Les spectres RMN 1H des composés modèles **PyV** et **R** ainsi que celui du dendron **PyVR** sont représentés sur la Figure 2.38.

Le spectre du composé **PyV** présente, dans la partie aliphatique du spectre, les signaux caractéristiques **1** et **3** qui correspondent chacun à deux méthyles présents sur l'indacène. Dans la partie aromatique, le singulet **2** des protons en position β -pyrrolique permet de s'assurer de la présence de deux pyrènes sur la molécule par comparaison avec le doublet **Py** à 8,8 ppm.

Le dérivé **R** peut, quant à lui, être identifié grâce à des déplacements chimiques et des multiplicités différentes des signaux correspondant aux groupements alkyles de l'indacène. Les singulets **1** et **4** apparaissent respectivement à 1,3 et 2,8 ppm (contre 1,5 et 3,2 ppm pour **1** et **3** chez **PyV**) et intègrent chacun pour 6H. Les signaux des éthyles (**2** et **3**) apparaissent sous la forme d'un quadruplet et d'un triplet, ce dernier étant confondu avec les signaux des éthyles du groupement silylé. Dans la partie aromatique du spectre, les deux systèmes **ab** et **ab** sont attribués aux trois phényles substitués en *para*.

Le spectre 1H de **PyVR** est une combinaison presque parfaite des deux spectres présentés

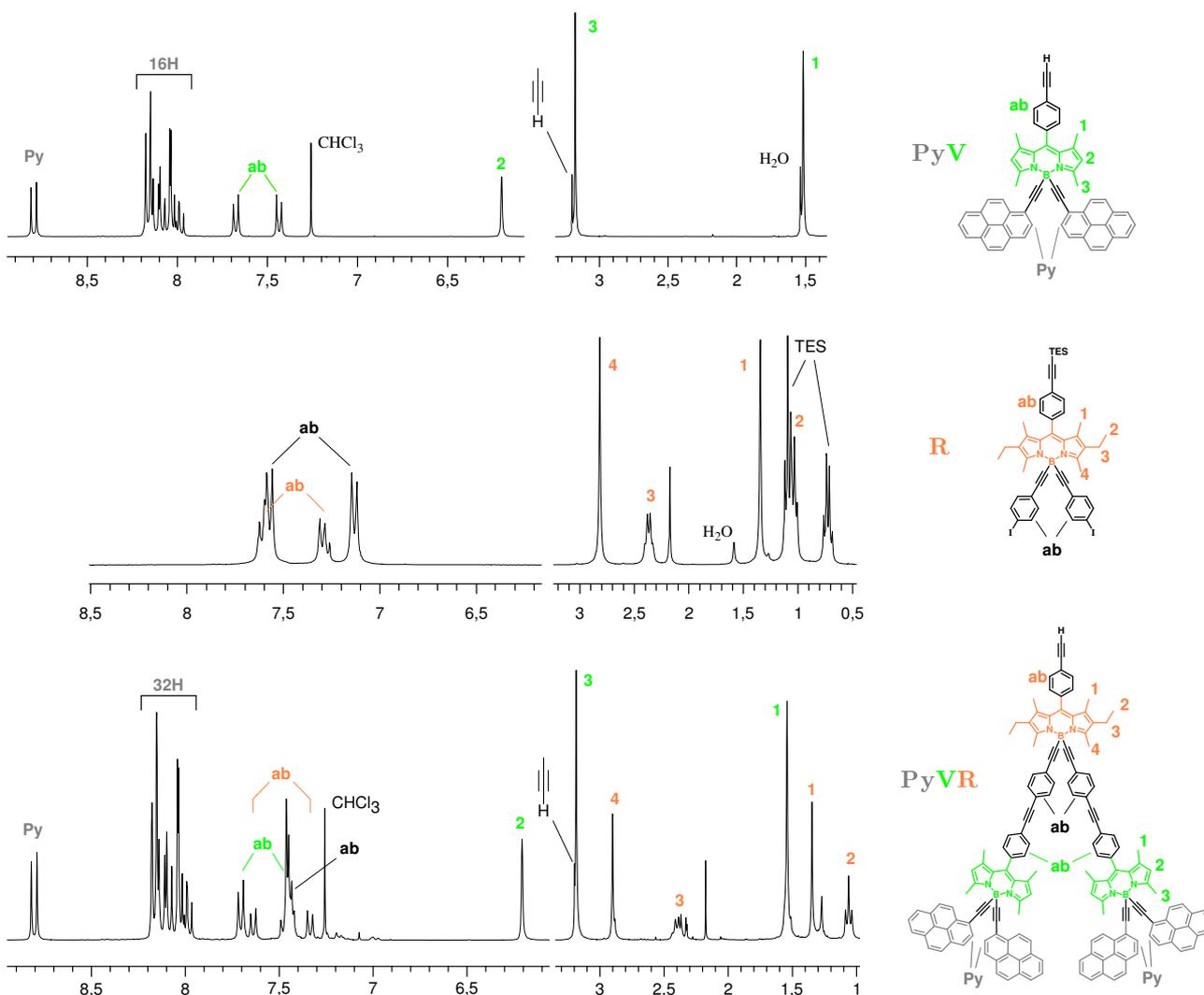


Figure 2.37 – Spectres RMN ^1H des composés modèles **PyV**, **R** et **PyVR** (CDCl_3 , TA, 300 MHz).

ci-dessus. Dans la partie aliphatique, il n'y a aucun chevauchement de signaux, ce qui facilite grandement l'interprétation. Les protons **ab** sont les seuls à subir une modification importante due à la substitution des atomes d'iode. Ceci, ainsi que la comparaison des intégrales des signaux **2**, **2** et **Py**, nous ont permis de s'assurer de la bis-fonctionnalisation du composé **R**.

Le spectre RMN ^1H du concentrateur final **PyVRA** est représenté sur la **Figure 2.38**. Ce spectre est la combinaison des signaux de l'accepteur diiodé **A** (cf page 37) et de ceux du dendron **PyVR**. La partie aliphatique reste sensiblement la même que pour **PyVR** à la différence près que les intégrales ont été doublées. Les différents signaux sont attribués très facilement par comparaison avec les précurseurs et le singulet à 3,8 ppm correspondant aux groupements méthoxy de l'accepteur fait son apparition. La partie aromatique présente plusieurs massifs où

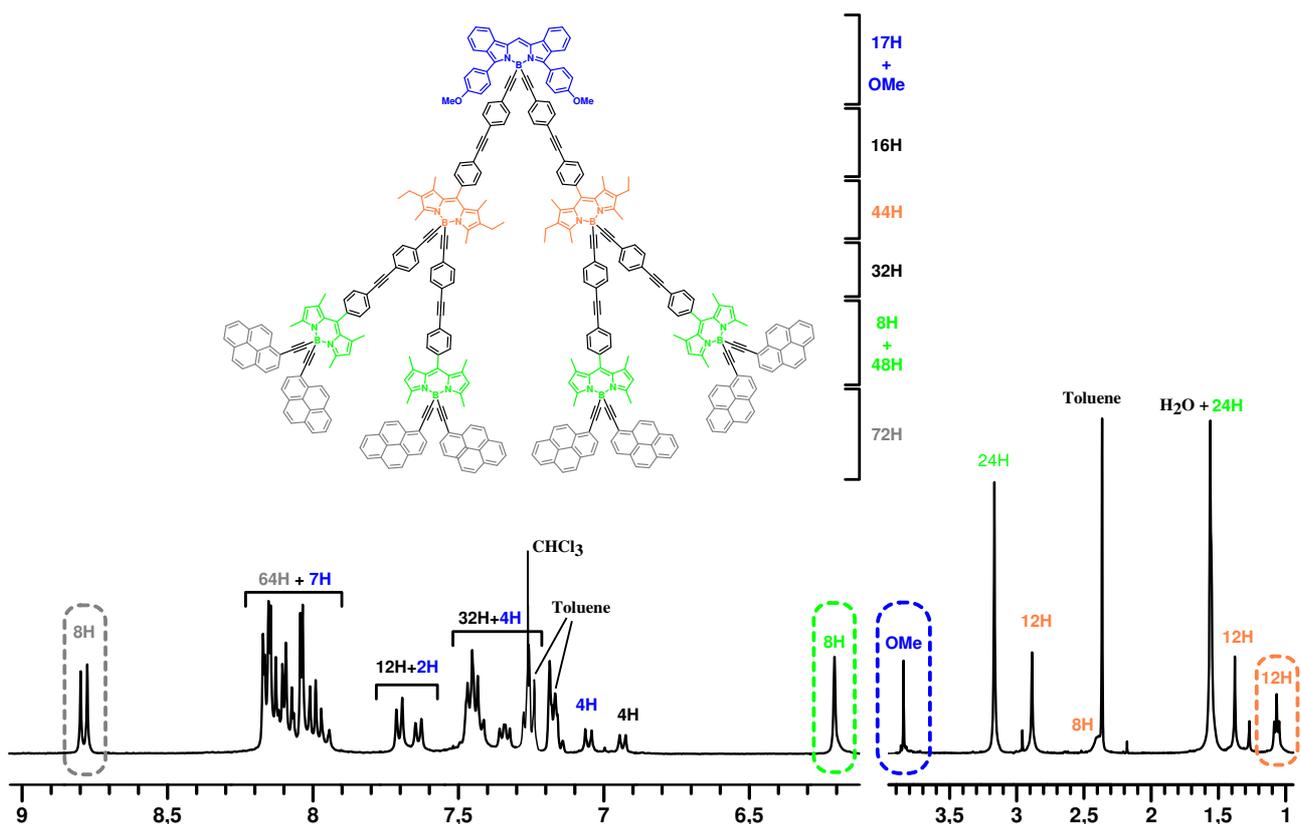


Figure 2.38 – Spectre RMN ^1H du dendrimère PyVRA (CDCl_3 , TA, 400 MHz).

se chevauchent les signaux de l'accepteur, des pyrènes et des phényles. Enfin le rapport 1/2/4/8 des différents chromophores est déterminé grâce à la comparaison des signaux caractéristiques à 1,1, 3,8, 6,2 et 8,8 ppm (voir encadrés) qui sont particulièrement isolés des autres massifs.

Ce dernier composé a été analysé par spectrométrie de masse haute résolution (MALDI-TOF) et le pic moléculaire calculé pour ce composé ($\text{C}_{357}\text{H}_{243}\text{B}_7\text{N}_{14}\text{O}_2$) est attendu à 4836,0. L'observation du pic d'intensité maximale à 4836,8 et la superposition du profil isotopique mesuré avec le profil théorique, indiquent, avec certitude, la formation et la présence du concentrateur final.

Propriétés photophysiques

Au moment de la rédaction de ce manuscrit, les propriétés photophysiques de ces composés sont étudiées par le groupe du professeur Anthony HARRIMAN du Laboratoire de Photonique Moléculaire à Newcastle. Les résultats de cette étude seront rapportés lors d'une prochaine publication.

4.3 Conclusion

L'objectif de cette deuxième partie était de synthétiser un dendrimère fait à partir de BO-DIPYs de différents niveaux énergétiques qui transfèreraient leur énergie en cascade vers un accepteur central. La voie de synthèse convergente utilisée a permis de synthétiser relativement rapidement et avec des rendements satisfaisants un dendron composé de trois chromophores différents. Le couplage de ce dendron sur les trois sites d'un accepteur spécialement préparé n'a pas pu être effectué pour des raisons de solubilité et de stabilité du dendrimère final. Finalement l'utilisation d'un accepteur plus robuste et possédant deux sites de fonctionnalisation a permis d'obtenir un dendrimère possédant quatre chromophores différents qui a été caractérisé sans ambiguïté.

L'étude photophysique de ce composé nous apportera beaucoup d'informations sur les transferts inter- et intramoléculaires qui s'opèrent sur ce type de molécule. Une perspective particulièrement intéressante de ce projet serait d'introduire un tel système multichromophorique dans une cellule photovoltaïque et d'en comparer l'efficacité avec une cellule préparée avec le mélange des chromophores dans les mêmes proportions. Cette comparaison permettrait de quantifier réellement l'intérêt des systèmes multichromophoriques par rapport aux mélanges de chromophores.

Chapitre 3

Méthodologie de synthèse appliquée à la carbonylation catalysée au palladium

1 Introduction

1.1 Problématique

Après avoir étudié des systèmes multichromophoriques composés de BODIPYs substitués sur le bore, nous nous sommes tournés vers la synthèse de fluorophores biocompatibles. Pour une application dans le domaine du marquage biologique, le marqueur fluorescent doit posséder une fonction qui permette de le lier chimiquement à la biomolécule visée, une fonction dite bioconjuguable. La bioconjugaison fait intervenir, en général, des réactions de type nucléophile/électrophile. Le marqueur peut donc posséder un groupement électrophile et réagir avec les résidus nucléophiles des biomolécules ou inversement. Une fonction particulièrement intéressante dans ce domaine est l'acide carboxylique, R-COOH. En effet, à partir de ce dernier, il est possible, par des transformations simples, de former plusieurs fonctions bioconjuguables spécifiques de différents sites de marquage (**Figure 3.1**).

Dans le cas des BODIPYs, cet acide carboxylique peut être introduit directement¹⁸³⁻¹⁸⁸ dès l'étape de condensation, ce qui permet une utilisation rapide de ces marqueurs (**Figure 3.2**). Par contre, il a été montré très tôt dans l'étude des BODIPYs qu'une fois liés à des protéines, ces derniers avaient tendance à s'agréger, ce qui a pour conséquence une extinction de fluorescence.⁷² Une possibilité pour contourner ce problème est de substituer les deux atomes de fluor portés par le bore par des groupements stériquement encombrants. De plus, la substitution des

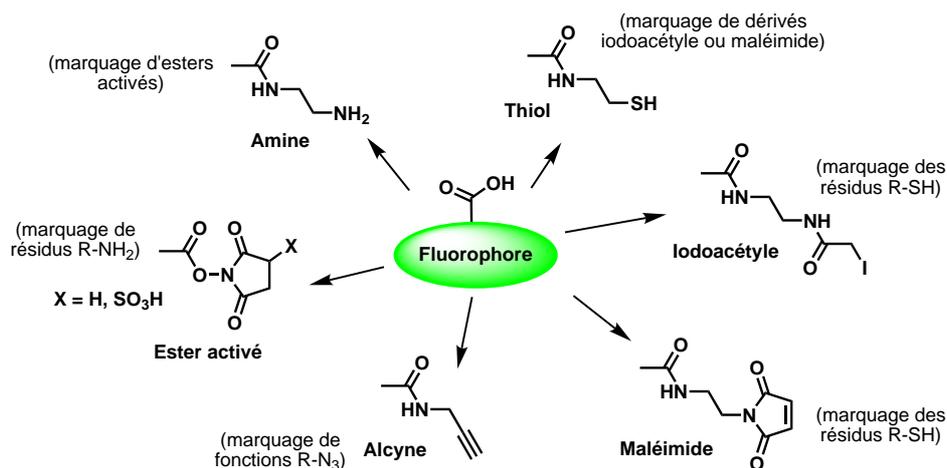


Figure 3.1 – Différentes fonctions biocompatibles obtenues à partir d’un acide carboxylique.

fluors par des groupements, tels que des alcynes, rend le fluorophore plus résistant aux acides et aux bases.⁶⁴

C’est pour ces raisons que nous avons porté notre attention sur l’élaboration d’un marqueur comportant une fonction bioconjuguable de type ester de succinimide et des groupements éthylèneglycol sur le bore apportant à la fois un encombrement stérique suffisant pour empêcher l’agrégation et un caractère hydrophile avantageux pour les étapes de bioconjugaison. Malheureusement il nous était impossible de fonctionnaliser le bore de BODIPYs comportant un acide carboxylique car la substitution s’effectue par l’utilisation d’anions très nucléophiles qui ne sont pas compatibles avec la présence d’une fonction carbonyle. De plus, la synthèse directe d’un acide carboxylique, sur un BODIPY substitué sur le bore, par métallation puis addition sur une molécule de dioxyde de carbone n’est pas possible car, en général, l’anion formé présente une stabilité faible. Deux possibilités s’offraient donc à nous. La première était d’utiliser un groupe protecteur d’acide carboxylique résistant aux conditions très basiques. Par exemple,

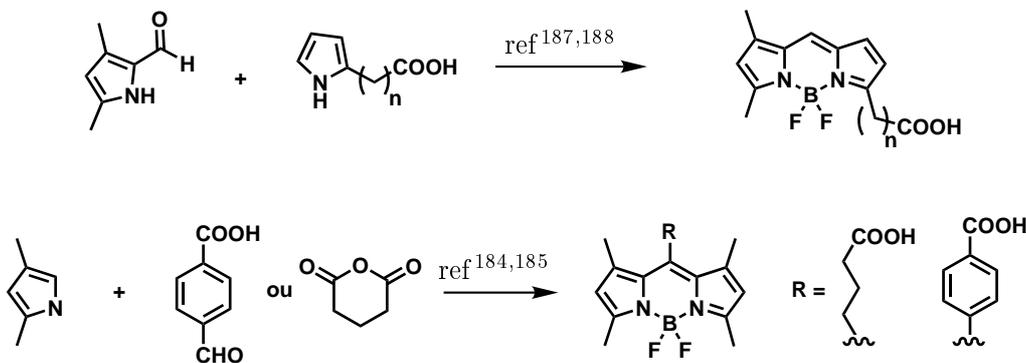


Figure 3.2 – Synthèses de BODIPY-acides.

la fonction oxazoline a déjà été utilisée dans ce but mais sa formation et sa déprotection ne présentent pas des rendements très satisfaisants.¹⁶¹ La deuxième possibilité était l'introduction, dans des conditions douces, de cet acide (ou ce carbonyle), une fois la substitution sur le bore effectuée. Nous avons donc porté notre attention sur la carbonylation catalysée au palladium qui permet, à partir d'un halogénure d'aryle, de lier des substrats de type alcool ou amine par l'intermédiaire d'une connection ester ou amide.

1.2 La carbonylation catalysée au palladium

Cette réaction a été décrite pour la première fois par Heck et coll. en 1974 pour la formation d'esters¹⁸⁹ ou d'amides.¹⁹⁰ Cette transformation est réalisée dans des conditions douces. Elle fait réagir un halogénure d'aryle, d'hétéroaryle ou vinylique avec un alcool ou une amine en présence de catalyseur (1.5 mol. %) du type $[PdX_2(PPh_3)_2]$ ($X = Cl, Br$) et une base organique pour piéger l'acide (HX) qui se forme. Dans les conditions originelles, le monoxyde de carbone était introduit à pression atmosphérique.

Les mécanismes de formation des esters¹⁹¹ et des amides¹⁹² proposés par Ozawa et Yamamoto sont représentés sur la **Figure 3.3**.¹⁹³ La différence se situe au niveau de l'attaque nucléophile.

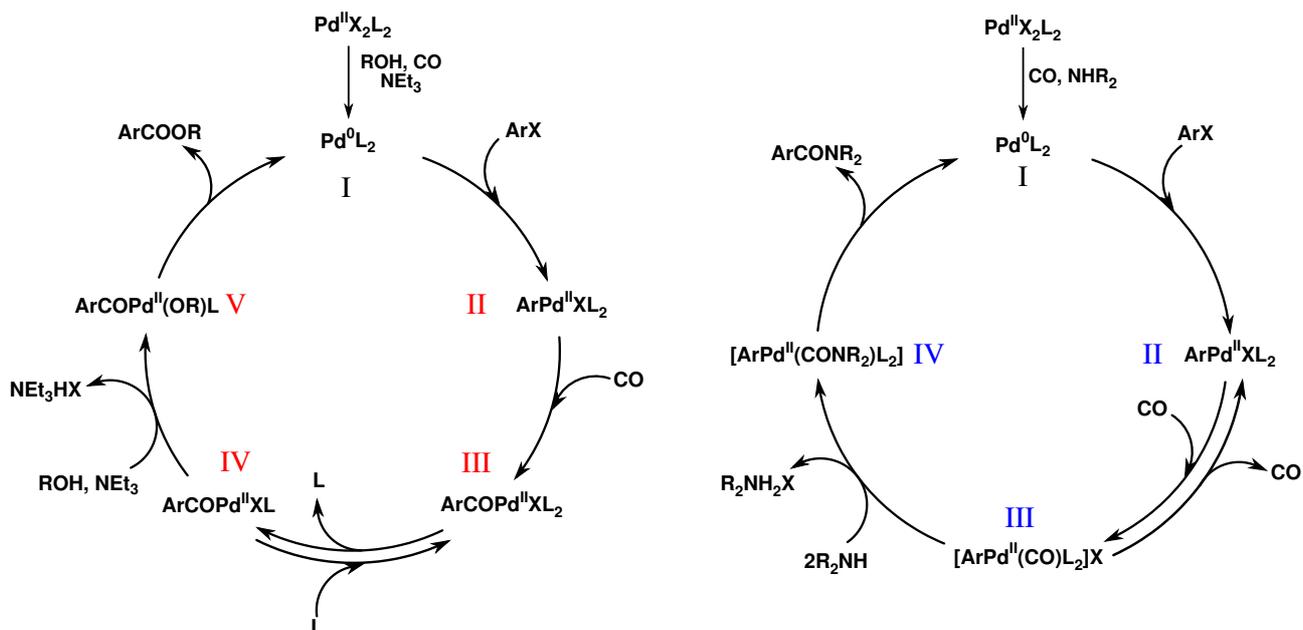


Figure 3.3 – Propositions pour les mécanismes de carboalkoxylation (à gauche) et d'amidation (à droite).

La première étape est commune aux deux mécanismes, au cours de laquelle le précurseur $[\text{PdCl}_2\text{L}_2]$ est réduit en présence d'alcool (ou d'amine) de CO et de triéthylamine pour former l'espèce active Pd^0L_2 (**I**). Dans le cas de la carboalkoxylation, cette dernière subit une addition oxydante de l'halogénure d'aryle (**II**), suivie par une insertion de CO dans la liaison Pd-Ar (**III**). Par la suite, une phosphine est dissociée et le complexe **V** est formé par réaction de l'alcool assistée par la base organique. Enfin, l'ester est formé par élimination réductrice qui permet également la régénération du catalyseur.

Dans le cas de la formation des amides, la même addition oxydante a lieu (**II**) et une molécule de CO, au lieu d'effectuer une insertion, vient remplacer une phosphine (**III**). Le complexe **IV** est formé par l'attaque nucléophile de l'amine sur le carbonyle. Ce mécanisme a été proposé pour une réaction impliquant un ligand moins encombrant, la triméthylphosphine. Enfin, l'espèce **IV** subit une élimination réductrice qui aboutit à la formation de l'amide attendu et à la régénération du catalyseur.

Cette réaction nous permettrait de créer, dans des conditions douces, une liaison de type ester ou amide sur un BODIPY préalablement fonctionnalisé si besoin. Pour vérifier la compatibilité de cette carbonylation, nous avons choisi de la tester sur différents iodures, soit portés par un phényle en position 8 ou greffé sur le bore, soit directement liés au cœur indacène, en position 2 (**Figure 3.4**).

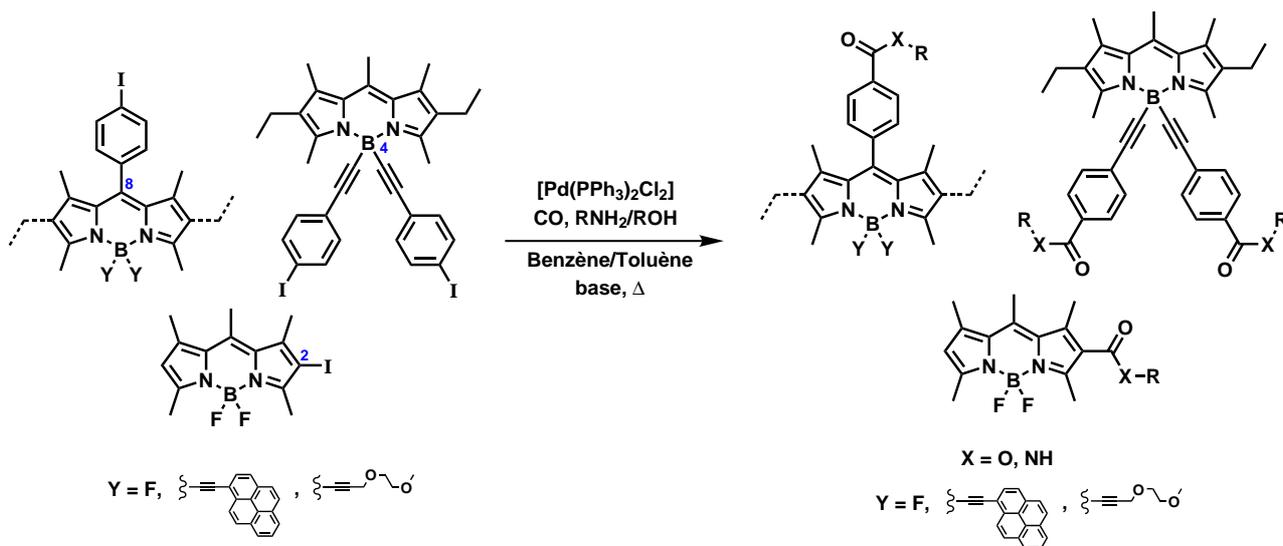


Figure 3.4 – Molécules cibles.

2 Développement de la méthodologie

2.1 Fonctionnalisation en position 8 "méso"

Dans un premier temps, nous avons réalisé cette carbonylation sur le 4-iodophényle placé en position 8 sur le BODIPY en utilisant comme nucléophile une série d'alcools et d'amines (**Figure 3.5**).

Les différents iodophényles et nucléophiles ont été mis à réagir à chaud (70-80 °C) dans le benzène ou le toluène avec 20 mol. % de catalyseur au palladium ($[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$) sous une atmosphère de CO. De la triéthylamine ou de la tributylamine a été ajoutée au mélange pour piéger l'acide iodhydrique qui se forme au cours de la réaction. Tous les produits obtenus ont pu être purifiés facilement par chromatographie sur gel de silice car la substitution de l'halogène génère une nette différence de polarité entre les BODIPYs de départ et d'arrivée, sauf dans le cas de **20a**, où il nous a fallu s'assurer de la complète consommation du réactif de départ par RMN.

À la vue de ces résultats, nous pouvons constater que la réaction est efficace dans tous les cas (rdt > 75 %) sauf celui de la glycine ester d'éthyle (composés **18d** et **20c**). Nous pouvons également observer qu'elle est compatible avec différentes fonctionnalisations du bore (**18a**, **18e**), le motif styryle (**22a**) ou une combinaison des deux (**22b**). La baisse de réactivité, dans le cas de la glycine ester, est due à l'insolubilité de celle-ci dans les conditions de réactions car elle a été utilisée sous la forme de chlorure d'ammonium.

Concernant la caractérisation par RMN 1H , les seuls signaux affectés sont ceux des hydrogènes du phényle qui porte la nouvelle fonction. Pour les différents produits de départ, ces derniers apparaissent sous la forme d'un système de type AB centré à 7.44 ppm qui est déplacé à 7.77 ppm, dans la cas de la formation d'ester, et à 7.68 ppm, dans le cas des amides. Quant à la RMN ^{13}C , la carbonylation est marquée par le déplacement du signal du carbone portant l'halogène, dont le déplacement chimique de 94 ppm est caractéristique. Enfin, la formation de l'ester (ou de l'amide) est confirmée, sans ambiguïté, avec l'apparition d'un signal aux alentours de 167 ppm, correspondant au fragment C=O. La spectrométrie infrarouge permet également d'identifier les composés obtenus. En effet, la présence d'un ester peut être déterminée par une bande intense et caractéristique dans la région 1700-1720 cm^{-1} , correspondant à la vibration de la double liaison C=O. Les amides, quant à eux, peuvent être différenciés, d'une part, par un nombre d'onde différent de la bande de vibration du carbonyle ($\approx 1620\text{ cm}^{-1}$) et, d'autre part,

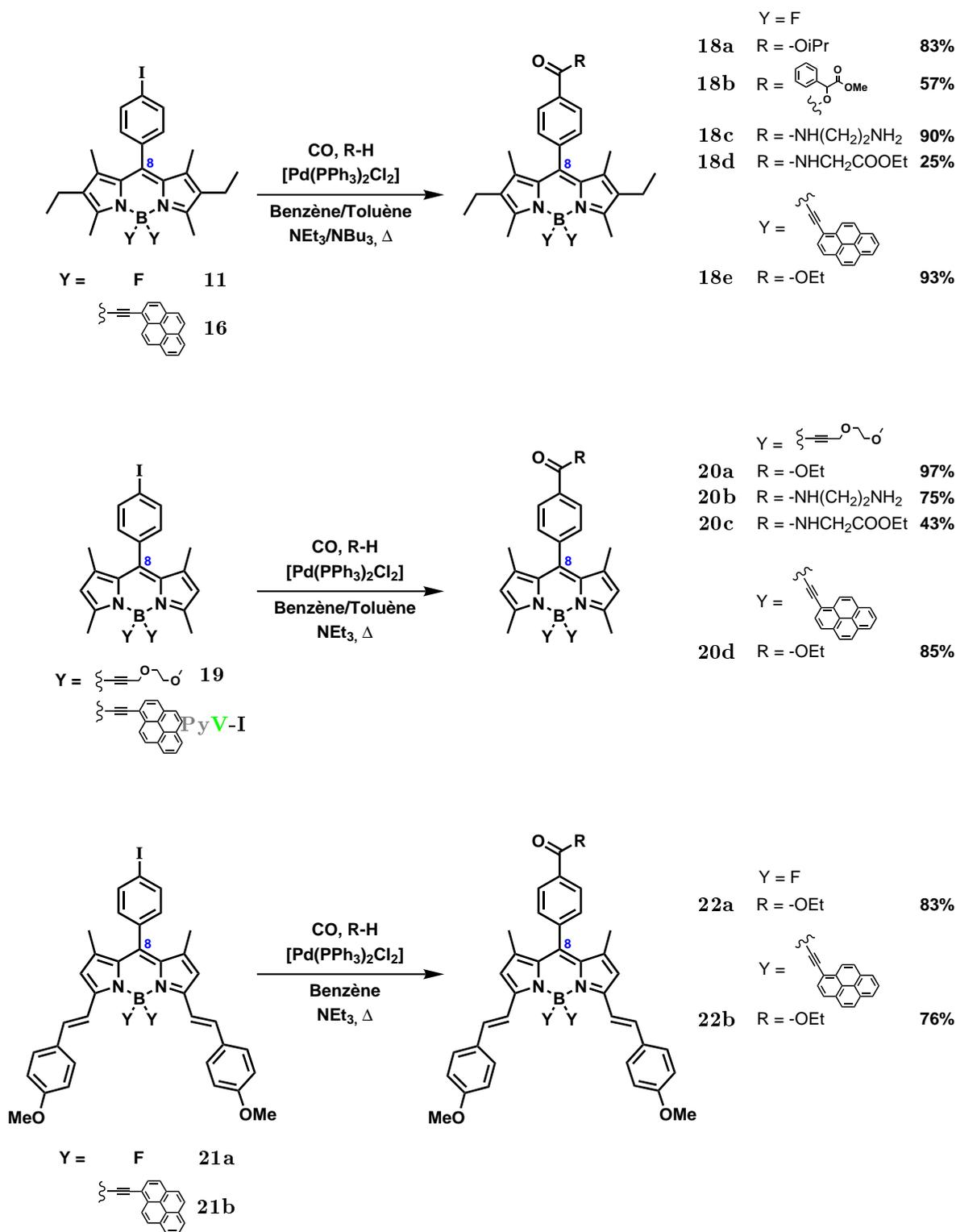


Figure 3.5 – Formation de carbonyle en position 8.

par l'apparition d'une bande large vers 3250 cm^{-1} , correspondant à la vibration de la liaison N-H.

Des monocristaux du composé **18b** obtenus par évaporation lente d'un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{cyclohexane}$, ont permis d'obtenir sa structure cristallographique par diffraction des rayons X.

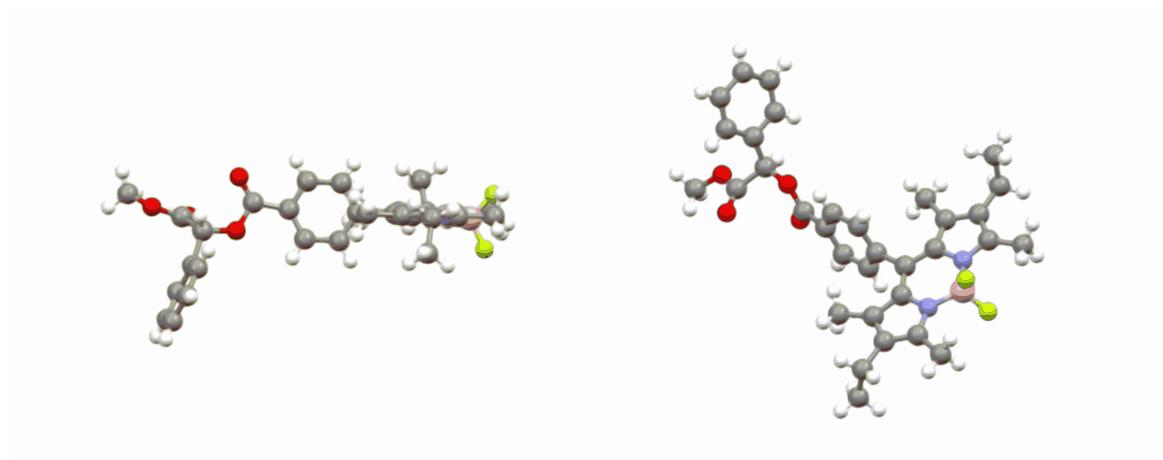


Figure 3.6 – Structure cristallographique de **18b**. Un seul des deux énantiomères est représenté.

Le composé **18b** présente un cœur indacène complètement plan comportant un bore tétra-valent qui possède une géométrie proche du tétraèdre. Le plan du phényle en position 8 et celui de l'indacène forme un angle dièdre de $78,6^\circ$. Enfin, l'efficacité de cette réaction est définitivement confirmée par la présence de la sous-unité mandélate de méthyle liée par une fonction ester.

2.2 Fonctionnalisation en position 2-6 : positions β -pyrroliques

Après cette insertion réussie de carbonyle en position 8, nous voulions vérifier s'il était possible de réaliser cette même réaction sur un halogène directement lié au cœur indacène. Pour cela, nous avons choisi un dérivé simple possédant un iode en position 2.¹⁹⁴ En utilisant les mêmes conditions opératoires, nous avons pu former plusieurs esters et amides avec des rendements satisfaisants, excepté pour la glycine ester (**Figure 3.7**).

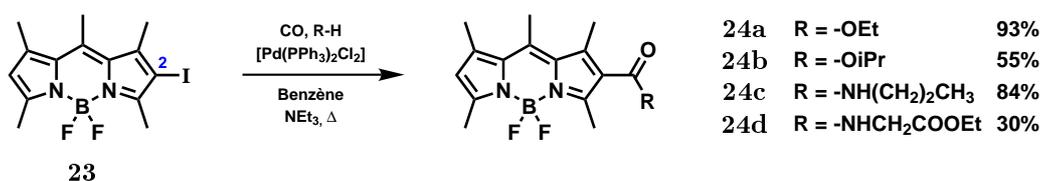


Figure 3.7 – Insertion de carbonyle en position 2.

Ces différents composés ont été caractérisés, sans ambiguïté, par les mêmes techniques spectrométriques. En RMN ^1H , la dissymétrie du cœur indacène est conservée et identifiée grâce à l'attribution d'un signal différent à chacun des méthyles. Enfin, l'apparition des mêmes signaux et bandes caractéristiques en RMN ^{13}C et en infrarouge, nous a permis de s'assurer de la bonne structure des composés attendus.

Des monocristaux du composé **24d** obtenus par évaporation lente d'un mélange CH_2Cl_2 /cyclohexane, ont permis d'obtenir sa structure cristallographique par diffraction des rayons X.

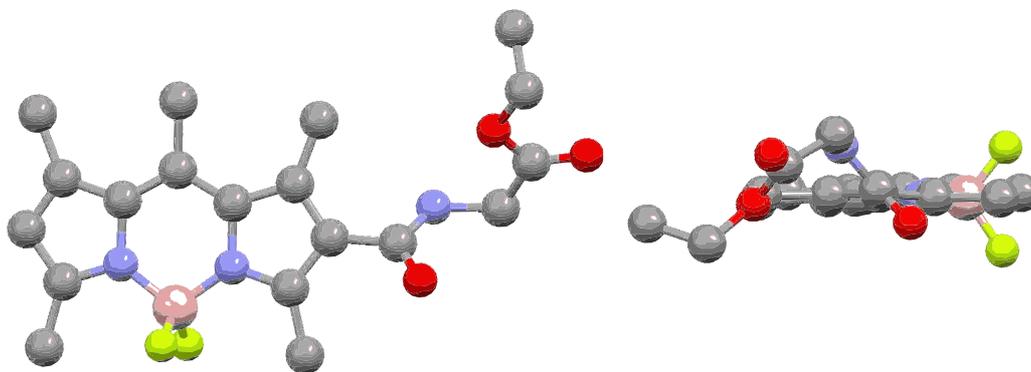
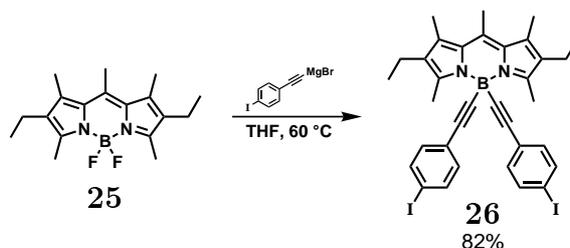


Figure 3.8 – Structure cristallographique de **24d**. Pour des raisons de clarté, les hydrogènes ont été omis.

Le plan du cœur indacène du composé **24d** n'est pas perturbé par la présence de la fonction amide en position 2. Le bore reste également tétraédrique et le plan de la fonction amide forme un angle dièdre de $47,8^\circ$ avec l'indacène.

2.3 Fonctionnalisation des substituants portés par le bore

Pour compléter cette étude méthodologique, nous avons par la suite réalisée cette carbonylation sur des BODIPYs de type dipyrrométhène ou bis-isoindoleméthène comportant des groupements iodophényles sur le bore. Nous avons utilisé comme substrats de départ le composé **A**, dont la synthèse a été décrite dans le chapitre 2 (cf. §2.1 page 35), et le composé **26** préparé de façon analogue par addition à 60°C de bromure de 4-iodophényléthynyl magnésium sur une solution du précurseur difluoré **25** dans le THF anhydre (**Figure 3.9**).⁷¹

Figure 3.9 – Formation du composé **26**.

En utilisant les mêmes conditions opératoires, plusieurs esters et amides ont pu être obtenus avec des rendements légèrement plus faibles dus à la double fonctionnalisation (**Figure 3.10**). Il est intéressant de noter que l'utilisation de catalyseur au palladium, pour la réaction de carbonylation, est compatible avec la présence de triples liaisons sur le bore.

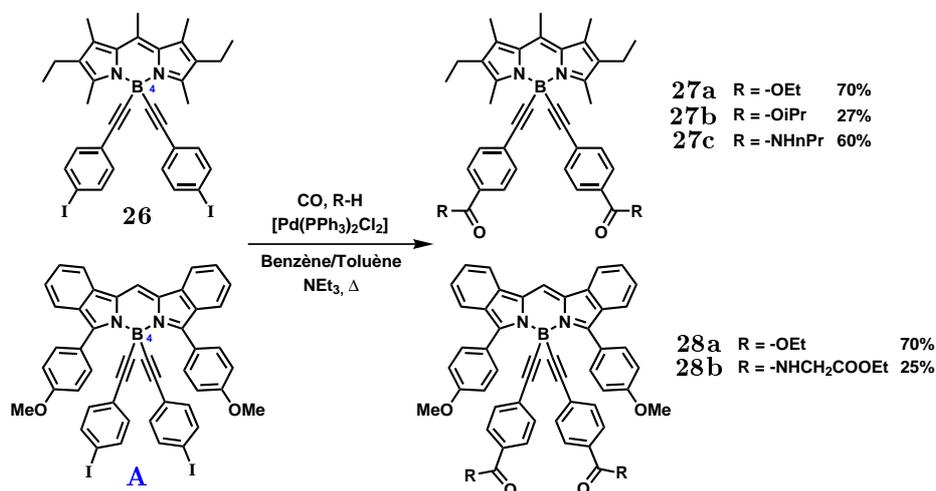


Figure 3.10 – Carbonylation sur les substituants portés par le bore.

Les différents composés obtenus ont été caractérisés notamment grâce au déplacement du système de type AB de 7,31 ppm à 7,66 ppm dans le cas de la formation d'ester et à 7,51 ppm pour les amides. En spectroscopie infrarouge, les mêmes bandes intenses sont observées pour les esters ($\nu_{CO} \approx 1720 \text{ cm}^{-1}$) et les amides ($\nu_{NH} \approx 3250 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{CO} \approx 1620 \text{ cm}^{-1}$).

2.4 Synthèse de produits mixtes

Nous avons ensuite tenté d'introduire cette carbonylation dans une synthèse multi-étapes pour déterminer si elle était compatible avec d'autres transformations.

Nous avons tenté dans un premier temps d'introduire deux fonctions carbonylées différentes successivement sur la même molécule (**Figure 3.11**). Nous avons pour cela utilisé le composé

20a qui, après la première carbonylation, a été iodé par substitution électrophile aromatique à l'aide de chlorure d'iode.¹⁹⁴ Le dérivé mono-iodé **29** a ensuite été engagé dans la réaction de carbonylation en présence de glycine ester. Le rendement de cette étape a été de 40%, qui est un rendement comparable à ceux observés pour la formation de **18d**, **20c**, **24d** et **28b**.

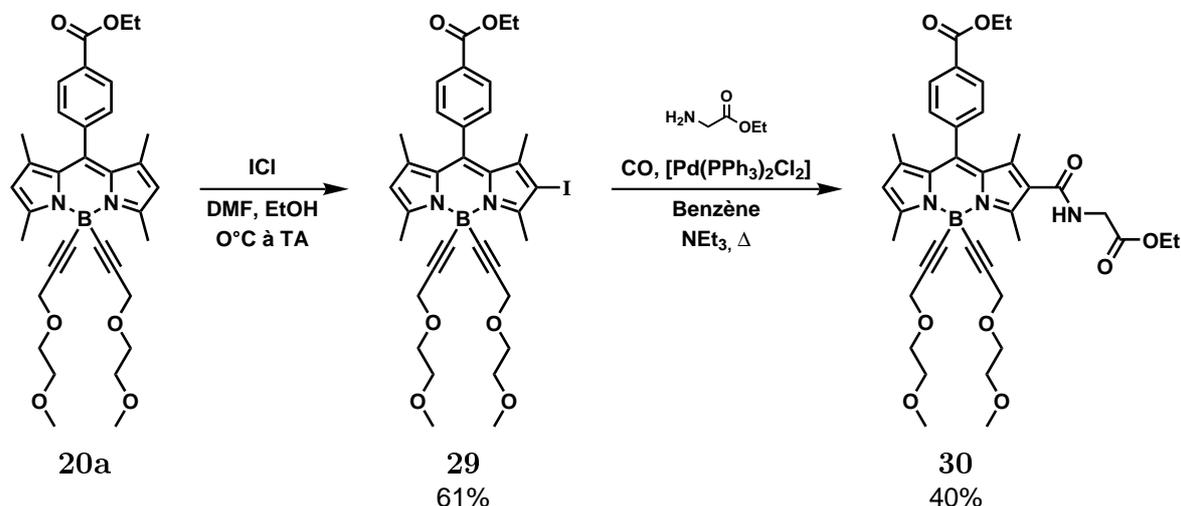
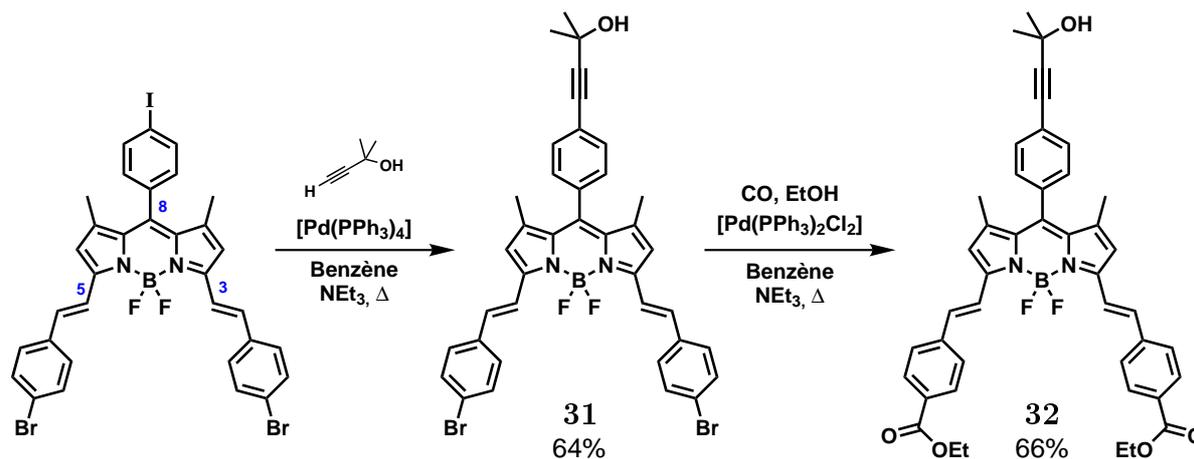


Figure 3.11 – Formation du composé **30**.

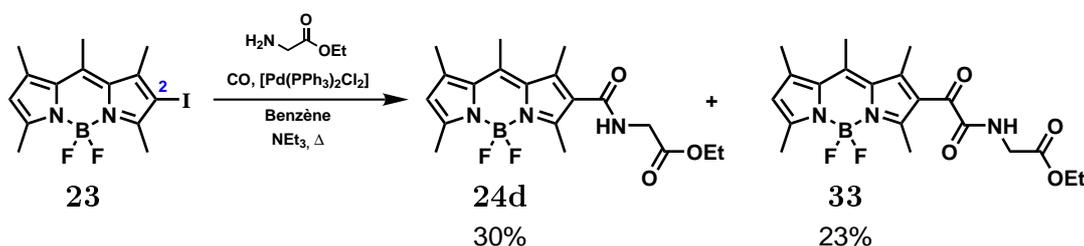
Dans un deuxième temps, nous avons voulu coupler la carbonylation à une réaction de couplage croisé de type Sonogashira (Figure 3.12). Le composé dibromé **31** a été obtenu au laboratoire par une réaction de couplage catalysée au palladium sur le précurseur trihalogéné comportant un iode en position 8 et deux bromes sur des sous-unités styryles en positions 3 et 5. Cette réaction est chimio-sélective et réagit essentiellement avec l'iodure d'aryle pour donner le produit attendu avec un rendement de 64%. Le choix de l'alcyne vrai s'est naturellement porté sur le 2-méthylbut-3-yn-2-ol pour introduire de la polarité permettant ainsi de séparer les différents produits de réaction. Le groupe protecteur alcool est volontairement encombré pour éviter à celui-ci d'être un nucléophile potentiel lors de l'étape suivante. L'intermédiaire **31** a ensuite été mis à réagir dans les conditions de carbonylation en présence d'éthanol. La réaction a été lente et a nécessité plusieurs jours de réaction (2,5 j) à 70 °C pour finalement obtenir le di-ester **32** avec 66% de rendement.

Ces deux derniers exemples méthodologiques sont intéressants car ils montrent qu'il est possible de greffer plusieurs substrats dans l'ordre et les positions désirés avec de bons rendements. Le deuxième exemple est particulièrement intéressant car il a permis de montrer qu'il était possible de fonctionnaliser successivement et de façon différente un dérivé tri-halogéné sans étape intermédiaire d'halogénéation.

Figure 3.12 – Formation du composé **32**.

2.5 Produits secondaires possibles

Au cours de cette étude méthodologique, nous avons toutefois pu observer des produits secondaires. Lors de la formation de **24d**, en particulier, un composé légèrement moins polaire a pu être isolé et caractérisé. Il s'agit du produit issu d'une double carbonylation qui a été obtenu à hauteur de 23% (**Figure 3.13**). Ce type de transformation a déjà été largement étudié.¹⁹⁵ Les conditions optimales pour l'obtention majoritaire d'un dérivé α -céto amide mettent en jeu un catalyseur au palladium ligandé par des phosphines encombrées, l'utilisation d'une base de type tri-alkyle amine, une amine secondaire comme substrat et une pression élevée de CO (minimum 10 atm.). Malgré une pression de CO plus faible, nous avons tout de même pu observer ce type de produit secondaire.

Figure 3.13 – Formation du dérivé α -céto amide **33**.

La quantité du sous-produit **33** est particulièrement importante probablement due à une plus faible nucléophilie de la glycine, favorisant ainsi la double carbonylation. La formation de ce sous-produit n'est pas spécifique à la réaction de la glycine mais était probablement présent dans les autres expériences en quantité trop faible pour être isolé.

2.6 Étude photophysique

Les propriétés optiques des différentes molécules ont été étudiées pour déterminer l'influence de l'introduction d'un carbonyle dans les différentes positions.

2.6.1 Absorption UV-Visible

Les spectres d'absorption UV-Visible des différents composés ont été enregistrés dans le dichlorométhane à 298 K. Des spectres représentatifs de quelques esters, amides et leurs pré-curseurs iodés sont rassemblés dans la **Figure 3.14**. Les différentes données sont rassemblées dans le **Tableau 3.1** (page 90).

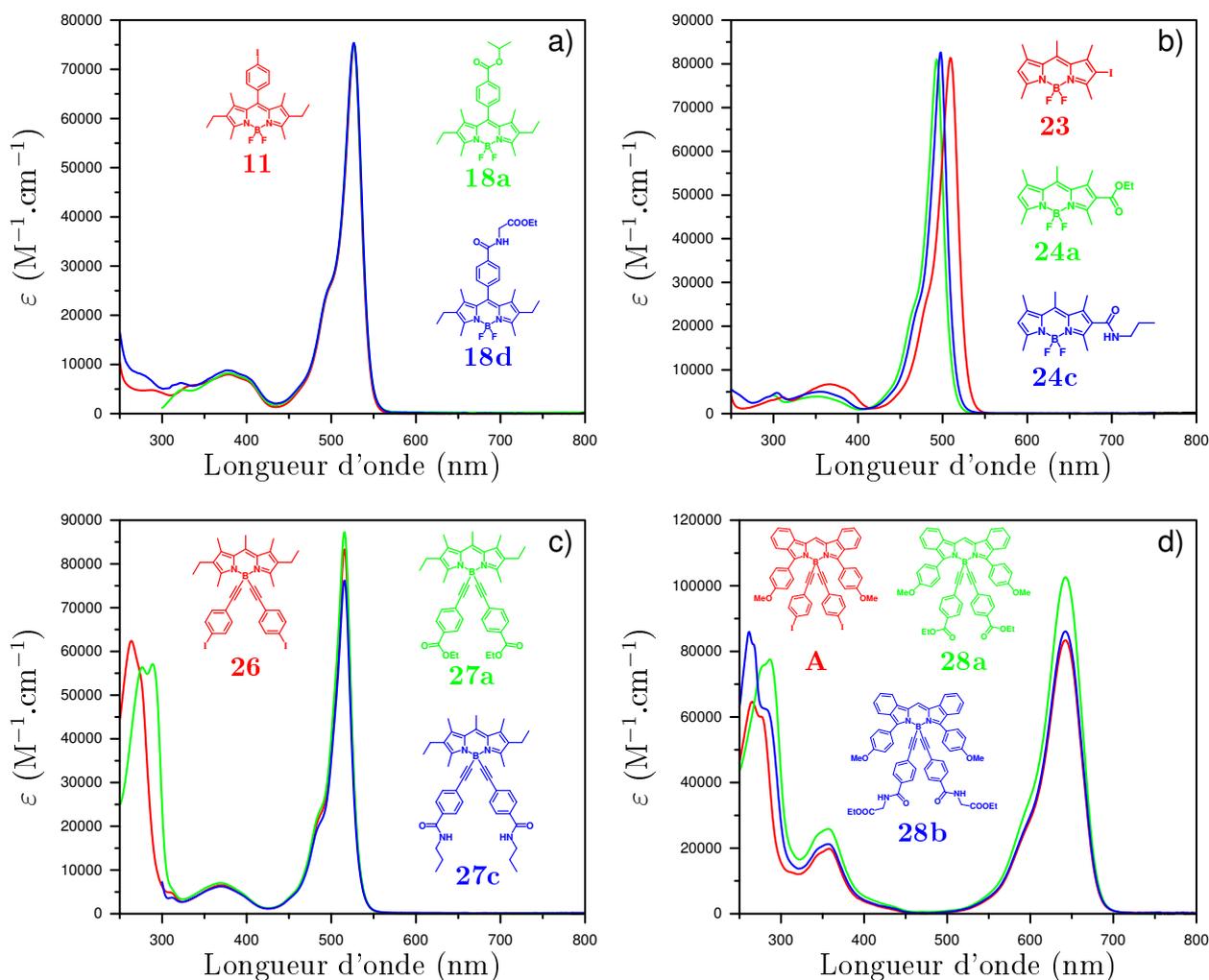


Figure 3.14 – Superpositions de spectres d'absorption de différents esters et amides ainsi que leurs dérivés iodés (TA, CH₂Cl₂).

Dans la région de plus haute énergie du spectre (250-300 nm), les composés substitués sur le bore par des groupements ethynylphényles présentent des bandes d'absorption très intenses

($\varepsilon \approx 65\,000\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) correspondant aux transitions $\pi \rightarrow \pi^*$. Dans la région 350-400 nm de tous les spectres, peut être observée une bande large de faible intensité correspondant à la transition $S_0 \rightarrow S_2$ des BODIPYs (particulièrement visible sur la **Figure 3.14c**). Enfin, chaque composé présente une bande d'absorption de plus faible énergie, correspondant à la transition $S_0 \rightarrow S_1$, située dans la région 495-650 nm dont la position du maximum dépend de la structure chimique.

Dans la série des composés carbonylés en position 8 (**Figure 3.14a**), aucune modification notable des propriétés d'absorption n'est observée ni au niveau de la position des maxima ni au niveau de l'intensité des bandes. Dans le cas de la transformation sur les substituants portés par le bore (**Figure 3.14c et d**), seule la région ultraviolette est légèrement modifiée. En revanche, quelle que soit la nature de la liaison créée, la bande de plus basse énergie est tout à fait superposable à celle du précurseur iodé. La modification la plus importante de l'absorption se situe au niveau de la transition $S_0 \rightarrow S_1$ des dérivés carbonylés en position 2 (**Figure 3.14b**). Un effet hypsochrome d'environ 15 nm peut être observé entre le dérivé iodé **23** et les produits obtenus. Le Dr. L. Bonardi, qui a développé l'iodation en position 2 au laboratoire, a montré que l'introduction d'un atome d'iode sur le cœur indacène avait pour effet de déplacer la bande d'absorption $S_0 \rightarrow S_1$ vers les plus grandes longueurs d'onde (passage de 495 nm à 509 nm).¹⁹⁶ Les maxima d'absorption des composés **24a**, **24b**, **24c** et **24d** se situent à 493, 494, 498 et 496 nm respectivement. Finalement l'effet hypsochrome observé n'est que le retour aux propriétés d'absorption du BODIPY sans atome lourd ($\lambda_{max} = 495\text{ nm}$) et l'introduction d'un ester ou d'un amide sur l'indacène en position 2 n'a pas d'influence sur les propriétés photophysiques.

2.6.2 Propriétés d'émission et temps de vie

Les spectres d'émission des différents composés ont été enregistrés dans le dichlorométhane à température ambiante et les spectres des mêmes composés représentatifs sont rassemblés dans la **Figure 3.15**.

Nous pouvons voir sur ces exemples que l'introduction d'un carbonyle sur un BODIPY n'a aucune influence sur les propriétés d'émission sauf dans le cas de la fonctionnalisation en position 2. Nous pouvons observer le même effet hypsochrome d'environ 15 nm qu'en absorption, dû à la substitution de l'atome d'iode. Le maximum d'émission des composés carbonylés en position 2 se situe à 513 nm ($\pm 2\text{ nm}$) qui correspond sensiblement à l'émission du BODIPY sans substituant ($\lambda_{em} = 509\text{ nm}$).

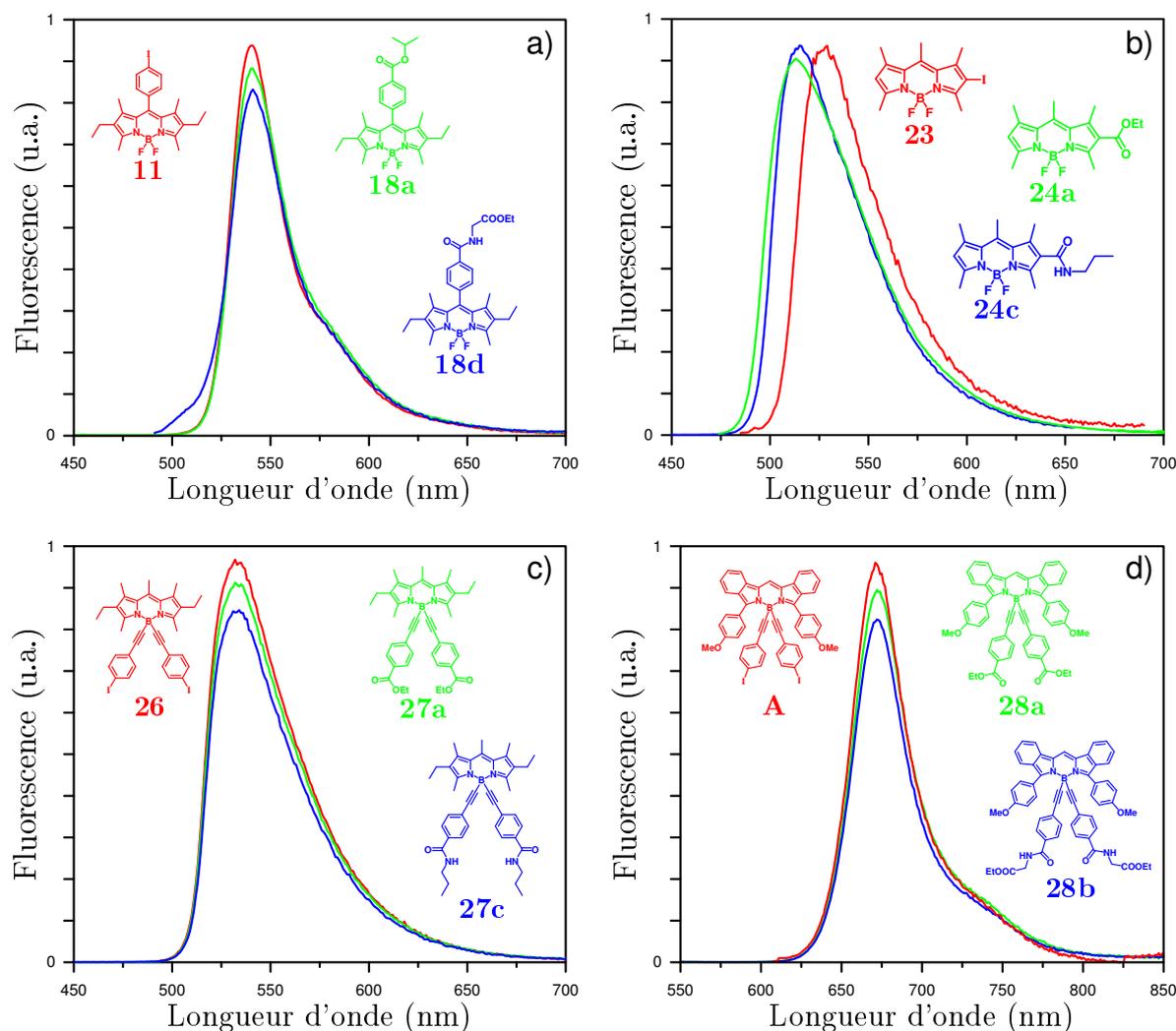


Figure 3.15 – Superpositions de spectres d'émission de différents esters et amides ainsi que leurs dérivés iodés (TA, CH_2Cl_2).

A l'exception des composés iodés en position 2 (**23**, **29**), les rendements quantiques de fluorescence sont bons ($> 50\%$) et sont peu affectés par la présence d'un carbonyle. Les temps de vie de l'état excité sont compris entre 5 et 11 ns qui correspondent à des valeurs standard pour les émetteurs singulet.

2.7 Résumé

Dans la première partie de ce chapitre consacrée au développement de la méthodologie appliquée à la carbonylation catalysée au palladium, nous avons vu qu'il était possible d'obtenir différents esters et amides avec de bons rendements. Nous avons montré qu'il était possible d'introduire un carbonyle en positions 2, 4 et 8 sur les BODIPYs, ce qui permet d'introduire

facilement cette transformation dans une synthèse multi-étapes. Les substrats de départ peuvent être, soit des dérivés iodés pour lesquels la réaction est rapide et sans dégradation majeure du fluorophore, soit des dérivés bromés avec lesquels la réaction est, certes, plus lente mais tout aussi efficace.

L'étude spectroscopique a montré que l'introduction d'une fonction ester ou amide en position 8 et sur les substituants portés par le bore n'a aucune influence sur la position des maxima d'absorption et d'émission. Seul un léger déplacement (<5 nm) a été observé pour les molécules carbonylées en position 2. Les rendements quantiques et les temps de vie ne sont pas du tout affectés par cette transformation et ce, quelle que soit la position ou la nature du substituant. Ces différentes propriétés sont intéressantes en particulier dans le marquage de matériel biologique car dans ce cas, il est possible de moduler le fluorophore pour obtenir l'absorption et l'émission désirées et de le greffer par la suite sans modifier ses propriétés optiques.

Tableau 3.1 – Données spectroscopiques des composés carbonylés en position 8, en position 2 et sur les substituants portés par le bore ainsi que celles des composés mixtes.

Composé	λ_{abs} (nm)	ε ($M^{-1}.cm^{-1}$)	λ_{em} (nm)	$\Phi^{b)}$ (%)	τ (ns)	$k_r^{d)}$ ($10^7 s^{-1}$)	$k_{nr}^{d)}$ ($10^7 s^{-1}$)
18a	527	74900	542	57	5.74	9.93	7.49
18b^{a)}	528	71900	544	58	6.3	9.21	6.67
18c	527	41800	542	39	5.08	7.68	12.01
18d	527	75400	542	70	–	–	–
18e	523 370	90500 116500	537 537		7.08	–	–
20a	500	89900	510	60	6.69	8.97	5.98
20b	500	60000	513	35	5.86	5.97	11.09
20c	501	84200	511	70	5.87	11.93	5.11
20d	502 370	77700 95300	514 513	40	5.14	7.78	11.67
22b^{a)}	653 370	134000 129700	665 665	85 ^{c)}	5.78	14.71	2.60
23	509	81400	529	12	0.56	21.43	157.14
24a	493	81100	510	95	7.90	12.03	0.63
24b	494	76600	513	87	5.86	14.85	2.22
24c	498	82600	515	85	6.56	12.96	2.29
24d	496	85500	513	95	10.93	8.69	0.46
26	516	83300	532	95	10.06	9.44	0.50
27a	516	87200	533	90	9.87	9.12	1.01
27b	516	78800	533	86	10.54	8.16	1.33
27c	516	76200	534	80	8.63	9.27	2.32
A	642	83400	671	80 ^{c)}	7.92	10.10	2.53
28a	642 357 280	102500 25800 77200	672 673 672	86 ^{c)}	13.81	6.23	1.01
28b	642 360 265	86000 20900 82600	672 672 672	82 ^{c)}	7.94	10.33	2.27
29	514	89300	527	4	0.23	17.39	417.39
30	502	69800	514	65	4.52	14.38	7.74
31^{a)}	636 360	111300 81100	645 645	73 ^{c)}	4.27	17.10	6.32
32^{a)}	640 365	122100 97100	651 650	70 ^{c)}	4.81	14.55	6.24

Mesures enregistrées dans le dichlorométhane (sauf mentionné) à température ambiante. a) données enregistrées dans le toluène. b) rendements quantiques calculés avec pour référence la rhodamine 6G (EtOH, $\Phi_{em} = 88\%$) sauf mentionné. c) référence utilisée : le crésyl violet (MeOH, $\Phi_{em} = 53\%$). d) Constantes de vitesse de désactivation radiative ($k_r = \Phi/\tau$) et non radiative ($k_{nr} = (1-\Phi)/\tau$).

3 Application à la synthèse de protéines marquées

3.1 Introduction

Dans le cadre d'un projet en collaboration avec le Dr. J. de Barry de l'Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives à Strasbourg, nous avons souhaité appliquer cette méthodologie à l'obtention d'une protéine marquée par un fluorophore. En combinaison avec d'autres analyses, cette protéine permettrait le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. À l'heure actuelle, cette maladie n'est diagnostiquée que tardivement après l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic définitif ne peut être obtenu que par l'examen post-mortem de tissus cérébraux.

Au cours de la maladie d'Alzheimer, plusieurs peptides spécifiques, dont le peptide β -amyloïde humain 1-42 $A\beta$ 1-42, sont produits par les cellules malades. Il a été mis en évidence que ce peptide, présent dans les tissus nerveux et dans le sang de patients malades, altérerait les érythrocytes (ou globules rouges) par interaction avec leur surface.¹⁹⁷ Ceci se traduit par une conformation anormale de l'enzyme Protéine Kinase C (PKC) présent sur la membrane de ces érythrocytes.¹⁹⁸

Le principe du diagnostic potentiel repose sur la détection du peptide $A\beta$ 1-42 à la surface de globules rouges. Ces derniers seraient obtenus par simple prélèvement sanguin ce qui rendrait ce diagnostic non invasif et beaucoup plus précoce dans l'évolution de la maladie. Le β -amyloïde 1-42 ayant une forte tendance à former des agrégats, il a été envisagé d'utiliser le même peptide $A\beta$ 1-42 porteur d'un fluorophore comme indicateur. L'agrégation de ce dernier à la surface des cellules s'accompagnerait d'une modification spécifique de son spectre de fluorescence. En comparant les résultats avec différents échantillons témoins, il serait possible de détecter la présence d'une concentration anormale de $A\beta$ 1-42 à la surface de globules rouges d'un individu et ainsi de diagnostiquer la maladie.

Le but synthétique de ce projet était donc d'obtenir le peptide $A\beta$ 1-42 lié chimiquement à un marqueur fluorescent (**Figure 3.16**). Nous nous sommes proposés de marquer la biomolécule par le résidu aminé d'une des deux lysines présentes dans la séquence. Un problème se posait : une des deux lysines était impliquée dans le phénomène de reconnaissance/agrégation. Il était donc impossible de marquer directement le peptide. Il fallait synthétiser au préalable un acide aminé marqué qui serait inséré dans la synthèse automatisée sur support solide du $A\beta$ 1-42.

Un dérivé de la fluorescéine a tout d'abord été utilisé mais rapidement, sa faible stabilité a été un problème. Il a donc été envisagé de remplacer la fluorescéine par un BODIPY dont les

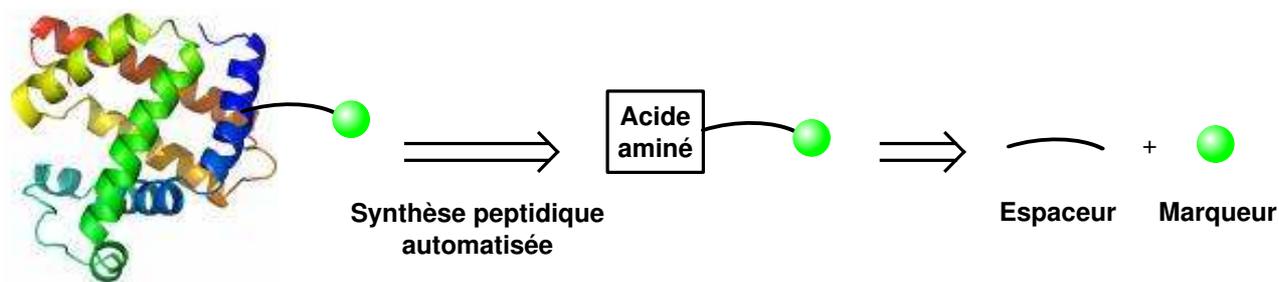


Figure 3.16 – Rétrosynthèse schématique de l'amyloïde marquée.

propriétés photophysiques seraient proches et dont la stabilité chimique et photochimique n'est plus à démontrer.

Nous nous sommes proposés de modifier la chaîne latérale d'une **lysine** (Figure 3.17) dont le côté N-terminal sera protégé par un groupement Fmoc (acronyme anglais pour FluorenylMethylOxoCarbamate), groupe protecteur indispensable lors de la synthèse du peptide. Le BODIPY sera lié à la chaîne latérale par l'intermédiaire d'une **glycine** dont le CH₂ pourrait être marqué au ¹³C pour ajouter une sonde à la biomolécule finale. Ce marquage, également possible lors de l'étape de carbonylation à l'aide de ¹³CO, permettrait peut-être d'étudier le phénomène d'agrégation ou, dans le cas d'une exploitation industrielle du composé, de déceler les contrefaçons. Le **BODIPY**, choisi pour ses propriétés optiques, est un analogue du BODIPY-FL commercialisé par la firme Invitrogen-Molecular Probes dont les deux fluorures seront remplacés par deux groupements acétyléniques pour une meilleure stabilité chimique du composé dans des

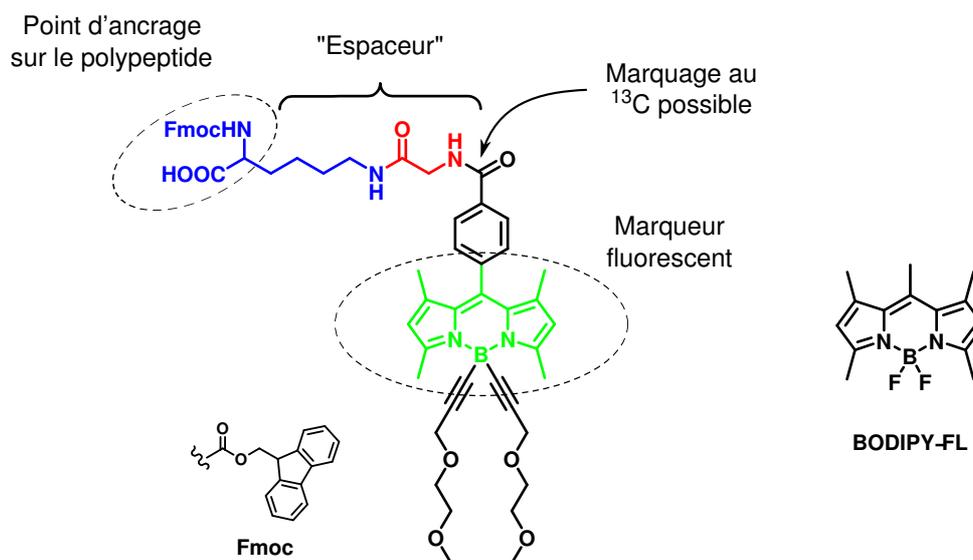


Figure 3.17 – Structure de l'acide aminé marqué envisagé.

conditions basiques (conditions de synthèse automatisée). De plus, ces groupements présentent un motif éthylèneglycol qui permet d'apporter un caractère hydrophile et un encombrement stérique pour empêcher le fluorophore de s'agréger et de s'éteindre, une fois lié au peptide.

3.2 Synthèse et propriétés

3.2.1 Synthèse

Le précurseur utilisé dans cette synthèse a été le BODIPY **V** obtenu par condensation classique de deux équivalents de pyrrole de Knorr (2,4-diméthylpyrrole) sur le chlorure d'acide 4-iodophénylbenzoïque, puis par complexation de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ par le dipyrrométhène intermédiaire. L'étape suivante est la substitution des deux fluors qui a permis d'obtenir le dérivé **19** avec 95% de rendement. Ensuite, l'intermédiaire **20c** a été obtenu de deux manières différentes. La première est la carbonylation directe de **19** en présence de glycinate d'éthyle qui a abouti à l'amide attendu avec un rendement de 43%, déjà présenté lors du développement de la réaction de carbonylation. La deuxième voie possible consiste en la formation de l'ester d'éthyle **20a** par carbonylation en présence d'éthanol suivie par une saponification et la formation d'une liaison amide entre l'acide **34** et la glycine ester par oxydation au 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDCI) dans le dichlorométhane distillé. Ces trois étapes permettent d'obtenir l'intermédiaire **20c** avec un rendement global de 74%. L'ester terminal de la glycine a ensuite été saponifié pour donner l'acide **35** avec un rendement de 90%. Enfin, les

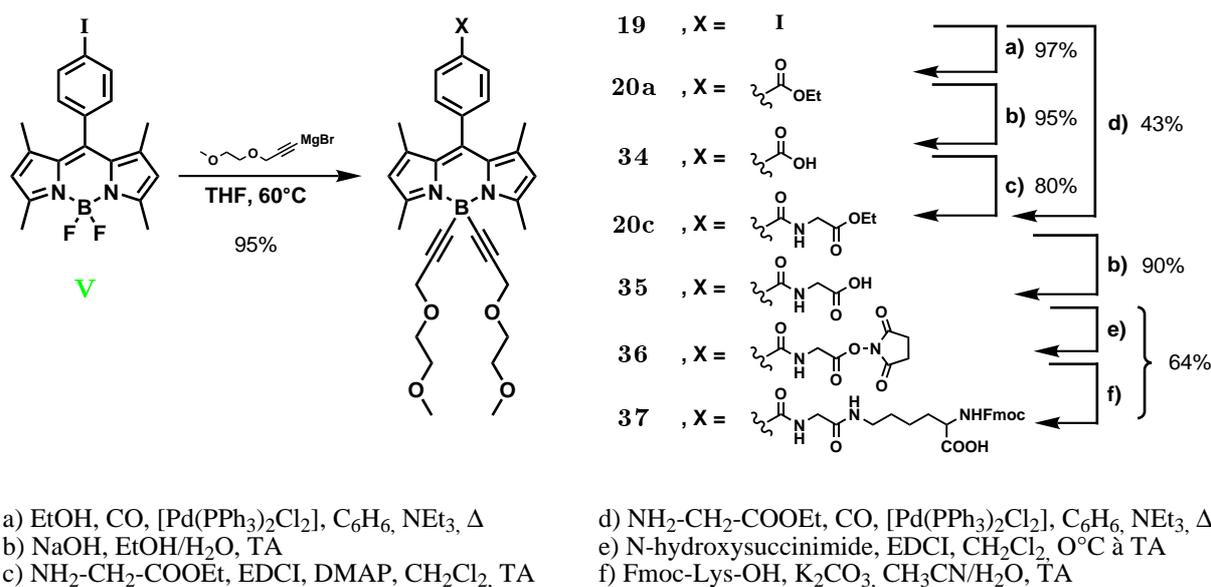


Figure 3.18 – Synthèse de la lysine marquée.

deux dernières étapes ont été l'activation de l'acide carboxylique par formation de l'ester succinimique **36** et la trans-amidation de ce dernier en présence de lysine-Fmoc dans un mélange CH₃CN/H₂O à température ambiante. Au cours de ces deux dernières étapes, l'intermédiaire **36** a uniquement été purifié par extraction pour des raisons de forte réactivité de l'ester activé vis à vis des nucléophiles et un spectre RMN ¹H a été enregistré pour s'assurer de la présence de l'ester succinimique. Le composé cible **37** a été obtenu avec un rendement global de 64% sur ces deux étapes.

Il est intéressant de noter que les acides **34** et **35** sont solubles dans l'eau dans la gamme de pH basique à neutre grâce à la présence conjointe des chaînes "éthylèneglycol" sur le bore ainsi que l'acide carboxylique (sous la forme carboxylate dans ces conditions de pH).

3.2.2 Propriétés photophysiques

Les propriétés photophysiques des différents intermédiaires **19**, **20a**, **34**, **20c**, **35** et du produit final **37** ont été étudiées en solution dans le dichlorométhane à 298 K dont quelques spectres ont été superposés dans la **Figure 3.19** à titre d'exemples.

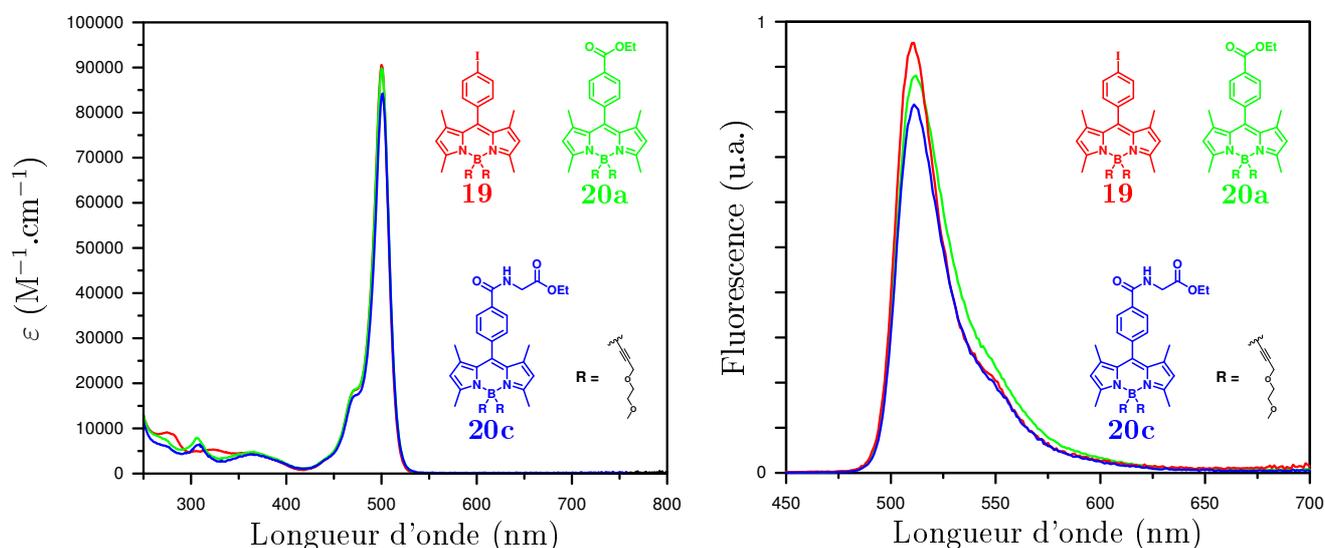


Figure 3.19 – Superpositions de spectres d'absorption et d'émission des composés **19**, **20a** et **20c** (TA, CH₂Cl₂).

Comme nous l'avons vu précédemment, les propriétés photophysiques ne sont pas affectées par l'introduction d'un carbonyle sur le phényle en position 8, quel que soit le substituant, il est donc logique de retrouver les mêmes caractéristiques tout au long de la série. Les maxima d'absorption se situent tous aux alentours de 500 nm et les autres bandes d'absorption ne sont

que très peu modifiées. Quant aux propriétés d'émission, elles sont également constantes avec un maximum centré à 510 nm, des rendements quantiques de l'ordre de 70% et des temps de vie d'environ 6 ns. Les principales données d'absorption et d'émission sont rassemblées dans le **Tableau 3.2**.

Tableau 3.2 – Récapitulatif des données photophysiques des différents intermédiaires.

Composé	λ_{abs} (nm)	ϵ ($M^{-1}.cm^{-1}$)	λ_{em} (nm)	$\Phi^{b)}$ (%)	τ (ns)	$k_r^{c)}$ ($10^7 s^{-1}$)	$k_{nr}^{c)}$ ($10^7 s^{-1}$)
V	502	85000	512	77	4.20	18.30	5.50
19	501	89900	511	65	7.59	8.56	4.61
20a	500	89900	510	60	6.69	8.97	5.98
34	501	78500	512	50	4.75	10.53	10.53
34^{a)}	494	74000	507	55	3.50	15.71	12.86
20c	501	84200	511	70	5.87	11.93	5.11
35	501	71500	511	60	5.71	10.51	7.01
35^{a)}	495	62000	507	55	4.40	12.50	10.23
37	501	56300	512	55	5.72	9.62	7.87

Mesures enregistrées dans le dichlorométhane (sauf mentionné) à température ambiante. a) données enregistrées dans une solution aqueuse (tampon PBS, pH = 7,2). b) rendements quantiques calculés avec pour référence la rhodamine 6G (EtOH, $\Phi_{em} = 88\%$). c) Constantes de vitesse de désactivation radiative ($k_r = \Phi/\tau$) et non radiative ($k_{nr} = (1-\Phi)/\tau$).

3.3 Synthèse du peptide sur support solide

Nous avons confié l'acide aminé marqué obtenu à l'équipe du Dr. Jean De Barry située dans l'institut de neurosciences à Strasbourg. Cet acide aminé marqué a pu être engagé dans la formation du peptide A β 1-42. La méthode utilisée pour la synthèse de ce dernier est une technique classique de synthèse de peptides sur support solide.¹⁹⁹

3.3.1 Technique

La technique consiste à utiliser un support solide insoluble dans les conditions de réaction (**Figure 3.20**). Prenons l'exemple d'une bille de polymère, elle doit avoir à sa surface des groupements fonctionnels capables de réagir avec le substrat que l'on veut modifier (ici un acide aminé) pour ancrer ce dernier de façon covalente. Cette liaison doit être stable dans les conditions de réaction et doit pouvoir être rompue à la fin pour libérer le substrat modifié (ici le peptide). Il est également possible d'insérer un lien entre la bille et le substrat ce qui

permet de moduler le groupement fonctionnel à la surface. Ainsi la liaison rompue en fin de synthèse n'est plus celle entre la bille et le substrat mais celle entre le lieur et le substrat.

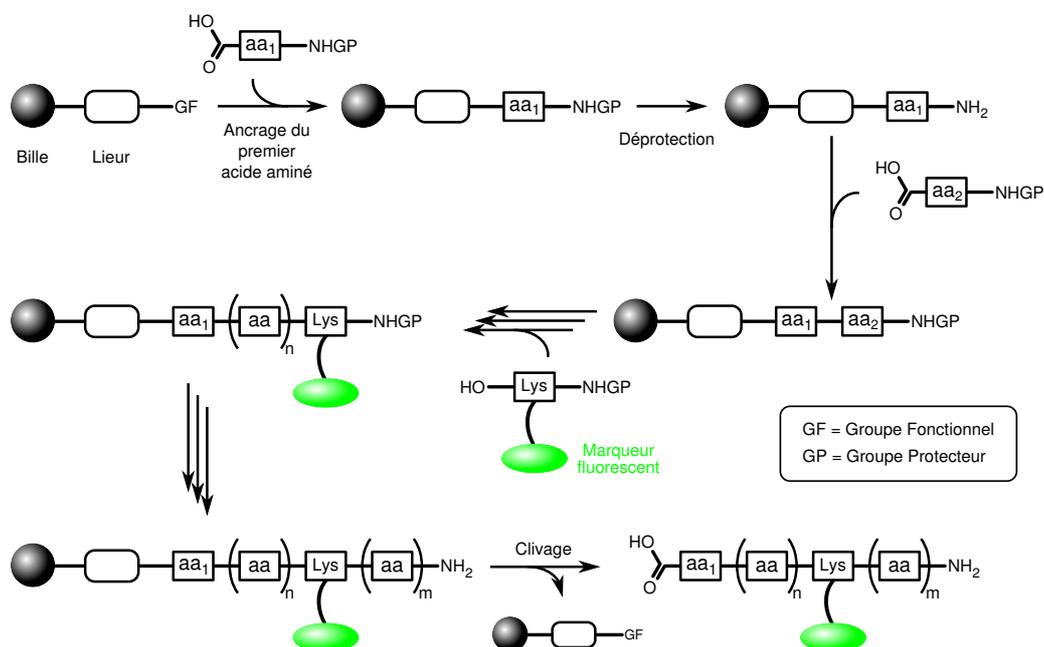


Figure 3.20 – Représentation schématique de la synthèse d'un peptide marqué sur support solide.

Les purifications entre les différentes étapes de déprotection et couplage sont de simples lavages et filtrations, ce qui permet d'économiser un temps considérable sur la synthèse de peptides.

Dans le cas de la synthèse de polypeptides, cette technique est particulièrement intéressante car elle permet d'introduire les acides aminés successivement en respectant la séquence et en choisissant le nombre ainsi que l'emplacement du(des) marqueur(s) fluorescent(s).

3.3.2 Synthèse du peptide β -amyloïde 1-42 humain marqué

L'acide aminé marqué **37** a ainsi été utilisé dans un synthétiseur automatique de peptide et substitué à la lysine de la position 16 du peptide β -amyloïde 1-42 humain dont la séquence est représentée ci-après :

H-Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys*-Leu-Val-Phe-Phe- Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala-OH.

La synthèse du peptide $A\beta$ 1-42 sur support solide a été réalisée dans une entreprise de biotechnologie et a finalement été purifié par HPLC et caractérisé par spectrométrie de masse.

3.3.3 Tests de détection et résultats

Les différents tests de détection ont été réalisés au sein de l'équipe du Dr. Jean De Barry à Strasbourg.

Tests sur des cellules de type PC12

Dans un premier temps, des tests de détection ont été réalisés sur des cellules PC12 (issues d'une tumeur de glande médullo-surrénale de rat mâle). Pour mimer des cellules malades, celles-ci ont été préincubées, un jour avant la mesure, avec le peptide $A\beta$ 1-42 non marqué et un échantillon sans préincubation ("sain") a été conservé. Le jour suivant, ces préparations ont été lavées 3 fois par une solution physiologique artificielle (tampon de Krebs) à température ambiante et placées sur un microscope inversé couplé à un spectrofluorimètre. Un premier spectre de fluorescence (λ_{ex} 480 nm; λ_{em} 495-600 nm) a été enregistré avant l'addition du peptide amyloïde marqué (250 nM) agissant comme une ligne de base. Un second spectre de fluorescence est enregistré après 10 minutes d'incubation avec l'amyloïde marqué.

Le spectre "ligne de base" est soustrait au spectre de fluorescence du peptide amyloïde marqué. Le spectre ainsi obtenu (en noir sur la **Figure 3.21a**) peut être décomposé en courbes gaussiennes élémentaires (en couleur) à l'aide d'un logiciel de déconvolution de spectres (Peakfit, Seasolve Software Inc.). Le rapport des intensités maximales des deux premières gaussiennes centrées respectivement à 522 nm et 540 nm définit un indice spectral qui décrit l'étalement du spectre.

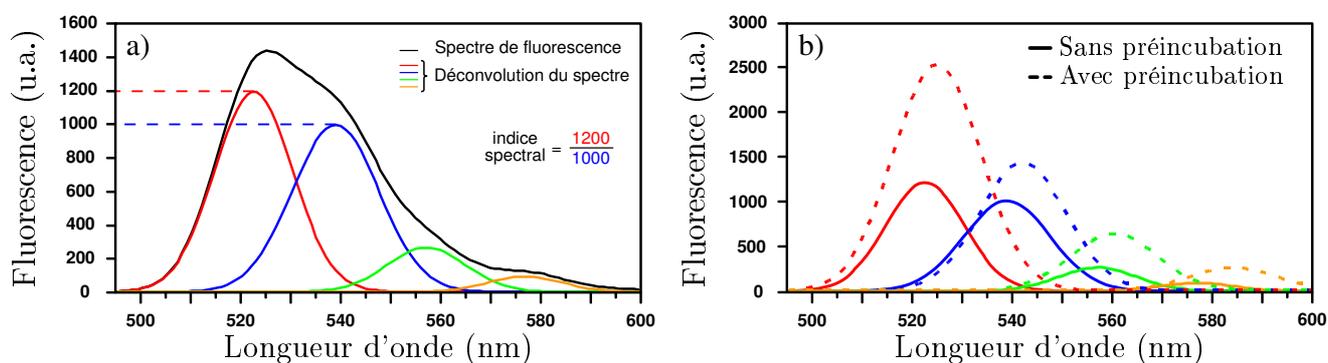


Figure 3.21 – Fluorescence du peptide $A\beta$ 1-42 marqué en présence de cellules PC12; a) spectre d'émission de l'échantillon "sain" (noir) et sa déconvolution (couleur); b) déconvolutions du spectre d'émission de l'échantillon "sain" (trait plein) et d'un échantillon "malade" (pointillés).

Sur la **Figure 3.21b** sont représentés les spectres d'émission déconvolués des échantillons sans (trait plein) et avec (pointillés) préincubation des cellules en présence de peptide β -amyloïde.

Une exaltation de la première gaussienne (en rouge) peut être observée, augmentant ainsi la valeur de l'indice spectral dans le cas de cellules préincubées. Cette expérience a montré qu'il était possible de détecter la présence de peptide $A\beta$ 1-42 dans un échantillon en étudiant la déformation du spectre d'émission du peptide marqué.

Une autre expérience a été menée sur ces cellules PC12 au cours de laquelle plusieurs échantillons ont été préincubés en présence de peptide $A\beta$ 1-42 mais cette fois-ci à différentes concentrations (10-10 000 nM). Un autre échantillon a été préincubé avec le peptide β -amyloïde 42-1 dont la séquence peptidique est inversée. Ce dernier est inactif vis-à-vis de l'agrégation et est utilisé comme témoin pour montrer la spécificité de celle-ci avec le peptide $A\beta$ 1-42. Ces préparations ont été lavées 3 fois par une solution physiologique à température ambiante avant de les étudier. Un spectre "ligne de base" est enregistré pour chacun des échantillons avant d'ajouter la même quantité de peptide marqué (250 nM) sur chaque échantillon. Les spectres d'émission ont été enregistrés, déconvolués et les différents indices spectraux ont été déterminés et sont représentés dans la **Figure 3.22**.

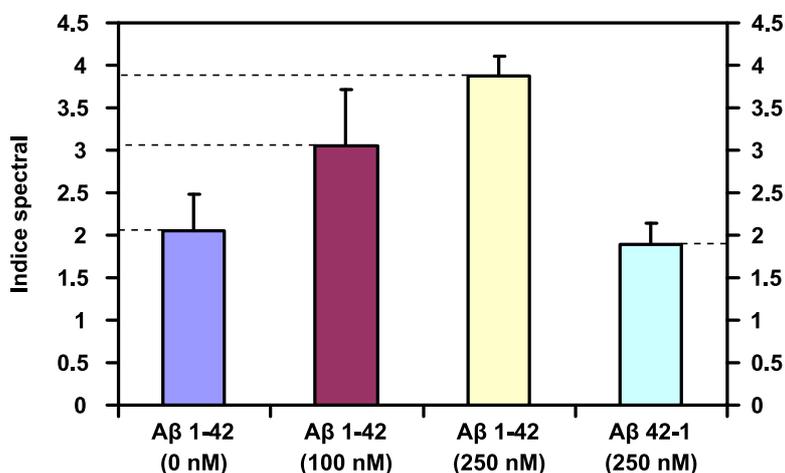


Figure 3.22 – Indices spectraux des différents échantillons de cellules PC12.

Il apparaît clairement sur ce graphique que l'indice spectral varie dans le même sens que la concentration en $A\beta$ 1-42 présente pendant la phase de préincubation. Il est intéressant de noter l'absence de modification de la valeur de l'indice spectral, lorsque les cellules sont préincubées en présence du peptide β -amyloïde 42-1. Ceci montre que le test n'est pas perturbé par la présence d'autres peptides et donc que le peptide marqué réagit spécifiquement avec son homologue non

marqué. Grâce à cette expérience, nous avons pu montrer que le peptide $A\beta$ 1-42 marqué permet, non seulement, de détecter spécifiquement la présence de son homologue non marqué dans un échantillon mais en plus, de déterminer la concentration à laquelle cet échantillon a été exposé. Cette dernière propriété est particulièrement intéressante car, dans le domaine de la découverte et du développement de nouveaux médicaments, ce test permettrait de suivre l'évolution de la concentration en peptide $A\beta$ 1-42 à la surface des cellules d'un individu et ainsi de déterminer l'efficacité du médicament testé.

Tests sur des érythrocytes

Les tests précédents ont servi à montrer que la méthode était valide sur des échantillons de cellules cultivées in vitro. Les présents essais ont été effectués dans le but de valider le test sur des érythrocytes obtenus cette fois-ci par prélèvement sanguin.

Pour ce faire, des échantillons de sang de rats (1 à 3 ml) ont été recueillis dans des tubes héparinés. Les échantillons ont été dilués avec une solution physiologique puis centrifugés, trois fois en supprimant la couche tampon. Les érythrocytes obtenus ont ensuite été incubés à 37 °C pendant deux heures en présence du peptide $A\beta$ 1-42 ou son homologue inverse, tous deux non marqués, à diverses concentrations (10-1000 nM). Les échantillons sont lavés une dernière fois avant de les étudier.

Les échantillons ont été testés suivant le même protocole que précédemment en enregistrant un premier spectre "ligne de base" puis un second, dix minutes après l'ajout de peptide marqué. De la même manière, les spectres de fluorescence obtenus ont été décomposés et leur indice spectral a été calculé. Ces derniers sont représentés dans la **Figure 3.23**.

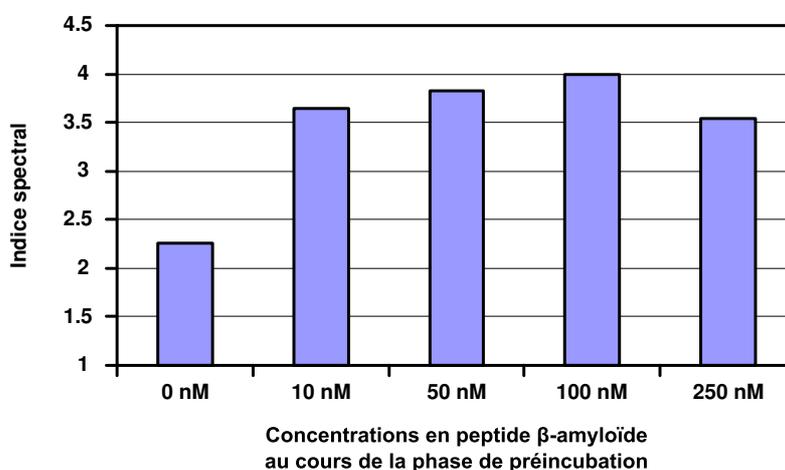


Figure 3.23 – Indices spectraux des différents échantillons d'érythrocytes.

Le peptide marqué réagit de la même façon que dans le cas des cellules PC12 et son indice spectral varie en fonction de la concentration de peptide A β 1-42 non marqué utilisé pendant la phase de préincubation. Aucune augmentation de l'indice spectral n'est observée dans le cas d'une préincubation en présence du peptide A β 42-1, donc l'agrégation est également spécifique dans le cas d'érythrocytes. Ces différents essais sont importants car ils montrent que ce peptide marqué permettrait potentiellement de détecter la présence de peptide A β 1-42 à la surface de cellules obtenues par prélèvement sanguin chez un individu et ainsi de diagnostiquer la maladie.

4 Conclusion

Dans la première partie de ce chapitre, une étude méthodologique de la carbonylation catalysée au palladium, dans des conditions douces de réaction, a été menée sur différents dérivés halogénés de BODIPY. À l'aide de cette transformation, il a été montré qu'une fonction bioconjugable pouvait être introduite facilement sur différentes positions et avec, globalement, de bons rendements. Il a également été montré que cette transformation était compatible avec différents substituants sur le bore, notamment des triples liaisons. L'étude photophysique des différents composés obtenus a confirmé que l'introduction d'un carbonyle (ester ou amide) n'avait pas (ou très peu) d'influence sur les propriétés d'absorption et d'émission.

Grâce au développement de cette transformation, un acide aminé marqué par un BODIPY a été synthétisé (deuxième partie). Les données photophysiques des différents intermédiaires ont montré que les modifications chimiques apportées n'ont modifié ni l'absorption ni l'émission du marqueur. Ceci permet de déterminer très facilement la longueur d'onde d'émission du marqueur final. Cet acide aminé marqué a ensuite été engagé dans la synthèse automatisée du peptide A β 1-42 humain marqué dont les différents essais sur des cellules cultivées *in vitro* ainsi que sur des globules rouges obtenus par prélèvement sanguin, ont montrés que ce peptide marqué était capable de détecter la présence de A β 1-42 dans les échantillons. Ces tests préliminaires de détection sont de bon augure pour l'utilisation d'un tel peptide marqué dans le diagnostic et le suivi de la maladie d'Alzheimer.

Chapitre 4

Fonctionnalisation en position 3,5

1 Introduction

Dans ce chapitre, nous allons explorer un nouveau type de fonctionnalisation des BODIPYs. C'est une modification post-synthétique qui permet de modifier et fonctionnaliser ces derniers en s'affranchissant de la synthèse pyrroloque difficile. Cette réaction intervient au niveau des méthyles en positions 3 et 5 sur le BODIPY en tirant partie de leur caractère nucléophile.^{43,45} Deux transformations différentes ont déjà été publiées, l'une consiste en l'oxydation d'un des deux méthyles en aldéhyde à l'aide de DDQ²⁰⁰ et l'autre est une condensation de type Knoevenagel entre le BODIPY et un aldéhyde aromatique.^{42,201} Cette dernière permet d'augmenter le nombre d'électrons π délocalisés et ainsi de modifier les longueurs d'onde d'absorption et d'émission du composé (cf chapitre 1 page 19).

Dans ce projet, nous cherchions une nouvelle voie de synthèse qui permettrait de greffer un ou plusieurs substrats sans changer nécessairement les propriétés spectrales des BODIPYs. Pour cela, nous nous sommes inspirés de transformations utilisées dans la synthèse de dipyrrométhanes dissymétriques (**Figure 4.1**).^{202,203} La synthèse de ces derniers peut s'effectuer en deux étapes successives d'halogénéation puis de substitution nucléophile.

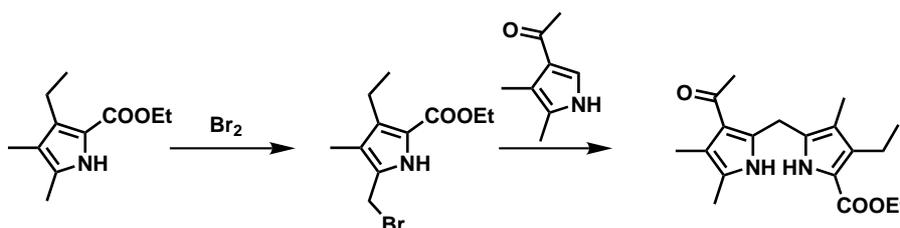


Figure 4.1 – Travaux de Kleinspehn et coll.

Ces travaux ont montré que la réaction de bromation était sélective sur le méthyle en position α -pyrrolique. Pour mettre au point notre nouvelle méthode de fonctionnalisation, nous nous sommes donc logiquement tournés vers le Krypto-BODIPY **11**¹⁶² qui possède sensiblement les mêmes groupements (**Figure 4.2**).

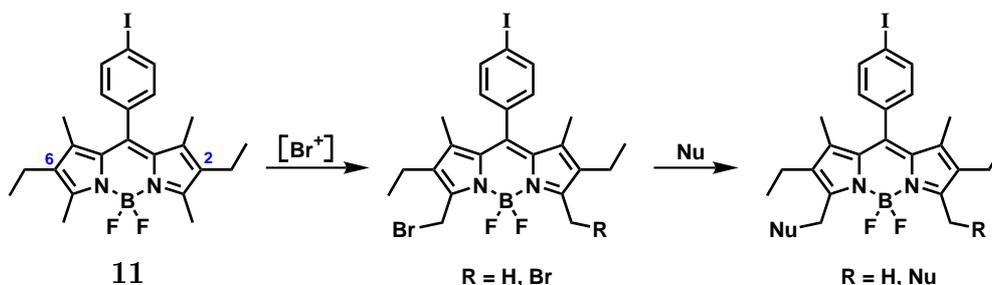


Figure 4.2 – Schéma récapitulatif de la transformation envisagée.

En revanche, si les positions 2,6 sont exemptes de tout substituant, l'halogénéation intervient sur ces positions par un mécanisme de substitution électrophile aromatique.^{49,194}

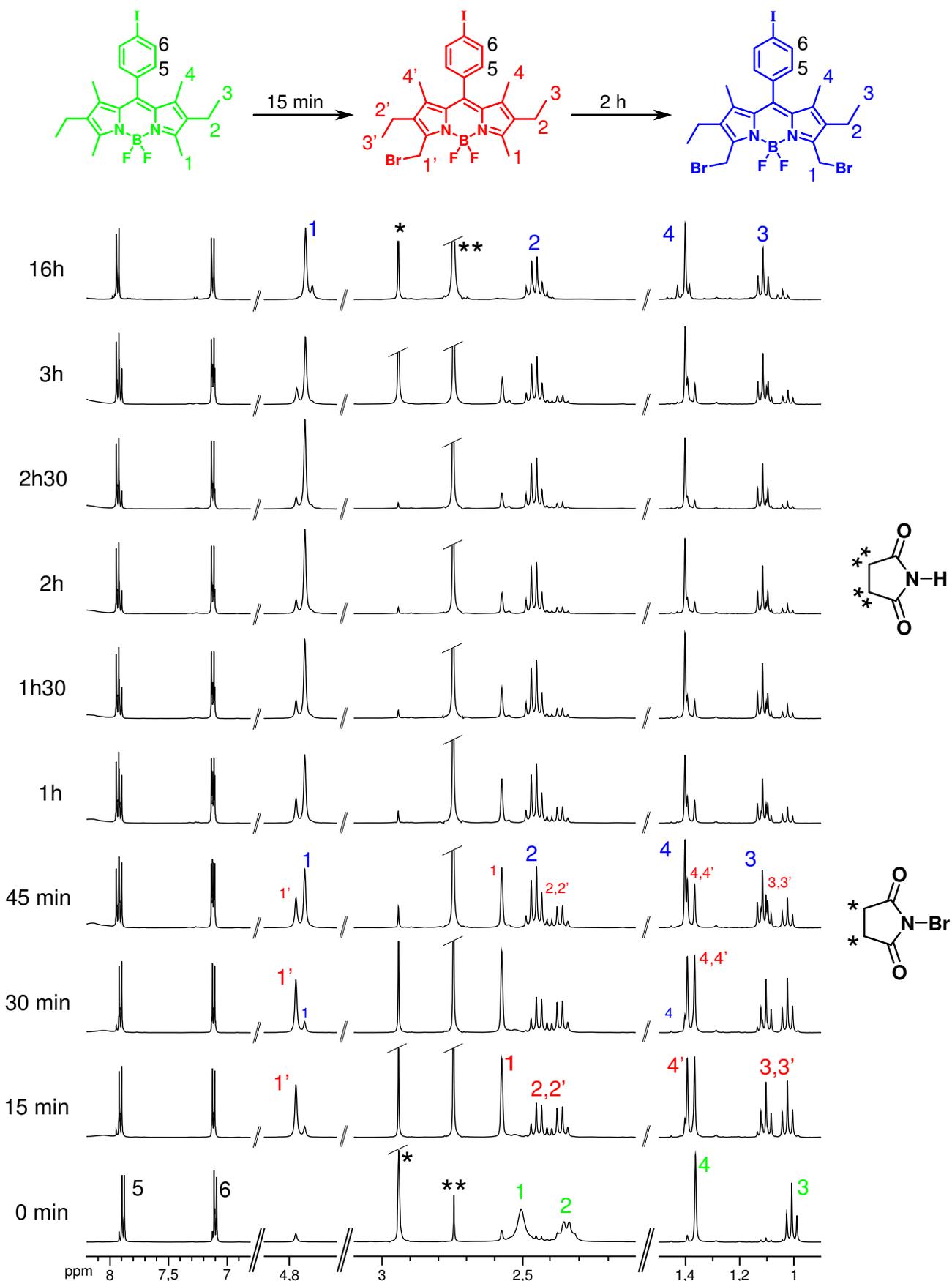
Les premiers essais de bromation ne furent pas très concluants car le composé bromé n'a pas pu être isolé, du fait de sa faible stabilité. La poursuite des essais a montré qu'il était possible de réaliser les deux réactions successivement sans isoler l'intermédiaire bromé. Pour cela, il nous a fallu mettre en évidence la présence de cet intermédiaire bromé par résonance magnétique nucléaire en solution.

2 Synthèse et mise en évidence du dérivé bromé

Le dérivé bromé a été obtenu en faisant réagir le Krypto-BODIPY **11** avec la N-bromo-succinimide (NBS) dans du dichlorométhane à température ambiante et en l'absence de lumière. La NBS est un réactif donneur d'ion bromonium (Br^+). Cependant, le mécanisme d'halogénéation peut être, soit électrophile, soit radicalaire.^{204,205} Étant donné que la réaction a été menée en l'absence de lumière et/ou d'initiateur de radicaux, les conditions ont été réunies pour que la NBS réagisse de façon électrophile.

Étude RMN ¹H

Pour prouver la présence de dérivés bromés, nous avons réalisé une étude par spectrométrie RMN (**Figure 4.3**). La réaction de bromation a été effectuée dans un tube RMN en utilisant

Figure 4.3 – Étude RMN ^1H de la réaction de bromation

CD₂Cl₂ comme solvant. Le tube était fermé par un septum étanche, ce qui nous a permis de travailler sous une atmosphère contrôlée. Un spectre RMN ¹H a été enregistré toutes les 15 minutes pour suivre l'avancement de la réaction.

Les signaux dans la partie aromatique du spectre, correspondant au système AB des protons 5 et 6, ne changent que très peu au cours de la réaction. En revanche, tous les autres signaux sont affectés par cette transformation. Le signal le plus caractéristique est bien sûr celui du méthyle en α sur le pyrrole. Celui-ci est un singulet (**1** et **1'**) qui passe de **2,5** à **4,8** ppm. Au bout de 15 minutes de réaction, un composé mono-substitué peut être identifié grâce au dédoublement des signaux **2**, **3** et **4**. La suite de la réaction montre bien que ce spectre ne correspond pas à un mélange équimolaire de produit de départ et de produit di-substitué car les signaux de ce dernier sont légèrement différents. Ceci peut se voir très distinctement sur le massif centré à 4,8 ppm dans lequel l'intensité relative des signaux **1'** et **1''** varie en faveur de **1''**. Ce phénomène est aussi observable sur les massifs correspondant aux groupements éthyles (protons **2** et **3**). Au bout de 3h de réaction, nous avons ajouté 2 équivalents supplémentaires de NBS et avons laissé la réaction se poursuivre pendant une nuit. Sur le dernier spectre (16h) les différents signaux correspondant au composé mono-bromé ont complètement disparu et la formation d'un dérivé dibromé est confirmée par la disparition du dédoublement des signaux. Ce spectre montre également qu'il n'y a qu'une quantité négligeable de produit tri- ou tétra-bromé qui se forme à température ambiante, même en présence d'un excès de réactif et avec un temps de réaction long.

3 Développement de la méthodologie

Une fois la formation de ces intermédiaires bromés observée, nous avons pu mettre au point l'étape suivante qui consiste à effectuer une substitution nucléophile sur ces dérivés halogénés en commençant par des composés de type alcool ou thiol.

3.1 Formation de liaisons C-O et C-S

3.1.1 Alcools aliphatiques

Dans un premier temps, nous avons cherché à obtenir de façon sélective des dérivés mono-substitués par des alcools aliphatiques (**Figure 4.4**).

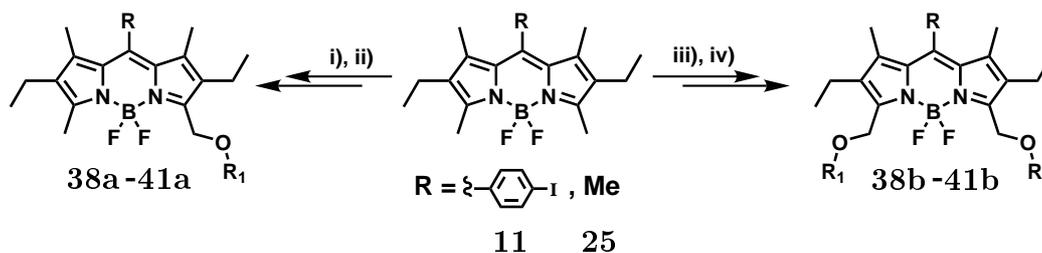


Figure 4.4 – Mono- et di-substitutions par des alcools aliphatiques ; i) NBS (1 équiv.), CH_2Cl_2 , 15 min. ; ii) $\text{R}_1\text{-OH}$ (3 équiv. ou plus), DMF, 5 min. à une nuit ; iii) NBS (2 équiv.), CH_2Cl_2 , 2 h ; iv) $\text{R}_1\text{-OH}$ (5 équiv. ou plus), DMF, 5 min. à une nuit.

L'intermédiaire mono-bromé a été préparé par réaction d'un équivalent de NBS sur les BODIPYs **11** ou **25** dans le dichlorométhane et à l'abri de la lumière pendant 15 minutes minimum. Des tests de bromation ont été réalisés dans le DMF mais il se forme beaucoup de sous-produits alors que la réaction est quantitative lorsqu'elle est menée dans le dichlorométhane.

Cette réaction de bromation présente l'avantage de pouvoir être suivie par colorimétrie. En effet, l'ajout d'un atome de brome sur le BODIPY favorise le croisement intersystème et a pour effet de diminuer la fluorescence du composé. La couleur de la solution passe donc d'un orange très fluorescent à un rouge-orange moins fluorescent.

Une fois ce dérivé préparé, l'éthanol, l'éthylène glycol et un dérivé protégé du galactose ont été utilisés pour réaliser la substitution nucléophile. Le mécanisme de cette étape est une substitution nucléophile d'ordre 2. La réaction avec l'éthanol et l'éthylène glycol sont caractéristiques car le mélange réactionnel reprend sa couleur originelle orange très fluorescent ce qui est un indicateur du départ de l'atome de brome. Dans le cas du dérivé de galactose, le changement est moins flagrant car la réaction n'est pas totale. Cette différence peut être due à une variation de la vitesse de réaction en fonction du substrat ou à la dégradation du réactif dans ces conditions. En effet, lors de l'utilisation du dérivé de galactose, nous avons pu observer que ce dernier disparaissait du milieu réactionnel sans augmenter la proportion de produit d'arrivée. Nous avons pu résoudre une partie des problèmes de vitesse de réaction en ajoutant simultanément du DMF, qui est un solvant polaire favorisant les réactions de substitutions nucléophiles.

Contrairement à l'intermédiaire bromé, les différents produits sont stables, ont pu être isolés et parfaitement caractérisés (**Figure 4.5**).

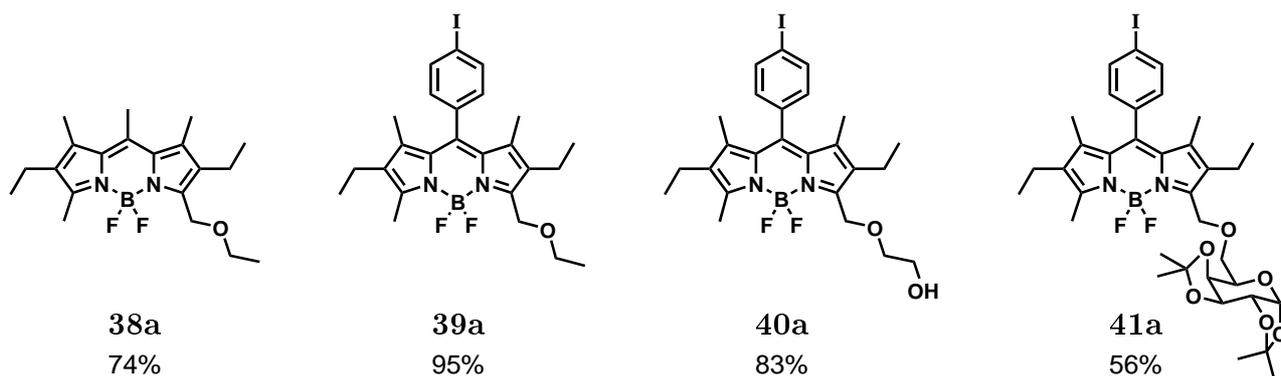


Figure 4.5 – Structures des produits mono-fonctionnalisés obtenus.

Cette réaction semble donc tout à fait adaptée à l'obtention de BODIPYs modifiés sur les méthyles en position 3,5 puisque le fragment BF₂ n'est pas atteint et le BODIPY n'est pas dégradé. Nous avons donc appliqué cette méthode à l'obtention sélective de dérivés di-substitués. Cette fois-ci, les composés **11** ou **25** sont mis à réagir avec 2 équivalents de NBS dans les mêmes conditions réactionnelles que précédemment pendant deux heures, avant l'ajout du nucléophile. La même série d'alcools a été utilisée pour former les dérivés di-substitués (Figure 4.6). Ces derniers sont obtenus avec des rendements variables.

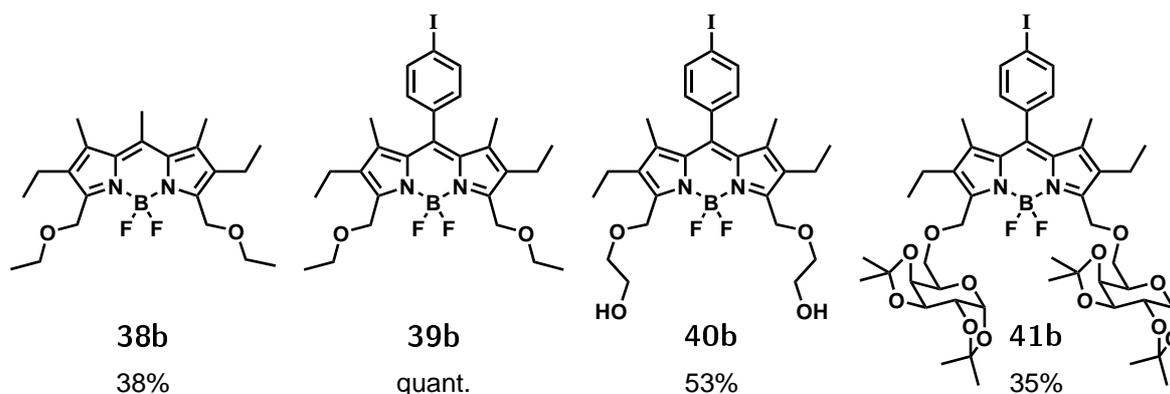


Figure 4.6 – Structures des produits bis-fonctionnalisés obtenus.

Une réaction test a été effectuée pour déterminer la sélectivité de cette transformation (Figure 4.7). Nous avons tenté d'ajouter 3 équivalents de NBS sur une solution du BODIPY **25** pour établir si le méthyle en position pseudo-mésos est sensible à la réaction de bromation. Mais au cours de celle-ci, nous n'avons pas obtenu le composé tri-substitué mais un mélange de plusieurs produits. Nous avons pu isoler le produit majoritaire et il s'est avéré qu'il s'agissait du dérivé bis-éthoxy **38b**. Ceci signifie que la bromation, dans ces conditions, est sélective des méthyles en positions 3,5, qui peut s'expliquer par la répartition de la densité électronique sur

le cœur indacène du BODIPY. Celle-ci étant plus importante au niveau de ces méthyles, ces derniers sont donc plus sensibles vis à vis des électrophiles.

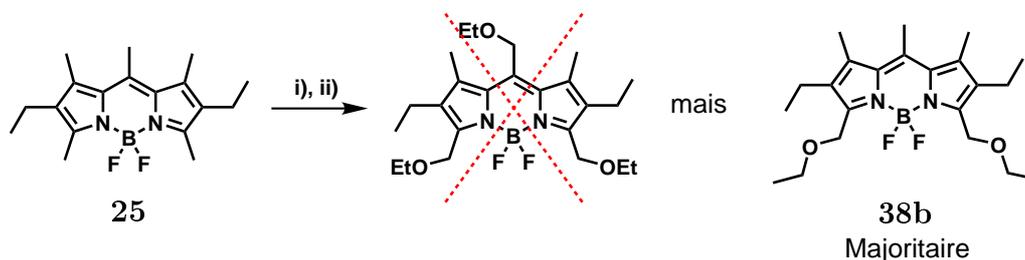


Figure 4.7 – Test de régio-sélectivité de la réaction de bromation ; i) NBS (3 équiv.), CH_2Cl_2 , 2 h ; ii) EtOH, DMF, 30 min.

Ces différents composés ont tous été caractérisés par RMN ^1H , ^{13}C et ^{11}B , par spectroscopie infrarouge, microanalyse et spectrométrie de masse. À titre d'exemple, les spectres RMN ^1H des composés **11**, **39a** et **39b** sont représentés dans la **Figure 4.8**.

En RMN ^1H en solution dans CDCl_3 , le singulet situé vers 2,5 ppm, qui correspond aux deux méthyles en positions 3,5, intègre pour six protons dans le cas de **11**, pour trois protons dans le cas de **39a** et pour **39b**, il est absent (voir encadré pointillé de gauche). Le déplacement chimique et le nombre des signaux correspondant aux autres substituants donnent également une information sur la symétrie de la molécule.

En effet, dans la partie aliphatique du spectre de **11**, mis à part le signal décrit précédemment, il n'y a que 3 massifs : un triplet à 0,95 ppm (protons **3**), un singulet à 1,30 ppm (protons **4**), qui n'est que très peu affecté, et un quadruplet à 2,30 ppm (protons **2**) intégrant pour 6H, 6H et 4H respectivement. En passant à **39a**, une partie de la symétrie de la molécule est perdue et le quadruplet à 2,3 ppm se dédouble en deux quadruplets à 2,30 et 2,40 ppm intégrant chacun pour 2H (protons **2** et **2'**). Le triplet à 0,95 ppm subit, dans une moindre mesure, le même sort et se dédouble en deux triplets qui se chevauchent à 1,00 ppm (protons **3** et **3'**). Le spectre de **39a** est également marqué par l'apparition des signaux du groupement éthoxy comprenant un triplet à 1,20 ppm (protons **8**) et un quadruplet à 3,60 ppm (protons **7**) intégrant pour 3H et 2H respectivement, ce qui nous permet de confirmer la présence d'une seule fonctionnalisation. Enfin, la symétrie moléculaire est retrouvée avec **39b** puisque son spectre RMN ^1H ne présente plus qu'un triplet à 1,05 ppm intégrant pour 6H (protons **3**), un singulet à 1,35 ppm intégrant pour 6H (protons **4**) et un quadruplet à 2,40 ppm (protons **2**) intégrant pour 4H correspondant à la décoration du BODIPY. Quant aux signaux des groupements éthoxy, ils gardent les mêmes

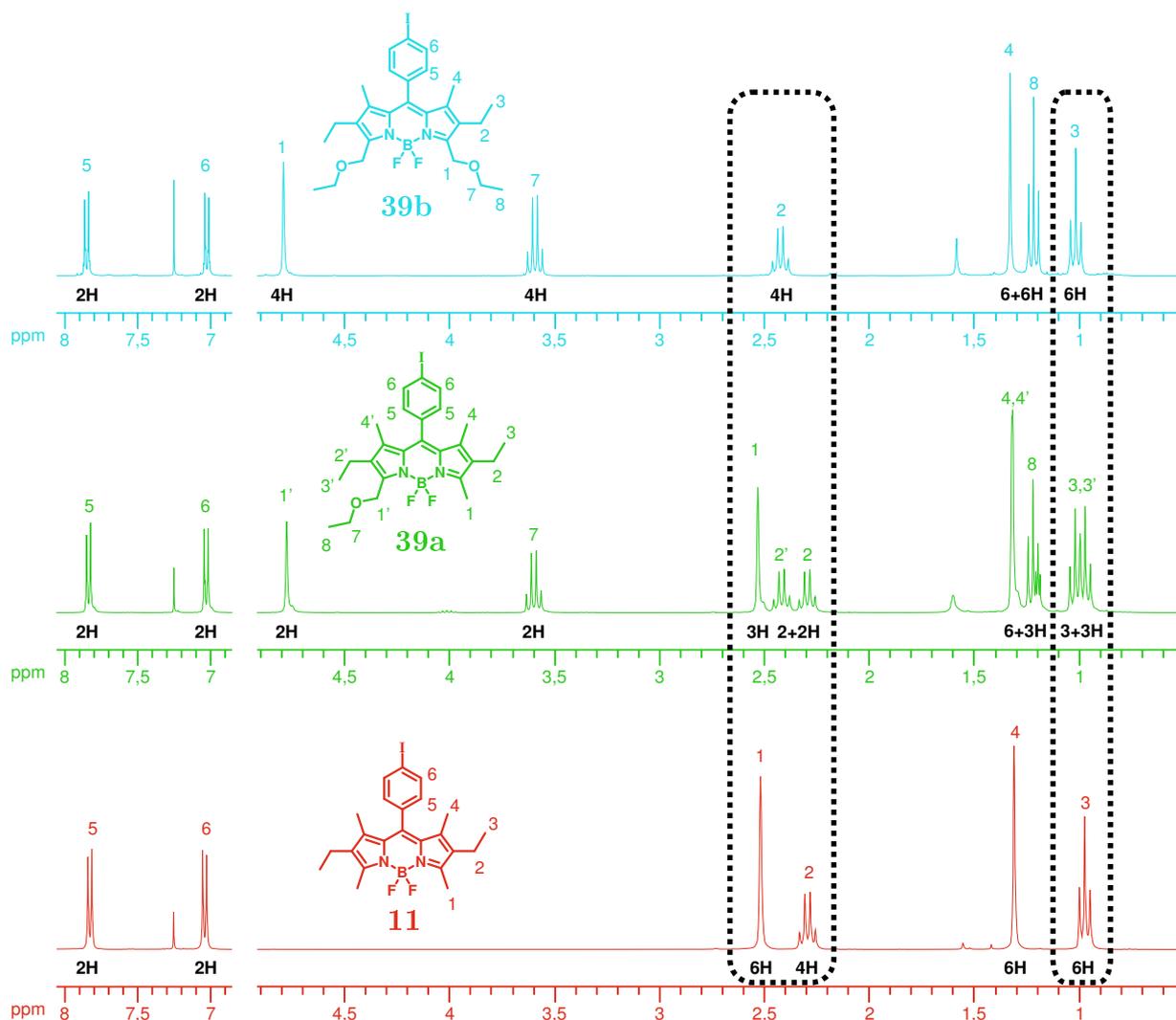


Figure 4.8 – Superposition des spectres RMN ^1H des composés **11**, **39a** et **39b** (CDCl_3).

déplacements chimiques mais intègrent maintenant pour 6H (triplet **8**) et 4H (quadruplet **7**).

Comme l'intermédiaire bromé n'était pas stable sur plaque CCM et engendrait un grand nombre de produits de dégradation au cours de l'élution, il était impossible de déterminer directement l'avancement d'une réaction par cette méthode. Nous nous sommes donc servi de la réaction avec l'éthanol qui était rapide (< 3 min.) et quantitative. Par exemple, pour suivre l'étape de substitution nucléophile, il suffit de prélever un aliquote du milieu réactionnel et d'y ajouter un large excès d'éthanol. De cette façon, tous les dérivés bromés (mono ou di), s'il en reste, sont transformés en dérivés alkoxy. En effectuant une CCM avec les références adéquates, il est possible de déceler la présence de ces dérivés alkoxy et donc de déterminer indirectement la composition du mélange réactionnel.

Par la suite, nous avons cherché à vérifier si la substitution de l'atome de brome était possible

avec la molécule d'eau.

3.1.2 Addition d'eau

Les dérivés mono- et di-bromés ont été préparés dans les mêmes conditions opératoires et du DMF mélangé à de l'eau (env. 10 equiv.) a ensuite été ajouté. La réaction a été rapide et était terminée au bout de 1 h 30 d'agitation à température ambiante (déterminé indirectement par CCM en utilisant la méthode décrite précédemment). L'alcool **42a** et le diol **42b** ont été obtenus avec des rendements isolés de 85% et 79% respectivement.

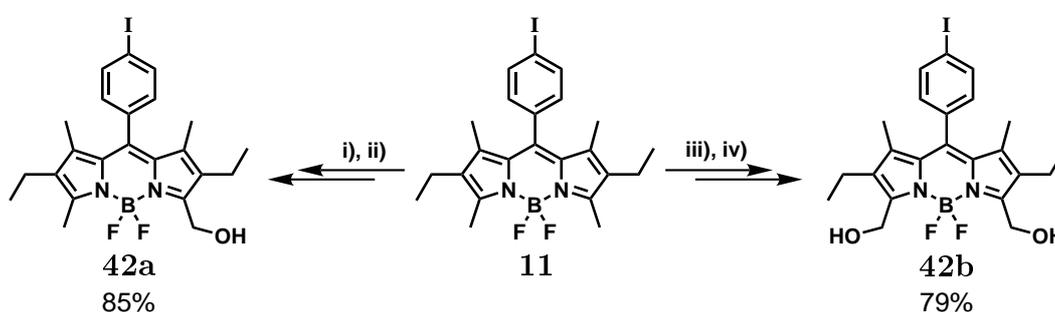


Figure 4.9 – Formation des BODIPYs alcool **42a** et **42b**; i) NBS (1 équiv.), CH₂Cl₂, 15 min.; ii) H₂O (10 équiv.), DMF, 1 h 30; iii) NBS (2 équiv.), CH₂Cl₂, 2 h; iv) H₂O (10 équiv.), DMF, 24 h.

Ces résultats montrent bien qu'il est important de travailler en conditions anhydres pour effectuer ce type de transformation. Ces deux produits ont été caractérisés sans ambiguïté par les méthodes habituelles. Une particularité lors de la caractérisation du composé **42b** a été d'observer, sur son spectre RMN ¹H (**Figure 4.10**), les hydrogènes des fonctions alcools.

Le spectre **a**) présente les mêmes signaux que le produit de départ **11**, à savoir un triplet à 1,1 ppm (protons 4) un singulet à 1,4 ppm (protons 5), un quadruplet à 2,4 ppm (protons 3) et les deux doublets correspondant au système AB centré à 7,4 ppm (protons 6 et 7). En plus de ces massifs, le composé **42b** présente deux signaux caractéristiques : un quintuplet à 2,7 ppm (-OH) et un doublet à 4,8 ppm (protons 2). Le fait que l'on voit le signal des hydrogènes alcooliques signifie que ces derniers ne sont pas échangés et adoptent une conformation particulière. La multiplicité du doublet s'explique par un couplage ³J avec les fonctions hydroxyles et ceci est confirmé par une expérience d' homo-découplage à 2,7 ppm (voir encadré bleu). Enfin la multiplicité des protons 1 est le fruit du même couplage ³J et d'un couplage supplémentaire à travers l'espace avec les fluors du fragment -BF₂ de la molécule. Ce signal apparaît en quin-

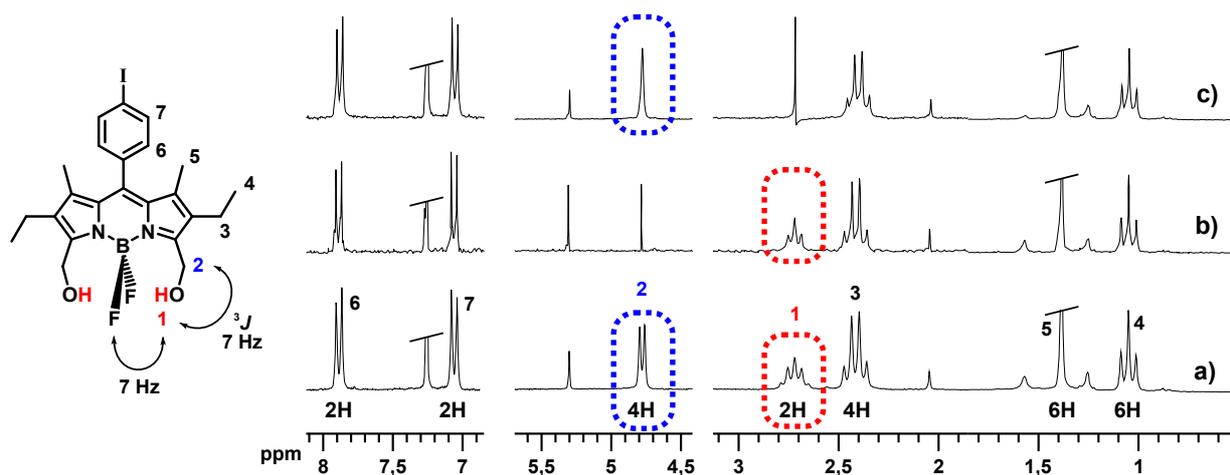


Figure 4.10 – Spectres RMN ^1H du composé **42b** a) non découplé ; b) découplé à 4,8 ppm ; c) découplé à 2,7 ppm (200 MHz, CDCl_3 , TA).

tuplet car la constante des deux couplages sont pratiquement égales (environ 7 Hz). Une autre expérience d'homo-découplage à 4.8 ppm montre bien que le signal **1** passe d'un quintuplet à un triplet bien résolu (voir encadré rouge). Il semblerait donc que les hydroxyles créent des liaisons hydrogènes avec les fluors mais ce phénomène n'a pas pu être confirmé car aucune structure cristallographique n'a pu être obtenue.

3.1.3 Alcools benzyliques

Nous nous sommes ensuite attachés à l'élargissement de cette méthodologie aux substrats comportant une fonction alcool benzylique. Pour la suite de ce travail, nous n'utiliserons plus que le BODIPY **11** comme produit de départ.

En ayant recours aux mêmes conditions opératoires nous avons pu obtenir quelques dérivés mono- et bis-fonctionnalisés.

La grande différence entre cette série de nucléophiles et la précédente est la vitesse de réaction. En effet, dans la plupart des cas, il a fallu au moins 18h d'agitation à température ambiante pour obtenir un taux de conversion convenable. Les différentes réactions ont même été arrêtées alors qu'il restait encore du BODIPY bromé (déterminé indirectement). Pour le cas du composé **43** (**Figure 4.11**) en particulier, il a été nécessaire de laisser la réaction se poursuivre pendant plus de trois jours pour finalement obtenir un rendement isolé de 28%. Ceci pourrait s'expliquer par un caractère nucléophile plus faible de l'oxygène dû à la présence de l'aryle électroattracteur.

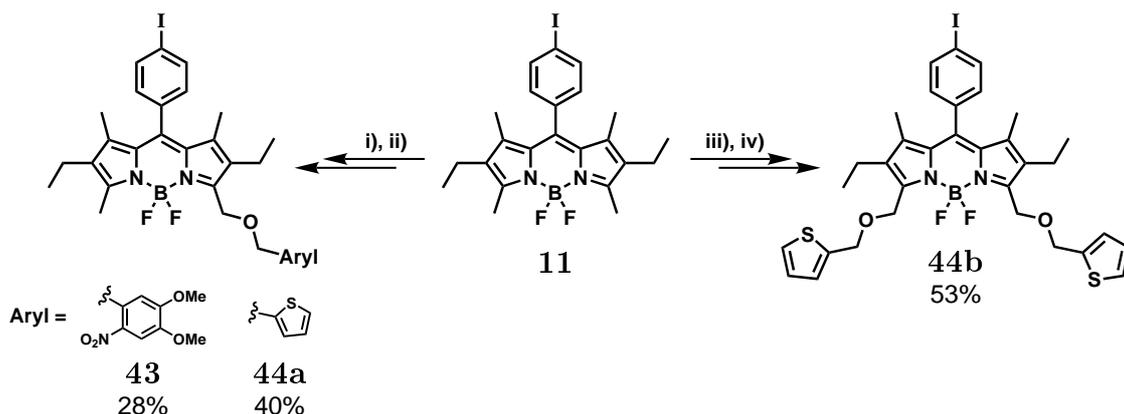


Figure 4.11 – Substitution par des alcools benzyliques ; i) NBS (1 équiv.), CH₂Cl₂, 15 min. ; ii) Aryl-CH₂-OH (3-5 équiv.), DMF, 24 h ; iii) NBS (2 équiv.), CH₂Cl₂, 2 h ; iv) 2-hydroxyméthylthiophène (5 équiv.), DMF, 24 h.

3.1.4 Alcools α,β -insaturés

Dans la série des alcools, nous avons aussi réussi à introduire des alcools α,β -insaturés. En particulier, l'alcool allylique et l'alcool propargylique ont pu être implantés avec des rendements isolés de 67% et 63% pour les composés mono-fonctionnalisés **45** et **46a** respectivement (**Figure 4.12**). La réaction a été particulièrement efficace pour la formation de **45** car de bonnes conditions de substitution nucléophile ont été réunies notamment grâce à l'utilisation de DMF et d'un excès d'alcool (37 équiv.). En revanche, le rendement a été particulièrement faible dans le cas de **46b**.

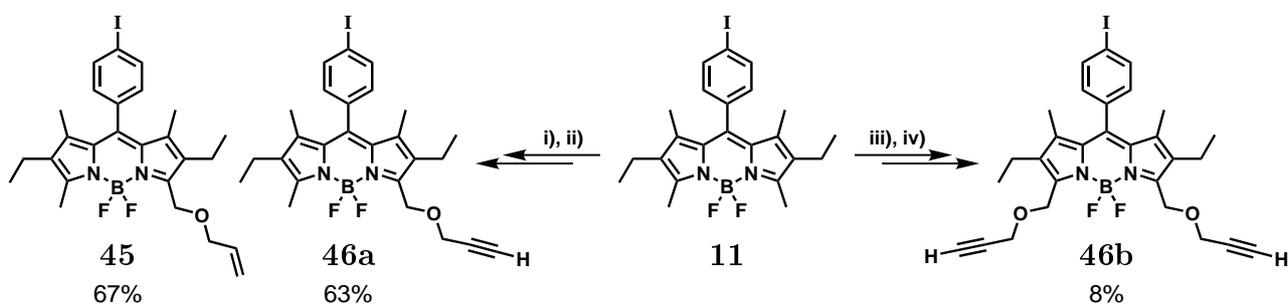


Figure 4.12 – Substitution par des alcools α,β -insaturés ; i) NBS (1 équiv.), CH₂Cl₂, 15 min. ; ii) alcool allylique (37 équiv.) ou propargylique (10 équiv.), DMF, 16-36 h ; iii) NBS (2 équiv.), CH₂Cl₂, 2 h ; iv) alcool propargylique (20 équiv.), DMF, 36 h.

3.1.5 Thiol

Nous avons également tenté de substituer ces positions avec un thiol, en particulier le dodécane-thiol. Nous avons pu obtenir le composé mono-substitué **47** avec un rendement de 68% en utilisant les mêmes conditions opératoires pour la formation de l'intermédiaire bromé et en utilisant un excès de dodécane-thiol pour la substitution nucléophile (**Figure 4.13**). La réaction est particulièrement efficace et rapide mais le produit d'arrivée est particulièrement sensible à l'oxygène de l'air et doit être conservé sous argon.

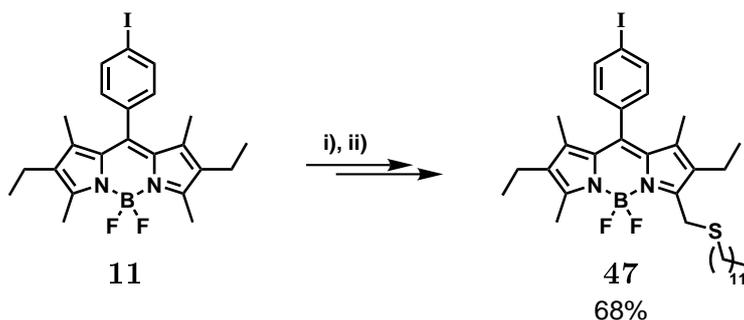


Figure 4.13 – Substitution par le dodécane-thiol; i) NBS (1 équiv.), CH_2Cl_2 , 15 min.; ii) $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{11}\text{-SH}$ (20 équiv.), DMF, 1 h.

3.1.6 Propriétés photophysiques

Les différents composés obtenus ont été caractérisés sans ambiguïté par les méthodes traditionnelles d'analyse et leur propriétés photophysiques ont été étudiées.

Absorption UV-visible

Les spectres d'absorption et d'émission de quelques composés réalisés à température ambiante dans le dichlorométhane sont représentés dans la **Figure 4.14**. Pour pouvoir mieux évaluer les effets de la substitution par des alcools, le produit de départ **11** est également représenté.

Pour tous les composés, la bande d'absorption correspondant à la transition $S_0 \rightarrow S_1$ se situe aux alentours de 526 nm (ou 517 nm pour **25**, **38a** et **38b**). Il n'y a quasiment pas d'effet sur cette bande d'absorption (< 2 nm) pour les composés mono-substitués et un très léger effet bathochrome d'environ 6 nm, par rapport à **11**, peut être observé pour les composés di-substitués. Seul le composé **47**, possédant une seule fonction thioéther, présente un déplacement

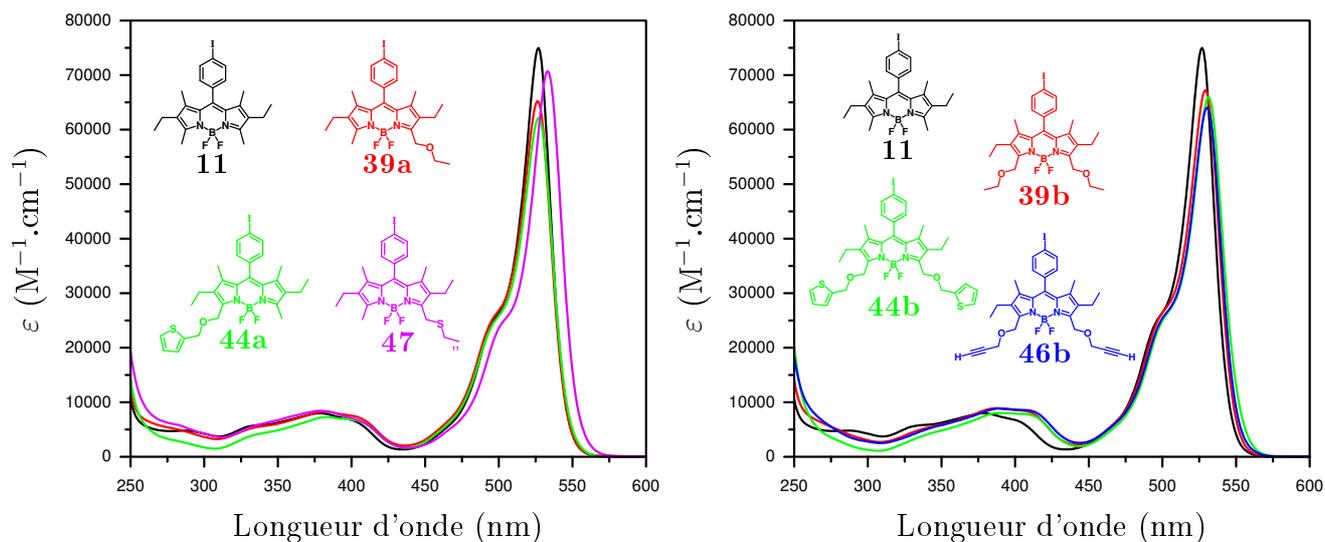


Figure 4.14 – Spectres d'absorption des composés **11** (référence), **39a**, **39b**, **44a**, **44b**, **46b** et **47** (CH_2Cl_2 , TA).

de cette bande plus important (7 nm). Pour l'ensemble des composés, l'intensité de cette bande subit également un effet hypochrome avec des coefficients d'extinction molaire compris entre 60 000 et 70 000 $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ (contre 75 000 pour **11** ; voir **Tableau 4.1**). Dans la partie de plus haute énergie du spectre, aucun changement drastique n'est observé pour les composés mono-substitués et seul un léger déplacement bathochrome (10 nm) de la transition $S_0 \rightarrow S_2$ apparaît sur les spectres d'absorption.

Propriétés d'émission

Tous les spectres d'émission ont été enregistrés dans le dichlorométhane à température ambiante et quelques uns sont représentés sur la **Figure 4.15**.

L'excitation dans la bande d'absorption de plus basse énergie entraîne une émission de lumière dont la forme est l'image miroir de la bande d'absorption avec un déplacement de Stokes d'environ 15 nm (527 cm^{-1}). Les mêmes déplacements bathochromes qu'en absorption peuvent être observés sur les maxima d'émission qui se situent aux alentours de $540 \text{ nm} + 1$ à 2 nm pour les composés mono-fonctionnalisés et + 4 à 6 nm pour les BODIPYs bis-fonctionnalisés. Une nouvelle fois, le composé mono-substitué **47** est le seul produit dont le maximum d'émission est déplacé de 7 nm par rapport à **11**. L'excitation à des longueurs d'onde de plus haute énergie ne change pas la longueur d'onde maximale d'émission. Notons que les spectres d'excitation de tous les composés se superposent parfaitement avec les spectres d'absorption, ce qui indique que l'émission observée provient bien des différents BODIPYs.

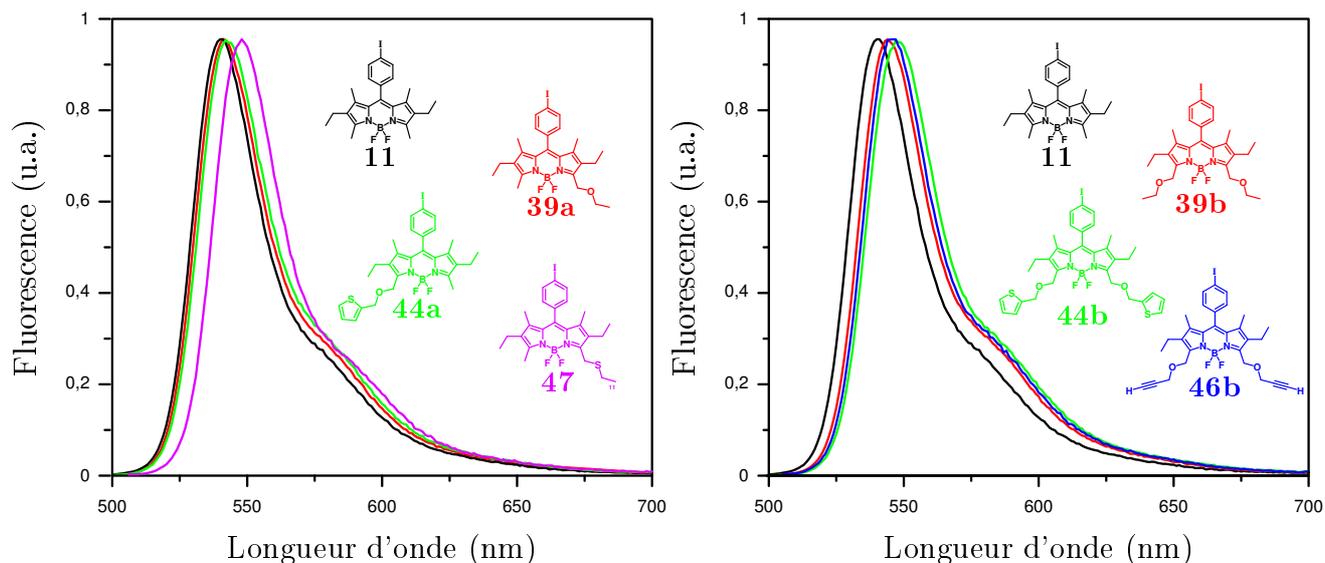


Figure 4.15 – Spectres d'émission des composés **11** (référence), **39a**, **39b**, **44a**, **44b**, **47** et **46b** (CH_2Cl_2 , TA).

Les propriétés spectroscopiques de composés fonctionnalisés par des alcools (ou thiol) sont résumées dans le **Tableau 4.1**. Nous pouvons constater que l'introduction d'alcool ou de thiol n'influence pas l'efficacité de fluorescence dont les rendements quantiques restent bons avec une valeur moyenne de 70%. Il en va de même pour la durée de vie des états excités qui reste constante tout au long de la série à environ 6 ns.

Nous nous sommes ensuite intéressés à deux autres types de nucléophile : les nucléophiles par l'azote et par le phosphore.

3.2 Formation de liaisons C-N et C-P

3.2.1 Amines secondaires

Pour montrer la possibilité de former des liaisons carbone-azote, nous avons, dans un premier temps, utilisé trois amines secondaires : la diéthylamine, l'iminodiacétate de diéthyle et le 1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazacyclooctadecane ou Kryptofix[®] 22. Nous avons une fois de plus utilisé les mêmes conditions opératoires pour préparer l'intermédiaire bromé, à savoir un (ou deux) équivalent(s) de NBS mis à réagir avec **11** dans du dichlorométhane distillé pendant 15 minutes (ou 2 h) à température ambiante et à l'abri de la lumière.

Pour la formation de **48a** et **48b** (**Figure 4.16**), un excès de diéthylamine a été ajouté au milieu réactionnel sans ajout simultané de DMF, l'excès de diéthylamine augmentant suffisamment la polarité du milieu. Au bout de 15 minutes à température ambiante la réaction était

Tableau 4.1 – Données spectroscopiques des composés fonctionnalisés par des alcools.

Composé	λ_{abs} (nm)	ϵ ($M^{-1}.cm^{-1}$)	λ_{em} (nm)	$\Phi^a)$ (%)	τ (ns)	$k_r^b)$ ($10^7 s^{-1}$)	$k_{nr}^b)$ ($10^7 s^{-1}$)
25	517	64500	538	83	6.20	13.40	2.74
38a	519	65100	539	85	6.79	12.52	2.21
38b	521	71300	540	80	7.26	11.02	2.75
11	526	74900	541	70	5.42	12.92	5.54
39a	526	65200	541	65	5.55	11.71	6.31
39b	529	67200	544	65	5.30	12.26	6.60
40a	525	53300	541	65	5.14	12.65	6.81
41a	527	65800	543	75	6.18	12.14	4.05
41b	530	65000	545	75	5.81	12.91	4.30
42a	527	61900	542	75	6.71	11.18	3.73
42b	531	63600	546	68	5.86	11.60	5.46
43	527	59800	543	60	5.73	10.47	6.98
44a	528	62100	542	70	6.13	11.42	4.89
44b	532	66000	547	72	6.23	11.56	4.49
45	527	61600	542	75	6.37	11.77	3.92
46b	530	64000	545	65	5.34	12.17	6.55
47	533	70700	548	70	5.14	13.62	5.84

Mesures enregistrées dans le dichlorométhane à température ambiante. a) rendements quantiques calculés avec pour référence la rhodamine 6G (EtOH, $\Phi_{em} = 88\%$) ; erreur estimée à $\pm 10\%$. b) Constantes de vitesse de désactivation radiative ($k_r = \Phi/\tau$) et non radiative ($k_{nr} = (1-\Phi)/\tau$).

terminée pour la mono- comme pour la di-substitution. Il est intéressant de noter que le milieu réactionnel était resté rouge foncé et non fluorescent. Cette caractéristique sera discutée plus en détail dans le paragraphe 3.2.6 (p. 122). Pour la formation de **49a** et **49b**, seulement 3 et 6 équivalents, respectivement, d'imino-di-acétate ont été nécessaires grâce à l'ajout simultané de DMF. La concentration de substrat aminé étant plus faible, les substitutions n'étaient com-

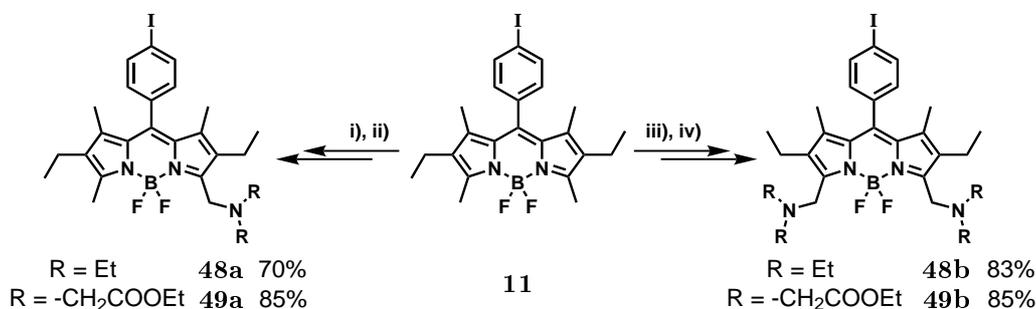


Figure 4.16 – Substitution par des amines secondaires; i) NBS (1 équiv.), CH_2Cl_2 , 15 min.; ii) R_2NH (3 équiv. ou excès), DMF (ou non), 15 min. à une nuit; iii) NBS (2 équiv.), CH_2Cl_2 , 2 h; iv) R_2NH (6 équiv. ou excès), DMF (ou non), 15 min. à une nuit.

plètes qu'après un minimum de 12 h d'agitation. Après un traitement aqueux standard et une purification par chromatographie (silice), les différents composés ont été obtenus avec de bons rendements compris entre 70% et 85%.

Lors de l'utilisation du Kryptofix, qui possède deux résidus aminés, nous avons tenté d'en ajouter qu'un demi équivalent, espérant former le "dimère" de BODIPY **50a**. La réaction a été réalisée sans ajout de DMF et bien que la réaction ait été agitée pendant plusieurs jours, la conversion n'a pas été totale et seulement 16% du dérivé ponté **50a** et 13% du produit mono-substitué **50b** ont été obtenus après purification (**Figure 4.17**).

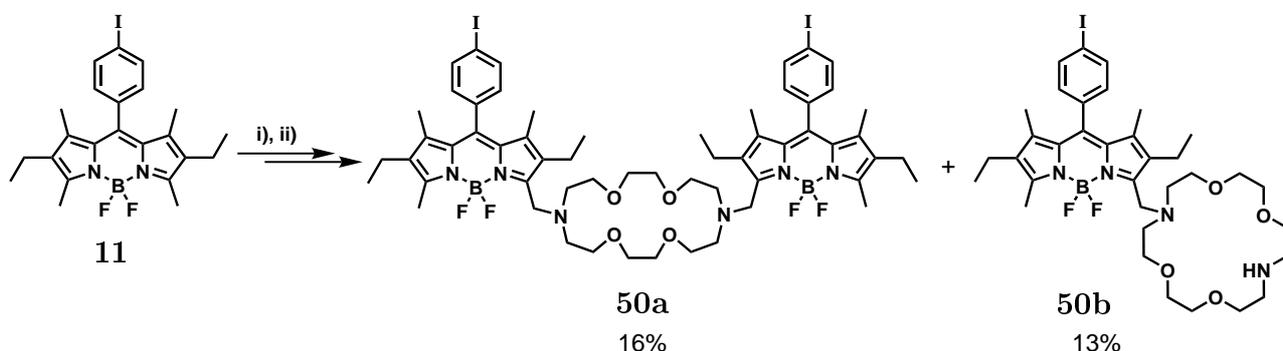


Figure 4.17 – Synthèse du BODIPY ponté **50a**; i) NBS (1 équiv.), CH₂Cl₂, 15 min.; ii) Kryptofix (0,5 équiv.) 48 h.

Tous les produits obtenus ont été complètement caractérisés par les méthodes usuelles et les informations les plus intéressantes sont apportées par les RMN ¹H et ¹³C. Les spectres RMN ¹H des composés **48a**, **48b**, **49a** et **49b** sont rassemblés dans la **Figure 4.18**.

La principale différence avec la série des alcools est le déplacement chimique du signal correspondant au méthyle fonctionnalisé (protons **6**). En effet, ce dernier se situe aux alentours de 4,8 ppm pour les composés substitués par des alcools, en revanche, dans la série aminée, il se situe à 3,9 ppm dans le cas de **48a**, **48b** et à 4,2 ppm dans le cas de **49a**, **49b** (voir encadrés).

Le nombre de substituants introduits peut également être déterminé par ces spectres en prenant en considération les intégrales des signaux caractéristiques et la symétrie de la molécule. Les protons 4 et 5 subissent le même dédoublement lors d'une mono-fonctionnalisation vers 1 et 2,5 ppm, respectivement, alors que les spectres des produits di-substitués sont beaucoup plus simples.

Ensuite nous sommes intéressés à l'utilisation des amines tertiaire et primaire et plusieurs tests ont été menés pour tenter de les introduire.

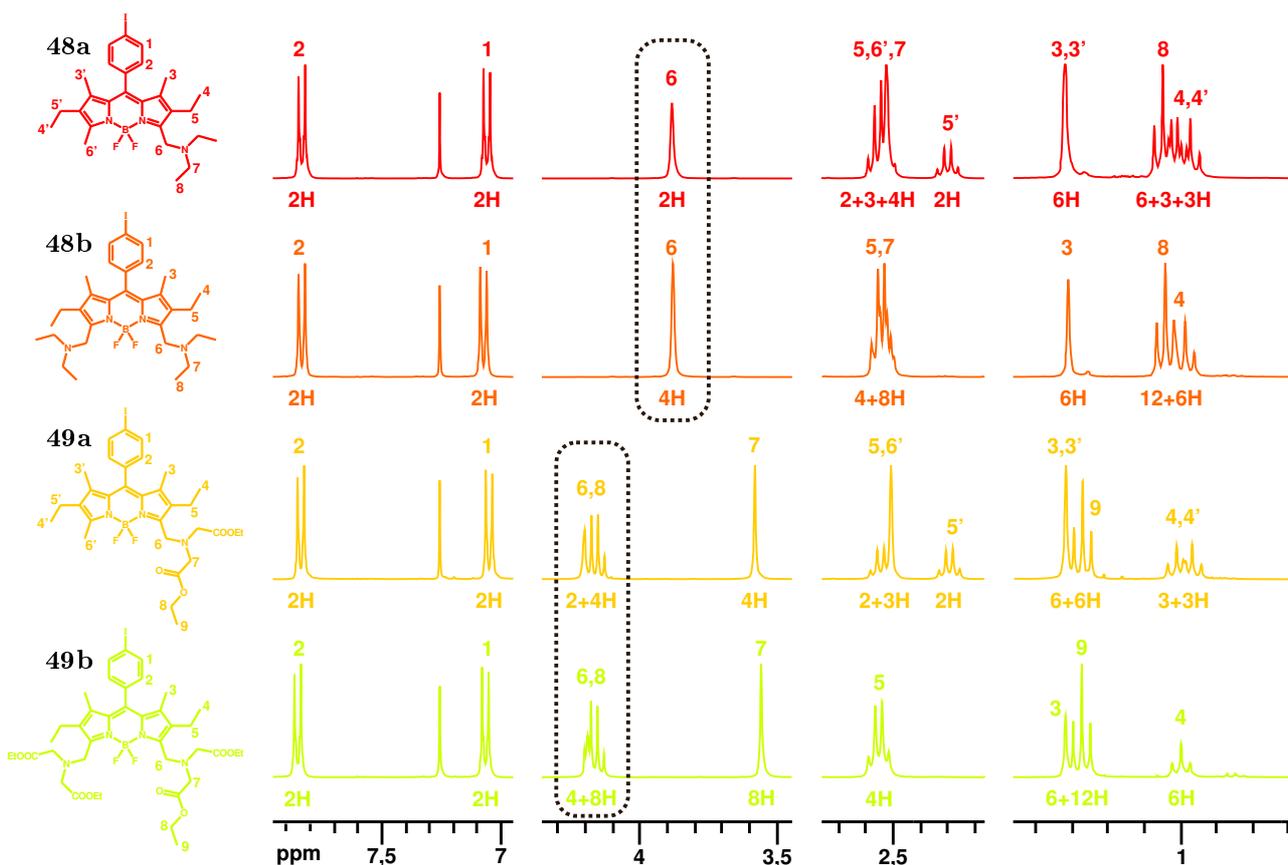


Figure 4.18 – Spectres RMN ^1H des composés 48a, 48b, 49a et 49b (300 MHz, CDCl_3 , TA).

3.2.2 Amines primaires et nullaire

La première réaction a consisté en l'ajout goutte à goutte d'une solution du BODIPY dibromé, préparé dans les mêmes conditions, dans le dichlorométhane sur une solution de dichlorométhane préalablement saturée en ammoniac gaz (Figure 4.19). Mais après un lavage aqueux standard, nous n'avons pas pu obtenir le produit attendu mais seulement un composé mono-substitué que nous n'avons pas pu identifier.

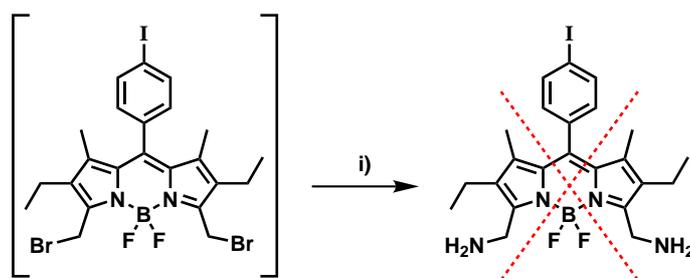


Figure 4.19 – Essai d'introduction de l'ammoniac ; i) NH_3 (large excès), CH_2Cl_2 , 45 min., TA.

Quant à l'addition d'une amine primaire, elle a été réalisée en ajoutant, à température ambiante, un excès de butylamine à une solution de BODIPY bromé. La réaction est particulièrement rapide et au bout de quelques minutes, nous n'observons plus d'intermédiaire bromé. Malheureusement, après isolement de plusieurs composés, aucun d'eux n'était le produit voulu.

3.2.3 Azoture de sodium

Une fonctionnalisation particulièrement intéressante par cette méthode a été l'introduction de groupements azido (**Figure 4.20**). La réaction a été réalisée par ajouts consécutifs, à une solution du BODIPY mono- ou di-bromé, d'azoture de sodium et de DMF. Ce dernier possède deux rôles dans cette réaction, il permet d'une part d'augmenter la polarité du milieu et permet de beaucoup mieux solubiliser le réactif d'autre part. La réaction ne nécessite que quelques minutes pour être complète et retrouver une couleur orange fluorescente jaune, caractéristique d'une réaction totale. Enfin, les composés sont obtenus avec des rendements très satisfaisants de 90% pour **51a** et 86% pour **51b** après purification. Notons qu'il a été nécessaire d'extraire tout le DMF par plusieurs lavages aqueux car ce dernier entraîne une dégradation des dérivés azido s'il est présent au cours de l'évaporation du milieu réactionnel.

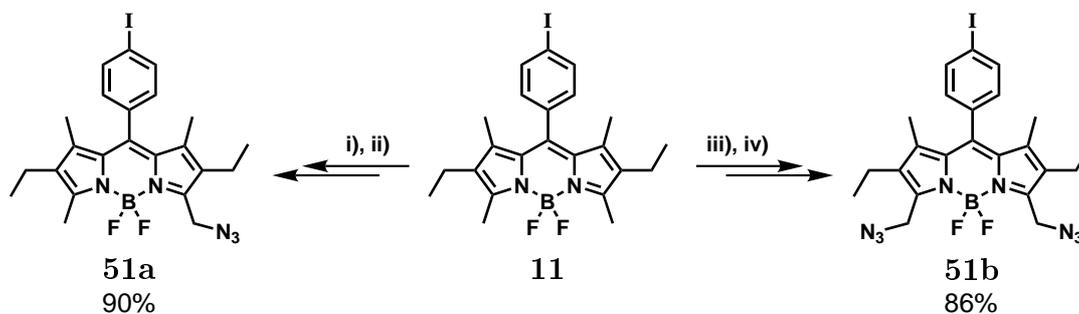


Figure 4.20 – Synthèse des azido-BODIPYs ; i) NBS (1 équiv.), CH_2Cl_2 , 15 min. ; ii) NaN_3 (8 équiv.), DMF, 1 h ; iii) NBS (2 équiv.), CH_2Cl_2 , 2 h ; iv) NaN_3 (10 équiv.), DMF, 1 h.

Ces deux composés ont entièrement été caractérisés par RMN ^1H , ^{13}C , ^{11}B , spectrométrie infrarouge et de masse et analyse élémentaire. Ces molécules ont plusieurs données caractéristiques en RMN ^1H , ^{13}C et en infrarouge.

En RMN, les signaux caractéristiques sont ceux du méthyle transformé, avec des déplacements chimiques à 4,6 ppm pour les hydrogènes et à 45 ppm pour le carbone. Ces derniers ne se chevauchent avec aucun autre signal et sont donc facilement identifiables.

En Spectroscopie IR, il y a apparition d'une bande de vibration intense aux alentours de 2100 cm^{-1} qui est caractéristique du groupement azido.

3.2.4 Substrats phosphorés

Cet enchaînement bromation-substitution a également permis de créer des liaisons carbone-phosphore (**Figure 4.21**). Pour cela nous avons utilisé le triéthylphosphite ($\text{P}(\text{OEt})_3$) pour former les composés mono- et bis-phosphonate. Pour la formation de l'intermédiaire bromé, les mêmes conditions ont été utilisées. Quant à la substitution, 6 équivalents de triéthylphosphite ont été nécessaires avec ajout simultané de DMF. Le mécanisme de cette réaction est un mécanisme de type Arbuzov-Michaelis avec dans un premier temps une substitution nucléophile, suivie par l'élimination d'une des chaînes alkyles grâce à l'halogénure libéré précédemment.

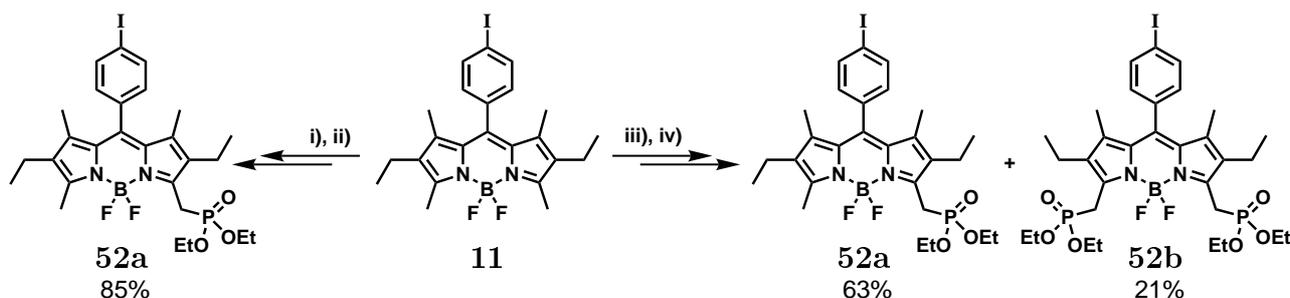


Figure 4.21 – Synthèse des BODIPY-phosphonates ; i) NBS (1 équiv.), CH_2Cl_2 , 15 min. ; ii) $\text{P}(\text{OEt})_3$ (6 équiv.), DMF, 20 min. ; iii) NBS (2 équiv.), CH_2Cl_2 , 2 h ; iv) $\text{P}(\text{OEt})_3$ (12 équiv.), DMF, 6 h.

La réaction est particulièrement rapide et efficace dans le cas de la formation du mono-phosphonate **52a**. Au bout de 20 minutes à température ambiante, la solution retrouve sa couleur orange fluorescent jaune et, après extraction et purification, **52a** est obtenu avec 85% de rendement. Quant à la réaction du triéthylphosphite sur le BODIPY di-bromé, celle-ci aboutit, au bout de six heures d'agitation, à un mélange des composés mono- et bis-phosphonates avec des rendements de 63% et 21% respectivement. La formation du mono-phosphonate, dans cette réaction, ne peut venir que d'une réduction du méthyle bromé qui par la suite se reprotone pour reformer le CH_3 initial. Cette réaction compétitive peut être expliquée par le caractère réducteur du triéthylphosphite qui s'oxyde en acide phosphorique.

Ces composés ont été entièrement caractérisés. La particularité de ces derniers réside dans leur spectre RMN ^1H . En effet, la présence de l'atome de phosphore ajoute un couplage scalaire

sur le signal du méthyle fonctionnalisé. Ce signal se présente sous la forme d'un doublet à 3,6 ppm avec une constante de couplage de 24 Hz, valeur caractéristique d'un couplage ${}^2J_{P-H}$.

3.2.5 Propriétés photophysiques

Absorption UV-visible

Les spectres d'absorption et d'émission de quelques composés réalisés à température ambiante dans le dichlorométhane sont représentés sur la **Figure 4.22**. Dans cette série aminée, les mêmes effets peuvent être observés au niveau de l'absorption sauf dans le cas des composés **50a** et **50b** comprenant un Kryptofix ainsi que les dérivés diéthylamino (**48a**, **48b**) dont les propriétés spectroscopiques sont fortement perturbées et qui seront étudiées plus en détails lors d'un paragraphe ultérieur (p. 122).

Comme dans le cas des alcools, la bande d'absorption de plus faible énergie ($S_0 \rightarrow S_1$) n'est presque pas déplacée (< 2 nm) dans le cas de composés mono-substitués et subit un léger effet bathochrome de 6 à 10 nm pour les composés bis-fonctionnalisés par rapport à **11**. L'efficacité d'absorption n'est pas beaucoup affectée avec des coefficients d'extinction molaire compris entre 54 000 et 76 000 $M^{-1}.cm^{-1}$.

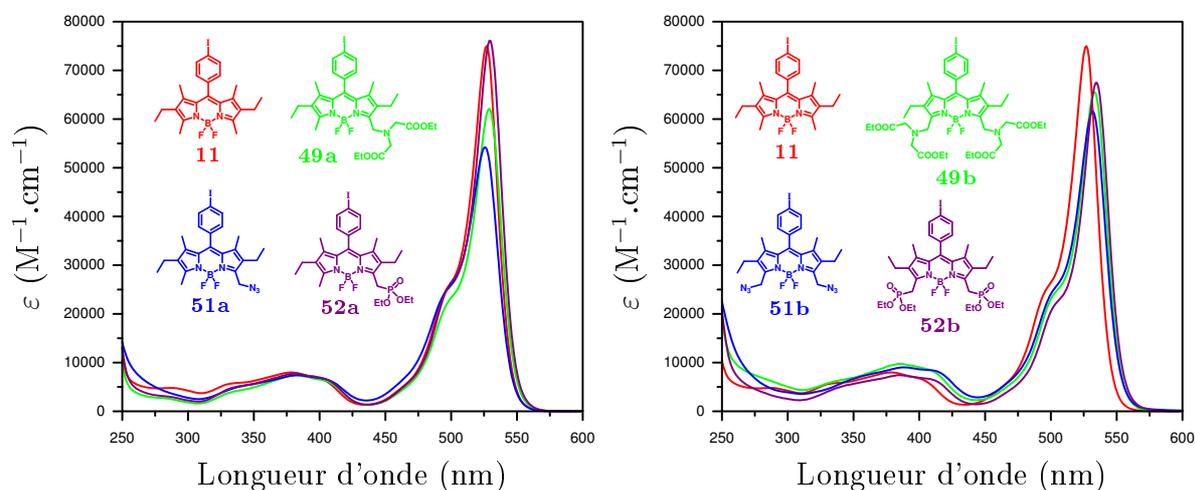


Figure 4.22 – Spectres d'absorption des composés **11** (référence), **49a**, **49b**, **51a**, **51b**, **52a** et **52b** (CH_2Cl_2 , TA).

Propriétés d'émission

Tous les spectres d'émission ont été enregistrés dans le dichlorométhane à température ambiante et quelques exemples sont représentés sur la **Figure 4.23**. A l'exception des mêmes

composés que précédemment (**48a**, **48b**, **50a**, **50b**), tous les composés présentent une unique bande d'émission dont le maximum est déplacé vers les plus basses énergies de la même manière qu'en absorption (+ 0-3 nm pour **49a**, **51a**, **52a** et + 6-10 nm pour **49b**, **51b**, **52b**).

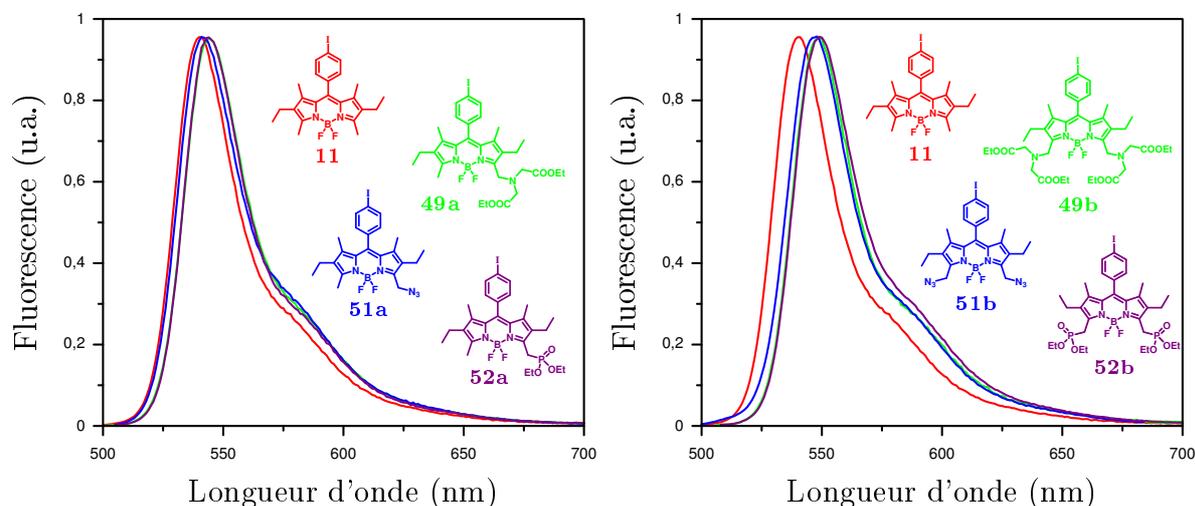


Figure 4.23 – Spectres d'émission des composés **11** (référence), **49a**, **49b**, **51a**, **51b**, **52a** et **52b** (CH_2Cl_2 , TA).

Les propriétés spectroscopiques de composés **49a** à **52b** sont résumées dans le **Tableau 4.2**. Comme pour la série des alcools, nous pouvons constater que la fonctionnalisation du BODIPY par des dérivés azotés (à l'exception d'amine particulièrement réductrice, ex : la diétylamine) n'a pas d'influence sur l'efficacité de fluorescence dont les rendements quantiques restent bons avec une valeur moyenne de 67%. Le dérivé bis-phosphonate **52b** présente toutefois un rendement quantique plus faible de 40% qui va de paire avec un temps de vie plus faible de l'ordre de

Tableau 4.2 – Données spectroscopiques des composés fonctionnalisés par des amines.

Composé	λ_{abs} (nm)	ϵ ($\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)	λ_{em} (nm)	Φ ^{a)} (%)	τ (ns)	k_r ^{b)} (10^7 s^{-1})	k_{nr} ^{b)} (10^7 s^{-1})
11	526	74900	541	70	5,42	12,92	5,54
49a	529	62100	544	75	6,97	10,76	3,59
49b	533	65600	549	60	5,02	11,95	7,97
51a	526	54200	541	60	5,60	10,71	7,14
51b	532	61600	547	70	5,62	12,46	5,34
52a	530	76100	544	70	5,92	11,82	5,07
52b	534	67500	550	40	4,72	8,47	12,71

Mesures enregistrées dans le dichlorométhane à température ambiante. a) rendements quantiques calculés avec pour référence la rhodamine 6G (EtOH, $\Phi_{em} = 88\%$) ; erreur estimée à $\pm 10\%$. b) Constantes de vitesse de désactivation radiative ($k_r = \Phi/\tau$) et non radiative ($k_{nr} = (1-\Phi)/\tau$).

4,7 ns (contre 5,8 ns en moyenne pour les autres composés).

Étudions maintenant plus en détails les cas particuliers des BODIPYs mono- et bis-diéthyl-amino **48a** et **48b**.

3.2.6 Cas des BODIPYs diéthylamino

La perturbation des propriétés spectroscopiques des composés **48a** et **48b** est flagrante car, contrairement aux autres composés amino qui en solution sont orange fluorescents jaune, ceux-ci sont rouge foncé et éteint. Une série de spectres d'absorption de **48a** a été enregistrée dans différents solvants à température ambiante en présence de base et d'acide (**Figure 4.24**).

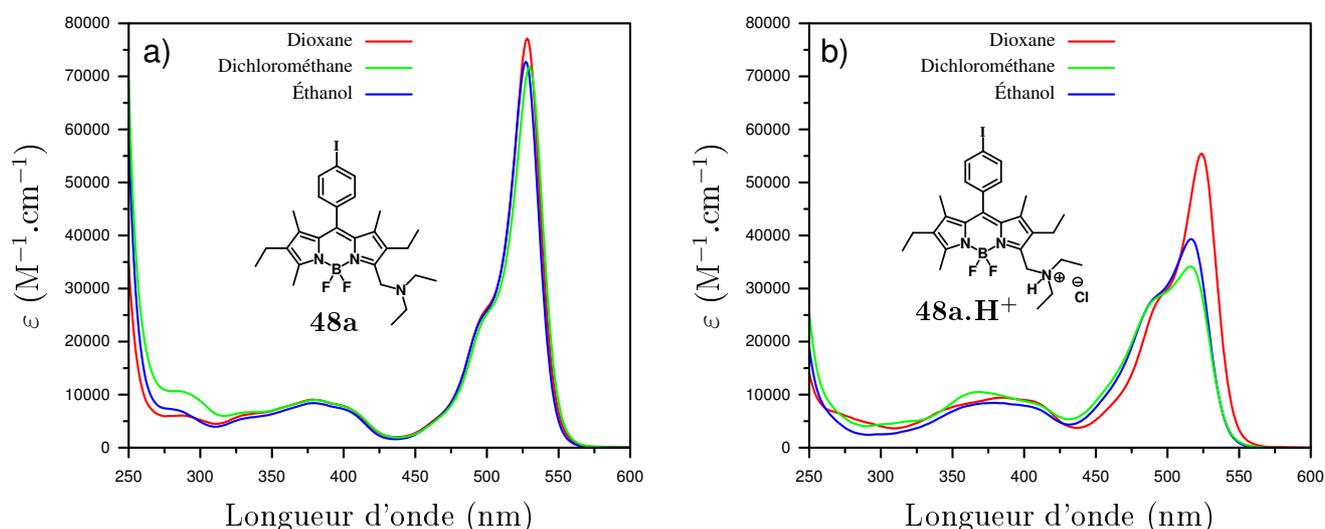


Figure 4.24 – Spectres d'absorption de **48a** et **48a.H⁺** dans trois solvants (TA).

Sous la forme déprotonée la présence du groupement diéthylamino n'a aucun effet sur l'absorption de **48a**. Les bandes caractéristiques $S_0 \rightarrow S_1$ (527 nm, $73\,000\ M^{-1} \cdot cm^{-1}$) et $S_0 \rightarrow S_2$ (380 nm, $10\,000\ M^{-1} \cdot cm^{-1}$) sont identiques à celle de **11**. Les spectres de la **Figure 4.24b** ont été enregistrés après avoir acidifié le milieu à l'aide de vapeurs d'acide chlorhydrique. Ceci se traduit sur le spectre d'absorption par deux effets hypsochrome et hypochrome sur la bande de plus basse énergie. Cette dernière se situe à 524 nm ($55\,400\ M^{-1} \cdot cm^{-1}$), 517 nm ($34\,200\ M^{-1} \cdot cm^{-1}$) et 516 nm ($39\,300\ M^{-1} \cdot cm^{-1}$) respectivement dans le dioxane, le dichlorométhane et l'éthanol. Ces modifications peuvent être attribuées à une perturbation de la répartition de la densité électronique due à la formation d'un azote chargé positivement fortement électro-attracteur, .

Ces modifications des propriétés spectroscopiques des composés **48a** et **48b** ont été étudiées plus en détails en effectuant des dosages, au cours desquels, des quantités croissantes d'acide chlorhydrique ont été ajoutées.

Dosage en absorption

Le dosage en absorption de **48a** dans l'éthanol par ajout d'acide est représenté dans la **Figure 4.25**.

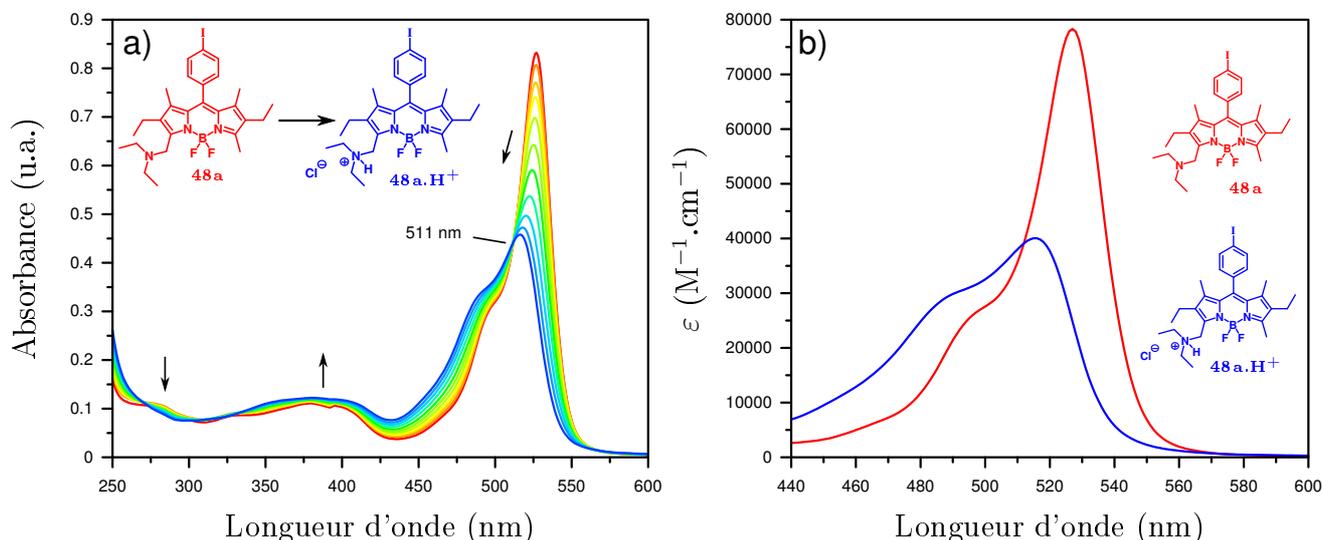


Figure 4.25 – a) Évolution du spectre d'absorption de **48a** en présence d'une quantité croissante d'acide chlorhydrique ($[48a]_0 = 1,13 \cdot 10^{-5}$ M ; EtOH, 0,01 M TBAPF₆ ; spectres corrigés de la dilution) ; b) Spectres d'absorption calculés des espèces **48a** et **48a.H⁺**.

Dans le cas de **48a**, l'absorption dans l'ultra-violet n'est quasiment pas perturbée et la transition $S_0 \rightarrow S_2$ est très légèrement exaltée. La transition $S_0 \rightarrow S_1$ est, quant à elle, fortement modifiée et son maximum se déplace progressivement de 525 à 516 nm. Un point isobestique peut être clairement observé à 511 nm.

À partir de ce dosage, les spectres d'absorption théoriques des deux espèces ont pu être reconstitués grâce au logiciel de calcul mathématique SPECFIT²⁰⁶ (**Figure 4.25b**). Nous pouvons constater que ces spectres ont exactement les mêmes caractéristiques que les spectres expérimentaux (**Figure 4.24**). Ce dosage nous a également permis de calculer la constante de stabilité de l'espèce chargée **48a.H⁺** dont le $\text{Log}\beta$ s'élève à environ $4,7 \pm 0,1$ dans l'éthanol.

Un dosage similaire a ensuite été effectué sur le composé bis-diéthylamino **48b** et est représenté sur la **Figure 4.26**. Pour une plus grande lisibilité, ce dernier a été séparé en deux où la partie a) représente la première protonation et b), la deuxième protonation.

Dans le cas de **48b**, nous pouvons observer les mêmes effets hypsochrome et hypochrome sur la transition $S_0 \rightarrow S_1$ lors de la première protonation. Les autres régions du spectre ne sont pas affectées par cette transformation. Notons la présence d'un premier point isobestique à 515

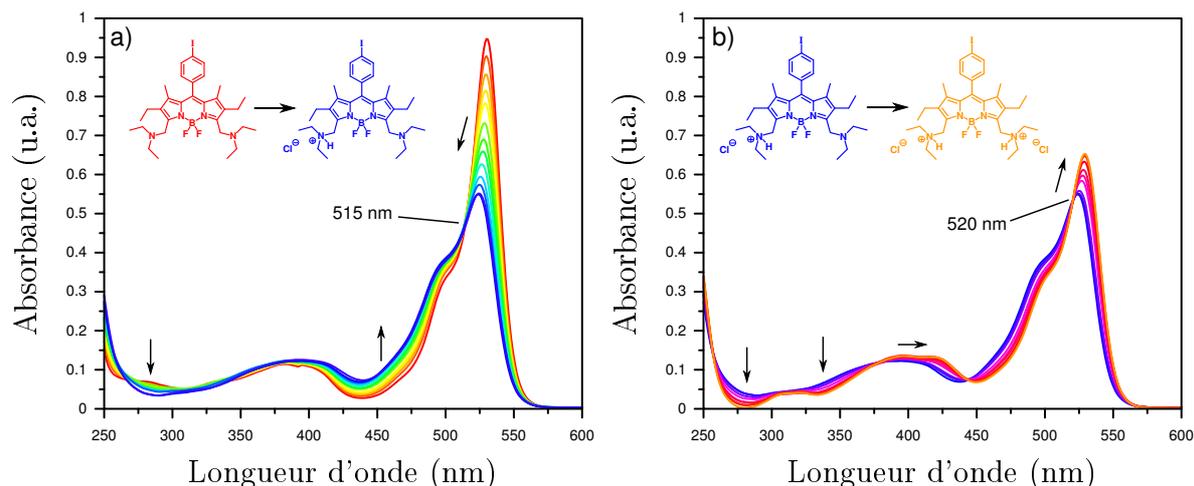


Figure 4.26 – Évolution du spectre d'absorption de **48b** en présence d'une quantité croissante d'acide chlorhydrique ($[48b]_0 = 1,35 \cdot 10^{-5}$ M ; EtOH, 0,01 M TBAPF₆ ; spectres corrigés de la dilution).

nm. Lors de la deuxième protonation (**Figure 4.26b**), l'effet inverse est observé. La transition $S_0 \rightarrow S_1$ subit un déplacement bathochrome (de 524 à 530 nm) doublé d'un effet hyperchrome rétablissant en partie l'intensité de la bande. En effet, au cours de cette deuxième protonation, le dipyrrométhène retrouve sa symétrie et les propriétés spectroscopiques initiales à l'exception de l'intensité de la transition $S_0 \rightarrow S_1$. De plus, la transition $S_0 \rightarrow S_2$ se déplace vers le rouge d'environ 20 nm (410 nm contre 390 nm pour **48b**) et un deuxième point isobestique est observé à 520 nm.

Une série de calculs, effectués avec le logiciel SPECFIT, nous ont permis de reconstituer les spectres d'absorption des trois espèces et l'évolution théorique des concentrations de ces dernières (**Figure 4.27**).

Nous pouvons observer sur ces spectres reconstitués, que ceux des composés **48b** et **48b.2H⁺** se superposent parfaitement indiquant la même structure symétrique contrairement à **48b.H⁺** qui présente une transition $S_0 \rightarrow S_1$ très perturbée. Au cours de ce dosage, la concentration en **48b.H⁺** augmente fortement au début des ajouts et le maximum est atteint lorsqu'environ 2,4 équivalents d'acide ont été ajoutés. L'espèce mono-protonée est alors majoritaire en solution. La concentration en **48b.H⁺** diminue progressivement et plus lentement au profit de l'espèce protonée deux fois qui finit par être l'espèce majoritaire. Enfin, les constantes de stabilité calculées pour les deux espèces **48b.H⁺** et **48b.2H⁺** sont de $6,2 \pm 0,2$ et $12,1 \pm 0,1$ (Log β cumulés) respectivement (dans l'éthanol).

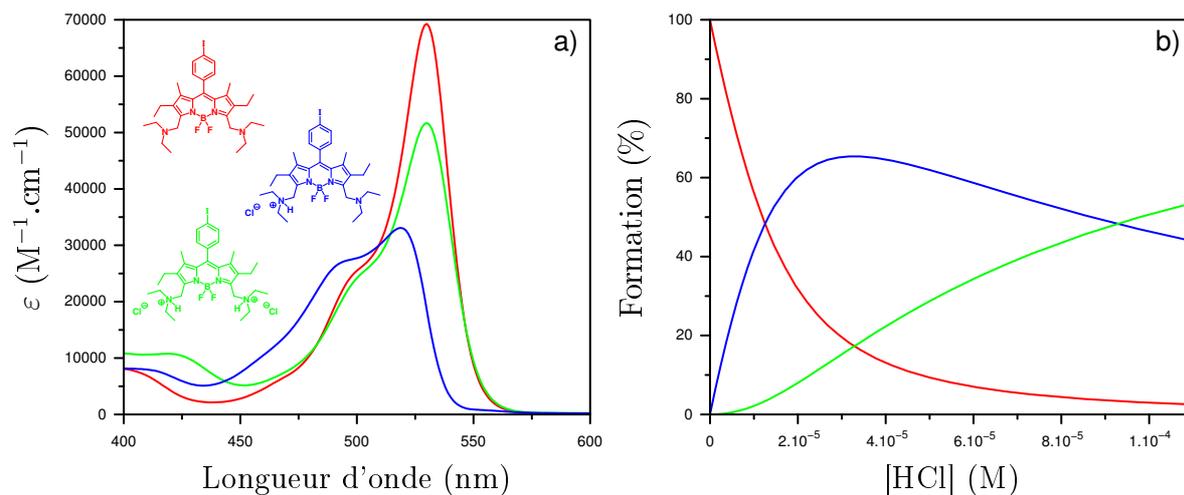


Figure 4.27 – a) Spectres d'absorption calculés des espèces **48b**, **48b.H⁺** et **48b.2H⁺**; b) Pourcentages de formation calculés des différentes espèces au cours du dosage ($[48b]_0 = 1,35.10^{-5}$ M).

Parallèlement à ces analyses et dans les mêmes conditions (ajout d'acide), un dosage en émission a pu être effectué sur les deux composés **48a** et **48b**.

Dosage en émission

Les spectres du dosage de **48a** ne sont pas représentés car ils sont sensiblement identiques à ceux du dosage de **48b** qui, eux, sont représentés sur la **Figure 4.28**. Les données photophy-

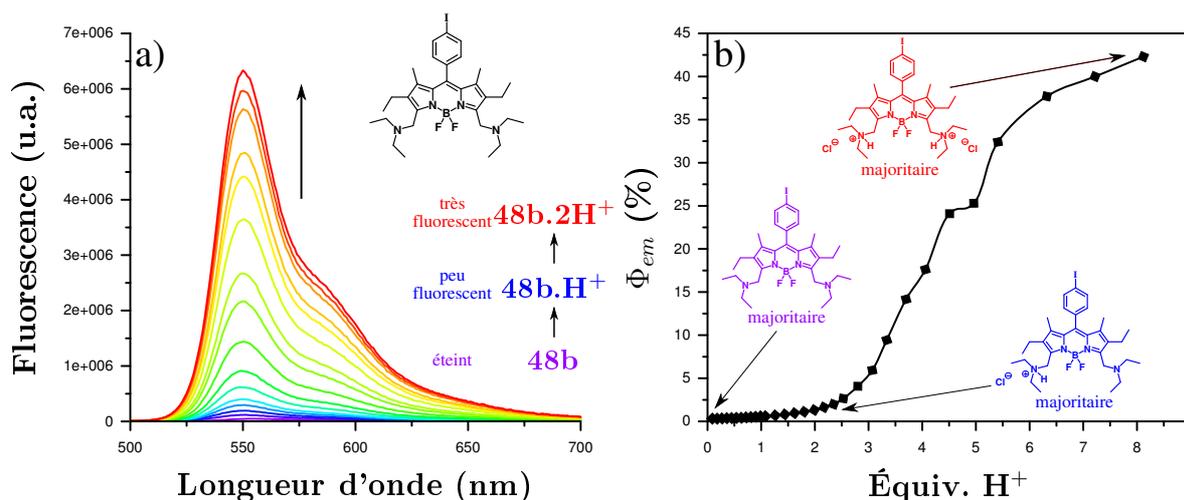


Figure 4.28 – a) Évolution du spectre d'émission de **48b** en présence d'une quantité croissante d'acide chlorhydrique ($[48b]_0 = 1,35.10^{-5}$ M; EtOH, 0,01 M TBAPF₆; $\lambda_{ex} = 400$ nm; spectres corrigés de la densité optique); b) Évolution du rendement quantique au cours du dosage de **48b**.

siques de ces études sont résumées dans le **Tableau 4.3**.

Dans le cas de **48a**, l'addition d'acide entraîne une augmentation de la luminescence dès le début des ajouts. Le rendement quantique de **48a** est de 2% et augmente progressivement jusqu'à un plateau à 36%. En revanche, dans le cas de **48b** (**Figure 4.28b**), les premiers ajouts ont très peu d'effet sur la luminescence qui augmente très légèrement de 0,3% à 2% jusqu'à ce que les 2,4 équivalents observés précédemment aient été ajoutés. Les ajouts suivants entraînent la même augmentation de luminescence avec un rendement quantique qui atteint finalement un plateau à 42%. Ces observations semblent indiquer que tant qu'il y a une fonction amine non protonée, la molécule ne fluoresce pas (ou très peu). Il semblerait donc que l'extinction de fluorescence viendrait d'un transfert d'électron photoinduit entre le doublet libre d'une fonction amine et le cœur du BODIPY.

Tableau 4.3 – Données spectroscopiques des diéthylamino-BODIPYs (**48a**, **48b**) et leurs espèces protonées.

Composé	λ_{abs} (nm)	ϵ (M ⁻¹ .cm ⁻¹)	λ_{em} (nm)	Φ ^{e)} (%)	τ (ns)	k_r ^{f)} (10 ⁷ s ⁻¹)	k_{nr} ^{f)} (10 ⁷ s ⁻¹)
11 ^{a)}	526	74900	541	70	5,42	12,92	5,54
48a ^{b)}	527	77100	542	1	0,16	6,25	618,75
48a.H ^{+b)}	524	55400	542	60	5,35	11,21	7,48
48a ^{a)}	528	71800	–	–	–	–	–
48a.H ^{+a)}	517	34200	539	47	–	–	–
48a ^{c)}	525	72800	540	1	0,08	12,50	1237,50
48a.H ^{+c)}	516	39300	538	50	5,00	10,00	10,00
48b ^{c)}	530	70100	555	0,3	–	–	–
48b.H ^{+c)}	519 ^{d)}	33100 ^{d)}	551	–	–	–	–
48b.2H ^{+c)}	532	46800	550	42	3,80	11,05	15,26

Mesures enregistrées dans le dichlorométhane (a), le dioxane (b), ou l'éthanol (c) à température ambiante ; d) valeurs calculées à l'aide du logiciel SPECFIT. e) rendements quantiques calculés avec pour référence la rhodamine 6G (EtOH, $\Phi_{em} = 88\%$) ; erreur estimée à $\pm 10\%$. f) Constantes de vitesse de désactivation radiative ($k_r = \Phi/\tau$) et non radiative ($k_{nr} = (1-\Phi)/\tau$).

Pour confirmer ce phénomène, nous avons ensuite effectuée une série de mesures électrochimiques pour déterminer si ce transfert d'électron photoinduit était thermodynamiquement favorable.

Comportement électrochimique

Les données électrochimiques ont été étudiées par voltampérométrie cyclique à balayage linéaire, en solution dans le dichlorométhane dégazé et distillé, à une concentration de l'ordre de $1,5 \cdot 10^{-3} \text{M}$. Le sel de fond utilisé a été le tétrabutylammoniumhexafluorophosphate ($n\text{Bu}_4\text{PF}_6$) à une concentration de $0,1 \text{M}$. Le couple ferricinium/ferrocène (noté Fc^+/Fc sur les voltampérogrammes présentés) a été utilisé comme référence interne avec $E_{1/2}(\text{Fc}^+/\text{Fc}) = +0,38 \text{ V}$ ($\Delta E_p = 70 \text{ mV}$) par rapport à ECS (électrode au calomel saturée en KCl). Cette référence interne permet de calibrer les voltampérogrammes.

La **Figure 4.29** représente les voltampérogrammes de **48a** et de **25**, ce dernier étant utilisé comme référence pour attribuer les potentiels d'oxydation et de réduction de la partie BODIPY.

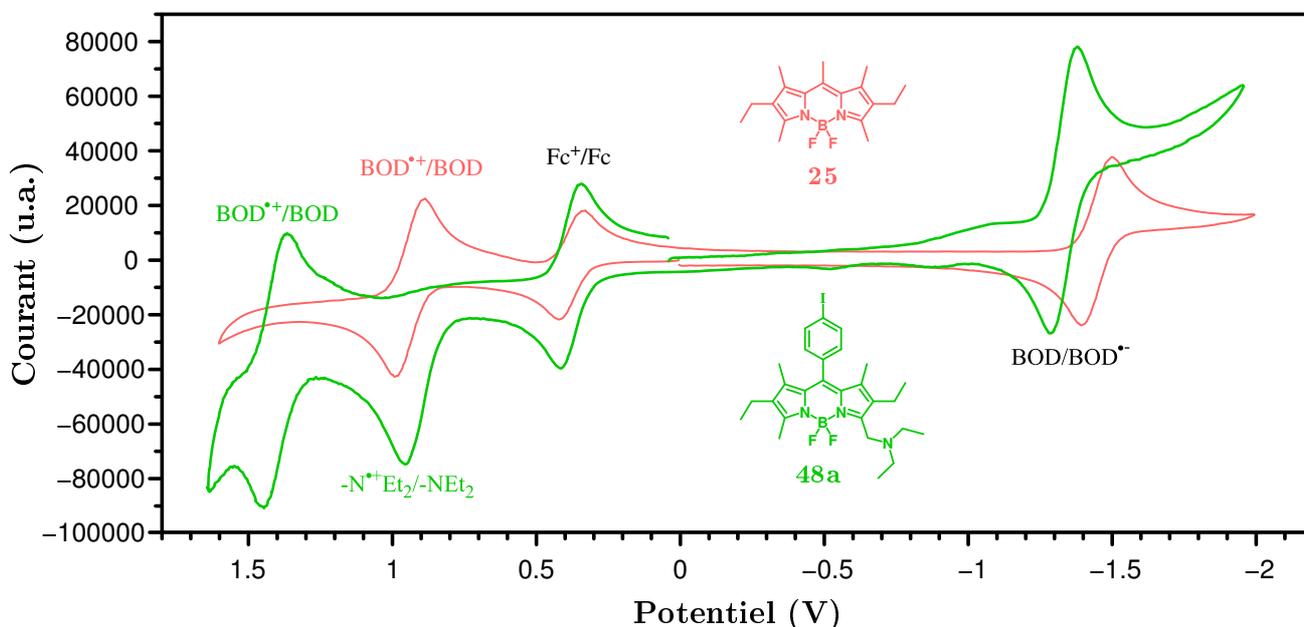


Figure 4.29 – Voltampérogrammes des composés **25** et **48a**

Dans la partie anodique, une vague d'oxydoréduction réversible peut être observée à $-1,33 \text{ V}$. Elle correspond à un échange monoélectronique et est attribuée à la réduction du BODIPY en son radical anion, noté $\text{BOD}^{\bullet-}$. La valeur du potentiel de réduction du couple $\text{BOD}/\text{BOD}^{\bullet-}$ est légèrement inférieure à celle de la référence **25**, ce qui signifie que **48a** est réduit plus facilement que **25**.

Dans la partie cathodique, une première vague irréversible est observée à $+0,95 \text{ V}$ et est attribuée à l'oxydation de l'amine tertiaire en son radical cation. Une deuxième vague d'oxydoréduction réversible, indiquant un échange monoélectronique, se situe à $+1,37 \text{ V}$ et correspond à l'oxydation de la partie BODIPY en son radical cation, noté $\text{BOD}^{\bullet+}$. Le potentiel de réduc-

tion observé pour **25** est de +0,94 V. Le potentiel de réduction est déplacé d'environ 400 mV en raison de la formation d'une première charge positive sur l'amine qui a pour conséquence d'appauvrir en électrons le cœur indacène, le rendant ainsi plus difficile à oxyder.

Un voltamogramme du bis-amino **48b** a été enregistré dans les mêmes conditions et est représenté sur la **Figure 4.30**.

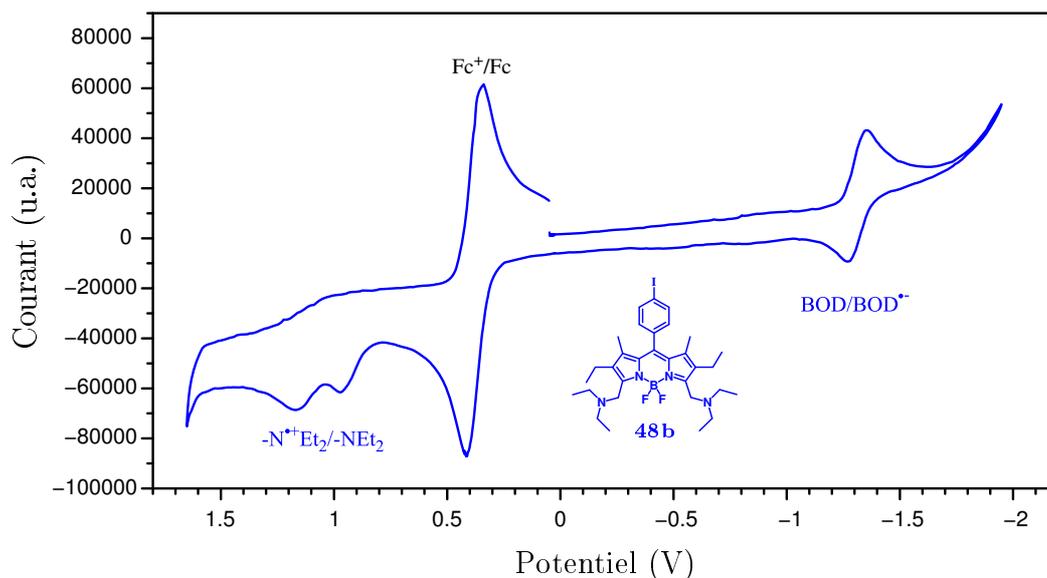


Figure 4.30 – Voltampérométrie du composé **48b**.

Dans la partie anodique, la vague d'oxydoréduction correspondant à la réduction de la partie BODIPY se situe à -1,31 V. Cette vague est réversible et montre un échange monoélectronique. L'introduction d'une deuxième fonction amine n'a apparemment pas d'influence sur le potentiel de réduction de **48b** car celui-ci est du même ordre de grandeur que celui de **48a**.

Dans la partie cathodique, deux vagues irréversibles peuvent être observées à +0,97 V et +1,16 V. Ces dernières correspondraient vraisemblablement aux oxydations successives des deux fonctions amines. L'oxydation de la partie BODIPY de **48b** est tellement perturbée par la formation des deux charges positives sur les amines qu'il n'apparaît plus dans la fenêtre d'étude et son potentiel est sûrement supérieur à +1,6 V.

En combinant les données photophysiques et électrochimiques, il est possible de déterminer le potentiel oxydant ou réducteur du BODIPY à l'état excité. Dans le cas particulier des BODIPYs amino, en connaissant la valeur du potentiel de réduction du BODIPY à l'état excité (donc sa capacité à recevoir des électrons après excitation) et la valeur du potentiel d'oxydation des groupements aminos adjacents, il devient possible d'estimer la force motrice d'un éventuel transfert d'électron photo-induit (PET) des fonctions amines (donneuses, réductrices) vers le

BODIPY (accepteur, oxydant), soit un PET réducteur. Si l'enthalpie libre ΔG de cette transformation est négative, le transfert a lieu, et alors l'extinction de fluorescence observée pour ces composés peut se justifier par ce phénomène.

L'enthalpie d'une telle réaction peut être calculée à l'aide de l'équation de Rehm-Weller^{207,208} ci-dessous :

$$\Delta G = E(D^+/D) - E(A/A^-) - \Delta G_{00} - \frac{e^2}{\varepsilon d} \quad (4.1)$$

où $E(D^+/D)$ correspond au potentiel d'oxydation du donneur d'électron (ici le groupement amino : $E(N^{\bullet+}Et_2/NEt_2)$), $E(A/A^-)$ correspond au potentiel de réduction de l'accepteur (ici le BODIPY : $E(BOD/BOD^{\bullet-})$) et ΔG_{00} correspond à l'énergie de la transition $S_0 \rightarrow S_1$ du fluorophore. Le dernier terme correspond à l'énergie d'attraction coulombique subie par la paire d'ion au cours de la réaction de transfert d'électron ; où ε est la constante diélectrique du solvant et d la distance entre les charges formées. Nous négligerons ce dernier terme coulombique pour la suite de ces calculs car sa contribution dans la valeur du ΔG est généralement faible.

La valeur du ΔG_{00} d'un composé peut être mesurée à partir des spectres d'absorption en traçant la tangente à la bande de transition $S_0 \rightarrow S_1$ du côté des basses énergies. La valeur en nm obtenue est ensuite convertie en électron-volt (eV) par

$$\Delta E \text{ (eV)} \approx 1240/\lambda \text{ (nm)} \quad (4.2)$$

Les ΔG_{00} calculés sont de 2,33 eV et 2,29 eV pour **48a** et **48b**. En introduisant les différentes valeurs mesurées dans l'équation 4.1, nous obtenons des enthalpies libre de -100 meV et de -10 meV pour le transfert d'électron photo-induit dans les composés mono- et bis-amino respectivement. Ces résultats indiquent que le transfert d'électron photo-induit est thermodynamiquement favorable dans les deux cas et que ce phénomène est très probablement la cause de l'extinction de fluorescence des composés amino **48a** et **48b**.

Les premières analyses des composés **50a** et **50b** semblent indiquer qu'ils se comporteraient comme les dérivés diéthylamino et une étude des modifications spectroscopiques par ajout d'une quantité croissante de différents métaux alcalins est en cours.

3.3 Formation de liaisons C-C

Enfin, nous terminerons la partie synthèse de cette méthodologie avec un exemple de nucléophile par le carbone, le 2,4-diméthylpyrrole (**Figure 4.31**). Les pyrroles sont connus pour avoir un caractère nucléophile si au moins un des carbones en α de l'azote est libre de tout substituant. Nous avons choisi ce dérivé en particulier car il avait l'avantage d'être disponible et de présenter une seule position nucléophile, pour éviter la polymérisation ou la formation de dimères de BODIPYs lors de la réaction de substitution.

Pour cette réaction, la procédure standard de préparation du dérivé bromé a pu être utilisée. L'addition simultanée de pyrrole et de DMF, à une solution du dérivé mono-bromé a permis l'obtention du composé **53** avec un rendement de 75%.

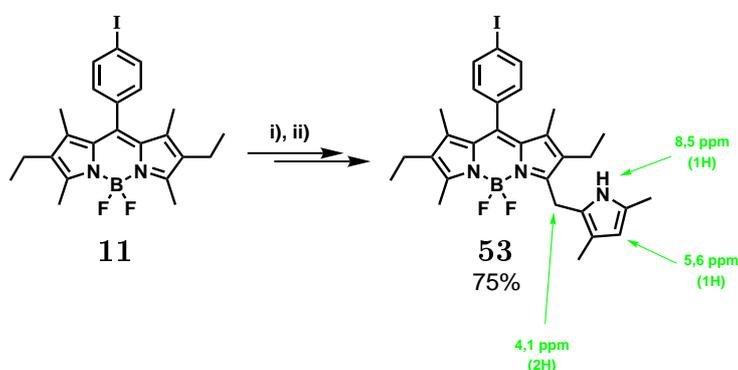


Figure 4.31 – Substitution par le 2,4-diméthylpyrrole; i) NBS (1 équiv.), CH_2Cl_2 , 15 min. ; ii) 2,4-diméthylpyrrole (15 équiv.), 36 h.

Ce composé a été entièrement caractérisé, notamment grâce à son spectre RMN ^1H qui présente deux singulets isolés à 4,1 et 5,6 ppm. Le premier correspond au méthyle fonctionnalisé (contre 2,6 ppm pour **11**) et le deuxième signal est caractéristique de l'hydrogène porté par le carbone en position β -pyrrolique. La présence du fragment pyrrole est confirmée par l'apparition d'un signal large à 8,5 ppm correspondant à l'hydrogène porté par l'azote.

Les propriétés spectroscopiques du composé **53** ont également été étudiées. Les bandes d'absorption intenses attribuées aux transitions $S_0 \rightarrow S_1$ et $S_0 \rightarrow S_2$ ne sont pas beaucoup affectées par le greffage de façon non conjuguée d'une unité pyrrole supplémentaire. Leur maxima se situent à 535 nm ($64700 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) et 383 nm ($8200 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$). Ses propriétés de luminescence, en revanche, sont beaucoup affectées par ce substituant. En effet, le composé **53** ne fluoresce quasiment pas et des études plus approfondies sont en cours pour déterminer les causes de cette extinction, notamment une étude électrochimique.

4 Applications

Dans le début de ce chapitre, nous nous sommes intéressés à l'édification de BODIPYs différemment fonctionnalisés d'un point de vue méthodologique. Dans cette partie, nous allons étudier quelques produits obtenus précédemment et leur application potentielle.

Un des avantages de cette méthodologie est la synthèse sélective de produits mono-fonctionnalisés. Une des applications directes de cet aspect est la synthèse de composés mixtes comportant deux substituants différents.

4.1 Composés mixtes

À titre d'exemple, nous avons introduit un groupement diéthylamino sur le composé mono-éthoxy **39a** (**Figure 4.32**).

Dans cette réaction, **39a** est mis à réagir avec un équivalent de NBS dans les conditions précédentes. Nous avons pu contrôler l'avancement de la bromation en traitant un aliquote du milieu réactionnel avec un excès d'éthanol et en comparant avec le di-éthoxy **39b**. Au bout d'une heure la bromation est complète et un excès de diéthylamine est ajouté. Enfin, après extraction et purification, le composé mixte **54** est obtenu avec 18% de rendement.

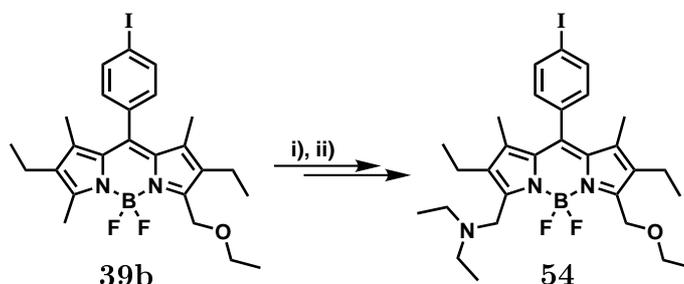


Figure 4.32 – Synthèse du composé mixte **54** ; i) NBS (1 équiv.), CH₂Cl₂, 1 h ; ii) Et₂NH (excès), 1,5 h.

Ce composé a été entièrement caractérisé. Son spectre RMN ¹H nous a permis de l'identifier sereinement grâce, notamment, au dédoublement des signaux, signe d'une molécule non symétrique et à la disparition du signal du méthyle en position 5. Enfin les valeurs des différentes intégrales sont en accord avec la présence des groupements éthoxy et diéthylamino sur la molécule.

Ce premier test préliminaire montre qu'il est possible d'introduire sélectivement et successivement deux substrats différents sur un BODIPY par cette méthode. Il est aisé de voir le

potentiel de cette transformation pour la fonctionnalisation des BODIPYs de façon non conjuguée sur ces positions. La seule restriction réside dans le fait que le premier substrat doit être compatible avec l'action de la NBS lors de la deuxième fonctionnalisation.

4.2 Solubilité dans l'eau

Comme nous l'avons vu dans l'introduction sur les BODIPYs, le principal inconvénient de ces derniers est leur manque de solubilité dans l'eau. Des travaux dans ce domaine sont en cours au laboratoire^{209,210} et l'introduction d'autres fonctions solubilisantes dans l'eau pourrait être réalisée par cette méthodologie.

Le premier exemple est l'utilisation des composés **41a** et **41b** comportant un (ou deux) galactose(s) protégé(s). L'ouverture des acétals cycliques libérerait le sucre et ainsi aiderait à la solubilisation dans les milieux aqueux. Malheureusement plusieurs tentatives de déprotection en milieu acide, à l'aide d'acide trifluoroacétique ou d'acide acétique à 30%, n'ont pas permis d'obtenir les produits attendus, malgré la consommation du produit de départ. Plusieurs produits secondaires ont été isolés et identifiés et il semblerait que le sucre protégé agisse comme un groupe nucléofuge car lors d'une tentative réalisée dans un mélange d'éthanol et d'acétate d'éthyle, nous avons pu isoler le composé diéthoxy **39b** parmi plusieurs produits de dégradation.

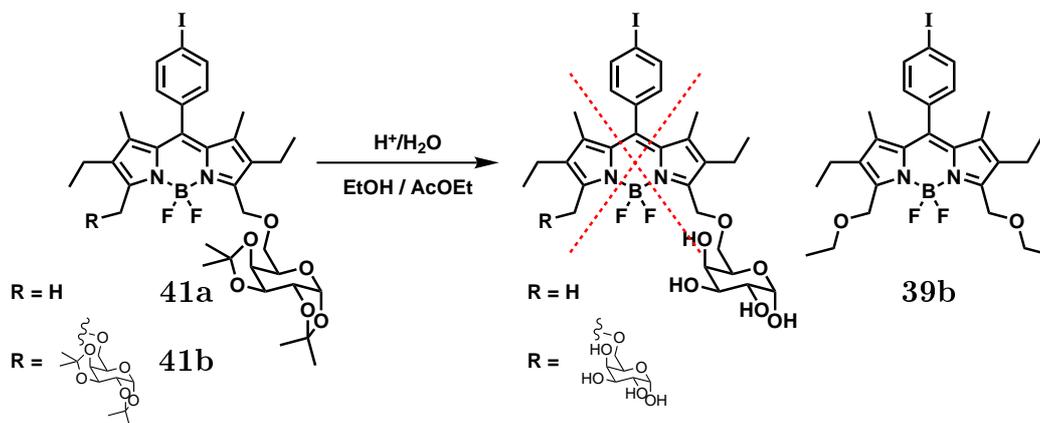


Figure 4.33 – Déprotection des acétals sur les BODIPY-galactoses.

Une autre possibilité serait de transformer les composés mono- et bis-diéthylamino en leur sulfo-bétaïne respective.^{209,210} Cette transformation peut être réalisée dans le dichloroéthane à reflux en ajoutant un excès de propane-sultone (**Figure 4.34**).

Au moment de la rédaction de ce manuscrit, les différentes expériences n'ont pas encore été réalisées.

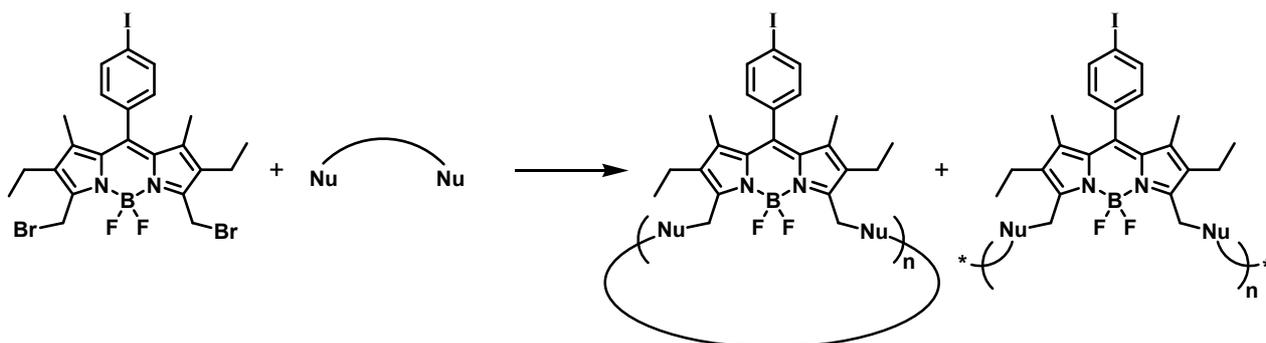


Figure 4.36 – Formation de macrocyclo de BODIPY : Méthode 1.

Une autre possibilité consiste à faire réagir un BODIPY comportant deux fonctions nucléophiles avec un BODIPY dibromé (Figure 4.37). Ceci permettrait de former des macrocycles comportant un nombre pair de sous-unités BODIPY. Dans cette optique, nous avons préparé le BODIPY dibromé à partir du composé **11** auquel nous avons ajouté le diol **40b** dans des proportions stœchiométriques et laissé réagir à température ambiante pendant deux jours ($c \approx 10^{-4}\text{M}$).

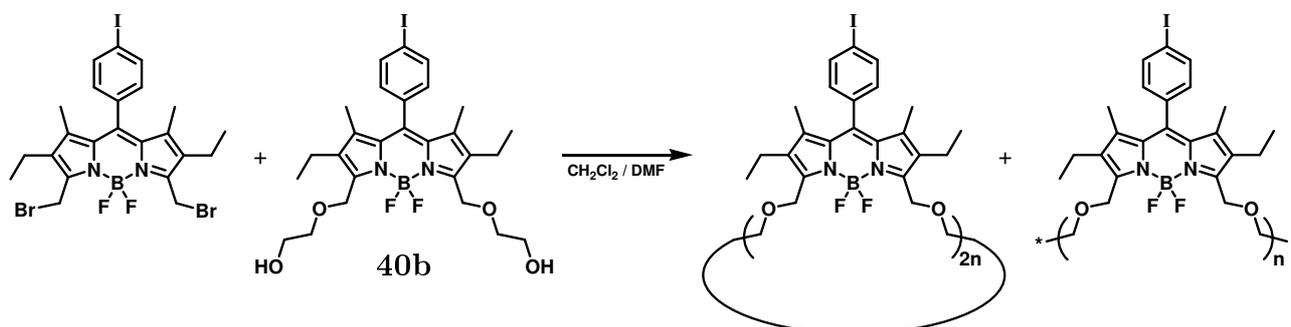


Figure 4.37 – Formation de macrocyclo de BODIPY : Méthode 2.

Malheureusement, dans les essais préliminaires que nous avons pu mener, seulement quelques produits ont pu être isolés et aucun d'eux ne correspondait à un des macrocycles attendus. Une étude plus approfondie en faisant varier les conditions de réaction (concentrations, solvant, température...) permettrait certainement d'obtenir ces composés.

4.4 Additions 1,3-dipolaires

Un dernier exemple d'application, et non des moindres, est le large éventail de possibilités qu'offre les dérivés azido **51a** et **51b** dont l'accessibilité est rendue rapide et efficace par cette nouvelle méthode de fonctionnalisation. En effet, ces composés ont été très largement utilisés

dans des réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires. Nous avons testé le composé **51a** dans les conditions de cycloaddition avec deux alcyne caractéristiques, un alcyne aromatique et l'autre aliphatique (**Figure 4.38**).

Le mono-azido **51a** a été mis à réagir avec le 3-(2-methoxyethoxy)prop-1-yne en présence d'une quantité catalytique de sulfate de cuivre et d'ascorbate de sodium. Le cycloadduit **56** est obtenu avec un rendement de 88% après une nuit à 60 °C dans un mélange CH₂Cl₂/EtOH/H₂O. En revanche, dans ces conditions, la réaction avec l'alcyne aromatique n'est pas efficace et d'autres conditions,²¹³ mettant en jeu l'iodure de cuivre (I), ont été nécessaires. Après une heure de chauffage dans le DMF, le composé **57** a finalement été obtenu avec un rendement de 83%.

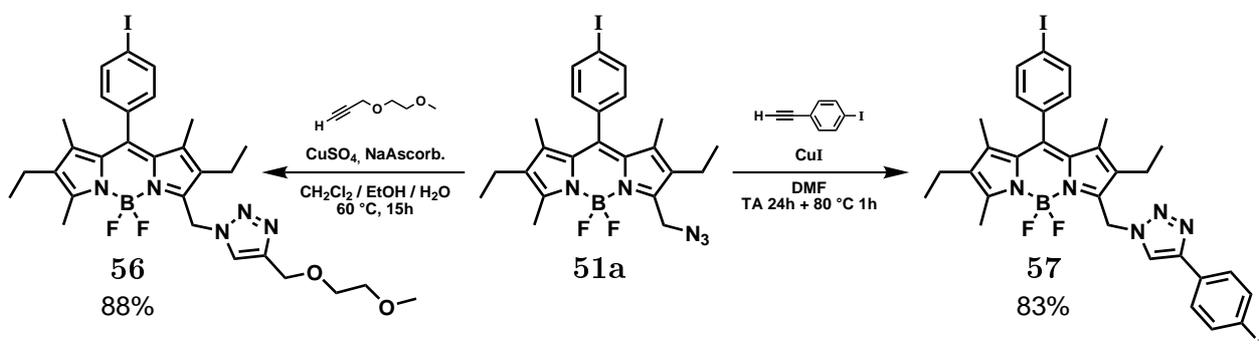


Figure 4.38 – Cycloadditions 1,3-dipolaires.

Compte tenu de la réussite de ces deux réactions tests, nous avons envisagé d'effectuer cette addition sur un substrat présentant des propriétés spécifiques : la β -cyclodextrine. Cette dernière a été synthétisée selon la procédure décrite par Pikramenou et coll. (**Figure 4.39**).²¹⁴

La cycloaddition a été effectuée dans les mêmes conditions que pour l'alcyne aliphatique et le produit attendu a été obtenu avec 83% de rendement. Le composé **58** a été entièrement caractérisé par différentes expériences RMN, par spectroscopie UV-vis et spectrométrie de masse haute résolution. Le spectre RMN ¹H a, par exemple, permis de s'assurer de la formation du motif triazine grâce à l'apparition d'un signal à 7,9 ppm. Malgré la présence de la majorité des signaux ¹H dans un massif complexe compris entre 3,1 et 3,9 ppm (102H), la comparaison des intégrales de signaux isolés à 4,7 (2H) et 5,8 ppm (2H) nous a tout de même permis de s'assurer du rapport 1/1 du BODIPY par rapport à la cyclodextrine. Au moment de la rédaction de ce manuscrit, une étude sur les interactions avec différents substrats tels qu'un adamantane ou un carborane est en cours.

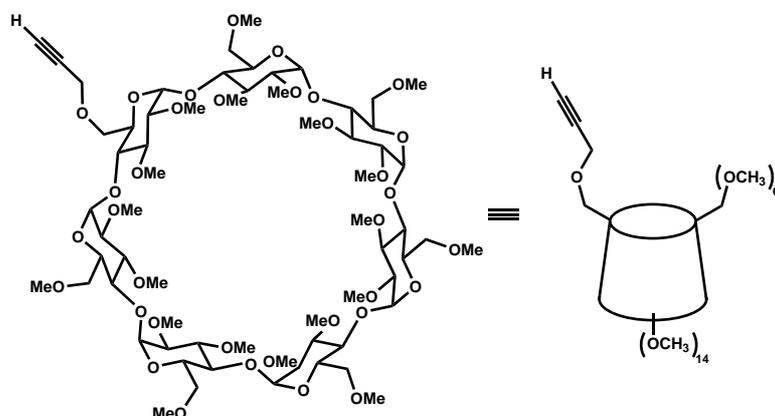
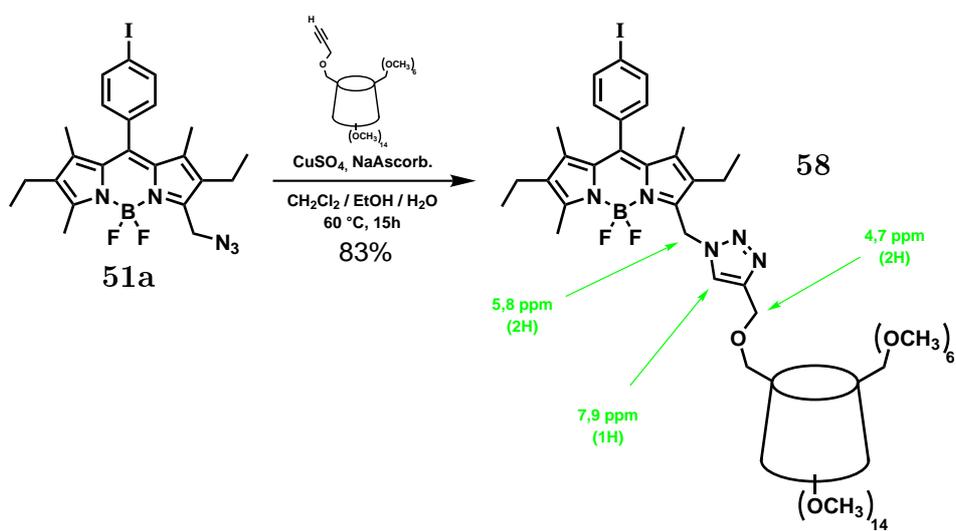
Figure 4.39 – Structure de la β -cyclodextrine-acétylénique.

Figure 4.40 – Formation du cycloadduit 58.

5 Conclusion

Avec ce travail, nous nous étions proposés de mettre au point une méthode originale de fonctionnalisation des méthyles en positions 3 et 5 des BODIPYs. Nous sommes parvenus à cet objectif en nous affranchissant de la synthèse de pyrroles modifiés et en fonctionnalisant les BODIPYs en aval de leur synthèse proprement dite.

Ainsi, après une bromation de ces méthyles réalisée à l'aide de N-bromosuccinimide, ces dérivés bromés peuvent être modifiés in situ par addition d'un nucléophile. La particularité, et principal avantage, de cette bromation réside dans la possibilité de bromer sélectivement un seul des deux méthyles en raison de la grande différence de vitesse de réaction entre la première et la deuxième bromation qui a été observée par RMN.

Nous avons ensuite montré la polyvalence de cette nouvelle transformation en substituant le(s) atome(s) de brome par une grande variété de nucléophiles : oxygénés, azotés, phosphorés et carbonés. Globalement, les différents composés mono- et bis-fonctionnalisés ont été obtenus avec de bons rendements et ceci sans dégradation du motif $-BF_2$ de la molécule.

L'étude photophysique de ces composés a montré que l'introduction d'alcools ou de dérivés azotés sur les méthyles en positions 3 et 5, induisait de légers déplacements bathochromes des maxima d'absorption et d'émission du BODIPY modifié. La plupart des composés conservent leurs bonnes propriétés d'émission à l'exception des composés diéthylamino qui sont éteints. Une étude approfondie de ces derniers nous a permis de montrer que l'extinction de fluorescence était due à un transfert d'électron photoinduit.

En ce qui concerne les perspectives de ce travail, certaines transformations restent, certes, à optimiser mais les dérivés azido présentent un grand potentiel compte tenu de la large utilisation de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, notamment pour le marquage de biomolécules, et de la très bonne stabilité du fluorophore dans les conditions de réactions. Une autre perspective pourrait être l'exploitation des propriétés particulières d'émission des dérivés amino dans le domaine de l'imagerie médicale et le diagnostic grâce à l'introduction de fonctions spécifiques sur l'iodophényle en position 8.²¹⁵ Ces fluorophores, éteints à l'extérieur de cellules, pourraient retrouver leur fluorescence une fois à l'intérieur grâce à un pH plus acide qui protonerait la fonction amine de façon analogue aux sondes activables décrites dans le chapitre 1. Cette différence de luminescence permettrait donc de repérer plus facilement une tumeur qu'avec un composé qui fluoresce en permanence.

Chapitre 5

Synthèse et étude de BODIPYs chiraux comportant un bore stéréogène

Dans ce chapitre, nous allons explorer différentes voies de synthèse destinées à l'élaboration de BODIPYs asymétriques.

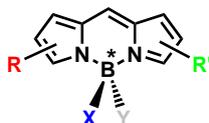


Figure 5.1 – Représentation schématique d'un BODIPY comportant un bore stéréogène.

Les deux étapes clés pour l'obtention de ce type de dérivé sont la dissymétrisation du cœur indacène (introduction des groupements R et R') et la différenciation des groupements X et Y portés par le bore.

1 Introduction

L'élaboration de fluorophores chiraux représente une part importante dans l'étude de la reconnaissance chirale.²¹⁶ Ils permettent entre autres, de déterminer la composition d'un mélange d'énantiomères, propriété particulièrement utile dans la recherche de nouveaux médicaments ou le criblage de catalyseurs asymétriques.

Les BODIPYs, grâce à leurs propriétés photophysiques,^{43,45} ont déjà montré quelques résultats intéressants dans le domaine de la reconnaissance chirale.²¹⁷⁻²¹⁹ Contrairement à ces exemples, où la chiralité est apportée par un centre stéréogène en périphérie du BODIPY, nous

avons cherché à obtenir un BODIPY asymétrique dont le bore central serait l'unique centre stéréogène. Pour obtenir un tel atome, il faut qu'il possède quatre substituants organisés de façon à former une structure tridimensionnelle. Le bore, dans son état fondamental, ne possède que trois substituants et c'est pour cette raison qu'il n'existe que très peu d'exemples de dérivés borés asymétriques et stables à cause de ligands labiles permettant une inversion de configuration et donc une racémisation.²²⁰⁻²²²

Dans ce chapitre, plusieurs voies de synthèse seront explorées avant d'obtenir deux énantiomères purs qui seront complètement caractérisés et étudiés en spectroscopie d'absorption et d'émission. Mais avant cela, passons en revue quelques définitions.

1.1 Chiralité : Définition

Une molécule est dite chirale (ou optiquement active) si son image dans un miroir n'est pas superposable à elle-même comme, par exemple, la main droite et la main gauche sont l'image miroir l'une de l'autre. La molécule et son image miroir sont appelées énantiomères.

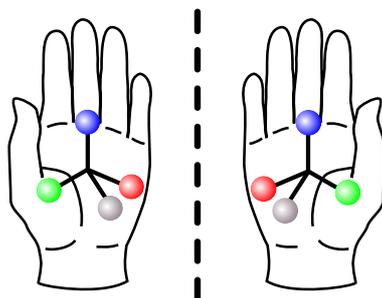


Figure 5.2 – Exemples d'objets chiraux.

En chimie, deux énantiomères ont exactement les mêmes caractéristiques physiques (polarité, point de fusion, spectre d'absorption...etc) et sont difficiles à séparer. La séparation d'un mélange équimolaire de deux énantiomères (mélange racémique ou racémate) est appelée dédoublement. Il existe plusieurs origines pour la chiralité. La première, et la plus courante, est la présence d'un centre stéréogène. Ce dernier est généralement constitué d'un atome de géométrie tétraédrique (C, Si, Ge, Sn, N⁺, B⁻ ...) dont les quatre groupements sont différents. L'agencement tridimensionnel de ces groupements est appelé configuration absolue (notée R ou S). Une molécule qui possède plusieurs centres asymétriques peut se présenter sous la forme de plusieurs diastéréo-isomères. L'exemple de l'acide tartrique (**Figure 5.3**) est représentatif car il possède trois configurations différentes (R-R, S-S et R-S) qui aboutissent à une paire d'énantiomères et

à une forme appelée méso. Cette dernière possède un plan de symétrie et est donc achirale.

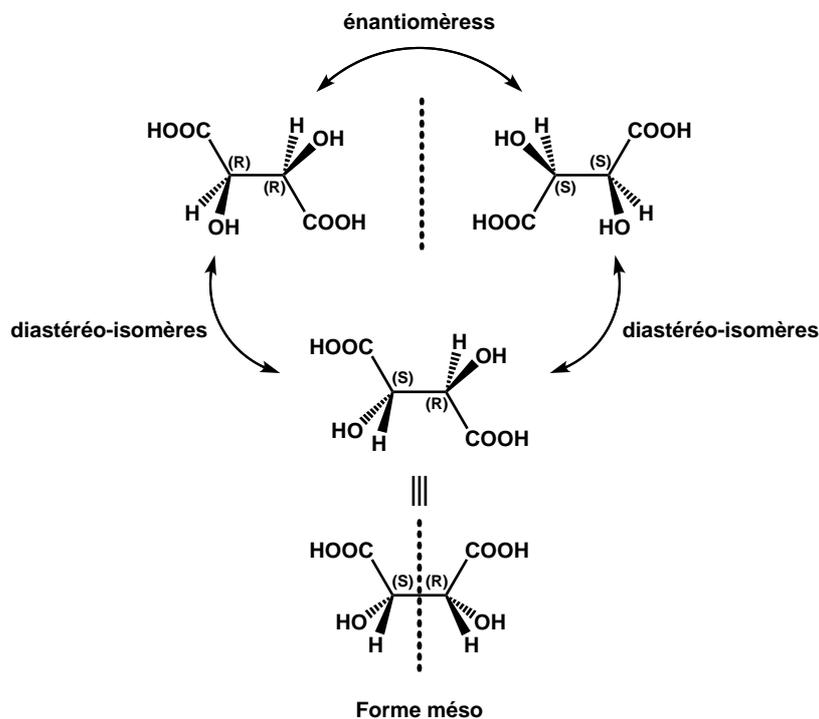


Figure 5.3 – Exemple de l'acide tartrique.

Mais la chiralité peut avoir d'autres origines (**Figure 5.4**), comme par exemple, une rotation restreinte autour d'une liaison simple. Ce cas particulier est appelé atropo-isomérie (**a**). Les allènes et les structures hélicoïdales sont aussi propices à la formation de molécules chirales (**b**). Enfin, un dernier exemple de centre asymétrique sont les ions métalliques de géométrie octaédrique complexés par des ligands bidentes (**c**). Les deux énantiomères sont dénommés Λ et Δ .

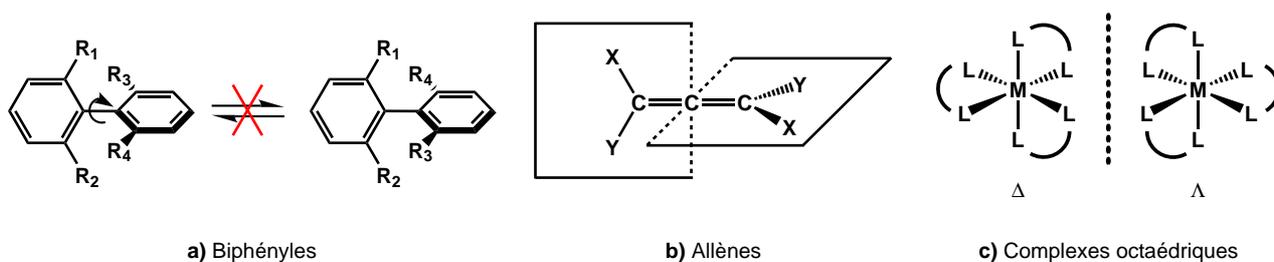


Figure 5.4 – Différentes origines de la chiralité.

1.2 Dédoublément

Pour le dédoublément d'un mélange racémique, plusieurs méthodes sont possibles. La première est d'ajouter un centre stéréogène optiquement pur sur le composé et de transformer ainsi le mélange d'énantiomères en un mélange de diastéréo-isomères qui, eux, possèdent des propriétés physiques différentes. Par exemple la réaction d'un alcool racémique avec un acide énantiomériquement pur pourra donner un mélange de deux esters diastéréo-isomères qui pourront, peut-être, être séparés par des méthodes traditionnelles (cristallisation, distillation, chromatographie ...). La cristallisation partielle nécessite de grandes quantités de produit et est donc encore largement utilisée dans l'industrie. Elle peut se faire, soit à partir d'un mélange de diastéréo-isomères, dont un cristalliserait plus facilement que l'autre, soit à partir d'un mélange d'énantiomères en initiant la cristallisation avec un monocristal de l'un des énantiomères. Un exemple de méthode biochimique consiste à utiliser un enzyme qui modifiera chimiquement uniquement un des deux énantiomères. Pour le dédoublément, la propriété la plus utilisée est la différence d'interaction entre deux composés chiraux. Actuellement, la méthode séparative la plus répandue dans les laboratoires qui utilise cette différence d'interaction est la chromatographie liquide haute performance (ou son acronyme anglais HPLC) utilisant une phase stationnaire chirale. Cette dernière peut, par exemple, être constituée de gels de silice imprégnés de cellulose ou d'amylose modifiée (**Figure 5.5**). Celle-ci permet d'avoir des temps de rétention différents pour chacun des deux énantiomères et de les séparer.

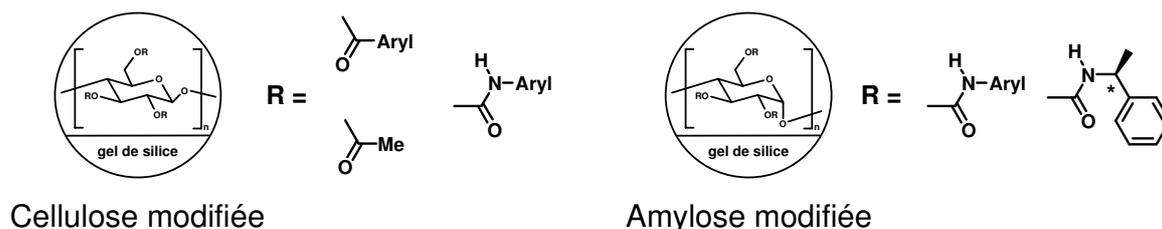


Figure 5.5 – Exemples de composition de phases stationnaires chirales.

1.3 Propriétés

Comme nous l'avons vu précédemment, deux énantiomères possèdent les mêmes propriétés physico-chimiques et la seule propriété qui diffère d'un énantiomère à l'autre est l'interaction de ceux-ci avec la lumière polarisée ou d'autres molécules chirales. Il existe plusieurs caractérisations qui découlent de cette propriété, notamment le pouvoir rotatoire.

1.3.1 Pouvoir rotatoire

Le pouvoir rotatoire est la capacité d'un milieu (ex composé chiral en solution) à faire dévier le plan de polarisation de la lumière qui le traverse. L'angle mesuré dépend de la longueur de la cuve, de la température, du solvant, de la concentration et de la longueur d'onde de la lumière. La valeur de l'angle varie linéairement avec la longueur de la cuve et la concentration. Ainsi, pour une comparaison plus aisée, le pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]$ a été défini de la façon suivante :

$$\alpha = [\alpha].l.c \quad (5.1)$$

où α , l et c représentent respectivement l'angle mesuré expérimentalement, la longueur de la cuve et la concentration. Le pouvoir rotatoire spécifique est défini pour une température donnée, un solvant et la longueur d'onde utilisée.

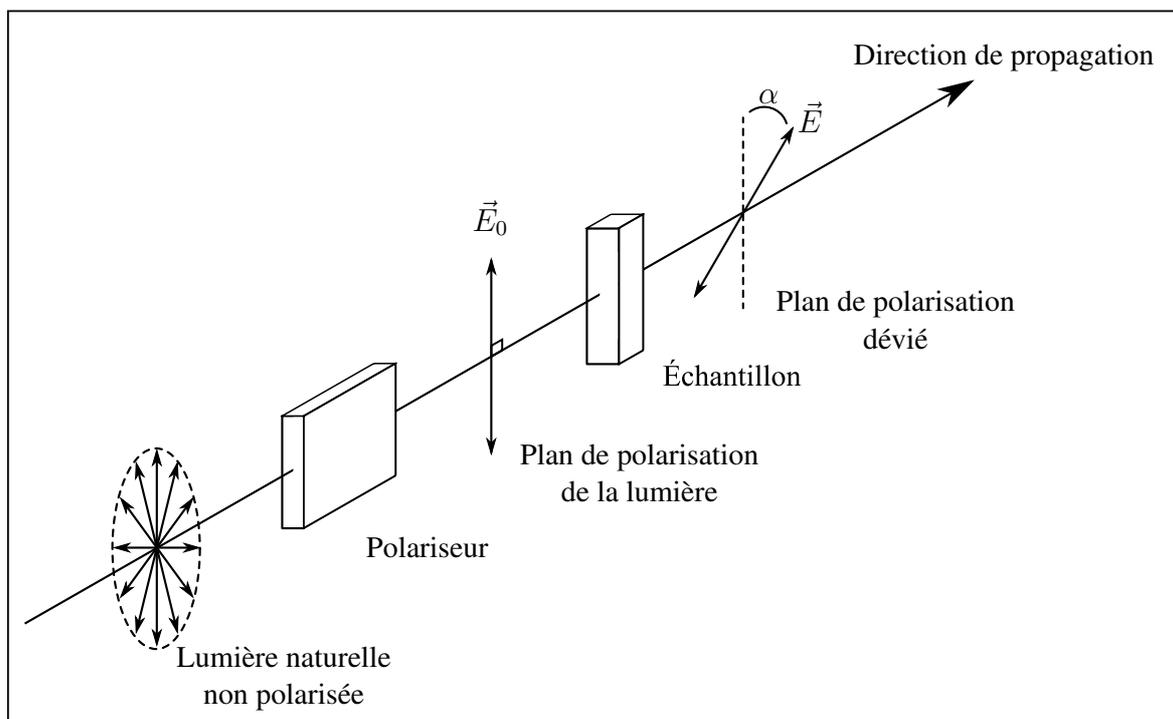


Figure 5.6 – Principe du pouvoir rotatoire

L'angle réel de rotation est de la forme $\theta = \alpha + 180n$ où α représente l'angle mesuré par le polarimètre. Pour connaître l'angle réel de rotation, il faut effectuer une autre mesure en changeant la longueur de la cuve. Prenons l'exemple d'un angle mesuré, α , à $+20^\circ$, celui-ci peut correspondre à un angle réel de 20° ($n=0$), -160° ($n=-1$), 200° ($n=1$), 380° ($n=2$), etc... Si l'angle mesuré, dans une cuve dix fois plus fine, est de 2° , -16° , 20° ou 38° alors l'angle réel de rotation sera de 20° , -160° , 200° ou 380° respectivement.

1.3.2 Excès énantiomérique

L'excès énantiomérique (noté ee) représente la proportion d'un énantiomère par rapport à l'autre dans un mélange et est défini par la relation suivante :

$$ee = \frac{C_{(+)} - C_{(-)}}{C_{(+)} + C_{(-)}} * 100 \quad (5.2)$$

où $C_{(+)}$ et $C_{(-)}$ correspondent aux concentrations des deux énantiomères.

Plusieurs techniques sont possibles pour déterminer cet excès énantiomérique. Il est possible de transformer les énantiomères en un mélange de deux diastéréo-isomères et, par RMN, de comparer les intégrales de signaux spécifiques à chaque composé. Il est également possible d'enregistrer un spectre RMN dans un solvant deutéré et chiral qui aurait une interaction différente suivant l'énantiomère et dont les signaux pourraient être distingués. Actuellement, c'est le chromatogramme en chromatographie en phase gazeuse (GC) ou en HPLC chirale qui est le plus utilisé en faisant le rapport des aires des deux pics observés.

1.3.3 Dichroïsme circulaire²²³

Le dichroïsme circulaire est défini pour une irradiation en lumière polarisée linéairement. Cette dernière peut être décomposée en la somme de deux rayons lumineux polarisés circulairement droite et gauche (**Figure 5.7**). Ces derniers, s'ils traversent un milieu optiquement actif, ne seront pas absorbés avec la même probabilité : $\varepsilon_G \neq \varepsilon_D$. La différence $\Delta\varepsilon \equiv \varepsilon_G - \varepsilon_D$ est appelée dichroïsme circulaire.

Les absorptions de la lumière circulairement polarisée gauche et droite sont définies à l'aide de la loi de Beer-Lambert, $A_G = \log(I_0/I_G)$ et $A_D = \log(I_0/I_D)$. Ces deux absorptions étant différentes, les intensités I_D et I_G en sortie d'échantillon ne sont donc plus identiques et la recombinaison de ces deux lumières polarisées résulte en une ellipse dont l'éllipticité Θ est mesurée (en millidegrés ou mdeg). Cette dernière est reliée à la différence d'absorption ΔA par la relation suivante :

$$\Delta A \text{ (absorbance)} = \frac{\Theta \text{ (mdeg)}}{32980} \quad (5.3)$$

Le dichroïsme circulaire $\Delta\varepsilon$ est ensuite calculé par :

$$\Delta\varepsilon = \frac{1}{lc} \Delta A \quad (5.4)$$

où l correspond à la longueur de la cuve et c à la concentration.

Il en résulte un spectre présentant des signaux à la fois positifs et négatifs. Les spectres de dichroïsme circulaire de deux énantiomères sont l'image miroir l'un de l'autre par rapport à l'axe des abscisses.

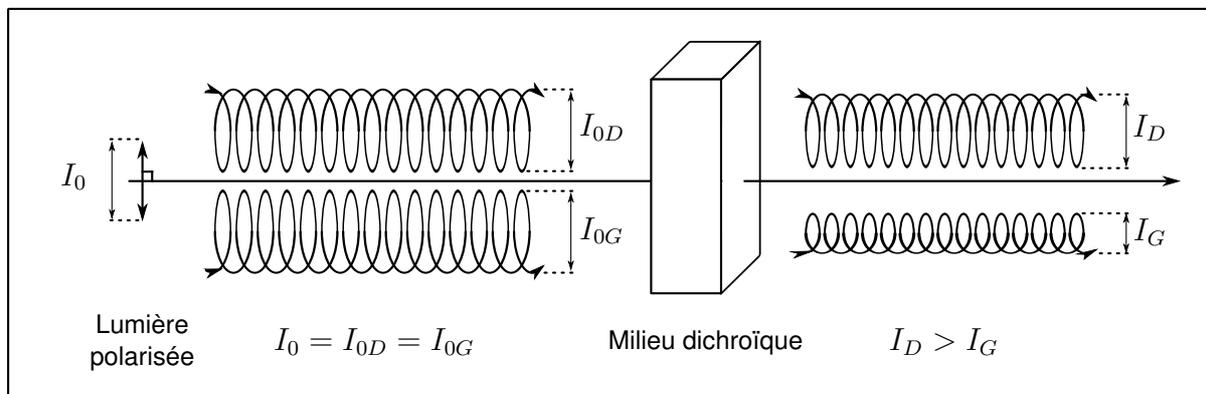


Figure 5.7 – Principe du dichroïsme circulaire

1.4 Application aux complexes de bore

Dans une étude sur la stabilité configurationnelle des complexes organo-métalliques,²²⁴ Heard a récemment montré que, dans le cas de complexes tétraédriques de bore, la stabilité stéréo-chimique dépendait du caractère acide de Lewis de ce dernier. Dans les exemples de complexes de bore étudiés, une liaison B-N est toujours mise en jeu et il apparaît que la barrière énergétique de racémisation augmente avec la diminution de la longueur de cette liaison quelque soit la nature des complexes (cycliques ou acycliques). Il en résulte des énergies d'activation de l'ordre de 110-120 kJ.mol⁻¹ pour des longueurs de liaison d'environ 1,67 Å. Une telle barrière énergétique a permis de dédoubler certains mélanges racémiques de complexes de bore par HPLC chirale et d'en identifier les énantiomères.^{222,225,226} Les liaisons B-N des BODIPYs étant encore plus courtes (de l'ordre de 1,56 Å), cela laisse envisager une bonne stabilité configurationnelle d'un bore stéréogène dans un BODIPY.

2 Stratégie de synthèse

Pour obtenir un BODIPY chiral (portant un bore stéréogène), deux transformations sont indispensables : dissymétriser le cœur indacène et différencier les groupements portés par le bore.

2.1 Dissymétriser l'indacène

Il est possible de rendre le cœur indacène non symétrique de différentes manières. La première est la condensation de deux pyrroles différents (**Figure 5.8a**).⁴² Pour obtenir la décoration voulue, cette méthode nécessite la modification d'au moins un des deux pyrroles. La deuxième possibilité est une modification post-synthétique par mono-fonctionnalisation d'un BODIPY symétrique.^{194,200,201}

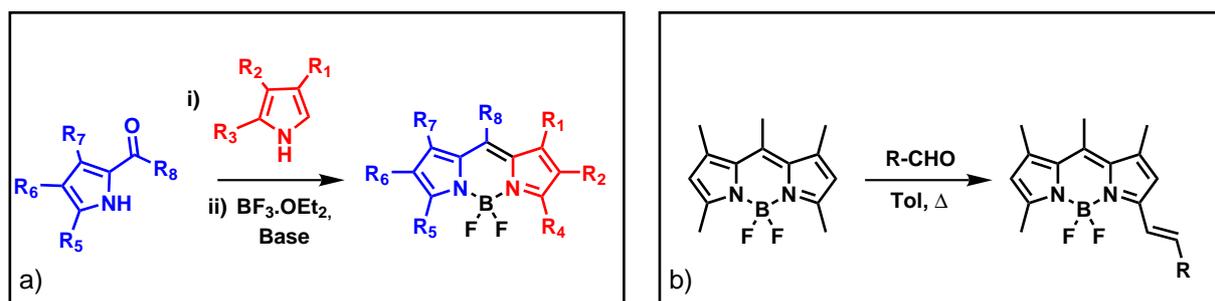


Figure 5.8 – Dissymétrisation de l'indacène ; a) Condensation pyrrolique ; b) Exemple d'une réaction de type Knoevenagel.

Nous avons choisi, pour ce projet, la transformation post-synthétique du méthyle en position 3 car cela permettait de synthétiser facilement un BODIPY symétrique en s'affranchissant d'une synthèse pyrrolique. Nous nous sommes donc inspirés de transformations déjà décrites ou d'autres développées au laboratoire.

2.2 Différencier les groupements portés par le bore

La deuxième étape indispensable est l'obtention d'un bore substitué par deux groupements différents (**Figure 5.9**). Cela peut se faire par hétéro-disubstitution à l'aide un mélange de deux réactifs de Grignard ou lithiens différents. Une telle réaction a été mise au point par le Dr. C. Goze, au laboratoire, et un composé mixte a pu être obtenu avec un rendement de 25%.⁶⁴

Mais il est également possible d'effectuer une mono-substitution sur le bore à l'aide d'un aryl-Grignard à froid,⁶³ d'un alcoolate⁸³ ou d'un triflate.²²⁷

Pour la différenciation des groupements du bore, nous avons dans un premier temps opté pour la formation de composés hétéro-disubstitués puis, par la suite, nous nous sommes tournés vers la mono-substitution sur le bore.

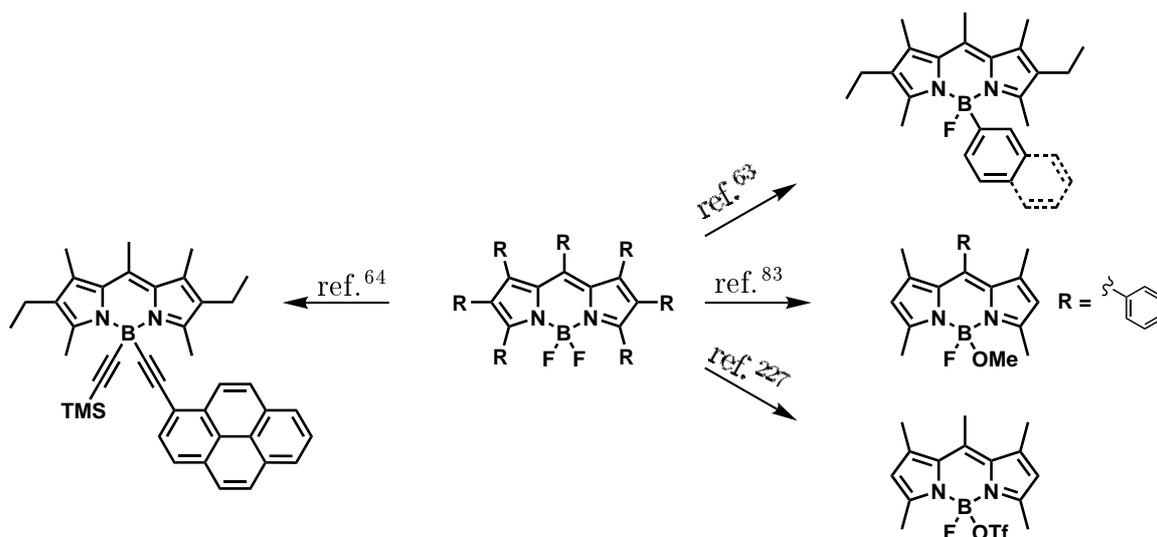


Figure 5.9 – Exemples de différenciation des groupements portés par le bore.

3 Synthèse de BODIPYs asymétriques

3.1 1^{ère} voie

3.1.1 Molécule cible et stratégie

Dans la stratégie de synthèse initiale, nous avons choisi d'utiliser la condensation de type Knoevenagel comme premier facteur de dissymétrie. Effectuée avec un aldéhyde portant une fonction polaire, celle-ci permet de facilement séparer, par chromatographie, le produit mono-condensé du produit secondaire doublement condensé. Enfin, le BODIPY chiral sera obtenu par substitution simultanée des deux atomes de fluor à l'aide d'un mélange de deux réactifs de Grignard différents.

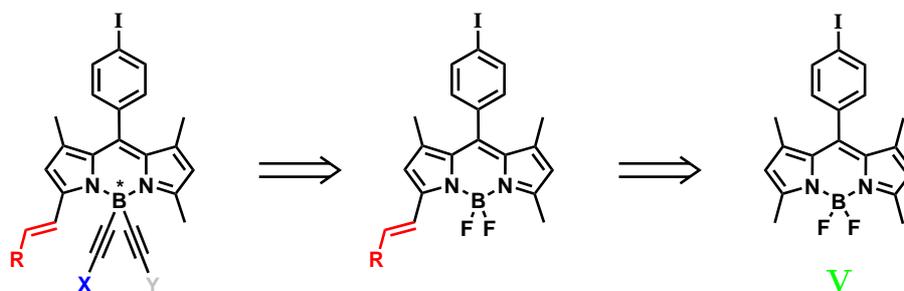


Figure 5.10 – Stratégie de synthèse initiale pour la formation d'un BODIPY chiral.

3.1.2 Synthèse

L'intermédiaire mono-styryle **59** (Figure 5.11) a été obtenu au laboratoire en faisant réagir le BODIPY **V** en présence de 4-(diméthylamino)benzaldéhyde dans un mélange toluène/pipéridine/p-TsOH à 120 °C pendant 24h.⁸⁸

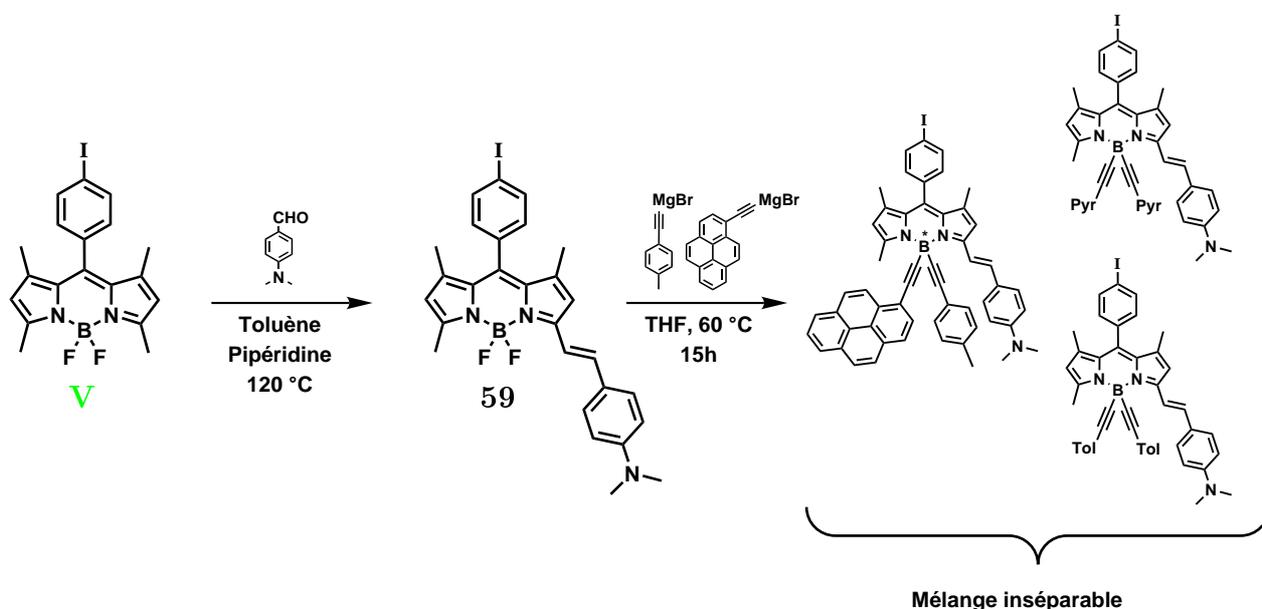
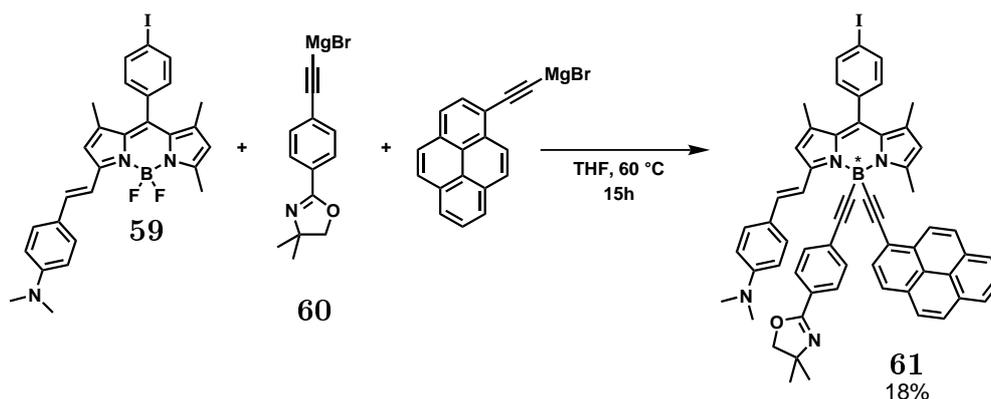


Figure 5.11 – Premier essai de synthèse d'un BODIPY asymétrique.

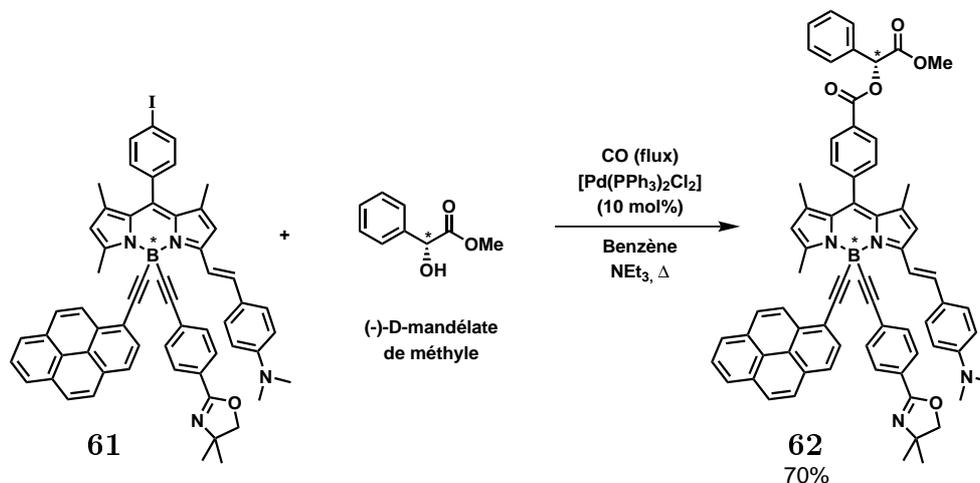
L'étape suivante est l'introduction simultanée des unités éthynylpyrène et tolylacétylène. Les deux anions sont préparés séparément à 60 °C dans le THF anhydre, puis mélangés à température ambiante avant d'être canulés sur le BODIPY mono-styryle **59**. Après une nuit à 60 °C et des essais de purification par chromatographie, les trois produits formés (bis-pyrène, bis-tolyle et mixte) n'ont malheureusement pas pu être séparés en raison d'une trop faible différence de polarité.

Nous nous sommes donc tournés vers un acétylure comportant une fonction polaire : le bromure de (4-éthynylphényl)-2,2-diméthylloxazoline magnésium **60** (Figure 5.12). Cette dernière avait déjà été synthétisée au laboratoire et utilisée comme acide carboxylique protégé.¹⁶¹ La substitution des fluors par l'éthynylloxazoline et l'éthynylpyrène, dans les mêmes conditions opératoires, a permis d'obtenir et d'isoler le composé mixte **61** sous la forme d'un mélange racémique avec un rendement de 18 %.

Pour tenter de séparer les deux énantiomères, le mélange racémique **61** a été engagé dans une réaction de carbonylation catalysée au palladium en présence de (-)-D-mandélate de méthyle pour le transformer en un mélange de diastéréo-isomères (Figure 5.13). Cette réaction

Figure 5.12 – Formation du racémate **61**.

a été menée sur quelques milligrammes en guise de test et les esters du mélange **62** ont bien été obtenus mais aucune séparation n'a pu être observée par les méthodes de chromatographie standard (CCM ou colonne). La distance entre le bore et le carbone asymétrique était probablement trop grande pour induire une différence de propriétés physiques entre les deux diastéréo-isomères.

Figure 5.13 – Formation du mélange diastéréo-isomérique **62**.

Nous avons également tenté de séparer les deux énantiomères de **61** par HPLC chirale. Dans ce but, nous avons collaboré avec le laboratoire SPMIB à Toulouse. Le type de support utilisé a été une silice imprégnée par de la cellulose modifiée de type Chiralcel[®] OD. Les solvants utilisés sur ce support sont l'hexane et l'isopropanol. Même en modifiant les conditions d'éluion (polarité de l'éluant, pression, débit...), aucune séparation n'a pu être réalisée. Une explication possible pourrait être une trop faible différence de structure des substituants dans l'environnement proche du bore.

3.2 2^e voie

3.2.1 Molécule cible et stratégie

À la vue des résultats de la tentative de séparation sur HPLC chirale, pour cette deuxième voie de synthèse, nous avons complètement changé notre approche (**Figure 5.14**). Pour obtenir deux fragments très différents sur le bore, nous avons choisi de substituer un seul des deux atomes de fluor par une unité naphtyle qui permet d'introduire une grande différence de taille. Enfin, la dissymétrie de l'indacène est réalisée non plus par la formation d'un motif styryle mais par l'oxydation du méthyle en position 3 décrite par Boyer et coll.²⁰⁰ Les deux étapes doivent se faire dans cet ordre car la présence d'une fonction aldéhyde n'est pas compatible avec la fonctionnalisation du bore par un magnésien. L'ordre inverse est toutefois possible en ajoutant une étape de protection de l'aldéhyde par formation d'un acétal, par exemple.

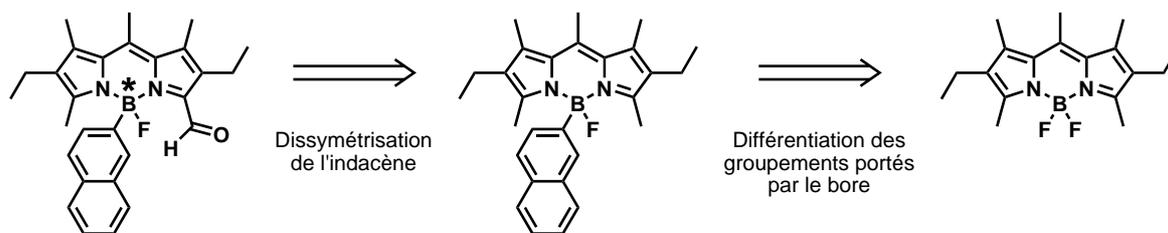


Figure 5.14 – Deuxième stratégie de synthèse pour la formation d'un BODIPY chiral.

3.2.2 Synthèse et propriétés du mélange racémique

Synthèse

Nous avons dans un premier temps testé la réaction d'oxydation car elle n'avait jamais été reproduite au laboratoire et nous voulions nous assurer que l'oxydation s'effectuerait d'un seul côté. Pour cela, le BODIPY **25** a été mis à réagir avec la 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone (DDQ) dans un mélange THF/H₂O (99/1) à 0 °C pendant trois heures puis à température

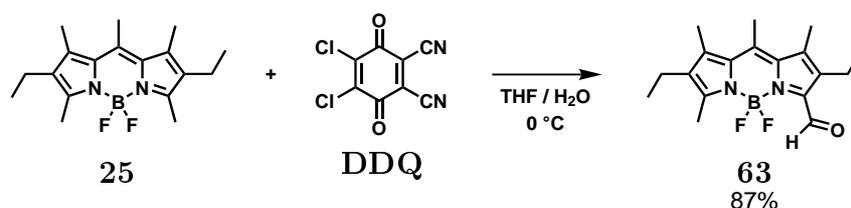


Figure 5.15 – Test de la réaction d'oxydation.

ambiante pendant deux jours. Après purification, l'aldéhyde **63** est obtenu avec 87 % de rendement.

Après avoir testé avec succès cette réaction d'oxydation, nous avons préféré repartir du dérivé **25** plutôt que de protéger l'aldéhyde. La première étape de cette nouvelle stratégie a été l'introduction du groupement naphtyle à l'aide du bromure de 2-naphtylmagnésium (**Figure 5.16**).⁶³ Le composé **64** a été obtenu après addition à 0 °C avec un rendement de 24 %. Le dérivé bis-substitué est observé à l'état de traces et près de 40 % de produit de départ est récupéré. La deuxième étape a consisté en l'oxydation du méthyle en position 3 dans les mêmes conditions pendant deux heures. **65rac** est obtenu avec 55 % de rendement après purification.

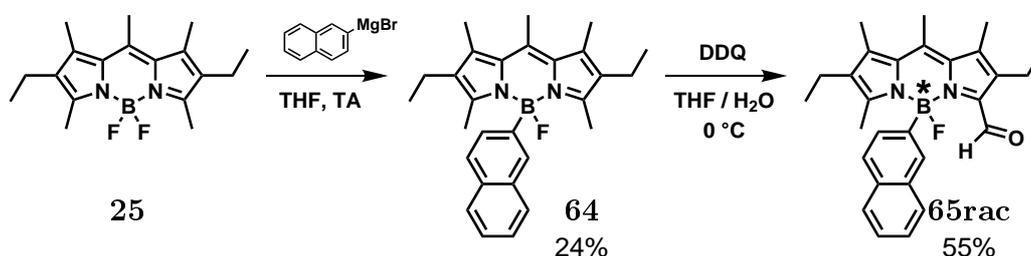


Figure 5.16 – Synthèse du mélange racémique **65rac**.

Tous les composés ont été caractérisés par différentes méthodes spectroscopiques et spectrométriques. Le spectre RMN ¹H de l'aldéhyde **63** est marqué par le dédoublement des signaux dans la partie aliphatique dû à la dissymétrisation du cœur indacène. Une autre particularité de ce spectre est la multiplicité du signal du proton aldéhydique (10,3 ppm). Ce dernier est un triplet dont la constante de couplage est d'environ 2 Hz. Cette valeur est tout à fait cohérente avec un couplage à travers l'espace entre l'hydrogène de l'aldéhyde et les deux fluors.²²⁸ Ce phénomène se confirme sur le spectre de **65rac** où le signal de l'aldéhyde apparaît cette fois sous la forme d'un doublet (**Figure 5.18**). La partie aliphatique du spectre de **65rac** est marquée par une complexification des signaux due à la formation de protons diastéréotopes. Cette spécificité sera discutée plus en détails dans le paragraphe 3.3.2 (cf. p 156).

Éssais de dédoublement

Une fois le racémate **65rac** caractérisé, nous avons tenté de le dédoubler par formation d'un mélange de diastéréo-isomères en modifiant la fonction aldéhyde en imine (**Figure 5.17**). Pour ce faire, nous avons testé deux amines optiquement pures : la (R)-(+)- α -methylbenzylamine et la (S)-(-)-1-(1-naphthyl)ethylamine. La réaction entre le racémate **65rac** et ces amines a

été réalisée à chaud dans l'éthanol et catalysée par une goutte d'acide acétique. Les mélanges d'imines **66** et **67** sont obtenus après trois heures de réaction avec 75% de rendement.

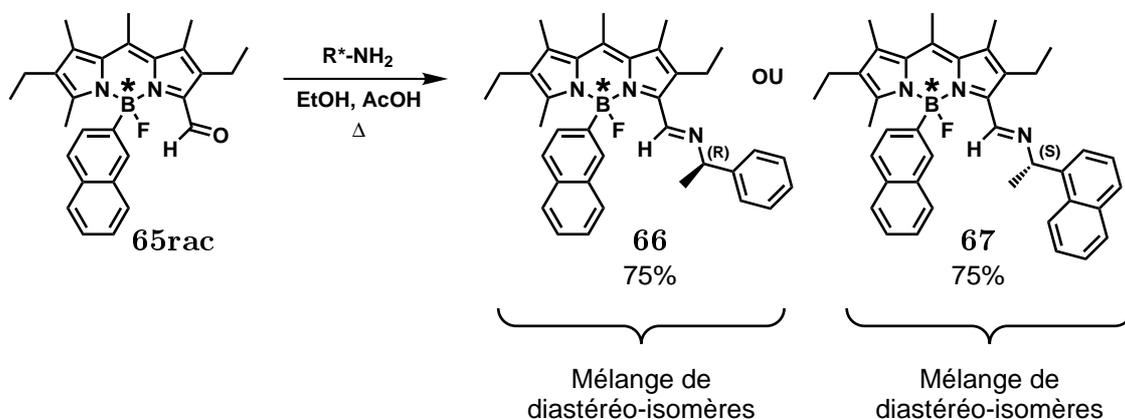


Figure 5.17 – Essais de dédoublement de **65rac**.

Les différentes imines ont été caractérisées sans ambiguïté par RMN ¹H grâce, notamment, à la disparition du signal correspondant à l'aldéhyde (doublet à 10,3 ppm) (**Figure 5.18**). Le greffage de l'amine est confirmé par l'apparition d'un signal complexe à 5,1 ppm correspondant au proton porté par le carbone stéréogène. Quant au signal correspondant au proton de l'imine (8,9 ppm), il semblerait que ce dernier ait un déplacement chimique différent pour chaque isomère, l'un apparaissant sous la forme d'un singulet et l'autre, d'un doublet ($J \approx 2$ Hz). Cela indiquerait que, suivant la configuration autour du bore, l'interaction H-F à travers l'espace

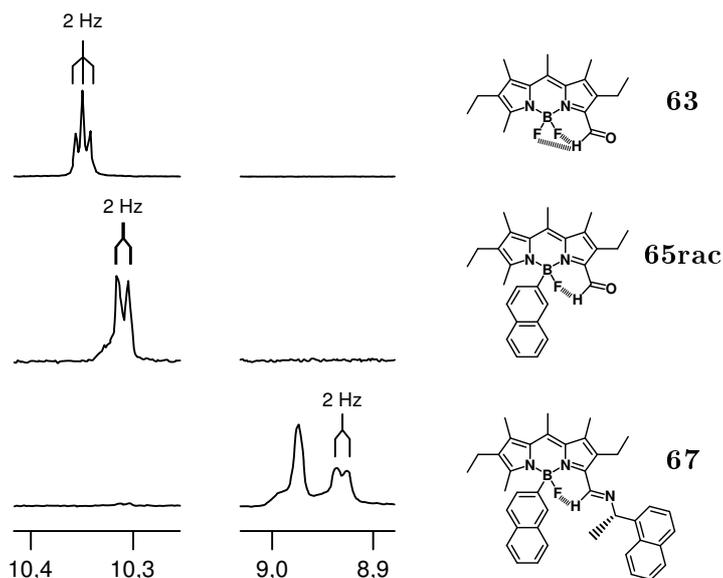


Figure 5.18 – Régions aromatiques des spectres ¹H des composés **63**, **65rac** et **67** (CDCl₃, TA, 200 MHz).

serait conservée ou non. Ce phénomène particulier pourrait être une piste vers l'utilisation de BODIPYs asymétriques vers une reconnaissance chirale. Malheureusement la séparation, dans des conditions classiques, n'a été possible ni avec **66** ni avec **67**, qui s'hydrolysaient partiellement en leur précurseur aldéhyde au cours des différents essais.

Nous avons donc tenté de séparer directement un échantillon de **65rac** par HPLC chirale. Un essai sur Chiralcel[®] AD-H (silice imprégnée d'amylose modifiée) a été réalisé, dont le chromatogramme est représenté sur la **Figure 5.19**. Sur ce chromatogramme, deux pics principaux peuvent être observés à 5,9 et 7,5 minutes dont les spectres d'absorption sont représentés au dessus. Ces derniers sont identiques ce qui confirme la séparation des deux énantiomères **65a** et **65b**. Enfin, la présence, en quantité égale, de chaque isomère est confirmée par des valeurs quasi identiques des aires. Malheureusement, **65rac** n'était pas assez soluble dans l'éluant (hexane/isopropanol) pour séparer une quantité suffisamment importante pour pouvoir effectuer toutes les caractérisations nécessaires.

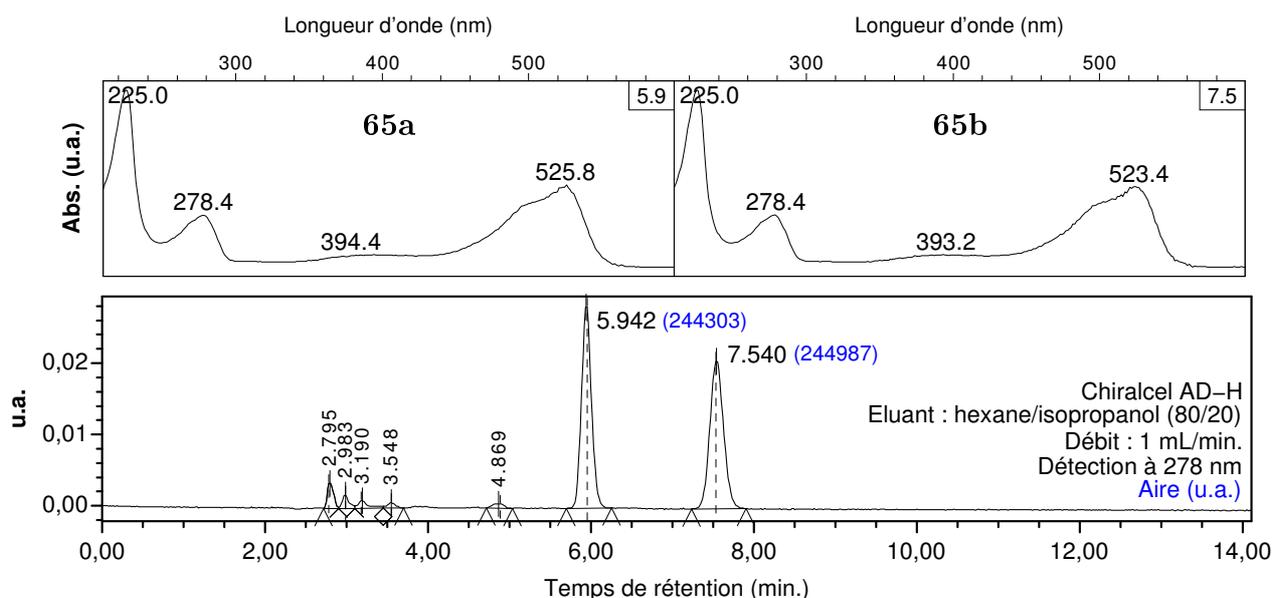


Figure 5.19 – Chromatogramme du mélange **65rac**.

3.3 3^e voie

3.3.1 Molécule cible et stratégie

Après avoir obtenu un mélange racémique, qui n'a malheureusement pas pu être dédoublé pour des raisons de manque de solubilité, nous nous sommes tournés vers un dérivé analogue comportant un groupement fonctionnalisable qui permettrait, si besoin, d'introduire une fonc-

tion solubilisante dans l'éluant utilisé dans la chromatographie sur support chiral. Nous avons choisi le composé **11** car il présente les mêmes groupements alkyles que **25** ce qui le rendrait compatible avec les deux transformations précédemment présentées. De plus, il possède un iode aromatique en position 8, qui permettrait de greffer, par couplage croisé, une chaîne alkyle qui aiderait à la solubilisation dans l'hexane (solvant majoritaire de l'éluant utilisé).

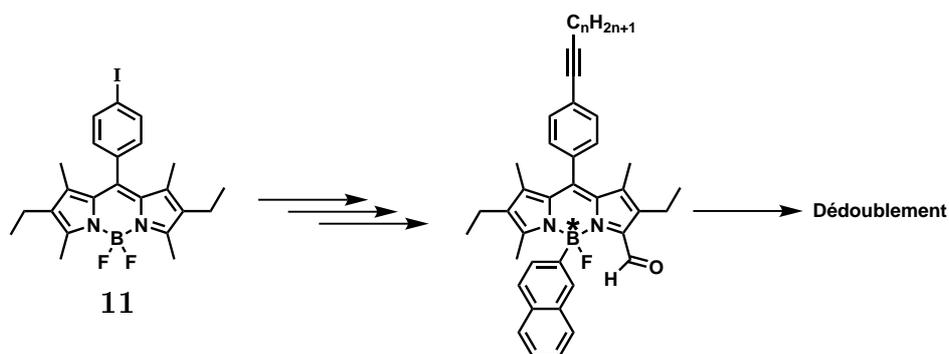


Figure 5.20 – Troisième stratégie de synthèse pour la formation d'un BODIPY chiral.

3.3.2 Synthèse et propriétés du mélange racémique

Synthèse

Nous avons dans un premier temps, synthétisé l'aldéhyde **68** comme modèle photophysique. Il a été obtenu par oxydation de **11** à l'aide de DDQ dans un mélange THF/H₂O (99/1) avec 50% de rendement.

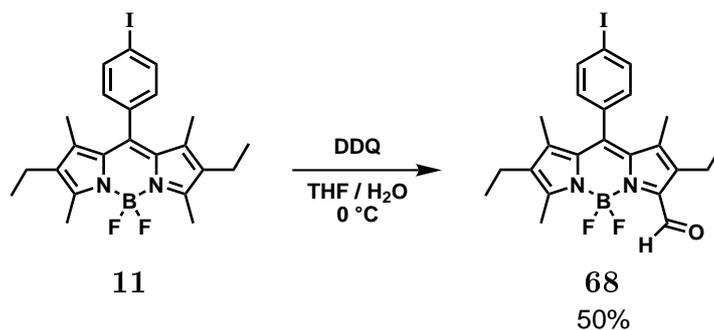


Figure 5.21 – Synthèse de l'aldéhyde **68**.

Des monocristaux du composé **68** ont été obtenus par évaporation lente d'un mélange CH₂Cl₂/EtOH/cyclohexane et ont permis de déterminer sa structure cristallographique par diffraction des rayons X (**Figure 5.22**).

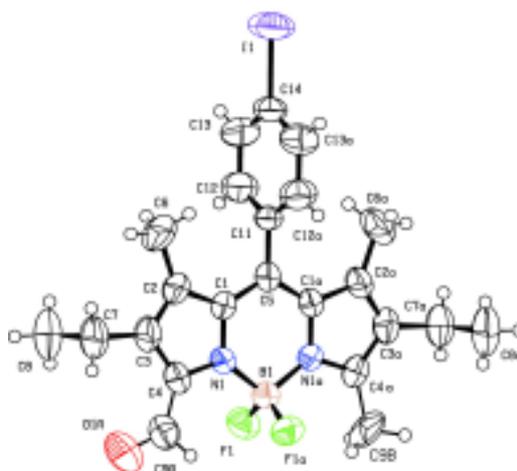


Figure 5.22 – Structure cristallographique du composé **68**.

Les 18 atomes du cœur indacène sont pratiquement dans le même plan avec une déviation moyenne de 0,038 Å. Le groupement iodophényle en position méso présente un angle dièdre avec le plan du BODIPY d'environ 80°, dû à la présence des méthyles C6 et C6a. L'aldéhyde est quasiment coplanaire (angle dièdre de 7°) avec l'indacène et l'hydrogène pointe vers les atomes de fluor. Une liaison hydrogène est mise en évidence par des distances H-F1 et H-F1a de 2,5 et 2,7 Å.

Une fois le composé modèle **68** caractérisé, nous avons entrepris la synthèse du mélange racémique **70rac**. Ce dernier a été obtenu en effectuant les deux mêmes transformations présentées lors de la 2^e voie de synthèse (**Figure 5.23**). Tout d'abord, la substitution d'un des deux fluors sur le bore a été effectuée par addition du réactif de Grignard issu du 2-bromonaphtalène dans le THF et l'intermédiaire mono-fonctionnalisé **69** a été obtenu avec un rendement de 25%. La deuxième étape a consisté en l'oxydation du méthyle en position 3, effectuée à 0 °C à l'aide de DDQ, aboutissant au mélange racémique **70rac** avec 61% de rendement.

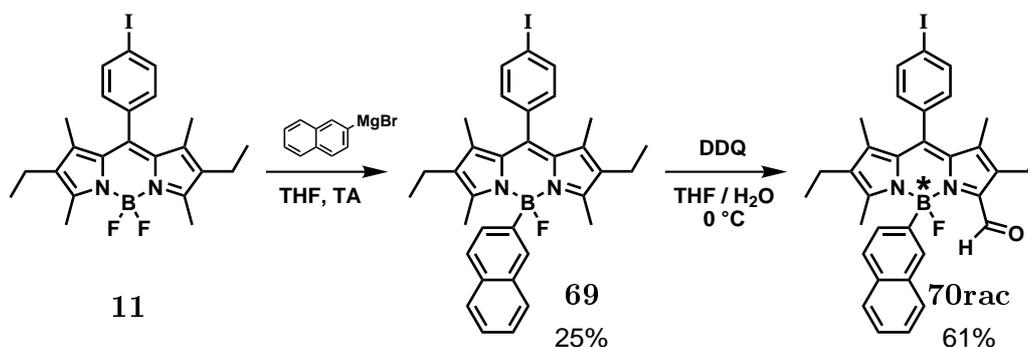


Figure 5.23 – Synthèse racémique de **70rac**.

Finalement, l'introduction d'un groupement solubilisant n'a pas été nécessaire et le dédoublement a pu être effectué sur le racémate **70rac** (voir § 4.1 p. 160). La caractérisation des différents intermédiaires a été aisée sauf, peut-être, pour l'interprétation de la RMN ¹H. Sur la **Figure 5.24** est représentée une superposition des spectres ¹H de **68**, **69** et **70rac** en comparaison avec le produit de départ **11**.

Sur le spectre de **68**, la dissymétrisation de l'indacène, par introduction d'une fonction aldéhyde, est confirmée par le dédoublement des signaux dans la partie aliphatique (protons 2,2' et 4,4'). La présence de l'aldéhyde est assurée par l'apparition d'un triplet à 10,4 ppm ($J = 2\text{Hz}$), résultat du couplage à travers l'espace avec les deux fluors.

La région aliphatique du spectre de **69** est comparable à celle du précurseur difluoré **11**, avec toutefois un déplacement notable des signaux 1, 2 et 3 vers les champs forts avec un déplacement maximum pour les méthyles en positions 3 et 5 qui se situent à 2,16 ppm (contre 2,50 dans le cas de **11**). Cet effet est dû au cône de blindage du groupement naphthyle. Les derniers méthyles (protons 4) sont trop éloignés pour être affectés et le signal garde un déplacement chimique de l'ordre de 1,40 ppm. Dans la partie aromatique de ce spectre, outre l'apparition de signaux complexes (protons du naphthyle), cette mono-substitution sur le bore engendre une dissymétrisation du phényle en méso. En effet, en raison de la rotation bloquée de ce dernier, les quatre protons apparaissent sous la forme d'un système de type AA'BB'. Une expérience COSY nous a permis d'identifier ces signaux comme quatre doublets dédoublés à 7,16, 7,27, 7,90 et 7,94 ppm (protons 6,6' et 5,5' respectivement).

Le passage de **69** à **70rac** est marqué par une complexification des signaux dans la partie aliphatique, dont nous allons essayer d'en comprendre la multiplicité. La fonctionnalisation d'un des méthyles a pour effet de dissymétriser le cœur indacène (dédoublement des signaux 2, 3 et 4) et de faire passer l'intégrale du signal 1 de 6H à 3H. Quant aux protons 2, leur multiplicité peut s'expliquer par la formation d'un système de type AB. Du fait de la formation d'un centre asymétrique centré sur le bore, ces deux hydrogènes sont maintenant diastéréotopes et possèdent donc des déplacements chimiques différents. Chaque proton apparaît finalement sous la forme d'un quadruplet dédoublé expliqué par les couplages scalaires avec le CH₃ voisin (³*J*) et l'autre hydrogène du CH₂ (²*J*). La région aromatique du spectre de **70rac** est comparable à celle de **69**. Enfin, la formation d'un aldéhyde en cette position engendre l'apparition d'un doublet aux alentours de 10 ppm dont la multiplicité est le résultat d'un couplage avec le fluor restant.

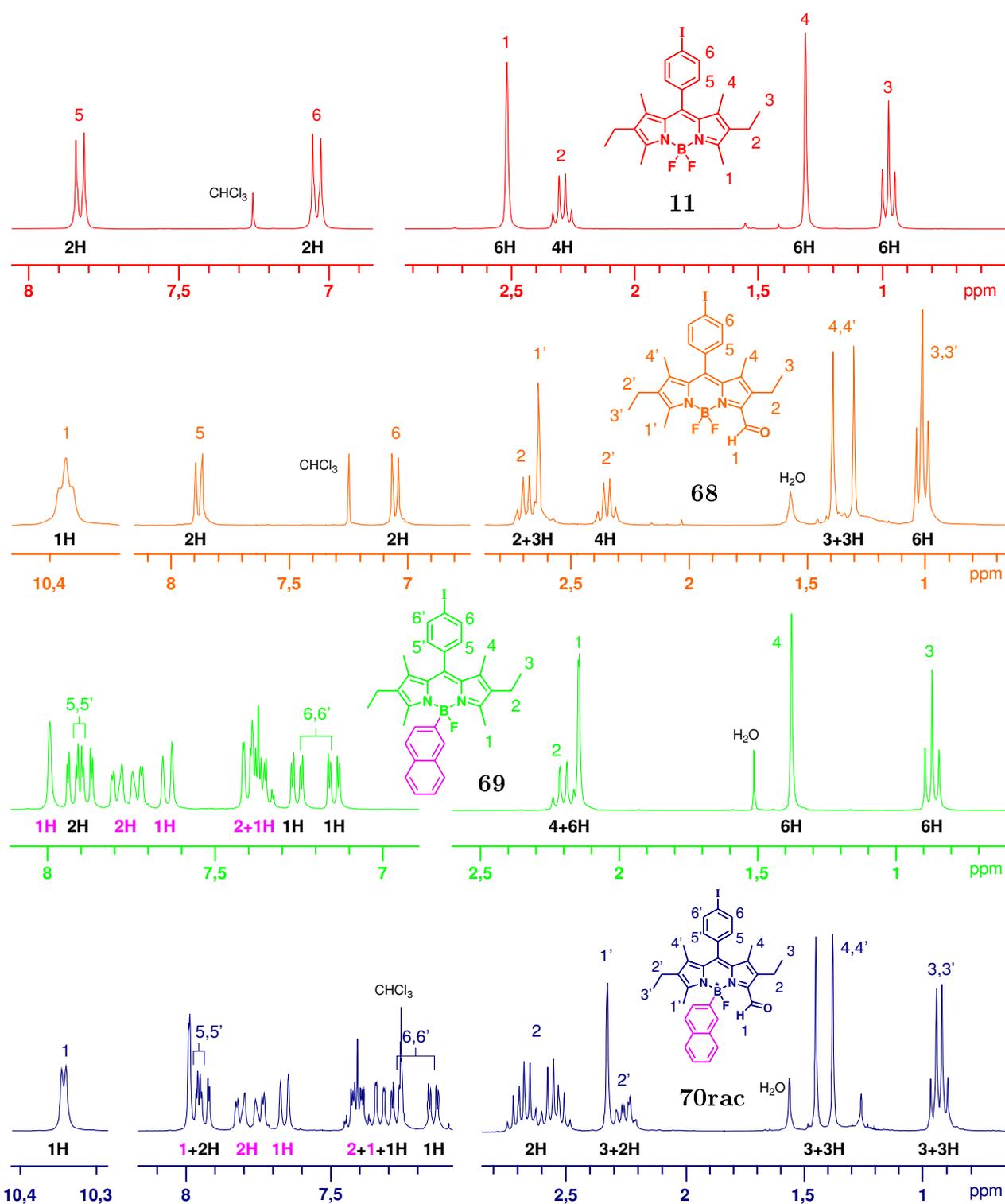


Figure 5.24 – Spectres RMN ^1H des composés **11**, **68** (CDCl_3), **69** (CD_2Cl_2) et **70rac** (CDCl_3).

Propriétés spectroscopiques

Dans un premier temps, les propriétés photophysiques de l'aldéhyde **68** ont été étudiées et des spectres d'absorption et d'émission ont été enregistrés dans trois solvants différents (**Figure 5.25**). La présence de l'aldéhyde en position 3 modifie considérablement les propriétés optiques du BODIPY.

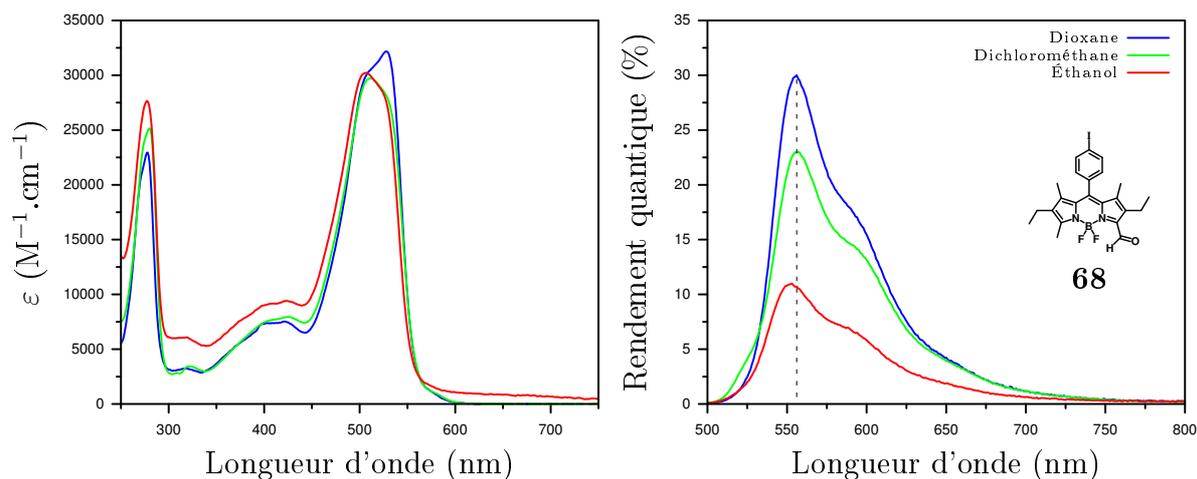


Figure 5.25 – Spectres d'absorption (gauche) et d'émission (droite) de l'aldéhyde **68** dans trois solvants (TA). Pour une meilleure lisibilité, les maxima d'émission ont été normalisés à leur valeur respective de rendement quantique.

Le spectre d'absorption de **68** se compose de trois bandes principales. La première, centrée à 280 nm ($\epsilon = 25\,000\ M^{-1} \cdot cm^{-1}$), est attribuée aux transitions $n \rightarrow \pi^*$ centrées sur le carbonyle. Puis, à environ 400 nm peut être observée la bande d'absorption attribuée à la transition $S_0 \rightarrow S_2$ du BODIPY ($\epsilon \approx 8\,000\ M^{-1} \cdot cm^{-1}$). Enfin la bande d'absorption à 520 nm, correspondant à la transition $S_0 \rightarrow S_1$ ($\epsilon = 30\,000\ M^{-1} \cdot cm^{-1}$), semble composée de deux transitions respectivement centrées à 510 et 530 nm. Un faible effet solvatochrome peut être observé modifiant les intensités relatives de ces bandes. Ainsi en augmentant la polarité du milieu l'absorption à 510 nm devient plus intense que celle à 530 nm et inversement.

Les spectres d'émission, quant à eux sont presque identiques et la même bande vibronique du côté des plus grandes longueurs d'onde peut être observée dans les différents solvants. Les maxima d'émission sont tous centrés à 555 nm sans effet solvatochrome majeur, ce qui laisse penser à un état excité peu polarisé. En revanche, les rendements quantiques baissent considérablement avec l'augmentation de la polarité du milieu, allant de paire avec des temps de vie de passant de 3,65 (dioxane) à 1,64 ns (éthanol).

La **Figure 5.26** présente les absorptions, mesurées à température ambiante, des composés **68**, **69** et **70rac** avec comme point de comparaison le BODIPY **11**.

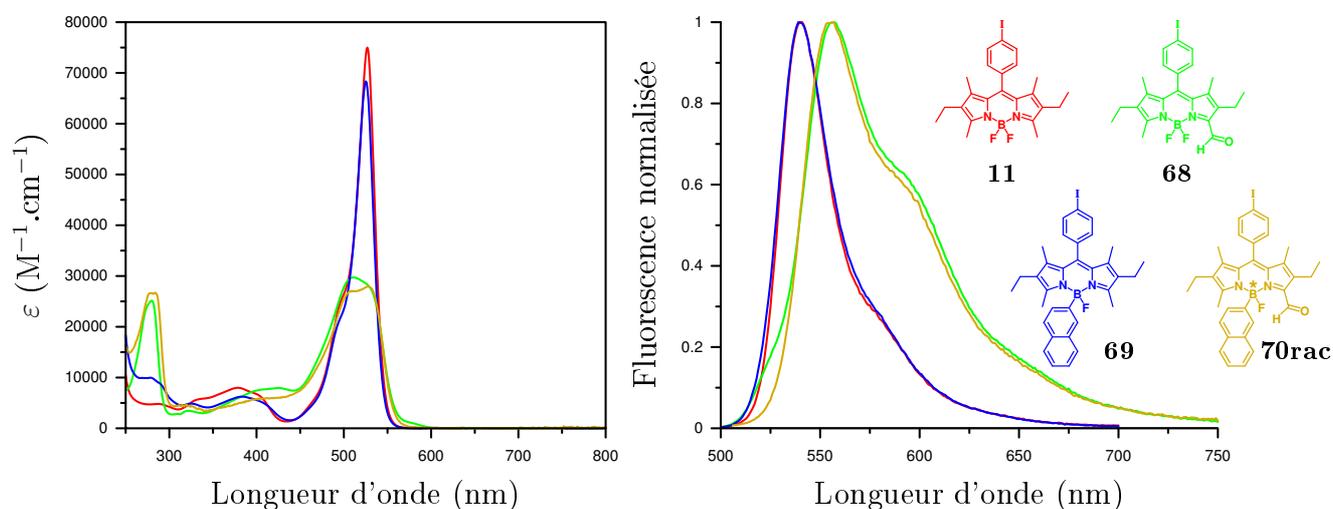


Figure 5.26 – Spectres d’absorption (gauche) et d’émission (droite) des composés **11**, **68**, **69** et **70rac** (TA, CH₂Cl₂).

Le spectre d’absorption des composés **11** et **69** sont semblables et présentent une bande intense d’absorption de plus basse énergie à 526 nm ($\epsilon = 68\,000\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$). Cette bande présente l’épaulemement vibronique du côté des plus hautes énergies (vers 500 nm), caractéristique des colorants de type cyanine. Centrée à 380 nm, se trouve une bande d’absorption large et de plus faible intensité qui correspond à la transition $S_0 \rightarrow S_2$ ($\pi \rightarrow \pi^*$). Enfin la seule différence entre ces deux spectres se situe dans la région UV ($< 300\text{ nm}$), où **69** présente une absorption deux fois plus intense ($\epsilon = 10\,000\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ contre $5\,000\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ dans le cas de **11**). Cette augmentation est attribuée aux transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ centrées sur le fragment naphthyle.

Les propriétés d’absorption des composés **68** et **70rac** sont très différentes de celles du précurseur difluoré **11** et du composé mono-naphthyle **69** présentant une intensité de la bande de plus basse énergie deux fois moins intense ($\lambda = 526\text{ nm}$, $\epsilon = 28\,000\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$). De plus, les spectres de **70rac** et **68** se superposent quasi parfaitement, ce qui confirme bien que l’exaltation de la bande d’absorption à 280 nm est due majoritairement à la présence de l’aldéhyde en position 3 (transitions $n \rightarrow \pi^*$).

Les propriétés de luminescence ont également été étudiées et les différents spectres d’émission (**Figure 5.26**) ont été enregistrés dans le dichlorométhane à 298 K. Celui de **69** est identique à celui de son précurseur **11** et présente une bande d’émission ($\lambda_{max} = 540\text{ nm}$, $\Phi \approx 50\%$) qui est la parfaite image miroir de la bande $S_0 \rightarrow S_1$ de plus basse énergie. En revanche, l’émission de

70rac est différente et se superpose parfaitement à celle de l'aldéhyde **68**. Elle est légèrement décalée vers le rouge ($\lambda_{max} = 555 \text{ nm}$), augmentant ainsi le déplacement de Stokes à 993 cm^{-1} (contre 493 cm^{-1} pour **69**). Ces dernières observations suggèrent qu'il existe une plus grande différence de structure entre l'état excité et l'état fondamental chez **68** et **70rac** que dans le cas des composés ne possédant pas de fonction aldéhyde. Ceci va de paire avec un rendement quantique plus faible d'environ 25% calculé pour **70rac**. Un rendement quantique plus faible est caractéristique de composés carbonylés aromatiques et peut être dû à l'apparition de transition $n \rightarrow \pi^*$.¹

Au terme de cette étude photophysique préliminaire, il est intéressant de noter qu'il existe un transfert énergétique quasi quantitatif entre le naphthyle et le BODIPY. En effet, lorsque **69** et **70rac** sont excités dans la bande d'absorption du naphthyle ($\approx 280 \text{ nm}$), le même rendement quantique est calculé. Ceci est confirmé par l'exacte superposition des spectres d'absorption et d'excitation.

4 Dédoublément et caractérisation

4.1 Dédoublément

Des échantillons de **70rac** ont pu être dédoublés par HPLC chirale en utilisant un mélange hexane/isopropanol (90/10) comme éluant et une phase stationnaire de type Chiralcel[®] OD. Le chromatogramme de **70rac** (**Figure 5.27**) montre bien, en comparant les aires, que le mélange

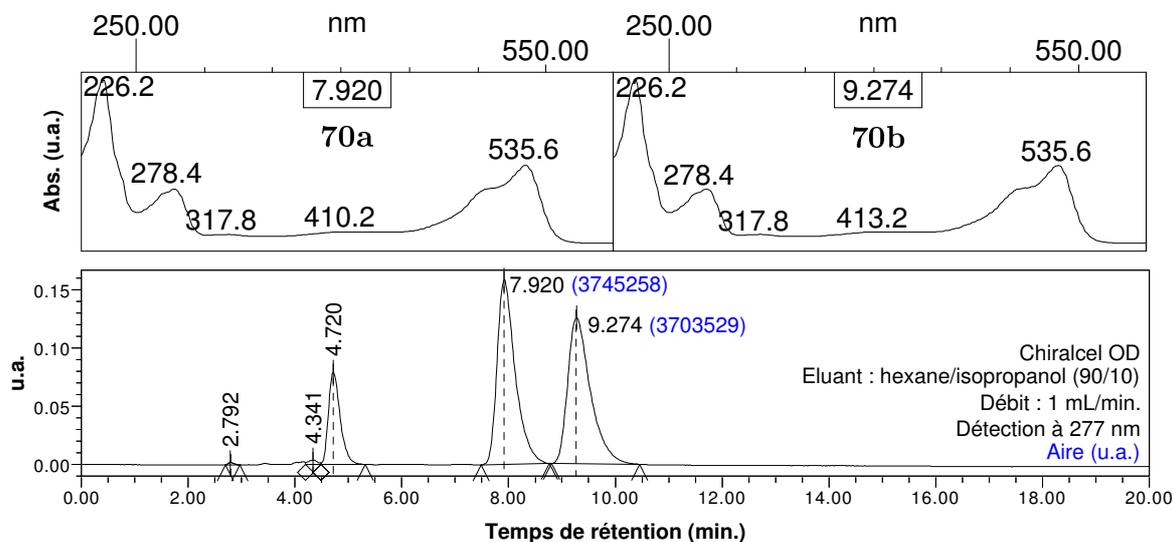


Figure 5.27 – Chromatogramme du mélange **70rac**.

riences HMBC/HSQC, sont également identiques. Enfin, en RMN du ^{11}B , le couplage entre le bore et le fluor restant n'est pas observable et le signal apparaît sous la forme d'un singulet à 3,31 ppm sur chacun des deux spectres. Ce phénomène avait déjà été observé lors de la synthèse de composés mono-fonctionnalisés.⁶³

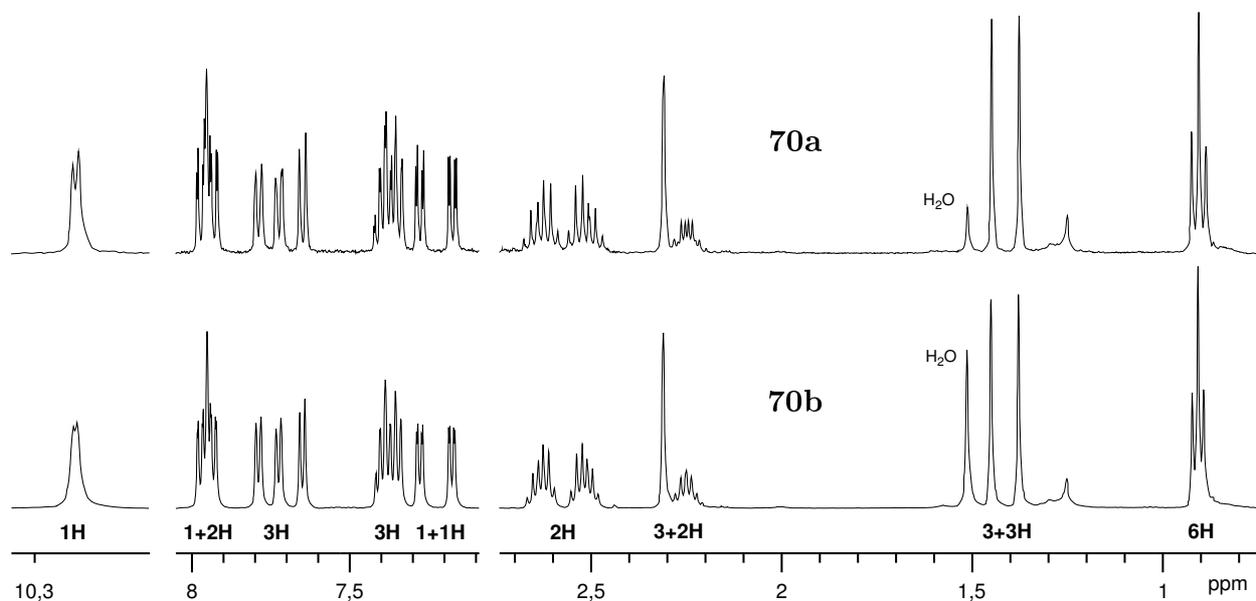


Figure 5.29 – Spectres RMN ^1H des composés **70a** et **70b** (500 MHz, CD_2Cl_2 , TA).

Cette étude RMN est en accord avec l'obtention de deux énantiomères de BODIPY.

4.2.2 Propriétés spectroscopiques

Les absorptions et émissions des deux énantiomères sont représentées sur la **Figure 5.30**. Ces différentes courbes ont été enregistrées à température ambiante dans le chloroforme et normalisées.

Encore une fois, nous pouvons observer que les deux énantiomères **70a** et **70b** possèdent exactement les mêmes propriétés que le mélange racémique (voir page 158 pour comparaison). En absorption, aucune différence n'est observée sur les différentes transitions et nous retrouvons, entre autres, la bande $S_0 \rightarrow S_1$ à 530 nm. Concernant les propriétés d'émission, la même fluorescence est mesurée ($\lambda_{max} = 560$ nm) avec des rendements quantiques d'environ 25% pour chaque énantiomère. Les temps de vie mesurés sont de l'ordre de 2,59 ns et 2,46 ns pour **70a** et **70b** respectivement.

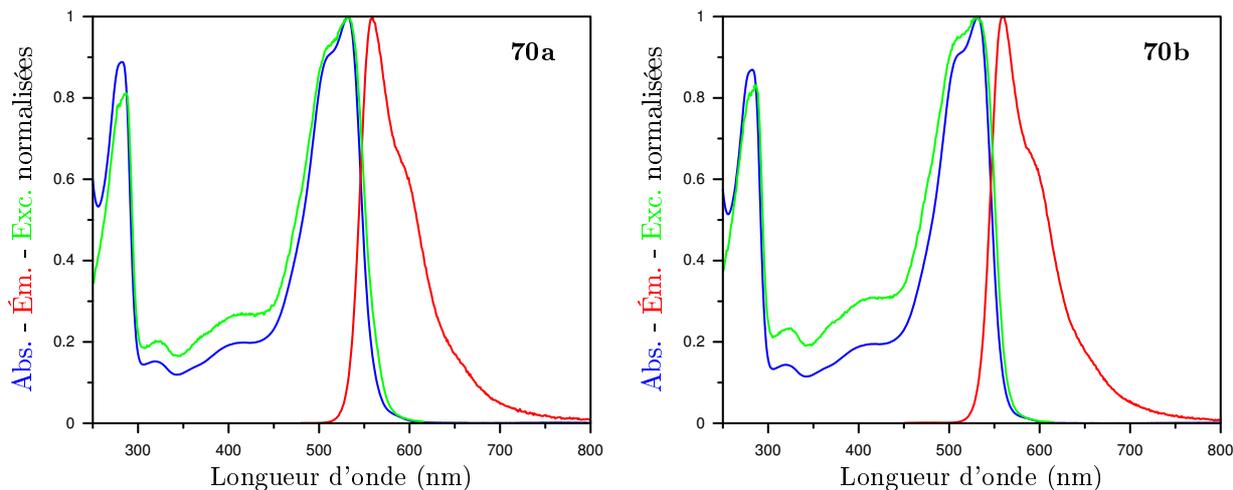


Figure 5.30 – Superposition des spectres d'absorption, d'émission et d'excitation des composés **70a** (gauche) et **70b** (droite) (TA, CHCl_3).

4.2.3 Dichroïsme circulaire

Passons maintenant à l'étude du comportement de ces composés face à la lumière polarisée. Nous n'avons pas pu mesurer de pouvoir rotatoire en raison de la trop faible quantité de composé obtenue (environ 5 mg pour chacun des deux énantiomères).

En revanche, une étude de dichroïsme circulaire a pu être effectuée. Les différents spectres enregistrés à température ambiante dans le CH_2Cl_2 sont rassemblés dans la (**Figure 5.31**).

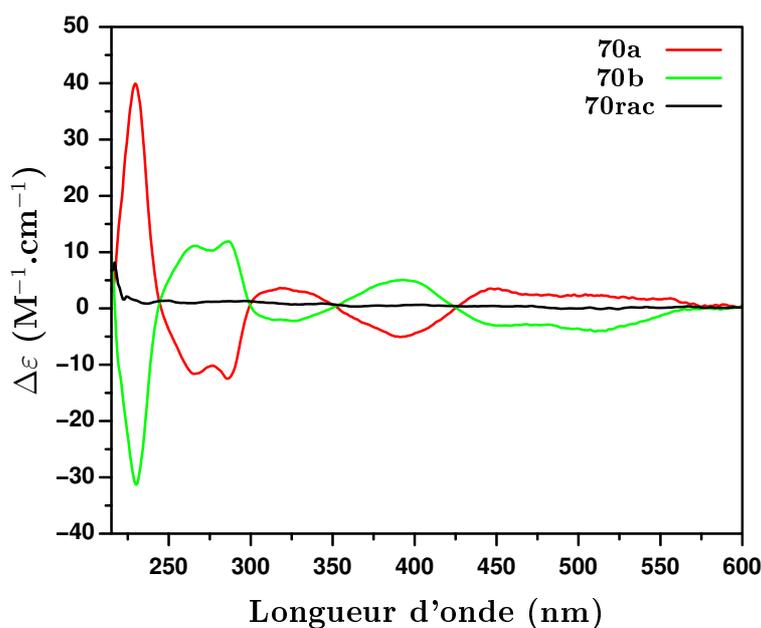


Figure 5.31 – Spectres de dichroïsme circulaire de **70rac**, **70a** et **70b** (CH_2Cl_2 , TA).

Comme attendu, le spectre du racémate **70rac** (tracé noir) est plat et ne présente aucun

signal. Quant aux spectres des composés **70a** et **70b**, ils présentent, tous les deux, les mêmes bandes d'absorption à 230, 275, 320, 390 et 450 nm mais de signe opposé. Ils sont l'image miroir l'un de l'autre par rapport au spectre de **70rac**, ce qui prouve que **70a** et **70b** sont bien énantiomères.

Une étude approfondie de ces énantiomères par anisotropie de fluorescence a été réalisée. Cette technique permet de déterminer la liberté de mouvement d'une molécule dans un environnement² et est utilisée en particulier dans l'étude de la reconnaissance chirale avec des fluorophores asymétriques.^{216,219,229}

Dans un premier temps, nous avons testé si nos fluorophores asymétriques étaient capables de reconnaître un solvant chiral. Nous avons donc réalisé plusieurs mesures d'anisotropie dans les (+) et (-)isopropyltartrate et les (+) et (-)limonène. Les valeurs d'anisotropie mesurées étaient malheureusement et rigoureusement identiques quelque soit l'échantillon. Il n'y a donc pas de différence d'interaction entre le fluorophore et les molécules des solvants utilisés à moins que celle-ci soit trop faible pour être observée.

Les deux énantiomères **70a** et **70b** ont également été introduits dans la bicouche lipidique de différentes vésicules constituées soit d'un phospholipide chiral énantiomériquement pur soit du mélange racémique de celui-ci. L'anisotropie de fluorescence de ces échantillons a été mesurée pour déterminer le mouvement du fluorophore dans les différents environnements. Malheureusement aucune différence d'anisotropie n'a été mesurée, ce qui indique qu'il n'y a aucune différence d'interaction entre les deux énantiomères et la membrane ou que celle-ci est, une nouvelle fois, trop faible pour être observée.

5 Conclusion

Après plusieurs voies de synthèse sans issue heureuse, nous sommes parvenus à synthétiser et à séparer le premier couple de BODIPYs énantiomères dont le centre stéréogène est porté par l'atome de bore, bien que la synthèse d'un mélange racémique non dédoublé ait été décrite récemment.²³⁰ Après la synthèse d'un racémate, en deux étapes, il a été possible de le dédoubler par HPLC chirale grâce aux stabilités chimique et photochimique des BODIPYs. Les deux énantiomères obtenus ont pu être parfaitement caractérisés et il a été montré qu'il n'y avait pas de racémisation dans les conditions atmosphériques (lumière du jour en particulier).

Même si les premières analyses concernant la reconnaissance chirale n'ont pas été très

concluantes, ce projet constituera peut-être le premier pas vers une nouvelle famille de fluorophores asymétriques stéréochimiquement stables ouvrant la porte vers l'étude fondamentale de la chiralité portée par un atome de bore. La synthèse de ce type de composés pourra également être intéressante pour les applications d'analyse fluorimétrique de molécules ou d'environnements chiraux.

Conclusion générale

Les travaux réalisés au cours de cette thèse ont porté sur la préparation et l'utilisation de fluorophores organiques de type boradiazaindacène (BODIPY) pour différentes applications, telles que les concentrateurs d'énergie lumineuse, le marquage d'une protéine ou la préparation de bores asymétriques.

Dans un premier temps, nous nous sommes proposés de construire des édifices trichromophoriques, ou triades, de tailles différentes pour pouvoir étudier l'efficacité et les mécanismes de transfert d'énergie intervenant dans ces systèmes. Nous avons pour cela, choisi une stratégie convergente consistant à synthétiser en parallèle un accepteur de type bis-isoindoleméthène présentant deux sites de fonctionnalisation, et un tandem donneur/espaceur constitué d'un BODIPY de type dipyrrométhène sur lequel a été construit un espaceur de type oligo-éthynylephényle. Une succession de réactions de couplages croisés et de déprotection, nous a permis d'obtenir quatre diades donneur/espaceur de tailles différentes en maîtrisant parfaitement la longueur de ces dernières. Celles-ci ont ensuite été assemblées sur l'accepteur pour former les triades finales dans lesquelles le donneur et l'accepteur sont séparés par des distances s'étalant de 18 à 38 Å.

L'étude photophysique de ces édifices a montré que 80 à 95% de l'énergie absorbée par les donneurs était transférée vers l'accepteur et l'énergie absorbée par les espaceurs était presque totalement transférée vers l'accepteur soit directement, soit par le biais d'une cascade énergétique impliquant le donneur. Grâce à la substitution des atomes de fluor des deux BODIPYs en périphérie, nous avons été en mesure d'améliorer encore les capacités de concentration d'énergie lumineuse en greffant quatre motifs éthynyle-pyrènes absorbant dans la région UV du spectre électro-magnétique. Les études photophysiques de cette tétrade, à la fois en solution et dopée dans une matrice polymère, ont montré une excellente capacité à concentrer l'énergie absorbée entre 350 et 650 nm.

Finalement, dans la dernière partie de ce projet, un concentrateur, présentant une structure

Conclusion générale

dendritique et constitué de trois BODIPYs de niveaux d'énergie différents ainsi que de motifs pyrènes, a pu être synthétisé et caractérisé. La synthèse convergente d'un dendron nous a permis de générer un gradient d'énergie à travers chaque branche dendritique permettant de transférer la lumière de haute énergie absorbée en périphérie vers un accepteur central de plus basse énergie. Les mesures photophysiques de ce système sont en cours d'étude au moment de la rédaction de ce manuscrit mais les données préliminaires obtenues sont prometteuses.

Dans un deuxième projet, nous nous sommes intéressés à une tout autre application : le marquage biologique. Le but de ce projet était la mise au point d'une réaction permettant d'introduire une fonction bioconjuguée contenant un carbonyle après avoir substitué les deux atomes de fluor. Des groupements encombrants sur le bore permettent d'éviter les phénomènes d'agrégation du fluorophore, une fois lié à la biomolécule, observés pour les BODIPYs difluorés. Nous avons porté notre attention sur la réaction de carbonylation catalysée au palladium qui permet d'introduire dans des conditions douces, un substituant bioconjugué sur un halogénure d'aryle par l'intermédiaire d'une connection de type ester ou amide. Une étude méthodologique a ainsi été menée sur plusieurs BODIPYs possédant un halogène en différentes positions, aboutissant à l'obtention de 22 nouvelles molécules. L'étude photophysique des différents composés obtenus a confirmé que l'introduction d'un carbonyle (ester ou amide) n'avait pas (ou très peu) d'influence sur les propriétés d'absorption et d'émission.

Cette transformation a, par la suite, été utilisée pour marquer un acide aminé avec un BODIPY. Le résidu aminé d'une lysine mono-protégée a ainsi été marqué en cinq étapes. Grâce à la stabilité des fluorophores de la famille des BODIPYs, cet acide aminé marqué a pu être introduit dans une synthèse peptidique automatisée afin de préparer le peptide β -amyloïde 1-42 humain marqué. Une concentration anormale de ce peptide à la surface de cellules nerveuses ou de globules rouges est le signe du développement de la maladie d'Alzheimer. En collaboration avec un laboratoire de neurochimie, différents essais biologiques sur des cellules cultivées *in vitro* comme sur des globules rouges obtenus par prélèvement sanguin, ont montrés que ce peptide marqué était capable de détecter la présence de β -amyloïde 1-42 humain dans les échantillons grâce à une modification du spectre d'émission du marqueur. Ces différentes études biochimiques ont abouti à la mise au point d'un test qui permet, non seulement de diagnostiquer, mais également de suivre l'évolution de la maladie d'Alzheimer.

Dans le projet suivant, nous nous étions proposés de mettre au point une méthode originale

de fonctionnalisation des méthyles en positions α -pyrroliques des BODIPYs. Celle-ci intervient après l'étape de condensation des fluorophores et permet de s'affranchir de la synthèse de pyrroles modifiés. Cette transformation s'effectue en deux étapes successives qui consistent en une bromation d'un seul, ou des deux méthyles, qui est(sont) directement transformé(s) in situ par ajout d'un nucléophile. L'utilisation de différents nucléophiles tels que des alcools, thiol, amines, azoture, phosphite et pyrrole a abouti à la formation de nouveaux composés mono- et bis-fonctionnalisés, obtenus, globalement, avec de bons rendements.

L'étude photophysique de ces composés a montré que l'introduction de nouveaux substituants sur ces méthyles avait très peu d'influence sur les propriétés d'absorption et d'émission du fluorophore sauf dans le cas des composés aminés qui subissent une extinction presque totale de leur fluorescence. Une étude approfondie de ces composés, notamment par électrochimie, a permis de montrer que l'extinction de fluorescence était due à un transfert d'électron photoinduit de la fonction amine vers le cœur indacène. Ce phénomène peut être perturbé en protonant l'amine et le BODIPY retrouve alors ses propriétés de fluorescence.

Enfin, le dernier projet de ce travail de thèse a consisté en l'élaboration de BODIPYs chiraux possédant un bore stéréogène. En effet, il est possible de générer un centre stéréogène sur l'atome de bore grâce à sa géométrie tétraédrique, en dissymétrisant le cœur indacène et en différenciant les groupements portés par le bore. Après plusieurs tentatives infructueuses au cours desquelles aucune séparation d'énantiomères n'a été observée, nous avons finalement été en mesure d'obtenir et de caractériser un couple de BODIPYs énantiomères. Un mélange racémique a d'abord été formé par une étape de mono-fonctionnalisation du bore suivie d'une oxydation d'un des méthyles en aldéhyde. Une tentative de résolution du racémate par formation d'un couple de diastéréoisomères est restée infructueuse et les deux énantiomères ont pu être séparés par chromatographie sur support chiral. Ces derniers ont été caractérisés sans ambiguïté notamment, par dichroïsme circulaire, et ont montré une très bonne stabilité dans les conditions standards, y compris en présence de lumière. Ce dernier projet constituera peut-être le premier pas vers une nouvelle classe de fluorophores asymétriques qui pourront probablement être utilisés, grâce à des fonctionnalisations spécifiques, dans le domaine de la reconnaissance chirale.

Les différents projets de ce travail de thèse reflètent très bien la grande polyvalence de cette famille de fluorophores que sont les BODIPYs. Mais cette famille de fluorophore présente des

Conclusion générale

avantages tout aussi intéressants dans le domaine des biotechnologies notamment grâce à la possibilité de moduler à volonté les propriétés d'absorption et de luminescence. L'introduction de fonctions spécifiques permettra sans doute leur utilisation dans une grande variété d'applications de marquage, de détection ou de suivi de réactions biologiques. Mais leur stabilité chimique et photochimique ainsi que le coût réduit de leur production dû à leur nature organique peuvent également faire de ces composés des candidats de choix pour l'élaboration de nouveaux matériaux pour la conversion d'énergie solaire.

La perspective de ce travail qui présente le plus grand potentiel, est sans doute le projet portant sur la chiralité du bore qui est une caractéristique originale et très peu étudiée. L'élaboration de nouveaux composés permettra peut-être de mieux comprendre la chimie du bore qui peut être très versatile. Fondamentalement, ces nouveaux fluorophores chiraux présentent un intérêt certain dans le domaine de la reconnaissance chirale mais également pour l'émergence de composés organiques émetteurs de lumière polarisée.

Références

- [1] Valeur, B. *Molecular Fluorescence : Principles and Applications*; Wiley-VCH, 2001.
- [2] Lakowicz, J. R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 3rd ed.; Kluwer academic : New York, 2006.
- [3] Arnaut, L. G.; Formosinho, S. J. *J. Photochem. Photobiol., A* **1993**, *75*, 1–20.
- [4] Formosinho, S. J.; Arnaut, L. G. *J. Photochem. Photobiol., A* **1993**, *75*, 21–48.
- [5] Dexter, D. L. *J. Chem. Phys.* **1953**, *21*, 836–850.
- [6] Forster, T. *Discuss. Faraday Soc.* **1959**, *27*, 7–17.
- [7] Burrows, H. D.; Miguel, M. d. G. *Adv. Colloid Interface Sci.* **2001**, *89-90*, 485–496.
- [8] Darmanyan, A. P.; Khudyakov, I. V. *Photochem. Photobiol.* **1990**, *52*, 293–298.
- [9] Rogach, A. L.; Klar, T. A.; Lupton, J. M.; Meijerink, A.; Feldmann, J. *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 1208–1221.
- [10] Medintz, I. L.; Uyeda, H. T.; Goldman, E. R.; Mattoussi, H. *Nat. Mater.* **2005**, *4*, 435–446.
- [11] Biju, V.; Itoh, T.; Anas, A.; Sujith, A.; Ishikawa, M. *Anal. Bioanal. Chem.* **2008**, *391*, 2469–2495.
- [12] Williams, J. A. G. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1783–1801.
- [13] Cummings, S. D. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 449–478.
- [14] Cummings, S. D. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 1495–1516.

- [15] De Cola, L.; Belser, P.; Von Zelewsky, A.; Voegtle, F. *Inorg. Chim. Acta* **2007**, *360*, 775–784.
- [16] Chi, Y.; Chou, P.-T. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1421–1431.
- [17] Castellano, F. N.; Pomestchenko, I. E.; Shikhova, E.; Hua, F.; Muro, M. L.; Rajapakse, N. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1819–1828.
- [18] Serroni, S.; Campagna, S.; Puntoriero, F.; Di Pietro, C.; McClenaghan, N. D.; Loiseau, F. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 367–375.
- [19] Hissler, M.; McGarrah, J. E.; Connick, W. B.; Geiger, D. K.; Cummings, S. D.; Eisenberg, R. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *208*, 115–137.
- [20] Ruthkosky, M.; Kelly, C. A.; Castellano, F. N.; Meyer, G. J. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *171*, 309–322.
- [21] Paw, W.; Cummings, S. D.; Mansour, M. A.; Connick, W. B.; Geiger, D. K.; Eisenberg, R. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *171*, 125–150.
- [22] Eliseeva, S. V.; Bünzli, J.-C. G. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 189–227.
- [23] Bünzli, J.-C. G.; Piguet, C. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 1048–77.
- [24] Hovinen, J.; Guy, P. M. *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 404–421.
- [25] Claudel-Gillet, S.; Steibel, J.; Weibel, N.; Chauvin, T.; Port, M.; Raynal, I.; Toth, E.; Ziessel, R.; Charbonnière, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, *2008*, 2856–2862.
- [26] Weibel, N.; Charbonniere, L. J.; Guardigli, M.; Roda, A.; Ziessel, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4888–4896.
- [27] Dabestani, R.; Ivanov, N., Ilia *Photochem. Photobiol.* **1999**, *70*, 10–34.
- [28] Wang, J.; Qian, X.; Cui, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4308–4311.
- [29] Mizukami, S.; Nagano, T.; Urano, Y.; Odani, A.; Kikuchi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3920–3925.
- [30] Beija, M.; Afonso, C. A. M.; Martinho, J. M. G. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2410–2433.

- [31] Gonçalves, M. S. T. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 190–212.
- [32] Urano, Y.; Kamiya, M.; Kanda, K.; Ueno, T.; Hirose, K.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4888–4894.
- [33] Kobayashi, T.; Urano, Y.; Kamiya, M.; Ueno, T.; Kojima, H.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6696–6697.
- [34] Kamiya, M.; Kobayashi, H.; Hama, Y.; Koyama, Y.; Bernardo, M.; Nagano, T.; Choyke, P. L.; Urano, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3918–3929.
- [35] Mason, S. J.; Hake, J. L.; Nairne, J.; Cummins, W. J.; Balasubramanian, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2939–2949.
- [36] Mason, S. J.; Balasubramanian, S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4261–4264.
- [37] Fabian, J.; Nakazumi, H.; Matsuoka, M. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1197–1226.
- [38] Sanchez-Galvez, A.; Hunt, P.; Robb, M. A.; Olivucci, M.; Vreven, T.; Schlegel, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2911–2924.
- [39] Soper, S. A.; Mattingly, Q. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3744–3752.
- [40] Haugland, R. P. *Handbook of Molecular Probes and Research Products*, 10th ed.; Molecular Probes Inc. : Eugene, OR, 2005.
- [41] Treibs, A.; Kreuzer, F.-H. *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *718*, 208–223.
- [42] Haugland, R. P.; Kang, H. C. U.S. Patent 4 774 339, **1988**.
- [43] Ulrich, G.; Ziesel, R.; Harriman, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1184–1201.
- [44] Wood, T. E.; Thompson, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1831–1861.
- [45] Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891–4932.
- [46] Arroyo, I. J.; Hu, R.; Merino, G.; Tang, B. Z.; Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5719–5722.
- [47] Tram, K.; Yan, H.; Jenkins, H. A.; Vassiliev, S.; Bruce, D. *Dyes Pigm.* **2009**, *82*, 392–395.

- [48] Schmitt, A.; Hinkeldey, B.; Wild, M.; Jung, G. *J. Fluoresc.* **2009**, *19*, 755–758.
- [49] Shah, M.; Thangaraj, K.; Soong, M. L.; Wolford, L.; Boyer, J. H.; Politzer, I. R.; Pavlopoulos, T. G. *Heteroat. Chem.* **1990**, *1*, 389–99.
- [50] Yogo, T.; Urano, Y.; Ishitsuka, Y.; Maniwa, F.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12162–12163.
- [51] Rohand, T.; Baruah, M.; Qin, W.; Boens, N.; Dehaen, W. *Chem. Commun.* **2006**, 266–268.
- [52] Baruah, M.; Qin, W.; Vallee, R. A. L.; Beljonne, D.; Rohand, T.; Dehaen, W.; Boens, N. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4377–4380.
- [53] Rohand, T.; Qin, W.; Boens, N.; Dehaen, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4658–4663.
- [54] Dost, Z.; Atilgan, S.; Akkaya, E. U. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8484–8488.
- [55] Coskun, A.; Akkaya, E. U. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4947–4949.
- [56] Lager, E.; Liu, J.; Aguilar-Aguilar, A.; Tang, B. Z.; Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2053–2058.
- [57] Peña-Cabrera, E.; Aguilar-Aguilar, A.; González-Domínguez, M.; Lager, E.; Zamudio-Vázquez, R.; Godoy-Vargas, J.; Villanueva-García, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3985–3988.
- [58] Goud, T. V.; Tutar, A.; Biellmann, J.-F. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5084–5091.
- [59] Yang, H.; Li, H.; Wittenberg, R.; Egi, M.; Huang, W.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1132–1140.
- [60] Wittenberg, R.; Srogl, J.; Egi, M.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3033–3035.
- [61] Liebeskind, L. S.; Srogl, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11260–11261.
- [62] Murase, S.; Tominaga, T.; Kohama, A. Eur. Patent EP 1253151, **2002**.
- [63] Goze, C.; Ulrich, G.; Mallon, L. J.; Allen, B. D.; Harriman, A.; Zissel, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10231–10239.
- [64] Goze, C.; Ulrich, G.; Zissel, R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4445–4448.

- [65] Ulrich, G.; Goze, C.; Goeb, S.; Retailleau, P.; Ziessel, R. *New J. Chem.* **2006**, *30*, 982–986.
- [66] Tahtaoui, C.; Thomas, C.; Rohmer, F.; Klotz, P.; Duportail, G.; Mély, Y.; Bonnet, D.; Hibert, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 269–272.
- [67] Kim, H.; Burghart, A.; Welch, M. B.; Reibenspies, J.; Burgess, K. *Chem. Commun.* **1999**, 1889–1890.
- [68] Hiroyuki, S.; Yojiro, K.; Tsutayoshi, M.; Keisuke, T. JP Patent JP 11043491, **1999**.
- [69] Goze, C.; Ulrich, G.; Ziessel, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 313–322.
- [70] Ulrich, G.; Goze, C.; Guardigli, M.; Roda, A.; Ziessel, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3694–3698.
- [71] Ulrich, G.; Goeb, S.; De Nicola, A.; Retailleau, P.; Ziessel, R. *Synlett* **2007**, 1517–1520.
- [72] Kang, H. C.; Haugland, R. P. U.S. Patent 5 433 896, **1995**.
- [73] Morgan, L. R.; Boyer, J. H. U.S. Patent 5 446 157, **1995**.
- [74] Zhao, W.; Carreira, E. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7254–7263.
- [75] Carreira, E.; Zhao, W. PCT Patent WO 2006058448, **2006**.
- [76] Tasiar, M.; Murtagh, J.; Frimannsson, D. O.; McDonnell, S. O.; O’Shea, D. F. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 522–525.
- [77] Loudet, A.; Bandichhor, R.; Burgess, K.; Palma, A.; McDonnell, S. O.; Hall, M. J.; O’Shea, D. F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4771–4774.
- [78] Hall, M. J.; McDonnell, S. O.; Killoran, J.; O’Shea, D. F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5571–5578.
- [79] Byrne, A. T.; O’Connor, A. E.; Hall, M.; Murtagh, J.; O’Neill, K.; Curran, K. M.; Mongrain, K.; Rousseau, J. A.; Lecomte, R.; McGee, S.; Callanan, J. J.; O’Shea, D. F.; Gallagher, W. M. *Br. J. Cancer* **2009**, *101*, 1565–1573.
- [80] Gallagher, W. M.; Allen, L. T.; O’Shea, C.; Kenna, T.; Hall, M.; Gorman, A.; Killoran, J.; O’Shea, D. F. *Br. J. Cancer* **2005**, *92*, 1702–1710.

- [81] Gorman, A.; Killoran, J.; O'Shea, C.; Kenna, T.; Gallagher, W. M.; O'Shea, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10619–10631.
- [82] Bouit, P.-A.; Kamada, K.; Feneyrou, P.; Berginc, G.; Toupet, L.; Maury, O.; Andraud, C. *Adv. Mater.* **2009**, *21*, 1151–1154.
- [83] Gabe, Y.; Ueno, T.; Urano, Y.; Kojima, H.; Nagano, T. *Anal. Bioanal. Chem.* **2006**, *386*, 621–626.
- [84] Gabe, Y.; Urano, Y.; Kikuchi, K.; Kojima, H.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3357–3367.
- [85] Guliyev, R.; Coskun, A.; Akkaya, E. U. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9007–9013.
- [86] Coskun, A.; Akkaya, E. U. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14474–14475.
- [87] Coskun, A.; Akkaya, E. U. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10464–10465.
- [88] Ziessel, R.; Ulrich, G.; Harriman, A.; Alamiry, M. A. H.; Stewart, B.; Retailleau, P. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1359–1369.
- [89] Gareis, T.; Huber, C.; Wolfbeis, O. S.; Daub, J. *Chem. Commun.* **1997**, 1717–1718.
- [90] Qi, X.; Jun, E. J.; Xu, L.; Kim, S.-J.; Joong Hong, J. S.; Yoon, Y. J.; Yoon, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2881–2884.
- [91] Zeng, L.; Miller, E. W.; Pralle, A.; Isacoff, E. Y.; Chang, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10–11.
- [92] Goze, C.; Ulrich, G.; Charbonnière, L.; Cesario, M.; Prangé, T.; Ziessel, R. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3748–3755.
- [93] Turfan, B.; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2857–2859.
- [94] Zheng, Q.; Xu, G.; Prasad, P. N. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5812–5819.
- [95] Sunahara, H.; Urano, Y.; Kojima, H.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5597–5604.
- [96] Yee, M.-c.; Fas, S. C.; Stohlmeyer, M. M.; Wandless, T. J.; Cimprich, K. A. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 29053–29059.

- [97] Karolin, J.; Johansson, L. B. A.; Strandberg, L.; Ny, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7801–7806.
- [98] Umezawa, K.; Matsui, A.; Nakamura, Y.; Citterio, D.; Suzuki, K. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1096–1106.
- [99] Yamada, K.; Toyota, T.; Takakura, K.; Ishimaru, M.; Sugawara, T. *New J. Chem.* **2001**, *25*, 667–669.
- [100] Urano, Y.; Asanuma, D.; Hama, Y.; Koyama, Y.; Barrett, T.; Kamiya, M.; Nagano, T.; Watanabe, T.; Hasegawa, A.; Choyke, P. L.; Kobayashi, H. *Nat Med* **2009**, *15*, 104–109.
- [101] Trieflinger, C.; Röhr, H.; Rurack, K.; Daub, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6943–6947.
- [102] Trieflinger, C.; Rurack, K.; Daub, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2288–2291.
- [103] Azov, V. A.; Schlegel, A.; Diederich, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4635–4638.
- [104] Golovkova, T. A.; Kozlov, D. V.; Neckers, D. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5545–5549.
- [105] Nagao, K.; Tominaga, T. PCT Patent WO 2009057567, **2009**.
- [106] Sartin, M. M.; Camerel, F.; Ziessel, R.; Bard, A. J. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 10833–10841.
- [107] Hosokawa, C.; Sado, T.; Ikeda, K. PCT Patent WO 2008111554, **2008**.
- [108] Ikeda, T.; Tominaga, T.; Sugimoto, K.; Nagao, K. PCT Patent WO 2008047744, **2008**.
- [109] Matsunami, S.; Kurotaki, K.; Fukuda, T.; Onishima, Y. Japanese Patent JP 2008159777, **2008**.
- [110] Tominaga, T.; Murase, S.; Ikeda, T. Japanese Patent JP 2006310538, **2006**.
- [111] Matsui, M.; Kitaguchi, T.; Funabiki, K.; Tanaka, S. Jpn. Patent JP 2006241019, **2006**.
- [112] Hepp, A.; Ulrich, G.; Schmechel, R.; von Seggern, H.; Ziessel, R. *Synth. Met.* **2004**, *146*, 11–15.
- [113] Lai, R. Y.; Bard, A. J. *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 5036–5042.

- [114] Brom, J. M.; Langer, J. L. *J. Alloys Compd.* **2002**, *338*, 112–115.
- [115] Lee, C. Y.; Hupp, J. T. *Langmuir* **2010**, ACS ASAP.
- [116] Rousseau, T.; Cravino, A.; Bura, T.; Ulrich, G.; Ziessel, R.; Roncali, J. *Chem. Commun.* **2009**, 1673–1675.
- [117] Rousseau, T.; Cravino, A.; Bura, T.; Ulrich, G.; Ziessel, R.; Roncali, J. *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 2298–2300.
- [118] Kumaresan, D.; Thummel, R. P.; Bura, T.; Ulrich, G.; Ziessel, R. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6335–6339.
- [119] Erten-Ela, S.; Yilmaz, M. D.; Icli, B.; Dede, Y.; Icli, S.; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3299–3302.
- [120] Hattori, S.; Ohkubo, K.; Urano, Y.; Sunahara, H.; Nagano, T.; Wada, Y.; Tkachenko, N. V.; Lemmetyinen, H.; Fukuzumi, S. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 15368–15375.
- [121] Imahori, H.; Norieda, H.; Yamada, H.; Nishimura, Y.; Yamazaki, I.; Sakata, Y.; Fukuzumi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *123*, 100–110.
- [122] Koepf, M.; Trabolsi, A.; Elhabiri, M.; Wytko, J. A.; Paul, D.; Albrecht-Gary, A. M.; Weiss, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1279–1282.
- [123] D'Souza, F.; Smith, P. M.; Zandler, M. E.; McCarty, A. L.; Itou, M.; Araki, Y.; Ito, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7898–7907.
- [124] Ambroise, A.; Kirmaier, C.; Wagner, R. W.; Loewe, R. S.; Bocian, D. F.; Holten, D.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3811–3826.
- [125] Van Patten, P. G.; Shreve, A. P.; Lindsey, J. S.; Donohoe, R. J. *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 4209–4216.
- [126] Wagner, R. W.; Lindsey, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9759–9760.
- [127] Maligaspe, E.; Tkachenko, N. V.; Subbaiyan, N. K.; Chitta, R.; Zandler, M. E.; Lemmetyinen, H.; D'Souza, F. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 8478–8489.

- [128] Wasielewski, M. R. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 435–461.
- [129] Belser, P.; von Zelewsky, A.; Frank, M.; Seel, C.; Vogtle, F.; De Cola, L.; Barigelletti, F.; Balzani, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4076–4086.
- [130] Denti, G.; Campagna, S.; Serroni, S.; Ciano, M.; Balzani, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2944–2950.
- [131] Denti, G.; Serroni, S.; Campagna, S.; Ricevuto, V.; Balzani, V. *Inorg. Chim. Acta* **1991**, *182*, 127–129.
- [132] Denti, G.; Campagna, S.; Sabatino, L.; Serroni, S.; Ciano, M.; Balzani, V. *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 4750–4758.
- [133] Larsen, J.; Puntoriero, F.; Pascher, T.; McClenaghan, N.; Campagna, S.; Åkesson, E.; Sundström, V. *ChemPhysChem* **2007**, *8*, 2643–2651.
- [134] Andersson, J.; Puntoriero, F.; Serroni, S.; Yartsev, A.; Pascher, T.; Polívka, T.; Campagna, S.; Sundström, V. *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *386*, 336–341.
- [135] Leroy-Lhez, S.; Perrin, L.; Baffreau, J.; Hudhomme, P. *C. R. Chim.* **2006**, *9*, 240–246.
- [136] Hippus, C.; Schlosser, F.; Vysotsky, M. O.; Bohmer, V.; Wurthner, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3870–3871.
- [137] Loewe, R. S.; Tomizaki, K.-y.; Youngblood, W. J.; Bo, Z.; Lindsey, J. S. *J. Mater. Chem.* **2002**, *12*, 3438–3451.
- [138] Tomizaki, K.-Y.; Loewe, R. S.; Kirmaier, C.; Schwartz, J. K.; Retsek, J. L.; Boccian, D. F.; Holten, D.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6519–6534.
- [139] Feiler, L.; Langhals, H.; Polborn, K. *Liebigs Ann.* **1995**, *1995*, 1229–1244.
- [140] Barin, G.; Yilmaz, M. D.; Akkaya, E. U. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1738–1740.
- [141] Zhang, X.; Xiao, Y.; Qian, X. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 29–32.
- [142] Yilmaz, M. D.; Bozdemir, O. A.; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2871–2873.
- [143] Harriman, A.; Mallon, L.; Ziessel, R. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11461–11473.

- [144] Goeb, S.; Ziesel, R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2569–2574.
- [145] Alamiry, M. A. H.; Harriman, A.; Mallon, L. J.; Ulrich, G.; Ziesel, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2774–2782.
- [146] Goeb, S.; Ziesel, R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 737–740.
- [147] Harriman, A.; Mallon, L. J.; Goeb, S.; Ziesel, R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, *9*, 5199–5201.
- [148] Wada, M.; Ito, S.; Uno, H.; Murashima, T.; Ono, N.; Urano, T.; Urano, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6711–6713.
- [149] Wu, Y.; Klaubert, D. H.; Kang, H. C.; Zhang, Y.-Z. U.S. Patent 6 005 113, **1999**.
- [150] Katritzky, A. R.; Harris, P. A.; Kotali, A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5049–5051.
- [151] Kotali, A.; Tsoungas, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4321–4322.
- [152] Maekawa, E.; Suzuki, Y.; Sugiyama, S. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 847–854.
- [153] Zhan, C.-G.; Spencer, P.; Dixon, D. A. *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 2853–2861.
- [154] Soulié, J.; Cadiot, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, 1981–92.
- [155] Soulié, J.; Cadiot, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, 3846–9.
- [156] Soulié, J.; Cadiot, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, 3850–3.
- [157] Qian, B.; Baek, S. W.; Smith III, M. R. *Polyhedron* **1999**, *18*, 2405–2414.
- [158] Shen, Z.; Röhr, H.; Rurack, K.; Uno, H.; Spieles, M.; Schulz, B.; Reck, G.; Ono, N. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4853–4871.
- [159] Yu, Y.-H.; Descalzo, A. B.; Shen, Z.; Röhr, H.; Liu, Q.; Wang, Y.-W.; Spieles, M.; Li, Y.-Z.; Rurack, K.; You, X.-Z. *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 176–187.
- [160] Wariishi, K.; Morishima, S.; Inagaki, Y. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 98–100.
- [161] Goeb, S. Thèse de doctorat, Université de Strasbourg, 2006.
- [162] Ulrich, G.; Ziesel, R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2070–2083.

- [163] Rothe, C.; Brunner, K.; Bach, I.; Heun, S.; Monkman, A. P. *J. Chem. Phys.* **2005**, *122*, 084706/1–084706/6.
- [164] Wohlgenannt, M.; Jiang, X. M.; Vardeny, Z. V. *Phys. Rev. B* **2004**, *69*, 241204.
- [165] Casado, J.; Hicks, R. G.; Hernandez, V.; Myles, D. J. T.; Ruiz Delgado, M. C.; Lopez Navarrete, J. T. *J. Chem. Phys.* **2003**, *118*, 1912–1920.
- [166] Banuelos Prieto, J.; Lopez Arbeloa, F.; Martinez Martinez, V.; Lopez Arbeloa, I. *Chem. Phys.* **2004**, *296*, 13–22.
- [167] Rurack, K.; Kollmannsberger, M.; Daub, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 385–387.
- [168] Ziessel, R.; Goze, C.; Ulrich, G.; Cesario, M.; Retailleau, P.; Harriman, A.; Rostron, J. P. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 7366–7378.
- [169] Hissler, M.; Harriman, A.; Khatyr, A.; Ziessel, R. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3366–3381.
- [170] Lo, S.-C.; Burn, P. L. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1097–1116.
- [171] Wang, J.-L.; Zhou, Y.; Li, Y.; Pei, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7449–7456.
- [172] D'Ambruso, G. D.; McGrath, D. V. *Adv. Polym. Sci.* **2008**, *214*, 87–147.
- [173] Younes, A. H.; Ghaddar, T. H. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 3408–3414.
- [174] Li, B.-L.; Wu, L.; He, Y.-M.; Fan, Q.-H. *Dalton Trans.* **2007**, 2048–2057.
- [175] Larsen, J.; Brueggemann, B.; Khoury, T.; Sly, J.; Crossley, M. J.; Sundström, V.; Åkeson, E. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 10589–10597.
- [176] Kozaki, M.; Uetomo, A.; Suzuki, S.; Okada, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4477–4480.
- [177] Cicchi, S.; Fabbrizzi, P.; Ghini, G.; Brandi, A.; Foggi, P.; Marcelli, A.; Righini, R.; Botta, C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 754–764.
- [178] Ambade, A. V.; Chen, Y.; Thayumanavan, S. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 1052–1063.
- [179] Albrecht, K.; Kasai, Y.; Yamamoto, K. *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.* **2009**, *19*, 118–123.

Références

- [180] Mingjian, Y.; Xiaodong, Y.; Haiyan, Z.; Canbin, O.; Zicheng, Z.; Huibiao, L.; Yuliang, L. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 707–713.
- [181] Rupert, B. L.; Mitchell, W. J.; Ferguson, A. J.; Koese, M. E.; Rance, W. L.; Rumbles, G.; Ginley, D. S.; Shaheen, S. E.; Kopidakis, N. *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 5311–5324.
- [182] Qu, J.; Pschirer, N. G.; Liu, D.; Stefan, A.; De Schryver, F. C.; Müllen, K. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 528–537.
- [183] Ikawa, Y.; Moriyama, S.; Furuta, H. *Anal. Biochem.* **2008**, *378*, 166–170.
- [184] Cui, A.; Peng, X.; Fan, J.; Chen, X.; Wu, Y.; Guo, B. *J. Photochem. Photobiol., A* **2007**, *186*, 85–92.
- [185] Li, Z.; Mintzer, E.; Bittman, R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1718–1721.
- [186] Qin, W.; Baruah, M.; Van der Auweraer, M.; De Schryver, F. C.; Boens, N. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 7371–7384.
- [187] Kang, H. C.; Haugland, R. P. U.S. Patent 5 338 854, **1994**.
- [188] Kang, H. C.; Haugland, R. P. PCT WO 9309185, **1993**.
- [189] Schoenberg, A.; Bartoletti, I.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3318–26.
- [190] Schoenberg, A.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3327–31.
- [191] Ozawa, F.; Kawasaki, N.; Okamoto, H.; Yamamoto, T.; Yamamoto, A. *Organometallics* **1987**, *6*, 1640–51.
- [192] Huang, L.; Ozawa, F.; Yamamoto, A. *Organometallics* **1990**, *9*, 2603–11.
- [193] Mori, M. Palladium-Catalyzed Carbonylation of Aryl and Vinylic Halides. In *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, I., Ed.; 2002; Vol. 2, Part VI.2.1.1.1.
- [194] Bonardi, L.; Ulrich, G.; Ziesel, R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2183–2186.

- [195] Lin, Y.-S.; Yamamoto, A. Palladium-Catalyzed Double Carbonylation Reactions. In *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, I., Ed.; 2002; Vol. 2, Part VI.2.1.4.
- [196] Bonardi, L. Thèse de doctorat, Université de Strasbourg, 2007.
- [197] Mattson, M. P.; Begley, J. G.; Mark, R. J.; Furukawa, K. *Brain Res.* **1997**, *771*, 147–153.
- [198] Janoshazi, A.; Sellal, F.; Marescaux, C.; Danion, J.-M.; Warter, J. M.; de Barry, J. *Neurobiol. Aging* **2006**, *27*, 245–251.
- [199] Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149–54.
- [200] Sathyamoorthi, G.; Wolford, L. T.; Haag, A. M.; Boyer, J. H. *Heteroat. Chem.* **1994**, *5*, 245–9.
- [201] Saki, N.; Dinc, T.; Akkaya, E. U. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2721–2725.
- [202] Hayes, A.; Kenner, G. W.; Williams, N. R. *J. Chem. Soc.* **1958**, 3779–88.
- [203] Kleinspehn, G. G.; Corwin, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2750–5.
- [204] Bedel, S.; Ulrich, G.; Picard, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1697–1700.
- [205] Adam, J.; Gosselain, P. A.; Goldfinger, P. *Nature* **1953**, *171*, 704–5.
- [206] Gampp, H.; Maeder, M.; Meyer, C. J.; Zuberbühler, A. D. *Talanta* **1985**, *32*, 251–264.
- [207] Rehm, D.; Weller, A. *Isr. J. Chem.* **1970**, *8*, 259–71.
- [208] Rehm, D.; Weller, A. *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1969**, *73*, 834–9.
- [209] Niu, S. L.; Ulrich, G.; Ziessel, R.; Kiss, A.; Renard, P.-Y.; Romieu, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2049–2052.
- [210] Niu, S.-L.; Ulrich, G.; Retaillieu, P.; Harrowfield, J.; Ziessel, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3840–3844.
- [211] Ikeda, C.; Nabeshima, T. *Chem. Commun.* **2008**, 721–723.
- [212] Brothers, P. J. *Chem. Commun.* **2008**, 2090–2102.

- [213] Bittman, R. ; Li, Z. U.S. Patent WO 2009025767, **2009**.
- [214] Faiz, J. A. ; Spencer, N. ; Pikramenou, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4239–4245.
- [215] Kobayashi, H. ; Ogawa, M. ; Alford, R. ; Choyke, P. L. ; Urano, Y. *Chem. Rev.* **2010**, ACS ASAP.
- [216] Pu, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1687–1716.
- [217] Moczar, I. ; Huszthy, P. ; Maidics, Z. ; Kadar, M. ; Klara, T. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8250–8258.
- [218] Gossauer, A. ; Nydegger, F. ; Kiss, T. ; Sleziak, R. ; Stoeckli-Evans, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1772–1780.
- [219] Beer, G. ; Daub, J. ; Rurack, K. *Chem. Commun.* **2001**, 1138–1139.
- [220] Vedejs, E. ; Fields, S. C. ; Hayashi, R. ; Hitchcock, S. R. ; Powell, D. R. ; Schrimpf, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2460–2470.
- [221] Kaiser, P. F. ; White, J. M. ; Hutton, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16450–16451.
- [222] Braun, M. ; Schlecht, S. ; Engelmann, M. ; Frank, W. ; Grimme, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5221–5225.
- [223] Berova, N. ; Nakanishi, K. ; Woody, R. W. *Circular Dichroism : Principles and Applications*, 2nd ed. ; Wiley-VCH, 2000.
- [224] Heard, P. J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 551–569.
- [225] Charoy, L. ; Valleix, A. ; Toupet, L. ; Le Gall, T. ; Pham van Chuong, P. ; Mioskowski, C. *Chem. Commun.* **2000**, 2275–2276.
- [226] Imamoto, T. ; Morishita, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6329–6330.
- [227] Hudnall, T. W. ; Gabbai, F. P. *Chem. Commun.* **2008**, 4596–4597.
- [228] Gunther, H. L'interaction spin-spin directe et le couplage à travers l'espace. In *La spectroscopie de RMN* ; Masson : Paris, 1994.
- [229] McCarroll, M. E. ; Billiot, F. H. ; Warner, I. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3173–3174.
- [230] Ikeda, C. ; Maruyama, T. ; Nabeshima, T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3349–3351.

Experimental part

General methods

Nuclear magnetic resonance spectroscopy

^1H and ^{13}C spectra were recorded at room temperature on a Bruker AC 200 MHz, a Bruker Avance 300 MHz, 400 MHz or 500 MHz spectrometers using perdeuterated solvents as internal standards. Chemical shifts of ^1H and ^{13}C spectra are given in ppm relative to residual protonated solvent or relative to the solvent, respectively. ^{11}B spectra were recorded at room temperature on a Bruker Avance 400 MHz spectrometer using $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ chemical shift as reference.

Infra-red, UV-visible and circular dichroism spectroscopies

FT-IR spectra were recorded using a Perkin-Elmer "spectrum one" equipped with an ATR "diamond" apparatus on thin solid layers. CD spectra were recorded on a JASCO J-810 spectropolarimeter using a Xe 150W lamp as the light source. UV-vis spectra were recorded using a Shimadzu UV-3600 dual-beam grating spectrophotometer with a 1 cm quartz cell.

Electrochemical measurements

Electrochemical studies employed cyclic voltammetry with a conventional 3-electrode system using a BAS CV-50W voltammetric analyser equipped with a platinum microdisk (2 mm^2) working electrode and a silver wire counter electrode. Ferrocene was used as an internal standard and was calibrated against a saturated calomel reference electrode solution (SSCE) separated from the electrolysis cell by a glass frit presoaked with electrolyte solution. Solutions contained the electroactive substrate in deoxygenated and anhydrous dichloromethane containing doubly crystallized tetra-*n*-butylammonium hexafluorophosphate (0.1 M) as supporting electrolyte.

Luminescence measurements

Steady-state emission and excitation spectra were recorded on a HORIBA Jobin-Yvon fluoromax 4P spectrofluorimeter. All fluorescence spectra were corrected. The fluorescence quantum yield (Φ_{cpd}) was calculated from equation 5.5 :

$$\Phi_{cpd} = \Phi_{ref} \frac{F_{cpd} \{1 - \exp(-A_{cpd} \ln 10)\} \eta^2}{F_{ref} \{1 - \exp(-A_{ref} \ln 10)\} \eta_{ref}^2} \quad (5.5)$$

Here, F denotes the integral of the corrected emission spectrum, A is the absorbance at the excitation wavelength and η is the refractive index of the medium. The reference system used were rodhamine 6G ($\Phi_{em} = 0.78$ in H_2O) and cresyl violet ($\Phi_{em} = 0.53$ in CH_3OH).¹

Luminescence lifetimes were measured on an Edimburgh Instruments spectrofluorimeter equipped with a R928 photomultiplier and a PicoQuant PDL 800-D pulsed diode connected to a GwInstect GFG-8015G delay generator. No filter was used for the excitation. Emission wavelengths were selected by a monochromator. Lifetimes were deconvoluted with FS-900 software using a light-scattering solution (LUDOX) for instrument response.

Reagents

Chromatographic purification was conducted using standardized Silica gel 60 (0.063-0.200 mm) or deactivated aluminium oxide (Act. III). Thin Layer Chromatography (TLC) was performed on silica gel plates coated with fluorescent indicator. All mixtures of solvents are given in v/v ratio. Anhydrous solvents were obtained by distillation : anhydrous CH_2Cl_2 over P_2O_5 , anhydrous THF over sodium-benzophenone, anhydrous toluene over sodium and DMF under reduced pressure over aluminium oxide.

benzene, NEt_3 , $MgSO_4$, KOH, methanol, ethanol, 1-propanol, THF, diisopropylamine, tributylamine, copper iodide, ethyl acetate, NaCl, Knorrpyrrole, $BF_3 \cdot Et_2O$, 4-iodobenzoyl chloride, petroleum ether, cyclohexane, ICl, 1,4-dibutoxybenzene, NaOH, propargyl alcohol, ethyl 4-methoxybenzoate, hydrazine, 1-(2-hydroxyphenyl)ethanone, $Pb(OAc)_4$, acetic acid, aqueous ammonia, K_2CO_3 , $N(Et)(iPr)_2$, Na_2SO_4 , $NaHCO_3$, ethyl magnesiumbromide, 2-bromonaphthalene, DDQ, kryptopyrrole, ethylenediamine, glycine ethyl ester hydrochloride, trimethylsilylacetylene, triethylsilylacetylene, iodotoluene, 2-propanol, $Na_2S_2O_4$, N-hydroxysuccinimide, EDCI,

1. Olmsted, J. *J. Phys. Chem* **1979**, 83, 2581-2584.

Fmoc-Lys-OH, CH₃CN, metallic magnesium, propylamine, triethylphosphite, ethylene glycol thiophenemethanol, Kryptofix[®] 22, diethylamine, ethyl iminodiacetate, 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzyl alcohol, sodium azide, CuSO₄, sodium ascorbate, 1,2 :3,4-Di-O-isopropylidène-D-galactopyranose, (-)-D-methyl-mandelate, allyl alcohol, 2-methylbut-3-yn-2-ol, dodecanethiol, were purchased from commercial sources and used without further purification.

[Pd(PPh₃)₂Cl₂],² [Pd(PPh₃)₄],³ 1-ethynyl-4-iodobenzene,⁴ N-bromosuccinimide,⁵ 1-ethynylpyrene,⁶ compound **21a**,⁷ 2,6-diethyl-4,4-difluoro-1,3,5,7,8-pentamethyl-4-bora-3a,4a-diazas-indacene (**25**),⁸ 3-(2-methoxyethoxy)-1-propyne,⁹ 4-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)benzaldehyde **17**,¹⁰ ethynyl β-cyclodextrine,¹¹ 2-(4-Ethynylphenyl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydro-1,3-oxazole **60**,¹² were obtained according the respective references.

General procedure 1

Sonogashira cross coupling reaction using [Pd(PPh₃)₄] : A Schlenk flask was charged with a solution of appropriate iodo and ethynyl derivatives in a mixture of benzene/triethylamine (5/1). The solution was degassed with argon for 30 minutes, then [Pd(PPh₃)₄] was added. The mixture was stirred at 80 °C overnight. After cooling, the solution was extracted with CH₂Cl₂, washed with water, dried over MgSO₄ (or on hydrophilic cotton) and evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography.

General procedure 2

Deprotection of TMS protecting group : To a solution of TMS compound in CH₂Cl₂, was added a solution of KOH in MeOH. The mixture was stirred at room temperature for 30 min to 1.5 h. The solution was extracted with CH₂Cl₂, washed with water, dried over MgSO₄ and evaporated. The residue was purified by column chromatography.

-
2. Dangles, O. ; Guibe, F. ; Balavoine, G. ; Lavielle, S. ; Marquet, A. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4984-93.
 3. Coulson, D. R. ; Satek, L. C. ; Grim S. O. *Inorg. Synth.* **1972**, 13, 121-4.
 4. Goeb, S. ; Ziessel, R. *Org. Lett.* **2007**, 9, 737-740.
 5. Recrystallized from hot water.
 6. Hissler, M. ; Harriman, A. ; Khatyr, A. ; Ziessel, R. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 3366-3381.
 7. Ziessel, R. ; Ulrich, G. ; Harriman, A. et al. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 1359-1369.
 8. Treibs, A. ; Kreuzer, F.-H. *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 718, 208-223.
 9. Tsou, H.-R. et al. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2719-2734.
 10. Kumaresan, D. ; Thummel, R. P. ; Bura, T. ; Ulrich, G. ; Ziessel, R. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 6335-6339.
 11. Faiz, J. A. ; Spencer, N. ; Pikramenou, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 4239-4245.
 12. Goeb, S., Thèse de doctorat, Université de Strasbourg, **2006**.

General procedure 3

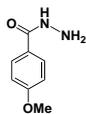
Sonogashira cross coupling reaction using $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$: A Schlenk flask was charged with a solution of the appropriate iodo and ethynyl derivatives and $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ in THF/diisopropylamine. The yellow slurry was degassed with argon for 30 minutes, then copper(I) iodide was added. The mixture was stirred at room temperature until complete consumption of starting material (monitored by TLC). After cooling, the solution was extracted with CH_2Cl_2 , washed with water, dried over MgSO_4 (or on hydrophilic cotton) and evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography.

General procedure 4

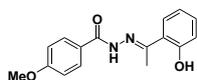
Carboalkoxylation/amidation : In a 25 mL two-neck flask, equipped with a reflux condenser, a gas bubbler and a magnetic stirring bar, $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (20 % mol.) was added to a solution of the two derivatives in a mixture of benzene/triethylamine (3/1). The reaction mixture was degassed under a continuous flow of CO at atmospheric pressure and stirred along with heating. After cooling to room temperature, the mixture was extracted with CH_2Cl_2 and washed with water three times. The organic phase was dried over MgSO_4 or hydrophilic cotton and the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting crude residue was purified by column chromatography.

General procedure 5

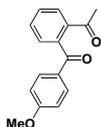
3,5-fonctionnalization : To a solution of BODIPY starting material in dry CH_2Cl_2 , was added NBS. The solution was stirred at room temperature in the dark (30 min and 2 h for mono- and bis-fonctionnalization respectively). Then anhydrous DMF and nucleophile was added subsequently. The reaction mixture was stirred at room temperature (from several minutes to a few days). The solution was extracted with AcOEt, washed with water (5 x), NaCl (2 x), dried over MgSO_4 and evaporated. The residue was purified by column chromatography.

Compound 2.

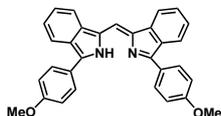
To a solution of ethyl 4-methoxybenzoate (31.8 g, 0.18 mol.) in ethanol (10 mL) was added hydrazine (9.10 mL, 0.18 mol). The mixture was stirred at reflux for 5h. After cooling, the residue was recrystallized in hot ethanol to give **2** as colorless needles (16.05 g, 55%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 3.83 (s, 3H), 7.32 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.4 Hz, $\nu_o\delta$ = 241.6 Hz) ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 55.7, 114.3, 129.0, 162.8.

Compound 3.

To a solution of **2** (15.8 g, 95 mmol.) in 1-propanol (50 mL) was added 1-(2-hydroxyphenyl)ethanone (16.1 mL, 104 mmol.). The mixture was stirred at 90°C for several hours. After cooling the precipitate was filtered and recrystallized in THF to give **3** as a white solid (22.8 g, 84%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 2.38 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.83-7.0 (m, 4H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.37 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.9 Hz, $\nu_o\delta$ = 256.3 Hz), 7.42-7.45 (m, 1H), 8.97 (br.s, 1H). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 12.8, 26.0, 53.8, 55.8, 68.3, 114.6, 118.5, 118.9, 119.4, 125.1, 128.0, 129.8, 131.8, 159.7, 163.2.

Compound 4.

To a solution of **3** (20 g, 70 mmol) in dist. THF was added Pb(OAc)₄ (37.5 g, 84 mmol) over 10 minutes. The mixture was stirred 1.5 h at room temperature. The lead salts were filtered out on celite and the solvent was evaporated. The residue was extracted with CH₂Cl₂ and washed with water (3x). The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated. The solid was recrystallized in MeOH to give **4** (15.8 g, 88%) as white crystals. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 2.51 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.31 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.9 Hz, $\nu_o\delta$ = 247.3 Hz), 7.53-7.63 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.86 (m, 1H). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 28.0, 55.8, 114.0, 128.5, 129.5, 129.8, 130.6, 132.0, 132.3, 138.0, 141.4, 163.8, 196.7, 198.9.

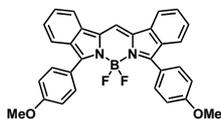
Compound 5.

To a solution of **4** (2.7 g, 10.6 mmol) in MeOH/AcOH was added drop wise 35 mL of NH₄OH over 30 minutes. The mixture was stirred at room temperature for 2 days. The precipitate was filtered and washed with

Experimental part

MeOH to give **5** (1.88 g, 77%) as purple solid. EI-MS, m/z (%) : 546.3 (100). Anal. Calcd for $C_{31}H_{24}N_2O_2 \cdot H_2O$: C, 78.46 ; H, 5.52 ; N, 5.90. Found : C, 78.23 ; H, 5.22 ; N, 5.62.

Compound 6.



To a solution of **5** (670 mg, 1.5 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 , $N(Et)(iPr)_2$ and then $BF_3 \cdot Et_2O$ were added. The mixture was stirred at RT overnight.

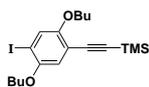
Water was added and the solution was washed with $NaHCO_3$ (1x) and water (2x). The organic layer was dried over $MgSO_4$ and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica gel with CH_2Cl_2 /petroleum ether (50/50) and was recrystallized in CH_2Cl_2 /cyclohexane to yield **6** (466 mg, 63%) as green crystals. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.88 (s, 6H), 7.24 (t, 2H, $^3J = 7.3$ Hz), 7.43 (AB sys, 8H, $J_{AB} = 8.8$ Hz, $\nu_o\delta = 314.7$ Hz), 7.44 (t, 2H, $^3J = 7.3$ Hz), 7.64 (d, 2H, $^3J = 8.5$ Hz), 7.79 (s, 1H), 7.88 (d, 2H, $^3J = 8.5$ Hz). ^{13}C NMR { 1H } (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ = 55.6, 114.2, 119.2, 123.9, 124.0, 125.4, 127.8, 129.1, 130.9, 132.1, 134.5, 151.7, 160.9. ^{11}B NMR (128.4 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.18 (t, $J_{B-F} = 32.1$ Hz). EI-MS, m/z (%) : 485.2 (100), 455.2 (20). Anal. Calcd for $C_{31}H_{23}BF_2N_2O_2$: C, 73.83 ; H, 4.60 ; N, 5.55. Found : C, 73.5 ; H, 4.38 ; N, 5.20.

Compound 7.



To a solution of ICl (3.14 g, 19.4 mmol) in MeOH (9 mL), at $0^\circ C$, was added 1,4-dibutoxybenzene (1 g, 4.50 mmol). The reaction mixture was stirred at reflux for 1.5h. After cooling, the precipitate was filtered and washed with cold methanol to give **7** as white crystals (1.89 g, 86%). 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.98 (t, 6H, $^3J = 7.3$ Hz), 1.55 (sex, 4H, $^3J = 7.3$ Hz), 1.79 (quin, 4H, $^3J = 6.9$ Hz), 3.93 (t, 4H, $^3J = 6.4$ Hz), 7.17 (s, 2H).

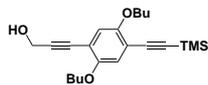
Compound 8.



Prepared according to general procedure 3; from compound **7** (515 mg, 1.09 mmol), $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$ (38.2 mg, 0.05 mmol), THF (10 mL), iPr_2NH (1.5 mL), trimethylsilylacetylene (0.154 mL, 1.09 mmol) and copper iodide (10.4 mg, 0.05 mmol). The ethynyl derivative was added at the same time as copper iodide because of its volatility. The chromatography was performed on silica gel with CH_2Cl_2 /petroleum ether (10 :90) to give **8** (200 mg, 43%). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.27 (s, 9H), 1.00 (t, 6H, $^3J = 7.3$ Hz), 1.55

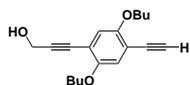
(m, 4H), 1.79 (m, 4H), 3.96 (t, 2H, $^3J = 6.4$ Hz), 3.97 (t, 2H, $^3J = 6.2$ Hz), 6.86 (s, 1H), 7.28 (s, 1H). ^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (75.4 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.1, 13.9, 14.0, 19.4, 19.5, 31.4, 31.5, 69.7, 69.7, 88.0, 99.6, 101.0, 113.7, 116.4, 124.1, 125.5, 128.4, 129.2, 151.9, 155.1$.

Compound 9.



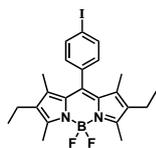
Prepared according to general procedure 3; from compound **7** (1.80 g, 3.80 mmol), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (133 mg, 0.19 mmol), THF (35 mL), $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (5 mL), trimethylsilylacetylene (540 μL , 3.80 mmol), propargyl alcohol (250 μL , 5.56 mmol) and copper iodide (36 mg, 0.19 mmol). Trimethylsilylacetylene was added first and the reaction was stirred at room temperature for 4h. Then propargyl alcohol was added and the reaction mixture was stirred overnight. The chromatography was performed on silica gel with CH_2Cl_2 /petroleum ether (gradient from 20 :80 to 100 :0) to give **9** (470 mg, 33%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.25$ (s, 9H), 0.97 (t, 6H, $^3J = 7.3$ Hz), 1.48-1.55 (m, 4H), 1.73-1.80 (m, 5H), 3.94 (t, 2H, $^3J = 6.0$ Hz), 3.96 (t, 2H, $^3J = 6.2$ Hz), 4.51 (d, 2H, $^3J = 4.2$ Hz), 6.88 (s, 1H), 6.91 (s, 1H). ^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (75.4 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.1, 14.1, 19.3, 19.4, 31.4, 31.5, 52.0, 69.4, 69.5, 82.2, 92.7, 100.3, 101.1, 113.5, 114.3, 117.4, 117.6, 153.6, 154.3$.

Compound 10.



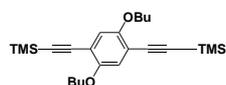
To a solution of **9** (50 mg, 0.13 mmol) in THF (5 mL) was added a solution of K_2CO_3 (100 mg, 0.72 mmol) in $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (4/1.5 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight then extracted with CH_2Cl_2 , washed with water and brine and dried over MgSO_4 . After evaporation, the residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with CH_2Cl_2 to give **10** as a white powder (30 mg, 75%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.96$ (t, 3H, $^3J = 7.4$ Hz), 0.97 (t, 3H, $^3J = 7.3$ Hz), 1.51 (sex, 4H, $^3J = 7.5$ Hz), 1.77 (quin, 4H, $^3J = 7.0$ Hz), 1.87 (bt, 1H, $^3J = 4.7$ Hz), 3.32 (s, 1H), 3.96 (t, 2H, $^3J = 6.6$ Hz), 3.97 (t, 2H, $^3J = 6.5$ Hz), 4.52 (d, 2H, $^3J = 4.7$ Hz), 6.90 (s, 1H), 6.94 (s, 1H). ^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (75.4 MHz, CDCl_3) $\delta = 14.0, 19.3, 19.3, 31.3, 51.9, 69.4, 69.6, 80.0, 82.0, 82.5, 92.8, 113.0, 114.0, 117.5, 118.0, 153.5, 154.2$.

Compound 11.



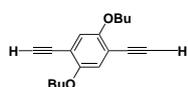
2,4-dimethyl-3-ethylpyrrole (2.2 mL, 16.5 mmol) and 4-iodobenzoyl chloride (2 g, 7.5 mmol) were dissolved in anhydrous dichloromethane (150 mL). The reaction mixture is stirred at room temperature for 2-3 days, the longer the better. Then NEt₃ (6.3 mL, 45 mmol) and BF₃.Et₂O (7.6 mL, 60 mmol) were added. The stirring was continued overnight. The reaction mixture was washed with saturated aqueous NaHCO₃ solution several times. The organic phase was separated and ethanol was added. Dichloromethane was removed by rotary evaporation, then the precipitate was filtered off and washed with cold ethanol and pentane to give **11** as a red powder with green reflects (1.9 g, 50%). It can be recrystallized in CH₂Cl₂/cyclohexane. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.98 (t, 6H, ³J = 7.6 Hz), 1.32 (s, 6H), 2.30 (q, 4H, ³J = 7.5 Hz), 2.53 (s, 6H), 7.44 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.3 Hz, ν_oδ = 236.2 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 12.1, 12.7, 14.7, 17.2, 94.6, 130.4, 130.6, 133.1, 135.5, 138.3, 138.4, 138.7, 154.3. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = 3.82 (t, J_{B-F} = 32.7 Hz). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹) : 526 (79000), 502 (sh, 25800), 378 (8600).

Compound 12.



Prepared according to general procedure 3; from compound **7** (3 g, 6.33 mmol), [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (300 mg, 0.43 mmol), THF (50 mL), (iPr)₂NH (3 mL), trimethylsilylacetylene (1.97 mL, 13.9 mmol) and copper iodide (0.080 g, 0.43 mmol); the ethynyl derivative was added at the same time as copper iodide because of its volatility; after 3 hours of stirring at room temperature, ammonium salts were filtered out; column chromatography on silica gel eluting with CH₂Cl₂/petroleum ether (20 :80) to give **12** (2.48 g, 94%) as a white solid. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 0.25 (s, 18H), 0.97 (t, 6H, ³J = 7.3 Hz), 1.53 (m, 4H), 1.77 (m, 4H), 3.95 (t, 4H, ³J = 6.4 Hz), 3.97 (t, 2H, ³J = 6.3 Hz), 6.89 (s, 2H). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 0.1, 14.0, 19.4, 31.5, 69.4, 100.2, 101.2, 114.2, 117.4, 154.2.

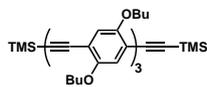
2,5-dibutoxy-1,4-diethynylbenzene (13)



Prepared according to general procedure 2; from **12** (1.07 g, 2.58 mmol), NaOH (1.03 g, 25.8 mmol), CH₂Cl₂(30 mL) and MeOH (30 mL); column chromatography on silica gel eluting with CH₂Cl₂/petroleum ether (30 :70) to give **13** (620 mg, 90%) as a yellow solid. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 0.97 (t, 6H, ³J = 7.6 Hz), 1.51 (m, 4H),

1.78 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 3.97 (t, 4H, $^3J = 6.6$ Hz), 6.95 (s, 2H). ^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (75.4 MHz, CDCl_3) $\delta = 14.2, 19.3, 31.6, 69.5, 81.8, 82.6, 113.4, 117.9, 154.2$.

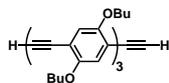
Compound 14.



Prepared according to general procedure 3; from **13** (70 mg, 0.26 mmol), **8** (290 mg, 0.65 mmol), THF (10 mL) and $(i\text{Pr})_2\text{NH}$ (1 mL), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$

(9 mg, 0.013 mmol) and copper iodide (2 mg, 0.008 mmol); stirred overnight; column chromatography on silica gel eluting with CH_2Cl_2 /petroleum ether (40 :60) to give **14** (170 mg, 73%) as a yellow solid. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.26$ (s, 18H), 0.98 (t, 18H, $^3J = 7.2$ Hz), 1.55 (m, 12H), 1.81 (m, 12H), 4.00 (m, 12H), 6.94 (s, 2H), 6.96 (s, 2H), 7.00 (s, 2H). ^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (75.4 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.1, 14.1, 19.4, 31.6, 69.4, 69.6, 91.6, 91.7, 100.3, 101.4, 114.0, 114.5, 114.8, 117.4, 117.5, 117.6, 153.5, 153.7, 154.4$.

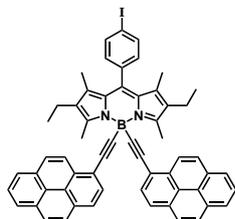
Compound 15.



Prepared according to general procedure 2; from **14** (80 mg, 0.089 mmol), K_2CO_3 (120 mg, 0.89 mmol), CH_2Cl_2 (10 mL) and MeOH (10 mL); column

chromatography on silica gel eluting with CH_2Cl_2 /petroleum ether (40 :60) to give **15** (50 mg, 75%) as a fluorescent yellow solid. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.98$ (t, 18H, $^3J = 7.3$ Hz), 1.53 (m, 12H), 1.81 (m, 12H), 3.35 (s, 2H), 4.02 (m, 12H), 6.98 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 7.01 (s, 2H). ^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (75.4 MHz, CDCl_3) $\delta = 14.0, 19.3, 19.4, 31.4, 31.5, 69.4, 69.5, 69.6, 80.2, 82.5, 91.4, 91.7, 112.7, 114.4, 115.1, 117.2, 117.4, 118.1, 153.4, 153.6, 154.3$.

Compound 16.



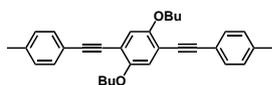
In a Schlenk flask, ethylmagnesiumbromide (2.96 mL, 2.96 mmol) was added to a stirred solution of 1-ethynylpyrene (790 mg, 3.46 mmol) in anhydrous THF. The mixture was stirred at 60 °C for 2 h. The resulting anion was then transferred via cannula to a solution of **11** (500 mg, 0.99

mmol) in anhydrous THF. The solution was stirred at 60 °C overnight. Water was added, and the solution was extracted with CH_2Cl_2 . After evaporation, the organic layer was purified by column chromatography on silica gel eluting with CH_2Cl_2 /petroleum ether (gradient from 40 :60 to 60 :40). Recrystallization from CH_2Cl_2 /cyclohexane gave 392 mg of **16** (83% yield).

Experimental part

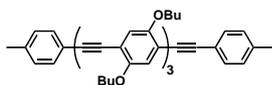
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.12 (t, 6H, 3J = 7.5 Hz), 1.44 (s, 6H), 2.47 (q, 4H, 3J = 7.5 Hz), 3.17 (s, 6H), 7.55 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.3 Hz, $\nu_o\delta$ = 133.9 Hz), 7.96-8.19 (m, 16H), 8.79 (d, 2H, 3J = 9.3 Hz). ^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ = 2.5, 14.8, 15.1, 17.7, 94.5, 120.4, 124.4, 124.5, 124.6, 125.1, 126.0, 126.2, 127.3, 127.5, 127.8, 129.1, 129.6, 130.4, 130.7, 131.2, 131.3, 132.1, 133.4, 136.1, 136.3, 138.2, 138.8, 154.3. ^{11}B NMR (128.4 MHz, CDCl_3) δ = -8.94 (s). UV-Vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) : 523 (70300), 370 (95000), 350 (72100). IR (ATR, cm^{-1}) : 3042, 2961, 2927, 2169, 1599, 1543, 1474, 1434, 1320, 1180, 978, 845, 747. EI-MS, m/z (%) : 919.1 (100), 693.2 (30). Anal. Calcd for $\text{C}_{59}\text{H}_{44}\text{BIN}_2$: C, 77.13 ; H, 4.83 ; N, 3.05. Found : C, 76.81 ; H, 4.51 ; N, 2.75.

Compound **Sp₁**.



Prepared according to general procedure 3; from **13** (70 mg, 0.26 mmol), iodotoluene (140 mg, 0.65 mmol), THF (10 mL) and $(i\text{Pr})_2\text{NH}$ (1 mL), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (9 mg, 0.013 mmol) and copper iodide (2 mg, 0.008 mmol); 5 hours of stirring; column chromatography on silica gel eluting with CH_2Cl_2 /petroleum ether (20 :80) to give **Sp₁** (105 mg, 90%) as a white solid. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.01 (t, 6H, 3J = 7.4 Hz), 1.58 (m, 4H), 1.84 (m, 4H), 2.37 (s, 6H), 4.04 (t, 4H, 3J = 6.4 Hz), 7.01 (s, 2H), 7.29 (AB sys, 8H, J_{AB} = 7.4 Hz, $\nu_o\delta$ = 81.1 Hz). ^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ = 14.0, 19.4, 21.7, 31.6, 69.6, 85.5, 95.1, 114.3, 117.2, 120.6, 129.2, 131.6, 138.5, 153.8. IR (ATR, cm^{-1}) : 3028, 2957, 2928, 2871, 1906, 1709, 1515, 1494, 1390, 1211, 1039, 1010, 859, 809. EI-MS, m/z (%) : 450.2 (100), 423.2 (50). Anal. Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{O}_2$: C, 85.29 ; H, 7.61 ; O, 7.10. Found : C, 85.17 ; H, 7.52 ; O, 7.04.

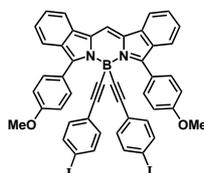
Compound **Sp₃**.



Prepared according to general procedure 1; from **15** (50 mg, 0.066 mmol), iodotoluene (43 mg, 0.20 mmol), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (8 mg, 0.007 mmol), benzene (5 mL) and triethylamine (1 mL); column chromatography on silica gel eluting with CH_2Cl_2 /petroleum ether (40 :60) to give **Sp₃** (50 mg, 80%) as a fluorescent yellow powder. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.00 (t, 18H, 3J = 6.2 Hz), 1.57 (m, 12H), 1.84 (m, 12H), 2.37 (s, 6H), 4.04 (m, 12H), 7.01 (s, 6H), 7.29 (AB sys, 8H, J_{AB} = 8.0 Hz, $\nu_o\delta$ = 80.5 Hz). ^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ = 14.0, 19.4, 21.7, 31.6, 69.5, 69.6, 85.5, 91.6, 91.7, 95.3, 114.3, 114.5, 117.3, 117.4, 117.5, 120.6, 129.2, 131.6, 138.5, 153.7. IR (ATR, cm^{-1}) : 3308, 3028,

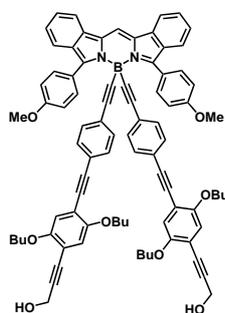
2957, 2869, 2099, 1704, 1515, 1494, 1471, 1463, 1387, 1216, 1040, 1027, 1011, 858, 814. EI-MS, m/z (%): 939.0 (100). Anal. Calcd for $C_{64}H_{74}O_6$: C, 81.80; H, 7.94. Found: C, 81.71; H, 7.62.

Compound **A**.



In a Schlenk flask, ethylmagnesiumbromide (1.43 mL, 1.10 mmol) was added to a stirred solution of 1-ethynyl-4-iodobenzene (355 mg, 1.5 mmol) in anhydrous THF. The mixture was stirred at 60 °C for 2 h. The resulting anion was then transferred via cannula to a solution of **6** (245 mg, 0.48 mmol) in anhydrous THF. The solution was stirred at 60 °C overnight. Water was added, and the solution was extracted with CH_2Cl_2 . After evaporation, the organic layer was purified by column chromatography on silica (CH_2Cl_2 /petroleum ether, gradient from 40 :60 to 60 :40). Recrystallization from CH_2Cl_2 /cyclohexane gave 0.392 g of **A** (87% yield). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.80 (s, 6H), 7.23 (t, 2H, 3J = 7.8 Hz), 7.23 (AB sys, 8H, J_{AB} = 8.7 Hz, $\nu_o\delta$ = 136.8 Hz), 7.34 (AB sys, 8H, J_{AB} = 7.6 Hz, $\nu_o\delta$ = 413.3 Hz), 7.45 (t, 2H, 3J = 8.5 Hz), 7.60 (d, 2H, 3J = 8.1 Hz), 7.91 (s, 1H), 7.93 (d, 2H, 3J = 8.7 Hz). ^{13}C NMR { 1H } (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ = 55.5, 92.8, 123.3, 123.5, 124.4, 133.2, 136.9. ^{11}B NMR (128.4 MHz, $CDCl_3$) δ = -7.65 (s). IR (ATR, cm^{-1}): 3047, 3017, 2953, 2924, 2833, 1901, 1594, 1516, 1452, 1240, 1213, 1175, 1096, 1002, 962, 819. EI-MS, m/z (%): 920.2 (100), 693.3 (30). Anal. Calcd for $C_{47}H_{31}BI_2N_2O_2$: C, 61.33; H, 3.39; N, 3.04. Found: C, 61.02; H, 3.17; N, 2.69.

Compound **A**₁-OH.

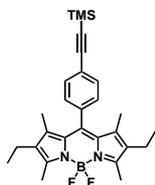


Prepared according to general procedure 1; from **A** (30 mg, 0.03 mmol), **10** (25 mg, 0.08 mmol), $[Pd(PPh_3)_4]$ (2 mg, 0.002 mmol), benzene (10 mL) and NEt_3 (1.5 mL); 8 hours of stirring at room temperature; column chromatography on silica gel eluting with CH_2Cl_2 /MeOH (99 :1) to give **A**₁-OH (36 mg, 87%). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.98 (t, 12H, 3J = 7.3 Hz), 1.47-1.58 (m, 8H), 1.75-1.84 (m, 8H), 3.81 (s, 6H), 3.98 (t, 4H, 3J = 6.4 Hz), 3.99 (t, 4H, 3J = 6.3 Hz), 4.53 (s, 4H), 6.92 (s, 2H), 6.95 (s, 2H), 7.10 (AB sys, 8H, J_{AB} = 8.7 Hz, $\nu_o\delta$ = 113.2 Hz), 7.24 (t, 2H, 3J = 7.7 Hz), 7.45 (t, 2H, 3J = 7.2 Hz), 7.56 (AB sys, 8H, J_{AB} = 8.9 Hz, $\nu_o\delta$ = 318.7 Hz), 7.62 (d, 2H, 3J = 8.3 Hz), 7.93 (s, 1H), 7.94 (d, 2H, 3J = 7.0 Hz). ^{13}C NMR { 1H } (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ = 14.0, 19.3, 19.4, 31.4, 31.5, 52.0,

Experimental part

55.5, 69.5, 69.6, 82.2, 87.1, 92.7, 95.0, 98.8, 113.3, 113.6, 114.4, 117.0, 117.6, 118.5, 122.0, 123.3, 124.8, 124.9, 128.3, 130.9, 131.4, 131.5, 132.6, 133.9, 153.6, 153.7, 160.4.

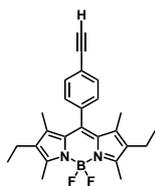
Compound **D₀-TMS**.



Prepared according to general procedure 3; from compound **11** (500 mg, 1 mmol), [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (35 mg, 0.05 mmol), THF (40 mL), iPr₂NH (4 mL), trimethylsilylacetylene (209 μ L, 1.5 mmol) and copper iodide (5 mg, 0.03 mmol).

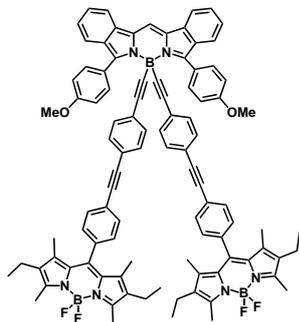
The ethynyl derivative was added at the same time as copper iodide because of its volatility. The chromatography was performed on silica gel with CH₂Cl₂/petroleum ether (4 :6) to give **D₀-TMS** (440 mg, 93%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.29 (s, 9H), 0.98 (t, 6H, ³J = 7.5 Hz), 1.30 (s, 6H), 2.30 (q, 4H, ³J = 7.6 Hz), 2.53 (s, 6H), 7.42 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.3 Hz, $\nu_o\delta$ = 105.5 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 0.27, 12.3, 12.9, 14.9, 17.4, 95.7, 104.5, 123.8, 128.5, 130.7, 132.8, 133.1, 136.2, 138.4, 139.4, 154.2. UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ϵ , M⁻¹.cm⁻¹) : 526 (78600), 502 (sh, 26900), 377 (7700). IR (ATR, cm⁻¹) : 2963, 2928, 2873, 2166, 1534, 1474, 1314, 1179, 1049, 972, 839, 761, 708, 655. EI-MS, m/z (%) : 476.2 (100). Anal. Calcd for C₂₉H₃₅BF₂N₂Si : C, 70.58 ; H, 7.40 ; N, 5.88. Found : C, 70.49 ; H, 7.22 ; N, 5.71.

Compound **D₀**.

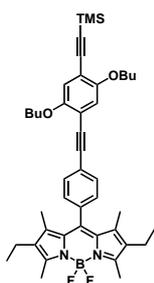


Prepared according to general procedure 2; from **D₀-TMS** (430 mg, 0.90 mmol), KOH (250 mg, 4.51 mmol), CH₂Cl₂ (50 mL) and MeOH (40 mL); 45 min ; column chromatography on silica gel eluting with CH₂Cl₂/petroleum ether (from 30 :70 to 40 :60) to give **D₀** as a red-orange powder (330 mg, 90%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.98 (t, 6H, ³J = 7.5 Hz), 1.30 (s, 6H), 2.30 (q, 4H, ³J = 7.5 Hz), 2.53 (s, 6H), 3.18 (s, 1H), 7.44 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.4 Hz, $\nu_o\delta$ = 104.4 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 12.2, 12.9, 14.9, 17.4, 78.7, 83.4, 123.1, 128.9, 130.8, 133.1, 133.3, 136.8, 138.5, 139.4, 154.4. UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ϵ , M⁻¹.cm⁻¹) : 526 (75600), 502 (sh, 26900), 377 (7700). IR (ATR, cm⁻¹) : 3266, 2963, 2923, 2872, 2112, 1531, 1474, 1314, 1182, 1072, 972, 762, 701. EI-MS, m/z (%) : 404.1 (100). Anal. Calcd for C₂₅H₂₇BF₂N₂ : C, 74.27 ; H, 6.73 ; N, 6.93. Found : C, 73.83 ; H, 6.41 ; N, 6.62.

Compound **D₀A**.

Prepared according to general procedure 1; from **A** (0.031 g, 0.034 mmol), **D₀** (0.035 g, 0.086 mmol), [Pd(PPh₃)₄] (0.002 g, 0.001 mmol), benzene (5 mL) and triethylamine (1 mL); column chromatography on aluminium oxide eluting with CH₂Cl₂/petroleum ether (gradient from 35 :65 to 40 :60) to give **D₀A** (0.038 g, 76%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.98 (t, 12H, ³J = 7.7 Hz), 1.32 (s, 12H), 2.30 (q, 8H, ³J = 7.5 Hz), 2.54 (s, 12H), 3.84 (s, 6H), 7.19 (AB sys, 8H, J_{AB} = 8.7 Hz, ν_oδ = 84.1 Hz), 7.23 (m, 2H), 7.44 (AB sys, 8H, J_{AB} = 8.7 Hz, ν_oδ = 104.1 Hz), 7.47 (t, 2H, ³J = 7.4 Hz), 7.53 (AB sys, 8H, J_{AB} = 8.6 Hz, ν_oδ = 352.1 Hz), 7.63 (d, 2H, ³J = 9.2 Hz), 7.96 (m, 3H). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 12.0, 12.7, 14.7, 17.2, 31.1, 55.5, 90.1, 113.6, 121.4, 123.4, 124.0, 124.8, 128.7, 131.1, 131.6, 132.3, 132.7, 136.0, 138.3, 139.4, 154.2. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = 3.85 (t, J_{B-F} = 33.5 Hz). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹) : 640 (107000), 526 (188000), 500 (sh, 67200), 356 (72500), 310 (139000). IR (ATR, cm⁻¹) : 3057, 2959, 2929, 2870, 1711, 1616, 1594, 1538, 1459, 1320, 1239, 1188, 1095, 977, 836. EI-MS, m/z (%) : 1453.5 (80), 1434.6 (30). Anal. Calcd for C₉₇H₈₃B₃F₄N₆O₂ : C, 79.08 ; H, 5.68 ; N, 5.70. Found : C, 78.70 ; H, 5.38 ; N, 5.51.

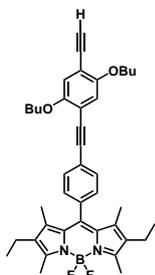
Compound **D₁-TMS**.

Prepared according to general procedure 1; from **D₀** (180 mg, 0.45 mmol), **8** (260 mg, 0.58 mmol), [Pd(PPh₃)₄] (25 mg, 0.02 mmol), benzene (20mL) and triethylamine (4 mL); chromatography on silica gel eluting with CH₂Cl₂/petroleum ether (gradient from 30 :70 to 50 :50) to give **D₁-TMS** (210 mg, 65%) as an orange powder. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.27 (s, 9H), 1.00 (m, 12H), 1.33 (s, 6H), 1.541.62 (m, 4H), 1.76-1.90 (m, 4H), 2.30 (q, 4H, ³J = 7.5 Hz), 2.53 (s, 6H), 4.02 (m, 4H), 6.97 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.46 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.3 Hz, ν_oδ = 107.3 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 0.3, 12.2, 12.9, 14.2, 14.2, 15.0, 17.4, 19.6, 31.7, 31.8, 69.7, 87.6, 94.5, 100.8, 101.4, 114.1, 114.6, 117.4, 114.6, 124.4, 128.9, 130.9, 132.5, 133.3, 136.2, 138.6, 139.7, 154.0, 154.4, 154.6. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = 3.85 (t, J_{B-F} = 32.1 Hz). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹) : 525 (75000), 501 (sh, 26900), 358 (34200), 308 (38100). IR (ATR, cm⁻¹) : 3032, 2962, 2932, 2872, 2154, 1650, 1607, 1542, 1472, 1390, 1219, 1191, 979,

Experimental part

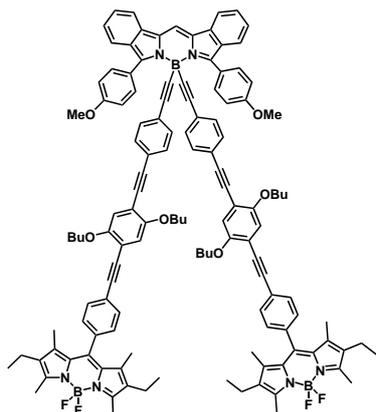
842. EI-MS, m/z (%) : 720.3 (100). Anal. Calcd for $C_{44}H_{55}BF_2N_2O_2Si$: C, 73.32; H, 7.69; N, 3.89. Found : C, 73.02; H, 7.51; N, 3.60.

Compound **D**₁.



Prepared according to general procedure 2; from compound **D**₁-TMS (160 mg, 0.22 mmol), KOH (61 mg, 1.1 mmol), CH_2Cl_2 (10 mL) and MeOH (10 mL); column chromatography on silica gel eluting with CH_2Cl_2 /petroleum ether (gradient from 40 :60 to 50 :50) to give **D**₁ (130 mg, 90%). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.96-1.03 (m, 12H), 1.33 (s, 6H), 1.49-1.62 (m, 4H), 1.77-1.90 (m, 4H), 2.31 (q, 4H, $^3J = 7.8$ Hz), 2.54 (s, 6H), 3.36 (s, 1H), 4.00-4.06 (m, 4H), 7.00 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.47 (AB sys, 4H, $J_{AB} = 8.5$ Hz, $\nu_o\delta = 107.6$ Hz). ^{13}C NMR { 1H } (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ = 12.2, 12.9, 14.2, 14.2, 14.9, 17.4, 19.5, 19.6, 31.6, 31.7, 69.7, 80.3, 82.9, 87.4, 94.6, 113.4, 114.5, 117.3, 118.2, 124.4, 128.9, 130.9, 132.5, 133.3, 136.2, 138.6, 139.6, 153.9, 154.4, 154.6. ^{11}B NMR (128.4 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.86 (t, $J_{B-F} = 32.1$ Hz). IR (ATR, cm^{-1}) : 3275, 3029, 2961, 2931, 2871, 2203, 2156, 1711, 1604, 1537, 1475, 1318, 1216, 1187, 1051, 976, 864. EI-MS, m/z (%) : 629.3 (100). Anal. Calcd for $C_{41}H_{47}BF_2N_2O_2$: C, 75.92; H, 7.30; N, 4.32. Found : C, 75.64; H, 7.21; N, 3.99.

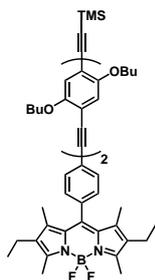
Compound **D**₁**A**.



Prepared according to general procedure 1, from **A** (0.031 g, 0.034 mmol), **D**₁ (0.053 g, 0.082 mmol) and $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$ (0.002 g, 0.001 mmol), benzene (5 mL) and triethylamine (1 mL); column chromatography on aluminium oxide eluting with CH_2Cl_2 /petroleum ether (40 :60) to give **D**₁**A** (0.040 g, 60%). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.96-1.03 (m, 24H), 1.33 (s, 12H), 1.56 (m, 8H), 2.31 (q, 8H, $^3J = 7.4$ Hz), 2.54 (s, 12H), 3.82 (s, 6H), 4.04 (t, 4H, $^3J = 6.2$ Hz), 4.06 (t, 4H, $^3J = 6.4$ Hz), 7.03 (s, 2H), 7.05 (s, 2H), 7.16 (AB sys, 8H, $J_{AB} = 7.8$ Hz, $\nu_o\delta = 83.3$ Hz), 7.23 (m, 2H), 7.46 (AB sys, 8H, $J_{AB} = 8.3$ Hz, $\nu_o\delta = 108.3$ Hz), 7.47 (t, 2H, $^3J = 7.7$ Hz), 7.51 (AB sys, 8H, $J_{AB} = 7.6$ Hz, $\nu_o\delta = 355.0$ Hz), 7.64 (m, 2H), 7.94 (m, 3H). ^{13}C NMR { 1H } (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ = 12.0, 12.7, 14.0, 14.7, 17.2, 19.4, 31.5, 31.5, 55.5, 69.6, 87.2, 87.5, 94.4, 95.3, 113.6, 113.7, 114.6, 117.0, 117.1, 118.6, 122.0, 123.3, 124.2, 125.0, 128.4, 128.7, 130.7, 131.0, 131.4,

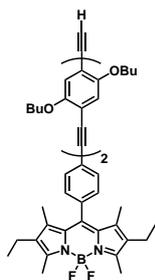
131.5, 132.3, 132.6, 133.0, 135.9, 138.4, 139.5, 153.8, 153.9, 154.2, 160.5. ^{11}B NMR (128.4 MHz, CDCl_3) $\delta = -7.62$ (s), 3.86 (t, $^1J_{\text{B-F}} = 32.8$ Hz). UV-Vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) : 639 (79100), 525 (143000), 501 (sh, 52800), 373 (123000), 325 (106000). IR (ATR, cm^{-1}) : 3052, 2958, 2921, 2850, 1714, 1617, 1594, 1539, 1460, 1320, 1240, 1189, 1096, 977, 836. EI-MS, m/z (%) : 1942.0 (100), 1904.0 (10). Anal. Calcd for $\text{C}_{129}\text{H}_{123}\text{B}_3\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_6$: C, 78.98 ; H, 6.32 ; N, 4.28. Found : C, 79.27 ; H, 6.55 ; N, 4.37.

Compound **D₂**-TMS.

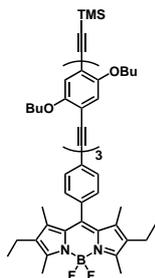


Prepared according to general procedure 1 ; from **D₁** (46 mg, 0.07 mmol), **8** (65 mg, 0.14 mmol), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (5 mg, 0.004 mmol), benzene (5 mL) and triethylamine (1 mL) ; column chromatography on silica gel eluting with CH_2Cl_2 /petroleum ether (gradient from 30 :70 to 50 :50) to give **D₂**-TMS (60 mg, 88%) as an orange powder. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.27$ (s, 9H), 0.96-1.04 (m, 18H), 1.34 (s, 6H), 1.52-1.63 (m, 8H), 1.77-1.89 (m, 8H), 2.31 (q, 4H, $^3J = 7.5$ Hz), 2.54 (s, 6H), 3.96-4.08 (m, 8H), 6.95 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.47 (AB sys, 4H, $J_{\text{AB}} = 8.3$ Hz, $\nu_o\delta = 108.9$ Hz). ^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (75.4 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.3$, 12.2, 12.9, 14.2, 14.2, 14.3, 14.9, 17.4, 19.6, 31.7, 31.8, 69.6, 69.7, 69.7, 69.8, 87.7, 91.7, 92.0, 94.6, 100.5, 101.5, 113.8, 114.3, 114.8, 115.1, 117.5, 117.6, 117.8, 124.5, 128.9, 130.9, 132.5, 133.3, 136.1, 138.6, 139.7, 153.8, 153.9, 154.1, 154.4, 154.6. ^{11}B NMR (128.4 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.86$ (t, $J_{\text{B-F}} = 32.1$ Hz). UV-Vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) : 526 (65700), 502 (sh, 24000), 387 (55000), 314 (37000). IR (ATR, cm^{-1}) : 2960, 2934, 2867, 2147, 1716, 1602, 1539, 1474, 1390, 1219, 1192, 1039, 980, 854, 841. EI-MS, m/z (%) : 629.3 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{60}\text{H}_{75}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$: C, 74.67 ; H, 7.83 ; N, 2.90. Found : C, 74.52 ; H, 7.52 ; N, 2.62.

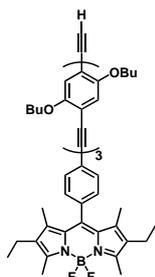
Compound **D₂**.



Prepared according to general procedure 2 ; from **D₂**-TMS (50 mg, 0.04 mmol), KOH (27 mg, 0.4 mmol), CH_2Cl_2 (10 mL) and MeOH (5 mL) ; column chromatography on silica gel eluting with CH_2Cl_2 /petroleum ether (gradient from 50 :50 to 60 :40) to give **D₂** (37 mg, 80%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.96$ -1.04 (m, 18H), 1.34 (s, 6H), 1.49-1.66 (m, 8H), 1.77-1.91 (m, 8H), 2.31 (q, 4H, $^3J = 7.5$ Hz), 2.54 (s, 6H), 3.35 (s, 1H), 3.99-4.08 (m, 8H), 6.99 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.47 (AB sys, 4H, $J_{\text{AB}} = 8.3$ Hz, $\nu_o\delta = 108.7$ Hz). ^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$

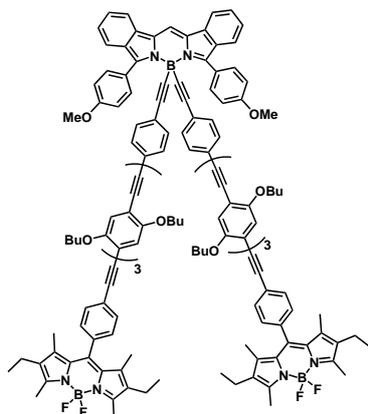
Compound **D₃-TMS**.

Prepared according to general procedure 1; from **D₂** (100 mg, 0.11 mmol), **8** (74 mg, 0.16 mmol), [Pd(PPh₃)₄] (6 mg, 0.005 mmol), benzene (8 mL) and triethylamine (1.5 mL); column chromatography on silica gel eluting with CH₂Cl₂/petroleum ether (60 :40) to give **D₃-TMS** (110 mg, 81%) as an orange powder. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.26 (s, 9H), 0.96-1.04 (m, 24H), 1.34 (s, 6H), 1.52-1.66 (m, 12H), 1.77-1.89 (m, 12H), 2.31 (q, 4H, ³J = 7.4 Hz), 2.54 (s, 6H), 3.97-4.09 (m, 12H), 6.95 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 7.47 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.3 Hz, ν_oδ = 109.1 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 0.3, 12.2, 12.9, 14.2, 14.2, 14.3, 15.0, 17.4, 19.6, 30.0, 31.7, 31.7, 69.6, 69.7, 69.7, 69.7, 69.8, 87.7, 91.8, 91.9, 92.2, 94.6, 100.5, 101.5, 113.8, 114.1, 114.6, 114.7, 114.9, 115.1, 117.4, 117.5, 117.6, 117.6, 117.7, 124.5, 128.8, 128.9, 130.9, 132.5, 133.3, 136.1, 138.6, 139.7, 153.7, 153.8, 154.1, 154.4, 154.6. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = 3.86 (t, J_{B-F} = 32.1 Hz). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹) : 526 (67400), 502 (sh, 24600), 403 (79300), 319 (41600). IR (ATR, cm⁻¹) : 3028, 2963, 2927, 2873, 2166, 1727, 1604, 1535, 1475, 1314, 1181, 1050, 972, 863, 840. HRMS (ESI-TOF) Calcd for C₇₆H₉₅BF₂N₂O₆Si : 1208.7021. Found : 1208.7016.

Compound **D₃**.

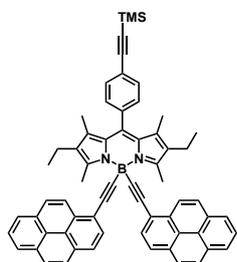
Prepared according to general procedure 2; from **D₃-TMS** (90 mg, 0.07 mmol), KOH (25 mg, 0.35 mmol), CH₂Cl₂ (10 mL) and MeOH (5 mL); column chromatography on silica gel eluting with CH₂Cl₂/petroleum ether (50 :50) to give **D₃** (20 mg, 25%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.95-1.04 (m, 24H), 1.34 (s, 6H), 1.48-1.64 (m, 12H), 1.77-1.90 (m, 12H), 2.31 (q, 4H, ³J = 7.5 Hz), 2.54 (s, 6H), 3.34 (s, 1H), 3.99-4.09 (m, 12H), 6.98 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 7.47 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.4 Hz, ν_oδ = 109.2 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 12.2, 12.9, 14.2, 14.2, 14.3, 14.4, 14.9, 17.4, 19.5, 19.6, 31.6, 31.6, 31.7, 69.7, 69.7, 69.8, 80.4, 82.7, 87.7, 91.6, 91.8, 91.9, 92.1, 94.6, 113.0, 113.8, 114.6, 115.1, 115.3, 117.5, 117.6, 118.3, 124.5, 128.9, 130.9, 132.5, 133.3, 136.1, 138.6, 139.7, 153.6, 153.9, 154.1, 154.4, 154.5. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = 3.86 (t, J_{B-F} = 32.1 Hz). IR (ATR, cm⁻¹) : 3266, 3030, 2964, 2926, 2872, 2109, 1532, 1474, 1314, 1182, 972, 861, 845. HRMS (ESI-TOF) Calcd for C₇₃H₈₇BF₂N₂O₆ : 1136.6625. Found : 1136.6619.

Compound **D₃A**.



Prepared according to general procedure 1; from **A** (0.08 g, 0.009 mmol), **D₃** (0.020 g, 0.018 mmol), [Pd(PPh₃)₄] (0.001 g, 0.001 mmol), benzene (5 mL) and triethylamine (1 mL); column chromatography on silica gel eluting with CH₂Cl₂/petroleum ether (gradient from 55 :45 to 60 :40) to give **D₃A** (0.008 g, 31%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 0.96-1.03 (m, 48H), 1.34 (s, 12H), 1.58 (m, 24H), 1.84 (m, 24H), 2.31 (q, 8H, ³J = 7.3 Hz), 2.54 (s, 12H), 3.84 (s, 6H), 4.04 (m, 24H), 7.05 (m, 12H), 7.14 (AB sys, 8H, *J*_{AB} = 8.8 Hz, *ν*_oδ = 118.2 Hz), 7.25 (t, 2H, ³J = 7.7 Hz), 7.47 (AB sys, 8H, *J*_{AB} = 7.9 Hz, *ν*_oδ = 145.7 Hz), 7.47 (t, 2H, ³J = 7.3 Hz), 7.50 (AB sys, 8H, *J*_{AB} = 7.6 Hz, *ν*_oδ = 472.2 Hz), 7.63 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.95 (d, 2H, ³J = 8.2 Hz). ¹³C NMR {¹H} (100.5 MHz, CDCl₃) δ = 12.0, 12.7, 14.0, 14.0, 14.1, 14.8, 17.2, 19.4, 31.1, 31.2, 31.5, 55.5, 69.4, 69.5, 69.5, 69.6, 69.6, 87.4, 87.5, 91.6, 91.7, 91.8, 92.0, 94.4, 95.1, 113.6, 114.1, 114.3, 114.5, 114.6, 114.9, 117.2, 117.2, 117.3, 117.4, 117.4, 118.6, 122.1, 123.3, 124.2, 124.8, 124.9, 125.20, 126.1, 128.3, 128.7, 130.7, 130.9, 131.4, 131.5, 132.3, 132.6, 133.1, 133.9, 135.9, 138.4, 139.5, 151.2, 153.7, 153.8, 153.9, 154.1, 160.4. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = -8.40 (s), 3.86 (t, ¹*J*_{B-F} = 32.8 Hz). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹) : 639 (138000), 526 (274000), 502 (sh, 104000), 408 (386000), 320 (235000). IR (ATR, cm⁻¹) : 3053, 2961, 2928, 2872, 1712, 1615, 1594, 1539, 1460, 1320, 1241, 1189, 1096, 977, 836. HRMS (ESI-TOF) Calcd for C₁₉₃H₂₀₃B₃F₄N₆O₁₄ : 2939.5640. Found : 2939.5634.

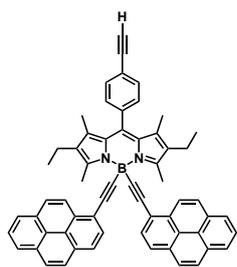
Compound **PyD-TMS**.



Prepared according to general procedure 3; from **16** (530 mg, 0.58 mmol), [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (24 mg, 0.03 mmol), THF (25 mL), (iPr)₂NH (3 mL), trimethylsilylacetylene (106 μL, 0.75 mmol) and copper(I) iodide (2 mg, 0.01 mmol); stirred for 3 hours; column chromatography on silica gel eluting with CH₂Cl₂/petroleum ether (30 :70) to give **PyD-TMS** (430 mg, 84%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.30 (s, 9H), 1.10 (t, 6H, ³J = 7.4 Hz), 1.42 (s, 6H), 2.45 (q, 4H, ³J = 7.5 Hz), 3.14 (s, 6H), 7.53 (AB sys, 4H, *J*_{AB} = 8.3 Hz, *ν*_oδ = 69.9 Hz), 7.95-8.24 (m, 16H), 8.77 (d, 2H, ³J = 9.0 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 0.1, 12.3, 14.7, 15.0, 17.6, 31.1, 95.6, 104.7, 120.7, 123.7, 124.6, 124.7, 124.7, 125.3, 125.5, 125.8,

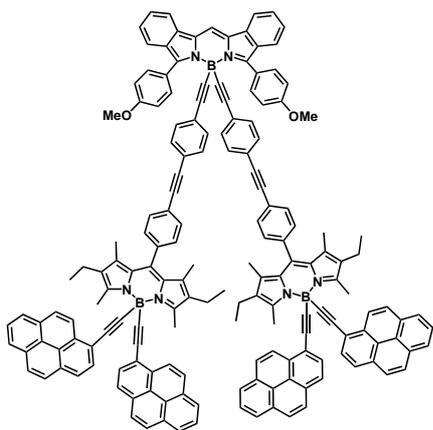
125.9, 126.2, 126.4, 127.3, 127.5, 127.6, 128.0, 128.6, 128.7, 128.9, 129.3, 129.8, 130.3, 130.6, 131.4, 131.5, 132.3, 132.7, 133.4, 136.6, 137.0, 139.6, 154.3. IR (ATR, cm^{-1}) : 3040, 2960, 2924, 2867, 2156, 1600, 1542, 1474, 1318, 1176, 975, 961, 838. EI-MS, m/z (%) : 888.3 (100), 816.2 (15). Anal. Calcd for $\text{C}_{64}\text{H}_{53}\text{BN}_2\text{Si}$: C, 86.46 ; H, 6.01 ; N, 3.15. Found : C, 86.21 ; H, 5.72 ; N, 2.81.

Compound **PyD**.



Prepared according to the general procedure 2; from **PyD-TMS** (390 mg, 0.44 mmol) and KOH (144 mg, 2.2 mmol). No further purification was needed after the aqueous treatment and 350 mg of **PyD** was obtained (98%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.10 (t, 6H, 3J = 7.4 Hz), 1.42 (s, 6H), 2.45 (q, 4H, 3J = 7.4 Hz), 3.15 (s, 6H), 3.20 (s, 1H), 7.55 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.1 Hz, $\nu_o\delta$ = 46.1 Hz), 7.95-8.18 (m, 16H), 8.77 (d, 2H, 3J = 8.9 Hz). ^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ = 2.3, 14.7, 15.0, 17.6, 83.3, 120.6, 122.6, 124.5, 124.6, 124.7, 125.2, 126.1, 126.3, 127.4, 127.6, 127.9, 129.0, 129.2, 129.8, 130.5, 131.3, 131.5, 132.2, 132.8, 133.5, 136.5, 137.3, 139.4, 154.3. IR (ATR, cm^{-1}) : 3264, 3042, 2963, 2928, 2872, 2148, 1542, 1475 1319, 1177, 971, 965, 840. EI-MS, m/z (%) : 816.3 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{61}\text{H}_{45}\text{BN}_2$: C, 89.69 ; H, 5.55 ; N, 3.43. Found : C, 89.54 ; H, 5.42 ; N, 3.37.

Compound **PyDA**.

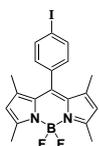


Prepared according to the general procedure 1; from **A** (20 mg, 0.022 mmol), **PyD-TMS** (39 mg, 0.048 mmol), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (1 mg, 1 μmol), benzene (5 mL) and triethylamine (1 mL); column chromatography on silica gel eluting with CH_2Cl_2 /petroleum ether (40 :60) to give **PyDA** (25 mg, 50%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.11 (t, 12H, 3J = 7.7 Hz), 1.44 (s, 12H), 2.46 (q, 8H, 3J = 7.5 Hz), 3.14 (s, 12H), 3.84 (s, 6H), 6.95 (d, 4H, 3J = 8.5 Hz), 7.25 (AB sys, 8H, J_{AB} = 8.8 Hz, $\nu_o\delta$ = 116.9 Hz), 7.26 (t, 2H, 3J = 7.5 Hz), 7.47 (t, 2H, 3J = 7.1 Hz), 7.51 (AB sys, 8H, J_{AB} = 8.5 Hz, $\nu_o\delta$ = 97.9 Hz), 7.64 (d, 2H, 3J = 8.3 Hz), 7.94-8.17 (m, 39H), 8.78 (d, 4H, 3J = 9.0 Hz). ^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ = 2.3, 14.7, 15.0, 17.6, 28.8, 55.5, 90.2, 113.6, 120.6, 123.7, 124.5, 124.6, 124.7, 124.8, 125.3, 126.1, 126.4, 127.5,

Experimental part

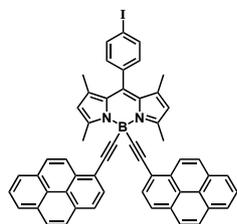
127.6, 128.0, 129.0, 129.3, 129.8, 130.5, 131.1, 131.3, 131.5, 131.6, 132.3, 132.7, 132.6, 133.4, 136.6, 139.6, 154.3, 160.5. ^{11}B NMR (128.4 MHz, CDCl_3) $\delta = -8.98$ (s). UV-Vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) : 638 (113000), 522 (207000), 495 (sh, 63800), 370 (326000), 348 (283000). IR (ATR, cm^{-1}) : 3033, 2957, 2924, 2867, 2834, 1706, 1617, 1595, 1542, 1460, 1400, 1318, 1241, 1177, 1097, 976, 843. EI-MS, m/z (%) : 2297.1 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{169}\text{H}_{119}\text{B}_3\text{N}_6\text{O}_2$: C, 88.32; H, 5.22; N, 3.66. Found : C, 88.60; H, 5.54; N, 3.87.

Compound **V**.



2,4-dimethylpyrrole (2.4 mL, 23 mmol) and 4-iodobenzoyl chloride (2.8 g, 10.5 mmol) were dissolved in anhydrous dichloromethane (150 mL). The reaction mixture is stirred at room temperature for 2-3 days (the longer the better). Then Et_3N (8.8 mL, 63 mmol) and $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (10.7 mL, 84 mmol) were added. The stirring was continued for another day. The solvent was removed, and the resulting dark brown residue was purified via a simple chromatography on silica gel column, eluting with 3 :1 petroleum ether/ CH_2Cl_2 , to remove the polar residues, then a more careful flash chromatography, using 2 :8 toluene/petroleum ether. The residue was recrystallized in CH_2Cl_2 /cyclohexane to give **V** as red crystals (1.2 g, 25%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.42$ (s, 6H), 2.55 (s, 6H), 5.99 (s, 2H), 7.44 (AB sys, 4H, $J_{AB} = 8.3$ Hz, $\nu_o\delta = 240.3$ Hz). ^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (75.4 MHz, CDCl_3) $\delta = 14.8, 94.9, 121.6, 130.1, 131.3, 134.7, 138.5, 140.2, 143.0, 156.0$. ^{11}B NMR (128.4 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.79$ (t, $J_{B-F} = 32.4$ Hz). UV-Vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) : 502 (85000), 471 (sh, 20000), 421 (5000), 332 (7000).

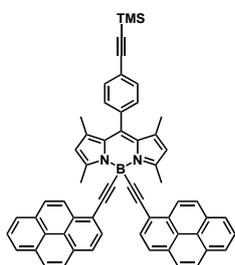
Compound **PyV-I**.



In a Schlenk flask, ethylmagnesiumbromide (1.96 mL, 1.96 mmol) was added to a stirred solution of 1-ethynylpyrene (480 mg, 2.12 mmol) in anhydrous THF (8 mL). The mixture was stirred at 60 °C for 2 h. The resulting anion was then transferred via cannula to a solution of **V** (350 mg, 0.79 mmol) in anhydrous THF (10 mL). The solution was stirred at 60 °C for 1h. Water was added, and the solution was extracted with CH_2Cl_2 . After evaporation, the organic layer was purified by column chromatography on silica gel eluting with CH_2Cl_2 /petroleum ether (gradient from 10 :90 to 100 :0). Recrystallization by evaporation from CH_2Cl_2 /cyclohexane gave 600 mg of **PyV-I** (89% yield). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.52$

(s, 6H), 3.17 (s, 6H), 6.20 (s, 2H), 7.54 (AB sys, 4H, $J_{AB} = 8.2$ Hz, $\nu_o\delta = 135.8$ Hz), 7.99-8.18 (m, 16H), 8.79 (d, 2H, $^3J = 9.1$ Hz). ^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (75.4 MHz, CDCl_3) $\delta = 15.2, 16.8, 82.7, 94.7, 120.4, 122.1, 124.5, 124.5, 124.6, 124.7, 125.3, 125.4, 125.8, 125.9, 126.2, 126.3, 126.4, 127.3, 127.5, 127.7, 128.1, 128.5, 128.7, 129.8, 130.3, 130.5, 130.6, 131.3, 131.5, 132.2, 135.4, 138.4, 141.3, 156.1$. ^{11}B NMR (128.4 MHz, CDCl_3) $\delta = -8.89$ (s). EI-MS, m/z (%): 862.1 (100), 456.7 (25). Anal. Calcd for $\text{C}_{55}\text{H}_{36}\text{BIN}_2$: C, 76.58; H, 4.21; N, 3.25. Found: C, 76.49; H, 3.90; N, 2.92.

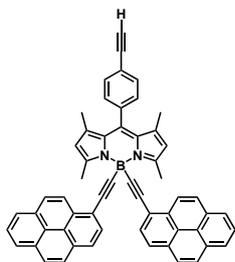
Compound PyV-TMS.



Prepared according to general procedure 3; from PyV-I (590 mg, 0.68 mmol), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (24 mg, 0.03 mmol), THF (15 mL), $(i\text{Pr})_2\text{NH}$ (1 mL), trimethylsilylacetylene (145 μL , 1.03 mmol) and copper(I) iodide (3 mg, 0.01 mmol); stirred for 1.5 hours; column chromatography on silica gel eluting with CH_2Cl_2 /petroleum ether (50 :50) to give PyV-TMS (530

mg, 84%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.31$ (s, 9H), 1.52 (s, 6H), 3.17 (s, 6H), 6.20 (s, 2H), 7.54 (AB sys, 4H, $J_{AB} = 8.3$ Hz, $\nu_o\delta = 73.3$ Hz), 7.97-8.18 (m, 16H), 8.80 (d, 2H, $^3J = 9.0$ Hz). ^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (75.4 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.1, 15.1, 16.8, 95.8, 104.6, 120.5, 122.1, 123.9, 124.6, 124.7, 124.8, 125.3, 125.4, 126.2, 126.4, 127.5, 127.6, 128.0, 128.6, 129.8, 130.6, 131.4, 131.5, 132.3, 132.8, 136.1, 141.2, 141.4, 156.0$. ^{11}B NMR (128.4 MHz, CDCl_3) $\delta = -8.86$ (s). UV-Vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$): 501 (77100), 478 (sh, 17300), 369 (97300), 349 (77400), 285 (86400). EI-MS, m/z (%): 832.1 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{60}\text{H}_{45}\text{BN}_2\text{Si}$: C, 86.52; H, 5.45; N, 3.36. Found: C, 86.20; H, 5.22; N, 3.27.

Compound PyV.



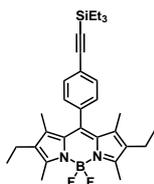
Prepared according to the general procedure 2; from PyV-TMS (510 mg, 0.61 mmol), K_2CO_3 (423 mg, 3.05 mmol) (in replacement of KOH), CH_2Cl_2 (20 mL), MeOH (5 mL) and water (2 mL); stirred for 7 hours; column chromatography on silica gel eluting with CH_2Cl_2 /petroleum ether (gradient from 30 :70 to 40 :60) to give PyV (360 mg, 77%) and starting

material (55 mg, 11%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.51$ (s, 6H), 3.17 (s, 6H), 3.19 (s, 1H), 6.20 (s, 2H), 7.56 (AB sys, 4H, $J_{AB} = 8.4$ Hz, $\nu_o\delta = 71.4$ Hz), 7.97-8.18 (m, 16H), 8.80 (d, 2H, $^3J = 9.2$ Hz). ^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (75.4 MHz, CDCl_3) $\delta = 15.1, 16.8, 78.5, 83.2, 120.5, 122.1, 123.0,$

Experimental part

124.6, 124.7, 124.8, 125.3, 126.2, 126.3, 127.5, 127.7, 128.1, 128.8, 129.8, 130.6, 131.4, 131.5, 132.3, 133.0, 136.5, 141.0, 141.4, 156.1. ^{11}B NMR (128.4 MHz, CDCl_3) $\delta = -8.82$ (s). UV-Vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) : 501 (78100), 478 (sh, 17700), 369 (99400), 349 (77500), 285 (86400). EI-MS, m/z (%) : 760.2 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{57}\text{H}_{37}\text{BN}_2$: C, 89.99 ; H, 4.90 ; N, 3.68. Found : C, 89.72 ; H, 4.79 ; N, 3.49.

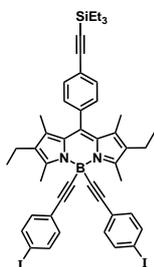
Compound **R-F₂**.



Prepared according to general procedure 3 ; from **11** (294 mg, 0.58 mmol), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (20 mg, 0.03 mmol), THF (10 mL), $(i\text{Pr})_2\text{NH}$ (2 mL), triethylsilylacetylene (156 μL , 0.87 mmol) and copper iodide (3 mg, 0.02 mmol) ; the ethynyl derivative was added at the same time as copper iodide because of its

volatility ; after stirring for 4 hours at room temperature, ammonium salts were filtered out ; column chromatography on silica gel eluting with CH_2Cl_2 /petroleum ether (30 :70) to give **R-F₂** (298 mg, 99%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.71$ (q, 6H, $^3J = 7.7$ Hz), 0.98 (t, 6H, $^3J = 8.2$ Hz), 1.08 (t, 9H, $^3J = 7.8$ Hz), 1.31 (s, 6H), 2.30 (q, 4H, $^3J = 7.5$ Hz), 2.52 (s, 6H), 7.41 (AB sys, 4H, $J_{AB} = 8.5$ Hz, $\nu_o\delta = 142.8$ Hz). ^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (75.4 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.5, 7.7, 12.1, 12.7, 14.7, 17.2, 93.3, 105.8, 124.0, 128.5, 130.7, 132.9, 133.1, 136.1, 138.4, 139.5, 154.1$. ^{11}B NMR (128.4 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.83$ (t, $J_{B-F} = 32.9$ Hz). UV-Vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) : 526 (72100), 501 (sh, 26200), 378 (8500). EI-MS, m/z (%) : 518.2 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{BF}_2\text{N}_2\text{Si}$: C, 71.80 ; H, 7.97 ; N, 5.40. Found : C, 71.69 ; H, 7.82 ; N, 5.32.

Compound **R**.

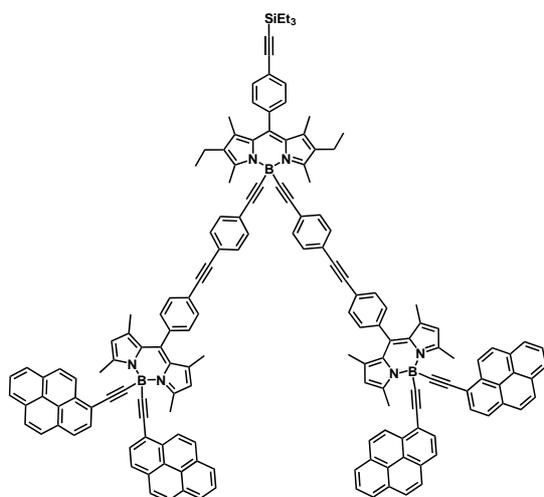


In a Schlenk flask, ethylmagnesiumbromide (2.65 mL, 2.65 mmol) was added to a stirred solution of 1-ethynyl-4-iodobenzene (847 mg, 2.94 mmol) in anhydrous THF (10 mL). The mixture was stirred at 60 °C for 2 h. The resulting anion was then transferred via cannula to a solution of **R-F₂** (305 mg, 0.59 mmol) in anhydrous THF (10 mL). The solution was stirred at 60 °C overnight.

Water was added, and the solution was extracted with AcOEt. The organic phase was washed with water (2x) and dried over MgSO_4 . After evaporation, the residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/toluene (90 :10) to give **R** (380 mg, 70%) and starting material **R-F₂** was recovered (60 mg, 20%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.72$ (q, 6H, $^3J = 7.8$ Hz), 1.00-1.12 (m, 15H), 1.34 (s, 6H), 2.37 (q, 4H, $^3J = 7.2$ Hz), 2.82

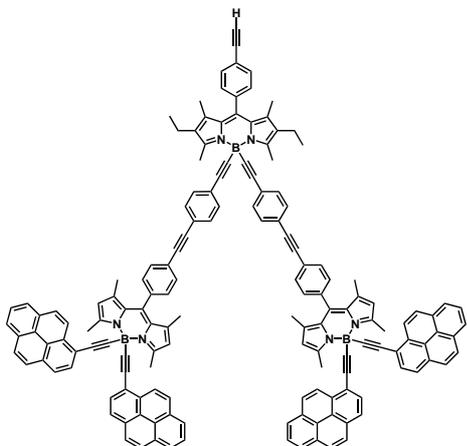
(s, 6H), 7.35 (AB sys, 8H, $J_{AB} = 8.4$ Hz, $\nu_o\delta = 132.0$ Hz), 7.45 (AB sys, 4H, $J_{AB} = 8.0$ Hz, $\nu_o\delta = 93.5$ Hz). ^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (75.4 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.5, 7.7, 12.3, 14.1, 14.9, 17.5, 92.7, 93.1, 94.4, 105.8, 123.8, 125.0, 128.7, 129.0, 132.7, 133.2, 133.3, 136.6, 137.2, 139.5, 154.0$. ^{11}B NMR (128.4 MHz, CDCl_3) $\delta = -9.71$ (s). UV-Vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) : 522 (78200), 498 (sh, 22400), 385 (7000), 265 (80500). EI-MS, m/z (%) : 934.0 (100), 820.1 (30). Anal. Calcd for $\text{C}_{47}\text{H}_{49}\text{BI}_2\text{N}_2\text{Si}$: C, 60.40 ; H, 5.28 ; N, 3.00. Found : C, 60.27 ; H, 4.92 ; N, 2.95.

Compound PyVR-TES.

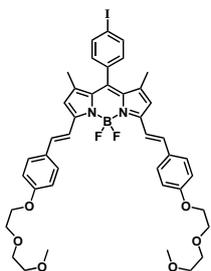


Prepared according to general procedure 1 ; from **R** (110 mg, 0.12 mmol), **PyV** (197 mg, 0.26 mmol), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (7 mg, 0.006 mmol), benzene (15 mL) and triethylamine (3 mL); stirred overnight at 60 °C; after aqueous treatment, **PyVR-TES** was precipitated in petroleum ether; the filtrate was evaporated and a mixture of starting material **PyV** and mono-coupled derivative was recovered (150 mg, $\approx 50\%$); the precipitate was further purified

by column chromatography on silica gel eluting with toluene/petroleum ether (gradient from 40 :60 to 50 :50) to give **PyVR-TES** (130 mg, 50%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.74$ (q, 6H, $^3J = 7.9$ Hz), 1.06 (t, 3H, $^3J = 7.6$ Hz), 1.10 (t, 12H, $^3J = 7.8$ Hz), 1.37 (s, 6H), 1.54 (s, 12H), 2.40 (q, 4H, $^3J = 7.1$ Hz), 2.89 (s, 6H), 3.18 (s, 12H), 6.21 (s, 4H), 7.47 (AB sys, 4H, $J_{AB} = 8.3$ Hz, $\nu_o\delta = 92.7$ Hz), 7.42-7.49 (m, 12H), 7.70 (d, 4H, $^3J = 8.3$ Hz), 7.97-8.18 (m, 32H), 8.81 (d, 4H, $^3J = 9.2$ Hz). ^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (75.4 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.6, 7.7, 12.3, 14.2, 14.9, 15.1, 16.8, 17.6, 90.1, 90.9, 93.1, 95.1, 120.5, 121.5, 122.1, 124.0, 124.5, 124.6, 124.7, 125.3, 125.9, 126.2, 126.3, 127.5, 127.6, 128.1, 128.7, 129.0, 129.8, 129.9, 130.6, 131.3, 131.4, 131.5, 131.7, 132.2, 132.4, 133.2, 135.8, 136.6, 141.2, 141.4, 154.1, 155.9$. ^{11}B NMR (128.4 MHz, CDCl_3) $\delta = -8.86$ (s). EI-MS, m/z (%) : 2199.0 (80). Anal. Calcd for $\text{C}_{161}\text{H}_{121}\text{B}_3\text{N}_6\text{Si}$: C, 87.89 ; H, 5.54 ; N, 3.82. Found : C, 88.07 ; H, 5.74 ; N, 3.98.

Compound **PyVR**.


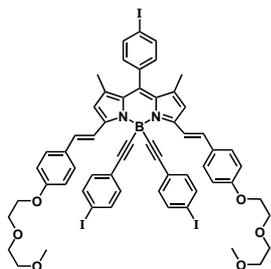
Prepared according to the general procedure 2; from compound **PyVR-TES** (95 mg, 0.04 mmol) in THF (10 mL, instead of CH₂Cl₂), KOH (15 mg, 0.22 mmol) and MeOH (5 mL); stirred overnight at RT; column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/toluene (gradient from 50 :50 to 40 :60) to give **PyVR** (80 mg, 89%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.05 (t, 6H, ³J = 7.4 Hz), 1.35 (s, 6H), 1.54 (s, 12H), 2.40 (q, 4H, ³J = 6.3 Hz), 2.90 (s, 6H), 3.18 (s, 12H), 3.19 (s, 1H), 6.21 (s, 4H), 7.34 (d, 2H, ³J = 8.3 Hz), 7.42-7.49 (m, 12H), 7.64 (d, 2H, ³J = 8.3 Hz), 7.71 (d, 4H, ³J = 8.3 Hz), 7.93-8.18 (m, 32H), 8.81 (d, 4H, ³J = 9.0 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 12.2, 14.2, 14.9, 15.1, 16.8, 17.6, 78.5, 82.7, 83.3, 90.1, 90.9, 95.1, 120.4, 121.5, 122.0, 122.7, 124.0, 124.6, 124.6, 124.7, 125.3, 125.9, 126.2, 126.3, 127.5, 127.6, 128.1, 128.4, 128.7, 129.0, 129.8, 129.9, 130.6, 131.3, 131.5, 131.7, 132.2, 132.4, 132.8, 133.3, 135.8, 136.5, 137.1, 139.3, 141.2, 141.4, 154.2, 155.9. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = -8.89 (s). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹): 522 (71900), 502 (164300), 476 (sh, 40300), 369 (205900), 349 (174000), 332 (132300), 285 (207500). EI-MS, m/z (%): 2085.1 (100), 1225.4 (45). Anal. Calcd for C₁₅₅H₁₀₇B₃N₆: C, 89.25; H, 5.17; N, 4.03. Found: C, 89.04; H, 4.98; N, 3.92.

 Compound **B-IF₂**.


To a solution of **V** (450 mg, 1.00 mmol) in a mixture of toluene/piperidine (20/2 mL) was added 4-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)benzaldehyde **17** (217 mg, 1.00 mmol). The reaction mixture was stirred at reflux for 3h using a Dean-Starck apparatus. The solution was extracted with CH₂Cl₂, washed with water twice, dried over hydrophilic cotton and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with AcOEt/petroleum ether (gradient from 20/80 to 80/20). 180 mg (40%) of starting material **V** was recovered and mono-styryl compound (200 mg, 30%) and di-styryl compound **B-IF₂** (250 mg, 29%) were obtained as purple and dark blue powders respectively. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.47 (s, 6H), 3.40 (s, 6H), 3.59 (m, 4H), 3.73 (m, 4H), 3.88 (m, 4H), 4.19 (m, 4H), 6.61 (s, 2H), 7.20 (d, 2H, ³J = 16.4 Hz), 7.25 (AB sys, 8H, J_{AB} = 8.8 Hz, ν_oδ = 185.4 Hz), 7.45 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.5 Hz,

$\nu_o\delta = 228.1$ Hz), 7.60 (d, 2H, $^3J = 15.8$ Hz). ^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (100.8 MHz, CDCl_3) $\delta = 15.0$, 59.2, 67.7, 69.8, 70.9, 72.1, 94.8, 115.1, 117.3, 117.9, 129.2, 129.8, 130.7, 133.0, 135.0, 136.2, 136.5, 138.4, 141.6, 153.1, 159.8. ^{11}B NMR (128.4 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.22$ (t, $J_{B-F} = 33.1$ Hz).

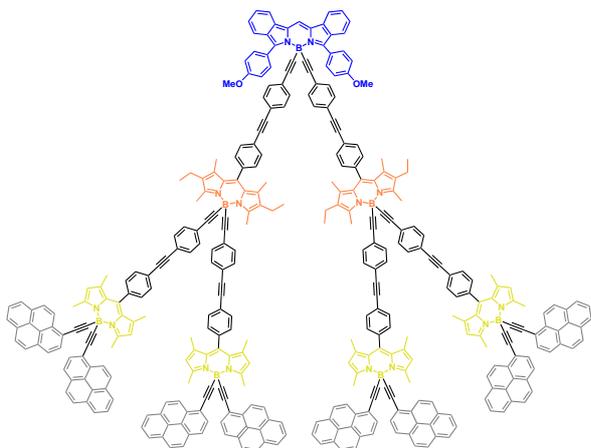
Compound **B-I₃**.



In a Schlenk flask, ethylmagnesiumbromide (310 μL , 0.31 mmol) was added to a stirred solution of 1-ethynyl-4-iodobenzene (100 mg, 0.35 mmol) in anhydrous THF (10 mL). The mixture was stirred at 60 $^\circ\text{C}$ for 2 h. The resulting anion was then transferred via cannula to a solution of **B-IF₂** (100 mg, 0.12 mmol) in anhydrous THF. The solution

was stirred at 60 $^\circ\text{C}$ overnight. Water was added, and the solution was extracted with AcOEt. The organic phase was washed with water (2x) and dried over MgSO_4 . After evaporation, the residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with AcOEt/petroleum ether (50 :50) to give **B-I₃** (60 mg, 40%) and then eluting with AcOEt/petroleum ether (80 :20) to recover starting material (40 mg, 40%). **B-I₃** can be recrystallized by evaporation from CH_2Cl_2 /cyclohexane. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.48$ (s, 6H), 3.40 (s, 6H), 3.59 (m, 4H), 3.74 (m, 4H), 3.89 (m, 4H), 4.18 (m, 4H), 6.68 (s, 2H), 7.18 (AB sys, 8H, $J_{AB} = 8.6$ Hz, $\nu_o\delta = 138.2$ Hz), 7.19 (d, 2H, $^3J = 16.2$ Hz), 7.26 (AB sys, 8H, $J_{AB} = 9.1$ Hz, $\nu_o\delta = 199.3$ Hz), 7.48 (AB sys, 4H, $J_{AB} = 8.3$ Hz, $\nu_o\delta = 216.4$ Hz), 8.28 (d, 2H, $^3J = 16.2$ Hz). ^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (75.4 MHz, CDCl_3) $\delta = 15.3$, 59.2, 67.7, 69.9, 71.0, 72.1, 92.7, 94.7, 95.8, 115.3, 118.3, 119.2, 124.8, 128.8, 130.3, 130.8, 131.4, 133.2, 134.4, 135.4, 137.0, 137.1, 138.3, 140.3, 152.6, 159.7. ^{11}B NMR (128.4 MHz, CDCl_3) $\delta = -9.13$ (s). EI-MS, m/z (%) : 1301.1 (100, $\text{M}+\text{Na}$), 1279.1 (80, $\text{M}+\text{H}$). Anal. Calcd for $\text{C}_{59}\text{H}_{54}\text{BI}_3\text{N}_2\text{O}_6$: C, 55.42; H, 4.26; N, 2.19. Found : C, 55.17; H, 3.9; N, 2.00.

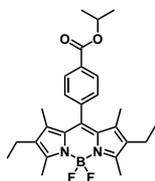
Compound PyVRA.



Prepared according to the general procedure 1 ; from **A** (4.2 mg, 4.57 μmol), PyVR (20 mg, 9.59 μmol), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (0.5 mg, 0.5 μmol), benzene (3 mL) and triethylamine (1 mL). The compound was not purified by column chromatography because of its unstability but by several precipitations and cristalizaciones. The first one was done by pouring petroleum ether into

a solution of toluene. Then two recrystalizations were carried out by diffusion of cyclohexane in a mixture of benzene/ CH_2Cl_2 and in a solution of only CH_2Cl_2 . A final recrystalization by diffusion of vapors of ethanol in CH_2Cl_2 gave PyVRA as a dark and shiny solid (8 mg, 36%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.05 (t, 12H, 3J = 7.5 Hz), 1.36 (s, 12H), 1.54 (s, 24H), 2.38 (m, 8H), 2.88 (s, 12H), 3.16 (s, 24H), 3.84 (s, 6H), 6.20 (s, 8H), 6.93 (d, 4H, 3J = 8.4 Hz), 7.05 (d, 4H, 3J = 9.0 Hz), 7.26 (m, 2H), 7.34 (m, 8H), 7.45 (m, 26H), 7.64 (d, 4H, 3J = 8.2 Hz), 7.70 (d, 10H, 3J = 8.2 Hz), 7.94-8.17 (m, 71H), 8.79 (d, 8H, 3J = 9.0 Hz). ^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (100.1 MHz, CDCl_3) δ = 11.7, 13.7, 13.8, 14.4, 14.6, 16.3, 17.2, 22.2, 89.9, 90.2, 94.7, 95.0, 113.3, 118.3, 119.9, 121.5, 121.8, 123.8, 124.2, 124.3, 124.4, 125.1, 125.3, 125.8, 126.0, 127.1, 127.5, 127.9, 128.5, 128.7, 129.5, 129.6, 130.4, 130.9, 131.0, 131.1, 131.2, 131.3, 131.4, 131.8, 132.2, 132.4, 133.3, 135.4, 136.7, 141.2, 141.6, 154.0, 155.7, 160.4. HRMS (MALDI-TOF) Calcd for $\text{C}_{357}\text{H}_{243}\text{B}_7\text{N}_{14}\text{O}_2$: 4836.0132. Found : 4836.8.

Compound 18a.

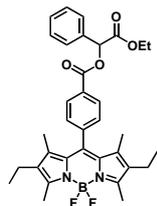


Prepared according to general procedure 4 ; from **11** (30 mg, 0.06 mmol), isopropanol (1 mL), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (12 mg, 0.017 mmol), toluene (6 mL) and tributylamine (2 mL) ; stirred overnight ; column chromatography on silica gel eluting with CH_2Cl_2 /petroleum ether (40 :60) to give **18a** (23 mg, 83%). ^1H

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 0.98 (t, 6H, 3J = 7.5 Hz), 1.27 (s, 6H), 1.42 (d, 6H, 3J = 6.2 Hz), 2.30 (q, 4H, 3J = 7.5 Hz) 2.53 (s, 6H), 5.30 (sep, 1H, 3J = 6.3 Hz), 7.77 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.3 Hz, $\nu_o\delta$ = 230.5 Hz). ^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ = 12.0, 12.7, 14.7, 17.2, 22.1, 69.1, 128.7, 130.3, 130.5, 131.5, 133.2, 138.3, 139.0, 140.6, 154.4, 165.7. ^{11}B NMR (128.4 MHz, CDCl_3) δ = 3.87 (t, J_{B-F} = 32.7 Hz). UV-Vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) : 527 (74900),

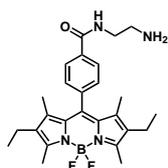
500 (sh, 26800), 379 (8300). IR (ATR, cm^{-1}) : 2964, 2930, 2871, 2730, 1713, 1609, 1538, 1472, 1363, 1319, 1274, 1187, 1105, 1075, 974, 854, 736. EI-MS, m/z (%) : 466.1 (100), 447.1 (30). Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_2$: C, 69.53 ; H, 7.13 ; N, 6.01. Found : C, 69.28 ; H, 6.97 ; N, 5.91.

Compound 18b.



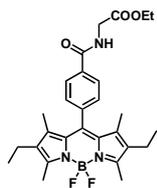
Prepared according to general procedure 4; from **11** (50 mg, 0.099 mmol), (-)-D-methyl-mandelate (49.3 mg, 0.296 mmol), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (14 mg, 0.020 mmol), benzene (5 mL) and triethylamine (1 mL); stirred overnight; column chromatography on silica gel eluting with CH_2Cl_2 /petroleum ether (50 :50) to give **18b** (30 mg, 57%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 0.98 (t, 6H, 3J = 7.5 Hz), 1.26 (s, 6H), 2.30 (q, 4H, 3J = 7.5 Hz), 2.53 (s, 6H), 3.79 (s, 3H), 6.20 (s, 1H), 7.41-7.46 (m, 5H), 7.59-7.62 (m, 2H), 8.25 (d, 2H, 3J = 8.5 Hz). UV-Vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) : 529 (71800), 504 (sh, 24300), 383 (7300), 284 (13100). IR (ATR, cm^{-1}) : 2964, 2929, 2870, 1762, 1719, 1607, 1547, 1475, 1404, 1322, 1275, 1255, 1197, 1083, 1038, 973, 735, 694. EI-MS, m/z (%) : 586.2 (100), 567.2 (20). Anal. Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_4$: C, 69.63 ; H, 6.36 ; N, 4.78. Found : C, 69.42 ; H, 6.28 ; N, 4.55.

Compound 18c.



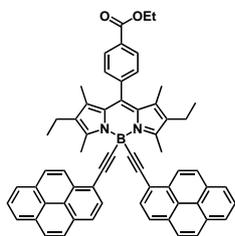
Prepared according to general procedure 4; from **11** (53 mg, 0.104 mmol), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (15 mg, 0.021 mmol), benzene (6 mL) and ethylenediamine (2 mL); NEt_3 was replaced by ethylenediamine; stirred overnight; column chromatography on silica gel eluting with CH_2Cl_2 /MeOH (90 :10) to give **18c** as a red powder (25 mg, 51%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 0.97 (t, 6H, 3J = 7.5 Hz), 1.25 (s, 6H), 2.28 (q, 4H, 3J = 7.5 Hz), 2.53 (s, 6H), 3.07 (br.s, 2H), 3.60 (br.s, 4H), 7.19 (br.s, 1H), 7.67 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.0 Hz, $\nu\delta$ = 177.5 Hz). ^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ = 12.0, 12.7, 14.7, 27.1, 128.0, 128.9, 130.6, 133.2, 138.2, 139.5, 154.4, 167.2. ^{11}B NMR (128.4 MHz, CDCl_3) δ = 3.83 (t, J_{B-F} = 31.9 Hz). UV-Vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) : 527 (41800), 501 (sh, 16000), 382 (4900). IR (ATR, cm^{-1}) : 3291, 2963, 2927, 2869, 1635, 1540, 1474, 1386, 1313, 1274, 1180, 1158, 1058, 970, 854, 732, 701. EI-MS, m/z (%) : 467.2 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{BF}_2\text{N}_4\text{O}$: C, 66.96 ; H, 7.13 ; N, 12.01. Found : C, 66.77 ; H, 6.89 ; N, 11.82.

Compound 18d.



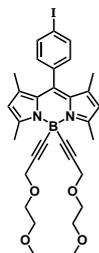
Prepared according to general procedure 4; from **11** (30 mg, 0.06 mmol), glycine ethyl ester hydrochloride (25 mg, 0.18 mmol), [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (12 mg, 0.017 mmol), benzene (6 mL) and triethylamine (2 mL); stirred overnight; column chromatography on silica gel eluting with AcOEt/petroleum ether (30 :70) to give **18d** (8 mg, 25%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.98 (t, 6H, ³J = 7.7 Hz), 1.26 (s, 6H), 1.34 (t, 3H, ³J = 7.2 Hz), 2.30 (q, 4H, ³J = 7.5 Hz), 2.53 (s, 6H), 4.28 (d, 2H, ³J = 4.9 Hz), 4.29 (q, 2H, ³J = 7.2 Hz), 6.75 (t, 1H, ³J = 4.7 Hz), 7.68 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.1 Hz, ν_oδ = 163.4 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 12.0, 12.7, 14.3, 14.7, 17.2, 42.2, 62.0, 128.0, 129.0, 130.6, 133.2, 134.2, 138.3, 138.8, 139.8, 154.4, 166.7, 170.2. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = 3.83 (t, J_{B-F} = 32.8 Hz). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹) : 527 (75400), 503 (sh, 28300), 381 (8800), 323 (6200). IR (ATR, cm⁻¹) : 3275, 2958, 2925, 2868, 2159, 1759, 1634, 1540, 1474, 1373, 1314, 1268, 1179, 1157, 1055, 969, 854, 740, 700. EI-MS, m/z (%) : 509.2 (100). Anal. Calcd for C₂₈H₃₄BF₂N₃O₃ : C, 66.02; H, 6.73; N, 8.25. Found : C, 65.89; H, 6.53; N, 7.97.

Compound 18e.



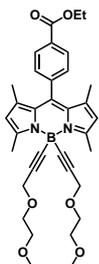
Prepared according to general procedure 4; from **16** (100 mg, 0.11 mmol), ethanol (1 mL), [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (17 mg, 0.02 mmol), benzene (9 mL) and triethylamine (3 mL); stirred overnight; column chromatography on silica gel eluting with CH₂Cl₂/petroleum ether (35 :65) to give **18e** (88 mg, 93%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.11 (t, 6H, ³J = 7.7 Hz), 1.39 (s, 6H), 1.47 (t, 3H, ³J = 7.1 Hz), 2.46 (q, 4H, ³J = 7.5 Hz), 3.16 (s, 6H), 4.46 (q, 2H, ³J = 7.0 Hz), 7.90 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.5 Hz, ν_oδ = 195.6 Hz), 7.96-8.18 (m, 16H), 8.79 (d, 2H, ³J = 9.0 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 12.3, 14.5, 14.7, 15.0, 17.6, 61.5, 94.9, 120.6, 124.6, 124.7, 124.7, 125.3, 126.2, 126.4, 127.5, 127.6, 128.0, 129.1, 129.2, 129.8, 130.3, 130.6, 131.0, 131.4, 131.5, 132.3, 133.6, 136.5, 139.2, 141.5, 154.5, 166.4. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = -8.93 (s). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹) : 523 (90500), 495 (sh, 24700), 370 (116500), 349 (91300), 285 (106100). IR (ATR, cm⁻¹) : 3038, 2961, 2927, 2870, 2163, 2039, 1723, 1542, 1473, 1400, 1368, 1311, 1272, 1170, 1149, 1110, 1063, 1020, 973, 836, 730, 678. EI-MS, m/z (%) : 865.1 (100), 000 (30). Anal. Calcd for C₆₂H₄₉BN₂O₂ : C, 86.10; H, 5.71; N, 3.24. Found : C, 85.79; H, 5.52; N, 3.07.

Compound 19.



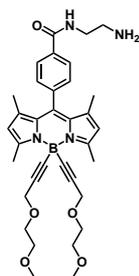
In a Schlenk flask, ethylmagnesiumbromide (3.10 mL, 3.10 mmol) was added to a stirred solution of 3-(2-methoxyethoxy)prop-1-yne (426 μL , 3.56 mmol) in anhydrous THF (5 mL). The mixture was stirred at 60 $^{\circ}\text{C}$ for 2 h. The resulting anion was then transferred via cannula to a solution of **V** (400 mg, 0.89 mmol) in anhydrous THF. The solution was stirred at 60 $^{\circ}\text{C}$ overnight. Water was added, and the solution was extracted with AcOEt. The organic phase was washed with water (2x) and dried over MgSO_4 . After evaporation, the residue was dissolved in AcOEt/petroleum ether (40 :60) and **19** precipitated. The solid was washed with petroleum ether and pentane to give **19** (540 mg, 95%) as a shiny orange powder. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 0.94 (t, 3H, 3J = 7.55 Hz), 1.26 (s, 6H), 2.29 (q, 4H, 3J = 7.55 Hz), 2.65 (s, 6H), 3.31 (s, 6H), 3.50 (m, 4H), 3.61 (m, 4H), 4.15 (s, 4H), 7.40 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.55 Hz, $\nu_o\delta$ = 226.46 Hz). ^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ = 12,2, 14,1, 14,8, 17,4, 59,1, 59,8, 68,6, 71,9, 90,7, 94,4, 128,8, 130,7, 133,1, 136,1, 136,1, 138,2, 138,5, 154.0. UV-Vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) : 500 (90600), 470 (sh, 19300), 370 (4900), 326 (5000). EI-MS, m/z (%) : 638.2 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{BIN}_2\text{O}_4$: C, 58.33; H, 5.68; N, 4.39. Found : C, 58.12; H, 5.41; N, 4.19.

Compound 20a.



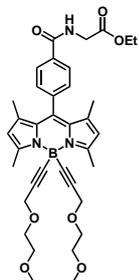
Prepared according to general procedure 4; from **19** (235 mg, 0.37 mmol), ethanol (1 mL), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (44 mg, 0.07 mmol), benzene (15 mL) and triethylamine (5 mL); stirred overnight; column chromatography on silica gel eluting with AcOEt/petroleum ether (40 :60) to give **20a** (210 mg, 97%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.33 (s, 6H), 1.42 (t, 3H, 3J = 7.0 Hz), 2.71 (s, 6H), 3.35 (s, 6H), 3.53 (m, 4H), 3.64 (m, 4H), 4.19 (s, 4H), 4.40 (q, 2H, 3J = 7.0 Hz), 6.00 (s, 2H), 7.78 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.5 Hz, $\nu_o\delta$ = 300.4 Hz). ^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ = 14.4, 14.8, 16.1, 59.0, 59.7, 61.4, 68.4, 68.6, 71.8, 90.9, 121.8, 128.6, 129.1, 130.3, 131.0, 140.3, 140.3, 140.9, 155.6, 166.1. ^{11}B NMR (128.4 MHz, CDCl_3) δ = -10.2 (s). UV-Vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) : 500 (90000), 479 (sh, 20600), 366 (4900), 308 (7700). IR (ATR, cm^{-1}) : 3060, 2979, 2881, 2839, 2158, 1717, 1608, 1544, 1503, 1467, 1404, 1347, 1305, 1271, 1178, 1149, 1076, 977, 856, 734, 692. EI-MS, m/z (%) : 585.2 (100), 539.3 (45). Anal. Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{BN}_2\text{O}_6$: C, 69.86; H, 7.07; N, 4.79. Found : C, 69.77; H, 7.04; N, 4.59.

Compound 20b.



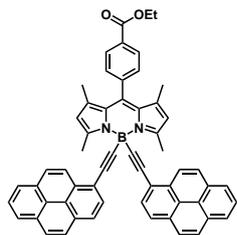
Prepared according to general procedure 4; from **19** (200 mg, 0.31 mmol), ethylenediamine (1 mL), [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (65 mg, 0.010 mmol), benzene (6 mL) and triethylamine (1 mL); stirred overnight; column chromatography on silica gel eluting with CH₂Cl₂/ethanol (gradient from 100 :0 to 75 :25) to give **20b** (160 mg, 80%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.34 (s, 6H), 2.72 (s, 6H), 3.01 (t, 2H, ³J = 5.7 Hz), 3.36 (s, 6H), 3.55 (m, 6H), 3.64 (m, 4H), 4.20 (s, 4H), 6.01 (s, 2H), 6.98 (t, 1H, ³J = 5.5 Hz), 7.69 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.3 Hz, ν_oδ = 162.7 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 15.0, 16.2, 41.3, 42.2, 59.1, 59.8, 68.7, 71.9, 90.6, 121.9, 127.9, 128.8, 129.4, 134.9, 139.1, 140.4, 141.0, 155.7, 167.0. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = -10.3 (s). EI-MS, m/z (%): 599.2 (100), 511.2 (35). Anal. Calcd for C₃₄H₄₃BN₄O₅: C, 68.23; H, 7.24; N, 9.36. Found: C, 67.84; H, 7.07; N, 9.22.

Compound 20c.



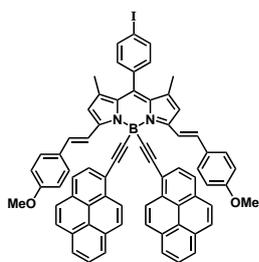
Prepared according to general procedure 4; from **19** (100 mg, 0.16 mmol), glycine ethyl ester hydrochloride (80 mg, 0.57 mmol), [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (22 mg, 0.03 mmol), benzene (9 mL) and triethylamine (3 mL); stirred overnight; column chromatography on silica gel eluting with AcOEt/petroleum ether (50 :50) to give **20c** (43 mg, 43%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.33 (t, 3H, ³J = 7.2 Hz), 1.34 (s, 6H), 2.72 (s, 6H), 3.36 (s, 6H), 3.55 (m, 4H), 3.66 (m, 4H), 4.20 (s, 4H), 4.27 (d, 2H, ³J = 4.5 Hz), 4.29 (q, 2H, ³J = 7.1 Hz), 6.01 (s, 2H), 6.77 (t, 1H, ³J = 4.9 Hz), 7.69 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.3 Hz, ν_oδ = 156.4 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 14.3, 14.9, 16.2, 42.1, 59.1, 59.8, 61.9, 68.7, 71.9, 91.0, 121.9, 127.9, 129.0, 129.3, 134.2, 139.5, 140.2, 141.0, 155.8, 166.7, 170.2. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = -10.3 (s). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹): 501 (84200), 476 (sh, 17600), 368 (4100), 309 (6500). IR (ATR, cm⁻¹): 3357, 3274, 2981, 2924, 2850, 2159, 1749, 1662, 1632, 1543, 1509, 1467, 1404, 1352, 1305, 1180, 1152, 1076, 980, 852, 834, 734, 694. EI-MS, m/z (%): 641.2 (100), 596.1 (20). Anal. Calcd for C₃₆H₄₄BN₃O₇: C, 67.40; H, 6.91; N, 6.55. Found: C, 67.23; H, 6.64; N, 6.18.

Compound 20d.



Prepared according to general procedure 4; from **PyV-I** (100 mg, 0.11 mmol), ethanol (1 mL), [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (17 mg, 0.02 mmol), benzene (9 mL) and triethylamine (3 mL); stirred overnight; column chromatography on silica gel eluting with CH₂Cl₂/petroleum ether (40 :60) to give **20d** (80 mg, 85%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.48 (t, 3H, ³J = 7.0 Hz), 1.50 (s, 6H), 3.20 (s, 6H), 4.47 (q, 2H, ³J = 7.2 Hz), 6.23 (s, 2H), 7.92 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.1 Hz, ν_oδ = 198.9 Hz), 7.99-8.20 (m, 16H), 8.83 (d, 2H, ³J = 9.2 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 14.5, 15.0, 16.8, 61.5, 120.4, 122.2, 124.6, 124.6, 124.7, 125.3, 126.2, 126.3, 127.5, 127.7, 128.1, 128.8, 129.6, 129.8, 130.4, 130.6, 131.2, 131.4, 131.5, 132.3, 140.6, 140.7, 141.3, 156.2, 166.3. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = -8.85 (s). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹) : 502 (77700), 479 (sh, 18000), 369 (96000), 350 (74600), 285 (82200). IR (ATR, cm⁻¹) : 3040, 2979, 2933, 1716, 1545, 1508, 1466, 1401, 1361, 1305, 1278, 1180, 1152, 1100, 1021, 977, 838, 747, 729, 679. EI-MS, m/z (%) : 808.1 (100). Anal. Calcd for C₅₈H₄₁BN₂O₂ : C, 86.13; H, 5.11; N, 3.46. Found : C, 86.04; H, 5.07; N, 3.29.

Compound 21b.

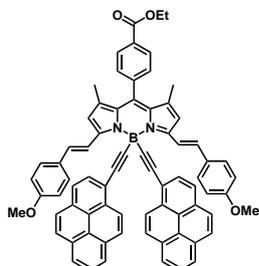


In a Schlenk flask, ethylmagnesiumbromide (386 μL, 0.386 mmol) was added to a stirred solution of 1-ethynylpyrene (98 mg, 0.43 mmol) in anhydrous THF. The mixture was stirred at 60 °C for 2 h. The resulting anion was then transferred via cannula to a solution of **21a** (100 mg, 0.15 mmol) in anhydrous THF. The solution was stirred at 60 °C overnight. Water was added, the solution was extracted with AcOEt and washed with water (2x20 mL). After evaporation, the organic layer was purified by column chromatography on silica gel eluting with CH₂Cl₂/petroleum ether (50 :50) to give **21b** (93 mg, 57% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.58 (s, 6H), 3.59 (s, 6H), 6.86 (s, 2H), 7.19 (AB sys, 8H, J_{AB} = 8.8 Hz, ν_oδ = 308.0 Hz), 7.30 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.9 Hz, ν_oδ = 44.5 Hz), 7.44 (d, 2H, ³J = 16.2 Hz), 7.87-8.10 (m, 16H), 8.72 (d, 2H, ³J = 9.1 Hz), 8.86 (d, 2H, ³J = 16.2 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 15.4, 55.3, 94.7, 96.1, 114.5, 118.5, 119.6, 120.4, 124.4, 124.5, 124.5, 125.0, 125.1, 125.9, 126.5, 127.4, 127.5, 127.9, 129.2, 129.8, 130.2, 131.0, 131.3, 131.4, 131.8, 132.0, 134.8, 135.6, 137.1, 138.3, 140.4, 152.8, 160.4. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = -8.51 (s). EI-MS,

Experimental part

m/z (%) : 1098.2 (100). Anal. Calcd for $C_{71}H_{48}BIN_2O_2$: C, 77.60 ; H, 4.40 ; N, 2.55. Found : C, 77.19 ; H, 4.52 ; N, 2.17.

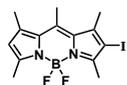
Compound 22b.



Prepared according to general procedure 4; from **21b** (50 mg, 0.045 mmol), ethanol (1 mL), $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$ (6 mg, 0.01 mmol), benzene (6 mL) and triethylamine (2 mL); stirred overnight; column chromatography on silica gel eluting with CH_2Cl_2 /petroleum ether (60 :40) to give **22b** (36 mg, 76%). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.46 (t, 3H, 3J =

7.2 Hz), 1.54 (s, 6H), 3.60 (s, 6H), 4.46 (q, 2H, 3J = 7.2 Hz), 6.86 (s, 2H), 7.19 (AB sys, 8H, J_{AB} = 8.9 Hz, $\nu_o\delta$ = 307.0 Hz), 7.37 (d, 2H, 3J = 9.0 Hz), 7.45 (d, 2H, 3J = 16.2 Hz), 7.92 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.4 Hz, $\nu_o\delta$ = 193.5 Hz), 7.90-8.11 (m, 14H), 8.72 (d, 2H, 3J = 9.0 Hz), 8.86 (d, 2H, 3J = 16.2 Hz). ^{13}C NMR $\{^1H\}$ (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ = 14.5, 15.3, 55.3, 61.5, 114.5, 118.5, 119.6, 120.4, 124.4, 124.5, 124.6, 126.0, 126.5, 127.4, 127.5, 127.6, 127.9, 128.3, 129.3, 129.4, 129.8, 130.3, 130.4, 130.5, 131.1, 131.3, 131.4, 131.6, 132.1, 134.8, 137.3, 140.4, 140.8, 152.9, 160.4, 166.3. ^{11}B NMR (128.4 MHz, $CDCl_3$) δ = -8.44 (s). UV-Vis (toluene) λ nm (ϵ , $M^{-1}.cm^{-1}$) : 654 (134200), 602 (sh, 42700), 372 (132500), 351 (120600), 285 (103200). IR (ATR, cm^{-1}) : 3047, 2994, 2959, 2921, 2847, 2115, 1710, 1595, 1538, 1509, 1480, 1367, 1271, 1256, 1194, 1156, 1081, 986, 957, 846, 821, 737, 719, 682. EI-MS, m/z (%) : 1044.3 (100), 983.2 (10). Anal. Calcd for $C_{75}H_{57}BN_3O_3$: C, 85.05 ; H, 5.11 ; N, 2.68. Found : C, 84.72 ; H, 4.88 ; N, 2.52.

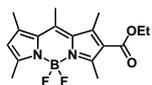
Compound 23.



To a degassed solution of 4,4-difluoro-1,3,5,7,8-pentamethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (500 mg, 1.91 mmol) in DMF (20 mL) and MeOH (20 mL) was added dropwise, at 0°C, a solution of ICl (372 mg, 2.29 mmol) in MeOH (10 mL). After 1h of stirring at 0°C, aqueous $Na_2S_2O_4$ was added, the reaction mixture was extracted with CH_2Cl_2 and washed with water (4x20 mL). The organic phase was dried over hydrophilic cotton and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with CH_2Cl_2 /petroleum ether (30 :70) to give **23** (500 mg, 67%) as an orange powder. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 2.43 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.60 (s, 6H), 6.12 (s, 1H), ^{13}C NMR $\{^1H\}$ (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ = 14.7, 15.9, 17.2, 17.7, 19.6, 84.4, 140.9, 141.3, 143.2, 156.2. ^{11}B NMR (128.4 MHz,

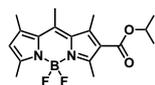
CDCl_3) $\delta = 3.55$ (t, $J_{B-F} = 32.4$ Hz). UV-Vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) : 509 (90000), 478 (sh, 27000), 421 (7000), 367 (9000). IR (ATR, cm^{-1}) : 2963, 2923, 2853, 1782, 1547, 1528, 1482, 1374, 1304, 1196, 1105, 1063, 975. EI-MS, m/z (%) : 389.1 (100), 369.1 (15). Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BF}_2\text{IN}_2$: C, 43.34 ; H, 4.16 ; N, 7.22. Found : C, 43.20 ; H, 3.92 ; N, 7.05.

Compound 24a.



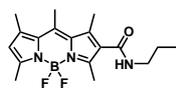
Prepared according to general procedure 4 ; from **23** (30 mg, 0.07 mmol), ethanol (1 mL), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (11 mg, 0.015 mmol), benzene (6 mL) and triethylamine (2 mL) ; stirred overnight ; column chromatography on silica gel eluting with CH_2Cl_2 /petroleum ether (50 :50) to give **24a** (24 mg, 93%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.38$ (t, 3H, $^3J = 7.1$ Hz), 2.45 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 4.32 (q, 2H, $^3J = 7.1$ Hz), 6.17 (s, 1H). ^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (75.4 MHz, CDCl_3) $\delta = 14.5, 14.7, 14.9, 15.5, 17.5, 17.9, 60.1, 123.5, 131.1, 134.0, 141.9, 143.4, 144.1, 154.5, 157.9, 165.2$. ^{11}B NMR (128.4 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.63$ (t, $J_{B-F} = 32.4$ Hz). UV-Vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) : 493 (81100), 468 (sh, 25700), 355 (3900). IR (ATR, cm^{-1}) : 3108, 2981, 1699, 1562, 1509, 1436, 1409, 1361, 1316, 1255, 1200, 1140, 1098, 1064, 1024, 981, 881, 834, 820, 730. EI-MS, m/z (%) : 334.1 (100), 315.2 (20). Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_2$: C, 61.10 ; H, 3.33 ; N, 8.38. Found : C, 61.02 ; H, 3.26 ; N, 8.22.

Compound 24b.



Prepared according to general procedure 4 ; from **23** (40 mg, 0.1 mmol), isopropanol (1 mL), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (14 mg, 0.02 mmol) and benzene (6 mL) ; triethylamine was substituted by 25 mg of K_2CO_3 (0.18 mmol) ; stirred overnight ; column chromatography on silica gel eluting with CH_2Cl_2 /petroleum ether (gradient from 30 :70 to 70 :30) to give **24b** (20 mg, 55%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.36$ (d, 6H, $^3J = 6.2$ Hz), 2.44 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 5.22 (sep, 1H, $^3J = 6.2$ Hz), 6.16 (s, 1H). ^{13}C NMR $\{^1\text{H}\}$ (75.4 MHz, CDCl_3) $\delta = 14.6, 14.7, 14.9, 15.4, 17.5, 17.9, 22.2, 67.6, 120.8, 123.4, 128.9, 131.1, 134.0, 141.8, 143.4, 144.0, 154.5, 157.7, 164.7$. ^{11}B NMR (128.4 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.62$ (t, $J_{B-F} = 32.4$ Hz). UV-Vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) : 494 (76600), 470 (sh, 25000), 355 (3900), 272 (5800). IR (ATR, cm^{-1}) : 2977, 2934, 1697, 1556, 1505, 1434, 1407, 1313, 1257, 1201, 1139, 1099, 1059, 981, 923, 803, 726. EI-MS, m/z (%) : 348.1 (100), 329.2 (30). Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_2$: C, 62.09 ; H, 6.66 ; N, 8.05. Found : C, 61.78 ; H, 6.40 ; N, 7.78.

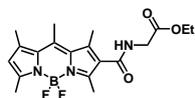
Compound 24c.



Prepared according to general procedure 4; from **23** (40 mg, 0.1 mmol), propylamine (1 mL), [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (14 mg, 0.02 mmol) and benzene (3 mL);

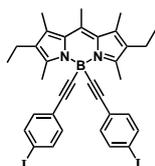
stirred overnight; column chromatography on silica gel eluting with CH₂Cl₂/AcOEt (gradient from 100 :0 to 90 :10) to give **24c** (30 mg, 84%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.99 (t, 3H, ³J = 7.5 Hz), 1.62 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.39 (dt, 2H, ³J = 6.7 Hz, ³J = 6.7 Hz), 5.73 (br.s, 1H), 6.12 (s, 1H), ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 11.7, 13.4, 14.8, 15.3, 16.9, 17.7, 23.2, 41.6, 122.9, 127.9, 131.0, 133.6, 137.5, 143.0, 143.5, 149.9, 156.9, 165.6. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = 3.65 (t, J_{B-F} = 32.4 Hz). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹) : 498 (82600), 472 (sh, 24600), 358 (5000), 305 (4700). IR (ATR, cm⁻¹) : 3291, 2967, 2933, 2877, 2160, 2030, 1624, 1539, 1469, 1407, 1359, 1316, 1204, 1165, 1069, 991, 915, 805, 726, 679. EI-MS, m/z (%) : 347.2 (100), 328.1 (20). Anal. Calcd for C₁₈H₂₄BF₂N₃O : C, 62.27; H, 6.97; N, 12.10. Found : C, 62.12; H, 6.88; N, 12.07.

Compound 24d.

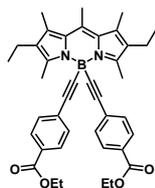


Prepared according to general procedure 4; from **23** (30 mg, 0.07 mmol), glycine ethyl ester hydrochloride (32 mg, 0.21 mmol), [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (11 mg, 0.015 mmol), benzene (6 mL) and triethylamine (2 mL); stirred overnight; column chromatography on silica gel eluting with CH₂Cl₂ to give **24d** (10 mg, 30%).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 1.31 (t, 3H, ³J = 7 Hz), 2.43 (s, 3H), 2.53 (s, 6H), 2.61 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 4.21 (d, 2H, ³J = 5.1 Hz), 4.25 (q, 2H, ³J = 7.0 Hz), 6.14 (s, 1H). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 13.4, 14.3, 14.8, 15.3, 17.1, 17.8, 41.6, 41.7, 61.8, 123.1, 131.1, 137.8, 143.1, 143.9, 150.1, 157.5, 165.6. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = 3.60 (t, J_{B-F} = 32.0 Hz). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹) : 497 (85000), 473 (sh, 28500), 369 (5200). IR (ATR, cm⁻¹) : 3249, 2982, 2890, 1739, 1630, 1548, 1513, 1472, 1406, 1316, 1294, 1210, 1161, 1066, 1026, 1010, 979, 854, 792, 749, 725, 683. EI-MS, m/z (%) : 391.1 (100), 372.2 (20). Anal. Calcd for C₁₉H₂₄BF₂N₃O₃ : C, 55.76; H, 6.40; N, 10.27. Found : C, 55.49; H, 6.32; N, 10.04.

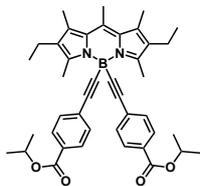
Compound **26**.

In a Schlenk flask, ethylmagnesiumbromide (2.55 mL, 2.55 mmol) was added to a stirred solution of 1-ethynyl-4-iodobenzene (645 mg, 2.83 mmol) in anhydrous THF (10 mL). The mixture was stirred at 60 °C for 2 h. The resulting anion was then transferred via cannula to a solution of **25** (300 mg, 0.94 mmol) in anhydrous THF. The solution was stirred at 60 °C overnight. Water was added, and the solution was extracted with Et₂O. The organic phase was washed with water (2x) and dried over MgSO₄. After evaporation, the residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with CH₂Cl₂/petroleum ether (gradient from 0 :100 to 10 :90). Recrystallization from CH₂Cl₂/cyclohexane gave 570 mg of **26** (82% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.08 (t, 6H, ³J = 7.5 Hz), 2.37 (s, 6H), 2.46 (q, 4H, ³J = 7.5 Hz), 2.64 (s, 3H), 2.78 (s, 6H), 7.31 (AB sys, 8H, J_{AB} = 8.6 Hz, ν_oδ = 137.1 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 14.0, 14.8, 15.2, 17.4, 17.6, 92.5, 125.1, 130.3, 132.8, 133.3, 134.8, 137.2, 139.9, 152.0. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = -9.82 (s). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹) : 516 (83300), 488 (sh, 22600), 370 (6600), 265 (62100). IR (ATR, cm⁻¹) : 3043, 2962, 2926, 2868, 2721, 2172, 2032, 1896, 1552, 1478, 1386, 1359, 1322, 1262, 1221, 1182, 1122, 1091, 1030, 1003, 975, 935, 817, 758, 715. EI-MS, m/z (%) : 734.1 (100). Anal. Calcd for C₃₄H₃₃BI₂N₂ : C, 55.62; H, 4.53; N, 3.82. Found : C, 55.49; H, 4.31; N, 3.69.

Compound **27a**.

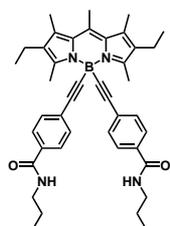
Prepared according to general procedure 4; from **26** (60 mg, 0.08 mmol), ethanol (1 mL), [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (10 mg, 0.016 mmol), benzene (6 mL) and triethylamine (2 mL); stirred overnight; column chromatography on silica gel eluting with CH₂Cl₂/petroleum ether (50 :50) to give **27a** (35 mg, 70%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.10 (t, 6H, ³J = 7.5 Hz), 1.37 (t, 6H, ³J = 7.2 Hz), 2.38 (s, 6H), 2.48 (q, 4H, ³J = 7.5 Hz), 2.66 (s, 3H), 2.82 (s, 6H), 4.35 (q, 4H, ³J = 7.2 Hz), 7.66 (AB sys, 8H, J_{AB} = 8.3 Hz, ν_oδ = 146.6 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 14.1, 14.5, 14.8, 15.2, 17.4, 17.6, 61.0, 121.8, 129.3, 130.3, 131.5, 132.8, 134.9, 140.0, 152.0, 166.5. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = -9.8 (s). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹) : 516 (87200), 491 (sh, 25700), 372 (7000), 290 (56800), 277 (56400). IR (ATR, cm⁻¹) : 3043, 2967, 2928, 2869, 1713, 1603, 1550, 1475, 1402, 1361, 1321, 1306, 1268, 1172, 1108, 1019, 960, 935, 855, 768, 715, 694. EI-MS, m/z (%) : 626.2 (80). Anal. Calcd for C₄₀H₄₃BN₂O₄ : C, 76.67; H, 6.92; N, 4.47. Found : C, 76.55; H, 6.89; N, 4.38.

Compound **27b**.



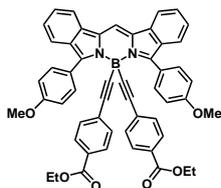
Prepared according to general procedure 4; from **26** (50 mg, 0.07 mmol), isopropanol (1 mL), [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (10 mg, 0.016 mmol), benzene (6 mL) and triethylamine (2 mL); stirred overnight; column chromatography on silica gel eluting with CH₂Cl₂/petroleum ether (gradient from 50 :50 to 70 :30) to give **27b** (25 mg, 45%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.10 (t, 6H, ³J = 7.7 Hz), 1.35 (d, 12H, ³J = 6.2 Hz), 2.38 (s, 6H), 2.48 (q, 4H, ³J = 7.6 Hz), 2.66 (s, 3H), 2.82 (s, 6H), 5.22 (sep, 2H, ³J = 6.2 Hz), 7.64 (AB sys, 8H, J_{AB} = 8.6 Hz, ν_oδ = 145.2 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 14.1, 14.8, 15.2, 17.4, 17.6, 22.0, 68.5, 129.2, 129.2, 130.2, 130.3, 131.5, 132.8, 134.9, 140.0, 152.0, 166.0. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = -9.8 (s). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹) : 516 (78900), 490 (sh, 23000), 372 (6700), 289 (52900), 277 (52400). IR (ATR, cm⁻¹) : 2964, 2931, 2870, 1712, 1603, 1549, 1479, 1402, 1360, 1322, 1266, 1172, 1092, 960, 934, 854, 765, 715, 693. EI-MS, m/z (%) : 654.2 (100), 611.2 (35). Anal. Calcd for C₄₂H₄₇BN₂O₄ : C, 77.06; H, 7.24; N, 4.28. Found : C, 76.84; H, 7.02; N, 3.98.

Compound **27c**.



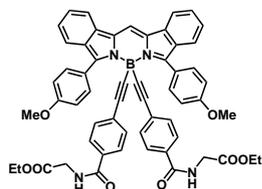
Prepared according to general procedure 4; from **26** (59 mg, 0.117 mmol), propylamine (1.5 mL), [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (10 mg, 0.014 mmol) and benzene (5 mL); stirred overnight (the solvent partially evaporated because there was no water in the cooling apparatus); column chromatography on silica gel eluting with CH₂Cl₂/AcOEt (gradient from 100 :0 to 80 :20) to give **27c** (30 mg, 57%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.97 (t, 6H, ³J = 7.4 Hz), 1.09 (t, 6H, ³J = 7.5 Hz), 1.62 (sex, 4H, ³J = 7.4 Hz), 2.38 (s, 6H), 2.47 (q, 4H, ³J = 7.5 Hz), 2.66 (s, 3H), 2.81 (s, 6H), 3.40 (dt, 4H, ³J = 7.4 Hz, ³J = 5.6 Hz), 6.057 (t, 2H, ³J = 5.6 Hz), 7.51 (AB sys, 8H, J_{AB} = 8.4 Hz, ν_oδ = 63.3 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 11.6, 14.2, 14.9, 15.2, 17.4, 17.6, 23.1, 41.9, 126.6, 128.4, 128.8, 129.2, 130.3, 131.8, 132.8, 133.0, 134.9, 152.0, 167.2. UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹) : 516 (76900), 489 (sh, 21600), 373 (6200). IR (ATR, cm⁻¹) : 3603, 3253, 3078, 2959, 2931, 2871, 1629, 1605, 1549, 1479, 1400, 1360, 1324, 1239, 1186, 1123, 1019, 979, 938, 846, 767, 715, 693. EI-MS, m/z (%) : 652.3 (100). Anal. Calcd for C₄₂H₄₉BN₄O₂ : C, 77.29; H, 7.57; N, 8.58. Found : C, 77.02; H, 7.38; N, 8.34.

Compound 28a.



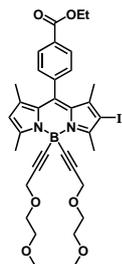
Prepared according to general procedure 4; from **A** (40 mg, 0.04 mmol), ethanol (1 mL), [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (6 mg, 0.009 mmol), toluene (6 mL) and triethylamine (2 mL); stirred overnight; column chromatography on silica gel eluting with CH₂Cl₂/petroleum ether (80 :20) to give **28a** (25 mg, 70%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.37 (t, 6H, ³J = 7.2 Hz), 3.80 (s, 6H), 4.34 (q, 4H, ³J = 7.2 Hz), 7.24 (t, 2H, ³J = 7.2 Hz), 7.39 (AB sys, 8H, J_{AB} = 8.7 Hz, ν_oδ = 246.3 Hz), 7.46 (t, 2H, ³J = 7.2 Hz), 7.54 (AB sys, 8H, J_{AB} = 9.0 Hz, ν_oδ = 314.9 Hz), 7.61 (d, 2H, ³J = 8.1 Hz), 7.93 (s, 1H), 7.94 (d, 2H, ³J = 8.1 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 14.5, 55.5, 61.1, 98.4, 113.6, 115.2, 118.5, 123.3, 124.9, 126.1, 128.4, 128.9, 129.0, 129.6, 131.4, 132.6, 133.9, 151.3, 160.5, 166.4. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = -7.24 (s). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹): 644 (102300), 357 (25900), 288 (77300). IR (ATR, cm⁻¹): 3049, 2977, 2933, 2836, 1710, 1618, 1594, 1552, 1516, 1460, 1383, 1307, 1269, 1242, 1174, 1146, 1095, 1028, 960, 857, 789, 769, 747, 696. EI-MS, m/z (%): 812.1 (100), 767.2 (10). Anal. Calcd for C₅₃H₄₁BN₂O₆: C, 78.33; H, 5.08; N, 3.45. Found: C, 78.55; H, 5.22; N, 3.44.

Compound 28b.



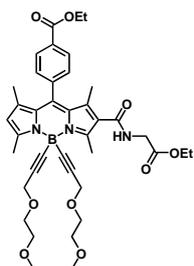
Prepared according to general procedure 4; from **A** (40 mg, 0.04 mmol), glycine ethyl ester hydrochloride (18 mg, 0.12 mmol), [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (6 mg, 0.009 mmol), toluene (6 mL) and triethylamine (2 mL); stirred overnight; column chromatography on silica gel eluting with CH₂Cl₂/MeOH (99 :1) to give **28b** (10 mg, 25%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.30 (t, 6H, ³J = 7.1 Hz), 3.80 (s, 6H), 4.20 (d, 4H, ³J = 4.9 Hz), 4.25 (q, 4H, ³J = 7.1 Hz), 6.56 (t, 2H, ³J = 5.1 Hz), 7.24 (t, 2H, ³J = 7.1 Hz), 7.29 (AB sys, 8H, J_{AB} = 8.5 Hz, ν_oδ = 176.2 Hz), 7.46 (t, 2H, ³J = 7.1 Hz), 7.54 (AB sys, 8H, J_{AB} = 8.9 Hz, ν_oδ = 314.5 Hz), 7.61 (d, 2H, ³J = 8.5 Hz), 7.93 (s, 1H), 7.94 (d, 2H, ³J = 7.7 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 14.3, 42.0, 55.5, 61.8, 98.1, 113.6, 115.2, 118.5, 123.4, 124.8, 126.1, 126.6, 128.4, 128.6, 131.4, 131.7, 132.0, 132.6, 133.9, 151.3, 160.5, 167.0, 170.2. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = -7.39 (s). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹): 644 (85800), 361 (20700), 283 (62200), 262 (85900). IR (ATR, cm⁻¹): 3285, 2975, 2931, 2837, 1741, 1640, 1614, 1592, 1552, 1458, 1383, 1309, 1236, 1211, 1174, 1145, 1094, 1027, 965, 853, 752, 710. EI-MS, m/z (%): 927.1 (100), 824.2 (20). Anal. Calcd for C₅₇H₄₇BN₄O₈.H₂O: C, 72.46; H, 5.23; N, 5.93. Found: C, 72.24; H, 5.04; N, 5.64.

Compound 29.



A solution of **20a** (100 mg, 0.17 mmol) in DMF/EtOH (10/10 mL) was degassed with argon for 20 min and cooled to 0°C. Then a cold solution (< 15 °C) of ICl (28 mg, 0.17 mmol) in ethanol (5-10 mL) was added drop wise. The reaction mixture was stirred at 0°C for 30 min and then at RT for 2h. Aqueous NaHCO₃ saturated solution was added. The organic phase was washed with water 3 times, dried over MgSO₄ and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with AcOEt/petroleum ether (40 :60) to give **29** as an orange powder (34 mg, 61%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.34 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.44 (t, 3H, ³J = 7.1 Hz), 2.74 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 3.37 (s, 6H), 3.55 (m, 4H), 3.65 (m, 4H), 4.19 (s, 4H), 4.43 (q, 2H, ³J = 7.1 Hz), 6.08 (s, 1H), 7.80 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.1 Hz, ν_oδ = 234.3 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 14.5, 15.1, 16.5, 17.2, 17.6, 59.1, 59.7, 61.6, 68.8, 71.9, 84.9, 123.0, 128.6, 129.7, 130.5, 131.3, 140.2, 141.3, 142.8, 154.7, 157.9, 166.1. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = -9.96 (s). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹) : 514 (89300), 488 (sh, 25300), 378 (6300), 316 (6100). IR (ATR, cm⁻¹) : 3061, 2981, 2909, 2879, 2840, 2818, 2160, 1717, 1608, 1539, 1512, 1401, 1347, 1304, 1272, 1153, 1077, 1025, 983, 854, 733, 693. EI-MS, m/z (%) : 710.1 (100), 666.0 (35). Anal. Calcd for C₃₄H₄₄BN₂O₆ : C, 57.48 ; H, 5.68 ; N, 3.94. Found : C, 57.18 ; H, 5.40 ; N, 3.72.

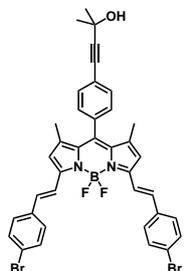
Compound 30.



Prepared according to general procedure 4 ; from **29** (65 mg, 0.06 mmol), glycine ethyl ester hydrochloride (80 mg, 0.60 mmol), [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (12 mg, 0.02 mmol), benzene (9 mL) and triethylamine (3 mL); stirred overnight ; column chromatography on silica gel eluting with AcOEt/petroleum ether (gradient from 50 :50 to 80 :20) to give **30** (16 mg, 40%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.28 (t, 3H, ³J = 7.1 Hz), 1.36 (s, 3H), 1.44 (t, 3H, ³J = 7.1 Hz), 1.48 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.36 (s, 6H), 3.55 (m, 4H), 3.65 (m, 4H), 4.15 (d, 2H, ³J = 5.5 Hz), 4.19 (s, 4H), 4.21 (q, 2H, ³J = 7.1 Hz), 4.43 (q, 2H, ³J = 7.1 Hz), 6.08 (m, 2H), 7.80 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.4 Hz, ν_oδ = 232.3 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 13.1, 14.3, 14.5, 15.1, 15.2, 16.6, 41.6, 59.1, 59.7, 61.6, 61.7, 68.8, 71.9, 123.6, 127.0, 128.6, 130.6, 131.0, 131.4, 137.6, 139.9, 141.6, 143.4, 152.5, 159.5, 159.3, 165.7, 166.1, 170.1. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = -10.2 (s). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹) : 502 (69800), 476 (sh, 17600),

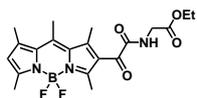
370 (3200). EI-MS, m/z (%) : 713.2 (100), 668.2 (25). Anal. Calcd for $C_{39}H_{48}BN_3O_9$: C, 65.64 ; H, 6.78 ; N, 5.89. Found : C, 65.47 ; H, 6.64 ; N, 5.72.

Compound 32.



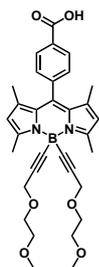
Prepared according to general procedure 4 ; from **31** (20 mg, 0.027 mmol), ethanol (1 mL), $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$ (4 mg, 0.005 mmol), benzene (6 mL) and triethylamine (2 mL) ; stirred for 2 days ; column chromatography on silica gel eluting with CH_2Cl_2 to give **32** (13 mg, 66%). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.42 (t, 6H, 3J = 7.5 Hz), 1.48 (s, 6H), 1.66 (s, 6H), 4.40 (q, 4H, 3J = 7.1 Hz), 6.68 (s, 2H), 7.27 (d, 2H, 3J = 16.2 Hz), 7.44 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.1 Hz, $\nu_o\delta$ = 85.7 Hz), 7.82 (d, 2H, 3J = 16.2 Hz), 7.87 (AB sys, 8H, J_{AB} = 8.3 Hz, $\nu_o\delta$ = 118.4 Hz). ^{13}C NMR $\{^1H\}$ (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ = 14.5, 15.0, 31.6, 61.2, 65.8, 81.6, 95.5, 118.5, 121.4, 124.0, 127.5, 128.6, 130.2, 130.6, 132.6, 133.8, 134.9, 135.4, 139.1, 140.8, 142.6, 152.6, 166.4. UV-Vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $M^{-1}.cm^{-1}$) : 640 (122100), 590 (sh, 41000), 363 (100200). IR (ATR, cm^{-1}) : 3504, 3068, 2979, 2928, 2160, 1709, 1694, 1615, 1535, 1511, 1489, 1412, 1366, 1282, 1201, 1161, 1103, 1015, 989, 952, 870, 838, 811, 770, 716, 701. EI-MS, m/z (%) : 726.2 (100), 654.2 (35). Anal. Calcd for $C_{44}H_{41}BN_2O_5$: C, 72.73 ; H, 5.69 ; N, 3.86. Found : C, 72.54 ; H, 5.52 ; N, 3.64.

Compound 33.



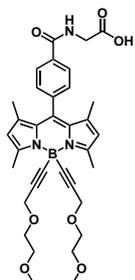
Prepared according to general procedure 4 ; from **23** (40 mg, 0.10 mmol), glycine ethyl ester hydrochloride (43 mg, 0.30 mmol), $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$ (15 mg, 0.02 mmol), toluene (6 mL) and $NaHCO_3$ (52 mg, 0.60 mmol) instead of triethylamine ; stirred 24 h at 70 °C ; the reaction mixture was filtered through Celite and evaporated ; column chromatography on silica gel eluting with $CH_2Cl_2/AcOEt$ (90 :10) to give the single-carbonylation product **24d** (12 mg, 30%) and the α -ketoamide derivative **33** (10 mg, 23%). 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.28 (t, 3H, 3J = 7.2 Hz), 2.43 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.54 (s, 6H), 2.63 (s, 3H), 4.23 (q, 2H, 3J = 7.8 Hz), 4.23 (s, 2H), 6.17 (s, 1H). ^{13}C NMR $\{^1H\}$ (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ = 13.5, 14.9, 15.5, 17.1, 17.9, 39.9, 48.3, 62.4, 123.5, 124.3, 130.0, 130.9, 134.2, 138.5, 143.3, 144.4, 151.6, 151.9, 158.3, 163.1, 166.4, 167.3. EI-MS, m/z (%) : 419.1 (100), 332.1 (15). Anal. Calcd for $C_{20}H_{24}BF_2N_3O_4$: C, 57.30 ; H, 5.77 ; N, 10.02. Found : C, 57.04 ; H, 5.59 ; N, 9.78.

Compound 34.



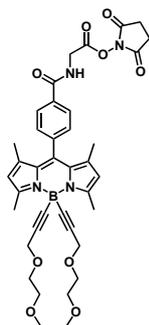
To a solution of **20a** (210 mg, 0.36 mmol) in EtOH (15 mL) and CH₂Cl₂ (1 ml) was added a solution of NaOH (215 mg, 5.4 mmol) in water (5 mL). After stirring for 3 hours at room temperature, the reaction mixture was extracted with AcOEt. The aqueous phase was washed with AcOEt one more time and then acidified with a solution of HCl 1M. The precipitate was extracted with CH₂Cl₂, dried over hydrophilic cotton and evaporated. The residue was washed with pentane to give **34** (190 mg, 95%) as an orange powder. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 1.35 (s, 6H), 2.73 (s, 6H), 3.37 (s, 6H), 3.55 (m, 4H), 3.66 (m, 4H), 4.21 (s, 4H), 6.02 (s, 2H), 7.85 (AB sys, 4H, *J*_{AB} = 8.2 Hz, *ν*_oδ = 155.2 Hz). ¹³C NMR {¹H} (50.1 MHz, CDCl₃) δ = 14.8, 16.1, 59.0, 59.6, 68.5, 71.7, 90.9, 121.8, 129.1, 130.3, 130.8, 140.1, 140.8, 141.0, 155.7, 170.6. UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹): 501 (72800), 366 (4000), 307 (6400). UV-Vis (PBS buffer) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹): 494 (71500), 364 (3900), 307 (4900). EI-MS, m/z (%): 578.2 (20, M+Na), 512.1 (100, M-CO₂). Anal. Calcd for C₃₂H₃₇BN₂O₆.H₂O: C, 66.90; H, 6.84; N, 4.88. Found: C, 67.38; H, 5.40; N, 4.70.

Compound 35.



To a solution of **20c** (40 mg, 0.006 mmol) in EtOH (10 mL) was added a solution of NaOH (60 mg, 1.2 mmol) in water (2 mL). After stirring for 2 hours at room temperature, the reaction mixture was extracted with AcOEt. The aqueous phase was washed with AcOEt one more time and then acidified with a solution of HCl 1M. The precipitate was extracted with CH₂Cl₂, dried over Na₂SO₄ and evaporated. The residue was washed with pentane to give **35** (35 mg, 90%) as an orange powder. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.32 (s, 6H), 2.72 (s, 6H), 3.36 (s, 6H), 3.55 (m, 4H), 3.66 (m, 4H), 4.19 (s, 4H), 4.27 (d, 2H, ³*J* = 3.4 Hz), 4.87 (br.s, 1H), 6.01 (s, 2H), 7.04 (t, 1H, ³*J* = 3.8 Hz), 7.69 (AB sys, 4H, *J*_{AB} = 6.0 Hz, *ν*_oδ = 160.2 Hz). ¹³C NMR {¹H} (100.8 MHz, CDCl₃) δ = 14.9, 16.2, 42.0, 59.0, 59.7, 68.6, 71.8, 90.9, 121.9, 128.0, 129.0, 129.3, 133.8, 139.6, 140.2, 140.9, 155.8, 167.3, 172.3. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = -10.2 (s). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹): 501 (65000), 366 (3800), 309 (5900). UV-Vis (PBS buffer) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹): 496 (59600), 367 (4100), 308 (6100). EI-MS, m/z (%): 635.2 (100, M+Na), 554.2 (15). Anal. Calcd for C₃₄H₄₀BN₃O₇.H₂O: C, 64.66; H, 6.70; N, 6.65. Found: C, 64.44; H, 6.42; N, 6.49.

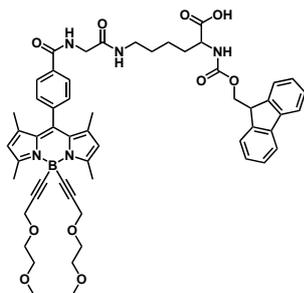
Compound 36.



To a solution of **35** (25 mg, 0.04 mmol) and N-hydroxysuccinimide (7 mg, 0.06 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added at 0 °C EDCI (12 mg, 0.06 mmol). The reaction mixture was stirred over night and the cooling bath was allowed to warm to room temperature. The solution was diluted with CH_2Cl_2 and washed with aqueous HCl 1M (2 x 20 mL), 5% aqueous NaHCO_3 and saturated aqueous NaCl. The solvent was evaporated to give **36** as an orange powder (23 mg, 80%).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ = 1.32 (s, 6H), 2.71 (s, 6H), 2.86 (s, 4H), 3.35 (s, 6H), 3.54 (m, 4H), 3.65 (m, 4H), 4.19 (s, 4H), 4.63 (d, 2H, 3J = 5.4 Hz), 6.00 (s, 2H), 6.96 (t, 1H, 3J = 5.2 Hz), 7.69 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.1 Hz, $\nu_{\text{O}}\delta$ = 106.4 Hz).

Compound 37.

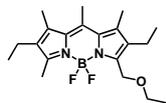


To a solution of **36** (23 mg, 0.03 mmol) in CH_3CN (4 mL) was added a solution of Fmoc-Lys-OH (13 mg, 0.03 mmol) and K_2CO_3 (9 mg, 0.06 mmol) in a mixture of CH_3CN and water (4/1 mL respectively). After one hour of stirring at room temperature, the reaction mixture was extracted with AcOEt. The organic phase was washed with water (2 x 20 mL), dried over MgSO_4 and evaporated. The residue

was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture AcOEt/MeOH (gradient from 100 :0 to 90 :10). The aqueous phase was treated separately because some product stayed in it. It was acidified with aqueous HCl 1M and extracted with AcOEt or CH_2Cl_2 . The resulting organic phase was dried over MgSO_4 and evaporated. The different fractions were gathered to give **37** as an orange powder (25 mg, 80%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.27 (s, 6H), 1.35-1.82 (m, 6H), 2.67 (s, 6H), 3.21-3.31 (m, 8H), 3.49 (m, 4H), 3.61 (m, 4H), 3.99-4.36 (m, 10H), 5.95 (s, 2H), 7.22-7.39 (m, 6H), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.70 (d, 2H, 3J = 7.5 Hz), 7.93 (d, 2H, 3J = 7.7 Hz). ^{13}C NMR { ^1H } (75.4 MHz, CDCl_3) δ = 4.7, 16.0, 23.4, 28.6, 31.5, 31.9, 39.1, 43.3, 53.6, 58.9, 59.6, 67.0, 68.5, 71.7, 90.7, 118.8, 120.0, 121.8, 123.3, 125.1, 127.1, 127.8, 128.0, 129.2, 129.8, 133.9, 139.4, 140.2, 140.9, 141.3, 143.8, 143.9, 155.6, 156.4, 167.5, 169.2.

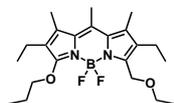
Experimental part

Compound 38a.

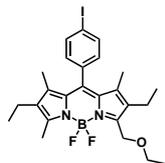


Prepared according to general procedure 5; from **25** (89 mg, 0.28 mmol), NBS (50 mg, 0.28 mmol), CH₂Cl₂ (2 mL), ethanol (10 mL) and without DMF; stirred for 15 min. (for nucleophilic substitution); column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/CH₂Cl₂/AcOEt (gradient from 80 :18 :2 to 70 :27 :3) to give **38a** (75 mg, 74%). Some starting material was recovered (20 mg, 22%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.04 (t, 3H, ³J = 7.7 Hz), 1.10 (t, 3H, ³J = 7.5 Hz), 1.21 (t, 3H, ³J = 7.1 Hz), 2.33 (s, 6H), 2.40 (q, 2H, ³J = 7.6 Hz), 2.51 (s, 3H), 2.53 (q, 2H, ³J = 7.5 Hz), 2.61 (s, 3H), 3.58 (q, 2H, ³J = 7.0 Hz), 4.8 (s, 2H). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 12.8, 14.3, 14.6, 14.9, 15.2, 15.5, 17.2, 17.3, 17.4, 64.0, 65.9, 131.5, 132.8, 133.4, 133.7, 136.1, 138.2, 141.4, 148.7, 154.9. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = 0.59 (t, *J*_{B-F} = 33.4 Hz). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ϵ , M⁻¹.cm⁻¹) : 519 (65100), 492 (sh, 26900), 373 (8200). EI-MS, m/z (%) : 362.1 (100), 317.1 (20). Anal. Calcd for C₂₀H₂₉BF₂N₂O : C, 66.31; H, 8.07; N, 7.73. Found : C, 66.28; H, 8.02; N, 7.54.

Compound 38b.

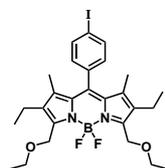


Prepared according to general procedure 5; from **25** (105 mg, 0.33 mmol), NBS (117 mg, 0.66 mmol), CH₂Cl₂ (2 mL), ethanol (5 mL) and without DMF; stirred for 30 min. (for nucleophilic substitution); column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/CH₂Cl₂/AcOEt (gradient from 80 :18 :2 to 70 :27 :3) to give **38b** (51 mg, 38%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.10 (t, 6H, ³J = 7.5 Hz), 1.21 (t, 6H, ³J = 7.1 Hz), 2.35 (s, 6H), 2.54 (q, 4H, ³J = 7.5 Hz), 2.66 (s, 3H), 3.57 (q, 4H, ³J = 7.0 Hz), 4.79 (s, 4H). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 14.5, 15.1, 15.4, 17.4, 17.6, 64.2, 66.1, 132.4, 134.4, 138.0, 143.4, 151.6. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = 0.49 (t, *J*_{B-F} = 33.4 Hz). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ϵ , M⁻¹.cm⁻¹) : 521 (71300), 495 (sh, 29900), 380 (8200). EI-MS, m/z (%) : 406.1 (100), 387.1 (30). Anal. Calcd for C₂₂H₃₃BF₂N₂O₂ : C, 65.03; H, 8.19; N, 6.89. Found : C, 64.89; H, 7.89; N, 6.75.

Compound **39a**.

Prepared according to general procedure 5; from **11** (150 mg, 0.3 mmol), NBS (53 mg, 0.3 mmol), CH₂Cl₂ (8 mL), ethanol (5 mL) and without DMF; stirred for 15 min. (for nucleophilic substitution); dried over hydrophilic cotton instead

of MgSO₄; column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/CH₂Cl₂(80 :20) to give **39a** (155 mg, 95%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.98 (t, 3H, ³J = 7.4 Hz), 1.03 (t, 3H, ³J = 7.2 Hz), 1.23 (t, 3H, ³J = 7.1 Hz), 1.32 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 2.30 (q, 2H, ³J = 7.6 Hz), 2.43 (q, 2H, ³J = 7.5 Hz), 2.54 (s, 3H), 3.61 (q, 2H, ³J = 7.0 Hz), 4.79 (s, 2H), 7.44 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.1 Hz, ν_oδ = 241.6 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 11.9, 12.2, 12.9, 14.6, 14.9, 15.4, 17.2, 17.3, 64.0, 66.2, 94.7, 130.3, 131.6, 134.0, 134.3, 135.3, 138.1, 138.5, 139.8, 140.0, 150.9, 157.3. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = 3.72 (t, J_{B-F} = 33.0 Hz). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹): 526 (65200), 501 (sh, 27200), 386 (8200). EI-MS, m/z (%): 550.0 (100), 531.1 (35), 512.0 (15). Anal. Calcd for C₂₅H₃₀BF₂IN₂O : C, 54.57; H, 5.50; N, 5.09. Found : C, 54.24; H, 5.29; N, 4.89.

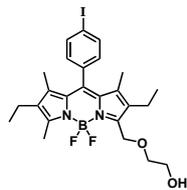
Compound **39b**.

Prepared according to general procedure 5; from **11** (50 mg, 0.10 mmol), NBS (35 mg, 0.10 mmol), CH₂Cl₂ (4 mL), ethanol (2 mL) and without DMF; stirred for 15 min. (for nucleophilic substitution); extracted with CH₂Cl₂ and

dried over hydrophilic cotton; column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/CH₂Cl₂(gradient from 70 :30 to 0 :100) to give **39b** (60 mg, 99%). This compound can be recrystallized by evaporation in CH₂Cl₂/MeOH. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.02 (t, 6H, ³J = 7.5 Hz), 1.23 (t, 6H, ³J = 7.0 Hz), 1.34 (s, 6H), 2.43 (q, 4H, ³J = 7.5 Hz), 3.60 (q, 4H, ³J = 7.0 Hz), 4.80 (s, 4H), 7.45 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.37 Hz, ν_oδ = 247.0 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 12.1, 14.7, 15.4, 17.4, 64.2, 66.4, 94.9, 130.1, 131.2, 135.0, 135.1, 138.6, 139.9, 141.7, 153.8. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = 3.62 (t, J_{B-F} = 33.4 Hz). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹): 529 (67200), 500 (sh, 26800), 389 (9200). EI-MS, m/z (%): 594.0 (100), 575.0 (25). Anal. Calcd for C₂₇H₃₄BF₂IN₂O₂ : C, 54.57; H, 5.77; N, 4.71. Found : C, 54.43; H, 5.65; N, 4.64.

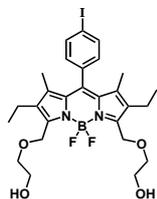
Experimental part

Compound 40a.



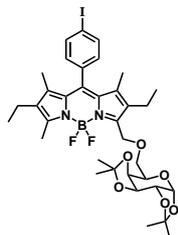
Prepared according to general procedure 5; from **11** (60 mg, 0.12 mmol), NBS (21 mg, 0.12 mmol), CH₂Cl₂ (1 mL), DMF (2 mL) and ethylene glycol (2 mL); stirred for 1 h (for nucleophilic substitution); column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/AcOEt (70 :30) to give **40a** (56 mg, 83%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.99 (t, 3H, ³*J* = 7.5 Hz), 1.03 (t, 3H, ³*J* = 7.4 Hz), 1.33 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 2.31 (q, 2H, ³*J* = 7.5 Hz), 2.41 (q, 2H, ³*J* = 7.5 Hz), 2.55 (s, 3H), 3.69-3.76 (m, 4H), 4.78 (s, 2H), 7.45 (AB sys, 4H, *J*_{AB} = 8.5 Hz, $\nu_o\delta$ = 243.0 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 12.0, 12.3, 13.1, 14.5, 15.2, 17.2, 17.3, 61.8, 63.6, 71.9, 94.8, 130.2, 130.5, 132.2, 133.7, 134.9, 135.2, 137.6, 138.5, 140.3, 140.6, 148.6, 158.7. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = 3.74 (t, *J*_{B-F} = 32.7 Hz). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ϵ , M⁻¹.cm⁻¹) : 525 (55300), 501 (sh, 24700), 382 (7200). EI-MS, *m/z* (%) : 566.1 (100), 547.1 (35). Anal. Calcd for C₂₅H₃₀BF₂IN₂O₂.H₂O : C, 51.39; H, 5.52; N, 4.79. Found : C, 51.11; H, 5.37; N, 4.48.

Compound 40b.



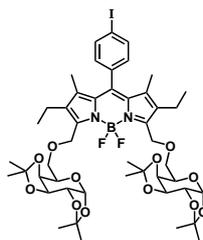
Prepared according to general procedure 5; from **11** (200 mg, 0.40 mmol), NBS (140 mg, 0.80 mmol), CH₂Cl₂ (8 mL), DMF (6 mL) and ethyleneglycol (440 μ L, 8.0 mmol); stirred overnight (for nucleophilic substitution); column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/AcOEt (gradient from 80 :20 to 0 :100) to give **40b** (130 mg, 53%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.02 (t, 6H, ³*J* = 7.5 Hz), 1.35 (s, 6H), 2.41 (q, 4H, ³*J* = 7.5 Hz), 2.53 (br.s, 2H), 3.68-3.75 (m, 8H), 4.79 (s, 4H), 7.45 (AB sys, 4H, *J*_{AB} = 8.3 Hz, $\nu_o\delta$ = 249.9 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 12.2, 15.0, 17.2, 61.7, 63.6, 72.1, 95.1, 129.9, 131.6, 134.8, 135.0, 138.7, 140.3, 142.5, 152.7. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = 0.64 (t, *J*_{B-F} = 32.7 Hz). EI-MS, *m/z* (%) : 626.1 (100). Anal. Calcd for C₂₇H₃₄BF₂IN₂O₄.2H₂O : C, 48.96; H, 5.78; N, 4.23. Found : C, 48.77; H, 5.52; N, 4.07.

Compound 41a.



Prepared according to general procedure 5; from **11** (50 mg, 0.10 mmol), NBS (18 mg, 0.10 mmol), CH₂Cl₂ (2 mL), DMF (2 mL) and 1,2 :3,4-Di-O-isopropylidène-D-galactopyranose (129 mg, 0.49 mmol); stirred for 24 h (for nucleophilic substitution); extraction with CH₂Cl₂ and dried over hydrophilic cotton; column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/AcOEt (90 :10) to give **41a** (42 mg, 56%). The conversion was not complete and 30% of bromo derivative was still present. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.98 (t, 3H, ³J = 7.5 Hz), 1.01 (t, 3H, ³J = 7.5 Hz), 1.32 (br.s, 12H), 1.44 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 2.30 (q, 2H, ³J = 7.5 Hz), 2.43 (q, 2H, ³J = 7.5 Hz), 2.52 (s, 3H), 3.71-3.75 (m, 2H), 4.06 (dt, 1H, ³J = 6.5 Hz, ³J = 1.8 Hz), 4.28-4.31 (m, 2H), 4.58 (dd, 1H, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 2.2 Hz), 4.85 (AB sys, 2H, J_{AB} = 11.1 Hz, ν_oδ = 19.9 Hz), 5.54 (d, 1H, ³J = 4.9 Hz), 7.44 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.1 Hz, ν_oδ = 240.7 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 11.9, 12.3, 13.0, 14.6, 15.0, 17.2, 17.3, 24.6, 25.2, 26.1, 26.2, 64.3, 66.5, 69.0, 70.9, 71.3, 94.8, 96.5, 108.7, 109.3, 130.3, 134.2, 134.4, 135.4, 138.0, 138.5, 139.9, 140.1, 150.2, 157.5. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = 0.66 (t, J_{B-F} = 32.7 Hz). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹) : 527 (63700), 502 (sh, 28300), 385 (7600). EI-MS, m/z (%): 764.1 (100), 505.1 (20). Anal. Calcd for C₃₅H₄₄BF₂IN₂O₆ : C, 54.99; H, 5.80; N, 3.66. Found : C, 54.75; H, 5.62; N, 3.54.

Compound 41b.

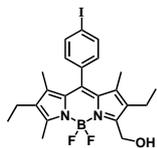


Prepared according to general procedure 5; from **11** (165 mg, 0.33 mmol), NBS (116 mg, 0.66 mmol), CH₂Cl₂ (2 mL), DMF (3 mL) and 1,2 :3,4-Di-O-isopropylidène-D-galactopyranose (424 mg, 1.63 mmol); stirred for 24 h (for nucleophilic substitution); column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/AcOEt (90 :10) to give **41b** (117 mg, 35%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.01 (t, 6H, ³J = 7.5 Hz), 1.32 (br.s, 18H), 1.44 (s, 6H), 1.54 (s, 6H), 2.44 (q, 4H, ³J = 7.4 Hz), 3.72 (d, 4H, ³J = 6.0 Hz), 4.05 (t, 2H, ³J = 6.2 Hz), 4.26-4.31 (m, 4H), 4.58 (dd, 2H, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 2.3 Hz), 4.85 (AB sys, 4H, J_{AB} = 13.0 Hz, ν_oδ = 21.4 Hz), 5.54 (d, 2H, ³J = 5.3 Hz), 7.45 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.3 Hz, ν_oδ = 246.1 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 12.1, 14.5, 17.3, 24.6, 25.1, 26.2, 64.5, 66.5, 69.2, 70.8, 71.2, 94.9, 96.5, 108.6, 109.3, 130.0, 131.2, 135.1, 138.6, 139.9, 141.8, 153.3. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = 0.54 (t, J_{B-F} = 33.4 Hz). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹) : 530 (65000),

Experimental part

504 (sh, 26800), 391 (8500). EI-MS, m/z (%) : Calcd for opened galactose : 1026.4 ; Found : 1026.2 (100), 847.2 (25), 345.8 (10). Anal. Calcd for $C_{47}H_{62}BF_2IN_2O_{12}$: C, 55.20 ; H, 6.11 ; N, 2.74. Found : C, 55.91 ; H, 5.82 ; N, 2.57.

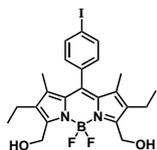
Compound 42a.



Prepared according to general procedure 5 ; from **11** (73 mg, 0.14 mmol), NBS (26 mg, 0.14 mmol), CH_2Cl_2 (2 mL), DMF (2 mL) and water (0.5 mL) ; stirred 45 min. (for nucleophilic substitution) ; this compound didn't need chromatography and was recrystallized by evaporation in CH_2Cl_2 /cyclohexane to give **42a** (64 mg, 85%).

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.00 (t, 3H, 3J = 7.8 Hz), 1.04 (t, 3H, 3J = 7.8 Hz), 1.34 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 2.32 (q, 2H, 3J = 7.6 Hz), 2.40 (q, 2H, 3J = 7.7 Hz), 2.55 (s, 3H), 4.76 (s, 2H), 7.46 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.6 Hz, $\nu_o\delta$ = 161.3 Hz). ^{13}C NMR { 1H } (50.1 MHz, $CDCl_3$) δ = 12.0, 12.4, 13.0, 14.5, 15.6, 17.1, 17.2, 55.2, 94.9, 130.2, 130.5, 132.7, 132.9, 134.8, 135.1, 137.8, 138.6, 140.3, 140.7, 151.4, 158.4. UV-Vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $M^{-1}.cm^{-1}$) : 527 (61900), 502 (sh, 27700), 388 (7400). EI-MS, m/z (%) : 522.0 (100), 505.1 (20). Anal. Calcd for $C_{23}H_{26}BF_2IN_2O.H_2O$: C, 51.14 ; H, 5.22 ; N, 5.19. Found : C, 51.02 ; H, 4.97 ; N, 4.84.

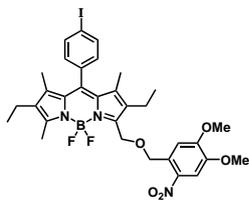
Compound 42b.



Prepared according to general procedure 5 ; from **11** (50 mg, 0.10 mmol), NBS (35 mg, 0.20 mmol), CH_2Cl_2 (2 mL), DMF (2 mL) and water (1 mL) ; stirred 2 h (for nucleophilic substitution) ; this compound didn't need chromatography and was recrystallized by evaporation in CH_2Cl_2 /cyclohexane to give **42b** (42 mg, 79%).

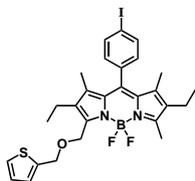
1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.05 (t, 6H, 3J = 7.7 Hz), 1.39 (s, 6H), 2.42 (q, 4H, 3J = 7.6 Hz), 2.69 (br.s, 2H), 4.78 (s, 4H), 7.48 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.3 Hz, $\nu_o\delta$ = 165.3 Hz). ^{13}C NMR { 1H } (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ = 12.3, 15.4, 17.1, 55.2, 95.2, 129.9, 131.9, 134.4, 134.7, 136.7, 140.7, 142.7, 155.0. UV-Vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $M^{-1}.cm^{-1}$) : 531 (63600), 506 (sh, 27000), 400 (8500). EI-MS, m/z (%) : 538.0 (100). Anal. Calcd for $C_{23}H_{26}BF_2IN_2O_2.2H_2O$: C, 48.11 ; H, 5.27 ; N, 4.88. Found : C, 47.90 ; H, 4.90 ; N, 4.66.

Compound 43.



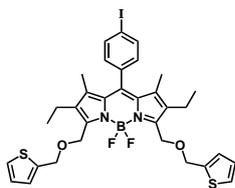
Prepared according to general procedure 5; from **11** (50 mg, 0.10 mmol), NBS (18 mg, 0.10 mmol), CH₂Cl₂ (2 mL), 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzyl alcohol (63 mg, 0.30 mmol) and DMF (1 mL); stirred for 3 days at RT and 15 h at 40 °C (for nucleophilic substitution); column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/AcOEt (90 :10) to give **43** (20 mg, 28%). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 0.99 (t, 3H, ³J = 8.8 Hz), 1.03 (t, 3H, ³J = 8.6 Hz), 1.33 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 2.31 (q, 2H, ³J = 8.6 Hz), 2.45 (q, 2H, ³J = 8.7 Hz), 2.52 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.46 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.4 Hz, ν_oδ = 160.1 Hz), 7.47 (s, 1H), 7.70 (s, 1H). ¹³C NMR {¹H} (50.2 MHz, CDCl₃) δ = 11.9, 12.3, 13.0, 14.5, 15.2, 17.2, 17.3, 56.5, 56.6, 64.3, 70.0, 94.9, 107.9, 110.1, 130.2, 131.5, 135.2, 138.5, 139.3, 140.3, 140.5, 147.6, 148.5, 154.0, 158.5. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = 0.72 (t, J_{B-F} = 33.3 Hz). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹) : 526 (59800), 502 (sh, 27300), 361 (12200). EI-MS, m/z (%) : 717.1 (100), 505.1 (20). Anal. Calcd for C₃₂H₃₅BF₂IN₃O₅ : C, 53.58 ; H, 4.92 ; N, 5.86. Found : C, 53.27 ; H, 4.72 ; N, 5.64.

Compound 44a.



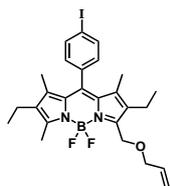
Prepared according to general procedure 5; from **11** (50 mg, 0.10 mmol), NBS (18 mg, 0.10 mmol), CH₂Cl₂ (2 mL), thiophenemethanol (46 μL, 0.50 mmol) and DMF (1 mL); stirred for 24 h (for nucleophilic substitution); extracted with CH₂Cl₂ and dried over hydrophilic cotton instead of MgSO₄; column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/CH₂Cl₂ (gradient from 70 :30 to 50 :50) to give **44a** (24 mg, 40%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.99 (t, 3H, ³J = 7.5 Hz), 1.01 (t, 3H, ³J = 7.4 Hz), 1.33 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 2.32 (q, 2H, ³J = 7.5 Hz), 2.41 (q, 2H, ³J = 7.5 Hz), 2.56 (s, 3H), 4.78 (s, 2H), 4.8623 (s, 2H), 6.96 (dd, 1H, ³J = 5.1 Hz, ⁴J = 3.4 Hz), 7.05 (m, 1H), 7.27 (dd, 1H, ³J = 4.3 Hz, ⁴J = 1.9 Hz), 7.45 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.4 Hz, ν_oδ = 240.2 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 11.9, 12.3, 13.0, 14.6, 15.0, 17.2, 17.3, 63.6, 67.2, 94.8, 125.8, 126.6, 126.7, 130.3, 130.4, 131.8, 134.1, 134.5, 135.3, 138.0, 138.5, 140.1, 141.3, 149.9, 157.7. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = 0.72 (t, J_{B-F} = 32.7 Hz). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹) : 527 (62100), 501 (sh, 26200), 386 (7200). EI-MS, m/z (%) : 618.0 (100), 505.1 (20). Anal. Calcd for C₂₈H₃₀BF₂IN₂OS : C, 54.39 ; H, 4.89 ; N, 4.53. Found : C, 54.15 ; H, 4.62 ; N, 4.22.

Compound 44b.



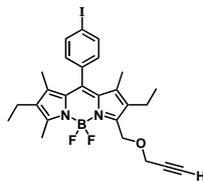
Prepared according to general procedure 5; from **11** (60 mg, 0.12 mmol), NBS (42 mg, 0.24 mmol), CH₂Cl₂ (2 mL), thiophenemethanol (300 μL) and DMF (1 mL); stirred for 36 h (for nucleophilic substitution); column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/CH₂Cl₂/AcOEt (80 :18 :2) to give **44b** (46 mg, 53%). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 1.00 (t, 6H, ³J = 7.5 Hz), 1.34 (s, 6H), 2.42 (q, 4H, ³J = 7.4 Hz), 4.78 (s, 4H), 4.88 (s, 4H), 6.95-7.07 (m, 6H), 7.28 (dd, 2H, ³J = 5.1 Hz, ⁴J = 1.1 Hz), 7.87 (d, 2H, ³J = 8.4 Hz). ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = 0.65 (t, *J*_{B-F} = 34.0 Hz). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹) : 531 (66000), 504 (sh, 26600), 396 (8000). EI-MS, m/z (%) : 730.0 (100), 711.1 (20). Anal. Calcd for C₃₃H₃₄BF₂IN₂O₂S₂ : C, 54.26 ; H, 4.69 ; N, 3.83. Found : C, 53.93 ; H, 4.51 ; N, 3.52.

Compound 45.



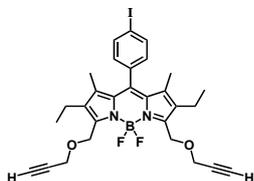
Prepared according to general procedure 5; from **11** (100 mg, 0.20 mmol), NBS (35 mg, 0.20 mmol), CH₂Cl₂ (4 mL), DMF (3 mL) and allyl alcohol (0.5 mL, 7.31 mmol); stirred overnight (for nucleophilic substitution); column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/CH₂Cl₂ (gradient from 50 :50 to 40 :60) to give **45b** (70 mg, 67%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.98 (t, 3H, ³J = 7.5 Hz), 1.02 (t, 3H, ³J = 7.5 Hz), 1.32 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 2.31 (q, 2H, ³J = 7.5 Hz), 2.43 (q, 2H, ³J = 7.5 Hz), 2.55 (s, 3H), 4.09 (d, 2H, ³J = 5.7 Hz), 4.80 (s, 2H), 5.17 (dd, 1H, ³J = 10.4 Hz, ⁴J = 0.9 Hz), 5.31 (dd, 1H, ³J = 17.3 Hz, ⁴J = 1.5 Hz), 5.97 (ddt, 1H, ³J₁ = 17.3 Hz, ³J₂ = 10.53 Hz, ³J₃ = 5.7 Hz), 7.45 (AB sys, 4H, *J*_{AB} = 8.1 Hz, *ν*_oδ = 240.7 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 11.9, 12.3, 13.0, 14.6, 14.9, 17.2, 17.3, 63.7, 71.6, 94.8, 117.0, 130.2, 131.7, 134.0, 134.4, 135.0, 135.3, 138.0, 138.5, 140.0, 140.1, 150.4, 157.5. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = 0.69 (t, *J*_{B-F} = 33.4 Hz). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹) : 527 (61600), 501 (sh, 25900), 388 (6800). EI-MS, m/z (%) : 562.0 (100), 505.1 (20). Anal. Calcd for C₂₆H₃₀BF₂IN₂O : C, 55.54 ; H, 5.38 ; N, 4.98. Found : C, 5.22 ; H, 4.99 ; N, 4.62.

Compound 46a.



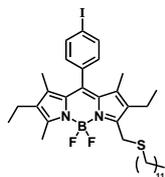
Prepared according to general procedure 5; from **11** (60 mg, 0.12 mmol), NBS (21 mg, 0.12 mmol), CH₂Cl₂ (2 mL), DMF (2 mL) and propargyl alcohol (120 μL, 1.20 mmol); stirred for 36 h (for nucleophilic substitution); column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/CH₂Cl₂ (gradient from 50 :50 to 40 :60) to give **46a** (42 mg, 63%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.99 (t, 3H, ³J = 7.7 Hz), 1.04 (t, 3H, ³J = 7.5 Hz), 1.33 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 2.31 (q, 2H, ³J = 7.5 Hz), 2.43 (q, 2H, ³J = 7.4 Hz), 2.45 (t, 1H, ³J = 2.6 Hz), 2.55 (s, 3H), 4.25 (d, 2H, ³J = 2.3 Hz), 4.84 (s, 2H), 7.45 (AB sys, 4H, J_{AB} = 7.9 Hz, ν_oδ = 242.8 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 11.9, 12.3, 13.1, 14.5, 15.1, 17.2, 17.3, 58.0, 63.2, 74.5, 80.1, 94.8, 130.2, 135.2, 138.5, 140.2, 140.3, 140.9, 141.6, 148.7, 153.8. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = 0.68 (t, J_{B-F} = 33.5 Hz). EI-MS, m/z (%) : 560.1 (100). Anal. Calcd for C₂₆H₂₈BF₂IN₂O : C, 55.74; H, 5.04; N, 5.00. Found : C, 55.68; H, 4.92; N, 4.95.

Compound 46b.



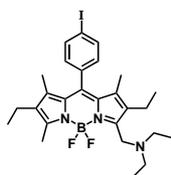
Prepared according to general procedure 5; from **11** (200 mg, 0.40 mmol), NBS (140 mg, 0.80 mmol), CH₂Cl₂ (4 mL), DMF (3 mL) and propargyl alcohol (240 μL, 4.00 mmol); stirred for 15 h at RT and 2 days at 40 °C (for nucleophilic substitution); column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/CH₂Cl₂/AcOEt (70 :27 :3) to give **46b** (20 mg, 8%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.03 (t, 6H, ³J = 7.5 Hz), 1.35 (s, 6H), 2.44 (q, 4H, ³J = 7.6 Hz), 2.47 (t, 2H, ³J = 2.5 Hz), 4.25 (d, 4H, ³J = 2.2 Hz), 4.86 (s, 4H), 7.45 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.1 Hz, ν_oδ = 249.3 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 12.1, 14.9, 17.3, 58.2, 63.3, 74.7, 79.8, 95.1, 129.9, 131.5, 134.9, 135.3, 138.7, 140.2, 142.3, 152.5. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = 0.57 (t, J_{B-F} = 33.2 Hz). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹) : 530 (64000), 505 (sh, 27200), 394 (8800). EI-MS, m/z (%) : 614.1 (100). Anal. Calcd for C₂₉H₃₀BF₂IN₂O₂ : C, 56.70; H, 4.92; N, 4.56. Found : C, 56.62; H, 4.83; N, 4.47.

Compound 47.



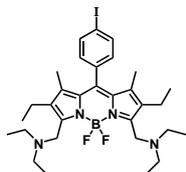
Prepared according to general procedure 5; from **11** (55 mg, 0.11 mmol), NBS (19 mg, 0.11 mmol), CH₂Cl₂ (2 mL), DMF (2 mL) and dodecanthiol (260 μL, 1.10 mmol); stirred for 5 min. (for nucleophilic substitution); column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/CH₂Cl₂ (70 :30) to give **47** (52 mg, 68%). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 0.88 (t, 3H, ³J = 6.5 Hz), 0.97 (t, 3H, ³J = 7.7 Hz), 1.05 (t, 3H, ³J = 7.4 Hz), 1.25 (s, 18H), 1.32 (s, 6H), 1.50-1.65 (m, 2H), 2.30 (q, 2H, ³J = 7.6 Hz), 2.42 (q, 2H, ³J = 7.6 Hz), 2.54 (s, 3H), 2.69 (t, 2H, ³J = 7.3 Hz), 4.01 (s, 2H), 7.44 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.1 Hz, ν_oδ = 158.6 Hz). ¹³C NMR {¹H} (50.2 MHz, CDCl₃) δ = 12.1, 12.2, 12.9, 14.2, 14.8, 17.2, 17.4, 22.8, 27.6, 29.0, 29.4, 29.5, 29.7, 29.8, 32.1, 33.2, 34.3, 94.7, 130.3, 131.3, 133.2, 133.9, 135.4, 138.4, 138.6, 139.2, 152.2, 156.2. UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹) : 533 (70700), 509 (sh, 27000), 384 (8400). EI-MS, m/z (%) : 706.1 (100), 505.1 (20). Anal. Calcd for C₃₅H₅₀BF₂IN₂S : C, 59.50; H, 7.13; N, 3.96. Found : C, 59.75; H, 7.37; N, 3.72.

Compound 48a.



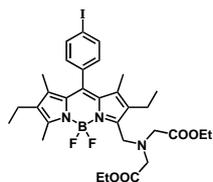
Prepared according to general procedure 5; from **11** (1 g, 1.98 mmol), NBS (350 mg, 1.98 mmol), CH₂Cl₂ (25 mL), DMF (20 mL) and diethylamine (1.5 mL); stirred for 30 min. (for nucleophilic substitution); column chromatography on silica gel eluting with CH₂Cl₂/AcOEt/AcOH (90 :10 :1) then with CH₂Cl₂/ACOEt (gradient from 70 :30 to 30 :70) to give **48a** (800 mg, 70%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.97 (t, 3H, ³J = 7.5 Hz), 1.01 (t, 3H, ³J = 7.4 Hz), 1.05 (t, 6H, ³J = 7.0 Hz), 1.32 (s, 6H), 2.30 (q, 2H, ³J = 7.6 Hz), 2.49-2.59 (m, 9H), 3.88 (s, 2H), 7.45 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.5 Hz, ν_oδ = 232.4 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 12.0, 12.1, 12.3, 12.8, 14.5, 14.7, 17.2, 17.3, 47.5, 50.7, 94.6, 130.5, 133.4, 134.9, 135.6, 138.4, 139.0, 154.6, 156.2. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = 3.79 (t, J_{B-F} = 33.2 Hz). UV-Vis (EtOH + NEt₃) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹) : 527 (72800), 503 (sh, 27000), 384 (8300). UV-Vis (EtOH + HCl) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹) : 517 (39300), 499 (sh, 30300), 383 (8400). EI-MS, m/z (%) : 578.2 (100, M+H), 558.2 (25). Anal. Calcd for C₂₇H₃₅BF₂IN₃ : C, 56.17; H, 6.11; N, 7.28. Found : C, 56.32; H, 6.38; N, 7.42.

Compound 48b.



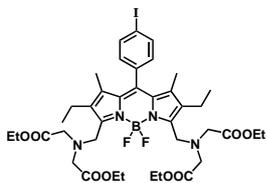
Prepared according to general procedure 5; from **11** (50 mg, 0.10 mmol), NBS (35 mg, 0.20 mmol), CH₂Cl₂ (5 mL), diethylamine (1.5 mL) and without DMF; stirred for 15 min. (for nucleophilic substitution) the solution stayed deep red; extracted with CH₂Cl₂ and dried over hydrophilic cotton; column chromatography on silica gel eluting with CH₂Cl₂/MeOH (gradient from 100 :0 to 95 :5) to give **48b** (53 mg, 83%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.99 (t, 6H, ³J = 7.4 Hz), 1.04 (t, 12H, ³J = 7.2 Hz), 1.31 (s, 6H), 2.53 (q, 4H, ³J = 7.2 Hz), 2.55 (q, 8H, ³J = 6.4 Hz), 3.89 (s, 4H), 7.46 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.3 Hz, ν_oδ = 228.6 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 12.0, 12.3, 14.5, 17.3, 47.5, 50.7, 94.7, 130.5, 135.1, 135.6, 138.4, 139.2, 139.3, 156.4. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = 3.75 (t, J_{B-F} = 33.6 Hz). UV-Vis (EtOH + NBu₄OH) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹): 531 (70000), 505 (sh, 25800), 387 (8500). UV-Vis (EtOH + HCl) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹): 532 (46800), 507 (sh, 24000), 426 (9400), 395 (9800). EI-MS, m/z (%): 649.2 (100, M+H), 648.2 (80). Anal. Calcd for C₃₁H₄₄BF₂IN₄: C, 57.42; H, 6.84; N, 8.64. Found: C, 55.72; H, 6.69; N, 8.19.

Compound 49a.



Prepared according to general procedure 5; from **11** (100 mg, 0.20 mmol), NBS (35 mg, 0.20 mmol), CH₂Cl₂ (4 mL), DMF (3 mL) and ethyl iminodiacetate (110 μL, 0.60 mmol); stirred overnight (for nucleophilic substitution); column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/CH₂Cl₂ (gradient from 30 :70 to 20 :80) to give **49a** (117 mg, 85%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.97 (t, 3H, ³J = 7.4 Hz), 1.01 (t, 3H, ³J = 7.4 Hz), 1.27 (t, 6H, ³J = 7.2 Hz), 1.31 (s, 6H), 2.29 (q, 2H, ³J = 7.5 Hz), 2.51 (s, 3H), 2.54 (q, 2H, ³J = 7.6 Hz), 3.58 (s, 4H), 4.17 (q, 4H, ³J = 6.8 Hz), 4.20 (s, 2H), 7.45 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.2 Hz, ν_oδ = 236.5 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 12.0, 12.2, 12.9, 14.4, 14.5, 14.6, 17.1, 17.2, 50.3, 54.8, 60.5, 94.7, 130.3, 131.2, 134.0, 134.9, 135.4, 138.4, 138.6, 139.4, 139.6, 152.0, 156.3, 171.3. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = 0.66 (t, J_{B-F} = 33.4 Hz). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹): 530 (62100), 502 (sh, 24000), 386 (7300). EI-MS, m/z (%): 693.1 (100), 505.1 (25). Anal. Calcd for C₃₁H₃₉BF₂IN₃O₄: C, 53.70; H, 5.67; N, 6.06. Found: C, 53.52; H, 5.40; N, 5.84.

Compound 49b.

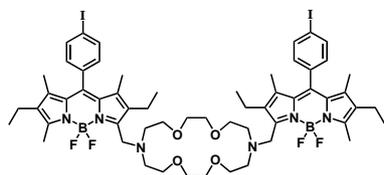


Prepared according to general procedure 5; from **11** (100 mg, 0.20 mmol), NBS (70 mg, 0.40 mmol), CH₂Cl₂ (4 mL), DMF (3 mL) and ethyl iminodiacetate (220 μL, 1.20 mmol); stirred for 2 days (for nucleophilic substitution); column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/AcOEt (gradient from 85 :15 to 80 :20) to give **49b** (147 mg, 85%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.00 (t, 6H, ³J = 7.4 Hz), 1.27 (t, 12H, ³J = 7.1 Hz), 1.32 (s, 6H), 2.55 (q, 4H, ³J = 7.4 Hz), 3.56 (s, 8H), 4.17 (q, 8H, ³J = 7.2 Hz), 4.20 (s, 4H), 7.46 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.4 Hz, ν_oδ = 235.7 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 12.1, 14.3, 14.4, 17.1, 50.6, 54.9, 60.5, 94.8, 130.2, 130.9, 135.3, 135.7, 138.5, 139.8, 140.7, 154.1, 171.1. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = 3.57 (t, J_{B-F} = 33.5 Hz). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹) : 533 (65600), 510 (sh, 26800), 386 (9700). EI-MS, m/z (%) : 880.1 (100), 793.2 (15). Anal. Calcd for C₃₉H₅₂BF₂IN₄O₈ : C, 53.20 ; H, 5.95 ; N, 6.36. Found : C, 53.04 ; H, 5.86 ; N, 6.29.

Compound 50a, 50b.

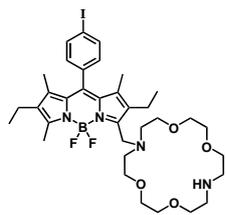
Prepared according to general procedure 5; from **11** (50 mg, 0.10 mmol), NBS (18 mg, 0.10 mmol), CH₂Cl₂ (2 mL), Kryptofix[®] 22 (13 mg, 0.05 mmol) and without DMF; stirred for 36 h (for nucleophilic substitution) then EtOH was added to quench the remaining bromo-intermediate; extracted with CH₂Cl₂ and dried over hydrophilic cotton; column chromatography on silica gel (NEt₃ treated) eluting with CH₂Cl₂/MeOH (gradient from 100 :0 to 95 :5) to give **50a** (10 mg, 16%) and **50b** (10 mg, 13%).

Characterisation for **50a** :



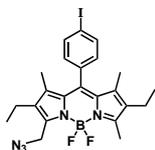
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 0.97 (t, 6H, ³J = 7.3 Hz), 1.00 (t, 6H, ³J = 6.9 Hz), 1.31 (s, 12H), 2.27 (q, 4H, ³J = 7.4 Hz), 2.47-2.58 (m, 10H), 2.85 (t, 8H, ³J = 5.5 Hz), 3.59 (s, 8H), 3.63 (t, 8H, ³J = 5.9 Hz), 3.96 (s, 4H), 7.45 (AB sys, 8H, J_{AB} = 8.4 Hz, ν_oδ = 156.8 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 11.8, 12.0, 12.7, 14.4, 14.5, 17.0, 52.0, 54.1, 70.1, 70.7, 94.5, 130.3, 134.7, 135.4, 138.2, 138.6, 139.0, 154.6, 155.0. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = 3.74 (t, J_{B-F} = 32.7 Hz).

Characterisation for **50b** :



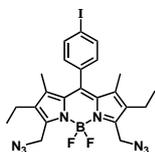
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ = 0.96 (t, 3H, 3J = 7.3 Hz), 1.00 (t, 3H, 3J = 6.9 Hz), 1.31 (s, 6H), 2.27 (q, 2H, 3J = 7.7 Hz), 2.50-2.57 (m, 5H), 2.80-2.96 (m, 8H), 3.53-3.68 (m, 16H), 3.93 (s, 2H), 7.44 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.0 Hz, $\nu_o\delta$ = 158.7 Hz). ^{11}B NMR (128.4 MHz, CDCl_3) δ = 0.73 (t, J_{B-F} = 32.7 Hz).

Compound 51a.



Prepared according to general procedure 5; from **11** (50 mg, 0.10 mmol), NBS (18 mg, 0.10 mmol), CH_2Cl_2 (2 mL), DMF (2 mL) and sodium azide (50 mg, 0.77 mmol); stirred for 1 h (for nucleophilic substitution); column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/ CH_2Cl_2 (gradient from 80 :20 to 70 :30) to give **51a** (50 mg, 90%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 0.99 (t, 3H, 3J = 7.52 Hz), 1.04 (t, 3H, 3J = 7.7 Hz), 1.35 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 2.32 (q, 2H, 3J = 7.5 Hz), 2.38 (q, 2H, 3J = 7.7 Hz), 2.57 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 7.47 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.3 Hz, $\nu_o\delta$ = 240.5 Hz). ^{13}C NMR { ^1H } (75.4 MHz, CDCl_3) δ = 12.0, 12.4, 13.2, 14.5, 15.1, 17.2, 17.3, 45.3, 94.9, 130.2, 132.5, 133.2, 135.1, 135.3, 137.4, 138.6, 140.3, 141.1, 145.3, 159.6. ^{11}B NMR (128.4 MHz, CDCl_3) δ = 0.66 (t, J_{B-F} = 32.7 Hz). UV-Vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) : 526 (54200), 502 (sh, 26600), 486 (7400). EI-MS, m/z (%) : 547.1 (30), 506.1 (100, M- N_3). Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{BF}_2\text{IN}_5$: C, 50.48 ; H, 4.61 ; N, 12.80. Found : C, 50.22 ; H, 4.40 ; N, 12.59.

Compound 51b.

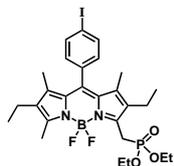


Prepared according to general procedure 5; from **11** (50 mg, 0.10 mmol), NBS (35 mg, 0.20 mmol), CH_2Cl_2 (2 mL), DMF (2 mL) and sodium azide (115 mg, 1.77 mmol); stirred for 1 h (for nucleophilic substitution); column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/ CH_2Cl_2 (gradient from 60 :40 to 50 :50) to give **51b** (50 mg, 86%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.04 (t, 6H, 3J = 7.6 Hz), 1.39 (s, 6H), 2.39 (q, 4H, 3J = 7.6 Hz), 4.60 (s, 4H), 7.49 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.4 Hz, $\nu_o\delta$ = 244.6 Hz). ^{13}C NMR { ^1H } (75.4 MHz, CDCl_3) δ = 12.3, 14.8, 17.2, 45.3, 95.3, 129.8, 131.7, 134.6, 134.8, 138.8, 140.9, 143.1, 150.3. ^{11}B NMR (128.4 MHz, CDCl_3) δ = 3.57 (t, J_{B-F} = 33.3 Hz). UV-Vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) : 532 (61600), 506 (sh, 26400), 395 (8800). IR (ATR, cm^{-1}) : 2967.8, 2929.5, 2870.7, 2175.4, 2097.6, 1586.2, 1534.5, 1413.9, 1385.6, 1319.9, 1278.9,

Experimental part

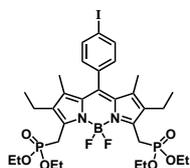
1212.9, 1173.9, 1150.6, 1060.9, 1048.6, 1004.9, 966.8, 885.5, 863.5. EI-MS, m/z (%) : 588.1 (20), 546.2 (50, M-N₃), 504.1 (100, M-2N₃). Anal. Calcd for C₂₃H₂₄BF₂IN₈ : C, 46.96 ; H, 4.11 ; N, 19.05. Found : C, 46.67 ; H, 3.78 ; N, 18.50.

Compound 52a.



Prepared according to general procedure 5; from **11** (100 mg, 0.20 mmol), NBS (35 mg, 0.20 mmol), CH₂Cl₂ (4 mL), DMF (3 mL) and triethylphosphite (200 μ L, 1.20 mmol); stirred for 20 min. (for nucleophilic substitution); extracted with CH₂Cl₂; column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/AcOEt (gradient from 70 :30 to 60 :40) to give **52a** (108 mg, 85%). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 0.98 (t, 3H, ³*J* = 7.5 Hz), 1.00 (t, 3H, ³*J* = 7.7 Hz), 7.26 (t, 6H, ³*J* = 7.1 Hz), 1.33 (s, 6H), 2.30 (q, 2H, ³*J* = 7.6 Hz), 2.50 (q, 2H, ³*J* = 7.5 Hz), 1.33 (s, 3H), 3.63 (d, 2H, ³*J* = 24.1 Hz), 4.12 (dq, 4H, ³*J*_{H-H} = 6.9 Hz, ³*J*_{P-H} = 6.9 Hz), 7.44 (AB sys, 4H, *J*_{AB} = 7.9 Hz, $\nu_o\delta$ = 159.6 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 12.2, 12.3, 13.0, 14.4, 14.6, 16.4 (d, ³*J*_{C-P} = 4.4 Hz), 17.1, 17.2, 26.9 (d, ¹*J*_{C-P} = 104.2 Hz), 62.4 (d, ²*J*_{C-P} = 4.9 Hz), 94.8, 130.4, 130.8, 131.4, 133.9, 133.9, 134.1, 135.3, 138.4, 138.6, 139.3, 139.5, 145.4, 145.5, 156.7. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = 0.74 (t, *J*_{B-F} = 33.4 Hz). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ϵ , M⁻¹.cm⁻¹) : 530 (76000), 504 (sh, 27900), 387 (7500). EI-MS, m/z (%) : 642.1 (100), 543.2 (15). Anal. Calcd for C₂₇H₃₅BF₂IN₂O₃P.H₂O : C, 49.11 ; H, 5.65 ; N, 4.24. Found : C, 48.82 ; H, 5.42 ; N, 4.02.

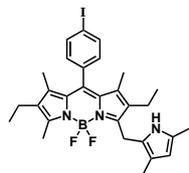
Compound 52b.



Prepared according to general procedure 5; from **11** (50 mg, 0.10 mmol), NBS (35 mg, 0.20 mmol), CH₂Cl₂ (2 mL), DMF (2 mL) and triethylphosphite (200 μ L, 1.20 mmol); stirred for 5 h (for nucleophilic substitution); column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/AcOEt (gradient from 60 :40 to 0 :100) then with AcOEt/EtOH (98 :2) to give mono-phosphonate **52a** (40 mg, 63%) and **52b** (16 mg, 21%). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 0.99 (t, 6H, ³*J* = 7.4 Hz), 1.29 (t, 12H, ³*J* = 7.1 Hz), 1.33 (s, 6H), 2.49 (q, 4H, ³*J* = 7.3 Hz), 3.64 (d, 4H, ³*J* = 23.1 Hz), 4.12 (dq, 8H, ²*J*₁ = 7.3 Hz, ³*J*₂ = 7.3 Hz), 7.45 (AB sys, 4H, *J*_{AB} = 8.2 Hz, $\nu_o\delta$ = 160.6 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 12.3, 14.4, 16.5, 17.0, 27.1 (d, ¹*J*_{C-P} = 143.3 Hz), 62.6, 95.0, 130.2, 130.3, 131.6, 134.7, 134.8, 135.1, 137.7, 138.5, 140.8, 147.8. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = 0.70 (t, *J*_{B-F} = 33.4 Hz). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ϵ , M⁻¹.cm⁻¹) : 535 (67300),

511 (sh, 24600), 389 (7300), 000 (00), 000 (00). EI-MS, m/z (%) : 778.2 (100), 7.53.1 (50), 688.1 (20). Anal. Calcd for $C_{31}H_{44}BF_2IN_2O_6P_2 \cdot 2H_2O$: C, 45.72; H, 5.94; N, 3.44. Found : C, 45.49; H, 5.72; N, 3.17.

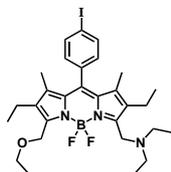
Compound 53.



Prepared according to general procedure 5; from **11** (88 mg, 0.17 mmol), NBS (31 mg, 0.17 mmol), CH_2Cl_2 (4 mL), DMF (2 mL) and 2,4-dimethylpyrrole (100 μ L, 0.97 mmol); stirred for 4 days but one night is sufficient (for nucleophilic substitution); column chromatography on alumina eluting with

petroleum ether/toluene (50 :50) to give **53** (78 mg, 75%). 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ = (t, 3H, 3J = Hz), (t, 3H, 3J = Hz), (s, 3H), (s, 3H), (s, 3H), (s, 3H), (q, 2H, 3J = Hz), (q, 2H, 3J = Hz), (s, 3H), (s, 2H), (s, 1H), (AB sys, 4H, J_{AB} = Hz, $\nu_o\delta$ = Hz), (br.s, 1H). UV-Vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $M^{-1} \cdot cm^{-1}$) : 535 (64700), 509 (sh, 25700), 384 (8200). EI-MS, m/z (%) : 599.1 (100). Anal. Calcd for $C_{29}H_{33}BF_2IN_3$: C, 58.12; H, 5.55; N, 7.01. Found : C, 57.84; H, 5.37; N, 6.74.

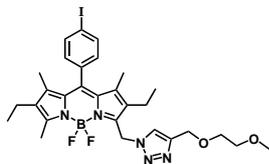
Compound 54.



Prepared according to general procedure 5; from **39b** (40 mg, 0.07 mmol), NBS (13 mg, 0.07 mmol), CH_2Cl_2 (2 mL), DMF (2 mL) and diethylamine (500 μ L); stirred for 2h (for nucleophilic substitution); column chromatography on silica gel eluting with $CH_2Cl_2/MeOH$ (gradient from 100 :0 to 97 :3) to give

54 (8 mg, 18%). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.97-1.07 (m, 12H), 1.23 (t, 3H, 3J = 7.0 Hz), 1.32 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 2.42 (q, 2H, 3J = 7.5 Hz), 2.54 (q, 2H, 3J = 7.3 Hz), 2.55 (q, 4H, 3J = 7.3 Hz), 3.60 (q, 2H, 3J = 7.0 Hz), 3.90 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 7.45 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.3 Hz, $\nu_o\delta$ = 138.4 Hz). ^{13}C NMR $\{^1H\}$ (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ = 11.9, 12.1, 12.2, 14.4, 14.9, 17.2, 17.3, 47.6, 50.1, 64.1, 66.2, 94.8, 130.3, 131.4, 134.2, 135.4, 135.9, 138.4, 138.5, 140.4, 140.5, 151.3. ^{11}B NMR (128.4 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.66 (t, J_{B-F} = 34.0 Hz). EI-MS, m/z (%) : 622.1 (100, $[M+H]^+$), 621.1 (30, $[M]$). Anal. Calcd for $C_{29}H_{39}BF_2IN_3O$: C, 56.06; H, 6.33; N, 6.76. Found : C, 55.82; H, 6.18; N, 6.44.

Compound 56.

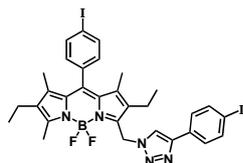


To a solution of **51a** (30 mg, 0.05 mmol) and 3-(2-methoxyethoxy)prop-1-yne (8 μ L, 0.06 mmol) in a mixture of CH₂Cl₂/EtOH/H₂O (2 :2 :2 mL) was added CuSO₄ (5 mol. %) and sodium ascorbate (10 mol. %).

The solution was stirred at 60 °C overnight, extracted with CH₂Cl₂, washed with water (3x), dried over MgSO₄ and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with CH₂Cl₂/AcOEt (gradient from 100 :0 to 70 :30) to give **56** (32 mg, 88%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.73 (t, 3H, ³J = 7.5 Hz), 1.01 (t, 3H, ³J = 7.5 Hz), 1.30 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 2.34 (q, 2H, ³J = 7.4 Hz), 2.36 (q, 2H, ³J = 7.5 Hz), 2.58 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.51-3.54 (m, 2H), 3.63-3.66 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 5.80 (s, 2H), 7.47 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.4 Hz, $\nu_o\delta$ = 242.1 Hz), 7.89 (s, 1H). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 11.9, 12.5, 13.2, 14.5, 14.6, 16.9, 17.2, 45.1, 59.1, 64.8, 69.5, 71.9, 95.1, 123.7, 130.0, 130.2, 132.7, 133.5, 134.8, 135.7, 137.7, 138.6, 140.7, 141.7, 143.0, 145.1, 160.4. ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = 0.79 (t, J_{B-F} = 33.6 Hz). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ϵ , M⁻¹.cm⁻¹) : 523 (48500), 500 (sh, 27500), 385 (8200). EI-MS, m/z (%) : 661.1 (100), 543.6 (20). Anal. Calcd for C₂₉H₃₅BF₂IN₅O₂ : C, 52.67; H, 5.33; N, 10.59. Found : C, 52.44; H, 5.21; N, 10.34.

Compound 57.

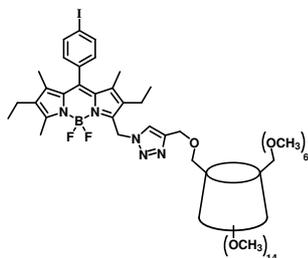


To a solution of **51a** (30 mg, 0.05 mmol) in DMF (1.5 mL) was added 1-ethynyl-4-iodobenzene (12.5 mg, 0.06 mmol) and CuI (1 mg, 10 mol. %). The reaction mixture was stirred at room temperature for 36 h and

at 80 °C for 1 h (until complete consumption of starting material, monitored by TLC). The solution was extracted with AcOEt, washed with water (6x) and NaCl (1x), dried over MgSO₄ and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with CH₂Cl₂/AcOEt (gradient from 100 :0 to 90 :10) to give **57** (35 mg, 83%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.76 (t, 3H, ³J = 7.5 Hz), 1.02 (t, 3H, ³J = 7.5 Hz), 1.30 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 2.35 (q, 2H, ³J = 7.7 Hz), 2.40 (q, 2H, ³J = 7.7 Hz), 2.61 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 7.46 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.3 Hz, $\nu_o\delta$ = 242.4 Hz), 7.63 (AB sys, 4H, J_{AB} = 8.6 Hz, $\nu_o\delta$ = 39.1 Hz), 8.12 (s, 1H). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 11.9, 12.5, 13.3, 14.5, 14.6, 16.9, 17.2, 45.2, 93.4, 95.2, 120.7, 127.5, 130.0, 130.2, 130.5, 132.8, 133.6, 134.7, 135.8, 137.7, 137.9, 138.7, 140.8, 141.9, 142.8, 147.0, 160.5. UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ϵ , M⁻¹.cm⁻¹) : 524 (51600), 501 (sh, 27800), 388

(7400), 262 (31200). EI-MS, m/z (%) : 775.1 (100), 675.2 (15). Anal. Calcd for $C_{31}H_{30}BF_2I_2N_5$: C, 48.03 ; H, 3.90 ; N, 9.03. Found : C, 47.74 ; H, 3.72 ; N, 8.64.

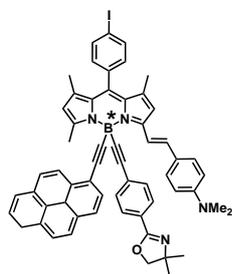
Compound 58.



To a solution of compound **51a** (9.5 mg, 0.017 mmol) in a mixture of CH_2Cl_2 /EtOH/ H_2O (2 :4 :1 mL) was added ethynyl β -cyclodextrine (21 mg, 0.014 mmol), $CuSO_4$ (5 mol. %), and sodium ascorbate (10 mol. %). The solution was stirred at 60 °C for 15 h, extracted with CH_2Cl_2 , washed with water (3x), dried over Na_2SO_4 and evaporated.

The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with AcOEt/MeOH (96 :4) to give **58** (24 mg, 83%). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.73 (t, 3H, 3J = 7.4 Hz), 1.01 (t, 3H, 3J = 7.6 Hz), 1.29 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 2.33 (q, 2H, 3J = 7.7 Hz), 2.36 (q, 2H, 3J = 7.7 Hz), 2.56 (s, 3H), 3.14-3.89 (m, 102H), 4.65 (AB sys, 2H, J_{AB} = 12.1 Hz, $\nu_o\delta$ = 28.0 Hz), 5.08-5.14 (m, 7H), 5.77 (s, 2H), 7.47 (AB sys, 4H, J_{AB} = 7.6 Hz, $\nu_o\delta$ = 316.9 Hz), 7.89 (s, 1H). ^{13}C NMR { 1H } (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ = 11.9, 12.5, 13.2, 14.4, 14.6, 16.9, 17.2, 38.9, 45.1, 58.2, 58.6, 58.7, 59.1, 59.1, 59.1, 61.5, 61.5, 61.6, 61.6, 61.7, 61.8, 65.0, 68.3, 69.2, 71.0, 71.1, 71.2, 71.5, 71.5, 71.7, 80.3, 80.4, 80.5, 80.8, 81.8, 81.9, 82.0, 82.1, 82.2, 82.3, 95.1, 99.0, 99.1, 99.2, 123.6, 123.7, 123.7, 128.9, 130.0, 130.1, 131.0, 132.6, 132.7, 133.4, 134.7, 135.7, 137.6, 138.6, 138.6, 140.8, 141.8, 142.9, 145.2, 160.4. UV-Vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $M^{-1}.cm^{-1}$) : 522 (47700), 498 (sh, 27800), 385 (7200).

Compound 61.



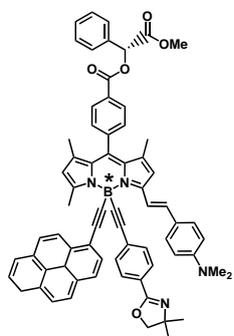
In two Schlenk flasks, ethylmagnesiumbromide (150 μ L, 0.15 mmol) was added to a stirred solution of 1-ethynylpyrene (38 mg, 0.17 mmol) in anhydrous THF (5 mL) and to another stirred solution of 2-(4-ethynylphenyl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydro-1,3-oxazole **60** (33 mg, 0.17 mmol) in anhydrous THF (5 mL). The mixtures were stirred at 60 °C for 2 h. The

resulting anions were then transferred successively via cannula at RT to a solution of **59** (50 mg, 0.09 mmol) in anhydrous THF. The solution was stirred at 60 °C overnight. Water was added, and the solution was evaporated. The residue was extracted with CH_2Cl_2 , washed with water (2x) and dried over $MgSO_4$. After evaporation, the residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with CH_2Cl_2 /petroleum ether (gradient from 20 :80 to 80 :20).

Experimental part

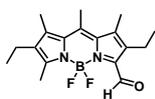
Precipitation from CH₂Cl₂/MeOH gave 15 mg of **61** (18% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.35 (s, 6H), 1.50 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 2.93 (s, 6H), 3.05 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 6.57 (d, 2H, ³J = 8.9 Hz), 6.75 (s, 1H), 7.17 (d, 2H, ³J = 8.5 Hz), 7.32 (d, 1H, ³J = 16.2 Hz), 7.43 (d, 2H, ³J = 8.3 Hz), 7.60-8.12 (m, 13H), 8.51 (d, 1H, ³J = 16.2 Hz), 8.65 (d, 1H, ³J = 9.0 Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 15.4, 16.6, 28.5, 40.3, 67.7, 79.2, 94.6, 112.4, 116.6, 118.7, 120.5, 121.3, 124.4, 124.6, 124.6, 125.0, 125.1, 125.4, 125.9, 126.5, 126.6, 127.5, 127.9, 128.0, 128.6, 129.3, 129.7, 129.8, 130.5, 130.9, 131.3, 131.4, 131.4, 131.6, 132.2, 135.7, 136.5, 137.7, 138.3, 139.5, 141.2, 151.2, 153.9, 154.5, 162.0.

Compound 62.



Prepared according to general procedure 4; from **61** (7 mg, 0.007 mmol), (-)-D-methyl-mandelate (4 mg, 0.02 mmol), [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (1 mg, 0.001 mmol), benzene (2 mL) and triethylamine (0.75 mL); stirred overnight; column chromatography on silica gel eluting with CH₂Cl₂/AcOEt (gradient from 99 :1 to 96 :4) to give **62** (2 mg, 27%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.35 (s, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.93 (s, 6H), 3.06 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.57 (d, 2H, ³J = 8.9 Hz), 6.75 (s, 1H), 7.33 (d, 1H, ³J = 16.2 Hz), 7.40-7.65 (m, 12H), 7.76 (d, 2H, ³J = 8.6 Hz), 7.91-8.12 (m, 7H), 8.26 (m, 2H), 8.52 (d, 1H, ³J = 16.2 Hz), 8.66 (d, 1H, ³J = 9.0 Hz).

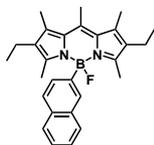
Compound 63.



To a degassed solution of **25** (100 mg, 0.31 mmol) in THF/H₂O (20/0.2 mL) was added dropwise a solution of DDQ (285 mg, 1.26 mmol) in THF (5 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred 3h at 0 °C and two days at room temperature. The solvent was evaporated and the residue was extracted with dichloromethane. The remaining solid was filtered out, washed with fresh solvent and the filtrate was evaporated. The residue was purified on silica gel eluting with CH₂Cl₂/petroleum ether (80 :20) to give **63** (90 mg, 87%) as a red-orange powder. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.08 (t, 3H, ³J = 7.6 Hz), 1.10 (t, 3H, ³J = 7.4 Hz), 2.34 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.45 (q, 2H, ³J = 7.6 Hz), 2.61 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.82 (q, 2H, ³J = 7.4 Hz), 10.35 (t, 1H, *J*_{H-F} = 2.1 Hz). ¹³C NMR {¹H} (50.1 MHz, CDCl₃) δ = 13.1, 13.5, 14.4, 14.7, 17.2, 17.6, 17.8, 132.0, 133.4, 136.5, 136.9, 137.4, 138.7, 142.1, 142.4, 164.0, 186.0 (t, *J*_{C-F} = 4.1 Hz). ¹¹B NMR (128.4 MHz, CDCl₃) δ = 3.69 (t, *J*_{B-F} = 32.5 Hz).

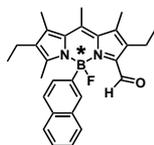
EI-MS, m/z (%) : 332.0 (100), 303.1 (25). Anal. Calcd for $C_{18}H_{23}BF_2N_2O$: C, 65.08 ; H, 6.98 ; N, 8.43. Found : C, 64.79 ; H, 6.78 ; N, 8.31.

Compound 64.



The Grignard reagent was prepared adding dropwise a solution of 2-bromonaphthalene (573 mg, 2.77 mmol) in anhydrous THF (5 mL) on metallic magnesium (61 mg, 2.51 mmol). The solution was stirred at room temperature until complete consumption of magnesium (the solution can be heated if necessary). 3 mL of this solution was added to a solution of **25** (400 mg, 1.26 mmol) in anhydrous THF (20 mL). The reaction mixture was stirred 45 min at 0 °C and at room temperature for two days. Water was added and the reaction mixture was extracted with CH_2Cl_2 , washed with water, dried over $MgSO_4$ and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with CH_2Cl_2 /petroleum ether (30 :70) to give **64** (126 mg, 24%) as an orange powder. 150 mg (38%) of starting material was recovered. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.94 (t, 6H, 3J = 7.7 Hz), 2.17 (s, 6H), 2.29 (q, 4H, 3J = 7.5 Hz), 2.39 (s, 6H), 2.75 (s, 3H), 7.26-7.39 (m, 3H), 7.62 (d, 1H, 3J = 8.3 Hz), 7.72-7.81 (m, 2H), 7.97 (s, 1H). ^{13}C NMR { 1H } (75.4 MHz, $CDCl_3$) δ = 13.1, 13.2, 14.7, 15.0, 17.3, 17.4, 124.8, 125.0, 126.1, 127.6, 128.1, 130.4, 130.5, 131.1, 131.5, 132.5, 132.7, 133.1, 135.1, 139.9, 152.1. ^{11}B NMR (128.4 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.75 (s). UV-Vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $M^{-1}.cm^{-1}$) : 516 (57000), 371 (5000), 230 (44500). IR (ATR, cm^{-1}) : 3047, 2962, 2928, 2869, 1554, 1478, 1403, 1360, 1320, 1186, 977, 915, 819, 716. FAB⁺ m/z : 427.2 ($[M+H]^+$, 100). Anal. Calcd for $C_{28}H_{32}BFN_2$: C, 78.87 ; H, 7.56 ; N, 6.57. Found : C, 78.95 ; H, 7.82 ; N, 6.63.

Compound 65rac.

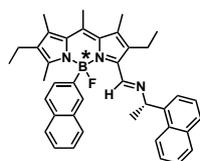


To a degassed solution of **64** (140 mg, 0.33 mmol) in THF/ H_2O (20/0.2 mL) was added dropwise a solution of DDQ (298 mg, 1.31 mmol) in THF (5 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min and then at room temperature about 1h30. The solvent was evaporated and the residue was extracted with dichloromethane. The remaining solid was filtered out, washed with fresh solvent and the filtrate was evaporated. The residue was purified on silica gel eluting with CH_2Cl_2 /petroleum ether (gradient from 40 :60 to 70 :30) to give **65rac** (80 mg, 55%). 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.97 (t, 3H, 3J = 7.6 Hz), 1.01 (t, 3H, 3J = 7.4 Hz), 2.30 (s, 3H), 2.36 (m, 2H), 2.40 (s,

Experimental part

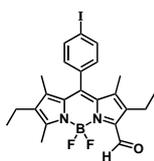
3H), 2.45 (s, 3H), 2.71 (dq, 2H, $^2J_1 = 4.8$ Hz, $^3J_2 = 10.2$ Hz), 2.86 (s, 3H), 7.26 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 10.31 (d, 1H, $J_{H-F} = 2.2$ Hz). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ϵ , M⁻¹.cm⁻¹) : 517 (25300), 505 (sh, 24600), 397 (5100), 281 (20200). EI-MS, m/z (%) : 440.2 (100), 421.2 (20). Anal. Calcd for C₂₈H₃₀BFN₂O : C, 76.37; H, 6.87; N, 6.36. Found : C, 76.24; H, 6.74; N, 6.24.

Compound 67.



To a solution of **65rac** (50 mg, 0.11 mmol) in EtOH (5 mL) was added one drop of acetic acid and (S)-(-)-1-(1-Naphthyl)ethylamine (21 μ L, 0.16 mmol). The reaction mixture was stirred at 80 °C for 4 hours and then poured on saturated NaHCO₃ aqueous solution. The solution was extracted with CH₂Cl₂, washed with NaHCO₃, dried over MgSO₄ and evaporated. The residue was purified on silica gel (treated with NEt₃) eluting with AcOEt/petroleum ether (5 :95) to give **67** (50 mg, 75%). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 0.99 (m, 6H), 1.17 (d, 1.5H, $^3J = 6.9$ Hz), 1.62 (d, 1.5H, $^3J = 6.9$ Hz), 2.05 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.42 (s, 6H), 2.90 (s, 3H), 2.93 (m, 2H), 5.07 (m, 1H), 7.25-8.28 (m, 14H), 8.94 (m, 1H).

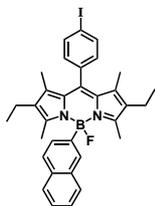
Compound 68.



To a degassed solution of **11** (200 mg, 0.40 mmol) in THF/H₂O (15/0.15 mL) was added dropwise a solution of DDQ (360 mg, 1.58 mmol) in THF (5 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred from 0 °C to room temperature overnight and then two days at room temperature. The solution was extracted with AcOEt, washed with water (2x20 mL) and dried over hydrophilic cotton. The solvent was evaporated and the residue was extracted with dichloromethane. The remaining solid was filtered out, washed with fresh solvent and the filtrate was evaporated. The residue was purified on silica gel eluting with AcOEt/petroleum ether (gradient from 90 :10 to 80 :20) to give **2** (103 mg, 50%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.03 (t, 6H, $^3J = 7.5$ Hz), 1.32 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 2.36 (q, 2H, $^3J = 7.6$ Hz), 2.65 (s, 3H), 2.70 (q, 2H, $^3J = 7.5$ Hz), 7.48 (AB sys, 4H, $J_{AB} = 8.4$ Hz, $\nu_o\delta = 248.9$ Hz), 10.39 (t, 1H, $^3J = 1.9$ Hz). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CDCl₃) δ = 11.0, 12.8, 13.9, 14.2, 14.5, 17.3, 17.7, 95.4, 130.0, 131.9, 134.4, 134.6, 135.6, 137.3, 138.1, 138.8, 140.6, 143.5, 166.7, 186.1. UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ϵ , M⁻¹.cm⁻¹) : 516 (29700), 426 (8000), 280 (25000). IR (ATR, cm⁻¹) : 2968, 2928, 2870, 1666, 1589, 1547, 1487, 1389, 1321, 1262, 1175, 1061, 1006, 981, 881,

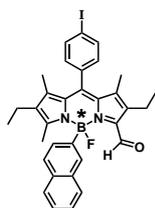
822, 757, 723, 698. EI-MS, m/z (%) : 520.0 (100), 501.0 (20). Anal. Calcd for $C_{23}H_{24}BF_2IN_2O$: C, 53.11; H, 4.65; N, 5.39. Found : C, 52.98; H, 4.74; N, 5.52.

Compound 69.



The Grignard reagent was prepared adding dropwise a solution of 2-bromonaphthalene (405 mg, 1.96 mmol) in anhydrous THF (5 mL) on metallic magnesium (43 mg, 1.78 mmol). The solution was stirred at room temperature then at 60 °C until complete consumption of magnesium. This solution was added to a solution of **11** (300 mg, 0.59 mmol) in anhydrous THF (20 mL). The reaction mixture was stirred from 0 °C to room temperature overnight. Water was added, THF was evaporated and then the reaction mixture was extracted with CH_2Cl_2 , washed with water, dried over $MgSO_4$ and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with CH_2Cl_2 /petroleum ether (30 :70) to give **69** (70 mg, 25%) as an orange powder. 1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ = 0.89 (t, 6H, 3J = 7.5 Hz), 1.39 (s, 3H), 2.16 (s, 6H), 2.21 (q, 4H, 3J = 7.5 Hz), 7.16 (dd, 1H, 3J = 8.0 Hz, 4J = 2.0 Hz), 7.28 (dd, 1H, 3J = 7.9 Hz, 4J = 2.1 Hz), 7.34-7.44 (m, 3H), 7.66 (d, 1H, 3J = 8.3 Hz), 7.74-7.83 (m, 2H), 7.90 (dd, 1H, 3J = 8.4 Hz, 4J = 2.0 Hz), 7.94 (dd, 1H, 3J = 7.7 Hz, 4J = 1.5 Hz), 8.01 (s, 1H). ^{13}C NMR { 1H } (75.4 MHz, CD_2Cl_2) δ = 12.0, 12.9, 13.0, 14.4, 17.1, 94.4, 124.9, 125.2, 126.1, 127.5, 127.9, 130.0, 130.1, 130.2, 130.6, 130.8, 130.9, 131.0, 132.7, 133.2, 135.9, 137.2, 138.3, 138.4, 139.3, 154.2. ^{11}B NMR (128.4 MHz, CD_2Cl_2) δ = 5.83 (s). UV-Vis (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $M^{-1}\cdot cm^{-1}$) : 526 (68100), 501 (sh, 24000), 389 (6100), 283 (9600). IR (ATR, cm^{-1}) : 3039, 2962, 2927, 2868, 1587, 1538, 1470, 1306, 1267, 1171, 1151, 1112, 1007, 969, 904, 815, 732, 697. EI-MS, m/z (%) : 614.1 (100), 395.2 (10). Anal. Calcd for $C_{33}H_{33}BFIN_2\cdot CD_2Cl_2$: C, 58.57; H, 4.77; N, 4.02. Found : C, 58.34; H, 4.72; N, 3.84.

Compound 70rac.



To a degassed solution of **69** (80 mg, 0.13 mmol) in THF/ H_2O (10/0.1 mL) was added dropwise a solution of DDQ (115 mg, 0.51 mmol) in THF (5 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred from 0 °C to room temperature overnight. The solvent was evaporated and the residue was extracted with dichloromethane. The remaining solid was filtered out, washed with fresh solvent and the filtrate was evaporated.

Experimental part

The residue was purified on silica gel eluting with CH₂Cl₂/petroleum ether (80 :20) to give **70rac** (60 mg, 61%).

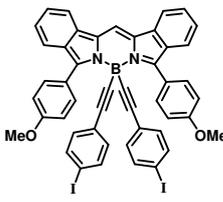
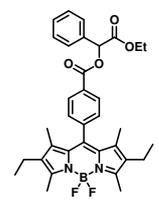
The racemic mixture was resolved by chiral HPLC on Chiralcel OD eluting with heptane/isopropanol (95 :5); flow at 4.7 mL/mn; detection at 277 nm. **70a** and **70b** have a retention time of 7.9 mn and 9.4 mn respectively.

compound **70a** ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ = 0.89 (t, 6H, ³*J* = 7.0 Hz), 1.36 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 2.19-2.28 (m, 2H), 2.21 (q, 4H, ³*J* = 7.5 Hz), 7.16 (dd, 1H, ³*J* = 8.0 Hz, ⁴*J* = 2.0 Hz), 7.28 (dd, 1H, ³*J* = 7.9 Hz, ⁴*J* = 2.1 Hz), 7.34-7.44 (m, 3H), 7.66 (d, 1H, ³*J* = 8.3 Hz), 7.74-7.83 (m, 2H), 7.90 (dd, 1H, ³*J* = 8.4 Hz, ⁴*J* = 2.0 Hz), 7.94 (dd, 1H, ³*J* = 7.7 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz), 8.01 (s, 1H). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CD₂Cl₂) δ = 11.2, 12.9, 14.2, 14.5, 17.3, 17.8, 95.3, 125.4, 125.5, 127.0, 127.7, 128.3, 129.0, 129.1, 130.2, 130.4, 131.4, 133.0, 133.2, 133.5, 135.0, 135.5, 137.5, 138.2, 138.8, 140.3, 140.9, 142.0, 166.3, 186.5 (d, *J*_{C-F} = 6.6 Hz). ¹¹B NMR (128.4 MHz, CD₂Cl₂) δ = 3.08 (s). UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ϵ , M⁻¹.cm⁻¹) : 531 (28900), 515 (26400), 420 (5700), 326 (4300), 284 (25600). CD (CH₂Cl₂, 4 °C) λ nm ($\Delta\epsilon$, M⁻¹.cm⁻¹) : 48 (3.4), 392 (-5.0), 321 (3.6), 287 (-12.3), 267 (-11.6), 230 (39.8). HRMS (ESI-TOF) Calcd for C₃₃H₃₁BFIN₂O : 628.1558. Found : 628.1562.

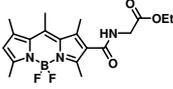
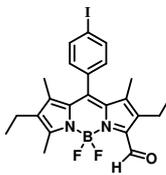
compound **70b** ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ = 0.89 (t, 6H, ³*J* = 7.0 Hz), 1.36 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 2.19-2.28 (m, 2H), 2.21 (q, 4H, ³*J* = 7.5 Hz), 7.16 (dd, 1H, ³*J* = 8.0 Hz, ⁴*J* = 2.0 Hz), 7.28 (dd, 1H, ³*J* = 7.9 Hz, ⁴*J* = 2.1 Hz), 7.34-7.44 (m, 3H), 7.66 (d, 1H, ³*J* = 8.3 Hz), 7.74-7.83 (m, 2H), 7.90 (dd, 1H, ³*J* = 8.4 Hz, ⁴*J* = 2.0 Hz), 7.94 (dd, 1H, ³*J* = 7.7 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz), 8.01 (s, 1H). ¹³C NMR {¹H} (75.4 MHz, CD₂Cl₂) δ = 11.2, 12.9, 14.2, 14.5, 17.3, 17.8, 95.3, 125.4, 125.5, 127.0, 127.7, 128.3, 129.0, 129.1, 130.2, 130.4, 131.4, 133.0, 133.2, 133.5, 135.0, 135.5, 137.5, 138.2, 138.8, 140.3, 140.9, 142.0, 166.3, 186.5 (d, *J*_{C-F} = 6.6 Hz). ¹¹B NMR (128.4 MHz, CD₂Cl₂) δ = 3.08 (s). UV-Vis (CHCl₃) λ nm (ϵ , M⁻¹.cm⁻¹) : 531 (28000), 515 (25600), 420 (5400), 326 (3900), 284 (24300). CD (CH₂Cl₂, 25 °C) λ nm ($\Delta\epsilon$, M⁻¹.cm⁻¹) : 450 (-3.1), 392 (5.1), 321 (-2.1), 287 (11.9), 265 (11.1), 230 (-30.9). HRMS (ESI-TOF) Calcd for C₃₃H₃₁BFIN₂O : 628.1558. Found : 628.1568.

Annexes

Crystal data and structure refinement

Compound	 A	 18b
Empirical formula	C ₄₈ H ₃₁ BCl ₃ DI ₂ N ₂ O ₂	C ₃₃ H ₃₅ BF ₂ N ₂ O ₄
Formula weight	1040.72	572.44
Temperature	293(2) K	293(2) K
Wavelength (Å)	0.71070	0.71069
Crystal system	Triclinic	Triclinic
Space group	P -1	P -1
Unit cell dimensions (Å)	a = 11.404(1) b = 13.646(1) c = 16.046(2)	a = 7.702(2) b = 11.706(3) c = 17.463(5)
(°)	α = 95.72(1) β = 105.60(2) γ = 111.69(2)	α = 106.330(8) β = 96.692(5) γ = 92.331(5)
Volume (Å ³)	2178.8(6)	1496.2(7)
Z	2	2
Density (calculated) (g/cm ³)	1.586	1.271
Absorption coefficient (mm ⁻¹)	1.669	0.091
F(000)	1024	604
Crystal size (mm)	0.42 x 0.34 x 0.28	0.25 x 0.13 x 0.07
θ range for data collection (°)	2.02 to 27.35	1.23 to 21.39
Limiting indices	-13 ≤ h ≤ 14 -17 ≤ k ≤ 17 -20 ≤ l ≤ 20	-7 ≤ h ≤ 7 -11 ≤ k ≤ 11 -17 ≤ l ≤ 17
Reflections collected / unique	36360 / 9713 [R(int) = 0.0242]	8167 / 3336 [R(int) = 0.0557]
Completeness to θ = 23.00	98.4%	99.0 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.628 and 0.54	0.99 and 0.93
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	9706 / 0 / 525	3336 / 195 / 506
Goodness-of-fit on F ²	1.064	1.148
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0498 wR2 = 0.1305	R1 = 0.0947 wR2 = 0.2305
R indices (all data)	R1 = 0.0681 wR2 = 0.1426	R1 = 0.1309 wR2 = 0.2481
Largest diff. peak and hole (e.Å ⁻³)	1.195 and -1.665	0.327 and -0.218

Crystal data and structure refinement

Compound		
	24d	68
Empirical formula	C ₁₉ H ₂₄ BF ₂ N ₃ O ₃	C ₂₃ H ₂₄ BF ₂ IN ₂ O
Formula weight	391.22	520.15
Temperature	293(2) K	293(2) K
Wavelength (Å)	0.71069	0.71070
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic
Space group	C2/c	C2/c
Unit cell dimensions (Å)	a = 52.736(5) b = 8.718(2) c = 8.401(2)	a = 11.009(11) b = 13.279(11) c = 15.423(7)
(°)	α = 90 β = 95.568(5) γ = 90	α = 90 β = 92.06(4) γ = 90
Volume (Å ³)	3844.2(13)	2253(3)
Z	8	4
Density (calculated) (g/cm ³)	1.352	1.533
Absorption coefficient (mm ⁻¹)	0.104	1.454
F(000)	1648	1040
Crystal size (mm)	0.550 x 0.10 x 0.05	0.25 x 0.16 x 0.13
θ range for data collection (°)	0.78 to 20.73	2.40 to 23.00
Limiting indices	-52 ≤ h ≤ 52 -8 ≤ k ≤ 8 -8 ≤ l ≤ 8	-11 ≤ h ≤ 12 -14 ≤ k ≤ 14 -16 ≤ l ≤ 16
Reflections collected / unique	14447 / 1984 [R(int) = 0.0633]	19530 / 1579 [R(int) = 0.0151]
Completeness to θ = 23.00	99.5 %	99.9 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.99 and 0.85	0.83 and 0.76
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	1984 / 1 / 253	1578 / 14 / 155
Goodness-of-fit on F ²	1.055	1.047
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0605 wR2 = 0.1519	R1 = 0.0369 wR2 = 0.0950
R indices (all data)	R1 = 0.0875 wR2 = 0.1738	R1 = 0.0539 wR2 = 0.1081
Largest diff. peak and hole (e.Å ⁻³)	0.262 and -0.258	0.230 and -0.799

Liste des publications

1. Boron Asymmetry in a BODIPY Derivative. **Haefele, A.**; Zedde, C.; Retailleau, P.; Ulrich, G.; Ziessel, R. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1672.
2. Borondipyrrromethene Dyes with Pentane-2,4-dione Anchors. Olivier, J.-H.; **Haefele, A.**; Retailleau, P.; Ziessel, R. *Org. Lett.* **2010**, 12, 408.
3. Length dependence for intramolecular energy transfer in three- and four-color donor-spacer-acceptor arrays. Harriman, A.; Mallon, L. J.; Elliot, K. J.; **Haefele, A.**; Ulrich, G.; Ziessel, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 13375.
4. Nouveaux composés dipyrrométhènes-borosubstitués fluorescents et leur utilisation pour le diagnostic. De Barry, J.; Liegeois, C.; **Haefele, A.**; Bura, T.; Ulrich, G.; Ziessel, R. Brevet français, F064400221, **2009**.
5. Composés fluorescents hydrophiles à base de dipyrrométhène-bore. Ulrich, G.; Ziessel, R.; Niu, S.-L.; **Haefele, A.**; Bura, T.; PCT/FR2009/052606, **2009**.
6. Boron Dipyrrromethene Chromophores : Next Generation Triplet Acceptors/Annihilators for Low Power Upconversion Schemes. Singh-Rachford, T. N.; **Haefele, A.**; Ziessel, R.; Castellano, F. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16164.
7. Synthesis of multi-branched dipyrromethene dyes with soluble diethynylphenyl links. **Haefele, A.**; Ulrich, G.; Retailleau, P.; Ziessel, R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3716-3721.

Communication orale

"Synthèse de systèmes multichromophoriques organiques : application au transfert d'énergie"
Semaine d'étude en chimie organique (SECO 46), 24-30 Mai 2009, La Rochelle, France

Résumé

Ce travail de thèse a consisté en la synthèse et la modification de composés fluorescents de type bora-diaza-indacène (ou BODIPY). Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la synthèse de systèmes multichromophoriques entièrement organiques. L'étude photophysique a montré que l'énergie absorbée par ces systèmes était transférée quasi quantitativement vers le chromophore de plus basse énergie.

Dans le projet suivant, nous nous sommes intéressés à l'introduction d'une fonction bioconjugable sur ces dérivés BODIPYs à l'aide de la réaction de carbonylation catalysée au palladium. Après une étude méthodologique, au cours de laquelle plusieurs substrats ont pu être introduits efficacement, nous avons été en mesure d'obtenir un acide aminé marqué qui a pu être utilisé dans une synthèse peptidique automatisée.

Ce mémoire expose également une méthode originale de fonctionnalisation sélective d'un ou des deux méthyles en position α -pyrroliques des BODIPYs à l'aide de nucléophiles. L'étude photophysique des nouveaux composés a montré que cette transformation permettait d'introduire de nouveaux substituants sans modifier les propriétés d'absorption et d'émission du fluorophore.

Enfin, la présence d'un atome de bore tétravalent dans les BODIPYs nous a permis d'envisager la synthèse d'un fluorophore chiral comportant un bore stéréogène. Après plusieurs essais infructueux, nous sommes parvenus à synthétiser de façon racémique un BODIPY chiral qui a pu être dédoublé sur HPLC chirale. Les deux énantiomères ont été entièrement caractérisés et la stabilité configurationnelle du bore dans les conditions ambiantes a été démontrée.

Mots-clés : BODIPY, dipyrrométhène, synthèse organique, fluorescence, transfert d'énergie, diagnostic, bore stéréogène

Abstract

The objective of this thesis was the synthesis and the modification of boradiazaindacenes (or BODIPYs) for various applications. At first, we focused on the synthesis of organic multichromophoric arrays containing up to five different chromophores. The photophysical study showed that the energy absorbed by these systems was almost quantitatively transferred towards the lowest energy chromophore.

In the following project, we focused on the introduction of a bioconjugable function on BODIPYs using the Palladium catalysed carbonylation reaction. After a methodological study, during which several substrates were efficiently introduced, we were able to synthesize a fluorescent-labeled amino acid which was used in automated peptide synthesis.

We also developed an original selective functionalization of one or both methyls in α -pyrrolic position of BODIPYs by the use of nucleophiles. The photophysical study of the new compounds showed that this transformation allowed the introduction of new substituents without modifying the spectroscopic properties of the fluorophore.

Finally, the presence of a tetravalent boron atom in BODIPYs allowed us to synthesise a chiral fluorophore containing a stereogenic boron. After several unsuccessful attempts, we succeeded in synthesizing a chiral BODIPY which was resolved on chiral HPLC. Both enantiomers were completely characterized and configurational stability of the boron in ambient conditions was demonstrated.

Keywords : BODIPY, dipyrromethene, organic synthesis, fluorescence, energy transfer, diagnostic, stereogenic boron