

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

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

(ICPEES – UMR 7515)

THÈSE présentée par :

Mustapha KHELLADI

soutenue le : **24 novembre 2016**

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

Discipline/ Spécialité : Chimie

**Synthèses et propriétés de
dibenzoBODIPYs : orthogonalité et
chiralité**

THÈSE dirigée par :

Dr. Gilles Ulrich

Directeur de recherches CNRS, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

Dr. Jean-Marc Escudier

Directeur de recherches CNRS, université Paul SABATIER

Pr. Anthony ROMIEU

Professeur, Université de Bourgogne

EXAMINATEUR

Pr. Jean-Marc Weibel

Examineur, Professeur, Université de Strasbourg

INVITÉ

Dr. Antoinette De Nicola

Encadrante, Maître de Conférences, Université de Strasbourg

À Mimouna

À mes grands-parents

À mes parents

REMERCIEMENTS

Ces travaux de thèse présentés dans ce manuscrit ont été réalisés au laboratoire de Chimie Organique pour les Matériaux, la Biologie et l'Optique (COMBO), situé à L'École européenne de Chimie, Polymères et Matériaux de Strasbourg

Je voudrais d'abord remercier le Dr. Jean-Marc Escudier, le Pr. Anthony Romieu et le Pr. Jean-Marc Weibel pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant de juger mon travail.

Je tiens à remercier chaleureusement mon directeur de thèse, le Dr. Gilles Ulrich, pour la confiance qu'il m'a accordée en m'acceptant au sein de son équipe. Ce fut un directeur hors pair, ses vastes connaissances scientifiques, ses nombreux conseils et sa disponibilité m'ont été indispensables. Enfin, j'ai été extrêmement sensible à ses qualités humaines d'écoute et de compréhension tout au long de cette thèse.

Je souhaiterais également exprimer ma gratitude au Dr. Antoinette De Nicola, pour m'avoir encadré et formé pendant toutes ces années. Ces quelques lignes ne suffiront pas pour lui exprimer toute ma reconnaissance. Sa grande disponibilité, sa méthodologie et sa rigueur scientifique m'ont permis de m'améliorer en tant que futur chercheur (je l'espère). Sa gentillesse et son franc-parler ont été indispensables et nécessaires à certain moment de ma thèse. Son bureau était toujours ouvert pour moi et nos discussions m'ont beaucoup appris que ce soit sur le plan scientifique ou humain. Merci pour tout.

Je tiens également à remercier tous les membres de l'équipe COMBO avec qui j'ai partagé ces trois ans au laboratoire. Tous d'abord Alex qui m'a énormément aidé en fin de thèse, merci pour les purifications de mes cailloux !! Quentin ce fut un plaisir de réaliser ma thèse en même temps que toi et merci encore pour ton aide lors de la mise en page☺. Wenziz, je tiens à te dire merci pour ton aide tout au long de cette thèse. Tes blagues (parfois très nuls), ton acharnement à me critiquer et ton calendrier de thèse auront aiguillé mes journées ... Ps : tu resteras toujours plus faible que moi à FIFA☺. Max, ce fut un réel plaisir de partager cette fin de thèse avec toi, tes blagues aussi pourris que celles de WM me manqueront et Vincent, t'es le prochain sur la liste des futurs Docteurs, bon courage pour la fin! Merci à Seb qui fut très présent au début de ma thèse et à Corentin mon stagiaire

(en espérant ne pas t'avoir trop mal traité). Je tiens aussi à remercier les autres membres de l'équipe passé et présent, Julien, Soumia, Antoine, Elsa, Karima, Elodie et j'en oublie peut-être, ce fut un plaisir de vous avoir rencontrés.

Je remercie également Michel Schmidt et Emeric Wasielewski pour la RMN. Un grand merci également à tous les membres du laboratoire de BIOGÉOCHIMIE MOLÉCULAIRE : Dr. Pierre Adam, Dr. Philippe Schaeffer, Estelle Motsch-Mastio, Dr. Blandine Courel, Gaël Martin. Milles merci pour votre gentillesse et votre accueil.

Je tiens aussi à remercier mes amis chimistes : Youss, Ricardo, Yusuf, Mustafa Dimby. Ce fut un réel plaisir de vous voir le jour de ma soutenance.

Avant de finir, je voudrais remercier mes amis non chimistes (qui pensent que je mélange de l'eau et du sucre), en particulier Ismain alias grand loup, Toto goldenboys alias sopra, Tarik alias bagdad, Mouss kad, Hichem, Le Shak, Moh haha, Mohamed Ali (boire), Karim, Baké, Lamine et Saber. Merci d'avoir été là pour ma soutenance

Enfin, mes plus grands remerciements sont adressés à toute ma famille de France et d'Algérie. Mes parents qui m'ont toujours soutenu, c'est grâce à eux que j'en suis là. Mes frères Ahmed, Hadj Djamel et Mohamed, mention spéciale pour Ahmed, tu m'as aidé tout au long de mes études (en math, physique et pour mes soucis informatiques☺). Barak Allah houfik Fatiha, mes sœurs Fatima Messaouda et Malika merci pour tout (votre pot était délicieux), merci encore grande sœur pour ton aide en anglais et la correction de mes fautes d'orthographe. Je ne saurais comment vous remercier, j'ai une famille en or !!!

Table des matières

Liste des acronymes et abréviations.....	1
Chapitre I Introduction.....	4
I.1. La fluorescence.....	4
I.1.1 Absorption.....	4
I.1.2 De l'état excité vers l'état fondamental	6
I.2. Les différents fluorophores.....	11
I.2.1 Les fluorophores inorganiques.....	11
I.2.2 Les fluorophores organométalliques.....	13
I.2.3 Les fluorophores organiques.....	14
I.3. Les BODIPYs.....	16
I.3.1 Structure et synthèse classique	16
I.3.2 Propriétés optiques	17
I.4. Projet de recherche.....	20
I.4.1 Modulation des propriétés optiques.....	20
I.4.2 Dissymétrie et chiralité.....	20
I.4.3 Synthèse et étude de BODIPYs β -fusionnés par un hétérocycle	21
Chapitre II Synthèses et études des dibenzoBODIPYs symétriques.....	24
II.1. Les voies de synthèses des dibenzoBODIPYs	24
II.1.1 Obtention de dibenzoBODIPYs par condensation d'isoindole	25
II.1.2 Obtention de dibenzoBODIPYs par condensation de dérivés d'isoindole	26
II.1.3 Obtention de dibenzoBODIPYs par condensation de o-acyle-benzophénone	29
II.2. Modulation des propriétés en fonction des positions.....	31
II.2.1 Variation de la nature des aryles en position 3-5 et des substituants R ₁ /R ₂ des sous unités dibenzo.....	31
II.2.2 Halogénéation de la position méso	36
II.2.3 Extension de la conjugaison par couplages.....	41

II.3. Conclusion	51
Chapitre III Synthèses et études des dibenzoBODIPYs dissymétriques.....	54
III.1.1 Introduction.....	54
III.1.2 Voies de synthèses des BODIPYs dissymétriques.....	54
III.1.3 Bore comme élément de chiralité.....	58
III.2. Synthèses de dibenzoBODIPYs dissymétriques par couplages croisés palladocatalysés....	59
III.3. Synthèse de dibenzoBODIPYs dissymétriques par condensations mixtes.....	64
III.4. Synthèses de dibenzoBODIPYs chiraux.....	72
III.4.1 Bore stéréogène par formation de liaison Carbone-Bore.....	72
III.4.2 Bore stéréogène par formation de liaison Oxygène-Bore	83
III.5. Conclusion.....	88
Chapitre IV Synthèses de BODIPYs étendus par fusion d'hétérocycle(s)	91
IV.1. Introduction.....	91
IV.1.1 Pourquoi ?	91
IV.1.2 Comment ?	94
IV.2. Synthèse de benzothiophène-BODIPY	100
IV.3. Synthèse de benzofurane-BODIPY	108
IV.4. Conclusion.....	121
Conclusion générale.....	124
Références bibliographiques.....	127
EXPERIMENTAL SECTION.....	139
General methods and reagents	139
Chapter II.....	140
Chapter III.....	150
Chapter IV.....	161

Liste des acronymes et abréviations

ϵ	Coefficient d'absorption molaire	HOMO	Orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie
μ	Micro	Hz	Hertz
Δ_s	Déplacement de Stokes	IC1	Monochlorure d'iode
Φ	Rendement quantique de fluorescence	ICT	Transfert de charge intramoléculaire
k_r	Constante de vitesse de transition radiative	IR	Infrarouge
k_{nr}	Constante de vitesse de transition non radiative	LUMO	Orbitale moléculaire inoccupée de plus basse énergie
τ	Temps de vie de l'état excité	MeOH	Méthanol
Ar	Aryle	NBS	N-bromosuccinimide
BODIPY	4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacène	Pb(OAc) ₄	Tétraacétate de plomb
CCM	Chromatographie sur couche mince	PIDA	(Diacetoxyiodo)benzene
CDCl ₃	Chloroforme deutérié	PIFA	[Bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène]
CH ₂ Cl ₂	Dichlorométhane	Ph	Phényle
CI	Conversion interne	ppm	Partie par million
CIS	Croisement inter-système	PyHBr ₃	Tribromure de pyridinium
CuBr ₂	Bromure de cuivre (II)	RMN	Résonance magnétique nucléaire
CuI	Iodure de cuivre (I)	S ₀	État fondamental
DDQ	2,3-dichloro-5,6-cyano-1,4-benzoquinone	S ₁	État singulet d'ordre 1
DMF	Diméthylformamide	T ₁	État triplet d'ordre 1
DMSO	Diméthylsulfoxyde	T. A	Température ambiante
équiv	Équivalent	TAMDCI	Dichloroiodate de tetraméthylammonium
EtOH	Éthanol	THF	Tétrahydrofurane
FeCl ₃	Chlorure de fer (III)	UV	Ultraviolet

Chapitre I Introduction

Cette thèse traite de la synthèse et de l'étude des propriétés optiques de nouveaux fluorophores borés de type BODIPY. Nous nous sommes particulièrement intéressés à l'utilisation d'un squelette dibenzoBODIPY afin d'accéder à des composés émettant dans le rouge ou le proche infrarouge. Dans un premier temps, l'élaboration d'une série de dibenzoBODIPYs symétriques a été réalisée (**Chapitre II**). Dans un second temps, plusieurs méthodes de dissymétrisation ont été envisagées afin d'obtenir des fluorophores pouvant être hautement fonctionnalisés (**Chapitre III**). Enfin la formation de BODIPYs étendu par fusion d'hétérocycle a été entreprise (**Chapitre IV**).

Ce chapitre a pour but d'introduire certaines notions qui interviennent lorsqu'une espèce interagit avec la lumière. Le phénomène de fluorescence et les paramètres qui caractérisent un fluorophore seront exposés. Nous reviendrons rapidement sur les différentes familles de fluorophores organiques et détaillerons celle des BODIPYs. Enfin les objectifs fixés pour ce mémoire seront explicités.

I.1. La fluorescence

L'émission de lumière d'une substance à partir d'un de ses états excités est un phénomène appelé luminescence.^{1,2} Il existe plusieurs types de luminescence, elles se distinguent par la source utilisée pour exciter le composé. Par exemple, si l'espèce est excitée par un procédé biochimique il s'agira de bioluminescence. Dans ce chapitre, il sera question de photoluminescence, phénomène qui intervient lorsque l'excitation est due à l'absorption de lumière. Deux types de photoluminescence sont possibles : la fluorescence et la phosphorescence.

I.1.1 Absorption

Lorsqu'une espèce va interagir avec une onde lumineuse, une transition électronique entre deux niveaux d'énergie peut avoir lieu. L'énergie absorbée va ainsi permettre le transfert d'un électron

d'une orbitale occupée vers une orbitale vide de plus haute énergie. En fonction de la nature des orbitales, plusieurs transitions sont possibles. L'exemple illustrant bien ces différentes transitions est celui du formaldéhyde (Figure I.1).¹

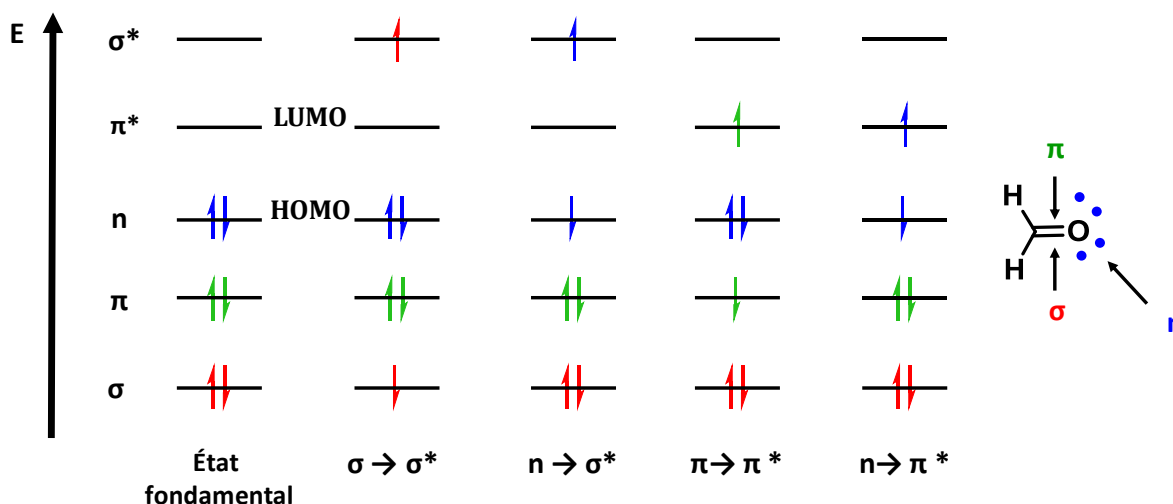


Figure I.1 Les différentes orbitales moléculaires et leurs niveaux énergétiques du formaldéhyde.

Le formaldéhyde est formé de cinq orbitales moléculaires : deux orbitales liantes (σ et π), deux orbitales anti-liantes (σ^* et π^*) et une orbitale n . Deux orbitales sont d'un grand intérêt en spectroscopie d'absorption et d'émission : la HOMO (Highest Occupied Molecular Orbitals) orbitale occupée de plus haute énergie et la LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbitals) orbitale inoccupée de plus basse énergie.

L'absorbance A est la grandeur physique qui caractérise pour une longueur d'onde donnée l'efficacité d'absorption. Elle correspond au logarithme du ratio entre l'intensité incidente I_λ^0 et l'intensité transmise I_λ .

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

En règle générale en solution l'absorbance est décrite par la loi de Beer-Lambert :

$$A(l) = \epsilon_\lambda c l$$

Avec c la concentration exprimée en M, l la largeur de la cuve en cm et ϵ le coefficient d'absorption molaire exprimé en $M^{-1} \cdot cm^{-1}$. D'après cette équation l'absorbance A est proportionnelle à la concentration c pour une longueur d'onde donnée. À noter que cette équation est vérifiée pour des faibles concentrations. L'espèce pouvant absorber un photon peut être également caractérisée par un spectre d'absorption. Le spectre relie l'absorbance ou le coefficient d'absorption molaire à la

longueur d'onde et est matérialisé par des bandes d'absorption. En fonction de l'environnement ces dernières peuvent être déplacées ou modifiées.

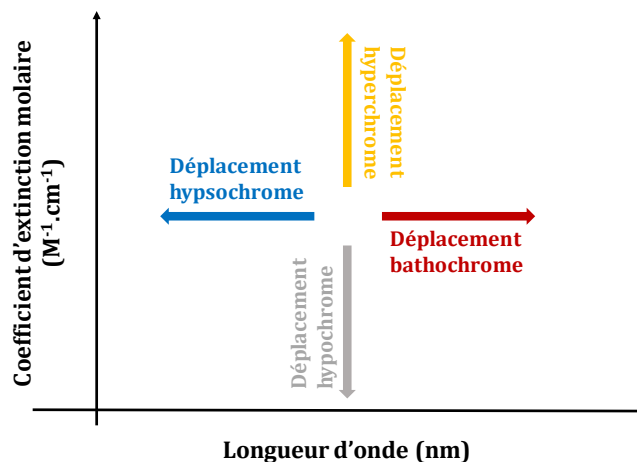


Figure I.2 Les différents déplacements observés sur un spectre d'absorption.

Un décalage de ces bandes vers les faibles énergies est appelé effet bathochrome, au contraire le déplacement vers les hautes énergies correspond à un effet hypsochrome. Une diminution du coefficient d'absorption molaire est considérée comme un effet hypochrome alors que l'augmentation de ce dernier est appelé hyperchrome (Figure I.2).

I.1.2 De l'état excité vers l'état fondamental

L'espèce excitée va vouloir revenir vers son état fondamental, pour cela elle va réémettre l'excès d'énergie de différentes façons. Les différents modes de désexcitation sont représentés sur la Figure I.3.

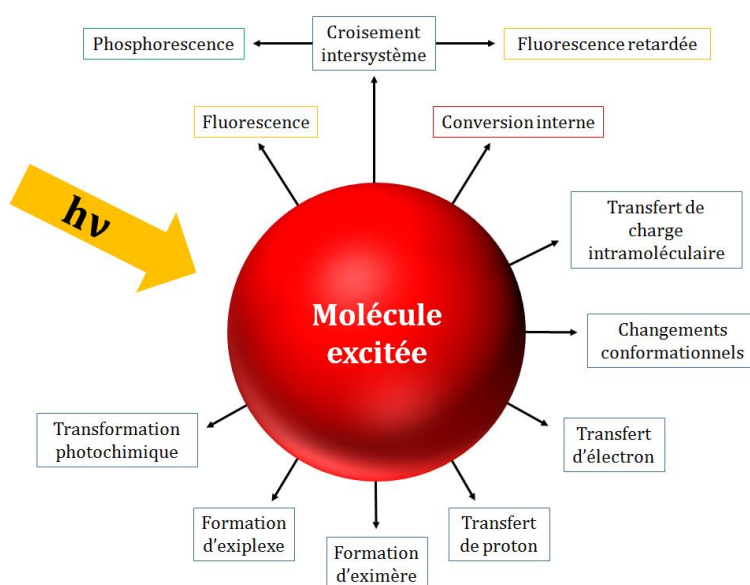


Figure I.3 Les différentes voies de désexcitations pour une espèce excitée.

Les désexcitations radiatives s'accompagnent d'une émission de lumière alors que les désexcitations non-radiatives représentent toutes celles sans émission de photon. Il existe plusieurs types de désactivation non-radiative et en fonction de la nature de l'espèce à exciter, différentes voies de désactivation vont être favorisées ou non. Par exemple un **transfert de charge intramoléculaire** (ICT en anglais pour *Internal Charge Transfert*) peut avoir lieu lorsque la molécule comporte des groupements électrodonneurs et électroattracteurs séparés par un système π -conjugué. En effet si le moment dipolaire de la molécule à l'état fondamental μ_g est moins important que celui de l'état excité μ_e ceci va forcer les molécules de solvant à se réorienter (Figure I.4).

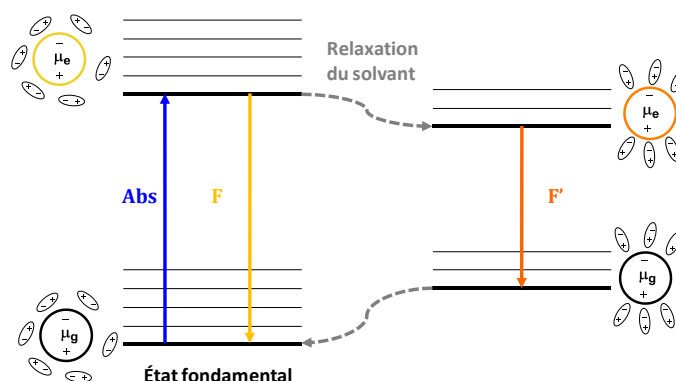


Figure I.4 Réorganisation du solvant autour d'une molécule à l'état fondamental et l'état excité.

Plus le solvant sera polaire plus la réorganisation du solvant autour de la molécule excitée va diminuer le niveau d'énergie de l'état excité. Ainsi le gap énergétique sera plus faible ce qui se traduira par une émission décalée vers les faibles énergies, voir une extinction de lumière.

Les mécanismes photophysiques qui interviennent après une interaction matière-lumière peuvent également être illustrés par un diagramme de Perrin- Jablonski (Figure I.5).¹

Dans l'état fondamental la multiplicité du niveau électronique est égale à 1 car les deux électrons ont des spins opposés, nous parlerons donc d'état singulet S_0 . Lorsque l'électron va être promu vers un état excité, celui-ci gardera son spin inchangé et nous parlerons donc d'état excité S_n . En général ce sont essentiellement les niveaux S_1 et S_2 qui sont concernés. Tous les niveaux électroniques sont composés de différents niveaux vibrationnels. Étant donné que l'absorption peut se faire vers différents niveaux vibrationnels une des désexcitations non-radiative possible est la **relaxation vibrationnelle**. Cette désactivation est la transition entre deux niveaux vibrationnels de même multiplicité. La transition non radiative entre deux niveaux électroniques de même multiplicité est également possible et est appelée **conversion interne**. Ces dernières se produisent dans des temps beaucoup plus courts (10^{-12} s) que le processus de fluorescence (10^{-9} - 10^{-7} s). Ainsi **la fluorescence** correspondra à la transition de l'état excité S_1 vers l'état fondamental S_0 . De plus l'énergie émise

sera plus faible que l'énergie absorbée ce qui aura pour conséquence un décalage du spectre d'émission vers les grandes longueurs d'onde par rapport au spectre d'absorption.

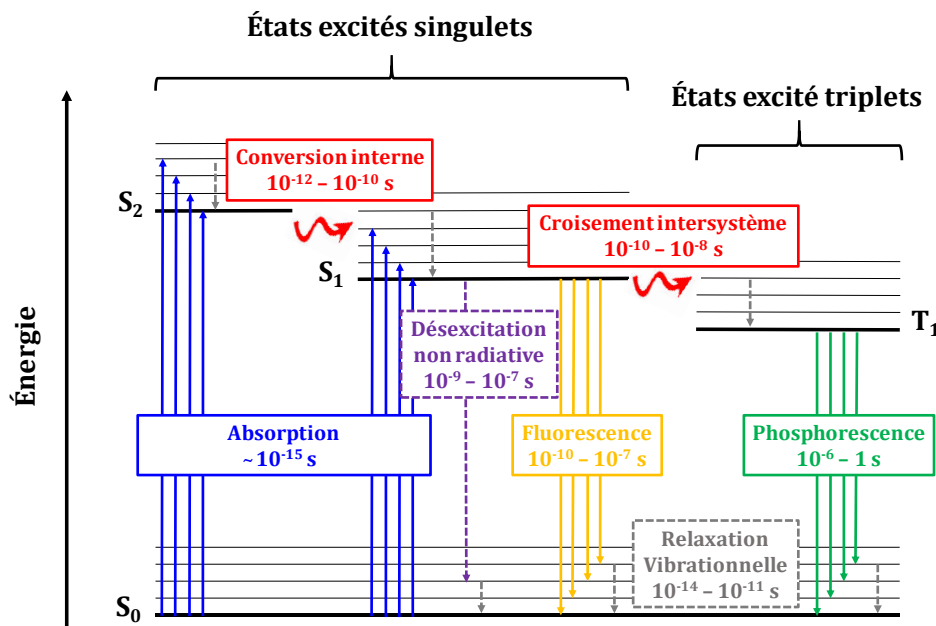


Figure I.5 Diagramme de Perrin-Jablonski.

Dans certains cas un **croisement intersystème** (CIS) peut avoir lieu, ce phénomène correspond à une transition entre deux niveaux vibrationnels de multiplicités différentes. En effet l'électron se trouvant dans l'état S_1 peut subir un changement de spin, ainsi les deux électrons seront cette fois parallèle et la multiplicité sera de 3 ($M = 2S+1$). Les niveaux électroniques avec cette multiplicité seront notés T_n pour état triplet.

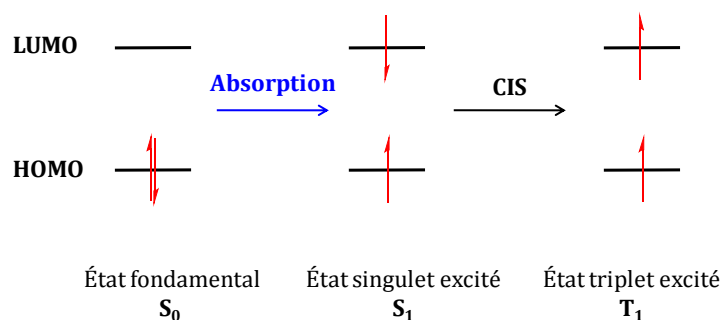


Figure I.6 Illustration du croisement intersystème.

La désexcitation radiative à partir de l'état triplet T_1 correspondra à la **phosphorescence**. L'introduction d'atome lourd favorise le couplage spin-orbite ce qui permettra d'augmenter la probabilité du processus de phosphorescence.

Durant cette thèse il sera question exclusivement de composés pouvant émettre de la lumière par fluorescence. Certains paramètres sont à prendre en compte pour bien décrire les fluorophores. À chaque phénomène photophysique une constante de vitesse y est associée, la constante k_r

correspondra à celle de la fluorescence et les constantes de vitesses non-radiative (CI, CIS...) seront rassemblées en une seule appelée k_{nr} .

La molécule est dans un état excité pendant un certain temps, cette durée est souvent de l'ordre de la nanoseconde pour la fluorescence et correspond au temps de vie τ_F . Le temps de vie peut être relié aux constantes de vitesses par l'équation ci-dessous :

$$\tau_F = \frac{1}{k_r + k_{nr}}$$

Le rendement quantique Φ_F représente l'efficacité de fluorescence, c'est-à-dire le nombre de photons émis par rapport au nombre de photons absorbés. Ce rendement peut également s'exprimer en fonction des constantes de vitesses.

$$\Phi_F = \frac{k_r}{k_r + k_{nr}}$$

La brillance B est aussi un moyen d'évaluer l'efficacité de fluorescence. Elle correspond tout simplement au produit du rendement quantique Φ_F par le coefficient d'absorption molaire ϵ .

$$B = \Phi_F \times \epsilon$$

Enfin le dernier paramètre important à prendre en compte est le déplacement de Stokes Δ_s . Ce déplacement correspond à la différence entre la première bande d'absorption de plus faible énergie et le maximum d'émission (Figure I.7).¹ Le déplacement de Stokes s'exprime généralement en nombre d'onde (cm^{-1}) mais peut s'exprimer en nanomètres. Un faible déplacement de Stokes aura pour conséquence un recouvrement plus important entre les deux spectres.

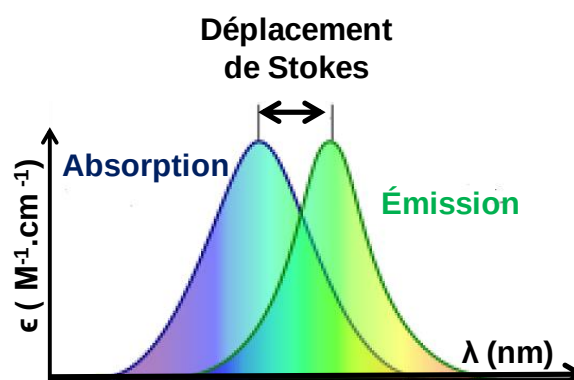


Figure I.7 Illustration du déplacement de Stokes.

Selon l'application souhaitée, certains paramètres seront plus importants que d'autres. Au vue d'une application en milieu biologique certaines caractéristiques supplémentaires s'ajoutent comme la stabilité, la solubilité et la facilité à pouvoir modifier structuralement le fluorophore.

Stabilité et toxicité

Un bon fluorophore doit être insensible à l'environnement pour ne pas modifier ses propriétés optiques. Le composé doit également être stable à la lumière au cours du temps, l'extinction de la fluorescence après une excitation prolongée correspond au phénomène de photoblanchiment. Enfin une faible toxicité de ces composés est nécessaire pour une application biologique.

Solubilité

Sachant que les milieux biologiques sont principalement des milieux aqueux, il est important que les fluorophores puissent être solubles tout en restant fluorescents dans de tels milieux. Cependant la plupart des fluorophores sont peu solubles en milieu aqueux. Pour remédier à ce problème l'introduction de fonction solubilisante (souvent fonction chargée) est souvent réalisée.

Capacité à fonctionnaliser

La possibilité à pouvoir fonctionnaliser le fluorophore est un paramètre à prendre en compte. Par rapport aux propriétés et aux applications voulues, certaines modifications seront primordiales. Par exemple l'introduction d'une fonction de greffage est nécessaire pour que le fluorophore se fixe à un substrat donné.

Émission dans le rouge ou proche infrarouge

La synthèse de composés luminescents émettant dans le rouge ou proche infrarouge a été largement explorée par les chercheurs. Pour une application dans le domaine biologique l'absorption et l'émission dans cette gamme de longueur d'onde est très intéressante pour diverses raisons.^{3,4}

Un organisme vivant est composé de différentes espèce pouvant absorber et émettre de la lumière. À titre d'exemple les cofacteurs NADP/NADPH absorbent et émettent dans l'ultraviolet. Dans l'organisme humain, l'hémoglobine et l'eau constituant sont des composés absorbant dans une large gamme de longueur d'onde. Cependant l'absorption et l'autofluorescence sont minimales dans une gamme de longueur d'onde comprise entre 650 et 900 nm (Figure I.8). De plus c'est dans cette zone de longueur d'onde que la diffusion tissulaire est maximale⁵ ce qui permet d'étudier le système plus en profondeur. Enfin l'excitation dans le rouge ou le proche infrarouge est moins énergétique ce qui permet de diminuer les dégradations de l'échantillon.

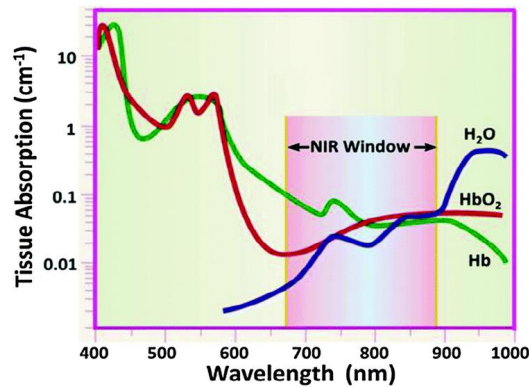


Figure I.8 Spectres d'absorption de l'eau et l'hémoglobine oxygénée ou non.

I.2. Les différents fluorophores

Les fluorophores peuvent être classés en fonction de leurs compositions en 3 grandes familles :

1. Inorganiques
2. Organométalliques
3. Organiques

I.2.1 Les fluorophores inorganiques

Les quantums dots

Les nanoparticules semi-conductrices appelées *Quantum dots* pour « boîte quantique » sont des composés possédant des propriétés photophysiques très intéressantes. Les *quantum dots* sont structurés en deux parties : le cœur et la coque. La structure cœur/coque la plus souvent retrouvée est composée d'un cœur de sélénure de cadmium CdS et d'une coque de sulfure de zinc ZnS. A. Ekimov et *al*⁶ ont été les premiers à décrire leurs propriétés photophysiques.

2 nm → 10 nm

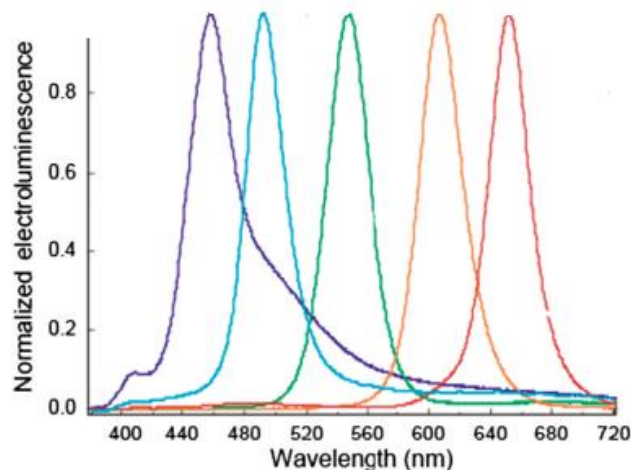


Figure I.9 Spectre d'émission de nanocristaux en fonction de la taille.

L'absorption et l'émission de ces fluorophores est dépendante de la taille de la nanostructure.^{7,8} L'augmentation du diamètre va engendrer un décalage vers le rouge des spectres d'absorption et d'émission.⁹ En règle générale le diamètre des nanocristaux varie de 2 nm à 10 nm (Figure I.9).¹⁰ Ces fluorophores sont photostables et sont dotés d'une brillance élevée ce qui en fait des candidats potentiels pour des marqueurs biologiques.^{11,12} Les *quantum dots* peuvent également être utilisés en optoélectronique et notamment en photovoltaïque.^{13,14} Malgré de nombreux avantages, ces nanocristaux semi-conducteurs sont caractérisés par des inconvénients majeurs. En effet leurs toxicités et leurs faibles solubilités freinent leurs utilisations. De plus les *quantum dots* possèdent un phénomène de clignotement¹⁵ important, ce phénomène correspond à une émission par intermittence au cours du temps. Enfin un des inconvénients qui limite leur production à grande échelle est la synthèse onéreuse de ces derniers. Parmi les fluorophores inorganiques souvent retrouvés dans la littérature nous pouvons citer également les lanthanides.

Les lanthanides

Les éléments du bloc f ayant un numéro atomique compris entre 57 et 71 font partie des lanthanides. Ces derniers sont connus pour posséder des propriétés de luminescence attrayantes. Étant donné que ce sont des atomes lourds le croisement intersystème sera favorisé et il sera question non plus de fluorescence mais de phosphorescence. Ils sont caractérisés par une absorption dans l'ultraviolet et une émission étroite émettant dans le visible ce qui leur confèrent de grands déplacements de Stokes. En fonction de l'élément et du degré d'oxydation la longueur d'onde d'émission maximale sera différente (Figure I.10)¹⁶. Le temps de vie long (μ s voir ms) est une des particularités de ces fluorophores. Cet avantage permet de les utiliser en spectroscopie de fluorescence en temps résolu.¹⁷

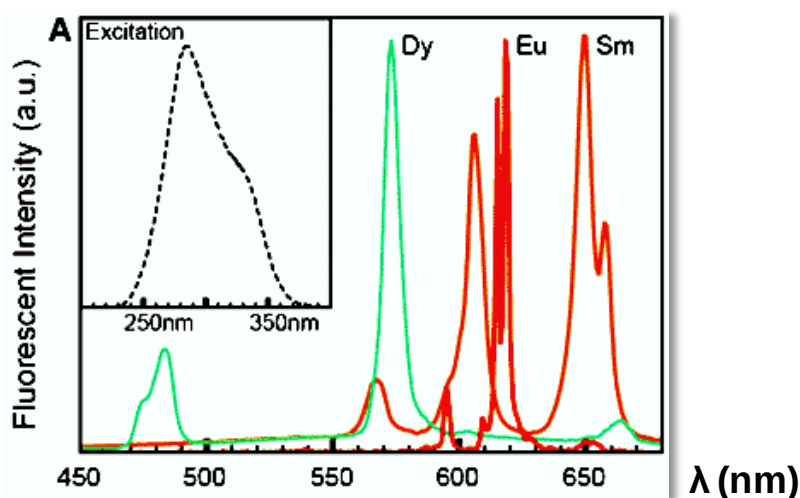


Figure I.10 Spectre d'émission de différents lanthanides.

Les lanthanides sont largement utilisés dans les tubes fluorescents pour convertir l'émission de Hg en lumière visible.

L'inconvénient majeur de ces fluorophores inorganiques est un coefficient d'absorption molaire très faible ($10 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$). De plus ils sont sensibles à l'oxydation en milieu basique et en milieu aqueux la désactivation par transfert d'énergie au solvant a pour conséquence l'extinction de fluorescence.

Pour pallier ces inconvénients les chercheurs ont coordonné ces métaux à des chromophores pour former des complexes organométalliques.

I.2.2 Les fluorophores organométalliques

Généralement les composés organométalliques vont émettre de la lumière à partir d'un état excité triplet, il sera donc question de phosphorescence.

Complexe de lanthanides

La complexation des lanthanides par des chromophores organiques apporte certains avantages non négligeables. L'excitation du chromophore va engendrer un transfert d'énergie depuis l'état triplet du ligand vers le lanthanide. Ce transfert permet de peupler les états excités de ce dernier et s'ensuit la désactivation radiative à partir de ces états excités. La formation de complexe permet d'atténuer ou d'empêcher la désexcitation non radiative de fluorescence dans les milieux aqueux. En l'absence de molécules d'eau en première sphère de coordination du lanthanide le phénomène d'extinction de fluorescence est diminué. En règle générale les complexes de lanthanide possèdent des temps de vie long et des rendements quantique convenables. Il existe énormément de chromophores pouvant servir à l'obtention de complexes, nous retrouvons souvent des β dicétones aromatique¹⁸ ou des composés aromatiques avec des sites de coordination azoté¹⁹ tels que les bipyridines (Figure I.11).

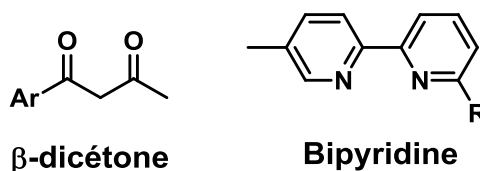


Figure I.11 Structure des ligands β dicétones et bipyridines.

Complexes de métaux de transitions

Les complexes à base de métaux de transitions tels que le ruthénium ou l'iridium sont également des composés avec des propriétés de luminescence intéressantes. La désactivation radiative se fait

généralement à partir des états excités triplet à transfert de charge (MLCT)). Ils sont caractérisés par un temps de vie de l'ordre de la microseconde et des émissions dans le visible. Ils sont utilisés dans diverses applications^{20,21} malgré des rendements quantiques plus faibles que les fluorophores organiques.

I.2.3 Les fluorophores organiques

Les fluorophores organiques sont en générale des composés émettant de la lumière à partir des états excités singulet. Ils existent un nombre impressionnant de fluorophores organiques dans la littérature c'est pourquoi nous ne détaillerons pas toutes les familles. Ils sont tous basés sur un squelette polyaromatiques et ont un temps de vie de l'ordre de la nanoseconde. Nous reviendrons rapidement sur trois familles souvent utilisées comme marqueur ou sonde biologiques et détaillerons la famille des BODIPYs.

Les Fluorescéines

Les fluorescéines font parties de la grande famille des xanthènes, l'une des familles toujours utilisées dans le domaine biologique et ceci malgré son ancienneté. La première a été synthétisée par A. von Bayer en 1871 à partir de résorcinol et de l'anhydride phtalique (Figure I.12).²²

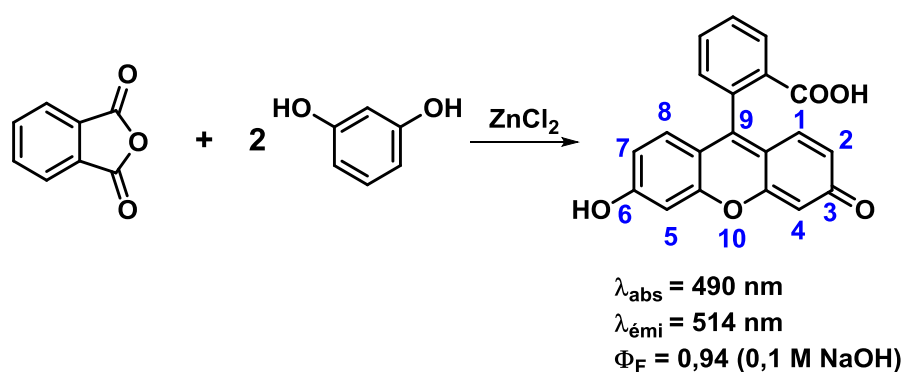


Figure I.12 Synthèse de la fluorescéine.

Elles sont connues pour avoir de très bons coefficients d'absorption molaire, des rendements quantiques élevés et ont l'avantage d'être solubles dans les milieux aqueux. La fluorescéine et ses dérivés sont généralement caractérisés par une émission dans le vert (515-550 nm). Elles ont l'inconvénient d'être fortement sensibles à la variation de pH et elles souffrent d'un photoblanchiment accru. Néanmoins il existe des exemples de dérivés de fluorescéine émettant dans le rouge et beaucoup plus stable. A. Fukazawa et al.²³ ont synthétisés un dérivé de fluorescéine en remplaçant l'oxygène pontant par un phosphore (Figure I.13). Ce changement permet d'obtenir

un composé émettant à 656 nm et largement plus stable à l'irradiation que les fluorescéines classiques.

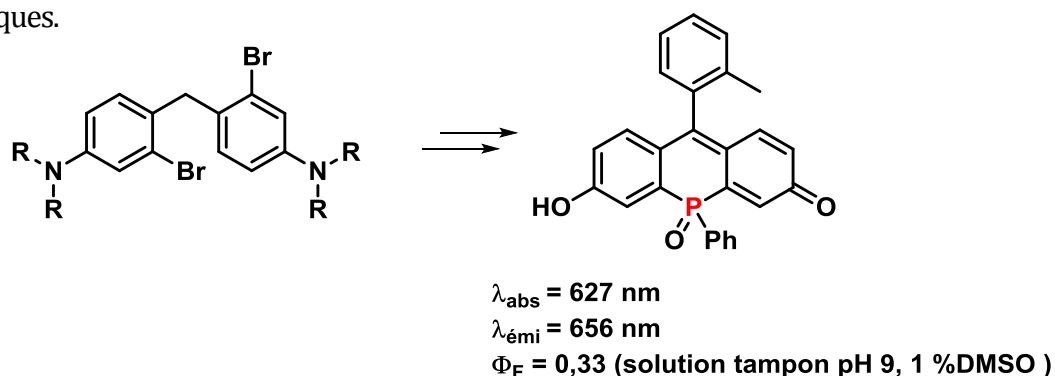


Figure I.13 Synthèse réalisé par Fukazawa et *al.*

Les Rhodamines

Les rhodamines sont semblables aux fluorescéines, la différence notable au niveau structurel est le remplacement des oxygènes en position 3 et 6 par des azotes (Figure I.14). Elles sont dotées d'un coefficient d'absorption molaire élevé ($\epsilon \approx 80000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) et d'un bon rendement quantique. La longueur d'onde maximale d'absorption et d'émission est proche de celle de la fluorescéine.²⁴ L'introduction de divers groupements sur le squelette rhodamine permet de moduler les propriétés optiques et ainsi accéder à des composés émettant dans le rouge. La firme Thermo Fisher commercialise des rhodamines émettant dans le rouge sous l'appellation Texas red® (Figure I.14).²⁵

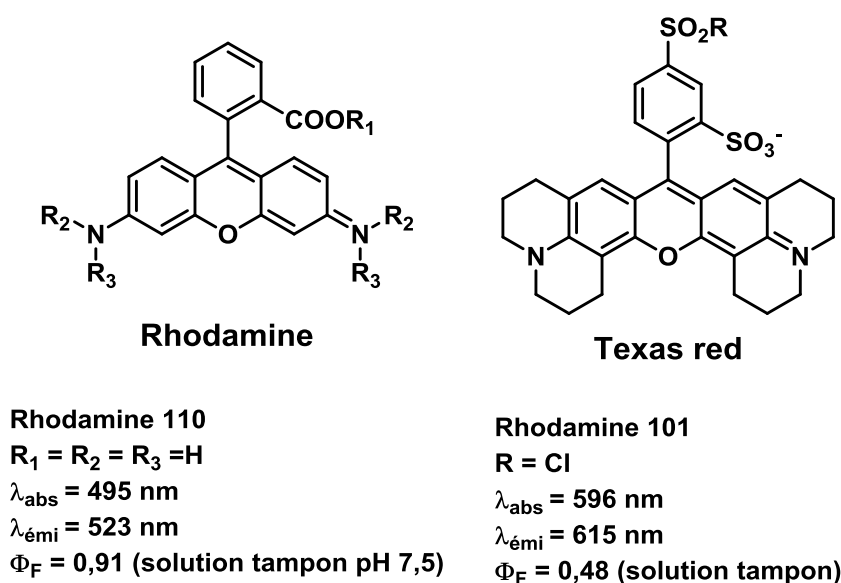


Figure I.14 Structure générales des rhodamines et des Texas red®.

Ces fluorophores sont caractérisés par une photostabilité bien meilleure que celle de la fluorescéine²⁶ et leurs fluorescences sont beaucoup moins sensibles au pH.

Les Cyanines

Les cyanines font partie d'une classe de fluorophores largement utilisés dans le domaine biologique. Elles font partie de la famille des polyméthynes, la structure générale est basée sur 2 hétérocycle azoté relié par un espaceur composé de doubles liaisons (Figure I.15). En fonction de la longueur de l'espaceur les cyanines peuvent absorber et émettre sur une large gamme de longueur d'ondes (400-1500 nm). Elles possèdent de très bons coefficients d'absorption molaire mais leurs rendements quantiques sont faibles, ne dépassant pas les 15 % dans la gamme du rouge-proche infrarouge.

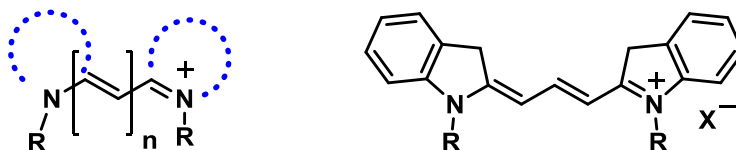


Figure I.15 Structure générale des cyanines.

I.3. Les BODIPYs

I.3.1 Structure et synthèse classique

L'appellation BODIPYs® correspond à tous les composés ayant comme squelette de base un **B**Oro**D**IPYrométhène, c'est une marque déposée par l'entreprise Thermo Fisher (Molecular Probes). Ces composés peuvent être assimilés à une cyanine monométhine complexant un atome de bore.

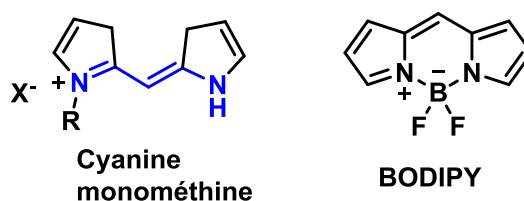


Figure I.16 Comparaison entre une cyanine et un BODIPY

Pour numéroter les différentes positions du BODIPY deux nomenclatures sont possibles, l'une s'inspire de celle des indacènes et l'autre du pyrrole. La position 8 est souvent appelée méso en référence à la position méso des porphyrines.

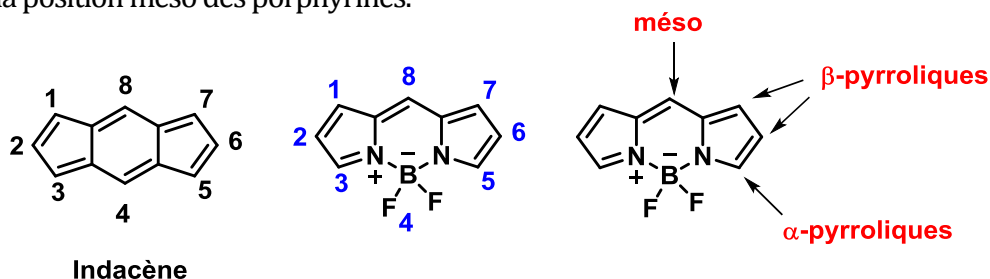


Figure I.17 Numérotation des différentes positions d'un BODIPY.

La première synthèse de BODIPY a été réalisée par Treibs et Kreuzer²⁷ à partir du 2,4-diméthylpyrrole en présence d'anhydride acétique et de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Les BODIPYs sont généralement obtenus par réaction entre un pyrrole et un dérivé carbonyle (Figure I.18).

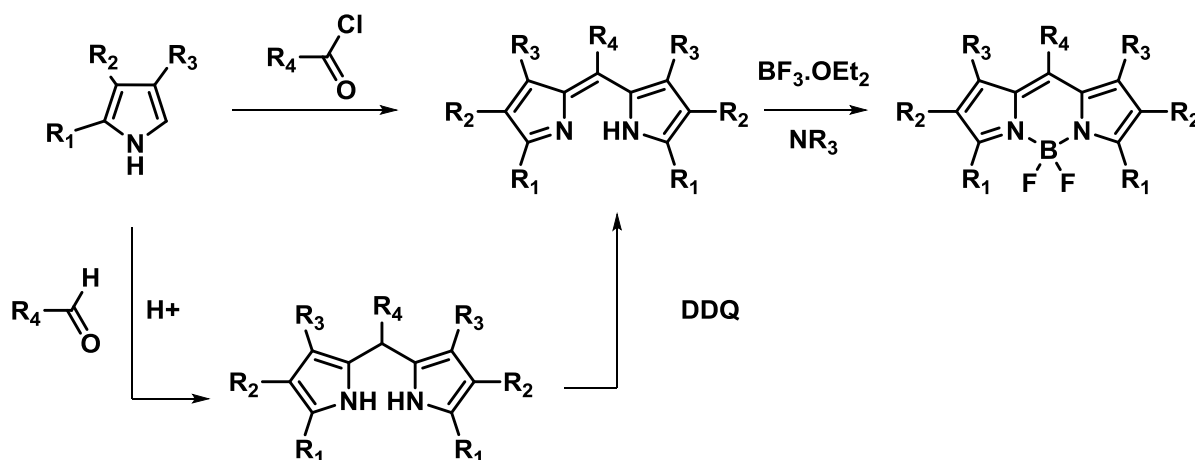


Figure I.18 Synthèse classique des BODIPYs.

En fonction de la nature du dérivé carbonyle deux méthodes de synthèse s'offrent à nous. Lorsque la condensation est réalisée sur un chlorure d'acyle, le dipyrrométhène est obtenu. Avec un aldéhyde comme dérivé carbonyle une étape d'oxydation est nécessaire pour accéder au même résultat. Ensuite le dipyrrométhène est mis à réagir, dans des conditions basiques, avec $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Généralement les rendements de synthèse ne dépassent pas les 35%.

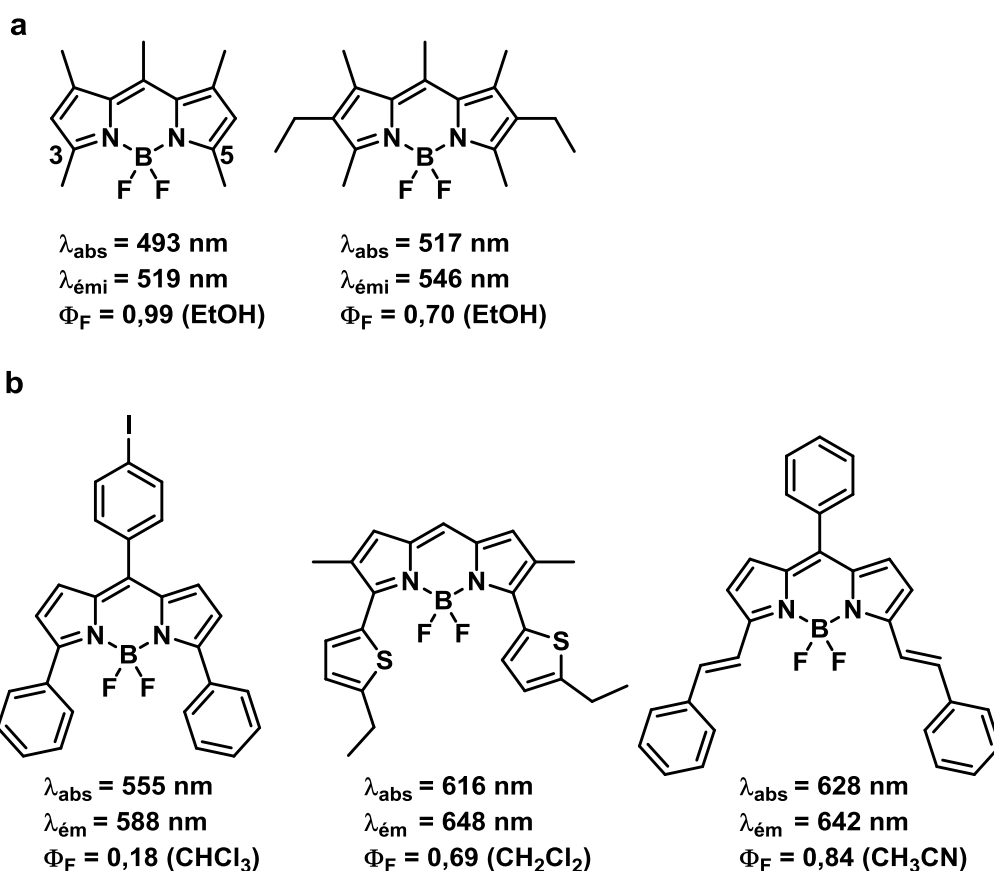
I.3.2 Propriétés optiques

Les BODIPYs sont des fluorophores possédant des propriétés photophysiques remarquable. Ils sont caractérisés par des coefficients d'absorption molaire et des rendements quantiques élevés. À titre d'exemple le rendement quantique du BODIPY sans substituant est de 90 % dans l'éthanol.²⁸ Ils ont également une très bonne photostabilité et sont peu sensibles au pH.

Le spectre d'absorption des BODIPYs est caractérisé par une bande intense correspondant à la transition $S_0 \rightarrow S_1$ avec un épaulement qui atteste des différents états vibroniques de ce premier état excité. La désactivation radiative des BODIPYs se fait à partir de l'état excité singulet S_1 et en général le croisement intersystème est négligeable. Les inconvénients de ce type de fluorophores sont un déplacement de Stokes très faible et une mauvaise solubilité dans des milieux physiologiques. La solubilité dans les milieux biologiques peut être augmentée par l'introduction de fonction adéquate. L'introduction de certains groupements (antenne) peut produire déplacement de Stokes plus grand.^{29,30} Les avantages majeurs de cette famille par rapport aux autres fluorophores organiques sont une stabilité chimique accrue et une fonctionnalisation

possible sur toutes les positions du squelette BODIPYs. Cette facilité d'introduction de différents groupements permet de moduler les propriétés photophysiques. À noter que toutes les positions n'auront pas la même influence sur les propriétés optiques. La position qui affecte moins les maxima d'absorption et d'émission est la position méso dans la majorité des cas. En effet une certaine contrainte stérique entre le substituant en position méso et le corps du BODIPY affaiblie le recouvrement orbitalaire entre ces deux unités. En règle générale les positions 3,5 sont celles qui influencent le plus les propriétés spectroscopiques.

Pour déplacer les spectres d'absorption et d'émission vers les grandes longueurs d'onde il est nécessaire de réduire le gap énergétique entre les orbitales HOMO et LUMO. L'introduction de substituants inductifs donneurs va ainsi permettre cela, néanmoins l'effet bathochrome n'est que d'une vingtaine de nanomètre (Figure I.19a).^{31,32} Le prolongement et/ou l'amélioration du chemin de délocalisation est la meilleure manière d'amplifier cet effet bathochrome. Concrètement l'introduction de système π (aryle, hétérocycle, styryle...) va augmenter la délocalisation des électrons (Figure I.19b)³³⁻³⁵ ce qui permet d'accéder à des BODIPYs émettant en générale vers 600-650 nm.



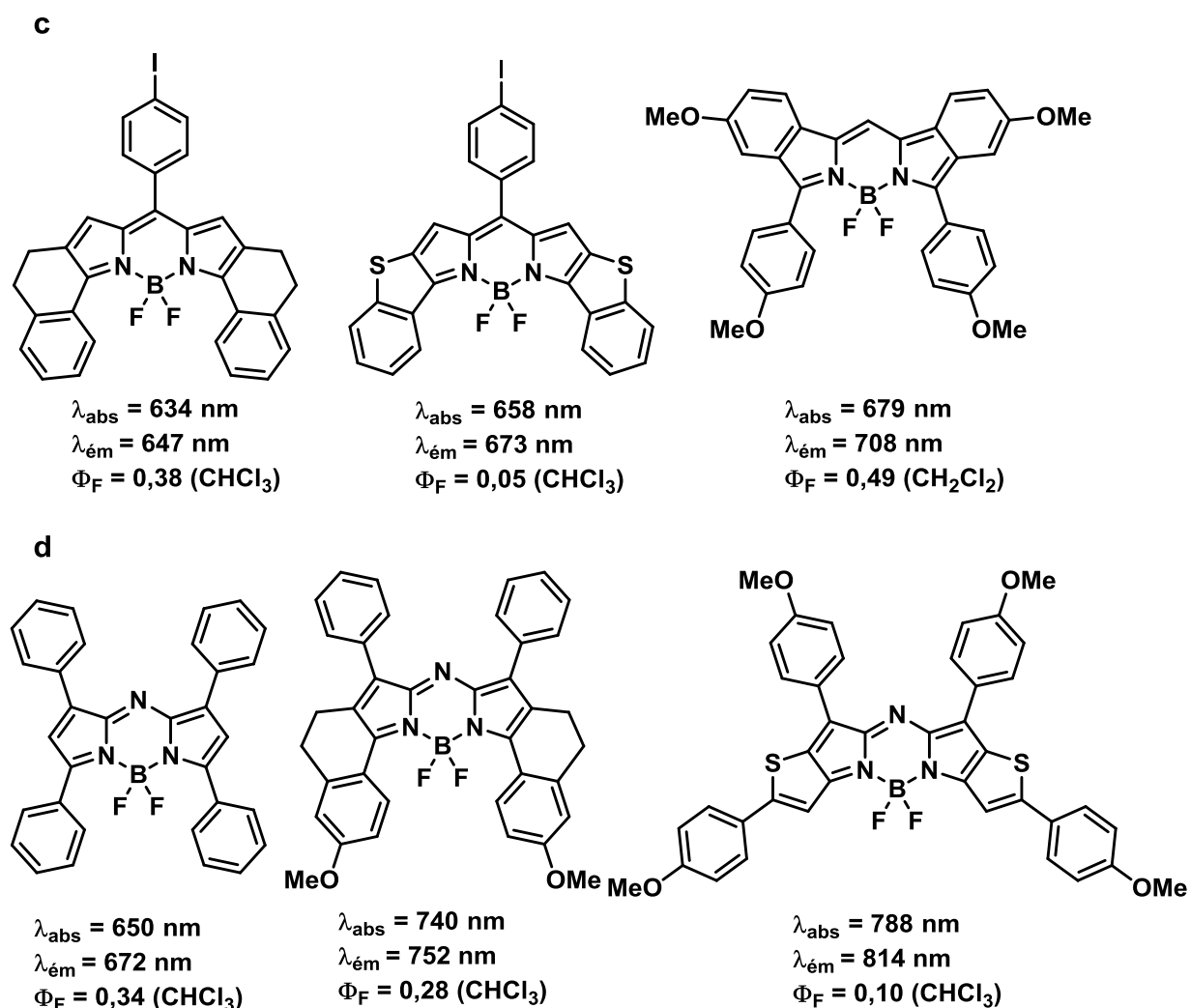


Figure I.19 Exemples de BODIPYs, dibenzoBODIPYs et aza-BODIPYs.

Une autre manière de décaler les spectres d'absorption et d'émission vers le rouge/proche infrarouge est d'amplifier la coplanarité. Deux méthodes sont possibles, soit limiter les rotations des différents substituants ce qui permet d'améliorer le chemin de délocalisation des électrons ou par la fusion de cycles ou hétérocycles (Figure I.19c)^{29,36}. Cette dernière a donné naissance à une nouvelle classe de BODIPYs appelée dibenzoBODIPYs ou di(iso)indolométhène borane. Mes travaux de thèse porteront exclusivement sur cette famille de fluorophores.

Enfin le remplacement du carbone en position 8 par un azote a permis d'accéder à des composés émettant dans le rouge/proche infrarouge appelé aza-BODIPYs.³⁷⁻³⁹ En combinant les différentes méthodes (fusion de cycle et remplacement du carbone par l'azote) Y.Wu et *al*³⁹ ont obtenu des aza-BODIPYs émettant dans le proche infrarouge (Figure I.19d).

I.4. Projet de recherche

Ces travaux de thèse avaient pour but de réaliser un panel de fluorophores émettant dans le rouge/proche infrarouge pour de futures applications biologiques. Ces fluorophores sont basés sur un squelette dibenzoBODIPY. Les dibenzoBODIPYs ont été choisis car leur stabilité est bien meilleure que celle des BODIPYs styryle émettant dans le rouge. De plus la synthèse des dibenzoBODIPYs peut facilement être réalisée en grande quantité et avec de bons rendements en général.

I.4.1 Modulation des propriétés optiques.

La synthèse et l'étude de dibenzoBODIPYs symétriques ont été envisagées dans le chapitre II. Tout d'abord la variation des substituants des sous-unités dibenzo et ceux des positions 3,5 a été réalisée (Figure I.20). Pour un effet bathochrome plus fort les substituants en positions 3,5 sont de nature aromatique.

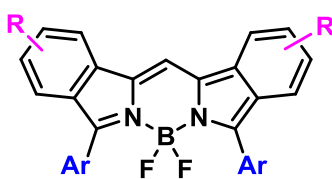


Figure I.20 Structure du benzoBODIPYs.

L'introduction d'atome de brome sur les sous-unités dibenzo a permis la post-fonctionnalisation de ces derniers par différents couplages croisés. Nous nous sommes intéressés particulièrement aux couplages de Sonogashira et de Stille.

La post-fonctionnalisation de la position méso a été entreprise, l'halogénéation semblait être la méthode la plus intéressante. En effet l'halogénéation de cette dernière devrait nous permettre d'introduire un panel de fonction. Enfin l'augmentation de la coplanarité a été envisagée par couplage oxydant intramoléculaire.

I.4.2 Dissymétrie et chiralité.

Dans le chapitre III, la synthèse et l'étude de dibenzoBODIPYs chiraux ont été entrepris. Pour accéder à de tels composés il a fallu au préalable dissymétriser les dibenzoBODIPYs.

Deux méthodes ont été envisagées pour dissymétriser les composés, l'une étant basée sur la fonctionnalisation du dibenzoBODIPYs alors que l'autre a été réalisée lors de sa formation. La possibilité de substituer les atomes de fluor liés au bore permettait d'accéder à des

dibenzoBODIPYs dont l'élément de chiralité était l'atome de bore. La différenciation des substituants a été réalisée à l'aide de réactifs de grignard ou par formation de liaison O-B intramoléculaire (Figure I.21).

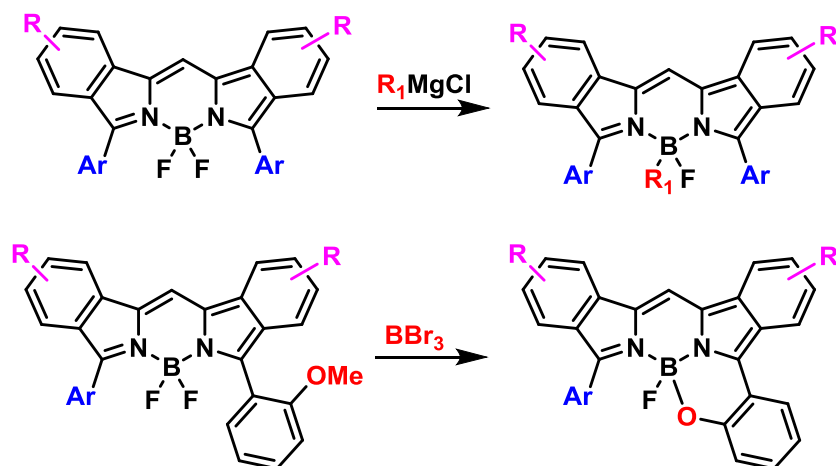


Figure I.21 Substitution du fluor.

I.4.3 Synthèse et étude de BODIPYs β -fusionnés par un hétérocycle

La synthèse de BODIPYs α -fusionnés par un hétérocycle a été réalisée par différents groupes. Il est à noter qu'aucune publication ne traite de celle des β -fusionnés par un hétérocycle. La formation de deux types de BODIPYs a été envisagée, l'une par un benzothiophène et l'autre par un benzofurane. (Figure I.22).

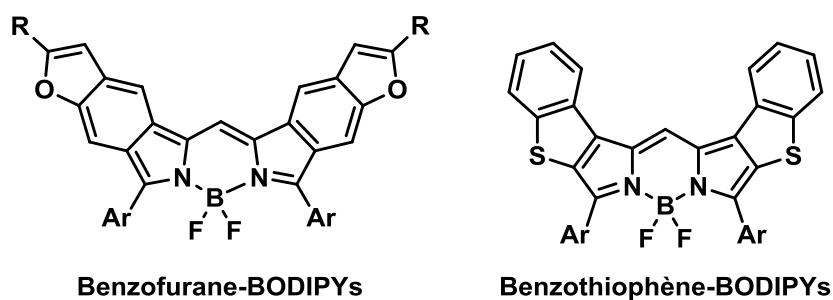


Figure I.22 Structures des BODIPYs fusionnés par un hétérocycle.

Chapitre II Synthèses et études des dibenzoBODIPYs symétriques

Ce chapitre présente la synthèse et l'étude d'une série de nouveau dibenzoBODIPYs. L'objectif était de moduler les propriétés optiques en faisant varier la nature des substituants.

Dans une première partie, les différentes voies de synthèses conduisant aux dibenzoBODIPYs seront détaillées et sera explicitée celle que nous avons choisie d'utiliser. Dans une seconde partie, seront exposées les différentes stratégies choisies pour moduler les propriétés photophysiques de ces fluorophores.

II.1. Les voies de synthèses des dibenzoBODIPYs

La synthèse de ces composés peut être effectuée de différentes manières, toutes comportant leurs avantages et leurs inconvénients. Trois stratégies de synthèses partent d'isoindoles ou d'un de ses précurseurs⁴⁰⁻⁴² et une d'*o*-acyle-benzophénone⁴³ (Figure II.1).

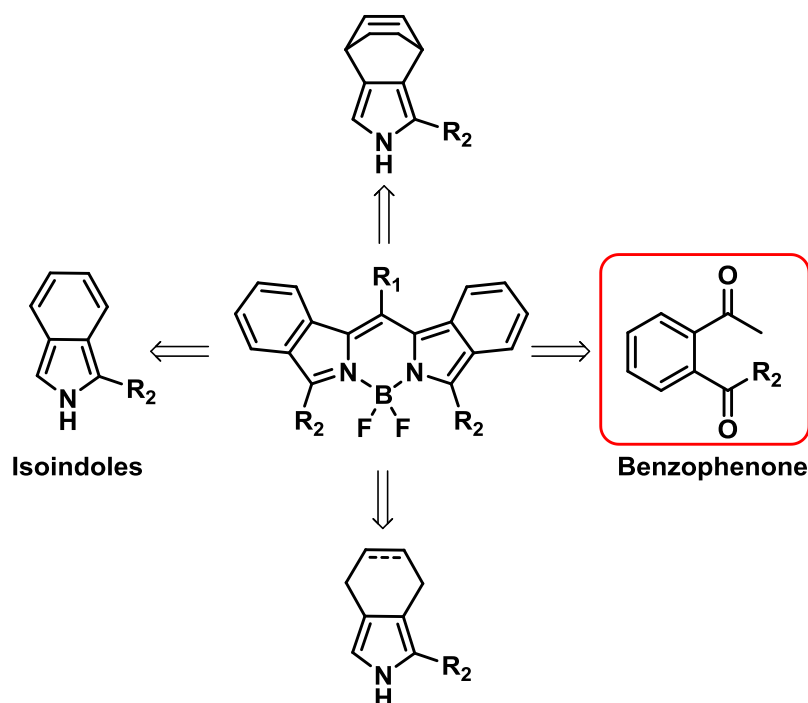


Figure II.1 Stratégies de synthèses des dibenzoBODIPYs

II.1.1 Obtention de dibenzoBODIPYs par condensation d'isoindole

Cette stratégie de synthèse s'inspire de la méthode classique pour obtenir des BODIPYs, méthode qui est basée sur une condensation pyrrolique. Cette réaction permet d'accéder au composé en seulement deux étapes, mais les rendements de condensation sont très faibles. La réactivité des isoindoles s'apparente à celle des pyrroles d'où son instabilité. Comme les pyrroles,⁴⁴ les isoindoles peuvent s'auto oxyder ou polymériser par auto-condensation.⁴⁵ En effet, l'isoindole (2H-Isoindole) peut par tautomérie former l'isoindolenine (1H-Isoindole) (Figure II.2).

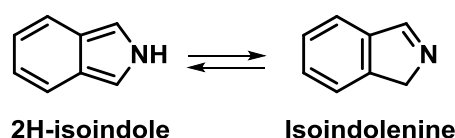


Figure II.2 Structure de l'isoindole et l'isoindolenine.

Sachant que l'une des positions est nucléophile et l'autre électrophile, la condensation de ces derniers peut conduire à un dimère ou un polymère (Figure II.3).

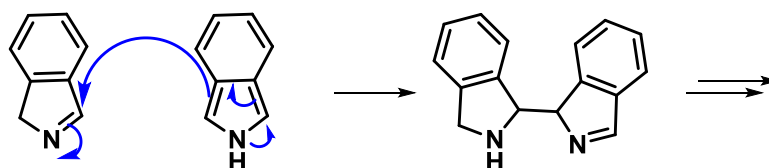


Figure II.3 Polymérisation des isoindoles.

Il existe tout de même quelques exemples de la formation de dibenzopyrrométhènes à partir d'isoindole et d'aldéhyde. La première condensation d'un isoindole avec un dérivé carbonyle date de 1968, Ivanov et al⁴⁶ ont par réaction du benzaldéhyde et de l'isoindole correspondant obtenus le diphenyldibenzopyrrométhène avec un rendement de 3 % (Figure II.4). Dix ans plus tard, Forrester⁴⁷ publie la synthèse de dibenzopyrrométhènes en utilisant le formaldéhyde comme dérivé carbonyle et ceci toujours avec des rendements très faibles.

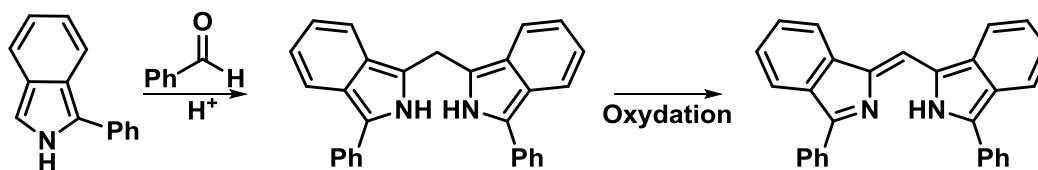


Figure II.4 Synthèse du benzodipyrrométhène réalisée par Ivanov.

Enfin dans les années 80 Bonnett et *al*⁴⁸ ont étudié la synthèse d'isoindoles avec le réactif de Mannich. Malgré plusieurs tentatives, le dérivé de Mannich souhaité n'a pas pu être isolé. Par contre ils observaient deux produits : le dibenzopyrrométhène correspondant et le produit d'auto-oxydation (Figure II.5).

Lorsque le sel d'iminium était formé *in situ* le produit d'auto-oxydation était majoritaire, par contre le produit majoritaire était le dibenzopyrrométhène avec l'utilisation du sel d'iminium formé au préalable.

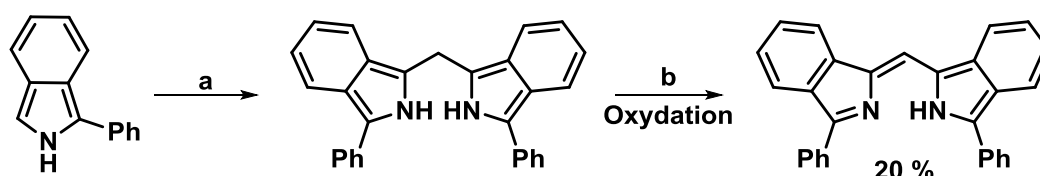


Figure II.5 Synthèse du dibenzopyrrométhène, a) H_2CO , HNMe_2 ; b) air.

Concernant la synthèse de dibenzoBODIPYs proprement dit, peu de travaux ont été réalisés à partir de l'isoindole. À vrai dire, nous ne pouvons citer que les travaux de Yan Hongbin et *al*⁴² qui synthétisa un dibenzoBODIPY à partir du 1-phenylisoindole et d'un chlorure d'acyle avec un rendement convenable de 48 % (Figure II.6). Ce bon rendement peut sans doute s'expliquer par l'utilisation d'un chlorure d'acyle composé bien plus réactif que l'aldéhyde. Ce dernier permet d'obtenir directement le dibenzopyrrométhène sans passer par l'étape d'oxydation classique au DDQ.

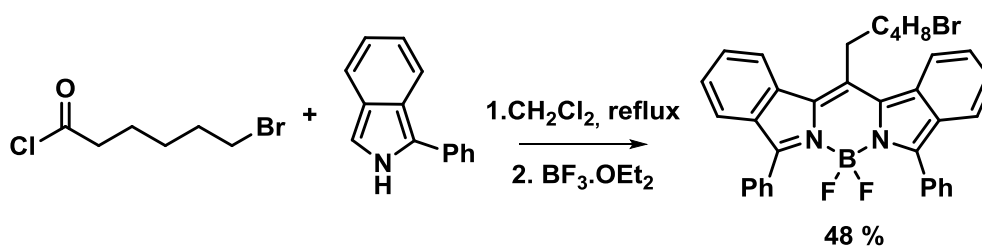


Figure II.6 Synthèse du dibenzoBODIPY à partir d'isoindole.

II.1.2 Obtention de dibenzoBODIPYs par condensation de dérivés d'isoindole

Les travaux sur la synthèse de dibenzoBODIPYs à partir de dérivés d'isoindoles sont plus nombreux. Toutes ces synthèses s'inspirent de la formation de tétrabenzoporphyrines, Noboru Ono et *al* sont les premiers à avoir obtenus une tétrabenzoporphyrine par rétro-cyclisation.⁴⁹ Concernant la synthèse de dibenzoBODIPYs Mitsuo Wada et *al* ont été les premiers à les obtenir par condensation d'un tétrahydrobicycloisoindole sur un aldéhyde (Figure II.7).⁴⁰

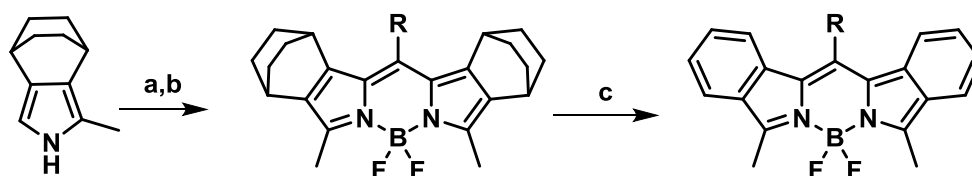


Figure II.7 Réactifs et conditions : a. RCOCl , CH_2Cl_2 , reflux. b. $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, Et_3N , Toluène 80°C . c 220°C 2h.

Sachant que ces composés ont la propriété d'émettre dans le rouge, plusieurs groupes se sont intéressés à ces colorants et se sont inspirés de cette technique pour synthétiser les dibenzoBODIPYs.^{50,51} Il y a peu de temps, Hiroko Yamada et *al* ont synthétisés des bis dibenzoBODIPYs par retro-Diels-Alder.⁵² Ils ont ainsi pu obtenir un bis-dibenzoBODIPY⁵³ émettant dans le dichlorométhane à 926 nm (Figure II.8).

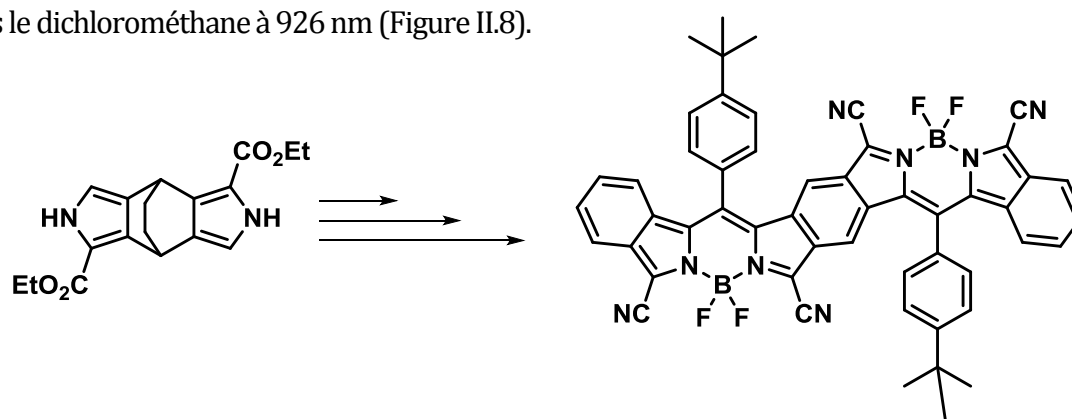


Figure II.8 Structure du bis-dibenzoBODIPY émettant à 926 nm.

L'autre façon d'obtenir des dibenzoBODIPYs, à partir d'un dérivé d'isoindoles, est d'utiliser un di ou tétra-hydroisoindole. Cette manière s'inspire également de la synthèse de tétrabenzoporphyrines, José Cavaleiro⁵⁴ et *al* ont synthétisé cette dernière par oxydation au DDQ du dérivé tétra-hydrogéné (Figure II.9).

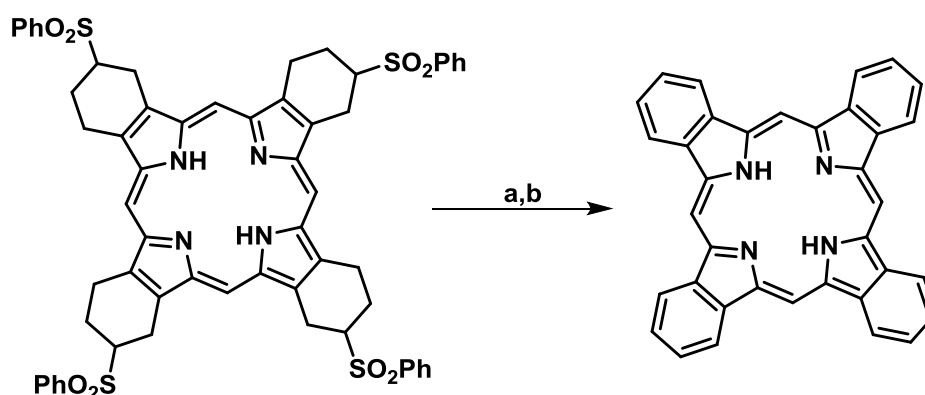


Figure II.9 Condition réactionnelle : a. KOH/MeOH , toluène 110°C , b. DDQ.

Mais cette stratégie n'a été employée et mise au point pour la synthèse de dibenzoBODIPYs que des années plus tard. Timsy Uppal et *al*⁴¹ ont obtenu une série de dibenzoBODIPYs à partir du tétra-hydroisoinde, ils ont montré que l'étape d'oxydation était plus efficace sur le squelette BODIPY que sur le dipyrrométhène (Figure II.10). Ceci est sans doute dû à une plus grande stabilité des BODIPYs.

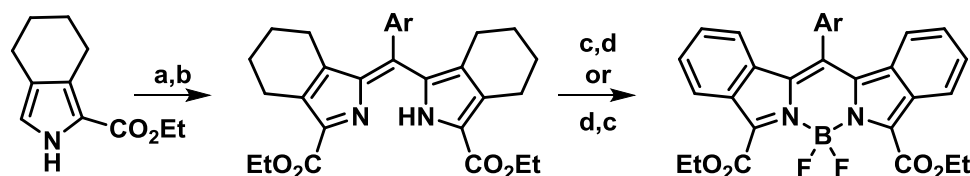


Figure II.10 Conditions : a. ArCHO, TsOH, CH₂Cl₂, b. DDQ, 0°C, c. BF₃.OEt₂, Et₃N, d. DDQ (9 équiv), Toluène reflux

À noter que c'est la seule publication relatant la synthèse de dibenzoBODIPYs par condensation de tétra-hydroisoinde avec un dérivé carbonylé. Cependant des dérivés de dibenzoBODIPYs avec plusieurs cycles aromatiques fusionnés ont été obtenus. Les travaux de Yan-Wei Wang^{55,56} et *al* décrivent la synthèse de dihydronaphtalène-BODIPYs et de phénanthrène-BODIPYs (Figure II.11). Les longueurs d'onde d'émission de ces dérivés sont assez similaires à ceux des dibenzoBODIPYs classiques (600 nm).

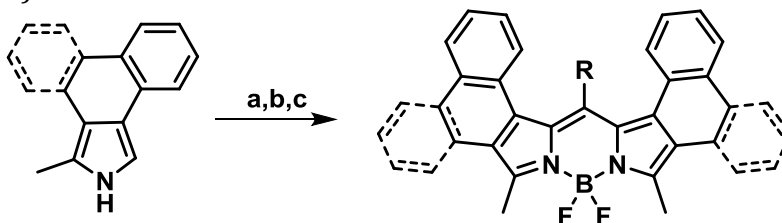


Figure II.11 Conditions : a. RCHO, TFA, CH₂Cl₂, b. DDQ, c. BF₃.OEt₂, Et₃N.

Les rendements de réaction sont de l'ordre de 15 % quelque soit le dérivé. Enfin la version indole-BODIPYs a été réalisée par Yong Ni et *al*⁵⁷ et reprise dans un brevet en 2014 par Stephen Forrest.⁵⁸ L'indole-BODIPY est obtenu par condensation du 3-phénylindole et du benzaldéhyde en présence d'acide chlorhydrique (Figure II.12) avec un rendement de 20 %.

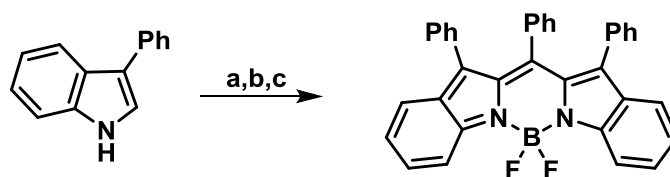


Figure II.12 Conditions : a. PhCHO, HCl, EtOH/MeOH, b. DDQ, c. BF₃.OEt₂, Et₃N.

Enfin la dernière méthode pour accéder à des dibenzoBODIPYs est d'utiliser des o-acylbenzophénone, en effet la condensation de dicétones en présence d'une source azoté peut conduire aux composés souhaités.

II.1.3 Obtention de dibenzoBODIPYs par condensation de o-acylbenzophénone

Trois synthèses pour l'obtention de dibenzoBODIPYs à partir de o-acylbenzophénone^{43,59,60}(Figure II.13) ont été décrites, elles ne diffèrent que par la manière d'obtenir la dicétone.

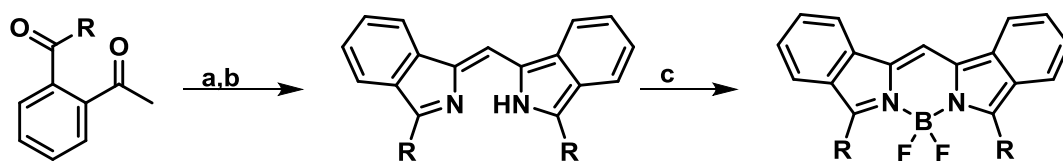


Figure II.13 Conditions : a. NH_4^+ , AcOH, b. BF_3OEt_2 , Et_3N .

Eturô Maekawa⁵⁹ et *al*, par réaction d'un organomagnésien sur un phthalide puis oxydation obtiennent une série de dicétones (Figure II.14)

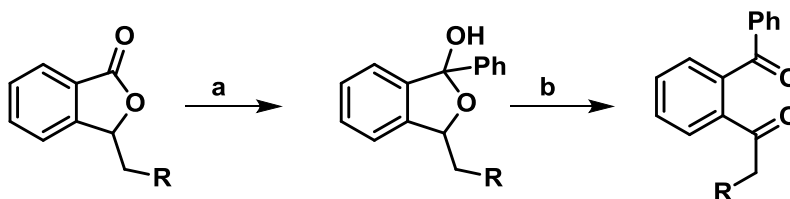


Figure II.14 Conditions : a. PhMgBr , b. KMnO_4 ou O_2 .

Satyasheel Sharma⁶¹ et *al* décrivent la synthèse de 1,2-diacylbenzène via une activation C-H de la N-Boc hydrazone. Le produit souhaité (dicétone) est obtenu *one pot* en quatre étapes :

1. Cyclopalladation via une C-H activation⁶²
2. Réaction du palladocycle avec un radical acyle pour former un dimère de Pd⁶³
3. Élimination réductrice
4. Déprotection du Boc par l'hydroperoxyde de *tert*-butyle (TBHP)

Sho Yamazawa⁶⁰ et *al* se sont inspirés de ces travaux pour synthétiser des naphthoBODIPYs émettant au-delà de 750 nm (Figure II.15).

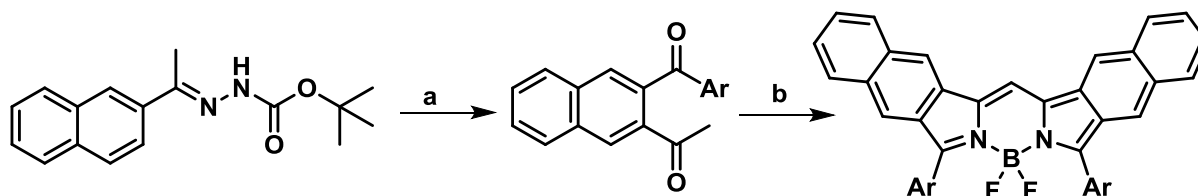


Figure II.15 Conditions : a. ArCHO , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, TBHP, DCE, b. 1 NH_4^+ , AcOH, 2 BF_3OEt_2 , Et_3N .

La troisième façon d'obtenir ces dicétones est une réaction de transposition avec du tétracétate de plomb sur une hydrazone (Figure II.16). Antogni Kotali et *al*⁶⁴ ont été les premiers à utiliser cette technique.

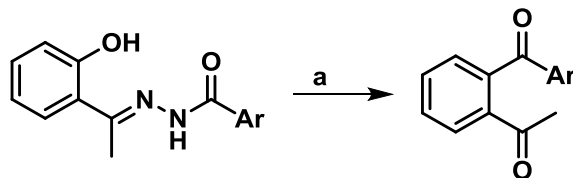


Figure II.16 Condition : a. $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, THF.

Quelques années plus tard, Alan Katritzky⁶⁵ et *al* ont étudiés le mécanisme de la réaction. La firme Molecular Probes⁴³ (Invitrogène) s'est inspirée de cette synthèse pour breveter la synthèse de dibenzoBODIPYs (Figure II.17). Plusieurs groupes l'ont reprise pour obtenir différents dibenzoBODIPYs.⁶⁶⁻⁶⁹

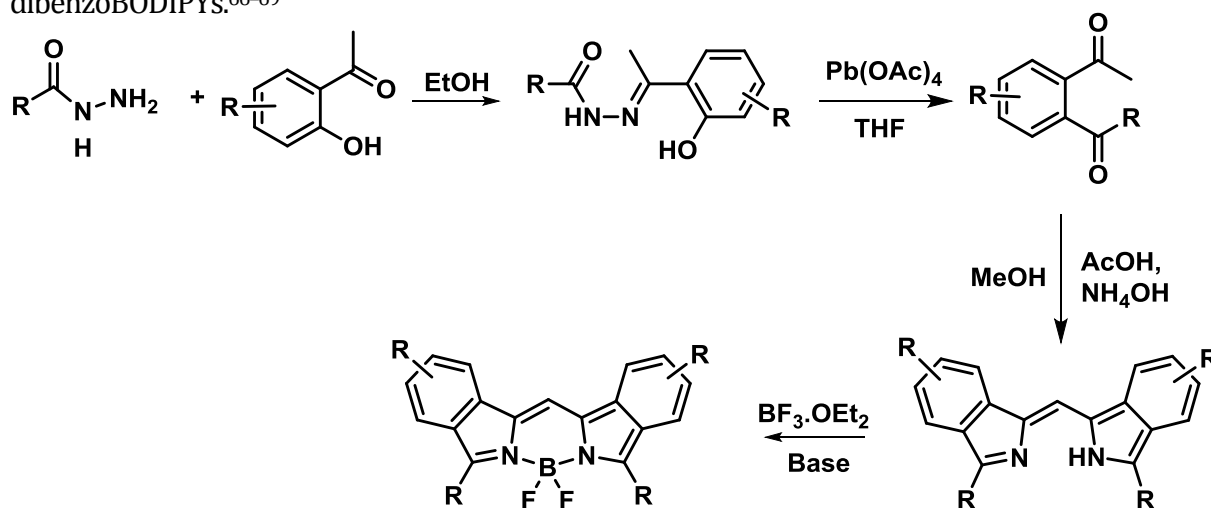


Figure II.17 Synthèse développée par Invitrogène.

Cette synthèse est particulièrement intéressante car elle permet d'éviter la synthèse du pyrrole ou de l'isoindole très contraignante. De plus, elle permet en 4 ou 5 étapes d'accéder à des dibenzoBODIPYs en grande quantité en raison de produit de départ peu onéreux. Au laboratoire, nous nous sommes inspirés de cette stratégie de synthèse.^{29,70} Mais une mise au point de la condensation des dicétones a été effectuée, de meilleurs rendements ont été obtenus avec l'éthanol comme solvant et un mélange $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{NH}_4\text{Cl}$ (4/1) comme source d'azote.

L'objectif du travail exposé dans ce chapitre était dans un premier temps la synthèse d'une série de dibenzoBODIPYs en faisant varier la nature des substituants R sur les sous-unités dibenzo et les substituants R' des positions 3,5. Dans un second temps, le but a été de modifier le squelette des

dibenzoBODIPYs par post-fonctionnalisation afin d'introduire un panel de fonctions souhaitées en vue d'applications ou de propriétés spécifiques.

II.2. Modulation des propriétés en fonction des positions

II.2.1 Variation de la nature des aryles en position 3-5 et des substituants R₁/R₂ des sous unités dibenzo

Synthèse générale

Le schéma de synthèse permettant l'obtention des différents dibenzoBODIPYs est détaillé Figure II.18.

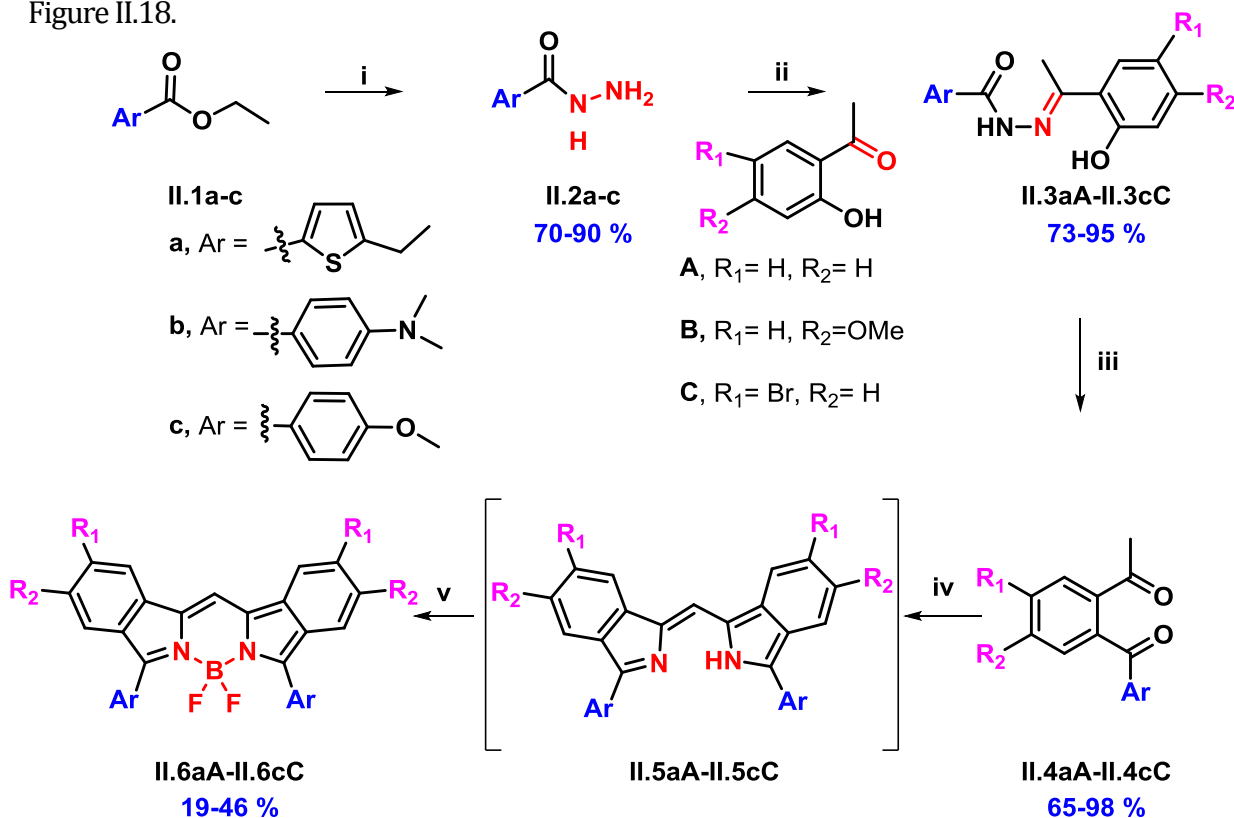


Figure II.18 Synthèse des dibenzoBODIPYs cibles. i) NH₂NH₂, EtOH reflux ; ii) propanol, AcOH cat ; iii) Pb(OAc)₄, THF ; iv) NH₄OH, AcOH, EtOH, reflux ; v) BF₃.OEt₂, (iPr)₂EtN, DCE.

Sachant que la variation des substituants en positions 3, 5 est celle qui modifie le plus les propriétés photophysiques, l'introduction d'aryles était la manière la plus judicieuse et la plus rapide pour déplacer les maxima d'absorptions et d'émissions vers les grandes longueurs d'ondes.

La première étape est une réaction classique d'addition nucléophile de l'hydrazine sur les esters aromatiques **II.1a-c** pour former les carbohydrazides **II.2a-c**. C'est lors de cette étape que ces aryles se retrouvant en positions 3,5 par la suite sont introduit. Les quantités d'hydrazine ont dû être

augmentées lors de la synthèse du composé **II.2b** de meilleurs rendements ont été observés avec cinq équivalents au lieu de 3 équivalents. Ensuite ces carbohydrazides ont été mis en réaction avec des dérivés du 2-hydroxyacétophenone dans un minimum de propanol. Cette condensation a été réalisée en catalyse acide à reflux et a permis d'obtenir les hydrazones **II.3aA-II.3cC** avec d'excellent rendement. Une version sans solvant a été réalisée au laboratoire et a donné de meilleurs rendements pour les composés **II.3aB** et **II.3cB**. L'étape suivante, la transposition à l'acétate de plomb (IV) sur ces hydrazones a conduit aux dicétones **II.4aA-cC**.

Pour le composé **II.3bB**, le contrôle du temps de réaction a été très important car au-delà de 3 heure, cette migration intramoléculaire conduisait au produit voulu mais également à un produit secondaire le composé déméthylé **II.4bB'** (Figure II.19).

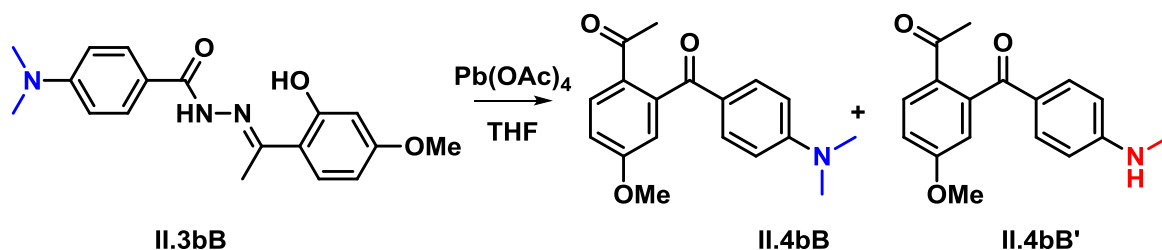


Figure II.19 Formation du produit déméthylé.

En effet le composé **II.4bB** peut, par réaction radicalaire, conduire à un radical cation qui peut évoluer après en iminium par oxydation (Figure II.20). Cette espèce étant très réactive peut ensuite subir l'addition d'un nucléophile,⁷¹⁻⁷³ dans le milieu le seul nucléophile disponible est l'acétate. Enfin l'ester formé conduirait au composé **II.4bB'** après hydrolyse.

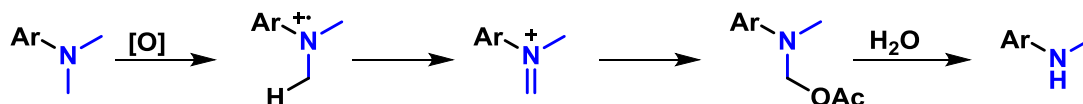


Figure II.20 Intermédiaire plausible conduisant au composé **II.4bB'**.

Les conditions mises au point au laboratoire pour obtenir les dibenzodipyrrométhènes **II.5** n'ont pas donné forcément des meilleurs rendements, c'est pourquoi l'ammoniaque a été repris comme source d'azote tout en gardant l'éthanol comme solvant. Pour des raisons de stabilité certains composés **II.5** ont été engagés directement pour la complexation. Finalement, les dibenzoBODIPYs **II.6aA-II.6cC** ont été synthétisés par réaction avec du trifluorure de bore ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) en présence de diisopropyléthylamine. Généralement cette complexation était réalisée à température ambiante ; cependant pour certains composés malgré le changement de couleur après réaction, le lavage à l'eau lors du traitement reconduisait au produit de départ. La complexation a alors été réalisée à chaud, ainsi tous les composés ont été synthétisés dans le dichloroéthane (DCE) à 60 °C.

Seul la molécule **II.6bC** n'a pas pu être isolée. Elle était instable en solution et se dégradait sur silice ou sur alumine.

Tous les composés synthétisés ont été caractérisés par spectroscopie RMN (^1H , ^{11}B et ^{13}C), IR, UV-visible, de fluorescence et par spectrométrie de masse (HRMS).

Concernant l'influence de la nature des groupes aromatiques en positions 3,5, il était évident que l'anisole (**c**) était celui qui conduirait à l'effet bathochrome le moins prononcé. Ceci a été confirmé avec les données optiques des dibenzoBODIPYs **II.6aB**, **II.6bB** et **II.6cB** (Figure II.21).

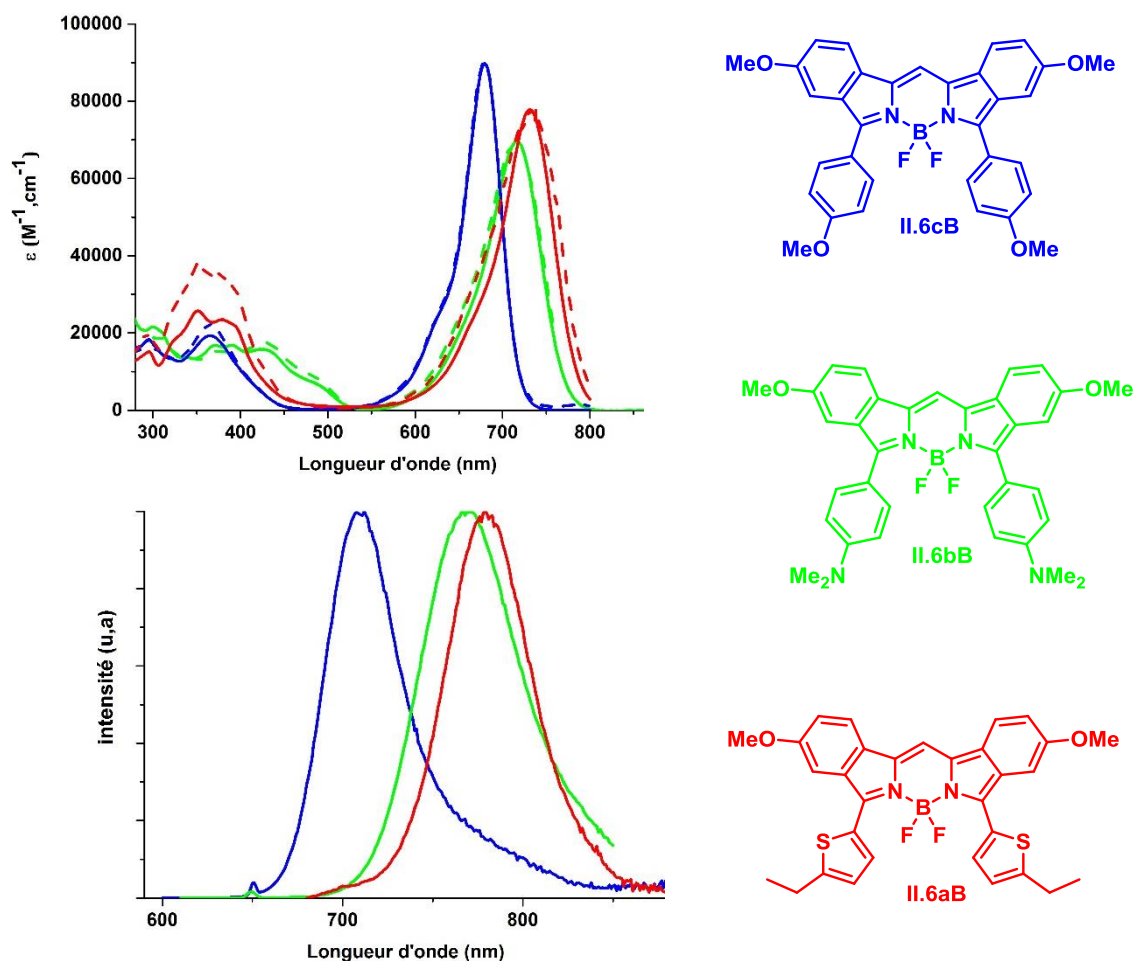


Figure II.21 Spectres d'absorption (trait plein), d'excitation (trait discontinu) et d'émission des composés **II.6aB**, **II.6bB** et **II.6cB** dans le CH_2Cl_2 à T.A, a) $c_{\text{II.6aB}} = 5.90 \times 10^{-6} \text{ M}$, $c_{\text{II.6bB}} = 1.85 \times 10^{-5} \text{ M}$, $c_{\text{II.6cB}} = 4.65 \times 10^{-6} \text{ M}$ pour l'absorption, b) $c_{\text{II.6aB}} = 5.90 \times 10^{-7} \text{ M}$, $c_{\text{II.6bB}} = 1.85 \times 10^{-6} \text{ M}$ et $c_{\text{II.6cB}} = 4.65 \times 10^{-7} \text{ M}$ pour l'émission.

En effet **II.6cB** absorbe à 679 nm et émet à 708 nm alors que **II.6aB** et **II.6bB** absorbent respectivement à 732 nm et 717 nm et émettent à 780 nm et 769 nm (Tableau II-1). Ces trois molécules présentent un profil d'absorption et d'émission typiques des BODIPYs, une absorption intense résultant de la transition $S_0 \rightarrow S_1$ avec respectivement des coefficients d'absorption de $69000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ pour **II.6bB**, $77800 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ pour **II.6aB** et $89800 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ pour **II.6cB**. L'émission

résultant de la transition $S_1 \rightarrow S_0$ est l'image miroir de l'absorption avec des temps de vie de l'ordre de la nanoseconde.³³

Le spectre d'excitation et le spectre d'absorption se recouvre bien ce qui indique que l'émission provient bien de l'espèce majoritaire présente. Les rendements quantiques diminuent fortement lorsque les longueurs d'onde maximales d'absorption et d'émission sont déplacés vers le proche IR. En effet le rendement quantique pour **II.6cB** est de 49 %, il est environs divisé par 2 pour le composé **II.6bB** (21 %) et par 3 pour **II.6aB** (16 %). Cette diminution du rendement quantique peut s'expliquer par un plus grand nombre de désexcitations non radiatives, en effet une nette augmentation du k_{nr} est observée (k_{nr} double ou quadruple). Le déplacement de Stokes est respectivement de 943 cm^{-1} pour **II.6bB**, 840 cm^{-1} pour **II.6aB** et 603 cm^{-1} pour **II.6cB**, valeurs qui est accord celle retrouvées dans la littérature.

Tableau II-1 Données spectroscopiques des molécules **II.6aB** et **II.6cB** enregistrées dans le CH_2Cl_2 à 25°C et du composé **II.6bB** enregistré dans différent solvants à 25°C . (a) Incertitude de mesure de $\pm 2\text{ nm}$; (b) le tétraméthoxy-BODIPY $\Phi_F = 0,49$ dans le CH_2Cl_2 ($\lambda_{exc} = 650\text{ nm}$) a été utilisé comme référence. Tous les Φ_F sont corrigés en fonction de l'indice de réfraction du milieu ; (c) incertitude de mesure de $\pm 0,5\text{ ns}$; (d) constantes de vitesse calculées en utilisant les équations suivantes : $k_r = \Phi_F / \tau_F$ et $k_{nr} = (1 - \Phi_F) / \tau_F$; (e) déplacements de Stokes calculés en utilisant l'équation $\Delta s = (1/\lambda_{abs}) - (1/\lambda_{em})$.

Composé	λ_{abs}^a (nm)	ϵ ($\text{M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)	λ_{em}^a (nm)	Φ_F^b	τ_F^c (ns)	k_r^d (10^7 s^{-1})	k_{nr}^d (10^7 s^{-1})	Δs^e (cm^{-1})	Solvant
II.6cB	679	89800	708	49	6.8	7.2	7.5	603	CH_2Cl_2
II.6aB	732	77800	780	16	2.6	6.3	32.1	840	CH_2Cl_2
II.6bB	716	95100	762	28	5.3	5.3	13.5	843	Toluène
II.6bB	717	69600	769	21	4.5	4.6	17.3	943	CH_2Cl_2
II.6bB	713	86100	773	18	4.7	3.8	17.4	1088	Acétone
II.6bB	687	75700	711	30	4.4	6.7	15.7	491	Acétone +H ⁺

L'étude des données spectrales de la molécule **II.6bB** dans différents solvants montre un léger effet bathochrome sur la longueur d'onde du maximum d'émission lorsqu'on augmente la constante diélectrique du solvant. En effet un léger solvatochromisme d'environ 10 nm est visible (762 nm dans le toluène et 773 nm dans l'acétone). Ce résultat indique qu'il existe un moment dipolaire dans la molécule. Après protonation de l'azote, un effet hypsochrome est observable (tableau II-1), l'effet

hypsochrome est deux fois plus prononcé en émission qu'en absorption (530 cm^{-1} pour l'absorption et 1128 cm^{-1} pour l'émission). Le déplacement de Stokes dans l'acétone est deux fois plus grand pour l'espèce non protonée (1088 cm^{-1}). Concernant les temps de vie il ne varie que très peu en fonction du solvant, mais nous notons une diminution du rendement quantique lorsque la constante diélectrique du solvant augmente.

Le *p*-diméthylaminophényle (**b**) semblait être l'aromatique conduisant au plus grand déplacement vers les grandes longueurs d'onde grâce à la participation du doublet libre de l'azote à la délocalisation des électrons. Cependant ce n'est pas le cas, ceci dépend de la position des substituants, dans la littérature, nous retrouvons les deux cas de figure. Lorsque l'aromatique est introduit en position méso (Figure II.22) le thiophène⁷⁴ semble avoir un meilleur effet bathochrome que le *p*-diméthylaminophényle,^{75,76} mais ces résultats sont à nuancer car les conditions de mesure ne sont pas identiques.

Cependant la meilleure coplanarité de **A** avec le corps du BODIPY induit un meilleur recouvrement orbitalaire et donc une meilleure délocalisation des électrons. Quant à la molécule **B**, elle est non émissive dans le chloroforme à cause d'un transfert de charge intramoléculaire alors qu'en présence de proton le caractère donneur du groupement diméthylamino est supprimé ce qui a pour conséquence une émission de la forme protonée.

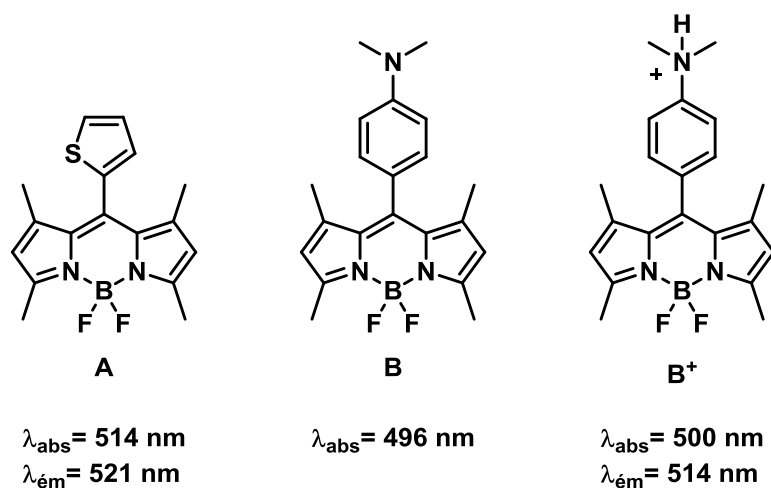


Figure II.22 Structures des BODIPYs A, B et B⁺. Mesure faite respectivement dans le CH₂Cl₂ (A), CHCl₃ (B), MeOH + TFA (C).

Les deux mêmes BODIPYs^{77,78} un avec le thiophène et l'autre avec le substituant diméthylamino en positions 2,6 (Figure II.23) ont été synthétisés. Cette fois ci l'ordre s'inverse, dans le toluène, l'effet bathochrome est net en absorption et en émission pour le *p*-diméthylaminobenzène (Figure II.23).

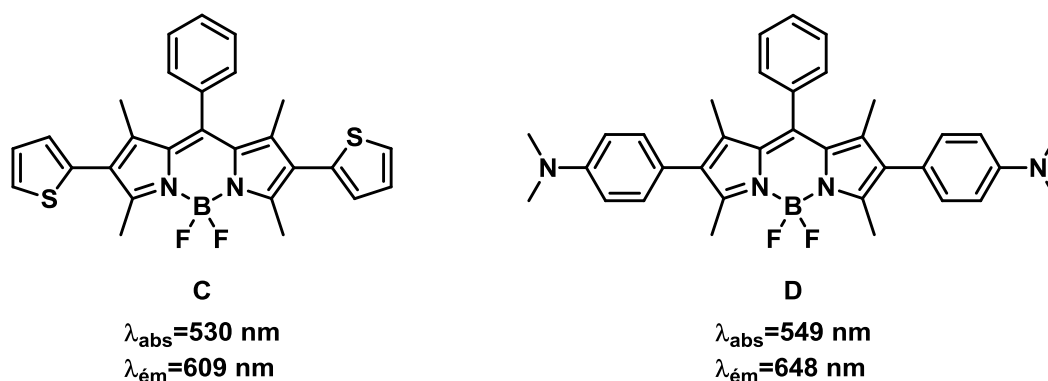


Figure II.23 Structures des molécules substituées en positions 2,6.

Mesures réalisées dans le toluène pour C et D.

Afin de faire varier la nature des substituants, une autre approche a été envisagée. Au lieu d'introduire le substituant souhaité au début de la synthèse, nous nous sommes intéressés à la post-fonctionnalisation des dibenzobodipys. La présence d'un halogène pourrait permettre d'accéder à un large panel de substituants par couplage croisé. L'halogénéation en position méso a été étudiée dans un premier temps.

II.2.2 Halogénéation de la position méso

La position méso des BODIPYs est la moins réactive et aucune publication ne décrit sa post fonctionnalisation. Les seuls travaux sur un composé de structure voisine d'un BODIPYs sont ceux de Mane Sandeep. B et *al*, ils ont pu bromer sélectivement la position méso en présence de NBS dans le THF (Figure II.24).⁷⁹ Le composé peut également être assimilé à un dérivé de porphyrine complexant un atome de Bore, ce qui expliquerait sa réactivité. En effet en présence de NBS les porphyrines sont bromées sélectivement en position méso⁸⁰.

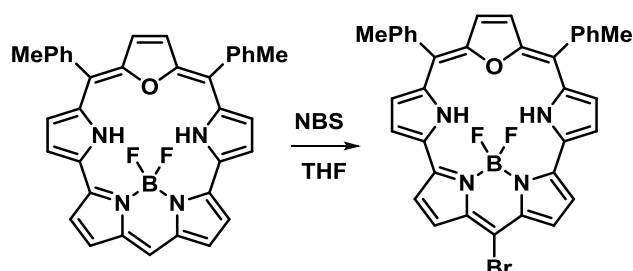


Figure II.24 Bromation de la position méso par du NBS.

Pour les benzoporphyrines l'halogénéation avec des agents classiques tels que Br_2 conduisait à des mélanges inséparables mais avec un agent plus doux tel que du tribromure de tétraméthylammonium la réaction peut aboutir à des composés séparables. Denis Chumakov et

*a*⁸¹ ont effectué la bromation avec ce réactif et ont obtenu le composé bromé sur les unités dibenzos. Certes la synthèse était réalisée avec une position méso occupée (Figure II.25).

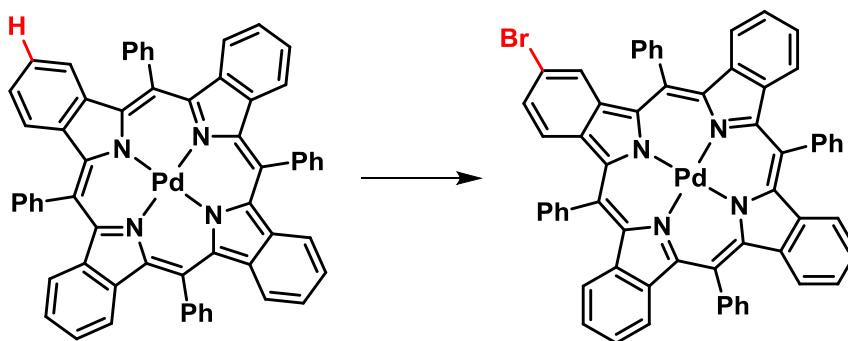


Figure II.25 Condition : CHCl_3 , NMe_4Br_3 (1.2 équiv.), reflux.

Au laboratoire une méthode de synthèse s'inspirant de ces travaux a été réalisée pour halogéner les dibenzoBODIPYs. Les conditions opératoires différaient légèrement de celles publiées. L'agent de bromation a été remplacé par du tribromure de tétraéthylammonium et la réaction est réalisée à température ambiante. Le premier essai a été fait sur le dibenzoBODIPY **II.7** (Figure II.26), composé n'ayant aucun substituant sur les sous unités dibenzo et un phényle comme aromatique en positions 3,5.

Le seul produit de réaction obtenu a été le composé bromé **II.7-Br** en position méso avec un rendement de 60 %. Ceci nous a conduit à penser qu'à température ambiante la position méso est plus réactive que les positions se trouvant sur les sous unités dibenzo.

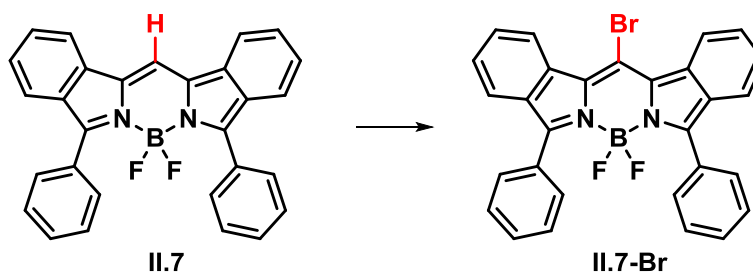


Figure II.26 Condition : CHCl_3 , NEt_4Br_3 (1 équiv.), 60 %.

Fort de ce succès ses conditions ont été appliquées aux dibenzoBODIPYs **II.6** afin de vérifier si la nature des substituants sur les sous unités dibenzo et celle des aromatiques pouvaient avoir un effet sur la bromation (tableau II-2). Dans un premier temps une série de dibenzoBODIPYs n'ayant aucun substituant sur les sous-unités dibenzo mais avec des groupements aryles différents en positions 3,5 a été testée. Ainsi le composé **II.6cA** a été halogéné sélectivement avec un rendement

de 57 %. Sur le composé **II.6aA**, malheureusement dans ces conditions aucune réaction n'a été observée.

À l'opposé la bromation a été testée avec un aromatique (p-bromophényle) comportant un groupement attracteur **II.8** et ce fut le même constat que pour le composé **II.6aA**. Dans un second temps, pour vérifier si l'effet mésomère donneur pouvait accélérer ou améliorer le rendement de réaction les molécules **II.6-B** ont été mises à réagir dans les mêmes conditions.

Cependant quelque soit l'aromatique aucune réaction n'a été observée avec un groupement mésomère donneur (méthoxy). Enfin la réaction a été testée avec un groupement attracteur (Br) sur les sous unités dibenzo. Malheureusement que ce soit avec le dérivé anisole (**II.6cC**) ou le dérivé du thiophène (**II.6aC**) seul le produit de départ était récupéré.

Tableau II-2 Bromation des différents dibenzoBODIPYs avec NEt₄Br₃ - dans le CHCl₃ à T.A.

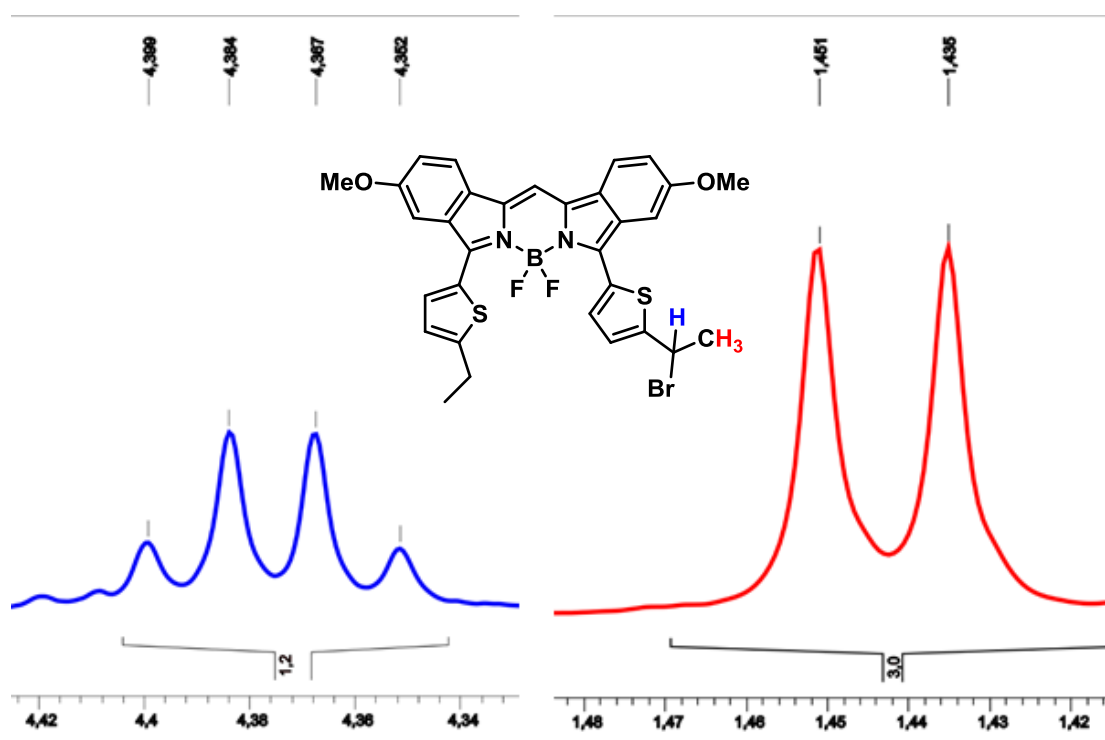
Composé	Aromatique	R ₁ /R ₂	Rendement
II.7	Phényle	H/H	60
II.6cA	Anisole	H/H	57
II.6aA	Thiophène	H/H	0
II.8	p-bromophényle	H/H	0
II.6cB	Anisole	H/OMe	0
II.6bB	p-diméthylaminophényle	H/OMe	0
II.6aB	Thiophène	H/OMe	0
II.6cC	Anisole	Br/H	0
II.6aC	Thiophène	Br/H	0

Au vue de ces résultats d'autres conditions expérimentales ont été envisagées en modifiant le solvant, la température et enfin la quantité d'agent bromant (tableau II-3). Étant donné notre intérêt pour les BODIPYs dérivés du thiophène, les tests ont été réalisés sur les molécules **II.6aA** et **II.6aB**

Tableau II-3 Récapitulatif des conditions testées avec le $\text{NEt}_4\text{Br}_3^-$ sur **II.6aB** et **II.6aA**.

Entrée	Solvant	Température (°C)	Nombres d'équivalent	Produit
1	CHCl_3	T.A	1	Produit de départ
2	CHCl_3/DMF	T.A	1	Mélange
3	CHCl_3	50	1	Dégradation
4	CHCl_3/DMF	50	1	Dégradation
5	CHCl_3/DMF	T.A	1.2	Produit de départ
6	CHCl_3/DMF	T.A	2	Dégradation

Tout d'abord, il était intéressant d'augmenter la polarité du solvant car les substitutions électrophiles aromatique sont favorisées dans des solvants polaires. L'utilisation d'un mélange 50/50 DMF/ CHCl_3 a conduit à un mélange de produits inséparables (entrée 2). Vraisemblablement composé du produit de départ **II.6aB** et du composé bromé en alpha du thiophène. Malheureusement le produit n'a pas pu être isolé, ce sont les signaux en RMN ^1H , un quadruplet à 4,37 ppm intégrant pour un proton et un doublet à 1,45 ppm intégrant pour 3 protons (figure II.27) qui ont conduit à établir l'hypothèse de la structure du composé bromé.

Figure II.27 Représentation des signaux RMN ^1H pour la bromation en alpha du thiophène.

En faisant varier la température (entrée **3, 4**), il a été remarqué que le produit de départ ne réagissait pas à température ambiante mais qu'il se dégradait totalement à 50 °C dans un mélange CHCl₃/DMF. Pour finir avec l'agent bromant NEt₄Br₃, le nombre d'équivalent a été modifié également (entrée **5,6**). Malheureusement aucun produit d'halogénéation n'a été obtenu.

Pour avoir une étude plus complète de l'halogénéation de ces dibenzoBODIPYs différents agents d'halogénéation (tableau II-4) ont été testés sur le composé **II.6aA**.

Les premiers essais ont été réalisés avec des structures voisines, le tribromure de pyridinium (PyHBr₃) dans le chloroforme puis dans un mélange CHCl₃/DMF. Dans la littérature il existe un seul exemple où le PyHBr₃ a été employé pour halogéner la position méso⁸² des porphyrines. Malheureusement le même mélange de produits avec la bromation du thiophène a été observé. Ensuite des réactifs plus classiques tels que NBS ou ICl, ont conduits à des mélanges infâmes inséparables. Enfin l'halogénéation a été tentée avec deux réactifs moins communs, le CuBr₂ et le dichloriodate de tétraméthylammonium (TMADCI- NMe₄ICl₂). Dans la littérature le premier a été utilisé pour bromer en présence d'oxygène les positions 2,6 des BODIPYs⁸³, le second a été employé pour ioder certains aromatiques désactivés et ceci sans solvant⁸⁴. Avec 1,5 équivalents de CuBr₂ le produit départ était récupéré et lorsque 2,2 équivalents étaient utilisés le composé se dégradait. Pour TMADCI que ce soit avec ou sans solvant seul le produit départ était observé et récupéré.

Tableau II-4 Récapitulatif des conditions testées avec différent agent halogénant sur **II.6aA**.

Entrée	Réactif (nombre d'équivalent)	Solvant	Produit en fin de réaction
1	PyHBr ₃ (1.1)	CHCl ₃	Produit de départ
2	PyHBr ₃ (1.1)	CHCl ₃ /DMF	Mélange inséparable
3	NBS (1)	CH ₂ Cl ₂	Mélange inséparable
4	ICl (1.1)	MeOH/CHCl ₃	Mélange inséparable
5	CuBr ₂ (1.5)	CH ₃ CN	Produit de départ
6	CuBr ₂ (2.2)	CH ₃ CN	Dégradation total
7	TMADCI	Aucun	Produit de départ
8	TMADCI	MeOH/CHCl ₃	Produit de départ

En conclusion, quelque soit les conditions opératoires tentées nous n'avons pas pu halogéner la position méso nos composés ou mono-halogéné sur les sous unités dibenzo. Pour décaler les

maxima d'absorptions et d'émissions vers les grandes longueurs d'onde différents couplages ont été réalisés afin de post-fonctionnaliser les dibenzoBODIPYs

II.2.3 Extension de la conjugaison par couplages

L'effet bathochrome peut être accentué de différentes manières. La meilleure façon est d'augmenter ou d'améliorer le chemin de délocalisation des électrons. Deux voies s'offraient à nous, la première était d'étendre la délocalisation en augmentant le nombre de liaisons π . La seconde est d'augmenter la coplanarité du système pour améliorer l'efficacité de la délocalisation des électrons. Dans un premier temps, nous nous sommes proposés d'étendre la conjugaison électronique par couplages croisés au palladium. Dans un second temps l'augmentation de la coplanarité pourrait s'effectuer par cyclisation intramoléculaire.

Couplage de Sonogashira

La réaction de couplage de Sonogashira a été réalisée sur le composé di-bromé **II.6cC**, avec deux dérivés d'alcyne différents le 3-diméthylamino-1-propyne et le (triéthylsilyl)acétylène. Le premier apporterait de la polarité dans le but de faciliter la purification. De plus la fonction amine nous permettrait d'obtenir un composé potentiellement soluble dans l'eau en formant un ammonium. Pour ce qui est du dérivé silylé, sa déprotection conduirait à un acétylène vrai fonctionnalisable et permettant d'augmenter la délocalisation.

Il a fallu au préalable optimiser les conditions de couplage, le 3-diméthylamino-1-propyne a été choisi pour réaliser la mise au point (Figure II-28).

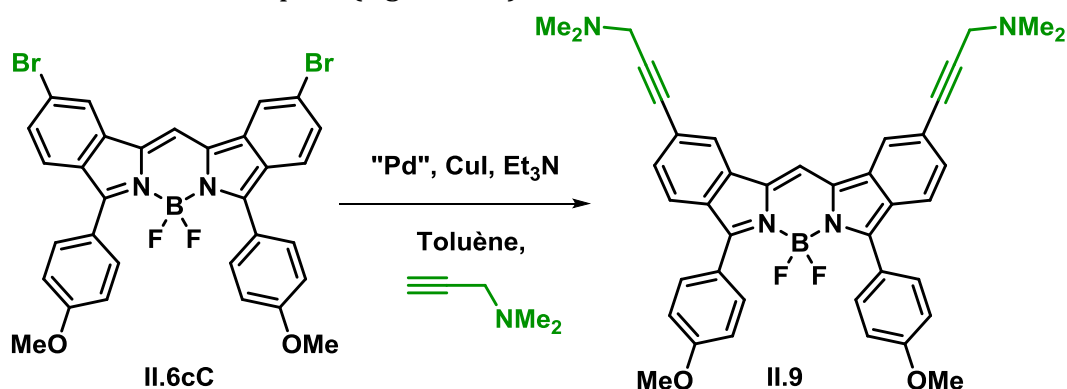


Figure II.28 Synthèse du composé **II.9** par réaction de Sonogashira.

Différents facteurs ont été modifiés : la nature du catalyseur, la température et le solvant (Tableau II-5). Comme catalyseur, le Pd(PPh₃)₂Cl₂ qui était classiquement employé au laboratoire pour ce type de réaction n'a pas été efficace à 60 °C (entrée 1) et à 90 °C le composé **II.9** a été obtenu à l'état de trace. Un test a été réalisé en remplaçant le DCE par du toluène toujours à 90 °C mais cela n'a pas abouti à de meilleur résultat. Ensuite un catalyseur à base de Pd (0), le Pd(PPh₃)₄ censé être plus

actif que le Pd(II) a été employé : à nouveau seules des traces du produit **II.9** ont été obtenues. Par contre le Pd(dppf)Cl₂ catalyseur à base de ferrocène a conduit au composé bis couplé avec un excellent rendement de 83 % à une température de 100 °C. Il est à noter que la conversion du produit de départ est non totale à 70 °C, ceci est sans doute dû à des problèmes de solubilités.

Tableau II-5 Conditions opératoires testées pour la réaction de Sonogashira sur le composé **II.6cC** avec 3 équivalents de 3-diméthylamino-1-propyne pdt une nuit d'agitation.

Entrée	Catalyseur (10% mol)	Solvant	Température (°C)	Produit obtenu
1	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	DCE	60	0
2	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	DCE	90	Trace
3	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	Toluène	90	Trace
4	Pd(PPh ₃) ₄	Toluène	90	Trace
5	Pd(dppf)Cl ₂	Toluène	70	II.9 + II.6cC
6	Pd(dppf)Cl ₂	Toluène	100	II.9 (83%)

La molécule **II.9** a été caractérisée par spectroscopies RMN (¹H, ¹¹B), UV-visible et de fluorescence, par spectrométrie de masse (HRMS). En RMN ¹H, dans la région des aromatiques le spectre (Figure II.29) montre le système AB de l'anisole, les 3 signaux des sous-unités dibenzo et le singulet du proton en position méso. Les protons aliphatiques de la diméthylaminopropyne, sortent sous forme de deux larges singulet à 2,54 (en bleu) et 3,67 (en rouge) ppm intégrant respectivement pour 12 et 4 protons.

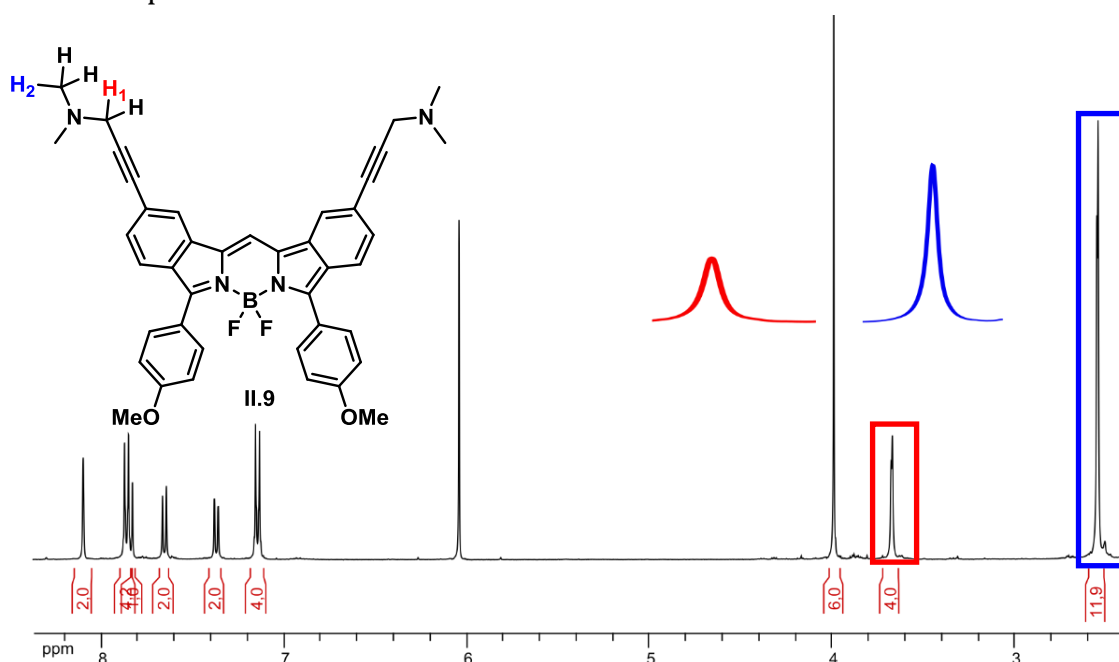


Figure II.29 Spectre RMN ¹H (400 MHz, C₂D₂Cl₄) du composé **II.9**.

Le couplage de Sonogashira avec le triéthylsilylacétylène en utilisant les mêmes conditions opératoires citées précédemment (entrée 6) a été réalisé. Après purification par colonne chromatographie sur silice suivie d'une recristallisation dans un mélange de dichlorométhane et de cyclohexane la molécule **II.10** est obtenue avec un excellent rendement de 80 % (Figure II.30).

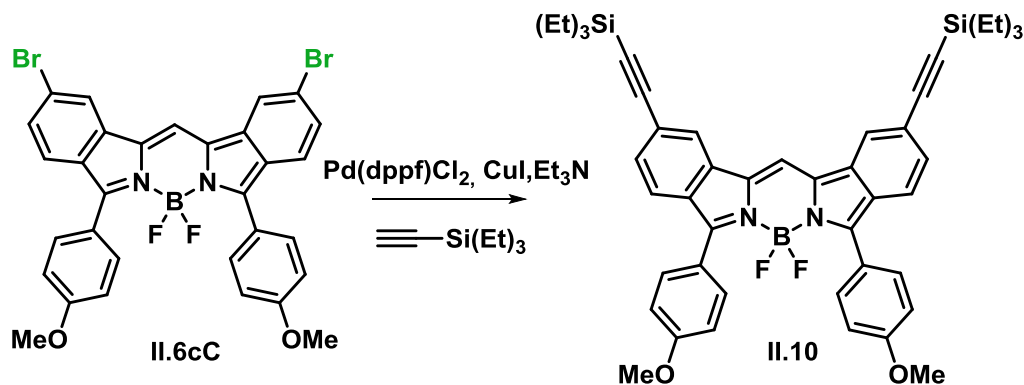


Figure II.30 Synthèse du composé **II.10** : 3 équivalent de dérivé acétyléniques.

Ce composé a également été caractérisé par spectroscopies RMN (^1H , ^{13}C , ^{11}B), UV-visible et de fluorescence et par spectrométrie de masse (HRMS). En RMN ^1H , les protons du système AB de l'anisole et les 3 signaux des sous-unités dibenzo sont observés.

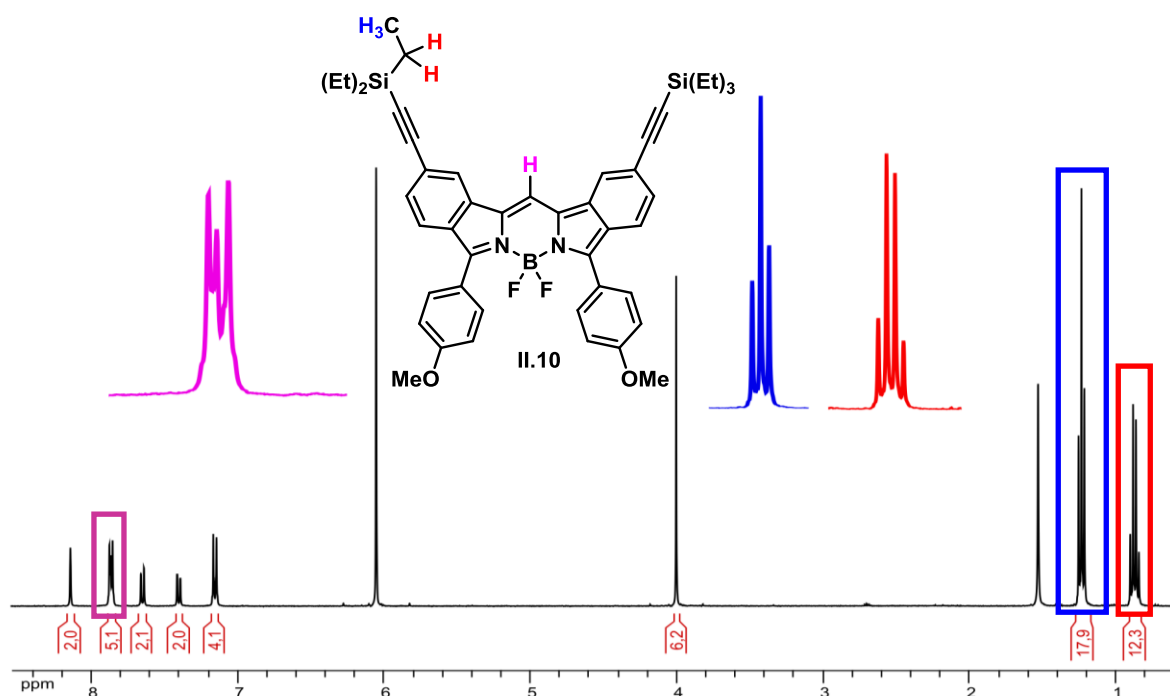


Figure II.31 Spectre RMN ^1H (400 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) de la molécule **II.10**.

Le proton en position méso est cette fois-ci légèrement déblindé et se trouve sous un des systèmes AB. Dans la région des aliphatiques nous observons les deux signaux caractéristiques du

groupement éthyle sur le silicium, un quadruplet à 0,79 ppm et un triplet à 1,16 ppm avec une constante de couplage de 7,9 Hz.

L'influence des dérivés acétyléniques introduits sur les sous-unités dibenzo peut être observée avec l'étude des propriétés photophysiques des composés **II.6cC**, **9** et **10** (Tableau II-5)

Tableau II-6 Données spectroscopiques des molécules **II.6cC**, **II.9** et **II.10** enregistrées dans le CH₂Cl₂ à 25 °C. (a) Incertitude de mesure de ± 2 nm ; (b) le tétraméthoxy-BODIPY $\Phi_F = 0,49$ dans le CH₂Cl₂ ($\lambda_{exc} = 650$ nm) a été utilisé comme référence. Tous les Φ_F sont corrigés en fonction de l'indice de réfraction du milieu ; (c) incertitude de mesure de $\pm 0,5$ ns ; (d) constantes de vitesse calculées en utilisant les équations suivantes : $k_r = \Phi_F / \tau_F$ et $k_{nr} = (1 - \Phi_F) / \tau_F$; (e) déplacements de Stokes calculés en utilisant l'équation $\Delta_s = (1/\lambda_{abs}) - (1/\lambda_{em})$.

Composé	λ_{abs}^a (nm)	ϵ (M ⁻¹ .cm ⁻¹)	λ_{em}^a (nm)	Φ_F^b	τ_F^c (ns)	k_r^d (10 ⁷ s ⁻¹)	k_{nr}^d (10 ⁷ s ⁻¹)	Δ_s^e (cm ⁻¹)
II.6cC	651	86000	679	75	5.52	13.6	4.53	633
II.9	673	117300	698	49	6.76	7.3	7.6	532
II.10	678	118600	703	52	7.37	7.1	6.5	524

Le spectre d'absorption du dibenzoBODIPY de départ **II.6cC** présente une bande intense à 651 nm correspondant aux transitions $S_0 \rightarrow S_1$. L'excitation de la molécule entraîne une émission située à 679 nm. Concernant les produits de couplage **II.9** et **II.10**, un effet bathochrome d'une vingtaine de nanomètre en absorption et en émission est observé, conséquence de l'introduction des fonctions acétyléniques. Les molécules **II.9** et **II.10** sont caractérisées par un coefficient d'absorption molaire supérieur à celui de **II.6cC**, en effet le coefficient d'absorption molaire augmente d'environ 31000 M⁻¹.cm⁻¹ par rapport à **II.6cC**. Par contre le rendement quantique diminue considérablement, ceci est sans doute dû à l'augmentation des désexcitations non radiatives provoqués par les vibrations et rotations des chaînes éthyles pour le composé **II.10** et du groupement diméthylamino pour le composé **II.9**. Le spectre d'excitation de **II.6cC** est superposable au spectre d'absorption, ce qui indique que l'émission émane bien de l'espèce étudiée.

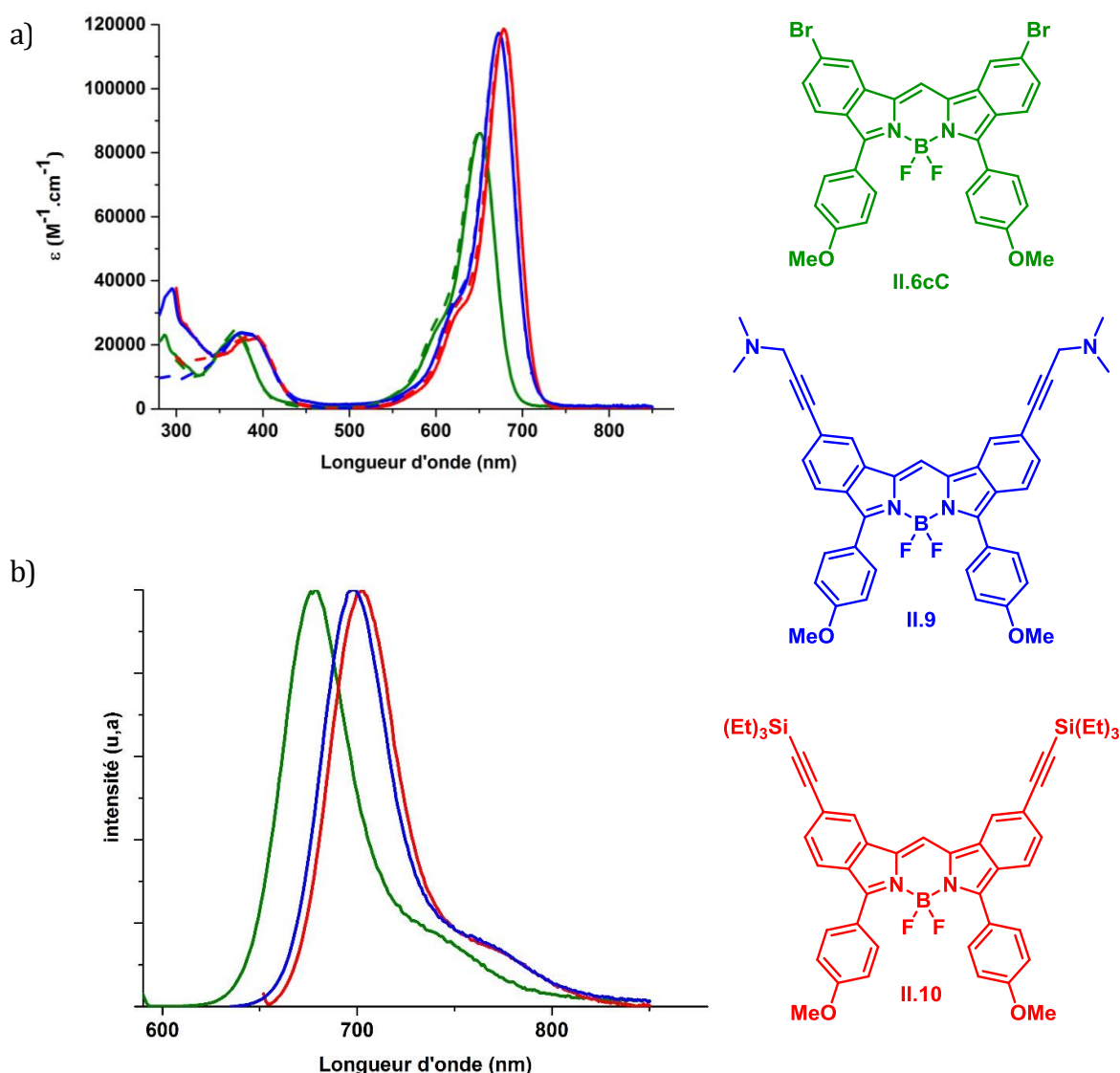


Figure II.32 a) Spectres d'absorption (trait plein), et d'excitation (en pointillé) dans le CH_2Cl_2 à 25 °C des composés **II.6cC**, **II.9** et **II.10**, à une concentration de l'ordre de $c = 10^{-6} M$ pour l'absorption ; b) spectre d'émission des composés **II.6cC**, **II.9** et **II.10**, à une concentration de l'ordre de $c = 10^{-7} M$.

L'autre couplage qui a été étudié est le couplage de Stille, il permettait d'accéder aisément à de nouveau dibenzoBODIPY à partir de dérivé d'étain.

Couplage de Stille

Les composés **II.6-C** ont une faible solubilité dans la plupart des solvants ce qui ne facilitait pas leurs caractérisations. Une manière efficace et rapide d'introduire des groupements solubilisant tout en augmentant la conjugaison électronique était d'utiliser le 2-hexylthiophene-tributylstannane comme dérivé d'étain. La molécule **II.6aC** a été mise à réagir avec un excès du dérivé stannique et une quantité catalytique de $Pd(PPh_3)_4$ dans le toluène anhydre à reflux.

Nous avons obtenu le composé **II.11** (Figure II-33) avec un bon rendement de 79 % qui a été caractérisé par RMN ^1H et spectrométrie de masse (HRMS).

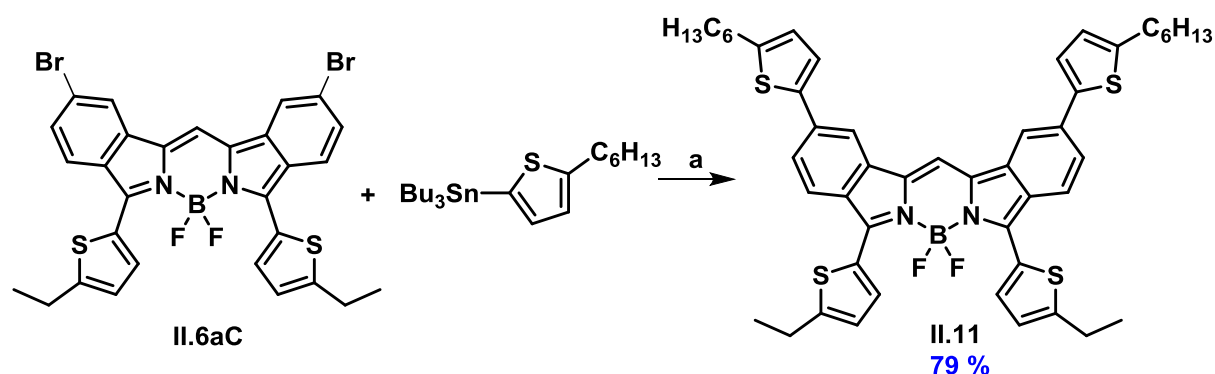


Figure II.33 Synthèse du composé **II.11** : a. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)$ (10 % mol), toluène, reflux.

En RMN ^1H (Figure II.34) certains pics caractéristiques de **II.11** tels les signaux de la chaîne alkyle ou les protons du thiophène sont présents : le triplet fortement déblindé (rouge Figure II.34) intégrant pour 2 caractéristiques du proton en alpha du thiophène. Quatre doublets (vert, bleu, rose) intégrant chacun pour 2 protons avec une constante de 3,8 Hz, constante classique pour les dérivés du thiophène.

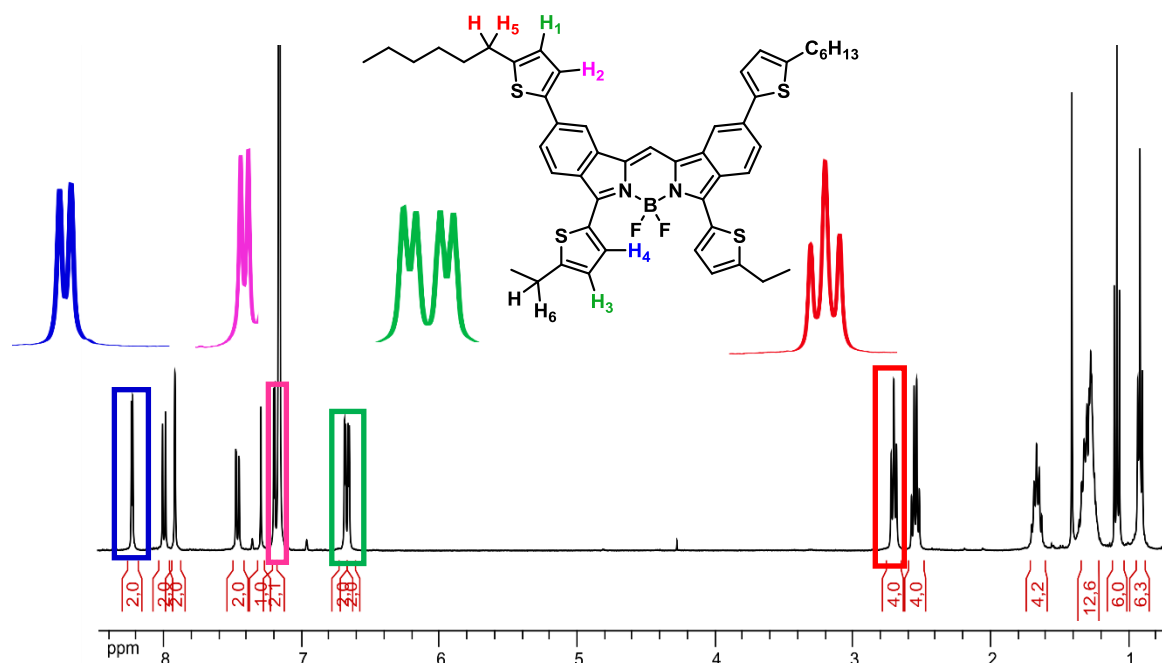


Figure II.34 Spectre RMN ^1H (400 MHz, C_6D_6) du composé **II.11**.

Les protons H_1 et H_3 sont ceux avec une intensité plus faible dû à un couplage avec les protons en alpha du thiophène en 4J , effectivement nous n'observons pas ce couplage sur RMN ^1H mais nous

pouvons distinguer sur le spectre RMN COSY (Figure II.35) une tâche de corrélation entre les protons H₅ et H₁ et entre H₃ et H₆. D'après ces résultats, nous pouvons affirmer que le doublet à 6.68ppm est le proton H₁ et que celui à 6.65 est le proton H₃.

Enfin par analogie avec le produit de départ et à l'aide du spectre RMN COSY, nous pouvons attribuer le doublet le plus déblindé à 8,22 ppm au proton H₄ et le doublet à 7,19 ppm au proton H₂.

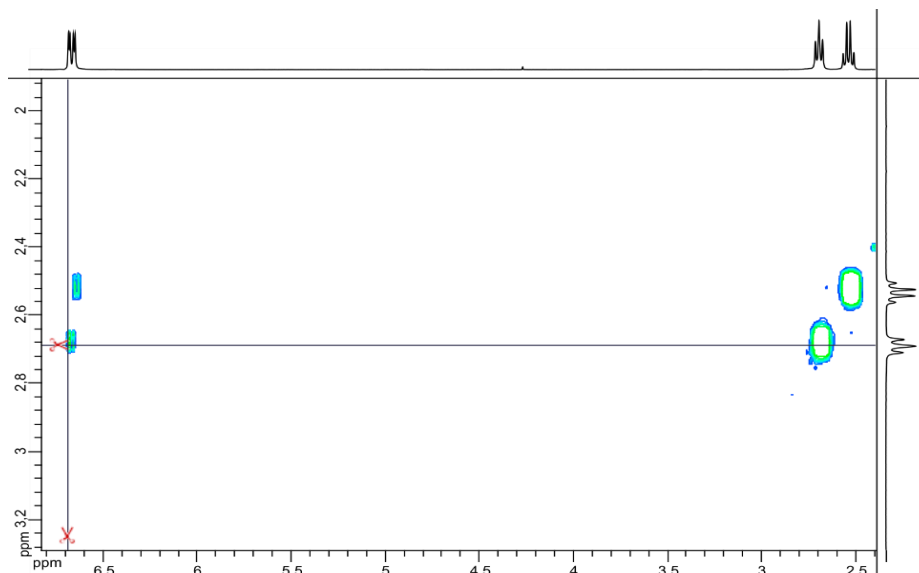


Figure II.35 Spectre RMN COSY (400 MHz, C₆D₆) du composé **II.11**.

Les molécules **II.6aC** et **II.11** ont été également étudiées en spectroscopie UV- visible et de fluorescence. Le spectre d'absorption du dibenzoBODIPY de départ **II.6aC** présente une bande intense à 700 nm correspondant aux transitions S₀ → S₁. Un léger épaulement en absorption vers 660 nm est visible sur le spectre (Figure II.36), conséquence des vibrations des liaisons C-C. L'excitation de la molécule entraîne une émission située à 741 nm.

Concernant le produit de couplage **II.11**, un effet bathochrome d'une trentaine de nanomètre en absorption et d'une vingtaine en émission est observé, conséquence de l'introduction des groupements thiényles. La molécule **II.11** est caractérisée par un coefficient d'absorption molaire (102500 M⁻¹.cm⁻¹) légèrement supérieur à celui de **II.6aC** (87800 M⁻¹.cm⁻¹).

Par contre le rendement quantique diminue considérablement (tableau II-6), ceci est sans doute dû à l'augmentation des désexcitations non radiatives provoqués par les vibrations et rotations des chaînes alkyles. Le spectre d'excitation de **II.6aC** est superposable au spectre d'absorption, ce qui

indiquent que l'émission émane bien d'une seule espèce (espèce étudiée). Ce constat est identique pour le composé **II.11**.

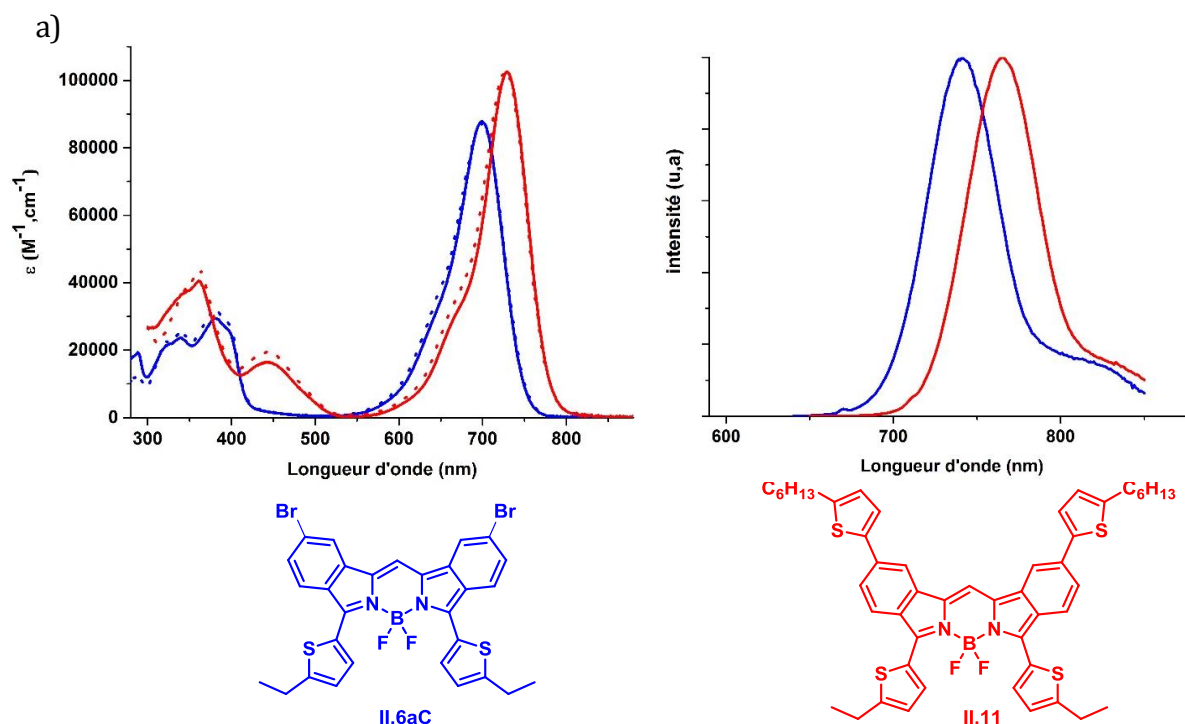


Figure II.36 a) Spectres d'absorption (trait plein), et d'excitation (en pointillé) dans le CH_2Cl_2 à 25 °C des composés **II.6aC** et **II.11**, à une concentration de l'ordre de $c = 10^{-6}\text{M}$ pour l'absorption ; b) spectre d'émission des composés **II.6aC** et **II.11**, à une concentration de l'ordre de $c = 10^{-7}\text{M}$.

Tableau II-7 Données spectroscopiques des molécules **II.6aB**, **II.6aC** et **II.11** enregistrées dans le CH_2Cl_2 à 25 °C. (a) Incertitude de mesure de $\pm 2\text{ nm}$; (b) le tétraméthoxy-BODIPY $\Phi_F = 0,49$ dans le CH_2Cl_2 ($\lambda_{\text{exc}} = 650\text{ nm}$) a été utilisé comme référence. Tous les Φ_F sont corrigés en fonction de l'indice de réfraction du milieu ; (c) incertitude de mesure de $\pm 0,5\text{ ns}$; (d) constantes de vitesse calculées en utilisant les équations suivantes : $k_r = \Phi_F / \tau_F$ et $k_{nr} = (1 - \Phi_F) / \tau_F$; (e) déplacements de Stokes calculés en utilisant l'équation $\Delta_S = (1/\lambda_{\text{abs}}) - (1/\lambda_{\text{em}})$.

Composé	λ_{abs}^a (nm)	ϵ ($\text{M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)	λ_{em}^a (nm)	Φ_F^b	τ_F^c (ns)	k_r^d (10^7 s^{-1})	k_{nr}^d (10^7 s^{-1})	Δ_S^e (cm^{-1})
II.6aC	700	87800	741	41	5.99	6.8	9.8	790
II.6aB	732	77800	780	16	2.60	6.3	32.1	840
II.11	729	102500	765	24	5.18	4.6	14.7	654

Les longueurs d'onde d'absorption et d'émission du composé **II.6aB** sont légèrement plus grandes que celles du composé **II.11** (tableau II-7).

Après la réussite de ces différents couplages, nous nous sommes intéressés à l'augmentation de la coplanarité. Une manière d'améliorer la rigidité du système est de procéder à une cyclisation intramoléculaire par couplage oxydant.

Couplage oxydant

Le couplage oxydant est l'une des premières réactions employées pour former une liaison C-C à partir d'une double C-H activation. Elle a souvent été utilisée pour la formation de dimères⁸⁵⁻⁸⁷ par réaction intermoléculaire. Mais elle a également été employée pour la fusion de cycle par oxydation intramoléculaire^{88,89} et notamment sur des BODIPYs.^{90,91}

Les couplages oxydants peuvent être réalisés par différents réactifs^{92,92}, nous retrouvons en général des oxydants classiques (DDQ, CAN, PIDA) ou des acides de Lewis (BF_3 , AlCl_3). Les couplages oxydants sont largement employés pour synthétiser des dimères ou pour cycliser un composé par couplage intramoléculaire. D'un point de vue mécanisme, deux hypothèses s'opposent. La première étant la formation d'un cation arénium (a) qui va évoluer par déshydrogénation au composé couplé. L'autre hypothèse est la formation d'un radical cation (b)⁹² (figure II.37).

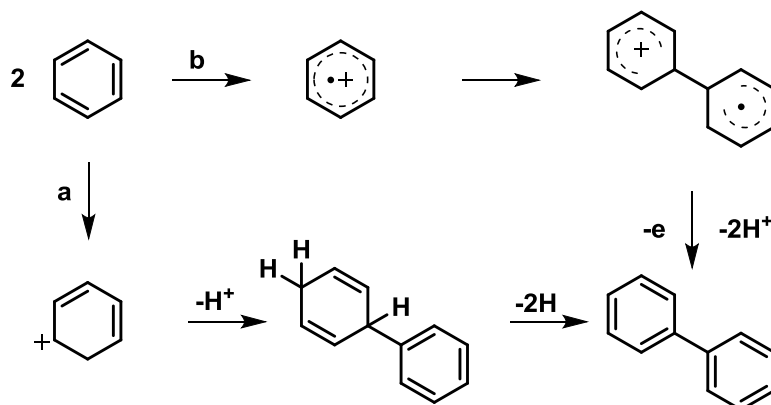
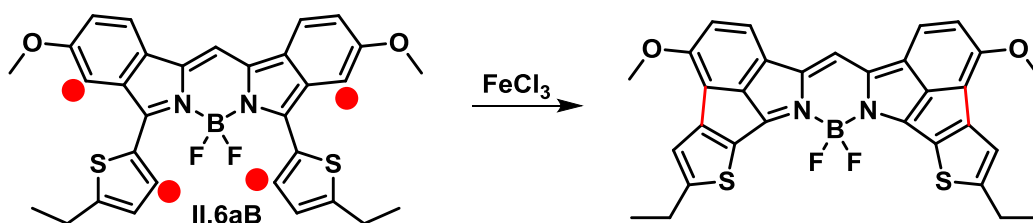


Figure II.37 Mécanisme proposé pour le couplage oxydant, (a) par formation d'un cation arénium ; (b) par formation d'un radical cation.

Le composé doit être suffisamment riche en électrons pour pouvoir former le radical cation c'est pourquoi nous nous sommes focalisés sur la molécule **II.6aB**.

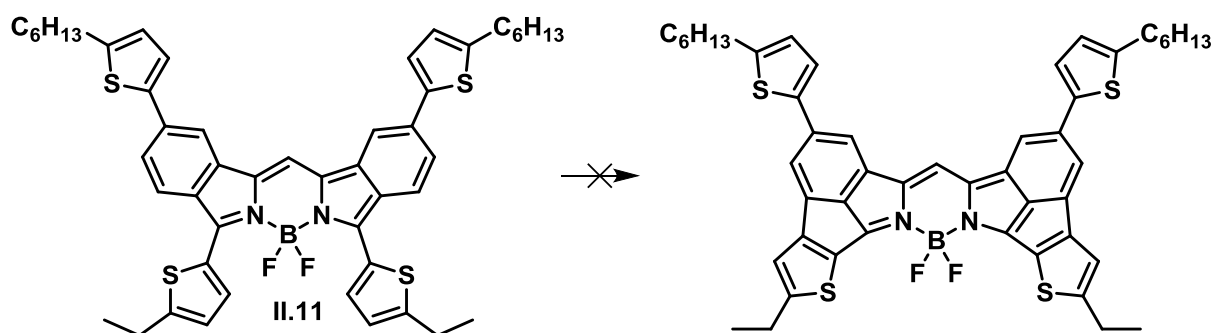
Nous nous sommes inspirés d'une synthèse effectuée au laboratoire pour tenter de cycliser le composé **II.6aB**, cette synthèse mettant en jeu un couplage oxydant à l'aide de FeCl_3 donnait de très bons résultats⁹¹ pour les BODIPYs. Ainsi notre composé a été mis à réagir dans le dichlorométhane en présence d'un excès FeCl_3 anhydre (Figure II.38). Un composé noir insoluble a été obtenu et malheureusement aucune purification ou analyse n'a pu être réalisée.

Figure II.38 Cyclisation du dibenzoBODIPY **11.6aB** au FeCl_3 (5 eq) dans le CH_2Cl_2 .

Ce résultat ne nous a donné aucune indication sur le succès de la réaction. La question était de savoir si la réaction avait eu lieu et que le produit d'arrivé était tout simplement trop peu soluble pour pouvoir être caractérisé. Pour répondre à cette question, la réaction de couplage sur un dibenzoBODIPY avec des groupements pouvant augmenter la solubilité dans les milieux organiques a été envisagée.

Ainsi le composé **11.11** a été mis en à réagir avec du chlorure de fer (III). La réaction a été réalisée (Figure II.39) dans les mêmes conditions évoquées précédemment, malheureusement aucune cyclisation n'a eu lieu. Par contre le suivie par CCM a montré la disparition du produit de départ. Après traitement et purification, l'analyse du produit isolé par RMN ^1H n'a montré aucune différence avec celle du produit de départ. Le radical cation sans doute stable en solution sous argon redonnait le produit de départ après traitement.

Sachant que la réaction à 0°C et à température ambiante conduisait au produit de départ, un ultime test a été réalisé à reflux dans le dichlorométhane. En augmentant la température le produit a été dégradé, un composé noir insoluble dans tous les solvants classiques a été obtenu.

Figure II.39 Tentative du couplage oxydant au FeCl_3 sur le composé **11.11**.

II.3. Conclusion

La synthèse de dibenzoBODIPYs symétriques à partir de dicétone s'est révélée efficace pour introduire différents groupements aryle en position 3 et 5. Cette synthèse a permis l'obtention d'un panel de fluorophore émettant dans le rouge ou proche infra-rouge. Les propriétés photophysiques de ces derniers ont mis en évidence le fort effet bathochrome des groupements thiényles avec des rendements quantiques très convenables pour une émission aussi élevée.

La méthode de synthèse mis au point au laboratoire pour l'halogénéation de la position méso des dibenzoBODIPYs s'est avérée non adaptable sur tous les composés. La bromation a été un succès seulement pour les molécules **II.6cA** et **II.7**, pour les autres composés ce fut un échec.

L'augmentation de la coplanarité par couplage oxydant au chlorure de fer (III) n'a malheureusement pas été concluante. Il serait intéressant de modifier la structure des dibenzoBODIPYs en y ajoutant plus de groupement solubilisant pour vérifier la faisabilité de la réaction, ou bien tester le couplage oxydant avec d'autre réactif que le FeCl_3 comme par exemple un iode hypervalent (PIFA, PIDA...).

Par contre le déplacement bathochrome des longueurs d'ondes d'absorption et d'émission par couplages croisés au palladium à partir du dérivé dibromé **II.6cC** s'est révélée efficace. Pour le couplage de Stille l'introduction du 2-héxylthiophène sur les sous unités dibenzo augmente considérablement la solubilité du composé mais l'influence sur les propriétés photophysiques sont comparables au composé avec le groupement méthoxy. La réaction de Sonogashira a permis d'obtenir deux composés dicouplés avec des propriétés optiques souhaités et des fonctions intéressantes pour la suite. La molécule **II.9** pourrait éventuellement être solubilisée dans l'eau en formant un ammonium.

Par cette même réaction les produits mono couplés permettraient d'accéder à des composés dissymétriques, afin d'introduire différentes fonctions souhaitées en vue d'applications ou de propriétés spécifiques.

Chapitre III Synthèses et études des dibenzoBODIPYs dissymétriques

Ce chapitre présente la synthèse et l'étude d'une série de nouveaux dibenzoBODIPYs dissymétriques. Dans le but ultime d'obtenir des marqueurs ou sondes biologiques, il était intéressant de pouvoir introduire différentes fonctions nécessaires à ces applications. Ensuite ces composés dissymétriques nous permettraient d'accéder à des fluorophores chiraux avec le bore comme élément de chiralité.

Dans une première partie, les différentes voies de synthèses conduisant aux BODIPYs dissymétriques et les différentes manières d'introduire la chiralité seront présentées. Dans une seconde partie, les deux stratégies de synthèses choisies et les propriétés photophysiques de ces fluorophores seront exposées et détaillées. Enfin dans une dernière partie, nous parlerons des synthèses conduisant au dibenzoBODIPYs chiraux par substitution d'un fluorure conduisant à la formation d'une liaison B-C ou B-O.

III.1.1 Introduction

III.1.2 Voies de synthèses des BODIPYs dissymétriques.

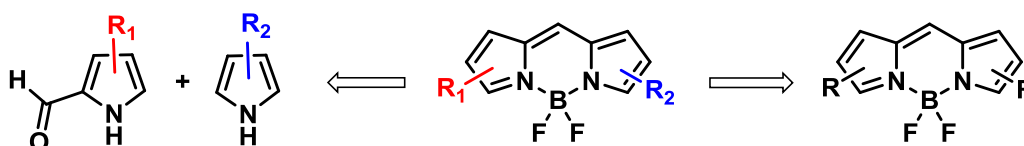


Figure III.1 Stratégie de dissymétrisation.

Deux types de stratégies se distinguent pour la synthèse de BODIPYs dissymétriques :

1. La dissymétrisation par condensation pyrrolique (pré-synthétique).⁹³
2. La dissymétrisation par mono-fonctionnalisation d'un BODIPY symétrique.⁹⁴⁻⁹⁶

La stratégie basée sur la condensation pyrrolique nécessite la synthèse de deux pyrroles différents. Son utilisation est assez répandue dans la littérature et ceci malgré la chimie fastidieuse du

pyrrole.⁹⁷⁻⁹⁹ Cependant aucune publication ne décrit la synthèse de dibenzoBODIPY dissymétrique à partir d'une condensation de deux isoindoles. Néanmoins quelques exemples traitent de la formation de BODIPYs par condensation d'isoindoles ou de dérivés avec un pyrrole (BODIPYs mixtes). Les premiers à avoir réalisé ce type de synthèse sont Misawa et *al*,¹⁰⁰ à partir d'isoindoles substitués par un aldéhyde et d'un pyrrole (Figure III.2).

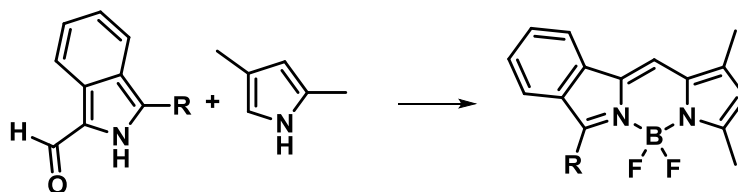


Figure III.2 Synthèse de BODIPYs mixtes par condensation d'un isoindole et un pyrrole.

Ensuite plusieurs groupes se sont inspirés de cette synthèse pour accéder à ce type de BODIPYs avec différents substituants.^{101,102} Certains groupes ont réalisé la synthèse de BODIPYs mixtes par condensation de précurseur d'isoindole et de pyrrole. À titre d'exemple le tétra-hydroisoindole a été utilisé par T. Uppal et *al* (Figure III.3).⁴¹

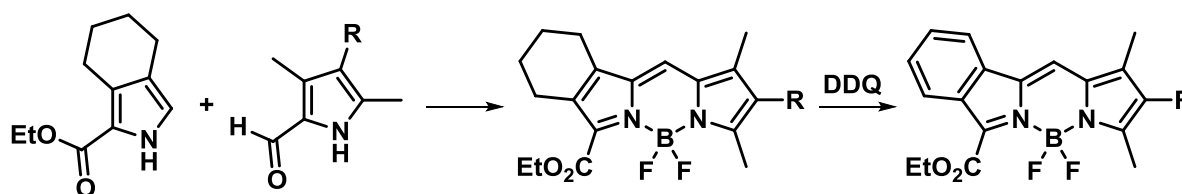


Figure III.3 Synthèse réalisée à partir du tétra-hydroisoindole.

L'utilisation de ce composé nécessite toujours une étape en plus pour former le cycle benzénique. L'obtention du composé est réalisée soit par oxydation, comme c'est le cas ci-dessus, ou par réaction de retro-Diels-Alder.¹⁰³ La synthèse de BODIPYs mixtes avec la version indole est également décrite. Plusieurs groupes ont obtenu ces composés en faisant réagir un indole et un pyrrole en présence de POCl₃ (Figure III.4).¹⁰⁴⁻¹⁰⁶

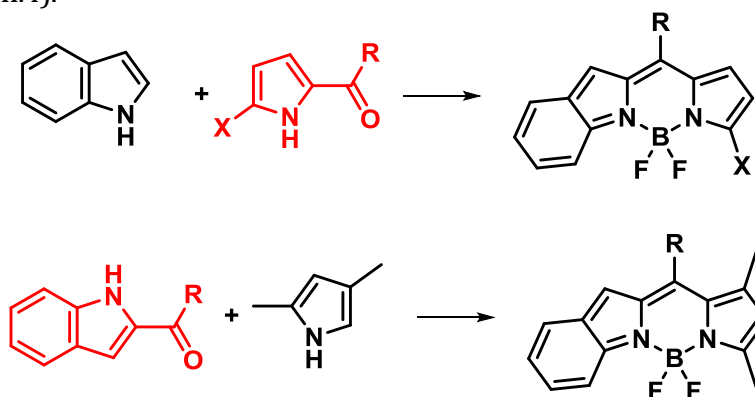


Figure III.4 Synthèse d'indole-BODIPYs.

L'obtention de dibenzoBODIPYs dissymétriques directement lors de la formation du squelette du BODIPY est décrite dans un brevet de Wu et *al*,¹⁰⁷ elle est basée sur la condensation de dicétone mixte (Figure III.5).

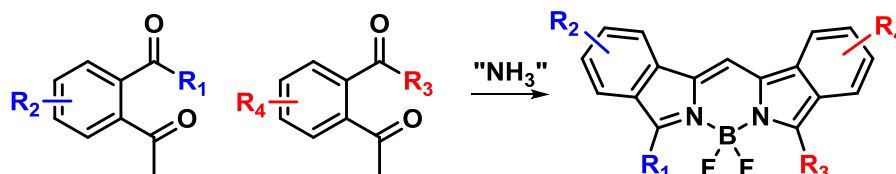


Figure III.5 Synthèse de dibenzoBODIPYs par condensation de dicétones.

Cette méthode est intéressante car elle permet de faire varier en amont les substituants des unités dibenzos (R_2 et R_4) mais également les substituants en positions 3,5 (R_1 et R_3).

La seconde stratégie faisant intervenir la mono-fonctionnalisation d'un BODIPY symétrique est largement plus utilisée car elle permet de s'affranchir de la chimie du pyrrole. La mono-fonctionnalisation sur les BODIPYs classiques est possible par différentes réactions. Une méthode largement employée est la réaction de type de Knoevenagel (Figure III.6a), elle permet en une étape d'accéder au composé dissymétrique à partir de dérivé d'aldéhydes et de BODIPYs symétriques.^{94,96,108,109}

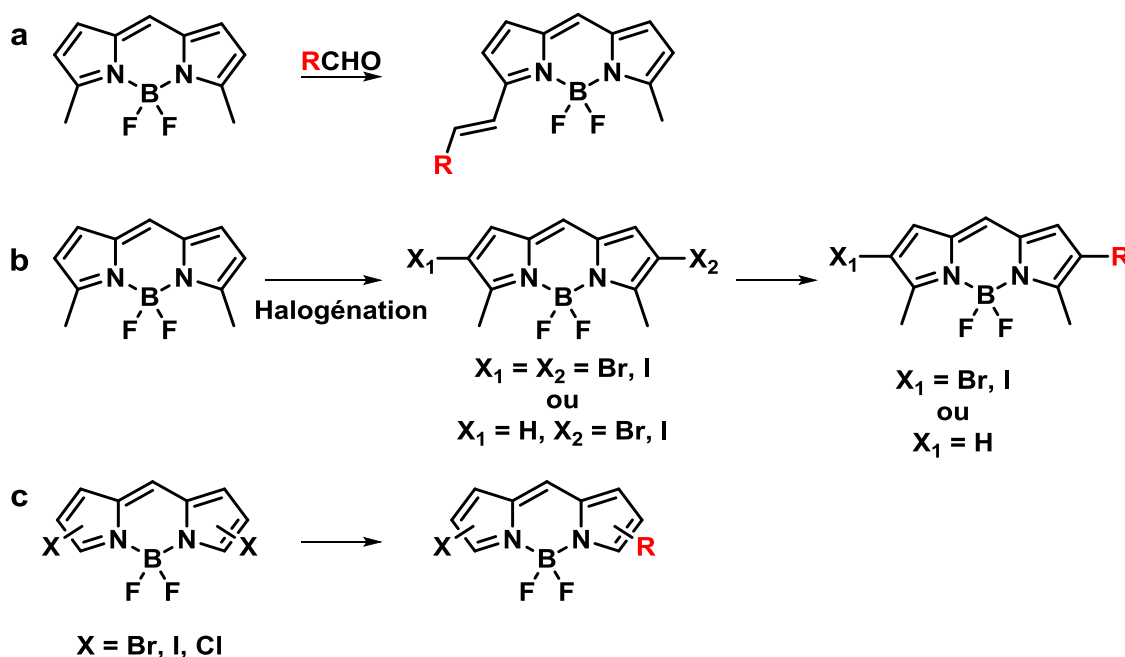


Figure III.6 Synthèse de BODIPYs dissymétriques par post-fonctionnalisation

L'halogénéation peut entraîner la dissymétrie de BODIPYs de manière directe, en procédant à la mono-halogénéation^{110,111} (Figure III.6b) ou par mono-fonctionnalisation du dérivé di-halogéné (Figure III.3c). La fonctionnalisation des dérivés halogénés (mono ou di) est réalisée par réaction de substitution nucléophile aromatique^{101,112} ou par réaction de couplage catalysé par des métaux.^{113,114} En général ces réactions sont utilisées pour accéder à de nouveaux BODIPYs,^{115,116} leur association permet d'introduire différents groupements en fonction des propriétés souhaitées. Concernant la synthèse de dibenzoBODIPYs dissymétriques par post-fonctionnalisation, seul un exemple est décrit dans la littérature. La synthèse a été réalisée par Y.Kubo et *al*,¹¹⁷ elle s'apparente à une condensation de Knoevenagel. L'aldéhyde de départ a pu être obtenu par couplage de Suzuki sur le dérivé bis-halogéné.

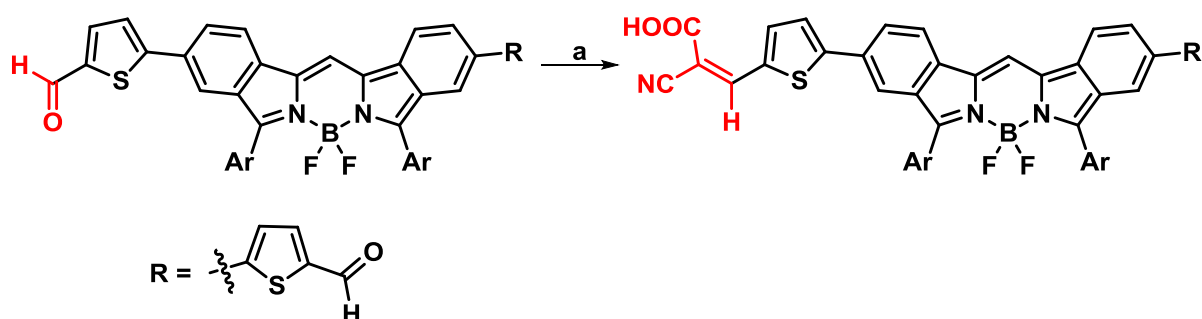


Figure III.7 Synthèse du dibenzoBODIPYs réalisée par Y. Kubo, a. pipéridine, acide cyanoacétique, THF.

Le fait de dissymétriser le composé permet d'introduire un panel de fonctions souhaitées en vue d'applications ou de propriétés spécifiques. Le composé ci-dessus (Figure III.7) a été synthétisé pour concevoir une cellule de Grätzel. La dissymétrisation a permis d'introduire un point d'ancrage avec le TiO_2 composant essentiel de la cellule. Ces points d'ancrages sont souvent des acides carboxyliques ou des acides cyanoacryliques.

La fonctionnalisation orthogonale peut également être intéressante pour élaborer de nouveaux complexes de bore pour des applications dans le domaine biologique. À titre d'exemple, elle pourrait permettre d'introduire une fonction de greffage pour le marquage biologique et un groupement pouvant augmenter la solubilité dans l'eau, souvent nécessaire pour une application biologique.

Le fait de dissymétriser peut aussi conduire à des fluorophores chiraux. Cette chiralité peut être obtenue par la présence d'un centre de chiralité, soit par l'introduction d'un groupement chiral sur le corps du BODIPYs soit par substitution du bore pour le rendre stéréogène, ou par une chiralité axiale.

III.1.3 Le bore comme élément de chiralité

Dans ce chapitre, nous nous focaliserons exclusivement sur l'obtention de BODIPYs chiraux avec le bore comme seul élément de chiralité. L'utilisation de fluorophores chiraux est intéressante pour l'étude de la reconnaissance chirale.¹¹⁸ La discrimination énantiomérique¹¹⁹ est notamment très importante dans le domaine pharmaceutique pour la recherche de nouveaux principes actifs. Les quatre substituants liés au bore doivent être différents afin d'accéder à un bore stéréogène. Pour former les BODIPYs chiraux il est donc nécessaire de dissymétriser le composé dans un premier temps et dans un second temps de différencier les deux autres ligands restant sur le bore.¹²⁰

La différenciation des ligands restant peut se faire par hétéro-disubstitution ou par mono-substitution. La disubstitution a été réalisée au laboratoire par le Dr C. Goze,¹²¹ par réaction avec un mélange de deux organométalliques (Grignard ou lithiens). Le composé mixte a ainsi été obtenu avec un rendement de 25 %. L'utilisation d'aryl-Grignard¹²² est une méthode intéressante de mono-substitution. C'est cette dernière que nous avons utilisée afin d'obtenir les dibenzoBODIPYs chiraux (Figure III.8).

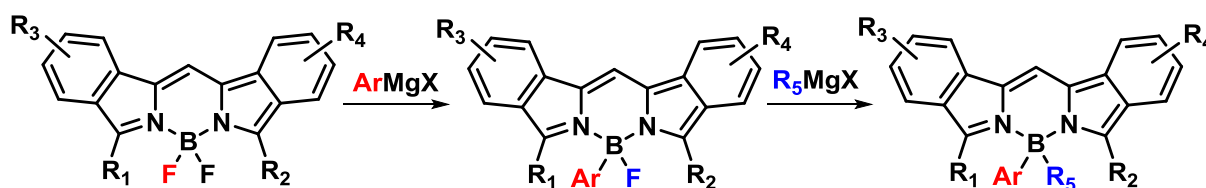


Figure III.8 Stratégie employée pour substituer les atomes de fluor.

Cette méthode est intéressante car elle permet de substituer le second fluor par différents groupements. La mono-substitution peut également être effectuée par d'autres réactifs, tels que les alcoolates¹²³ ou les triflates.¹²⁴ La formation d'une liaison B-O cette fois de façon intramoléculaire permettrait aussi d'accéder à un bore chiral (Figure III.9).

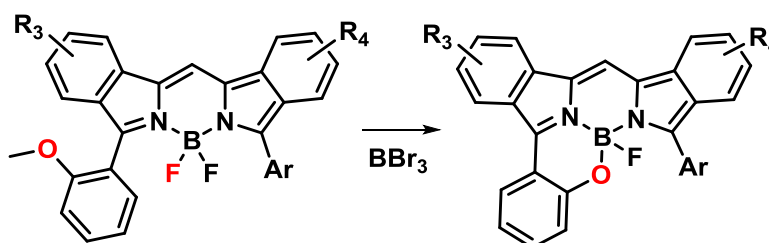


Figure III.9 Mono substitution intramoléculaire du bore.

La synthèse de dibenzoBODIPYs chiraux commence donc par la formation de dibenzoBODIPYs dissymétriques. Deux stratégies de synthèses ont été réalisées afin d'obtenir des dibenzoBODIPYs dissymétriques. La première est basée sur le mono-couplage palladocatalysé des dibenzoBODIPYs symétriques alors que la seconde repose sur la condensation mixte de dicétones.

III.2. Synthèses de dibenzoBODIPYs dissymétriques par couplages croisés palladocatalysés

La synthèse de dibenzoBODIPYs dissymétriques a été réalisée à partir des composés dibromés **II.6_C** par couplage catalysé au palladium. Dans le chapitre II les couplages de Stille et de Sonogashira ont été étudiés, pour accéder aux composés dissymétriques la réaction de Sonogashira a été privilégiée.

Dans un premier temps sur la molécule **II.6cC**, ont été mis à réagir 1,1 équivalent de 3-diméthylamino-1-propyne et une quantité catalytique de Pd(dppf)Cl₂ dans le toluène à 100 °C (Figure III.10).

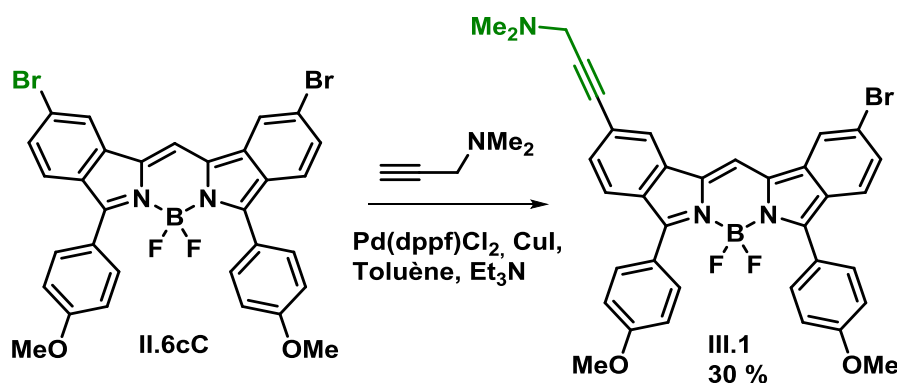


Figure III.10 Synthèse du composé **III.1** par couplage de Sonogashira.

Après purification par colonne chromatographie sur silice suivie d'une recrystallisation dans un mélange de dichlorométhane et d'éthanol la molécule **III.1** a été obtenue avec un rendement de réaction de 30 %. La formation du composé bis couplé (**II.9**) et la conversion non totale du produit de départ permettent d'expliquer ce faible rendement.

Le couplage de Sonogashira avec le triéthylsilylacétylène en utilisant les mêmes conditions opératoires citées précédemment a été réalisé. Malheureusement la réaction avec le dérivé silylé conduit à mélange de composés mono et bis-couplé inséparables. L'introduction d'un dérivé silylé serait intéressante car sa déprotection conduirait à un acétylène vrai fonctionnalisable et permettant également d'augmenter la délocalisation.

C'est pour cela que la réaction de Sonogashira a été effectuée avec les deux acétylènes. Le composé dibromé a été mis à réagir avec 1 équivalent de 3-diméthylamino-1-propyne et une quantité catalytique de Pd(dppf)Cl₂ dans le toluène à 100 °C pendant une nuit. Ensuite un excès de triéthylsilylacétylène (3 équivalents) est ajouté au milieu réactionnel (Figure III.11).

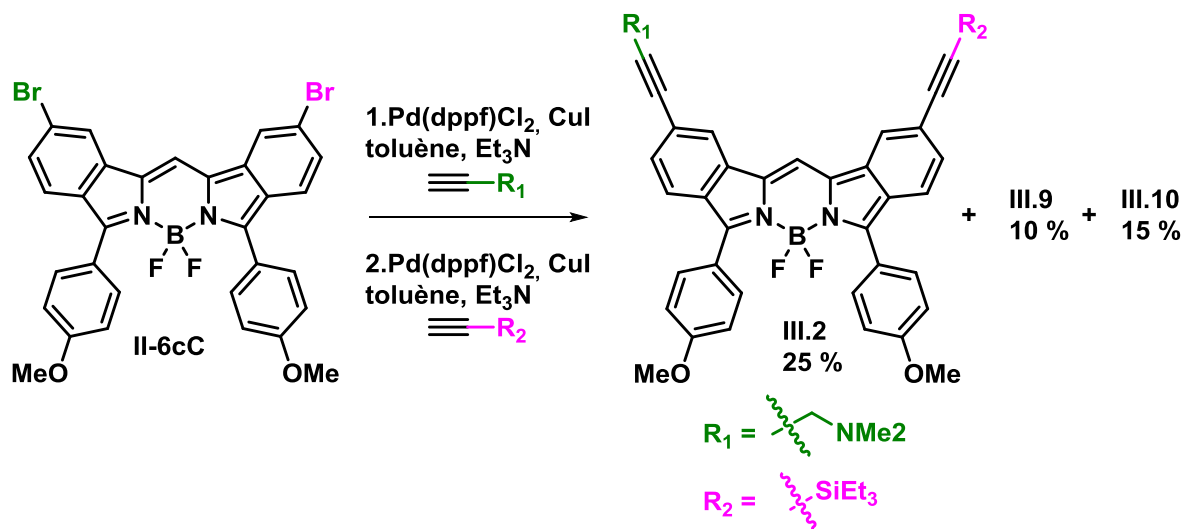


Figure III.11 Synthèse du composé **III.2** par double réaction de Sonogashira.

Après purification le composé mixte **III.2** a été isolé avec un rendement de 25 %, la réaction donne lieu également à la formation des produits bis-couplés **II.9** et **II.10** avec des rendements de 15 et 10 %. Sachant que les composés avec les groupements thiényles sont ceux qui possèdent le meilleur effet bathochrome, la réaction de mono-couplage a été réalisée sur le composé **II.6aC**.

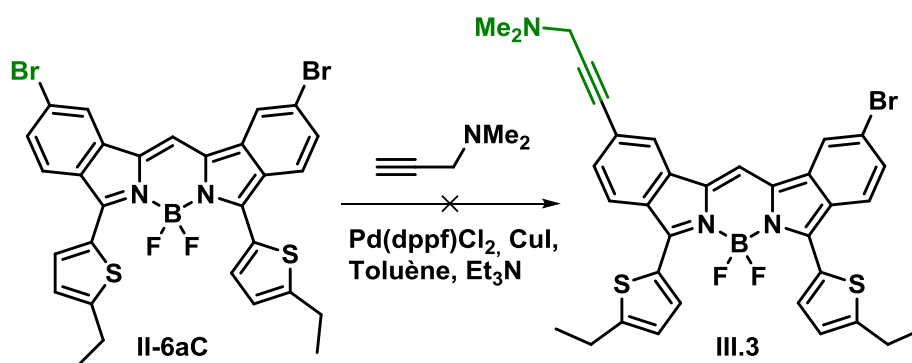


Figure III.12 Réaction de Sonogashira sur le composé **II.6aC**.

La réaction a été testée dans les mêmes conditions et le composé **III.3** (Figure III.12) a été formé mais malheureusement le produit n'a pas pu être isolé. La molécule **III.3** se dégrade vraisemblablement en solution ce qui a rendu sa caractérisation impossible.

Les dibenzoBODIPYs **III.1** et **III.2** ont été caractérisés par spectroscopies RMN (^1H , ^{11}B) et spectrométrie de masse (HRMS).

Le spectre RMN ^1H démontre bien la nature non symétrie du composé, seul le singulet correspondant aux protons du groupement méthoxy et l'un des doublets du système AB (H_9) ne sont pas affectés par la dissymétrie (Figure III.13)

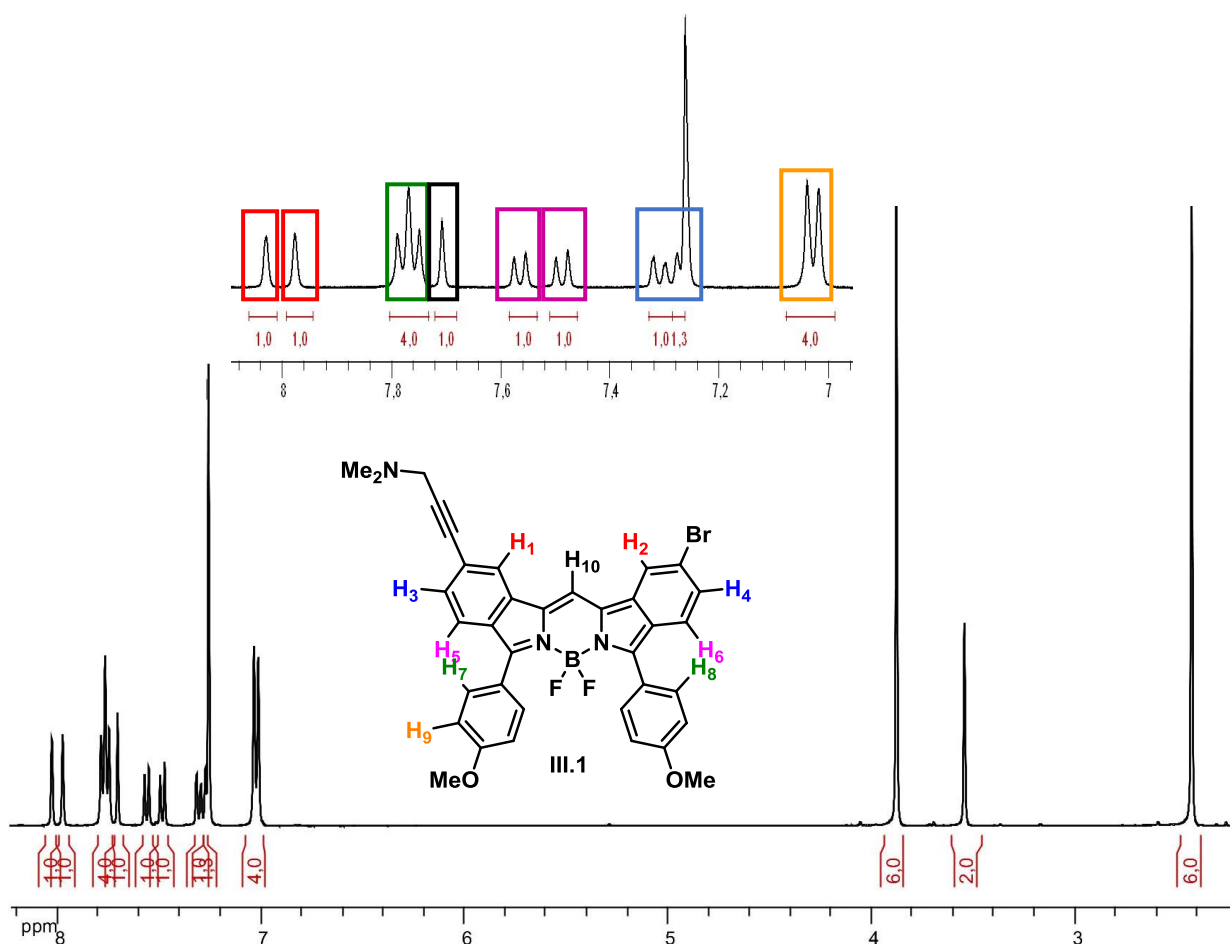


Figure III.13 Spectre RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) du composé **III.1**.

En effet, les protons des deux unités dibenzos sont présents : deux singulets et quatre doublets. Les singulets fortement déblindés correspondent aux protons H₁ et H₂ et les doublets bien définis à 7,5-7,6 ppm correspondent aux protons H₅ et H₆. Les signaux à 7,2-7,3 ppm correspondent aux protons H₄ et H₃, en effet ces deux doublets sont larges et ressemblent à deux doublets dédoublés. Enfin le proton en méso sort sous forme de singulet à 7,70 ppm et le second signal du système AB est

présent à 7,76 ppm. Ce signal ressemble à un triplet car les protons H₇ et H₈ sortent sous forme de deux doublets avec des déplacements chimiques très proches.

Le spectre RMN ¹H de la molécule **III.2** (Figure III.14) est différent. La dissymétrie est moins prononcée car les signaux ne sont pas distincts. Le signal correspondant aux protons H₉ est toujours présent sous forme de doublet intégrant pour 4 protons. Par contre le second signal du système AB de l'anisole (H₇/H₈) et le proton en méso (H₁₀) apparaissent à un déplacement chimique proche sous forme d'un multiplet intégrant pour 5H.

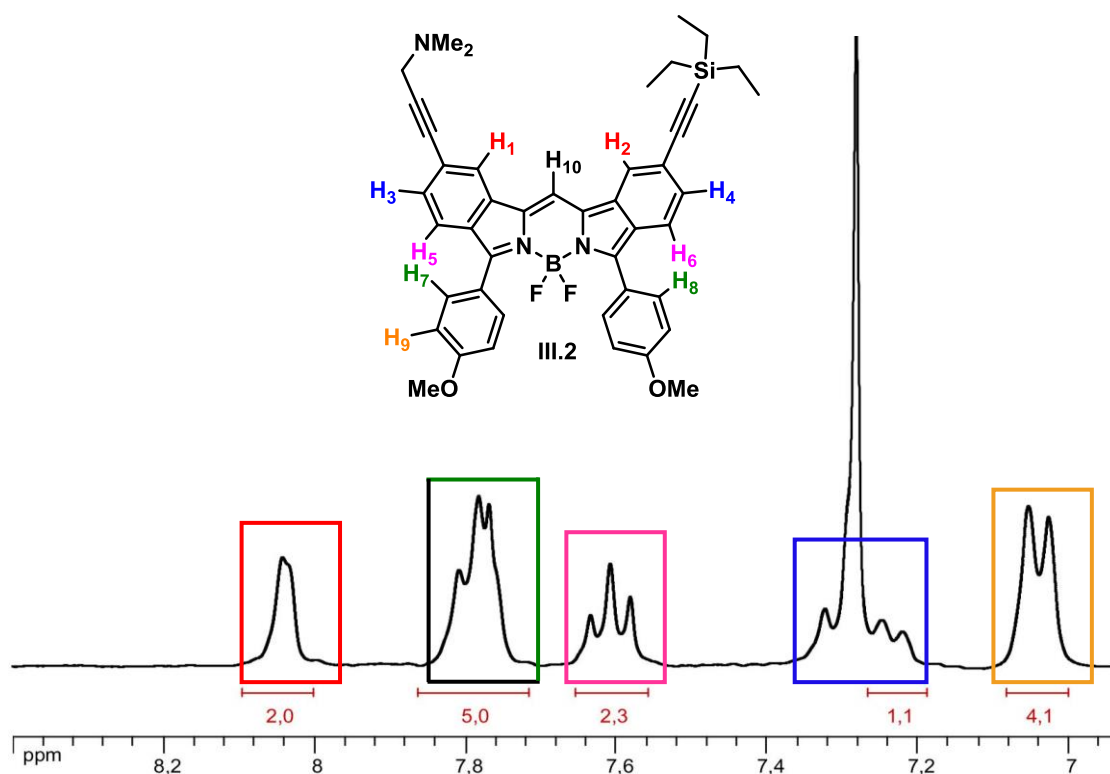


Figure III.14 Spectre RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) du composé **III.2**.

Cette fois-ci seulement trois signaux mal définis représentent les protons des deux unités dibenzos. Un singulet large intégrant pour 2H au lieu de deux singulets bien définie est observé pour les protons H₁ et H₂. Les protons H₃ et H₄ sont présents sous forme de deux doublets avec une partie du signal qui est superposée avec le signal du CHCl₃ (comme précédemment). Mais les protons H₅ et H₆ sont visibles sous la forme d'un pseudo-triplet dû à la superposition des deux signaux qui sont censés être des doublets.

Les molécules **III.1** et **III.2** ont été également caractérisées par spectroscopie UV-visible et de fluorescence. Les spectres d'absorption et d'émission enregistrés dans le CH_2Cl_2 sont présentés ci-dessous. Les spectres d'absorption sont très semblables, ils présentent tous les deux une transition dans les basses énergies correspondant à la transition $S_0 \rightarrow S_1$ à 662 nm et 676 nm respectivement pour **III.1** et **III.2**. Les coefficients d'extinction molaire de ces deux composés sont également très proches. La valeur de ce coefficient pour le composé **III.1** est de $125300 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ et $124100 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ pour le produit **III.2**.

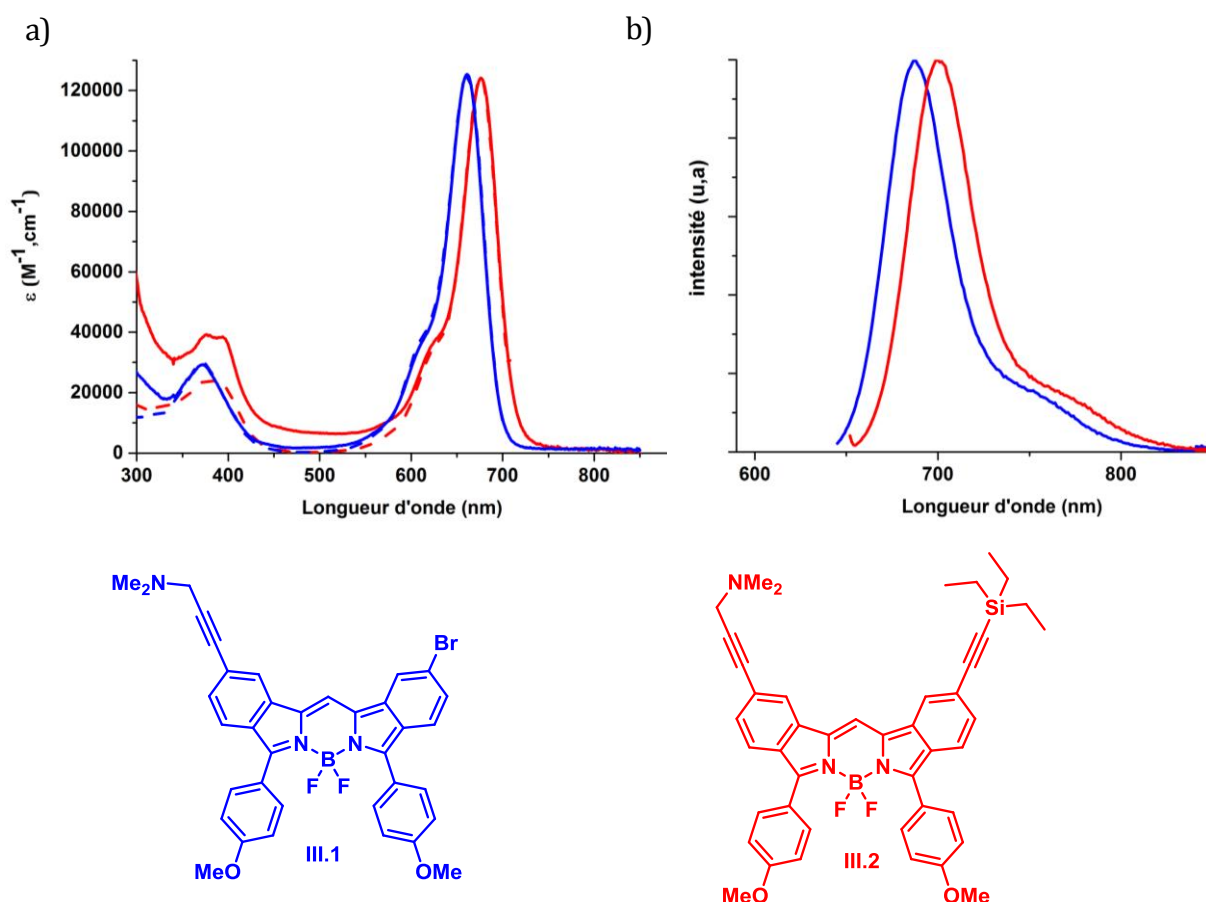


Figure III.15 a) Spectres d'absorption (trait plein), et d'excitation (en pointillé) dans le CH_2Cl_2 à 25 °C des composés **III.1** et **III.2**, à une concentration de l'ordre de $c = 10^{-6} \text{ M}$ pour l'absorption ; b) spectres d'émission des composés **III.1** et **III.2**, à une concentration de l'ordre de $c = 10^{-7} \text{ M}$.

L'excitation de la molécule mono-bromée **III.1** entraîne une émission située à 687 nm et celle du composé **III.2** est seulement décalée de 12 nm vers les basses énergies. Les rendements quantiques de fluorescence et les déplacements de Stokes sont similaires pour les deux composés (tableau III.1). Les spectres d'excitation se superposent relativement bien aux spectres d'absorption, ce qui prouve que les émissions sont issues des molécules étudiées.

Tableau III-1 Données spectroscopiques des molécules **III.1** et **III.2** enregistrées dans le CH₂Cl₂ à 25 °C. (a) Incertitude de mesure de ± 2 nm, (b) le tétraméthoxy-BODIPY $\Phi_F = 0,49$ dans le CH₂Cl₂ ($\lambda_{exc} = 650$ nm) a été utilisé comme référence. Tous les Φ_F sont corrigés en fonction de l'indice de réfraction du milieu, (c) incertitude de mesure de $\pm 0,5$ ns (d) constantes de vitesse calculées en utilisant les équations suivantes : $k_r = \Phi_F / \tau_F$ et $k_{nr} = (1 - \Phi_F) / \tau_F$; (e) déplacements de Stokes calculés en utilisant l'équation $\Delta_s = (1/\lambda_{abs}) - (1/\lambda_{em})$.

Composé	λ_{abs}^a (nm)	ϵ (M ⁻¹ .cm ⁻¹)	λ_{em}^a (nm)	Φ_F^b	τ_F^c (ns)	k_r^d (10 ⁷ s ⁻¹)	k_{nr}^d (10 ⁷ s ⁻¹)	Δ_s^e (cm ⁻¹)
III.1	662	125300	687	54	5,89	9,1	7,81	549
III.2	676	124100	699	50	7,26	6,89	6,89	486

La post-fonctionnalisation a permis d'accéder à des dibenzoBODIPYs dissymétriques avec de bons rendements quantiques. Cependant cette technique a comme inconvénient de faire varier la nature des substituants uniquement sur les phényles des sous-unités dibenzo. Elle ne permet pas d'avoir en positions 3,5 des aromatiques différents c'est pour cela qu'une seconde approche de dissymétrisation directe a été envisagée lors de l'étape de condensation des dicétones.

III.3. Synthèse de dibenzoBODIPYs dissymétriques par condensations mixtes.

La synthèse de composés non symétriques par condensation mixte comporte de nombreux avantages. Elle donne lieu à la fonctionnalisation des groupements se retrouvant sur les sous unités dibenzo mais également à la variation de l'aromatique en positions 3,5.

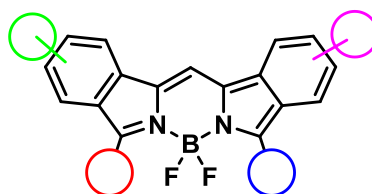


Figure III.16 Sites de fonctionnalisation possibles avec la synthèse par condensation de dicétone.

Cette possibilité de fonctionnaliser en amont permet de faire varier la nature des substituants sur au moins quatre sites différents et ainsi accéder à des composés hautement substitués. La synthèse a été effectuée à l'aide de deux dicétones différentes. La dicétone ayant comme aromatique le groupement 4-(diméthylamino)phényle a de nouveau été utilisée. En effet le groupement diméthylamino va apporter une certaine polarité ce qui permettra et facilitera la séparation entre

les composés symétriques et le dissymétrique formés. De plus le doublet libre de l'azote intervient dans le chemin de délocalisation, sa protonation pourrait influencer les propriétés photophysiques des dibenzoBODIPYs ainsi formés.

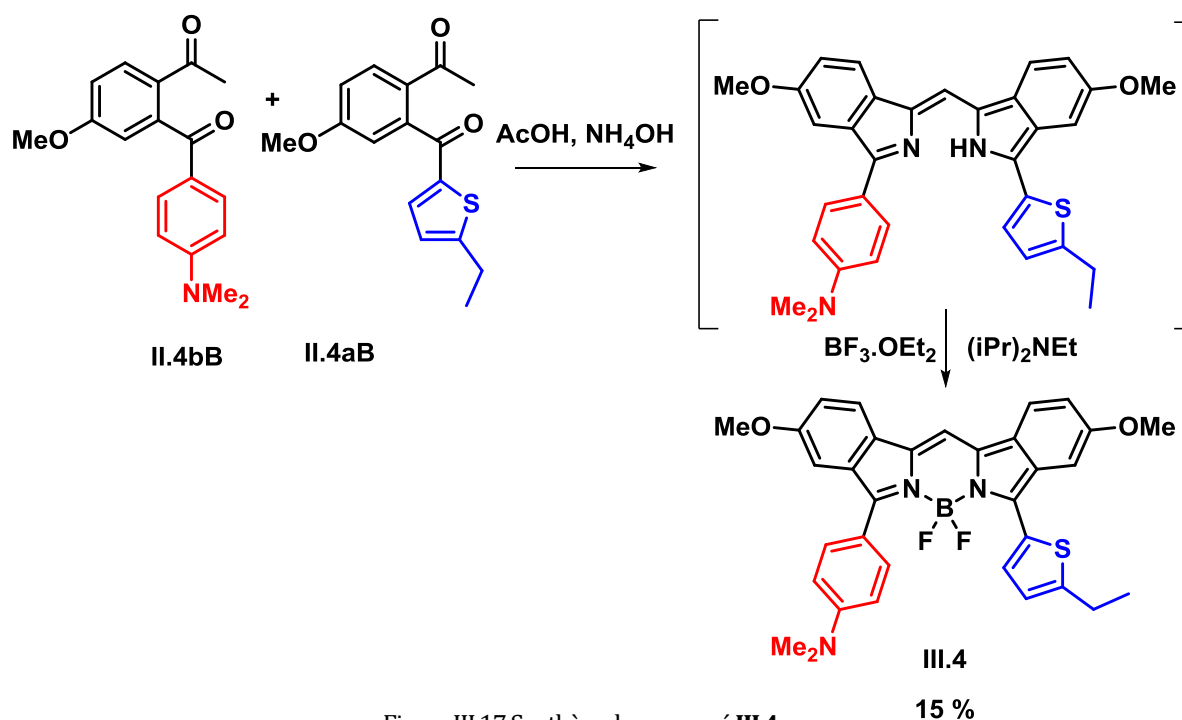


Figure III.17 Synthèse du composé **III.4**.

Les composés **II.4bB** et **II.4aB** dans des proportions équimolaires ont été mis à réagir avec un excès d'acide acétique et d'ammoniaque. Plusieurs tentatives ont été testées afin d'isoler le dibenzopyrrométhène malheureusement aucune technique de purification n'a permis d'obtenir le composé dissymétrique seul et une instabilité du mélange a été observée. Ainsi le mélange de dibenzopyrrométhènes a été complexé par du trifluorure de bore ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) en présence de la base de Hünig afin d'accéder au composé **III.4** souhaité avec un rendement de 15 % sur 2 étapes.

Après le succès de cette première synthèse, différentes dicétones (cf. chapitre II) ont été utilisées. Afin de moduler les propriétés photophysiques et structurales des dibenzoBODIPYs, différentes combinaisons de condensation mixte ont été réalisées dans les mêmes conditions évoquées ci-dessus. Les composés **III.4** à **III.7** ont été obtenus avec des rendements sur 2 étapes compris entre 10 et 15 % (Figure III.18). À noter que le rendement de réaction chute lorsque la réaction est réalisée sur grosse quantité (10-20 g), à titre d'exemple le rendement pour le composé **III.6** est divisé par 2 (7 %) lorsque la quantité a été multipliée par 5. La synthèse aboutit également à la formation des composés symétriques avec des rendements de l'ordre de 10 %, cependant les composés symétriques avec le diméthylaminophényle n'ont jamais pu être isolés.

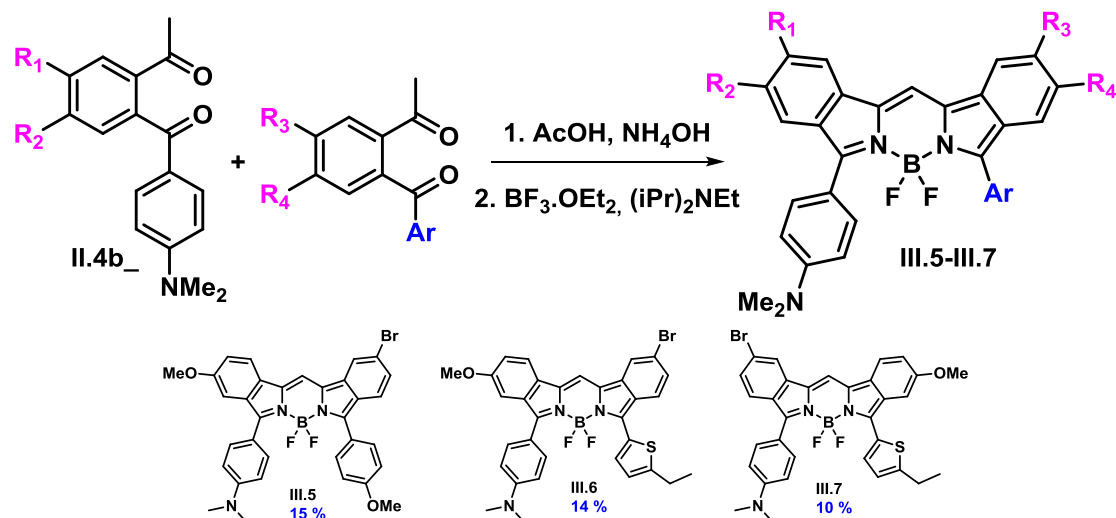
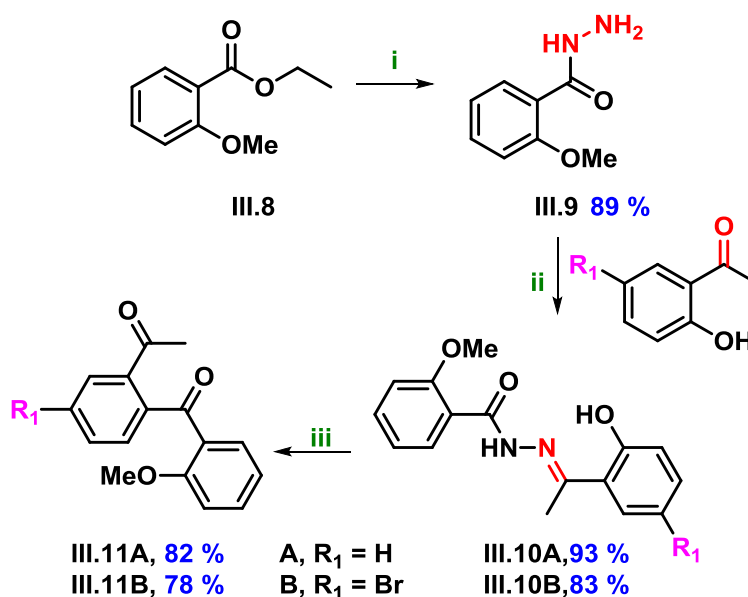


Figure III.18 Synthèse des dibenzoBODIPYs dissymétriques.

Les composés **III.6** et **III.7** ont été synthétisés afin d'étudier l'influence de la position du brome sur leurs propriétés optiques. Ces trois composés **III.5,6,7** sont très intéressants car ils possèdent un atome de brome qui permettrait d'introduire aisément une fonction. De plus avec **III.4** ils pourront être utilisés pour accéder aux dibenzoBODIPYs chiraux par substitution d'un atome de fluor sur le bore soit par un atome de carbone soit par un atome d'oxygène par réaction intermoléculaire. Les composés dissymétriques nécessaires à la formation de dibenzoBODIPYs chiraux par formation de liaison oxygène-bore (O-B) intramoléculaire sont également obtenus par condensation mixte de dicétones. La synthèse de ces dicétones a été réalisée en 3 étapes à partir du 2-méthoxybenzoate d'éthyle commercial (**III.8**)

Figure III.19 Synthèses des dicétones **III.11A** et **III.11B**. i) NH_2NH_2 , EtOH reflux ; ii) propanol, AcOH cat ; iii) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, THF.

La synthèse débute par deux réactions d'addition nucléophile pour aboutir aux hydrazones **III.10A** et **III.10B** avec d'excellents rendements. Les dicétones **III.11A** et **III.11B** ont été classiquement obtenues par réaction de transposition au plomb (IV) dans le THF et ceci toujours avec de bons rendements.

La dicétone **III.11B** a été utilisée pour obtenir le dibenzoBODIPY dissymétrique **III.12**. Afin de déméthyliser le groupement méthoxy à la fin de la synthèse, il était évident que les dibenzoBODIPYs ainsi formés ne devaient en posséder qu'un seul. Cette condition limite le choix de la seconde dicétone à une seule molécule la dicétone **II.4cB**.

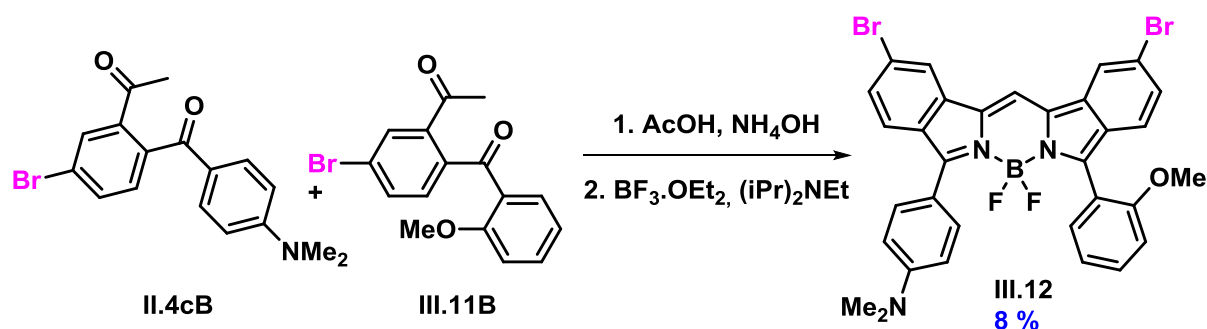


Figure III.20 Synthèse du composé **III.12**.

En utilisant les mêmes conditions décrites précédemment le fluorophore **III.12** a été obtenu avec un rendement de 8 %. La synthèse a été réalisée sur grosse quantité et les produits obtenus sont très peu solubles ce qui n'a pas facilité sa purification. Une légère dégradation sur silice a été observée ce qui pourrait expliquer ce rendement de 8%.

Les intermédiaires synthétisés et les composés finaux ont été caractérisés par spectroscopie RMN (^1H , ^{11}B et ^{13}C) et par spectrométrie de masse (HRMS). Cependant l'analyse par RMN ^{13}C des dibenzoBODIPYs n'a malheureusement pas été possible. Leur très faible solubilité et sans doute leur mauvaise relaxation n'ont pas permis d'avoir des spectres RMN ^{13}C exploitables. La nature dissymétrique des composés est nettement visible sur les spectres RMN ^1H , tous les signaux sont bien distincts.

À titre d'exemple le spectre RMN ^1H du dibenzoBODIPYs **III.6** est représenté ci-dessous. Dans la région des aliphatiques, les signaux caractéristiques des groupements méthoxy (3,96 ppm) et diméthylamino (3,18 ppm) sous formes de singulet sont présents. Nous retrouvons également les signaux du groupement éthyle, un quadruplet à 3,04 ppm et un triplet à 1,49 ppm avec une constante de couplage de 7,6 Hz.

Dans la région des aromatiques, les deux doublets correspondant au système AB du groupement diméthylaminophényle et le singulet du proton en position méso sont présents. Nous distinguons

également les signaux du thiophène à 7,76 ppm et 7,01 ppm. Le signal à 7,01 ppm pourrait correspondre au proton H₁₀. En effet un pseudo doublet détriplé est observé pour ce signal conséquence d'un couplage avec le proton H₉ en 3J (3,8 Hz) et avec les protons H₁₂ en 4J (0,9 Hz).

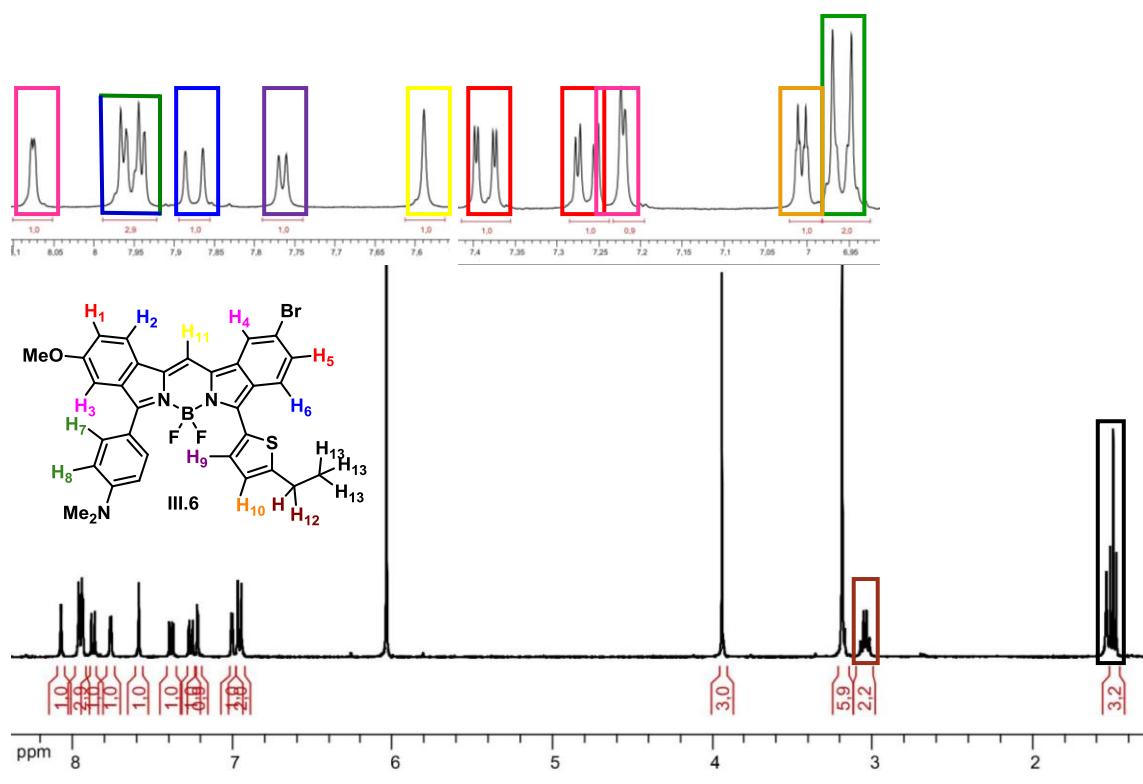
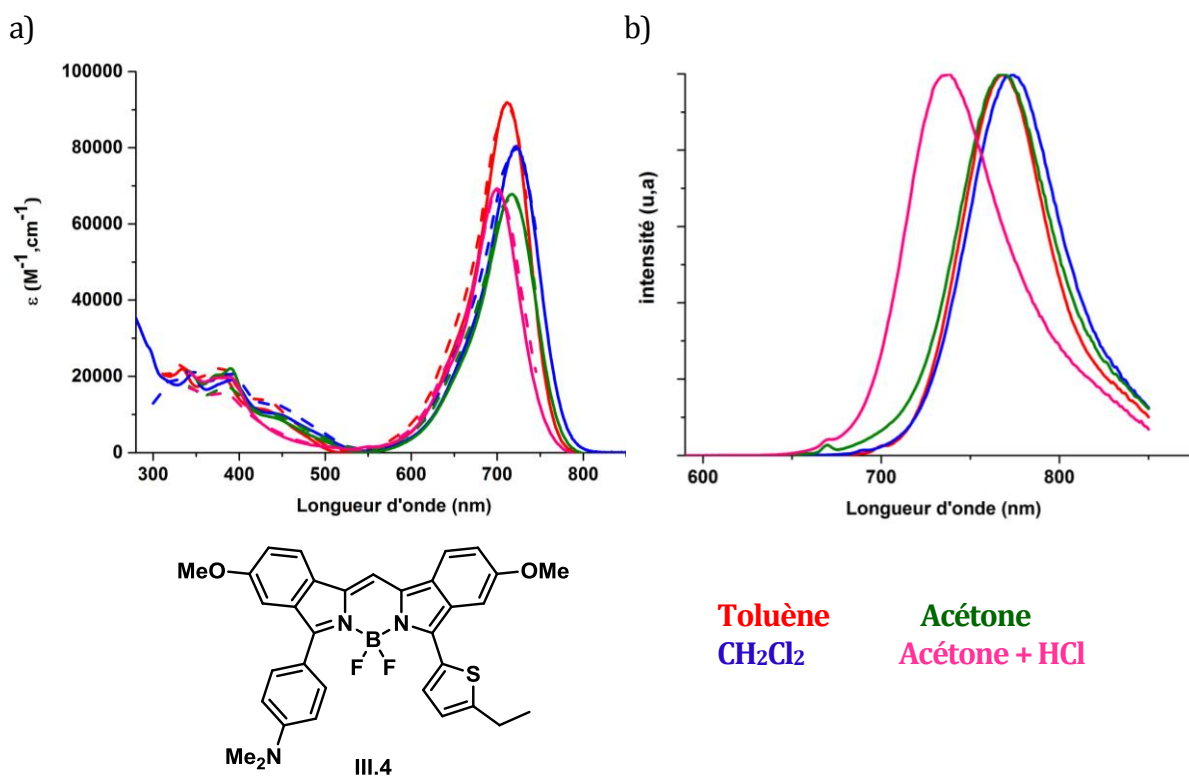


Figure III.21 Spectre RMN ^1H (400 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) du composé **III.6**.

Les 6 signaux correspondant aux protons des sous-unités dibenzo sont bien définis, les deux doublets des protons H₂ et H₆ sont présents entre 7,86-7,96 ppm et l'un d'eux est superposé avec l'un des doublets du système AB du groupement diméthylaminophényle. Le doublet dédoublé à 7,26 ppm et le doublet à 7,22 ppm sont corrélés et présentent une constante de couplage en 4J de 2,0 Hz, un effet de toit est observé pour ces deux signaux. Il pourrait s'agir respectivement des protons H₁ et H₃. Enfin le doublet fortement déblindé à 8,08 pourrait être le signal du proton H₄ en α du Br. Il est à corrélérer avec le doublet dédoublé à 7,39 ppm, signal du protons H₅ avec une constante de couplage en 4J de 1,4 Hz. La molécule **III.7**, isomère de position du composé **III.6**, présente un spectre très similaire. Un léger décalage des déplacements chimiques de certains signaux est observé.

Les dibenzoBODIPYs **III.4**, **III.5**, **III.6** et **III.7** ont été caractérisés par spectroscopie UV-visible et de fluorescence. À titre d'exemple les spectres d'absorption, d'excitation et d'émission du composé **III.4** réalisés dans différents solvants et en présence d'acide sont présentés ci-dessous (Figure III.22).

Le spectre d'absorption du dibenzoBODIPY **III.4** présente une bande intense à 723 nm dans le toluène correspondant à la transition $S_0 \rightarrow S_1$. Cette bande ne varie pas en augmentant la polarité du solvant. Le coefficient d'absorption molaire obtenu dans le toluène est de $91900 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. En augmentant la polarité du solvant ce dernier chute considérablement. Une diminution de $24000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ est observée lorsque la mesure est enregistrée dans l'acétone (tableau III-2).



L'excitation de la molécule entraîne une émission située à 763 nm dans le toluène avec un bon rendement quantique pour cette gamme de longueurs d'onde. Une légère fluctuation est observée avec des solvants plus polaires. Dans le dichlorométhane cette émission est décalée vers le rouge de 9 nm mais dans l'acétone solvant ayant une constante diélectrique plus grande l'émission se situe à 766 nm seulement. Après protonation de l'azote, un effet hypsochrome est observable (tableau II-2), l'effet hypsochrome est plus prononcé en émission qu'en absorption (377 cm^{-1} pour l'absorption et 495 cm^{-1} pour l'émission).

Le rendement quantique diminue avec l'augmentation de la constante diélectrique du solvant, mais celui-ci après protonation dans l'acétone est très proche de celui réalisé dans le toluène. Ce résultat semblerait indiquer la présence d'un niveau excité à transfert de charge non émissif dans la

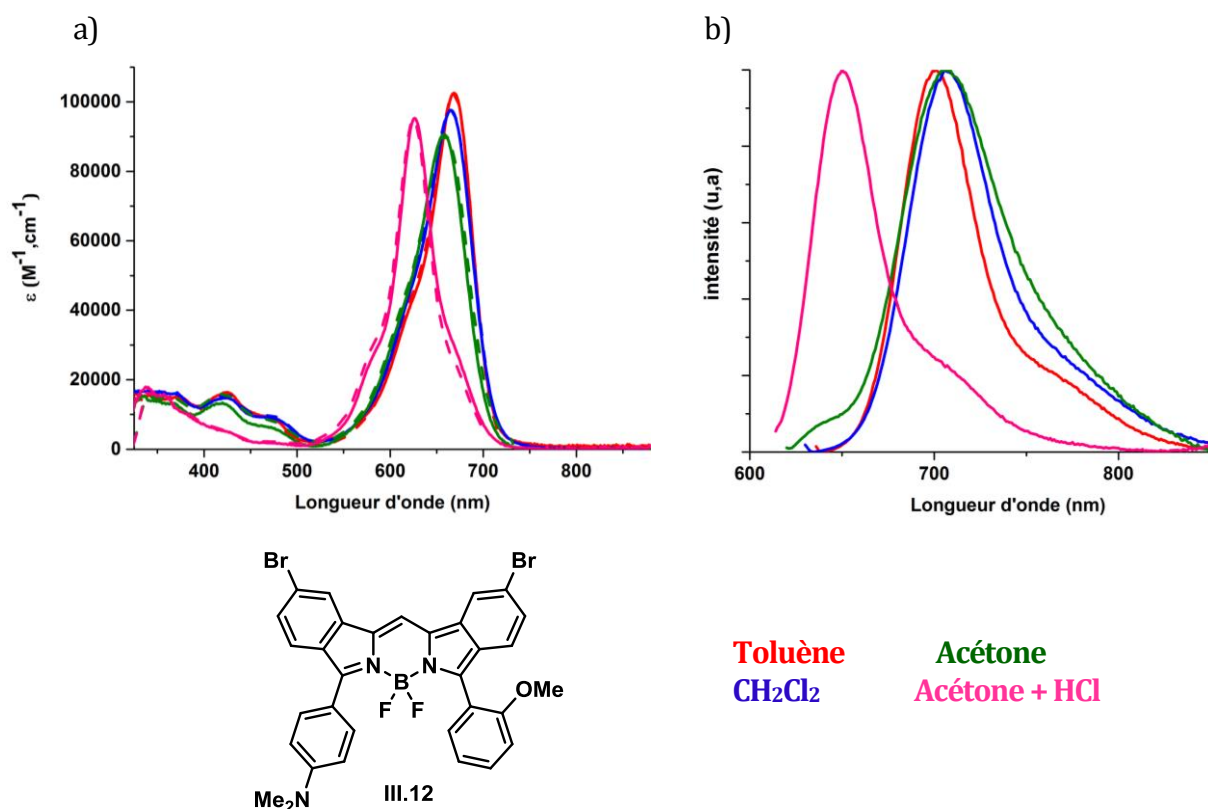
molécule. Le spectre d'excitation est superposable au spectre d'absorption, ce qui indique que l'émission émane bien de l'espèce étudiée.

Ces constatations sont similaires pour les composés **III.5**, **III.6** et **III.7**, les résultats obtenus sont consignés dans le tableau III.2.

Tableau III-2 Données spectroscopiques des molécules **III.4**, **III.5**, **III.6** et **III.7** enregistrées dans différents solvants à 25 °C. (a) Incertitude de mesure de ± 2 nm ; (b) le tétraméthoxy-BODIPY $\Phi_F = 0,49$ dans le CH_2Cl_2 ($\lambda_{\text{exc}} = 650$ nm) a été utilisé comme référence. Tous les Φ_F sont corrigés en fonction de l'indice de réfraction du milieu ; (c) incertitude de mesure de $\pm 0,5$ ns ; (d) constantes de vitesse calculées en utilisant les équations suivantes : $k_r = \Phi_F / \tau_F$ et $k_{nr} = (1 - \Phi_F) / \tau_F$; (e) déplacements de Stokes calculés en utilisant l'équation $\Delta s = (1/\lambda_{\text{abs}}) - (1/\lambda_{\text{em}})$.

Composé	λ_{abs}^a (nm)	ϵ ($M^{-1}.cm^{-1}$)	λ_{em}^a (nm)	Φ_F^b	τ_F^c (ns)	k_r^d (10^7 s^{-1})	k_{nr}^d (10^7 s^{-1})	Δs^e (cm^{-1})	Solvant
III.4	723	91900	763	28	4,29	6,53	16,8	725	Toluène
	723	80400	774	22	3,41	6,45	22,9	912	CH_2Cl_2
	719	67800	766	17	3,52	4,83	23,6	989	Acétone
	700	69200	738	24	4,23	5,67	18,0	735	Acétone + H^+
III.5	690	88100	725	36	6,67	5,40	9,6	699	Toluène
	687	85500	728	34	6,38	5,33	10,3	820	CH_2Cl_2
	682	84000	725	27	4,61	5,86	15,8	869	Acétone
	664	78900	692	40	4,73	8,96	12,7	609	Acétone + H^+
III.6	710	88000	754	27	4,40	6,14	16,6	821	Toluène
	708	79600	759	19	4,14	4,59	19,6	949	CH_2Cl_2
	699	83900	753	14	3,37	4,15	25,5	1025	Acétone
	686	86100	721	22	5,99	3,67	13,0	707	Acétone + H^+
III.7	716	85600	758	29	5,13	5,65	13,8	773	Toluène
	714	74700	765	23	5,12	4,49	15,0	933	CH_2Cl_2
	708	73500	761	18	3,96	4,55	20,7	983	Acétone
	684	71500	712	22	4,37	5,03	17,8	574	Acétone + H^+

Le composé **III.12** précurseur nécessaire pour accéder au dibenzoBODIPY chiral par formation de liaison B-O intramoléculaire a également été caractérisé par spectroscopie UV-visible et de fluorescence. Le spectre d'absorption du dibenzoBODIPY **III.12** présente une bande intense à 669 nm dans le toluène correspondant à la transition $S_0 \rightarrow S_1$. Un léger effet hypsochrome sur la longueur d'onde d'absorption maximale dans l'acétone est observé d'une valeur de 11 nm.



Le coefficient d'absorption molaire obtenu dans le toluène est de $102500 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$, ce dernier diminue considérablement lorsque la polarité du solvant augmente. Une diminution de $11900 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ est observée lorsque la mesure est enregistrée dans l'acétone (tableau III-2). L'émission du composé dans le toluène se situe à 701 nm. Une augmentation de 6 nm est observée avec l'acétone solvant avec un moment dipolaire plus important. Après protonation de l'azote, un effet hypsochrome est observable (tableau II-3), l'effet hypsochrome est beaucoup plus prononcé en émission qu'en absorption (30 nm pour l'absorption et 57 nm pour l'émission). Le rendement quantique enregistré dans le toluène est de 46 % ce qui est un très bon résultat pour une émission dans cette région du spectre visible. Cependant ce rendement quantique est divisé par 7 lorsque l'analyse est réalisée dans l'acétone. Cette chute du rendement quantique peut s'expliquer par une

augmentation des constantes non radiatives. En effet les constantes non radiatives enregistrées dans l'acétone sont 11 fois plus grandes que celles réalisées dans le toluène (tableau III-3).

Tableau III-3 Données spectroscopiques des molécules **III.12** enregistrées dans différent solvants à 25 °C. (a) Incertitude de mesure de ± 2 nm ; (b) le tétraméthoxy-BODIPY $\Phi_F = 0,49$ dans le CH_2Cl_2 ($\lambda_{\text{exc}} = 650$ nm) a été utilisé comme référence. Tous les Φ_F sont corrigés en fonction de l'indice de réfraction du milieu ; (c) incertitude de mesure de $\pm 0,5$ ns ; (d) constantes de vitesse calculées en utilisant les équations suivantes : $k_r = \Phi_F / \tau_F$ et $k_{nr} = (1 - \Phi_F) / \tau_F$; (e) déplacements de Stokes calculés en utilisant l'équation $\Delta s = (1/\lambda_{\text{abs}}) - (1/\lambda_{\text{em}})$.

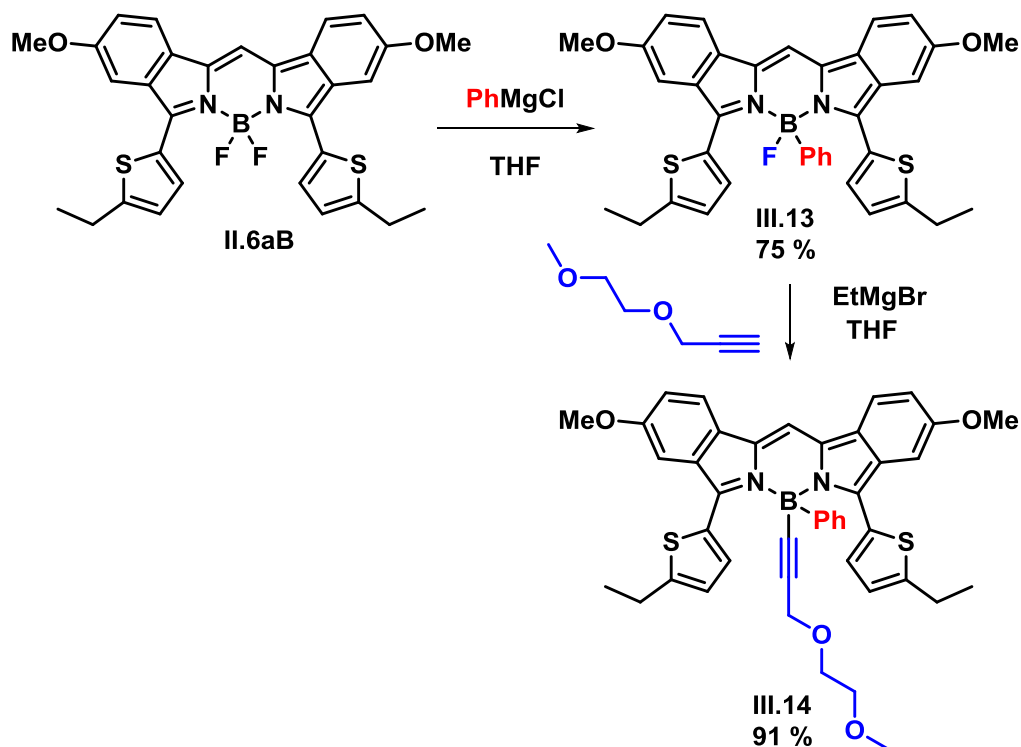
Composé	λ_{abs}^a (nm)	ϵ ($M^{-1}.cm^{-1}$)	λ_{em}^a (nm)	Φ_F^b	τ_F^c (ns)	k_r^d (10^7 s^{-1})	k_{nr}^d (10^7 s^{-1})	Δs^e (cm^{-1})	Solvant
III.12	669	102500	701	46	7,44	6,18	7,26	682	Toluène
	665	97600	706	42	6,57	6,39	8,89	873	CH_2Cl_2
	658	90600	707	6	1,12	5,36	83,90	1053	Acétone
	626	95500	650	35	6,38	5,49	10,20	589	Acétone +H ⁺

Après l'obtention des composés dissymétriques, la synthèse de dibenzoBODIPYs chiraux a été étudiée. La différenciation des groupements portés par le bore a été réalisée par substitution des fluorures.

III.4. Synthèses de dibenzoBODIPYs chiraux

III.4.1 Bore stéréogène par formation de liaison Carbone-Bore

Dans un premier temps la mise au point de la réaction a été effectuée sur un composé symétrique, le dibenzoBODIPY **II.6aB**. La formation du composé **III.14** a été réalisée en 2 étapes à l'aide de deux réactifs de Grignard différents. La mono-substitution du composé **II.6aB** a été possible par réaction avec un aryle magnésien (chlorure de phenylmagnésium). Avec 1 équivalent de PhMgCl à 0 °C aucune réaction n'est observée. En laissant le milieu réactionnel revenir à température ambiante la formation du composé **III.13** est observée mais une faible quantité du produit de départ est toujours présente. Les meilleures conditions pour la formation du composé monosubstitué ont été l'utilisation de 1,2 équivalent de PhMgCl à température ambiante pendant 3 heures.

Figure III.24 Synthèse du composé **III.14**.

La substitution du second fluorure a été réalisée avec le bromure de (3-(2-méthoxyéthoxy)prop-1-yl)magnésium. Cet acétylure a été utilisé afin d'augmenter la solubilité du composé **III.13** dans les solvants organiques. Ainsi le composé **III.14** a été obtenu avec un rendement global de 68 %.

En utilisant ces conditions opératoires alors deux voies de synthèse sont possibles pour l'obtention de dibenzoBODIPYs chiraux à partir des composés dibromés. Elles ne diffèrent que par l'ordre des deux réactions mis en jeu (Figure III.25). La différenciation des atomes de fluor dans ce cas est possible avant ou après dissymétrisation du squelette BODIPY.

Sachant que les thiophènes sont les aromatiques apportant le plus fort effet bathochrome lorsqu'il sont en positions 3,5, ils ont été choisis pour accéder aux dibenzoBODIPYs chiraux. Comme la formation du composé dissymétrique **III.3** (Figure III.12) n'a pas abouti, la synthèse commençant par la substitution des atomes de fluor a été envisagée.

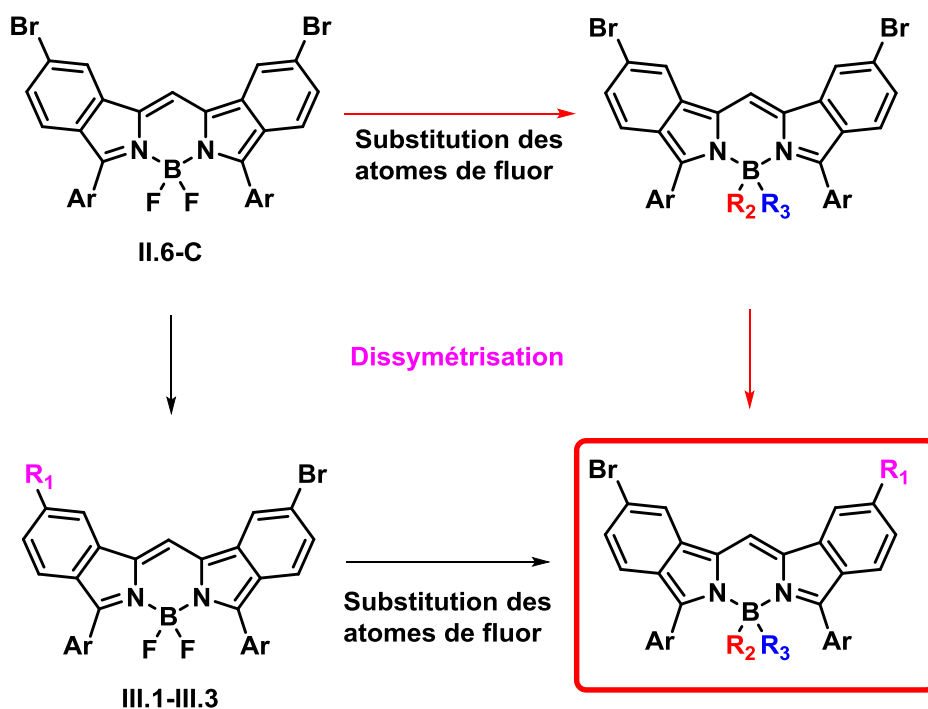


Figure III.25 Stratégies de synthèse pour la formation de dibenzoBODIPYs chiraux à partir des composés dibromés.

Théoriquement l'utilisation du chlorure de phenylmagnésium ne devrait pas conduire à un échange halogène-métal au niveau du BODIPYs de départ.

Donc dans un premier temps, la mono-substitution sur les composés dibromés **II.6aC** et **II.6cC** a été réalisée dans les mêmes conditions utilisés précédemment (Figure III.26).

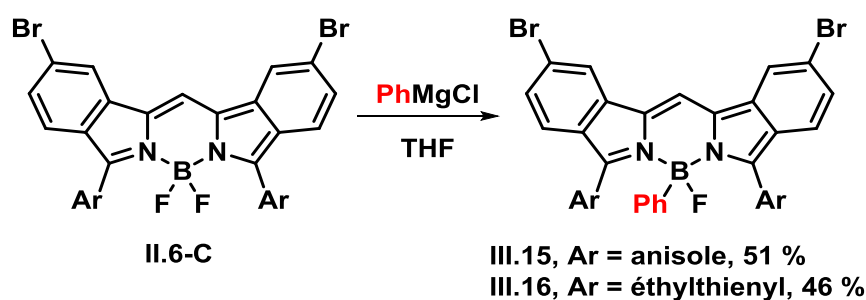


Figure III.26 Réaction de mono substitution sur les composé dibromés **II.6-C**.

Les dibenzoBODIPYs **III.15** et **III.16** ont été obtenus avec des rendements légèrement plus faibles que celui obtenu pour le composé **III.14**. Cette diminution du rendement de réaction peut s'expliquer par l'apparition de plusieurs produits secondaires visibles sur CCM (peut-être obtenus par échange halogène-métal ?).

La suite de la synthèse a été menée exclusivement sur le composé **III.16**, la seconde substitution a été réalisée pour augmenter la solubilité. Le dibenzoBODIPY **III.16** a été mis à réagir avec le bromure de (3-(2-méthoxyéthoxy)prop-1-yl)magnésium formé *in situ* dans le THF. Après recristallisation dans un mélange CH₂Cl₂/cyclohexane, le dibenzoBODIPY **III.17** a été obtenu avec un rendement de 68 % (Figure III.27) et le rendement global sur les deux étapes est de 31 %.

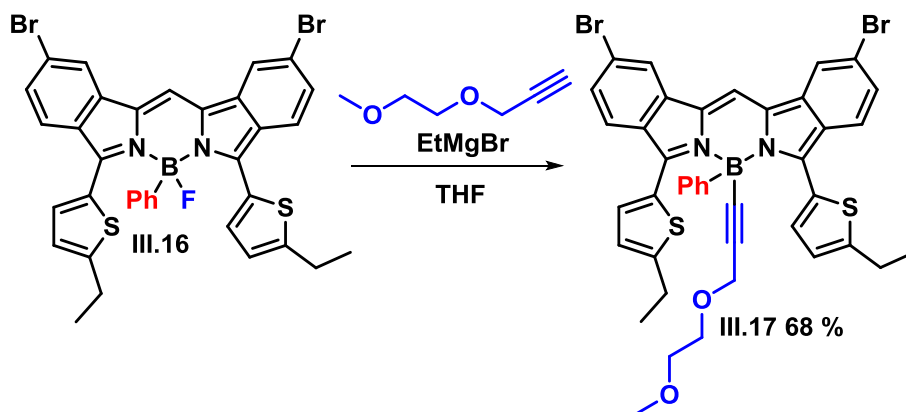


Figure III.27 Synthèse du composé **III.17**.

La dissymétrisation du composé **III.17** a été réalisée par réaction de Sonogashira avec 1,1 équivalent de 3-diméthylamino-1-propyne et une quantité catalytique de Pd(dppf)Cl₂ dans le toluène à 100 °C (Figure III.28). Après purification un mélange racémique du dibenzoBODIPY **III.18** a été obtenu avec un rendement de 31 %.

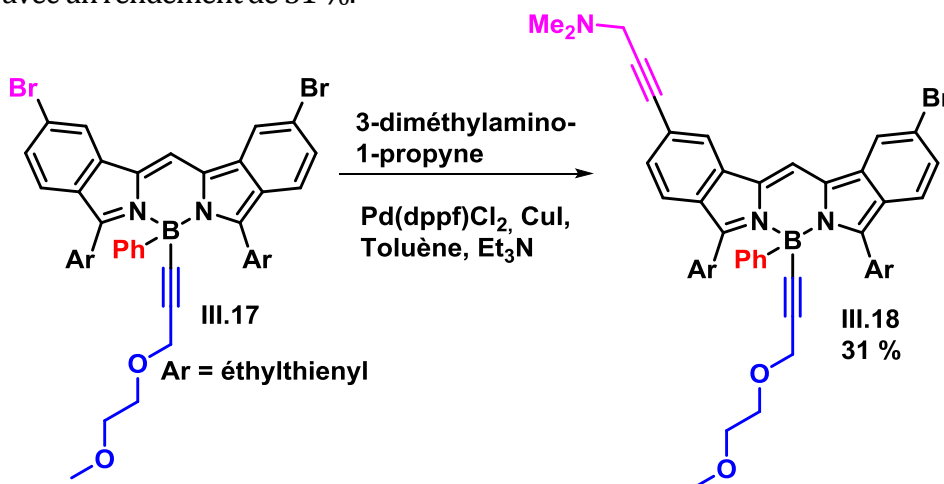


Figure III.28 Réaction de Sonogashira sur le composé **III.18**.

Tous les composés **III.13** à **III.18** ont été caractérisés par spectroscopie RMN (¹H et ¹¹B) et spectrométrie de masse (HRMS). Le spectre RMN ¹H du composé **III.13** confirme bien la mono-substitution (Figure III.29). Dans la région des aromatiques sont présents les signaux caractéristiques des différentes sous-unités de la molécule. Les protons H₁ et H₃ au déplacement

chimique voisin sont observés sous forme de multiplet intégrant pour 4H à 7,05 ppm alors que les protons H₂ sortent sous forme d'un doublet fortement déblindé à 7,80 ppm.

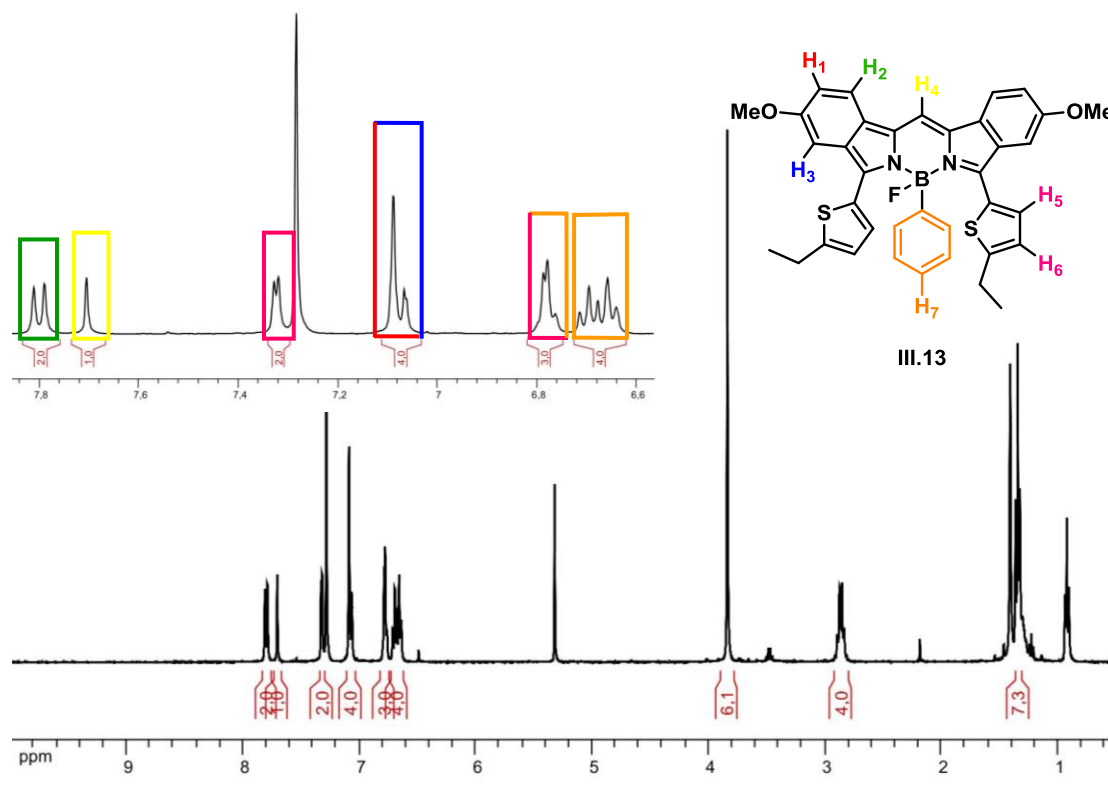
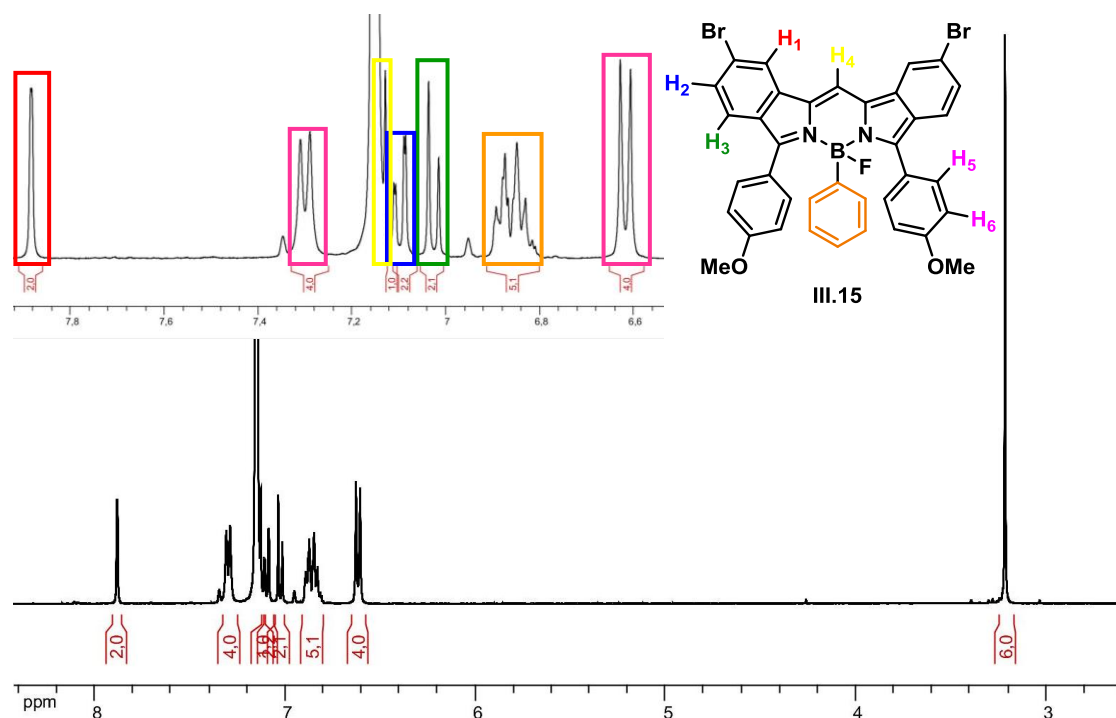


Figure III.29 Spectre RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) du composé **III.13**.

Les protons du groupement phényle ajoutés sur le bore sont présents en deux massifs. Le proton H₇ est visible sous le signal d'un proton du thiophène et les quatre autres protons sont présents sous forme de multiplet à 6,68 ppm.

Le spectre RMN ¹H du composé **III.15** a été réalisé dans le benzène deutéré (Figure III.30). Le proton H₁ est présent sous la forme d'un doublet avec une constante de couplage ⁴J = 1,3 Hz. Les deux autres protons des sous-unité dibenzos H₃ et H₂ sont observés à 7,03 ppm et 7,10 ppm avec la présence d'un effet de toit.

Les protons du groupement phényle ajouté sur le bore sortent cette fois-ci en un seul massif, un multiplet intégrant pour 5H entre 6,81 et 6,90 ppm. Enfin une partie du proton méso est présent sous le pic du solvant (C₆D₆).

Figure III.30 Spectre RMN ^1H (400 MHz, C_6D_6) du composé **III.15**.

Tous ces dibenzoBODIPYs ont également été caractérisés par spectroscopie UV-visible et de fluorescence. Les spectres d'absorption, d'excitation et d'émission des composés **III.16** et **III.17** réalisés dans le CH_2Cl_2 sont présentés figure III.31.

La substitution du fluor par un groupement encombrement (ici phényle) va induire une augmentation de l'angle dièdre entre le corps du BODIPY et les aryles en positions 3,5 (thiényle). Ainsi un effet hypsochrome en absorption et en émission peut être observé. Le spectre d'absorption du benzoBODIPY mono-substitué **III.16** présente une bande intense à 674 nm correspondant à la transition $\text{S}_0 \rightarrow \text{S}_1$. L'excitation de la molécule entraîne une émission située à 708 nm. Concernant le produit di-substitué **III.17**, un effet hypsochrome de 24 nm en absorption et de 16 nm en émission est observé conséquence de la substitution du second fluor.

La molécule di-substituée est caractérisée par un coefficient d'absorption molaire légèrement supérieur à celui du composé mono-substitué. En effet la différence entre les deux coefficients d'absorption molaire est de $11800 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. Par contre une augmentation du rendement quantique est observée, cette accentuation est sans doute due à l'augmentation de la constante radiative (k_r) et la diminution des désexcitations non radiatives.

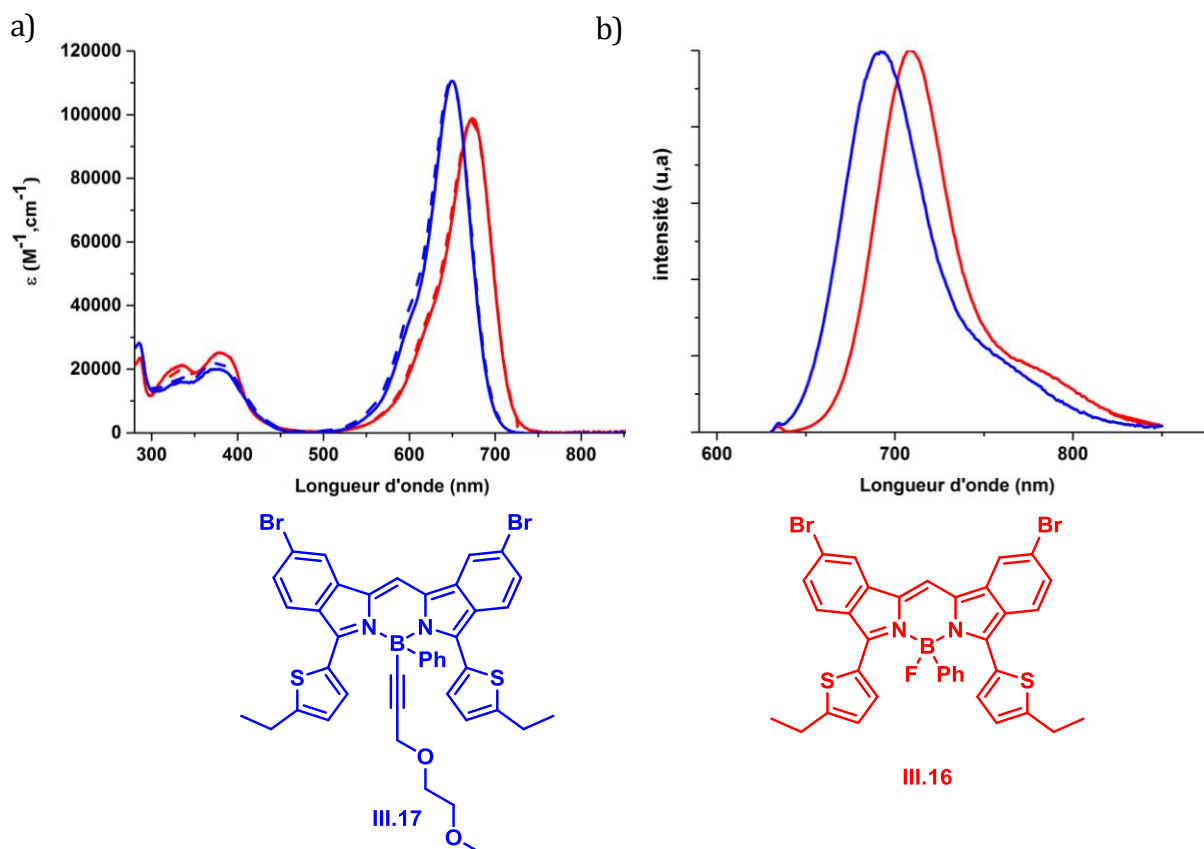


Figure III.31 a) Spectres d'absorption (trait plein), et d'excitation (en pointillé) dans le CH_2Cl_2 à 25 °C des composés **III.16** et **III.17** à une concentration de l'ordre de $c = 10^{-6} \text{ M}$ pour l'absorption ; b) spectre d'émission des composés **III.16** et **III.17** à une concentration de l'ordre de $c = 10^{-7} \text{ M}$.

Le spectre d'excitation de **III.16** est superposable au spectre d'absorption, ce qui indique que l'émission émane bien de l'espèce étudiée. Ce constat est identique pour les composés **III.17**.

Concernant les données optiques des composés **III.14** et **III.15**, elles sont consignées sur le tableau III-4 ci-dessous. Ils ont des propriétés similaires aux composés **III.16** et **III.17**. Le maximum de la longueur d'onde d'absorption pour la molécule **III.14** est à 676 nm et celui de la molécule **III.15** se situe à 634 nm. Les coefficients d'absorption molaire sont respectivement de $111300 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ et $98000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ pour les dibenzobodipy **III.14** et **III.15**. Le rendement quantique du composé mono-substitué **III.15** est de 63 % pour une longueur d'onde d'émission maximale à 662 nm.

Concernant le dibenzoBODIPY **III.18**, les données optiques font apparaître un décalage des longueurs d'ondes maximales vers le rouge d'une dizaine de nanomètres par rapport à **III.17**. Le coefficient d'absorption molaire est fortement abaissé, en effet une diminution de 30200 M⁻¹.cm⁻¹ est observé.

Tableau III-4 Données spectroscopiques des molécules **III.14**, **III.15**, **III.16** et **III.17** enregistrées dans le CH₂Cl₂ à 25 °C. (a) Incertitude de mesure de ±2 nm ; (b) le tétraméthoxy-BODIPY $\Phi_F = 0,49$ dans le CH₂Cl₂ ($\lambda_{exc} = 650$ nm) a été utilisé comme référence. Tous les Φ_F sont corrigés en fonction de l'indice de réfraction du milieu ; (c) incertitude de mesure de ±0,5 ns ; (d) constantes de vitesse calculées en utilisant les équations suivantes : $k_r = \Phi_F/\tau_F$ et $k_{nr} = (1-\Phi_F) / \tau_F$; (e) déplacement de Stokes calculé en utilisant l'équation $\Delta_s = (1/\lambda_{abs}) - (1/\lambda_{em})$.

Composé	λ_{abs}^a (nm)	ϵ (M ⁻¹ .cm ⁻¹)	λ_{em}^a (nm)	Φ_F^b	τ_F^c (ns)	k_r^d (10 ⁷ s ⁻¹)	k_{nr}^d (10 ⁷ s ⁻¹)	Δ_s^e (cm ⁻¹)
II.6aC	700	87800	741	41	5,99	6,8	9,8	790
III.14	676	111300	721	40	7,15	5,59	8,39	923
III.15	634	98000	662	63	8,91	7,07	4,15	667
III.16	674	98700	708	40	7,60	5,26	7,89	712
III.17	650	110500	692	49	7,99	6,13	6,38	933
III.18	662	80300	702	37	6,41	5,77	9,83	860

Les composés dissymétriques obtenus par condensation de dicétones mixtes permettent d'obtenir également des dibenzoBODIPYs chiraux. La différenciation des atomes de fluor a été réalisée sur le dibenzoBODIPY **III.6**. Le choix s'est porté sur ce composé pour plusieurs raisons. Il possède un groupement thiophène et un atome de brome pouvant servir pour une éventuelle post-fonctionnalisation. De plus la purification du dibenzoBODIPY **III.6** est légèrement plus facile que celle de son isomère **III.7**.

La mono-substitution du composé **III.6** a été réalisée en suivant scrupuleusement les conditions utilisées ci-dessus (cf figure III.24). Le produit de départ était toujours présent en très faible quantité même après des heures d'agitation. L'ajout de PhMgCl n'a pas permis la consommation totale du produit de départ et a eu pour conséquence l'augmentation de produit secondaire. Les tentatives de purification pour isoler le produit **III.19** ont été infructueuses, c'est pourquoi la suite

de la synthèse a été réalisée sur le mélange (**III.6** et **III.19**). Après réaction avec l'acétylure souhaité dans le THF et purification par colonne chromatographie sur silice un mélange racémique du composé **III.20** a été obtenu avec un rendement de 32 % sur 2 étapes.

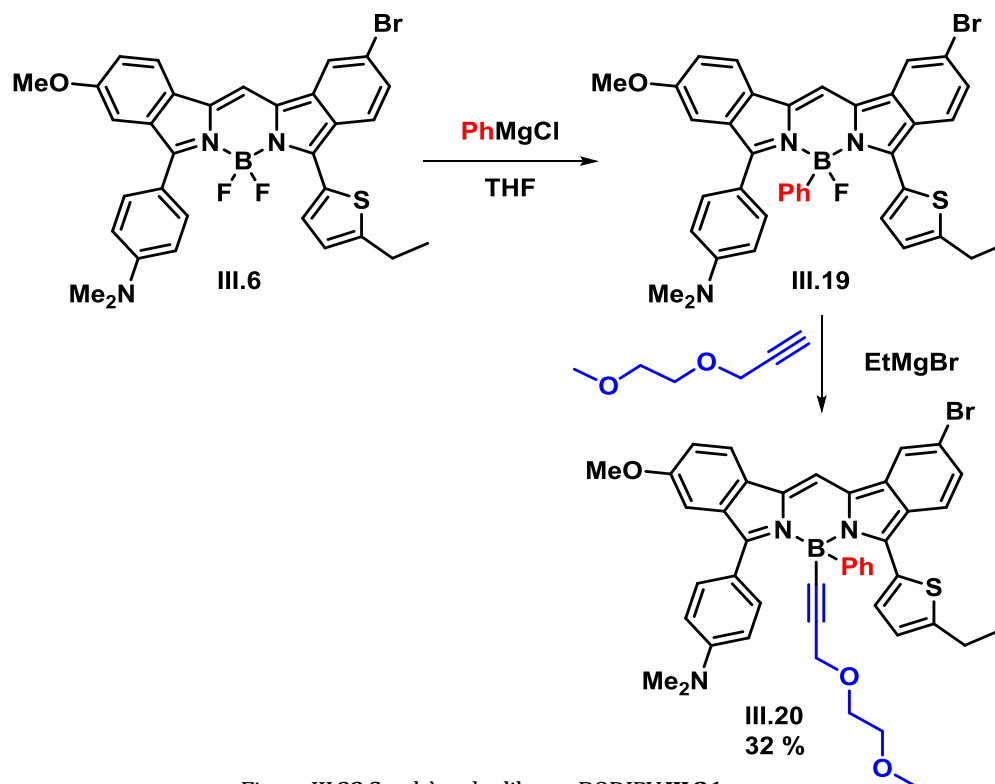
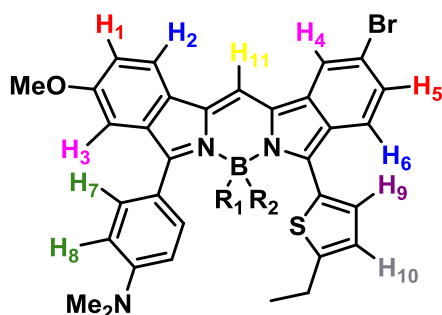


Figure III.32 Synthèse du dibenzoBODIPY **III.21**.

Le produit final a été caractérisé par spectroscopie RMN (^1H et ^{13}C) et spectrométrie de masse (HRMS). Sur le spectre RMN ^1H , sont présents dans la région des aliphatiques les protons caractéristiques de la sous-unité acétylène, un multiplet entre 3,50-3,60 ppm intégrant pour 4H et deux singulets à 3,39 et 4,11 ppm intégrant respectivement pour 3H et 2H. Dans la région des protons aromatiques (Figure III.33b) un massif pour les protons du groupement phényle (en orange) est observé.

La substitution des fluorures a une incidence sur les déplacements chimiques de tous les signaux mais certains plus que d'autres. Le singulet correspondant au proton méso (H_{11}) est déblindé, phénomène souvent observé lors de la substitution des atomes de fluor. Un décalage vers les faibles déplacements chimiques devrait être observé pour les protons H_3 et H_6 . Car ils pourraient se retrouver alors dans le cône de blindage des aryles en positions 3,5. En effet, un doublet (bleu) passe de 7,87 ppm à 7,50 ppm, il pourrait s'agir du proton H_6 . Et un doublet avec une faible constante de couplage passe de 7,21 ppm à 6,83 ppm, il pourrait s'agir du proton H_3 . De la même manière les protons H_7 et H_9 subissent l'influence du cône de blindage des sous-unités dibenzo. Le phénomène

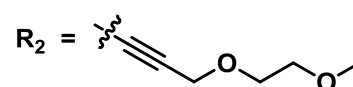
est plus prononcé, un déplacement des signaux de 0,84 ppm (passage du doublet de 7,95 ppm à 7,11 ppm) et 0,93 ppm (passage du doublet de 7,76 ppm à 6,83 ppm) est observé respectivement pour les protons H₇ et H₉.



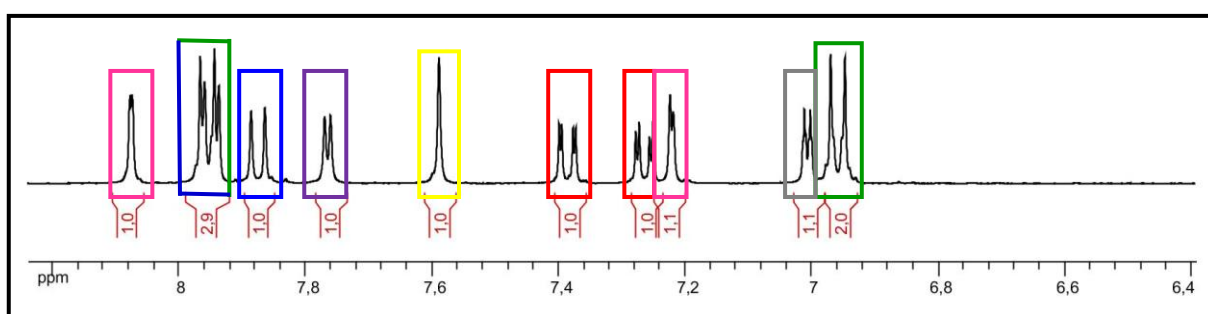
a) **III.6.** R₁ = R₂ = F

b) **III.20.**

R₁ = Ph,



a)



b)

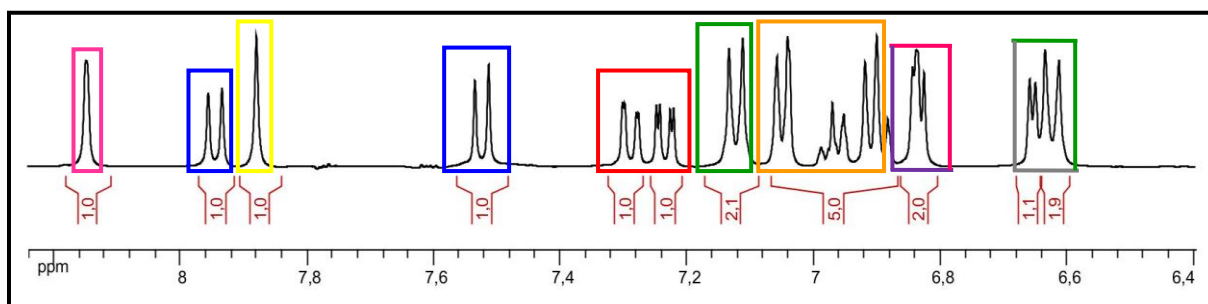


Figure III.33 Agrandissement des spectres RMN ¹H (400 MHz, C₂D₂Cl₄) a) **III.6** ; b) **III.20**.

La molécule a été également caractérisée par spectroscopie UV- visible et de fluorescence. Les spectres d'absorption et d'émission enregistrés dans différents solvants sont présentés ci-dessous. Par rapport au composé de départ **III.6**, un effet hypsochrome est observé en absorption et en émission pour le composé **III.20**. Le spectre d'absorption du benzoBODIPY **III.20** présente une bande intense à 654 nm dans le toluène correspondant à la transition S₀ → S₁.

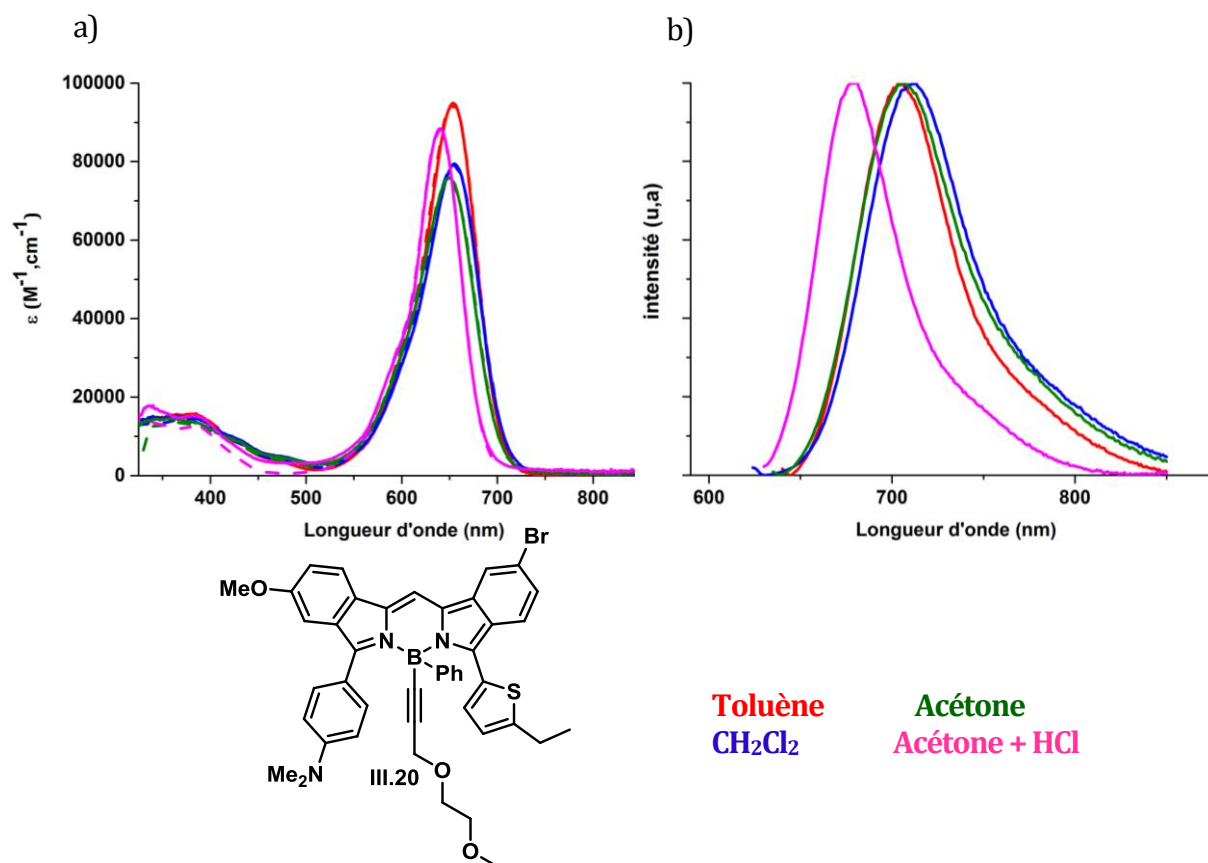


Figure III.34 a) Spectres d'absorption (trait plein), et d'excitation (en pointillé) enregistrés dans différents solvants à 25 °C du composé **III.20** à une concentration de l'ordre de $c = 10^{-6}$ M pour l'absorption ; b) spectre d'émission du composé **III.20** à une concentration de l'ordre de $c = 10^{-7}$ M.

La longueur d'onde maximale ne varie quasiment pas en fonction du solvant, cependant le coefficient d'absorption diminue avec l'augmentation du moment dipolaire du solvant. En effet dans le toluène ce coefficient d'absorption est de $94500 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ alors que dans l'acétone ce dernier est de $75800 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. L'excitation de la molécule entraîne une émission située entre 705 nm et 713 nm en fonction de la constante diélectrique du solvant. Comme pour la molécule de départ **III.6**, la protonation de l'azote du composé **III.20** engendre un effet hypsochrome (tableau II-5). Le rendement quantique diminue avec l'augmentation de la constante diélectrique du solvant, mais celui-ci après protonation dans l'acétone est supérieur à celui observé dans le toluène. Ce résultat pourrait indiquer la présence d'un moment dipolaire fort dans la molécule, induisant la présence d'un état excité à transfert de charge non émissif.

Tableau III-5 Données photophysiques des molécules **III.6**, et **III.20** enregistrées dans différents solvants à 25 °C. (a) Incertitude de mesure de ± 2 nm ; (b) le tétraméthoxy-BODIPY $\Phi_F = 0,49$ dans le CH_2Cl_2 ($\lambda_{\text{exc}} = 650$ nm) a été utilisé comme référence. Tous les Φ_F sont corrigés en fonction de l'indice de réfraction du milieu ; (c) incertitude de mesure de $\pm 0,5$ ns ; (d) constantes de vitesse calculées en utilisant les équations suivantes : $k_r = \Phi_F / \tau_F$ et $k_{nr} = (1 - \Phi_F) / \tau_F$; (e) déplacements de Stokes calculés en utilisant l'équation $\Delta_s = (1/\lambda_{\text{abs}}) - (1/\lambda_{\text{em}})$

Composé	λ_{abs}^a (nm)	ϵ ($M^{-1}.cm^{-1}$)	λ_{em}^a (nm)	Φ_F^b	τ_F^c (ns)	k_r^d (10^7 s^{-1})	k_{nr}^d (10^7 s^{-1})	Δ_s^e (cm^{-1})	Solvant
III.6	710	88000	754	27	4.40	6,14	16,6	821	Toluène
	708	79600	759	19	4.14	4,59	19,6	949	CH_2Cl_2
	699	83900	753	14	3,37	4,15	25,5	1025	Acétone
	686	86100	721	22	5,99	3,67	13,0	707	Acétone +H ⁺
III.20	654	94800	705	41	6,22	6,59	5,47	1106	Toluène
	655	79500	713	38	5,76	6,60	10,80	1241	CH_2Cl_2
	649	75800	706	25	3,84	6,15	19,50	1244	Acétone
	640	88400	681	48	9,29	5,17	5,17	940	Acétone +H ⁺

La synthèse de dibenzoBODIPYs chiraux par substitution des atomes de fluor à l'aide de réactif de Grignard fut un succès. L'utilisation de cette méthode a permis d'accéder à des mélanges racémiques de fluorophores émettant dans le rouge. La différenciation des atomes portés par le bore peut être réalisé par substitution intramoléculaire.

III.4.2 Bore stéréogène par formation de liaison Oxygène-Bore

Les groupements ayant un atome d'oxygène sont des ligands pouvant aisément complexer le bore. La chélation peut être réalisée de manière intermoléculaire par l'introduction d'un alcoolate ou de façon intramoléculaire.¹²⁵ La chélation intramoléculaire a l'avantage d'augmenter la coplanarité de la molécule et donc permettre une meilleure délocalisation. L'exemple ci-dessous réalisé par N.Ono et al¹²⁶ montre bien la diminution de l'angle dièdre après substitution des atomes de fluor. En effet lorsque le bore est substitué par deux fluorures l'angle dièdre entre le corps du BODIPY et les aryles

en position 3,5 est de 80,26° et 89,07°. Tandis que cet angle n'est que de 4,86° lorsque le bore est chélaté par les oxygènes. Ainsi un effet bathochrome après chélation de 94 nm en absorption et de 81 nm en émission est observé.

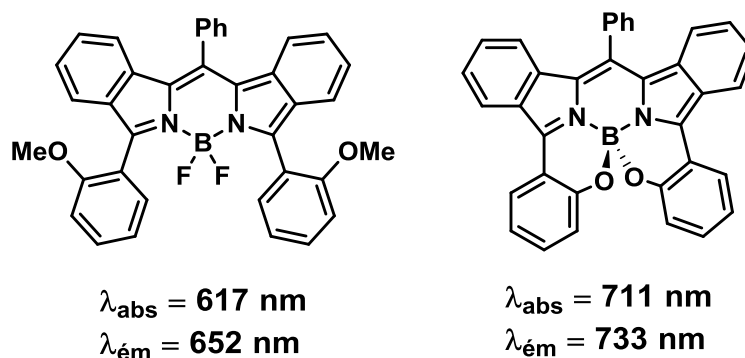


Figure III.35 Structure d'un dibenzoBODIPY obtenu par coordination intramoléculaire.

Ainsi la substitution d'un fluorure par chélation d'un oxygène sur un BODIPY dissymétrique permettrait d'accéder à un mélange racémique avec des longueurs d'onde d'absorption et d'émission décalées vers le rouge. C'est pour cela que cette méthode de différenciation semblait être judicieuse car la substitution des fluorures par des aryles ou des acétylènes sur les dibenzoBODIPYs avait l'effet inverse. Il faut noter que cette méthode engendre un axe de chiralité sur des structures symétriques. En effet la chélation par l'oxygène va empêcher la libre rotation de la liaison C-C en positions 3-5 et donc va conduire à la formation d'une conformation bloquée. R. Alnoman et *al*¹²⁷ ont synthétisé différents BODIPYs chélatés par des *o*-phénol en positions 3,5 et séparé les différents énantiomères par colonne chirale (Figure III.36). Les BODIPYs de ce type peuvent être assimilés à des structures hélicoïdales et donc la nomenclature P et M peut être utilisée mais la nomenclature classique R_a et S_a peut également être employée

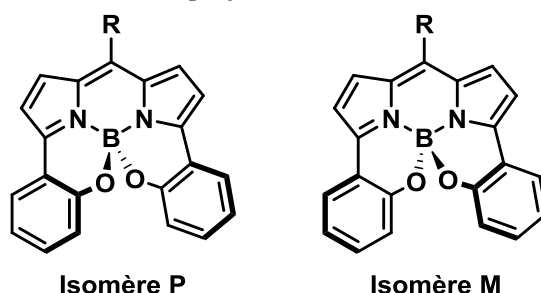


Figure III.36 Structures des deux isomères réalisées par R. Alnoman et *al*.

Dans notre étude, la formation d'une seule liaison B-O va engendrer un bore stéréogène en plus d'un axe de chiralité entre le phényle et le corps du BODIPY.

La déméthylation par BBr_3 permet d'obtenir un groupement phénol pouvant ainsi substituer l'un des fluorures liés au bore. Le composé **III.12** a été mis à réagir avec 1,2 équivalent de BBr_3 dans le

dichlorométhane (Figure III.37). Un mélange racémique du dibenzoBODIPY **III.21** a été obtenu avec un rendement de 45 %.

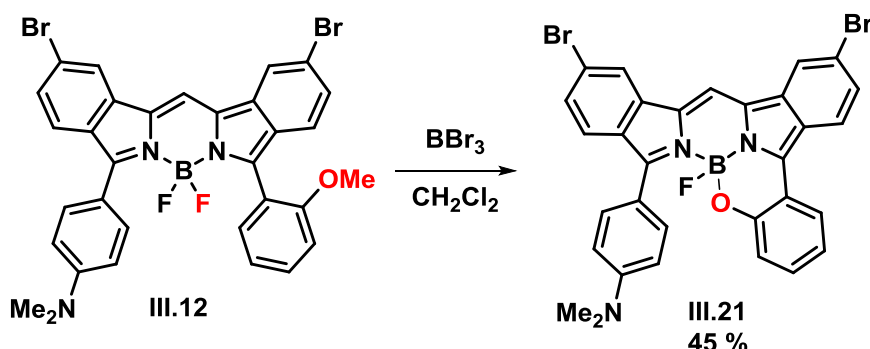


Figure III.37 Synthèse du composé **III.22**.

Pour déterminer la configuration absolue des deux énantiomères les deux éléments de chiralités sont pris séparément. L'énantiomère **III.21a** avec l'oxygène en avant sera utilisé pour illustrer la démarche à suivre. Une pseudo projection de Newman selon l'axe de chiralité (en rouge) va permettre de déterminer la configuration absolue. Les substituants à l'avant sont prioritaires et la numérotation est faite selon les règles CIP. Pour la chiralité sur le bore la configuration absolue est également déterminée par les règles CIP, ainsi le composé **III.21a** est de configuration R_a,R . De la même manière la configuration absolue du composé **III.21b** peut être déterminée.

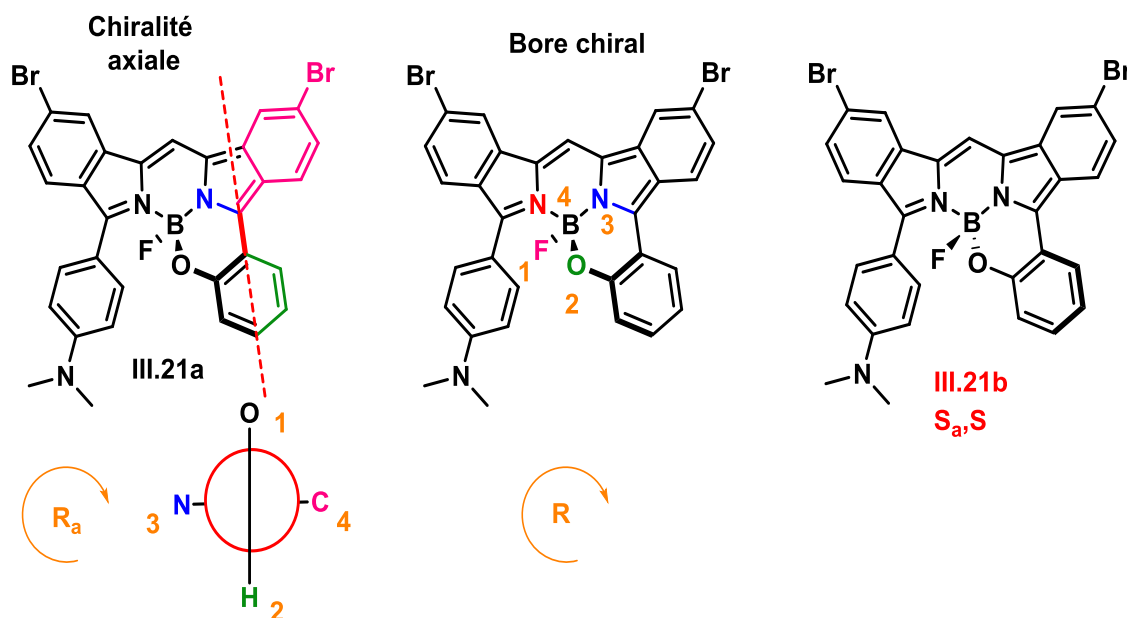


Figure III.38 Détermination de la configuration absolue d'un des énantiomères.

Le mélange racémique **III.21** a été caractérisé par spectroscopie RMN (^1H et ^{11}B), spectrométrie de masse (HRMS) et par spectroscopie UV-visible et de fluorescence. Pour les composés mono-fluorés précédemment synthétisés un singulet apparaissait sur le spectre RMN ^{11}B . Cependant cette fois-ci

le couplage entre le bore et le fluor est présent. Ainsi un doublet à 1,87 ppm avec une constante de couplage $^1J = 51,0$ Hz est observée (Figure III.39).

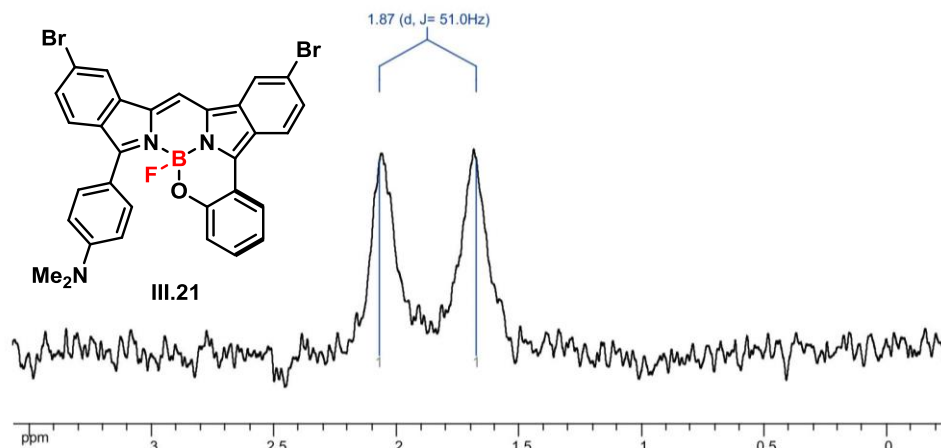


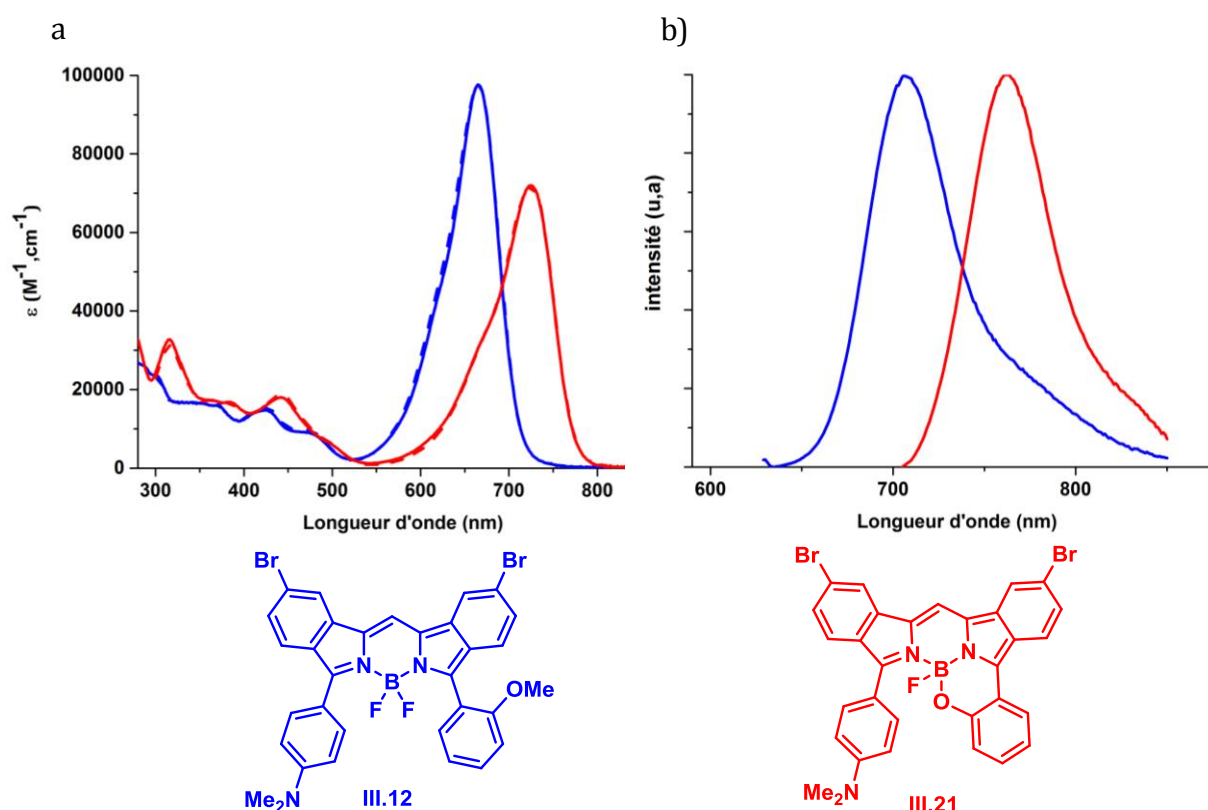
Figure III.39 Spectre RMN ^{11}B (400 MHz, CD_2Cl_2) du composé **III.21**.

Les mesures photophysiques ont été réalisées dans différents solvants et sont consignés dans le tableau III-6.

Tableau III-6 Données spectroscopiques des molécules **III.12** et **III.21** enregistrées dans différent solvants à 25 °C. (a) Incertitude de mesure de ± 2 nm ; (b) le tétraméthoxy-BODIPY $\Phi_F = 0,49$ dans le CH_2Cl_2 ($\lambda_{\text{exc}} = 650$ nm) a été utilisé comme référence. Tous les Φ_F sont corrigés en fonction de l'indice de réfraction du milieu ; (c) incertitude de mesure de $\pm 0,5$ ns ; (d) constantes de vitesse calculées en utilisant les équations suivantes : $k_r = \Phi_F / \tau_F$ et $k_{nr} = (1 - \Phi_F) / \tau_F$; (e) déplacements de Stokes calculés en utilisant l'équation $\Delta s = (1/\lambda_{\text{abs}}) - (1/\lambda_{\text{em}})$.

Composé	λ_{abs}^a (nm)	ϵ ($\text{M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)	λ_{em}^a (nm)	Φ_F^b	τ_F^c (ns)	k_r^d (10^7 s^{-1})	k_{nr}^d (10^7 s^{-1})	Δs^e (cm^{-1})	Solvant
III.12	669	102500	701	46	7,44	6,18	7,26	682	Toluène
	665	97600	706	42	6,57	6,39	8,89	873	CH_2Cl_2
	658	90600	707	6	1,12	5,36	83,90	1053	Acétone
	626	95500	650	35	6,38	5,49	10,20	589	Acétone + H^+
III.21	727	86900	756	20	4,38	4,57	18,30	527	Toluène
	725	71900	761	16	4,01	3,99	20,90	652	CH_2Cl_2
	717	71100	762	12	3,60	3,33	24,40	823	Acétone
	676	78700	699	28	8,90	3,15	8,09	486	Acétone + H^+

La comparaison des spectres d'absorption et d'émission du composé dissymétrique **III.12** et du produit racémique **III.21** met en évidence l'effet bathochrome dû à l'augmentation de la coplanarité et ceci quelque soit le solvant. Dans le dichlorométhane (Figure III.40) un effet bathochrome de 60 nm est observé et en émission le décalage vers le rouge est de 55 nm. Cependant un effet hypochrome de $25700 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ est observé entre ces deux composés. Nous observons toujours une diminution du rendement quantique avec l'augmentation du moment dipolaire du solvant. Cependant cette décroissance est beaucoup moins prononcée pour le composé **III.21**. En effet le rendement quantique pour le composé **III.12** est sept fois plus faible dans l'acétone que dans le toluène alors que ce rapport est inférieur à deux pour le composé **III.21** (20 % dans le toluène et 12 % dans l'acétone).



La mono-substitution de l'atome de fluor de manière à former un chélate a donc permis d'obtenir un composé chiral avec un spectre d'absorption et d'émission décalé vers le rouge. De plus l'influence du solvant sur le rendement quantique a été amoindri en rigidifiant le composé.

III.5. Conclusion

La synthèse de dibenzoBODIPYs dissymétriques a été un succès quelle que soit la méthode utilisée. La dissymétrisation post-fonctionnelle s'est révélée efficace pour introduire différents substituants sur les sous-unités dibenzo mais elle permet également d'accéder aux composés chiraux après la fonctionnalisation du bore. Cependant la dissymétrisation par post-fonctionnalisation ne permet pas de différencier les aryles en positions 3,5. Pour différencier les aryles dans ces positions, la méthode faisant intervenir la condensation mixte a donné de bons résultats. Les propriétés photophysiques de ces derniers ont mis en évidence un solvatochromisme très faible ou inexistant. Cependant un effet hypsochrome après protonation a été observé pour ces composés ce qui permettrait d'utiliser ce type de composés pour des sondes à pH ratiométriques. Bien évidemment une légère modification devrait être réalisée pour que la sonde puisse être utilisée en milieux biologiques. La formation de dibenzoBODIPYs chiraux par substitution de l'atome de fluor s'est révélée très efficace. Malheureusement lorsque la fonctionnalisation était réalisée à l'aide d'un réactif de Grignard encombré (phénylmagnésien), les spectres d'absorption et d'émission étaient décalés vers le bleu. Alors que la fonctionnalisation intramoléculaire par le groupement phénol formé *in situ* avait l'effet inverse. Sachant que tous les dibenzoBODIPYs chiraux ont été obtenus en mélange racémique, il serait primordial de pouvoir séparer les énantiomères. Une des manières de séparer le mélange racémique est l'utilisation de colonne chromatographique sur support chiral. L'autre méthode est de réaliser un dédoublement à l'aide d'un composé optiquement actif. L'utilisation d'acide chiral comme l'acide lactique ou tartrique serait un bon moyen d'obtenir des diastéréoisomères pouvant être séparés par colonne chromatographique ou par cristallisation (Figure III.41).

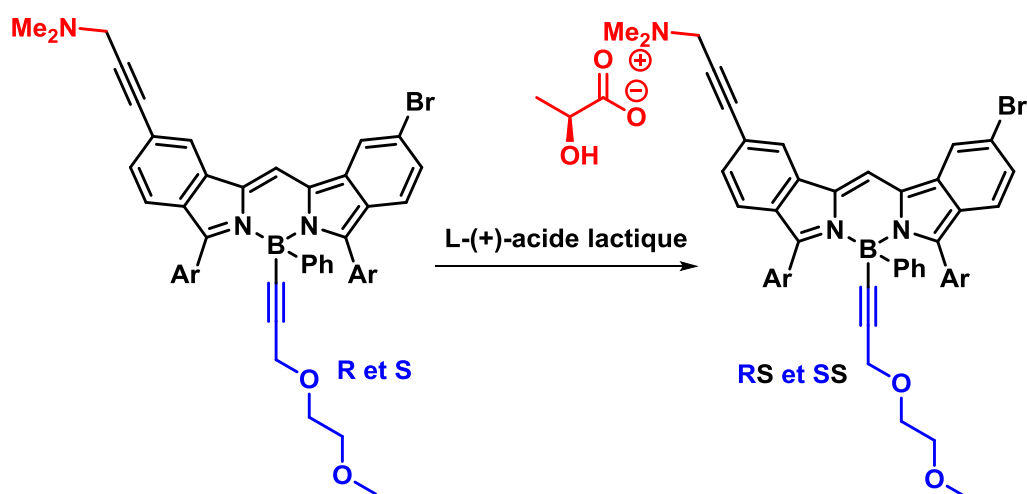


Figure III.41 Dédoublement par l'acide S lactique.

Chapitre IV Synthèses de BODIPYs étendus par fusion d'hétérocycle(s)

Ce chapitre présente la synthèse et l'étude de nouveaux BODIPYs étendus par fusion d'hétérocycle en positions 1,2 et 6,7.

Dans un premier temps, un état de l'art des différents BODIPYs fusionnés par un hétérocycle sera présenté. Dans un second temps, les différentes stratégies de synthèses pour accéder aux BODIPYs étendus par fusion d'hétérocycle en position 2,3 et 5,6 seront détaillées.

Enfin pour conclure, la synthèse du benzothiophène BODIPY puis celle du benzofurane BODIPY seront détaillées.

IV.1. Introduction

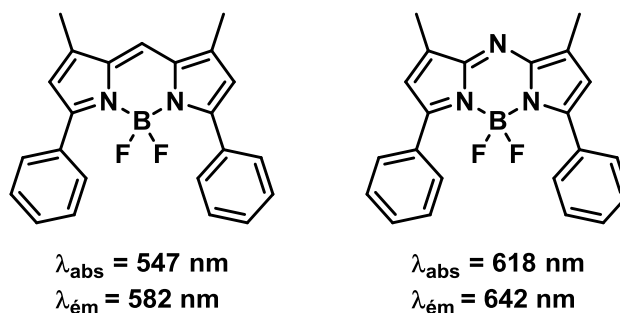
IV.1.1 Pourquoi ?

Sachant que l'application souhaitée concerne essentiellement le domaine du marquage biologique, l'élaboration de fluorophores émettant dans le rouge et proche infrarouge est primordiale. L'absorption et l'émission de BODIPYs classiques sont généralement comprises entre 480-540 nm mais comme nous l'avons vu dans le chapitre I la modification structurale du BODIPY permet de décaler les maxima d'absorption et d'émission vers les grandes longueurs d'ondes.

Il existe plusieurs façons de modifier l'architecture du BODIPY, l'une d'elle est l'introduction d'hétéroatomes dans le squelette du BODIPY.¹²⁸⁻¹³⁰

En effet la présence d'hétéroatomes engendre un effet bathochrome, les aza-BODIPYs en sont les meilleurs exemples. Pour ces dérivés, le carbone en position 8 a été remplacé par un azote.

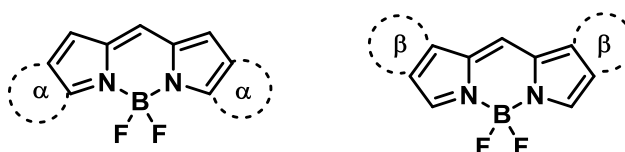
Dans l'exemple ci-dessous (Figure IV.1) des déplacements de 71 nm en absorption et 60 nm en émission entre la version BODIPY¹³¹ et aza-BODIPY¹³² illustrent bien l'effet bathochrome important lié à l'introduction de cet atome d'azote.

Figure IV.1 Structure d'un BODIPY (CH_2Cl_2) et sa version aza-BODIPY (CHCl_3).

Dans les chapitres précédents, il a été souligné que l'augmentation de la rigidité du squelette BODIPY favorisait largement cet effet bathochrome.

La synthèse de BODIPYs étendus par fusion d'hétérocycle permet de combiner les deux paramètres (l'introduction d'un hétéroatome et l'augmentation de la coplanarité) et ainsi d'accéder à de nouveaux fluorophores émettant dans le rouge ou proche infrarouge par effets conjugués.

Dans la littérature deux types de BODIPYs étendus par fusion de cycle sont répertoriés : les α -fusionnés obtenus par la cyclisation en positions 2,3 et 5,6 et les β -fusionnés obtenus par cyclisation en positions 1,2 et 6,7 (Figure IV.2).

Figure IV.2 Structures des BODIPYs α et β fusionnés.

W. Dehaen et al.¹³³ ont synthétisés des BODIPYs contenant un oxygène en positions 3,5 et leurs version benzofurane (Figure IV.3). Les données optiques des benzofuranes BODIPYs obtenus montrent bien l'efficacité de combiner les deux paramètres. Un déplacement vers les grandes longueurs d'onde de 67 nm en absorption et 61 nm en émission dans le cyclohexane sont observés pour l'exemple ci-dessous.

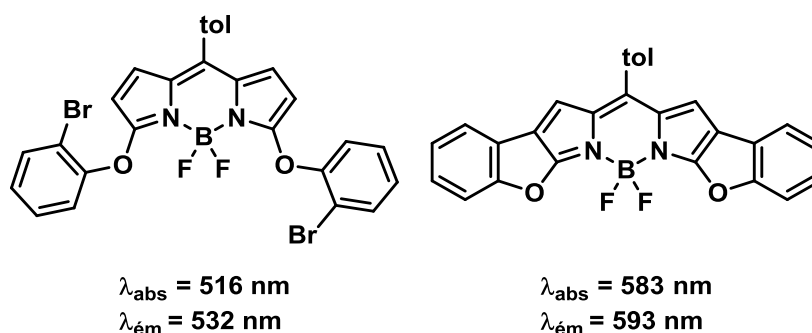


Figure IV.3 Structure du benzofurane BODIPY obtenu par W. Dehaen (mesures réalisées dans le cyclohexane).

La nature de l'hétéroatome a un effet sur les propriétés photophysiques. En effet la version soufrée synthétisée par C. Zhao et *al*¹³⁴ est celle ayant le plus grand effet bathochrome (Figure IV.4). Cependant même si la version azotée réalisée par J. You et *al*¹³⁵ est caractérisée par des longueurs d'onde d'absorption et d'émission décalées vers le rouge par rapport à la version benzofurane, ces résultats sont à prendre avec précaution car les conditions de mesure ne sont pas identiques.

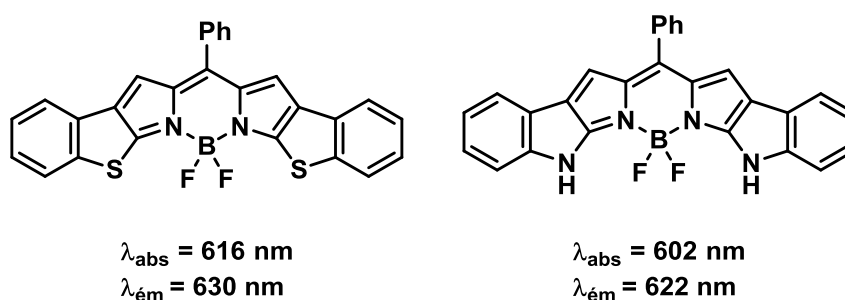


Figure IV.4 Structures des BODIPYs en versions soufré et azotés (mesures réalisées respectivement dans le cyclohexane et le CH_2Cl_2).

Outre la nature de l'hétéroatome, la position de ce dernier peut avoir un effet sur les longueurs d'onde d'absorption et d'émission. En effet les composés analogues avec l'hétéroatome en position 2,6 ont été synthétisés par K. Burgess et *al*¹³⁶ en version bis-benzofurane et bis-benzothiophène. Ils montrent des spectres d'absorption et d'émission déplacés vers les plus grandes longueurs d'onde (Figure IV.5).

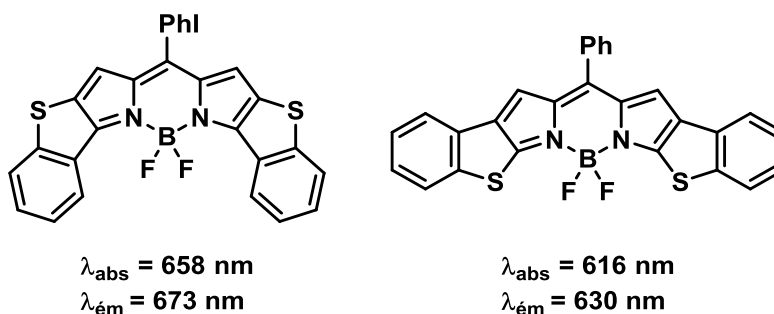


Figure IV.5 Structures des 2 versions de benzothiophène BODIPYs (mesures réalisées respectivement dans le cyclohexane et le CHCl_3).

L'effet bathochrome est d'environ une quarantaine de nanomètres en absorption et en émission, le même phénomène est observé avec les versions bis-benzofuranes.

Ces résultats étaient d'une certaine façon logiques et prévisibles car en introduisant l'hétéroatome en positions 2,6 la partie aryle se retrouve en positions 3,5 du squelette du BODIPY. Ces dernières sont réputées pour apporter une meilleure délocalisation et donc une plus grande densité électronique pour favoriser un plus grand déplacement des longueurs d'onde vers le rouge.

Au vu des propriétés d'émetteurs dans le rouge pour ces structures, la synthèse de nouveaux BODIPYs étendus par fusion d'hétérocycle semblait être un très bon moyen d'obtenir des fluorophores émettant dans le rouge ou le proche infrarouge. Par contre aucune synthèse de BODIPYs β -fusionnée par un hétérocycle n'est décrite dans la littérature. Il nous semblait donc intéressant de les étudier d'un point de vue synthétique et bien sûr de leurs propriétés.

Dans un premier temps, les synthèses des BODIPYs α -fusionnés décrites dans la littérature seront détaillées. Dans un second temps les stratégies de synthèses pour tenter d'obtenir les BODIPYs β -fusionnés seront présentées.

IV.1.2 Comment ?

Plusieurs méthodes permettent d'obtenir des BODIPYs α -fusionnés où l'étape de cyclisation est réalisée soit avant soit après la formation du BODIPY. Mais deux stratégies se distinguent celle basée sur la condensation du pyrrole (Figure IV.6) permet d'accéder exclusivement au composé avec l'hétéroatome se retrouvant en position 2,6.

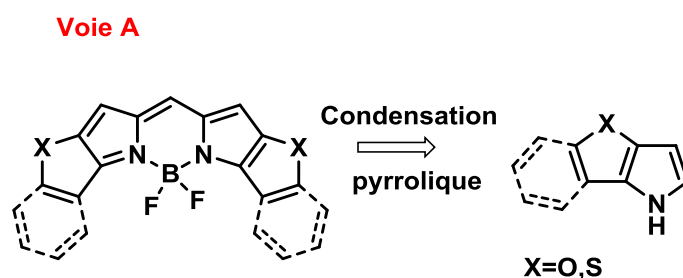
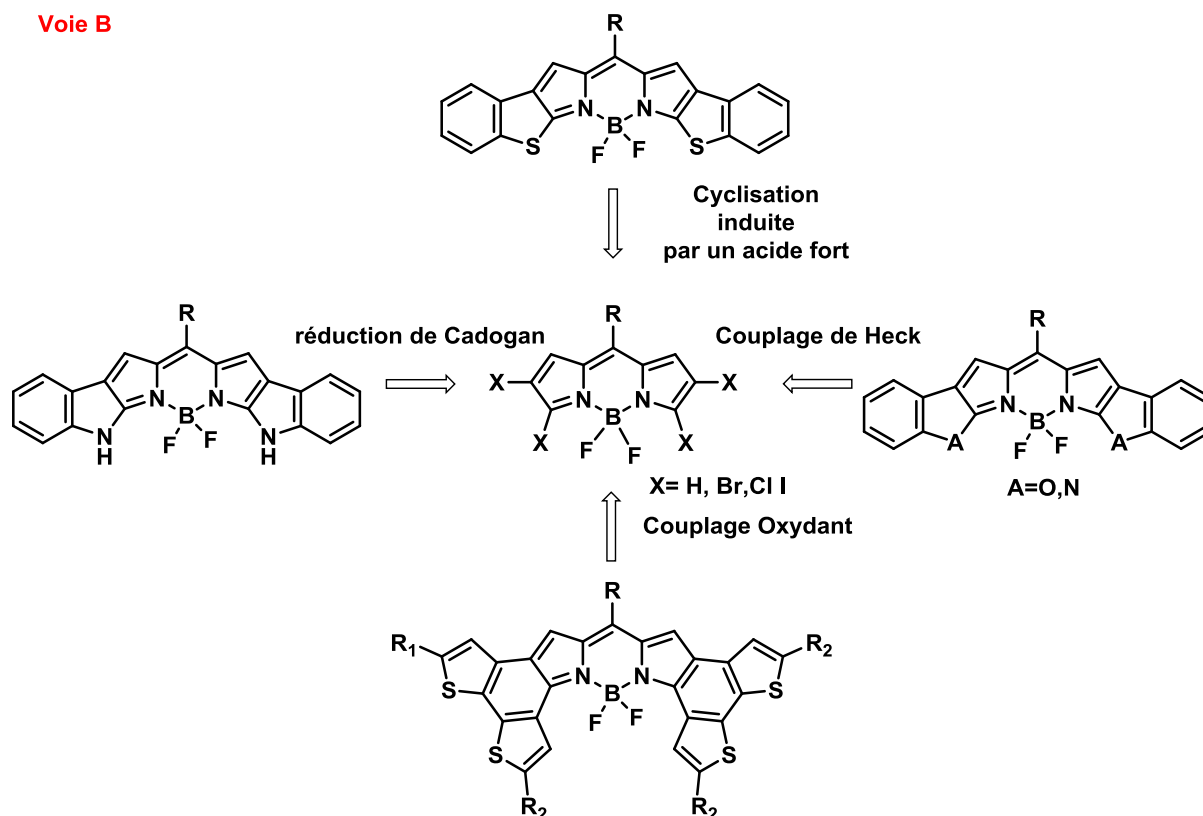


Figure IV.6 Rétro synthèse de BODIPYs α -fusionnés par condensation pyrrolique.

La seconde stratégie quant à elle s'appuie sur la cyclisation des dérivés de BODIPYs (Figure IV.7) et permet d'obtenir les isomères avec l'hétéroatome en positions 3,5 sera décrite plus tard.

Voie BFigure IV.7 Stratégies de synthèses des BODIPYs α -fusionnés.**Par condensation pyrrolique (voie A)**

Pour obtenir les BODIPYs α -fusionnés la formation de pyrroles fusionnés est nécessaire. Il existe deux voies de synthèses, l'une s'inspire de la synthèse de dérivé de pyrrole¹³⁶ et l'autre de la synthèse d'indole.^{137,138} La première a été réalisée (Figure IV.8a) avec un dérivé du 2-carboxaldéhyde-(benzo)furane bromé avec l'isocyanocétate d'éthyle en présence de cuivre (I). La cyclisation est obtenue par une réaction de type Ullmann.^{139,140} L'autre manière d'obtenir le dérivé de pyrrole se fait par réaction entre un azido et le 2-carboxaldéhyde-benzofurane (Figure IV.8 b). Après condensation entre l'azido et le dérivé d'aldéhyde, la cyclisation a lieu par réaction thermique avec un dégagement de diazote.

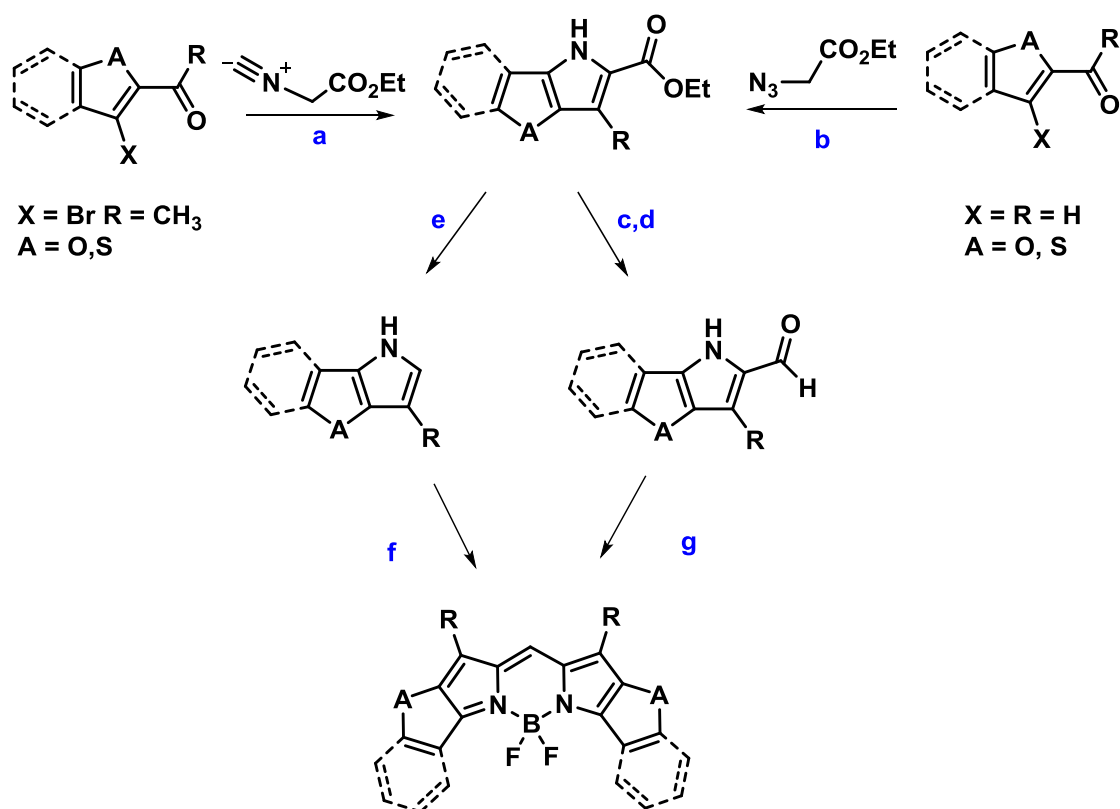


Figure IV.8 Synthèse de BODIPYs α - fusionnés par condensation pyrrolique : a) CuI, DMSO, Cs_2CO_3 , 50 °C ; b) 1. NaOEt EtOH, 2. toluène reflux ; c) NaOH, EtOH reflux ; d) 1. TFA 50 °C, 2. $\text{CH}(\text{OEt})_3$, 50 °C ; e) 1. NaOH, EtOH reflux, 2. NaOH, éthylène glycol 120 °C ; f) 1. Aldéhyde ou chlorure d'acide, H^+ , 2. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, base ; g) 1. POCl_3 , 2. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, base

Ensuite en deux étapes, le pyrrole ou le formylpyrrole correspondant sont obtenus. Et les dérivés de BODIPYs étendus sont synthétisés par réaction de condensation pyrrolique classique^{36,141} (Figure IV.8f) ou par réaction d'auto condensation avec POCl_3 (Figure IV.8g).^{142,143}

Par cyclisation intramoléculaire de BODIPYs

Lors de la seconde stratégie la fusion du cycle a lieu sur des dérivés de BODIPYs. Pour ce faire, diverses réactions aboutissant à la cyclisation de ces derniers ont été étudiées. La Figure IV.7 montre quatre approches de cyclisation différentes. La première cyclisation de BODIPYs a été réalisée par W. Dehaen et *al.*¹³³ L'intermédiaire nécessaire à la cyclisation a été obtenu par une substitution nucléophile aromatique sur le BODIPY dichloré (Figure IV.9i). La formation du bis-benzofurane-BODIPY α -fusionné a été réalisée par un couplage de Heck.

De la même manière, quelque années plus tard L. Jiao et *al*¹⁴⁴ ont synthétisé la version bis-indole en partant cet fois-ci du BODIPY tétrabromé (Figure IV.9ii)

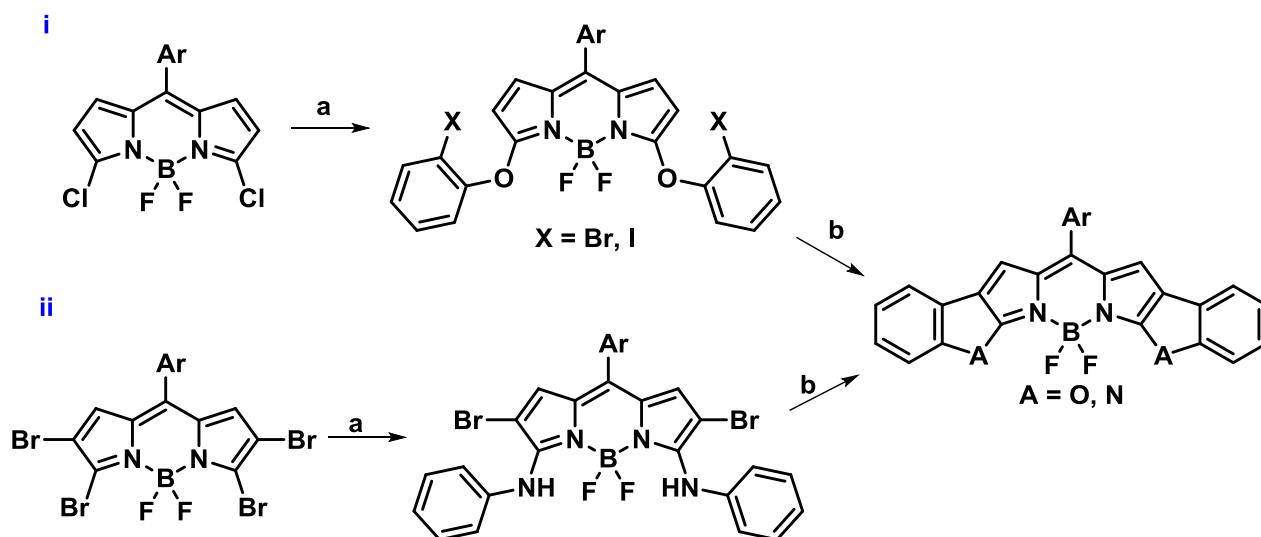


Figure IV.9 Cyclisation par couplage de Heck : a. K_2CO_3 , $ArNH_2$ ou $ArOH$; b. Pd^0 .

La première synthèse de bis-indole BODIPY α -fusionné a été effectuée par J. You et *al*.¹³⁵ L'introduction de l'aryle a été réalisée par une réaction de C-H activation catalysée au palladium de façon régiosélective en positions 2,6 (Figure IV.10). La liaison C-N a été obtenue en s'inspirant de la synthèse de carbazole réalisé par Cadogan.^{145,146} La désoxygénation du groupement nitro induite par un composé organophosphoré va permettre la cyclisation et ainsi la formation du composé souhaité.¹⁴⁷

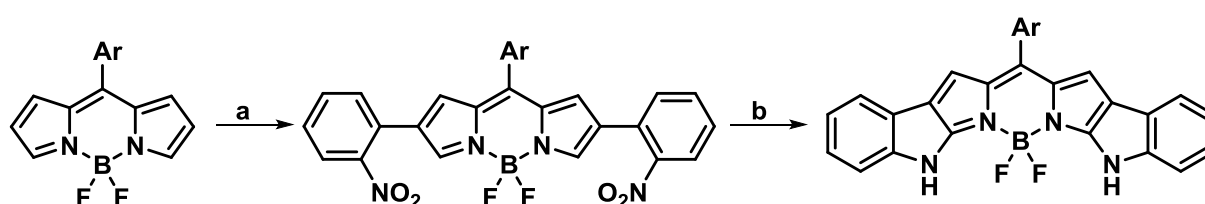


Figure IV.10 Synthèse du bis-indole BODIPY par réduction de Cadogan : a. $Pd(OAc)_2$, PCy_3 , HBF_4 , Ag_2CO_3 , acide 2-nitrobenzoïque ; b. PPh_3 , *o*-DCB, 150 °C.

La synthèse de BODIPYs étendus par fusion de benzothiophène ou de ses dérivés a été réalisée aussi à partir de BODIPYs. La version bis-benzothiophène BODIPY α -fusionné a été obtenue récemment par C. Zhao et *al*¹³⁴ à partir du BODIPY dibromés en positions 2,6 (Figure IV.11).

Comme pour les exemples précédents l'introduction de l'aryle a été possible par couplage pallado catalysé et la cyclisation intramoléculaire a été induite par un acide fort. Cette cyclisation s'inspire de la synthèse de dibenzothiophène.¹⁴⁸ Il faut noter que lors de la formation de la liaison S-C le BODIPY se décomplexe et que la réactivité du composé ne permet pas d'accéder directement au bis-benzothiophène. Dans un premier temps seul l'espèce mono cyclisé a été isolée.

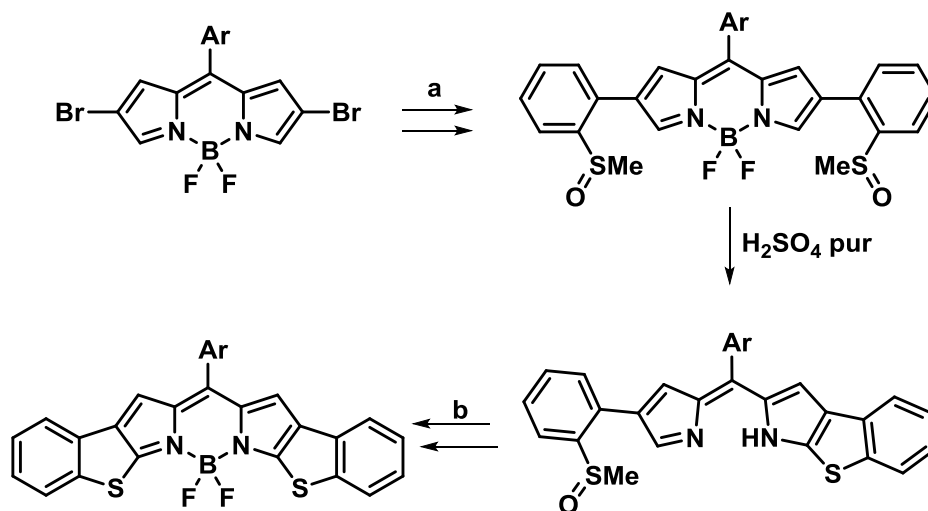


Figure IV.11 Synthèse de bis-benzothiophène BODIPYs α -fusionnés : a) 1. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , toluène, acide 2-(methylthiol)-phenylboronique, 2. H_2O_2 ; b) 1. $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, NEt_3 , 2. H_2SO_4 , 3. $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, NEt_3 .

Enfin au laboratoire, le Dr Heyer a réalisé la synthèse de composés α -fusionnés à partir de dithiényles BODIPYs.⁹¹ Les composés souhaités ont été obtenus en seulement trois étapes à partir du BODIPY bis bromés, et ceci avec de très bons rendements (Figure IV.12).

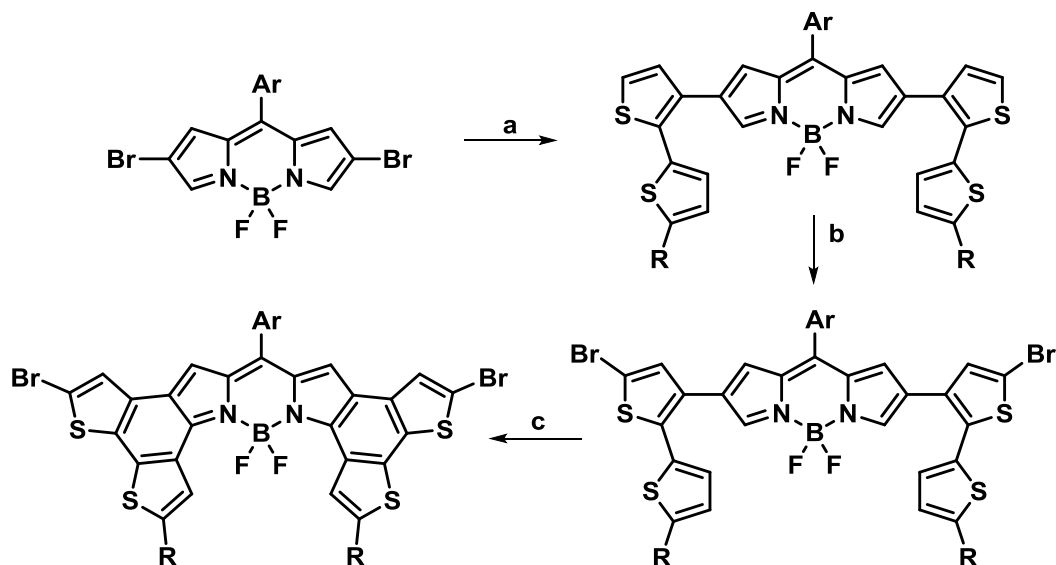


Figure IV.12 Synthèse de dithiényne BODIPYs : a. Pd_2dba_3 , P^tbu_3 , Cs_2CO_3 , dérivé boronique ; b. NBS; c. FeCl_3 .

La cyclisation intramoléculaire a été réalisée par couplage oxydant au Fe(III), ces travaux s'inspiraient de la synthèse de bis-phényle BODIPYs réalisés par H. Shinokubo et *al.*⁹⁰

Lors de ces trois dernières méthodes de cyclisation (réduction de Cadogan, induite par un acide fort, couplage oxydant), seulement les BODIPYs α -fusionnés ont été observés. Théoriquement la nouvelle liaison (C-C, C-N ou C-S) pouvait se faire entre l'aryle et les carbones en positions 1,7. Ainsi la formation de BODIPYs β -fusionnés aurait pu être envisagée (Figure IV.13). Cependant ces derniers n'ont pas été observés ce qui indique que les positions 3,5 sont plus réactives que les positions 2,7.

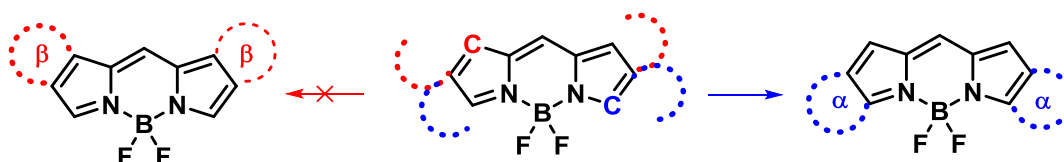


Figure IV.13 Cyclisation possible à partir des différents intermédiaires.

À ce jour, aucune publication ne traite de la synthèse de BODIPYs β -fusionnés par des hétérocycles. Il nous semblait donc intéressant de mettre au point une synthèse aboutissant aux bons isomères. La synthèse employée dans le chapitre II pour obtenir les dibenzoBODIPYs a été très efficace, il nous semblait judicieux de s'en inspirer. Ainsi le composé souhaité pourrait être obtenu par condensation de la dicétone correspondante qui elle-même serait synthétisée en 3 ou 4 étapes à partir de produits commerciaux.

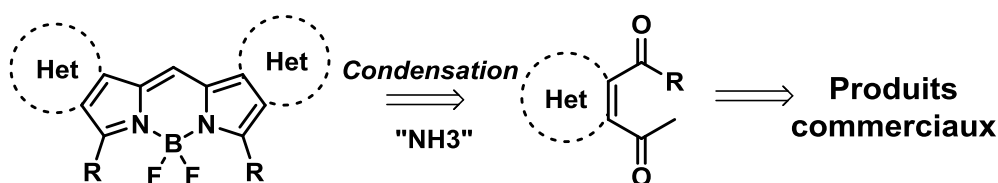


Figure IV.14 Stratégie de synthèse pour l'obtention des BODIPYs β -fusionnés.

Les synthèses étudiées porteront essentiellement sur l'obtention de BODIPYs β -fusionnés par un benzothiophène ou un benzofurane.

IV.2. Synthèse de benzothiophène-BODIPY

Les dicétones précurseurs nécessaires pour la synthèse de β -(dibenzo)thiophèneBODIPYs par réaction de condensation à l'ammoniac peuvent être obtenues par différentes méthodes. Les dicétones dérivés du thiophène peuvent être synthétisées en 4 étapes à partir du thiophène 2-carboxylate de méthyle (Figure IV.15a).¹⁴⁹ L'étape clé est une double réduction induite par un lanthanide (SmI_2). Les dérivés du benzothiophène peuvent être préparés à partir du 3-butyn-2-ol¹⁵⁰ (Figure IV.15b) par réaction radicalaire entre les dérivés alcynes et un thiophénol.

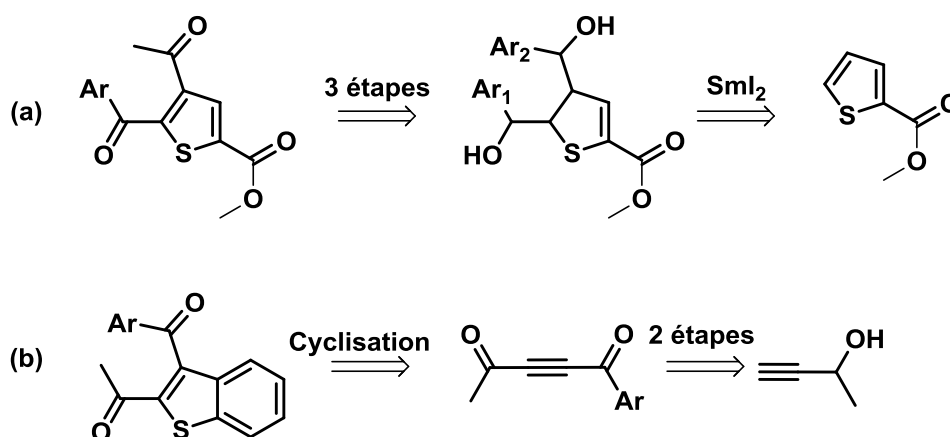


Figure IV.15 Stratégie de synthèse pour l'obtention des dicétones benzothiophène.

La synthèse de (benzothiophène)dicétones peut également être réalisée à partir de l'acide *o*-thiosalicylique via une migration intramoléculaire (transposition) à l'aide du tétraacétate de plomb(IV). Notre choix s'est porté sur cette dernière stratégie avec l'incertitude de la faisabilité de cette transposition sur des hétérocycles.

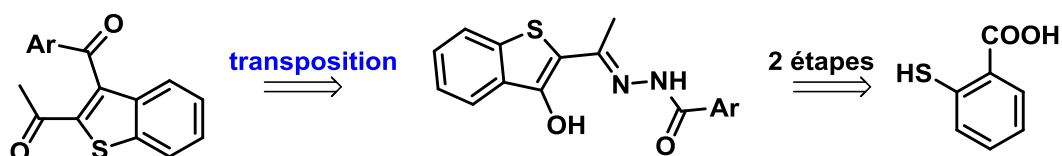


Figure IV.16 Stratégie employée pour obtenir les dérivés de dicétones.

Bien évidemment l'objectif premier était de trouver une synthèse efficace et rapide pour obtenir le précurseur nécessaire à la transposition. Le composé **IV.1** a été obtenu (Figure IV.17) en une étape par cyclisation radicalaire à partir de l'acide *o*-thiosalicylique en présence d'acétylacétionate de fer

(III). Cette réaction s'inspire de la synthèse réalisée par S. Lai-Fung et *al*,¹⁵¹ la réaction est décrite avec de très bons rendements comme c'est le cas pour le composé **IV.1** (70%).

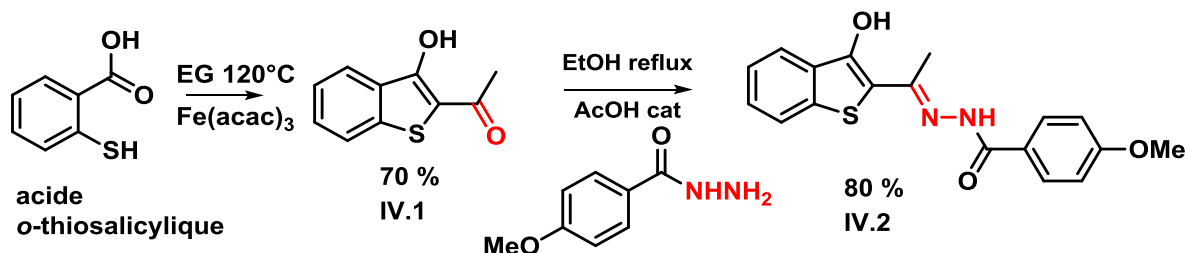


Figure IV.17 Synthèse d'hydrazone à partir de l'acide *o*-thiosalicylique.

La condensation de l'hydrazide et de l'hydroxy-cétone **IV.1** à reflux a conduit à l'hydrazone **IV.2** sous forme de poudre jaune avec un rendement de 80 %.

La molécule **IV.2** a été caractérisée par spectroscopies RMN (¹H, ¹³C) et par spectrométrie de masse (HRMS). En RMN ¹H, dans la région des aliphatiques le spectre (Figure IV.18) montre les deux singulets intégrant pour 3 H correspondant aux protons en alpha du carbonyle et ceux du méthoxy.

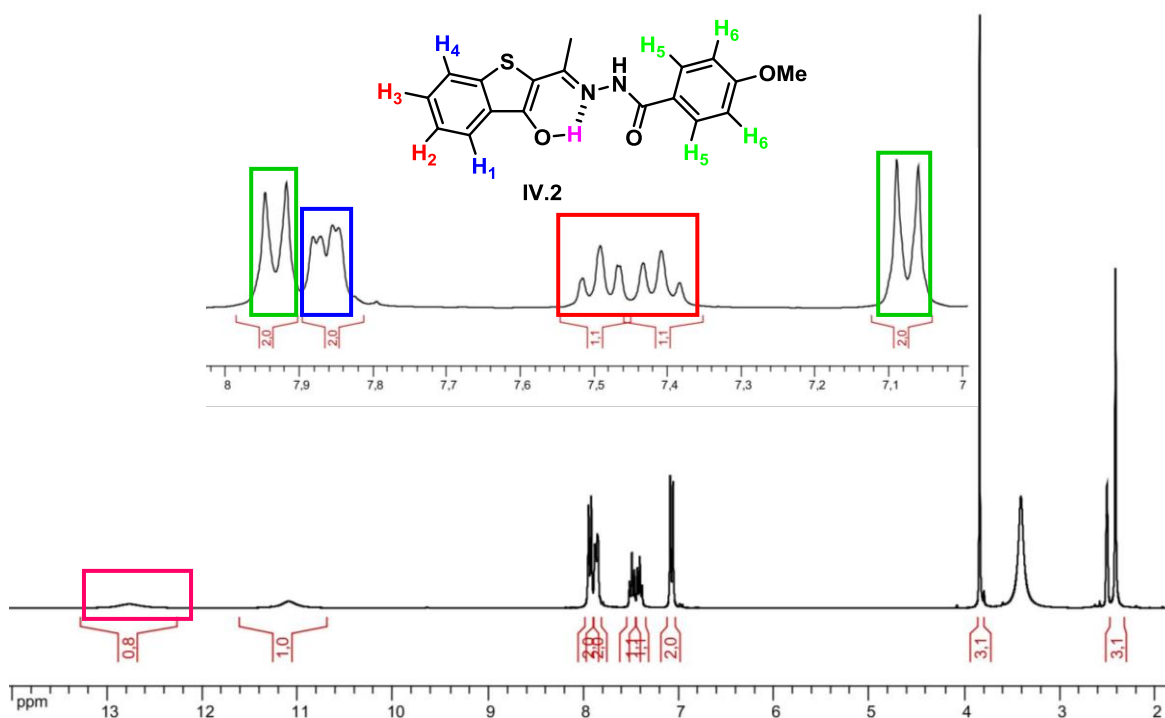


Figure IV.18 Spectre RMN ¹H (300 MHz, DMSO) du composé **IV.2**.

Dans la région des aromatiques, les deux doublets correspondant au système AB de l'anisole (en vert) à 7,07 et 7,93 ppm. Les protons H₂ et H₃ (en rouge) sortent sous forme de deux triplets larges dû à des constantes de couplage identiques. Les signaux à 7,84-7,88 ppm correspondent aux protons H₁ et H₄ (en bleu) avec des déplacements chimiques très proches. Les deux singulets larges caractéristiques des protons labiles sont observés à 11,08 ppm et 12,79 ppm. Le signal à 11,08 correspond au proton de l'hydrazide (NH) alors que le signal le plus déblindé à 12,79 ppm est celui de l'hydroxy (OH). Ce déplacement chimique est vraisemblablement dû à la liaison hydrogène intramoléculaire avec l'azote (Figure IV.18).

Après avoir synthétisé le précurseur **IV.2**, il était intéressant d'étudier la transposition décrite comme dans le chapitre précédent sur cet hétérocycle.

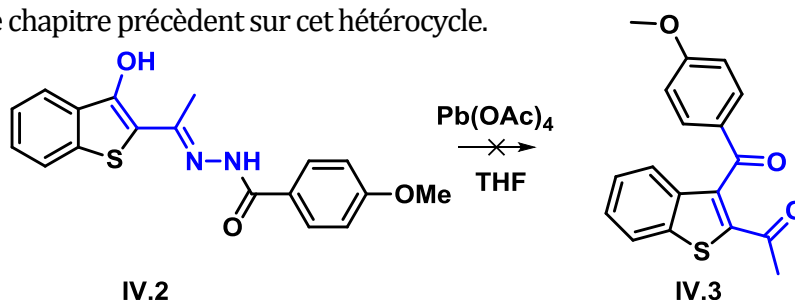


Figure IV.19 Essai de transposition au Pb(IV) dans les conditions classiques.

Le composé **IV.2** a été mis à réagir avec du tétraacétate de plomb (Figure IV.19) dans les conditions classiques utilisées dans le chapitre II. Un changement de couleur lors de l'ajout du plomb (IV) a été observé (passage du jaune vers le rouge) et le suivi CCM a montré la disparition du produit de départ au bout de 15 minutes. L'analyse du brut réactionnel (poudre rouge) après traitement à l'eau par RMN ¹H pouvait attester de la formation du composé **IV.3**. De plus le spectre RMN ¹³C (Figure IV.20) montre bien l'apparition de deux signaux à 180,9 ppm et 190,5 ppm pouvant correspondre aux deux carbones quaternaires des dicétones C₁ et C₂.

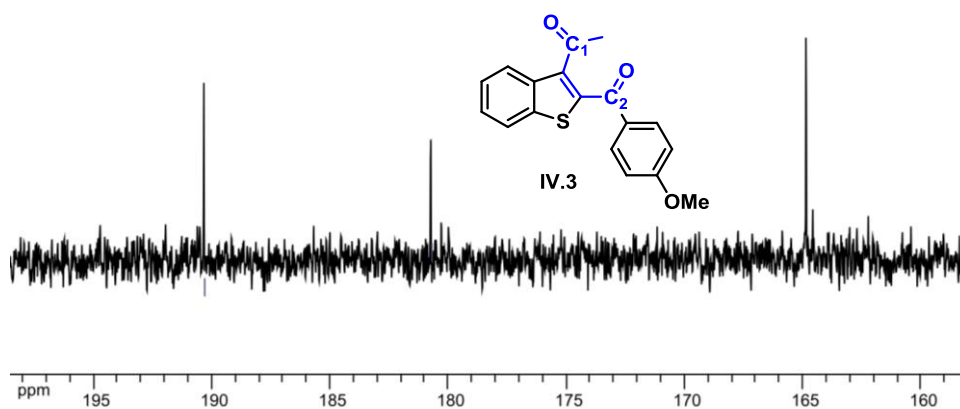


Figure IV.20 Spectre RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃) du brut réactionnel.

Cependant après purification par colonne chromatographique les spectres RMN ^1H et ^{13}C du produit isolé n'étaient plus exploitables, le produit se serait éventuellement dégradé sur colonne. L'analyse par spectrométrie de masse (EI) du composé rouge montre la présence d'un mélange du produit de départ et du produit d'arrivé (Figure IV.21).

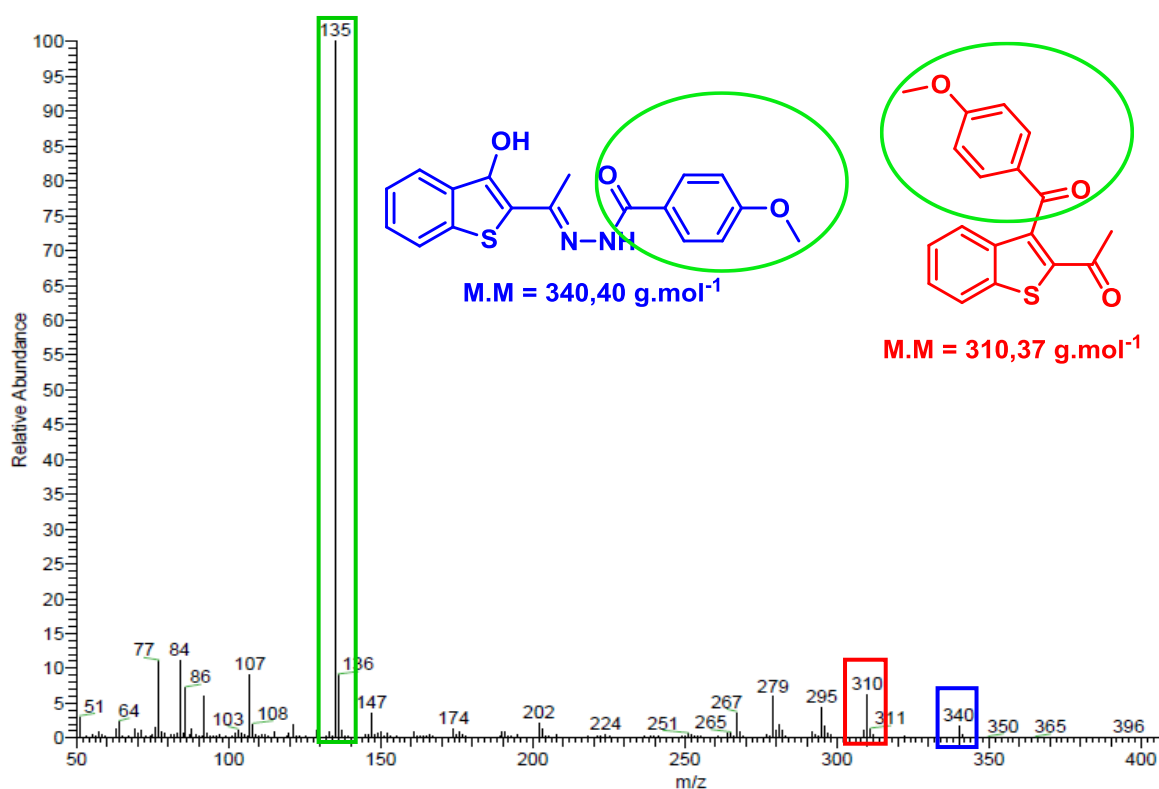


Figure IV.21 Spectre de masse (EI) du brut réactionnel après traitement.

En effet le spectre de masse met en évidence deux pics moléculaires : le pic moléculaire de la dicétone **IV.3** à 310 et le pic de l'hydrazone **IV.2** à 340. Un fragment à 135 pouvant correspondre au groupement carboxy-anisole est également observé. Ces résultats supposent bien la formation du produit souhaité. Mais le produit rouge intense isolé est sans doute un intermédiaire réactionnel (au plomb) qui évolue après traitement en différents produits dont le produit souhaité. Une mise au point des conditions opératoires et de techniques de purification était nécessaire afin d'accéder à la dicétone **IV.3**. Dans un premier temps, les changements de solvant, de température et de temps ont été envisagés. Dans l'hypothèse que le produit rouge intense isolé précédemment était un intermédiaire à base de plomb, le milieu réactionnel a été agité pendant 10 heure à température ambiante pour voir s'il pouvait y avoir une évolution de cette espèce (tableau IV.1 entrée 1) au cours

du temps. Malheureusement le suivi par CCM n'a montré aucune évolution, ceci même après deux jours de réaction (entrée 2). Lorsque la réaction a été effectuée à 60 °C pendant 1 heure puis laissée agiter à TA pendant un jour, un changement de couleur et l'apparition de plusieurs produits sur plaque CCM ont été observés.

Tableau IV-1 Différentes conditions opératoires testées pour la transposition réalisée sur **IV.2** avec $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (1.2 équivalent).

Entrée	Temps (h)	Température (°C)	Solvant	Produit
1	24	T.A	THF	Solide rouge (intermédiaire)
2	48	T.A	THF	Solide (rouge intermédiaire)
3	1 + 48	60 + T.A	THF	Mélange (IV.3 + sous-produit)
4	1 + 48	80 + T.A	THF	IV.3 (4%)
5	1	90	DCE	Dégradation

L'analyse RMN ^1H d'un produit isolé à l'état de trace après purification par colonne chromatographique de silice semblait coïncider avec le composé **IV.3**. En augmentant la température à 80 °C, le produit a pu être obtenu avec un rendement de 4 %. Le composé **IV.3** a été caractérisé par RMN ^1H et spectrométrie de masse (EI). La faible quantité obtenue n'a pas permis la caractérisation par RMN ^{13}C . En RMN ^1H , les protons du système AB de l'anisole et les 2 singulets dans la région des aliphatiques sont observés.

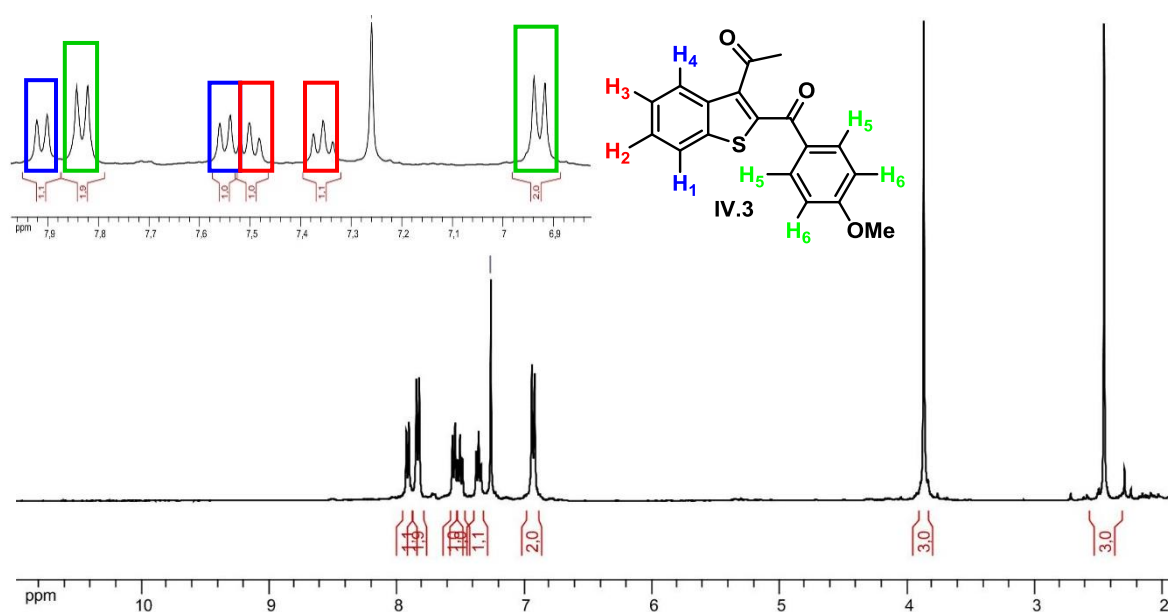


Figure IV.22 Spectre RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) du composé **IV.3**.

Les deux triplets H₂ et H₃ sont observés avec un léger décalage. Cette fois ci les protons H₄ et H₁ sont caractérisés par des déplacements chimiques différents ce qui permet de distinguer parfaitement les deux doublets. Enfin le spectre de masse (Figure IV.23) montre bien l'obtention d'un seul produit, le pic moléculaire à 310 et le fragment à 135 sont observés, pics caractéristiques du dérivé dicétone.

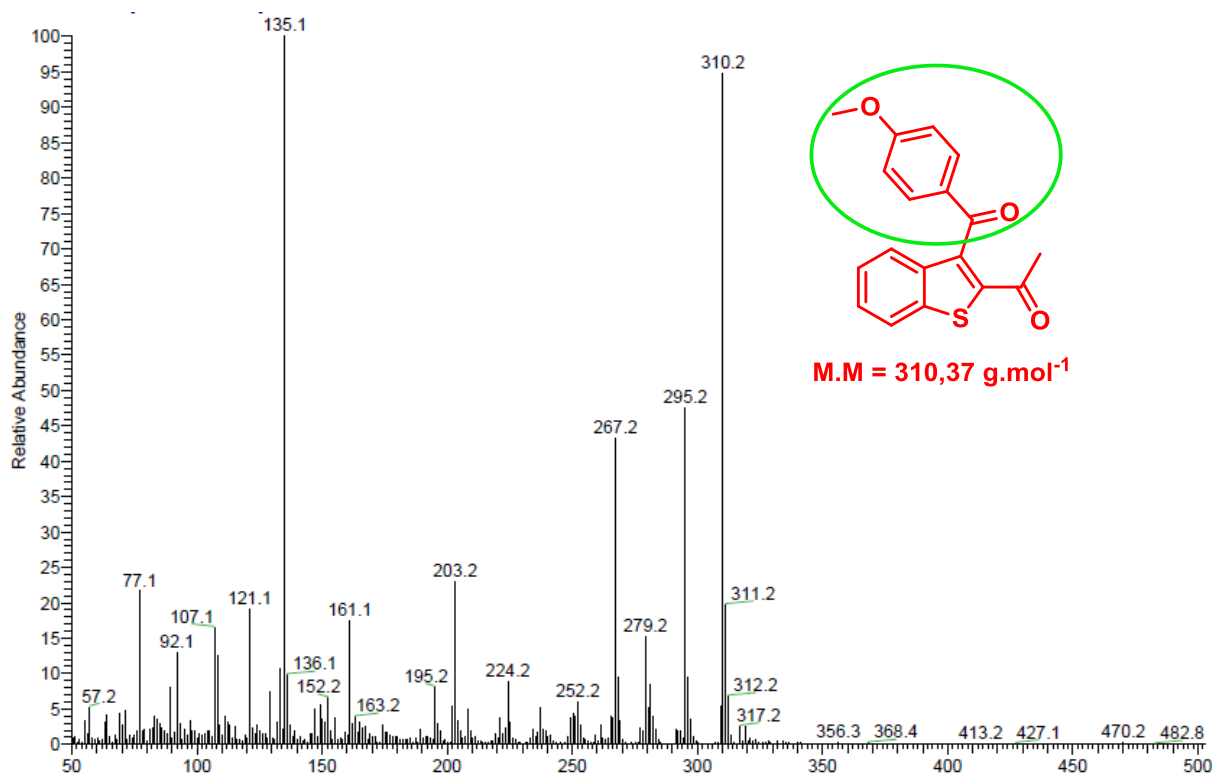


Figure IV.23 Spectre de masse de **IV.3** obtenu avec les conditions de l'entrée 4.

Pour améliorer le rendement de la réaction, différents facteurs ont été modifiés. Une tentative a été réalisée (entrée 5) en changeant le solvant afin d'augmenter la température de réaction. Malheureusement à 90 °C dans le DCE le produit se dégrade.

Dans la littérature la transposition sur des hydrazones benzyliques peut être effectuée par un iode hypervalent.^{152,153} Nos premiers tests ont été effectués avec PIFA ([Bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzène) dans différentes conditions de solvant (tableau IV.2, entrée 1 et 2) et de quantité de réactif (entrée 3). Quelque soit le solvant ou la stoechiométrie utilisé le produit souhaité n'a malheureusement pas été obtenu. L'acidité de l'acide trifluoroacétique pouvait peut-être avoir un effet sur la dégradation du produit de départ. Ainsi PIFA a été remplacé par PIDA

((Diacetoxiyodo)benzène). Le produit de départ à -40 °C (entrée 4) ne réagissait pas. Par contre il se dégradait à température ambiante (entrée 5).

Tableau IV-2 Conditions opératoire réalisée sur **IV.2**.

Entrée	Réactif (équivalent)	Solvant	Température (°C)	Produit
1	PIFA (2)	DCE	T.A	IV.4 (trace)
2	PIFA (1)	DCE	T.A	IV.4 (trace)
3	PIFA (2)	THF	T.A	IV.4 (trace)
4	PIDA (1)	CH ₂ Cl ₂	-40	IV.2
5	PIDA (1)	CH ₂ Cl ₂	T.A	IV.4 (trace)

Lors de ces tests, un produit violet/rouge a pu être isolé après traitement et purification, l'analyse du spectre RMN ¹H et du spectre de masse (EI) de ce composé a permis d'émettre l'hypothèse de la structure **IV.4** (Figure IV.24). En effet dans la région des aromatiques, les signaux correspondant à la partie benzothiophène sont présents : à 7,35 ppm et 7,62 ppm deux triplets (rouge, H₂/H₃) et à 7,56 ppm et 7,95 ppm deux doublets (bleu H₁/H₄) larges sont observés (Figure IV.24).

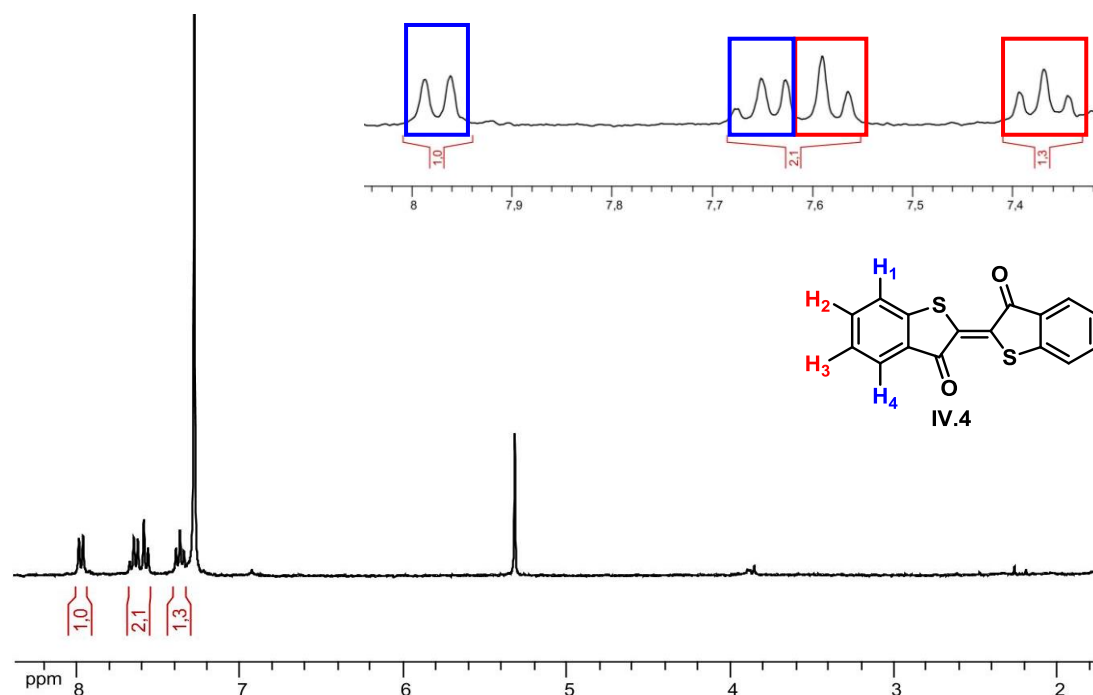


Figure IV.24 Spectre RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) du composé **IV.4**.

Un effet de toit important est observé pour les deux signaux entre 7,5-7,6 ppm ce qui pourrait signifier que les deux protons correspondant couplent entre eux et que le proton correspondant au triplet à 7,35 couple avec le proton correspondant au doublet à 7,94 ppm. La très faible quantité et la faible solubilité de ce produit nous ont conduits à réaliser le spectre RMN ^{13}C sur un spectromètre 500 MHz avec cryosonde.

Le spectre RMN ^{13}C (Figure IV.25) confirme l'hypothèse que la structure de **IV.4** est celle du thioindigo. Les huit signaux sont présents le signal à 190,3 ppm qui prouve que la structure contient bien un carbonyle, quatre carbones tertiaires (C-H) et trois quaternaires. Ces résultats sont parfaitement en adéquations avec la structure proposée.

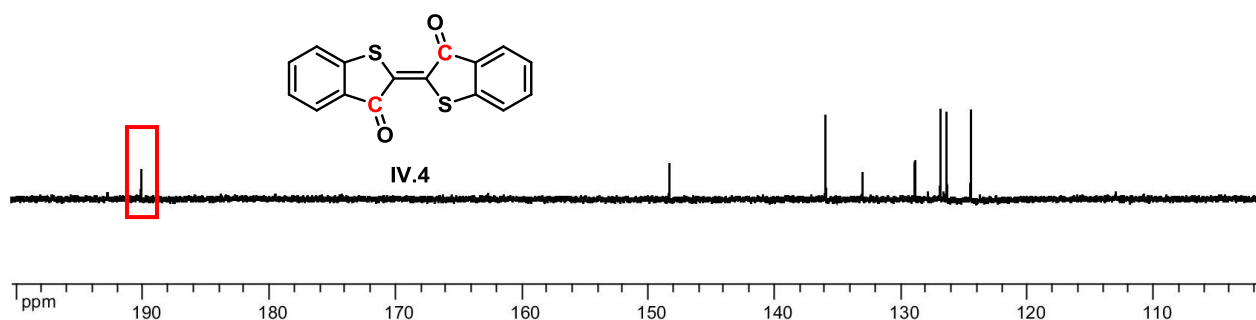


Figure IV.25 Spectre RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) du composé **IV.4**.

Les résultats des RMN (^1H et ^{13}C) et l'analyse du spectre de masse du produit violet /rouge permet bien de confirmer la structure de **IV.4**. En effet, le pic moléculaire est de 296 et le spectre de masse du thioindigo dans les tables est identique à celui de la Figure IV.26.

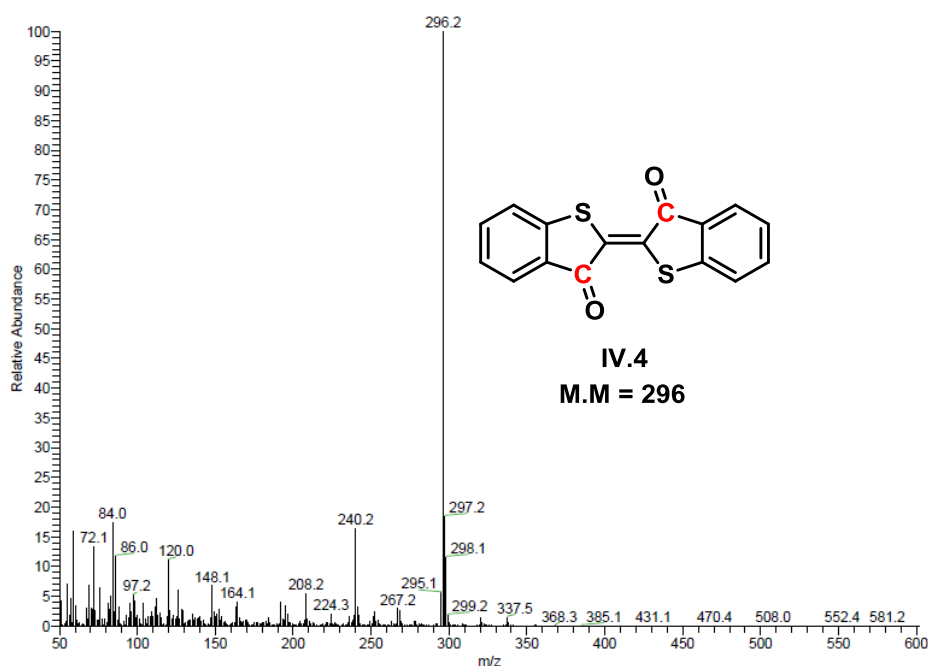


Figure IV.26 Spectre de masse (EI) du produit **IV.4**.

Malgré les différentes conditions testées seulement une des conditions a abouti à la formation de la dicétone **IV.3**.

Cependant le faible rendement (4 %) de réaction ne permet pas d'envisager la synthèse du BODIPY correspondant. Cette transposition n'est pas efficace lorsque la pince hydroxy-hydrazone (Figure IV.27) se retrouve du côté de l'hétéroatome.

Une des alternatives serait de synthétiser des benzohétérocycles avec la pince hydroxy-hydrazone sur le cycle benzylique (Figure IV.26).

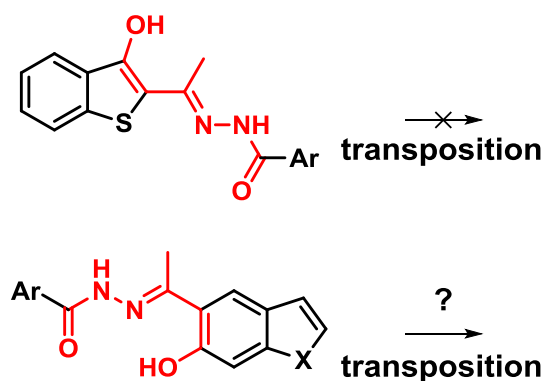


Figure IV.27 Structure des benzohétérocycles.

Pour accéder à ce type de benzo-hétérocycles l'idée était de construire l'hétérocycle à partir de dérivé benzylique. La synthèse de benzofurane avec les bons substituants paraissait la plus rapide et la plus efficace.

IV.3. Synthèse de benzofurane-BODIPY

La synthèse de benzofurane-BODIPY s'inspire donc de la synthèse de dibenzoBODIPYs employée dans le chapitre II, avec deux réactions clés, la transposition au plomb et la condensation à l'ammoniac (Figure IV.28). Elle donnerait accès à différentes structures en modifiant la nature des groupements R et Ar. De plus deux isomères de position, les benzofurane BODIPYs **bB₁** et **bB₂** peuvent être envisagés. À partir du même produit commercial, le 2,4-dihydroxyacetophenone, deux voies de synthèse nous permettent d'y accéder. Elles ne se distinguent que par l'ordre inversé des réactions de cyclisation (pour construire le squelette benzofurane) et de transposition (pour former la dicétone).

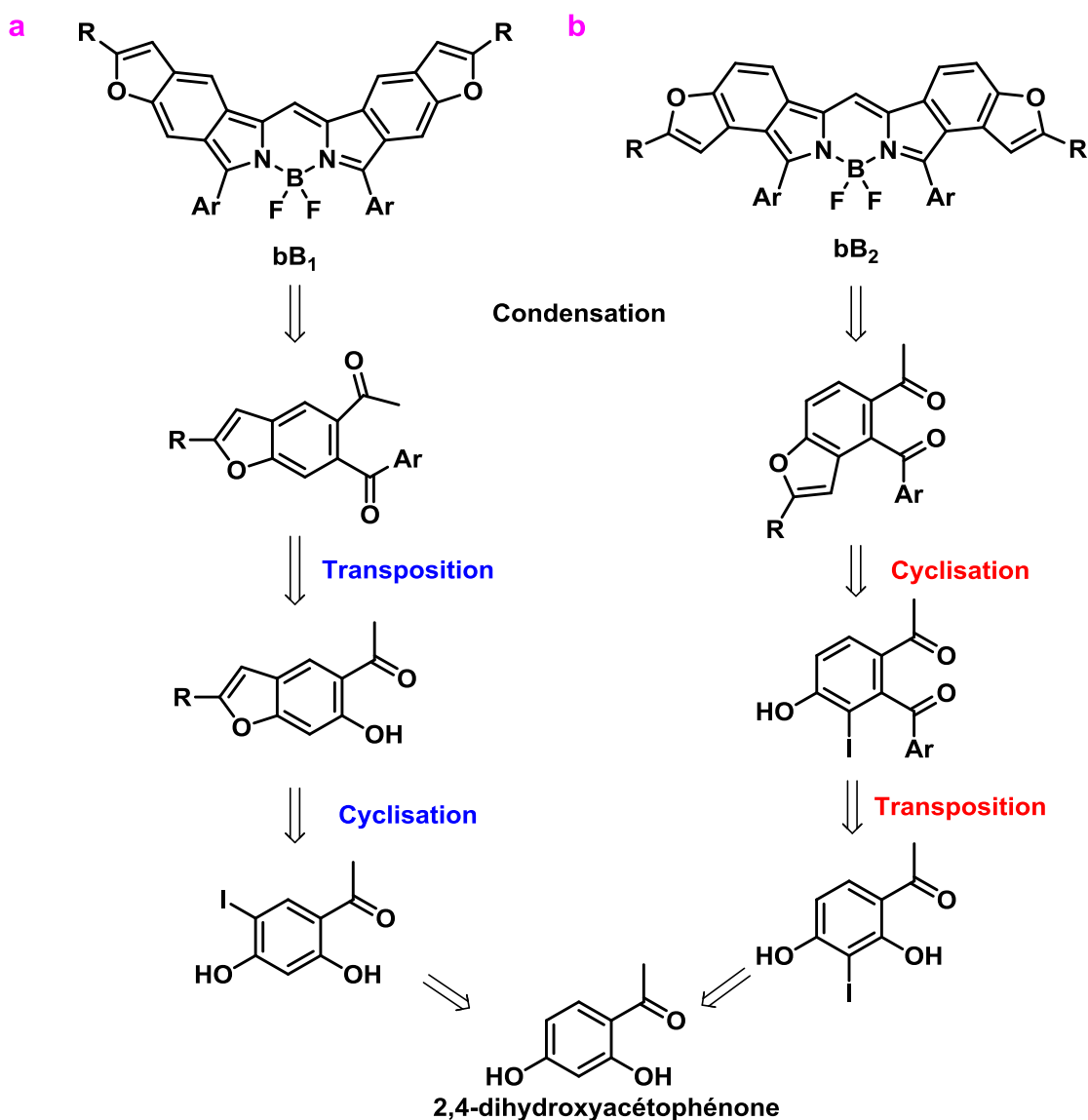


Figure IV.28 Stratégie de synthèse pour l'obtention des benzofurane-BODIPYs.

En effet la construction de benzofuranes est très largement exploitée dans la littérature. Les synthèses sont pour la plupart réalisées à partir de dérivés de furanes^{154,155} ou de dérivés de phénols.¹⁵⁶⁻¹⁵⁸

Pour obtenir les benzofuranes souhaités, la stratégie faisant intervenir un dérivé phénol iodé en ortho nous semblait être la plus judicieuse. La cyclisation est alors réalisée par réaction de Sonogashira (Figure IV.29) avec de bons rendements et sans isoler l'intermédiaire non cyclisé.

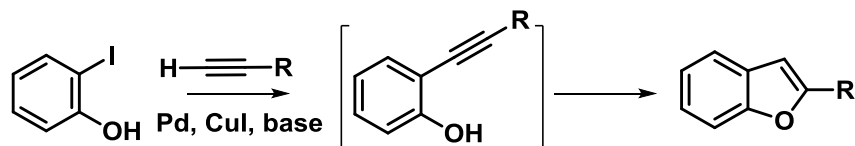


Figure IV.29 Synthèse de benzofuranes par cyclisation catalysée au palladium.

Par conséquent la structure de l'intermédiaire de synthèse iodé avec un iodure en position ortho de deux groupements OH impliquait un ordre précis lors des étapes de transposition et de cyclisation.

Pour obtenir les BODIPYs de type **bB₂** la cyclisation devait nécessairement être réalisée après la réaction de transposition sous peine d'obtenir un mélange de deux hydroxyacétobenzofuranes.

La première étape de ces synthèses a été l'iodation du 2,4-dihydroxyacétophénone (Figure IV.30).

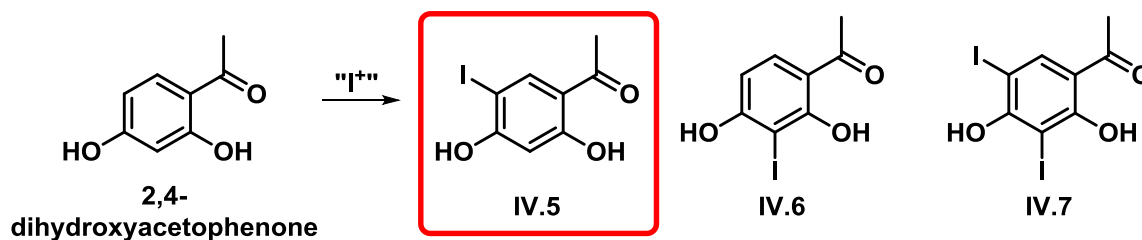


Figure IV.30 Réaction d'iodation du 2,4-dihydroxyacétophénone.

Le premier test a été réalisé en suivant les conditions d'iodation souvent utilisées au laboratoire pour ce type de composé.¹⁵⁹ La 2,4-dihydroxyacétophénone a été mise à réagir en présence de 1,1 équivalent de chlorure d'iode ICl dans l'acide acétique à température ambiante (tableau IV-3 entrée 1).

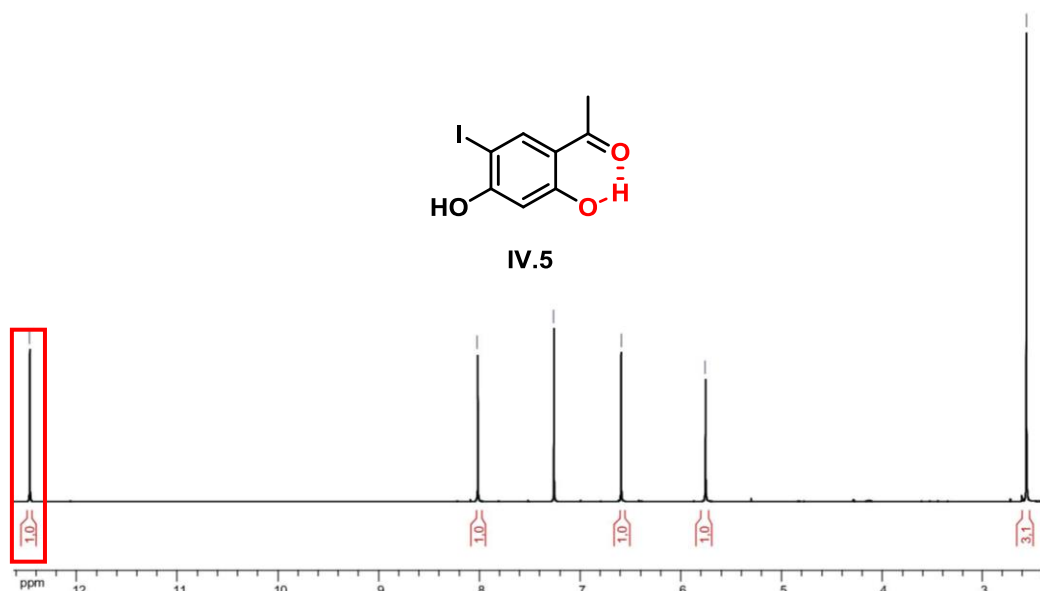
L'halogénéation dans ces conditions a abouti au composé **IV.5** mais également à l'isomère de position **IV.6** avec des rendements respectifs de 32 % et 15 %. Pour augmenter le rendement de réaction et éventuellement la régiosélectivité, différents facteurs ont été modifiés. La température de réaction a été changée, à 50 °C dans l'acide acétique la formation du composé **IV.6** a été favorisée. Le rendement de réaction double alors que la molécule **IV.5** a été obtenue avec un rendement légèrement plus faible. Dans l'acétonitrile à -20 °C (entrée 3)¹⁶⁰ les rendements étaient similaires à ceux obtenus dans l'acide acétique à 50 °C.

Tableau IV-3 Récapitulatif des conditions testées pour la réaction d'iodation.

Entrée	Réactifs (équiv)	Solvant	Température (°C)	Produit (rdt)
1	ICl (1,1)	AcOH	T.A	IV.5 (32 %), IV.6 (15 %)
2	ICl (1,1)	AcOH	50	IV.5 (28 %), IV.6 (32 %)
3	ICl (1,2)	CH ₃ CN	-20	IV.5 (27 %), IV.6 (31 %)
4	NIS (1,1)	CH ₃ CN	-20	IV.7 (15 %)
5	NIS (1,2)	AcOH	T.A	IV.5 (22 %), IV.6 (38 %)

Ensuite un autre agent halogénant a été testé, l'iodosuccinimide (NIS). Le composé bis iodé **IV.7** a été obtenu avec un rendement de 15 % dans l'acétonitrile à -20 °C (entrée 4) alors que dans l'acide acétique à température ambiante (entrée 5) les composés **IV.5** et **IV.6** ont été isolés avec des rendements de 22 et 38 %.

Les molécules **IV.5**, **IV.6** et **IV.7** ont été caractérisées par spectroscopies RMN (¹H, ¹³C). Le spectre RMN ¹H de la molécule **IV.5** (Figure IV.31) met en évidence la formation d'une liaison hydrogène entre le proton phénolique et l'oxygène du carbonyle. En effet, le signal subit un fort déblindage causé par la liaison hydrogène intramoléculaire ce qui a pour conséquence d'observer un signal fin à 12,47 ppm.

Figure IV.31 Spectre RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) du composé **IV.5**.

Synthèse des BODIPYs de type **bB1**

À partir du dérivé iodé **IV.5** la synthèse de BODIPYs de type **bB1** pouvait être réalisée en cinq étapes (Figure IV.32). Pour augmenter la solubilité du BODIPY final **IV.11** dans les solvants organiques, une chaîne butyle a été introduite sur l'unité benzofurane ($R = \text{Bu}$). Pour ce faire la réaction de Sonogashira a été réalisée avec l'hexyne. Ainsi le dérivé iodé en présence de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ dans le THF à reflux a permis d'accéder au composé **IV.8** avec un rendement de 40 %. Dans le but d'améliorer la cyclisation différents facteurs ont été modifiés : la nature du catalyseur, la température et le solvant (tableau IV-4). La réaction a été testée avec le même catalyseur en augmentant la température de réaction de 70 °C à 90 °C dans le toluène (entrée 2), sans augmentation significative du rendement par rapport aux premières conditions (entrée 1).

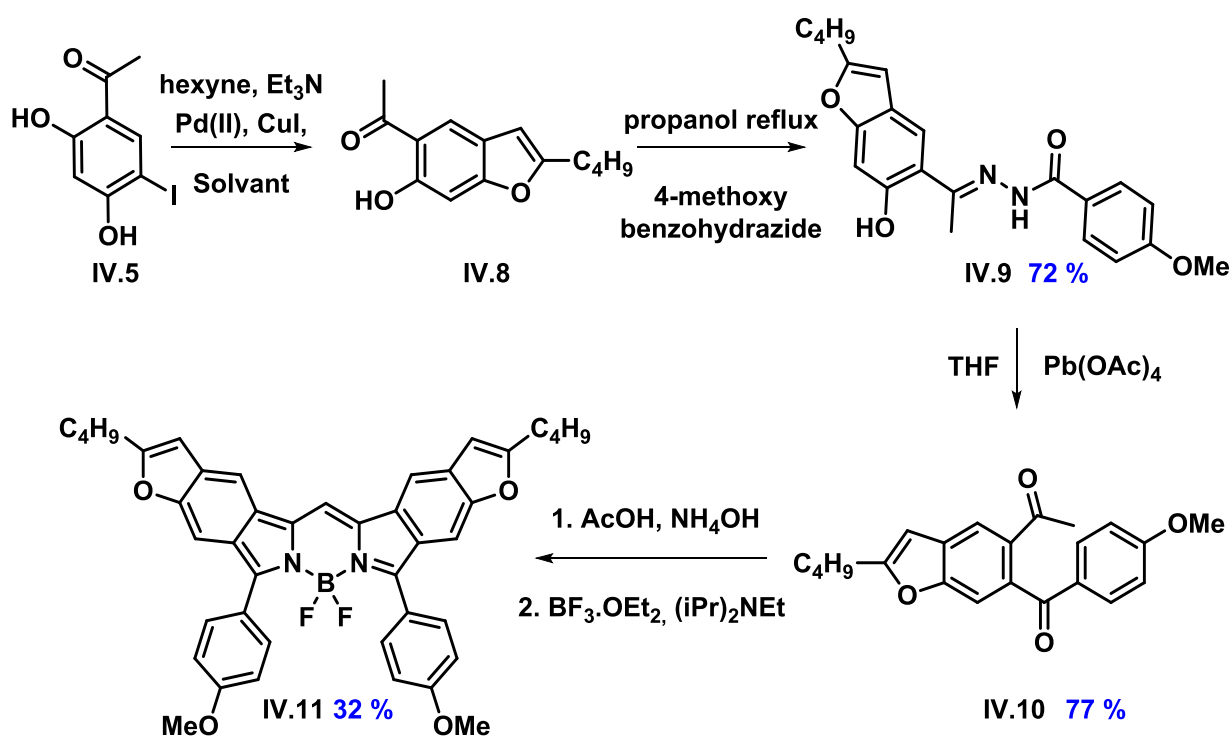


Figure IV.32 Synthèse du benzofurane-BODIPY **IV.11**(type **bB1**).

Ensuite le catalyseur a été modifié. Avec le $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ dans le THF à reflux le composé cyclisé a été isolé avec un rendement de 45 %. Un dernier essai avec le $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ dans les mêmes conditions (température et solvant) a été testé, malheureusement d'après la RMN ^1H du brut réactionnel le couplage a été réalisé mais pas la cyclisation.

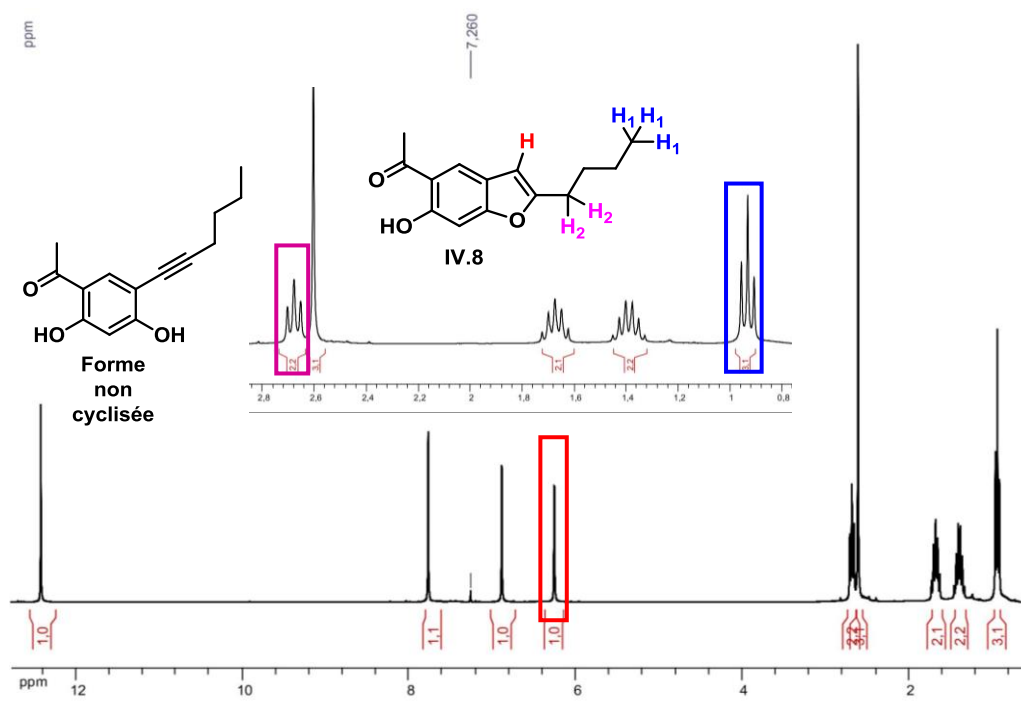
Tableau IV-4 Récapitulatif des conditions testées pour la réaction de la formation **IV.8**.

Entrée	Catalyseur	Température (°C)	Solvant	Rendement (%)
1	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	70	THF	40
2	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	90	Toluène	43
3	Pd(dppf)Cl ₂	70	THF	45
4	Pd(OAc) ₂	70	THF	0

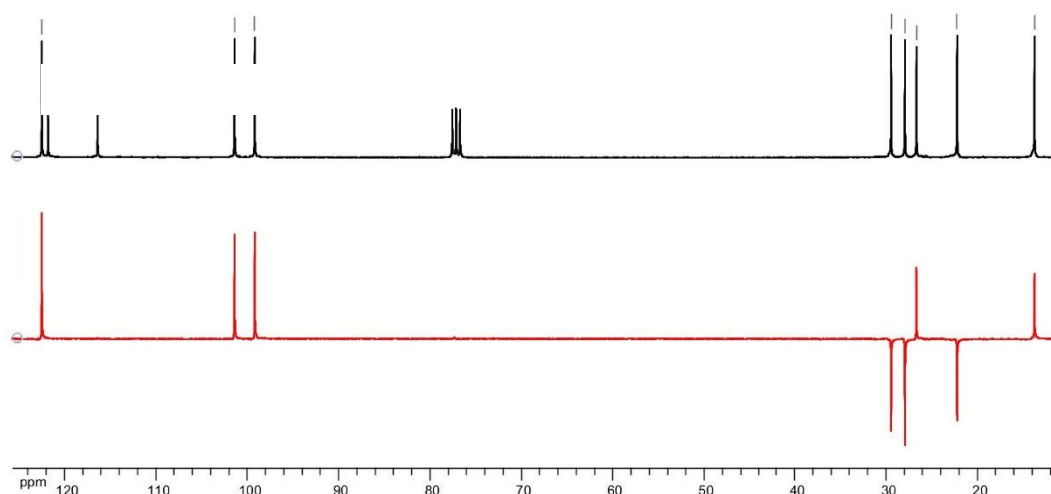
Pour la deuxième étape de la synthèse du BODIPY **IV.11**, le benzofurane **IV.8** a été mis en réaction avec le 4-methoxybenzohydrazide dans le propanol à reflux. L'hydrazone **IV.9** a pu être isolée avec un bon rendement de 72 %. La transposition de cette dernière a été réalisée avec du tétraacétate de plomb dans le THF. Cette fois-ci la réaction a été efficace et a donné exclusivement la dicétone **IV.10** avec un excellent rendement de 77 %. Enfin le benzofurane-BODIPY **IV.11** a été obtenu par condensation à l'ammoniaque de la dicétone et complexation au trifluorure de bore (BF₃.OEt₂). Plusieurs tentatives pour isoler le dipyrrométhène correspondant ont été réalisées mais le composé était instable en solution et se dégradait sur silice ou sur alumine. Le composé **IV.11** a été synthétisé avec 32 % de rendement de réaction en deux étapes.

Les intermédiaires réactionnels et le produit final ont été caractérisés par spectroscopie RMN ¹H, ¹³C et par spectrométrie de masse (HRMS).

Les spectres RMN ¹H, ¹³C ont permis de confirmer l'obtention du composé **IV.8** cyclisé. En effet sur le spectre RMN ¹H (Figure IV.33), l'apparition de signaux caractéristiques est observée, dans la région des aromatiques le singulet du proton furanique à 6,30 ppm et dans la région des aliphatiques les deux triplets caractéristiques des protons H₁ et H₂ à 0,96 ppm et 2,73 ppm.

Figure IV.33 Spectre RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) du composé **IV.8**.

Néanmoins, seul la RMN ^1H ne suffit pas pour affirmer que la cyclisation a eu lieu car le proton furanique et le proton phénolique de la forme non cyclisée ont un déplacement chimique similaire et sortent tous deux sous formes de singlet. Ce sont les spectres RMN ^{13}C qui ont réellement permis de confirmer la structure cyclisée **IV.8** (Figure IV.34).

Figure IV.34 Spectre RMN ^{13}C en noir et dept 135 en rouge (300 MHz, CDCl_3) du composé **IV.8**.

En effet, dans la région des aromatiques trois signaux correspondant à des C-H sont observés et aucun signal dans la zone caractéristique des alcynes n'est présent (60-100 ppm). Le spectre RMN dept 135 permet aussi d'attribuer sans ambiguïté les carbones de la chaîne aliphatique. Pour le composé **IV.9** très peu de changement au niveau des déplacements chimiques des protons, à noter la présence des signaux du groupement anisole.

Concernant la réaction de transposition c'est l'analyse du spectre RMN ^{13}C et du spectre de masse (HRMS) qui a permis de confirmer la faisabilité de la réaction. En effet sur le spectre RMN ^{13}C les signaux à 196,1 ppm et 198,4 ppm caractéristiques des cétones sont observés.

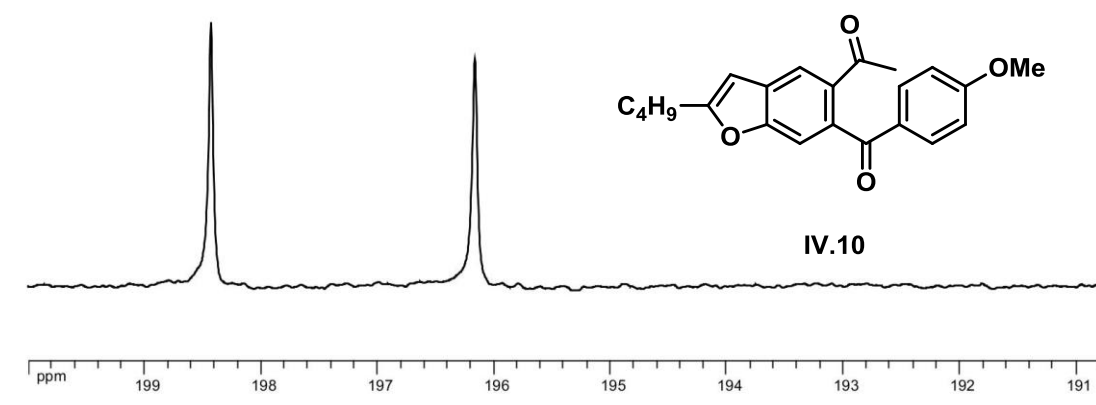


Figure IV.35 Spectre RMN ^{13}C zoom (400 MHz, CDCl_3) du composé **IV.10**.

Le spectre de masse (HRMS) montre bien que la dicétone **IV.10** a été obtenue, le spectre théorique et le spectre de masse expérimentale sont quasi-identiques et le pic à 351,1629 correspond bien au signal M+H.

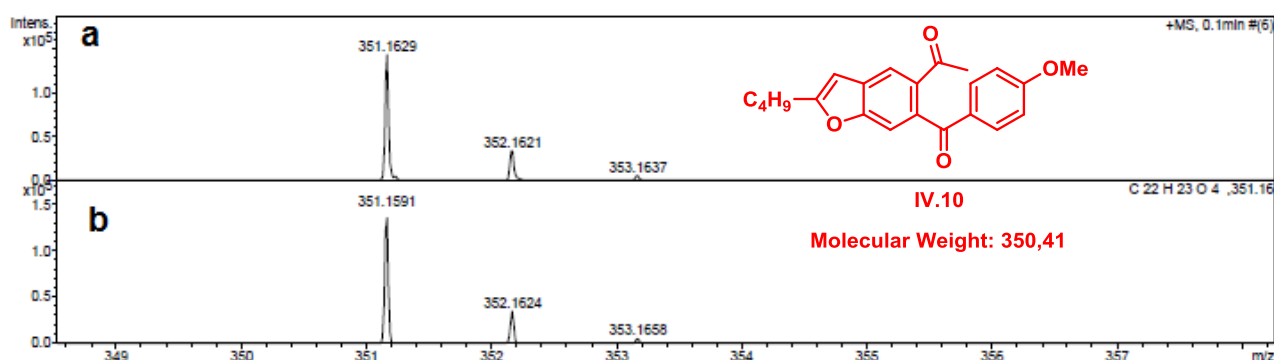


Figure IV.36 Spectre de masse de la molécule **IV.10** a. spectre expérimental, b. spectre théorique.

Le benzofurane-BODIPY **IV.11** a également été caractérisé par spectroscopie UV-visible et de fluorescence. Le spectre d'absorption (Figure IV.37) présente une bande intense et fine à 700 nm correspondant aux transitions $S_0 \rightarrow S_1$ et une seconde bande beaucoup plus faible et plus large, se situant autour de 380 nm, correspond aux transitions $S_0 \rightarrow S_2$.

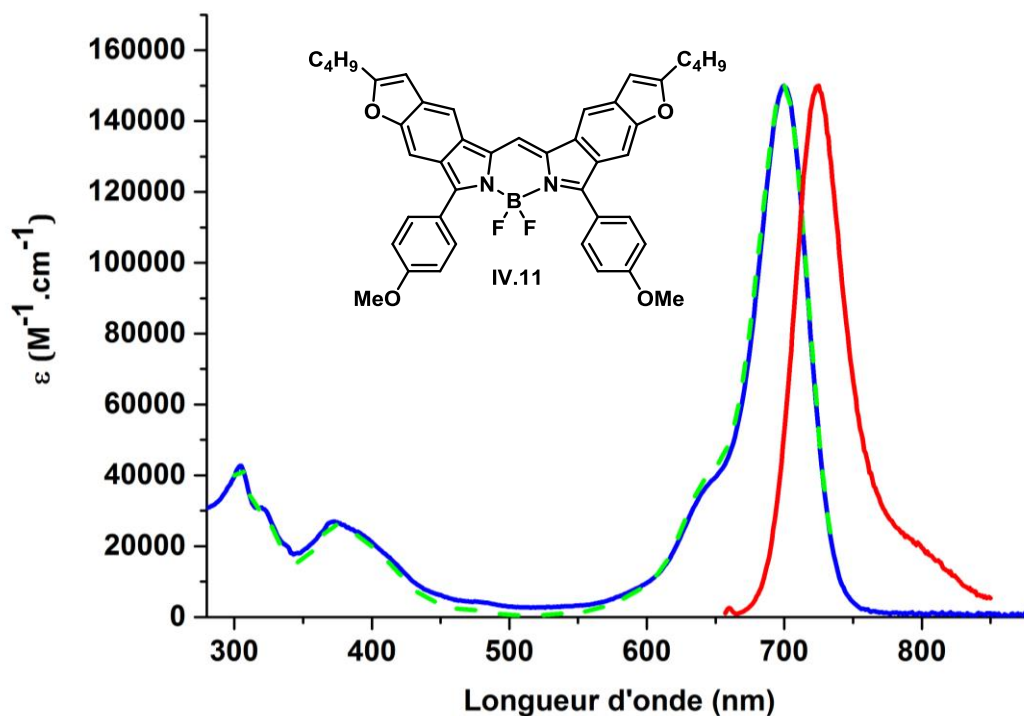


Figure IV.37 Spectres d'absorption (bleu), d'excitation (vert trait discontinu) et d'émission (rouge) du composé **IV.11** dans le CH_2Cl_2 à T.A, $C_{\text{IV.11}} = 5.10 \times 10^{-6}$ M pour l'absorption et $C_{\text{IV.11}} = 5.10 \times 10^{-7}$ pour l'émission et l'excitation.

Une excitation dans la bande d'absorption $S_0 \rightarrow S_1$ entraîne une émission du BODIPY à 725 nm, avec un bon rendement quantique de fluorescence de 39%. Le spectre d'excitation recouvre bien le spectre d'absorption ce qui indique que l'émission provient bien de l'espèce majoritaire présente. La durée de vie de l'état excité est de 9,6 ns, temps relativement long par rapport aux BODIPYs classiques. Les propriétés photophysiques du benzofurane-BODIPY **IV.11** sont résumées dans le Tableau IV.5.

Tableau IV-5 Données spectroscopiques de la molécule **IV.11** enregistrées dans le CH₂Cl₂ à 25 °C. (a) Incertitude de mesure de ± 2 nm ; (b) le tétraméthoxy-BODIPY $\Phi_F = 0,49$ dans le CH₂Cl₂ ($\lambda_{exc} = 650$ nm) a été utilisé comme référence. Tous les Φ_F sont corrigés en fonction de l'indice de réfraction du milieu ; (c) incertitude de mesure de $\pm 0,5$ ns ; (d) constantes de vitesse calculées en utilisant les équations suivantes : $k_r = \Phi_F / \tau_F$ et $k_{nr} = (1 - \Phi_F) / \tau_F$; (e) déplacements de Stokes calculés en utilisant l'équation $\Delta s = (1/\lambda_{abs}) - (1/\lambda_{em})$.

Composé	λ_{abs}^a (nm)	ϵ (M ⁻¹ .cm ⁻¹)	λ_{em}^a (nm)	Φ_F^b	τ_F^c (ns)	k_r^d (10 ⁷ s ⁻¹)	k_{nr}^d (10 ⁷ s ⁻¹)	Δs^e (cm ⁻¹)
IV.11	700	149900	725	39	9,6	4,06	6,35	492

Synthèse des BODIPYs de type **bB₂**

Concernant la synthèse des benzofurane-BODIPYs de type **bB₂**, la stratégie a été de procéder à la transposition avant la cyclisation. En effet si la cyclisation est réalisée sur le dérivé iodé **IV.6** (Figure IV.38), théoriquement deux benzofuranes peuvent être obtenus. Sachant que le benzofurane **B** ne permet pas d'accéder au BODIPY et que leur similarité ne faciliterait pas leur séparation la réaction de Sonogashira doit nécessairement être effectuée après la transposition.

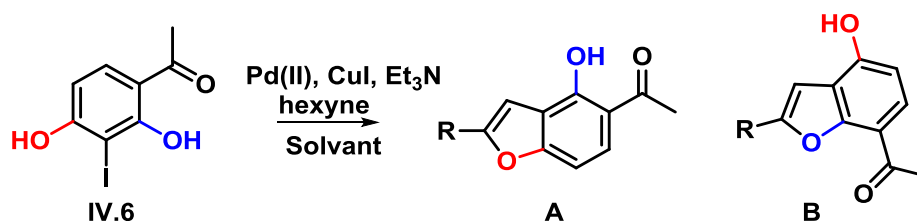
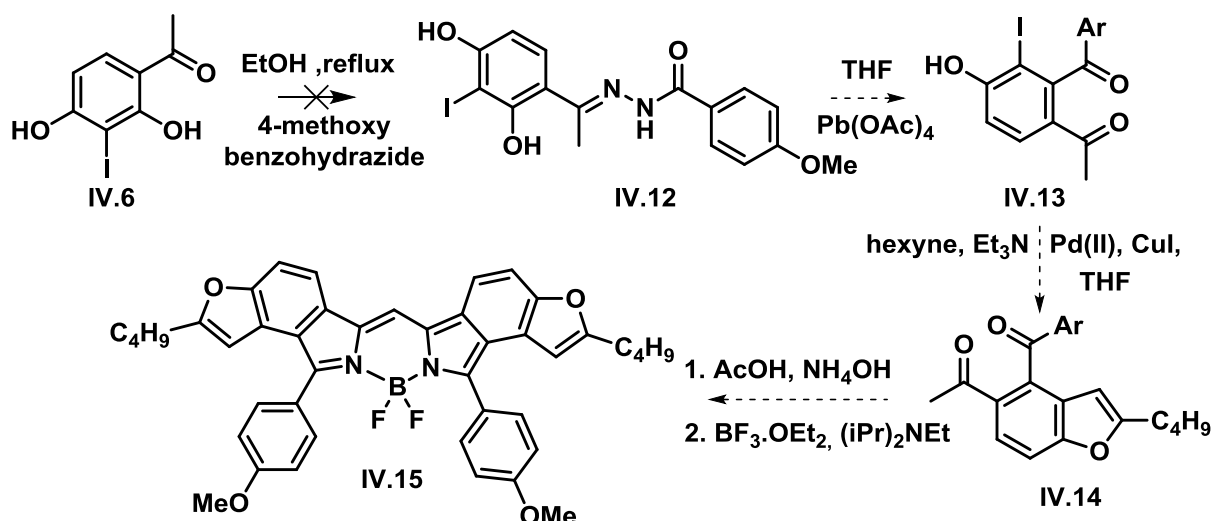
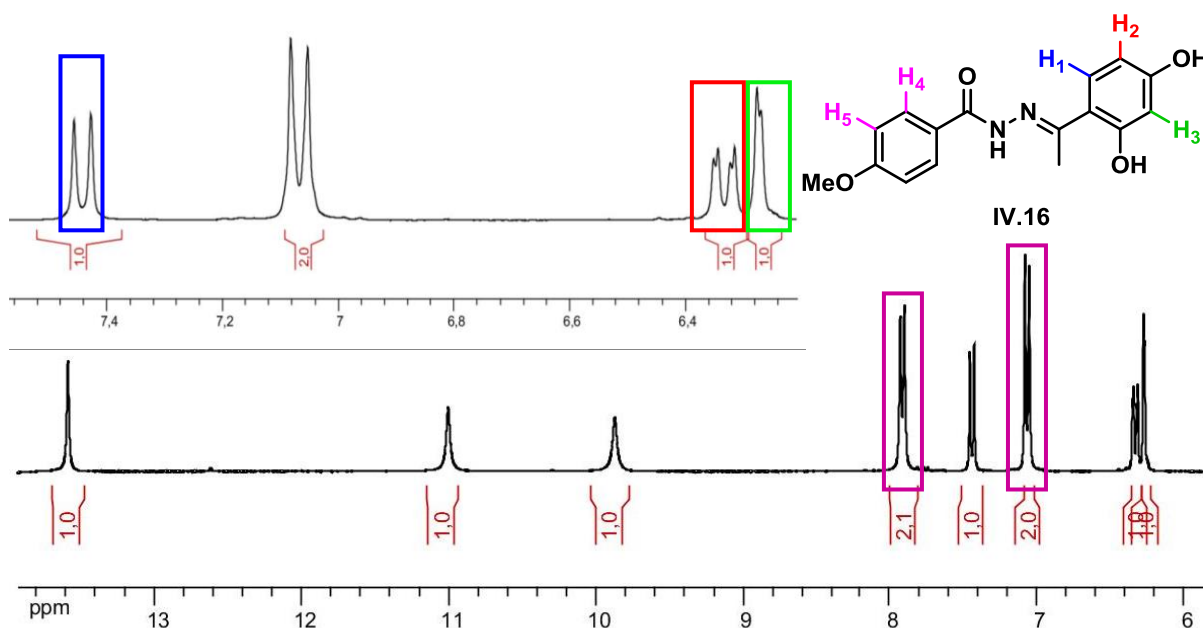


Figure IV.38 Cyclisation théorique sur le dérivé iodé **IV.6**.

Ainsi pour obtenir le BODIPY **IV.15** (Figure IV.39) à partir du dérivé iodé **IV.6**, cinq étapes ont été envisagées. La première réaction étant la formation de l'hydrazone **IV.12** précurseur nécessaire pour la transposition au plomb, cette dernière a été réalisée dans les conditions classiques avec la 4-méthoxybenzohydrazide.

Figure IV.39 Stratégie envisagée pour la synthèse du benzofurane-BODIPY **IV.15**.

Malheureusement le composé **IV.12** n'a pas été obtenu, un autre produit a été isolé. L'analyse RMN ^1H , ^{13}C et le spectre de masse (EI) ont été réalisés sur le composé obtenu. D'après ces résultats la structure correspondrait au produit souhaité déshalogéné. Sur le spectre RMN ^1H (Figure IV.40) les signaux correspondant à la structure **IV.16** (Figure IV.40) sont observés. En effet dans la région des protons aromatiques cinq signaux sont présents, le système AB de l'anisole intégrant pour 4 H et le doublet correspondant au proton H₁ avec une constante de couplage $^3J = 8,8$ Hz. C'est l'allure des deux autres signaux qui nous ont fait penser à la structure déshalogéné un doublet dédoublé et un doublet avec une petite constante de couplage $^4J = 2,2$ Hz.

Figure IV.40 Spectre RMN ^1H zoom (300 MHz, DMSO) du composé **IV.16**.

Le doublet à 6,27 ppm a une constante de couplage de 2,4 Hz, typique de constante de type 4J et le doublet dédoublé à 6,33 ppm a une constante de 8,8 Hz et une de 2,4 Hz. Donc tout à fait logiquement, le signal à 6,33 ppm correspond au protons H₂ qui couple avec H₁ (3J = 8,8 Hz) et avec H₃ (4J = 2,4 Hz).

Enfin les trois protons liés à un hétéroatome sont observés : le singulet avec un déplacement chimique de 13,56 ppm correspondant au proton phénolique engagé dans une liaison hydrogène et les deux autres singulets avec des déplacements de 9,85 ppm et 11,01 ppm.

Le spectre de masse (EI) apporte une certitude sur la structure, le pic moléculaire de 300 et le fragment à 135 sont observés (Figure IV.41).

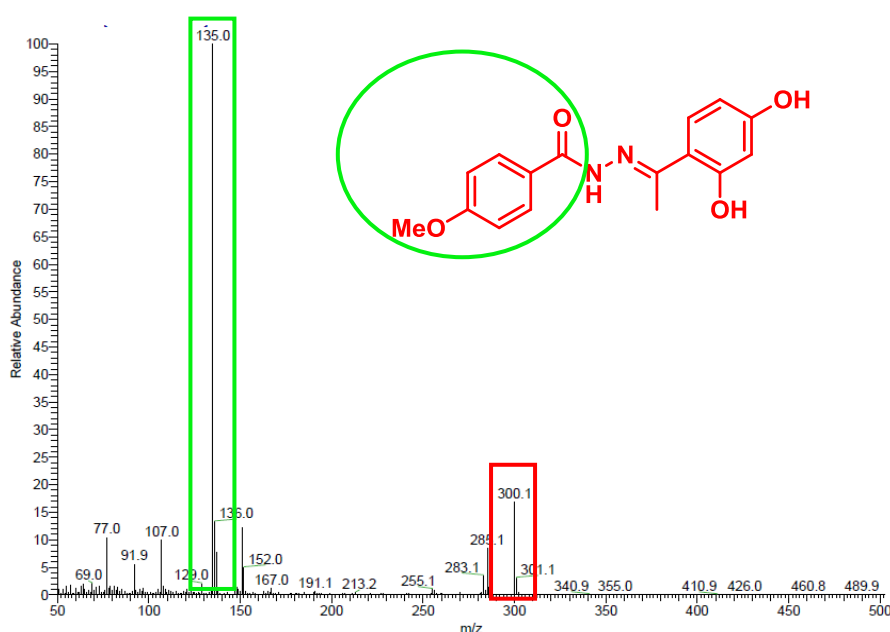
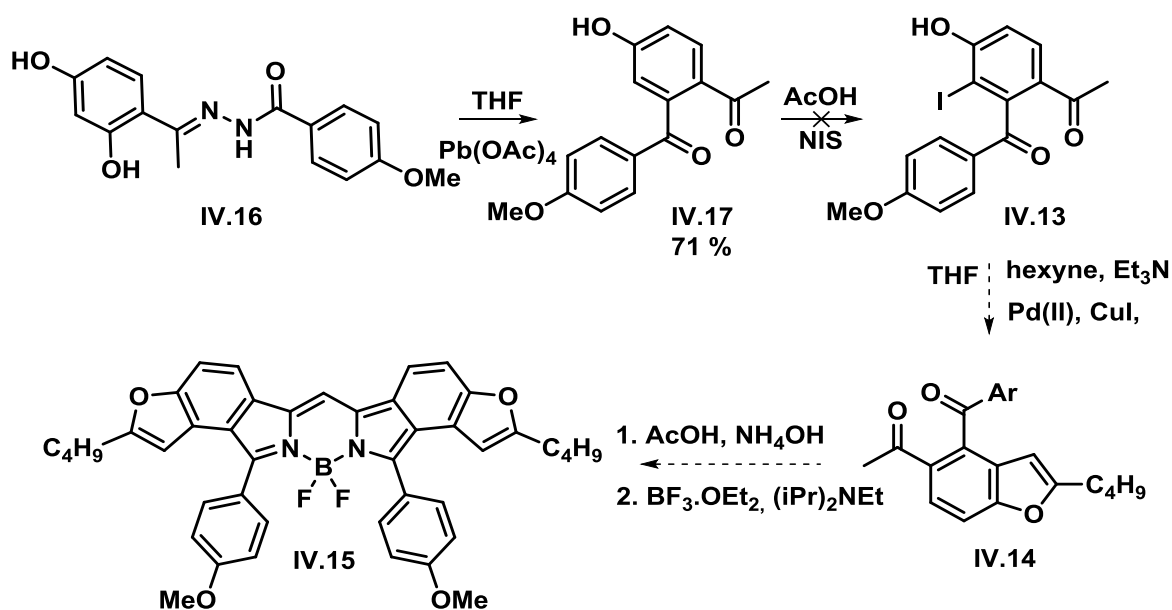


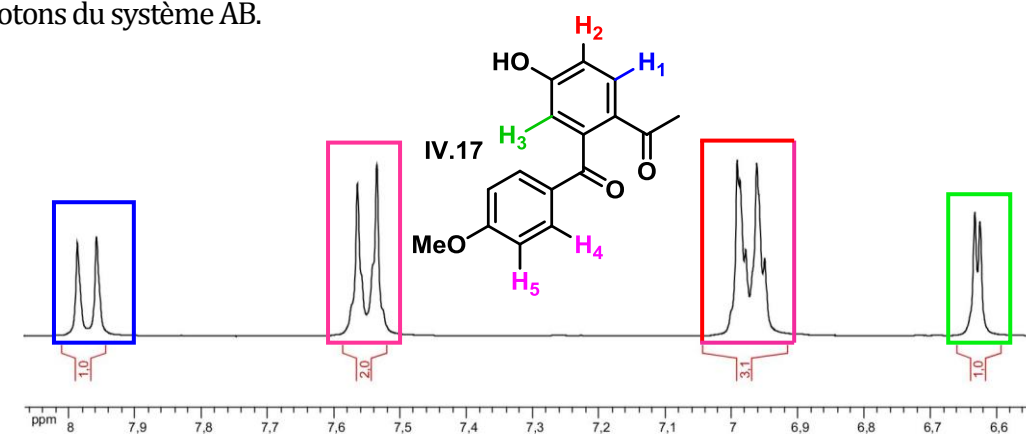
Figure IV.41 Spectre de masse (EI) du composé IV.16.

Cette déshalogénéation a légèrement modifié la stratégie de synthèse pour obtenir le benzofurane-BODIPYs IV.15, ainsi une étape d'iodation est nécessaire pour accéder au précurseur IV.13 (Figure IV.42).

Figure IV.42 Seconde stratégie de synthèse pour obtenir le composé **IV.15**.

L'hydrazone **IV.16** a été mis à réagir avec le tétraacétate de plomb dans le THF, la dicétone **IV.17** a été isolée avec un rendement de 71 %. Afin d'obtenir la dicétone iodée **IV.13**, le composé **IV.17** a été mis en réaction avec NIS dans l'acide acétique. Malheureusement le produit iodé souhaité n'a pas pu être isolé, un mélange d'isomère inséparable a été obtenu.

La dicétone **IV.17** a été caractérisée par spectroscopie RMN (^1H , ^{13}C) et spectrométrie de masse (HRMS). Sur le spectre RMN ^1H sont présents les mêmes signaux que pour le composé de départ avec un léger décalage qui a pour conséquence la superposition des signaux du proton H_2 et d'un des protons du système AB.

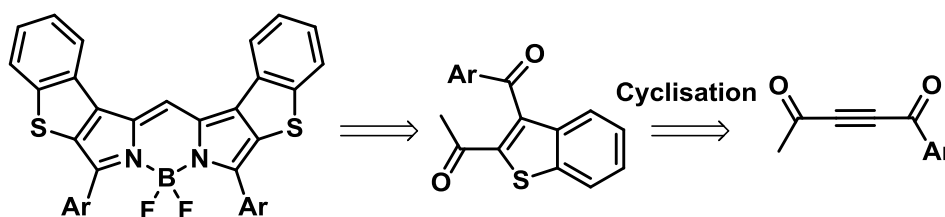
Figure IV.43 Spectre RMN zoom (300 MHz, DMSO) du composé **IV.17**.

Le composé **IV.13** n'ayant pas été isolé l'obtention du benzofurane-BODIPY **IV.15** n'a malheureusement pas été possible via cette synthèse.

IV.4. Conclusion

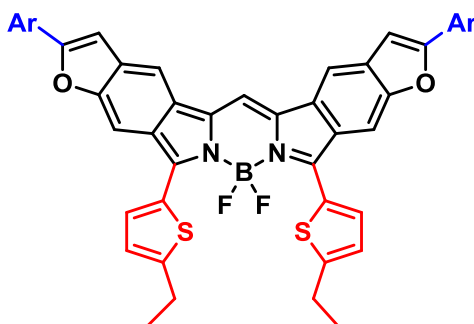
Dans ce chapitre, la synthèse de nouveau BODIPYs β -fusionné par un hétérocycle à partir de dicétone s'est révélée efficace. Il s'est avéré que la transposition des hétérocycles dépendait de la position de la pince hydroxy-cétone.

La version benzothiophène-BODIPY n'a malheureusement pas abouti dû à l'inefficacité de la transposition. Il serait intéressant de trouver une nouvelle synthèse efficace et rapide pour accéder aux dicétones et ainsi obtenir les BODIPYs fusionnés par une benzothiophène.

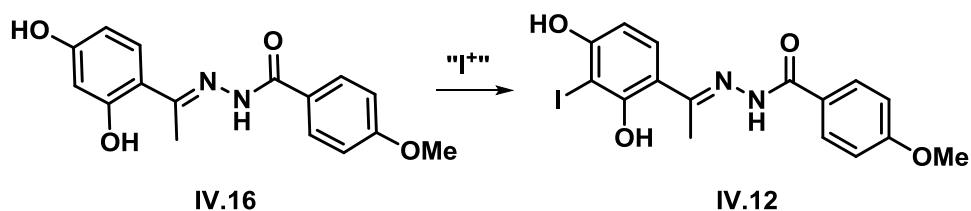


La synthèse de benzothiophène réalisée par K. Liu et al.¹⁵⁰ serait une bonne alternative afin d'obtenir les BODIPYs β -fusionnés.

À ce jour aucun BODIPY β -fusionné par un hétérocycle n'est décrit dans la littérature, ce qui fait du benzofurane-BODIPY **IV.11** l'unique composé. Ce dernier a été synthétisé avec de bon rendement et est caractérisé par des propriétés photophysiques remarquables (émission à 725 nm avec une brillance de $58400 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$). Sa synthèse a l'avantage de pouvoir faire varier aisément les substituants en positions 3,5, et les substituants se trouvant en α de l'oxygène. Il serait intéressant d'introduire des groupements thiényles connus pour leur fort effet bathochrome en positions 3,5 mais également des groupements aryles sur le benzofurane pour augmenter l'effet bathochrome. Ainsi ces variations permettraient d'accéder à un nouveau panel de BODIPYs β -fusionnés non décrits à ce jour.



Enfin la formation du BODIPY **IV.15** isomère de **IV.11** n'ayant pas abouti, quelques changements au niveau de sa synthèse seraient judicieux pour espérer l'obtenir. Une mise au point de l'halogénéation du composé **IV.17** serait à envisager ou l'introduction de l'halogène devrait être réalisée à un autre moment de la synthèse. Par exemple juste avant la transposition, sur l'hydrazone **IV.16**.

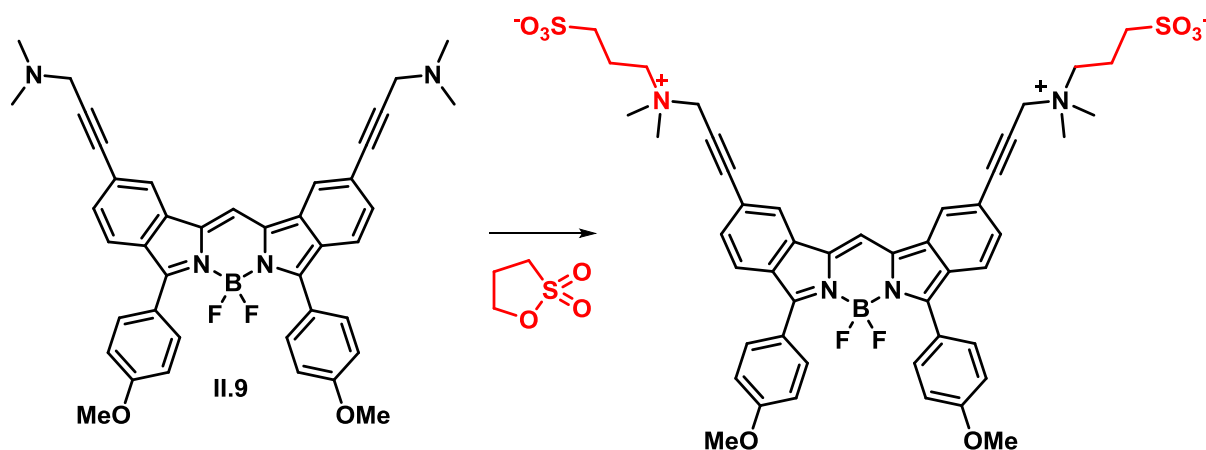


Conclusion générale

Le but de ces travaux de thèse était de synthétiser et d'étudier des fluorophores borés émettant dans le rouge/proche infrarouge pour de futures applications biologiques.

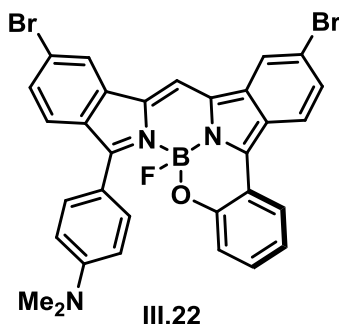
Dans un premier temps, la synthèse de dibenzoBODIPYs symétriques a été réalisée en faisant varier en amont la nature des différents substituants. Les propriétés photophysiques de ces derniers ont confirmé le fort effet bathochrome des groupements thiényles. Ceci nous a permis d'obtenir des fluorophores émettant au-delà de 700 nm et avec des rendements quantiques supérieur à 20 %.

La post-fonctionnalisation par couplages croisés au palladium a permis de décaler les longueurs d'ondes d'absorption et d'émission vers le rouge. De plus, elle nous a permis d'introduire différentes fonctions pouvant être intéressantes ultérieurement pour les applications souhaitées. À titre d'exemple le dibenzoBODIPY **II.9** pourrait par réaction avec la 1,4-butane sultone former un composé soluble dans l'eau.

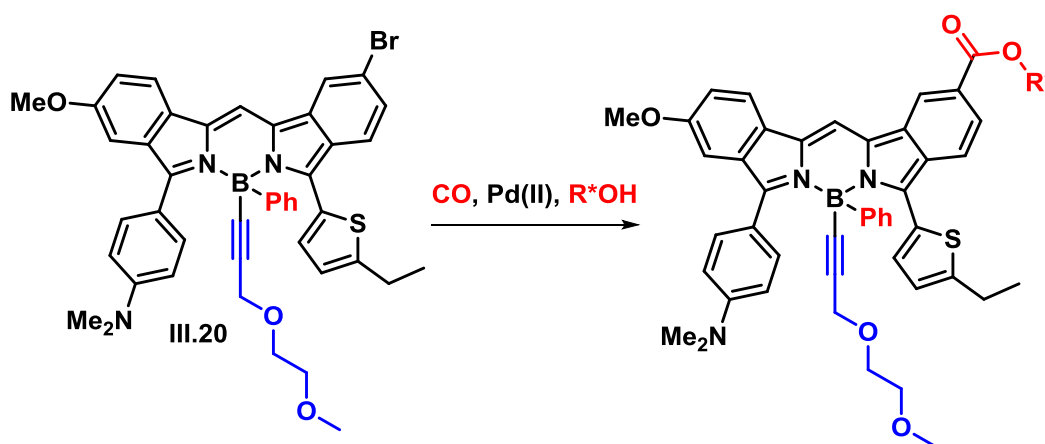


Dans un second temps, la synthèse et l'étude de dibenzoBODIPYs dissymétriques a été réalisée. Deux voies de synthèse ont été effectuées pour la dissymétrisation des composés. La dissymétrisation post-fonctionnelle s'est révélée efficace pour introduire différents substituants sur les sous-unités dibenzo. La différenciation des aryles en positions 3,5 a été possible par condensation mixte de dicétones, ce qui a permis d'obtenir des dibenzoBODIPYs hautement substitués. Les propriétés photophysiques de ces derniers ont mis en évidence un solvatochromisme très faible ou inexistant mais un effet hypsochrome après protonation. Ce résultat intéressant permettrait d'utiliser ces dibenzoBODIPYs dissymétriques en tant que sonde à pH ratiométrique.

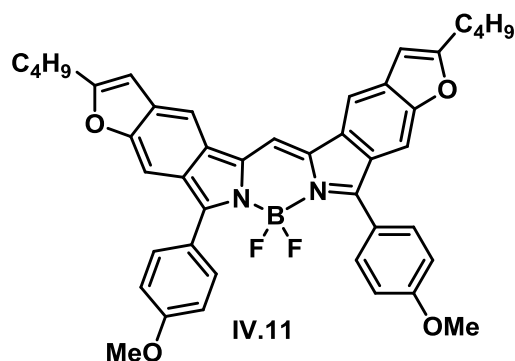
La formation de dibenzoBODIPYs chiraux par substitution de l'atome de fluor s'est révélée très efficace. La fonctionnalisation intramoléculaire par le groupement phénol formé *in situ* a été un succès. À ce jour aucune publication ne traite d'une mono-substitution intramoléculaire du fluor, ainsi le composé **III.21** est le premier exemple.



Les dibenzoBODIPYs chiraux ont été obtenus en mélange racémique et leur séparation n'a malheureusement pas encore été réalisée. Plusieurs méthodes sont possibles, les énantiomères peuvent être séparés par colonne chromatographique sur support chiral. Une autre méthode consiste à former des diastéréoisomères pouvant être séparés par colonne chromatographique classique. Une carbo-alkoxylation du composé **III.20** avec un alcool chiral serait une manière efficace d'accéder à deux diastéréoisomères.



Enfin dans une dernière partie, la synthèse de nouveau BODIPYs β -fusionnés par un hétérocycle a été réalisée. À ce jour aucun BODIPY β -fusionné par un hétérocycle n'est décrit dans la littérature, ce qui fait du benzofurane-BODIPY **IV.11** l'unique composé.



Ce dernier a été synthétisé avec de bons rendements et est caractérisé par des propriétés photophysiques remarquables. Sa synthèse a l'avantage de pouvoir faire varier aisément les substituants en positions 3,5, et les substituants se trouvant en α de l'oxygène. Il serait intéressant d'introduire des groupements thiényles connus pour leur fort effet bathochrome en positions 3,5 mais également des groupements aryles sur le benzofurane pour augmenter l'effet bathochrome. L'halogénéation de la position furane permettrait d'introduire par couplage croisé au palladium différentes fonctions nécessaires à de futures applications biologiques.

Références bibliographiques

1. Valeur, B. *Molecular fluorescence: principles and applications*. (Wiley-VCH, 2002).
2. Lakowicz, J. R. *Principles of fluorescence spectroscopy*. (Springer, 2006).
3. Weissleder, R. A clearer vision for in vivo imaging. *Nat Biotech* **19**, 316–317 (2001).
4. Weissleder, R.; Ntziachristos, V. Shedding light onto live molecular targets. *Nat Med* **9**, 123–128 (2003).
5. Taroni, P., Pifferi, A., Torricelli, A., Comelli, D. & Cubeddu, R. In vivo absorption and scattering spectroscopy of biological tissues. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2**, 124–129 (2003).
6. Ekimov, A. . & Onushchenko, A. A. Quantum size effect in three-dimensional microscopic semiconductor crystals. *Jetp Letters* **34(6)** :345–349, 345–349 (1981).
7. Brus, L. E. A simple model for the ionization potential, electron affinity, and aqueous redox potentials of small semiconductor crystallites. *The Journal of Chemical Physics* **79**, 5566–5571 (1983).
8. Ekimov, A. I., Efros, A. L. & Onushchenko, A. A. Quantum size effect in semiconductor microcrystals. *Solid State Communications* **56**, 921–924 (1985).
9. Wood, V. & Bulović, V. Colloidal quantum dot light-emitting devices. *Nano Reviews* **1**, (2010).
10. Smith, A. M. & Nie, S. Chemical analysis and cellular imaging with quantum dots. *Analyst* **129**, 672–677 (2004).
11. Medintz, I. L., Uyeda, H. T., Goldman, E. R. & Mattoussi, H. Quantum dot bioconjugates for imaging, labelling and sensing. *Nature Materials* **4**, 435–446 (2005).
12. Klostranec, J. M. & Chan, W. C. W. Quantum Dots in Biological and Biomedical Research: Recent Progress and Present Challenges. *Adv. Mater.* **18**, 1953–1964 (2006).
13. Wang, J. *et al.* Core/Shell Colloidal Quantum Dot Exciplex States for the Development of Highly Efficient Quantum-Dot-Sensitized Solar Cells. *J. Am. Chem. Soc.* **135**, 15913–15922 (2013).
14. Pan, Z. *et al.* High-Efficiency ‘Green’ Quantum Dot Solar Cells. *J. Am. Chem. Soc.* **136**, 9203–9210 (2014).
15. Nirmal, M. *et al.* Fluorescence intermittency in single cadmium selenide nanocrystals. *Nature* **383**, 802–804 (1996).
16. Gerver, R. E. *et al.* Programmable microfluidic synthesis of spectrally encoded microspheres. *Lab Chip* **12**, 4716–4723 (2012).
17. Gudgin Dickson, E. F., Pollak, A. & Diamandis, E. P. Time-resolved detection of lanthanide

luminescence for ultrasensitive bioanalytical assays. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* **27**, 3–19 (1995).

18. Sato, S. & Wada, M. Relations between Intramolecular Energy Transfer Efficiencies and Triplet State Energies in Rare Earth β -diketone Chelates. *BCSJ* **43**, 1955–1962 (1970).
19. Comby, S. *et al.* Influence of Anionic Functions on the Coordination and Photophysical Properties of Lanthanide(III) Complexes with Tridentate Bipyridines. *Inorg. Chem.* **43**, 7369–7379 (2004).
20. Lo, K. K.-W., Lee, T. K.-M. & Zhang, K. Y. Luminescent probes for indole-binding proteins derived from ruthenium(II) polypyridine complexes. *Inorganica Chimica Acta* **359**, 1845–1854 (2006).
21. O'Regan, B. & Grätzel, M. A low-cost, high-efficiency solar cell based on dye-sensitized colloidal TiO₂ films. *Nature* **353**, 737–740 (1991).
22. von Bayer, A. *Chem. Ber* **5**, 255 (1871).
23. Fukazawa, A. *et al.* Phospha-fluorescein: a red-emissive fluorescein analogue with high photobleaching resistance. *Chem. Commun.* **52**, 1120–1123 (2016).
24. Leytus, S. P., Melhado, L. L. & Mangel, W. F. Rhodamine-based compounds as fluorogenic substrates for serine proteinases. *Biochemical Journal* **209**, 299–307 (1983).
25. Titus, J. A., Haugland, R., Sharrow, S. O. & Segal, D. M. Texas red, a hydrophilic, red-emitting fluorophore for use with fluorescein in dual parameter flow microfluorometric and fluorescence microscopic studies. *Journal of Immunological Methods* **50**, 193–204 (1982).
26. Zondervan, R., Kulzer, F., Kol'chenk, M. A. & Orrit, M. Photobleaching of Rhodamine 6G in Poly(vinyl alcohol) at the Ensemble and Single-Molecule Levels. *J. Phys. Chem. A* **108**, 1657–1665 (2004).
27. Treibs, A. & Kreuzer, F.-H. Difluorboryl-Komplexe von Di- und Tripyrrylmethenen. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **718**, 208–223 (1968).
28. Arroyo, I. J., Hu, R., Merino, G., Tang, B. Z. & Peña-Cabrera, E. The Smallest and One of the Brightest. Efficient Preparation and Optical Description of the Parent Borondipyrromethene System. *J. Org. Chem.* **74**, 5719–5722 (2009).
29. Ulrich, G., Goeb, S., De Nicola, A., Retailleau, P. & Ziessel, R. Chemistry at Boron: Synthesis and Properties of Red to Near-IR Fluorescent Dyes Based on Boron-Substituted Diisoindolomethene Frameworks. *The Journal of Organic Chemistry* **76**, 4489–4505 (2011).
30. Martin, A., Long, C., Forster, R. J. & Keyes, T. E. Near IR emitting BODIPY fluorophores with mega-stokes shifts. *Chemical Communications* **48**, 5617 (2012).
31. Boyer, J. H. *et al.* Pyrromethene–BF₂ complexes as laser dyes: 2. *Heteroatom Chem.* **4**, 39–49 (1993).

32. Loudet, A. & Burgess, K. BODIPY Dyes and Their Derivatives: Syntheses and Spectroscopic Properties. *Chem. Rev.* **107**, 4891–4932 (2007).
33. Burghart, A. *et al.* 3,5-Diaryl-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (BODIPY) Dyes: Synthesis, Spectroscopic, Electrochemical, and Structural Properties. *The Journal of Organic Chemistry* **64**, 7813–7819 (1999).
34. Poirel, A., De Nicola, A. & Ziessel, R. Thiazolidine Derivatives from Fluorescent Dithienyl-BODIPY-carboxaldehydes and Cysteine. *The Journal of Organic Chemistry* **79**, 11463–11472 (2014).
35. Rurack, K., Kollmannsberger, M. & Daub, J. A highly efficient sensor molecule emitting in the near infrared (NIR): 3,5-distyryl-8-(p-dimethylaminophenyl)difluoroboradiaza-s-indacene. *New J. Chem.* **25**, 289–292 (2001).
36. Chen, J., Burghart, A., Derecskei-Kovacs, A. & Burgess, K. 4,4-Difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (BODIPY) Dyes Modified for Extended Conjugation and Restricted Bond Rotations. *J. Org. Chem.* **65**, 2900–2906 (2000).
37. Gorman, A. *et al.* In Vitro Demonstration of the Heavy-Atom Effect for Photodynamic Therapy. *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 10619–10631 (2004).
38. Zhao, W. & Carreira, E. M. Conformationally Restricted Aza-BODIPY: Highly Fluorescent, Stable Near-Infrared Absorbing Dyes. *Chem. Eur. J.* **12**, 7254–7263 (2006).
39. Wu, Y. *et al.* β -Thiophene-Fused BF₂-Azadipyromethenes as Near-Infrared Dyes. *Org. Lett.* **16**, 748–751 (2014).
40. Wada, M. *et al.* Synthesis and optical properties of a new class of pyromethene–BF₂ complexes fused with rigid bicyclo rings and benzo derivatives. *Tetrahedron Letters* **42**, 6711–6713 (2001).
41. Uppal, T. *et al.* Synthesis, Computational Modeling, and Properties of Benzo-Appended BODIPYs. *Chemistry - A European Journal* **18**, 3893–3905 (2012).
42. Yan, H. & Tram, K. Compounds for Fluorescent Labeling. (2012).
43. Kang, H. C. & Haugland, R. P. Dibenzopyrometheneboron difluoride dyes. (1995).
44. Potts, H. A. & Smith, G. F. 797. The structure of pyrrole trimer. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* 4018 (1957). doi:10.1039/jr9570004018
45. Bonnett, R. & North, S. A. in *Advances in Heterocyclic Chemistry* **29**, 341–399 (Elsevier, 1981).
46. Ivanov, T. P. & Draganov, A. Über die Einwirkung von Ammoniak auf arylsubstituierte Indone in Abwesenheit von Metallsalzen. *Monatshefte für Chemie* **99**, 1990–2003 (1968).
47. Forrester, A. R., Gill, M. & Thomson, R. H. Iminyls. Part 4. Intramolecular abstraction of benzylic hydrogen by diaryliminyls. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* 621 (1979).

48. Bonnett, R., North, S. A., Newton, R. F. & Scopes, D. I. C. Substitution and addition reactions of isoindoles. *Tetrahedron* **39**, 1401–1405 (1983).
49. Ito, S., Murashima, T., Ono, N. & Uno, H. A new synthesis of benzoporphyrins using 4,7-dihydro-4,7-ethano-2H-isoindole as a synthon of isoindole. *Chemical Communications* 1661–1662
50. Shen, Z. *et al.* Boron–Diindomethene (BDI) Dyes and Their Tetrahydrobicyclo Precursors—en Route to a New Class of Highly Emissive Fluorophores for the Red Spectral Range. *Chem. Eur. J.* **10**, 4853–4871 (2004).
51. Aotake, T. *et al.* An Optically and Thermally Switchable Electronic Structure Based on an Anthracene–BODIPY Conjugate. *Chem. Eur. J.* **21**, 4966–4974 (2015).
52. Nakamura, M. *et al.* π -Fused bis-BODIPY as a candidate for NIR dyes. *Org. Biomol. Chem.* **10**, 6840–6849 (2012).
53. Nakamura, M. *et al.* Yellow NIR dye: π -fused bisbenzoBODIPYs with electron-withdrawing groups. *Organic & Biomolecular Chemistry* **12**, 1309 (2014).
54. Vicente, M. G. ., Tomé, A. C., Walter, A. & Cavaleiro, J. . Synthesis and cycloaddition reactions of pyrrole-fused 3-sulfolenes: a new versatile route to tetrabenzoporphyrins. *Tetrahedron Letters* **38**, 3639–3642 (1997).
55. Wang, Y.-W., Descalzo, A. B., Shen, Z., You, X.-Z. & Rurack, K. Dihydronaphthalene-Fused Boron–Dipyrromethene (BODIPY) Dyes: Insight into the Electronic and Conformational Tuning Modes of BODIPY Fluorophores. *Chem. Eur. J.* **16**, 2887–2903 (2010).
56. Descalzo, A. B. *et al.* Phenanthrene-Fused Boron–Dipyrromethenes as Bright Long-Wavelength Fluorophores. *Org. Lett.* **10**, 1581–1584 (2008).
57. Ni, Y., Zeng, W., Huang, K.-W. & Wu, J. Benzene-fused BODIPYs: synthesis and the impact of fusion mode. *Chemical Communications* **49**, 1217 (2013).
58. Forrest, S. *et al.* Dipyrin Based Materials for Photovoltaics, Compounds Capable of Undergoing Symmetry Breaking Intramolecular Charge Transfer in a Polarizing Medium and Organic Photovoltaic Devices Comprising the Same. (2014).
59. Maekawa, E., Suzuki, Y. & Sugiyama, S. Konstitution der Farbstoffe aus o-Acyl-benzophenon und Ammoniak. *Chemische Berichte* **101**, 847–854 (1968).
60. Yamazawa, S., Nakashima, M., Suda, Y., Nishiyabu, R. & Kubo, Y. 2,3-Naphtho-Fused BODIPYs as Near-Infrared Absorbing Dyes. *J. Org. Chem.* **81**, 1310–1315 (2016).
61. Sharma, S. *et al.* Pd(ii)-catalyzed direct C–H acylation of N-Boc hydrazones with aldehydes: one-pot synthesis of 1,2-diacylbenzenes. *Organic & Biomolecular Chemistry* **11**, 7869 (2013).
62. Dupont, J., Consorti, C. S. & Spencer, J. The Potential of Palladacycles: More Than Just Precatalysts. *Chem. Rev.* **105**, 2527–2572 (2005).

63. Hickman, A. J. & Sanford, M. S. High-valent organometallic copper and palladium in catalysis. *Nature* **484**, 177–185 (2012).
64. Kotali, A. & Tsoungas, P. G. Oxidation of N-Aroylhydrazones of o-hydroxyaryl ketones with lead(IV) acetate: A facile route to aromatic o-diketones. *Tetrahedron Letters* **28**, 4321–4322 (1987).
65. Katritzky, A. R., Harris, P. A. & Kotali, A. Mechanism of the replacement of phenolic hydroxyl by carbonyl on lead tetraacetate treatment of o-hydroxyaryl ketone acylhydrazones. *The Journal of Organic Chemistry* **56**, 5049–5051 (1991).
66. Kubo, Y. *et al.* Near-Infrared Absorbing Boron-dibenzopyrromethenes that Serve As Light-Harvesting Sensitizers for Polymeric Solar Cells. *Org. Lett.* **13**, 4574–4577 (2011).
67. Suda, Y., Nishiyabu, R. & Kubo, Y. Multi-thiophene-substituted NIR boron-dibenzopyrromethene dyes: synthesis and their spectral properties. *Tetrahedron* **71**, 4174–4182 (2015).
68. Nagai, A. & Chujo, Y. Aromatic Ring-Fused BODIPY-Based Conjugated Polymers Exhibiting Narrow Near-Infrared Emission Bands. *Macromolecules* **43**, 193–200 (2010).
69. Kajiwara, Y., Nagai, A., Tanaka, K. & Chujo, Y. Efficient simultaneous emission from RGB-emitting organoboron dyes incorporated into organic–inorganic hybrids and preparation of white light-emitting materials. *Journal of Materials Chemistry C* **1**, 4437 (2013).
70. Ulrich, G., Goeb, S., De Nicola, A., Retailleau, P. & Ziessel, R. Synthesis of Bisisoindolomethene Dyes Bearing Anisole or Ethylthiophene Residues for Red and Near-IR Fluorescence. *Synlett* **2007**, 1517–1520 (2007).
71. Catino, A. J., Nichols, J. M., Nettles, B. J. & Doyle, M. P. The Oxidative Mannich Reaction Catalyzed by Dirhodium Caprolactamate. *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 5648–5649 (2006).
72. Ratnikov, M. O. & Doyle, M. P. Mechanistic Investigation of Oxidative Mannich Reaction with tert-Butyl Hydroperoxide. The Role of Transition Metal Salt. *J. Am. Chem. Soc.* **135**, 1549–1557 (2013).
73. Galindo, C., Jacques, P. & Kalt, A. Photodegradation of the aminoazobenzene acid orange 52 by three advanced oxidation processes: UV/H₂O₂, UV/TiO₂ and VIS/TiO₂: Comparative mechanistic and kinetic investigations. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **130**, 35–47 (2000).
74. Wang, H., Vicente, M. G. H., Fronczek, F. R. & Smith, K. M. Synthesis and Transformations of 5-Chloro-2,2'-Dipyrrins and Their Boron Complexes, 8-Chloro-BODIPYs. *Chem. Eur. J.* **20**, 5064–5074 (2014).
75. Kollmannsberger, M., Gareis, T., Heinl, S., Daub, J. & Breu, J. Electrogenerated Chemiluminescence and Proton-Dependent Switching of Fluorescence: Functionalized Difluoroboradiaza-s-indacenes. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **36**, 1333–1335 (1997).
76. Hoogendoorn, S., Blom, A. E. M., Willems, L. I., van der Marel, G. A. & Overkleeft, H. S. Synthesis of pH-Activatable Red Fluorescent BODIPY Dyes with Distinct Functionalities. *Org. Lett.* **13**,

5656–5659 (2011).

77. Chen, Y., Zhao, J., Guo, H. & Xie, L. Geometry Relaxation-Induced Large Stokes Shift in Red-Emitting Borondipyromethenes (BODIPY) and Applications in Fluorescent Thiol Probes. *J. Org. Chem.* **77**, 2192–2206 (2012).

78. Liu, X., Xu, Z. & Cole, J. M. Molecular Design of UV–vis Absorption and Emission Properties in Organic Fluorophores: Toward Larger Bathochromic Shifts, Enhanced Molar Extinction Coefficients, and Greater Stokes Shifts. *J. Phys. Chem. C* **117**, 16584–16595 (2013).

79. Mane, S. B. & Hung, C.-H. Molecular Engineering of Boryl Oxasmaragdyrins through Peripheral Modification: Structure-Efficiency Relationship. *Chemistry - A European Journal* **21**, 4825–4841 (2015).

80. Kwok, E. C.-H., Chan, M.-Y., Wong, K. M.-C. & Yam, V. W.-W. Molecular Dyads Comprising Metalloporphyrin and Alkynylplatinum(II) Polypyridine Terminal Groups for Use as a Sensitizer in Dye-Sensitized Solar Cells. *Chem. Eur. J.* **20**, 3142–3153 (2014).

81. Chumakov, D., Moiseeva, A., Anisimov, A., Uzhinov, B. & Khoroshutin, A. Regioselective bromination of palladium tetraphenyltetraenzoporphyrin to benzo-rings: Synthesis of mono- and octabromotetraenzoporphyrins and their properties. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **14**, 815–824 (2010).

82. R. Longo, F., R. Nudy, L., Schieber, C. & S. Agarwala, V. The Comparative Reactions of Forphn, 5-Bromoporphn, 2-Bromoporphn, and 5-Nitroporphn. *HETEROCYCLES* **26**, 1797 (1987).

83. Ye, J.-H. *et al.* An Efficient and Convenient Bromination of BODIPY Derivatives with Copper(II) Bromide. *Synthesis* **44**, 104–110 (2012).

84. Hajipour, A. R., Arbabian, M. & Ruoho, A. E. Tetramethylammonium Dichloroiodate: An Efficient and Environmentally Friendly Iodination Reagent for Iodination of Aromatic Compounds under Mild and Solvent-Free Conditions. *J. Org. Chem.* **67**, 8622–8624 (2002).

85. Zhai, L., Shukla, R., Wadumethrige, S. H. & Rathore, R. Probing the Arenium-Ion (ProtonTransfer) versus the Cation-Radical (Electron Transfer) Mechanism of Scholl Reaction Using DDQ as Oxidant. *J. Org. Chem.* **75**, 4748–4760 (2010).

86. Dohi, T. *et al.* The synthesis of head-to-tail (H–T) dimers of 3-substituted thiophenes by the hypervalent iodine(III)-induced oxidative biaryl coupling reaction. *Chem. Commun.* 2930–2932 (2005).

87. Poirel, A., Nicola, A. D., Retailleau, P. & Ziessel, R. Oxidative Coupling of 1,7,8-Unsubstituted BODIPYs: Synthesis and Electrochemical and Spectroscopic Properties. *J. Org. Chem.* **77**, 7512–7525 (2012).

88. Zhai, L., Shukla, R. & Rathore, R. Oxidative C–C Bond Formation (Scholl Reaction) with DDQ as an Efficient and Easily Recyclable Oxidant. *Org. Lett.* **11**, 3474–3477 (2009).

89. Moreno, I., Tellitu, I., San Martín, R. & Domínguez, E. A New Entrance to the Preparation of Phenanthrene and Phenanthrenoid Heterocycles. *Synlett* **2001**, 1161–1163 (2001).
90. Hayashi, Y. *et al.* Facile Synthesis of Biphenyl-Fused BODIPY and Its Property. *Org. Lett.* **14**, 866–869 (2012).
91. Heyer, E., Retailleau, P. & Ziessel, R. α -Fused Dithienyl BODIPYs Synthesized by Oxidative Ring Closure. *Org. Lett.* **16**, 2330–2333 (2014).
92. Grzybowski, M., Skonieczny, K., Butenschön, H. & Gryko, D. T. Comparison of Oxidative Aromatic Coupling and the Scholl Reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **52**, 9900–9930 (2013).
93. Haugland, R. P. & Kang, H. C. Chemically reactive dipyrrometheneboron difluoride dyes. (1988).
94. Dost, Z., Atilgan, S. & Akkaya, E. U. Distyryl-boradiazaindacenes: facile synthesis of novel near IR emitting fluorophores. *Tetrahedron* **62**, 8484–8488 (2006).
95. Saki, N., Dinc, T. & Akkaya, E. U. Excimer emission and energy transfer in cofacial boradiazaindacene (BODIPY) dimers built on a xanthene scaffold. *Tetrahedron* **62**, 2721–2725 (2006).
96. Ziessel, R. *et al.* Solid-State Gas Sensors Developed from Functional Difluoroboradiazaindacene Dyes. *Chem. Eur. J.* **15**, 1359–1369 (2009).
97. Malan, S. F. *et al.* Fluorescent ligands for the histamine H₂ receptor: synthesis and preliminary characterization. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **12**, 6495–6503 (2004).
98. Meltola, N. J., Wahlroos, R. & Soini, A. E. Hydrophilic Labeling Reagents of Dipyrromethene-BF₂ Dyes for Two-Photon Excited Fluorometry: Syntheses and Photophysical Characterization. *Journal of Fluorescence* **14**, 635–647
99. Li, Z. & Bittman, R. Synthesis and Spectral Properties of Cholesterol- and FTY720-Containing Boron Dipyrromethene Dyes. *The Journal of Organic Chemistry* **72**, 8376–8382 (2007).
100. Misawa, T. *et al.* Optical recording medium. (1998).
101. Zhang, L., Li, M., Zhao, C. & Gu, X. A novel fluorescent probe for discrimination of Cys from GSH: inspiration from chemical ligation. *Tetrahedron Letters* **57**, 578–581 (2016).
102. Jiao, L. *et al.* Synthesis and Functionalization of Asymmetrical Benzo-Fused BODIPY Dyes. *The Journal of Organic Chemistry* **75**, 6035–6038 (2010).
103. Okujima, T. *et al.* Synthesis of π -expanded BODIPYs and their fluorescent properties in the visible–near–infrared region. *Tetrahedron* **66**, 6895–6900 (2010).
104. Zhao, C. *et al.* Development of an Indole-Based Boron-Dipyrromethene Fluorescent Probe for Benzenethiols. *The Journal of Physical Chemistry B* **115**, 642–647 (2011).
105. Ni, Y., Zeng, W., Huang, K.-W. & Wu, J. Benzene-fused BODIPYs: synthesis and the impact of fusion mode. *Chemical Communications* **49**, 1217 (2013).

106. Wang, F., Guo, Z., Li, X., Li, X. & Zhao, C. Development of a Small Molecule Probe Capable of Discriminating Cysteine, Homocysteine, and Glutathione with Three Distinct Turn-On Fluorescent Outputs. *Chemistry - A European Journal* **20**, 11471–11478 (2014).
107. Wu, Y., Klaubert, D. H., Kang, H. C. & Zhang, Y.-Z. Long wavelength dyes for infrared tracing. (1999).
108. Bura, T., Retailleau, P. & Ziessel, R. Efficient Synthesis of Panchromatic Dyes for Energy Concentration. *Angewandte Chemie International Edition* **49**, 6659–6663 (2010).
109. Zhang, X., Xiao, Y. & Qian, X. Highly Efficient Energy Transfer in the Light Harvesting System Composed of Three Kinds of Boron–Dipyrromethene Derivatives. *Organic Letters* **10**, 29–32 (2008).
110. Bonardi, L., Ulrich, G. & Ziessel, R. Tailoring the Properties of Boron–Dipyrromethene Dyes with Acetylenic Functions at the 2,6,8 and 4-B Substitution Positions. *Organic Letters* **10**, 2183–2186 (2008).
111. Cakmak, Y. & Akkaya, E. U. Phenylethynyl-BODIPY Oligomers: Bright Dyes and Fluorescent Building Blocks. *Organic Letters* **11**, 85–88 (2009).
112. Rohand, T., Baruah, M., Qin, W., Boens, N. & Dehaen, W. Functionalisation of fluorescent BODIPY dyes by nucleophilic substitution. *Chem. Commun.* 266–268 (2006). doi:10.1039/B512756D
113. Rohand, T., Qin, W., Boens, N. & Dehaen, W. Palladium-Catalyzed Coupling Reactions for the Functionalization of BODIPY Dyes with Fluorescence Spanning the Visible Spectrum. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4658–4663 (2006).
114. Vincent, M., Beabout, E., Bennett, R. & Hewavitharanage, P. Synthesis and properties of amphiphilic BODIPY derivatives bearing hydroxyl groups. *Tetrahedron Letters* **54**, 2050–2054 (2013).
115. Yin, S., Leen, V., Snick, S. V., Boens, N. & Dehaen, W. A highly sensitive, selective, colorimetric and near-infrared fluorescent turn-on chemosensor for Cu²⁺ based on BODIPY. *Chemical Communications* **46**, 6329 (2010).
116. Shi, W.-J., Lo, P.-C., Singh, A., Ledoux-Rak, I. & Ng, D. K. P. Synthesis and second-order nonlinear optical properties of push-pull BODIPY derivatives. *Tetrahedron* **68**, 8712–8718 (2012).
117. Kubo, Y. *et al.* Boron–dibenzopyrromethene-based organic dyes for application in dye-sensitized solar cells. *J. Mater. Chem. A* **2**, 5204–5211 (2014).
118. Pu, L. Fluorescence of Organic Molecules in Chiral Recognition. *Chem. Rev.* **104**, 1687–1716 (2004).
119. Beer, G., Daub, J. & Rurack, K. Chiral discrimination with a fluorescent boron–dipyrromethene dye. *Chemical Communications* 1138–1139 (2001). doi:10.1039/b102376b
120. Haefele, A., Zedde, C., Retailleau, P., Ulrich, G. & Ziessel, R. Boron Asymmetry in a BODIPY

Derivative. *Org. Lett.* **12**, 1672–1675 (2010).

121. Goze, C., Ulrich, G. & Ziessel, R. Unusual Fluorescent Monomeric and Dimeric Dialkynyl Dipyrrromethene–Borane Complexes. *Org. Lett.* **8**, 4445–4448 (2006).

122. Goze, C. *et al.* Synthesis and Photophysical Properties of Borondipyrrromethene Dyes Bearing Aryl Substituents at the Boron Center. *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 10231–10239 (2006).

123. Gabe, Y., Ueno, T., Urano, Y., Kojima, H. & Nagano, T. Tunable design strategy for fluorescence probes based on 4-substituted BODIPY chromophore: improvement of highly sensitive fluorescence probe for nitric oxide. *Anal Bioanal Chem* **386**, 621–626 (2006).

124. Hudnall, T. W. & Gabbai, F. P. A BODIPY boronium cation for the sensing of fluoride ions. *Chemical Communications* 4596 (2008). doi:10.1039/b808740g

125. Kim, H., Burghart, A., Welch, M. B., Reibenspies, J. & Burgess, K. Synthesis and spectroscopic properties of a new 4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (BODIPY®) dye. *Chem. Commun.* 1889–1890 (1999).

126. Tomimori, Y. *et al.* Synthesis of π -expanded O-chelated boron–dipyrrromethene as an NIR dye. *Tetrahedron* **67**, 3187–3193 (2011).

127. Alnoman, R. B. *et al.* Circularly Polarized Luminescence from Helically Chiral N,N,O,O-Boron-Chelated Dipyrrromethenes. *Chem. Eur. J.* **22**, 93–96 (2016).

128. Morgan, L. R. & Boyer, J. H. Boron difluoride compounds useful in photodynamic therapy and production of laser light. (1995).

129. Killoran, J., Allen, L., Gallagher, J. F., Gallagher, W. M. & O'Shea, D. F. Synthesis of BF₂ chelates of tetraarylazadipyrrromethenes and evidence for their photodynamic therapeutic behaviour. *Chem. Commun.* 1862–1863 (2002). doi:10.1039/B204317C

130. O'shea, D., Killoran, J. & Gallagher, W. Compounds Useful as Photodynamic Therapeutic Agents. (2003).

131. Bahaidarah, E. *et al.* Fluorescent molecular rotors based on the BODIPY motif: effect of remote substituents. *Photochem. Photobiol. Sci.* **13**, 1397–1401 (2014).

132. Wu, D. & O'Shea, D. F. Synthesis and Properties of BF₂-3,3'-Dimethyldiarylazadipyrrromethene Near-Infrared Fluorophores. *Org. Lett.* **15**, 3392–3395 (2013).

133. Leen, V. *et al.* Synthesis, Spectroscopy, Crystal Structure Determination, and Quantum Chemical Calculations of BODIPY Dyes with Increasing Conformational Restriction and Concomitant Red-Shifted Visible Absorption and Fluorescence Spectra. *Chem. Asian J.* **5**, 2016–2026 (2010).

134. Sun, Z.-B., Guo, M. & Zhao, C.-H. Synthesis and Properties of Benzothieno[*b*]-Fused BODIPY Dyes. *The Journal of Organic Chemistry* **81**, 229–237 (2016).

135. Luo, L. *et al.* Regioselective Decarboxylative Direct C–H Arylation of Boron Dipyrrromethenes

- (BODIPYs) at 2,6-Positions: A Facile Access to a Diversity-Oriented BODIPY Library. *Org. Lett.* **16**, 6080–6083 (2014).
136. Krutošíková, A., Kováč, J., Dandárová, M. & Bobálová, M. Synthesis and reactions of substituted benzofuro[3,2-b]pyrrole derivatives. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications* **47**, 3288–3296 (1982).
 137. Cai, Q. *et al.* Assembly of indole-2-carboxylic acid esters through a ligand-free copper-catalysed cascade process. *Chemical Communications* 7581 (2009). doi:10.1039/b918345k
 138. Bolton, R. E., Moody, C. J., Rees, C. W. & Tojo, G. Synthesis of the phosphodiesterase inhibitors PDE-I and PDE-II. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1775–1776 (1985). doi:10.1039/C39850001775
 139. Lindley, J. Tetrahedron report number 163. *Tetrahedron* **40**, 1433–1456 (1984).
 140. Ley, S. V. & Thomas, A. W. Modern Synthetic Methods for Copper-Mediated C(aryl)–O, C(aryl)–N, and C(aryl)–S Bond Formation. *Angewandte Chemie International Edition* **42**, 5400–5449 (2003).
 141. Yang, Y. *et al.* Thienopyrrole-expanded BODIPY as a potential NIR photosensitizer for photodynamic therapy. *Chemical Communications* **49**, 3940 (2013).
 142. Umezawa, K., Matsui, A., Nakamura, Y., Citterio, D. & Suzuki, K. Bright, Color-Tunable Fluorescent Dyes in the Vis/NIR Region: Establishment of New ‘Tailor-Made’ Multicolor Fluorophores Based on Borondipyrromethene. *Chem. Eur. J.* **15**, 1096–1106 (2009).
 143. Tanaka, K., Yamane, H., Yoshii, R. & Chujo, Y. Efficient light absorbers based on thiophene-fused boron dipyrromethene (BODIPY) dyes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **21**, 2715–2719 (2013).
 144. Zhou, X. *et al.* Tandem Regioselective Substitution and Palladium-Catalyzed Ring Fusion Reaction for Core-Expanded Boron Dipyrromethenes with Red-Shifted Absorption and Intense Fluorescence. *Chem. Asian J.* **10**, 1979–1986 (2015).
 145. Bunyan, P. J. & Cadogan, J. I. G. 7. The reactivity of organophosphorus compounds. Part XIV. Deoxygenation of aromatic C-nitroso-compounds by triethyl phosphite and triphenylphosphine: a new cyclisation reaction. *J. Chem. Soc.* 42–49 (1963). doi:10.1039/JR9630000042
 146. Cadogan, J. I. G., Cameron-Wood, M., Mackie, R. K. & Searle, R. J. G. 896. The reactivity of organophosphorus compounds. Part XIX. Reduction of nitro-compounds by triethyl phosphite: a convenient new route to carbazoles, indoles, indazoles, triazoles, and related compounds. *J. Chem. Soc.* 4831–4837 (1965). doi:10.1039/JR9650004831
 147. Freeman, A. W., Urvoy, M. & Criswell, M. E. Triphenylphosphine-Mediated Reductive Cyclization of 2-Nitrobiphenyls: A Practical and Convenient Synthesis of Carbazoles. *J. Org. Chem.* **70**,

5014–5019 (2005).

148. Pandya, V. B. *et al.* Efficient Synthesis of Unsymmetrical Dibenzothiophenes by Acid-Mediated Intramolecular Cyclization of Biaryl Methyl Sulfoxides. *Synthetic Communications* **42**, 497–505 (2012).
149. Yang, S.-M. & Fang, J.-M. Synthesis of polycyclic and 4,5-diacylthiophene-2-carboxylates via intramolecular Friedel–Crafts alkylations and unusual autooxidative fragmentation of the derivatives obtained from the samarium diiodide-promoted coupling reactions of thiophene-2-carboxylate with carbonyl compounds. *Tetrahedron* **63**, 1421–1428 (2007).
150. Liu, K. *et al.* Direct Benzothiophene Formation via Oxygen-Triggered Intermolecular Cyclization of Thiophenols and Alkynes Assisted by Manganese/PhCOOH. *Org. Lett.* **15**, 2026–2029 (2013).
151. Chan, S. L.-F., Low, K.-H., Yang, C., Cheung, S. H.-F. & Che, C.-M. Iron–Ligand Coordination in Tandem Radical Cyclizations: Synthesis of Benzo[b]thiophenes by a One-pot Reaction of Iron 1,3-Diketone Complexes with 2-Thiosalicylic Acids. *Chem. Eur. J.* **17**, 4709–4714 (2011).
152. Moriarty, R. M., Berglund, B. A. & Rao, M. S. C. Synthesis of 1,2-Diacylbenzenes from *o*-Hydroxyaryl Ketone Acylhydrazones Using [(Diacetoxy)iodo]benzene. *Synthesis* **1993**, 318–321 (1993).
153. Kotali, A. A novel and facile synthesis of tetraacylbenzenes. *Tetrahedron Letters* **35**, 6753–6754 (1994).
154. Hashmi, A. S. K. & Wölfe, M. Gold catalysis: benzanellation versus alkylidenecyclopentenone synthesis. *Tetrahedron* **65**, 9021–9029 (2009).
155. Rosa, C. D., Kneeteman, M. N. & Mancini, P. M. E. 2-Nitrofurans as dienophiles in Diels–Alder reactions. *Tetrahedron Letters* **46**, 8711–8714 (2005).
156. Torii, S., Xu, L. H. & Okumoto, H. Novel Synthesis of Functionalized Benzo[*b*]furans and Homologues by Use of a Palladium–Copper Catalyst System. *Synlett* **1992**, 515–516 (1992).
157. Sharma, U., Naveen, T., Maji, A., Manna, S. & Maiti, D. Palladium-Catalyzed Synthesis of Benzofurans and Coumarins from Phenols and Olefins. *Angew. Chem.* **125**, 12901–12905 (2013).
158. Agasti, S., Maity, S., Szabo, K. J. & Maiti, D. Palladium-Catalyzed Synthesis of 2,3-Disubstituted Benzofurans: An Approach Towards the Synthesis of Deuterium Labeled Compounds. *Adv. Synth. Catal.* **357**, 2331–2338 (2015).
159. Massue, J., Frath, D., Retailleau, P., Ulrich, G. & Ziesel, R. Synthesis of Luminescent Ethynyl-Extended Regioisomers of Borate Complexes Based on 2-(2'-Hydroxyphenyl)benzoxazole. *Chem. Eur. J.* **19**, 5375–5386 (2013).
160. Radl, S. A New Production Method and New Intermediates of Synthesis of Elvitegravir. (2014).

EXPERIMENTAL SECTION

General methods and reagents

The NMR experiments were done either at room temperature or at 70 °C on a Bruker Avance 500 MHz, Bruker Avance 400 MHz, and a Bruker Avance 300 MHz spectrometers. The analysis was conducted with perdeuterated solvents to provide internal references. The perdeuterated solvent for experiments at 70 °C was C₂D₂Cl₄ ($\delta(^1\text{H}) = 6.00$ ppm $\delta(^{13}\text{C}) = 73.78$ ppm). The values of chemical shifts are indicated in ppm.

A Shimadzu UV-3600 was used to get absorption spectra and a Horiba Jobin-Yvon fluoromax 4P spectrofluorometer was used to get emission spectra. All fluorescence spectra were corrected. The fluorescence quantum yields (Φ_F) were calculated from the following equation:

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

In this equation, I is for Integrale of the corrected emission spectrum. OD is the optical density at the excitation wavelength, and η is the refractive index of the medium.

BODIPY dye ($\Phi_{\text{ref}} = 0.49$ in CH₂Cl₂, $\lambda_{\text{ex}} = 650$ nm) was used as a reference system. An Edinburgh Instruments spectrofluorometers was used to measure the lifetime of the compounds. According to the literature procedures anhydrous solvents were distilled with suitable reagents. All the starting materials were bought at Sigma Aldrich, Alfa aesar and Acros.

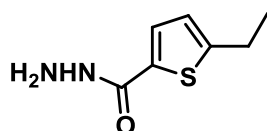
Chapter II

The analysis NMR ^{13}C of **II.6aA** and **II.6aB** could not be obtained because of a lack of solubility and relaxation.

General Procedure for the synthesis of the compounds II.2a-c.

Hydrazine monohydrate (5 mmol) was added dropwise to a solution of compounds **II.1a-c** (1mmol) in EtOH (7 mL). The mixture was refluxed for 12 h, and then the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was treated with water (10 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (10 mL). The organic layer was washed with water and dried over magnesium sulfate. After filtration, the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was purified by recrystallization.

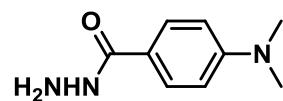
5-Ethylthiophene-2-carbohydrazide **II.2a**²⁹



Compound **II.1a** (5.00 g, 27.20 mmol) in EtOH (5 mL) and hydrazine monohydrate (4.00 mL, 81.52 mmol). The residue was purified by recrystallization from warm cyclohexane to produce 3.22 g (70%) of **II.2a** as a white solid.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.36 (d, 3J = 3.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.77 (d, 3J = 3.6 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 2.85 (q, 3J = 7.3 Hz, 2H), 1.31 (t, 3J = 7.3 Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 163.5, 153.2, 133.1, 128.8, 124.3, 23.6, 15.6.

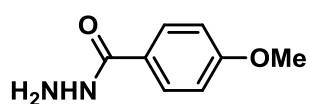
4-(Dimethylamino)benzohydrazide **II.2b**



Compound **II.1b** (6.00 g, 31.08 mmol) in EtOH (15 mL) and hydrazine monohydrate (7.60 mL, 155.40 mmol). The residue was purified by recrystallization from warm MeOH to give 5.10 g (91%) of **II.2b** as a white solid.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.65 (d, 3J = 8.9 Hz, 2H), 7.37 (bs, 1H), 6.66 (d, 3J = 8.9 Hz, 2H), 3.02 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 169.0, 152.9, 128.5, 119.4, 111.3, 40.2

4-Methoxybenzohydrazide **II.2c**²⁹



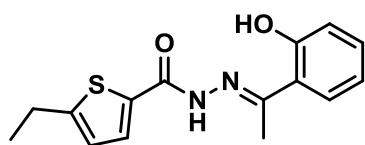
Compound **II.1c** (2.00 g, 11.11 mmol) in EtOH (10 mL) and hydrazine monohydrate (2.7 mL, 55.56 mmol). The residue was purified by recrystallization from warm cyclohexane to give 1.30 g (70%) of **II.2c** as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.71 (d, 3J = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (bs, 1H), 6.92 (d, 3J = 8.7 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.48 (bs, 2H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 168.3, 162.4, 128.6, 124.8, 113.9, 55.4.

General Procedure for the synthesis of the compounds **II.3aA-cC**

A mixture of **II.2a-c** and associated 2-hydroxyacetophenone was stirred in propanol and with catalytic amount of acetic acid. After cooling, the solid is centrifuged and recrystallized.

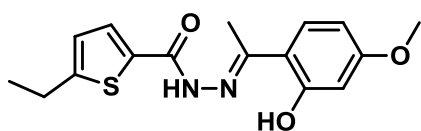
5-Ethyl-N'-(1-(2-hydroxyphenyl)ethylidene)thiophene-2-carbohydrazide **II.3aA**



Compound **II.2a** (1.21 g, 7.05 mmol) and 2-hydroxyacetophenone (0.85 mL, 7.05 mmol) in propanol (5 mL) and acetic acid (0.2 mL). The resulting yellowish solid was purified by recrystallization from a mixture of CH₂Cl₂/MeOH to give 1.48 g (72%) of **II.3aA** as a yellow powder.

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 13.24 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 7.87 (d, 3J = 3.7 Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.99 (d, 3J = 3.7 Hz, 1H), 6.87-6.92 (m, 2H), 2.87 (q, 3J = 7.3 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.27 (t, 3J = 7.3 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 158.7, 158.5, 157.6, 153.7, 133.9, 131.9, 130.4, 128.8, 124.8, 119.4, 118.4, 117.2, 23.0, 15.6, 14.1. **HRMS (ESI-TOF)** C₁₅H₁₇N₂O₂S Found: 289,1036 [M+H], calculated: 289.1005

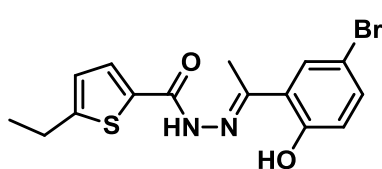
5-Ethyl-N'-(1-(2-hydroxy-4-methoxyphenyl)ethylidene)-thiophene-2-carbohydrazide **II.3aB**²⁹



Compound **II.2a** (1.22 g, 7.14 mmol) and 2-hydroxy-4-methoxyacetophenone (1.18 g, 7.14 mmol) in propanol (5 mL) and acetic acid (0.2 mL). The resulting yellowish solid was purified by recrystallization from a mixture of CH₂Cl₂/EtOH to give 1.97 g (87%) of **II.3aB** as a yellow powder.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.90 (s, 1H), 7.60 (bs, 1H), 7.36 (d, 3J = 8.6 Hz, 1H), 6.83 (d, 3J = 3.6 Hz, 1H), 6.54 (d, 4J = 2.9 Hz, 1H), 6.44 (dd, 3J = 8.6 Hz, 4J = 2.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.88 (q, 3J = 7.3 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.31 (t, 3J = 7.3 Hz, 3H).

N'-(1-(5-bromo-2-hydroxyphenyl)ethylidene)-5-ethylthiophene-2carbohydrazide II.3aC

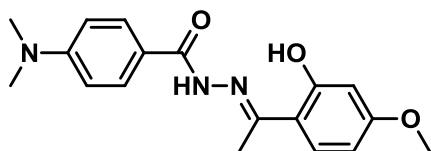


A mixture of **II.2a** (2.05 g, 12.05 mmol) and 5-bromo-2-hydroxyacetophenone (2.59 g, 12.05 mmol) in propanol (8 mL) and acetic acid (0.2 mL). The solid recrystallized from a mixture of CH₂Cl₂/cyclohexane to give 3.22 g (73%) of **II.3aC** as a yellow solid:

mp 195-196 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 13.33 (bs, 1H), 11.26 (bs, 1H), 7.90 (d, 3J = 3.1 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.44 (d, 3J = 8.8 Hz, 1H), 6.99 (d, 3J = 3.1 Hz, 1H), 6.89 (d, 3J = 8.8 Hz, 1H), 2.88 (q, 3J = 7.3 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.28 (t, 3J = 7.3 Hz, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, DMSO): δ = 159.6, 158.1, 156.6, 154.8, 134.6, 133.7, 131.5, 130.7, 125.6, 122.3, 119.9, 110.0, 23.5, 16.1, 14.5. **EI-MS** m/z (nature of the peak, relative intensity) 369.1 (5), 368.1(10), 139.1 (100). Anal. Calcd for C₁₅H₁₇BrN₂O₃S: C, 49.06; H, 4.12; N, 7.63; Found: C, 48.89; H, 4.58; N, 7.67 %. **IR** (ν , cm⁻¹): 3265, 2971, 1636, 1597, 1496, 1289, 810.

4-(Dimethylamino)-N'-(1-(2-hydroxy-4-methoxyphenyl)ethylidene)benzohydrazide II.3bB

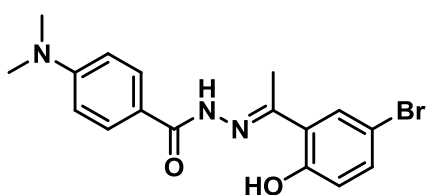


Compound **II.2b** (4.00 g, 22.32 mmol) and 2-hydroxy-4-methoxyacetophenone (3.70 g, 22.32 mmol) in propanol (15 mL) and acetic acid (0.30 mL). The solid recrystallized from a

mixture of CH₂Cl₂/MeOH to give 6.50 g (90%) of **II.3bB** as a yellow solid: mp 210-211 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 10.84 (bs, 1H), 7.83 (d, 3J = 8.3 Hz, 2H), 7.53 (d, 3J = 8.6 Hz, 1H), 6.77 (d, 3J = 8.3 Hz, 2H), 6.61-6.38 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.01 (s, 6H), 2.43 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, DMSO): δ = 164.3, 161.6, 161.0, 157.4, 153.1, 130.0, 129.9, 119.5, 113.4, 111.3, 105.9, 102.0, 55.7, 31.2, 14.3. **EI-MS** m/z (nature of the peak, relative intensity) 327.2 (20), 148.1(100). Anal. Calcd for C₁₈H₂₁N₃O₃: C, 66.04; H, 6.47; N, 12.84; Found: C, 65.55; H, 6.47; N, 12.70 %. **IR** (ν , cm⁻¹): 3207(NH), 1627, 1597, 1487, 1383, 1262.

N'-(1-(5-bromo-2-hydroxyphenyl)ethylidene)-4-(dimethylamino)benzohydrazide II.3bC

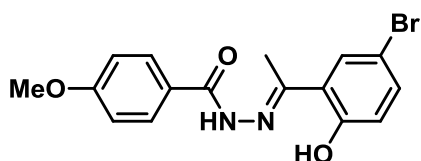


Compound **II.2b** (4.00g, 22.30 mmol) and 5-bromo-2-hydroxyacetophenone (4.80g, 22.30 mmol) in propanol (15 mL) and acetic acid (0.3 mL). The solid recrystallized from a mixture of CH₂Cl₂/EtOH to give 6.12 g (73%) of **II.3bC** as white

solid: mp 266-267 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 13.63 (bs, 1H), 11.04 (bs, 1H), 7.85 (d, ³J = 8.3 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.43 (d, ³J = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, ³J = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (d, ³J = 8.3 Hz, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.47 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO): δ = 164.5, 158.3, 155.1, 153.3, 133.7, 130.7, 130.2, 122.1, 120.0, 119.0, 111.2, 109.9, 31.2, 14.4. EI-MS m/z (nature of the peak, relative intensity) 375.2 (10), 148.1(100). Anal. Calcd for C₁₇H₁₈BrN₃O₂: C, 54.27; H, 4.82; N, 11.17. Found: C, 54.09; H, 4.76; N, 11.24 %. IR (ν, cm⁻¹): 3234, 1646, 1604, 1583, 1280, 818.

N'-(1-(5-bromo-2-hydroxyphenyl) ethylidene)-4-methoxybenzohydrazide II.3cC



Compound **II.2c** (3.90 g, 23.49 mmol) and 5-bromo-2-hydroxyacetophenone (5.05 g, 23.49 mmol) in propanol (15 mL) and acetic acid (0.3 mL). The solid is recrystallized from a mixture of CH₂Cl₂/MeOH to give 8.10 g (95%) of **II.3cC** as a

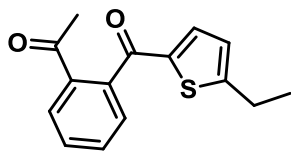
white solid

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 13.55 (bs, 1H), 11.27 (bs, 1H), 7.95 (d, ³J = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (d, ⁴J = 2.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, ³J = 8.8 Hz, ⁴J = 2.2 Hz, 1H), 7.08 (d, ³J = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (d, ³J = 8.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.49 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO): δ = 164.4, 162.3, 158.4, 156.4, 133.9, 131.2, 130.8, 125.2, 122.0, 120.0, 114.2, 110.0, 56.0, 14.6.

General Procedure to produce the compounds II.4aA-cC.

Pb(OAc)₄ (1.19 mmol) was added slowly at 25 °C to a solution of **II.3aA-cC** (1 mmol) in anhydrous THF. The mixture was stirred until the complete consumption of the starting material (determined by TLC) and the solution was filtered and the solvent was removed by rotary evaporation. Water was used to treat the residue then it was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was purified by chromatography on alumina.

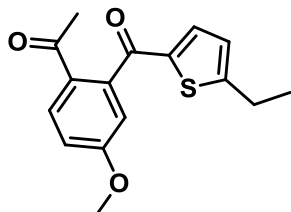
(5-Ethyl-2-thienyl)(2-acetyl-5-methoxy-1-phenyl) ketone II.4aA



Compound of **II.3aA** (1.50 g, 5.17 mmol) in THF (50 mL) and $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (2.75 g, 6.20 mmol). Reaction time: 1h. The residue was purified by chromatography on alumina, eluting with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{cyclohexane}$ (60/40) to give 1.11 g (82%) of **II.4aA** as an oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.77-7.81 (m, 1H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.43-7.45 (m, 1H), 7.11 (d, 3J = 3.9 Hz, 1H), 6.74 (d, 3J = 3.9 Hz, 1H), 2.84 (q, 3J = 7.5 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.29 (t, 3J = 7.5 Hz, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3): δ = 198.9, 189.4, 158.1, 141.6, 139.9, 137.9, 134.8, 131.7, 129.9, 129.1, 128.2, 124.9, 27.9, 24.1, 15.4. **HRMS (ESI-TOF)** $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$ Found: 297.0368 [M+K], calculated: 297.0346.

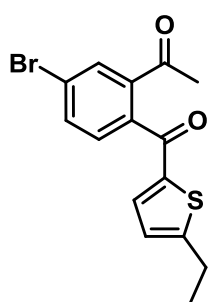
(5-Ethyl-2-thienyl)(2-acetyl-5-methoxy-1-phenyl) ketone II.4aB



Compound of **II.3aA** (1.51 g, 4.73 mmol) in THF (40 mL) and $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (2.51 g, 5.67 mmol). Reaction time: 2h. The residue was purified by chromatography on alumina, eluting with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{cyclohexane}$ (70/30) to give 1.23 g (90%) of **II.4aB** as a white solid.

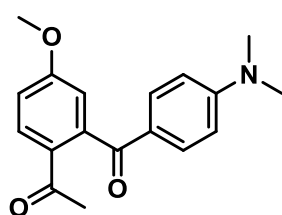
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.84 (d, 3J = 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, 3J = 3.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, 3J = 8.6 Hz, 4J = 2.6 Hz, 1H), 6.92 (d, 4J = 2.6 Hz, 1H), 6.74 (d, 3J = 3.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.88 (q, 3J = 7.5 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.32 (t, 3J = 7.5 Hz, 3H).

1-(5-Bromo-2-(5-ethylthiophene-2-carbonyl)phenyl)ethan-1-one II.4aC



Compound of **II.3aC** (2.00 g, 5.58 mmol) in THF (100 mL) and $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (2.94 g, 6.64 mmol). Reaction time: 1h. The residue was purified by chromatography on alumina, eluting with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{cyclohexane}$ (55/45) to give 1.79 g (98%) of **II.4aC** as an oil.

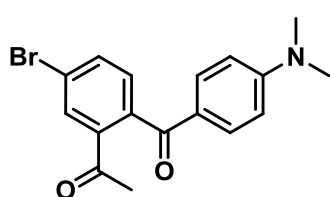
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.93 (d, 4J = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, 3J = 8.1 Hz, 4J = 2.0, 1H), 7.42 (d, 3J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (d, 3J = 3.8 Hz, 1H), 6.82 (d, 3J = 3.8 Hz, 1H), 2.92 (q, 3J = 7.5 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.32 (t, 3J = 7.5 Hz, 4H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3): δ = 197.9, 188.0, 158.9, 141.1, 140.1, 138.4, 135.1, 134.3, 131.9, 129.9, 125.1, 124.2, 28.2, 24.1, 15.4. **EI-MS** m/z (nature of the peak, relative intensity): 338(15), 321(100); Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrO}_2\text{S}$ C, 53.42; H, 3.89; Found: C, 53.36; H, 3.93. **IR** (ν , cm^{-1}): 2969, 1690, 1639, 1553, 1445, 1294, 870.

1-(2-(4-(Dimethylamino)benzoyl)-4-methoxyphenyl)ethan-1-one II.4bB

Compound of **II.3bB** (1.80 g, 5.50 mmol) in THF (40 mL) and $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (2.90 g, 6.54 mmol). Reaction time: 2h. The residue was purified by chromatography on alumina, eluting with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{cyclohexane}$ (80/20) to give 1.55 g (95%) of **II.4bB** as a yellow solid: mp 120-121 °C.

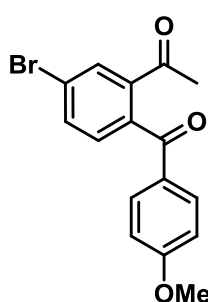
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.85 (d, 3J = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, 3J = 8.1 Hz, 2H), 6.99 (d, 3J = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.62 (d, 3J = 8.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.04 (s, 6H), 2.45 (s, 3H)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 196.8, 196.0, 162.6, 153.5, 144.5, 131.7, 131.8, 129.7, 125.1, 114.2, 113.3, 110.9, 55.8, 40.2, 27.5. **EI-MS** m/z (nature of the peak, relative intensity) 297.2(75), 282.2(100), 148.1(70); Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ C, 72.71; H, 6.44; N, 4.71. Found: C, 72.34; H, 6.45; N, 4.86%. **IR** (ν , cm^{-1}): 1669, 1588, 1566, 1378, 1266, 1176.

1-(5-Bromo-2-(4-(dimethylamino)benzoyl)phenyl)ethan-1-one II.4bC

Compound of **II.3bC** (2.28 g, 6.06 mmol) in THF (50 mL) and $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (3.19 g, 7.21 mmol). Reaction time: 0.5h. The residue was purified by chromatography on alumina, eluting with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{cyclohexane}$ (60/40) to give 1.29 g (61%) of **II.4bC** as a yellow solid: mp 117-118 °C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.90 (s, 1H), 7.69 (d, 3J = 8.1 Hz, 1H), 7.66 (d, 3J = 8.5 Hz, 2H), 7.29 (d, 3J = 8.1 Hz, 1H), 6.66 (d, 3J = 8.5 Hz, 2H), 3.07 (s, 6H), 2.46 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3): δ = 198.3, 194.5, 153.5, 140.3, 139.8, 134.2, 132.0, 131.7, 130.1, 124.9, 123.4, 111.0, 40.2, 28.4. **EI-MS** m/z (nature of the peak, relative intensity) 347.1(60), 330.1(80), 148.1(100). Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$ C, 58.98; H, 4.66; N, 4.05 Found: C, 58.64; H, 4.58, N, 4.12. **IR** (ν , cm^{-1}): 1684, 1584, 1548, 1287, 1151, 826.

1-(5-Bromo-2-(4-methoxybenzoyl)phenyl)ethan-1-one II.4cC

Compound of **II.3cC** (1.11 g, 3.03 mmol) in THF (20 mL) and $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (1.59 g, 3.60 mmol). Reaction time: 2h. The residue was purified by chromatography on alumina, eluting with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{cyclohexane}$ (60/40) to give 0.89 g (89%) of **II.4cC** as a white solid: mp 64-65 °C.

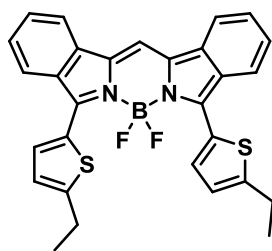
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.94 (d, 4J = 1.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, 3J = 8.1 Hz, 4J = 1.9 Hz, 1H), 7.71 (d, 3J = 8.8 Hz, 2H), 7.28 (d, 3J = 8.1 Hz, 1H), 6.91 (d, 3J = 8.8 Hz,

2H), 3.86 (s, 3H), 2.49 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 197.6, 195.2, 163.8, 139.8, 139.5, 134.6, 132.0, 131.8, 129.9, 129.8, 123.7, 113.9, 55.5, 27.9. **EI-MS** m/z (nature of the peak, relative intensity) 332.1(15), 317.1(100), 135.1, (65). Anal. Calcd for C₁₆H₁₃BrO₃ C, 57.68; H, 3.93; Found: C, 57.64; H, 4.00 %. **IR** (ν , cm⁻¹): 1682, 1653, 1597, 1216, 1150, 836.

General Procedure to produce the compounds 6aA-cC.

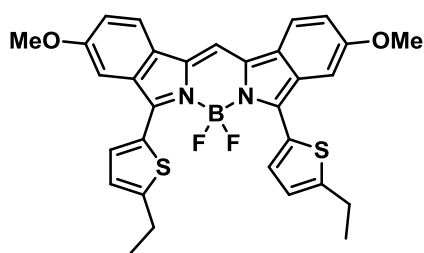
To a solution of compound **II.4aA-cC** (1mmol) in acetic acid and ethanol was added dropwise NH₄OH. After addition completion, the solution was stirred at 90 °C until the complete consumption of the starting material (determined by TLC). The solvent was removed by rotary evaporation. The mixture was dissolved in CH₂Cl₂ and was then washed with sodium bicarbonate then water (3 x). The residue was filtered over silica gel. Without further purification, a solution of compounds **II.5aA-cC** in anhydrous dichloroethane were added dropwise successively N,N-diisopropylethylamine and boron trifluoride-diethyl etherate. The mixture was stirred at 50 °C until the complete consumption of the starting material (determined by TLC), and then water was added. The organic extracts were washed with water and the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was purified by chromatography on silica gel.

Compound II.6aA



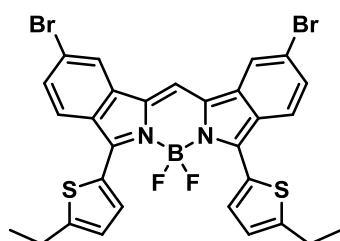
To a solution of compound **II.4aA** (0.97 g, 3.76 mmol) in acetic acid (20 mL) and ethanol (40 mL) was added dropwise NH₄OH (12 mL). Reaction time: 2h. The residue was filtered over silica gel and to give **II.5aA** as a deep blue solid. Compound **II.5aA** (0.67 g, 1.05 mmol), anhydrous dichloroethane (65mL), N,N-diisopropylethylamine (0.70 mL), and boron trifluoride-diethyl etherate (1.10 mL). The residue was purified by chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane/Cyclohexane (80/20) to give **II.6aA** as a deep green solid (0.38 g, 40%).

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 8.01 (d, 3J = 7.8 Hz, 2H), 7.64(d, 3J = 7.8 Hz, 2H), 7.56 (d, 3J = 3.7 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.21-7.17 (m, 4H), 6.68 (d, 3J = 3.7 Hz, 2H), 2.65 (q, 3J = 7.6 Hz, 4H), 1.18 (t, 3J = 7.6 Hz, 6H). **¹¹B NMR** (128 MHz, C₆D₆): δ = 2.31 (t, 1J = 32.1 Hz). **UV-Vis** (CH₂Cl₂): λ nm (ϵ , M⁻¹.cm⁻¹) 700 (90400). **HRMS (ESI-TOF)** C₂₉H₂₃BF₂N₂S₂ Found: 512.1359 [M], calculated: 512.1363.

Compound II.6aB

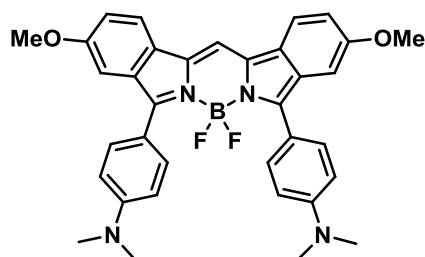
To a solution of compound **II.4aB** (2.70 g, 9.30 mmol) in acetic acid (25 mL) and ethanol (95 mL) was added dropwise NH_4OH (20 mL). Reaction time: 2h. The residue was filtered over silica gel to give **II.5aB** as a deep blue solid. Compound **II.5aB** (2.51 g, 1.05 mmol), anhydrous dichloroethane (65 mL), *N,N*-diisopropylethylamine (5.00 mL), and boron trifluoride-diethyl etherate (5.80 mL). The residue was purified by chromatography on silica gel, eluting with CH_2Cl_2 /cyclohexane (90/10) to give **II.6aB** as a deep green solid (0.98 g, 38%).

^1H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ = 8.22 (d, 3J = 3.7 Hz, 2H), 7.48(d, 4J = 1.9 Hz, 2H), 7.33 (d, 3J = 8.6 Hz, 2H), 7.12 (dd, 3J = 8.6 Hz, 4J = 1.9 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.67 (d, 3J = 3.7 Hz, 2H), 3.37 (s, 6H), 2.52 (q, 3J = 7.5 Hz, 4H), 1.05 (t, 3J = 7.5Hz, 6H). **^{11}B NMR** (128 MHz, C_6D_6): δ = 2.81 (t, 1J = 32.8 Hz).

Compound II.6aC

To a solution of compound **II.4aC** (1.00 g, 3.26 mmol) in acetic acid (18 mL) and ethanol (30 mL) was added dropwise NH_4OH (10 mL). Reaction time: 2h. The residue was filtered over silica gel and to give **II.5aC** as a deep blue solid. Compound **II.5aC** (0.85 g, 1.37 mmol), anhydrous dichloroethane (80mL), *N, N* diisopropylethylamine (0.70 mL), and boron trifluoride-diethyl etherate (1.00 mL). The residue was purified by chromatography on silica gel, eluting with CH_2Cl_2 /cyclohexane (95/5) to give 0.20 g (19 %) of compound **II.6aC** as a deep blue-green solid: 291 °C

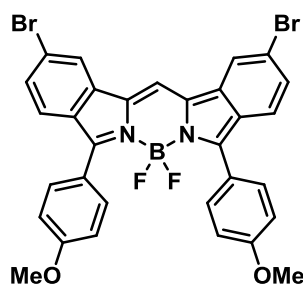
^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$ (v/v 50/50)): δ = 7.98 (d, 4J = 1.6 Hz, 2H), 7.91 (d, 3J = 8.7 Hz, 2H), 7.88 (d, 3J = 3.8 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.34 (dd, 3J = 8.7 Hz, 4J = 1.6 Hz, 2H), 6.98 (d, 3J = 3.8 Hz, 2H), 2.98 (q, 3J = 7.5 Hz, 4H), 1.43 (t, 3J = 7.5 Hz, 6H). **^{11}B NMR** (128 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$ (v/v 50/50)): δ = 2.15 (t, 1J = 32.4 Hz). **^{13}C NMR** (101 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 70 °C): δ = 156.5, 147.5, 138.2, 136.1 (t, $J_{\text{C-F}}$ = 5.5 Hz), 132.3, 132.2, 132.0, 130.9, 128.8, 128.3, 127.1, 125.0, 115.2, 26.9, 18.7. **HRMS (ESI-TOF)** $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{BBr}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{S}_2$ Found: 669.9543 [M] calculated: 669.9554 **UV-Vis** (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$): 382 (29437), 699 (87807). **IR** (ν , cm^{-1}): 2968, 1607, 1539.

Compound II.6bB

To a solution of compound **II.4bB** (66 mg, 0.22 mmol) in acetic acid (4 mL) and ethanol (10 mL) was added dropwise NH_4OH (1.5 mL). Reaction time: 3h. The residue was filtered over silica gel and to give **II.5bB** as a deep blue-green solid.

Compound **II.5bB** (25 mg, 0.046 mmol), anhydrous dichloroethane (3mL), *N,N*-diisopropylethylamine (0.021 mL), and boron trifluoride-diethyl etherate (0.03 mL). The residue was purified by chromatography on silica gel, eluting with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (95/5) to give 15 mg (23 %) of compound **II.6bB** as a green solid: 326 °C (dec)

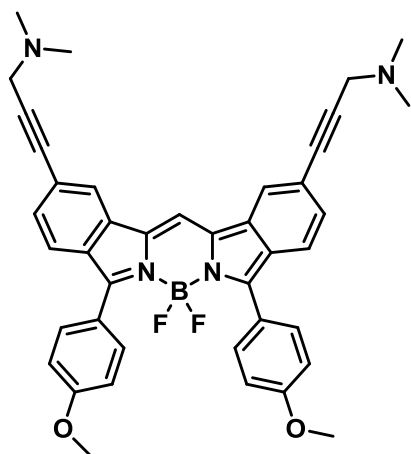
^1H NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$, (v/v 50/50)): δ = 7.73 (d, 3J = 8.8 Hz, 4H), 7.70 (d, 3J = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 6.99 (dd, 3J = 8.7 Hz, 4J = 2.2 Hz, 2H), 6.94 (d, 4J = 2.2 Hz, 2H), 6.76 (d, 3J = 8.8 Hz, 4H), 3.79 (s, 6H), 3.04 (s, 12H). **^{11}B NMR** (128 MHz, C_6D_6): δ = 2.45 (t, 1J = 31.5 Hz). **HRMS (ESI-TOF)** $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{BF}_2\text{N}_4\text{O}_2$. Found: 590.2680 $[\text{M}]^+$, calculated: 590.2665. **UV-Vis** (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$): 717 (69687). **IR** (ν , cm^{-1}): 2909, 2812, 1594, 1440.

Compound II.6cC

To a solution of compound **II.4cC** (0.50 g, 1.5 mmol) in acetic acid (12 mL) and ethanol (25 mL) was added dropwise NH_4OH (7 mL). Reaction time: 4h. The residue was filtered over silica gel and to give **II.5cC** as a deep blue solid. Compound **II.5cC** (0.33 g, 0.54 mmol), anhydrous dichloroethane (35mL), *N,N*-diisopropylethylamine (0.5 mL), and boron trifluoride-diethyl etherate (0.6 mL). The residue was purified by

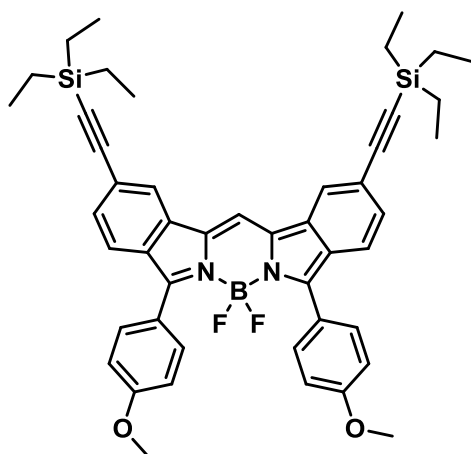
chromatography on silica gel, eluting with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{cyclohexane}$ (90/10) to give 0.23 g (46 %) of compound **II.6cC** as a deep blue-green solid: 361°C (dec)

^1H NMR (400 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 70 °C): δ = 8.13 (bs, 2H), 7.83 (d, 3J = 8.4 Hz, 4H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (d, 3J = 8.6 Hz, 2H), 7.42 (d, 3J = 8.6 Hz, 2H), 7.13 (d, 3J = 8.4 Hz, 4H), 3.96 (s, 6H). **^{11}B NMR** (128 MHz, C_6D_6): δ = 2.45 (t, 1J = 31.5 Hz). **^{13}C NMR** (101 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 70 °C): δ = 161.1, 152.0, 135.3, 131.8, 129.8, 129.1, 128.8, 126.7, 125.3, 124.2, 123.0, 121.8, 114.3, 55.5. **EI-MS** m/z (nature of the peak, relative intensity) 662.1. (100), 664.1(60), 660.1(50). Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{21}\text{BBBr}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ C, 56.23; H, 3.20; N, 4.23 Found: C, 56.06; H, 3.23, N, 4.14. **UV-Vis** (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$): 651 (86078). **IR** (ν , cm^{-1}): 3335, 1380, 1267, 1040, 735.

Compound II.9

DibenzoBODIPY **II.6cC** (100 mg, 0.15 mmol), 3-dimethylamino-1-propyne (0.05 mL, 0.45 mmol) and Pd(dppf)Cl₂ (12 mg, 10 % mol) in toluene/Et₃N (70/2 mL) were placed in a Schlenk tube. The solution was degassed with argon during 30 min, and CuI (2 mg, 10% mol) were then added. The mixture was heated at 100 °C for 12h. The solvent was removed by rotary evaporation. The residue was washed with water (50 mL), and extracted with CH₂Cl₂ (50 mL). The product was purified by chromatography silica gel chromatography (CH₂Cl₂/Et₃N, 98/2) to afford dibenzoBODIPY **II.9** as a blue-green solid (83 mg, 83 %).

¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 8.08 (s, 2H), 7.85 (d, ³J = 8.7 Hz, 4H), 7.81 (s, 1H), 7.64 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H), 7.34 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H), 7.13 (d, ³J = 8.7 Hz, 4H), 3.94 (s, 6H), 3.68 (s, 4H), 2.54 (s, 12H). **¹¹B NMR** (128 MHz C₂D₂Cl₄): δ = 2.04 (t, ¹J = 31.4 Hz). **¹³C NMR** (75 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 160.7, 151.2, 133.8, 131.8, 129.4, 128.4, 127.6, 123.8, 123.4, 123.1, 122.9, 114.2, 113.9, 86.7, 85.9, 55.6, 48.6, 44.0. **HRMS (ESI-TOF)** C₄₁H₃₇BF₂N₄O₂. Found: 667.3068 [M+H], calculated: 667.3057. **UV-Vis** (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹): 673 (117000).

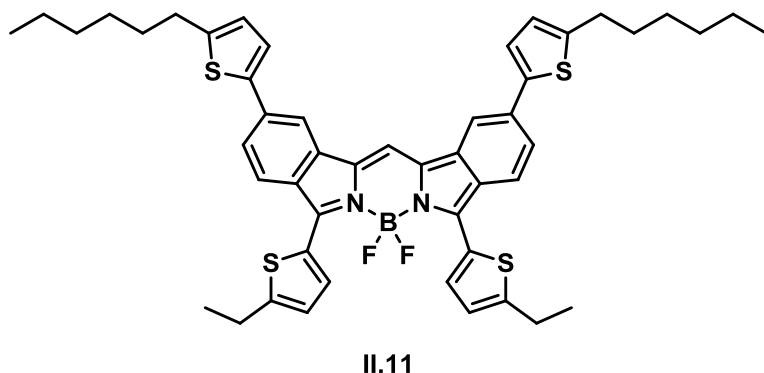
Compound II.10

DibenzoBODIPY **II.6cC** (0.10 g, 0.15 mmol), (triethylsilyl)acetylene (0.08 mL, 0.45 mmol) and Pd(dppf)Cl₂ (0.01 g, 10 % mol) in toluene/Et₃N (70/2 mL) were placed in a Schlenk tube. The solution was degassed with argon during 30 min, and CuI (2 mg, 10% mol) were then added. The mixture was heated at 100 °C for 12h. The solvent was removed by rotary evaporation. The residue was washed with water (60 mL), and extracted with CH₂Cl₂ (30 mL). The product was purified by silica gel chromatography (CH₂Cl₂/cyclohexane 80/20) to afford dibenzoBODIPY **II.10** as a blue-green solid (0.098 g, 80 %).

¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 7.99 (s, 2H), 7.71 (m, 5H), 7.49 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H), 7.24 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H), 7.00 (d, ³J = 8.6 Hz, 4H), 3.81 (s, 6H), 1.02 (t, ³J = 7.9 Hz, 18H), 0.65 (q, ³J = 7.9 Hz, 12H). **¹¹B**

NMR (128 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 2.02 (t, 1J = 32.5 Hz). **¹³C NMR** (101 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 160.7, 151.4, 133.7, 131.8, 129.3, 128.7, 127.7, 124.1, 123.6, 123.3, 123.1, 114.2, 114.0, 106.6, 94.8, 55.5, 7.8, 4.6. **HRMS (ESI-TOF)** C₄₇H₅₁BF₂N₂O₂Si₂. Found: 780.3614 [M], calculated: 780.3553 **UV-Vis** (CH₂Cl₂) λ nm (ϵ , M⁻¹.cm⁻¹): 678 (118600).

Compound II.11



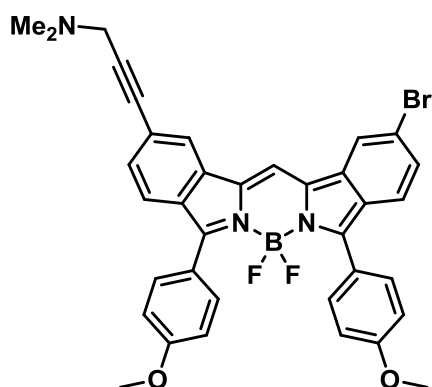
In dried Schlenk tube were added the benzoBODIPY **II.6aC** (0.20 g, 0.29 mmol) and tributyl(5-hexylthiophen-2-yl)stannane (0.55 g, 1.19 mmol). Distilled toluene (20 mL) was added and the solution was degassed for 20 min with argon. Pd(PPh₃)₄ (33.50

mg, 10 % mol) was added and the mixture heated at 110°C overnight (15h). The solvent was removed by rotary evaporation and the residue was purified by silica gel chromatography (CH₂Cl₂/cyclohexane 50/50) to afford dibenzoBODIPY **II.11** as a green solid (0.20 g, 79 %).

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 8.23 (d, 3J = 3.8 Hz, 2H), 8.00 (d, 3J = 8.5 Hz, 2H), 7.92 (bs, 2H), 7.46 (dd, 3J = 8.5 Hz, 4J = 1.4 Hz, 2H), 7.29 (s, 2H), 7.20 (d, 3J = 3.8 Hz, 2H), 6.68 (d, 3J = 3.8 Hz, 2H), 6.65 (d, 3J = 3.8 Hz, 2H), 2.70 (t, 3J = 7.7 Hz, 4H), 2.54 (q, 3J = 7.5 Hz, 4H), 1.65 (m, 4H), 1.24-1.33 (m, 12H), 1.08 (t, 3J = 7.5 Hz, 6H), 0.91 (t, 3J = 6.8 Hz, 6H). **¹¹B NMR** (128 MHz CDCl₃): δ = 2.28 (t, 1J = 31.5 Hz). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 152.2, 146.8, 143.3, 141.2, 134.9, 134.4, 132.3 (t, J_{CF} = 5.7 Hz), 129.6, 129.0, 128.8, 125.4, 125.2, 124.5, 123.9, 123.5, 115.0, 111.2, 31.8, 31.7, 30.6, 28.1, 23.8, 22.8, 15.7, 14.4. **HRMS (ESI-TOF)** C₄₉H₅₁BF₂N₂S₄. Found: 844.3000 [M], calculated: 844.2999. **UV-Vis** (CH₂Cl₂) λ nm (ϵ , M⁻¹.cm⁻¹): 729 (102500).

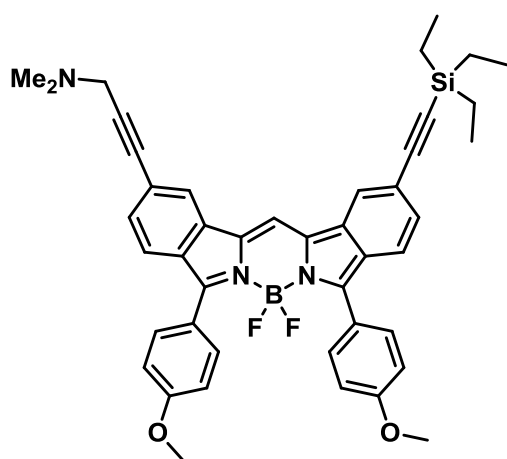
Chapter III

The analysis NRM ¹³C of benzoBODIPYs dissymmetric and compounds **III.17**, **III.18**, **III.21** could not be obtained because of a lack of solubility and relaxation.

Compound III.1

DibenzoBODIPY **II.6cC** (0.10 g, 0.15 mmol), 3-dimethylamino-1-propyne (16.40 μ L, 0.15 mmol) and Pd(dppf)Cl₂ (0.01 g, 10 % mol) in toluene/Et₃N (70/2 mL) were placed in a Schlenk tube. The solution was degassed with argon during 30 min, and CuI (2 mg, 10% mol) were then added. The mixture was heated at 100 °C for 15h. The solvent was removed by rotary evaporation and the residue was washed with water (50 mL), and extracted with CH₂Cl₂ (50 mL). The product was purified by chromatography silica gel chromatography (CH₂Cl₂/AcOEt 80/20) to afford dibenzoBODIPY **III.1** as a blue-green solid (0.03 g, 30 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.02 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.76 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (d, 3J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, 3J = 8.6 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.02 (d, 3J = 8.9 Hz, 4H), 3.87 (s, 6H), 3.54 (s, 2H), 2.42 (s, 6H). **¹¹B NMR** (128 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 2.05 (t, 1J = 31.7 Hz). **HRMS (ESI-TOF)** C₃₆H₂₉BBrF₂N₃O₂. Found: 664.1593, 666.1587 [M+H], calculated: 664.1583, 666.1569. **UV-Vis** (CH₂Cl₂) λ nm (ϵ , M⁻¹.cm⁻¹): 662 (125300).

Compound III.2

DibenzoBODIPY **II.6cC** (0.10 g, 0.15 mmol), 3-dimethylamino-1-propyne (16.40 μ L, 0.15 mmol) and Pd(dppf)Cl₂ (0.01 g, 10 % mol) in toluene/Et₃N (70/2 mL) were placed in a Schlenk tube. The solution was degassed with argon during 30 min, and CuI (2 mg, 10% mol) were then added. The mixture was heated at 100 °C for 15h. Then (triethylsilyl)acetylene (0.08 mL, 0.45 mmol) was introduced under argon and the mixture was stirred at 100 °C for 20h. The solvent was removed by rotary evaporation and the residue was washed with water (50 mL), and extracted with CH₂Cl₂ (50 mL). The product was purified by chromatography silica gel chromatography (CH₂Cl₂/AcOEt 80/20) to afford dibenzoBODIPY **III.2** as a blue-green solid (0.027 g, 25 %).

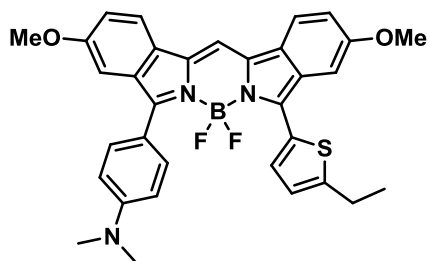
¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 8.10 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84 (m, 5H), 7.63 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.13 (d, 3J = 8.9 Hz, 4H), 3.93 (s, 6H), 3.60 (s, 2H), 2.46 (s, 6H), 1.14 (t, 3J = 7.9 Hz, 9H), 0.78 (q, 3J = 7.9

Hz, 6H). **¹¹B NMR** (128 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 2.15 (t, 1J = 32.4 Hz). **HRMS (ESI-TOF)** C₄₄H₄₄BF₂N₃O₂Si. Found: 724.3360 [M+H], calculated: 724.3344. **UV-Vis** (CH₂Cl₂) λ nm (ϵ , M⁻¹.cm⁻¹): 676 (124100).

General Procedure to produce the compounds III.4-7

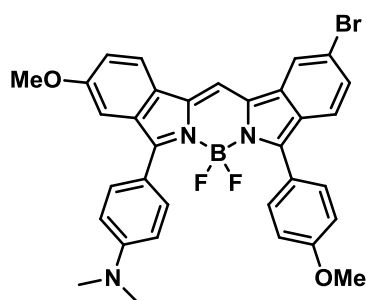
To a solution of compound **II.4bB** or **II.4bC** (1mmol) and diketone **II.4** in acetic acid and ethanol was added dropwise NH₄OH. After addition completion, the solution was stirred at 90 °C overnight. The solvent was removed by rotary evaporation. The mixture was dissolved in CH₂Cl₂ and was then washed with sodium bicarbonate then water (3 x). Without further purification, the residue was dissolved in anhydrous dichloroethane were added dropwise successively N,N-diisopropylethylamine and boron trifluoride-diethyl etherate. The mixture was stirred at 50 °C until the complete consumption of the starting material (determined by TLC), and then sodium bicarbonate was added. The organic extracts were washed with water and the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was purified by chromatography on silica gel or alumina.

Compound III.4



To a solution of compound **II.4bB** (0.70 g, 2.35 mmol) and **II.4aB** (0.68 g, 2.35 mmol) in acetic acid (20 mL) and ethanol (40 mL) was added dropwise NH₄OH (15 mL). Without further purification, a solution of mixture (1.20 g) in anhydrous dichloroethane (80 mL) were added dropwise successively N,N-diisopropylethylamine (2.20 mL), and boron trifluoride-diethyl etherate (2.50 mL). Reaction time: overnight. The residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/CH₂Cl₂/toluene 55/40/5). Compound **III.4** (0.21 g (15%)) was obtained as a deep green solid: 288 °C (dec).

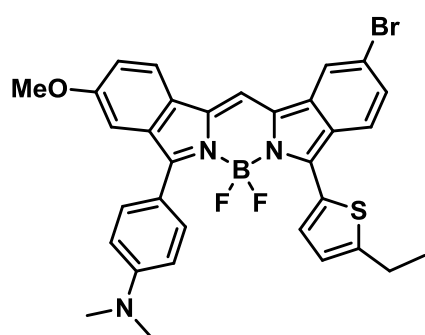
¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 8.30 (s, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.79 (d, 3J = 8.8 Hz, 2H), 7.59 (d, 3J = 3.6 Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.15 (dd, 3J = 8.8 Hz, 4J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (m, 2H), 6.90 (d, 3J = 8.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.06 (s, 6H), 2.92 (q, 3J = 7.7 Hz, 2H), 1.32 (t, 3J = 7.7 Hz, 3H). **¹¹B NMR** (128 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 2.10 (t, 1J = 31.8 Hz). **HRMS (ESI-TOF)** C₃₃H₃₀BF₂N₃O₂S. Found: 581.2115 [M], calculated: 581.2120. **UV-Vis** (CH₂Cl₂) λ nm (ϵ , M⁻¹.cm⁻¹): 723 (80400).

Compound III.5

To a solution of compound **II.4bB** (0.21 g, 0.69 mmol) and **II.4cC** (0.23 g, 0.69 mmol) in acetic acid (5 mL) and ethanol (10 mL) was added dropwise NH_4OH (2.5 mL). Without further purification, a solution of mixture (0.30 g) in anhydrous dichloroethane (30 mL) were added N,N -diisopropylethylamine (0.24 mL) and boron trifluoride-diethyl etherate (0.36 mL). Reaction time: overnight.

The residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/ CH_2Cl_2 60/40). Compound **III.5** (65 mg (15%)) was obtained as a deep green solid: 313 °C (dec).

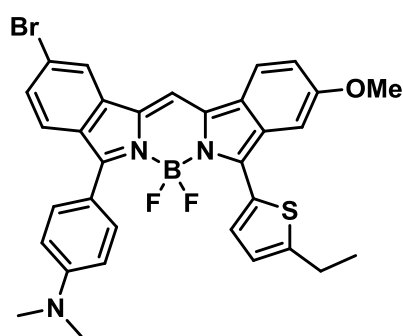
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.99 (d, 4J = 1.3 Hz, 1H), 7.80 (d, 3J = 8.8 Hz, 2H), 7.75 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (d, 3J = 8.7 Hz, 1H), 7.22 (dd, 3J = 8.8 Hz, 4J = 1.3 Hz, 1H), 7.14 (dd, 3J = 8.8 Hz, 4J = 2.1 Hz, 1H), 7.09 (d, 4J = 2.1 Hz, 1H), 7.00 (d, 3J = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (d, 3J = 8.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.05 (s, 6H). **^{11}B NMR** (128 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$): δ = 2.07 (t, 1J = 32.3 Hz). **HRMS (ESI-TOF)** $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{BBrF}_2\text{N}_3\text{O}_2$. Found: 625.1352, 627.1336 [M], calculated: 625.1348, 627.1333. **UV-Vis** (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$): 687 (85500).

Compound III.6

To a solution of compound **II.4bB** (0.30 g, 1.01 mmol) and **II.4aC** (0.34 g, 1.01 mmol) in acetic acid (10 mL) and ethanol (20 mL) was added dropwise NH_4OH (5 mL). Without further purification, a solution of mixture (0.60 g) in anhydrous dichloroethane (40 mL) were added N,N -diisopropylethylamine (0.45 mL), and boron trifluoride-diethyl etherate (0.65 mL). Reaction time: 2h. The residue was

purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/ CH_2Cl_2 55/45). Compound **III.6** (88 mg (14%)) was obtained as a deep green solid: 309 °C (dec).

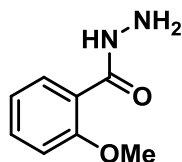
^1H NMR (400 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$): δ = 8.08 (d, 4J = 1.5 Hz, 1H), 7.94 (m, 3H), 7.88 (d, 3J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, 3J = 3.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39 (dd, 3J = 8.8 Hz, 4J = 1.5 Hz, 1H), 7.26 (dd, 3J = 8.9 Hz, 4J = 2.1 Hz, 1H), 7.22 (d, 4J = 2.1 Hz, 1H), 7.01 (dt, 3J = 3.9 Hz, 4J = 0.8 Hz, 1H), 6.96 (d, 3J = 8.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.18 (s, 6H), 3.04 (q, 3J = 7.7 Hz, 2H), 1.49 (t, 3J = 7.7 Hz, 3H). **^{11}B NMR** (128 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$): δ = 2.17 (t, 1J = 33.0 Hz). **HRMS (ESI-TOF)** $\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{BBrF}_2\text{N}_3\text{OS}$. Found: 629.1136, 631.1118 [M], calculated: 629.1119, 631.1103. **UV-Vis** (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$): 708 (79600).

Compound III.7

To a solution of compound **II.4bC** (1.10 g, 3.18 mmol) and **II.4aB** (0.92 g, 3.18 mmol) in acetic acid (30 mL) and ethanol (70 mL) was added dropwise NH_4OH (18 mL). Without further purification, a solution of mixture (0.70 g) in anhydrous dichloroethane (45 mL) were added N,N -diisopropylethylamine (0.60 mL), and boron trifluoride-diethyl etherate (0.80 mL). Reaction time: 3h. The residue was purified

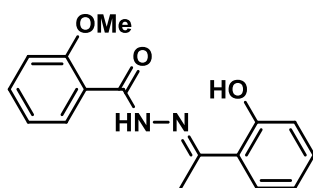
by chromatography on alumina (cyclohexane/ CH_2Cl_2 75/25). Compound **III.7** (195 mg (10%)) was obtained as a deep green solid: 291 °C (dec).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.00 (bs, 1H), 7.84 (d, 3J = 8.7 Hz, 2H), 7.81 (d, 3J = 3.9 Hz, 1H), 7.75 (d, 3J = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (d, 3J = 8.8 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (bs, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.11 (dd, 3J = 8.7 Hz, 4J = 2.0 Hz, 1H), 6.94 (d, 3J = 3.9 Hz, 1H), 6.86 (d, 3J = 8.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.07 (s, 6H), 2.93 (q, 3J = 7.7 Hz, 2H), 1.39 (t, 3J = 7.7 Hz, 3H). **^{11}B NMR** (128 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$): δ = 2.19 (t, 1J = 32.6 Hz). **HRMS (ESI-TOF)** $\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{BBBrF}_2\text{N}_3\text{OS}$. Found: 629.1148, 631.1149 [M], calculated: 629.1119, 631.1103. **UV-Vis** (CH_2Cl_2) λ nm (ϵ , $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$): 714 (74700).

2-Methoxybenzohydrazide (III.9)¹¹⁷

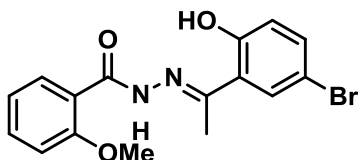
To a solution of compound **III.8** (4.32 mL, 30.08 mmol) in EtOH (15 mL) was added dropwise hydrazine monohydrate (7.35 mL, 150.00 mmol). The mixture was refluxed for 13 h, and then the solvent was removed by rotary evaporation.

The residue was treated with water and extracted with dichloromethane. The organic extracts were washed with water and brine and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed by rotary evaporation. The residue was purified by centrifugation from methanol to give 8.95 g (89%) of **III.9** as white solid. **^1H NMR** (300 MHz, DMSO): δ = 9.37 (s, 1H), 7.84 (dd, 3J = 8.1 Hz, 4J = 1.8 Hz 1H), 7.43 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 4.40 (bs, 2H), 3.3 (s, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO): δ = 165.1, 157.1, 132.4, 130.6, 121.8, 120.6, 111.9, 55.8.

Compound III.10A

2-Methoxybenzohydrazide (**III.9**) (1.45 g, 8.72 mmol) and 2-hydroxyacetophenone (1.05 mL, 8.72 mmol) were stirred in refluxing propanol (10 mL) and acetic acid (0.2 mL) overnight. After cooling, the solid was centrifuged and washed with pentane to give 2.30 g (93%) of **III.10A** as a white powder.

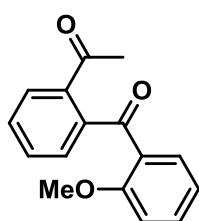
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ = 13.18 (s, 1H), 11.21 (s, 1H), 7.84 (dd, 3J = 8.1 Hz, 4J = 1.8 Hz 1H), 7.63 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.91 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO): δ = 161.7, 158.5, 157.1, 155.9, 133.1, 131.2, 130.6, 128.4, 121.1, 120.8, 119.2, 118.6, 117.2, 112.2, 56.3, 13.1.

Compound III.10B¹¹⁷

2-methoxybenzohydrazide (**III.9**) (0.75 g, 4.51 mmol) and 5-bromo-2-hydroxyacetophenone (0.97 g, 4.51 mmol) were stirred in refluxing propanol (10 mL) and acetic acid (0.2 mL) for 3h. After cooling, the solid was centrifuged and recrystallized from warm

ethanol to give 1.35 g (83%) of **III.10B** as a white powder.

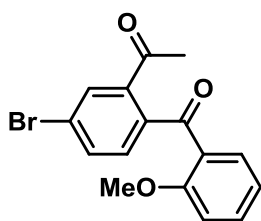
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ = 13.31 (s, 1H), 11.30 (s, 1H), 7.82 (dd, 3J = 8.0 Hz, 4J = 1.8 Hz, 1H), 7.75 (d, 4J = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.45 (dd, 3J = 8.6 Hz, 4J = 2.4 Hz 1H), 7.24 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.91 (d, 3J = 8.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO): δ = 162.1, 157.8, 157.2, 154.7, 133.6, 133.3, 130.7, 130.5, 121.4, 121.2, 120.9, 119.6, 112.3, 109.7, 56.4, 13.4.

Compound III.11A

$\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (1.32 g, 2.97 mmol) was added slowly at 25 °C to a solution of **III.10A** (0.71 g, 2.50 mmol) in anhydrous THF (40 mL). The mixture was stirred for 1h then the solution was filtered and the solvent was removed by rotary evaporation. Solution of NaHCO_3 was used to treat the residue then it was extracted with dichloromethane. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and

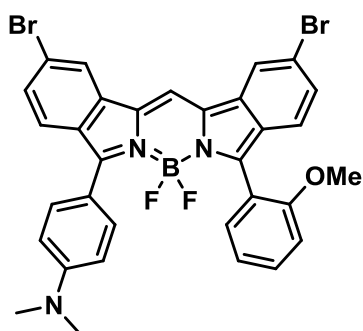
the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was purified by chromatography on silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{cyclohexane}$ 80/20). Compound **III.11A** 0.53 g (82%) was obtained as an oil.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.65 (m, 2H), 7.44-7.51 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.92 (d, 3J = 8.2 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.47 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 201.0, 196.5, 158.8, 141.7, 139.9, 133.9, 131.3, 131.0, 130.2, 128.6, 128.0, 127.2, 120.6, 112.6, 55.7, 26.6.

Compound III.11B¹¹⁷

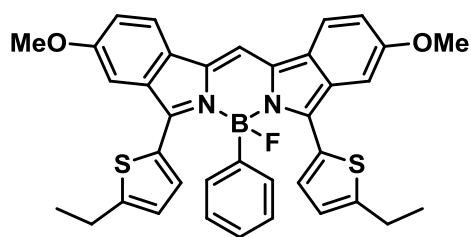
Pb(OAc)₄ (0.65 g, 1.47 mmol) was added slowly at 25 °C to a solution of **III.10A** (0.46 g, 1.27 mmol) in anhydrous THF (26 mL). The mixture was stirred for 2h then the solution was filtered and the solvent was removed by rotary evaporation. Solution of NaHCO₃ was used to treat the residue then it was extracted with dichloromethane. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was purified by chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/cyclohexane 70/30). Compound **III.11B** 0.31 g (78%) was obtained as an oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.72 (d, ⁴J = 1.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.9 Hz 1H), 7.59 (dd, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 1.9 Hz 1H), 7.48 (m, 1H), 7.24 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.21 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 199.9, 195.5, 158.6, 141.5, 140.0, 134.1, 133.6, 131.2, 130.8, 130.3, 126.8, 124.7, 120.8, 112.0, 55.7, 28.8.

Compound III.12

To a solution of compound **II.4bC** (3.65 g, 10.5 mmol) and **III.11B** (3.50 g, 10.5 mmol) in acetic acid (80 mL) and ethanol (150 mL) was added dropwise NH₄OH (65 mL). After addition completion, the solution was stirred at 90 °C overnight. The solvent was removed by rotary evaporation. The mixture was dissolved in CH₂Cl₂ and was then washed with sodium bicarbonate then water (3 x). Without further purification, the residue (7,00 g) was dissolved in anhydrous dichloroethane (150 mL) were added dropwise successively N,N-diisopropylethylamine (11 mL) and boron trifluoride-diethyl etherate (13 mL). The mixture was stirred at 50 °C for 3h and then sodium bicarbonate was added. The organic extracts were washed with water and the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was purified by chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/cyclohexane 50/50) to afford dibenzoBODIPY **III.12** as a blue-green solid (0.60 g, 8 %).

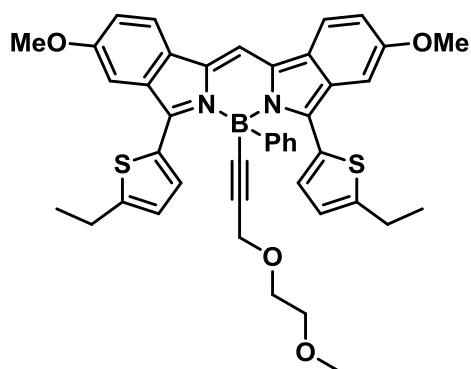
¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄, 70 °C): δ = 8.11 (m, 2H), 7.82 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.67 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.43 (dd, ³J = 8.7 Hz, ⁴J = 1.8 Hz 1H), 7.30 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.14 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.13 (s, 6H). ¹¹B NMR (128 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 1.94 (t, ¹J = 30.8 Hz). HRMS (ESI-TOF) C₃₂H₂₅BBBr₂F₂N₃O. Found: 674.0408, 676.0395[M+H], calculated: 674.0421, 676.0407. UV-Vis (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹): 665 (97600).

Compound III.13

The dibenzoBODIPY **II.6aB** (0.20 g, 0.35 mmol) was dissolved in dry THF (50 mL), phenylmagnesium chloride (0.21 mL, 0.42 mmol, 2.0 M in THF) was added and stirred for 3h. A solution of NH_4Cl was added and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . After evaporation, the

organic layer was purified by column chromatography on silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{cyclohexane}$ 55/45) to afford dibenzoBODIPY **III.13** as a green solid (165 mg, 75 %).

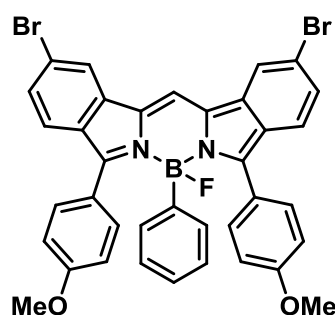
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.79 (d, 3J = 8.3 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.29 (d, 3J = 3.8 Hz, 2H), 7.05 (m, 4H), 6.75 (m, 3H), 6.65 (m, 4H), 3.38 (s, 6H), 2.83 (q, 3J = 7.5 Hz, 4H), 1.31 (t, 3J = 7.5 Hz, 6H). **EI-MS** m/z (nature of the peak, relative intensity) 630.3 (100), 553.3(95).

Compound III.14

3-(2-Methoxyethoxy)prop-1-yne (0.07 mL, 0.55 mmol) and EtMgBr (0.45 mL, 0.45 mmol, 1M in THF) was stirred at 65 °C overnight. After cooling, the mixture was transferred *via* cannula to a degassed solution of the compound **III.13** (95.00 mg, 0.15 mmol) in anhydrous THF (10 mL). The solution was stirred at 65 °C for 1h. Water was added, and the solution was extracted with CH_2Cl_2 . After evaporation, the crude product was purified

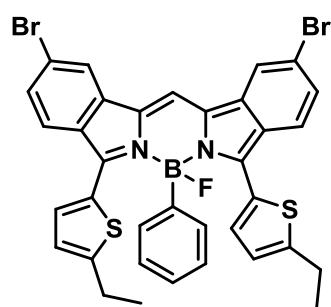
by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) to give dibenzoBODIPY **III.14** as a green solid (100 mg, 91 %).

^1H NMR (400 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 70°C): δ = 7.88 (d, 3J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.15 (dd, 3J = 8.4 Hz, 4J = 2.2 Hz 2H), 7.01 (m, 6H), 6.88 (m, 3H), 6.66 (d, 3J = 3.8 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.64 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.84 (q, 3J = 7.5 Hz, 4H), 1.32 (t, 3J = 7.5 Hz, 6H). **^{13}C NMR** (101 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 70°C): δ = 158.0, 150.8, 143.9, 133.1, 133.0, 132.3, 129.0, 127.3, 126.5, 126.4, 125.5, 123.3, 119.8, 119.5, 113.9, 103.0, 94.9, 77.8, 68.5, 59.7, 58.8, 55.9, 23.5, 16.0. **HRMS (ESI-TOF)** $\text{C}_{43}\text{H}_{41}\text{BN}_2\text{O}_4\text{S}_2$. Found: 724.2570 [M], calculated: 724.2603. **UV-Vis** (CH_2Cl_2) λ_{nm} (ϵ , $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$): 673 (111300).

Compound III.15

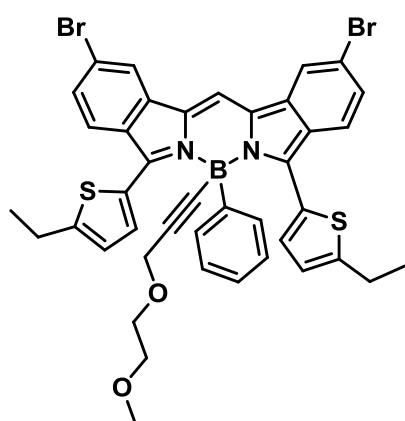
blue solid (0.08 g, 51 %).

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 7.88 (d, 4J = 1.5 Hz, 2H), 7.29 (d, 3J = 8.5 Hz, 4H), 7.13 (s, 1H), 7.10 (dd, 3J = 8.6 Hz, 4J = 1.5 Hz, 2H), 7.03 (d, 3J = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (m, 5H), 6.75 (m, 3H), 6.62 (d, 3J = 8.5 Hz, 4H), 3.32 (s, 6H). **¹³C NMR** (101 MHz, C₂D₂Cl₄, 70°C): δ = 160.4, 152.9, 134.7, 131.9, 131.8, 130.6, 129.7, 128.0, 126.0, 125.9, 125.7, 124.5, 123.4, 123.2, 121.3, 115.2, 113.1, 55.26. **¹¹B NMR** (128 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 5.01 (bs). **HRMS (ESI-TOF)** C₃₇H₂₆BBBr₂FN₂O₂. Found: 718.0419 (50), 720.0410 (100) [M], calculated: 718.0434, 720.0422. **UV-Vis** (CH₂Cl₂) λ nm (ϵ , M⁻¹.cm⁻¹): 634 (98000).

Compound III.16

solid (126 g, 46 %).

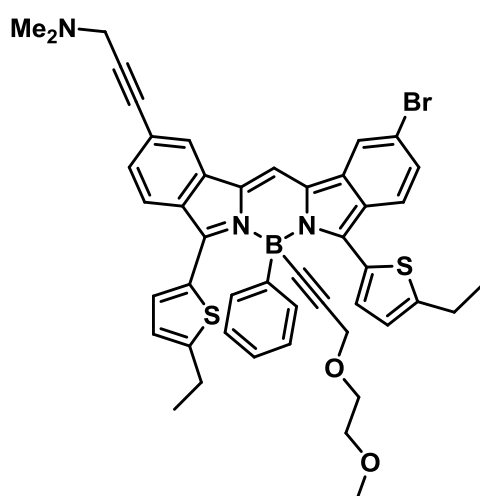
¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄, 70°C): δ = 8.18 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.75 (d, 3J = 8.6 Hz, 2H), 7.42 (m, 4H), 6.88 (m, 3H), 6.77 (m, 4H), 2.90 (q, 3J = 7.5 Hz, 4H), 1.38 (t, 3J = 7.5 Hz, 6H). **¹³C NMR** (101 MHz, C₂D₂Cl₄, 70°C): δ = 152.2, 145.6, 134.7, 133.1, 131.3, 130.0, 128.6, 128.1, 126.2, 125.9, 125.1, 124.3, 123.4, 121.6, 113.9, 96.2, 23.8, 16.2. **¹¹B NMR** (128 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 4.58 (bs). **HRMS (ESI-TOF)** C₃₅H₂₆BBBr₂FN₂S₂. Found: 725.9973 (50), 727.9961 (100) [M], calculated: 725.9977, 727.9963. **UV-Vis** (CH₂Cl₂) λ nm (ϵ , M⁻¹.cm⁻¹): 674 (98700).

Compound III.17

3-(2-Methoxyethoxy)prop-1-yne (0.09 mL, 0.72 mmol) and EtMgBr (0.50 mL, 0.50 mmol, 1M in THF) was stirred at 65 °C overnight. After cooling, the mixture was transferred *via* cannula to a degassed solution of the compound **III.16** (0.15 g, 0.21 mmol) in anhydrous THF (13 mL). The solution was stirred at 65 °C for 1h. Water was added, and the solution was extracted with CH₂Cl₂. After evaporation, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂) to give

dibenzoBODIPY **III.17** as a blue solid (115 mg, 68 %).

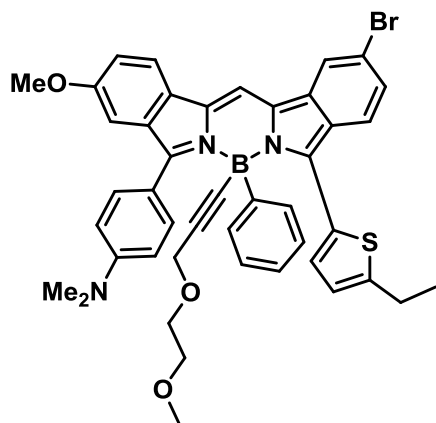
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.06 (d, 4J = 1.2 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.45 (d, 3J = 8.5 Hz, 2H), 7.26 (dd, 3J = 8.5 Hz, 4J = 1.2 Hz, 2H), 6.97 (d, 3J = 3.9 Hz, 2H), 6.84 (m, 5H), 6.61 (d, 3J = 3.9 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.76 (q, 3J = 7.5 Hz, 4H), 1.28 (t, 3J = 7.5 Hz, 6H). **HRMS (ESI-TOF)** C₄₁H₃₅BBBr₂N₂O₂S₂. Found: 820.0626 (50), 822.0626 (100) [M], calculated: 820.601 (50), 822.084 (100). **UV-Vis** (CH₂Cl₂) λ nm (ϵ , M⁻¹.cm⁻¹): 650(110500).

Compound III.18

DibenzoBODIPY **III.17** (0.09 g, 0.11 mmol), 3-dimethylamino-1-propyne (12.00 μ L, 0.12 mmol) and Pd(dppf)Cl₂ (0.010 g, 10 % mol) in toluene/Et₃N (50/2 mL) were placed in a Schlenk tube. The solution was degassed with argon during 30 min, and CuI (2 mg, 10% mol) were then added. The mixture was heated at 100 °C for 15h. The solvent was removed by rotary evaporation and the residue was washed with water (50 mL), and extracted with CH₂Cl₂ (50 mL). The product was purified

by silica gel chromatography (CH₂Cl₂/ AcOEt/Et₃N 80/15/5) to afford dibenzoBODIPY **III.18** as a blue-green solid (0.028 g, 31 %).

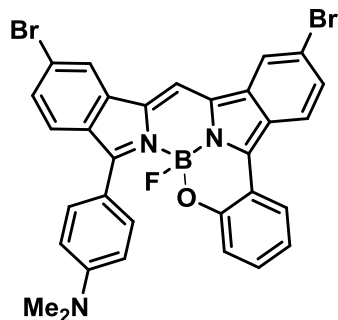
¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 8.19 (d, 4J = 1.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.64 (d, 3J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, 3J = 8.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, 3J = 8.5 Hz, 4J = 1.5 Hz, 1H), 7.32 (d, 3J = 8.5 Hz, 1H), 7.03 (m, 4H), 6.91 (m, 3H), 6.71 (d, 3J = 3.9 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.87 (q, 3J = 7.5 Hz, 4H), 2.56 (s, 6H), 1.34 (t, 3J = 7.5 Hz, 6H). **HRMS (ESI-TOF)** C₄₄H₄₄BF₂N₃O₂Si. Found: 824.2142, 826.2129 [M+H], calculated: 824.214, 826.2140. **UV-Vis** (CH₂Cl₂) λ nm (ϵ , M⁻¹.cm⁻¹): 662 (80300).

Compound III.20

The dibenzoBODIPY **III.6** (0.20 g, 0.31 mmol) was dissolved in dry THF (60 mL), phenylmagnesium chloride (0.19 mL, 0.38 mmol, 2.0 M in THF) was added and stirred for 3h. A solution of NH₄Cl was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. After evaporation, the crude product was filtered through column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/cyclohexane 80/20). Without further purification the compound **III.19** was used. 3-(2-methoxyethoxy)prop-1-

yne (0.10 mL, 0.80 mmol) and EtMgBr (0.50 mL, 0.50 mmol, 1M in THF) was stirred at 65 °C overnight. After cooling, the mixture was transferred *via* cannula to a degassed solution of the mixture (0.12 g) in anhydrous THF (13 mL). The solution was stirred at 65 °C for 1h. Water was added, and the solution was extracted with CH₂Cl₂. After evaporation, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂) to give dibenzoBODIPY **III.20** as a green solid (78 mg, 32 %).

¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄, 70°C): δ = 8.14 (s, 1H), 7.94 (d, ³J = 8.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.52 (d, ³J = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, ³J = 8.5 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, ³J = 8.5 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.95 (m, 3H), 6.83 (m, 2H), 6.63 (d, ³J = 3.9 Hz, 1H), 6.61 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.59 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.03 (s, 6H), 2.85 (q, ³J = 7.5 Hz, 4H), 1.34 (t, ³J = 7.5 Hz, 6H). **¹³C NMR** (101 MHz, C₂D₂Cl₄, 70°C): δ = 158.4, 156.5, 150.7, 150.4, 140.6, 133.9, 132.9, 132.8, 131.6, 129.8, 128.9, 128.3, 127.0, 126.4, 125.7, 124.5, 124.1, 123.1, 121.3, 120.7, 120.2, 119.7, 119.4, 114.0, 111.2, 104.1, 95.2, 71.8, 68.4, 59.6, 58.8, 55.9, 40.4, 23.5, 16.0. **HRMS (ESI-TOF)** C₄₄H₄₁BBBrN₃O₃S. Found: 781.2127, 783.2119 [M], calculated: 781.2147, 783.2134. **UV-Vis** (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹): 655 (79500).

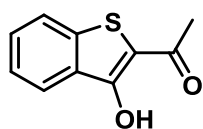
Compound III.21

The dibenzoBODIPY **III.12** (0.10 g, 0.15 mmol) was dissolved in dry dichloroethane (20mL), Boron tribromide solution (0.17 mL, 0.17 mmol, 1.0 M in CH₂Cl₂) was added and stirred overnight. The precipitate was centrifuged and washed with water (10 mL), EtOH (20 mL), diethyl ether (10 mL) and pentane (10 mL). The solid was recrystallized from a mixture of dichloromethane and ethanol to give 43 mg (45%) of **III.21** as green powder.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂/CCl₄): δ = 7.73 (m, 6H), 7.40 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.08 (m, 3H), 6.77 (m, 1H), 6.60 (m, 3H), 2.86 (s, 6H). **¹¹B NMR** (128 MHz, C₂D₂Cl₄): δ = 1.87 (d, ¹J = 51.0 Hz). **HRMS (ESI-TOF)** C₃₁H₂₁BBBr₂N₃O. Found: 639.0083 (50), 641.0069 (100) [M], calculated: 639.0128, 641.0110. **UV-Vis** (CH₂Cl₂) λ nm (ε, M⁻¹.cm⁻¹): 725 (71900).

Chapter IV

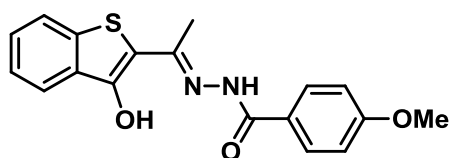
1-(3-Hydroxybenzo[b]thiophen-2-yl)ethan-1-one IV.1



2-Thiosalicylic acid (2.50 g, 16.20 mmol) and Fe(acac)₃ (5.70 g, 16.20 mmol) were stirred in ethylene glycol (150 mL). The mixture was heated at 120 °C for 5h. After cooling, the mixture was treated with HCl conc. (37 %, 50 mL) for 0.5 h and then extracted by CH₂Cl₂ (100 ml). The organic layer was dried over Na₂SO₄. After evaporation the residue was purified by column chromatography on silica gel (EP/CH₂Cl₂, 70/30) to afford compound **IV.1** as a red solid (2.19 g, 70 %).

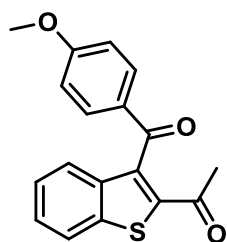
¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 8.10 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 2.57 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO): δ = 192.5, 155.3, 138.1, 131.7, 128.8, 124.4, 123.5, 123.3, 116.8, 29.0.

N'-(1-(3-hydroxybenzo[b]thiophen-2-yl)ethylidene)-4-methoxybenzohydrazide IV.2



4-Methoxybenzohydrazide (1.50 g, 7.80 mmol) and compound **IV.1** (1.30 g, 7.80 mmol) were stirred in refluxing ethanol (15 mL) and acetic acid (0.2 mL) overnight. After cooling, the residue was centrifuged and recrystallized from a mixture of dichloromethane and ethanol to give 2.10 g (80%) of **IV.2** as a yellow powder.

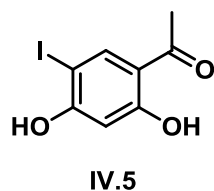
¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 12.79 (bs, 1H), 11.08 (bs, 1H), 7.93 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H), 7.87 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.07 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO): δ = 164.0, 162.2, 160.6, 155.7, 137.6, 132.4, 129.9, 128.1, 124.7, 124.5, 123.4, 122.4, 113.7, 108.0, 55.4, 16.9. **HRMS (ESI-TOF)** C₁₈H₁₆N₂O₃S. Found: 341.0977 [M+H], calculated: 341.0954.

1-(3-(4-Methoxybenzoyl)benzo[b]thiophen-2-yl)ethan-1-one IV.3

To a solution of **IV.2** (52 mg, 0.15 mmol) in anhydrous THF (10 mL) was added at 25 °C $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (79 mg, 0.18 mmol). The mixture was heated at 80 °C for 1 h, after cooling, the mixture was stirred for 48 h. The solution was filtered and the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was treated with water and extracted with dichloromethane. The organic layer was dried over

Na_2SO_4 and the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/ CH_2Cl_2 65/35) to give 2 mg (4%) of **IV.3**.

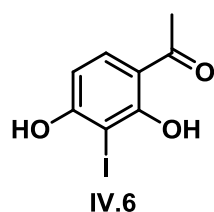
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.91 (d, 3J = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (d, 3J = 8.8 Hz, 2H), 7.54 (d, 3J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.93 (d, 3J = 8.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.45 (s, 3H). **EI-MS** m/z (nature of the peak, relative intensity) 310.2. (98), 135.1 (100).

2,4-Dihydroxy-5-iodoacetophenone IV.5

2,4-Dihydroxyacetophenone (2.00 g, 13.15 mmol) was dissolved in acetic acid (30 mL). A solution of ICl (2.35 g, 14.46 mmol) was added slowly at 25 °C and the mixture was stirred for 15 h. The solution was treated with a saturated sodium thiosulfate solution and was extracted with AcOEt . The solvent was

removed by rotary evaporation and the crude product was purified by chromatography on silica gel (CH_2Cl_2 /cyclohexane 90/10) to give 1.18 (32%) of **IV.5** as a yellowish white powder.

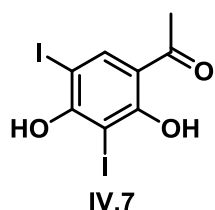
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 12.47 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 2.56 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3): δ = 201.9, 165.4, 161.0, 140.9, 117.0, 103.7, 73.3, 26.5.

2,4-Dihydroxy-3-iodoacetophenone IV.6

To a solution of 2,4-dihydroxyacetophenone (1.00 g, 6.57 mmol) in acetic acid (15 mL) was added at -20 °C NIS (1.76 g, 7.88 mmol). The mixture was stirred for 3 h, after the solution was treated with a saturated sodium thiosulfate solution. The mixture was extracted with AcOEt and the organic layer was dried

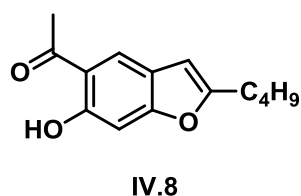
over Na_2SO_4 . The residue was purified by column chromatography on silica gel (EP/AcOEt 85/15) to afford compound **IV.6** as a beige solid (0.70 g, 38 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.67 (d, 3J = 8.6 Hz, 1H), 6.62 (d, 3J = 8.6 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 2.60 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3): δ = 202.4, 163.4, 161.8, 132.8, 114.2, 107.0, 73.7, 26.2.

2,4-Dihydroxy-3,5-diiodoacetophenone IV.7

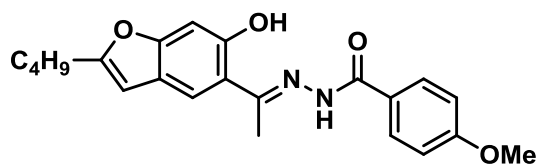
To a solution of 2,4-dihydroxyacetophenone (0.50 g, 3.28 mmol) in CH₃CN (20 mL) was added NIS (0.80 g, 3.60 mmol). The mixture was stirred for 4h, after the residue was centrifuged and washed with pentane. The solid was dissolved with AcOEt and treated with a saturated sodium thiosulfate solution then with water. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/Ep 75/25) to give compound **IV.7** as a beige solid (0.11 g, 15%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 13.60 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.43 (bs, 1H), 2.60 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 201.6, 163.7, 159.8, 141.2, 116.3, 75.6, 69.2, 26.3.

Compound IV.8

The iodine derivative **IV.5** (1.50 g, 5.39 mmol), hexyne (2.00 mL, 16.18 mmol) and Pd(dppf)Cl₂ (0.44 g, 10 % mol) in THF/Et₃N (40/2 mL) were placed in a Schlenk tube. The solution was degassed with argon during 30 min, and CuI (102 mg, 10% mol) were then added. The mixture was heated at 60°C for 13h. The solvent was removed by rotary evaporation. The residue was washed with water (40 mL), and extracted with CH₂Cl₂ (40 mL). The product was purified by silica gel chromatography (cyclohexane/CH₂Cl₂, 80/20) to give **IV.8** as a brown oil (0.56 g, 45 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 12.42 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 2.68 (t, ³J = 7.7 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 0.93 (t, ³J = 7.4 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 204.0, 160.8, 160.6, 159.5, 122.6, 121.9, 116.5, 101.5, 99.3, 29.5, 28.0, 26.7, 22.3, 13.8. HRMS (ESI-TOF) C₁₄H₁₆O₃. Found: 233.1167 [M+H], calculated: 233.1172.

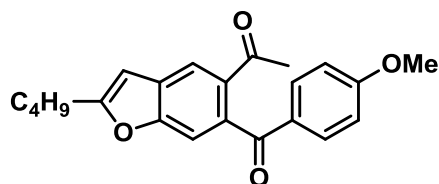
Compound IV.9

4-Methoxybenzohydrazide (0.54 g, 3.22 mmol) and compound **IV.8** (0.75 g, 3.22 mmol) were stirred in refluxing propanol (8 mL) and acetic acid (0.2 mL) overnight. After cooling, the residue is centrifuged and washed with diethyl ether then pentane. The compound **IV.9** was obtained as a grey/yellow powder (0.88 g, 72%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 13.56 (bs, 1H), 11.14 (bs, 1H), 7.94 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.08 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.72 (t, ³J = 7.4 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H),

1.62 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 0.92 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO): $\delta = 163.6, 162.2, 158.6, 158.3, 156.8, 155.7, 130.0, 124.9, 120.5, 120.0, 116.0, 113.7, 101.8, 98.6, 55.4, 29.2, 27.2, 21.6, 14.4, 13.6$. HRMS (ESI-TOF) $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$. Found: 381.1767 [M+H], calculated: 381.1809.

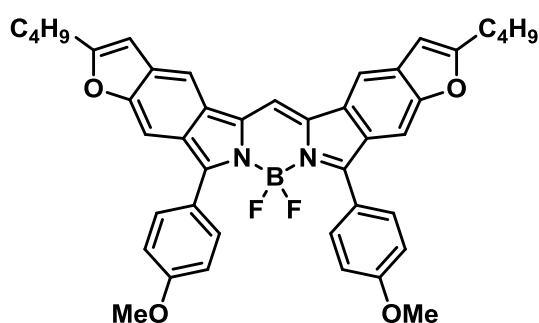
Compound IV.10



To a solution of **IV.9** (0.25 g, 0.65 mmol) in anhydrous THF (20 mL) was added $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (0.32 g, 0.72 mmol). After stirring for 1h, the mixture was filtered and the solvent was removed. The residue was treated with water and extracted with dichloromethane. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was purified by chromatography on silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{cyclohexane}$ 85/15) to give 0.18 g (77%) of **IV.10**.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.98$ (s, 1H), 7.73 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.87 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.79 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.73 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 0.95 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 198.5, 196.2, 163.3, 163.2, 155.7, 136.8, 133.5, 131.7, 130.7, 129.9, 122.2, 113.7, 111.2, 102.4, 55.5, 29.6, 28.2, 27.7, 22.3, 13.8$. HRMS (ESI-TOF) $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_4$. Found: 351.1629 [M+H], calculated: 351.1591.

Compound IV.11

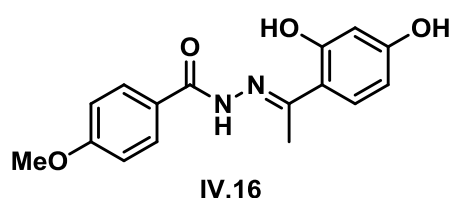


The compound **IV.10** (0.46 g, 1.31 mmol) was dissolved in acetic acid (20 mL) and ethanol (45 mL). A solution of NH_4OH (15 mL) was added dropwise and the mixture was stirred at 90 °C for 3h. The solvent was removed by rotary evaporation. The mixture was dissolved in CH_2Cl_2 and was then washed with sodium bicarbonate then water (3 x).

Without further purification, the residue was dissolved in anhydrous dichloroethane were added dropwise successively N,N diisopropylethylamine (0.4 mL) and boron trifluoride-diethyl etherate (0.45 mL). The solution was stirred at 50 °C for 12h, after cooling solution of sodium bicarbonate was added. The organic extracts were washed with water and the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was purified by chromatography on silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{cyclohexane}$ 80/20) to give 0.15 g (32%) of **IV.11**.

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 7.98 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 4H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 6.78 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 4H), 6.26 (s, 1H), 3.24 (s, 6H), 2.52 (t, ³*J* = 7.4 Hz, 4H), 1.58 (m, 4H), 1.27 (m, 4H), 0.84 (t, ³*J* = 7.4 Hz, 6H). **¹¹B NMR** (128 MHz C₆D₆): δ = 2.80 (t, ¹*J* = 32.1 Hz). **HRMS (ESI-TOF)** C₄₃H₃₉BF₂N₂O₄. Found: 696.2914 [M⁺], calculated: 696.2973. **UV-Vis** (CH₂Cl₂) λ nm (ϵ , M⁻¹.cm⁻¹): 700 (149500).

Compound IV.16

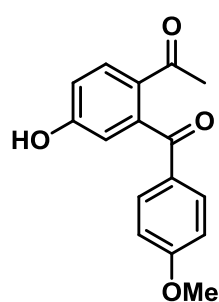


4-Methoxybenzohydrazide (1.43 g, 8.61 mmol) and compound **IV.6** (2.40 g, 8.61 mmol) were stirred in refluxing ethanol (30 mL) and acetic acid (0.2 mL) overnight. After cooling, the solvent was removed by rotary evaporation.

The crude product was recrystallized from a mixture of dichloromethane and ethanol to give 0.60 g (17%) of **IV.16** as a white solid.

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 13.58 (s, 1H), 11.00 (bs, 1H), 9.86 (bs, 1H), 7.91 (d, ³*J* = 8.9 Hz, 2H), 7.40 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 1H), 7.06 (d, ³*J* = 8.9 Hz, 2H), 6.33 (dd, ³*J* = 8.9 Hz, ⁴*J* = 2.2 Hz, 1H), 6.27 (d, ⁴*J* = 2.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO): δ = 163.4, 162.1, 160.8, 160.3, 158.6, 129.8, 129.8, 125.1, 113.6, 111.6, 106.7, 103.1, 55.4, 13.9. **HRMS (ESI-TOF)** C₁₆H₁₆N₂O₄. Found: 301.1209 [M+H], calculated: 301.1183.

Compound IV.17



To a solution of **IV.16** (0.51 g, 1.7 mmol) in anhydrous THF (25 mL) was added Pb(OAc)₄ (0.83 g, 1.87 mmol). After stirring for 1h, the mixture was filtered and the solvent was removed. The residue was treated with water and extracted with dichloromethane. The organic layer was dried over MgSO₄ and the solvent was removed by rotary evaporation. The residue was purified by chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/AcOEt 95/5) to give 0.33 g (71%) of **IV.17**.

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 7.97 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (d, ³*J* = 8.9 Hz, 2H), 7.95-7.99 (m, 3H), 6.63 (d, ⁴*J* = 2.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO): δ = 196.0, 195.2, 162.8, 161.4, 143.5, 133.0, 130.8, 129.7, 127.3, 115.4, 114.3, 113.8, 55.5, 26.6. **HRMS (ESI-TOF)** C₁₆H₁₆O₄. Found: 309.0558 [M+K], calculated: 309.0524.



Mustapha KHELLADI



Synthèses et propriétés de dibenzoBODIPYs : orthogonalité et chiralité.

Résumé

Lors de ces trois années de thèse, le développement de nouvelles molécules luminescentes, reposant sur la stabilisation d'un squelette dibenzoBODIPY a été réalisé. Dans un premier temps, la modulation des propriétés photophysiques a été effectuée (par introduction de groupement aromatique et/ou donneur soit lors de la formation du dibenzoBODIPY, soit par couplage croisé). Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à la synthèse de dibenzoBODIPYs dissymétriques. La dissymétrie des composés a été réalisée soit par condensation mixte de dicétone soit par mono-couplage des dibenzoBODIPYs. L'utilisation de ces derniers a permis d'obtenir des dibenzoBODIPYs chiraux (soit par formation de liaison C-B, soit par formation de liaison B-O). La mono-fonctionnalisation intramoléculaire par le groupement phénol formé *in situ* est la première à ce jour. Enfin la formation de nouveau BODIPYs β -fusionnés par un hétérocycle a été entrepris. Nous avons synthétisé le premier BODIPY β -fusionné par un benzofurane.

Mots clés : dibenzoBODIPYs, émission dans le rouge/proche infrarouge, chiralité, BODIPY β -fusionné

Abstract

During this PhD, the development of new luminescent molecules based on the stabilization of a dibenzoBODIPY scaffold was performed. Firstly, the modulation of the photophysical properties was carried out by the introduction of an aromatic and/or a donor group, either during the formation of dibenzoBODIPY or by cross-coupling. Secondly, we were interested in the synthesis of asymmetrical dibenzoBODIPYs. The dissymmetry of compounds was done either by mixed condensation of a diketone or by dibenzoBODIPYs mono-coupling. The use of the latters yielded chiral dibenzoBODIPYs either by C-B bond formation, or by B-O bond formation. Intramolecular mono-functionalization phenol formed *in situ* has never been reported so far. Finally, the synthesis of β -fused BODIPYs with a heterocycle was undertaken. We synthesized the first β -fused BODIPYs by a benzofuran

Keywords: dibenzoBODIPYs, red / near infrared emission, chirality, β -fused BODIPYs

